

CAPÍTULO III

Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por compostos de bismuto(III)

Jorge A. R. Salvador and Samuel M. Silvestre, “*Bismuth-catalyzed allylic oxidation using *t*-butyl hydroperoxide*”, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2581-2584.

Jorge A. R. Salvador e Samuel M. Silvestre, “*Processo para a oxidação alílica de compostos insaturados usando hidroperóxido de *t*-butilo e catalisadores de bismuto*”, PT Patent 103,211, **2006**.

3. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por compostos de bismuto(III)

A oxidação alílica define-se como a oxidação, habitualmente por formação de uma nova ligação C-O (Ex: cetonas, álcoois, ésteres, éteres, etc.) em posição alílica a um grupo funcional, geralmente uma dupla ligação C=C. No caso particular em que a oxidação ocorre em posição α em relação a um composto aromático, designa-se oxidação benzílica.^{1,2}

Neste capítulo é desenvolvida a oxidação alílica de alcenos, particularmente de Δ^5 -esteróides, nas correspondentes cetonas α,β -insaturadas. Existem ainda relativamente poucos métodos para a obtenção de compostos carbonílicos α,β -insaturados através da oxidação alílica/benzílica directa, embora este assunto tenha sido intensamente investigado ao longo dos últimos anos.¹⁻⁴

A oxidação alílica e a epoxidação são dois processos competitivos, tanto *in vivo* como *in vitro*. Tipicamente, os produtos da oxidação alílica ocorrem quando a abstracção do hidrogénio é a reacção dominante em relação ao ataque electrofílico à dupla ligação. Em contraste com a epoxidação, a oxidação alílica permite que se mantenha a dupla ligação no produto, sendo assim permitidas posteriores funcionalizações.⁴

A oxidação alílica é um processo que envolve radicais livres e, tendencialmente, ocorre na presença de metais de transição com baixos estados de oxidação. Por outro lado, a epoxidação está geralmente associada a espécies oxometálicas tais como Ru^{VIII}, Cr^{VI} e Mn^V.^{1,4} Na prática, contudo, a epoxidação e a oxidação alílica são, muitas vezes, processos competitivos e frequentemente ocorrem em simultâneo. O predomínio de uma reacção sobre a outra está também muito dependente da natureza da olefina usada e da estabilidade relativa do radical alílico intermediário formado.⁴

3.1. Importância biológica e sintética dos Δ^5 -7-oxoesteróides

A oxidação de Δ^5 -esteróides nas correspondentes Δ^5 -7-cetonas^{5,6} constitui um importante exemplo da oxidação alílica de alcenos a enonas, sendo este o tema principal deste capítulo. Ao longo das últimas décadas, foram desenvolvidos numerosos estudos sobre o perfil biológico destes compostos, tendo sido evidenciado o seu elevado interesse biológico e medicinal.⁵

Os Δ^5 -7-oxoesteróides podem ser encontrados em tecidos animais,^{7,8} produtos alimentares^{7,8} e em certas medicinas alternativas tradicionais^{9,10} e alguns são conhecidos inibidores da biossíntese dos esteróides.^{7,8,11,12}

Estes compostos têm sido considerados agentes potentes para o tratamento de vários tipos de cancro⁵ uma vez que foi observado que são mais tóxicos para as células cancerosas do que para as células normais (actividade citotóxica selectiva)¹⁰ e que têm capacidade para inibir a replicação celular (actividade antiproliferativa).¹²

O 7-oxocolesterol 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.⁸ A 7-oxodesidroepiandrosterona pode ser responsável por várias actividades biológicas atribuídas à desidroepiandrosterona⁵ e foi também evidenciado ser efectiva na indução de enzimas termogénicas.¹³ O acetato de 7-oxodesidroepiandrosterona teve efeito positivo no aumento da memória em ratos com idade avançada.¹⁴ Por outro lado, este composto está actualmente disponível no mercado como nutracêutico,¹⁵ e foi sugerido como sendo útil na prevenção de ataques de Raynaud primários.¹⁶ Além disso, a doença de Alzheimer e certos problemas relacionados com deficiências imunológicas podem ser efectivamente tratados com este tipo de compostos.¹⁷

Alguns esteróides da série androstano com a função Δ^5 -7-cetona são também inibidores competitivos da actividade da enzima aromatase e, assim, têm potencial terapêutico no tratamento do cancro da mama hormono-dependente.^{5,18,19} Além disso, vários Δ^5 -7-oxoesteróides de origem marinha mostraram ser citotóxicos contra alguns tipos de linhas celulares.^{20,21}

Nikolaropoulos e colaboradores demonstraram recentemente que ésteres esteroidais de agentes alquilantes (mostardas azotadas) (Exemplo na Figura 3.1) têm actividade citogenética e efeitos anti-neoplásicos e que a função Δ^5 -7-cetona levou a um impressionante aumento da sua actividade anti-leucémica (comparativamente com os compostos análogos sem essa funcionalidade), mas a toxicidade permaneceu em níveis clinicamente aceitáveis.^{22,23}

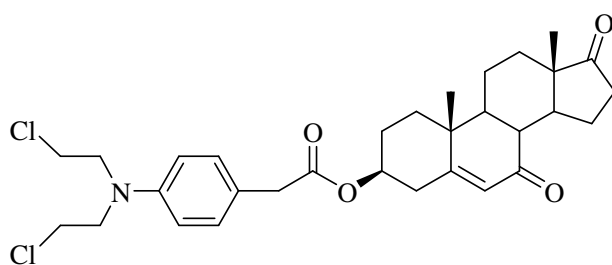
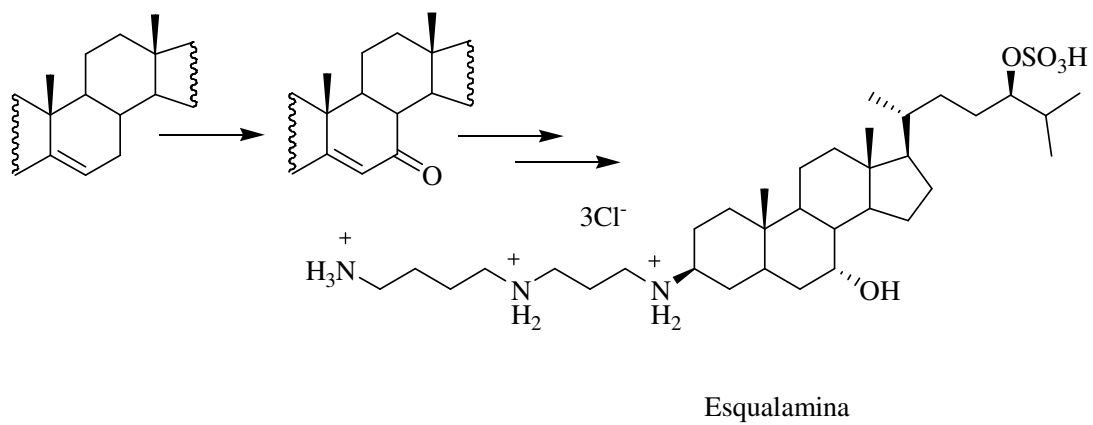


Figura 3.1.

Os Δ^5 -7-oxoesteróides são também utilizados como intermediários sintéticos na preparação de outros derivados com diferentes actividades biológicas⁵ nomeadamente compostos 7-hidroxilados^{8,24} (com variadas actividades, incluindo anticancerígena), análogos 7-aminocolesténicos (antibacterianos e fungicidas), derivados 7-[O-(carboximetilo)oxima] (haptenos, importantes para imunoensaios), guanidinas esteroidais (propostas como peptidomiméticos), 7,7-*gem*-difluoroesteróides da série androstano e pregnano⁵ (mostraram elevado grau de actividade anti-inflamatória) e xestobergestrol A²⁵ (inibidor potente da libertação de histamina). Também podem ainda ser utilizados na síntese de novos esqueletos esteroidais derivados da funcionalização ou da conversão do grupo 7-cetona noutros como β -lactamas esteroidais (lactamas no anel B, como citostáticos) e $\Delta^{5,7}$ -esteróides.⁵ Um exemplo a destacar é a sua importância na síntese da esqualamina (Esquema 3.1) e derivados, uma nova classe de antibióticos e inibidores da angiogénese, que se encontram em fase de ensaios clínicos.²⁶



Esquema 3.1.

3.2. Principais processos para a oxidação alílica de Δ^5 -esteróides

A oxidação alílica de Δ^5 -esteróides tem sido muito estudada ao longo das últimas décadas, tendo sido propostos vários métodos.

A variante clássica e, talvez, a mais conhecida desta reacção é a oxidação mediada por compostos de crómio(VI), nomeadamente CrO_3 em ácido acético,²⁷⁻²⁹ cromato de *t*-butilo^{30,31} ou cromato de sódio em ácido acético³¹ e dicromato de sódio em ácido acético.³² Também populares para efectuar esta transformação são alguns complexos de CrO_3 nomeadamente o complexo CrO_3 -piridina (reagente de Collins),^{33,34} CrO_3 e 3,5-dimetilpirazole,³⁵ CrO_3 e benzotriazole,³⁶ clorocromato de piridina (PCC),³⁷⁻³⁹ dicromato de piridina (PDC),³⁸ fluorocromato de piridina⁴⁰ e fluorocromato(VI) de 3,5-dimetilpirazóleo.⁴¹ Os sistemas hidroperóxido de *t*-butilo/PDC⁴² e a combinação de imidas de ácido *N*-hidroxidicarboxílico com um oxidante contendo crómio (Ex: combinação de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) com PDC)⁴³ foram também reportados. Contudo, as elevadas quantidades dos reagentes de crómio envolvidos (indesejáveis a nível ecológico e fisiológico) e o elevado volume de solvente necessário para estes procedimentos, para além dos elaborados procedimentos de isolamento e purificação, tornam estes processos inconvenientes em escala comercial. Além disso, por vezes ocorrem problemas que limitam a aplicação destes processos, tais como as condições de reacção drásticas, a acidez dos reagentes, a sua solubilidade limitada em solventes orgânicos, a necessidade da sua preparação antes de cada reacção e tempos de reacção longos.

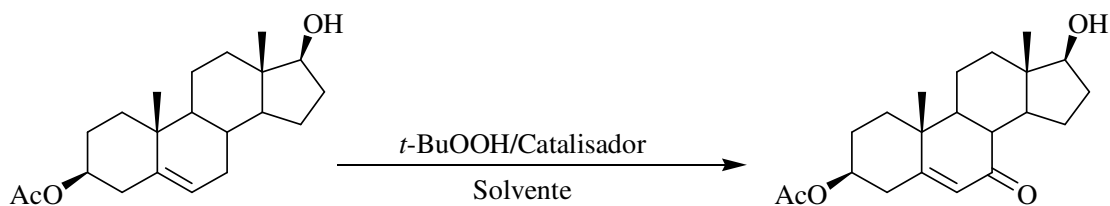
Esta reacção de oxidação alílica foi efectuada com outros processos estequiométricos. A utilização de soluções irradiadas na presença de *N*-bromossuccinimida^{44,45} ou HgBr_2 e ar⁴⁶ permitiu obter rendimentos elevados de Δ^5 -7-oxoesteróides. A oxidação com O_2 ou um gás contendo O_2 num solvente inerte, na presença de imidas de ácido *N*-hidroxidicarboxílico e, geralmente, de peróxido de benzoílo como iniciador radicalar, é muito conhecida e utilizada.^{5,6,47} Alternativamente, em sistema análogo a este, foi descrita a combinação ar/NHPI com α,α' -azobisisobutironitrilo como iniciador radicalar na oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona.⁴⁸ A utilização de reagentes de iodo hipervalente,⁴⁹ a combinação de ácido periódico ou de um periodato metálico com um hidroperóxido de alquilo sob uma pressão normal ou elevada de um gás adequado (como o ar)⁵⁰ e a

associação de hipoclorito de sódio (lixívia comum) com solução aquosa de hidroperóxido de *t*-butilo (70% ou menos),⁵¹ são outras aproximações reportadas.

Alternativamente aos processos estequiométricos foram desenvolvidos processos catalíticos, ambientalmente menos agressivos e com vantagens económicas.

O uso de hidroperóxidos, tais como o hidroperóxido de *t*-butilo, combinados com diferentes tipos de catalisadores metálicos, está reportado como efectivo em vários tipos de reacções de oxidação.^{52,53} Atendendo às vantagens conhecidas do hidroperóxido de *t*-butilo, a sua utilização na preparação dos produtos da oxidação alílica de Δ^5 -esteróides tem elevado interesse preparativo. Em 1987, Muzart e colaboradores reportaram a utilização de CrO_3 como catalisador para obter Δ^5 -7-oxoesteróides com rendimentos entre 32 e 61%.⁵⁴ Neste processo, a epoxidação da dupla ligação ocorreu como reacção secundária. O mesmo autor reportou posteriormente a utilização de complexos de Cr^{VI} ⁵⁵ e de Cr^{IV} ⁵⁶ como catalisadores nesta oxidação alílica. Muito recentemente, foi evidenciado que a combinação de quantidades catalíticas de PDC ou CrO_3 /aminas com hidroperóxido de *t*-butilo permitiu obter rendimentos elevados de derivados 7-oxo e com a epoxidação a ocorrer apenas residualmente.⁵⁷

A actividade oxidante do hidroperóxido de *t*-butilo na presença dos catalisadores $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ^{58,59} ou RuCl_3 ^{60,61} permitiu obter rendimentos elevados de Δ^5 -7-oxoesteróides. Estes métodos possibilitaram a oxidação alílica selectiva de substratos com grupo hidroxilo secundário livre. Contudo, a elevada toxicidade do crómio e o custo significativo do catalisador de ruténio, bem como o risco elevado de reacção fortemente exotérmica que pode ser originada pela acumulação de hidroperóxido de *t*-butilo na presença de RuCl_3 em reacções em escala alargada,⁶¹ levou outros investigadores a pesquisar novos métodos para este tipo de oxidação. Uma alternativa mais económica e ambientalmente mais aceitável é a utilização de hidroperóxido de *t*-butilo associado a catalisadores de cobre (Cu^{II} , Cu^{I} ou mesmo Cu metálico).⁶² Este método mostrou-se eficiente na oxidação alílica de 3 β -acetoxi- Δ^5 -esteróides (Exemplo no Esquema 3.2) com rendimentos elevados, tendo o melhor resultado sido obtido com Cu metálico, o qual é transformado *in situ* num composto solúvel de cobre.⁶²



Esquema 3.2.

Recentemente, foi desenvolvido para este tipo de oxidação um método que utiliza hidroperóxido de *t*-butilo, catalisado por CuI em condições de transferência de fase. Este processo permitiu obter elevados rendimentos em tempos de reacção curtos, contudo, foram necessários largos excessos de oxidante (30 equivalentes em relação ao substrato).⁶³ O $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ foi também reportado como um catalisador efectivo na oxidação selectiva de esteróides insaturados utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, com rendimentos a variar entre 84 e 86%.⁶⁴ Muito recentemente, foi reportada a oxidação alílica de alcenos simples e de vários Δ^5 -esteróides com hidroperóxido de *t*-butilo e $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador homogéneo, com obtenção de rendimentos elevados.⁶⁵

As reacções acima referidas já são muito selectivas quando comparadas com as reportadas por Kimura e Muto com $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (acac = acetilacetato) como catalisador e hidroperóxido de *t*-butilo como oxidante,⁶⁶ pois, a partir do acetato de colesterol foram obtidos, além do derivado 7-oxo, também os álcoois e os peróxidos de *t*-butilo alílicos (posição 7) e os 5,6-epóxidos.⁶⁶ Em condições oxidativas similares, o uso de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como catalisador conduziu a resultados dependentes do solvente usado. Quando a reacção foi efectuada em benzeno observou-se a epoxidação do acetato de colesterol,^{67,68} enquanto que em acetonitrilo ocorreu a epoxidação e a oxidação alílica em proporções similares, e em *t*-butanol foi largamente favorecida a oxidação alílica.⁶⁸

As desvantagens destes processos homogéneos residem na dificuldade da remoção e recuperação do catalisador, o qual não pode ser facilmente reutilizado.

A heterogeneização dos reagentes inorgânicos e dos catalisadores úteis em reacções orgânicas é uma área importante das tecnologias ambientalmente aceitáveis,⁶⁹ tendo sido já reportados vários métodos para a oxidação alílica catalítica de Δ^5 -esteróides com catalisadores heterogéneos. Estes incluem a utilização de hidroperóxido de *t*-butilo na presença de quantidades catalíticas de $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ em benzeno⁷⁰ ou crómio(VI) adsorvido em $\text{SiO}_2/\text{ZrO}_2$,⁷¹ embora com este último catalisador o tempo de reacção observado foi longo e o rendimento moderado. A utilização de catalisadores

heterogéneos de cobalto(II), cobre(II), manganésio(II) e vanádio(II) imobilizados em sílica mesoporosa, para este tipo de reacção de oxidação alílica, foi recentemente descrita.⁷² Estes catalisadores, estruturalmente similares aos catalisadores **2** e **3** estudados no Capítulo 2 da presente dissertação, permitiram obter elevados rendimentos e selectividades e puderam igualmente ser recuperados e reutilizados. Sullivan e colaboradores obtiveram resultados semelhantes utilizando hidroperóxido de *t*-butilo e quantidades catalíticas de cobalto(II) imobilizado em sílica modificada com fosfonato de alquilo (Figura 3.2).⁷³

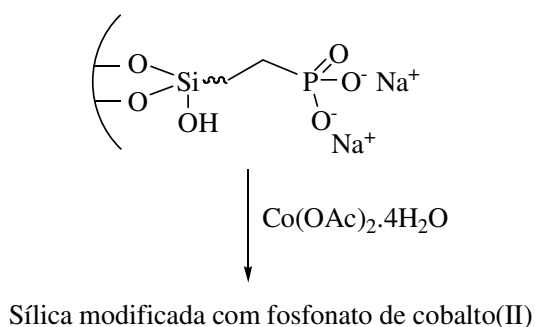


Figura 3.2.

Considerando a evolução dos sistemas reaccionais aqui apresentada e desenvolvida para a oxidação alílica, bem como a cada vez maior importância dada a processos ambientalmente aceitáveis, decidimos estudar novos processos para esta reacção.

Recentemente foi reportada a preparação de um catalisador heterogéneo de bismuto, o Bi-ZSM-5 (preparado a partir de Bi_2O_3) e a sua aplicação na oxidação benzílica do tolueno, usando H_2O_2 como oxidante.⁷⁴ Este processo revelou-se pouco eficiente devido à decomposição catalítica não selectiva do H_2O_2 . Contudo, foi colocada a hipótese de se gerarem radicais livres a partir do peróxido de hidrogénio.⁷⁴

Como já foi referido, o hidroperóxido de *t*-butilo é mais estável e menos susceptível a decomposição não selectiva que o peróxido de hidrogénio.⁵² Sabendo também que as oxidações alílica e benzílica ocorrem geralmente por mecanismo radicalar^{1,4} e que o bismuto e seus compostos são económicos e considerados ambientalmente aceitáveis,⁷⁵⁻⁸¹ decidiu-se estudar a possibilidade de efectuar a oxidação alílica usando hidroperóxido de *t*-butilo como oxidante e compostos de bismuto(III) como catalisadores.

O bismuto é um metal relativamente abundante e económico, é o metal mais pesado do grupo 15 e é também o elemento mais pesado estável. Apesar destas características, e

ao contrário do esperado (a toxicidade normalmente aumenta ao descer no grupo), o bismuto é considerado seguro pois é relativamente não-tóxico e não-carcinogénico.⁷⁵⁻⁸¹ Esta característica deriva do facto de os seus compostos terem geralmente fraca solubilidade em soluções aquosas neutras, tais como os fluidos biológicos, o que lhe confere o estatuto de serem ambientalmente aceitáveis.⁸¹ Além disso, vários compostos de bismuto têm sido, desde há muito tempo, utilizados em preparações medicinais, por exemplo no tratamento da sífilis e como antiácidos (Ex: subnitrato de bismuto).^{82,83} Um exemplo actual, é o subsalicilato de bismuto, componente do Pepto Bismol[®], utilizado em terapia de problemas gástricos.^{82,83} Adicionalmente, outras características vantajosas prendem-se com o facto de a maioria dos compostos de bismuto serem sólidos cristalinos, relativamente estáveis ao ar e capazes de tolerar pequenas quantidades de humidade, sendo, por isso, fáceis de manusear.⁷⁹

Dada a sua configuração electrónica, o bismuto pode apresentar o estado de oxidação +3 e +5, sendo o primeiro o mais comum e o mais estável.⁸² Só nos últimos 20 anos é que a utilização dos compostos de bismuto em química orgânica foi estudada com maior intensidade devido à associação errada com a toxicidade dos elementos “vizinhos” (arsénio e antimónio) estabelecida ao longo de anos.⁷⁵⁻⁸¹ Vários processos estequiométricos e catalíticos surgiram desde então, existindo actualmente várias revisões sobre a utilização destes compostos em síntese orgânica.⁷⁵⁻⁸¹ Dentro dos processos catalíticos, são de destacar as reacções de abertura de epóxidos com nucleófilos e as acilações de Friedel-Crafts catalisadas por bismuto(III),^{76,78-81} possíveis devido a uma importante característica de vários destes compostos: a sua acidez de Lewis.⁷⁵⁻⁸¹ As reacções de oxidação mediadas por compostos de bismuto(III), especialmente as catalíticas, estão ainda relativamente pouco exploradas.^{75,79-81}

3.3. Resultados e discussão

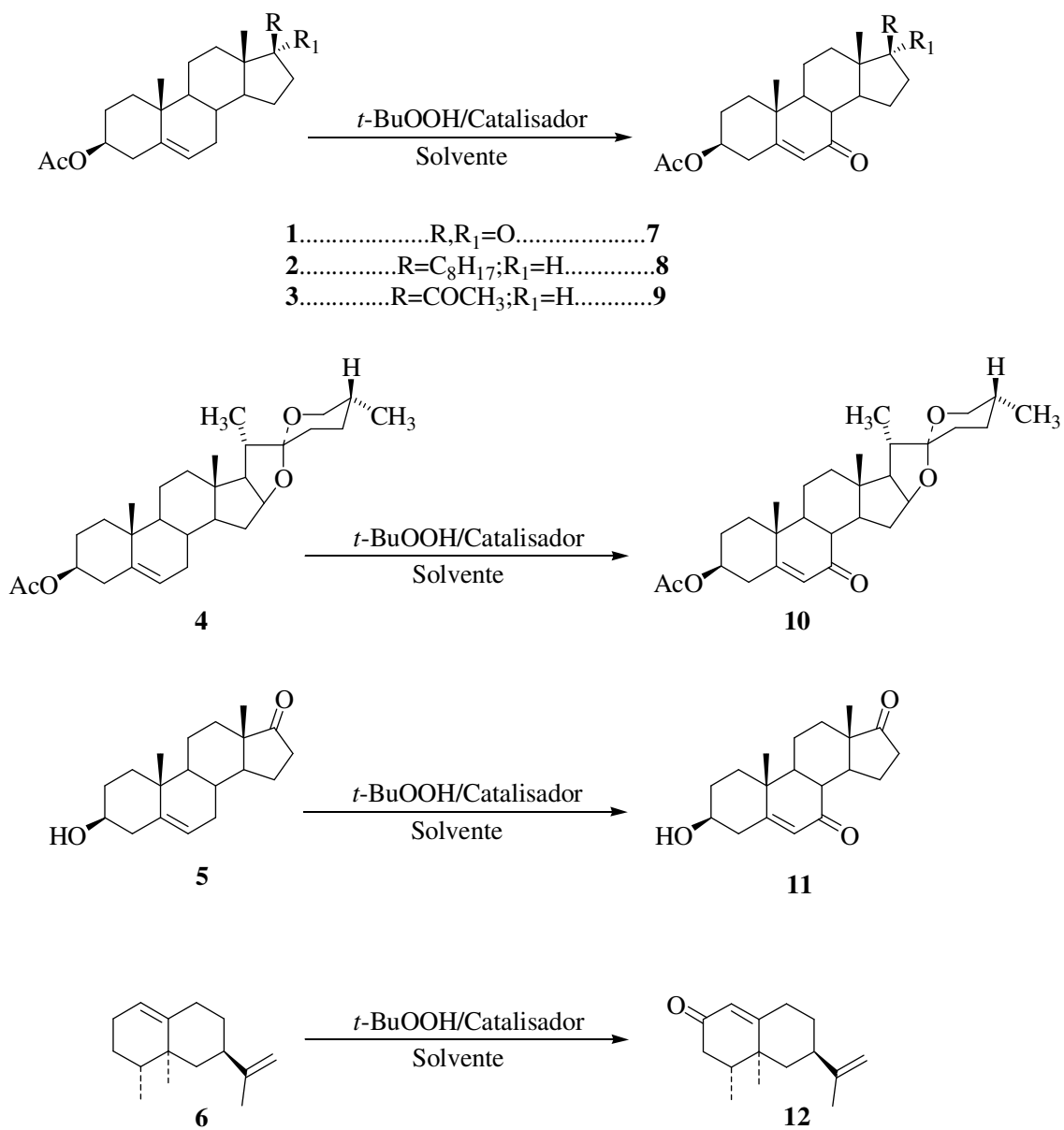
3.3.1. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por compostos de bismuto(III)

Como referido anteriormente, este capítulo reporta ao estudo da utilização de catalisadores de bismuto(III) na presença de hidroperóxido de *t*-butilo, principalmente na oxidação alílica de Δ^5 -esteróides. O BiCl_3 foi o catalisador inicialmente estudado, e uma vez que tem elevada solubilidade em acetonitrilo e que este solvente é comum a outros processos de oxidação alílica realizados com sucesso,^{58,59,62,64,72,73} foi este o solvente utilizado.

O hidroperóxido de alquilo seleccionado foi o hidroperóxido de *t*-butilo uma vez que é um dos mais estáveis peróxidos orgânicos conhecidos⁵² e é o mais estável⁸⁴ e o mais utilizado dos hidroperóxidos de alquilo,^{1,4,5,52,53,84} incluindo em reacções de oxidação alílica de Δ^5 -esteróides.^{54-68,70-73} Além disso, é económico, facilmente disponível,⁸⁵ solúvel em solventes orgânicos e aquosos e permite o isolamento mais fácil dos produtos da reacção do que outros hidroperóxidos orgânicos.⁸⁶ O *t*-butanol, co-produto do hidroperóxido de *t*-butilo, é ambientalmente benigno, pode ser eliminado por evaporação à pressão reduzida, ou, como já referido, é recuperável por destilação e pode ser reutilizado. Além disso, o *t*-butanol pode ser utilizado na produção de éter *terc*-butílico e metílico.⁸⁵

Os estudos preliminares permitiram-nos adequar a temperatura e os níveis de catalisador e de oxidante em relação ao substrato. As reacções foram, assim, efectuadas dissolvendo, num balão de reacção, o substrato no solvente, normalmente acetonitrilo, seguida da adição do catalisador (0,1 equivalente em relação ao substrato) e do oxidante (10 equivalentes em relação ao substrato). A reacção decorreu, sob agitação magnética, à temperatura de 70°C e num sistema aberto, apenas com um condensador adaptado ao balão de reacção. Os ensaios em branco permitiram-nos verificar que não ocorreu reacção significativa na ausência de catalisador.

No primeiro conjunto de experiências (Tabela 3.1) usou-se, como substrato modelo, o acetato de desidroepiandrosterona **1** (Esquema 3.3), sendo estudados diversos catalisadores de bismuto(III) bem como o efeito da utilização de solução orgânica ou aquosa de hidroperóxido de *t*-butilo nos tempos e rendimentos reaccionais.



Esquema 3.3.

Tabela 3.1. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona catalisada por compostos de bismuto(III)^a.

Entrada	Substrato /mmole	<i>t</i> -BuOOH ^b /cm ³	Catalisador /mmole	Tempo /h	Produto	Rendimento isolado (%) ^d
1	1/0,5	0,9	BiCl ₃ /0,05	20	7	88
2	1/0,5	0,9	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O/0,05	36	7	84
3	1/0,5	0,9	Bi ₂ O ₃ /0,05	78	7	79
4	1/0,5	0,9	Bi(CH ₃ COO) ₃ /0,05	102	7	87
5	1/0,5	0,9	BiOCl/0,05	102	7	86
6	1/0,5	0,9	Oxinitrato de bismuto/0,03	113	7	80
7	1/0,5	0,7 ^c	BiCl ₃ /0,05	38	7	68
8	1/0,5	0,7 ^c	Bi(CH ₃ COO) ₃ /0,05	120	7	67

^aReacções realizadas em CH₃CN, a 70°C;

^bSolução 5,0-6,0 M em *n*-decano (Aldrich);

^cSolução aquosa a 70% (Aldrich);

^dSão visíveis vestígios de substrato e de produto secundário nas placas de CCF, mas não são detectados no espectro de ¹H RMN (300 MHz).

Os melhores resultados foram obtidos usando BiCl₃ como catalisador (Tabela 3.1, entrada 1), embora o Bi(NO₃)₃·5H₂O também evidencie uma reactividade significativa (Tabela 3.1, entrada 2). Os catalisadores Bi₂O₃, Bi(CH₃COO)₃, BiOCl e oxinitrato de bismuto têm fraca solubilidade em acetonitrilo e na generalidade dos solventes orgânicos, o que pode explicar as reactividades observadas com a sua utilização (Tabela 3.1, entradas 3-6).

A utilização da solução aquosa de hidroperóxido de *t*-butilo a 70% levou a um decréscimo da velocidade e do rendimento da reacção (Tabela 3.1, entradas 7 e 8).

Tabela 3.2. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides e do (+)-valenceno catalisada por BiCl₃.

Entr.	Substr. /mmole	<i>t</i> -BuOOH ^a /cm ³	Catalisador /mmole	Solvente	Tempo /h	Temp. /°C	Prod.	Rendim. isol. (%) ^b
1	2/0,5	0,9	BiCl ₃ /0,05	CH ₃ CN	22	70	8	82
2	3/0,5	0,9	BiCl ₃ /0,05	CH ₃ CN	22	70	9	78
3	4/0,5	0,9	BiCl ₃ /0,05	CH ₃ CN	24	70	10	60 ^c
4	4/0,5	0,9	BiCl ₃ /0,05	CH ₃ CN	44	60	10	62 ^c
5	4/0,5	0,9	BiCl ₃ /0,05	ciclo-hexano	24	70	10	61 ^c
6	5/0,5	0,9	BiCl ₃ /0,05	CH ₃ CN	18	70	11	80
7	6/1,25	2,25	BiCl ₃ /0,125	CH ₃ CN	24	70	12	35 ^c
8	1/3	5,4	BiCl ₃ /0,3	CH ₃ CN	50	70	7	88
9	5/3	5,4	BiCl ₃ /0,3	CH ₃ CN	28	70	11	70

^aSolução 5,0-6,0 M em *n*-decano (Aldrich);

^bSão visíveis vestígios de substrato e de produto secundário nas placas de CCF, mas não são detectados no espectro de ¹H RMN (300 MHz);

^cRecuperado por cromatografia *flash* (acetato de etilo-éter de petróleo 40-60°C).

A aplicação do sistema que se mostrou mais efectivo no estudo anterior (Tabela 3.1, entrada 1) a substratos esteróides como o acetato de colesterilo e o acetato de pregnenolona permitiu igualmente obter rendimentos elevados, em 22 horas de reacção (Tabela 3.2, entradas 1 e 2). No estudo efectuado com o acetato de diosgenina foi observada em CCF a formação de produtos secundários, pelo que se separou o produto principal por cromatografia em coluna *flash*, sendo obtido o correspondente derivado 7-oxo com rendimento isolado de cerca de 60%. No sentido de melhorar o resultado, foi estudado o efeito do abaixamento da temperatura reaccional, e a alteração do solvente, mas não foi possível obter rendimentos superiores (Tabela 3.2, entradas 3-5).

Além da oxidação alílica, a combinação do hidroperóxido de *t*-butilo com determinados catalisadores metálicos tem aplicações na oxidação de vários outros grupos funcionais,^{52,53,85,86} nomeadamente epoxidação de alcenos,^{52,53,85,86} oxidação de alcanos e álcoois^{52,53} e na reacção de Baeyer-Villiger,⁸⁷⁻⁸⁹ pelo que é de destacar a excelente quimiosselectividade do processo aqui descrito, especialmente no que respeita à oxidação de álcoois.

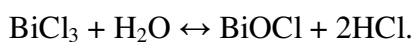
A quimiosselectividade da oxidação alílica na presença de um grupo hidroxilo secundário, em esteróides, foi estudada por vários autores. Pearson e colaboradores descreveram a oxidação do estigmasterol com hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por $\text{Cr}(\text{CO})_6$, a qual permitiu obter selectivamente o derivado oxidado na posição 7 com rendimento de 61%.⁵⁹ Por outro lado, a oxidação do colesterol utilizando o mesmo oxidante e RuCl_3 como catalisador permitiu obter o 7-oxocolesterol com 51% de rendimento.⁶⁰ O acetato de 17 β -hidroxiandrost-5-en-3 β -ilo foi oxidado no correspondente derivado 7-oxo (Esquema 3.2) com 70% de rendimento utilizando CuI como catalisador,⁶² com 68% de rendimento com $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador⁶⁵ e com 71% de rendimento utilizando um catalisador heterogéneo de Co^{II} (catalisador **3** estudado no Capítulo 2 da presente dissertação).⁶⁴ Nestes estudos, não foi avançada qualquer explicação para estes resultados interessantes.

O estudo da selectividade da reacção de oxidação alílica na presença de um grupo álcool secundário foi por nós efectuado utilizando desidroepiandrosterona como substrato e BiCl_3 como catalisador (Tabela 3.2, entrada 6), tendo sido observada quimiosselectividade, inclusivamente superior, em comparação com os resultados anteriores.^{59,60,62,64} O 7-oxodesidroepiandrosterona foi o único produto de reacção detectado no espectro de RMN do produto bruto obtido, embora sejam visíveis vestígios de produtos secundários nas placas de CCF. Este resultado tem elevado interesse, uma vez que são desnecessários passos de protecção/desprotecção do grupo álcool ao efectuar a oxidação alílica, e devido às actividades biológicas atribuídas ao 7-oxodesidroepiandrosterona.⁵

Este sistema foi também aplicado ao (+)-valenceno como substrato, tendo sido obtido o sesquiterpenóide (+)-nootcatona como produto principal, com 35% de rendimento isolado (Tabela 3.2, entrada 7). Quando executadas à escala de aproximadamente 1 grama de substrato (acetato de desidroepiandrosterona e desidroepiandrosterona) foram novamente obtidos os derivados 7-cetona, embora a velocidade da reacção fosse inferior (Tabela 3.2, entradas 8 e 9), em comparação com as reacções correspondentes com 0,5 mmole de substrato (Tabela 3.1, entrada 1; Tabela 3.2, entrada 6).

Nestas condições reaccionais, verificámos que o BiCl_3 no início da reacção se encontrava dissolvido, ou seja, tínhamos condições homogéneas. Todavia, no fim da reacção, visualizávamos uma suspensão branca. Este pó branco foi recuperado por

filtração e após a sua secagem foi submetido a análise por difracção de raios-X, que nos permitiu concluir que o BiCl₃ havia sido convertido, pelo menos parcialmente, em BiOCl. Para confirmar esta análise, foi efectuada uma nova reacção de oxidação alílica utilizando este pó como catalisador e obtivemos resultados semelhantes aos obtidos com BiOCl comercial (Tabela 3.1, entrada 5). Estes resultados indicam que o BiCl₃ se vai transformando em BiOCl ao longo da reacção, possivelmente por hidrólise:⁹⁰

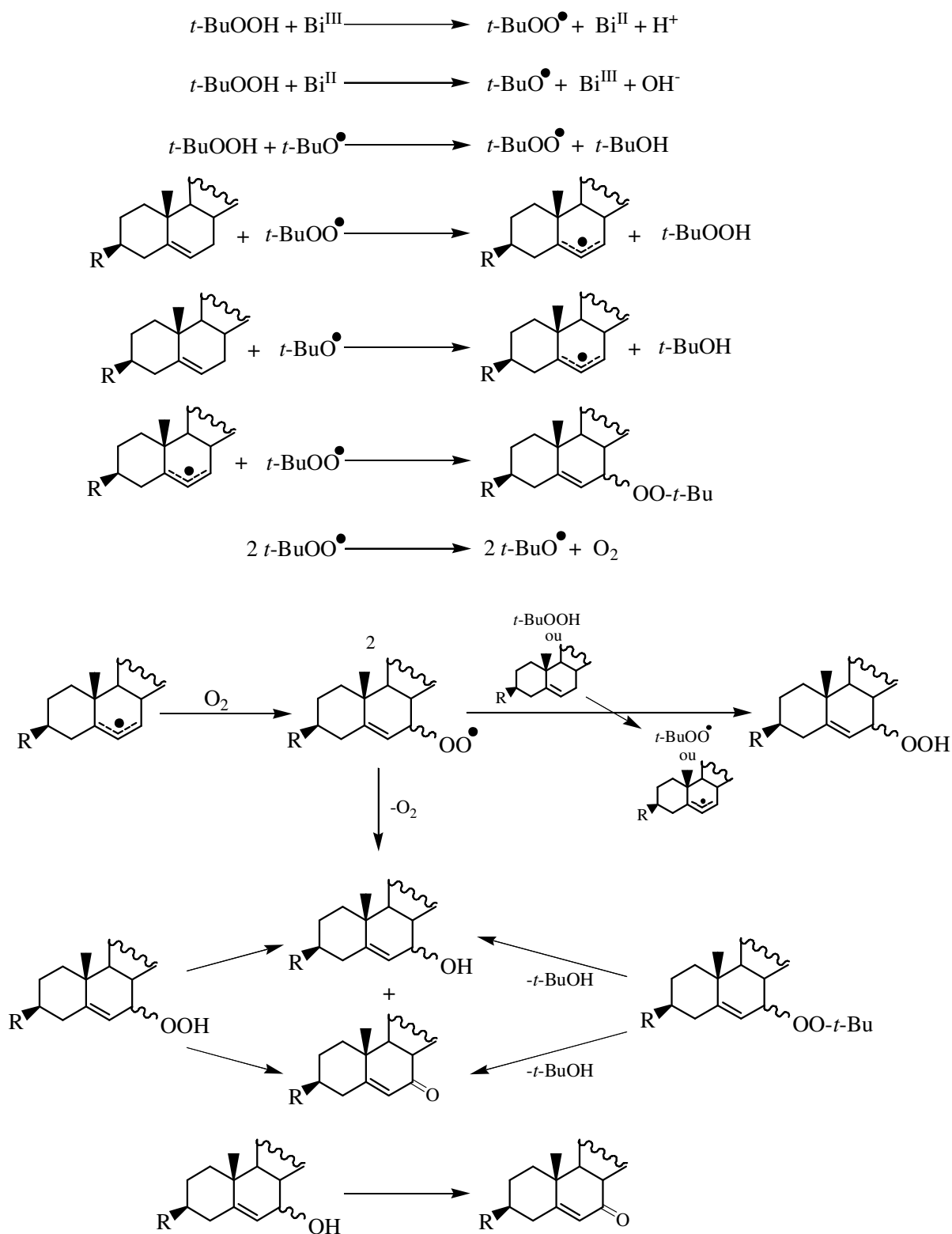


Como exemplo, numa reacção efectuada com 1 mmole de substrato e com 32 mg de BiCl₃, foi possível recuperar 9 mg (0,035 mmole, 35%) de BiOCl. A recuperação do BiOCl não foi fácil, dado efectuarmos geralmente a reacção em pequena escala, e também porque este composto adere às paredes do balão de reacção. Este sólido, após secagem, torna-se num pó muito ténue, que facilmente se solta, ficando no ar e, também, retido parcialmente nos poros do sistema de filtração. Por estes motivos, não pudemos concluir se a conversão do BiCl₃ em BiOCl durante a reacção foi completa. Contudo, é possível recuperar, pelo menos parcialmente, o catalisador BiCl₃ na forma de BiOCl. Este composto tem actividade catalítica por si só ou pode ser transformado novamente em BiCl₃.⁹¹

O mecanismo deste processo oxidativo não está ainda estabelecido. A acidez de Lewis dos catalisadores de bismuto(III), especialmente do BiCl₃, pode ser a causa da activação do peróxido. De acordo com Corma e Garcia,⁹² os ácidos de Lewis típicos não são caracteristicamente catalisadores redox, embora possam catalisar oxidações de várias formas, por exemplo, abstraindo um electrão de uma molécula rica em electrões ou formando aductos ácido-base, tanto com o substrato como com o agente oxidante, aumentando assim a sua reactividade e catalisando a reacção de oxidação.⁹²

A formação de um aducto entre o BiCl₃ e o hidroperóxido de *t*-butilo pode originar a formação de espécies peroxometálicas, as quais poderiam efectuar, por exemplo, o ataque electrofílico à dupla ligação.^{68,92} Contudo, não foi por nós detectada a presença de derivados 5,6-epoxiesteróides ou mesmo produtos resultantes de clivagem oxidativa. Por outro lado, a ligação do BiCl₃ a grupos funcionais ricos em electrões no substrato como a dupla ligação ou o grupo carbonilo, activa o substrato, permitindo o ataque nucleofílico por parte do oxidante. Contudo, isto também não foi verificado, pois não se observou, por exemplo, a reacção de Baeyer-Villiger.⁹²

A decomposição homolítica dos hidroperóxidos de alquilo catalisada por metais está bem documentada.^{1,84} Assim, considerando que a oxidação alílica é um processo que envolve tipicamente radicais livres^{1,4} e que os ácidos de Lewis podem também catalisar processos radicalares,⁹² a hipótese mecanística mais provável poderá estar relacionada com a clivagem homolítica do hidroperóxido de *t*-butilo pelo Bi^{III} , formando-se radicais *t*-butoxilo e *t*-butilperoxilo, iniciando-se o processo, de modo análogo ao do conhecido ciclo de Haber-Weiss, e desenvolvendo-se de forma similar à auto-oxidação clássica (desenvolvida no Capítulo I desta tese) (Esquema 3.4).^{1,51,63,65,68,84} Essas espécies radicalares podem abstrair um hidrogénio alílico no substrato esteróide, permitindo que os radicais *t*-butilperoxilo se liguem nessa posição. O produto resultante é posteriormente clivado, originando os álcoois e as cetonas alílicas. A interacção dos radicais *t*-butoxilo com o hidroperóxido de *t*-butilo permite continuar o processo radicalar. Além disso, a interacção de duas moléculas de radicais *t*-butilperoxilo pode originar O_2 , que pode também ligar-se ao radical centrado no substrato, formando-se radicais peroxilo alílicos, que podem originar os correspondentes hidroperóxidos alílicos ou mesmo os derivados 7-hidroxi ou 7-oxo. Por sua vez, os hidroperóxidos alílicos são também convertidos nos correspondentes grupos álcool e cetona alílicos. Finalmente, os álcoois alílicos são oxidados nos derivados 7-oxo.



Esquema 3.4.

A selectividade da oxidação alílica em relação ao álcool secundário observada neste estudo (Tabela 3.2, entradas 6 e 9) poderá dever-se à abstracção preferencial do hidrogénio alílico em relação à oxidação do álcool e, posteriormente, à habitual maior velocidade de oxidação de álcoois alílicos em relação aos álcoois secundários saturados.⁹³

Uma outra possibilidade mecanística pode ainda ser equacionada. Sabe-se que o Bi^{V} é um oxidante potente⁸⁰ e que o bismutato de sódio em condições estequiométricas permitiu efectuar a oxidação benzílica, por exemplo, do fluoreno.^{94,95} Além disso, os peróxidos, em condições alcalinas, podem oxidar o Bi^{III} a Bi^{V} .⁹⁶ Estes factos podem ser apelativos no sentido de ser o Bi^{V} a espécie oxidante, sendo o Bi^{III} formado regenerado de seguida pelo hidroperóxido de *t*-butilo, completando-se o ciclo catalítico. Esta possibilidade parece ser menos viável pois, ao ocorrer a hidrólise do BiCl_3 em BiOCl , deverá ocorrer a formação de HCl, que necessariamente baixa o pH reaccional.

Nos substratos Δ^5 -esteróides, rígidos, existe a possibilidade de ocorrer oxidação alílica na posição 4 e na posição 7 (ambas correspondem a posições inflexíveis em termos conformacionais de hidrogénios alílicos). No entanto, neste estudo, verifica-se uma oxidação regioselectiva na posição 7. Os hidrogénios axiais são, em princípio, preferencialmente abstraídos em relação aos equatoriais, devido à situação estereoelectrónica mais favorável.^{33,63} Neste caso, o hidrogénio axial em C-4 está no plano β da molécula do esteróide pelo que o grupo metilo angular em C-10 poderá impedir a aproximação das espécies oxidantes (Figura 3.3). O hidrogénio axial em C-7, que está abaixo do plano da molécula, está livre de interferências stereoquímicas, o que pode explicar que a reacção ocorra nesta posição.^{33,63}

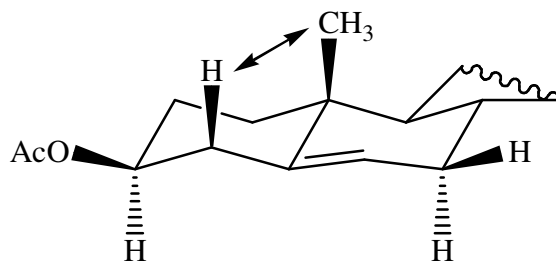


Figura 3.3.

3.3.2. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por BiCl₃

3.3.2.1. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona

À solução do acetato de desidroepiandrosterona em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl₃ e *t*-BuOOH, decorrendo a reação sob agitação magnética e a 70°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentou dados analíticos correspondentes ao acetato de 7,17-dioxoandrost-5-en-3 β -ilo. O espectro de IV evidenciou o aparecimento de uma banda característica a 1671 cm⁻¹, correspondente à frequência de alongação do carbonilo conjugado e de mais duas bandas a 1721 cm⁻¹ (carbonilo em C-17) e 1738 cm⁻¹ (carbonilo do 3 β -OAc). No espectro de ¹H-RMN observaram-se sinais atribuídos ao 3 α -H, multiplete a 4,72 ppm, e ao 6-H, multiplete a 5,76 ppm. No espectro de ¹³C-RMN, para além dos sinais a 170,19 ppm (CH₃C=O) e a 220,14 ppm (carbonilo em C-17), apareceu um sinal a 200,66 ppm característico do C-7 (C=O conjugado), confirmando-se a obtenção do acetato de 7,17-dioxoandrost-5-en-3 β -ilo.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram também condizentes com a estrutura do acetato de 7,17-dioxoandrost-5-en-3 β -ilo.

3.3.2.2. Oxidação do acetato de colesterilo

À solução do acetato de colesterilo em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl₃ e *t*-BuOOH, decorrendo a reação sob agitação magnética e a 70°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentou dados analíticos correspondentes ao acetato de 7-oxocolest-5-en-3 β -ilo. O espectro de IV apresentou duas bandas de forte intensidade, uma a 1727 cm⁻¹, frequência de alongação do C=O do 3 β -OAc, e uma outra a 1670 cm⁻¹, característica do C=O conjugado. No espectro de ¹H-RMN observaram-se sinais atribuídos ao 3 α -H, multiplete a 4,69 ppm, e ao 6-H, multiplete a 5,70 ppm. No espectro de ¹³C-RMN havia dois sinais para o grupo carbonilo, um a 170,22 ppm do CH₃C=O e um outro a 201,87 ppm, característico do C-7 (C=O conjugado), confirmando-se a obtenção do acetato de 7-oxocolest-5-en-3 β -ilo.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram também condizentes com a estrutura do acetato de 7-oxocolest-5-en-3 β -ilo.

3.3.2.3. Oxidação do acetato de pregnenolona

À solução do acetato de pregnenolona em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl₃ e *t*-BuOOH, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 70°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentou dados analíticos correspondentes ao acetato de 7,20-dioxopregn-5-en-3 β -ilo. O espectro de IV apresentou três bandas na zona de frequência de elongação do grupo carbonilo. A banda a 1669 cm⁻¹ foi atribuída ao C=O conjugado, a banda a 1704 cm⁻¹ foi atribuída ao grupo carbonilo em C-20 e a banda a 1727 cm⁻¹ corresponde ao sinal do carbonilo do éster. No espectro de ¹H-RMN observaram-se sinais característicos para o 3 α -H, multipeto a 4,72 ppm, e para o 6-H, multipeto a 5,73 ppm. No espectro de ¹³C-RMN, para além dos sinais a 170,23 ppm do CH₃C=O, e a 209,64 ppm do C-20, aparecia um sinal a 201,11 ppm característico do C-7 (C=O conjugado), confirmando-se a obtenção do acetato de 7,20-dioxopregn-5-en-3 β -ilo.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram também condizentes com a estrutura do acetato de 7,20-dioxopregn-5-en-3 β -ilo.

3.3.2.4. Oxidação do acetato de diosgenina

À solução do acetato de diosgenina em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl₃ e *t*-BuOOH, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 70°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido foi sujeito a cromatografia de gel de sílica [acetato de etilo-éter de petróleo 40-60°C] obtendo-se um produto que apresentou dados analíticos correspondentes ao acetato de 7-oxoespirost-5-en-3 β -ilo. O espectro de IV apresentou duas bandas de forte intensidade, uma a 1731 cm⁻¹, frequência de elongação do C=O do 3 β -OAc, e uma outra a 1668 cm⁻¹, correspondente à frequência de elongação do C=O conjugado. No espectro de ¹H-RMN observaram-se sinais característicos para o 3 α -H, multipeto a 4,69 ppm, e para o 6-H, multipeto a 5,71 ppm. No espectro de ¹³C-RMN havia dois sinais para o grupo carbonilo, um a 170,32

ppm do $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, e um outro a 201,43 ppm, característico do C-7 (C=O conjugado), confirmando-se a obtenção do acetato de 7-oxoespirost-5-en-3 β -ilo.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram também condizentes com a estrutura do acetato de 7-oxoespirost-5-en-3 β -ilo.

3.3.2.5. Oxidação da desidroepiandrosterona

À solução da desidroepiandrosterona em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl_3 e *t*-BuOOH, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 70°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentou dados analíticos correspondentes ao 3 β -hidroxiandrost-5-eno-7,17-diona. O espectro de IV apresentou uma banda a 3480 cm^{-1} , correspondente à frequência de elongação do 3 β -hidroxilo e bandas características a 1649 cm^{-1} correspondentes à frequência de elongação do C=O conjugado, e a 1719 cm^{-1} , do carbonilo em C-17. No espectro de ^1H -RMN observaram-se sinais característicos para o 3 α -H, multipeto a 3,68 ppm, e para o 6-H, multipeto a 5,75 ppm. No espectro de ^{13}C -RMN, para além do sinal a 219,81 ppm do C-17, apareceu um outro sinal a 200,74 ppm característico do C-7 (C=O conjugado), confirmando-se a obtenção do 3 β -hidroxiandrost-5-eno-7,17-diona.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram também condizentes com a estrutura do 3 β -hidroxiandrost-5-eno-7,17-diona.

3.3.3. Oxidação alílica do (+)-valenceno utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por BiCl_3

À solução do (+)-valenceno em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl_3 e *t*-BuOOH, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 70°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido foi sujeito a cromatografia de gel de sílica [acetato de etilo-éter de petróleo 40-60°C] obtendo-se um produto que apresentou dados analíticos correspondentes à (+)-nootcatona.

O espectro de IV apresentou uma absorção máxima a 1663 cm^{-1} , correspondente à vibração por elongação do carbonilo conjugado. No espectro de ^1H -RMN observaram-

se sinais característicos a 4,70 ppm (multiplete, atribuído a dois prótons olefínicos equivalentes), correspondentes aos 12-H₂, e a 5,74 ppm (singuleto, atribuído a um próton), correspondente ao 1-H, o que nos permitiu concluir a posição do grupo carbonilo. No espectro de ¹³C-RMN, além de quatro sinais com valores característicos de carbonos olefínicos, foi observado o sinal a 199,79 ppm atribuído ao carbonilo em C-2, conjugado, confirmando-se a obtenção de (+)-nootcatona.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram também condizentes com a estrutura da (+)-nootcatona.

3.3.4. Preparação do catalisador heterogéneo BiCl₃/montmorilonite K-10 (BiCl₃/K-10)

Os excelentes resultados obtidos na oxidação alílica com o sistema BiCl₃/hidroperóxido de *t*-butilo motivaram-nos a tentar preparar um catalisador heterogéneo de BiCl₃.

As argilas montmorilonites são aluminossilicatos do grupo das smectites e constituem catalisadores ou suportes não-tóxicos, não-corrosivos, económicos e recicláveis. Devido à sua estrutura, após a activação térmica desidratativa, estas argilas têm acidez de Bronsted e de Lewis. A montmorilonite K-10 é uma montmorilonite comercial, tratada com ácido, muito utilizada actualmente. O seu carácter ácido é aumentado por troca catiónica ou por deposição de ácidos de Lewis.⁹⁷ Assim, por estas razões, e por questões de acessibilidade, decidimos preparar um catalisador heterogéneo de bismuto, análogo ao denominado por “*claybis*”, já conhecido.⁷⁸ A preparação consistiu na impregnação do BiCl₃ no suporte e, para isso, dissolveu-se BiCl₃ num excesso de acetonitrilo e adicionou-se montmorilonite K-10 à solução. A mistura resultante foi sujeita a agitação mecânica vigorosa durante 6 horas e, de seguida, o acetonitrilo foi removido lentamente em evaporador rotativo a pressão reduzida à temperatura de 30-40°C. O produto resultante foi activado em estufa de vácuo a 110°C durante 19 horas.

3.3.5. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por BiCl₃/K-10

Apesar da conhecida acidez de Bronsted e de Lewis característica da montmorilonite K-10, não ocorreu reacção significativa na presença do suporte do catalisador heterogéneo. No entanto, a utilização do catalisador BiCl₃/K-10 na oxidação alílica de Δ^5 -esteróides com hidroperóxido de *t*-butilo permitiu obter os correspondentes derivados 7-oxo, com elevados rendimentos (Tabela 3.3) e, inclusivamente, em tempos mais curtos que os reportados em condições homogéneas. O aumento da velocidade da reacção observado pode dever-se à conjugação da acidez de Lewis do suporte e do BiCl₃ ou ao facto da hidrólise do BiCl₃ em BiOCl poder estar retardada.

Tabela 3.3. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides catalisada por BiCl₃/K-10^a.

Entrada	Substrato /mmole	<i>t</i> -BuOOH ^b /cm ³	Catalisador /mmole	Tempo /h	Produto	Rendimento isolado (%) ^c
1	1/0,5	0,9	BiCl ₃ /K-10/0,05	13	7	89
2	3/0,5	0,9	BiCl ₃ /K-10/0,05	15	9	84
3	5/0,5	0,9	BiCl ₃ /K-10/0,05	11	11	77

^aReacções realizadas em CH₃CN, a 70°C;

^bSolução 5,0-6,0 M em *n*-decano (Aldrich);

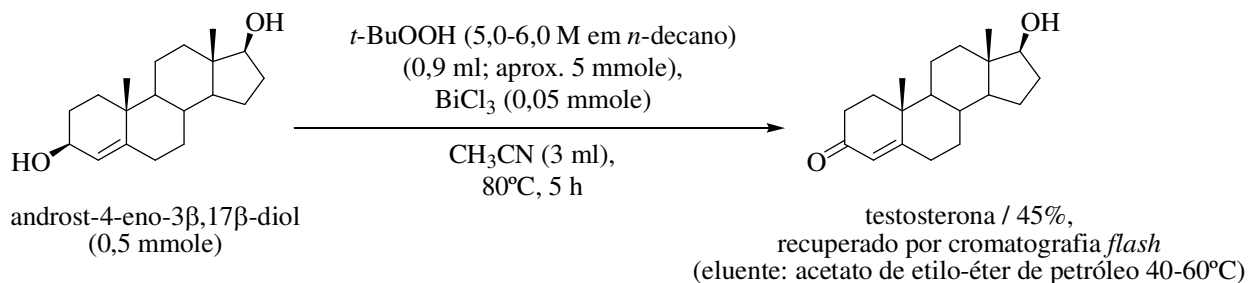
^cSão visíveis vestígios de substrato e de produto secundário nas placas de CCF mas não são detectados no espectro de ¹H RMN (300 MHz).

3.3.6. Estudo de outras reacções de oxidação utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisadas por BiCl₃

Atendendo ao facto de que a oxidação de álcoois alílicos é geralmente mais rápida do que a oxidação de álcoois saturados,⁹³ e ao excelente resultado obtido na oxidação alílica do substrato desidroepiandrosterona, estudámos também a oxidação selectiva de um álcool alílico em relação ao álcool secundário.

Os métodos reportados na literatura para a oxidação catalítica selectiva de álcoois alílicos na presença de álcoois secundários em esteróides são escassos, limitando-se à combinação de paládio em carbono como catalisador com um aceitador de hidrogénio (eteno^{98,99} ou nitrobenzeno¹⁰⁰), ou à associação do catalisador OsO₄ com hidroperóxido de *t*-butilo.¹⁰¹

Assim, aplicámos condições similares às anteriores (BiCl₃/hidroperóxido de *t*-butilo/CH₃CN/80°C) ao substrato androst-4-eno-3β,17β-diol (Esquema 3.5). A análise por CCF ao fim de 5h de reacção revelou o aparente consumo completo do substrato e o aparecimento de várias manchas, bem como aparente degradação oxidativa. O produto correspondente à mancha principal foi isolado por coluna cromatográfica *flash* (eluente: éter de petróleo 40-60°C/acetato de etilo) e caracterizado (p.f., IV e RMN), tendo-se concluído tratar-se de testosterona, obtida com rendimento isolado de 45%. Assim, com este substrato foi observada apenas selectividade moderada na oxidação do álcool secundário alílico (4-eno-3β-ol) em relação ao álcool secundário saturado (17β-ol).



Esquema 3.5.

Posteriormente à publicação do trabalho de oxidação alílica desenvolvido neste capítulo da tese, foi reportado por Barrett e colaboradores¹⁰² um processo para efectuar a oxidação benzílica com hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por bismuto. Este sistema é constituído por hidroperóxido de *t*-butilo/catalisador Bi⁰/ácido picolínico/piridina:CH₃COOH (9:1)/100°C, e permitiu oxidar vários alquilarenos nas correspondentes cetonas benzílicas com rendimentos elevados.¹⁰²

Estes resultados levaram-nos a estudar a oxidação benzílica (desenvolvida no próximo capítulo da tese) e a testar também o sistema aqui estudado nesta importante reacção.

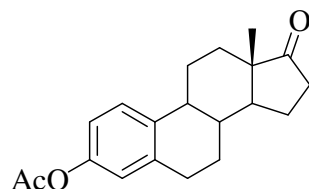
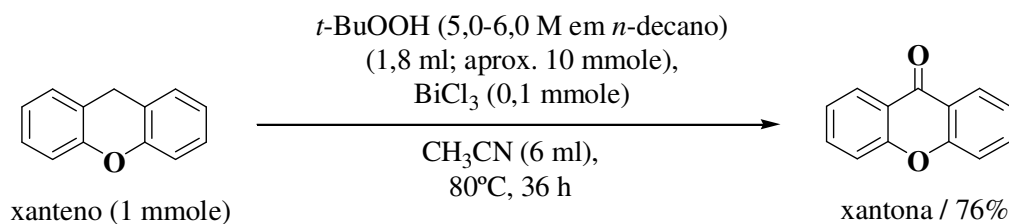


Figura 3.4. Acetato de estrona

O substrato acetato de estrona (Figura 3.4) mostrou-se pouco reactivo nas condições reaccionais descritas para a oxidação alílica desenvolvida neste capítulo. Após 48 horas de reacção, o estudo por CCF evidenciava uma baixa conversão do substrato e algumas manchas de produtos, com muito fraca intensidade. Contudo, usando o xanteno como substrato, com BiCl₃/hidroperóxido de *t*-butilo/CH₃CN/80°C, foi possível obter, após 36 horas de reacção e total conversão do substrato, um produto caracterizado posteriormente (p.f., IV e RMN) e identificado como sendo o derivado oxidado em posição benzílica, a xantona, com 76% de rendimento de produto bruto da reacção (Esquema 3.6).



Esquema 3.6.

3.3.6.1. Oxidação do androst-4-eno-3 β ,17 β -diol

À solução de androst-4-eno-3 β ,17 β -diol em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl₃ e *t*-BuOOH, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 80°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido foi sujeito a cromatografia de gel de sílica [acetato de etilo-éter de petróleo 40-60°C] obtendo-se um produto que apresentou dados analíticos correspondentes à testosterona. O espectro de IV apresentou uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a 1661 cm⁻¹, correspondente à frequência de vibração por alongação do carbonilo conjugado, e uma banda a 3413 cm⁻¹, atribuída à frequência de vibração por alongação do 17 β -hidroxilo. No espectro de ¹H-RMN, além dos sinais do CH₃-18 e do CH₃-19, observou-se um multiplete a 3,65 ppm correspondente ao 17 α -H e um multiplete a 5,73 ppm correspondente ao próton 4-H. Além disso, o espectro de ¹³C-RMN mostrou o aparecimento do sinal correspondente a C-17 (81,54 ppm) e o sinal do C-3 carbonílico a 199,45 ppm (e não a cerca de 220 ppm, característico do grupo carbonilo no anel de 5 membros).

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura da testosterona.

3.3.6.2. Oxidação do xanteno

À solução de xanteno em acetonitrilo adicionou-se o catalisador BiCl₃ e *t*-BuOOH, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 80°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentou dados analíticos correspondentes à xantona. O espectro de IV apresentou uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a 1655 cm⁻¹, correspondente à frequência de vibração por alongação do carbonilo conjugado. No espectro de ¹H-RMN observou-se apenas os sinais correspondentes aos prótons aromáticos, e no espectro de ¹³C-RMN confirmou-se o desaparecimento do sinal do CH₂ e o aparecimento de um sinal a 177,19 ppm atribuível ao C=O.

Os restantes sinais dos espectros de RMN eram condizentes com a estrutura da xantona.

3.4. Conclusões

A oxidação alílica de Δ^5 -esteróides e do (+)-valenceno foi efectuada utilizando um processo ambientalmente aceitável com compostos de bismuto(III) como catalisadores e hidroperóxido de *t*-butilo como oxidante. Os compostos de Bi^{III} são económicos e considerados seguros pois não são tóxicos nem carcinogénicos.

A oxidação de Δ^5 -esteróides com este processo permitiu obter, de forma regioselectiva e com elevados rendimentos, os correspondentes Δ^5 -7-oxoesteróides. Estes compostos têm elevado interesse biológico e económico.

A oxidação alílica da desidroepiandrosterona mostrou-se quimiosselectiva na presença do grupo hidroxilo secundário (3 β -OH), tendo sido obtido o derivado 7-oxo com elevado rendimento.

O BiCl₃ pode ser, pelo menos parcialmente, recuperado na forma de BiOCl. A utilização de BiCl₃/montmorilonite K-10 como catalisador mostrou-se igualmente efectiva na oxidação alílica de Δ^5 -esteróides.

A associação de BiCl₃ com hidroperóxido de *t*-butilo foi também aplicada à oxidação selectiva do álcool alílico androst-4-eno-3 β ,17 β -diol, embora o rendimento verificado fosse moderado. Não foi possível oxidar o substrato benzílico acetato de estrona com este sistema, mas o xanteno foi efectivamente convertido em xantona.

3.5. Bibliografia

1. Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: New York, London, Toronto, Sidney, San Francisco, **1981**.
2. Bulman Page, P. C.; McCarthy, T. J. Oxidation Adjacent to C=C Bonds, *In* Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, New York, Seoul, Tokyo, **1991**. Vol. 7, pp. 83-117.
3. Muzart, J. Oxydation d'alcènes: induction par les métaux de la formation de liaison C-O en position allylique, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 65-77.
4. Murphy, E. F.; Mallat, T.; Baiker, A. Allylic oxofunctionalization of cyclic olefins with homogeneous and heterogeneous catalysts, *Catal. Today*, **2000**, 57, 115-126.
5. Arsenou, E. S.; Fousteris, M. A.; Koutsourea, A. I.; Nikolaropoulos, S. S. 7-Keto- Δ^5 -Steroids: Key-Molecules Owning Particular Biological and Chemical Interest, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2003**, 3, 557-567, e referências aí citadas.
6. Parish, E. J.; Kizito, S. A.; Qiu, Z. Review of Chemical Syntheses of 7-Keto- Δ^5 -sterols, *Lipids*, **2004**, 39, 801-804.
7. Guardiola, F.; Dutta, P. C.; Codony, R.; Savage, G. P. *Cholesterol and Phytosterol Oxidation Products: Analysis, Occurrence, and Biological Effects*; AOCS Press: Champaign, **2002**.
8. Schroepfer, G. J. Oxysterols: Modulators of Cholesterol Metabolism and Other Processes, *Physiol. Rev.*, **2000**, 80, 361-554.
9. Cheng, K.-P.; Nagano, H.; Bang, L.; Ourisson, G.; Beck, J.-P. Chemistry and Biochemistry of Chinese Drugs. Part I. Sterol Derivatives Cytotoxic to Hepatoma Cells, Isolated from the Drug *Bombyx cum Botryte*, *J. Chem. Res. (S)*, **1977**, 217; (M), **1977**, 2501-2521.

10. Nagano, H.; Poyser, J. P.; Cheng, K.-P.; Bang, L.; Ourisson, G.; Beck, J.-P. Chemistry and Biochemistry of Chinese Drugs. Part II. Hydroxylated Sterols, Cytotoxic towards Cancerous Cells: Synthesis and Testing, *J. Chem. Res. (S)*, **1977**, 218; (M), **1977**, 2522-2571.
11. Sato, Y.; Sonoda, Y.; Morisaki, M.; Ikekawa, N. Oxygenated sterols as inhibitors of enzymatic conversion of dihydrolanosterol into cholesterol, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 3305-3308.
12. Kandutsch, A. A.; Chen, H. W.; Heiniger, H.-J. Biological Activity of Some Oxygenated Sterols, *Science*, **1978**, *201*, 498-501.
13. Lardy, H.; Kneer, N.; Wei, Y.; Partridge, B.; Marwah, P. Ergosteroids II: Biologically active metabolites and synthetic derivatives of dehydroepiandrosterone, *Steroids*, **1998**, *63*, 158-165.
14. Shi, J.; Schulze, S.; Lardy, H. A. The effect of 7-oxo-DHEA acetate on memory in young and old C57BL/6 mice, *Steroids*, **2000**, *65*, 124-129.
15. Zenk, J. L.; Helmer, T. R.; Kassen, L. J.; Kuskowski, M. A. The Effect of 7-Keto Naturalean™ on Weight Loss: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Curr. Ther. Res.*, **2002**, *63*, 263-272.
16. Ihler, G.; Chami-Stemmann, H. 7-oxo-DHEA and Raynaud's phenomenon, *Med. Hypothesis*, **2003**, *60*, 391-397.
17. Lardy, H. A. Treatment of Alzheimer's disease and modulation of immune system with Δ^5 -androstenes, **1998**, *US Patent 5,707,983*.
18. Numazawa, M.; Mutsumi, A.; Tachibana, M.; Hoshi, K. Synthesis of Androst-5-en-7-ones and Androsta-3,5-dien-7-ones and Their Related 7-Deoxy Analogs as Conformational and Catalytic Probes for the Active Site of Aromatase, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2198-2205.

19. Numazawa, M.; Tachibana, M.; Tateda, Y. 4-Oxygenated Androst-5-en-17-ones and Their 7-Oxo Derivatives as Aromatase Inhibitors, *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.*, **1996**, *58*, 431-438.
20. Duh, C.-Y.; Wang, S.-K.; Chu, M.-J.; Sheu, J.-H. Cytotoxic Sterols from the Soft Coral *Nephthea erecta*, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 1022-1024.
21. Gallimore, W. A.; Kelly, M.; Scheuer, P. J. Gelliusterols A-D, New Acetylenic Sterols from a Sponge, *Gellius Species*, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 741-744.
22. Karayianni, V.; Papageorgiou, A.; Mioglou, E.; Iakovidou, Z.; Mourelatos, D.; Fousteris, M.; Koutsourea, A.; Arsenou, E.; Nikolaropoulos, S. 7-Keto hybrid steroidal esters of nitrogen mustard: cytogenetic and antineoplastic effects, *Anti-Cancer Drugs*, **2002**, *13*, 637-643.
23. Arsenou, E. S.; Fousteris, M. A.; Koutsourea, A. I.; Papageorgiou, A.; Karayianni, V.; Mioglou, E.; Iakovidou, Z.; Mourelatos, D.; Nikolaropoulos, S. The allylic 7-ketone at the steroidal skeleton is crucial for the antileukemic potency of chlorambucil's active metabolite steroidal esters, *Anti-Cancer Drugs*, **2004**, *15*, 983-990, e referências aí citadas.
24. Lu, W.; Zhang, C.; Zeng, L.; Su, J. Synthesis of polyhydroxysterols (V): efficient and stereospecific synthesis of 24-methylene-cholest-5-ene-3 β ,7 α -diol and its C-7 epimer, *Steroids*, **2004**, *69*, 803-808.
25. Nakamura, A.; Kaji, Y.; Saida, K.; Ito, M.; Nagatoshi, Y.; Hara, N.; Fujimoto, Y. Synthesis of xestobergsterol A from dehydroepiandrosterone, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6373-6376.
26. Brunel, J. M.; Letourneux, Y. Recent Advances in the Synthesis of Spermine and Spermidine Analogs of the Shark Aminosterol Squalamine, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3897-3907.

27. Marker, R. E.; Kamm, O.; Fleming, G. H.; Popkin, A. H.; Wittle, E. L. Sterols. X. Cholesterol Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 619-621.
28. Klyne, W. Some 7-Substituted Derivatives of the 5 α -Pregnane Series, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3449-3451.
29. Kasal, A. Epalons: 6-Substituted Derivatives of 7-Norepiallopregnanolone, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3559-3565.
30. Logemann, W.; Giraldi, P. Sui 7-chetosteroidi e sul 17-etinilandrostendiolo, *Gazz. Chim. Ital.*, **1951**, *81*, 548-552.
31. Marshall, C. W.; Ray, R. E.; Laos, I.; Riegel, B. 7-Keto Steroids. II. Steroidal 3 β -Hydroxy- Δ^5 -7-ones and $\Delta^{3,5}$ -7-ones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 6308-6313.
32. Amann, A.; Ourisson, G.; Luu, B. Stereospecific Syntheses of the Four Epimers of 7,22-Dihydroxycholesterol, *Synthesis*, **1987**, 1002-1005.
33. Dauben, W. G.; Lorber, M.; Fullerton, D. S. Allylic Oxidation of Olefins with Chromium Trioxide-Pyridine Complex, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3587-3592.
34. Fullerton, D. S.; Chen, C.-M. In situ allylic oxidations with Collins reagent, *Synth. Commun.*, **1976**, *6*, 217-220.
35. Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. Allylic Oxidation with 3,5-Dimethylpyrazole. Chromium Trioxide Complex. Steroidal Δ^5 -7-ketones, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2057-2059.
36. Parish, E. J.; Chitrakorn, S. Benzotriazole-mediated selective chromium(VI) oxidations, *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 393-399.
37. Parish, E. J.; Chitrakorn, S.; Wei, T.-Y. Pyridinium chlorochromate-mediated allylic and benzylic oxidation, *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 1371-1375.

38. Parish, E. J.; Wei, T.-Y. Allylic oxidation of Δ^5 -steroids with pyridinium chlorochromate (PCC) and pyridinium dichromate (PDC), *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 1227-1233.
39. Parish, E. J.; Wei, T.-Y.; Livant, P. A Facile Synthesis and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectral Properties of 7-Ketocholesteryl Benzoate, *Lipids*, **1987**, *22*, 760-763.
40. Parish, E. J.; Sun, H.; Kizito, S. A. Allylic Oxidation of Δ^5 -Steroids with Pyridinium Fluorochromate, *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 544.
41. Bora, U.; Chaudhuri, M. K.; Dey, D.; Kalita, D.; Kharmawphlang, W.; Mandal, G. C. 3,5-Dimethylpyrazolium fluorochromate(VI), $C_5H_8N_2H[CrO_3F]$, (DmpzHFC): a convenient new reagent for oxidation of organic substrates, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2445-2448.
42. Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *tert*-Butyl Hydroperoxide-Pyridinium Dichromate: A Convenient Reagent System for Allylic and Benzylic Oxidations, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5048-5051.
43. Marwah, P.; Lardy, H. A. Process for effecting allylic oxidation using dicarboxylic acid imides and chromium reagents, **2002**, *US Patent* 6,384,251 B1.
44. Finucane, B. W.; Thomson, J. B. Direct Oxidation of Allylic Methylene to Carbonyl, *Chem. Commun.*, **1969**, 1220.
45. Finucane, B. W.; Thomson, J. B. Triterpenoids. Part VIII. Allylic Oxidation by *N*-Bromosuccinimide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1856-1862.
46. Tal, D. M.; Elliott, W. H. Bile acids. LXVIII. Allylic and benzylic photo-chemical oxidation of steroids, *Steroids*, **1983**, *41*, 683-692, e referências aí citadas.
47. Foricher, J.; Fürbringer, C; Pfoertner, K. Process for the catalytic oxidation of isoprenoids having allylic groups, **1991**, *US Patent*, 5,030,739.

48. Coutts, L. D.; DeOrazio, R. J.; Meckler, H. Preparation of 3 β -Acetoxy-17 α -Oxo-Androst-5-Ene-7,17-Dione, a Biologically Active Impurity Isolated from the Production of 3 β -Acetoxyandrost-5-Ene-7,17-Dione, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 979-985.
49. Ochiai, M.; Ito, T.; Takahashi, H.; Nakanishi, A.; Toyonari, M.; Sueda, T.; Goto, S.; Shiro, M. Hypervalent (*tert*-Butylperoxy)iodanes Generate Iodine-Centered Radicals at Room Temperature in Solution: Oxidation and Deprotection of Benzyl and Allyl Ethers, and Evidence for Generation of α -Oxy Carbon Radicals, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7716-7730.
50. Marwah, P.; Lardy, H. A. Process for effecting allylic oxidation, **2004**, *US Patent* 6,686,486 B1.
51. Marwah, P.; Marwah, A.; Lardy, H. A. An economical and green approach for the oxidation of olefins to enones, *Green Chem.*, **2004**, *6*, 570-577.
52. 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.
53. Jones, A. K.; Wilson, T. E.; Nikam, S. S. *t*-Butyl Hydroperoxide, In 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**. pp. 61-68.
54. Muzart, J. Synthesis of unsaturated carbonyl compounds via a chromium-mediated allylic oxidation by 70% *tert*.butyl hydroperoxide, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4665-4668.
55. Muzart, J. Bimetallic oxidation catalysts: oxidations with *tert*.butylhydroperoxide mediated by bis-(tributyltin oxide) dioxochromium(VI), *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 2061-2067.

56. Muzart, J. Chromium^{IV} complexes mediated oxidations with *tert*.butyl hydroperoxide, *New J. Chem.*, **1989**, *13*, 9-11.
57. Fousteris, M. A.; Koutsourea, A. I.; Nikolaropoulos, S. S.; Riahi, A.; Muzart, J. Improved chromium-catalyzed allylic oxidation of Δ^5 -steroids with *t*-butyl hydroperoxide, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *250*, 70-74.
58. Pearson, A. J.; Chen, Y.-S.; Hsu, S.-Y.; Ray, T. Oxidation of alkenes to enones using *tert*-butyl hydroperoxide in the presence of chromium carbonyl catalysts, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1235-1238.
59. Pearson, A. J.; Chen, Y.-S.; Han, G. R.; Hsu, S.-Y.; Ray, T. A New Method for the Oxidation of Alkenes to Enones. An Efficient Synthesis of Δ^5 -7-Oxo Steroids, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 267-273.
60. Miller, R. A.; Li, W.; Humphrey, G. R. A Ruthenium Catalyzed Oxidation of Steroidal Alkenes to Enones, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3429-3432.
61. Harre, M.; Haufe, R.; Nickisch, K.; Weinig, P.; Weinmann, H.; Kinney, W. A.; Zhang, X. Some Reaction Safety Aspects of Ruthenium-Catalyzed Allylic Oxidations of Δ^5 -Steroids in the Pilot Plant, *Org. Proc. Res. Dev.*, **1998**, *2*, 100-104.
62. Salvador, J. A. R.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S. Copper-Catalysed Allylic Oxidation of Δ^5 -Steroids by *t*-Butyl Hydroperoxide, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 119-122.
63. Arsenou, E. S.; Koutsourea, A. I.; Fousteris, M. A.; Nikolaropoulos, S. S. Optimization of the allylic oxidation in the synthesis of 7-keto- Δ^5 -steroidal substrates, *Steroids*, **2003**, *68*, 407-414.
64. 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.

65. Shing, T. K. M.; Yeung, Y.-Y.; Su, P. L. Mild Manganese(III) Acetate Catalyzed Allylic Oxidation: Application to Simple and Complex Alkenes, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.
66. Kimura, M.; Muto, T. On the Reaction of Cholesteryl Acetate with *tert*-Butyl Hydroperoxide in the Presence of Tris(acetylacetonato)iron(III), *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 109-112.
67. Kimura, M.; Muto, T. The Reactions of Cholesteryl Acetate with Various Hydroperoxides in the Presence of Tris(acetylacetonato)iron(III) and Hexacarbonylmolybdenum, *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, *28*, 1836-1841.
68. Kimura, M.; Muto, T. The Reactions of Cholesteryl Acetate with *tert*-Butyl Hydroperoxide and Molybdenum Complexes, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 35-42.
69. Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Handbook of Green Chemistry & Technology*; Blackwell Science Ltd.: Oxford, **2002**.
70. Prousa, R.; Schönecker, B. Allyloxidation von Steroidolefinen mit *tert*-Butylhydroperoxid und Kaliumpermanganat, *J. Prakt. Chem.*, **1991**, *333*, 775-777.
71. Baptistella, L. H. B.; Sousa, I. M. O.; Gushikem, Y.; Aleixo, A. M. Chromium (VI) Adsorbed on SiO₂/ZrO₂, a New Supported Reagent for Allylic Oxidations, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2695-2698.
72. Salvador, J. A. R.; Clark, J. H. The allylic oxidation of unsaturated steroids by *tert*-butyl hydroperoxide using surface functionalised silica supported metal catalysts, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 352-356.
73. Jurado-Gonzalez, M.; Sullivan, A. C.; Wilson, J. R. H. Allylic and benzylic oxidation using cobalt(II) alkyl phosphonate modified silica, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4283-4286.

74. Dumitriu, D.; Bârjega, R.; Frunza, L.; Macovei, D.; Hu, T.; Xie, Y.; Pârvulescu, V. I.; Kaliaguine, S. BiOx clusters occluded in a ZSM-5 matrix: preparation, characterization, and catalytic behavior in liquid-phase oxidation of hydrocarbons, *J. Catal.*, **2003**, *219*, 337-351.
75. Postel, M.; Duñach, E. Bismuth derivatives for the oxidation of organic compounds, *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, *155*, 127-144.
76. Suzuki, H.; Ikegami, T.; Matano, Y. Bismuth in Organic Transformations, *Synthesis*, **1997**, 249-267.
77. Marshall, J. A. Organic Chemistry of Bi(III) Compounds, *Chemtracts-Org. Chem.*, **1997**, 1064-1075.
78. Le Roux, C.; Dubac, J. Bismuth(III) Chloride and Triflate: Novel Catalysts for Acylation and Sulfonylation Reactions. Survey and Mechanistic Aspects, *Synlett*, **2002**, 181-200.
79. Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8373-8397, e referências aí citadas.
80. Antoniotti, S.; Duñach, E. Utilisations récentes de dérivés du bismuth en synthèse organique, *C. R. Chimie*, **2004**, *7*, 679-688, e referências aí citadas.
81. Gaspard-Iloughmane, H.; Le Roux, C. Bismuth(III) Triflate in Organic Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2517-2532.
82. Sun, H.; Li, H.; Sadler, P. J. The Biological and Medicinal Chemistry of Bismuth, *Chem. Ber./Recueil*, **1997**, *130*, 669-681.
83. Briand, G. G.; Burford, N. Bismuth Compounds and Preparations with Biological or Medicinal Relevance, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2601-2657.

84. Olah, G. A.; Molnár, A. *Hydrocarbon Chemistry*, 2nd Ed.; Wiley Interscience: Hoboken, **2003**. Capítulo 9, pp. 454-458.
85. Sherrington, D. C. Polymer-supported metal complex oxidation catalysts, *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 401-414.
86. Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. Addition Reactions with Formation of Carbon-Oxygen Bonds: (ii) Asymmetric Methods of Epoxidation, *In* Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, New York, Seoul, Tokyo, **1991**. Vol. 7, pp. 389-436.
87. Lopp, M.; Paju, A.; Kanger, T.; Pehk, T. Asymmetric Baeyer-Villiger Oxidation of Cyclobutanones, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7583-7586.
88. Kanger, T.; Kriis, K.; Paju, A.; Pehk, T.; Lopp, M. Asymmetric oxidation of cyclobutanones: modification of the Sharpless catalyst, *Tetrahedron: Asym.*, **1998**, *9*, 4475-4482.
89. Bolm, C.; Beckmann, O.; Kühn, T.; Palazzi, C.; Adam, W.; Rao, P. B.; Saha-Möller, C. R. Influence of hydroperoxides on the enantioselectivity of metal-catalyzed asymmetric Baeyer-Villiger oxidation and epoxidation with chiral ligands, *Tetrahedron: Asym.*, **2001**, *12*, 2441-2446.
90. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Gaus, P. L. *Basic Inorganic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1995**. Capítulo 17, pp. 417-429.
91. Répichet, S.; Le Roux, C.; Roques, N.; Dubac, J. BiCl₃-catalyzed Friedel-Crafts acylation reactions: bismuth(III) oxychloride as a water insensitive and recyclable procatalyst, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2037-2040.
92. Corma, A.; García, H. Lewis Acids as Catalysts in Oxidation Reactions: From Homogeneous to Heterogeneous Systems, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3837-3892.

93. Kirk, D. N.; Hartshorn, M. P. *Steroid Reaction Mechanisms*; Elsevier Publishing Company: Amsterdam/London/New York, **1968**. p. 35.
94. Banik, B. K.; Venkatraman, M. S.; Mukhopadhyay, C.; Becker, F. F. Benzylic Oxidation by Sodium Bismuthate in Acetic Acid: A Simple Method for the Synthesis of Polycyclic Aromatic Ketones, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7247-7250.
95. Banik, B. K.; Ghatak, A.; Mukhopadhyay, C.; Becker, F. F. Sodium bismuthate mediated oxidation study of hydrofluorenes, *J. Chem. Res. (S)*, **2000**, 108-109.
96. Gattow, G.; Klippel, W. Untersuchungen über Bismut(V)-oxid, *Z. anorg. allg. Chem.*, **1980**, *470*, 25-34.
97. Nasreen, A. Montmorillonite, *Synlett*, **2001**, 1341-1342, e referências aí citadas.
98. Hayashi, M.; Yamada, K.; Nakayama, S.-zo; Hayashi, H.; Yamazaki, S. Environmentally benign oxidation using a palladium catalyst system, *Green Chem.*, **2000**, *2*, 257-260.
99. Hayashi, M.; Yamada, K.; Nakayama, S.-zo Catalytic hydrogen-transfer reactions of benzylic and allylic alcohols with palladium compounds in the presence of vinyl acetate or under an ethylene atmosphere, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1501-1503.
100. Tanaka, T.; Kawabata, H.; Hayashi, M. Nitrobenzene as hydrogen acceptor in Pd/C-catalyzed hydrogen transfer reaction, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4989-4991.
101. Beck, C.; Seifert, K. A Novel and Selective Oxidation of Steroidal Allylic Alcohols to the Corresponding Ketones, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7221-7222.
102. Bonvin, Y.; Callens, E.; Larrosa, I.; Henderson, D. A.; Oldham, J.; Burton, A. J.; Barrett, A. G. M. Bismuth-Catalyzed Benzylic Oxidations with *tert*-Butyl Hydroperoxide, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4549-4552.