



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Rita Cerveira Santos

SÍNTESE DE NOVOS ESTEROIDES PENTA- E HEXACÍCLICOS PARTINDO DE 1-AZADIENOS ESTEROIDAIIS

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química, Área de especialização em Química Avançada e Industrial, orientada pela Professora Doutora Teresa M. V. D. Pinho e Melo e pela Doutora Susana Margarida Martins Lopes e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2019

Joana Rita Cerveira Santos

Síntese de Novos Esteroides Penta- e Hexacíclicos partindo de 1-Azadienos Esteroidais

Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química

Área de especialização em Química Avançada e Industrial

Orientação:

Professora Doutora Teresa M. V. D. Pinho e Melo

Doutora Susana Margarida Martins Lopes

Setembro 2019

Universidade de Coimbra

“Daria tudo que sei, pela metade do que ignoro.”

René Descartes

Agradecimentos

Com este pequeno espaço, pretendo atribuir o meu mais sincero agradecimento a todos aqueles que de alguma forma me auxiliaram nesta caminhada.

À Professora Doutora Teresa M. V. D. Pinho e Melo, gostaria de manifestar o meu agradecimento, em primeiro lugar, pela orientação ao longo deste trabalho, por todos os ensinamentos que me transmitiu, por toda a disponibilidade, e, finalmente, pela oportunidade de desenvolver o trabalho apresentado nesta dissertação no seu grupo de investigação.

À Doutora Susana Margarida Martins Lopes um agradecimento em especial por toda a ajuda e orientação, por todo o tempo que disponibilizou e todos os ensinamentos e conhecimentos científicos transmitidos, e finalmente, por toda a compreensão e paciência que teve comigo ao longo deste ano.

A todos os elementos do grupo de Química Orgânica também gostaria de deixar o meu agradecimento, em especial, à Doutora Elisa Serra, à Doutora Dina Murtinho, à Doutora Ana Lúcia Cardoso, à Doutora Isabel Soares, ao Doutor Nelson Pereira e ao Doutor Bruno Nascimento por todo o auxílio prestado no desenvolvimento deste projeto.

À D. Lurdes Cortesão agradeço por toda a disponibilidade, compreensão, ajuda e apoio prestados e em especial por toda a sua simpatia e pela forma carinhosa que sempre me recebeu. Ao senhor Jorge, o meu sincero agradecimento por todas as gargalhadas naquelas idas ao armazém.

Ao Mestre Pedro Cruz o meu obrigada pela colaboração nos estudos de ressonância magnética nuclear.

A todos os meus colegas de laboratório, particularmente ao Américo, à Carla e à Nélia, por toda a ajuda prestada e conhecimentos transmitidos, ao Francisco, à Mariana, ao Nuno, à Juliana. Agradeço a todos vós por todo o acolhimento, espírito de entreajuda, apoio e amizade. Por todos os momentos vividos, por todo o conhecimento transmitido e por toda a brincadeira e diversão, foram essenciais ao longo deste ano.

Aos meus amigos e colegas de curso tenho a agradecer o apoio que me deram em todas as situações. Em particular, à Cátia, à Sara, à Carolina e ao Ulisses, sem vocês não era de todo a mesma coisa, começamos esta caminhada juntos, e hoje acabamos juntos. Levo para sempre comigo os nossos jantares, os nossos cafés, e todos os nossos momentos

Agradecimentos

juntos, há pessoas que levamos para todo o sempre, e sem dúvida vocês são exemplos disso. Em especial, à Carolina, eterna colega de laboratório, colega de curso e amiga, o meu agradecimento especial por toda a tua paciência, por estares literalmente sempre aqui para mim, por me aturares, por teres estado comigo todos estes anos, por todos os conselhos, por todas as parvoíces e brincadeiras, levo-te para todo o sempre. À minha afilhada, espero ter te acompanhado e apoiado como mereces, obrigada por todos os momentos de cumplicidade.

Às minhas colegas de casa, à Soraia, à Andreia, à Bruna e à Joana, o meu obrigada por toda ajuda e apoio neste ano que passou, e claro, por todas as idas ao Três e Meio. Em especial, o meu agradecimento à Bruna, nada disto seria possível sem o teu apoio e paciência, amparando as minhas quedas e a aturar os meus devaneios, por tudo, muito obrigada.

A toda a minha família, um obrigada enorme por toda a compreensão e também um pedido de desculpas, por todas as vezes que estive mais ausente, por todos os almoços de família que estava com a cabeça em outro lugar, por todas as vezes que tive que dizer que não, desculpem por tudo, mas o meu sincero agradecimento, em especial à minha madrinha que embora distante sempre fez questão de me apoiar, à minha tia Céu que sempre me acompanhou em todas as etapas e a todos os meu tios e tias. Aos meus primos Igor, Rafael, Mariana, Bruno, Rui, Emanuel, Patrick, Cristina, e claro, ao Dinis, a vocês obrigada por todos os momentos de carinho e brincadeira.

Aos meus avós de Ventosa, deixo aqui o meu agradecimento por todo o carinho que sempre me deram desde pequena, por todas as vezes que me encheram a mala do carro com fruta e legumes e por toda a preocupação e ajuda. À minha avó de Monsarros e à tia Cila, obrigada por todos os mimos e carinho, e por terem sempre a vossa velinha acesa por todos nós. A ti avô, embora já não estejas presente, quero agradecer-te, pois foste um exemplo de ser humano para mim e um pilar da família, estarás para sempre no meu coração.

Aos meu Padrinho Carlos e Tia Carla, o meu muito obrigada por tudo, por toda a ajuda, por estarem sempre lá, por o carinho e amizade, e por terem pensado sempre em mim e por me acolherem sempre como uma filha, e desculpem este ano não poder ter ido de férias com vocês.

Aos meus miúdos, Matilde e Marcelo, um especial agradecimento, serão para sempre os meus irmãozinhos emprestados, a ti Matilde obrigada pelo teu sorriso e alegria contagiante, obrigada por seres a minha princesa que tenho a certeza se irá tornar numa extraordinária mulher, a ti Marcelo obrigada por seres o meu exemplo de vida e por toda a tua força e coragem que me demonstram todos os dias a brilhante pessoa que és e serás.

Aos meus pais não creio que existam palavras no mundo capazes de descrever o quão agradecida me sinto, por todo o amor, carinho, apoio, educação, por todas as vezes que me disseram “Não” e por todas as vezes que me disseram “Sim”, por todas as vezes que foram assistir às festinhas da escola, por todas as vezes que me foram levar ao futebol, por todos os sacrifícios que fizeram para me proporcionar oportunidades que sei que infelizmente vocês não puderem ter, por me terem ensinado e me continuarem a ensinar, todos os dias, a ser uma pessoa uma pessoa melhor. Obrigada por todo o incentivo, por toda a ajuda, mesmo quando não sabiam bem como me podiam ajudar, garanto-vos, ajudaram sempre. Desculpem também, por todas as ausências, todas as vezes que estive menos bem com vocês e por algum motivo não demonstrei o quão importantes são para mim. O meu eterno agradecimento por todo o orgulho que têm em mim, espero um dia conseguir retribuir tudo o que me deram. Sou fruto do vosso trabalho, do vosso amor, e do vosso carinho, a pessoa que sou hoje é, sem dúvida nenhuma, graças a vocês.

Obrigada a todos.

Índice

Índice de Figuras.....	xi
Índice de Tabelas	xiii
Índice de Esquemas	xv
Nomenclatura	xvii
Abreviaturas	xix
Resumo	xxi
Abstract	xxiii
Capítulo 1. Introdução	1
1.1. Esteroides.....	3
1.1.1. Estrutura e Biossíntese.....	3
1.1.2. Atividade biológica	6
1.1.3. Síntese do Acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA).....	10
1.1.4. Esteroides Pentacíclicos e Esteroides Hexacíclicos	14
1.2. Reações de Diels-Alder	25
1.2.1. Reações de Hetero-Diels-Alder de 1-Azadienos	26
Capítulo 2. Reatividade de <i>N</i>-sulfonil-1-Azadienos Esteroidais na presença de Cetonas ..	33
2.1. Reatividade do 1-Azadieno derivado do 16-DPA na presença de cetonas	35
2.2. Síntese e Reatividade do 1-Azadieno derivado da 16-desidroprogesterona na presença de cetonas	39
2.3. Conclusão.....	52
Capítulo 3. Reatividade de <i>N</i>-sulfonil-1-Azadienos Esteroidais na presença de Aldeídos .	55
3.1. Reatividade do <i>N</i> -sulfonil-1-Azadieno derivado do 16-DPA na presença de aldeídos	57
3.2. Reatividade do <i>N</i> -sulfonil-1-Azadieno derivado da 16-desidroprogesterona na presença de um aldeído.....	67

3.3. Conclusão.....	68
Capítulo 4. Experimental.....	71
4.1. Instrumentação	73
4.2. Solventes e Reagentes.....	74
4.3. Métodos Sintéticos referentes ao Capítulo 2.....	75
4.3.1. Reações de desproteção e hidrólise de Esteroides Quirais	76
4.3.2. Síntese dos precursores dos <i>N</i> -sulfonil-1-Azadienos.....	78
4.3.3. Síntese dos <i>N</i> -sulfonil-1-Azadienos	81
4.3.4. Síntese de Esteroides Hexacíclicos Quirais	83
4.4. Métodos Sintéticos referentes ao Capítulo 3.....	85
4.4.1. Síntese de enaminas	85
4.4.2. Síntese de Esteroides Pentacíclicos e Hexacíclicos Quirais Produtos da Reação de hetero-Diels-Alder.....	86
Capítulo 5. Referências	91

Índice de Figuras

Figura 1.1. Representação da estrutura do colesterol (1.1) e do fitoesterol (1.2).	3
Figura 1.2. Representação da estrutura geral de um esteroide 1.3 e representação da molécula de Colestane (1.4).	4
Figura 1.3. Representação bidimensional e tridimensional das duas estruturas gerais possíveis de um esteroide.	4
Figura 1.4. Representação da biossíntese de hormonas esteroides partindo do Colesterol.	5
Figura 1.5. Representação de fusão ao anel D.	7
Figura 1.6. Esteroides como anticancerígenos.	8
Figura 1.7. Representação da estrutura da molécula de 16-DPA 1.35 e respetiva estrutura de Raio-X.	10
Figura 1.8. Representação das moléculas de solasodina (1.36) e diosgenina (1.37) e imagens das respetivas plantas de origem.	10
Figura 1.9. Representação da molécula de estanozol (1.44).	14
Figura 1.10. Estrutura determinada por cristalografia de raios-X do composto 1.58a	21
Figura 1.11. Representação da estrutura geral de 1-azadienos.	27
Figura 1.12. Representação da estrutura geral de 1-azadienos com grupos dadores de eletrões e com grupos atractores de eletrões.	27
Figura 2.1. Espectro de RMN protónico do composto 2.14 e 2.15 (CDCl ₃).	39
Figura 2.2. Espectro de RMN protónico do composto 2.20 (DMSO- <i>d</i> ₆).	44
Figura 2.3. Principais correlações observadas no espectro NOESY do composto 2.20	45
Figura 2.4. Espectro NOESY do composto 2.20 (DMSO- <i>d</i> ₆).	45
Figura 2.5. Espectro de RMN protónico do composto 2.26 (CDCl ₃).	48
Figura 2.6. Espectro de RMN protónico do composto 2.27 (CDCl ₃).	49
Figura 2.7. Espectro de RMN protónico do composto 2.28 (CDCl ₃).	51

Índice de Figuras

Figura 3.1. Espectro de RMN protónico do composto 3.4 (CDCl ₃).	59
Figura 3.2. Principais correlações observadas no espectro COSY do composto 3.4	60
Figura 3.3. Espectro COSY do composto 3.4 (CDCl ₃).	60
Figura 3.4. Espectro de RMN protónico do composto 3.10 (CDCl ₃).	64
Figura 3.5 Principais correlações observadas no espectro COSY do composto 3.10	65
Figura 3.6. Expansão do espectro COSY do composto 3.10 (CDCl ₃).	65
Figura 3.7. Principais correlações observadas no espectro NOESY do composto 3.10	66
Figura 3.8. Expansão do espectro NOESY do composto 3.10 (CDCl ₃).	66
Figura 3.9. Representação dos aldeídos 3.13 e 3.14	67

Índice de Tabelas

Tabela 1.1. Exemplos da Reatividade $[8\pi+2\pi]$ para a síntese de novos esteroides hexacíclicos.....	20
Tabela 1.2. Exemplos de Esteroides Hexacíclicos formados.	23
Tabela 1.3. Exemplos da reação de aza-Diels-Alder.....	26
Tabela 2.1. Reações do <i>N</i> -sulfonil 1-azadieno 2.3 com cetonas.	36
Tabela 2.2. Reações de desproteção e hidrólise do esteroide 2.9	37
Tabela 2.3. Reações de hidrólise do esteroide hexacíclico 2.14	38
Tabela 2.4. Otimização das condições de reação para a síntese da oxima da 16-desidroprogesterona 2.18	42
Tabela 2.5. Otimização das condições de reação para a proteção do composto 2.18	47
Tabela 3.1. Condições de reação testadas na reação do composto 3.1 com fenilacetaldeído.	57
Tabela 3.2. Reação do 1-azadieno 3.1 com a enamina do fenilacetaldeído.	58
Tabela 3.3. Condições da reação do esteroide 3.1 com o fenilacetaldeído.	61
Tabela 3.4. Síntese do composto 3.6 e posterior reação com o esteroide 3.1	62
Tabela 3.5. Reação do 1-azadieno 3.1 com os aldeídos 3.7-3.9	63

Índice de Esquemas

Esquema 1.1.	9
Esquema 1.2.	11
Esquema 1.3.	12
Esquema 1.4.	13
Esquema 1.5.	13
Esquema 1.6.	14
Esquema 1.7.	15
Esquema 1.8.	16
Esquema 1.9.	16
Esquema 1.10.	17
Esquema 1.11.	17
Esquema 1.12.	18
Esquema 1.13.	19
Esquema 1.14.	20
Esquema 1.15.	22
Esquema 1.16.	22
Esquema 1.17.	24
Esquema 1.18.	25
Esquema 1.19.	28
Esquema 1.20.	28
Esquema 1.21.	29
Esquema 1.22.	29
Esquema 1.23.	30
Esquema 1.24.	31

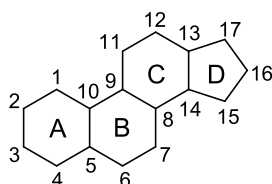
Índice de Esquemas

Esquema 1.25.....	31
Esquema 1.26.....	32
Esquema 2.1.....	35
Esquema 2.2.....	36
Esquema 2.3.....	40
Esquema 2.4.....	40
Esquema 2.5.....	42
Esquema 2.6.....	43
Esquema 2.7.....	46
Esquema 2.8.....	47
Esquema 2.9.....	49
Esquema 2.10.....	50
Esquema 2.11.....	52
Esquema 2.12.....	52
Esquema 2.13.....	53
Esquema 3.1.....	58
Esquema 3.2.....	67
Esquema 3.3.....	68
Esquema 3.4.....	69
Esquema 3.5.....	69

Nomenclatura

A nomenclatura utilizada nesta dissertação de mestrado segue as regras gerais das normas da nomenclatura IUPAC.^a Relativamente ao sistema de nomenclatura para anéis fundidos foi utilizado o sistema Hantzsch-Widman.^b

Na nomenclatura dos esteroides foram seguidas as regras gerais da nomenclatura IUPAC de acordo com a numeração apresentada na seguinte figura.^c



(a) Fernandes, A. C., Herold B., Maia H. et al - Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos (Tradução portuguesa nas variantes europeia e brasileira), Lidel: Lisboa, 2002.

(b) McNaught A. D., Smith P. A. S. - Nomenclature of Heterocyclic Compounds. Em Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Ed. Otto Meth-Cohn; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol I, pag. 7-45.

(c) Campos, S. Luís; Mourato, Miguel - Nomenclatura dos Compostos Orgânicos. 2 Ed. Lisboa: Escolar Editora, 2002, ISBN 972-592-149-6.

Abreviaturas

16-DPA	Do inglês <i>16-Dehydropregnenolone acetate</i>
16-DHP	Do inglês <i>16-Dehydropregnenolone</i>
Ac	Acetilo
ATR	Do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i>
COSY	Do inglês <i>CORrelated SpectroscopY</i>
CYP17	Do inglês <i>Cytochrome P450 17α-hydroxylase/17,20-lyase</i>
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DMSO- d_6	Dimetil sulfóxido deuterado
DNA	Do inglês <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ee	Do inglês <i>enantiomeric excess</i>
de	Do inglês <i>diastereomeric excess</i>
EMAR	Espectrometria de Massa de Alta Resolução
ESI	Do inglês <i>Electrospray Ionization</i>
eq.	Equivalentes
HMBC	Do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HMQC	Do inglês <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HOMO	Do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IUPAC	Do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IV	Espectroscopia de Infra-Vermelho
LUMO	Do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	Multiplete
M	lão molecular
MW	Microondas, do inglês <i>Microwaves</i>
NOESY	Do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY</i>
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes Por Milhão
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico

Abreviaturas

RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN ¹³ C	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN ¹ H	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Protónica
s	Singleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
terc	Terciário
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>
Ts	Tosilo

Resumo

Os esteroides são uma classe de compostos amplamente distribuídos na natureza e exibem um largo espectro de atividades biológicas. Para além da típica elevada atividade hormonal, os esteroides podem também exibir uma forte atividade antimicrobial, anti-inflamatória e anticancerígena. Atualmente, a modificação estrutural do núcleo esteroide, particularmente a introdução de heteroátomos ou heterociclos, é uma estratégia utilizada com sucesso para a modulação das suas propriedades biológicas.

O grupo de Química Orgânica da Universidade de Coimbra realizou um estudo que levou ao desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese diastereosseletiva de esteroides quirais penta- e hexacíclicos através de um mecanismo de ciclização de um *N*-sulfonil-1-azadieno esteroideal com cetonas na presença de pirrolidina. Deste modo, propusemo-nos a explorar esta nova via sintética de obtenção de novos esteroides quirais penta- e hexacíclicos alargando a novos substratos esteroides e a um leque alargado de compostos carbonílicos, incluindo aldeídos.

No primeiro capítulo desta dissertação são descritos alguns exemplos relevantes da literatura que evidenciam as propriedades químicas e biológicas dos esteroides. Descreve-se ainda a síntese de esteroides penta- e hexacíclicos. Por fim, é apresentada uma revisão da literatura subjacente à reação de hetero-Diels-Alder, bem como a participação de *N*-sulfonil-1-azadienos na reação.

No segundo capítulo é descrito o estudo da reatividade de dois *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais com uma gama de cetonas na presença de quantidade catalítica de pirrolidina. Primeiramente será apresentada a reatividade do *N*-sulfonil-1-azadieno derivado do 16-DPA com uma gama de cetonas, bem como a posterior transformação de grupos funcionais dos produtos, o que levou à síntese de novos esteroides hexacíclicos. É ainda apresentado o desenvolvimento de uma via sintética para a síntese de um novo *N*-sulfonil-1-azadieno derivado da 16-desidroprogesterona. A reatividade deste derivado com uma cetona na presença de quantidade catalítica de pirrolidina deu origem a um novo esteroide hexacíclico quiral.

No terceiro capítulo é descrito o estudo da reatividade dos *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais derivados do 16-DPA e da 16-desidroprogesterona com uma gama de aldeídos na presença de pirrolidina. Verificou-se que os *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais reagiram

Resumo

com aldeídos através de reação de hetero-Diels-Alder, contrariamente ao descrito para a reação com cetonas. A reatividade observada permitiu a síntese de novos esteroides penta- e hexacíclicos quirais de forma diastereosseletiva com rendimentos moderados.

Abstract

Steroids are a class of compounds that are widely distributed in nature and which exhibit a wide spectrum of biological activities. In addition to the typical high hormonal activity of steroids, they may also exhibit strong antimicrobial, anti-inflammatory and anticancer activity. Currently, structural modification of the steroid nucleus, particularly the introduction of heteroatoms or heterocycles, is a strategy successfully used in order to modulate its biological properties.

The Organic Chemistry research group of the University of Coimbra conducted a study that led to the development of a new diastereoselective methodology to chiral penta- and hexacyclic steroids through an annulation mechanism of steroidal *N*-sulfonyl-1-azadiene with a range of ketones in the presence of catalytic pyrrolidine. In this way, we set out to explore this new synthetic route of obtaining new chiral penta- and hexacyclic steroids by extending to new steroid substrates and a wide range of carbonyl compounds, including aldehydes.

The first chapter of this dissertation describes some relevant examples of the literature that highlight the chemical and biological properties of steroids. The synthesis of penta- and hexacyclic steroids is also described. Finally, a review of the literature underlying the hetero-Diels-Alder reaction as well as the participation of *N*-sulfonyl-1-azadienes in the reaction is presented.

The second chapter describes the study of the reactivity of two steroidal *N*-sulfonyl-1-azadienes towards a range of ketones in the presence of a catalytic amount of pyrrolidine. Firstly, the reactivity of *N*-sulfonyl-1-azadiene derived from 16-DPA towards a range of ketones will be presented, as well as the subsequent transformation of functional groups of the products, leading to the synthesis of new hexacyclic steroids. The development of a synthetic pathway for the synthesis of a novel *N*-sulfonyl-1-azadiene derived from 16-dehydroprogesterone is also presented. The reaction of this derivative with a ketone in the presence of a catalytic amount of pyrrolidine originated a new chiral hexacyclic steroid.

The third chapter describes the reactivity studies of the steroidal *N*-sulfonyl-1-azadienes derived from 16-DPA and 16-dehydroprogesterone with a range of aldehydes in the presence of pyrrolidine. Steroidal *N*-sulfonyl-1-azadienes were found to react with

Abstract

aldehydes by hetero-Diels-Alder reaction, contrary to that described for the ketone reaction. The reactivity observed allowed the synthesis of new chiral penta- and hexacyclic steroids, in a diastereoselective manner, with moderate yields.

Capítulo 1

Introdução

Neste capítulo é inicialmente abordado as propriedades químicas dos esteroides e a sua biossíntese, seguindo-se uma breve análise de algumas das suas propriedades farmacológicas. São também apresentados exemplos de estratégias sintéticas que levam à formação de esteroides pentacíclicos e hexacíclicos. Para terminar este capítulo, é feita uma revisão do estado da arte da reação de hetero-Diels-Alder, particularmente a participação de *N*-sulfonil-1-azadienos nestas.

1.1. Esteroides

1.1.1. Estrutura e Biossíntese

Na antiguidade, a relevância biológica e medicinal dos esteroides já havia sido notada, na literatura grega antiga Hipócrates referiu o termo “pedras na vesícula”, que, sabemos hoje, são constituídas maioritariamente por colesterol. Nos dias de hoje, curiosamente, continuamos ainda a utilizar o termo colesterol que deriva precisamente das palavras gregas para bÍlis (chole) e sólido (steros). Apesar destas observações tão precocemente constatadas, as propriedades e natureza química exata dos esteroides continuaram a ser desconhecidas até aos finais de 1920 e inÍcios de 1930.¹

Os esteroides são uma das classes de compostos mais estudada, podendo ser de origem natural ou sintética. Esta classe de compostos pode ser encontrado na natureza em animais, fungos e vegetais, sendo os derivados do colesterol (**1.1**) os mais frequentemente encontrados em animais e os derivados do fitoesterol (**1.2**) os mais encontrados em vegetais (Figura 1.1).²

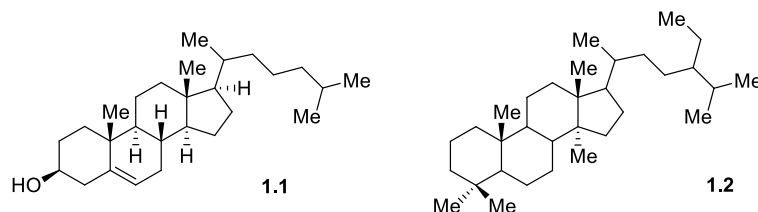


Figura 1.1. Representação da estrutura do colesterol (**1.1**) e do fitoesterol (**1.2**).

Trata-se de uma classe que demonstra ter uma grande aplicabilidade farmacológica para uma ampla gama de patologias.³ Para além da atividade hormonal típica dos esteroides, estes podem exibir uma forte atividade antimicrobiana, atuar como anti-oxidantes, promover reações imunológicas, normalizar a pressão sanguínea e o nível de colesterol.⁴

A estrutura base dos esteroides é composta por 17 átomos de carbono dispostos em quatro anéis fundidos designados A, B, C e D, possuindo na sua constituição três anéis de seis membros e um de cinco. (Figura 1.2). Possuem pelo menos 6 centros quirais, como é o caso das posições 5 e 10, que atribuem estereoisomeria à molécula. Quando

representado a duas dimensões tal como na Figura 1.2, o esteroide tem uma aparência planar e os substituintes dos carbonos podem estar localizados para cima (β) ou para baixo (α) do plano do esteroide.⁵

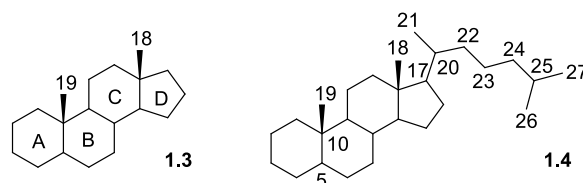


Figura 1.2. Representação da estrutura geral de um esteroide **1.3** e representação da molécula de Colestane (**1.4**).

A estrutura tridimensional (Figura 1.3) compreensivelmente não é planar, sendo que os anéis de seis membros ocorrem preferencialmente na conformação em cadeira e o de cinco membros surge na conformação meia-cadeira ou envelope. A fusão entre os anéis B e C e os anéis C e D é usualmente *trans*, já a fusão dos anéis A e B pode sofrer uma inversão na sua configuração, podendo apresentar-se na configuração *cis* (H-5 na posição β) ou *trans* (H-5 na posição α), como podemos verificar pela leitura da Figura 1.3. Quanto aos grupos metilo 18 e 19, estes surgem na posição β , assim como as cadeias na posição 17 a menos que seja indicado o contrário. A atividade biológica de uma dada classe de esteroides é afetada pela estereoquímica dos anéis e dos substituintes no esteroide, pelo que esta informação se revela da máxima importância.¹

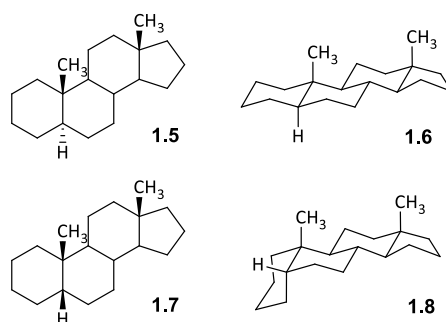


Figura 1.3. Representação bidimensional e tridimensional das duas estruturas gerais possíveis de um esteroide.

Como foi já mencionado, um dos esteroides mais presentes na natureza é o colesterol, inclusivamente, existe um processo denominado esteroideogénese na qual é

realizada a biossíntese de hormonas esteroides biologicamente ativas no corpo humano a partir do colesterol.⁶ Neste processo, o colesterol surge como substrato inicial para a síntese das diferentes classes de hormonas de esteroides como é o caso dos progestagénios (ex. pregnenolona **1.9** e progesterona **1.13**), androgénios (ex. testosterona **1.16**), estrogénios (ex. estrona **1.19** e estradiol **1.20**), mineralocorticóides (ex. aldosterona **1.25**) e glucocorticoides (ex. cortisol **1.22**). Desta forma, através de transformações sucessivas do núcleo esteroide e com o auxílio de diversas enzimas, uma gama de esteroides importantes são bioquimicamente sintetizados (Figura 1.4).⁷

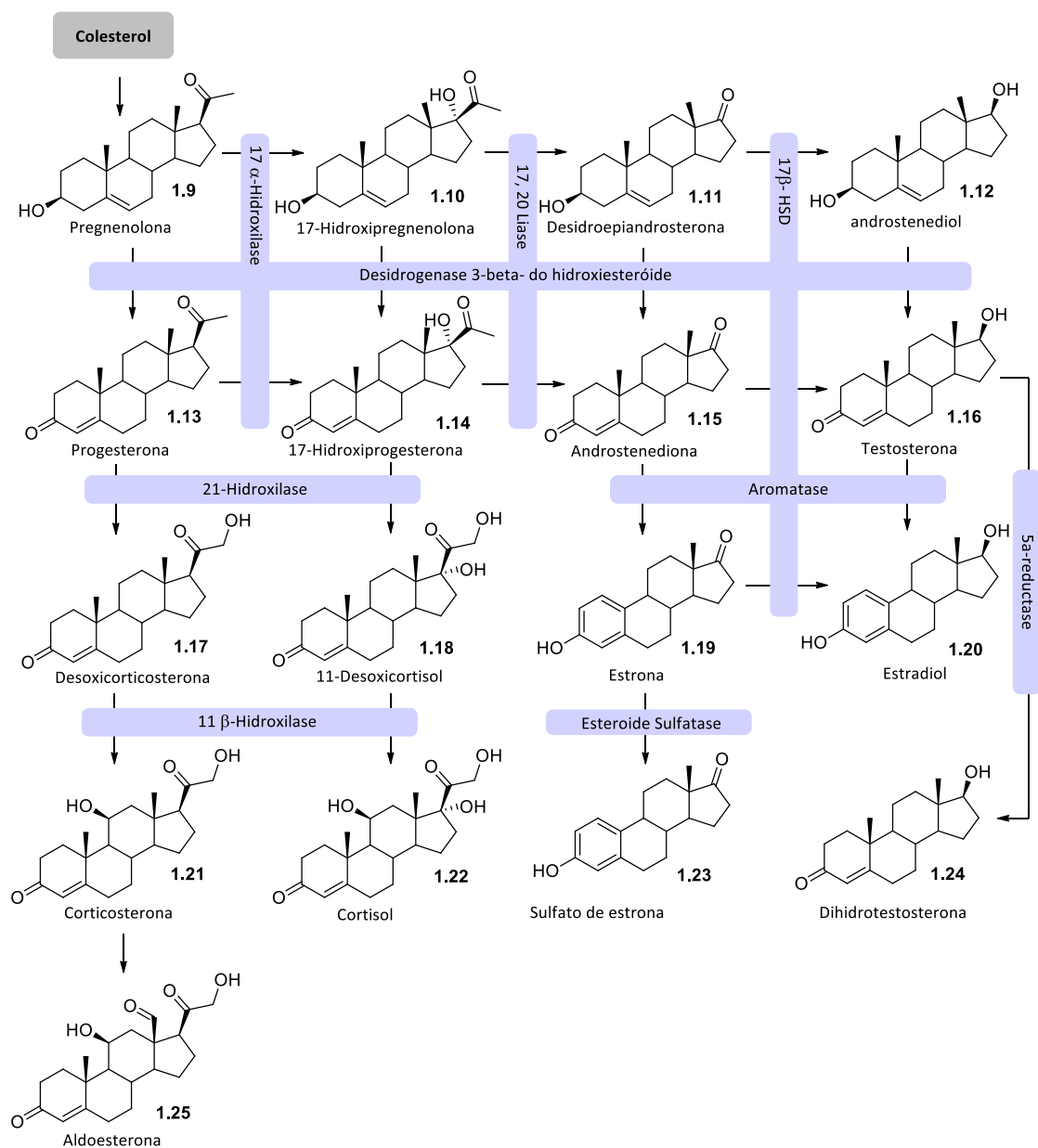


Figura 1.4. Representação da biossíntese de hormonas esteroides partindo do Colesterol.

1.1.2. Atividade biológica

Os esteroides têm vindo a ser utilizados no tratamento numa ampla variedade de patologias desde a sua identificação em 1935.⁸ Para além de ser possível através de pequenas alterações sintéticas na estrutura base do esteroide induzir uma intensa resposta biológica, esta classe apresenta ainda um carácter lipofílico que lhes confere uma excelente capacidade para atravessar membranas celulares.⁷ Assim, em oposição à grande maioria das moléculas que regulam as várias funções do organismo por um processo que se inicia pela sua ligação aos recetores transmembranares presentes na superfície das células, os esteroides, devido ao seu carácter lipofílico, atuam essencialmente no núcleo da célula. Estes compostos atravessam as membranas celulares, com relativa facilidade, e uma vez no citoplasma estão suscetíveis a sofrer algumas alterações químicas. Posteriormente, o esteroide ou os seus derivados ligam-se aos recetores nucleares específicos de uma dada hormona esteroide presente no citoplasma. Algumas classes de esteroides formam complexos com os seus recetores nucleares específicos, que seguidamente entram no núcleo da célula e interagem com uma região específica do DNA para a hormona em causa, ativando uma cadeia que gera, assim, a síntese de uma nova proteína.⁹

Em particular, os esteroides que possuem na sua constituição um heteroátomo ou heterociclo demonstram particular interesse, uma vez que estes possuem dadores e recetores de ligações de hidrogénio e conseqüentemente promovem a interação com enzimas alvo e recetores através deste tipo de forças de atração intermoleculares. De notar que estes derivados possibilitam ainda a modulação do carácter lipofílico dos compostos, bem como o aumento da sua solubilidade aquosa. Assim, entende-se que os esteroides com um heteroátomo ou heterociclo na sua constituição demonstram particular interesse pelas suas distintas propriedades biológicas.¹⁰

Depois de elucidados os aspetos estruturais dos esteroides percebe-se que estes são dotados de uma estrutura única que conseqüentemente leva a um largo espetro de propriedades farmacológicas. Anos mais tarde, já depois da sua estrutura ter sido bem estabelecida, resultados preliminares de estudos farmacológicos sugeriram que determinados esteroides poderiam ser potenciais fármacos em áreas tão distintas quanto contraceptivos orais e anti-inflamatórios.⁵ Conseqüentemente, desde aí, o estudo das modificações estruturais tem vindo a ser utilizado como estratégia para modulação das

suas propriedades biológicas, tornando os esteroides um dos principais focos na síntese de novos fármacos, partindo maioritariamente de outros núcleos esteroides, mas alguns também através da sua síntese total. Assim, a formação de derivados penta- ou hexacíclicos de esteroides, pela fusão de um ou mais anéis, em particular anéis heterocíclicos ao núcleo esteroide pelo anel A, B, ou D deste mesmo, bem como a introdução de cadeias laterais constituem exemplos destas estratégias (Figura 1.5).^{11,12}

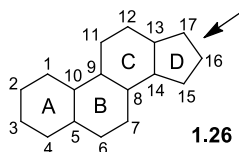


Figura 1.5. Representação de fusão ao anel D.

Atualmente conhecem-se diversos esteroides com interesse terapêutico para diversas patologias, nomeadamente como agentes anti-inflamatórios, antivirais, anticancerígenos, anti-histamínicos, contraceptivos entre outros.

Os esteroides podem apresentar atividade anticancerígena, atuando como citotóxicos, pela demonstração de citotoxicidade através de um alvo não hormonal, ou como antihormonais/anti-proliferativos, inibindo a biossíntese atuando tanto como inibidores de recetores (antiestrogénicos ou antiandrogénicos) ou como inibidores enzimáticos. São conhecidos vários exemplos de inibidores enzimáticos, como é o caso dos inibidores da aromatase e da esteroide sulfatase utilizados no tratamento do cancro da mama, inibidores da 5 α -reductase para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata e inibidores da 17 α -hidroxilase associados ao tratamento do cancro da próstata (Figura 1.6).^{3,10}

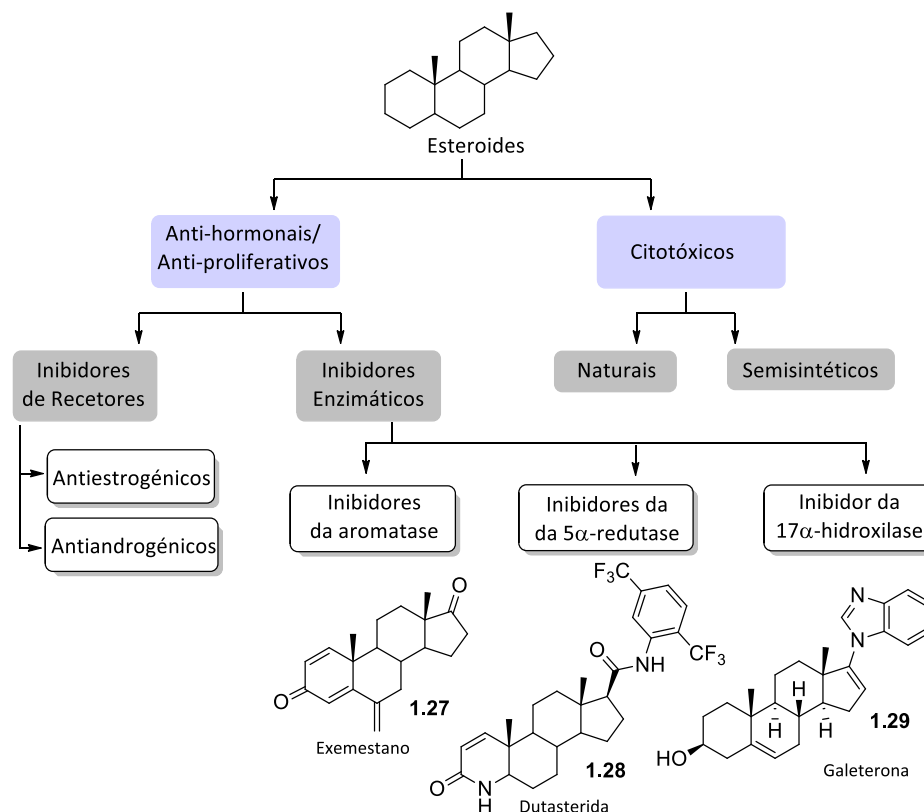


Figura 1.6. Esteroides como anticancerígenos.

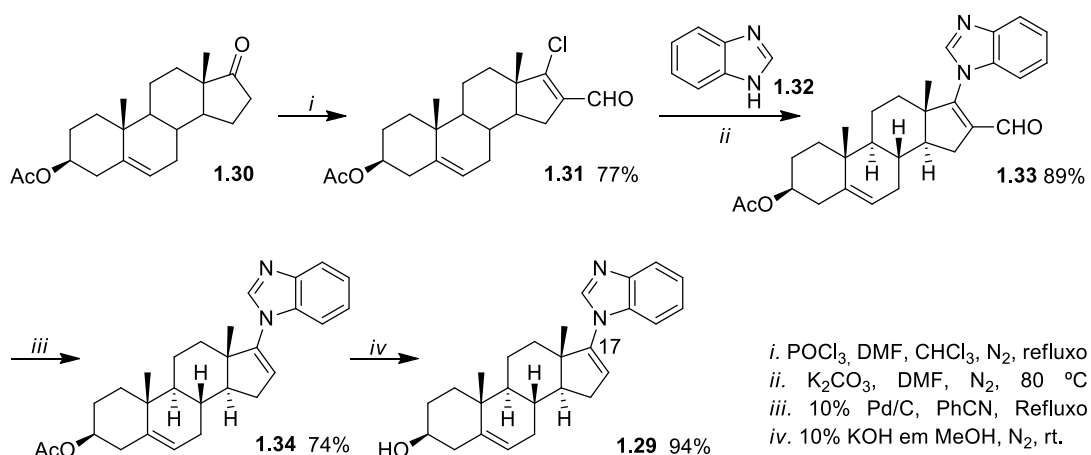
Como podemos verificar na figura 1.6 a Galeterona **1.29** é um exemplo de um inibidor enzimático da CYP17 associada ao tratamento do cancro da próstata. Na grande maioria dos casos de cancro da próstata o seu desenvolvimento está dependente da presença de androgénios. Por esta razão, a estratégia terapêutica para o tratamento desta patologia passa pela tentativa da diminuição dos níveis de testosterona. Neste contexto, a inibição da biossíntese de androgénios tem sido considerada como uma abordagem a seguir para o tratamento do cancro da próstata.³

A enzima CYP17 é uma enzima chave na biossíntese de andrógenos e a sua inibição pode levar a uma supressão quase completa da produção de androgénios. A CYP17 possui atividade tanto como 17α-hidroxilase como 17,20-liase, catalisando a hidroxilação da pregnenolona e da progesterona no carbono 17 ou clivando a cadeia lateral ligada ao carbono 17 da 17-hidroxi-pregnenolona e da 17-hidroxi-progesterona (Figura 1.4).¹³

A enzima em questão possui na sua constituição um grupo prostético heme no seu local ativo responsável pela atividade catalítica, assim, entende-se que a generalidade dos inibidores enzimáticos da CYP17 possuem heterociclos contendo azotos na posição 17

capazes de se coordenar com a molécula de ferro do grupo heme.¹⁴ Neste contexto, a galeterona é um esteroide substituído na posição 17 com um *N*-heterociclo, que atua como inibidor da enzima referida, e que curiosamente já completou com sucesso a fase II de um ensaio clínico para o cancro da próstata e encontra-se atualmente em fase III.^{15,16}

Pelos seus resultados promissores no tratamento do cancro da próstata, não se pode deixar de referir e descrever o seu processo sintético (Esquema 1.1). Deste modo, a sua síntese é iniciada por um método reportado por Siddiqui *et al*¹⁷, na qual através da reação de Vilsmeier-Haack do composto **1.30**, comercialmente disponível, na presença de POCl₃ e DMF o intermediário **1.31** é isolado com um rendimento de 77%. Seguidamente, é feito o tratamento do composto **1.31** com benzimidazol **1.32** na presença de K₂CO₃ em DMF a 80 °C dando origem ao composto **1.33** com um rendimento de 89%. Este é posteriormente sujeito ao tratamento com Pd/C em refluxo de benzonitrilo dando origem ao produto **1.34**, que por sua vez sofre hidrólise originando a Galeterona **1.29**.^{18,19} A Galeterona é um exemplo da indução de propriedades biológicas através de modificações no núcleo esteroide, neste caso a introdução de um substituinte heterocíclico na posição 17.



Esquema 1.1.

1.1.3. Síntese do Acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA)

O acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA) (Figura 1.7) é um esteroide amplamente utilizado como bloco de construção para a síntese de uma vasta gama de fármacos esteroides, tais como esteroides anabolizantes, corticosteroides, hormonas sexuais e contraceptivos. No estudo desenvolvido nesta dissertação o 16-DPA **1.35** surge como precursor dos diferentes compostos sintetizados, assim torna-se relevante a compreensão da sua síntese.²⁰

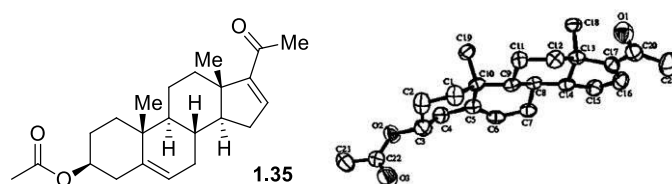


Figura 1.7. Representação da estrutura da molécula de 16-DPA (**1.35**) e respetiva estrutura de Raio-X.²¹

Geralmente, a síntese do 16-DPA **1.35** é efetuada a partir de dois compostos naturais, a solasodina **1.36** e o seu derivado oxigenado diosgenina **1.37** (Figura 1.8),²² ambos podem ser encontrados em plantas, o primeiro através da extração da *Solanum laciniatum* e o segundo da raiz do inhame mexicano selvagem, *Dioscorea macrostachya*.²⁰

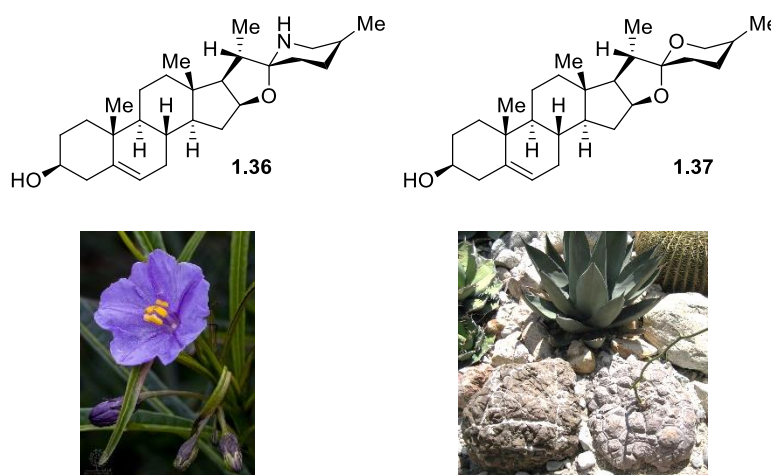
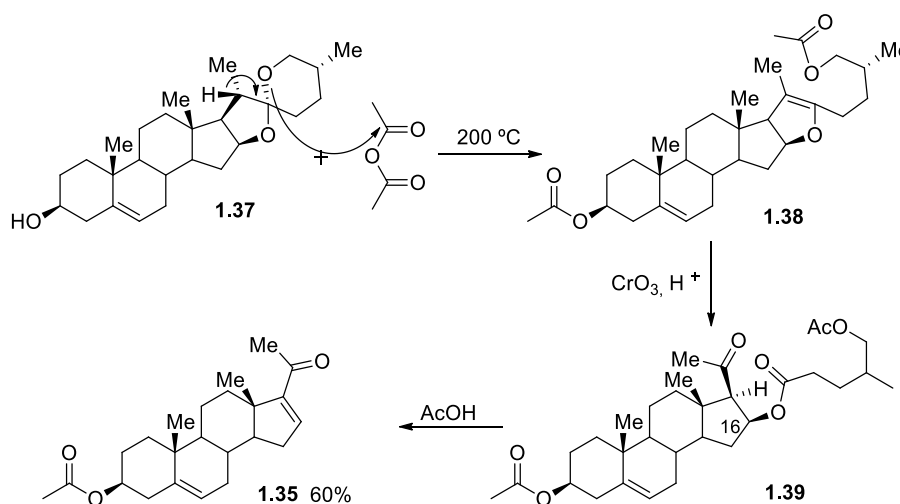


Figura 1.8. Representação das moléculas de solasodina (**1.36**) e diosgenina (**1.37**) e imagens das respetivas plantas de origem.

Na década de 40, Russel E. Marker desenvolveu o primeiro processo que permitia a conversão da diosgenina em 16-DPA, denominado por degradação de Marker (Esquema 1.2). A descoberta deste processo assinalou aquele que seria o começo da investigação intensiva em química de esteroides, pois levou a que nos anos que se seguiram muitos estudos científicos se focassem nas alterações possíveis de efetuar na molécula de 16-DPA de modo a gerar novos esteroides, como por exemplo a progesterona.²²⁻²⁴

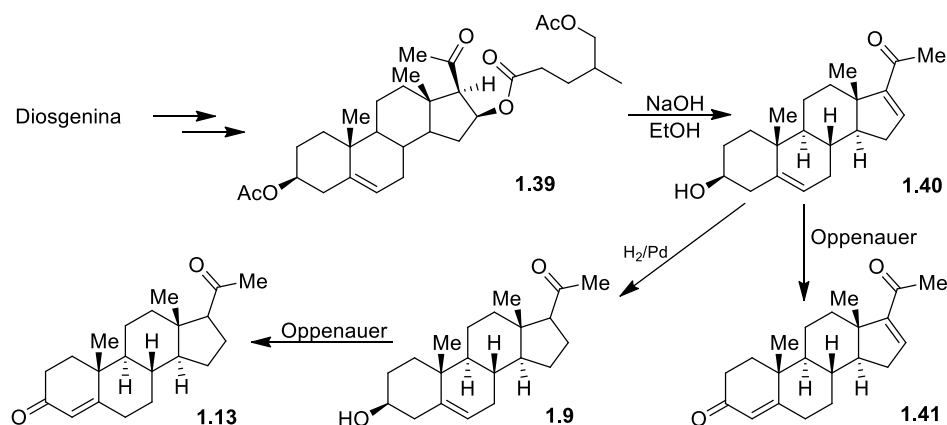
A degradação da diosgenina proposta por Marker (Esquema 1.2) ocorre numa sequência de três passos, começando pela abertura do anel de seis membros da diosgenina **1.37** através do aquecimento com anidrido acético. A oxidação com abertura de anel com CrO_3 do composto **1.38** dá origem ao composto **1.39**. Finalmente, ocorre a hidrólise seletiva do grupo éster da posição C-16 do composto **1.39** sob condições ácidas, com posterior saída de água e formação da ligação dupla, obtendo-se assim o 16-DPA **1.35** com um rendimento global de 60%.²⁵



Esquema 1.2.

Nos anos que se seguiram ao desenvolvimento deste procedimento, o conhecimento adquirido foi alargado à síntese de uma vasta gama de compostos, nomeadamente a pregnenolona,²⁶ a progesterona,²⁷ a 16-desidroprogesterona (16-DHP) e a testosterona.²⁸ Para o caso dos três primeiros, foi também proposto por Marker, ainda no mesmo ano, a sua obtenção partindo do mesmo precursor (Esquema 1.3). A sequência é iniciada pela execução do método descrito anteriormente, através da abertura do anel de seis membros da diosgenina seguida de oxidação. A hidrólise do produto **1.39** com

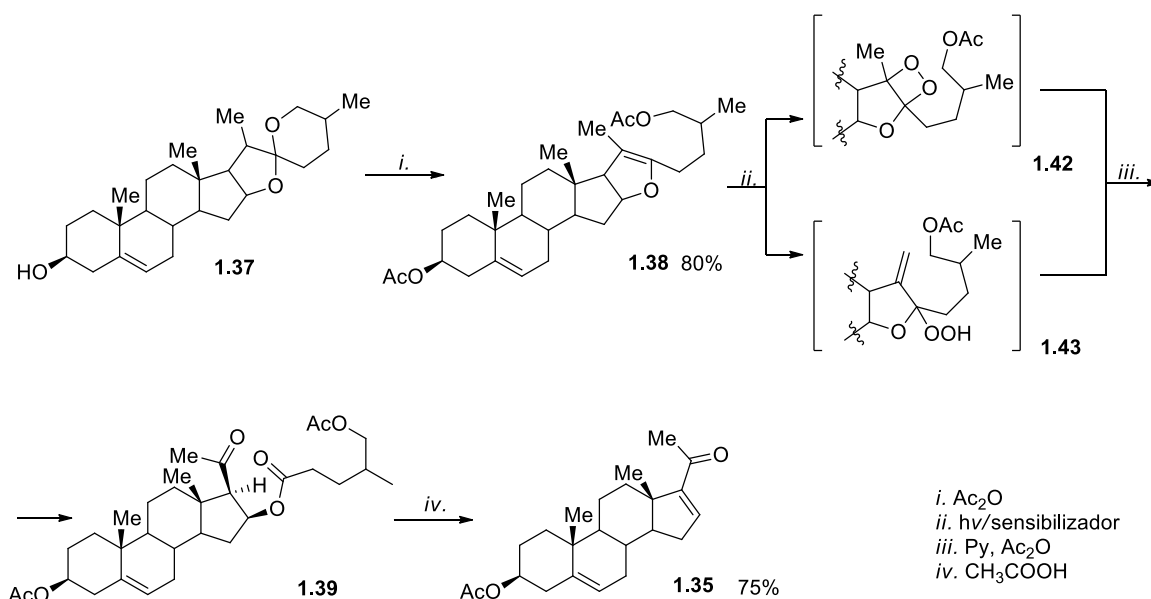
NaOH em etanol, origina o 16-DHP **1.40**. Butenandt e Schmidt-Thomé já haviam descrito a conversão do 16-DHP na progesterona,²⁹ assim, o 16-DHP **1.40** sofre uma hidrogenação catalítica para dar a pregnenolona **1.9**, ocorrendo de seguida uma oxidação de Oppenauer para assim se isolar a progesterona **1.13**. Paralelamente, pode ocorrer a oxidação de Oppenauer diretamente a partir do composto **1.40** gerando também a 16-desidroprogesterona **1.41** como produto.³⁰



Esquema 1.3.

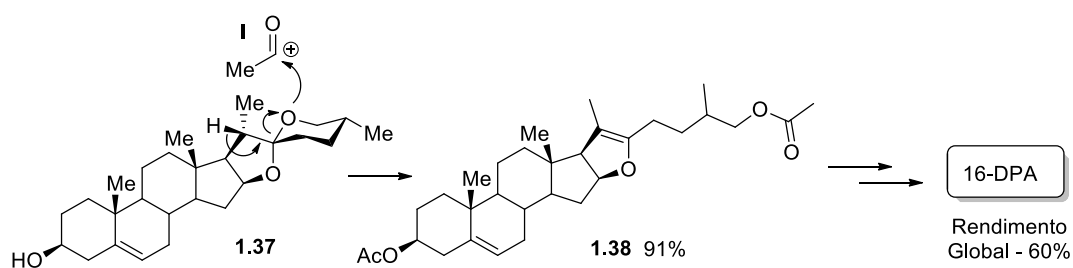
Como se sabe o impacto ambiental da indústria química-farmacêutica é hoje em dia uma preocupação a ter em consideração, como tal, vários foram os estudos debruçados sobre este tema ao longo dos últimos anos na tentativa de aumentar o rendimento e de tornar mais sustentável o processo sintético.

Em 2005, Zhang e colaboradores, descreveram um procedimento que elimina os resíduos inorgânicos produzidos pelo processo anteriormente descrito. Assim, os oxidantes tóxicos para o ambiente (CrO₃) foram substituídos por oxigénio singuleto, gerado *in situ*. Usando este método de oxidação o 16-DPA foi obtido com 75% de rendimento (Esquema 1.4).³¹



Esquema 1.4.

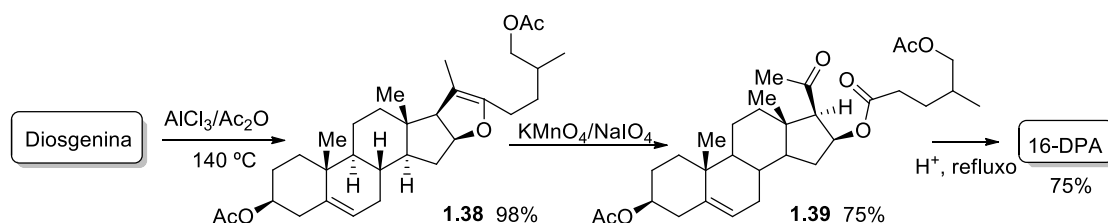
Mais tarde, observou-se que o primeiro passo da degradação de Marker demonstra ser o que apresenta maiores dificuldades sintéticas, uma vez que a abertura inicial do anel ocorre pelo ataque de um catião acilo gerado *in situ*, e a formação deste catião requer elevadas temperaturas que acabam por degradar parte da diosgenina. Neste contexto, Chowdhury e colaboradores desenvolveram uma síntese de três passos para a produção a escala comercial de 16-DPA com um rendimento de 60%, através da geração *a priori* do ião acilo I, ultrapassando assim essa dificuldade (Esquema 1.5).²²



Esquema 1.5.

Ainda mais recentemente, Baruah *et al.* descreveram uma síntese livre de agentes oxidantes tóxicos, como o crómio e MnO₂ (Esquema 1.6). A sequência é na sua maioria semelhante à degradação de Marker, contudo, no primeiro passo, o anidrido acético é utilizado em combinação com um ácido de Lewis (AlCl₃), o que leva a uma redução

considerável dos requisitos de alta temperatura e pressão inerentes a todos os outros processos anteriores. A acrescentar, na etapa de oxidação foi utilizada uma quantidade catalítica de KMnO_4 (5% mol) na presença de um co-oxidante NaIO_4 , reduzindo a quantidade de resíduos gerados. Com a redução dos requisitos de temperatura, pressão, consumo de tempo e uso de solventes não tóxicos consegue-se encontrar aqui uma alternativa mais sustentável.²⁰



Esquema 1.6.

1.1.4. Esteroides Pentacíclicos e Esteroides Hexacíclicos

Os esteroides pentacíclicos tal como o seu nome indica são constituídos por cinco anéis e representam uma das mais importantes classes de esteroides devido ao seu alto perfil de atividade biológica bem como a sua estrutura formada por vários pontos suscetíveis de reatividade.³² No ano de 1959, a descoberta de Clinton e colaboradores de que a molécula estanozolol **1.44** (Figura 1.9) possuía atividade anabólica/androgénica virou o foco da comunidade científica para esta classe de compostos.^{33,34}

Assim, entende-se que o estudo tanto da síntese como das propriedades biológicas de esteroides pentacíclicos continue ainda hoje a ser um tópico de interesse científico.

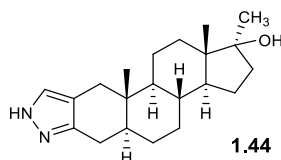
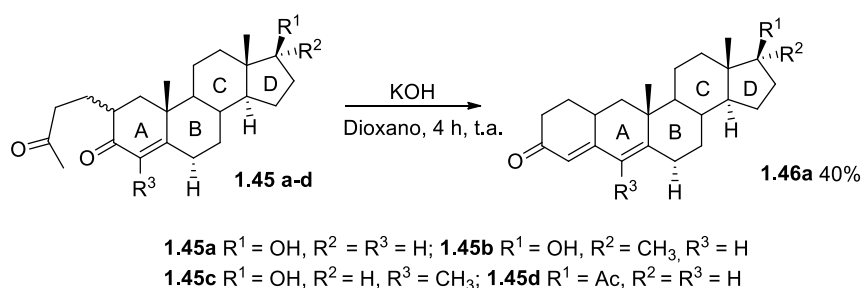


Figura 1.9. Representação da molécula de estanozolol (**1.44**).

Os esteroides hexacíclicos, à semelhança dos pentacíclicos têm também vindo a despertar interesse científico tanto a nível sintético como no estudo da relação estrutura-atividade. Existem diferentes estratégias sintéticas para a construção destes compostos, como por exemplo através de reações de Diels-Alder (DA), de cicloadição 1,3-dipolar⁴ e de cicloadição $[8\pi+2\pi]$.^{35,36}

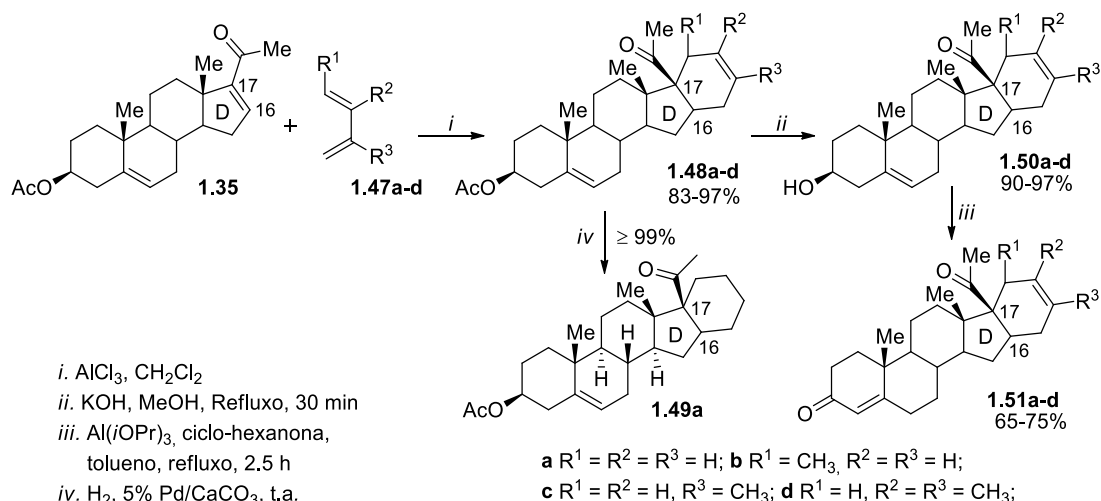
No ano de 1961, Cooley *et al.*³⁷ descreveram a síntese de estruturas pentacíclicas com um anel fundido no anel A do núcleo esteroide (Esquema 1.5). O produto **1.46a**, obtido com um rendimento de 40%, resulta da ciclização do composto **1.45a** em dioxano/KOH aquoso. Tendo em conta os resultados obtidos, os autores alargaram a sequência sintética a outros derivados, isolando os produtos **1.46b**, **1.46c** e **1.46d**.



Esquema 1.7.

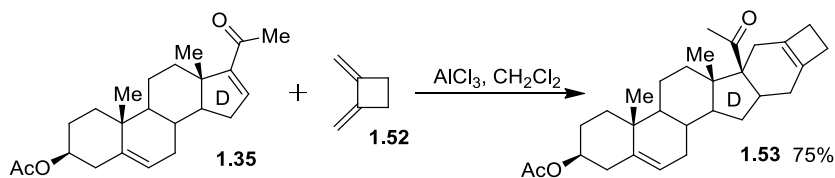
Mais tarde, em 1972, Akhrem *et al.*, reportaram a síntese de derivados pentacíclicos da progesterona com um anel fundido nas posições 16 e 17 do núcleo esteroide (anel D) pela reação de Diels-Alder dos dienos **1.47a-d** com a molécula do 16-DPA **1.35** (Esquema 1.8). A molécula de 16-DPA foi aqui pela primeira vez utilizada como dienófilo possibilitando a preservação do substituinte acetilo na posição 17 nos produtos obtidos.³⁸

A reação do 16-DPA **1.35** com os butadienos **1.47a-d** na presença de quantidade catalítica de $AlCl_3$ levou à formação dos ciclo-adtuctos **1.48a-d** com um rendimento entre os 83% a 97%. A redução do composto **1.48a** levou ao isolamento do produto **1.49a** com rendimento quantitativo. Paralelamente foi feita a hidrólise dos compostos **1.48a-d** com KOH em metanol seguida de uma oxidação de Oppenauer que originou os produtos **1.51a-d** com rendimentos elevados (Esquema 1.8).



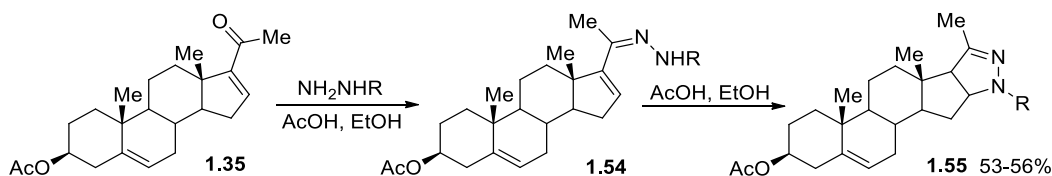
Esquema 1.8.

Em 1985, continuando no estudo da reação de Diels-Alder como ferramenta para a síntese de novos esteroides hexacíclicos, Kamernitskii *et al.* fez reagir o 16-DPA **1.35** também como dienófilo na presença do dieno dimetilenociclobuteno **1.52** na presença de um ácido de Lewis. O novo ciclo-aducto hexacíclico **1.53** incorpora no seu sistema cíclico um anel buteno fundido.³⁹



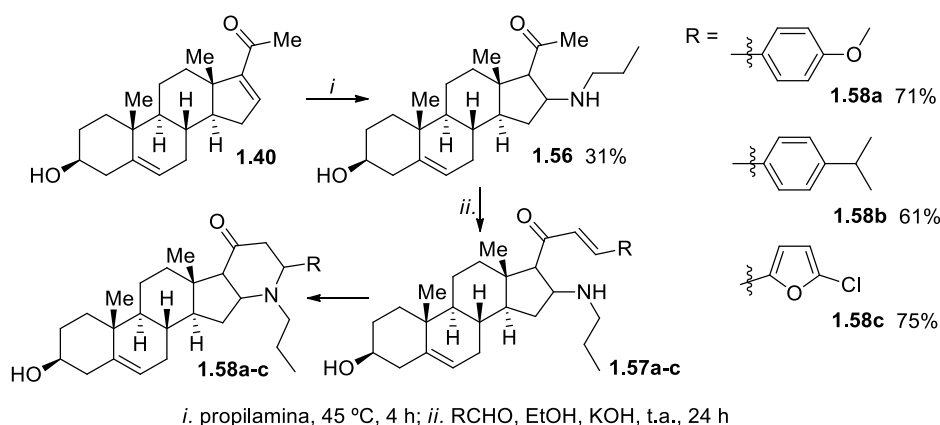
Esquema 1.9.

Em 2006, a formação de esteroides pentacíclicos é também alargada a esteroides com anéis fundidos que possuem na sua constituição heteroátomos, particularmente os derivados contendo pirazóis ou pirazolinás que são dos mais estudados. Kamernitskii e colaboradores demonstraram que a reação do 16-DPA **1.35** com hidrazinas resulta na formação das hidrazonas **1.54**, que posteriormente tratadas com ácido acético em etanol leva à formação das pirazolinás correspondentes **1.55** através de uma reação de ciclização (Esquema 1.10).⁴⁰



Esquema 1.10.

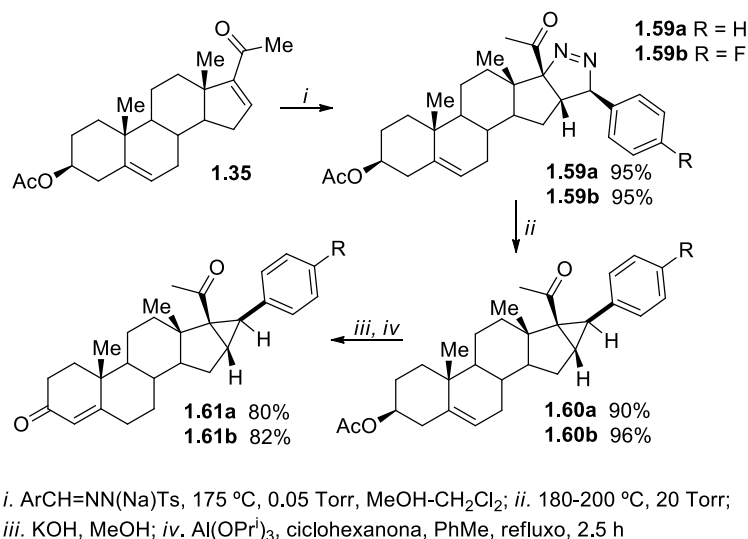
Mais tarde, Kumar e colaboradores em 2011 descreveram a síntese de novos esteroides pentacíclicos através de adição de Michael e de condensação aldólica, partindo da 16-desidroprogesterona, de propilamina e de aldeídos aromáticos (Esquema 1.11). A síntese de aminas derivadas da pregnenolona foi realizada por adição de Michael do 16-DHP com aminas aromáticas e alifáticas a 45 °C durante 4 h, originando aminas esteroides (ex. **1.56**). As aminas preparadas (ex. **1.56**) são posteriormente sujeitas a condensação aldólica com vários aldeídos, seguida de adição de Michael intramolecular para dar origem aos compostos **1.58a-c** (Esquema 1.11). Os compostos obtidos foram sujeitos à avaliação da capacidade inibitória da enzima dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV). Os estudos desenvolvidos revelam que os compostos **1.58a** e **1.58b** possuem efeito inibidor da enzima DPP-IV.



Esquema 1.11.

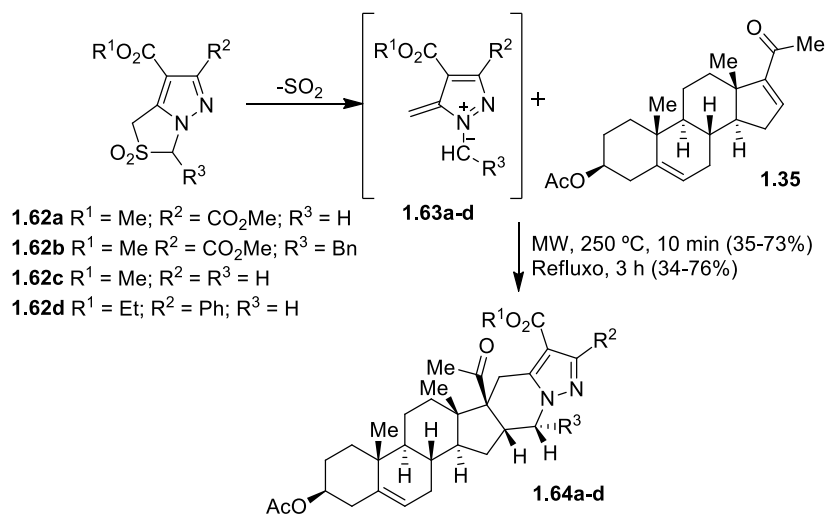
Em 2013, Levina *et al.* descreveram a síntese de novas [16 α ,17 α]ciclopropaprogesteronas substituídas partindo do 16-DPA **1.35** (Esquema 1.12). Foi utilizada uma metodologia sintética de quatro passos, iniciada pela cicloadição 1,3-dipolar regio- e estereosseletiva do 16-DPA com arildiazometanos, permitindo a obtenção dos ciclo-actos **1.59a-b**. A extrusão de N₂ das pirazolininas deu origem aos compostos

1.60a e **1.60b** com rendimentos de 90% e 96%, respetivamente. Por fim, a clivagem do grupo acetilo seguida de oxidação de Oppenauer originou os esteroides pentacíclicos **1.61a-b** com rendimentos na ordem dos 80%. A atividade biológica dos compostos **1.61a-b** obtidos foi avaliada e estes revelaram possuir um efeito citotóxico significativo contra a linha celular HeLa (cancro cervical humano).⁴¹



Esquema 1.12.

Em 2015, Pinho e Melo e colaboradores exploraram pela primeira vez a reatividade de aniões metil 1,2-diazafulvénio com o substrato esteroide 16-DPA como forma de síntese de novos esteroides hexacíclicos (Esquema 1.13). A metodologia envolve a reação de cicloadição [8π+2π] de aniões metil 1,2-diazafulvénio **1.63a-c**, gerados *in situ* através da extrusão térmica de dióxido de enxofre das sulfonas **1.62a-c**, com o 16-DPA, tanto por aquecimento convencional como por irradiação de microondas. A reação ocorre de forma diastereosseletiva pela aproximação do dipolo pela face α menos impedida do esteroide, dando origem a novos esteroides hexacíclicos quirais **1.64a-c** com rendimentos elevados (Esquema 1.13).³⁵



Esquema 1.13.

A metodologia sintética foi posteriormente estendida a outros substratos esteroides, como a 16-desidropregnenolona (**1.40**) e a 16-desidroprogesterona (**1.41**).³⁶

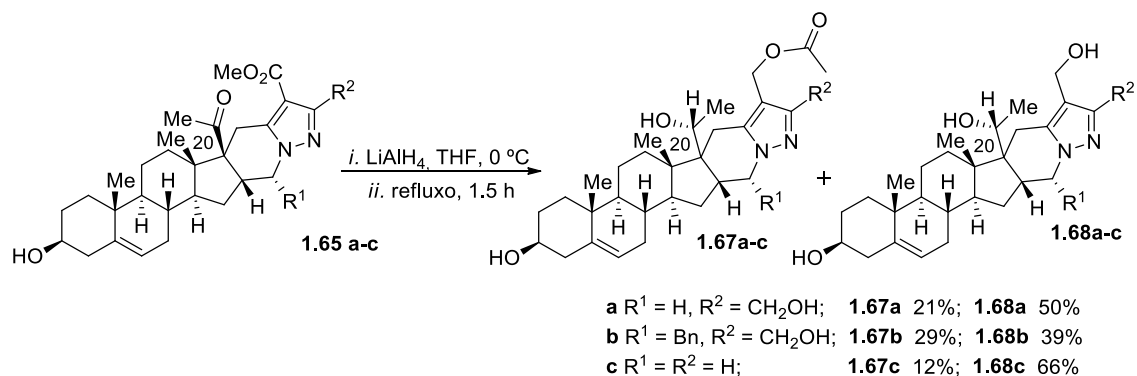
Depois de sintetizados os derivados do 16-DPA, foi testada a sua participação na cicloadição [8π+2π] com diversos aniões metil 1,2-diazafulvénio. Na Tabela 1.1 podemos encontrar representados alguns dos exemplos estudados.

Os esteroides hexacíclicos com um grupo benzilo na posição R³ (C-22), derivados da 16-desidropregnenolona (**1.40**) e da 16-desidroprogesterona (**1.41**), demonstram uma elevada citotoxicidade contra a linha celular EL4 (linfoma).

Tabela 1.1. Exemplos da Reatividade $[8\pi+2\pi]$ para a síntese de novos esteroides hexacíclicos.

Reagentes	Produtos
	<p> 1.65a R¹ = Me; R² = CO₂Me; R³ = H; 38% 1.65b R¹ = Me; R² = CO₂Me; R³ = Bn 35% 1.65c R¹ = Me; R² = R³ = H 37% </p>
	<p> 1.66a R¹ = Me, R² = CO₂Me; R³ = H 53% 1.66b R¹ = Me, R² = CO₂Me, R³ = Bn 32% 1.66c R¹ = Me; R² = R³ = H 50% 1.66c R¹ = Et, R² = Ph; R³ = H 48% </p>

De forma a modular a hidrofiliçidade destes compostos, alguns deles foram posteriormente reduzidos (Esquema 1.14). Assim, a reação dos esteroides **1.65** com excesso de hidreto de alumínio lítio em tetra-hidrofurano sob refluxo originou os compostos **1.68** com rendimentos elevados. Foram também isolados os derivados **1.67** resultantes da reação dos esteroides **1.68** com o acetato de etilo adicionado para a destruição do LiAlH₄ que ficou por reagir.⁴²



Esquema 1.14.

Como seria expectável, juntamente com os dois grupos ésteres, também o grupo substituinte na posição C-20 foi reduzido ao álcool correspondente. Esta redução ocorreu de forma diastereosseletiva e a estrutura molecular do diastereoisómero **1.68a** foi estabelecida por cristalografia de raio-X (Figura 1.10).⁴²

Por fim, o estudo da atividade biológica desta gama de esteroides, demonstrou que estes têm capacidade para suprimir a expressão dos recetores androgénio alvo NKx3.1 (gene supressor do tumor na próstata) e PSA (Antigénio específico da próstata) em duas linhas celulares da próstata.⁴²

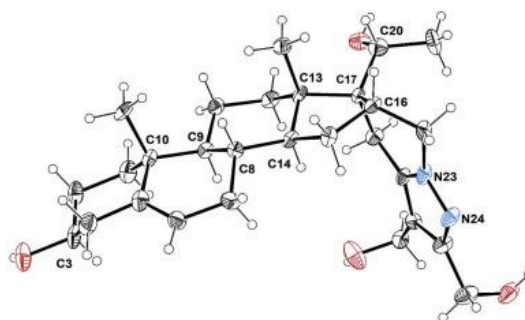
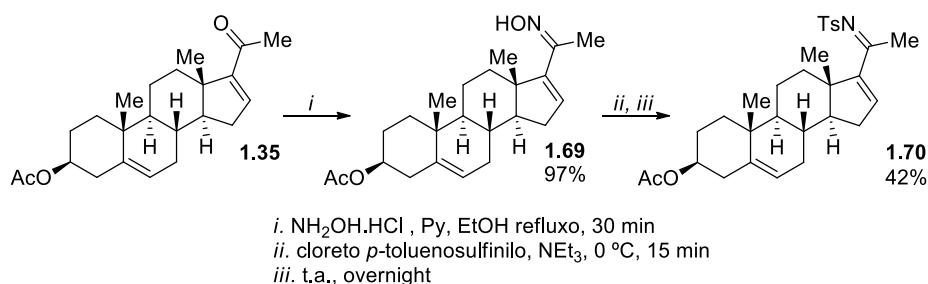


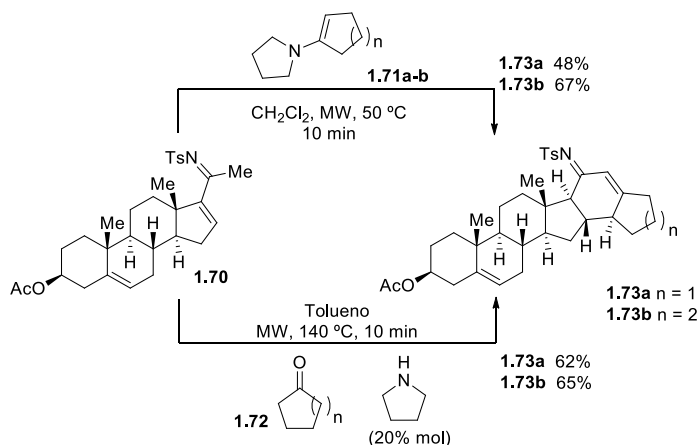
Figura 1.10. Estrutura determinada por cristalografia de raios-X do composto **1.58a**.⁴²

Mais recentemente, e aplicado em particular a *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais, Pinho e Melo e colaboradores propuseram-se a explorar a reatividade de um 1-azadieno, derivado do esteroide 16-DPA, com dienófilos ricos em eletrões (Esquema 1.15). Esta seria uma estratégia para a modulação estrutural de esteroides possibilitando a criação de uma nova classe de esteroides pentacíclicos e hexacíclicos. Assim, o 16-DPA foi convertido na oxima **1.69** correspondente por reação com hidrocloreto de hidroxilamina na presença de piridina com um rendimento de 97%. O tratamento da oxima com cloreto de *p*-toluenosulfonilo na presença de trietilamina originou o 1-azadieno **1.70** com um rendimento de 42%.⁴³



Esquema 1.15.

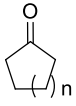
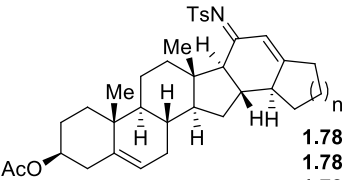
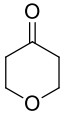
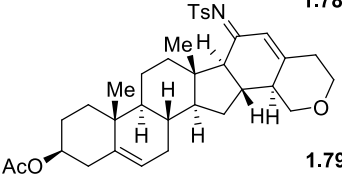
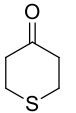
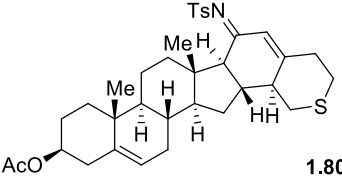
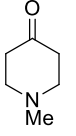
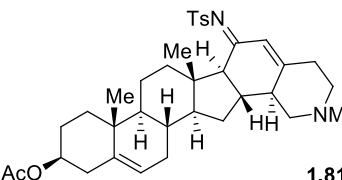
Seguidamente foi explorada a reatividade do 1-azadieno **1.70** com enaminas (Esquema 1.16). A reação induzida por radiação de microondas a 50 °C em diclorometano da 1-pirrolidino-1-ciclohexeno e da 1-pirrolidino-1-ciclopenteno levou a um resultado inesperado. Quando iniciado o estudo, os autores esperariam obter produtos de uma cicloadição aza-Diels-Alder, todavia, surpreendentemente foram isolados os produtos **1.73a-b**. Os mesmos esteroides hexacíclicos **1.73a-b** foram obtidos por reação do 1-azadieno **1.70** com ciclohexanona ou ciclopentanona na presença de quantidades catalíticas de pirrolidina (20% mol).



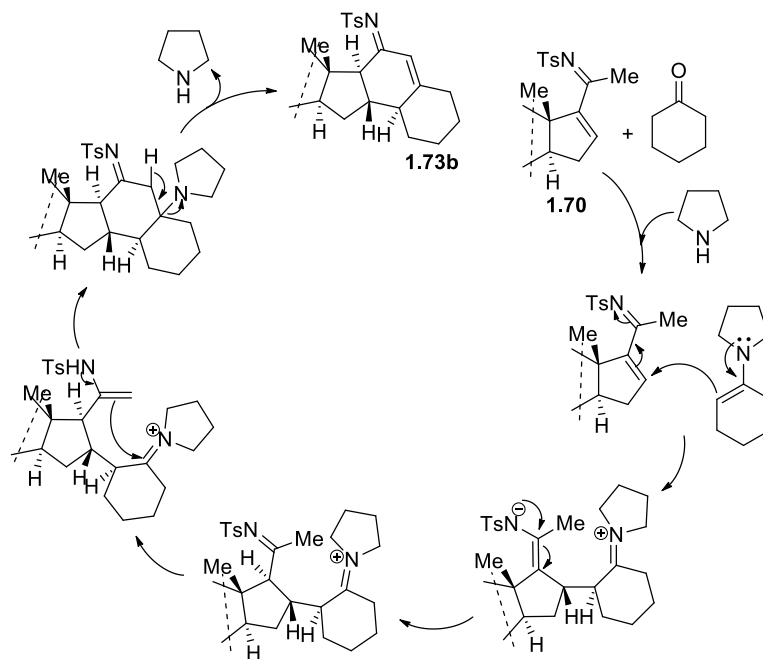
Esquema 1.16.

A reatividade observada foi estendida a uma gama alargada de cetonas. De facto, a reação do *N*-sulfonil-1-azadieno **1.70** com cetonas catalisada por pirrolidina (20% mol) deu origem a um vasto leque de esteroides penta- e hexacíclicos quirais (Tabela 1.2).

Tabela 1.2. Exemplos de Esteroides Hexacíclicos formados.

Cetona	Produtos
 1.74	 1.78a 62% $n = 1$ 1.78b 65% $n = 2$ 1.78c 58% $n = 3$ 1.78d 28% $n = 4$
 1.75	 1.79 44%
 1.76	 1.80 47%
 1.77	 1.81 60%

Com estes resultados foi possível apurar que a reatividade não segue a então esperada ciclo-adição aza-Diels-Alder, mas sim uma reação de ciclização após a adição conjugada estereosseletiva das enaminas ao 1-azadieno. No mecanismo proposto por Pinho e Melo e colaboradores, a enamina gerada *in situ* reage com o *N*-sulfonil-1-azadieno **1.70** por adição conjugada originando um intermediário, que após o tautomerismo imina-enamina seguida de ciclização e posterior eliminação da pirrolidina dá origem ao produto final (Esquema 1.17).⁴⁴

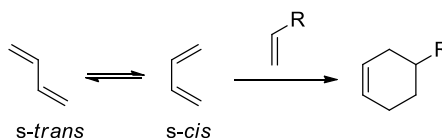


Esquema 1.17. Proposta mecanística para a síntese de esteroides hexacíclicos, ilustrada para a reação do esteroide **1.70** com a ciclohexanona.

Esta dissertação teve como objetivo a continuação do estudo desta nova estratégia para a síntese de esteroides hexacíclicos.

1.2. Reações de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder é uma cicloadição $[4\pi+2\pi]$ e deve o seu nome a Otto Diels e Kurt Alder, a quem foi atribuído um prémio Nobel da Química em 1950 pelos seus estudos desenvolvidos em 1928.⁴⁵ Nesta reação ocorre a formação de um ciclo-aducto de seis membros pela interação de um dieno conjugado com um dienófilo, o componente com dois eletrões π (Esquema 1.18), assim é formada uma nova ligação σ , mais estável que as π . Para que o dieno participe na reação de Diels-Alder é essencial que este adote a conformação *s-cis*.^{46,47}



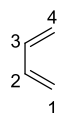


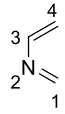


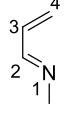

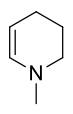
Esquema 1.18.

As reações de Diels-Alder podem ser classificadas como sendo do tipo normal ou do tipo inverso. A reação de Diels-Alder do tipo normal ocorre entre dienos ricos em eletrões e dienófilos deficientes em eletrões sendo estas controladas pela interação das orbitais fronteira HOMO do dieno e LUMO do dienófilo. As reações de Diels-Alder do tipo inverso ocorrem entre dienos deficientes em eletrões e dienófilos ricos em eletrões, sendo controladas pela interação das orbitais fronteira LUMO do dieno e HOMO do dienófilo. Assim, enquanto na primeira o uso de substituintes dadores de eletrões no dieno e eletroatradores no dienófilo favorecem a reação, na inversa a reatividade é favorecida com substituintes atratores de eletrões no dieno e dadores de eletrões no dienófilo, sendo possível influenciar a reatividade da reação através da escolha dos substituintes.⁴⁸ Como já foi referido anteriormente, a reação de Diels-Alder pode ser usada como uma ferramenta versátil para a síntese de esteroides penta e hexacíclicos.

1.2.1. Reações de Hetero-Diels-Alder de 1-Azadienos

A denominada reação de hetero-Diels-Alder é uma importante variante da reação de Diels-Alder na qual o dieno ou o dienófilo possuem heteroátomos,⁴⁹ geralmente átomos de oxigénio ou azoto. Esta variante da ciclo-adição [4+2] tem-se revelado nos últimos anos uma ferramenta essencial para a síntese de novos compostos heterocíclicos. Nas reações hetero-Diels-Alder onde o heteroátomo que participa na ciclo-adição é um azoto denomina-se de reação de aza-Diels-Alder. Desta forma, baseado nas propriedades eletrónicas do dieno e do dienófilo existem tal como na reação de Diels-Alder duas variantes da reatividade (Tabela 1.3). Assim, o azoto pode integrar o dienófilo e reagir com dienos ricos em eletrões por aza-Diels-Alder normal. Por outro lado, o átomo de azoto pode fazer parte do dieno que reage com dienófilos ativados por reação de aza-Diels-Alder inversa. O átomo de azoto pode estar na posição 1 ou 2 do dieno, sendo designado por 1-azadieno ou 2-azadieno, respectivamente.⁵⁰

Tabela 1.3. Exemplos da reação de aza-Diels-Alder.

Dieno	Dienófilo	Produto
		
		
		

Os azadienos, em particular os 1-azadienos **1.82** (Figura 1.11) também denominados iminas α,β -insaturadas, são um dos blocos de construção mais utilizados e versáteis de entre os diferentes heterodienos utilizados em química orgânica, sendo uma ferramenta fulcral para a síntese de heterociclos de seis membros contendo átomos de azoto.⁵¹ De referir, que muitas das pequenas moléculas biologicamente ativas contém heterociclos de azoto, uma vez que estes podem apresentar diversas matrizes de farmacóforos numa estrutura semi-rígida de dadores e aceitadores de ligações de

hidrogénio. Assim, os 1-azadienos são intermediários de elevado interesse na síntese de moléculas biologicamente ativas.⁵²

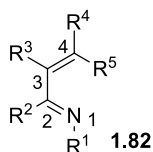


Figura 1.11. Representação da estrutura geral de 1-azadienos.

Os 1-azadienos, devido às suas propriedades intrínsecas, são menos reativos como dienófilos (reação de Diels-Alder do tipo normal), e tendem a reagir preferencialmente via reação de Diels-Alder do tipo inversa, embora exibam uma limitação relativamente a outros heterodienos pois requerem algum tipo de ativação. Não obstante, os 1-azadienos podem participar em adições 1,2 e 1,4 e ciclo-adições dipolares, tornando-se assim num precursor muito versátil na síntese de compostos contendo átomos de azoto.⁵³

Para aumentar a reatividade de um dieno contendo um átomo de azoto, na reação de aza-Diels-Alder, é introduzido um substituinte dador de eletrões (ex. alquilo, alcóxido) ou atrator de eletrões (ex. sulfonilo, acilo, etc.) (Figura 1.12), de modo a diminuir a diferença energética entre as orbitais HOMO-LUMO. Vários estudos têm sido realizados para possibilitar o controlo e o aumento da sua participação em reações de aza-Diels-Alder.⁵¹

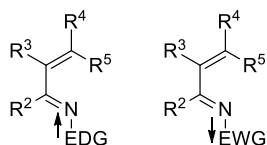
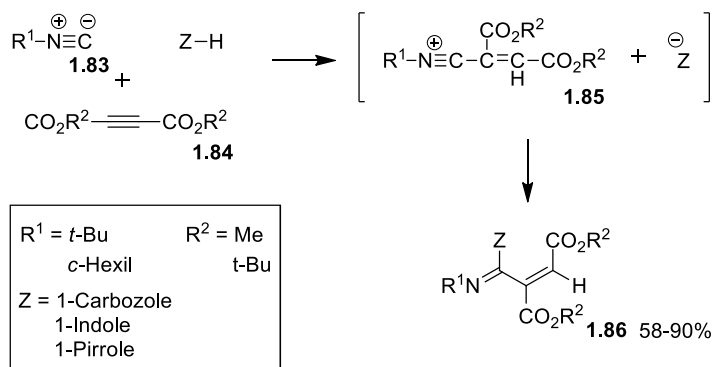


Figura 1.12. Representação da estrutura geral de 1-azadienos com grupos dadores de eletrões e com grupos atratores de eletrões.

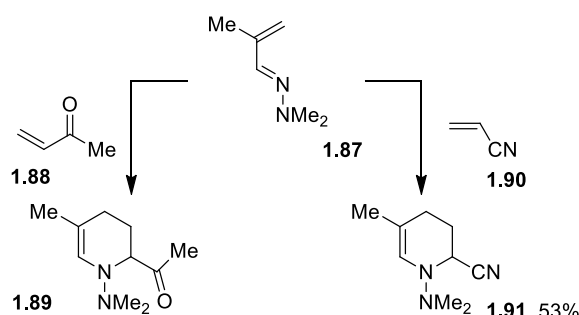
Nesta dissertação será estudada a reatividade desta classe de compostos enquanto parte integrante de um núcleo esteroide, e, portanto, torna-se imperativo que se compreenda a sua síntese e reatividade, tanto dos 1-azadienos ricos em eletrões como os que possuem déficit de eletrões, dando especial ênfase aos últimos.⁵²

Um dos exemplos da síntese de 1-azadienos ricos em eletrões foi reportada por Yavari *et al.* em 2004 (Esquema 1.19). Os autores descreveram o uso de um isonitrilo de alquilo para a síntese destes compostos, assim a adição inicial de um isonitrilo de alquilo **1.83** ao composto **1.84** seguida de protonação por um ácido (Z-H) gera o intermediário **1.85**. O intermediário obtido sofre depois ataque pelo anião Z⁻ dando origem ao 1-azadieno **1.86**.⁵⁴



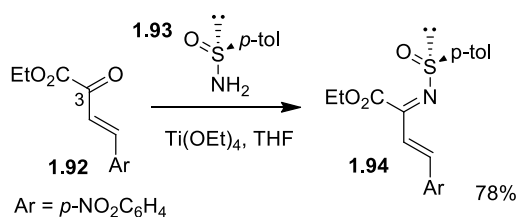
Esquema 1.19.

Um dos primeiros exemplos de estudos sobre o controlo da reatividade desta classe de compostos foi realizado por Ghosez *et al.*, que demonstrou que 1-dimetilamino-1-azadienos **1.87** participam em ciclo-adições [4+2] na presença de dienófilos deficientes em eletrões (metil vinil cetona **1.88** e acrilonitrilo **1.90**), provando assim que a introdução de grupos dadores de eletrões no átomo de azoto de 1-azadienos leva à inversão da sua deficiência natural em eletrões. Consequentemente, um dador de eletrões suficientemente forte aumenta a HOMO do 1-azadieno de tal forma que este reage através de reação de Diels-Alder do tipo normal (Esquema 1.20).⁵⁵



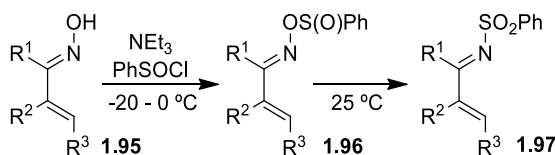
Esquema 1.20.

A síntese de 1-azadienos com deficiência eletrônica pode ser resumida em dois métodos representativos. Um dos métodos passa pela condensação direta entre um composto com um grupo funcional carbonilo α,β - insaturado com uma amina (Esquema 1.21). Um exemplo deste método foi descrito por Palacios e colaboradores, envolvendo a condensação direta da *p*-toluenosulfinimida **1.93** e o α -ceto-éster **1.92**, através da ativação do ceto-éster com $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. A presença do grupo atrator de elétrons em C-3 é usada para favorecer a reatividade, originando exclusivamente o composto **1.94**.⁵⁶



Esquema 1.21.

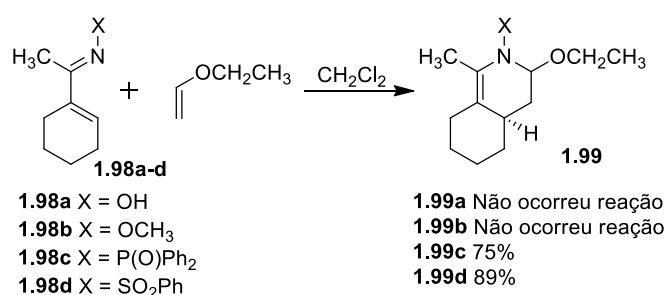
Outro método alternativo para a síntese dos 1-azadienos com substituintes atratores de elétrons é a estratégia geral utilizada por Boger *et al.* para a síntese de *N*-sulfonil-1-azadienos a partir de oximas (Esquema 1.22). Neste processo as oximas **1.95** reagem com o cloreto de sulfinilo na presença de trietilamina a temperatura baixa, -20 e 0 °C, dando origem ao composto **1.96**, que sofre um rearranjo homolítico à temperatura ambiente gerando o 1-azadieno **1.97**.^{57,58}



Esquema 1.22.

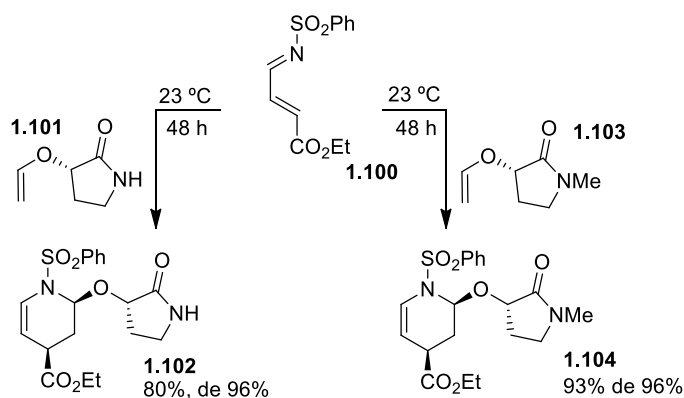
Depois de desenvolvidos alguns métodos para a gênese de 1-azadienos, Boger e colaboradores, estudaram a influência da natureza dos substituintes destes dienos em reações de hetero-Diels-Alder do tipo inverso (Esquema 1.23). Assim, de modo a induzir o aumento da reatividade dos 1-azadienos foram estudados os compostos **1.98a-d**, com diferentes substituintes na posição N-1 (OH, OCH₃, P(O)Ph₂, SO₂Ph), na presença de éter

etílico e vinílico. No caso do composto **1.98a** e **1.98b**, substituído na posição N-1 com OH e OCH₃, respetivamente, não se verificou qualquer reação. Quando utilizados grupos atratores de elétrons como substituintes os resultados foram diferentes. Na reação com o 1-azadieno **1.98c**, substituído na posição N-1 com o grupo P(O)Ph₂, o ciclo-aducto **1.99c** foi isolado com um rendimento de 75% e o 1-azadieno **1.98d**, substituído na posição N-1 com o grupo SO₂Ph, deu origem ao composto **1.99d** com um rendimento de 89%. Este demonstrou que a presença de um grupo atrator de elétrons (P(O)Ph₂, SO₂Ph) ativa o 1-azadieno para a participação na reação de Diels-Alder do tipo inverso.⁵⁷



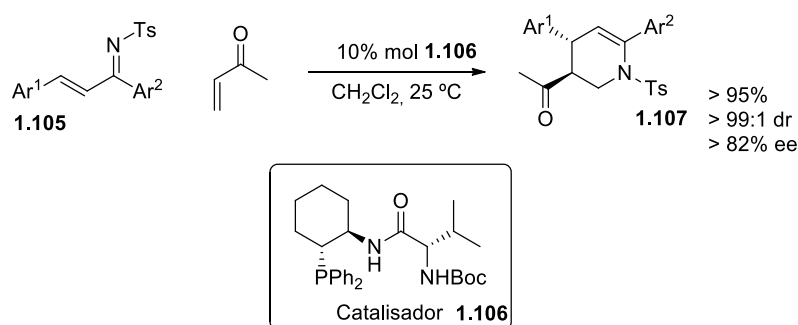
Esquema 1.23.

Em 2006, Clarke *et al.*, descreveram o primeiro estudo detalhado da reação de Diels-Alder diastereosseletiva de *N*-sulfonil-1-azadienos, utilizando uma gama de dienófilos com auxiliares quirais (Esquema 1.24). No esquema 1.24 estão apresentados dois exemplos representativos para os quais foram obtidos melhores resultados. O *N*-sulfonil-1-azadieno **1.100** reagiu com o dienófilo **1.101** para dar o produto **1.102**, com um rendimento de 80% e excesso diastereomérico 96%. A reação de **1.100** com o dienófilo **1.103** originou o ciclo-aducto **1.104** foi obtido com um rendimento de 93% e igual excesso diastereomérico.⁵⁹



Esquema 1.24.

Mais recentemente, Wang *et al.*, descreveram a reatividade de *N*-sulfonil-1-azadienos com vinil cetonas deficientes em eletrões por ciclo-adição [4+2] assimétrica catalisada por fosfinas. Assim, a reação do *N*-sulfonil-1-azadieno **1.105** com a metil vinil cetona na presença de 10% em mol do catalisador **1.106** origina o produto da ciclo-adição **1.107** com um rendimento de 95% e elevada enantiosseletividade (Esquema 1.25).⁶⁰

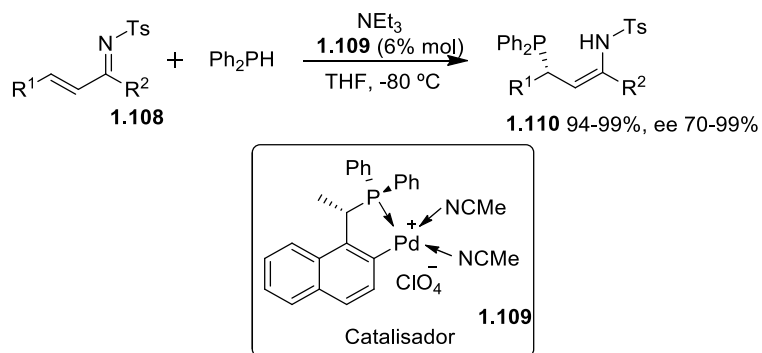


Esquema 1.25.

Assim, conclui-se que a utilização de um grupo substituinte atrator de eletrões acentua a deficiência de eletrões do 1-azadieno, aumentando o seu carácter eletrofílico e consequentemente o seu potencial de reação com dienófilos ricos em eletrões, permitindo a sua reação como 1-azadienos na reação de Diels-Alder do tipo inverso. Os *N*-sulfonil-1-azadienos são um exemplo deste tipo de ativação.

Para além de participar em reações de Diels-Alder os *N*-sulfonil-1-azadienos são bons aceitadores de Michael. Huang *et al.* reportaram em 2012 a participação de iminas α,β -insaturadas numa adição conjugada enantiosseletiva com a difenilfosfina (Esquema

1.24). Assim, diferentes iminas **1.108** reagiram com a difenilfosfina na presença de diversos catalisadores (ex.: catalisador **1.109**), em THF a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, dando acesso a uma gama de compostos quirais de forma enantiosseletiva e com rendimentos elevados.⁶¹



Esquema 1.26.

Capítulo 2

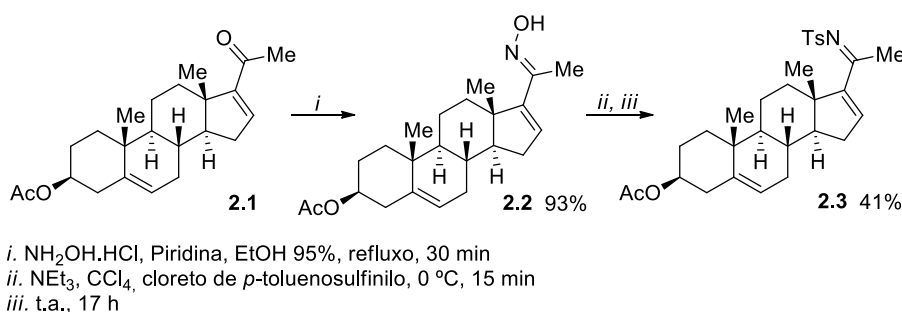
Reatividade de *N*-sulfonil-1-Azadienos Esteroidais na presença de Cetonas

Este capítulo centra-se em dois temas principais: a síntese de novos esteroides hexacíclicos através do estudo da reatividade do *N*-sulfonil-1-azadieno derivado do 16-DPA com uma gama de cetonas na presença de pirrolidina; e a síntese e reatividade de um novo substrato *N*-sulfonil-1-azadieno derivado da 16-desidroprogesterona.

2.1. Reatividade do 1-Azadieno derivado do 16-DPA na presença de cetonas

Com o intuito de formar novos esteroides hexacíclicos quirais, este trabalho de investigação foi iniciado pela tentativa de alargamento da reatividade do *N*-sulfonil-1-azadieno derivado do 16-DPA **2.3**, descrita anteriormente, com diferentes cetonas.

Para sintetizar o *N*-sulfonil-1-azadieno derivado do 16-DPA foi adotada a metodologia sintética utilizada por Pinho e Melo (Esquema 2.1). Esta sequência sintética foi iniciada pela conversão inicial do 16-DPA **2.1** à sua oxima correspondente **2.2** por reação com hidrocloreto de hidroxilamina. Seguidamente, a oxima **2.2** foi sujeita a tratamento com cloreto de *p*-toluenosulfonilo, previamente sintetizado, na presença de trietilamina a 0 °C durante 15 minutos. Finalmente, o hidrocloreto de trietilamina foi filtrado e a reação ficou em agitação durante a noite. Após purificação por cromatografia em coluna o composto **2.3** foi obtido com um rendimento de 41% (Esquema 2.1).



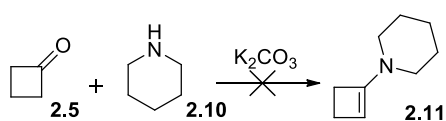
Esquema 2.1.

Sintetizado o 1-azadieno **2.3**, iniciou-se o estudo da sua reatividade com a cetonas **2.4** (Tabela 2.1). Assim, da reação do 1-azadieno **2.3** com a cetona **2.4** na presença de quantidade catalítica de pirrolidina, realizada sob irradiação de microondas a 140 °C durante 10 minutos, foi isolado o esteroide quiral hexacíclico **2.9** com um rendimento de 47%. O aumento da temperatura para 150 °C levou a uma diminuição de rendimento do produto para 35% (Tabela 2.1). Foram testadas as cetonas **2.5** a **2.8**, no entanto, não foi possível o isolamento de qualquer produto, tendo-se recuperado a maior parte do 1-azadieno e degradações dele.

Tabela 2.1. Reações do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** com cetonas.

Cetona	Condições de Reação	Produtos
 2.4	a) MW, tolueno, 140 °C, 10 min b) MW, tolueno, 150 °C, 10 min	 2.9a 47% 2.9b 35%
 2.5	 2.6	 2.7
		 2.8

Na tentativa de ultrapassar estes resultados, optou-se por sintetizar a enamina **2.11** derivada da ciclobutanona, para fazê-la reagir com o 1-azadieno **2.3** sob condições mais suaves. Utilizando um procedimento adaptado da literatura,⁶² foram feitas tentativas da reação da ciclobutanona com piperidina **2.10** na presença de K_2CO_3 . Todavia não foi possível observar a formação do produto pretendido, o que indica que o insucesso da reação do 1-azadieno **2.3** com a cetona **2.5** resulta da impossibilidade de preparar a enamina **2.11** (Esquema 2.2).

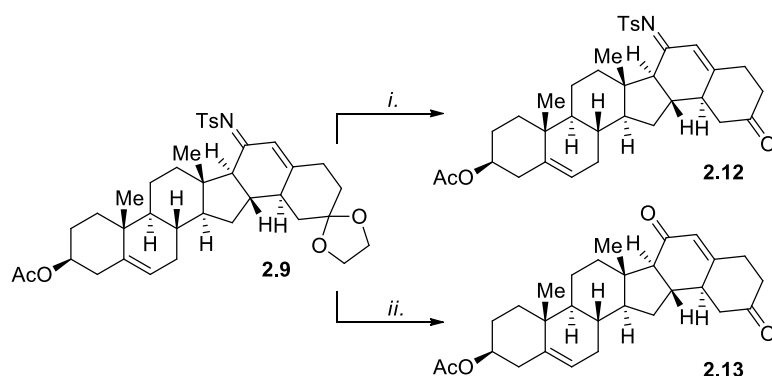


Esquema 2.2.

Seguidamente foram estudadas estratégias de desproteção de grupos carbonilo e de hidrólise do grupo imina de alguns dos produtos obtidos, de modo a possibilitar a sua futura funcionalização. O estudo foi então iniciado com o esteroide hexacíclico **2.9**, tendo sido utilizados diferentes métodos para a tentativa de desproteção e hidrólise dos grupos carbonilos (Tabela 2.2).⁶³⁻⁶⁶ Somente as condições de reação onde se utilizou ácido sulfúrico e sílica deram origem a desproteção do grupo carbonilo (reação 5 e 6),⁶³ todos as

outras levaram à recuperação do reagente ou degradação dele (reação 1-4). Assim, o tratamento do composto **2.9** com uma mistura de sílica e ácido sulfúrico em diclorometano deu origem a diferentes resultados, dependendo do tempo de reação. Realizando a reação durante 1 h, o composto **2.12** foi isolado com 42% de rendimento (reação 5). Quando o tempo de reação foi de 18 h, verificou-se a desproteção do grupo carbonilo, mas também a hidrólise do grupo imina, dando origem ao composto **2.13** com um rendimento de 48% (reação 6). Quando controlada a reação por TLC ao fim de 2 horas, é possível observar o desaparecimento do produto **2.12** e o surgimento do produto **2.13**. Este procedimento permite a síntese de dois novos esteroides hexacíclicos através do controlo do tempo de reação.

Tabela 2.2. Reações de desproteção e hidrólise do esteroide **2.9**.

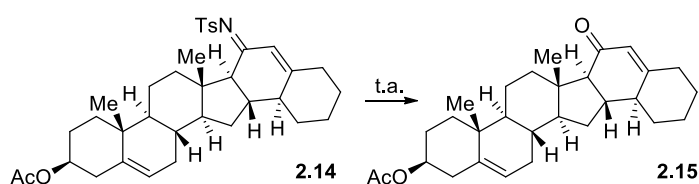


Reação	Condições de reação	Produto	Rendimento (%)
1	HCl (aq.), acetona	-	-
2	PPTS, acetona, refluxo, 24 h	-	-
3	PPTS, EtOH, refluxo, 24h	-	-
4	DMSO/H ₂ O, refluxo, 24 h	-	-
5	H ₂ SO ₄ (aq.), sílica, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1 h	2.12	42
6	H ₂ SO ₄ (aq.), sílica, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 18 h	2.13	48

Decidimos alargar o estudo da reatividade ao esteroide hexacíclico **2.14**, obtido através da reação do 1-azadieno **2.3** com a ciclohexanona na presença de quantidade catalítica de pirrolidina. Foram testados diferentes métodos, para a hidrólise do grupo imina (Tabela 2.3). Os métodos descritos na tabela 2.3 (reação 1-4) não resultaram em

qualquer tipo de produto, tendo sido recuperado o reagente ou produtos da sua degradação. O produto **2.15** foi obtido com baixo rendimento após a hidrólise do esteroide **2.14** em clorofórmio na presença de PTSA mono-hidratado (reação 5). Na tentativa de melhorar o resultado obtido, foi realizada a reação com as condições anteriormente descritas para hidrólise do composto **2.9**, tratando o composto **2.14** com uma mistura de sílica e ácido sulfúrico em diclorometano, foi possível o isolamento do composto **2.15**, um sólido branco com um rendimento de 31% (reação 6).

Tabela 2.3. Reações de hidrólise do esteroide hexacíclico **2.14**.



Reação	Condições	Rendimento (%)
1	HCl, H ₂ O, acetona, 96 h	-
2	PTSA monohidratado, H ₂ O, acetona, 48 h	-
3	PTSA monohidratado, H ₂ O, CHCl ₃ , 48 h	-
4	HCl, H ₂ O, CHCl ₃ , 96 h	-
5	PTSA monohidratado, CHCl ₃ , 48 h	15
6	H ₂ SO ₄ , sílica; CH ₂ Cl ₂ ; 18 h	31

Na Figura 2.1 está representado o espectro de RMN protónico dos esteroides **2.14** e **2.15**. Como se pode observar ocorreu o desaparecimento dos sinais na zona dos aromáticos bem como o sinal correspondente ao grupo metilo do grupo tosilo do composto **2.14**. Pelos espectros de RMN ¹H é possível verificar ainda que o sinal correspondente ao protão H-21 surge para desvio químico mais baixo (5.68 ppm), o que está mais uma vez de acordo com a regeneração do grupo carbonilo nessa posição (Figura 2.1).

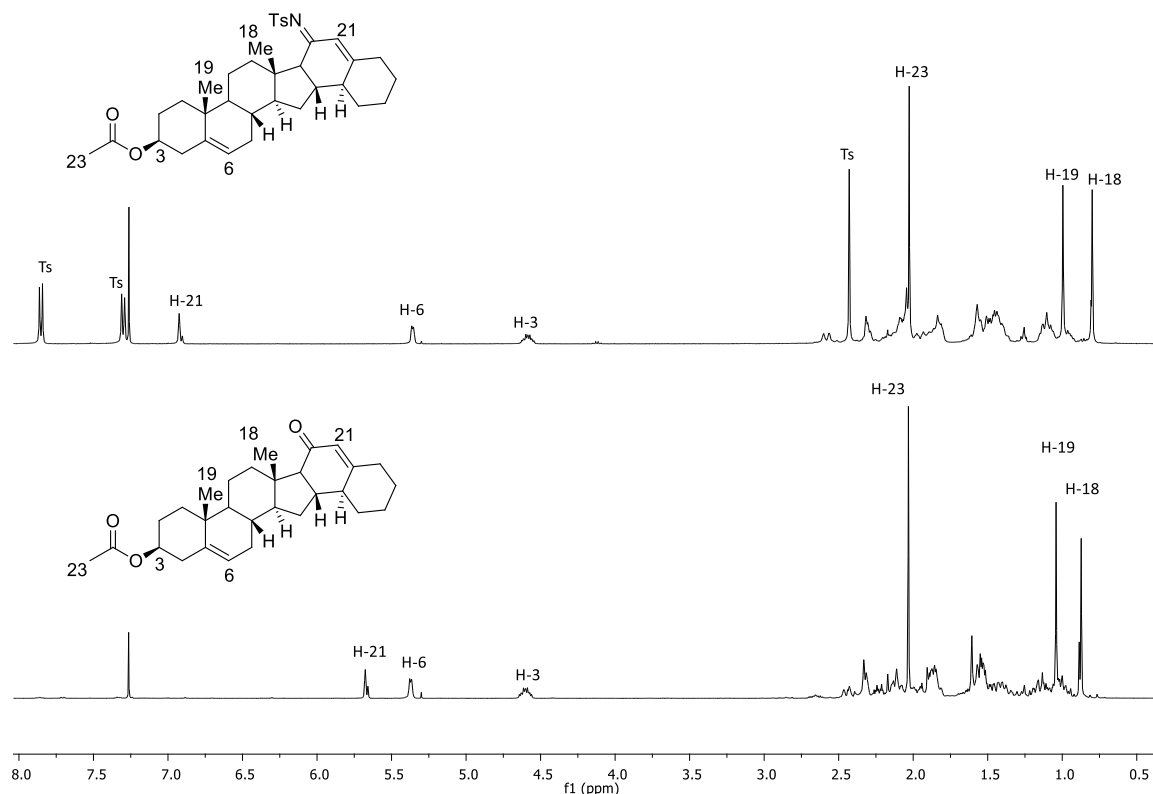


Figura 2.1. Espectro de RMN protônico do composto **2.14** e **2.15** (CDCl₃).

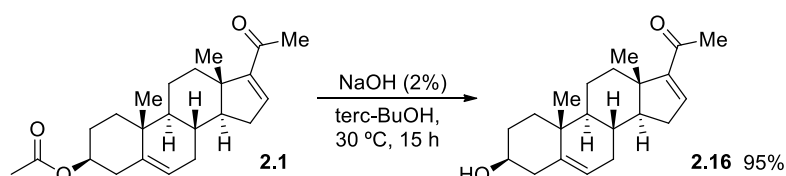
Estas reações de regeneração do grupo carbonilo surgem assim como uma nova estratégia para a obtenção de novos esteroides quirais hexacíclicos, através da funcionalização destes grupos.

2.2. Síntese e Reatividade do 1-Azadieno derivado da 16-desidroprogesterona na presença de cetonas

O núcleo da progesterona tem sido utilizado como precursor para o desenvolvimento de novos inibidores da enzima 5 α -reductase, assim, entende-se que a síntese de esteroides hexacíclicos derivados da progesterona possuem particular interesse atualmente.⁶⁷ Conseqüentemente, neste estudo foi desenvolvida uma estratégia sintética para a formação de um *N*-sulfonil-1-azadieno derivado da 16-desidroprogesterona protegida, e explorar a sua reatividade na presença de cetonas.

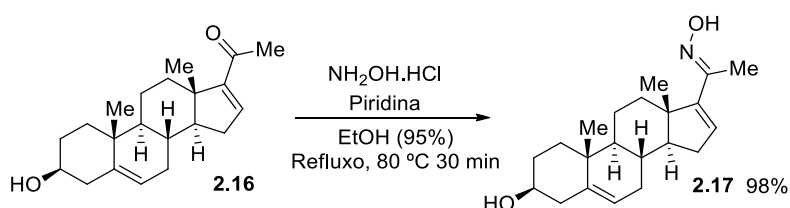
O estudo foi iniciado partindo do 16-DPA **2.1**, composto comercialmente disponível, e através de alterações estruturais deste pretendia-se chegar à oxima da 16-desidroprogesterona para a posterior síntese do 1-azadieno pretendido.

Assim, começou por se sintetizar a 16-desidropregnenolona (16-DHP) através da clivagem do grupo 3-acetato do 16-DPA **2.1**, pela adaptação de um procedimento descrito na literatura (Esquema 2.3).⁶⁸ A reação do 16-DPA dissolvido em terc-butanol com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2%) a 30 °C permitiu a desproteção do grupo hidroxilo presente em C3 com sucesso, tendo sido isolado o produto **2.16** com um rendimento de 95%.



Esquema 2.3.

Uma vez que se pretendia seguir a estratégia sintética, referida no esquema 2.1 para a formação de *N*-sulfonil-1-azadienos, o 16-DHP foi convertido na oxima correspondente **2.17** através de adaptação de um procedimento da literatura (Esquema 2.4).⁶⁹ A reação do 16-DHP **2.16** com hidrocloreto de hidroxilamina na presença de piridina originou, após cristalização em água, o composto **2.17** como um sólido branco com um rendimento de 98%.



Esquema 2.4.

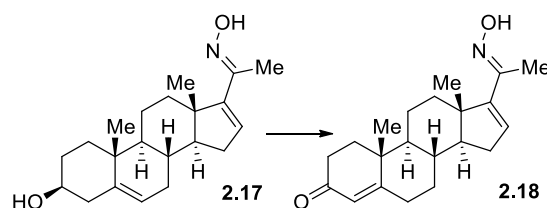
A oxima **2.18** foi preparada a partir da oxima **2.17**, através de oxidação de Oppenauer com migração da ligação dupla na presença de isopropóxido de alumínio e de

uma cetona (Tabela 2.4). Existem vários procedimentos descritos na literatura que possibilitam a realização desta oxidação, onde são utilizadas diferentes cetonas.^{41,67}

Começou por ser testada a reação utilizando a *N*-metilpiperidona como cetona em tolueno a refluxo durante 6 horas (reação 1). O produto pretendido **2.18** foi obtido com um rendimento de 42% (Tabela 2.4). O baixo rendimento obtido deveu-se à dificuldade de isolamento da reação, esta dificuldade poderia estar relacionada com a formação do álcool derivado da *N*-metilpiperidona, que por possuir um alto ponto de ebulição era difícil a sua remoção. Desta forma, foi testada a reação com outras cetonas na expectativa de formar um subproduto com menor ponto de ebulição o que facilitaria a sua remoção por evaporação. Foram escolhidas a ciclohexanona e a ciclopentanona, e apesar de se observar conversão do reagente ao produto pretendido, as mesmas dificuldades a nível de isolamento continuaram a verificar-se, tendo dado origem ao produto **2.18** com rendimentos de 35% e 40% respetivamente (reações 2 e 3).

Mais uma vez, os baixos rendimentos obtidos estão relacionados com o isolamento e purificação do produto. Ao tentar fazer cromatografia em coluna o composto **2.18** precipitava na sílica e tornava-se muito difícil retirá-lo. As tentativas de cristalização eram dificultadas pela presença do álcool formado como produto secundário da oxidação. Então, uma vez que o subproduto era um álcool resolveu-se fazer várias lavagens da fase orgânica com água de forma a que este fosse parcialmente transferido para a fase aquosa, possibilitando um isolamento mais simples e eficaz. De facto, a oxidação do composto **2.17** tanto presença da *N*-metilpiperidona como da ciclohexanona (reações 5 e 6), após várias lavagens com água e cristalização em éter etílico, levou à obtenção do composto **2.18** com um rendimento de 52% e 72%, respetivamente.

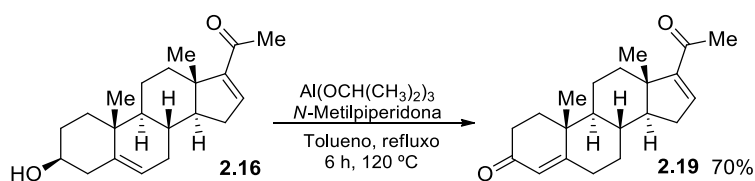
Tabela 2.4. Otimização das condições de reação para a síntese da oxima da 16-desidroprogesterona **2.18**.



Reação	Condições	Rendimento (%)
1	<i>N</i> -metilpiperidona, Al(O- <i>i</i> -Pr) ₃ , tolueno, refluxo, 6 h	42
2	Ciclopentanona, Al(O- <i>i</i> -Pr) ₃ , tolueno, refluxo, 3 h	40
3	Ciclohexanona, Al(O- <i>i</i> -Pr) ₃ , tolueno, refluxo, 3 h	35
4	<i>N</i> -metilpiperidona, Al(O- <i>i</i> -Pr) ₃ , tolueno, refluxo, 3 h	52 ^a
5	Ciclohexanona, Al(O- <i>i</i> -Pr) ₃ , tolueno, refluxo, 3 h	72 ^a

^a Isolamento com várias lavagens com água

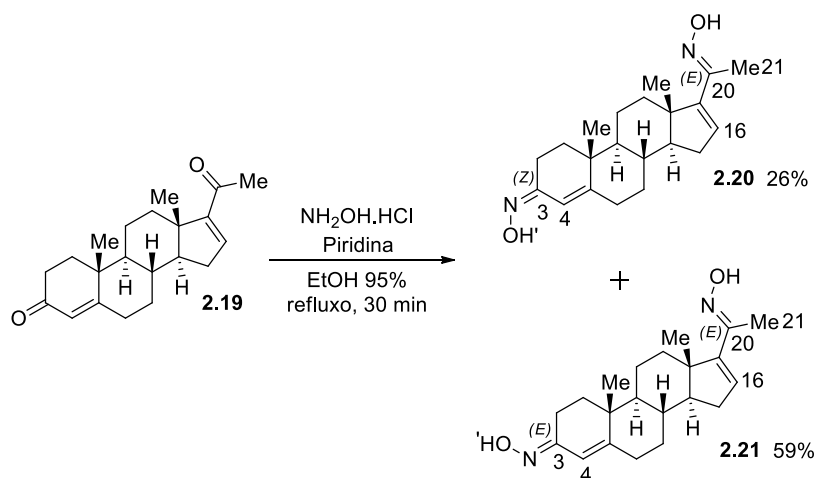
Paralelamente, foi testada uma metodologia alternativa para a síntese da oxima da 16-desidroprogesterona, onde adicionalmente se pretendia compreender se a reação da síntese da oxima seria seletiva quando na presença de dois grupos carbonilos. O estudo foi iniciado pela síntese da 16-desidroprogesterona por oxidação de Oppenauer do 16-DHP **2.16** com as condições descritas na literatura (Esquema 2.5).⁶⁷ Neste caso, foi possível isolar o composto **2.19**, após purificação por cromatografia em coluna, com um rendimento de 70%.



Esquema 2.5.

A reação do composto **2.19** com hidrocloreto de hidroxilamina não levou à síntese da oxima **2.18**, contudo, foram obtidas as oximas **2.20** e **2.21** com rendimentos de 26% e 59%, respetivamente (Esquema 2.6). Os compostos obtidos correspondem a isómeros geométricos, sendo que a geometria da posição C-20 é igual para ambos (*E*), variando apenas a geometria da posição C-3. O composto **2.20** corresponde ao isómero *Z* da posição

C-3 e o composto **2.21** ao isómero *E*, tendo sido possível a sua separação por cromatografia em coluna.



Esquema 2.6

Na Figura 2.2 está representado o espectro de RMN protónico da dioxima **2.20**, onde estão representados todos os sinais correspondentes aos prótons que constituem a estrutura do composto. Os prótons dos grupos OH e OH' aparecem com desvios químicos de 10.73 e 10.19 ppm, respetivamente, o que demonstra ter ocorrido reação em ambos os carbonos carbonílicos C-3 e C-20. Estes desvios químicos estão de acordo com o previsto para prótons hidroxilo de oximas quando a amostra está dissolvida em $\text{DMSO-}d_6$. Os sinais a 6.02 e 6.34 ppm correspondem aos prótons H-16 e H-4, respetivamente. Os prótons do grupo metilo H-21 aparecem como um singleto aos 1.86 ppm. O composto **2.21** apresenta um espectro de RMN ^1H semelhante ao aqui representado, no entanto o sinal correspondente ao OH' surge com desvio químico ligeiramente mais alto (10.42 ppm).

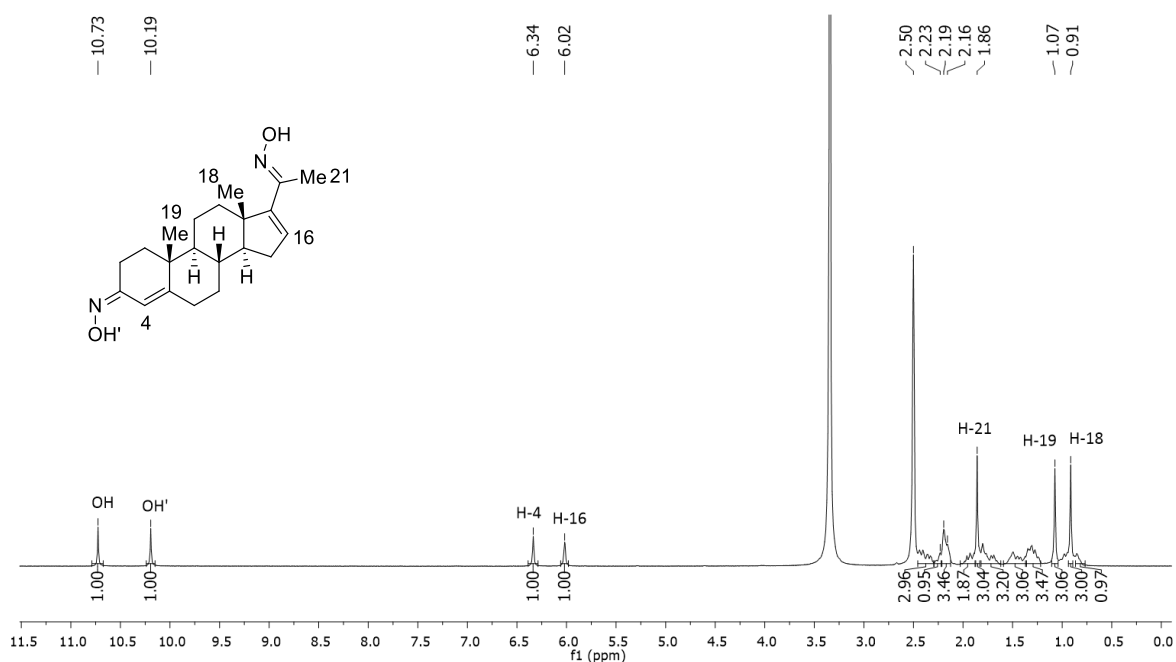


Figura 2.2. Espectro de RMN protónico do composto **2.20** (DMSO- d_6).

Com base no espectro bidimensional NOESY do composto **2.20** foi possível atribuir a estereoquímica da oxima **2.20** por observação das principais correlações protónicas (Figuras 2.3 e 2.4). No espectro de NOESY verificam-se picos cruzados entre o protão H-21 (1.86 ppm) e o protão OH (10.73 ppm) o que permite concluir que estes estão orientados para o mesmo lado. Foi possível atribuir com segurança o sinal correspondente aos protões H-4 e H-16, pela observação da correlação entre os protões H-21 e o protão H-16. Concluímos que o grupo OH' (10.19 ppm) encontra-se orientado para o mesmo lado do protão H-4 (6.34 ppm) pela observação de picos cruzados entres eles.

Quanto ao espectro de NOESY do composto **2.21**, apenas se verificam picos cruzados entre os protões H-21 e OH, e não se observam picos cruzados entre H-4 e o protão OH' (4.14 ppm), o que nos permite concluir que o protão OH' está orientado para o lado oposto ao do protão H-4. Desta forma, podemos concluir que no composto **2.20** a orientação do grupo OH da oxima em C-20 confere-lhe configuração *E* e o da oxima em C-3 configuração *Z*. No isómero **2.21** a oxima em C-20 tem o grupo OH com uma orientação que lhe confere configuração *E* e em C-3 configuração *E*. Verificam-se ainda picos cruzados entre os protões H-16 e H-21.

Apesar deste resultado interessante, esta metodologia não funciona como alternativa para a obtenção da oxima da 16-desidroprogesterona **2.18** pretendida, deste modo, para a síntese deste composto foi adotada a reação 5 da tabela 2.4 que revelou melhores resultados.

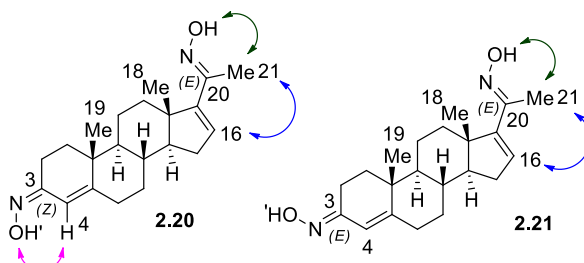


Figura 2.3. Principais correlações observadas no espectro NOESY do composto **2.20**.

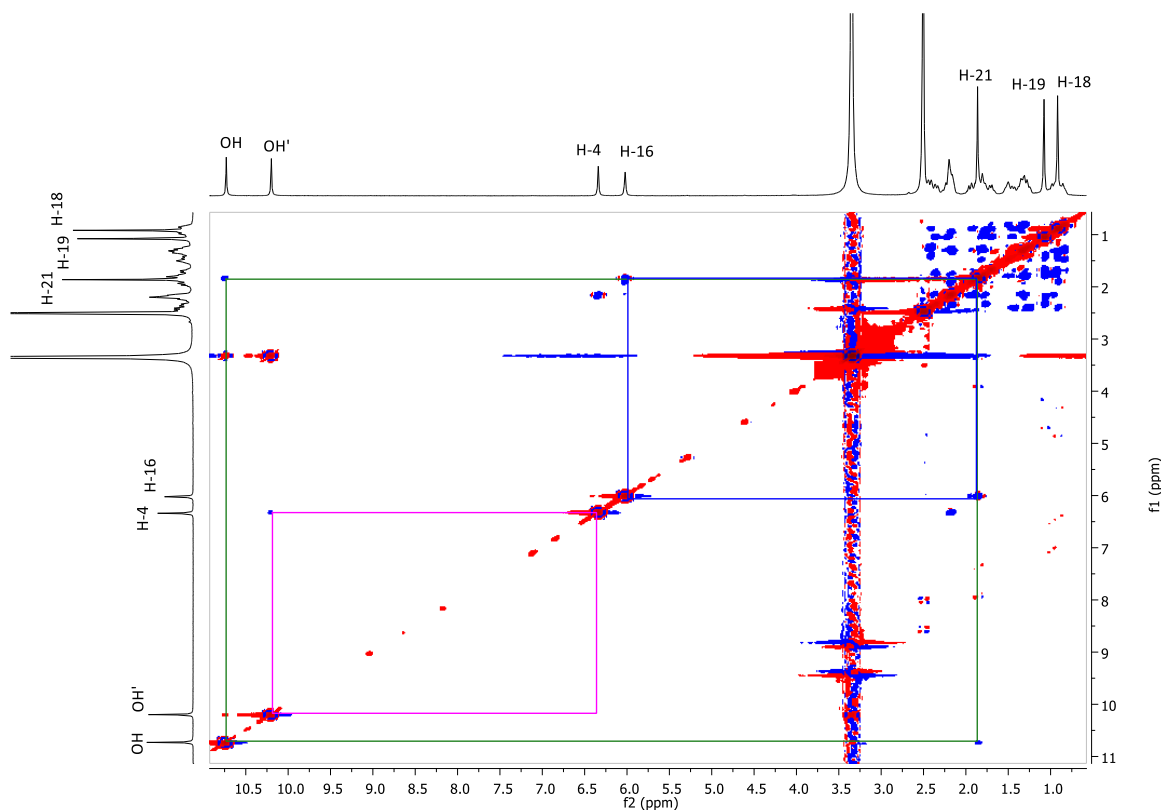
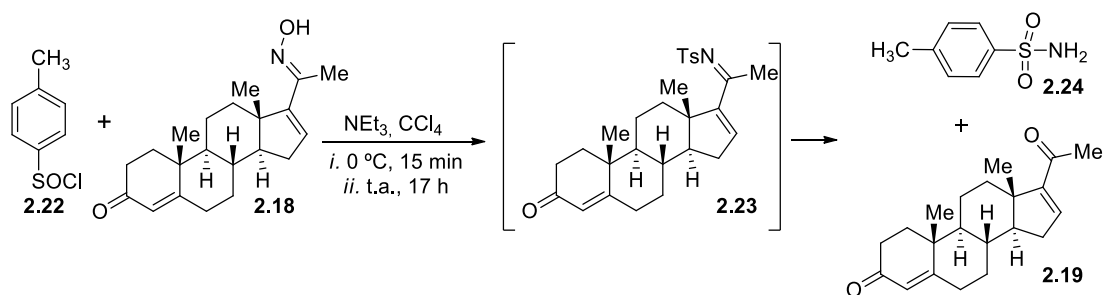


Figura 2.4. Espectro NOESY do composto **2.20** (DMSO-*d*₆).

Otimizada a reação de formação do composto **2.18** seguiu-se para a tentativa de síntese do *N*-sulfonil-1-azadieno da 16-desidroprogesterona, adotando a estratégia sintética anteriormente mencionada. Assim, tal como para a oxima do 16-DPA, o composto **2.18** foi tratado com cloreto de *p*-toluenosulfonilo **2.22**, sintetizado previamente, na

presença de trietilamina a 0 °C, ao fim de 15 minutos o hidrocloreto de trietilamina foi filtrado e a reação ficou em agitação durante a noite à temperatura ambiente. Por TLC foi possível observar conversão parcial do reagente, procedeu-se, assim, a purificação por cromatografia em coluna. A análise do RMN ¹H revelou a presença do produto pretendido **2.23**, mas também evidência da hidrólise deste não sendo possível a sua purificação. Todas as tentativas de recristalização levaram à hidrólise do produto, dando origem à amina **2.24** e à 16-desidroprogesterona **2.19** (Esquema 2.6).



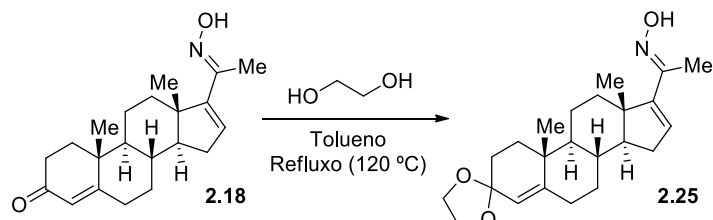
Esquema 2.7.

Perante este resultado, e tendo em conta que a diferença do substrato aqui utilizado relativamente ao 16-DPA é a presença do grupo carbonilo na posição C-3 com uma ligação dupla conjugada, pensou-se que esta alteração no esteroide poderia de alguma forma originar reações indesejadas. Assim, de modo a evitar eventuais reações secundárias, optou-se pela realização de uma proteção no grupo carbonilo, e sintetizar o composto *N*-sulfonil-1-azadieno partindo da versão protegida da oxima da 16-desidroprogesterona.

Foram testadas diferentes metodologias, baseadas em procedimentos encontrados na literatura (Tabela 2.5).⁷⁰ Numa primeira tentativa, fez-se reagir o esteroide **2.18** com etileno glicol em excesso na presença de quantidades catalíticas de ácido oxálico durante 18 h, contudo, esta primeira abordagem não levou à formação do produto pretendido (reação 1). Repetindo a reação, com as mesmas condições, mas alterando o catalisador utilizado para o ácido *p*-toluenosulfónico, foi possível isolar o composto **2.25** ao fim de 1 hora de reação com um rendimento de 40% (reação 2). Quando se aumentou o tempo de reação para 2 horas o rendimento baixou para o 29% (reação 3). As condições da reação foram otimizadas, variando a quantidade de catalisador, bem como o tempo de reação. O

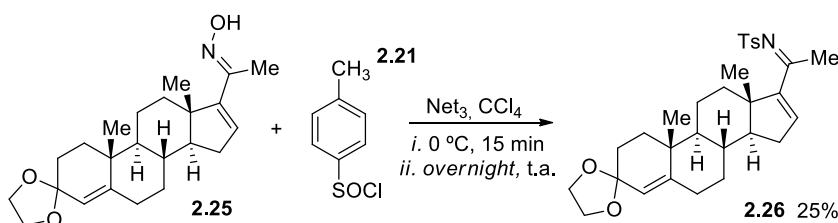
melhor resultado foi obtido quando se utilizou 50% em mol de ácido *p*-toluenosulfônico e um tempo de reação de 1 hora, tendo sido obtido o composto **2.25** com um rendimento de 60% após cristalização com éter etílico (reação 4).

Tabela 2.5. Otimização das condições de reação para a proteção do composto **2.18**.



Reação	Condições	Rendimento (%)
1	35% mol Ácido Oxálico; 18 h	-
2	35% mol PTSA; 1 h	40
3	35% mol PTSA; 2 h	29
4	50% mol PTSA; 1 h	60

Utilizando a metodologia descrita para a síntese de 1-azadienos esteroidais, conseguiu-se, por fim, o isolamento do 1-azadieno **2.26** com um rendimento de 25% (Esquema 2.8). De notar, que quando realizada esta reação com menor escala o rendimento obtido foi inferior, cerca de 10%, possivelmente devido à dificuldade prática da síntese do cloreto de *p*-toluenosulfonilo. No futuro se for realizada a mesma reação com aumento de escala talvez seja possível melhorar o rendimento.



Esquema 2.8.

O espectro de RMN ^1H do composto **2.26** está representado na figura 2.5, onde se podem observar todos os sinais correspondentes aos prótons que constituem a estrutura do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.26**. Podemos observar o surgimento aos 7.83 e aos 7.31 ppm de

dois dubletos correspondentes aos prótons aromáticos, bem como de um singletto aos 2.43 ppm do grupo metilo, ambos pertencentes ao grupo tosilo. Verifica-se que o próton H-21 surge com maior desvio químico (2.67 ppm) relativamente ao derivado oxima (1.99 ppm). O sinal a 6.83 ppm corresponde ao próton H-16 que surge como um duplo dubleto e o próton H-4 surge a 5.35 ppm como um dubleto. Pode observar-se a presença do grupo protetor do carbonilo pelo multipletto com desvio químico de 3.91-3.96.

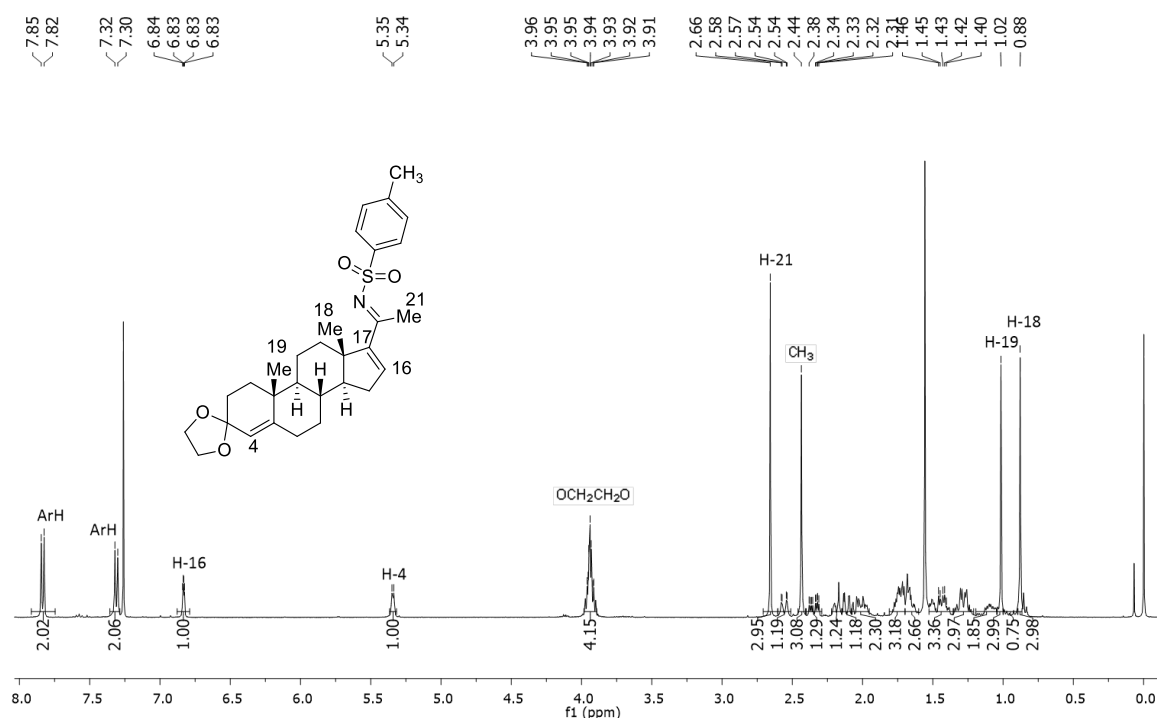
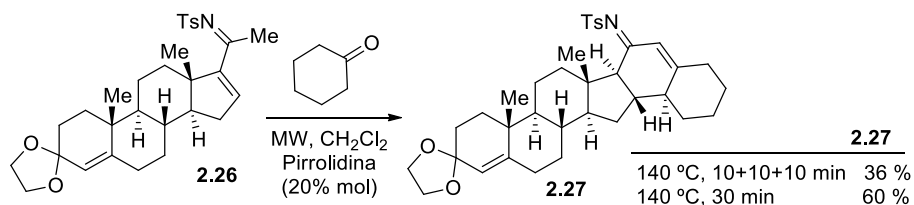


Figura 2.5. Espectro de RMN protónico do composto **2.26** (CDCl_3).

Após a síntese do 1-azadieno **2.26**, foi realizado um teste inicial da sua reatividade com a ciclohexanona na presença de quantidade catalítica de pirrolidina (Esquema 2.8). Assim, o 1-azadieno **2.26** foi dissolvido em tolueno, ao qual foi adicionado a ciclohexanona e por fim a pirrolidina. A reação foi realizada sob irradiação de microondas a 140 °C durante 10 minutos, tal como tinha sido otimizado para as reações com o 1-azadieno derivado do 16-DPA **2.3**. A reação foi controlada por TLC e percebeu-se que uma grande parte do reagente continuava por reagir. Colocou-se a reação mais 20 minutos (10+10 minutos), num total de 30 minutos de reação, ao fim dos quais já não se observava a presença de reagente. Nestas condições, o composto **2.27** foi isolado com um rendimento de 36%. A reação foi repetida, desta vez com a irradiação seguida de 30 minutos a 140 °C, o composto foi isolado com um rendimento de 60%. A obtenção do esteroide hexacíclico quiral **2.27**,

levou-nos a concluir que o 1-azadieno **2.26** tem o mesmo tipo de reatividade observada para o 1-azadieno **2.3**, derivado do 16-DPA. O mecanismo envolvido na formação do esteroide **2.27** é semelhante ao apresentado no esquema 1.17 do capítulo 1.



Esquema 2.9.

Pela análise do espectro de RMN ^1H do esteroide hexacíclico quiral **2.27**, é possível verificar que se mantém a proteção do grupo carbonilo pela presença dos 4 prótons a 3.90-3.97 ppm (Figura 2.6). Observam-se igualmente os sinais correspondentes ao grupo tosilo da imina. Verificou-se que o singlete correspondente ao grupo metilo H-21 (2.67 ppm) do 1-azadieno deu origem a um singlete a 6.93 ppm correspondente a um próton vinílico. Por outro lado, o próton H-16, que no 1-azadieno era vinílico (6.83 ppm) agora foi deslocado para desvio químico mais baixo, ficando sobreposto com os sinais dos prótons alifáticos da estrutura do esteroide (Figura 2.6).

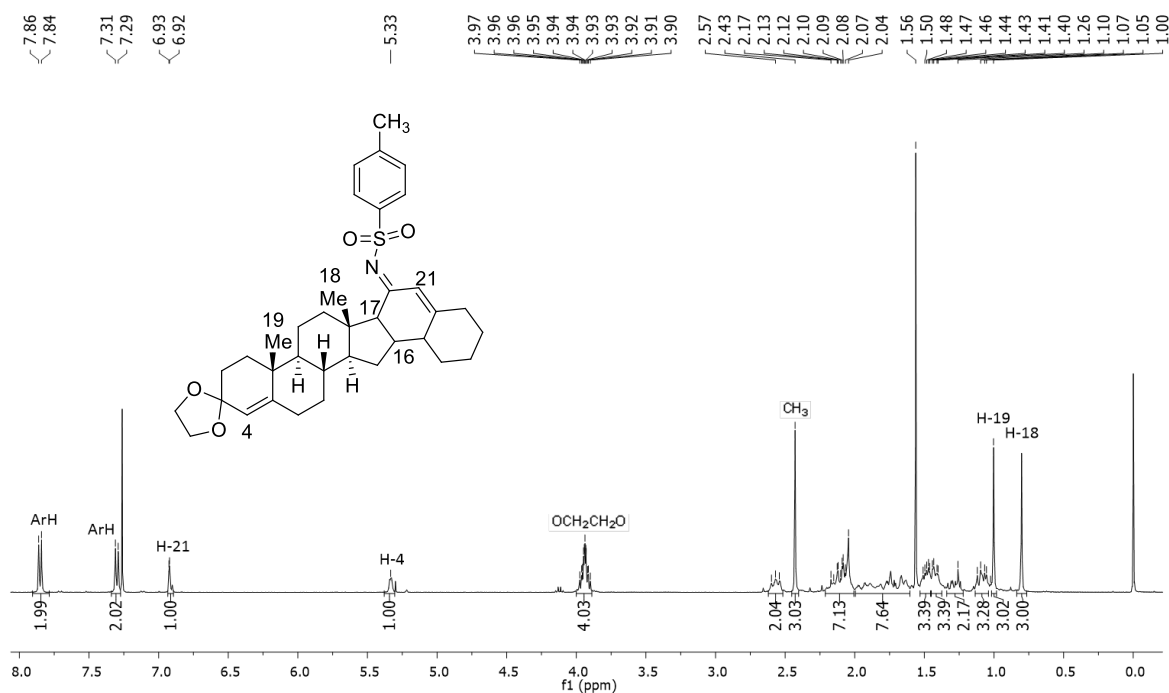
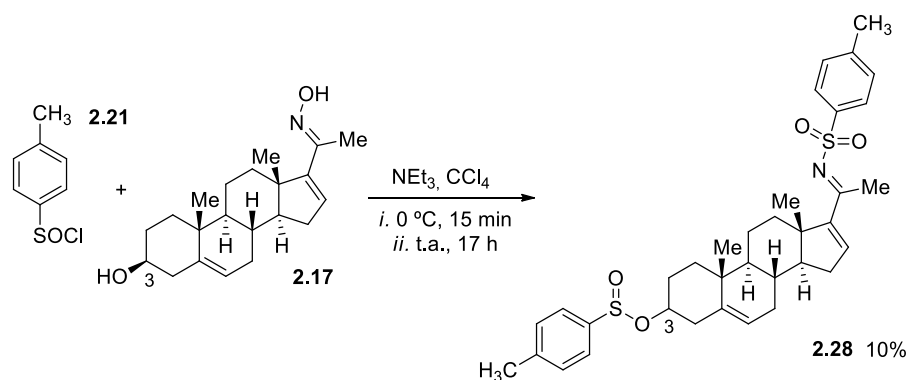


Figura 2.6. Espectro de RMN prótonico do composto **2.27** (CDCl_3).

Uma vez que se pretendia estender o estudo da reatividade a outro substrato esteroide, optou-se também por testar a síntese de um *N*-sulfonil-1-azadieno derivado da 16-desidropregnenolona (16-DHP). Tipicamente, os esteroides derivados do 16-DHP apresentam uma maior hidrofiliabilidade e, desta forma, os derivados com um grupo OH na posição 3 apresentam maior atividade anticancerígena quando comparados com os derivados com um grupo acetato na mesma posição.⁶⁸ Assim sendo, seria interessante sintetizar estes derivados para posterior comparação com os derivados do 16-DPA e da 16-desidroprogesterona em futuros testes biológicos.

Foi, então, decidido testar a síntese do 1-azadieno a partir da oxima do 16-DHP, aplicando a metodologia até aqui utilizada para a síntese de 1-azadienos esteroidais, tendo sido obtido o composto **2.28** (Esquema 2.10). Embora tenha ocorrido reação na posição desejada, o cloreto de *p*-toluenosulfonilo reagiu também com o grupo hidroxilo da posição 3 do esteroide. O rendimento foi calculado tendo em conta que o reagente limitante neste caso foi o cloreto de *p*-toluenosulfonilo **2.22**. Assim, o composto **2.28** foi obtido com um rendimento de apenas 10%.



Esquema 2.10.

O produto foi confirmado por espectroscopia de RMN ^1H , bidimensional NOESY e por espectroscopia de infravermelho. Pelo espectro de RMN apresentado na figura 2.7 do composto **2.28**, a análise da integração dos sinais correspondentes aos grupos aromáticos (ArH), e a presença de dois singletos a 2.42 e 2.43 ppm correspondentes ao CH_3 do grupo tosilo, levou-nos a concluir que o cloreto de *p*-toluenosulfonilo tinha reagido com os dois grupos hidroxilos presentes na molécula.

No entanto, não sabíamos se na posição 3 tínhamos sulfóxido ou tinha evoluído para a sulfona, como acontece no grupo oxima. Por espectroscopia de infravermelho sabe-se que as sulfonas dão origem a duas bandas características (1120-1160 e 1300-1350 cm^{-1}), desta forma esta técnica daria informação acerca da estrutura do composto **2.28**. No espectro de infravermelho apenas se observam duas bandas nesta zona, a 1135 cm^{-1} e 1302 cm^{-1} , sendo que a banda a 1135 cm^{-1} surge mais alargada, indicando que o esteroide apenas possui um grupo sulfona e, portanto, não ocorreu rearranjo no grupo substituinte da posição C-3.

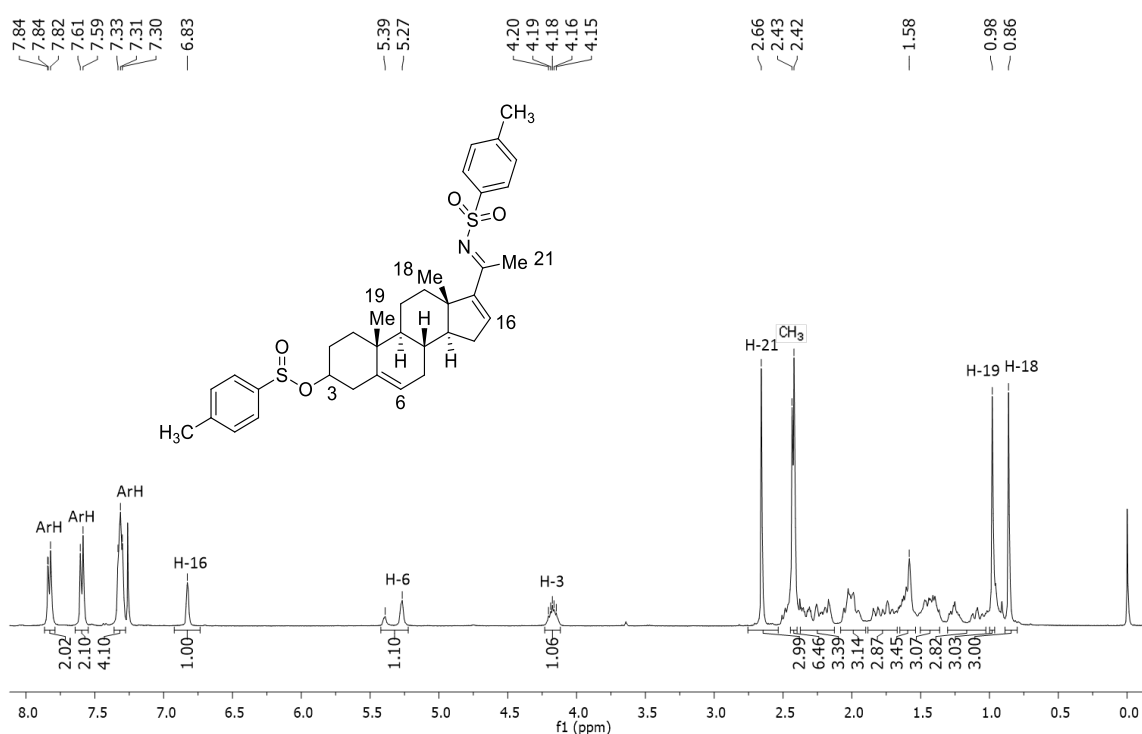
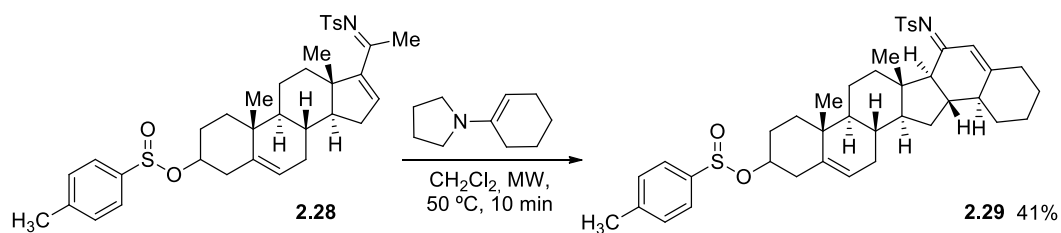


Figura 2.7. Espectro de RMN protónico do composto **2.28** (CDCl_3).

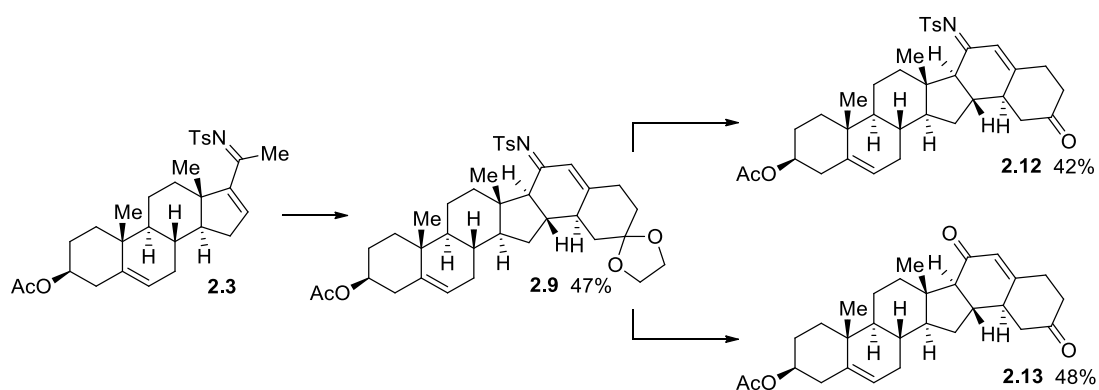
Apesar do 1-azadieno **2.28** não ter o grupo hidroxilo livre na posição 3, foi realizado um ensaio preliminar da sua reatividade. Assim, a reação do 1-azadieno **2.28** com a enamina da ciclohexanona (1-pirrolidino-1-ciclohexeno), sob irradiação de microondas a 50 °C durante 10 minutos, deu origem ao composto **2.29** com um rendimento de 41% (Esquema 2.11). Observando-se o mesmo tipo de reatividade descrita para os outros 1-azadienos esteroidais.



Esquema 2.11

2.3. Conclusão

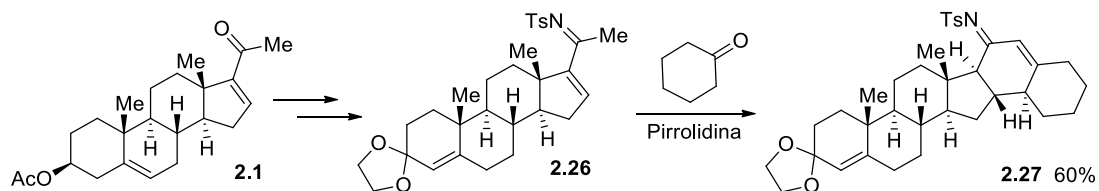
No presente capítulo foi estudada a reatividade do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** derivado do 16-DPA com uma gama de cetonas, bem como a posterior desproteção de grupos carbonilo e de hidrólise do grupo imina de alguns dos produtos obtidos de modo a possibilitar a sua futura funcionalização. Estas reações permitiram a síntese de novos esteroides hexacíclicos quirais contendo grupos carbonilo livres (Esquema 2.12).



Esquema 2.12.

Adicionalmente, foram ainda apresentados todos os passos da estratégia sintética desenvolvida para a formação do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.26**, através de alterações estruturais do 16-DPA, e a sua respetiva otimização. Com a síntese deste derivado pretendia-se a extensão da reatividade reportada por Pinho e Melo a este substrato esteroide e consequente síntese de novos esteroides hexacíclicos quirais de forma diastereosseletiva (Esquema 2.13).

A reação do 1-azadieno **2.26** derivado da 16-desidroprogesterona com a ciclohexanona em presença de quantidade catalítica de pirrolidina levou à síntese de um novo esteroide quiral **2.27** (Esquema 2.13). Pela obtenção do esteroide **2.27** conclui-se que o 1-azadieno esteroidal **2.26** reage pelo mesmo mecanismo do 1-azadieno derivado do 16-DPA **2.3**.



Esquema 2.13.

Capítulo 3

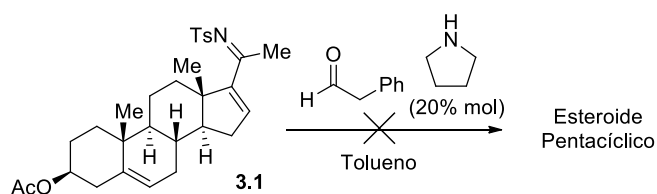
Reatividade de *N*-sulfonil-1-Azadienos Esteroidais na presença de Aldeídos

Este capítulo é centrado na síntese de novos esteroides penta- e hexacíclicos quirais através do estudo da reatividade do *N*-sulfonil-1-azadieno derivado do 16-DPA e do *N*-sulfonil-1-azadieno derivado da 16-desidroprogesterona com aldeídos, na presença de pirrolidina.

3.1. Reatividade do *N*-sulfonil-1-Azadieno derivado do 16-DPA na presença de aldeídos

Iniciou-se o trabalho de investigação pelo estudo da reatividade do *N*-sulfonil-1-azadieno derivado do 16-DPA **3.1** com uma gama de aldeídos em presença de quantidade catalítica de pirrolidina. Inicialmente selecionou-se o fenilacetaldeído para otimizar as condições de reação, tendo como ponto de partida as condições otimizadas por Pinho e Melo e colaboradores⁴³ para a reatividade deste esteroide **3.1** (Tabela 3.1). Neste contexto, a reatividade foi testada sob irradiação de microondas onde se variou a temperatura, os tempos de reação e a quantidade de aldeído utilizada (reação 1-4). Foi igualmente testado o aquecimento convencional em tolueno (reação 5). Para nenhuma das condições testadas foi possível a obtenção de qualquer produto. Contudo, quando analisados os espetros de RMN ¹H do bruto da reação, para além dos sinais correspondentes ao reagente identificou-se o surgimento de novos picos que poderia ser de um produto. No entanto, não foi possível o isolamento de qualquer produto da reação e conseqüentemente a sua identificação e caracterização. O surgimento destes novos sinais no espetro de RMN ¹H levou-nos a explorar melhor esta reação.

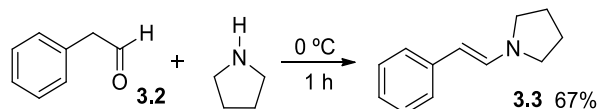
Tabela 3.1. Condições de reação testadas na reação do composto **3.1** com fenilacetaldeído.



Reação	Fenilacetaldeído (Eq.)	Condições
1	1.5	MW, tolueno, 140 °C, 10 min
2	2.0	MW, tolueno, 140 °C, 10 min
3	1.5	MW, tolueno, 120 °C, 10 min
4	1.5	MW, tolueno, 120 °C, 15 min
5	5.0	Refluxo, tolueno, 40 h

Na reatividade que pretendemos explorar o mecanismo da reação inicia-se pela formação de uma enamina, através da reação do composto carbonílico com a pirrolidina.

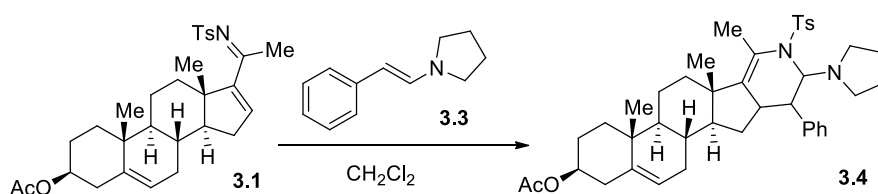
Assim, pensou-se que a dificuldade da formação inicial da enamina poderia de alguma forma estar a influenciar os resultados obtidos na reação. Foi então decidido sintetizar a enamina do fenilacetaldéido com a pirrolidina, para depois ser usada na reação com o 1-azadieno **3.1** sob condições mais suaves. Seguindo um procedimento descrito na literatura,⁷¹ o fenilacetaldéido **3.2** reagiu com a pirrolidina, para dar a enamina **3.3** com um rendimento de 67% (Esquema 3.1).



Esquema 3.1.

Isolada a enamina do fenilacetaldéido **3.3**, partiu-se para o teste da sua reatividade com o composto **3.1** sob condições mais suaves (Tabela 3.2). A reação foi executada tanto à temperatura ambiente como a refluxo de diclorometano durante 7 h (reação 1 e 2), foi possível isolar o ciclo-aducto **3.4** com um rendimento de 66% em ambos os casos. Surpreendentemente, o produto obtido resulta da reação de hetero-Diels-Alder do 1-azadieno **3.1** com a enamina **3.3**, e não do processo de ciclização observado para as enaminas provenientes de cetonas.

Tabela 3.2. Reação do 1-azadieno **3.1** com a enamina do fenilacetaldéido.



Reação	Condições	Rendimento (%)
1	t.a., 7 h	66
2	refluxo, 7 h	66

O espetro de RMN protónico do esteroide **3.4** está representado na figura 3.1. Pela análise do espetro podem ser identificados alguns sinais que estão de acordo com a estrutura proposta, tais como, os sinais dos protões da pirrolidina H-25 e H-26 a 1.69 ppm,

bem como H-24 e o H-27 a 2.50 e 2.88 ppm, respetivamente. Na zona aromática apareceram os sinais correspondentes ao anel aromático substituído em C-23. O duplete a 4.98 ppm corresponde ao protão H-22 que dada a estrutura proposta este encontra-se na proximidade de dois átomos de azoto e, portanto, surge nesta zona do espetro, e o duplo duplete a 2.65 ppm corresponde ao protão H-23. Por fim, é possível ainda observar que os protões do grupo metilo H-21 se mantêm, embora com um desvio químico ligeiramente inferior. Por outro lado, o protão H-16, que no reagente era vinílico (6.83 ppm), agora foi deslocado para desvio químico mais baixo (1.31 ppm). A acrescentar ainda que quando comparado o espetro de RMN ^{13}C do composto **3.4** com o do 1-azadieno **3.1** é possível observar o desaparecimento do carbono imínico (179 ppm), confirmando a estrutura proposta.

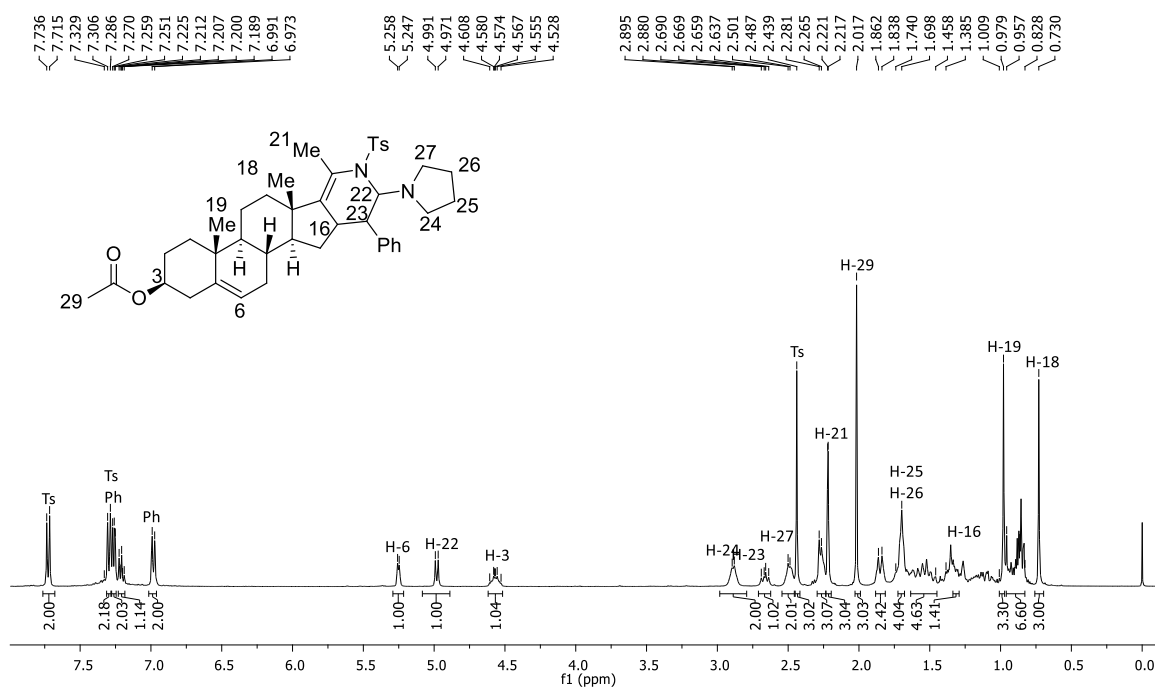


Figura 3.1. Espetro de RMN protónico do composto **3.4** (CDCl_3).

Pela análise do espetro bidimensional COSY, apresentado na figura 3.3, é possível atribuir com mais segurança os protões já referidos. Como podemos observar, é visível o acoplamento entre dois sinais na zona dos aromáticos com o protão CH_3 do grupo tosilo o que nos permite distinguir os protões aromáticos do grupo tosilo e os do grupo fenilo. É ainda possível verificar a presença de picos cruzados entre o protão H-22 e H-23, e de H-23

com H-16. Verificou-se também acoplamento entre todos os prótons do anel da pirrolidina, H-24, H-25, H-26 e H-27 (Figura 3.2).

De notar, que embora a análise dos espectros nos permita concluir que apenas temos um diastereoisómero e, portanto, a reação é diastereosseletiva não é possível somente através da análise dos espectros atribuir o diastereoisómero que se forma. Houve uma tentativa no sentido de obter cristais do composto para elucidação da estrutura por cristalografia de Raio-X, no entanto, não foi possível concretizar tal objetivo.

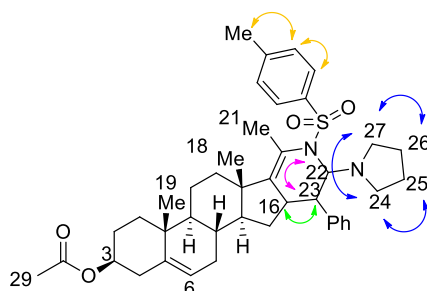


Figura 3.2. Principais correlações observadas no espectro COSY do composto 3.4.

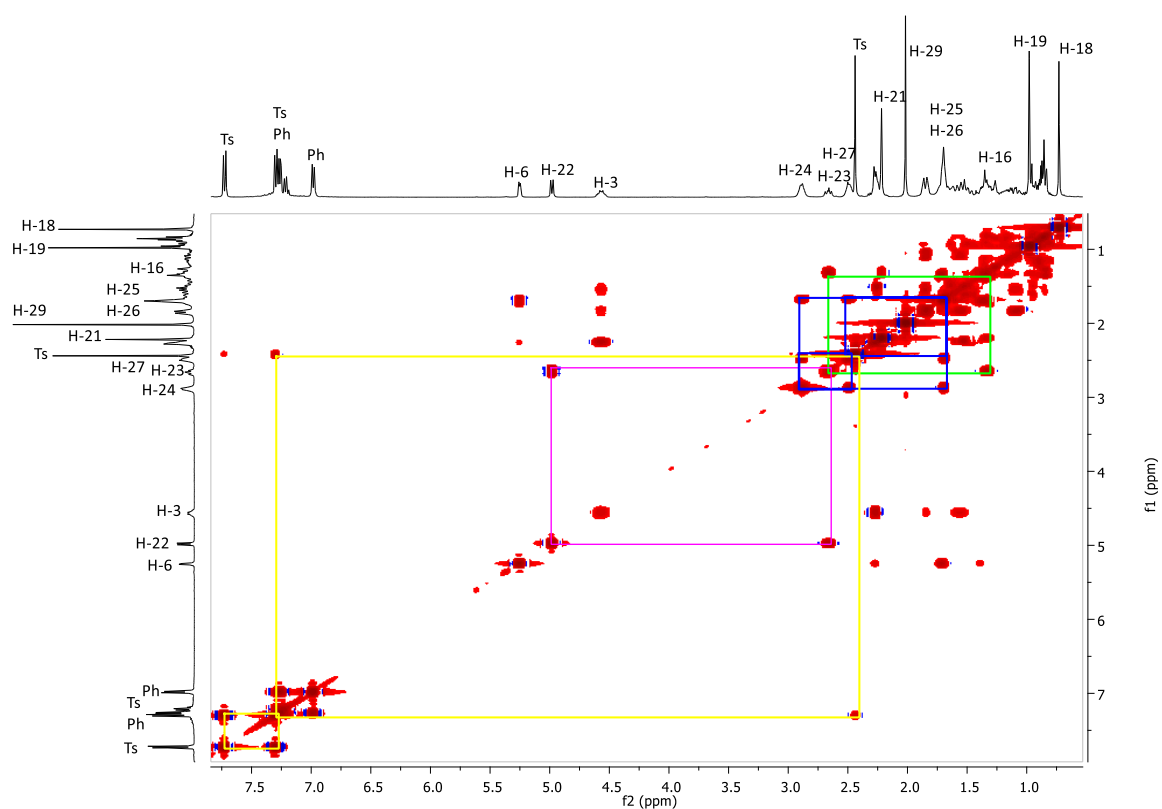
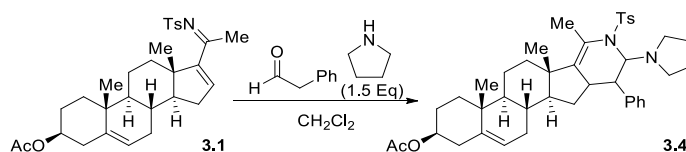


Figura 3.3. Espectro COSY do composto 3.4 (CDCl₃).

Com este resultado inesperado, rapidamente se procedeu à otimização das condições da reação (Tabela 3.3). A reação do 1-azadieno **3.1** com a enamina do aldeído formada *in situ* tornaria esta metodologia sintética muito mais versátil. Assim, foi testada a reatividade do esteroide com o fenilacetaldéido na presença de pirrolidina, em excesso (1.5 eq.) de forma a garantir a formação eficiente da enamina, uma vez que não há eliminação de pirrolidina. Foram também usadas temperaturas mais baixas das anteriormente testadas uma vez que a formação da enamina do fenilacetaldéido se dá a temperaturas mais baixas. Quando a reação foi efetuada com aquecimento convencional a 50 °C ao final de 24 h o composto **3.4** foi isolado com um rendimento de 35% (reação 1). Sob irradiação de microondas a 50 °C ao final de 10 minutos o mesmo produto **3.4** foi isolado com um rendimento de 75% (reação 2). Com o aumento de temperatura da reação para 60 °C o rendimento foi inferior, 58% (reação 3).

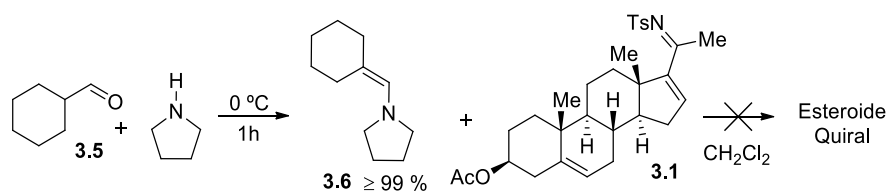
Tabela 3.3. Condições da reação do esteroide **3.1** com o fenilacetaldéido.



Reação	Condições	Rendimento (%)
1	refluxo, 24 h	35
2	MW, 50 °C, 10 min	75
3	MW, 60 °C, 10 min	58

Com estes resultados, e depois de otimizadas as condições da reação, resolvemos estender a reação de hetero-Diels-Alder a outros aldeídos. O estudo foi então estendido ao aldeído **3.5**, onde se começou por sintetizar a sua enamina correspondente **3.6**. Seguindo o mesmo procedimento utilizado na síntese da enamina do fenilacetaldéido, a enamina **3.6** foi isolada com um rendimento 99%. A reação da enamina **3.6** com o 1-azadieno **3.1**, quer por aquecimento convencional quer por irradiação de microondas não levou à formação do ciclo-aducto esperado (Tabela 3.4). Foi ainda testada a reação com geração da enamina *in situ*, sob irradiação de microondas, mas não foi observada a formação do produto pretendido, apenas os produtos resultantes da hidrólise do reagente.

Tabela 3.4. Síntese do composto **3.6** e posterior reação com o esteroide **3.1**.

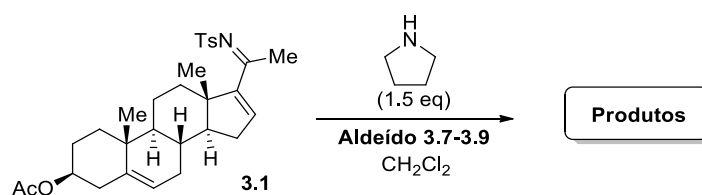


Reação	Condições
1	refluxo, 24 h
2	MW, 50 °C, 10 min

Ainda na tentativa de alargar a reatividade a outros aldeídos, esta foi testada com os aldeídos **3.7-3.9** (Tabela 3.5). Começou por se fazer reagir o 1-azadieno **3.1** com o propanal **3.7** sob irradiação de microondas a 50 °C durante 10 minutos na presença de pirrolidina e o esperado ciclo-aducto da reação de Diels-Alder **3.10** foi obtido com um rendimento de 32%. Quando se aumentou o tempo da reação para os 30 minutos o ciclo-aducto **3.10** foi isolado com um rendimento de 21%. Aumentando a temperatura para 60 °C ao fim 10 minutos a reação foi controlada por TLC e verificou-se a presença de grande parte do reagente. Realizou-se a reação a 60 °C durante 30 minutos e o rendimento do composto **3.10** aumentou para 27%. Após uma breve pesquisa na literatura, percebemos que a formação de enaminas de aldeídos alquílicos poderia ocorrer com alguma facilidade,^{72,73} assim, partimos para o estudo da reatividade com aldeídos disponíveis com maior cadeia carbonada, particularmente o butanal **3.8** e o heptanal **3.9**. Começou por se fazer reagir o 1-azadieno **3.1** com o butanal **3.8** sob irradiação de microondas a 50 °C durante 10 minutos na presença de pirrolidina e o ciclo-aducto da reação de Diels-Alder **3.11** foi obtido com um rendimento de 39%. Quando se aumentou a temperatura da reação para os 60 °C o ciclo-aducto **3.11** foi isolado com um rendimento de 56%. Por fim, foi testada a reação do heptanal **3.9** com o 1-azadieno **3.1** sob irradiação de microondas a 50 °C durante 10 minutos na presença de pirrolidina e o ciclo-aducto da reação de Diels-Alder **3.12** foi obtido com um rendimento de 47%. Quando se aumentou a temperatura da reação para os 60 °C ao fim de 10 minutos a reação foi controlado por TLC e verificou-se a presença de grande parte do reagente. Mantendo a temperatura e aumentando o tempo de reação para 30 minutos o ciclo-aducto **3.12** foi isolado com um rendimento de 62%.

Pela análise dos resultados, conclui-se que o aumento de temperatura no caso da reação do 1-azadieno com o propanal não leva a diferenças significativas, enquanto que no caso do butanal e do heptanal leva a uma melhoria do rendimento. A obtenção dos ciclo-*aductos* **3.4**, **3.10**, **3.11** e **3.12**, resultantes da reação do *N*-sulfonil-1-azadieno **3.1** com os respectivos aldeídos na presença de pirrolidina, leva-nos a concluir que estes são formados por reação de hetero-Diels-Alder de forma diastereosseletiva.

Tabela 3.5. Reação do 1-azadieno **3.1** com os aldeídos **3.7-3.9**.



Aldeído	Condições de Reação (η)	Produtos
<p>3.7</p>	MW, 50 °C, 10 min 32% MW, 50 °C, 30 min 21% MW, 60 °C, 30 min 27%	<p>3.10</p>
<p>3.8</p>	MW, 50 °C, 10 min 39% MW, 60 °C, 10 min 56%	<p>3.11</p>
<p>3.9</p>	MW, 50 °C, 10 min 47% MW, 60 °C, 30 min 62%	<p>3.12</p>

Na figura 3.4 está representado o espectro de RMN protónico do ciclo-adiuto **3.10** representativo dos ciclo-adiutos obtidos. Pela análise do espectro podem ser identificados alguns sinais que estão acordo com a estrutura proposta, tais como, os sinais dos protões da pirrolidina H-25 e H-26 a 1.72 ppm, bem como H-24 e o e H-27 a 2.83 e 2.54 ppm, respetivamente. A 4.60 ppm surge o duplete que corresponde ao protão H-22. Por fim, é possível ainda observar que os protões do grupo metilo H-21 surgem com menor desvio químico.

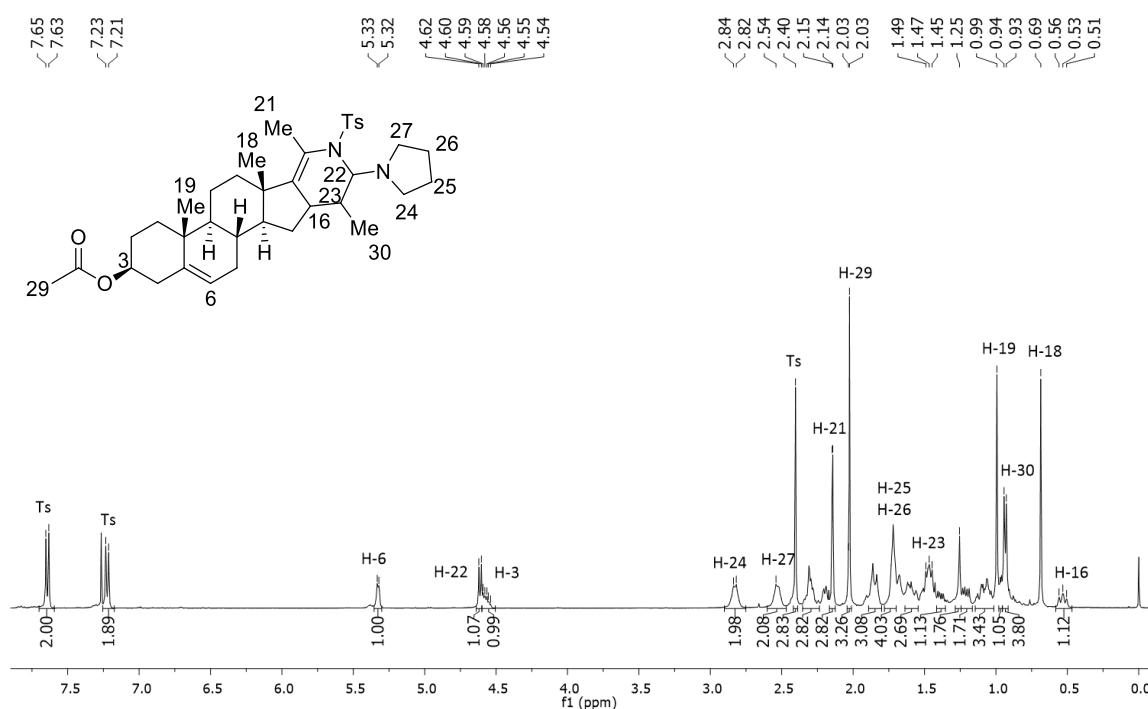


Figura 3.4. Espectro de RMN protónico do composto **3.10** (CDCl₃).

Para a atribuição dos sinais correspondentes aos protões H-16, H-23 e H-30 foi necessário recorrer à análise do espectro bidimensional COSY protónico do ciclo-adiuto **3.10** (Figura 3.6). Os principais acoplamentos observados no espectro estão identificados na Figura 3.5. Pela análise do espectro percebemos que o sinal que surge a 1.25 ppm possui acoplamentos com os protões H-22 (4.61 ppm) e com H-16 (0.51-0.56 ppm), e portanto, este sinal corresponde assim ao protão H-23. Por fim, podemos ainda observar acoplamento entre o protão H-23 e os protões do grupo metilo H-30, que surgem com um duplete a 0.93 ppm.

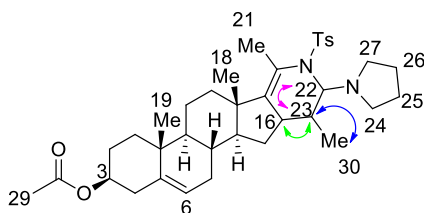


Figura 3.5 Principais correlações observadas no espectro COSY do composto **3.10**.

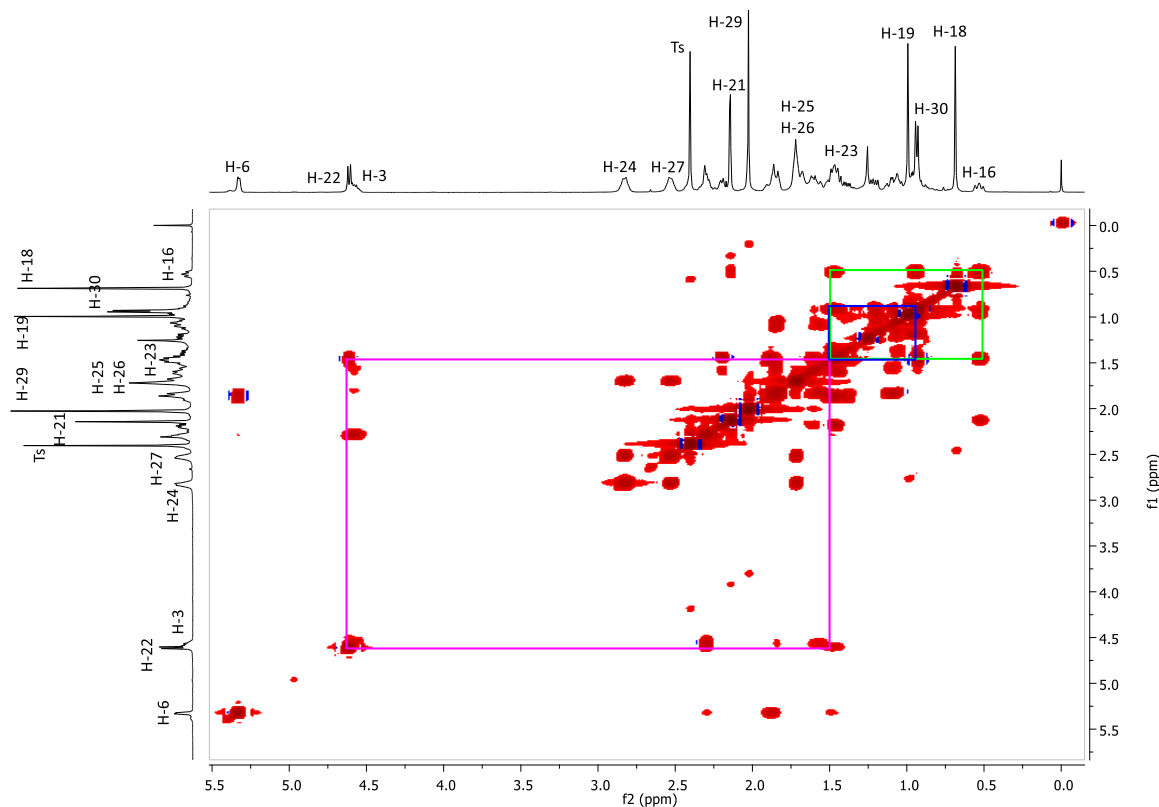


Figura 3.6. Expansão do espectro COSY do composto **3.10** (CDCl₃).

Com base no espectro bidimensional NOESY (Figura 3.8) do composto **3.10** foi possível atribuir a estereoquímica do esteroide por observação das principais correlações protónicas (Figura 3.6). No espectro de NOESY verificam-se picos cruzados entre o sinal dos prótons H-30 (0.93 ppm) com o próton H-16 (0.51-0.56 ppm) e com os prótons H-18 (0.69 ppm). Por sua vez, o próton H-16 possui correlação com o próton H-22 (4.60-4.62 ppm). Assim, podemos concluir, que os prótons H-16, H-22 e grupo metilo H-30 estão orientados para o mesmo lado que o grupo metilo H-18. O facto do próton H-23 (1.25 ppm) não apresentar picos cruzados com nenhum dos prótons referidos, confirma a estereoquímica proposta para o centro quiral C-23 (Figura 3.7).

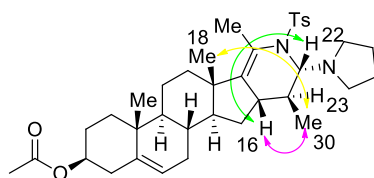


Figura 3.7. Principais correlações observadas no espectro NOESY do composto **3.10**.

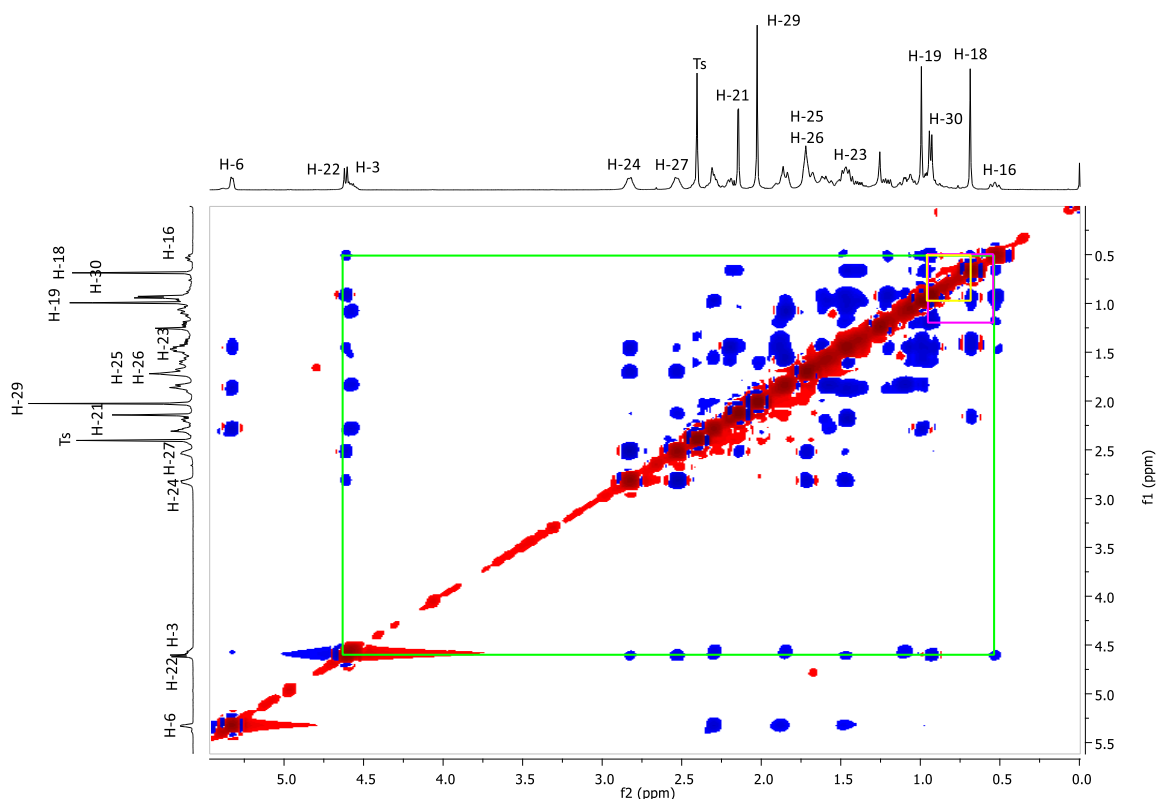
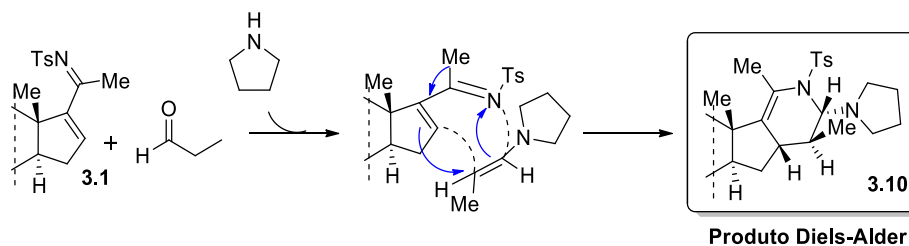


Figura 3.8. Expansão do espectro NOESY do composto **3.10** (CDCl_3).

A estereoquímica proposta está de acordo com o descrito na literatura, em que o ataque se dá pela face menos impedida do esteroide (face α). Uma das características da reação de Diels-Alder é que existe retenção da estereoquímica do dienófilo. Está descrito na literatura que as enaminas do fenilacetaldéido e dos aldeídos alquílicos adotam preferencialmente a configuração *trans*.^{71,72} E, portanto, a estereoquímica *trans* dos dienófilos mantém-se nos produtos formados.

No esquema 3.2 está representado o mecanismo da reação de hetero-Diels-Alder aplicado à reação do 1-azadieno **3.1** com o propanal **3.7**, utilizado como exemplo representativo, na presença de pirrolidina. Como se pode verificar, inicialmente ocorre a formação da enamina pela reação do propanal com a pirrolidina. A enamina depois reage

por reação de hetero-Diels-Alder com o 1-azadieno **3.1** levando à formação do ciclo-aducto **3.10** de forma diastereosseletiva.



Esquema 3.2.

Na tentativa de alargar a reatividade a outros aldeídos, a reação de hetero-Diels-Alder do 1-azadieno **3.1** foi testada com os aldeídos **3.13** e **3.14**. Contudo, não se verificou qualquer evidência de produto, tendo sido recuperado o reagente (Esquema 3.3).

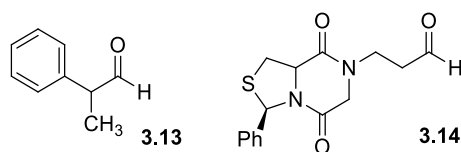
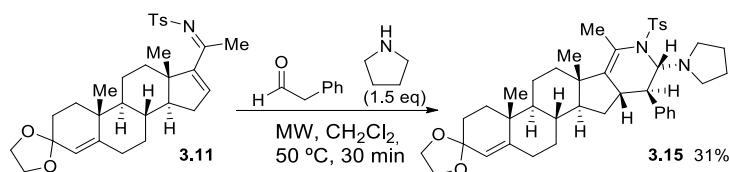


Figura 3.9. Representação dos aldeídos **3.13** e **3.14**

3.2. Reatividade do *N*-sulfonil-1-Azadieno derivado da 16-desidroprogesterona na presença de um aldeído

A reação de Diels-Alder de *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais com aldeídos foi alargada ao substrato esteroide **3.11** (Esquema 3.4). Assim, a reação do 1-azadieno **3.11** com o fenilacetaldéido na presença de pirrolidina foi realizada sob irradiação de microondas a 50 °C durante 10 minutos. A reação foi controlada por TLC e percebeu-se que uma grande parte do reagente continuava por reagir. Colocou-se a reação mais 20 minutos (10+10 minutos), num total de 30 minutos de reação, ao fim dos quais já não se observava a presença de reagente. Nestas condições, a reação deu origem ao composto **3.15** de forma diastereosseletiva com um rendimento de 31%. De notar que este rendimento obtido carece ainda de uma otimização que terá de ser futuramente realizada, nomeadamente a

irradiação durante 30 minutos seguida. Quanto à estereoquímica do composto, por analogia, assume-se a mesma que a determinada para o composto **3.10**.



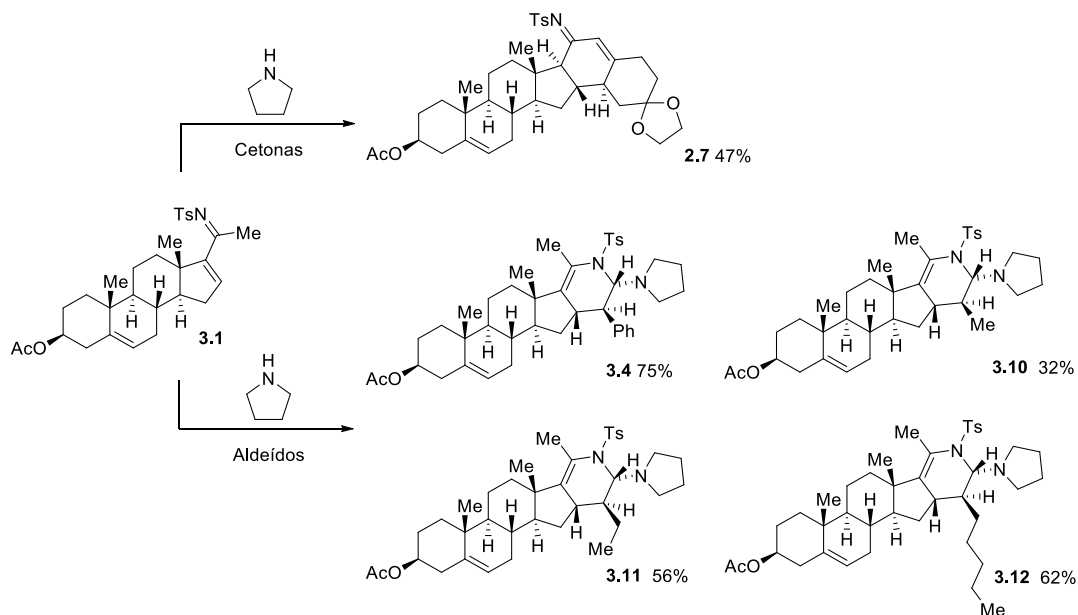
Esquema 3.3.

3.3. Conclusão

Neste capítulo pretendia-se estudar a reatividade de dois *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais com aldeídos, na presença de pirrolidina, para a preparação de novos esteroides quirais.

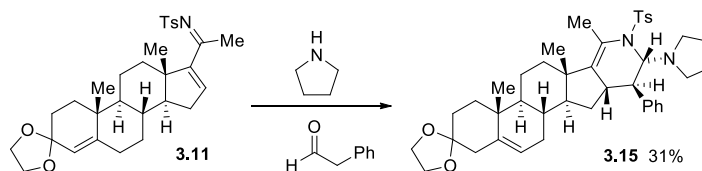
Demonstrou-se que, ao contrário do que se tinha observado para a reatividade destes *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais com cetonas em presença de pirrolidina, os derivados aldeídos reagiram com os referidos 1-azadienos por reação de hetero-Diels-Alder. Esta reação permitiu a síntese de novos esteroides penta- e hexacíclicos quirais de forma diastereosseletiva com rendimentos moderados (Esquema 3.5 e 3.6).

Foram sintetizados quatro novos esteroides quirais (**3.4**, **3.10**, **3.11** e **3.12**) de forma diastereosseletiva através da reação de hetero-Diels-Alder do *N*-sulfonil-1-azadieno derivado do 16-DPA com uma gama de aldeídos (fenilacetaldeído, propanal, butanal e heptanal) na presença de pirrolidina (Esquema 3.5).



Esquema 3.4.

Foi igualmente explorada a reatividade do *N*-sulfonil-1-azadieno **3.11** derivado da 16-desidroprogesterona com o fenilacetaldeído na presença de pirrolidina (Esquema 3.7). Desta forma, foi obtido o novo esteroide quiral **3.15**, com 31% de rendimento, através da reação de hetero-Diels-Alder.



Esquema 3.5.

Como foi referido, no início deste capítulo pretendia-se a síntese de novos esteroides penta- e hexacíclicos quirais, através da reação dois *N*-sulfonil-1-azadienos esteroidais com aldeídos, na presença de pirrolidina, estratégia pela qual se sintetizaram cinco novos esteroides.

Capítulo 4

Experimental

Neste capítulo encontra-se apresentada e descrita toda a parte experimental inerente ao desenvolvimento do trabalho, descrito nesta dissertação. Serão descritos todos os procedimentos executados para a síntese de todos os compostos descritos nos capítulos II e III, e as respectivas caracterizações.

A caracterização dos compostos foi efetuada através de diferentes técnicas, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica (RMN ^1H) e de carbono 13 (RMN ^{13}C), espectroscopia de infravermelho (IV), espectrometria de massa alta resolução (EMAR), rotação específica $[\alpha]$ e ainda pela medição do ponto de fusão dos compostos sólidos.

4.1. Instrumentação

Cromatografia de camada fina

Nas reações cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina (TLC), utilizara-se placas de sílica 60 F₂₅₄ em suporte de alumínio fornecidas pela *Merck*. O eluente usado variou dependendo da reação em causa.

Cromatografia em coluna de sílica

A maioria dos compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica, usando gel de sílica 60 (0.040-0.063 mm) fornecida pela *Merck*, *Macherey-Nagel* ou *Fluka*.

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram obtidos nos espectrómetros *Brucker Avance III*, operando a 400 MHz (^1H) e 100 MHz (^{13}C), no Laboratório de RMN da Universidade de Coimbra.

Foram utilizados como solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$); os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de fase aquecida *Falc* (pelo método de capilar de vidro aberto).

Espectroscopia de Infra-Vermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrofotômetro *Agilent Technologies Cary 630 FTIR*, utilizando o método de refletância total atenuada (ATR).

Microondas

As reações realizadas com irradiação por microondas foram realizadas num aparelho *Discover S-Class* da *CEM Focused Synthesis System* usando vasos fechados de 10 mL.

Espectrometria de Massa de Alta Resolução

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos num espectrômetro *TOF VG Autospec M* com ionização por *electrospray* (ESI).

Rotação Específica

Os valores da rotação específica, $[\alpha]$, dos compostos opticamente ativos foram determinados num polarímetro digital automático *Optical Activity AA-5*.

4.2. Solventes e Reagentes

Na realização deste trabalho foram utilizados reagentes comercialmente disponíveis com elevado grau de pureza, fornecidos pela Aldrich, Merck ou Flucka e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

Todos os solventes foram usados secos e destilados, de acordo com os procedimentos abaixo descritos, exceto em reações ou extrações com água, onde foram utilizados apenas destilados.

Acetato de Etilo

O acetato de etilo foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

Diclorometano

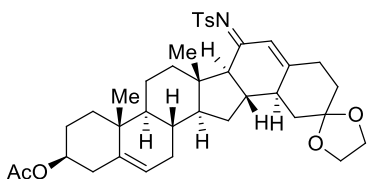
Este solvente foi refluxado na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas, destilado e guardado sobre peneiros moleculares de 4 Å.

Éter Etílico, Hexano e Tolueno

Foram refluxados na presença de fios de sódio, utilizando benzofenona como indicador, destilados, e guardados sobre peneiros moleculares de 4 Å.

Trietilamina

O reagente foi armazenado sobre palhetas de hidróxido de sódio.

4.3. Métodos Sintéticos referentes ao Capítulo 2

3β-Acetoxy-5,16-androsterona fundido a *N*-(3,4,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[[1,3]dioxolano-2,2-naftalen]-6(7H)-ilideno)tosilimina (2.9) A uma solução de *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3**⁴³ (0.153 g, 0.3 mmol) em tolueno seco (1 mL)

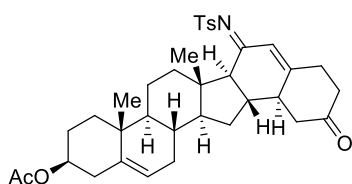
foi adicionada a 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal (0.45 mmol, 0.070 g) e pirrolidina (5 μL, 0.06 mmol, 20 mol%). A reação é colocada sob irradiação de microondas a 140 °C durante 10 minutos. Depois de arrefecido à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]. Recristalizou-se o produto com uma solução de éter etílico e éter de petróleo e filtrou-se. O produto **2.9** foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 47% (0.14 mmol, 0.094 g). p.f. ≥ 207 °C, com decomposição (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = +60$ (c 0.5 CH₂Cl₂); IV (ATR) ν 1730.42, 1599.03, 1559.89, 1244, 1151.75, 1090.25, 1030.61, 741.74; cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.80 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.08-1.16 (m, 3H), 1.35-1.63 (m, 9H), 1.67-1.75 (m, 3H), 1.80-1.97 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.05-2.11 (m, 3H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.47-2.64 (m, 3H), 4.00 (d, *J* = 2 Hz, 4H), 4.57-4.60 (m, 1H), 5.35 (br d., *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).; RMN ¹³C (CDCl₃) δ 11.9, 19.3, 20.3, 21.4, 21.6, 26.8, 27.7, 31.3, 31.6, 32.7, 34.0, 36.7, 36.9, 37.2, 38.1, 40.2, 41.5, 44.2, 44.4, 50.3, 55.6, 60.2, 64.5, 64.6, 73.9, 107.7, 120.7, 122.1,

126.7, 129.3, 139.3, 140.0, 143.0, 164.7, 170.6, 179.3. EMAR (ESI-TOF) m/z: calculada para $C_{38}H_{50}NO_6S$ [M + H⁺] 648.3353, encontrada 648.3334.

4.3.1. Reações de desproteção e hidrólise de Esteroides Quirais

Procedimento Geral:

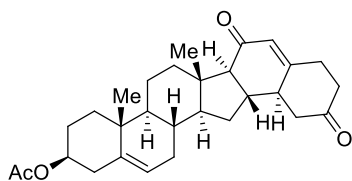
Num balão de 25 mL adicionou-se sílica (1.2 g), diclorometano (3.2 mL) e por fim uma solução aquosa de H₂SO₄ (0.12 mL 15% m/V), deixou-se em agitação durante cerca de 3 minutos e por fim foi adicionado o esteroide hexacíclico apropriado (0.100 g). A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante o tempo indicado em cada caso. A mistura foi filtrada, e neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio, extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e lavada a fase orgânica com água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. O solvente evaporado e os produtos purificados.



3β-Acetoxy-5,16-androsterona fundido a N-(6-oxo-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ilideno)tosil imina

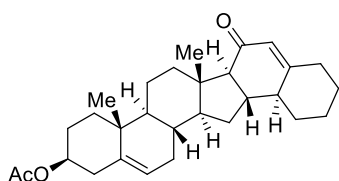
(2.12) O composto foi preparado a partir do esteroide **2.9** (0.154 mmol, 0.100 g) seguindo o procedimento geral com

um tempo de reação de 1 hora. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 42% (0.065 mmol, 0.039 g). p.f. 206.1-207.2 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = +30$ (c 0.5, CH₂Cl₂); IV (ATR) v 2917, 1725, 1707, 1560, 1301, 1245, 1152, 817, 742 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.81 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.38-1.03 (m, 6H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.37-2.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.94-2.62 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 5.36 (br d., J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.13 Hz, 2H).; RMN ¹³C (CDCl₃) δ 11.9, 19.3, 20.3, 21.4, 21.6, 26.7, 27.7, 29.7, 31.3, 31.5, 31.8, 36.7, 36.9, 37.1, 38.1, 38.6, 41.7, 44.1, 45.1, 45.5, 50.3, 55.6, 60.5, 73.8, 122.0, 126.8, 129.4, 140.0, 143.2, 161.8, 170.54, 178.01, 207.55, 208.41; EMAR (ESI): calculada para $C_{36}H_{46}NO_5S$ [M + H⁺] 604.30912, encontrada 604.30713.



3β-Acetoxy-5,16-androsterona fundido a 1,3,4,7,8,8a-hexahidronaftalene-2,6-dione (2.13)

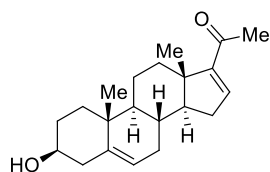
O composto foi preparado a partir do esteroide **2.9** (0.154 mmol, 0.100 g) seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 18 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 48% (0.074 mmol, 0.033 g). p.f. 222.7-223.8 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); IV (ATR) ν 2911, 1728, 1702, 1667, 1237, 1030, 813, 663 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.88 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07-1.30 (m, 3H), 1.81-1.99 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.19-3.7 (m, 3H), 2.41-2.57 (m, 2H), 2.58-2.87 (m, 3H), 4.61 (m, 1H), 5.38 (br d., $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H).; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 12.4, 19.3, 20.2, 21.5, 26.9, 27.7, 30.9, 31.3, 31.6, 36.7, 36.9, 37.2, 38.1, 38.6, 41.1, 44.2, 44.7, 45.9, 50.4, 55.4, 63.5, 73.8, 122.0, 139.1, 140.1, 160.0, 170.6, 199.7, 209.0; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 451.28429, encontrada 451.28306.



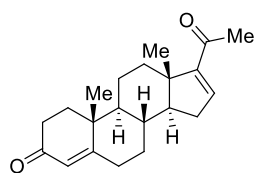
3β-Acetoxy-5,16-androsterona fundido a 4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-one (2.15)

O composto foi preparado a partir do esteroide **2.14**⁴³ (0.166 mmol, 0.100 g) seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 1 hora. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 31% (0.052 mmol, 0.023 g). p.f. 190.4-191.7 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = +10$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IV (ATR) ν 2935, 1729, 1672, 1237, 1036 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.87 (s, 3H), 0.92-1.02 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.08-1.30 (m, 3H), 1.35-1.72 (m, 9H), 1.78-2.00 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.06-2.19 (m, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 1H), 4.36-4.72 (m, 1H), 5.37 (br d., $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 19.3, 20.3, 21.4, 25.3, 26.6, 27.1, 27.7, 30.2, 31.4, 31.7, 32.9, 34.9, 36.8, 36.9, 37.4, 38.1, 40.8, 44.7, 46.3, 50.5, 55.5, 63.0, 73.9, 122.2, 126.1, 140.1, 165.2, 170.6, 201.3; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 437.3050, encontrada 437.3055.

4.3.2. Síntese dos precursores dos *N*-sulfonil-1-azadienos



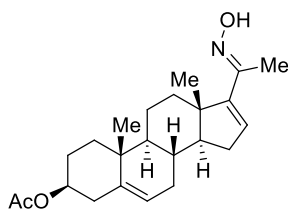
16-Desidropregnenolona (2.16) Este composto foi preparado por adaptação de um procedimento da literatura.⁶⁸ A uma solução do acetato de 16-desidropregnenolona (5.61 mmol, 2.00 g) em terc-butanol (100 mL) adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2% m/v, 40 mL). A mistura reacional deixou-se em agitação durante a noite a uma temperatura de 30 °C. O terc-butanol foi parcialmente evaporado a pressão reduzida. Adicionou-se água (100 mL) ao resíduo resultante e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 60 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, e evaporou-se o solvente. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 97% (5.44 mmol, 1.71 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 0.96-1.03 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.21-1.74 (m, 11H), 1.853 (dd, 2H, *J* = 13.69 e 3.45 Hz), 1.984-2.015 (m, 1H), 2.026-2.066 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (dd, 1H, *J* = 6.55 e 3.36 Hz), 2.33 (dd, 1H, *J* = 3.36 e 6.55 Hz), 2.41 (dt, 1H, *J* = 12.69 e 3.71), 3.51 (ddd, 1H, *J* = 6.63, 10.9 e 17.48 Hz) 5.36 (d, 1H, *J* = 5.28 Hz), 6.71 (dd, 1H, *J* = 3.32 e 1.87 Hz).



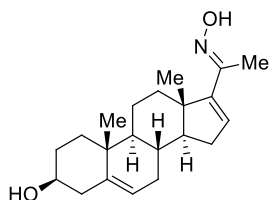
16-Desidroprogesterona (2.19) Este composto foi preparado por adaptação de um procedimento da literatura.⁶⁷ A uma solução de 16-desidropregnenolona **2.16** (6.59 mmol, 2.06 g) em tolueno seco (150 mL) foi adicionada *N*-metilpiperidona (75.4 mL). A mistura foi colocada a refluxo com uma armadilha de Dean-Stark até serem recolhidos 1-2 mL de tolueno. Adicionou-se isopropóxido de alumínio (11.80 mmol, 2.41 g), e a mistura ficou a refluxo durante 4 h. Adicionou-se novamente isopropóxido de alumínio (4.59 mmol, 0.94 g) e deixou-se a refluxo por mais 2 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e dilui-se com acetato de etilo (60 mL). Lavou-se a mistura reacional com H₂O (3 x 60 mL) e uma solução aquosa de NaCl (30 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/ hexano (1:1)] e obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 70% (4.63 mmol, 1.49 g). RMN ¹H 0.94 (s, 3H), 0.98- 1.06 (m, 1H), 1.12 (dd, 1H, *J* = 13.4 e 3.8 Hz), 1.21 (s, 3H), 1.26-1.50 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.87 (br d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 6H), 5.73 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 3.3 e 1.9 Hz).

Procedimento geral para a síntese de oximas:

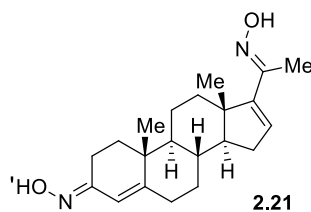
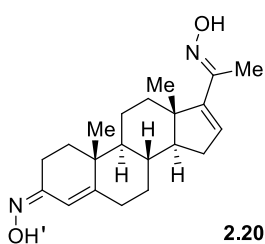
A uma solução do esteroide apropriado (1 eq.) em etanol 95% (1.8 mL/mmol) adicionou-se hidrocloreto de hidroxilamina (1.8 eq.) e piridina (5.2 eq.). A reação foi colocada a refluxo durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida num banho de gelo e adicionou-se água fria, o sólido obtido foi filtrado e lavado com água quente e seco sob vácuo.



3β-Acetoxy-5,16-pregnadien-20-oxima (2.2)⁶⁹ O composto foi preparado seguindo o procedimento geral para a síntese de oximas. A partir do 16-DPA (14.28 mmol, 5.09 g) em etanol 95% (26 mL), hidrocloreto de hidroxilamina (25.24 mmol, 1.75 g) e piridina (6 mL). O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 93% (13.29 mmol, 4.94 g). RMN ¹H δ 0,95 (s, 3H); 0,98-1,05 (m, 1H); 1,06 (s, 3H); 1,10-1,17 (m, 1H); 1,34-1,48 (m, 2H); 1,56-1,75 (m, 5H); 1,84-1,95 (m, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,19-2,25 (m, 1H); 2,31-2,41 (m, 3H); 4,57-4,65 (m, 1H); 5,39 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 6,06 (dd, 1H, *J* = 3,2 e 2,0 Hz); 6,90 (s, 1H).



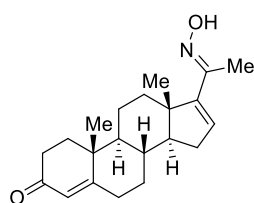
3β-Hidroxi-5,16-pregnadien-20-oxima (2.17)⁷⁰ O composto foi preparado seguindo o procedimento geral para a síntese de oximas. A partir da 16-desidropregnenolona (16.16 mmol, 5.08 g) em etanol 95% (30 mL), hidrocloreto de hidroxilamina (29.09 mmol, 2.02 g) e piridina (7 mL). O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 98% (15.90 mmol, 5.24 g). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0.90 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 5.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.15-5.96 (m, 1H), 10.72 (s, 1H).



4,16-Pregnadien-3,20-dioxima (2.20 e 2.21). Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral para a síntese de oximas. A partir da 16-desidroprogesterona (0.96 mmol, 0.30 g) em etanol 95% (10 mL), hidrocloreto de hidroxilamina (1.73 mmol, 0.12 g) e piridina (0.41 mL). Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **2.21** obtido como uma goma transparente com um rendimento de 59% (0.57 mmol, 0.20 g), e o composto **2.20** obtido como um sólido branco, com um rendimento de 26% (0.25 mmol, 0.088 g).

Composto 2.20: p.f. 203.0-205.1 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); IV (ATR) ν 3269-2829, 1635, 1436, 1371, 1004, 947 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0.93 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.23-1.54 (m, 6H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.07-2.42 (m, 7H), 6.03 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).; RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 11.1, 15.8, 17.6, 20.6, 24.2, 31.0, 32.1, 32.2, 33.5, 35.4, 35.9, 38.5, 46.2, 53.8, 56.1, 110.7, 130.6, 150.9, 151.2, 151.6, 156.4; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ [M + H $^+$] 343.23800, encontrada 343.23717.

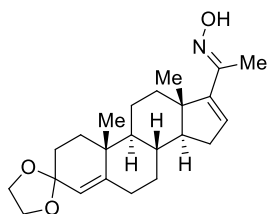
Composto 2.21: IV (ATR) ν 3264-2825, 1641, 1433, 1372, 1005, 951 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0.92 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.21-1.58 (m, 6H), 1.63-1.83 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 20.0, 10.8$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).; RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 11.1, 15.8, 17.2, 18.4, 20.8, 31.0, 31.6, 31.8, 33.6, 34.2, 35.5, 37.5, 46.1, 53.6, 56.2, 117.9, 130.5, 151.2, 151.6, 152.4, 154.0; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ [M + H $^+$] 343.23800, encontrada 343.23708.



4,16-Pregnadien-3-one-20-oxima (2.18)⁴¹

Este composto foi preparado por adaptação de um procedimento da literatura.⁴¹ A uma solução do composto **2.17** (8.05 mmol, 2.63 g) em tolueno seco (100 mL) foi adicionada ciclohexanona (502.34 mmol, 52 mL) e isopropóxido de alumínio (27.32 mmol, 5.6 g). A mistura foi colocada a refluxo com uma armadilha de Dean-Stark durante 3 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e dilui-se com acetato de etilo (60 mL). Lavou-se a mistura reacional com H_2O (5 x 60 mL) e com uma solução aquosa de NaCl (30 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro

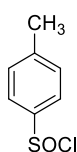
e evaporou-se o solvente. Cristalizou-se o produto com éter etílico/hexano e o produto foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 72% (5.81 mmol, 1.90 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.97 (s, 3H), 1.17-1.01 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.49-1.28 (m, 3H), 1.92-1.65 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.32 (dt, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.46-2.34 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 6.05 (dd, $J = 3.3$ e 2.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H).



3-Etilenodioxi-4,16-pregnadien-20-oxima (2.25)

A uma solução da oxima da 16-desidroprogesterona **2.18** (6.11 mmol, 2.00 g) em tolueno seco (100 mL) foi adicionado etileno glicol (110 mmol, 6 mL) e ácido *p*-toluenosulfónico (3.05 mmol, 0.58 g). A mistura foi colocada a refluxo com uma armadilha de Dean-Stark durante 3 h. Deixou-se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente. Lavou-se a mistura reacional com H_2O (6 x 60 mL) e com uma solução aquosa de NaCl (30 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. Cristalizou-se o produto com éter etílico/hexano e o produto foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 60% (3.69 mmol, 1.37 g). p.f. ≥ 140 °C, com decomposição (cristalização em éter etílico/hexano); $[\alpha]_D^{25} = +10$ (c 0.5, THF); IV (ATR) ν 3372, 2895, 1602, 1365, 1092, 947, 685 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.95 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.11-1.20 (m, 1H), 1.30-1.47 (m, 1H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.13 (dd, $J = 14.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 16.1, 6.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.06-3.75 (m, 4H), 5.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H).; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11.3, 11.6, 14.4, 15.9, 18.8, 20.4, 20.9, 30.3, 31.0, 31.3, 31.4, 31.6, 34.4, 35.7, 36.2, 36.6, 36.8, 41.8, 46.7, 48.93, 48.98, 50.04, 57.1, 64.2, 64.4, 84.7, 109.3, 109.5, 111.3, 121.53, 121.9, 132.7, 140.0, 140.6, 151.6, 154.2, 159.2; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 372.25332, encontrada 372.25223.

4.3.3. Síntese dos *N*-sulfonil-1-Azadienos



Cloreto de *p*-toluenosulfinilo (2.22)

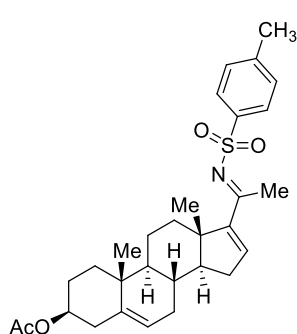
Este composto foi preparado por adaptação de um procedimento da literatura.⁷⁴

A cloreto de tionilo (168 mmol, 12 ml) foi adicionado por porções, o dihidrato de *p*-toluenossulfonato de sódio (22.45 mmol, 4.00 g) durante um período de 10 a 15 minutos.

Protegeu-se a mistura da humidade atmosférica colocando um tubo de secagem com cloreto de cálcio e deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante 2 h. O excesso de cloreto de tionilo foi removido por evaporação a pressão reduzida, foi adicionado éter etílico frio e o sólido formado foi filtrado e lavado com éter frio. Após a evaporação do éter etílico o cloreto encontra-se suficientemente puro para usar na reação seguinte, tendo sido obtido como um óleo amarelo com um rendimento de 79%.

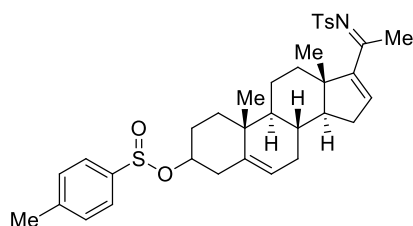
Procedimento geral para a síntese de *N*-sulfonil-1-azadienos:

Uma solução da oxima indicada para cada caso (1 eq.) em CCl₄ (7 ml/mol), a 0 °C e sob atmosfera de N₂, foi tratada sequencialmente com trietilamina (1.2 eq.) e cloreto de *p*-toluenosulfinilo **2.21** (1.1 eq.). A mistura reacional ficou em agitação a 0 °C durante 15 minutos. Depois deste tempo, o hidrocloreto de trietilamina foi filtrado e lavado com CCl₄ (50 mL). O filtrado resultante ficou sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e os produtos purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)].



3β-Acetoxy-5,16-pregnadieno-20-tosilimina (2.3)⁴³

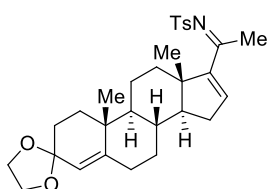
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral para a síntese de *N*-sulfonil-1-azadienos, partindo da oxima **2.2** (13.3 mmol, 4.94 g). O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 41% (5.49 mmol, 2.80 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ = 0.88 (s, 3H), 0.92-1.00 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.07-1.15 (m, 1H), 1.23-1.30 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.58-1.71 (m, 3H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.55-4.63 (m, 1H), 5.37 (br d, *J* = 5.02 Hz, 1H, H-6), 6.84 (br dd, *J* = 3.2 e 2.0 Hz, 1H, H-16), 7.31 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H).



3β-Toluenosulfinoxi-5,16-pregnadieno-20-tosilimina (2.28)

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral para a síntese de *N*-sulfonil-1-azadienos, partindo da oxima **2.17** (6.73 mmol, 2.22g). O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 10% (0.70, 0.42 g). p.f. 120-120.8 °C (recristalização em acetato de

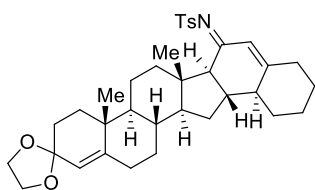
etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = + 20$ (c 0.5, CH₂Cl₂); IV (ATR) ν 2936, 1560, 1302, 1135, 1093, 982, 810, 784, 760, 733, 717, 658 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.86 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.03-1.31 (m, 2H), 1.34-1.51 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.01 (dd, $J = 28.2, 12.8$ Hz, 3H), 2.12-2.38 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.95-4.38 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.84 (s, $J = 1.3$ Hz, 2H).; RMN ¹³C (CDCl₃) δ 15.7, 19.3, 20.8, 21.2, 21.7, 21.7, 30.1, 30.3, 31.5, 32.7, 34.7, 36.7, 37.1, 40.3, 46.9, 50.2, 56.7, 78.9, 79.1, 122.3, 122.4, 125.1, 126.9, 129.49, 129.8, 139.2, 140.3, 142.7, 143.0, 143.2, 147.1, 155.6, 176.7; EMAR (ESI): calculada para C₃₈H₄₀NO₄S [M + H⁺] 606.26726, encontrada 606.26871.



3-Etilenodioxi-4,16-pregnadieno-20-tosilimina (2.26)

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral para a síntese de *N*-sulfonil-1-azadienos, partindo da oxima **2.25** (3.35 mmol, 1.27g). O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 25% (0.082 mmol, 0.42 g). p.f. 155.6-156.6 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = + 70$ (c 0.5, CH₂Cl₂); IV (ATR) ν 2939, 2885, 1559, 1301, 1154, 1087, 825-798, 759 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.04-1.19 (m, 1H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.36-1.56 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 14.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.35 (ddd, $J = 17.5, 6.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.56 (dd, $J = 14.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.80-4.05 (m, 4H), 5.34 (br. d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.83 (br. dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).; RMN ¹³C (CDCl₃) δ 15.5, 18.8, 20.7, 21.0, 21.6, 30.2, 31.0, 31.3, 32.6, 34.6, 36.2, 36.7, 41.8, 46.8, 49.8, 56.6, 64.2, 64.4, 109.4, 121.5, 126.8, 129.3, 139.1, 140.7, 143.1, 147.0, 155.5; EMAR (ESI): calculada para C₃₀H₄₀NO₄S [M + H⁺] 510.2673, encontrada 510.2671.

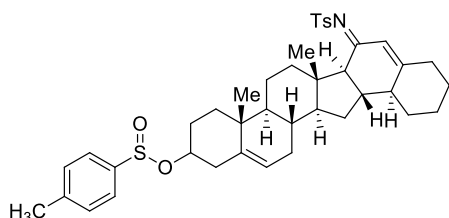
4.3.4. Síntese de Esteroides Hexacíclicos Quirais



3-Etilenodioxi-4,16-androsterona fundido a *N*-[4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(3H)-ilideno]tosilimina (2.27)

A uma solução de *N*-sulfonil-1-azadieno **2.26** (0.30 mmol, 0.15 g) em tolueno seco (1 mL) foi adicionada ciclohexanona (0.45 mmol, 46.6 μ L) e pirrolidina (5 μ L, 0.06 mmol, 20 mol%). A mistura foi colocada sob irradiação de microondas a 140 °C durante 30 minutos. Depois de arrefecido à temperatura

ambiente, o solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido como sólido branco com um rendimento de 60% (0.18 mmol, 0.10 g). p.f. 209.0-209.8 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = +160$ (c 0.5, CH₂Cl₂); IV (ATR) ν 2936, 1560, 1302, 1135, 1093, 982, 810, 784, 760, 733, 717, 658 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.81 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.03-1.17 (m, 4H), 1.20-1.36 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 4H), 1.45-1.54 (m, 4H), 1.60-2.00 (m, 9H), 2.01-2.22 (m, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.49-2.63 (m, 2H), 3.83-4.06 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).; RMN ¹³C (CDCl₃) δ 11.9, 18.9, 20.3, 21.6, 25.2, 26.7, 26.9, 31.0, 31.4, 32.9, 35.7, 36.3, 36.7, 37.3, 41.4, 41.8, 44.1, 46.7, 50.0, 55.7, 60.1, 64.2, 64.4, 109.4, 120.2, 121.7, 126.7, 129.3, 139.5, 140.5, 142.8, 167.9, 180.0; EMAR (ESI): calculada para C₃₆H₄₈NO₄S [M + H⁺] 590.3299, encontrada 590.3295.



3β-Toluenosulfinoxi-5,16-androsterona fundido a N-[4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftaleno-2(3H)-ilideno]tosilimina (2.29)

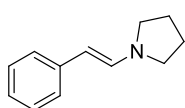
A uma solução do composto **2.28** (0.30 mmol, 0.18 g) em diclorometano (1 mL) foi adicionado 1-pirrolidino-1-ciclohexeno (0.45 mmol, 72 μL). A mistura foi colocada sob irradiação de microondas a 50 °C durante 10 minutos. Depois de arrefecido à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 41% (0.123 mmol, 0.084 g). p.f. 160.1-161.2 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = +90$ (c 0.5, CH₂Cl₂); IV (ATR) ν 2933, 1595, 1302, 1133, 1089, 946, 845, 812, 778, 740, 660 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.79 (s, 3H), 0.93-0.83 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.02-1.18 (m, 4H), 1.20-1.32 (m, 3H), 1.35-1.52 (m, 8H), 1.59-1.95 (m, 7H), 2.04 (m, 6H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.12-4.24 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).; RMN ¹³C (CDCl₃) δ 11.9, 19.3, 20.3, 21.5, 21.6, 25.2, 26.7, 26.9, 27.7, 29.8, 31.3, 31.6, 32.9, 35.7, 36.6, 37.3, 40.2, 40.4, 41.4, 44.1, 46.8, 50.3, 55.6, 60.1, 73.8, 78.7, 79.1, 120.3, 122.1, 122.3, 122.4, 125.0, 126.5, 126.7, 129.3, 129.6, 129.7, 139.5, 139.9, 142.6, 142.7, 142.8, 167.9, 179.9; EMAR (ESI): calculada para C₄₄H₄₈NO₄S [M + H⁺] 686.32986, encontrada 686.33093.

4.4. Métodos Sintéticos referentes ao Capítulo 3

4.4.1. Síntese de enaminas

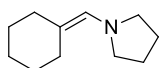
Procedimento geral:

Os compostos foram sintetizados por adaptação de um procedimento da literatura.⁷¹ Num balão de 25 mL foi colocado sulfato de sódio anidro (1.8 eq.) e foi adicionada a pirrolidina (7 eq.), e lentamente o aldeído indicado para cada caso (1 eq.). A mistura foi deixada em agitação num banho de gelo durante 1h. Após este tempo adicionou-se *n*-heptano (10 mL) e a solução foi filtrada. Evaporou-se o *n*-heptano e fez-se co-evaporações (4 x 10 mL) de forma a eliminar qualquer resíduo de pirrolidina.



(E)-1-fenil-2-pirrolidino-etileno (3.3)⁷¹

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral, partindo do fenilacetaldéido **3.2** (6.7 mmol, 0.73 g). O produto foi obtido sob a forma de um óleo acastanhado com um rendimento de 67% (4.05 mmol, 0.70 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.77-2.01 (m, 4H), 3.13-3.30 (m, 4H), 5.08 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 6.88-6.99 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H).



(E)-1-fenil-2-pirrolidino-etileno 1-(ciclohexilidene-metil)-pirrolidina (3.6)⁷¹

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral, partindo do ciclohexanocarbaldeído **3.6** (9.6 mmol, 1 mL). O produto foi obtido sob a forma de um óleo acastanhado com um rendimento de 99%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.47-1.54 (m, 6H), 1.67-1.72 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 4H), 5.59 (s, 1H).

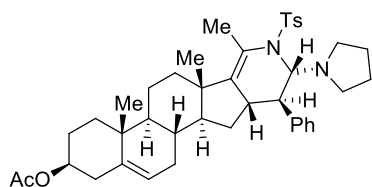
4.4.2. Síntese de Esteroides Pentacíclicos e Hexacíclicos Quirais Produtos da Reação de hetero-Diels-Alder

Método A: Procedimento geral para a síntese de esteroides utilizando enaminas preparadas previamente.

A uma solução de um *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** (1 eq.) em diclorometano (1 mL) foi adicionado a enamina **3.3** (5 eq.). A mistura foi deixada em agitação a 50 °C durante 7 h. Depois de arrefecido à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e os produtos purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)].

Método B: Procedimento geral para a síntese de esteroides utilizando enaminas geradas *in situ*.

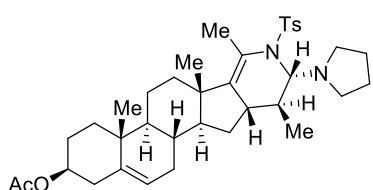
A uma solução de um *N*-sulfonil-1-azadieno indicado para cada caso (1 eq.) em diclorometano (1 mL) foi adicionado o aldeído apropriado (1.5 eq.) e a pirrolidina (1.5 eq.). A mistura foi colocada sob irradiação de microondas à temperatura e tempo de reação indicados para cada caso. Depois de arrefecido à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e os produtos purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)].



3β-Acetoxy-5,16-androsterona fundido a 6-metil-3-fenil-2-(pirrolidin-1-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (3.4)

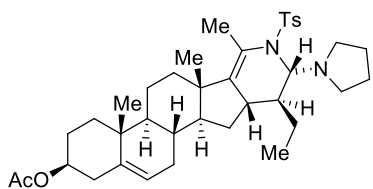
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito: Método A: a partir do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** (0.32 mmol, 0.16 g) e da enamina **3.3** (1.5 mmol, 0.26 g); Método B: a partir do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** (0.29 mmol, 0.15 g), fenilacetaldéido (0.44 mmol, 51 μL) e pirrolidina (0.44 mmol, 38 μL) com uma temperatura de 50 °C durante 10 minutos. O composto foi obtido como um sólido branco [Rendimento: Método A: 66% (0.21 mmol, 0.14 g) e Método B: 76% (0.22 mmol, 0.15 g)]. p.f. 110.1-111.8 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = -250$ (c 0.5, CH₂Cl₂); IV (ATR) ν 2941, 2857, 1730, 1337, 1238, 1163, 1031, 929, 699, 669 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.73 (s, 3H), 0.80-0.96 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.30-1.34 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H),

7.24-7.28 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11.6, 14.3, 17.4, 18.3, 18.9, 19.3, 20.6, 20.8, 21.1, 21.5, 21.7, 22.8, 23.6, 25.4, 27.8, 29.2, 31.2, 31.6, 31.7, 34.8, 36.6, 37.0, 38.1, 39.6, 44.9, 47.7, 49.9, 53.8, 54.8, 73.9, 80.8, 122.2, 124.7, 126.7, 127.6, 128.4, 128.5, 129.3, 137.2, 139.8, 143.0, 143.3, 150.3, 170.7; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 683.38433, encontrada 683.38537.



3β-Acetoxy-5,16-androsterona fundido a 3,6-dimetil-2-(pirrolidin-1-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (3.10)

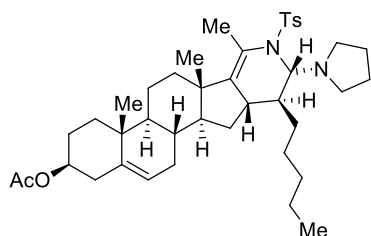
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método B a partir do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** (0.30, 0.15 g), propanal (0.45 mmol, 32.5 μL) e pirrolidina (0.45 mmol, 38 μL) com uma temperatura de 50 °C durante 10 minutos. O composto foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 32% (0.098 mmol, 0.061 g). p.f. 169.4-170.8 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = -98$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IV (ATR) ν 2927, 1731, 1335, 1235, 1153, 1030, 950, 907, 810, 707, 666 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.53 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 0.68 (s, 3H), 0.82-0.90 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.01-1.16 (m, 3H), 1.17-1.29 (m, 2H), 1.33-1.65 (m, 8H), 1.70 (d, $J = 14.0$ Hz, 5H), 1.78-1.94 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.33 (br d, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 17.1, 18.2, 19.2, 20.4, 20.9, 21.4, 21.5, 23.3, 27.7, 27.8, 31.2, 31.5, 36.4, 36.5, 36.9, 38.0, 40.7, 43.3, 44.6, 47.9, 49.7, 53.6, 73.8, 80.4, 122.1, 127.3, 129.1, 139.7, 170.5; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 621.3721, encontrada 621.3727.



3β-Acetoxy-5,16-androsterona fundido a 3-etil-6-metil-2-(pirrolidin-1-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (3.11)

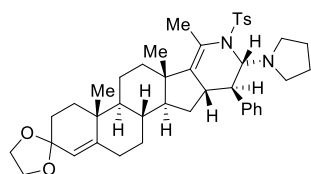
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método B através do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** (0.20 mmol, 0.10 g), butanal (0.29 mmol, 26.5 μL) e pirrolidina (0.29 mmol, 25 μL) com uma temperatura de 60 °C durante 10 minutos. O composto foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 56% (0.11 mmol, 0.071 g). p.f. 174.7-175.8 °C (recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = -110$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IV (ATR) ν 2936,

1730, 1335, 1238, 1164, 1032, 926, 812, 667 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.68 (s, 3H), 0.72 (m, 1H), 0.77-0.89 (m, 3H), 0.89-0.98 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 1.03-1.16 (m, 2H), 1.16-1.29 (m, 2H), 1.32-1.52 (m, 4H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.87 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.34 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 10.5, 17.1, 18.1, 19.2, 21.0, 21.4, 21.5, 23.4, 25.9, 27.5, 27.7, 31.2, 31.5, 36.4, 36.5, 36.9, 38.0, 44.5, 47.4, 48.3, 49.7, 53.8, 73.8, 77.9, 122.1, 127.3, 128.9, 139.7, 170.6; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 635.3877, encontrada 635.3869.



3 β -Acetoxy-5,16-androsterona fundido a 6-metil-3-pentil-2-(pirrolidin-1-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (3.12)

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método B a partir do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.3** (0.20 mmol, 0.10 g), heptanal (0.29 mmol, 41 μL) e pirrolidina (0.29 mmol, 25 μL) com uma temperatura de 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. O composto foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 60% (0.12 mmol, 0.82 mg). p.f. (183.2-183.9 $^{\circ}\text{C}$ recristalização em acetato de etilo/hexano); $[\alpha]_D^{25} = -120$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IV (ATR) ν 2931, 1731, 1337, 1241, 1163, 1031, 670 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.69 (s, 3H), 0.78- 0.92 (m, 3H), 0.92-0.98 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.02-1.41 (m, 16H), 1.41-1.63 (m, 9H), 1.64-1.74 (m, 4H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.49-4.65 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.34 (br d, $J = 4.61$ Hz 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 14.1, 17.1, 18.1, 19.2, 21.0, 21.4, 21.5, 22.7, 23.4, 25.7, 27.7, 27.8, 31.2, 31.5, 32.1, 33.9, 36.4, 36.5, 36.9, 38.0, 38.8, 44.8, 47.1, 47.3, 49.7, 53.8, 73.8, 78.4, 122.1, 124.1, 127.3, 129.0, 137.3, 139.7, 142.78, 150.2, 170.5; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 677.4347, encontrada 677.4346.



3-Etilenodioxi-4,16-androsterona fundido a 6-metil-3-fenil-2-(pirrolidin-1-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (3.15)

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método B através do *N*-sulfonil-1-azadieno **2.27**

(0.20 mmol, 0.10 g), fenilacetaldeído (0.29 mmol, 34.39 μL), pirrolidina (0.29 mmol, 25 μL) com uma temperatura de 60 °C durante 30 minutos. O composto foi obtido como uma goma transparente com um rendimento de 31% (0.062 mmol, 42.1 mg). $[\alpha]_D^{25} = -166$ (c 1.2, CH_2Cl_2); IV (ATR) ν 2946, 1596, 1337, 1163, 1093, 706, 670 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.73 (s, 3H), 0.79- 0.94 (m, 5H), 0.98 (s, 3H), 1.01-1.16 (m, 3H), 1.16-1.38 (m, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.58-1.73 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 3H), 2.07 (dd, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.50 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.92 (m, 4H), 4.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.22 (br d, $J = 2.43$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.42-7.16 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 683.3877, encontrada 683.3874.

Capítulo 5

Referências

- (1) Brueggemeier, R. W.; Li, P.-K. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010.
- (2) Donova, M. V.; Egorova, O. V. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *94* (6), 1423–1447.
- (3) Salvador, J. A. R.; Carvalho, J. F. S.; Neves, M. A. C.; Silvestre, S. M.; Leitão, A. J.; Silva, M. M. C.; Sá e Melo, M. L. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30* (2), 324–374.
- (4) Zavarzin, I. V.; Chertkova, V. V.; Levina, I. S.; Chernoburova, E. I. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80* (7), 661–682.
- (5) Lednicer, D. *Steroid chemistry at a glance*, Wiley, 2011.
- (6) Miller, W. L.; Auchus, R. J. *Endocr. Rev.* **2011**, *32*(1), 81–151.
- (7) Gupta, A.; Kumar, B. S.; Negi, A. S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 242–270.
- (8) Freeman, E. R.; Bloom, D. A.; Mcguire, E. J. *J. Urol.* **2001**, *165* (2), 371–373.
- (9) Joule, A. J., Mills, K. 2^a.; *Heterocyclic Chemistry at a Glance*; Wiley, Ed.; 2013.
- (10) Tantawy, M. A.; Nafie, M. S.; Elmegeed, G. A.; Ali, I. A. I. *Bioorg. Chem.* **2017**, *73*, 128–146.
- (11) Briziarelli, G.; Castelli, P. P.; Vitali, R.; Gardi, R. *Experientia* **1973**, *29* (5), 618–619.
- (12) Manhas, M. S.; Brown, J. W.; Pandit, U. K.; Houdewind, P. *Tetrahedron* **1975**, *31* (10), 1325–1330.
- (13) Owen, C. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2012**, *9*, 613–626.
- (14) Hartmann, R. W.; Hector, M.; Wachall, B. G.; Paluszczak, A.; Palzer, M.; Huch, V.; Veith, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4437–4445.
- (15) Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (5), 2077–2087.
- (16) Montgomery, B.; Eisenberger, M. A.; Rettig, M. B.; Chu, F.; Pili, R.; Stephenson, J. J.; Vogelzang, N. J.; Koletsky, A. J.; Nordquist, L. T.; Edenfield, W. J.; et al. *Clin. Cancer*

- Res. **2016**, 22 (6), 1356–1363.
- (17) Siddiqui, A. U.; Rao, V. U. M.; Maimirani, M.; Siddiqui, A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32 (1), 353–354.
- (18) Njar, V. C. O.; Klus, G. T.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6 (22), 2777–2782.
- (19) Barbieri, F.; Lenna, R. WO 2017/208132 A1, 2013.
- (20) Baruah, D.; Das, R. N.; Konwar, D. *Synth. Commun.* **2016**, 46 (1), 79–84.
- (21) Bandhoria, P.; Gupta, V. K.; Gupta, D. K.; Jain, S. M.; Varghese, B. *J. Chem. Crystallogr.* **2006**, 36 (3), 161–166.
- (22) Chowdhury, P.; Borah, J. M.; Bordoloi, M.; Goswami, P. K.; Goswami, A.; Barua, N. C.; Rao, P. G. *J Chem Eng Process Technol* **2011**, 2 (5), 117.
- (23) Marker, R. E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62 (3), 518–520.
- (24) Marker, R. E.; Wagner, R. B.; Ulshafer, P. R.; Wittbecker, E. L.; Goldsmith, D. P. J.; Ruof, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69 (9), 2167–2230.
- (25) Dewick, P. M. 3^a.; *Medicinal natural products : a biosynthetic approach*; Willey, Ed.
- (26) Marker, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62 (12), 3350–3352.
- (27) Marker, R. E.; Tsukamoto, T.; Turner, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62 (9), 2525–2532.
- (28) Marker, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62 (9), 2543–2547.
- (29) Butenandt, A., Schmidt-Thomé, J. *Ber.* **1939**, 72 (182).
- (30) Ehrenstein, M. *Chem. Rev.* **1948**, 42 (2), 457–489.
- (31) Yan, Z.; Yong-Yong, L.; Xue-Xin, C.; Xue-Song, W.; Bao-Wen, Z. *Chinese J. Chem.* **2005**, 23 (6), 753–756.

- (32) Ibrahim-Ouali, M. *Steroids* **2008**, 73 (8), 775–797.
- (33) Clinton, R. O.; Manson, A. J.; Stonner, F. W.; Beyler, A. L.; Potts, G. O.; Arnold, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (6), 1513–1514.
- (34) Arnold, A.; Beyler, A. L.; Potts, G. O. *Exp. Biol. Med.* **1959**, 102 (1), 184–187.
- (35) Lopes, S. M.; O Correia, C. F.; C Nunes, S. C.; M Pereira, N. A.; F Ferreira, A. R.; Sousa, E. P.; B Gomes, C. S.; R Salvador, J. A.; C C Pais, A. A.; Pinho Melo, T. M. V. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9127–9139.
- (36) Lopes, S. M. M.; Sousa, E. P.; Barreira, L.; Marques, C.; Rodrigues, M. J.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Steroids* **2017**, 122, 16–23.
- (37) Cooley, B. G.; Ducker, J. W.; Ellis, B.; Petrow, V.; Scott, W. P. *Proc. SOC. Exp. Biol. Med* **1961**, 32 (8), 184.
- (38) Akhrem, A. A.; Kulikova, L. E.; Levina, I. S.; Titov, Y. A. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1972**, 21 (6), 1308–1312.
- (39) Kamernitskii, A. V.; Ignatov, V. N.; Levina, I. S.; Bogdanov, V. S.; Cherepanov, E. G. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, 34 (10), 2221–2222.
- (40) Kamernitskii, A. V.; Chernoburova, E. I.; Chertkova, V. V.; Yarovenko, V. N.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55 (11), 2117–2118.
- (41) Levina, I. S.; Kulikova, L. E.; Shulishov, E. V.; Tomilov, Y. V.; Smirnov, A. N.; Zelinsky, N. D. *Izv. Akad. Nauk. Seriya Khimicheskaya* **2013**, 62 (6), 1449–1453.
- (42) Jorda, R.; Lopes, S. M. M.; Řezníčková, E.; Ajani, H.; Pereira, A. V.; Gomes, C. S. B.; M.V.D. Pinho e Melo, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 178, 168–176.
- (43) Lopes, S. M. M.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Org. Lett.* **2018**, 20 (14), 4332–4336.
- (44) Gallier, F.; Martel, A.; Dujardin, G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, 56 (41), 12424–12458.

Capítulo 5. Referências

- (45) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460 (1906), 98–122.
- (46) Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron* **1959**, 5 (1), 70–89.
- (47) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1980**, 19 (10), 779–807.
- (48) Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8 (11), 361–369.
- (49) Fringuelli, F.; Taticchi, A. In *The Diels–Alder Reaction*; John Wiley & Sons, Ltd; pp 1–28.
- (50) Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (3), 902–923.
- (51) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, 57 (29), 6099–6138.
- (52) Groenendaal, B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2008**, No. 43, 5474.
- (53) Monbaliu, J.-C. M.; Masschelein, K. G. R.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (9), 4708.
- (54) Yavari, I.; Djahaniani, H.; Nasiri, F. *Monatshefte Chemie / Chem. Mon.* **2004**, 135 (5), 543–548.
- (55) Serckx-Poncin, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (32), 3261–3264.
- (56) Palacios, F.; Vicario, J.; Aparicio, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (38), 6747–6750.
- (57) Boger, D. L.; Kasper, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (4), 1517–1519.
- (58) Brown, C.; Hudson, R. F.; Record, K. A. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1978**, 0 (8), 822.
- (59) Clark, R. C.; Pfeiffer, S. S.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (8), 2587–2593.
- (60) Wang, G.; Rexiti, R.; Sha, F.; Wu, X. *Tetrahedron* **2015**, 71 (24), 4255–4262.
- (61) Huang, Y.; Chew, R. J.; Pullarkat, S. A.; Li, Y.; Leung, P.-H. *J. Org. Chem.* **2012**, 77

- (16), 6849–6854.
- (62) Weinheim, A. P. **1985**, *658*, 655–658.
- (63) HUET, F.; LECHEVALLIER, A.; PELLET, M.; CONIA, J. *Synthesis (Stuttg)*. **2002**, *1978* (01), 63–65.
- (64) Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, No. 18, 1351.
- (65) Kametani, T.; Kondoh, H.; Honda, T.; Ishizone, H.; Suzuki, Y.; Mori, W. *Chem. Lett.* **1989**, *18* (5), 901–904.
- (66) Yu, S. B.; Zhang, L. J.; Luo, Y.; Lu, W. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22* (1), 1–4.
- (67) Hartmann, R. W.; Hector, M.; Haidar, S.; Ehmer, P. B.; Reichert, W.; Jose, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (22), 4266–4277.
- (68) Li, H.; Fang, J.; Li, J.; Wang, Y.; Tian, X.; Xiang, Y. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39* (8), 3887–3893.
- (69) Li, H.; Liu, H. M.; Ge, W.; Huang, L.; Shan, L. *Steroids* **2005**, *70* (14), 970–973.
- (70) Brown, J. J.; Lenhard, R. H.; Bernstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (11), 2183–2187.
- (71) Zhang, W. PCT/US98/21245, October 8, 1998.
- (72) Heller, T. S.; Ross, R.; Irvine, N. M.; Renga, J. M.; Zettler, M. M.; Erndt, K. E. US 2008/0132705 A1, 2008.
- (73) Keton, D.; Krystalle, A.; Mannich, C.; Nr, R. **1935**, 2106–2112.
- (74) Frederick Kurzer. *Org. Synth.* **1954**, *34*, 93.