

Tiago Emanuel Bolas Valadeiro

11 de janeiro de 2013



Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra com vista à obtenção do grau de mestre em Química Farmacêutica Industrial.

Orientadores do Mestrado: Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador; Professora Doutora Marta Piñeiro Gomez

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

2013

Valadeiro, T. E. B. (2012). *Derivatização de esteroides assistido por micro-ondas*.
Dissertação de mestrado, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra,
Portugal.

Dedico esta tese

À minha família, aos meus amigos, colegas de turma e orientadores pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

É com muita satisfação que expresso aqui o mais profundo agradecimento a todos aqueles que tornaram a realização deste trabalho possível.

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais, por todo o apoio, dedicação, entusiasmo com que têm seguido a minha formação académica, sem ele não teria sido possível. Muito obrigado por tudo.

Quero agradecer:

À professora Doutora Marta Piñeiro, pela competência científica e acompanhamento do trabalho, empenho e dedicação dispensados durante a realização deste estágio, paciência e boa disposição, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação, bem como pela disponibilidade e amizade sempre demonstradas.

Ao Professor Doutor Jorge Salvador por toda a competência científica e acompanhamento do trabalho, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação.

À Doutora Sílvia Gramacho, pelo seu apoio, simpatia, muito boa disposição, pela sua amizade, disponibilidade e a realização dos GC-MS.

A todos os meus colegas e amigos, pelo seu companheirismo, por todo o apoio incondicional, compreensão e carinho, que me transmitiram na realização deste mestrado.

À amiga e colega de turma Eunice Silva, por toda a dedicação, apoio e amizade que sempre demonstrou.

Por último, á minha namorada pela sua boa disposição, pelo carinho, compreensão, dedicação e paciência.

Muito obrigado a todos.

**"A menos que modifiquemos a nossa
maneira de pensar, não seremos
capazes de resolver os problemas
causados pela forma como nos
acostumamos a ver o mundo"**

Albert Einstein

RESUMO

O acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA) é um esteroide que apresenta um esqueleto muito versátil, que permitiu a síntese de diferentes fármacos esteróides, tais como dexametasona, betametasona e inibidores da 5 α -redutase. Existem poucos exemplos na literatura científica da reação de Diels-Alder envolvendo este composto como dieno ou como dienófilo, utilizando irradiação de micro-ondas (MO). Com o objetivo de sintetizar novos derivados do acetato de 16-desidropregnenolona utilizaram-se 1,3-diarilpropenonas e o 1-acetilciclopenteno como modelo de reatividade e foram exploradas as suas capacidades, como dieno ou como dienófilo, na reação de Diels-Alder sob condições de reação diferentes. A influência do solvente e dos catalisadores foram estudados sob aquecimento convencional e sob irradiação de micro-ondas. Após a realização do estudo das condições de reação utilizou-se o esteroide 16-DPA como dienófilo e o ciclopentadieno, ou o 2,3-dimetil-1,3-butadieno como dienos. As suas estruturas dos produtos obtidos foram elucidadas por análise comparativa com o reagente utilizando ressonância magnética nuclear de próton e espectrometria de massa.

Palavras chave: Acetato de 16-desidropregnenolona, Esteroides, Diels-Alder, Dieno, Dienófilo, Micro-ondas, GC-MS, RMN.

ABSTRACT

16-Dehidropregnenolona Acetate (16-DPA) has a very versatile skeleton which has allowed the synthesis of different steroidal drugs such as dexamethasone, β -metasona and inhibitors of 5α -reductase. There are a few examples in the scientific literature of the Diels-Alder reaction involving this compound as diene or dienophile and using microwave irradiation (MO). Aiming to synthesize new dehidropregnenolone derivatives we used 1,3-diarylpropenones and 1-acetylciclopentene as template to explore reactivity their capacity as diene or dienophile in the Diels-Alder reaction under different reaction conditions. The influence of different solvents and catalysts were studied under conventional heating and microwave irradiation. Once explored the reaction conditions we used the steroid 16-DPA as dienophile and cyclopentadiene or 2,3-dimethyl-1,3-butadiene as dienes. The structures of the reaction products were elucidated by comparative analysis with the reagent using proton nuclear magnetic resonance and mass spectrometry.

KEYWORD: 16-Dehidropregnenolone acetate, Steroids, Diels-Alder, Diene, Dienophile, Microwave, GC-MS, RMN.

ABREVIATURAS

16-DPA	Acetato 16-desidropregnenolona;
d	Dubleto;
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetilo;
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (do inglês “gas chromatography-mass spectrometry”);
m	Multiplato;
MeOH	Metanol;
MO	Micro-ondas;
ppm	Partes por milhão;
Rf	Índice de retenção; (do inglês “retention factor”)
RL	Reagente de Lawesson;
RMN	Ressonância magnética nuclear;
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear protónica;
s	Singleto;
TBC	1,2,4-triclorobenzeno;
TLC	Cromatografia de camada fina; (do inglês “thin layer chromatography”);
t	Triplato;
δ	Desvio químico;

INDICE GERAL

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Generalidades sobre esteroides	15
1.2	Generalidades sobre as chalconas	17
1.3	Reação de Diels-Alder	18
1.3.1	Estereoespecificidade	20
1.3.2	Endosseletividade	20
1.3.3	Regiosseletividade	21
1.3.4	Reação de Diels-Alder em esteroides	23
1.4	Micro-ondas em Síntese Orgânica	26
1.4.1	História da origem do micro-ondas	26
1.4.2	O Aquecimento por Micro-ondas	27
1.4.3	Micro-ondas na reação de Diels-Alder	32
1.4.4	Micro-ondas e a Química verde	33
2	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
3	CONCLUSÃO	49
4	EXPERIMENTAL	50
4.1	Preparação da solução de dietilamina em MeOH/H ₂ O (95/5 v/v)	50
4.2	Preparação da Solução de <i>L</i> -prolina em MeOH/H ₂ O (95/5 v/v)	51
4.3	Preparação do ciclopentadieno a partir do dicitopentadieno	51
4.4	Preparação das chalconas	51
4.4.1	A síntese clássica de chalconas via condensação de Claisen-Schmidt	51
4.5	Reação do anidrido maleico com o antraceno	54
4.5.1	Alteração do protocolo experimental: micro-ondas	54
4.6	Procedimento da reação do 1-acetil-1-ciclopenteno com o ciclopentadieno	54
4.7	Procedimento da reação do 16-DPA com o ciclopentadieno	55
5	BIBLIOGRAFIA	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura básica de esteroides.	15
Figura 2: Estrutura do 16-DPA.....	16
Figura 3: Estrutura da solasodina e do seu análogo oxigenado diosgenina.....	17
Figura 4: Estrutura básica das Chalconas	17
Figura 5: Professor Otto Diels e seu aluno Kurt Alder.....	19
Figura 6: Interação HOMO-LUMO na reação de Diels-Alder.....	23
Figura 7: Percy Spencer em frente ao primeiro equipamento de micro-ondas	27
Figura 8: Espectro eletromagnético e seus efeitos nas moléculas.....	28
Figura 9: Mecanismo de transformação de energia, Rotação de dipolo ou polarização dipolar.	28
Figura 10: Perfil da temperatura depois de 60 segundos irradiado por micro-ondas comparado com o aquecimento convencional. Temperatura em kelvin..	30
Figura 11: Representação esquemática do funcionamento das micro-ondas.	31
Figura 12: A) Forno multimodo; B) Forno monomodo.	32
Figura 13: Estrutura proposta do produto da reação da 3-(naftalenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona com o ciclopentadieno.	38
Figura 14: RMN- ¹ H do produto da reação da 3-(naftalenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona com ciclopentadieno.	38
Figura 15: Espectro de massa do pico com tempo de retenção de 20,75 minutos.	39
Figura 16: Estruturas propostas para o pico mássico m/z= 324 e fragmentos com m/z= 219 e m/z= 204.	39
Figura 17: RMN-1H do produto da reação do 16-DPA com ciclopentadieno.	41
Figura 18: Espectro de RMN do produto da reação de ciclopentadieno com 1-acetilciclopenteno	42
Figura 19: Cromatograma da reação entre o 16-DPA e o ciclopentadieno.	43
Figura 20: Espectro de massa da reação entre o 16-DPA e o ciclopentadieno.	44
Figura 21: Estruturas propostas para o pico mássico m/z= 296 e fragmentos com m/z= 282, m/z= 254, m/z=208 e m/z= 175.	44
Figura 22: Espectro de massa da reação entre 16-DPA e o ciclopentadieno com um coeficiente estequiométrico de 1:17.	45

Figura 23: a) Espectro de RMN protónico do esteroide inicial; b) Ampliação.....	48
da região entre 2,5 e 1 ppm.....	48
Figura 24: a) Espectro de RMN protónico do produto da reação com 2,3-dimetil-	
1,3-butadieno; b) Ampliação na região entre os 2,5 e 1 ppm.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Constante dielétrica, fator de perda dielétrica e fator de dissipação de algumas substâncias (25°C e 3GHz).....	29
Tabela 2: Rendimento de diversas chalconas utilizadas.....	34
Tabela 3: Chalcona como dieno, reatividade do DMAD sob irradiação de MO com e sem solvente, condições experimentais.	35
Tabela 4: Chalcona como dienófilo, reatividade do antraceno em micro-ondas com e sem solvente, utilizando ou não um catalisador, condições experimentais.	36
Tabela 5: Chalcona como dienófilo, reatividade do ciclopentadieno sob irradiação de MO ou aquecimento convencional, condições experimentais.....	37
Tabela 6: Reação de diels-alder entre o dienófilo (1-acetil-1-ciclopenteno ou 16-DPA) e o dieno (ciclopentadieno), condições experimentais.....	40
Tabela 7: Condições experimentais da reação de Diels-Alder entre os dienófilos e o dieno sob aquecimento convencional ou MO, utilizando diferentes catalisadores.	46

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt catalisado por uma base.....	18
Esquema 2: Reação de Diels-Alder entre um dieno e um alceno (dienófilo).....	19
Esquema 3: Diagrama de orbitais da reação entre o 1,3-butadieno e o eteno, resultando o ciclo-hexeno.....	20
Esquema 4: Reação de Diels-Alder entre o butanodieno e o dimetilfumarato.....	20
Esquema 5: Reação clássica de Diels-Alder entre ciclopentadieno com o anidrido maleico.....	21
Esquema 6: Exemplo de regiosseletividade na reação de Diels-Alder	22
Esquema 7: Regiosseletividade em Diels-Alder	22
Esquema 8: Síntese total de hormonas esteróides, cortisona e colesterol	24
Esquema 9: Reação do esteroide acetato de 16-Desidropregnelona com diferentes dienos.....	25
Esquema 10: Reação de Diels-Alder entre o 16-DPA e o DMAD, com auxílio de micro-ondas.....	25
Esquema 11: Reação de Diels-Alder entre o antraceno e o anidrido maleico.....	33
Esquema 12: Preparação das chalconas.....	34
Esquema 13: Auto ciclização do ciclopentadieno	41
Esquema 14: Estrutura proposta do produto da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e 1-acetil-1-ciclopenteno.....	42
Esquema 15: Estrutura proposta para produto da reação de Diels-Alder entre o 16-DPA e o 2,3-dimetil-1,3-butadieno.....	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 Generalidades sobre esteroides

Os esteroides formam um grande grupo de compostos naturais lipossolúveis com uma estrutura básica de 17 átomos de carbono dispostos em quatro anéis ligados entre si (designados A, B, C e D), onde os anéis A, B e C formam estruturalmente o núcleo perhidrofenantreno e o anel D é um ciclopenteno, a estrutura dos esteroides segue uma regra de numeração, (Figura 1) (H. S. Prakash Rao, 2008).

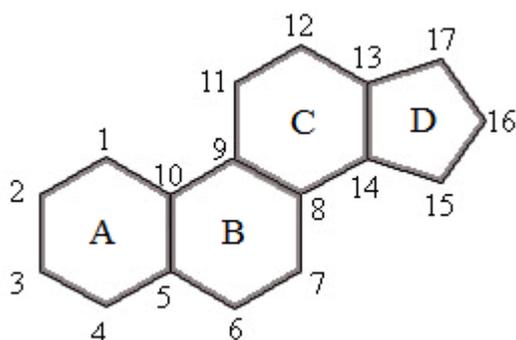


Figura 1: Estrutura básica de esteroides.

Os esteroides são amplamente distribuídos na natureza, tanto em estruturas animais como vegetais, e desempenham uma função vital na fisiologia humana (J.A.R Salvador, 2006), estando presentes quer em componentes estruturais de células, quer em processos de metabolismo e regulação (T.L. Lemke, 2008). Enquanto reguladores biológicos podem desencadear efeitos fisiológicos dramáticos quando administrados ao organismo vivo (H. Rosen, 2004). A modificação do anel do núcleo esteroide geralmente resulta nas alterações das suas atividades biológicas (Hanson, 2005).

Assim, os esteroides tem despertado um grande interesse na comunidade científica, particularmente, no desenvolvendo de novos compostos que alterem a estrutura química dos agrupamentos laterais aos anéis, produzindo novos, mas mantendo a estrutura básica inicial, pesquisando métodos que possam produzi-los em grandes quantidades (Prasad Appukkuttan, 2006).

Impulsionado pela procura de novas moléculas com objetivo de *screening* biológico, pesquisas recentes em síntese orgânica e química medicinal resultaram numa infinidade de

literatura relacionada com a modificação de produtos naturais. A natureza é uma fonte inesgotável de diversos compostos químicos, muitos deles com atividades biológicas interessantes. Isto é exatamente o que faz os produtos naturais tão importantes para a humanidade: eles representam um reservatório quase ilimitado de compostos de partida, preciosos para o desenvolvimento de novos medicamentos por química combinatória, *screening* de elevado rendimento e química medicinal (Prasad Appukkuttan, 2006).

Durante as últimas décadas foram isolados de fontes naturais centenas de compostos esteroides e muitos outros foram obtidos sinteticamente (J.A.R Salvador, 2006). Na verdade, muitos compostos esteroides são substratos altamente desafiantes para a síntese de várias moléculas biologicamente ativas sendo que, atualmente tem tido cada vez maior importância na indústria a síntese de estruturas esteroides modificadas (J.A.R. Salvador, 2012). Apesar de alguns esteroides poderem ser obtidos por síntese total, a maioria destes, incluindo corticosteroides, esteroides anabólicos, hormonas sexuais, contraceptivos orais, entre outros, são semi-sintetizados a partir de outros núcleos esteroides, como o acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA), cuja estrutura se encontra representada na figura 2 (P. Chowdhury, 2011).

O 16-DPA é um esteroide que apresenta um esqueleto muito versátil, e tem registado um aumento de aplicações, nomeadamente como “building block” de diferentes esteroides como a dexametasona, a betametasona, inibidores da 5 α -redutase e outros farmacóforos relacionados (M.Cabenza, 2001).

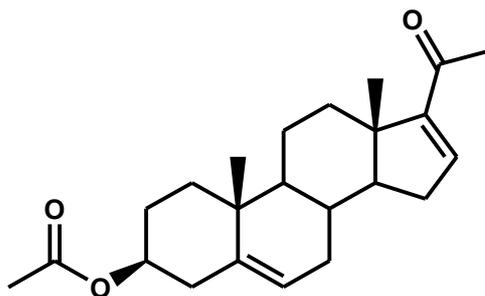


Figura 2: Estrutura do 16-DPA

O 16-DPA pode ser sintetizado a partir de dois compostos naturais, a solasodina e o seu análogo oxigenado diosgenina, representadas na figura 3 (P. Chowdhury, 2011), que podem ser obtidos pela extração da *Solanum khasianum* e *Discorea floribunda*, respetivamente (A. Goswami, 2003).

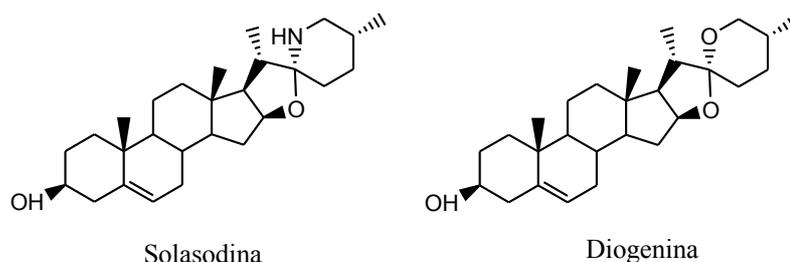


Figura 3: Estrutura da solasodina e do seu análogo oxigenado diosgenina.

Pretende-se derivatizar o esteroide 16-DPA explorando a reatividade do anel D, ciclopenteno. Este esteroide tem um preço elevado, por essa razão, foi substituído por análogos sintéticos: cetonas α - β -insaturadas (Chalconas) e 1-acetil-1-ciclopenteno, compostos estes de mais fácil acesso, isto para mimicar o grupo funcional do esteróide que se pretende.

1.2 Generalidades sobre as chalconas

As chalconas são cetonas α , β -insaturadas aromáticas, esta característica dá forma ao núcleo central de uma variedade de compostos biológicos importantes, que são conhecidos coletivamente como chalconas. Mais especificamente as chalconas utilizadas neste estudo são da família da 1,3-difenil-2-propeno-1-ona, em que dois anéis aromáticos estão ligados por um de três carbonos α , β -insaturados e um grupo carbonilo, (figura 4). São encontrados abundantemente em plantas comestíveis e são considerados os precursores de flavonóides e isoflavonóides (Chetana B. Patil, 2009).

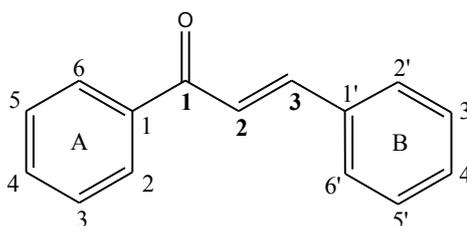
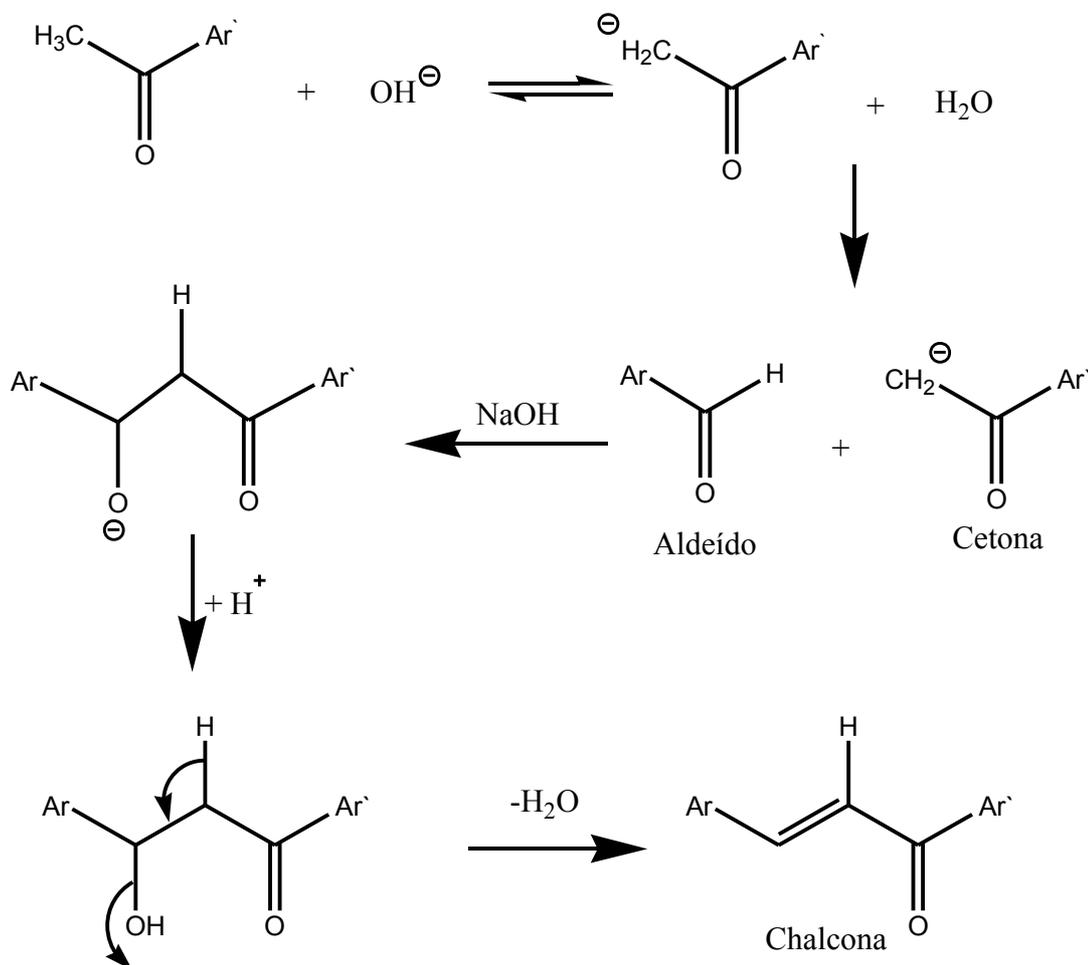


Figura 4: Estrutura básica das Chalconas

As chalconas possuem duplas ligações conjugadas e um sistema de eletrões π completamente deslocalizados em ambos os anéis benzeno. As moléculas que possuem este sistema, têm um potencial redox relativamente baixo e maior probabilidade de sofrer reações de transferência de eletrões (Chetana B. Patil, 2009).

As chalconas são sintetizados por condensações de Claisen-Schmidt de um aldeído e uma metilcetona, catalisadas por uma base ou por um ácido, seguido por uma desidratação (Chetana B. Patil, 2009).



Esquema 1: Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt catalisado por uma base.

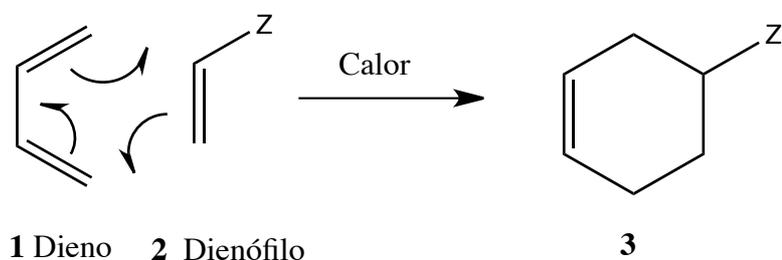
1.3 Reação de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder foi descoberta em 1928 por Otto Diels e o seu aluno Kurt Alder, que foram contemplados em 1950 com o Prémio Nobel, pelas suas descobertas (K. C. Nicolaou, 2002).



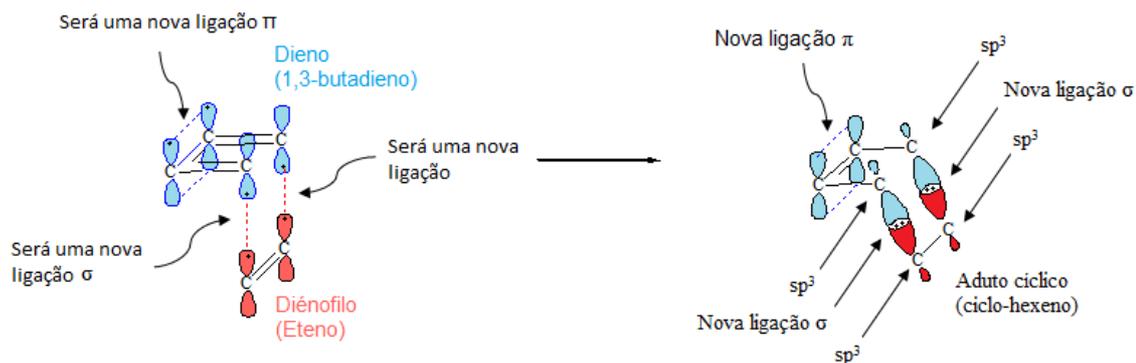
Figura 5: Professor Otto Diels e seu aluno Kurt Alder

A reação de Diels-Alder é uma das reações mais importantes em síntese orgânica, devido à facilidade com que ligações C-C e os anéis de seis membros podem ser formados, é também uma reação regioselectiva e estereoselectiva (Warren & Wyatt, 2008). A reação de Diels-Alder é descrita como uma reação pericíclica de cicloadição [4+2] entre um dieno conjugado com quatro elétrons π e um segundo componente um alceno com dois elétrons π , chamado de dienófilo (T. J. Brocksom, 2010). Como exemplo da reação de Diels-Alder temos o esquema 2, onde ocorre a remoção de elétrons do grupo Z formando um ciclo-hexeno **3** (Warren & Wyatt, 2008).



Esquema 2: Reação de Diels-Alder entre um dieno e um alceno (dienófilo).

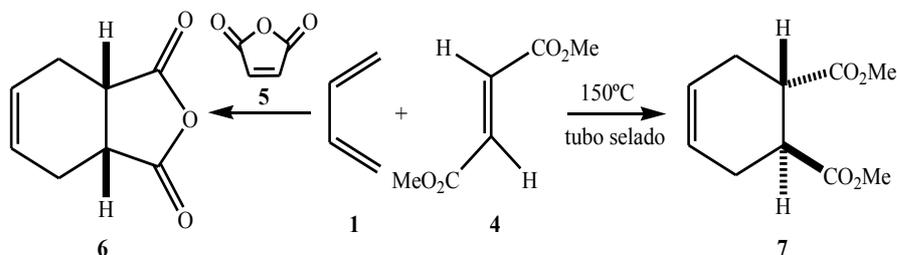
A ciclo-adição ocorre numa única etapa, sem intermediários, passando por um único estado de transição, mas neste estado de transição pode haver a formação de duas ligações químicas covalentes σ , com uma diferença temporal entre elas (T. J. Brocksom, 2010). A reação de Diels-Alder é favorecida pela utilização de dienos ricos em elétrons e de dienófilos deficientes em elétrons. Outros fatores como a temperatura, a pressão alta e a utilização de catalisadores de ácidos de Lewis são fatores que aumentam a velocidade das reações de Diels-Alder (K. C. Nicolaou, 2002).



Esquema 3: Diagrama de orbitais da reação entre o 1,3-butadieno e o eteno, resultando o ciclo-hexeno.

1.3.1 Estereoespecificidade

A reação ocorre numa etapa não havendo hipótese do dieno ou do dienófilo rodar, sendo a estereoquímica de cada um dos reagente, reproduzida fielmente no produto, ou seja, o dieno, por necessidade reage na conformação *s-cis* em vez de *s-trans*. Tomando como exemplo o esquema 4, os dois hidrogénios em **6** têm conformação *cis*, porque no anidrido de partida **5** também é *cis*. Já os dois hidrogénios em **7** têm conformação *trans* porque eles são *trans* no diester **4** (Warren & Wyatt, 2008).

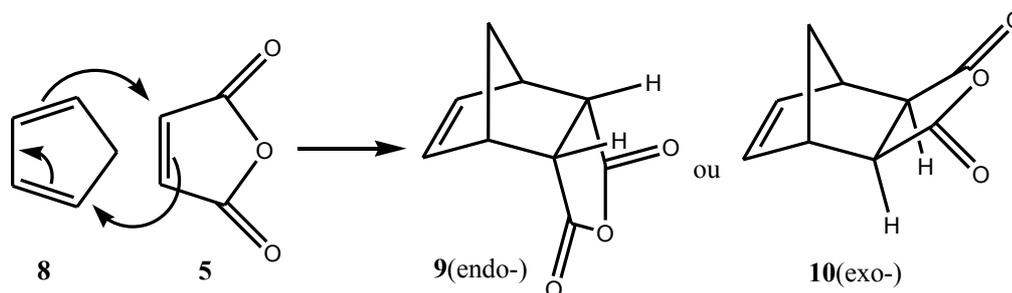


Esquema 4: Reação de Diels-Alder entre o butanodieno e o dimetilfumarato.

1.3.2 Endosseletividade

Numa reação clássica de Diels-Alder (esquema 5), com estereoespecificidade completa, fez-se reagir o ciclopentadieno **8** com o anidrido maleico **5** para dar os produtos **9** ou **10**: assim os dois hidrogénios em **5** permanecem na conformação *cis*, em ambos os compostos **9** e **10**, sendo estes chamados de *endo* e *exo* adutos respetivamente. Refere-se à relação entre o alceno no lado do dieno e dos grupos carbonilo do dienófilo. Estando mais próximos no *endo*-

aduto **9**. O resultado é observado mais facilmente quando ambos os reagentes são cíclicos (Warren & Wyatt, 2008).

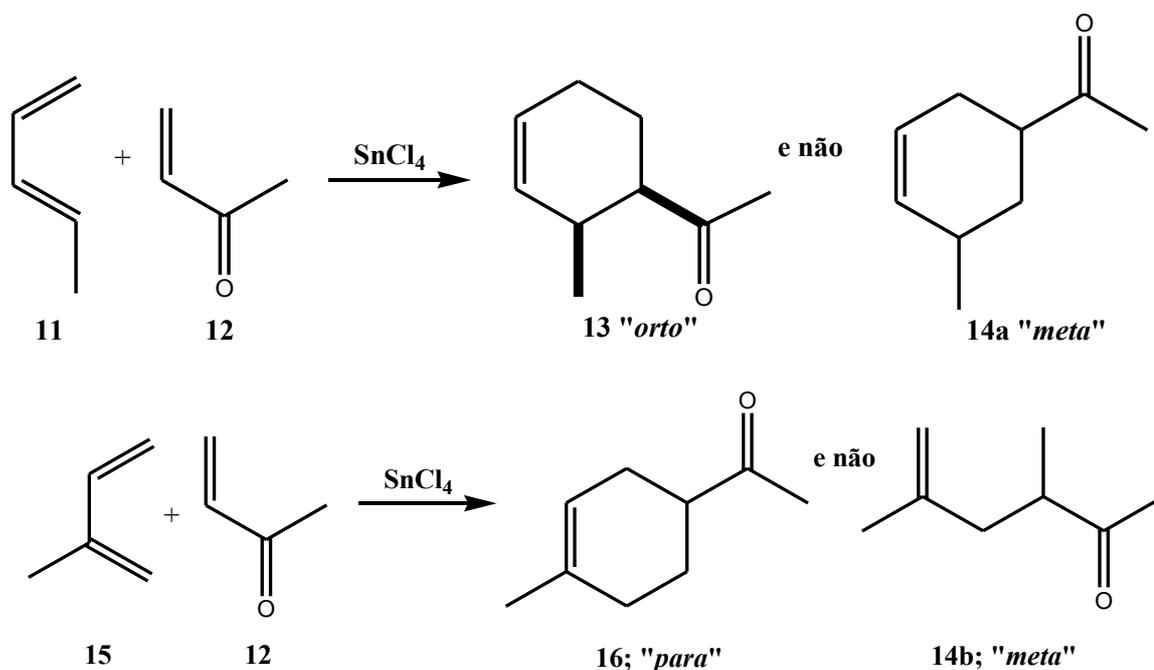


Esquema 5: Reação clássica de Diels-Alder entre ciclopentadieno com o anidrido maleico.

Nos resultados experimentais o *endo*-aduto **9** é cineticamente favorecida enquanto o *exo*-aduto é mais estável. Isto sugere uma interação atrativa entre os grupos carbonilo e o centro do dieno. Com efeito, parte do papel dos grupos que retiram eletrões do dienófilo é também, atrair o dieno através do espaço. Este tipo de interação não conduz a qualquer ligação entre estes átomos, sendo uma interação secundária de orbitais (Warren & Wyatt, 2008).

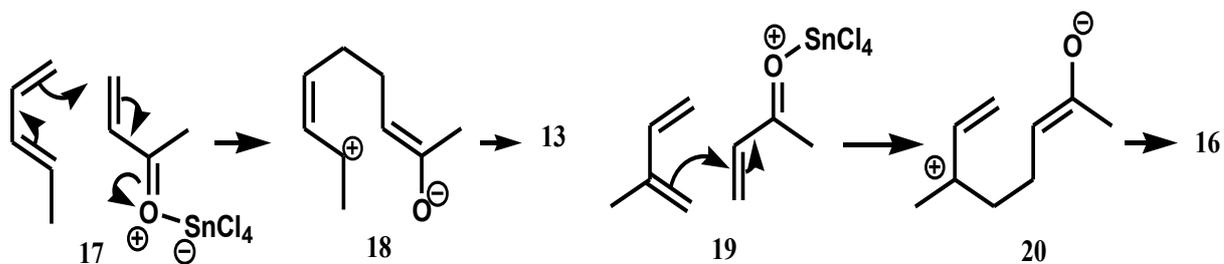
1.3.3 Regiosseletividade

Quando se utilizam dois componentes assimétricos numa reação de Diels-Alder a regiosseletividade torna-se questionável. Então é necessário adotar uma forma rápida de descobrir o que acontece entre um dieno e o dienófilo numa reação de Diels-Alder que tem um estado de transição aromático (seis eletrões- π deslocalizados) e que é direcionado para conformação "*orto ou para*". Seguindo os exemplos do esquema 6, onde na 1ª reação com o butadieno 1-substituído **11**, obtém-se o produto **13**, enquanto na segunda reação com o butadieno 2-substituído **15**, obtém-se o produto **16**. Não resultando nenhuma reação no produto **14**; "*meta*". Estas reações são catalisadas pelo SnCl_4 que é um ácido de Lewis. Estes complexam para o oxigénio da cetona tornando a enona mais polarizada melhorando a regiosseletividade (Warren & Wyatt, 2008).



Esquema 6: Exemplo de regioseletividade na reação de Diels-Alder.

Por outras palavras sabe-se que componentes fornecem o HOMO (nucleófilo) e o LUMO (eletrófilo). A enona **12** é, naturalmente eletrofílica como em **17** e **19**, especialmente quando ligado ao ácido de Lewis. Se o dieno **11** atuasse como nucleófilo, daria os cátions alílicos, mais substituídos como em **18** e **20** (esquema 7) (Warren & Wyatt, 2008).



Esquema 7: Regioseletividade em Diels-Alder.

A reação de Diels-Alder não é uma reação iónica e os compostos **18** e **20** não são intermediários, mas o HOMO e o LUMO que determinam a regioquímica nas reações iónicas imaginárias **17** e **19** determinam também, a regioquímica das reações pericíclicas (Warren & Wyatt, 2008).

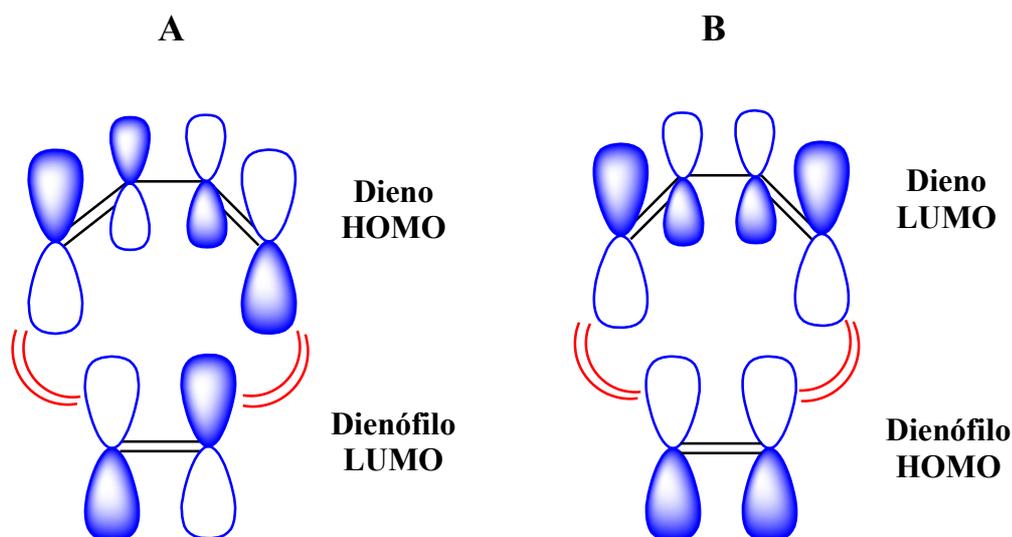


Figura 6: Interação HOMO-LUMO na reação de Diels-Alder. As ligações σ formadas numa reação de Diels-Alder resultam da sobreposição de orbitais da mesma fase.

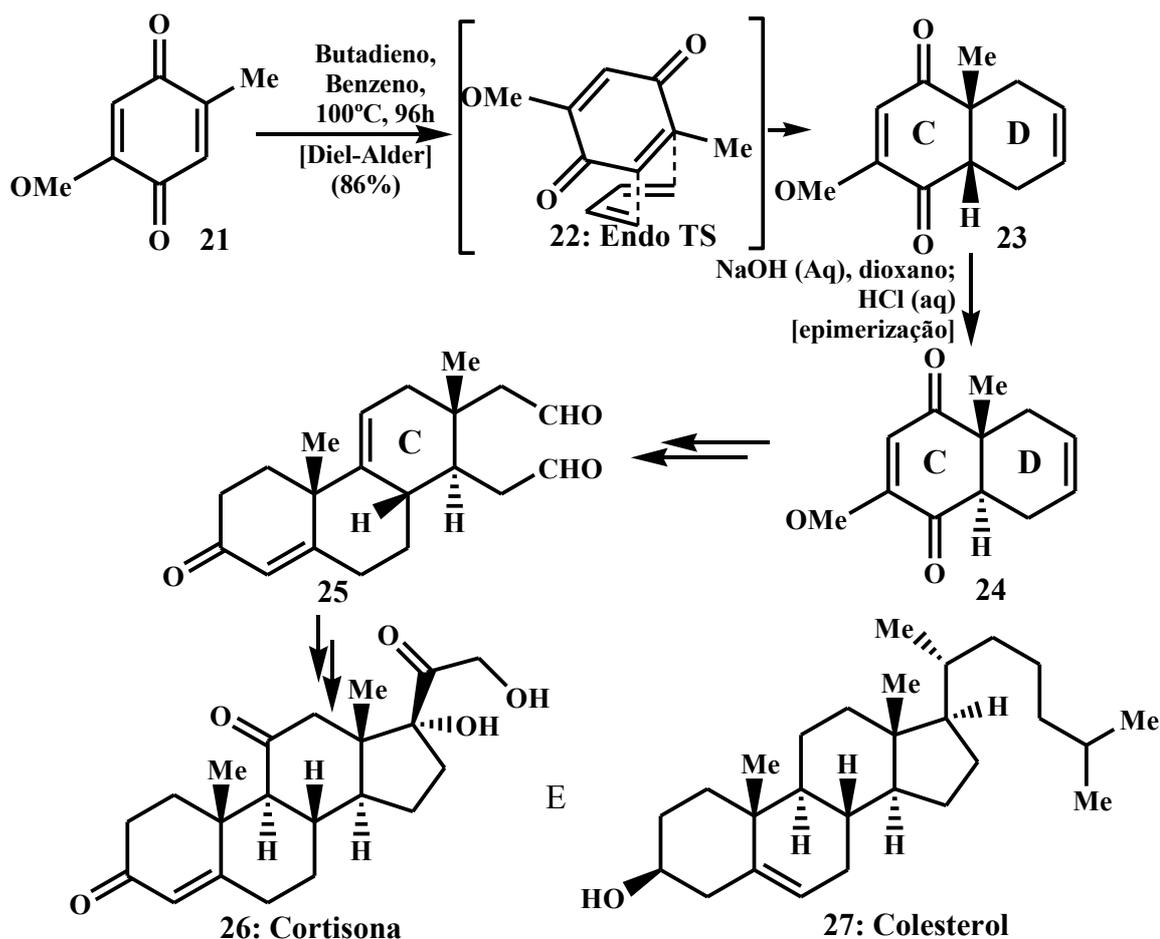
(A) Sobreposição de HOMO do dieno e do LUMO do dienófilo.

(B) Sobreposição de HOMO do dienófilo e do LUMO do dieno.

A combinação da estereoespecificidade, estereosseletividade e regioseletividade nas reações de Diels-Alder concedem a estas um controlo sem precedentes, tornando este tipo de reação muito importante (Warren & Wyatt, 2008).

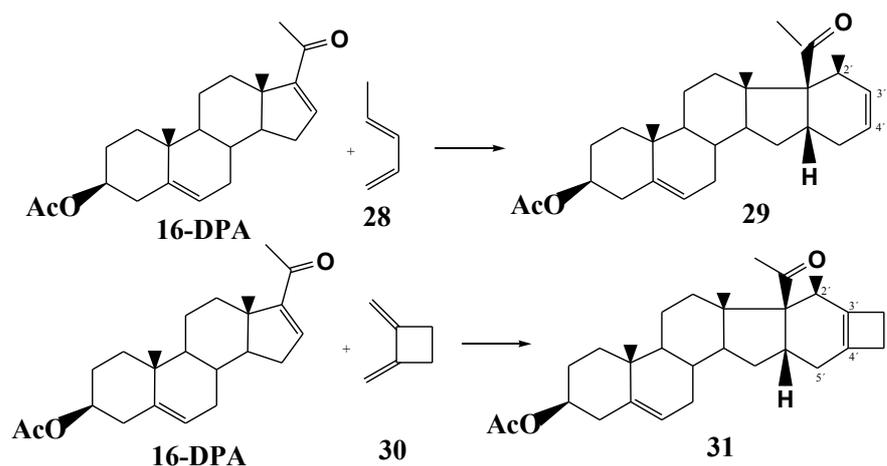
1.3.4 Reação de Diels-Alder em esteroides

Em 1952 R. B. Woodward realizou os estudos pioneiros da utilização de moléculas esteroides em reações de Diels-Alder. Robert Woodward e seus colaboradores divulgaram as suas notas históricas em esteroides, como a cortisona e o colesterol (**26** e **27**, respetivamente, Esquema 8) onde, na primeira etapa, fizeram reagir a quinona **21** com butadieno em benzeno a 100° C durante 96 horas efetuando uma cicloadição de Diels Alder suave, para formar o aduto bicíclico **23** através do intermediário *endo* **22** em estado de transição. Woodward foi reconhecido por ter utilizado um núcleo diferenciado de uma quinona, tornando possível controlar regioseletivamente a reação de Diels-Alder intermolecular (R.B. Woodward, 1952).



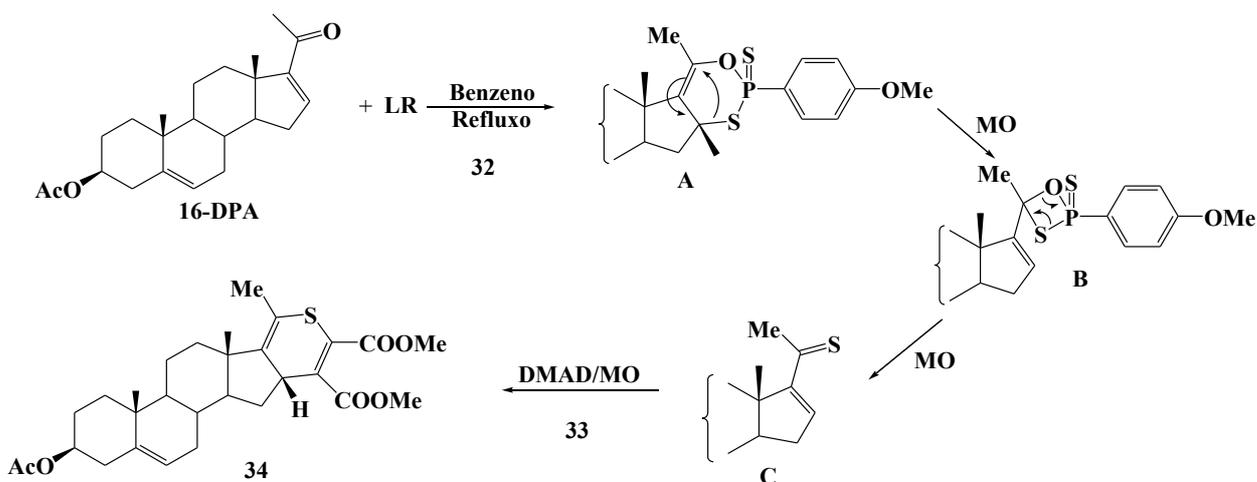
Esquema 8: Síntese total de hormonas esteróides, cortisona e colesterol.

Existem poucos exemplos na literatura da síntese de derivados do acetato de 16-desidropregnelona utilizando a reação de Diels-Alder, no entanto na década de 90, Kamernitskii *et al* publicaram dois estudos em que utilizaram o esteroide acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA) como dienófilo e o 1,3-pentadieno (**28**) ou o 1,2-dimetilenociclobuteno (**30**) como dienos obtendo os derivados da reação da Diels-Alder **29** e **31**, respetivamente. A reação para a síntese destes produtos caracteriza-se pela necessidade de utilizar tempos de reação muito longos e pressão elevada (A. V. Kamernitskii, 1986).



Esquema 9: Reação do esteroide acetato de 16-Desidropregnelona com diferentes dienofos.

Em 2006 Boruah e seus colaboradores publicaram os seus estudos da reação de Diels-Alder entre o acetato de 16-desidropregnelona e acetileno dicarboxilato de dimetilo (DMAD), sendo que neste caso o esteroide é o dieno e o DMAD é o dienófilo (R. C. Boruah, 2006).



Esquema 10: Reação de Diels-Alder entre o 16-DPA e o DMAD, com auxílio de micro-ondas.

A reação de Diels-Alder, neste caso só acontece após a substituição do oxigénio do grupo acetilo, por enxofre, utilizando o reagente de Lawesson (RL). Nesta reação foi utilizada a irradiação de micro-ondas, substituindo os métodos de aquecimento convencional (R. C. Boruah, 2006).

1.4 Micro-ondas em Síntese Orgânica

Desde que as primeiras transformações químicas promovidas por micro-ondas foram publicadas pelos grupos de Gedye e Guidere em 1986, mais de 4000 artigos foram publicados neste campo, geralmente designado por síntese orgânica assistida por micro-ondas (do inglês, MAOS) (Kappe & Dallinger., 2009). A indústria farmacêutica procura cada vez mais novas ferramentas para melhorar o rendimento de um candidato a novo fármaco. A síntese em micro-ondas está a tornar-se cada vez mais popular na descoberta e otimização de grupos, pois possui várias vantagens sobre os reatores térmicos convencionais, nomeadamente, simplicidade na sua utilização, reduz acentuadamente os tempos de reação, melhora os rendimentos e a pureza dos produtos reacionais pela supressão de reações laterais indesejadas, aumenta a reprodutibilidade, a purificação torna-se mais simples e as quantidades de solventes utilizados são reduzidos (N. E. Leadbeater, 2008) (Kappe & Dallinger., 2009).

1.4.1 História da origem do micro-ondas

O efeito calorífico das micro-ondas foi descoberto pelo americano Percy Spencer em 1945, na cidade de Cambridge, Massachusetts, EUA. Durante a realização de experiências com radares e micro-ondas. Ele reparou que a barra de chocolate que tinha na sua algibeira derreteu aquando da aproximação dos radares em funcionamento. Procurou então a explicação para tal facto, colocou grãos de milho sob o efeito dessas ondas e em poucos segundos, eles ficaram transformados em pipocas. As micro-ondas agitam as moléculas de água contidas nos grãos de milho, friccionando-as umas contra as outras, aquecendo-as. Este fenómeno foi descoberto na Raytheon, companhia para a qual Spencer trabalhou e onde foi feita uma patente em 8 de Outubro de 1945. (Gallawa, 2011) Nesta época surgiu oficialmente o primeiro forno de micro ondas, o Radarrange. Era grande, consumia quase 3000 watts e pesava quase 340 kg, funcionava à base de ondas não radioativas, tecnicamente chamadas de não ionizantes, do mesmo grupo das ondas de rádio e da própria luz, mas com um tamanho bem menor. Mais tarde foram introduzidos os modelos comerciais que consumiam aproximadamente 1600 watts e eram vendidos por cerca U\$2000 a U\$3000. O primeiro modelo popular e produzido para uso doméstico foi também produzido pela empresa Raytheon. O modelo Radarrange em 1967 tinha o preço de U\$495 e foi considerado o precursor dos fornos de micro-ondas populares, que se usam atualmente (Cesar, 2011).



Figura 7: Percy Spencer em frente ao primeiro equipamento de micro-ondas (Cesar, 2011).

1.4.2 O Aquecimento por Micro-ondas

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas não ionizantes, com frequências que se encontram entre 0,3 e 300 GHz (Kappe C. O., 2004). No espectro eletromagnético, encontram-se próximas às ondas de rádio. Para evitar possíveis interferências com essas, as frequências de trabalho dos aparelhos de micro-ondas para uso doméstico e industrial têm-se fixado em 2.45 GHz (Kappe C. O., 2004).

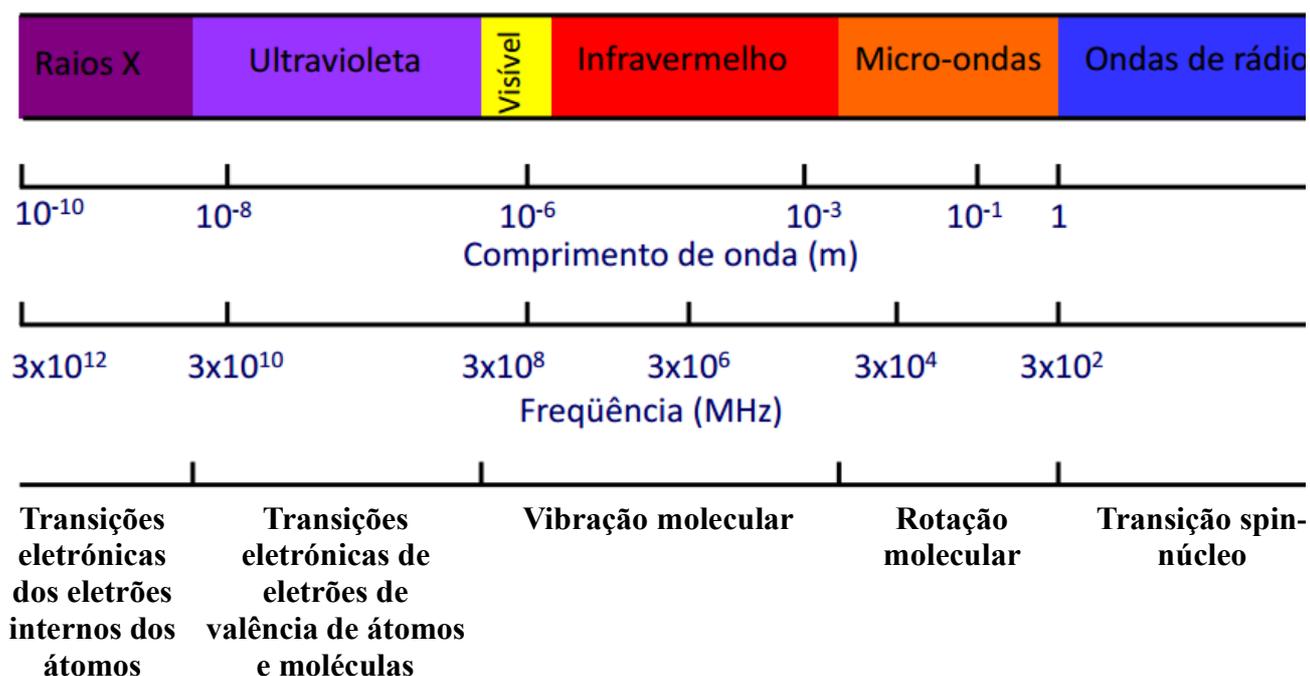


Figura 8: Espectro eletromagnético e seus efeitos nas moléculas.

A energia eletromagnética das micro-ondas é de aproximadamente 0,037 Kcal/mol e é muito inferior à necessária para quebrar as ligações químicas. Portanto, as micro-ondas não afetam a estrutura das moléculas, e a absorção de micro-ondas leva a excitação puramente cinética das moléculas (Stuerga, 2006).

O aquecimento por micro-ondas, ou aquecimento dielétrico, ocorre através de dois mecanismos principais, onde a energia eletromagnética é transformada em calor. O primeiro é chamado rotação de dipolo (polarização dipolar), e relaciona-se com o alinhamento das moléculas (que tem dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido, as moléculas voltam a um estado desordenado e a energia que foi absorvida para esta orientação nestes dipolos é dissipada na forma de calor.

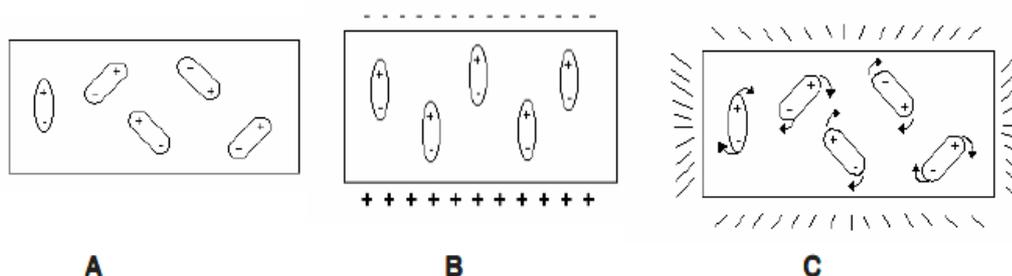


Figura 9: Mecanismo de transformação de energia, Rotação de dipolo ou polarização dipolar.

As moléculas polares sob irradiação de micro-ondas tendem a reorientarem-se de acordo com a mudança rápida do campo, figura 9-B. Quando se aplica uma irradiação de micro-ondas a um material, os componentes elétricos e magnéticos mudam rapidamente ($\sim 2.4 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ por segundo a uma frequência de 2.45 GHz) e as moléculas não podem responder rapidamente, mudando de direção, o que eleva a fricção e tem como consequência um aumento no aquecimento, figura 9-C (Galema, 1997).

No segundo mecanismo, chamado de condução iônica, o calor é formado através de perdas por fricção, que acontecem por migração dos iões dissolvidos quando estão sob a ação de um campo eletromagnético. Essas perdas de energia dependem do tamanho, da carga e condutividade dos iões e também à interação destes com o solvente (Kappe C. O., 2004).

O fator de perda dielétrica (ϵ'') mede a eficiência da conversão de energia eletromagnética em calor. A constante dielétrica (ϵ') da substância é uma medida que indica a sua polaridade. Já a razão (ϵ'' / ϵ'), é numericamente igual a $\tan \delta$ ($\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$, sendo chamada de fator de dissipação, que significa a habilidade de uma amostra converter radiação

eletromagnética em calor (quanto maior este valor mais a substância é aquecida por micro-ondas). A tabela 1 mostra várias substâncias e os parâmetros mencionados (Sanseverino, 2002).

Tabela 1: Constante dielétrica, fator de perda dielétrica e fator de dissipação de algumas substâncias (25°C e 3GHz)

Material	ϵ'	ϵ''	Tan δ x 10
Gelo	3,2	0,00288	9
Água (25°C)	76,7	12,0219	1570
NaCl aq. 0,1 M	75,5	18,12	2400
NaCl aq. 0,5 M	67	41,875	6250
PrOH	3,7	2,479	6700
Etilenoglicol	12	12	10000
Heptano	1,9	0,00019	1
CCl ₄	2,2	0,00088	4

O gelo praticamente não sofre aquecimento por micro-ondas, pois é uma substância cristalina e ordenada ($\tan \delta \times 10^4 = 9$). Já a água, é prontamente aquecida por micro-ondas, pelo mecanismo de rotação de dipolo. Soluções aquosas de NaCl (ou de outro eletrólito) sofrem os dois mecanismos de aquecimento, e são mais aquecidas do que a água pura. A concentração da solução também é importante, como mostra a tabela 1 para o aquecimento por micro-ondas de soluções de NaCl de concentrações diferentes, onde uma maior concentração de NaCl leva a um maior aquecimento. Outras substâncias polares como etilenoglicol e propanol também são prontamente aquecidas por micro-ondas. O CCl₄ possui momento de dipolo nulo e não sofre aquecimento por micro-ondas. O hexano também não é aquecido por micro-ondas, uma vez que é apolar. No entanto, não é apenas a polaridade da molécula que deve ser levada em consideração, como fica evidente na tabela 1 no caso do 1-propanol, embora possua uma constante dielétrica muito menor que a água, é mais aquecido por micro-ondas. O maior aquecimento do 1-propanol quando comparado com a água é explicado pela sua menor capacidade calorífica a 25°C: 2,45 J/g K (o valor para água é 4,18 J/g K) (Sanseverino, 2002).

Em geral, substâncias polares absorvem bem micro-ondas (como água, acetonitrilo, etanol), enquanto substâncias menos polares (hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos) ou substâncias com momento de dipolo nulo (como CCl₄, CO₂) absorvem micro-ondas fracamente. Materiais cristalinos altamente ordenados também são pouco aquecidos por

micro-ondas (pois há pouca ou nenhuma rotação de dipolo). Substâncias como teflon e vidro pirex são transparentes às micro-ondas. Os metais refletem micro-ondas (Sanseverino, 2002).

O conhecimento do mecanismo segundo o qual as micro-ondas interagem com os dipolos moleculares permite explicar, através da polarização dipolar, o aumento da velocidade das reações sob a ação das micro-ondas, que tem permitido uma maior difusão do verdadeiro alcance de suas aplicações (K. C. Westaway, 1995).

Diferentemente do aquecimento tradicional, a magnitude do aquecimento, no caso das micro-ondas, depende das características dielétricas das substâncias. No processo de aquecimento convencional, a energia é transferida para o material, por transmissão, condução e radiação de calor, a partir das superfícies do material. Em contraste, a energia no aquecimento por micro-ondas é libertada diretamente dos materiais, por interação molecular com o campo eletromagnético. O mecanismo de aquecimento induzido pela irradiação das micro-ondas ocorre no interior até a superfície da matéria. Isso possibilita um aquecimento volumétrico do material e provoca a formação de gradientes de temperaturas e fluxos de calor invertidos quando comparado ao aquecimento convencional como se pode observar na figura 10 (E. Sabadini, 2001).

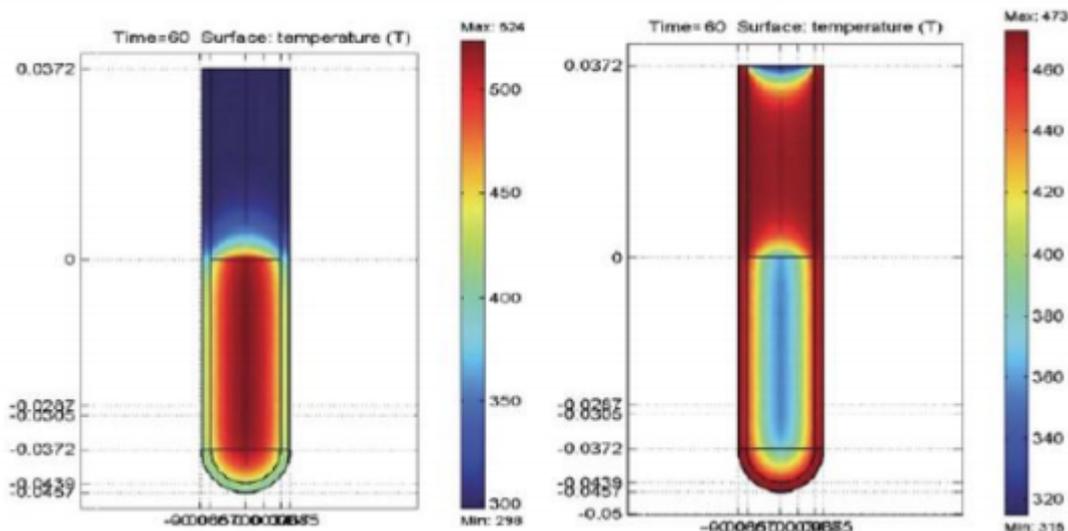


Figura 10: Perfil da temperatura depois de 60 segundos irradiado por micro-ondas comparado com o aquecimento convencional. Temperatura em kelvin. (Kappe & Dallinger, 2006).

A velocidade de aquecimento dos solventes é maior com as micro-ondas do que com o aquecimento térmico. Esse fenómeno de sobreaquecimento pode conduzir a um aumento da temperatura de ebulição do solvente, provavelmente devido à formação limitada de centros de

ebulição e ao efeito de transferência invertida do calor desde a superfície, onde estes se formam (Baghurst & Mingos, 1992).

Cabe realçar que, devido ao aquecimento dielétrico, os recipientes na reação devem ser transparentes às micro-ondas e ter uma geometria que garanta a maior intensidade do campo sobre a amostra (Lew, 2002).

Segundo Sabadini et al., a principal peça do forno de micro-ondas é o magnetron, que consiste numa válvula que produz a radiação. Essa peça converte a energia elétrica em micro-ondas e através de uma diferença de potencial constante aplicada entre o ânodo e o cátodo, acelerando os eletrões do cátodo para o ânodo, mas a presença de um forte campo magnético originado por um eletro-iman colocado entre os dois pólos faz com que os eletrões descrevam uma trajetória curva e sigam um caminho em espiral, produzindo radiofrequência (E. Sabadini, 2001).

Posteriormente, por um mecanismo mais complexo, ocorre a emissão de ondas eletromagnéticas por uma antena colocada diretamente sobre o ânodo. As ondas produzidas são guiadas por um guia de onda até a cavidade (monomodo ou multimodo) que contém o material a ser aquecido. As paredes metálicas do forno absorvem muito pouco da energia. A maior parte é refletida e dissipada num dispositivo, que evita que as micro-ondas danifiquem a válvula (Figura 11) (E. Sabadini, 2001).

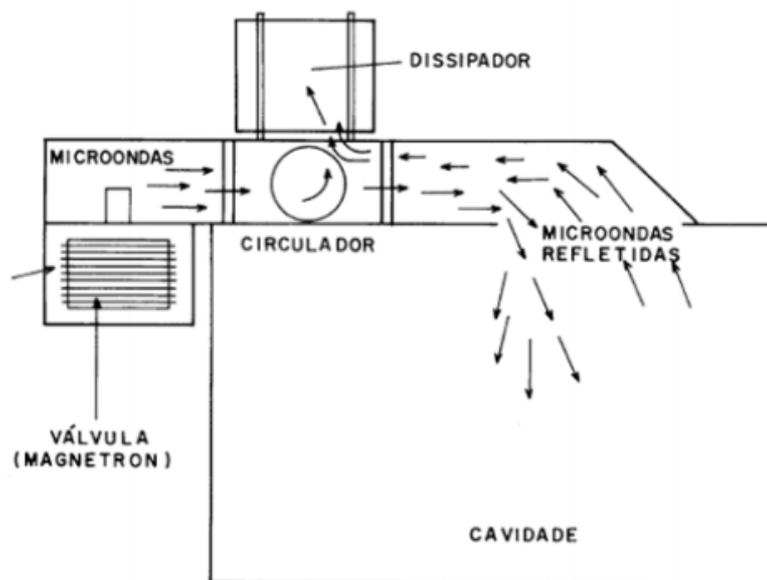


Figura 11: Representação esquemática do funcionamento das micro-ondas.

A evolução dos aparelhos de micro-ondas para síntese esteve marcada pelo desenvolvimento de aparelhos monomodos desenhados especialmente para eliminar os

inconvenientes encontrados na utilização dos fornos domésticos. No laboratório, podem ser utilizados dois tipos de reatores (Loupy & A.Petit, 1998): os reatores multimodos, Figura 12-A, e os reatores monomodos, Figura 12-B.

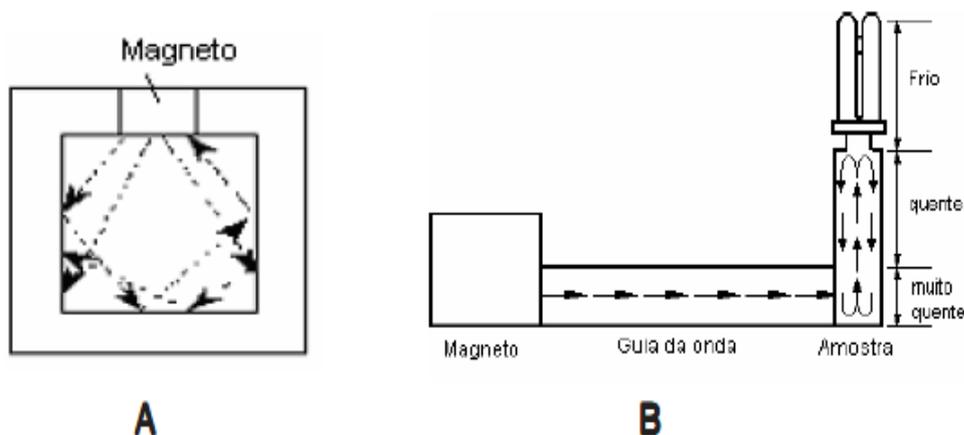


Figura 12: A) Forno multimodo; B) Forno monomodo.

As cavidades monomodo (padrão de ondas único, onde o campo elétrico que gera o magneto está dirigido ou guiado para a amostra) permitem controlar a intensidade do campo elétrico formado, permitindo também que esse campo seja homogéneo sobre a amostra (Figura 12A). Já as cavidades multimodos (fornos domésticos com 800 – 1000W de potência) caracterizam-se por uma distribuição não homogénea da radiação devido às reflexões nas paredes metálicas do forno (Figura 12B). Nesse tipo de forno, a potência não pode ser mudada, já que ele opera sequencialmente, desde zero até a potência máxima, e não há possibilidade de controlo da temperatura (Kappe & Dallinger, 2006).

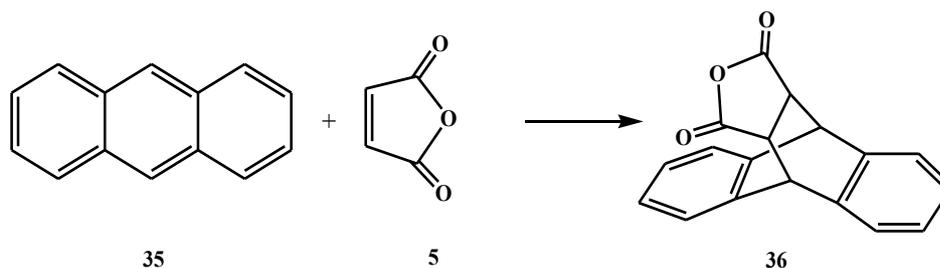
A possibilidade de realizar diversas reações simultaneamente assim como as vantagens da técnica explicam a rapidez da difusão desses aparelhos na síntese paralela (Loupy, 2002) e a sua utilização como principal ferramenta na química combinatória, para a formação das bibliotecas de compostos (Lew, 2002) e na química farmacêutica, para a síntese de novos fármacos (Kappe & Dallinger, 2006).

1.4.3 Micro-ondas na reação de Diels-Alder

O uso de micro-ondas em reações de Diels-Alder tem crescido muito na última década, havendo agora evidências que micro-ondas atuam por puro aquecimento e sem os efeitos do espectro eletromagnético da região (C. Oliver Kappe, 2008) (C. O. Kappe, 2009). Resta então

o aquecimento muito mais rápido na região inteira do recipiente, tornando-a muito mais eficiente. No entanto há um aspeto muito importante na utilização de micro-ondas, a limitação de escala, que está a ser superada agora recorrendo a tecnologia de reação em fluxo contínuo. (N. E. Leadbeater, 2008) (M. Damm, 2010).

Um exemplo de uma reação de Diels-Alder bem sucedida em laboratório, substituindo o aquecimento convencional pela irradiação de MO, foi a reação relatada por Wade e seus colaboradores, onde fizeram reagir o antraceno **35** com anidrido maleico **5** obtendo o composto **36** num único passo, como se pode observar no Esquema 11 (L. G. Wade, 1998).



Esquema 11: Reação de Diels-Alder entre o antraceno e o anidrido maleico.

1.4.4 Micro-ondas e a Química verde

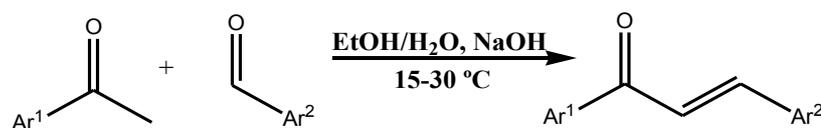
Considerando a necessidade de um contínuo desenvolvimento económico, social e ambiental sustentável, com vistas a manutenção da qualidade de vida em todo o planeta, torna-se extremamente importante uma conduta química com o aprimoramento de metodologias e técnicas, com produção de menores quantidades de resíduos e efluentes tóxicos. Esta filosofia, conhecida como Química Verde tem como um dos seus principais princípios a eficiências energéticas dos processos químicos (A. G. Corrêa, 2009). Muitas transformações químicas exigem aquecimento das substâncias reagentes, e esse aquecimento muitas vezes pode ser necessário durante tempo prolongado, sendo assim torna-se desejável encontrar formas alternativas de fornecimento de energia para que esses processos ocorram. Neste cenário, a substituição do aquecimento convencional por energia micro-ondas para produzir transformações químicas é uma alternativa adequada, pois está de acordo com dois critérios essenciais de síntese: minimizar o consumo de energia necessária para aquecimento e tempo necessário de reação (Sanseverino, 2002).

Em muitos procedimentos experimentais quando se utiliza energia micro-ondas, não é utilizado um solvente na reação, o que elimina a necessidade de reciclar, descartar e manipular um solvente orgânico (que muitas vezes é tóxico, inflamável e/ ou ataca a camada

de ozono). As reações conduzidas por esta metodologia mostraram grande vantagem em termos de rendimento, tempo e menor formação de subprodutos (Sanseverino, 2002).

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De modo a mimificar o acetado de 16-desidropregnenolona sintetizaram-se uma série de chalconas utilizando a condensação clássica de Claisen-Schmidt entre um aldeído e uma metilcetona em meio básico, Esquema 12.



Esquema 12: Preparação das chalconas.

Na Tabela 2 apresentam-se os rendimentos obtidos com diferentes arilaldeídos e metilcetonas.

Tabela 2: Rendimento de diversas chalconas utilizadas

Chalconas	Ar ¹	Ar ²	η
37(a)			85%
37(b)			78%
37(c)			75%
37(d)			77%
37(e)			81%

Todos os compostos sintetizados foram obtidos com elevados rendimentos e com elevado grau de pureza após purificação por recristalização. Tendo sido previamente sintetizados no grupo de Química Orgânica do Departamento de Química, os compostos obtidos foram apenas caracterizados por ressonância magnética nuclear de próton com

exceção das chalconas cloradas, que por terem sido sintetizadas pela primeira vez foram completamente caracterizadas (ver seção experimental).

Numa primeira aproximação tentou-se reproduzir os estudos publicados em 2006 por Boruah e seus colaboradores, utilizando como dienos as chalconas sintetizadas e o acetileno dicarboxilato de dimetilo (DMAD) como dienófilo. Realizaram-se diversas experiências sob irradiação de micro-ondas variando os parâmetros da reação, nomeadamente: estequiometria, temperatura, tempo de reação e ausência de solvente, tabela 3. Foi realizada também as reações entre os compostos **37(c)**, **37(d)** e **37(e)** com DMAD numa relação 1:1, utilizando 1,2,4-triclorobenzeno (TCB) como solvente, à temperatura de 200°C sob irradiação de MO durante 20 minutos. Em nenhuma das condições de reação utilizadas se obteve qualquer evidência, por TLC, da formação de um novo produto.

Tabela 3: Chalcona como dieno, reatividade do DMAD sob irradiação de MO com e sem solvente, condições experimentais.

Chalcona como dieno, DMAD como dienófilo.			
Chalconas	Estequiometria (chalcona/ DMAD)	Temperatura	Tempo de Reação (min)
37(a)	1:1	100°C	10
37(a)	1:1	100°C	20
37(a)	1:1	150°C	10
37(a)	1:2	150°C	10
37(a)	1:2	150°C	20
37(c)	1:1	150°C	10
37(c)	1:1	150°C	20
37(b)	1:2	150°C	10
37(d)	1:2	150°C	10
37(b)	1:2	200°C	10
37(d)	1:2	200°C	10
37(c)	1:2	200°C	10
37(b)	1:2	200°C	20
37(b)	1:2	200°C	20
37(c)	1:2	200°C	20

Num tubo de micro-ondas fizeram-se ainda reagir várias chalconas (**37(b)**, **37(c)** e **37(d)**) com o DMAD e o reagente de Lawesson na proporção de 1:2:1 respetivamente, em várias condições experimentais até uma temperatura máxima de 200°C durante 20 minutos e 200 watts de potência. Nenhuma das condições experimentais e abordagens de isolamento levou a obtenção de qualquer produto caracterizável.

Abandonou-se a estratégia de utilização das chalconas, e posteriormente do 16-DPA, como dieno e iniciaram-se os estudos de reatividade destes como dienófilo. De modo a testar

as capacidades do nosso sistema de micro-ondas e aumentar a experiência neste tipo de reações, procedeu-se em primeiro lugar á reprodução de uma reação conhecida no nosso reator de micro-ondas (Discover classe-S). Foi escolhida a reação clássica entre o antraceno e o anidrido maleico, por ser bem conhecida e por se tratar de reagentes disponíveis no laboratório. Baseamo-nos no trabalho de Wade, “The Diels-Alder Reaction of Anthracene with Maleic Anhydride” (L. G. Wade, 1998) sobre o que foi necessário introduzir algumas modificações experimentais que nos levaram a obtenção do produto pretendido.

Baseados nas condições experimentais determinadas para a formação do aduto de Diels-Alder do antraceno com o anidrido maleico experimentou-se a utilização da chalcona como dienófilo, substituindo o anidrido maleico na reação anterior. Experimentaram-se várias condições reacionais, como solventes utilizou-se o tolueno, o xileno e o 1,2,4 triclorobenzeno, variou-se a temperatura de irradiação de micro-ondas entre os 150 °C e os 250 °C, variou-se também o tempo de reação e como catalisadores foram utilizados o Al₂O₃ e o ZnCl₂, tabela 4 (G. Hondrogiannis, 1990) (P.P.M.A. Dols, 1991).

Tabela 4: Chalcona como dienófilo, reatividade do antraceno em micro-ondas com e sem solvente, utilizando ou não um catalisador, condições experimentais.

Chalcona como dienófilo, Antraceno como dieno					
Chalcona	Estequiometria Chalcona/ Antraceno	Solvente	Temperatura	Tempo (min)	Catalisador
37(c)	1:1	tolueno	200°C	1	
37(c)	1:1	tolueno	200°C	2	
37(c)	1:1	xileno	200°C	1	
37(c)	1:1	xileno	200°C	2	
37(c)	1:1	xileno	200°C	5	
37(b)	1:1	TBC	200°C	5	
37(d)	1:1	TBC	250°C	30	
37(d)	1:1	TBC	250°C	30	ZnCl ₂
37(d)	1:1		150°C	30	ZnCl ₂
37(d)	1:1		200°C	30	ZnCl ₂
37(d)	1:1	xileno	200°C	30	ZnCl ₂
37(d)	1:1	TBC	200°C	30	Al ₂ O ₃
37(d)	2:1	TBC	200°C	30	Al ₂ O ₃

Foi ainda realizada a reação entre o anidrido acético e o antraceno numa relação de 1:1, utilizando o tolueno ou o xileno como solventes, à temperatura de 200 °C durante 5 ou 10 minutos, no entanto não se constatou a formação de um novo produto em qualquer um dos casos. Perante a dificuldade na obtenção de adutos da reação de Diels-Alder entre o antraceno e as chalconas, decidiu-se substituir o antraceno por um novo dieno, passando a utilizar-se então o ciclopentadieno, tabela 5.

Tabela 5: Chalcona como dienófilo, reatividade do ciclopentadieno sob irradiação de MO ou aquecimento convencional, condições experimentais.

Chalcona como dienófilo, Ciclopentadieno como dieno				
Chalcona	Estequiometria Dienófilo/Dieno	Temperatura	Tempo de reação	Catalisador
37(d)	1:6	80°C MO	10 min	Al ₂ O ₃
37(d)	1:6	80°C MO	20 min	Al ₂ O ₃
37(d)	1:6	50°C Convencional	24h	<i>L</i> -prolina
37(d)	1:6	50°C Convencional	48h	<i>L</i> -prolina
37(e)	1:1	Ambiente	24h	Solução <i>L</i> -prolina (MeOH/H ₂ O)
37(e)	1:1	50°C Convencional	24h	Solução dietilamina (MeOH/H ₂ O)
37(e)	1:6	Ambiente	24h	Solução <i>L</i> -prolina (MeOH/H ₂ O)
37(e)	1:6	Ambiente	24h	Solução dietilamina (MeOH/H ₂ O)
37(e)	1:6	60°C MO	35 min	Solução dietilamina (MeOH/H ₂ O)

Como o ciclopentadieno tem um ponto de ebulição baixo teve que se baixar a temperatura de reação, fez-se então reagir a chalconas **37(d)** e **37(e)** com o ciclopentadieno sob irradiação de micro-ondas ou sob aquecimento convencional, utilizando como catalisadores o Al₂O₃ ativado (a alumina não-ativada contém uma camada exterior de grupos hidroxilo e uma camada interior de catiões alumínio. Sob aquecimento, os grupos hidroxilo adjacentes reagem para produzir água, expondo os catiões alumínio na superfície, o que proporciona o caráter de ácido de Lewis á alumina (G. Hondrogiannis, 1990)), a *L*-prolina (MacMillan, 2000), uma solução *L*-prolina em MeOH/H₂O (95/5 v/v) e uma solução dietilamina em MeOH/H₂O (95/5 v/v) (MacMillan, 2000). Da reação entre a chalcona **37(e)** e o ciclopentadieno sob aquecimento convencional a 50 °C durante 24h, utilizando a solução dietilamina em MeOH/H₂O (95/5 v/v) como catalisador, obteve-se um novo produto com um rendimento muito baixo, sendo o restante, chalcona que ficou por reagir. O produto **38** formado nesta reação, figura 13 apresenta um R.f. superior aos dos reagentes de partida e sinais no espectro de RMN, figura 14, na região de hidrogénio de carbonos saturados assim como sinais atribuíveis aos hidrogénios da ponte metilénica interna e a ligação dupla do novo ciclo-hexano formado. Na figura 15 pode-se observar o espectro de massa obtido por GC-MS correspondente a um pico com um tempo de retenção de 20,75 minutos. Neste espectro é possível identificar o pico mássico com $m/z= 324$ e dois fragmentos com $m/z= 219$ e $m/z= 204$, figura 16.

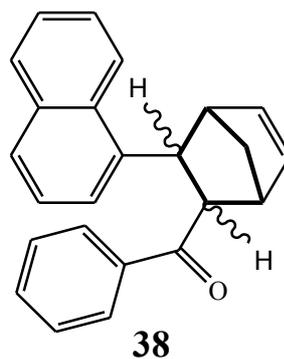


Figura 13: Estrutura proposta do produto da reação da 3-(naftalenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona com o ciclopentadieno.

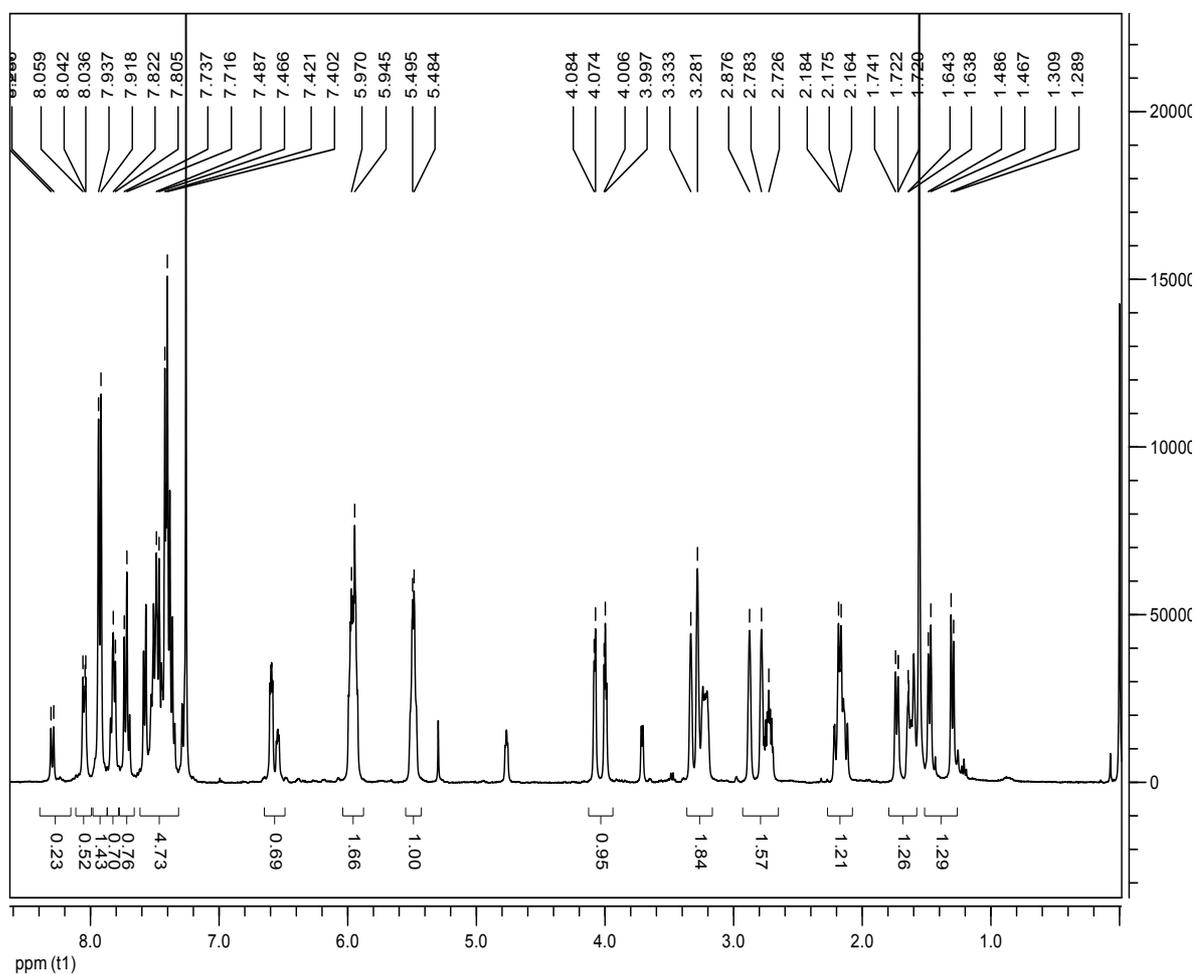


Figura 14: RMN-¹H do produto da reação da 3-(naftalenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona com ciclopentadieno.

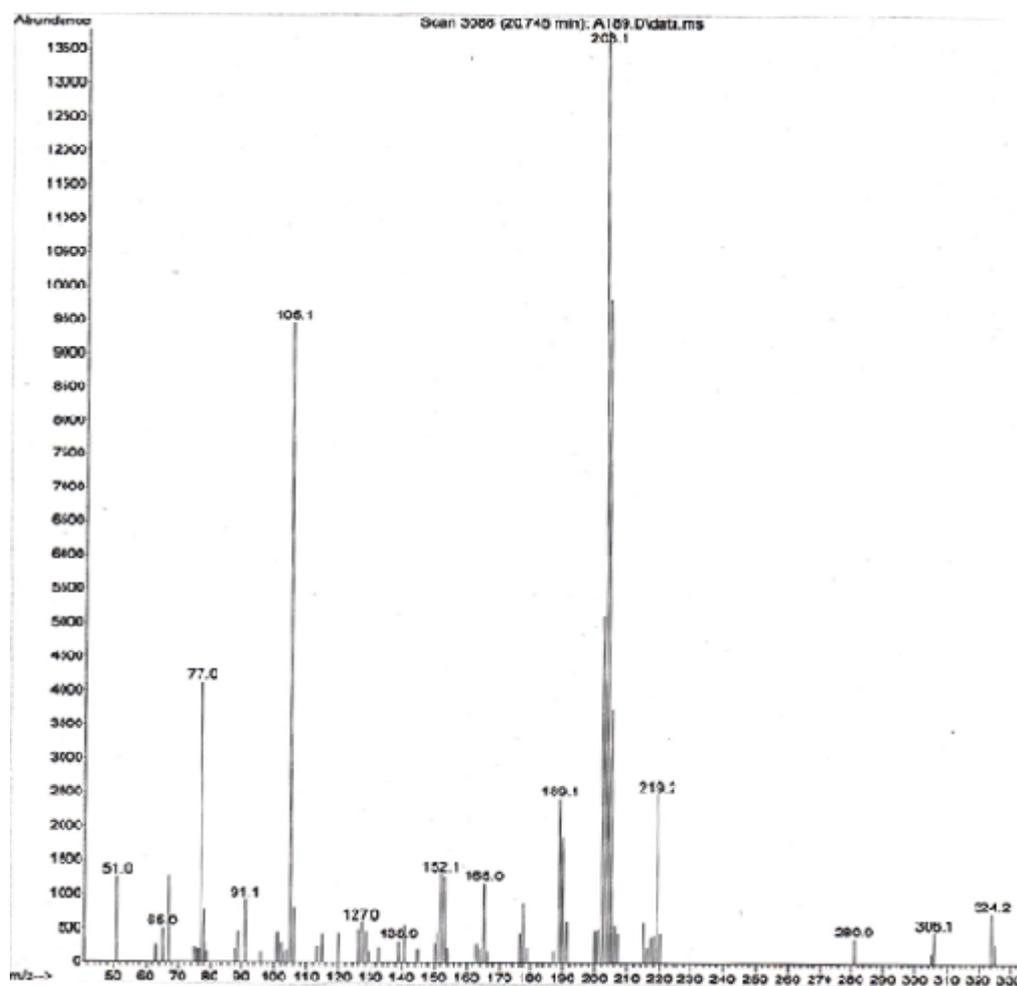


Figura 15: Espectro de massa do pico com tempo de retenção de 20,75 minutos.

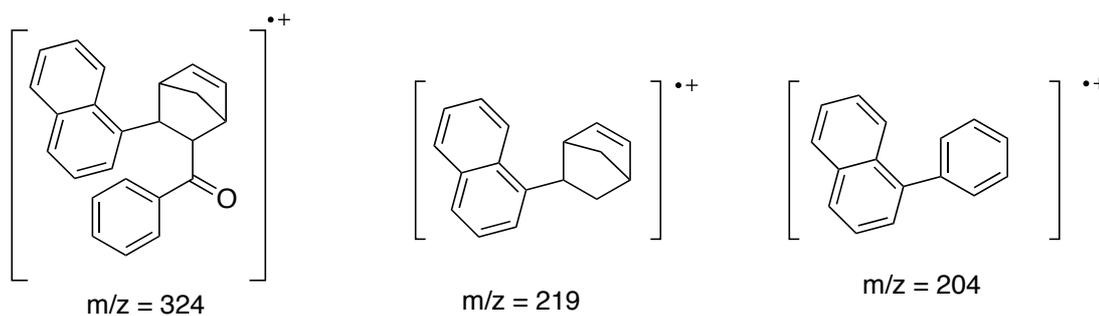


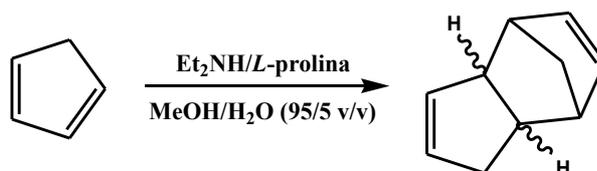
Figura 16: Estruturas propostas para o pico mássico $m/z = 324$ e fragmentos com $m/z = 219$ e $m/z = 204$.

Numa tentativa de aproximação á estrutura do esteroide substituíram-se as chalconas por 1-acetil-1-ciclopenteno **39** e testaram-se várias condições reacionais, como tempo de reação, catalisador, estequiometria dieno/dienófilo e temperatura, tabela 6.

Tabela 6: Reação de diels-alder entre o dienófilo (1-acetil-1-ciclopenteno ou 16-DPA) e o dieno (ciclopentadieno), condições experimentais.

Ciclopentadieno como dieno.				
Dienófilo	Estequiometria Dienófilo/ Dieno	Temperatura	Tempo de reação	Catalisador
1-acetil-1-ciclopenteno	1:13	ambiente	24h	<i>L</i> -prolina
1-acetil-1-ciclopenteno	1:13	60°C convencional	24h	<i>L</i> -prolina
1-acetil-1-ciclopenteno	1:13	80°C MO	10 min	<i>L</i> -prolina
1-acetil-1-ciclopenteno	1:7	60°C convencional	24h	dietilamina
1-acetil-1-ciclopenteno	1:13	60°C MO	10 min	dietilamina
1-acetil-1-ciclopenteno	1:2	ambiente	22h	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
1-acetil-1-ciclopenteno	1:2	60°C MO	10 min	Solução de <i>L</i> -prolina (MeOH/H ₂ O)
1-acetil-1-ciclopenteno	1:2	60°C MO	10min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1:390	ambiente	24h	<i>L</i> -prolina
Acetato-16-desidropregnenolona	1:390	ambiente	48h	<i>L</i> -prolina
Acetato-16-desidropregnenolona	1:590	80°C MO	30 min	<i>L</i> -prolina
Acetato-16-desidropregnenolona	1:35	40°C convencional	3h	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1:60	80°C MO	25min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1:60	80°C MO	25min	Solução de <i>L</i> -prolina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1:17	60°C MO	10 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)

De modo a alcançar condições de trabalho confortáveis utilizando pequenas quantidades de esteróide, aumentou-se a quantidade de dieno. Como consequência, o produto obtido da reação não foi o esperado, obtendo-se o produto da reação de Diels-Alder de auto ciclização do ciclopentadieno, Esquema 13. O RMN-¹H, figura 17, mostra todos os sinais correspondentes a este composto que foi isolado do meio reacional com um elevado grau de pureza.



Esquema 13: Auto ciclização do ciclopentadieno.

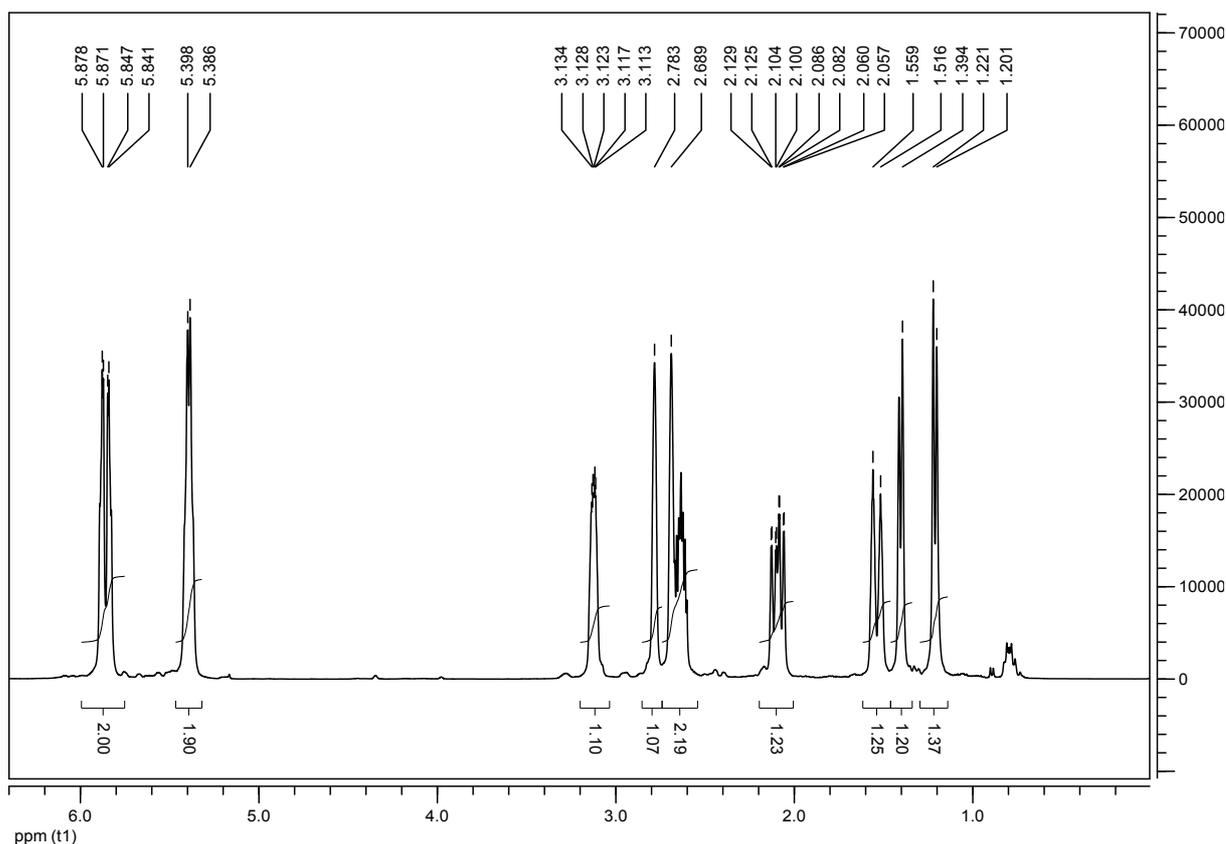
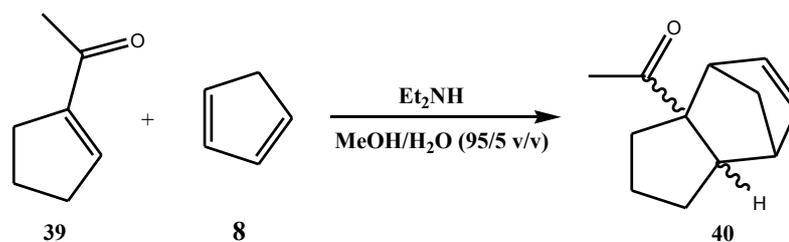


Figura 17: RMN-1H do produto da reação do 16-DPA com ciclopentadieno.

Reduzindo o excesso de ciclopentadieno e utilizando uma estequiometria 1-acetil-1-ciclopenteno/ciclopentadieno (1:2), a reação do 1-acetil-1-ciclopenteno com o ciclopentadieno, sob irradiação de MO a uma temperatura de 60 °C durante 10 min, usando como catalisador a dietilamina em solução de MeOH/H₂O deu lugar á formação de um novo aduto **40**, Esquema 14. O novo composto foi purificado por extração com diclorometano, seguido de secagem e evaporação do solvente. O produto final apresenta o espectro de RMN-¹H da figura 18. O sinal em 2,23 ppm que integra a três hidrogénios corresponder-se-á com o grupo metilo do acetilo e o sinal em 6,66 ppm é característico dos hidrogénios de ligações duplas em estruturas cíclicas, o que se poderá corresponder com a estrutura apresentada.



Esquema 14: Estrutura proposta do produto da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e 1-acetil-1-ciclopenteno.

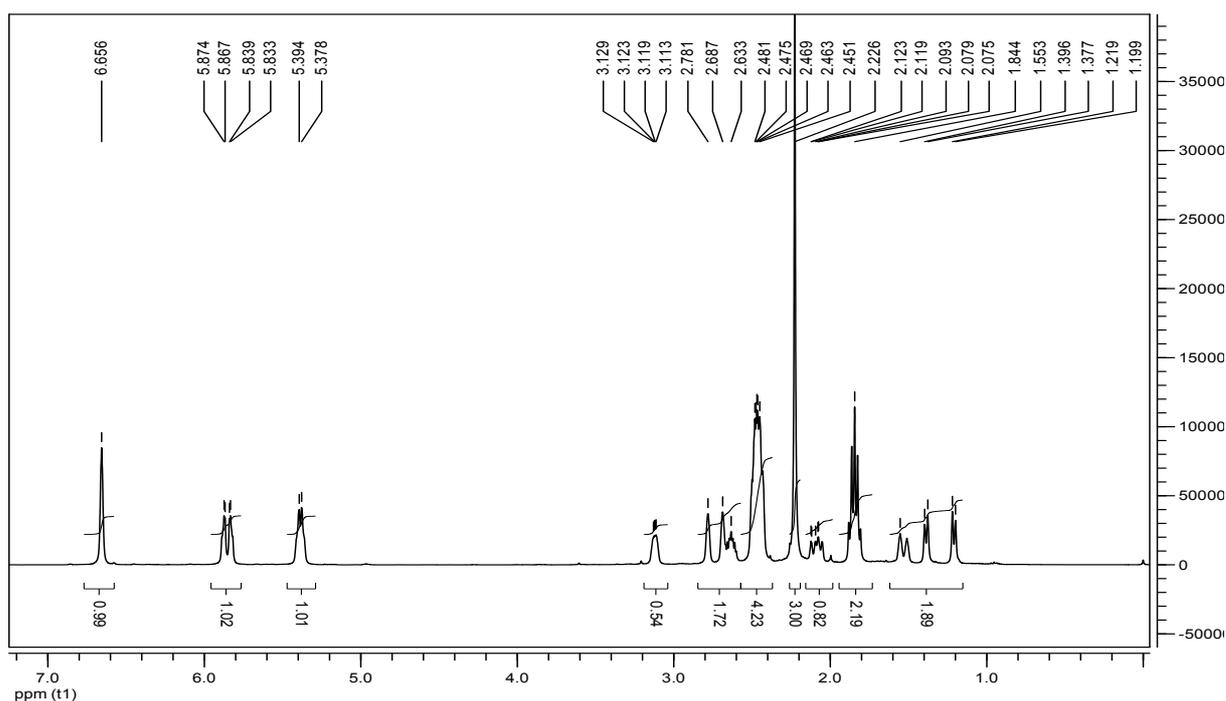


Figura 18: Espectro de RMN do produto da reação de ciclopentadieno com 1-acetilciclopenteno.

Na expectativa de utilizar o ciclopentadieno como reagente e solvente, para a exploração da reatividade do acetato de 16-desidropregnenolona como dienófilo na reação de Diels-Alder, tal como no caso anterior do 1-acetil-1-ciclopenteno, as primeiras reações foram realizadas utilizando um elevado excesso de ciclopentadieno. Por análise do TLC no fim da reação observou-se a formação de um novo produto mas sem modificação da mancha relativa ao esteroide inicial, mesmo quando utilizados elevados tempos de reação (24 e 48 horas sob aquecimento convencional e 30 minutos em micro-ondas). O estudo realizado com o 1-acetil-1-ciclopenteno revelou que a utilização de um elevado excesso de ciclopentadieno originava a formação do produto da reação de Diels-Alder em que este reagente atuava como dieno e

dienófilo, formando o aduto com a estrutura que se propõe no esquema 13. A utilização de excessos menores de dieno minimiza a reação secundária de auto ciclização e permite observar a reatividade do esteroide. As diferentes condições de reação testadas com o objetivo de obter o derivado da reação de Diels-Alder apresentam-se na tabela 6. Na reação do esteroide com o ciclopentadieno recupera-se um sólido no final da reação que após isolamento analisou-se por GC-MS. Observando o cromatograma (Figura 19) e o espectro de massa (Figura 20) do sólido isolado, chega-se á conclusão que se trata do esteroide de partida que não reagiu.

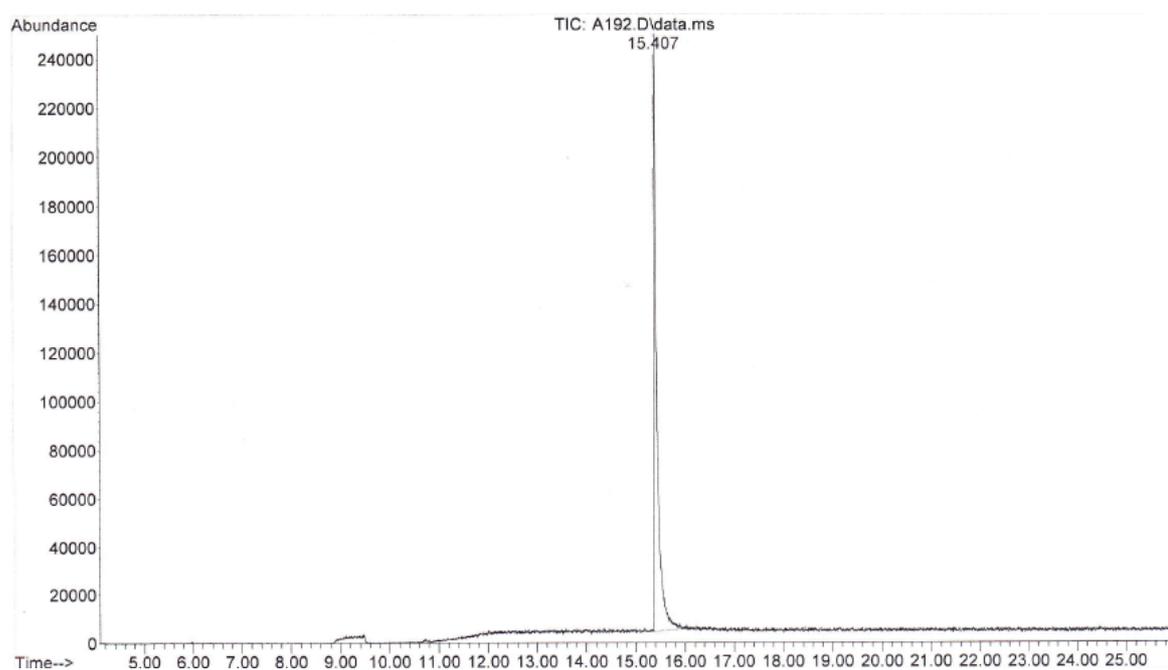


Figura 19: Cromatograma da reação entre o acetato-16-desidropregnenolona e o ciclopentadieno.

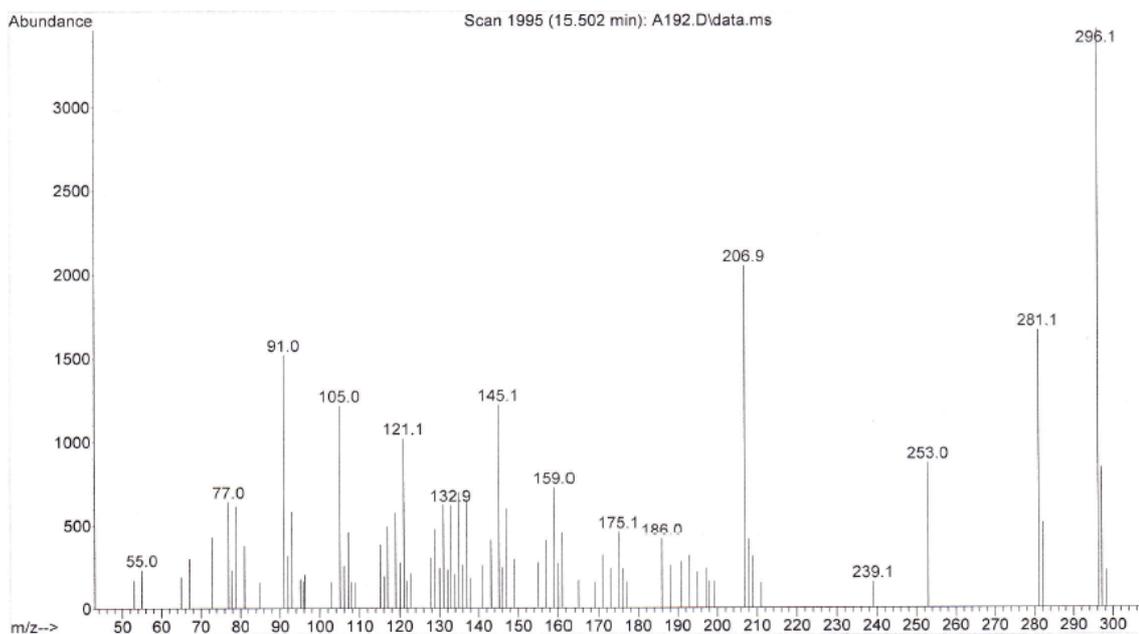


Figura 20: Espectro de massa da reação entre o acetato-16-desidropregnenolona e o ciclopentadieno.

A análise do espectro de massa permite identificar as estruturas que se observam na figura 21. O pico com $m/z=296$ mostra que o dienófilo não foi modificado.

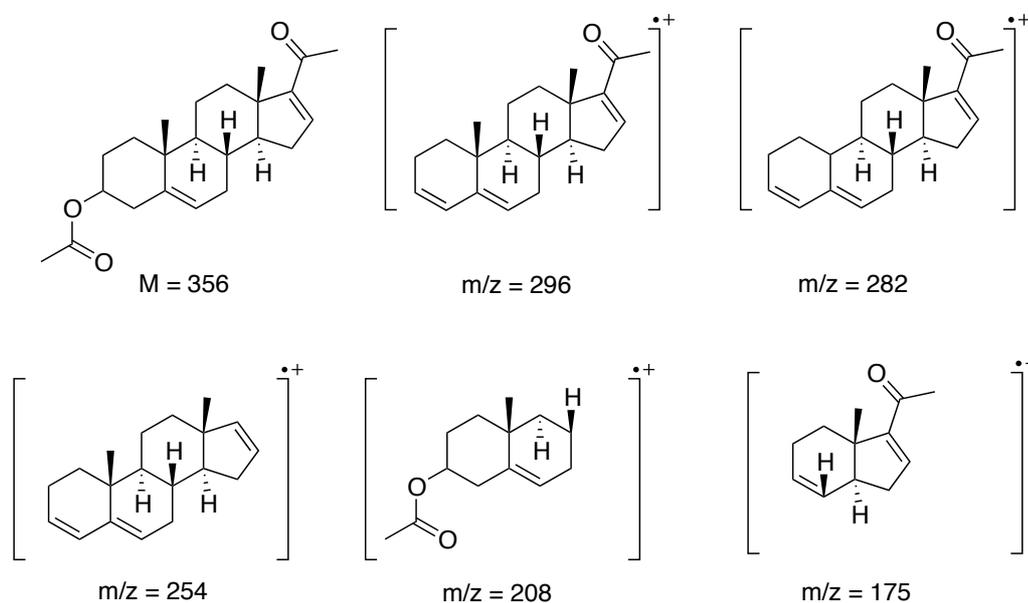


Figura 21: Estruturas propostas para o pico mássico $m/z=296$ e fragmentos com $m/z=282$, $m/z=254$, $m/z=208$ e $m/z=175$.

Utilizando as condições experimentais da última entrada na tabela 6, isto é: estequiometria 1:17, 60 °C, 10 min, MO, Et₂NH (MeOH/H₂O) obteve-se um sólido no final da reação cujo GC-MS se pode observar na figura 22.

No cromatograma observa-se o pico correspondente ao esteróide inicial e ainda novos produtos que no espectro de massa da figura 22 têm massa superior á do reagente, o que poderá sugerir que a reação ocorreu, mas com uma pequena extensão.

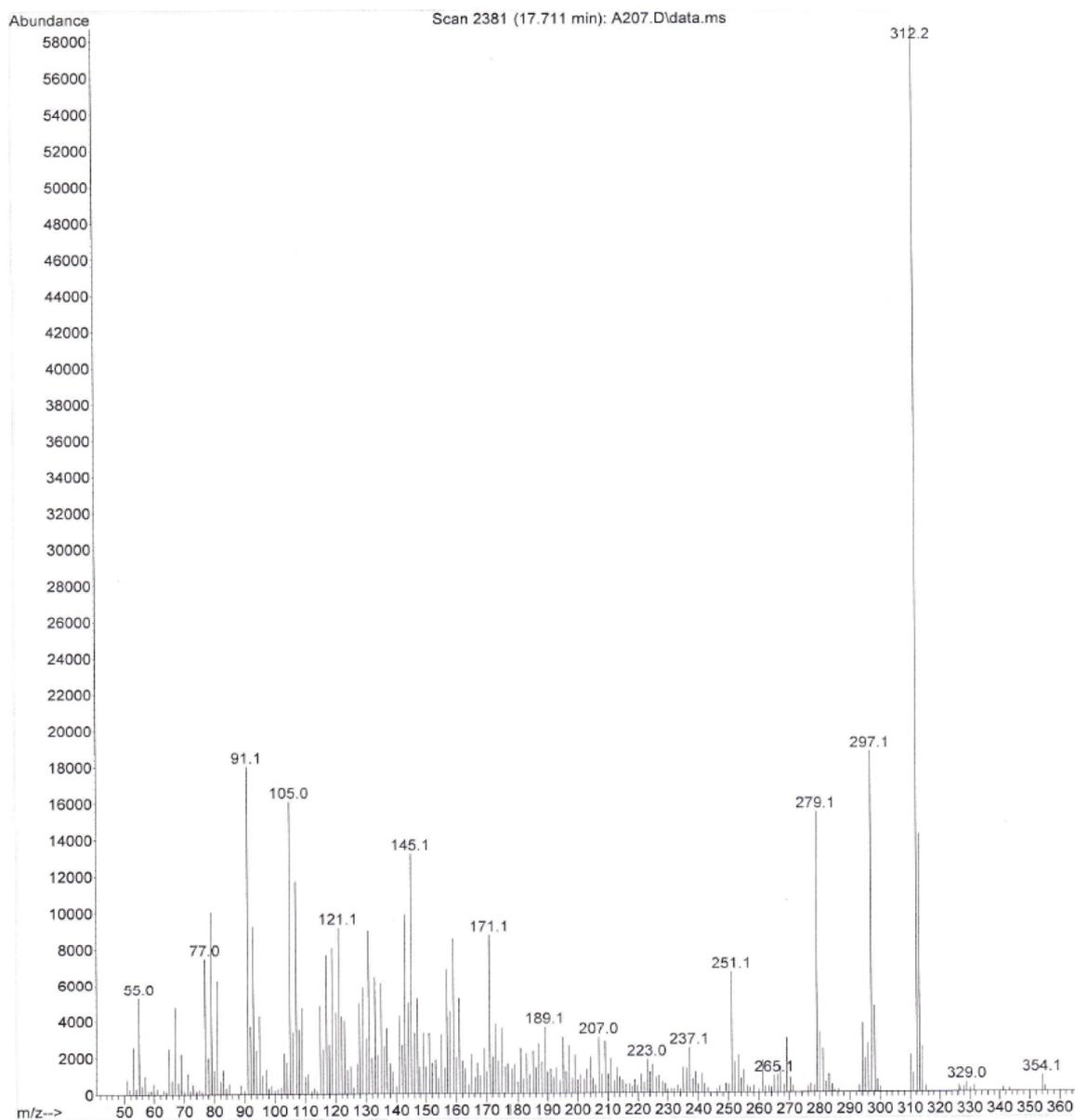
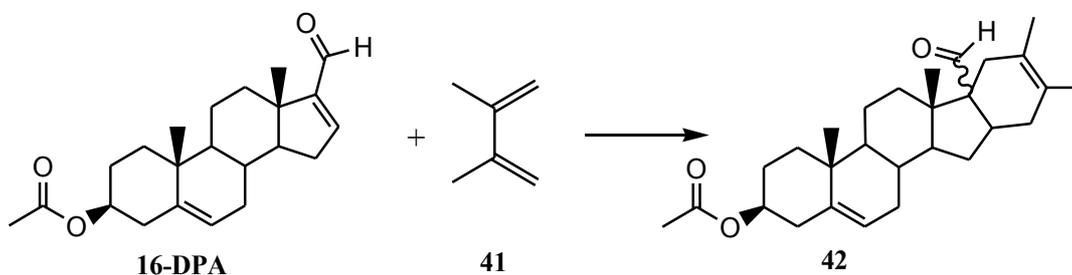


Figura 22: Espectro de massa da reação entre 16-DPA e o ciclopentadieno com um coeficiente estequiométrico de 1:17.

A dificuldade de observar os sinais do RMN protónico que identificam os produtos desta adição levou-nos a utilizar o 2,3-dimetil-1,3-butadieno **41** como dieno, substituindo o ciclopentadieno, utilizado até ao momento. Os melhores resultados foram obtidos da reação do acetato de 16-desidropregnenolona com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno numa razão estequiométrica de 1:9, catalisada pela dietilamina, sob irradiação de micro-ondas, a 80 °C durante 40 minutos. O produto da reação foi isolado por extração com diclorometano, tentativas de isolamento por cromatografia em coluna resultaram na perda do produto com núcleo esteroide. No Esquema 15 apresenta-se a estrutura proposta como produto da reação entre o dienófilo, acetato de 16-desidropregnenolona e o 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

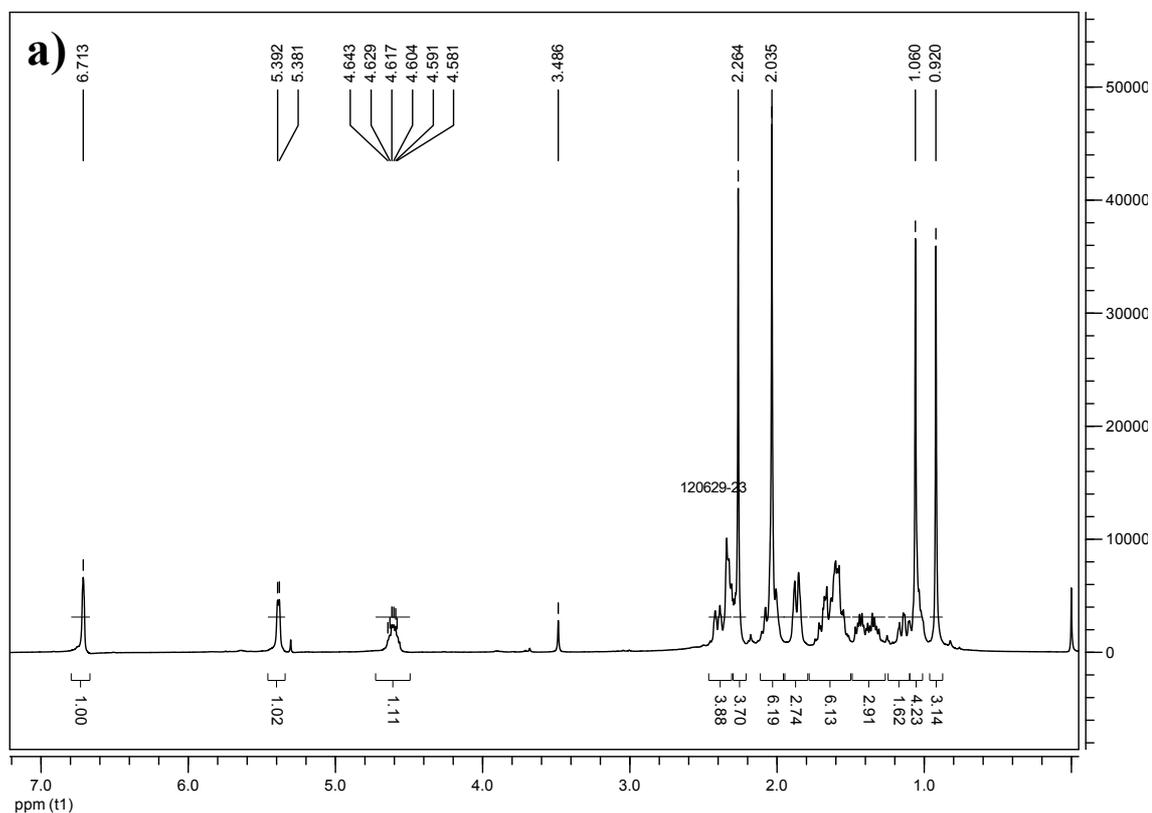
Tabela 7: Condições experimentais da reação de Diels-Alder entre os dienófilos e o dieno sob aquecimento convencional ou MO, utilizando diferentes catalisadores.

2,3-dimetil-1,3-butadieno como dieno.				
Dienófilo	Estequiometria Dienófilo/ Dieno	Temperatura	Tempo de reação	Catalisador
1-acetil-1-ciclopenteno	1.1	60°C MO	10 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
1-acetil-1-ciclopenteno	1.1	80°C MO	40 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1.9	60°C MO	10 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1.9	80°C MO	10 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1.9	80°C MO	40 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1.9	120°C MO	20 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)
Acetato-16-desidropregnenolona	1.17	80°C MO	120 min	Solução de dietilamina (MeOH/H ₂ O)



Esquema 15: Estrutura proposta para produto da reação de Diels-Alder entre o 16-DPA e o 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

Comparando os espectros protônicos do esteróide 16-DPA puro (Figura 23) e do produto **42** (Figura 24) podemos evidenciar diferenças na integração dos sinais dos grupos metilo da estrutura do esteroide, que nos permitem chegar á conclusão que embora este produto tenha sido obtido com um rendimento muito baixo, ocorreu a formação de um novo aduto da reação de Diels-Alder entre o acetato de 16-desidropregnenolona com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno.



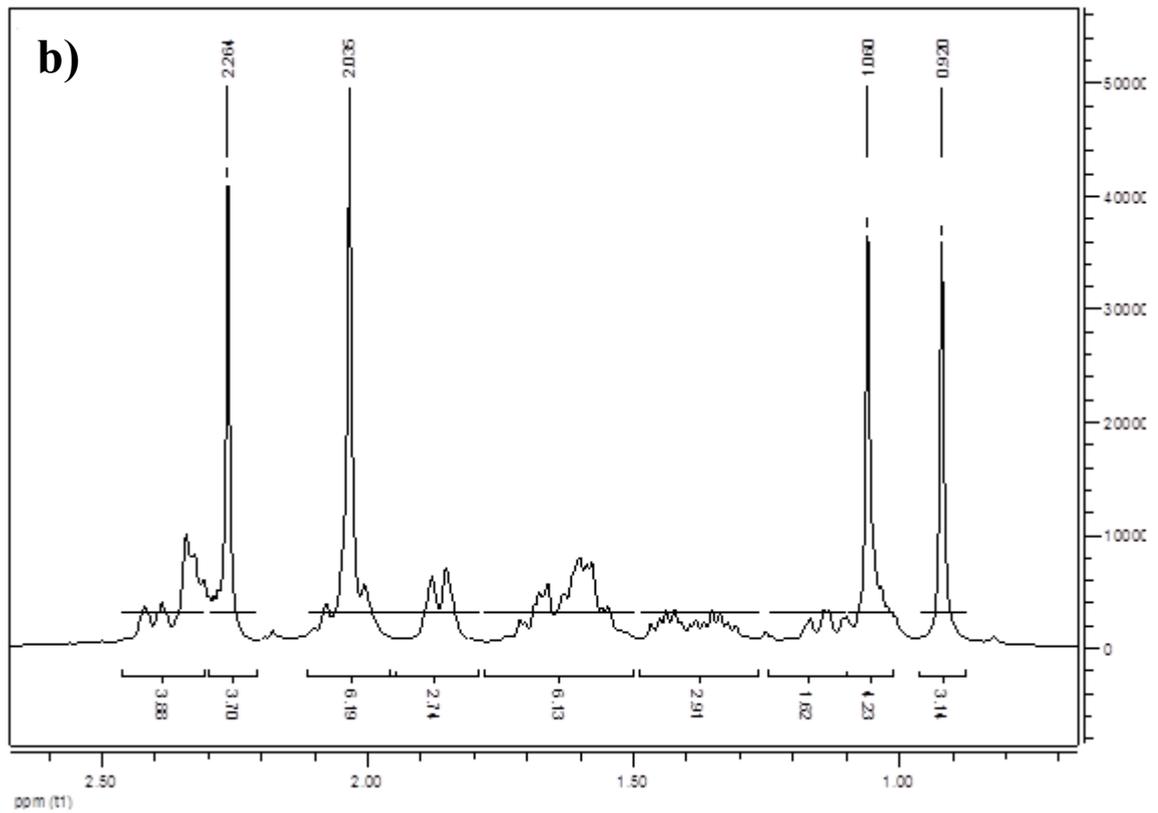
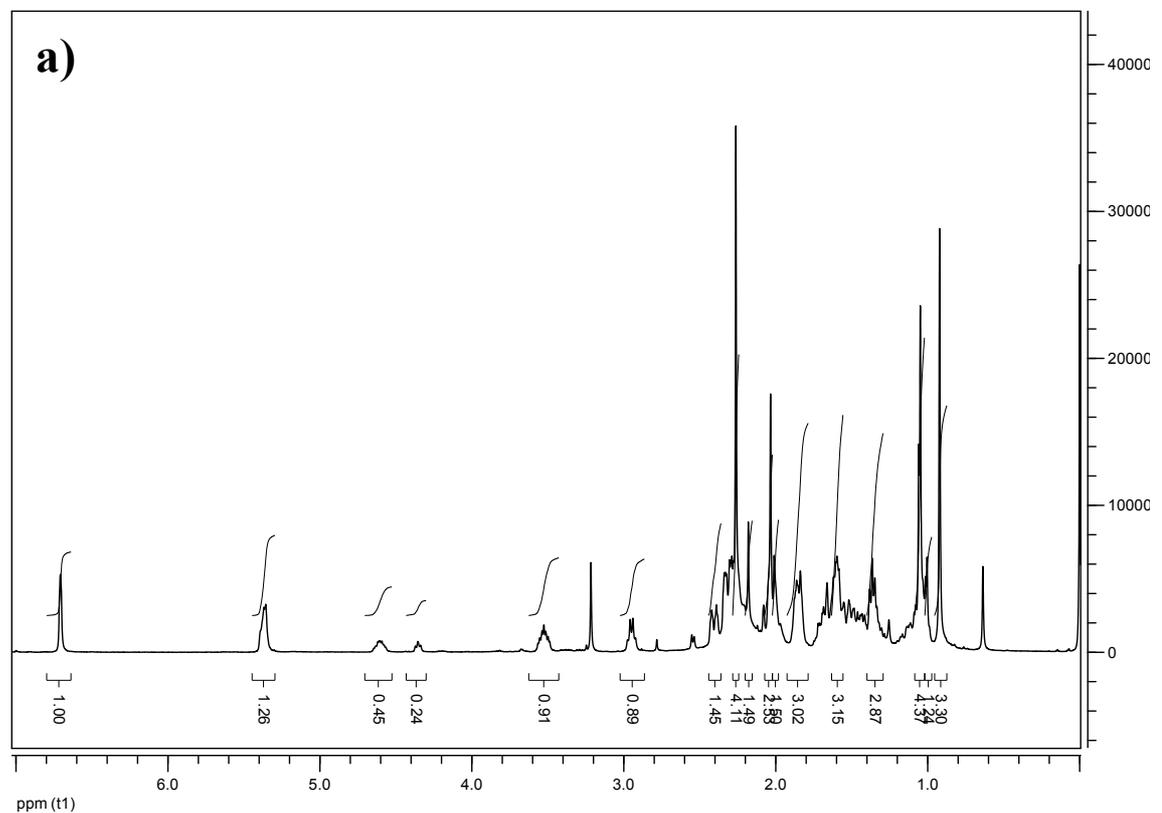


Figura 23: a) Espectro de RMN protónico do esteroide inicial; b) Ampliação da região entre 2,5 e 1 ppm.



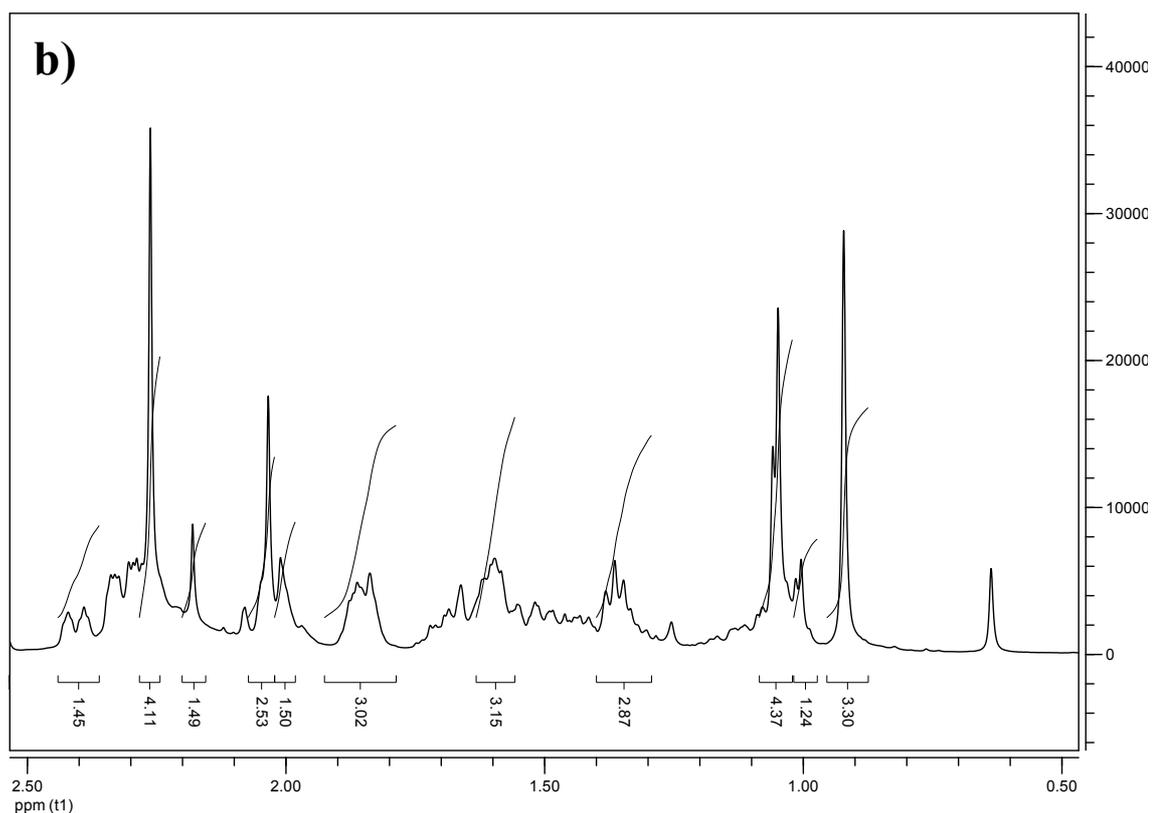


Figura 24: a) Espectro de RMN protónico do produto da reação com 2,3-dimetil-1,3-butadieno; b) Ampliação na região entre os 2,5 e 1 ppm.

3 CONCLUSÃO

Nesta dissertação apresenta-se o trabalho realizado para o estabelecimento de condições de reação que permitam obter novos derivados do esteroide acetato de 16-dehidroprsgnenolona através da reação de Diels–Alder, sob irradiação de micro-ondas. Para exploração das condições de reação, foram utilizados 1,3-diarilpropenonas e 1-acetilciclopenteno como compostos modelo, permitindo definir as condições reacionais para obter o novo aduto da reação de Diels-Alder entre o acetato de 16-desidropregnenolona e o 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

4 EXPERIMENTAL

As reações em micro-ondas foram efetuadas num reactor de micro ondas CEM Discover S-Class single-mode com controlo continuo de temperatura, pressão e potência. Os pontos de fusão foram determinados num microscópio com prato aquecido Ernst Leitz 799. A absorção dos espectros de UV-visível foi registada num espectrofotometro Hitachi U-2001 ou Shimadzu UV-2100. Os espectros de RMN protónicos foram obtidos num espectrómetro de 300 MHz Bruker AMX ou num 400 MHz Bruker Avance III. Os espectros de massa foram obtidos num equipamento de GC-MS, GC-MSD HP 7820A/5975.

4.1 Preparação da solução de dietilamina em MeOH/H₂O (95/5 v/v)

Num balão de fundo redondo de 100 ml adiciona-se 95 ml de metanol e 5 ml de água, coloca-se numa placa a agitar á temperatura ambiente. Adiciona-se dietilamina (0,1 mol, 7,314 g) ao balão, e deixa-se a agitar durante 10 min.

4.2 Preparação da Solução de *L*-prolina em MeOH/H₂O (95/5 v/v)

Num balão de fundo redondo de 100 ml adiciona-se 95ml de metanol e 5 ml de água, coloca-se numa placa a agitar á temperatura ambiente. Adiciona-se *L*-prolina (0,1 mol, 11,513 g) ao balão, e deixa-se a agitar durante 10 min.

4.3 Preparação do ciclopentadieno a partir do dicitlopentadieno.

O ciclopentadieno é preparado a partir do “cracking” do seu dímero por ação do calor. Num balão de fundo redondo coloca-se o dicitlopentadieno, ajusta-se a uma coluna de fracionamento curta, com um adaptador com termómetro ligado a um condensador, e um frasco recetor. Aquece-se o balão de destilação até que o dicitlopentadieno entre em ebulição suave a cerca 170 °C. A partir desta temperatura, forma-se o monómero ciclopentadieno e vai destilar a mais de 40 °C. Recolhe-se o ciclopentadieno no recipiente de recolha arrefecido com gelo. O ciclopentadieno deve ser utilizado imediatamente caso contrário, reverte para o dímero. Pode, no entanto, ser armazenado por períodos curtos no congelador (L. M. Harwood, 1999).

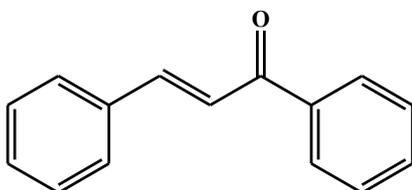
4.4 Preparação das chalconas

4.4.1 A síntese clássica de chalconas via condensação de Claisen-Schmidt .

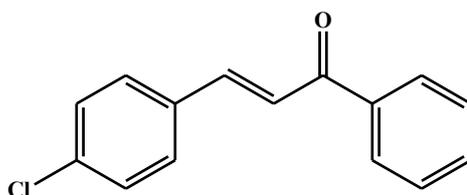
Num balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético prepara-se uma solução de hidróxido de sódio (63 mmol, 2,486 g), em água/etanol (50 ml, 1:1 v/v) á temperatura ambiente (Kohler & Chadwell, 1941).

O recipiente da reação é colocado em banho maria, e é adicionada a acetofenona apropriada, seguido pelo aril aldeído (50 mmol) selecionado. A mistura de reação é deixada sob agitação magnética vigorosa, a uma temperatura entre 15 a 30 °C, até formar um precipitado. Este é filtrado sob pressão reduzida, cuidadosamente lavado com água destilada, recristalizado em etanol aquoso quente e é seco em vácuo à temperatura ambiente, produzindo a chalcona desejada como um sólido cristalino amarelado (Esquema 12) (Kohler & Chadwell, 1941). Arrefece-se a mistura, e posteriormente é centrifugada ou filtrada num funil de Buchner grande, lavado com água, e finalmente, lava-se com 200 cc. de

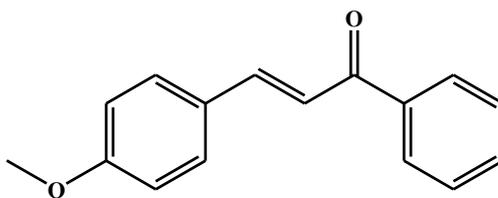
álcool 95%, a 0 °C. Após secagem completa em ar, o produto bruto pesa cerca de 880 g (97% da quantidade teórica) e funde a 50-54 °C. Depois de purificar por recristalização dos 880 g de produto bruto, obtém-se 770 g (85% da quantidade teórica) de material amarelo claro (p.f. 55-57°) e 40-50 g. Requerem recristalização (Kohler & Chadwell, 1941).



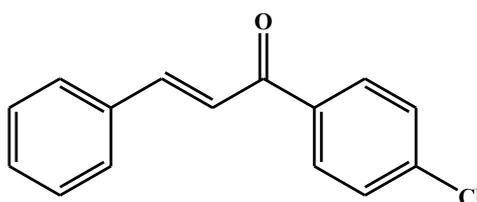
1,3-difenil-prop-2-en-1-ona, 37(a). Rendimento: 85%, 8.850 g (sólido amarelo pálido); pf (°C): 53-55 (Lit., 55-57);² C₁₅H₁₂O: calculado (%) = C 86.51, H 5.81; encontrado (%) = C 86.25, H 5.55; UV-vis (CH₃CN): λ_{max}, nm (Absorvância relativa, %) = 198 (100), 226.5 (41), 316 (86); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):δ, ppm = 8.020 (2H, d, J = 7.6, Ph), 7.811 (1H, d, J = 16, CH), 7.635 (2H, m, Ph), 7.582 (1H, d, J = 7.2, Ph), 7.531 (1H, d, J = 16, CH), 7.482 (2H, d, J = 7.2, Ph), 7.402 (3H, m, Ph); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):δ, ppm = 190.490 (C), 144.814 (CH), 138.152 (C), 134.826 (C), 132.787 (CH), 130.543 (CH), 128.943 (2xCH), 128.612 (2xCH), 128.486 (2xCH), 128.441 (2xCH), 122.001 (CH); GC-MS (EI): m/z (t_R, min) = 208 (11.69) (M⁺).



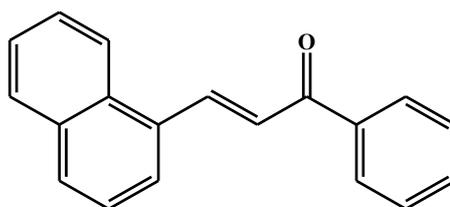
(E)-3-(4-Clorofenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona, 37(b). Rendimento: 78%, 9,500g (sólido amarelo pálido); pf. (°C): 110-111 (Lit., 113-117); C₁₅H₁₁OCl: calculado (%) = C 74,23, H 4,57; encontrado (%) = C 74,18, H 4,34; RMN ¹H (400MHz, CDCl₃):δ, ppm = 8,019 (2H, d, J = 7,2, Ph), 7,742 (1H, d, J = 16, CH), 7,618-7,590 (1H, m, Ph), 7,580 (2H, d, J = 8,4, Ph), 7,530-7,494 (2H, m, Ph), 7,511 (1H, d, J = 16, CH), 7,396 (2H, d, J = 8,4, Ph); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):δ, ppm = 190,236 (C), 143,321 (CH), 138,001 (C), 136,431 (C), 133,351 (C), 132,949 (CH), 129,595 (2xCH), 129,248 (2xCH), 128,680(2xCH), 128,499 (2xCH), 122,417 (CH); GC-MS (EI): m/z (t_R, min) = 242 (13,24) (M⁺).



3-(4-metoxifenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona, 37(c). Rendimento: 75%, 8.950 g (sólido amarelo pálido); pf, (°C): 71-72 (Lit., 73-76); UV-vis (CH₃CN): λ_{max} , nm (Absorvância relativa, %) = 192 (100), 241 (35), 336.5 (74); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): d, ppm = 8.006 (2H, d, J = 7.2, Ph), 7.801 (1H, d, J = 15.6, CH), 7.584 (2H, d, J = 8.6, Ph), 7.510 (3H, m, Ph), 7.410 (1H, d, J = 15.6, CH), 6.602 (2H, d, J = 8.6, Ph), 3.820 (3H, s, OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): d, ppm = 190.584 (C), 161.742 (C), 144.761 (CH), 138.540 (C), 132.651 (CH), 130.324 (2xCH), 128.641 (2xCH), 128.487 (2xCH), 127.633 (C), 119.753 (CH), 114.480 (2xCH), 55.458 (CH₃); GC-MS (EI): m/z (t_R, min) = 238 (13.79) (M⁺).



(E)-1-(4-Clorofenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona, 37(d). Rendimento: 77%, 9,350g (sólido amarelo pálido); pf (°C): 94-95 (Lit., 97-101); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ , ppm = 7,951 (2H, d, J = 8,4, Ph), 7,804 (1H, d, J = 16, CH), 7,633-7,613 (2H, m, Ph), 7,470 (1H, d, J = 16, CH), 7,456 (2H, d, J = 8,4, Ph), 7,414-7,399 (3H, m, Ph); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ , ppm = 189,085 (C), 145,294 (CH), 139,188 (C), 136,499 (C), 134,699 (C), 130,717 (CH), 129,899 (2xCH), 128,988 (2xCH), 128,923 (2xCH), 128,501 (2xCH), 121,489 (CH); GC-MS (EI): m/z (t_R, min) = 242 (13,03) (M⁺).



3-(naftalen-1-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona, 37(e). Rendimento: 81%, 10.400 g (sólido amarelo); pf. (°C): 79-81; UVvis (CH₃CN): λ_{max} , nm (Absorvância relativa, %) = 197.5 (80), 209.5 (85), 222.5 (100), 263 (46), 348 (35); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): d, ppm = 8.654 (1H, d, J = 15.6, CH), 8.219 (1H, d, J = 8.4, Ph), 8.060 (2H, d, J = 7.6, Ph), 7.848 (3H, m, Ph), 7.596 (1H, d, J = 15.6, CH), 7.558 (2H, d, J = 7.6, Ph), 7.489 (4H, m, Ph); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): d, ppm = 190.292 (C), 141.731 (CH), 138.196 (C), 133.771 (C), 132.962 (CH), 132.358 (C), 131.805 (C), 130.898 (CH), 128.828 (CH), 128.745 (2xCH), 128.652 (2xCH), 127.035 (CH), 126.361 (CH), 125.507 (CH), 125.149 (CH), 124.616 (CH), 123.521 (CH); GC-MS (EI): m/z (t_R, min) = 258 (15.57) (M⁺).

4.5 Reação do anidrido maleico com o antraceno

A modo de modelo reacional realizou-se a reação em aquecimento convencional e MO entre o antraceno e o anidrido maleico. Como modelo reacional baseou-se no trabalho de Wade, “The Diels-Alder Reaction of Anthracene with Maleic Anhydride” (L. G. Wade, 1998)

4.5.1 Alteração do protocolo experimental: micro-ondas

Num tubo de micro-ondas provido de um agitador magnético de adiciona-se 0,5 g de antraceno, 0,275 g de Anidrido maleico e 5 ml de p-xileno e coloca-se no micro-ondas a uma temperatura de 200 °C durante 5 minutos a 200 watts de potência. Arrefece-se à temperatura ambiente, lava-se com 10ml de metanol frio. Faz-se a revelação dos resultados numa placa de TLC.

4.6 Procedimento da reação do 1-acetil-1-ciclopenteno com o ciclopentadieno.

Num tubo de micro-ondas provido de agitador magnético junta-se 1-acetil-1-ciclopenteno (0,3 ml, 2,29 mmol), a 0,225 ml de uma solução de dietilamina em de MeOH/H₂O (19:1 v/v). Ao tubo reacional adiciona-se posteriormente o ciclopentadieno (0,375 ml, 4,44 mmol). Coloca-se o tubo reacional no micro-ondas e irradia-se a uma temperatura de 60 °C durante 10 minutos a uma potência de 60 watts.

Após os 10 min coloca-se o produto da reação numa ampola de decantação, adiciona-se 20ml de água destilada e fazem-se varias lavagens com diclorometano. Evapora-se o diclorometano e obtém-se o produto final.

4.7 Procedimento da reação do 16-DPA com o ciclopentadieno

Num tubo de micro-ondas provido de agitador magnético adiciona-se acetato de 16-desidropregnenolona (0,357 ml, 1,0 mmol) a 2,5 ml de uma solução de dietilamina em MeOH/H₂O (19:1 v/v). Junta-se ao tubo reacional o ciclopentadieno (1,5 ml, 17,8 mmol). Coloca-se o tubo reacional no micro-ondas e irradia-se a uma temperatura de 60 °C durante 10 minutos. Após o tempo de reação, coloca-se o produto da reação numa ampola de decantação, adiciona-se 20 ml de água destilada e fazem-se várias lavagens com diclorometano. Seguidamente evapora-se o diclorometado, obtendo-se o nosso produto final.

5 BIBLIOGRAFIA

- A. G. Corrêa, V. Z. (2009). *Química Verde: Fundamentos e Aplicações*. São Carlos: EdUFSCar.
- A. Goswami, R. K. (2003). A one-pot efficient process for 16-dehydropregnenolone acetate. *Organic Process Research & Development* , 306-308.
- A. V. Kamernitskii, V. N. (1986). Diels-Alder reaction of 16-Dehidropregnenolone acetate with 1,2-Dimethylenecyclobutane. *Russian Chemical Bulletin* , 2221-2222.
- Baghurst, D. R., & Mingos, D. M. (1992). Superheating effects associated with microwave. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* , 674-675.

C. O. Kappe, D. O. (2009). Microwave Chemistry in Silicon Carbide Reaction Vials: Separating Thermal from Nonthermal Effects. *Angewandte Chemie International Edition* , 8321-8324.

C. Oliver Kappe, M. A. (2008). Nonthermal Microwave Effects Revisited: On the Importance of Internal Temperature Monitoring and Agitation in Microwave Chemistry. *The journal of organic chemistry* , 36–47.

Cesar, P. (2011 17-Janeiro). *PORTAL DE ESTUDOS EM QUÍMICA*. Retrieved 2011 йил Agosto from Microondas no Laboratório de Química: http://profpc.com.br/Microondas_laborat%C3%B3rio.htm

Chetana B. Patil, S. K. (2009). Chalcone: A Versatile Molecule. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* , 11-22.

E. Sabadini, A. C. (2001). Aquecimento em Forno de Micro-ondas / Desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais. *Química Nova* , 901-904.

G. Hondrogiannis, R. P. (1990). The diels-alder reaction of cyclopentadiene and methyl acrylate on γ ,-alumina. *Tetrahedron Letters* , 5433-5436.

Galema, S. A. (1997). Microwave Chemistry. *Chem. Soc. Rev* , 233-238.

Gallawa, J. C. (2011). *The History of the Microwave oven*. Obtido em 28 de Agosto de 2011, de <http://www.gallawa.com/microtech/history.html>

H. Rosen, V. G. (2004). Cardiac steroids induce changes in recycling of the plasma membrane in human NT2 cells. *PMC journals* , 1044-1054.

H. S. Prakash Rao, E. P. (2008). Microwave-Mediated Facile Synthesis of Steroid-Like 1,5-Diketones from Mannich Salts. *Synthesis communication journal* , 937-942.

Hanson, J. (2005). Steroids: reactions and partial synthesis. . *Natural Product Reports* , 381.

J. Hamelin, J. B. (2003). *Microwaves in organic chemisry*.

J.A.R Salvador, S. S. (2006). Catalytic oxidative processes in steroid chemistry: Allylic oxidation, beta-selective epoxidation, alcohol oxidation and remote functionalization reactions. *Current Organic Chemistry* , 2227-2257.

J.A.R. Salvador, S. S. (2012). Recent Developments in Oxidative Processes in Steroid Chemistry. *Current Organic Chemistry* , 1243-1276.

K. C. Nicolaou, S. A. (2002). The Diels ± Alder Reaction in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* , 1668 - 1698.

K. C. Westaway, R. (1995). The Question of Specific Activation of Organic Reactions. *International Microwave power institute* , 219-230.

K. C.Nicolaou, S. A. (2002). The Diels ± Alder Reaction in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* , 1668 - 1698.

Kappe, C. O. (2004). Controlled Microwave Heating in Modern Organic. *Angewandte Chemie* , 6250 –6284.

Kappe, C. O., & Dallinger., D. (2009). Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Molecular Diversity* , 71-193.

Kappe, O., & Dallinger, D. (2006). The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews/Drug Discovery* , 51-64.

Kohler, E. P. & Chadwell, H. M. (1941). *organic syntheses coll.* , 78.

L. G. Wade, W. M. (1998). The Diels-Alder Reaction of Anthracene with Maleic Anhydride. *Chemistry Lab Experiments CHEM 224 SYNT 717* , 73-74.

L. M. Harwood, C. J. (1999). *Experimental Organic Chemistry*. Oxford: Blackwell Science, 2nd edition.

Lew, A. (2002). Increasing Rates of Reaction: Microwave-Assisted Organic Synthesis for Combinatorial Chemistry. *Journal of Computational Chemistry* , 95-105.

Loupy, A. (2002). *Microwaves in Organic Synthesis*. Wiley Europe.

Loupy, A. (2004). Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for. *C. R. Chimie* , 103-112.

Loupy, A. & A. Petit. (1998). New solvent-free organic synthesis using focused microwaves. *Synthesis* , 1213-1234.

M. Damm, C. O. (2010). Translating High-Temperature Microwave Chemistry to Scalable Continuous Flow Processes. *Organic Process Research and Development* , 215-224.

M. Cabenza, I. H. (2001). Evaluation of New Pregnane Derivatives as 5 α -Reductase Inhibitor. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* , 525-530.

MacMillan, D. W. (2000). New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *Journal of the American Chemical Society* , 4243-4244.

N. E. Leadbeater, M. D. (2008). Scale-Up of Microwave-Promoted Reactions to the Multigram Level Using a Sealed-Vessel Microwave Apparatus. *Organic Process Research e Development* , 1078-1088.

P. Chowdhury, J. M. (2011). A Simple Efficient Process for the Synthesis of 16-Dehydropregnenolone Acetate (16-Dpa)-A Key Steroid Drug Intermediate from Diosgenin. *Journal of Chemical Engineering & Process Technology* , doi:10.4172/2157-7048.1000117.

P.P.M.A. Dols, L. L. (1991). 4-Acetoxy-cyclopent-2-enone: a synthetic equivalent for cyclopentadienone in diels-alder reactions. *Tetrahedron Letters* , 3739-3742.

Prasad Appukkuttan, E. V. (2006). Microwave-Assisted Natural Product Chemistry. In K. O. Mats Larhed, *Microwave Methods in Organic Synthesis* (pp. 1-48). Springer.

R. C. Boruah, M. G. (2006). Microwave-promoted one-pot synthesis of 4H-thiopyrans from a,b-unsaturated ketones via a three-component reaction. *Tetrahedron Letters* , 4925-4927.

R.B. Woodward, F. S. (1952). The Total Synthesis of Steroids. *Journal of the American Chemical Society* , 4223–4251.

Sanseverino, A. M. (2002). MICROONDAS EM SÍNTESE ORGÂNICA. *Quimica Nova* , 660-667.

Stuerga, D. (2006). Microwave–Material Interactions and Dielectric Properties, Key Ingredients for Mastery of Chemical Microwave Processes, In: Microwaves in Organic Synthesis. In A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH.

T. J. Brocksom, M. C. (2010). The Diels-Alder reaction at the beginning of the twenty-first century. *Quimica Nova* , 2211-2218.

T.L. Lemke, D. W. (2008). *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. . Philadelphia: Walters Kluwer.

Warren, S., & Wyatt, P. (2008). *Organic Synthesis the Disconnection Approach*. United Kingdom: Wiley.