

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

LUANA BETTANIN

**SÍNTESE DE 1,3-DIINOS VIA ACOPLAMENTO DE
ACETILENOS TERMINAIS CATALISADA POR CuI SOB
IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

**Florianópolis
2015**

Luana Bettanin

SÍNTESE DE 1,3-DIINOS VIA ACOPLAMENTO DE ACETILENOS
TERMINAIS CATALISADA POR CuI SOB IRRADIAÇÃO DE
MICRO-ONDAS

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio L. Braga

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Z.

Galetto

Florianópolis

2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Bettanin, Luana

Síntese de 1,3-diinos via acoplamento de acetilenos terminais catalisada por CuI sob irradiação de micro-ondas / Luana Bettanin ; orientador, Antonio Luiz Braga ; coorientador, Fábio Zazyki Galetto. - Florianópolis, SC, 2015.

127 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Compostos 1,3-diinos. 3. Síntese orgânica. 4. Reações em micro-ondas. I. Braga, Antonio Luiz. II. Galetto, Fábio Zazyki . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

FOLHA DE ASSINATURAS

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine.

E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria”

1 Coríntios 13:1-2

*Aos meus pais,
Marinez e Valmir,
Vocês são meus exemplos,
Meu porto seguro!*

*Ao meu irmão Jonas,
Pelo carinho,
Companheirismo e
Amizade!*

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

Madre Teresa de Calcuta

AGRADECIMENTOS

A minha família, faço um agradecimento especial, pela educação transmitida e por ter me dado a oportunidade de uma melhor formação acadêmica. À minha mãe, a qual agradeço infinitamente o seu amor incondicional e por sempre me apoiar e incentivar. Ao meu pai por acreditar no meu potencial e sempre me estimular a dar o melhor de mim. Sou grata ao meu irmão por todo seu apoio e compreensão incondicionais, pela sua amizade amor e carinho sempre.

Aos meus queridos amigos Alex, Bruno, Camila, Carla, Daiane, Diogo, Gislaine, Lívia, Marcelo, Michelly e Renato agradeço pelo convívio diário, pelas risadas, pelos momentos em que tive a sorte de ter o amparo de vocês, pelas muitas horas de alegrias que tivemos juntos.

Aos colegas e amigos do Labselen (aos antigos e atuais): Alisson, André Breno, Bruna, Daniel, Eduardo, Felipe, Flávio, Greice, Gustavo, Igor, Jamal, Jesus, Julia, Juliano, Laís, Manuela, Marcelo, Marcos, Natasha, Rômulo, Sumbal, Tiago e Vanessa que alegraram meu cotidiano no laboratório e me ajudaram de alguma forma, deixo meus sinceros agradecimentos. Em especial ao André e ao Tiago pelas conversas, pelo apoio e pela grande amizade.

Ao Giancarlo, não apenas pelo apoio ao desenvolvimento desse trabalho, mas principalmente pelo carinho, pela amizade e pelos ensinamentos transmitidos desde os tempos de iniciação científica até hoje.

Agradeço o Prof.º Braga pela sua orientação, amizade e toda sabedoria transferida. Pela contribuição para o meu amadurecimento acadêmico e apreço pela pesquisa científica.

Ao Prof.º Galetto pelo auxílio nas discussões, correções e sugestões para a escrita desse trabalho.

Aos colegas e amigos dos laboratórios dos Prof. Marcus Sá, Prof. Joussef, Prof. Josiel, Prof. Vanderlei e Prof.ª Maria da Graça pela boa convivência e disponibilidade de ajudar em todos os momentos.

Agradeço aos colegas e amigos do laboratório do Prof. Faruk e do Prof. Micke pela disponibilidade dos equipamentos utilizados, mas em especial pela excelente convivência e pelas amizades construídas.

Cabe aqui, fazer um agradecimento a todos os professores/mestres que tive em minha caminhada acadêmica, pelos ensinamentos repassados e pelas influências e discussões científicas.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado, Prof. Dr. Giancarlo Di Vaccari Botteselle, Prof. Dr. Bernardo Almeida Iglesias e Antonio C. Joussef que se prontificaram em ler este trabalho,

discuti-lo e contribuir para sua concretização como dissertação de mestrado.

Aos queridos amigos da Secretaria da Pós-Graduação em Química (UFSC), Grace Hoeller e Jadir Carminatti, que sempre foram muito prestativos na resolução de assuntos acadêmicos, mas acima disso, pelo carinho que sempre demonstraram.

Aos funcionários da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Ao INCT-Catálise que possibilitou a pesquisa de qualidade, disponibilizando equipamentos e reagentes, fundamentais para realização deste trabalho. Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPESC, pelo auxílio financeiro. A UFSC por todo amparo acadêmico e de infra-estrutura.

Enfim, à Deus por tudo...

RESUMO

No presente trabalho, desenvolveu-se uma nova metodologia sintética eficiente, simples e ambientalmente adequada para a síntese de compostos 1,3-diinos simétricos e não-simétricos. O esqueleto 1,3-diino ocorre em diversos produtos naturais com potenciais atividades biológicas e/ou farmacológicas. Além disso, os diacetilenos conjugados são blocos construtores importantes numa série de reações orgânicas.

A metodologia envolve homoacoplamento e acoplamento cruzado de alcinos terminais, na presença de 1,5 eq de TMEDA e CuI em quantidade catalítica. As reações foram conduzidas a 100 °C sob irradiação de micro-ondas em tempos de 10 minutos na ausência de solvente. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção de diferentes compostos 1,3-diinos simétricos e não-simétricos em rendimentos variando de 21 a 98%.

Como principais vantagens do método desenvolvido, podem-se citar a economia energética, uma vez que a irradiação de micro-ondas proporcionou a diminuição dos tempos reacionais, a não utilização de bases e/ou solventes, a simplicidade operacional e a minimização na geração de resíduos.

Palavras-Chave: acoplamento, micro-ondas, CuI, 1,3-diinos

ABSTRACT

In the present work, we developed a simple, efficient and environmentally friendly synthetic methodology for the synthesis of symmetric and asymmetric 1,3-diynes compounds. The 1,3-diyne skeleton occurs in several natural products with potential biological and/or pharmacological activities. Besides, conjugated diynes are important building blocks in several organic reactions.

The methodology involves homocoupling and cross-coupling of terminal alkynes in the presence of 1.5 eq. of TMEDA and catalytic amount of CuI. The reactions were carried out at 100 °C for 10 minutes under microwave irradiation in the absence of solvent. The synthetic strategy adopted afforded different compounds 1,3- diynes symmetrical and ansymmetrical in 21-98 % yield.

The main advantage of the developed method, may be mentioned saving of energy, since microwave irradiation gave the decrease in reaction times, no use of bases and / or solvents, operational simplicity and minimizing the generation of waste

Keywords: coupling, microwave, CuI, 1,3-diynes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos diinos de ocorrência natural com propriedades bioativas	45
Figura 2. Representação de complexos tripla ligação/Cobre encontrados em mecanismos de reação.....	46
Figura 3. Diferenciação entre uma reação sob aquecimento de micro-ondas (esq.) e aquecimento convencional (dir.).....	65
Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto 7d em CDCl_3 a 200 MHz.....	87
Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7d em CDCl_3 a 50 MHz.....	88
Figura 6. Espectro de RMN ^1H do composto 8d em CDCl_3 a 200 MHz.....	91
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8d em CDCl_3 a 50 MHz.....	92

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Estudo dos parâmetros reacionais: catalisador, base, ligante e solvente.....81
- Tabela 2.** Otimização da reação de homoacoplamento do fenilacetileno utilizando CuI e TMEDA sob irradiação de micro-ondas em meio livre de solvente.....83
- Tabela 3.** Compostos 1,3-diinos sintetizados sob catálise de CuI e TMEDA em meio livre de solvente sob irradiação de micro-ondas.....84
- Tabela 4.** Compostos 1,3-diinos não-simétricos sintetizados sob catálise de CuI e TMEDA em meio livre de solvente sob irradiação de micro-ondas.....89

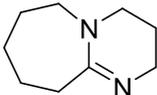
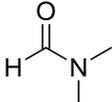
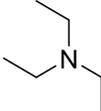
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais de Glaser.....	47
Esquema 2. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais de Hay.....	47
Esquema 3. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuCl_2 e TMEDA.....	48
Esquema 4. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuI na presença de NaOAc e DMF	48
Esquema 5. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuCl em DMSO	49
Esquema 6. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuCl_2 conduzidas em meio livre de solvente.....	49
Esquema 7. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em meio livre de solvente.....	50
Esquema 8. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuI e $\text{Pd}(0)$ sob irradiação de micro-ondas.....	51
Esquema 9. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por $\text{Fe}(\text{acac})_3$ e $\text{Cu}(\text{acac})_2$	51
Esquema 10. Reação de homoacoplamento de alquínilsilanos catalisada por CuCl_2	52
Esquema 11. Reação de homoacoplamento de alquínil iodetos catalisada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	53
Esquema 12. Proposta mecanística de Damle e colaboradores para o homoacoplamento de alquínil iodetos catalisado por $\text{Pd}(0)$. Fonte: ref. 17.....	54

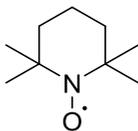
Esquema 13. Reação de homoacoplamento de alquínil boranos catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	54
Esquema 14. Reação de homoacoplamento de alquínil trifluoroboratos catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	55
Esquema 15. Proposta mecanística de Paixão e colaboradores para o homoacoplamento de alquínil trifluoroboratos catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Fonte: ref.19.....	56
Esquema 16. Reação de homoacoplamento oxidativo empregando reagentes de Grignard na presença de TEMPO e O_2	57
Esquema 17. Reação de homoacoplamento oxidativo empregando reagentes de Grignard na presença de O_2	57
Esquema 18. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por CuCl	58
Esquema 19. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	59
Esquema 20. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por CuCl_2 na ausência de solvente.....	60
Esquema 21. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por $\text{Fe}(\text{acac})_3$ e $\text{Cu}(\text{acac})_2$	61
Esquema 22. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais e 1-bromoalcinos catalisada por $\text{Pd}(\text{dba})_2$, CuI e um ligante P-olefin.....	62
Esquema 23. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais e 1-bromoalcinos catalisada por CuI e $\text{P}(o\text{-Tol})_3$	62
Esquema 24. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais e estirenil brometos catalisada por $\text{Cu}(\text{I})\text{-HAP}$	63
Esquema 25. Reação de acoplamento cruzado de alquínil carboxilatos e 1,1-dibromo-1-alcenos catalisada por CuI e neocuproína.....	64

Esquema 26. Reação teste para se determinar as melhores condições reacionais.....	81
Esquema 27. Mecanismo geral proposto para a formação de compostos 1,3-diinos.....	93

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

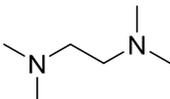
DBU		1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DMF		Dimetilformamida
DMSO		Dimetilsulfóxido
eq		Equivalente(s)
HIV		Human Immunodeficiency Virus
Et ₃ N		Trietilamina
Mw		Micro-ondas
CG/MS		Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas
CCD		Cromatografia em camada delgada
CuO nano		Óxido de cobre nanoparticulado
NaOAc		Acetato de Sódio

TEMPO



2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi

TMEDA



N,N,N',N'-Tetrametiletilenodiamina

Rend.

Rendimento

RMN

Ressonância Magnética Nuclear

THF

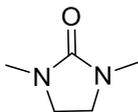


Tetraidrofurano

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Acetato de Cobre Monoidratado

DMI



1,3-dimetil-2-imidazolidinona

J

Constante de acoplamento (Hz)

TMS



Tetrametilsilano

ppm

Parte por Milhão

$\text{Fe}(\text{acac})_3$

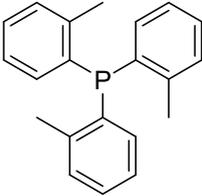
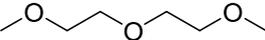
Triacetilacetonato Férrico

$\text{Cu}(\text{acac})_2$

Biscetilacetonato Cúprico

$\text{Pd}(\text{dba})_2$

Bis(dibenzilidenoacetona) paládio(0)

P(<i>o</i> -Tol) ₃		Tri(<i>o</i> -tolil)fosfina
CD		Cromatografia em coluna
t.a		Temperatura ambiente
m/z		Razão massa/carga
p.f.		Ponto de fusão
Ph		Fenila
ppm		Partes por milhão
MHz		Mega Hertz
Hz		Hertz
R		Grupamento orgânico
R _f		Fator de retenção da CCD
m		Metro
mL		Mililitro
W		Watts
Å		Angstrom
Diglima		éter bis(2-metoxietílico)

μm

Micrômetro

P.A.

Padrão Analítico

Cu(I)-HAP

Cobre suportado em
Apatita

δ

Deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	37
1.1 Introdução.....	39
1.2 Objetivo.....	39
1.2.1 Objetivos gerais.....	40
1.2.2 Objetivos específicos.....	40
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	43
2.1 Aplicação dos compostos 1,3-diinos.....	45
2.2 Preparação de 1,3-diinos simétricos via homoacoplamento de alcinos terminais.....	46
2.3 Preparação de 1,3-diinos simétricos via diferentes Substratos.....	52
2.4 Preparação de 1,3-diinos não-simétricos utilizando acoplamento cruzado de alcinos terminais.....	57
2.5 Preparação de 1,3-diinos não-simétricos via diferentes Substratos.....	51
2.6 Os Princípios da química verde	64
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	69
3.1 Materiais e métodos.....	71
3.1.1 Solventes e reagentes.....	71
3.1.2 Micro-ondas.....	71
3.1.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear....	72
3.1.4 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de Massas.....	72
3.1.5 Ponto de fusão.....	72
3.1.6 Rota-evaporadores.....	72
3.2 Procedimentos experimentais	73
3.2.1 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1,3-diinos simétricos.....	73
3.2.2 Procedimento para a reação sob aquecimento Convencional.....	75
3.2.3 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1,3-diinos não-simétricos.....	76
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	79
4.1 Preparação dos compostos 1,3-diinos simétricos.....	81

4.1.1	Determinação das condições reacionais.....	81
4.1.2	Diversidade de compostos 1,3-diinos simétricos Preparados.....	84
4.1.3	Análise espectroscópica do composto 1,3-diino 7d.....	87
4.2	Preparação dos compostos 1,3-diinos não-simétricos.....	89
4.2.1	Análise espectroscópica do composto 8d.....	90
4.3	Mecanismo proposto para a reação de acoplamento de alcinos terminais.....	92
5.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	95
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99
7.	ESPECTROS SELECIONADOS.....	107
7.1-	Espectros dos compostos 1,3-diinos 7a-l.....	108
7.2-	Espectros dos compostos 1,3-diinos 8a-e.....	116
8.	ANEXOS.....	121

Capítulo 1

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Introdução

As reações de acoplamento vêm conquistando grande notoriedade nos últimos anos, devido ao fato de proporcionar a formação de ligações C-C de hibridização sp^3 , sp^2 e sp . Por essa razão, reações de acoplamento são amplamente utilizadas para a síntese de intermediários sintéticos e blocos de construção de produtos com interesse biológico e econômico.¹ Um dos tipos de reações de acoplamento mais conhecido e estudado é a reação de Sonogashira, essa que originalmente proporciona a formação de uma ligação $Csp - Csp^2$ provenientes de acetilenos terminais e haletos aromáticos.²

Nesse contexto, compostos 1,3-diinos podem ser encontrados em diversas moléculas com atividades farmacológicas³ e, ainda, apresentam grande interesse como intermediários sintéticos. Devido à importância desses compostos, diversos métodos vêm sendo descritos na literatura para a sua preparação. No entanto, muitos deles apresentam desvantagens do ponto de vista ambiental, tais como a utilização de reagentes de difícil manipulação, uso de bases e solventes, além de longos tempos reacionais.^{3,4}

Por outro lado, reações sob irradiação de micro-ondas têm sido utilizadas como uma alternativa para síntese de compostos orgânicos de forma simples, rápida e ambientalmente adequada.⁵

1.2 Objetivos

Tendo em vista todos esses fatores, o presente trabalho visa o desenvolvimento de uma metodologia mais simples e rápida para a síntese de compostos 1,3-diinos, utilizando irradiação de micro-ondas e

¹ a) SIEMSEN, P.; LIVINGSTON, R.C.; DIEDERICH, F. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 39, n. 15, p. 2632-2657, 2000.; b) SCHMIDT, R.; THORWIRTH, R.; SZUPPA, T.; STOLLE, A.; ONDRUSCHKA, B.; HOPF, H. **Chem. Eur. J.** v. 17, n. 29, p. 8129-8138, 2011.

² SONOGASHIRA, K. J. **Organometal. Chem.** v. 653, p.46-49, 2002.

³ YIN, K.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. **Green Chem.** v. 13, n. 3, p. 591-593, 2011.

⁴ WANG, D.; LI, J.; NA L.; GAO, T.; HOU, S.; CHEN, **Green Chem.** v. 12, n. 1, p. 45-48, 2010.

⁵ KAPPE, C. O.; DALLINGER, D.; MURPHREE, S. S. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2009.

reagentes menos tóxicos, sendo assim um processo ambientalmente adequado.

1.2.1 Objetivos gerais

- Preparar diferentes compostos 1,3-diinos através de uma metodologia mais adequada do ponto de vista ambiental, a partir da reações de homoacoplamento e acoplamento cruzado de alcinos terminais utilizando catalisadores de cobre e irradiação de micro-ondas.



1.2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver reações-modelo para a preparação de substâncias de interesse biológico e/ou farmacológico realizadas em reator de micro-ondas.
- Adaptar as reações químicas que requerem longos tempos de reação sob aquecimento convencional para as condições de micro-ondas, buscando a redução nos tempos reacionais e no consumo de energia.
- Substituir as transformações químicas que envolvem reagentes e solventes tóxicos por processos mais limpos e economicamente viáveis.
- Preparar substâncias com potencial atividade biológica a partir dos intermediários reativos previamente obtidos, empregando processos mais simples e reagentes menos nocivos.
- Estudar condições reacionais para a reação de homoacoplamento, tais como tempo reacional, temperatura, ligantes e outros parâmetros.

- Testar a reação frente a uma variedade de catalisadores de cobre, tais como CuO nano, CuI, CuCl, CuO, CuCl₂ e CuBr₂, entre outros.
- Sintetizar uma gama de compostos 1,3-diinos simétricos através da nova metodologia.
- Verificar a aplicabilidade da metodologia desenvolvida em reações de acoplamento cruzado de acetilenos terminais.
- Preparar uma serie de compostos 1,3-diinos não-simétricos através da nova metodologia
- Identificar dos compostos sintetizados através de técnicas como ponto de fusão, espectrometria de massas de baixa resolução e de RMN de ¹H e ¹³C.
- Divulgar os resultados em congressos na forma de painéis.
- Publicar os resultados em periódico internacional de bom fator de impacto.

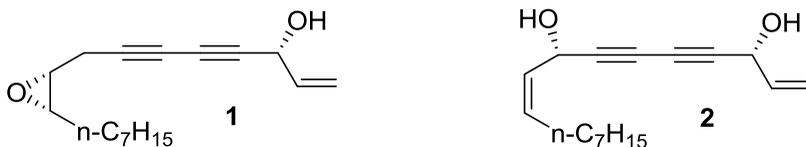
Capítulo 2

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aplicações dos compostos 1,3-diinos

Compostos 1,3-diinos são aqueles que contêm duas ligações triplas conjugadas, o que confere rigidez e estabilidade às estruturas. Por conta dessas propriedades, o fragmento 1,3-diino é comumente encontrado em produtos naturais e composto com atividades biológicas e farmacêuticas, dentre as quais, destacam-se propriedades anti-inflamatórias, antifúngicas, anti-HIV, antibacterianas e anticâncer.⁶ A Figura 1 mostra as estruturas do *panaxydol* (1), um composto com atividade antitumoral presente na planta *Panax ginseng* e do (*3R,8S*)-*falcarindiol* (2), uma substância encontrada nas plantas *Umbelliferae* e *Araliaceae* com propriedades antibacterianas.^{2a}

Figura 1. Compostos diinos de ocorrência natural que com propriedades bioativas.



Fonte: Artigo referência 1.

Adicionalmente, compostos 1,3-diinos desempenham papel importante como materiais de partida (blocos sintéticos) em transformações químicas, como, por exemplo, na síntese de anulenos e condutores orgânicos.^{1a} Durante as últimas décadas, diversos grupos de pesquisas vêm trabalhando intensamente para produzir esse tipo de compostos de forma sintética, a partir de metodologias cada vez mais limpas e simples.

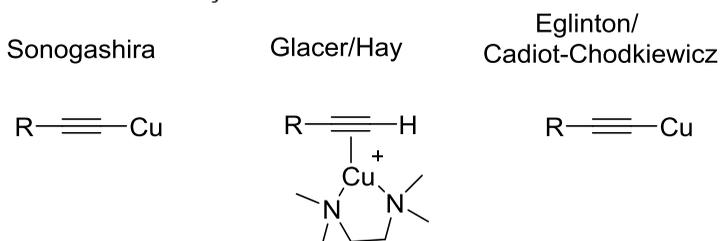
⁶ a) LERCH, M. L.; HARPER, M. K.; FAULKNER, D. J. *J. Nat. Prod.* V. 66, n.5, p.667-670, 2003. b) LADIKA, M.; FISK, T. E.; WU, W. W.; JONS, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* v. 116, n. 26, p. 12093-12094, 1994.

^{1a} SIEMSEN, P.; LIVINGSTON, R.C.; DIEDERICH, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* v. 39, n. 15, p. 2632-2657, 2000.

2.2 Preparação de 1,3-diinos simétricos via homoacoplamento de alcinos terminais

Em reações envolvendo alcinos é comum o uso de catalisadores de cobre devido à complexação entre o átomo de cobre e os elétrons da ligação tripla. Essa interação é frequentemente observada em mecanismos propostos para diversos tipos de reações envolvendo alcinos. Algumas dessas interações são ilustradas na Figura 2.⁷

Figura 2. Representação de complexos tripla ligação/Cobre encontrados em mecanismos de reação.



Fontes: ref 1; ref. 7; Reação de Eglinton. Disponível em: <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/eglinton-reaction.shtm> acessado em 30/01/2015; Reação de Cadiot-Chodkiewicz. Disponível em : <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/cadiot-chodkiewicz-coupling.shtm> acessado em 30/01/2015;

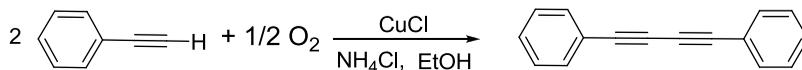
Com base na importância dos compostos 1,3-diinos, diversos métodos têm sido descritos para a sua síntese a partir de alcinos terminais. Dentre os mais conhecidos e citados estão a reação de Glaser,⁸ desenvolvida em 1869, e a reação de Hay,⁹ descrita em 1962.

A reação de homoacoplamento de Glaser ocorre a partir de um alcino terminal na presença de um catalisador de cobre (CuCl), cloreto de amônio e solvente (etanol) em um meio provido de oxigênio para a formação do composto 1,3-diino desejado (Esquema 1).

⁷ FOMINA, L.; VARQUEZ, B.; TKATCHAOUK, E.; FOMINE, S, *Tetrahedron*. v. 58, p. 6741-6747, 2002.

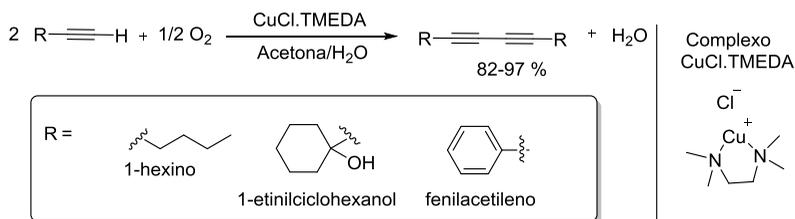
⁸ GLASER, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* v. 2, p. 422-424. 1869.

⁹ HAY, A. S. *J. Org. Chem.* v. 27, n. 9, p. 3320-3321. 1962.



Esquema 1. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais de Glaser.

Já a reação de homoacoplamento de alcinos terminais proposta por Hay, utiliza TMEDA e cloreto de cobre (CuCl), para a formação de um complexo (CuCl.TMEDA) que atua como catalisador. A reação ocorre na presença de solvente acetona/água e oxigênio como oxidante, conforme mostra o Esquema 2. Uma das vantagens deste método é o aumento da solubilidade das espécies reativas, uma vez que quando ocorre a complexação do cobre com o alcino, em muitos casos esse intermediário precipita no meio reacional, o que pode ser evitado com o uso de TMEDA como ligante.⁸

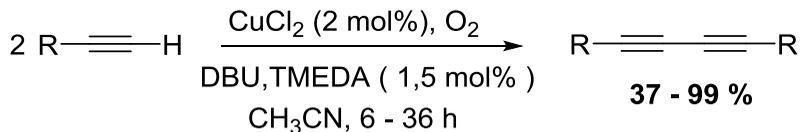


Esquema 2. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais de Hay.

Desde a reação de Hay, diversos trabalhos vêm sendo desenvolvidos propondo melhorias nesse método, principalmente no sentido de diminuir as quantidades de ligante e de catalisador empregadas na reação. Um exemplo é o trabalho publicado por Adimurthy e colaboradores,¹⁰ que descreveu o homoacoplamento de alcinos terminais catalisado pelo complexo formado entre CuCl₂ (2,0 mol%) e TMEDA (1,5 mol%) em acetonitrila utilizando O₂ como oxidante (Esquema 3).

⁸HAY, A. S. **J. Org. Chem.** v. 27, n. 9, p. 3320-3321. 1962.

¹⁰ADIMURTHY,S.; MALAKAR, C. C.; BEIFUSS, U. **J. Org. Chem.** v. 74, p. 5648 – 5651. 2009.

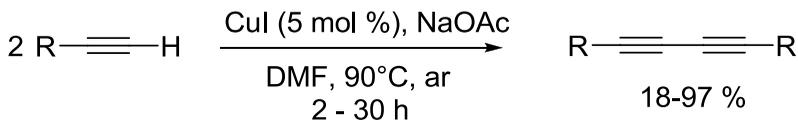


R¹ = Arila, alquila, heteroalquila

Esquema 3. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuCl₂ e TMEDA.

Atualmente, muitos métodos são descritos na literatura para o homoacoplamento de alcinos terminais, utilizando espécies de cobre como catalisador, variando bases, solventes e ligantes.^{3,11}

Pode-se citar como exemplo, o trabalho publicado por Kun Yin e colaboradores em 2011,¹¹ onde fazem uso de CuI como catalisador, acetato de sódio como base, na presença de DMF sob aquecimento de 90 °C (Esquema 4).



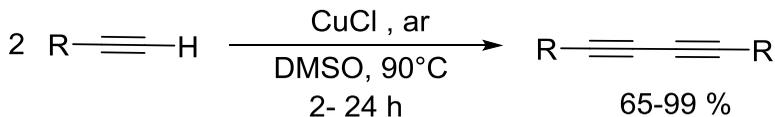
R¹ = Arila, alquila, heteroalquila

Esquema 4. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuI na presença de NaOAc e DMF.

O mesmo grupo de pesquisa descreveu, um ano mais tarde, o uso de CuCl como catalisador em DMSO, sem a necessidade de base e/ou aditivo (Esquema 5).³ No entanto, esse método necessitou de longos tempos reacionais especialmente para os substratos alquílicos onde foi necessário 24 h.

³ YIN, K.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. *Green Chem.* v. 13, n. 3, p. 591-593, 2011.

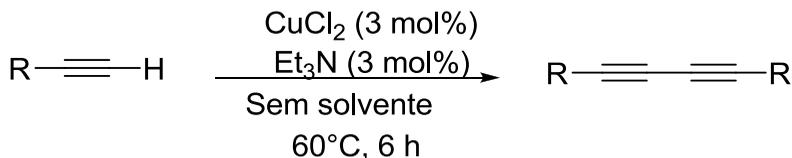
¹¹ YIN, K.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. *Appl. Organometal. Chem.* v. 25, p. 16-20, 2011



R= alquila, arila e heteroarila

Esquema 5. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuCl em DMSO.

Recentemente, reações conduzidas em meio livre de solvente também têm se destacado para a síntese de compostos 1,3-diinos. Como exemplo, pode-se citar o trabalho desenvolvido por Wang e colaboradores em 2010,⁴ onde os autores descrevem o homoacoplamento de alcinos arílicos e alquílicos utilizando CuCl₂ (3,0 mol%) como catalisador, Et₃N (3,0 mol%) como base, à temperatura de 60 °C, durante 6 horas de reação (Esquema 6).



R¹ = alquila, arila e heteroarila

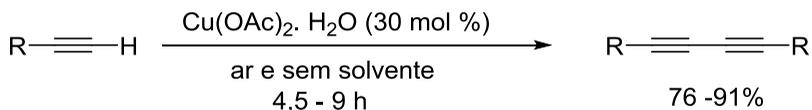
Esquema 6. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuCl₂ conduzidas em meio livre de solvente.

Posteriormente, Niu e colaboradores descreveram o uso de Cu(OAc)₂.H₂O como catalisador na presença de ar atmosférico, em reações conduzidas na ausência de solvente, base e ligante.¹² Embora esse método ofereça vantagens significativas em relação aos discutidos anteriormente (ex.: simplicidade operacional, diminuição na geração de resíduos, etc), pode-se citar como pontos negativos a grande quantidade

⁴ WANG, D.; LI, J.; NA L.; GAO, T.; HOU, S.; CHEN, **Green Chem.** v. 12, n. 1, p. 45-48, 2010.

¹² NIU, X.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. **Tetrahedron Lett.** v. 53, p.5559-5561, 2012.

de catalisador e os longos tempos reacionais necessários para que a reação se complete (Esquema 7).

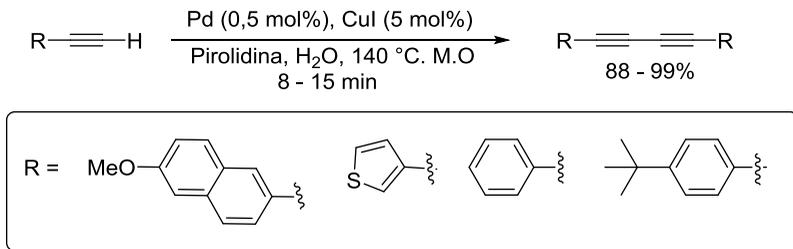


Esquema 7. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em meio livre de solvente.

Apesar dos inúmeros trabalhos desenvolvidos e das variações e vantagens até então observadas neste tipo de reação de homoacoplamento, é perceptível que, em geral, esses métodos empregam longos tempos reacionais. Assim, o uso de irradiação de micro-ondas surge como uma interessante alternativa para suprir esta deficiência, embora ainda haja poucos trabalhos envolvendo homoacoplamento de alcinos terminais e MOs na literatura.¹³ Um exemplo descrito recentemente por Susanto e colaboradores relata o emprego de micro-ondas para as reações de homoacoplamento de alcinos terminais em apenas 8 a 15 minutos.¹⁴ No entanto, além de 5,0 mol% de CuI , essa reação emprega também Pd (0,5 mol%) como catalisador e temperatura de 140 °C, levando à formação de 4 exemplos de diinos conjugados com rendimentos de 88 a 99% (Esquema 8). Há também de se observar que não foi realizado nenhum exemplo empregando alcino alifático nesse trabalho.

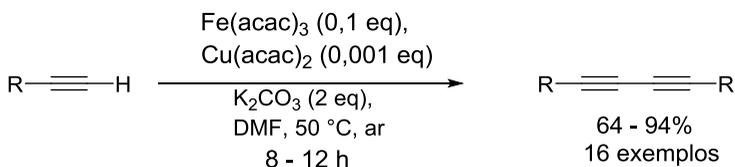
¹³ ARELLANO, C. G.; BALU, A. M.; LUQUE, R.; MACQUARRIE, D.J. **Green Chem.** v. 12, p. 1995-2002, 2010

¹⁴ SUSANTO, W.; CHU, C.Y.; ANG, W. J.; CHOU, T. C.; LO, L.-C.; LAM Y. J. *Org. Chem.* V. 77, p. 2729-2742, 2012



Esquema 8. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por CuI e Pd(0) sob irradiação de micro-ondas.

Ainda no contexto que envolve a catálise de metais de outros metais com cobre, destaca-se a publicação de Meng e colaboradores em 2010,¹⁵ onde foi empregado um sistema catalítico que necessita da combinação de 10,0 mol% de Fe(acac)₃ e 0,01 mol% de Cu(acac)₂. Os autores, também, fizeram uso de base e solvente nesse trabalho. Foram testados diversos tipos de bases, orgânicas e inorgânicas, sendo que encontrou-se no Cs₂CO₃ o melhor rendimento. No entanto, como o K₂CO₃ apresentou rendimentos apenas um pouco inferior, os autores decidiram empregá-lo devido ao seu custo mais baixo. Sendo assim, a condição reacional que envolve o sistema catalítico já citado, 2,0 eq de K₂CO₃, DMF como solvente a uma temperatura de 50 °C por tempos de 8 a 12 horas foi aplicada para a preparação de 16 compostos com rendimentos de 49 a 94 %. (Esquema 9)



R = alquila, arila e heteroarila

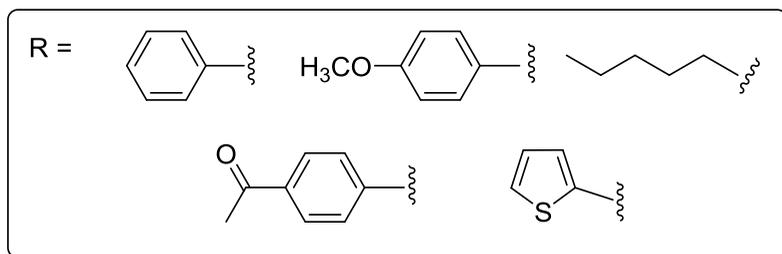
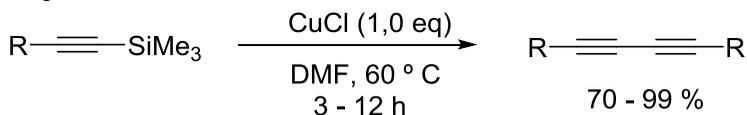
Esquema 9. Reação de homoacoplamento de alcinos terminais catalisada por Fe(acac)₃ e Cu(acac)₂.

¹⁵ MENG, X.; LI, C.; HAN, B.; WANG, T.; CHEN, B..Tetrahedron, V. 66, p. 4029-4031, 2010

2.3 Preparação de 1,3-diinos simétricos via diferentes substratos

Compostos 1,3-diinos simétricos também podem ser preparados a partir da dimerização de diferentes materiais de partida, como, por exemplo, alquinilsilanos,¹⁶ alquinil haletos,¹⁷ alquinil boranos,¹⁸ alquinil trifluoroboratos de potássio¹⁹ e reagentes alquinil Grignard.²⁰

O uso de alquinilsilanos como substratos para a preparação de compostos 1,3-diinos foi reportado por Nishihara e colaboradores¹⁶ no ano 2000. Nesse trabalho, a preparação dos compostos desejados é procedida com CuCl em quantidade equivalente, na presença de DMF a uma temperatura de 60 °C por períodos de 3 a 12 horas. Assim, foram preparados 5 compostos, com rendimentos que variam de 70 a 99% (Esquema 10).



Esquema 10. Reação de homoacoplamento de alquinilsilanos catalisada por CuCl₂.

¹⁶ NISHIRARA, Y.; IKEGASHIRA, K.; HIRABAVASHI, K.; ANDO, J.; MORI, A.; HIYAMA, J. *Org. Chem.* v. 65, p. 1780-1787, 2000.

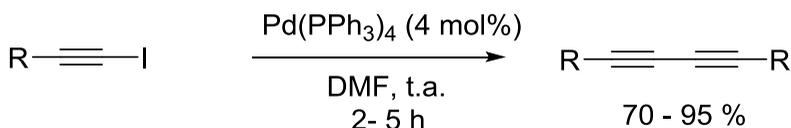
¹⁷ DAMLE, V. S.; SEOMOON, D.; LEE HO, P. *J. Org. Chem. Note.* v. 68, p. 7085-7087, 2003.

¹⁸ NISHIHARA, Y.; OKAMOTO, M.; INOUE, Y.; MIYAZAKI, M.; MIYASAKA, M.; TAKAGI, K. *Tetrahedron Lett.* v. 46, p. 8661-8664, 2005.

¹⁹ PAIXÃO, M. W.; WEBER, M.; BRAGA, A. L.; AZEREDO, J. B. DE; DEOBALD, A. M.; STEFANI H. A. *Tetrahedron Lett.* v. 49, p. 2366- 2370, 2008.

²⁰ MAJI, M. S.; PFEIFER, T.; STUDER, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* v. 47, p. 9547-9550, 2008.

Em 2003, Damle e colaboradores reportaram a síntese de uma série de 1,3-diinos simétricos através de reações de homoacoplamento de alquinil iodetos catalisadas por Pd(PPh₃)₄.¹⁷ As reações foram conduzidas à temperatura ambiente e em tempos reacionais relativamente curtos (2-5 horas). Ao todo, foram preparados oito compostos (dentre alquílicos e aromáticos) com rendimentos variando na faixa de 70 a 95% Esquema 11.

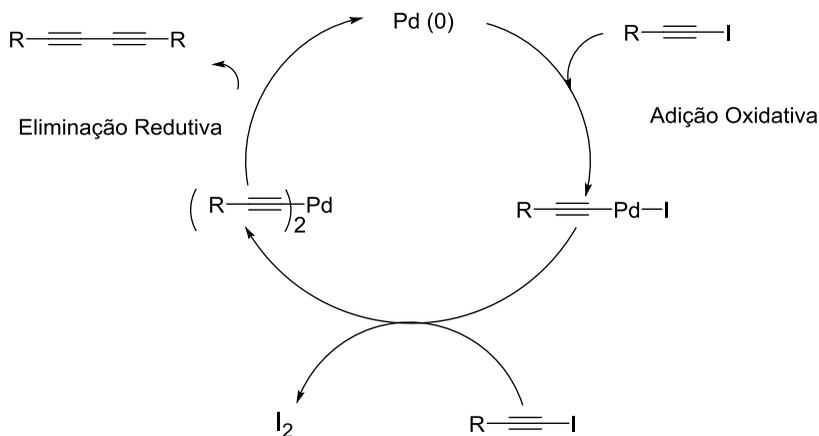


R = arila, alquila e heteroarila

Esquema 11. Reação de homoacoplamento de alquinil iodetos catalisada por Pd(PPh₃)₄.

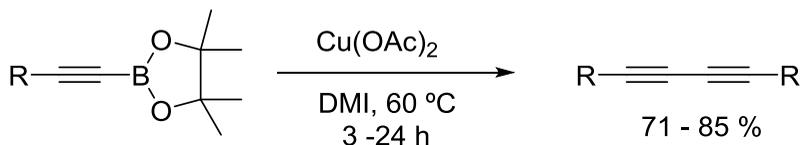
Ainda neste trabalho, os autores propuseram um ciclo catalítico análogo ao da reação de Sonogashira para explicar a ocorrência do homoacoplamento. O Esquema 12 mostra as principais etapas envolvidas nessa transformação.

¹⁷ DAMLE, V. S.; SEOMOON, D.; LEE HO, P. *J.Org. Chem. Note.* v. 68, p. 7085-7087, 2003.



Esquema 12. Proposta mecanística de Damle e colaboradores para o homoacoplamento de alquínios iodetos catalisado por Pd(0). Fonte: ref. 17

Alguns anos depois da primeira publicação sobre 1,3-diinos, Nishihara e colaboradores voltaram a publicar um trabalho onde descrevem um método para a síntese de 1,3-diinos simétricos a partir da reação de homoacoplamento de alquínios boranos mediada por sais de cobre em 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI).¹⁸ A melhor condição reacional testada envolveu a utilização de Cu(OAc)₂ em quantidade equimolar (em relação ao alquínio-borano) a uma temperatura de 60 °C. Através desse protocolo, foram preparados 11 compostos com rendimentos na faixa de 71 a 85% (Esquema 13).

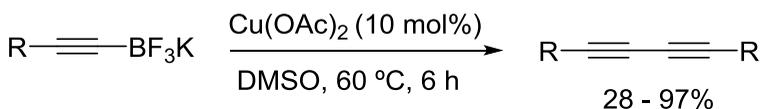


R = alquila, arila e heteroarila

¹⁸ NISHIHARA, Y.; OKAMOTO, M.; INOUE, Y.; MIYAZAKI, M.; MIYASAKA, M.; TAKAGI, K. *Tetrahedron Lett.* v. 46, p. 8661-8664, 2005.

Esquema 13. Reação de homoacoplamento de alquinil boranos catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

A exemplo dos alquinil boranos, alquinil trifluoroboratos de patássio também podem sofrer reações de homoacoplamento para produzir 1,3-diinos simétricos. Paixão e colaboradores reportaram a síntese desses compostos utilizando $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ na quantidade de 10,0 mol%, 3,0 mL de DMSO a 60 °C em um tempo de 6 horas. No total, foram preparados 12 diferentes 1,3-diinos simétricos com rendimentos de 28 a 97% (Esquema 14).¹⁹

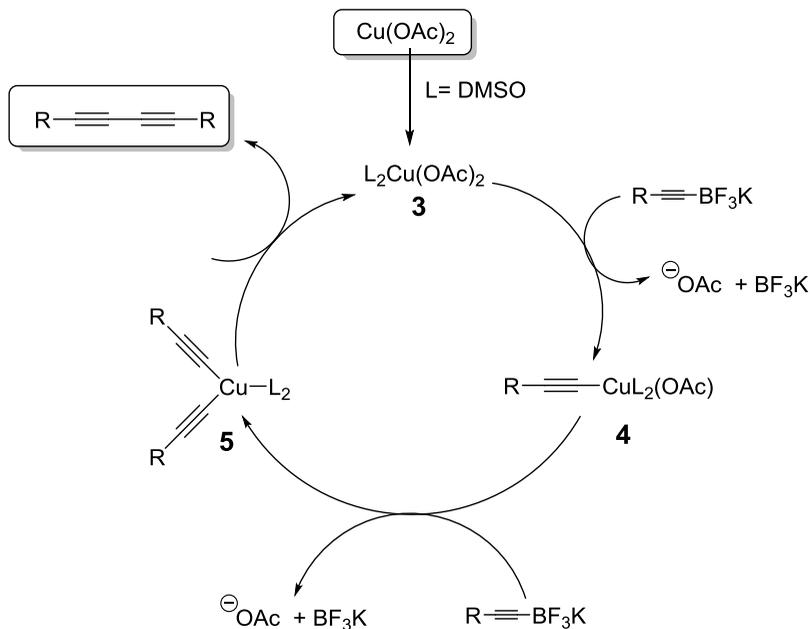


R = arila e alquila

Esquema 14. Reação de homoacoplamento de alquinil trifluoroboratos catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Com base nos resultados obtidos, os autores formularam uma proposta mecanística para a reação de homoacoplamento de alquinil trifluoroboratos catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Em primeiro lugar, o acetato de cobre(II) interage com o DMSO formando a espécie 3 que, em seguida, reage com o alquinil trifluoroborato formando o intermediário 4. Este último reage com mais um equivalente de alquinil trifluoroborato gerando o intermediário 5 que, por sua vez, sofre eliminação redutiva liberando o diino desejado e $\text{Cu}(0)$ no meio reacional. Por fim, o $\text{Cu}(0)$ é oxidado por O_2/DMSO regenerando o $\text{Cu}(\text{II})$ no ciclo catalítico (Esquema 15).

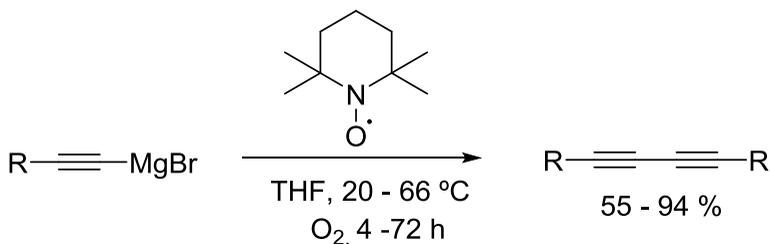
¹⁹ PAIXÃO, M. W.; WEBER, M.; BRAGA, A. L.; AZEREDO, J. B. DE; DEOBALD, A. M.; STEFANI H. A. *Tetrahedron Lett.* v. 49, p. 2366- 2370, 2008.



Esquema 15. Proposta mecanística de Paixão e colaboradores para o homocoplamento de alquinil trifluoroboratos catalisada por Cu(OAc)_2 . Fonte: ref.19

Também em 2008, Maji e colaboradores reportaram o desenvolvimento de uma metodologia de homocoplamento oxidativo empregando reagentes de Grignard.²⁰ Basicamente, foram empregados diferentes tipos de reagentes alquinil Grignard na presença 1,08 eq de TEMPO em THF e atmosfera de O_2 . Os tempos reacionais variaram entre 4 e 72 horas, dependendo da natureza do reagente organomagnésio utilizado. Através desse procedimento, foram obtidos 6 diferentes compostos com rendimentos entre 55 e 94% (Esquema 16).

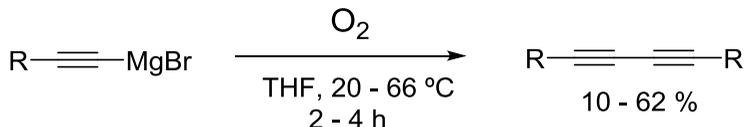
²⁰ MAJI, M. S.; PFEIFER, T.; STUDER, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* v. 47, p. 9547-9550, 2008.



R = alquila e arila

Esquema 16. Reação de homoacoplamento oxidativo empregando reagentes de Grignard na presença de TEMPO e O₂.

Nesse mesmo trabalho, os autores, também, avaliaram a possibilidade de utilizar somente gás O₂ como agente oxidante. Dessa maneira, se observou a formação dos produtos desejados em menores tempos reacionais (2-4 horas), porém, os rendimentos obtidos foram significativamente inferiores (Esquema 17).



R = alquila e arila

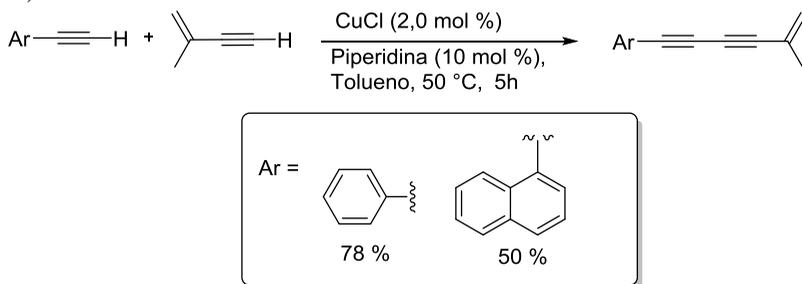
Esquema 17. Reação de homoacoplamento oxidativo empregando reagentes de Grignard na presença de O₂.

2.4 Preparação de 1,3-diinos não-simétricos utilizando acoplamento cruzado de alcinos terminais

Compostos contendo a unidade 1,3-diino também podem ser preparados nas suas formas não-simétricas. Uma das metodologias empregadas para essa finalidade é o acoplamento entre dois diferentes acetilenos terminais. Embora essa estratégia ofereça vantagens significativas, especialmente no que diz respeito à economia atômica, sua aplicabilidade sintética é muitas vezes limitada pela competição com

a reação de homoacoplamento.¹⁵ Não obstante, o número de trabalhos descrevendo reações de acoplamento cruzado entre alcinos terminais é bastante inferior em comparação às reações de homoacoplamento.

Um dos primeiros relatos envolvendo o acoplamento cruzado de alcinos terminais foi o de Zheng e colaboradores.²¹ Nesse trabalho, a síntese dos 1,3-diinos não-simétricos foi realizada com a utilização de CuCl (2,0 mol%) e piperidina (10,0 mol%) a 50 °C e 5 h, em tolueno e atmosfera aberta. Convém destacar que, através desse método, foram sintetizados apenas 2 produtos com rendimentos de 50 e 78% (Esquema 18).



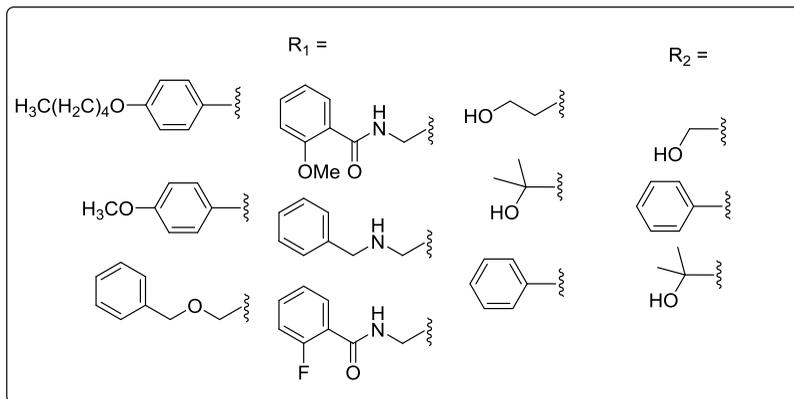
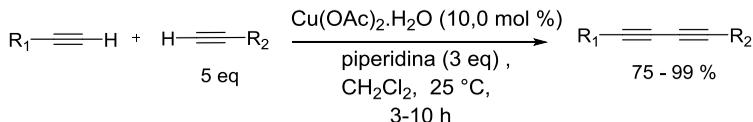
Esquema 18. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por CuCl.

Em outro trabalho publicado em 2010,²² também é observada a utilização de piperidina, no entanto na quantidade de 3,0 eq. Neste artigo, os autores reportaram a síntese de 8 compostos com rendimentos entre 75 e 99%. Além da piperidina, foram empregados 10,0 mol% de Cu(OAc)₂.H₂O como catalisador e CH₂Cl₂ como solvente a uma temperatura de 25 °C por tempos de 3 a 10 horas. Há de se mencionar que um dos alcinos deve ser empregado em grande excesso nessas reações (Esquema 19).

¹⁵ MENG, X.; LI, C.; HAN, B.; WANG, T.; CHEN, B. *Tetrahedron*, v. 66, p. 4029-4031, 2010.

²¹ ZHENG, Q.; HUA, R.; WAN, Y. *Appl. Organometal. Chem.* v. 24, p. 314-316, 2010

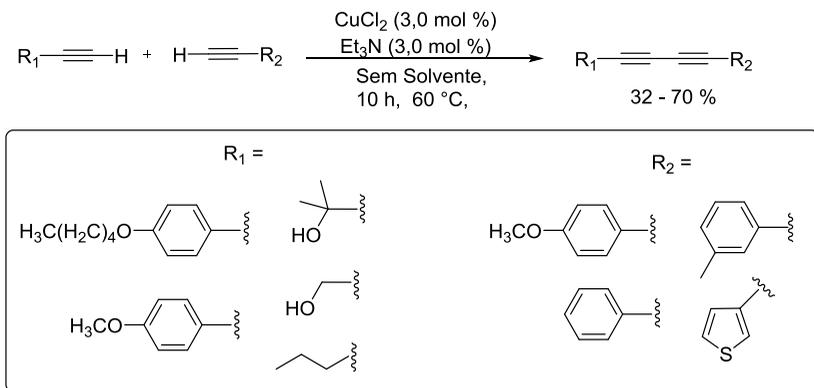
²² BALARAMAN, B.; KESAVAN, V. *Synthesis*. v. 20, p. 3461-3466, 2010.



Esquema 19. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por $\text{Cu(OAc)}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$.

No mesmo ano, Wang e colaboradores²³ desenvolveram um método empregando CuCl_2 como catalisador, Et_3N como base, temperatura de $60\text{ }^\circ\text{C}$ em meio livre de solvente e atmosfera aberta. Nesse trabalho, foram preparados 8 diferentes 1,3-diinos não-simétricos em bons rendimentos após 10 h de reação (Esquema 20).

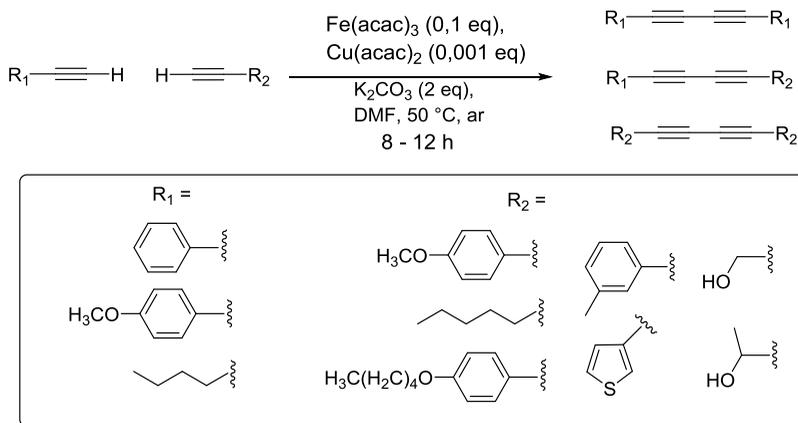
²³ WANG, D.; LI, J.; LI, N.; GAO, T.; HOU, S.; CHEN, B. **Green Chem.** v. 12, p. 45-48, 2010.



Esquema 20. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por CuCl_2 na ausência de solvente.

Em 2010, Meng e colaboradores¹⁵ utilizaram para a síntese de 1,3-diinos não-simétricos um método que consiste da utilização de uma combinação de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ e $\text{Cu}(\text{acac})_2$ como sistema catalítico na presença de K_2CO_3 e DMF a um temperatura de 50°C por tempos de 12 a 24 horas de reação. Foi possível a síntese de 6 compostos de interesse com rendimentos de 45 a 75 %. Há de se mencionar que nesse trabalho os autores observam a formação de 3 produtos, conforme mostra o Esquema 21.

¹⁵ MENG, X.; LI, C.; HAN, B.; WANG, T.; CHEN, B. *Tetrahedron*, v. 66, p. 4029-4031, 2010.



Esquema 21. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisada por $\text{Fe}(\text{acac})_3$ e $\text{Cu}(\text{acac})_2$.

2.5 Preparação de 1,3-diinos não-simétricos via diferentes substratos

A preparação de compostos 1,3-diinos não-simétricos não é feita exclusivamente a partir do acoplamento de dois acetilenos terminais diferentes. Eles podem, também, ser preparados via de acoplamento cruzado entre alcinos terminais e um 1-haloalcino^{24,25} ou alcinos terminais e estirenil haletos.²⁶ Ainda pode-se citar a preparação desses compostos sem a utilização de alcinos terminais, para esse caso há o emprego de alquinil carboxilatos e 1,1-dihalo-1-alcenos.²⁷

A utilização de alcinos terminais e 1-bromoalcinos para a preparação dos compostos desejados é apresentada no trabalho publicado por Shi e colaboradores em 2008.²⁵ Dentre as várias

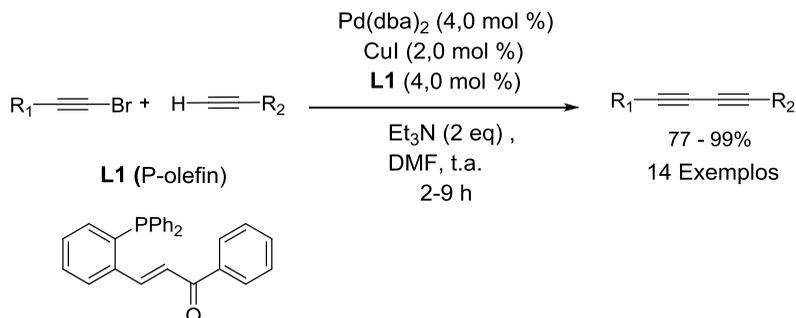
²⁴ WANG, S.; YU, L.; LI, P.; MENG, L.; WANG, L. **Synthesis**. v. 10, p. 1541-1546, 2011.

²⁵ SHI, W.; LUO, Y.; CHÃO, L.; ZHANG, H.; WANG, J.; LEI, A. **J. Am. Chem. Soc.** v. 130, p. 14713-14720, 2008.

²⁶ SAHA, D.; CHATTERJEE, T.; MUKHERJEE, M.; RANU, B. C. **J. Org. Chem.** v. 77, p. 9379-9383, 2012.

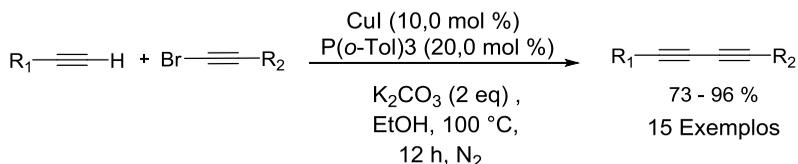
²⁷ HUANG, Z.; SHANG, R.; ZHANG, Z.; TAN, X.; XIAO, X.; FU, Y. **J. Org. Chem.** v. 78, p. 4551-4557, 2013.

metodologias estudadas pelos autores, a que se mostrou mais eficiente foi quando da utilização de catálise de paládio, $(\text{Pd}(\text{dba})_2)$, 4,0 mol% juntamente com um ligante L1 (P-olefin) (4,0 mol%), CuI na quantidade de 2,0 mol%, 2,0 eq de Et_3N e DMF como solvente, à temperatura ambiente por tempos de 2 a 9 horas. Nessas condições, os autores sintetizaram 14 exemplos de compostos 1,3-diinos não-simétricos, com rendimentos de 77 a 99% (Esquema 22).



Esquema 22. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais e 1-bromoalcinos catalisada por $\text{Pd}(\text{dba})_2$, CuI e um ligante P-olefin.

Esse tipo de material de partida, também, foi utilizado por Wang e colaboradores em 2011.²⁴ Os autores utilizam uma vasta gama de alcetilenos e quatro 1-bromoalcinos diferentes. Assim, conseguiram sintetizar 15 exemplos com rendimentos que variaram de 73 a 96%. A melhor condição encontrada e utilizada nesse trabalho foi com 10,0 mol% de CuI, 20,0 mol% de $\text{P}(o\text{-Tol})_3$, 2,0 eq de base (K_2CO_3) em 2,0 mL de etanol a uma temperatura de 100 °C por 12 horas sob atmosfera de N_2 . (Esquema 23)

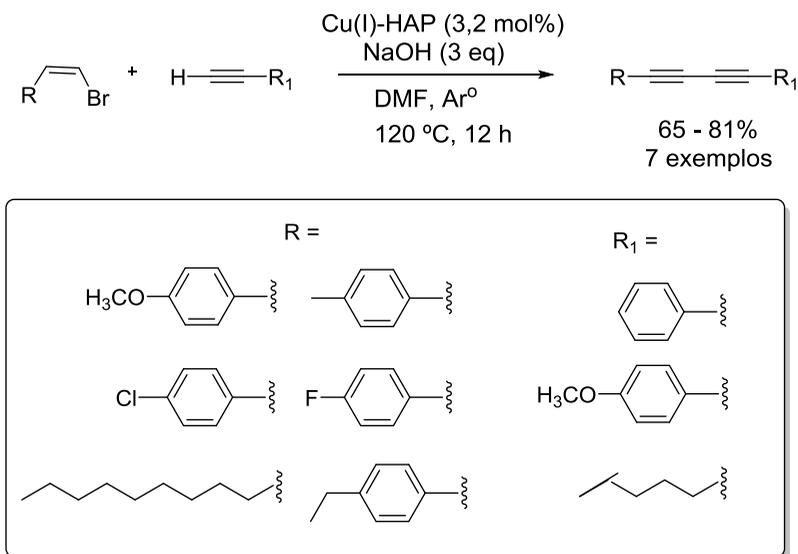


Esquema 23. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais e 1-bromoalcinos catalisada por CuI e $\text{P}(o\text{-Tol})_3$.

²⁴ WANG, S.; YU, L.; LI, P.; MENG, L.; WANG, L. *Synthesis*. v. 10, p. 1541-1546, 2011.

Por outro lado, estirenil brometos se mostraram deveras interessantes na preparação de compostos 1,3-dinos não-simétricos, sendo tais explorados no trabalho de Saha e colaboradores.²⁶ Eles observaram que, dependendo da configuração do substrato utilizado (cis ou trans), havia a formação de diferentes tipos de produtos. No entanto, o caso importante a ser relatado é quando da utilização substratos de configuração cis, que proporcionaram a formação de 1,3-diinos.

O sistema reacional explorado pelos autores envolve a utilização de cobre suportado em apatita (Cu(I)-HAP) na quantidade de 3,2 mol%, 3,0 eq de NaOH em DMF sob atmosfera de argônio durante 12 horas a uma temperatura de 120 °C. Foram sintetizados 7 exemplos de compostos desejados com rendimentos de 65 a 81% . (Esquema 24).

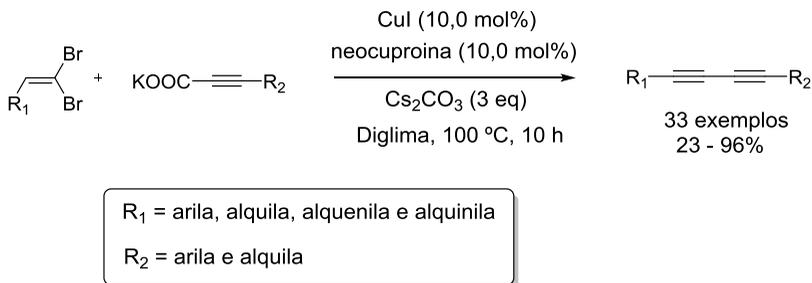


Esquema 24. Reação de acoplamento cruzado de alcinos terminais e estirenil brometos catalisada por Cu(I)-HAP

Cabe ainda destacar que a preparação de compostos 1,3-diinos pode ser feita na ausência de alcinos terminais, como é o caso relatado

²⁶ SAHA, D.; CHATTERJEE, T.; MUKHERJEE, M.; RANU, B. C. **J.Org. Chem.** v. 77, p. 9379-9383, 2012.

por Huang e colaboradores em 2013.²⁷ Nesse trabalho os autores utilizam diferentes alquínil carboxilatos e 1,1-dibromo-1-alcenos para realizar o acoplamento cruzado. A metodologia empregada envolve o uso de CuI na quantidade de 10,0 mol% e 10,0 mol% de neocuproína na presença de 3,0 eq de Cs₂CO₃ e diglima como solvente. Essas reações procederam a 100 °C durante 10 horas. No total, formam sintetizados 33 exemplos com rendimento de 23 a 96% (Esquema 25)



Esquema 25. Reação de acoplamento cruzado de alquínil carboxilatos e 1,1-dibromo-1-alcenos catalisada por CuI e neocuproína.

2.6 Reações aceleradas por micro-ondas

A irradiação de micro-ondas é uma forma de energia eletromagnética que se encontra na faixa de 300 a aproximadamente 300.000 mega-hertz (MHz) de frequência. Esta energia consiste em um campo elétrico e magnético, através do qual apenas o campo elétrico transfere energia para aquecer o sistema reacional.²⁸

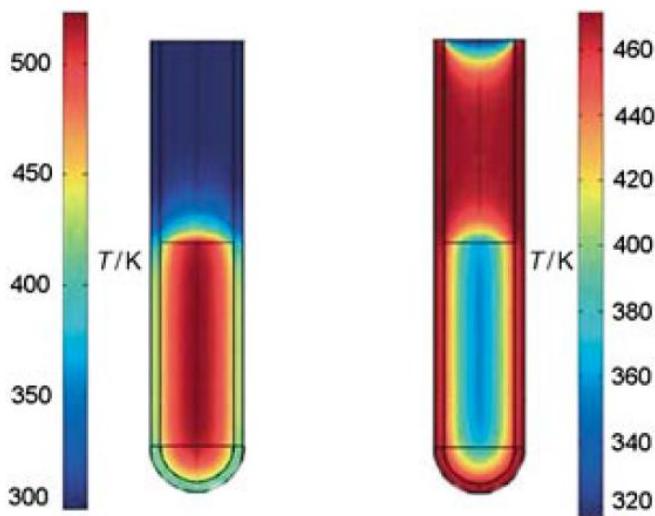
O uso desta fonte de energia para acelerar reações orgânicas vem sendo amplamente explorado pela comunidade acadêmica. Pelo fato de as reações aceleradas por irradiação de micro-ondas apresentarem algumas vantagens quando comparadas ao aquecimento convencional, tais como, o controle do aquecimento reacional, sendo este rápido e mais homogêneo; à redução do tempo de reação; ao aumento dos rendimentos dos produtos; a reações mais seletivas, que permitam a redução de subprodutos indesejáveis.²⁸

²⁷ HUANG, Z.; SHANG, R.; ZHANG, Z.; TAN, X.; XIAO, X.; FU, Y. **J.Org. Chem.** v. 78, p. 4551-4557, 2013.

²⁸ NEAS, E. D.; COLLINS, M. J. **American Chemical Society**, ch.2, p. 7-32, 1998.

As reações aceleradas por micro-ondas promovem o aquecimento interno dos reagentes mais homogêneo, segundo o que descreveu Kappe em 2004.²⁹ Ele relatou em seu trabalho, as diferenças entre o aquecimento convencional e o de micro-ondas (Figura 3). Na figura, o tubo da esquerda contém reagentes orgânicos aquecidos por micro-ondas, enquanto o tubo da direita é aquecido convencionalmente. A cor vermelha indica a região aquecida, e a cor azul a região não aquecida. Pode-se observar que no tubo submetido ao aquecimento de micro-ondas, os reagentes de partida rapidamente atingem uma elevada temperatura, enquanto que no tubo do aquecimento convencional, primeiro há um aquecimento externo do meio, para que depois os reagentes entrem em equilíbrio térmico. Isto explica o motivo das reações em micro-ondas ocorrerem em tempos muito menores e com redução na formação de subprodutos e consequentemente faz com que haja uma maior eficiência energética.

Figura 3. Diferenciação entre uma reação sob aquecimento de micro-ondas (esq.) e aquecimento convencional (dir.)



Fonte: ref. 29.

²⁹ KAPPE, C. *OAngew. Chem. Int. Ed.*, v. 43, p. 6250, 2004

Por essa razão, o uso da irradiação de micro-ondas como fonte alternativa de aquecimento é frequentemente relacionado a um método ambientalmente mais adequado por se enquadrar em vários princípios da Química verde.

No campo da síntese orgânica, diversas transformações aceleradas por micro-ondas são descritas, como por exemplo, as reações de Heck,³⁰ Suzuki³¹ e Stille³² que forneceram seus correspondentes produtos em ótimos rendimentos. Além disso, reações de acoplamento de alcinos terminais também são reportadas utilizando micro-ondas, no entanto, com pouquíssimas publicações.^{13,14}

2.6 Os princípios da química verde

Nos últimos anos, aumentou de forma significativa a preocupação da população mundial com problemas ambientais. Diversas convenções ocorrem quase que anualmente para debater maneiras de se preservar os mananciais de água e as florestas, diminuir o consumo de energia, a geração de resíduos e a emissão de gases tóxicos ao meio-ambiente. Do ponto de vista da química, Anastas desenvolveu o conceito de Química Verde, com uma série de princípios que devem ser seguidos ao se propor uma transformação química, seja na pesquisa e/ou na indústria.³³

Basicamente, os 12 princípios da Química Verde são: I. Prevenção; II. Economia atômica; III. Síntese de produtos menos perigosos; IV. Síntese de produtos não tóxicos; V. Solventes e aditivos

³⁰ a) XIE, X.; LU, J.; CHEN, B.; HAN, J.; SHE, X.; PAN, X. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 809-811, 2004. b) ARVELA, R. K. **J. Org. Chem.** v. 70, p. 1786-1790, 2005.

³¹ APPUKUTTAN, P.; ORTS, A. B.; CHANDRAN, R. P.; GOEMAN, J. L.; DER EYCKEN, J. V.; DEHAEN, W.; DER EYCKEN, E. V. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3277-3285, 2004. b) SONG, Y. S.; KIM, B. T.; HEO, J.-N. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 5987-5990, 2005.

³² LARHED, M.; HOSHINO, M.; HADIDA, S.; CURRAN, D. P.; HALLBERG, A. **J. Org. Chem.** v. 62, p. 5583-5587, 1997. b) MALECZKA, R. E., JR.; LAVIS, J. M.; CLARK, D. H.; GALLAGHER, W. P. **Org. Lett.**, v. 2, p. 3655-3658, 2000.

³³ a) ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C.; In: *Green Chemistry: Theory and Practice*, University Press, USA, 2000. b) LENARDÃO, E. J. **Quim. Nova.** v. 26, p. 123-129, 2003.

mais seguros; VI. Alta eficiência energética; VII. Uso de fontes renováveis de matéria prima; VIII. Evitar a formação de derivados; IX. Empregar sempre que possível reagente em quantidades catalíticas; X. Planejamento de moléculas que se degradem em moléculas inócuas; XI. Análise em tempo real para a prevenção da poluição; XII. Química segura para a prevenção de acidentes.

3.1 Materiais e métodos

3.1.1 Solventes e reagentes

Os substratos (acetilenos terminais), catalisadores e ligantes foram obtidos de fonte comercial (Sigma Aldrich). Os solventes orgânicos utilizados para isolamento e purificação também foram obtidos de fontes comerciais (Vetec, Synth e Quimidrol) e, quando necessário, foram purificados utilizando métodos descritos na literatura.³⁴ O solvente de reação utilizado, DMF, foi tratado utilizando peneira molecular de 3Å. Nesse processo de tratamento, primeiramente foi feita a ativação da peneira molecular, em que consiste o aquecimento dessa por 24 horas a uma temperatura de 300 °C. Posteriormente, com a peneira molecular já mais fria, adicionou-se a DMF P.A. e esperou-se no mínimo 48 horas para que este pudesse ser utilizado.³⁵

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; gel de Sílica da marca Whatman com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 µm de diâmetro. Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a 110 °C.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna (CC), o material utilizado foi uma coluna de vidro e, como fase estacionária, gel de sílica 0,063 – 0,2 *mesh* (Sigma Aldrich) e gel de sílica 0,04-0,063 *mesh* (Sigma Aldrich) para CC flash. Como eluente foi utilizado um solvente (hexano) ou uma mistura de solventes adequados (hexano e acetato de etila).

3.1.2 Micro-ondas

As reações em micro-ondas foram realizadas em tubos selados (10,0 mL) específicos para micro-ondas, em um aparelho Monomode Reactor CEM Discover, equipado com Explore de 24 posições com controlador de pressão e monitoramento da temperatura por infravermelho.

³⁴ PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F.; CHAI, C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

³⁵ WILLIAMS, D. B. D.; LAWTON, M.. **J. Org. Chem.** v. 75, p. 8351-8354, 2010.

3.1.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando em 200 e 400 MHz respectivamente, que se encontram na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$), empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multipletto, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.4 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

As análises espectrométricas foram realizadas através de um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas de baixa resolução utilizando Impacto de elétrons como fonte de ionização (CG-MS) marca Shimadzu modelo QP5050A operando com uma coluna DB-5MS ((5%-fenil)-dimetilpolisiloxano), com 30 m de comprimento e 25 mm de espessura, adquirido com o auxílio do INCT-Catálise. Os dados são expressos na forma da relação m/z dos fragmentos e, entre parênteses, apresenta-se a intensidade relativa dos picos frente ao pico base (100%).

3.1.5 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em aparelho MQ APF-301, não aferido.

3.1.6 Rota- evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota- evaporador Heidolph VV 2000; Ika
- Rota- evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m^3/h .

3.2 Procedimentos Experimentais

3.2.1 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1,3-diinos simétricos

Em um tubo específico de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se CuI (10,0 mol %; 0,05 mmol; 10,0 mg), TMEDA (1,5 eq.; 0,75 mmol, 0,11 mL) e, por fim, o alcino desejado (**6a-l**) (0,5 mmol). O tubo foi selado, colocado na cavidade do aparelho de micro-ondas e irradiado com uma potência de 100 W, a uma temperatura máxima de 100 °C durante 10 minutos para os substratos arílicos e 120 °C por 30 minutos para os materiais de partida alquílicos. Sendo que, para atingir as temperaturas citadas acima, programou-se no aparelho de micro-ondas uma rampa de aquecimento de 2 minutos e 3 minutos, respectivamente.

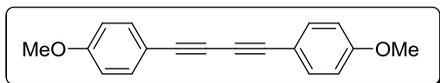
Em seguida, o meio foi diluído em 40,0 mL de água destilada e extraído com acetato de etila (3 x 20,0 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e, posteriormente, concentrada sob pressão reduzida.

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, com eluentes adequados para cada composto. Normalmente, usou-se uma mistura de hexano/acetato de etila. A remoção posterior do solvente foi feita sob vácuo levando aos produtos desejados com alto grau de pureza e em bons rendimentos.



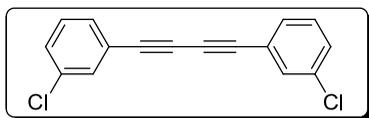
1,4-difenilbuta-1,3-diino (**7a**):¹²

Rendimento; 98%. Sólido branco. P.F.: 80,0 - 83,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 7,55-7,51 (m, 4 H); 7,36 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm) 136,4; 127,10; 128,4; 121,7; 81,5; 73,8. Purificação: Cromatografia, Hexano.



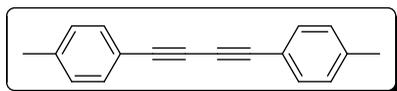
1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-diino (**7b**):¹²

Rendimento: 98%. Sólido branco, P.F. 132, 0 -135,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 7,46 (d, *J* = 8,90 Hz, 4H); 6,85 (d, *J* = 8,90 Hz, 4H); 3,82 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm) 160,1; 133,3; 114,1; 113,8; 81,1; 72,8; 55,2. Purificação: Cromatografia, Hexano/Acetato de etila (8:2).



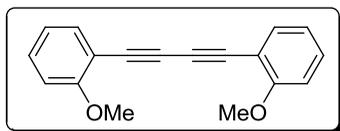
**1,4-bis(3-clorofenil)buta-1,3-diino
(7c):**

Rendimento: 87%. Sólido amarelo.
P.F. 89,0 - 92,0 °C. RMN ^1H
(CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 7,51 (s,
2H); 7,43 -7,31 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) 133,7;
131,5; 129,9; 129,0; 122,6; 79,9; 74,0. Purificação: Cromatografia,
Hexano.



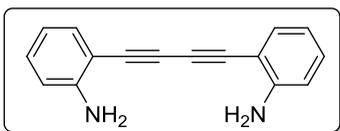
**1,4-di-*p*-toluilbuta-1,3-diino
(7d):**¹²

Rendimento: 81%. Sólido branco.
P.F. 183,0 -186,0 °C. RMN ^1H
(CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 7,40 (d, $J = 7,82$ Hz, 4H); 7,13 (d, $J = 7,82$
Hz, 4H); 2,38 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) 139,4;
132,3; 129,2; 118,7; 81,5; 73,4; 21,6. Purificação: Cromatografia,
Hexano.



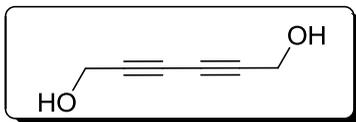
**4-bis(2-metoxifenil)buta-1,3-diino
(7e):**¹²

Rendimento: 56 %. Sólido amarelo.
P.F. 134,5 -138,0 °C. RMN ^1H
(CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 7,48 (d, J
= 7,58 Hz, 2H); 7,32 (t, $J = 7,58$ Hz,
2H); 6,90 (m, 4H); 3,90 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm)
160,7; 133,68 ; 129,8; 119,8; 110,90; 119,9; 77,9; 77,3; 55,1.
Purificação: Cromatografia, Hexano/Acetato de etila (8:2),



**2,2'-(1,4-dii-butano-1,3-diino)dianilina
(7f):**³⁶

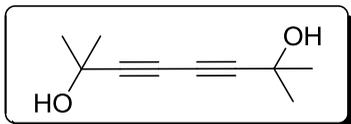
Rendimento: 65%. Óleo
marrom. NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ
(ppm) = 7,33–7,01 (m, 6H); 6,73–6,65
(m, 2H); 4,70 (s, 4H); NMR ^{13}C
(CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) = 149,4;
132,9; 130,6; 117,9; 114,4; 106,2; 79,6; 71,7. GC-MS: m/z (%) 233
(17), 232 (100), 204 (40), 203 (10), 176 (7), 116 (12), 102 (14), 89 (12).
Purificação: Cromatografia, Hexano/Acetato de etila (8:2).



Hexano/Acetato de etila (5:5).

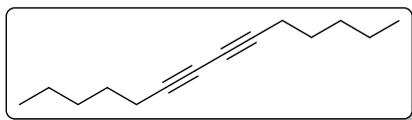
Hexa-2,4-diino-1,6-diol (7g):³⁷

Rendimento: 65 %. Óleo amarelo.
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz) δ (ppm) 4,42 (sl, 2H); 4,17 (s, 4H).
 Purificação: Cromatografia,



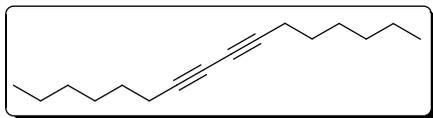
1,1,6,6-tetrametilhexa-2,4-diino-1,6-diol (7h):³⁷

Rendimento: 35 %. Sólido amarelo.
 P.F. 126-128 °C RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 2,05 (sl, 2H); 1,53 (s, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm) 83,9; 66,3; 85,5; 31,0.
 Purificação: Cromatografia, Hexano/Acetato de etila (5:5).



Tetradeca-6,8-diino (7i):¹²

Rendimento: 20 %. Óleo incolor. CG-MS *m/z* 190 (1,5); 175 (2,90); 161 (4,0); 147 (4,0); 133 (11,5); 119 (33,0); 105 (65,0); 91 (100,0); 79 (58,0); 67 (39,0); 65 (22,0); 55 (36,5); 41 (58,0).
 Purificação: Cromatografia, Hexano.



Hexadeca-7,9-diino (7j):³

Rendimento: 43 %. Óleo incolor.
 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 2,25 (t, 4H); 1,68-1,25 (m, 16H); 0,89 (t, 6H). CG-MS *m/z* 218 (0,5); 189 (8,0); 119 (41,0); 91 (100); 67 (59,5); 41 (7,0). Purificação: Cromatografia, Hexano.

3.2.2 Procedimento para a reação sob aquecimento convencional

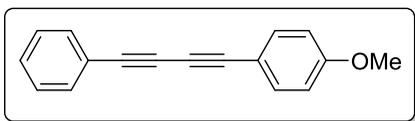
Primeiramente, aqueceu-se o banho de óleo até atingir a temperatura de 100 °C. Depois, em um tubo de Schlenk adicionou-se CuI (10,0 mol%; 0,05 mmol; 10,0 mg), TMEDA (1,5 eq.; 0,75 mmol, 0,11 mL) e, por fim o fenilacetileno (0,5 mmol, 0,055 mL). Esse tubo então foi colocado no banho de óleo e a reação de procedeu pelo tempo estipulado.

Em seguida, fez-se o isolamento e purificação igualmente ao descrito na sessão 3.2.2.

3.2.3 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1,3-diinos não-simétricos

Em um tubo específico de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se CuI (10 mol %; 0,05 mmol; 10,0 mg), TMEDA (1,5 eq.; 0,75 mmol 0,11 mL), fenilacetileno (6a) (3,0 mmol, 0,31 mL) e o outro alcino de interesse (0,5 mmol). O tubo foi selado e colocado na cavidade do aparelho de micro-ondas e irradiado com uma potência de 100 W, a uma temperatura máxima de 100 °C durante 30 minutos. Sendo que, para atingir a temperatura citada acima, programou-se no aparelho de micro-ondas uma rampa de aquecimento de 3 minutos. Em seguida, o meio foi diluído em 40,0 mL de água destilada e extraído com acetato de etila (3x20 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e, posteriormente, concentrada sob pressão reduzida.

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, com eluentes adequados para cada composto. Normalmente, usou-se uma mistura de hexano/acetato de etila. A remoção posterior do solvente foi feita sob vácuo levando aos produtos desejados com alto grau de pureza e em bons rendimentos.



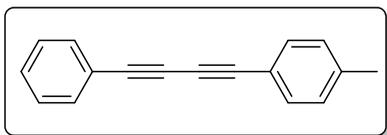
1-metoxi-4-(fenilbuta-1,3-diinil)benzeno (8a):^{10,11}

Rendimento: 88%. Sólido amarelo

claro. P.F 97,2- 98,1 °C; RMN

¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 7,55-7,51 (m, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,60 Hz, 2H); 7,36-7,32 (m, 3H); 6,86 (d, *J* = 8,60 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm) = 160,41; 134,12; 132,43; 129,00; 128,40; 122,08; 114,18; 113,79; 81,83; 81,03; 74,21; 72,77; 55,35.

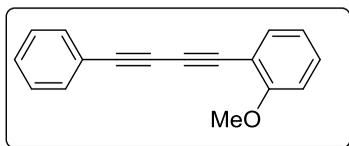
Purificação: Cromatografia, Hexano.



1-metil-4-(fenilbuta-1,3-diinil)benzeno (8b):¹¹

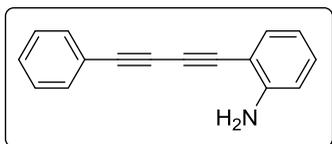
Rendimento: 76 %. Sólido branco. P.F. 88,2- 89,7 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) =

7,55–7,33 (m, 7H); 7,17–7,13 (m, 2H); 2,08 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) = 139,6; 132,6; 129,3; 128,6; 122,1; 119,0; 82,9; 82,1; 73,7; 21,8. Purificação: Cromatografia, Hexano.



1-metoxi-2-(fenilbuta-1,3-diinil)benzene(8c):¹² Rendimento: 71 %. Óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 7,53-7,43 (m, 2H); 7,36-7,28 (m, 5H); 5,89 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); RMN ^{13}C

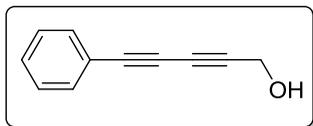
(CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) = 161,3; 134,3; 132,3; 130,6; 128,9; 128,3; 121,9; 120,4; 111,0; 110,7. Purificação: Cromatografia/ Hexano, Acetato de etila (8:2).



2-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)aniline (8d):³⁶

Rendimento: 52%. Óleo marrom. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 7,55–7,50 (m, 2H); 7,37–7,30 (m, 4H); 7,19–7,10 (m, 1H); 6,71–6,63 (m, 2H); 4,31

(s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) = 149,7; 133,2; 132,3; 130,8; 129,3; 128,6; 122,0; 118,1; 114,5; 106,3; 82,8; 79,2; 78,8; 74,0. Purificação: Cromatografia, Hexano/Acetato de etila (8:2).



2-fenilpenta-2,4-diin-1-ol (8e):¹⁰

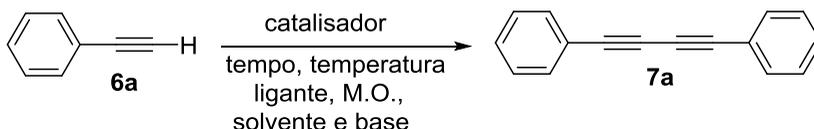
Rendimento: 21 %. Óleo marrom. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 7,47–7,26 (m, 5H); 4,42 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) = 132,8; 129,4; 128,6; 127,4; 86,3; 84,6; 75,6;

68,0; 55,1. Purificação: Cromatografia, Hexano, Acetato de etila (9,5:0,5).

4.1 Preparação dos compostos 1,3-diinos simétricos

4.1.1 Determinação das condições reacionais

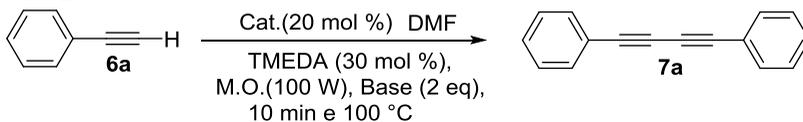
Tendo em vista a preparação dos compostos 1,3-diinos desejados, primeiramente avaliou-se a influência exercida por alguns parâmetros reacionais a fim de se estabelecer as melhores condições. Estes experimentos foram conduzidos empregando o fenilacetileno (6a) como substrato padrão. (Esquema 26)



Esquema 26. Reação teste para se determinar as melhores condições reacionais.

Inicialmente, os testes foram conduzidos com objetivo de estabelecer o catalisador ideal para a reação. Diversos sais de cobre foram testados frente a uma condição reacional pré-estabelecida proposta com base em metodologias reportadas na literatura:^{13,14,15} Cs₂CO₃ (2,0 eq.) como base, TMEDA (30,0 mol%) como ligante, DMF como solvente sob irradiação de micro-ondas a 100 °C por um tempo reacional de 10 minutos (Tabela 1, entradas 1-6).

Tabela 1. Estudo dos parâmetros reacionais: catalisador, base, ligante e solvente.



Entrada	Catalisador	Base	Ligante	Solvente	Rend. (%) ^a
1	CuCl ₂	Cs ₂ CO ₃	TMEDA	DMF	56
2	CuBr ₂	Cs ₂ CO ₃	TMEDA	DMF	53
3	CuO nano ^b	Cs ₂ CO ₃	TMEDA	DMF	10
4	Cu(0) ^c	Cs ₂ CO ₃	TMEDA	DMF	-

5	CuCl	Cs ₂ CO ₃	TMEDA	DMF	64
6	CuI	Cs ₂ CO ₃	TMEDA	DMF	90
7	CuI	Cs ₂ CO ₃	-	DMF	20 ^d
8	CuI	TMEDA	-	DMF	82 ^e
9	CuI	TMEDA	-	-	80 ^f

^a Rendimento isolado; ^b Especificações do CuO nano (Aldrich[®]): tamanho médio de partícula < 50 nm; área superficial: 29 m²/g; Morfologia: não informada. ^c A reação foi conduzida empregando cobre e, pó. ^d Reação conduzida na ausência de TMEDA. ^e Reação conduzida com 2,0 eq de TMEDA na ausência de Cs₂CO₃. ^f Reação conduzida com 2,0 eq de TMEDA na ausência de Cs₂CO₃ e DMF

Quando se utilizou sais de Cu(II), tais como as espécies CuCl₂ e CuBr₂, foi observada a formação do diino **7a** em 56 e 53%, respectivamente (Tabela 1, entradas 1 e 2). O CuO nanoparticulado se mostrou um catalisador ainda menos eficiente para a reação, uma vez que o produto desejado foi obtido em apenas 10% de rendimento (Tabela 1, entrada 3). O produto desejado não foi obtido quando se fez uso do Cu(0) (Tabela 1, entrada 4). Os melhores resultados foram obtidos quando sais de cobre(I) foram testados como catalisadores na reação (Tabela 1, entradas 5 e 6). Dentre os sais testados, o CuI forneceu o melhor resultado (Tabela 1, entrada 6), sendo então fixado como catalisador para a realização dos estudos posteriores. Cabe ressaltar que esses dados vem ao encontro do que já está descrito na literatura, onde sais de Cu(I) geralmente se mostram mais eficientes que as outras espécies desse elemento.^{3,11}

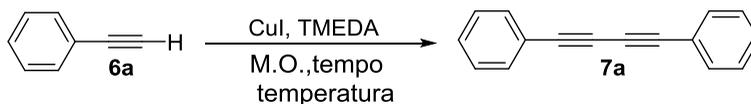
Com o intuito de avaliar a importância do ligante para este sistema, a reação de homoacoplamento foi conduzida na ausência de TMEDA, observando-se um decréscimo substancial no rendimento (Tabela 1, entrada 7). Para avaliar a influência da base, testou-se a reação com 2,0 eq de TMEDA na ausência de Cs₂CO₃, obtendo-se o produto desejado em 82% de rendimento (Tabela 1, entrada 8), mostrando que o Cs₂CO₃ pode ser excluído da reação. Esse resultado é muito interessante, pelo fato de a TMEDA apresentar um preço mais em conta, pela ausência de metal pesado e ainda ajuda a simplificar a reação, há menos componentes de adição.

Com o objetivo de desenvolver um método mais adequado do ponto de vista ambiental e econômico, a reação foi testada em meio livre de solvente, onde o produto desejado foi obtido em excelente rendimento (Tabela 1, entrada 9). Diante dos resultados apresentados na Tabela 1, julgou-se que o melhor sistema reacional encontrado para a

reação foi aquela que usa CuI e TMEDA na ausência de solvente e Cs_2CO_3 (Tabela 1, entrada 9).

Seguindo com os estudos de otimização das condições reacionais, os próximos parâmetros avaliados foram as quantidades necessárias de CuI e TMEDA (Tabela 2, entradas 1-5).

Tabela 2. Otimização da reação de homoacoplamento do fenilacetileno utilizando CuI e TMEDA sob irradiação de micro-ondas em meio livre de solvente.



Entrada	CuI (mol %)	TMEDA (eq.)	Tempo (min)	T (°C)	Rend (%) ^a
1	20	2,0	10	100	80
2	10	2,0	10	100	79
3	5	2,0	10	100	73
4	10	1,5	10	100	98
5	10	1,2	10	100	71
6	10	1,5	10	80	65 ^b
7	10	1,5	5	100	72 ^c
8	10	1,5	10	100	84 ^d
9	10	1,5	10	100	38 ^e

^a Rendimento isolado; ^b Reação conduzida à 80 °C e 100 W de potência;

^c Reação feita durante 5 minutos; ^d Reação irradiada à 50 W de potência;

^e Reação sob aquecimento convencional.

Analisando os resultados mostrados na Tabela 2, conclui-se que, empregando 10,0 mol% de CuI com 2,0 eq de TMEDA não houve uma mudança significativa no rendimento (Tabela 2, entrada 2).

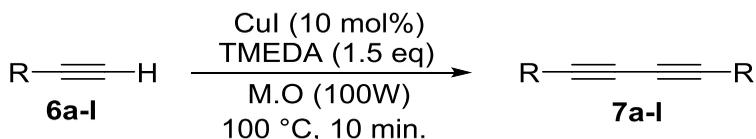
Em seguida variou-se a quantidade de TMEDA na reação (Tabela 2, entradas 4 e 5) e, surpreendentemente, houve um aumento significativo no rendimento do produto de homoacoplamento quando se utilizou 1,5 eq. de TMEDA (Tabela 2, entrada 4), enquanto que, quando se utilizou 1,2 eq., houve um decréscimo no rendimento para 71% (Tabela 2, entrada 5). Dessa forma, estabeleceu-se 10,0 mol% de CuI e 1,5 eq. de TMEDA como sendo as melhores condições reacionais para conduzir as reações de homoacoplamento (Tabela 2, entrada 4).

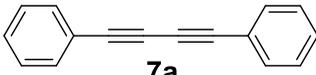
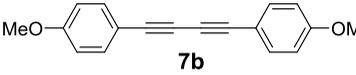
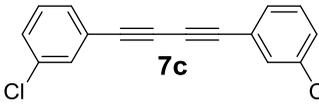
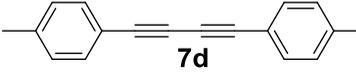
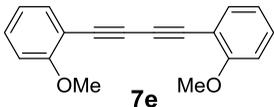
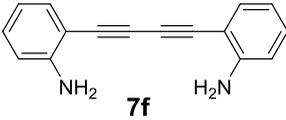
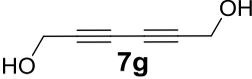
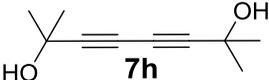
Alguns testes adicionais foram realizados para avaliar os demais parâmetros da reação, tais como a influência da temperatura, do tempo e da potência do micro-ondas (Tabela 2, entradas 6-8). Observou-se que a potência apropriada de micro-ondas foi de 100 W e a temperatura de 100 °C (Tabela 2, compare as entradas 4, 6 e 8). Por fim, cabe ressaltar a importância do uso do micro-ondas, pois quando a reação foi realizada em aquecimento convencional o produto foi obtido em apenas 38% de rendimento (Tabela 2, entrada 9).

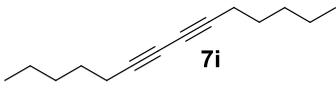
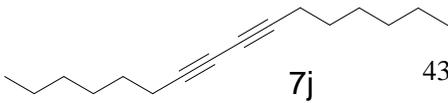
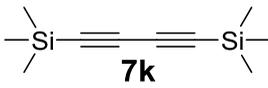
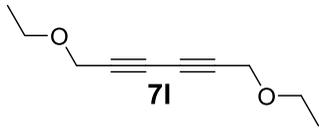
4.1.2 Diversidade de compostos 1,3-diinos simétricos preparados

Estabelecidas as melhores condições reacionais, estas foram aplicadas para a síntese de uma variedade de compostos 1,3-diinos (**7a-l**), a partir do homoacoplamento de diferentes alcinos terminais, (**6a-l**) (Tabela 3).

Tabela 3. Compostos 1,3-diinos sintetizados sob catálise de CuI e TMEDA em micro-ondas em meio livre de solvente.



Em-trada	R	Produto	Rend. (%) ^a
1	C ₆ H ₅ , 6a	 7a	98
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 6b	 7b	98
3	3-ClC ₆ H ₄ , 6c	 7c	87
4	4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 6d	 7d	81
5	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 6e	 7e	56
6	2-NH ₂ C ₆ H ₄ , 6f	 7f	65
7	HOCH ₂ , 6g	 7g	35
8	HOC(CH ₃) ₂ , 6h	 7h	65

9	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, 6i		20 ^b
10	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, 6j		43 ^b
11	$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 6k		-
12	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2$, 1l		-

^a Rendimento isolado; ^b Reação realizada a 120 °C por 30 min.

Utilizando uma variedade de substratos arílicos e alquílicos, uma série de compostos 1,3-diinos foi preparada, os quais foram obtidos com rendimentos de razoáveis a excelentes.

Quando empregados alcinos aromáticos com substituintes nas posições *meta* e *para* (**6b-d**), os produtos 1,3-diinos foram obtidos em excelentes rendimentos, de 81 a 98 % (Tabela 3, entradas 2-4). Por outro lado, quando alcinos com substituinte na posição *orto* ao anel aromático foram empregados, os produtos desejados (**7e e 7f**) foram obtidos em apenas 56% e 65% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, entradas 5 e 6). Esses dados sugerem que, possivelmente, o impedimento estérico causado pelos grupamentos nessa posição esteja dificultando a interação do complexo catalítico com a tripla ligação.

Quando se utilizou álcoois propargílicos (**6g e 6h**), notou-se um decréscimo nos rendimentos, levando à formação dos diinos (**7g e 7h**) em 65 e 35% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, entradas 7 e 8).

É importante destacar que, no caso dos alcinos alquílicos (**6i e 6j**), houve a necessidade de se aumentar a temperatura e o tempo reacional em relação à reação de homoacoplamento otimizada para o fenilacetileno. Ainda assim, os rendimentos obtidos para os produtos

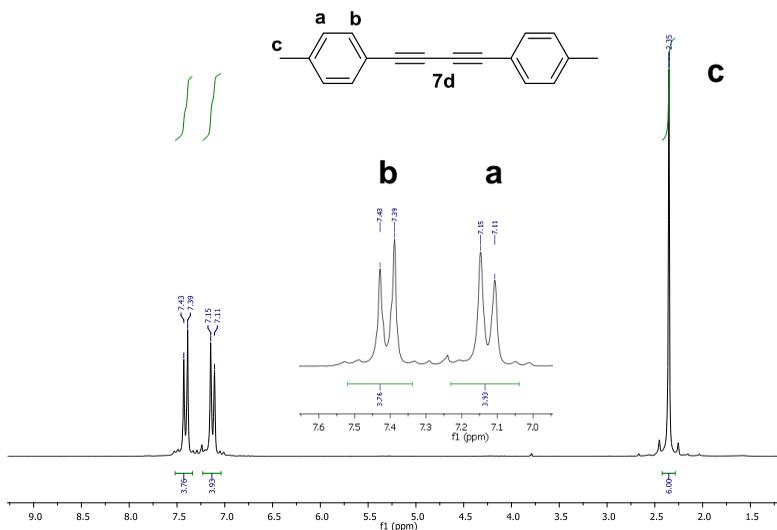
1,3-diinos alquílicos (**7i** e **7j**) foram bastante inferiores em comparação aos substratos aromáticos (Tabela 3, entradas 9 e 10). De certo modo esses resultados já eram esperados, tendo em vista que os alcinos alquílicos são geralmente menos reativos que os aromáticos frente à reações de acoplamento.³

Já no caso dos alcinos com a presença um grupamento silila (**6k**) e etér (**6l**), o sistema reacional não se mostrou eficiente, pois não foi observada a formação dos respectivos compostos 1,3-diinos desejados (**7k** e **7l**) (Tabela 3, entradas 11 e 12). Um fator a se destacar é que o composto **6k** poderia também, fazer um acoplamento do tipo alquinilsilano.¹⁶ No entanto, ao final dessa reação somente o material de partida foi recuperado.

4.1.3 Análise espectroscópica do composto 1,3-diino **7d**

A título de exemplo, serão discutidos a seguir os espectros de RMN ¹H e ¹³C do composto **7d** como representante dessa classe de compostos. A Figura 4 mostra o espectro de RMN ¹H, obtido na frequência de 200 MHz utilizando CDCl₃ como solvente.

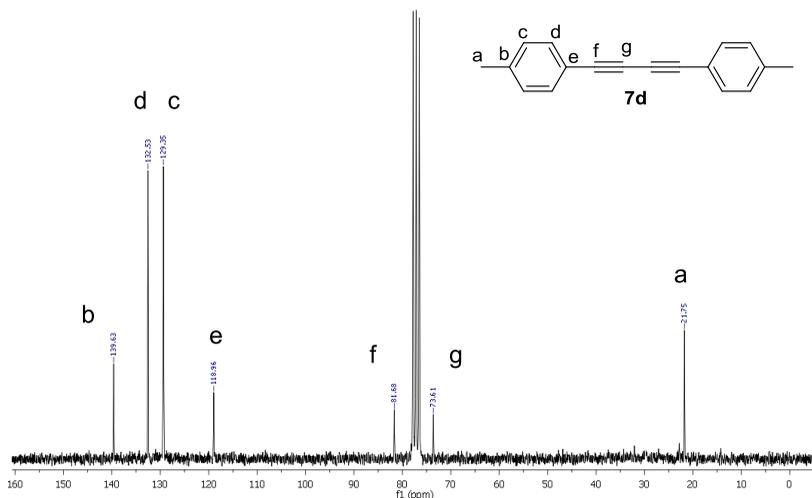
Figura 4. Espectro de RMN ¹H do composto **7d** em CDCl₃ a 200 MHz.



Na região de 7,43 e 7,11 ppm podem-se observar dois dubletos com integrais relativas a 4H e constante de acoplamento $J = 7,82$ Hz, referente aos hidrogênios aromáticos **a** e **b**, respectivamente. A atribuição desses sinais foi feita com base no efeito indutivo e de desblindagem da tripla ligação, desse modo o H **a** aparece em campo mais alto devido à influencia maior desses efeitos. Em 2,35 ppm, observa-se um singlete com integração relativa para 6H, sendo esse sinal atribuído às duas metilas **c**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 5), podem-se observar todos os sinais previstos para o diino **7d**. Na região entre 139,5 e 118,8 ppm encontram-se 4 sinais referentes aos carbonos aromáticos do diino, sendo que os dois de menor intensidade são representativos para os carbonos quaternários. Os sinais em 81,5 e 73,5 ppm são referentes aos carbonos sp das duas ligações triplas e o sinal em campo mais alto, em 21,6 ppm, pode ser atribuído aos carbonos metílicos

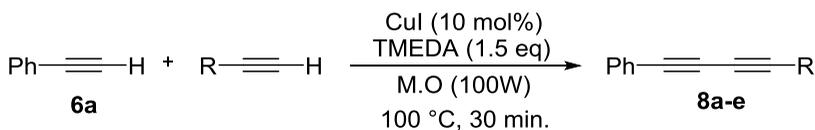
Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em CDCl_3 a 50 MHz.

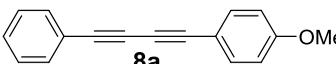
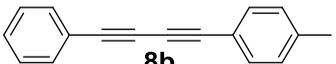
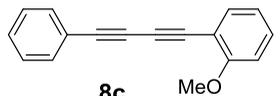


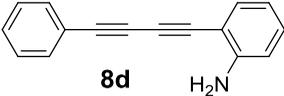
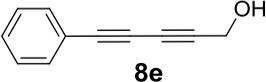
4.2. Preparação dos compostos 1,3-diinos não-simétricos

Uma vez estabelecida a síntese dos compostos simétricos, passou-se a avaliar a possibilidade de empregar o método desenvolvido na preparação de diinos não-simétricos através do acoplamento cruzado de alcinos terminais (Tabela 4). Para isso, foi necessário fazer algumas adaptações à metodologia estabelecida anteriormente, tais como o aumento do tempo reacional, a adição de um segundo substrato acetilênico e a utilização do fenilacetileno (**6a**) em excesso. Esse sistema reacional foi então aplicado a diversas combinações de acetilenos fornecendo os compostos apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Compostos 1,3-diinos não-simétricos sintetizados sob catálise de CuI e TMEDA em micro-ondas em meio livre de solvente.



En-trada	R	Produto	Rend. (%) ^a
1	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ 6b		88
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄ 6d		76
3	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ 6e		71

4	2-NH ₂ C ₆ H ₄ 6f		52
5	HOC(CH ₃) ₂ 6g		21

^a Rendimento isolado

Utilizando uma variedade de substratos arílicos e alquílicos, uma série de compostos 1,3-diinos não-simétricos foi preparada, os quais se apresentaram com rendimentos de razoáveis a bons.

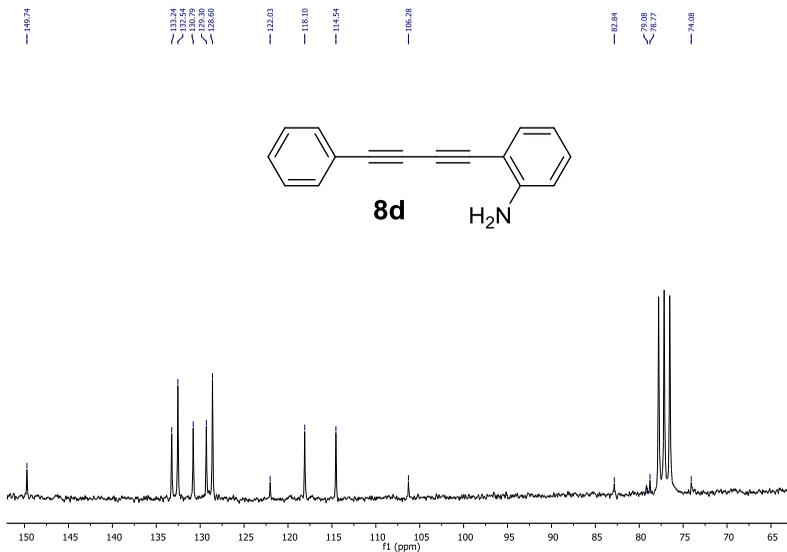
Quando alcinos aromáticos com substituintes na posição *para* do anel foram empregados (**6b** e **6d**) observou-se que os compostos de interesse (**8a** e **8b**) foram obtidos com 88 e 76% de rendimento, respectivamente. (Tabela 4, entradas 1-2). Já quando se utilizou substrato arílicos com substituintes na posição *orto* do anel aromático (**6e** e **6f**), os resultados obtidos mostraram um decréscimo no rendimento dos produtos desejados **8c** e **8d** (Tabela 4, entradas 3-4).

Para o caso do emprego do acetileno propargílico (**6g**), pode-se notar que houve uma acentuada diminuição do rendimento, sendo o composto **8e** obtido em apenas 21% (Tabela 4, entrada 5).

4.2.1 Análise espectroscópica do composto **8d**

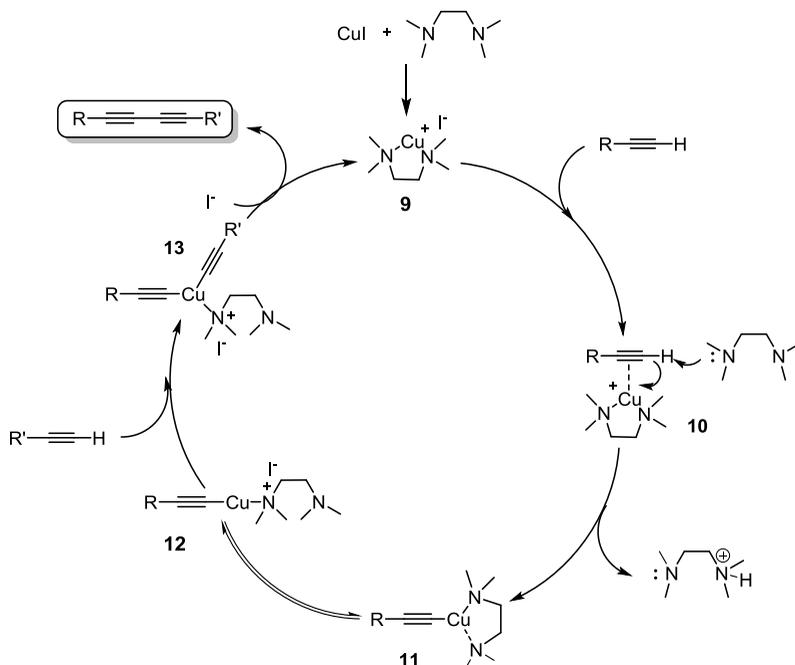
A título de exemplo, serão discutidos a seguir os espectros de RMN ¹H e ¹³C do composto **8d** como representante dessa classe de compostos. A Figura 6 mostra o espectro de RMN ¹H, obtido na frequência de 200 MHz utilizando CDCl₃ como solvente.

Nas regiões de 7,55 - 7,50 ppm e 7,37 - 7,30 ppms podem-se observar dois multipletos com integrais relativas a 2H e 4H respectivamente. Além disso, na região de 7,19 - 7,10 ppm se observa novamente um multipletto com integral para 1H. Os sinais dessas regiões são atribuídos como sendo aos H aromáticos da molécula. Já em campo mais alto, observa-se um singlete em 4,31 ppm com integração relativa para 2H, sendo esse sinal atribuído ao dois H amínicos.

Figura 7 Espectro de RMN ^{13}C do composto **8d** em CDCl_3 a 50 MHz

4.3 Mecanismo proposto para a reação de acoplamento de alcinos terminais

Com os resultados obtidos neste trabalho e adaptações de outros trabalhos descritos na literatura,^{7,8,9} foi possível elaborar uma proposta mecanística para as reações de homoacoplamento e acoplamento cruzado utilizadas nesse trabalho (Esquema 27).



Esquema 27. Mecanismo geral proposto para a formação de compostos 1,3-diinos.

Na primeira etapa reacional ocorre a formação do complexo catalítico Cu/TMEDA (**9**). Esse complexo, por sua vez interage com a tripla ligação do substrato, o que favorece a abstração do hidrogênio terminal por outra molécula de TMEDA (**10**). Com a retirada do hidrogênio terminal do alcino, há a formação do complexo intermediário **11**. Na etapa seguinte, acontece a formação do intermediário **12** que na presença de mais uma unidade de acetileno forma o intermediário **13**. Posteriormente, através de uma eliminação redutiva acontece a liberação do composto 1,3-diino desejado e o retorno do complexo Cu/TMEDA ao ciclo catalítico.

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente à metodologia desenvolvida.

Desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese de uma série de compostos 1,3-diinos simétricos através de uma rota sintética simples, rápida e ambientalmente adequada. Foram testadas diferentes condições reacionais e a que melhor se adequou foi quando se fez uso de um sistema catalítico com TMEDA e CuI.

O uso de base e/ou solvente se mostrou desnecessário, uma vez que as reações na ausência desses, foram concluídas com bons rendimentos. Com essa metodologia foi possível a preparação de 1,3-diinos simétricos com rendimentos de 20 a 98%, que foram devidamente caracterizados por diversas técnicas de análise.

A utilização de irradiação de micro-ondas se mostrou eficiente quanto à economia atômica e energética, pois foi possível a diminuição tanto da formação de subprodutos quanto dos tempos reacionais.

Foi possível a aplicabilidade do sistema elaborado em reações de acoplamento cruzado de alcinos terminais, uma vez que foram obtidos 5 compostos 1,3-diinos não-simétricos com rendimentos 21 a 88%

O emprego dos compostos sintetizados para a preparação de derivados com potencial atividade biológica, ainda estão em fase de estudo.

Uma possível melhoria dos rendimentos dos compostos provenientes do homoacoplamento de alcinos alquílicos ainda estão em fase de desenvolvimento.

Por último, cabe salientar que os resultados aqui apresentados já foram redigidos na forma de um artigo científico e publicados na revista *Green Chemistry Letters and Reviews* em 2014. Além de terem sido expostos na forma de painel nos congressos SBQ-Sul e SBQ-Nacional de 2013 e 2014, respectivamente.

técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C e de massas de alta resolução, conforme os dados descritos na parte experimental desta tese. Determinou-se, também, o ponto de fusão dos mesmos, com exceção do disseleneto **101b**, que é um líquido viscoso. Foi realizado, também, o experimento de RMN de ^{77}Se para o disseleneto **100b**. Os rendimentos globais e os dados de ponto de fusão dos compostos obtidos se encontram resumidos na Tabela 1.

Capítulo 6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) a) SIEMSEN, P.; LIVINGSTON, R.C.; DIEDERICH, F. *Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction*. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 39, n. 15, p. 2632-2657, 2000. b) SCHMIDT, R.; THORWIRTH, R.; SZUPPA, T.; STOLLE, A.; ONDRUSCHKA, B.; HOPF, H. *Fast, Ligand- and Solvent-Free Synthesis of 1,4-Substituted Buta-1,3-diyne by Cu-Catalyzed Homocoupling of Terminal Alkynes in a Ball Mill*. **Chem. Eur. J.**, v. 17, n. 29, p. 8129-8138, 2011.
- 2) SONOGASHIRA, K. *Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides*. **J. Organometal. Chem.**, v. 653, p. 46-49, 2002.
- 3) YIN, K.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. *CuCl-catalyzed green oxidative alkyne homocoupling without palladium, ligands and bases*. **Green Chem.**, v. 13, n. 3, p. 591-593, 2011.
- 4) WANG, D.; LI, J.; NA L.; GAO, T.; HOU, S.; CHEN, B. *An efficient approach to homocoupling of terminal alkynes: Solvent-free synthesis of 1,3-diyne using catalytic Cu(II) and base*. **Green Chem.**, v. 12, n. 1, p. 45-48, 2010.
- 5) KAPPE, C. O.; DALLINGER, D.; MURPHREE, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. **Wiley-VCH Verlag**, Weinheim, 2009.
- 6) a) LERCH, M. L.; HARPER, M. K.; FAULKNER, D. J. *Brominated Polyacetylenes from the Philippines Sponge *Diplastrella* sp.* **J. Nat. Prod.**, v. 66, n. 5, p. 667-670, 2003. b) LADIKA, M.; FISK, T. E.; WU, W. W.; JONS, S. D. *High-Stability Liposomes from Macrocyclic Diyne Phospholipids*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 116, n. 26, p. 12093-12094, 1994.
- 7) FOMINA, L.; VARQUEZ, B.; TKATCHAOUK, E.; FOMINE, S. *The Glaser reaction mechanism. A DFT study*. **Tetrahedron**, v. 58, p. 6741-6747, 2002.
- 8) GLASER, C. *Beiträge zur Kenntnifs des Acetynylbenzols*. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 2, p. 422-424, 1869.
- 9) HAY, A. S. *Oxidative Coupling of Acetylenes*. **J. Org. Chem.**, v. 27, n. 9, p. 3320-3321, 1962.

- 10) ADIMURTHY, S.; MALAKAR, C. C.; BEIFUSS, U. *Influence of Bases and Ligands on the Outcome of the Cu(I)-Catalyzed Oxidative Homocoupling of Terminal Alkynes to 1,4-Disubstituted 1,3-Diynes Using Oxygen as an Oxidant.* **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 5648-5651, 2009.
- 11) YIN, K.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. *CuI-catalyzed homocoupling of terminal alkynes to 1,3-diynes.* **Appl. Organometal. Chem.**, v. 25, p. 16-20, 2011.
- 12) NIU, X.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. *Importance of bases on the copper-catalyzed oxidative homocoupling of terminal alkynes to 1,4-disubstituted 1,3-diynes.* **Tetrahedron Lett.**, v. 53, p. 5559-5561, 2012.
- 13) ARELLANO, C. G.; BALU, A. M.; LUQUE, R.; MACQUARRIE, D.J. *Catalytically active self-assembled silica-based nanostructures containing supported nanoparticles.* **Green Chem.**, v. 12, p. 1995-2002, 2010
- 14) SUSANTO, W.; CHU, C.Y.; ANG, W. J.; CHOU, T. C.; LO, L.-C.; LAM Y. *Fluorous Oxime Palladacycle: A Precatalyst for Carbon–Carbon Coupling Reactions in Aqueous and Organic Medium.* **J. Org. Chem.**, v. 77, p. 2729-2742, 2012.
- 15) MENG, X.; LI, C.; HAN, B.; WANG, T.; CHEN, B. *Iron/copper promoted oxidative homo-coupling reaction of terminal alkynes using air as the oxidant.* **Tetrahedron**, v. 66, p. 4029-4031, 2010.
- 16) NISHIRARA, Y.; IKEGASHIRA, K.; HIRABAVASHI, K.; ANDO, J.; MORI, A.; HIYAMA. *Coupling Reactions of Alkynylsilanes Mediated by a Cu(I) Salt: Novel Syntheses of Conjugate Diynes and Disubstituted Ethynes.* **J. Org. Chem.**, v. 65, p. 1780-1787, 2000.
- 17) DAMLE, V. S.; SEOMOON, D.; LEE HO, P. *Palladium-Catalyzed Homocoupling Reaction of 1-Iodoalkynes: A Simple and Efficient Synthesis of Symmetrical 1,3-Diynes.* **J. Org. Chem. Note**, v. 68, p. 7085-7087, 2003.
- 18) NISHIHARA, Y.; OKAMOTO, M.; INOUE, Y.; MIYAZAKI, M.; MIYASAKA, M.; TAKAGI, K. *Synthesis of symmetrical 1,3-*

butadiynes by homocoupling reactions of alkynylboronates mediated by a copper salt. Tetrahedron Lett., v. 46, p. 8661-8664, 2005.

19) PAIXÃO, M. W.; WEBER, M.; BRAGA, A. L.; AZEREDO, J. B. DE; DEOBALD, A. M.; STEFANI H. A. *Copper salt-catalyzed homocoupling reaction of potassium alkynyltrifluoroborates: a simple and efficient synthesis of symmetrical 1,3-diynes. Tetrahedron Lett.*, v. 49, p. 2366- 2370, 2008.

20) MAJI, M. S.; PFEIFER, T.; STUDER, A. *Oxidative Homocoupling of Aryl, Alkenyl, and Alkynyl Grignard Reagents with TEMPO and Dioxigen. Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 47, p. 9547-9550, 2008.

21) ZHENG, Q.; HUA, R.; WAN, Y. *An alternative CuCl-piperidine-catalyzed oxidative homocoupling of terminal alkynes affording 1,3-diynes in air. Appl. Organometal. Chem.*, v. 24, p. 314-316, 2010.

22) BALARAMAN, B.; KESAVAN, V. *Efficient Copper(II) Acetate Catalyzed Homo- and Heterocoupling of Terminal Alkynes at Ambient Conditions. Synthesis*, v. 20, p. 3461-3466, 2010.

23) WANG, D.; LI, J.; LI, N.; GAO, T.; HOU, S.; CHEN, B. *An efficient approach to homocoupling of terminal alkynes: Solvent-free synthesis of 1,3-diynes using catalytic Cu(II) and base. Green Chem.*, v. 12, p. 45-48, 2010.

24) WANG, S.; YU, L.; LI, P.; MENG, L.; WANG, L. *Copper(I) Iodide Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Terminal Alkynes with 1-Bromoalkynes: A Simple Synthesis of Unsymmetrical Buta-1,3-diynes. Synthesis*, v. 10, p. 1541-1546, 2011.

25) SHI, W.; LUO, Y.; CHÃO, L.; ZHANG, H.; WANG J.; LEI, A. *Investigation of an Efficient Palladium-Catalyzed C(sp)-C(sp) Cross-Coupling Reaction Using Phosphine-Olefin Ligand: Application and Mechanistic Aspects. J. Am. Chem. Soc.*, v. 130, p. 14713-14720, 2008.

26) SAHA, D.; CHATTERJEE, T.; MUKHERJEE, M.; RANU, B. C. *Copper(I) Hydroxyapatite Catalyzed Sonogashira Reaction of Alkynes with Styrenyl Bromides. Reaction of cis-Styrenyl Bromides Forming Unsymmetric Diynes. J. Org. Chem.*, v. 77, p. 9379-9383, 2012.

27) HUANG, Z.; SHANG, R.; ZHANG, Z.; TAN, X.; XIAO, X.; FU, Y. *Copper-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Alkynyl Carboxylates with 1,1-Dibromo-1-alkenes*. **J.Org. Chem.**, v. 78, p. 4551-4557, 2013.

28) NEAS, E. D.; COLLINS, M. J. *Introduction to Microwave Sample Preparation Theory and Practice*, Kingston, H. M.; Jassie, L. B. American Chemical Society, ch.2, p. 7-32, 1998.

29) KAPPE, C. O. *Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis* **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 6250, 2004

30). a) XIE, X.; LU, J.; CHEN, B.; HAN, J.; SHE, X.; PAN, X. *Pd/C – catalyzed Heck reaction in ionic liquid accelerating by microwave heating*. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 809-811, 2004. b) ARVELA, R. K.; LEADBEATER, N. E. *Microwave-Promoted Heck Coupling Using Ultralow Metal Catalyst Concentrations*. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 1786-1790, 2005.

31) a) APPUKUTTAN, P.; ORTS, A. B.; CHANDRAN, R. P.; GOEMAN, J. L.; DER EYCKEN, J. V.; DEHAEN, W.; DER EYCKEN, E. V. *Generation of a Small Library of Highly Electron-Rich 2-(Hetero)Aryl-Substituted Phenethylamines by the Suzuki–Miyaura Reaction: A Short Synthesis of an Apogalanthamine Analogue*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3277-3285, 2004. b) SONG, Y. S.; KIM, B. T.; HEO, J.-N. *An efficient synthesis of 2-aryl-3-methoxy-2-cycloalkenones via Suzuki–Miyaura reaction under microwave irradiation*. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 5987-5990, 2005.

32) a) LARHED, M.; HOSHINO, M.; HADIDA, S.; CURRAN, D. P.; HALLBERG, A. *Rapid Fluorous Stille Coupling Reactions Conducted under Microwave Irradiation*. **J. Org. Chem.**, v. 62, p. 5583-5587, 1997. b) MALECZKA, R. E., JR.; LAVIS, J. M.; CLARK, D. H.; GALLAGHER, W. P. *Microwave-Assisted One-Pot Hydrostannylation/Stille Couplings*. **Org. Lett.**, v. 2, p. 3655-3658, 2000.

33) a) ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C.; In: *Green Chemistry: Theory and Practice*, University Press, USA, 2000. b) LENARDÃO, E. J. “Green Chemistry” – *Os 12 Princípios da Química Verde e sua*

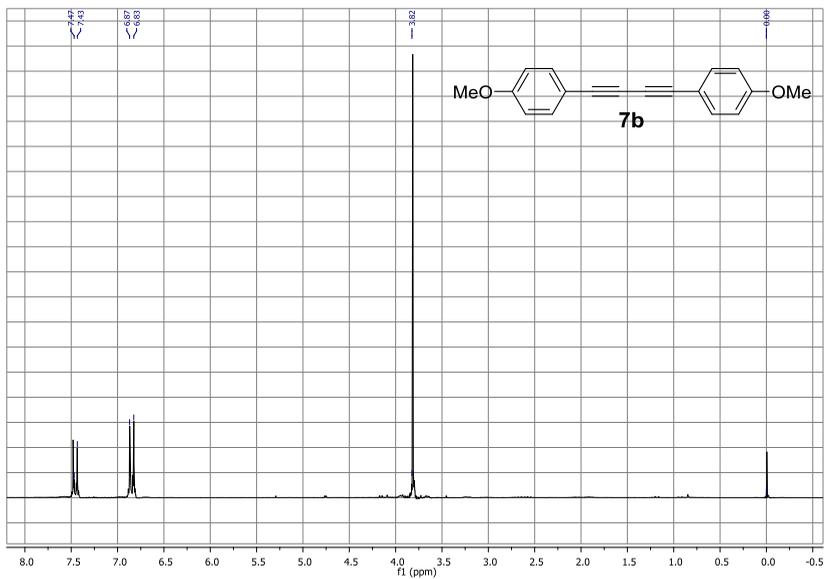
Inserção nas Atividades de Ensino e Pesquisa. Quim. Nova, v. 26, p. 123-129, 2003.

34) PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F.; CHAI, C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

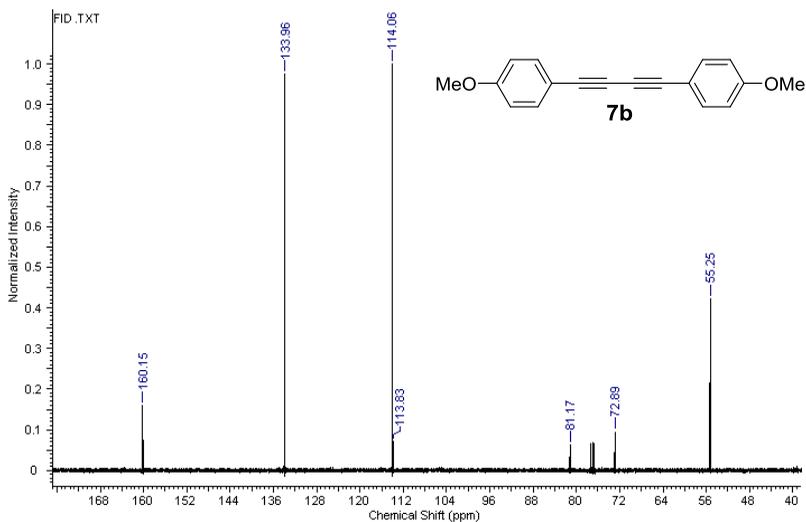
35) WILLIAMS, D. B. D.; LAWTON, M. *Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. J. Org. Chem.*, v. 75, p. 8351-8354, 2010.

36) BALAMURUGAN, R.; NAVEEN, N.; MANOJVEER, S.; NAMA, M.V. *Homo and Heterocoupling of Terminal Alkynes Using Catalytic CuCl_2 and DBU. Aust. J. Chem.*, v. 64, p. 567-575, 2011.

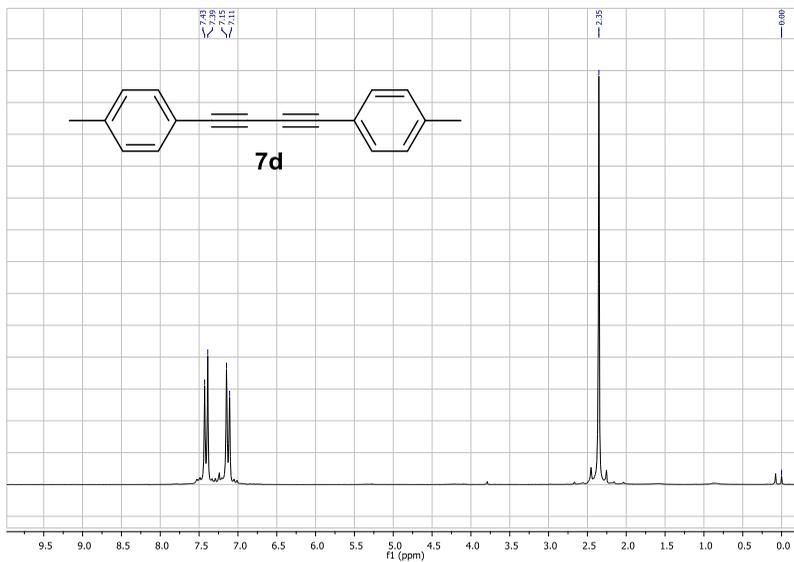
37) ZHU, B. C.; JIANG, X. Z. *A new CuAl-hydrotalcite catalyzed homocouplingreaction of terminal alkynes at room temperature. Appl. Organometal. Chem.*, v. 21, p. 345-329. 2007



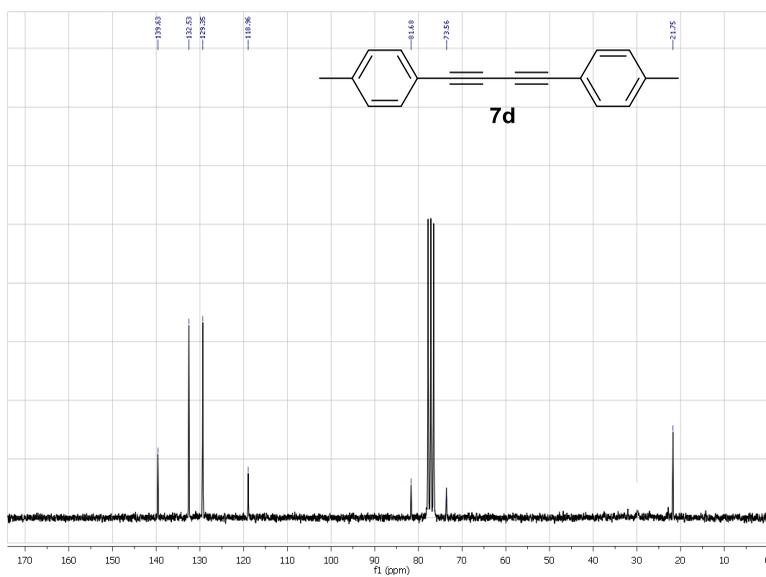
Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 200 MHz.



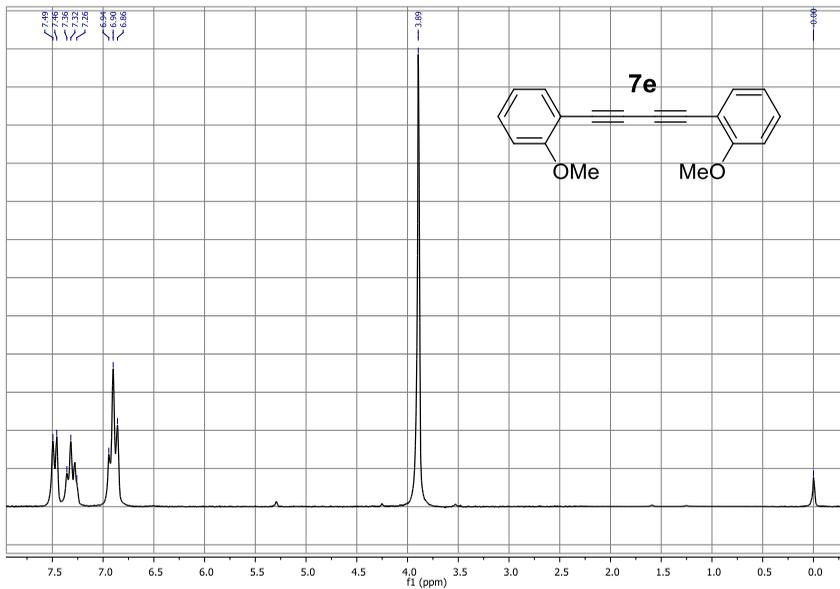
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz.



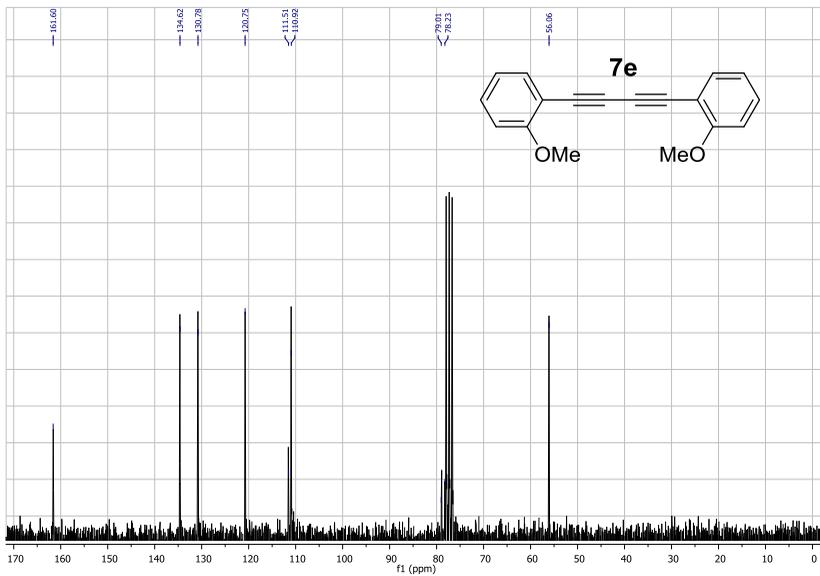
Espectro de RMN ¹H do composto **7d** em CDCl₃ a 200 MHz.



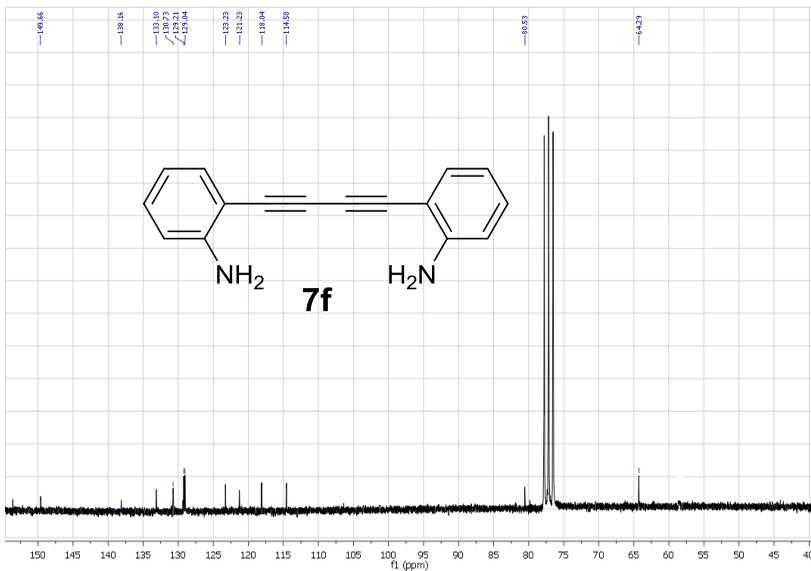
Espectro de RMN ¹³C do composto **7d** em CDCl₃ a 50 MHz.



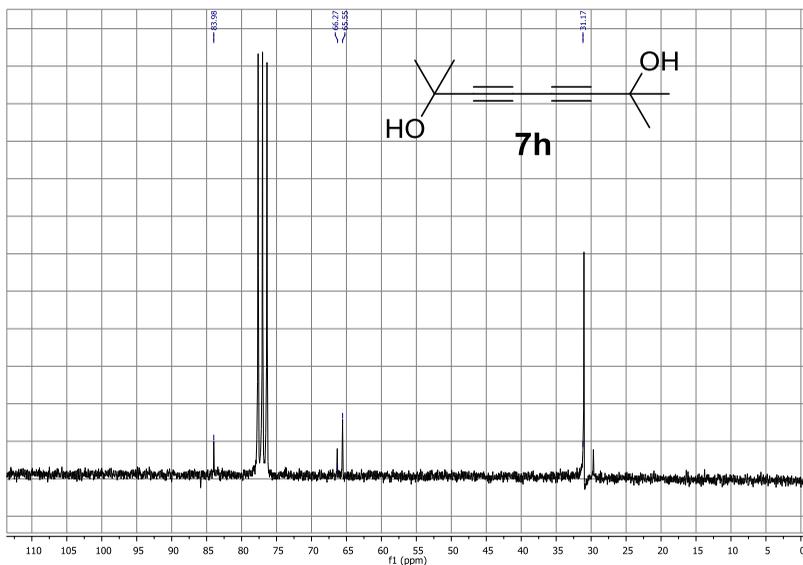
Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em CDCl_3 a 200 MHz.



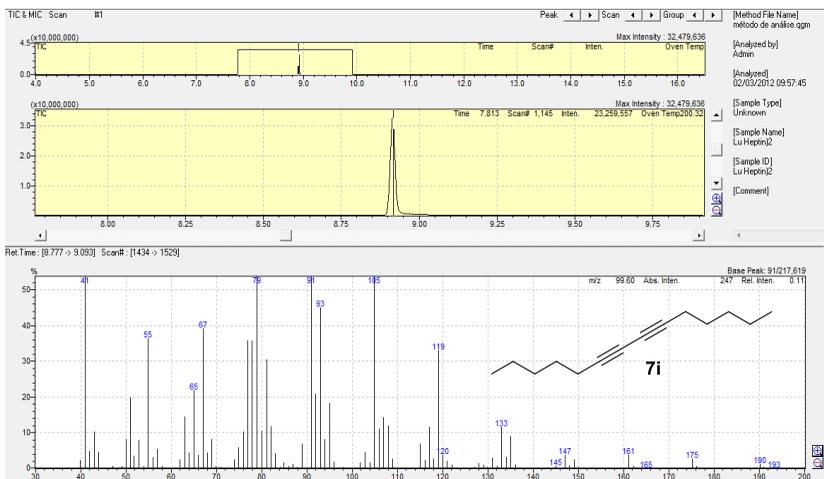
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl_3 a 50 MHz



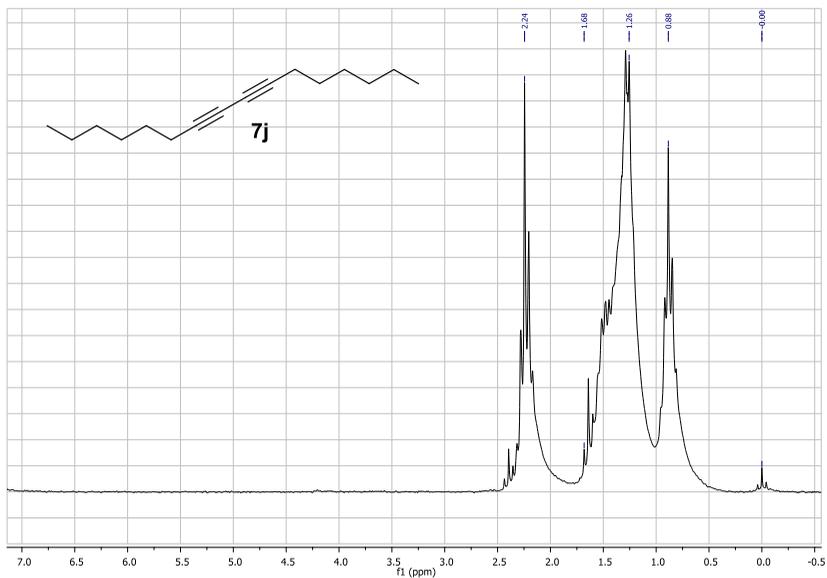
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7f** em CDCl_3 a 50 MHz.



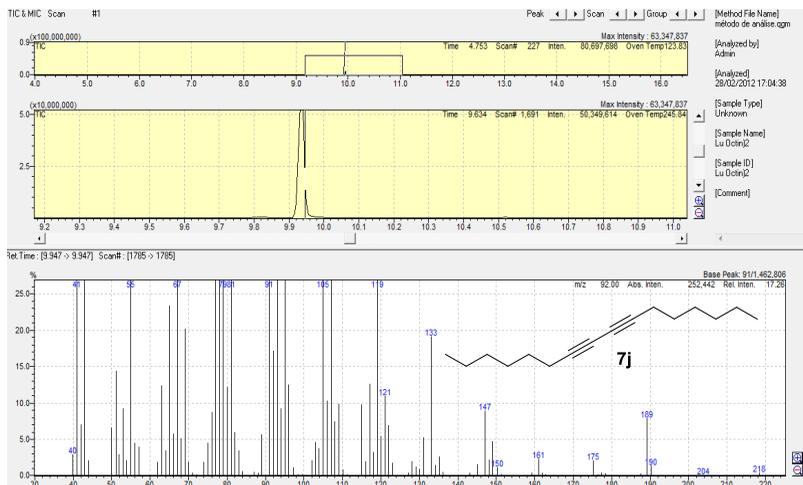
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7h** em CDCl_3 a 50 MHz



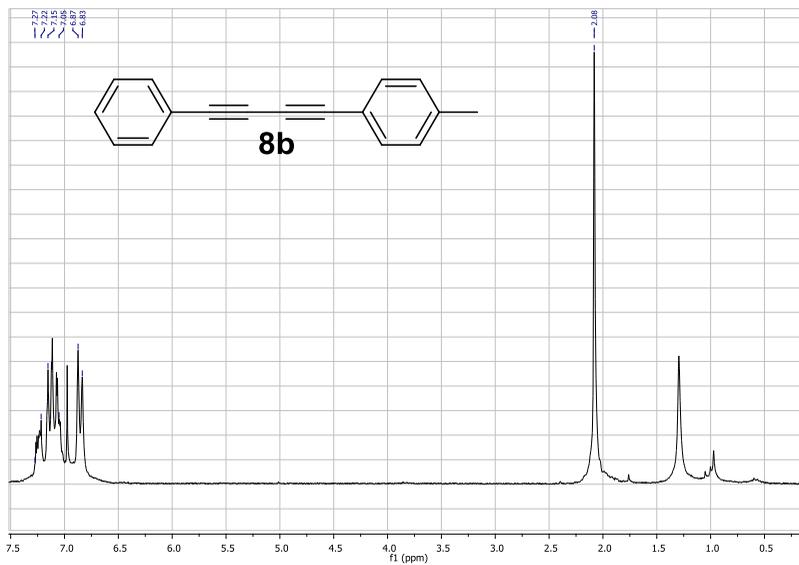
Cromatograma gasoso e espectro de massas de baixa resolução do composto **7i**



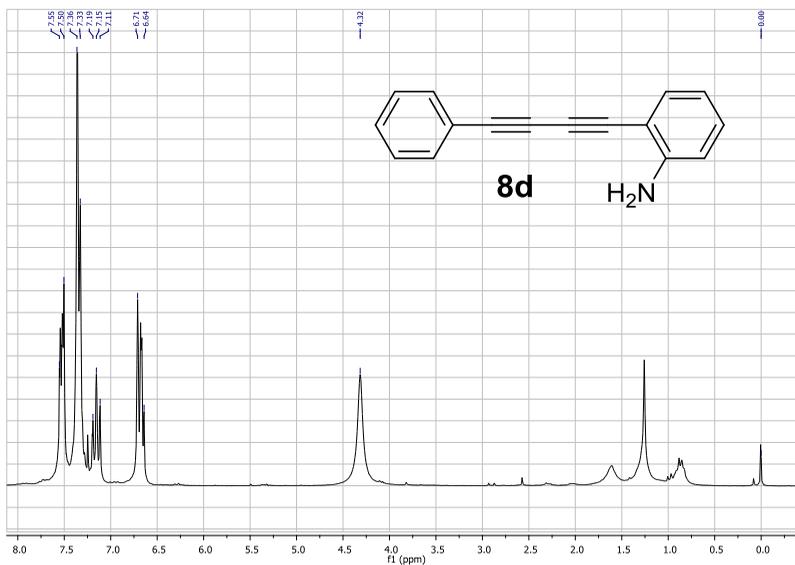
Espectro de RMN ^1H do composto **7j** em CDCl_3 a 200 MHz.



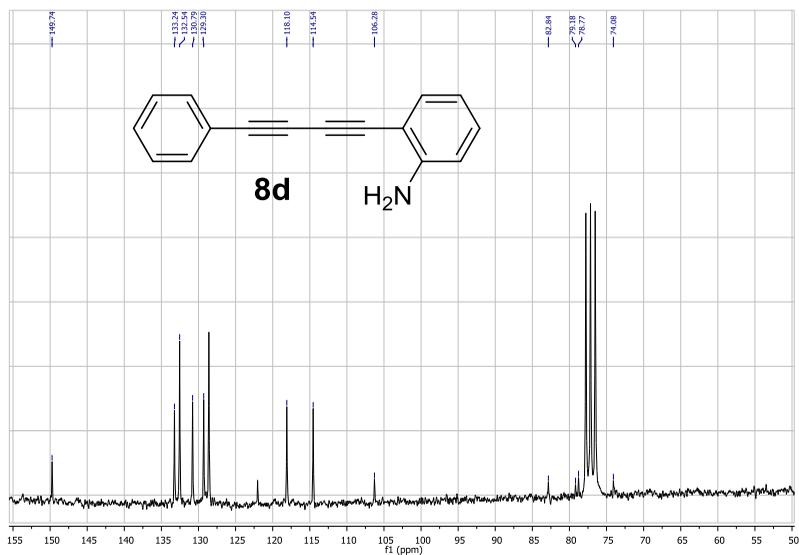
Cromatograma gasoso e espectro de massas de baixa resolução do composto **7j**



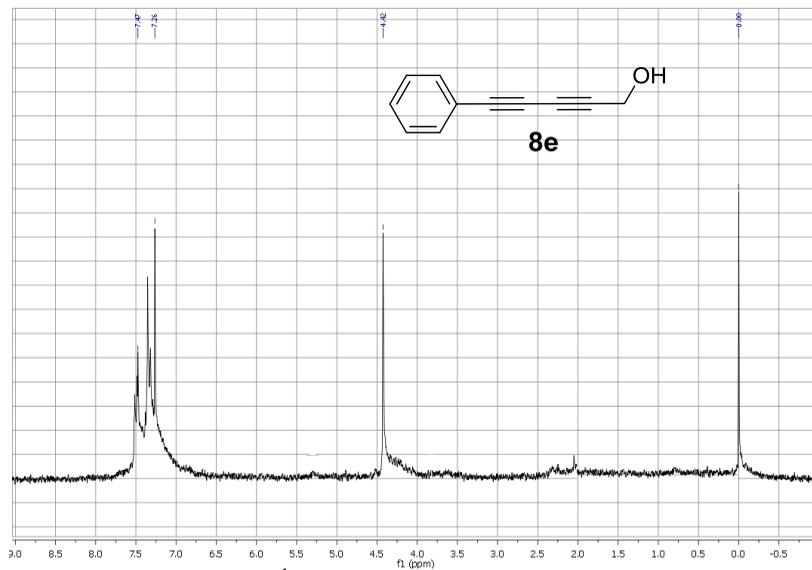
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** em CDCl_3 a 50 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **8d** em CDCl_3 a 200 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **8d** em CDCl_3 a 50 MHz





Universidade Federal de Santa Catarina Pró-Reitoria de Pós-Graduação

HISTÓRICO ESCOLAR

Nome: **Luana Bettanin** Matrícula: 201305841
 Data de nascimento: 8 de Julho de 1991 Identificação: 073.553.639-21
 Naturalidade: Pinhalzinho / SC Nacionalidade: brasileira
 Filiação: Valmir Bettanin
 Marínez Pegoraro Bettanin
Programa de Pós-Graduação em Química
 Portaria nº 1077/MEC/2012 de 31/08/2012 DOU de 13/09/2012
 Pólo: Universidade Federal de Santa Catarina
 Nível: Mestrado
 Área de Concentração: Química Orgânica
 Linha de Pesquisa: não informada
 Orientador: Dr. ANTONIO LUIZ BRAGA
 Data de Início no Curso: 05/08/2013
 Situação: Regularmente Matriculada
 Modalidade: Presencial

DISCIPLINAS

Período Letivo: 2013/2

Disciplina	Conc.	Freq.	- Créd. -			Val.	Professor
			T	TP	P		
EST410004 Estágio de Docência 1 Semestre: 20132 Disciplina: QMC5230 Química Orgânica Experimental I 04216B Fase: 04 Créditos: 4 Curso: ENGENHARIA QUÍMICA Prof(a): ANTONIO LUIZ BRAGA	A	FS	4				Dr. ANTONIO LUIZ BRAGA
QMC3208000 Análise Orgânica	C	FS	4		V		Dr. MIGUEL SORIANO BALPARDA CARO
QMC3207000 Química Orgânica Avançada I	A	FS	4		V		Dr. VANDERLEI GAGEIRO MACHADO
QMC410025 TEQ: Bioquímica Estrutural	A	FS	4				HERNAN FRANCISCO TEREZI, Phd.

Período Letivo: 2014/1

Disciplina	Conc.	Freq.	- Créd. -			Val.	Professor
			T	TP	P		
QMC3410000 Seminário	S	FS					
QMC410014 Metodologia da Pesquisa 1	A	FS	4				Dr. HUGO ALEJANDRO GALLARDO OLMEDO
QMC410028 TEQO: Metodologias Eficientes de Síntese.	A	FS	4				Dr. MARCUS CESAR MANDOLESI SA

Período Letivo: 2014/2

Disciplina	Conc.	Freq.	- Créd. -			Val.	Professor
			T	TP	P		
QMC3209000 Síntese Orgânica			4				Dr. ANTONIO LUIZ BRAGA

Índice de aproveitamento: 3,67	Créditos concluídos em disciplinas:	24
Carga horária: 360 horas/aula	Créditos externos à UFSC em Disciplinas:	0
Créditos exigidos em Disciplinas: 24		
Créditos exigidos em Dissertação: 6		
Total de créditos exigidos: 30	Créditos concluídos em Dissertação:	0
	Total de créditos concluídos:	24

Esala de Equivalência dos Conceitos:	Conceito	Descrição	Valor	Legenda
	A	EXCELENTE, com direito a créditos	4	Conc. Conceito
	B	BOM, com direito a créditos	3	Freq. Frequência
	C	REGULAR, com direito a créditos	2	Créd. Créditos, onde:
	E	INSUFICIENTE, sem direito a créditos	0	T = Teórico (1 = 15 Horas Aula)
	I	INCOMPLETO, sem direito a créditos	0	TP = Teórico-Prático (1 = 30 Horas Aula)
	T	TRANSFERIDO, sem direito a conceito e com direito a créditos	0	P = Prático (1 = 45 Horas Aula)
				Val. Validação

É considerado aprovado se obtém Frequência Suficiente (FS) e conceito igual ou superior a C.

BOLSAS

Descrição CAPES - PROEX		Data de Início 05/08/2013		Data de Término 31/07/2015	
EVENTOS					
Descrição	Data da Avaliação	Avaliação	Data de Início	Data de Término	Crédito/Carga Horária
Proficiência em Línguas - Inglês	07/10/2013	Aprovado			(c)
Exame de Proficiência em Língua Estrangeira, realizado e aplicado no Programa de Pós-Graduação em Química da UFSC.					
COORIENTADORES					
FÁBIO ZAZYKI GALETTO, Dr.					

Florianópolis, 13 de novembro de 2014

Dr. HUGO ALEJANDRO GALLARDO OLMEDO
Coordenador(a)

A autenticidade desse documento pode ser verificada no endereço "<http://www.capg.ufsc.br/autenticidade>"
informando o seguinte código: 159449-40000000583049

RESEARCH ARTICLE

Green synthesis of 1,3-diynes from terminal acetylenes under solvent-free conditions

Luana Bettanin, Giancarlo V. Botteselle, Marcelo Godoi and Antonio L. Braga*

Department of Chemistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

(Received 17 December 2013; final version received 28 January 2014)

Herein, we report the microwave-assisted synthesis of 1,3-diynes from terminal acetylenes, catalyzed by CuI and tetramethylethylenediamine, in the presence of air as the oxidant, at 100 °C for only 10 min under solvent-free conditions. This efficient methodology allowed the homocoupling of several terminal alkynes in moderate to excellent yields. Moreover, the same protocol was also applicable for the synthesis of some unsymmetrical 1,3-diynes through the cross-coupling reaction.

Keywords: symmetrical 1,3-diynes; unsymmetrical 1,3-diynes; copper-mediated homocoupling; solvent-free synthesis; microwave (MW)

Síntese de 1,3-diinos não simétricos via acoplamento cruzado de alcinos terminais catalisado por CuI sob irradiação de Micro-ondas

Luana Bettanin¹(PG), Giancarlo V. Botteselle¹(PG), Marcelo de Dodoi¹(PG) e Antonio L. Braga¹(PQ)

* luana_bettanin@hotmail.com

¹ Universidade Federal de Santa Catarina(UFSC)- Departamento de Química - LabSelen- Laboratório de Síntese de Compostos de Selênio- Campus Universitário- CEP 88040-900- Florianópolis- SC- Brasil

Palavras Chave: compostos 1,3-diinos não simétricos, CuI, Micro-ondas, reações sem solvente

Introdução

Reações de acoplamento vêm se destacando nos últimos anos devido a sua capacidade de formar novas ligações C-C. Nesse contexto, compostos 1,3-diinos não simétricos apresentam grande interesse por estarem presente na estrutura de diversas moléculas com propriedades bioativas,¹ como no caso da figura 1.



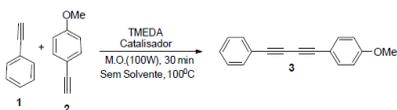
Figura 1. O *panaxydol* (A), possui capacidade antitumoral e o *(3R,8S)-falcarindiol* (B) apresenta capacidade antibacterianas.

Desse modo, é de nosso interesse o desenvolvimento de metodologias mais simples, rápidas e ambientalmente adequadas para reações de acoplamento cruzado de alcinos terminais. Por tanto, descrevemos nesse trabalho os resultados obtidos na síntese dessa classe de compostos sob irradiação de micro-ondas, na ausência de solventes e catalisadas por cobre.

Resultados e Discussão

Inicialmente foram determinadas as condições reacionais ideais para a reação de acoplamento cruzado entre o fenilacetileno **1** e o alcino **2**, sob irradiação de micro-ondas, na presença de CuI e *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA), para a formação do 1,3-diino **3** (Tabela 1).

Tabela 1. Variação das condições reacionais.



#	CuI(mol%)	TMEDA(eq.)	Rend.(%) ^a
1	20	2.0	80
2	10	2.0	79
3	5	2.0	73

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

4	10	1.5	88
5	10	1.2	71

^a rendimento isolado

Conforme mostra a Tabela 1, a melhor condição reacional foi quando utilizado 10 mol% de CuI e 1,5 eq de TMEDA, na ausência de solvente (Tabela 1, #4). Em seguida, estendeu-se essa metodologia para a síntese de diferentes 1,3-diinos não simétricos (Figura 2).

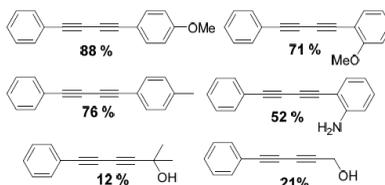


Figura 2. Compostos 1,3-diinos sintetizados. Condições: Fenilacetileno (3 mmol); RC≡CH (0,5 mmol); CuI (10 mol%), TMEDA (1,5 equiv.), MW (100 W), 100 °C, 30 min.

Conclusões

Foi possível desenvolver um método simples, ambientalmente adequado e eficiente para reações de acoplamento cruzado entre alcinos terminais em micro-ondas. Vale destacar, os produtos 1,3-diinos não simétricos foram obtidos em apenas 30 minutos de reação, com bons rendimentos e sem a utilização de solvente nas reações.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, INCT-catalise, UFSC e Departamento de Química.

¹ Siemsen, P.; Livshigton, R.C.; Diederich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.*2000, 39, 2632.

² Glaser, C. *Der. Dtsch. Chem. Ges.* 1869, 2, 422.

³ Hay, A.S. *J.Org.Chem.*1962, 27, 3320.

⁴ Wang, D.; Li, J.; Na, L.; Gao, T.; Hou, S.; Chen, B. *Green Chem.*2010, 12, 45.

Síntese de compostos 1,3-Diinos simétricos via homoacoplamento de alcinos terminais catalisado por CuI sob irradiação de Micro-ondas

Luana Bettanin¹(IC)¹, Giancarlo Di Vaccari Botteselle (PG)¹ e Antonio Luiz Braga (PQ)¹

¹Universidade Federal de Santa Catarina, CFM - Departamento de Química

* luana_bettanin@hotmail.com

Palavras Chave: *Homoacoplamento, CuI, Micro-ondas*

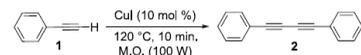
Introdução

Reações de acoplamento vêm apresentando grande notoriedade nos últimos tempos devido a sua capacidade de formar novas ligações C-C. Nesse contexto, compostos 1,3-diinos se destacam por estarem presente na estrutura química e funcional de diversas moléculas com propriedades bioativas.¹ Desse modo, é de nosso interesse desenvolver metodologias mais simples, rápidas e ambientalmente adequadas para reações de acoplamento, em especial para a síntese de compostos 1,3-diinos. Por tanto, visando um aperfeiçoamento sintético para reações de homoacoplamento, descrevemos neste trabalho os resultados obtidos dessas reações sob irradiação de micro-ondas, na ausência de solventes e catalisadas por cobre.

Resultados e Discussão

Inicialmente foram determinadas as condições reacionais ideais para a reação de homoacoplamento do fenilacetileno **1**, levando a formação do diino **2**, sob irradiação de micro-ondas (100W). Estabeleceu-se a quantidade de catalisador (CuI) como 10 mol%, à temperatura de 120 °C por 10 minutos de reação. Em seguida, foram estudados outros parâmetros reacionais, tais como o melhor sistema de base e/ou ligante para a catálise com CuI, bem como o solvente a ser utilizado (Tabela 1).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.



#	Base (2eq) / Ligante	Solv.	Rend.(%)
1	Cs ₂ CO ₃ / --	-	25
2	Cs ₂ CO ₃ / --	DMF	20
3	Cs ₂ CO ₃ / PPh ₃ (30mol%)	DMF	26
4	Cs ₂ CO ₃ / TMEDA (30mol%)	DMF	84
5	TMEDA (2,0 eq.)	DMF	82
6	TMEDA (2,0 eq.)	-	75
7	TMEDA (1,5 eq.)	-	98
8	TMEDA (1,2 eq.)	-	71

^a Rendimento isolado.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

De acordo com a Tabela 1, podemos observar que o melhor sistema reacional foi quando utilizado 1,5 eq. *N,N,N',N'*-tetrametil-etilenodiamina (TMEDA), na ausência de solvente (Tabela 1, # 7). Acredita-se nesse caso, que o TMEDA pode desempenhar tanto o papel de base como de ligante.

Tendo estabelecidas as melhores condições reacionais, estendeu-se a metodologia para a síntese de uma variedade de compostos 1,3-diinos, a partir dos seus respectivos alcinos (Figura 1).

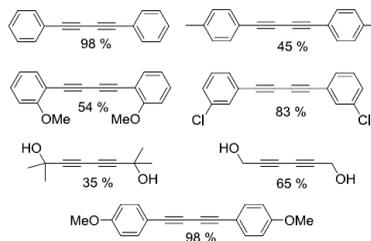


Figura 1. Compostos 1,3-diinos sintetizados.

Conclusões

Foi possível desenvolver um método simples e eficiente para reações de homoacoplamento de alcinos terminais em micro-ondas. Vale destacar, que esta metodologia apresenta-se como um método ambientalmente adequado, uma vez que os produtos 1,3-diinos foram obtidos em apenas alguns minutos, com rendimentos satisfatórios e sem a utilização de solvente nas reações.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, INCT- catálise , UFSC e Departamento de Química.

¹ Siemsem, P.; Lrvihghston, R.C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

² Glaser, C. *Der. Dtsch.Chem.Ges.* **1869**, *2*, 422.

³ Hay, A.S. *J.Org.Chem.* **1962**, *27*, 3320.

⁴ Wang, D.; Li, J.; Na, L.; Gao, T.; Hou, S.; Chen, B. *Green Chem.* **2010**, *12*, 45.