



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

**Investigação da Reação de Sonogashira com derivados de
orto-haloanilinas funcionalizadas.**

Ana Cláudia da Silva Valentim

UFRJ/ IQ/ DQO
Abril / 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ana Cláudia da Silva Valentim

Investigação da Reação de Sonogashira com derivados de *orto*-haloanilinas funcionalizadas.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Química Orgânica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Ciências (Química Orgânica).

Orientadores: Prof. Dr. Simon John Garden
: Prof. Dr. Octávio Augusto Ceva Antunes

Rio de Janeiro
2008

FICHA CATALOGRÁFICA

V154 Valentim, Ana Cláudia da Silva.

Investigação da Reação de Sonogashira com derivados de *orto*-haloanilinas funcionalizadas / Ana Cláudia da Silva Valentim – Rio de Janeiro: UFRJ / IQ, 2008

(xix), 226 p.

(Dissertação) - Universidade Federal do Rio, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, 2008. Orientadores: Simon John Garden e Octávio Augusto Ceva Antunes.

1. Reação de Sonogashira. 2. Síntese Orgânica.
3. Tese (Mestr. – UFRJ/IQ). 4. Garden, Simon John.
5. Antunes, Octávio Augusto Ceva. I. Título

Ana Cláudia da Silva Valentim

Investigação da Reação de Sonogashira com derivados de *orto*-haloanilinas funcionalizadas.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Química Orgânica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Ciências (Química Orgânica).

Aprovada por:

Prof. Dr. Prof. Dr. Simon John Garden (UFRJ)

Prof. Dr. Octávio Augusto Ceva Antunes (UFRJ)

Prof. Dr. Márcio Contrucci. Saraiva de Mattos (UFRJ)

Prof^a. Dra. Aurea Echevaria (UFRRJ)

Prof. Dr. Ayres Guimarães Dias (UERJ)

Prof^a. Dra. Rosane A. da Silva San Gil (UFRJ)

Rio de Janeiro
Abril de 2008

“Hoje, assim todos os dias, tenho de atravessar uma ponte;
a sua frágil armação de inseguros instantes
permite ver a água , funda, quieta, à espera.

Mãos pacientes puseram em minha bagagem
talismãs para ajudarem em tão difícil passagem.”

José Luis Garcia Martins (poeta espanhol),
em Atravessar da Ponte

Não importa o tempo que tens para dedicar às ações.
O que importa é o amor que depositamos nelas!

Madre Teresa de Calcutá

Aos meus maiores amores, meus pais, **Neuza e Lecy**, pelo incondicionável amor,
confiança, incentivo.

Aos meus irmãos, **Rita de Cássia, Cátia Antônia e Sidnei**, por todo apoio, amizade e
carinho.

Ao amor da minha vida, meu esposo **Áureo Valentim**, por me amar tanto e me fazer
acreditar que sou forte.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Ao meu eterno amigo e aliado: Deus, por está ao meu lado e ter me dado tanta força nos momentos de maior dificuldade e de me ter concedido mais esta vitória.

Aos meus queridos pais, Neuza e Lecy, pelo incentivo, pela minha educação e apoio nos momentos mais difíceis da minha vida e pela paciente espera durante minhas ausências.

Aos meus queridos irmãos, Rita de Cássia, Cátia Antônia e Sidnei, por todo o apoio e incentivo em todos os momentos dessa trajetória.

Ao amor da minha vida, meu esposo, Áureo Valentim pela inesgotável paciência, apoio, amor e carinho comigo em todos os momentos. TE AMO!

Ao meu orientador professor Dr. Simon Jonh Garden pela orientação, incansável dedicação, incentivo e por toda confiança depositada em mim, ajudando-me a passar da possibilidade à realidade.

Ao meu orientador professor Dr. Octávio Augusto Ceva Antunes pela orientação, incentivo e confiança e pelos seus conselhos muito valiosos para a elaboração deste trabalho.

Aos professores do programa de pós-graduação em química orgânica que com todo empenho, profissionalismo e carinho em suas aulas puderam transmitir conhecimentos essenciais para a formação de um mestre.

Às professoras Elizabeth e Rosane por terem me auxiliado e me dado tanta força nos momentos mais difíceis dessa jornada.

Aos meus amigos (Roberto de S. Martins, Aline Viana, Giselle Corrêa, Jaqueline, Michele Reis, Milena, Josilaine Alves, Gizelda D. Estrada, José Barros, Ailton e Maria Beatriz) que me acompanharam em minha caminhada, distraíndo-me nos momentos de tristeza, cansaço e angustia. Aos colegas dos laboratórios 622 e 641 do IQ-UFRJ pelos bons momentos de convívio e auxílio.

À minha amiga andréa Luzia por ter me dado conselhos essenciais para a elaboração dessa tese.

À Leonice do Departamento de Química Inorgânica-IQ-UFRJ, pela elaboração dos espectros de infravermelho durante a tese.

À Adriana e ao professor Kaiser, da central analítica de RMN do departamento de Química Orgânica-IQ-UFRJ, pelas análises realizadas.

À banca examinadora, por aceitar o convite, por suas críticas e contribuições.

À CAPES pelo suporte financeiro.

Às demais pessoas que direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho fosse levado a termo.

RESUMO

VALENTIM, Ana Cláudia da Silva. **Investigação da Reação de Sonogashira com derivados de orto-haloanilinas funcionalizadas**. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em ciências)-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Neste trabalho desenvolveu-se um estudo sobre a reação de Sonogashira. Catalisadores de paládio e de cobre foram utilizados para a reação de acoplamento cruzado entre carbons Csp^2 e Csp . A fonte de paládio (0) foi investigado onde constatou-se os melhores resultados utilizando o complexo $(PPh_3)_2PdCl_2$ ou gerando o complexo *in situ* a partir de $PdCl_2$ e PPh_3 . Além disso, os efeitos sobre a reação de Sonogashira na ausência de sais de cobre ou de fosfina ou na presença de um complexo carbeno-*N*-heterocíclico com iodeto cuproso foram investigados. De forma geral, a reação entre as mono- ou di-halo- anilinas ou amidas com acetilenos terminais resultou no produto esperado e com excelentes rendimentos. As reações de duplo acoplamento ocorreram e em nenhuma das reações foi obtido o produto de mono acoplamento.

As reações de Sonogashira resultaram na formação do diino como um subproduto resultante da reação de homoacoplamento dos acetilenos terminais. Estes foram quantificados e caracterizados. Todas as reações foram isoladas por cromatografia em coluna de sílica e caracterizados por espectroscopia de infravermelho, RMN de 1H e de ^{13}C e CG-MS.

ABSTRACT

VALENTIM, Ana Cláudia da Silva. **Investigação da Reação de Sonogashira com derivados de *orto*-haloanilinas funcionalizadas**. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em ciências)-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

The present work describes a study of the Sonogashira reaction. Palladium and copper catalysts were used to promote a cross-coupling reaction between Csp^2 - Csp carbon centers. The source of palladium (0) was investigated where it was found that the best results were obtained with the complex $(PPh_3)_2PdCl_2$ or by generating the complex in situ from $PdCl_2$ and PPh_3 . In addition, the effects of conducting the Sonogashira reaction in the absence of copper salts or phosphine or in the presence of a *N*-heterocyclic carbene complex of copper (I) iodide were investigated. The cross-coupling reaction of terminal acetylenes with mono- or di- haloanilines or haloanilides resulted in the obtainment of the expected coupled product in excellent yields. The double cross-coupling reactions occurred to give exclusively the doubly cross-coupled products.

The Sonogashira cross-coupling reactions resulted in the formation of the diyne as a sub-product, due to the homocoupling of the terminal acetylene, which was characterized and quantified. All reaction products were isolated by silica gel column chromatography and were characterized by infra-red spectroscopy, 1H and ^{13}C NMR, and by CG-MS (where possible).

SUMÁRIO

	Pág
1 INTRODUÇÃO	1
1.1. Histórico	1
1.2. Início do uso do paládio na formação da ligação Carbono-Carbono	2
1.3. A reação de Sonogashira	6
1.3.1. O histórico da reação de Sonogashira	6
1.4. Etapas do ciclo catalítico da reação de Sonogashira	10
[SONOGASHIRA, 1975; CHINCHILLA, 2007; NEGISHI, 2002]	
1.5 Exemplos da reação de sonogashira com 1-octino, fenilacetileno e o álcool propargílico	16
1.5.1. Reação de Sonogashira: 1-octino e orto-iodoanilinas	16
1.5.2. Reação de Sonogashira: Fenilacetileno e orto-iodoanilina	19
1.5.3. Reação de Sonogashira: álcool propargílico e orto-iodoanilinas	25
1.6. Exemplos gerais de aplicações da Reação de Sonogashira	28
1.6.1 . Síntese polimérica do polifenil-ene-etileno.	28
1.6.2 . Síntese de um produto natural	29
1.6.3. Na síntese de ligantes para química de coordenação	30
1.6.4. Funcionalização de indóis	31
1.7. Objetivos e Motivação	32
2 MATERIAIS E MÉTODOS	33
2.1. Reagentes Comerciais Utilizados	33
2.2. Métodos de caracterização e técnicas utilizadas	35
2.3. Sínteses	39
2.3.1. Preparação de substratos	39
2.3.1.1. Síntese do ácido-2 iodo-benzóico [VOGEL, 1974].	39
2.3.1.2. Síntese da 2-iodoanilina	40
2.3.1.3. Síntese do trimetil-prop-2-iniloxi-silano [DEMINA, 1998].	41
2.4. Estudo da reatividade dos catalisadores suportados e não suportados na reação de Sonogashira	42
2.5. Produtos da Reação de Sonogashira.	43
2.5.1. Reações utilizando 1-octino	44
I) Síntese da 4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina	44
II) Síntese da 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina	46
III) Síntese da 4-ciano-3,5-di-oct-1-inil-fenilamina	47
IV) Síntese da 4-nitro-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina	48
2.5.2.1. Estudo para o aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira	50
2.5.2.1.1. Reações utilizando 1-octino	50
A) Em ausência de Cul	50
B) Utilizando o complexo FIMID-Cul em presença de PPh₃	51
C) Utilizando o complexo FIMID-Cul em ausência de PPh₃	52
2.5.3. Reações utilizando fenilacetileno	53
I) Síntese da 2-fenil-etinil-fenilamina	53
II) Síntese da 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina	54
III) Síntese do 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina	56

	IV) Síntese do 4-ciano-3,5-di-fenil-etinil-fenilamina	57
	V) Síntese da 4-nitro-2,6-di-feniletinil-fenilamina	58
	2.5.3.1. Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira	60
	2.5.3.1.1. Reações utilizando fenilacetileno	60
	A). Em ausência de Cul	60
	B). Utilizando o complexo FIMID-Cul em presença de PPh ₃	61
	C) Utilizando o complexo FIMID-Cul em ausência de PPh ₃	62
	2.5.3. Reações utilizando álcool propargílico	63
	I) Síntese do 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol.	63
	II Síntese do 4-nitro 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol	64
	III Síntese do 3-[2-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-metil-fenil]-prop-2-in-1-ol	65
	IV Síntese da 4-ciano-3,5-di-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenilamina	66
	V Síntese da N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida	67
	VI Síntese da N-[2-3-hidroxi-prop-1-inil]-4-metil-fenil] benzoilamida	69
	2.3.4. Reação utilizando 3-trimetilsilaniloxi-prop-1-inil	71
	I). Síntese da 4-nitro-2-(3-trimetilsilaniloxi-prop-1-inil)-fenilamina	71
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
	3.1. Estudo dos catalisadores	73
	3.1.1. Estudo de catalisadores de paládio para a reação de acoplamento de orto-iodoanilina com álcool propargílico	75
	3.2. Substratos utilizados na Reação de Sonogashira	79
	3.2.1. Substratos preparados	80
	I) Síntese da 2-iodoanilina via a reação de Schimdt.	80
	II). Síntese do ácido-2 iodo-benzóico [VOGEL, 1974; BRANYTSKA, 2003]	81
	III) Síntese da 2-iodoanilina via a reação de Schmidt	82
	3.3. Investigação da utilização de derivados de orto-halo-anilinas na reação de Sonogashira.	84
	3.3.1 Reações utilizando 1-octino realizadas neste trabalho	86
	A) Espectroscopia no Infravermelho	87
	B) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H	88
	C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C	84
	D) Cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas com detecção por impacto de elétrons	90
	3.3.1.2. Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para a Reação de Sonogashira utilizando 2-iodoanilina e 1-octino	91
	I - Reação na ausência de Cul	91
	II - Substituição de Cul por o complexo FIMID-Cul na presença de PPh ₃	91
	III - Utilizando o complexo FIMID-Cul na ausência de PPh ₃	91
	A) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e de ¹³ C do 2-oct-1-inil-anilina.	92
	3.3.2 Reações utilizando fenilacetileno realizadas neste trabalho	94
	A) Espectroscopia no Infravermelho	96
	B) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H	97
	C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C	98
	D) Cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas com	99

	detecção por impacto de elétrons	
	3.3.2.1. Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira utilizando 2-iodoanilina e fenilacetileno	100
	I - Reação na ausência de CuI	100
	II - Substituição de CuI por o complexo FIMID-CuI na presença de PPh ₃	100
	III - Utilizando o complexo FIMID-CuI na ausência de PPh ₃ .	100
	3.3.3 Reações utilizando álcool propargílico realizadas neste trabalho	101
	A) Espectroscopia no Infravermelho	103
	B) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H	105
	C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C	106
	D) Caracterização por espectroscopia de RMN de ¹ H e ¹³ C e de 2D (COSY, HMQC e HMBC) do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoílamida (29).	107
	3.4. Reações utilizando trimetil-prop-2-iniloxi-silano	109
	3.5. Formação de di-inos na reação de Sonogashira.	113
	3.5.1. Caracterização do hexadeca-7,9-diino (33)	114
	A) Espectroscopia no Infravermelho do hexadeca-7,9-diino (33)	114
	B). Espectroscopia de RMN de ¹ H e de ¹³ C do hexadeca-7,9-diino (33)	114
	C) Espectrometria de massa do hexadeca-7,9-diino (33)	115
	3.5.2. Caracterização do 1,4-difenilbutadiino (34)	116
	A) Espectroscopia no Infravermelho do 1,4-difenilbutadiino (34)	116
	B). Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e de ¹³ C do 1,4-difenilbutadiino (34)	116
	C) Espectrometria de massa do 1,4-difenilbutadiino (34).	117
	3.5.3. Discussão da quantificação dos diinos formados no meio reacional	118
4	CONCLUSÃO	121
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123
6	ANEXOS	130

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1: O paládio	1
Figura 2: A Pré catálise ou a ativação do complexo de paládio	11
Figura 3: Adição oxidativa de iodo benzeno na presença de Pd(PPh ₃) ₂	12
Figura 4 : Processo de isomerização do isômero <i>cis</i> da reação de adição oxidativa.	13
Figura 5: A reação de Sonogashira de 1-decino com <i>orto</i> -iodoanilina para a preparação de um intermediário na síntese de benzodiazepinas	16
Figura 6: Acoplamento de <i>orto</i> -iodoanilina com 10,11-desidroquinina	17
Figura 7: O emprego da reação de Sonogashira na síntese de indóis	17
Figura 8:. Acoplamento carbonilativo de <i>orto</i> -iodoanilina com 1-octino catalisada por paládio e cobre (I)	18
Figura 9: Acoplamento carbonilativo de <i>orto</i> -iodoanilina com hexino na ausência de sais de cobre	19
Figura 10: Reação de Sonogashira com <i>orto</i> -iodoanilina e fenilacetileno na ausência de solvente e utilizando KF/Al ₂ O ₃	20
Figura 11: Reações de Sonogashira na ausência de sais de cobre utilizando fosfinas solúveis em água	21
Figura 12: Obtenção de derivados de carbazol a partir da utilização de <i>orto</i> -iodoanilina numa reação de Sonogashira	21
Figura 13: Obtenção de indóis a partir de <i>orto</i> -haloanilinas e acetilenos terminais	22
Figura 14: Utilização de <i>N</i> -sulfonilamidas de 2-aminofenilfenilacetileno para a obtenção de derivados indólicos via reações de ciclização promovidas por Et ₂ Zn e subsequente reação com um eletrófilo	23
Figura 15: Preparação de inibidores da neurotoxina Botulinum serotipo A	23
Figura 16: A reação de Sonogashira utilizado na síntese de oligo-(fenileno-etinilenos).	24
Figura 17: Obtenção de 1,2-Bis(2-anilil)etnilbenzeno via duas reações de Sonogashira	24
Figura 18: Obtenção de derivados de 2-(propin-3-ol)anilina via a reação de Sonogashira	26
Figura 19: Reações de Sonogashira de 2-iodo-4- <i>t</i> -butilanilinas e 2-iodo-4- <i>t</i> -butilanilina com álcool propargílico	27
Figura 20: Acoplamento de 2-metilbut-3-in-1-ol com 6-iodo-5-amino-3-dietilamino-1,4-naftoquinona	27
Figura 21: A aplicação da reação de Sonogashira na síntese do polifenilene-etileno	28
Figura 22: Síntese da Dinemicin A	29
Figura 23: Reação de Sonogashira com o derivado iodo pirazol	30
Figura 24: A Aplicação da reação de Sonogashira para a obtenção do indol di- alquilado	31
Figura 25: Reação de Sonogashira entre diiodobenzeno e fenilacetileno com complexo dipiridil-paládio	73
Figura 26: Catalisador de Pd-NaY empregado na reação de Sonogashira.	74

Figura 27: Complexos de NHC-Pd empregado na reação de Sonogashira	75
Figura 28: Generalização da reação de formação in situ de CNHs e complexação com um sal de paládio (II).	76
Figura 29: Derivados de anilinas, amidas e acetilenos terminais utilizados na Reação de Sonogashira	79
Figura 30: Reação de Sonogashira utilizando ([Pd] SBA-15) como catalisador	109
Figura 31: A reação de Sonogashira do orto-iodo-metóxi-benzeno e o trimetil-prop-2-iniloxi-silano para obter um óxido de oxatolene.	110
Figura 32: Reação de Glaser de fenilacetileno	119

LISTA DE TABELAS

	Pág
Tabela 1: Resumo das reações de acoplamento, utilizando Pd como catalisador	5
Tabela 2: Rendimentos dos produtos obtidos, utilizando Iodeto de arila e fenilacetilto cuproso [CASTRO, 1963].	8
Tabela 3: Energia de dissociação (ΔH) de ligações Ar-X [DUPONT, 2005]	13
Tabela 4: Catalisadores utilizados na reação com 2-iodoanilina	77
Tabela 5: Aspectos físicos dos compostos	86
Tabela 6: Caracterização dos compostos 9, 11, 13, e 15 por espectroscopia de infravermelho	87
Tabela 7: Caracterização dos compostos 9, 11, 13, e 15 por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	88
Tabela 8: Caracterização dos compostos 9, 11, 13, e 15 por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C	89
Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o 2-oct-1-inil-anilina (16).	92
Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C para o 2-oct-1-inil-anilina (16)	93
Tabela 11: Aspectos físicos dos compostos.	95
Tabela 12: Caracterização dos compostos 19-23 por espectroscopia de infravermelho	96
Tabela 13: Caracterização dos compostos 19-23 por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	97
Tabela 14: Caracterização dos compostos 19-23 por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C .	98
Tabela 15: Aspectos físicos dos compostos	102
Tabela 16: Caracterização dos compostos 6, 25-27 e 29 por espectroscopia de infravermelho	104
Tabela 17: Caracterização dos compostos 6, 25-27 por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	105
Tabela 18: Caracterização dos compostos 6, 25-27 por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C	106
Tabela 19: Resumo dos deslocamentos químicos atribuídos aos sinais observados nos espectros de COSY, HMQC e HMBC	108
Tabela 20: Dados espectroscópicos de ^1H para o hexadeca-7,9-diino (33)	114
Tabela 21: Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C para o hexadeca-7,9-diino (33)	115
Tabela 22: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o 1,4-difenilbutadiino (34)	116
Tabela 23: Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C para o 1,4-difenilbutadiino (34)	117
Tabela 24: Quantidade de diino formado em relação à quantidade de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$ no meio reacional	118

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág
Esquema 1: A reação estequiométrica de Heck	2
Esquema 2: A reação estequiométrica de Moritani – Fujiwara	3
Esquema 3: A reação catalítica de Mizoroki e colaboradores	3
Esquema 4: A reação catalítica de Heck e Nolley.	4
Esquema 5: Esquema geral da Reação de Sonogashira	6
Esquema 6: A reação de Sonogashira [SONOGASHIRA, 1975]	7
Esquema 7: <i>Esquema geral da reação de Stephens-Castro.</i>	8
Esquema 8 : Etapas do processo de transmetalização e eliminação redutiva	14
Esquema 9: Esquema geral da eliminação redutiva [DUPONT, 2005]	15
Esquema 10: Reação da formação do ácido 2-iodobenzóico	81
Esquema 11: Esquema de intermediários para a obtenção da 2-iodoanilina via a reação de Schmidt	82
Esquema 12 : A reação de Sonogashira	85
Esquema 13: Reação utilizando o trimetil-prop-2-iniloxi-silano	111
Esquema 14: Esquema de intermediários para o rompimento da ligação Si-O	111
Esquema 15: O processo de formação do di-inos na etapa de pré-catalise	113

LISTA DE SIGLAS, SIMBOLOS E ABREVIATURAS

IV: infravermelho

v: frequência da estiramento

v: número de onda em cm^{-1}

RMN: espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

RMN ^1H : ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ^{13}C : ressonância magnética nuclear de ^{13}C .

J: constante de acoplamento em Hz

Hz: hertz

MHz: megahertz

δ : deslocamento químico em ppm.

s: simpleto

d: duplete

t: tripleto

m: multiplete

dd: duplo duplete

sl: simpleto largo

CDCl_3 : clorofórmio deuterado

DMSO-D_6 : dimetilsulfóxido deuterado.

COSY: Correlation Spectroscopy

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Coherence

PdCl_2 : cloreto de paládio

Pd/C: paládio suportado em carvão.

Pd/Al₂O₃: paládio suportado em óxido de alumínio (alumina)

Pd/CaCO₃: paládio suportado em carbonato de cálcio

Pb/BaSO₄: paládio suportado em sulfato de bário

CuI: iodeto de cobre I

Et₃N: trietilamina

Ar: argônio

mL: mililitro

g: gramas

mmol: milimol

m/z: massa/carga

FID: Detector de ionização por chama

tr = tempo de retenção

R_f = razão de fracionamento

CCF: cromatografia em camada fina

1. Introdução

1.1. Histórico

Em 1800, formou-se em Londres uma sociedade entre W. H. Wollaston e Smithson Tennant, com o propósito de investigar e aperfeiçoar a tecnologia de refinação da platina. Estes dois investigadores ocuparam-se, durante quinze anos, do tratamento de minérios oriundos da América do Sul. A primeira operação da purificação da platina consistia na adição de água régia ao mineral importado. O composto precipitado resultante era então retirado e a solução excedente era inicialmente desperdiçada. No entanto, Wollaston ocupou-se do estudo desta solução, o que viria a dar origem à descoberta do paládio, em 1803, e do ródio, em 1804. Wollaston adicionou cianeto de mercúrio à solução, obtendo um precipitado amarelo. Após diversos processos de purificação, procedeu a uma lixiviação do precipitado, obtendo um metal branco. A este novo elemento, Wollaston chamou paládio em honra do recém-descoberto asteróide Pallas [NEGISHI, 2002].

Figura 1: O paládio



1. Introdução

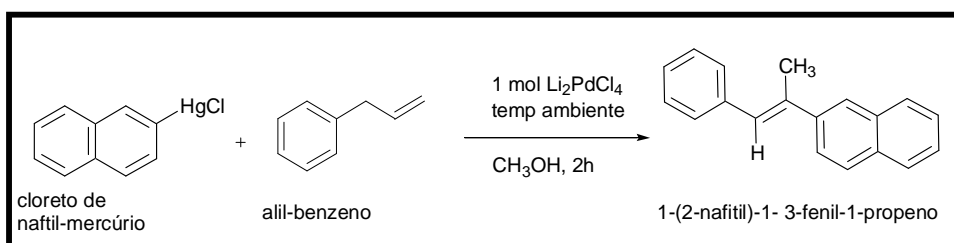
1.2. Início do uso do paládio na formação da ligação Carbono-Carbono.

Até por volta de 1968, o paládio tinha sido utilizado principalmente com a finalidade de [NEGISHI, 1996]:

- Redutor (Catalisador no processo de hidrogenação)
- Oxidante (Oxidação de olefinas no processo de Wacker)

O processo de carbopaladação da reação de Heck ajudou a fundamentar o fato de que os complexos de paládio podem promover a formação da ligação carbono-carbono. Em 1968, Heck relatou a reação de organometálicos que contêm Hg, Sn, e Pb com alceno na presença de um equivalente de um complexo de Pd (II), iniciando a substituição de um próton do alquênio por um grupo orgânico de um organomercurado. (*Esquema 1*) [HECK, 1968].

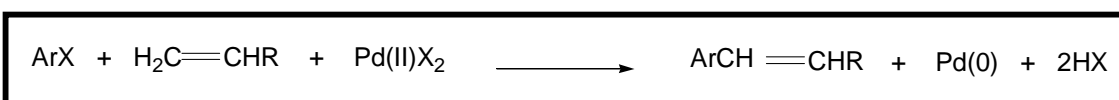
Esquema 1: A reação estequiométrica de Heck



1. Introdução

Em 1967, Moritani e Fujiwara relataram que a reação funcionava de modo estequiométrica (**Esquema 2**) [MORITANI, 1967].

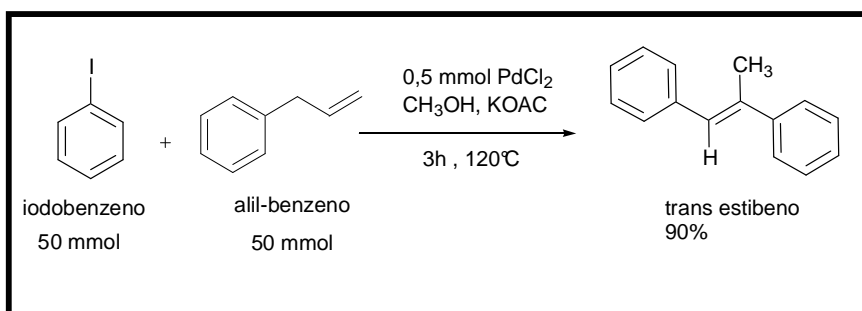
Esquema 2: A reação estequiométrica de Moritani – Fujiwara.



A reação estequiométrica em paládio não é um processo viável para a síntese orgânica devido ao custo do paládio.

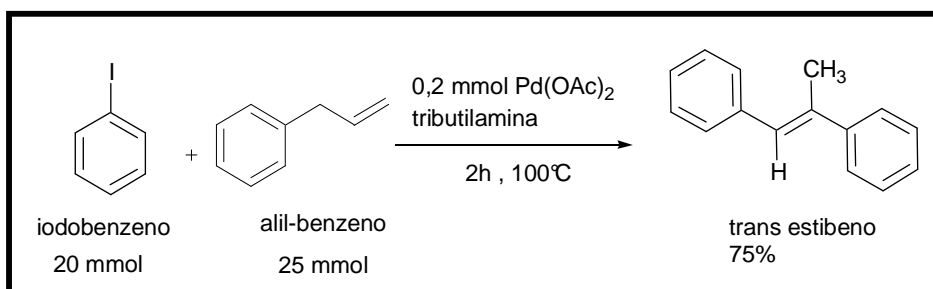
Após 4 anos, Mizoroki e colaboradores, Heck e Nolley relataram o que atualmente é a conhecida reação de Heck; às vezes, chamada de reação de Mizoroki-Heck, sendo ela catalítica em paládio. (**Esquema 3 e Esquema 4**) [MIZOROKI, 1971; HECK, 1972].

Esquema 3: A reação catalítica de Mizoroki e colaboradores.



1. Introdução

Esquema 4: A reação catalítica de Heck e Nolley.



Nas últimas décadas, o uso do paládio elevou-se muito, tornando-se um dos metais mais versáteis, sendo utilizado na síntese orgânica especialmente na formação da ligação carbono-carbono [NEGISHI, 1996].

Com isso, ocorreu o desenvolvimento de vários tipos de reação de acoplamento, utilizando o paládio como catalisador para a formação de ligações carbono-carbono, por exemplo: a reação ou acoplamento de Stille, Suzuki, Hiyama, Negishi, Heck e Sonogashira. Cada uma destas reações de acoplamento tem as suas particularidades (**Tabela 1**) [NEGISHI, 2002]. A reação de Sonogashira será relatada mais detalhadamente no decorrer deste trabalho.

1. Introdução

Tabela 1: Resumo das reações de acoplamento, utilizando Pd como catalisador

[NEGISHI, 2002].

Tipos de Reações	Resumo geral das condições
<i>Stille</i>	$RX + R'-SnR_3 \xrightarrow[\text{cat}]{Pd(0)} R-R'$
<i>Suzuki</i>	$\text{>B-R} + R'X \xrightarrow[\text{cat}]{Pd(0)} R-R'$
<i>Hiyama</i>	$RX + R'M \xrightarrow[\text{cat}]{Pd(0)} R-R'$ <p>M = Si, Ge, Cd, In, Hg, Pb ou Bi</p>
<i>Negishi</i>	$ArX + Ar'M \xrightarrow[\text{cat}]{Pd(0)} Ar-Ar'$ <p>M = Mg_x ou ZnX</p>
<i>Heck</i>	$ArX + H_2C=CH_2R \xrightarrow[\text{cat}]{Pd(0)} ArH_2C=CH_2R + HX$
<i>Sonogashira</i>	$R^1-X + H \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} R^2 \xrightarrow[\text{base}]{Pd \text{ cat. } (Cu^+ \text{ cat})} R^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} R^2$

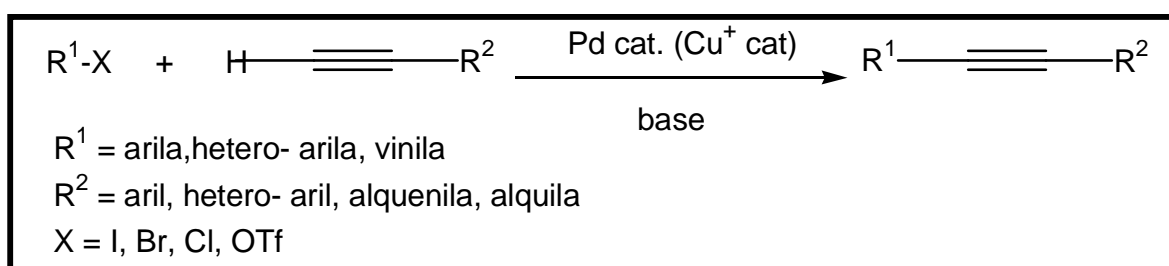
1. Introdução

1.3. A reação de Sonogashira

1.3.1. O histórico da reação de Sonogashira.

Atualmente, diversos metais de transição são utilizados como catalisadores em reações de acoplamento cruzado na síntese orgânica. Entre estes metais, o paládio é o mais utilizado em reações de acoplamento cruzado entre Csp²-Csp como, por exemplo: reações entre aril ou alquínil haletos ou triflatos e acetilenos terminais, com ou sem a presença do co-catalisador iodeto de cobre (I). Este método tornou-se o mais importante para preparar aril acetilenos e vinil acetilenos conjugados. Estes compostos são precursores na obtenção de produtos farmacêuticos, produtos naturais e materiais de aplicação nanotecnológica. (**Esquema 5**) [CHINCHILLA, 2007].

Esquema 5: Esquema geral da Reação de Sonogashira.



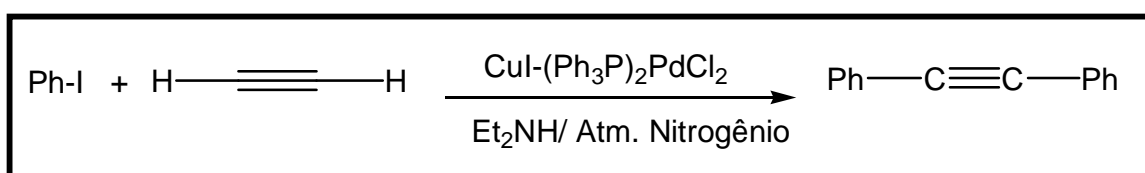
Inicialmente, ocorreram dois estudos relacionados a esta reação, relatados por Heck e Cassar em 1975. Os procedimentos de Heck foram baseados nas condições da reação de Mizoroki – Heck, que usava o catalisador de paládio para arilação ou alquênilação de alcenos, e trietilamina ou piridina como base e solvente [DIEK, 1975].

1. Introdução

O procedimento de Cassar envolveu o uso do complexo de paládio-fosfina em combinação com metóxido de sódio e DMF [CASSAR, 1975]. Os dois métodos requeriam temperaturas altas (acima de 100°C).

No mesmo ano, Sonogashira e Higihara relataram a adição de uma quantidade catalítica de iodeto de cobre(I). Este acelerou a reação de um modo eficaz, e permitiu a alquilação na temperatura ambiente. Em um balão, o Iodeto cuproso (0,05 mmol), e o dicloreto de bis (trifenilfosfina)paládio (0,1 mmol) foram adicionados a uma solução de dietilamina (60 mL) e iodobenzeno (10 mmol) e, em seguida, uma corrente de acetileno foi passada. A mistura resultante ficou sobre agitação e sob atmosfera de N₂ na temperatura ambiente durante 6 h. Depois, a dietilamina foi removida sob pressão reduzida, e água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com benzeno e filtrada sobre uma pequena coluna de alumina para remover o catalisador. A mistura foi evaporada, resultando na obtenção do difenilacetileno bruto, que foi recristalizado em etanol (rendimento de 85%) (**Esquema 6**) [SONOGASHIRA, 1975].

Esquema 6: A reação de Sonogashira [SONOGASHIRA, 1975].



A adição de iodeto de cobre (I) no meio reacional foi o resultado do conhecimento da reação de acoplamento entre acetileno cuproso e haletos de fenila ou vinila relatado por Stephens e Castro anteriormente em 1963. O método de síntese utilizou o acetileno cuproso e um iodeto de arila com piridina em refluxo sob atmosfera

1. Introdução

de nitrogênio. Esta reação é denominada a *reação de Stephens-Castro*. (**Esquema 7**) e (**Tabela 2**) [CASTRO, 1963].

Esquema 7: Esquema geral da reação de Stephens-Castro.

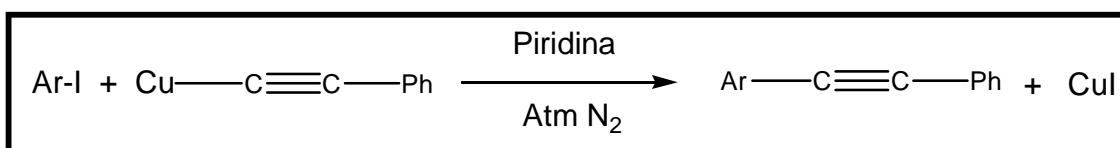


Tabela 2: Rendimentos dos produtos obtidos, utilizando iodeto de arila e fenilacetileno cuproso [CASTRO, 1963].

Iodeto de Aríla	Produto	Rendimento % ^a
Iodobenzeno	Difenilacetileno	90
<i>p</i> -Metoxi - iodobenzeno	<i>p</i> -Metoxi – fenilacetileno	83
<i>o</i> -Metoxi - iodobenzeno	<i>o</i> -Metoxi - fenilacetileno	80
<i>p</i> -Nitro - iodobenzeno	<i>p</i> -Nitro - fenilacetileno	74
<i>o</i> - Nitro - iodobenzeno	<i>o</i> - Nitro - fenilacetileno	84

^a Rendimentos isolados após a purificação.

A reação de Sonogashira é uma reação de Stephens–Castro modificada com a adição de complexos de paládio e a preparação do acetileno de cobre(I) *in situ*.

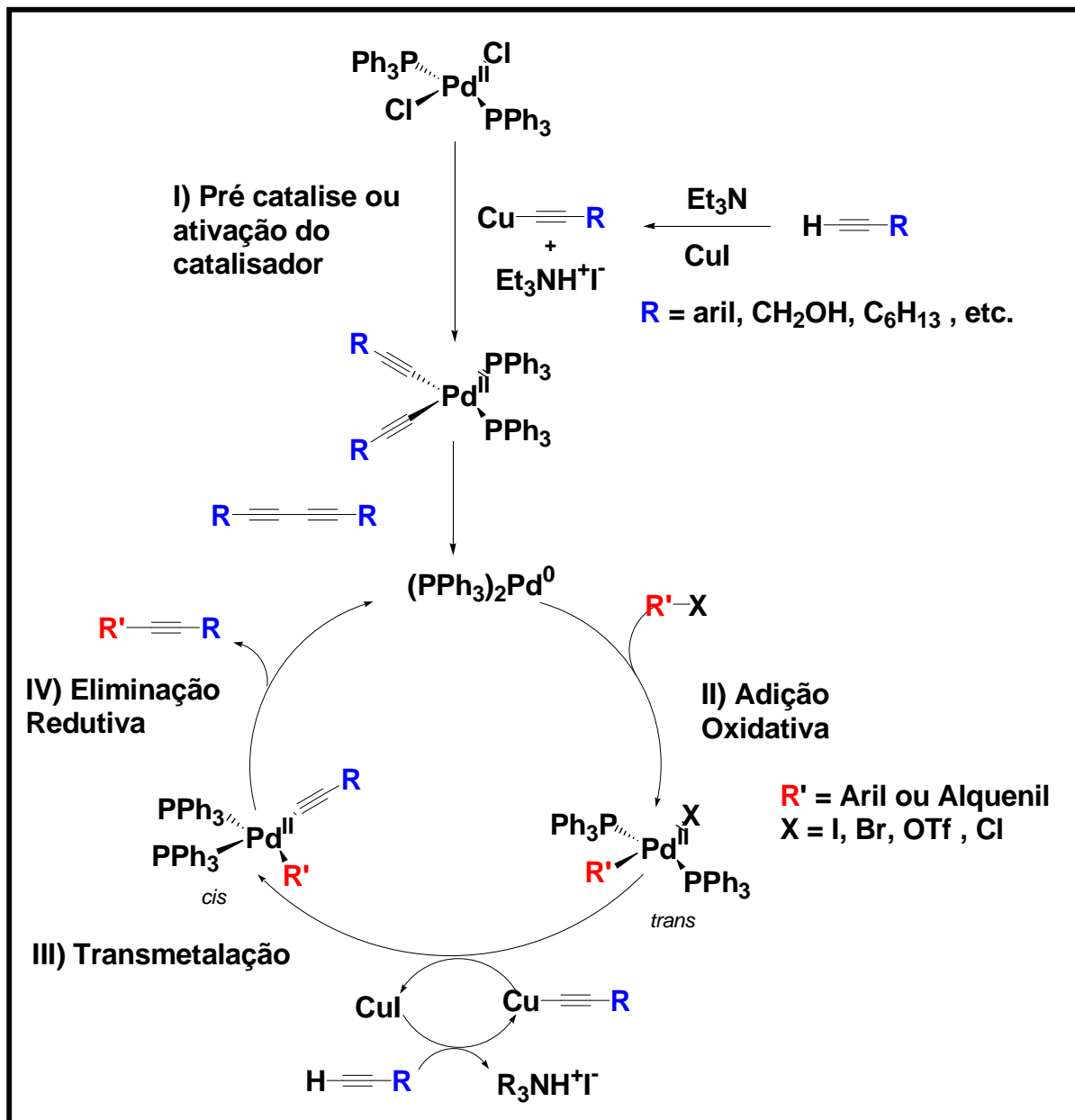
Portanto, Sonogashira – Higihara protocolaram esta reação, que atualmente é conhecida como o Acoplamento ou a Reação de Sonogashira. Este se tornou um dos

1. Introdução

métodos mais populares em síntese orgânica para a alquilação de haletos (ou triflatos) de arila ou vinila.

1. Introdução

1.4. Etapas do ciclo catalítico da reação de Sonogashira [SONOGASHIRA, 1975; CHINCHILLA, 2007; NEGISHI, 2002].



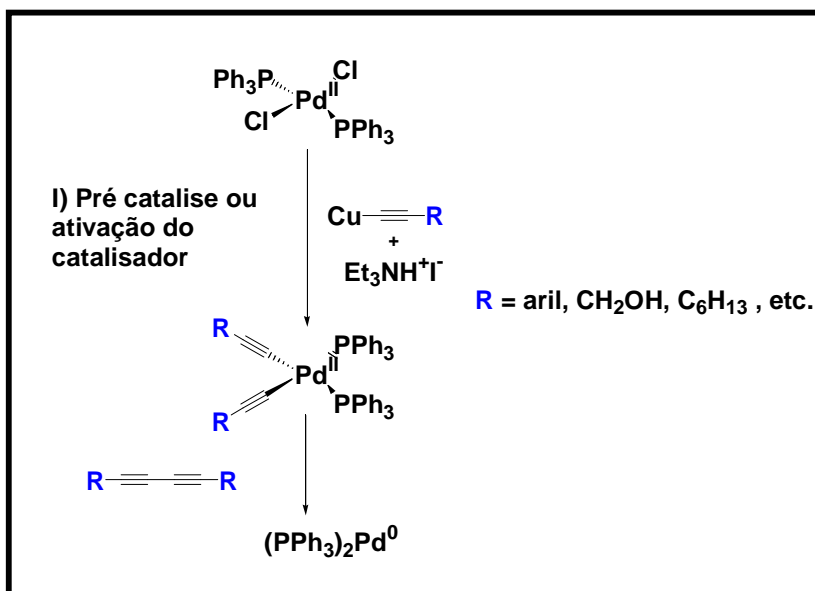
1. Introdução

I) Pré catálise ou a ativação do pré-catalisador de paládio.

Os acetiletos de cobre podem ser responsáveis pela formação da espécie cataliticamente ativa $\text{Pd}^{(0)}\text{L}_2$ [CHINCHILLA, 2007].

Inicialmente, há a formação do acetileto de cobre e eliminação de $\text{Et}_3\text{N.HI}$. O $\text{Pd}^{(II)}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$, ao reagir com o acetileto de cobre(I) sofre a substituição do cloreto que irá formar no meio reacional $\text{Et}_3\text{N.HCl}$. Logo após, ocorrerá a formação de $\text{Pd}(-\text{C}\equiv\text{CR})_2(\text{PPh}_3)_2$. Em seguida, a reação de eliminação redutiva do diorganopaládio resulta na obtenção da espécie cataliticamente ativa, o complexo de $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_2$ (complexo insaturado com 14 elétrons), e o di-acetileno.

Figura 2: A Pré catálise ou a ativação do complexo de paládio.

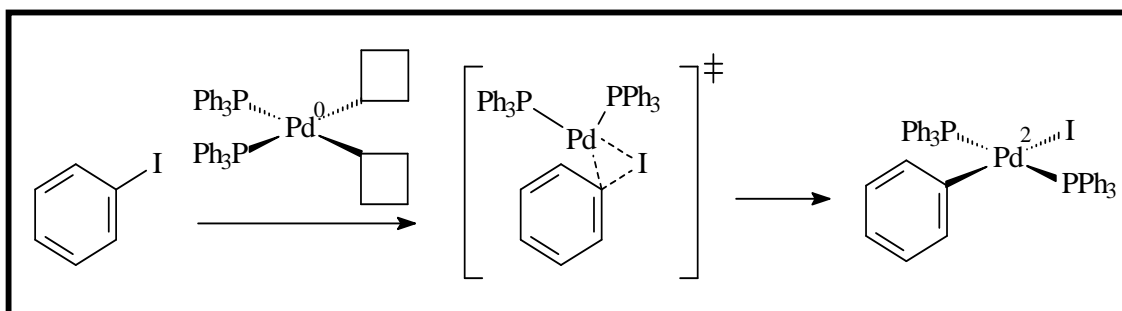


1. Introdução

II) Adição oxidativa

A adição oxidativa envolve a inserção do Pd⁰ em uma ligação do tipo carbono – halogênio. Observe-se que, no processo de adição oxidativa à ligação carbono-halogênio, ocorre a quebra da ligação carbono-halogênio e a formação de duas novas ligações, com a oxidação do Pd(0) à Pd(II). Na **Figura 3** podemos observar um exemplo de adição oxidativa [DUPONT, 2005].

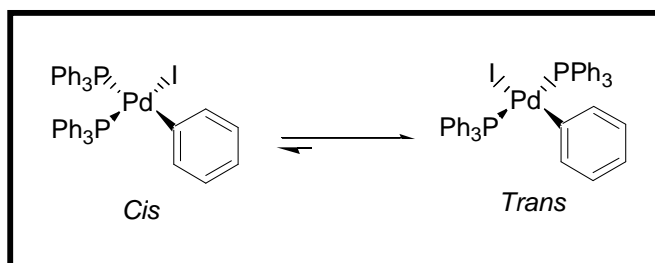
Figura 3: Adição oxidativa de iodo benzeno na presença de Pd(PPh₃)₂.



Na **Figura 4**, podemos observar que o produto primário após a adição oxidativa possui geometria *cis* (aril em relação ao haleto), que usualmente sofre isomerização para gerar o isômero com geometria *trans*, termodinamicamente mais estável [DUPONT, 2005].

1. Introdução

Figura 4 : Processo de isomerização do isômero *cis* da reação de adição oxidativa.



A reatividade dos haletos de arila segue a mesma ordem de energia de dissociação da ligação Ar-X (**Tabela 3**) e cresce segundo a ordem $\text{Cl} \ll \text{Br} < \text{I}$, sendo os fluoretos de arila totalmente inativos para a reação de adição oxidativa [DUPONT, 2005].

Tabela 3 : Energia de dissociação (ΔH) de ligações Ar-X [DUPONT, 2005].

X	F	Cl	Br	I
ΔH (kJ.mol ⁻¹)	527	401	339	272

III) Transmetalização

O processo de transmetalização se divide em duas etapas:

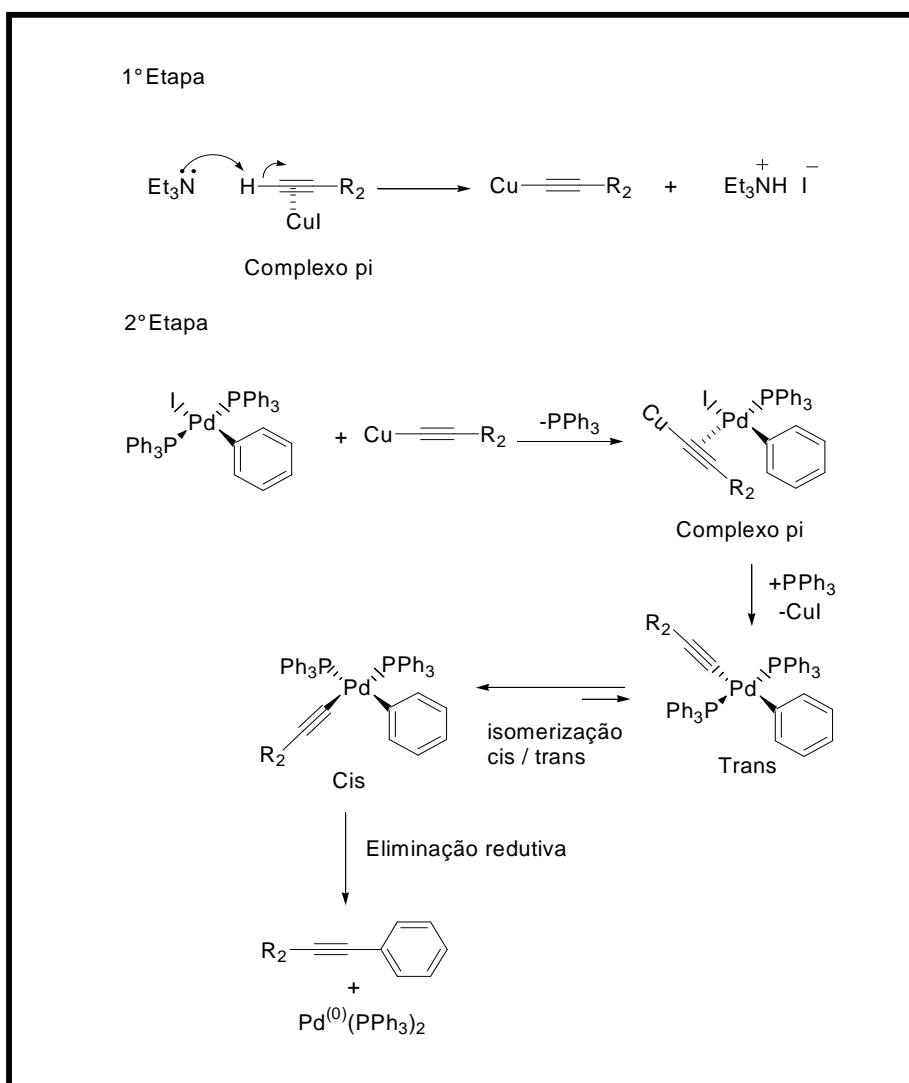
Na primeira etapa ocorre a formação do acetileno de cobre (I).

A segunda etapa é a coordenação do acetileno de cobre(I) ao paládio, formando um complexo pi. Este complexo elimina iodeto de cobre(I), formando um novo intermediário, o diorganopaládio. Este sofre adição de trifetilfosfina, gerando um complexo *trans* que está em equilíbrio com o complexo *cis* e logo após ocorrerá a

1. Introdução

eliminação redutiva, obtendo o produto da reação de Sonogashira e formação do complexo de Pd(0) que será inserido novamente ao ciclo catalítico (**Esquema 8**).

Esquema 8 : Etapas do processo de transmetalção e eliminação redutiva.

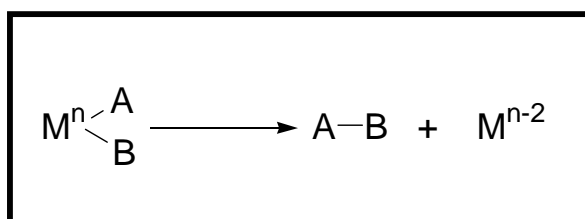


1. Introdução

IV) Eliminação Redutiva

De um modo geral, a reação de eliminação redutiva ocorre através do acoplamento de dois ligantes *cis* – adjacentes, ligados ao centro metálico através de ligações sigma, e leva à redução de duas unidades no estado de oxidação do metal. Neste caso, a reação processa-se pela ruptura de duas ligações metal-carbono (M-A e M-B) com a formação concomitante de uma nova ligação sigma carbono-carbono (A-B) e a geração de um complexo insaturado (**Esquema 9**). Para que a eliminação ocorra, os grupos que serão eliminados deverão estar na posição *cis* [DUPONT, 2005].

Esquema 9: Esquema geral da eliminação redutiva [DUPONT, 2005].



Na eliminação redutiva, o complexo de Pd (0) é regenerado retornando ao ciclo catalítico.

1. Introdução

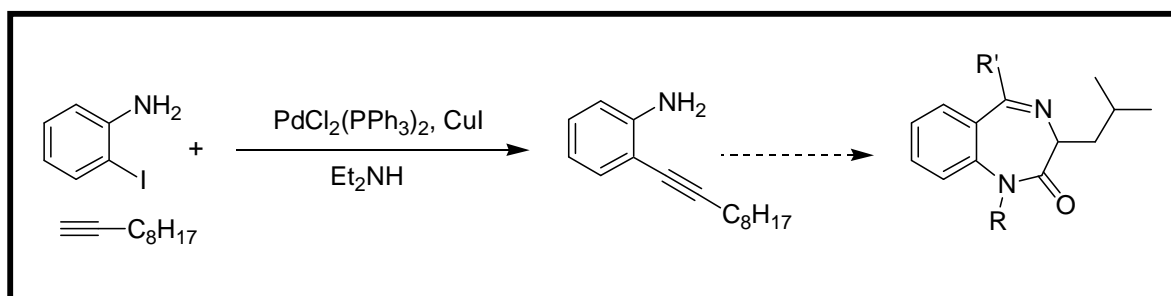
1.5 Exemplos da reação de sonogashira com 1-octino, fenilacetileno e o álcool propargílico.

1.5.1. Reação de Sonogashira: 1-octino e *orto*-iodoanilinas

Ao nosso conhecimento não há relato na literatura sobre a reação de Sonogashira de 1-octino com *orto*-iodoanilina. No entanto, há inúmeros exemplos da utilização de 1-octino na reação de Sonogashira com halobenzenos. Alguns exemplos recentes de reações que utilizam acetilenos terminais com cadeias hidrocarbonetos em reações com *orto*-iodoanilinas seguem para ilustrar as condições reacionais tipicamente utilizadas.

Kawato e colaboradores utilizaram a reação de Sonogashira para acoplar acetilenos terminais com *orto*-iodoanilina para obter um intermediário sintético para a preparação de peptidomiméticos de Rhodopeptina, um peptídeo com propriedades antifúngicas (**Figura 5**) [KAWATO, 2001].

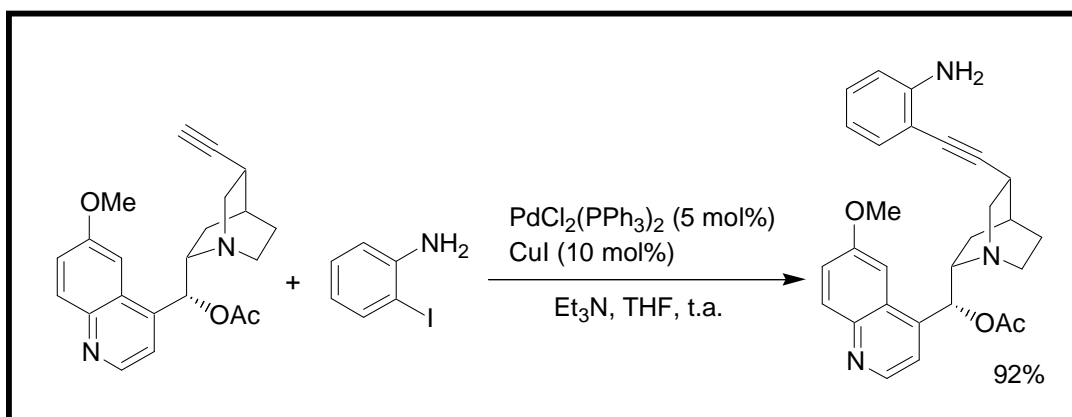
Figura 5: A reação de Sonogashira de 1-decino com *orto*-iodoanilina para a preparação de um intermediário na síntese de benzodiazepinas.



1. Introdução

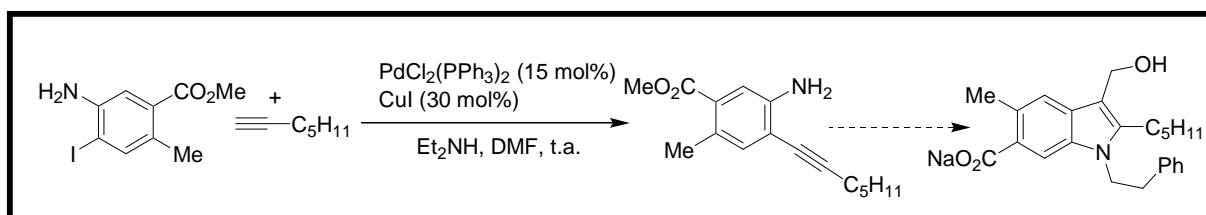
Para investigar as propriedades biológicas de novos derivados de quinuclidinas, Hoffmann e colaboradores investigaram a reação de acoplamento de iodoaromáticos com 10,11-desidroquinina e outros alcalóides da *chinchona* (**Figura 6**) [HOFFMAN, 2001].

Figura 6: Acoplamento de *orto*-iodoanilina com 10,11-desidroquinina.



Guy et colaboradores desenvolveram um inibidor irreversível de uma proteína envolvida na comunicação celular onde a estrutura indólica foi construída a partir de uma reação de Sonogashira seguida por uma reação de ciclização catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (**Figura 7**) [GUY, 2003].

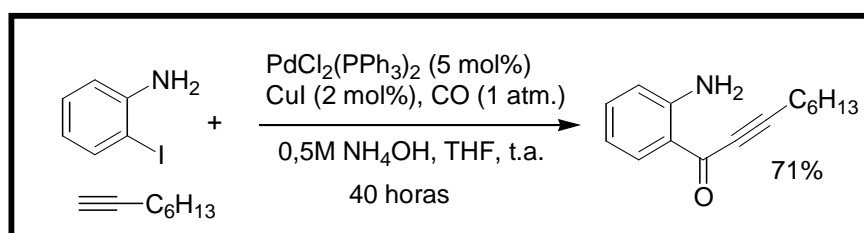
Figura 7: O emprego da reação de Sonogashira na síntese de indóis.



1. Introdução

O desenvolvimento de metodologia sintética para a síntese de alcinocetoindóis é de interesse devido à presença desta estrutura em uma grande variedade de produtos naturais e a importância do mesmo como um intermediário sintético. Por estes motivos Mori e colaboradores relataram que era possível acoplar acetilenos terminais com halobenzenos na presença de monóxido de carbono para gerar arilacetilenocetonas em bons rendimentos. A reação utilizou uma solução de hidróxido de amônia aquosa diluída na presença ou ausência de uma quantidade catalítica de iodeto cuproso. No caso da reação de *orto*-iodoanilina um tempo reacional de 40 horas e a presença de iodeto cuproso foi necessário para obter um rendimento satisfatório (**Figura 8**) [MORI, 2003].

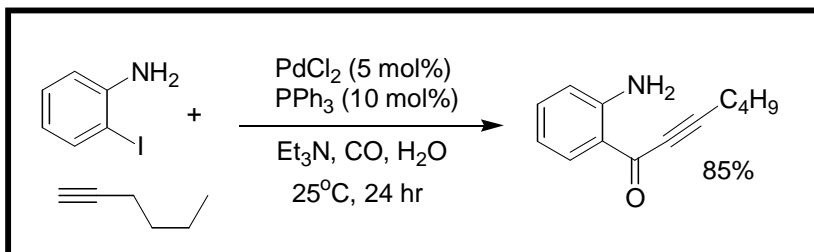
Figura 8: Acoplamento carbonilativo de *orto*-iodoanilina com 1-octino catalisada por paládio e cobre (I).



Em uma extensão da investigação da reação de Sonogashira na ausência de cobre em meio aquoso, Yang e colaboradores relataram a reação de Sonogashira carbonilativa na ausência de sais de cobre utilizando Et_3N como base (**Figura 9**) [YANG, 2005]. A reação com *orto*-iodoanilina procedeu-se com bom rendimento num tempo reacional de 24 horas [YANG, 2005].

1. Introdução

Figura 9: Acoplamento carbonilativo de *orto*-iodoanilina com hexino na ausência de sais de cobre.



1.5.2. Reação de Sonogashira: Fenilacetileno e *orto*-iodoanilina

Fenilacetileno é largamente utilizado nas reações de Sonogashira e o acoplamento deste alcino com *orto*-iodoanilina tem sido amplamente investigado. Em geral as condições utilizadas para a reação de acoplamento são semelhantes às condições descritos por Sonogashira [SONOGASHIRA, 1975]. Porém, Mori mostrou que uma solução aquosa de amônia (0,5 M) na presença de 1 mol% de PdCl₂(PPh₃)₃ e 2 mol% CuI poderia ser utilizado como um meio reacional de baixo custo para a reação de acoplamento de Sonogashira entre *orto*-iodoanilina e fenilacetileno fornecendo o produto em 87% rendimento após 3,5 horas de reação na temperatura ambiente [MORI, 2004].

Recentemente foi relatado o acoplamento entre acetilenos terminais e haloaromáticos na ausência de paládio. O primeiro relato de um acoplamento tipo Sonogashira, mas na ausência de paládio, foi relatado por Miura et al [MIURA,1993]. Zhang e Li relataram que um sistema composto de Cu₂O nanoparticulado de morfologia definida (PPh₃/*n*-Bu₄NBr) era capaz de catalisar a reação entre *orto*-iodoanilina e

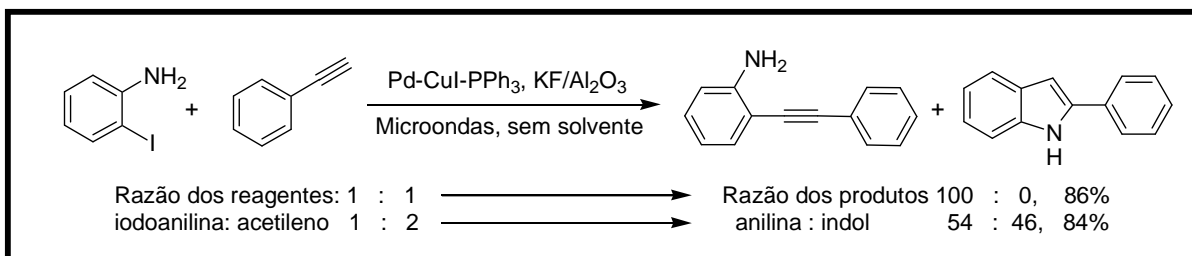
1. Introdução

fenilacetileno. Eles obtiveram 50% de rendimento após 24 horas de reação na temperatura de 135-140°C [TANG, 2007].

A seguir, há exemplos recentes desta reação e sua aplicação para a obtenção de produtos heterocíclicos e outros produtos de interesse.

Kabalka e colaboradores relataram o desenvolvimento da reação de Sonogashira na ausência de solvente e utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ como uma base heterogênea para promover a reação utilizando microondas. Observaram na reação de *orto*-iodoanilina que ciclização para obter 2-fenilindol aconteceu durante a reação com 2 equivalentes de fenilacetileno (**Figura 10**) [KABALKA, 2000].

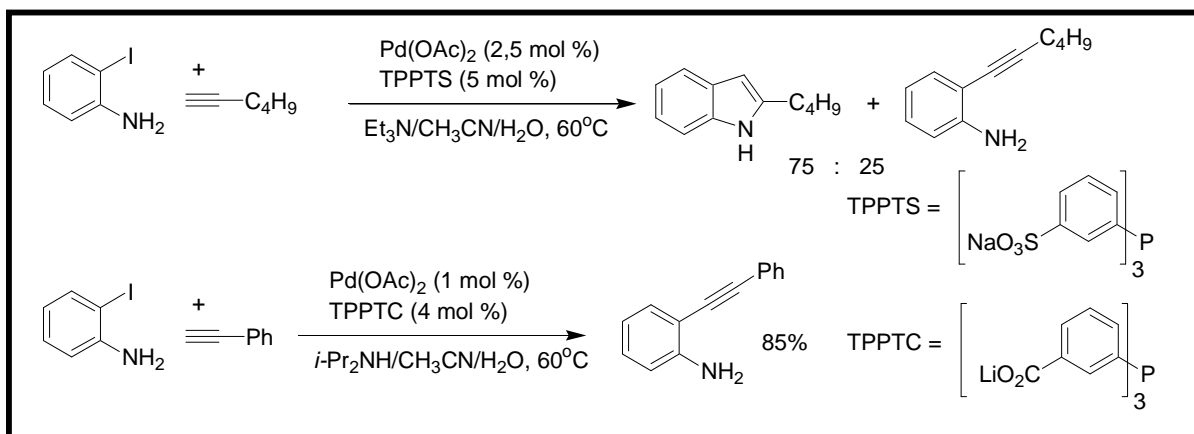
Figura 10: Reação de Sonogashira com *orto*-iodoanilina e fenilacetileno na ausência de solvente e utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.



Reações de Sonogashira, na ausência de sais de cobre, em meio aquoso utilizando fosfinas solúveis em água resultaram na obtenção de produtos onde a estrutura era dependente na natureza da fosfina e a base utilizada na reação (**Figura 11**) [GENIN, 2004].

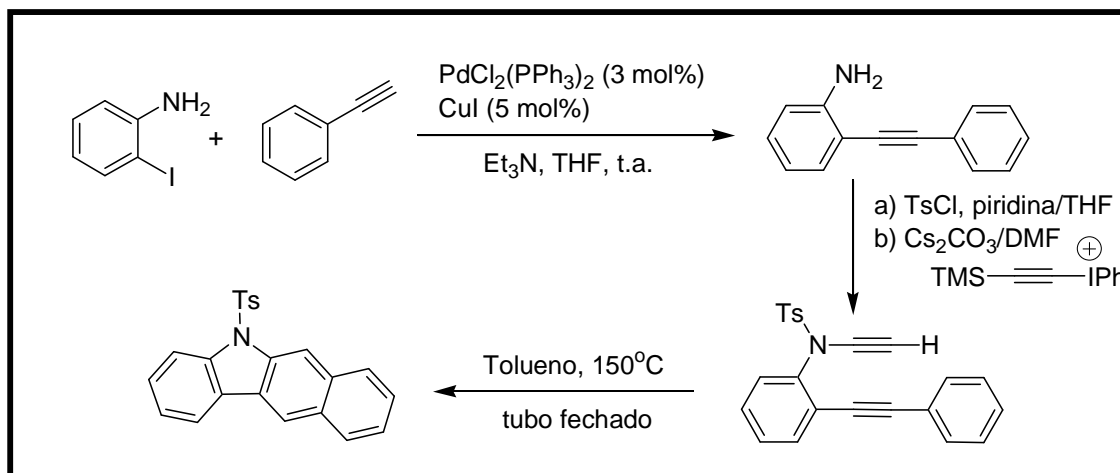
1. Introdução

Figura 11: Reações de Sonogashira na ausência de sais de cobre utilizando fosfinas solúveis em água.



Orto-iodoanilina foi utilizado na reação de Sonogashira com fenilacetileno, e outros benzoacetilenos, para obter ine-amidas. Estes substratos foram utilizados numa reação intramolecular de-hidro Diels-Alder para gerar derivados de carbazol (**Figura 12**) [RODRIGUES, 2005].

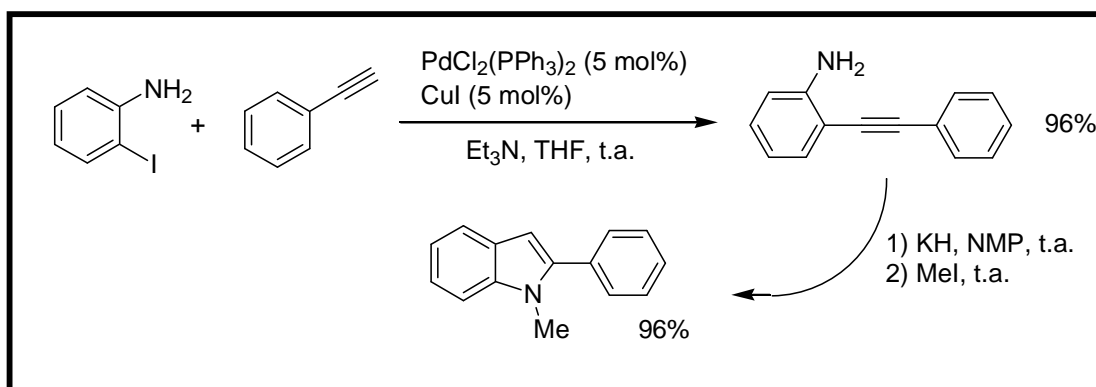
Figura 12: Obtenção de derivados de carbazol a partir da utilização de *orto*-iodoanilina numa reação de Sonogashira.



1. Introdução

Entre um grande número de métodos para a síntese de indóis, a reação de Sonogashira foi utilizada para preparar 2-alcinoanilinas para investigar a ciclização intramolecular promovida por bases (**Figura 13**) [KORADIN, 2003].

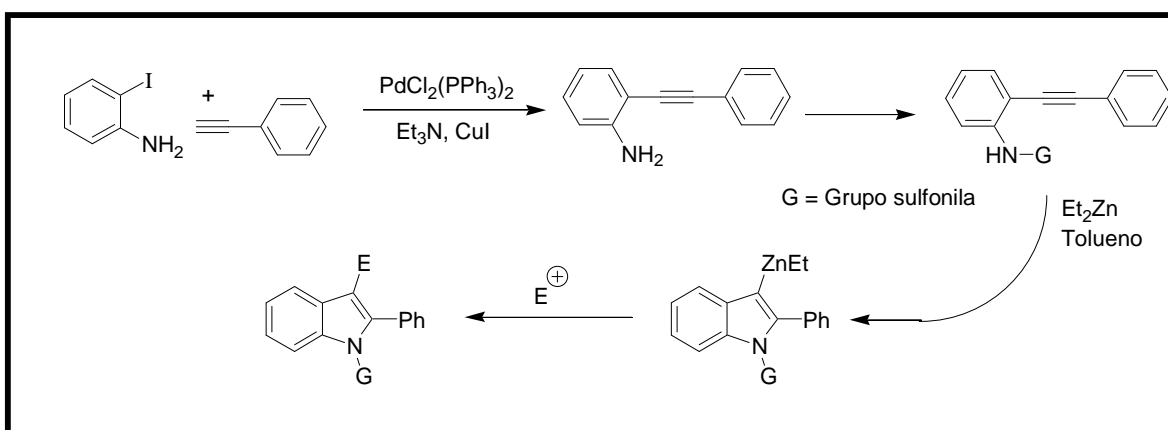
Figura 13: Obtenção de indóis a partir de *orto*-haloanilinas e acetilenos terminais.



Zhao e colaboradores utilizaram derivados *N*-sulfonila de 2-aminofenilfenilacetileno para investigar a reação de hidroaminação (ciclização) intramolecular na presença de Et₂Zn. Os respectivos 2-fenil-*N*-sulfonilindóis poderiam ser funcionalizados no C-3 por espécies eletrofílicas (**Figura 14**) [ZHAO, 2007].

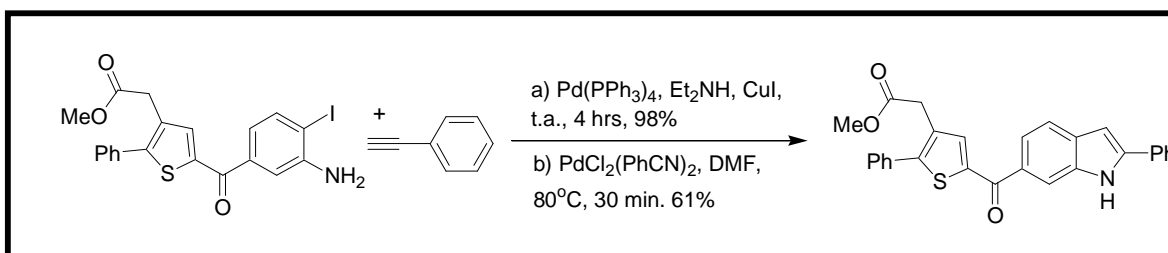
1. Introdução

Figura 14: Utilização de *N*-sulfonilamidas de 2-aminofenilfenilacetileno para a obtenção de derivados indólicos via reações de ciclização promovidas por Et_2Zn e subsequente reação com um eletrófilo.



Para investigar possíveis inibidores da neurotoxina *Botulinum* serotipo A (BoNTA), uma das substâncias mais tóxicas conhecidas, Schmidt e Pang *et al* desenvolveram a síntese de derivados indólicos, preparados a partir da reação de Sonogashira e subsequente ciclização, com base em estudos computacionais e resultados de ensaios de inibição preliminares (**Figura 15**) [SCHMIDT, 2006].

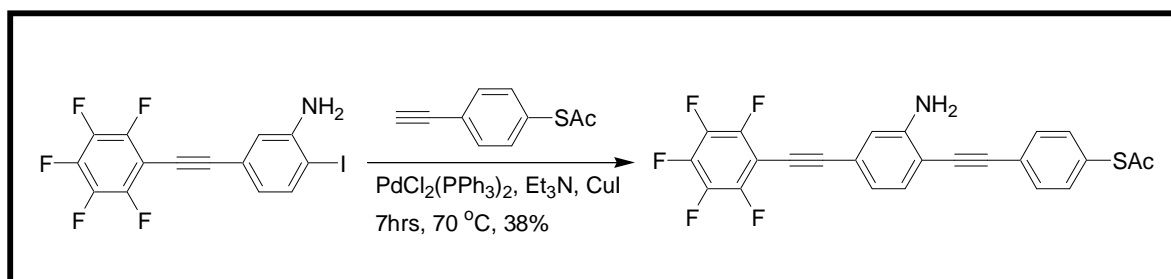
Figura 15: Preparação de inibidores da neurotoxina Botulinum serotipo A.



1. Introdução

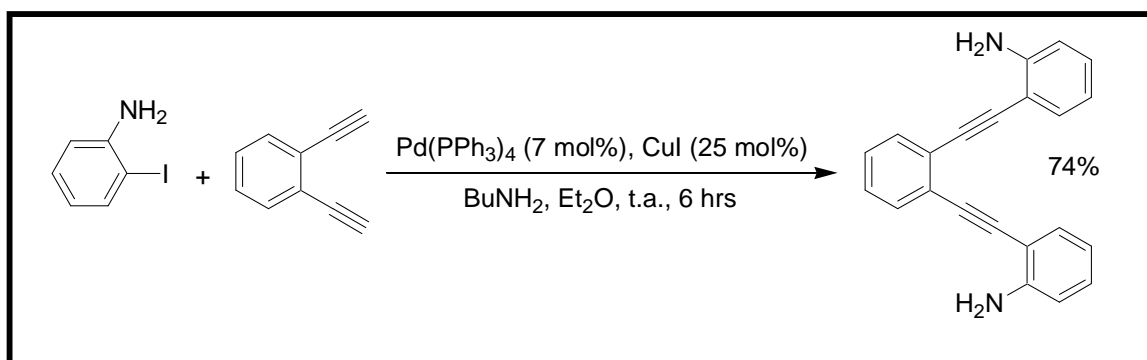
Tour *et al.* investigaram a síntese de derivados de oligo-(fenileno-etinilenos) para possível uso como componentes moleculares eletrônicos. Os compostos foram obtidos via reações sequenciais de Sonogashira (**Figura 16**) [TOUR, 2005].

Figura 16: A reação de Sonogashira utilizado na síntese de oligo-(fenileno-etinilenos).



Wu e colaboradores investigaram a citotoxicidade de derivados de bis(etinil)benzeno. O produto de duplo acoplamento de *orto*-iodoanilina com bis(etinil)benzeno foi obtido em 74% e se mostrou ativo frente várias linhagens de células tumorais. (**Figura 17**) [WU, 2005].

Figura 17: Obtenção de 1,2-Bis(2-anilil)etinilbenzeno via duas reações de Sonogashira.



1. Introdução

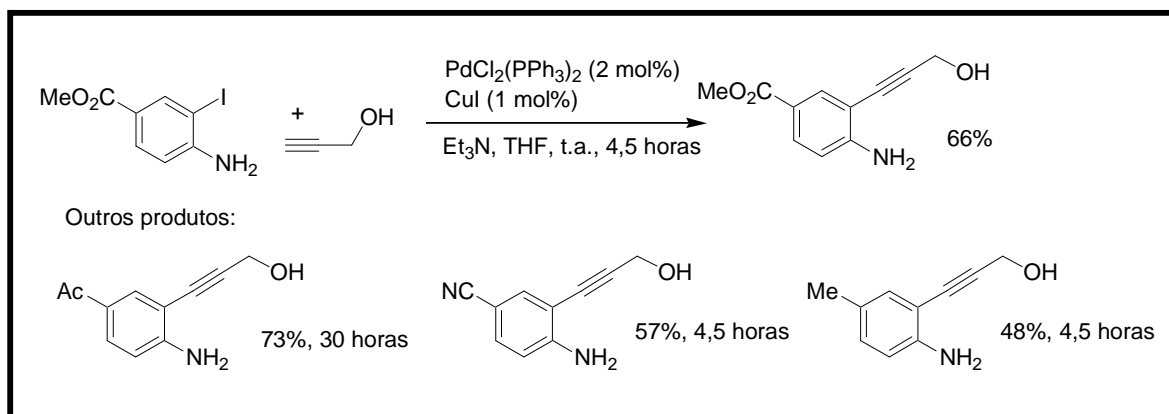
1.5.3. Reação de Sonogashira: álcool propargílico e *orto*-iodoanilinas

O primeiro exemplo de uma reação de Sonogashira entre *orto*-iodoanilina e álcool propargílico foi relatado por Villemin e Goussu em 1989. Eles investigaram a utilização de paládio na forma homogênea e suportado para a catálise da reação de Sonogashira na presença de iodeto cuproso. Eles obtiveram o produto de acoplamento em 87% de rendimento após 4 horas de reação. [VILLEMIN, 1989]. Mais recentemente, a reação de acoplamento de 2-iodoanilina com álcool propargílico utilizando PdCl₂ (2,5 mol %), PPh₃ (5 mol %) e CuI (3,6 mol %) em acetonitrila/Et₃N durante 4 horas resultou no produto de acoplamento em 90 % de rendimento. Este produto foi utilizado como um intermediário para a obtenção de tetraidroquinolinas via reações de hidroaminação [PATIL, 2007].

Yamaguchi e colaboradores prepararam uma série de derivados de 2-(propin-3-ol) anilina via as respectivas reações de Sonogashira das *orto*-iodoanilinas com álcool propargílico. Estes compostos eram intermediários para a síntese de 2-(propan-3-ol)anilinas que foram utilizados em estudos de ciclização oxidativa por transferência de hidrogênio catalisado por um complexo de ródio [YAMAGUCHI, 2004].

1. Introdução

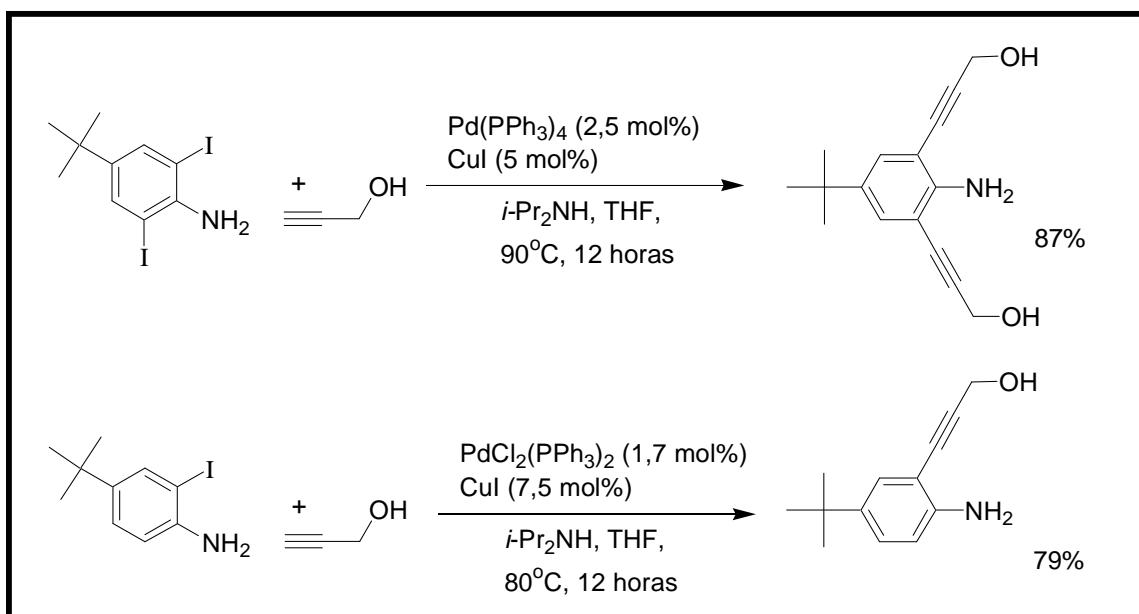
Figura 18: Obtenção de derivados de 2-(propin-3-ol)anilina via a reação de Sonogashira.



A 2,6-diiodo-4-*t*-butilanilina foi utilizada em uma dupla reação de Sonogashira com álcool propargílico resultando na obtenção do produto de duplo acoplamento em 87% de rendimento (**Figura 19**) [JIANG, 2006]. Este composto foi utilizado para obter um fluoroforo sensível a presença de fluoreto. O mesmo grupo também utilizou o derivado 2-iodo-4-*t*-butilanilina na reação de Sonogashira com álcool propargílico com o mesmo propósito (**Figura 19**) [JIANG, 2007].

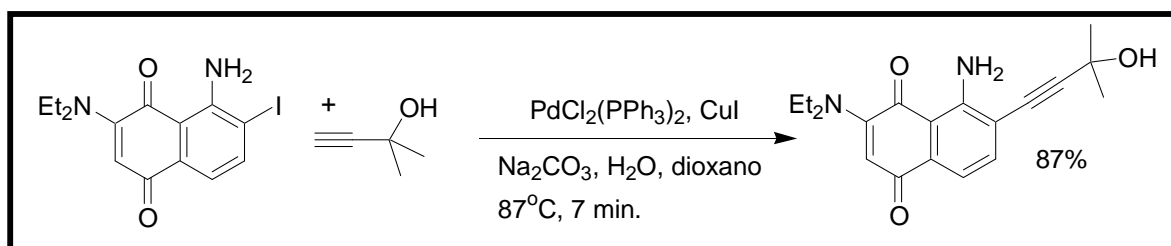
1. Introdução

Figura 19: Reações de Sonogashira de 2-iodo-4-*t*-butilanilinas e 2-iodo-4-*t*-butilanilina com álcool propargílico.



Devido ao interesse farmacológico em sistemas heterocíclicos contendo uma estrutura quinona, Shvartsberg e colaboradores investigaram a reação de acoplamento de Sonogashira de 2-metilbut-3-in-1-ol com 6-iodo-5-amino-3-dietilamino-1,4-naftoquinona. O produto de acoplamento foi obtido após 7 minutos de reação à 87 °C (**Figura 20**) [SHVARTSBERG, 2005].

Figura 20: Acoplamento de 2-metilbut-3-in-1-ol com 6-iodo-5-amino-3-dietilamino-1,4-naftoquinona.



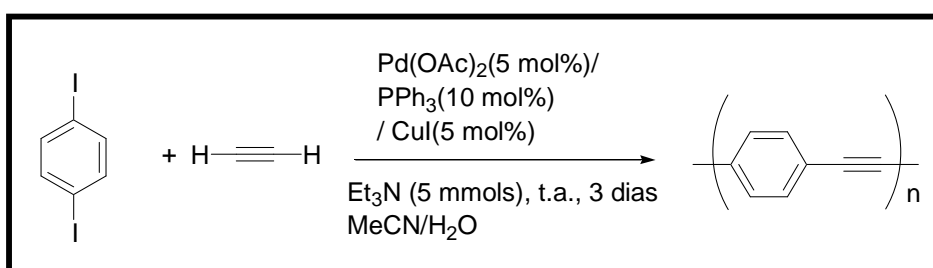
1. Introdução

1.6. Exemplos gerais de aplicações da Reação de Sonogashira

1.6.1 . Síntese polimérica do polifenil-ene-etileno.

A reação de Sonogashira é utilizado para a obtenção de polifenileneetilenos, via polimerização do 1,4-diiodobenzeno com gás acetileno em meio aquoso [NEGISHI, 2002].

Figura 21: A aplicação da reação de Sonogashira na síntese do polifenil-ene-etileno.

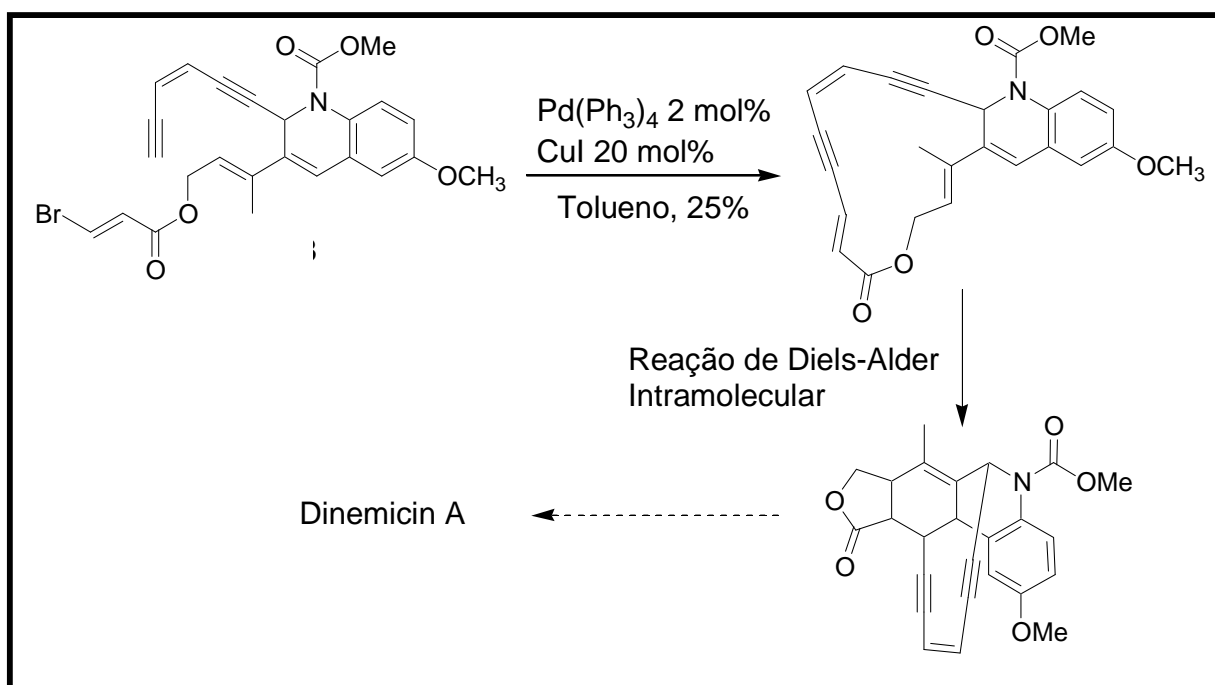


1. Introdução

1.6.2 . Síntese de um produto natural.

A reação de Sonogashira foi aplicada em uma das etapas de síntese total para obtenção do enediino; por exemplo, na síntese de *Dinemicin A* que é um potente antibiótico [PORCO, 1990].

Figura 22: Síntese da Dinemicin A

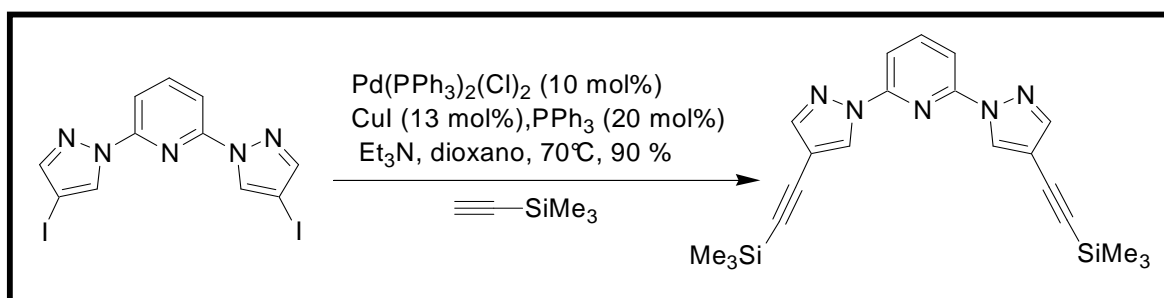


1. Introdução

1.6.3. Na síntese de ligantes para química de coordenação

A metodologia de Sonogashira foi aplicada para a alquinilação do iodo pirazol é a dupla reação de alquinilação de 2,6-bis (pirazol-1-il)piridina, para a obtenção do sistema bis alquinilado que tem grande uso na química de coordenação [NEGISHI, 2002].

Figura 23: Reação de Sonogashira com o derivado iodo pirazol.

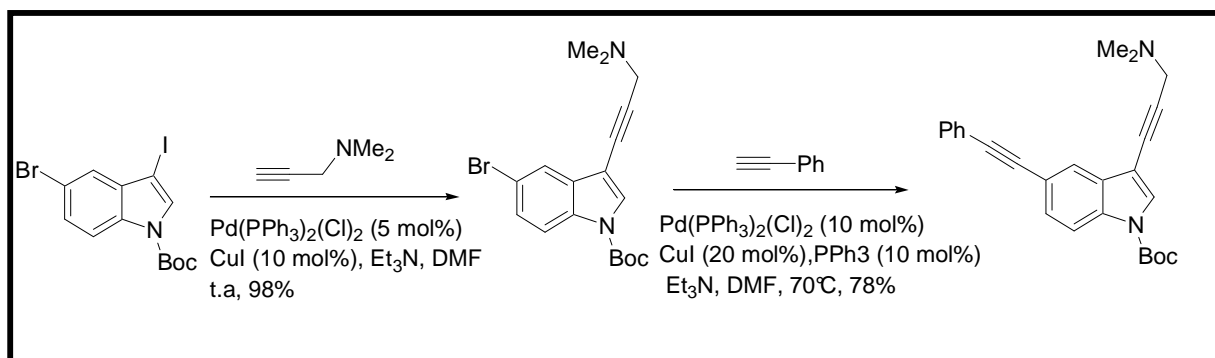


1. Introdução

1.6.4. Funcionalização de indóis

Um indol dihalogenado foi empregado em duas reações de Sonogashira. Primeiro, a ligação C-I sofre acoplamento com a *N,N*-dimetil-prop-2-in-1-amina na temperatura ambiente. Logo após, um segundo acoplamento é realizado com fenilacetileno sobre aquecimento, obtendo assim o indol com os dois grupos acetilenos diferentes [NEGISHI 2002].

Figura 24: A Aplicação da reação de Sonogashira para a obtenção do indol diacetililado.



1. Introdução

1.7. Objetivos e Motivação

Os objetivos do estudo presente são:

1) Investigar fontes de paládio para catalisar a reações de acoplamento de *orto*-iodoanilina com álcool propargílico, uma vez que, as condições para utilizar o álcool propargílico eram pouco conhecidas na literatura.

2) Investigar a necessidade de utilizar iodeto cuproso e trifenilfosfina nas reações de Sonogashira empregando *orto*-iodoanilina.

3) Investigar a reação de Sonogashira, utilizando derivados de *orto*-iodoanilinas, *orto*-bromoanilinas e *orto*-iodoamidas na presença de 1-octino, fenilacetileno e álcool propargílico.

4) Caracterizar os produtos por Infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C e massas.

A motivação para o estudo presente é o possível uso dos produtos de acoplamento das respectivas *orto*-haloanilinas (ou amidas) com os acetilenos para a obtenção de compostos heterocíclicos.

2. Materiais e Métodos

2. Materiais e Métodos

2.1. Reagentes Comerciais Utilizados

Argônio ultra puro (99,99%) – AGA;

PPh₃ – Strem Chemicals

CuI – Aldrich

H₂SO₄ concentrado – Vetec

NaN₃ – Aldrich

Na₂SO₄ anidro – Vetec

MgSO₄ anidro – Vetec

NaHCO₃ - Vetec

Acido antranílico – Vetec

Catalisadores não suportados

Pd (PPh₃)₂(Cl)₂ - Aldrich

PdCl₂ - Alfa Aesar

Pd(OAc)₂ - Aldrich

Pd₂(dba)₃ – Lancaster

Catalisadores suportados

Pd / BaSO₄ 5% - Aldrich

Pd / C 10% - Aldrich

Pd / Al₂O₃ 5% - Aldrich

Pd / CaCO₃ 5% - Aldrich

2. Materiais e Métodos

Acetilenos

Fenilacetileno - Acros

1- Octino - Merck / Fluka

Álcool Propargílico - Aldrich

2.1.1. Solventes

Acetato de Etila - Tedia

Tetrahidrofurano – Vetec

Dicloro metano – Tédia / Vetec

Metanol – Tedia

Clorofórmio – Merck

Hexano – Tedia

Trietil amina - Vetec

2.1.2. Solventes Deuterados

CDCl_3 – Cambridge Isotope Laboratories, Inc.

DMSO-D_6 - Cambridge Isotope Laboratories, Inc.

2.1.3. Materiais utilizados em cromatografia e filtração

Sílica gel para coluna cromatográfica: 0.006-0,200 mm – Acros

Placas para CCF: Art 5554 DC- Alufolien Kiesegel 60 F₂₅₄ – Merck

Celite – Art.2693, celite® 545 Korngröße 0,001-0,04mm - Merck

2. Materiais e Métodos

2.2. Métodos de caracterização e técnicas utilizadas

2.2.1. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão, ou de decomposição, foram medidos, sem correção, utilizando um aparelho Mel – Temp II (Laboratory Devices, USA.), pertencente ao Departamento de Química Orgânica, IQ / UFRJ.

2.2.2. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) de marca Nicolet, modelo Magna-IR 760, localizado no Departamento de Química Inorgânica, IQ / UFRJ. Os espectros foram obtidos em pastilha de KBr em amostras sólidas e em filmes entre janelas de NaCl para as amostras oleosas. As absorções são descritas em unidades de onda (cm^{-1}).

Os espectros de IV foram processados no programa EZ OMNiC.

2.2.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em soluções dos solventes deuterados CDCl_3 e DMSO-D_6 contidas em tubos de 5 mm de diâmetro. Nos espectros de RMN de ^1H os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm em relação ao sinal residual de CHCl_3 ou de DMSO , e no caso dos espectros de ^{13}C dos solventes deuterados, CDCl_3 ou DMSO-D_6 .

2. Materiais e Métodos

No caso dos espectros de RMN de ^1H , as áreas relativas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), multiplete (m) e simpleto largo (sl).

Os espectros de ^1H e ^{13}C dos produtos e dos reagentes foram obtidos em temperatura ambiente, em um equipamento Bruker, com freqüência de 200 MHz e 300 MHz para espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e 50 MHz e 75 MHz para ressonância magnética nuclear de carbono 13, situados no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, localizado no Departamento de Química Orgânica, IQ / UFRJ. Os espectros de RMN foram processados no programa ACD Labs.

2.2.4. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um aparelho Shimadzu GCMS-QP2010S, por impacto de elétrons (EI) a 70 eV. Foi utilizada uma coluna capilar HP DB-5 (30 metros de comprimento por 0.25mm de diâmetro interno, espessura de 0.25 μm). Localizado no Departamento de Química Orgânica, IQ / UFRJ. Utilizou-se hélio como gás de arraste. As condições usadas na cromatografia gasosa para a análise dos produtos foram:

Condição 1: Temperatura do injetor: 220°C

Temperatura do detector: 250°C

Temperatura da coluna: 100°C (2 min) com programação de 200°C/5min; 270°C/10min.

2. Materiais e Métodos

Condição 2: Temperatura do injetor: 220°C

Temperatura do detector: 250°C

Temperatura da coluna: 100°C (2 min) com programação de 170°C/15min; 240°C / 10min; 280°C / 5min.

Condição 3: Temperatura do injetor: 220°C

Temperatura do detector: 250°C

Temperatura da coluna: 270°C (isoterma)

2.2.5. *Cromatografia por camada fina (C.C.F).*

As análises por cromatografia em camada fina (C.C.F) foram realizadas utilizando cromatofolhas (4 X 1,5 cm) revestidas com gel de sílica 60 F₂₅₄ (Merck) de fase normal sobre alumínio com 0,25mm de espessura. As cromatofolhas de camada fina foram analisadas a partir da exposição à lâmpada ultravioleta (254 ou 366 nm).

2.2.6. *Evaporação dos solventes*

Os solventes foram evaporados á pressão reduzida (trompa d` água) num evaporador rotatório de fabricante MicroNal com aquecimento externo suave.

2. Materiais e Métodos

2.2.7. *Purificação dos produtos*

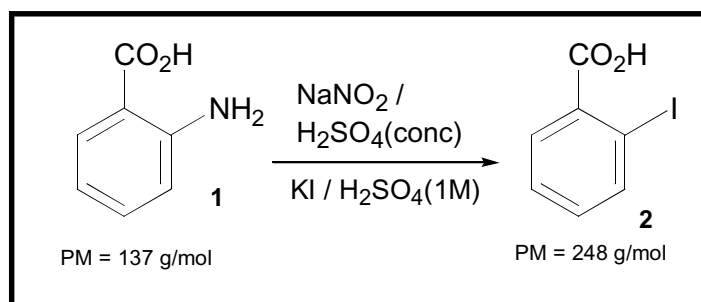
Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (coluna de 4 cm de diâmetro e 21,5 cm de comprimento). Na purificação foi realizada uma mistura de solventes (hexano, diclorometano, acetato de etila, metanol). A polaridade da mistura de solventes foi aumentando durante a eluição por redução da quantidade de solvente mais apolar na mistura. Frações de eluentes foram coletadas e analisadas por CCF, e levadas ao rotavapor, obtendo assim o produto puro.

2. Materiais e Métodos

2.3. Sínteses

2.3.1. Preparação de substratos

2.3.1.1. Síntese do ácido-2 iodo-benzóico [VOGEL, 1974].



Em um balão, preparou-se uma solução de ácido antranílico (7,0 g, 50 mmol) água (250 mL) e H₂SO₄ (7 mL) em banho de gelo na temperatura de 5°C no meio reacional. Não houve a solubilização completa do substrato. Adicionou-se cuidadosamente uma solução previamente resfriada em banho de gelo de NaNO₂ (3,5 g) e água (12,5 mL). O meio reacional aqueceu espontaneamente cerca de 5° C, e a solução torna-se escura.

Adicionou-se KI (13 g) solubilizado em H₂SO₄ 1M (25 mL). Pode-se observar um rápido escurecimento e a homogeneização do meio reacional. Aqueceu a mistura reacional à ebulição por 10 min em sistema de refluxo, observando o início da precipitação de um sólido de coloração marrom claro. Filtrou-se a solução à vácuo. O produto bruto foi recristalizado em água quente. Obteve-se um sólido amarelo escuro (5,60 g) com rendimento de 44,5%.

Pf (observado) (157-158°C) **Pf (literatura)** (156-159°C) [VOGEL, 1974]

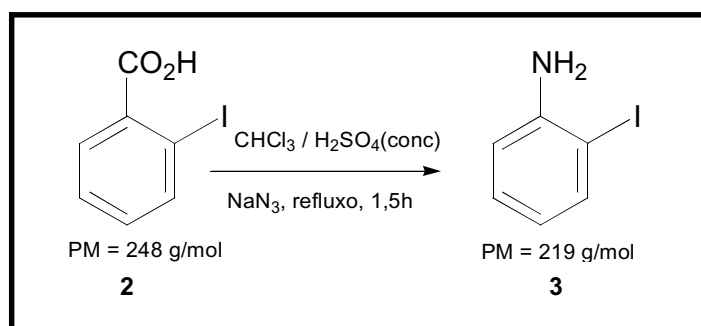
IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3061- 2513 (OH), 1681 (C=O) e 1581 (C=C aromático).

2. Materiais e Métodos

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 + DMSO-D_6): δ 3,74 (sl, 1H, H-5, OH); 7,19 (t, J = 10Hz, 1H); 7,43 (t, J = 8Hz, 1H); 7,72 (d, J = 10Hz, 1H); 7,96 (d, J = 8Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 + DMSO-D_6): δ 92,0; 126,2; 128,3; 130,5; 134,9; 138,7; 166,2.

2.3.1.2. Síntese da 2-iodoanilina



Em um balão, foram adicionados o ácido -2 iodo-benzóico (4,96 g, 20 mmol), CHCl_3 (16 mL) e o H_2SO_4 concentrado (6 mL). Ocorreu a formação de um sistema bifásico. Acrescentou-se lentamente sobre agitação vigorosa e temperatura ambiente a NaN_3 (1,56 g, 24 mmol). No meio reacional ocorreu o aquecimento do sistema, a liberação de gás e a formação de um sólido de coloração preta. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 1 hora e 30 minutos. A análise em CCF demonstrou a formação do produto e o consumo completo do substrato. O meio reacional foi hidrolisado com uma solução saturada de NaHCO_3 (aproximadamente 180mL) que foi adicionada lentamente sobre agitação vigorosa até atingisse o pH = 8 e finalizasse o desprendimento de gás. A mistura reacional foi extraída com CHCl_3 (3X30mL). Secou a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro durante 1 h com agitação vigorosa, logo após a fase orgânica foi filtrada e evaporada sobre pressão reduzida. Obtendo 4,55 g de um sólido bruto preto. O produto foi cromatografado em coluna

2. Materiais e Métodos

de sílica gel (hexano/ dicloro metano 1:1). Obtendo um sólido branco (3,76 g) com rendimento de 86%.

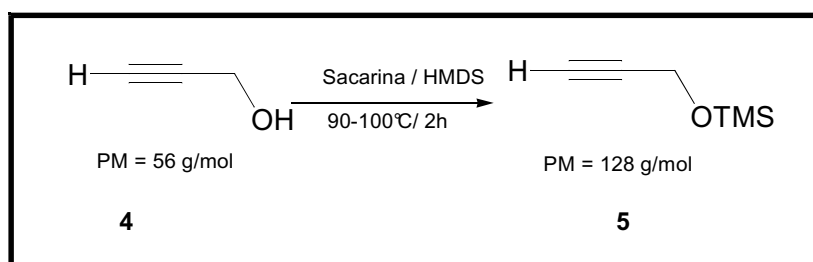
Pf (48-55°C)

IV (KBr) [cm^{-1}] $\nu_{\text{máx}}$: 3494 e 3291 (NH_2), 3060 (C-H aromático) e 1622 (C=C aromático).

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) δ : 3,82 (sl, 2H); 6,47 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 6,76 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,13 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,65 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ : 84,1; 114,9; 119,9; 129,2; 136,9; 146,7.

2.3.1.3. Síntese do trimetil-prop-2-inoxi-silano [DEMINA, 1998].



Em um balão, foram adicionados a sacarina (0,36 g, 1mol%) e o álcool propargílico (11,2 g, 200 mmol). A mistura foi agitada cuidadosamente e em pequenas quantidades foram adicionados o HMDS (1,1,1,3,3,3-hexametil-di-silazano) (16,3 g, 100 mmol) na temperatura ambiente. A mistura reacional liberou vapores amoniacais e aqueceu espontaneamente. A reação foi mantida sob aquecimento utilizando um banho de óleo previamente aquecido (90-100°C) durante 2 h, quando cessou a liberação de NH_3 . A mistura reacional foi purificada por destilação (ponto de ebulição 108°C a 1 atm) obtendo o produto como um óleo incolor de cheiro adocicado (19,6 g) com rendimento de 71%.

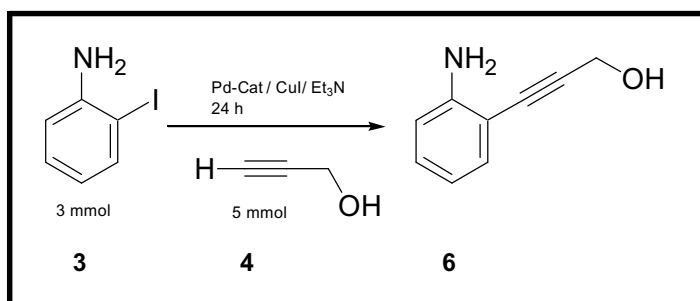
2. Materiais e Métodos

IV (KBr) [cm^{-1}] $\nu_{\text{máx}}$: 3311 (C-H alquino), 2959-2865 (C-H alifático), 1253 (C-H alquino) e 1095 e 844 (Si-O).

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) δ : 0,14 (s, 9H); 2,37 (s, 2H); 4,25 (s, 2H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ :0,43; 50,7; 73,0; 82,1.

2.4. Estudo da reatividade dos catalisadores suportados e não suportados na reação de Sonogashira



Em um balão com capacidade de 50mL foram acrescentados 2-iodo-anilina (0,657 g, 3 mmol), Pd –catalisador (5 mol%), CuI (5 mol%), Et₃N (6 mL) e álcool propargílico (0,280 g, 5 mmol). O balão foi fechado, sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 24 h, após este tempo foi analisada por CCF, com a finalidade de observar a formação do produto de acoplamento. Logo após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi dissolvido com CH_2Cl_2 (25 mL) e acetato de etila (25 mL) e filtrado sobre celite, logo após foi adicionado mais acetato de etila (25 mL) sobre a celite em que a reação foi filtrada para lavar o celite. O solvente foi evaporado obtendo um sólido bruto. Uma pequena parte do sólido foi tratada com água e extraída com acetato de etila. Secou a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro. 1 micro litro desta solução foi injetado no CG-MS para analisar a

2. Materiais e Métodos

composição do produto bruto. A CCF foi usada para comparar o produto com o substrato.

- Quantidades específicas de catalisador utilizado nestas reações.

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl}_2)_2$: 0,0894 g

PdCl_2 : 0,0265 g e PPh_3 (10 mol%): 0,0786 g

PdCl_2 : 0,0265 g

PdCl_2 : 0,0265g+ [bmim] $[\text{BF}_4]$ (10 mol%)

3mol%): 0,0254 g

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 0,0457 g

$\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3$ (5%) :0,318 g

$\text{Pd} - \text{CaCO}_3$ (5%) :0,318 g

$\text{Pd} - \text{BaSO}_4$ (5%) :0,318 g

$\text{Pd} - \text{C}$ (10%) :0,159 g

$\text{Pd} - \text{C}$ (10%) :0,159 g e PPh_3 (10 mol%): 0,0786 g (em refluxo)

2.5. Produtos da Reação de Sonogashira.

Procedimento geral da reação de Sonogashira

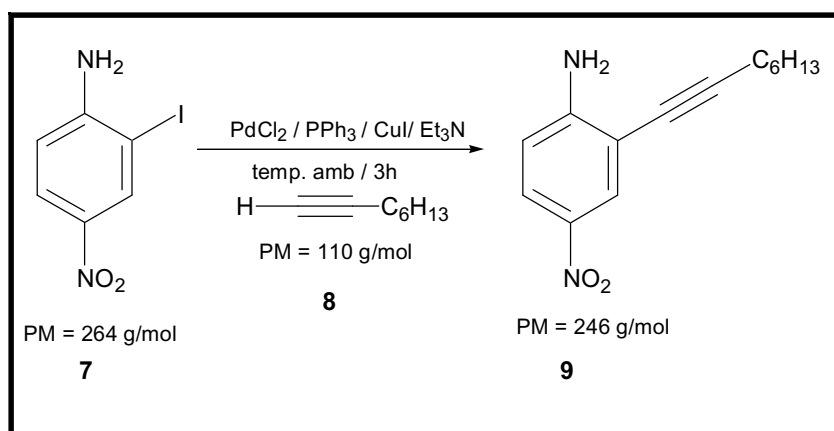
Em um balão foram adicionados o PdCl_2 (5 mol%), PPh_3 (10 mol %), CuI (5 mol%) e Et_3N (2-6 mL) sobre agitação vigorosa. A solução que era incolor após alguns minutos se tornou amarela devido a formação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl}_2)_2$. Logo após

2. Materiais e Métodos

foram acrescentados a mono-halo-anilina ou di-halo-anilina (1-3 mmol). A mistura ficou sobre agitação vigorosa até ficar homogênea. A esta mistura reacional adicionou-se por ultimo o acetileno terminal (1,6-5 mmol). O balão foi fechado com um septo e o ar foi trocado por argônio durante 2 minutos. A reação permaneceu sob atmosfera de argônio e agitação vigorosa para o período de 3-24 h, sendo que a reação foi acompanhada por CCF a cada 2 h, com a finalidade de observar a formação do produto e o consumo total ou parcial do substrato. Logo após este tempo os voláteis foram eliminados sob pressão reduzida. O sólido bruto foi dissolvido com um solvente apropriado (dicloro metano, metanol ou acetato de etila) e filtrado sobre uma pequena camada de celite. Logo após, mais solvente foi passado para retirar todo o produto. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido bruto ou o óleo bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel com o eluente apropriado para cada produto.

2.5.1. Reações utilizando 1-octino

I) Síntese da 4-nitro-2-oct-1-ênil-fenilamina.



2. Materiais e Métodos

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-nitro-2-iodo-anilina (0,264 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262 g, 10 mol %), CuI (0,0095 g, 5 mol%), Et₃N (2 mL) e 1-octino (0,176 g, 1,6 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3H. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (30 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto de coloração laranja foi purificado em coluna de sílica gel (dicloro metano/hexano 1:1 até dicloro metano/hexano 8:2), obtendo 0,045g de hexadeca-7,9-diino e 0,228 g de um sólido amarelo claro com rendimento de 93%.

PF (35-38°C)

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3483 e 3372 (NH₂), 3070 (C-H aromático), 2260 (C≡C), 2930-2858 (C-H alifático) e 1619 (C=C aromático) 1504 e 1316 (Ar-NO₂).

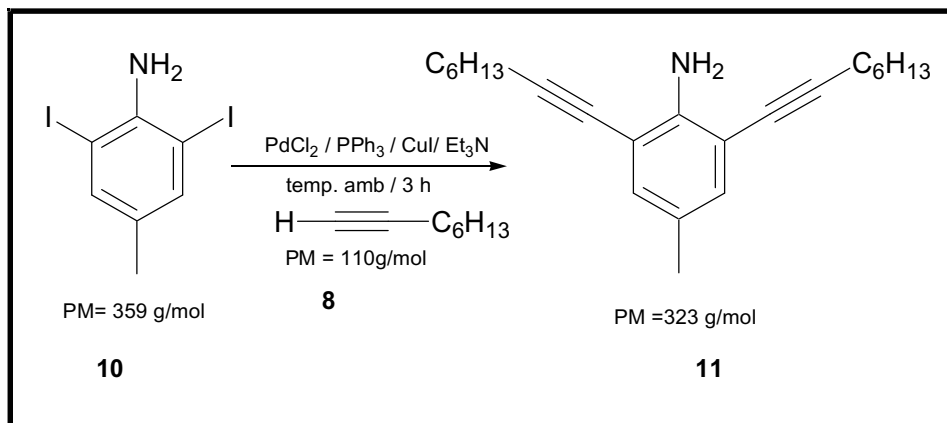
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 0,90 (t, *J* = 6Hz, 3H); 1,31-1,47 (m, 6H); 1,54-1,68 (m, 2H); 2,46 (t, *J* = 6Hz, 2H); 6,65 (d, *J* = 8Hz, 1H); 7,98 (dd, *J* = 2 Hz e 8 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 2Hz, 1H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 13,9; 18,8; 21,8; 27,9; 30,6; 74,2; 97,2 ;107,4; 111,8; 124,5; 127,9; 137,6; 152,3 .

CG/MS -*m/z*: [M+] 246 (58,4%), 231(3,37%), 217 (23,6%); 203 (16,0%), 189 (13,4%)

2. Materiais e Métodos

II) Síntese da 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2,6-diiodo-4-metil-fenilamina (0,718 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,0176 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e 1-octino (0,704 g, 6,4 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto marrom foi purificado em coluna de sílica gel (hexano/CH₂Cl₂ 1:1 até 100% CH₂Cl₂), obtendo 0,099 g de hexadeca-7,9-diino 0,638 g de um sólido amarelo escuro com rendimento de 99%.

PF (50-53°C)

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ [cm⁻¹]: 3483 e 3382 (NH₂), 3025 (C-H aromático), 2956-2857 (C-H alifático), 2020 (C≡C) e 1612 (C=C aromático)

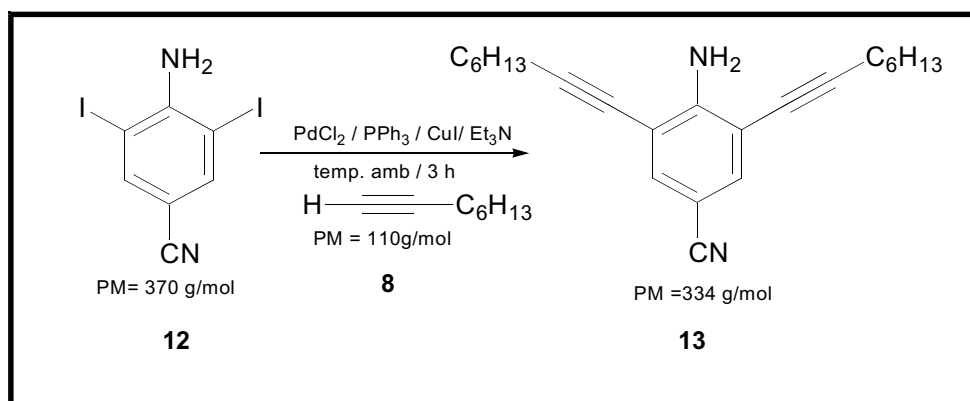
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 0,90 (t, *J* = 6Hz, 6H); 1,31-1,46 (m, 12H); 1,55-1,65 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 2,45 (t, *J* = 6Hz, 4H); 4,52 (sl, 2H, -NH₂); 6,98 (s, 2H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ : 14,0; 19,6; 20,0; 22,5; 28,6; 31,3; 95,5; 108,2; 109,6; 126,0; 131,9.

2. Materiais e Métodos

CG/MS – *m/z*: [M⁺] 323 (100%), 308 (2,94%), 294 (0,34%), 252 (27,6%), 181 (46,9%), 109 (11,9%).

III) Síntese da 4-ciano-3,5-di-oct-1-inil-fenilamina.



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-amino-3,5-diiodo-benzonitrila (0,740 g, 2 mmol), (0,718 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,0176 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e 1-octino (0,704 g, 6,4 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto castanho foi purificado em coluna de sílica gel (hexano/ CH₂Cl₂ 5:1 até hexano:CH₂Cl₂ 1:1), obtendo 0,085 g de hexadeca-7,9-diino e 0,468 g de um óleo amarelo claro com rendimento de 70,0%.

IV (KBr) [cm⁻¹] *v*_{máx} : 3490 e 3376 (NH₂), 2951-2851 (C-H alifático), 2222 (C≡N) e 1603 (C=C aromático).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (t, *J* = 6Hz, 6H); 1,30-1,46 (m, 12H); 1,56-1,63 (m, 4H); 2,44 (t, *J* = 6Hz, 4H); 5,17 (s, 2H, -NH₂); 7,37 (s, 2H).

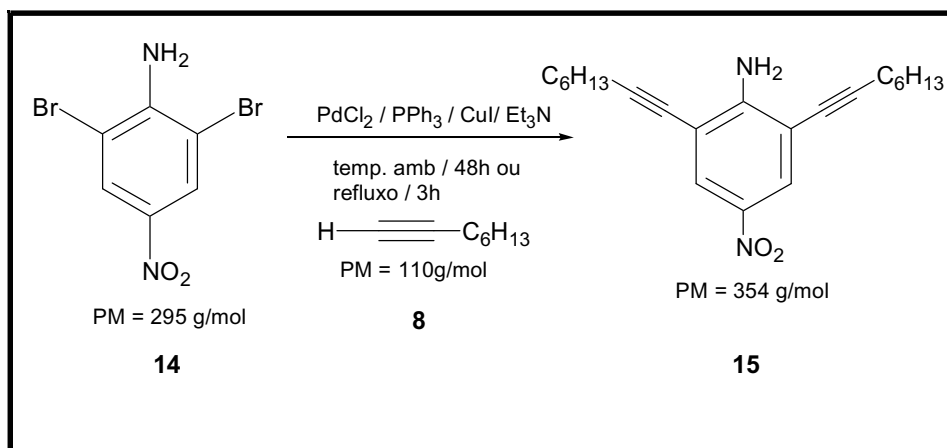
RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ: 13,9; 19,5; 22,5; 28,6; 31,2; 74,8; 97,9; 109,9; 118,9;

2. Materiais e Métodos

134,7; 151,7

CG/MS – m/z: [M+] 334 (100%), 319 (0,08%), 305 (15,8%), 291 (18,6%), 277 (37,4%), 235 (31,2%), 109 (13,8%).

IV) Síntese da 4-nitro-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina.



Método A: Em temperatura ambiente

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2,6-dibromo-4-nitro-fenilamina (0,592 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,017 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e 1-octino (0,704 g, 6,4 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 48 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido verde escuro foi solubilizado em CH₂Cl₂ (30 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel. Usando como eluentes (Hexano / acetato de etila 8:2). Obtendo-se 0,496 g de um sólido amarelo escuro. Após fazer as análises espectroscópicas e a CCF, identificou-se o material como sendo o substrato.

2. Materiais e Métodos

Método B: Em refluxo

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2,6-dibromo-4-nitro-fenilamina (0,592 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,017 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g 5 mol%), Et₃N (7 mL) e 1-octino (0,704 g, 6,4 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar, refluxo e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido amarelo escuro foi solubilizado em CH₂Cl₂ (30 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 25:75), obtendo 0,068 g de hexadeca-7,9-diino e 0,702 g de um sólido amarelo escuro com rendimento de 99%.

PF (73-76°C)

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3482 e 3375 (NH₂), 2931-2856 (C-H alifático), 2225 (C≡C), 1599 (C=C aromático), 1503-1332 (Ar-NO₂).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 0,89 (t, *J* = 6Hz, 6H); 1,31-1,45 (m, 12H); 1,55-1,65 (m, 4H); 2,46 (t, *J* = 6Hz, 4H); 5,35 (sl, 2H, NH₂); 8.06 (s, 2H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ : 14,0; 19,5; 22,5; 28,6; 31,2; 74,8; 97,9; 107,5; 127,3; 137,6; 153,4.

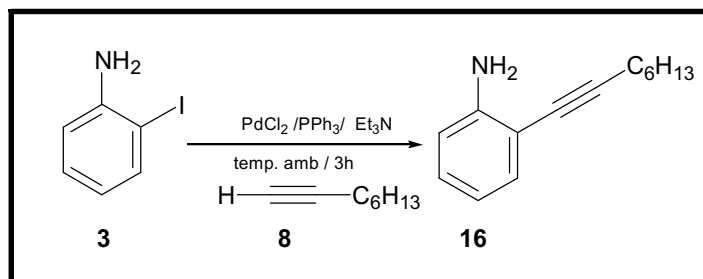
CG/MS – *m/z*: [M⁺] 354 (61,2%), 325 (5,64%), 283 (11,9%).

2. Materiais e Métodos

2.5.2.1. *Estudo para o aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira.*

2.5.2.1.1. Reações utilizando 1-octino

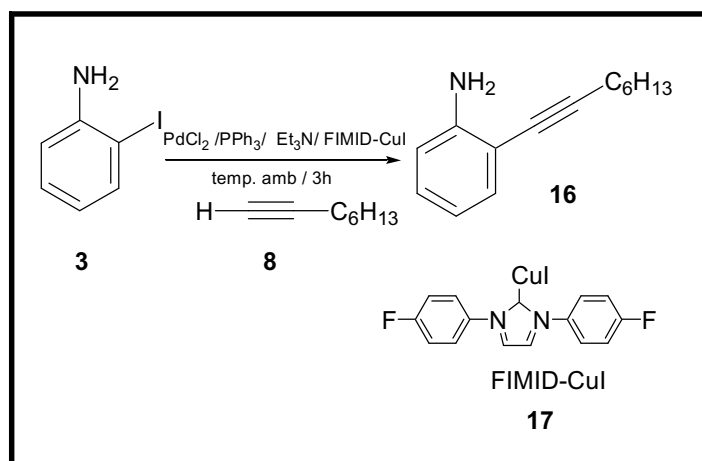
A) *Em ausência de CuI*



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodo-anilina (0,219 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262 g, 10 mol %), Et₃N (2 mL) e 1-octino (0,176g, 1,6 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 2:1 até Hexano / CH₂Cl₂ 1:1), obtendo 0,183g de um sólido bege. Após fazer as análises espectroscópicas, confirmou que o material obtido foi identificado como sendo o substrato.

2. Materiais e Métodos

B) Utilizando o complexo FIMID-CuI em presença de PPh₃



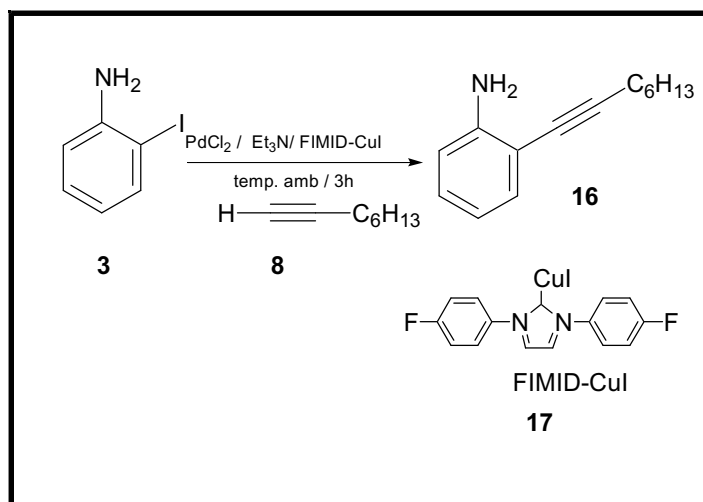
A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodoanilina (0,219 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262 g, 10 mol %), FIMID-CuI (0,0223 g, 5 mol%) Et₃N (2 mL) e 1-octino (0,176 g, 1,6 mmol). O F-IMID-CuI era insolúvel na mistura reacional, assim foi adicionado acetonitrila (3 mL) . O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 H. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 2:1 até Hexano / CH₂Cl₂ 1:1), obtendo 0,180 g de um óleo amarelo escuro com rendimento de 89,5%.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (m, 3H); 1,39-1,74 (m,12H); 2,54 (t, J = 6Hz, 2H); 4,24 (sl, 2H); 6,70-6,78 (m, 2H); 7,15 (t, J = 6Hz, 1H); 7,34 (d, J = 6Hz, 2H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ: 14,1; 19,7; 22,6; 28,7; 28,9; 31,4; 65,3; 95,8; 109,0; 114,1; 117,9; 128,8; 132,0; 147,6

2. Materiais e Métodos

C) Utilizando o complexo FIMID-CuI em ausência de PPh₃.

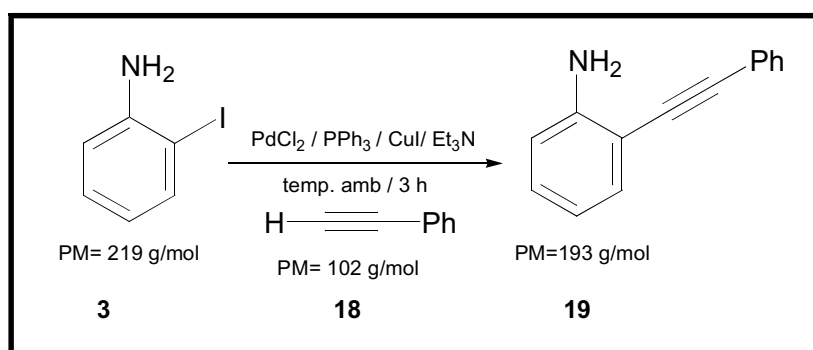


A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodoanilina (0,219 g, 1mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), F-IMID-CuI (0,0223 g, 5 mol%) Et₃N (2 mL) e fenilacetileno (0,163 g, 1,6 mmol). Devido a insolubilidade de F-IMID-CuI acetonitrila (3 mL) foi adicionado. O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 2:1 até Hexano / CH₂Cl₂ 1:1), obtendo 0,180g de um sólido misturado com um óleo amarelo escuro. A análise por RMN de ¹H mostrou uma mistura de substrato e de produto de acoplamento na razão 1 : 0,73. A massa do produto era 0,180 g então esta mistura representa 47% de substrato não consumido e um rendimento de 38% do produto de acoplamento.

2. Materiais e Métodos

2.5.3. Reações utilizando fenilacetileno

I) Síntese da 2-fenil-etinil-fenilamina.



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodoanilina (0,657 g, 3 mmol), PdCl₂ (0,0265 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0786 g, 10 mol %), CuI (0,028 g, 5 mol%), Et₃N (6 mL) e fenilacetileno (0,51 g, 5 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (hexano/ dicloro metano 2:1) obtendo 0,405 g de um sólido bege com rendimento de 92%.

PF (86-88°C)

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3494 e 3291 (NH₂), 3060 (C-H aromático), 2205 (C≡C) e 1622 (C=C aromático).

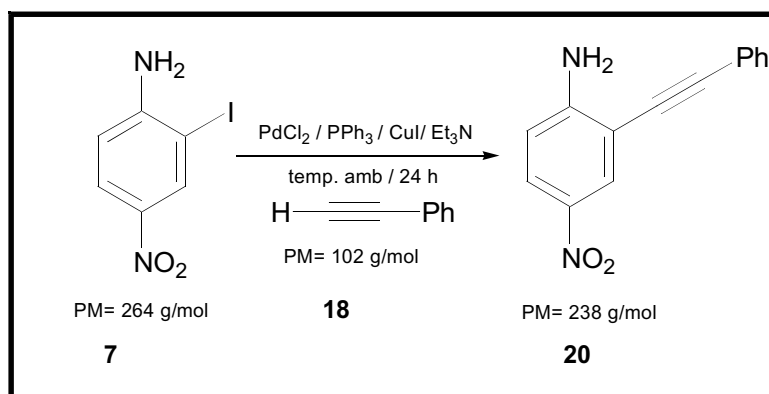
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 4,03 (sl, 2H, -NH₂); 6,71-6,76 (m, 2H); 7,15 (t, *J* =6 Hz); 7,34-7,40 (m, 4H); 7,53-7,56 (m, 2H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ : 85,8; 94,6; 107,9; 114,3; 118,0; 123,2; 128,1; 128,3; 129,6; 131,4; 132,0; 147,6

2. Materiais e Métodos

CG/MS –m/z: [M+] 193 (100%); 177 (0,77%) 165 (40,1%); 139 (5,3%); 77 (3,9%)

II) Síntese da 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina



Método I

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-nitro-2-iodo-anilina (0,528 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,0176 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e fenilacetileno (0,326 g, 3,2 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 24 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (hexano 100% até 100% CH₂Cl₂), obtendo 0,140 g de 1,4-difenil-butadiino e 0,473 g de um sólido amarelo claro com rendimento de 99%.

2. Materiais e Métodos

Método II – Reação numa escala maior e utilizando 1 mol% Pd (PPh₃)₂(Cl₂)₂ e 1 mol% de Cul.

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-nitro-2-iodo-anilina (2,64 g, 10 mmol), Pd (PPh₃)₂(Cl₂)₂ (0,0596 g, 1 mol %), Cul (0,0057 g, 1 mol%), Et₃N (20 mL) e fenilacetileno (1,02 g, 16 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 24 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (100 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (hexano 100% até 100% CH₂Cl₂). Obtendo 2,10 g de um sólido amarelo claro com rendimento de 85%.

PF (103-105°C)

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3470 e 3350 (NH₂), 3080 (C-H aromático), 1620 (C=C aromático) e 1505 e 1333 (Ar-NO₂).

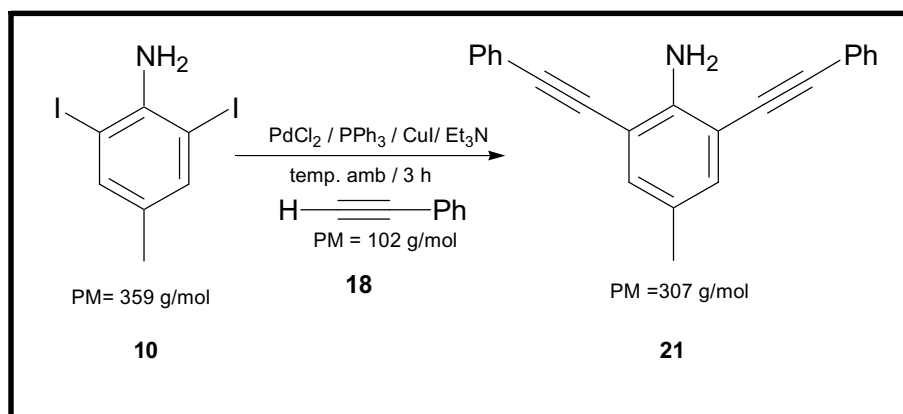
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 4,59 (sl, 2H, -NH₂); 6,71 (d, *J* = 8Hz, 1H); 7,38 (m, 3H); 7,52 (m, 2H); 8,04 (d, *J* = 8Hz, 1H); 8,28 (s, 1H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ : 83,2; 96,2; 107,2; 112,8; 122,1; 125,8; 128,5; 128,9; 131,5; 138,5; 152,8

CG/MS – *m/z*: [M⁺] 238 (100%); 222 (0,02%); 191 (63,4%); 165 (46,3%); 77 (15,0); 51 (15,3%).

2. Materiais e Métodos

III) Síntese do 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina.



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2,6-diiodo-4-metil-fenilamina (0,718 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,0176 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e fenilacetileno (1,303 g, 6,4 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (hexano 100% até hexano/ CH₂Cl₂ 1:1), obtendo 0,226 g de 1,4-difenil-butadiino e 0,574 g de um sólido amarelo com rendimento de 93%.

PF (70-73°C)

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3483 e 3382 (NH₂), 3025 (C-H aromático), 2199 (C≡C) e 1612 (C=C aromático).

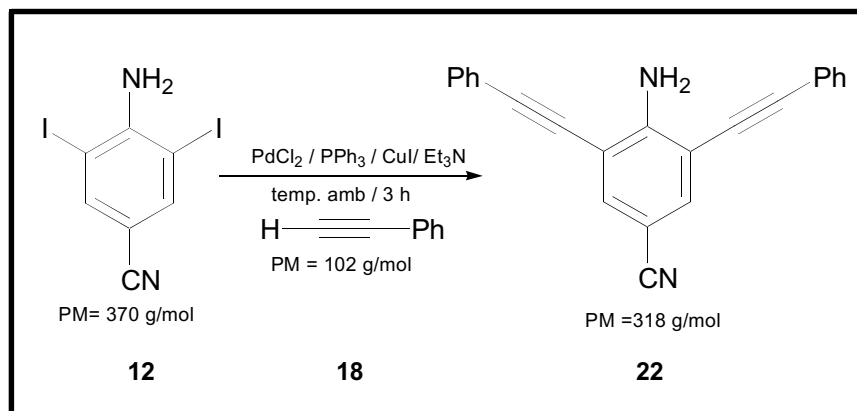
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 2,24 (s, 3H); 4,78 (sl, 2H); 7,20 (s, 2H); 7,35 (m, 6H); 7,53 (m, 4H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ : 20,0 ; 85,6; 94,7; 107,5; 123,1; 126,5; 128,2; 128,3; 131,4; 132,9

2. Materiais e Métodos

CG/MS – *m/z*: [M⁺] 307 (100%); 291 (6,3%); 230 (6,30%), 77 (4,30%); 51 (2,62%).

IV) Síntese do 4-ciano-3,5-di-fenil-etinil-fenilamina



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-amino-3,5-diiodo-benzonitrila (0,370 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262, 10 mol %), CuI (0,095 g, 5 mol%), Et₃N (2 mL) e fenilacetileno (0,652 g, 3,2 mmol). Após a adição do acetileno ocorreu um aquecimento do meio reacional, resultando na volatilização do solvente sendo necessária a adição de mais Et₃N (3mL), o meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (25 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (hexano/ CH₂Cl₂ 5:1 até 100% CH₂Cl₂), obtendo 0,133 g de 1,4-difenil-butadiino e 0,273 g de um sólido marrom claro com rendimento de 86%.

PF (141-143°C)

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3490 e 3376 (NH₂), 2225 (C≡N) e 1603 (C=C aromático).

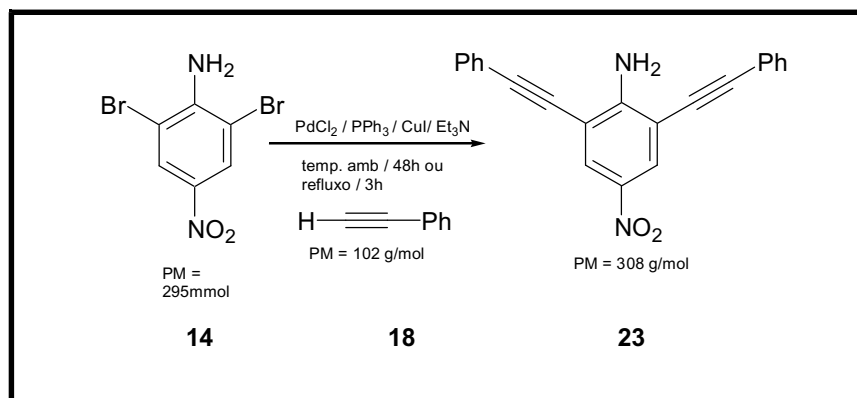
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 5,29 (sl, 2H, -NH₂); 7,39 (m, 6H); 7,53-7,58 (m, 6H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ : 83,0; 96,5; 100,8; 108,0; 118,6; 122,1; 128,5; 129,0;

2. Materiais e Métodos

131,6; 135,5; 151,4

V) Síntese da 4-nitro-2,6-di-feniletinil-fenilamina.



Método A: Em temperatura ambiente

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2,6-dibromo-4-nitro-fenilamina (0,592 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,017 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e fenilacetileno (0,652 g, 6,4 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 48 h. Após este tempo o solvente foi evaporado em sob pressão reduzida. O sólido verde musgo foi solubilizado em CH₂Cl₂ (30 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 7:3), obtendo 0,530g de um sólido amarelo. Após fazer as análises espectroscópicas e a CCF, identificou-se o material como sendo o substrato.

2. Materiais e Métodos

Método B: Em refluxo

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2,6-dibromo-4-nitro-fenilamina (0,592 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,017 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (7 mL) e fenilacetileno (0,652 g, 6,4 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar, refluxo e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido amarelo escuro foi solubilizado em CH₂Cl₂ (30 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 25:75), obtendo 0,200g de 1,4-difenil-butadiino e 0,592 g de um sólido amarelo claro com rendimento de 82%.

PF (160-163C°)

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3477 e 3368 (NH₂), 3055 (C-H aromático), 1606 (C=C aromático) e 1508 e 1294 (Ar-NO₂).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 5,54 (sl, 2H, -NH₂); (7,37-7,41, m, 6H); 7,52-7,57 (m, 4H); 8,25 (s, 2H).

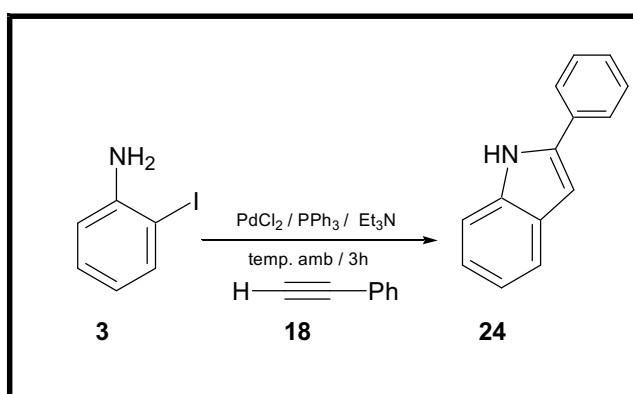
RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ : 83,0; 96,6; 107,0; 121,9; 128,7; 128,5; 129,1; 131,6; 138,0; 153,9

2. Materiais e Métodos

2.5.3.1. Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira.

2.5.3.1.1. Reações utilizando fenilacetileno

A). Em ausência de *CuI*



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodo-anilina (0,219 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262 g, 10 mol %), Et₃N (2 mL) e fenilacetileno (0,163 g, 1,6 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 2:1), obtendo 0,106 g de um sólido amarelo escuro com rendimento de 55%.

Pf (188-200°C)

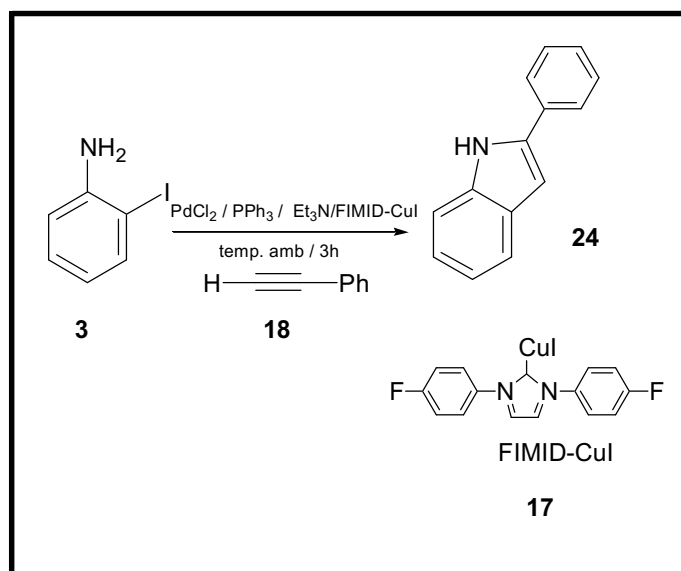
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 6,83 (sl, 1H); 7,09-7,21 (m, 2H); 7,25-7,44 (m, 4H); 7,68-7.62 (m, 3H); 8,36 (s, 1H, -NH-).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ: 99,9; 110,8; 120,2; 120,6; 122,3; 125,1; 127,6; 129,0;

2. Materiais e Métodos

129,2; 132,3; 136,8; 137,8

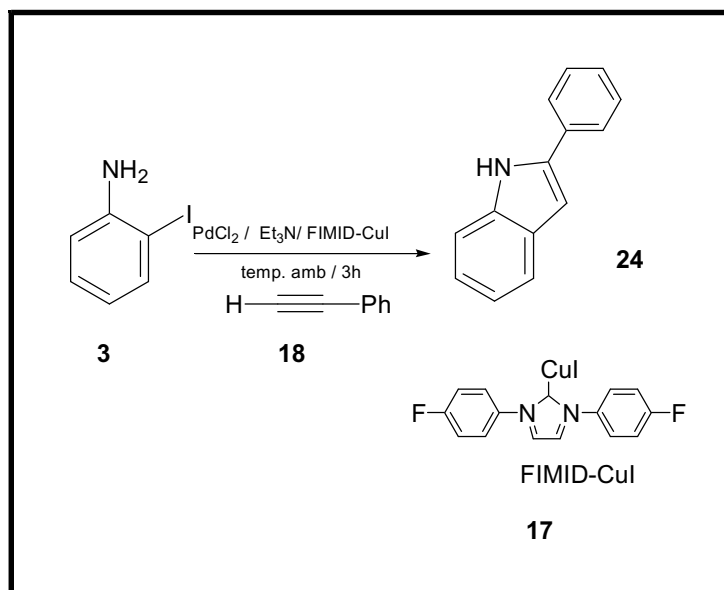
B). Utilizando o complexo FIMID-CuI em presença de PPh₃



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodoanilina (0,219 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262 g, 10 mol %), F-IMID-CuI (0,0223 g, 5 mol%), Et₃N (2 mL) e fenilacetileno (0,163 g, 1,6 mmol). Devido à insolubilidade do F-IMID-CuI, acetonitrila (3 mL) foi adicionado. O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 2:1), obtendo 0,112 g de um sólido amarelo escuro com rendimento de 60%.

2. Materiais e Métodos

C) Utilizando o complexo FIMID-CuI em ausência de PPh₃



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodoanilina (0,219 g, 1mmol), PdCl₂ (0,0088g, 5 mol%), FIMID-CuI (0,0223 g, 5 mol%) Et₃N (2 mL), fenilacetileno (0,163 g, 1,6 mmol) e acetonitrila (3 mL) devido à insolubilidade do F-IMID-CuI. O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (Hexano / CH₂Cl₂ 2:1), obtendo 0,101g de um sólido amarelo escuro com rendimento de 45%.

Pf (188-200°C)

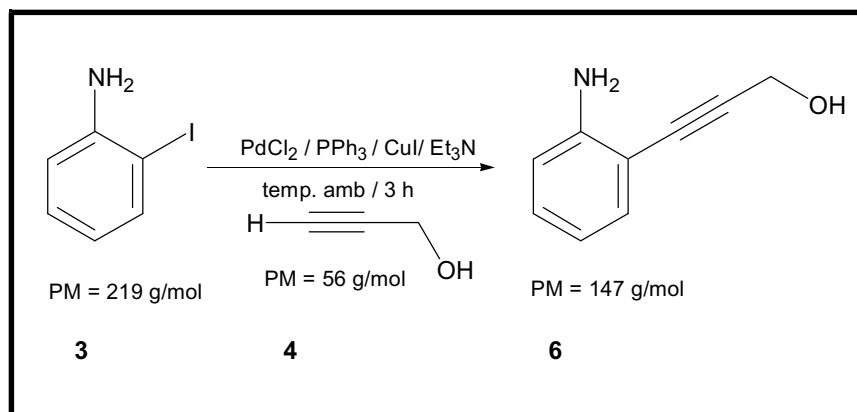
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 6,83 (sl, 1H); 7,09-7,21(m, 2H); 7,25-7,44 (m, 4H); 7,68-7.62 (m, 3H); 8,36 (s, 1H, -NH-).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ: 99,9; 110,8; 120,2; 120,6; 122,3; 125,1; 127,6; 129,0; 129,2; 132,3; 136,8; 137,8

2. Materiais e Métodos

2.5.3. Reações utilizando álcool propargílico

I) Síntese do 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol.



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2-iodoanilina (0,657 g, 3mmol), PdCl₂ (0,0265 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0786 g, 10 mol %), CuI (0,028 g, 5 mol%), Et₃N (6 mL) e álcool propargílico (0,280 g, 5 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂ e acetato de etila 1:1, (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto castanho foi purificado em coluna de sílica gel (acetato de etila 100% até acetato de etila/ metanol 1:1), obtendo 0,380 g de um óleo marrom escuro com rendimento de 86%.

IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3357 (OH), 3075 (C-H aromático), 2280 (C≡C) e 1615 (C=C aromático).

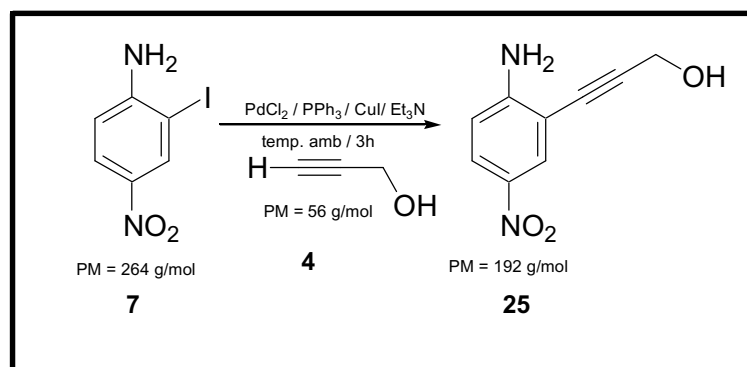
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃ + DMSO-D₆) δ : 3,76 (-NH₂ e -OH); 4,55 (s, 2H); 6,73 (t, *J*=8Hz, 1H); 6,90 (d, *J*=8Hz, 1H); 7,17-7,32 (m, 2H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃ + DMSO-D₆) δ : 46,9; 81,0; 93,8; 106,0; 113,7; 115,9;

2. Materiais e Métodos

129,1; 131,3; 149,0

II Síntese do 4-nitro 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol.



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-nitro-2-iodo-anilina (0,792 g, 3 mmol), PdCl₂ (0,0265 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0786 g, 10 mol %), CuI (0,0285 g, 5 mol%), Et₃N (6 mL) e álcool propargílico (0,280 g, 5 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi solubilizado em acetato de etila (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto marrom escuro foi purificado em coluna de sílica gel (acetato de etila 100% até acetato de etila/ metanol 1:1), obtendo 0,519 g de um óleo marrom claro com rendimento de 90%.

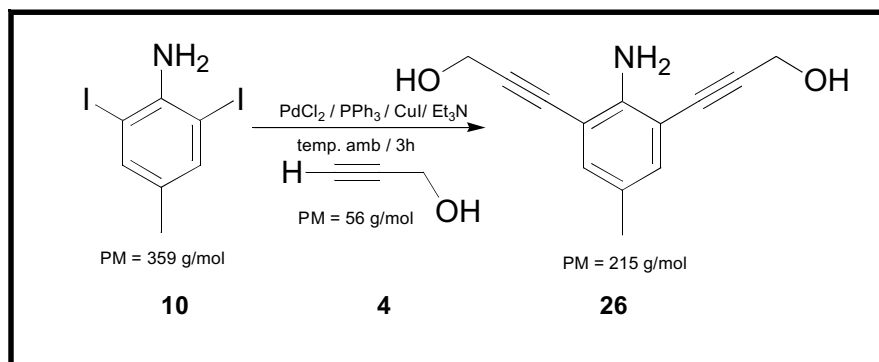
IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3421 (OH), 3316 e 3215 (NH₂), 3080 (C-H aromático), 1635 (C=C aromático), 1488 e 1329 (Ar-NO₂).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃ + DMSO-D₆) δ : 3,49 (sl, -NH₂ e -OH); 4,07 (s, 2H); 6,39 (d, *J*=8Hz, 1H); 7,58 (d, *J*=8Hz, 1H); 7,40 (s,1H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃ + DMSO-D₆) δ : 49,6; 78,3; 94,4; 104,9; 111,9; 124,9; 127,6; 136,9; 152,2

2. Materiais e Métodos

III Síntese do 3-[2-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-ínil)-5-metil-fenil]-prop-2-in-1-ol.



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 2,6-diiodo-4-metil-fenilamina (0,359 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262 g, 10 mol %), CuI (0,095 g, 5 mol%), Et₃N (2 mL) e álcool propargílico (0,358 g, 3,2 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi solubilizado em metanol (30 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido óleo castanho escuro foi purificado em coluna de sílica gel (acetato de etila 100% até metanol 100%), obtendo 0,111 g de um óleo castanho claro com rendimento de 55%.

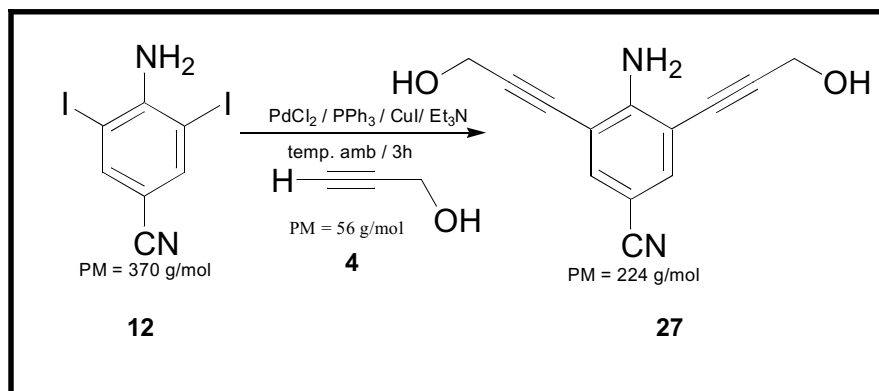
IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3382 (OH) e 1635 (C=C aromático).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃ DMSO-D₆) δ : 1,80 (s, 3H); 3,31 (sl, -OH); 3,89 (sl, 2H, -NH₂); 4,08 (s, 4H); 6,65 (s, 1H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃ DMSO-D₆) δ : 19,0; 49,5; 79,9; 93,1; 105,8; 124,3; 131,6; 146,6

2. Materiais e Métodos

IV Síntese da 4-ciano-3,5-di-(3-hidroxi-prop-1-ínil)-fenilamina.



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-amino-3,5-diiodo-benzonitrila (0,370 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262 g, 10 mol %), CuI (0,095 g, 5 mol%), Et₃N (2 mL) e álcool propargílico (0,358 g, 3,2 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo marrom escuro foi solubilizado em metanol (30 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi purificado em coluna de sílica gel (acetato de etila 100% até metanol 100%), obtendo 0,220 g de um óleo marrom com rendimento de 96%.

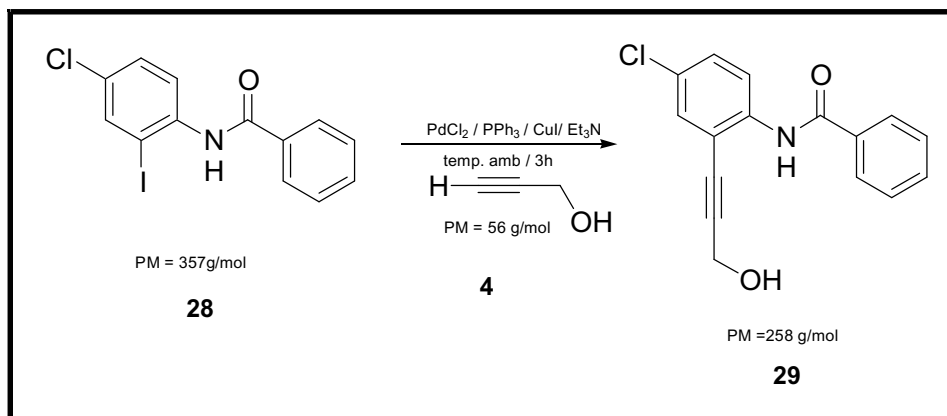
IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3353 (OH), 3070 (C-H aromático), 2222 (C≡N) e 1620 (C=C aromático).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃ + DMSO-D₆) δ : 2,88 (sl, -OH); 4,18 (s, 4H); 5,64 (sl, 2H, -NH₂); 7,13 (s, 2H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃ DMSO-D₆) δ : 50,0; 78,2; 95,3; 97,7; 106,8; 118,3; 134,7; 152,3

2. Materiais e Métodos

V Síntese da *N*-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida



A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com *N*-[4-cloro-2-iodo-fenil]-benzilamida (0,714 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,017 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0529 g, 10 mol %), CuI (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e álcool propargílico (0,179 g, 3,2 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 3 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido marrom escuro foi solubilizado em acetato de etila (30 mL) e CH₂Cl₂ e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (CH₂Cl₂ 100% até acetato de etila 100%), obtendo 0,387 g de um sólido amarelo claro.

Recristalização por difusão

Dissolveu-se o sólido com clorofórmio (4 mL) e cuidadosamente foram acrescentados com uma pipeta hexano (4 mL) por cima, ocorreu um pouco de precipitação na interface dos solventes. Manteve-se em repouso e na temperatura

2. Materiais e Métodos

ambiente durante 5 dias. Com uma pipeta e um algodão adaptado em sua ponta, retirou-se todo o solvente do recipiente. O sólido foi lavado com hexano/CH₂Cl₂ 1:1 (5 mL). O produto recristalizado foi levado ao rotavapor. Obteve-se como produto 0,357g de cristais amarelos em forma de agulha com rendimento de 63%.

PF (118-120°C)

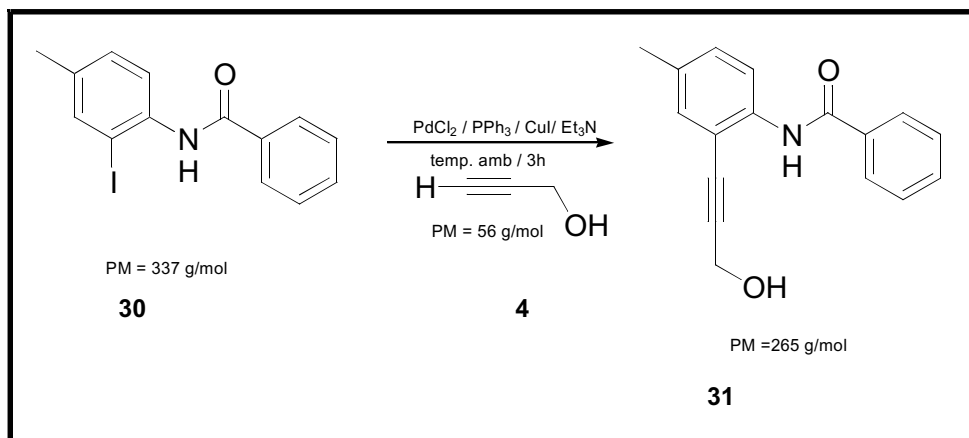
IV (KBr) [cm⁻¹] $\nu_{\text{máx}}$: 3407 (OH), 3388 (NH amida), 1605 (C=C aromático) e 1662 (C=O carboníla).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃ DMSO-D₆) δ : 3,60 (sl); 4,39 (s, 2H); 9,10 (sl, 2H); 8,27, (d, $J=8,9\text{Hz}$,1H); 8,27, (d, $J=8,9\text{Hz}$,1H); 7,23 (dd, $J= 8,9$ e $2,4\text{Hz}$, 1H); 7,33 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H); 7,95 (d, $J = 8,4\text{Hz}$ e $1,5\text{Hz}$, 2H); 7,44-7,51 (m, 3H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃ DMSO-D₆) δ : 49,4; 77,6; 97,5; 113,8; 120,4; 127,3; 127,9;128,3; 129,9; 131,2; 133,1; 136,9; 164,2

2. Materiais e Métodos

VI Síntese da *N*-[2-3-hidroxi-prop-1-ínil]-4-metil-fenil] benzoilamida.



Método I – Em temperatura ambiente

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com *N*-(2-iodo-4-metil-fenil)-benzil amida (0,337 g, 1 mmol), PdCl₂ (0,0088 g, 5 mol%), PPh₃ (0,0262, 10 mol %), CuI (0,095 g, 5 mol%), Et₃N (2 mL) e álcool propargílico (0,0895 g, 1,6 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 24 h, logo após este tempo através da análise pela CCF foi observado que o substrato não foi consumido. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido marrom escuro foi solubilizado em CH₂Cl₂ (25mL) e acetato de etíla (25mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (hexano / acetato de etíla 2:8 até acetato de etíla 100%), obtendo 0,258 g de um sólido branco. Após as análises espectroscópicas, o material foi identificado como sendo o substrato.

2. Materiais e Métodos

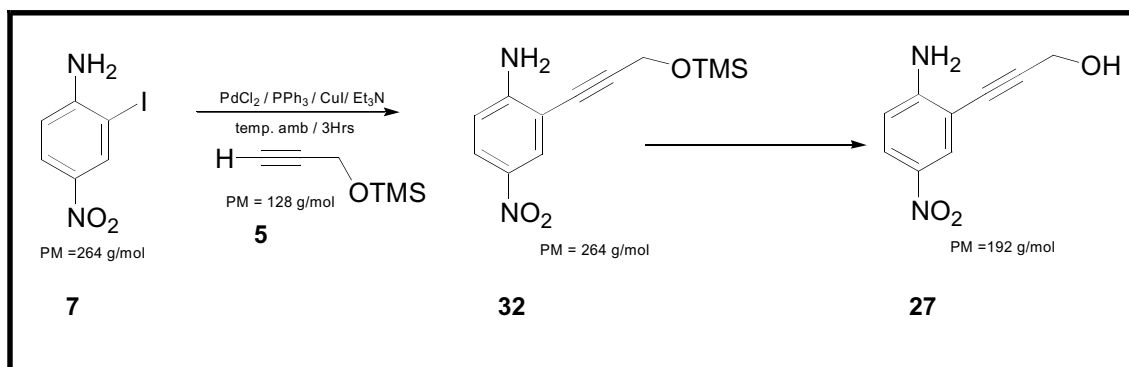
Método II- A adição de THF como solvente no meio reacional

Idem ao método anterior, porém com a adição de 5 mL de THF ao meio reacional, e um tempo reacional de 72 h. A reação também não ocorreu, logo após este tempo através da análise pela CCF foi observado que o substrato não foi consumido. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido marrom escuro foi solubilizado em CH_2Cl_2 (25mL) e acetato de etila (25mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado em coluna de sílica gel (hexano / acetato de etila 2:8 até acetato de etila 100%), obtendo 0,265 g de um sólido branco. Após as análises espectroscópicas, o material foi identificado como sendo o substrato.

2. Materiais e Métodos

2.3.4. Reação utilizando 3-trimetilsilaniloxi-prop-1-inil

I). Síntese da 4-nitro-2-(3-trimetilsilaniloxi-prop-1-inil)-fenilamina



Método I: análogo aos outros métodos

A reação foi realizada de forma análoga ao procedimento geral com 4-nitro-2-iodo-anilina (0,528 g, 2 mmol), PdCl₂ (0,017 g, 5 mol%), PPh₃ (0,052 g, 10 mol %), Cul (0,019 g, 5 mol%), Et₃N (4 mL) e trimetil-prop-2-iniloxi-silano (0,409 g, 3,2 mmol). O meio reacional ficou sob atmosfera de Ar e agitação vigorosa durante 21 h. Após este tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto foi solubilizado em acetato de etila (50 mL) e filtrado sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo bruto marrom escuro foi purificado em coluna de sílica gel (acetato de etila/ CH₂Cl₂ 1:1 até acetato de etila 100%), obtendo 0,280 g de um óleo amarelo claro com rendimento de 54%. Após fazer as análises espectroscópicas e a CCF comparando o produto da reação e o 4-nitro 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol foi concluído que o produto era o 4-nitro-3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol e não o produto esperado 4-nitro-2-(3-trimetil silaniloxi-prop-1-inil)-fenil amina.

2. Materiais e Métodos

Método II: Menor tempo reacional

O mesmo método de síntese, inclusive em quantidades de reagentes, porém com um tempo reacional menor de 3h e análises em intervalo de curto tempo. Após fazer as análises espectroscópicas e a comparação do produto da reação com 4-nitro-3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol foi concluído que o produto era o 4-nitro-3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol e não o produto esperado 4-nitro-2-(3-trimetil silaniloxi-prop-1-inil)-fenil amina.

O Método II também resultou na obtenção do produto desilanizado.

IV (KBr) [cm^{-1}] $\nu_{\text{máx}}$: 3421 (OH), 3316 e 3215 (NH_2), 3080 (C-H aromático), 1635 (C=C aromático) e 1485 e 1333 (Ar- NO_2).

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3 + DMSO-D_6) δ : 3,49 (sl, $-\text{NH}_2$ e $-\text{OH}$); 6,39 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,58 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,40 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3 + DMSO-D_6) δ : 49,6; 78,3; 94,4; 104,9; 111,9; 124,9; 127,6; 136,9; 152,2.

3. Resultados e Discussões

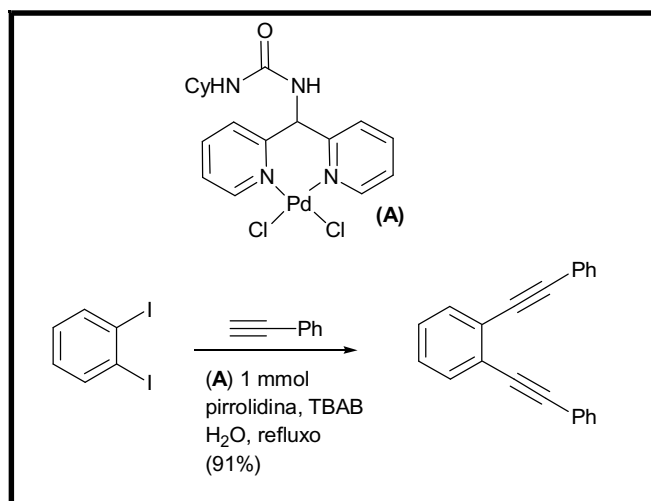
3.1. Estudo dos catalisadores

O catalisador utilizado principalmente na reação de Sonogashira é o complexo $(PPh_3)_2PdCl_2$ [CHINCHILLA, 2007]. Devido ao sucesso da reação de Sonogashira, grupos de pesquisa têm investigado outros complexos de paládio para descobrir catalisadores mais ativos ou que podem ser mais facilmente reciclados. Hoje, existe um grande número de complexos de paládio (II), para uso em condições homogêneas, ou de Pd (II) ou (0) suportados em uma matriz inerte. Muitos destes reagentes foram investigados na reação de Sonogashira. Abaixo descrevemos alguns exemplos recentes da literatura:

I) Catalisadores de Paládio utilizando ligantes nitrogenados.

Piridinas e pirimidinas têm sido utilizadas como ligantes e empregados na reação de Sonogashira com diiodobenzeno e fenilacetileno na ausência de sais de cobre (I), obtendo o produto di-acoplado [NÁRJERA, 2003].

Figura 25: Reação de Sonogashira entre diiodobenzeno e fenilacetileno com complexo dipiridil-paládio.

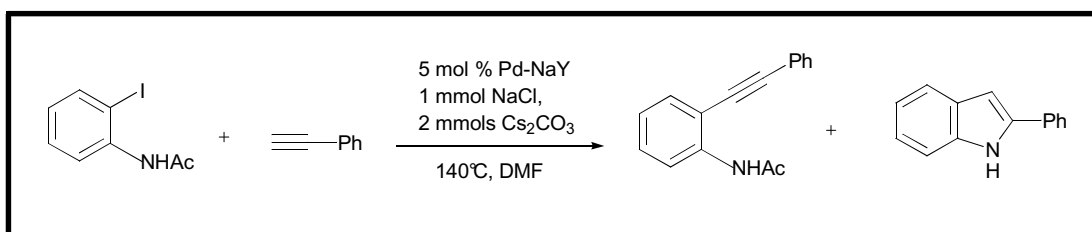


3. Resultados e Discussões

II) Catalisadores de paládio suportado em zeólitas (Pd-NaY).

O Pd-NaY tem sido empregado como catalisador na reação de Sonogashira para promover o acoplamento entre o 2-iodo-N-acetilânido e o fenilacetileno, em ausência de sais de cobre, obtendo-se uma mistura de 2-fenil-etinil-N-acetilânido e o 2-fenilindol [HONG, 2004].

Figura 26: Catalisador de Pd-NaY empregado na reação de Sonogashira.

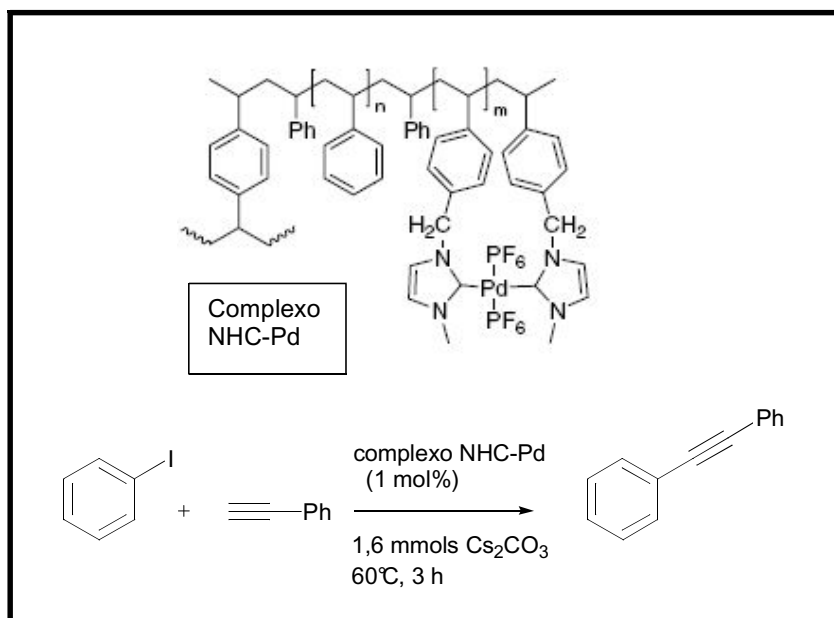


III) Catalisadores de Paládio utilizando ligantes de carbênio *N*-heterocíclico suportado em polímero.

Catalisadores de Paládio utilizando ligantes de carbênio *N*-heterocíclico tem sido empregados na reação de Sonogashira em ausência de sais de cobre (I) promovendo o acoplamento entre o iodo benzeno e o fenilacetileno [KIM, 2007].

3. Resultados e Discussões

Figura 27 : Complexos de NHC-Pd empregado na reação de Sonogashira.



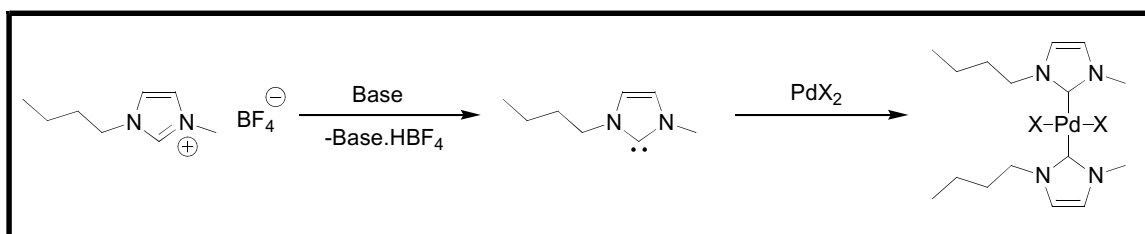
3.1.1. Estudo de catalisadores de paládio para a reação de acoplamento de orto-iodoanilina com álcool propargílico.

A escolha dos catalisadores de paládio empregados neste estudo foi devido a sua disponibilidade e ao fato da reação com álcool propargílico não ter sido estudada com estes materiais.

Na reação de Sonogashira o catalisador de paládio mais empregado é um complexo de PdCl₂(PPh₃)₂, portanto, nos últimos anos um novo grupo de ligantes conhecidos como carbenos-*N*-heterocíclicos (CNHs) vem substituindo as fosfinas. A deprotonação de líquidos iônicos, derivados de sais 1,3-dialquilimidazolium, resulta na geração *in situ* de CNHs que podem coordenar um metal de transição que esteja presente no meio reacional (**Figura 28**) [DUPONT, 2002; CARMICHAEL, 1999 ; XU , 2000; MATHEWS, 2000].

3. Resultados e Discussões

Figura 28: Generalização da reação de formação in situ de CNHs e complexação com um sal de paládio (II).



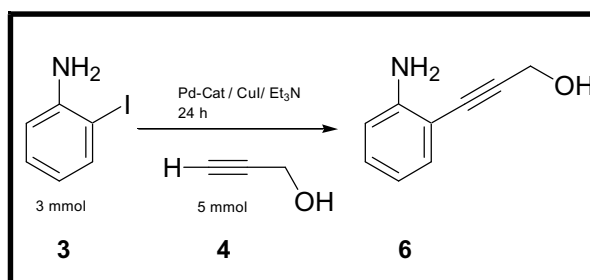
Dado a possibilidade de catalisar a reação de Sonogashira em líquidos iônicos era interessante investigar a possibilidade de utilizar o líquido iônico como um aditivo no lugar da fosfina [FUKUYAMA, 2002; BONG, 2004; ATUL, 2005; JENS, 2003].

Além disso, a utilização de catalisadores suportados em fases inertes oferece a possibilidade para recuperar o catalisador.

Dado os poucos estudos sobre a utilização de álcool propargílico e a falta de informação com respeito a reatividade deste alcino, frente a iodoaromáticos funcionalizados, foi inicialmente investigada a reatividade de potenciais catalisadores para a reação de Sonogashira utilizando a 2-iodoanilina como substrato funcionalizado (**Tabela 4**).

3. Resultados e Discussões

Tabela 4: Catalisadores utilizados na reação com 2-iodoanilina.



Entrada	Fonte de paládio	Temperatura Tempo (24 h)	Resultado
1	PdCl ₂	ambiente	negativo
2	Pd(PPh ₃) ₂ (Cl) ₂	ambiente	positivo
3	PdCl ₂ + PPh ₃	ambiente	positivo
4	PdCl ₂ + [bmim] [BF ₄]	ambiente	negativo
5	PdCl ₂ + [bmim] [BF ₄]	refluxo	negativo
6	Pd ₂ (dba) ₃	ambiente	negativo
7	Pd- Al ₂ O ₃	ambiente	negativo
8	Pd-CaCO ₃	ambiente	negativo
9	Pd-Ba ₂ SO ₄	ambiente	negativo
10	Pd-C	ambiente	negativo
11	Pd-C + PPh ₃	refluxo	negativo

Neste estudo foram investigados tanto precursores de paládio (0) homogêneos e de paládio (0) heterogêneos. A reação utilizando PdCl₂ (entrada 1, **Tabela 4**) não resultou na formação de produto de acoplamento, sendo observado apenas o substrato 2-iodoanilina por CCF durante a reação. A utilização do complexo Pd(PPh₃)₂Cl₂ (entrada 2, **Tabela 4**) ou o mesmo sendo gerado *in situ* a partir de cloreto de paládio (II) e trifenil fosfina (PPh₃) (entrada 3, **Tabela 4**) resultou na formação de um produto com caráter mais polar do que 2-iodoanilina conforme análise por CCF (fase móvel 100% acetato de etila) das reações. Os produtos destas reações foram isolados por cromatografia em coluna em 86 e 84% rendimento respectivamente. Os produtos foram analisados por IV, RMN e CG-MS, sendo este último método de análise mal sucedida, o 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol não foi detectado em nenhuma das condições investigadas.

3. Resultados e Discussões

Além disso, a substituição de PPh_3 por $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ (líquido iônico), entradas 4 e 5, **Tabela 4**, na reação utilizando PdCl_2 e as reações utilizando os catalisadores heterogêneos (entradas 6 – 11, **Tabela 4**) não resultaram na formação do produto de acoplamento.

Com este estudo chegou-se a conclusão que a presença de PPh_3 é necessária para a reação ser bem sucedida, mas a adição de PPh_3 em Pd-C, que é um catalisador suportado também não funcionou nem na temperatura ambiente ou em refluxo.

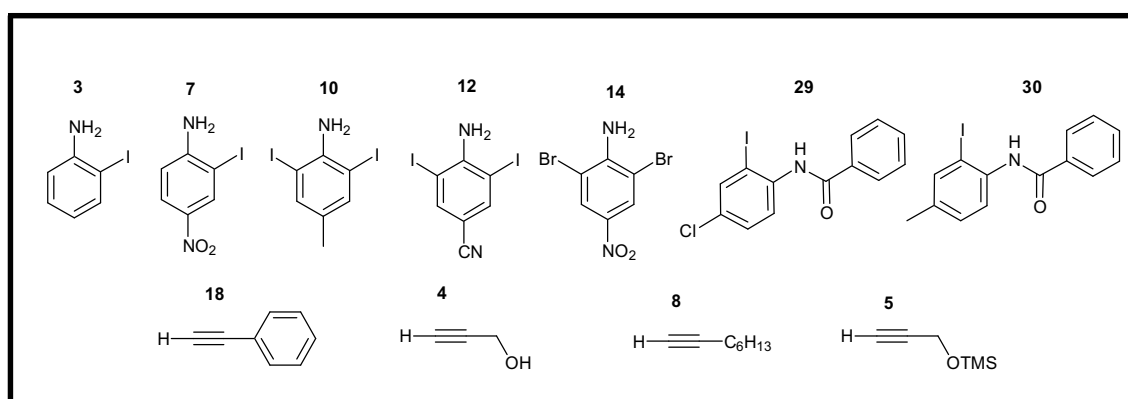
Todas as reações que tiveram resultado negativo foram filtradas em celite para eliminar os catalisadores. Em seguida, os filtrados foram unidos e evaporados sob pressão reduzida para recuperar a 2-iodoanilina. Esta foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (fase móvel = 1:1 CH_2Cl_2 / Hexano) e logo após foi sublimada, recuperando 5,8g do substrato puro (rendimento 98,2% de recuperação de substrato).

3. Resultados e Discussões

3.2. Substratos utilizados na Reação de Sonogashira

Na **Figura 29** são demonstrados os substratos utilizados neste estudo.

Figura 29: Derivados de anilinas, amidas e acetilenos terminais utilizados na Reação de Sonogashira.



A síntese dos compostos **7**, **10**, **29** e **30** foi relatada por GARDEN (2001) que fez uma re-investigação da utilização de uma solução aquosa de $KICl_2$ como agente de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos. Os produtos iodados foram obtidos com excelentes rendimentos.

A preparação, utilizando a metodologia empregando a solução aquosa de $KICl_2$, e a caracterização do composto **12** foi descrita por Custódio [CUSTÓDIO, 2006].

A síntese do composto **14** foi relatada por GARDEN (1997).

Os compostos **4**, **8** e **18**, foram utilizados como recebidos, sem nenhum tratamento prévio. O **5** foi preparado de acordo com a literatura e caracterizado por IV, e RMN de 1H e de ^{13}C [DEMINA, 1998].

A seguir será descrita a síntese dos compostos **3** e **5**.

3. Resultados e Discussões

3.2.1. Substratos preparados

I) Síntese da 2-iodoanilina via a reação de Schimdt.

A preparação de 2-iodoanilina é descrita por dois métodos principais na literatura. A primeira rota consiste na preparação de 2-iodo-nitrobenzeno e a subsequente redução do grupo nitro utilizando:

- a) hexacarbonila de molibdênio em etanol com rendimento de 96% [IYER, 2004];
- b) Índio com cloreto de amônia em etanol aquoso com rendimento 60% [PITTS, 2001];
- c) níquel gerado numa célula electroquímica com rendimento de 55% [YASUHARA, AKITO, 1999];
- d) cloreto de estanho (II) com HCl em etanol aquosa com 82% de rendimento [BAEYER, 1905].

É importante ressaltar que a dificuldade em reduzir idonitroaromáticos é devido a fácil redução da ligação C-I. A segunda rota principal consiste na iodação de anilina. Neste caso a 2-iodoanilina é obtida como uma mistura de regioisômeros que precisam ser separados. Métodos recentes de iodação de anilina incluem:

- a) a reação de anilina com iodo na presença de Ag_2SO_4 em etilenoglicol com rendimento de 46% [ZHANG, 2007];
- b) a reação de anilina com iodo na presença de CAN $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ em amônia líquida com rendimento de 78% e razão regioisomérica de 4:1 (2-iodo:4-iodo) [DAS, 2006];

3. Resultados e Discussões

c) utilização de clorato de potássio (KClO_3) com iodeto de potássio em metanol aquoso com rendimento de 81% e razão regioisomérica de 1:9 (2-iodo:4-iodo) [SATHIYAPRIYA, 2006];

d) a utilização de iodato de potássio (KIO_3) e iodeto de potássio em metanol aquoso resultou num rendimento de 65% e razão regioisomérica de 1:9 (2-iodo:4-iodo) [ADIMURTHY, 2003];

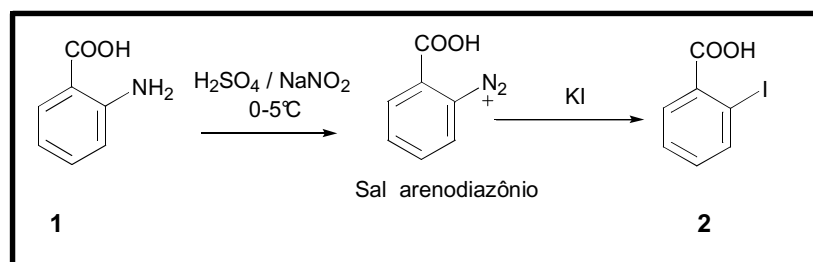
e) a utilização de polioxometalatos de molibdênio como catalisadores para a oxidação de iodo na presença de oxigênio num rendimento de 89% e razão regioisomérica de 1:8 (2-iodo:4-iodo) [BRANYTSKA, 2003].

Uma vez que estudos anteriores para a síntese de 2-iodoanilina no laboratório tinham confirmado os problemas com os dois principais métodos de síntese na literatura uma rota alternativa foi desenvolvida.

II). Síntese do ácido-2 iodo-benzóico [VOGEL, 1974; BRANYTSKA, 2003].

O ácido 2-iodobenzóico foi obtido através da reação de substituição do sal de arêno diazônio com iodeto. O ácido antranílico (2-amino benzóico) foi tratado com H_2SO_4 e NaNO_2 e depois a solução do sal diazônio foi vertida numa solução de KI e aquecida, onde ocorreu a reação de substituição e a formação do ácido 2-iodo benzóico (**Esquema 10**).

Esquema 10: Reação da formação do ácido 2-iodobenzóico.



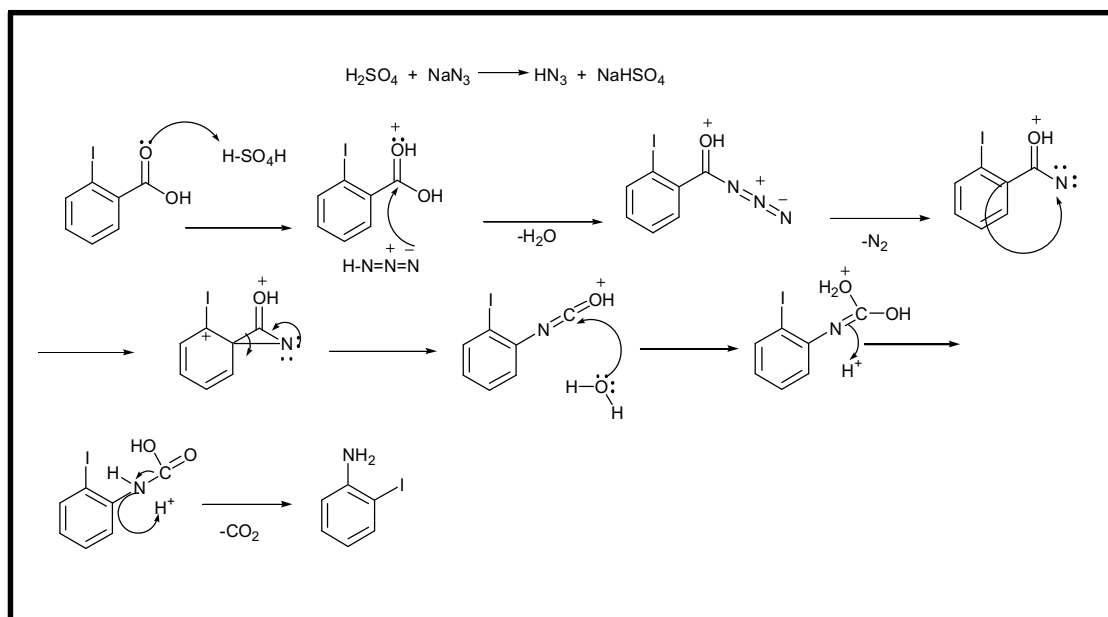
3. Resultados e Discussões

O ácido 2-iodobenzóico foi purificado por recristalização em água quente, e caracterizado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , e ponto de fusão. Os resultados foram consistentes com os dados da literatura [VOGEL, 1974].

III) Síntese da 2-iodoanilina via a reação de Schmidt.

A 2-iodoanilina foi obtida através da reação de Schmidt. Uma solução do ácido 2-iodobenzóico em CHCl_3 foi aquecida em refluxo na presença de H_2SO_4 . A azida de sódio foi adicionada cuidadosamente via condensador. A reação de Schmidt resulta na formação do intermediário acilazida, que se decompõe para formar o acilnitreno, que dará origem a 2-iodoanilina após o rearranjo e a hidrólise do isocianato (**Esquema 11**).

Esquema 11: Esquema de intermediários para a obtenção da 2-iodoanilina via a reação de Schmidt.



3. Resultados e Discussões

A 2-iodoanilina foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel e obtida com 86% de rendimento. O sólido branco foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e ponto de fusão. Os resultados foram compatíveis com os dados da literatura [YASUHARA, 1999].

3. Resultados e Discussões

3.3. Investigação da utilização de derivados de orto-halo-anilinas na reação de Sonogashira.

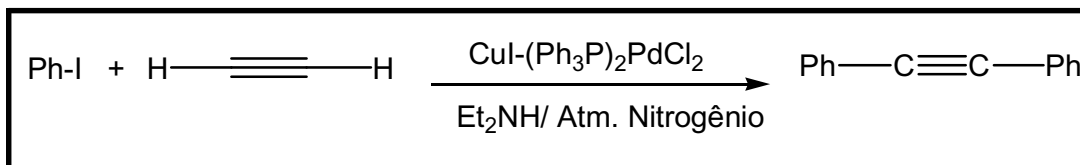
O princípio de síntese aplicado neste trabalho é a utilização de um catalisador de Pd para a reação de acoplamento cruzado entre um carbono Csp^2 e um carbono Csp . Em particular o acoplamento entre acetilenos terminais e mono ou di haloanilinas ou haloanilidas.

De forma geral, a reação entre as mono- ou di-halo- anilinas ou amidas com acetilenos terminais resultou no produto esperado e com excelentes rendimentos. As reações de duplo acoplamento ocorreram e em nenhuma das reações foi obtido o produto de mono acoplamento.

O principal procedimento sintético relatado por Sonogashira e Higihara para a obtenção de alquinilbenzenos foi utilizado no desenvolvimento deste trabalho. O procediment originalmente descrito por Sonogashira e Higihara é descrito a seguir: O Iodeto cuproso (0,05 mmol) foi adicionado ao catalisador di(trifenilfosfina) paládio dicloreto (0,1 mmol), a uma solução de dietilamina (60 mL) e iodobenzeno (10 mmol). Em seguida uma corrente de acetileno foi passada na mistura reacional. A mistura resultante ficou em agitação e sob atmosfera de N_2 na temperatura ambiente durante 6 h. Depois a dietilamina foi removida por pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com benzeno e filtrada sobre uma pequena coluna de alumina para remover o catalisador. A mistura foi evaporada resultando na obtenção do difenilacetileno bruto, que foi recristalizado em etanol (rendimento de 85%) (**Esquema 12**) [SONOGASHIRA, 1975].

3. Resultados e Discussões

Esquema 12 : A reação de Sonogashira.



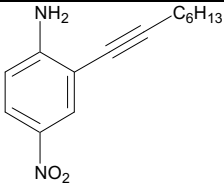
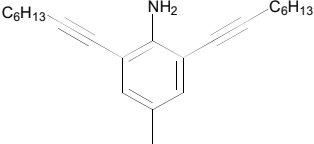
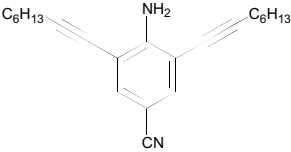
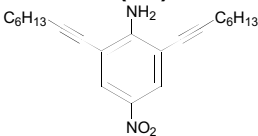
O método de síntese para a obtenção dos produtos de acoplamento foi realizado em uma solução de Et_3N , como solvente, a esta foi adicionado PdCl_2 , PPh_3 e CuI . A solução resultante torna-se amarela devido a formação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$ *in situ*, cujo o complexo comercial em Et_3N forma uma solução amarela. Em seguida foi adicionado o substrato, que às vezes se solubilizava em Et_3N , e quando não se solubilizava adicionava-se THF, e por último o acetileno terminal foi adicionado. O balão foi fechado com um septo e o ar foi trocado por argônio durante 2 minutos. A reação permaneceu sob atmosfera de argônio e agitação vigorosa para o período de 3-24 h, sendo que a reação foi acompanhada por CCF a cada 2 h, com a finalidade de observar a formação do produto e o consumo total ou parcial do substrato. Logo após este tempo os voláteis foram eliminados sob pressão reduzida. O sólido bruto foi dissolvido com solvente apropriado (diclorometano, metanol ou acetato de etila) e filtrado sobre celite. A celite foi lavada com mais solvente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido bruto ou o óleo bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel com o eluente apropriado para cada produto. Obtém-se, assim, frações que foram avaliadas por CCF. As frações com o produto de interesse foram evaporadas sob pressão reduzida. O produto cromatografado foi analisado por técnicas espectroscópicas.

3. Resultados e Discussões

3.3.1 Reações utilizando 1-octino realizadas neste trabalho.

As reações utilizando o 1-octino foram bem sucedidas, com excelentes rendimentos. Os produtos obtidos utilizando 1-octino estão detalhados na **Tabela 5** a seguir:

Tabela 5: Aspectos físicos dos compostos.

Estrutura / nome	Pf(°C)	Rendimento (%)	Aspecto físico	Coloração
 4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina (9)	35-38	93	Sólido	Amarelo claro
 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (11)	50-53	99	Sólido	Amarelo escuro
 4-ciano-3,5-di-oct-1-inil-fenilamina (13)	-----	70	Óleo	Amarelo claro
 4-nitro-di-oct-1-inil-fenilamina (15)	73-76	99	Sólido	Amarelo escuro

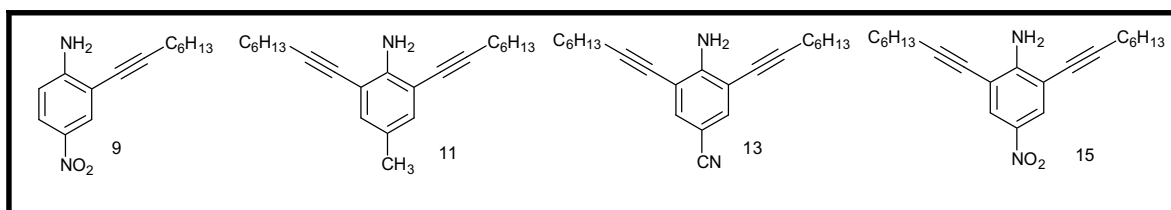
3. Resultados e Discussões

A seguir estes compostos foram caracterizados por IV, RMN de ^1H , ^{13}C e massas.

A) Espectroscopia no Infravermelho

No espectro de IV (KBr) os produtos foram caracterizados pela observação das seguintes bandas detalhadas na **Tabela 6**.

Tabela 6: Caracterização dos compostos **9**, **11**, **13**, e **15** por espectroscopia de infravermelho.



Composto	Elucidação estrutural
9	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3483 e 3372 (NH_2), 3070 (C-H aromático), 2930-2858 (C-H alifático) 2260 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1619 (C=C aromático) e 1504 e 1316 (Ar- NO_2).
11	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3483 e 3382 (NH_2), 3025 (C-H aromático), 2956-2857 (C-H alifático), 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$) e 1612 (C=C aromático).
13	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3490 e 3376 (NH_2), 2951-2851 (C-H alifático); 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$) e 1603 (C=C aromático).
15	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3482 e 3375 (NH_2), 3094 (C-H aromático), 2931-2856 (C-H alifático), 2225 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1599 (C=C aromático) e 1503 e 1332 (Ar- NO_2).

Todos os compostos apresentaram as seguintes bandas:

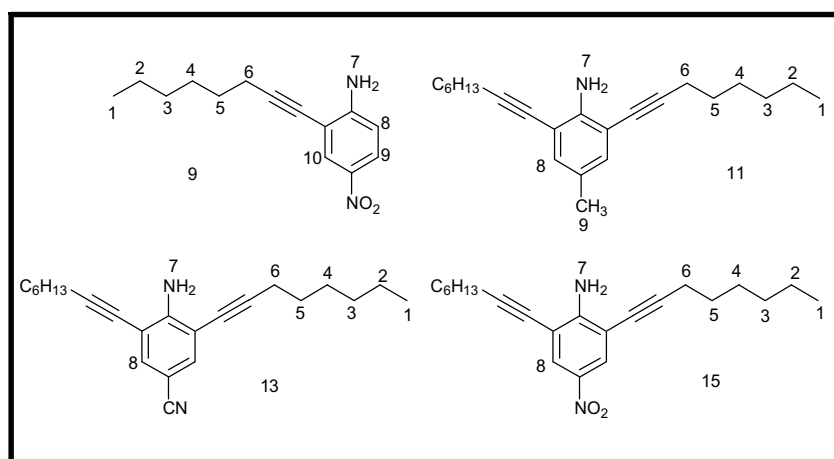
- Duas bandas de deformação axial por volta de 3400 (mais fraca) e outra em 3500 cm^{-1} (mais intensa);

3. Resultados e Discussões

- As bandas de deformação axial de C-H aromático por volta de 3000-3100 cm^{-1} . Exceto o composto **III**.
- As bandas de deformação axial de C-H alifático em torno de 3000-2870 cm^{-1} .
- As vibrações de “esqueleto” do anel em 1585-1650 cm^{-1} . Estas vibrações são bandas de deformação axial carbono-carbono do anel.

B). Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Tabela 7: Caracterização dos compostos **9**, **11**, **13**, e **15** por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H



H	9 (δ_{H} /ppm)	11 (δ_{H} /ppm)	13 (δ_{H} /ppm)	15 (δ_{H} /ppm)	Atribuição
1	0,89 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H)	0,89 (t, $J=6\text{Hz}$, 6H)	0,90 (t, $J=6\text{Hz}$, 6H)	0,89 (t, $J=6\text{Hz}$, 6H)	Cadeia alifática
2	1,54-1,68 (m, 2H)	1,55-1,63 (m, 4H)	1,57-1,65 (m, 4H)	1,55-1,65 (m, 4H)	Cadeia alifática
3,4 e 5	1,30-1,47 (m, 6H)	1,30-1,46 (m, 12H)	1,31-1,46 (m, 12H)	1,31-1,45 (m, 12H)	Cadeia alifática
6	2,46 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H)	2,44 (t, $J = 6\text{Hz}$, 4H)	2,45 (t, $J = 6\text{Hz}$, 4H)	2,46 (t, $J = 6\text{Hz}$, 4H)	Cadeia alifática
7	4,77 (sl, 2H)	5,17 (sl, 2H)	4,52 (sl, 2H)	5,35 (sl, 2H)	-NH ₂
8	6,65 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H)	7,37(s, 2H)	6,98 (s, 2H)	8,06(s, 2H)	
9	7,98	2,15			

3. Resultados e Discussões

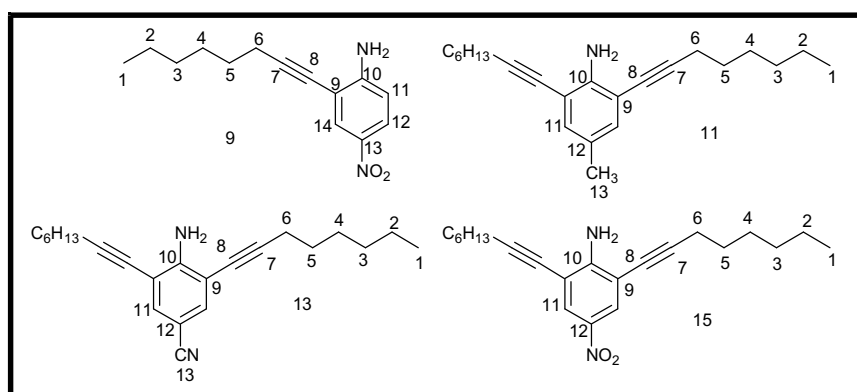
10	(dd, $J = 8$ e	(s, 3H) (-CH ₃)
	2Hz, 1H)	
	8,44	
	(d, $J = 2$ Hz, 1H)	

Espectro obtido em solução de CDCl₃.

Os valores dos deslocamentos químicos e os valores respectivos das integrações observados nos espectros de RMN de ¹H encontram-se na **Tabela 7**. Os sinais foram atribuídos conforme a numeração dada às estruturas na Figura e na **Tabela 7**.

C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³C

Tabela 8: Caracterização dos compostos **9**, **11**, **13**, e **15** por Ressonância Magnética Nuclear de ¹³C



	9	11	13	15	Atribuição
	δ_c /ppm	δ_c /ppm	δ_c /ppm	δ_c /ppm	
1	13,3	14,0	13,9	14,0	Cadeia alifática
2	21,8	22,5	22,5	22,5	Cadeia alifática
3	30,6	31,3	31,2	31,2	Cadeia alifática
4 e 5	27,9	28,9	28,6	28,6	Cadeia alifática
6	18,8	19,6	19,5	19,5	Cadeia alifática

3. Resultados e Discussões

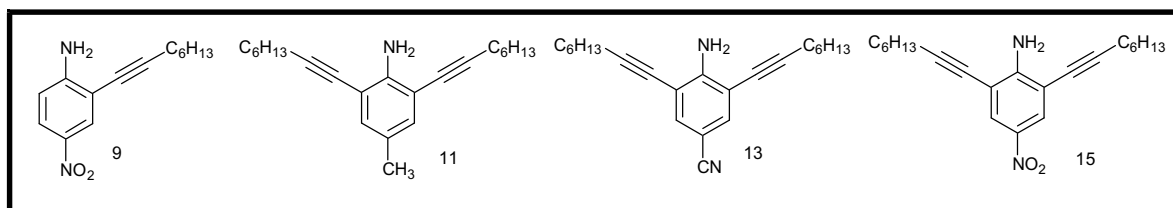
7	97,2	95,5	97,9	97,9	acetileno
8	74,2	65,2	74,8	74,8	acetileno
9	107,4	108,3	108,6	107,5	
10	137,6	146,5	151,7	137,6	
11	111,8	131,9	134,7	127,3	
12	124,5	106,1	109,9	153,4	
13	152,3	20,0 (-CH ₃)	118,9 (-CN)		
14	127,9				

Espectro obtido em solução de CDCl₃.

Os valores dos deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ¹³C encontram-se na **Tabela 8**. Os sinais foram atribuídos conforme a numeração dada às estruturas na Figura e na **Tabela 8**.

D) Cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas com detecção por impacto de elétrons.

O produto foi analisado por CG-MS, com a finalidade de verificar a pureza do produto formado, bem como o peso molecular e a fragmentação correspondente aos produtos esperados.



Composto	
9	[M ⁺] 246 (58,4%), 231(3,37%), 217 (23,6%); 203 (16,0%),189 (13,4%)
13	[M ⁺] 323 (100%), 308 (2,94%), 294 (0,34%), 252 (27,6%), 109 (11,9%)
13	[M ⁺] 334 (100%), 319 (0,08%), 305 (15,8%), 291 (18,6%), 277 (37,4%), 109 (13,8%)
15	[M ⁺] 354 (61,2%), 325 (5,64%), 283 (11,9%)

3. Resultados e Discussões

3.3.1.2. Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para a Reação de Sonogashira utilizando 2-iodoanilina e 1-octino.

As condições da reação de Sonogashira foram estudadas com o intuito de investigar a necessidade de utilizar fosfina e sal de cobre (I). O procedimento padrão foi modificado na seguinte forma:

I. Reação na ausência de Cul.

Na ausência do sal de cobre a reação não ocorreu, e a 2-iodoanilina foi recuperada (0,183 g; 83,5% recuperação) após ser cromatografada.

II .Substituição de Cul por o complexo FIMID-Cul na presença de PPh₃.

A reação de acoplamento ocorreu, obtendo a 2-oct-1-inil-anilina, com rendimento de 85,5 %, como um óleo de coloração amarela escuro. O produto foi caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C .

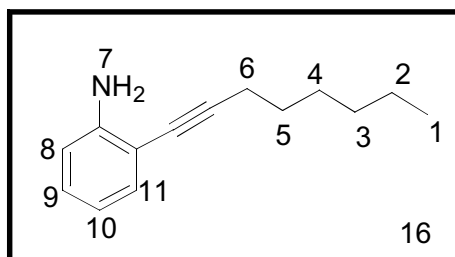
III. Utilizando o complexo FIMID-Cul na ausência de PPh₃.

A reação de acoplamento também ocorreu, mas de modo inferior, ao método anterior, obtendo 0,180g de um óleo amarelo escuro e um sólido. Esta mistura foi caracterizada como sendo uma mistura de 2-iodoanilina e 2-oct-1-inil-anilina na razão 1:0,73 por RMN de ¹H com o rendimento de 38%.

3. Resultados e Discussões

A) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C do 2-oct-1-inil-anilina.

Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o 2-oct-1-inil-anilina (**16**).

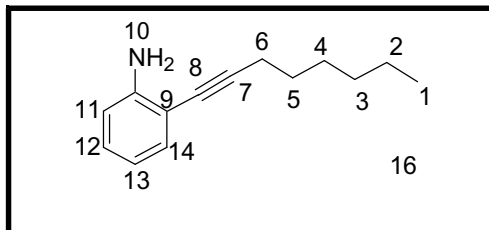


H	$\delta\text{H/ppm}$ (Multiplicidade, J/Hz)	Atribuições
1	0,99 (sl, 3H)	(-CH ₃)
2,3,4,5	1,39-1,74 (m, 8 H)	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)
6	2,54 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H)	(-C \equiv C-CH ₂)
7	4,24 (sl, 2H)	(-NH ₂)
8	7,15 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H)	
9 e 10	6,74 (m, 2H)	
11	7,34 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H)	

Espectro obtido em solução de CDCl_3 .

3. Resultados e Discussões

Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C para o 2-oct-1-inil-anilina (**16**).



C	$\delta\text{H/ppm}$	Atribuições
1	14,0	Cadeia alifática
2	22,6	Cadeia alifática
3	31,4	Cadeia alifática
4	28,7	Cadeia alifática
5	29,9	Cadeia alifática
6	19,7	Cadeia alifática
7	95,8	Acetileno
8	65,3	Acetileno
9	109,0	
10	147,6	
11	114,1	
12	128,8	
13	117,9	
14	132,0	

Espectro obtido em solução de CDCl_3 .

Os valores de deslocamento químico observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram atribuídos conforme a numeração dada para as estruturas nas respectivas Figuras das **Tabelas 9 e 10**.

3. Resultados e Discussões

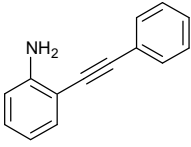
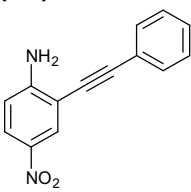
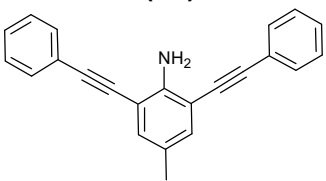
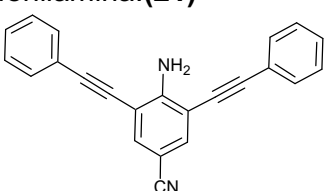
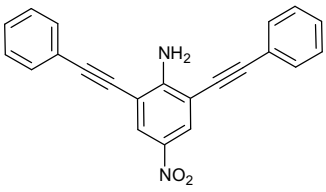
3.3.2 Reações utilizando fenilacetileno realizadas neste trabalho.

As reações utilizando o fenilacetileno resultaram na obtenção dos respectivos produtos com excelentes rendimentos. Na síntese do 4-ciano-3,5-di-fenil-etinil-fenilamina a reação foi exotérmica, ao ponto que a Et_3N que estava na reação evaporou. Foi adicionado mais Et_3N ao meio reacional. Esta reação se diferenciou das demais que usou o fenilacetileno como reagente, e que não apresentaram este comportamento. O 4-ciano-2,6-di-iodo-fenilamina também foi utilizado nas reações com o 1-octino e o álcool propargílico e este desprendimento de calor não foi observado.

Uma variação no método de síntese utilizado foi o uso de uma menor quantidade de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$ (1 mol%) e CuI (1 mol %), na reação com o substrato 4-nitro-2-iodoanilina. A obtenção do produto 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina foi bem sucedida com rendimento de 85% durante 24 h. Anteriormente, a mesma reação foi feita utilizando 5 mol% de PdCl_2 , 10 mol% de PPh_3 e 5 mol% de CuI e obteve-se um rendimento de 99% do produto 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina, após 3 horas de reação. Os produtos obtidos utilizando fenilacetileno estão detalhados na Tabela a seguir:

3. Resultados e Discussões

Tabela 11: Aspectos físicos dos compostos.

Estrutura / nome	Pf(°C)	Rendimento (%)	Aspecto físico	Coloração
 2-fenil-etinil-fenilamina (19)	87-89	92	Sólido	Amarelo claro
 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina (20)	103-105	99	Sólido	Amarelo claro
 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina. (21)	70-73	93	Sólido	Amarelo claro
 4-ciano-3,5-di-fenil-etinil-fenilamina (22)	141-143	86	Sólido	Marrom escuro
 4-nitro-2,6-di-feniletinil-fenilamina (23)	160-163	82	Sólido	Amarelo claro

A seguir estes compostos serão caracterizados por IV, RMN de ^1H , e de ^{13}C e massas. O produto 2-fenil-etinil-fenilamina é conhecida na literatura e os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C e espectroscopia de massas e o

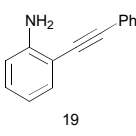
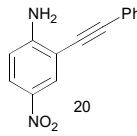
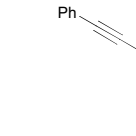
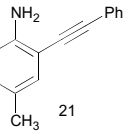
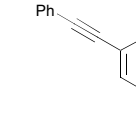
3. Resultados e Discussões

ponto de fusão obtidos neste estudo foram de acordo com o trabalho de Kabalka e colaboradores [KABALKA, 2001].

A) Espectroscopia no Infravermelho

No espectro de IV (KBr) os produtos foram caracterizados pela observação das seguintes bandas que estão detalhadas na **Tabela 12**.

Tabela 12: Caracterização dos compostos **19-23** por espectroscopia de infravermelho.

Composto	Elucidação estrutural
 19	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3494 e 3291 (NH_2), 3060 (C-H aromático), 2205 ($\text{C}\equiv\text{C}$) e 1622 (C=C aromático).
 20	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3470 e 3350 (NH_2), 3080 (C-H aromático), 1620 (C=C aromático), 1505 e 1333 (Ar- NO_2).
 21	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3483 e 3382 (NH_2), 3025 (C-H aromático), 2199 ($\text{C}\equiv\text{C}$) e 1612 (C=C aromático).
 22	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3490 e 3376 (NH_2), 3081 (C-H aromático), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$) e 1603 (C=C aromático).
 23	$v_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3477 e 3368 (NH_2), 3055 (C-H aromático), 1606 (C=C aromático) e 1508 e 1294 (Ar- NO_2).

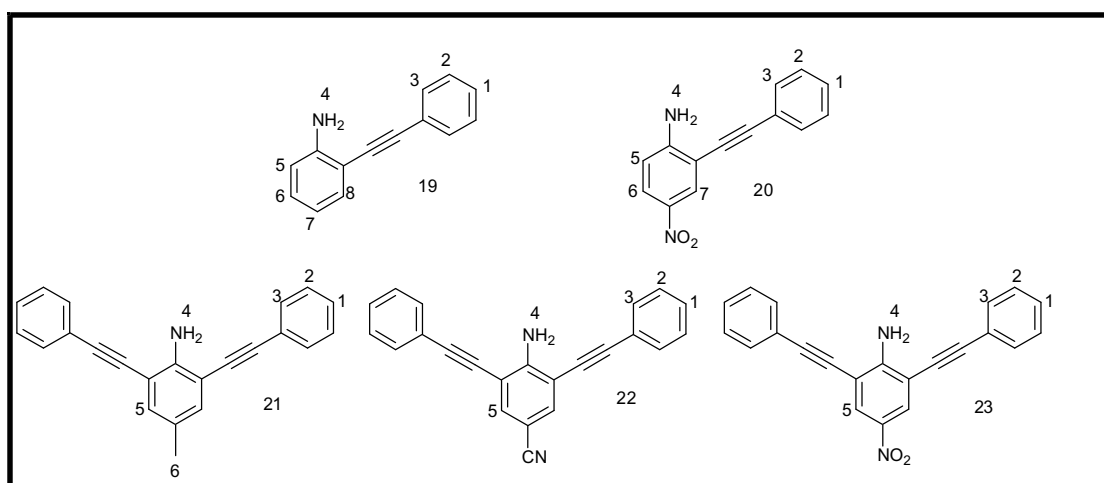
Todos os compostos apresentaram as seguintes bandas:

3. Resultados e Discussões

- Duas bandas de deformação axial por volta de 3400 (mais fraca) e outra em 3500 cm^{-1} (mais intensa);
- As bandas de deformação axial de C-H aromático por volta de 3000-3100 cm^{-1} .
- As vibrações do “esqueleto” do anel aromático em 1585-1650 cm^{-1} . Estas vibrações são bandas de deformação axial carbono-carbono do anel.

B) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Tabela 13: Caracterização dos compostos **19-23** por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H .



H	19 (δ_{H} /ppm)	20 (δ_{H} /ppm)	21 (δ_{H} /ppm)	22 (δ_{H} /ppm)	23 (δ_{H} /ppm)	Atribuição
1 e	7,34-7,40	7,38	7,35	7,39	7,37-7,41	Aromático
2	(m, 3H)	(m, 3H)	(m, 6H)	(m, 6H)	(m, 6H)	C-H
3	7,53-7,56	7,52	7,53	7,58	7,52-7,77	Aromático
4	(m, 2H)	(m, 2H)	(m, 4H)	(m, 4H)	(m, 4H)	C-H
4	4,03 (sl, 2H)	4,59 (sl, 2H)	4,78	5,29	5,54	-NH ₂
5	(sl, 2H)	(sl, 2H)	(sl, 2H)	(sl, 2H)	(sl, 2H)	
5	6,71-6,76	6,71	7,20	7,53	8,25	
5	(m, 1H)	(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H)	(s, 2H)	(s, 2H)	(s, 2H)	
6	7,34-7,37	8,04	2,24			
6	(m, 1H)	(d, $J=8\text{Hz}$, 1H)	(s, 3H) CH ₃			
7	7,15	8,28 (s, 1H)				
7	(t, $J=6\text{Hz}$,					

3. Resultados e Discussões

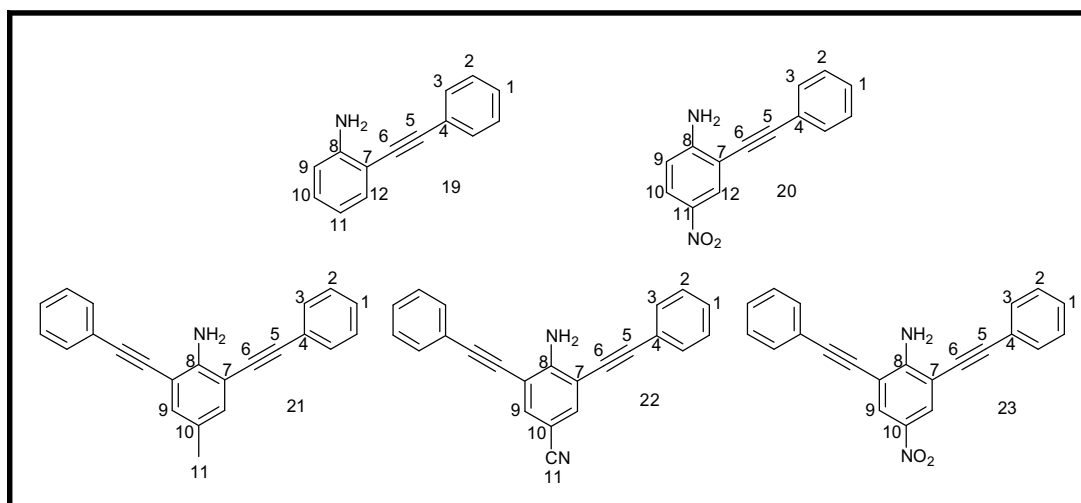
8	1H) 6,71-6,76 (m, 1H)
---	-----------------------------

Espectros obtido em solução de CDCl_3 .

Os valores de deslocamento químico e os valores respectivos das integrações observados no espectro de RMN de ^1H encontram-se na **Tabela 13**. Os sinais foram atribuídos conforme a numeração dada às estruturas na Figura e na **Tabela 13**.

C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C .

Tabela 14: Caracterização dos compostos **19-23** por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C .



	19	20	21	22	23	Atribuição
	δ_c/ppm	δ_c/ppm	δ_c/ppm	δ_c/ppm	δ_c/ppm	
1	128,1	128,9	128,3	129,0	129,1	Aromático(CH)
2	128,3	128,5	128,2	128,5	128,5	Aromático(CH)
3	131,4	131,5	131,4	131,6	131,6	Aromático(CH)
4	123,2	122,1	123,1	122,1	121,9	Aromático(C)
5	94,6	96,7	94,7	96,5	96,6	Alquino(C)
6	85,8	83,2	85,6	83,0	83,0	Alquino(C)
7	107,9	107,2	107,5	108,6	107,0	
8	147,6	152,8	132,9	151,4	153,0	
9	114,3	112,8	128,2	135,5	138,0	
10	129,9	125,8	126,5	100,0	182,0	

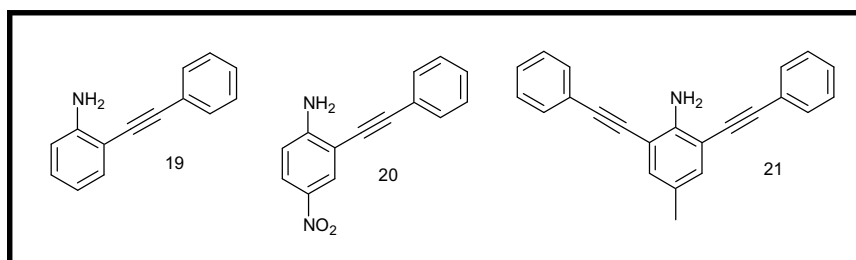
3. Resultados e Discussões

11	128,3	138,5	20,0 (-CH ₃)	118,6 (-CN)
12	132,0	128,9		

Espectro obtido em solução de CDCl₃.

Os valores de deslocamento químico observados no espectro de RMN de ¹³C encontram-se na **Tabela 14** Os sinais foram atribuídos conforme a numeração dada às estruturas na Figura da **Tabela 14**.

D) Cromatografia gasosa e espectrometria de massas com detecção por impacto de elétrons.



Composto	
19	[M ⁺] 193 (100%); 177 (0,77%) 165 (40,1%); 139 (5,3%); 77 (3,9%)
20	[M ⁺] 238 (100%); 222 (0,02%); 191 (63,4%); 165 (46,3%); 77 (15,0); 51 (15,3%)
21	[M ⁺] 307 (100%); 291 (6,3%); 230 (6,30%), 77 (4,30%); 51 (2,62%)

Os produtos foram analisados por CG-MS, com a finalidade de verificar a pureza do produto, bem como o peso molecular e a fragmentação correspondente aos produtos esperados.

3. Resultados e Discussões

3.3.2.1. Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira utilizando 2-iodoanilina e fenilacetileno.

As condições da reação de Sonogashira foram estudadas com o intuito de investigar a necessidade de utilizar fosfina e sal de cobre (I). O procedimento padrão foi modificado na seguinte forma:

I. Reações na ausência de Cul.

A reação ocorreu, obtendo o 2-fenil indol, com rendimento de 55%, como um sólido de coloração amarela escuro. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e Pf. Os resultados estão de acordo com a literatura [KABALKA, 2001].

II. Substituição de Cul pelo complexo FIMID-Cul na presença de PPh_3 .

A reação também ocorreu, obtendo o 2-fenil indol, com rendimento de 60%, como um sólido de coloração amarela escuro. O produto foi caracterizado por espectrometria de massas e está de acordo com a literatura [KABALKA, 2001].

III. Utilizando o complexo FIMID-Cul na ausência de PPh_3 .

Utilizando estas condições reacionais, obteve-se o 2-fenil indol, com rendimento de 45%, como um sólido de coloração amarela escuro. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C de acordo com a literatura [KABALKA, 2001].

3. Resultados e Discussões

3.3.3 Reações utilizando álcool propargílico realizadas neste trabalho.

As reações utilizando álcool propargílico também ocorreram com bons rendimentos. A purificação dos produtos que tem aspecto oleoso foi mais trabalhosa. A purificação foi feita através de cromatografia em coluna de sílica e por se tratarem de produtos muito polares, a forte interação destes com a fase estacionária (sílica), apresentou-se como um empecilho para a boa purificação destes compostos. Houve a necessidade da utilização de misturas de eluentes bem polares para promover a sua eluição e a utilização destes gerou um novo problema, o óxido de trifenilfosfina, uma impureza gerada no meio reacional elui junto com o produto, tornando-o impuro. No espectro de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C podemos observá-lo junto com os produtos. Além disso, não foi possível caracterizar os produtos por espectroscopia de massas, pois estes espectros aparentemente não foram obtidos em nenhuma das condições utilizadas. O único composto detectado foi o óxido de trifenil fosfina.

O produto obtido na reação utilizando o álcool propargílico com uma boa pureza foi o *N*-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-ínil)-fenil]-benzoilamida, devido a este composto ser menos polar. O grupo benzoilamida facilitou a sua purificação em coluna cromatográfica. Além disso, seu estado físico (sólido), também contribuiu para facilitar a sua purificação. O sólido foi inicialmente purificado em coluna cromatográfica e em seguida recristalizado, obtendo cristais amarelos claro em forma de agulha. Este produto foi caracterizado por espectroscopia IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e técnicas bi-dimensionais (COSY, HMQC e HMBC).

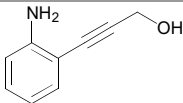
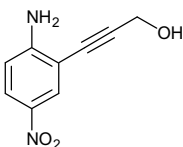
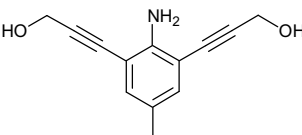
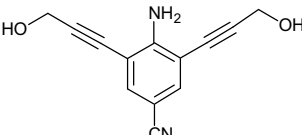
Não foi possível a sua caracterização por CG-MS, devido a baixa volatilidade do composto.

3. Resultados e Discussões

A reação utilizando o substrato *N*-(2-iodo-4-metil-fenil)-benzoilamida com o álcool propargílico não ocorreu, mesmo repetindo a reação adicionando ao meio reacional THF, o que aumentou a solubilidade deste substrato, e utilizando um tempo reacional maior. Através da análise por CCF, o substrato não era consumido nestas condições reacionais.

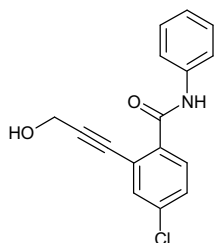
Os produtos obtidos utilizando álcool propargílico estão detalhados na Tabela a seguir:

Tabela 15: Aspectos físicos dos compostos.

Estrutura / Nome	Pf(°C)	Rendimento (%)	Aspecto físico	Coloração
 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol (6)	-----	86	Óleo	Marrom escuro
 4-nitro 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol (25)	-----	90	Óleo	Marrom claro
 3-[2-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-metil-fenil]-prop-2-in-1-ol (26)	-----	55	Óleo	Marrom claro
	-----	96	Óleo	Marrom escuro

3. Resultados e Discussões

4-ciano-3,5-di-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenilamina (**27**)



118-120 63

Cristais Amarelo
claro

N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzilamida

(29)

Villemin e Goussu relataram os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C do 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol. O produto obtido neste estudo foi caracterizado de acordo com os dados relatados por Villemin e Goussu [VILLEMIN, 1989].

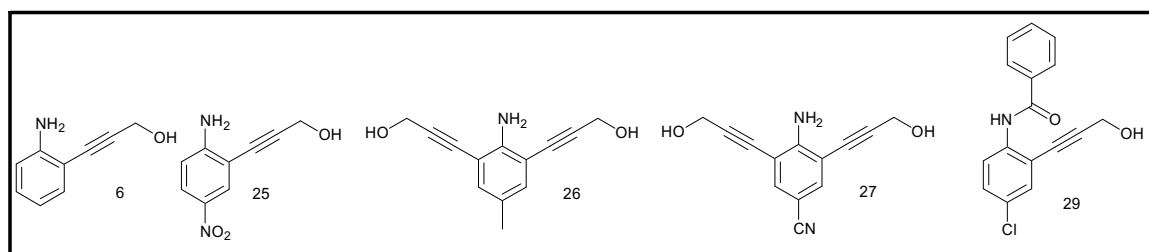
A seguir estes compostos serão caracterizados por técnicas espectroscópicas.

A) Espectroscopia no Infravermelho

No espectro de IV (KBr) os produtos foram caracterizados pela observação das seguintes bandas que estão detalhadas na **Tabela 16**.

3. Resultados e Discussões

Tabela 16: Caracterização dos compostos **6**, **25-27** e **29** por espectroscopia de infravermelho.



Composto	Elucidação estrutural
6	$V_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3357 (OH), 3075 (C-H aromático) 2280 ($\text{C}\equiv\text{C}$) e 1615 (C=C aromático). A banda da amina primária foi sobreposta pela banda da hidroxila.
25	$V_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3421 (OH), 3090 (C-H aromático), 3316 e 3215 (NH_2), 3080 (C-H aromático), 1635 (C=C aromático) e 1488 e 1329 (Ar- NO_2).
26	$V_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3382 (OH), e 1635 (C=C aromático). A banda da amina primária foi sobreposta pela banda da hidroxila.
27	$V_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3353 (OH), 3070 (C-H aromático) 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$) e 1620 (C=C aromático). A banda da amina primária foi sobreposta pela banda da hidroxila.
29	$V_{\text{máx}}$ [cm^{-1}]: 3407 (OH), 3388 (NH amida), 1605 (C=C aromático) 1662 (C=O carbonila).

Todos os compostos apresentaram a banda de deformação axial O-H em torno de 3400-3390 cm^{-1} .

Os compostos (**I até IV**) apresentaram as seguintes bandas:

- Duas bandas de deformação axial N-H por volta de 3400 (mais fraca) e outra em 3500 cm^{-1} (mais intensa) só apareceram no composto **II**, nos outros compostos (**I, III, IV**) a banda da amina primária foi sobreposta pela banda da hidroxila;

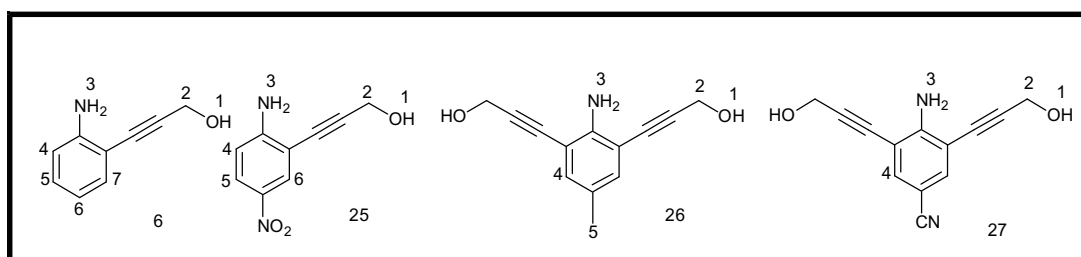
3. Resultados e Discussões

- As bandas de deformação axial de C-H aromático por volta de 3000-3100 cm^{-1} , apareceram em (I,II e IV).
- As vibrações de “esqueleto” do anel em 1585-1650 cm^{-1} . Estas vibrações são bandas de deformação axial carbono-carbono do anel, Todos os compostos apresentaram.

O composto (V), é uma amida e a presença de uma banda de deformação axial em 3388 cm^{-1} N-H, e a banda de deformação axial C=O da carbonila em 1662 cm^{-1} foram observados.

B) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Tabela 17: Caracterização dos compostos **6**, **25-27** por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H



H	6 (δ_{H} /ppm)	25 (δ_{H} /ppm)	26 (δ_{H} /ppm)	27 (δ_{H} /ppm)	Atribuição
1	3,76 (sl)	3,49 (sl)	3,31 (sl)	2,88 (sl)	-OH
2	4,55 (s, 2H)	4,07 (s, 2H)	4,08 (s, 2H)	4,18 (s, 2H)	-CH ₂ -OH
3	3,76 (sl, 2H)	3,49(sl, 2H)	3,89 (sl, 2H)	5,64 (sl,2H)	-NH-
4	6,90 (d, J= 8Hz, 1H)	6,39 (d,J=8Hz,1H)	6,65 (s,2H)	7,13 (s,3H)	
5	6,73 (t,J=8Hz, 1H)	7,58 (d,J=8Hz,1H)	1,80(s, 3H)		-CH ₃
6	7,17-7,32	7,70 (s,1H)			

3. Resultados e Discussões

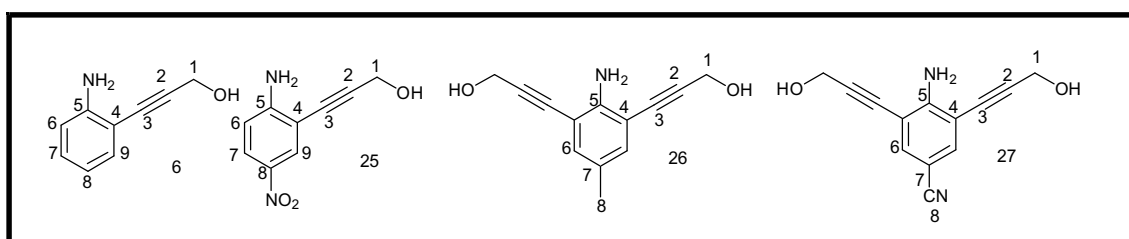
(m, 2H)

Espectro obtido em solução de CDCl_3 e DMSO-D_6 .

Os valores de deslocamento químico observados no espectro de RMN de ^1H encontram-se na **Tabela 17**. Os sinais foram atribuídos conforme a numeração dada às estruturas na Figura e na **Tabela 17**.

C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

Tabela 18: Caracterização dos compostos **6**, **25-27** por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C



	6	11	26	27	Atribuição
	δ_c/ppm	δ_c/ppm	δ_c/ppm	δ_c/ppm	
1	49,9	49,6	49,5	50,0	$-\text{CH}_2\text{-OH}$
2	106,0	94,4	93,1	95,3	Alquino(c)
3	81,0	78,3	79,9	78,2	Alquino(c)
4	149,0	104,0	105,8	106,8	
5	113,7	132,9	146,6	152,3	
6	129,1	111,9	131,6	134,7	
7	115,9	124,9	124,3	97,7	
8	131,3	154,0	19,3(- CH_3)	118,3 (-CN)	
9		127,6			

Espectro obtido em solução de CDCl_3 e DMSO-D_6 .

3. Resultados e Discussões

Os valores dos deslocamentos químicos observados no espectro de RMN ^{13}C encontram-se na **Tabela 18**, e estão coerentes com as estruturas propostas.

D) Caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e de 2D (COSY, HMQC e HMBC) do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoílamida (29**).**

No Espectro de RMN de ^1H (**espectro 65**) os sinais 8,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,9$ e 2,4 Hz, 1H) e 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), foram atribuídos aos H2, H3 e H5 respectivamente, e os sinais 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz), 7,32-7,44 (m, 3H) foram atribuídos aos H12, H13 e H14, respectivamente.

Os acoplamentos entre H2 e H3, e H3 e H5, foram confirmados a partir do espectro de COSY (**espectro 68**). Os acoplamentos entre H12, H13 e H14 também foram confirmados pelo espectro de COSY.

O espectro de HMQC (**Espectro 69**) foi uma importante ferramenta para a confirmação da estrutura, pois este correlaciona os carbonos com os seus respectivos hidrogênios. Observe a **Tabela 18**.

No espectro de RMN ^{13}C (**Espectros 66 e 67**) os carbonos em 137,1(C), 120,4 (CH) 128,3 (CH), 113,8 (C), 129,9 (CH) e 127,3 (C), mostram um padrão de substituição do anel aromático trissubstituído. A presença dos sinais 97,0 (C) e 77,6 (C) confirmam a presença dos carbonos acetilênicos. O espectro também apresentou o sinal referente ao carbono hidroximetilênico em 49,4 (-CH₂) e a carboníla em 164,2.

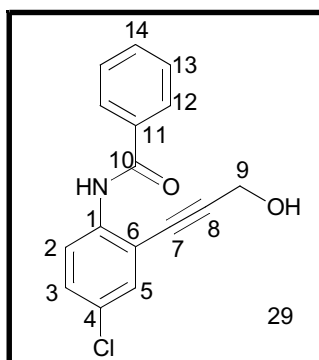
3. Resultados e Discussões

Os sinais 133,1 (C), 127,9 (C), 127,9 (CH) e 131,2 (CH), são referentes ao anel aromático que está ligado a carbonila. Estes sinais sugerem um padrão do anel aromático monossustituído.

No espectro de HMBC (**Espectro 70**), observa-se as seguintes correlações:

- C1 com H2, H3 e H5;
- C6 com H2;
- C10 com H12;
- C11 com H12, H13;
- C12 com H13 e H14;
- C13 com H12 e H14;
- C7 com H5.

Tabela 19: Resumo dos deslocamentos químicos atribuídos aos sinais observados nos espectros de COSY, HMQC e HMBC.



C	δ_C /ppm	HMQC δ_H /ppm	COSY	HMBC
1	137,1			H2; H3; H5
2	120,4	8,27(d, $J = 8,9$ Hz, 1H)	H3	
3	128,3	7,27(dd, $J = 8,9$ e 2,4 Hz, 1H)	H2	
4	127,3			
5	129,9	7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H)		
6	113,8			H2
7	77,6			H5
8	97,0			
9	49,4	4,39 (sl, 2H)		
10	164,2			H12

3. Resultados e Discussões

11	133,1			H13; H14
12	126,4	7,51 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$)	H12; H13; H14	H13; H14
13	127,9	7,44-7,51 (m, 2H)	H12; H14	H12;H14
14	131,2	7,44-7,51 (m, 1H)	H13; H12	

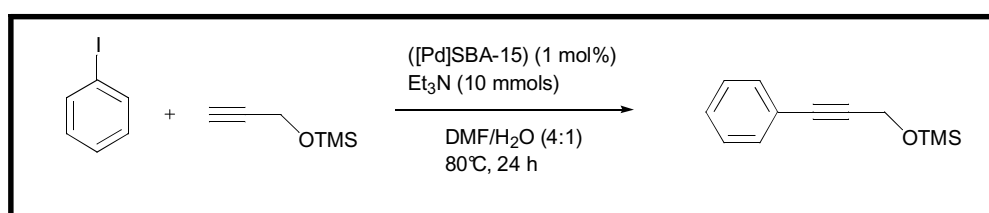
Espectros obtidos em solução de CDCl_3 e DMSO-D_6 .

3.4. Reações utilizando trimetil-prop-2-iniloxi-silano.

O emprego do trimetil-prop-2-iniloxi-silano nas reações de Sonogashira é pouco difundido na literatura; há apenas dois relatos.

Rollet e colaboradores utilizaram a reação de Sonogashira para acoplar o iodobenzeno e o trimetil-prop-2-iniloxi-silano, para testar a reatividade do catalisador de paládio suportado em SBA-15 ($[\text{Pd}] \text{ SBA-15}$), obtendo o produto de acoplamento com 57% de rendimento após 80% de conversão de iodobenzeno [ROLLET, 2005].

Figura 30: Reação de Sonogashira utilizando ($[\text{Pd}] \text{ SBA-15}$) como catalisador.

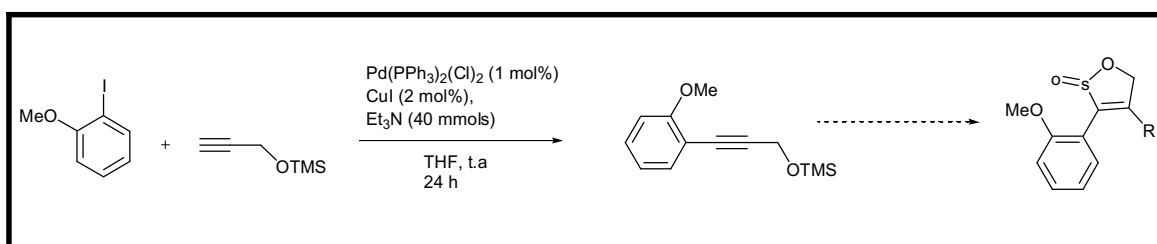


Franks e colaboradores utilizaram a reação de Sonogashira para acoplar *orto*-iodo-metóxi-benzeno e o trimetil-prop-2-iniloxi-silano. O grupo TMS do produto de acoplamento foi eliminado utilizando TBAF para obter o álcool 3-fenil propargílico. O processo de duas etapas, acoplamento seguida por desproteção, resultou em um rendimento global de 82%. A utilização do álcool propargílico para a reação de Sonogashira resultou em um rendimento de 72%. Os autores atribuíram a diferença

3. Resultados e Discussões

a ser devido à dificuldades de isolar o produto de acoplamento quando utiliza o álcool proargílico [FRANKS, 2005].

Figura 31: A reação de Sonogashira do orto-iodo-metóxi-benzeno e o trimetil-prop-2-iniloxi-silano para obter um óxido de oxatolene.

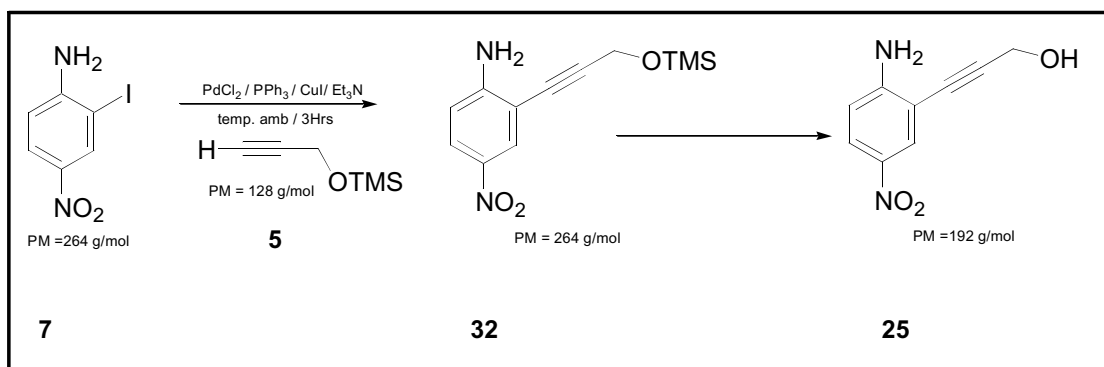


A síntese de trimetil-prop-2-iniloxi-silano tinha como finalidade observar se a proteção do grupo hidroxila na forma de éter TMS facilitaria o isolamento do produto de acoplamento. O método de síntese empregou a sacarina como catalisador para a silanização de álcool propargílico com o HMDS (1,1,1,3,3,3-hexametil-di-silazano). A reação foi mantida sob aquecimento utilizando um banho de óleo previamente aquecido (90-100°C) durante 2 h. O produto, trimetil-prop-2-iniloxi-silano, foi obtido com 71% de rendimento após destilação do meio reacional. O trimetil-prop-2-iniloxi-silano foi caracterizado por IV e RMN de ¹H e ¹³C de acordo com a literatura [DEMINA, 1998].

Logo após a sua obtenção, foi investigado o seu uso na reação de Sonogashira com *orto*-iodoanilina. A sua reação com 4-nitro-2-fenil-amina não obteve como produto o 4-nitro-2-(3-trimetil silaniloxi-prop-1-inil)-anilina, mas obteve como produto o 4-nitro-3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol que foi isolado por coluna cromatográfica e caracterizado por IV, RMN de ¹H e de ¹³C.

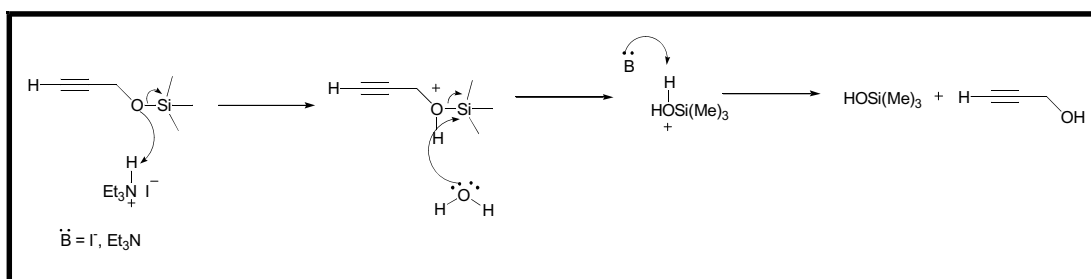
3. Resultados e Discussões

Esquema 13: Reação utilizando o trimetil-prop-2-iniloxi-silano.



Inicialmente, consideramos que a hidrólise do grupo $\text{-OSi}(\text{Me})_3$ ocorreu por causa do tempo reacional prolongado, 24 h (Método I). Repetindo novamente a reação (Método II), e monitorando por CCF nos 10 minutos iniciais e comparando a reação com o 4-nitro-3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol, foi observado que forma-se o 4-nitro-3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol. Provavelmente, o produto silanizado está sendo hidrolizado, e possivelmente, o substrato trimetil-prop-2-iniloxi-silano também, devido a formação do sal $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{I}^-$ e a presença de água no meio reacional. O sal poderia protonar o oxigênio do grupo -OTMS , promovendo o rompimento da ligação oxigênio-silício pelo ataque de uma espécie nucleofílica (**Esquema 14**).

Esquema 14: Esquema de intermediários para o rompimento da ligação Si-O.



3. Resultados e Discussões

O sal $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{I}^-$ foi isolado por coluna cromatográfica, principalmente durante o processo de isolamento dos produtos das reações empregando o álcool propargílico, devido à necessidade de utilizar uma mistura de eluentes bem polar (metanol/acetato de etila) como consequência da natureza bastante polar dos produtos de acoplamento. O último composto eluído da coluna foi o sal $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{I}^-$, que tem as seguintes características: sólido de coloração marrom, e bem hidrocópico quando em contato com a umidade do ar.

O $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{I}^-$ foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^1H foi observada a presença dos respectivos sinais: Um tripleto (1,15 ppm, $J = 6\text{Hz}$) presente em campo mais alto (hidrogênio mais “blindado”) é atribuído ao (- CH_3) e um quateto (3,09 ppm, $J = 6\text{Hz}$), devido ao grupo (CH_2) último um singleto largo (3,60 ppm) se refere a água advinda da umidade presente no solvente deuterado e devido ao efeito do sal ser hidrocópico.

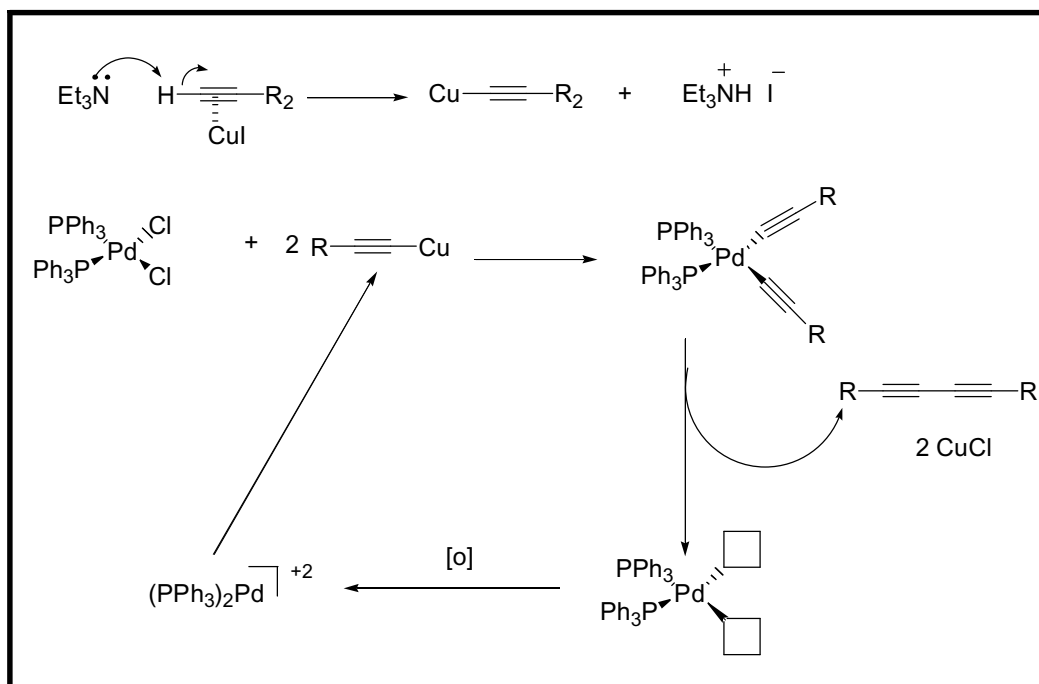
No espectro de RMN de ^{13}C foram observados dois sinais, um sinal blindado (8,82 ppm) referente a metila e um sinal mais desblindado (46,0 ppm) referente ao metileno.

3. Resultados e Discussões

3.5. Formação de di-inos na reação de Sonogashira.

Nas reações utilizando 1-octino e fenilacetileno ocorreram a formação de produtos de dimerização dos acetilenos, os diinos, como subprodutos no meio reacional. É conhecido que os dímeros são formados na pré-catalise (em uma etapa anterior no ciclo catalítico). A formação do respectivo diino não foi observada nas reações que utilizaram o álcool propargílico. O **Esquema 15** mostra um possível mecanismo adaptado para a formação dos di-inos na redução de Pd (II) para Pd (0) [SONOGASHIRA, 1975; CHINCHILLA, 2007; NEGISHI, 2002].

Esquema 15: O processo de formação do di-inos na etapa de pré-catalise.



O hexadeca-7,9-diino e o 1,4-difenilbutadiino foram isolados por cromatografia em coluna de sílica e caracterizados por IV, RMN de ^1H , e de ^{13}C e

3. Resultados e Discussões

espectrometria de massas. Além disso, todos os di-inos foram quantificados em todas as reações e os resultados são demonstrados a seguir.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos di-inos foram de acordo com a literatura [LEI, 2002].

3.5.1. Caracterização do hexadeca-7,9-diino (33).

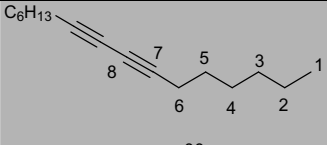
O hexadeca-7,9-diino (33) foi caracterizado e elucidado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e por espectrometria de massas.

A) Espectroscopia no Infravermelho do hexadeca-7,9-diino (33)

No espectro de IV (KBr) foram observadas as seguintes bandas: $\nu_{\text{máx}}$ [cm^{-1}] 2931 (C-H alifático) e 1466 e 1459 (C-C alifático) bandas de confirmação.

B). Espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C do hexadeca-7,9-diino (33).

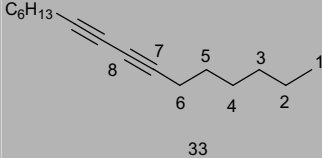
Tabela 20: Dados espectroscópicos de ^1H para o hexadeca-7,9-diino (33).

	$\delta\text{H/ppm}$ (Multiplicidade (J/Hz))	Lit. $\delta\text{H/ppm}$ (Multiplicidade(J/Hz))	Atribuição
1	0,87 (t, $J=6,6$ Hz, 6H)	0,87 (t, $J=6,6$ Hz, 6H)	(-CH ₃)
2	1,50-1,47 (m, 4H)	1,50-1,47 (m, 4H)	-C \equiv C-CH ₂ -CH ₃
3, 4 e 5	1,27 (m, 12H)	1,40-1,20(m,12H)	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)
6	2,23 (t, $J = 6\text{Hz},4\text{H}$)	2,22 (t, $J=8\text{Hz},4\text{H}$)	(-C \equiv C-CH ₂)

Espectro obtido em solução de CDCl_3 , Lit. LEI, 2002.

3. Resultados e Discussões

Tabela 21: Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C para o hexadeca-7,9-diino (**33**).

	$\delta\text{C/ppm}$	Lit. $\delta\text{C/ppm}$	Atribuição
1	13,9	14,4	(-CH ₃)
2	22,4	22,9	(-CH ₂ -CH ₃)
3	31,2	31,7	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
4	28,3	28,7	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
5	28,5	28,9	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
6	19,1	19,6	(C≡C-CH ₂ -)
7	77,4	77,9	Alquino(C)
8	65,5	65,7	Alquino(C)

Espectro obtido em solução de CDCl_3 . Lit. LEI, 2002

Os valores de deslocamento químico observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C encontram-se nas **Tabelas 20 e 21**, e estão de acordo com os valores relatados na literatura. [LEI, 2002].

C) Espectrometria de massa do hexadeca-7,9-diino (33).

O produto foi analisado por CG-MS com a finalidade de verificar a pureza, bem como o peso molecular e a fragmentação correspondente do hexadeca-7,9-diino esperada.

O espectro de massas apresentou o íon molecular $[\text{M}^+]$ de m/z 218 e os fragmentos: 203 (0,32%); 189 (8,2%); 175 (1,7%); 161 (3,1%); 147 (10,0%); 147 (20,3%); 133 (20,3%); 91 (100%), condizentes com a estrutura proposta.

3. Resultados e Discussões

3.5.2. Caracterização do 1,4-difenilbutadiino (34)

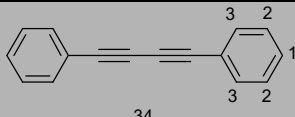
O 1,4-difenilbutadiino (34) é um sólido levemente amarelado com aspecto ceroso e com ponto de fusão 86-88 °C. Este foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas.

A) Espectroscopia no Infravermelho do 1,4-difenilbutadiino (34).

No espectro de IV (KBr) foram observadas as seguintes bandas: $\nu_{\text{máx}}$ [cm^{-1}] 3050 (C-H aromático) e 1594 (C-C aromático).

B). Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C do 1,4-difenilbutadiino (34).

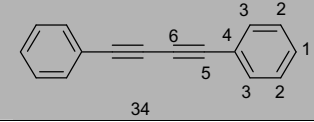
Tabela 22: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o 1,4-difenilbutadiino (34).

	$\delta\text{H/ppm}$ (Multiplicidade, J/Hz)	Lit. $\delta\text{H/ppm}$ (Multiplicidade, J/Hz)	Atribuição
1 e 2	7,36 (m, 6H)	7,37-7,32 (m, 6H)	C-H Aromático
3	7,55-7,52 (m, 4H)	7,55-7,50 (m, 4H)	C-H Aromático

Espectro obtido em solução de CDCl_3 . Lit. LEI, 2002

3. Resultados e Discussões

Tabela 23: Dados espectroscópico de RMN de ^{13}C para o 1,4-difenilbutadiino (**34**).

	$\delta\text{C/ppm}$	Lit. $\delta\text{C/ppm}$	Atribuição
1	129,1	129,8	Aromático (CH)
2	128,4	128,7	Aromático (CH)
3	132,4	131,1	Aromático (CH)
4	121,7	122,2	Aromático (CH)
5	81,5	82,0	Alquino(C)
6	73,9	74,3	Alquino(C)

Espectro obtido em solução de CDCl_3 . Lit. LEI, 2002

Os valores de deslocamento químico observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C encontram-se nas **Tabelas 22 e 23**, e estão de acordo com os valores relatados na literatura. [LEI, 2002].

C) Espectrometria de massa do 1,4-difenilbutadiino (34**).**

O produto foi analisado por CG-MS com a finalidade de verificar a pureza, bem como o peso molecular e a fragmentação correspondente.

O espectro de massas apresentou o íon molecular $[\text{M}^+]$ de m/z 202 (100%) e os fragmentos: 126 (2,8%) e 101 (10,9%), condizentes com a estrutura proposta.

3. Resultados e Discussões

3.5.3. Discussão da quantificação dos diinos formados no meio reacional.

Tabela 24: Quantidade de diino formado em relação à quantidade de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$ no meio reacional.

Produto obtido ^a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$ (mmol)	diino (mmol)	Razão Pd(II) : diino
4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina (9) hexadeca-7,9-diino(33) (p.m. 218)	0,05	0,206	1 : 4
4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (11) e hexadeca-7,9-diino (33)	0,1	0,454	1 : 4,5
4-ciano-3,5-di-oct-1-inil-fenilamina (13) e hexadeca-7,9-diino (33)	0,1	0,389	1 : 3,8
4-nitro-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (15) e hexadeca-7,9-diino (33)	0,1	0,311	1 : 3,11 ^b
2-fenil-etinilfenilamina (19) 1,4-difenil-butadiino (34) (p.m. 202)	0,15	0,693	1 : 4,6
4-nitro-2-fenil-etinilfenilamina (20) e 1,4-difenil-butadiino (34)	0,1	0,500	1 : 5 ^c
4-metil-2,6-di-fenil-etinilfenilamina (21) e 1,4-difenil-butadiino (34)	0,1	1,10	1 : 11
4-ciano-3,5-di-feniletinilfenilamina (22) e 1,4-difenil-butadiino (34)	0,05	0,658	1 : 13
4-nitro-2,6-di-feniletinilfenilamina (23) e 1,4-difenil-butadiino (34)	0,1	0,990	1 : 9,9 ^b

^a Condições reacionais: 3h temperatura ambiente; Et_3N (2 mL) / mmol; Razão molar dos reagentes utilizados:

haloaromático:acetileno:Pd(II):CuI = 1,0 : 1,6 : 0,05 : 0,05

di-haloaromático:acetileno:Pd(II):CuI = 1,0 : 3,2 : 0,05 : 0,05

^b Reação feita em refluxo durante 3 horas

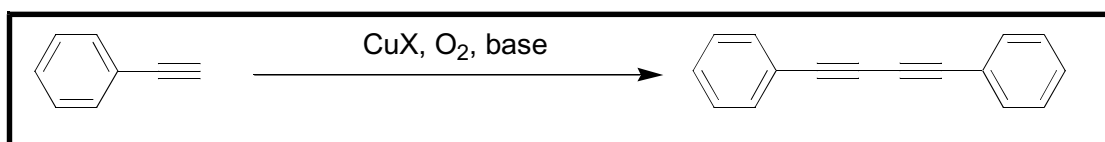
^c 24 h temperatura ambiente

Através dos resultados apresentados na **Tabela 24** pode-se observar que o número de mol de diino obtido é sempre maior que o número de mols do complexo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$ utilizado. No mecanismo proposto para a redução de Pd(II) para Pd(0) (**Página 111**) observamos que para cada mole de diino formado seriam necessários um mole de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$. Assim espera-se obter um mole

3. Resultados e Discussões

equivalente de diino. Evidentemente, há um outro mecanismo para a formação do diino. As reações de acoplamento foram feitas trocando o ar para uma atmosfera inerte, onde uma pressão positiva de argônio foi mantida durante o período da reação, com a intenção de reduzir a presença de oxigênio. Assim, a reação de homoacoplamento (reação de Glaser) do acetileno na presença de cobre, base e oxigênio seriam minimizadas (**Figura 32**).

Figura 32: Reação de Glaser de fenilacetileno.



A chave para tornar o processo de homoacoplamento catalítica em paládio e cobre é a reoxidação do paládio (0) para paládio (II). Assim, é possível reformar o diacetilídeo de paládio via duas reações de transmetalração para em seguida o diorganopaládio sofrer a reação de eliminação redutiva. Recentemente, Fairlamb, Marder e colaboradores mostraram a importância do oxigênio para a reação de homoacoplamento de alcinos terminais na presença de $(PPh_3)_2PdCl_2$, CuI, Et₃N e acetonitrila na temperatura ambiente. Em condições onde o oxigênio foi rigorosamente excluído, por manipulação dos reagentes e a reação dentro de um *Glovebox*, eles observaram que a quantidade de produto de homoacoplamento era equivalente a quantidade de Pd (II) utilizado no início da reação. Uma reação equivalente, mais exposto ao ar para dois minutos, resultou na formação do produto de homoacoplamento com alto rendimento em 3 horas de reação na temperatura ambiente [FAIRLAMB, 2005].

3. Resultados e Discussões

Outras condições reacionais (oxidantes) podem ser utilizadas para promover a reação de homoacoplamento (devido a reoxidação de Pd(0) para Pd (II)), entre elas são:

- (1) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, e cloroacetona em benzeno; [VLASSA, 1996].
- (2) Pd(dba)₂, *n*-Bu₄NBr, NaOH, e brometo de alila em CH₂Cl₂; [ROSSI, 1985]
- (3) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, aminas (Et₃N ou Dabco), e bromoacetato em THF; [LEI, 2002]
- (4) Pd(OAc)₂, CuI, DABCO, acetonitrila e ar [Li, 2005].

4. Conclusão

O estudo inicial de possíveis fontes de paládio (0) para catalisar a reação de Sonogashira de *orto*-haloanilinas com álcool propargílico mostrou a viabilidade de utilizar o complexo Pd(PPh₃)₂(Cl)₂, ou por geração do complexo *in situ* a partir dos reagentes PdCl₂ e PPh₃, para a reação de acoplamento cruzada. Em seguida, a reação de Sonogashira entre as *orto*-haloanilinas funcionalizadas e os acetilenos terminais (fenil acetileno, 1-octino, e álcool propargílico) foi investigada. Utilizando a metodologia padrão desenvolvida por Sonogashira obtivemos os produtos de acoplamento, *orto*-aminofenil acetilenos, com rendimentos bons a excelentes com um tempo reacional curto quando as reações foram conduzidas em temperatura ambiente ou sob refluxo no caso da utilização de um substrato di-bromado. Derivados inéditos da reação de acoplamento cruzado foram obtidos:

- 4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina **(9)**;
- 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina **(11)**;
- 4-ciano-3,5-di-oct-1-inil-fenilamina **(13)**;
- 4-nitro-di-oct-1-inil-fenilamina **(15)**;
- 2-oct-1-inil-fenil-etinil-amina **(19)**;
- 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina **(20)**;
- 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina **(21)**;
- 4-ciano-3,5-di-fenil-etinil-fenilamina **(22)**;
- 4-nitro-2,6-di-feniletinil-fenilamina **(23)**;
- 4-nitro 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol **(25)**;
- 3-[2-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-metil-fenil]-prop-2-in-1-ol **(26)**;
- 4-ciano-3,5-di-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenilamina **(27)**;

4-Conclusão

N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzilamida (**29**).

Além disso, foram investigadas variações na metodologia sintética para a reação de 2-iodo-fenilamina com fenil acetileno ou 1-octino: ((I) em ausência de Cul; (II) FIMID-Cul no lugar de Cul; e (III) FIMID-Cul na ausência de PPh₃). Utilizando fenil acetileno, obteve-se como produto nos três casos o 2-fenil indol ao contrário do procedimento de Sonogashira onde obtivemos 2-fenil-etinil-fenilamina. Entretanto, utilizando 1-octino a reação não ocorreu com o método (I), e com os outros dois métodos o produto 2-oct-1-inil-fenil-etinil-amina foi obtido.

5. Referências Bibliográficas

5. Referências Bibliográficas

A. J. CARMICHAEL, M.J. EARLE, J.D. HOLBREY, P.B. MCCORMAC, K.R. SEDDON, The heck reaction in ionic liquids: A multiphasic catalyst system. **Organic Letters**.1999, 1, 997.

ADIMURTHY, SUBBARAYAPPA; RAMACHANDRAIAH, GADDE; GHOSH, PUSHPITO K.; BEDEKAR, ASHUTOSH V. A new, environment friendly protocol for iodination of electron-rich aromatic compounds. **Tetrahedron Letters**, 2003, 44 5099-5101.

AHMED, MOHAMED S. MOHAMED; MORI, ATSUNORI. Carbonylative Sonogashira Coupling of Terminal Alkynes with Aqueous Ammonia. **Organic Letters**, 2003, 5, 3057-3060,

AKAHIDE, FUKUYAMA; MASUTAKA SHINMEN; SATOSHI, NISHITANI; MASSAKI SATO; ILHYONG RYU, A copper-free Sonogashira coupling reaction in ionic liquids and its application to a microflow system for efficient catalyst recycling. **Organic Letters**.2002, 4, 1691.

ATUL, R. GHOLAP, K.VENKATESAN, PASRICHA, RENU; THOMAS, DANIEL; RAJGOPAL, J. LAHOTI; KUMAR, V. SRINIVASAN. C. Copper-and ligant-free Sonogashira reaction catalyzed by Pd (0) nanoparticles at ambient conditios under ultrasound irradiation. **J. Journal of Organic Chemistry**, 2005, 70, 4869.

BAEYER, ADOLF. Grignard reaction. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, 1905, 38, 2759-2765.

BATSANOV, ANDREI S.; COLLINGS, JONATHAN C.; FAIRLAMB, IAN J. S.; HOLLAND, JASON P.; HOWARD, JUDITH A. K.; LIN, ZHENYANG; MARDER, TODD B.; PARSONS, ALEX C.; WARD, RICHARD M.; ZHU, JUN. Requirement for an Oxidant in Pd/Cu Co-Catalyzed Terminal Alkyne Homocoupling To Give Symmetrical 1,4-Disubstituted 1,3-Diynes.. **Journal of Organic Chemistry**. 2005, 70, 703-706.

BRANYTSKA, OLENA V.; NEUMANN, RONNY. An Efficient, Catalytic, Aerobic, Oxidative Iodination of Arenes Using the H5PV2Mo10O40 Polyoxometalate as Catalyt. **Journal of Organic Chemistry**, 2003, 68, 9510-9512.

C. J. MATHEWS, P.J. SMITH, T. WELTON. Palladium catalysed Suzuki cross-coupling reactions in ambient temperature ionic liquids. **Chem. Comm.** 2000 1249.

CASSAR, L. J. Synthesis of aril- and vinyl – substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes . **J. Organometallic Chemistry**. 1975, 93, 253.

CASTRO, C. E.; STEPHENS, R.D.. Substitutions by Ligands of Low Valent Transition Metals. A Preparation of Toluenes and Heterocycles from aryl Iodides and Cuprous Acetylides. **Journal of Organic Chemistry**. 1963, 28, 2163.

5. Referências Bibliográficas

CHINCHILLA, RAFAEL; NÁJERA, CARMEM. The Sonogashira Reaction; A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. **Chemical Reviews**, 2007, 107, 874-922.
CRABTREE, ROBERT H. The organometallic chemistry of the transition metals. New Jersey: **Wiley Interscience**, quarta edição, 2005.

CUSTÓDIO, CINTIA DE ANDRADE. Desenvolvimento de metodologia de iodação visando a obtenção da 5-[¹²³I] iodouracila e de compostos iodoaromáticos. 2006.161p. Dissertação (mestrado em ciências na área de pós-graduação em química orgânica)- Instituto de química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

DAS, BISWANATH; KRISHNAIAH, MADDEBOINA; VENKATESWARLU, KATTA; REDDY, V. SAIDI. A mild and simple regioselective iodination of activated aromatics with iodine and catalytic ceric ammonium nitrate. **Tetrahedron Letters**, 2007, 48, 81-83.

DEMINA, MARIA; VELIKANOV, ANDREY; MEDVEDEVA, ALEVTINA; LARINA LYUDMILA; VORONKOV, MIKHAIL. Universal method for trimethylsilylation of acetylenic alcohols and glycols. **Journal of Organometallic Chemistry**, 1998, 129-133, 553.

DEMINA, MARIA; VELIKANOV, ANDREY; MEDVEDEVA, ALEVTINA; LARINA LYUDMILA; VORONKOV, MIKHAIL. Universal method for trimethylsilylation of acetylenic alcohols and glycols. **Journal of Organometallic Chemistry**, 1998, 553, 129-133.

DIECK, H. A.; HECK F.R. Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic and Vinylic Acetylene Derivatives. **J. Organometallic Chemistry**. 1975, 93, 259.
DUPONT, JAÍRTON. Química organometálica. Elementos do bloco d. Porto Alegre: **Bookman**, 2005.

FRANKS, MARION A.; SCHRADER, EDWARD A.; PIETSCH, CHRISTINE; PENNELLA, DANIEL R.; TORTI, SUZY V.; WELKER, MARK E. Oxathiolene oxide synthesis via chelation-controlled addition of organometallic reagents to alkynols followed by addition of sulfur electrophiles and evaluation of oxathiolene oxides as anticarcinogenic enzyme inducers. **Bioorganic e medicinal chemistry**. 2005. 2221-2233.

FUJII, NAOAKI; HARESCO, JOSE J.; NOVAK, KATHLEEN A. P.; STOKOE, DAVID; KUNTZ, IRWIN D.; GUY, R. KIPLIN. A Selective Irreversible Inhibitor Targeting a PDZ Protein Interaction Domain. **Journal of the American Chemical Society**, 2003, 125, 12074-12075.

FUJITA, KENICHI; TAKAHASHI, YOSHINORI; OWAKI, MAKI; YAMAMOTO, KAZUNARI; YAMAGUCHI, RYOHEI. Synthesis of five-, six-, and seven-membered ring lactams by Cp*Rh complex-catalyzed oxidative N-heterocyclization of amino alcohols. **Organic Letters**, 2004, 6, 2785-2788.

5. Referências Bibliográficas

GARDEN, SIMON J.; TORRES, JOSÉ C.; FERREIRA, ALEXANDRE A.; PINTO, ANGELO C.. A modified Sandmeyer methodology and the synthesis of (±)-Convolutamydine A. **Tetrahedron Letters**, 1997, 38, 1501-1504.

GARDEN, SIMON J.; TORRES, JOSÉ C.; MELO, SIMONE C. DE SOUZA; LIMA, ALEXANDRE S.; PINTO, ANGELO C.; LIMA, EDSON L. S.. Aromatic iodination in aqueous solution. A new lease of life for aqueous potassium dichloriodate. **Tetrahedron Letters**, 2001, 42, 2089-2092.

GENIN, EMILIE; AMENGUAL, REMI; MICHELET, VERONIQUE; SAVIGNAC, MONIQUE; JUTAND, ANNY; NEUVILLE, LUC; GENET, JEAN-PIERRE. A novel water-soluble m-TPPTC ligand: Steric and electronic features - recent developments in Pd- and Rh-catalyzed C-C bond formations. **Advanced Synthesis & Catalysis**, 2004, 346, 1733-1741.

HONG, KI BU; LEE, CHUL WEE; YUM, EUL KGUN. Synthesis of 2-substituted indoles by palladium-catalyzed heteroannulation with Pd-NaY zeolite catalysts. **Tetrahedron Letters**. 2004, 45, 693-697.

IYER, SURESH; KULKARNI, GIRISH M. Mo(CO)₆-mediated selective reduction of azides and nitro compounds to amines under neutral conditions. **Synthetic Communications**, 2004, 34, 721-725.

J. DUPONT, R.F. DE SOUZA, P.A.Z. SUAREZ,. Ionic liquid (Molten salt) phase organometallic catalysis. **Chem. Rev.** 2002, 102, 3667.

J., MORITANI; Y. FUJIWARA. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. **Tetrahedron Letters** 1967, 12, 1119.

JENS, HILLERICH; PLENIO, HEBERT. Continuous biphasic catalyzed cross coupling reactions. **Chem Comm.** 2003, 3024.

JENS; BRAJE, WILFRIED M.; HOFFMANN, H. MARTIN R. Cross-coupling reactions in Cinchona alkaloid chemistry: aryl-substituted and dimeric quinine, quinidine, as well as quincorine and quincoridine derivatives. Frackenpohl. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, 2001, 1, 47-65.

KABALKA, G. W.; WANG, L.; NAMBOODIRI, V.; PAGNI, R. M. Rapid microwave-enhanced, solventless Sonogashira coupling reaction on alumina. **Tetrahedron Letters**, 2000, 41, 5151-5154.

KABALKA, GEORGE W.; PAGNI, RICHARD M.; WANG LEI. Sonogashira coupling and cyclization reactions on alumina: a route to aryl alkynes, 2-substituted-benzo[b]furans and 2-substituted-indoles. **Tetrahedron**, 2001, 57, 8017-8028.

KAWATO, HARUKO C.; NAKAYAMA, KIYOSHI; INAGAKI, HIROAKI; OHTA, TOSHIHARU. NOVEL. Peptidomimetics of the Antifungal Cyclic Peptide Rhodopeptin: Synthesis of Mimetics and Their Antifungal Activity. **Organic Letters**, 2001, 3, 3451-3454.

5. Referências Bibliográficas

KIM, JONG-HO; LEE, DONG-HO; JUN, BONG-HYUN, LEE, YOON-SIK. Copper-free Sonogashira cross-coupling reaction catalyzed by polymer-supported N-heterocyclic carbene palladium complex. **Tetrahedron Lettes**. 2007, 48, 7079-7084.

KORADIN, CHRISTOPHER; DOHLE, WOLFGANG; RODRIGUEZ, ALAIN L.; SCHMID, BERTRAM; KNOCHEL, PAUL. Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases.. **Tetrahedron**, 2003, 59, 1571-1587.

L. XU, W. CHEN, J. XIAO. Heck reaction in ionic liquids and the in situ identification of N-heterocyclic carbene complexes of palladium. **Organometallics**. 2000, 19, 1123.

LEI, AIWEN; SRIVASTAVA, MANISHA; ZHANG, Xumu. Transmetalation of palladium enolate and its application in palladium-catalyzed homocoupling of alkynes: A room temperature, highly efficient route to make diynes. **Journal of Organic Chemistry**. 2002, 67, 1969-1971

LI, JIN-HENG; LIANG, YUN; XIE, YE-XIANG. Efficient palladium-catalyzed homocoupling reaction and Sonogashira cross-coupling reaction of terminal alkynes under aerobic conditions. **Journal of Organic Chemistry**. 2005, 70, 4393-4396.

LIANG, BO; DAI, MINGJI; CHEN, JIAHUA; YANG, ZHEN. Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction with PdCl₂ in Water under Aerobic Conditions. **Journal of Organic Chemistry**, 2005, 70, 391-393.

LIANG, BO; HUANG, MENGWEI; YOU, ZEJIN; XIONG, ZHENGCHANG; LU, KUI; FATHI, REZA; CHEN, JIAHUA; YANG, ZHEN. Pd-catalyzed copper-free carbonylative Sonogashira reaction of aryl iodides with alkynes for the synthesis of alkynyl ketones and flavones by using water as a solvent. **Journal of Organic Chemistry**, 2005, 70, 6097-6100.

LIN, CHI-FONG; LO, YU-HSIANG; HSIEH, MING-CHU; CHEN, YI-HUA; WANG, JEH-JENG; WU, MING-JUNG. Cytotoxicities, cell cycle and caspase evaluations of 1,6-diaryl-3(Z)-hexen-1,5-diynes, 2-(6-aryl-3(Z)-hexen-1,5-diynyl)anilines and their derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2005, 13, 3565-3575.

MARTINEZ-ESPERON, MARIA FERNANDA; RODRIGUEZ, DAVID; CASTEDO, LUIS; SAA, CARLOS. Synthesis of carbazoles from ynamides by intramolecular dehydro Diels-Alder reactions. **Organic Letters**, 2005, 7, 2213-2216.

MAYA, FRANCISCO; CHANTEAU, STEPHANIE H.; CHENG, LONG; STEWART, MICHAEL P.; TOUR, JAMES M. Synthesis of Fluorinated Oligomers toward Physical Vapor Deposition Molecular Electronics Candidates. **Chemistry of Materials**, 2005, 17, 1331-1345.

MOHAMED AHMED, MOHAMED S.; MORI, ATSUNORI. Sonogashira coupling with aqueous ammonia directed to the synthesis of azotolane derivatives. **Tetrahedron** 2004, 60, 9977-9982.

5. Referências Bibliográficas

NEGISHI, EI-ICHI. Handbook of Organopalladium Chemistry of Organic Synthesis. **Wiley Interscience**. 2002. v 1 .

NEGISHI, EI-ICHI. Handbook of Organopalladium Chemistry of Organic Synthesis. **Wiley Interscience**. 2002. v 1 .

NEGISHI, EI-ICHI.; COPÉRET CHRISTOPHE.; MA, SHENGMING.; LIOU, SHOW-YEE.; LIU, FANG. Cyclic Carbopalladation. A Versatile Synthetic Methodology for The Construction of Cyclic Organic Compounds. **Chemical Reviews**. 1996, 96, 365-393.
OKURO, KAZUMI; FURUUNE, MAKOTO; ENNA, MASAHIRO; MIURA, MASAHIRO; NOMURA, MASAKATSU. Synthesis of aryl- and vinylacetylene derivatives by copper-catalyzed reaction of aryl and vinyl iodides with terminal alkynes. **Journal of Organic Chemistry**, 1993, 58, 4716-21.

PARK, JEWN GIEW; SILL, PETER C.; MAKIYI, EDWARD F.; GARCIA-SOSA, ALFONSO T.; MILLARD, CHARLES B.; SCHMIDT, JAMES J.; PANG, YUAN-PING. Serotype-selective, small-molecule inhibitors of the zinc endopeptidase of botulinum neurotoxin serotype A. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2006, 14, 395-408.

PATIL, NITIN T.; WU, HUANYOU; YAMAMOTO, YOSHINORI.A. Route to 2-Substituted Tetrahydroquinolines via Palladium-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Anilino-alkynes **Journal of Organic Chemistry**, 2007, 72, 6577-6579.

PITTS, MICHAEL R.; HARRISON, JUSTIN R.; MOODY, CHRISTOPHER J. Indium metal as a reducing agent in organic synthesis. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, 2001, 9, 955-977.

PORCO, JONH; Jr.; SCHOENEN, FRANK J.; STOUT, THOMAS J.; CLARDY, JON; SCHREEBER, STUART L. Transannular Diels-Alder Route to Dynemicin A. **J. Am. Chem. Soc.** 1990, 112, 7410-7411.

R. F., HECK. Arylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by group VIII metal derivatives **J Am Chem. Soc.** 1968, 90, 5518.

R. F., HECK; NOLLEY, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl and styryl halides. **J. Org. Chem.** 1972, 37, 2320.

ROLLET, P.; KLEIST, W.; DUFAUD, V.; DJAKOVITCH, L. Copper-free heterogeneous catalysts for the Sonogashira cross-coupling reaction: Preparation, characterization, activity and applications for organic synthesis. **Journal of molecular catalysis**. 2005. p.39-51.

ROSSI, R.; CARPITA, A.; BIGELLI, C. Synthesis of diynes by phase transfer catalysis in the presence of a Pd (0) catalyst. **Tetrahedron Lett.** 1985, 26, 523.

SAKAI, NORIO; ANNAKA, KIMIYOSHI; KONAKAHARA, TAKEO. Palladium-catalyzed coupling reaction of terminal alkynes with aryl iodides in the presence of indium tribromide and its application to a one-pot synthesis of 2-phenylindole. **Organic Letters**, 2004, 6, 1527-1530.

5. Referências Bibliográficas

SATHIYAPRIYA, R.; KARUNAKARAN, R. JOEL. Novel, water-based procedure for the monoiodination of aromatic amines and phenols. **Synthetic Communications**, 2006, 36, 1915-1917.

SONOGASHIRA, KENKICHI; TOHDA, YASOU; HIGIHARA, NOBUE. A convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, 1975, 50, 4467-4470.

SOON, BONG PARK,; HOWARD, ALPER. Recyclable Sonogashira coupling reactions in an ionic liquid, effected in the absence of both a copper salt and a phosphine. **Chem. Comm.** 2004, 1306.

T. MIZOROKI, K.; MORI, A.; AZAKI. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. **Bull.Chem.Soc. Jnp**, 1971, 44, 581.

TANG, BO-XIAO; WANG, FENG; LI, JIN-HENG; XIE, YE-XIANG; ZHANG, MAN-BO. Reusable Cu₂O/PPh₃/TBAB System for the Cross-Couplings of Aryl Halides and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes. **Journal of Organic Chemistry**, 2007, 72, 6294-6297,

VILLEMIN, D.; GOUSSU, D. Palladium in homogeneous and supported catalysis: synthesis of functional acetylenics and cyclization to heterocycles. **Heterocycles**, 1989, 29, 1255-1261.

VLASSA, M.; CIOCAN-TARTA, I.; MARGINEANU, F.; OPREAN, I. A palladium promoted route to 3-alkyl-4-(1-alkynyl)-hexa-1,5-dien-3-enes and/or 1,3-dienes. **Tetrahedron**. 1996, 52, 1337.

VOGEL, ARTHUR I.; A textbook of practical organic chemistry including qualitative organic analysis, 3rd Edition, Longman, 1974, Synthesis of ortho-iodobenzoic acid pg. 760.

XAN, JIANG; JOHN, C. BOLLINGER; DONGWHAN, LEE. Reactivity-based fluoride detection: evolving design principles for spring-loaded turn-on fluorescent probes. **Organic Letters**, 2007, v 9, 3579-3582.

XAN, JIANG; JOHN, C. BOLLINGER; DONGWHAN, LEE. Two-dimensional electronic conjugation: Cooperative folding and fluorescence switching. **American Chemical Society**. 2006, v 128, 11732-11733.

YAKOVLEVA, E. A.; IVANCHIKOVA, I. D.; SHVARTSBERG, M. S. Synthesis of substituted benz[g]indole-6,9-diones and benzo[h]quinoline-7,10-diones by heterocyclization of 6-alkynyl-5-amino-1,4-naphthoquinones. **Russian Chemical Bulletin**, 2005, 54, 421-427.

YASUHARA, AKITO; KASANO, ATSUSHI; SAKAMOTO, TAKAO. Convenient reduction of nitrobenzenes to anilines using electrochemically generated nickel. **Journal of Organic Chemistry**, 1999, 64, 2301-2303.

5. Referências Bibliográficas

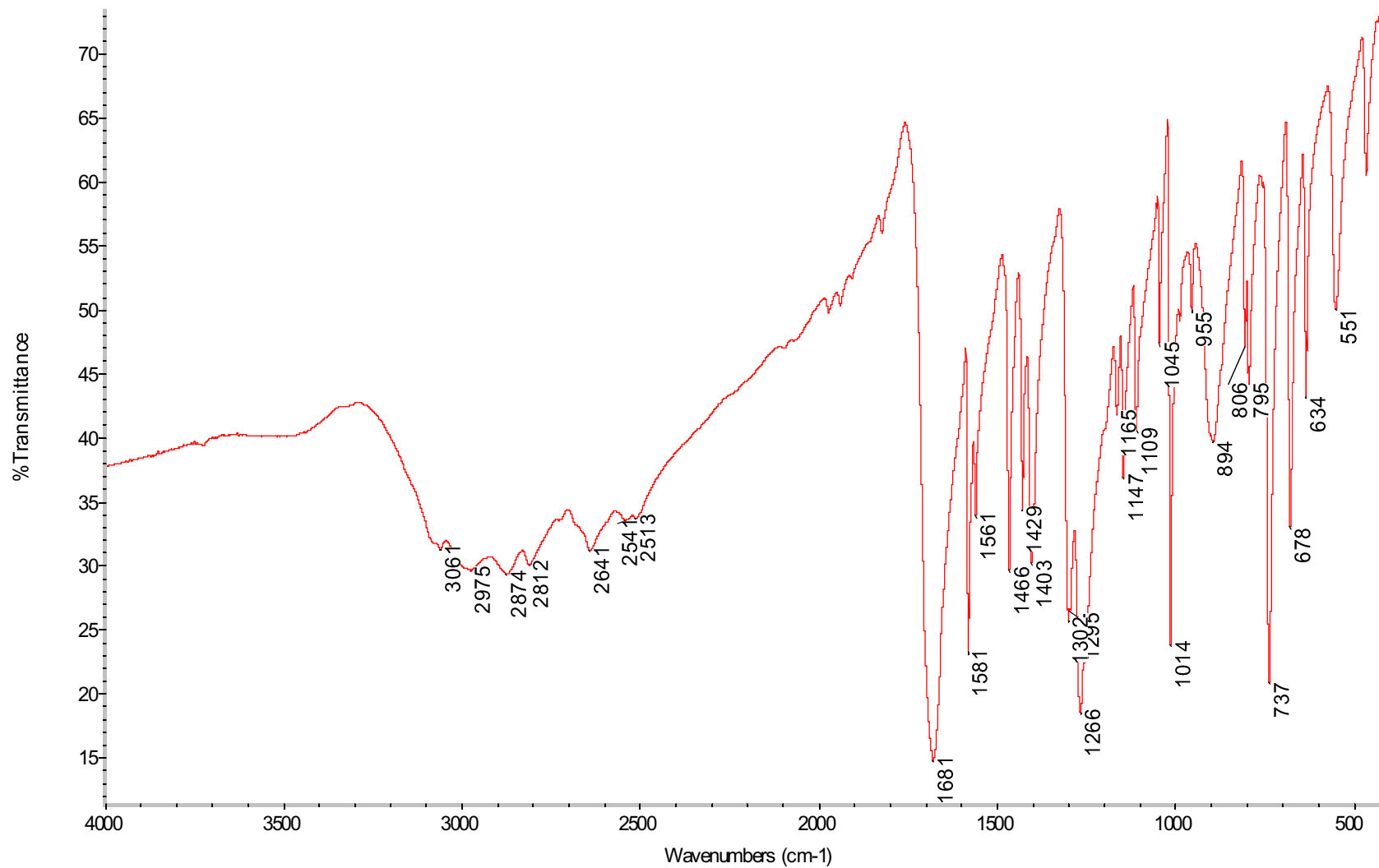
YIN, YAN; MA, WENYING; CHAI, ZHUO; ZHAO, GANG. Et₂Zn-catalyzed intramolecular hydroamination of alkynyl sulfonamides and the related tandem cyclization/addition reaction. **Journal of Organic Chemistry**, 2007, 72, 5731-5736.

ZHANG, YE; REN, TIANRUI; ZHU, WEIWEN; XIE, YANHONG. An improved iodination of 2-amino-5-nitrobenzotrile. **Organic Preparations and Procedures International** 2006, 39, 90-93.

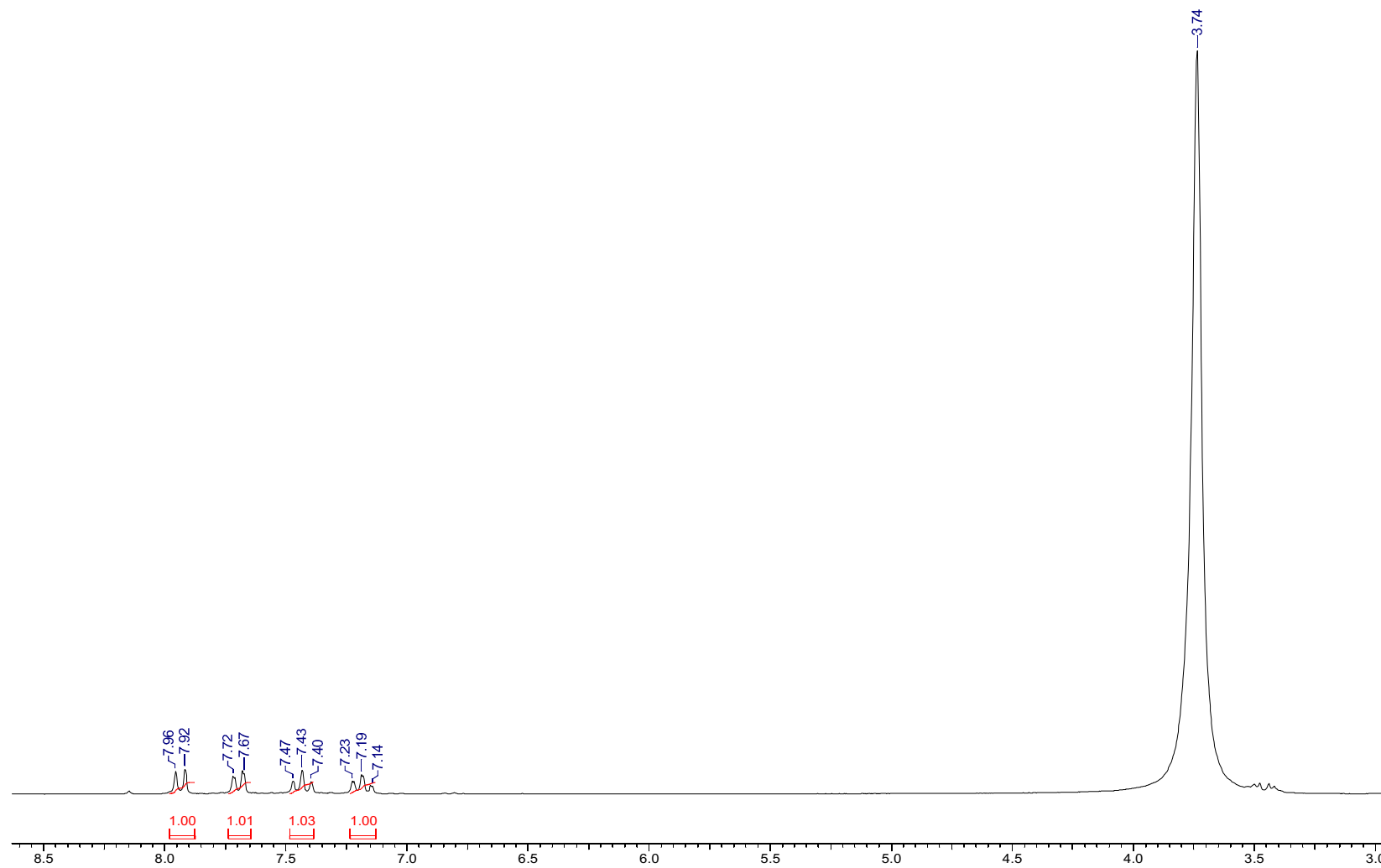
6. Anexos

6.1. SUBSTRATOS SINTETISADOS

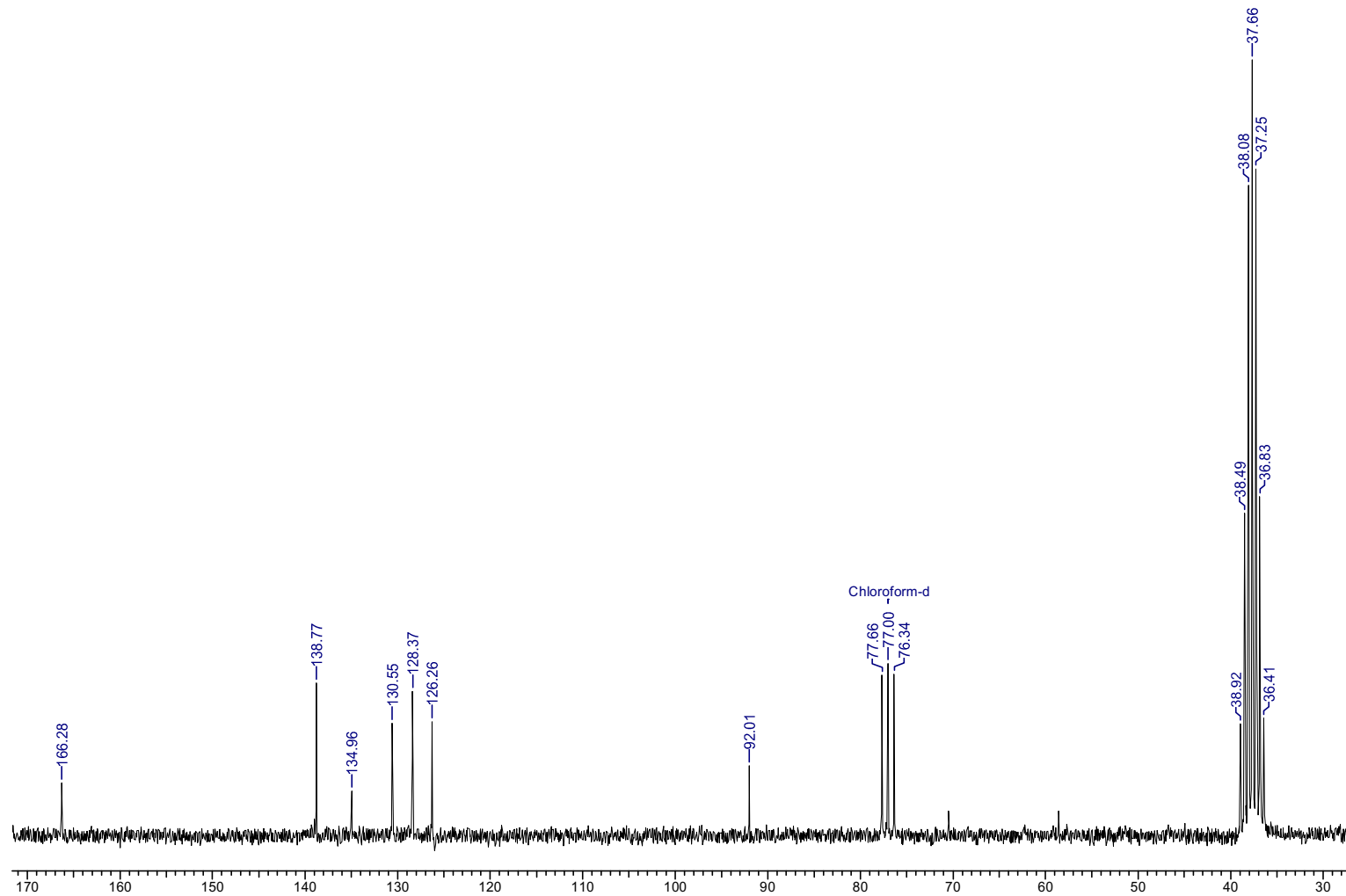
Espectro 1: Espectro de IV do 2-iodo-ácido benzoico (2) em pastilha de KBr.



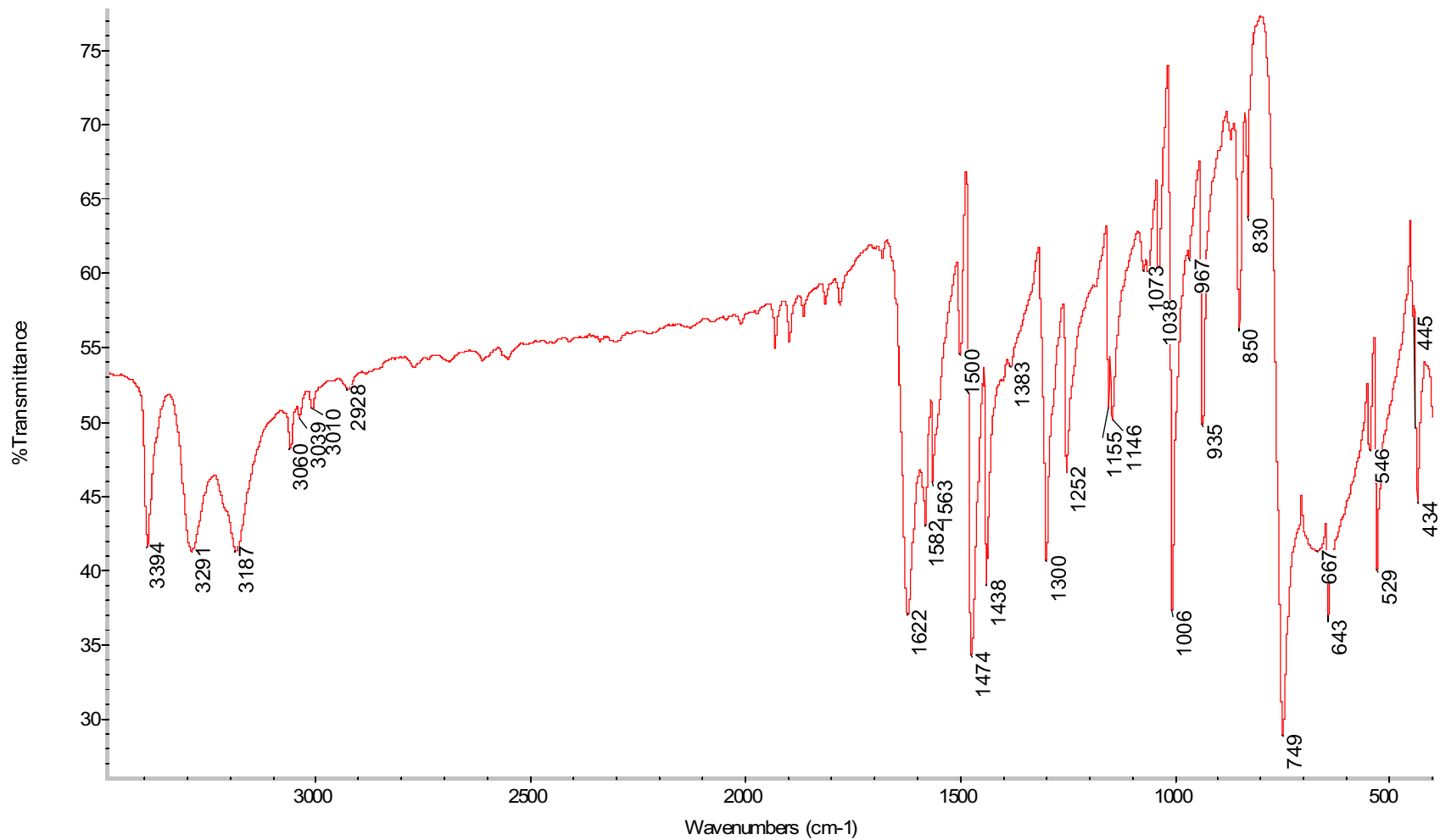
Espectro 2: Espectro de RMN ^1H do 2- iodo-ácido benzóico (2) em DMSO- D_6 . (200 MHz).



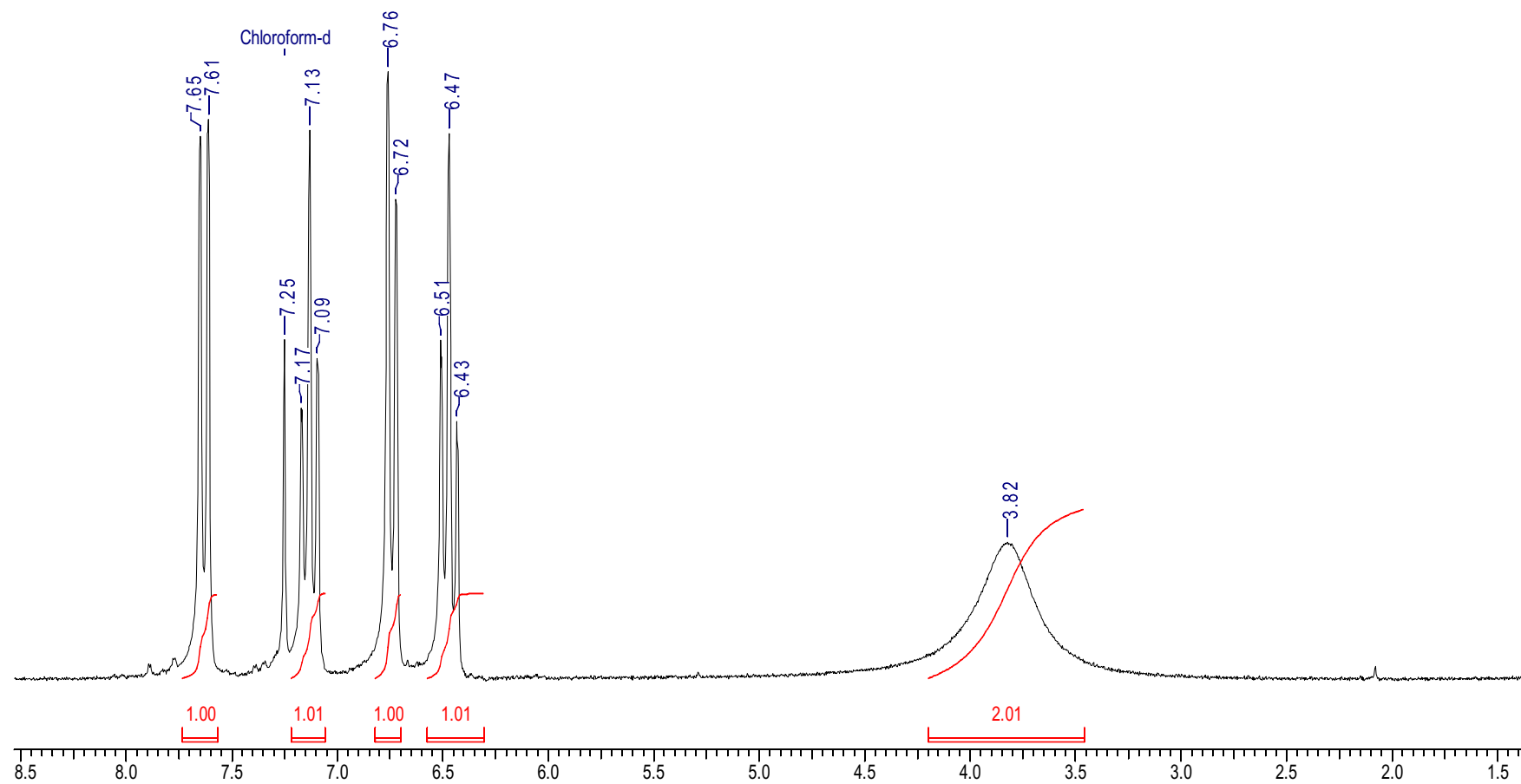
Espectro 3: Espectro de RMN¹³C do 2- iodo-ácido benzóico (2) em DMSO-D₆ (50MHz).



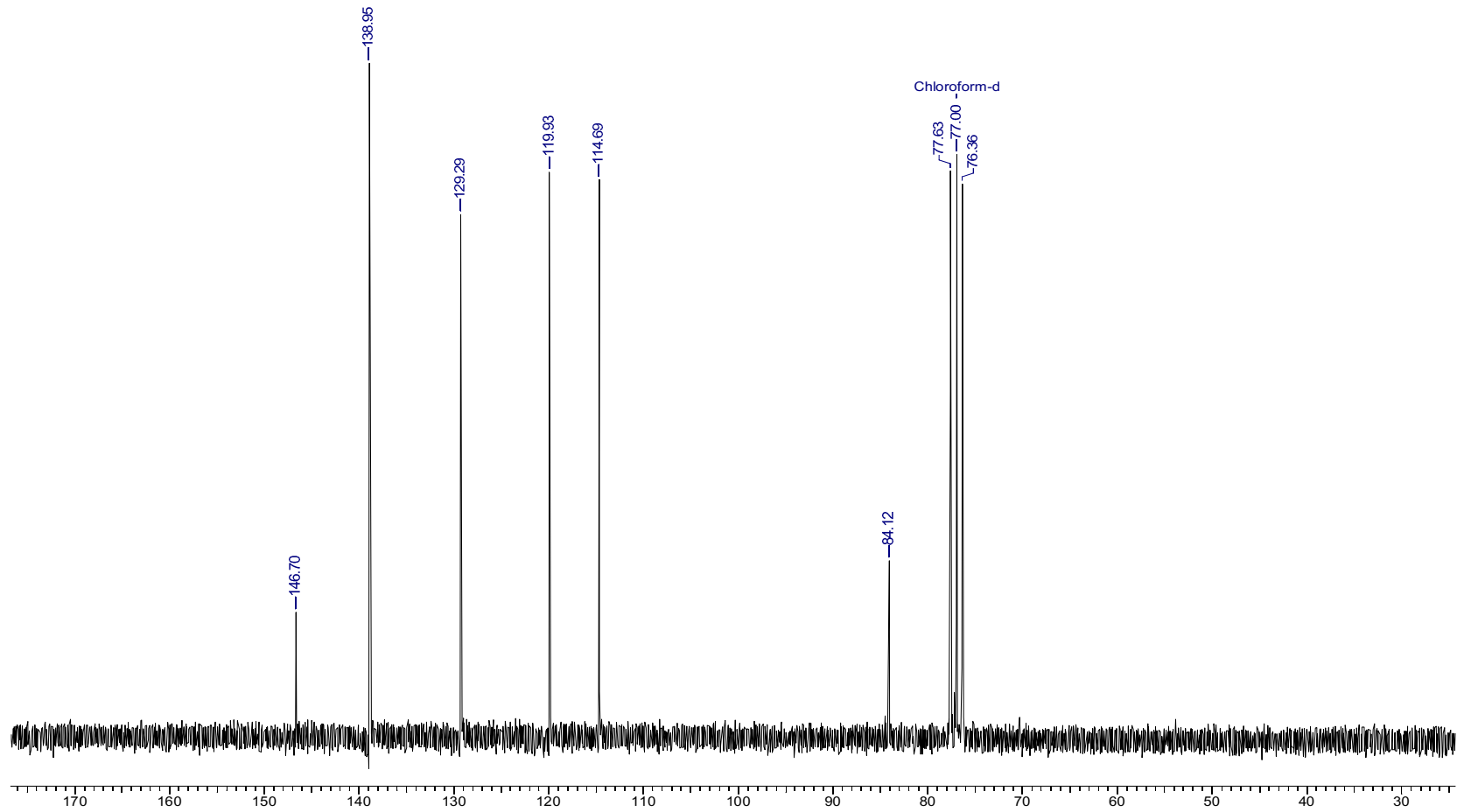
Espectro 4: Espectro de IV do 2-iodoanilina (3) em pastilha de KBr.



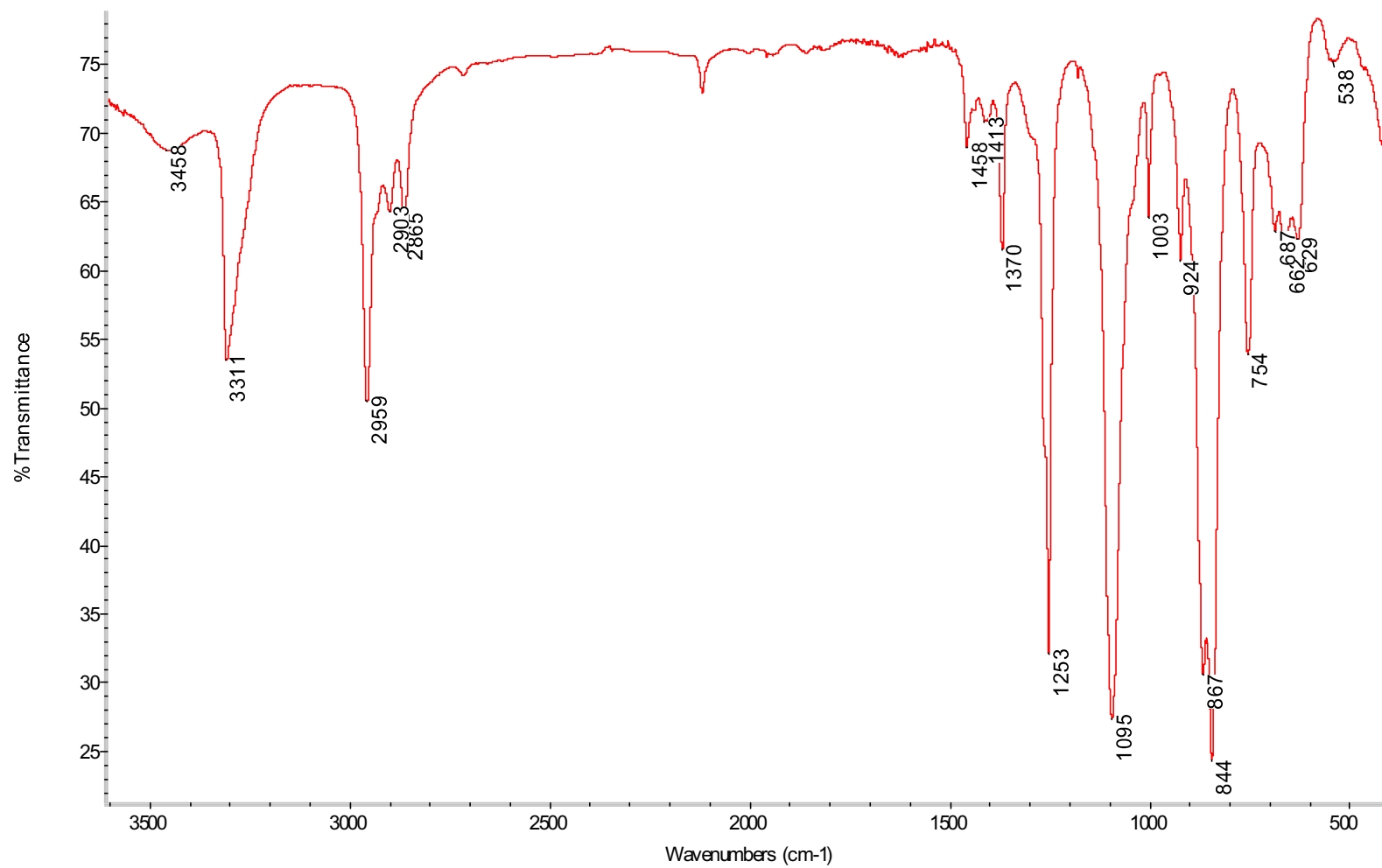
Espectro 5: Espectro de RMN ^1H do 2-iodoanilina (3) em CDCl_3 (200 Hz).



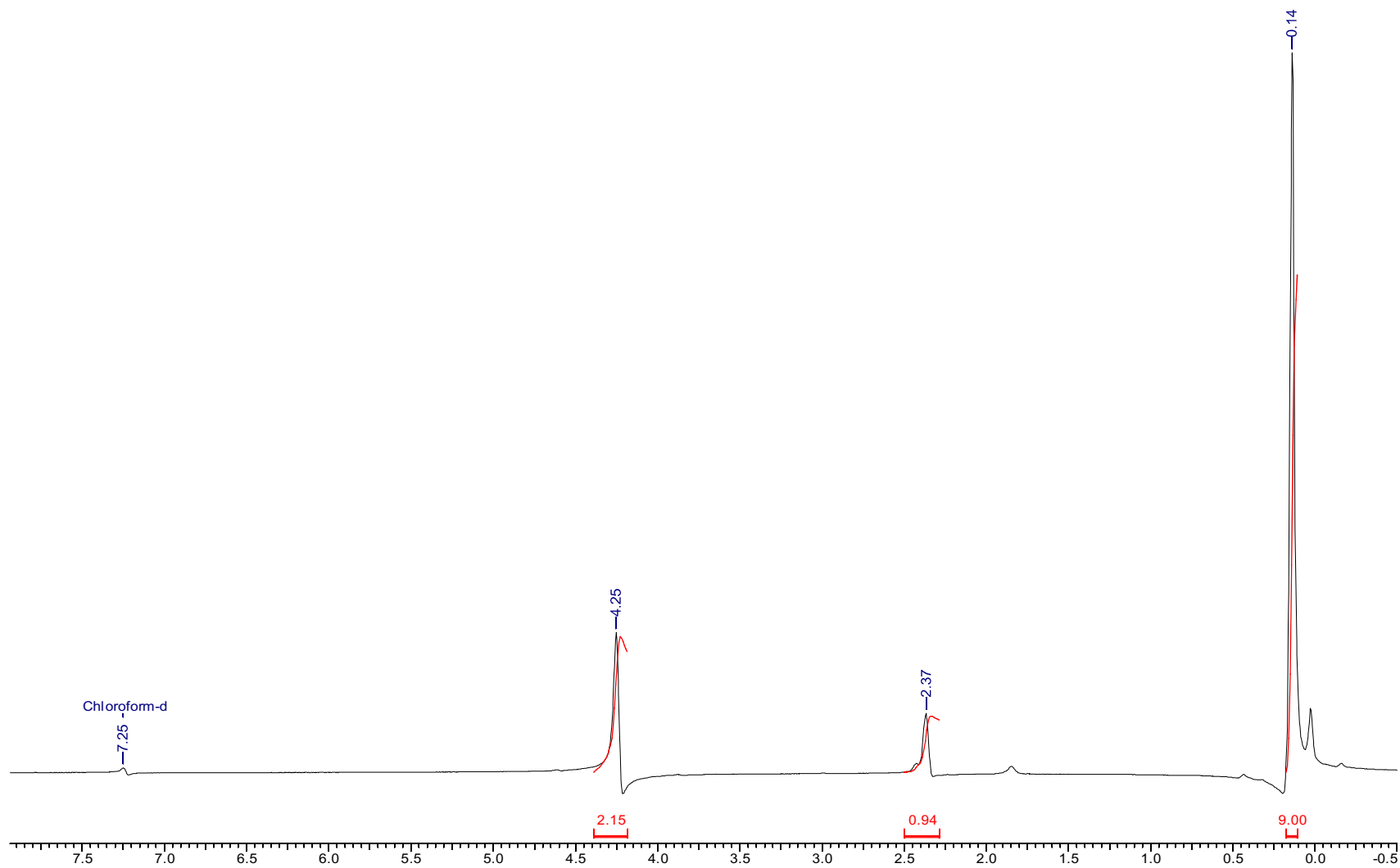
Espectro 6: Espectro de RMN¹³C do 2-iodoanilina (3) em CDCl₃ (50 MHz)



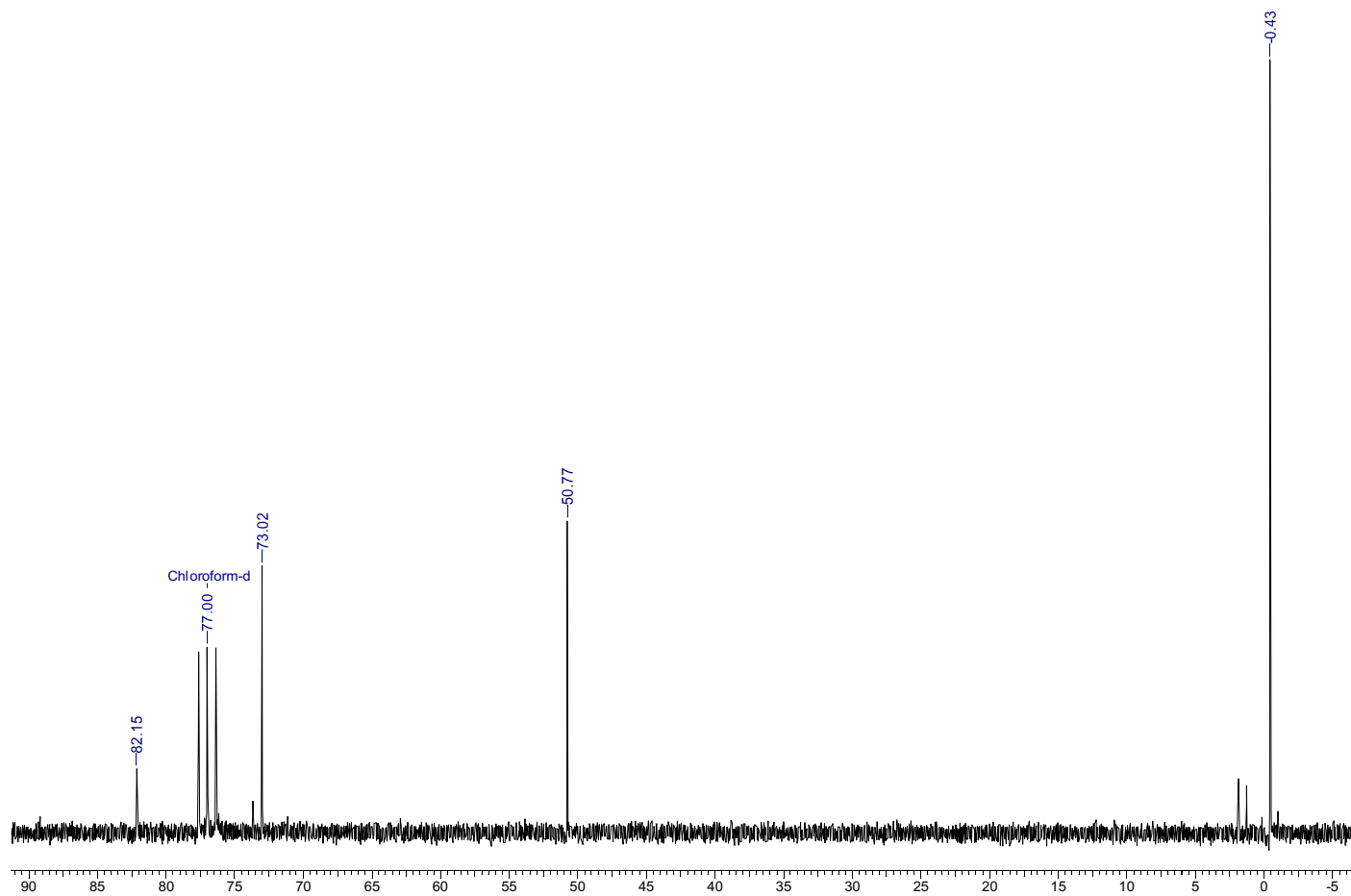
Espectro 7: Espectro de IV do trimetil-prop-2-iniloxi-silano (5) em filme de KBr.



Espectro 8: Espectro de RMN ^1H do trimetil-prop-2-iniloxi-silano (5) em CDCl_3 (200 MHz).

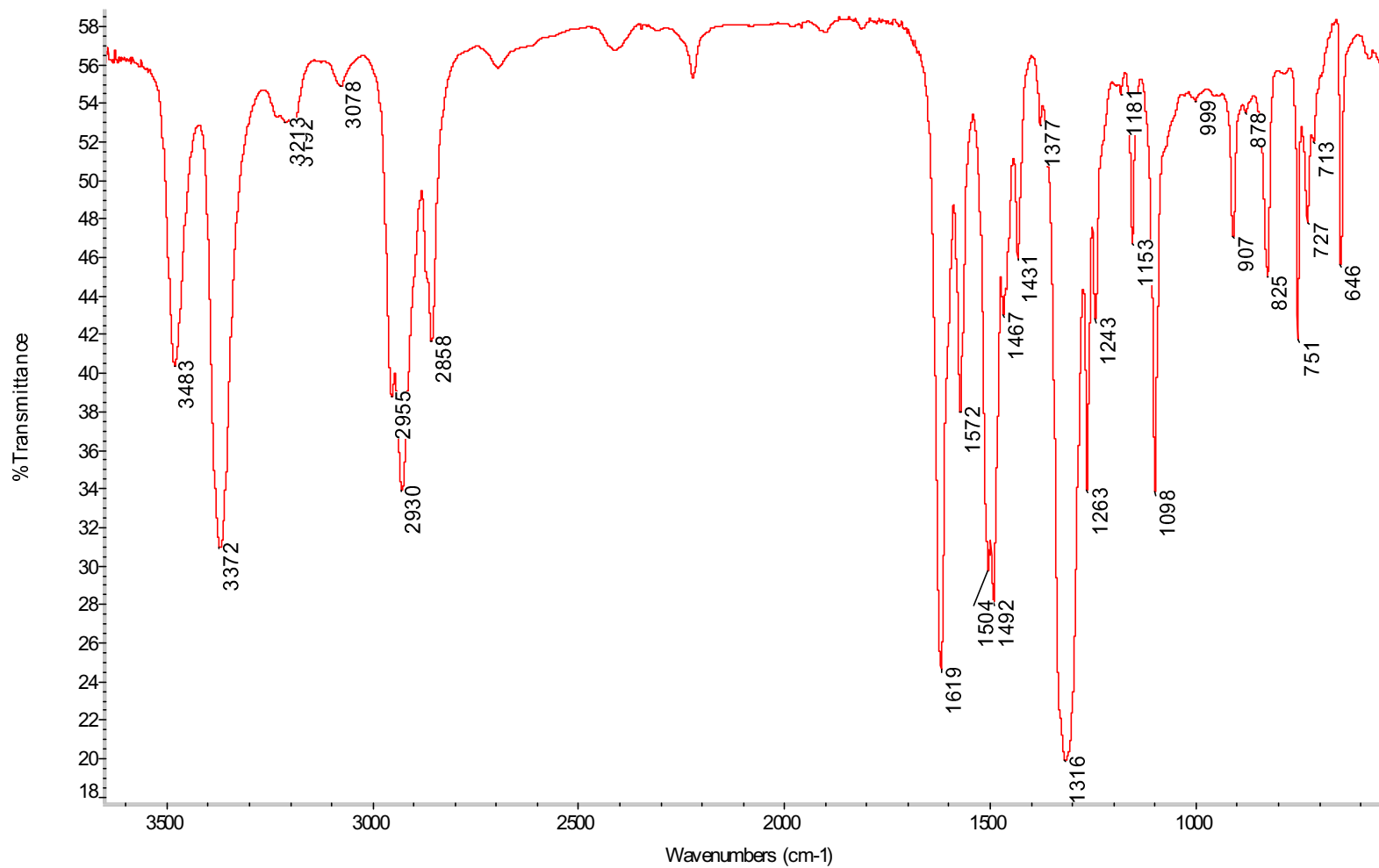


Espectro 9: Espectro de RMN¹³C do trimetil-prop-2-iniloxi-silano (5) em CDCl₃ (50 MHz).

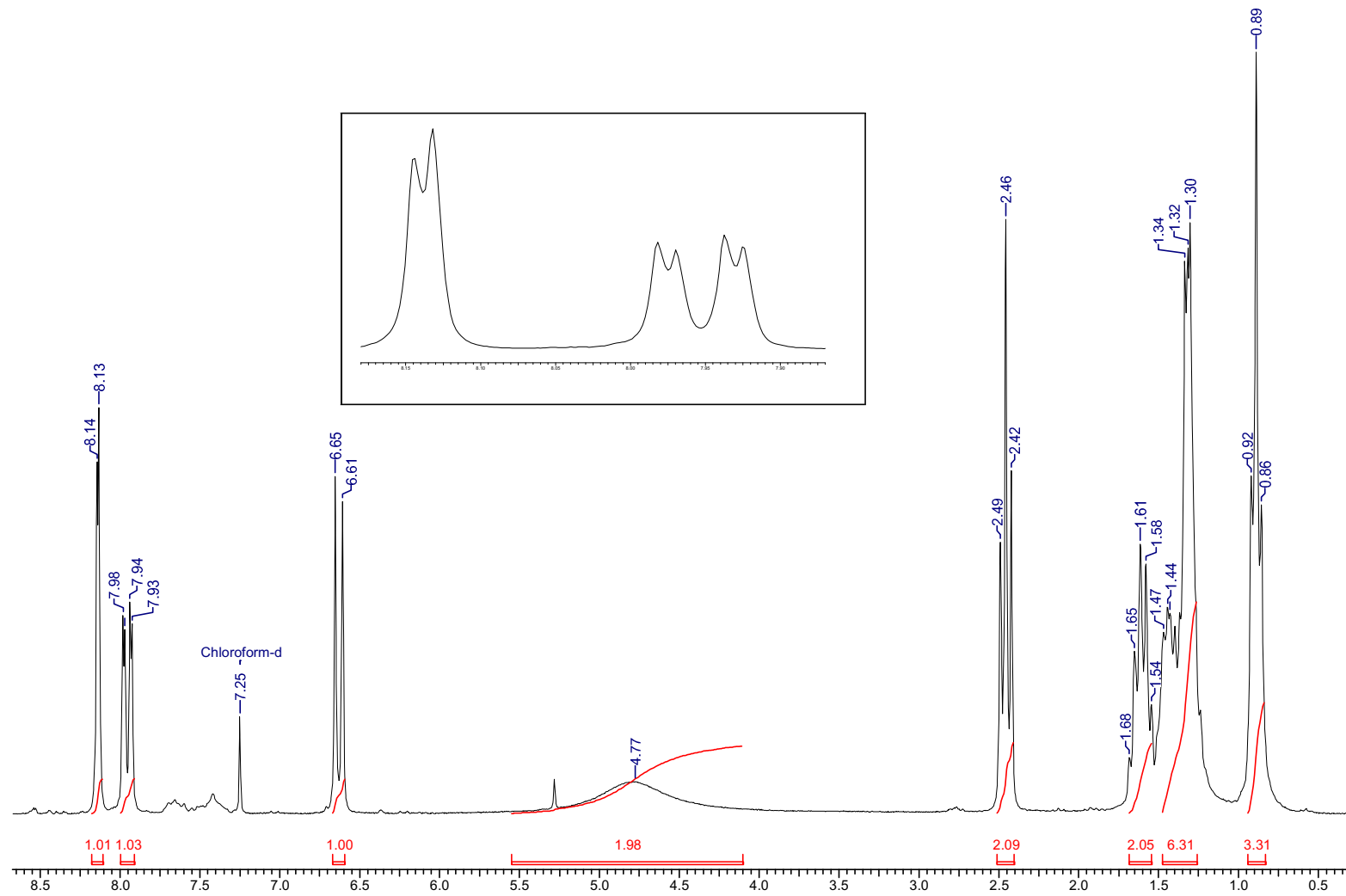


6.2. ESPECTROS DOS PRODUTOS DA REAÇÃO DE SONOGASHIRA

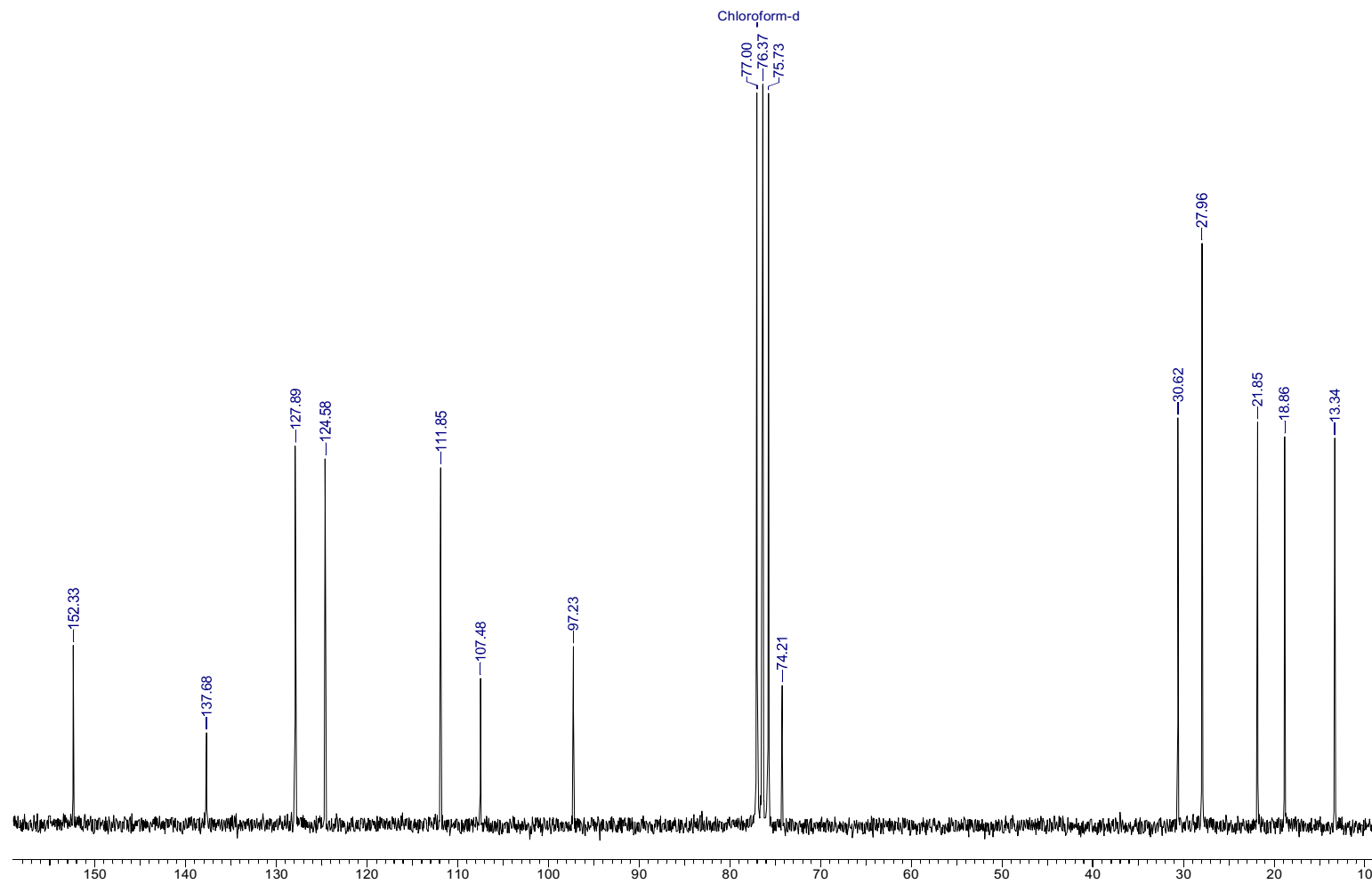
Espectro 10: Espectro de IV do 4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina (9) em filme de KBr.



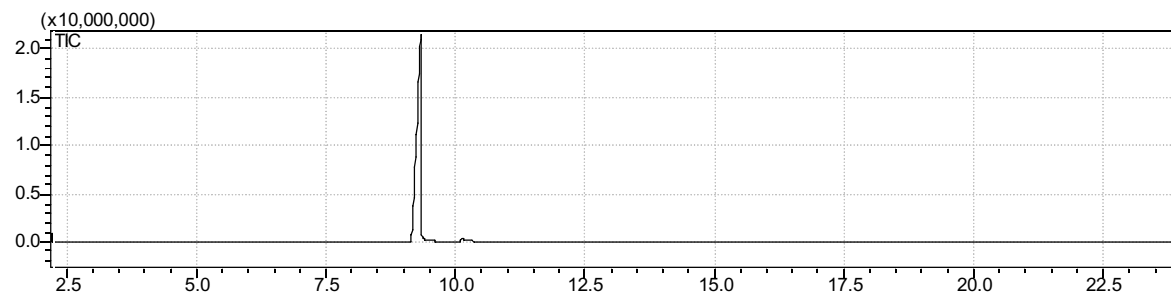
Espectro 11: Espectro de RMN ^1H do 4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina (9) em CDCl_3 (200 MHz).



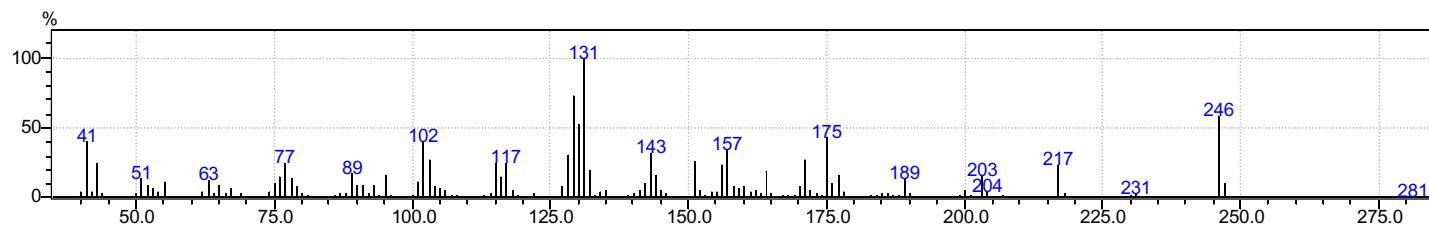
Espectro 12: Espectro de RMN¹³C do 4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina (9) em CDCl₃ (50 MHz)



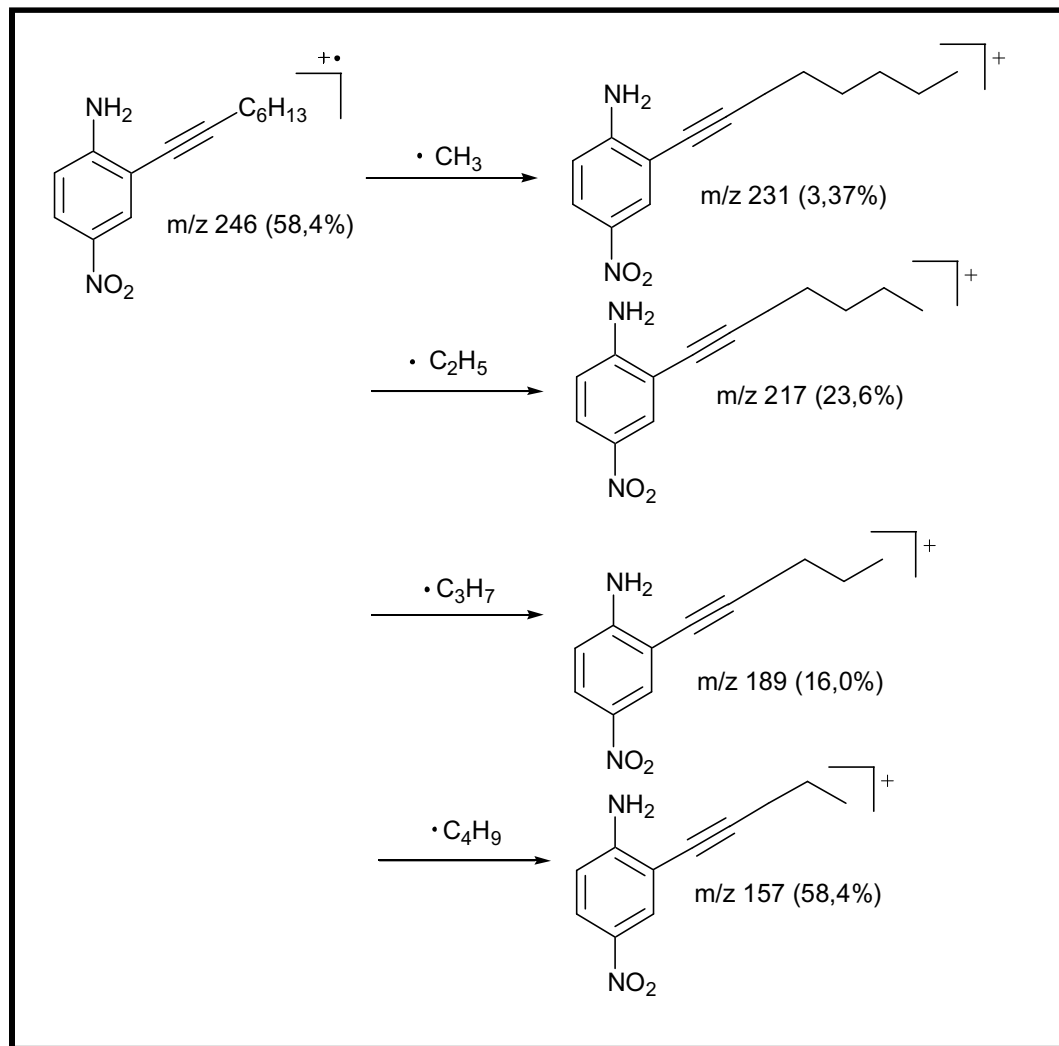
Espectro 13.: Espectro de massas do 4-nitro-2-oct-1-inil-fenilamina (9) .(Condição 1)



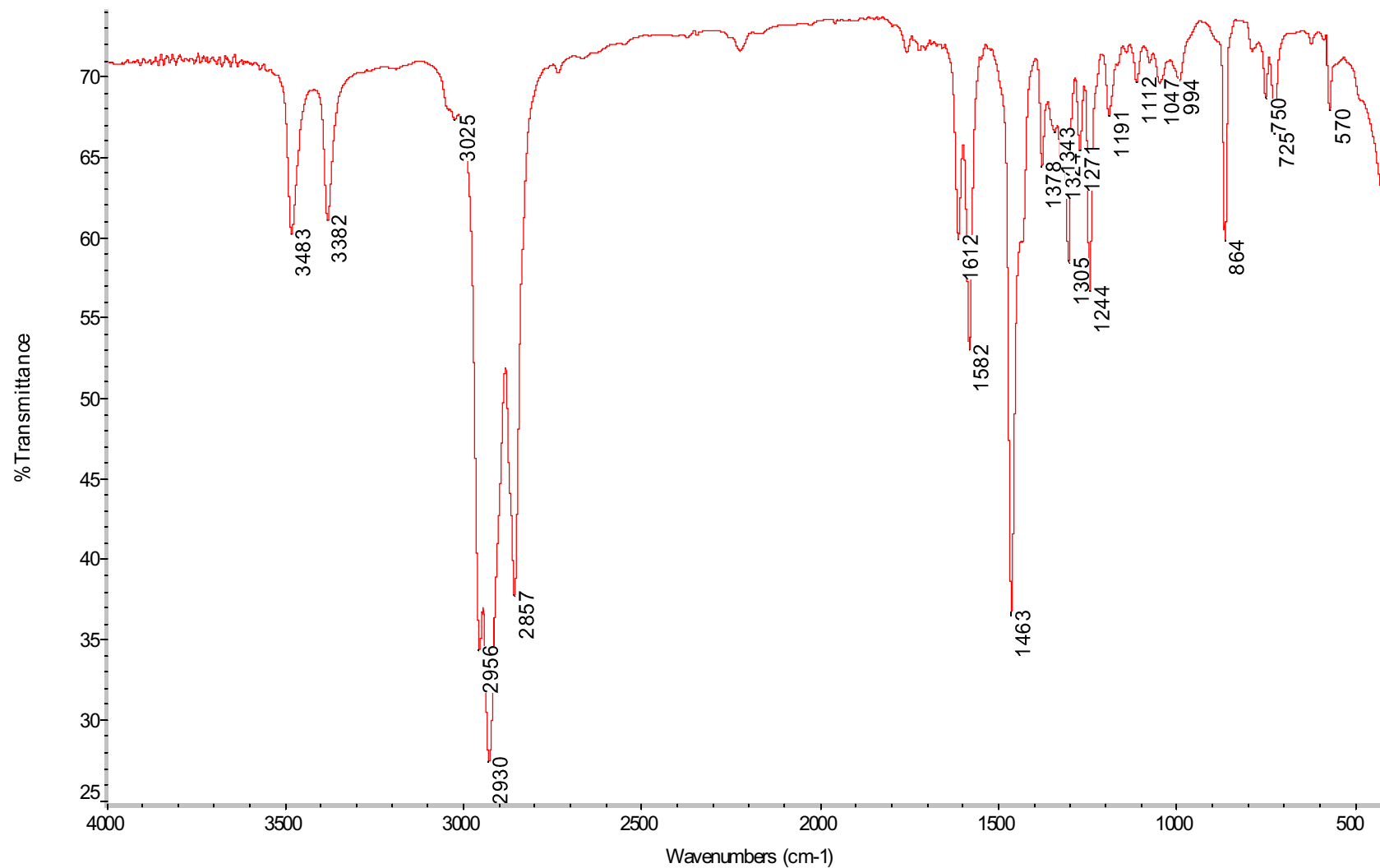
Tr = 8,97 min



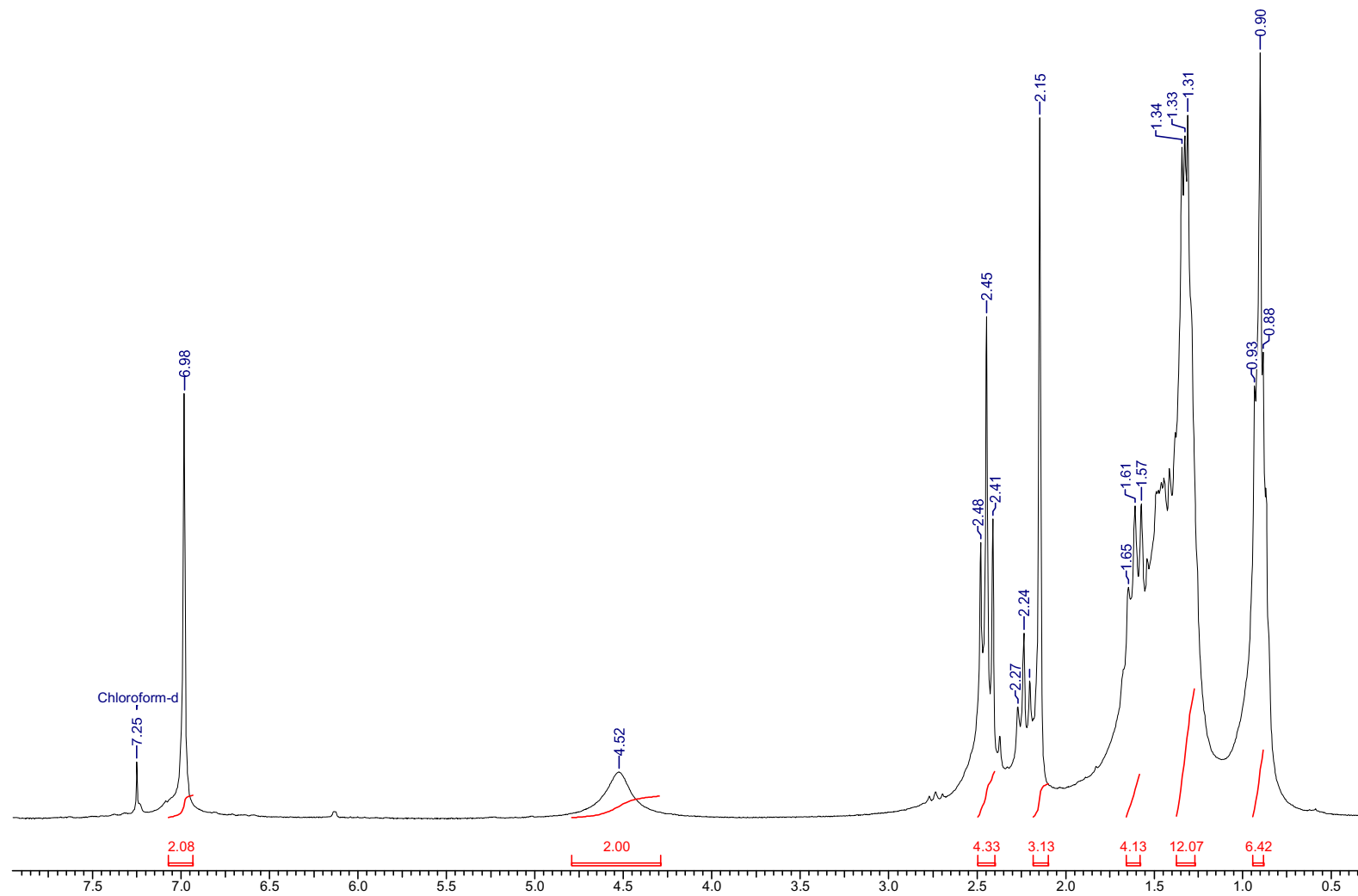
Fragmentações



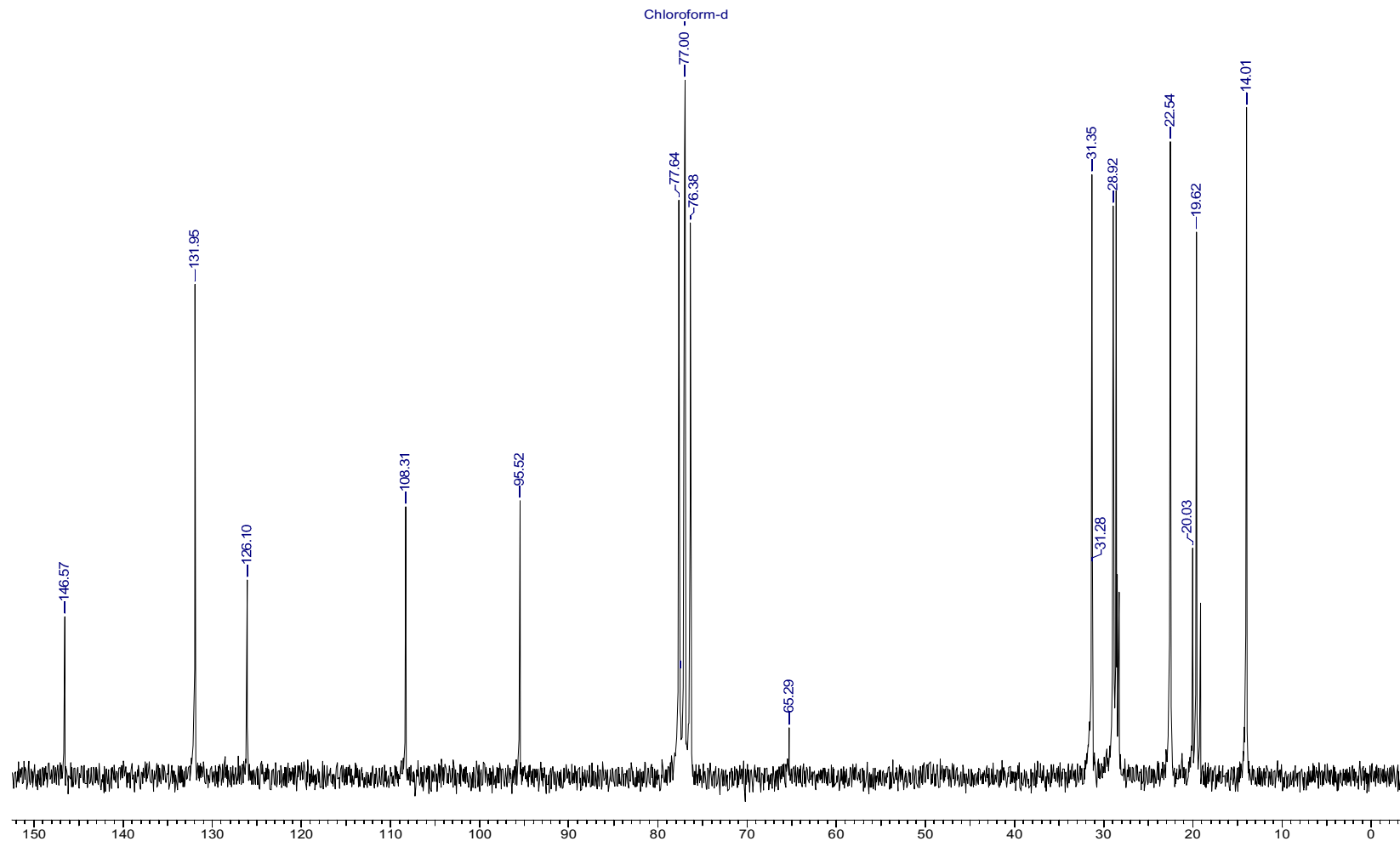
Espectro 14: Espectro de IV do 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (11) em filme de KBr.



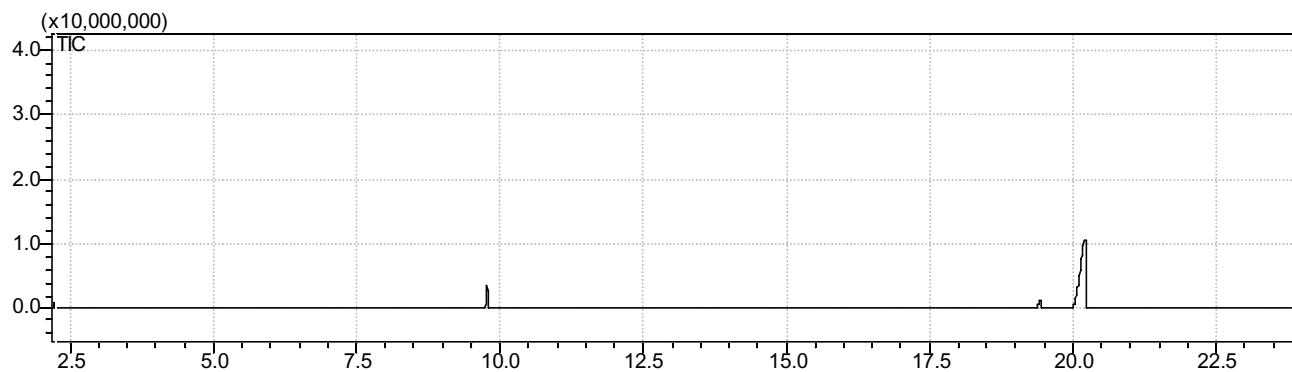
Espectro 15: Espectro de RMN ^1H do 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (11) em CDCl_3 (200 MHz)



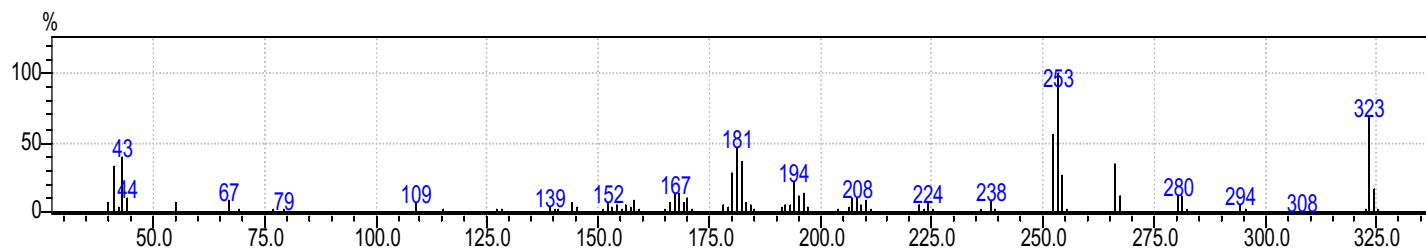
Espectro 16: Espectro de RMN¹³C do 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (11) em CDCl₃ (50 MHz)



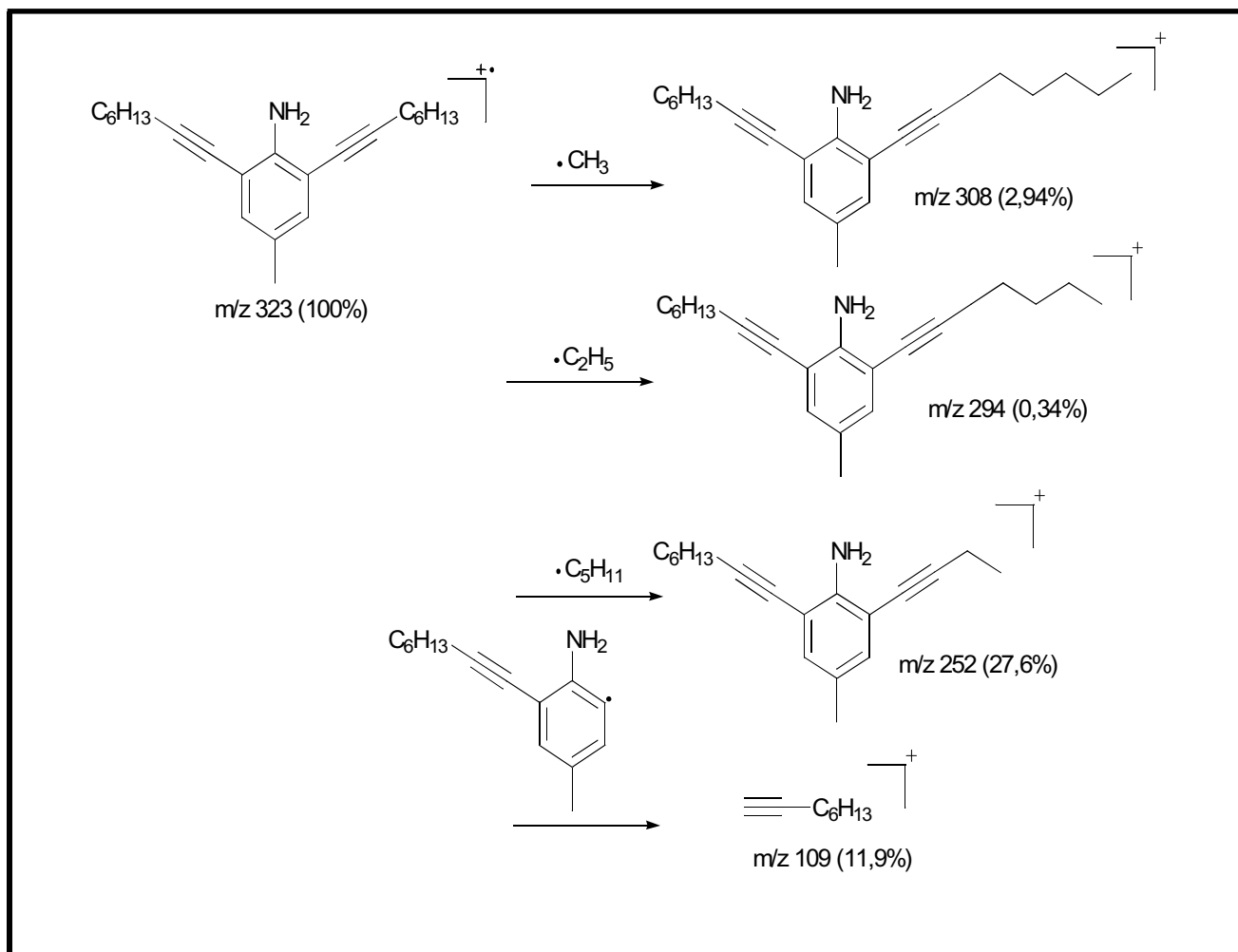
Espectro 17.: Espectro de massas do 4-metil-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (11). (condição 1)



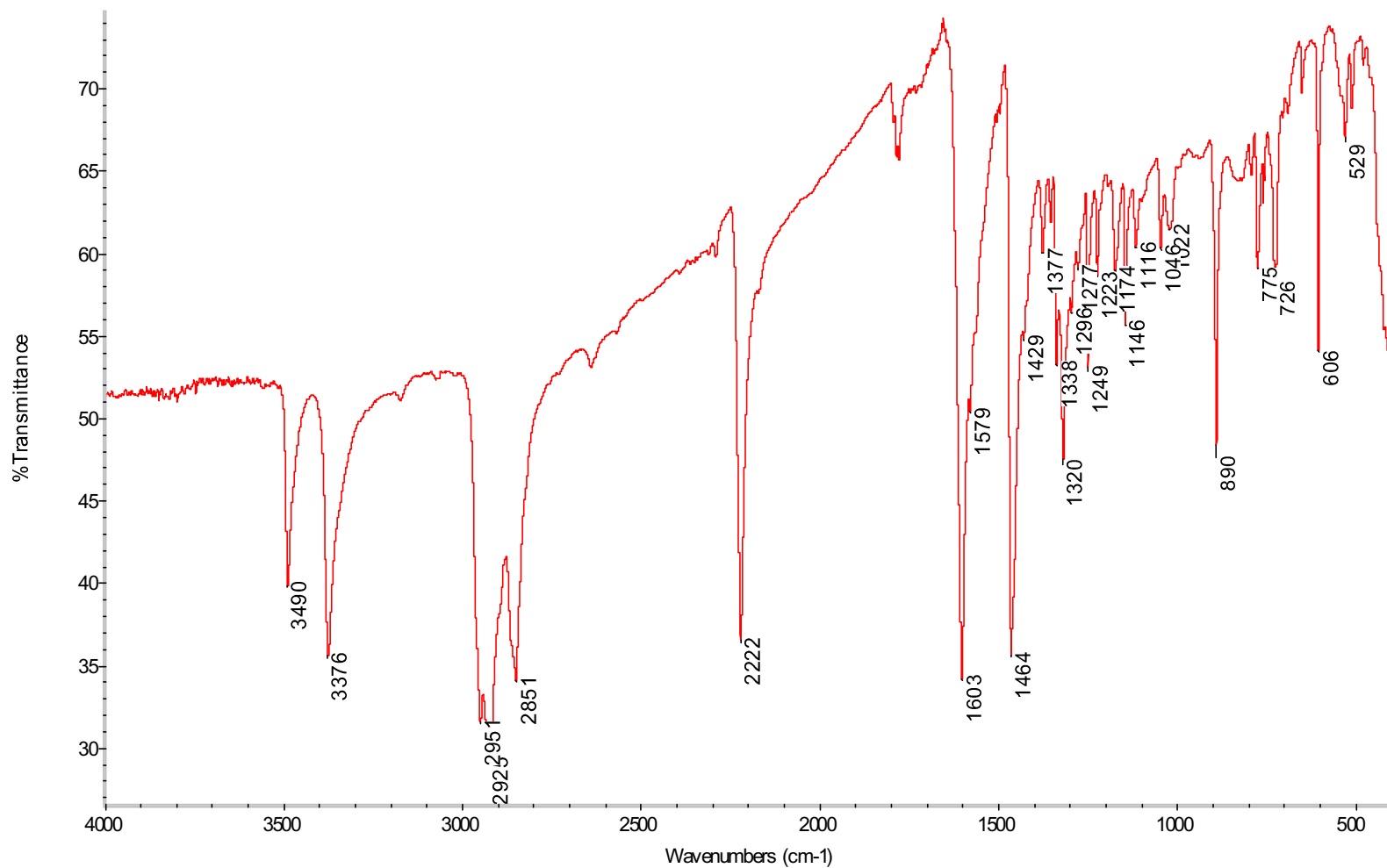
Tr=20,34 min



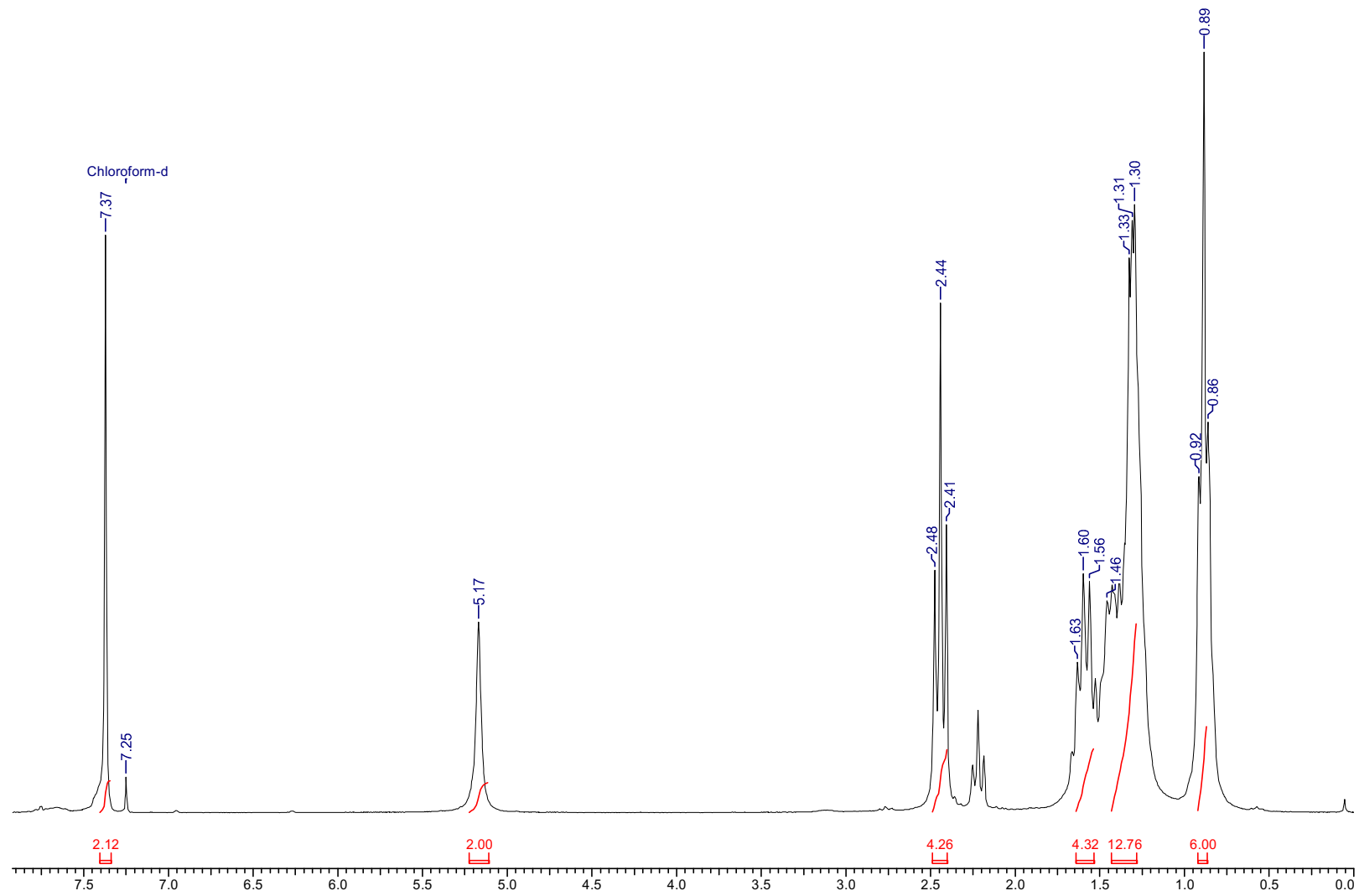
Fragmentaões



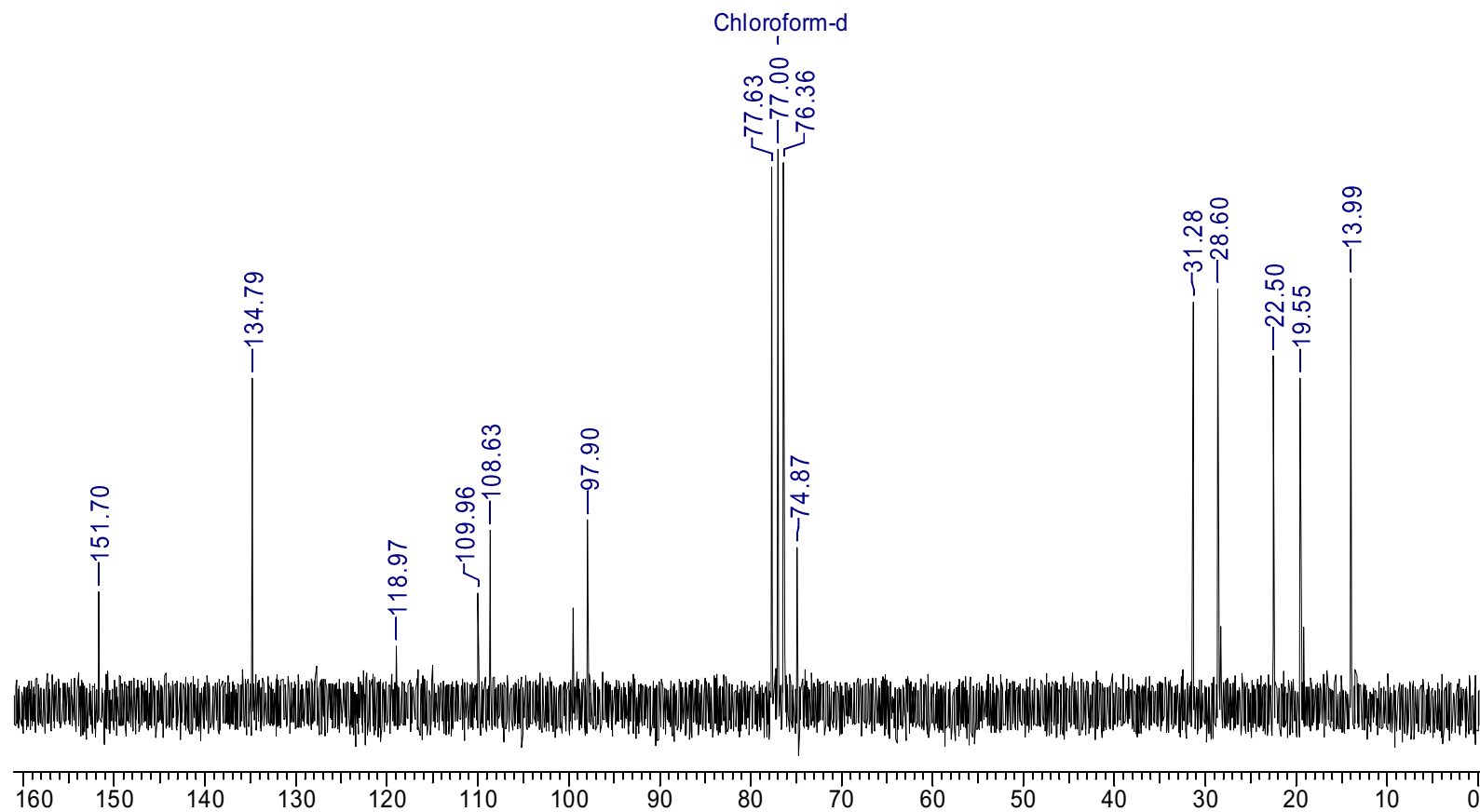
Espectro 18: Espectro de IV do 4-ciano-3,5-di-oct-1-inil-fenilamina (13) em pastilha de KBr.



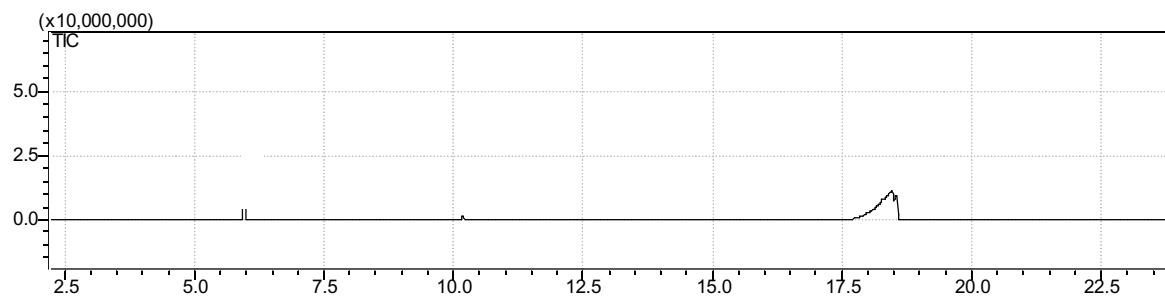
Espectro 19: Espectro de RMN ^1H do 4-ciano-3,5-di-oct-1-inil-fenilamina (13) em CDCl_3 . (200 MHz)



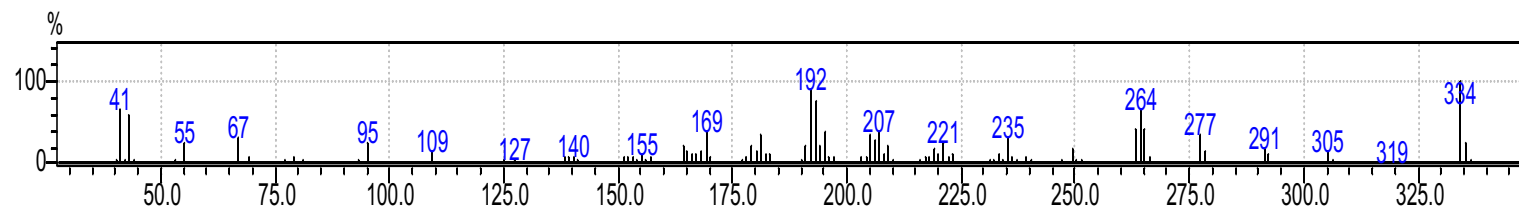
Espectro 20: Espectro de RMN¹³C do 4-ciano-3,5-di-*o*-cresil-fenilamina (13) em CDCl₃. (50 MHz)



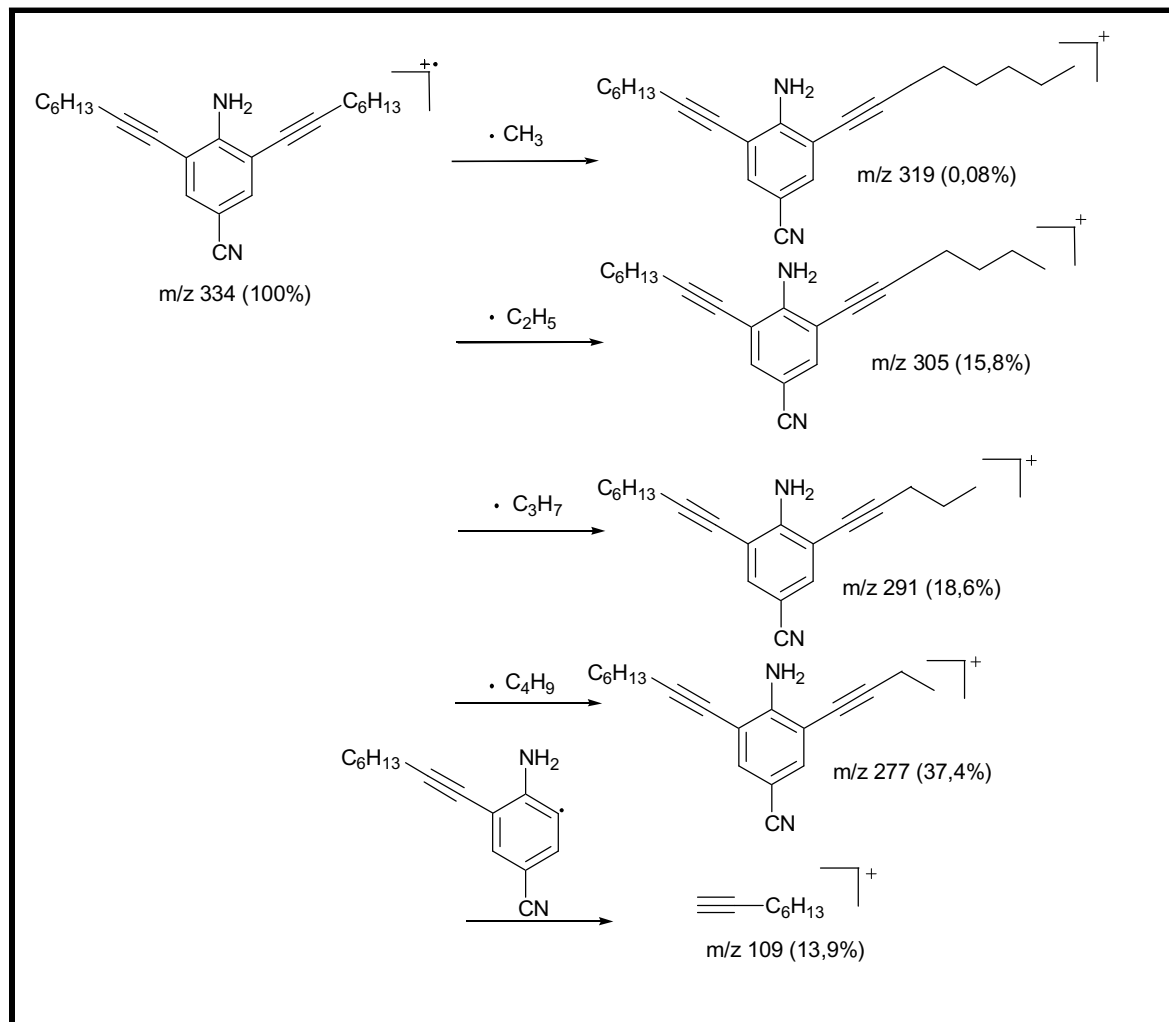
Espectro 21.: Espectro de massas do 4-ciano-3,5-di-*o*-ct-1-inil-fenilamina (13).(Condição 2)



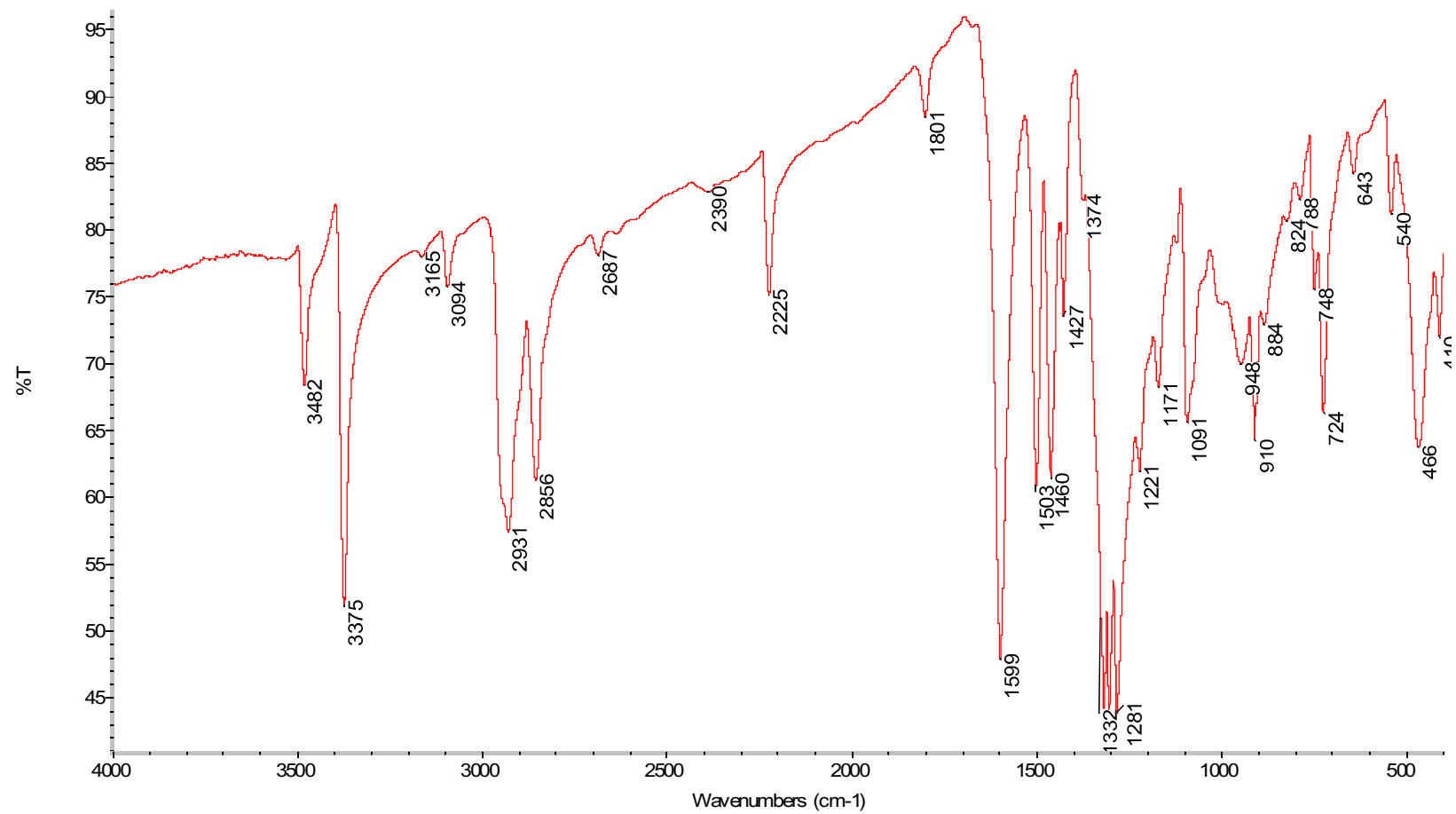
Tr = 18,43 min



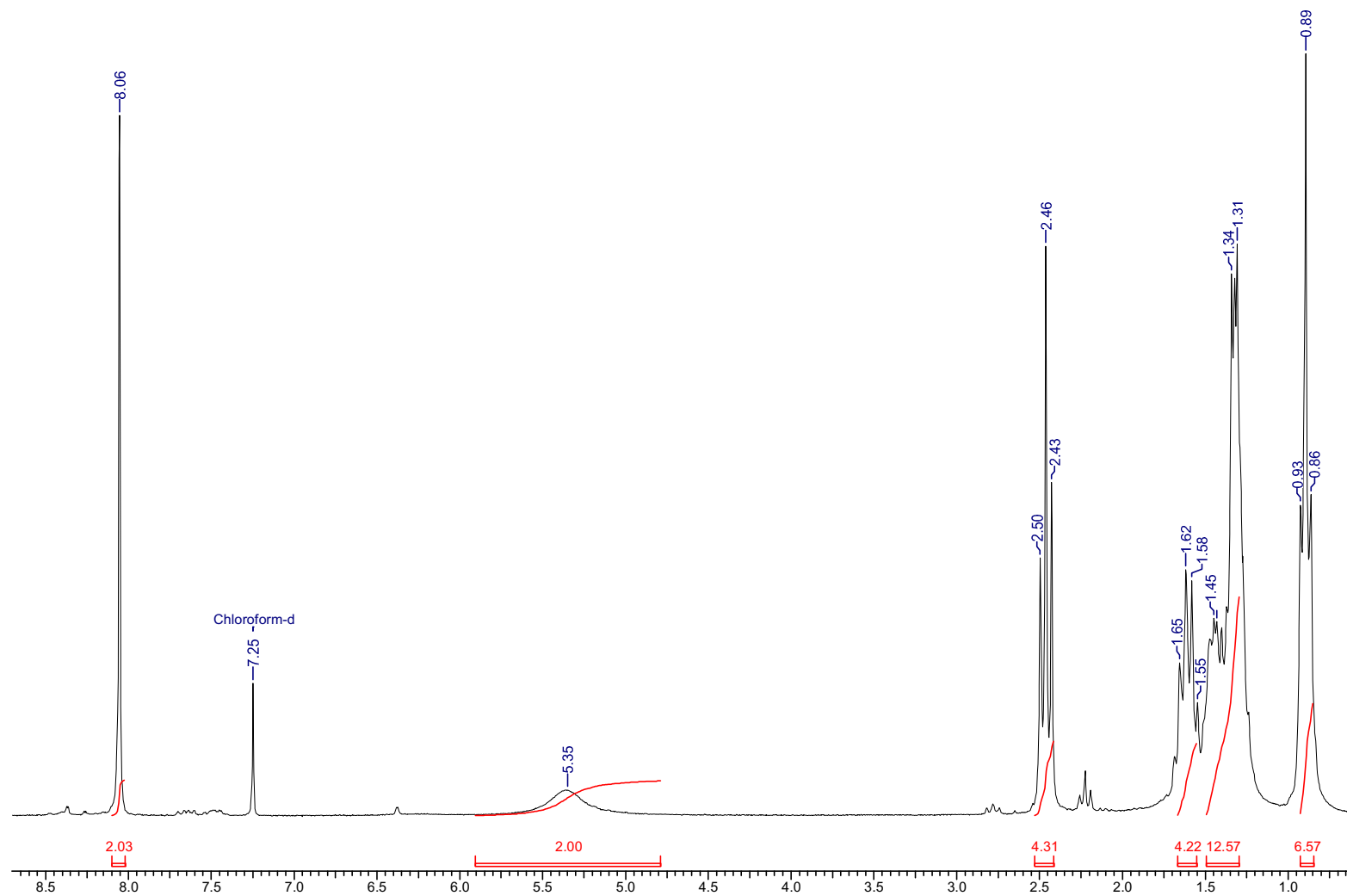
Fragmentaões



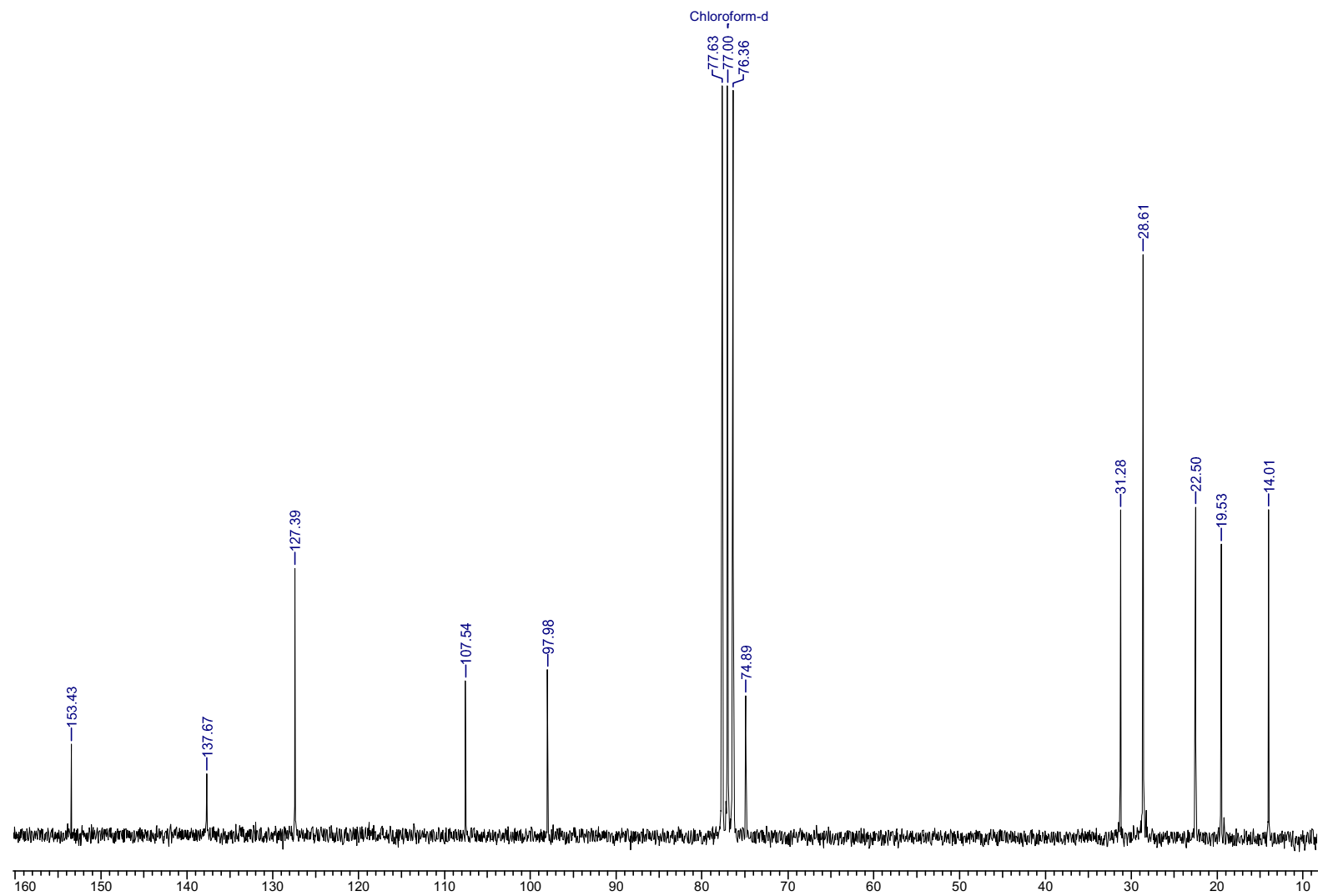
Espectro 22: Espectro de IV do 4-nitro-2,6-di-*o*-ct-1-inil-fenilamina (15) em filme de KBr.



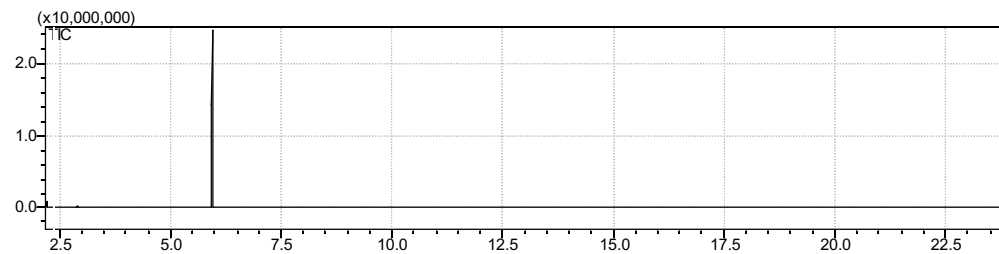
Espectro 23: Espectro de RMN ^1H do 4-nitro-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (15) em CDCl_3 (200MHz).



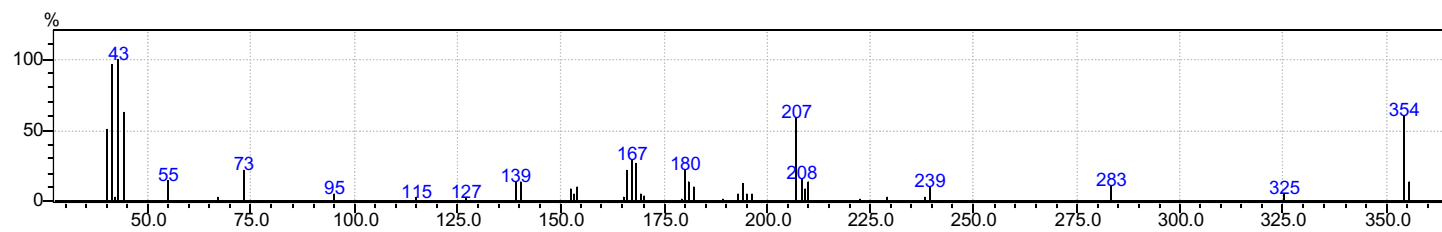
Espectro 24: Espectro de RMN¹³C do 4-nitro-2,6-di-oct-1-inil-fenilamina (15) em CDCl₃ .(50 MHz).



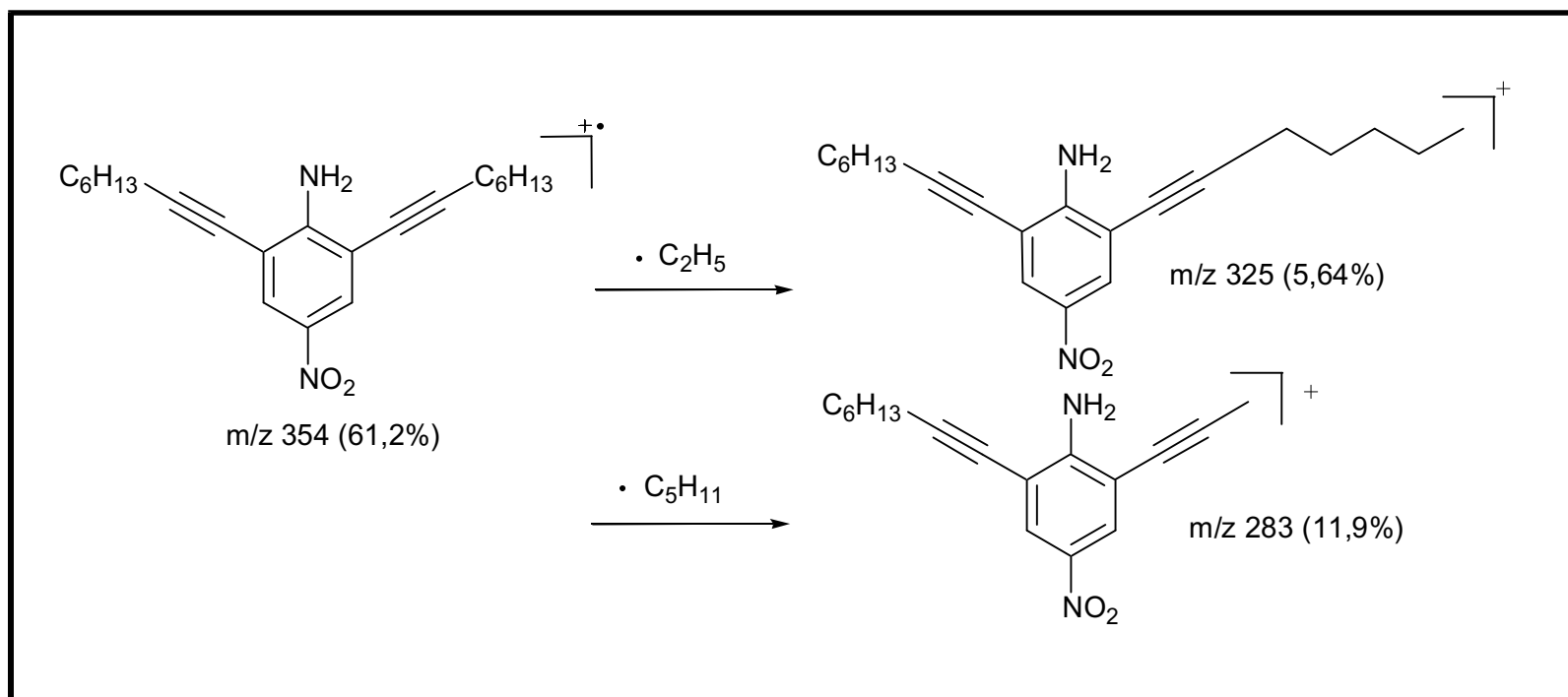
Espectro 25: Espectro de massas do 4-nitro-2,6-di-*o*-1-inil-fenilamina (15). (**condição 2**)



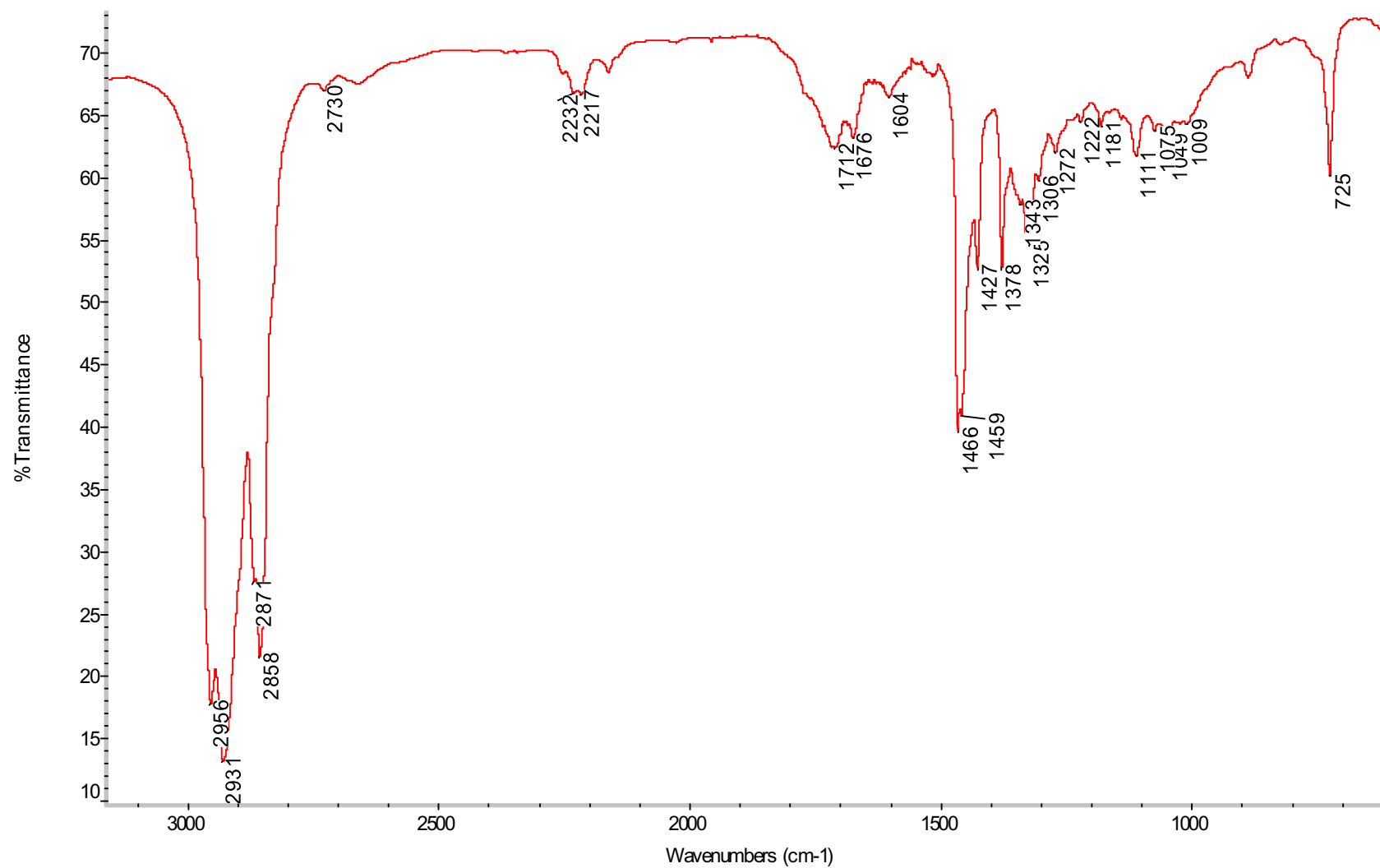
Tr = 5,98 min



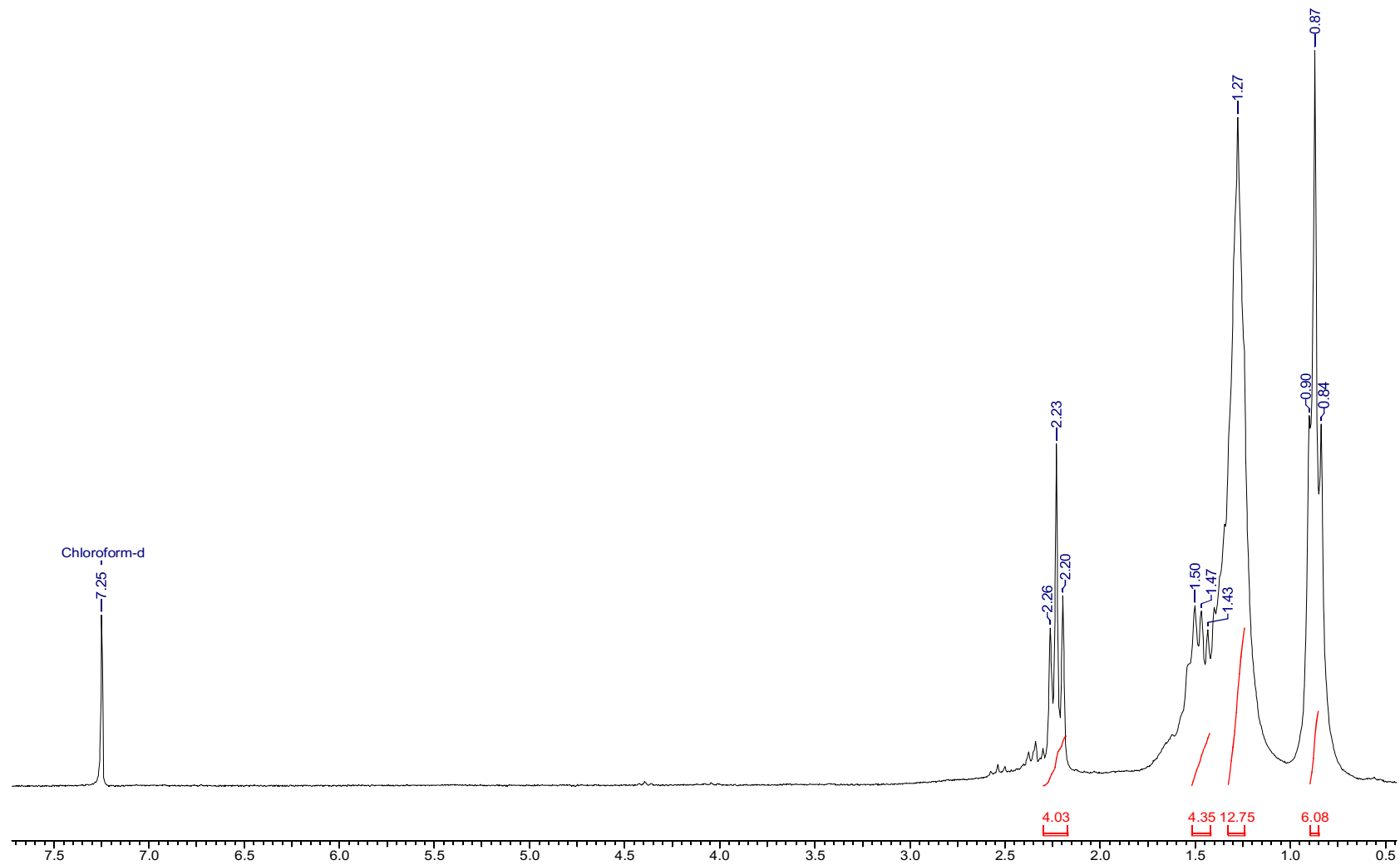
Fragmentações



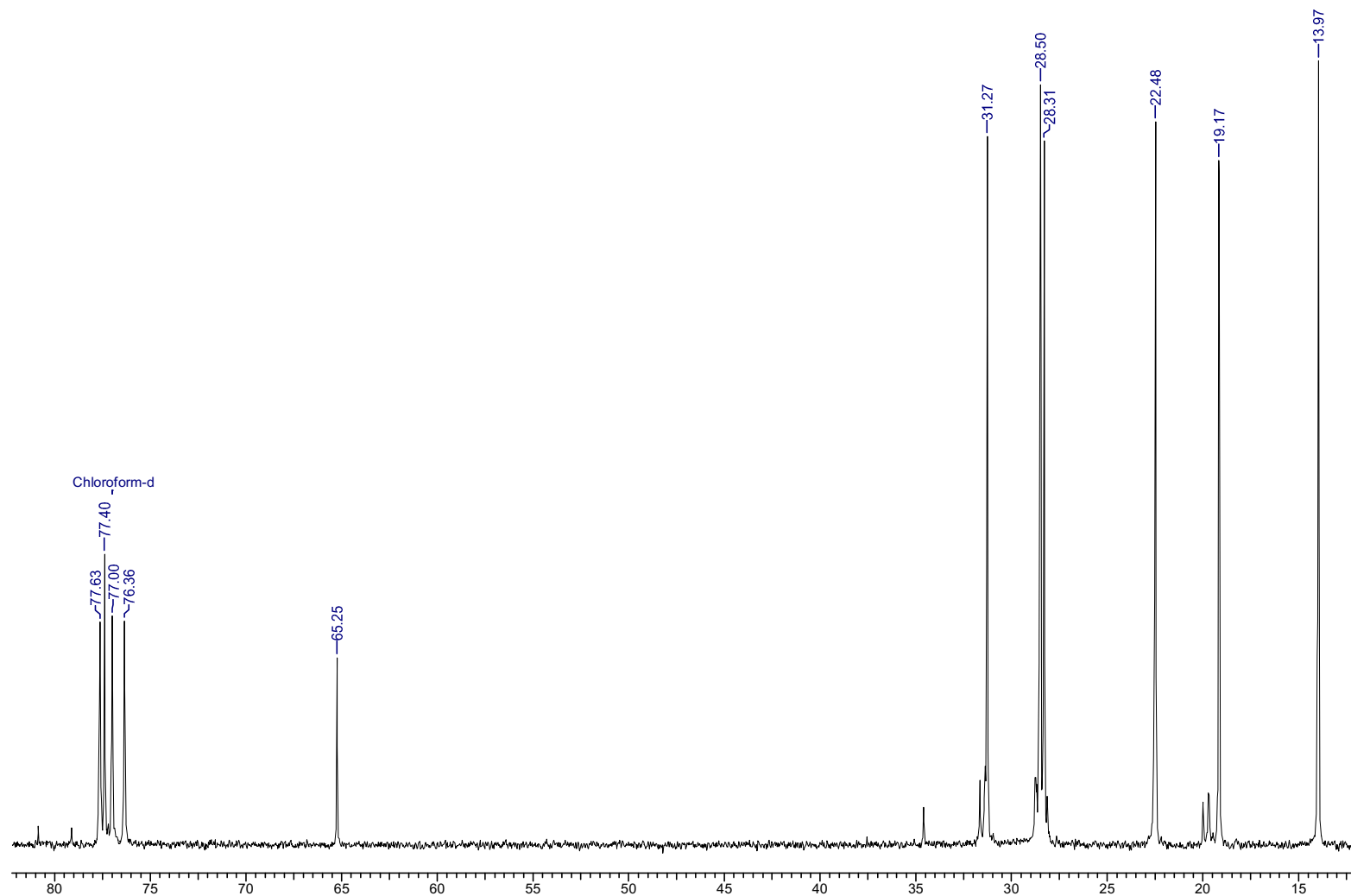
Espectro 26: Espectro de IV do hexadeca-7,9-diino (dímero do 1-octino) (33) em filme de KBr.



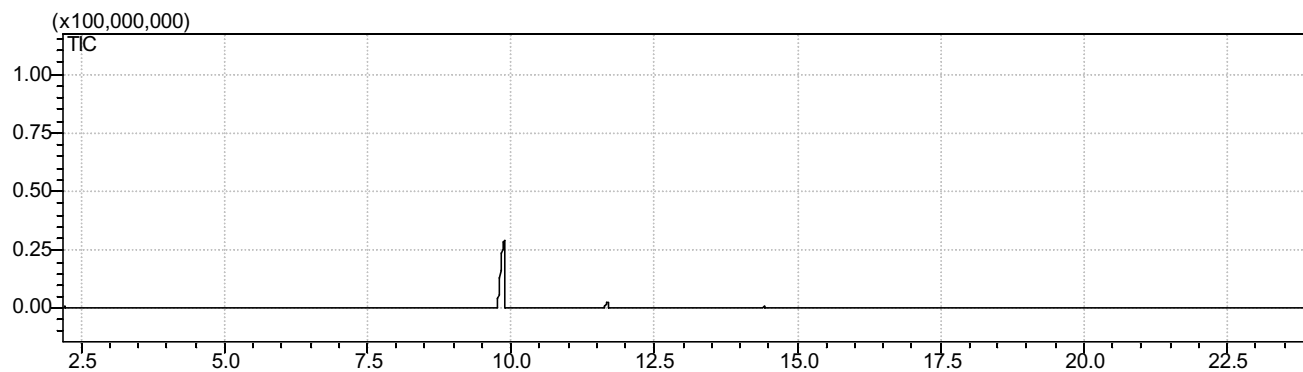
Espectro 27: Espectro de RMN ^1H do hexadeca-7,9-diino (dímero do 1-octino) (33) em CDCl_3 . (200MHz)



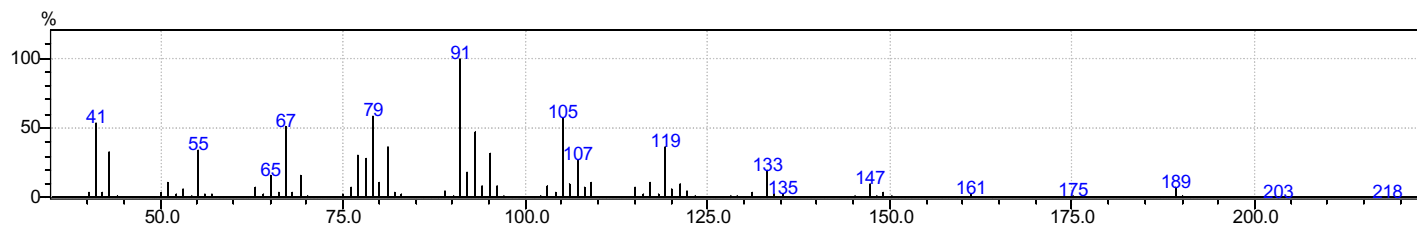
Espectro 28: Espectro de RMN¹³C do hexadeca-7,9-diino (dímero do 1-octino) (33) em CDCl₃ .(50 MHz)



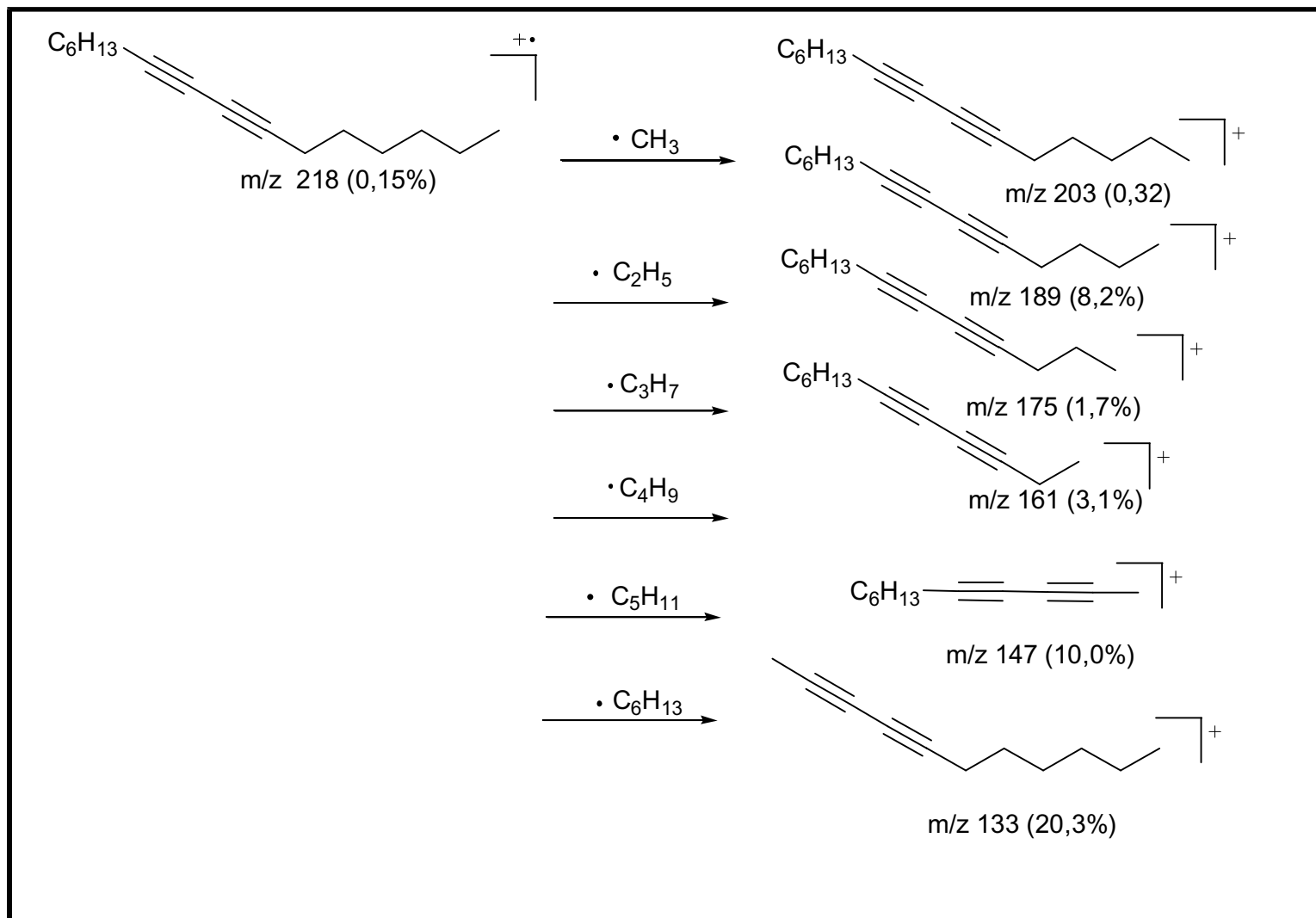
Espectro 29.: Espectro de massas do hexadeca-7,9-diino (dímero do 1-octino) (33) (**Condição 1**)



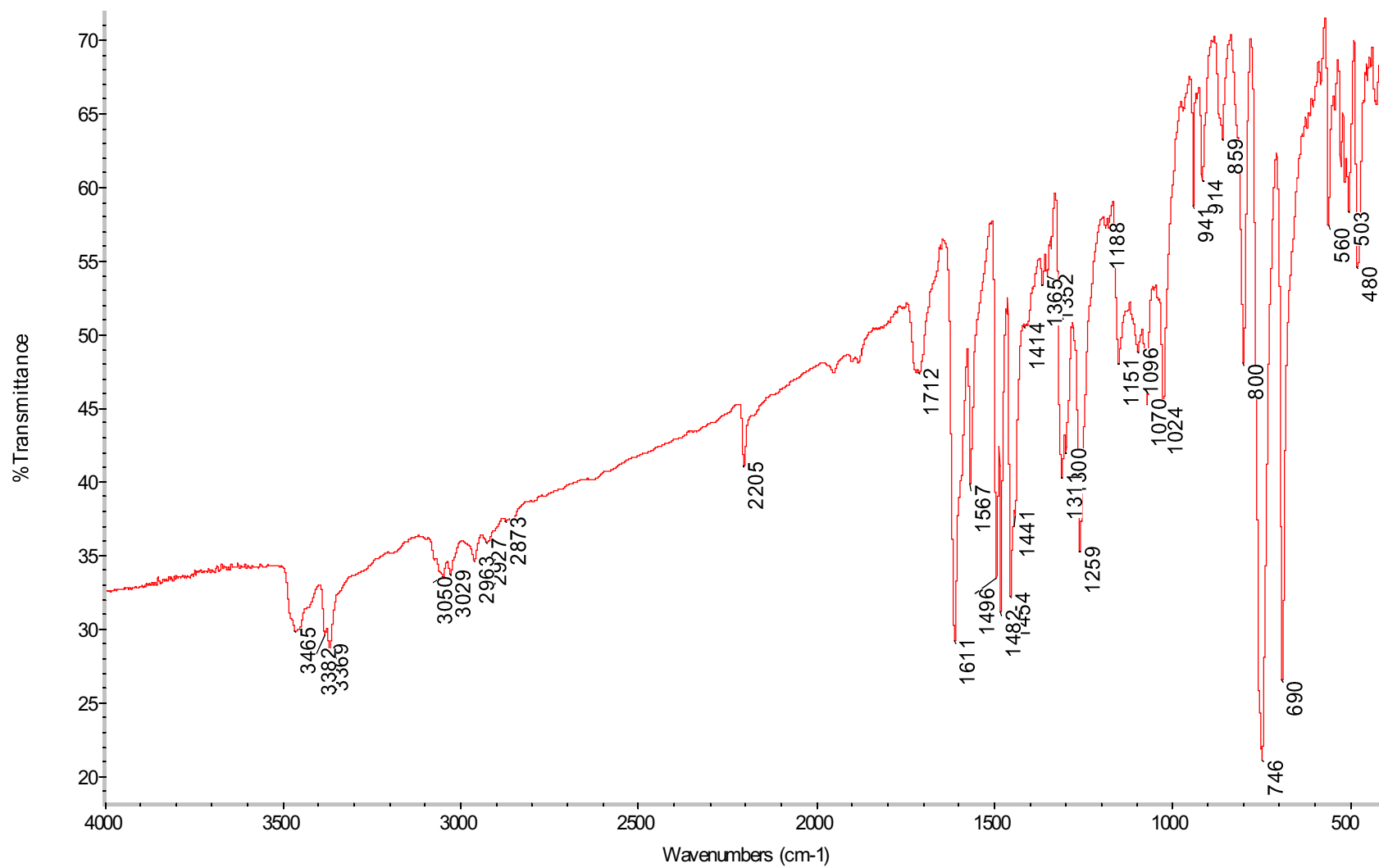
Tr = 9,89 min



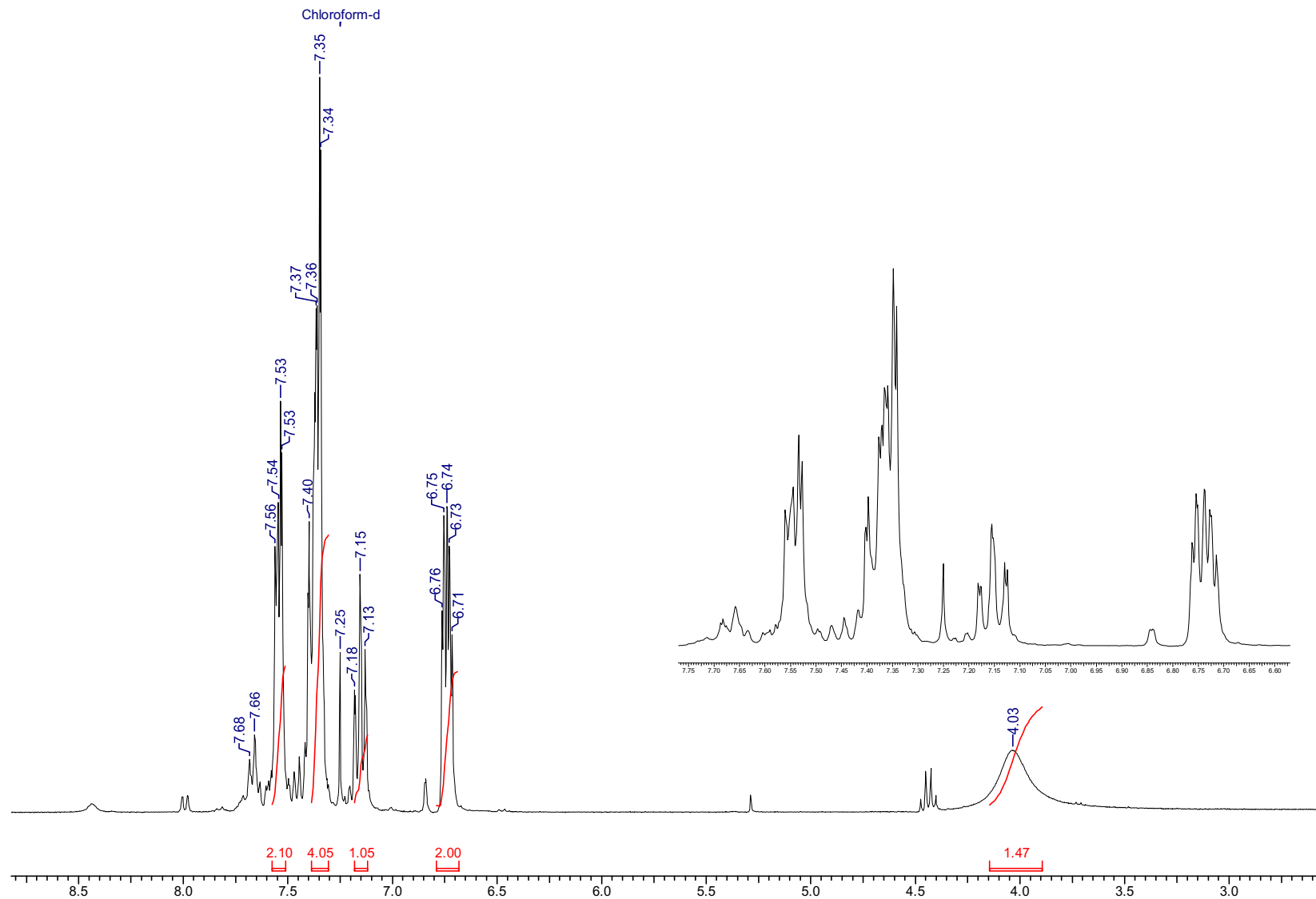
Fragmentaões:



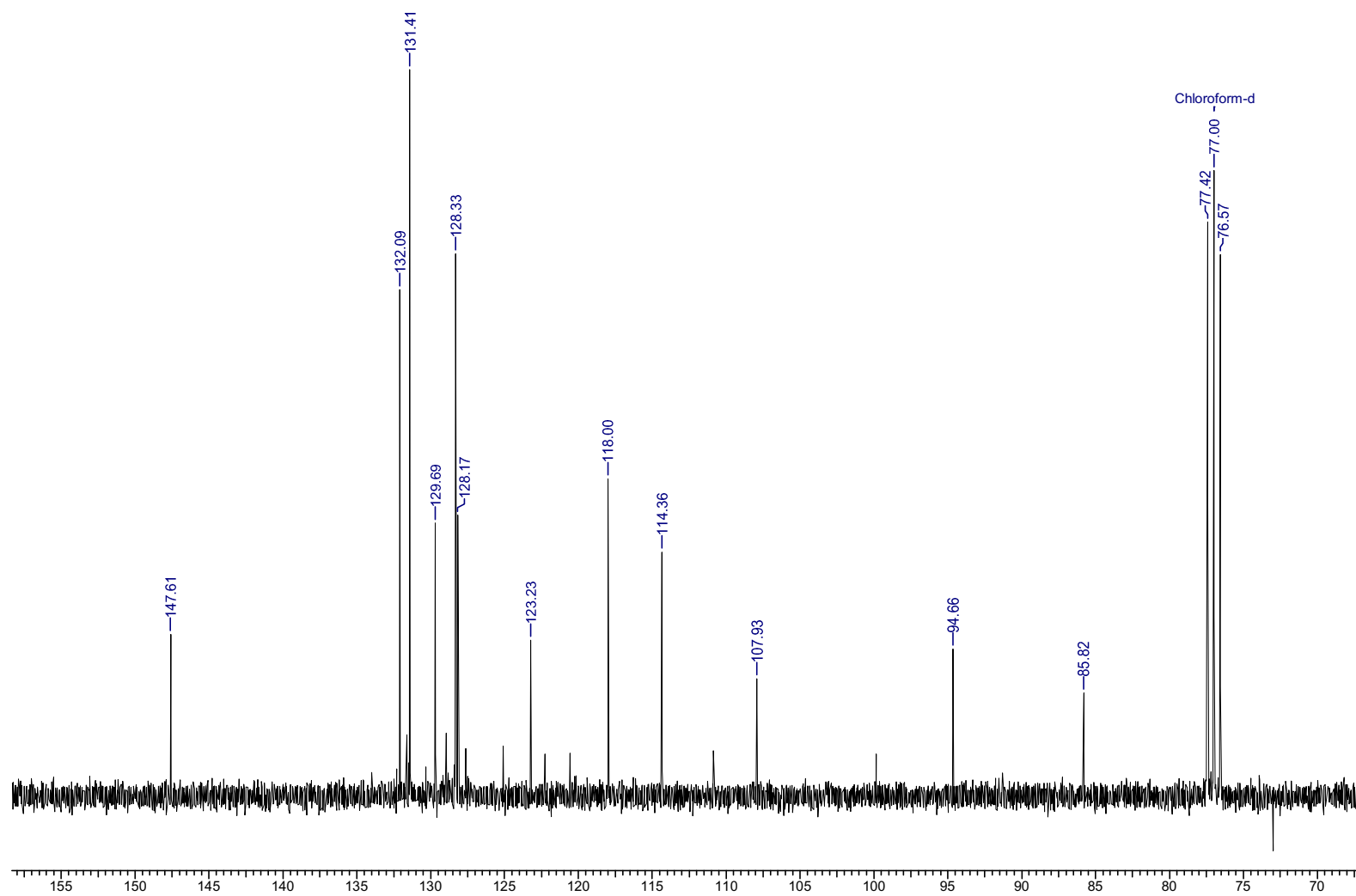
Espectro 30: Espectro de IV do 2-fenil-etinil-fenilamina (19) em pastilha de KBr.



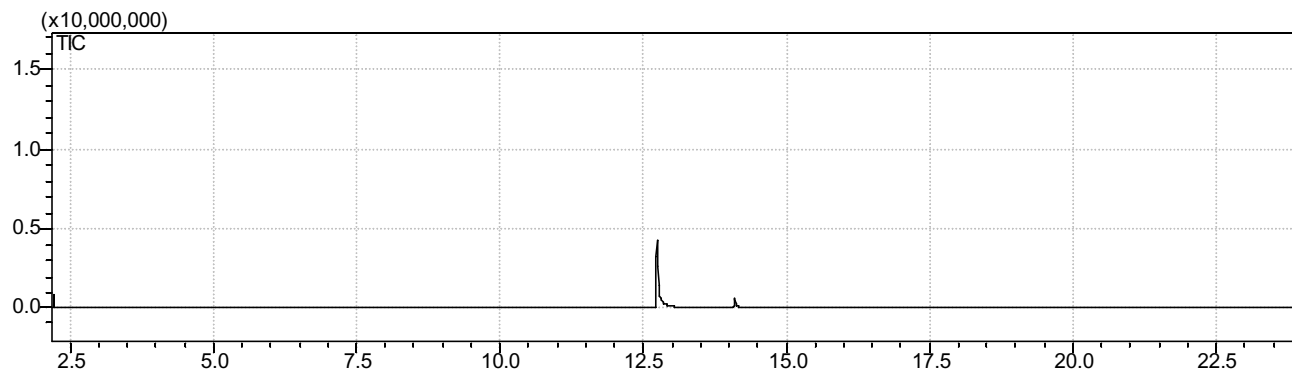
Espectro 31: Espectro de RMN ¹H do 2-fenil-etinil-fenilamina (19) em CDCl₃.(200 MHz)



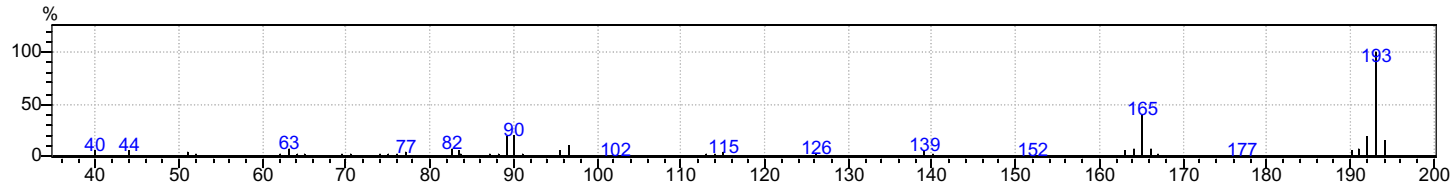
Espectro 32: Espectro de RMN¹³C do 2-fenil-etinil-fenilamina (19) em CDCl₃ (50 MHz)



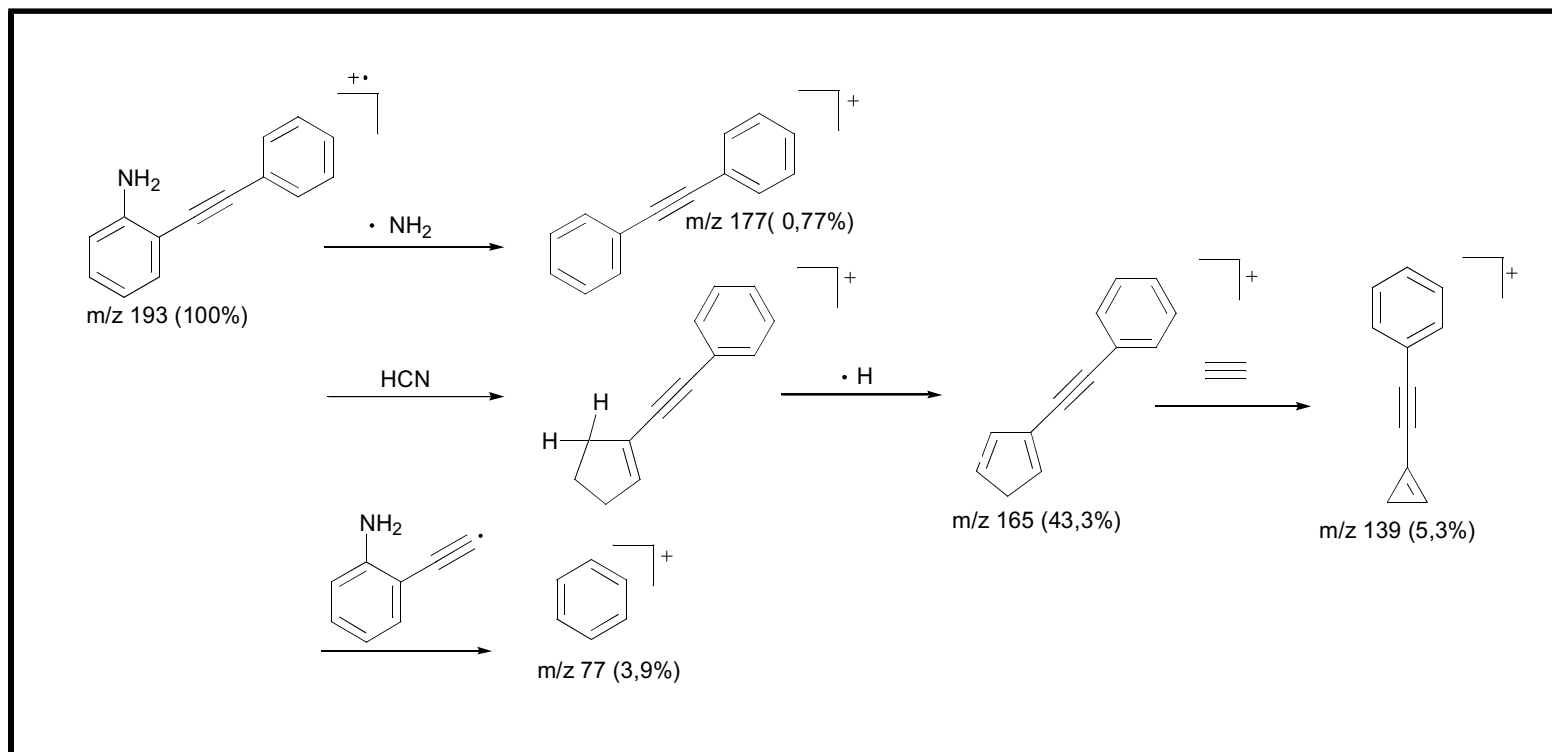
Espectro 33.: Espectro de massas do 2-fenil-etinil-fenilamina (19) .(condição 1)



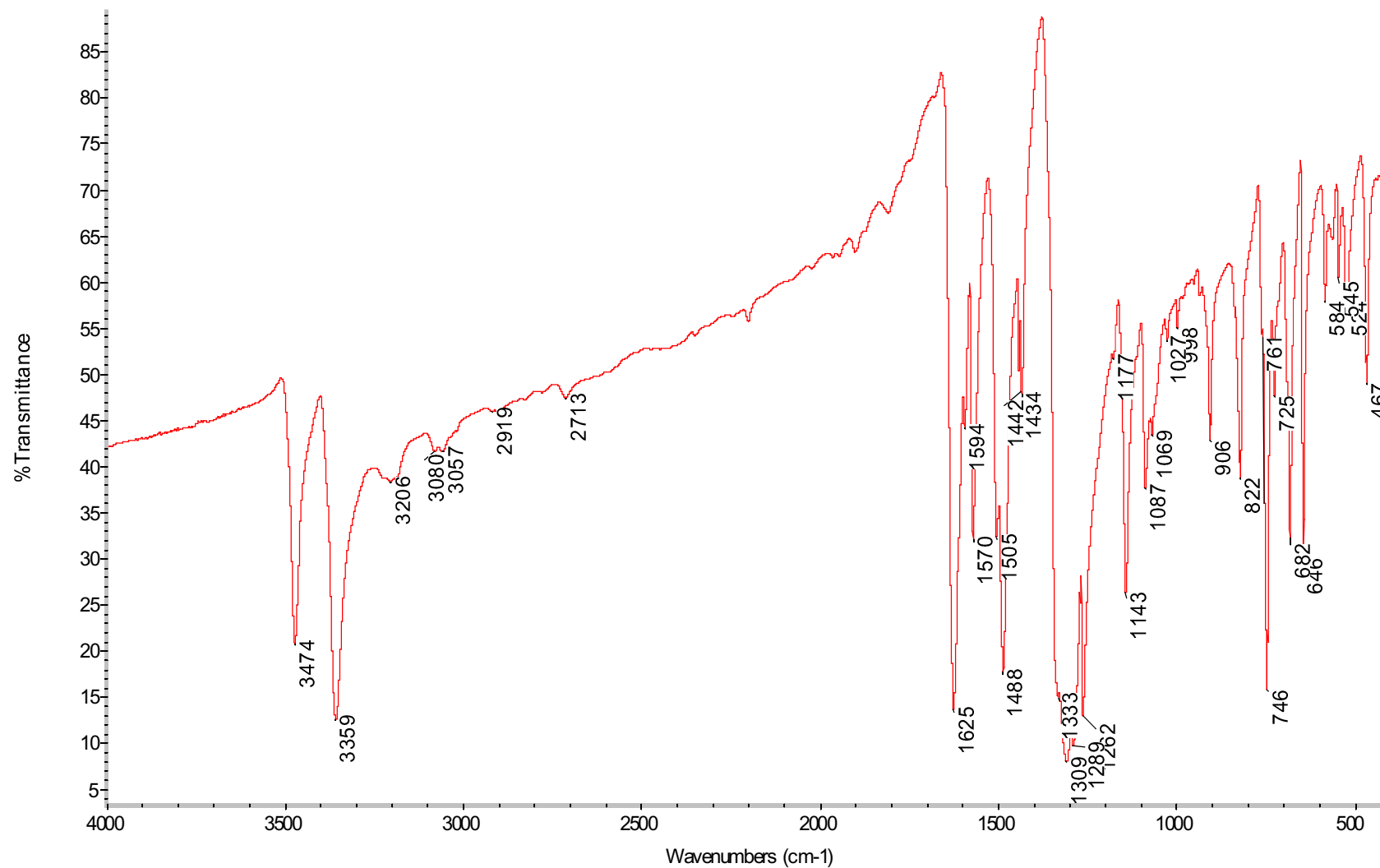
Tr = 12,61 min



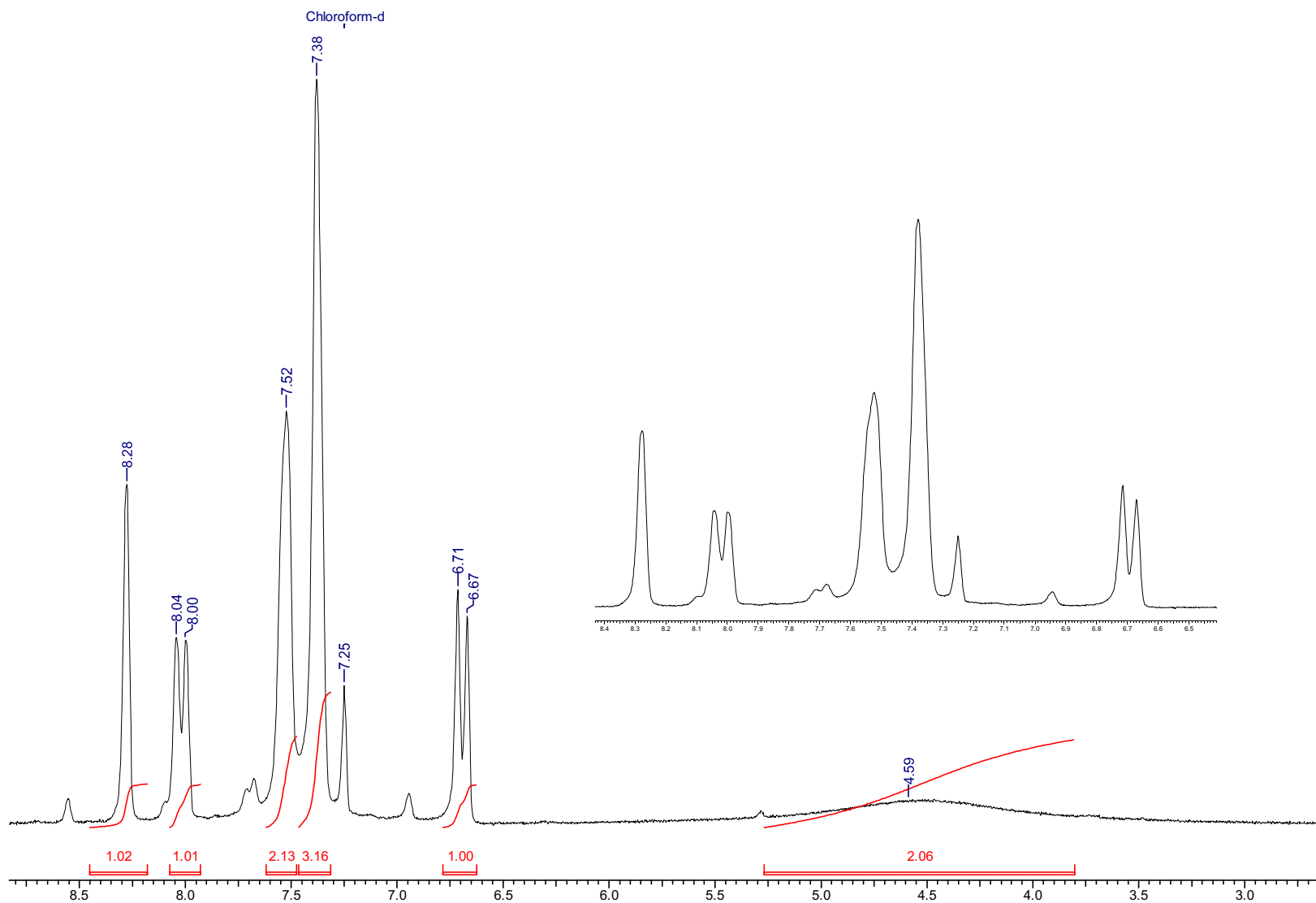
Fragmentações



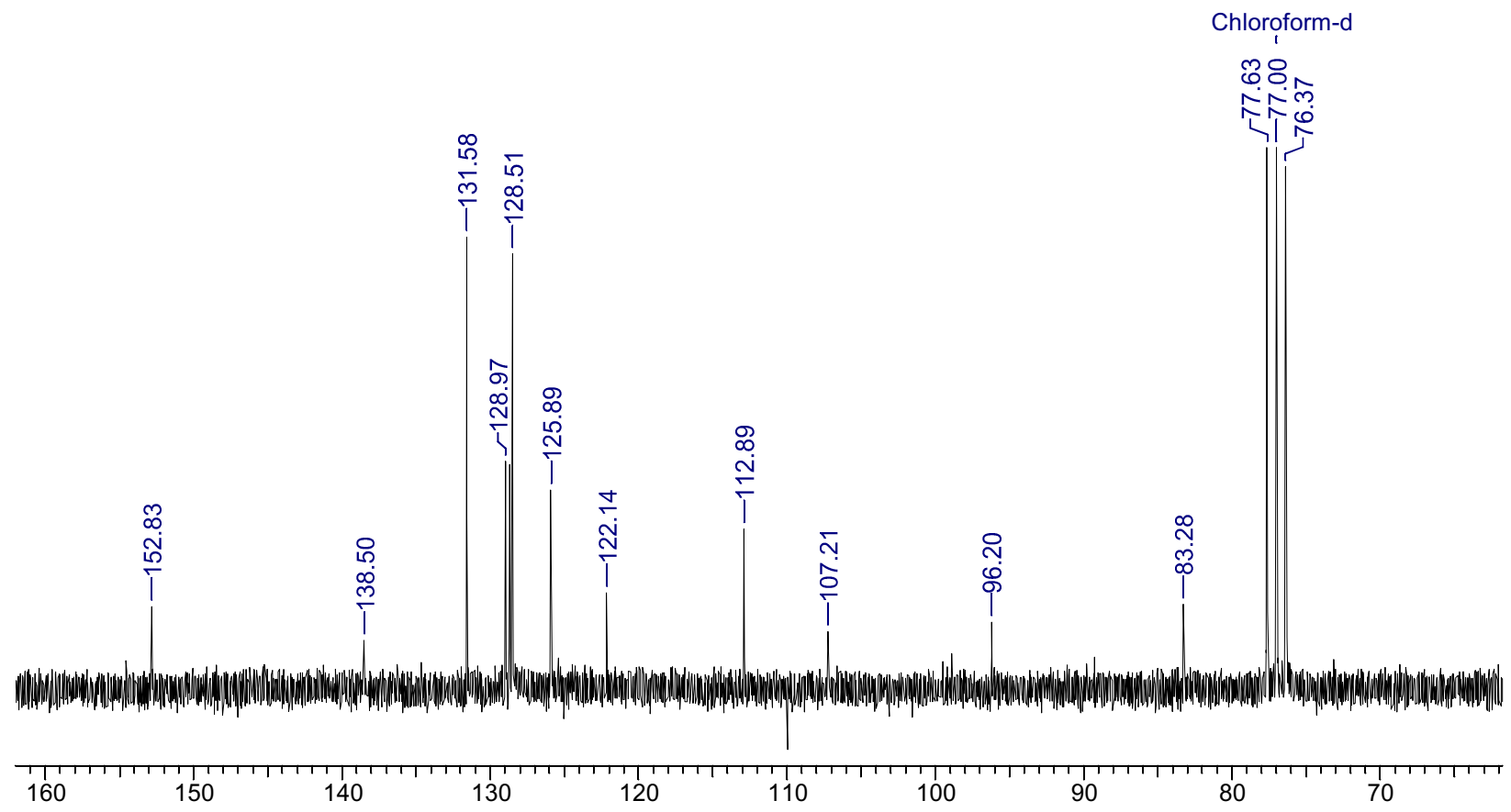
Espectro 34: Espectro de IV do 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina (20) em pastilha de KBr.



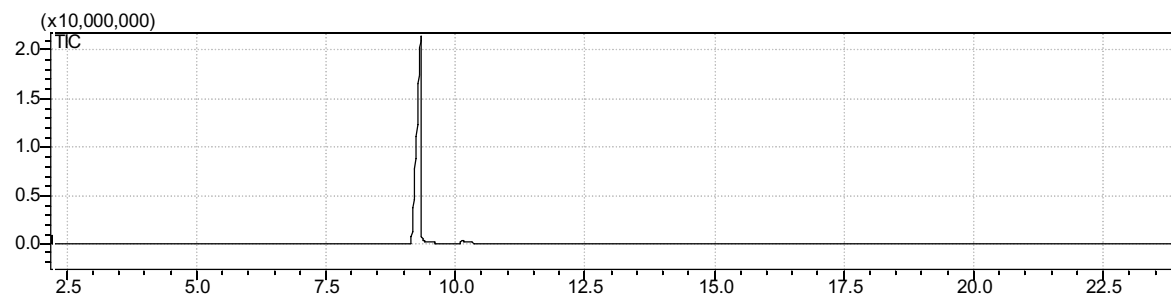
Espectro 35: Espectro de RMN ^1H do 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina (20) em CDCl_3 (200 MHz)



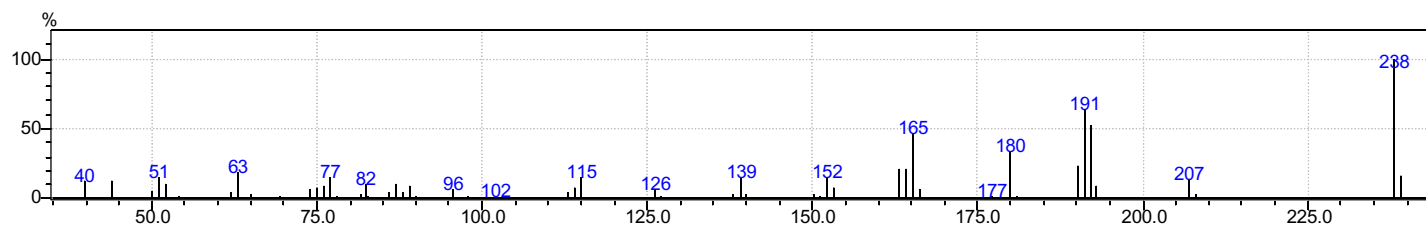
Espectro 36: Espectro de RMN¹³C do 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina (20) em CDCl₃.(50 MHz)



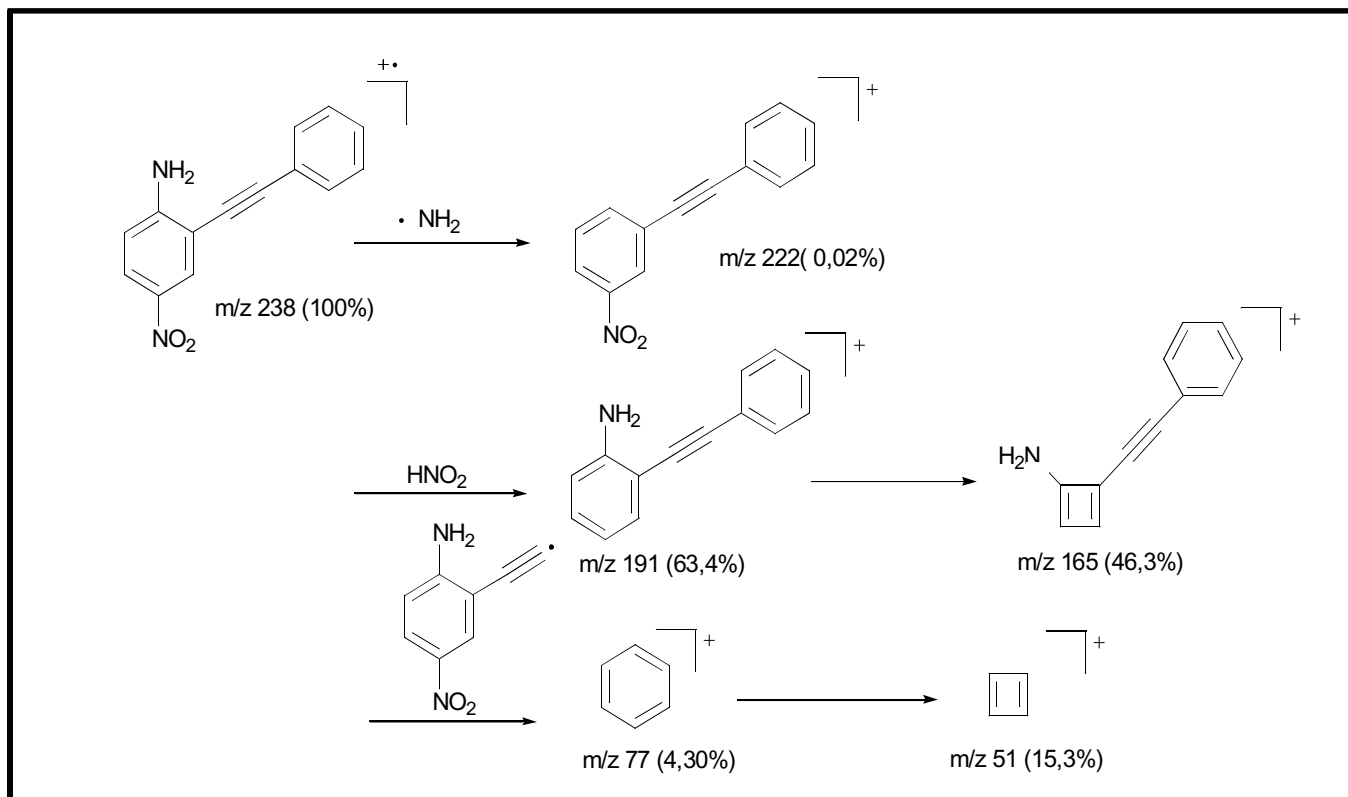
Espectro 37.: Espectro de massas do 4-nitro-2-fenil-etinil-fenilamina (20) .(Condição 1)



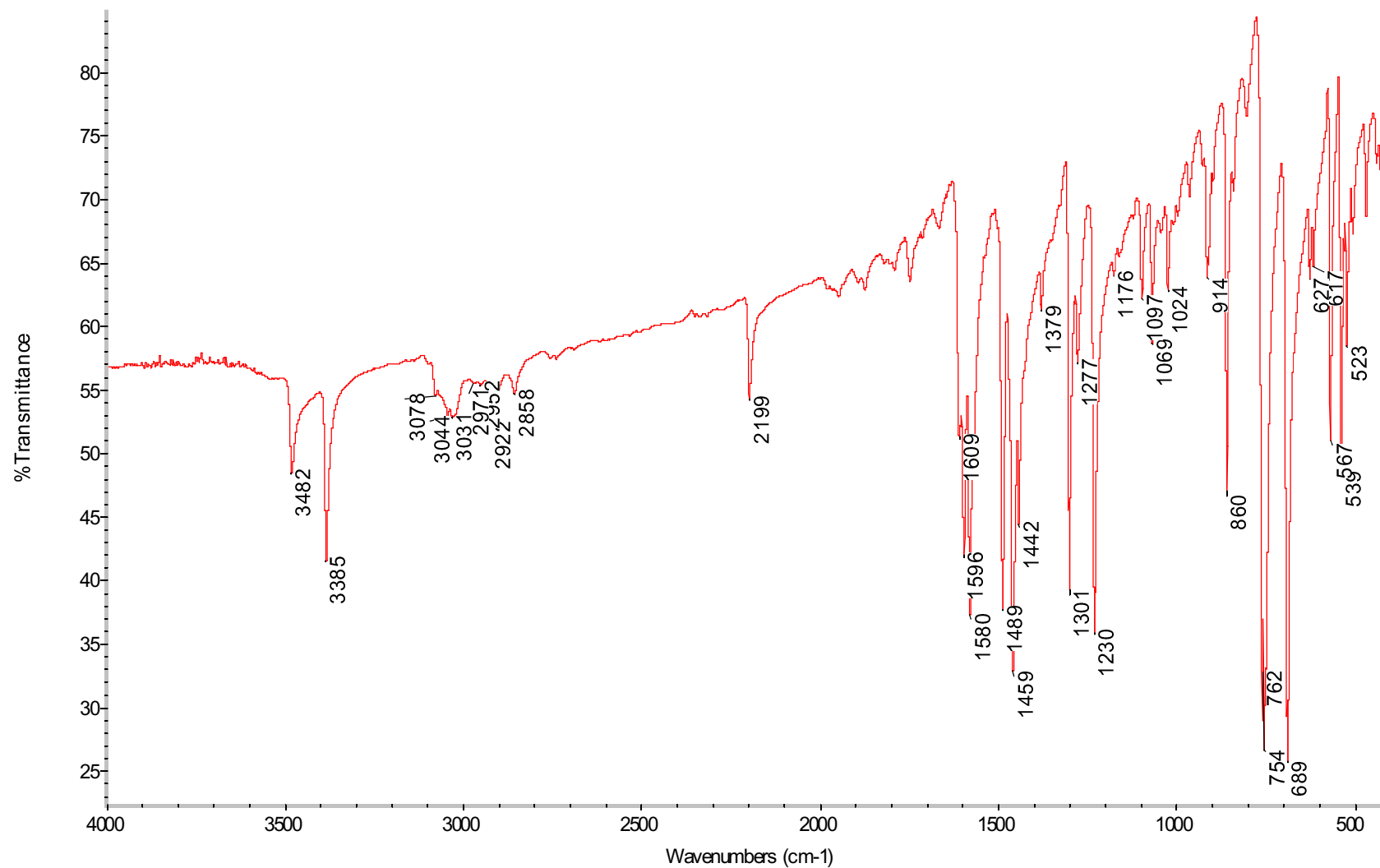
Tr = 7,93 min



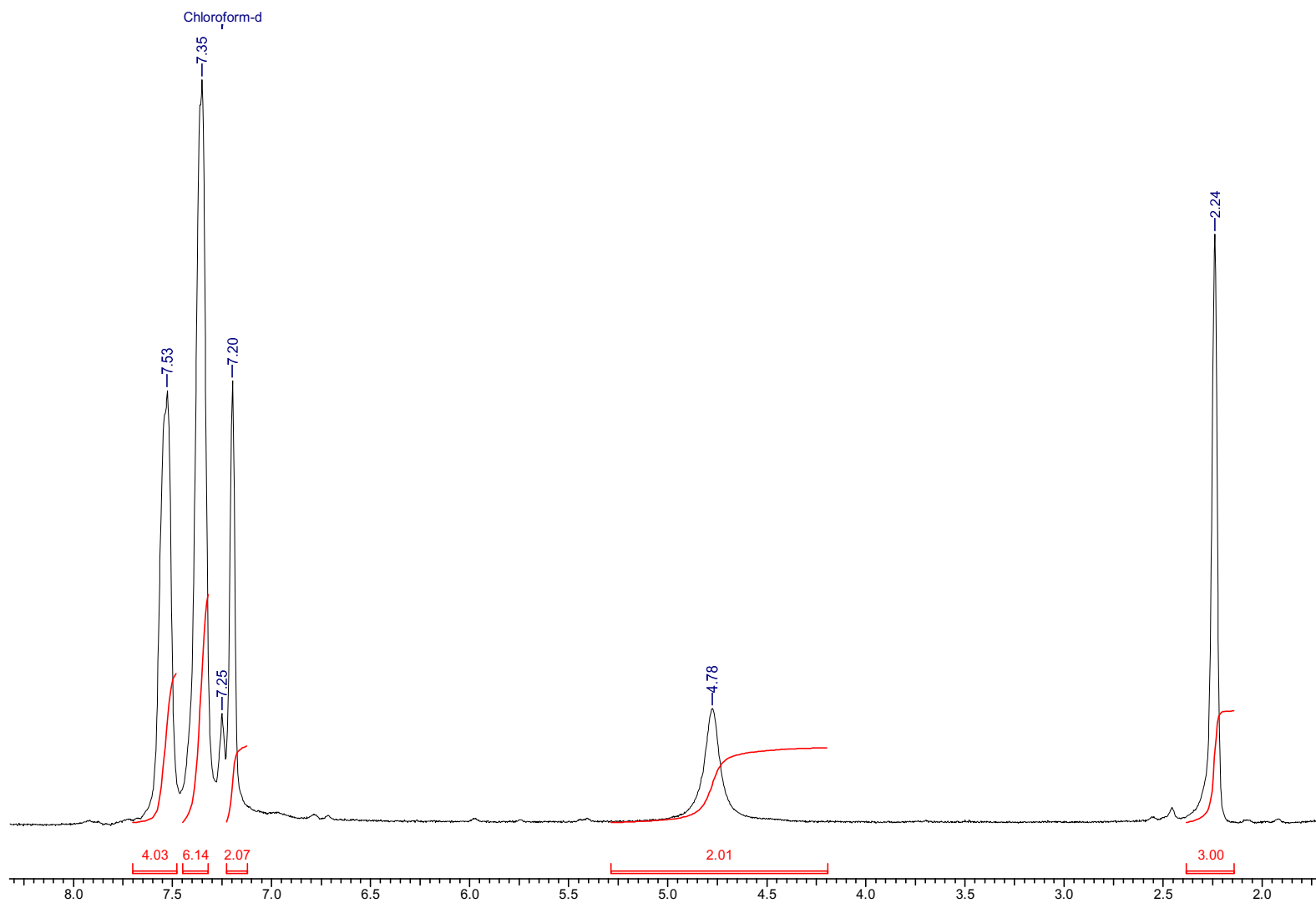
Fragmentações



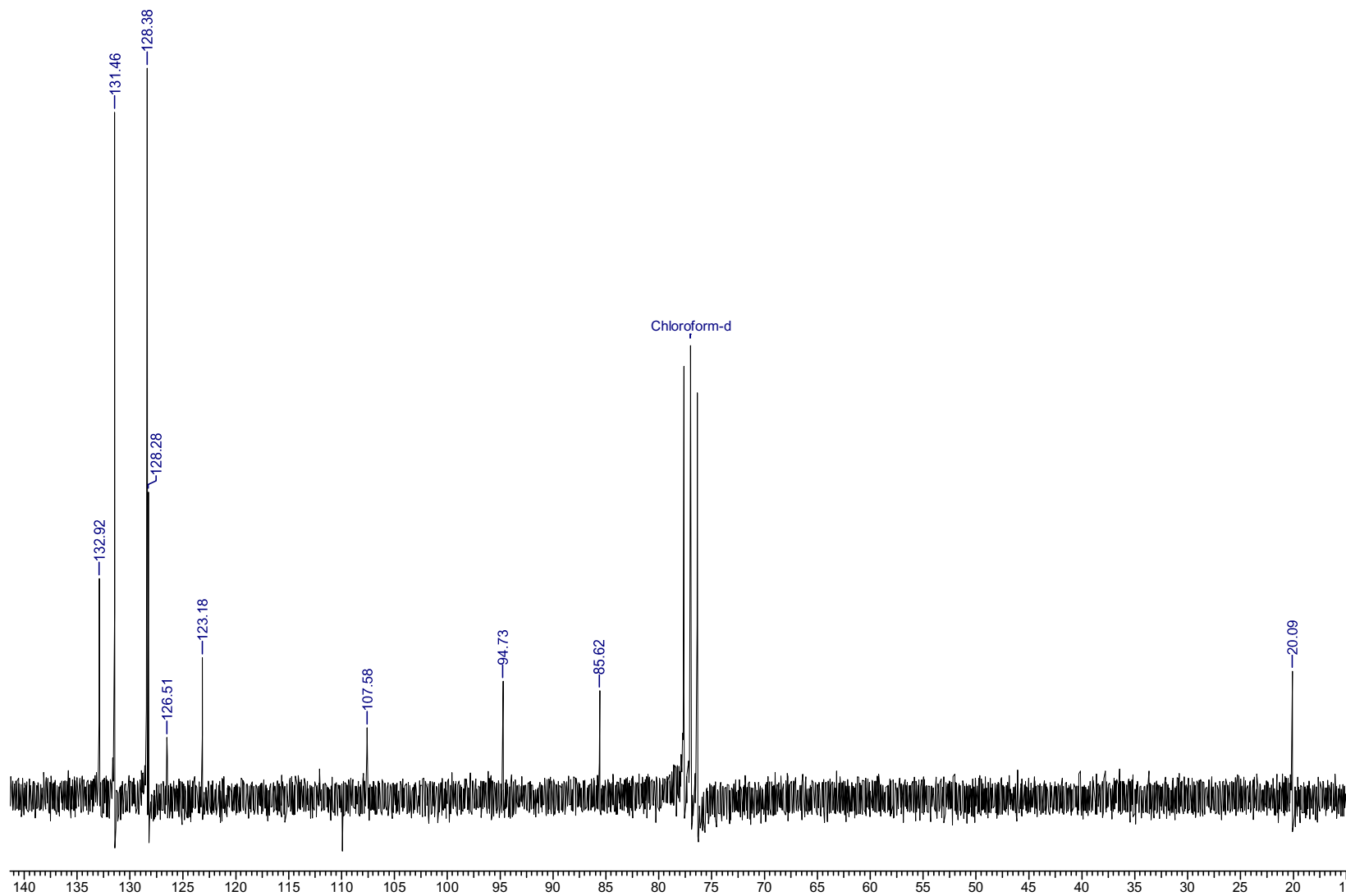
Espectro 38: Espectro de IV do 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina (21) em pastilha de KBr.



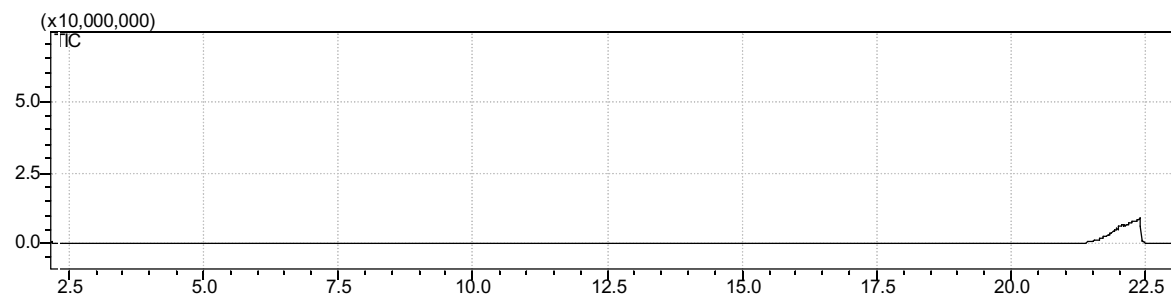
Espectro 39: Espectro de RMN¹H do 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina (21) em CDCl₃ (200 MHz)



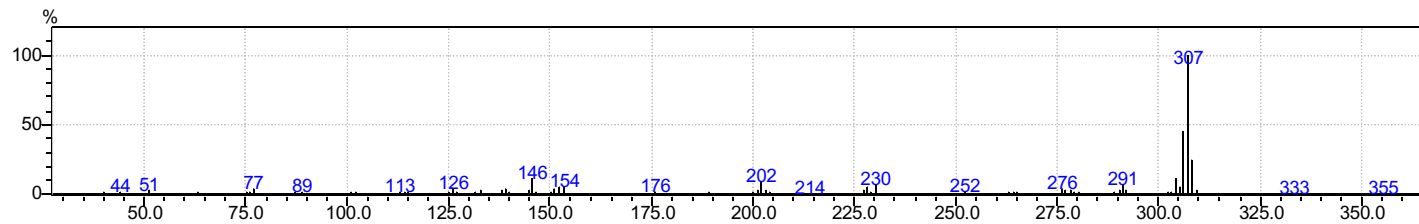
Espectro 40: Espectro de RMN¹³C do 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina (21) em CDCl₃(50 MHz)



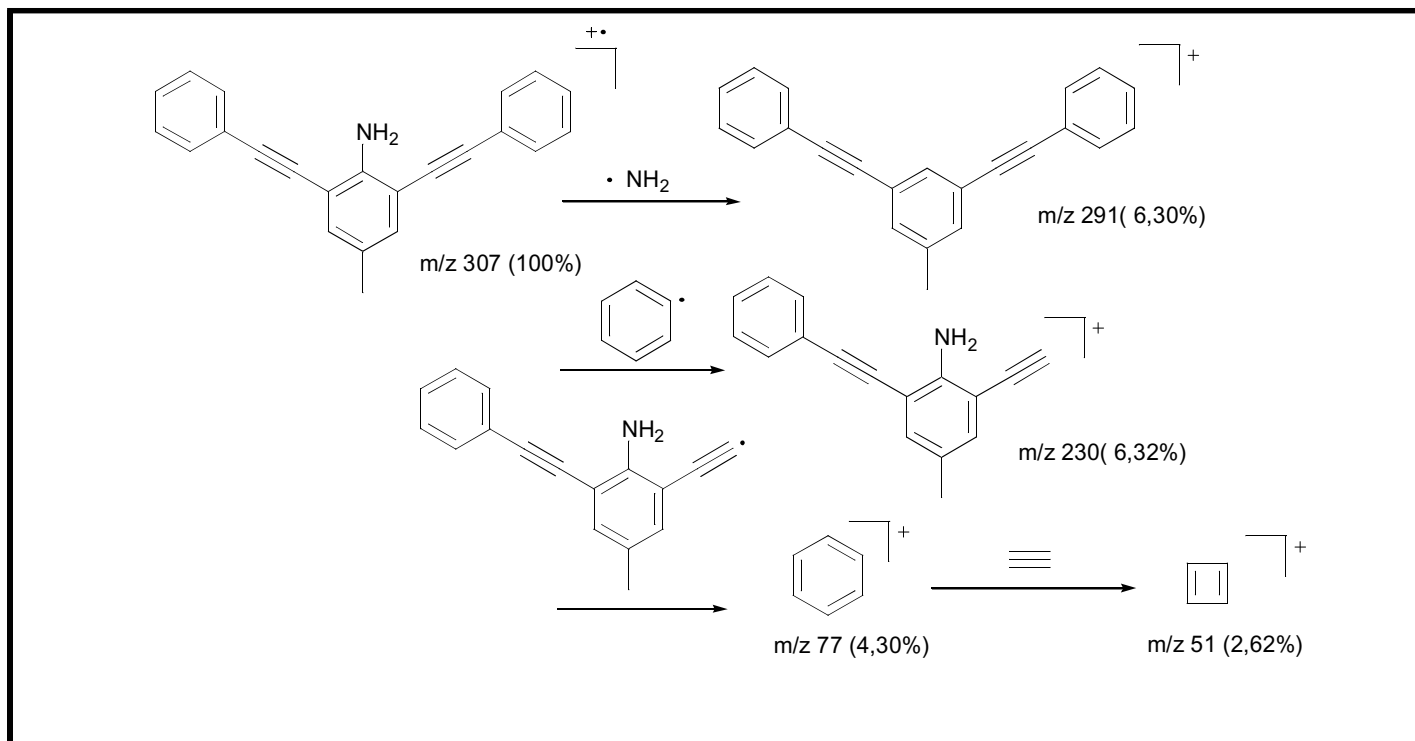
Espectro 41.: Espectro de massas do 4-metil-2,6-di-fenil-etinil-fenilamina (21). (**Condição 2**)



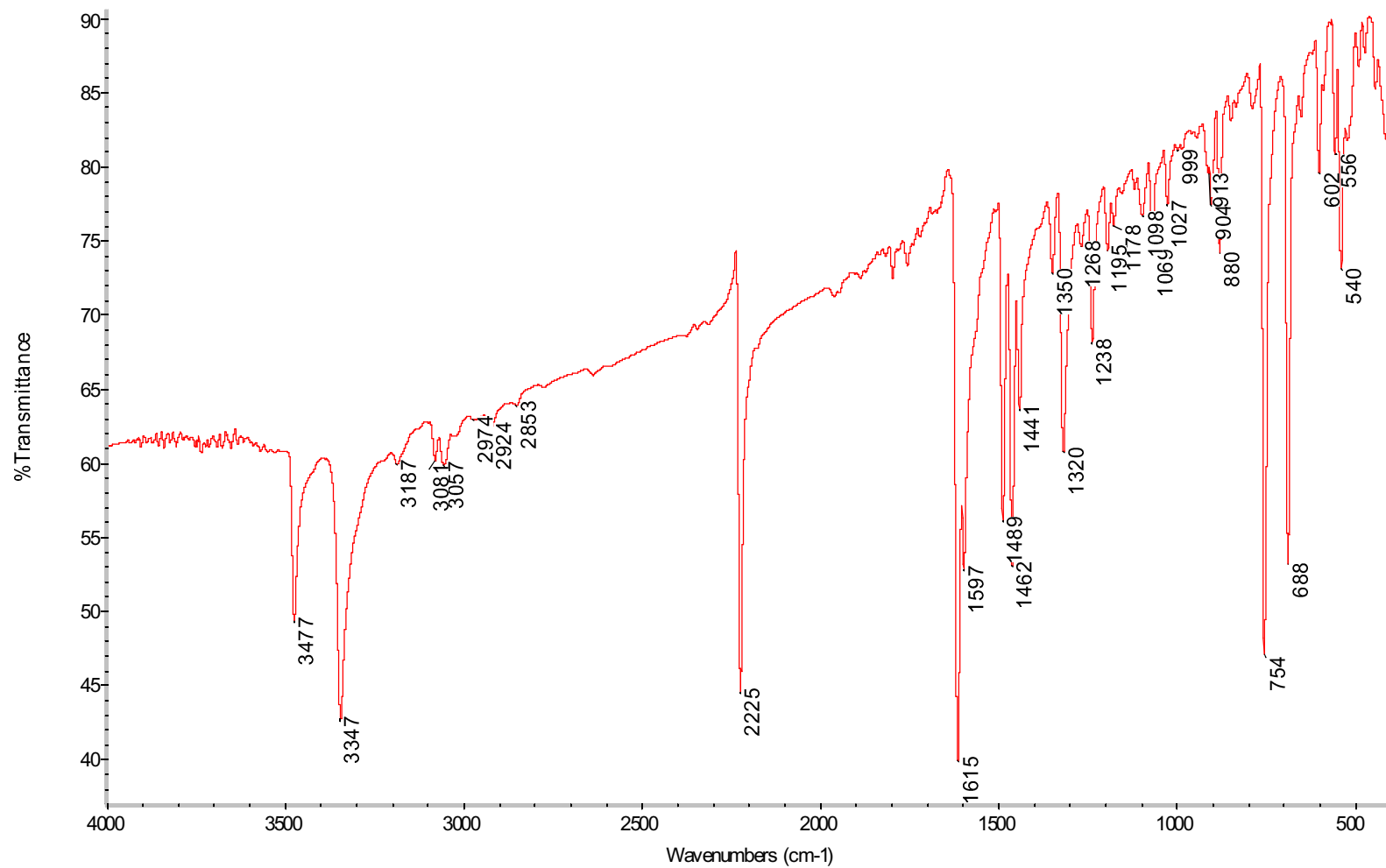
Tr = 8,80 min



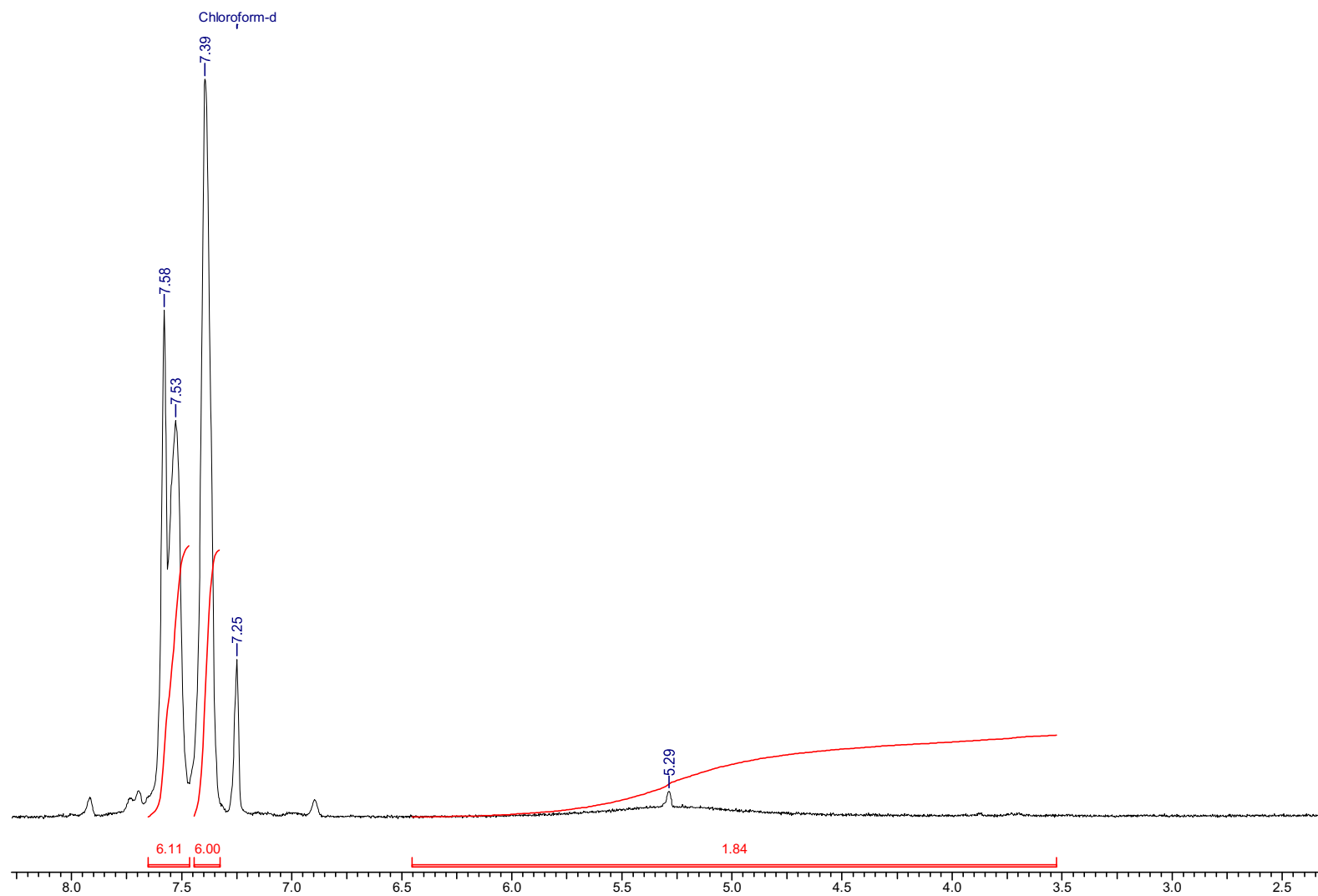
Fragmentações



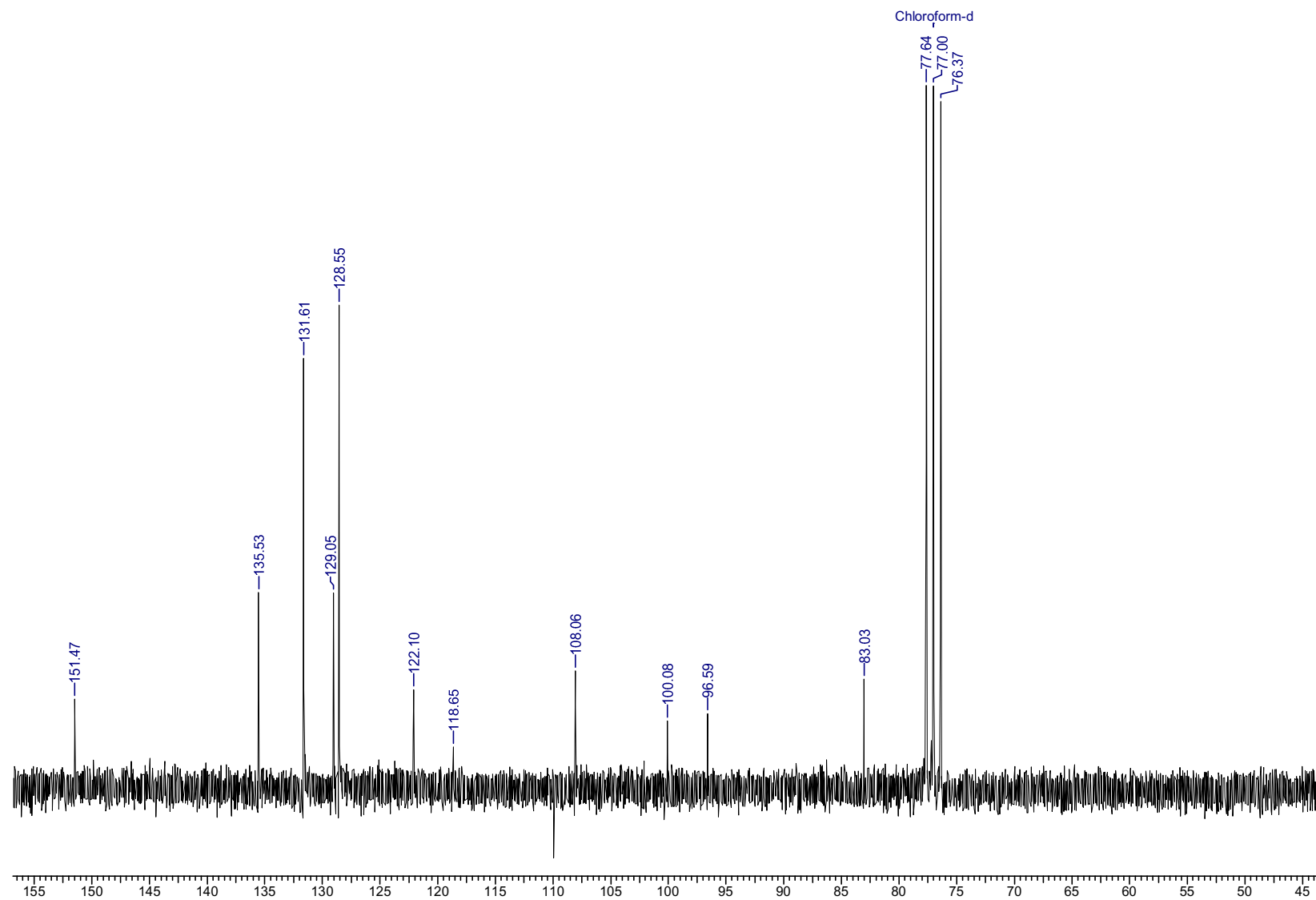
Espectro 42: Espectro de IV do 4-ciano-3,5-di-fenil-etnil-fenilamina (22) em pastilha de KBr.



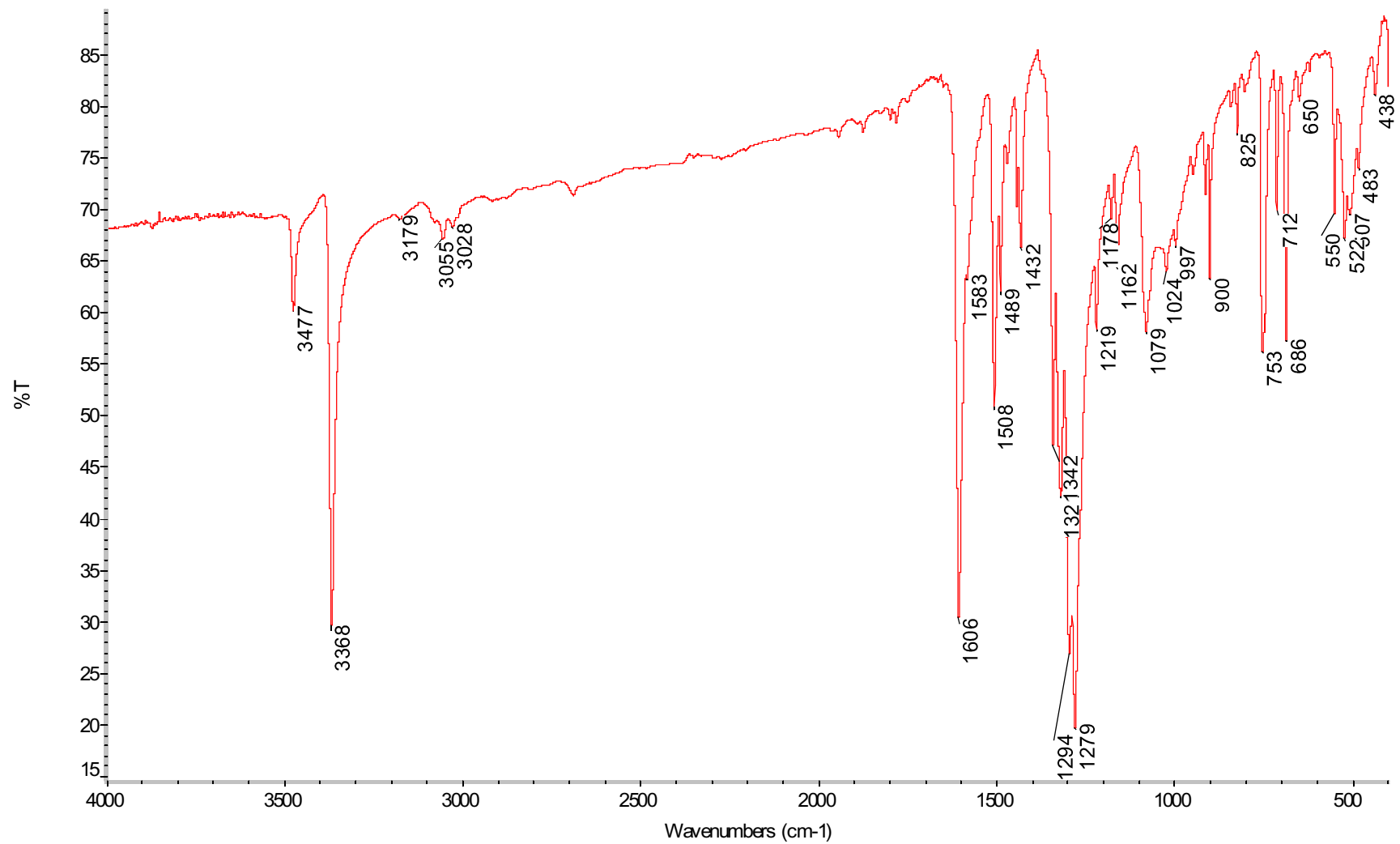
Espectro 43: Espectro de RMN ^1H do 4-ciano-3,5-di-fenil-etenil-fenilamina (22) em CDCl_3 (200 MHz).



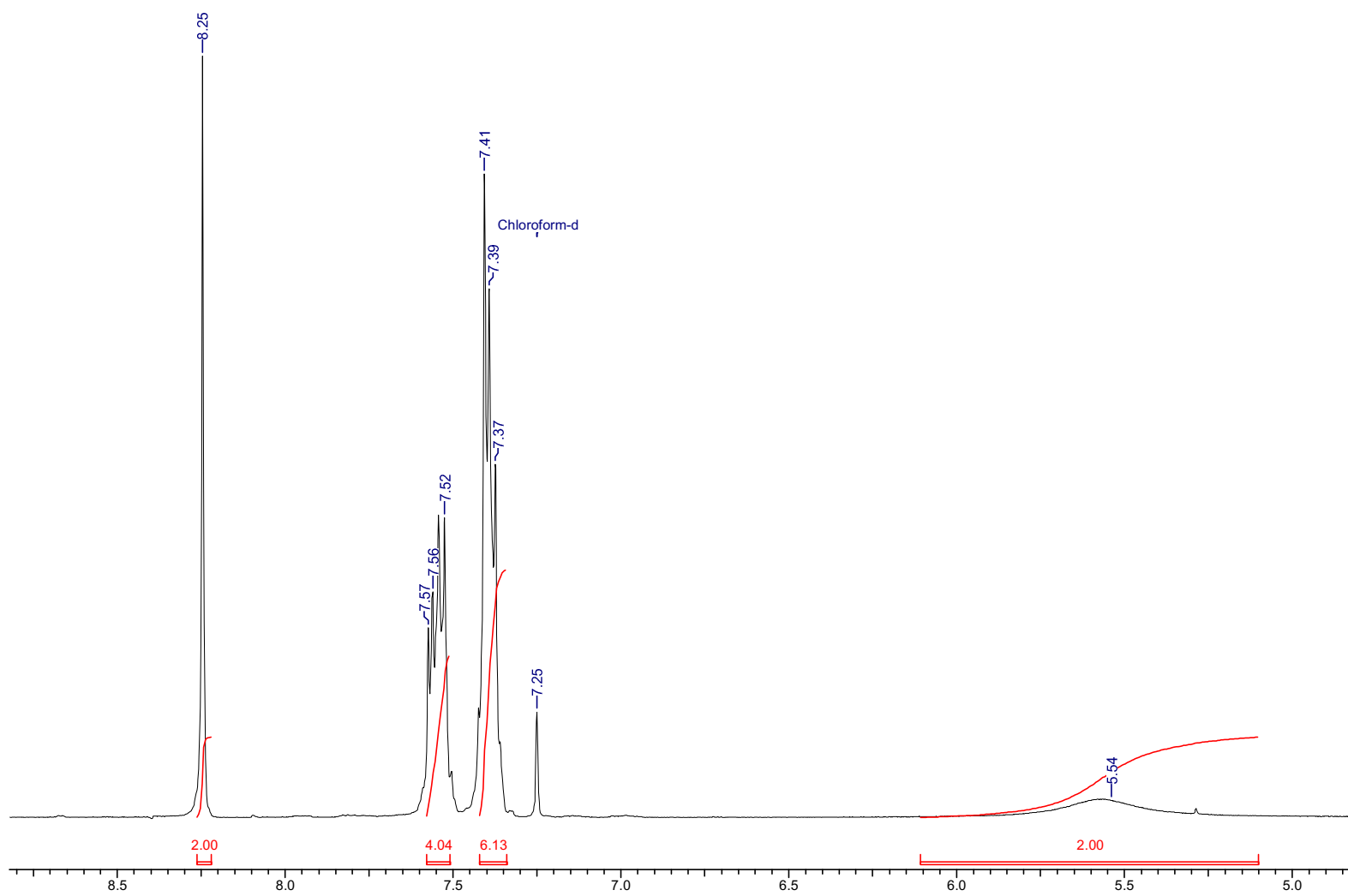
Espectro 44: Espectro de RMN¹³C do 4-ciano-3,5-di-fenil-etenil-fenilamina (22) em CDCl₃ (50 MHz)



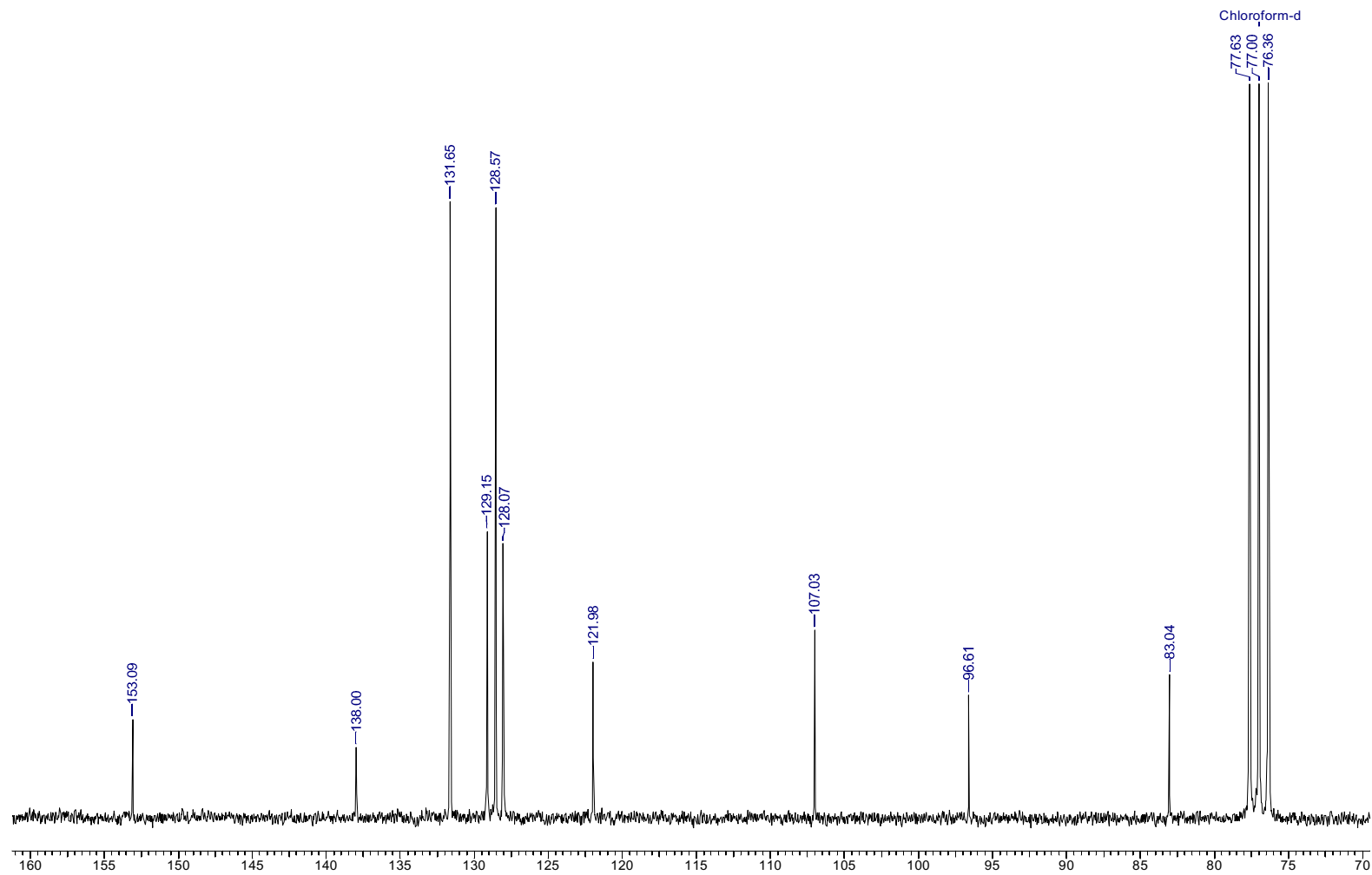
Espectro 45: Espectro de IV do 4 nitro-2,6-di-feniletetil-fenilamina (23) em pastilha de KBr.



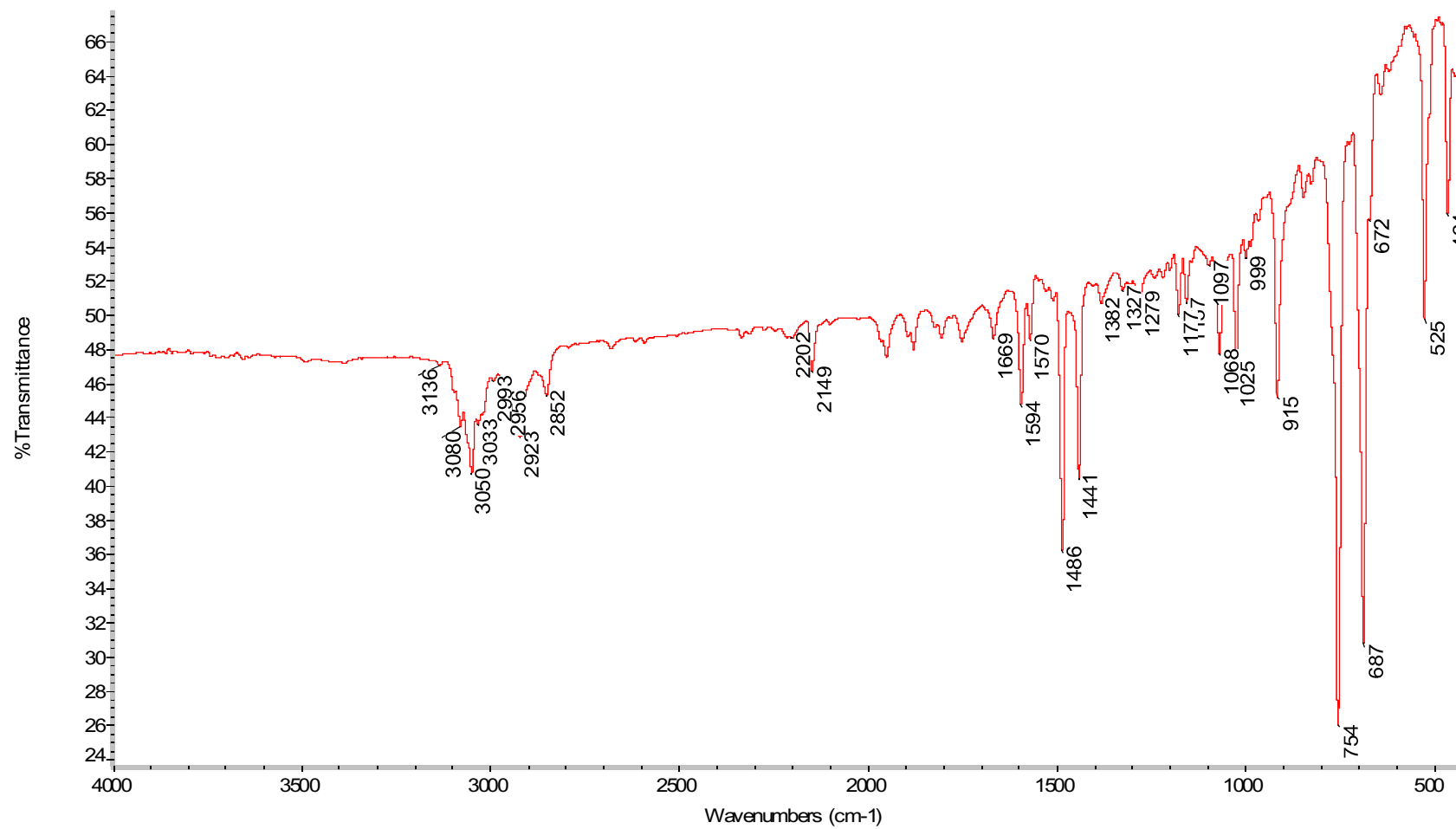
Espectro 46: Espectro de RMN ^1H do 4-nitro-2,6-di-feniletetil-fenilamina (23) em CDCl_3 . (200 MHz).



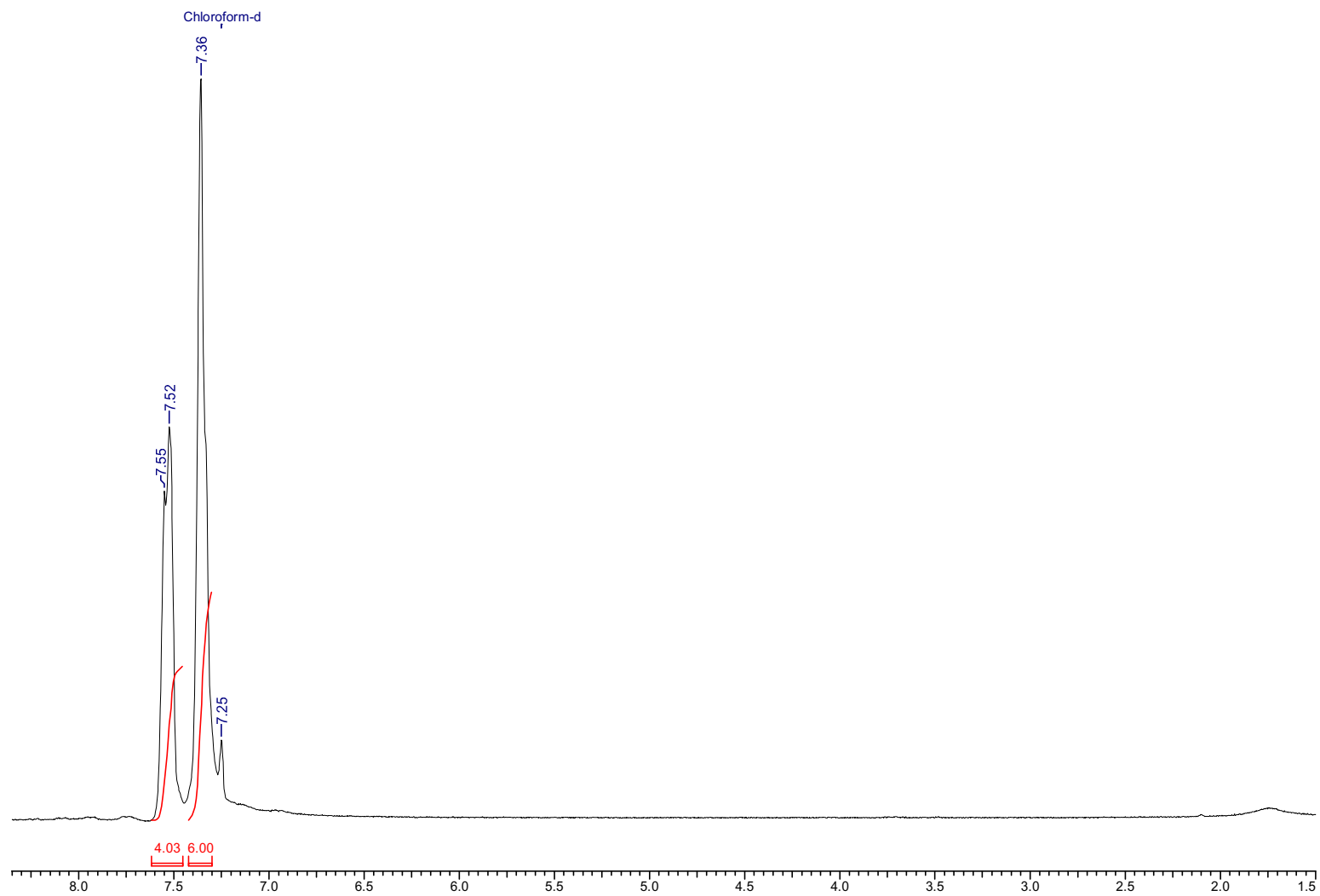
Espectro 47: Espectro de RMN¹³C do 4 nitro-2,6-di-feniletetil-fenilamina (23) em CDCl₃ (50 MHz).



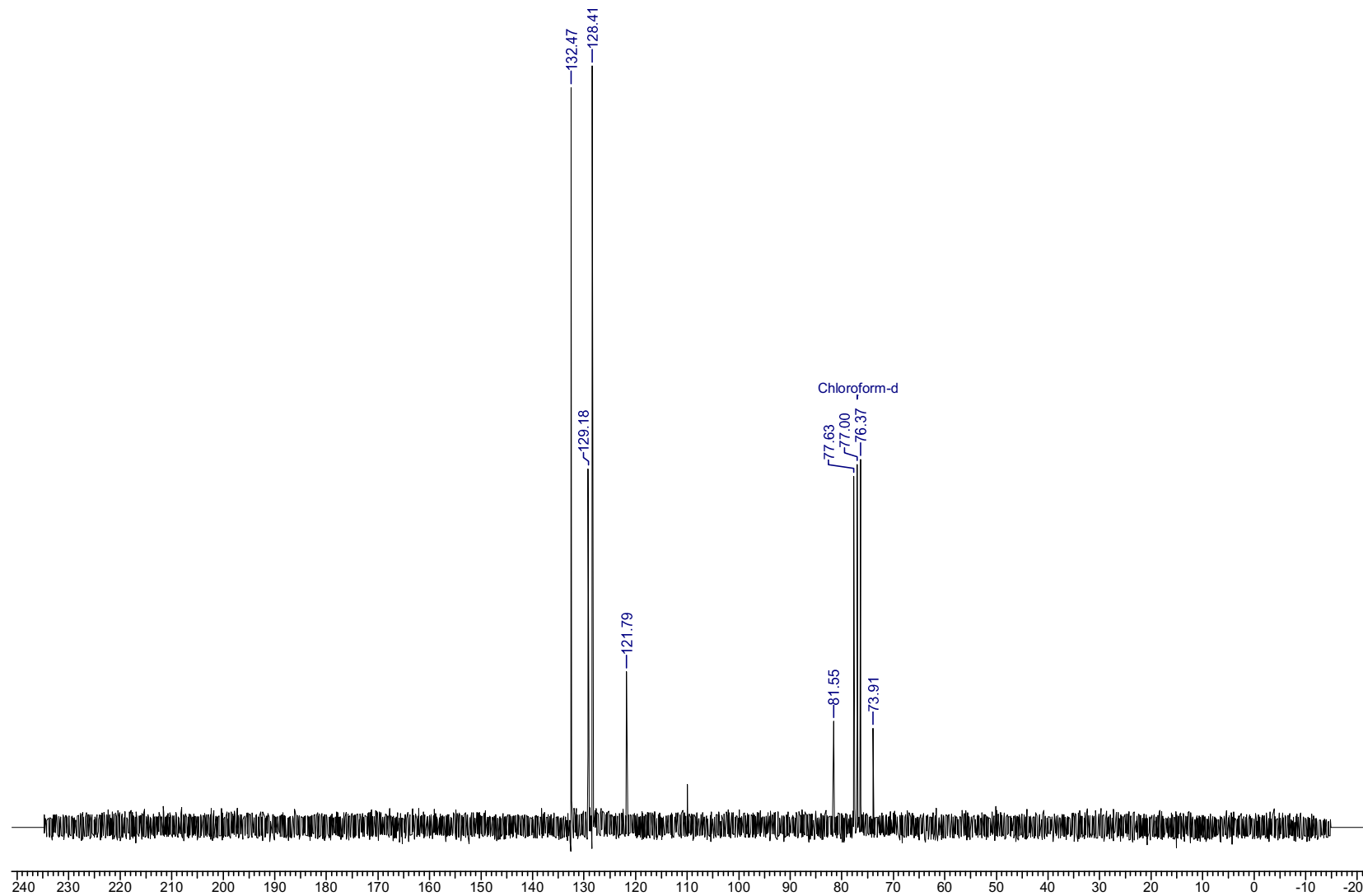
Espectro 48 Espectro de IV do composto 1,4-difenil-butadiino (34) em pastilha de KBr.



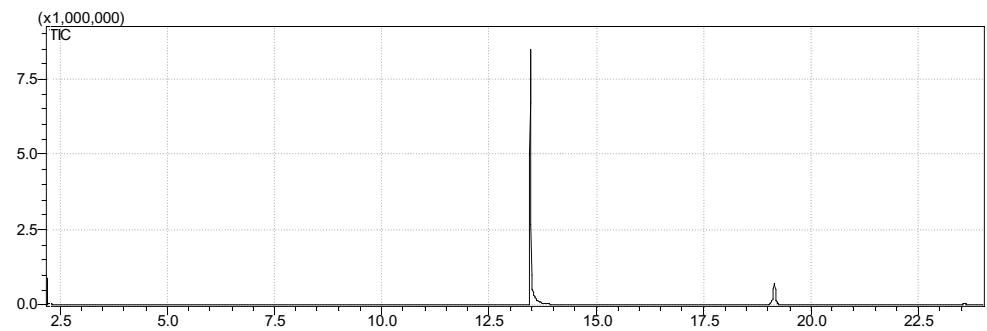
Espectro 49: Espectro de RMN ^1H do 1,4-difenil-butadiino (34) em CDCl_3 . (200 MHz).



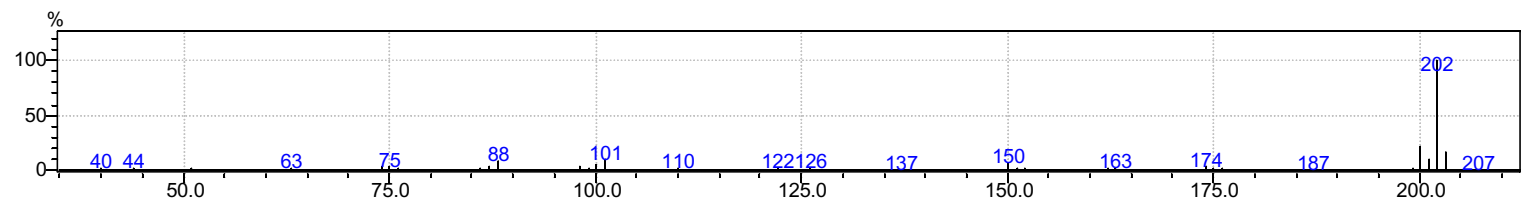
Espectro 50: Espectro de RMN¹³C do 1,4-difenil-butadiino (34) em CDCl₃ (50 MHz).



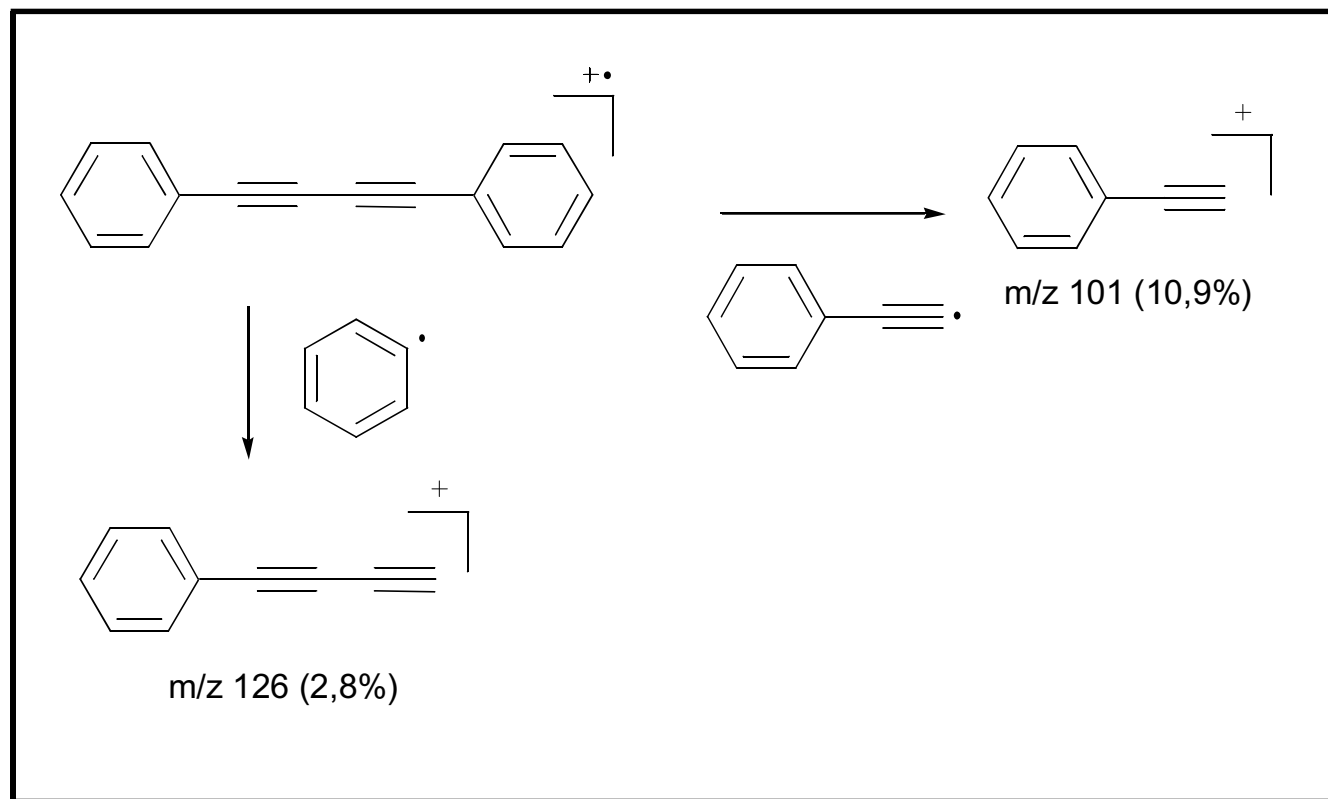
Espectro 51: Espectro de massas do 1,4-difenil-butadiino (34)



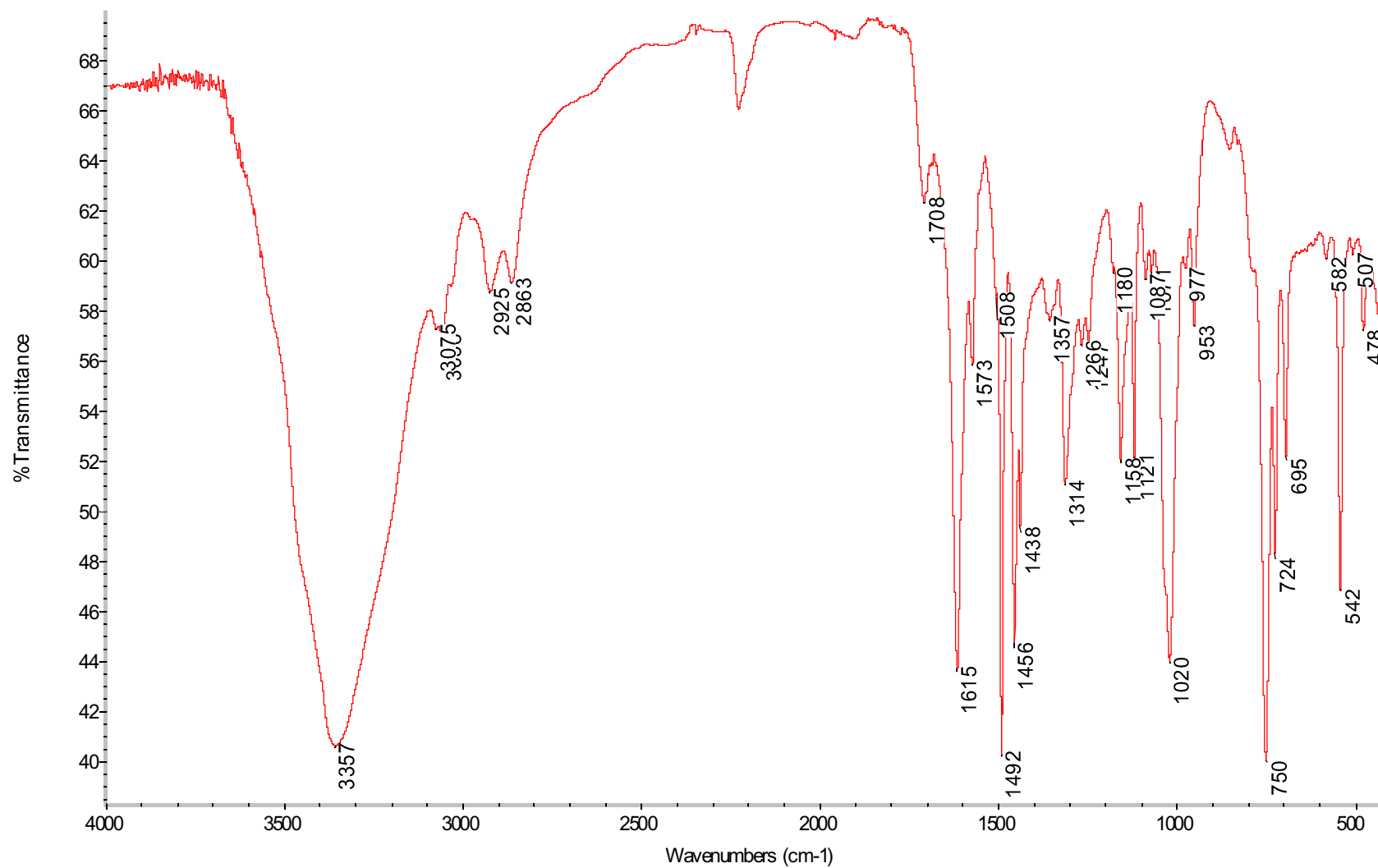
Tr = 12.57 min



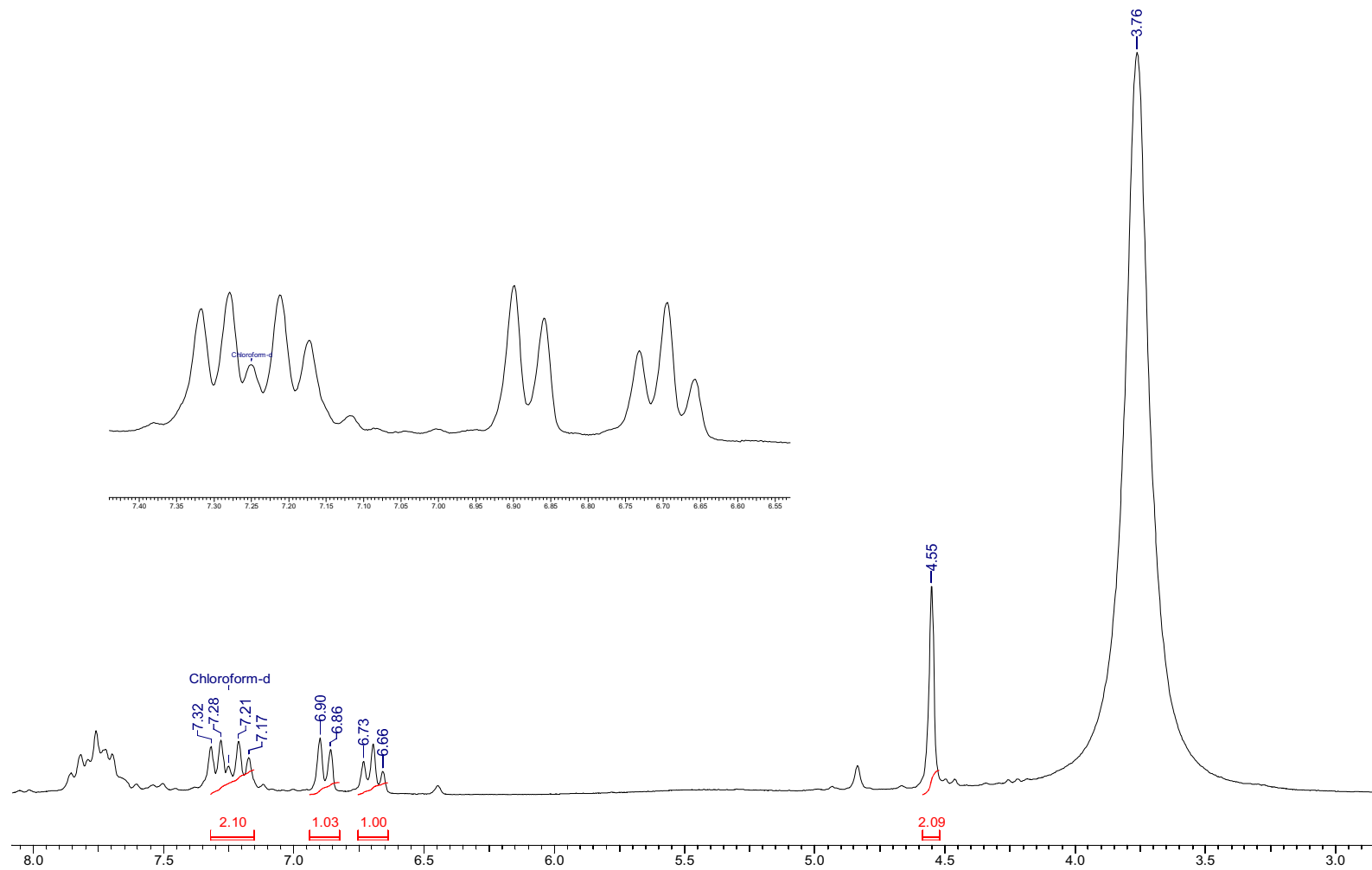
Fragmentações:



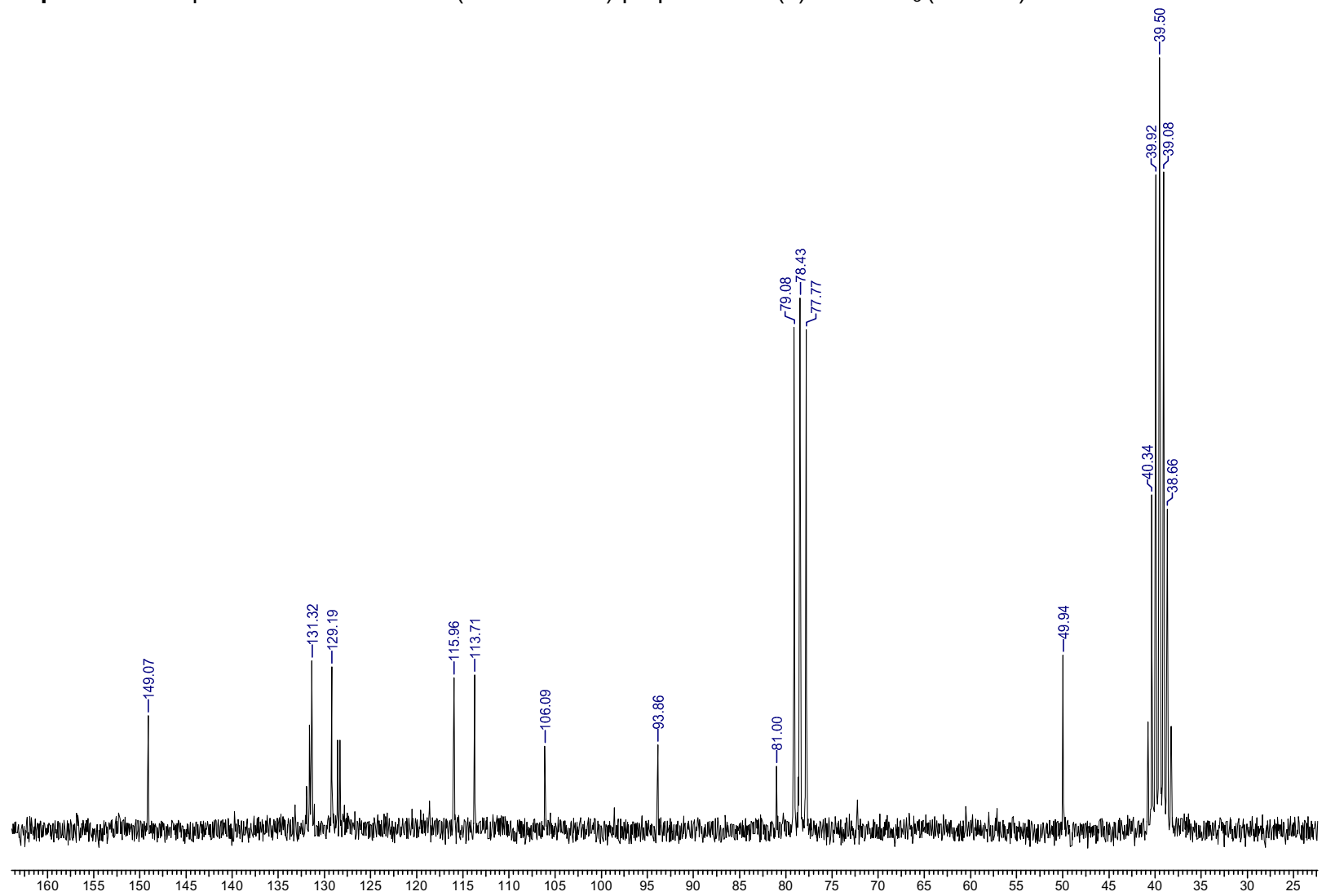
Espectro 52: Espectro de IV do composto 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol (6) em filme de KBr.



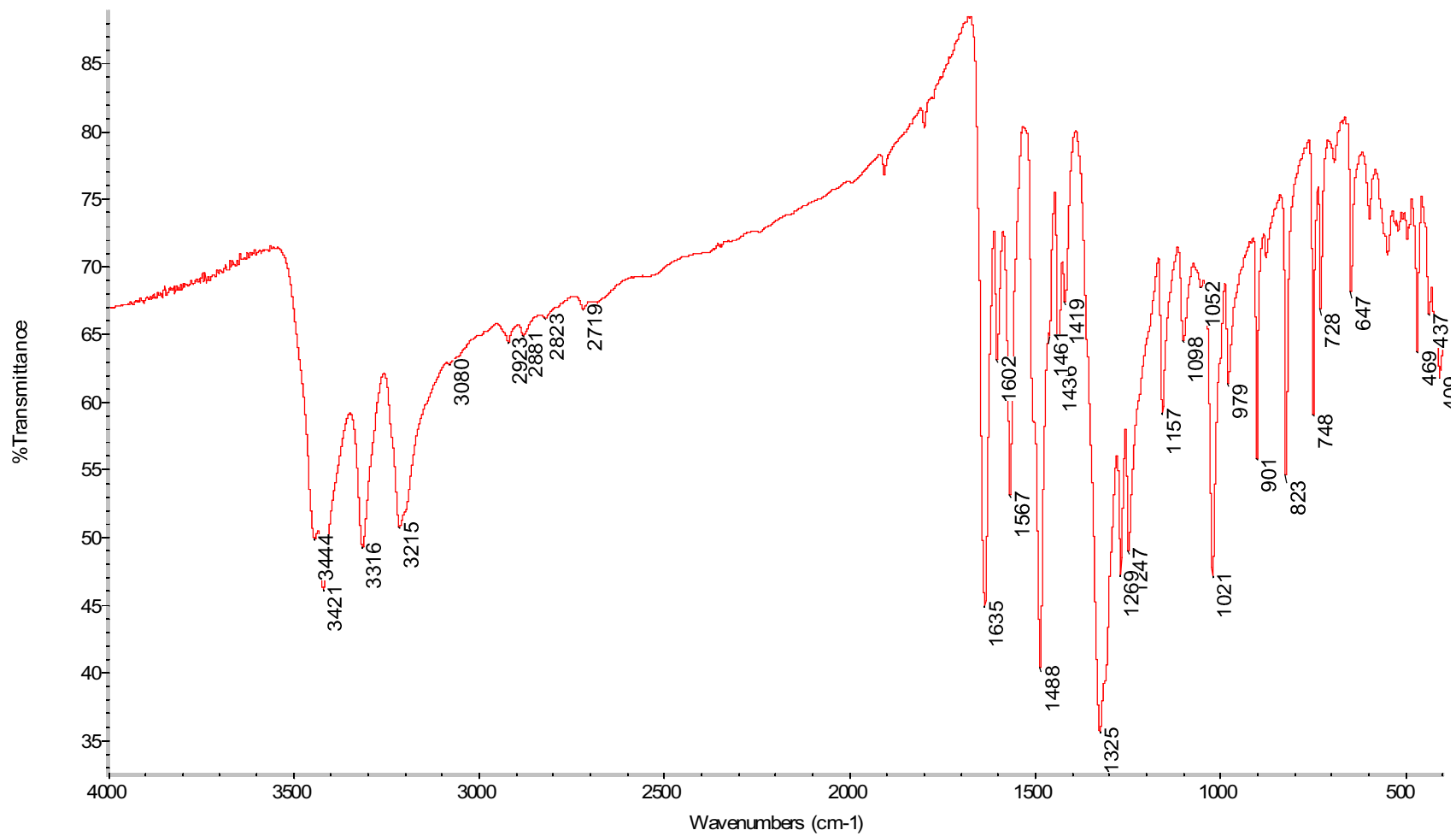
Espectro 53: Espectro de RMN ^1H do 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol (6) em CDCl_3 (200 MHz)



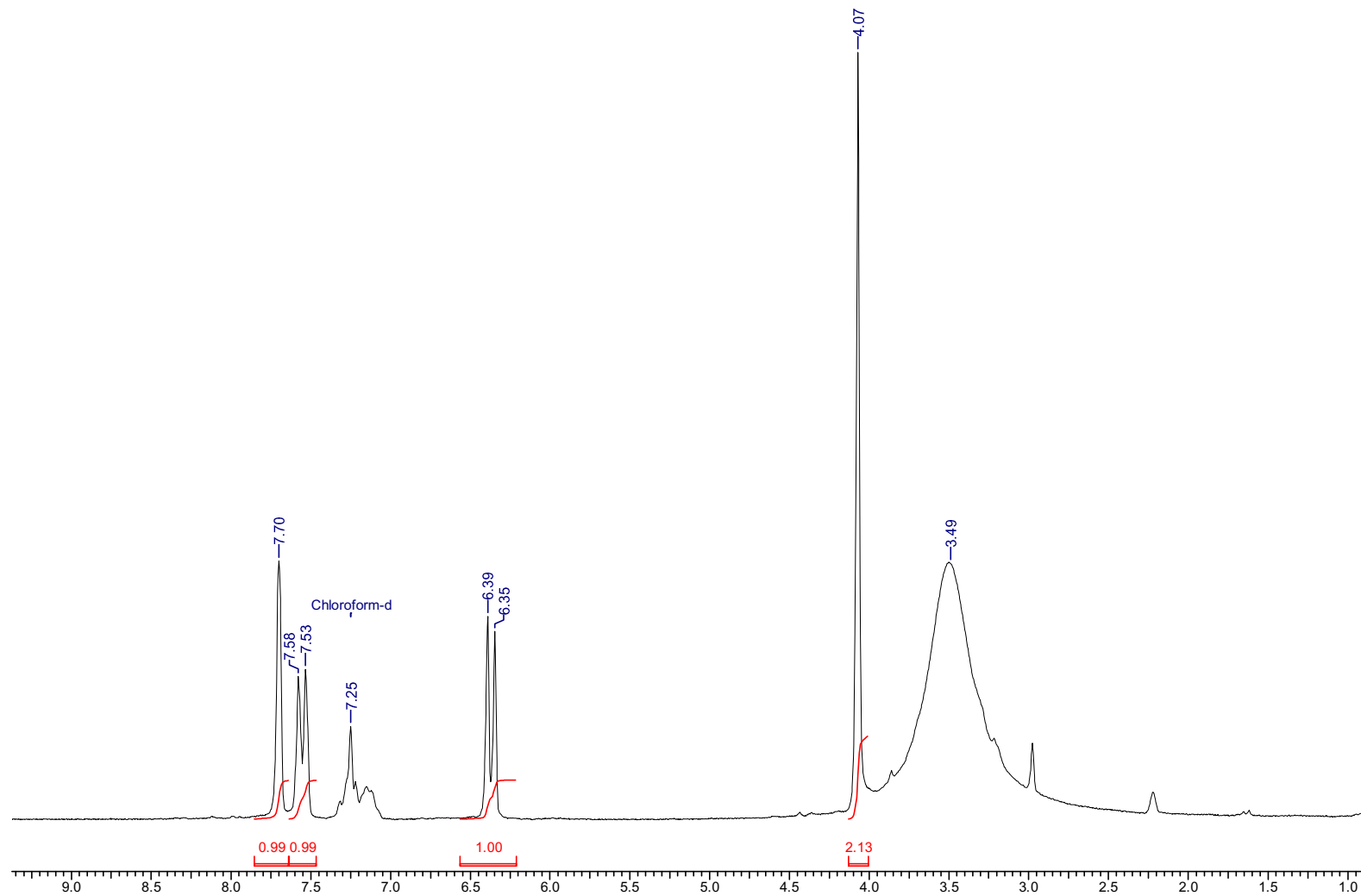
Espectro 54: Espectro de RMN¹³C do 3-(2-amino-fenil)-prop-2-in-1-ol (6) em CDCl₃ (50 MHz).



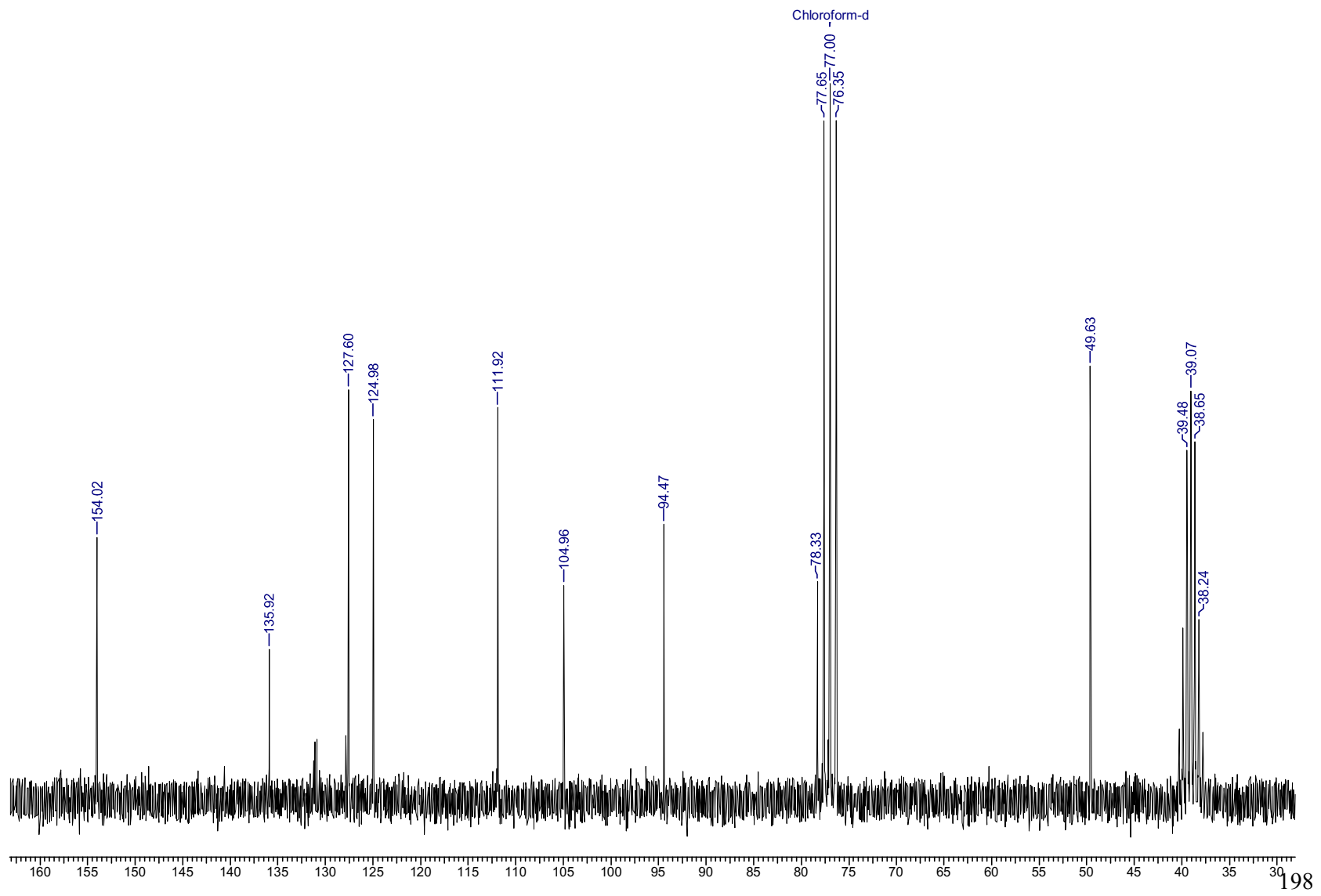
Espectro 55 : Espectro de IV do 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol (25) em filme de KBr.



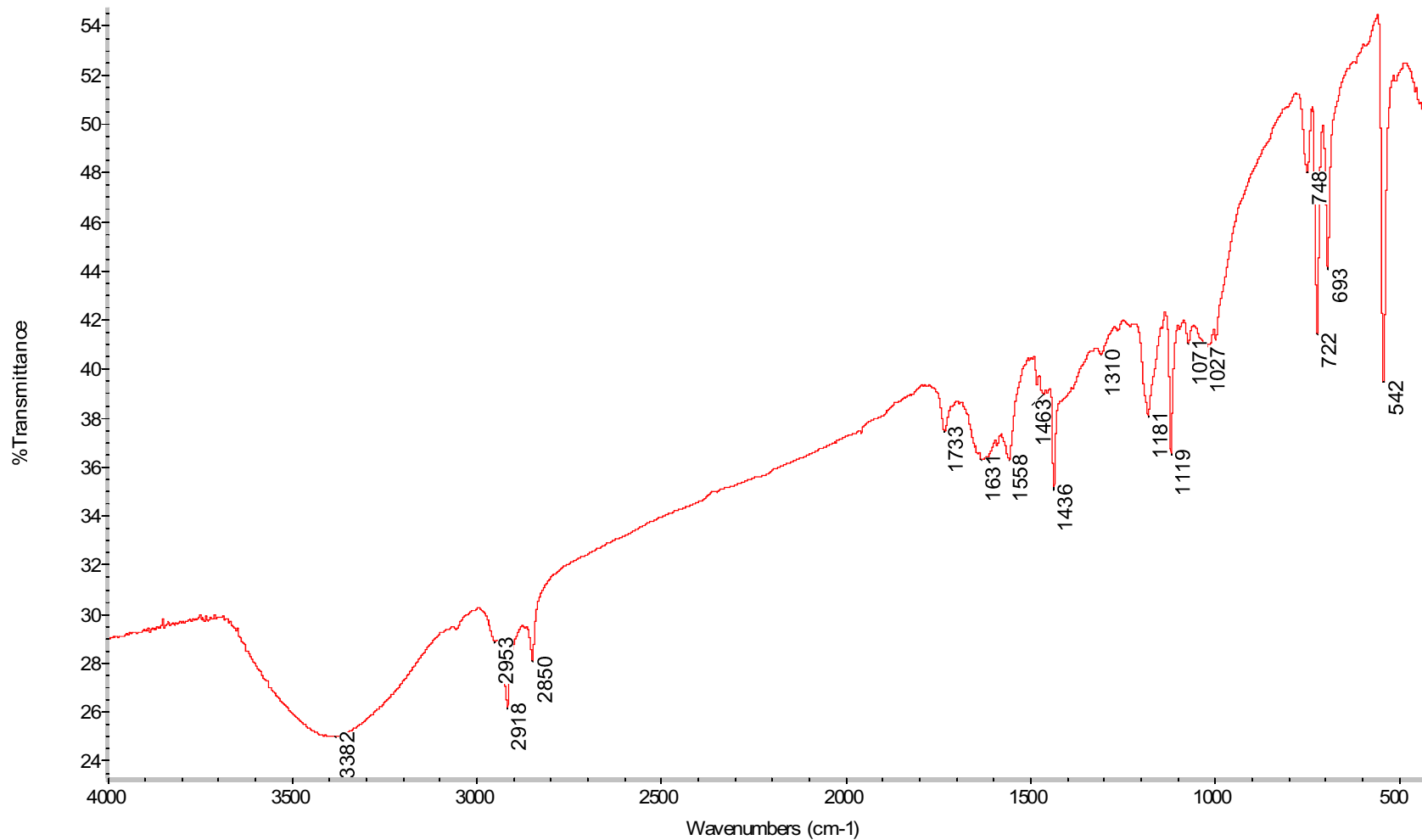
Espectro 56: Espectro de RMN ^1H do 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol (25) em CDCl_3 . (200 MHz)



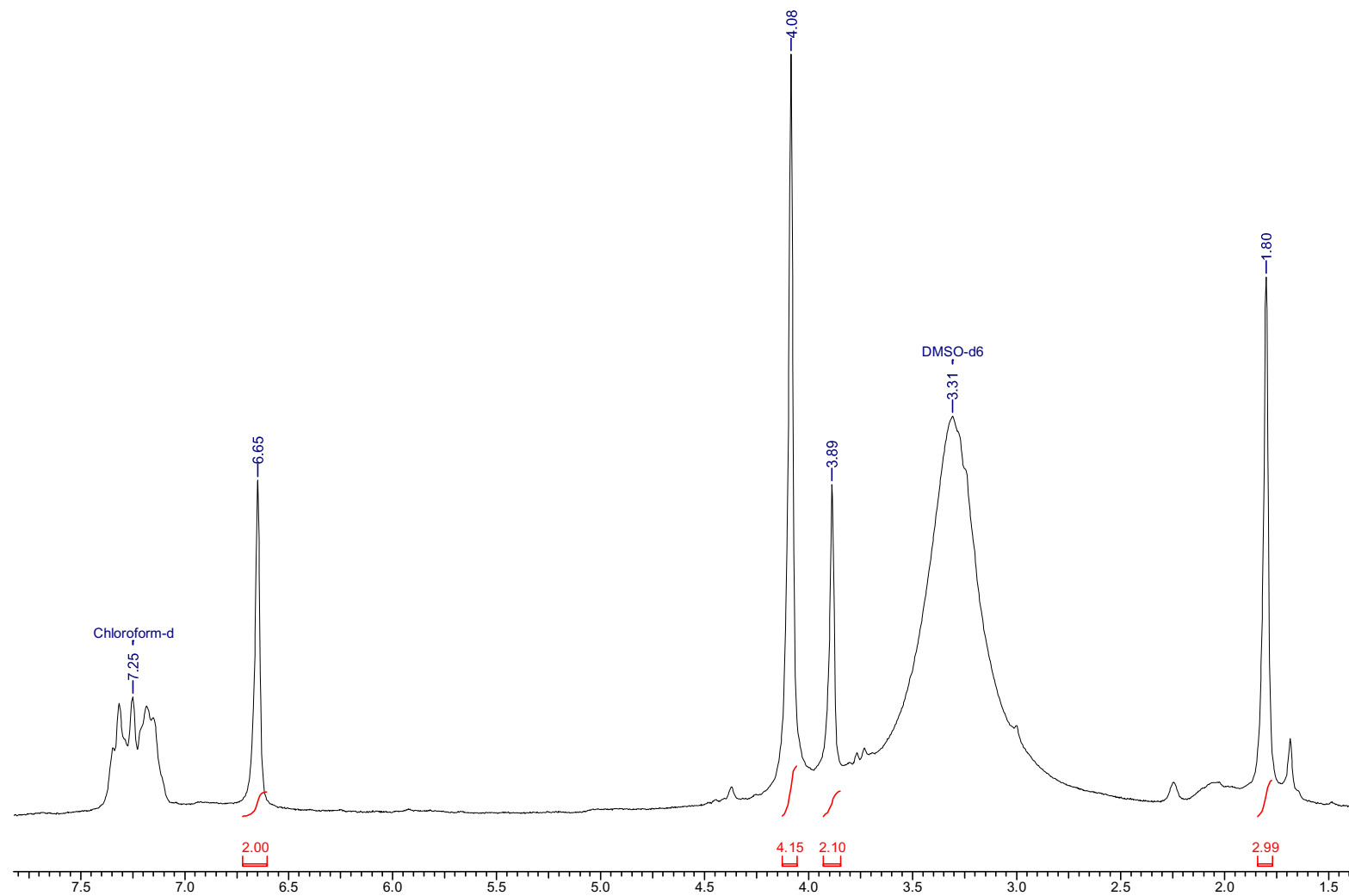
Espectro 57: Espectro de RMN¹³C do 3-(2-amino-5-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol (25) em CDCl₃.(50 MHz)



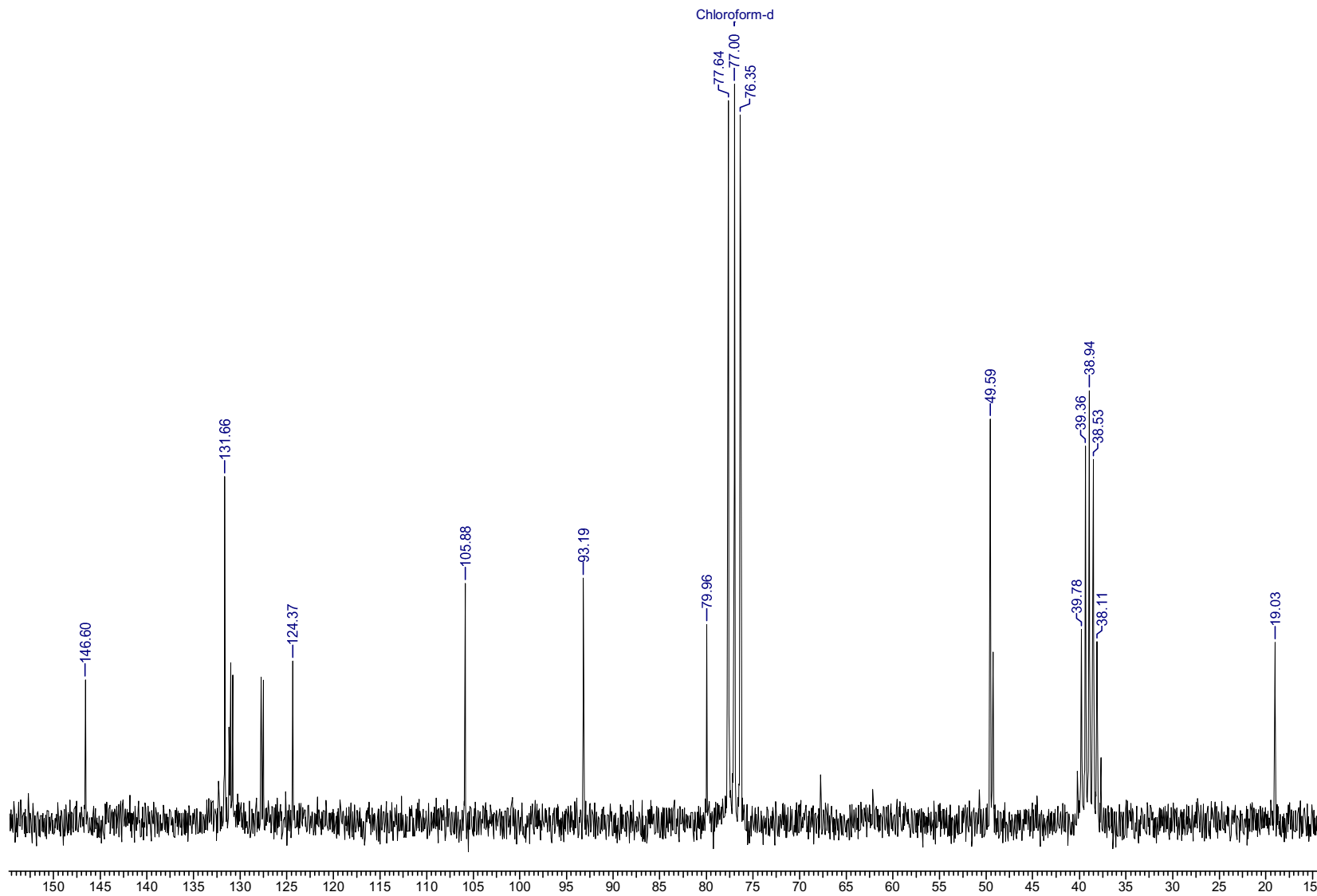
Espectro 58: Espectro de IV do 3-[2-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-metil-fenil]-prop-2-in-1-ol (26) em filme de KBr.



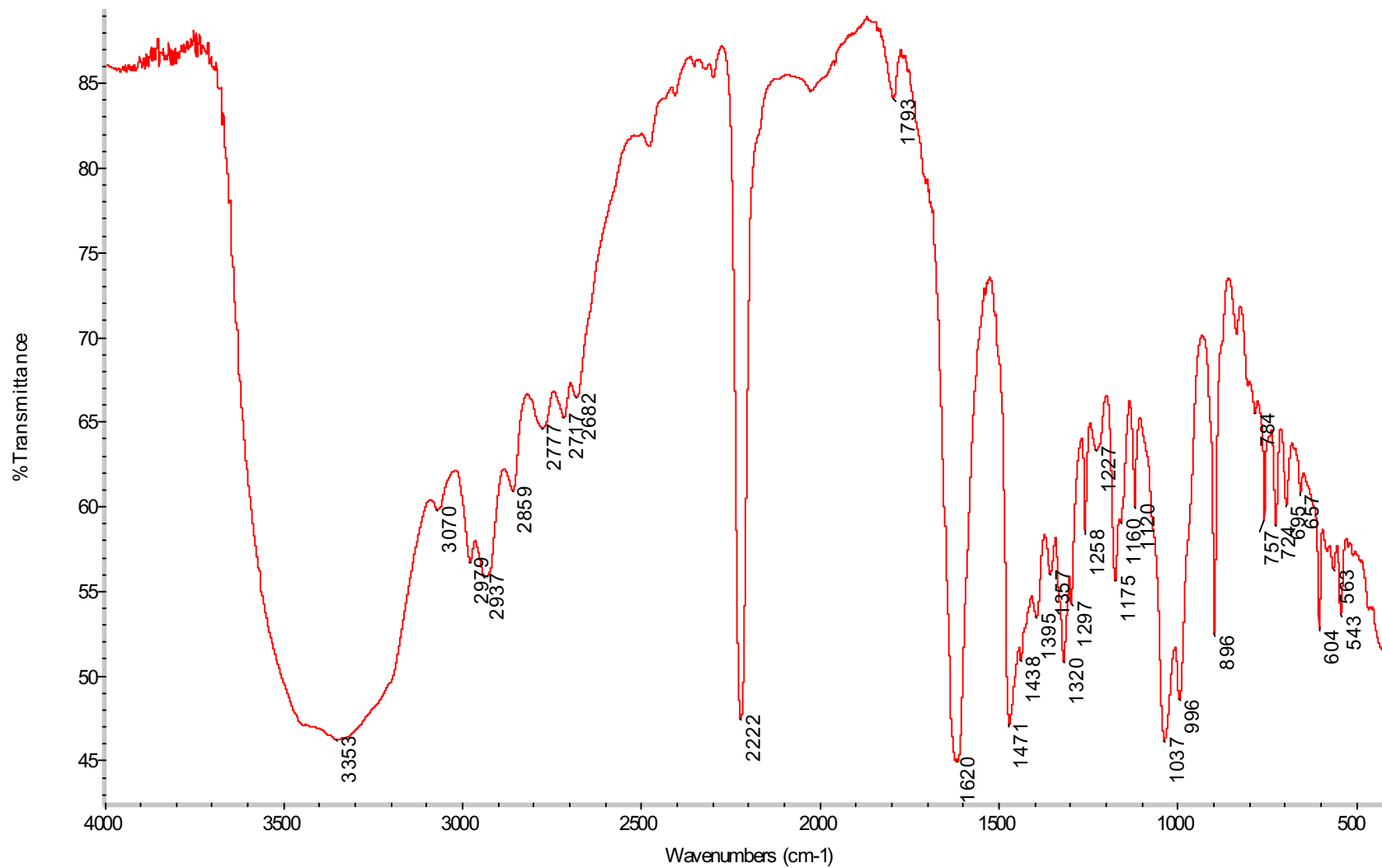
Espectro 59: Espectro de RMN ^1H do 3-[2-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-metil-fenil]-prop-2-in-1-ol (26) em CDCl_3 (200 MHz)



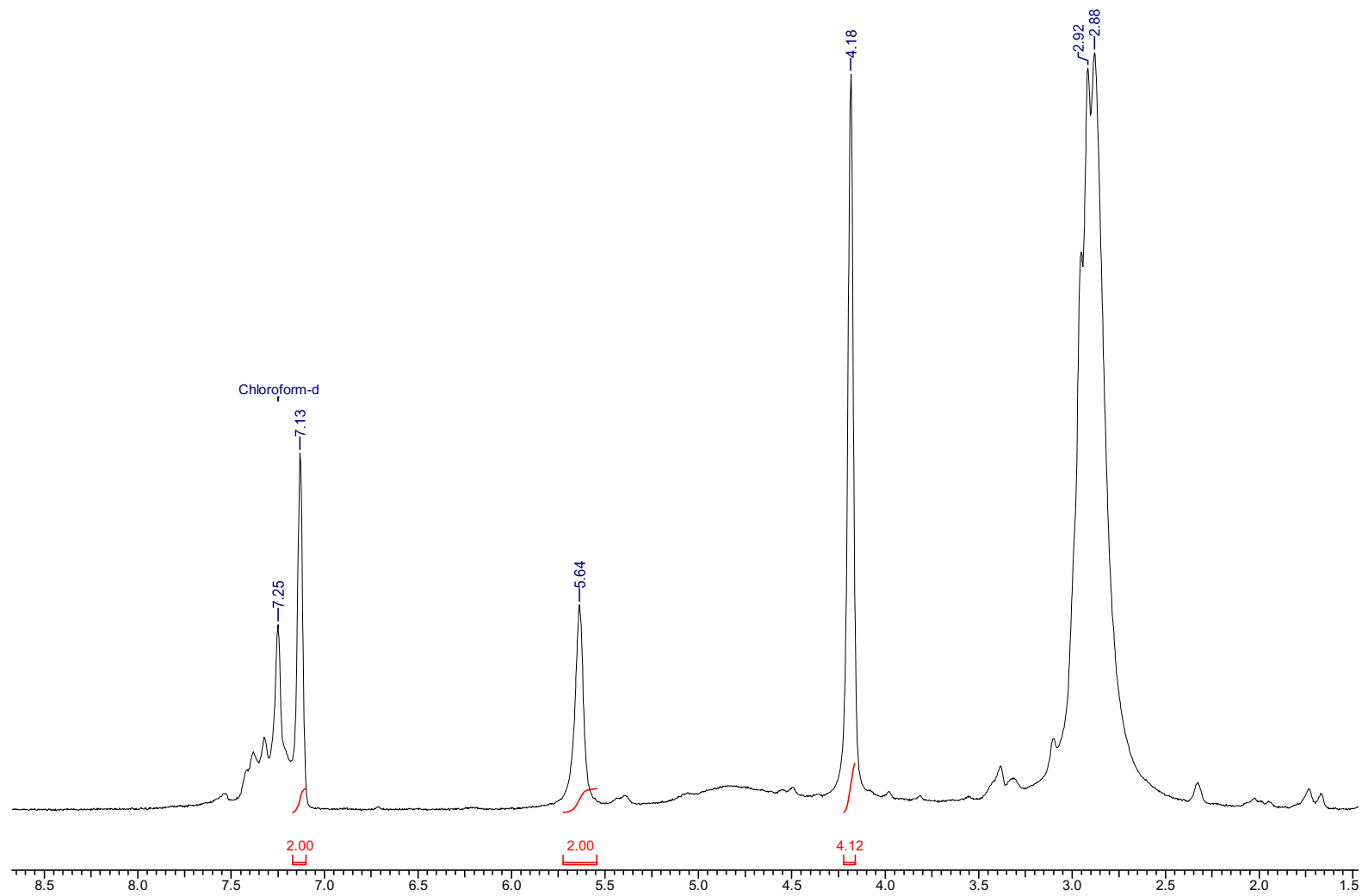
Espectro 60: Espectro de RMN¹³C do 3-[2-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-metil-fenil]-prop-2-in-1-ol (26) em CDCl₃. (50 MHz)



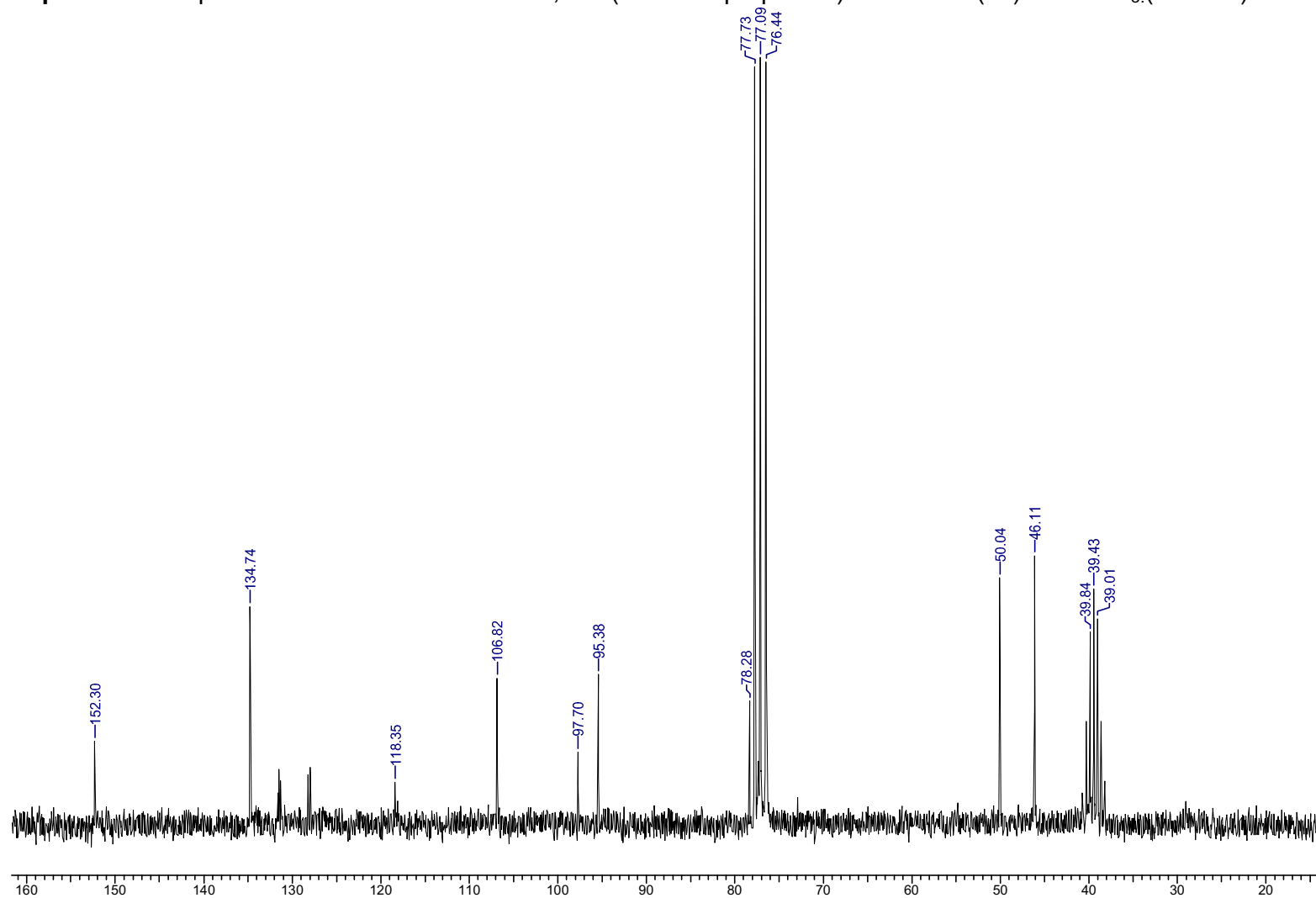
Espectro 61: Espectro de IV do 4-ciano-3,5-di-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenilamina (27) em filme de KBr.



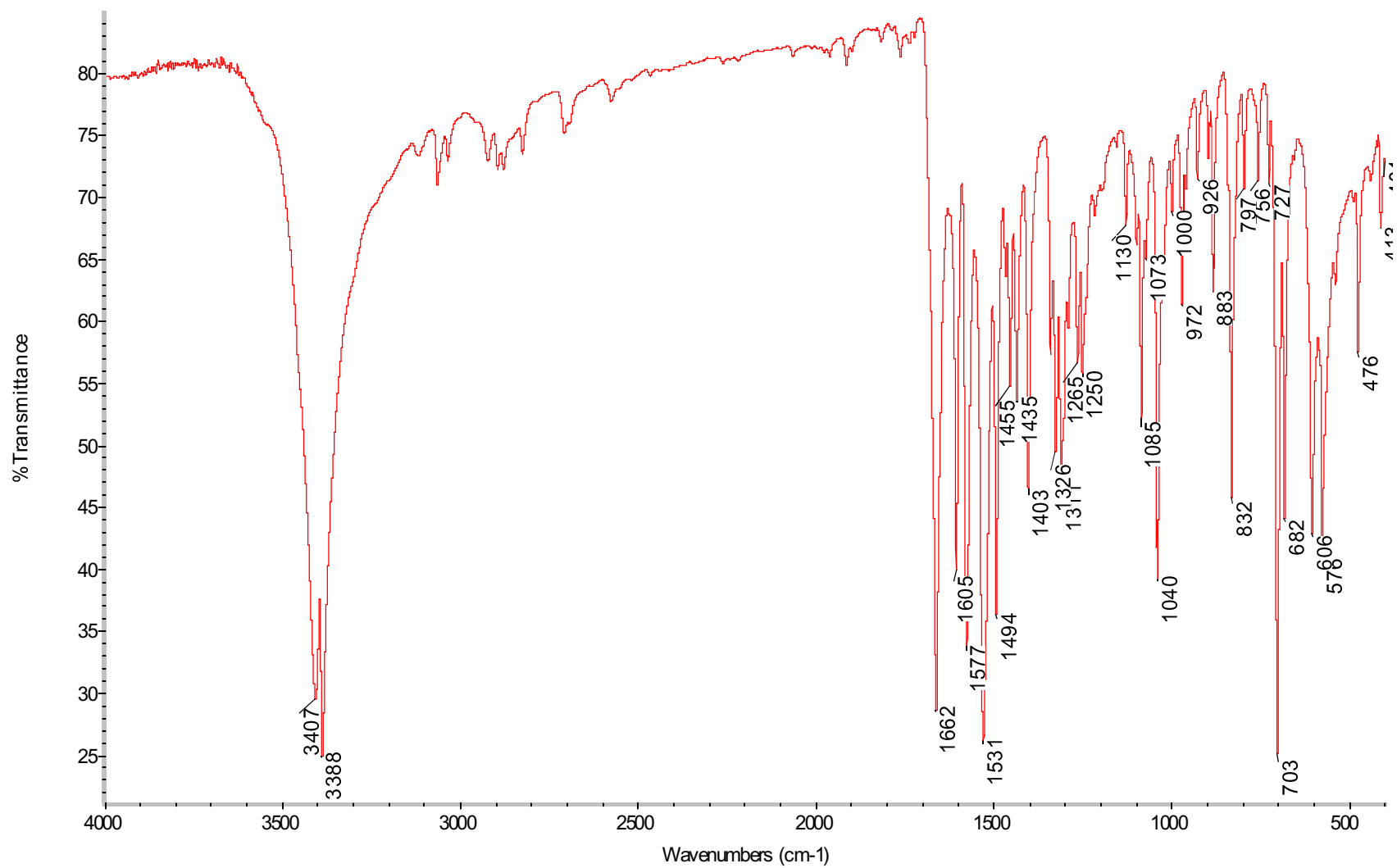
Espectro 62: Espectro de RMN ^1H do 4-ciano-3,5-di-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenilamina (27) em CDCl_3 (200 MHz)



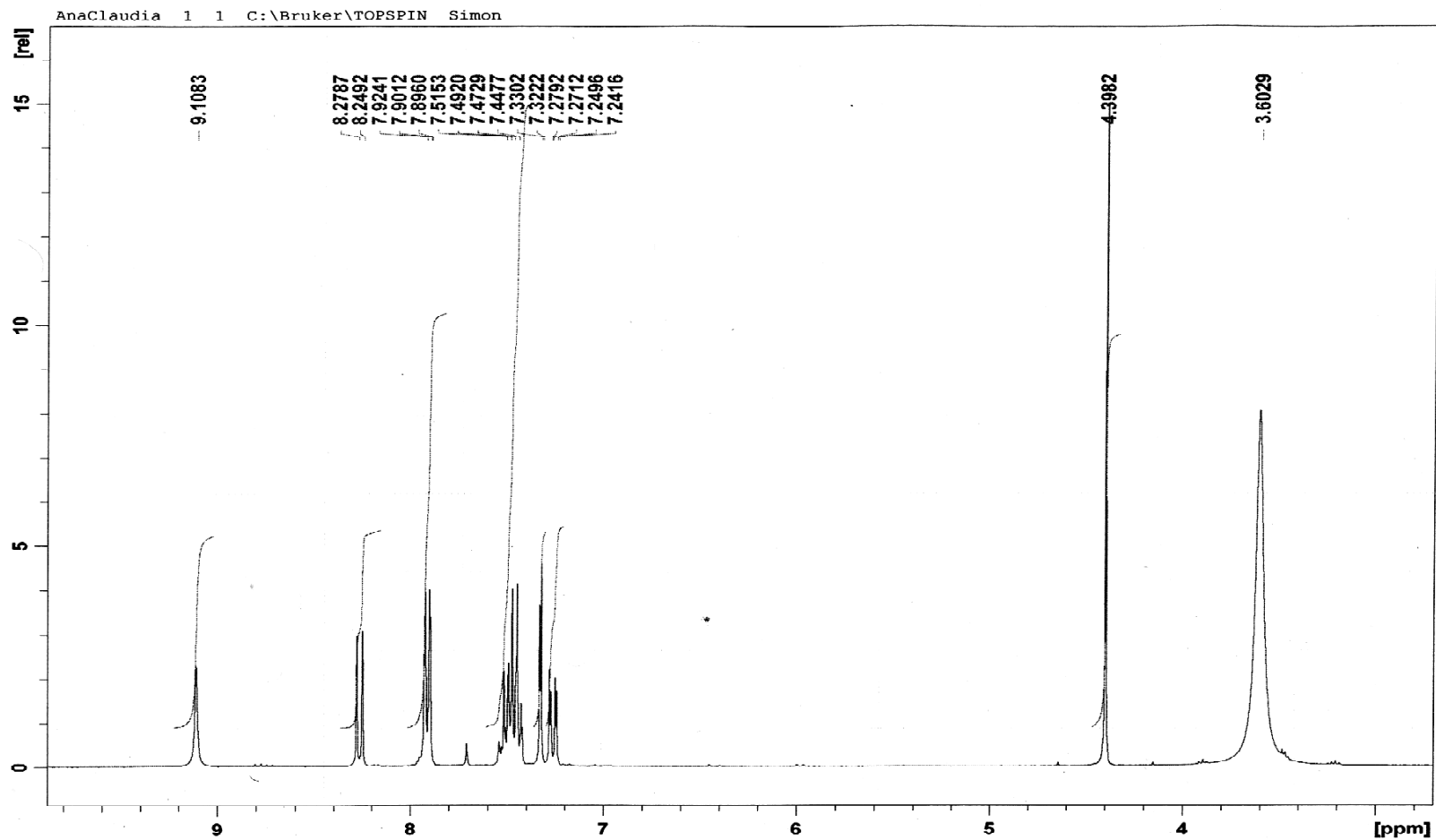
Espectro 63: Espectro de RMN¹³C do 4-ciano-3,5-di-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenilamina (27) em CDCl₃.(50 MHz)



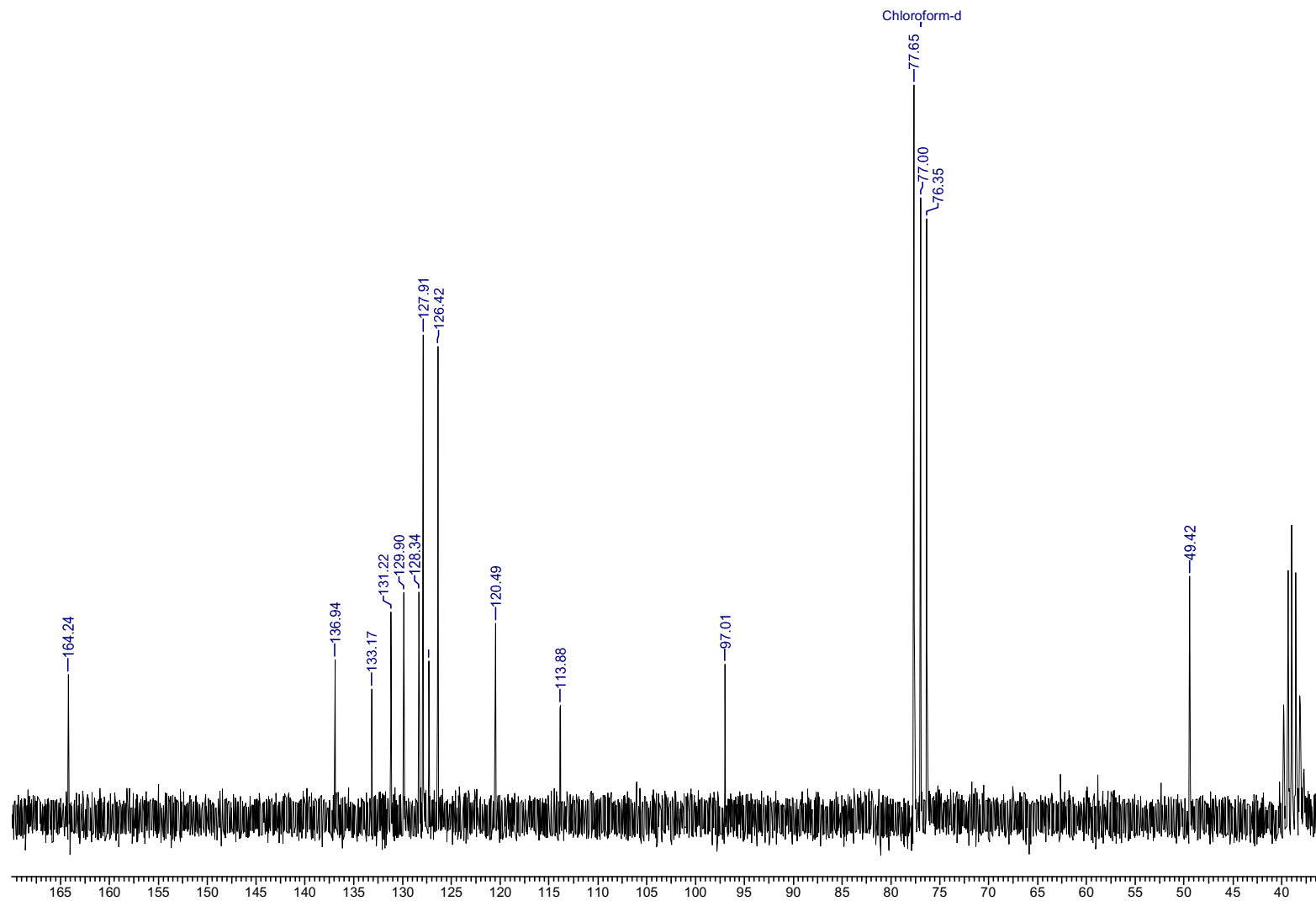
Espectro 64: Espectro de IV do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida (29) em pastilha de KBr.



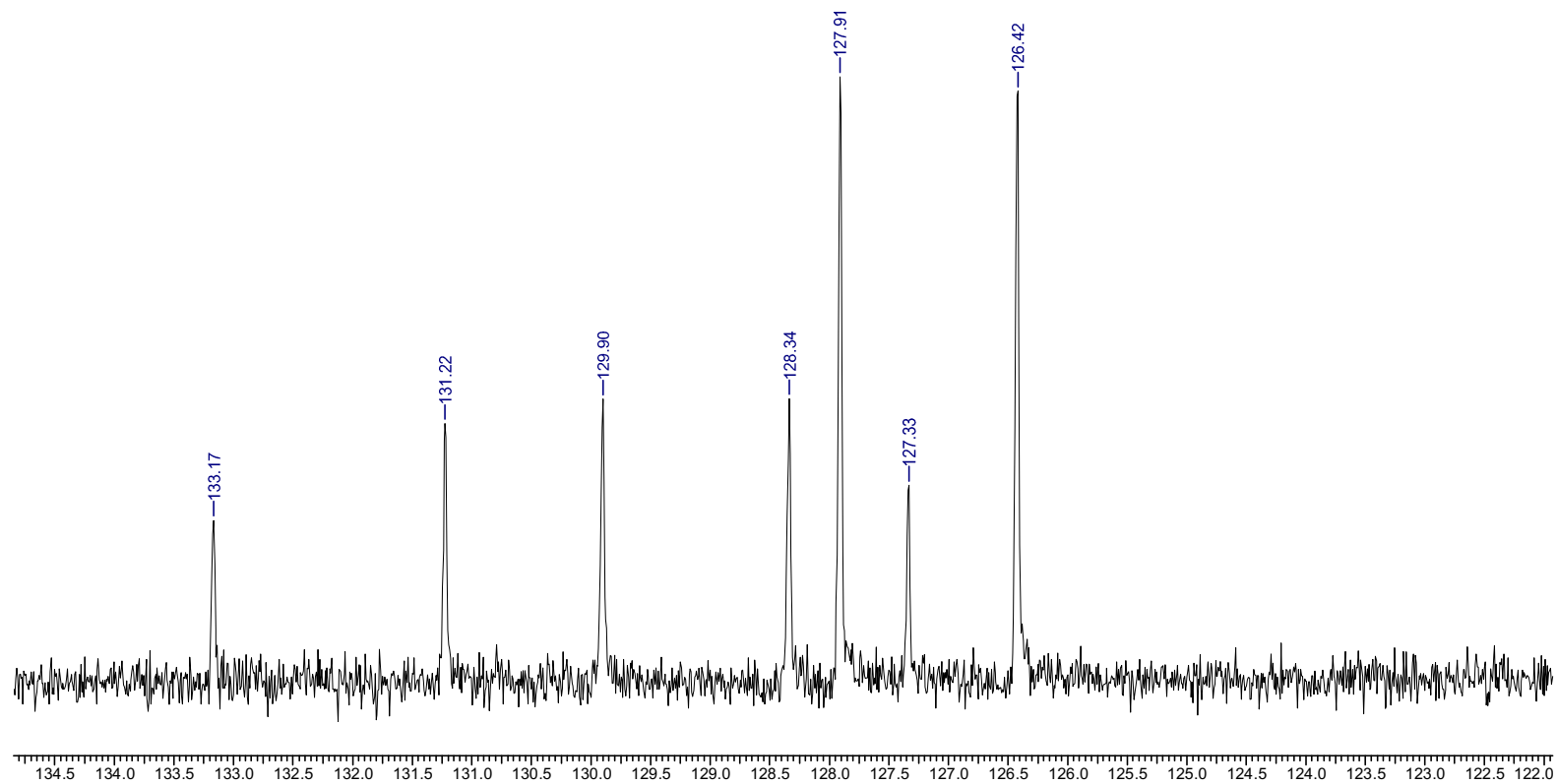
Espectro 65.: Espectro de RMN ^1H do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida (29) em $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-D}_6$ (300 MHz).



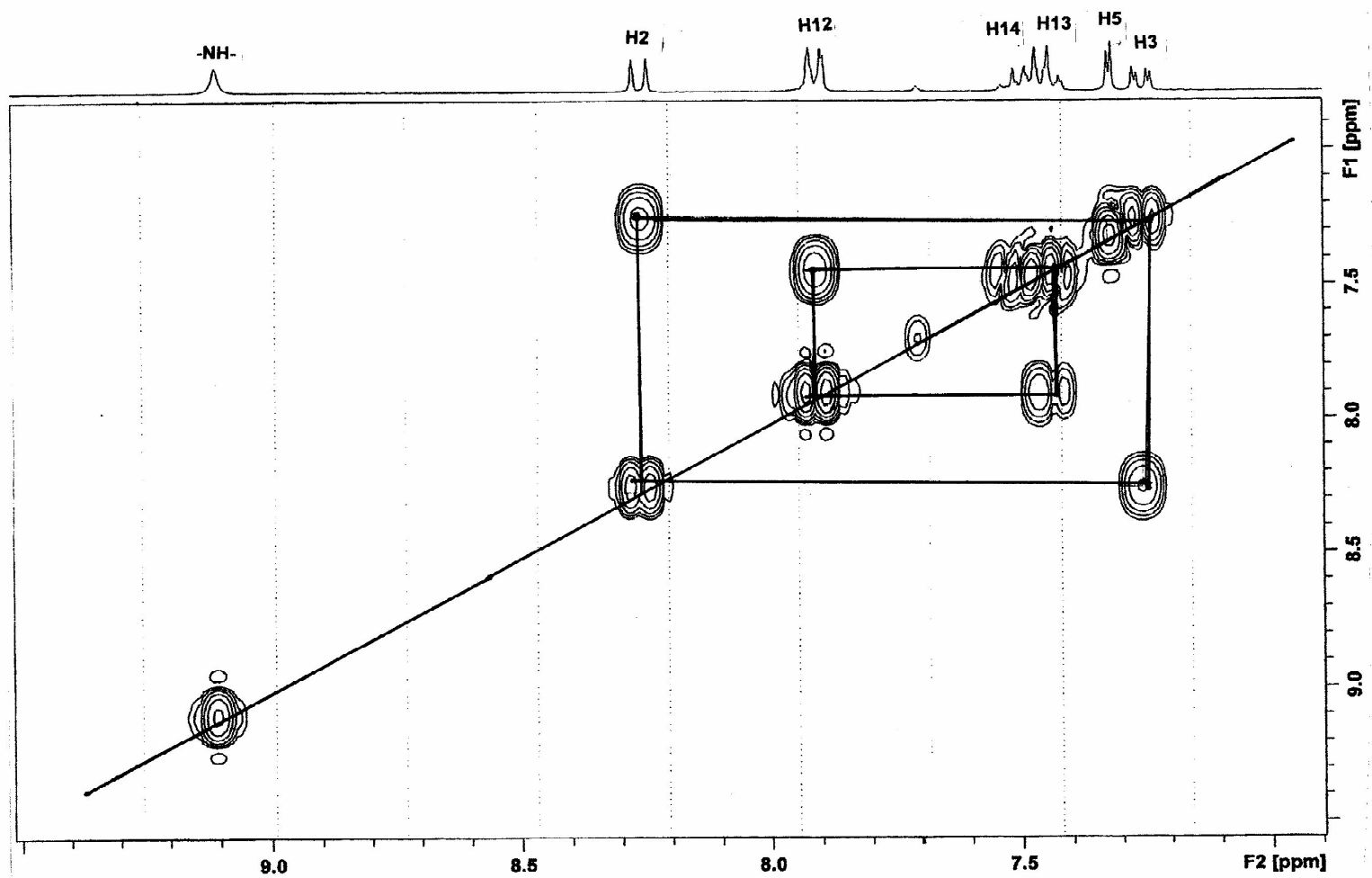
Espectro 66: Espectro de RMN¹³C do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida (29) em CDCl₃ + DMSO-D₆ (300 MHz).



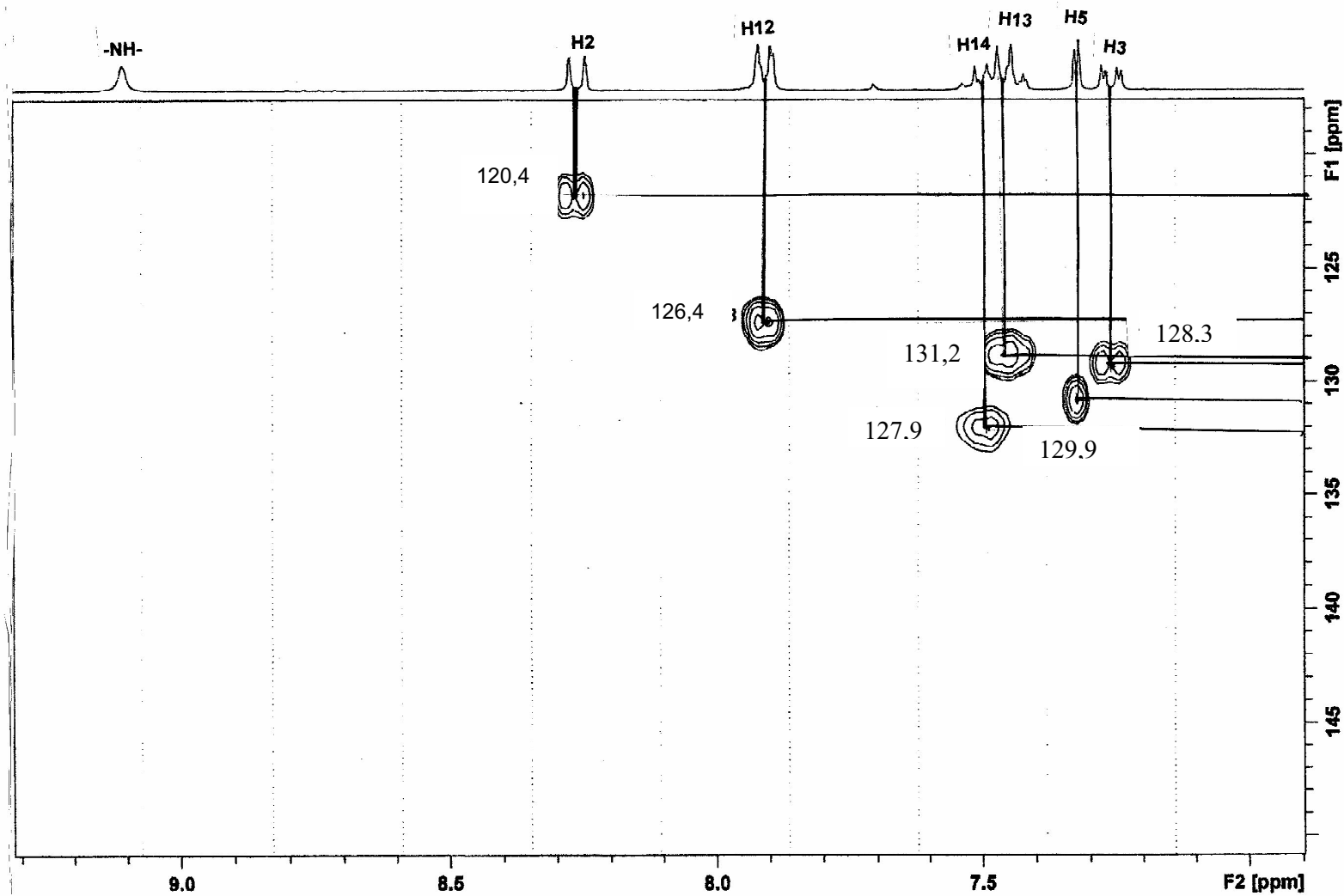
Espectro 67: de RMN¹³C do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida (29) (ampliação da região 122-134 ppm)



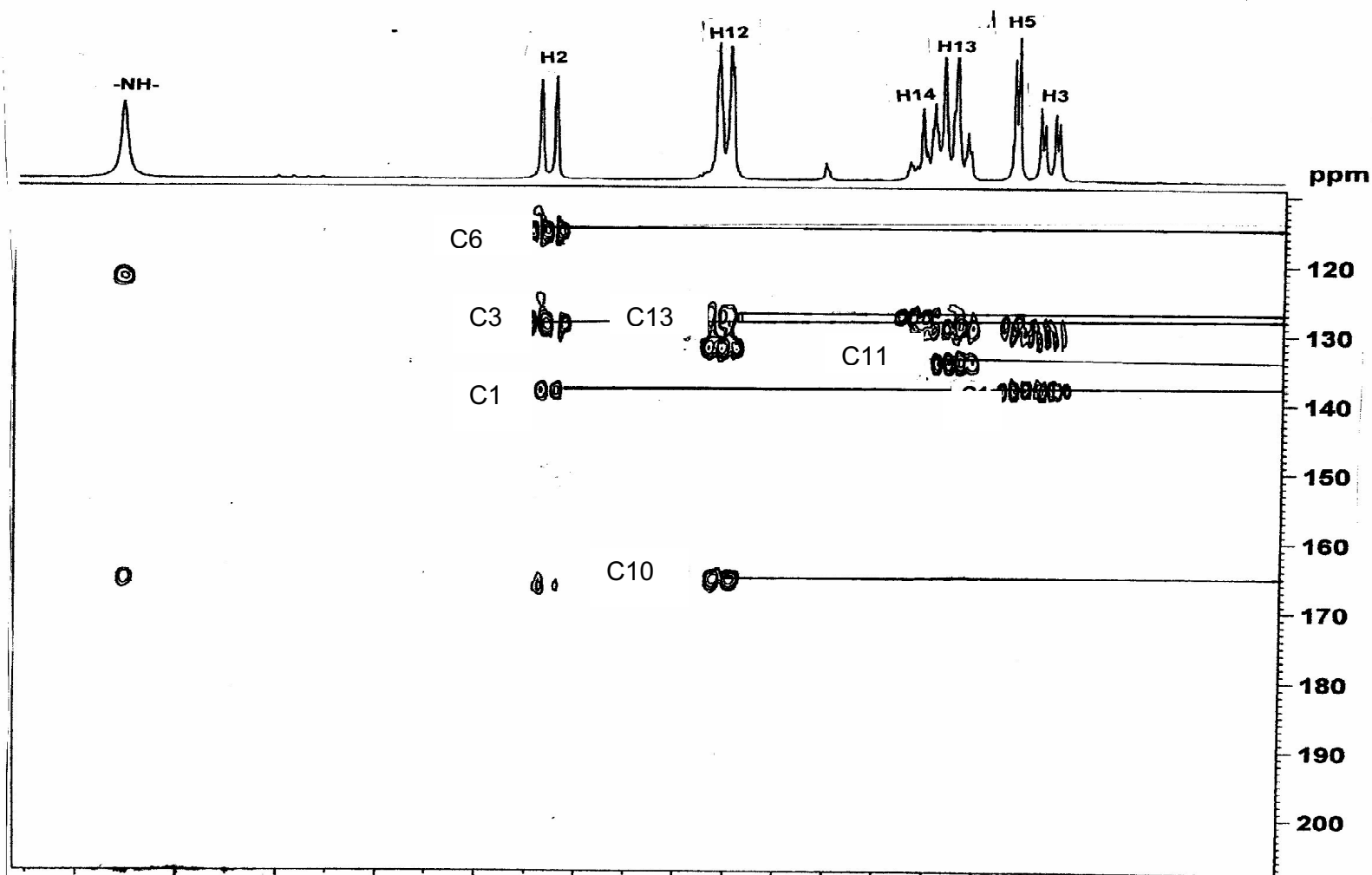
Espectro 68: Espectro COSY do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida (29) em $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-D}_6$ (300 MHz).



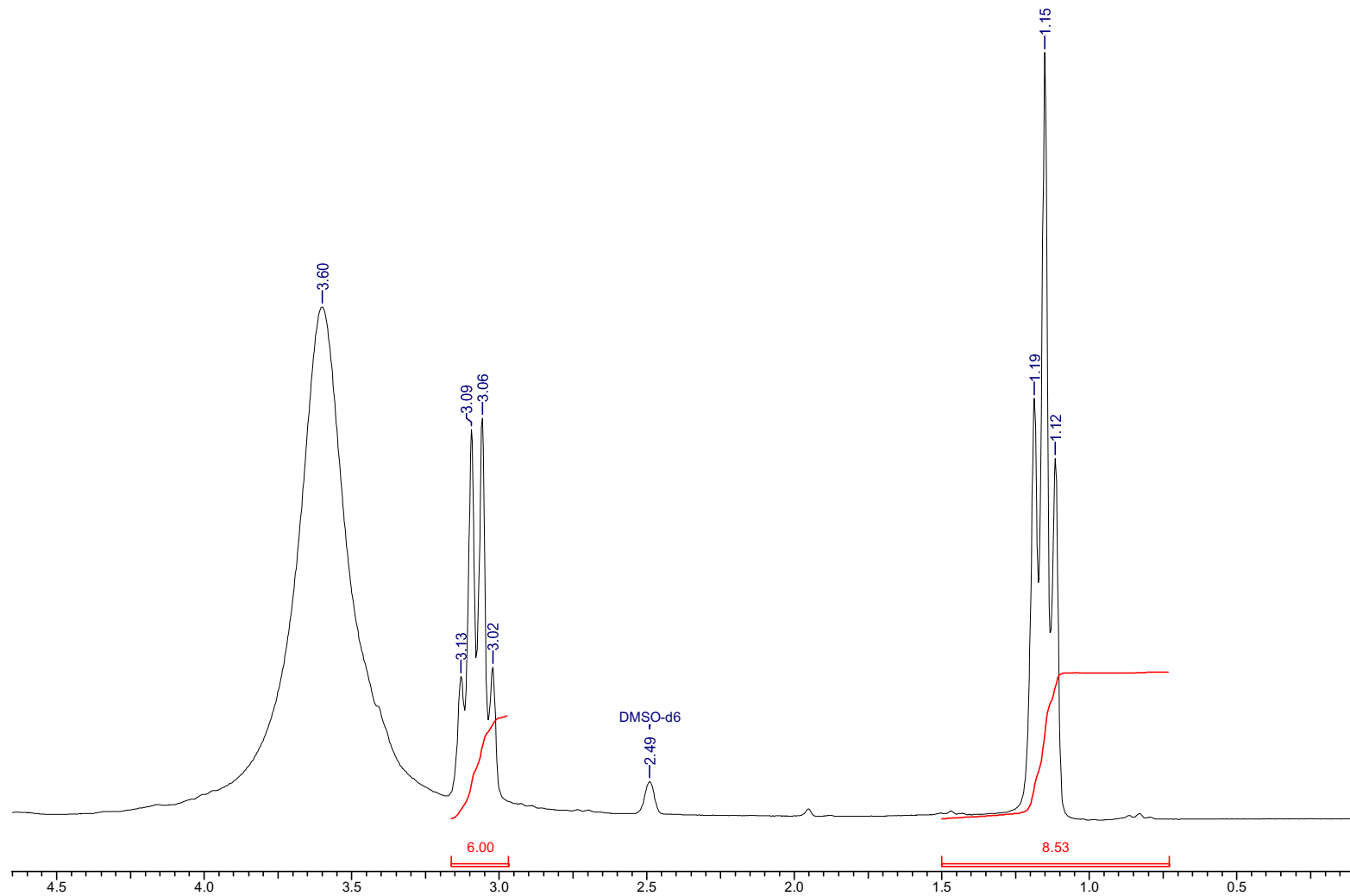
Espectro 69: Espectro HMQC do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benzoilamida (29) em $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-D}_6$ (300 MHz).



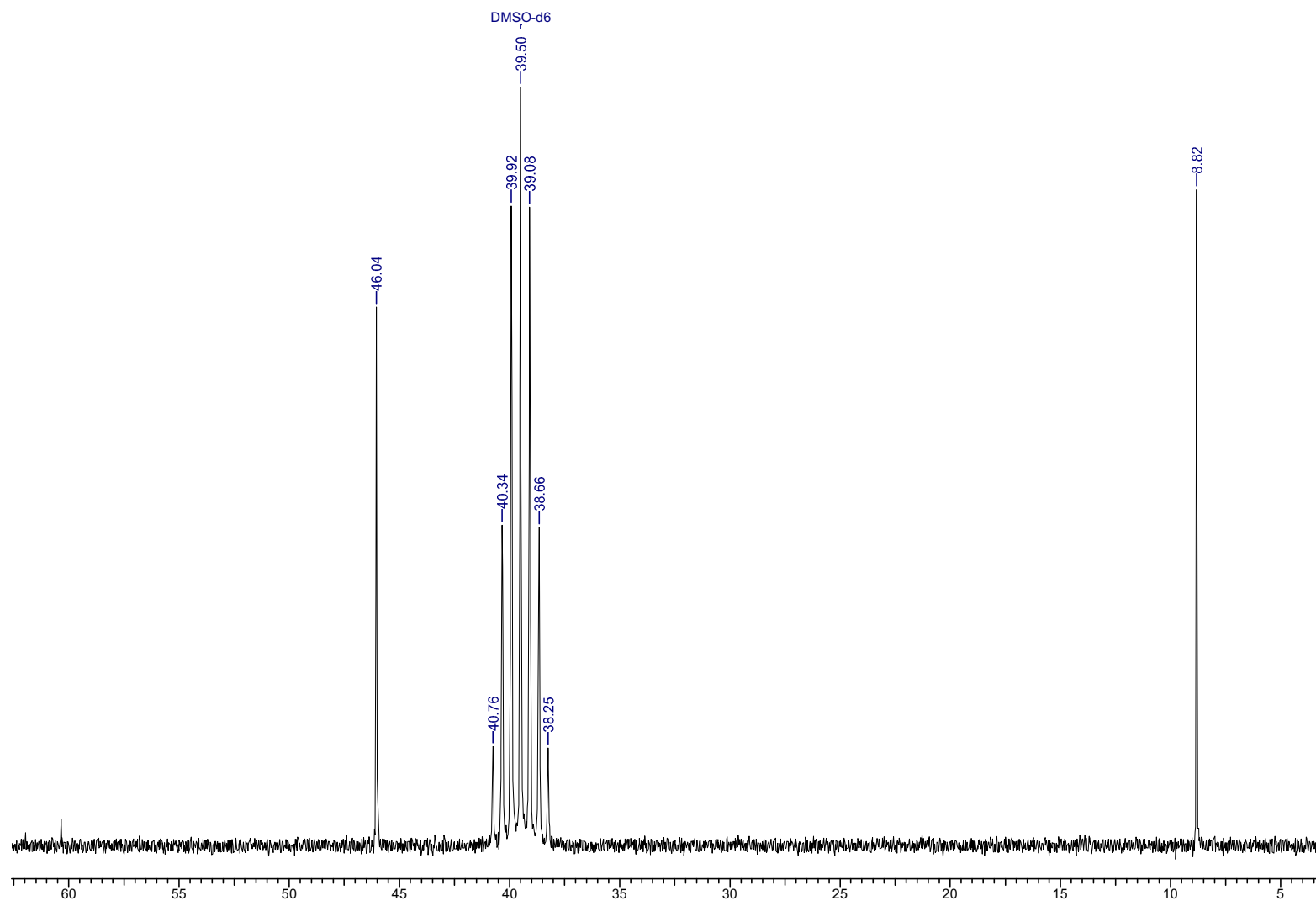
Espectro 70: Espectro HMBC do N-[4-cloro-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-benziamida (29) em $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-D}_6$ (300 MHz)



Espectro 71:: Espectro de RMN ^1H do sal hidro -iodeto –de- trietilamina em DMSO- D_6 .(200 MHz).



Espectro 72:: Espectro de RMN ^{13}C do sal hidro -iodeto –de- trietilamina em DMSO- D_6 (50 MHz).

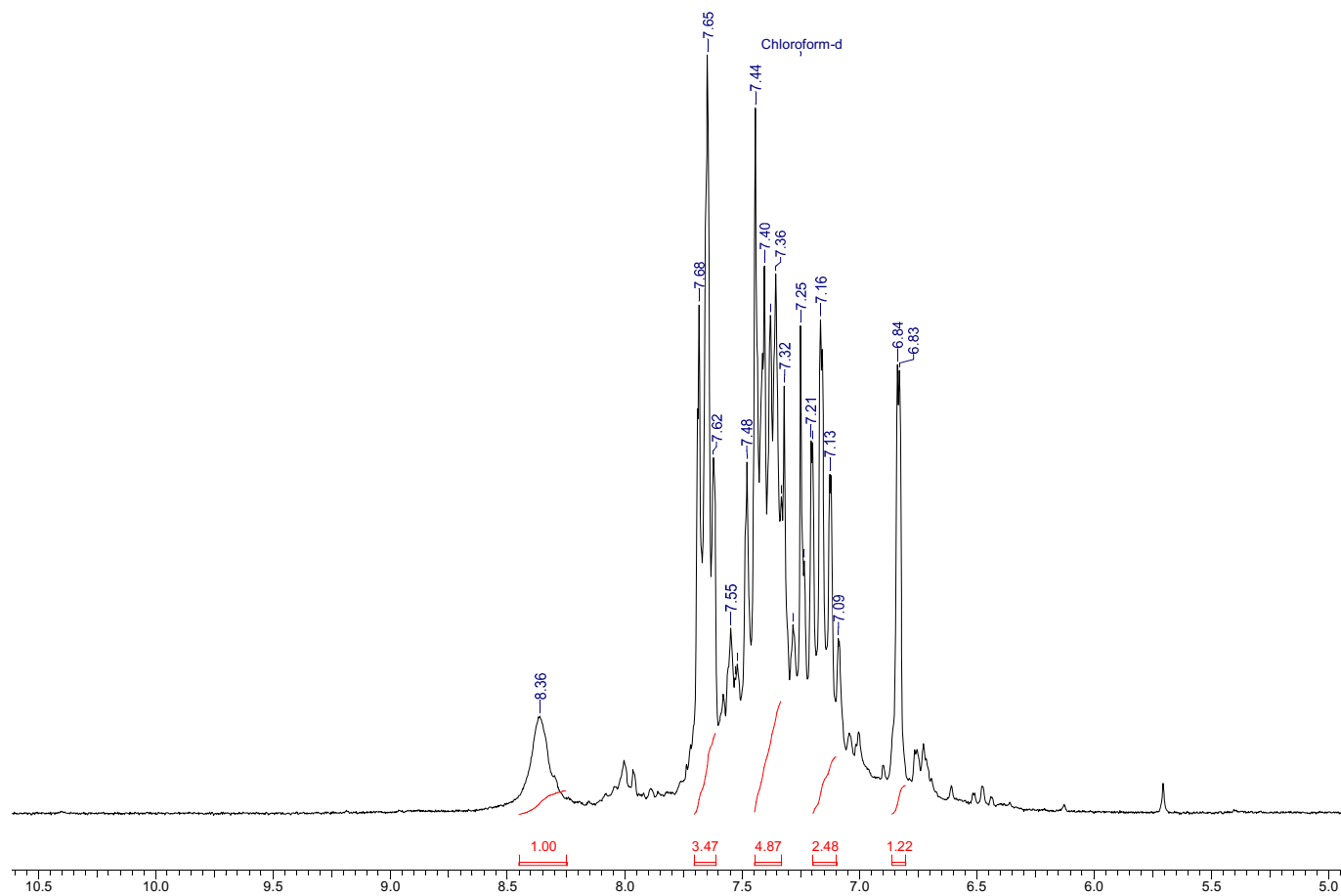


Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira.

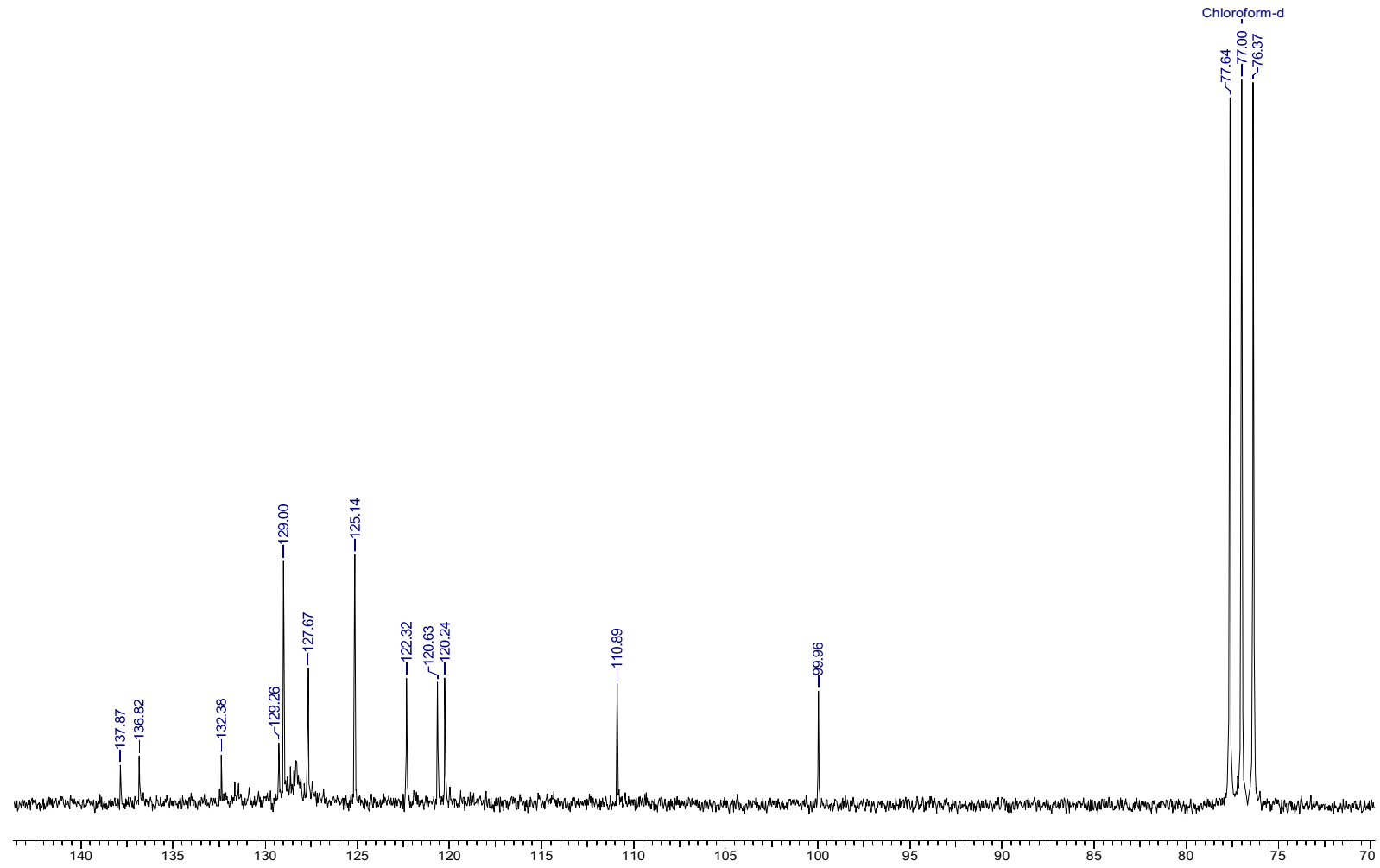
Reações utilizando fenil acetileno

I. Em ausência de *CuI*

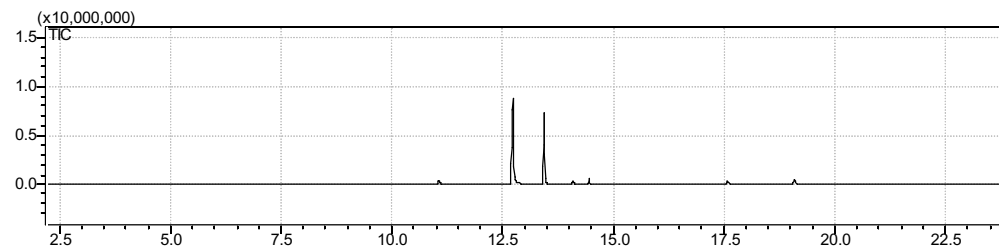
Espectro 73: Espectro de RMN ^1H do 2-fenil-indol (24) em CDCl_3 (200 MHz).



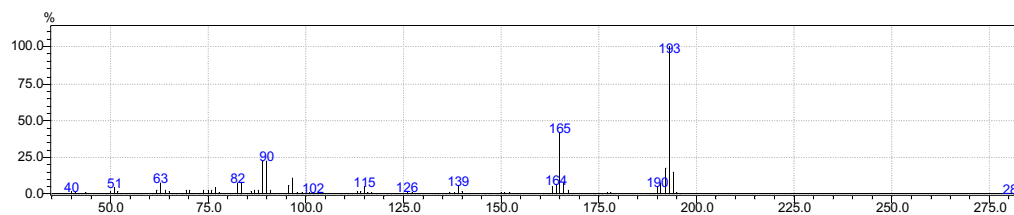
Espectro 74: Espectro de RMN ^{13}C do 2-fenil indol (24) em CDCl_3 (50 MHz).



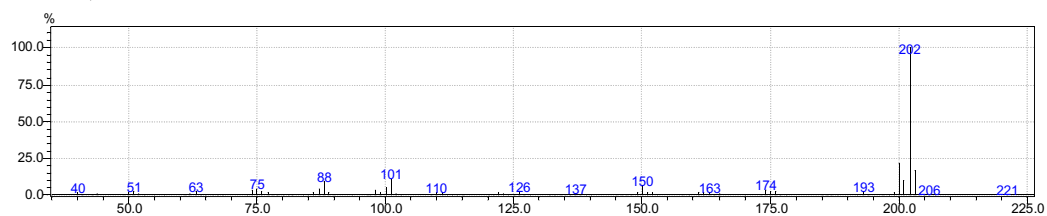
Espectro 75 Espectro de massas do 2-fenil indol (24). (Condição 1)



Tr = 12,9min

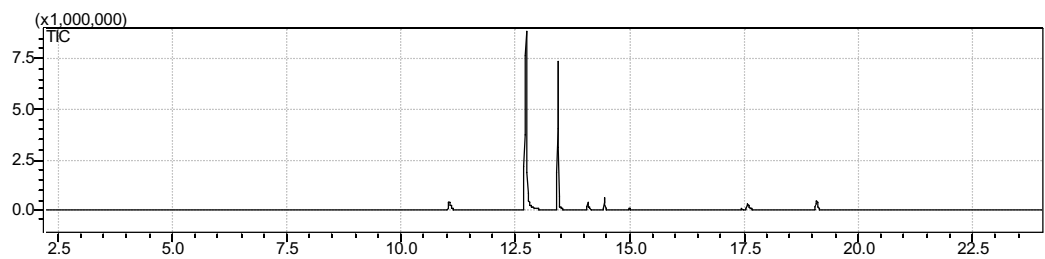


Tr = 13,4 min (1,4-difenil-butadiino)

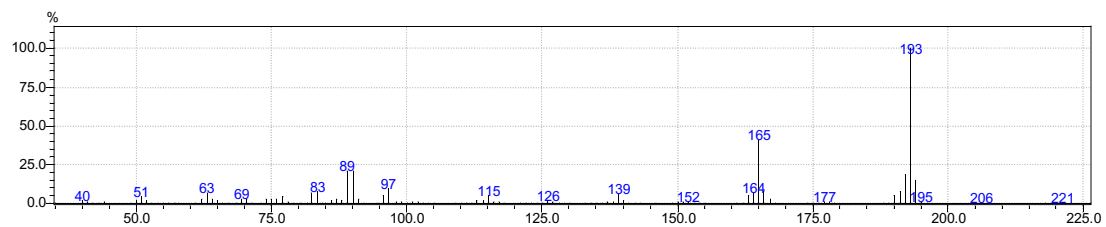


II. Utilizando o complexo FIMID-CuI em presença de PPh₃

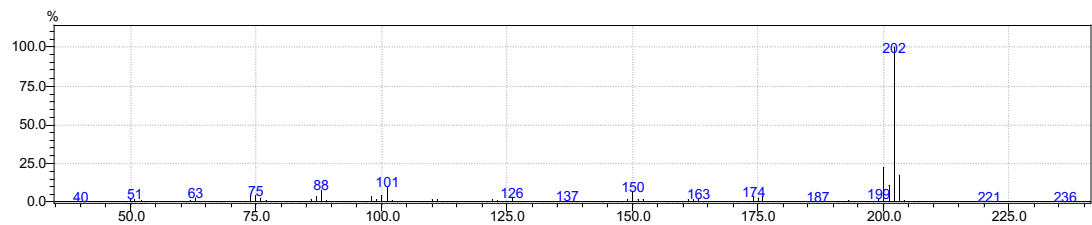
Espectro 76.: Espectro de massas do 2-fenil indol (24) (**Condição 1**)



Tr = 12,9min

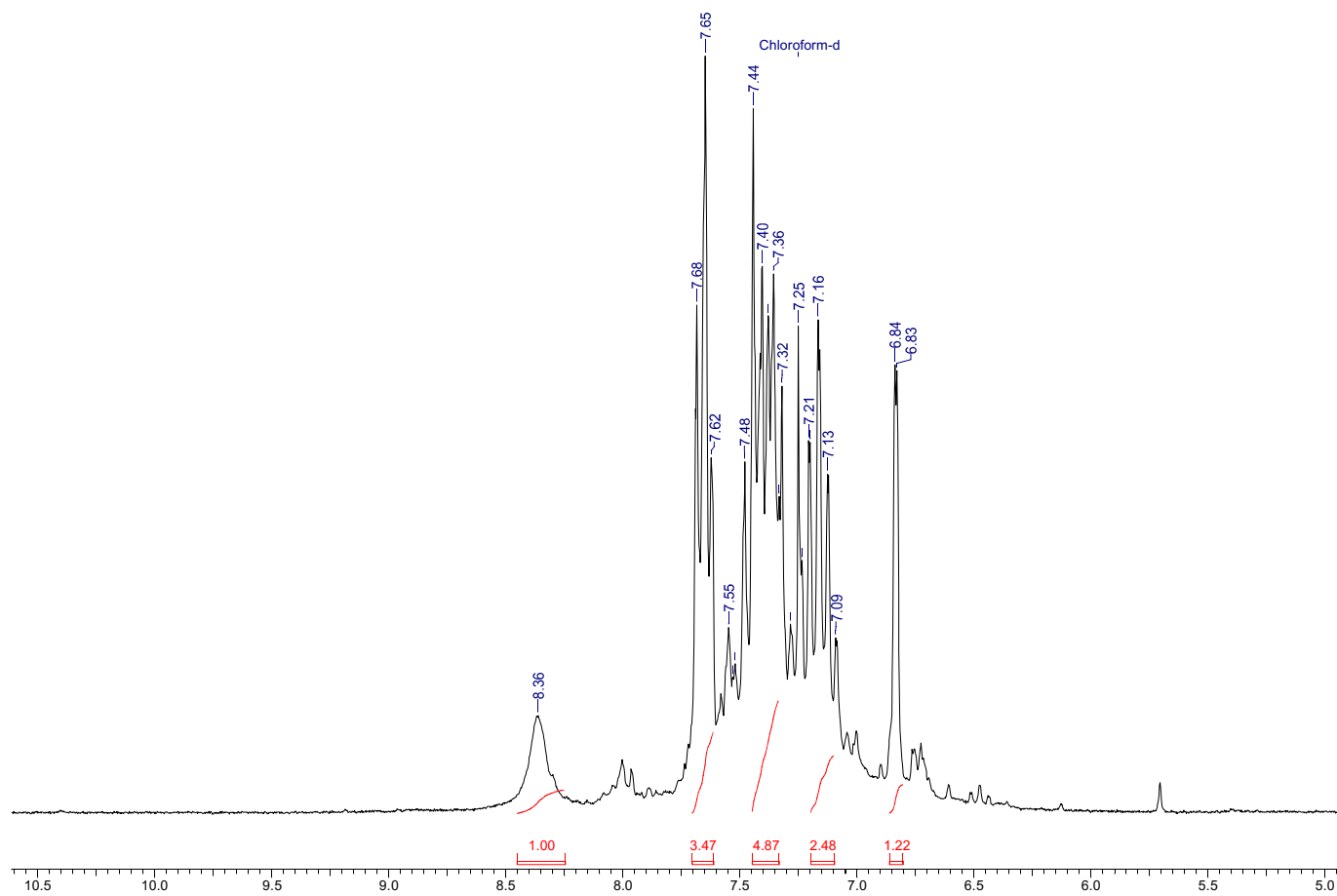


Tr = 13,4 min (1,4-difenil-butadiino)

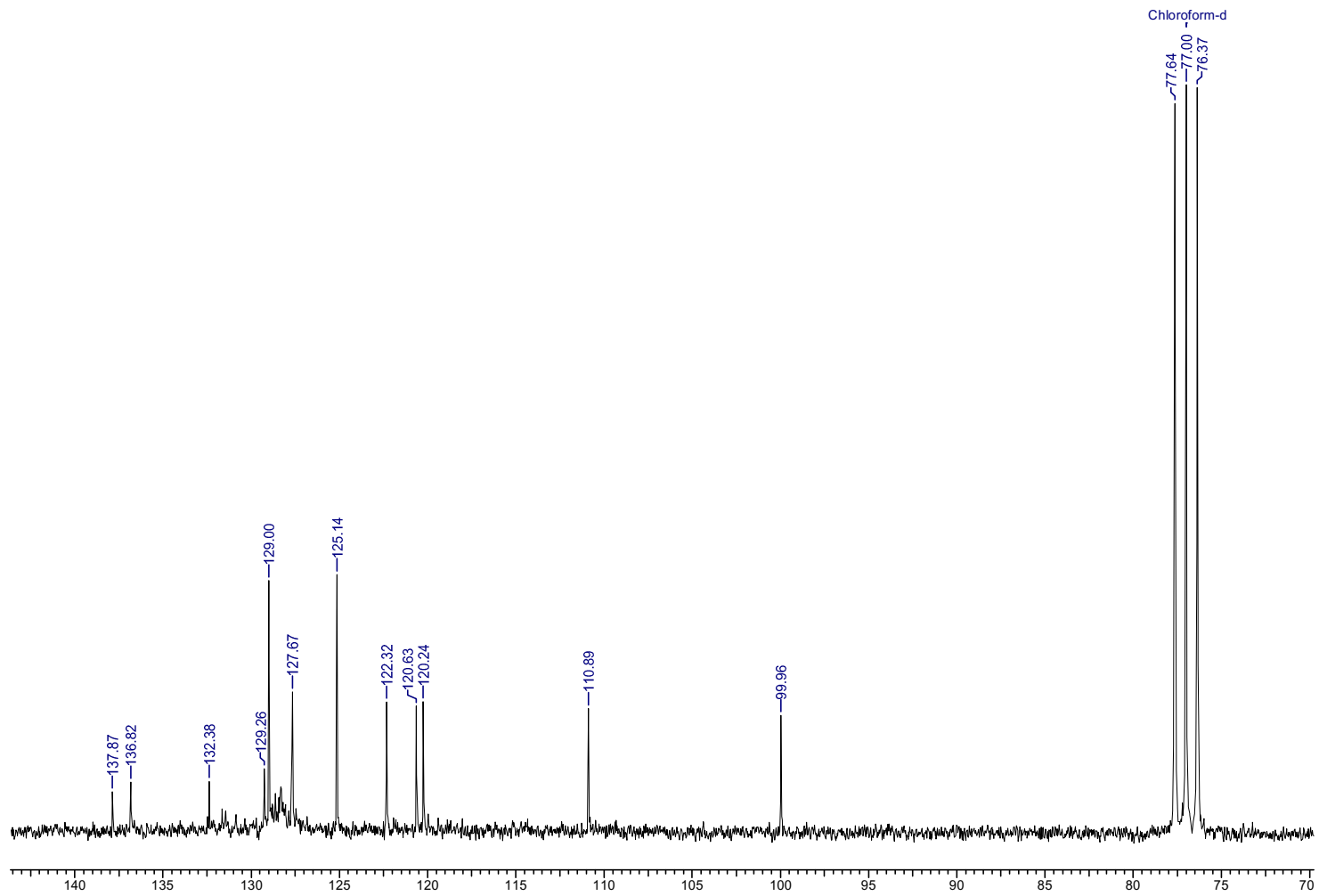


III) Utilizando o complexo FIMID-CuI em ausência de PPh₃

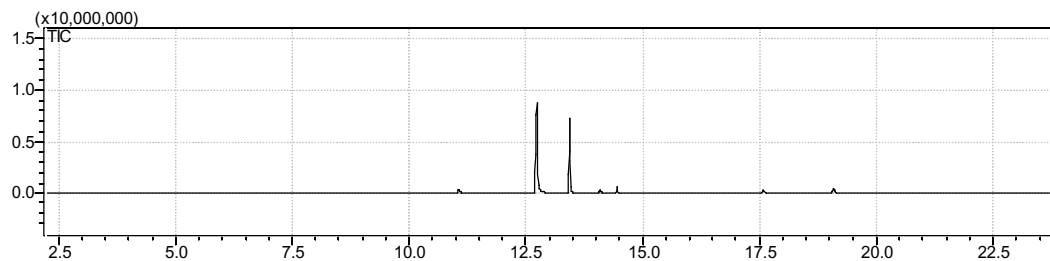
Espectro 77: Espectro de RMN ¹H do 2-fenil indol (24) em CDCl₃ (200 MHz).



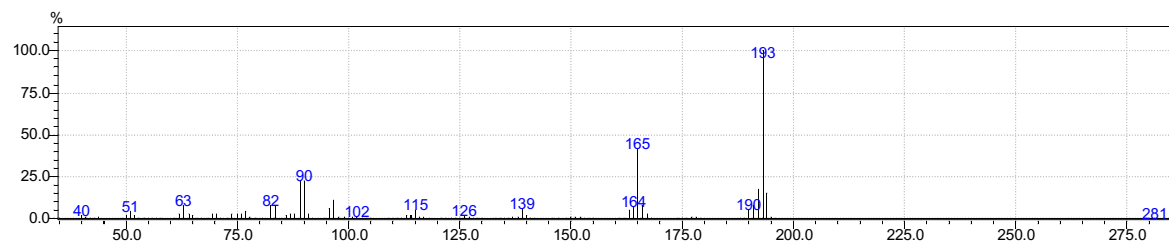
Espectro 78: Espectro de RMN ^{13}C do 2-fenil indol (24) em CDCl_3 (50 MHz).



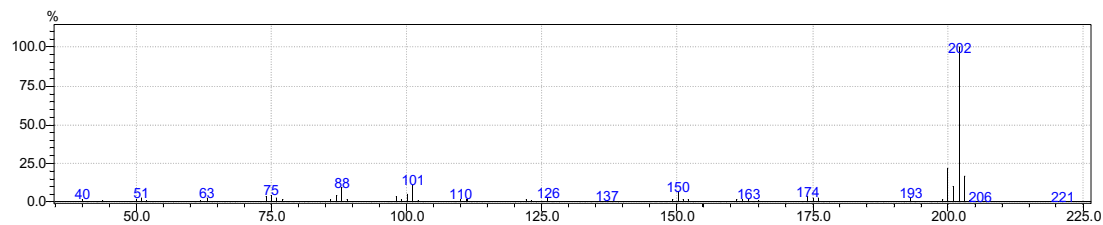
Espectro 79: Espectro de massas do 2-fenil indol (24) (condição 1)



Tr = 12,9min



Tr = 13,4 min (1,4-difenil-butadiino)

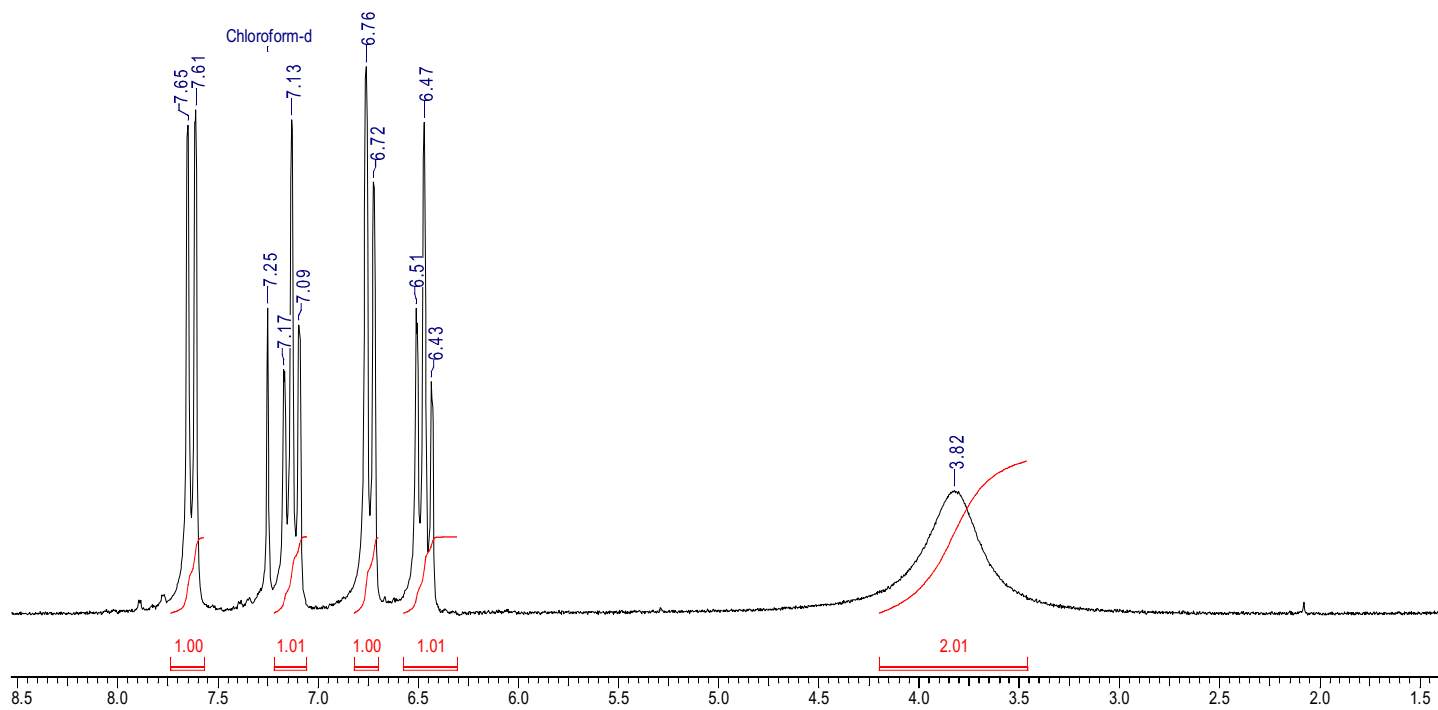


Estudo do aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas metodologias para o método empregado na Reação de Sonogashira.

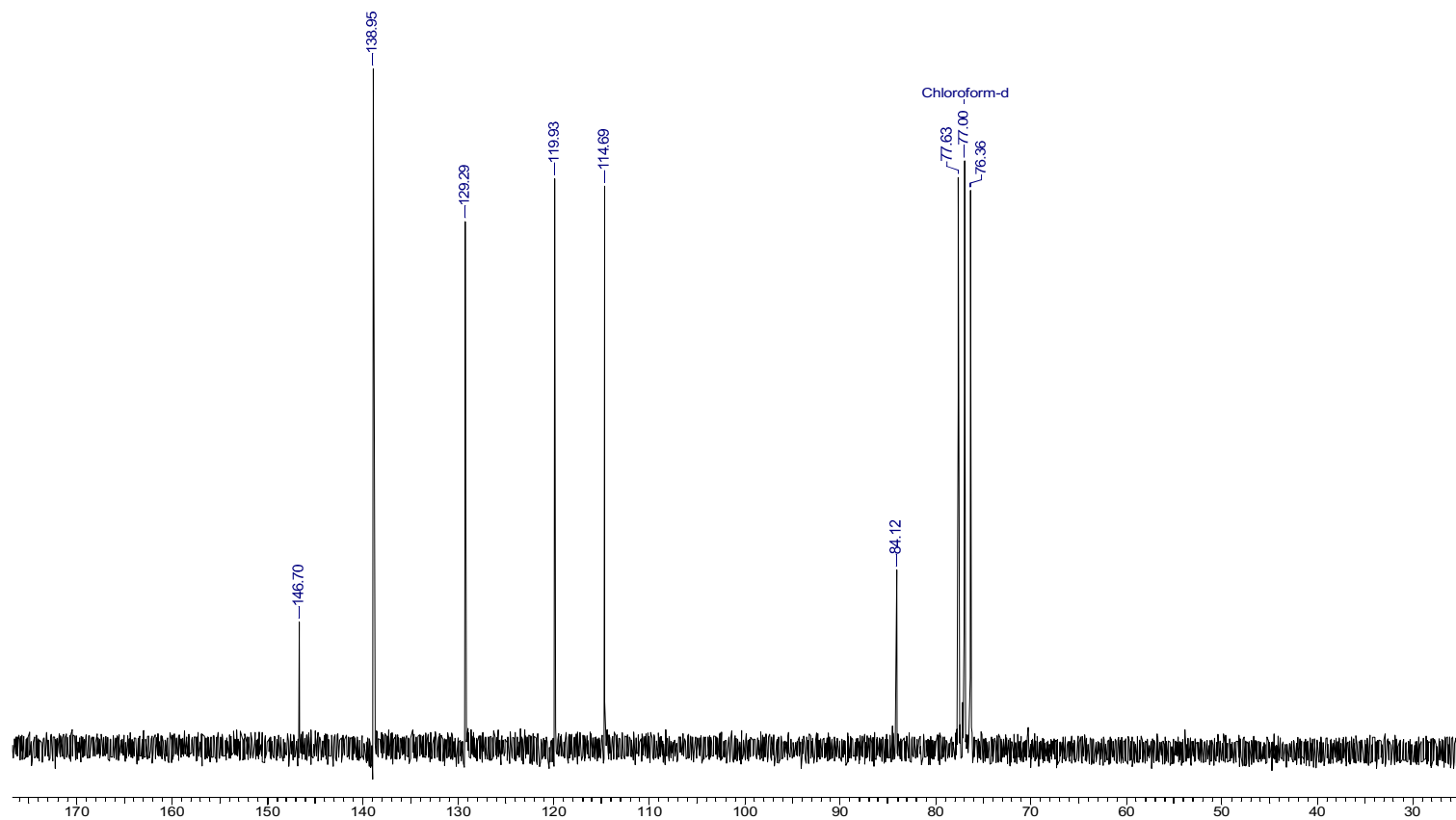
Reações utilizando 1-octino.

I. Em ausência de CuI

Espectro 80: Espectro de RMN ^1H do 2-iodofenilamina (3) em CDCl_3 (200 MHz).

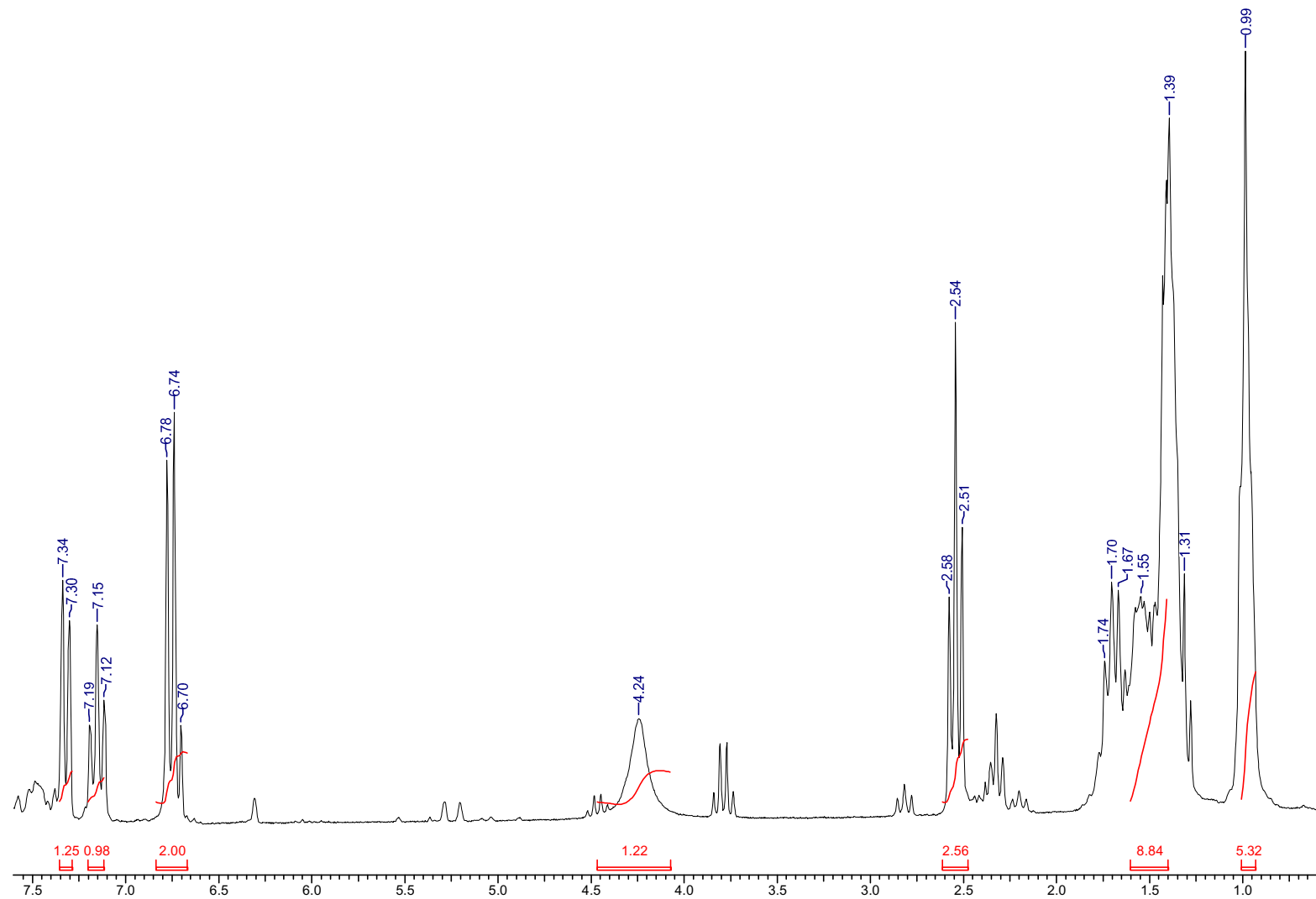


Espectro 81: Espectro de RMN ^{13}C do 2-iodo-fenilamina (3) em CDCl_3 (50 MHz).

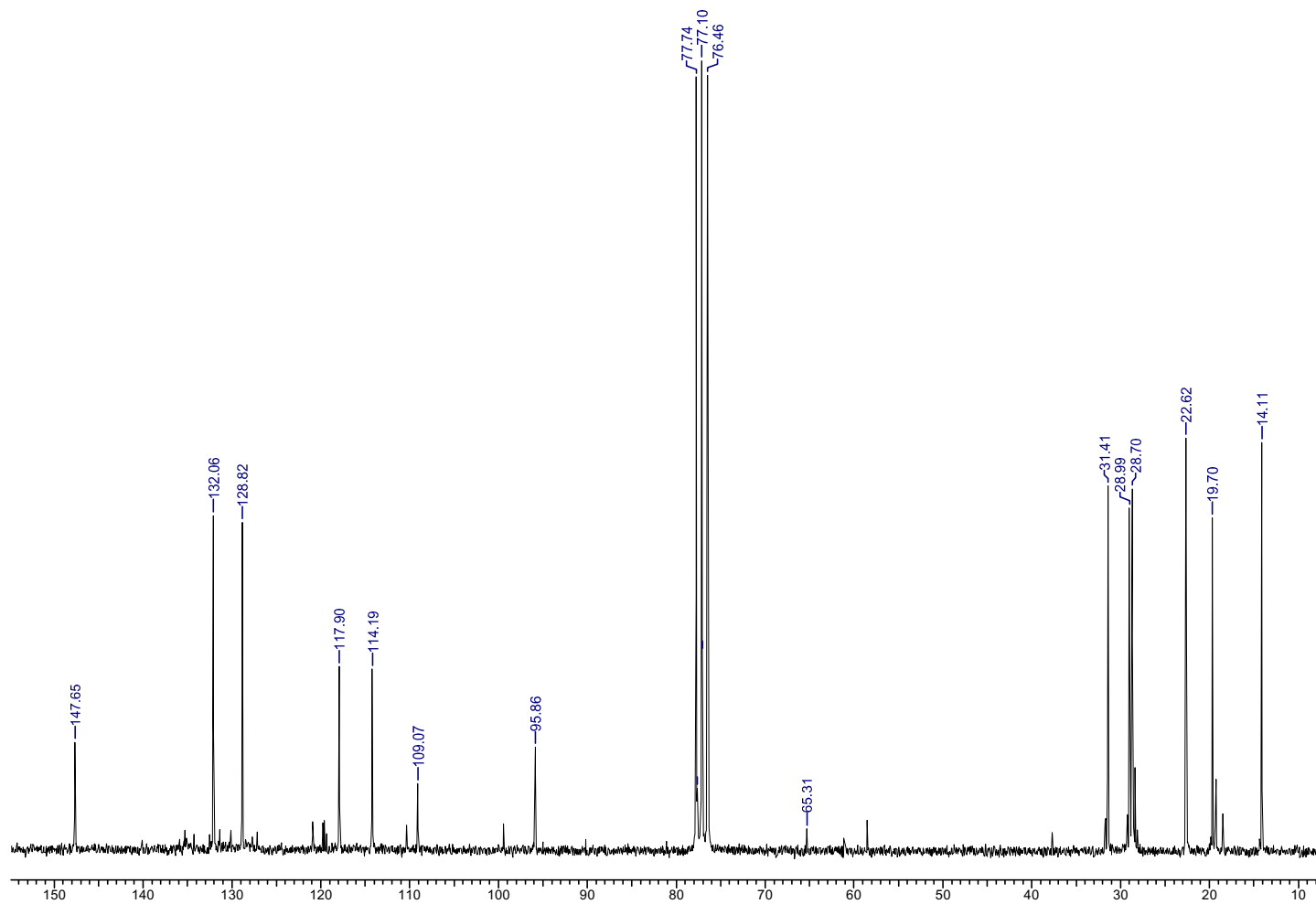


II. Utilizando o complexo FIMID-CuI em presença de PPh₃

Espectro 82: Espectro de RMN ¹H do 2-oct-1inil-fenil-etenil-amina (16) em CDCl₃ (200 MHz).

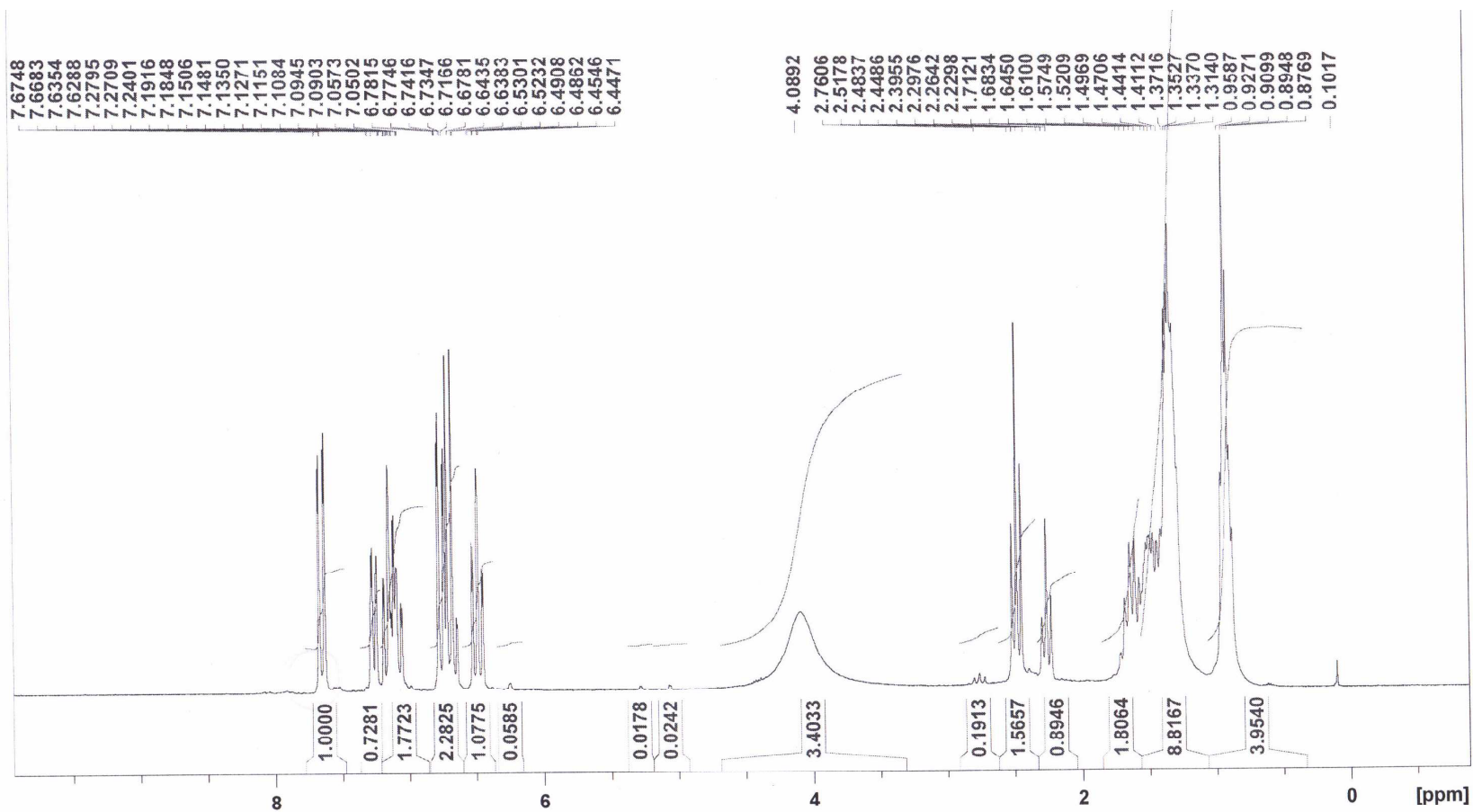


Espectro 83: Espectro de RMN ^{13}C do 2-oct-1inil-fenil-etenil-amina (16) em CDCl_3 (50 MHz).

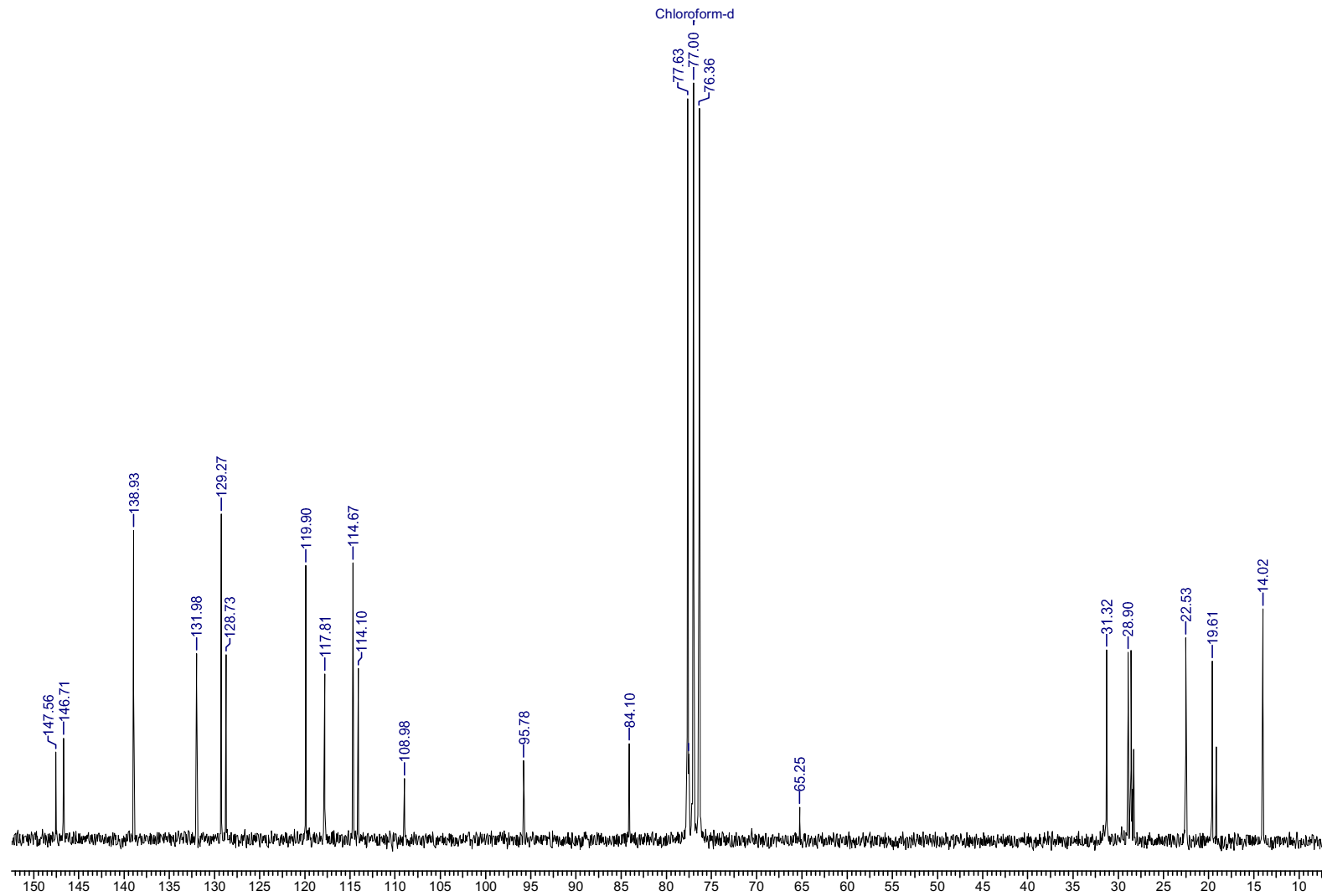


III) Utilizando o complexo FIMID-CuI em ausência de PPh₃

Espectro 84: Espectro de RMN ¹H do 2-iodo-fenilamina (2) e 2-oct-1inil-fenil-etenil-amina (16) em CDCl₃ (200 MHz).



Espectro 85: Espectro de RMN ^{13}C do 2-iodo-fenilamina (2) e 2-oct-1inil-fenil-etenil-amina (16) em CDCl_3 (50 MHz).



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)