

CAPÍTULO IV

Oxidação de alcenos a enonas utilizando clorito de sódio, na ausência de catalisadores metálicos

Samuel M. Silvestre and Jorge A. R. Salvador, “*Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite*”, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2439-2445.

Jorge A. R. Salvador e Samuel M. Silvestre, “*Processo para a oxidação alílica de compostos insaturados*” PT Patent Appl. 103,592.

4. Oxidação de alcenos a enonas utilizando clorito de sódio, na ausência de catalisadores metálicos

O catalisador de oxidação comum contém um metal de transição, o qual activa uma fonte de oxigénio adequada, levando à oxofuncionalização. Tais catalisadores, por vezes dispendiosos, operam geralmente em condições oxidativas severas, as quais levam à degradação e desactivação dos mesmos. Alternativamente, podem ser usadas substâncias orgânicas resistentes à oxidação para mediar os processos oxidativos. Uma das maiores vantagens dos processos sem metais de transição é a sua maior aceitabilidade em termos ambientais em relação aos processos com metais de transição, porque a maior parte destes últimos é tóxica. De facto, ao longo destes últimos anos surgiram vários processos oxidativos sem metais de transição. Exemplos interessantes incluem a utilização de dioxiranos, oxaziridinas e sais de oxoamónio.¹

A oxidação dos alcenos nas correspondentes enonas inclui o caso particular de reacções de oxidação alílica e benzílica em que são obtidas cetonas α,β -insaturadas, e constitui o tema do presente capítulo desta tese.

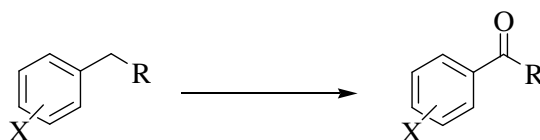
A importância biológica e sintética dos Δ^5 -7-oxoesteróides bem como a revisão dos processos conhecidos para a obtenção dos referidos compostos por oxidação alílica na posição 7 de Δ^5 -esteróides estão desenvolvidas no Capítulo III desta tese. Na parte inicial deste Capítulo IV estão estudados os processos conhecidos para a oxidação na posição benzílica incluindo de esteróides da série estrano com anel A aromático, bem como a importância biológica e sintética dos produtos resultantes da sua oxidação benzílica.

4.1. Principais processos para a obtenção de enonas por oxidação na posição benzílica

A oxidação de ligações C-H benzílicas, tal como a oxidação alílica, constitui uma transformação com elevada importância em termos industriais, tendo os produtos obtidos interesse sintético para posterior transformação noutros derivados.^{2,3}

Esta transformação consiste, habitualmente, dependendo do reagente e das condições, na conversão de grupos metilo ou metileno ligados a um anel aromático em peróxidos, álcoois, ésteres, aldeídos ou cetonas e ácidos carboxílicos.^{2,3} A oxidação nesta posição é compreensível porque o intermediário resultante é estabilizado por ressonância com o anel aromático.³

Uma vez que os estudos por nós desenvolvidos incidiram na obtenção de cetonas α,β -insaturadas em posição alílica e benzílica, são aqui apresentados os principais processos para a obtenção de enonas por oxidação na posição benzílica (Esquema 4.1).



Esquema 4.1.

Tradicionalmente, a obtenção de cetonas benzílicas tem sido efectuada utilizando quantidades estequiométricas de oxidantes potentes baseados em crómio,^{2,3} como CrO_3 ,⁴ clorocromato de piridina (PCC),^{5,6} dicromato de piridina-hidroperóxido de *terc*-butilo,⁷ e outros.³ Os reagentes de manganésio, como o MnO_2 ³ e o KMnO_4 ,⁸⁻¹² também têm sido muito estudados, constituindo, a par com os reagentes de crómio, os reagentes estequiométricos mais utilizados.^{2,3} A oxidação benzílica pode ainda ser efectuada por outros oxidantes, como por exemplo SeO_2 ,³ 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ),³ HNO_3 diluído/bentonite,¹³ reagentes de cério^{3,14,15} (Ex: $\text{Ce}(\text{OTf})_4$ ¹⁴ e $\text{Ce}(\text{BrO}_3)_3$ ¹⁵), reagentes de iodo hipervalente,¹⁶ NaBiO_3 ^{17,18} e ZnO ,¹⁹ em condições

estequiométricas. Adicionalmente, foi também reportada a utilização de métodos oxidativos fotoquímicos²⁰⁻²² para realizar esta reacção.

Estes procedimentos têm várias desvantagens, que incluem, muitas vezes, condições drásticas, tempos de reacção longos, formação de elevadas quantidades de resíduos de difícil eliminação e ambientalmente inaceitáveis. Além disso, os procedimentos de isolamento dos produtos são bastante elaborados e os rendimentos obtidos por vezes são relativamente baixos.

Actualmente é conhecida uma grande variedade de métodos catalíticos na oxidação benzílica, sendo os peróxidos os oxidantes mais utilizados. Contudo, é também conhecida a utilização de vários outros oxidantes como o NaOCl , que foi associado a catalisadores homogéneos de ruténio(III),^{23,24} manganésio(III)²⁵ e de níquel(II),²⁶ e o H_5IO_6 que se combinou com CrO_3 como catalisador²⁷ para efectuar a oxidação benzílica. O ácido pentafluorobenzeno-selenínico foi tornado catalítico na presença de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ na oxidação benzílica do xanteno²⁸ e o PhIO foi também utilizado em associação com catalisadores homogéneos^{25,29} e heterogéneos³⁰ de manganésio(III) nestas reacções. A oxidação de alquilbenzenos foi efectuada pelo NaBrO_3 , usando CeO_2 como catalisador.³¹ Outros processos reportados incluem a utilização de *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina, que foi associado a catalisadores de ruténio em suportes poliméricos,^{32,33} de O_3 combinado com catalisadores de manganésio(II)³⁴ ou de manganésio(III)³⁵ e de NO_2 associado ao SeO_2 como catalisador homogéneo.³⁶

O oxigénio molecular tem elevada importância em termos ambientais e sobretudo a nível industrial. Assim, têm surgido vários processos que fazem uso da sua combinação com catalisadores metálicos para promover a oxidação benzílica,³⁷ sendo as mais conhecidas as associações de O_2 /aldeído/catalisador metálico (condições de Mukaiyama) e O_2 /*N*-hidroxiftalimida/catalisador metálico.³⁷

Apesar dos hidroperóxidos de alquilo serem os peróxidos mais utilizados na oxidação benzílica, foi também reportada a combinação do peróxido de hidrogénio com catalisadores metálicos como o manganésio,³⁸ o ferro³⁹ e o cobre.⁴⁰

A utilização de hidroperóxido de *t*-butilo combinado com catalisadores metálicos é do maior interesse económico e ambiental. Apesar dos elevados rendimentos reportados com CrO_3 ,⁴¹ complexos de Cr^{VI} ⁴¹⁻⁴³ e de Cr^{IV} ,⁴⁴ $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ⁴⁵ e $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$,^{46,47} a toxicidade dos reagentes de crómio e o preço elevado dos reagentes de ruténio levaram os investigadores a estudar outros processos baseados em catalisadores de cobre.⁴⁸

Recentemente, foi reportado o uso de outros catalisadores metálicos como complexos de manganésio(II)⁴⁹ e caprolactamato de di-ródio(II, III)⁵⁰ associados ao hidroperóxido de *t*-butilo na oxidação benzílica catalítica.

O principal obstáculo associado à utilização dos catalisadores homogêneos é a sua remoção difícil após a reacção, bem como a sua recuperação e reutilização. Esta situação levou a que fossem desenvolvidos processos com catalisadores heterogêneos nesta reacção de oxidação. Assim, surgiram vários processos com catalisadores heterogêneos de crómio associados ao hidroperóxido de *t*-butilo na oxidação benzílica catalítica.⁵¹⁻⁵³ Sullivan e colaboradores reportaram a utilização de cobalto(II) imobilizado em sílica modificada com fosfonato de alquilo (Figura 3.2, Capítulo 3) nesta reacção.⁵⁴

A crescente procura de processos ambientalmente benignos levou a que fosse explorada a utilização de compostos de bismuto como catalisadores, combinados com hidroperóxido de *t*-butilo em reacções de oxidação alílica⁵⁵ e benzílica.⁵⁶

O desenvolvimento de transformações sintéticas ambientalmente aceitáveis sem catalisadores metálicos é uma área de interesse actual. Estes métodos evitam o uso de metais tóxicos e caros e são especialmente atractivos para a preparação de compostos que não toleram contaminação por metais, nomeadamente produtos farmacêuticos.⁵⁷ Alternativamente, podem ser usadas substâncias orgânicas resistentes à oxidação para mediar ou, mesmo, catalisar os processos oxidativos. De facto, ao longo destes últimos anos surgiram vários processos oxidativos sem metais de transição.¹

O uso de O₂ apenas na presença de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) permitiu efectuar a oxidação benzílica, embora sob temperaturas elevadas (100°C),⁵⁸ ou a temperaturas inferiores, mas na presença adicional de sais de amónio quaternários.^{59,60} Assim, para promover a oxidação benzílica de forma mais efectiva, com melhores rendimentos e em condições mais suaves, associa-se geralmente a combinação O₂/NHPI a um composto iniciador radicalar orgânico como acetaldeído,⁶¹ α,α' -azobisisobutironitrilo,⁶² quinonas,⁶³ e amarelo de acridina/Br₂.⁶⁴

Recentemente, foi reportada a combinação de hipoclorito de sódio (lixívia comum) com hidroperóxido de *t*-butilo (solução aquosa a 70% ou menos) como um processo económico e ambientalmente aceitável para efectuar a oxidação de alcenos a enonas na ausência de metais.⁶⁵

Assim, tendo em consideração os processos conhecidos para a oxidação alílica, descritos no capítulo III desta tese, e os processos conhecidos para a oxidação benzílica, e atendendo à sua importância, decidimos estudar outras formas mais aceitáveis em termos ambientais para efectuar estas reacções. No início estas oxidações eram realizadas em condições estequiométricas, passando depois a ser efectuadas em condições catalíticas, com utilização de metais de transição como catalisadores, inicialmente homogéneos e depois heterogéneos. Mais tarde, descreveu-se a utilização de metais menos tóxicos, como o bismuto,^{55,56} nestas reacções.

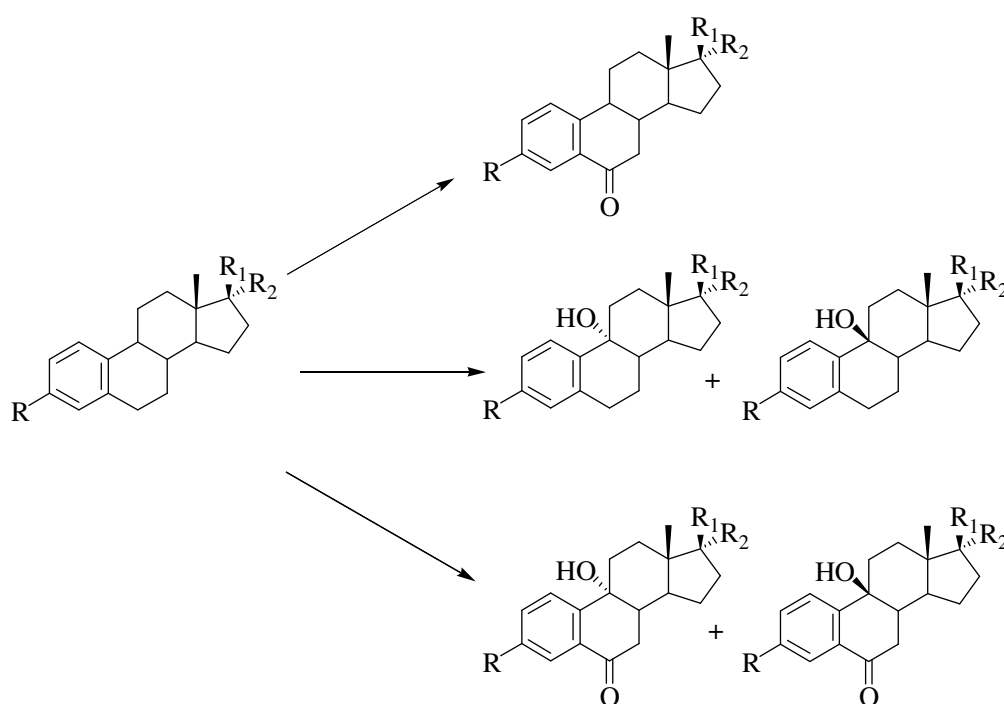
A importância dada actualmente às reacções sem catalisadores metálicos¹ levou-nos ao estudo de novos processos para a oxidação alílica e benzílica na ausência de metais de transição.

A substituição dos solventes orgânicos por solventes aquosos constitui um tema de estudo actual no âmbito da Química Verde e Sustentável.^{66,67} Os solventes aquosos têm menor custo e menor toxicidade, não são inflamáveis, estão disponíveis e são seguros. As desvantagens da sua utilização são a incompatibilidade com determinadas reacções, a desactivação de alguns catalisadores, a promoção de outras reacções indesejáveis, nomeadamente hidrólises, especialmente em compostos mais sensíveis. Por fim, há ainda os problemas de solubilização de substratos mais hidrofóbicos, onde se incluem os esteróides, o que leva a que muitas vezes se utilizem, por exemplo, misturas de solventes orgânicos com água.⁶⁶ Assim, considerando estes factos, propusemo-nos estudar a utilização da água como co-solvente nas referidas reacções de oxidação.

4.2. A oxidação benzílica de derivados de 1,3,5(10)-estratrienos

A oxidação benzílica selectiva de esteróides derivados de 1,3,5(10)-estratrienos, nomeadamente estrona e compostos análogos, constitui uma aplicação importante desta reacção em química fina e farmacêutica. Contudo, há poucos processos conhecidos neste tipo de oxidação em esteróides e os rendimentos obtidos são geralmente baixos.

Atendendo à estrutura dos derivados esteróides da série estrano, com anel A aromático, há duas posições benzílicas susceptíveis de sofrer oxidação: a posição 6 e a posição 9 do núcleo esteróide (Esquema 4.2).



Esquema 4.2.

Os derivados oxidados na posição 6 (Exemplos na Figura 4.1) são os mais conhecidos. O 6-oxo-17 β -estradiol revelou ter actividade anti-estrogénica^{68,69} e vários outros derivados do estradiol, também com o grupo carbonilo na posição 6, evidenciaram ter acção inibitória do crescimento de células cancerígenas.⁷⁰ Recentemente, foi estudada a actividade de vários derivados da estrona, incluindo de compostos oxidados na posição 6, nomeadamente a 6-oxoestrona (Figura 4.1), como possíveis inibidores da enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, importantes

no tratamento do cancro da mama.⁷¹ Segundo Allan e colaboradores, o grupo carbonilo na posição 6 não aumenta significativamente a actividade destes compostos como inibidores da referida enzima, todavia, esta funcionalidade pode bloquear um ponto conhecido do metabolismo do substrato, o que os torna, assim, também interessantes em termos biológicos.⁷¹

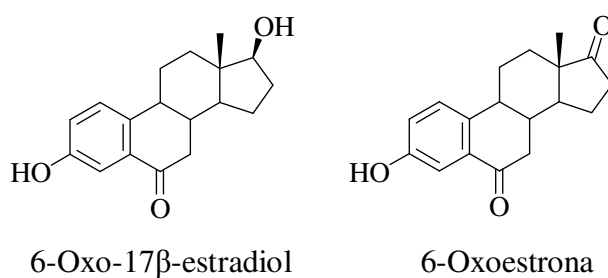


Figura 4.1.

Estes compostos oxidados na posição 6 têm, sobretudo, elevada importância como intermediários sintéticos de vários esteróides funcionalizados na posição 6 e/ou 7, permitindo obter moléculas com actividade estrogénica e anti-estrogénica, haptenos para ensaios imunológicos e outros compostos utilizados em radio-diagnósticos⁷² e moléculas activas contra o cancro da mama, incluindo inibidores da enzima 17β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1.⁷³

A principal forma de obter estes derivados 6-oxo é através da oxidação benzílica com reagentes de crómio(VI), como CrO_3 em ácido acético,⁷⁴ reagente de Jones,⁷⁴ complexo CrO_3 -3,5-dimetilpirazole^{73,75-77} e PCC,^{5,78,79} sendo os melhores resultados obtidos com estes dois últimos reagentes, embora seja necessário largo excesso de oxidante e os processos levem geralmente a rendimentos baixos a moderados. A oxidação, com RuO_4 gerado *in situ*, de alguns esteróides com anel A aromático e com grupos 3-aciloxi, nomeadamente o acetato de estrona, levou à formação dos compostos resultantes da dupla oxidação benzílica em C-6 e C-9 (derivados 9α-hidroxi-6-oxo) com rendimentos entre 40 e 70%.^{80,81} A aplicação de radiação ultra-violeta na presença de HgBr_2 e de ar, na oxidação do diacetato de 17β-estradiol no correspondente derivado 6-oxo, foi igualmente explorada, embora o rendimento obtido não fosse superior a 41%.^{20,82}

A combinação de hidroperóxido de *t*-butilo com $\text{Cr}(\text{CO})_6$ como catalisador permitiu oxidar a 3-metoxiestrona e o acetato de estrona na posição 6 formando-se os derivados 6-oxo, embora os rendimentos obtidos fossem relativamente baixos.⁴⁵ Por outro lado, a utilização do $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ como catalisador associado ao hidroperóxido de *t*-butilo levou à conversão da 3-metoxiestrona em produtos resultantes da dupla oxidação benzílica, com ataque em C-6 e C-9 (derivado 9 α -peróxido de *t*-butilo-6-oxo/11%, derivado 9 α -hidroxi-6-oxo/25% e 9 β -hidroxi-6-oxo/15%), acompanhados de um quarto produto resultante da clivagem da ligação 8-9 e subsequente rearranjo molecular.⁸³ Recentemente, foi reportada a utilização de porfirinas de ruténio(II)⁸⁴ ou de ruténio(IV)⁸⁵ como catalisadores, combinadas com *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina na oxidação benzílica de derivados da estrona nos correspondentes derivados 6-oxo, com rendimentos elevados (55-88%).

Os compostos oxidados na posição 9, especialmente os derivados 9-hidroxi, são importantes porque facilmente originam, por desidratação, os correspondentes derivados insaturados $\Delta^{9(11)}$, que são intermediários-chave na síntese de alguns compostos como corticosteróides potentes,⁸⁶ progestagénios⁸⁷ e haptenos para ensaios imunológicos.⁸⁸

A oxidação da 3-metoxiestrona com oxigénio, na presença do catalisador $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, permitiu obter selectivamente o composto 9-hidroxi correspondente, com 10 a 15% de rendimento, embora sem indicação da estereoquímica.⁸⁹ A acção da DDQ sobre vários estrogénios revelou-se geralmente pouco selectiva, contudo, foi possível obter a 9(11)-desidroestrona com rendimento de 46% a partir da estrona.⁹⁰ A irradiação de acetato de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo com uma lâmpada de mercúrio de pressão média na presença de nitrobenzeno permitiu obter os correspondentes derivados 9-hidroxi (relação α : β , 4:1) com rendimentos moderados, acompanhados do derivado $\Delta^{9(11)}$ insaturado.⁹¹ A 9-hidroxi-3-metoxiestrona (sem razão de isómeros definida) foi também obtida por oxidação electroquímica da 3-metoxiestrona em sistemas aquosos.⁹² A oxidação regio- e estereosselectiva do acetato de estrona, com obtenção do correspondente derivado 9 α -hidroxi com elevado rendimento (79-80%) foi descrita utilizando dimetildioxirano como oxidante.^{93,94} Recentemente, foi estudada a oxidação do 2-nitro-17 β -estradiol com H_2O_2 /peroxidase, tendo sido obtido o 9 α - e 9 β -hidroxi-2-nitro-17 β -estradiol com 38% de rendimento e com predomínio do isómero β .⁹⁵

4.3. O clorito de sódio como oxidante

O cloro existe em vários estados de oxidação, desde o -1 ao +7, em solução aquosa. O ião clorito, em que o cloro está no estado de oxidação +3, encontra-se no meio da série e pode estar envolvido em processos redox, podendo actuar tanto como agente oxidante como redutor.⁹⁶

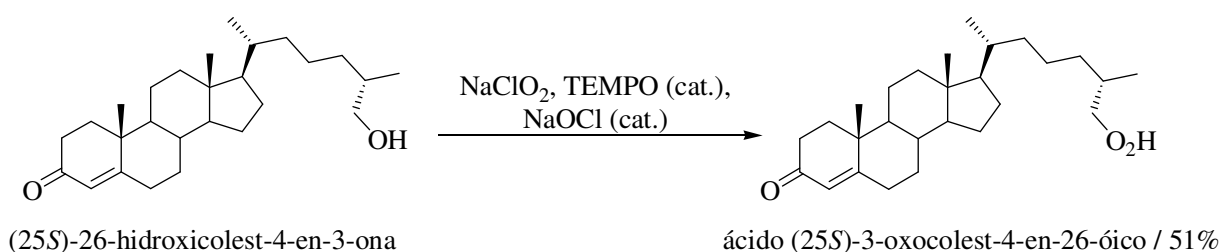
O clorito de sódio, NaClO_2 , é um sólido branco e é o mais estável dos cloritos^{97,98} sendo utilizado como agente branqueador na indústria têxtil e do papel e como desinfectante no tratamento de águas.^{96,97,98} Pelo facto de ser um sólido relativamente estável, este composto tem fácil manipulação e, além disso, é mais económico, quando comparado, por exemplo, com o hipoclorito de sódio (NaOCl). Apesar das suas vantagens, o NaClO_2 não é ainda muito utilizado em química orgânica sintética, embora nos últimos anos se tenha investigado intensamente as suas aplicações.⁹⁹

A utilização mais antiga e mais conhecida do NaClO_2 em química orgânica é na oxidação selectiva de aldeídos a ácidos carboxílicos.⁹⁹ Uma vez que, no decorrer da reacção, são formados outros oxidantes como o NaOCl e o radical dióxido de cloro (ClO_2), o rendimento pode ser diminuído. Para evitar este efeito, são utilizados compostos, nomeadamente H_2O_2 , dimetilsulfóxido, ácido sulfâmico, resorcinol ou 2-metilbut-2-eno, que reagem com aquelas espécies reactivas de cloro.^{99,100} Os cloritos são particularmente apropriados para a oxidação de aldeídos alifáticos funcionalizados, aldeídos α,β -insaturados e aldeídos aromáticos com grupos electroattractores. No caso de substituintes dadores no anel aromático, são formados compostos clorinados como produtos secundários.¹⁰⁰

Além desta reacção, o NaClO_2 tem outras aplicações conhecidas em síntese orgânica como oxidação de sulfidos a sulfóxidos, clorinação de arenos e de cetonas, diclorinação de duplas ligações e brominação de arenos, sendo utilizados catalisadores de manganésio em todos estes processos.⁹⁹ Também foi possível efectuar a síntese de guanidinas a partir de tioureias, isotiocianatos a partir de ditiocarbonatos, aldeídos e cetonas a partir de compostos nitro, aminoácidos quirais a partir de ésteres borónicos e butenólidos a partir de furanos, com NaClO_2 . Na presença de porfirinas de manganésio como catalisador, foi possível oxidar o ciclo-hexano na mistura do correspondente álcool e cetona, com elevado TON, usando NaClO_2 . Além disto, este oxidante também

se mostrou útil na di-hidroxilação assimétrica de Sharpless, substituindo o ferrato como reoxidante estequiométrico.⁹⁹

A oxidação de álcoois primários a ácidos carboxílicos foi efectuada utilizando NaClO_2 e catalisada pelo radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina *N*-oxilo (TEMPO) e por NaOCl .¹⁰¹ Este processo é de elevada importância e tem várias aplicações incluindo em esteróides, tendo sido reportada a oxidação do acetato de (25*R*)- e (25*S*)-26-hidroxicolest-5-en-3 β -ilo e do (25*R*)- e (25*S*)-26-hidroxicolest-4-en-3-ona (Esquema 4.3) nos correspondentes ácidos carboxílicos na posição 26 com rendimentos entre 48 e 55%.¹⁰²



Esquema 4.3.

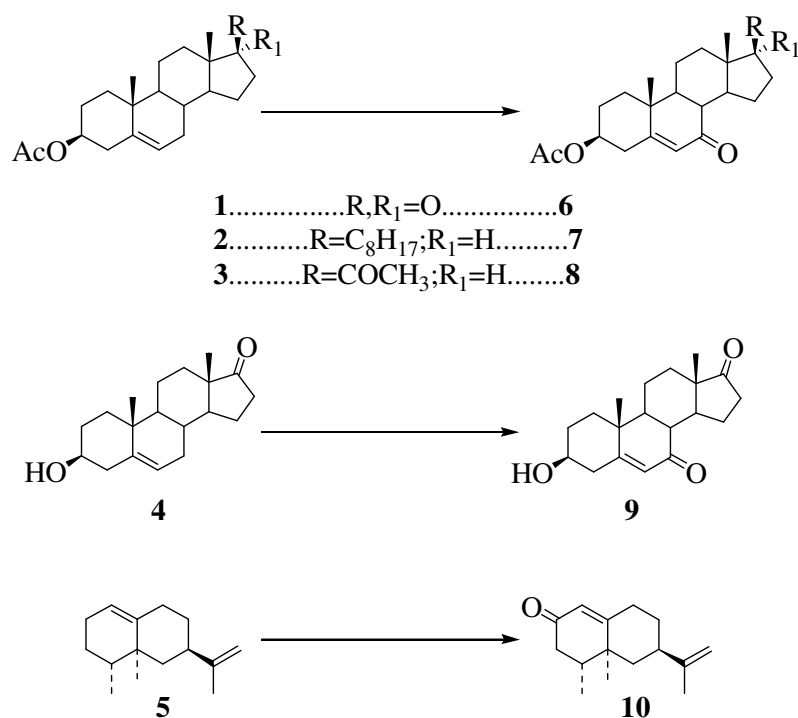
Recentemente, foi publicado um processo para a epoxidação de olefinas com NaClO_2 , em que foi demonstrada a formação de radicais ClO_2 a 55-65°C a partir do NaClO_2 .¹⁰³ Atendendo a este facto e às vantagens do NaClO_2 como oxidante hipotetizámos a sua utilização nas reacções de oxidação alílica e benzílica, dado o mecanismo radicalar geralmente associado a estas reacções.²

4.4. Resultados e discussão

4.4.1. Processo para oxidação de alcenos a enonas utilizando o sistema NaClO₂/hidroperóxido de *t*-butilo

A publicação recente de um processo considerado económico e ambientalmente aceitável para a oxidação alílica de Δ^5 e de Δ^4 -esteróides e para a oxidação benzílica de substratos não esteróides, que consiste na combinação de hipoclorito de sódio (solução aquosa a ~5,25%) com hidroperóxido de *t*-butilo (solução aquosa a 70%),⁶⁵ e o interesse crescente na química do clorito de sódio,^{99,100} levou-nos a explorar a associação deste último oxidante com o hidroperóxido de *t*-butilo como sistema oxidativo. De facto, o clorito de sódio é mais económico que o hipoclorito de sódio e, por ser sólido, também é de mais fácil manuseio. Esta situação aliada ao facto de ser possível gerar radicais ClO₂ a partir da decomposição térmica do clorito de sódio,^{99,103} motivou-nos para este estudo.

Com efeito, a associação do clorito de sódio com o hidroperóxido de *t*-butilo revelou-se um sistema efectivo na oxidação alílica e benzílica na ausência de metais de transição e em condições suaves. Em geral, as reacções requereram 1,2 equivalentes de NaClO₂ e 5 equivalentes de hidroperóxido de *t*-butilo em relação ao substrato e puderam ser efectuadas a 50°C e usando misturas homogéneas de acetonitrilo e água como solvente habitual.



Esquema 4.4.

No primeiro conjunto de experiências (Tabela 4.1) usou-se como substrato modelo o acetato de desidroepiandrosterona **1** (Esquema 4.4) sob várias condições experimentais, de modo a estudar as variáveis do processo e a optimizá-lo.

Os ensaios em branco revelaram que o NaClO₂ ou o hidroperóxido de *t*-butilo como único oxidante originaram apenas vestígios de produtos após 24 horas de reacção. Ao contrário dos resultados obtidos por Geng e colaboradores,¹⁰³ o ensaio em branco apenas com NaClO₂, por nós efectuado, mostrou não ter ocorrido formação de epóxidos.

Tabela 4.1. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona com NaClO₂/*t*-BuOOH

Entr.	Substr. /mmole	NaClO ₂ ^a /mmole	<i>t</i> -BuOOH ^b /mmole	Solvente (v:v)	Temp. /°C	Tempo /h	Prod.	Rendim. isol. (%) ^d
1	1/0,5	0,6	2,5	CH ₃ CN	50	44	6	77
2	1/0,25	0,3	1,25	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	50	18	6	75
3	1/0,25	0,3	1,25	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	50	20	6	79
4	1/0,5	0,6	2,5	CH ₃ CN/H ₂ O (1:1)	50	23	6	73
5	1/0,25	0,3	1,25	1,4-dioxano/H ₂ O (3:1)	50	72	6	79
6	1/0,25	0,3	1,25	acetato de etilo	50	24	6	81
7	1/0,5	0,6	0,5	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	50	96	6	74
8	1/0,25	0,5	1,25	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	25	168	6	72
9	1/0,25	0,3	1,25	CH ₃ CN/H ₂ O ^c (3:1)	50	24	6	72

^aSólido, 80% (Aldrich);

^bSolução aquosa a 70% (Aldrich);

^cSolução aquosa 5x10⁻⁴ M de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA);

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

O estudo de solventes nesta reacção evidenciou que os melhores resultados foram obtidos com misturas de acetonitrilo e água e com acetato de etilo (Tabela 4.1, entradas 2, 3, 4 e 6). O uso de acetonitrilo ou 1,4-dioxano/água (3:1, v:v) como solvente levou à necessidade de tempos mais longos para finalizar a reacção (Tabela 4.1, entradas 1 e 5).

O abaixamento do nível de hidroperóxido de *t*-butilo para 1 equivalente em relação ao substrato levou a um tempo de reacção muito longo (Tabela 4.1, entrada 7) em comparação com as reacções com 5 equivalentes.

A temperatura da reacção revelou-se um parâmetro crítico. A 25°C a velocidade de conversão foi muito lenta (Tabela 4.1, entrada 8), em comparação com as reacções efectuadas a 50°C e, por este motivo, optámos por esta temperatura para estudar o processo.

Quando se efectuaram as reacções na presença de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), um agente sequestrante de metais usado para remover vestígios de iões

metálicos no sistema reaccional,^{65,103} não se verificaram diferenças significativas, o que indicou que esta oxidação alílica não foi catalisada pela presença de iões metálicos do solvente (Tabela 4.1, entrada 9).

De seguida, após ter sido efectuada a optimização das condições reaccionais, foi estudada a abrangência do método.

Tabela 4.2. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides e do (+)-valenceno com NaClO₂/*t*-BuOOH

Entr.	Substr. /mmole	NaClO ₂ ^a /mmole	<i>t</i> -BuOOH ^b /mmole	Solvente (v:v)	Temp. /°C	Tempo /h	Prod.	Rendim. isol. (%) ^c
1	2/0,5	0,6	5	CH ₃ CN	60	80	7	66 ^d
2	3/0,25	0,3	1,25	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	50	28	8	76
3	4/1	1,2	5	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	50	20	9	65 ^d
4	5/1	1,2	5	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	50	22	10	38 ^d
5	1/6	7,2	30	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	50	26	6	76

^aSólido, 80% (Aldrich);

^bSolução aquosa a 70% (Aldrich);

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

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

Para o acetato de colesterilo, devido a questões de solubilidade, foram necessários 10 equivalentes de hidroperóxido de *t*-butilo, um volume superior de solvente (CH₃CN) e temperatura de 60°C, tendo sido obtido, após coluna cromatográfica, um rendimento de 66% (Tabela 4.2, entrada 1). No sentido de ultrapassar esta dificuldade de solubilização, foi testado o uso de acetato de etilo como solvente, porém, os resultados foram inferiores aos obtidos com a reacção efectuada em acetonitrilo.

Com o acetato de pregnenolona foi obtido 76% de rendimento de produto bruto da reacção, em 28 horas (Tabela 4.2, entrada 2).

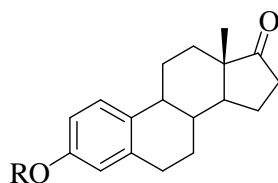
O estudo da quimiosselectividade da reacção na presença de um grupo álcool secundário foi efectuada usando a desidroepiandrosterona como substrato, tendo sido

obtido o correspondente derivado 7-oxo com boa selectividade (65% de rendimento, após coluna cromatográfica) (Tabela 4.2, entrada 3).

Este processo foi também aplicado a um substrato não-esteróide, do tipo sesquiterpenóide, o (+)-valenceno, o qual originou, como produto principal, o derivado oxidado na posição 2, a (+)-nootcatona, com 38% de rendimento isolado após coluna cromatográfica (Tabela 4.2, entrada 4).

O estudo da aplicabilidade deste processo à escala de aproximadamente 2 gramas de substrato foi efectuado usando o acetato de desidroepiandrosterona. O correspondente derivado oxidado na posição 7 foi obtido com rendimento de 76%, com o tempo de reacção ligeiramente aumentado (Tabela 4.2, entrada 5) em relação à reacção com 0,5 mmoles de substrato (Tabela 4.1, entrada 2).

O estudo da reactividade de substratos benzílicos foi efectuado inicialmente com o acetato de estrona e com a estrona (Figura 4.2) como substratos, sob condições reaccionais similares.



R=H Estrona
R=Ac Acetato de estrona

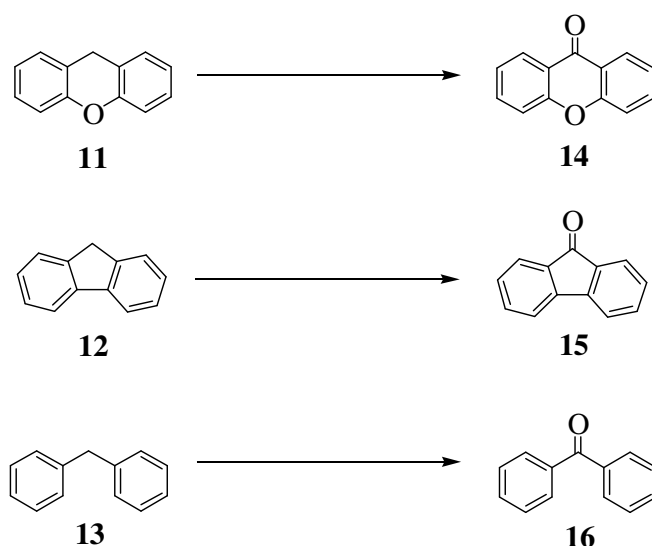
Figura 4.2.

Com o acetato de estrona, após 50 horas de reacção, a observação das CCF efectuadas permitiu-nos verificar que, aparentemente, havia ainda substrato por consumir e que existiam numerosas manchas de produtos com R_f inferiores ao do substrato e algumas com absorção UV, o que revelou muito fraca selectividade na oxidação deste composto nestas condições reaccionais. Dada a observação nas CCF de muitas manchas de produtos e sem destaque para qualquer produto principal, não foi feita a separação dos mesmos.

A estrona mostrou-se muito pouco reactiva nestas condições reaccionais, mantendo-se praticamente inalterada após 50 horas de reacção, de acordo com a análise por CCF.

A alteração do solvente para 1,4-dioxano/H₂O ou o aumento relativo das quantidades de hidroperóxido de *t*-butilo ou de NaClO₂ não tiveram qualquer efeito aparente na reactividade deste substrato.

A ausência de resultados significativos com estes substratos esteróides levou-nos ao estudo da reactividade deste sistema noutros substratos benzílicos não-esteróides como o xanteno, o fluoreno e o difenilmetano. Embora estes compostos sejam mais simples em termos estruturais do que o acetato de estrona e do que a estrona, não são menos importantes em química farmacêutica dado que os seus derivados oxidados xantona,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ fluorenona¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ e benzofenona¹¹⁰⁻¹¹² constituem intermediários valiosos na síntese de várias substâncias biologicamente activas.



Esquema 4.5.

A aplicação do sistema NaClO₂/*t*-BuOOH aos substratos xanteno, fluoreno e difenilmetano permitiu a obtenção das correspondentes enonas benzílicas, xantona, fluorenona e benzofenona (Esquema 4.5) com rendimentos elevados, embora os tempos reaccionais fossem superiores aos observados para a maioria dos substratos alílicos (Tabela 4.3).

Tabela 4.3. Oxidação benzílica com NaClO₂/*t*-BuOOH^a.

Entrada	Substrato /mmole	NaClO ₂ ^b /mmole	<i>t</i> -BuOOH ^c /mmole	Tempo /h	Produto	Rendimento isolado (%) ^d
1	11/0,5	0,6	2,5	40	14	89
2	12/0,5	0,6	2,5	64	15	90
3	13/0,5	0,6	2,5	52	16	86

^aReacções realizadas em CH₃CN/H₂O (3:1), a 50°C;

^bSólido, 80% (Aldrich);

^cSolução aquosa a 70% (Aldrich);

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

Uma vez que este sistema é novo, não existem ainda estudos mecanísticos efectuados. Assim, no sentido de esclarecer a natureza radicalar do processo aqui descrito, foi realizada uma reacção análoga à indicada para a entrada 2 da Tabela 4.1, mas na presença adicional de 20 mol% de um conhecido inibidor radicalar, o 2,6-*tert*-butil-4-metilfenol, também conhecido por butil-hidroxitolueno (BHT).⁶⁵ Após 20 horas de reacção, a análise por CCF evidenciou que o consumo de substrato ainda não se tinha iniciado, o que nos confirmou que o processo ocorre via radicais livres.

Como já foi referido, Geng e colaboradores demonstraram recentemente a formação do radical dióxido de cloro (ClO₂) por aquecimento de NaClO₂ a 55-65°C em CH₃CN/H₂O (4:1).¹⁰³ Como as nossas condições reaccionais são similares, considerámos também a formação do referido radical. Assim, a mistura de NaClO₂ (1,2 mmoles) em CH₃CN/H₂O (3:1) (12 ml) foi aquecida a 50°C durante 15 h e, após arrefecimento, foi analisada por espectroscopia de UV-visível e ressonância electrónica de spin (ESR). De facto, o espectro UV-visível desta mistura revelou o pico de absorção característico do ClO₂ (λ_{\max} =359 nm),^{96-98,103} de acordo com os dados previamente reportados.¹⁰³ Além disso, o estudo por ressonância electrónica de spin, evidenciou um quadrupletto com intensidade 1:1:1:1 e valores de *g* (posição de ressonância) e de *a_N* (separação entre cada um dos picos) característicos do espectro atribuído ao radical ClO₂ (Figura 4.3),¹¹³ sendo assim confirmada a sua presença no sistema reaccional.

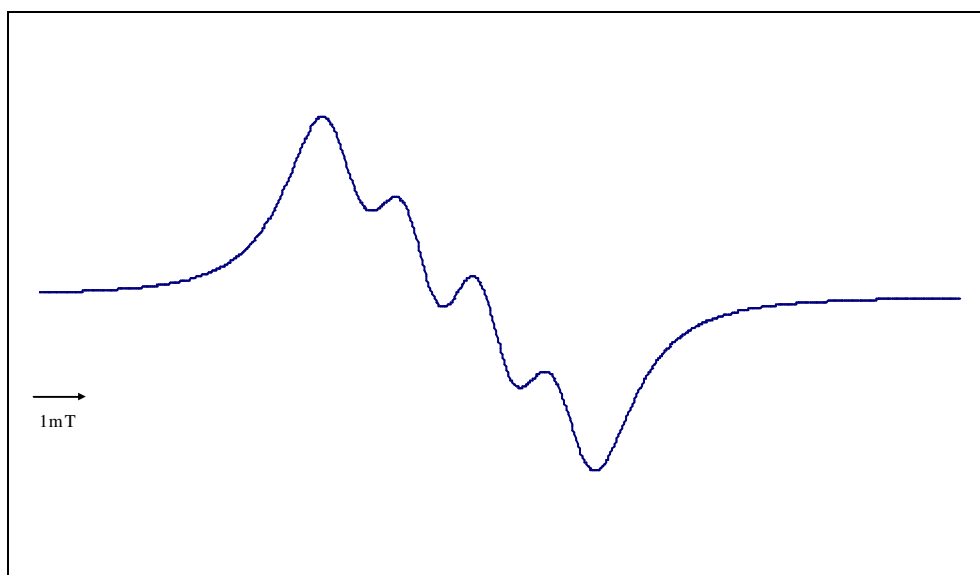
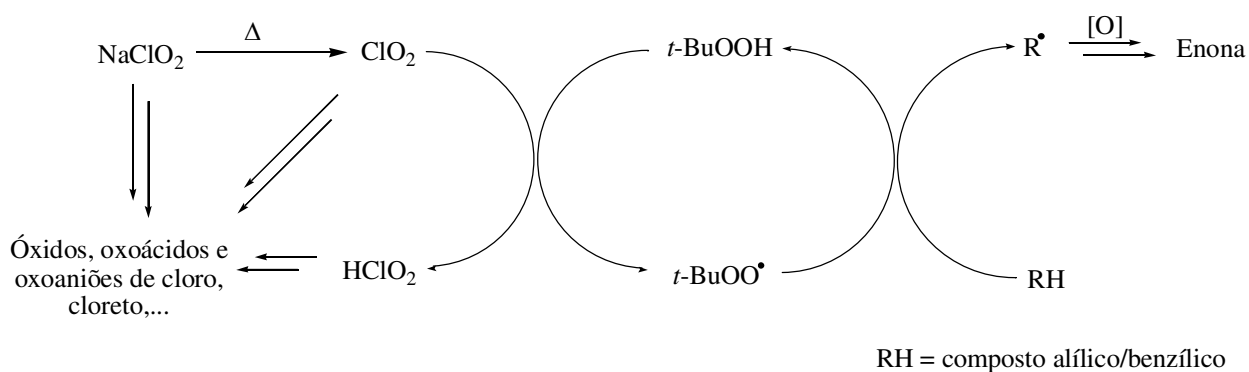


Figura 4.3: espectro ESR do radical ClO_2 : $g = 2,0105$; $a_N = 1,85 \text{ mT}$

Assim, sabendo que a reacção não estava a ser catalisada por iões metálicos (Tabela 4.1, entrada 9) e que não ocorreu na presença de apenas NaClO_2 ou hidroperóxido de *t*-butilo (Ensaio em branco), o processo foi provavelmente iniciado pela clivagem homolítica do hidroperóxido de *t*-butilo pelos radicais ClO_2 , originando radicais *t*-butilperoxilo (Esquema 4.6). Este intermediário reactivo pode, assim, iniciar a abstracção de hidrogénios alílicos/benzílicos originando a formação do radical na posição alílica/benzílica, que pode ser oxidado por mecanismo radicalar em cadeia na correspondente enona.



Esquema 4.6.

A química inerente ao NaClO₂, ao radical ClO₂ e ao HClO₂ é muito complexa, dependendo de muitas variáveis, nomeadamente da temperatura, do pH reaccional, da concentração relativa dos vários compostos de cloro derivados desses compostos, bem como das reacções em causa.^{97,98} Assim, será necessário um estudo aprofundado no sentido de verificar qual o papel exacto dos compostos derivados do NaClO₂ nas diferentes fases do mecanismo radicalar oxidativo e para determinar quais são os compostos envolvidos.

4.4.1.1. Oxidação do fluoreno

À solução de fluoreno em acetonitrilo/água (3:1) adicionou-se *t*-BuOOH e NaClO₂, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 50°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentou dados analíticos correspondentes à fluorenona. O espectro de IV apresentava uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a 1712 cm⁻¹ correspondente à frequência de vibração por alongação do carbonilo conjugado. No espectro de ¹H-RMN verificaram-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 193,89 ppm atribuível ao C=O.

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

4.4.1.2. Oxidação do difenilmetano

À solução de difenilmetano em acetonitrilo/água (3:1) adicionou-se *t*-BuOOH e NaClO₂, decorrendo a reacção sob agitação magnética e a 50°C.

Após isolamento e purificação, o produto obtido apresentou dados analíticos correspondentes à benzofenona. O espectro de IV apresentava uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a 1650 cm⁻¹ correspondente à frequência de vibração por alongação do carbonilo conjugado. No espectro de ¹H-RMN verificaram-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 196,66 ppm atribuível ao C=O.

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

4.4.2. Oxidação de alcenos a enonas utilizando NaClO₂, catalisada por *N*-hidroxiftalimida

Os resultados interessantes observados com o sistema reaccional anteriormente desenvolvido levaram-nos a estudar a possibilidade de usar o clorito de sódio como único oxidante, num processo catalítico. Sabendo que o composto ClO₂ é um produto de disproporção do NaClO₂ quando este é aquecido,¹⁰³ e que é uma espécie radicalar,^{97,98} embora não seja suficientemente activa para efectuar, por si só, a oxidação alílica, considerámos a possibilidade de associar o NaClO₂ com um catalisador radicalar como a *N*-hidroxiftalimida (NHPI) como sistema oxidante efectivo.

A utilização de NHPI e de compostos similares como catalisadores em reacções de oxidação está bastante desenvolvida, principalmente devido aos trabalhos efectuados por Ishii e colaboradores.^{100,114-116} Habitualmente associa-se a NHPI ao oxigénio molecular (em geral 1 atmosfera) e a um catalisador metálico que inicia o processo oxidativo, caracteristicamente radicalar. Este sistema tem aplicações muito variadas, que vão desde a oxidação de alcanos à oxidação alílica e benzílica, incluindo ainda a oxidação de álcoois e de outros grupos funcionais.^{100,114-116} Em alternativa à utilização de catalisadores metálicos, como já foi referido na parte introdutória deste capítulo, pode associar-se a NHPI e o oxigénio molecular a um composto iniciador radicalar orgânico como acetaldeído,⁶¹ α,α' -azobisisobutironitrilo⁶² ou quinonas.⁶³ Estes compostos, bem como a NHPI e derivados, são utilizados muitas vezes em quantidades sub-estequiométricas ou mesmo catalíticas, podendo ser considerados catalisadores orgânicos.^{117,118} Por definição, os catalisadores orgânicos são compostos orgânicos com estrutura simples e peso molecular relativamente baixo, capazes de promover uma dada transformação em quantidade sub-estequiométrica, estando implícita a ausência de metais, o que permite que mais facilmente se suprima a necessidade de solventes secos,

que se possa trabalhar sob atmosfera aeróbica normal e se evite a toxicidade associada aos catalisadores metálicos.¹¹⁷

A referida associação do NaClO₂ com a NHPI revelou ser um sistema oxidativo poderoso para a oxidação alílica (Esquema 4.4) e benzílica (Esquema 4.5), na ausência de metais de transição e em condições suaves. Em geral, as reacções foram muito rápidas em comparação com os processos conhecidos e foram efectuadas com 1,5 equivalentes de NaClO₂ e 0,1 equivalentes de NHPI em relação ao substrato e utilizando geralmente misturas homogéneas de acetonitrilo e água como solvente, a 50°C.

O catalisador NHPI na ausência de NaClO₂ não é activo, de acordo com os ensaios em branco.

Tabela 4.4. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona com NaClO₂/catalisador orgânico

Entr.	Substr. /mmole	NaClO ₂ ^a /mmole	Catalisador /mmole	Solvente (v:v)	Temp. /°C	Tempo /h	Prod.	Rendim. isol. (%) ^d
1	1/0,25	0,375	NHPI / 0,025	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	50	6	6	89
2	1/0,25	0,375	NHPI / 0,025	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	50	6	6	75
3	1/0,25	0,375	NHPI / 0,025	1,4-dioxano/H ₂ O (3:1)	50	14	6	84
4	1/0,25	0,375	NHSI / 0,025	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	50	8	6	72
5	1/0,25	0,375	TEMPO / 0,025	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	50	40	--	--
6	1/0,25	0,375	NHPI / 0,0125	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	50	24	6	76
7	1/0,25	0,375	NHPI / 0,025	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	25	144	6	78
8	1/0,25	0,375	NHPI / 0,025	CH ₃ CN/H ₂ O ^b (2:1)	50	7	6	77
9	1/0,25	0,375	NHPI / 0,025	CH ₃ CN/H ₂ O ^c (2:1)	50	6	6	82

^aSólido, 80% (Aldrich);

^bSolução aquosa 5x10⁻⁴ M de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA);

^cReacção realizada sob atmosfera de N₂;

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

Para este sistema reaccional, o melhor solvente encontrado foi a mistura de acetonitrilo e água (geralmente 2:1 ou 3:1, v:v) (Tabela 4.4, entradas 1 e 2), contudo a mistura 1,4-dioxano/água (3:1, v:v) também se mostrou efectiva, embora com tempos reaccionais mais longos (Tabela 4.4, entrada 3).

A utilização de *N*-hidroxissuccinimida (NHSI) em substituição da NHPI levou a um tempo de reacção um pouco mais longo e a um rendimento de produto inferior (Tabela 4.4, entrada 4). O radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina *N*-oxilo (TEMPO) não revelou actividade catalítica nestas condições (Tabela 4.4, entrada 5).

A redução da quantidade de NHPI para 0,05 equivalentes originou uma redução significativa na velocidade da reacção (Tabela 4.4, entrada 6).

O estudo do efeito da temperatura nesta reacção permitiu-nos observar que a reacção a 50°C é significativamente mais rápida que a 25°C e, por essa razão, o estudo deste processo foi efectuado a 50°C (Tabela 4.4, entradas 2 e 7).

A presença de EDTA no sistema reaccional não alterou significativamente os resultados, o que indica que esta reacção ocorre sem a influência de vestígios de iões metálicos do solvente^{65,103} (Tabela 4.4, entrada 8).

Uma vez que Ishii e colaboradores reportaram a oxidação de vários compostos benzílicos com O₂ (1 atmosfera) e 10 mol% de NHPI em benzonitrilo a 100°C,⁵⁸ foi também estudado o possível efeito do oxigénio no sistema reaccional por nós desenvolvido. Assim, uma vez que os resultados não se alteraram quando a reacção foi efectuada sob atmosfera de azoto, pudemos verificar que o oxigénio presente no ar não tem qualquer efeito significativo na reacção (Tabela 4.4, entrada 9). Por outro lado, utilizando apenas O₂ (1 atmosfera) em vez de NaClO₂, e NHPI (10 mol%), em acetonitrilo a 80°C, a análise por CCF evidenciou reactividade muito baixa após 50 horas de reacção.

Foi ainda estudada a utilização de NaOCl (solução aquosa a ~5%, lixívia comum) em alternativa ao NaClO₂, em condições reaccionais similares, mas a 50°C. De acordo com a análise por CCF, foi observada alguma reactividade após 20 horas de reacção, embora a selectividade fosse aparentemente muito baixa, evidenciando-se, além da mancha do substrato, várias manchas de produtos com R_f inferiores ao R_f do substrato. A alteração de solvente e da temperatura reaccional e a adição gradual da solução de NaOCl não melhoraram significativamente os resultados.

Tabela 4.5. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides e do (+)-valenceno com NaClO₂/NHPI^a.

Entr.	Substr. /mmole	NaClO ₂ ^b /mmole	NHPI /mmole	Solvente (v:v)	Tempo /h	Prod.	Rendim. isol. (%) ^c
1	2/0,5	1,5	0,05	1,4-dioxano/H ₂ O (3:1)	25	7	60 ^d
2	3/0,25	0,375	0,025	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	7	8	76
3	4/1	1,5	0,1	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	11	9	50 ^d
4	5/1	1,5	0,1	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	15	10	36 ^d
5	1/3	4,5	0,3	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1)	8	6	76

^aReacções realizadas à temperatura de 50°C;

^bSólido, 80% (Aldrich);

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

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

Quando aplicado ao acetato de colesterilo, este novo sistema oxidativo permitiu obter 60% de rendimento após coluna cromatográfica (Tabela 4.5, entrada 1). Para este substrato houve necessidade de usar a mistura 1,4-dioxano/água (3:1, v:v) como solvente devido a problemas de solubilidade.

Com o substrato acetato de pregnenolona foi obtido 76% de rendimento de produto bruto da reacção, em 7 horas (Tabela 4.5, entrada 2).

A reacção da desidroepiandrosterona originou o correspondente derivado 7-cetona com rendimento moderado. A reactividade elevada deste sistema comparativamente a outros processos para a oxidação alílica é a razão mais provável da quimiosselectividade moderada para este substrato (Tabela 4.5, entrada 3).

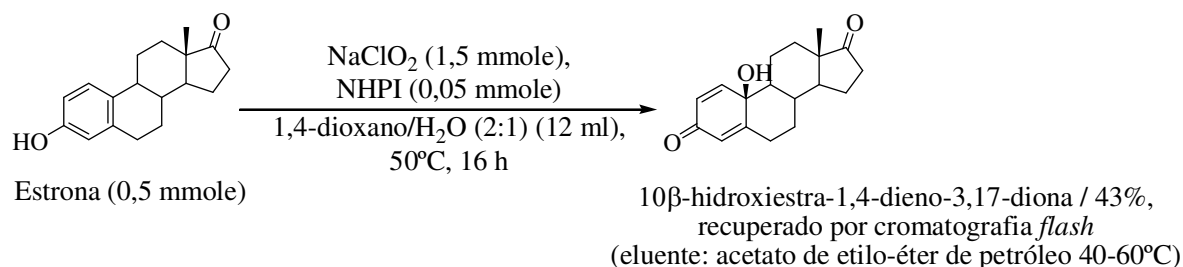
O sesquiterpenóide (+)-nootcatona foi o produto principal (36% de rendimento isolado) da reacção do (+)-valenceno nestas condições (Tabela 4.5, entrada 4).

Quando aplicada à escala de aproximadamente 1 grama de acetato de desidroepiandrosterona, este procedimento permitiu obter o derivado 7-cetona com rendimento de 76% e apenas se observou um ligeiro aumento do tempo de reacção (Tabela 4.5, entrada 5) em relação à reacção correspondente com 82,6 mg do mesmo substrato (Tabela 4.4, entrada 1).

O estudo da reactividade de substratos benzílicos esteróides nestas condições reaccionais foi efectuado utilizando novamente acetato de estrona e estrona (Figura 4.2).

O acetato de estrona, ao contrário do observado para o sistema $\text{NaClO}_2/t\text{-BuOOH}$, reagiu na totalidade. Contudo, a selectividade observada foi novamente muito baixa, sendo observado no estudo da reacção por CCF uma enorme complexidade de manchas de produtos, algumas com absorção no UV, mas sem destaque aparente para qualquer uma. O estudo da reacção deste substrato em vários solventes, com várias quantidades relativas de oxidante ou com a adição gradual do mesmo ao longo do tempo, não permitiu melhorar os resultados, não tendo assim sido possível isolar qualquer produto com significado.

Por outro lado, na reacção com a estrona, a análise da CCF permitiu observar a existência de um produto principal após o consumo total do substrato. Este produto tinha R_f inferior ao do substrato e absorção UV intensa. Porém, a análise por IV e por RMN, após o seu isolamento por coluna cromatográfica, permitiram-nos concluir não se tratar do derivado oxidado na posição 6,⁷¹ mas sim do produto da reacção de oxidação do fenol: o 10 β -hidroxiestra-1,4-dieno-3,17-diona, obtido assim com rendimento isolado de 43% (Esquema 4.7).



Esquema 4.7.

Apesar de não termos obtido o derivado 6-oxo, o derivado 10 β -hidroxi-3-quinona é igualmente interessante em termos biológicos, estando reportado, entre outras actividades, como sendo citotóxico contra algumas linhas celulares¹¹⁹ e como estando implicado em mecanismos de protecção anti-oxidante de estrogénios.¹²⁰ Além disso, é também um intermediário sintético na preparação de outros compostos biologicamente activos.¹²¹

Os processos conhecidos para a oxidação directa da estrona ou do estradiol nas correspondentes 10 β -hidroxi-3-quinonas são escassos. O primeiro processo conhecido baseia-se na foto-oxigenação do composto fenólico na presença de Rosa Bengal como

sensibilizador e de uma corrente de oxigénio.¹²² Posteriormente, foi descrita a utilização de um complexo *salen* de cobalto(II) como catalisador na presença de oxigénio sob pressão,¹²³ ou a irradiação do esteróide com uma lâmpada de tungsténio de 60W na presença de *m*-CPBA e de peróxido de benzoílo como iniciador radicalar.^{124,125} Os rendimentos reportados nestes processos são relativamente baixos, não ultrapassando 57%. Recentemente, o 17 β -estradiol foi selectivamente oxidado na correspondente 10 β -hidroxi-3-quinona com KMnO₄.¹²⁶

O estudo da reactividade deste sistema noutros substratos benzílicos não-esteróides como o xanteno, o fluoreno e o difenilmetano (Esquema 4.5) permitiu obter excelentes resultados, sendo as reacções muito rápidas e os rendimentos obtidos muito elevados (Tabela 4.6).

Tabela 4.6. Oxidação benzílica com NaClO₂/NHPI^a.

Entrada	Substrato /mmole	NaClO ₂ ^b /mmole	NHPI /mmole	Tempo /h	Produto	Rendimento isolado (%) ^c
1	11/0,5	0,75	0,05	2	14	91
2	12/0,5	0,75	0,05	1	15	90
3	13/0,5	0,75	0,05	6	16	89

^aReacções realizadas em CH₃CN/H₂O (3:1), a 50°C;

^bSólido, 80% (Aldrich);

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

Tal como o sistema NaClO₂/*t*-BuOOH, também a combinação de NaClO₂ com NHPI constitui um processo novo. A confirmação da sua natureza radicalar foi também por nós efectuada utilizando BHT como inibidor radicalar. Assim, ao efectuar uma reacção análoga à indicada para a entrada 1 da Tabela 4.4, mas na presença adicional de 20 mol% de BHT, verificámos que também aqui houve inibição da reacção. Este resultado permitiu-nos concluir que este processo ocorre igualmente via radicais livres como intermediários reaccionais.

Como já foi referido anteriormente neste capítulo, a NHPI é um catalisador radicalar orgânico, mediador de várias reacções de oxidação na presença de O₂ como oxidante. Este catalisador é habitualmente associado a iniciadores radicalares orgânicos ou à base

de metais, e foi já demonstrado que estes processos oxidativos ocorrem via formação do intermediário radicalar ftalimida *N*-oxilo (PINO).^{100,114-116}

As reacções aqui estudadas ocorrem na ausência de iões metálicos (Tabela 4.4, entrada 8), e os ensaios em branco indicam que na presença de apenas NaClO₂ ou apenas do catalisador NHPI não há qualquer reacção. Além disso, foi demonstrada, por estudos de UV-visível e ESR, a formação de ClO₂ por aquecimento do NaClO₂ em CH₃CH/H₂O a 50°C. Adicionalmente, foram efectuados estudos de ESR da mistura de NaClO₂ (0,375 mmole) e NHPI (0,025 mmole) em CH₃CN/H₂O (2:1) (3 ml) à temperatura ambiente, tendo sido obtido um espectro atribuível à mistura dos radicais ClO₂ e PINO. De facto, sobreposto com o terceiro pico do sinal do ClO₂ é visível um tripleto correspondente a um segundo radical (Figura 4.4). Atendendo ao tipo de sinal (tripleto) e ao valor $g \sim 2,0076$ e $a_N \sim 0,44$ mT, pudemos verificar tratar-se do sinal característico atribuível ao radical PINO.¹²⁷

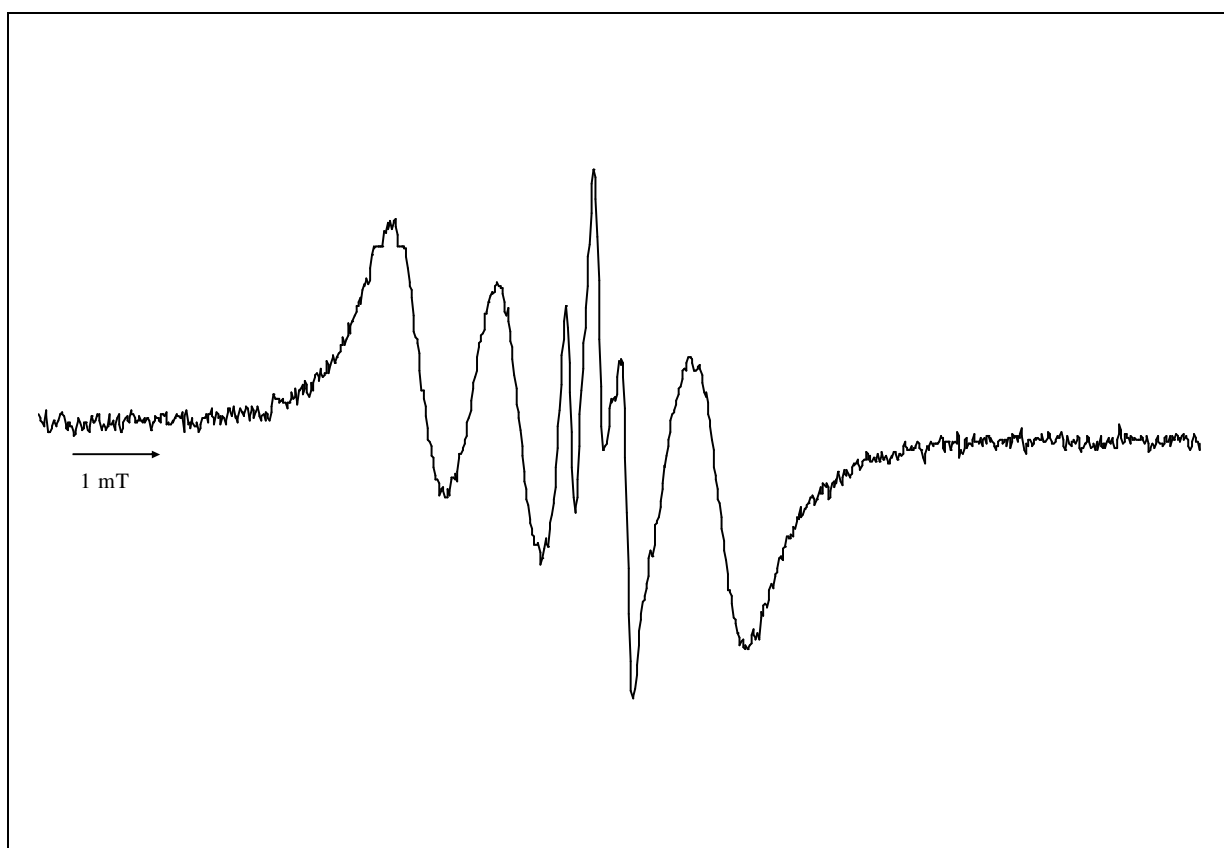
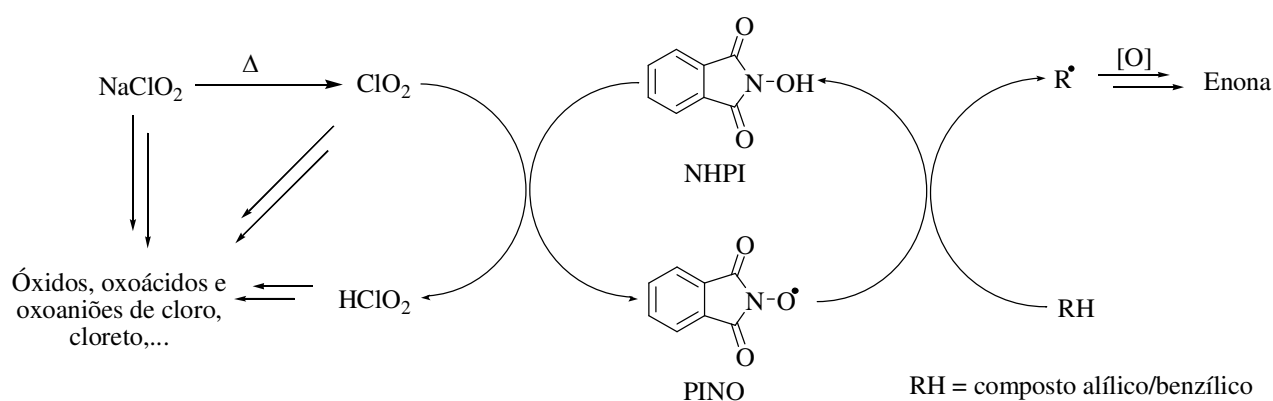


Figura 4.4.

Assim, considerando estas observações, nas condições reaccionais descritas, o NaClO₂ originou radicais ClO₂, que podem interagir com a NHPI dando lugar à

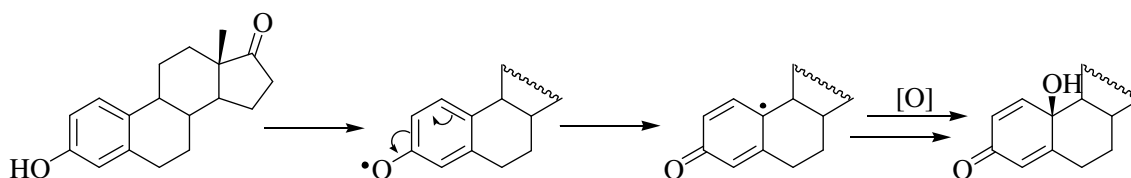
formação do radical PINO. Este intermediário pode abstrair hidrogénios alílicos/benzílicos,^{100,114-116} originando o radical na posição alílica/benzílica, que é de seguida oxidado via mecanismo radicalar em cadeia na enona correspondente (Esquema 4.8).



Esquema 4.8.

Dada a já referida complexidade da química inerente ao NaClO_2 , ao radical ClO_2 e ao HClO_2 ,^{97,98} desconhece-se ainda o oxidante efectivo neste sistema reaccional.

No caso da oxidação da estrona, de forma análoga em relação aos mecanismos anteriormente reportados para esta reacção,^{120,123,124} a hipótese mecanística mais viável envolve a abstracção do hidrogénio ligado ao oxigénio do fenol, seguida do rearranjo com formação da enona e ataque por espécies oxidantes¹²⁸ na posição 10, pela face β , com formação da hidroxiquinona (Esquema 4.9).



Esquema 4.9.

4.4.2.1. Oxidação da estrona

À solução de estrona em 1,4-dioxano/água (2:1) adicionou-se o catalisador NHPI e NaClO₂, decorrendo a reacção sob agitação magnética, a 50°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 10β-hidroxiestra-1,4-dieno-3,17-diona.

O espectro de IV apresentou duas bandas largas de forte intensidade com absorção máxima a 1661 e 1733 cm⁻¹ correspondentes às frequências de vibração por alongação, atribuídas, respectivamente ao carbonilo conjugado e ao carbonilo em C-17, e uma outra banda a 3354 cm⁻¹, atribuída à frequência de vibração por alongação do 10β-hidroxilo. Por outro lado observou-se absorção a 3037 cm⁻¹, a 1601 e a 1621 cm⁻¹, e ausência de sinais entre 1600 e 1475 cm⁻¹.

No espectro de ¹H-RMN, além do sinal do CH₃-18 (singuleto a 0,97 ppm), verificaram-se sinais a 5,99 ppm (1 protão, dubleto, *J*=2 Hz), a 6,16 ppm (1 protão, duplo dubleto, *J*=10,2 Hz e 2 Hz) e a 7,09 ppm (1 protão, dubleto, *J*=10,2 Hz). Estes valores permitiram-nos excluir a presença de anel aromático e considerar a existência de alcenos em conjugação com um dos grupos carbonilo. Por outro lado, os acoplamentos observados permitiram concluir a inexistência de prótons vicinais em relação a estes três prótons olefínicos. Assim, tudo apontava para a existência de uma quinona no anel A, com um grupo hidroxilo vicinal. O espectro de ¹³C-RMN mostrou o aparecimento de sinais a 185,72 (C-3) e 220,48 (C-17) e de quatro sinais com valores característicos de carbonos olefínicos. Além disso, observou-se um sinal a 70,04 ppm, valor típico de ligação C-O. Estes dados também apoiavam a estrutura referida. Contudo, a confirmação definitiva da estrutura, bem como da estereoquímica do grupo hidroxilo, foi estabelecida com base nos dados reportados na literatura,^{122,123,125} permitindo-nos concluir tratar-se da 10β-hidroxiestra-1,4-dieno-3,17-diona.

4.5. Conclusões

Vários substratos alílicos, especialmente Δ^5 -esteróides, e substratos benzílicos foram oxidados nas correspondentes enonas utilizando clorito de sódio, ou combinado com quantidades estequiométricas de hidroperóxido de *t*-butilo, ou com quantidades catalíticas de *N*-hidroxiftalimida.

A metodologia utilizada é extremamente simples e permite obter, de forma efectiva, económica e em condições suaves, os referidos derivados oxidados em posição alílica/benzílica. Adicionalmente, a ausência de metais de transição e a utilização de solventes aquosos tornam estes processos ambientalmente aceitáveis.

A oxidação do substrato desidroepiandrosterona permitiu obter o correspondente derivado 7-oxo com rendimentos moderados a elevados, revelando alguma quimiosselectividade destas metodologias perante o grupo hidroxilo secundário.

A aplicação destes processos à importante reacção de oxidação benzílica de esteróides com anel A aromático revelou-se infrutífera. Contudo, com a associação de NaClO₂ e NHPI foi possível oxidar a estrona a 10 β -hidroxiestra-1,4-dieno-3,17-diona com alguma selectividade. A oxidação de substratos benzílicos como o xanteno, o fluoreno e o difenilmetano nas correspondentes enonas ocorreu de forma efectiva, tendo-se obtido rendimentos elevados.

Adicionalmente, foram efectuados estudos no sentido de esclarecer parcialmente o mecanismo reaccional, concluindo-se que estes processos ocorrem via radicais livres, sendo o radical ClO₂, gerado por aquecimento do NaClO₂, o intermediário reaccional mais provável, interagindo tanto com o hidroperóxido de *t*-butilo como com o catalisador NHPI. Deste modo, não é necessário qualquer catalisador metálico ou orgânico adicional nestes processos.

4.6. Bibliografía

1. Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Ganeshpure, P. A. Synthetic Applications of Nonmetal Catalysts for Homogeneous Oxidations, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3499-3548.
2. Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: New York, London, Toronto, Sidney, San Francisco, **1981**.
3. Hudlický, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS Monograph 186; American Chemical Society: Washington, DC, **1990**, e referências aí citadas.
4. Borkar, S. D.; Khadilkar, B. M. A convenient method for the synthesis of benzophenones using silica gel supported chromium trioxide reagent, *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 4295-4298.
5. Parish, E. J.; Chitrakorn, S.; Wei, T.-Y. Pyridinium chlorochromate-mediated allylic and benzylic oxidation, *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 1371-1375.
6. Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Vahedi, H. Selective Oxidation of Methylarenes with Pyridinium Chlorochromate, *Synlett*, **2005**, 2769-2770.
7. 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.
8. Gannon, S. M.; Krause, J. G. Phase-Transfer Permanganate Oxidation of Unfunctionalized Benzylic Positions, *Synthesis*, **1987**, 915-917.
9. Zhao, D.; Lee, D. G. Heterogeneous Permanganate Oxidations; Part 6: Selective Oxidation of Arenes, *Synthesis*, **1994**, 915-916.
10. Mečiarová, M.; Toma, S.; Heribanová, A. Ultrasound Assisted Heterogeneous Permanganate Oxidations, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8561-8566.

11. Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F.; Lee, D. G. Selective oxidation of alkylarenes in dry media with potassium permanganate supported on montmorillonite K10, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5165-5167.
12. Shaabani, A.; Mirzaei, P.; Naderi, S.; Lee, D. G. Green oxidations. The use of potassium permanganate supported on manganese dioxide, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11415-11420.
13. Bahulayan, D.; Narayan, G.; Sreekumar, V.; Lalithambika, M. Natural bentonite clay/dilute HNO₃ (40%) - a mild, efficient, and reusable catalyst/reagent system for selective mono nitration and benzylic oxidations, *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 3565-3574.
14. Laali, K. K.; Herbert, M.; Cushnyr, B.; Bhatt, A.; Terrano, D. Benzylic oxidation of aromatics with cerium(IV) triflate; synthetic scope and mechanistic insight, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 578-583.
15. Shaabani, A.; Lee, D. G. Cerium(III) Bromate as a New Reagent in Oxidation of Organic Compounds, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1845-1854.
16. 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.
17. 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.
18. Banik, B. K., Ghatak, A.; Mukhopadhyay, C.; Becker, F. F. Sodium bismuthate mediated oxidation study of hydrofluorenes, *J. Chem. Res. (S)*, **2000**, 108-109.

19. Gupta, M.; Paul, S.; Gupta, R.; Loupy, A. ZnO: a versatile agent for benzylic oxidations, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4957-4960.
20. Tal, D. M.; Elliott, W. H. Bile acids. LXVIII. Allylic and benzylic photo-chemical oxidation of steroids, *Steroids*, **1983**, *41*, 683-692.
21. Barbier, M. Selective Photoinduced Oxidation of Benzylic Methylen Groups through UV Irradiation in Presence of Ferric Chloride, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 866-869.
22. Santamaria, J.; Jroundi, R. Electron Transfer Activation – A Selective Photooxidation Method for the Preparation of Aromatic Aldehydes and Ketones, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4291-4294.
23. Sasson, Y.; Zappi, G. D.; Neumann, R. Liquid-Phase Oxidation of Deactivated Methylbenzenes by Aqueous Sodium Hypochlorite Catalyzed by Ruthenium Salts under Phase-Transfer Catalytic Conditions, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2880-2883.
24. Sasson, Y.; Quntar, A. E.-A. A.; Zoran, A. Selective oxidation of substituted xylenes to toluic acids by hypochlorite-Ru system under phase transfer conditions, *Chem. Commun.*, **1998**, 73-74.
25. Lee, N. H.; Lee, C.-S.; Jung, D.-S. Selective Oxidation of Benzylic Hydrocarbons to Carbonyl Compounds Catalyzed by Mn(III) Salen Complexes, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1385-1388.
26. Yamazaki, S. Nickel-catalyzed benzylic oxidation with NaOCl, *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 2211-2216.
27. Yamazaki, S. Chromium(VI) Oxide-Catalyzed Benzylic Oxidation with Periodic Acid, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2129-2132.
28. Barton, D. H. R.; Wang, T.-L. Novel allylic oxidation reagents, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5149-5152.

29. Lee, N. H.; Byun, J. C.; Oh, T.-H. (Shiff Base)Mn(III)-Catalyzed Oxidation of Benzylic Hydrocarbons Using Iodosobenzene as the Oxidant, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2005**, *26*, 454-456.
30. Havranek, M.; Singh, A.; Sames, D. Evolution and Study of Polymer-Supported Metal Catalysts for Oxygen Atom Transfer: Oxidation of Alkanes and Alkenes by Diamide Manganese Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8965-8966.
31. Shi, Q.-Z.; Wang, J.-G.; Cai, K. Cerium dioxide catalyzed oxidation of alkylbenzenes with sodium bromate, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1177-1181.
32. Nestler, O.; Severin, K. A Ruthenium Porphyrin Catalyst Immobilized in a Highly Cross-linked Polymer, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3907-3909.
33. 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 .
34. Neumann, R.; Khenkin, A. M. Alkane oxidation with manganese substituted polyoxometalates in aqueous media with ozone and the intermediacy of manganese ozonide species, *Chem. Commun.*, **1998**, 1967-1968.
35. Waser, M.; Jary, W. G.; Pöchlauer, P.; Falk, H. Concerning chemistry, reactivity, and mechanism of transition metal catalysed oxidation of benzylic compounds by means of ozone, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *236*, 187-193.
36. Remias, J. E.; Sen, A. Nitrogen oxides/selenium dioxide-mediated benzylic oxidations, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, *201*, 63-70.
37. 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.

38. Bennur, T. H.; Sabne, S.; Deshpande, S. S.; Srinivas, D.; Sivasanker, S. Benzylic oxidation with H₂O₂ catalyzed by Mn complexes of *N,N,N'*-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane: spectroscopic investigations of the active Mn species, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *185*, 71-80.
39. Klopstra, M.; Hage, R.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. Non-heme iron catalysts for the benzylic oxidation: a parallel ligand screening approach, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4581-4584.
40. Velusamy, S.; Punniyamurthy, T. Copper(II)-catalyzed C-H oxidation of alkylbenzenes and cyclohexane with hydrogen peroxide, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8955-8957.
41. Muzart, J. Practical chromium^{VI} oxide-catalyzed benzylic oxidations using 70% *tert*-butylhydroperoxide, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2131-2132.
42. Muzart, J. Chromium^{VI} complex catalyzed benzylic oxidations in the presence of *tert*-butyl hydroperoxide, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3139-3142.
43. Muzart, J. Bimetallic oxidation catalysts: oxidations with *tert*-butylhydroperoxide mediated by bis-(tributyltin oxide) dioxochromium(VI), *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 2061-2067.
44. Muzart, J. Chromium^{IV} complexes mediated oxidations with *tert*-butyl hydroperoxide, *New J. Chem.*, **1989**, *13*, 9-11.
45. Pearson, A. J.; Han, G. R. Benzylic Oxidation Using *tert*-Butyl Hydroperoxide in the Presence of Chromium Hexacarbonyl, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2791-2792.
46. Murahashi, S.-I.; Oda, Y.; Naota, T.; Kuwabara, T. Ruthenium-Catalyzed Cytochrome P-450 Type Oxidation of Alkanes with Alkyl Hydroperoxides, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1299-1302.

47. Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Oda, Y.; Kuwabara, T.; Naota, T. Ruthenium-Catalyzed Oxidation of Alkanes with *tert*-Butyl Hydroperoxide and Peracetic Acid, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9186-9193.
48. Rothenberg, G.; Feldberg, L.; Wiener, H.; Sasson, Y. Copper-catalyzed homolytic and heterolytic benzylic and allylic oxidation using *tert*-butyl hydroperoxide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 2429-2434.
49. Pan, J.-F.; Chen, K. A facile catalytic oxidation of activated hydrocarbons to the carbonyl functionality mediated by Mn(II) complexes, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *176*, 19-22.
50. Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Choi, H.; Gottipamula, S.; Doyle, M. P. Benzylic Oxidation Catalyzed by Dirhodium(II,III) Caprolactamate, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5167-5170.
51. Choudary, B. M.; Prasad, A. D.; Bhuma, V.; Swapna, V. Chromium-Pillared Clay as a Catalyst for Benzylic Oxidation and Oxidative Deprotection of Benzyl Ethers and Benzylamines: A Simple and Convenient Procedure, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5841-5844.
52. Dapurkar, S. E.; Sakthivel, A.; Selvam, P. Novel mesoporous (Cr)MCM-48 molecular sieves: Promising heterogeneous catalysts for selective oxidation reactions, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1184-1190.
53. Lounis, Z.; Riahi, A.; Djafri, F.; Muzart, J. Chromium-exchanged zeolite (Cr_E-ZSM-5) as catalyst for alcohol oxidation and benzylic oxidation with *t*-BuOOH, *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, *309*, 270-272.
54. 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.

55. Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M. Bismuth-catalyzed allylic oxidation using *t*-butyl hydroperoxide, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2581-2584.
56. 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.
57. Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2005**. Capítulo 1.
58. Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y. A Novel Catalysis of *N*-Hydroxyphthalimide in the Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934-3935.
59. Matsunaka, K.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. A Remarkable Effect of Quaternary Ammonium Bromide for the *N*-Hydroxyphthalimide-Catalyzed Aerobic Oxidation of Hydrocarbons, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2165-2168.
60. Figiel, P. J.; Sobczak, J. M. Unexpected Catalytic Activity of *N*-Hydroxyphthalimide Combined with Some Co-catalyst in Oxidation of Organic Substrates by Dioxygen, *Polish J. Chem.*, **2001**, *75*, 869-873.
61. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L. Oxidation of organic substrates by molecular oxygen mediated by *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) and acetaldehyde, *Chem. Commun.*, **1997**, 447-448.
62. Aoki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Synthesis of Naphthalenediols by Aerobic Oxidation of Diisopropylnaphthalenes Catalyzed by *N*-Hydroxyphthalimide (NHPI)/ α,α' -Azobisisobutyronitrile (AIBN), *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 199-202.
63. Yang, G.; Zhang, Q.; Miao, H.; Tong, X.; Xu, J. Selective Organocatalytic Oxygenation of Hydrocarbons by Dioxygen Using Anthraquinones and *N*-Hydroxyphthalimide, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 263-266.

64. Tong, X.; Xu, J.; Miao, H.; Gao, J. New efficient organocatalytic oxidation of benzylic compounds by molecular oxygen under mild conditions, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1763-1766.
65. 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.
66. Okuhara, T. Water-Tolerant Solid Acid Catalysts, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3641-3666.
67. Sheldon, R. A. Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art, *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267-278.
68. Clark, E. R.; Omar, A. M. E.; Prestwich, G. Potential Steroidal Antiestrogens, *J. Med. Chem.*, **1977**, *20*, 1096-1099.
69. Brooks, S. C.; Skafar, D. F. From ligand structure to biological activity: modified estratrienes and their estrogenic and antiestrogenic effects in MCF-7 cells, *Steroids*, **2004**, *69*, 401-418.
70. Cushman, M.; He, H.-M.; Katzenellenbogen, J. A.; Varma, R. K.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Ram, S.; Sachdeva, Y. P. Synthesis of Analogs of 2-Methoxyestradiol with Enhanced Inhibitory Effects on Tubulin Polymerization and Cancer Cell Growth, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2323-2334.
71. Allan, G. M.; Lawrence, H. R.; Cornet, J.; Bubert, C.; Fischer, D. S.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Day, J. M.; Mahon, M. F.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. Modification of Estrone at the 6, 16, and 17 Positions: Novel Potent Inhibitors of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1325-1345
72. Morais, G. R.; Yoshioka, N.; Watanabe, M.; Mataka, S.; Oliveira, C. N.; Thiemann, T. C7-Substituted Estranes and Related Steroids, *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 229-251, e referências aí citadas.

73. Tremblay, M. R.; Boivin, R. P.; Luu-The, V.; Poirier, D. Inhibitors of type 1 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase with reduced estrogenic activity: Modifications of the positions 3 and 6 of estradiol, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2005**, *20*, 153-163.
74. Aclinou, P.; Gastambide, B.; Deruaz, D.; Desage, Y.; Guilluy, R. Oxydation chromique du méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10). Mécanisme de formation du céto-11,9 β , *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 393-398, e referências aí citadas.
75. Garza, G. A.; Rao, P. N. Chromic anhydride-3,5-dimethylpyrazole complex: an efficient reagent for oxidation of steroidal estrogens to 6-oxo-derivatives, *Steroids*, **1983**, *42*, 469-474.
76. Akani, A. O.; Marples, B. A. Improved preparation of 3 β ,17 β -diacetoxyoestra-1,3,5(10)-trien-6-one, *Synth. Commun.*, **1984**, *14*, 713-715.
77. Sakač, M. N.; Penov Gaši, K. M.; Popsavin, M.; Djurendić, E. A.; Andrić, S.; Kovačević, R. M. Synthesis and estrogenic activity screening of some 6,9-disubstituted estradiol derivatives, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2005**, *70*, 479-486.
78. Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. A convenient method of benzylic oxidation with pyridinium chlorochromate, *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 1493-1498.
79. Mons, S.; Lebeau, L.; Mioskowski, C. An Efficient Synthesis of 6-Oxo-17- β -Estradiol and its *O*-Carboxymethyl Oxime, *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 213-218.
80. Piatak, D. M.; Herbst, G.; Wicha, J.; Caspi, E. Steroids Containing Ring A Aromatic. XIV. The Ruthenium Tetroxide Oxidation of Aromatic Steroids, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 116-120.
81. Piatak, D. M.; Ekundayo, O. Steroid modifications II. The effect of ruthenium tetroxide on several aromatic steroids, *Steroids*, **1973**, *21*, 475-481.

82. Friedman, N.; Gorodetsky, M.; Mazur, Y. Photo-oxidations of Olefins and Benzene Derivatives, *Chem. Commun.*, **1971**, 874.
83. Modica, E.; Bombieri, G.; Colombo, D.; Marchini, N.; Ronchetti, F.; Scala, A.; Toma, L. Novel Estrones by Oxidation of the Benzylic Positions of the Estrane Skeleton with *tert*-Butyl Hydroperoxide and Cobalt Acetate, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2964-2971.
84. Iida, T.; Ogawa, S.; Miyata, S.; Goto, T.; Mano, N.; Goto, J.; Nambara, T. Biomimetic Oxidation of Unactivated Carbons in Steroids by a Model of Cytochrome P-450, Oxorutheniumporphyrinate Complex, *Lipids*, **2004**, *39*, 873-880.
85. 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.
86. Lednicer, D. *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*; John Wiley & Sons, Inc.: New York/Chichester/Weinheim/Brisbane/Singapore/Toronto, **1998**. Capítulos 4 e 5, pp. 84-145.
87. Schwarz, S.; Ring, S.; Weber, G.; Teichmüller, G.; Palme, H.-J.; Pfeiffer, C.; Undeutsch, B.; Erhart, B.; Grawe, D. Synthesis of 13-Ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-ol (Desogestrel) and its Main Metabolite 3-Oxo Desogestrel, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10709-10720.
88. Schwarz, S.; Schumacher, M.; Ring, S.; Nanninga, A.; Weber, G.; Thieme, I.; Undeutsch, B.; Elger, W. 17 β -Hydroxy-11 α -(3'sulfanylpropyl)oxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl sulfamate – a novel hapten structure: Toward the development of a specific enzyme immunoassay (EIA) for estra-1,3,5(10)-triene-3-yl sulfamates, *Steroids*, **1999**, *64*, 460-471.
89. Birch, A. J.; Rao, G. S. R. S. Oxidations catalysed by tris(triphenylphosphine)rhodium chloride, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *9*, 2917-2918.

90. Bodenberger, A.; Dannenberg, H. Dehydrogenation of Steroids, XVII Dehydrogenation of Estrogens and 3-Acetaminoestra-1.3.5(10)-triene-17 β -ol with 2.3-Dichloro-5.6-dicyanobenzoquinone (DDQ), *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 2389-2404.
91. Libman, J.; Berman, E. Photoexcited nitrobenzene for benzylic hydroxylation: the synthesis of 17 β -acetoxy-9 α -hydroxy-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-triene, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 2191-2192.
92. Ponsold, K.; Kasch, H. Anodic oxidation of ring A-aromatic steroids. Regioselective benzylic oxidation, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 4463-4464.
93. 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.
94. Brown, D. S.; Marples, B. A.; Muxworthy, J. P.; Baggaley, K. H. Preparation of 9 α -Hydroxyestra-1,3,5(10)-trienes by Direct Benzylic Oxidation with Dimethyldioxirane, *J. Chem. Res. (S)*, **1992**, 28-29.
95. Pezzella, A.; Manini, P.; Napolitano, A.; Crescenzi, O.; Barone, V.; d'Ischia, M. Oxidative chemistry of 2-nitro and 4-nitroestradiol: Dichotomous behavior of radical intermediates and novel potential routes for oxyfunctionalization and B-ring fission of steroidal scaffolds, *Steroids*, **2005**, *70*, 543-550.
96. Fábíán, I. The reactions of transition metal ions with chlorine(III), *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216-217*, 449-472, e referências aí citadas.
97. Robson, H. L. Chlorous acid, chlorites, and chlorine dioxide, *In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 2nd Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1964**. Vol. 5, pp. 27-50.

98. Noack, M. G.; Doerr, R. L. Chlorine oxygen acids and salts, *In Kirk–Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd Ed.; John Wiley & Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, **1979**. Vol. 5, pp. 580-632.
99. Krapcho, A. P. Uses of sodium chlorite and sodium bromate in organic synthesis. A review, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2006**, *38*, 177-216, e referências aí citadas.
100. Bäckvall, J.-E. *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2004**.
101. Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Sodium Chlorite Catalyzed by TEMPO and Bleach, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.
102. Khripach, V. A.; Zhabinskii, V. N.; Konstantinova, O. V.; Khripach, N. B.; Antonchick, A. V.; Antonchick, A. P.; Schneider, B. Preparation of (25*R*)- and (25*S*)-26-functionalized steroids as tools for biosynthetic studies of cholic acids, *Steroids*, **2005**, *70*, 551-562.
103. Geng, X.-L.; Wang, Z.; Li, X.-Q.; Zhang, C. A Simple Method for Epoxidation of Olefins Using Sodium Chlorite as an Oxidant without a Catalyst, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9610-9613.
104. Pinto, M. M. M.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. J. Xanthone Derivatives: New Insights in Biological Activities, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 2517-2538.
105. Riscoe, M.; Kelly, J. X.; Winter, R. Xanthenes as Antimalarial Agents: Discovery, Mode of Action, and Optimization, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 2539-2549.
106. Liu, Y.; Zou, L.; Ma, L.; Chen, W.-H.; Wang, B.; Xu, Z.-L. Synthesis and pharmacological activities of xanthone derivatives as α -glucosidase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 5683-5690.

107. Banik, B. K.; Becker, F. F. Synthesis, Electrophilic Substitution and Structure-Activity Relationship Studies of Polycyclic Aromatic Compounds Towards the Development of Anticancer Agents, *Curr. Med. Chem.*, **2001**, *8*, 1513-1533.
108. Arafa, R. K.; Brun, R.; Wenzler, T.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Stephens, C. E.; Boykin, D. W. Synthesis, DNA Affinity, and Antiprotozoal Activity of Fused Ring Dicationic Compounds and Their Prodrugs, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5480-5488.
109. Zhang, X.; Larock, R. C. Palladium-Catalyzed Annulation of Arynes by 2-Halobenzaldehydes: Synthesis of Fluoren-9-ones, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3973-3976, e referências aí citadas.
110. Gan, Y.; Spencer, T. A. Cholesterol Surrogates Incorporating a Benzophenone as Part of the Sterol Tetracycle, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5870-5875.
111. Gan, Y.; Black, D. H.; Ney, J. E.; Spencer, T. A. Nonsteroidal Benzophenone-Containing Analogues of Cholesterol, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5864-5869.
112. Hejaz, H. A. M.; Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. Synthesis, in vitro and in vivo activity of benzophenone-based inhibitors of steroid sulfatase, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2759-2772.
113. Ozawa, T.; Miura, Y.; Ueda, J.-I. Oxidation of spin-traps by chlorine dioxide (ClO₂) radical in aqueous solutions: first ESR evidence of formation of new nitroxide radicals, *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, *20*, 837-841.
114. Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. Innovation of Hydrocarbon Oxidation with Molecular Oxygen and Related Reactions, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 393-427.
115. Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. Organocatalytic Oxidations Mediated by Nitroxyl Radicals, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1051-1071.
116. Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. Catalytic oxidations mediated by metal ions and nitroxyl radicals, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *251*, 200-214.

117. Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. Polymer-Supported Organic Catalysts, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3401-3429.
118. Cozzi, F. Immobilization of Organic Catalysts: When, Why, and How, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 1367-1390.
119. Milić, D. R.; Kapor, A.; Markov, B.; Ribar, B.; Strümpel, M.; Juranić, Z.; Gašić, M. J.; Šolaja, B. A. X-Ray Crystal Structure of 10 β -Hydroxy-4 β ,5 β -epoxyestr-1-en-3,17-dione and Antitumor Activity of its Congeners, *Molecules*, **1999**, *4*, 338-352.
120. Prokai, L.; Prokai-Tatrai, K.; Perjési, P.; Simpkins, J. W. Mechanistic Insights into the Direct Antioxidant Effects of Estrogens, *Drug. Dev. Res.*, **2006**, *66*, 118-125.
121. Milić, D.; Kop, T.; Juranić, Z.; Gašić, M. J.; Tinant, B.; Pocsfalvi, G.; Šolaja, B. A. Synthesis and antiproliferative activity of A-ring aromatised and conduritol-like steroidal compounds, *Steroids*, **2005**, *70*, 922-932.
122. Lupón, P.; Gómez, J.; Bonet, J.-J. The Photooxygenation of Estrogens: a New Synthesis of 19-Norsteroids, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 711-712.
123. Nali, M.; Rindone, B.; Tollari, S.; Valletta, L. The Bis(salicylaldehyde)ethylenediiminocobalt(II)-catalysed C-10 Oxygenation of Estrogens, *J. Mol. Catal.*, **1987**, *41*, 349-354.
124. Šolaja, B. A.; Milić, D. R.; Gašić, M. J. A Novel *m*-CPBA Oxidation: *p*-Quinols and Epoxyquinols from Phenols, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3765-3768.
125. Milić, D. R.; Gašić, M. J.; Muster, W.; Csanádi, J. J.; Šolaja, B. A. The Synthesis and Biological Evaluation of A-Ring Substituted Steroidal *p*-Quinones, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14073-14084.

126. Lista, L.; Manini, P.; Napolitano, A.; Pezzella, A.; d'Ischia, M. Practical one-pot conversion of 17 β -estradiol to 10 β -hydroxy- (*p*-quinol) and 10 β -chloro-17 β -hydroxyestra-1,4-dien-3-one, *Steroids*, **2006**, *71*, 670-673.

127. Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. Alkane Oxidation with Molecular Oxygen Using a New Efficient Catalytic System: *N*-Hydroxyphthalimide (NHPI) Combined with Co(acac)_{*n*} (*n* = 2 or 3), *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520-4526.

128. Ganiev, I. M.; Suvorkina, E. S.; Kabal'nova, N. N. Reaction of chlorine dioxide with phenol, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2003**, *52*, 1123-1128.