

# **CAPÍTULO I**

## **Introdução Geral**



## **Nota introdutória**

Desde o aparecimento da aspirina à descodificação do genoma humano, o século passado assistiu ao nascimento e crescimento explosivo da química medicinal e da indústria farmacêutica moderna. Embora ainda não se tenham resolvido vários problemas médicos, os enormes desenvolvimentos verificados na química e na biologia tornaram a utilização dos produtos farmacêuticos um dos meios mais efectivos para manter a saúde humana.

Os produtos químicos farmacêuticos englobam um vasto conjunto de moléculas de diferentes complexidades que, exceptuando as proteínas, tendem a ter pesos moleculares médios na ordem de 200-800 Da. Ainda que os conhecimentos de genómica e das tecnologias de libertação de medicamentos estejam largamente evoluídos, espera-se que a utilização de fármacos continue a manter o seu predomínio no futuro próximo. Isto significa que a síntese química continua também a manter-se bem activa ao nível da indústria farmacêutica,<sup>1</sup> tanto no que respeita à síntese de novas moléculas como no que respeita à adequação de vias sintéticas e processos químicos, tornando-os mais competitivos e mais aceitáveis em termos ambientais.

## 1. Introdução Geral

### 1.1. Processos químicos ambientalmente aceitáveis

Os processos químicos consistem na transformação de matérias-primas em produtos por meio de reacções químicas<sup>2</sup> e a química de processo refere-se geralmente ao *design* e desenvolvimento de vias sintéticas no sentido de atingir o objectivo último da manufactura em escala comercial na indústria de química fina e, em especial, farmacêutica.<sup>1,3</sup> A identidade profissional da química de processo foi estabelecida nos anos 50, com o advento dos produtos farmacêuticos considerados modernos, os quais requerem vários passos sintéticos e têm de respeitar a regulamentação adequada no sentido de se garantir a qualidade dos “ingredientes” activos. Esta área da química é uma ciência multidisciplinar, tendo os químicos de processo a enorme responsabilidade de produzir “ingredientes” farmacêuticos activos em quantidade e qualidade necessárias para os estudos de formulação, toxicológicos e clínicos e, posteriormente, para a fase de comercialização. Um papel desempenhado pelos químicos desta área é a obtenção de conhecimento do processo que permita a produção comercial. Isto inclui a definição, estudo e optimização dos parâmetros de cada um dos passos do processo e variações operacionais, desenvolvimento e validação de métodos analíticos, caracterização de impurezas e estabelecimento das estratégias de controlo de qualidade. Para isso, é essencial uma colaboração estreita com químicos analíticos.<sup>3</sup>

A síntese ideal, definida como aquela em que se obtém o produto pretendido a partir de materiais de partida facilmente acessíveis numa operação simples, segura, ambientalmente aceitável e efectiva e que seja rápida e o rendimento seja quantitativo, é então o objectivo último de todos os químicos. Assim, os critérios *major* a ser considerados pelos químicos de processo são a segurança, a qualidade, a durabilidade, o impacto ambiental e o custo, os quais estão todos inter-relacionados.<sup>1,3</sup>

O actual e crescente impacto ambiental da indústria química-farmacêutica ao nível mundial é já largamente reconhecido, incluindo ao nível legislativo,<sup>1,4</sup> havendo, assim, uma necessidade premente de processos industriais mais aceitáveis em termos ambientais. Esta orientação no sentido do que se tornou conhecido como Química Verde ou Química Sustentável necessita de uma mudança do paradigma dos conceitos

da eficiência dos processos, que se foca exclusivamente no rendimento químico, para um que tenha em conta o valor económico da eliminação de resíduos/desperdícios na fonte e evite o uso de substâncias tóxicas e/ou perigosas.<sup>5</sup>

A Química Verde ou Sustentável é transversal a todas as áreas da investigação em química e engenharia química e pode ser definida, em termos gerais, como a *utilização de forma eficiente, de matérias-primas (de preferência renováveis), a eliminação de resíduos e o evitar do uso de reagentes e solventes tóxicos e/ou perigosos na manufactura de produtos químicos.*<sup>4,5</sup> A Química Verde ou Sustentável não é um novo tipo de indústria química nem um movimento ambiental, tratando-se simplesmente de um conceito guiado pela eficiência acoplado à responsabilidade ambiental.<sup>6</sup> Assim, o objectivo último da Química Verde é o desenvolvimento sustentável. Os doze princípios<sup>1,4,6</sup> orientadores deste conceito são:

1. Prevenção: é melhor evitar a produção de resíduos/desperdícios do que tratá-los após estarem formados;
2. Economia do átomo: os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos no sentido de maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
3. Sínteses com compostos menos tóxicos: sempre que possível, as metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas no sentido de utilizar e/ou originar substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;
4. Desenvolvimento de produtos seguros: os produtos químicos devem ser desenvolvidos no sentido de poderem realizar a função desejada e ao mesmo tempo não serem tóxicos;
5. Solventes e auxiliares mais seguros: o uso de substâncias auxiliares (Ex: solventes, agentes de separação, etc.) deve ser reduzido, ou mesmo evitado, sempre que possível, e, quando utilizadas, essas substâncias devem ser inócuas;
6. Procura da eficiência energética: as necessidades energéticas devem ser consideradas a nível do seu impacto económico e ambiental, e devem ser minimizadas. Se possível, os processos químicos devem ser realizados à temperatura e pressão ambiente;
7. Uso de fontes renováveis de matérias-primas: sempre que técnica- e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis (Ex: açúcares) deve ser escolhida em detrimento de fontes não-renováveis;

8. Evitar a formação de derivados: a derivatização desnecessária (Ex: protecção/desprotecção) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos;
9. Catálise: reagentes catalíticos (tão selectivos quanto possível) são superiores relativamente aos reagentes estequiométricos;
10. Desenvolvimento no sentido da degradação: os produtos químicos devem ser desenvolvidos de tal modo que após exercerem a sua função, se degradem em produtos inócuos e que não persistam no ambiente;
11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição: é necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem uma monitorização e um controlo no decorrer do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas;
12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes: as substâncias, bem como o modo pelo qual uma substância é utilizada num processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo derrames, explosões e incêndios.

A potencial aceitabilidade ambiental de processos químicos pode ser avaliada usando duas medidas conhecidas: o Factor E (definido como a relação entre as massas do resíduo/desperdício e do produto desejado) (Tabela 1.1) e a Utilização Atómica (calculada dividindo o peso molecular do produto desejado pela soma dos pesos moleculares de todas as substâncias produzidas na equação estequiométrica).<sup>1,5</sup>

Tabela 1.1. Aceitabilidade ambiental: o factor E.<sup>1,5,7</sup>

<b>Tipo de indústria</b>	<b>Produção (toneladas/ano)</b>	<b>Factor E</b>
Refinarias de petróleo	$10^6$ - $10^8$	0,1
Química pesada	$10^4$ - $10^6$	1-5
Química fina	$10^2$ - $10^4$	5-50
Indústria farmacêutica	$10$ - $10^3$	25->100

A “Química Farmacêutica Verde ou Sustentável”<sup>6</sup> deve ser entendida como a procura de processos sintéticos benignos e eficientes e que reduzam o impacto ambiental dentro do contexto de manutenção do nosso actual padrão de vida, o qual inclui, obviamente, a utilização de fármacos.

A maioria dos doze princípios da Química Verde ou Sustentável é directamente aplicável à química de produtos farmacêuticos. Contudo, por exemplo, o “*design* para a degradação” pode ser um princípio pouco apropriado para um “ingrediente” farmacêutico activo, que tem uma estrutura química precisa e uma actividade biológica adequada, e que tem de demonstrar a devida estabilidade e um tempo de vida aceitável. A utilização de matérias-primas renováveis é igualmente desejável, sendo, porém, de difícil aplicação a uma química em permanente mudança como é o caso dos medicamentos.<sup>6</sup>

O factor E,<sup>1,5,7</sup> atrás referido, é frequentemente utilizado para realçar a relativa ineficiência em termos ambientais da manufactura de produtos farmacêuticos, em oposição à do petróleo (Tabela 1.1). Todavia, esta avaliação deve ser mais cuidadosa, devendo-se considerar, sobretudo, a variação da complexidade de produtos, a qual depende de cada indústria em particular. Na indústria química pesada e petroquímica as moléculas envolvidas são mais simples sendo, por isso, possível que mais facilmente se trabalhe em condições mais drásticas e em sistemas contínuos. Assim, nessas indústrias, os processos clássicos, ambientalmente inaceitáveis, foram já largamente suplantados por alternativas catalíticas mais limpas.<sup>1,7</sup> No caso concreto dos produtos de química fina e farmacêutica, as moléculas envolvidas são habitualmente complexas e multifuncionais, pelo que, considerações como a, muitas vezes, baixa estabilidade dessas moléculas (que implica que se trabalhe em condições suaves), bem como o seu geralmente elevado ponto de ebulição (pelo que normalmente as reacções ocorrem em fase líquida), a quimio-, a regio- e a estereosselectividade dos processos associados, o elevado custo das matérias primas, bem como a dificuldade de se trabalhar em contínuo, assumem elevada importância. Assim, esta complexidade das moléculas e suas consequências práticas bem como as quantidades absolutas significativamente inferiores em relação à indústria química pesada e petroquímica, não permitem tão facilmente uma adaptação especializada em termos de engenharia, sendo ainda pouco utilizadas, por exemplo, tecnologias catalíticas.<sup>1,6,7</sup>

Assim, os químicos da área têm a enorme responsabilidade de produzir, de forma o mais eficiente possível, um conjunto diverso de moléculas, por vezes excepcionalmente

complexas com pouca ou nenhuma adaptação especializada de engenharia, ou seja, tem de ser atingido um balanço entre a maior eficiência, segurança e robustez dentro dessas referidas limitações de engenharia e atender às considerações ambientais.<sup>6</sup>

Apesar da existência dos doze princípios da Química Verde ou Sustentável, não há, ainda, uma definição concreta e largamente aceite de síntese limpa. Contudo, existe já um consenso internacional de que os seus objectivos devem ser alcançados através da aplicação, sobretudo em simultâneo, de:<sup>1,8</sup>

- melhor uso da catálise;
- vias sintéticas alternativas e evitar a necessidade do uso de solventes tóxicos, substituindo-os por outros alternativos económicos, não-tóxicos e mesmo recuperáveis, como os líquidos iónicos, os fluidos supercríticos, os solventes fluorados, a água,<sup>5</sup> ou, idealmente, não usar qualquer solvente;<sup>5</sup>
- redução do número de passos sintéticos;
- eliminação da necessidade de armazenar ou de transportar reagentes ou intermediários tóxicos;
- novos métodos energeticamente eficientes, por exemplo, utilizando ultra-sons, fotoquímica ou micro-ondas.

Deve ser evidenciado que a catálise é considerada o pilar fundamental da Química Verde e Sustentável.<sup>5,9,10</sup>

## 1.2. A catálise química

A catálise é a chave para as transformações químicas. A maioria das sínteses industriais e quase todas as reacções biológicas requerem catalisadores. Além disso, a catálise é considerada actualmente a tecnologia mais importante na protecção ambiental.<sup>11</sup>

### 1.2.1. Conceito de catálise

Os processos catalíticos caracterizam-se pela aplicação de catalisadores nas reacções químicas.<sup>8</sup> A definição de **catalisador** deve-se a Ostwald (1895): “*um catalisador acelera uma reacção química sem afectar a posição de equilíbrio*”. Os catalisadores são, desta forma, substâncias capazes de direccionar e acelerar reacções termodinamicamente possíveis (embora sem alterar o seu equilíbrio termodinâmico), mantendo-se inalterados no final da reacção.<sup>8,11</sup> Assim, o efeito do catalisador é puramente cinético, acelerando a reacção ao proporcionar novas vias reaccionais com energias de activação inferiores, mas não afecta a energia livre de Gibbs da reacção total ( $\Delta G^\circ$ ).<sup>2</sup>

A catálise é um processo cíclico, em que o catalisador age combinando-se com os reagentes para gerar compostos intermediários facilitando assim a sua transformação em produtos. O intermediário catalítico é, na maior parte dos casos, muito reactivo e, por isso, difícil de detectar. Por fim, ocorre normalmente a regeneração do catalisador, ficando este apto para reiniciar o ciclo catalítico.<sup>11</sup> Como consequência desta definição poderia supor-se que a duração do catalisador seria ilimitada. Na prática, tal não se verifica, pois devido a reacções competitivas, o catalisador sofre alterações e a sua actividade torna-se inferior à inicial ou nula (desactivação do catalisador), pelo que este tem muitas vezes de ser regenerado ou mesmo substituído.<sup>11</sup> Contudo, o tempo de vida do catalisador activo é sempre maior que a duração do ciclo reaccional.<sup>2</sup>

Além de acelerarem reacções, os catalisadores têm igualmente a capacidade de influenciar a selectividade das reacções químicas. Isto significa que podem ser obtidos diferentes produtos a partir de um determinado material de partida usando diferentes sistemas catalíticos, ou seja, por modificação da estrutura do catalisador, pode-se dirigir

a reacção até um produto desejado. Esta é uma importante perspectiva da catálise: desenhar e modificar catalisadores para realizar reacções de forma selectiva.<sup>11</sup>

As reacções com interesse industrial têm que ser rápidas e limpas, o que se consegue frequentemente à custa de um catalisador. Assim, o uso de catalisadores pode considerar-se como uma das variáveis (além da temperatura, pressão, composição e tempo de contacto) que permite controlar a velocidade e direcção de uma reacção química.<sup>2</sup>

Um grande número de transformações catalíticas utiliza como catalisadores estruturas com metais de transição. O potencial destes compostos reside no facto de tais espécies possuírem camadas electrónicas vazias na esfera de coordenação, o que implica, por um lado, uma significativa variabilidade de estados de oxidação e, por outro, confere-lhes uma grande versatilidade para a formação de ligações com as moléculas de reagentes e sua consequente activação, assim como a disponibilidade de espaço para alojar essas moléculas. Esta característica possibilita ainda a formação de complexos de coordenação de vários tipos com o centro metálico, o que permite, muitas vezes, a mudança controlada da actividade e selectividade catalítica acima referida.<sup>12,13</sup>

A utilização de processos catalíticos na indústria tem diversas vantagens, a primeira e a mais importante, é que tornam viáveis reacções termodinamicamente favoráveis mas onde o equilíbrio químico não se estabelece em tempo economicamente aceitável. Além disso, mediante o emprego de catalisadores podem realizar-se reacções em condições menos energéticas (pressões e temperaturas inferiores), o que supõe um ganho de energia considerável, e permite menores requisitos do complexo fabril. Por outro lado, quando se trabalha a pressões e temperaturas inferiores, reduzem-se as reacções laterais ou secundárias e por isso formam-se menos co-produtos, havendo assim maior selectividade para os produtos pretendidos. Outro aspecto igualmente importante da aplicação industrial da catálise é a excelente economia atómica de muitos processos catalíticos.<sup>1,8</sup>

## 1.2.2. Caracterização dos processos catalíticos

As propriedades a considerar na avaliação dos catalisadores são a selectividade, a actividade, a estabilidade e regenerabilidade e as propriedades mecânicas e térmicas.<sup>2,8,11,13</sup>

A selectividade é a capacidade para direccionar a conversão do reagente por uma via específica e é definida como o número de moles de um determinado produto sobre a quantidade total de produtos. A selectividade do catalisador pode ser de diferentes tipos, nomeadamente, quimiosselectividade, regioselectividade e estereoselectividade.<sup>13</sup> Nalguns casos, os catalisadores podem ser usados primariamente para originar elevada selectividade na reacção, mais que a elevada actividade (Ex: enzimas).<sup>8</sup>

A actividade do catalisador é uma medida do seu efeito sobre a velocidade de uma dada reacção. Esta actividade pode ser expressa, de forma prática, pela velocidade relativa da reacção química catalítica (isto é, em comparação com a velocidade da reacção não catalisada) ou através de outro parâmetro tal como a temperatura requerida para efectuar determinada conversão num período particular de tempo e em condições específicas.<sup>8</sup> Para comparar as actividades de vários catalisadores relativamente a uma dada reacção podem determinar-se as velocidades nas mesmas condições de temperatura e concentração.<sup>2</sup> A actividade catalítica pode também ser expressa através do Número de Turnover (TON) e da Frequência de Turnover (TOF).<sup>11,13</sup>

O TON é definido como o número de moléculas de produto produzidas por cada molécula de catalisador, especificando o uso máximo que pode ser feito de um dado catalisador para uma determinada reacção em condições definidas através do número de ciclos reaccionais no centro reactivo.

A TOF corresponde ao TON por unidade de tempo e quantifica a actividade específica do centro catalítico para uma dada reacção em condições definidas através do número de ciclos catalíticos que ocorrem nesse centro por unidade de tempo.<sup>11,13</sup>

A estabilidade (química, térmica e mecânica) é outra importante característica dos catalisadores, uma vez que estes geralmente perdem actividade e selectividade com o uso prolongado, o que pode levar à sua decomposição ou contaminação. A definição de estabilidade leva necessariamente à de regenerabilidade, que corresponde à medida da capacidade do catalisador para ter a sua actividade e/ou selectividade restaurada através de alguns processos de regeneração.<sup>8,11</sup>

### 1.2.3. Catálise homogénea *versus* catálise heterogénea

Os numerosos catalisadores conhecidos hoje podem ser categorizados de acordo com vários critérios: estrutura, composição, área de aplicação ou estado de agregação.<sup>11</sup>

Uma possibilidade é classificá-los em função do estado de agregação em que actuam. De acordo com esta categorização, os catalisadores podem ser, de forma simples, divididos essencialmente em dois grandes grupos: catalisadores homogéneos e catalisadores heterogéneos.<sup>8,11,13</sup> Todavia, com o rápido desenvolvimento actual da biotecnologia e das formas de imobilização de catalisadores homogéneos em suportes, os quais são também cada vez mais variados, é cada vez mais difícil fazer uma diferenciação adequada.<sup>14</sup>

Quando o catalisador e os reagentes estão dispersos na mesma fase, a catálise diz-se homogénea. A maioria dos processos catalíticos homogéneos ocorre em fase líquida e opera a temperaturas (<150°C) e pressões moderadas (<20 atm).<sup>8</sup> Quando o catalisador constitui uma fase separada, a catálise é heterogénea. Neste caso, a reacção química ocorre na interface entre as fases, ou seja, na superfície do catalisador, e a sua velocidade será, em princípio, proporcional à área respectiva. Em catálise heterogénea são possíveis diversas combinações de fases. Contudo, geramente o catalisador é um sólido, enquanto que os reagentes e os produtos se distribuem por uma ou mais fases fluidas em que o catalisador é insolúvel.<sup>2,8</sup> Isto leva necessariamente à expressão “catálise por contacto” usada, por vezes, como designação alternativa para a catálise heterogénea. A situação pode ser bastante mais complicada com o sistema de catálise por transferência de fases – aqui os reagentes estão presentes em fases mutuamente distintas, tipicamente água e uma fase não-aquosa (habitualmente um hidrocarboneto ou hidrocarbonetos halogenados, que têm muito baixa solubilidade em água). O catalisador de transferência de fase, em geral um composto de amónio quaternário ou fosfónio ou um agente complexante de catiões, deverá actuar na região interfacial e tem, necessariamente, que ser solúvel nas duas fases.<sup>8</sup>

Tanto os catalisadores homogéneos como os heterogéneos desempenham um importante papel na indústria química, embora cerca de 85% do total dos processos catalíticos sejam baseados em catalisadores heterogéneos.<sup>11,13</sup> Isto deve-se à sua maior

esfera de acção e maior estabilidade térmica bem como à maior facilidade com que os produtos podem ser separados do catalisador heterogéneo, nomeadamente por simples decantação ou filtração quando se usa um catalisador sólido. Em alguns processos com catalisadores homogéneos, a recuperação do catalisador é um problema sério, sendo esta a principal desvantagem dos catalisadores homogéneos em relação aos heterogéneos. Esta situação é agravada quando se utilizam metais dispendiosos, como por exemplo o ródio ou a platina.<sup>11</sup>

A comparação entre catalisadores homogéneos e heterogéneos baseia-se normalmente na actividade, selectividade e possibilidade de recuperação do catalisador, embora haja outros pontos importantes a considerar nesta diferenciação.<sup>1,11</sup> A tabela 1.2 resume as principais vantagens e desvantagens dos dois tipos de catalisadores.

Tabela 1.2. Comparação entre os catalisadores homogéneos e heterogéneos.<sup>1,11</sup>

	<b>Homogéneos</b>	<b>Heterogéneos</b>
Centros activos	Todos os átomos	Apenas os átomos da superfície
Concentração necessária de catalisador	Reduzida	Elevada
Selectividade	Elevada	Variável
Problemas de difusão	Reduzidos	Importantes
Condições de reacção	Suaves	Mais severas
Aplicabilidade	Limitada	Larga
Sensibilidade ao envenenamento	Reduzida	Elevada
Estrutura/estequiometria	Definida	Menos definida
Determinação do mecanismo	Frequente	Mais difícil
Possibilidades de modificação	Elevada	Inferior
Estabilidade térmica do catalisador	Baixa	Alta
Tempo de vida do catalisador	Variável	Longo
Separação dos produtos	Difícil	Fácil
Recuperação do catalisador	Dispendiosa	Acessível

Dentro deste assunto, um dos temas actuais de intensa investigação é a obtenção de um catalisador ideal em que sejam asseguradas as vantagens dos catalisadores homogéneos (Ex: elevada actividade e selectividade e boa reprodutibilidade) e, ao mesmo tempo, com as vantagens dos heterogéneos (Ex: tempo de vida longo e facilidade de recuperação). Os problemas continuam a ser a lixiviação e a relativa baixa estabilidade e elevada sensibilidade ao envenenamento dos catalisadores homogéneos heterogeneizados.<sup>11,14</sup>

Especial relevância tem sido dada aos catalisadores bioquímicos, nomeadamente, enzimas. Em termos de actividade, selectividade e abrangência, as enzimas apresentam um bom desempenho.<sup>8,11,13</sup> Além disso, funcionam em condições suaves, geralmente à temperatura ambiente e em soluções aquosas com valores de pH próximos de 7.<sup>11</sup> Porém, as aplicações dos catalisadores enzimáticos em larga escala estão ainda limitadas. De facto, o isolamento de quantidades razoáveis de enzimas puras é, na maior parte dos casos, difícil e dispendioso e a maior parte das enzimas são frágeis e têm baixa estabilidade térmica. Adicionalmente, as enzimas geralmente só funcionam bem em valores de pH próximos de 7 e em soluções muito diluídas de substrato. Por fim, a separação das enzimas após a reacção é também um problema difícil.<sup>11</sup> Contudo, os processos que utilizam enzimas imobilizadas estão a tornar-se cada vez mais comuns<sup>15</sup> e, num futuro próximo, poderão vir a surgir muitos processos utilizando enzimas termoestáveis.<sup>13</sup>

#### **1.2.4. Métodos gerais de preparação dos catalisadores heterogéneos em suportes sólidos**

A imobilização de um composto activo ou de um complexo através da ligação a um sólido insolúvel, que habitualmente é um sólido mesoporoso (diâmetro médio de poros entre 2 e 10 nm) como suporte, designa-se **heterogeneização**. Para além do aumento da *performance* em termos de actividade e/ou selectividade, o principal objectivo da heterogeneização é facilitar a separação, recuperação e reutilização do catalisador,

permitindo, ainda, que este seja mais facilmente manuseado e tenha menor toxicidade que o catalisador homogéneo.<sup>8</sup>

O suporte pode ser orgânico – polimérico (Ex: poliestirenos com ligações cruzadas) ou inorgânico (Ex: sílicas, aluminas, montmorilonites, zeólitos e outros aminossilicatos, etc.).<sup>8</sup>

A interação entre os reagentes e a superfície do catalisador pode ser feita por ligação não-covalente (Ex: ligação iónica, ligação de hidrogénio, forças van-der-Waals) ou por ligação química covalente.<sup>2</sup> Os catalisadores em que a ligação é não-covalente, habitualmente têm mais fácil preparação, embora, devido ao facto de estas ligações serem geralmente fracas, tenham a grande desvantagem de serem parcialmente destruídos com a lixiviação para a solução da reacção ou durante a separação e isolamento dos produtos.<sup>8</sup> Nos anos mais recentes, a atenção foi muito dirigida para o desenvolvimento de compostos e complexos heterogeneizados em que os locais activos estão quimicamente ligados ao suporte. As vantagens imediatas de maior estabilidade e menor tendência para a lixiviação, que podem facilitar bastante a reutilização do material, devem ser contra-balançadas com o aumento da complexidade da síntese dos materiais e com o facto de o composto ou complexo quimicamente imobilizado num material de suporte não poder ser considerado um equivalente exacto do análogo “livre” (tipicamente em solução). O uso de grupos espaçadores substanciais entre o suporte e o centro activo já pode permitir uma maior semelhança entre as espécies imobilizadas e as livres. Deste modo, pelo menos alguns dos efeitos mais directos do suporte podem ser distanciados da zona de reacção e tornarem-se menos significativos. Se for desejável que as espécies imobilizadas se comportem o mais possível de modo semelhante às espécies livres análogas então é, também, importante manter a integridade estrutural à volta dos centros activos.<sup>8</sup>

Os catalisadores heterogéneos em suportes sólidos podem ser preparados por vários métodos,<sup>14,16-20</sup> sendo os mais comuns a impregnação, a precipitação, a troca-iónica, o método sol-gel e as vias multi-sintéticas.

A **impregnação** consiste no contacto de um determinado volume de solução contendo o precursor da fase activa com o suporte sólido, seguida da remoção do solvente.<sup>16,17</sup> É uma técnica extremamente versátil, que pode ser controlada para originar uma boa dispersão e uma densidade de centros catalíticos conhecida<sup>8</sup> (a densidade máxima de centros activos é limitada pela solubilidade do precursor na solução).<sup>16</sup> A temperatura é fundamental aqui, influenciando tanto a solubilidade do

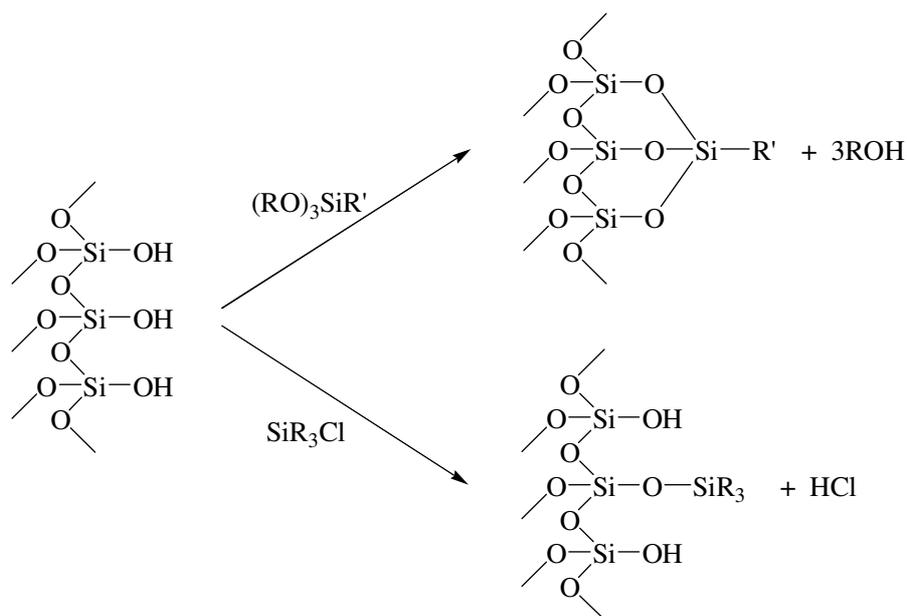
percursor como a viscosidade da solução, e, conseqüentemente, o tempo de secagem.<sup>16</sup> Em geral, neste método, as ligações formadas entre o catalisador e o suporte são não-covalentes.<sup>8</sup>

A técnica de **precipitação** é útil principalmente para precursores homogêneos pouco solúveis.<sup>8</sup> É habitualmente efectuada por precipitação do precursor activo no suporte suspenso na solução em que a precipitação é efectuada.<sup>17</sup> Tem a desvantagem de ser difícil de controlar.<sup>8</sup>

A **troca iónica** consiste na substituição de um ião numa interacção electrostática com a superfície do suporte por outra espécie iónica<sup>16</sup> e é a técnica mais importante na preparação de catalisadores à base de zeólitos ou de argilas a partir de suportes pré-formados.<sup>8</sup>

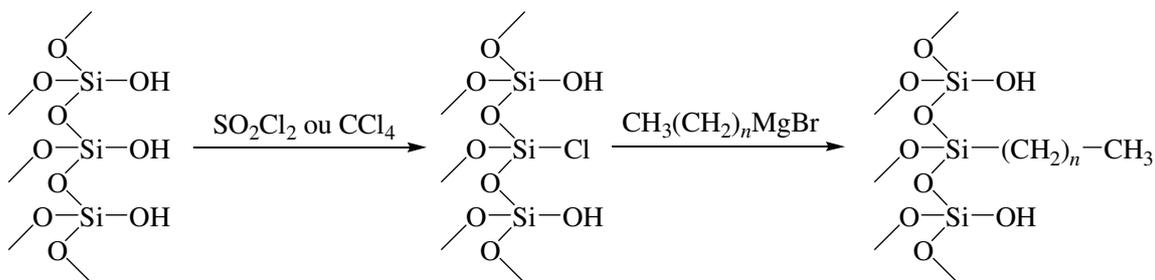
Outra forma de obter catalisadores suportados é através da técnica **sol-gel**,<sup>18-20</sup> tipicamente utilizada para a produção de sílica mesoporosa organicamente modificada (Ex: sílica funcionalizada com grupos aminoalquilo) e baseia-se na co-polimerização do precursor da sílica (tetraalcoxissilanos) e de um precursor organossilicato (trialcoxiorganossilanos), não envolvendo, portanto, um suporte pré-formado. É uma técnica que permite alguma flexibilidade pois permite ajustar tanto a composição como a estrutura, sendo possível obter materiais que podem ter elevada área de superfície, com ligações fortes ao suporte e elevadas concentrações de locais activos. Além disso, pode permitir, quando necessário, modificações posteriores.<sup>8</sup>

Mais habitual, contudo, é a produção das **versões heterogeneizadas através de vias multi-sintéticas**.<sup>8,18-20</sup> Estas incluem, por exemplo, a ligação (“*grafting*”) de grupos organossilano (como trialcoxissilano ou clorossilano) ou outras moléculas orgânicas (com funcionalidade apropriada e reactividade adequada) a um material de suporte (Ex: sílica) (Esquema 1.1). O grupo catalítico pode estar presente no composto que é ligado à superfície ou, mais habitualmente, pode ser introduzido posteriormente.<sup>8,18-20</sup>



Esquema 1.1.

Também é possível fazer a ligação à sílica via cloração da superfície, seguida da reacção dos grupos Si-Cl com um composto organometálico, como o reagente de Grignard, que tem a vantagem de permitir a formação da ligação directa Si-C na superfície (Esquema 1.2). Esta técnica permite obter catalisadores mais robustos que os obtidos pela ligação de organossilanos (ou análogos), sendo, porém, menos utilizada por ser tecnicamente mais complicada.<sup>8,18,19</sup>



Esquema 1.2.

Os métodos para a introdução de grupos reactivos em polímeros orgânicos seguem linhas similares. Assim, um suporte pré-formado pode ser quimicamente modificado num ou, mais frequentemente, vários passos sintéticos. Alternativamente, o grupo reactivo pode ser introduzido durante a preparação de resinas usando um co-monómero convencional contendo já o grupo reactivo requerido.<sup>8</sup>

## 1.3. Processos oxidativos

### 1.3.1. Definição de oxidação

O termo oxidação cobre uma larga variedade de reacções e mecanismos. Em Química Inorgânica, a oxidação é normalmente definida como uma reacção que envolve a perda de um ou mais electrões por parte de um átomo ou grupo, envolvendo um aumento do número de oxidação. Em Química Orgânica, estas reacções envolvem a transformação de um núcleo específico (Ex: C, S, N) de um composto orgânico num estado de oxidação superior, habitualmente por aumento do número de ligações ao oxigénio (ou a outro elemento mais electronegativo que esse núcleo) (Ex: transformação do metano em metanol) ou por diminuição do número de ligações ao hidrogénio (Ex: desidrogenação do etano a eteno), embora também possa simplesmente formar-se um radical, um radical catiónico ou mesmo um catião.<sup>21,22</sup>

Devido à difícil aplicabilidade destes conceitos à maioria das reacções orgânicas, os químicos orgânicos ordenaram, de forma qualitativa, por ordem crescente do estado de oxidação, séries de grupos funcionais. A oxidação foi, então, definida como a conversão de um grupo funcional de uma dada série num de outra superior.<sup>22</sup>

### 1.3.2. Oxidantes ambientalmente aceitáveis

Os processos oxidativos são mediados por agentes oxidantes. Actualmente conhece-se uma larga variedade de agentes oxidantes químicos,<sup>23-25</sup> os quais podem ser organizados em diferentes grupos:<sup>23,24</sup>

-oxidantes baseados em metais de transição. Entre estes, os mais conhecidos são os baseados em crómio (Ex: reagente de Jones, clorocromato de piridina) e em manganésio (Ex:  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MnO}_2$ ). Outros menos comuns, mas igualmente importantes são, por exemplo, os baseados em ruténio (Ex:  $\text{RuO}_4$ ,  $\text{RuO}_2$ ), ósmio (Ex:  $\text{OsO}_4$ ) e prata (Ex:  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{AgO}$ ). A desvantagem destes oxidantes clássicos reside na formação de quantidades estequiométricas de resíduos metálicos, normalmente tóxicos, de difícil recuperação e regeneração, pelo que ao longo dos anos foram sendo desenvolvidos

processos em que se usam os metais em quantidades catalíticas associados a oxidantes ambientalmente mais aceitáveis, que os regeneram após terem sido reduzidos, possibilitando assim um ciclo catalítico;

-oxidantes derivados do oxigénio, como o  $O_2$ ,  $H_2O_2$ , hidroperóxido de *t*-butilo (*t*-BuOOH) e peroxiácidos. Os que são mais aceitáveis em termos de Química Verde ou Sustentável são o  $O_2$ ,  $H_2O_2$  e *t*-BuOOH, embora sejam ainda muito utilizados os peroxiácidos, os quais têm o problema de gerarem resíduos ácidos;

-oxidantes derivados de halogéneos, como derivados do bromo (Ex:  $Br_2$ , *N*-bromossuccinimida,  $NaBrO_2$ ,  $NaBrO_3$ ), derivados do cloro (Ex:  $Cl_2$ , NaOCl,  $NaClO_2$ , *N*-clorossuccinimida) e derivados do iodo (Ex:  $NaIO_4$ , periodinato de Dess-Martin, *N*-iodossuccinimida, iodossilbenzeno). A grande desvantagem deste tipo de oxidantes é a possível formação de derivados halogenados, conhecidos pela sua toxicidade e dificuldade de eliminação do meio ambiente;

-outros mais variados, como por exemplo o  $N_2O$ , Oxone<sup>TM</sup> ( $KHSO_5$ ;  $KHSO_4$ ;  $K_2SO_4$ ), dimetilsulfóxido activado, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), etc.

A maioria destes oxidantes tem vários problemas associados, como o facto de levarem à formação de resíduos (por exemplo metálicos ou ácidos, muitas vezes tóxicos e de difícil eliminação), serem instáveis (nomeadamente alguns peróxidos) e serem dispendiosos. Por esta razão, apenas alguns, nomeadamente o  $O_2$ ,  $H_2O_2$ , hidroperóxidos de alquilo,  $N_2O$  e alguns derivados do cloro, como o NaOCl, se enquadram no contexto da Química Verde ou Sustentável.<sup>24</sup> Assim, tem-se assistido ao desenvolvimento de processos oxidativos que os empregam. Contudo, estes oxidantes, por si só, geralmente não originam conversões e selectividades elevadas, pelo que, para terem utilidade sintética e industrial, é necessário associá-los a catalisadores adequados, frequentemente baseados em metais.<sup>24</sup>

O oxigénio molecular,  $O_2$ , é o oxidante primário nos sistemas biológicos e é considerado o oxidante ideal pelas suas vantagens ecológicas e económicas, sendo, por isso, o mais adequado para processos em larga escala. A oxidação selectiva de

substratos orgânicos com  $O_2$  é, então, um objectivo sintético e industrial muito importante.<sup>21,24,26,27</sup>

A oxidação catalítica com  $O_2$  está tradicionalmente associada à indústria petroquímica e é a tecnologia mais importante para a funcionalização de hidrocarbonos.<sup>24</sup> Contudo, a praticabilidade destas oxidações catalíticas é muitas vezes impedida devido ao facto de se requererem condições drásticas (elevada temperatura e pressão) o que, necessariamente, acarreta questões de segurança. Além disso, estes processos não são, geralmente, muito selectivos e, por isso, são apenas aplicáveis a substratos relativamente simples. Esta situação implica que normalmente as conversões sejam baixas para que se obtenham selectividades aceitáveis.<sup>24</sup> Estes problemas limitam e, por vezes, incompatibilizam a aplicação das oxidações catalíticas tradicionais com  $O_2$  em química fina e farmacêutica, em que as moléculas caracteristicamente têm elevada complexidade e menor estabilidade, havendo, normalmente, necessidade de efectuar oxidações selectivas e em condições suaves. Adicionalmente, nestas indústrias, os volumes de produção são muito inferiores e o valor adicionado é muito superior, pelo que as conversões também têm de ser elevadas. Por estas razões, estas indústrias ainda estão fortemente dependentes de oxidantes estequiométricos como o permanganato e o cromato.<sup>26</sup>

O oxigénio molecular no estado fundamental (triplete:  $^3O_2$ ) é uma molécula muito estável, pelo que, geralmente, a redução de um electrão do oxigénio não é termodinamicamente favorecida ( $\Delta G > 0$ ). Este facto, associado à natureza radicalar dos processos envolvidos, limita a utilização directa do oxigénio em muitas aplicações sintéticas.<sup>21,24</sup> Os catalisadores disponíveis para a activação directa do oxigénio são ainda escassos e, em geral, requerem condições reaccionais relativamente drásticas, pelas razões já descritas. Embora ambos os átomos do  $O_2$  possam ser transferidos na dioxigenação<sup>24,27</sup> ou em reacções com oxigénio singuleto ( $^1O_2$ ) (formado principalmente por foto-activação do  $^3O_2$ ), na maior parte dos casos há necessidade de adicionar quantidades estequiométricas de agentes redutores para converter um dos átomos de oxigénio em água, sendo utilizado apenas um átomo de oxigénio. É interessante verificar que isto também acontece na natureza, em que enzimas mono-oxigenases comuns como o citocromo P-450 usam agentes redutores para activar o oxigénio, de acordo com o esquema seguinte:<sup>24,28</sup>



S = substrato

DH<sub>2</sub> = cofactor reduzido

### Esquema 1.3.

A aplicação sintética mais interessante deste sistema consiste na promoção, por um catalisador metálico, de uma reacção radicalar em cadeia entre o oxigénio e um aldeído como agente sacrificado e redutor, oxidando o substrato por um mecanismo do tipo da auto-oxidação.<sup>24</sup> Este sistema é a base da reacção de epoxidação descrita no Capítulo II da presente tese.

Dentro do contexto de processos oxidativos ambientalmente aceitáveis, o peróxido de hidrogénio (**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**) tem assumido especial relevância pois tem elevado conteúdo de oxigénio activo (47%), origina água como co-produto e é relativamente económico.<sup>23-25,29</sup> As desvantagens deste oxidante prendem-se com a sua fraca estabilidade em relação à decomposição radicalar, sendo muito sensível à presença de vestígios de metais.<sup>29</sup> Outro problema frequentemente encontrado com as oxidações catalisadas por metais utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é a sua concomitante decomposição devido à actividade catalase, ocorrendo transformação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O.<sup>24</sup> Esta decomposição leva geralmente à necessidade de se utilizarem largos excessos deste oxidante para ocorrer a total conversão dos substratos. Além disso, o facto de, por questões de segurança, ser usado na forma de soluções aquosas (geralmente com concentrações baixas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) pode levar a questões de compatibilidade e reactividade com alguns solventes, catalisadores ou substratos.<sup>29</sup> No sentido de se ultrapassarem as dificuldades associadas com o uso de soluções líquidas deste oxidante, estão disponíveis várias formas “sólidas” de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nomeadamente o complexo ureia-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (UHP), perborato de sódio e percarbonato de sódio.<sup>24</sup>

Os **hidroperóxidos de alquilo**,<sup>23-25,29-31</sup> dos quais o hidroperóxido de *t*-butilo (*t*-BuOOH) é o mais conhecido e utilizado, têm a vantagem de serem livremente solúveis em meio orgânico e, assim, poderem ser usados em solventes estritamente não-aquosos.

Em alguns aspectos, o *t*-BuOOH pode ser mais útil que o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pois a sua eficiência como oxidante não é desperdiçada na decomposição tipo catalase, conhecida para o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Outra grande vantagem do *t*-BuOOH é a sua selectividade, pois é fracamente reactivo na ausência de catalisadores, sendo também menos sensível à contaminação por metais e, por estas razões, é de mais fácil manuseio.<sup>30</sup> O problema deste oxidante é a sua percentagem de oxigénio activo, que é inferior à de oxidantes como O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e origina como co-produto o álcool correspondente, embora este possa ser facilmente recuperado, por exemplo, por destilação, sendo possível re-sintetizar o hidroperóxido de alquilo.<sup>7,29</sup>

O hipoclorito de sódio (NaOCl)<sup>23-25,32</sup> é relativamente benigno em termos ambientais, sendo muito utilizado uma vez que se trata de um monodador de oxigénio eficiente, versátil e muito económico. É empregue na forma de soluções aquosas pouco concentradas, o que reduz os riscos associados com problemas de instabilidade embora dificulte a sua manipulação em comparação com oxidantes sólidos. Neste aspecto, o clorito de sódio (NaClO<sub>2</sub>),<sup>23-25</sup> que é mais económico que o NaOCl, tem a vantagem de ser sólido, estando a sua utilização a ser alvo de significativa investigação.<sup>33</sup>

Para finalizar, actualmente têm surgido diversos processos em que se utiliza como oxidante alternativo o bastante promissor N<sub>2</sub>O.<sup>24,34</sup> Este oxidante é ambientalmente benigno, tendo como co-produto apenas N<sub>2</sub>, é económico e tem-se revelado bastante selectivo. Contudo, são ainda necessárias pressões e temperaturas relativamente elevadas para ser activado e usado de forma efectiva.

### 1.3.3. Condicionantes da escolha do oxidante

Enquanto que na manufactura de química pesada, como já foi referido anteriormente, a escolha do oxidante é largamente restrita ao oxigénio molecular, a economia associada aos produtos da química fina e farmacêutica permite uma escolha mais alargada de oxidantes. Além do preço e da simplicidade de manuseio, os outros factores importantes que condicionam a escolha do oxidante (Tabela 1.3) são a natureza do co-produto, que é um factor óbvio no contexto ambiental, e a percentagem de oxigénio disponível, a qual influencia directamente a produtividade (kg de produto por unidade de volume do reactor e por unidade de tempo).<sup>7,28</sup>

A percentagem de oxigénio activo, definida como a relação entre o peso de oxigénio que pode ser transferido para um determinado substrato e o peso molecular do oxidante, além de condicionar o preço por quilo, também determina a quantidade de efluentes gerados, que são tanto menores quanto maior a quantidade de oxigénio activo,<sup>29</sup> sendo, por isto, um modo simples de expressar a utilização atómica do oxidante em questão.

Tabela 1.3. Alguns dadores de átomos de oxigénio.<sup>7,23-25,28-30</sup>

Dador	Oxigénio activo (%)	Produto e observações
O <sub>2</sub>	100	Nenhum ou H <sub>2</sub> O.
O <sub>2</sub> /reductor	50	H <sub>2</sub> O + derivado oxidado correspondente do agente reductor.
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	47 (calculado em H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> a 100%)	H <sub>2</sub> O
N <sub>2</sub> O	36	N <sub>2</sub>
O <sub>3</sub>	33,3	O <sub>2</sub> Potencialmente interessante do ponto de vista ambiental. Corrosivo e de armazenamento difícil.
NaOCl	21,6	NaCl Muito barato em comparação com outros.
CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H	21,1	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H Pode ser reciclado por reacção com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .
NaClO <sub>2</sub>	19,9 (assumindo que só um átomo de oxigénio é utilizado)	NaCl Muito barato em comparação com outros.
<i>t</i> -BuOOH	17,8	<i>t</i> -BuOH Comercialmente importante em oxigenação catalítica. Pode ser reciclado por reacção com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .
<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina	13,7	<i>N</i> -metilmorfolina Pode ser reciclado por reacção com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .
KHSO <sub>5</sub>	10,5	KHSO <sub>4</sub>
<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>3</sub> H	10,2	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H Caro.
Iodosilbenzeno (PhIO)	7,3	PhI As oxidações catalisadas por metais são bastante selectivas mas o custo é elevado.

O oxigénio molecular e o peróxido de hidrogénio são então, com base nestes critérios, os oxidantes comercialmente mais atractivos visto terem elevada percentagem de oxigénio activo e terem como único co-produto a água. Deve ser notado, contudo, que o co-produto dos oxidantes orgânicos, nomeadamente o *t*-BuOOH, o ácido peroxiacético e os óxidos de aminas, podem ser reciclados através da reacção da sua forma reduzida com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> num processo global que origina água como co-produto, mas que requer um passo extra comparativamente com as reacções com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, o que os encarece. Deste modo, os reagentes peroxi são reagentes potencialmente ideais para a transferência de oxigénio. Com os dadores inorgânicos de oxigénio, as considerações ambientais são relativas, sendo também mais dificilmente reciclados que os dadores orgânicos de oxigénio. No entanto, é evidente que o NaCl (co-produto do NaClO<sub>2</sub> e NaOCl) e o sulfato de potássio (do KHSO<sub>5</sub>) são preferíveis em comparação com sais de crómio, de manganésio ou de chumbo.<sup>7,28</sup>

Em adição aos factores ambientais e económicos, a escolha do oxidante tem inevitavelmente de ser influenciada pela selectividade do processo. Neste contexto, cada oxidante tem as suas próprias condicionantes, como as reacções laterais competitivas, por exemplo a sua decomposição catalítica.<sup>28</sup>

Assim, a selecção do oxidante requer o conhecimento e ponderação dos factores enumerados, bem como dos mecanismos possíveis para as oxidações por ele mediadas.

### 1.3.4. Mecanismos gerais de oxidação catalítica

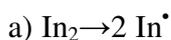
Grande parte dos processos oxidativos catalíticos é mediada por catalisadores metálicos, os quais condicionam largamente o tipo de transformação.<sup>24</sup>

As propriedades do oxigénio molecular no estado fundamental levam a que, nas condições reaccionais típicas em fase líquida, as reacções ocorram através das conhecidas vias radicalares de auto-oxidação, descrita pelas reacções a)-o).<sup>21,24,35-38</sup>

O controlo da auto-oxidação é importante do ponto de vista da inibição de reacções, como por exemplo, a formação de ranço nas gorduras e a deterioração oxidativa dos plásticos e da gasolina e, também, do ponto de vista da promoção de uma variedade de

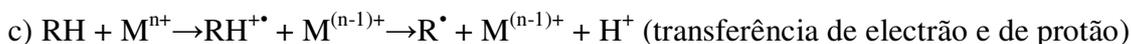
reacções desejáveis, incluindo a síntese de compostos orgânicos industriais por oxidação selectiva. A catálise destas reacções, particularmente por metais de transição, é do maior interesse tecnológico.<sup>21,35</sup>

A auto-oxidação pode ocorrer sem adição de qualquer composto que a inicie, porém tem um longo período de indução e uma velocidade inferior em relação aos processos com iniciador (a formação directa de radicais alquilo pela reacção  $RH + O_2 \rightarrow R^\bullet + HOO^\bullet$  é desfavorável em termos cinéticos e termodinâmicos).<sup>38</sup> Desta forma, a oxidação requer geralmente iniciação por um radical  $In^\bullet$ :



$In$  = iniciador (iniciadores típicos são, por exemplo, compostos azo, peróxidos, perésteres, etc.). O radical  $In^\bullet$  pode ser formado pela decomposição térmica destes compostos orgânicos adicionados à mistura reaccional.<sup>21,38</sup>

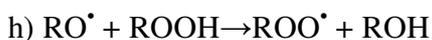
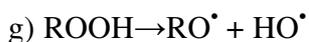
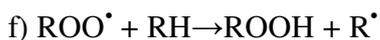
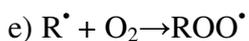
Alternativamente, o processo pode ser iniciado por catalisadores metálicos:<sup>21,24,35-38</sup>

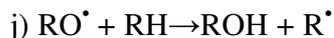
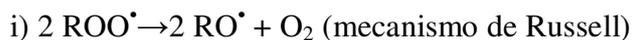


ou

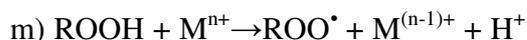
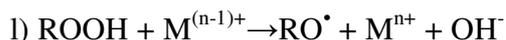


A propagação leva à formação e decomposição homolítica das espécies hidroperóxidos:





Os metais podem interferir, ainda, na decomposição homolítica das espécies hidroperóxidos intermediárias em radicais  $\text{RO}^\bullet$  e  $\text{ROO}^\bullet$ :<sup>21,24,35-38</sup>



Estas vias l) e m) correspondem ao conhecido ciclo de Haber-Weiss.

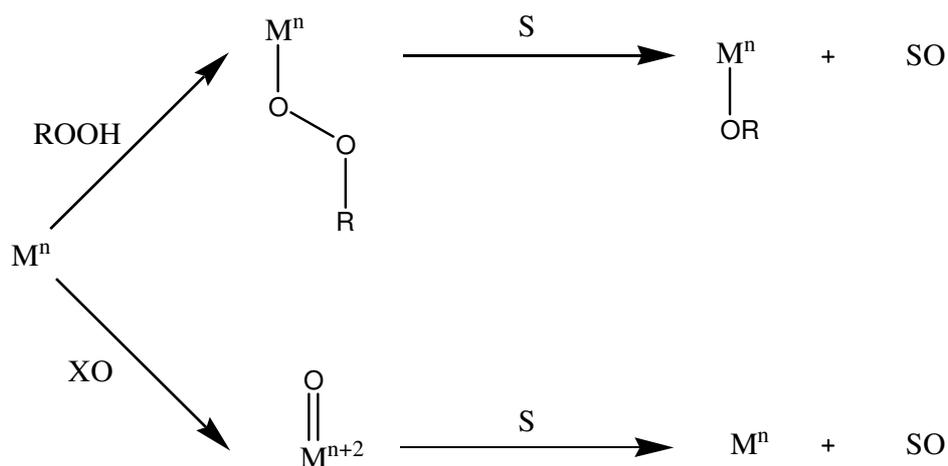


Nas reacções de terminação, dependendo da estrutura do grupo alquilo, pode ocorrer, ainda, a disproporcionação em álcoois e compostos carbonílicos.<sup>38</sup>

Apesar de se considerar a auto-oxidação como pouco selectiva, a reactividade de diferentes ligações C-H saturadas segue a ordem terciária>secundária>primária, o que permite alguma selectividade. Esta selectividade também é explicada por uma velocidade superior de terminação da auto-oxidação para os radicais alquilperoxilo primários e secundários, o que resulta numa velocidade inferior de oxidação.<sup>21,38</sup>

Os catalisadores baseados em metais podem participar em vários passos da auto-oxidação, afectando estas vias de vários modos, mas afectam-na principalmente na iniciação e na decomposição homolítica das espécies hidroperóxido intermediárias.<sup>38</sup>

As oxidações com  $\text{H}_2\text{O}_2$  ou  $\text{RO}_2\text{H}$  catalisadas por metais podem envolver vias homolíticas através de radicais livres ( $\text{HO}^\bullet$ ,  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $\text{RO}^\bullet$ ,  $\text{RO}_2^\bullet$ ) como intermediários (análogo ao descrito nas reacções l) e m) anteriores) e/ou processos heterolíticos de transferência de oxigénio (Esquema 1.4). Estes últimos podem ocorrer ainda via espécies oxometálicas ou peroxometálicas como oxidantes activos.<sup>7,21,24,36,37</sup>



R = H, alquilo

XO = ROOH, ClO<sup>-</sup>, R<sub>3</sub>NO, PhIO, etc.

S = substrato

SO = substrato oxidado

Esquema 1.4.

As vias pelo mecanismo de peroxometal são, geralmente, favorecidas quando o metal no seu estado de oxidação mais elevado é oxidante fraco e ácido de Lewis, ou seja, com iões de metais de transição dos grupos 4, 5, 6 e 7 com configuração  $d^0$ , em que os complexos peroxometálicos de valência elevada de, por exemplo, Mo<sup>VI</sup>, W<sup>VI</sup>, Zr<sup>IV</sup>, Ti<sup>IV</sup>, Re<sup>VII</sup>, etc, são os oxidantes efectivos. A catálise deve-se ao carácter de ácido de Lewis do ião metálico e o seu estado de oxidação não se altera durante o ciclo catalítico. As reacções que tipicamente envolvem vias peroxometal são a epoxidação de olefinas e oxidações de hetero-átomos, como por exemplo, a sulfoxidação. Um exemplo interessante e conhecido de processo que opera por este tipo de mecanismo é a conhecida epoxidação assimétrica de Sharpless.<sup>7,36,37</sup>

Os elementos de transição que são oxidantes fortes, como Cr<sup>VI</sup>, Mn<sup>III</sup>, Co<sup>III</sup>, Fe<sup>III</sup>, por outro lado, favorecem vias oxometal, de valência elevada, e/ou decomposição homolítica de RO<sub>2</sub>H. As espécies oxometal medeiam muitas reacções de oxidação, incluindo epoxidação e oxidações alílicas e benzílicas.<sup>7,36,37</sup>

O  $V^V$  é tanto ácido de Lewis forte como oxidante relativamente forte e, por isso, dependendo do substrato e das condições, pode apresentar todos os três tipos de actividade.<sup>7,36,37</sup>

As oxidações alílicas e benzílicas e de alcanos são típicas de vias oxometal ou de auto-oxidação, as quais são difíceis de distinguir.<sup>36,37</sup>

Finalmente, é ainda possível ocorrer a oxidação de substratos coordenados ao catalisador metálico, seguida da re-oxidação do metal após libertar o substrato oxidado. Este mecanismo pode acontecer com metais como o paládio.<sup>21,24,35</sup>

Muitas vezes todas estas vias podem levar aos mesmos produtos e também podem ocorrer em simultâneo.<sup>36,37</sup>

## 1.4. Importância da aplicação das reacções de oxidação no campo dos esteróides

### 1.4.1. Os esteróides como substratos em transformações selectivas

Os esteróides formam provavelmente um dos grupos de produtos naturais mais investigados nas últimas décadas.

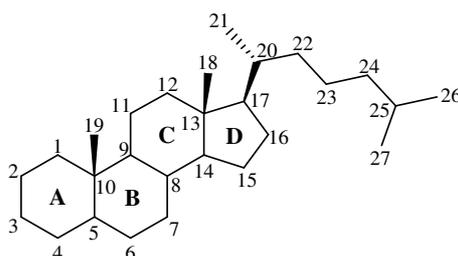


Figura 1.1. Estrutura do colestano e numeração dos respectivos carbonos

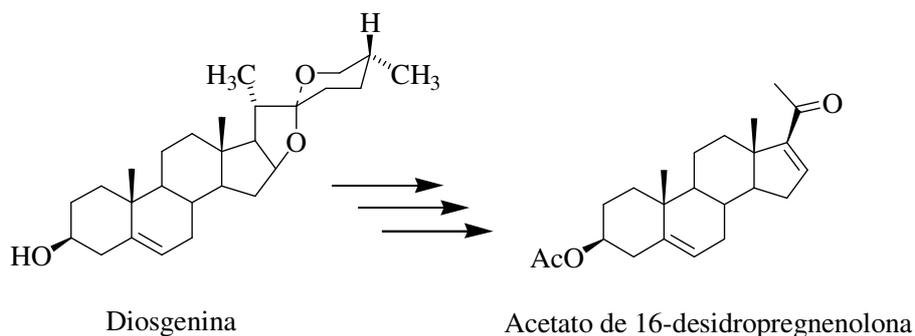
Os compostos esteróides estão largamente distribuídos na natureza. Os organismos vivos, tanto animais como vegetais, contêm esteróides, os quais desempenham um importante papel na sua actividade vital, tendo funções muito variadas nomeadamente como reguladores fisiológicos,<sup>39,40</sup> hormonas,<sup>40</sup> provitaminas,<sup>40</sup> entre outras.

Neste grupo de compostos incluem-se, por exemplo, as hormonas sexuais (Ex: testosterona e progesterona),<sup>40,41</sup> as hormonas adrenocorticais (Ex: cortisona e aldosterona),<sup>40,41</sup> os glicósidos cardiotónicos,<sup>42</sup> os ácidos biliares,<sup>43</sup> os neurosteróides<sup>44</sup> e outros.

Os esteróides são substratos funcionalizáveis utilizados na indústria química-farmacêutica como materiais de partida para a síntese, por vias químicas e microbiológicas, de muitas moléculas biologicamente activas.<sup>45,46</sup>

Antes dos anos 40 do século XX, a investigação em esteróides era muito complicada devido às dificuldades de obtenção destes compostos em quantidades adequadas, os quais eram isolados principalmente de fontes animais.<sup>45,46</sup> Marker e colaboradores, na década de 40, descreveram a preparação do acetato de 16-desidropregnenolona por

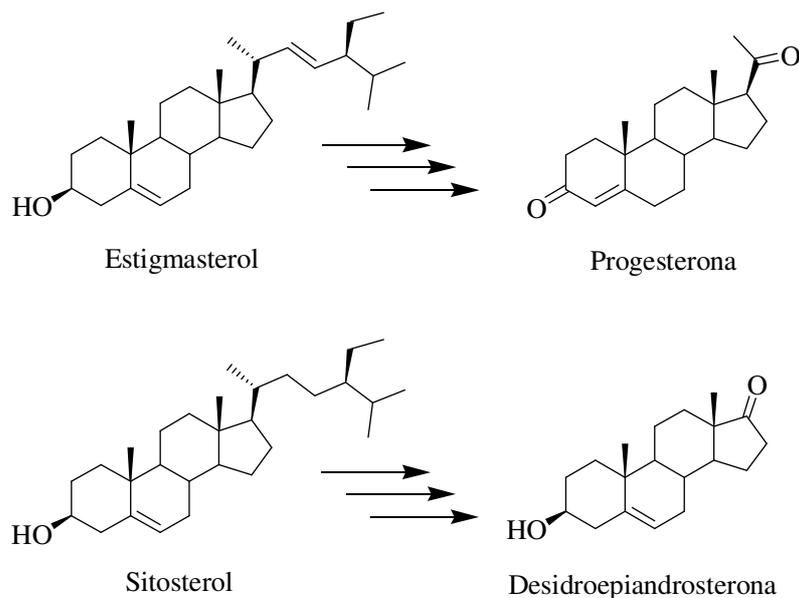
degradação controlada da cadeia lateral da diosgenina (Esquema 1.5), facilmente isolada da raiz de inhame mexicano selvagem, *Dioscorea macrostachy* (planta da família das Dioscoríáceas). Este procedimento designa-se degradação de Marker e marcou o início da intensa investigação em química de esteróides que se verificou nos anos seguintes uma vez que o acetato de 16-desidropregnenolona pode, por sua vez, ser modificado quimicamente originando uma elevada variedade de esteróides, nomeadamente a progesterona.<sup>45-47</sup>



Esquema 1.5.

Na obtenção do acetato de 16-desidropregnenolona, em alternativa à diosgenina pode ser utilizada a solasodina, que tem estrutura similar.<sup>47</sup>

Posteriormente foi desenvolvida uma outra forma de obtenção de esteróides a partir das sementes de soja, as quais são muito abundantes. A fracção insaponificável do óleo de sementes de soja é constituída principalmente por estigmasterol, mas também por sitosterol.<sup>45,46</sup> Assim, por um lado, tornou-se possível obter, por exemplo, progesterona a partir do estigmasterol por via química.<sup>45,46,48</sup> Por outro lado, por via biotransformativa é possível converter o sitosterol em vários androgéneos<sup>45,46,48</sup> nomeadamente na desidroepiandrosterona (Esquema 1.6), que é o esteróide mais abundante no sangue humano.<sup>49</sup>



Esquema 1.6.

Ao longo das últimas décadas, centenas de compostos esteróides foram isolados de fontes naturais e vários milhares foram obtidos por via sintética. Este interesse mantém-se actualmente, com intensa investigação no sentido de isolar e identificar novos compostos esteróides naturais com novas actividades biológicas.<sup>50,51</sup> Além disso, muitos esteróides sintéticos são usados na terapêutica de diversas patologias, como cancros hormono-dependentes,<sup>52,53</sup> nomeadamente os inibidores da aromatase no tratamento endócrino do cancro da mama<sup>54,55</sup> e os esteróides com actividade antiandrogénica no tratamento endócrino do cancro da próstata.<sup>40,56</sup> Adicionalmente, diversos estrogénios,<sup>57</sup> progestagénios<sup>58</sup> e outros esteróides são usados em terapêuticas de problemas hormonais variados.<sup>40,53</sup> Muito conhecidos são também os esteróides sintéticos utilizados como contraceptivos orais,<sup>40,59</sup> os corticosteróides anti-inflamatórios,<sup>40,45,46</sup> os esteróides anabolizantes,<sup>60,61</sup> os neurosteróides<sup>44,62</sup> e os ácidos biliares.<sup>43,63</sup>

Os esteróides são moléculas complexas, em que as reacções estereosselectivas são fundamentais. O facto de estes compostos terem vários centros quirais possibilita, por vezes, obter produtos isomericamente enriquecidos através de reacções químicas relativamente simples. Além disso, como estas moléculas têm vários pontos susceptíveis de ataque oxidativo e de outros tipos de reacções, o estudo das transformações regio- e quimiosselectivas assume elevada importância.

Assim, as propriedades biológicas e farmacológicas dos esteróides e o elevado custo que a sua síntese comporta, justificam a grande relevância que é dada aos processos de transformação regio-, estereo- e quimiosselektivas destes compostos e justificam os estudos que têm vindo a ser efectuados ao longo dos anos.

#### 1.4.2. A auto-oxidação de esteróides

A análise da literatura permitiu-nos verificar que os estudos sistemáticos conhecidos de auto-oxidação de esteróides se limitam, essencialmente, ao colesterol e derivados, embora os fito-esteróis como o sitosterol e o estigmasterol tenham, também, sido estudados. Estes esteróides naturais são comuns na alimentação, sendo-lhes atribuídos, bem como aos seus derivados, nomeadamente oxidados, alguns efeitos biológicos que podem ter elevada importância em termos sociais e epidemiológicos<sup>39,64,65</sup> e têm justificado os referidos estudos.

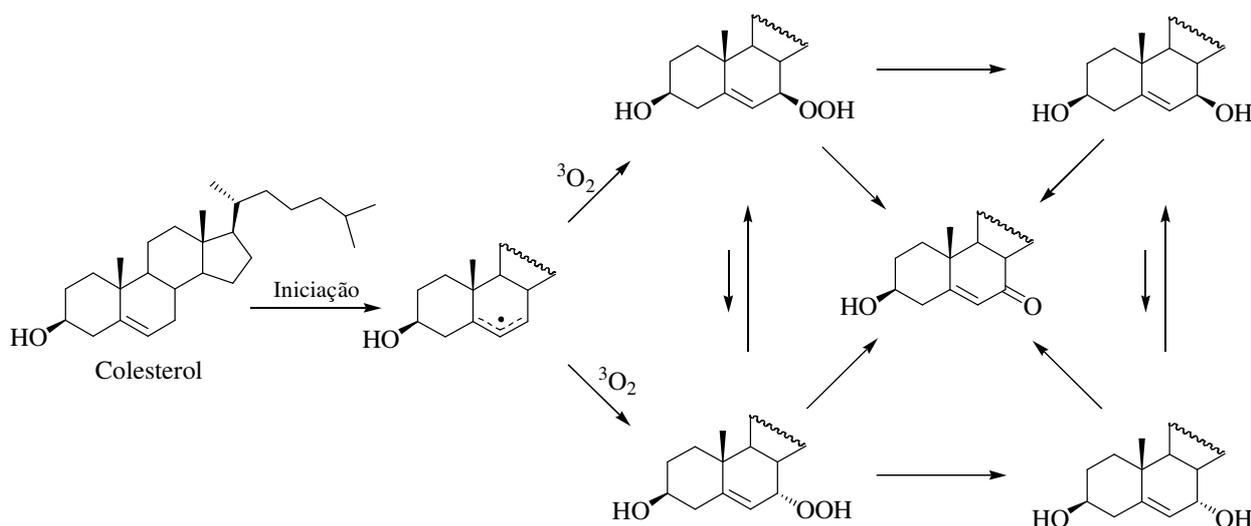
Os oxisteróis são derivados oxidados do colesterol, que contêm um ou mais oxigénios adicionais na forma de grupos hidroxilo, epóxido ou cetona ligados ao núcleo ciclopentanoperidrofenantreno ou à cadeia lateral alifática.<sup>39,64-68</sup> Estes compostos estão largamente distribuídos na Natureza, sendo encontrados no sangue e tecidos de animais e do homem, bem como em alimentos<sup>39,64</sup> e em produtos utilizados em medicinas tradicionais para o tratamento de várias doenças.<sup>66</sup> Além disso, os derivados oxidados do colesterol têm actividades biológicas diversas, podendo estar relacionados com várias doenças humanas devido ao seu envolvimento em mecanismos de aterogénese, citotoxicidade, mutagénese e carcinogénese. Outros estudos apontam alguns desses produtos como potenciais agentes terapêuticos em algumas dislipidémias, na imunossupressão e mesmo na quimioterapia de certos tumores.<sup>39,64-66</sup> Devido à sua importância biológica, estes compostos têm sido intensamente investigados e, assim, a sua síntese selectiva assume elevada importância.<sup>39,64-68</sup>

Os oxisteróis são formados a partir do colesterol celular, que pode ser oxidado quer por via enzimática, quer por via não-enzimática, a qual inclui processos como a auto-oxidação, a peroxidação lipídica, a oxidação fotoquímica e a oxidação por espécies radiculares de oxigénio produzidas no meio ambiente ou *in vivo*. A auto-oxidação é, de longe, o processo mais comum,<sup>66</sup> ocorrendo espontaneamente quando o esteróide é

exposto ao oxigénio do ar, na presença de calor, luz ou radiação,<sup>64-68</sup> sendo também de considerar o papel de vestígios de ozono ou de outras espécies activas de oxigénio, ou mesmo de metais de transição presentes.<sup>65,68</sup>

No caso do colesterol, as posições relevantes a considerar na auto-oxidação são a insaturação no anel B e as posições alílicas a essa dupla ligação, bem como os dois carbonos terciários na cadeia lateral. De facto, os produtos predominantes da auto-oxidação são os derivados oxidados na posição 7 e os derivados da oxidação da dupla ligação.<sup>64-68</sup> Apesar de a posição 4 também ser alílica à dupla ligação, o ataque ao C-4 raramente ocorre, o que se tem atribuído à influência do grupo hidroxilo em C-3 e ao C-5 tri-substituído.<sup>67</sup> As posições 20 e 25 são menos atacadas, embora o sejam mais significativamente quando o colesterol se encontra no estado sólido.<sup>67,68</sup>

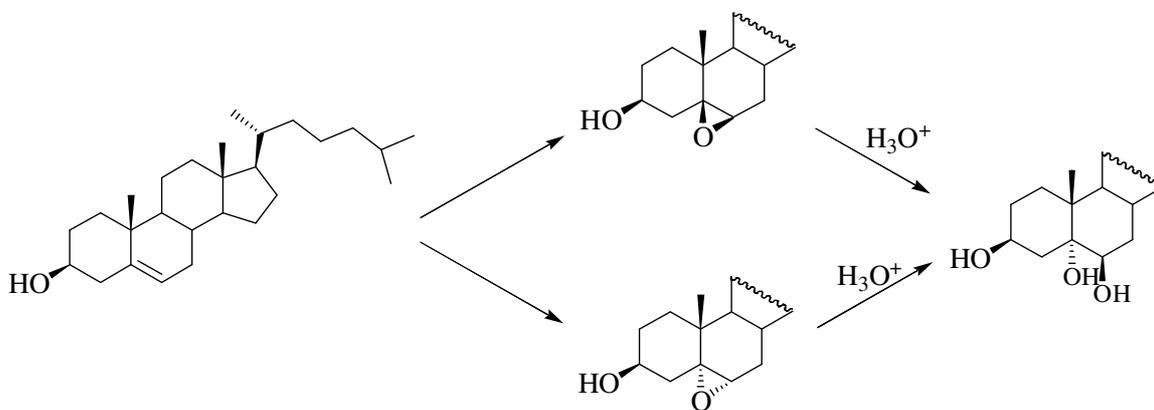
A iniciação da auto-oxidação do colesterol envolve a formação de um radical por ataque ao carbono alílico C-7.<sup>64-68</sup> Este radical é alterado pela sua subsequente reacção com o oxigénio molecular, formando-se hidroperóxidos epiméricos e inter-convertíveis, no qual predomina o isómero  $\beta$ , mais estável.<sup>67</sup> A decomposição térmica destes compostos leva à formação dos derivados  $7\alpha$ - e  $7\beta$ -hidróxidos (também inter-convertíveis, com o equilíbrio a favorecer o isómero  $\beta$ , equatorial) e da 7-cetona correspondente (Esquema 1.7).<sup>67</sup>



Esquema 1.7.

Na auto-oxidação também ocorre a epoxidação do colesterol, não pela reacção com o oxigénio triplete, mas pelo ataque dos 7-hidroperóxidos (ou outros hidroperóxidos

presentes) entretanto formados, sendo originada uma mistura epimérica de 5,6-epóxidos em que predomina o isómero  $\beta$  (Esquema 1.8). Por hidrólise destes epóxidos, especialmente do 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido, mais sensível,<sup>67,68</sup> resulta o 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol, considerado um dos oxisteróis mais tóxicos.<sup>64,67</sup>



Esquema 1.8.

A oxidação do 3 $\beta$ -álcool em colest-5-en-3-ona, que isomeriza a colest-4-en-3-ona, que, por sua vez, pode ser oxidado na posição 6, também pode ocorrer, embora em níveis bastante inferiores aos processos anteriores. A oxidação dos pontos mais susceptíveis da cadeia lateral do colesterol também ocorre via hidroperóxidos como intermediários, de modo análogo ao descrito para a posição 7.<sup>64-68</sup>

A oxidação de outros  $\Delta^5$ -esteróides deverá seguir linhas análogas, considerando as diferenças estruturais. Por exemplo, no caso do estigmasterol terá de se considerar a dupla ligação na cadeia lateral. Contudo, a posição 7, activada pela presença da dupla ligação alílica, será sempre um dos pontos mais atacados, bem como a dupla ligação  $\Delta^5$ .<sup>64</sup>

### 1.4.3. Aplicação da catálise em transformações oxidativas selectivas de esteróides

A preparação de esteróides contendo funções oxigenadas no núcleo esteróide é da maior importância e pode ser efectuada através de vários processos oxidativos os quais permitem obter moléculas diversificadas e com elevada importância biológica e medicinal.<sup>69-71</sup> Grande parte destes processos de oxidação ainda é realizada em

condições estequiométricas, pelas razões já anteriormente referidas. Contudo, nos últimos anos, têm surgido processos ambientalmente mais aceitáveis, essencialmente catalíticos e com oxidantes mais económicos e menos agressivos.<sup>71,72</sup>

Atendendo à estrutura dos esteróides, há várias posições bem como vários grupos funcionais que podem ser oxidados através de diversas reacções, com processos mais ou menos selectivos. Nesta secção são desenvolvidas aplicações relevantes em esteróides de vários processos oxidativos catalíticos. A epoxidação  $\beta$ -selectiva e a oxidação alílica de  $\Delta^5$ -esteróides bem como a oxidação benzílica de esteróides 1,3,5(10)-estratrienos são algumas reacções de oxidação fundamentais na química deste grupo de compostos e são desenvolvidas nos capítulos seguintes desta dissertação.

#### 1.4.3.1. Oxidação catalítica de alcenos

A epoxidação é uma reacção-chave em Química Orgânica, permitindo obter intermediários reaccionais valiosos. A dupla ligação dos  $\Delta^5$ -esteróides é uma das posições mais importantes a ser considerada, embora haja outras posições, menos estudadas, que já foram epoxidadas de modo catalítico.

A epoxidação selectiva de  $\Delta^4$ -esteróides tem elevada importância sintética. A epoxidação de vários  $\Delta^4$ -esteróides com grupos hidroxilos vicinais orientadores *sin*, foi reportada utilizando  $\text{VO}(\text{acac})_2$  (acac = acetilacetato) como catalisador e hidroperóxido de *t*-butilo, obtendo-se estereoselectividades elevadas.<sup>73,74</sup> Posteriormente, outros sistemas catalíticos homogêneos foram desenvolvidos, baseados em porfirinas de  $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>75</sup> ou porfirinas de  $\text{Ru}^{\text{IV}}$ <sup>76</sup> ou de  $\text{Ru}^{\text{II}}$ ,<sup>77</sup> combinadas com *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina (2,6-DCPNO), permitindo obter 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -epoxiesteróides a partir de vários  $\Delta^4$ -esteróides sem grupos vicinais estereo-orientadores, com bons rendimentos e selectividades. Mais recentemente foi descrita a utilização de catalisadores heterogêneos nesta reacção (Figura 1.2). A combinação de uma porfirina de  $\text{Mn}^{\text{III}}$  ligada covalentemente à resina peptídica de Merrifield (catalisador A da Figura 1.2) com PhIO<sup>78</sup> ou a associação de uma porfirina poli-halogenada de  $\text{Ru}^{\text{II}}$  suportada em sílica (catalisador B da Figura 1.2) com 2,6-DCPNO<sup>79</sup> foram reportadas na epoxidação de  $\Delta^4$ -3-oxoesteróides, sendo obtidos selectivamente os derivados 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -epoxidos, embora ainda com rendimentos relativamente baixos.

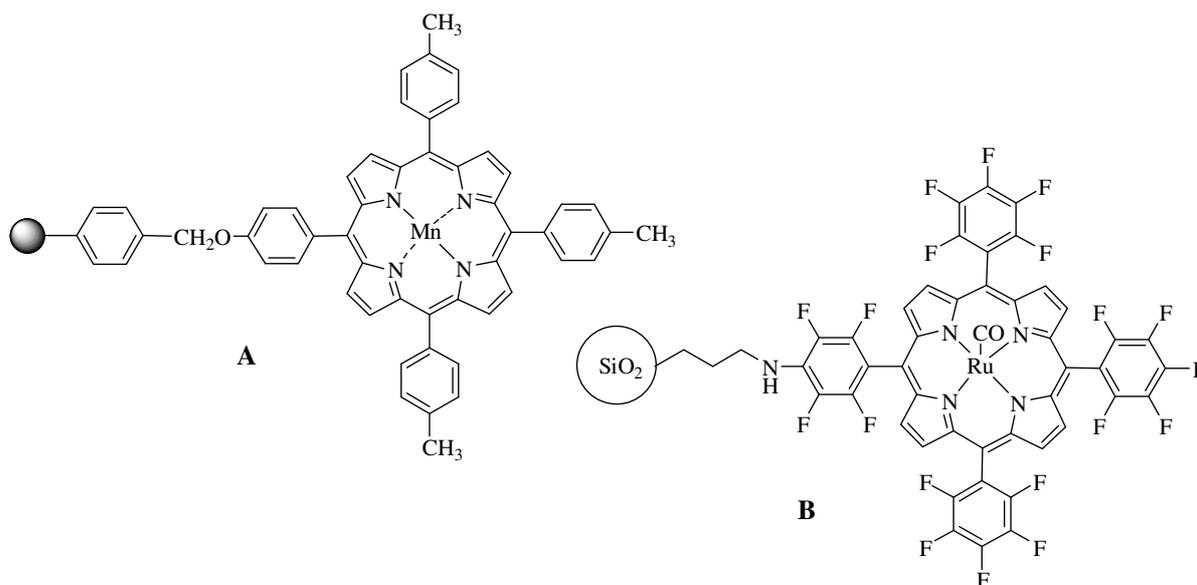
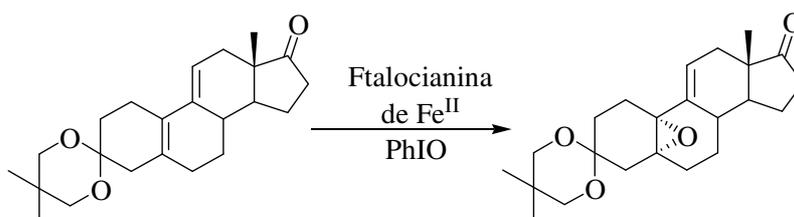


Figura 1.2.

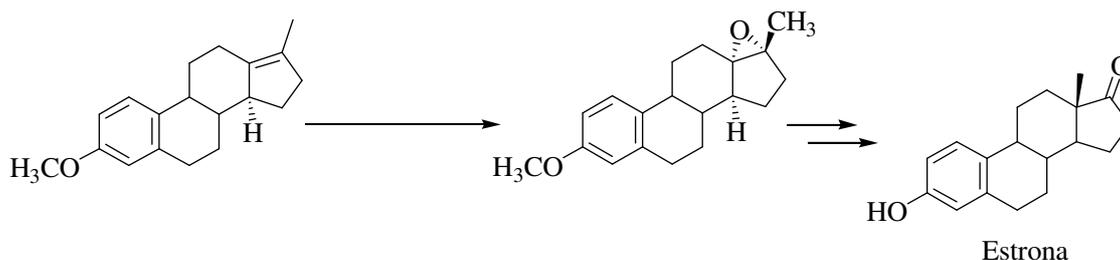
Os  $5\alpha,10\alpha$ -epoxi- $\Delta^{9(11)}$ -estrenos são intermediários sintéticos de compostos com actividades anti-progestacionais potentes,<sup>46,80</sup> agonistas parciais do receptor de androgénio<sup>81</sup> e de compostos usados no tratamento da osteoporose.<sup>82,83</sup> A epoxidação catalítica da 3,3-(2,2-dimetiltrimetileno-1,3-dioxo)-5(10),9(11)-estradien-17-ona com ftalocianina de  $\text{Fe}^{\text{II}}$ /PhIO permitiu obter regiosselectivamente o derivado  $5\alpha,10\alpha$ -epoxi com rendimento e estereosselectividade elevada (Esquema 1.9).<sup>80</sup>



Esquema 1.9.

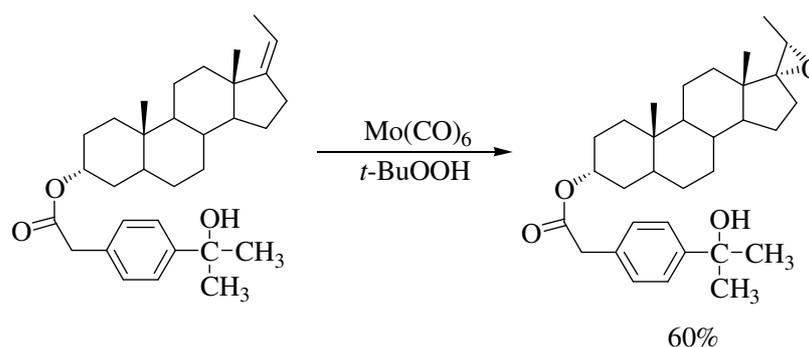
A associação de  $\text{H}_2\text{O}_2$  com hexafluoroacetona ou com hexacloroacetona como catalisadores originou estereosselectividade  $\alpha$  moderada na 5,10-epoxidação de 3,3-(etilenodioxo)-5(10),9(11)-estradien-17-ona,<sup>82,83</sup> enquanto que a combinação de metiltrióxido de rénio ( $\text{CH}_3\text{ReO}_3$ ) com  $\text{H}_2\text{O}_2$  ou com o complexo ureia- $\text{H}_2\text{O}_2$  (UHP) originou fracos resultados nesta reacção.<sup>82</sup>

A epoxidação da dupla ligação  $\Delta^{13(17)}$  é um passo fundamental numa das vias descritas para a síntese total da estrona (Esquema 1.10).<sup>84</sup> A epoxidação com peroxiácidos leva à obtenção do isómero  $\beta$ , indesejado nessa via sintética.<sup>84</sup> A utilização de processos catalíticos baseados em  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  e hidroperóxido de *t*-butilo<sup>85</sup> ou  $\text{Mn}(\text{tpp})\text{OAc}$  (*tpp* = *meso*-tetrafenilporfirinato) e  $\text{NaOCl}$ <sup>86</sup> permitiu obter os  $13\alpha,17\alpha$ -epóxidos com selectividades elevadas (80-90%).



Esquema 1.10.

A epoxidação da dupla ligação  $\Delta^{17(20)}$  tem, também, sido estudada como reacção intermédia na síntese de compostos com actividade anti-inflamatória, anti-androgénica e gestagénica.<sup>87</sup> Breslow e Maresca reportaram a epoxidação  $\alpha$ -selectiva naquela posição com  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ /hidroperóxido de *t*-butilo recorrendo à utilização de um grupo hidroxilo estereo-orientador, localizado numa molécula auxiliar ligada ao grupo  $3\alpha$  do substrato (Esquema 1.11).<sup>88</sup>



Esquema 1.11.

Posteriormente, foi reportada a combinação  $\text{W}/\text{H}_2\text{O}_2$  na epoxidação catalítica de vários  $\Delta^{17(20)}$ -esteróides, tendo-se obtido elevados rendimentos e apenas o  $\alpha$ -epóxido.<sup>87,89,90</sup> A aplicação do catalisador de Groves ( $\text{Ru}(\text{O})_2(\text{tmp})$ ), com *tmp* = *meso*-

tetramesitilporfirinato) associado ao O<sub>2</sub> na epoxidação do (*Z*)-5 $\alpha$ -pregn-17(20)-eno originou fracos resultados, sendo obtida uma mistura de vários produtos.<sup>91</sup>

Finalmente, a epoxidação na cadeia lateral, nas posições  $\Delta^{22}$  e  $\Delta^{23}$  com grupos hidroxilo vicinais orientadores *sin*, permitiu obter intermediários importantes na síntese de brassinoesteróides, como o brassinólido (Figura 1.3) ou análogos, sendo uma via alternativa à di-hidroxilação da cadeia lateral na obtenção deste tipo de compostos, que são promotores potentes do crescimento de plantas.<sup>92,93</sup> Assim, estas epoxidações foram efectuadas genericamente com hidroperóxido de *t*-butilo, associado ao VO(acac)<sub>2</sub><sup>94-99</sup> ou Mo(CO)<sub>6</sub><sup>97,98</sup> ou mesmo tetraisopropóxido de titânio(IV) (Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub>)/(+) ou (-)-tartarato de dietilo (epoxidação de Sharpless).<sup>96,97</sup> A utilização do hidroperóxido de cumeno, combinado com o catalisador Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub>/(+)-tartarato de dietilo foi também estudada.<sup>100</sup>

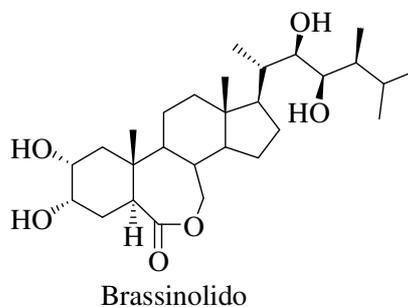
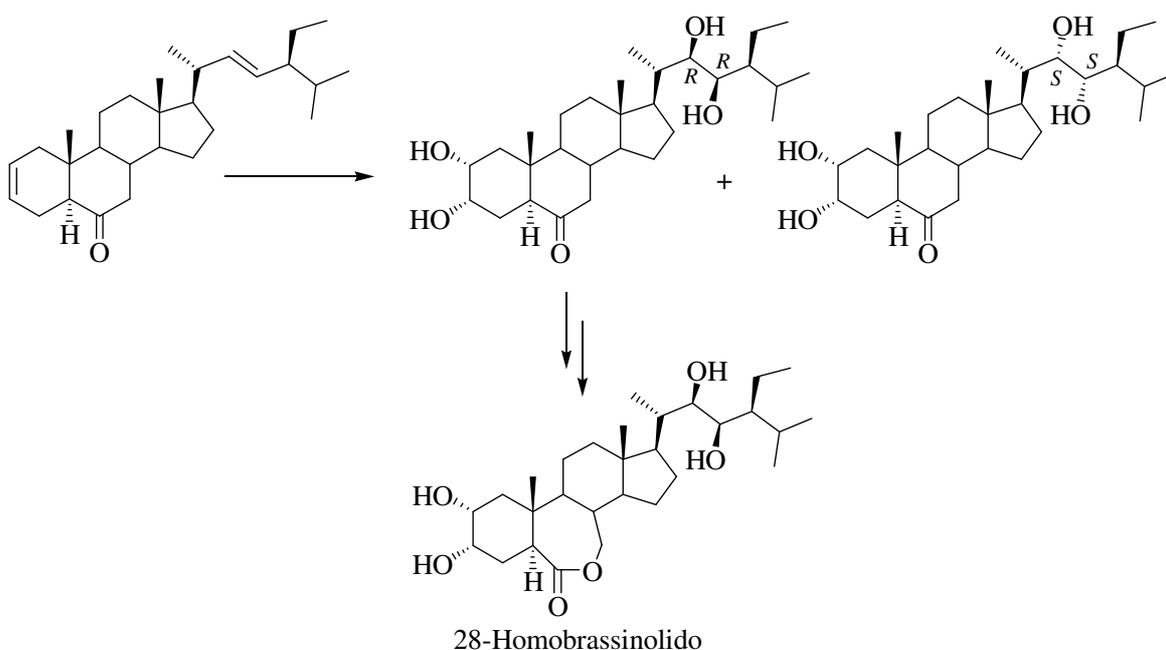


Figura 1.3.

A *sin*-di-hidroxilação de alcenos<sup>101</sup> tem tido várias aplicações na química de esteróides.<sup>102</sup> Apesar de o KMnO<sub>4</sub> permitir efectuar esta reacção em condições estequiométricas, o reagente mais utilizado continua a ser o OsO<sub>4</sub>.<sup>101</sup> É possível utilizar este reagente em condições catalíticas, associado a oxidantes como cloratos, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroperóxido de *t*-butilo e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO).<sup>101,102</sup> Destes, a combinação OsO<sub>4</sub>/NMO é a que origina melhores resultados, sendo a mais utilizada.<sup>101,102</sup> Este sistema tem aplicações interessantes em esteróides, principalmente na química de brassinoesteróides e análogos, em que a *sin*-di-hidroxilação na posição  $\Delta^2$  e  $\Delta^{22}$  constitui um dos passos fundamentais da sua síntese.<sup>92,93</sup> Assim, estão reportados vários métodos para a *sin*-di-hidroxilação nestas posições, podendo ser oxidadas, quer simultaneamente,<sup>103,104</sup> quer individualmente<sup>105</sup> na sequência sintética. Utilizando OsO<sub>4</sub>/NMO, é possível, a partir da dupla ligação  $\Delta^2$ , obter selectivamente os 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dióis, funcionalidade também existente na estrutura do isómero natural, sendo a estereosseletividade induzida pelo esqueleto esteróide.<sup>92,93,103-105</sup> No entanto, na cadeia

lateral, são geralmente obtidas misturas de isômeros dos dióis vicinais  $22R,23R$  (funcionalidade do composto natural) e  $22S,23S$  (não-natural) e, em algumas estruturas, está mesmo largamente favorecida a obtenção deste último isômero, indesejado por ser menos potente que o outro isômero<sup>92,93,103-105</sup> (Exemplo: 28-homobrassinolido, esquema 1.12).

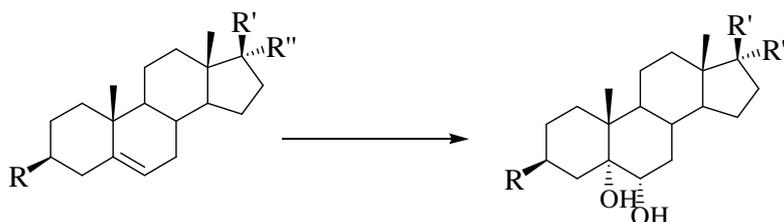


Esquema 1.12.

Neste contexto, foi estudada a conhecida *syn*-di-hidroilação de Sharpless, em que se associa  $\text{OsO}_4$  a ligandos quirais, geralmente derivados de alcalóides.<sup>106</sup> Com alguns derivados da dihidroquinidina e  $\text{OsO}_4$  na presença de  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ <sup>107,108</sup> ou mesmo da  $\text{NMO}$ <sup>109</sup> como reoxidante, foi possível obter o isômero natural em maiores quantidades. A aplicação do sistema  $\text{OsO}_4/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ /derivados da dihidroquinidina ao substrato (*E*)- $3\alpha,6\alpha$ -bis(metoximetil)- $5\beta$ -colan-22-en-24-oato de metilo permitiu obter selectivamente o  $22R,23S$ -diol correspondente, do qual foi possível obter, posteriormente, a funcionalidade diol  $22R,23R$  característica do isômero natural.<sup>110,111</sup> A utilização de  $\text{OsO}_4/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  permitiu, ainda, obter os  $2\alpha,3\alpha$ -dióis selectivamente a partir da ligação  $\Delta^2$ . Assim, foi reportada a di-hidroilação simultânea das duas duplas ligações com este sistema obtendo-se compostos análogos ao isômero natural.<sup>112,113</sup> Alternativamente, foi explorada a utilização de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  como catalisador, associado ao  $\text{NaIO}_4$  como oxidante. Este catalisador tem a vantagem de ser menos tóxico, menos

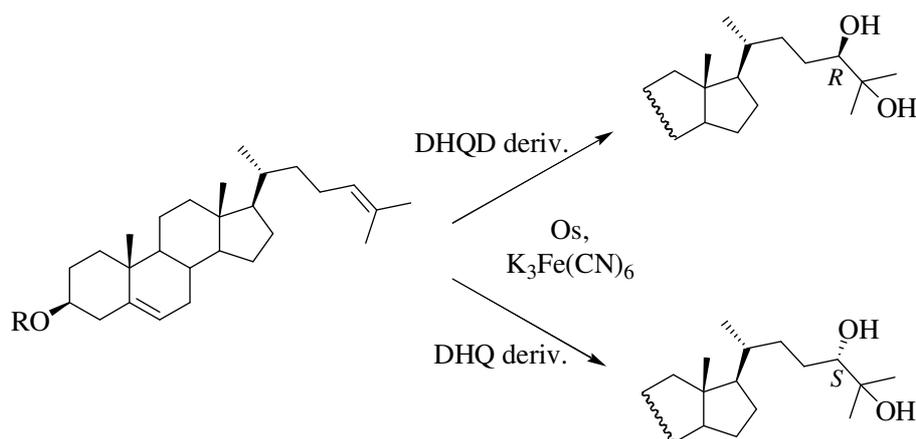
volátil e mais económico que o  $\text{OsO}_4$  e permitiu obter igualmente bons resultados, quer na *sin*-di-hidroxilação da dupla ligação  $\Delta^2$ , obtendo-se os  $2\alpha,3\alpha$ -dióis,<sup>114</sup> quer na di-hidroxilação simultânea das ligações  $\Delta^2$  e  $\Delta^{22}$  embora na cadeia lateral fosse obtido o isómero  $22S,23S$  (Esquema 1.12).<sup>115</sup>

A *sin*-di-hidroxilação catalítica de  $\Delta^5$ -esteróides nos correspondentes  $5\alpha,6\alpha$ -dióis (Esquema 1.13) foi igualmente estudada. O sistema  $\text{OsO}_4$ /hidroperóxido de *t*-butilo não oxidou o colesterol,<sup>116</sup> mas oxidou o acetato de desidroepiandrosterona,<sup>117</sup> originando vários produtos, com rendimentos baixos. Por outro lado, a utilização de  $\text{OsO}_4$  na presença de  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  associado a uma amina para acelerar a reacção, já se mostrou efectiva, sendo o colesterol oxidado a colestano- $3\beta,5\alpha,6\alpha$ -triol com 74% de rendimento quando se utilizou 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano como amina.<sup>118</sup> A aplicação de condições similares ao substrato acetato de desidroepiandrosterona permitiu obter o correspondente  $5\alpha,6\alpha$ -diol com rendimento de 57%.<sup>117</sup> A utilização de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  como catalisador, associado ao  $\text{NaIO}_4$  em acetona/acetonitrilo/água, oxidou o acetato de colesterilo no correspondente  $5\alpha,6\alpha$ -diol com rendimento de 68%.<sup>119</sup>



Esquema 1.13.

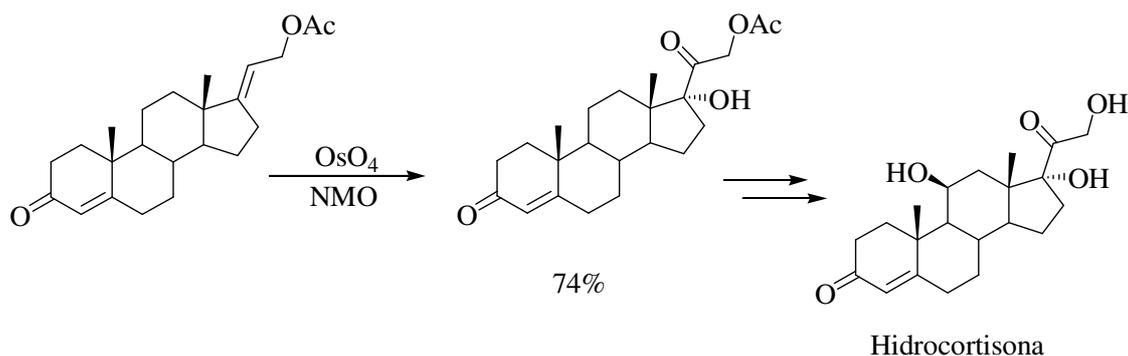
A di-hidroxilação catalítica na cadeia lateral de  $\Delta^{24}$ -esteróides da série colestano permitiu obter intermediários importantes na síntese de derivados da vitamina  $\text{D}_3$ ,<sup>120</sup> derivados da esqualamina,<sup>121-123</sup> cerebrosterol<sup>124</sup> e  $24(S),25$ -epoxicolesterol,<sup>125-127</sup> bem como outros compostos hidroxilados com elevado interesse biológico.<sup>128-130</sup> A utilização do processo de Sharpless, com combinação de ósmio e  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  na presença de ligandos quirais derivados de alcalóides, permitiu controlar a estereosselectividade da reacção. Com ligandos derivados da dihidroquinidina (DHQD deriv.) obtêm-se os isómeros  $R$ <sup>125-127</sup> e com ligandos derivados da dihidroquinina (DHQ deriv.) obtêm-se os isómeros  $S$ <sup>125,126</sup> (Esquema 1.14), em concordância com as previsões teóricas propostas por Sharpless.<sup>106</sup>



Esquema 1.14.

Por fim, nos anos mais recentes, têm sido desenvolvidos processos que se baseiam na combinação de  $\text{CH}_3\text{ReO}_3$  com  $\text{H}_2\text{O}_2$  ou UHP. Estes sistemas foram estudados e aplicados a vários compostos esteróides, com uma ou duas duplas ligações conjugadas, sendo obtidas geralmente misturas de epóxidos com *cis*- e *trans*-dióis,  $\alpha$ -cetóis e outros produtos, dependendo da estrutura do esteróide e das condições reaccionais (Ex: variação de temperatura e de solvente e presença ou ausência de piridina).<sup>70</sup>

A funcionalidade  $\alpha$ -hidroxicetona ( $\alpha$ -cetol) existe em vários compostos activos nomeadamente em vários corticoesteróides anti-inflamatórios,<sup>45,46</sup> como a hidrocortisona, e pode ser obtida por oxidação directa de alcenos. Os processos existentes para efectuar a reacção de oxidação de alcenos a  $\alpha$ -cetóis em esteróides são essencialmente estequiométricos, baseados em  $\text{RuO}_4$ <sup>70</sup> ou  $\text{KMnO}_4/\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .<sup>131</sup> A oxidação catalítica da dupla ligação  $\Delta^{17(20)}$  com obtenção das correspondentes 17 $\alpha$ -hidroxi-20-cetonas foi efectuada utilizando  $\text{OsO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$  em *t*-BuOH anidro,<sup>132</sup>  $\text{RuCl}_3$  associado ao ácido peroxiacético<sup>133</sup> ou  $\text{OsO}_4$  e NMO (Esquema 1.15).<sup>134</sup>

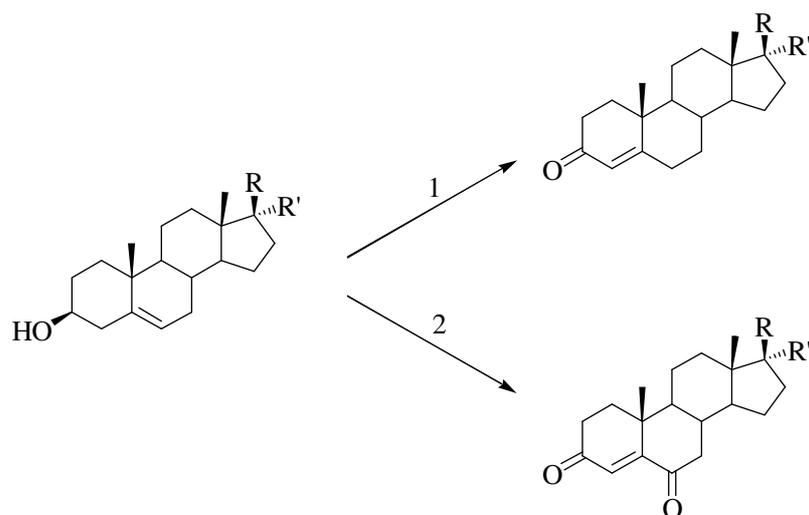


Esquema 1.15.

### 1.4.3.2. Oxidação catalítica de álcoois e de cetonas

A oxidação de álcoois saturados, alílicos ou homoalílicos em esteróides permite obter uma enorme variedade de compostos, sendo também uma transformação fundamental na química de esteróides.<sup>41,45,46</sup> De facto, o elevado número de processos, tanto estequiométricos como catalíticos, que estão reportados, especialmente na oxidação de álcoois saturados,<sup>71,72</sup> confirmam a importância desta reacção.

Uma característica estrutural das principais hormonas esteróides como a testosterona, a progesterona, o cortisol e a aldosterona é a funcionalidade 4-eno-3-cetona.<sup>41</sup> Além disso, esta funcionalidade existe em vários esteróides sintéticos, nomeadamente em inibidores da enzima aromatase.<sup>54</sup> Assim, a conversão dos 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -esteróides, que ocorrem naturalmente, nas correspondentes  $\Delta^4$ -3-cetonas (reacção 1 do Esquema 1.16) é do maior interesse e representa o último passo na síntese de vários compostos.<sup>45,46,71</sup> Esta conversão é habitualmente efectuada através da conhecida reacção de Oppenauer, associando um catalisador a um aceitador de hidrogénio.<sup>71</sup> Os processos mais efectivos nesta reacção em esteróides são as combinações *t*-BuOSmI<sub>2</sub>/ciclo-hexanona,<sup>135</sup> RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou catalisador de Shvo (complexo de di-ruténio)/acetona,<sup>136</sup> CH<sub>3</sub>Al/2,7-dimetilbifenileno-1,8-diol/pivalaldeído,<sup>137</sup> e Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>/PPh<sub>3</sub><sup>138</sup> ou RuCl<sub>2</sub>[*S*-BINAP]/difenilacetileno.<sup>139</sup> Recentemente, foi reportada a utilização de um catalisador heterogéneo polimérico de molibdénio suportado em polianilina na oxidação aeróbica do colesterol em colest-4-en-3-ona com 72% de rendimento.<sup>140</sup>

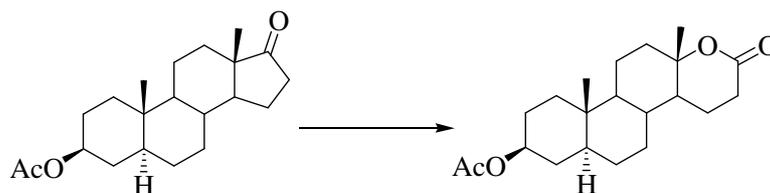


Esquema 1.16.

Os compostos esteróides  $\Delta^4$ -3,6-dicetonas existem em várias substâncias naturais e têm actividades biológicas interessantes.<sup>141,142</sup> Além disso, a 6-oxoandrostenediona é um esteróide inibidor da enzima aromatase, importante no tratamento de cancro da mama hormono-dependente.<sup>143</sup> O único processo catalítico conhecido efectivo para a transformação de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -esteróides em  $\Delta^4$ -3,6-dioxoesteróides (reacção 2 do Esquema 1.16) envolve a utilização de per-rutenato de tetra-*n*-propilamónio como catalisador, associado à NMO, sob ultra-sons.<sup>144</sup>

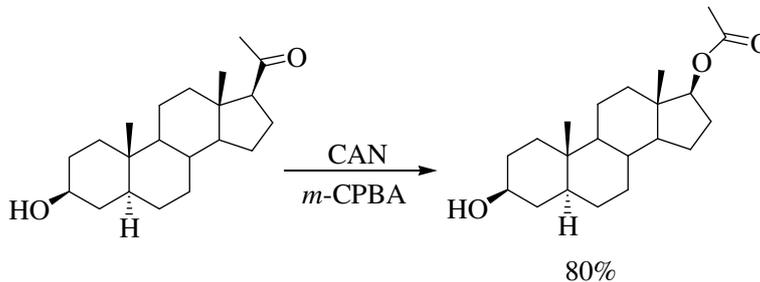
A reacção de Baeyer-Villiger, transformação de uma cetona em éster, é habitualmente efectuada com peroxiácidos.<sup>145</sup> Esta reacção é importante, por exemplo, na transformação de 20-oxoesteróides em androstanos, por oxidação em C-20.<sup>146</sup> Outra aplicação conhecida é a oxidação do grupo carbonilo em C-17 de androstanos,<sup>147</sup> com formação da lactona correspondente. Esta funcionalidade existe na testolactona, um conhecido inibidor da enzima aromatase.<sup>54</sup> Além disso, a oxidação de um grupo carbonilo em C-6 permite a síntese de brassinoesteróides e análogos.<sup>92,93</sup>

Apesar de serem já conhecidos vários processos catalíticos selectivos, com oxidantes mais aceitáveis, para a reacção de Baeyer-Villiger,<sup>145</sup> as aplicações na química de esteróides são praticamente inexistentes. Murahashi e colaboradores reportaram a oxidação de Baeyer-Villiger do acetato de 17-oxo-5 $\alpha$ -androstan-3 $\beta$ -ilo (Esquema 1.17) usando O<sub>2</sub>/benzaldeído e Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como catalisador, sendo obtida a lactona no anel D com rendimento de 56% após 17 horas de reacção.<sup>148</sup>



Esquema 1.17.

Recentemente, foi reportado um processo usando nitrato de cério e amónio (CAN) como catalisador. Embora o oxidante utilizado fosse o *m*-CPBA, a reacção ocorreu de forma rápida e em condições suaves, tendo sido possível oxidar o C-20 de derivados da série pregnano nos ésteres correspondentes (Exemplo no esquema 1.18), bem como o C-17 de derivados da série androstano nas lactonas correspondentes (Exemplo no esquema 1.17), com elevados rendimentos.<sup>149</sup> A epoxidação também ocorreu competitivamente nestas condições em substratos com duplas ligações, como, aliás, acontece na maioria dos sistemas descritos para a reacção de Baeyer-Villiger.<sup>145</sup>

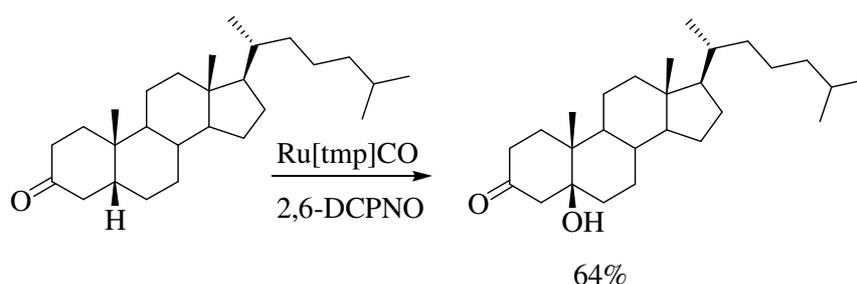


Esquema 1.18.

### 1.4.3.3. Funcionalização remota catalítica

A funcionalização remota de substratos esteróides permite obter compostos bioactivos a partir de esteróides comuns por oxidação regio- e estereosselectiva em posições não activadas, tentando-se reduzir o número de vias sintéticas de produtos específicos.<sup>71,150</sup> Os processos catalíticos verdadeiramente efectivos nestas reacções são, ainda, escassos.<sup>71,150</sup> Um sistema conhecido é o sistema de Gif (O<sub>2</sub>/catalisador de Fe/Zn metálico/piridina/AcOH aquoso), mas os rendimentos obtidos são muito baixos.<sup>151-153</sup>

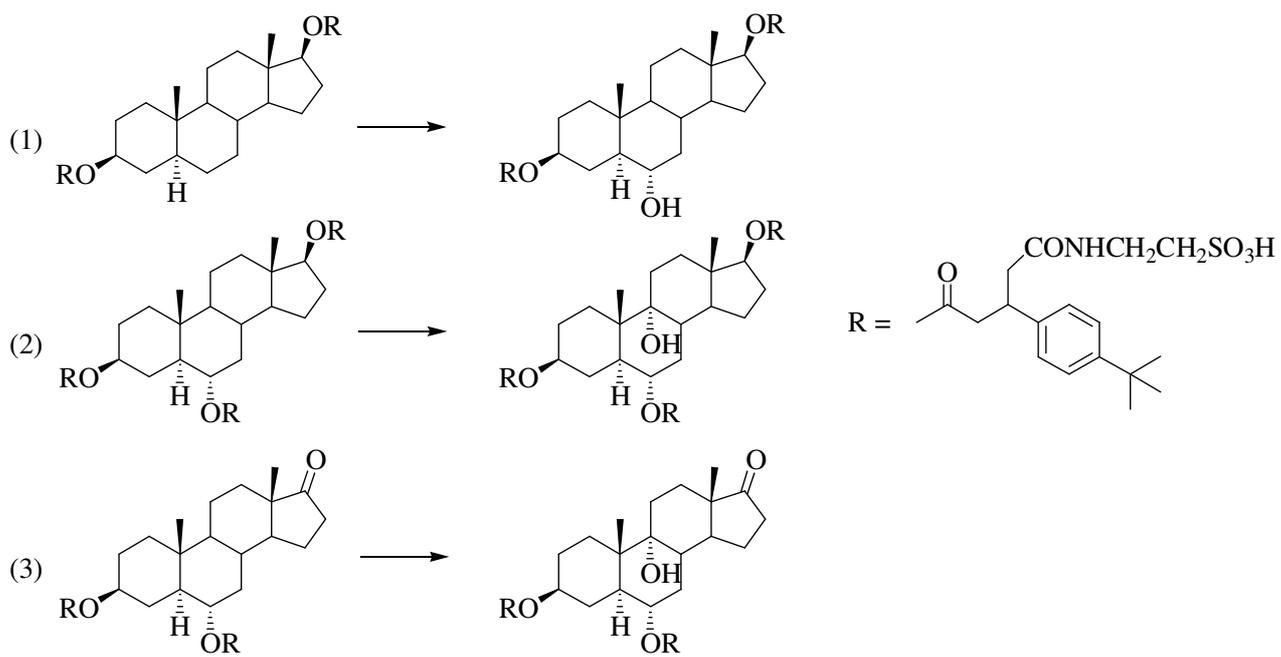
A funcionalização em C-5 de esteróides é importante na conversão de ácidos biliares em hormonas androgénicas e progestogénicas.<sup>41</sup> Nagano e colaboradores efectuaram a oxidação de vários 5 $\beta$ -esteróides nos correspondentes derivados 5 $\beta$ -hidroxi com rendimentos moderados, utilizando porfirinas de ruténio (Ex: Ru[tmp]CO, tmp = *meso*-tetramesitilporfirinato) associadas ao oxidante *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina (2,6-DCPNO) (Exemplo no Esquema 1.19). Os 5 $\alpha$ -esteróides originaram rendimentos baixos.<sup>154</sup>



Esquema 1.19.

Breslow e colaboradores desenvolveram diversos sistemas catalíticos para a hidroxilação remota de esteróides, com base no domínio completo da geometria do complexo catalisador-substrato, tentando mimetizar as enzimas do citocromo P-450.<sup>155,156</sup>

Assim, foi reportada a utilização de vários catalisadores porfirínicos de manganésio ligados a grupos ciclodextrina volumosos. A ligação de grupos químicos apropriados, também volumosos, à molécula do esteróide, em conjunto com a estrutura do catalisador, permitiu o ajuste adequado para a regio- e estereosseletividade da reacção.<sup>155,156</sup> Deste modo, usando PhIO como oxidante, foi possível efectuar a  $\alpha$ -hidroxilação na posição 6 do diéster do androstano-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (Reacção 1 do Esquema 1.20). A alteração da estrutura do catalisador no sentido de maior estabilidade e actividade permitiu, posteriormente, obter TON muito elevados nesta reacção<sup>155,156</sup> ou utilizar o peróxido de hidrogénio como oxidante em alternativa ao PhIO.<sup>157</sup> A ligação dos mesmos grupos volumosos à molécula androstano-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol ou à molécula androstano-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol-17-ona permitiram a  $\alpha$ -hidroxilação selectiva na posição 9 usando PhIO como oxidante (Reacções 2 e 3 do Esquema 1.20).<sup>155,156</sup> A oxidação nesta posição é importante porque os 9-hidroxiesteróides podem ser desidratados, originando-se a dupla ligação  $\Delta^{9(11)}$ , que permite a síntese de corticoesteróides potentes.<sup>45,46,71</sup>



Esquema 1.20.

## 1.5. Bibliografia

1. Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Handbook of Green Chemistry & Technology*; Blackwell Science Ltd.: Oxford, **2002**.
2. Figueiredo, J. L.; Ramôa Ribeiro, F. *Catálise Heterogênea*; Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, **1989**.
3. Zhang, T. Y. Process Chemistry: The Science, Business, Logic, and Logistics, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2583-2595.
4. Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686-694.
5. Sheldon, R. A. Atom utilisation, *E* factors and the catalytic solution, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc, Chimie: Chemistry*, **2000**, *3*, 541-551.
6. Tucker, J. L. Green Chemistry, a Pharmaceutical Perspective, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2006**, *10*, 315-319.
7. Sheldon, R. A. Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Oxidations with Peroxide Reagents, *Top. Curr. Chem.*, **1993**, *164*, 21-43.
8. Clark, J. H.; Rhodes, C. N. *Clean synthesis using porous inorganic solid catalysts and supported reagents*; RSC Clean Technology Monographs: Cambridge, **2000**. Capítulos 1 e 4.
9. Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *221*, 3-13.
10. Centi, G.; Perathoner, S. Catalysis and sustainable (green) chemistry, *Catal. Today*, **2003**, *77*, 287-297.

11. Hagen, J. *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, 2<sup>nd</sup> Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2006**. Capítulo 1, pp. 1-13.
12. Gusevskaya, E. V. Organometallic catalysis: some contributions to organic synthesis, *Quím. Nova*, **2003**, 26, 242-248.
13. Bhadury, S; Mukesh, D. *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*; John Wiley & Sons: New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **2000**. Capítulos 1 e 2.
14. End, N.; Schöning, K.-U. Immobilized Catalysts in Industrial Research and Application, *Top. Curr. Chem.*, **2004**, 242, 241-271.
15. Silva, M. M. C. *Transformações químio-enzimáticas em esteróides*, Dissertação de Doutorado apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, **2005**.
16. Campanati, M.; Fornasari, G.; Vaccari, A. Fundamentals in the preparation of heterogeneous catalysts, *Catal. Today*, **2003**, 77, 299-314.
17. Geus, J. W.; van Dillen, A. J. Preparation of Solid Catalysts, *In* Sheldon, R. A.; van Bekkum, H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2001**. pp. 26-34.
18. Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. Catalysis of liquid phase organic reactions using chemically modified mesoporous inorganic solids, *Chem. Commun.*, **1998**, 853-860.
19. Price, P. M.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. Modified silicas for clean technology, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 101-110.
20. Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Fröba, M. Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3216-3251.

21. Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: New York, London, Toronto, Sidney, San Francisco, **1981**.
22. March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure*, 4<sup>th</sup> Ed.; John Wiley & Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1992**. Capítulo 19, pp. 1158-1161.
23. Hudlický, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS Monograph 186; American Chemical Society: Washington, DC, **1990**.
24. Bäckvall, J.-E. *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2004**.
25. Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore, **1999**.
26. Wentzel, B. B.; Donners, M. P. J.; Alsters, P. L.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. *N*-Hydroxyphthalimide/Cobalt(II) Catalyzed Low Temperature Benzylic Oxidation Using Molecular Oxygen, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7797-7803, e referências aí citadas.
27. Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. Recent Advances in Transition Metal Catalyzed Oxidation of Organic Substrates with Molecular Oxygen, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2363.
28. Barf, G. A.; Sheldon, R. A. Ruthenium catalyzed epoxidations: mechanistic and synthetic aspects, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1995**, *102*, 23-39.
29. Strukul, G. Introduction and Activation Principles, In Strukul, G. *Catalytic oxidations with hydrogen peroxide as oxidant*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Boston, London, **1992**. Capítulo 1, pp. 5-11.

30. Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. Metal-Catalyzed, Highly Selective Oxygenations of Olefins and Acetylenes with *tert*-Butyl Hydroperoxide. Practical Considerations and Mechanisms, *Aldrichimica Acta*, **1979**, *12*, 63-74.
31. Barton, D. H. R.; Le Gloahec, V. N.; Patin, H. Radical chemistry of *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP). Part 2. Studies of the Fe<sup>II</sup>-TBHP mechanism, *New J. Chem.*, **1998**, 565-568, e referências aí citadas.
32. Skarzewski, J.; Siedlecka, R. Synthetic oxidations with hypochlorites. A review, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1992**, *24*, 623-647.
33. Krapcho, A. P. Uses of Sodium Chlorite and Sodium Bromate in Organic Synthesis. A Review, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2006**, *38*, 177-216.
34. Parmon, V. N.; Panov, G. I.; Uriarte, A.; Noskov, A. S. Nitrous oxide in oxidation chemistry and catalysis: application and production, *Catal. Today*, **2005**, *100*, 115-131.
35. Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds in the Liquid Phase: A Mechanistic Approach, *Adv. Catal.*, **1976**, *25*, 272-413.
36. Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Lempers, H. E. B. Liquid phase oxidation at metal ions and complexes in constrained environments, *Catal. Today*, **1998**, *41*, 387-407.
37. Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. Activities and stabilities of heterogeneous catalysts in selective liquid phase oxidations: recent developments, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *212*, 175-187.
38. Olah, G. A.; Molnár, A. *Hydrocarbon Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed.; Wiley Interscience: Hoboken, **2003**. Capítulo 9, pp. 427-429.
39. Schroepfer, G. J. Oxysterols: Modulators of Cholesterol Metabolism and Other Processes, *Physiol. Rev.*, **2000**, *80*, 361-554.

40. Williams, D. A.; Lemke, T. L. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 5<sup>th</sup> Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, **2002**. Capítulos 25, 28, 29 e 31.
41. Fieser, L. F.; Fieser, M. *Steroids*; Reinold Publishing Corporation: New York, **1959**.
42. Schneider, G.; Wölfling, J. Synthetic Cardenolides and Related Compounds, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 1381-1403.
43. Mukhopadhyay, S.; Maitra, U. Chemistry and biology of bile acids, *Curr. Sci.*, **2004**, 87, 1666-1683.
44. Belelli, D.; Lambert, J. L. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA<sub>A</sub> receptor, *Nature Rev. Neurosci.*, **2005**, 6, 565-575.
45. Lednicer, D.; Mitscher, L. A. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley and Sons: New York-London-Sydney-Toronto, **1977**. Vol. 1, capítulo 10, pp. 155-211.
46. Lednicer, D. *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*; John Wiley & Sons, Inc.: New York/Chichester/Weinheim/Brisbane/Singapore/Toronto, **1998**. Capítulos 4 e 5, pp. 84-145.
47. Goswami, A.; Kotoky, R.; Rastogi, R. C.; Ghosh, A. C. A One-Pot Efficient Process for 16-Dehydropregnenolone Acetate, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2003**, 7, 306-308, e referências aí citadas.
48. Fernandes, P.; Cruz, A.; Angelova, B.; Pinheiro, H. M.; Cabral, J. M. S. Microbial conversion of steroid compounds: recent developments, *Enzyme Microb. Technol.*, **2003**, 32, 688-705.
49. Lardy, H.; Marwah, A.; Marwah, P. C<sub>19</sub>-5-ene Steroids in Nature, *Vitam. Horm.*, **2005**, 71, 263-299.

50. Lee, S.-S.; Chang, W.-L. Cytotoxic Natural Products from Formosan Plants and Marine Organisms, *Curr. Med. Chem.*, **2004**, *11*, 1461-1477.
51. Ivanchina, N. V.; Kicha, A. A.; Kalinovsky, A. I.; Dmitrenok, P. S.; Dmitrenok, A. S.; Chaikina, E. L.; Stonik, V. A.; Gavagnin, M.; Cimino, G. Polar Steroidal Compounds from the Far Eastern Starfish *Henricia leviuscula*, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 224-228.
52. Hoffmann, J.; Sommer, A. Steroidhormone receptors as targets for the therapy of breast and prostate cancer-recent advances, mechanisms of resistance, and new approaches, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2005**, *93*, 191-200.
53. Nussbaumer, P.; Billich, A. Steroid Sulfatase Inhibitors, *Med. Res. Rev.*, **2004**, *24*, 529-576.
54. Séralini, G.-E.; Moslemi, S. Aromatase inhibitors: past, present and future, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **2001**, *178*, 117-131.
55. Lønning, P. E.; Lien, E. A. Mechanisms of action of endocrine treatment in breast cancer, *Critical Rev. Oncology/Hematology*, **1995**, *21*, 158-193.
56. Tamella, T. Endocrine treatment of prostate cancer, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2004**, *92*, 287-295.
57. Curran, M. P.; Wagstaff, A. J. Estradiol and Norgestimate. A Review of Their Combined Use as Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women, *Drugs Aging*, **2001**, *18*, 863-885.
58. Sitruk-Ware, R. New Progestogens. A Review of Their Effects in Perimenopausal and Postmenopausal Women, *Drugs Aging*, **2004**, *21*, 865-883.
59. Curran, M. P.; Wagstaff, A. J. Ethinylestradiol/Chlormadinone Acetate, *Drugs*, **2004**, *64*, 751-760.

60. Shahidi, N. T. A Review of the Chemistry, Biological Action, and Clinical Applications of Anabolic-Androgenic Steroids, *Clin. Ther.*, **2001**, *23*, 1355-1390.
61. Orr, R.; Singh, M. F. The Anabolic Androgenic Steroid Oxandrolone in the Treatment of Wasting and Catabolic Disorders. Review of Efficacy and Safety, *Drugs*, **2004**; *64*, 725-750.
62. Gasior, M.; Carter, R. B.; Witkin, J. M. Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders, *Trends in Pharm. Sci.*, **1999**, *20*, 107-112.
63. Virtanen, E.; Kolehmainen, E. Use of Bile Acids in Pharmacological and Supramolecular Applications, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3385-3399.
64. Guardiola, F.; Dutta, P. C.; Codony, R.; Savage, G. P. *Cholesterol and Phytosterol Oxidation Products: Analysis, Occurrence, and Biological Effects*; AOCS Press: Champaign, **2002**.
65. Smith, L. L. Review of Progress in Sterol Oxidations: 1987-1995, *Lipids*, **1996**, *31*, 453-487.
66. Bischoff, P. L.; Holl, V.; Coelho, D.; Dufour, P.; Luu, B.; Weltin, D. Apoptosis at the Interface of Immunosuppressive and Anticancer Activities: The Examples of Two Classes of Chemical Inducers, Oxysterols and Alkylating Agents, *Curr. Med. Chem.*, **2000**, *7*, 693-713.
67. Maerker, G. Cholesterol Autoxidation-Current Status *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1987**, *64*, 388-392.
68. Smith, L. L. Cholesterol Autoxidation 1981-1986, *Chem. Phys. Lipids*, **1987**, *44*, 87-125.
69. Kamernitskii, A. V.; Reshetova, I. G.; Chernoburova, E. I. New advances in the field of synthesis of natural polyhydroxysteroids, *Chem. Nat. Compd.*, **1988**, *24*, 1-22.

70. Musumeci, D.; Sica, D.; Zollo, F. Synthesis of Polyoxygenated Steroids with Transition Metal-Based Oxidants: Methyltrioxorhenium-Hydrogen Peroxide System, Ruthenium Tetraoxide, Osmium Tetraoxide and Potassium Permanganate, *Curr. Org. Synth.*, **2005**, *2*, 1-20, e referências aí citadas.
71. Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M.; Moreira, V. M. Catalytic Oxidative Processes in Steroid Chemistry: Allylic Oxidation,  $\beta$ -Selective Epoxidation, Alcohol Oxidation and Remote Functionalization Reactions, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 2227-2257, e referências aí citadas.
72. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Steroid Synthesis, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 4095-4129.
73. Glotter, E.; Zviely, M. Steroidal Allylic Epoxides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 321-325.
74. Zhao, K.; Wang, Y.; Billington, D. C. Studies on stereocontrolled epoxidations of bis-alicyclic alcohols in steroidal skeletons: preparation of eight diastereomerically pure epoxides from cholest-4-en-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -; -3 $\beta$ ,6 $\alpha$ -; -3 $\alpha$ ,6 $\beta$ - and -3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -diols, *Tetrahedron: Asym.*, **2001**, *12*, 1211-1217.
75. Rebelo, S. L. H.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Silva, M. R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M. Oxidation of  $\Delta^4$ - and  $\Delta^5$ -Steroids with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Porphyrin Complexes of Mn<sup>III</sup> and Fe<sup>III</sup>, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4778-4787.
76. Zhang, J.-L.; Che, C.-M. Dichlororuthenium(IV) Complex of *meso*-Tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin: Active and Robust Catalyst for Highly Selective Oxidation of Arenes, Unsaturated Steroids, and Electron-Deficient Alkenes by Using 2,6-Dichloropyridine *N*-Oxide, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3899-3914.
77. Iida, T.; Ogawa, S.; Miyata, S.; Goto, T.; Mano, N.; Goto, J.; Nambara, T. Biomimetic Oxidation of Unactivated Carbons in Steroids by a Model of Cytochrome P-450, Oxorutheniumporphyrinate Complex, *Lipids*, **2004**, *39*, 873-880.

78. Du, C.-P.; Li, Z.-K.; Wen, X.-M.; Wu, J.; Yu, X.-Q.; Yang, M.; Xie, R.-G. Highly diastereoselective epoxidation of cholest-5-ene derivatives catalyzed by polymer-supported manganese(III) porphyrins, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, *216*, 7-12.
79. Zhao, Y.-C.; Xiang, Y.-Z.; Pu, L.; Yang, M.; Yu, X.-Q. Highly  $\beta$ -selective epoxidation of the  $\Delta^5$ - and  $\Delta^4$ -unsaturated steroids catalyzed by the silica-supported polyhalogenated ruthenium porphyrin, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2006**, *301*, 176-181.
80. Rohde, R.; Neef, G.; Sauer, G.; Wiechert, R. Stereoselective epoxidation of 5(10),9(11)-estradienes, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2069-2072.
81. Muddana, S. S.; Price, A. M.; MacBride, M. M.; Peterson, B. R.  $11\beta$ -Alkyl- $\Delta^9$ -19-Nortestosterone Derivatives: High-Affinity Ligands and Potent Partial Agonists of the Androgen Receptor, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4985-4988.
82. Larkin, J. P.; Wehrey, C.; Boffelli, P.; Lagraulet, H.; Lemaitre, G.; Nedelec, A.; Prat, D. The Synthesis of  $17\alpha$ -Methyl- $11\beta$ -arylestradiol: Large-Scale Application of the Cerium (III)-Mediated Alkylation of a Ketone, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2002**, *6*, 20-27, e referências aí citadas.
83. Prat, D.; Benedetti, F.; Girard, G. F.; Bouda, L. N.; Larkin, J.; Wehrey, C.; Lenay, J. Industrial Synthesis of 4-Chloro, $11\beta$ -arylestradiol: How to Circumvent a Poor Diastereoselectivity, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2004**, *8*, 219-228, e referências aí citadas.
84. Bartlett, P. A.; Johnson, W. S. A Stereospecific Total Synthesis of Estrone *via* a Cationic Olefinic Cyclization, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7501-7502.
85. Groen, M. B.; Zeelen, F. J. Biomimetic total synthesis of  $14\alpha$ -methyl-19-norsteroids. Stereoselective epoxidations with  $\text{Mo}(\text{CO})_6 / t\text{-BuOOH}$ , *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3611-3614.
86. De Carvalho, M.-E.; Meunier, B. Regioselectivity and stereoselectivity in olefin epoxidation by the  $\text{NaOCl}/\text{Mn}(\text{porphyrin})\text{X}$  system, *New J. Chem.*, **1986**, *10*, 223-227.

87. Toró, A.; Ambrus, G. Synthesis of 17 $\alpha$ -hydroxy-20-oxo-pregnanes from 17(20)-dehydro-23,24-dinorcholan-22-oic Acids, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5265-5266, e referências aí citadas.
88. Breslow, R.; Maresca, L. M. The template-directed remote epoxidation of olefins, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 623-626.
89. Venturello, C.; D'Aloísio, R. Quaternary Ammonium Tetrakis(diperoxotungsto) phosphates(3-) as a New Class of Catalysts for Efficient Alkene Epoxidation with Hydrogen Peroxide, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1553-1557.
90. Toró, A.; Pallagi, I.; Ambrus, G. Synthesis of 16-Dehydro-20-Oxopregnanes from 17 $\alpha$ -20-epoxy-23,24-dinorcholan-22-oic Acids. Highly Stereospecific Oxirane  $\rightarrow$  Allyl Alcohol Isomerization of an Epoxycarboxylic Acid, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7651-7654.
91. Tavarès, M.; Ramasseul, R.; Marchon, J.-C.; Vallée-Goyet, D.; Gramain, J.-C. Epoxidation by Dioxygen of (Z)-17-Ethylideneandrostane Catalysed by Dioxoruthenium(VI) Tetramesitylporphyrinate, *J. Chem. Res. (S)*, **1994**, 74-75.
92. Kovganko, N. V.; Ananich, S. K. Advances in the chemical synthesis of brassinosteroids, *Chem. Nat. Compd.*, **1997**, 33, 389-416, e referências aí citadas.
93. Kovganko, N. V.; Ananich, S. K. Progress in the chemical synthesis of brassinosteroids, *Chem. Nat. Compd.*, **2002**, 38, 122-141, e referências aí citadas.
94. Fung, S.; Siddall, J. B. Stereoselective Synthesis of Brassinolide: A Plant Growth Promoting Steroidal Lactone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6580-6581.
95. Hayami, H.; Sato, M.; Kanemoto, S.; Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. Transition-Metal-Catalyzed Silylmetalation of Acetylenes and its Application to the Stereoselective Synthesis of Steroidal Side Chain, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4491-4492.

96. Back, T. G.; Blazecka, P. G.; Krishna, M. V. A concise synthesis of the brassinolide side chain, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4817-4818.
97. Back, T. G.; Blazecka, P. G.; Krishna, M. V. A new synthesis of castasterone and brassinolide from stigmasterol. A concise and stereoselective elaboration of the side chain from a C-22 aldehyde, *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 156-163.
98. Back, T. G.; Baron, D. L. Stereoselectivity of directed epoxidations of 22-hydroxy- $\Delta^{23}$ -sterol side chains, *Can. J. Chem.*, **1996**, *74*, 1857-1867.
99. Watanabe, B.; Nakagawa, Y.; Ogura, T.; Miyagawa, H. Stereoselective synthesis of (22*R*)- and (22*S*)-castasterone/ponasterone A hybrid compounds and evaluation of their molting hormone activity, *Steroids*, **2004**, *69*, 483-493.
100. Back, T. G.; Baron, D. L.; Luo, W.; Nakajima, S. K. Concise, Improved Procedure for the Synthesis of Brassinolide and Some Novel Side-Chain Analogues, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1179-1182.
101. Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. Recent Developments in Asymmetric Dihydroxylations, *Synthesis*, **2006**, 1725-1756.
102. Schröder, M. Osmium Tetraoxide Cis Hydroxylation of Unsaturated Substrates, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 187-213.
103. Takatsuto, S.; Yazawa, N.; Ikekawa, N.; Morishita, T.; Abe, H. Synthesis of (24*R*)-28-homobrasinolide analogues and structure-activity relationships of brassinosteroids in the rice-lamina inclination test, *Phytochemistry*, **1983**, *22*, 1393-1397.
104. Zhou, W.-S.; Zhou, Y.-P.; Jiang, B. Studies on Steroidal Plant-Growth Regulators: A New Synthesis of Brassinosteroids, *Synthesis*, **1989**, 426-427.
105. McMorris, T. C.; Chavez, R. G.; Patil, P. A. Improved synthesis of brassinolide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 295-302.

106. Kolb, H. C.; VanNieuwenhe, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483-2547.
107. Sun, L.-Q.; Zhou, W.-S.; Pan, X.-F. Studies on Steroidal Plant Growth Regulators 22. Osmium Tetroxide Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of the (22E, 24R)- and the (22E, 24S)-24-Alkyl Steroidal Unsaturated Side Chain, *Tetrahedron: Asym.*, **1991**, *2*, 973-976.
108. Huang, L.-F.; Zhou, W.-S.; Sun, L.-Q.; Pan, X.-F. Studies on Steroidal Plant-growth Regulators. Part 29. Osmium Tetroxide-catalysed Asymmetric Dihydroxylation of the (22E, 24R)- and the (22E, 24S)-24-Alkyl Steroidal Unsaturated Side Chain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1683-1686.
109. Brosa, C.; Peracaula, R.; Puig, R.; Ventura, M. Use of Dihydroquinidine 9-O-(9'-Phenanthryl) Ether in Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation in the Synthesis of Brassinosteroids, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7057-7060.
110. Zhou, W.-S.; Huang, L.-F.; Sun, L.-Q.; Pan, X.-F. Studies on Steroidal Plant-Growth Regulator 21. A Stereoselective Construction of Brassinosteroid Side Chain: A New Practical Synthesis of Brassinolide and its Analogues, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6745-6748.
111. Zhou, W.-S.; Huang, L.-F.; Sun, L.-Q.; Pan, X.-F. Studies on a Steroidal Plant-growth Regulator. Part 26. Stereoselective Construction of the Brassinolide Side-chain: New Practical Syntheses of Brassinolide Analogues from Hyodeoxycholic Acid, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 2039-2043.
112. McMorris, T. C.; Patil, P. A. Improved Synthesis of 24-Epibrassinolide from Ergosterol, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2338-2339.
113. Ramírez, J. A.; Centurión, O. M. T.; Gros, E. G.; Galagovsky, L. R. Synthesis and bioactivity evaluation of brassinosteroid analogs, *Steroids*, **2000**, *65*, 329-337.

114. Rodríguez, C. M. R.; Zullo, M. A. T.; Queiróz, H. M.; Azevedo, M. B. M.; Berra, E. A.; Manchado, F. C. The Preparation of the Spirostanic Analogues of Brassinolide and Castasterone, *Polish J. Chem.*, **2006**, *80*, 637–646.
115. Massey, A. P.; Pore, V. S.; Hazra, B. G. New Route for the Synthesis of (22*S*,23*S*)-28-Homobrassinolide, *Synthesis*, **2003**, 426-430.
116. Akashi, K.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. A Major Improvement in the Osmium Catalyzed Vicinal Hydroxylation of Olefins by *tert*-Butyl Hydroperoxide, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2063-2066.
117. Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Liman, M. D.; Manickavasagar, R. The Effect of a Tertiary Amine in the Catalytic Osmylation of Alkenes, *J. Chem. Res. (S)*, **1994**, 466-467; (M), **1994**, 2662-2686.
118. Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. Osmium Tetraoxide Catalyzed Vicinal Hydroxylation of Higher Olefins by Using Hexacyanoferrate(III) Ion as Cooxidant, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 766-768.
119. Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W. Solvent Effect on Ruthenium Catalyzed Dihydroxylation, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2179-2180.
120. Koizumi, N.; Morisaki, M.; Ikekawa, N. Synthesis of [25*R*]- and [25*S*]-25,26-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 2899-2902.
121. Zhou, X.-D.; Cai, F.; Zhou, W.-S. A new highly stereoselective construction of the sidechain of squalamine through improved Sharpless catalytic asymmetric dihydroxylation, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2537-2539.
122. Zhou, X.-D.; Cai, F.; Zhou, W.-S. A stereoselective synthesis of squalamine, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10293-10299.

123. Okumura, K.; Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Kato, I.; Fujimoto, Y.; Ikekawa, N. Formal Synthesis of Squalamine from Desmosterol, *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, *51*, 1177-1182.
124. Zhou, X.-D.; Zhou, W.-S. A new highly stereoselective synthesis of cerebrosterol, an agonist of the nuclear receptor LXRs, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8291-8296.
125. Corey, E. J.; Grogan, M. J. Stereocontrolled Syntheses of 24(*S*),25-Epoxycholesterol and Related Oxysterols For Studies On the Activation of LXR Receptors, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9351-9354.
126. Tomkinson, N. C. O.; Willson, T. M.; Russel, J. S.; Spencer, T. A. Efficient, Stereoselective Synthesis of 24(*S*),25-Epoxycholesterol, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9919-9923.
127. Zhou, X.; Zhen, H.; Zhou, W. Syntheses of oxysterol receptors' (LXRs) ligands, *Chin. Sci. Bull.*, **2003**, *48*, 247-254.
128. Dayal, B.; Salen, G.; Padia, J.; Shefer, S.; Tint, G. S.; Williams, T. H.; Toome, V.; Sasso, G. Stereoselective synthesis of (24*R* and 24*S*) 5 $\beta$ -cholestane-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,24,25-pentols and (25*R* and 25*S*) 5 $\beta$ -cholestane-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,25,26-pentols using a modified osmium-catalyzed Sharpless asymmetric dihydroxylation process, *Chem. Phys. Lipids*, **1992**, *61*, 271-281.
129. Dayal, B.; Rao, K.; Salen, G.; Seong, W. M.; Pramanik, B. N.; Huang, E. C.; Toome, V. Asymmetric syntheses and lanthanide-induced CD studies of (24*R* and 24*S*) 5 $\beta$ -cholestane-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,24,25-pentols, *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 2037-2040.
130. Ertel, N. H.; Dayal, B.; Rao, K.; Salen, G. Anomalous Enantioselectivity in the Sharpless Asymmetric Dihydroxylation Reaction of 24-Nor-5 $\beta$ -cholest-23-ene-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triol: Synthesis of Substrates for Studies of Cholesterol Side-Chain Oxidation, *Lipids*, **1999**, *34*, 395-405.

131. Salvador, J. A. R.; Moreira, V. M.; Hanson, J. R.; Carvalho, R. A. One-pot, high yield synthesis of  $\alpha$ -ketols from  $\Delta^5$ -steroids, *Steroids*, **2006**, *71*, 266-272.

132. Miescher, K.; Schmidlin, J.; Uber Steroide. 99. Ein einfacher weg zur bereitung von corticosteroiden mit dioxyaceton-seitenkette, ausgend von 17-ketonen N-neue teilsynthese von reichteins substanz-S., *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *33*, 1840-1847.

133. Murahashi, S.-I.; Saito, T.; Hanaoka, H.; Murakami, Y.; Naota, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Transformation of Alkenes to  $\alpha$ -Ketols with Peracetic Acid. Simple Synthesis of Cortisone Acetate, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2929-2930.

134. Yoon, S.-H.; Park, J.-H.; Moon, H.-S.; Kim, Y. S. A New Route to the Synthesis of Cortodoxon from Progesterone, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1999**, *20*, 229-231.

135. Namy, J. L.; Souppe, J.; Collin, J.; Kagan, H. B. New Preparations of Lanthanide Alkoxides and Their Catalytical Activity in Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer Reactions *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2045-2049.

136. Almeida, M. L. S.; Kočovský, P.; Bäckvall, J.-E. Ruthenium-Catalyzed Oppenauer-Type Oxidation of  $3\beta$ -Hydroxy Steroids. A Highly Efficient Entry into the Steroidal Hormones with 4-En-3-one Functionality, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6587-6590.

137. Ooi, T.; Miura, T.; Itagaki, Y.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. Catalytic Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) and Oppenauer (OPP) Reactions: Remarkable Acceleration of the Hydride Transfer by Powerful Bidentate Aluminum Alkoxides, *Synthesis*, **2002**, 279-291.

138. Meijer, R. H.; Ligthart, G. B. W. L.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A.; Mills, A. M.; Kooijman, H.; Spek, A. L. Triruthenium dodecacarbonyl/triphenylphosphine catalyzed dehydrogenation of primary and secondary alcohols, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1065-1072.

139. Meijer, R. H.; Ligthart, G. B. W. L.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A. RuCl<sub>2</sub>[S-BINAP]-catalyzed synthesis of aldehydes and ketones by dehydrogenation of alcohols, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, *218*, 29-40.
140. Velusamy, S.; Ahamed, M.; Punniyamurthy, T. Novel Polyaniline-Supported Molybdenum-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4821-4824.
141. Sheu, J.-H.; Huang, S.-Y.; Wang, G.-H.; Duh, C.-Y. Study on Cytotoxic Oxygenated Desmosterols Isolated from the Red Alga *Galaxaura marginata*, *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 900-903.
142. Sheu, J.-H.; Wang, G.-H.; Sung, P.-J.; Duh, C.-Y. New Cytotoxic Oxygenated Fucosterols from the Brown Alga *Turbinaria conoides*, *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 224-227.
143. Nagaoka, M.; Numazawa, M. C(10)-C(19) Bond Cleavage Reaction of 19-Oxygenated Androst-4-ene-3,6-dione Steroids under Various Conditions, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 983-985.
144. Moreno, M. J. S. M.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S. A novel oxidation of homoallylic alcohols under sonochemical conditions, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3201-3204.
145. ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. The Baeyer-Villiger Reaction: New Developments toward Greener Procedures, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4105-4123.
146. Feigl, D. M. Conversion of 20-Ketosteroids to 17-Ketosteroids, *In* Djerassi, C. *Steroid Reactions. An Outline for Organic Chemists*; Holden-Day, Inc.: San Francisco, **1963**. Capítulo 10, pp. 409-411.
147. Tökés, L. Insertion of Hetero Atoms into the Steroid Nucleus, *In* Djerassi, C. *Steroid Reactions. An Outline for Organic Chemists*; Holden-Day, Inc.: San Francisco, **1963**. Capítulo 12, pp. 457-467.

148. Murahashi, S.-I.; Oda, Y.; Naota, T. Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Catalyzed Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones with Molecular Oxygen in the Presence of Aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7557-7560.
149. Goswami, P.; Hazarika, S.; Das, A. M.; Chowdhury, P. Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzed Baeyer-Villiger oxidation of carbonyl compounds, specially 20-oxosteroids, *Indian J. Chem.*, **2004**, *43B*, 1275-1281.
150. Reese, P. B. Remote functionalization reactions in steroids, *Steroids*, **2001**, *66*, 481-497.
151. Barton, D. H. R.; Göktürk, A. K.; Morzycki, J. W.; Motherwell, W. B. The Selective Oxidation of Protected Cholesterol Derivatives using the Gif System, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 583-585.
152. Barton, D. H. R.; Boivin, J.; Hill, C. H. Functionalisation of Saturated Hydrocarbons. Part 6. Selective Oxidation of Steroids and Related Compounds, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1797-1804.
153. Barton, D. H. R.; Boivin, J.; Lelandais, P. Functionalisation of Saturated Hydrocarbons. Part 13. Further Studies on the Gif Oxidation of Cholestane Derivatives, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 463-468.
154. Shingaki, T.; Miura, K.; Higuchi, T.; Hirobe, M.; Nagano, T. Regio- and stereo-selective oxidation of steroids using 2,6-dichloropyridine *N*-oxide catalysed by ruthenium porphyrins, *Chem. Commun.*, **1997**, 861-862.
155. Breslow, R. Biomimetic Selectivity, *Chem. Rec.*, **2000**, *1*, 3-11.
156. Breslow, R. Biomimetic Regioselective Template-Directed Functionalizations: An Update, *Chemtracts-Org. Chem.*, **2002**, *15*, 59-68, e referências aí citadas.

157. Fang, Z.; Breslow, R. A thiolate ligand on a cytochrome P-450 mimic permits the use of simple environmentally benign oxidants for biomimetic steroid hydroxylation in water, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5463-5466.

## 1.6. Objectivos gerais do trabalho

A importância actual e crescente da aplicação dos princípios da Química Verde e Sustentável no contexto das transformações selectivas de moléculas complexas implica o desenvolvimento de novos processos mais eficientes e limpos, geralmente catalíticos, com o objectivo de substituir os conhecidos processos químicos clássicos.

Os esteróides constituem um grupo de moléculas com elevada importância em termos biológicos e medicinais, o que justifica o enorme interesse associado à sua modificação selectiva. Neste contexto, a preparação de esteróides contendo funções oxigenadas permite obter moléculas diversificadas e com elevada utilidade e pode ser efectuada através de vários processos oxidativos.

Assim, atendendo a estas considerações, o objectivo principal deste trabalho consiste no desenvolvimento de novos processos oxidativos, económicos e mais aceitáveis em termos ambientais, para a transformação estereo- e regioselectiva de vários compostos esteróides, dando continuidade à investigação neste campo, efectuada, desde há alguns anos, no Laboratório de Química Farmacêutica.

O estudo incidirá sobre a utilização de oxidantes mais aceitáveis em Química Verde e Sustentável, como por exemplo o oxigénio e o hidroperóxido de *t*-butilo, em processos essencialmente catalíticos, usando catalisadores homogéneos e heterogéneos e considerando também a possibilidade da recuperação e reutilização dos mesmos.

Os substratos a usar nestes estudos serão intermediários de síntese na preparação de compostos esteróides com interesse farmacêutico. Os  $\Delta^5$ -esteróides são, neste âmbito, substratos acessíveis e de elevada utilidade sintética, pelo que a sua oxidação selectiva constitui objecto de estudo desta tese. Deste modo, dada a importância da função 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido no campo dos esteróides, que existe em vários compostos naturais e tem elevada relevância sintética, propomo-nos investigar a 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxidação de  $\Delta^5$ -esteróides de forma eficiente, segura e económica, usando um oxidante ambientalmente aceitável e catalisadores heterogéneos. Por outro lado, os  $\Delta^5$ -7-oxoesteróides são também muito relevantes na química de esteróides. A funcionalidade  $\Delta^5$ -7-cetona existe em diversos compostos naturais bioactivos, e, devido ao facto de a dupla ligação estar presente, são permitidas várias funcionalizações posteriores, pelo que os  $\Delta^5$ -7-oxoesteróides constituem valiosos intermediários sintéticos. Assim, considerando os

processos conhecidos, a oxidação alílica de  $\Delta^5$ -esteróides será estudada, especialmente em condições catalíticas.

A síntese de cetonas na posição 6 de esteróides 1,3,5(10)-estratrienos por oxidação benzílica será também estudada dada a importância biológica e sintética dos referidos compostos, nomeadamente da 6-oxoestrona.