

Resumo

A Química Verde e Sustentável tem cada vez maior importância nos dias de hoje. Neste contexto, o desenvolvimento de oxidações catalíticas em condições reacionais suaves é do maior interesse nomeadamente na indústria de química fina e farmacêutica.

Os esteróides são moléculas que apresentam propriedades biológicas e farmacológicas de grande importância, mas a sua síntese é dispendiosa, o que justifica a enorme relevância que é dada às reacções regio-, estereo- e quimiosselectivas destes compostos.

O objectivo deste trabalho consistiu, assim, no estudo de novos processos de oxidação ambientalmente aceitáveis utilizando esteróides como substratos.

A epoxidação de Δ^5 -esteróides foi estudada utilizando um processo baseado em oxigénio molecular como oxidante associado ao isobutiraldeído como agente redutor e a catalisadores de cobalto(II) suportados em sílica funcionalizada, os quais foram facilmente recuperados e reutilizados. Este sistema catalítico permitiu obter preferencialmente os 5 β ,6 β -epóxidos, a partir de vários Δ^5 -esteróides, com rendimentos elevados. A estereosselectividade observada é oposta à verificada com peroxiácidos como o ácido *m*-cloroperoxibenzóico. Além disso, a epoxidação do colesterol revelou-se quimiosselectiva e a epoxidação do acetato de estigmasterilo ocorreu de forma regiosselectiva uma vez que foram obtidos maioritariamente os 5 β ,6 β -epóxidos correspondentes, sendo assim evidenciada a versatilidade e, conseqüentemente, o interesse em química farmacêutica deste processo oxidativo.

A oxidação alílica de Δ^5 -esteróides foi efectuada utilizando hidroperóxido de *t*-butilo como agente oxidante e catalisadores de bismuto(III). Os compostos de bismuto(III) são económicos e considerados seguros pois não são tóxicos nem carcinogénicos, tornando este processo ambientalmente aceitável e interessante para a escala comercial. A oxidação de Δ^5 -esteróides permitiu obter, de forma regiosselectiva e com elevados rendimentos, os correspondentes Δ^5 -7-oxoesteróides, os quais têm grande interesse biológico e económico. Além disso, a oxidação alílica da desidroepiandrosterona com este sistema mostrou-se quimiosselectiva na presença do grupo hidroxilo secundário (3 β -OH), tendo sido obtido o derivado 7-oxo com elevado rendimento.

O BiCl_3 pode ser, pelo menos parcialmente, recuperado e reutilizado na forma de BiOCl . A utilização de BiCl_3 /montmorilonite K-10 como catalisador mostrou-se igualmente efectiva na oxidação alílica de Δ^5 -esteróides.

A associação de BiCl_3 com hidroperóxido de *t*-butilo foi ainda aplicada à oxidação selectiva do álcool alílico androst-4-eno-3 β ,17 β -diol, mas o rendimento verificado foi moderado. Com este sistema não foi possível oxidar o substrato benzílico acetato de estrona, mas o xanteno foi efectivamente convertido em xantona.

O desenvolvimento de transformações sintéticas sem catalisadores metálicos e utilizando solventes aquosos é uma área de interesse actual em Química Verde e Sustentável. A oxidação de vários substratos alílicos, especialmente Δ^5 -esteróides, e de substratos benzílicos nas correspondentes enonas foi estudada utilizando clorito de sódio, quer associado a quantidades estequiométricas de hidroperóxido de *t*-butilo, quer combinado com quantidades catalíticas de *N*-hidroxiftalimida. As metodologias envolvidas são extremamente simples e os processos económicos e efectivos, ocorrendo as referidas reacções em condições suaves, na ausência de metais de transição e em solventes aquosos.

Assim, com estes sistemas reaccionais, a oxidação de Δ^5 -esteróides permitiu obter, de forma regioselectiva e com elevados rendimentos, os correspondentes Δ^5 -7-oxoesteróides. A quimiosselectividade observada na oxidação do substrato desidroepiandrosterona no correspondente derivado 7-oxo com estes sistemas é moderada a elevada, embora inferior à verificada com a associação de BiCl_3 com hidroperóxido de *t*-butilo. A aplicação destes processos à importante reacção de oxidação benzílica de esteróides 1,3,5(10)-estratrienos revelou-se infrutífera. Contudo, com a associação de NaClO_2 e do catalisador *N*-hidroxiftalimida foi possível oxidar a estrona a 10 β -hidroxiestra-1,4-dieno-3,17-diona com 43% de rendimento. A oxidação de substratos benzílicos como o xanteno, fluoreno e difenilmetano nas correspondentes enonas com estes sistemas reaccionais ocorreu de forma efectiva, sendo obtidos rendimentos elevados. Os estudos efectuados no sentido de esclarecer o mecanismo reaccional permitiram concluir que estes processos ocorrem via radicais livres, sendo o radical ClO_2 , gerado por aquecimento do NaClO_2 , o intermediário reaccional mais provável, o qual pode reagir, tanto com o hidroperóxido de *t*-butilo como com o catalisador *N*-hidroxiftalimida, sendo assim explicada a não necessidade de qualquer catalisador metálico ou orgânico adicional nestes processos.

Abstract

At the present time, Green and Sustainable Chemistry has an increasing importance. In this context, the development of catalytic oxidations proceeding under mild reaction conditions is of major interest, namely in fine and pharmaceutical industry.

Steroids are molecules owning important biological and pharmaceutical properties, however their synthesis is expensive. This accounts for the attention that has been focused on the regio-, stereo- and chemoselective reactions of these compounds.

Therefore, the aim of this work was the study of new environmentally friendly oxidative processes using steroids as substrates.

The epoxidation of Δ^5 -steroids has been performed using a process with molecular oxygen as the oxidant, isobutyraldehyde as the reducing agent and functionalised silica supported cobalt(II) catalysts. These catalysts were easily recovered and reused. Using this catalytic process $5\beta,6\beta$ -epoxides were preferably obtained from several Δ^5 -steroids in high yields. The observed stereoselectivities were the opposite of those obtained using peracids such as *m*-chloroperoxybenzoic acid.

The epoxidation of cholesterol was shown to be chemoselective and the epoxidation of stigmasteryl acetate regioselective, with the corresponding $5\beta,6\beta$ -epoxides being obtained with high stereoselectivity. These results show the versatility and consequently the interest of this oxidative process in pharmaceutical chemistry.

The allylic oxidation of Δ^5 -steroids has been accomplished using *t*-butyl hydroperoxide as the oxidant and bismuth(III) catalysts. Bismuth(III) compounds are cheap and considered safe as they are non-toxic and non-carcinogenic, which contributes to the environmentally friendly nature of the process and makes it interesting for the commercial scale.

The oxidation of Δ^5 -steroids has allowed the regioselective and high-yield obtention of the corresponding Δ^5 -7-ketones, which are biologically and economically interesting. In addition, using this process, the allylic oxidation of dehydroepiandrosterone was chemoselective in the presence of the secondary hydroxyl group (3β -OH) affording the corresponding 7-ketone in high yield.

BiCl_3 catalyst was found to be, at least partially, possible to recover and reuse as BiOCl . The use of $\text{BiCl}_3/\text{K-10}$ montmorillonite as catalyst was also efficient for the allylic oxidation of Δ^5 -steroids.

The association of BiCl_3 with *t*-butyl hydroperoxide was also applied to the selective oxidation of the allylic alcohol androst-4-ene-3 β ,17 β -diol but only moderate yield was observed. This system was not effective for the oxidation of the benzylic substrate estrone acetate, however xanthene was effectively converted to xanthone.

The development of synthetic transformations without metal catalysts and using aqueous solvents is a major issue in Green and Sustainable Chemistry. The oxidation of several allylic substrates such as Δ^5 -steroids and benzylic substrates to the corresponding enones was studied using sodium chlorite either in combination with *tert*-butyl hydroperoxide under stoichiometric conditions, or associated with *N*-hydroxyphthalimide as the catalyst. The methods proved to be very simple and the processes cheap and effective. In addition, the reactions occurred under mild conditions, in the absence of transition metals and using aqueous solvents.

The oxidation of Δ^5 -steroids with these procedures allowed the regioselective and high-yield obtention of the corresponding Δ^5 -7-ketones. The observed chemoselectivity in the oxidation of the substrate dehydroepiandrosterone to its 7-ketone derivative using these processes is moderate to high, however lower than that observed using the association of BiCl_3 with *t*-butyl hydroperoxide. The application of these procedures to the important benzylic oxidation of 1,3,5(10)-estratriene steroids proved to be unsuccessful. However, with the association of NaClO_2 and the catalyst *N*-hydroxyphthalimide it was possible to oxidize estrone to 10 β -hydroxyestr-1,4-dien-3,17-dione in 43% yield. The oxidation of the benzylic substrates xanthene, fluorene and diphenylmethane using these procedures was effective and produced high yields.

Studies performed in order to partially elucidate the reaction mechanisms demonstrated the radical nature of the processes. The ClO_2 radical obtained by heating of NaClO_2 is the most probable reaction intermediate, reacting with either *t*-butyl hydroperoxide or the catalyst *N*-hydroxyphthalimide. These mechanistic findings can explain that no additional metallic or organic catalyst was required for these reactions to take place.

Abreviaturas

AAEMA ⁻	forma desprotonada de metacrilato de 2-(acetoacetoxi)etilo
Ac	acetilo
acac	acetilacetionato
ATR	<i>do inglês</i> “attenuated total reflectance”
BHT	<i>do inglês</i> “butylated hydroxy toluene” (2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilfenol)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfano)-1,1'-binaftilo
biox	bisoxazolina
Bu	butilo
CAN	nitrato de cério e amónio
CCF	cromatografia em camada fina
δ	desvio químico (ppm)
d	dubleto
2,6-DCPNO	<i>N</i> -óxido de 2,6-dicloropiridina
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	transferência de polarização por aumento de distorção
dmp	1,3-bis(<i>p</i> -metoxifenil)propano-1,3-dionato
dpm	dipivaloilmetanato
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
ESR	<i>do inglês</i> “Electron Spin Resonance” (ressonância electrónica de spin)
IV	infra-vermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
m	múltiplo
<i>m</i>	meta
MCM-41	“molecular sieve” mesoporoso com poros hexagonais regulares
<i>m</i> CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
Me	metilo
MMPP	monoperoxiftalato de magnésio
NHPI	<i>N</i> -hidroxiftalimida
NHSI	<i>N</i> -hidroxissuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
OAc	acetato

O- <i>i</i> Pr	isopropóxido
OTf	triflato
<i>p</i>	para
PCC	clorocromato de piridina
PDC	dicromato de piridina
PEG	polietilenoglicol
p.f.	ponto de fusão
Ph	fenilo
PINO	radical ftalimida <i>N</i> -oxilo
ppm	partes por milhão
Rf	factor de retenção
¹³ C RMN	ressonância magnética nuclear de carbono 13
¹ H RMN	ressonância magnética nuclear de protões
s	singuleto
<i>salen</i>	ligando dianiónico <i>N,N'</i> -bis(salicilideno)etilenodiamina
t	tripleto
<i>t</i>	<i>terc</i>
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOOH	hidroperóxido de <i>t</i> -butilo
TEMPO	radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina <i>N</i> -oxilo
tmp	<i>meso</i> -tetramesitilporfirinato
TOF	frequência de turnover
TON	número de turnover
tpp	<i>meso</i> -tetrafenilporfirinato
UHP	aducto ureia-peróxido de hidrogénio
UV	ultra-violeta
ZSM-5	zeólito (aluminossilicato microporoso) de poro médio

Índice de tabelas

Tabela 1.1. Aceitabilidade ambiental: o factor E-----	6
Tabela 1.2. Comparação entre os catalisadores homogéneos e heterogéneos-----	13
Tabela 1.3. Alguns dados de átomos de oxigénio-----	24
Tabela 2.1. Epoxidação estereosselectiva de Δ^5 -esteróides com o catalisador 1-----	88
Tabela 2.2. Epoxidação estereosselectiva de Δ^5 -esteróides com o catalisador 2-----	89
Tabela 2.3. Epoxidação estereosselectiva de Δ^5 -esteróides com o catalisador 3-----	90
Tabela 3.1. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona catalisada por compostos de bismuto(III)-----	130
Tabela 3.2. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides e do (+)-valenceno catalisada por BiCl_3 -----	131
Tabela 3.3. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides catalisada por $\text{BiCl}_3/\text{K-10}$ -----	141
Tabela 4.1. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona com $\text{NaClO}_2/t\text{-BuOOH}$ -----	173
Tabela 4.2. Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides e do (+)-valenceno com $\text{NaClO}_2/t\text{-BuOOH}$ -----	174
Tabela 4.3. Oxidação benzílica com $\text{NaClO}_2/t\text{-BuOOH}$ -----	177
Tabela 4.4. Oxidação alílica do acetato de desidroepiandrosterona com $\text{NaClO}_2/\text{catalisador orgânico}$ -----	181

Tabela **4.5.** Oxidação alílica de Δ^5 -esteróides e do (+)-valenceno
com NaClO₂/NHPI-----183

Tabela **4.6.** Oxidação benzílica com NaClO₂/NHPI-----185

Plano geral da tese

A presente dissertação é composta por cinco capítulos, sendo o primeiro uma introdução geral, seguida de três capítulos de trabalho experimental, resultados e discussão, e de um capítulo final em que se descrevem os procedimentos experimentais.

O capítulo introdutório da tese procura dar uma perspectiva geral da importância dos processos químicos ambientalmente aceitáveis em Química Fina e Farmacêutica, com incidência na área da catálise como tecnologia-chave a seguir. A segunda parte da introdução versa sobre oxidantes ambientalmente benignos e mecanismos gerais de oxidação catalítica. Na última parte da introdução é abordada a importância dos substratos esteróides e são apresentadas várias aplicações de processos oxidativos catalíticos neste grupo de compostos.

O segundo capítulo refere-se à epoxidação catalítica de Δ^5 -esteróides com O_2 , e catalisadores heterogêneos de cobalto(II), com obtenção preferencial dos 5 β ,6 β -epóxidos correspondentes.

O terceiro capítulo versa genericamente sobre a oxidação alílica de Δ^5 -esteróides em Δ^5 -7-oxoesteróides com hidroperóxido de *t*-butilo e catalisadores de bismuto(III).

No quarto capítulo é estudada a utilização de clorito de sódio como oxidante, em condições estequiométricas e catalíticas, na oxidação de alcenos a enonas na ausência de catalisadores metálicos.

No final de cada capítulo são enumeradas as conclusões subjacentes ao mesmo, bem como a Bibliografia nele referenciada. A parte experimental correspondente a cada capítulo aparece descrita no final da dissertação.

A nomenclatura dos compostos orgânicos referenciados nesta dissertação seguiu genericamente as recomendações descritas em Fernandes, A. C.; Herold, B.; Maia, H.; Rauter, A. P.; Rodrigues, J. A. R. *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, Tradução Portuguesa nas Variantes Europeia e Brasileira, Lidel: Lisboa-Porto-Coimbra, 2002. No entanto, ao longo desta dissertação, alguns esteróides e outros compostos de conhecimento mais comum são designados de forma abreviada ou usando nomes triviais.