



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DE
NANOPARTÍCULAS DE Pt E Pt/Sn IMOBILIZADAS SOBRE
SUPORTE DE CARBONO NA SÍNTESE DA 3-HEXIL-1H-
ISOCROMEN-1-ONA**

Silmara Pontes Pereira

**Dourados-MS
Junho de 2018**

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DE NANOPARTÍCULAS
DE Pt E Pt/Sn IMOBILIZADAS SOBRE SUPORTE DE CARBONO NA
SÍNTESE DA 3-HEXIL-1*H*-ISOCROMEN-1-ONA

Silmara Pontes Pereira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal da Grande Dourados para a
obtenção do Grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes

Coorientador: Prof. Dr. Cláudio Rodrigo Nogueira

Dourados-MS
Junho de 2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

P436a Pereira, Silmara Pontes

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DE NANOPARTÍCULAS DE Pt E Pd/Sn IMOBILIZADAS SOBRE SUPORTE DE CARBONO NA SÍNTESE DA 3-HEXIL-1H-ISOCROMEN-1-ONA / Silmara Pontes Pereira --
Dourados: UFGD, 2018.

60f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Roberto Gomes da Silva

Co-orientador: Cláudio Rodrigo Nogueira

Dissertação (Mestrado em Química) - Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados.

Inclui bibliografia

1. Isocumarina. 2. Reação de Sonogashira. 3. Nanopartículas decoradas. 4. nanocatalisadores baseados em platina. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "Avaliação da atividade catalítica de nanopartículas de Pt e PtSn imobilizadas sobre suporte de carbono na síntese da 3-hexil-1H-isocromen-1-ona", de autoria de Silmara Pontes Pereira, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes (Orientador-UFGD)
Presidente da Banca Examinadora

Dra. Cristiane Regina Winck Hortelan
Membro Examinador (IFMS)

Prof. Dr. Ingridhy Ostaciana Maia Freitas da Silveira
Membro Examinador

Dourados/MS, 12 de junho de 2018.

DEDICATÓRIA

Primeiramente agradeço a Deus pela força e a coragem que me deu ao deixar minha família em busca de conhecimento. A minha mãe Josefa Pontes por ter cuidado da minha filha Vitória Emanuéli e a todos os meus amigos que sempre me motivaram a não desistir diante das dificuldades que aqui encontrei em especial Genilson, Kássia e Leticia.

Ao meu orientador por todo o conhecimento que me fez adquirir neste período e pelo respeito e carinho que teve por mim.

Ao meu Coorientador por ter sido sempre mais que meu Professor diante de tantas dificuldades que tive.

Essa é a realização de um dos projetos da minha vida, não somente pelo título, mas por tudo que aqui eu aprendi com todos vocês.

Muito obrigada!!!

AGRADECIMENTOS

Bem primeiramente quero agradecer e louvar muito a Deus por ter me dado determinação para alcançar meus objetivos, passei por muita dificuldade até chegar aqui e nunca deixei de acreditar, soube esperar no tempo de Deus mesmo diante de muito sofrimento e hoje estou sendo muito abençoada. Agradeço imensamente minha irmã que sempre me apoiou nos estudos, a minha mãe por ter sido minha companheira de toda vida, minha filha por ter tido tempo de esperar quando eu lhe fiz falta.

São muitos os amigos que me ajudaram que não vou citar aqui, mas em especial tenho muito a agradecer a Genilson, Kássia, Marcia, Isamara, Leticia, Suzana, Marciele, Thiago, Rebert e Ingridhy esses fizeram parte da minha vida nesses últimos dois anos, se hoje eu finalizo esse mestrado foi graças ao apoio que recebi deles, pois sempre que pensei em desistir me diziam que eu era capaz. Enfim foram muitos momentos de alegrias e tristezas juntos, eu peço a Deus todos os dias que abençoe vocês imensamente.

Agradeço aos professores da Universidade Federal da Grande Dourados que sempre contribuíram para que nossa formação fosse concluída com a melhor qualidade possível. Ao Professor Lucas que sempre me deixou assistir suas aulas, ao Professor Cauê e todos da equipe do LME.

Ao meu orientador professor Roberto, agradeço pela paciência, pois sei que sou muito difícil, por todo o conhecimento que a mim transmitiu nesses dois anos mesmo estando longe. Não poderia me esquecer do senhor professor Cláudio que aceitou o convite do professor Roberto para me Coorientar, meu Deus como eu lhe dei trabalho, aprendi com o senhor como organizar o meu pensamento e a refletir sobre muitas coisas, enfim aprendi muito com o senhor.

Agora estou aqui escrevendo e muito emocionada pensando em tudo que passei, as perdas de meus amados parentes e amigos, hoje eu venci graças a todos vocês. Professores e amigos muito obrigado, vocês contribuíram muito para a minha aprendizagem, podem ter certeza sem vocês nada disso teria acontecido.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura geral da cumarina a e isocumarina b	16
Figura 2: Estrutura geral de isoumarina.....	20
Figura 3: Estrutura dos análogos de isocumarinas a dihidroisocumarina e b tabaisocumarina.....	21
Figura 4: Estrutura análoga de heteroisocumarina.....	21
Figura 5: Voltamograma cíclico para platina policristalina obtida a uma velocidade de 100 mV s ⁻¹ em HClO ₄ 0,1 mol L ⁻¹	42
Figura 6: Voltamogramas lineares correspondentes à região de dessorção de hidrogênio para nanopartículas de Pt/C sem decoração (a) e decoradas com θ _{Sn} (b-f). Perfis obtidos de voltamogramas cíclicos a 0,05 V s ⁻¹ em H ₂ SO ₄ 0,5 mol L ⁻¹ entre 0,05-0,8 V vs. RHE.....	43
Figura 7: Imagem representativa obtidas por microscopia eletrônica de transmissão das nanopartículas de Pt/C.....	44
Figura 8: Histograma de distribuição de tamanho das nanopartículas de Pt/C.....	45
Figura 9: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) referente ao composto 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	50
Figura 10: Espectros de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) referente ao composto 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese de 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona catalisadas por Pt/C e PtSn/C com diferentes recobrimentos.....	48
---	----

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema proposto do acoplamento de Sonogashira com ácido <i>o</i> -iodobenzoico seguido de ciclização intramolecular para obtenção de isocumarinas.....	18
Esquema 2: Esquema para síntese da 3-(diclorofenil)-isocumarinas e (±)-3-(diclorofenil)-3,4-di-hidroisocumarinas.....	24
Esquema 3: Esquema para obtenção do produto ciclizado intermediário de reação.....	25
Esquema 4: Acoplamento de Heck para obtenção de legioliulina.....	26
Esquema 5: Proposta do mecanismo geral para reação de acoplamento de Sonogashira..	27
Esquema 6: Proposta do ciclo catalítico para reação de Sonogashira.....	28
Esquema 7: Ciclização intramolecular obtendo produto 6-endo-dig isocumarinas e 5-exo-did ftalida como produto.....	32
Esquema 8: Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira envolvendo ftalida e isocumarina como produtos.....	33
Esquema 9: Esquema apresentando as fases reacionais para a obtenção de 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	39
Esquema 10: Esquema de síntese da 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona via acoplamento de Sonogashira e ciclização intramolecular.....	46
Esquema 11: Ciclo catalítico para a síntese da 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona utilizando platina.....	47

Lista de Vocabulário

Acíclicos: Cadeia que não forma um ciclo.

Acoplamento Cruzado: Reação genérica para classe de reações em química organometálica ocorrendo o acoplamento entre dois fragmentos de hidrocarbonetos mediados por catalise de metais para obtenção de ligação C-C.

Acoplamento de Buclwald: Reação entre aminas e halogenetos de harilo catalisados por Pd para formação de ligação C-N.

Acoplamento de Heck: Reação envolvendo halogeneto de arilo ou alcenilo catalisadas por Pd para formação de ligação C-C.

Acoplamento de Sonogashira: Consiste na reação de um alcino terminal com um composto halogenado catalisada por paládio e cobre para formação de ligação C-C.

Alcino Terminal: São os hidrocarbonetos acíclicos que contêm, no mínimo, uma tripla ligação.

Atmosfera Inerte: Atmosfera protetora que elimine o contato do produto com o ar atmosférico.

Azol: Compostos orgânicos que contêm uma cadeia cíclica de cinco átomos entre os quais pelo menos um é nitrogênio, exemplo, o pirrol.

Catálise: Processo no qual utiliza uma substância com propriedades de acelerar a velocidade de determinadas reações sem ser consumida durante o processo.

Catálise heterogênea: Reação que ocorre quando o catalisador e reagentes se encontram em uma fase diferente proporcionando uma superfície na que possa ocorrer a reação.

Catálise homogênea: Reação que resulta da ação dos reagentes e do catalisador em uma só fase.

Ciclização intramolecular: Reação que produz uma molécula cíclica a partir de um composto não cíclico utilizando os elétrons existentes da própria molécula.

Clivagem: Quebra de uma ligação

Eletroretiradores: Presença de átomo ligado ao anel benzênico que contém uma carga parcial ou completa, exemplo, NO₂:

Enzima Protease HCV: Representam uma classe de enzimas do vírus da Hepatite C.

Feromônios de insetos: São substâncias químicas secretadas por espécies animais com o objetivo principal de promover a atração sexual de indivíduos da mesma espécie.

Fungos Endofíticos: Endófitos são aqueles micro-organismos que habitam o interior das plantas, sem causar prejuízo ao hospedeiro.

Haleto de arilo: É o composto orgânico que possui um halogênio ligado a um carbono saturado.

Haleto vinílico: É o composto orgânico que possui um halogênio ligado a um carbono com uma ligação dupla.

Heterocíclico: Compostos Heterocíclico são aqueles que possui em seu ciclo a presença de um heteroátomo, exemplo oxigênio, nitrogênio.

Inibidor angiogênese NM-3: Uma substância química que interfere com os sinais de modo a formar novos vasos sanguíneos.

Linfoma: É um tumor maligno que tem origem no sistema linfático.

Metabolismo secundário: São compostos que não estão diretamente envolvidos nos processos de crescimento, desenvolvimento e reprodução das plantas.

Nanopartículas: São partícula que apresentam suas dimensões em tamanho na escala 1 nm a 10^{-9} nm.

Olefinas: São hidrocarbonetos alifáticos insaturados, apresentando em sua molécula uma ligação dupla entre seus átomos de carbono, são conhecidos como alcenos.

Plantas superiores: Vegetais que produzem flores.

Polidispersas: Partículas com tamanhos variados.

Polimórficas: Partículas que apresenta várias formas.

Sinterização: Mudança na estrutura que leva a partículas polidispersas.

Lista de Siglas

CC: Cromatografia em coluna

CDCl₃: Clorofórmio deuterado

CTF: Catálise de transferência de fase

CTF-LL: Catálise de transferência de fase líquido/líquido

CTF-LS: Catálise de transferência de fase líquido/sólido

cm: centímetros

g: gramas

Hz: Hertz

J: constante de acoplamento

m: metros

MHz: Mega Hertz

mL – mililitro

mmol: milimol

mg: miligrama

NPs: Nanopartículas

PdCl₂(CH₃CN)₂: Bis(acetonitrilo)dicloropaládio (II)

Pd(PPh₃)₄: Tetrakis(trifenilfosfina)Paládio (0)

Pd(PPh₃)₂Cl₂: Dicloreto de bis(trifenilfosfina)Paládio (II)

Pt/Sn: Nanopartículas de platina decoradas com estanho

PVP: polivinilpirrolidona

RMN: Espectroscopia de ressonância magnética

THF: Tetraidrofurano

TEM: Microscopia eletrônica de transmissão

Θ: Teta

RESUMO

As isocumarinas são substâncias que apresentam grande aplicabilidade tanto na área medicinal como para agroindústria devido ao seu potencial e diversificada atividade biológica. No entanto, esses compostos são oriundos de fungos e plantas o que torna difícil sua extração em grande escala para a demanda comercial. Embora haja alguns métodos sintéticos para a obtenção dessas substâncias, a maioria deles resulta na formação de subprodutos, como as ftalidas, de difícil separação. Portanto, há grande interesse pelo desenvolvimento de métodos de síntese mais eficientes para produzir tais compostos de forma seletiva. O acoplamento cruzado de Sonogashira entre ácido *o*-iodobenzoico e alcinos terminais tem se mostrado ser um excelente caminho para a síntese de isocumarinas, apesar de nem sempre resultar na obtenção seletiva de isocumarinas, quando se utiliza os catalisadores convencionais. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a potencialidade dos nanocatalisadores heterogêneos de Pt/C e um binário de Pt/Sn suportado sobre carbono com recobrimento de estanho de 50%, 65%, 70%, 75% e 100% para obtenção seletiva da estrutura de 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona por acoplamento de Sonogashira. Neste trabalho, a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona foi obtida seletivamente utilizando-se nanocatalisadores baseados em Pt, um metal sem precedência em reações de acoplamento cruzado. A caracterização estrutural da isocumarina foi realizada por RMN de ¹H e de ¹³C e a morfologia das nanopartículas foi determinada por MET.

Palavras-Chave: Isocumarina; Reação de Sonogashira; Nanopartículas decoradas; nanocatalisadores baseados em platina.

ABSTRACT

Isocoumarins are substances that have great applicability both in the medicine area and agroindustry due to their potential and diversified biological activity. However, these compounds are derived from fungi and plants which makes it difficult to extract them on a large scale for commercial demand. Although there are some synthetic methods for obtaining these substances, most of them result in the formation of by-products, such as phthalides, which are difficult to separate. Therefore, there is great interest in the development of more efficient synthesis methods to produce such compounds selectively. Sonogashira cross-coupling between *o*-iodobenzoic acid and terminal alkynes has been shown to be an excellent pathway for the synthesis of isocoumarins, although it does not always result in the selective isocoumarin production when conventional catalysts are used. Therefore, the objective of this work was to evaluate the potentiality of the heterogeneous Pt/C nanocatalysts and a Pt/Sn torque supported on carbon with 50%, 65%, 70%, 75% and 100% tin coating for selective extraction of the structure of 3-hexyl-1*H*-isochromen-1-one by Sonogashira coupling. In this work, 3-hexyl-1*H*-isochromen-1-one was obtained selectively using Pt-based nanocatalysts, a metal without precedence in cross-coupling reactions. The structural characterization of isocoumarin was performed by ¹H and ¹³C NMR and the morphology of the nanoparticles was determined by MET.

Keywords: Isocoumarine; Sonogashira reaction; Decorated nanoparticles; platinum based nanocatalysts.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1 Isocumarinas e suas finalidades.....	20
2.2 Propostas de sínteses para a obtenção de isocumarinas.....	23
2.3 Acoplamento cruzado de sonogashira obtenção de ligação C-C.....	27
2.4 Catálise heterogênea.....	35
2.4.1 Nanocatalisadores de Platina.....	35
3 OBJETIVO	37
3.1 Objeto Geral.....	37
3.2 Objetivo Específico.....	37
4 PARTE EXPERIMENTAL	38
4.1 Reagentes, solventes e equipamentos utilizados.....	38
4.2 Metodologia de síntese.....	38
4.2.1 Síntese da 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	38
4.3 Caracterização da 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	39
4.4 Síntese das Nanopartículas de Platina.....	40
4.4.1 Síntese das Nanopartículas de Pt imobilizadas sobre o suporte de carbono (Pt/C).....	40
4.4.2 Nanopartículas de Pt/C decoradas com Sn.....	40
4.4.3 Preparação dos eletrodos suportados em carbono.....	41
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1 Caracterização eletroquímica das NPs de Platina.....	42
5.2 Caracterização física das nanopartículas de Platina.....	44
5.3 Síntese da 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	45
6 CONCLUSÃO	53
7 REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

Os heterocíclicos são uma classe de compostos que apresentam alta relevância na química orgânica devido às diversificadas atividades biológicas que estes compostos apresentam e também devido a sua estrutura ser de grande importância para química farmacêutica, medicinal, agroindustrial entre outras. Os heterocíclicos mais investigados são os que possuem caráter aromático, como os que contêm em sua estrutura átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre ^{1, 2, 3}.

Devido á grande importância destes compostos e a dificuldade de obtenção dos mesmos através de métodos naturais, é crescente a busca por métodos sintéticos que possibilitem a obtenção destes compostos, como as reações de alquilação, nitração, condensação, substituição nucleofílica, e acoplamentos cruzados envolvendo catálise a partir de metais de transição, têm - se tornado crescente ^{3, 4, 5}.

Um dos heterocíclicos que possuem amplas variedades funcionais são as isocumarinas, cuja estrutura compõe a fabricação de muitos fármacos importantes. Esses compostos possuem potenciais atividades biológicas na fabricação de herbicidas e diversificados fármacos ⁶ como antimicrobianos ⁷, antibactericidas ⁸, antialérgicos ⁹, anti HIV, antitumorais, entre outros ^{10, 11}. A estrutura geral da isocumarina e cumarina estão representadas na Figura 1.

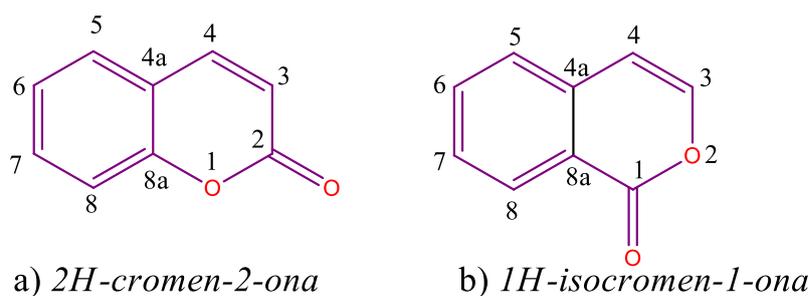


Figura 1. Estrutura geral da cumarina **a** e isocumarina **b**.

¹ VERMA, A. K.; RUSTAGI, V.; AGGARWAL, T.; SINGH, P. A. *Journal of organic chemistry*, 75, 7691-7703, 2010.

² MELO, J. O. F.; DONNICE, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. *Química Nova*, 29, 569-579, 2006.

³ GOVDI, A. I.; KULYASHOVA, A. E.; VASILEVSKY, S. F.; BALOVA, I. A. *Tetrahedron Letters*, 58, 762-765, 2017.

⁴ MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. *Química Nova*, 3, 16-22, 2001.

⁵ STEPHENS, R. D.; CASTRO, C. E. *Journal of organic chemistry*, 28, 3313-3315, 1963.

⁶ BOUBERTE, M. Y.; KROHN, K.; HUSSAIN, H.; DONGO, E.; SCHULZ, B.; HU, Q. *Natural Product Research*, 20, 842-849, 2006.

O desenvolvimento de rotas sintéticas viáveis para a obtenção destes compostos tem sido amplamente pesquisado. Um método sintético recente para a obtenção desses compostos são os acoplamentos cruzado utilizando metais de transição, esta metodologia tem se tornado muito viável para formação de diversificadas ligações de difícil obtenção por outros meios como C-C e C-N, a importância destas reações tem sido reconhecida através da publicação de trabalhos que buscam a pesquisa por novos compostos incluindo sínteses de produtos naturais ¹².

Um protocolo recente de acoplamento que tem se mostrado promissor para esta síntese é o acoplamento cruzado de Sonogashira seguido por ciclização intramolecular, que até o momento vem sendo desenvolvido com rendimentos consideráveis para obtenção da espécie de isocumarina incluindo o composto 3-Hexil-1*H*-isocromen-1-ona (pertencente á classe do inibidor angiogênese NM-3) ^{13, 14, 15}.

Esta síntese consiste na reação de um alcino terminal com um haleto de arilo ou vinilo, utilizando CuI como co-catalisador, PPh₃ como ligante, Et₃N como base e Pd como precursor catalítico para a reação Esquema 1 ^{13, 14, 15}.

⁷ SIMICA, M.; PAUNOVIC, N.; BORIC, I.; RANDJELOVIC, J.; VOJNOVIC, S.; RUNIC, J. N.; PEKMEZOVIC, M.; SAVIC, V. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 26, 235-239, 2015.

⁸ MORALES, P. C.; JUAN M.; AMARO, L. J. M.; BAHSAS, A. **Avances en Química**, 8, 145-151, 2013.

⁹ ORFALI, R. S.; ALY, A. H.; EBRAHIM, W.; RUDIYANSYAH.; PROKSCH, P. **Phytochemistry Letters**, 13, 234-238, 2015.

¹⁰ SAEED, A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 116, 290-317, 2016.

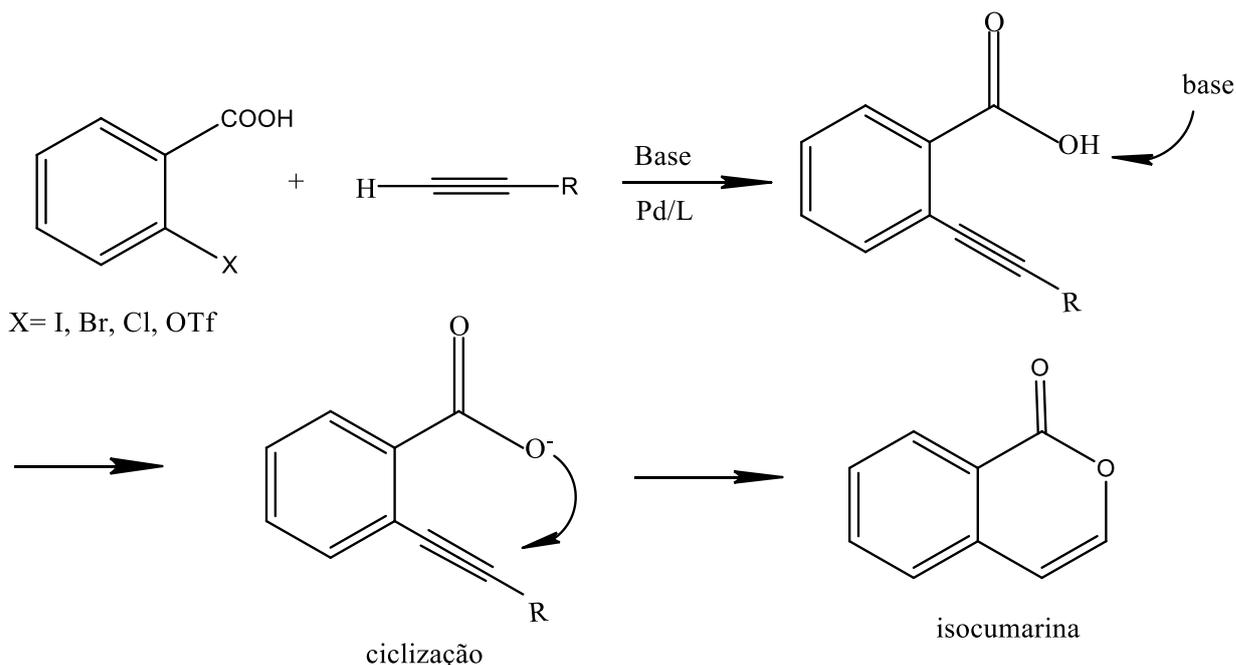
¹¹ TADD, A. C.; FIELDINGB, M. R.; MICHAEL C.; WILLIS, M. C. **Chemical Communications**, 44, 6744-6746, 2009.

¹² BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. **Revista Virtual de Química**, 6, 495-550, 2014.

¹³ SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; PAL, M. **Journal of organic chemistry**, 70, 4778-4783, 2005.

¹⁴ HONORATO, G. A. **Patente do Brasil BR. 10 2016 029220**, 2016.

¹⁵ PEIXOTO, D. S. A. Instituto de investigação e formação avançada Universidade de Évora 2016.



Esquema 1: Esquema proposto do acoplamento de Sonogashira com ácido *o*-iodobenzoico seguido de ciclização intramolecular para obtenção de isocumarinas.

Nos protocolos de Sonogashira pode ser aplicada catálise homogênea ou heterogênea, sendo mais viável aos interesses industriais a utilização da catálise heterogênea devido a fácil separação (composto e catalisador) por filtração ou centrifugação, e a possibilidade de recuperação do catalisador para reutilização em ciclos posteriores^{12, 16}.

É crescente a pesquisa por novos sistemas catalíticos aplicáveis a essas reações que possam se sobrepôr as desvantagens apresentadas pelos primeiros catalisadores que foram utilizados, como baixa atividade, contaminação ambiental por metais pesados, incompatibilidade com alguns grupos funcionais, estabilidade ao ar. Um meio viável vem sendo a aplicação de sistemas catalíticos baseados em nanopartículas e suportes em fase sólida, devido a sua fácil separação do meio reacional e a boa atividade catalítica não sofrendo reduções drásticas e podendo ser reutilizado^{12, 13}.

¹² BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S. *Revista Virtual de Química*, 6, 495-550, 2014.

¹³ SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; Pal, M. J. *Journal of Organic Chemistry*, 70, 4778-4783, 2005.

¹⁶ WANG, M.; LI, P.; WANG, L. *Synthetic Communications*, 34, 2803-2812, 2004.

Uma inovação para esses protocolos é a catálise de transferência de fase sólido-líquido (CTF-SL) na qual os substratos se encontram em fases diferentes obtendo uma melhor velocidade da reação por ação de um agente transferidor no caso o metal. Este método apresenta a vantagem de poder utilizar solvente sem necessidades de tratamentos como a eliminação de água dos mesmos, temperaturas mais brandas, fácil sistema operacional, utilização de reagentes hidróxidos e carbonatos alcalinos ao invés de hidretos, amidetos e alcóxidos ^{14, 17}.

Visando a importância da investigação do acoplamento cruzado para a síntese de novos compostos farmacológicos que sejam obtidos com êxito e seletividade, nosso grupo de pesquisa investiga a possibilidade da aplicação de um novo metal para a catálise de reações de acoplamento cruzado de Sonogashira envolvendo alcinos terminais e haletos de arilo, visto que até o presente momento foi realizada apenas catálise envolvendo paládio ^{12, 18, 19}, níquel ²⁰ e cobre ²¹ como precursores catalíticos.

¹³ SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; Pal, M. J. *Journal of Organic Chemistry*, 70, 4778-4783, 2005.

¹⁴ HONORATO, G. A. **Patente do Brasil BR. 10 2016 029220**, 2016.

¹⁷ LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. *Química nova*, 23, 641-652, 2000.

¹⁸ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Reviews*, 107, 874-922, 2007.

¹⁹ CHOW, H. F.; WAN, CH. W.; LOW, K. H. *Journal of Organic Chemistry*, 66, 1910-1913, 2011.

²⁰ BELETSKAYA, I. P.; LATYSHEV, G. V.; TSVETKOV, A. V.; LUKASHEV, N. V. *Tetrahedron Letters*, 44, 5011-5013, 2003.

²¹ GUJADHUR, R. K.; BATES, C. G.; VENKATARAMAN, D. *Organic Letters*, 3, 4315-4317, 2001.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Isocumarinas e suas finalidades

Isocumarinas são isômeros estruturais das conhecidas cumarinas, sendo diferenciadas pela posição do oxigênio cetônico presente em ambas as estruturas. Em sua estrutura as isocumarinas possuem um anel lactônico alfa piranona fundido com um anel benzênico, as diversas atividades atribuídas aos compostos dessa classe se deve, principalmente, á grande variedades de substituintes encontrados nos esqueletos básicos da isocumarinas Figura 2 ²².

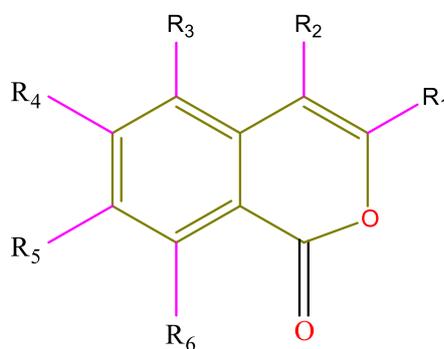


Figura 2: Estrutura geral de isocumarinas.

Podem ser encontrada em forma de seus análogos como as 3,4 Dihidroisocumarinas, na qual ocorre perda da dupla ligação e substituição no anel. A Figura 3 apresentada análogos de isocumarina com substituição na posição 3 e 4, estrutura **a** (3,4 di-hidroisocumarina) com substituição na posição 3 por um grupo metoxi e na posição 4 por um grupo hidróxi possui atividade inseticida. A estrutura **b** referente a uma *tabaisocumarina* substituída na posição 3 e 4 por um grupo hidróxi que apresenta propriedades antivirais ^{10, 22}.

¹⁰ SAEED, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 116, 290-317, 2016.

²² SADDIQA, A.; USMAN, M; CAKMAK, *Turkish Journal of Chemistry*, 41, 153-178, 2017.

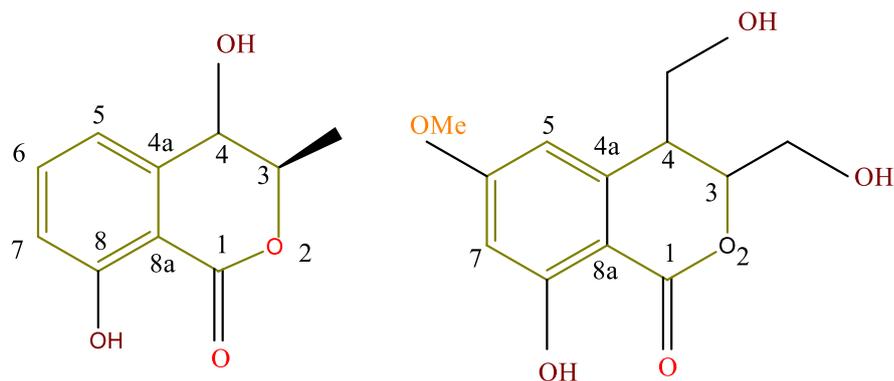
a) *Di-hidroisocumarina*b) *Tabaisocumarina*

Figura 3: Estrutura dos análogos de isocumarina **a** *dihidroisocumarina* e **b** *tabaisocumarina*.

Também são conhecidas as heteroisocumarinas (Figura 4) que são aquelas que contêm em sua estrutura átomos de nitrogênio, fósforo, enxofre, selênio e análogos de telúrio, como *1-2H-isoquinolinonas* que sofre substituição por um nitrogênio no anel lactônico (exemplo *amicoumacins*) pertencente a uma família de 3,4-dihidroisocoumarinas, que apresentam atividades anti-inflamatórias, antiulceras, antibacterianas, gastroprotetivas^{10, 22}.

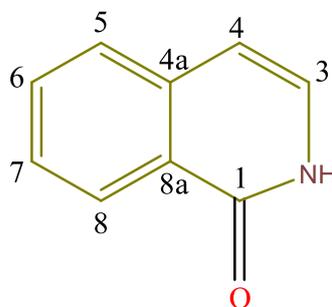


Figura 4: Estrutura análoga de heteroisocumarina.

Segundo Saeed cerca de quatrocentas espécies de isocumarinas e di-hidroisocumarinas já foram descobertas, sendo obtidas por metabolismos secundários de plantas superiores, fungos endofíticos, esponjas marinhas, feromônios de insetos¹⁰.

¹⁰ SAEED, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 116, 290-317, 2016.

²² SADDIQA, A.; USMAN, M; CAKMAK, *Turkish Journal of Chemistry*, 41, 153-178, 2017.

Um dos primeiros compostos extraídos de isocumarinas foi a *Mellein* (8-hidroxi-3-metilisocumarina), isoladas do fungo *Aspergillus melleus* em configuração *R* no carbono 3 a qual foi intitulada como (*R*)(-)*mellein*, apresentando propriedades antibacterianas, fungicida, larvicida, fitotóxicas e também atua como um inibidor de enzima protease HCV^{8,10}.

Seu enantiômero (*S*)(+) *mellein* com propriedades fitotóxico e neurotóxico e eficaz em atividade inseticida contra *Calliphora eritrocefalia*, também foi encontrada em plantas e em fungos endofíticos e recentemente um análogo das culturas do fungo *Marasmiellus ramealis Arundinones* e do fungo da planta *Microsphaeropsis arundinismay*^{8,10}.

Em 2015 foram isoladas três novas espécies derivados de isocumarinas a partir do fungo de *Penicillium sp* (encontrado nos sedimento do lago egípcio Wadi El-Natron), denominados por (*3S,4R*)-6-hidroxi-8-metóxi-3,5-dimetil-isocromanol, (*3S*)-6-hidroxi-8-metóxi-3-metilisocromano e (*3S*)-6-hidroxi-8-metoxi-3-metil-3,4-di-hidroisocoumarina⁹. As estruturas foram confirmadas por RMN e seus ensaios biológicos demonstraram que são eficazes contra linfoma da linhagem L5178Y (murinho), que são tumores malignos que atingem linfonodos ou gânglios linfáticos, mas podem atacar outros órgãos, como baço, fígado, medula óssea, estômago, intestino, cérebro, pele^{9,23}.

Os compostos envolvendo as estruturas de isocumarinas têm sido investigados devido a sua ampla aplicabilidade, por isso é de grande interesse o desenvolvimento de novas metodologias envolvendo rotas sintéticas com materiais de partida de baixo custo para obtenção desses compostos que apresentam diversificadas bioatividades²⁴.

⁸ MORALES, P. C.; JUAN M.; AMARO, L. J. M.; BAHSAS, A. *Avances en Química*, 8, 145-151, 2013.

⁹ ORFALI, R. S.; ALY, A. H.; EBRAHIM, W.; RUDIYANSYAH.; PROKSCH, P. *Phytochemistry Letters*, 13, 234-238, 2015.

¹⁰ SAEED, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 116, 290-317, 2016.

²³ PANTALEÃO, CL.; LUCHS, A. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 69, 439-445, 2010.

²⁴ NAPOLITANO, E. *Journal for Organic Synthesis*, 29, 631-664, 1997.

2.2 Propostas de sínteses para a obtenção de isocumarinas

Visando a relevância desses compostos são investigadas rotas sintéticas viáveis para a sua aquisição ^{7, 25}. O anel heterocíclico de seis membros presente na estrutura pode ser obtido por precursores acíclicos, através de reação de Diels Alder ²⁶ ou cíclicos a partir de compostos aromáticos como os derivados do ácido benzóico através de um carbono beta funcionalizado na posição orto (como os acoplamentos cruzados) ²⁷.

Napolitano fez uma importante revisão de diversas sínteses proposta para a aquisição de isocumarinas, na qual pode ser observado o avanço das pesquisas realizadas ao longo dos anos para propor uma síntese cada vez mais viável através de acoplamento cruzado, sendo utilizados como precursores benzamidas secundárias e epóxidos homocíclicos com rendimentos modestos e também utilizando ácido benzóico ²⁴.

Em 2007 foram sintetizadas novas estruturas derivadas de isocumarinas como 3-(diclorofenil)-isocumarinas e (±)-3-(diclorofenil)-3,4-di-hidroisocumarinas utilizando ácido diclorobenzóico como material de partida, o qual foi convertido em cloreto ácido por meio de reação com cloreto de tionila, e posteriormente condensação do cloreto ácido obtido com ácido homoftálico proporcionando a formação do produto 3-diclorofenil-isocumarina (isocumarina substituída na posição 3) ²⁸.

O produto 3-diclorofenil-isocumarina sofre uma hidrólise básica obtendo - se então o intermediário 2-(diclorobenzoilmetil)benzóico que posteriormente foi reduzido com NaBH₄ e ciclohidratado com anidro acético para formar o derivado 3-diclorofenil-3,4 di-hidroisocumarina Esquema 2 ²⁸.

⁷ SIMICA, M.; PAUNOVIC, N.; BORIC, I.; RANDJELOVIC, J.; VOJNOVIC, S.; RUNIC, J. N.; PEKMEZOVIC, M.; SAVIC, V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 235-239, 2016.

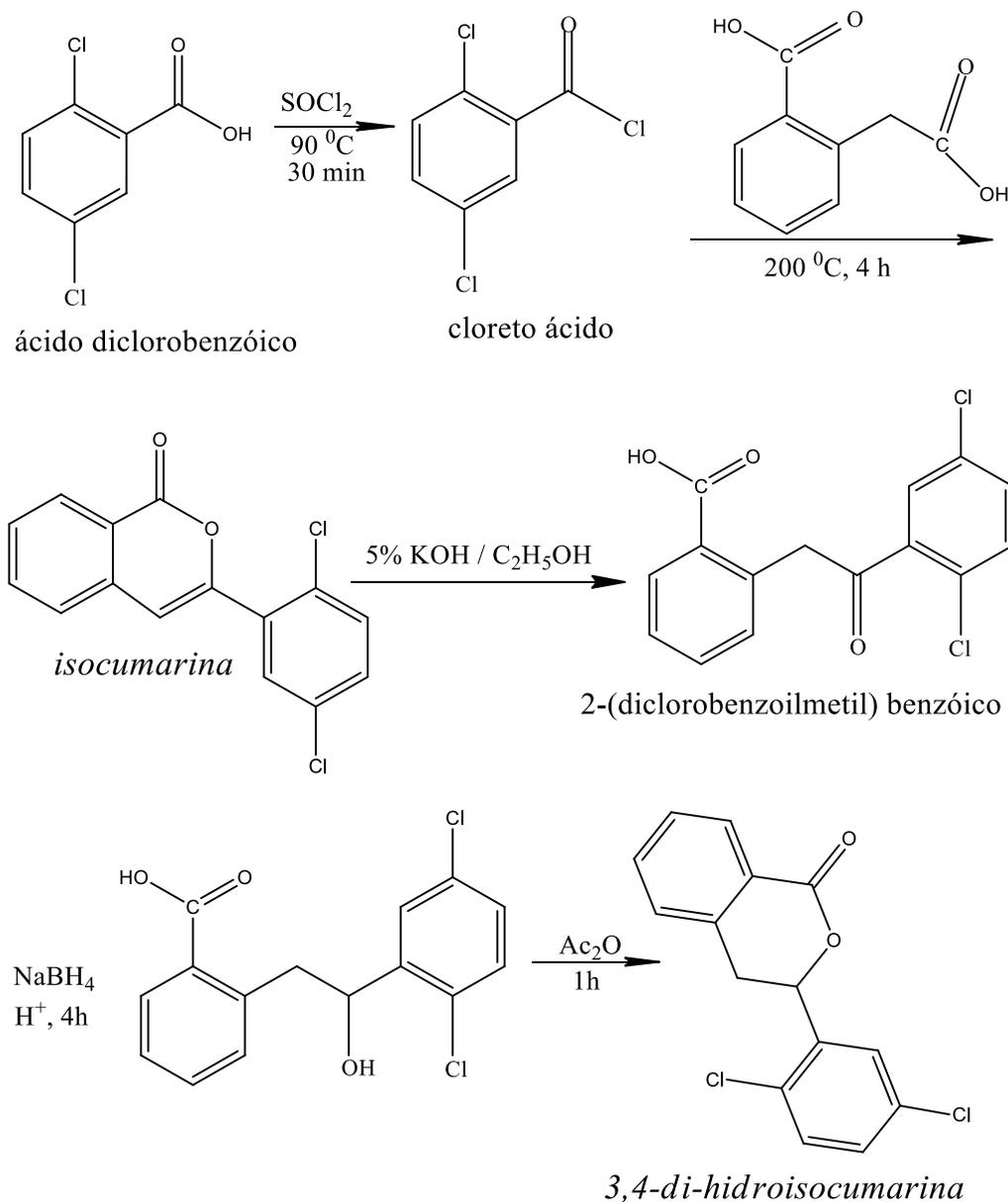
²⁴ NAPOLITANO, E. *Journal for Organic Synthesis*, 29, 631-664, 1997.

²⁵ TAJUDEEN, S. S.; KHAN, N. F. *Synthetic Communications*, 37, 3649-3656, 2007.

²⁶ MAL, D.; BANDYOPADHYAY, M.; GHORAI, S. K.; DATTA K. *Tetrahedron Letters*, 41, 3677-3680, 2000.

²⁷ ASAI, M.; HATTORI, Y.; MAKABE, H. *Tetrahedron Letters*, 57, 3942-3944, 2016.

²⁸ QADEER, G.; RAMA, N. H.; FAN, Z. J.; LIU, B.; LIU, X. F. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18, 1176-1182, 2007.



Esquema 2: Esquema para síntese da 3-(diclorofenil)-isocumarinas e (\pm)-3-(diclorofenil)-3,4-di-hidroisocumarinas.

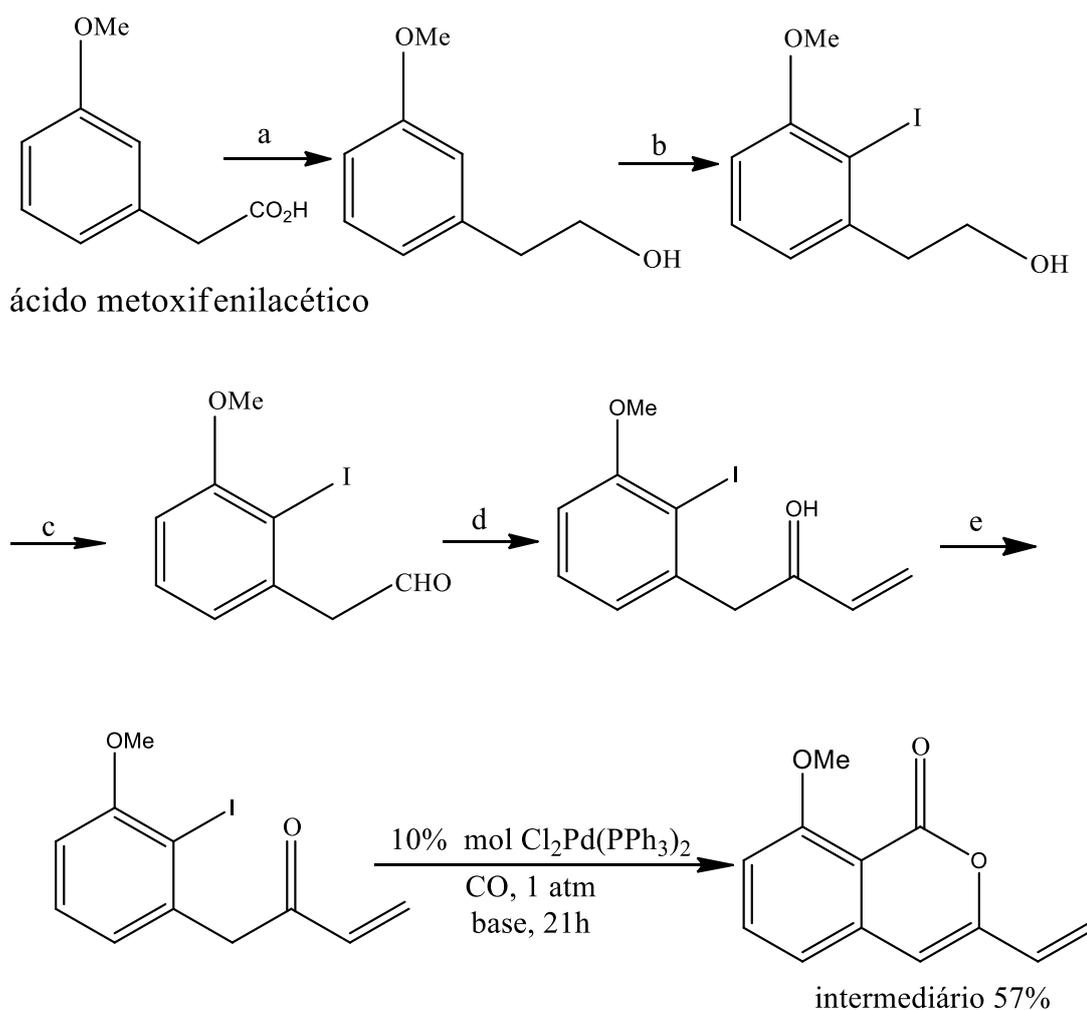
O composto legioliulina outra espécie de isocumarinas foi sintetizada pelo acoplamento de Heck ¹⁵, os substratos utilizados são halogeneto de arilo ou alcenilo, olefinas e base sendo catalisado pelo sistema Pd/ PPh_3 em atmosfera inerte ²⁷.

¹⁵ PEIXOTO, D. S. A. Instituto de investigação e formação avançada **Universidade de Évora** 2016.

²⁷ ASAI, M.; HATTORI, Y.; MAKABE, H. **Tetrahedron Letters**, 57, 3942-3944, 2016.

²⁸ QADEER, G.; RAMA, N. H.; FAN, Z. J.; LIU, B.; LIU, X. F. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 18, 1176-1182, 2007.

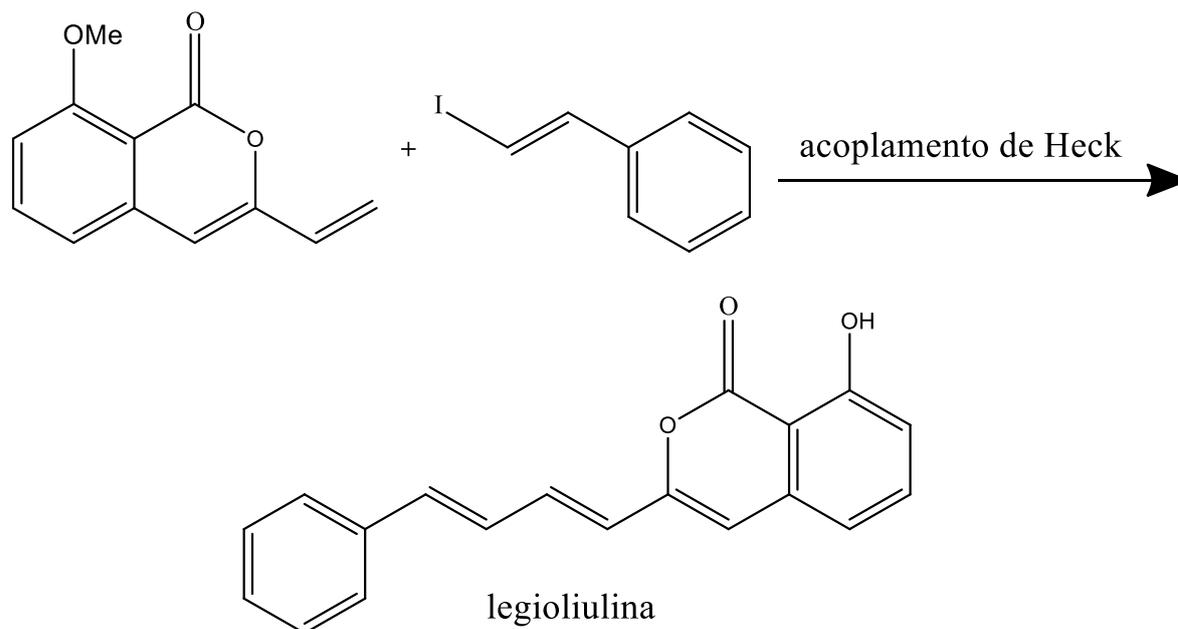
A síntese se procedeu pela redução do ácido 3-metoxifenilacético com LiAlH_4 para a obtenção de um álcool primário (a), após foi realizada uma iodação no anel na posição *orto* e oxidação do álcool a aldeído (b), reagindo com brometo vinil magnésio, e posteriormente paladação de acilo cíclico (c, d, e) que fez a ciclização do produto intermediário de acordo com o Esquema 3²⁷.



Esquema 3: Esquema para obtenção do produto ciclizado intermediário da reação.

Foi realizado então o acoplamento de Heck do produto intermediário ciclizado com 1-iodo estireno obtendo melhores rendimentos na presença de Cs_2CO_3 como base e dioxano como solvente em temperatura de $120\text{ }^\circ\text{C}$, e assim sintetizando o produto legioliulina após a desproteção do grupo metílico na posição do C-8 utilizando BBr_3 com rendimento de 24 % a 66% variando solventes e catalisadores Esquema 4²⁷.

²⁷ASAI, M.; HATTORI, Y.; MAKABE, H. *Tetrahedron Letters*, 57, 3942-3944, 2016.



Esquema 4: Acoplamento de Heck para obtenção de legioliulina.

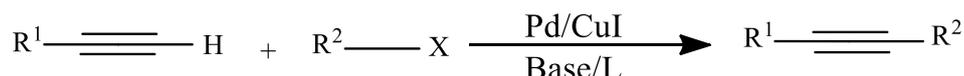
Com o intuito de melhorar as vias sintéticas para a obtenção deste composto tem se investido novas metodologias de sínteses seguras que contribuam para a produção em grande escala reduzindo o numero de etapas reacionais e agredindo o mínimo possível ao meio ambiente. Entre as novas metodologias já existentes, tem sido investigando pelo nosso grupo de pesquisa o acoplamento cruzado de Sonogashira¹⁴.

¹⁴ HONORATO, G. A. **Patente do Brasil BR. 10 2016 029220**, 2016.

²⁷ ASAI, M.; HATTORI, Y.; MAKABE, H. **Tetrahedron Letters**, 57, 3942-3944, 2016.

2.3 Acoplamento cruzado de Sonogashira obtenção de ligação C-C

Os protocolos de acoplamento cruzado de Sonogashira são descritos na literatura como um importante método para obtenção de diversificados produtos naturais e farmacêuticos formando ligações C-C (sp^2 - sp e sp^3 - sp) entre halogenetos de arilo, vinilo e alcinos terminais catalisadas por metais de transição geralmente Pd e co-catalisadas por sais metálicos geralmente CuI^{18, 29} (Esquema 5), mas existem publicações com co-catálise AgCl³⁰ e ZnCl₂³¹.



R¹= Arilo, alquilo, vinilo

R²= Arilo, vinilo

X= Cl, Br, I

Esquema 5: Proposta do mecanismo geral para reação de acoplamento do tipo Sonogashira.

Este protocolo acontece por três passos importantes que são: **Adição oxidativa** sendo a clivagem da ligação R-X para ser inserida no complexo metálico (consequentemente a oxidação de Pd⁰ a Pd^{II}).^{32,33}

Transmetalção: É o processo intermediário onde ocorre a troca dos átomos no complexo metálico, o grupo do halogênio (X) é substituído por um grupo de C ou N genericamente representado por R^{32, 34}.

Eliminação Redutiva: É um processo inverso à adição oxidativa, pois ocorre à saída dos ligantes do complexo metálico e se forma o produto almejado e o catalisador é regenerado (Pd⁰)^{33, 35, 36}. É proposto um ciclo catalítico para essas reações Esquema 6.

¹⁸ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Reviews*, 107, 874-922, 2007

²⁹ CARRIL, M.; CORREA, A.; BOLM, C. *Angewandte Chemie*, 120, 4940-4943, 2008.

³⁰ FIANDANESE, V.; BOTTALICO, D.; CARDELLICCHIO, C.; MARCHESE, G.; PUNZI, A. *Tetrahedron*, 61, 4551-4556, 2005.

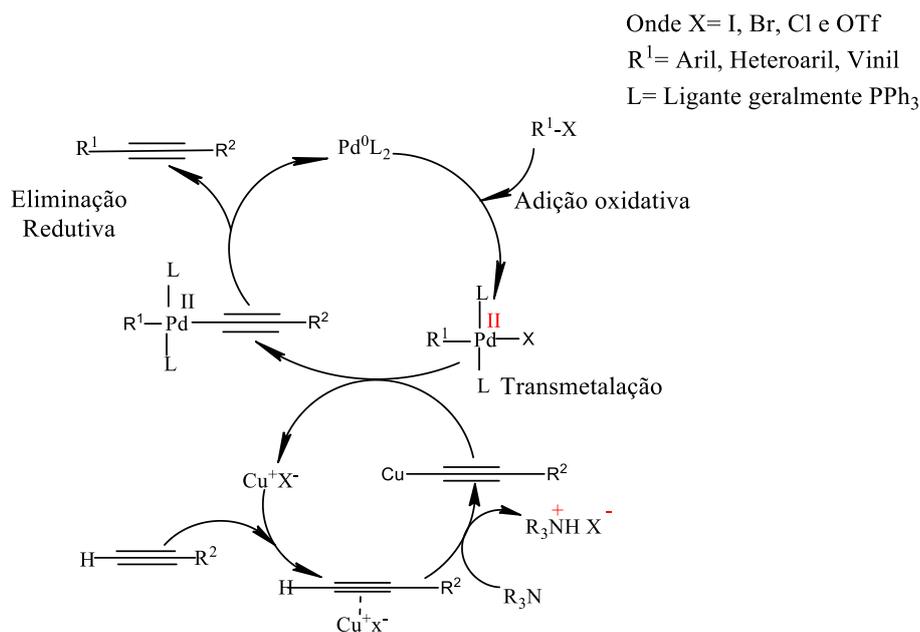
³¹ FINKE, A. D.; ELLEBY, E. C.; BOYD, M. J.; WEISSMAN, H.; MOORE J. S. *Journal of Organic Chemistry*, 74, 8897-8900, 2009.

³² CONSORTI, C. S. UFRGS/Porto Alegre. 2004.

³³ LABINGER, J. A. *Organometallics*, 34, 4784-4795, 2015.

³⁴ GUARDA, C., M. Escola de Ciências e Tecnologia departamento de química IIFA/Évora. 2016.

³⁵ BOROJENE, S. B. Queen's University Kingston/Canadá 2014.



Esquema 6: Proposta do ciclo catalítico para reação de Sonogashira.

O ciclo é baseado na inserção do ligante e rápida adição oxidativa da espécie R¹-X ao metal Pd⁰ que forma um complexo de Pd^{II} (ciclo do paládio), e o alcino sendo ativado (ciclo do cobre) pelo CuI formando um acetileno de cobre (espécie mais reativa), posteriormente ocorre transmetalaciao entre o complexo R¹Pd₂L₂X e o organometálico formado no ciclo do cobre formando assim o complexo R¹Pd₂L₂R² que por eliminação redutiva forma o intermediário *ortho*-alquilbenzóico que sofre ciclização intramolecular formando o produto de interesse e o catalisador sendo regenerado a Pd⁰ novamente^{18, 36}.

A função desempenhada ao cobre é tornar o próton acetilénico mais ácido para facilitar sua remoção, isso devido a maioria das amins utilizadas na reação não serem básicas o suficiente para a desprotonação do alcino (que vem gerar um nucleófilo aniônico que posteriormente forma o acetileno de cobre)^{18, 36, 37}.

¹⁸ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Reviews*, 107, 874-922, 2007.

³⁶ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Society Reviews*, 40, 5084-5121, 2011.

³⁷ LITKE, A. F.; FU, G. C. *Angewandte Chemie*, 41, 4176-4211, 2002.

Já a finalidade atribuída ao ligante é acelerar a adição oxidativa e a eliminação redutiva fornecendo elétrons para a oxidação do metal, é descrito pela literatura que ligantes volumosos e ricos em elétrons aceleram a etapa de adição oxidativa devido formarem complexos de baixa coordenação mais ativos^{37, 38} usualmente é aplicado a PPh₃^{18, 38, 39}.

Okuro e colaboradores mediarão o acoplamento de halogenetos de arilo e vinil com alquinos terminais em presença CuI utilizando PPh₃ observando que utilizando ligante obtiveram bons rendimentos, sem a presença de PPh₃ os rendimentos foram muito baixos e quando utilizado em excesso fez com que o procedimento fosse mais longo retardando a reação⁴⁰.

Gujadhur e colaboradores em 2001 conseguiu um protocolo livre de ligante acoplando iodetos de arilo e fenilacetileno formando difenilacetileno com bons rendimentos utilizando catálise com complexos de cobre, K₂CO₃ e tolueno a 110 °C por 24 horas. Esse protocolo livre de ligantes é sensível a algumas bases como trietilamina e não são efetivos para acoplar brometos de arilo²¹ o que vem a confirmar a dependência dos ligantes para obter bons rendimentos e versatilidade nestes protocolos.

Os primeiros trabalhos desta linha de pesquisa começaram a ganhar relevância em 1975 com trabalhos de Heck envolvendo o acoplamento de olefinas utilizando catálise de Pd/PPh₃ e Et₃N como base e piperidina como solvente³⁸, no mesmo ano Cassar iniciou os trabalhos relacionando halogenetos de arilo e acetiletos utilizando catalisadores baseados em Ni⁰ e Pd⁰ em presença trifenilfosfina e metóxido de sódio ou fenóxido de sódio que permitiu a formação de compostos arilacetilenos⁴¹.

Cassar observou diferenças entre o comportamento dos metais, Ni⁰ sendo restrito devido a sua coordenação inativa perante a tripla ligação formando complexos muito estáveis o que reduz sua capacidade de sofrer adição oxidativa que é um passo importante destes protocolos^{20, 41}.

¹⁸ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Reviews*, 107, 874-922, 2007.

²⁰ BELETSKAYA, I. P.; LATYSHEV, G. V.; TSVETKOV, A. V.; LUKASHEV, N. V. *Tetrahedron Letters*, 44, 5011-5013, 2003.

²¹ GUJADHUR, R. K.; BATES, C. G.; VENKATARAMAN, D. *Organic Letters*, 3, 4315-4317, 2001.

³⁷ NICHOLAS, C. B.; BUCHWALD, L. *Strem Chemike*, v. XXVII, 1-64, 2014.

³⁸ LITKE, A. F.; FU, G. C. *Angewandte Chemie*, 41, 4176-4211, 2002.

³⁹ VORONOVA, K.; HOMOLYA, L.; UDVARDY, A.; BÉNYEI, A.; JOÓ, F. *ChemSusChem*, 00, 1-11, 2014.

⁴⁰ OKURO, K.; FURUUNE, M.; MIURA, M.; NOMURA, M. *Tetrahedron Letters*, 33, 5363-5364, 1992.

⁴¹ CASSAR, L. J. *Journal of Organometallic Chemistry*, 93, 253-257, 1975.

Já os complexos de paládio apresentam ligações mais fracas com os acetilenos, demonstram melhor dissociação com os ligantes para se tornarem espécies mais reativas e assim sendo mais efetivos para estas reações⁴¹. Outra observação importante relatada por Cassar é a influência dos grupos substituintes presente nos halogenetos de arilo, iodobenzeno se mostrou mais reativo que o bromobenzeno⁴¹.

Sonogashira e Hagihara dando continuidade à pesquisa de Heck e Cassar para acoplar halogenetos de arilo com alcinos, perceberam que utilizando catálise de paládio com adição de uma pequena proporção de CuI aumentava progressivamente a velocidade da reação, e desenvolveu seu protocolo para alquilação de halogenetos de arilo com alcinos e assim conseguiram trabalhar em alguns casos, dependendo do substrato utilizado, com temperatura mais branda e tempo de reação reduzido, tornando o método mais viável e versátil^{18, 32, 36, 37} que os anteriores que eram realizados com altas temperaturas e pouca tolerância a alguns grupos funcionais presente nos halogenetos de arilo^{20, 21}.

Muitos trabalhos têm sido publicados com o intuito de melhorar este protocolo, em 2003 Beletskaya e colaboradores investigaram diferentes complexos de Ni para os protocolos de Sonogashira utilizando como precursores 4-iodoanisolona com fenilacetilenos em presença da co-catálise de Cu, obtendo melhor rendimento quando utilizado dioxano como solvente e K₂CO₃ como base a 100 °C catalisadas por complexo de níquel (Ni(PPh₃)₂Cl₂) fornecendo 94% de rendimento, este tolerava tanto o uso de substituintes doadores como retiradores de elétrons²⁰.

Trabalhos posteriores desenvolveram acoplamentos de Sonogashira sem adição de co-catálise de CuI, com o objetivo de aumentar a reatividade da reação e utilizarem temperaturas mais brandas e uma menor formação de derivados, assim tornando a síntese de Sonogashira ainda mais versátil. Neste procedimento são utilizadas grandes quantidades de amina o que não é viável do ponto de vista econômico da reação e desvantajosos quando pensamos em síntese baseadas nos processos de Química verde^{36, 42}.

¹⁸ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Society Reviews*, 107, 874-922, 2007.

²⁰ BELETSKAYA, I. P.; LATYSHEV, G. V.; TSVETKOV, A. V.; LUKASHEV, N. V. *Tetrahedron Letters*, 44, 5011-5013, 2003.

²¹ GUJADHUR, R. K.; BATES, C. G.; VENKATARAMAN, D. *Organic Letters*, 3, 4315-4317, 2001.

³² CONSORTI, C. S. UFRGS/Porto Alegre. 2004.

³⁶ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Society Reviews*, 40, 5084-5121, 2011.

³⁸ LITKE, A. F.; FU, G. C. *Angewandte Chemie*, 41, 4176-4211, 2002.

⁴¹ CASSAR, L. J. *Journal of Organometallic Chemistry*, 93, 253-257, 1975.

⁴² ANASTAS, P.; EGHBALL, *Chemical Society Reviews*, 39, 301-312, 2010.

Ljungdahl e colaboradores em 2008 estudaram o mecanismo do acoplamento cruzado de Sonogashira sem adição de cobre com fenilacetilenos, segundo os autores existem dois caminhos viáveis para o acoplamento, sendo um deles a desprotonação do alcino coordenado realizada por uma base e eliminação reductiva subsequente, e a outra envolve carbopalação e eliminação de β -hidreto ⁴³.

Segundo os autores cálculos de Hammett indica que existe uma mudança no mecanismo de reação quando usados substratos de alquino ricos e pobres em elétrons. Foi observado que existe uma dependência da natureza e da concentração da base (amina) para diferentes substratos, de acordo com trabalhos anteriores e cálculos computacionais, acredita-se que a energia da reação para a transferência de prótons é reduzida por grupos retiradores de elétrons e aumentada por grupos doadores de eletrodos o que comprova a dependência pelo substrato ⁴³.

Estudos mais detalhados com grupos substituintes mostram que grupos ricos em elétrons tem uma forte dependência da base que inclui uma formação lenta de um complexo catiônico Pd-alquino, através de uma troca haleto-amina, seguindo pelos estudos de Hammett a taxa de reação cresce com o aumento da nucleofilicidade da amina aplicada na reação. Já os pobres em elétrons não demonstra dependência de base, uma possibilidade para este fato é que grupos pobres em elétrons ativa o alquino suficientemente para uma desprotonação rápida, ocorre transferência de prótons a partir de um complexo não carregado para produzir o intermediário Pd-acetileto ⁴³.

O mecanismo da reação de Sonogashira vem sendo investigado de acordo com a literatura é um protocolo dependente de bases, ligantes, solventes e precursores catalíticos envolvido na reação pela qual são produzidas estruturas importantes na área da farmacologia como as isocumarinas que podem ser sintetizadas quando utilizados como precursores ácidos *o*-benzóicos e alcinos terminais ^{13, 14}. Isto é atribuído á facilidade de ciclização intramolecular que é possível quando ácido benzóico *orto* substituído reage com alcinos terminais ^{13, 14, 44}, ocorrendo um ataque eletrofílico a tripla ligação formando o intermediário cíclico.

¹³ SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; Pal, M. J, *Journal of Organic Chemistry*, 70, 4778-4783, 2005.

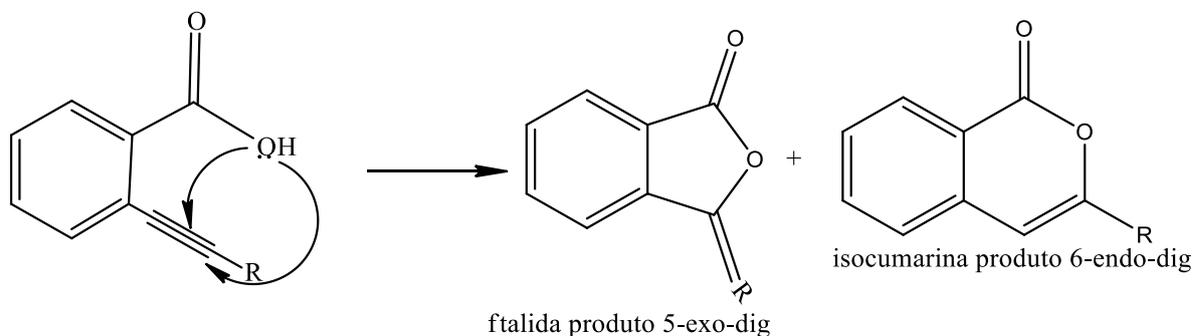
¹⁴ HONORATO, G. A. *Patente do Brasil BR. 10 2016 029220*, 2016.

⁴³ LJUNGD AHL, T.; BENNUR. T.; DALLAS, A.; EMTENAS, H.; MARTENSSON, J. *Organometallics*, 27, 2490-2498, 2008.

⁴⁴ MINAMI, T.; NISHIMOTO, A.; NAKAMURA, Y.; HANAOKA, M. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42, 1700-1702, 1994.

Quando não se obtém um controle regioseletivo na etapa de ciclização pode ser formado dois produtos isocumarinas anéis de 6 membros e ftalidas anéis de 5 membros^{13, 44, 45}, podendo diferenciar o produto formado de acordo com a regra estabelecida por Baldwin^{13, 46}.

A regra de Baldwin estabelece que o produto seja formado de acordo com a geometria do carbono que sofre o ataque do nucleófilo, quando sp^3 é chamado tetragonal (tet), sp^2 trigonal (trig) e sp digonal (dig). Quando se usa o termo Exo indica que a ligação que se quebra é exocíclica (ligação dupla para fora do anel) ao anel que se forma ou Endo indica a quebra de uma ligação endocíclica (ligação dupla para dentro do anel) ao anel que se forma Esquema 7^{13, 14, 46}.



Esquema 7: Ciclização intramolecular obtendo produto 6-endo-dig isocumarinas e 5-exo-dig ftalidas.

Existem varios relatos na literatura envolvendo a síntese de isocumarinas utilizando ácido benzóico e alcinos terminais^{44, 45}. Subramanian estudando sínteses para obtenção de isocumarinas substituída na posição 3 perceberam que ácido *o*-iodobenzoico reagia suavemente com alcinos terminais em condições de Sonogashira podendo formar tanto compostos endo como exo Esquema 8, isso dependendo do solvente e precursor catalítico empregues na síntese¹³.

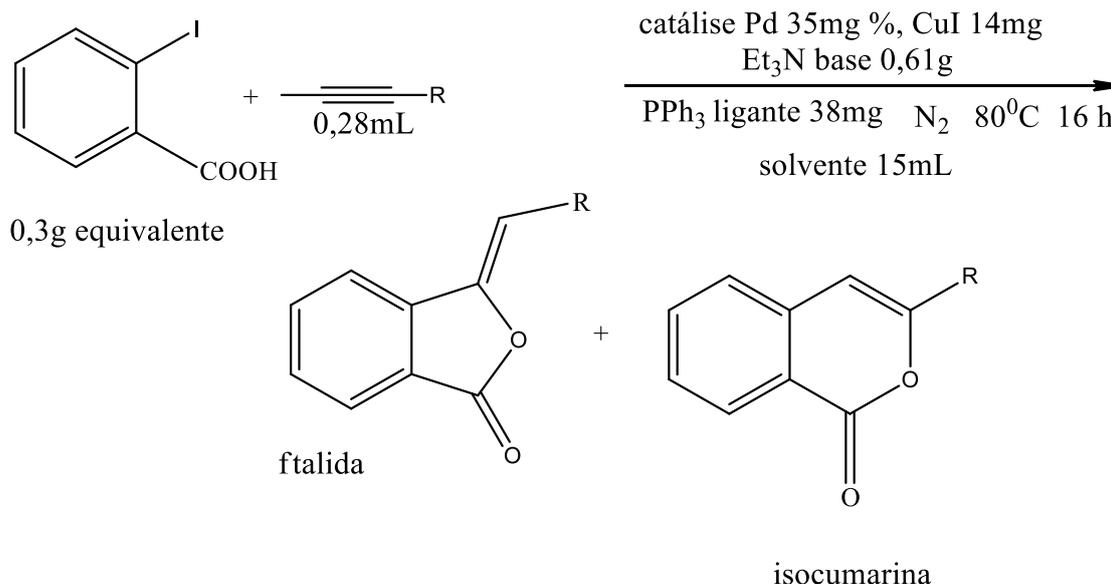
¹³ SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; Pal, M. J, *Journal of Organic Chemistry*, 70, 4778-4783, 2005.

¹⁴ HONORATO, G. A. *Patente do Brasil BR. 10 2016 029220*, 2016.

⁴⁴ MINAMI, T.; NISHIMOTO, A.; NAKAMURA, Y.; HANAOKA, M. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42, 1700-1702, 1994.

⁴⁵ SASHIDA, H.; KAWAMUKAI, A. *Synthesis*, 7, 1145-1148, 1999.

⁴⁶ BRANDIT, C. A.; COMASSETO, J. V.; FERAZ, H. M. C. *Química Nova*, 14, 165-174, 1991.



Esquema 8: Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira envolvendo ftalida e isocumarina como produtos.

Este trabalho foi o primeiro relacionando a catálise com nanopartículas de Pd/C suportado e apresentou bons rendimentos para formação de isocumarinas, utilizando uma pequena massa do catalizador 10% do metal que corresponde a 38 mg. Os autores investigando o melhor solvente para a obtenção seletiva de isocumarinas observaram que utilizando etanol conseguiram seletivamente a formação de isocumarinas com rendimento 75%, já quando utilizado DMF obteve-se formação majoritária de ftalida, assim como já é descrito pela literatura. Ao examinar álcool terc-butílico e isopropanol foi observado isolamento majoritário para isocumarina e como produto secundário ftalida¹³.

A síntese também foi realizada com complexo Pd(PPh₃)₂Cl₂ onde o principal produto isolado foi ftalida e com complexo Pd(PPh₃)₄ apresentou seletividade para isocumarinas¹³.

Ao proceder à síntese em etanol por 24 horas foi observada mudanças negativas no rendimento que foi reduzido para 55%. Também foi realizada a triagem nas mesmas condições de reação para outros alcinos terminais e ambos apresentaram bons rendimentos. Outro passo importante para a formação do produto foi a ciclização intramolecular, segundo os autores a seletividade e o bom rendimento é atribuído a utilização do catalisador nanoparticulado e o solvente etanol que por ser polar prótico estabilizou melhor o ânion catiônico de seis membros¹³.

¹³ SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; Pal, M. J, *Journal of Organic Chemistry*, 70, 4778-4783, 2005.

Outra vantagem para obter uma boa seletividade e rendimento nessas reações é a CTF-L¹⁴, Chow fez um estudo comparativo para avaliar o método tradicional utilizado nas reações de Sonogashira e a metodologia utilizando catálise de transferência de fase, observando que quando aplicada CTF obtém-se melhores rendimentos para o acoplamento¹⁹.

Honorato estudou o acoplamento de Sonogashira para síntese de isocumarinas utilizando CTF-L, no qual obteve excelente seletividade e rendimento 82% conseguindo reciclagem do catalisador sem perdas significativas por três ciclos consecutivos. Os procedimentos utilizando transferência de fase em acoplamento cruzado se tornou um procedimento superior em termos de eficiência quando comparadas às outras metodologias já utilizadas uma vez que este tipo de catálise contribuiu para melhores rendimentos reacionais, pois permite um maior contato entre os substratos e ainda permitindo reutilização do catalisador^{14, 19}.

¹⁴ HONORATO, G. A. **Patente do Brasil BR. 10 2016 029220**, 2016.

¹⁹ CHOW, H. F.; WAN, CH. W.; LOW, K. H. **Journal of Organic Chemistry**, 66, 1910-1913, 2011.

2.4 Catálise heterogênea

As reações de Sonogashira pode se proceder tanto por catálise homogênea como heterogênea, assim como é descrito pela literatura ^{12, 18, 36}. Quando analisamos sínteses para processos industriais em grande escala os catalisadores homogêneos são inviáveis, difíceis para isolar os intermediários, custo elevado nos procedimentos de separação e recuperação dos catalisadores, comparados aos heterogêneos que são separados facilmente do meio reacional com filtração ou centrifugação, baixo custo podendo ser facilmente recuperado para posterior uso ^{18, 32}.

Os catalisadores de complexos de paládio (homogêneos e heterogêneos) foram bem empregados nestas reações e buscando por novos catalisadores com o intuito de melhores condições reacionais e suprir as desvantagens dos métodos de catálise anteriores como incompatibilidade com alguns grupos funcionais, baixa atividade perante alguns substratos, seletividade e também o uso em sínteses industriais em larga escala, tem-se voltado á atenção para materiais nanoestruturados ^{12, 18, 36}.

2.4.1 Nanocatalisadores de Platina

A platina é um metal de transição que possuem excelentes propriedades catalíticas, é estável a temperaturas elevadas, possuem boas propriedades elétricas e resistência à corrosão, seu estado de oxidação mais comum é ⁺² e ⁺⁴, pouco reativa (de difícil oxidação), forma um alto numero de compostos de coordenação ⁴⁷.

Seu uso como catalisador já é conhecido como complexos catalíticos utilizados em varias reações como reações intramolecular de furanos ⁴⁸, conversores catalíticos, células a combustível ⁴⁹, adição oxidativa entre outras ^{50, 51}.

¹² BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. *Revista Virtual de Química*, 6, 495-550, 2014.

¹⁸ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Society Reviews*, 107, 874-922, 2007.

³² CONSORTI, C. S. UFRGS/Porto Alegre. 2004.

³⁶ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. *Chemical Society Reviews*, 40, 5084-5121, 2011.

⁴⁷ PRISCILA PEREIRA, P. S.; GUERRA, W. *Química Nova na Escola*, 32, 128-129, 2010.

⁴⁸ MARTÍN, B. M.; NEVADO, C.; CÁRDENAS, D. J.; ECHAVARREN, A. M. *Journal of the American Chemical Society*, 125, 5757-5766, 2003.

⁴⁹ SALGADO, J. R. C.; GONZALEZ, E. R. *Eclética Química*, 28, 77-85, 2003.

⁵⁰ RENDINA, L. M.; PUDDEPHATT, R. J. *Chemical Reviews*, 97, 1735-1754, 1997.

⁵¹ SOUILLART, L.; CRAMER, N. *Chemical Reviews*, 115, 9410-9464, 2015.

Vários trabalhos vêm sendo publicados utilizando ligas bimetálicas ou multimetálicas ocorrendo uma associação entre platina e outros metais como Ni, Co, Ru e Sn entre outros, com intuito de aumentar o desempenho e a durabilidade dos catalisadores diminuindo o envenenamento da superfície metálica^{52, 53, 54, 55}.

Essas ligas formam núcleos estáveis em diâmetros menores comparadas as do metal puro^{51, 52}, podendo ocorrer mudanças na energia de quimissorção do metal, devido aos elétrons da banda d poderem formar ligações fracas ou fortes com o adsorvente e assim sintetizando nanocatalisadores seletivos contribuindo para que essas ligas sejam de grande eficiência apresentando boas propriedades superficiais.⁵²

Outro fator relevante que contribui para seletividade e eficiência desses materiais é o suporte de apoio, pois estes tem se mostrado muito promissor no quesito de melhorar a dispersão das partículas e evitar a aglomeração dos catalisadores e assim podendo ser reutilizado, tem grande influência no passo de nucleação e crescimento, atividade catalítica, resistência, visando aumentar o desempenho do catalisador⁵⁶.

A escolha do material com boas propriedades também é de relevante importância para o bom desempenho do catalisador, como materiais de difícil degradação, estáveis e resistentes que evite aglomeração após reutilização. São descritos vários trabalhos com diferenciados suportes para NPs como óxidos metálicos, alumina, nanotubos de carbono, carbono Vulcan, entre outros.^{14, 57}

Nosso grupo de pesquisa vem investigando reação de isocumarinas por acoplamento cruzado de Sonogashira, onde obtivemos êxito em investigar diferentes suportes a base de carbono utilizando paládio como precursor metálico, e agora buscando por novos métodos de obtenção de síntese de isocumarina utilizando outro metal a platina suportada (Pt/C) em carbono e platina decorada com estanho sobre o suporte de carbono (PtSn/C).

¹⁴ HONORATO, G. A. **Patente do Brasil BR. 10 2016 029220**, 2016.

⁵² FIGUEIREDOA, M. C.; SORSA, O. R. M.; AIS, A.; DOAN, N.; FELIU, J. M.; KALLIO, T. **Journal of Catalysis**, 329, 69-77, 2015.

⁵³ MAYRHOFER, K. J. J.; HARTL, K.; JUHART, V.; ARENZ, M. **Journal of the American Chemical Society**, 131, 16348-16349, 2009.

⁵⁴ CIAPINA, E. G.; GONZALEZ, E. R. **Journal of Electroanalytical Chemistry**. 626, 130-142, 2009.

⁵⁵ GODOI, D. R. M.; VILLULLAS, H. M.; PEREZ, J. **Journal of Power Sources**, 195, 3394-3401, 2010.

⁵⁷ RUBAN, A.; HAMMER, B.; STOLTZE, P.; SKRIVER, L. H.; NORSKOV, K. J. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 115, 421-429, 1997.

⁵⁷ OZIN, A. B. G. **Advanced Materials**, 4, 612-649, 1992.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Sintetizar o composto 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona e avaliar a atividade catalítica de nanopartículas de Pt sobre o suporte de carbono através de catálise de transferência de fase.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar a isocumarina, 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona via acoplamento cruzado de Sonogashira seguida de ciclização intramolecular.
- Avaliar o desempenho das decorações dos catalisadores de PtSn/C via catálise de transferência de fase.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Para realizarmos a síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona foi utilizado ácido *o*-iodobenzóico, octino, trietilamina Et₃N(base), trifenilfosfina PPh₃ (ligante), iodeto de cobre (co-catalisador) CuI, Pt/C (sem recobrimento), PtSn/C (com 50% de recobrimento), PtSn/C (com 60% de recobrimento), PtSn/C (com 70% de recobrimento), PtSn/C (com 75% de recobrimento), PtSn/C (100% de recobrimento) (catalisadores), acetato de etila, acetona, álcool etílico, álcool metílico, clorofórmio deuterado, hexano (solventes). Equipamentos balança analítica, câmera UV, centrífuga (minezebrifuge IKA[®] mini G 600 rpm), chapa elétrica, espectrômetro de da Brucker DPX-300.

Para realizarmos a síntese das NPs foi utilizado como solvente acetona, etilenoglicol, H₂O (deionizada, Ultrapure Type 1 water, Direct-Q[®] 3 UV) e 2-propanol. Reagente ácido cloroplatínico H₂PtCl₆, etilenoglicol (J. T. Baker), PA (sal de sódio de ácido acrílico Sigma Aldrich), carbono vulcan, cloreto de estanho dihidratado. Equipamentos célula convencional de três eletrodos, centrífuga (minezebrifuge IKA[®] mini G 600 rpm), disco de ouro, estufa (Soldsteel, esterilização e secagem), ultrason (Eco-SONICS Lavaduras Ultrassônicas), microscópio CM Philips operando com um canhão de emissão LaB6. O dispositivo foi equipado com ultratwin e operado a 200 KeV. As imagens foram tratadas com o software Axio Vision SE64 Rel.4.8, potenciostato / galvanostato μ Autolab e ultrassom.

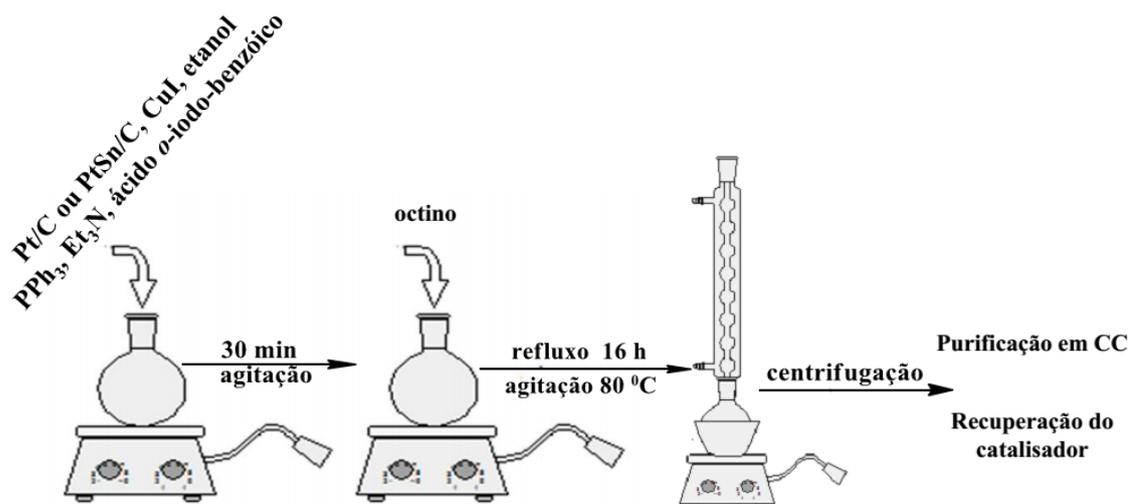
4.2 Metodologia de Síntese

4.2.1 Síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona

Seguindo a metodologia do artigo de Subramanian foi preparada uma mistura contendo: 1,210 mmol de **ácido iodo *o*-benzóico**, 0,140 mmol de **PPh₃**, 0,07 mmol de **CuI**, 6,05 mmol de **Et₃N**, 15 mL de **etanol** e 2 mg de NPs de Pt/C ou PtSn/C, mantido sob agitação a temperatura ambiente, durante 30 min. Após este período, foi adicionado gota a gota 2,42 mmol de **octino** (composto acetilênico), submeteu-se essa mistura em refluxo a 80 °C, por 16h. Ao termino deste período, manteve-se a reação em repouso até a temperatura ambiente. Procedendo foi realizada a centrifugação para a separação dos compostos formados e catalisador.

O produto, sobrenadante da reação, foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila, com o sistema solvente hexano/AcOEt nas proporções 9,75/0,25, 9,5/0,5 e 9/1.

O catalisador, sólido da reação, foi submetido à lavagem alternadas de metanol e acetona por seis sequências, sempre separando as fases por centrifugação, após lavagem, ativou-se o material, deixando em estufa 60 °C por 12h Esquema 9.



Esquema 9: Esquema apresentando as fases reacionais para a obtenção da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona.

4.3 Caracterização da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona

Caracterizou-se a isocumarina (3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona) por ressonância magnética nuclear RMN de ¹H e ¹³C utilizando como solvente CDCl₃ e TMS como referência interna usando-se radiofrequência 300 MHz em um campo magnético de 7,05, ambas as análises foram realizados no Instituto de Química, UFMS.

Os deslocamentos químicos para o ¹H e ¹³C são dados na escala δ (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) representadas em hertz (Hz). As áreas dos picos dos espectros de RMN de ¹H foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: **s**: singlete; **d**: duplete; **t**: triplete; **q**: quarteto e **m**: multiplete.

Dados do espectro do composto 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 8 (ppm) = 0,87 (s, 3H); 1,35 (m, 6H); 1,68 (m, 2H); 2,50 (t, 2 H); 6,23 (s, 1H); 7,32 (d, *J* = 7,8, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 8,23 (d, *J* = 7,9, 1H).

Dados do espectro de RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃): 8 (ppm) = 14,0 (C₆); 22,5 (C₅); 26,8 (C₄); 28,7 (C₃); 31,5 (C₂); 33,5 (C₁); 158,3(C₃); 102,8 (C₄); 177,8 (C₁); 125,0(C₅); 127,5 (C₆); 129,5 (C₇); 134,6 (C₈).

4.4 Síntese das nanopartículas de platina

As NPs foram preparadas no Laboratório de Materiais Aplicados em Eletroquímica (LME) da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), com a orientação do Professor Dr. Cauê Martins realizado os experimentos pelo aluno Thiago Almeida. Foi aplicado o método de poliol utilizando H_2PtCl_6 como precursor metálico, assistido por agentes estabilizantes etilenoglicol e Pa, carbono Vulcan como suporte, cloreto de estanho dihidratado para decoração^{58, 59}.

4.4.1 Síntese das nanopartículas de Pt immobilizadas sobre suporte de carbono(Pt/C)

Quantidades adequadas do precursor metálico H_2PtCl_6 (195,08g) são misturadas ao carbono (60 mg), agente estabilizante PA (1,29 mg) e uma solução de etilenoglicol (113,76 ml)/água 3:1 (V:V) em um balão de 100 ml. Posteriormente foi utilizado banho de óleo em refluxo a uma temperatura de 140° C por 4 horas. A relação PA/metál foi ajustado para 3, para obter nanopartículas bem dispersas e a carga do metal foi ajustado para 40 %. As dispersões contendo as nanopartículas foram lavadas com água deionizada e centrifugadas 5 vezes para eliminar resíduos de síntese, posteriormente levada a uma estufa a 60° C por 12 horas, para secar e obter um pó preto (Pt/C).

4.4.2 Nanopartículas de Pt/C decorada com Sn

As dispersões nanoparticuladas de Pt/C foram preparadas com adição de 2 mg do pó (Pt/C) armazenadas em um eppendorf contendo 1 mL de água, disperso em banho ultrassônico. As NPs de Pt/C foram decoradas com ad-átomos ex situ, utilizando banho ultrassônico na presença do precursor metálico, como descrito na literatura⁶². As nanopartículas de Pt/C foram decoradas adicionando sal de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ à dispersão em uma faixa de concentração de 0,05% a 5 % do conteúdo de metal do catalisador.

⁵⁸ FIEVET, F.; LAGIER, J. P.; FIGLARZ, M. *MRS Bulletin*, 14, 29-34, 1989

⁵⁹ ARMENDÁRIZ, V.; MARTINS, C. A.; TROIANI, S. E.; OLIVEIRA, L.C.; STROPA, J. M.; CAMARA, G. A.; MARTINS, ME.; FERNÁNDEZ, P. S. *Electrocatalysis*, 5, 279-287, 2014.

Para decoração, as dispersões das NPs foram submetidas a banho ultrassônico em uma faixa de tempo 1-300 s, resultando em ampla faixa de grau de recobrimento (Θ_M , onde M é o ad-átomo)⁵². Posteriormente, as dispersões de NPs de Pt/Sn/C decoradas com diferentes θ (tetras) de Sn foram lavadas com água deionizada e centrifugada por 3 vezes para eliminar remanescentes do precursor metálico.

4.4.3 Preparação de eletrodos suportados em carbono

Cada dispersão contendo material nanoparticulado (decorado ou não) foi submetida a banho ultrassônico por 20 min e uma alíquota de 30 μL do material correspondente foi imobilizada em disco de Au de 0,24 cm^2 de área superficial. Este protocolo foi repetido para todas as amostras e as dispersões correspondentes foram utilizadas como eletrodos de trabalho.

Previamente o Au foi polido até acabamento especular em alumina, limpo minuciosamente com acetona, 2-propanol e água em banho ultrassônico, seguido por uma limpeza eletroquímica, que consiste em 30 ciclos voltamétricos em 0,5 mol L^{-1} H_2SO_4 em uma faixa de potencial de 0,05 - 1,75 V com velocidade de 0,05 V s^{-1} .

⁵² FIGUEIREDOA, M. C.; SORSA, O. R. M.; AIS, A.; DOAN, N.; FELIU, J. M.; KALLIO, T. *Journal of Catalysis*, 329, 69-77, 2015.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização eletroquímicas das NPs de Platina

As medidas eletroquímicas foram realizadas no LME pelo aluno Thiago Almeida utilizando uma célula convencional de três eletrodos livre de oxigênio (solução saturada de N_2), ligado a um potenciostato / galvanostato μ Autolab. As nanopartículas depositadas no Au foram utilizadas como eletrodo de trabalho, utilizou-se um eletrodo reversível de hidrogênio (RHE) como referência e um eletrodo de Pt de elevada área superficial como contra-eletrodo. Todas as medidas eletroquímicas foram realizadas a 25°C .

Para determinar os diferentes Θ_{Sn} , devem-se atentar para algumas características dos voltamogramas cíclicos da platina em meio ácido. A Figura 5 representa um perfil do comportamento voltamétrico representativo, o qual pode ser dividido em 5 regiões.

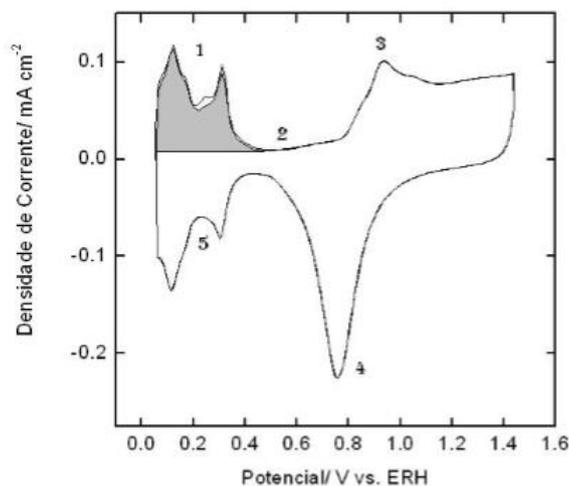


Figura 5: Voltamograma cíclico para platina policristalina obtida a uma velocidade de 100 mV s^{-1} em HClO_4 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$.

Região 1: Os picos correspondem as reações de ionização de hidrogênio atômico adsorvidos na superfície da platina; **Região 2:** Correspondente a uma região onde não ocorre processos superficiais específicos, exceto o processo de carregamento da dupla camada elétrica. A corrente constante é típica para o comportamento de um capacitor; **Região 3:** As correntes correspondem às reações de formação de óxidos superficiais, os quais correspondem a reações parciais sucessivas de oxidação da água; **Região 4:** Corresponde ao processo de redução dos óxidos superficiais formados na etapa anterior; **Região 5:** Correspondente às reações de deposição (adsorção) de hidrogênio atômico, as quais ocorrem por decomposição redutiva das moléculas de água.

Após a análise do gráfico, é possível entender como se realiza o cálculo para determinar o grau de recobrimento, pois o hidrogênio não adsorve sobre o Sn. Dessa forma, a redução de Sn sobre a superfície de Pt impede a redução de H, diminuindo a carga de desorção de H na etapa seguinte (Região 1 da Figura 5). Portanto, a correlação entre as cargas de desorção de H sobre superfície decorada e não decorada permite determinar o θ_M da superfície decorada, através da supressão da região das reações de ionização de hidrogênio atômico adsorvidos na superfície de platina. Θ_{Sn} foi calculado com base em trabalhos anteriores⁶⁰, como apresentado na Eq. (1):

$$\Theta_{Sn} = 1 - \Theta_H = (q_H^0 - q_H^{Sn})/q_H^0 \quad (1)$$

q_H^0 é a carga envolvida na desorção de hidrogênio na NPs Pt/C e q_H^{Sn} é a carga envolvida na desorção de hidrogênio na superfície de Pt/C decorada com Sn. Todas as decorações de Sn foram estimadas considerando 1.0 como uma camada completa de Sn, isto é, a supressão da região das reações de ionização de hidrogênio atômico adsorvidos na superfície de platina, sendo calculada considerando 210 μC como carga envolvida na desorção de uma monocamada de hidrogênio por centímetro quadrado. A Figura 6 apresenta os perfis de desorção de H em meio ácido para as diferentes superfícies.

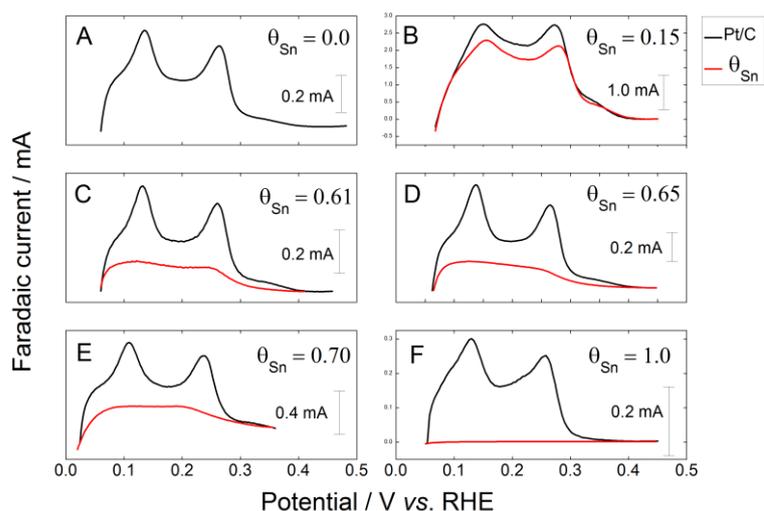


Figura 6: Voltamogramas lineares correspondentes à região de desorção de hidrogênio para nanopartículas de Pt/C sem decoração (a) e decoradas com θ_{Sn} (b-f). Perfis obtidos de voltamogramas cíclicos a $0,05 \text{ V s}^{-1}$ em H_2SO_4 $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ entre $0,05\text{-}0,8 \text{ V vs. RHE}$.

⁶⁰ CANEPEPE, G. L.; ALMEIDA, T. S.; ZANATA, C. R.; TEXEIRA-NETO, E.; FERNÁNDEZ, P. S.; CAMARA, G. A.; MARTINS, C. A. *Environmental*, 200, 144-120, 2017.

A caracterização eletroquímica das nanopartículas (Pt/C ou Sn/Pt/C) foi realizada em solução de $0,5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ em uma faixa de potencial de 0,05-0,8 V com velocidade de $0,05 \text{ V s}^{-1}$, todos os experimentos seguiram este protocolo.

5.2 Caracterização física das nanopartículas de Platina

A morfologia e distribuição de tamanho das nanopartículas de Pt/C foram caracterizadas por TEM, como pode ser observado Figura 7 as NPs de Pt/C estão bem distribuídas sobre o suporte de carbono, com poucos pontos de aglomeração, não possuem forma definida, sendo majoritariamente esféricas. Dessa forma, não existe influência de orientação de defeitos superficiais predominantes na reação catalisada pelas NPs. Portanto, o efeito de catálise será resultado do efeito sinérgico entre Pt e Sn.

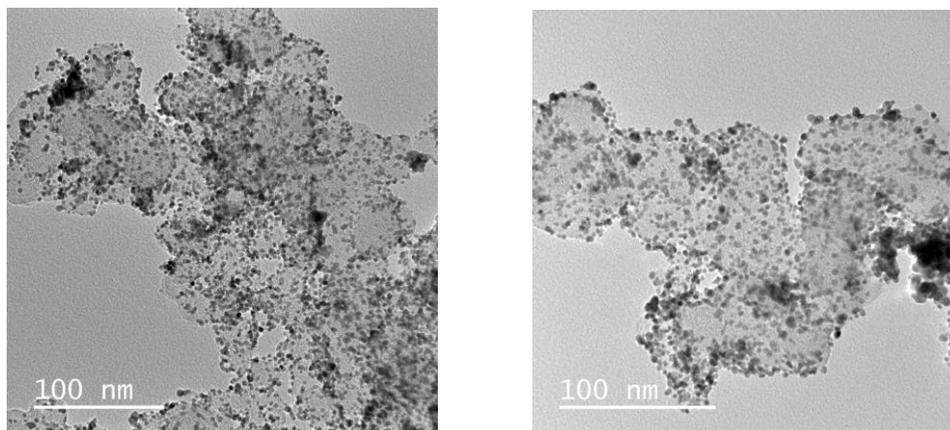


Figura 7: Imagem obtidas por microscopia eletrônica de transmissão das nanopartículas de Pt/C.

Após medida de 200 NPs foram identificadas a faixa de distribuição de tamanho das NPs de Pt/C entre 2-5 nm com estreita distribuição de tamanho com média de 3,0 nm, descrita na forma de uma curva Gaussiana (curva azul) de acordo com a Figura 8.

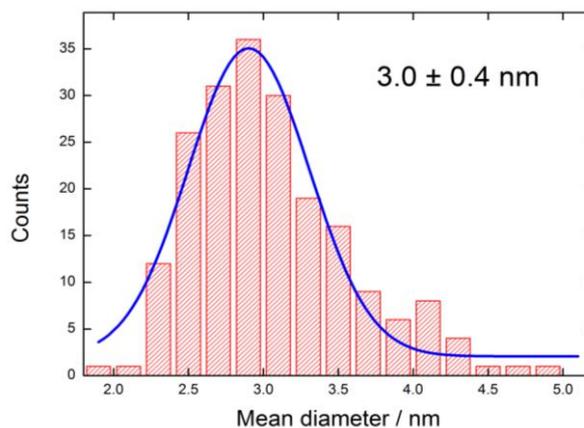


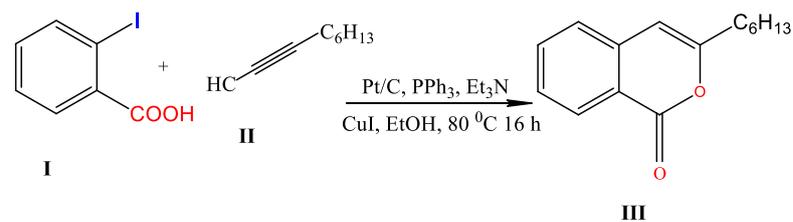
Figura 8: Histograma de distribuição de tamanho das nanopartículas de Pt/C.

De acordo com histograma de distribuição obteve-se controle no tamanho das NPs obtendo pouca variação entre 2,0 a 5,0 nm com maior proporção para tamanhos de 3,0 nm.

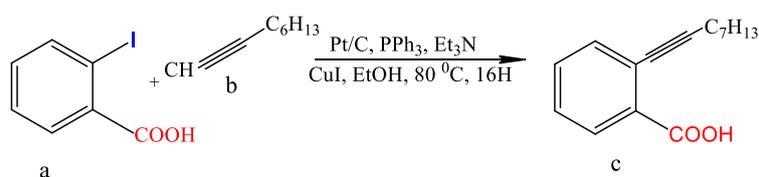
5.3 Síntese da isocumarina 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona

Como mencionada anteriormente as espécies estruturais de isocumarinas são de grande relevância na indústria devido às propriedades medicinais que possuem. Devido à ampla aplicabilidade desta estrutura, foi realizado neste presente trabalho um estudo em busca de novas e melhores condições para a obtenção do composto.

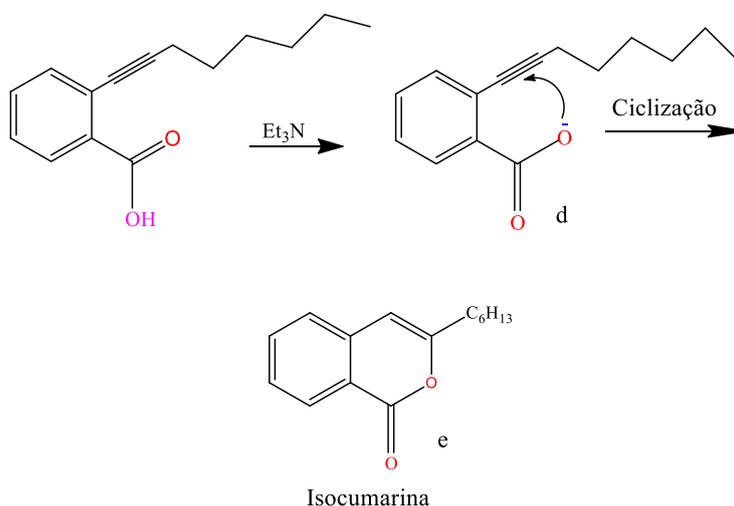
Para a obtenção da isocumarina (3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona), foi utilizado como substratos ácido *o*-iodobenzóico e 1-octino, proporção de 1:2, na presença da base Et₃N, como ligante PPh₃, CuI como co-catalizador, etanol como solvente em quantidades catalíticas nas proporções Pt/C, PtSn/C 50% , PtSn/C 65%, PtSn/C 70% , PtSn/C 75% e PtSn/C 100% como catalisador de acordo com o Esquema 10.



Primeira etapa



Segunda etapa



Esquema 10: Esquema de síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona via acoplamento de Sonogashira e ciclização intramolecular.

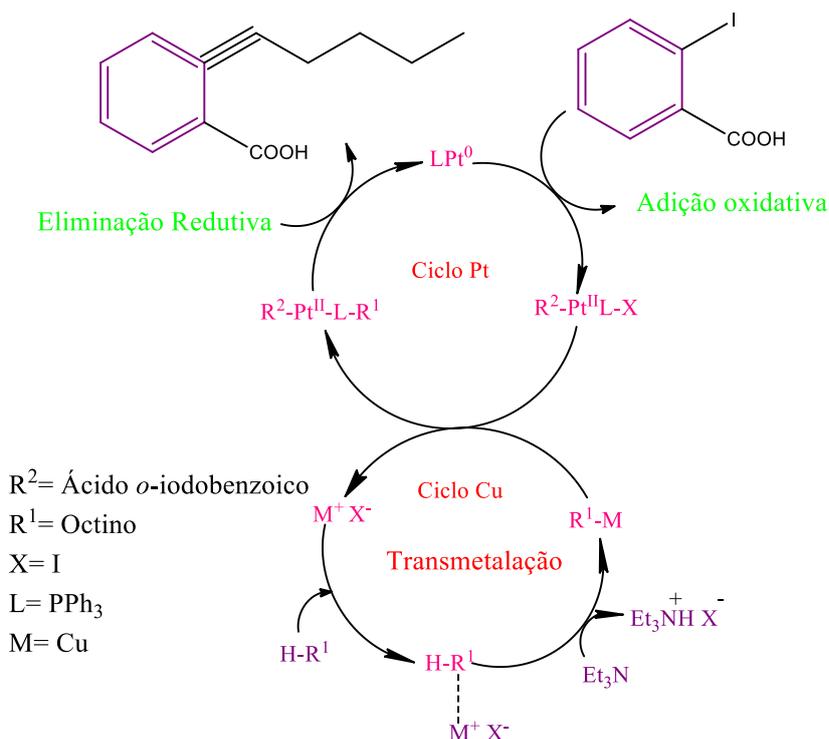
A reação global ocorre *in situ* em duas etapas, na primeira etapa é formado o intermediário ácido *orto*-aquilbenzóico (Estrutura c) e na segunda etapa ocorre a ciclização intramolecular que nos leva ao produto alvo (Estrutura d).

A primeira etapa do acoplamento ocorre com a utilização dos reagentes de partida haleto de arila (ácido *o*-iodobenzóico) e um alcino terminal (octino), catalisada por Pt/C e PtSn/C. Esse processo requer a formação de um complexo formado na presença de uma base (Et₃N) e tem como co-catalisador iodeto de cobre (CuI), como já foi descrito na revisão deste trabalho.

Esta condição reacional foi baseada no trabalho de Subramanian que obteve isocumarina com bom rendimento e seletivamente por este protocolo ¹². Essa metodologia já empregada pelo nosso grupo de pesquisa anteriormente no estudo com diferentes suportes catalíticos utilizando Pd onde obtivemos excelentes rendimentos ¹³.

Esse tipo de reação tem grande relevância para as sínteses orgânicas, pois permite a formação de ligações carbono-carbono, possibilitando a construção de diversas estruturas difíceis de obter por outros métodos. Quando esse tipo de ligação é promovido pela catálise de metais de transição como paládio, cobre, níquel e platina, é chamado de acoplamento cruzado. Já foram alcançados excelentes resultados utilizando catalisadores baseados em Pd.

O Esquema 11 apresenta o ciclo catalítico para a formação 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona seguindo o modelo que é proposto para a reação do acoplamento Sonogashira.



Esquema 11: Ciclo catalítico para a síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona utilizando platina.

Primeiramente ocorre a adição oxidativa do catalisador ao estado (II), promovido pela adição do haleto de arila (ácido *o*-iodobenzóico) no complexo de Pt como pode ser observado no ciclo catalítico. Este complexo sofre transmetalacão com cobre-aquinil formado no meio reacional a partir do alcino terminal e o iodeto de cobre, na presença de uma base.

Formado o complexo de platina com o ligante PPh₃ e os substratos alquílicos, ocorre a eliminação redutiva, regenerando assim platina ao estado zero novamente formando ácido *orto*-alquilbenzóico. Posteriormente ocorre ciclização intramolecular que é favorecida pela presença do grupo carboxílico na posição *orto* do ácido. O intermediário ácido ortoalquinilbenzóico gera um híbrido de ressonância ao ter seu próton ácido H abstraído pela base e ocorre ataque desta espécie a tripla ligação formando o produto ciclizado, quando não se obtém o controle regioseletivo, pode ser obtido dois produtos as ftalidas ou isocumarinas, assim como já é descrito pela literatura, dependendo das condições reacionais utilizadas ¹².

Neste trabalho sintetizamos a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona utilizando NPs de Pt e PtSn com alta seletividade mesmo quando reduzimos a quantidade estequiométrica dos matérias de partida equivalentemente em 10 vezes. A Tabela 1 mostra os resultados obtidos nas reações.

Tabela 1: Síntese de 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona catalisadas por Pt/C e PtSn/C com diferentes recobrimentos.

Entrada	Recobrimento de Sn	Rendimento
1	Pt/C 0%	5,5 %
2^c	Pt/C 0 %	6,8 %
3^c	PtSn/C 50 %	4,3 %
4	PtSn/C 65 %	7,2 %
5^c	PtSn/C 70 %	8,3 %
6^c	PtSn/C 75 %	4,7 %
7	PtSn/C 100 %	6,8 %
8^a	Sem catalisador	5,3 %
9^b	Na ₂ CO ₃	9,4 %

Condições reacionais: Ácido iodo *o*-benzóico (1,210 mmol), PPh₃ (0,140 mmol), CuI (0,07 mmol), Et₃N (6,05 mmol), 15 mL de etanol e 2 mg de NPs. ^aReações sem catalisador. ^bReações utilizando Na₂CO₃. ^c Reação com redução dos reagentes equivalentemente 10 vezes.

Nas entradas 1,4 e 7 obtivemos rendimentos entre 5,5 % a 7,2 % utilizando a mesma metodologia de Subramanian e Honorato. Nas entradas 2, 3, 5, 6 os materiais de partida foram reduzidos 10 vezes para testarmos à carga do catalisador (aproximadamente 1%) que é inferior as apresentadas pela literatura. Mesmo com a redução dos reagentes os rendimentos se mantiveram entre 4,3 % a 8,3 % não obtendo variação.

Na entrada 8 realizamos a síntese sem catalisador e obtivemos 5,3 % de rendimento, já na entrada 9 substituímos Et₃N por Na₂CO₃ e obtivemos 9,3 % de rendimento.

Variamos os recobrimentos com Sn e os rendimentos não obtiveram grandes diferenças, o esperado era que com a variação do recobrimento também se obtivesse uma mudança nos rendimentos devido à modificação na superfície metálica, uma vez que essas ligas facilitariam a adição oxidativa por permitir ligações mais fracas na superfície metálica, mas não observamos mudanças para esses protocolos.

Reduzimos as quantidades estequiométricas dos reagentes e os rendimentos são praticamente os mesmos, quando utilizamos PtSn/C com 70% de recobrimento obtivemos o maior rendimento reacional 8,3% e quando utilizamos 75% o menor rendimento 4,3. Quando trocamos a base obtivemos uma maior proporção de rendimento e quando realizamos a reação sem catalisador obtivemos resultados similares aos com catalisador.

Os baixos rendimentos alcançados pode ser pelo fato dos catalisadores de Pt/C e PtSn/C não serem efetivos para a reação do tipo Sonogashira e a formação do produto ocorreu pela ciclização intramolecular. Já a seletividade obtida se deu pelo solvente utilizado o etanol como já foi descrito por Subramanian¹³.

A estrutura do composto foi confirmada por RMN de ¹H (Figura 9) e de ¹³C (Figura 10). Os deslocamentos encontrados para estrutura foram semelhantes aos descritos pela literatura^{13, 14, 25, 28}.

¹³ SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; Pal, M. J. *Journal of Organic Chemistry*, 70, 4778-4783, 2005.

¹⁴ HONORATO, G. A. *Patente do Brasil BR. 10 2016 029220*, 2016.

²⁵ TAJUDEEN, S. S.; KHAN, N. F. *Synthetic Communications*, 37, 3649-3656, 2007.

²⁸ QADEER, G.; RAMA, N. H.; FAN, Z. J.; LIU, B.; LIU, X. F. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18, 1176-1182, 2007.

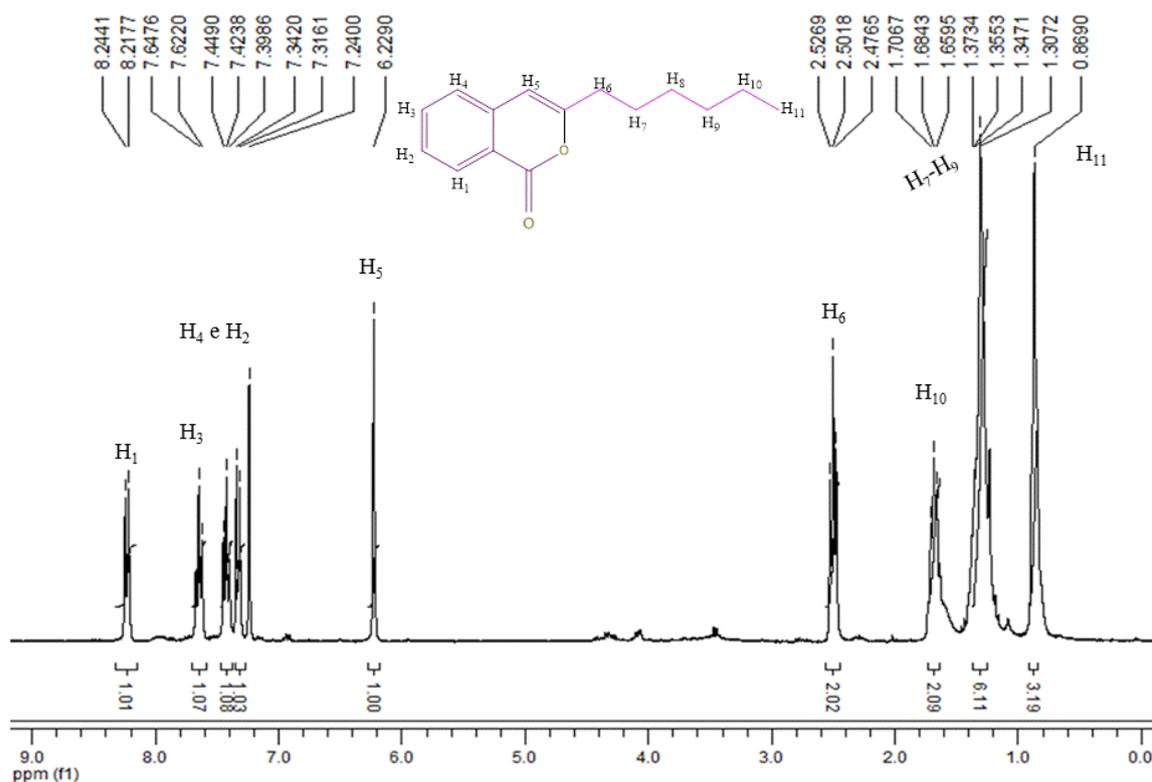


Figura 9: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,87 (s, 3H); 1,35 (m, 6H); 1,68 (m, 2H); 2,50 (t, 2H); 6,22 (s, 1H); 7,32 (d, 1H, J= 7,8 HZ); 7,42 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 8,22 (d, 1H, J= 7,9 HZ), referente a 3-hexil-1H-isocromen-1-ona.

No espectro de RMN de ¹H do produto obtido foi possível observar vários sinais, que confirmam a estrutura da isocumarina (3-hexil-1H-isocromen-1-ona). Dentre eles, foram observados sinais para quatro hidrogênios aromáticos em δ 7,32 (**H**₄), 7,64 (**H**₃), 7,42 (**H**₂) e 8,23 (**H**₁), além dos sinais atribuídos ao fragmento $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$. O sinal mais relevante observado nesse espectro, todavia, foi o do hidrogênio olefínico **H**₅, que apareceu como singlete em δ 6,23. É importante salientar que o hidrogênio olefínico do possível produto secundário de ciclização 5-exo-dig (ftalidas) teria deslocamento químico em torno de δ 5,2. Como não foi verificado indício da presença desse sinal, concluiu-se que a isocumarina fora obtida com elevado grau de pureza e alta seletividade; conclusão corroborada pela multiplicidade observada para os hidrogênios alílicos, **H**₆ [δ 2,50 (t); J=7,6 Hz].

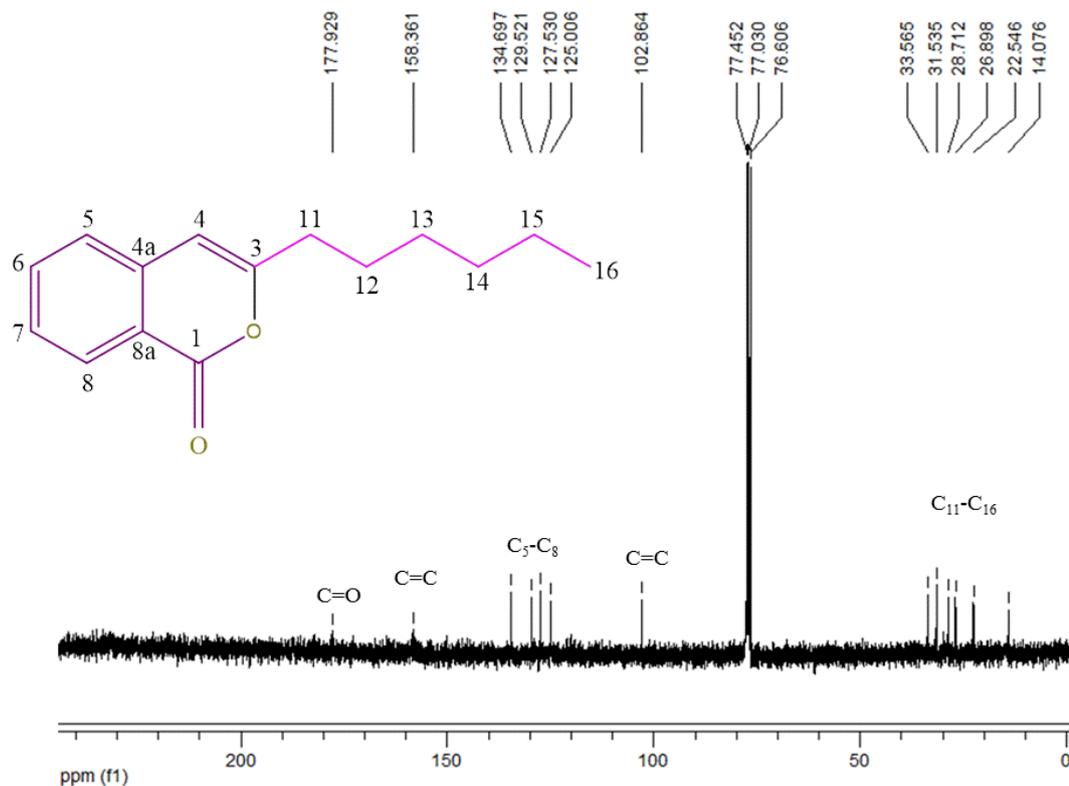


Figura 10: Espectros de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3): 8 (ppm): 14,0 (C_6); 22,5 (C_5); 26,8 (C_4); 28,7 (C_3); 31,5 (C_2); 33,5 (C_1); 158,3(C_3); 102,8 (C_4); 177,8 (C_1); 125,0(C_5); 127,5 (C_6); 129,5 (C_7); 134,6 (C_8), referente a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura 10), confirmou-se a formação do produto desejado. Nesse espectro foram observados 14 sinais. Foram especificamente observados seis sinais de carbonos alifáticos em δ 14,0, 22,5, 26,8, 28,7, 31,5 e 33,5, atribuídos à hexila, um sinal de carbono carboxílico em δ 177,8, além de mais seis sinais de carbonos sp^2 , sendo um de carbono não hidrogenado (δ 158,3) e cinco de carbonos metínicos (δ 134,7, 129,5, 127,5, 125,0 e 102,9). Embora os sinais dos carbonos não hidrogenados C_{4a} e C_{8a} não tenham sido observados, baseando-se em uma análise conjunta dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , bem como por meio da análise por CCD com co-eluição utilizando um padrão autêntico, foi possível caracterizar o produto obtido como sendo a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona. Por fim, destaca-se que uma comparação dos valores de deslocamentos químicos obtidos com aqueles disponibilizados na literatura, e com os de uma amostra autêntica previamente sintetizada em nosso grupo de pesquisa, permitiu confirmar a formação da isocumarina definitivamente.

Sendo assim, por meio desta metodologia, conseguimos sintetizar a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona de forma seletiva. Porém, salienta-se que o rendimento obtido foi inferior aos já registradas na literatura. Subramanian, por exemplo, conseguiu 75% de rendimento, e Honorato 81,2% de rendimento, quando eles [ambos] utilizaram NPs de Pd.

6 CONCLUSÃO

Reproduzindo o trabalho de Subramanian no qual conseguimos uma síntese seletiva para isocumarina 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona, às condições reacionais foram preparadas de modo a favorecer apenas formação da isocumarina com alta seletividade e fácil separação em Cromatografia em coluna.

Esta é a primeira vez que se utiliza NPs de Pt no acoplamento de Sonogashira, utilizamos a metodologia do trabalho de subramanian partindo dos substratos ácido *o*-iodobenzóico e octino, seguida de ciclização intramolecular, por meio catálise de transferência de fase, obtivemos seletividade para o composto alvo, no entanto as reações apresentaram baixo rendimento e pouca variação com a decoração de Sn.

Reduzimos os reagentes de partida e trocamos a base e mesmos assim os rendimentos se mantiveram baixos entre 4,3 a 9,3%, sendo assim concluímos que as NPs de Pt/C e PtSn/C decoradas são ineficiente para protocolos de acoplamento de Sonogashira, isso podendo ser atribuído ao menor potencial de redução do metal ou a escolha de base e ligante inadequados, uma vez que essas reações são fortemente dependente dos mesmos.

Sabemos que o catalizador é capaz de sofrer os processos envolvidos na síntese, pois obtivemos formação do produto com baixos rendimentos, embora apresentou uma excelente seletividade. Este é um trabalho inicial ainda precisa-se estudar sobre esses protocolos utilizando catálise baseada em platina devido à falta de informações sobre o mesmo na literatura.

É de fundamental relevância que continuem a pesquisa para melhorar esses protocolos envolvendo acoplamentos cruzados, pois contribuem para a produção de diversos fármacos importante para melhoria na saúde humana.

7 REFERÊNCIAS

- 1 VERMA, A. K.; RUSTAGI, V.; AGGARWAL, T.; SINGH, P. A. Iodine-Mediated Solvent-Controlled Selective Electrophilic Cyclization and Oxidative Esterification of Alkynyl Aldehydes: An Easy Access to Pyranoquinolines, Pyranoquinolinones, and Isocoumarins. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 7691-7703, 2010.
- 2 MELO, J. O. F.; DONNICE, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Método de preparação aplicação e atividade farmacológica. **Química Nova**, v. 29, p. 569-579, 2006.
- 3 GOVDI, A. I.; KULYASHOVA, A. E.; VASILEVSKY, S. F.; BALOVA, I. A. Functionalized buta-1,3-diyne-N-methylpyrazoles by sequential “diacetylene zipper” and Sonogashira coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 762-765, 2017.
- 4 MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. A importância da síntese de fármacos. **Química Nova**, v. 3, p. 16-22, 2001.
- 5 STEPHENS, R. D.; CASTRO, C. E. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. **Journal of organic chemistry**, v. 28, p. 3313-3315, 1963.
- 6 BOUBERTEY, M. Y.; KROHN, K.; HUSSAINZ, H.; DONGOY, E.; SCHUL., B.; HU, Q. Tithoniamarin and tithoniamide: a structurally unique isocoumarin dimer and a new ceramide from *Tithonia diversifolia*. **Natural Product Research**, v. 20, p. 842-849, 2006.
- 7 SIMICA, M.; PAUNOVIC, N.; BORIC, I.; RANDJELOVIC, J.; VOJNOVIC, S.; RUNIC, J. N.; PEKMEZOVIC, M.; SAVIC, V. Functionalised isocoumarins as antifungal compounds: Synthesis and biological studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 235-239, 2015.
- 8 MORALES, P. C.; JUAN M.; AMARO, L. J. M.; BAHSAS, A. Isolation and characterization of (+)-mellein, the first isocoumarin reported in *Stevia* genus. **Avances en Química**, v. 8, p. 145-151, 2013.

- 9 ORFALI, R. S.; ALY, A. H.; EBRAHIM, W.; RUDIYANSYAH.; PROKSCH, P. Isochroman and isocoumarin derivatives from hypersaline lake sediment-derived fungus *Penicillium* sp. **Phytochemistry Letters**, v. 13, p. 234-238, 2015.
- 10 SAEED, A. Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 116, p. 290-317, 2016 .
- 11 TADD, A. C.; FIELDINGB, M. R.; MICHAEL C.; WILLIS, M. C. Palladium-catalyzed aryl halide carbonylation–intramolecular *O*-enolateacylation: efficient isocoumarin synthesis, including the synthesis of thunberginol A. **Chemical Communications**, v. 44, p. 6744-6746, 2009.
- 12 BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. Acoplamento cruzado C-C: Novas metodologias, aplicações e descobertas ao longo dos últimos anos. **Revista Virtual de Química**, v. 6, p. 495-550, 2014.
- 13 SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V.; BARANGE, D.; PAL, M. Synthesis of Isocoumarins via Pd/C-Mediated Reactions of *o*-Iodobenzoic Acid with Terminal Alkynes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 4778-4783, 2005.
- 14 UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL (Brasil). HONORATO, G. A. Processo de síntese de isocumarinas utilizando paládio em óxido de grafeno. **Patente do Brasil BR. 10 2016 029220**, 2016.
- 15 PEIXOTO, D. S. A. **Arilação intramolecular catalítica de iminas e análogos – Potenciais fármacos para as doenças neurodegenerativas**. Évora - PO, Instituto de investigação e formação avançada Universidade de Évora 2016, Tese de Doutorado, 277 p.
- 16 WANG, M.; LI, P.; WANG, L. Microwave irradiated solventless sonogashira reaction on nickel(0) powder doped $\text{Kf}/\text{Al}_2\text{O}_3$. **Synthetic Communications**, v. 34, p. 2803-2812, 2004.
- 17 LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de transferência de fase. **Química nova**, v. 23, p. 641-652, 2000.

18 CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, p. 874-922, 2007.

19 CHOW, H. F.; WAN, C. W.; LOW, K. H.; YEUNG, Y. A highly selective synthesis of diarylethyne and their oligomers by a palladium-catalyzed sonogashira coupling reaction under phase transfer conditions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, p. 1910-1913, 2001.

20 BELETSKAYA, I. P.; LATYSHEV, G. V.; TSVETKOV, A. V.; LUKASHEV, N. V. The nickel-catalyzed Sonogashira–Hagihara reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 5011-5013, 2003.

21 GUJADHUR, R. K.; BATES, C. G.; VENKATARAMAN, D. Formation of aryl–nitrogen, aryl–oxygen, and aryl–carbon bonds using well-defined copper(i)-based catalysts. **Organic Letters**, v. 3, p. 4315-4317, 2001.

22 SADDIQA, A.; USMAN, M.; CAKMAK, O. Isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins, amazing natural products: a review. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 41, p. 153-178, 2017.

23 PANTALEÃO, CL.; LUCHS, A. Cancer and experimental models of mouse tumor. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 69, p. 439-445, 2010.

24 NAPOLITANO, E. The synthesis of isocoumarins over the last decade. a review. **Journal for Organic Synthesis**, v. 29, p. 631-664, 1997.

25 TAJUDEEN, S. S.; KHAN, N. F. Synthesis of some 3-substituted isochromen-1-ones. **Synthetic Communications**, v. 37, p. 3649-3656, 2007.

26 MAL, D.; BANDYOPADHYAY, M.; GHORAI, S. K.; DATTA, K. Total synthesis of coriandrin and 7-demethylcoriandrin via a new synthesis of isocoumarins. **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 3677-3680, 2000.

- 27 ASAI, M.; HATTORI, Y.; MAKABE, H. Synthesis of legioliulin, a fluorescent isocoumarin compound, isolated from *Legionella dumoffii* using cyclic acylpalladation and Heck reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 3942-3944, 2016.
- 28 QADEER, G.; RAMA, N. H.; FAN, Z. J.; LIU, B.; LIU, X. F. Synthesis, Herbicidal, Fungicidal and Insecticidal Evaluation of 3-(Dichlorophenyl)-isocoumarins and (\pm)-3-(Dichlorophenyl)-3,4-dihydroisocoumarins. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, p. 1176-1182, 2007.
- 29 CARRIL, M.; CORREA, A.; BOLM, C. Iron-Catalyzed Sonogashira Reactions. **Angewandte Chemie**, v. 120, p. 4940-4943, 2008.
- 30 FIANDANESE, V., BOTTALICO, D., CARDELLICCHIO, C., MARCHESE, G., PUNZI, A. Stereoselective total synthesis of (S)-Viroc C and (S)-1-dehydroxyviroc A. **Tetrahedron**, v. 61, p. 4551-4556, 2005.
- 31 FINKE, A. D.; ELLEBY, E. C.; BOYD, M. J.; WEISSMAN, H.; MOORE J. S. Zinc Chloride-promoted aryl bromide-alkyne cross-coupling reactions at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 8897-8900, 2009.
- 32 CONSORTI, C. S. **Sobre a formação ligações carbono-carbono utilizando paladaciclos como precursores catalíticos**. Porto Alegre – RS, Programa de Pós-graduação em Química – UFRGS, 2004. Tese de Doutorado, 195 p.
- 33 LABINGER, J. A. Tutorial on Oxidative Addition. **Organometallics**, v. 34, p. 4784-4795, 2015.
- 34 GUARDA, C. M. **Estudos de vias sintéticas catalíticas para Benzociclo-alcanóis e análogos – Potenciais Fármacos para a Doença de Alzheimer**. Évora – PO, Escola de Ciências e Tecnologia departamento de química IIFA/Évora. 2016. Dissertação Mestrado, 175 P.
- 35 BOROJENE, S. B. **Studies on the optimization of Buchwald-Hartwing amination of aryl halides**. Ontario-Canada, Queen's University Kingston 2014. Tese de Doutorado em Filosofia, 154 p.

- 36 CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. Recent advances in Sonogashira reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 5084-5121, 2011.
- 37 LITTKE, A. F.; FU, G. C. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides. **Angewandte Chemie**, v. 41, p. 4176-4211, 2002.
- 38 NICHOLAS, C. B.; BUCHWALD, L. New Palladium Precatalysts For Cross-Coupling Reactions. **Strem Chemike**, v. XXVII, p. 1-64, 2014.
- 39 VORONOVA, K.; HOMOLYA, L.; UDVARDY, A.; BÉNYEI, A.; JOÓ, F. Pd–Tetrahydrosalan-type complexes as catalysts for Sonogashira couplings in water: Efficient greening of the procedure. **ChemSusChem**, v. 00, p. 1-11, 2014.
- 40 OKURO, K.; FURUUNE, M.; MIURA, M.; NOMURA, M. Copper-catalyzed coupling reaction of aryl and vinyl halides with terminal alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 33, p. 5363-5364, 1992.
- 41 CASSAR, L. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 93, p. 253-257, 1975.
- 42 ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, p. 301-312, 2010.
- 43 LJUNGDAHL, T.; BENNUR, T.; DALLAS, A.; EMTENAS, H.; MARTENSSON, J. Two Competing Mechanisms for the Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling Reaction. **Organometallics**, v. 27, p. 2490-2498, 2008.
- 44 MINAMI, T.; NISHIMOTO, A.; NAKAMURA, Y.; HANAOKA, M. Synthesis of 3-substituted isocoumarins through acyloxypalladation of *o*-alkenylbenzoic acids. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, p. 1700-1702, 1994.
- 45 SASHIDA, H.; KAWAMUKAI, A. Palladium-catalyzed intramolecular cyclization of *o*-ethynylbenzoic acids and *o*-ethynylbenzamides: Preparation of Isocoumarins and Isoquinolin-1-ones. **Synthesis**, v. 7, p. 1145-1148, 1999.

- 46 BRANDIT, C. A.; COMASSETO, J. V.; FERRAZ, H. M. C. Cinclofuncionalizações envolvendo reagentes de Enxofre, Selênio e Telúrio. **Química Nova**, v. 14, p. 165-174, 1991.
- 47 PRISCILA PEREIRA, P. S.; GUERRA, W. Platina. **Química Nova na Escola**. Platina, v. 32, p. 128-129, 2010.
- 48 MARTÍN, B. M.; NEVADO, C.; CÁRDENAS, D. J.; ECHAVARREN, A. M. Intramolecular reactions of alkynes with furans and electron rich arenes catalyzed by PtCl₂: the role of platinum carbenes as intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, p. 5757-5766, 2003.
- 49 SALGADO, J. R. C.; GONZALEZ, E. R. Correlação entre a atividade catalítica e o tamanho de partículas de Pt/C preparados por diferentes métodos. **Eclética Química**. V. 28, p. 77-85, 2003.
- 50 RENDINA, L. M.; PUDDEPHATT, R. J. Oxidative Addition Reactions of Organoplatinum (II) Complexes with Nitrogen-Donor Ligands. **Chemical Reviews**, v. 97, p. 1735-1754, 1997.
- 51 SOUILLART, L.; CRAMER, N. Catalytic C–C Bond Activations via Oxidative Addition to Transition Metals. **Chemical Reviews**, v. 115, p. 9410-9464, 2015.
- 52 FIGUEIREDOA, M. C.; SORSA, O. R. M.; AIS, A.; DOAN, N.; FELIU, J. M.; KALLIO, T. Trimetallic catalyst based on PtRu modified by irreversible adsorption of Sb for direct ethanol fuel cells. **Journal of Catalysis**, v. 329, p. 69-77, 2015.
- 53 MAYRHOFER, K. J. J.; HARTL, K.; JUHART, V.; ARENZ, M. Degradation of carbon-supported Pt bimetallic nanoparticles by surface segregation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, p. 16348-16349, 2009.
- 54 CIAPINA, E. G.; GONZALEZ, E. R. Investigation of the electro-oxidation of CO on Pt-based carbon supported catalysts (Pt₇₅Sn₂₅/C, Pt₆₅Ru₃₅/C and Pt/C) by electrochemical impedance spectroscopy. **Journal of Electroanalytical Chemistry**. v. 626, p. 130-142, 2009.

55 GODOI, D. R. M.; VILLULLAS, H, M.; PEREZ, J. Alloys and oxides on carbon-supported Pt-Sn electrocatalysts for ethanol oxidation. **Journal of Power Sources**, v. 195, p. 3394-3401, 2010.

56 RUBAN. A.; HAMMER. B.; STOLTZE. P.; SKRIVER. L. H.; NORSKOV. K. J. Surface electronic structure and reactivity of transition and noble metals. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 115, p. 421-429, 1997.

57 OZIN, A. B. G. Nanochemistry: Synthesis in diminishing dimensions. **Advanced Materials**, v. 4, p. 612-649, 1992.

58 FIEVET, F.; LAGIER, J. P.; FIGLARZ, M. Preparing Monodisperse Metal Powders in Micrometer and Submicrometer Sizes by the Polyol Process. **MRS Bulletin**, v. 14, p. 29-34, 1989.

59 ARMENDÁRIZ, V.; MARTINS, C. A.; TROIANI, S. E.; OLIVEIRA, L.C.; STROPA, J. M.; CAMARA, G. A.; MARTINS, ME.; FERNÁNDEZ, P. S. Obtaining Clean and Well-dispersed Pt NPs with a Microwave-assisted Method. **Electrocatalysis**, v. 5, p. 279-287, 2014.

60 CANEPPELE, G. L.; ALMEIDA, T. S.; ZANATA, C. R.; TEXEIRA-NETO, E.; FERNÁNDEZ, P. S.; CAMARA, G. A.; MARTINS, C. A. Applied Catalysis B: **Environmental**, v. 200, p. 144-120, 2017.