



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

**ELETROSSÍNTESE DE ISOCUMARINAS: UMA ABORDAGEM
AMBIENTALMENTE AMIGÁVEL NA CICLIZAÇÃO DE 2-
(ALQUINIL)ÁCIDOS BENZOICOS**

MARIE HARTMANN FARINES

**ORIENTADOR: PROF. DR. ANTONIO LUIZ BRAGA
COORIENTADOR: MS. LUIZ EDUARDO WELTER**

Florianópolis
Novembro/2022

Marie Hartmann Farines

**ELETROSSÍNTESE DE ISOCUMARINAS: UMA ABORDAGEM
AMBIENTALMENTE AMIGÁVEL NA CICLIZAÇÃO DE 2-
(ALQUINIL)ÁCIDOS BENZOICOS**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Química
do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
da Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito para a obtenção do título de
Bacharel em Química.



Documento assinado digitalmente

ANTONIO LUIZ BRAGA

Data: 29/11/2022 18:26:39-0300

CPF: ***.406.598-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Dr. ANTONIO LUIZ BRAGA
Orientador



Documento assinado digitalmente

Luiz Eduardo Welter

Data: 29/11/2022 17:54:07-0300

CPF: ***.614.240-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Ms. LUIZ EDUARDO WELTER
Coorientador

Florianópolis
Novembro/2022

Dedico este trabalho a minha avó (mamie), Adeline Farines, que não pode prosseguir seus estudos como queria e que sempre me incentivou tanto, que eu possa honrar sua memória.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o professor Dr. Antônio Luiz Braga, e ao meu coorientador Ms. Luiz Eduardo Welter, pela orientação e apoio.

Ao meu primeiro orientador de iniciação científica, Dr. Celso Rodrigo Nicoleti, por me ensinar tanto e estar sempre disposto a me ajudar, além de ter se tornado uma referência de profissional.

A todos os colegas do LABSELEN pela convivência e auxílio no laboratório, em especial ao Celso, Luiz, Maria Eduarda, Marcos e Vinícius por sempre tirarem minhas dúvidas. Vocês, com certeza, foram uma parte importante da minha formação na UFSC.

À UFSC, todo seu corpo docente, discente e de funcionários, pela formação.

Aos meus amigos do ensino médio que me acompanharam durante o curso, Brena, Gabriel, Indianara, Lucas, Luan, Vinícius e Yasmin, sem vocês a universidade não teria metade da graça.

Aos amigos que a UFSC me trouxe, em especial Bruna, Gisele e Yara, pelas conversas, risadas e carinho.

Aos meus melhores amigos, Luciano e Rafael, que sinto tanta falta no cotidiano, pela amizade e por serem vocês.

Aos meus pais, Analúcia e Jean-Marie, que sempre me incentivaram nos estudos e tiveram que aguentar muito choro por causa desse curso; espero um dia conseguir ser metade do que vocês são como profissionais e pessoas. Em especial ao meu pai, que me abriu as portas para a ciência desde pequena.

Ao meu irmão, Thomas, pelo carinho e cuidado comigo.

A minha cachorrinha, Caju, que é parte essencial da minha vida e que me ajuda a ficar mais calma e alegre.

E por último, mas com certeza, não menos importante, ao meu amor, Eduardo quero te agradecer pela parceria, apoio, risadas, por sempre acreditar em mim – muito mais do que eu mesma acredito –, por ser meu porto seguro e minha paixão, por me fazer feliz. Sem você não sei se eu teria aguentado esse final de curso, você foi, é e será sempre essencial.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1 Síntese Orgânica.....	9
2.2 Química Verde.....	10
2.3 Eletrossíntese.....	12
2.4 Isocumarinas.....	14
3. OBJETIVOS.....	18
4. METODOLOGIA.....	19
4.1 Reagentes e Equipamentos.....	19
4.2 Síntese dos Materiais de Partida.....	19
4.2.1 Obtenção dos 2-iodo benzoato de metila.....	20
4.2.2 Obtenção dos 2-(alquinil)ésteres.....	20
4.2.3 Obtenção dos 2-(alquinil)ácidos benzoicos.....	20
4.3 Eletrossíntese de Isocumarinas.....	21
4.4 Segurança no Laboratório e Tratamento de Resíduos.....	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1 Otimização das Condições Reacionais.....	23
5.2 Variação do Escopo Reacional.....	25
5.3 Caracterização dos materiais de partida e das isocumarinas.....	27
5.3.1 Dados de Caracterização.....	27
5.3.2 Estudo dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos materiais de partida e das isocumarinas.....	28
5.4 Mecanismo da reação.....	40
6. CONCLUSÃO.....	41
7. REFERÊNCIAS.....	42

TABELAS DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura genérica de Isocumarina.

Figura 2: Derivados de Isocumarinas e suas atividade biológicas

Figura 3: Derivados de isocumarinas com diferentes substituintes obtidos.

Figura 4: Espectro de RMN de ^1H da molécula 4a em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 5: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 4a em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 6: Espectro de RMN de ^1H da molécula 3a em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 7: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 3a em CDCl_3 a 500 MHz.

Figura 8: Espectro de RMN de ^1H da molécula 2a em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 2a em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 10: Espectro de RMN de ^1H da molécula 1a em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 1a em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 12: Espectro de RMN de ^1H da molécula 1b em CDCl_3 a 400 MHz.

Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 1b em CDCl_3 a 101 MHz.

Figura 14: Espectro de RMN de ^1H da molécula 1c em CDCl_3 a 200 MHz.

Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 1c em CDCl_3 a 50 MHz.

Figura 16: Reações de Controle para estudos mecanísticos.

RESUMO

O desenvolvimento de metodologias para a síntese ambientalmente amigável de compostos heterociclos de alta relação estrutura-atividade, tais como as isocumarinas, é de grande interesse científico e industrial. Neste sentido, a eletrossíntese é apresentada como uma poderosa ferramenta ambientalmente adequada, versátil e robusta para a síntese destes compostos.

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma metodologia eletrossintética utilizando eletrodos sacrificiais, seguindo os preceitos da Química Verde, na ciclização de 2-(alquinil)ácidos benzoicos. A otimização das condições reacionais possibilitou a obtenção dos derivados de isocumarinas em excelentes rendimentos.

Palavras-chave: isocumarinas; eletrossíntese; química verde; heterociclos.

1.INTRODUÇÃO

Os crescentes avanços na medicina moderna e no desenvolvimento de fármacos devem-se particularmente à química, em especial à síntese orgânica. Atualmente há forte predileção no mercado de fármacos pelo uso de princípios ativos sintéticos, destacando-se entre estes os compostos heterociclos, tais como os contendo núcleos isocumarínicos, responsáveis por significativa parcela de medicamentos da indústria farmoquímica.

No processo de desenvolvimento de fármacos, a síntese orgânica tem a incumbência de propor metodologias para a obtenção de moléculas biologicamente ativas, com alta pureza, bons rendimentos e seletividade, mas o interesse crescente da sociedade pelas questões ambientais traz um novo desafio a este desenvolvimento: a síntese ambientalmente amigável.

Neste contexto, a eletrossíntese tem se apresentado como potente ferramenta na obtenção de moléculas orgânicas diversas e, além disso, é apontada como ambientalmente favorável quando comparada às metodologias clássicas.

Dentre os compostos orgânicos sintetizados, a classe das isocumarinas destaca-se positivamente nas pesquisas e artigos recentes devido ao seu amplo espectro terapêutico e atividades em variados sistemas biológicos, sendo assim, notáveis protótipos metodológicos e medicinais.

Deste modo, propôs-se o desenvolvimento de uma metodologia eletrossintética inédita, que estivesse de acordo com alguns princípios da Química Verde, a fim de se obter isocumarinas de alto potencial farmacológico a partir de 2-(alquinil)ácidos benzoicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síntese Orgânica

A Síntese Orgânica, por atuar na interface com as diferentes áreas, tem papel central na química moderna e tem seu início formal reconhecido em 1828, com a síntese da Ureia.^{1,2} Esta foi sintetizada por acidente pelo químico alemão Friedrich Wöhler que buscava produzir cianato de amônio, uma substância inorgânica, e acabou obtendo a Ureia, uma substância orgânica, rompendo com o conceito de força vital vigente na época, de divisão entre o mundo inanimado (substâncias inorgânicas) e mundo animado (substâncias orgânicas), e possibilitando imenso avanço na ciência.¹⁻⁴

No campo da Química, atribui-se à síntese orgânica o desenvolvimento de metodologias para obtenção de substâncias orgânicas em laboratório, partindo de substratos mais simples, isolados na natureza e/ou comercialmente obtidos.^{4,5} Anteriormente ao progresso do ramo, a obtenção de moléculas orgânicas se dava somente através da extração de fontes naturais ou por processos de fermentação, limitando os possíveis compostos a serem obtidos, assim como suas atividades.⁶ Com o avanço da síntese orgânica, uma nova gama de possibilidades demonstrou-se possível, de fato, sua importância científica e industrial se mostrou essencial para as mais diversas áreas da ciência atual, tais como medicina, farmacologia, bioquímica, agricultura, engenharia de materiais, etc.⁵⁻⁸

Entre as mais diversas aplicações dadas à síntese orgânica, o desenvolvimento e produção de fármacos pode ser destacado, possuindo enorme potencial, despertando interesse crescente dos cientistas e da indústria.⁶⁻⁹ Efetivamente, a síntese orgânica, desde seu início e mais evidente nos dias atuais, atua fortemente nas interfaces da farmacologia e da medicina, de tal forma que, atualmente, observa-se por parte da indústria farmacêutica clara predileção por medicamentos sintéticos, uma vez que são normalmente de mais fácil obtenção e economicamente e industrialmente mais viáveis.⁶⁻¹⁰

Neste contexto, os compostos heterocíclicos caracterizam-se como cadeias orgânicas cíclicas que possuem um ou mais heteroátomos, tais como as

isocumarinas, que representam grande parte dos princípios ativos e excipientes sintéticos.^{10,11} Por conta das suas propriedades físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas, considera-se que os heterociclos estejam presentes em 85% das moléculas biologicamente ativas.¹⁰⁻¹² Assim, a vantagem do uso de heterociclos sintéticos em fármacos é evidente e comprovada através da verificação dos medicamentos comercialmente disponíveis.¹⁰⁻¹²

Visto a situação ambiental atual, na síntese de compostos heterocíclicos, assim como as demais áreas da Química, os cientistas têm o desafio de desenvolver metodologias, processos e compostos ambientalmente amigáveis, guiando-se para tal através da Química Verde.

2.2 Química Verde

A Química Verde é definida como o 'design' de produtos e processos químicos que reduzem ou eliminam o uso e a geração de substâncias perigosas, nocivas ao meio ambiente e à saúde humana.¹³⁻¹⁵ Esta definição foi proposta em 1991 pelo químico estadunidense Paul Anastas, responsável pela criação do conceito e da área de Química Verde, em resposta à deterioração ambiental profunda gerada pela atividade industrial e química dos últimos três séculos.^{16,17} Este conceito foi capaz de gerar tamanho impacto por conta de sua ampla aplicação, não se restringindo apenas aos laboratórios de pesquisa, mas à indústria, à educação e a sociedade como um todo.¹⁶

A fim de propor novos padrões para uma Química aliada ao meio ambiente em toda sua extensão e em suas mais variadas aplicações, em 1998, Paul Anastas e John Warner estabeleceram doze princípios que devem servir de diretrizes orientadoras na prática de Química.^{16,18,19}

O primeiro princípio é a **Prevenção**, este baseia-se na premissa de que é preferível prevenir a produção de resíduos do que tratá-los *a posteriori*, assim toda produção desnecessária de resíduo deve ser prevenida. A necessidade deste princípio comprova-se pelo fato de que 210 milhões de toneladas de resíduos químicos perigosos, ou seja 70 % do total de resíduos perigosos, são gerados anualmente somente nos Estados Unidos.¹⁶⁻¹⁹

O segundo é a **Economia Atômica**, conceito introduzido por Barry Trost em 1990, refere-se ao desenvolvimento de metodologias sintéticas capazes de utilizar o máximo possível de átomos presentes nos reagentes a fim de minimizar a geração de resíduos.¹⁶⁻²⁰

O terceiro é a **Síntese mais Segura**, trata-se do planejamento sintético a fim de reduzir ou eliminar sempre que possível o uso de substâncias químicas nocivas ao meio ambiente e/ou à saúde humana.^{16-19,21}

O quarto é o **Desenvolvimento de Produtos Seguros**, ou seja, sintetizar moléculas que não apresentem toxicidade ainda que sejam capazes de desempenhar a função desejada.^{16-19,21}

O quinto é o uso de **Substâncias Auxiliares e Solventes mais Seguros**, este postulado versa sobre a diminuição e, se possível, supressão do uso de substâncias auxiliares (tais quais agentes secantes e de separação) e solventes. Quando necessário seu uso, prezar pela utilização daqueles que são mais limpos e seguros.^{16-19,21}

O sexto é a **Eficiência Energética**, isto é, o uso de energia em processos químicos tem de ser minimizado visto seu impacto ambiental e econômico. Assim as reações devem ser preferencialmente conduzidas à temperatura e pressão ambientes.^{16-19,21}

O sétimo é a **Utilização de Matérias-Primas Renováveis**, compostos provenientes de origem renovável devem ser priorizados em detrimento dos de origem não-renovável, quando econômica e tecnicamente viável.^{16-19,21,22}

O oitavo é a **Redução de Derivados**, em outros termos evitar, no planejamento de reações, derivatizações desnecessárias, como o uso de grupos de proteção e desproteção e outras modificações temporárias, pois estas etapas adicionais geram aumento na utilização de reagentes e, consequente, produção de resíduos.^{16-19,21,22}

O nono é o **Uso de Catalisadores**, visto que a priorização do uso de reagentes catalíticos em detrimento à reagentes estequiométricos pode aumentar o rendimento e a velocidade da reação sem serem consumidos, inclusive podendo ser reaproveitados.^{16-19,21,22}

O décimo é o **Planejamento para Degradação**, isto é, desenvolver produtos químicos de modo a se degradarem em substâncias inócuas e não persistentes no meio-ambiente.^{16–19,21,22}

O décimo-primeiro é a **Análise em Tempo Real para a Prevenção de Poluição**, o qual fundamenta-se no desenvolvimento de metodologias analíticas capazes de monitorar em tempo real os processos químicos a fim de evitar a geração de poluentes.^{16–19,21,22}

E por fim, o décimo-segundo princípio é o da **Química Inerentemente Segura para Prevenção de Acidentes**, que trata da escolha de substâncias e a forma na qual são empregadas em processos químicos de maneira a minimizar acidentes, tais quais explosões, incêndios e vazamentos.^{16–19,21,22}

Seguindo estas diretrizes, o ramo da Química Verde obteve grandes avanços nos seus últimos 31 anos de existência, desenvolvendo metodologias, processos e produtos ambientalmente amigáveis. A inovação na área provou que a performance e a funcionalidade nos processos e produtos químicos podem ser acompanhadas da diminuição no impacto ao meio ambiente.^{23–25} Apesar dos expressivos avanços na área ainda há muito a progredir, em especial considerando o rumo do planeta e as consequências do aquecimento global. Neste cenário, os cientistas têm a incumbência de ir além no uso e desenvolvimento de soluções verdes para a Química.^{23–25} Dentre estas soluções a eletrossíntese vem se destacando positivamente nos últimos anos.

2.3 Eletrossíntese

Os primórdios da eletrossíntese orgânica datam de quase 200 anos atrás e seu vasto potencial vem sendo demonstrado. No entanto, ainda hoje, a eletrossíntese é usada em pesquisas e na indústria muito além da sua potencialidade.²⁶ O uso da eletricidade em síntese orgânica foi apresentada experimentalmente pela primeira vez pelo físico e químico britânico Michael Faraday, em 1834, que observou em seu experimento que quando uma solução de acetato de sódio foi eletrolisada produziu etano.²⁷ A partir deste ensaio Faraday demonstrou a validade do seu postulado que estabelece, em uma reação química, que a quantidade de mols de substância produzida ou liberada no eletrodo é diretamente proporcional à quantidade de carga elétrica do sistema. Esta reação pode ser representada pela equação $Q = nNF$, sendo

Q a carga consumida; n a quantidade de mols de elétrons envolvidos por quantidade de mols de substâncias transformadas e N a quantidade de mols da substância produzida ou liberada.²⁸

Alguns anos após essa importante descoberta, o químico alemão Adolph Kolbe dedicou-se ao estudo detalhado desta reação. Sua pesquisa proporcionou o desenvolvimento da chamada reação de Kolbe, que consiste na síntese de alcanos diméricos, utilizando como materiais de partida carboxilatos de ácidos orgânicos, usando corrente elétrica.²⁸⁻³¹ Muitas derivações dessa reação foram produzidas, tornando a reação de Kolbe uma notável ferramenta na eletrossíntese de diversos compostos orgânicos.²⁸⁻³⁰

Nos últimos anos, vê-se um interesse crescente em pesquisas privilegiando o uso da eletrossíntese. Estas provaram que a eletrossíntese é uma poderosa, versátil e ambientalmente adequada ferramenta sintética orgânica.^{28,32,33} A metodologia mostrou-se capaz de cumprir diversos requisitos necessários para o desenvolvimento de processos ambientalmente amigáveis.^{28,32,33}

Primeiramente, o uso de oxidantes e redutores externos é dispensável na eletrossíntese, uma vez que as reações de oxidação e redução ocorrem nos eletrodos, diminuindo assim a toxicidade, o custo da reação e a geração de resíduos.^{28,32,34,35} Além disso, a escolha de eletrodos, eletrólitos e solventes adequados é capaz de controlar a seletividade, reduzindo o número de etapas sintéticas, evitando o emprego de grupos protetores e auxiliares, catalisadores e/ou ligantes dispendiosos e tóxicos, e consequentemente economizando átomos.^{28,32,34,35} Outro impacto positivo na economia atômica é a possibilidade de realizar sínteses diretas, indiretas ou pareadas.^{28,32,34,35}

Em relação à velocidade de reação, esta também pode ser ajustada por meio da modificação da corrente e potencial aplicados, reduzindo consideravelmente o tempo de reação em comparação aos métodos clássicos.^{28,32,34,35} O potencial de oxidação e redução pode ser controlado pela tensão aplicada ao sistema, promovendo a formação de intermediários reativos que dispensam o aquecimento do sistema.^{28,32,34,35}

Ademais, o monitoramento em tempo real pode ser facilmente realizado através do acoplamento de métodos eletroanalíticos de controle, limitando acidentes, posto que na eletrólise o desligamento da corrente elétrica, a qualquer momento, irá favorecer a interrupção da reação química.^{28,32,34,35}

À vista de tudo isso, a eletrossíntese apresenta-se como uma das metodologias mais limpas, econômicas e efetivas para a obtenção da mais variada gama de compostos orgânicos,^{28,32,34,35} destacando-se na literatura recente, especialmente na síntese de compostos heterocíclicos, tais quais as isocumarinas, indóis e benzofuranos, por conta de sua relevância medicinal, farmacológica, agroquímica e sintética.³⁶⁻⁴²

2.4 Isocumarinas

As isocumarinas (*1H*-isocromen-1-onas) são heterociclos oxigenados derivados de lactonas e caracterizam-se por possuírem em sua estrutura um anel lactônico fundido a um anel benzênico (**Figura 1**).^{43,44} São isômeros das cumarinas possuindo o anel lactônico invertido com relação a estas.⁴⁵

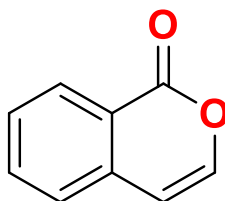


Figura 1: Estrutura genérica de Isocumarina.

Na natureza podem ocorrer em: plantas; insetos; fungos; organismos marinhos e microrganismos, tais quais bactérias.⁴⁵ Um número cada vez maior de isocumarinas biossintetizadas vêm sendo reportadas e atualmente mais de 400 isocumarinas e dihidrocumarinas naturais já foram isoladas.⁴⁴ Estas estão presentes como sítio-ativos em diversos produtos naturais que apresentam vasta gama de atividades biológicas, tais como: antifúngica, anti-inflamatória, antibiótica, antitumoral, antiangiogênica, citotóxica, algicida, imunomoduladora, antialérgica, etc.⁴⁵⁻⁴⁹, indicando forte relação estrutura-atividade das isocumarinas e seus derivados (**Figura 2**).

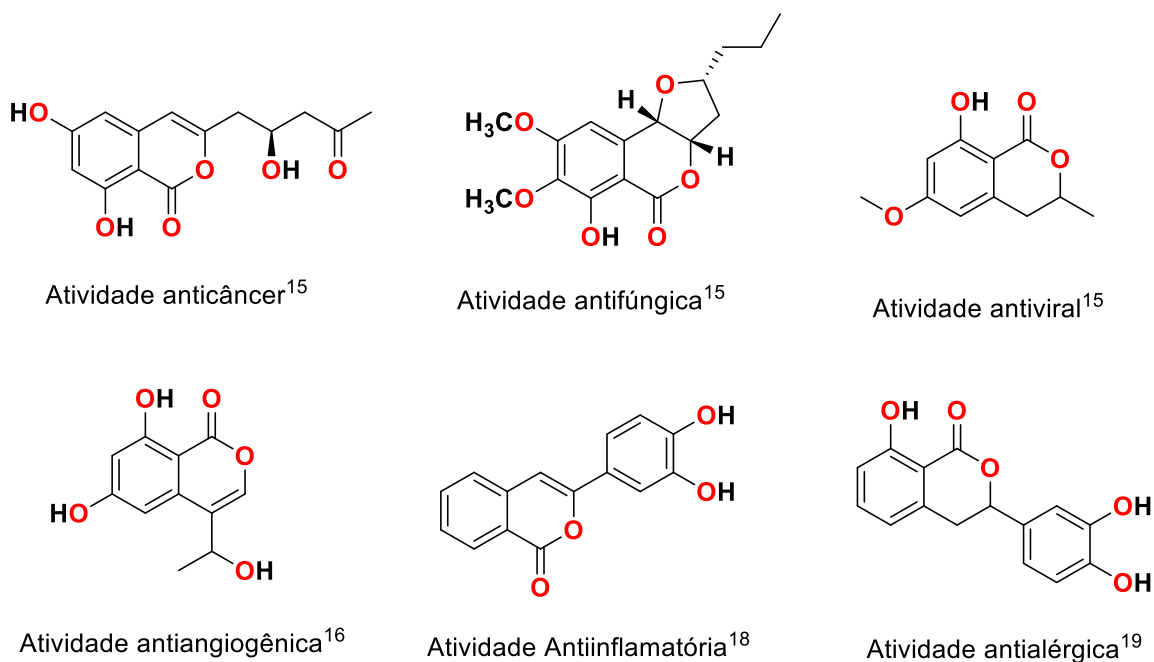
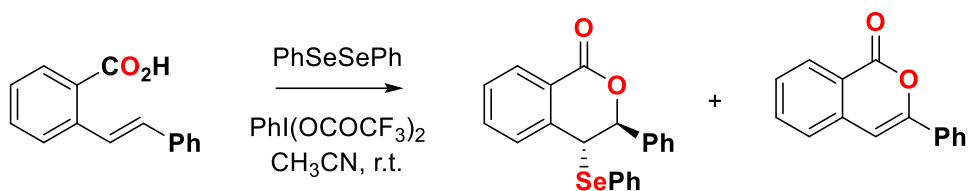


Figura 2: Derivados de Isocumarinas e suas atividade biológicas.

O vasto potencial estrutura-atividade desta classe de moléculas, além de uma certa limitação no padrão de substituintes encontrados na natureza, volta a atenção da comunidade científica para a possibilidade de exploração das isocumarinas na síntese orgânica.⁴⁴ De fato, o crescente aprofundamento nas pesquisas envolvendo a síntese de isocumarinas e seus derivados já demonstra a infinita série de possibilidades de estruturas biologicamente ativas a serem obtidas.^{44,47}

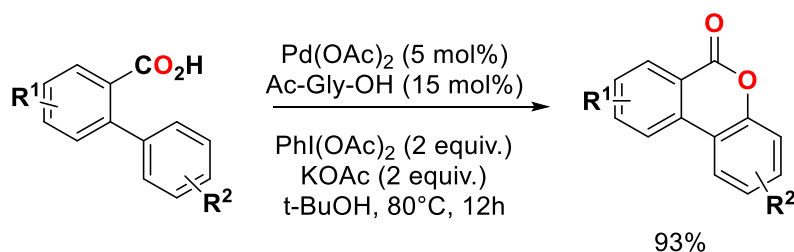
Além disso, o esqueleto da isocumarina representa um núcleo estrutural vastamente empregado em diversas reações.⁵⁰ Além de serem usadas na síntese orgânica como importante intermediário na obtenção de diferentes heterociclos.⁴⁴

Em decorrência da importância desta classe de moléculas, diversas metodologias para sua síntese vêm sendo propostas nas últimas décadas. As mais clássicas, apesar de bem sucedidas, utilizam oxidantes caros e tóxicos, além de apresentarem baixa economia atômica, estando assim, em desacordo com os princípios da Química Verde.⁵¹⁻⁵³ Em 2010 Wirth⁵² e colaboradores propuseram a síntese de isocumarinas por meio da ciclização de 2-(alquinil)ácidos benzoicos utilizando disseleneto de difenila, obtendo altos rendimentos, entretanto o uso de oxidantes externos e da baixa economia atômica apresentada na reação a torna ambientalmente inadequada (**Esquema 1**).



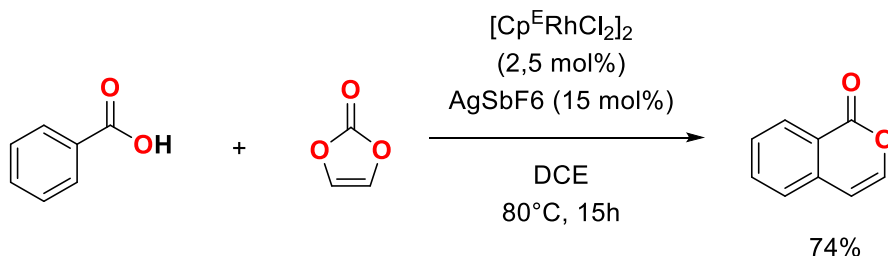
Esquema 1: Metodologia sintética proposta por Wirth e colaboradores na síntese de isocumarinas utilizando disseleneto de difenila.⁵²

Já em 2013 o grupo de Wang⁵⁴ descreveu uma metodologia sintética na obtenção de derivados de isocumarinas empregando catalisador de paládio - economicamente pouco viável -, temperaturas altas, longa duração, oxidantes e ligantes externos, gerando resíduos e apresentando baixa economia atômica (**Esquema 2**).



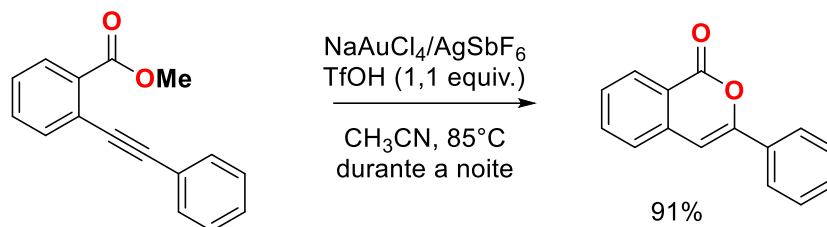
Esquema 2: Síntese de isocumarinas com catálise de paládio, proposta por Wang e colaboradores.⁵⁴

Mais recentemente, em 2020, Miura e colaboradores⁵⁵ propuseram uma nova metodologia sintética ambientalmente mais adequada, uma vez que dispensa o uso de base e oxidantes externos. Todavia a rota utiliza catalisador de Ródio, sendo assim inviável economicamente, além disso a reação é longa, ocorre em temperatura elevada e emprega um solvente tóxico e pouco verde (**Esquema 3**).



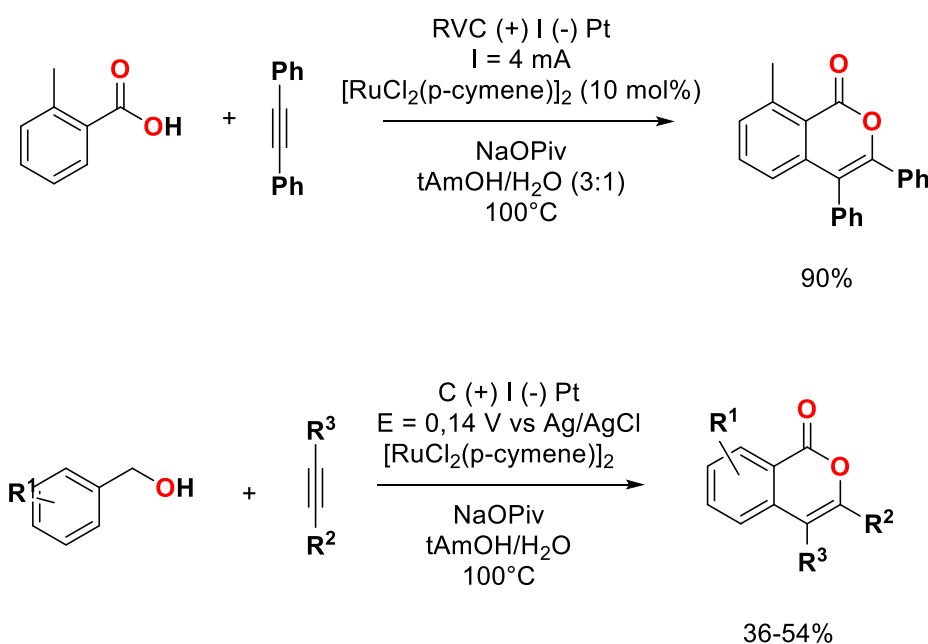
Esquema 3: Síntese proposta por Miura e colegas utilizando catalisador de ródio.⁵⁵

No mesmo ano o grupo de Domaradzki⁵⁶ descreveu a obtenção de isocumarinas através da ciclização de 2-(alquinil)ácidos benzoicos, reação mediada por ácido trifílico, inadequado segundo a química verde, uma vez que é um ácido extremamente forte e tóxico. Ademais a reação é catalisada por um complexo de ouro de alto custo (**Esquema 4**).



Esquema 4: Metodologia de obtenção de isocumarinas mediada por ácido trifílico proposta pelo grupo de Domaradzki.⁵⁶

Mais recentemente alguns artigos envolvendo a eletrossíntese de isocumarinas foram publicados, como os apresentados por Ackermann^{53,57} e colaboradores em 2018, e a metodologia proposta por Luo e colaboradores⁵⁸ em 2019. Entretanto, estes fazem uso de altas temperaturas e expensivo complexo de rutênio (**Esquema 5**).^{58,59}



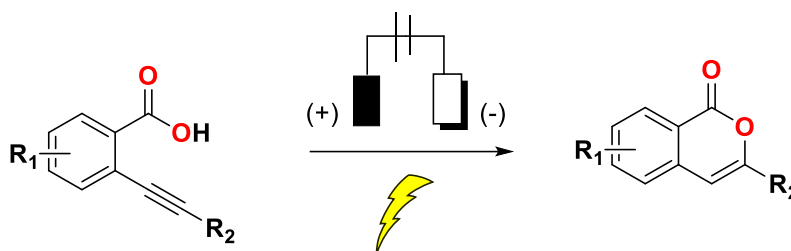
Esquema 5: Eletrossíntese de Isocumarinas apresentada por Ackermann e grupo⁵⁷ (em cima) e eletrossíntese de isocumarinas descrita por Luo e colaboradores⁵⁸.

Neste trabalho objetivou-se, então, desenvolver uma metodologia ambientalmente amigável para obtenção de derivados de isocumarinas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma metodologia eletrossintética ambientalmente amigável para a obtenção de derivados de isocumarinas por meio da ciclização de 2-(alquinil)ácidos benzoicos, conforme o esquema abaixo (**Esquema 6**):



Esquema 6: Metodologia geral proposta para síntese das Isocumarinas.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar os materiais de partida, 2-(alquinil)ácidos benzoicos, através de metodologias descritas em literatura, como a esterificação com catálise ácida, o acoplamento cruzado de Sonogashira e a hidrólise básica;
- Otimizar as condições reacionais para obtenção de isocumarinas, como temperatura, corrente aplicada, eletrodos empregados, solvente, estequiometria dos reagentes e tempo de reação;
- Caracterizar os produtos obtidos utilizando as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e ponto de fusão;
- Iniciar os estudos mecanísticos com inibidores radicalares e outras variações de condições reacionais;
- Realizar testes com diferentes substituintes nas moléculas de partida a fim de avaliar a influência dos grupos funcionais e a robustez do método.

4. METODOLOGIA

4.1. Reagentes e Equipamentos

Os reagentes utilizados foram fornecidos por empresas distribuidoras de compostos químicos, tais quais Sigma-Aldrich e Acros. Os solventes usados foram adquiridos através de outras fontes comerciais como a Vetec, Synth e Quimidrol, sendo purificados através de metodologias já descritas na literatura antes de serem empregados.

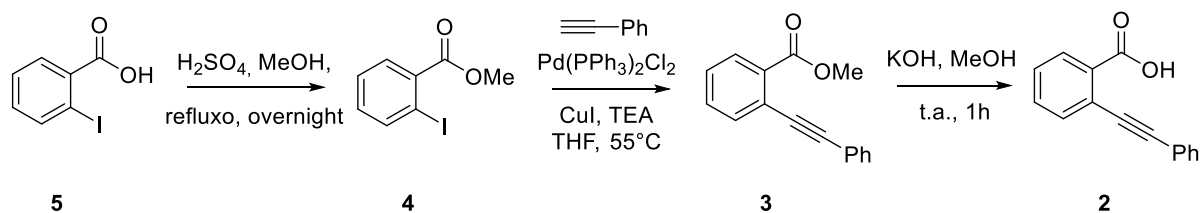
A eletrossíntese foi realizada em uma célula eletroquímica não-dividida, equipada de uma fonte de energia elétrica (galvanostato) do modelo 1739, 30V/1A, da empresa B&K Precision. Os eletrodos de prata, carbono e cobre empregados foram encomendados em ourives.

Para a agitação magnética foi usado o agitador magnético com aquecimento, modelo C-MAG HS 7 da marca IKA. Os rotaevaporadores que foram utilizados são do modelo RV-10, da empresa IKA, e do modelo R-II, da empresa Büchi. A linha de vácuo que foi empregada para a secagem dos produtos usa uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand, modelo RD4, 4,3 m³/h.

Para as análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e ¹³C) foi utilizado os espectrômetros Bruker 400 MHz e Bruker AC 200 MHz. Para caracterização por ponto de fusão foi empregado um aparelho fusiômetro, modelo MQAPF-301 da marca MicroQuímica.

4.2. Síntese dos Materiais de Partida

A síntese dos 2-(alquinil)ácidos benzoicos, utilizados como materiais de partida nas reações de ciclização, se deu em três etapas reacionais descritas na literatura por Muchowska e colaboradores⁶⁰ (obtenção dos ácidos 2-iodobenzoicos **2**) e Huang e colegas⁶¹ (etapas seguintes), tendo seu esquema geral apresentado a seguir (**Esquema 7**).



Esquema 7: Síntese em três etapas dos materiais de partida.

4.2.1 Obtenção dos 2-iodo benzoatos de metila

A primeira etapa foi uma reação de esterificação, em que o ácido 2-iodobenzoico (**5**) reagiu com o metanol, usando ácido sulfúrico como catalisador. A mistura reacional permaneceu em refluxo durante uma noite.

No dia seguinte a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, vertida em água e extraída com diclorometano em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada primeiro com bicarbonato de sódio e, em seguida, com solução saturada de cloreto de sódio e sua água residual retirada usando sulfato de magnésio anidro como agente secante.

O solvente orgânico foi posteriormente evaporado e o éster, 2-iodo benzoato de metila (**4**), bruto obtido purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (90:10) como fase móvel.

4.2.2 Obtenção dos 2-(alquinil)ésteres

A segunda etapa envolveu um acoplamento cruzado de Sonogashira. Em um balão, sob atmosfera inerte, adicionou-se os respectivos reagentes: 2-iodobenzoatos de metila (**4**), acetilenos (1,2 eq.), trietilamina (TEA, 4 eq.) como base, tetra-hidrofurano anidro (THF) como solvente, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mmol%) e iodeto de cobre (CuI, 1 mmol%) . A mistura reacional foi, em seguida, submetida à agitação por uma noite em temperatura de 55°C.

A reação é interrompida pela adição de solução aquosa saturada de cloreto de amônia (NH_4Cl). Após cessada a reação, a mistura resultante é extraída com acetato de etila e água em um funil de separação, a água residual presente na fase orgânica é removida utilizando sulfato de sódio anidro como agente secante. Em seguida, o solvente orgânico é evaporado e o 2-(alquilil)éster (**3**) bruto é purificado por meio de

cromatografia em coluna de sílica, empregando uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel (eluente).

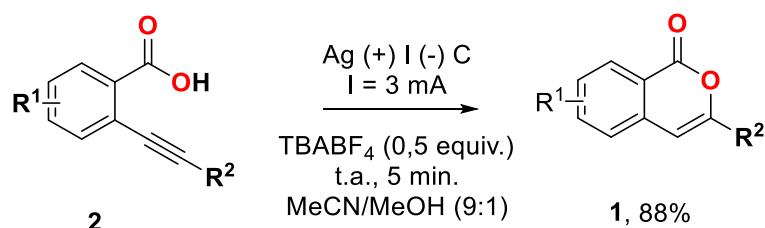
4.2.3 Obtenção dos 2-(alquinil)ácidos benzoicos

Por fim, o 2-(alquinil)éster (**3**) é submetido a uma reação de hidrólise básica, empregando hidróxido de potássio (KOH) em metanol, sob temperatura ambiente, por 2 horas. Em seguida a mistura é diluída com diclorometano e a esta solução é adicionada ácido sulfúrico concentrado até atingir aproximadamente o pH 3. Após, o pH ser ajustado, o produto é extraído com diclorometano em um funil de separação, e a fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro.

O solvente orgânico é evaporado e o 2-(alquinil)ácido benzoico (**2**) bruto assim obtido purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica, empregando uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel (eluente).

4.3 Eletrossíntese de Isocumarinas

Em uma célula eletroquímica não-dividida, equipada de uma fonte de energia (galvanostato), é realizada a eletrossíntese das isocumarinas (**1**), a partir dos 2-(alquinil)ácidos benzoicos (**2**), de acordo com o esquema geral abaixo (**esquema 8**). Foram realizados estudos de otimização, variando a quantidade e o tipo de solventes e de eletrólitos, a combinação de eletrodos, assim como diferentes temperaturas e tempo de reação. Por fim, foi avaliado a melhor corrente (mA) e a melhor voltagem (V) para a reação, sob diferentes atmosferas. Tendo sido encontrada a condição otimizada: utilizando eletrodos de prata (ânodo) e carbono (cátodo) com aplicação de corrente constante de 3 mA, 0,5 equivalentes de TBABF₄ como eletrólito de suporte, mistura de acetonitrila e metanol (9:1) como solvente, em temperatura ambiente e tempo de reação de 5 min.



Esquema 8: Metodologia geral proposta para síntese das Isocumarinas.

A reação foi acompanhada por meio de cromatografia em camada delgada (CCD). Após os materiais de partida serem consumidos a mistura reacional é filtrada e o produto purificado por cromatografia líquida em coluna, empregando a sílica como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila e hexano como fase móvel.

Em seguida, o produto purificado foi caracterizado por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e ponto de fusão.

4.4 Segurança no laboratório e tratamento de resíduos

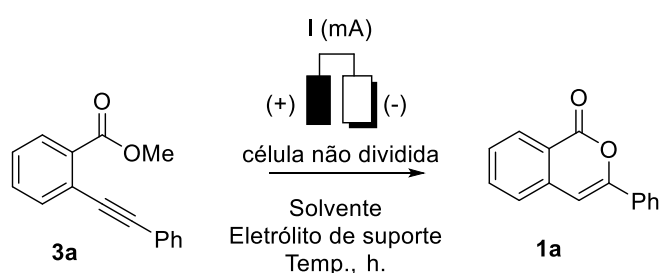
Os experimentos laboratoriais foram realizados com o uso dos equipamentos de proteção individual (EPIs) adequados, tais como jaleco, óculos de proteção e luvas. A manipulação de solventes voláteis e substâncias tóxicas foi feita na capela de exaustão.

Com relação aos resíduos líquidos, estes foram devidamente separados em: aquosos, orgânicos halogenados e orgânicos não-halogenados, e, subsequentemente tratados de modo adequado por empresa contratada pela UFSC, assim como os resíduos sólidos gerados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Otimização das Condições Reacionais

A fim de diminuir etapas, inicialmente testou-se a possibilidade de obtenção das isocumarinas a partir da ciclização direta dos 2-(alquinil)ésteres. Para tal, testou-se algumas condições reacionais utilizando a molécula **3a** como material de partida, apresentadas na tabela abaixo (**tabela 1**). Entretanto, a reação não ocorreu em nenhuma condição reacional testada, indicando a necessidade da etapa de hidrólise e posterior ciclização dos 2-(alquinil)ácidos benzoicos na obtenção das isocumarinas.



Entrada	Solvente (mL)	Eletrólito (eq.)	Corrente/Eletrodos	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rendimento % ^a
1	MeCN (5)	TBABF ₄ (0,5)	2 mA (Ag+IC-)	2	t.a.	N.R.
2	MeCN (5)	KI (0,5)	2 mA (Ag+IC-)	2	t.a.	N.R.
3	MeCN (5)	KI (0,5)	5 mA (Pt+IPt-)	1	t.a.	N.R.
4	MeOH (5)	TBABF ₄ (0,5)	5 mA (Pt+IPt-)	2	60	N.R.
5	MeOH (5)	TBABF ₄ (0,5)	10 mA (Pt+IPt-)	2	60	N.R.
6	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	5 mA (Pt+IPt-)	2	t.a.	N.R.
7	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	5 mA (Pt+IPt-)	1	t.a.	N.R.
8	H ₂ O/MeOH 1:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	5 mA (Pt+IPt-)	1	t.a.	N.R.

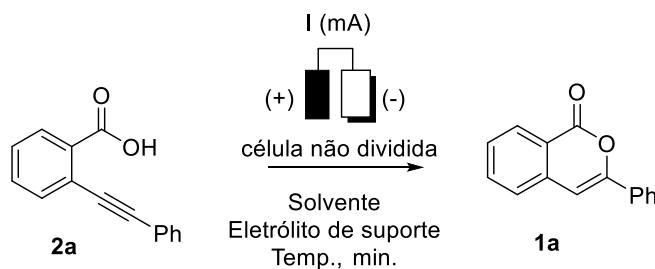
Condições gerais: eletrodo de placa de platina (10 mm x 10 mm x 0,05 mm); eletrodo de grafite (Ø 4 mm); eletrodo de prata; (3a) (0,25 mmol); ^arendimentos isolados; N.R. = em todos os casos o material de partida foi recuperado.

Entrada 6: após 1h adicionou-se 0,024 g de NaOH

Entrada 7: após 30 min. adicionou-se 2 gotas de H₂SO₄ concentrado

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de derivados de isocumarinas a partir de 2-(alquinil)ésteres.

Com o intuito de otimizar as condições reacionais da ciclização intramolecular dos 2-(alquinil)ácidos benzoicos, diversas reações com diferentes condições foram testadas para a obtenção do composto **1a** como molécula-alvo. As alterações realizadas nas condições reacionais, assim como os rendimentos obtidos, estão descritos na tabela a seguir (**tabela 2**).



Entrada	Solvente (mL)	Eletrólito (eq.)	Corrente/Eletrodos	Tempo (min)	Temp. (°C)	Rendimento % ^a
1	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	5 mA (Cu+IC-)	12	t.a.	49
2	MeCN/MeOH 4:1 (5)	-	-	1440	t.a.	N.R.
3	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBABF ₄ (0,25)	5 mA (Ag+IC-)	5	t.a.	72
4	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBAClO ₄ (0,5)	5 mA (Ag+IC-)	5	t.a.	76
5	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBANI (0,5)	5 mA (Ag+IC-)	90	t.a.	24
6	MeOH (5)	TBABF ₄ (0,5)	5 mA (Ag+IC-)	3	t.a.	66
7	MeCN/MeOH 1:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	5 mA (Ag+IC-)	5	t.a.	81
8	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	3 mA (Ag+IC-)	5	t.a.	78
9	MeCN/MeOH 4:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	2 mA (Ag+IC-)	5	t.a.	69
10	MeCN/MeOH 9:1 (5)	TBABF ₄ (0,5)	3 mA (Ag+IC-)	5	t.a.	88
11	EtOH (5)	TBABF ₄ (0,5)	3 mA (Ag+IC-)	5	t.a.	78

Condições gerais: eletrodo de grafite (Ø 4 mm); eletrodo de prata; (2a) (0,25 mmol); ^arendimentos isolados; N.R. = em todos os casos o material de partida foi recuperado.

Tabela 2: Otimização das condições reacionais para a síntese de derivados de isocumarinas a partir de 2-(alquinil)ácidos benzoicos.

Inicialmente estudou-se os eletrodos empregados, utilizando primeiro o cátodo de carbono e o ânodo de cobre, pelo cobre ser uma alternativa mais barata à prata, todavia o rendimento de 49% não foi muito satisfatório (tabela 2, entrada 1). A fim de comprovar a necessidade da fonte de eletricidade na ciclização, realizou-se um teste dispensando seu uso (tabela 2, entrada 2), onde foi verificado que a reação não ocorreu, indicando que de fato a reação ocorre através da eletrossíntese. Decidiu-se então empregar a prata como ânodo mantendo o cátodo de carbono, e o rendimento obtido de 72% foi mais promissor (tabela 2, entrada 3).

Posteriormente focou-se no estudo do sal usado como eletrólito de suporte, após avaliar diferentes sais como TBAClO₄ (tabela 2, entrada 4), TBANI (tabela 2, entrada 5) e TBABF₄ (tabela 2, entrada 6), avaliou-se a quantidade apropriada do eletrólito em 0,5 equivalentes.

Com o eletrólito de suporte escolhido, o TBABF₄, voltou-se a atenção ao solvente empregado. Testando somente o MeOH como solvente (tabela 2, entrada 6) ocorreu um decréscimo no rendimento. Em seguida, na entrada 7, uma mistura de MeCN/MeOH 1:1 foi utilizada e o rendimento aumentou para 81%.

Apesar dos bons rendimentos obtidos notou-se, a partir da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e ¹³C), que a reação estava gerando um subproduto além do produto desejado. Assim, a fim de controlar a seletividade reacional diminuiu-se a corrente aplicada (tabela 2, entrada 8 e 9). O decréscimo da corrente inibiu a formação do subproduto, entretanto levou a diminuição no rendimento.

Com o intuito de elevar o rendimento reacional, aumentou-se a porcentagem de MeCN na mistura empregada como solvente (tabela 2, entrada 10), gerando um acréscimo expressivo no rendimento, chegando a 88%.

Por fim, com o intuito de tornar a reação mais ambientalmente amigável, foi testado o uso de EtOH como solvente (tabela 2, entrada 11), provocando um decréscimo no rendimento.

Assim as condições empregadas na entrada 10, que obteve o produto desejado em 88%, foi considerada a condição reacional ótima e foi usada para a variação do escopo reacional.

5.2 Variação do Escopo Reacional

Com o intuito de verificar a robustez e versatilidade da metodologia desenvolvida, submeteu-se os respectivos 2-(alquinil)ácidos benzoicos (**2**) às condições reacionais, os quais levaram a obtenção dos produtos **1a**, **1b** e **1c** apresentados na figura a seguir (**Figura 3**).

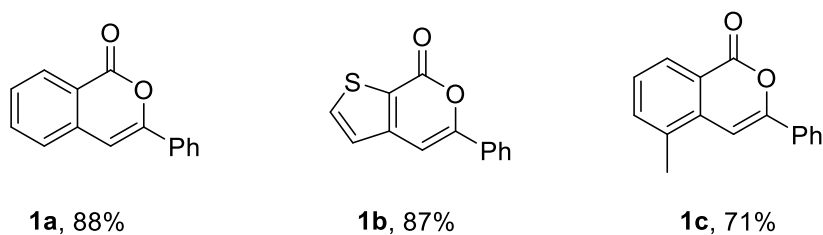


Figura 3: Derivados de isocumarinas com diferentes substituintes obtidos.

Os rendimentos dos derivados de isocumarinas obtidos variaram de 71 a 88%, apresentando, assim, resultados promissores quanto a versatilidade do método. A molécula **1a** foi obtida a partir do composto **2a** inicialmente testado e que foi empregado para otimização da reação.

Em seguida o composto **1b** foi produzido modificando o material de partida inicial, trocando o ácido 2-iodo benzoico (**5a**) por um ácido 2-bromo tiofeno. A partir do material de partida comercial submeteu-se o composto a uma esterificação⁶², acoplamento cruzado de Sonogashira⁶³ e uma hidrólise básica⁶³, de acordo com procedimento já especificado na literatura e relatado anteriormente. Para obtenção do produto **1b** por eletrossíntese foi necessário alterar o tempo de reação de cinco para vinte minutos, o qual foi monitorado por CCD.

Já o composto **1c** foi obtido pela alteração do material de partida inicial, do ácido 2-iodo benzoico (**5a**) não substituído pelo ácido 2-iodo benzoico com o grupo metil no anel benzênico. A partir deste reagente comercial, foi realizada a esterificação⁶⁴, o acoplamento cruzado de Sonogashira⁶⁴ e a hidrólise básica⁶⁴, de acordo com procedimento já especificado anteriormente. As condições reacionais da eletrossíntese se mantiveram as mesmas da reação padrão.

5.3 Caracterização dos materiais de partida e das isocumarinas

5.3.1 Dados de Caracterização

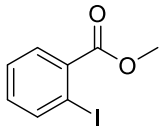
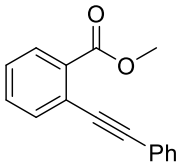
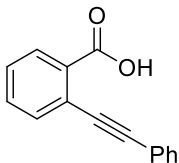
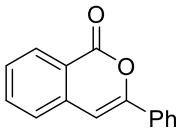
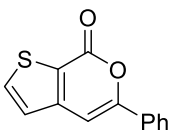
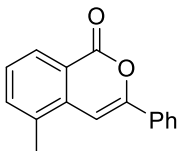
Composto	Dados
MATERIAIS DE PARTIDA	
	Óleo amarelo pálido. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (dd, $J = 7,9; 1,0$ Hz; 1H); 7,81 (dd, $J = 7,8; 1,7$ Hz; 1H); 7,42 (td, $J = 7,7; 1,2$ Hz; 1H); 7,16 (td, $J = 7,7; 1,7$ Hz; 1H); 3,95 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 141,28; 135,13; 132,58; 130,89; 127,84; 94,00.
	Óleo amarelo. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,71 – 7,53 (m, 4H), 7,38 (d, $J = 4,1$ Hz; 4H), 3,98 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 166,70; 133,95; 131,72; 130,45; 128,51; 128,34; 127,87; 123,70; 123,33; 94,34; 88,23; 52,15.
	Sólido Branco. Ponto de Fusão: 119-120°C. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz; 1H), 7,58 (t, $J = 6,9$ Hz; 3H), 7,45 (t, $J = 7,0$ Hz; 1H), 7,37 – 7,26 (m, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 171,19; 134,17; 132,56; 131,75; 131,37; 130,54; 128,60; 127,96; 124,36; 123,12; 95,38; 87,99.
PRODUTOS	
	Sólido amarelo pálido. Ponto de Fusão: 81-82°C. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 7,7$ Hz; 1H), 7,86 (d, $J = 7,4$ Hz; 2H), 7,75 (d, $J = 7,4$ Hz; 1H), 7,43 (tt, $J = 20,9; 7,7$ Hz; 5H), 6,43 (s, 1H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 144,55; 140,57; 133,08; 130,10; 129,74; 128,74; 128,39; 125,51; 123,36; 119,80; 107,04.
	Sólido amarelo. Ponto de Fusão: 120-122°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 – 7,84 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz; 3H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 158,32; 156,42; 147,52; 136,83; 131,87; 130,13; 128,91; 125,40; 124,73; 99,07.
	Sólido amarelo pálido. Ponto de Fusão: 100-102°C. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,92 – 7,88 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz; 2H), 7,53 (d, $J = 6,8$ Hz; 1H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 10,6$ Hz; 1H), 6,50 (s, 1H), 2,70 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 137,90; 133,67; 133,07; 129,49; 128,71; 124,31; 123,54; 111,23; 20,71.

Tabela 3: Dados de caracterização das substâncias sintetizadas.

Na tabela 3 estão apresentados os dados de caracterização obtidos a partir das análises de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , assim como o ponto de fusão e análise do aspecto físico para todos os compostos sintetizados.

A faixa de fusão apresentada pelas moléculas sólidas sintetizadas está de acordo com os valores encontrados na literatura^{61,65,66}. Quanto ao aspecto físico dos compostos estes também apresentaram forma condizente com o esperado.

5.3.2 Estudo dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos materiais de partida e das isocumarinas

Para auxiliar na caracterização das isocumarinas, inicialmente foi analisado os espectros dos materiais de partida obtidos na primeira, segunda e terceira etapas reacionais. É importante salientar que todas as análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) realizadas neste trabalho foram feitas utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, portanto, em todos os RMNs de ^{13}C é possível observar os três picos característicos do solvente na região próxima a δ 77 ppm. Já nos espectros de RMNs de ^1H é possível observar o sinal característico do TMS (tetrametilsilano) residual, em δ 0,00 ppm.

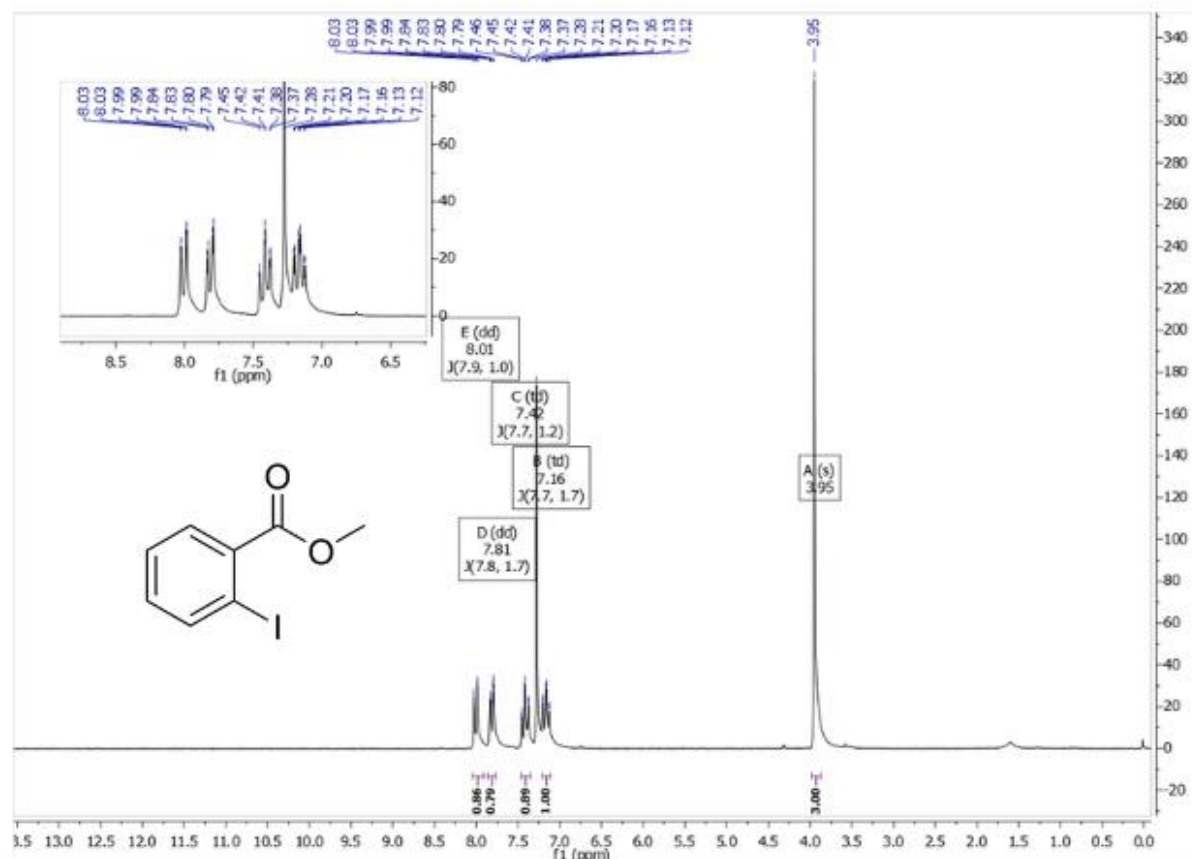


Figura 4: Espectro de RMN de ^1H da molécula **4a** em CDCl_3 a 200 MHz.

Primeiramente analisou-se os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (**Figuras 4 e 5, respectivamente**) do composto **4a**, 2-iodo benzoato de metila, obtido na primeira etapa reacional.

Analisando os sinais do espectro de RMN de ^1H é possível compará-lo com espectros já publicados na literatura científica⁶⁰, comprovando sua caracterização. Destaca-se o simpleto característico em δ 3,95 ppm atribuído aos três hidrogênios da metila do éster da molécula. Os demais sinais presentes entre δ 8,03 e 7,12 ppm são referentes aos hidrogênios aromáticos do composto **4a**. Já o simpleto intenso próximo a δ 7,24 ppm não é um sinal da molécula alvo e sim do solvente empregado (CDCl_3).

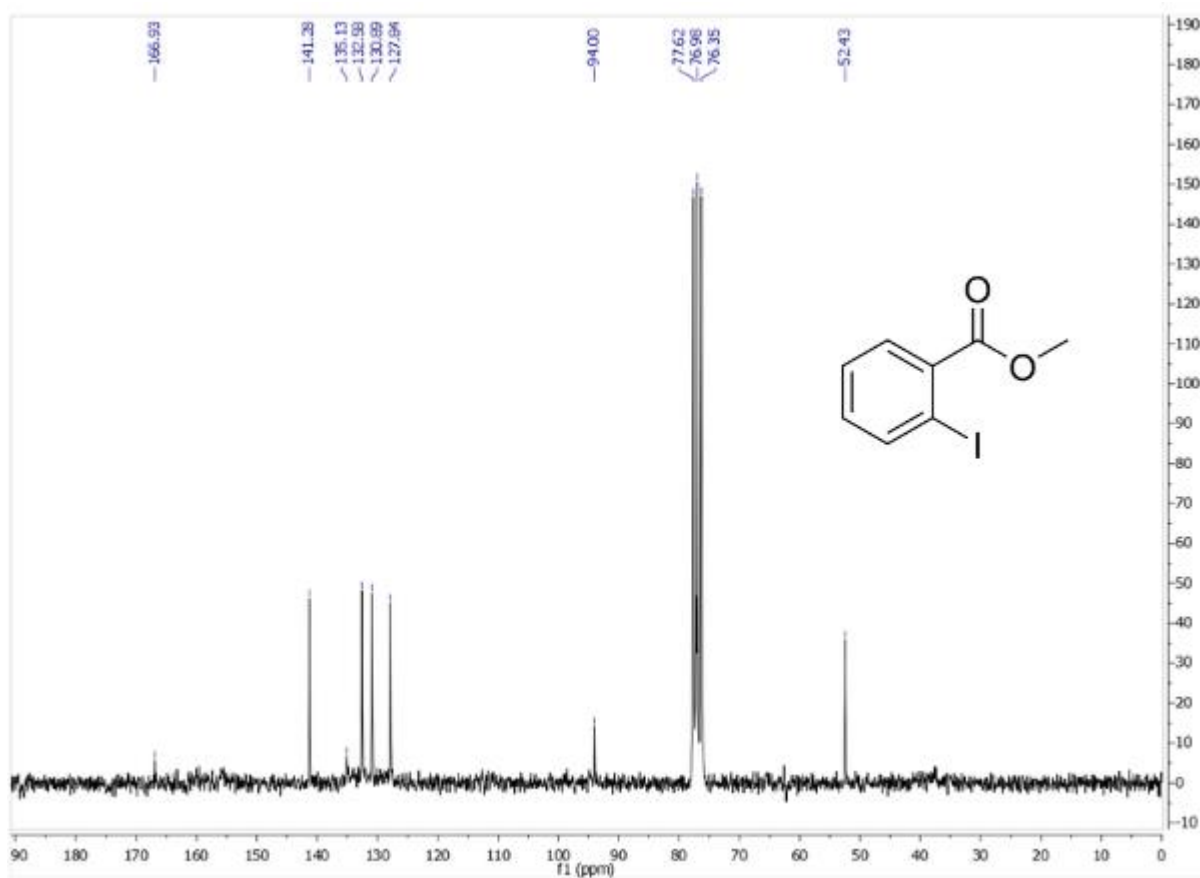


Figura 5: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula **4a** em CDCl_3 a 50 MHz.

Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C , também foi observado os sinais característicos encontrados na literatura para o composto **4a**⁶⁰. Cita-se o sinal em δ 166,93 ppm referente ao carbono da carbonila do éster. Em δ 94,00 ppm observa-se

um sinal que pode ser atribuído ao carbono ligado ao iodo, uma vez que este está mais blindado que os outros carbonos aromáticos. Os sinais dos demais carbonos aromáticos encontram-se na região entre δ 141,28 e 127,84 ppm. Nota-se também que os sinais atribuídos aos carbonos quaternários apresentam menor intensidade.

Em seguida analisou-se os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (**Figuras 6 e 7** respectivamente) do composto **3a**, 2-alquinil éster, obtido na segunda etapa reacional.

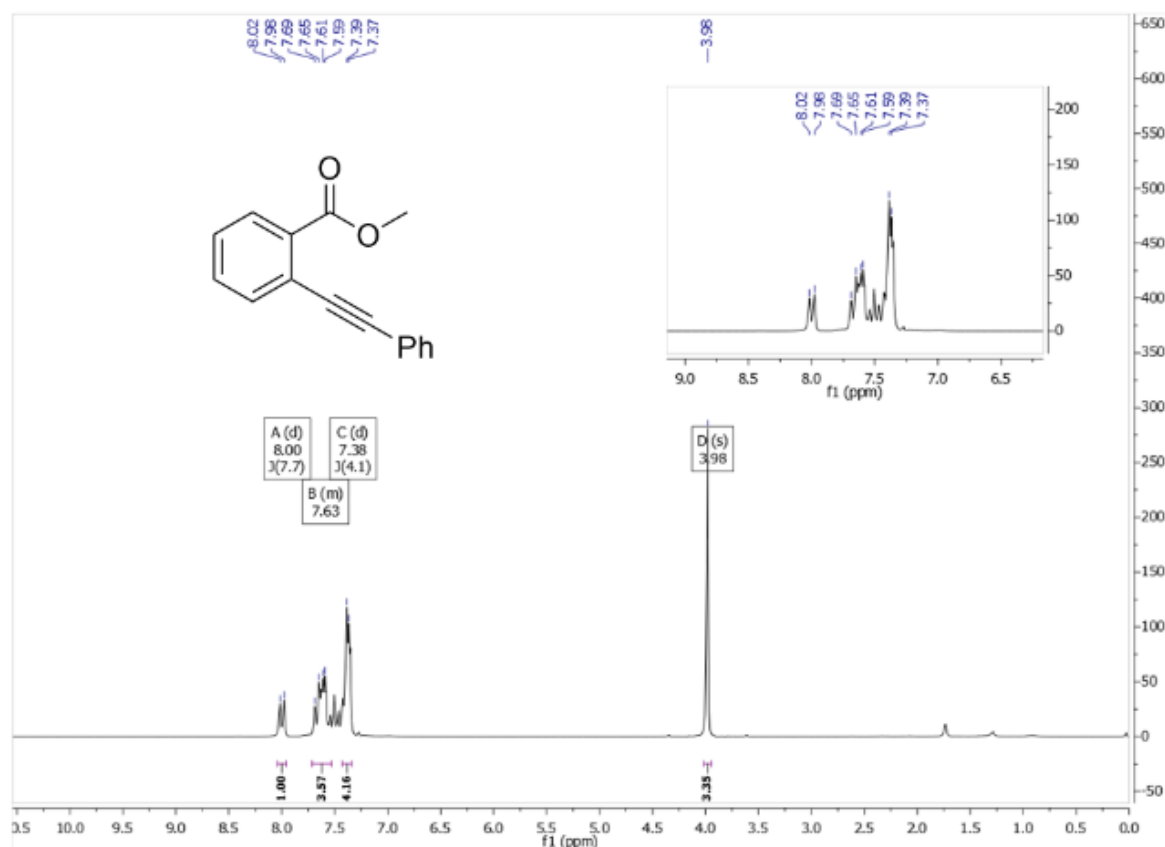


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H da molécula **3a** em CDCl_3 a 200 MHz.

O espectro de RMN ^1H obtido apresenta sinais característicos já descritos em literatura⁶¹ para este composto. Destaca-se o simpleto em δ 3,98 ppm referente aos três hidrogênios da metila do éster. Também pode-se citar os sinais na região entre δ 8,02-7,36 referentes aos nove hidrogênios aromáticos presentes na molécula.

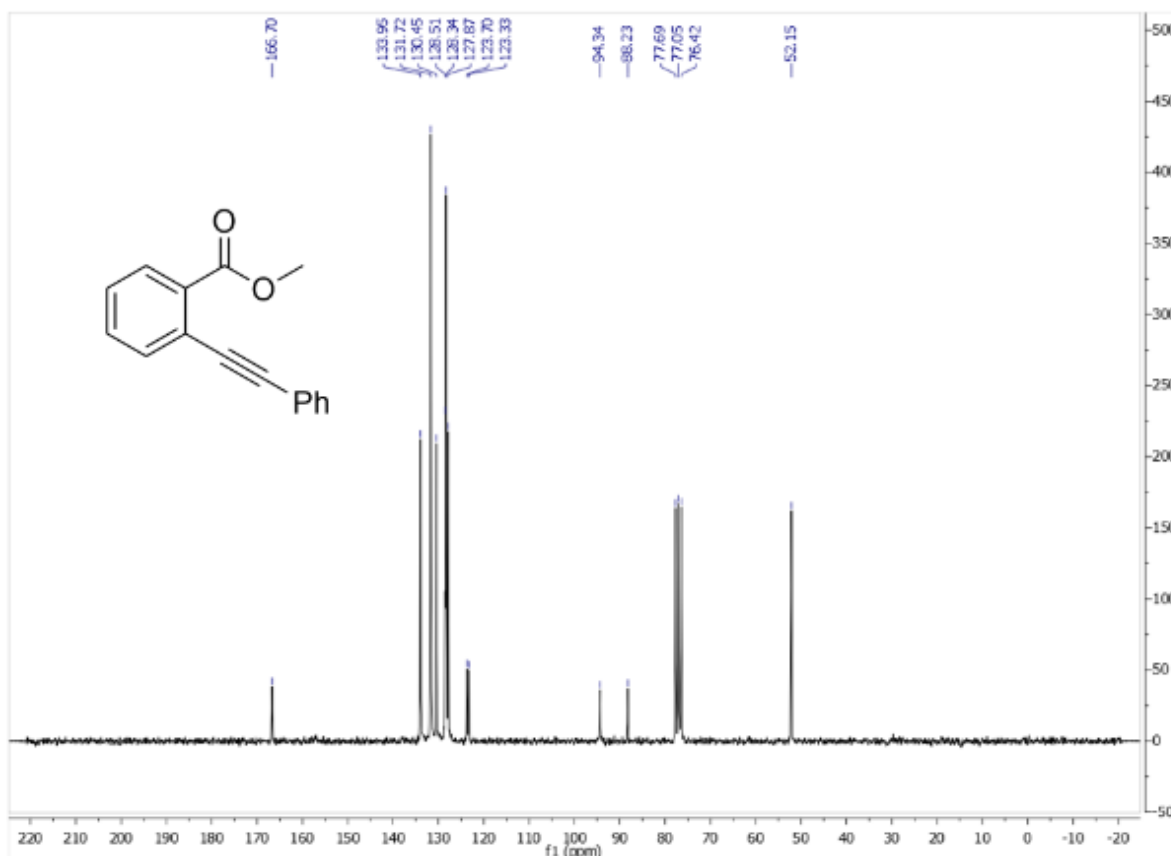


Figura 7: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula **3a** em CDCl_3 a 50 MHz.

O espectro de RMN de ^{13}C da molécula **3a** também obteve sinais condizentes com a literatura⁶¹. Mais notavelmente o sinal em δ 52,15 ppm pode ser atribuído ao carbono do CH_3 do éster. Os dois sinais característicos em δ 94,34 e 88,23 ppm, referentes aos carbonos da ligação tripla, confirma a adição do acetileno terminal e a formação do 2-alquinil éster. O sinal do carbono da carbonila, também bastante característico, pode ser identificado em δ 166,70 ppm. Na região típica de carbonos aromáticos encontram-se os carbonos dos dois anéis aromáticos.

Posteriormente foi analisado os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (**Figuras 8 e 9**, respectivamente) do composto **2a**, 2-alquinil ácido benzoico, obtido na terceira etapa reacional.

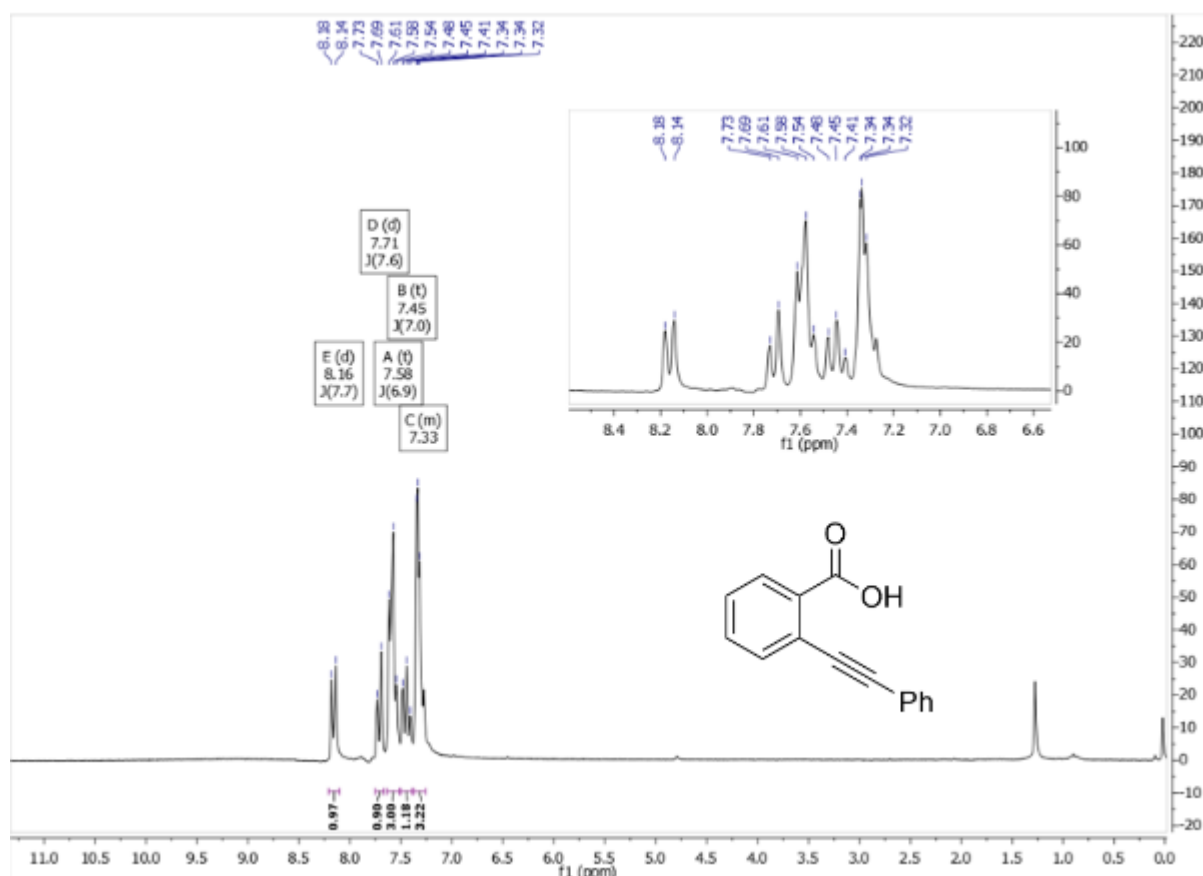


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H da molécula **2a** em CDCl_3 a 200 MHz.

O espectro de RMN ^1H obtido apresenta sinais característicos como aqueles já descritos em literatura⁶¹ para esta molécula. Na região típica de hidrogênios aromáticos entre δ 8,18 e 7,32 ppm percebe-se os sinais referentes aos nove hidrogênios aromáticos do composto **2a**. O sinal referente ao hidrogênio do OH do ácido, que deveria aparecer na região entre δ 10 e 13 ppm tipicamente, não é visível, entretanto isto pode ser explicado pelo fato deste hidrogênio ser trocado facilmente pelo deutério do clorofórmio, usado como solvente. É possível perceber a ocorrência da reação pelo desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios da metila presentes no espectro de RMN de ^1H da molécula **3a** (**Figura 6**).

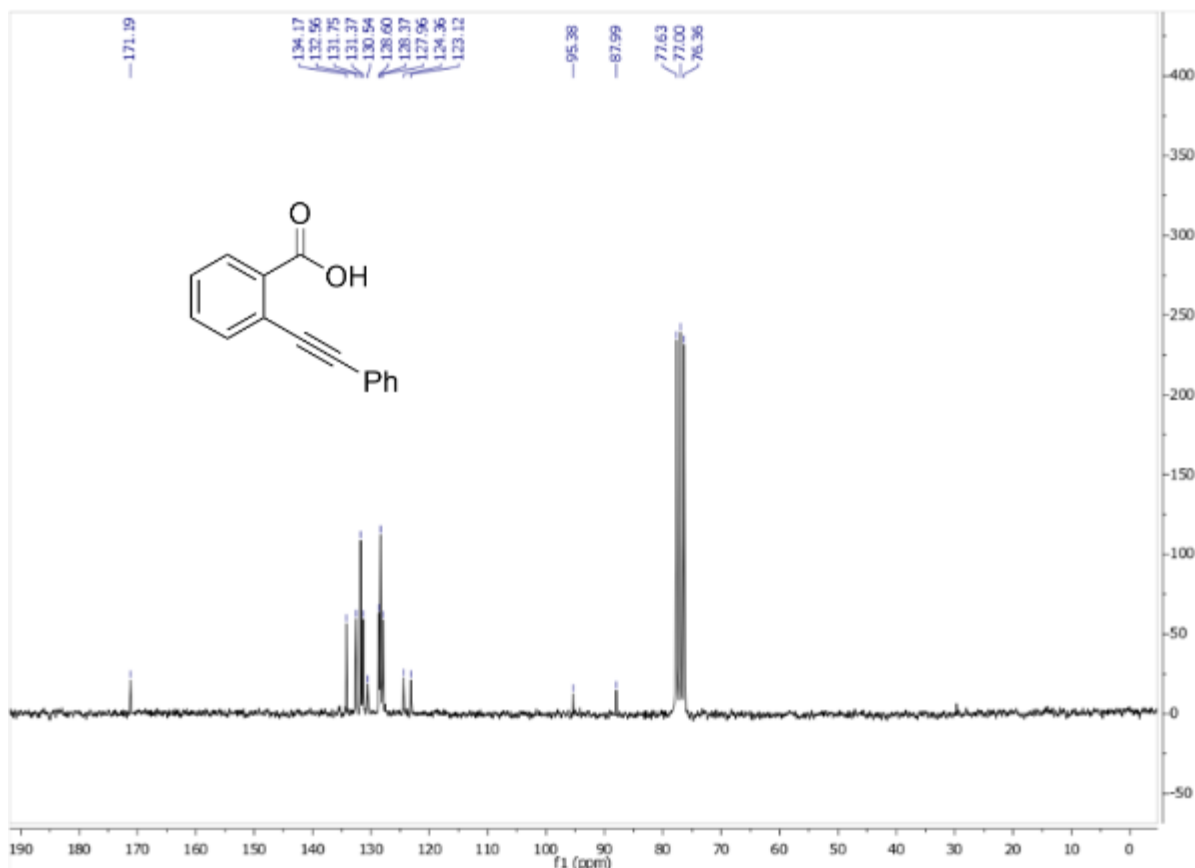


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula **2a** em CDCl_3 a 50 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C da molécula **2a** também obteve sinais condizentes com a literatura⁶¹. Destaca-se o sinal em δ 171,19 ppm referente ao carbono da carbonila, assim como os dois sinais em δ 95,38 e 87,99 ppm atribuídos aos carbonos da ligação tripla e os carbonos aromáticos na região de δ 134,17 e 132,12 ppm. É possível confirmar também, neste espectro, o desaparecimento do carbono da metila do éster do reagente (**3a**), indicando que a reação ocorreu e que o éster se tornou um ácido benzoico.

Em seguida, analisou-se os espectros de Ressonância Magnética Nuclear dos derivados de isocumarinas obtidos, começando pelo RMN de ^1H e ^{13}C do produto **1a**, figuras 10 e 11, respectivamente.

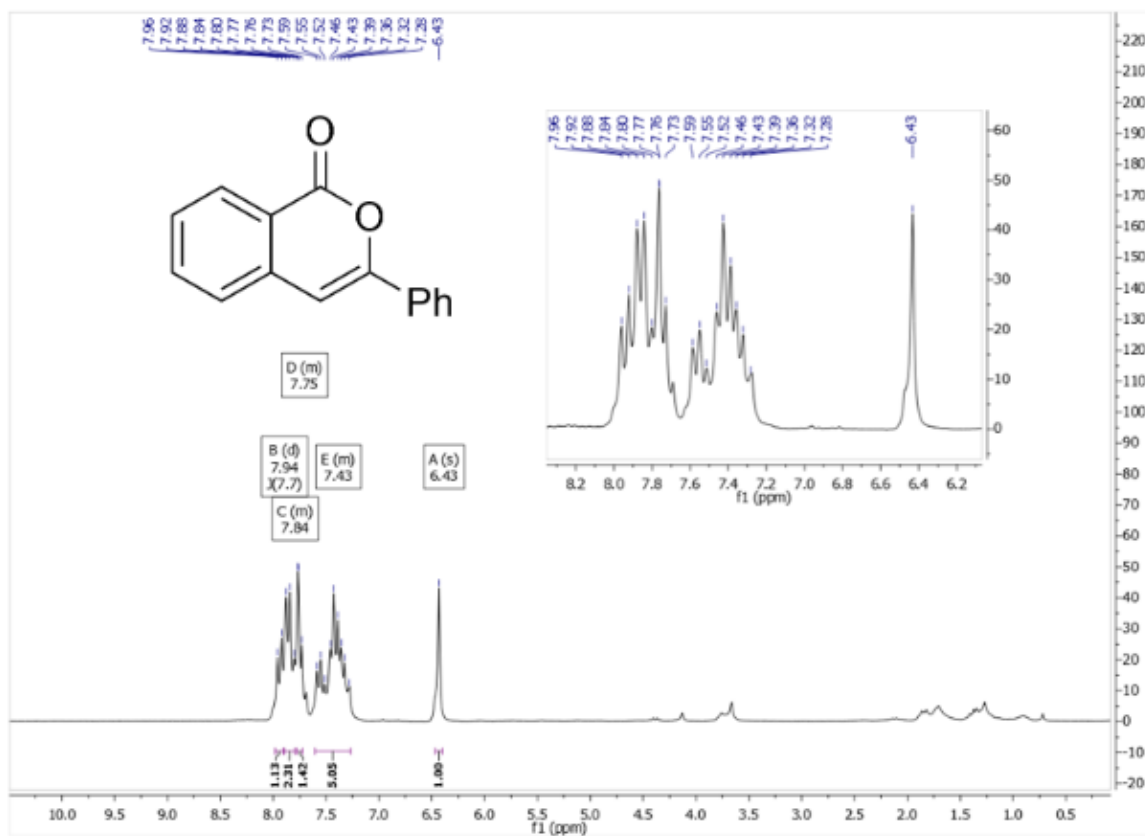


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H da molécula **1a** em CDCl_3 a 200 MHz.

O espectro de RMN de ^1H da molécula **1a** apresenta sinais de acordo com a literatura⁶⁷. Nota-se o simpleto característico do hidrogênio vinílico do composto em δ 6,43 ppm, bem como a porção aromática, contabilizando nove hidrogênios aromáticos, na região entre δ 7,96 e 7,38 ppm.

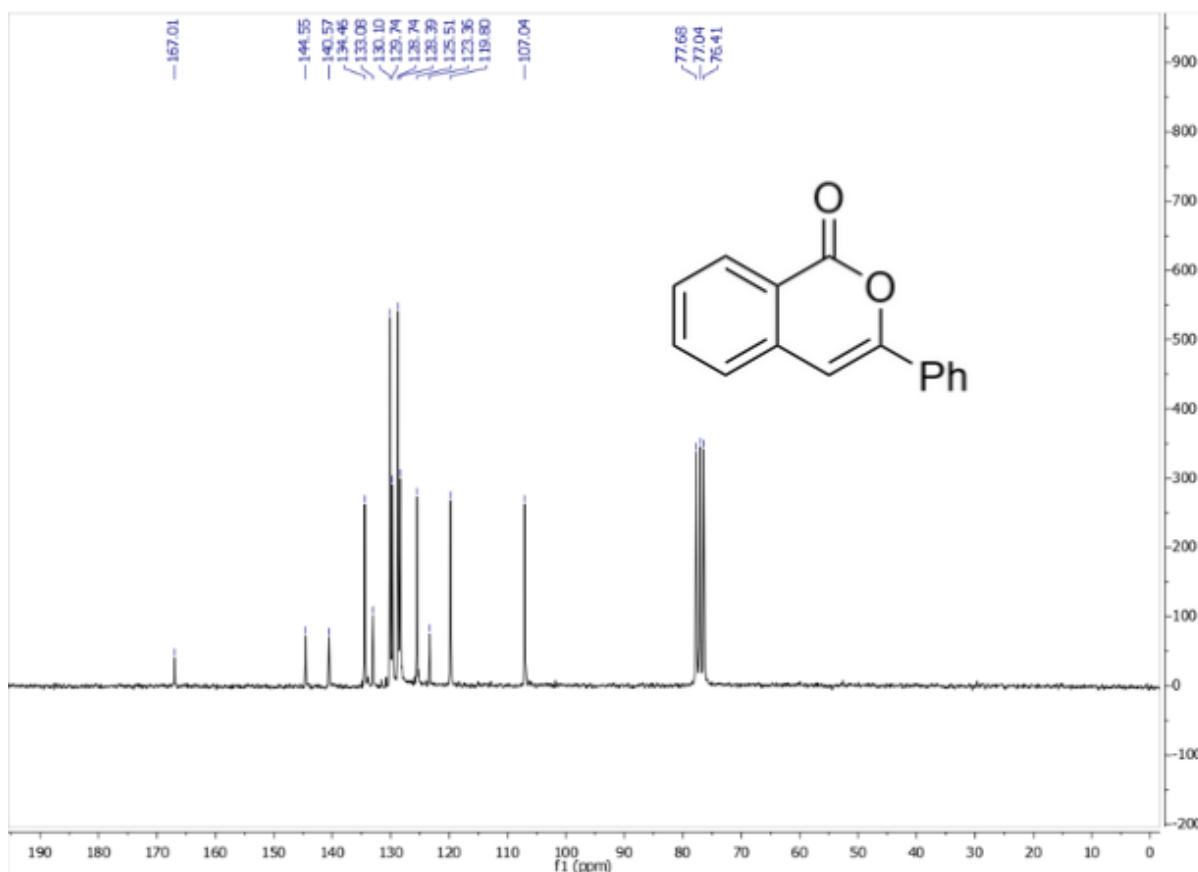


Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula **1a** em CDCl_3 a 500 MHz.

O espectro de ^{13}C do composto **1a** também obteve sinais condizentes com aqueles já relatados⁶⁷. Destaca-se o sinal em δ 167,01 ppm característico de carbono da carbonila. Observa-se também que os cinco carbonos quaternários apresentam menor intensidade.

A seguir analisou-se os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da molécula **1b**, figuras 12 e 13 respectivamente.

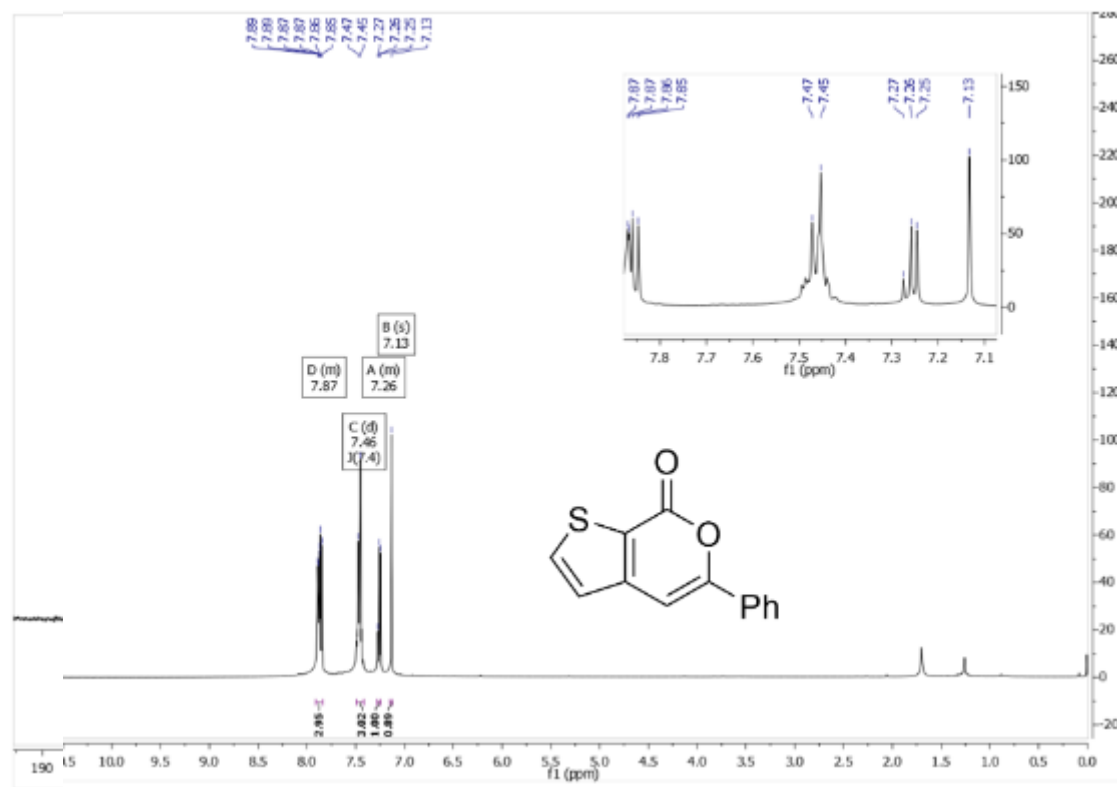


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H da molécula **1b** em CDCl_3 a 400 MHz.

O espectro de RMN ^1H obtido para molécula **1b** apresenta sinais característicos já descritos na literatura⁶⁸. Neste espectro é possível identificar os sinais respectivos aos oito hidrogênios aromáticos do produto, localizados entre δ 7,89 e 7,13 ppm. O sinal referente ao hidrogênio vinílico do anel do éster é de δ 7,13 ppm.

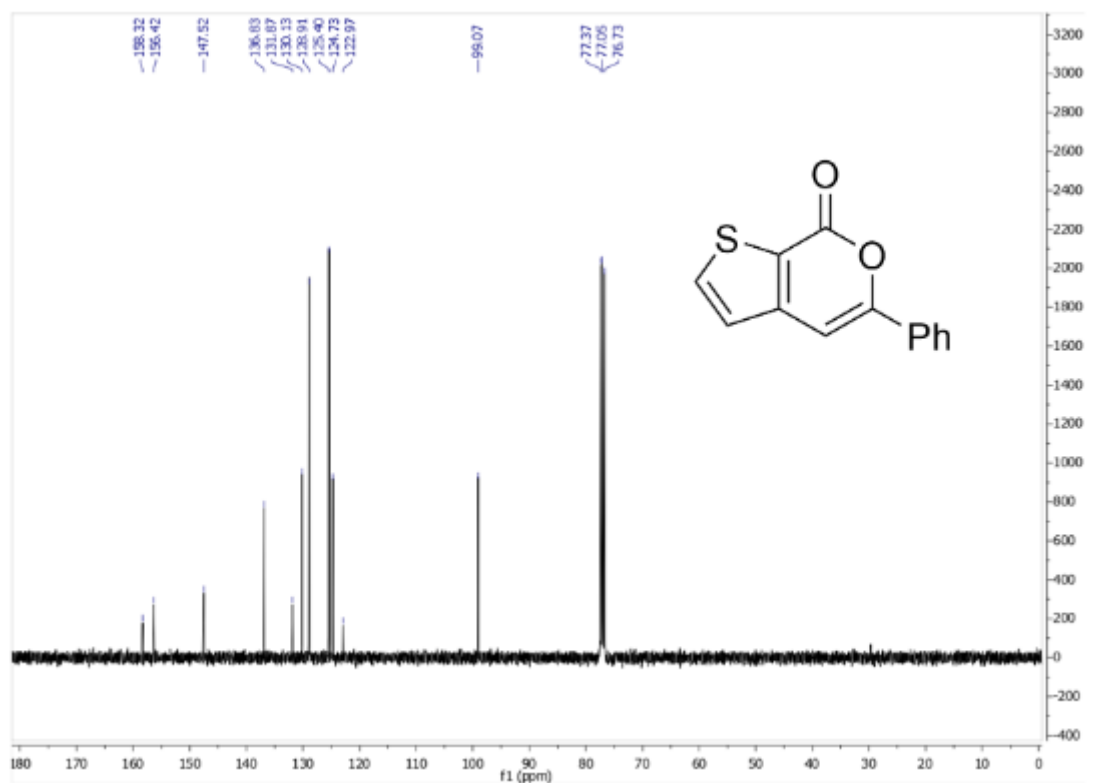


Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula **1b** em CDCl_3 a 101 MHz.

Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **1b** este também apresenta sinais de acordo com a literatura⁶⁸. Destaca-se o sinal em δ 158,32 ppm atribuído ao carbono da carbonila. Adicionalmente, salienta-se a presença dos sinais pouco intensos dos cinco carbonos quaternários presentes na molécula. Além disso o sinal em δ 99,07 ppm pode ser atribuído ao carbono vinílico do éster uma vez que o par de elétrons do oxigênio conjuga com a dupla vinílica blindando o carbono.

Por último, analisou-se os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da molécula **1c**, figuras 14 e 15, respectivamente, apresentadas a seguir.

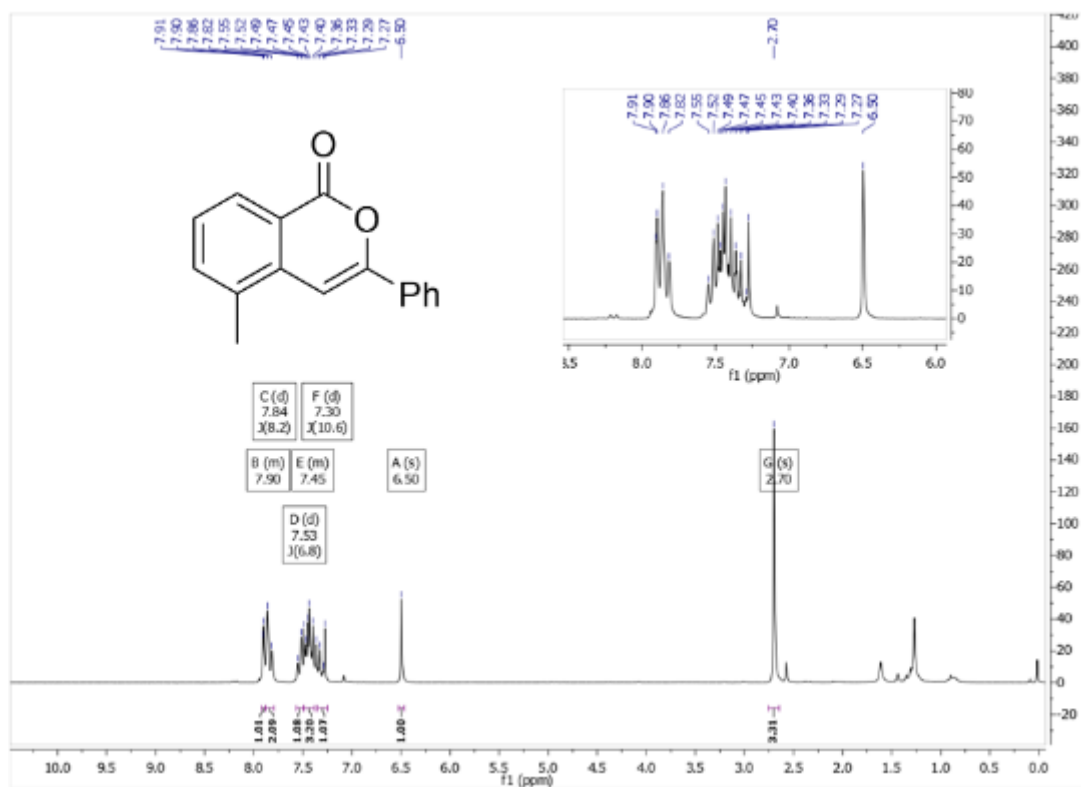


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H da molécula **1c** em CDCl_3 a 200 MHz.

O espectro de RMN de ^1H obtido da isocumarina **1c** apresenta sinais característicos como aqueles já descritos na literatura⁷⁰ para esta molécula. Cita-se o sinal típico do hidrogênio vinílico em δ 6,50 ppm e o simpleto em 2,70 ppm atribuído aos três hidrogênios metílicos. Além dos sinais referentes a porção aromática da molécula entre δ 7,91 e 7,27 ppm.

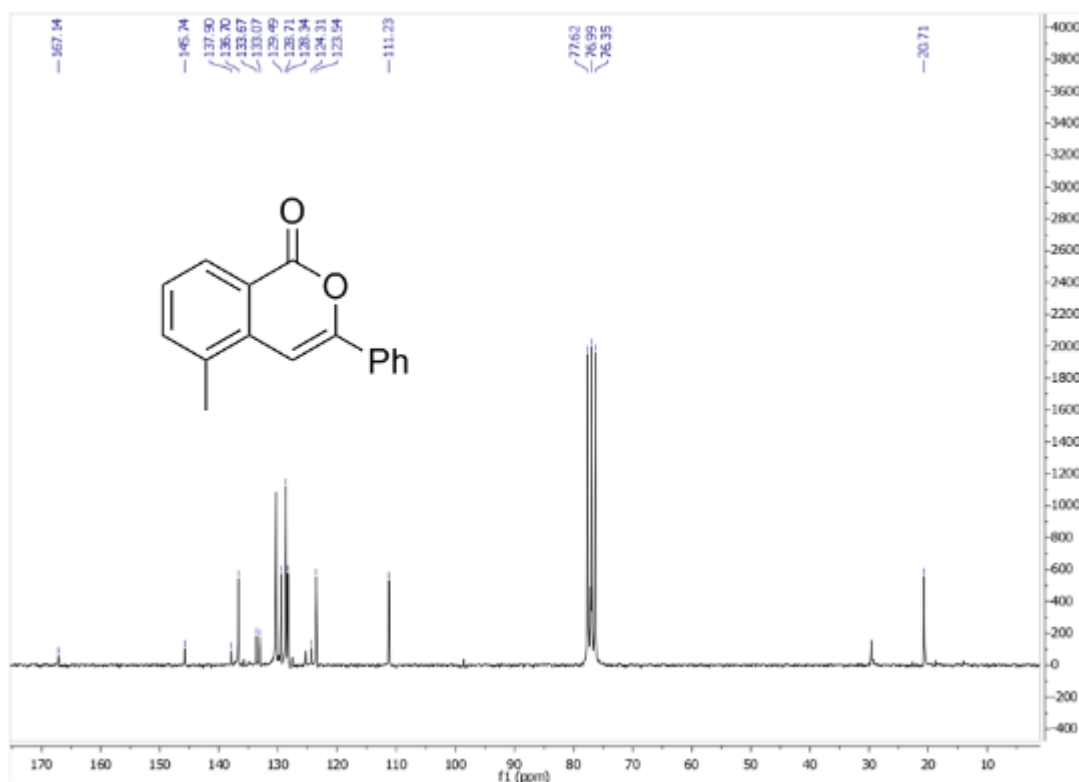


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C da molécula **1c** em CDCl_3 a 50 MHz.

Da mesma forma, o espectro de RMN de ^{13}C do composto **1d** apresentou sinais condizentes com a literatura⁷⁰. Em δ 167,14 ppm destaca-se o sinal do carbono da carbonila. Já em δ 20,71 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono da metila. Por fim, os demais carbonos aromáticos podem ser identificados na região típica de aromáticos entre δ 145,74 e 111,23 ppm, sendo os carbonos quaternários de menor intensidade relativa.

5.4 Mecanismo da reação

Com o intuito de iniciar os estudos mecanísticos para no futuro propor um mecanismo plausível para a metodologia desenvolvida, reações controle foram realizadas, sendo estas apresentadas na figura 16, a seguir.

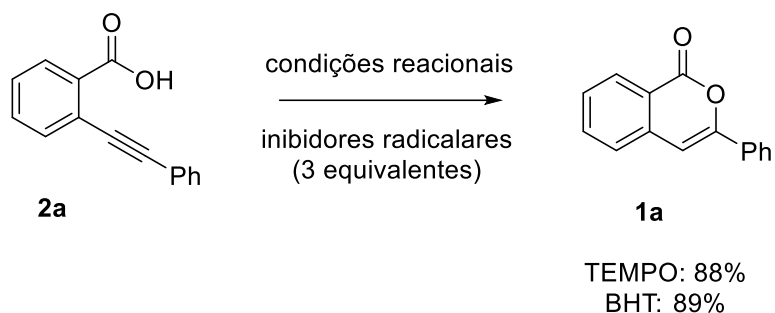


Figura 16: Reações de Controle para estudos mecanísticos.

As primeiras reações de controle foram realizadas empregando inibidores radiculares TEMPO e BHT, que são moléculas capazes de capturar rapidamente qualquer espécie radicalar presente na mistura reacional, inibindo assim, reações radiculares. Portanto, os altos rendimentos obtidos utilizando estes inibidores indicam que o mecanismo reacional deve ocorrer por via iônica e não radicalar.

Em seguida, pesou-se o eletrodo de prata antes e depois de submetê-lo a reação, a fim de saber quanto da prata era consumida. O gasto de prata foi de 8,5 mg, ou seja, cerca de 4 mol%, indicando que a prata atua como um catalisador da reação e não como um reagente estequiométrico. Este fato torna esta síntese ainda mais ambientalmente amigável, uma vez que um dos 12 princípios da Química Verde é o uso de reagentes em quantidades catalíticas.

A partir destas informações sobre o mecanismo reacional, pretende-se avançar e se aprofundar no estudo mecanístico nos próximos passos deste trabalho.

6. Conclusão

Por meio do trabalho realizado foi possível desenvolver uma metodologia eletrossintética ambientalmente mais amigável na ciclização intramolecular de 2-(alquinil)ácidos benzoicos. A otimização das condições reacionais possibilitou a obtenção de isocumarinas em excelentes rendimentos que variaram de 71 a 88%. O estudo do escopo reacional possibilitou a obtenção de outras moléculas de isocumarinas substituídas para além da 3-fenil-1H-isocromen-1-ona (**1a**), demonstrando potencial versatilidade. A devida caracterização por RMN ^1H e ^{13}C e ponto de fusão foi realizada e comprovou a obtenção dos compostos desejados em alta seletividade.

Diante dos excelentes resultados obtidos até o presente momento, o aprofundamento neste trabalho é indicado, uma vez que a metodologia apresentou alto potencial e relevância científica. Para sua continuação, e com o intuito de comprovar ainda mais a robustez do método proposto, deseja-se realizar a ampliação do escopo reacional, variando ainda mais os substituintes dos 2-(alquinil)ácidos benzoicos a fim de obter diversificados derivados de isocumarinas.

7. REFERÊNCIAS

1. Vidal, P. H. O. & Porto, P. A. Algumas contribuições do episódio histórico da síntese artificial da ureia para o ensino de química. *História da Ciência e Ensino Construindo interfaces* **4**, 13–23 (2011).
2. Rocha, D. R. da, Ferreira, V. F. & Santos, W. da C. Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas. *Rev. Process. Químicos* **2**, 9–22 (2008).
3. Meessen, J. Urea synthesis. *Chemie-Ingenieur-Technik* **86**, 2180–2189 (2014).
4. Carey, F. A. *Química Orgânica - Vol. 1*. AMGH, 7º Ed. (2011).
5. Smith, M. Organic Synthesis. *Org. Synth.* Elsevier. (2010).
6. Sangi, D. P. Synthetic strategies in drug discovery: Employng diversity-oriented synthesis. *Quim. Nova* **39**, 995–1006 (2016).
7. Blakemore, D. C. *et al.* Organic synthesis provides opportunities to transform drug discovery. *Nat. Chem.* **10**, 383–394 (2018).
8. Nicolaou, K. C. & Rigol, S. The Role of Organic Synthesis in the Emergence and Development of Antibody–Drug Conjugates as Targeted Cancer Therapies. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **58**, 11206–11241 (2019).
9. Frecentese F, Saccone I, Caliendo G, Corvino A, Fiorino F, Magli E, Perissutti E, Severino B, S. V. Microwave Assisted Organic Synthesis of Heterocycles in Aqueous Media: Recent Advances in Medicinal Chemistry. *Med Chem.* **12**, 720–732 (2016).
10. Jampilek, J. Heterocycles in medicinal chemistry. *Molecules* **24**, 10–13 (2019).
11. KALU GOMES LEAL HETEROCICLOS : Importância estrutural em moléculas biologicamente ativas. (2016).
12. Paula, S. & Botelho, S. Planejamento , Síntese e Análise In Silico de Novos N - Heterociclos Planejamento , Síntese e Análise In Silico de. (2014).
13. Anastas, P. T., Heine, L. G. & Williamson, T. C. Green Chemical Syntheses

- and Processes: Introduction. ACS Publications. 1–6 (2000).
14. Anastas, P. T. & Kirchhoff, M. M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry. *Acc. Chem. Res.* **35**, 686–694 (2002).
 15. Stork, T., Answer, E., Dilemma, H. & York, N. Green chemistry: an overview. **119**, 513–514 (1995).
 16. Anastas, P. T. & Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 301–312 (2010).
 17. Sheldon, R. A. Green Chemistry: Principles and Case Studies. By Felicia A. Etzkorn. *Angew. Chemie* **133**, 546–547 (2021).
 18. Mohammed, W. & Errayes, A. Green Chemistry: Principles, Applications, and Disadvantages. *Chem. Methodol.* **4**, 408–423 (2020).
 19. Stork, T., Answer, E., Dilemma, H. & York, N. Book reviews 513. **119**, 513–514 (1995).
 20. Trost, B. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **34**, 259–281 (1995).
 21. Prado, A. G. S. Green chemistry, the chemical challenges of the new millenium. *Quim. Nova* **26**, 738–744 (2003).
 22. Fantoni, T., Tolomelli, A. & Cabri, W. A translation of the twelve principles of green chemistry to guide the development of cross-coupling reactions. *Catal. Today* **397–399**, 265–271 (2022).
 23. Anastas, P. T. Green Chemistry: Thirty Years of Holding up Our End of the Bargain. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **9**, 16005–16006 (2021).
 24. Anastas, P. T. & Allen, D. T. Twenty-five years of green chemistry and green engineering: The end of the beginning. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **4**, 5820 (2016).
 25. Zimmerman, J. B., Anastas, P. T., Erythropel, H. C. & Leitner, W. Designing for a green chemistry future. *Science (80-.)*. **367**, 397–400 (2020).

26. Pletcher, D. Organic electrosynthesis – A road to greater application. A mini review. *Electrochem. commun.* **88**, 1–4 (2018).
27. M. Faraday. Experimental Researches Electricity. *Richard John E. Taylor* **116**, (1839).
28. Frontana-Urbe, B. A., Little, R. D., Ibanez, J. G., Palma, A. & Vasquez-Medrano, R. Organic electrosynthesis: A promising green methodology in organic chemistry. *Green Chem.* **12**, 2099–2119 (2010).
29. Reaction, T. H. E. K. ELECTRODE KINETIC ASPECTS OF THE KOLBE REACTION A . Organic Chemical Approaches B . Electrochemical Approaches A . Acyl Peroxide Theory (1967).
30. Andrieux, C. P., Gonzalez, F. & Savéant, J. M. Homolytic and heterolytic radical cleavage in the Kolbe reaction: Electrochemical oxidation of arylmethyl carboxylate ions. *J. Electroanal. Chem.* **498**, 171–180 (2001).
31. Kolbe, H. Untersuchungen über die Elektrolyse organischer Verbindungen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **69**, 257–294 (1849).
32. Cardoso, D. S. P., Šljukić, B., Santos, D. M. F. & Sequeira, C. A. C. Organic Electrosynthesis: From Laboratorial Practice to Industrial Applications. *Org. Process Res. Dev.* **21**, 1213–1226 (2017).
33. Shao, A. *et al.* Electrochemical Intramolecular C—H/O—H Cross-Coupling of 2-Arylbenzoic Acids. *Chinese J. Chem.* **36**, 619–624 (2018).
34. Yuan, Y. & Lei, A. Is electrosynthesis always green and advantageous compared to traditional methods? *Nat. Commun.* **11**, 2018–2020 (2020).
35. Cembellín, S. & Batanero, B. Organic Electrosynthesis Towards Sustainability: Fundamentals and Greener Methodologies. *Chem. Rec.* **21**, 2453–2471 (2021).
36. Listratova, A. V., Sbei, N. & Voskressensky, L. G. Catalytic Electrosynthesis of N,O-Heterocycles – Recent Advances. *European J. Org. Chem.* **2020**, 2012–2027 (2020).

37. Li, L., Yang, Q., Jia, Z. & Luo, S. Organocatalytic Electrochemical C-H Lactonization of Aromatic Carboxylic Acids. *Synth.* **50**, 2924–2929 (2018).
38. Zhang, S. *et al.* Scalable Electrochemical Dehydrogenative Lactonization of C(sp²/sp³)-H Bonds. *Org. Lett.* **20**, 252–255 (2018).
39. Choi, S., Park, J., Yu, E., Sim, J. & Park, C. M. Electrosynthesis of Dihydropyrano[4,3-b]indoles Based on a Double Oxidative [3+3] Cycloaddition. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **59**, 11886–11891 (2020).
40. Doerner, C. V. *et al.* Versatile Electrochemical Synthesis of Selenylbenzo[b]Furan Derivatives Through the Cyclization of 2-Alkynylphenols. *Front. Chem.* **10**, 1–10 (2022).
41. Liu, K. *et al.* Electrooxidation enables highly regioselective dearomative annulation of indole and benzofuran derivatives. *Nat. Commun.* **11**, 1–11 (2020).
42. Zhang, L. *et al.* Oxidant-Free C(sp²)-H Functionalization/C-O Bond Formation: A Kolbe Oxidative Cyclization Process. *J. Org. Chem.* **83**, 3200–3207 (2018).
43. Neog, K., Dutta, D., Das, B. & Gogoi, P. Coumarin to Isocoumarin: One-Pot Synthesis of 3-Substituted Isocoumarins from 4-Hydroxycoumarins and Benzyne Precursors. *Org. Lett.* **19**, 730–733 (2017).
44. Saeed, A. Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. *Eur. J. Med. Chem.* **116**, 290–317 (2016).
45. Sources, E. F., Abdallah, H. M., Gamal, S. & Mohamed, A. Naturally Occurring Isocoumarins Derivatives from. (2020).
46. Lee, J. H., Park, Y. J., Kim, H. S. & Hong, Y. S. Anti-angiogenic Activities of Novel Isocoumarins, AGI-7 and Sescandelin. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **54**, 463–466 (2001).
47. Yang, C. *et al.* Synthesis of Isocoumarins from Cyclic 2-Diazo-1,3-diketones and Benzoic Acids via Rh(III)-Catalyzed C-H Activation and Esterification. *J. Org. Chem.* **82**, 2081–2088 (2017).

48. Thirupataiah, B. *et al.* PdCl₂-catalyzed synthesis of a new class of isocoumarin derivatives containing aminosulfonyl / aminocarboxamide moiety: First identification of a isocoumarin based PDE4 inhibitor. *Eur. J. Med. Chem.* **221**, 113514 (2021).
49. Sudarshan, K., Manna, M. K. & Aidhen, I. S. Synthesis of 3-Arylisocoumarins by Using Acyl Anion Chemistry and Synthesis of Thunberginol A and Cajanolactone A. *European J. Org. Chem.* **2015**, 1797–1803 (2015).
50. Wang, Y. H., Qiu, G., Zhou, H., Xie, W. & Liu, J. B. Regioselective cyclization of 2-alkynylbenzoic acid in water for the synthesis of isocoumarin. *Tetrahedron* **75**, 3850–3855 (2019).
51. Zhang, M., Zhang, H. J., Han, T., Ruan, W. & Wen, T. Bin. Rh(III)-catalyzed oxidative coupling of benzoic acids with geminal-substituted vinyl acetates: Synthesis of 3-substituted isocoumarins. *J. Org. Chem.* **80**, 620–627 (2015).
52. Shahzad, S. A., Venin, C. & Wirth, T. Diselenide- and disulfide-mediated synthesis of isocoumarins. *European J. Org. Chem.* 3465–3472 (2010) doi:10.1002/ejoc.201000308.
53. Ackermann, L., Pospech, J., Graczyk, K. & Rauch, K. Versatile synthesis of isocoumarins and α -pyrones by Ruthenium-catalyzed oxidative C - H/O - H bond cleavages. *Org. Lett.* **14**, 930–933 (2012).
54. Li, Y., Ding, Y. J., Wang, J. Y., Su, Y. M. & Wang, X. S. Pd-catalyzed C-H lactonization for expedient synthesis of biaryl lactones and total synthesis of cannabinol. *Org. Lett.* **15**, 2574–2577 (2013).
55. Mihara, G., Ghosh, K., Nishii, Y. & Miura, M. Concise Synthesis of Isocoumarins through Rh-Catalyzed Direct Vinylene Annulation: Scope and Mechanistic Insight. *Org. Lett.* **22**, 5706–5711 (2020).
56. Domaradzki, M. E. *et al.* Triflic acid mediated sequential cyclization of ortho-alkynylarylesters with ammonium acetate. *Tetrahedron* **76**, 131437 (2020).
57. Qiu, Y., Tian, C., Massignan, L., Rogge, T. & Ackermann, L. Electrooxidative Ruthenium-Catalyzed C-H/O-H Annulation by Weak O -Coordination . *Angew.*

Chemie **130**, 5920–5924 (2018).

58. Luo, M. J., Hu, M., Song, R. J., He, D. L. & Li, J. H. Ruthenium(ii)-catalyzed electrooxidative [4+2] annulation of benzylic alcohols with internal alkynes: Entry to isocoumarins. *Chem. Commun.* **55**, 1124–1127 (2019).
59. Qiu, Y., Tian, C., Massignan, L., Rogge, T. & Ackermann, L. Electrooxidative Ruthenium-Catalyzed C–H/O–H Annulation by Weak O–Coordination. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **57**, 5818–5822 (2018).
60. Muchowska, K. B. *et al.* Reconciling Electrostatic and $n \rightarrow \pi^*$ Orbital Contributions in Carbonyl Interactions. *Angew. Chemie* **132**, 14710–14716 (2020).
61. Huang, Y., Zhang, X., Dong, X. Q. & Zhang, X. Iridium-Catalyzed Cycloisomerization of Alkynoic Acids: Synthesis of Unsaturated Lactones. *Adv. Synth. Catal.* **362**, 782–788 (2020).
62. Curti, F. *et al.* p-TSA-Based DESs as “Active Green Solvents” for Microwave Enhanced Cyclization of 2-Alkynyl-(hetero)-arylcarboxylates: an Alternative Access to 6-Substituted 3,4-Fused 2-Pyranones. *European J. Org. Chem.* **2019**, 1904–1914 (2019).
63. Mancuso, R., Novello, M., Russo, P., Palumbo Piccionello, A. & Gabriele, B. Iodolactonization of 3-Alkynylthiophene-2-Carboxylic and 3-Alkynylpicolinic Acids for the Synthesis of Fused Heterocycles. *European J. Org. Chem.* **2020**, 3712–3725 (2020).
64. Shi, Z. *et al.* Electrochemical 5-exo-dig aza-cyclization of 2-alkynylbenzamides toward 3-hydroxyisoindolinone derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **20**, 4320–4323 (2022).
65. Zhang, X. *et al.* Lactonization of 2-Alkynylbenzoates for the Assembly of Isochromenones Mediated by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. *J. Org. Chem.* **84**, 10402–10411 (2019).
66. Ge, Z. Y., Fei, X. D., Tang, T., Zhu, Y. M. & Shen, J. K. Synthesis of 3-substituted isocoumarins via a cascade intramolecular Ullmann-type coupling-

- rearrangement process. *J. Org. Chem.* **77**, 5736–5743 (2012).
67. Isocoumarins, F. Ruthenium (II) -Catalyzed Homocoupling of Weakly Coordinating Sulfoxonium Ylides via C À H Activation / Annulations : Synthesis of. (2019).
68. Wu, H. *et al.* Modular Synthesis of Isocoumarins via Silver-Catalyzed Aerobic Oxidation / 6-Endo Heterocyclization of ortho - Alkynylbenzaldehydes. *Org. Biomol. Chem.* **19**, 6657–6664 (2021).
69. Li, X., Li, D. & Zhang, X. Ru(ii)-Catalyzed C–H bond activation/annulation of N-iminopyridinium ylides with sulfoxonium ylides. *Org. Biomol. Chem.* **20**, 1475–1479 (2022).
70. Wang, X., Wu, C., Sun, Y. & Yao, X. Copper nanoparticles catalyzed economical synthesis of 3-substituted isocoumarins from 2-chlorobenzoic acids/amides and 1,3-diketones. *Tetrahedron Lett.* **58**, 3164–3167 (2017).