

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra para obtenção do grau de Doutor
em Farmácia, na especialidade de Química Farmacêutica

Trabalho desenvolvido sob orientação científica do Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, financiado por uma Bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/11087/2002) concedida pela Fundação para a Ciência e Tecnologia

Aos meus Pais, às minhas Irmãs e à Cristina;
aos meus Familiares e Amigos

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador expresso aqui o meu reconhecimento pela confiança que depositou e deposita em mim e pela orientação científica da presente dissertação. A disponibilidade e o empenho em todos os aspectos, bem como o optimismo que sempre demonstrou foram determinantes para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço, ainda, as sugestões e a revisão crítica do presente texto.

À Professora Doutora Maria Luísa Sá e Melo, Directora do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, agradeço o acolhimento neste Laboratório e ter proporcionado condições que permitiram a realização deste trabalho. Agradeço, ainda, a ajuda, o entusiasmo e o interesse com que sempre acompanhou o desenvolvimento do mesmo.

Aos Docentes e Funcionários do Laboratório de Química Farmacêutica que, de diferentes formas, me apoiaram ao longo deste trabalho, deixo aqui expressa a minha gratidão.

Aos Funcionários da Biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, agradeço também todo o apoio.

Aos meus Colegas de Doutoramento agradeço toda a ajuda e todos aqueles bons momentos.

A todos os meus Amigos e Colegas, que, de uma forma ou outra, me foram apoiando, fica aqui também a minha gratidão.

Aos meus Pais, às minhas Irmãs, especialmente à Natércia, e aos meus outros Familiares agradeço toda a ajuda.

Agradeço também à Cristina, por me ouvir, entender e ajudar.

Finalmente, e não querendo esquecer ninguém, agradeço a todos os que, de uma forma ou de outra, me ajudaram neste caminho!

À Fundação para a Ciência e Tecnologia agradeço o apoio financeiro sob a forma de uma Bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/11087/2002).

ÍNDICE GERAL

Resumo-----	I
Abstract-----	III
Abreviaturas-----	V
Índice de tabelas-----	VII
Plano geral da tese-----	IX

CAPÍTULO I----- 1

Nota introdutória-----	3
------------------------	---

1. Introdução Geral----- 4

1.1. Processos químicos ambientalmente aceitáveis-----	4
--	---

1.2. A catálise química-----	9
------------------------------	---

1.2.1. Conceito de catálise-----	9
----------------------------------	---

1.2.2. Caracterização dos processos catalíticos-----	11
--	----

1.2.3. Catálise homogênea <i>versus</i> catálise heterogênea-----	12
---	----

1.2.4. Métodos gerais de preparação dos catalisadores heterogêneos em suportes sólidos-----	14
--	----

1.3. Processos oxidativos-----	19
--------------------------------	----

1.3.1. Definição de oxidação-----	19
-----------------------------------	----

1.3.2. Oxidantes ambientalmente aceitáveis-----	19
---	----

1.3.3. Condicionantes da escolha do oxidante-----	23
---	----

1.3.4. Mecanismos gerais de oxidação catalítica-----	25
--	----

1.4. Importância da aplicação das reacções de oxidação no campo dos esteróides-----	30
1.4.1. Os esteróides como substratos em transformações selectivas-----	30
1.4.2. A auto-oxidação de esteróides-----	33
1.4.3. Aplicação da catálise em transformações oxidativas selectivas de esteróides-----	35
1.4.3.1. Oxidação catalítica de alcenos-----	36
1.4.3.2. Oxidação catalítica de álcoois e de cetonas-----	43
1.4.3.3. Funcionalização remota catalítica-----	45
1.5. Bibliografia-----	48
1.6. Objectivos gerais do trabalho-----	66
CAPÍTULO II-----	69
2. Epoxidação β-selectiva de Δ^5-esteróides pelo O_2, utilizando catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada-----	71
2.1. Importância biológica e sintética dos $5\beta,6\beta$ -epóxidos de esteróides-----	72
2.2. Principais processos para a epoxidação β -selectiva de Δ^5 -esteróides-----	74
2.3. Preparação dos catalisadores heterogéneos de cobalto(II)-----	83

2.4. Resultados e discussão-----	86
2.4.1. Epoxidação β -selectiva de Δ^5 -esteróides pelo O_2 , utilizando catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada-----	86
2.4.2. Epoxidação β -selectiva de Δ^5 -esteróides pelo O_2 , utilizando o catalisador 2 -----	95
2.4.2.1. Epoxidação do acetato de colesterilo-----	95
2.4.2.2. Epoxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	96
2.4.2.3. Epoxidação do acetato de pregnenolona-----	97
2.4.2.4. Epoxidação do acetato de diosgenina-----	97
2.4.2.5. Epoxidação do colesterol-----	98
2.4.2.6. Epoxidação do acetato de estigmasterilo-----	99
2.5. Conclusões-----	100
2.6. Bibliografia-----	101
CAPÍTULO III -----	117
3. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de <i>t</i>-butilo, catalisada por compostos de bismuto(III) -----	119
3.1. Importância biológica e sintética dos Δ^5 -7-oxoesteróides-----	120
3.2. Principais processos para a oxidação alílica de Δ^5 -esteróides-----	123
3.3. Resultados e discussão-----	128
3.3.1. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisada por compostos de bismuto(III)-----	128

3.3.2. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisada por BiCl ₃ -----	137
3.3.2.1. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	137
3.3.2.2. Oxidação do acetato de colesterilo-----	137
3.3.2.3. Oxidação do acetato de pregnenolona-----	138
3.3.2.4. Oxidação do acetato de diosgenina-----	138
3.3.2.5. Oxidação da desidroepiandrosterona-----	139
3.3.3. Oxidação alílica do (+)-valenceno utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisada por BiCl ₃ -----	139
3.3.4. Preparação do catalisador heterogéneo BiCl ₃ /montmorilonite K-10 (BiCl ₃ /K-10)-----	140
3.3.5. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisada por BiCl ₃ /K-10-----	141
3.3.6. Estudo de outras reacções de oxidação utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisadas por BiCl ₃ -----	141
3.3.6.1. Oxidação do androst-4-eno-3 β ,17 β -diol-----	144
3.3.6.2. Oxidação do xanteno-----	144
 3.4. Conclusões-----	 146
 3.5. Bibliografia-----	 147
 CAPÍTULO IV-----	 159
 4. Oxidação de alcenos a enonas utilizando clorito de sódio, na ausência de catalisadores metálicos-----	 161
 4.1. Principais processos para a obtenção de enonas por oxidação na posição benzílica-----	 162

4.2. A oxidação benzílica de derivados de 1,3,5(10)-estratrienos-----	166
4.3. O clorito de sódio como oxidante-----	169
4.4. Resultados e discussão-----	171
4.4.1. Processo para oxidação de alcenos a enonas utilizando o sistema NaClO ₂ /hidroperóxido de <i>t</i> -butilo-----	171
4.4.1.1. Oxidação do fluoreno-----	179
4.4.1.2. Oxidação do difenilmetano-----	179
4.4.2. Oxidação de alcenos a enonas utilizando NaClO ₂ , catalisada por <i>N</i> -hidroxiftalimida-----	180
4.4.2.1. Oxidação da estrona-----	188
4.5. Conclusões-----	189
4.6. Bibliografia-----	190
CAPÍTULO V-----	205
5. Parte experimental-----	207
5.1. Epoxidação β-selectiva de Δ ⁵ -esteróides pelo O ₂ , utilizando catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada-----	209
5.1.1. Epoxidação do acetato de colesterilo pelo O ₂ , na ausência de catalisador----	209
5.1.2. Epoxidação de Δ ⁵ -esteróides pelo O ₂ , utilizando o catalisador 1 -----	209
5.1.2.1. Epoxidação do acetato de colesterilo-----	209
5.1.2.2. Epoxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	210
5.1.2.3. Epoxidação do acetato de pregnenolona-----	212

5.1.2.4. Epoxidação do acetato de diosgenina-----	213
5.1.2.5. Epoxidação do acetato de estigmasterilo-----	213
5.1.3. Epoxidação de Δ^5 -esteróides pelo O ₂ , utilizando o catalisador 2 -----	214
5.1.3.1. Epoxidação do acetato de colesterilo-----	214
5.1.3.2. Epoxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	216
5.1.3.3. Epoxidação do acetato de pregnenolona-----	217
5.1.3.4. Epoxidação do acetato de diosgenina-----	217
5.1.3.5. Epoxidação do colesterol-----	218
5.1.3.6. Epoxidação do acetato de estigmasterilo-----	219
5.1.4. Epoxidação de Δ^5 -esteróides pelo O ₂ , utilizando o catalisador 3 -----	219
5.1.4.1. Epoxidação do acetato de colesterilo-----	219
5.1.4.2. Epoxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	221
5.1.4.3. Epoxidação do acetato de pregnenolona-----	222
5.1.4.4. Epoxidação do acetato de diosgenina-----	222
5.1.4.5. Epoxidação do colesterol-----	223
5.1.4.6. Epoxidação do acetato de estigmasterilo-----	224

5.2. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de *t*-butilo, catalisada por compostos de bismuto(III)----- 225

5.2.1. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona com hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, na ausência de catalisador-----	225
5.2.2. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona com hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisada por compostos de bismuto(III)-----	225
5.2.2.1. Oxidação com hidroperóxido de <i>t</i> -butilo (solução 5,0-6,0 M em <i>n</i> -decano)-----	225
5.2.2.2. Oxidação com hidroperóxido de <i>t</i> -butilo (solução aquosa a 70%)-----	228
5.2.3. Oxidação alílica utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisada por BiCl ₃ -----	229
5.2.3.1. Oxidação do acetato de colesterilo-----	229
5.2.3.2. Oxidação do acetato de pregnenolona-----	229
5.2.3.3. Oxidação do acetato de diosgenina-----	230

5.2.3.4. Oxidação da desidroepiandrosterona-----	231
5.2.3.5. Oxidação do (+)-valenceno-----	233
5.2.3.6. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	233
5.2.4. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona com hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, na presença de montmorilonite K-10-----	234
5.2.5. Preparação do catalisador heterogéneo BiCl ₃ /montmorilonite K-10 (BiCl ₃ /K-10)-----	234
5.2.6. Oxidação alílica de Δ ⁵ -esteróides utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisada por BiCl ₃ /K-10-----	235
5.2.6.1. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	235
5.2.6.2. Oxidação do acetato de pregnenolona-----	235
5.2.6.3. Oxidação da desidroepiandrosterona-----	236
5.2.7. Outras reacções de oxidação utilizando hidroperóxido de <i>t</i> -butilo, catalisadas por BiCl ₃ -----	236
5.2.7.1. Oxidação do androst-4-eno-3β,17β-diol-----	236
5.2.7.2. Oxidação do xanteno-----	237
 5.3. Oxidação de alcenos a enonas utilizando clorito de sódio, na ausência de catalisadores metálicos-----	 239
5.3.1. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona com NaClO ₂ -----	239
5.3.2. Oxidação de alcenos a enonas utilizando o sistema NaClO ₂ /hidroperóxido de <i>t</i> -butilo-----	239
5.3.2.1. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona com hidroperóxido de <i>t</i> -butilo-----	239
5.3.2.2. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona com NaClO ₂ e hidroperóxido de <i>t</i> -butilo-----	240
5.3.2.3. Oxidação de substratos alílicos utilizando o sistema NaClO ₂ /hidroperóxido de <i>t</i> -butilo-----	244
5.3.2.3.1. Oxidação do acetato de colesterilo-----	244
5.3.2.3.2. Oxidação do acetato de pregnenolona-----	244
5.3.2.3.3. Oxidação da desidroepiandrosterona-----	245
5.3.2.3.4. Oxidação do (+)-valenceno-----	246

5.3.2.3.5. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	246
5.3.2.4. Oxidação de substratos benzílicos utilizando o sistema	
NaClO ₂ /hidroperóxido de <i>t</i> -butilo-----	247
5.3.2.4.1. Oxidação do xanteno-----	247
5.3.2.4.2. Oxidação do fluoreno-----	248
5.3.2.4.3. Oxidação do difenilmetano-----	248
5.3.3. Oxidação de alcenos a enonas utilizando NaClO ₂ , catalisada por	
<i>N</i> -hidroxiftalimida (NHPI)-----	249
5.3.3.1. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona na presença do	
catalisador NHPI, na ausência de NaClO ₂ -----	249
5.3.3.2. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona com	
NaClO ₂ , utilizando um catalisador orgânico-----	249
5.3.3.3. Oxidação de substratos alílicos com NaClO ₂ ,	
catalisada por NHPI-----	253
5.3.3.3.1. Oxidação do acetato de colesterilo-----	253
5.3.3.3.2. Oxidação do acetato de pregnenolona-----	253
5.3.3.3.3. Oxidação da desidroepiandrosterona-----	254
5.3.3.3.4. Oxidação do (+)-valenceno-----	255
5.3.3.3.5. Oxidação do acetato de desidroepiandrosterona-----	255
5.3.3.4. Oxidação da estrona com NaClO ₂ , catalisada por NHPI-----	256
5.3.3.5. Oxidação de substratos benzílicos com NaClO ₂ ,	
catalisada por NHPI-----	257
5.3.3.5.1. Oxidação do xanteno-----	257
5.3.3.5.2. Oxidação do fluoreno-----	257
5.3.3.5.3. Oxidação do difenilmetano-----	258