

## CAPÍTULO II

### **Epoxidação $\beta$ -selectiva de $\Delta^5$ -esteróides pelo $O_2$ , utilizando catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada**

Samuel M. Silvestre, Jorge A. R. Salvador, James H. Clark “ *$\beta$ -Selective epoxidation of  $\Delta^5$ -steroids by  $O_2$  using surface functionalised silica supported cobalt catalysts*”, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 219, 143-147.



## **2. Epoxidação $\beta$ -selectiva de $\Delta^5$ -esteróides pelo $O_2$ , utilizando catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada**

A epoxidação de olefinas consiste na introdução de um átomo de oxigénio que se liga aos dois carbonos de uma dupla ligação, formando um anel oxaciclopropano. Esta reacção tem primordial importância em química orgânica porque a função epóxido está presente em muitos compostos com actividade biológica e é um intermediário-chave para a preparação de um largo número de grupos funcionais através de reacções de abertura do anel epóxido ou de isomerização.<sup>1-4</sup> O elevado grau de estereosselectividade associada à maioria das sínteses e reacções dos epóxidos evidencia a sua enorme utilidade sintética. A síntese de epóxidos quirais seguida da sua abertura permite aceder a uma variedade de compostos quirais, os quais podem também ser obtidos pela abertura assimétrica de epóxidos pró-quirais.<sup>4</sup>

## 2.1. Importância biológica e sintética dos 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos de esteróides

A epoxidação  $\beta$ -selectiva de  $\Delta^5$ -esteróides tem elevada importância pois a funcionalidade 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido está presente em diversos compostos naturais nomeadamente os vitanolidos (Exemplos: Vitanolido D, Vitaferina A; Figura 2.1), que têm sido estudados pela sua actividade anti-inflamatória,<sup>5</sup> anti-tumoral,<sup>6</sup> citotóxica<sup>7-10</sup> e imunomoduladora.<sup>11</sup> Além disso, estes compostos induzem as enzimas de fase II em modelos animais, o que é considerado um mecanismo de quimioprevenção do cancro.<sup>12-14</sup>

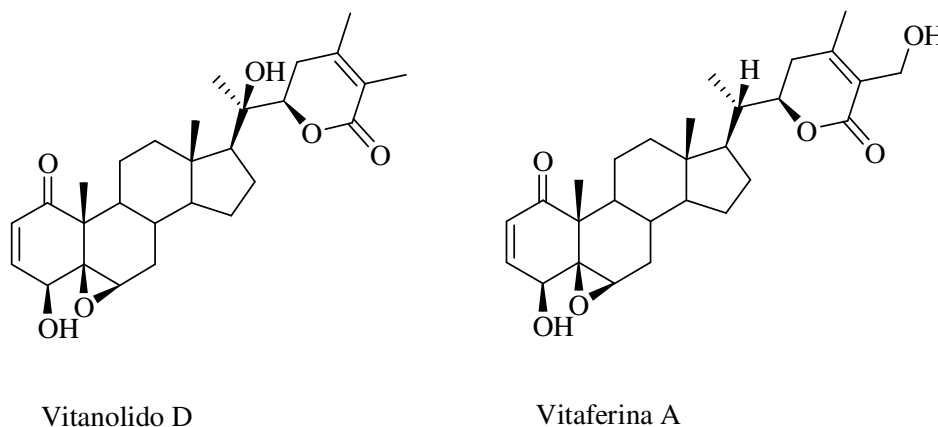


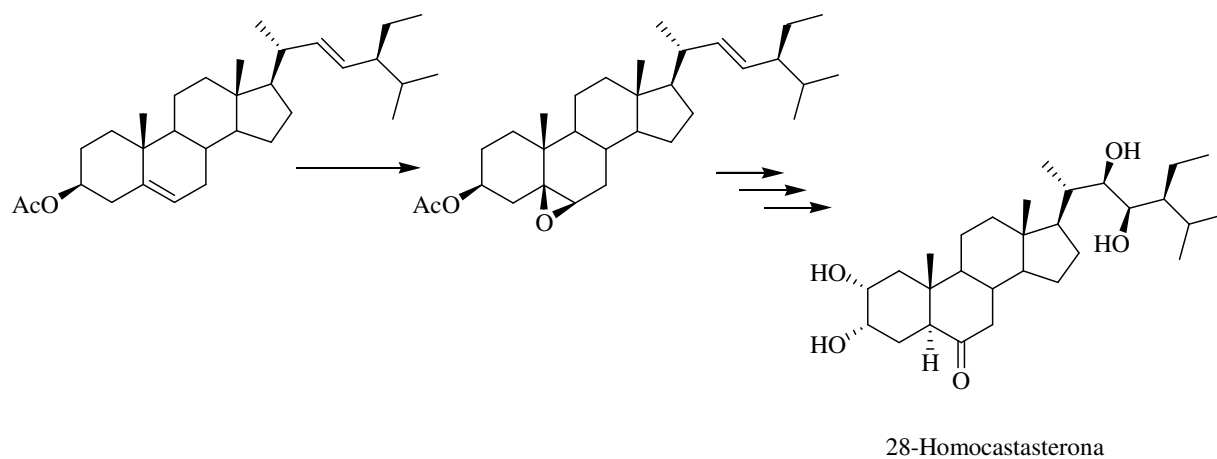
Figura 2.1.

Vários 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxiesteróides isolados do coral *C. viridis* mostraram ter actividade inibidora do crescimento de células HeLa S3 e de células diplóides humanas *in vitro*,<sup>15</sup> e um 9,11-seco-esteróide contendo a funcionalidade 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido, isolado do coral *P. violaceae*, evidenciou actividade citotóxica em linhas celulares humanas (A-549, HT-29, MEL-28) e de ratos (P-388).<sup>16</sup>

O 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido do colesterol é um produto da auto-oxidação do colesterol e, tal como outros oxisteróis, regula diversas funções biológicas, como a proliferação celular e a homeostase do colesterol.<sup>17</sup> Recentemente, foi reportado que este composto induz apoptose em células U-937.<sup>18</sup> Adicionalmente, a vitaferina A e outros esteróides com a função 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido, como a bracteosina A e B, mostraram ter evidente potencial inibitório das enzimas colinesterase de forma dependente da concentração.<sup>19,20</sup>

A configuração do 5,6-epóxido influencia a selectividade de reacções de abertura estereoespecífica<sup>21-23</sup> ou reacções de eliminação catalisadas por bases,<sup>24</sup> pelo que os 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos de esteróides têm também elevado interesse como intermediários na

síntese de outros compostos. Assim, foi possível obter compostos bioativos, como análogos de brassinoesteróides (Exemplo: 28-homocasterona; Esquema 2.1),<sup>25,26</sup> laxogenina,<sup>27</sup> e um análogo da esqualamina,<sup>28</sup> via 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos como intermediários sintéticos.



**Esquema 2.1.**

## 2.2. Principais processos para a epoxidação $\beta$ -selectiva de $\Delta^5$ -esteróides

A epoxidação de  $\Delta^5$ -esteróides continua a ser intensamente estudada com vista à obtenção estereosselectiva de  $\alpha$ - e de  $\beta$ -epóxidos, sendo a geometria imposta pelo  $5\beta,6\beta$ -epóxido nos anéis A e B do esteróide diferente da do  $5\alpha,6\alpha$ -epóxido.<sup>29</sup>

Em geral, a epoxidação de esteróides com fusão dos anéis *trans-anti-trans* leva principalmente à formação de  $\alpha$ -epóxidos. O ataque preferencial pelo reagente na face  $\alpha$  do esqueleto do esteróide pode ser atribuído ao impedimento estereoquímico imposto pelos grupos metilo angulares em C-10 e C-13, que protegem a face  $\beta$ .<sup>29</sup>

Os  $5\alpha,6\alpha$ -epóxidos são facilmente obtidos através da epoxidação de  $\Delta^5$ -esteróides  $3\beta$ -substituídos com peroxiácidos<sup>21,29</sup> como o ácido peroxibenzóico,<sup>30</sup> o ácido *m*-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA),<sup>31</sup> o ácido monoperoxiftálico<sup>32</sup> e o monoperoxiftalato de magnésio (MMPP).<sup>33</sup> Adicionalmente, são conhecidos processos para a  $5\alpha,6\alpha$ -epoxidação selectiva utilizando peroxiácidos gerados *in situ*.<sup>34,35</sup> Contudo, a velocidade e a estereosselectividade da epoxidação dependem principalmente da natureza do substituinte na posição C-3, do solvente usado e da estrutura do peroxiácido,<sup>29,30</sup> sendo geralmente obtidas misturas de epóxidos, com proporções de  $\alpha$ -epóxido normalmente acima de 70%.

Em contraste, os  $5\beta,6\beta$ -epóxidos e os seus derivados são difíceis de obter com elevada estereosselectividade e, por isso, bem como devido ao seu elevado interesse biológico e sintético, a  $5\beta,6\beta$ -epoxidação tem sido intensamente estudada nos últimos anos, tendo sido publicados diversos métodos para esta reacção.

Inicialmente os  $5\beta,6\beta$ -epóxidos foram obtidos por vias indirectas, quer usando halo-hidrinas,<sup>36</sup> quer usando diacetatos vicinais<sup>37</sup> como intermediários.

Uma estratégia para bloquear a entrada do reagente de epoxidação pela face  $\alpha$  do esteróide foi através da utilização de substituintes  $\alpha$ -halogenados volumosos. Assim, foi possível obter os  $5\beta,6\beta$ -epóxidos de esteróides pela epoxidação de  $3\alpha$ -halo- $\Delta^5$ -esteróides com peroxiácidos.<sup>38,39</sup> A reacção do acetato de  $7\alpha$ -bromocolesterilo com *m*-CPBA originou também o correspondente  $5\beta,6\beta$ -epóxido.<sup>40</sup> Adicionalmente, a presença e a estereoquímica de outros substituintes no esqueleto esteróide, nomeadamente um grupo hidroxilo em C-19<sup>41</sup> e o respectivo carbamato<sup>42</sup> permitiram também alterar a

estereosseletividade do método de epoxidação com peroxiácidos, levando à obtenção do isômero  $\beta$  devido ao efeito orientador *sin*.

Além dos peroxiácidos, outros oxidantes foram também explorados nesta reação. O diacetato de cromilo levou à epoxidação  $\beta$ -selectiva de  $\Delta^5$ -esteróides em condições estequiométricas, embora os rendimentos reportados fossem moderados e com ocorrência de produtos secundários.<sup>43-45</sup> Por outro lado, foram obtidas misturas de  $5\alpha,6\alpha$ - e de  $5\beta,6\beta$ -epóxidos pelo tratamento com peróxido de hidrogênio na presença de íons ferro(II), ferro(III) e titânio(III).<sup>46,47</sup>

Vários grupos mostraram que os  $5\beta,6\beta$ -epóxidos podem ser facilmente obtidos a partir de  $\Delta^5$ -esteróides utilizando sistemas bifásicos que envolvem permanganato de potássio como oxidante e sulfatos, nitratos ou outros sais metálicos.<sup>48-56</sup> A vantagem deste processo oxidativo é ser econômico e facilmente acessível. Muito recentemente, foi reportado um novo sistema que consiste em  $KMnO_4/Fe(ClO_4)_3 \cdot nH_2O$  na presença de  $NaHPO_4 \cdot 3H_2O$ , que permitiu obter estes epóxidos com elevados rendimentos e selectividades.<sup>57</sup>

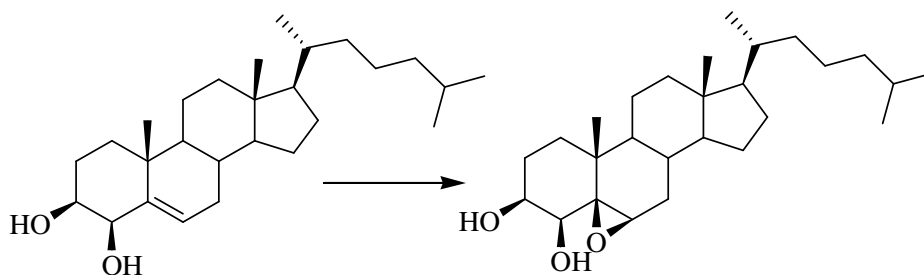
O tratamento de vários  $\Delta^5$ -esteróides  $3\beta$ -substituídos com uma perfluoro-*cis*-dialquiloxaziridina levou à obtenção dos  $5\beta,6\beta$ -epóxidos como produto principal. O colesterol e o estigmasterol originaram os correspondentes  $5\alpha,6\alpha$ -epóxidos nestas condições.<sup>58</sup>

Além destes processos estequiométricos, são também conhecidos vários processos catalíticos para a epoxidação  $\beta$ -selectiva de  $\Delta^5$ -esteróides, já com elevados rendimentos e selectividades e, em alguns casos, foi possível recuperar e reutilizar os catalisadores.

O MMPP, que origina elevada  $\alpha$ -selectividade na epoxidação do colesterol e de outros esteróides na ausência de catalisador,<sup>33,59</sup> originou selectividade  $\beta$  elevada na epoxidação de vários  $\Delta^5$ -esteróides na presença de complexos tetra-*o*-diclorofenilporfirínicos.<sup>59</sup>

Utilizando acetato de desidroepiandrosterona como substrato, o perborato de sódio em ácido acético glacial originou uma mistura de  $5\alpha,6\alpha$ - e de  $5\beta,6\beta$ -epóxidos, contendo predominantemente o  $\alpha$ -epóxido. Contudo, na presença de quantidades catalíticas de  $KMnO_4$  a reação foi muito mais rápida e a selectividade foi revertida, com predomínio do  $\beta$ -epóxido. Vários  $\Delta^5$ -esteróides, incluindo alguns com substituintes  $\beta$  em C-4, foram epoxidados nestas condições.<sup>60</sup>

Os dioxiranos são reagentes que permitem efectuar a epoxidação em condições suaves.<sup>1,2</sup> Quando aplicados a  $\Delta^5$ -esteróides 3 $\beta$ -substituídos, de um modo geral, tanto os dioxiranos isolados<sup>61</sup> como os gerados *in situ*,<sup>62-64</sup> conduzem à formação de misturas de  $\alpha$ - e  $\beta$ -epóxidos próximas de 1:1, embora a estereosselectividade dependa da estrutura do dioxirano envolvido. Quando aplicado ao 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (Esquema 2.2), o dimetildioxirano obtido *in situ* a partir de  $\text{KHSO}_5$  e acetona, permitiu obter o 5,6-epóxido correspondente com 78% de  $\beta$ -selectividade.<sup>65</sup> Posteriormente, utilizando cetonas quirais volumosas como catalisadores e Oxone<sup>TM</sup> ( $\text{KHSO}_5$ ;  $\text{KHSO}_4$ ;  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ) como oxidante terminal, foi possível converter um conjunto alargado de  $\Delta^5$ -esteróides com diferentes grupos funcionais como hidroxilo, carbonilo, acetilo ou acetal, bem como diferentes cadeias laterais, nos correspondentes 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos com excelentes rendimentos e selectividades.<sup>66</sup>



Esquema 2.2.

A aplicação do oxidante *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina (2,6-DCPNO) nesta reacção de epoxidação tem sido também estudada. Complexos porfirínicos de ruténio(II)<sup>67</sup> ou de ruténio(IV)<sup>68</sup> foram reportados como catalisadores homogéneos para a epoxidação de esteróides com 2,6-DCPNO em condições suaves, com rendimentos elevados e  $\beta$ -selectividade próxima de 100%.

A ligação de polietilenoglicol (PEG) ou de macromoléculas “dendríticas” (“*dendritic wedges*”) a catalisadores metálicos (Exemplos na Figura 2.2) envolve a molécula do catalisador com uma estrutura em nano-escala, solúvel e bem definida, permitindo separá-lo dos produtos por técnicas membranares ou de nano-filtração, sem perda das vantagens da catálise homogénea. Além disso, as macromoléculas “dendríticas” ligadas ao catalisador metálico podem induzir regio- ou estereosselectividade nas reacções ao criarem um ambiente adequado e uma



determinada área e volume na zona do centro catalítico e contribuem também para a estabilização do mesmo.

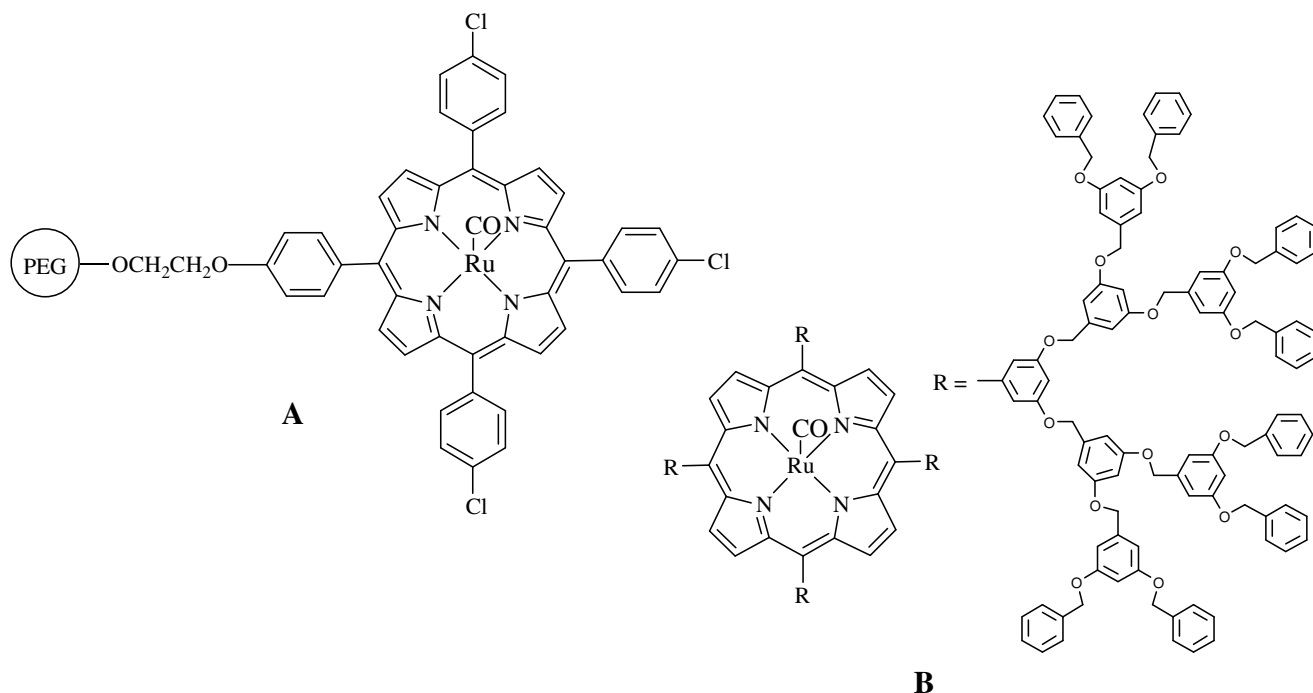


Figura 2.2.

Assim, Che e colaboradores utilizaram PEG ligado a porfirinas de rutênio(II) via ligação éter (Exemplo: catalisador A da Figura 2.2) para efectuar a epoxidação do acetato de colesterilo com 2,6-DCPNO, com elevado rendimento e completa selectividade  $\beta$ .<sup>69,70</sup> Por outro lado, porfirinas de rutênio(II) ligadas a macromoléculas “dendríticas” baseadas em poli-(éter benzílico) (Exemplo: catalisador B da Figura 2.2) foram utilizadas para catalisar a epoxidação  $\beta$ -selectiva de ésteres do colesterol com o mesmo oxidante, tendo sido obtidos elevados rendimentos e selectividades.<sup>71,72</sup>

Muito recentemente, foi reportado um processo para a epoxidação  $\beta$ -selectiva de  $\Delta^5$ - e  $\Delta^4$ -esteróides com 2,6-DCPNO, catalisada por uma porfirina poli-halogenada de rutênio(II) suportada em sílica (Catalisador B da Figura 1.2, Capítulo 1), que pôde ser recuperada e reutilizada.<sup>73</sup>

A epoxidação catalítica utilizando iodosilbenzeno (PhIO) como oxidante está também reportada. A epoxidação  $\beta$ -selectiva do acetato de colesterilo foi efectuada utilizando cloreto de tetrafenilporfirinato de Ferro(III) e PhIO, tendo sido obtida uma boa relação  $\beta/\alpha$ , embora os rendimentos tenham sido baixos.<sup>74</sup> Uma porfirina de manganésio(II) ligada a cadeias poliglicol, análoga aos sistemas “dendríticos” com rutênio, descritos acima, catalisou a epoxidação  $\beta$ -selectiva de derivados do colesterol

com PhIO.<sup>75</sup> A epoxidação do colesterol e do estigmasterol com PhIO, catalisada por uma porfirina de manganésio(III) incorporada em vesículas de fosfolípidos, foi efectuada com rendimentos moderados e elevadas selectividades  $\beta$ .<sup>76</sup> Uma porfirina de manganésio(III) ligada covalentemente à resina peptídica de Merrifield (Catalisador A da Figura 1.2, Capítulo 1) evidenciou ter elevada reactividade e  $\beta$ -selectividade para a epoxidação de derivados do colesterol com PhIO.<sup>77</sup> Este catalisador foi reutilizado consecutivamente 4 vezes, sem lixiviação detectável, e levou a um rendimento de cerca de 90% em epóxido e 99% de  $\beta$ -selectividade.<sup>77</sup>

A utilização de oxidantes ambientalmente mais aceitáveis como os hidroperóxidos de alquilo, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, o N<sub>2</sub>O e mesmo o oxigénio molecular, em condições catalíticas, na reacção de epoxidação, é altamente desejável dentro do contexto da Química Sustentável.<sup>1</sup>

A activação de hidroperóxidos de alquilo pela sua combinação com determinados catalisadores metálicos, no sentido de efectuar a epoxidação, foi também estudada. Assim, foi possível obter os correspondentes 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos a partir de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (Esquema 2.2),<sup>78</sup> de acetato de 7 $\beta$ -hidroxicolesterilo<sup>79</sup> e de acetato de 19-hidroxicolesterilo<sup>79</sup> com elevada estereosselectividade associando hidroperóxido de *t*-butilo com VO(acac)<sub>2</sub> como catalisador, devido ao efeito estereo-orientador *sin* do grupo hidroxilo em posição alílica<sup>78,79</sup> ou homoalílica<sup>79</sup> em relação à dupla ligação. Utilizando hidroperóxido de *t*-pentilo como oxidante na presença de MoCl<sub>5</sub>, os acetatos de diosgenina e de desidroepiandrosterona formaram misturas de epóxidos em que predominou o 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido.<sup>80</sup> O Cl<sub>8</sub>tppFe<sup>III</sup>Cl (tpp = *meso*-tetrafenilporfirinato) catalisou a epoxidação  $\beta$ -selectiva do acetato de colesterilo com hidroperóxido de cumeno, com e sem *N*-metilimidazole.<sup>81</sup>

Para esta reacção foram reportados vários métodos utilizando peróxido de hidrogénio como oxidante.<sup>82-84</sup> Estes incluem a epoxidação  $\beta$ -selectiva do acetato de colesterilo usando sais pertungstato<sup>82</sup> ou complexos porfirínicos de Mn<sup>III</sup> ou Fe<sup>III</sup> como catalisadores.<sup>83</sup> As porfirinas com grupos volumosos, electroatractores nas posições *orto* dos fenilos *meso* e com Mn<sup>III</sup> como ião central foram os catalisadores que originaram maior selectividade  $\beta$  nesta reacção.<sup>83</sup> A epoxidação  $\beta$ -selectiva do 3 $\beta$ -clorocolest-5-eno foi efectuada num sistema bifásico fluorado, utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e um catalisador fluorado de selénio (seleneto butílico e 2,4-bis(perfluorooctil)fenílico). O catalisador, que fica dissolvido no solvente fluorado, pode ser reutilizado várias vezes sem decréscimo no rendimento nem aumento dos tempos de reacção.<sup>84</sup>

Na presença do catalisador de Groves,  $[Ru^{VI}(O)_2tmp]$ , ( $tmp = meso$ -tetramesitilporfirinato) (Catalisador A da Figura 2.3), o  $N_2O$  (10 atmosferas) epoxidou vários  $\Delta^5$ -esteróides com obtenção de elevados rendimentos e elevadas  $\beta$ -estereosselektividades. Neste estudo foi demonstrado que solventes coordenantes como o tetra-hidrofurano, o acetonitrilo e o etanol não levam à ocorrência de reacção. Foi testada uma variedade de solventes aromáticos, tendo-se concluído que o fluorobenzeno foi o melhor solvente para esta reacção (99% de rendimento e  $\beta$ -selectividade superior a 99%).<sup>85,86</sup>

O uso de oxigénio molecular ou ar como oxidante, na presença de catalisadores metálicos (Exemplos na Figura 2.3), tem elevado interesse industrial.<sup>1</sup>

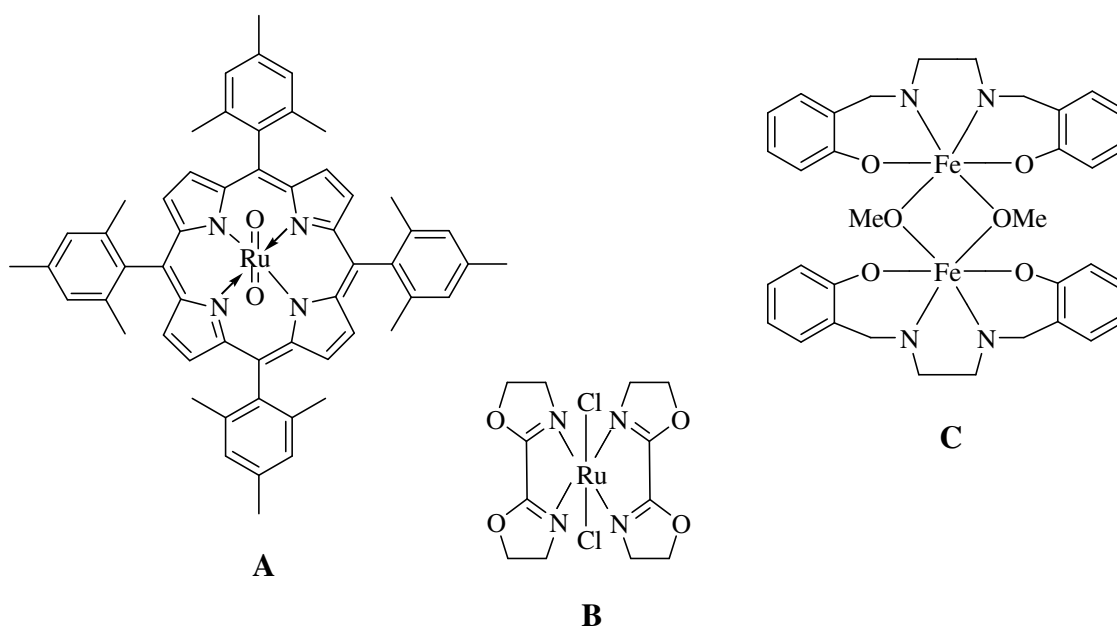


Figura 2.3.

A epoxidação de  $\Delta^5$ -esteróides pelo ar utilizando o catalisador  $[Ru^{VI}(O)_2tmp]$  (Catalisador A da Figura 2.3) levou à obtenção dos correspondentes  $5\beta,6\beta$ -epóxidos com excelentes rendimentos, de forma estereoespecífica.<sup>87-90</sup> Nestas condições verificou-se que o colesterol inibe o sistema catalítico. Contudo, quando aplicado a moléculas esteróides com dienos conjugados  $\Delta^{5,7}$ , foi obtida uma mistura 1:1 dos  $5\beta,6\beta$ - e  $5\alpha,6\alpha$ -epóxidos. No caso do acetato de estigmasterilo, a epoxidação foi regio- e estereosselectiva, tendo sido obtido o  $5\beta,6\beta$ -epóxido.<sup>91</sup> Este sistema é altamente interessante mas tem a desvantagem dos tempos reaccionais serem muito longos, geralmente vários dias, excepto para o acetato de colesterilo, que é convertido em 5 horas.

A epoxidação do colesterol e do acetato de colesterilo com sistemas catalíticos utilizando ar como fonte de oxigénio, isobutiraldeído como agente redutor e porfirinas de níquel, ferro ou manganésio como catalisador foi também estudada.<sup>92</sup> Assim, utilizando 5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de níquel(II), [Ni(tpp)], na epoxidação do acetato de colesterilo foi possível obter o isómero  $\beta$  em proporções superiores a 80%.<sup>92</sup> O grande problema destes métodos reside na síntese dos catalisadores porfirínicos, a qual não é de fácil execução.

A utilização de outros complexos metálicos como catalisadores permitiu obter resultados semelhantes aos anteriores. Assim, com quantidades catalíticas do complexo bis[1,3-bis(*p*-metoxifenil)propano-1,3-dionato]níquel(II), [Ni(dmp)<sub>2</sub>], foi possível efectuar a epoxidação  $\beta$ -selectiva de  $\Delta^5$ -esteróides com rendimentos quase quantitativos na presença de isobutiraldeído e de oxigénio (1 atmosfera), à temperatura ambiente.<sup>93,94</sup> O complexo tris[1,3-bis(*p*-metoxifenil)propano-1,3-dionato]ferro(III), [Fe(dmp)<sub>3</sub>], evidenciou ser um catalisador efectivo para a epoxidação do acetato de colesterilo tendo sido obtido um elevado rendimento, embora a estereosselectividade fosse moderada (relação  $\beta$ : $\alpha$  de 71:29).<sup>95</sup> Sob condições reaccionais similares, complexos de Ni<sup>II</sup>, Fe<sup>III</sup>, Pd<sup>II</sup>, Ru<sup>III</sup>, Co<sup>II</sup> e Mn<sup>II</sup> coordenados com 1,3-dicetonas originaram os 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos como isómeros major a partir do benzoato de colesterilo.<sup>96</sup> O complexo bis(dipivaloilmetanato)manganésio(II), [Mn(dpm)<sub>2</sub>], mostrou-se particularmente efectivo e foi aplicado a vários derivados do colesterol, permitindo obter rendimentos entre 77 e 93%.<sup>96</sup> Foram obtidas conversões e selectividades similares utilizando acetilacetonato de molibdenilo(VI), MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>, como catalisador em condições reaccionais também semelhantes.<sup>97</sup>

A epoxidação de  $\Delta^5$ -esteróides ocorreu, de forma efectiva e com elevada  $\beta$ -estereosselectividade, com o sistema O<sub>2</sub>/isobutiraldeído e na presença de um complexo de bisoxazolina de ruténio(II), RuCl<sub>2</sub>(biox)<sub>2</sub>, (Catalisador B da Figura 2.3).<sup>98,99</sup> Chandrasekaran e colaboradores reportaram, também, a utilização de um catalisador constituído por dois complexos *salen*-Fe<sup>III</sup> ligados por pontes metoxi (Catalisador C da Figura 2.3) para a conversão de  $\Delta^5$ -esteróides nos correspondentes 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos, com elevados rendimentos e selectividades, num sistema análogo ao anterior.<sup>100</sup> O Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O foi utilizado como catalisador na epoxidação  $\beta$ -selectiva de  $\Delta^5$ -esteróides com O<sub>2</sub> e pivalaldeído como agente redutor sacrificado em solvente fluorado.<sup>101</sup>

A epoxidação do 3 $\beta$ -clorocolest-5-eno foi efectuada com  $O_2$  e isobutiraldeído, também em sistema bifásico com solvente fluorado, usando um catalisador de ruténio(III) que complexou com ligandos benzimidazólicos fluorados. Contudo, a estereosselectividade observada foi baixa (relação  $\beta/\alpha$  60:40). A fase fluorada contendo o catalisador foi recuperada e reutilizada várias vezes.<sup>102</sup>

Mastrorilli e colaboradores reportaram o uso de complexos  $\beta$ -cetoesterato polimerizáveis como  $Fe(AAEMA)_3$ ,  $Ni(AAEMA)_2$  ou  $Co(AAEMA)_2$  ( $AAEMA^-$  = forma desprotonada do metacrilato de 2-(acetoacetoxi)etilo) como potenciais catalisadores híbridos, já com o objectivo de efectuar posteriormente estas reacções em condições heterogéneas.<sup>103,104</sup> Assim, usando os referidos catalisadores, foi possível efectuar a epoxidação do acetato de colesterilo com  $O_2$ /isobutiraldeído, embora a melhor relação  $\beta:\alpha$  fosse apenas 68:32, obtido com o catalisador de cobalto(II) após 20 horas de reacção.<sup>103,104</sup> Os mesmos autores apresentaram, posteriormente, os correspondentes complexos  $\beta$ -cetoesterato de  $Fe^{III}$ ,  $Ni^{II}$  e  $Co^{II}$  suportados em polímero como catalisadores heterogéneos, para efectuar a mesma reacção de epoxidação do acetato de colesterilo e, mais uma vez, o catalisador de cobalto foi o que permitiu melhor estereosselectividade (relação  $\beta:\alpha$  de 75:25), com 24 horas de reacção.<sup>105</sup>

Chandrasekaran e colaboradores reportaram que a epoxidação do colesterol e do acetato de colesterilo ocorreu facilmente utilizando  $O_2$  e isobutiraldeído na presença de  $NaHCO_3$  e de óxido de cobalto amorfo nanoestruturado suportado em sílica mesoporosa (CoO-MCM-41) como catalisador heterogéneo. Com este processo foram obtidos rendimentos moderados a elevados e observada a formação preferencial do 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido (relação  $\beta/\alpha$  69:31 e 78:22, respectivamente).<sup>106-108</sup>

A análise dos processos aqui descritos para esta reacção permite concluir que existem já algumas aproximações aos objectivos da Química Verde ou Sustentável. Contudo, continua a ser pertinente e actual investigar uma forma eficiente, segura e económica, usando um oxidante ambientalmente aceitável, para selectivamente efectuar a 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxidação catalítica de  $\Delta^5$ -esteróides, tendo, ainda, em vista que as fases de purificação sejam simples e permitam a reciclagem do catalisador.

Dentro deste âmbito, verificamos que, no conjunto de oxidantes mais aceitáveis em termos ambientais, o oxigénio molecular se mostrou bastante efectivo sob condições reaccionais suaves. Actualmente são ainda escassos os processos catalíticos verdadeiramente eficientes descritos para a epoxidação apenas com  $O_2$  e catalisador

metálico, dadas as dificuldades de activação do oxigénio molecular.<sup>1,2</sup> A combinação de O<sub>2</sub> com o catalisador de Groves aplicada à β-epoxidação de Δ<sup>5</sup>-esteróides é o único sistema conhecido que usa apenas O<sub>2</sub>, sem agente redutor associado, nesta reacção em esteróides.<sup>87-91</sup> Este processo tem as desvantagens de usar um catalisador que não é fácil de obter, o metal central é dispendioso, e apenas se mostrou verdadeiramente eficiente em termos de tempos reaccionais para o substrato acetato de colesterilo.

Deste modo, dirigimos a nossa atenção para o sistema O<sub>2</sub>/aldeído/catalisador metálico, também conhecido por sistema de Mukaiyama,<sup>109</sup> tendo já evidenciado originar bons resultados em condições reaccionais suaves. Nestas condições, os compostos com cobalto estão entre os catalisadores mais activos.<sup>110,111</sup> Além disso, numa comunicação prévia já foi referido, para esta reacção de epoxidação β-selectiva, bom rendimento e selectividade utilizando um catalisador de cobalto(II) em condições homogéneas.<sup>96</sup> Porém, o catalisador não é facilmente recuperado nem reutilizado. Estes factos encorajaram-nos a utilizar catalisadores de cobalto(II) em forma heterogénea, suportados em sílica.

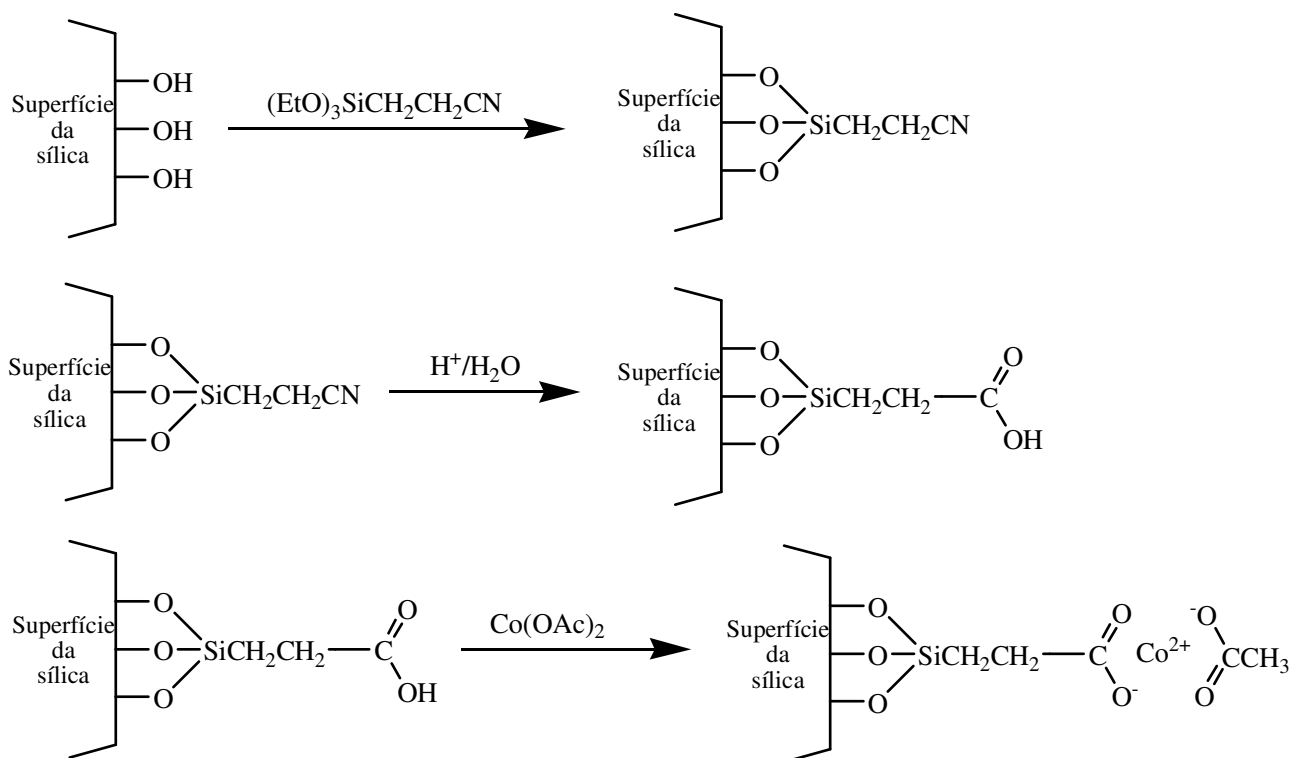
A análise da literatura mostrou-nos que a utilização de outros catalisadores heterogéneos de cobalto – Co(AAEMA)<sub>2</sub> suportado em polímero<sup>105</sup> e CoO-MCM-41<sup>106-108</sup> – nesta reacção já era conhecida. No entanto, e como previamente referido, a aplicação do catalisador Co(AAEMA)<sub>2</sub> suportado em polímero originou tempos reaccionais longos.<sup>105</sup> Por outro lado, a preparação do catalisador CoO-MCM-41, por deposição/precipitação do cobalto nos poros de MCM-41 através de ultra-sons, é de difícil controlo. Além disso, com a utilização deste catalisador, embora as reacções fossem já mais rápidas, foram necessárias quantidades estequiométricas de NaHCO<sub>3</sub>.<sup>106-108</sup> Assim, decidimos efectuar o estudo utilizando catalisadores heterogéneos diferentes, no sentido de melhorar os resultados obtidos, em termos de rendimentos, de estereosselectividade para o isómero 5β,6β-epóxido, em termos de tempos reaccionais e evitando a utilização de NaHCO<sub>3</sub>. Adicionalmente, pretendeu-se alargar o âmbito de aplicação a outros Δ<sup>5</sup>-esteróides que não apenas o acetato de colesterilo, estudando também a regio- e quimiosselectividade do sistema com o objectivo de valorizar este processo, tentando demonstrar a sua versatilidade e, conseqüentemente, o seu interesse em termos de química fina e farmacêutica.

### **2.3. Preparação dos catalisadores heterogéneos de cobalto(II)**

O cobalto é um dos metais de transição mais conhecidos e a sua química de oxidação na fase líquida tem sido muito estudada.<sup>112-116</sup> Dada a sua configuração electrónica, o cobalto pode apresentar os estados de oxidação +2 e +3, sendo o estado +2 o mais estável, embora seja facilmente oxidado ao estado +3, sendo assim, um iniciador de formação de radicais livres. Na forma de  $Co^{3+}$  comporta-se como ácido de Lewis. Além destas características, a sua química de coordenação rica e a facilidade de ligação ao oxigénio tornam-no um catalisador muito interessante, o qual tem vindo a ser estudado e aplicado a várias reacções de oxidação ao longo dos últimos anos.<sup>114-116</sup>

Os três catalisadores heterogéneos estudados nesta secção consistem em acetato de cobalto(II) imobilizado em sílica como suporte. O catalisador **1**,  $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O/SiO_2$ , que foi preparado e reportado previamente por Salvador e Clark,<sup>117</sup> foi obtido por impregnação de  $SiO_2$  (Kieselgel 60, 0,2-0,5 mm, 35-70 mesh) com  $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ . A concentração de cobalto(II) neste catalisador é de 0,3 mmole por cada grama de catalisador.

Os catalisadores **2** e **3** (Esquemas 2.3 e 2.4) foram preparados e caracterizados no grupo do Prof. James Clark, da Universidade de York, Reino Unido, de acordo com trabalhos já previamente publicados.<sup>118,119</sup> O catalisador **2**,<sup>118</sup> com uma concentração de cobalto(II) de 1 mmole/1 grama de catalisador, foi preparado de acordo com o Esquema 2.3 e foi obtido a partir de sílica-gel mesoporosa (diâmetro médio de poros de 60 Å). O cobalto ficou ligado ao suporte por uma ligação não-covalente, embora muito forte, pois os ensaios de lixiviação revelaram que o metal não é removido com solventes como acetonitrilo, acetona ou diclorometano.<sup>118</sup>

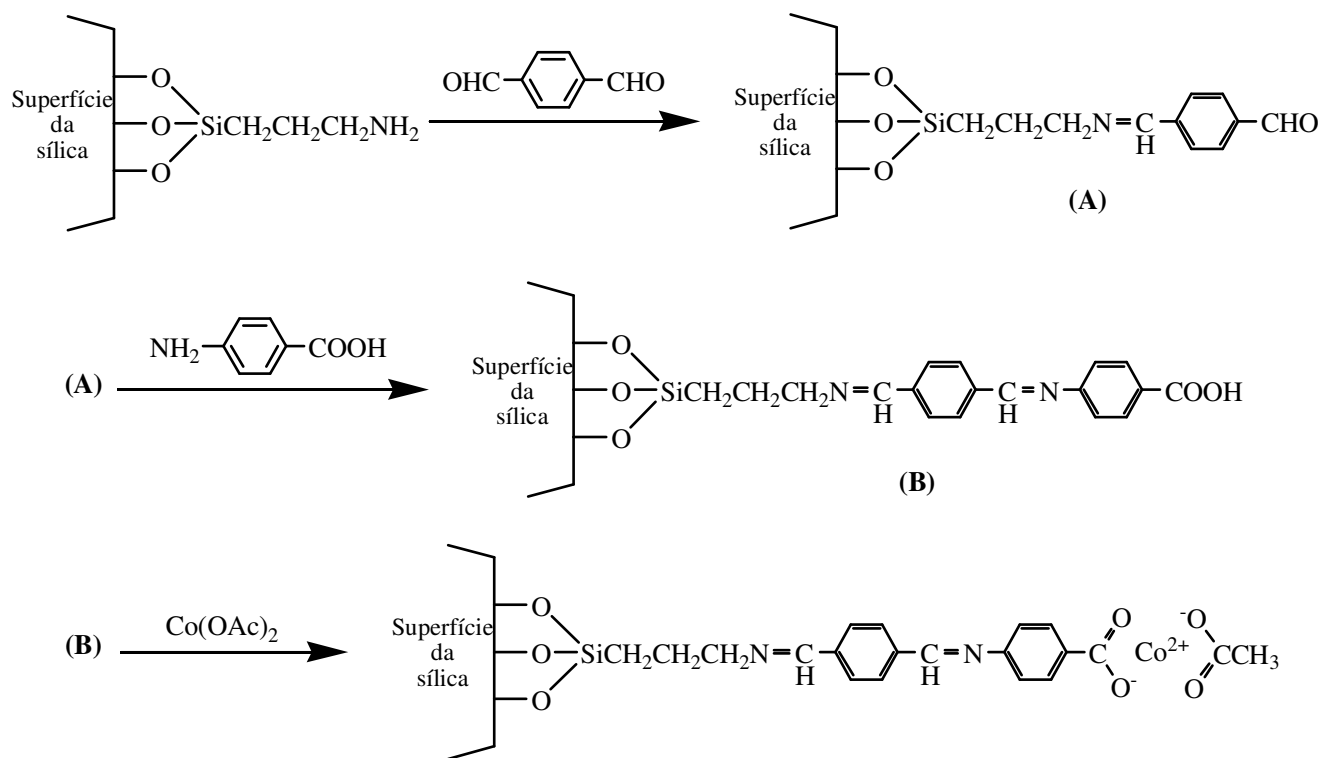


Catalisador 2

Esquema 2.3.

O catalisador **3** (Esquema 2.4),<sup>119</sup> com uma cadeia espaçadora entre o suporte e o centro metálico ainda maior que no catalisador **2**, foi preparado a partir da 3-aminopropil-sílica (sílica com um diâmetro médio de poros de 100 Å), de acordo com o esquema 2.4. A concentração final de cobalto(II) neste catalisador **3** é de 0,4 mmole por cada grama de catalisador.





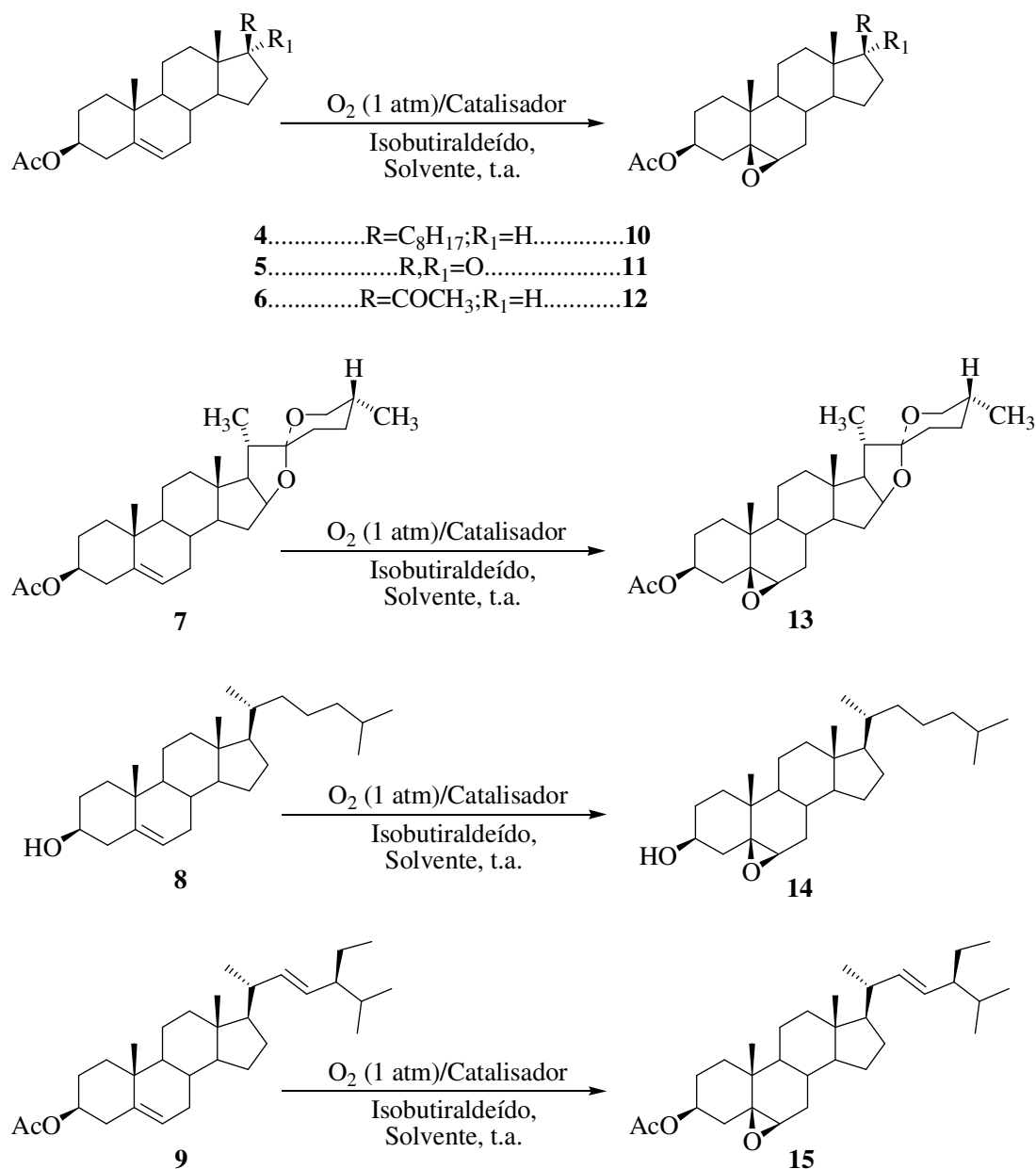
Esquema 2.4.

## 2.4. Resultados e discussão

### 2.4.1. Epoxidação $\beta$ -selectiva de $\Delta^5$ -esteróides pelo $O_2$ , utilizando catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada

Como já foi referido, aqui descrevemos o estudo da utilização de alguns catalisadores heterogéneos de cobalto(II) [Catalisadores **1**, **2** (Esquema 2.3), e **3** (Esquema 2.4)] na 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxidação de  $\Delta^5$ -esteróides com oxigénio molecular como oxidante, combinado com o isobutiraldeído, de acordo com o Esquema 2.5. Este sistema reaccional, também conhecido como sistema de Mukaiyama,<sup>109</sup> tem a grande vantagem, em relação a outros sistemas, de permitir efectuar a reacção de epoxidação em condições muito suaves, sob 1 atmosfera de  $O_2$  e à temperatura ambiente.<sup>1</sup> A análise da literatura sobre esta reacção permitiu-nos seleccionar, dentro dos aldeídos que se mostraram efectivos, o isobutiraldeído como agente redutor, uma vez que é muito económico e tem originado excelentes resultados na reacção de epoxidação em comparação com outros aldeídos.<sup>120</sup> Adicionalmente, o produto maioritário resultante da sua utilização como agente redutor nesta reacção, o ácido isobutírico, é, por um lado, produzido industrialmente a partir do isobutiraldeído,<sup>121</sup> e por outro lado, é de fácil eliminação através de simples extracção com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio.<sup>122</sup> A quantidade relativa de aldeído é muito importante, o qual tem de ser utilizado num excesso controlado, geralmente 3 a 4 equivalentes molar em relação ao substrato, uma vez que quantidades inferiores ou superiores levam à inibição da reacção.<sup>123</sup>

A reacção foi efectuada dissolvendo, no balão de reacção, os substratos esteróides em solventes como o diclorometano ou o 1,2-dicloroetano, habitualmente utilizados nestas condições, sob 1 atmosfera de  $O_2$  (balão comum, adaptado ao sistema reaccional), com 4 equivalentes de isobutiraldeído, sob agitação magnética, à temperatura ambiente e usando os referidos catalisadores heterogéneos de cobalto(II).



Esquema 2.5.

Um controlo preliminar experimental mostrou que o catalisador não é necessário para a epoxidação do substrato esteróide **4**. Todavia, na ausência do catalisador, a reacção ocorre mais lentamente e há perda significativa da estereosselectividade (relação de isómeros  $\beta$ : $\alpha$  65:35), o que está de acordo com resultados anteriormente reportados.<sup>92</sup>

Estas condições reaccionais foram então aplicadas a um conjunto de  $\Delta^5$ -esteróides (Esquema 2.5), com diferentes grupos funcionais como hidroxilo, carbonilo ou acetilo, bem como várias cadeias laterais, incluindo o acetato de diosgenina. Estes esteróides

foram convenientemente convertidos nos correspondentes 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos, com bom grau de estereosseletividade e rendimentos elevados.

**Tabela 2.1.** Epoxidação estereosseletiva de  $\Delta^5$ -esteróides com o catalisador **1**

Entr.	Substr. /mmole	Catalisador /mmole	Solvente	Tempo /h	Prod.	Relação de isómeros ( $\beta$ : $\alpha$ ) <sup>a</sup>	Rendimento isolado (%) <sup>b</sup>
1	4/0,25	1/0,006	1,2-dicloroetano	7	<b>10</b>	80:20	90
2	5/0,25	1/0,0045	1,2-dicloroetano	6	<b>11</b>	80:20	90
3	5/0,25	1/0,0045	diclorometano	8	<b>11</b>	84:16	91
4	5/0,25	1/0,0045	acetoneitrilo	20	<b>11</b> <sup>c</sup>	72:28	(90)
5	5/0,25	1/0,0045	acetato de etilo	48	<b>11</b> <sup>c</sup>	77:23	(86)
6	6/0,25	1/0,0045	1,2-dicloroetano	6	<b>12</b>	74:26	90
7	7/0,25	1/0,0045	1,2-dicloroetano	7	<b>13</b>	76:24	81
8	9/0,25	1/0,0045	1,2-dicloroetano	5	<b>15</b>	75:25	89

<sup>a</sup>A relação em  $\beta$ : $\alpha$ -epóxidos foi determinada por espectroscopia <sup>1</sup>H RMN, por integração dos sinais correspondentes ao 6-H nas amostras de produto bruto da reacção;

<sup>b</sup>São visíveis vestígios de substrato e de produto secundário nas placas de CCF, mas não são detectados no espectro de <sup>1</sup>H RMN (300MHz) do produto bruto da reacção;

<sup>c</sup>Foi detectado aproximadamente 20% de  $\Delta^5$ -7-oxoesteróide como produto secundário, por integração do sinal do 6-H no produto bruto da reacção.

A reacção de epoxidação foi estudada com diferentes tipos de solventes (Tabela 2.1), porém, em geral, as reacções com os solventes halogenados, diclorometano e 1,2-dicloroetano, permitiram obter melhores rendimentos e selectividades, o que está de acordo com os resultados anteriormente referidos na literatura<sup>92-100,103-108</sup> e com o facto conhecido de que os solventes halogenados têm uma capacidade superior de dissolução do oxigénio molecular.<sup>124</sup> Usando o substrato **5**, o catalisador **1** e o acetoneitrilo ou o acetato de etilo como solvente, o tempo de reacção aumentou, e, além disso, observou-se um acréscimo no produto secundário resultante da reacção de oxidação alílica (aproximadamente 20% do derivado  $\Delta^5$ -7-oxoesteróide), como foi determinado por espectroscopia <sup>1</sup>H RMN (Tabela 2.1, entradas 4 e 5). Anteriormente foi demonstrado, utilizando ciclo-hexeno como substrato, que a selectividade em relação à oxidação alílica nas condições de epoxidação de Mukaiyama é dependente do tipo de solvente,

pois utilizando solventes não coordenantes como o diclorometano foram obtidas selectividades para o epóxido superiores às observadas com solventes coordenantes como o acetonitrilo.<sup>123</sup>

**Tabela 2.2.** Epoxidação estereosselectiva de  $\Delta^5$ -esteróides com o catalisador **2**

Entr.	Substr. /mmole	Catalisador /mmole	Solvente	Tempo /h	Prod.	Relação de isómeros ( $\beta$ : $\alpha$ ) <sup>a</sup>	Rendimento isolado (%) <sup>b</sup>
1	4/0,25	2/0,006	1,2-dicloroetano	6	<b>10</b>	78:22	89
2	4/0,25	2/0,006	diclorometano	7	<b>10</b>	84:16	90
3	4/0,50	2/0,015	diclorometano	6	<b>10</b>	79:21	91
4	4/0,50	2/(reciclado, 0,012)	diclorometano	7	<b>10</b>	76:24	90
5	5/0,25	2/0,005	1,2-dicloroetano	5	<b>11</b>	78:22	91
6	6/0,25	2/0,006	1,2-dicloroetano	6	<b>12</b>	75:25	84
7	7/0,25	2/0,006	1,2-dicloroetano	10	<b>13</b>	74:26	91
8	8/0,25	2/0,006	diclorometano	4	<b>14</b>	76:24	80
9	9/0,25	2/0,005	diclorometano	10	<b>15</b>	82:18	85

<sup>a</sup>A relação em  $\beta$ : $\alpha$ -epóxidos foi determinada por espectroscopia  $^1\text{H}$  RMN, por integração dos sinais correspondentes ao 6-H nas amostras de produto bruto da reacção;

<sup>b</sup>São visíveis vestígios de substrato e de produto secundário nas placas de CCF, mas não são detectados no espectro de  $^1\text{H}$  RMN (300MHz) do produto bruto da reacção.

Os rendimentos e selectividades nesta reacção de epoxidação foram similares, tanto no caso da reacção em condições homogéneas<sup>96</sup> como heterogéneas. Todavia, a fácil recuperação do catalisador torna esta última situação mais aceitável em termos ambientais. Os catalisadores **2** e **3** foram reutilizados, após filtração, apenas com uma pequena redução nos rendimentos em produto, em condições experimentais similares (90 % para o catalisador **2** reciclado, Tabela 2.2, entrada 4, e 89 % para o catalisador **3** reciclado, Tabela 2.3, entrada 4), sem perda significativa da estereosselectividade.

**Tabela 2.3.** Epoxidação estereosselectiva de  $\Delta^5$ -esteróides com o catalisador **3**

Entr.	Substr. /mmole	Catalisador /mmole	Solvente	Tempo /h	Prod.	Relação de isómeros ( $\beta:\alpha$ ) <sup>a</sup>	Rendimento isolado (%) <sup>b</sup>
1	4/0,25	3/0,006	1,2-dicloroetano	8	<b>10</b>	78:22	89
2	4/0,25	3/0,006	diclorometano	8	<b>10</b>	80:20	91
3	4/0,50	3/0,012	diclorometano	6	<b>10</b>	79:21	91
4	4/0,50	3/(reciclado, 0,011)	diclorometano	6	<b>10</b>	79:21	89
5	5/0,25	3/0,006	1,2-dicloroetano	5	<b>11</b>	81:19	89
6	6/0,25	3/0,006	1,2-dicloroetano	8	<b>12</b>	78:22	88
7	7/0,25	3/0,006	1,2-dicloroetano	10	<b>13</b>	74:26	91
8	8/0,25	3/0,006	diclorometano	5	<b>14</b>	75:25	90
9	9/0,25	3/0,006	diclorometano	8	<b>15</b>	82:18	90

<sup>a</sup>A relação em  $\beta:\alpha$ -epóxidos foi determinada por espectroscopia <sup>1</sup>H RMN, por integração dos sinais correspondentes ao 6-H nas amostras de produto bruto da reacção;

<sup>b</sup>São visíveis vestígios de substrato e de produto secundário nas placas de CCF, mas não são detectados no espectro de <sup>1</sup>H RMN (300MHz) do produto bruto da reacção.

Sabendo que, além da epoxidação de alcenos, as condições de Mukaiyama têm aplicações na oxidação de vários outros grupos funcionais,<sup>109,115,116</sup> nomeadamente alcanos e álcoois e na reacção de Baeyer-Villiger, é de destacar a excelente quimiosselectividade do processo aqui descrito, especialmente no que respeita à oxidação de álcoois.

O grupo OH-3 livre nos  $\Delta^5$ -esteróides não é compatível com a maior parte dos sistemas oxidantes em reacções de epoxidação, inclusivamente em alguns casos até nas condições de Mukaiyama<sup>125</sup> ou análogas.<sup>126</sup> Por isso, a maioria dos métodos de preparação de  $\beta$ -epóxidos requer a protecção adequada dos grupos hidroxilo presentes na molécula. A desprotecção química, geralmente do grupo éster, pode ser condicionada pela sensibilidade do grupo oxirano face às condições hidrolíticas usuais. Assim, a síntese de 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxiesteróides é, por vezes, difícil. Contudo, foi interessante verificar que, nas condições reaccionais aqui descritas, o  $\Delta^5$ -esteróide com o grupo OH-3 livre (colesterol) foi directamente convertido no correspondente 5,6-epóxido com elevada selectividade  $\beta$  (Tabela 2.2, entrada 8; Tabela 2.3, entrada 8) e rendimento.

É ainda de destacar, de acordo com a análise da literatura, que esta reacção, efectuada com o sistema de Mukaiyama e nas condições adequadas, é uma das formas mais eficientes que se conhece para obter os 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos a partir do colesterol sem haver necessidade de protecção do grupo hidroxilo.

A regioselectividade desta metodologia foi estudada na epoxidação do substrato di-insaturado, acetato de estigmasterilo, verificando-se a formação do correspondente 5,6-epóxido, com uma relação de isómeros  $\beta$ : $\alpha$  de 82:18 e com elevado rendimento (85 % com o catalisador **2**, Tabela 2.2, entrada 9 ou 90 % com o catalisador **3**, Tabela 2.3, entrada 9). A dupla ligação tri-substituída reagiu, assim, preferencialmente em relação à dupla ligação di-substituída na cadeia lateral. Esta regioselectividade na oxidação deste substrato foi já observada com vários outros sistemas de epoxidação como ácido *m*-cloroperoxibenzóico,<sup>127</sup> diacetato de cromilo,<sup>43-45</sup>  $KMnO_4/CuSO_4$ ,<sup>49</sup>  $O_2/[Ru^{VI}(O)_2tmp]^{91}$  e  $O_2$ /isobutiraldeído/ $RuCl_2(biox)_2$ ,<sup>99</sup> embora nenhum dos referidos autores avançasse com qualquer explicação para este facto. Os factores que provavelmente serão de considerar na justificação são a densidade electrónica diferente na dupla ligação di- e na tri-substituída bem como a maior flexibilidade da dupla ligação na cadeia lateral. Finalmente, é de realçar que a regioselectividade nesta reacção é de elevada importância na síntese de derivados de brassinoesteróides,<sup>25,26</sup> em que a epoxidação regio- e, em alguns casos,  $\beta$ -estereoselectiva do acetato de estigmasterilo é um passo fundamental da via sintética (ver exemplo no Esquema 2.1).

Vários estudos mecanísticos sobre a reacção de epoxidação nas condições de Mukaiyama têm sido desenvolvidos,<sup>110,120,123,128,129</sup> e foi já demonstrado que o processo é radicalar e acelerado pela catálise com metais de transição. De facto, neste estudo, pudemos observar que os catalisadores heterogéneos de cobalto(II) aceleravam a reacção em relação ao processo efectuado na ausência de catalisador.

Actualmente sabe-se que ocorre a cisão homolítica da ligação C-H do aldeído, acelerada na presença do metal,<sup>110,120,123,128,129</sup> que no nosso caso, será possivelmente o  $Co^{3+}$ , que entretanto se terá formado durante o período de indução.<sup>110</sup> De facto, ao fim de poucos minutos de reacção, observámos a mudança de cor do meio reaccional (que inicialmente tinha tonalidade roxa nas reacções com o catalisador **1** e **2**, e verde-claro nas reacções com o catalisador **3**) para a cor verde-escura persistente. Esta cor sugere a presença dos compostos de  $Co^{3+}$ .<sup>103,123</sup> A oxidação do  $Co^{2+}$  a  $Co^{3+}$  deverá resultar do

contacto com o peroxiácido que se formou ao longo do período de indução (reacção 4 do Esquema 2.6).<sup>110,123</sup>

A cisão homolítica da ligação C-H do aldeído leva à formação do radical acilo correspondente, que reage rapidamente com o O<sub>2</sub> formando o radical acilperoxilo (reacção 2 do Esquema 2.6), o qual é considerado o principal agente da epoxidação, sendo adicionado à dupla ligação, o que permite a formação do epóxido (reacções 7 e 8 do Esquema 2.6).<sup>110,120,123,128,129</sup>

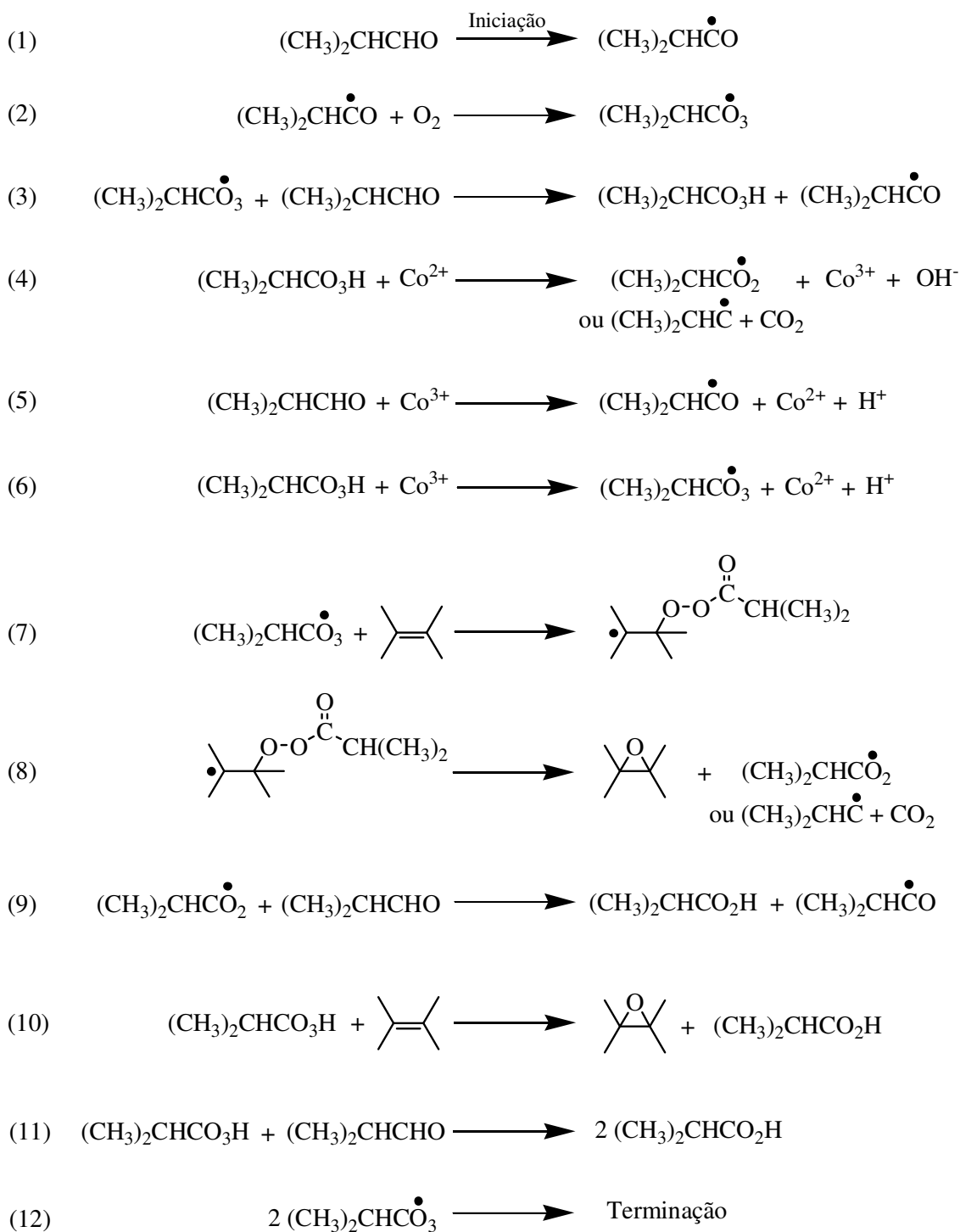
O radical acilperoxilo tem maior tendência para se adicionar à dupla ligação do que para abstrair os hidrogénios alílicos do substrato, o que explica a selectividade da epoxidação em relação à oxidação alílica. Esta selectividade é responsável pelo enorme sucesso destas condições reaccionais em relação à maioria dos outros processos radicalares, caracteristicamente pouco selectivos.<sup>123</sup>

Como já foi referido, o catalisador metálico pode aumentar a velocidade da reacção ao acelerar o processo de cisão homolítica do aldeído. Neste caso, de acordo com Jacobs e colaboradores, a natureza exacta do metal não é crítica.<sup>130</sup> No entanto, de acordo com a literatura, também pode ocorrer ligação do metal ao radical acilperoxilo e a estrutura resultante pode efectuar a reacção, libertando-se o ácido carboxílico.<sup>123,128,129</sup> Adicionalmente, pode ainda ocorrer a formação de espécies oxometálicas *in situ* como mediadores da epoxidação, especialmente em sistemas porfirínicos ou análogos.<sup>110,129</sup> Estas duas últimas situações deverão já ser mais dependentes do tipo e da estrutura do catalisador metálico.<sup>110,129</sup>

Por outro lado, o radical acilperoxilo abstrai um protão de uma outra molécula de aldeído formando-se um novo radical acilo e uma molécula de peroxiácido (reacção 3 do Esquema 2.6), que medeia também esta reacção de epoxidação (reacção 10 do Esquema 2.6), embora com menor significado que a via radical acilperoxilo.<sup>123,128</sup>

O aldeído também pode ser consumido sem formação de epóxido através da reacção de um peroxiácido com uma molécula de aldeído, originando duas moléculas de ácido carboxílico (reacção 11 do Esquema 2.6). Por este motivo, é necessário um excesso de aldeído para que a reacção ocorra na totalidade.<sup>123</sup>





Esquema 2.6.

Apesar dos vários estudos mecanísticos efectuados, a estereosseletividade observada nas reacções de epoxidação realizadas sob as condições de Mukaiyama está ainda por explicar. No entanto, já foi demonstrado, tanto em alguns substratos simples<sup>128,129</sup> como em  $\Delta^5$ -esteróides,<sup>92-108</sup> que a estereosseletividade, inclusivamente

na ausência de catalisadores metálicos,<sup>92</sup> é normalmente inversa à verificada com os peroxiácidos.

Nos  $\Delta^5$ -esteróides, atendendo ao impedimento estereoquímico determinado pelos grupos metilo angulares em C-10 e C-13, que protegem a face  $\beta$  e à estrutura rígida característica do núcleo dos esteróides, ainda não há uma explicação para a selectividade observada neste estudo.

A acidez de Lewis do catalisador no estado de oxidação  $\text{Co}^{3+}$  poderia levar à sua coordenação com a dupla ligação na face  $\alpha$  do esteróide, menos impedida, bloqueando-a, ocorrendo a epoxidação preferencialmente na face  $\beta$ , de modo análogo ao sugerido por outros autores.<sup>43,52,53</sup> Contudo, esta possibilidade não explica que na ausência de catalisador metálico seja ainda obtido preferencialmente o isómero  $\beta$ .

Uma outra hipótese mecanística a considerar é o ataque do radical acilperoxilo no C-6, menos substituído e mais afastado do grupo metilo angular em C-10, e principalmente em sentido axial (na face  $\beta$ ) devido ao impedimento causado pelo hidrogénio  $\alpha$  em C-7 (Figura 2.4). O fecho rápido do anel epóxido, que pode ocorrer por um mecanismo concertado<sup>123</sup> pode assim justificar a  $\beta$ -estereosselectividade. O aparecimento dos  $\alpha$ -epóxidos será então explicado pela formação concomitante de ácido peroxi-isobutírico, de acordo com o mecanismo apresentado (reacções 3 e 10 do Esquema 2.6), que deverá epoxidar na face  $\alpha$  do esteróide, como acontece para a generalidade dos peroxiácidos.<sup>29</sup>

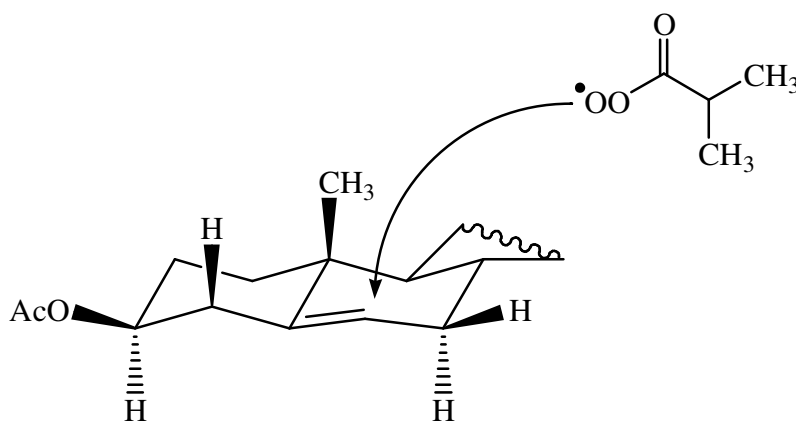


Figura 2.4.

Por outro lado, a estereosselectividade  $\beta$  observada na ausência do catalisador metálico é normalmente inferior à verificada nas reacções catalisadas,<sup>92</sup> facto também

por nós observado, pelo que o catalisador metálico tem interferência positiva. Considerando a hipótese mecanística anterior, uma possibilidade a ponderar é o acelerar do processo de cisão homolítica do aldeído pelo metal, levando à formação rápida de quantidades elevadas de radical acilperoxilo, que efectua a epoxidação selectiva. Por outro lado, a possível ligação do metal ao radical acilperoxilo, ou a possível formação de espécies oxometálicas, também pode condicionar a estereosselectividade da reacção.

A análise de todos os resultados reportados na literatura para a epoxidação do acetato de colesterilo (substrato habitualmente estudado) nas condições de Mukaiyama evidenciou alguma variabilidade nas  $\beta$ -selectividades obtidas.<sup>92-97,99,100,103-108</sup> Contudo, com catalisadores de Ni(tpp),<sup>92</sup> MnCl(tpp),<sup>92</sup> Ni(dmp)<sub>2</sub>,<sup>93,94</sup> Mn(dpm)<sub>2</sub>,<sup>96</sup> MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>,<sup>97</sup> complexo *salen* de Fe<sup>III</sup>,<sup>100</sup> Co(AAEMA)<sub>2</sub> polimerizado<sup>105</sup> e CoO-MCM-41<sup>106-108</sup> foi obtido regularmente o  $\beta$ -epóxido com selectividades de cerca de 75 a 82%. Para outros substratos análogos também se observaram resultados similares.<sup>96,97,100,101</sup> Os resultados por nós obtidos foram genericamente próximos destes, o que sugere que o tipo de metal tem pouca importância nas selectividades verificadas. Contudo, a utilização do catalisador RuCl<sub>2</sub>(biox)<sub>2</sub>,<sup>98,99</sup> levou à obtenção de selectividades  $\beta$  de cerca de 90% ou superior. De acordo com os autores, neste caso, os mediadores da epoxidação deverão ser espécies oxometálicas originando essencialmente a formação dos isómeros  $\beta$ , de modo análogo ao descrito para o sistema do catalisador de Groves/ $O_2$ .<sup>90</sup>

## 2.4.2. Epoxidação $\beta$ -selectiva de $\Delta^5$ -esteróides pelo $O_2$ , utilizando o catalisador 2

### 2.4.2.1. Epoxidação do acetato de colesterilo

À solução do acetato de colesterilo em diclorometano foram sucessivamente adicionados isobutiraldeído e o catalisador **2**. De seguida, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, colocou-se esta mistura reaccional em contacto com 1 atmosfera de  $O_2$ .

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentava dados analíticos correspondentes ao acetato de 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxicolestan-3 $\beta$ -ilo. O espectro de IV apresentava uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a 1730 cm<sup>-1</sup>, correspondente à frequência de vibração por alongação do carbonilo do 3 $\beta$ -OAc, e

ausência de sinais correspondentes à frequência de alongação do C-H insaturado e da ligação C=C. No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN verificou-se a ausência do multiplete correspondente ao 6-H do acetato de colesterilo e o aparecimento de um multiplete a 3,07 ppm correspondente ao próton  $6\alpha$ -H do  $\beta$ -epóxido. Além disso, o espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN mostrou o desaparecimento dos sinais do C-5 e C-6 olefínicos e o aparecimento dos sinais correspondentes a C-5 (62,51 ppm) e C-6 (63,56 ppm) com valores típicos de uma ligação C-O. Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura do acetato de  $5\beta,6\beta$ -epoxicolestan- $3\beta$ -ilo.

A análise por  $^1\text{H}$ -RMN do produto bruto da reacção determinou uma relação  $\beta$ -epóxido/ $\alpha$ -epóxido de 84:16, com base na integração do sinal do próton do C-6.

#### 2.4.2.2. Epoxidação do acetato de desidroepiandrosterona

À solução do acetato de desidroepiandrosterona em 1,2-dicloroetano foram sucessivamente adicionados isobutiraldeído e o catalisador **2**. De seguida, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, colocou-se esta mistura reaccional em contacto com 1 atmosfera de  $\text{O}_2$ .

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentava dados analíticos correspondentes ao acetato de  $5\beta,6\beta$ -epoxi-17-oxoandrostan- $3\beta$ -ilo. O espectro de IV apresentava uma absorção máxima a  $1735\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à frequência de alongação do carbonilo do  $3\beta$ -OAc, e ausência de sinais correspondentes às frequências de alongação do C-H insaturado e da ligação C=C. No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN verificou-se a ausência do multiplete correspondente ao 6-H do acetato de desidroepiandrosterona e o aparecimento de um multiplete a 3,14 ppm correspondente ao próton  $6\alpha$ -H do  $\beta$ -epóxido. Além disso, o espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN mostrou o desaparecimento dos sinais do C-5 e C-6 olefínicos e o aparecimento dos sinais correspondentes a C-5 (62,56 ppm) e C-6 (63,15 ppm) com valores típicos de uma ligação C-O. Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura do acetato de  $5\beta,6\beta$ -epoxi-17-oxoandrostan- $3\beta$ -ilo.

A análise por  $^1\text{H}$ -RMN do produto bruto da reacção determinou uma relação  $\beta$ -epóxido/ $\alpha$ -epóxido de 78:22, com base na integração do sinal do próton do C-6.

#### **2.4.2.3. Epoxidação do acetato de pregnenolona**

À solução do acetato de pregnenolona em 1,2-dicloroetano foram sucessivamente adicionados isobutiraldeído e o catalisador **2**. De seguida, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, colocou-se esta mistura reaccional em contacto com 1 atmosfera de  $O_2$ .

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentava dados analíticos correspondentes ao acetato de 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxi-20-oxopregnan-3 $\beta$ -ilo. O espectro de IV apresentava duas bandas de forte intensidade com absorção máxima a 1685 e 1735  $cm^{-1}$ , correspondentes, respectivamente, à frequência de elongação dos carbonilos do C-20 e do 3 $\beta$ -OAc, e ausência de sinais correspondentes às frequências de elongação do C-H insaturado e da ligação C=C. No espectro de  $^1H$ -RMN verificou-se a ausência do multiplete correspondente ao 6-H do acetato de pregnenolona e o aparecimento de um multiplete a 3,09 ppm correspondente ao protão 6 $\alpha$ -H do  $\beta$ -epóxido. Além disso, o espectro de  $^{13}C$ -RMN mostrou o desaparecimento dos sinais do C-5 e C-6 olefínicos e o aparecimento dos sinais correspondentes a C-5 (62,34 ppm) e C-6 (63,55 ppm) com valores típicos de uma ligação C-O. Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura do acetato de 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxi-20-oxopregnan-3 $\beta$ -ilo.

A análise por  $^1H$ -RMN do produto bruto da reacção determinou uma relação  $\beta$ -epóxido/ $\alpha$ -epóxido de 75:25, com base na integração do sinal do protão do C-6.

#### **2.4.2.4. Epoxidação do acetato de diosgenina**

À solução do acetato de diosgenina em 1,2-dicloroetano foram sucessivamente adicionados isobutiraldeído e o catalisador **2**. De seguida, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, colocou-se esta mistura reaccional em contacto com 1 atmosfera de  $O_2$ .

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentava dados analíticos correspondentes ao acetato de 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxiespirostan-3 $\beta$ -ilo. O espectro de IV apresentava uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a 1729  $cm^{-1}$ ,

correspondente à frequência de alongação do carbonilo do 3 $\beta$ -OAc, e ausência de sinais correspondentes às frequências de alongação do C-H insaturado e da ligação C=C. No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN verificou-se a ausência do multiplete correspondente ao 6-H do acetato de diosgenina e o aparecimento de um multiplete a 3,08 ppm correspondente ao próton 6 $\alpha$ -H do  $\beta$ -epóxido. Além disso, o espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN mostrou o desaparecimento dos sinais do C-5 e C-6 olefínicos e o aparecimento dos sinais correspondentes a C-5 (62,45 ppm) e C-6 (63,37 ppm) com valores típicos de uma ligação C-O. Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura do acetato de 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxiespirostan-3 $\beta$ -ilo.

A análise por  $^1\text{H}$ -RMN do produto bruto da reacção determinou uma relação  $\beta$ -epóxido/ $\alpha$ -epóxido de 74:26, com base na integração do sinal do próton do C-6.

#### 2.4.2.5. Epoxidação do colesterol

À solução de colesterol em diclorometano foram sucessivamente adicionados isobutiraldeído e o catalisador **2**. De seguida, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, colocou-se esta mistura reaccional em contacto com 1 atmosfera de  $\text{O}_2$ .

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentava dados analíticos correspondentes ao 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxicolestan-3 $\beta$ -ol. O espectro de IV apresentava uma banda larga com absorção máxima a  $3343\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à frequência de vibração por alongação do 3 $\beta$ -hidroxilo, e ausência de sinais correspondentes à frequência de alongação do C-H insaturado e da ligação C=C bem como do grupo carbonilo. No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN verificava-se a ausência do multiplete correspondente ao 6-H do colesterol e o aparecimento de um multiplete a 3,11 ppm correspondente ao próton 6 $\alpha$ -H do  $\beta$ -epóxido. Além disso, o espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN mostrou o desaparecimento dos sinais do C-5 e C-6 olefínicos e o aparecimento dos sinais correspondentes a C-5 (62,54 ppm) e C-6 (63,54 ppm) com valores típicos de uma ligação C-O. Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura do 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxicolestan-3 $\beta$ -ol.

A análise por  $^1\text{H}$ -RMN do produto bruto da reacção determinou uma relação  $\beta$ -epóxido/ $\alpha$ -epóxido de 76:24, com base na integração do sinal do próton do C-6.

#### **2.4.2.6. Epoxidação do acetato de estigmasterilo**

À solução do acetato de estigmasterilo em diclorometano foram sucessivamente adicionados isobutiraldeído e o catalisador **2**. De seguida, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, colocou-se esta mistura reaccional em contacto com 1 atmosfera de  $O_2$ .

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentava dados analíticos correspondentes ao acetato de  $5\beta,6\beta$ -epoxiestigmastan- $3\beta$ -ilo. O espectro de IV apresentava uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a  $1727\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à frequência de vibração por alongação do carbonilo do  $3\beta$ -OAc, e sinais menos intensos correspondentes à frequência de alongação do C-H insaturado e da ligação C=C, respectivamente a  $3033$  e  $1660\text{ cm}^{-1}$ . No espectro de  $^1\text{H-RMN}$  verificou-se a ausência do multiplete correspondente ao 6-H do acetato de estigmasterilo e o aparecimento de um multiplete a  $3,09\text{ ppm}$  correspondente ao protão  $6\alpha$ -H do  $\beta$ -epóxido. No entanto, observou-se também um multiplete a  $5,1\text{ ppm}$ , correspondente a 2 protões, atribuído ao 22-H e ao 23-H. O espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  mostrou o desaparecimento dos sinais do C-5 e C-6 olefínicos e o aparecimento dos sinais correspondentes a C-5 ( $62,49\text{ ppm}$ ) e C-6 ( $63,56\text{ ppm}$ ) com valores típicos de uma ligação C-O. Neste espectro foram ainda observados sinais a  $129,30$  e  $138,19\text{ ppm}$ , correspondentes aos carbonos olefínicos da cadeia lateral. A confirmação desta informação foi obtida no espectro  $^{13}\text{C-RMN DEPT}$ , em que o sinal a  $62,49\text{ ppm}$  desapareceu, permitindo-nos concluir tratar-se do sinal do C-5 (quaternário) e confirmar a regioselectividade da epoxidação.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura do acetato de  $5\beta,6\beta$ -epoxiestigmastan- $3\beta$ -ilo.

A análise por  $^1\text{H-RMN}$  do produto bruto da reacção determinou uma relação  $\beta$ -epóxido/ $\alpha$ -epóxido de 82:18, com base na integração do sinal do protão do C-6.

## 2.5. Conclusões

A epoxidação de  $\Delta^5$ -esteróides foi efectuada utilizando um processo relativamente aceitável em termos ambientais baseado em oxigénio molecular como oxidante, associado ao isobutiraldeído, e catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada. Este processo catalítico permitiu obter preferencialmente os 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos, a partir de vários  $\Delta^5$ -esteróides, com rendimentos elevados. A estereosselectividade observada é oposta à verificada com peroxiácidos, como o ácido *m*-cloroperoxibenzóico.

A epoxidação do colesterol revelou-se quimiosselectiva, uma vez que foram obtidos maioritariamente os 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos correspondentes, sem oxidar o grupo hidroxilo secundário (3 $\beta$ -OH).

A epoxidação do acetato de estigmasterilo originou essencialmente os 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxidos de forma regiosselectiva, uma vez que a dupla ligação na posição 22 não foi oxidada.

Os catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica (catalisadores **2** e **3**) foram facilmente recuperados e reutilizados, sendo observada apenas uma ligeira redução nos rendimentos obtidos e sem perda significativa da estereosselectividade.



## 2.6. Bibliografia

1. Bäckvall, J.-E. *Modern Oxidation Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2004**.
2. Sello, G.; Fumagalli, T.; Orsini, F. Recent Developments in Epoxide Preparation, *Curr. Org. Synth.*, **2006**, 3, 379-402.
3. Gorzynsky Smith, J. Synthetically Useful Reactions of Epoxides, *Synthesis*, **1984**, 629-656.
4. Antoniotti, S.; Duñach, E. Epoxide Oxidations: A Valuable Tool in Organic Synthesis, *Synthesis*, **2003**, 2753-2762.
5. Jayaprakasam, B.; Nair, M. G. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitory withanolides from *Withania somnifera* leaves, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 841-849.
6. Kuroyanagi, M.; Shibata, K.; Umehara, K. Cell Differentiation Inducing Steroids from *Withania somnifera* L. (DUN.), *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 1646-1649.
7. Minguzzi, S.; Barata, L. E. S.; Shin, Y. G.; Jonas, P. F.; Chai, H.-B.; Park, E. J.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A. Cytotoxic withanolides from *Acnistus arborescens*, *Phytochemistry*, **2002**, 59, 635-641.
8. Veras, M. L.; Bezerra, M. Z. B.; Lemos, T. L. G.; Uchoa, D. E. A.; Braz-Filho, R.; Chai, H.-B.; Cordell, G. A.; Pessoa, O. D. L. Cytotoxic Withaphysalins from the Leaves of *Acnistus arborescens*, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 710-713.
9. Veras, M. L.; Bezerra, M. Z. B.; Braz-Filho, R.; Pessoa, O. D. L.; Montenegro, R. C.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V. Cytotoxic Epimeric Withaphysalins from Leaves of *Acnistus arborescens*, *Planta Med.*, **2004**, 70, 551-555.

10. Jayaprakasam, B.; Zhang, Y.; Seeram, N. P.; Nair, M. G. Growth inhibition of human tumor cell lines by withanolides from *Withania somnifera* leaves, *Life Sciences*, **2003**, *74*, 125-132.
11. Leyon, P. V.; Kuttan, G. Effect of *Withania somnifera* on B16F-10 Melanoma induced Metastasis in Mice, *Phytother. Res.*, **2004**, *18*, 118-122.
12. Kennelly, E. J.; Gerhäuser, C.; Song, L. L.; Graham, J. G.; Beecher, C. W. W.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. Induction of Quinone Reductase by Withanolides Isolated from *Physalis philadelphica* (Tomatillos), *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, *45*, 3771-3777.
13. Misico, R. I.; Song, L. L.; Veleiro, A. S.; Cirigliano, A. M.; Tettamanzi, M. C.; Burton, G.; Bonetto, G. M.; Nicotra, V. E.; Silva, G. L.; Gil, R. R.; Oberti, J. C.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. Induction of Quinone Reductase by Withanolides, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 677-680.
14. Su, B.-N.; Misico, R.; Park, E. J.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. Isolation and characterization of bioactive principles of the leaves and stems of *Physalis philadelphica*, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3453-3466.
15. Watanabe, K.; Iwashima, M.; Iguchi, K. New bioactive marine steroids from the Okinawan soft coral *Clavularia viridis*, *Steroids*, **1996**, *61*, 439-446.
16. Anta, C.; González, N.; Rodríguez, J.; Jiménez, C. A New Secosterol from the Indonesian Octocoral *Pachyclavularia violacea*, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1357-1359.
17. Schroepfer, G. J. Oxysterols: Modulators of Cholesterol Metabolism and Other Processes, *Physiol. Rev.*, **2000**, *80*, 361-554.
18. Ryan, L.; O'Callaghan, Y. C.; O'Brien, N. M. Comparison of the apoptotic processes induced by the oxysterols 7 $\beta$ -hydroxycholesterol and cholesterol-5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxide, *Cell Biol. Toxicol.*, **2004**, *20*, 313-323.

19. Riaz, N.; Malik, A.; Aziz-ur-Rehman; Nawaz, S. A.; Muhammad, P.; Choudhary, M. I. Cholinesterase-Inhibiting Withanolides from *Ajuga bracteosa*, *Chem. Biodiversity*, **2004**, *1*, 1289-1295.
20. Choudhary, M. I.; Nawaz, S. A.; Zaheer-ul-Haq; Lodhi, M. A.; Ghayur, M. N.; Jalil, S.; Riaz, N.; Yousuf, S.; Malik, A.; Gilani, A. H.; Atta-ur-Rahman Withanolides, a new class of natural cholinesterase inhibitors with calcium antagonistic properties, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, *334*, 276-287.
21. Phillips, J. G.; Parker, V. D. Formation and Reactions of Epoxides and Episulfides, In Djerassi, C. *Steroid Reactions. An Outline for Organic Chemists*; Holden-Day Inc.: San Francisco, **1963**. Capítulo 14, pp. 593-657, e referências aí citadas.
22. Mincione, E.; Ortaggi, G.; Sirna, A. Ring Opening of Steroid Epoxides by Dichlorobis(benzonitrile)palladium(II), *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1569-1570.
23. Pinto, R. M. A.; Salvador, J. A. R.; Le Roux, C. Ritter Reaction Mediated by Bismuth(III) Salts: One Step Conversion of Epoxides into *vic*-Acylamino-Hydroxy Compounds, *Synlett*, **2006**, 2047-2050.
24. Holland, H. L.; Jahangir Reactions of steroidal 4,5- and 5,6-epoxides with strong bases, *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 2165-2170.
25. 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.
26. Ramírez, J. A.; Gros, E. G.; Galagovsky, L. R. Effects on Bioactivity due to C-5 Heteroatom Substituents on Synthetic 28-Homobrassinosteroid Analogs, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6171-6180.
27. Iglesias-Arteaga, M. A.; Símuta-Lopez, E. M.; Xochihua-Moreno, S.; Viñas-Bravo, O.; Smith, S. M.; Reyes, S. M.; Sandoval-Ramírez, J. A. Convenient Procedure for the Synthesis of 3 $\beta$ -Hydroxy-6-oxo-5 $\alpha$ -steroids. Application to the Synthesis of Laxogenin, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 381-385.

28. Cai, F.; Zhou, W.-S. Synthesis of an Analogue of Squalamine: 6 $\beta$ -Hydroxyl-3-aminosterol, *Chin. J. Chem.*, **2004**, 22, 1019-1021.
29. Matthews, G. J.; Hassner, A. Synthesis of oxiranes, aziridines and episulfides, In Fried, J.; Edwards, J. A. *Organic Reactions in Steroid Chemistry*; Van Nostrand Reinold Company: New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, **1972**. Vol. 2, capítulo 9, pp. 1-21.
30. Bingham, K. D.; Blaiklock, T. M.; Coleman, R. C. B.; Meakins, G. D. Hydroxysteroids. Part XV. A Quantitative Study of the Epoxidation of 3-Substituted Cholest-5-enes, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 2330-2332.
31. Srivastava, B. K.; Kumar, A.; Dwivedy, I.; Ray, S. Temperature controlled stereospecific epoxidation of 5-androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol diacetate. Preparation of 6 $\alpha$ - and 6 $\beta$ -substituted androstane derivatives, *Indian J. Chem.*, **2001**, 40B, 410-413.
32. Małunowicz, I.; Mironowicz, A. Epoxidation of Some 3 $\beta$ -Acetoxy- and 3 $\beta$ -Keto- $\Delta^5$ -steroids with Monoperphthalic Acid, *Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. sci. chim.*, **1968**, 16, 579-584.
33. Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerson, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. Oxidation Reactions Using Magnesium Monoperphthalate: A Comparison with *m*-Chloroperoxybenzoic Acid, *Synthesis*, **1987**, 1015-1017.
34. Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. Oxidation Reactions Using Urea-Hydrogen Peroxide; A Safe Alternative to Anhydrous Hydrogen Peroxide, *Synlett*, **1990**, 533-535.
35. Kluge, R.; Schulz, M.; Liebsch, S. Diastereoselective Epoxidation of Olefins by Organo Sulfonic Peracids, II. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2957-2976.
36. Akhtar, M.; Barton, D. H. R. Reactions at Position 19 in the Steroid Nucleus. A Convenient Synthesis of 19-Norsteroids, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1528-1536.

37. Rowland, A. T.; Nace, H. R. Synthesis of 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -Oxidosteroids from 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Diol Diacetates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 2833-2836.
38. Shiota, M.; Ogihara, T.; Watanabe, Y. The Formation and the Reactions of 3 $\alpha$ -Chloro-5,6 $\beta$ -epoxy-5 $\beta$ -cholestane, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1961**, 34, 40-42.
39. Hanson, J. R.; Truneh, A. Preparation of Steroidal 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -Epoxides and their Oxidation by Chromium Trioxide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2001-2003.
40. Michaud, D. P.; Nashed, N. T.; Jerina, D. M. Stereoselective Synthesis and Solvolytic Behavior of the Isomeric 7-Dehydrocholesterol 5,6-Oxides, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1835-1840.
41. Mousseron-Canet, M.; Labeeuw, B.; Lanet, J.-C. Orientation stérique de l'époxydation en série stérolique. Réactivité de l'hydroxy-19 cholestène-5 et de l'hydroxy-19 androstène-5, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 2125-2130.
42. Kočovský, P.; Starý, I. Steric Control of Epoxidation by Carbamate and Amide Groups. Evidence for the Carbonyl-Directed Epoxidation, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3236-3243.
43. Galagovsky, L. R.; Burton, G.; Gros, E. G. 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -Epoxidation of 3 $\beta$ -Cholesteryl Acetate and its Analogues, *Z. Naturforsch.*, **1989**, 44b, 806-810.
44. Galagovsky, L. R.; Gros, E. G. Stereoselective Epoxidation of Stigmasterol and Pregnenolone to give 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -Epoxides, *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 366-367.
45. Galagovsky, L. R.; Gros, E. G. The Use of Chromyl Diacetate as an Epoxidation Reagent, *J. Chem. Res. (S)*, **1993**, 137; (M), **1993**, 901-909.
46. Tohma, M.; Tomita, T.; Kimura, M. Novel  $\beta$ -epoxidation of cholesterol and its analogs with ferric acetylacetonate and hydrogen peroxide, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 14, 4359-4362.

47. Kimura, M.; Tohma, M.; Tomita, T. Metal Ion Catalyzed Oxidation of Steroids. III. Reactions of Cholesterol with Ferrous Ions- and Titanous Ions-Hydrogen Peroxide Systems in Acetonitrile, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, *21*, 2521-2528.
48. Baskaran, S.; Das, J.; Chandrasekaran, S. Heterogeneous Permanganate Oxidations: An Improved Procedure for the Direct Conversion of Olefins to  $\alpha$ -Diketones/ $\alpha$ -Hydroxy Ketones, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5182-5184.
49. Syamala, M. S.; Das, J.; Baskaran, S.; Chandrasekaran, S. A Novel and Highly  $\beta$ -Selective Epoxidation of  $\Delta^5$ -Unsaturated Steroids with Permanganate Ion, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1928-1930.
50. Parish, E. J.; Li, H.; Li, S. Facile  $\beta$ -epoxidation of unsaturated steroids with permanganate ion, *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 927-940.
51. Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Liman, M. D.; Nagaratnam, S.; Manickavasagar, R. The Stereochemistry of Epoxidation of Some Steroidal Alkenes with Potassium Permanganate-Copper Sulfate, *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 220-221; (M), **1995**, 1335-1360.
52. Parish, E. J.; Li, S. The Study of Epoxidation of Steroidal Alkenes with Potassium Permanganate-Inorganic Salts, *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 288-289.
53. Parish, E. J.; Li, S. A One-Step Synthesis of  $6\beta$ -Hydroxy- $\Delta^4$ -3-ketones. Novel Oxidation of Homoallylic Sterols with Permanganate Ion, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5665-5666.
54. Salvador, J. A. R.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S. Oxidations with Potassium Permanganate-Metal Sulphates and Nitrates.  $\beta$ -Selective Epoxidation of  $\Delta^5$ -Unsaturated Steroids, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 687-690.

55. Salvador, J. A. R.; Hanson, J. R. The role of metal salts in a solid phase  $\beta$ -selective epoxidation of  $\Delta^5$ -steroids with potassium permanganate, *J. Chem. Res. (S)*, **2002**, 576-578.
56. Salvador, J. A. R.; Hanson, J. R. The solid-phase oxidation of steroidal alkenes with potassium permanganate and metal salts, *J. Chem. Res.*, **2004**, 513-516.
57. 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.
58. Arnone, A.; DesMarteau, D. D.; Novo, B.; Petrov, V. A.; Pregnolato, M.; Resnati, G. Selective Epoxidation of Olefins by Perfluoro-*cis*-2,3-dialkyloxaziridines, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8805-8810.
59. Ramasseul, R.; Scheer, C.; Tavares, M.; Marchon, J.-C. Inversion of stereoselectivity in epoxidation of steroids by magnesium monoperoxyphthalate induced by manganese porphyrins, *J. Mol. Catal.*, **1990**, *63*, 167-171.
60. Hanson, J. R.; Terry, N.; Uyanik, C. The Stereochemistry of Epoxidation of  $\Delta^5$ -Steroids with Sodium Perborate and Potassium Permanganate, *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 50-51.
61. Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Mincione, E.; Prencipe, T.; Curci, R. Oxidation of Natural Targets by Dioxiranes. Oxyfunctionalization of Steroids, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2182-2184.
62. Marples, B. A.; Muxworthy, J. P.; Baggaley, K. H. Dioxirane mediated steroidal alkene epoxidations and oxygen insertion into carbon-hydrogen bonds, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 533-536.
63. Schulz, M.; Liebsch, S.; Kluge, R.; Adam, W. Organo Sulfonic Peracids. 4. The Reaction of Arenesulfonylimidazoles with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the Presence of Ketones. A New Entry to Dioxiranes, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 188-193.

64. Parish, E. J.; Qiu, Z. Dioxirane Oxidation of 3 $\beta$ -Substituted  $\Delta^5$ -Steroids, *Lipids*, **2004**, *39*, 805-809.
65. Cicala, G.; Curci, R.; Fiorentino, M.; Laricchiuta, O. Stereo- and Regioselectivities in the Epoxidation of Some Allylic Alcohols by the Dioxirane Intermediate Generated in the Reaction of Potassium Caroate with Acetone, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2670-2673.
66. Yang, D.; Jiao, G.-S. Highly  $\beta$ -Selective Epoxidation of  $\Delta^5$ -Unsaturated Steroids Catalyzed by Ketones, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3517-3521.
67. Zhang, J.-L.; Liu, Y.-L.; Che, C.-M. Chiral ruthenium porphyrin encapsulated in ordered mesoporous molecular sieves (MCM-41 and MCM-48) as catalysts for asymmetric alkene epoxidation and cyclopropanation, *Chem. Commun.*, **2002**, 2906-2907.
68. 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.
69. Zhang, J.-L.; Che, C.-M. Soluble Polymer-Supported Ruthenium Porphyrin Catalysts for Epoxidation, Cyclopropanation, and Aziridination of Alkenes, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1911-1914.
70. Zhang, J.-L.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. Oxidation Chemistry of Poly(ethylene glycol)-Supported Carbonylruthenium(II) and Dioxoruthenium(VI) *meso*-Tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 3020-3031.
71. Zhang, J.-L.; Zhou, H.-B.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. Dendritic Ruthenium Porphyrins: A New Class of Highly Selective Catalysts for Alkene Epoxidation and Cyclopropanation, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1554-1562.



72. Che, C.-M.; Huang, J.-S.; Zhang, J.-L. Dendritic metalloporphyrins as catalysts for organic transformations, *C. R. Chimie*, **2003**, *6*, 1105-1115.
73. 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.
74. Muto, T.; Umehara, J.; Masumori, H.; Miura, T.; Kimura, M. On the Mode of Epoxidation by the Tetraphenylporphyrinatoiron(III)-Iodosylbenzene System, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 4749-4754.
75. Li, R. H.; Zhao, Y. C.; Wu, J.; You, J. S.; Yu, X. Q. Octopus Manganese Porphyrin with Polyglycol Chains as a Catalyst for the  $\beta$ -Selective Epoxidation of Cholesterol Derivatives, *Chin. Chem. Lett.*, **2004**, *15*, 915-918.
76. Chauhan, S. M. S.; Sharma, T. K. Regioselective oxidation of cholesterol and related steroids with iodosylbenzene catalyzed by manganese(III)-5,10,15,20- $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -[O-(4N-methyl-isonicotinamidophenyl)]porphyrin in phospholipid vesicles, *Indian J. Chem.*, **1996**, *35B*, 779-784.
77. 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.
78. Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. High Stereo- and Regioselectivities in the Transition Metal Catalyzed Epoxidations of Olefinic Alcohols by *tert*-Butyl Hydroperoxide, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6136-6137.
79. Kočovský, P. Stereochemistry of Epoxidation of Allylic and Homoallylic Cyclohexene Alcohols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1759-1763.
80. Tolstikov, G. A.; Yur'ev, V. P.; Gailyunas, I. A.; Dzhemilev, U. M. Reactions of hydroperoxides XVIII. Stereochemistry of the catalyzed epoxidation of steroids with *tert*-pentyl hydroperoxide, *Zh. Obshch. Khim.*, **1974**, *44*, 215-220.

81. Chauhan, S. M. S.; Ray, P. C.; Mohibb, M.; Azam, E.; Parkash, S.; Sharma, T. K. Epoxidation of 3 $\beta$ -Acetoxycholest-5-ene with Cumene Hydroperoxide catalysed by 5,10,15,20-Tetraaryporphyrinatoiron(III) Chlorides, *J. Indian Chem. Soc.*, **1997**, *74*, 199-201.
82. Prandi, J.; Kagan, H. B.; Mimoun, H. Epoxidation of isolated double bonds with 30% hydrogen peroxide catalyzed by tungstate salts, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2617-2620.
83. 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.
84. Betzemeier, B.; Lhermitte, F.; Knochel, P. A Selenium Catalyzed Epoxidation in Perfluorinated Solvents with Hydrogen Peroxide, *Synlett*, **1999**, 489-491.
85. Yamada, T.; Hashimoto, K.; Kitaichi, Y.; Suzuki, K.; Ikeno, T. Nitrous Oxide Oxidation of Olefins Catalyzed by Ruthenium Porphyrin Complexes, *Chem. Lett.*, **2001**, 268-269.
86. Tanaka, H.; Hashimoto, K.; Suzuki, K.; Kitaichi, Y.; Sato, M.; Ikeno, T.; Yamada, T. Nitrous Oxide Oxidation Catalyzed by Ruthenium Porphyrin Complex, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2004**, *77*, 1905-1914.
87. Marchon, J.-C.; Ramasseul, R. Stereospecific Epoxidation by Air of Cholest-5-ene Derivatives catalysed by a Ruthenium Porphyrin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 298-299.
88. Marchon, J.-C.; Ramasseul, R. A Convenient Synthesis of 5,6 $\beta$ -Epoxides of Some Cholesteryl Esters and  $\Delta^5$ -Ketosteroid Derivatives by Catalytic  $\beta$ -Stereoselective Epoxidation, *Synthesis*, **1989**, 389-391.

89. Marchon, J.-C.; Ramasseul, R. Preparative catalytic  $\beta$ -stereospecific epoxidation of cholesteryl acetate by air in the presence of a ruthenium tetramesitylporphyrin: influence of the catalyst:substrate ratio, *J. Mol. Catal.*, **1989**, *51*, 29-33.
90. Tavarès, M.; Ramasseul, R.; Marchon, J.-C.; Bachet, B.; Brassy, C.; Mornon, J.-P. Catalytic  $\beta$ -Stereospecific Epoxidation of Unsaturated Steroids by *trans*-Dioxoruthenium(VI)tetramesitylporphyrin. Stereochemical Grounds for the  $\beta$ -Diastereofacial Selection, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 1321-1329.
91. Tavarès, M.; Ramasseul, R.; Marchon, J.-C. Regioselective epoxidation by air of sterol esters bearing several double bonds using a ruthenium porphyrin catalyst, *Catal. Lett.*, **1990**, *4*, 163-168.
92. Ramasseul, R.; Tavarès, M.; Marchon, J.-C. Efficient Epoxidation of Cholesterol and Cholesteryl Acetate by Dioxygen in the Presence of Isobutyraldehyde. Metalloporphyrin-enhanced  $\beta$ -Diastereofacial Selectivity of Epoxidation, *J. Chem. Res. (S)*, **1992**, 104-105.
93. Yamada, T.; Takai, T.; Rhode, O.; Mukaiyama, T. Highly Efficient Method for Epoxidation of Olefins with Molecular Oxygen and Aldehydes Catalyzed by Nickel(II) Complexes, *Chem. Lett.*, **1991**, 1-4.
94. Yamada, T.; Takai, T.; Rhode, O.; Mukaiyama, T. Direct Epoxidation of Olefins Catalyzed by Nickel(II) Complexes with Molecular Oxygen and Aldehydes, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 2109-2117.
95. Takai, T.; Hata, E.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. Aerobic Epoxidation of Olefinic Compounds Catalyzed by Tris(1,3-diketonato)iron(III), *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 2513-2518.
96. Yamada, T.; Imagawa, K.; Mukaiyama, T.  $\beta$ -Selective Epoxidation of Cholesterol Derivatives with Molecular Oxygen and Aldehyde Catalyzed by Manganese(II) Complex, *Chem. Lett.*, **1992**, 2109-2112.

97. Lakshmi Kantam, M.; Lakshmi Santhi, P. Molybdenum catalyzed  $\beta$ -selective epoxidation of cholesterol esters with molecular oxygen, *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 961-964.
98. Kesavan, V.; Chandrasekaran, S. Stereospecific and regioselective catalytic epoxidation of alkenes by a novel ruthenium(II) complex under aerobic conditions, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3115-3116.
99. Kesavan, V.; Chandrasekaran, S. A Highly  $\beta$ -Stereoselective Catalytic Epoxidation of  $\Delta^5$ -Unsaturated Steroids with a Novel Ruthenium(II) Complex under Aerobic Conditions, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6999-7001.
100. Devan, N.; Viswanathan, R.; Chandrasekaran, S. A simple and efficient aerobic epoxidation of alkenes by a novel  $\mu$ -dimethoxy-bridged diferric salen derivative, *Indian J. Chem.*, **2001**, *40B*, 1036-1038.
101. Ravikumar, K. S.; Barbier, F.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. Manganese (III) Acetate Dihydrate Catalyzed Aerobic Epoxidation Of Unfunctionalized Olefins In Fluorous Solvents, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7457-7464.
102. Ragagnin, G.; Knochel, P. Aerobic Ru-Catalyzed Epoxidations in Fluorous Biphasic System Using New Fluorous Benzimidazolic Ligands, *Synlett*, **2004**, 951-954.
103. Mastrorilli, P.; Nobile, C. F. Aerobic epoxidation of olefins catalyzed by polymerizable  $\beta$ -ketoesterate complexes of iron(III), nickel(II) and cobalt(II), *J. Mol. Catal.*, **1994**, *94*, 19-26.
104. Mastrorilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P.; Lopez, L. Aerobic Oxidations of Unsaturated Substrates under Mukaiyama's Conditions: the Role of the Metal and of the Sacrificial Aldehyde, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7943-7950.
105. Dell'Anna, M. M.; Mastrorilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P. Epoxidation of olefins catalysed by polymer-supported metal  $\beta$ -ketoesterato complexes of iron(III), nickel(II) and cobalt(II), *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1995**, *103*, 17-22.

106. Kesavan, V.; Dhar, D.; Kolytyn, Y.; Perkas, N.; Palchik, O.; Gedanken, A.; Chandrasekaran, S. Nanostructured amorphous metals, alloys, and metal oxides as new catalysts for oxidation, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 85-91.
107. Kesavan, V.; Dhar, D.; Kolytyn, Y.; Perkas, N.; Palchik, O.; Gedanken, A.; Chandrasekaran, S. Studies of catalytic aerobic oxidation with nanostructured amorphous metals, alloys and metal oxides, *J. Indian Inst. Sci.*, **2002**, 82, 113-120.
108. Dhar, D.; Kolytyn, Y.; Gedanken, A.; Chandrasekaran, S. Catalytic aerobic epoxidation of olefins by nanostructured amorphous CoO–MCM-41, *Catal. Lett.*, **2003**, 86, 197-200.
109. Mukaiyama, T.; Yamada, T. Recent Advances in Aerobic Oxygenation, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 17-35.
110. Kholdeeva, O. A.; Khavrutskii, I. V.; Romannikov, V. N.; Tkachev, A. V.; Zamaraev, K. I. Selective alkene epoxidation by molecular oxygen in the presence of aldehyde and different type catalysts containing cobalt, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, 108, 947-955.
111. Kholdeeva, O. A.; Tkachev, A. V.; Romannikov, V. N.; Khavrutskii, I. V.; Zamaraev, K. I. Selective Aerobic Epoxidation of Olefins over NaY and NaZSM-5 Zeolites Containing Transition Metal Ions, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, 110, 337-344.
112. Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: New York, London, Toronto, Sidney, San Francisco, **1981**.
113. Bailey, C. L.; Drago, R. S. Utilization of O<sub>2</sub> for the specific oxidation of organic substrates with cobalt(II) catalysts, *Coord. Chem. Rev.*, **1987**, 79, 321-332.
114. Iqbal, J.; Mukhopadhyay, M.; Mandal, A. K. Cobalt Catalyzed Organic Transformations: Highly Versatile Protocols for Carbon-Carbon and Carbon-Heteroatom Bond Formation, *Synlett*, **1997**, 876-886.

115. Simándi, L. I. Catalytic oxidations using cobalt(II) complexes, *In* Simándi, L. I. *Advances in Catalytic Activation of Dioxygen by Metal Complexes*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, **2003**. Capítulo 6, pp. 265-328.
116. 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, e referências aí citadas.
117. Salvador, J. A. R.; Clark, J. H. The allylic oxidation of unsaturated steroids by *tert*-butyl hydroperoxide using homogeneous and heterogeneous cobalt acetate, *Chem. Commun.*, **2001**, 33-34.
118. Butterworth, A. J.; Clark, J. H.; Walton, P. H.; Barlow, S. J. Environmentally friendly catalysis using supported reagents: catalytic epoxidation using a chemically modified silica gel, *Chem. Commun.*, **1996**, 1859-1860.
119. Chisem, J.; Chisem, I. C.; Rafelt, J. S.; Macquarrie, D. J.; Clark, J. H. Liquid phase oxidations using novel surface functionalised silica supported metal catalysts, *Chem. Commun.*, **1997**, 2203-2204.
120. Lazlo, P.; Levart, M. "Clayniac"-Catalyzed Epoxidation: The Role of the Aldehyde as Co-Reducer of Molecular Oxygen, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1127-1130.
121. Atlamsani, A.; Pedraza, E.; Potvin, C.; Duprey, É.; Mohammedi, O.; Brégeault, J.-M. Époxydation catalytique des oléfines par le dioxygène en présence de complexes des métaux de transition et d'un coréducteur, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série II*, **1993**, *317*, 757-762, e referências aí citadas.
122. Gao, H.; Angelici, R. J. Epoxidation of olefins by molecular oxygen over supported metal heterogeneous catalysts, *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 1239-1247.

123. Wentzel, B. B.; Alsters, P. L.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. Mechanistic Studies on the Mukaiyama Epoxidation, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3453-3464, e referências aí citadas.
124. Lethinen, C.; Brunow, G. Epoxidation of Terminal Alkenes with Oxygen and 2-Ethyl Hexanal, without Added Catalyst or Solvent, *Org. Proc. Res. Dev.*, **1999**, *3*, 101-103.
125. Kalra, S. J. S.; Punniyamurthy, T.; Iqbal, J. Cobalt Catalyzed Oxidation of Secondary Alcohols with Dioxygen in the Presence of 2-Methylpropanal, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4847-4850.
126. Punniyamurthy, T.; Iqbal, J. Cobalt(II) Schiff's Base Complex Catalysed Oxidation of Alcohols with Dioxygen in the Presence of Ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4007-4010.
127. Alvarez, F. S.; Watt, A. N. Steroids. CCCXI. The Degradation of Stigmasterol to 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Trihydroxy-23,24-bisnorcholan-22-oic Acid, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2143-2144.
128. Wentzel, B. B.; Gosling, P. A.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. Mechanistic studies on the epoxidation of alkenes with molecular oxygen and aldehydes catalysed by transition metal- $\beta$ -diketonate complexes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 2241-2246.
129. Nam, W.; Kim, H. J.; Kim, S. H.; Ho, R. Y. N.; Valentine, J. S. Metal Complex-Catalyzed Epoxidation of Olefins by Dioxygen with Co-Oxidation of Aldehydes. A Mechanistic Study, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 1045-1049.
130. De Vos, D. E.; Sels, B. F.; Jacobs, P. A. Immobilization of Homogeneous Oxidation Catalysts, *Adv. Catal.*, **2001**, *46*, 1-87.