



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
MESTRADO EM QUÍMICA**

GISLAINE APARECIDA HONORATO

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DE NANOPARTÍCULAS DE Pd
IMOBILIZADAS SOBRE DIFERENTES SUPORTES DE CARBONO NA
SÍNTESE DA 3-HEXIL-1H-ISOCROMEN-1-ONA**

**Dourados - MS
Agosto de 2016**

GISLAINE APARECIDA HONORATO

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DE NANOPARTÍCULAS DE Pd
IMOBILIZADAS SOBRE DIFERENTES SUPORTES DE CARBONO NA
SÍNTESE DA 3-HEXIL-1*H*-ISOCROMEN-1-ONA**

Defesa submetida 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

Co-Orientador: Prof. Dr. Cauê Alves Martins

**Dourados-MS
Agosto de 2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

H774a	<p>Honorato, Gislaine Aparecida.</p> <p>Avaliação da atividade catalítica de nanopartículas de Pd imobilizadas sobre diferentes suportes de carbono na síntese da 3-Hexil-1<i>H</i>-Isocromen-1-Ona. / Gislaine Aparecida Honorato. – Dourados, MS : UFGD, 2016.</p> <p>79f.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados.</p> <p>1. Isocumarina. 2. Reação de acoplamento Sonogashira. 3. Catálise em transferência de fase. I. Título.</p>
-------	---

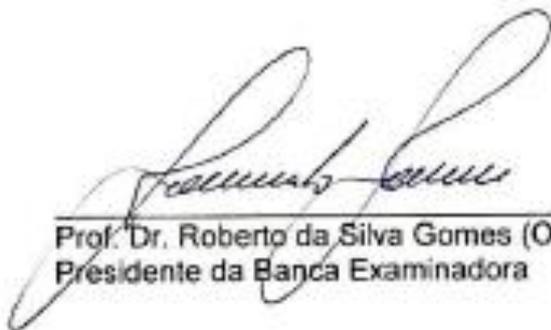
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.

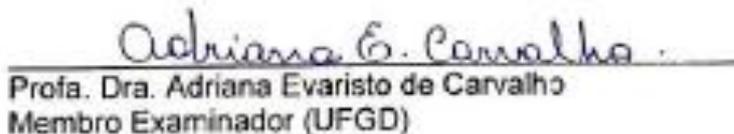


Termo de Aprovação

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 Pd Imobilizadas Sobre Diferentes Suportes de Carbono na Síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona", de autoria de Gislaine Aparecida Honorato, 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



Prof. Dra. Adriana Evaristo de Carvalho
Membro Examinador (UFGD)



Prof. Dr. Ricardo Vieira de Lima
Membro Examinador (UFGD)

Dourados/MS, 04 de agosto de 2016

DEDICATÓRIA

A minha família! Biológica e “Adotiva”, esta última refere-se a todos que me acolheram na cidade de Dourados/MS durante a minha graduação e mestrado, em especial as minhas incríveis mães Luzia Honorato e Roseli Cavalcante. Aproveito também a oportunidade de ressaltar outras duas pessoas fundamentais nessa última fase, meu namorado Marcelo Kuhnen e meu orientador Roberto Gomes que me apoiaram incondicionalmente perante a todas as dificuldades, olha que foram muitas! Sem vocês, este sonho, teria sido apenas mais sonho sufocado na mente dessa menina que ainda almeja muito dessa Vida!

AGRADECIMENTOS

Oh meu Deus, como começar agradecer a tantas pessoas fundamentalmente importantes nessa etapa da minha vida sem lembrar-me primeiramente de ti, “pois se nem uma folha cai de uma árvore, sem que seja da vossa vontade” imagine concretizar um sonho como este, que perto das possibilidades da minha realidade és tão imenso! E tu fizeste tudo tão perfeito, que não me atrevo a pensar que não foi da tua vontade e confio que se me seguraste no colo até agora é porque tens algo reservado a mim.

Lembrando-me das pessoas agora, ressalto que tenho muito a agradecer a todos! Porque, se a concretização desse sonho é resultado de muito esforço, dedicação e determinação, metade dessa contribuição veio do apoio das pessoas que estão a minha volta, seja diariamente ou não.

Quero agradecer a toda minha família pela confiança, pelo apoio e principalmente por ter acreditado (em alguns momentos mais que eu) no meu potencial e que este sonho poderia sim ser alcançado! Aproveitando a oportunidade quero lembrar das pessoas que me acolheram na cidade de Dourados e que adotei como minha segunda família, vocês tem uma grande contribuição para a concretização desse sonho! Sou imensamente grata a todos!

Falando em família, quero agradecer a uma das pessoas mais importantes nesta etapa, meu namorado Marcelo, pela confiança, apoio e companheirismo incondicional, obrigada por ser meu porto seguro.

Não poderia esquecer-me das amigas, foram poucas, porém verdadeiras, as mais próximas Priscila, Mariana, Kassia, Genilson, Izamara, “as minhas filhas” Suzana e Marcielle e a todos do LAMMISOL, muito obrigada pelos momentos de estudos, pela superação das nossas limitações, pelos momentos de apoio psicológico, pelos momentos de diversão... Vocês fazem parte dessa história tão importante na minha vida!

Agradeço aos professores da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), que de um modo geral contribuíram muito para que nossa formação fosse concluída com qualidade. Uma Atenção especial ao meu orientador, professor Roberto que esteve pacientemente me auxiliando nesses dois anos, com as disciplinas, as pesquisas, congresso, manuscrito, entre outras coisas que surgiram pelo percurso, passamos por muitas turbulências, no entanto, de muitas vitórias também. Professor, muito obrigada pelos seus ensinamentos, pois estes contribuíram fortemente para minha aprendizagem! E muito mais que uma orientação, posso dizer que adquiri um amigo!

RESUMO

A 3-ciclohexil-1*H*-isocromen-1-ona foi sintetizada por ciclização intramolecular via acoplamento cruzado de Sonogashira em condições de catálise heterogênea. A condição heterogênea utilizando EtOH P.A. com ausência de atmosfera inerte na reação de acoplamento cruzado de Sonogashira foi reportada e discutida. O efeito da catálise e a reativação seguida de reutilização do Pd nanoparticulado imobilizado em carbono Vulcan, (Pd/CV), nanotubos de paredes múltiplas (Pd/MWCNT) e óxido de grafeno quimicamente reduzido (Pd/rGO) utilizados como catalisadores em comparação com o Pd/C comercial foram reportados. A performance dos sistemas catalíticos nanoparticulados foi reportada e discutida.

Palavras-Chave: Isocumarina, Reação de acoplamento Sonogashira, Catálise em transferência de fase, Nanopartículas, Suportes a base de carbono.

ABSTRACT

The 3-cyclohexyl-1*H*-isochromen-1-one was synthesized by intramolecular cyclization via Sonogashira in heterogeneous catalysis. The heterogeneous condition using undried EtOH without inert atmosphere in the Sonogashira cross-coupling reaction was reported and discussed. The catalytic effect and the reuse of Pd nanoparticles immobilized on Vulcan carbon (Pd/CV), multi-walled carbon nanotubes (Pd/MWCNT), reduced graphene oxide (Pd/rGO) in comparison to the commercial Pd/C as catalysts are reported. The performance of the nanoparticulated catalyst systems are compared and discussed.

Keywords: Isocumarine, Sonogashira coupling reaction, Phase transfer catalysis, Nanoparticles, Carbon-based supports.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. ESTADO DA ARTE	20
2.1. Isocumarinas e suas aplicabilidades na indústria farmacêutica	20
2.2. Reação de acoplamento Sonogashira e síntese de isocumarinas	22
2.3. Catálise em Transferência de Fase – CTF	25
2.4. Nanocatalisadores	27
2.5. Síntese de nanopartículas pelo método poliol com a utilização da polivinilpirrolidona (PVP)	28
2.6. Suportes a base de carbono e sua influência na catálise	29
2.6.1. Nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNT)	31
2.6.2. Óxido de grafeno reduzido (rGO)	32
3. OBJETIVOS	35
3.1. Objetivo Geral	35
3.2. Objetivos Específicos	35
4. METODOLOGIA	36
4.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados	36
4.2. Síntese da 3-hexil-1<i>H</i>-isocromen-1-ona	36
4.3. Caracterização da 3-hexil-1<i>H</i>-isocromen-1-ona	37
4.4. Síntese das nanopartículas de paládio	38
4.4.1. Síntese dos nanocatalisadores de Pd suportados em CV e MWCNT	38
4.4.2. Síntese dos nanocatalisadores de Pd suportados em grafeno quimicamente reduzido (Pd/rGO)	39
4.5. Caracterização físico-química dos catalisadores	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1. Caracterização físico-química dos catalisadores	40
5.1.1. Composição química	40
5.1.2. Espectroscopia de Raman	41
5.1.3. Porosidade	42
5.1.4. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) e TEM de alta resolução (HRTEM)	43
5.2. Síntese da isocumarina 3-hexil-1<i>H</i>-isocromen-1-ona	44
6. CONCLUSÕES	56

7. REFERÊNCIAS	58
8. ANEXOS	64
I – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/rGO	64
II – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/rGO (reutilização I).....	65
III – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/rGO (reutilização II).....	66
IV – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/CV	67
V – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/CV	68
VI – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/CV (reutilização I)	69
VII – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/CV (reutilização I).....	70
VIII – Espectro de RMN ^1H – Catalisador Pd/CV (reutilização II).....	71
IX – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/C comercial.....	72
X – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/CV (reutilização II)	73
XI – Espectro de RMN ^{13}C – Catalisador Pd/C comercial.....	74
XII – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/C comercial (reutilização I) 75	
XIII – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/C comercial (reutilização I)	76
XIV – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/C comercial (reutilização II)	77
XV – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/C comercial (reutilização II)	78
9. SÚMULA CURRICULAR	80

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral da Isocumarina e seus três eixos: ocorrência natural, importância biológica e utilidade sintética.	17
Figura 2. Estrutura das isocumarinas (2a) e cumarinas (2b).	20
Figura 3. Estrutura da isocumarina 8-hidróxi-6-metóxi-3-pentil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona extraído da <i>Tessmannia desinflora</i> Harms.	21
Figura 5. Monômeros do polivinilpirrolidona (PVP).	29
Figura 6. Representação da atuação de um polímero estabilizante frente a uma nanopartícula metálica.	29
Figura 7. Estruturas do Carbono. Diamante (7a) e Grafite (7b).	30
Figura 8. Estruturas do carbono. Diamante (8a). Grafite e suas folhas de grafeno (8b). Lonsdaleíta (homenagem à Kathleen Lonsdale) (8c). C60 ou fulereno Buckminster (8d). C540 (8e). C70 (8f). Carbono amorfo (8g) e nanotubo de carbono (8h).	31
Figura 9. Representação de nanotubos de carbono. Parede simples (9a) e parede múltipla (9b).	32
Figura 10. Estrutura hexagonal do grafeno	33
Figura 11. Representação das etapas de obtenção do óxido de grafeno reduzido (rGO) a partir do grafite (GR).	34
Figura 12. Resultados de difração de raios-X para a dispersão de nanopartículas de Pd sobre carbono.	41
Figura 13. Espectroscopia de Raman das amostras de GO, Pd/rGO, Pd/CV e Pd/MWCNTs.	42
Figura 14. O histograma (14a) tamanho médio das NPs de Pd/CV e TEM (14b) e HRTEM (14c) a distribuição das NPs sobre o suporte.	43
Figura 15. O histograma (15a) apresenta o tamanho médio das NPs de Pd/MWCNTs e TEM (15b) e HRTEM (15c) a distribuição das NPs sobre o suporte.	44
Figura 16. O histograma (16a) apresenta o tamanho médio das NPs de Pd/rGO e TEM (16b) e HRTEM (16c) a distribuição das NPs sobre o suporte.	44
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H para a 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona em CDCl ₃	50
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C para 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona em CDCl ₃	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados apresentados por Subramanian et al. para as diferentes condições reacionais para obtenção de ftalidas e isocumarinas.	24
Tabela 2. Materiais utilizados para síntese e caracterização da 3-hexil- 1H-isocromen-1-ona.	36
Tabela 3. Síntese de 3-hexil-1H-isocromen-1-ona catalisadas por paládio imobilizadas em diferentes suportes a base de carbono.	52
Tabela 4. Rendimento do catalisador recuperado no final de cada ciclo reacional.	55

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de obtenção de isocumarinas.....	18
Esquema 2. Reação global do tipo acoplamento Sonogashira.	22
Esquema 3. Reações envolvidas no acoplamento Sonogashira.....	23
Esquema 4. Acoplamento de Sonogashira sem controle regioseletivo – produtos: 5-exo-dig (derivados de ftalidas 4a) e 6-endo-dig (derivados de isocumarinas 4b).....	23
Esquema 5. Modelo proposto por Starks para sistemas (CTF-LL).....	26
Esquema 6. Procedimento experimental da síntese da 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona...	37
Esquema 7. Síntese da 3-hexil-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona via do acoplamento Sonogashira, seguida de ciclização intramolecular	45
Esquema 8. Primeira etapa da reação – acoplamento Sonogashira.....	45
Esquema 9. Mecanismo para obtenção do intermediário ácido orto-alquilbenzóico....	46
Esquema 10. Ciclo catalítico das reações de acoplamento Sonogashira.....	47
Esquema 11. Mecanismo de obtenção das Ftalidas e Isocumarinas.	48

LISTA DE SIGLAS

AM-01 – *Aspergillus melleus* endofítico

Ag - Prata

Au – Ouro

BET – Brunauer-Emmett-Teller

CCG – Grafeno quimicamente reduzido

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

cm – centímetros

CTF- Catálise de transferência de fase

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

Cu – Cobre

CuI- Iodeto de cobre

CV – Carbono Vulcan

DMF - Dimetilformamida

DR – Dubnin-Radushkevich

EG-PVP – etilenoglicol-polivinilpirrolidona

Et₂NH – dietilamina

Et₃N – trietilamina

EtOH – Etanol

g - gramas

GO – Óxido de grafeno

GR - Grafite

Hg – Mercúrio

Hz – Hertz

ⁱPrOH – Isopropanol

J – constante de acoplamento

m – metros

MHz – Mega Hertz

mL – mililitro

mmol – milimol

mg – miligrama

MWNT – Nanotubos de paredes múltiplas

MWCNT – Nanotubos de carbono de paredes múltiplas

nm – nanômetros

NPs – Nanopartículas

Pd – Paládio

Pd/C – Paládio suportado em carbono comercial

Pd/CV - Paládio suportado em carbono Vulcan

Pd/MWCNT - Paládio suportado em Nanotubos de carbono de paredes múltiplas

Pd/rGO – Paládio suportado em óxido de grafeno reduzido

PPh₃ – Trifenilfosfina

ppm – parte por milhão

PVP – polivinilpirrolidona

Pt – Platina

rGO – Óxido de grafeno reduzido

RMN – Espectroscopia de ressonância magnética

Rh – Ródio

SWNT – Nanotubos de parede simples

^tBuOH – *terc*-butanol

TEM – Microscopia eletrônica de transmissão

HRTEM – Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução

Zn – Zinco

ZnCl₂ – Cloreto de zinco

XRD – Difração de raios-X

1. INTRODUÇÃO

As isocumarinas são importantes substâncias heterocíclicas e apresentam uma larga aplicação biológica¹ e sintética². Assim, um crescente interesse entre os químicos sintéticos e medicinais tem sido observado, pois o quadro atual representa uma vertente promissora a ser estudada profundamente com o intuito de expandir ainda mais a metodologias sintéticas.

Basicamente três eixos importantes resumem as isocumarinas: 1- Origem Natural; 2- Importância Biológica e 3- Utilidade Sintética (**Figura 1**).

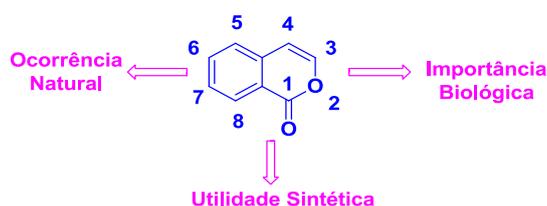


Figura 1. Estrutura geral da Isocumarina e seus três eixos: ocorrência natural, importância biológica e utilidade sintética.

A maioria das isocumarinas é obtida por meio de extração de plantas ou fungos,^{3,4} o que dificulta o estudo da sua aplicação em produtos com valor comercial agregado, pois são fontes não viáveis a serem exploradas, levando em consideração a baixa concentração destes compostos em suas fontes naturais, o baixo rendimento após a extração e a conservação dos meios naturais. Dentre as propriedades biológicas das isocumarinas destacam-se as suas atividades hepatotóxica, antifúngica, citotóxica, imunomoduladora, antialérgica, anti-tumoral e entre outras^{1,3,4,5}.

Sua aplicação para o desenvolvimento de compostos inspira produtos de potencial interesse biológico. Por isso, esforços consideráveis têm sido dedicados para a síntese de isocumarinas, sejam por meio de reações de substituição eletrofílica, ciclização de 2-alil e ácidos alquenil-benzóico⁶ ou por catálise com metais de transição².

O procedimento geralmente aplicado é a reação de acoplamento, seguida de uma ciclização intramolecular quando o substrato utilizado é um ácido *orto*-substituído

¹ Zhang, W.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1078-1081.

² Guo, X-X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1660-1664.

³ Saeed, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *2*, 117-119.

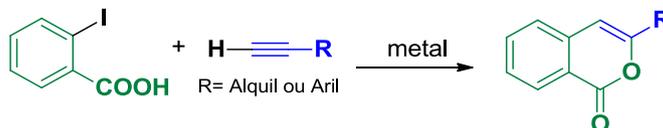
⁴ Huang, Y-F.; Li, L-H.; Tian, L.; Qiao, L.; Hua, H-M.; Pei, Y-H. *J. Antibiotics.* **2006**, *59*, 355-357.

⁵ Hampl, M.; Wetzel, I.; Bracher, F.; Krauss, J. *Sci Pharm.* **2011**, *79*, 21-30.

⁶ Woon, E. C. Y.; Dhami, A.; Mahon, M. F.; Threadgill, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 4829.

(**Esquema 1**). A reação utilizada é conhecida como reação de acoplamento cruzado de Sonogashira e envolve a reação geralmente catalisada por metais entre ácidos benzóicos heterossustituídos (ácido x-benzóico, x = Cl, Br, I) e alcinos terminais de cadeias variadas.

Esquema 1. Reação de obtenção de isocumarinas.



Estes catalisadores metálicos têm um papel importante na formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo⁷, pois ligações dessa natureza permitem o prolongamento da cadeia na síntese de novas substâncias, inclusive na síntese de compostos de origem natural e que apresentam grande interesse farmacológico, como é o caso das isocumarinas.

No entanto, muitas vezes a catálise ocorre em fase homogênea, o dificulta a purificação do produto final, somado a este problema, muitas vezes o catalisador é utilizado uma poucas vezes, devido a perda significativa do material no processo de separação, agregando à síntese um alto custo para a preparação do catalisador, bem como para a reprodutibilidade da reação.

Como forma de contornar esta dificuldade, a literatura descreve a utilização de catálise de transferência de fase do tipo sólido-líquido (CTF-SL), onde os reagentes e o catalisador (forma metálica) encontram-se em fases diferentes⁸. Neste tipo de reação a elaboração final é otimizada, pois a extração do catalisador pode ser feita apenas com um processo de filtração, podendo ser recuperado e reutilizado em outros ciclos catalíticos, possibilitando a redução do custo total para a produção da isocumarina, tornando-a um produto final ou até mesmo uma matéria-prima comercialmente viável.

Outro problema frequentemente apontado nos sistemas catalíticos são as condições reacionais empregadas, como temperaturas agressivas, atmosfera inerte, solventes anidros. Para contornar mais essa dificuldade, muito se tem feito para utilizar sistemas catalíticos com o objetivo de se encontrar condições brandas e sinteticamente

⁷ Pal, R.; Chatterjee, N.; Roy, M.; Nouh, E. S. A.; Sarkar, S.; Jaisankar, P.; Sarkar, S.; Sen, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *57*, 43-47.

⁸ Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Chapman & Hall*. New York, **1994**.

favoráveis, como a utilização de solventes sem prévio tratamento e com atmosfera normal para tornar as reações mais facilmente reproduzíveis^{9,10}.

No que diz respeito aos catalisadores, uma das maneiras mais eficazes e que nos últimos anos tem sido largamente empregada para aumentar o rendimento e aperfeiçoar o sistema reacional, é a utilização de catalisadores nanoparticulados, que podem ser utilizados em solventes não-anidros sem afetar a funcionalidade das transformações orgânicas e proporcionando condições reacionais favoráveis.

A vantagem agregada à utilização de catalisadores nanoparticulados está ligada ao seu desempenho que é melhorado devido à maior área superficial, decorrente das nanoestruturas e conseqüentemente maior área de contato entre o catalisador e o substrato⁷.

Além disso, o bom desempenho de um catalisador nanoparticulado está diretamente ligado ao tipo de suporte empregado, pois estes podem influenciar na maneira como as nanopartículas são distribuídas sobre o material, podendo aglomerar-se de maneira mais ou menos eficaz em pontos específicos contribuindo de maneira positiva para a área de contato dos reagentes com a superfície catalítica.

Do exposto anteriormente, fica clara a necessidade da otimização do sistema reacional, da avaliação da influência do suporte no sistema catalítico e da reutilização do catalisador em novos ciclos. Assim, o presente trabalho propõe-se a avaliar a atividade catalítica de nanopartículas de Pd imobilizadas sobre diferentes suportes de carbono na síntese de isocumarinas em condições brandas.

⁹ Lucchese, A. M.; Marzorati, L. *Quím. Nova.* **2000**, *23*, 5.

¹⁰ Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 439.

2. ESTADO DA ARTE

2.1. Isocumarinas e suas aplicabilidades na indústria farmacêutica

As isocumarinas (1*H*-isocromen-1-ona) são compostos de origem natural oriundas de bioprocessos de algumas plantas, insetos e fungos. São compostos da classe das lactonas e são caracterizadas pela presença de dois anéis condensados, um anel benzênico e o outro anel heterocíclico oxigenado^{3,4,11}.

As isocumarinas (**Figura 2a**) formam uma classe semelhante às cumarinas (**Figura 2b**) que diferenciam pela inversão das posições do anel e dos oxigênios cetônicos.

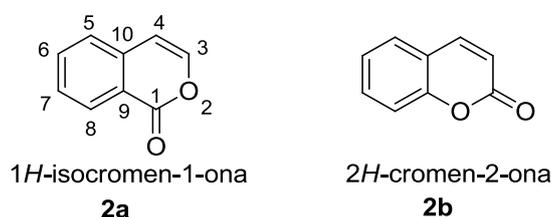


Figura 2. Estrutura das isocumarinas (**2a**) e cumarinas (**2b**).

As estruturas relacionadas às isocumarinas apresentam uma vasta aplicabilidade na indústria farmacêutica devido às suas propriedades biológicas, o que impulsiona diversas pesquisas na área de síntese de compostos contendo este fragmento estrutural como parte de sua cadeia carbônica^{12,13}.

Na literatura, há relatos sobre um grupo de antibióticos do tipo *amicoumacin* produzidos na sua maioria pela espécie *Bacillus* e possuem várias bioatividades importantes. Esses antibióticos formam uma pequena família de isocumarinas, apresentando em sua estrutura o fragmento cromóforo 3,4-dihidro-8-hidróxiisocumarina¹⁴. Algumas das espécies relacionadas são o JPS¹⁴, Baciphelacin¹⁵, AI-77s¹⁶, Sg17-1-4¹⁷.

¹¹ Ozcan, S.; Sahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2151–2154.

¹² Hill, R. A. *Pro. Chem. Org. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1–78.

¹³ Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M.. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778–4783.

¹⁴ Liu, S. W.; Jin, J.; Chen, C.; Liu, J. M.; Li, J. Y.; Wang, F. F.; Jiang, Z. K.; Hu, J. H.; Gao, Z. X.; Yao, F.; You, X. F.; Si, S. Y.; Sun, C. H.. *J. Antibiotics.* **2013**, 1–4.

¹⁵ Carrasco, L. *Bioquímica.* **1987**, *8*, 797–802.

¹⁶ Shimojima, Y.; Hayashi, H.; Ooka, T.; Shibukawa, M.; Iitaka, Y.. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *40*, 2519–2527.

¹⁷ Huang, Y. F.; Li, L. H.; Tian, L.; Qiao, L.; Hua, H. M.; Pei, Y. H.; Sg17-1-4. *J. antibiotics.* **2006**, *59*, 355–357.

Sejam naturais ou sintéticas, as isocumarinas possuem estruturas altamente funcionalizadas, especialmente as substituídas na posição 3 com grupamentos alquila ou arila (**Figura 3 e 4**).

Durante uma busca por um inseticida natural para o controle do mosquito *Anopheles gambiae*, transmissor da malária, foi isolado por Kihampa (grupo de Nkunya)¹⁸ um grande número de compostos extraídos das raízes e do caule da *Tessmannia desinflora Harms*, entre estes compostos, a isocumarina 8-hidróxi-6-metóxi-3-pentil-1*H*-isocromen-1-ona (**Figura 3**) foi a que apresentou maior atividade larvicida frente ao mosquito.

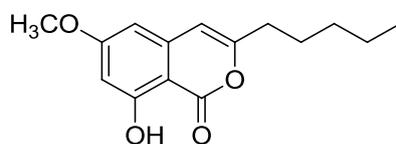


Figura 3. Estrutura da isocumarina 8-hidróxi-6-metóxi-3-pentil-1*H*-isocromen-1-ona extraído da *Tessmannia desinflora Harms*.

Outro estudo interessante realizado por Oliveira et. al. envolvendo as isocumarinas é o dos compostos 4-hidroximeleina **4a**, 4,7-diidroximeleina **4b** e 4-hidróxi-7-cloro-meleina **4c** (Figura 4) que são produzidos pelo fungo *Aspergillus melleus* endofítico (AM-01) que por sua vez foram isolados das folhas de *Alibertia macrophylla*. Dentre estes compostos, o **4b** e **4c** eram inéditos e o **4a** apresentou atividade antibacteriana, efeitos fitotóxicos, além de inibir a atividade da protease do vírus da hepatite C.¹⁹

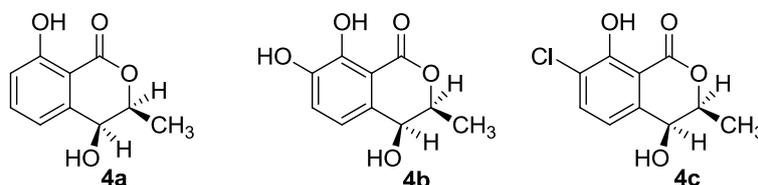


Figura 4. Estrutura da isocumarina 8-hidróxi-6-metóxi-3-pentil-1*H*-isocromen-1-ona extraído da *Tessmannia desinflora Harms*.

Como visto muitas isocumarinas e seus derivados têm sido obtidos por meios naturais, envolvendo a extração destes compostos de determinadas plantas¹⁸ ou por

¹⁸ Kihampa C.; Nkunya, M. H. H.; Joseph, C. C.; Magesa, S. M.; Hassanali, A. Heydenreich, M.; Kleinpeter, E. *Phytochem.* **2009**, *70*, 1233-1238.

¹⁹ Oliveira, C. M.; Cafêu, M. C.; Silva, G. H.; Araújo, A. R.; Bolzani, V. S. *SBQ*.

meio de biossíntese via alguns microorganismos¹⁹, no entanto, devido à grande diversidade da sua atividade biológica, as isocumarinas têm impulsionado uma série de estudos nos últimos anos visando o melhoramento de sua obtenção sintética²⁰.

2.2. Reação de acoplamento Sonogashira e síntese de isocumarinas

Com o intuito de obter isocumarinas sintéticas, diversas metodologias têm sido implantadas e um número significativo tem envolvido ciclização intramolecular com um alcino substituído na posição *orto* de um carboxilato, por intermédio de metais de transição, como Pd, Rh, Hg, Au, Ag, Cu, Zn entre outros^{21,22}. Contudo, as reações que utilizam o Paládio como catalisador são as que mais têm sido empregadas¹³.

O acoplamento de um alcino terminal com haletos de arila ou vinila catalisadas por Pd é chamada de reação de Sonogashira e foi descoberta em 1975²³.

A catálise no acoplamento de Sonogashira requer um complexo metálico de Pd como catalisador e iodeto de cobre (CuI) como co-catalisador na presença de uma base fraca²³. A reação global é mostrada no **Esquema 2**.

Esquema 2. Reação global do tipo acoplamento Sonogashira.



As condições brandas empregadas nas reações de acoplamento, como temperatura ambiente, são devido à possibilidade dos reagentes selecionados possuírem certa sensibilidade²³. As reações envolvidas neste procedimento estão exemplificadas no **Esquema 3**.

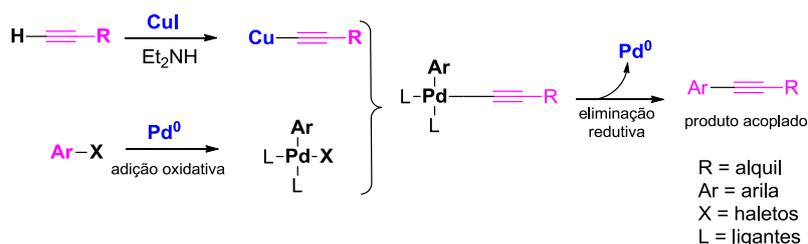
Na primeira etapa tem-se a adição oxidativa do haleto orgânico gerando o paládio (II). O intermediário é então submetido à transmetalção com o acetileto de cobre (gerado a partir do alcino terminal, base e iodeto de cobre). A etapa final é a eliminação redutiva com o acoplamento dos dois substratos, formando o produto e regenerando o paládio (0)²³.

²⁰ Chary, R. G.; Reddy, G. R.; Ganesh, Y. S. S.; Prasad, K. V.; Chandra, S. K.; MuKherjee, S.; Pal, M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9641-9644.

²¹ Kumar, M. R.; Irudayanathan, F. M.; Moon, J. H.; Lee, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3221-3230.

²² The Sonogashira Coupling. Disponível em: <http://www.users.miamioh.edu/gungbw/CHM254_html/pdfs/name_reactions2.pdf>. Acesso em: 04 Dez. 2015

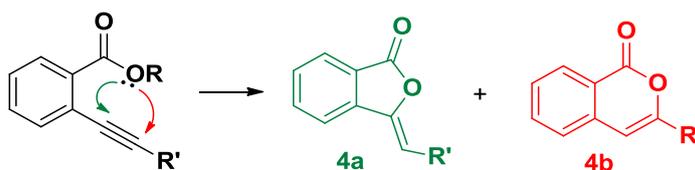
²³ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. New York: Oxford university press. **2008**. 1332.

Esquema 3. Reações envolvidas no acoplamento Sonogashira.

Quando a reação do tipo acoplamento de Sonogashira é empregada na reação de ácidos *orto*-benzóico halo substituídos em éter (halo=Cl, Br, I) com um alcino terminal, um produto ciclizado é obtido. Metodologias abordando esse tipo de reação vêm sendo discutidas na literatura especialmente na obtenção das isocumarinas¹³. No entanto, essa nem sempre é uma tarefa fácil, pois subprodutos podem ser produzidos, tais como as ftalidas^{13,20,21}.

No trabalho de Chary, foi relatada a síntese utilizando ésteres *o*-alquínico e como produto de uma ciclização intramolecular obteve-se a formação de uma mistura de dois produtos ciclizados, do tipo 5-*exo*-dig (derivados de ftalidas) e 6-*endo*-dig (derivados de isocumarinas) (**Esquema 4a e 4b**, respectivamente)²⁰.

A nomenclatura 5-*exo*-dig e 6-*endo*-dig referem-se às regras de fechamento de anéis, descritos inicialmente por Baldwin's²⁴. De acordo com essas regras, a numeração é referente com o tamanho do novo ciclo formado; o prefixo *exo* se dá quando a quebra da ligação esta para fora do anel, invertidamente, *endo* quando se dá para dentro do anel; e o sufixo tet, trig e dig refere-se a geometria do carbono atacado, no caso em discussão, o carbono da tripla ligação apresenta hibridização sp (digonal), nomenclatura dig^{24,25}.

Esquema 4. Acoplamento de Sonagashira sem controle regioseletivo – produtos: 5-*exo*-dig (derivados de ftalidas **4a**) e 6-*endo*-dig (derivados de isocumarinas **4b**).

²⁴ Baldwin, J. E. *J.C.S. Chem.Comm.* **1976**. 734-737.

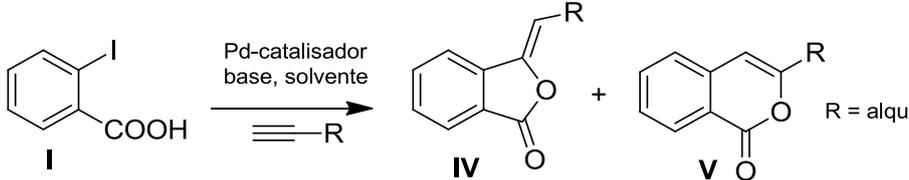
²⁵ Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharam, M. *J. Am.Chem.Soc.* **2011**. 133, 12608-12623.

Apesar das dificuldades de encontrar as melhores condições, o mecanismo pode seguir um caminho regioselectivo dependendo das condições reacionais empregadas. Algumas referências abordam metodologias que favorecem ora isocumarinas ora ftalidas como produto majoritário¹³.

A reação do ácido *o*-iodobenzóico com alcinos terminais e acetiletos de cobre, por exemplo, foi estudada por Castro e Stephens²⁶, na qual se observou que com a utilização do sistema reacional contendo do PdCl₂(PPh₃)₂-Et₃N-CuI, apresentou bons resultado para a obtenção das ftalidas^{26,27}. Por outro lado, quando empregado Pd(PPh₃)₄, Et₃N e ZnCl₂ como condições do meio reacional, o produto majoritário foram as isocumarinas^{26,28}. Neste caso, associa-se a predominância ora das isocumarinas e ora ftalidas, pela mudança do estado de oxidação do Pd¹³.

Por outro lado, nos estudos de Subramanian e Batchu,¹³ foram observadas para a reação do ácido *o*-iodobenzóico com alcinos terminais empregando Pd/C-Et₃N-PPh₃ e CuI como catalisador e etanol como solvente da reação, as isocumarinas como produto majoritário da reação (**Tabela 1**).

Tabela 1. Resultados apresentados por Subramanian et al. para as diferentes condições reacionais para obtenção de ftalidas e isocumarinas.



Entrada	Catalisador (Pd)	Base/solvente	Rendimento % (IV:V)
1	10% Pd/C-PPh ₃	Et ₃ N/DMF	25 (4:1)
2 ^a	10% Pd/C-PPh ₃	Et ₃ N/EtOH	75 (V somente)
3	10% Pd/C-PPh ₃	Et ₃ N/ ⁱ PrOH	92 (1:4)
4	10% Pd/C-PPh ₃	Et ₃ N/ ^t BuOH	80 (1:4)
5	10% Pd/C-PPh ₃	Et ₃ N/1,4-diaxono	85 (9:1)
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N/EtOH	82 (9:1)
7	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N/EtOH	90 (1:9)
8 ^b	10% Pd/C-PPh ₃	Et ₃ N/EtOH	55 (V somente)

^a16 h de reação;

^b24 h de reação¹³.

Nas entradas **6** e **7**, variou-se o catalisador Pd(PPh₃)₂Cl₂ e Pd(PPh₃)₄ e os resultados observados foram uma mudança drástica da formação de ftalidas para a

²⁶ Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163.

²⁷ Kundu, N. G.; Pal, M.; Nandi, B. *J. Chem. Soc.* **1998**, *1*, 561-568.

²⁸ Liao-H, Y.; Cheng, C. H.. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3711-3716.

isocumarinas, respectivamente. Neste sentido, os resultados propõem que o Pd (0) influenciaria fortemente a formação de isocumarinas, enquanto que o Pd (II) produziria majoritariamente as ftalidas, no entanto, esses resultados não se justificam quando se observa as demais entradas **1**, **2**, **3**, **4** e **5** em que usa-se Pd/CPPH₃ (catalisador no estado zero)¹³.

A mudança do solvente contribui diretamente para a seletividade da reação, especialmente nas entradas **1** e **5**, em que foram utilizados dimetilformamida (DMF) e 1,4-dioxano, respectivamente, como solventes polares apróticos, nestes casos, a obtenção das ftalidas foi majoritária. Enquanto que, nas estradas **2**, **3** e **4** utilizando os solventes, etanol (EtOH), isopropanol (ⁱPrOH) e *terc*-butanol (^tBuOH), que são polares próticos, os produtos formados em maior proporção foram as isocumarinas¹³.

Associa-se a estes resultados, a polaridade dos solventes e sua capacidade de solvatar mais eficientemente o intermediário, estabilizando as cargas no estado de transição, contribuindo assim para a formação das isocumarinas, pois o etanol como solvente prótico mais polar apresentou-se mais eficiente, tendo-a como único produto. Outro ponto significativo são as ligações de hidrogênio que contribuem também nesta estabilização do intermediário, fator que não é observado nos solventes polares apróticos.

Com o objetivo de sintetizar isoladamente as isocumarinas, o autor preparou o experimento com a combinação do catalisador 10% Pd/C em etanol e o produto esperado foi alcançado após 16 h de reação (Entrada **2**).

Em sistemas catalíticos constituídos por paládio no estado de oxidação zero, o seu estado sólido e insolúvel é mantido gerando uma condição catalítica via transferência de fase sólido-líquido (CTF-SL). Esse sistema apresenta diversas vantagens, especialmente na indústria por contribuir com redução da quantidade de resíduos, principalmente tratando-se de metais pesados, pois esses sistemas catalíticos normalmente podem ser reutilizáveis, diminuindo o valor comercial agregado no produto final.

2.3. Catálise em Transferência de Fase – CTF

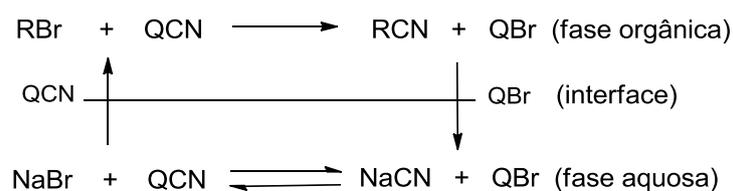
A catálise de transferência de fase (CTF) é um método amplamente utilizado para acelerar uma reação química na qual os substratos estão solubilizados ou

apresentam fases distintas, pela atuação de um agente transferidor. Este agente é chamado de catalisador. O catalisador de transferência de fase forma um par iônico com o substrato da fase aquosa ou sólida e é transferida para a fase orgânica, reagindo com a outra espécie química no meio.

Outras vantagens que está ligada à catálise de transferência de fase é a praticidade empregada nas reações, como por exemplo, a utilização de solventes não anidros, aumento da velocidade reacional e emprego de menores temperaturas, a utilização de carbonatos e hidróxidos em substituição a hidretos, amidetos e alcóxidos²⁹.

A primeira proposta para a reação de transferência de fase foi elaborada por Starks (1971)³⁰. O modelo proposto é exemplificado para catálise de fase líquido/líquido (CTF-LL) (**Esquema 5**)^{26,31}.

Esquema 5. Modelo proposto por Starks para sistemas (CTF-LL)³⁰.



Starks (1971), elaborou este sistema CTF-LL diante da incapacidade dos reagentes não estarem em uma mesma fase reacional como é o caso do 1-bromo-octano ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{Br}$) e o cianeto de sódio (NaCN), fase orgânica e aquosa, respectivamente. Tradicionalmente, este problema é controlado pela utilização mútua de solventes, no entanto, neste caso, o problema não foi resolvido, assim, a alternativa encontrada foi à utilização de CTF³⁰.

Nesta metodologia a reação é provocada pela transferência de pequenas quantidades de um agente (quaternário de amônio-Q), que é o catalisador do meio reacional, transferindo um reagente através da interface de uma fase para outra e dando prosseguimento a reação³⁰.

No trabalho de Pal (2015) é relatado a síntese da Z-3-metilenoisindolina-1-ona e da furo-[3,2-H]-quinolina completamente regio e estereosseletiva usando nanopartículas de Pd via mecanismo de Sonogashira. Esses compostos são bioativos

²⁹ Dehmlow, E. V.; Demhlow, S. S. *VHC Publishers*, New York, 3^a ed., **1993**.

³⁰ Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-198.

³¹ Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Rev. Virtual Quim.* **6**, 840-871.

importantes e seu mecanismo clássico requer múltiplas etapas. Com condições CTF empregadas, o tempo de reação foi reduzido sem a necessidade de condições drásticas⁷. Esses resultados demonstraram a utilidade do Pd (0) como catalisador para a reação de Sonogashira seguida de ciclização intramolecular.

2.4. Nanocatalisadores

Reações empregando paládio Pd(0) como catalisador suportado em carbono, apresentaram um bom desempenho na obtenção das isocumarinas. No entanto, estes resultados têm sido embasados em sua maioria na utilização de paládio suportado em carbono Pd/C comercial^{13,20,21}, em que não se tem uma especificidade no tamanho, forma e uniformidade da distribuição dessas partículas metálicas sobre o carbono.

Nos últimos anos, tem se difundido a preparação de materiais nanoparticulados por apresentarem diversas vantagens. Em relação à sua atividade catalítica, pode permitir o controle de algumas propriedades, como, tamanho, forma e distribuição das nanoparticuladas sobre o suporte, isso contribui com a natureza e a intensidade de interação com outras moléculas^{32,33}.

O estudo de nanopartículas metálicas – chamadas assim pelo seu tamanho de 1 a 10 nm são consideradas extremamente vantajosas devido à alta proporção entre superfície, volume, o aumento do número de locais ativados por área³⁴, elevado potencial Zeta, que evita a agregação do material em solução³⁵, separação do material ao finalizar o processo e a reciclagem do mesmo. Essas vantagens contribuem na diminuição do custo do processo e minimizam a contaminação do produto de interesse com o catalisador³⁶.

A eficiência dos catalisadores nanoparticulados em combinação com suporte heterogêneo, favorece a reação devido a maior seletividade, conversão, rendimento e recuperação no final do processo. Vale lembrar que o sucesso catalítico depende do suporte empregado, de como é realizada sua preparação e das propriedades do material como resistência a fatores físicos e químicos³³.

³² Junges, A., Dissertação mestrado. *Universidade Federal de Santa Maria*. 2011.

³³ Albonetti, S.; Mazzoni, R.; Cavani, F. *RSC Publishing*. 2014, 1–39.

³⁴ Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 7852.

³⁵ Thielbeer, F.; Bradley, K. M.; Donaldson. *Bioconjugate. Chem.* 2011, 22, 144.

³⁶ Polshetiwar, V.; Varma, R. S. *Green Chem.* 2010, 12, 743-754.

2.5. Síntese de nanopartículas pelo método poliol com a utilização da polivinilpirrolidona (PVP)

A síntese das nanopartículas apresentam muitas dificuldades devido à reatividade e a aglomeração do metal na superfície do suporte, o que interfere na potencialidade dos catalisadores. O tamanho nanométrico das partículas metálicas é o responsável pelo bom desempenho do catalisador, no entanto, as propriedades catalíticas são totalmente dependentes do tamanho médio delas e o controle eficaz é o um dos maiores desafios³⁷.

Chen e Xing (2005) foram os primeiros a sintetizar nanopartículas através da metodologia do poliol utilizando polivinilpirrolidona (PVP), como agente estabilizador para o crescimento das nanopartículas³⁸.

O método poliol utiliza solventes viscosos como os alcoóis: diol, triol, tetraol, que são capazes de solubilizar sais metálicos devido à presença das ligações de hidrogênios (semelhante à água e mono-alcoóis), além de minimizar a difusão da partícula e inibição do crescimento das mesmas³⁸.

O método poliol sem adição do PVP produz um material com elevado grau de aglomeração e formas irregulares³⁹. Com o objetivo de minimizar o efeito aglomerado e melhorar a dispersão uniforme do material nanoparticulado, bem como o controle das nanopartículas, emprega-se a adição de agente estabilizador (PVP).

No trabalho de Chen e Xing foi relatada uma técnica que utiliza um polímero polivinilpirrolidina (monômeros desse polímero mostrado na **Figura 05**), em uma solução de poliol (etilenoglicol) para mediar o tamanho das nanopartículas de platina (Pt) e a distribuição de tamanho. Os monômeros de PVP-Pt variaram de 0, 0,1 e 1,0 nm no método poliol, a microscopia de transmissão (TEM) demonstrou que a metodologia poliol com utilização de polímeros de PVP possuem o tamanho da nanopartícula menor, mais estreita a uniformidade da distribuição e a área específica ativa mais elevada³⁸.

³⁷ Bonet, F.; Delmas, S.; Grugeon, R.; Urbina H.; Silvert, P-Y. and Tekaia-Elhsissen. *Nanostruct Mater.* **1999**. 11, 8, 1277-1284.

³⁸ Chen, M.; Xing, Y. *Langmuir.* **2005**, 21, 9334-9338.

³⁹ Toshima, N.; Yonezawab, T. *New J. Chem.* **1998**. 1179-1201.

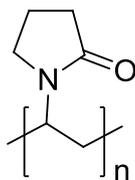


Figura 5. Monômeros do polivinilpirrolidona (PVP).

Os polímeros de PVP são estabilizantes surfactantes e podem ser adsorvidos na superfície de metais hidrofóbicos por fracas ligações. A parte hidrofóbica (cabeça) está diretamente ligada na superfície do metal, enquanto que a parte hidrofílica (cauda) se difunde no solvente de mesma origem e segmento do meio (laço) não interagem fortemente com o metal ou com o solvente. A parte hidrofílica possui uma menor afinidade com metal, fazendo com que se repilam e evitem a aglomerar ao suporte (**Figura 06**)³⁸.

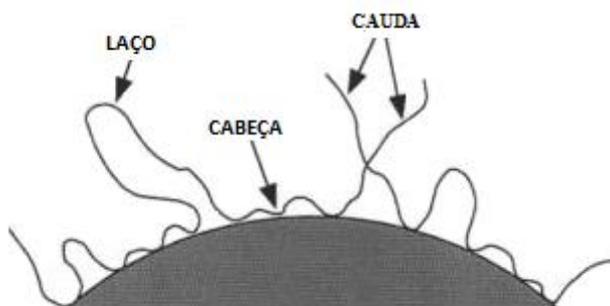


Figura 6. Representação da atuação de um polímero estabilizante frente a uma nanopartícula metálica³⁸.

No presente trabalho as nanopartículas metálicas obtidas pelo método poliol com a utilização PVP foram imobilizadas em suportes a base de carbono, como Vulcan, nanotubos de parede múltiplas e óxido de grafeno reduzido.

2.6. Suportes a base de carbono e sua influência na catálise

O carbono é um elemento químico que tem a capacidade de ligar entre si e formar uma infinidade de compostos que por sua vez apresenta propriedades totalmente distintas como é o caso do diamante e grafite⁴⁰ (**Figura 7**).

⁴⁰ Ribeiro, L. G. de S. Dissertação de mestrado. *Universidade do Porto*. Portugal.

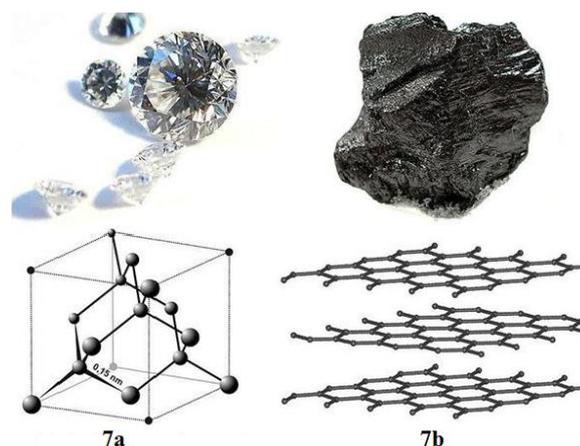


Figura 7. Estruturas do Carbono. Diamante (7a) e Grafite (7b).

A principal diferença na estrutura cristalina do diamante e do grafite é a coordenação dos átomos, o diamante tem quatro coordenações com os átomos de carbonos sp^3 formando uma rede tridimensional, cuja conformação é a cadeira do ciclohexano. Já o grafite tem três coordenações de carbono sp^2 formando folhas planas, a razão é a estrutura planar do benzeno⁴¹.

No entanto, o carbono pode assumir cadeias finitas como as estruturas moleculares de carbono em forma de C_{60} e outros fulerenos^{40,42}. A **Figura 8** exhibe outras estruturas assumidas pelo carbono.

⁴¹ Rao, C. N. R.; Satishkumar, B. C.; Govindaraj, A.; Nath, M.. *Chemphyschem.* **2001**, 2, 78–105.

⁴² Lijima, S. *Nature.* **1991**, 354, 56–58.

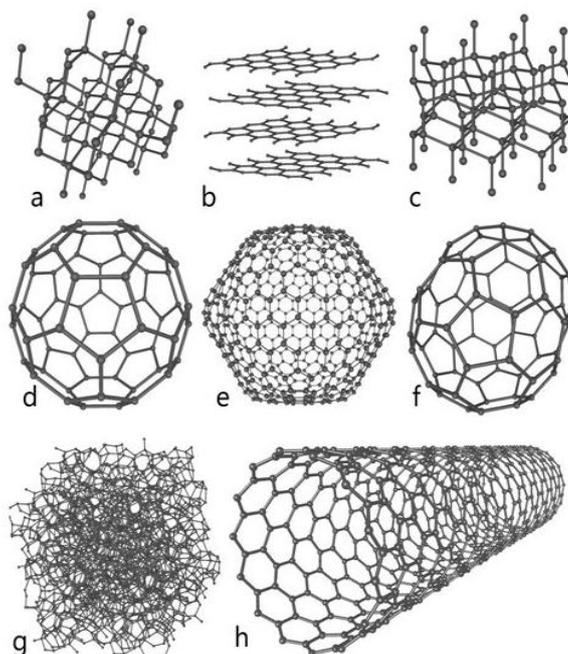


Figura 8. Estruturas do carbono. Diamante (**8a**). Grafite e suas folhas de grafeno (**8b**). Lonsdaleíta (homenagem à Kathleen Lonsdale) (**8c**). C60 ou fullereno Buckminster (**8d**). C540 (**8e**). C70 (**8f**). Carbono amorfo (**8g**) e nanotubo de carbono (**8h**).

A maneira com que o carbono é organizado em sua estrutura cristalina influencia diretamente na potencialidade do catalisador.

Existem diferentes suportes que podem ser empregados na preparação do catalisador nanoparticulado e a escolha do material pode ser altamente significativa na qualidade do catalisador devido a suas propriedades, como estabilidade e resistência do material, evitando a sua degradação ou aglomeração após alguns ciclos de uso. Além da qualidade referente à superfície do suporte que influencia na distribuição uniforme do metal sobre o suporte, influenciando assim na qualidade da área de contato do metal com o material de interesse.

2.6.1. Nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNT)

As formas moleculares do carbono impulsionaram o interesse e os estudos nas folhas de carbono grafítico. Em 1991, Lijima apresentou um novo tipo de estrutura de carbono finito constituído por tubos em forma de agulha⁴².

No trabalho de Lijima, a microscopia eletrônica mostrou que cada agulha assume estrutura de tubos coaxiais de folhas de grafite que variam de 2 a 50 nm e cada tubo hexágonos-átomos de carbono estão dispostos de maneira helicoidal em torno do

eixo da agulha. Assume-se que esta estrutura helicoidal auxilia no crescimento e formação dessas agulhas⁴².

Devido à estrutura apresentar forma cilíndrica na ordem de nanômetros e comprimentos em micrômetros, os nanotubos possuem elevadas razões comprimento/diâmetro. Os nanotubos de carbono (CNT) possuem propriedades especiais em relação à combinação da sua dimensão, estrutura e topologia⁴².

Os CNTs destacam-se também pelas propriedades elétricas, mecânicas⁴², químicas. Como também, força de tensão cem vezes maior que a do aço, excelente condutividade elétrica e térmica⁴³.

Os nanotubos de carbono (CNT) podem ser classificados em duas classes^{41,42}, (**Figura 9**). Nanotubos de parede simples (SWNT - Single-wall nanotubes) são constituídos por uma única camada cilíndrica de grafite; Nanotubos de paredes múltiplas (MWNT - Multiwalls nanotubes): são constituídos por vários cilindros concêntricos de grafite e o espaçamento entre eles são de aproximadamente 0,34 - 0,36 nm.

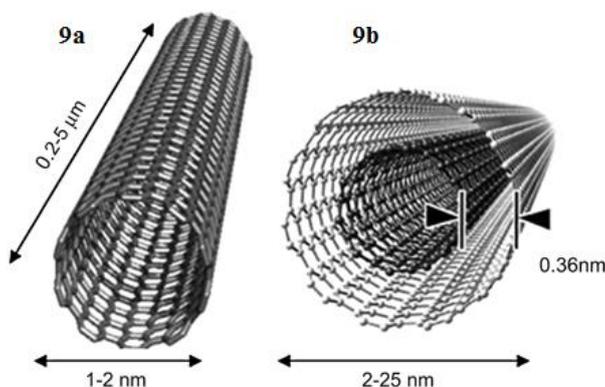


Figura 9. Representação de nanotubos de carbono. Parede simples (9a) e parede múltipla (9b)⁴⁴.

2.6.2. Óxido de grafeno reduzido (rGO)

Dentre as versatilidades de organização que o carbono pode assumir na sua estrutura cristalina, como grafite, diamante, fulerenos e outros, uma das recentes descobertas é o grafeno. O grafeno é folha com arranjo bidimensional de uma única

⁴³ Moraes, F. C. Tese Doutorado. *Universidade Federal de São Carlos*.

⁴⁴ JNM - The Journal of Nuclear Medicine. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/48/7/1039/F1.expansion.html>. Acesso em: 30 de jan. de 2016.

camada de átomos que apresentam hibridização sp^2 , sua organização planar é fruto de um conjunto de benzenos, semelhante a uma colmeia⁴⁵ (**Figura 10**).

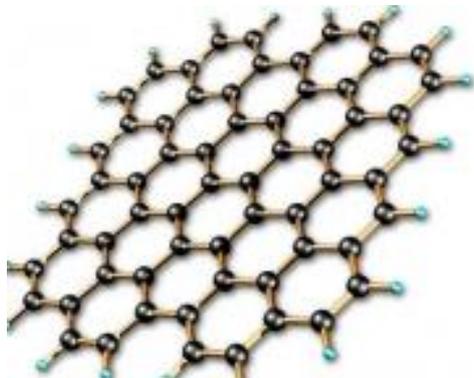


Figura 10. Estrutura hexagonal do grafeno. Disponível em: <<http://tecnologia.culturamix.com/tecnologias/o-que-e-grafeno>>. Acesso em: 03 de fev. de 2016.

O grafeno foi descoberto acidentalmente pela primeira vez em 2004, por um grupo da universidade Manchester, liderado pelo cientista inglês A. Geim e K. Novoselov. A descoberta resultou ao Nobel em física no ano de 2010^{38,46}.

O grafeno pode ser obtido por vários métodos como crescimento do material sobre carbetos metálicos, por deposição de seguidas reduções de óxido de grafeno por técnicas eletroquímicas⁴⁷ e pelo método de “unizipping” que é preparado a partir do rompimento das paredes de nanotubos⁴⁸.

O método mais comum é o de Hummers e Offeman (1958), o qual é baseado a partir de modificações químicas no grafite (GR).^{45,49} O procedimento produz na primeira etapa o óxido de grafite, na qual os carbonos são oxidados a sp^3 e são gerados vários grupos carboxílicos, na sequência o material é esfoliado, chegando então a grafeno oxidado (GO), essa técnica é geralmente realizada por ultrassom ou micro-ondas, em que o produto consiste na dispersão de óxido de grafeno⁴⁵.

Esse material é então submetido a uma redução química, obtendo como produto o óxido de grafeno reduzido (rGO) ou simplesmente grafeno quimicamente reduzido

⁴⁵ Domingues, S. H. Tese de Doutorado. *Universidade Federal do Paraná*. **2013**. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/handle/1884/36578/R%20-%20T%20-%20SERGIO%20HUMBER%20-%20DOMINGUES.pdf?sequence=1>> Acesso em: 14 de dez. de 2015.

⁴⁶ Grafeno. *Escola de Verão de Física*. Disponível em: <http://e-fisica.fc.up.pt/fisica_na_up/conteudos/grafeno/>. Acesso em: 15 de dez. de 2015.

⁴⁷ Viinikanoja, A.; Wang, Z.; Kauppila, J.; Kvarnstrom, C. *J. Phys. Chem.* **2012**, *14*, 14003-14009.

⁴⁸ Kosynkin, D. V.; Higginbotham, A. L.; Sinitskii, A.; Lomeda, J. R.; Dimiev, A.; Prince, B. K.; Tour, J. M.. *Nature*. **2009**, *458*, 872-876.

⁴⁹ Hummers, W. S.; Offeman, R. E.. *J. Am.Chem.Soc.* **1958**, *80*, 1339-1339.

(CCG, do inglês Chemically Converted Graphene)⁵⁰. Nessa etapa os carbonos sp^3 ainda existentes voltam à hibridização sp^2 , no entanto, sempre restam porções defeituosas na estrutura do grafeno, consistindo em carbonos ligados a outros, com hibridização diferente de sp^2 ⁴⁵. As etapas de obtenção do grafeno partindo do GR à rGO estão resumidas na **Figura 11**.

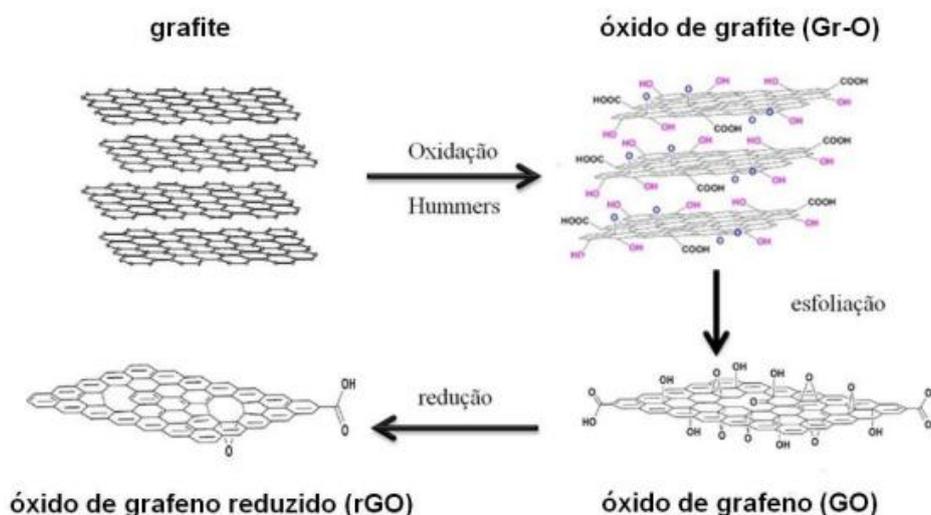


Figura 11. Representação das etapas de obtenção do óxido de grafeno reduzido (rGO) a partir do grafite (GR)⁴⁵.

O grafeno independente do seu método de obtenção apresenta diversas propriedades que visa sua aplicabilidade em estudos eletroquímicos e em catálise orgânica, dentre destaca-se a boa relação entre volume/superfície de GO, ampla variedade de grupos ligados ou quem podem se ligar a estrutura do material, além dele apresentar uma excelente dispersabilidade em soluções orgânicas e aquosas⁴⁹.

O carbono em suas mais variadas estruturas cristalinas apresentam diversas vantagens como suporte na nanocatálise aplicando metais. Com isso torna-se relevante estudar a atividade catalítica do paládio suportado em carbono Vulcan (Pd/CV), nanotubos de paredes múltiplas (MWCNTs) e óxido de grafeno reduzido (rGO) em reações acoplamento de Sonogashira.

⁵⁰ Lima, F.; Fortunato, G. V.; Maia, G.; *RSC Advances*. **2013**, *3*, 9550.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a atividade catalítica de nanopartículas de Pd sobre diferentes suportes em condições de catálise de transferência de fase na síntese da 3-hexil- 1*H*-isocromen-1-ona.

3.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar a isocumarina, 3-hexil- 1*H*-isocromen-1-ona via acoplamento Sonogashira seguida de ciclização intramolecular.
- Avaliar o desempenho do catalisador de transferência de fase de Pd em vários suportes de carbono: Pd/C (catalisador comercial), Pd/CV, Pd/rGO e Pd/MWCNTs.
- Analisar o desempenho dos catalisadores, comercial e nanoparticulados após reutilização em ciclos catalíticos.

4. METODOLOGIA

4.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Tabela 2. Materiais utilizados para síntese e caracterização da 3-hexil-1H-isocromen-1-ona.

Tabela 2. Materiais utilizados para síntese e caracterização da 3-hexil-1H-isocromen-1-ona.

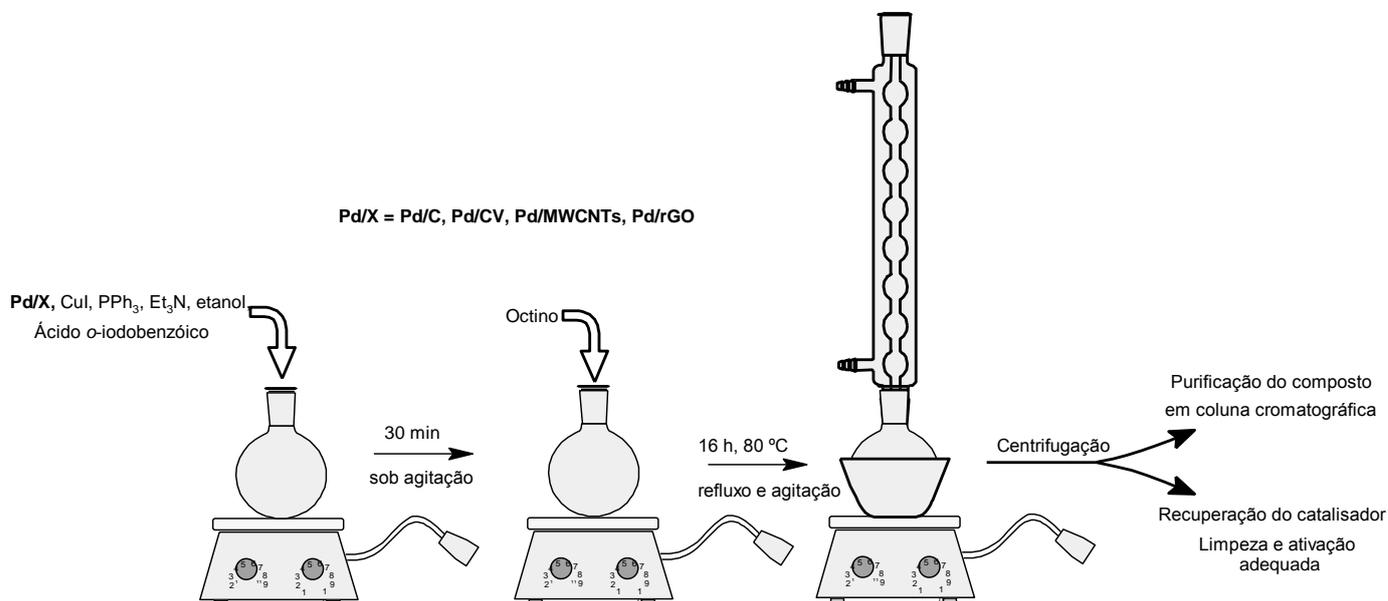
Reagentes	Solventes	Equipamentos
Ácido <i>o</i> -iodobenzóico	Álcool etílico P.A.	Balança analítica
Octino	Hexano P.A.	Chapa elétrica
Trifenilfosfina (PPh ₃)	Acetato de etila (EtOAc), P.A.	Centrifuga
Iodeto de cobre (CuI)	Clorofórmio deuterado (CDCl ₃)	Espectrômetro de 300 MHz da Bruker
Trietilamina (Et ₃ N)	Tetrametilsilano (TMS)	Espectrômetro de 75 MHz
Pd/C(Pd/carbono comercial)	Álcool metílico P.A.	
Pd/CV(Pd/carbono Vulcan)	Acetona	
Pd/rGO(Pd/óxido de grafeno reduzido)		
Pd/MWCNTs (Pd/nanotubos de carbonos de paredes múltiplas)		
CV (carbono Vulcan)		

4.2. Síntese da 3-hexil-1H-isocromen-1-ona

Preparou-se uma mistura contendo: 0,3 g, (1,210 mmol) de ácido iodo *o*-benzóico; 35,0 mg, (0,033 mmol) que equivale 10% Pd/X, em que X = (C, CV, rGO e MWNCTs); 38,0 mg, (0,140 mmol) de PPh₃; 14,0 mg, (0,07 mmol) de CuI e 0,61 g, 0,84 mL, (6,05 mmol) de Et₃N e 15 mL em etanol, sob agitação a temperatura ambiente, durante 30 min. Após este período, adicionou-se gota a gota (2,42 mmol) do composto acetilênico (octino), essa mistura foi deixada reagir a 80 °C, por 16h. Concluindo este período, manteve-se a reação em repouso até a temperatura ambiente. Na sequência, centrifugou-se e separou o sobrenadante das partículas sólidas, purificou-se o produto (sobrenadante) em coluna cromatográfica (9:1 hexano:AcOEt) e o catalisador (sólido) submeteu-se a lavagem, sendo no total seis sequências, alternadas de ora metanol e ora acetona, sempre separando as fases por centrifugação, após lavagem, ativou-se o

material, deixando em aquecimento a 60 °C por 12h. O **esquema 6** apresenta as fases

Esquema 6. Procedimento experimental da síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona



reacionais.

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

Caracterizou-se a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H em um espectrômetro de 300 MHz da Bruker e utilizando solução em torno de 5.10⁻¹ mol dm⁻³ em clorofórmio deuterado (CDCl₃) e tetrametilsilano (TMS) como referência interna..

E os espectros de ¹³C em um espectrômetro de frequência de 75 MHz em soluções de concentração de 2,0 M em CDCl₃ e TMS como referência interna, ambos 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: simpleto; d: duplete; t: tripleto; q: quarteto e m: multiplete.

Dados do espectro de RMN de ¹H para a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona: H_e (s), δ 6,24 ppm; H_a (m), δ 7,34 ppm, *J* = 7,75 Hz; H_b (m), δ 7,66 ppm, *J* = 7,6 Hz; H_c (m),

δ 7,43 ppm, $J = 7,42$ Hz; H_d (m), δ 8,24 ppm, $J = 7,82$ Hz; H_f (m), δ 2,51 ppm; H_g , H_h e H_i (m) δ 1,27 ppm; H_j (m), δ 1,68 ppm; H_l (s) δ 0,87 ppm.

Dados do espectro de RMN de ^{13}C para a 3-hexil-1H-isocromen-1-ona: C1 δ 14,0 ppm; C2 δ 22,5 ppm; C3, C4 e C5 \sim 26,8 a 31,5 ppm; C6 δ 33,5 ppm; C7 δ 137,6 ppm, C8 δ 102,8 ppm; C15 δ 158,3 ppm; C9, C10, C11, C12, C13 e C14 \sim 120,1 a 134,6 ppm.

4.4. Síntese das nanopartículas de paládio

As nanopartículas de paládio foram sintetizadas sobre os suportes de carbono Vulcan[®] XC-72R (CV), nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNTs) e óxido de carbono reduzido (rGO), utilizando o método poliol empregando PVP³⁸ em apenas uma etapa. O procedimento foi exemplificado por Martins⁵¹.

4.4.1. Síntese dos nanocatalisadores de Pd suportados em CV e MWCNT

Sintetizou-se as nanopartículas de Pd de acordo com a metodologia de Chen e Xing³⁸, aplicando o método do poliol com o estabilizante polivinilpirrolidona (PVP), com pequenas alterações⁵¹. Em um balão de fundo redondo, colocou-se quantidades adequadas de cloreto de paládio ($PdCl_2$), carbono Vulcan (CV) ou nanotubos (MWCNT) e PVP, em solução 3:1 de etilenoglicol:água (v/v). A razão entre o número de monômeros de PVP e o número de átomos de paládio foi de 0,3 e calculou-se a quantidade de paládio de modo a obter 20% (m/m). A mistura foi mantida a 140 °C sob agitação por 2 h. Após o período de agitação, a solução ficou em repouso por mais 12 h. Separou-se o sólido do sobrenadante e submeteu-se a lavagem e centrifugação por 4 vezes, utilizando água para a limpeza do catalisador. O material foi seco em estufa por 24 h a 60 °C.

O suporte MWCNTs (Aldrich, O.D. x I.D. x length: 10-20 nm x 5-10 nm x 0.5-200 μ m, \geq 95%) foi limpo e condicionado por 2 h sob refluxo a 80 °C em uma solução (5,0 molL⁻¹) de HNO_3 . Posteriormente lavou-se a solução com água Milli-Q e filtrou-se⁵¹.

⁵¹ Martins, C. A.; Fernández, P. S.; Lima, F. de; Troiani, H. E.; Martins, M. E.; Arenillas, A.; Maia, G.; Camara, G.A. *Nano Energy*. **2014**, 9, 142–151.

4.4.2. Síntese dos nanocatalisadores de Pd suportados em grafeno quimicamente reduzido (Pd/rGO)

Sintetizou-se o óxido de grafeno (GO) a partir do grafite (GR) aplicando a metodologia descrita por Hummers e Offeman⁴⁹. O procedimento experimental utilizado adaptado as melhores condições reacionais, foram relatadas por Martins⁵¹.

Segundo Martins (2014) a competição entre as GO e Pd²⁺ para o agente redutor deve limitar a eficiência da formação de nanopartículas metálicas e as folhas de rOG produzidas. Para minimizar essa competição usou-se o etilenoglicol – polivinilpirrolidona (EG-PVP) em refluxo por 10 h, produzindo as nanopartículas designadas como Pd/rOG⁵¹.

4.5. Caracterização físico-química dos catalisadores

As nanopartículas de Pd suportadas em CV, MWCNT e rGO foram caracterizadas por, microscopia eletrônica de transmissão (TEM) e TEM de alta resolução (HRTEM), difração de raios-X (XRD), espectroscopia de Raman e isotermas adsorção-dessorção de N₂. A porosidade dos materiais foi determinada pela metodologia de Dubnin-Radushkevich (DR)⁵². E a superfície específica foi determinada pela aplicação da equação de Brunauer-Emmett-Teller (BET) para as isotérmicas de adsorção de N₂⁵³.

A composição química dos catalisadores foi determinada usando um detector EDX acoplado a um modelo SEM JEOL JSM 6380-LV. As análises de espectroscopia Raman foram realizadas no labRam HRU usando o equipamento JYV-Jobin Yvon e um laser CDPS532-DPSS em 24.3mW. As análises TEM e HRTEM foram registradas em um microscópio eletrônico de transmissão Philips CM 200, que trabalha com um canhão de emissão LaB6. O diâmetro médio das nanopartículas foi determinado utilizando o software Axio Visão SE64 Rel.4.8⁵¹.

A porosidade dos diferentes suportes com Pd NPs foi determinada por adsorção física de N₂ a - 196 1C, numa Micrometrics PAEA 2010. As amostras eram degaseificada a 150 °C sob vácuo⁵¹.

⁵² Dubinin, M. M. Cadenhead, D. A.; Danielli, J.F.; Rosenberg, M. D. (Eds.), *Academic Press*, NewYork. **1975**, 1–70.

⁵³ Parra, J. B.; Sousa de, J. C.; Bansal, R. C.; Pis, J. J.; Pajares, J. A. *Adsorpt. Sci.Technol.* **1995**, 12, 51–66.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização físico-química dos catalisadores

5.1.1. Composição química

A composição química das estruturas dos catalisadores Pd/CV, Pd/MWCNTs e Pd/rGO foram caracterizadas em termos de massa pelo detector (EDX) por seis vezes e a porcentagem de nanopartículas de Pd determinadas nas amostras foram de 6,7 e 8,7% com desvios de ± 2 % para os dois suportes iniciais respectivamente e de 20% com desvio de $\pm 2,7$ % para o rGO (m/m).

Com base nesses resultados, foram utilizadas as porcentagens de 10 % para os catalisadores Pd/CV e Pd/MWCNTs e 5 % para Pd/rGO na síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona, pois a quantidade catalítica definida no trabalho de Subramanain¹³ foi de 10% (Pd/C – comercial) e os catalisadores nanoparticulados suportados em Vulcan e nanotubos de paredes múltiplas apresentaram uma quantidade de Pd depositado próximas ao pré-definido no trabalho, enquanto que Pd/rGO contém o dobro de Pd, devido a isso foi utilizado a metade do material, correspondente aos 10%.

No espectro, a difração apresenta um pico em cerca de $2\theta = 25,1$ indexada para a (002) referente ao plano do carbono⁵⁴. Os demais picos são atribuídos ao plano do Pd e os difratogramas correspondentes são coerentes com estudos anteriores⁵⁵. Outro ponto relevante são os picos 111, 200, 220 e 311 (**Figura 12**) em que os planos do paládio são ligeiramente diminuídos a graus mais baixos quando observamos Pd/CV; Pd/rOG e Pd/MWCNTs. Essa mudança na posição da difração é explicada pela cristalinidade em diferentes suportes, ou seja, afinidade de interação entre o metal e o suporte, pois cada suporte apresenta uma estrutura e composição diferente.

A caracterização cristalina dos catalisadores de Pd foi determinada por difração de raios-X (XRD) exposto na **Figura 12**.

⁵⁴ Gattia, D. M.; Antisari, M. V.; Giorgi, L.; Marazzi, R.; Piscopiello, E.; Montone, A.; Bellito, S.; Licoccia, S.; Traversa, E.; *J. Power Sources*. **2009**. *194*, 243-251.

⁵⁵ Zhao, Y.; Zhan, L.; Tian, J.; Nie, S.; Ning, Z. *Electrochim. Acta*. **2011**. *56*, 1967-1972.

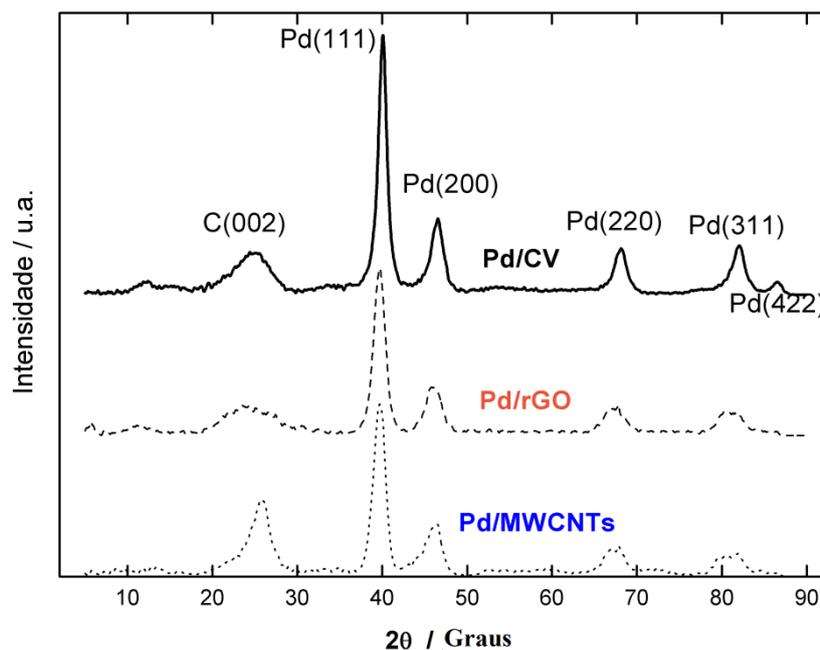


Figura 12. Resultados de difração de raios-X para a dispersão de nanopartículas de Pd sobre carbono.

5.1.2. Espectroscopia de Raman

O grau de desordem da estrutura do carbono foi avaliado por espectroscopia Raman no intervalo de 800 a 3500 cm^{-1} . A **Figura 13** apresenta os espectros Raman para os catalisadores estudados. Um espectro padrão para uma monocamada de grafeno apresentaria uma banda intensa em $\sim 1582 \text{ cm}^{-1}$ (banda G) e uma segunda banda em $\sim 1340 \text{ cm}^{-1}$ (banda D). A banda G corresponde à assinatura do espectro de Raman para carbonos sp^2 . É possível observar também uma segunda banda em $\sim 2717 \text{ cm}^{-1}$ referente à harmônica da banda D, semelhante a um ombro (banda 2D)⁵⁶ que é ausente em estruturas com carbonos livres e sua intensidade relativa está ligada ao aumento da desordem do grafite⁵⁷.

Todos os catalisadores estudados apresentam certo grau de desordem devido à presença das bandas D e G. As bandas bem definidas em ~ 2500 e 3500 cm^{-1} sugerem algum nível de desordem tridimensional nas estruturas de GO, rGO e MWCNTs. Qualitativamente, os espectros de GO e rGO são semelhantes, enquanto o MWCNTs apresenta-se diferente, indicando que as estruturas tridimensionais são distintas.

⁵⁶ Jorio, A.; Saito, R.; Dresselhaus, G.; Dresselhaus, M. S., *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, **2011**.

⁵⁷ Moon, I. K.; Lee, J.; Ruoff, R. S.; Lee, H. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 1–6.

Geralmente, a relação da intensidade das bandas D e G (I_D/I_G) são usadas para avaliar a desordem/ordem da estrutura do suporte de carbono. Apesar da presença de Pd na estrutura Pd/rGO dificultar a análise, semi-quantitativamente, a razão I_D/I_G aumenta de 0,94 para 1,06 nos materiais GO e Pd/rGO, respectivamente. Este resultado mostra que um pequeno aumento da desordem superficial com a formação de nanopartículas (NPs) de Pd sobre as lamelas de grafeno⁵⁸. Adicionalmente, Pd/MWCNTs apresentam a maior desordem superficial ($I_D/I_G=1,11$).

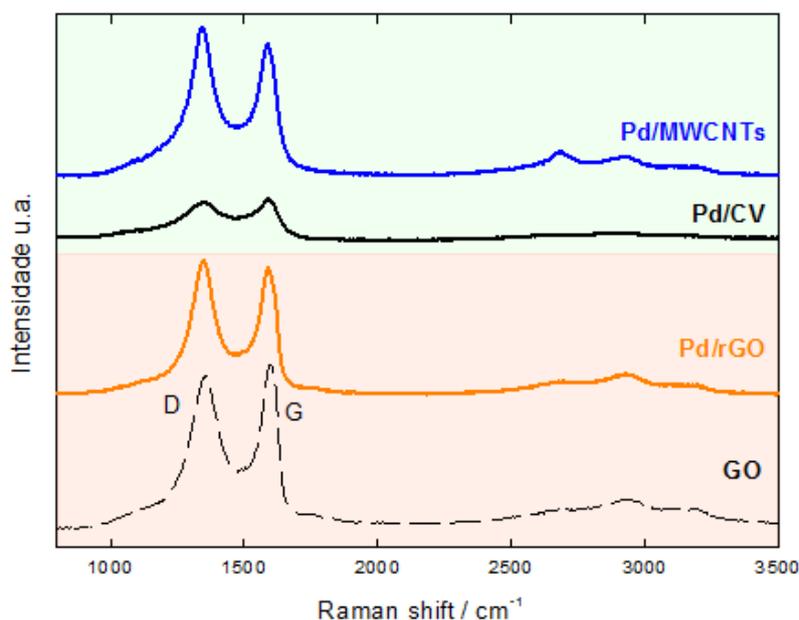


Figura 13. Espectroscopia de Raman das amostras de GO, Pd/rGO, Pd/CV e Pd/MWCNTs.

5.1.3. Porosidade

A porosidade dos catalisadores foi avaliada por isotermas de adsorção-dessorção de N_2 a 196 °C. Não houve detecção de adsorção de N_2 sobre GO, comprovando a ausência de poros disponíveis. A redução de GO a rGO aumenta a disponibilidade de área superficial para a adsorção de N_2 (32 m^2/g), o que o torna sensível para a deposição das nanopartículas de Pd. As NPs de Pd/CV e Pd/MWCNTs apresentaram 90 e 99 m^2/g de área superficial, respectivamente.

Todos os catalisadores apresentaram baixo volume de poros, seguindo a ordem: GO (não detectável) < Pd/rOG (0,14 cm^3/g) < Pd/CV (0,35 cm^3/g) < Pd/MWCNTs

⁵⁸ Paredes, J. I.; Villar-Rodil, S.; Solís-Fernández, P.; Martínez-Alonso, A.; Tascón, J. M. D. *Langmuir*. **2009**. 25, 5957–5968.

($0.47 \text{ cm}^3/\text{g}$). Esses resultados foram obtidos segundo a equação ($V_T = V_{\text{microporo}} + V_{\text{mesoporo}}$) em que V representa volume.

5.1.4. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) e TEM de alta resolução (HRTEM)

A morfologia e a distribuição das nanopartículas foram investigadas por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) e microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (HRTEM), como mostram as **Figuras 14, 15 e 16**. Os histogramas de distribuição de tamanho médio mostram que as NPs de Pd têm aproximadamente mesmo diâmetro. Portanto, a atividade catalítica dos materiais será função dos diferentes suportes e não do tamanho das partículas de Pd.

As NPs de Pd são aproximadamente esféricas e bem distribuídas sobre o suporte de CV, com pequenos pontos de aglomeração, como mostram as **Figuras 14b e 14c**.

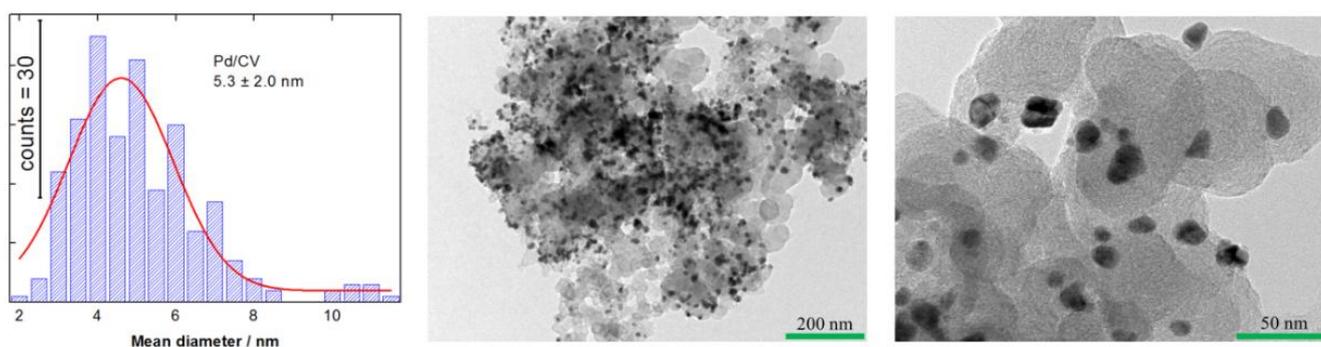


Figura 144. O histograma (**14a**) tamanho médio das NPs de Pd/CV e TEM (**14b**) e HRTEM (**14c**) a distribuição das NPs sobre o suporte.

As Pd/MWCNTs apresentam faixa de distribuição de tamanho mais ampla que Pd/CV, entre ~ 2 - 10 nm e ~ 2 - 8 nm , respectivamente. A **Figura 15b** mostra que o Pd se deposita na forma de clusters sobre os nanotubos. A deposição helicoidal de Pd sobre nanotubos⁴⁴ gera centros de nucleação, resultando nesses pequenos aglomerados.

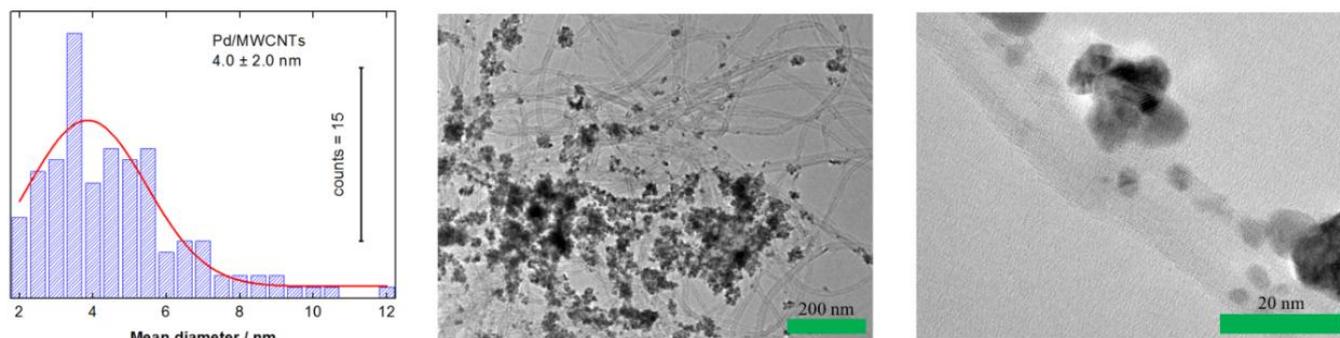


Figura 15. O histograma (15a) apresenta o tamanho médio das NPs de Pd/MWCNTs e TEM (15b) e HRTEM (15c) a distribuição das NPs sobre o suporte.

Pd/rGO apresenta distribuição de tamanho semelhante a Pd/CV. Apesar de bem distribuídas (**Figura 16c**), a superfície plana do grafeno aumenta a probabilidade de deposição de partículas de Pd sobre os centros de nucleação (**Figura 16b**).

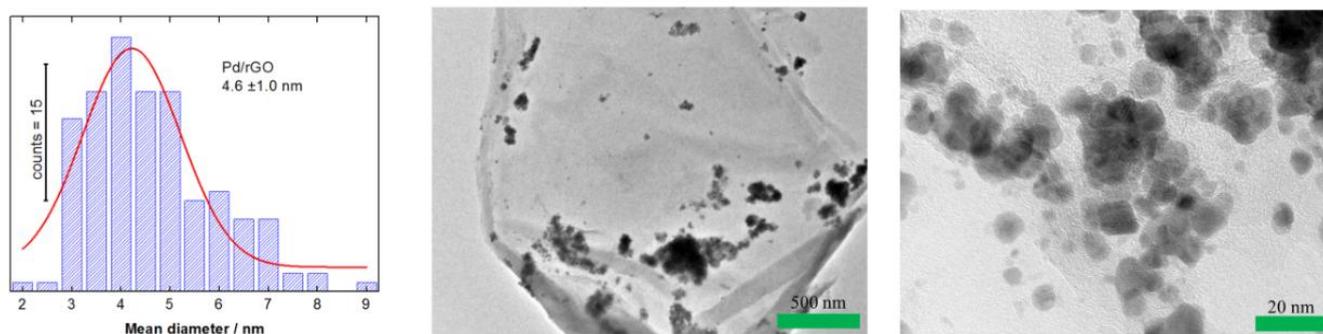


Figura 16. O histograma (16a) apresenta o tamanho médio das NPs de Pd/rGO e TEM (16b) e HRTEM (16c) a distribuição das NPs sobre o suporte.

Os resultados de microscopia de transmissão mostram que o modo de deposição das NPs de Pd é dependente da morfologia da superfície do suporte de carbono, o que pode estar intimamente ligado à sua atividade catalítica.

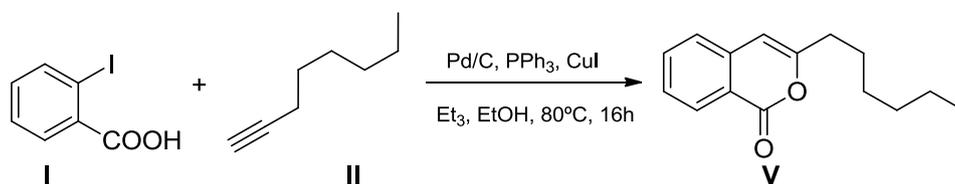
5.2. Síntese da isocumarina 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona

Como justificado anteriormente as espécies contendo isocumarinas na estrutura são potencialmente reconhecidas e aplicadas na indústria devido às propriedades medicinais. Tendo em vista a ampla aplicabilidade da estrutura realizou-se um estudo em busca das melhores condições quando avaliamos a catálise aplicada.

Para a obtenção da isocumarina (3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona) (**composto V**), partiu-se dos substratos ácido *o*-iodobenzóico e o 1-octino, proporção de 1:1, na presença da base trietilamina (Et₃N), os ligantes trifeníl fosfina (PPh₃), as quantidades

catalíticas do paládio suportado em carbono (Pd/C) e iodeto de cobre (CuI), e como solvente o etanol (**Esquema 7**). Essas condições reacionais foram empregadas por apresentarem resultados satisfatórios segundo o trabalho de Subramanian e Batchu¹³.

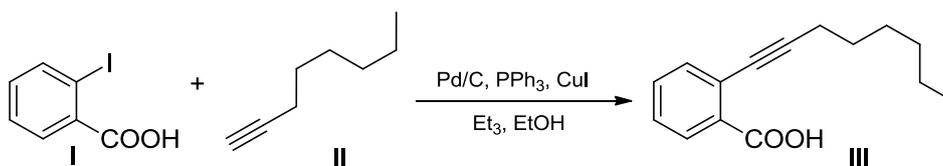
Esquema 7. Síntese da 3-hexil-1H-isocromen-1-ona via do acoplamento Sonogashira, seguida de ciclização intramolecular



A reação global apesar de ocorrer totalmente *in situ*, podemos dizer que acontece em duas etapas, inicialmente o acoplamento, na qual é formado o intermediário o ácido *orto*-alquilbenzóico (**composto III**) (**Esquema 08**) e uma segunda etapa que envolve a ciclização intramolecular (**Esquema 11**).

Essa primeira etapa da reação é do tipo acoplamento Sonogashira, esse tipo de acoplamento ocorre quando os reagentes de partida é um haleto vinílico ou arílico (ácido *o*-iodobenzóico - **I**) e um alcino terminal (octino - **II**), catalisada por paládio zero. Essa catálise requer a formação de um complexo formado na presença de uma base (Et₃N) e tem como co-catalisador o uso do iodeto de cobre (CuI)²³.

Esquema 8. Primeira etapa da reação – acoplamento Sonogashira



Esse tipo de reação é bastante importante para as sínteses orgânicas, pois permite a formação de ligações carbono-carbono, possibilitando a construção de diversas estruturas complexas. Quando esse tipo de ligação promovido pela catálise de metais de transição é chamado de acoplamento. O paládio é amplamente empregado neste tipo de catálise.

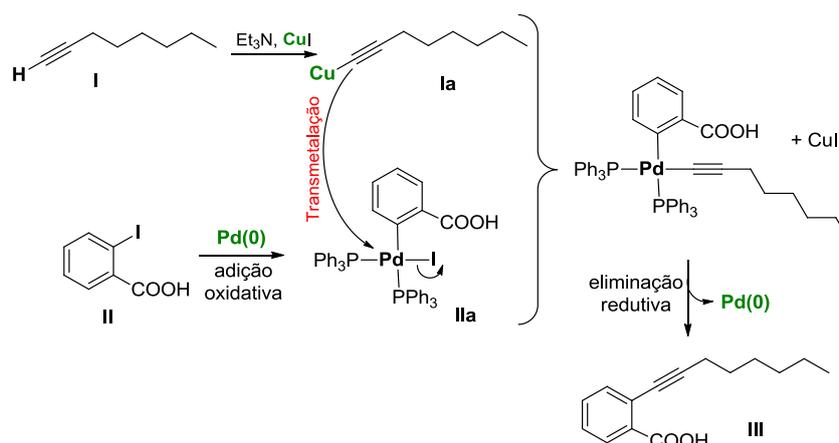
O **Esquema 09** apresenta modelo mecanístico plausível para a formação do ácido *orto*-alquilbenzóico (**III**) seguindo o modelo proposto para a reação de acoplamento Sonogashira.

O mecanismo envolve em um primeiro momento a adição oxidativa do catalisador ao estado (II), promovido pela adição do haleto orgânico no complexo de Pd (IIa). Este complexo sofre transmetalção com organometálico gerado no meio, o cobre-aquinil (Ia) (formado a partir do alcino terminal e o iodeto de cobre, na presença de uma base fraca)²³.

A transmetalção é assim chamada devido o nucleófilo ser transferido do metal (reagente organometálico) para o Pd e o contra-íon (haleto) movido em direção oposta²³.

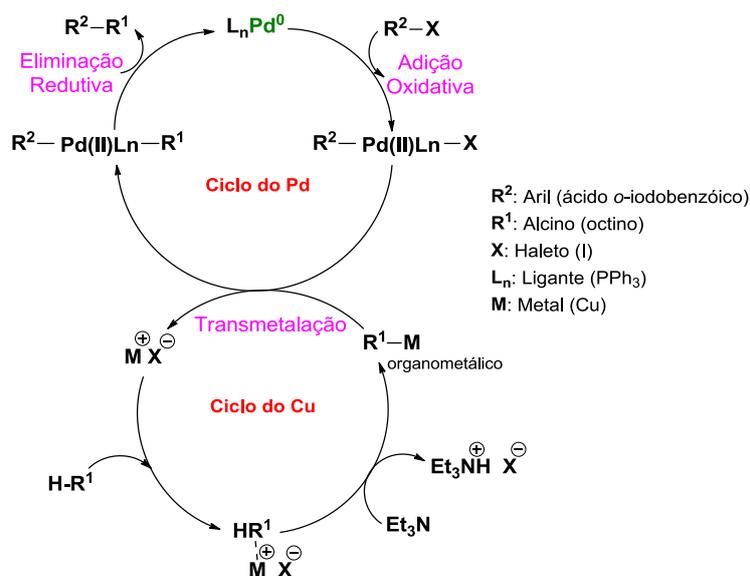
Uma vez formado o complexo de paládio com os ligantes PPh₃ e os dois substratos alquílicos, este complexo sofre uma eliminação redutiva, regenerando o Pd ao estado zero e tendo como único produto formado, o acoplamento das duas espécies orgânicas (III)²³.

Esquema 9. Mecanismo para obtenção do intermediário ácido orto-alkilbenzóico



O ciclo catalítico envolvido nas reações de acoplamento Sonogashira é demonstrado mais detalhadamente no **Esquema 10**⁵⁹.

⁵⁹ Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Piló-Veloso, D. *Quím. Nova.* **2007**, *30*, 7.

Esquema 10. Ciclo catalítico das reações de acoplamento Sonogashira

A segunda etapa da reação envolve a ciclização intramolecular, favorecido pela presença do grupo carboxílico na posição *orto* do ácido. O intermediário ácido *orto*-alquinilbenzóico formado *in situ*, tem seu hidrogênio ácido abstraído pela base, gerando um híbrido de ressonância (**Esquema 11**).

Esta espécie por sua vez pode atacar a tripla ligação, originando um produto ciclizado, no entanto, o não controle regioseletivo, promovido pelas condições empregadas, pode ter como produto dois isômeros estruturais, o *5-exo-dig* (ftalidas) ou *6-endo-dig* (isocumarinas).

Subramanian e Batchu¹³ estudaram algumas condições reacionais, como o estado de oxidação do catalisador e a polaridade dos solventes e os resultados foram observados na **Tabela 1**. Nas condições de Pd/C como catalisador, CuI o co-catalisador, PPh_3 sendo os ligantes, Et_3N a base e etanol o solvente do meio reacional, obteve-se somente a formação do composto **V**.

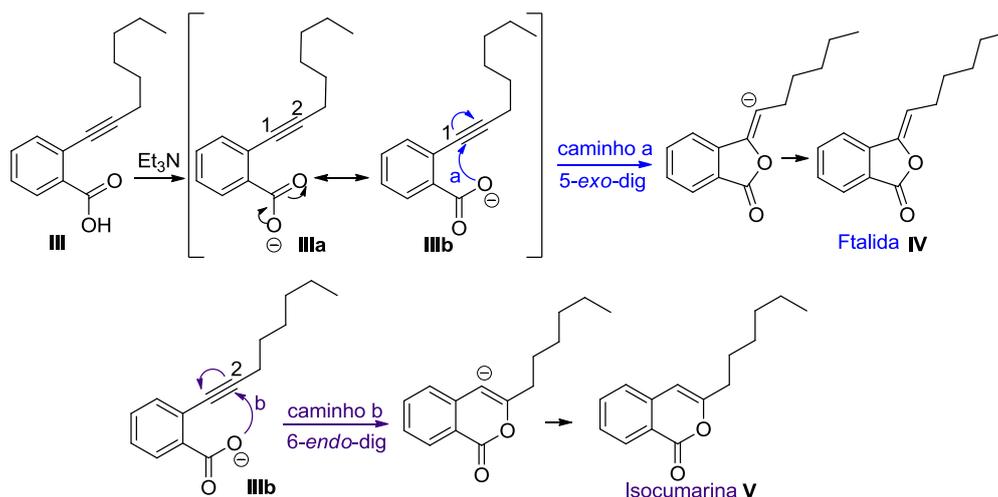
A possibilidade do Pd (II) catalisar a ciclização do ácido *orto*-alquinilbenzóico que levaria a uma isocumarina majoritariamente é praticamente nula, porque a existência da espécie nas condições estudadas é improvável, pois trabalhamos com Pd(0)¹³.

Portanto, a condição reacional que proporciona a regioseletividade da reação, é o solvente polar prótico (etanol), que estabiliza mais fortemente o híbrido de

ressonância e este por sua torna-se mais seletivo, seguindo o **caminho b** e formando somente o produto *6-endo-dig* (3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona), produto termodinâmico da reação, enquanto que solventes polares apróticos, não estabilizam eficientemente o híbrido e o produto cinético é formado, por apresentar uma menor energia de ativação

25

Esquema 11. Mecanismo de obtenção das Ftalidas e Isocumarinas.



As vantagens de trabalhar com $\text{Pd}(0)$ é que este proporciona ao meio reacional uma catálise em transferência de fase líquido/sólido (CTF – SL), isso facilita as condições reacionais, aumentando praticidade de separação das fases, por meio de filtração e/ou centrifugação, além da permissividade do uso de solventes não-anidros e a reutilização do catalisador^{29,30} sem que os rendimentos sejam afetados drasticamente (**Tabela 3**).

Seguindo esta metodologia para obtenção de isocumarinas, reproduziu o experimento com o objetivo de aperfeiçoar o processo e encontrar as melhores condições para reação avaliando os diferentes tipos de suportes a base de carbono, além de estudar a eficiência da nanocatálise metálica.

A partir dos bons rendimentos (**Tabela 3**) foi possível confirmar a eficácia do procedimento. A estrutura foi confirmada por RMN de ^1H (**Figura 17**) e ^{13}C (**Figura 18**) os deslocamentos encontrados foram confirmando de acordo com a literatura¹³.

No espectro de ^1H foi possível observar vários sinais que confirmam a estrutura da isocoumarina (3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona), entre eles o mais significativo é o hidrogênio olefínico identificado na estrutura como H_e que aparece como singlete com

o deslocamento δ 6,24 ppm, região típica de alcenos. Se a ftalida tivesse sido formada no meio reacional, esse singlete apareceria em um campo mais alto, com deslocamento em 5,30 ppm.

Outros sinais importantes são os dos hidrogênios do anel aromático *orto*-substituído, com δ em 7,34 ppm e $J=7,75$ Hz para o **H_a**, 7,66 ppm e $J=7,6$ Hz (**H_b**), 7,43 ppm e $J=7,42$ Hz (**H_c**), 8,24 ppm 7,82 Hz (**H_d**), os sinais em que os deslocamentos estão em frequências na faixa de ~ 7 são típicas de aromáticos, devido a desblindagem que esses sofrem pela anisotropia diamagnética do anel. Nesta região aparece também o sinal do clorofórmio deuterado em δ 7,24 ppm. O δ do **H_d** aparece em uma região mais desblindada é influenciada pela presença da carbonila presente no anel conjugado da molécula.

O sinal em δ 2,51 ppm é atribuído ao **H_f** e seu deslocamento na região um pouco acima dos alcanos comuns ~ 0 a 2ppm é explicado pelo efeito retirador de e^- da ligação π do grupo vizinho a esse metileno. Os demais sinais seguem o padrão esperado, **H_g**, **H_h**, e **H_i** aparecem na forma de multipeto em 1,27 ppm, com integral de 7,28, este sinal aparece desordenado devido estarem em um mesmo ambiente químico e a água residual do clorofórmio cobrir boa parte deles, além de comprometer a integral do sinal, com pico em δ 1,55 ppm.

O sinal do **H_j** gera um multipeto em δ 1,68 ppm, esse sinal em um campo mais baixo que os demais metilenos, é justificada pela presença da metila vizinha. A metila não sofre nenhuma efeito externo produzindo um singlete com δ 0,87 ppm (**H_l**).

O espectro (**Figura 18**) é referente a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona sintetizada utilizando o catalisador Pd/rGO. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para as demais reações (reutilização do Pd/rGO e reação com Pd/C, Pd/CV, Pd/MWCNTs e suas reutilizações, respectivamente) estão expostos nos anexos.

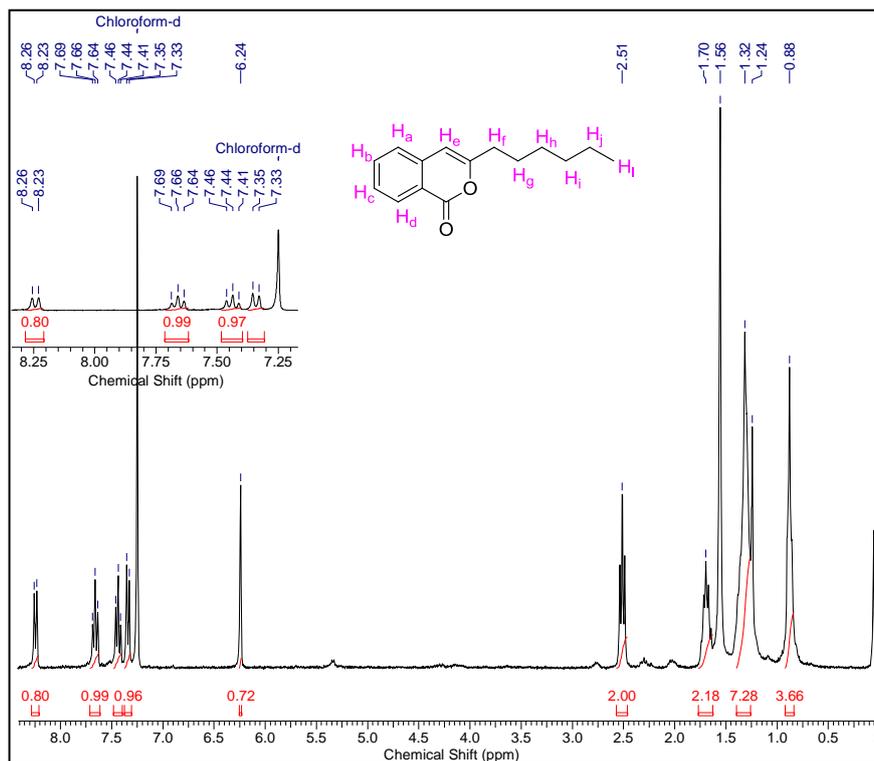


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H para a 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona em CDCl_3 .

Os sinais do espectro de ^{13}C complementam as informações que comprovam a estrutura da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona pelo espectro de ^1H , pois é possível constatar a presença e a ausência dos carbonos sp^2 e sp^3 que diferenciam os reagentes dos produtos, inclusive a ausência de carbonos sp , presente no alcino do substrato de partida e intermediário da reação, este sinal apareceria na região de 65 a 90 ppm e encontra-se ausente.

Os carbonos sp^3 aparecem na região de 8 a 30 ppm, com base nesses dados podemos observar os seis sinais da estrutura. A metila **C1** aparece numa frequência mais baixa, por estar mais blindada, em 14,0 ppm. O metileno **C2** apresenta um sinal em 22,51 ppm, o deslocamento é menor que nas demais metilenas, por estar mais blindada, devido a presença da metila vizinha.

As metilenas **C3**, **C4** e **C5** que aparecem na região de 26,8 a 31,5 ppm, assim como os hidrogênios H_g , H_h e H_i , estão no mesmo ambiente e estão em deslocamentos próximos, não podendo garantir a qual carbono pertence cada pico. E **C6** pela mesma razão que H_f aparece numa região acima das metilas, pelo efeito desblindado exercido pela olefina.

Os carbonos da olefina (**C7** e **C8**), possuem sinais com deslocamentos bem distintos, em 137,6 e 102,8 ppm, respectivamente, isso ocorre devido as diferenças na intensidade de desblindagens sobre esses carbonos, **C7** sente o efeito retirador do átomo eletronegativo vizinho, jogando seu sinal em um campo mais baixo, enquanto que **C8** sente o efeito retirador, em uma menor proporção, justificada pela distância da ligação, apresentando o sinal em um campo mais alto.

Outro sinal marcante é o carbono da carbonila **C15** com δ 158,3 ppm, região típica de ésteres. Os demais picos são resultantes dos carbonos aromáticos e estão localizados em uma região coerente para este tipo de carbono, entre 120,1 a 134,6 ppm, como o efeito desblindado de um para outro tem pequenas variações, isso dificulta a identificação de cada carbono.

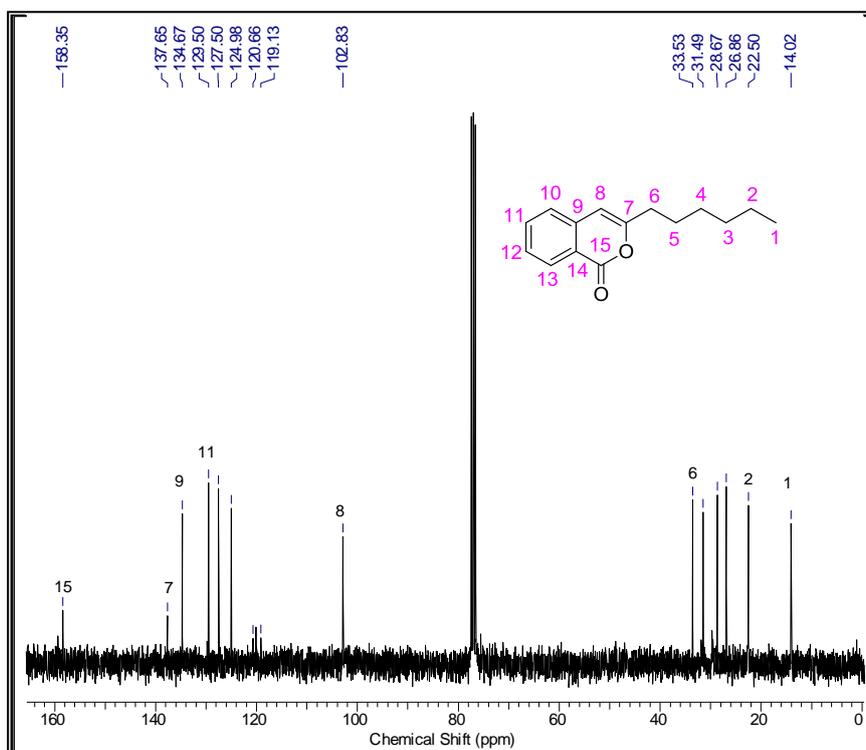


Figura 18. Espectroscopia de RMN de ¹³C para 3-hexil-1H-isocromen-1-ona em CDCl₃.

Os rendimentos obtidos para cada catalisador variando o suporte Pd/C e cada reutilização estão representados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Síntese de 3-hexil-1H-isocromen-1-ona catalisadas por paládio imobilizadas em diferentes suportes a base de carbono.

Entrada	Catalisador Pd/X	Rendimento (%)	Reutilização I (%)	Reutilização II (%)
1	Pd/CV (10%)	40,3	38,0	37,2
2	Pd/MWCNT (10%)	30,8	27,5	26,3
3	Pd/rGO (5%)	81,2	81,2	79,6
4	Pd/C comercial (10%)	26,5	25,4	25,2
5	CV	2,5	_____	_____
6	Ausente	3,6	_____	_____

O primeiro grau comparativo observado na (**Tabela 3**) é o rendimento reacional utilizando paládio comercial entrada **4** com rendimento em torno de 26% enquanto que as entradas **1**, **2** e **3** realizadas com Pd nanoparticulado atingiram rendimentos de ~30 até 80%.

Apesar de Subramanian apresentar um rendimento de 75 % para o catalisador comercial¹³, enquanto que obtivemos 26,5 %, nossas condições reacionais são diferenciadas, pois não trabalhamos com solventes anidros, eliminando esta etapa de tratamento prévio, como também não necessitamos dos cuidados com a atmosfera inerte no meio reacional e obtivemos um rendimento de 81,2 % para a nanocatálise, em comparação com o nosso catalisador comercial (26,5 %), nas mesmas condições reacionais.

Esses resultados vêm confirmando a eficiência da nanocatálise, que apresenta vantagens como, aumento da superfície de contato, facilitando a interação das moléculas com o metal, tamanho das NPs e uniformidade sobre o suporte^{32,33}.

De fato as NPs apresentam vantagens em relação ao catalisador comercial, no entanto, é também observada uma discrepância entre os rendimentos obtidos pelos catalisadores nanoparticulados, entrada **1**, **2** e **3**. Esses dados vêm confirmando a importância da estrutura do suporte para o desempenho da atividade catalítica no meio reacional^{30,31}. Tendo em vista que as NPs de Pd sintetizadas apresentaram comportamento semelhante uma das outras.

A composição química em termos de massa foi completada em cada reação (entrada **1**, **2** e **3**) a quantidade necessária a obter-se ~10% de Pd, reduzindo a possibilidade de se utilizar um catalisador mais concentrado que o outro em termos de NPs de paládio. A caracterização cristalina dos catalisadores foi determinada por XRD e no espectro (Figura 12) fica clara a composição do catalisador, restrita a presença de apenas carbono caracterizada pelo pico (002)⁵⁴ e paládio, com picos (111), (220) e (311)⁵⁵, eliminando também a possibilidade de outro material estar sendo responsável pela catálise.

Outro fator que proporciona credibilidade em relação à influência do suporte para a atividade catalítica, é que as NPs de Pd se apresentam em média os mesmos tamanhos, sendo $5,3 \pm 2$ nm, $4,0 \pm 2$ nm e $4,6 \pm 1$ nm para Pd/CV, Pd/MWCNTs e Pd/rGO, prevalecendo a ideia de que o tamanho das nanopartículas não são os responsáveis, pela variabilidade de rendimento.

No entanto, fatores que podem estar influenciando diretamente ao rendimento reacional é a morfologia, na qual é possível observar a distribuição das NPs de Pd sobre o suporte e prever o grau de aglomeração de cada catalisador, por meio das técnicas TEM e HRTEM (**Figuras 14, 15 e 16**). Ao observar a distribuição sobre cada suporte, nota-se que quanto mais planas são as superfícies, mais longes são os pontos de nucleação, portanto os clusters formados sobre esses pontos estão uniformemente melhores distribuídos, como é o caso do catalisador Pd/rGO (**Figuras 16b e 16c**). Essa pode ser uma das justificativas para o bom desempenho catalítico do Pd/rGO, pois na síntese da isocumarina os substratos (ácido iodo-benzóico e octino), ligantes (trifenilfosfina) e base (triethylamina) são relativamente grandes e o complexo intermediário formado com o paládio (**Esquema 9**) apresenta uma estrutura volumosa e estericamente impedida. Uma vez formado o complexo em ponto de nucleação a possibilidade dos substratos chegar ao ponto vizinho é muito menor, devido ao impedimento estérico exercido. Conclui-se que quanto mais uniformes e distantes os clusters estiverem sobre a superfície do suporte, maior o desempenho catalítico do catalisador para esse tipo de reação.

Esse pensamento é válido também quando se analisa os suportes de carbono Vulcan e nanotubos, pois a deposição helicoidal das NPs de Pd sobre os nanotubos gera pequenos pontos de nucleação, no entanto, isso ocorre de maneira não uniforme

(**Figuras 15b** e **15c**), gerando algumas aglomerações muito próximas em algumas localidades (dificultando a chegada dos substratos) e em outras a inexistência deles, induzindo a razão pelo menor desempenho catalítico.

As NPs de Pd sobre suporte CV são aproximadamente esféricas e bem distribuídas, com pequenos pontos de aglomeração (**Figuras 14b** e **14c**), na qual deveria apresentar bom desempenho, próximo aos resultados do catalisador Pd/rGO, no entanto outra propriedade do suporte pode estar influenciando nos resultados, a porosidade do material, pois o suporte CV é muito poroso em comparação com o rGO, e essa vacância em os átomos de carbono faz com que os substratos levem mais tempo para encontrar Pd no suporte CV de que no rGO, portanto em mesmo tempo de reação o catalisador Pd/CV apresenta menor desempenho catalítico. O catalisador Pd/MWCNTs apresenta maior área e conseqüentemente maior porosidade e isso faz com que os substratos levem maior tempo para encontrar NPs de Pd disponíveis.

Staykov (2014) estudou a energia de ligação do Pd com carbono em relação à curvatura do suporte,⁶⁰ avaliando os catalisadores Pd/WMCNTs e Pd/rGO. Resumidamente o trabalho relata que quanto maior for à curvatura do suporte (menor é o ângulo) e maior e a energia de ligação entre o suporte e as NPs de Pd, portanto, quanto mais plana é a superfície, menor a energia. Essa conclusão fortalece os resultados apresentados, pois quanto menor a energia de ligação, (prevista para o catalisador Pd/rGO) mais disponíveis está os orbitais do paládio para interir com os substratos, contribuindo para o aumento da atividade catalítica do catalisador aplicado para essa reação.

O catalisador Pd/C comercial apresentou a menor atividade catalítica comparada aos demais catalisadores e mesmo não possuindo sua caracterização físico-química, o catalisador serve de parâmetro na observação da importância das NPs para o aumento da área de contato Catalisador/substrato, aumentando a funcionalidade da catalise. Sem contar que a porosidade do material deve ser semelhante ao carbono Vulcan e como discutido brevemente essa propriedade não contribui para o aumento da atividade catalítica do material, pois os reagentes levam mais tempo pra colidir com o Pd.

A síntese da isocumarina 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona foi realizada também sem catalisador, utilizando apenas o suporte de carbono Vulcan entrada **5** e em branco

⁶⁰ Staykov, A.; Ooishi, Y.; Ishihara. *J. Phys. Chem. C.* **2014**, *118*, 8907–8916.

entrada **6**, e os rendimentos foram menores que 4%, evidenciando a importância da catálise nesta reação de acoplamento e também descartando a possibilidade do suporte estar catalisando a reação.

Outro ponto importante a ser observado para as entradas **1**, **2**, **3** e **4**, é a reutilização do catalisador com rendimentos satisfatórios mesmo após a segunda e terceira reutilização, considera-se esse resultado com satisfatório, especialmente para a produção em larga escala, pois reduz a geração de resíduos, especialmente em relação ao descarte de metais pesados.

Ao término de cada reação e suas respectivas reproduções o catalisador foi quantificado com o objetivo de se aferir a perda desse material em cada seção, os resultados para cada suporte estão exemplificados na **tabela 4**. O decaimento no rendimento do catalisador recuperado esteve na faixa de 2 a 10%, para a reação inicial e suas posteriores reutilizações, sendo considerado um resultado relativamente bom. As maiores perdas são justificadas a falta de prática no manuseio, de que propriamente a ineficiência do catalisador.

Tabela 4. Rendimento do catalisador recuperado no final de cada ciclo reacional.

Catalisador	Reação A (%)	Reutilização I (%)	Reutilização II (%)
Pd/CV (10%)	90	88,8	86
Pd/MWCNT (10%)	97,9	96,5	95,5
Pd/rOG (5%)	98	96,8	96
Pd/C (10%)	90	88,8	87

A porcentagem perdida de catalisador em cada reação é relativamente pequena, mostrando que a CTF-SL é eficiente tanto em termos de rendimento quanto no reaproveitamento do material durante suas seções reacionais.

O reaproveitamento do catalisador é realizado após sua utilização no meio reacional, sendo separado do meio por centrifugação e submetido à lavagem com etanol e acetona, alternando os solventes em seis lavagens consecutivas, três de cada. A sexta lavagem é feita preferencialmente com acetona, por ser um solvente mais volátil e facilitar a ativação do material, durante a secagem.

A ativação do catalisador é realizada por meio de aquecimento a 60 °C por 12h. Após este período, o material é mantido em repouso até atingir a temperatura ambiente, podendo ser então quantificado e reutilizado.

6. CONCLUSÕES

Seguindo a metodologia de Subramanian e Batchu, conseguimos sintetizar a isocumarina 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona em condições reacionais relativamente brandas, como redução de temperaturas drásticas e solvente relativamente nocivo ao ambiente, com bons rendimentos e altamente regioseletiva, pois embora exista a possibilidade de formação de segundo produto (ftalidas), as condições reacionais foram preparadas de modo a favorecer apenas formação da isocumarina.

A isocumarina foi sintetizada a partir dos substratos ácido *o*-iodobenzóico e octino, por meio da reação acoplamento Sonogashira, seguida de ciclização intramolecular, na qual se demonstrou uma metodologia eficiente para a obtenção da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona. Para esse mecanismo foi proposto a utilização da catálise em transferência de fase com o Pd (0), imobilizado em diferentes suportes de carbono.

A catálise em CTF-SL apresentou excelentes resultados, porque dispensou uso de solventes anidros, contribuiu para uma melhor área de contato com os substratos, favorecendo os rendimentos reacionais, facilitou e diminuiu o tempo de separação do catalisador e a fase orgânica e principalmente permitiu a recuperação e reutilização do catalisador em outros ciclos catalíticos.

Com objetivo de aperfeiçoar o processo, mantendo a CTF e melhorando o rendimento através do desempenho da atividade catalítica, foi investigado no trabalho o uso de NPs de Pd para aumentar a área de contato, substrato/catalisador, e averiguar o quanto o suporte pode influenciar nesse desempenho. Como esperado, a tecnologia das nanopartículas influencia muito no resultado final, sendo confirmados quando avaliamos o catalisador comercial com os demais nanoparticulados.

No entanto, a funcionalidade das NPs está integrada diretamente com a estrutura do suporte, pois como discutido anteriormente, a caracterização morfológica das NPs são semelhantes aos três suportes, sendo os suportes então os responsáveis por contribuir para a melhor atividade catalítica das NPs.

O catalisador Pd/rGO foi quem apresentou o melhor desempenho catalítico, e este resultado foi justificado pela menor porosidade, aumentando a probabilidade dos substratos chegar aos sítios de nucleação, sem que haja necessidade de aumentar o tempo reacional, melhor distribuição das NPs sobre o suporte, apresentando clusters em

praticamente todo o plano do suporte, facilitando a chegada e formação dos complexos intermediários, sem muitos problemas com o impedimento estérico exercidos pelos intermediários vizinhos e também por apresentar menor energia de ligação Pd/suporte, deixando os orbitais do Pd mais disponíveis para a reação.

O catalisador Pd/CV apresentou o segundo melhor desempenho catalítico. Este resultado foi justificado pela porosidade do material, pois apesar da boa distribuição das NPs, o carbono se apresenta como partículas esféricas e ligeiramente espalhadas, portanto, a chance dos substratos encontrar Pd em meio aos poros é menor que no Pd/rGO. Quando analisamos o catalisador Pd/MWCNTs, notamos que apresentou a menor atividade, isso porque o catalisador apresenta propriedades não favoráveis a esse tipo de reação em que os complexos intermediários são volumosos e possuem certo impedimento estérico.

No presente trabalho o catalisador Pd/C comercial apresentou menor desempenho catalítico comparado aos demais, e apesar de não termos a caracterização desse material, imagina-se que esse resultado é fruto do não controle do tamanho das partículas, da não uniformidade de distribuição dos pontos de nucleação e a enorme porosidade do material.

7. REFERÊNCIAS

1. Zhang, W.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B. Bioactive isocoumarins isolated from the endophytic fungus *microdochium bolleyi*. *Journal of Natural Products*. **2008**, *71*, 1078-1081.
2. Guo, X-X. Synthesis of isocoumarin derivatives by copper-catalyzed addition of *o*-halobenzoic acids to active internal alkynes. *Journal Organic Chemistry*. **2013**, *78*, 1660-1664.
3. Saeed, A. Synthesis of 8-hydroxy-6-methoxy-3-pentyl-1*H*-isochromen-1-one from *Tessmannia densiflora*. *European Journal of Chemistry*. **2011**, *2*, 117-119.
4. Huang, Y-F.; Li, L-H.; Tian, L.; Qiao, L.; Hua, H-M.; Pei, Y-H. Sg17-1-4, a Novel isocoumarin from a marine fungus *Alternaria tenuis* Sg17-1. *The Journal of Antibiotics*. **2006**, *59*, 355-357.
5. Hampl, M.; Wetzell, I.; Bracher, F.; Krauss, J. New substituted isocoumarins and dihydroisocoumarins and cytotoxic activities. *Scientia Pharmaceutica*. **2011**, *79*, 21-30.
6. Woon, E. C. Y.; Dhama, A.; Mahon, M. F.; Threadgill, M. D. 5-nitroisocoumarins from tandem Castro-Stephens coupling 6-endo-dig cyclisation of 2-iodo-3-nitrobenzoic acid and arylethyne and ring-closure of methyl 2-alkynyl-3-nitrobenzoates with electrophiles. *Tetrahedron Letters*. **2006**, *62*, 4829.
7. Pal, R.; Chatterjee, N.; Roy, M.; Nouh, E. S. A.; Sarkar, S.; Jaisankar, P.; Sarkar, S.; Sen, A. K. Reusable palladium nanoparticles in one-pot domino Sonogashira-cyclization: Regio and stereo-selective syntheses of (Z)-3-methyleneisindoline-1-ones and furo[3,2h]quinolines in water. *Tetrahedron Letters*. **2015**, *57*, 43-47.
8. Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. Phase-Transfer Catalysis: Heterogeneous Reactions Involving Anion Transfer by Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. *Journal of the American Society*. **1971**, 195-198.
9. Lucchese, A. M.; Marzorati, L. Catálise de Transferência de Fase. *Química Nova*. **2000**, *23*, 5.
10. Makosza, M. Two-phase reactions in the chemistry of carbânions and halocarbenes – a useful tool in organic synthesis. *Pure Applied Chemistry*. **1975**, *43*, 439.

11. Ozcan, S.; Sahin, E.; Balci, M. The synthesis of unusual isocoumarin derivatives: the chemistry of homophthalic acid. *Tetrahedron Letters*. **2007**, *48*, 2151–2154.
12. Hill, R. A. In Naturally occurring isocoumarines. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Wien, New York: Springer Verlag, **1986**. *49*, 1–78.
13. Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M. Synthesis of isocoumarins via Pd/C-Mediated Reactions of *o*-Iodobenzoic Acid with Terminal Alkynes. *Journal Organic Chemistry*. **2005**, *70*, 4778-4783.
14. Liu, S. W.; Jin, J.; Chen, C.; Liu, J. M.; Li, J. Y.; Wang, F. F.; Jiang, Z. K.; Hu, J. H.; Gao, Z. X.; Yao, F.; You, X. F.; Si, S. Y.; Sun, C. H. PJS, a novel isocoumarin with hexahydropyridine ring from *Bacillus subtilis* PJS. *The journal of Antibiotics*. **2013**, 1-4.
15. Carrasco, L. Baciphelacin: um novo inibidor de tradução eucariótica. *Bioquímica*. **1987**, *8*, 797-802.
16. Shimojima, Y.; Hayashi, H.; Ooka, T.; Shibukawa, M.; Iitaka, Y. Studies on AI-77s, microbial products with gastroprotective activity. structures and the chemical nature of AI-77s. *Tetrahedron Letters*. **1984**, *40*, 2519–2527.
17. Huang, Y. F.; Li, L. H.; Tian, L.; Qiao, L.; Hua, H. M.; Pei, Y. H.; Sg17-1-4, a novel isocoumarin from a marine fungus *alternaria tenuis* Sg17-1. *The Journal of antibiotics*. **2006**, *59* (6), 355-357.
18. Kihampa C.; Nkunya, M. H. H.; Joseph, C. C.; Magesa, S. M.; Hassanali, A. Heydenreich, M.; Kleinpeter, E. *Phytochemical Analysis*. **2009**, *70*, 1233-1238.
19. Oliveira, C. M.; Cafêu, M. C.; Silva, G. H.; Araújo, A. R.; Bolzani, V. S. Isocoumarinas produzidas pelo fungo endofítico AM-01 isolado das folhas de *Alibertia Macrophylla*. *Sociedade brasileira de Química - SBQ*.
20. Chary, R. G.; Reddy, G. R.; Ganesh, Y. S. S.; Prasad, K. V.; Chandra, S. K.; MuKherjee, S.; Pal, M. Cu-Catalyzed coupling-cyclization in PEG 400 under ultrasound: a highly selective and greener approach towards isocoumarins. *Royal Society of Chemistry Advances*. **2013**, *3*, 9641-9644.
21. Kumar, M. R.; Irudayanathan, F. M.; Moon, J. H.; Lee, S., Regioselctive One-Pot Synthesis of Isocoumarins and Phthalides from 2-Iodobenzoic Acids and Alkynes by Temperature Control. *Advanced Synthesis and Catalysis*. **2013**, *355*, 3221–3230.
22. The Sonogashira Coupling. Disponível em: < http://www.users.miamioh.edu/gungbw/CHM254_html/pdfs/name_reactions2.pdf>. Acesso em: 04 Dez. 2015

23. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. New York: *Oxford university press*. **2008**. 1332.
24. Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. **1976**. 734-737.
25. Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharam, M.; Rules for anionic and radical ring closure of alkynes. *Journal of the American chemical society*. **2011**. *133*, 12608-12623.
26. Castro, C. E.; Stephens, R. D. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. *Journal Organic Chemistry*. **1963**, *28*, 2163.
27. Kundu, N. G.; Pal, M.; Nandi, B. Palladium-catalysed heteroannulation with terminal alkynes: synthesis of phthalides. *Journal of the Chemistry Society*. **1998**, *1*, 561-568.
28. Liao-H, Y.; Cheng, C. H. Synthesis of isocoumarins from o-iodobenzoic acid and terminal acetylenes mediated by palladium complexes and zinc chloride. *Journal of Organic Chemistry*. **1995**, *60*, 3711-3716.
29. Dehmlow, E. V.; Demhlow, S. S.; Phase Transfer Catalysis, *VHC Publishers*, New York, 3a ed., **1993**.
30. Starks, C. M. Phase-Transfer Catalysis. I. Heterogeneous Reactions Involving Anion Trasfer by Quaternary Ammoium and Phosponium Salts. *Journal of the American Chemical Society*. **1971**, *93*, 1.
31. Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química*. *6*, 840-871.
32. Junges, A., Estudo da síntese de nanopartículas metálicas de paládio para o uso em catálise heterogênea. Dissertação mestrado. *Universidade Federal de Santa Maria*. **2011**. Disponível em: http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=4057 acesso: 03 dez. 2015.
33. Albonetti, S.; Mazzoni, R.; Cavani, F. Homogeneous, Heterogeneous and Nanocatalysis. In: Transition Metal Catalysis in Aerobic Alcohol Oxidation; Cardona, F.; Parmeggiani, C., *Royal Society of Chemistry Publishing*. **2014**, 1–39.
34. Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. Nanoparticles as recyclable catalysts: The frontier between homogeneous and heterogeneous catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*. **2005**, *44*, 7852.

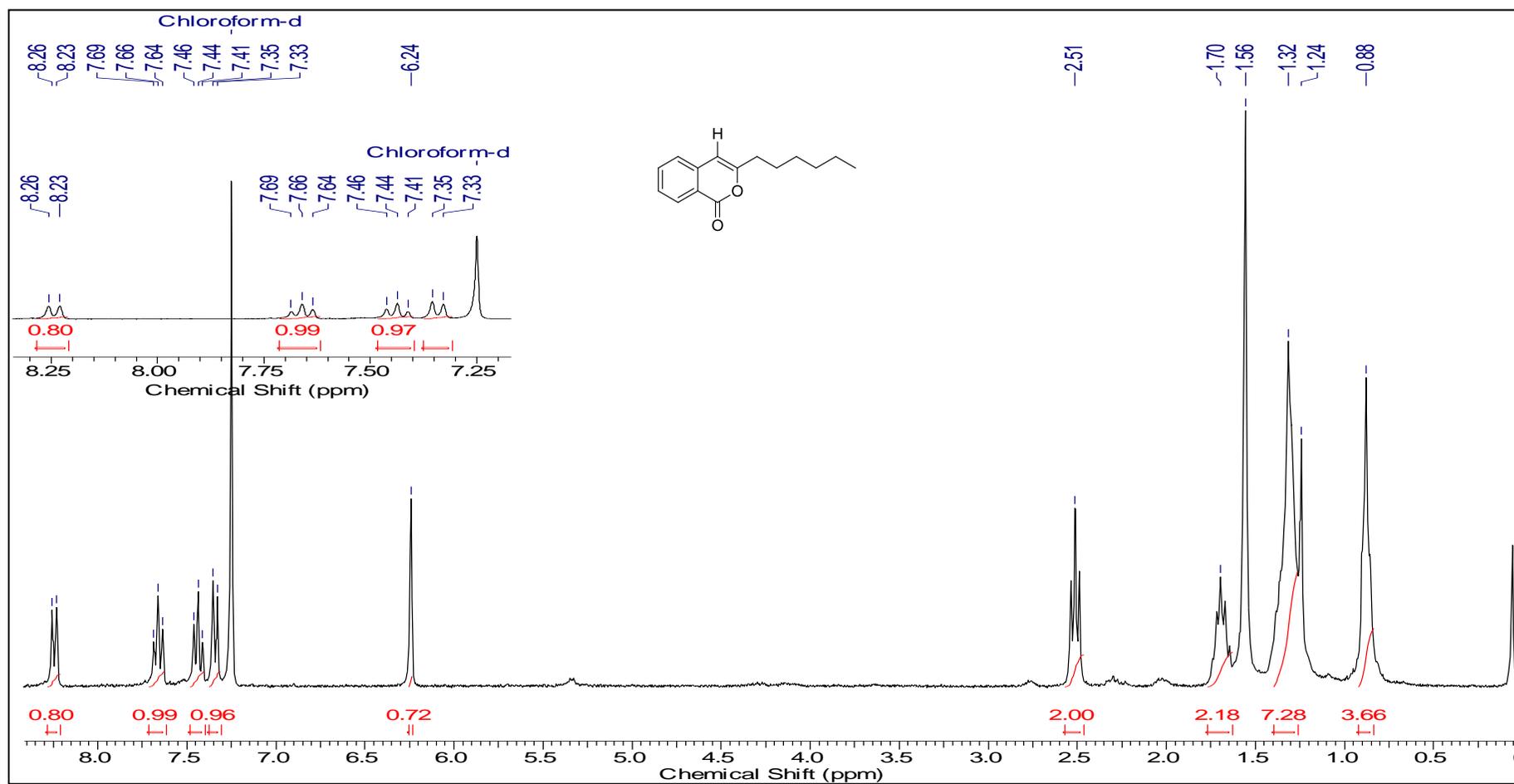
35. Thielbeer, F.; Bradley, K. M.; Donaldson. Zeta potential mediated reaction monitoring on nano and microparticles. *Bioconjugate Chemistry*. **2011**, 22, 144.
36. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. Green chemistry by nano-catalysis. *Green Chemistry*. **2010**, 12, 743-754.
37. Bonet, F.; Delmas, S.; Grugeon, R.; Urbina H.; Silvert, P-Y. and Tekaiia-Elhsissen. Synthesis of Monodisperse Au, Pt, Pd, Ru, and Ir nanoparticles in Ethylene Glycol. *NanoStructured Materials*. **1999**, 8, 1277–1284.
38. Chen, M.; Xing, Y. Polymer-mediated Synthesis of Highly Dispersed Pt Nanoparticles on Carbon Black. *Langmuir*. **2005**, 21, 9334-9338.
39. Toshima, N.; Yonezawab, T. Bimetallic nanoparticles—novel materials for chemical and physical applications. *New Journal of Chemistry*. **1998**. 1179-1201.
40. Ribeiro, L. G. de S. Catalisadores suportados em nanotubos de carbono para a oxidação seletiva de glicerol. Dissertação de mestrado. *Universidade do Porto*. Portugal.
41. Rao, C. N. R.; Satishkumar, B. C.; Govindaraj, A.; Nath, M. Nanotubes. *A European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry*. **2001**, 2, 78–105.
42. Lijima, S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*. **1991**, 354, 56–58.
43. Moraes, F. C. Nanotubos de carbono no desenvolvimento de sensores eletroquímicos. Tese Doutorado. *Universidade Federal de São Carlos*.
44. JNM - The Journal of Nuclear Medicine. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/content/48/7/1039/F1.expansion.html>>. Acesso em: 30 de jan. de 2016.
45. Domingues, S. H. Filmes Finos, transparentes e condutores baseados em grafeno. Tese de Doutorado. *Universidade Federal do Paraná*. **2013**. Disponível em: < <http://dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/handle/1884/36578/R%20-%20T%20-%20SERGIO%20HUMBERTO%20DOMINGUES.pdf?sequence=1>> Acesso em: 14 de dez. de 2015.
46. Grafeno. *Escola de Verão de Física*. Disponível em: < http://e-fisica.fc.up.pt/fisica_na_up/conteudos/grafeno/>. Acesso em: 15 de dez. de 2015
47. Viinikanoja, A.; Wang, Z.; Kauppila, J.; Kvarnstrom, C. Electrochemical reduction of graphene oxide and it's *in situ* spectro electrochemical characterization. *Physical Chemistry Chemical Physics*. **2012**, 14, 14003-14009.

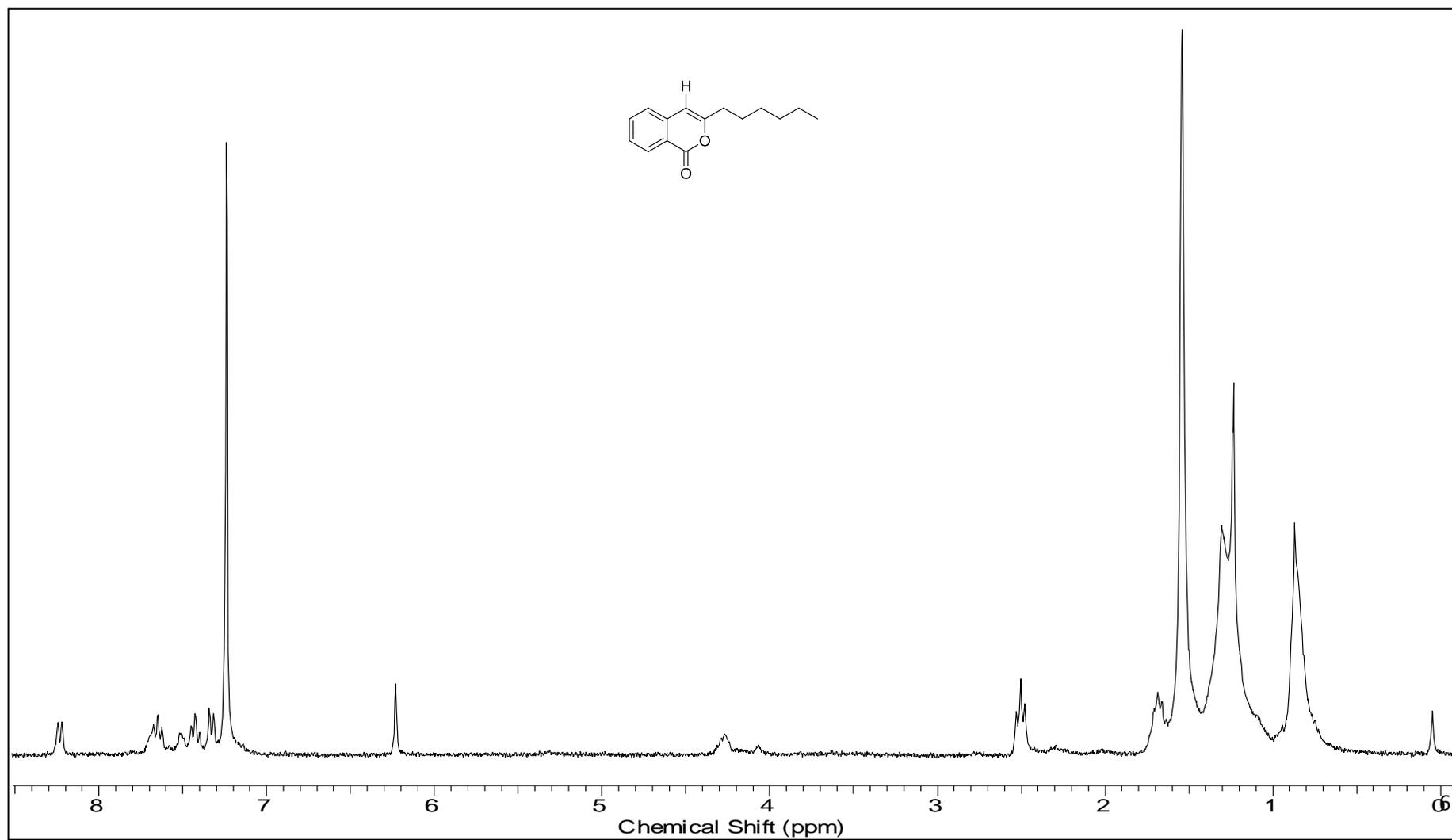
48. Kosynkin, D. V.; Higginbotham, A. L.; Sinitskii, A.; Lomeda, J. R.; Dimiev, A.; Prince, B. K.; Tour, J. M. Longitudinal unzipping of carbon nanotubes to form graphene nanoribbons. *Nature*. **2009**, *458*, 872-876.
49. Hummers, W. S.; Offeman, R. E. Preparation of Graphitic Oxide. *Journal of the American Chemical Society*. **1958**, *80*, 1339-1339.
50. Lima, F.; Fortunato, G. V.; Maia, G.; A remarkably simple characterization of glassy carbon supported films of graphite, graphene oxide, and chemically converted graphene using $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ and O_2 as redox probes. *Royal Society of Chemistry Advances*. **2013**, *3*, 9550.
51. Martins, C. A.; Fernández, P. S.; Lima, F. de; Troiani, H. E.; Martins, M. E.; Arenillas, A.; Maia, G.; Camara, G. A. Remarkable electrochemical stability of one-step synthesized Pd nanoparticles supported on graphene and multi-walled carbon nanotubes. *Nano Energy*. **2014**, *9*, 142-151.
52. Dubinin, M. M. Progress in surface and Membrane Science, in: Cadenhead, D. A.; Danielli, J.F.; Rosenberg, M. D., *Academic Press*, New York. **1975**, 1-70.
53. Parra, J. B.; Sousa de, J. C.; Bansal, R. C.; Pis, J. J.; Pajares, J. A. Characterization of activated carbons by the BET equation: an alternative approach. *Adsorption Science and Technology*. **1995**, *12*, 51-66.
54. Gattia, D. M.; Antisari, M. V.; Giorgi, L.; Marazzi, R.; Piscopiello, E.; Montone, A.; Bellito, S.; Licoccia, S.; Traversa, E.; Power, Study of different nanostructured carbon supports for fuel cell catalysts. *Journal of Power Sources*. **2009**, *194*, 243-251.
55. Zhao, Y.; Zhan, L.; Tian, J.; Nie, S.; Ning, Z. Enhanced electrocatalytic oxidation of methanol on Pd/polypyrrole-graphene in alkaline medium. *Electrochimica Acta*. **2011**, *56*, 1967-1972.
56. Jorio, A.; Saito, R.; Dresselhaus, G.; Dresselhaus, M. S. Raman Spectroscopy in Graphene Related Systems, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, **2011**.
57. Moon, I. K.; Lee, J.; Ruoff, R. S.; Lee, H. Reduced graphene oxide by chemical graphitization. *Nature Communications*. **2010**, *1*, 1-6.
58. Paredes, J. I.; Villar-Rodil, S.; Solís-Fernández, P.; Martínez-Alonso, A.; Tascón, J. M. D. Atomic force and scanning tunneling microscopy imaging of graphene nanosheets derived from graphite oxide. *Langmuir*. **2009**, *25*, 5957-5968.

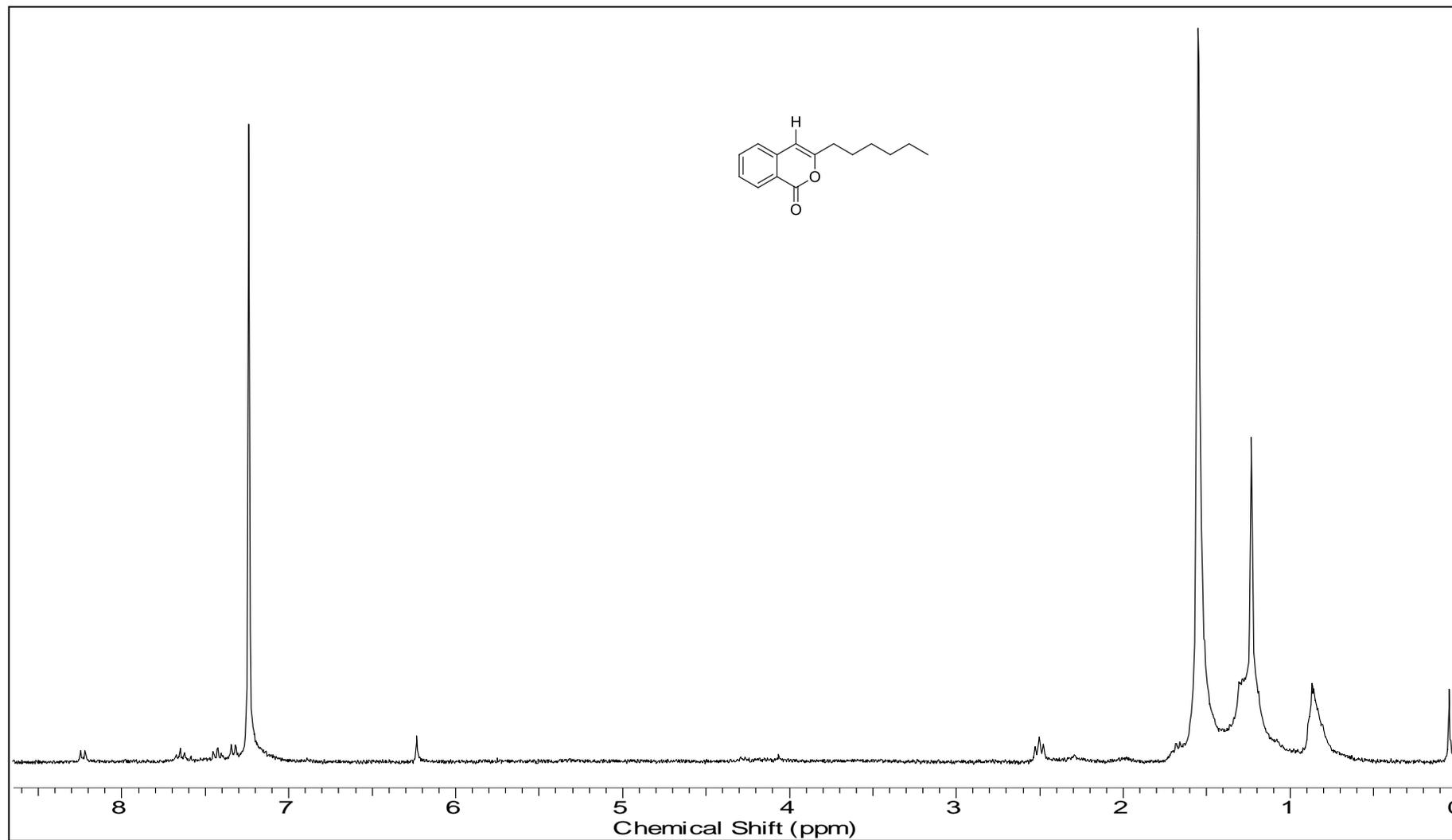
59. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Piló-Veloso, D. Reações de acoplamento cruzado de organossilanos catalisadas por paládio: aspectos históricos, sintéticos e mecanísticos. *Química. Nova.* **2007**, *30*, 7.
60. Staykov, A.; Ooishi, Y.; Ishihara. Immobilizing metal nanoparticles on single wall nanotubes. Effect of surface curvature. *The Journal of Physical Chemistry* **2014**, *118*, 8907–8916.

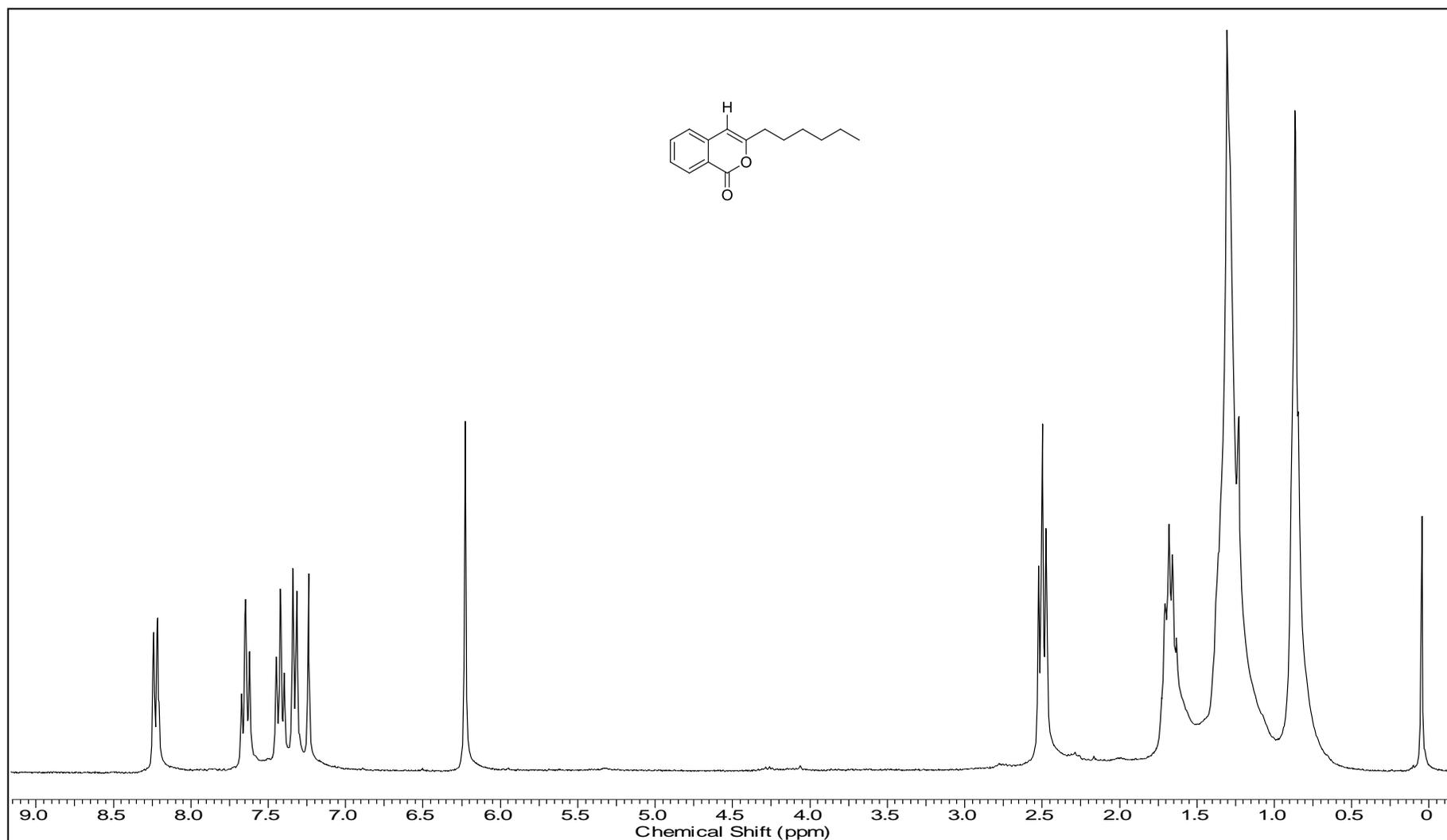
8. ANEXOS

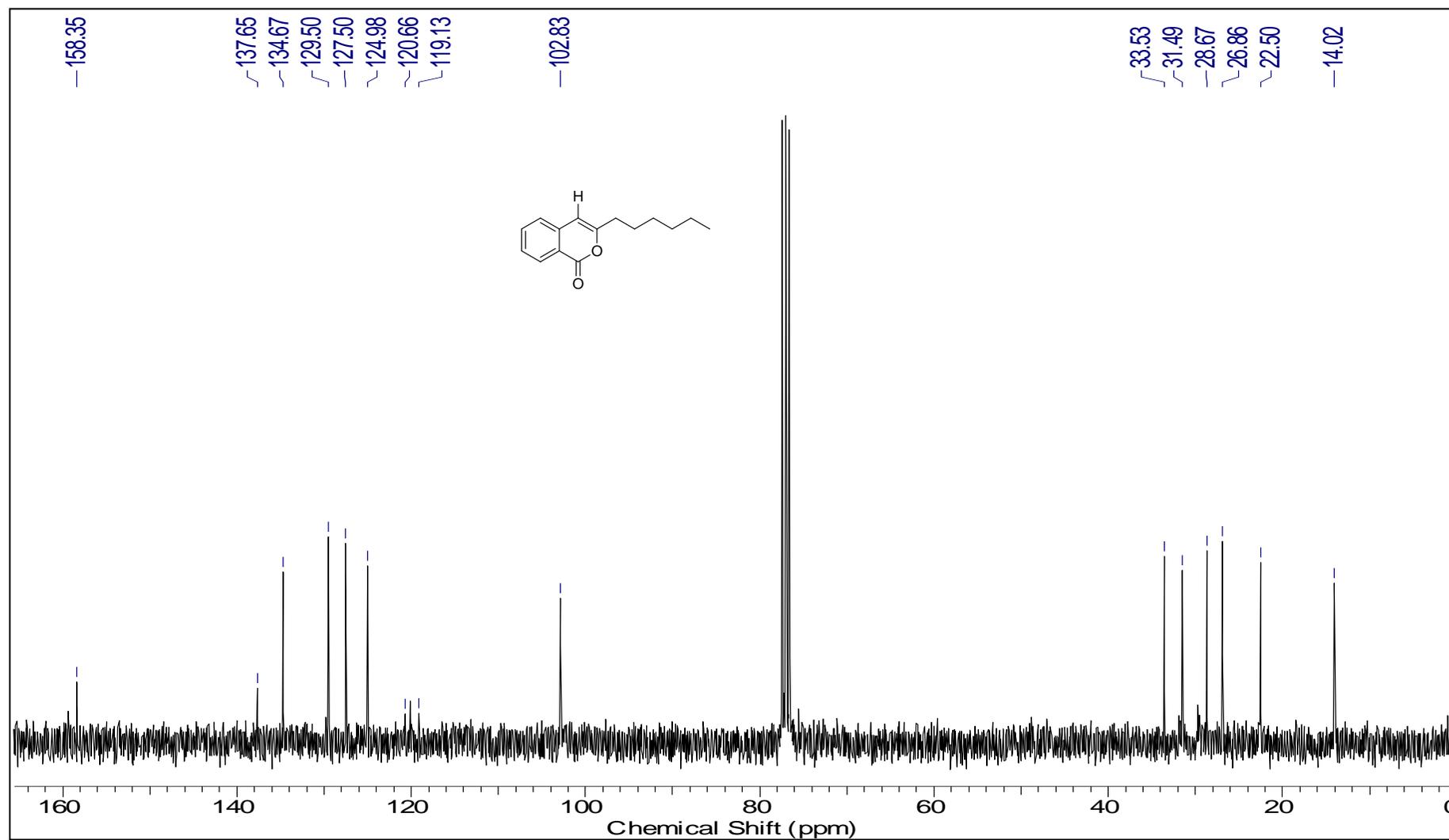
I – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/rGO

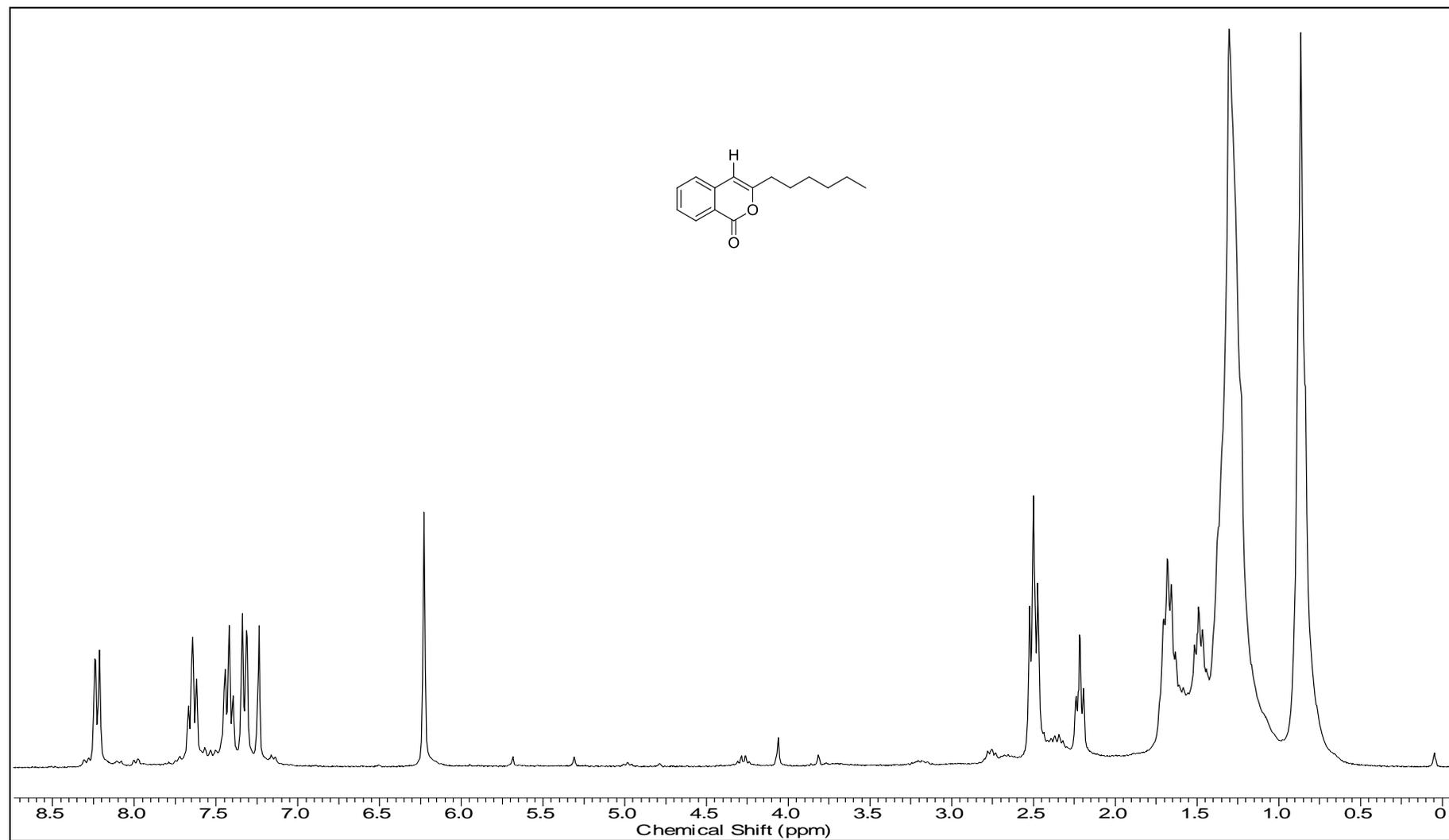


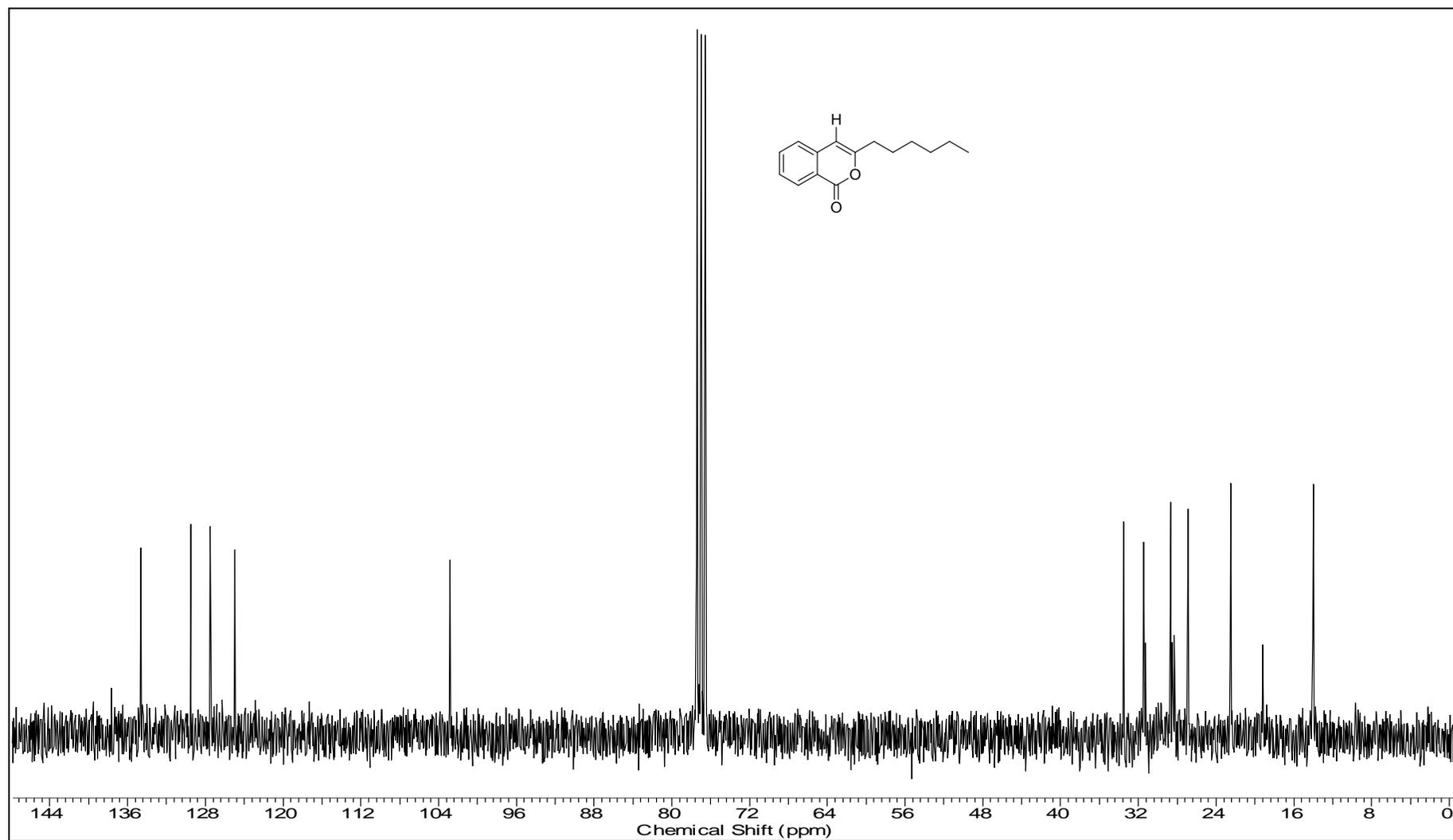
II – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/rGO (reutilização I)

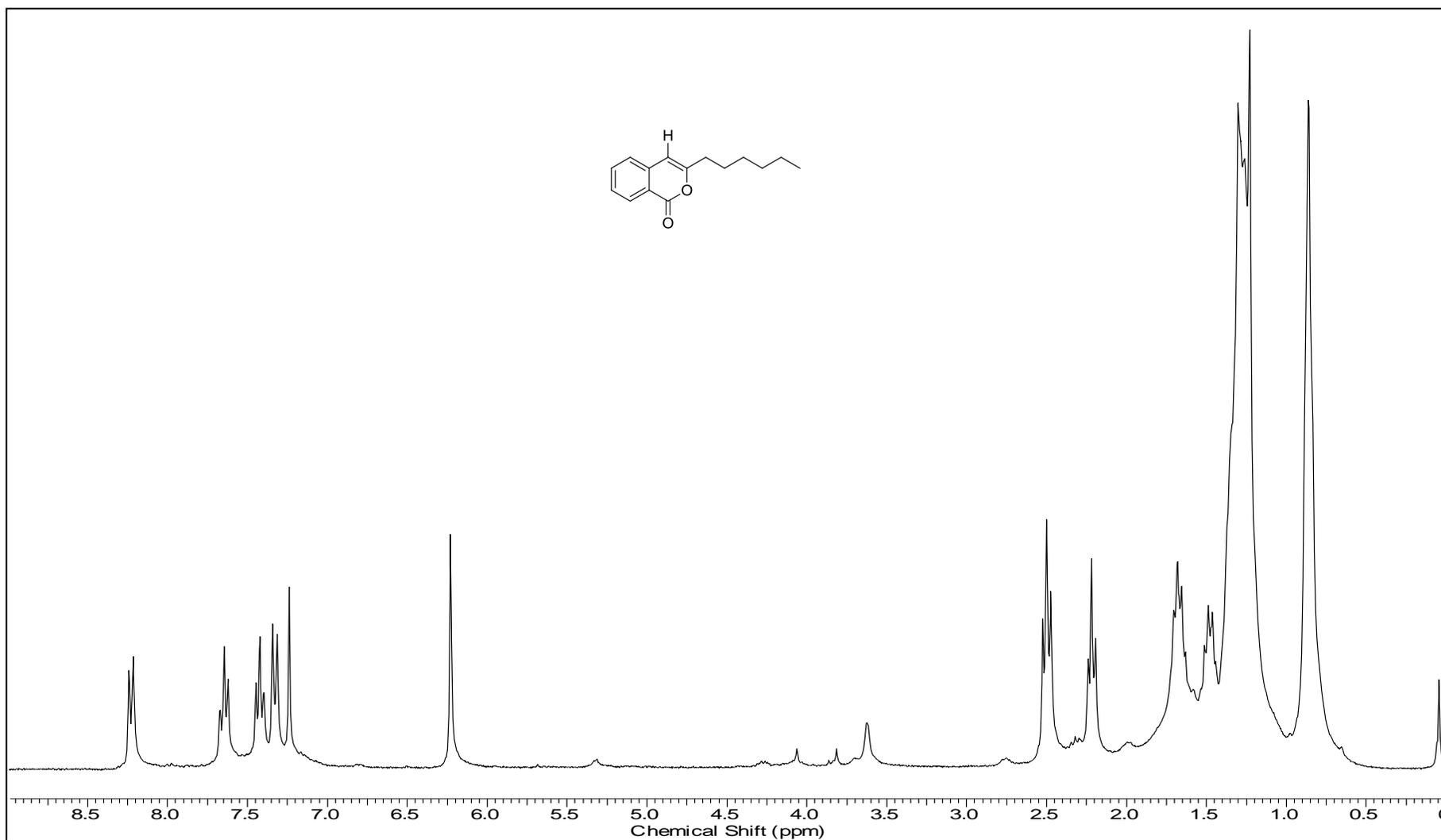
III – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/rGO (reutilização II)

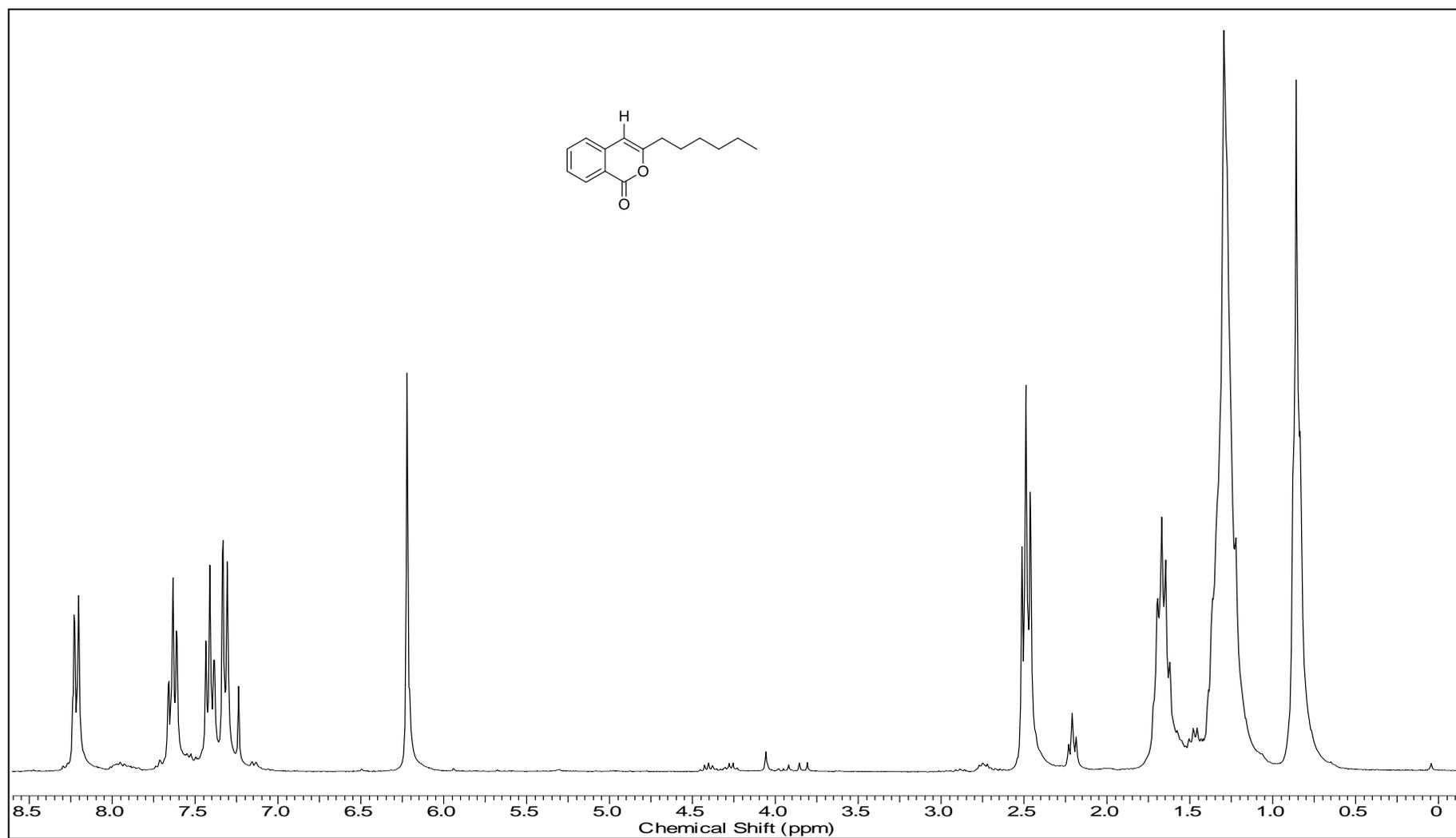
IV – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/CV

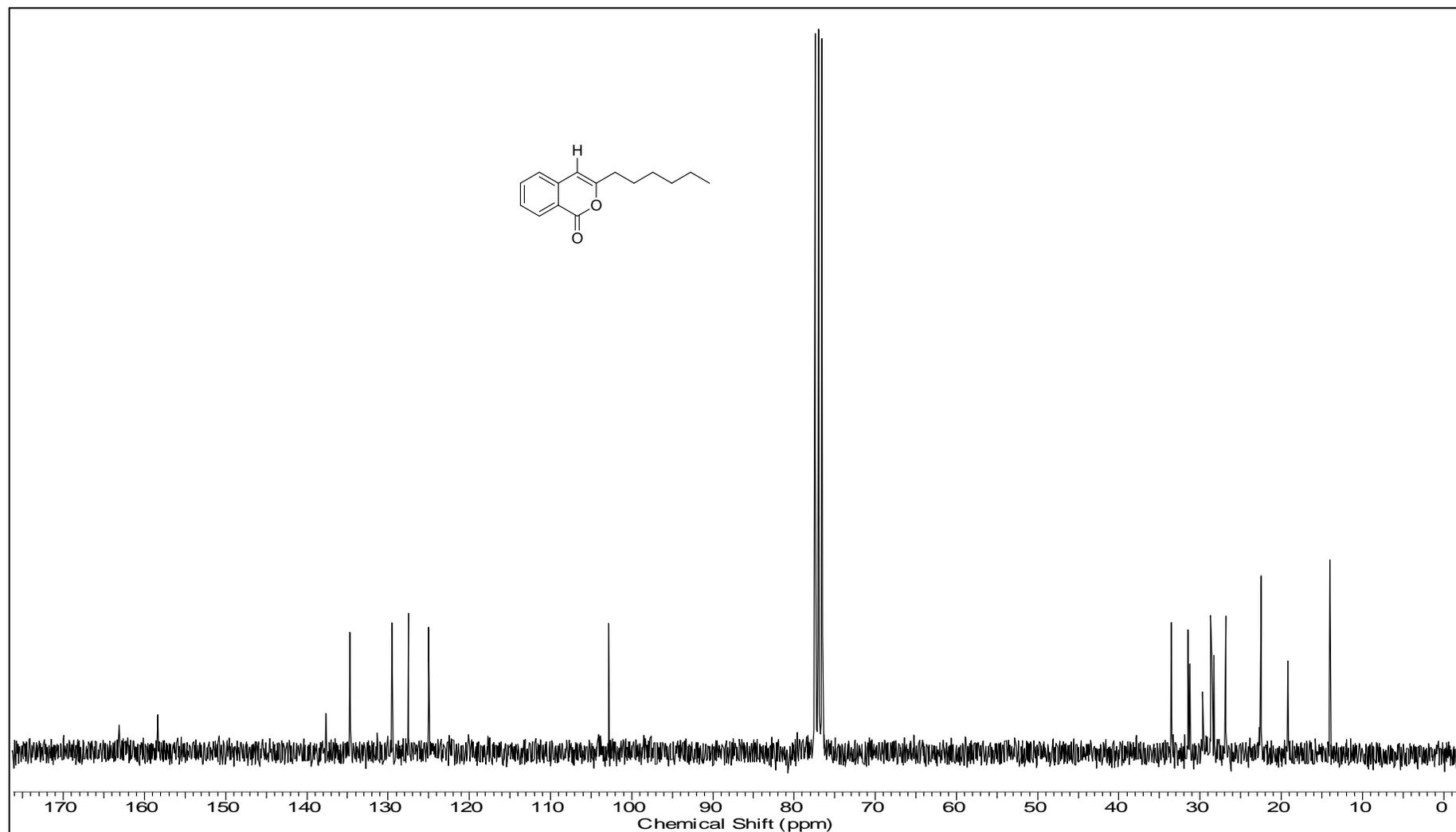
V – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/CV

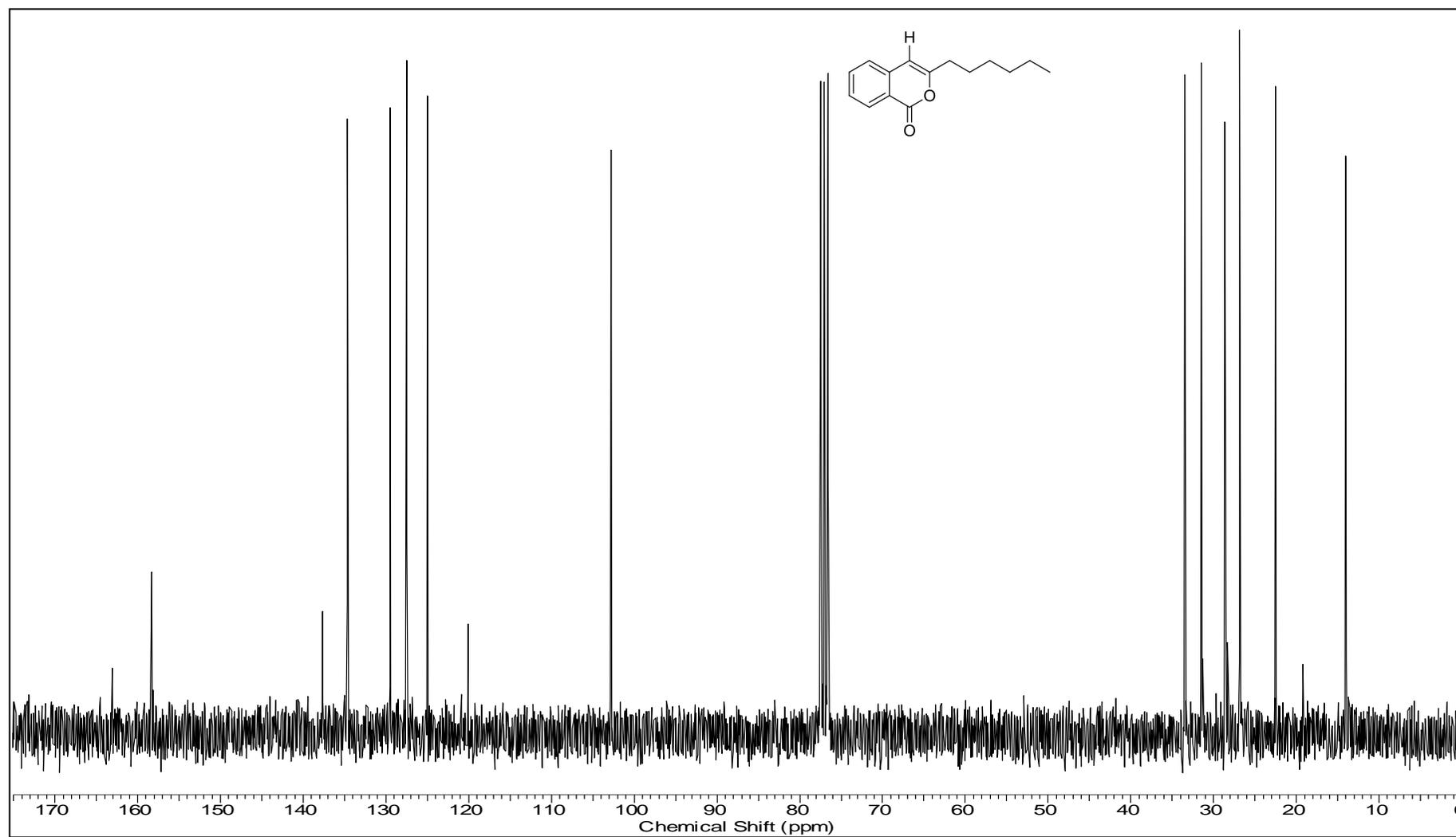
VI – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/CV (reutilização I)

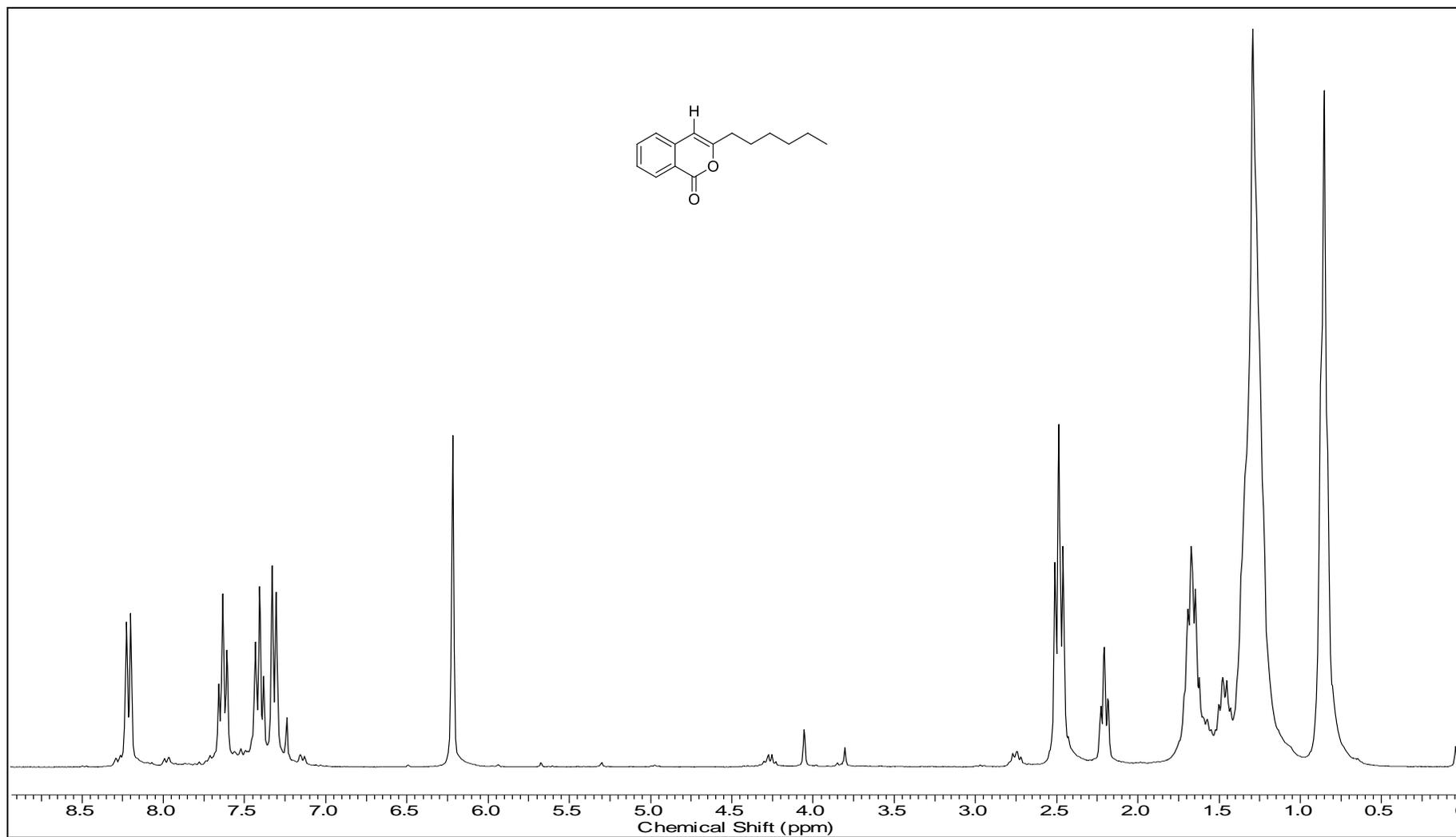
VII – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/CV (reutilização I)

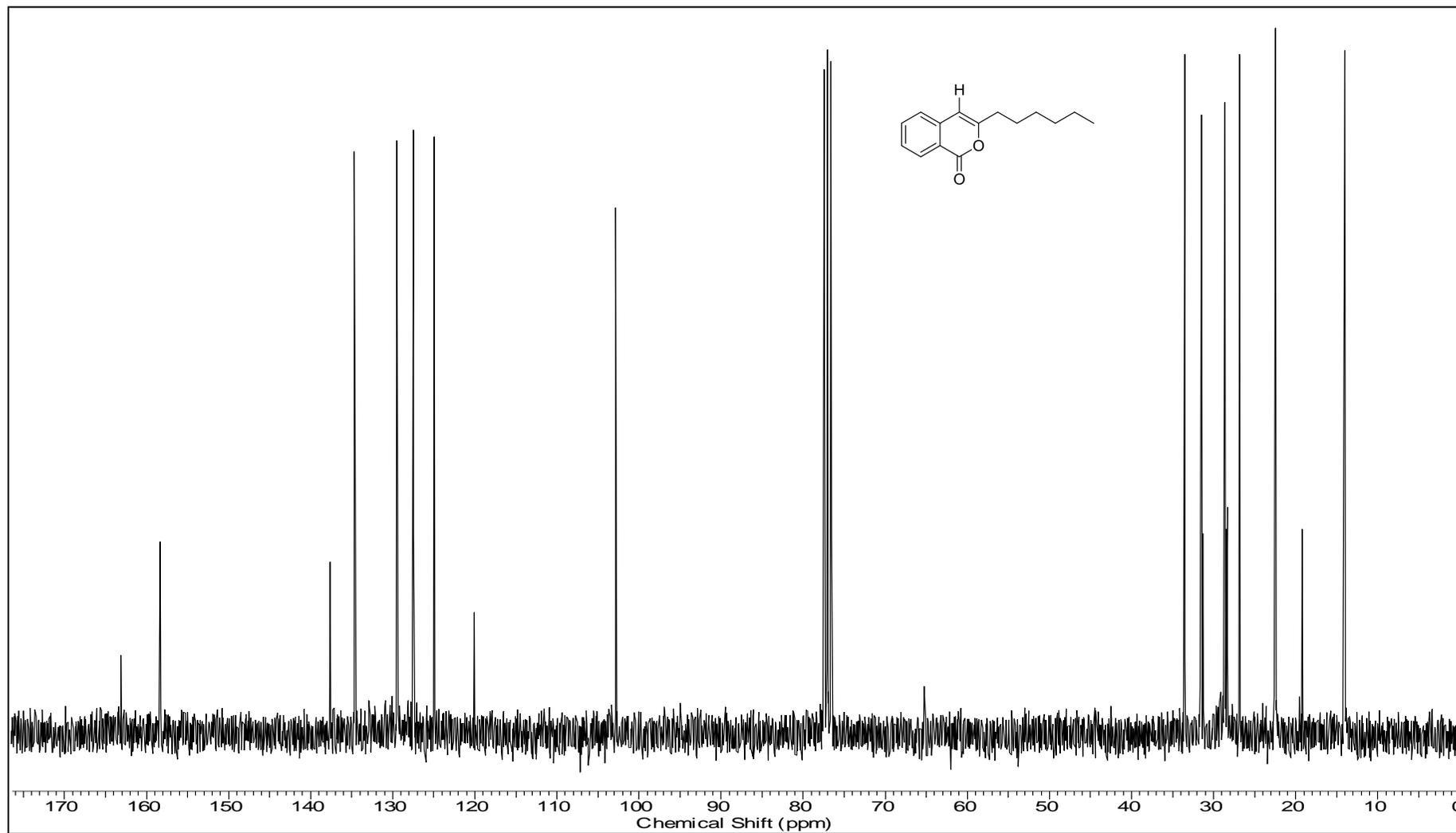
VIII – Espectro de RMN ^1H – Catalisador Pd/CV (reutilização II)

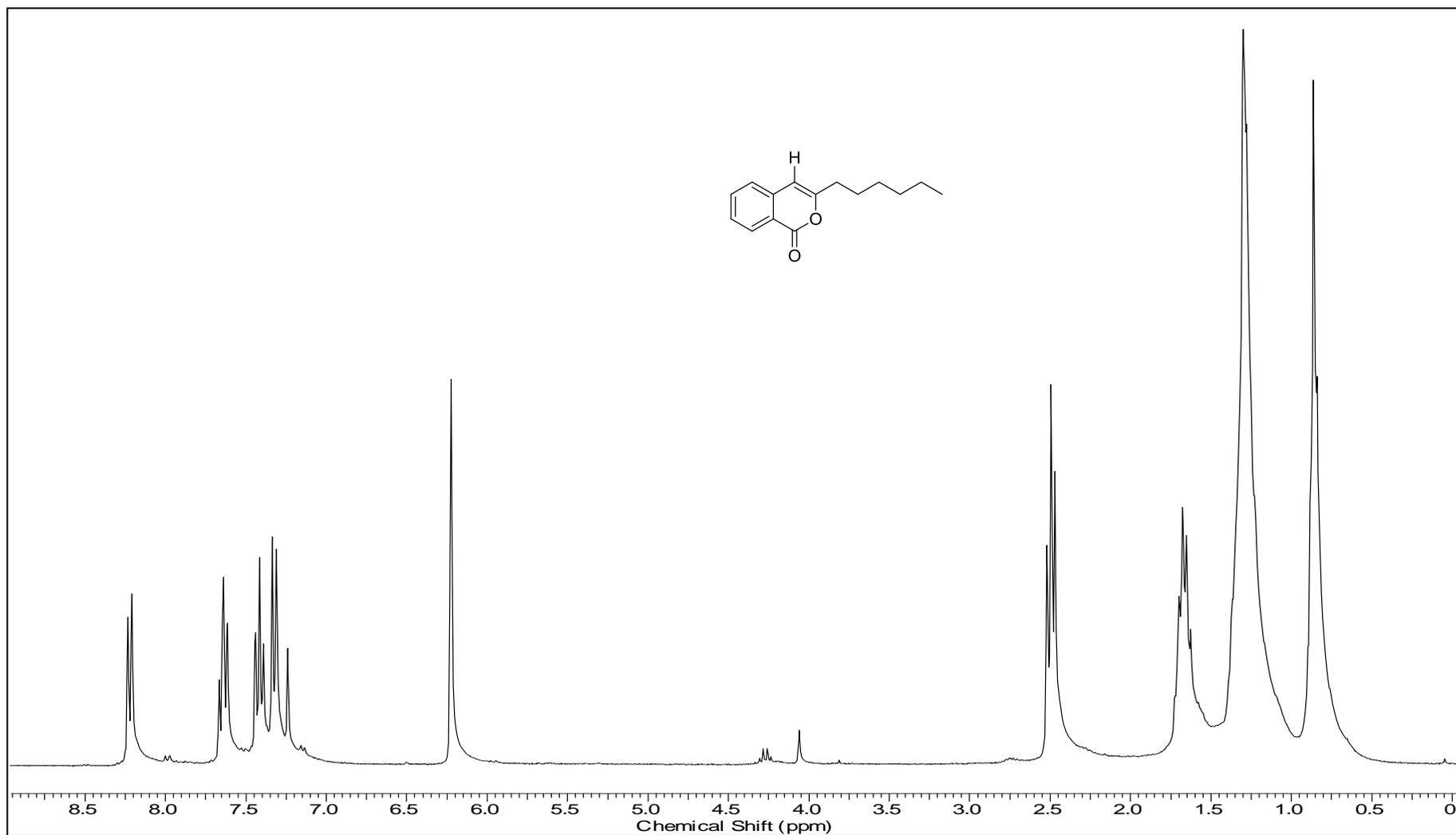
IX – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/C comercial

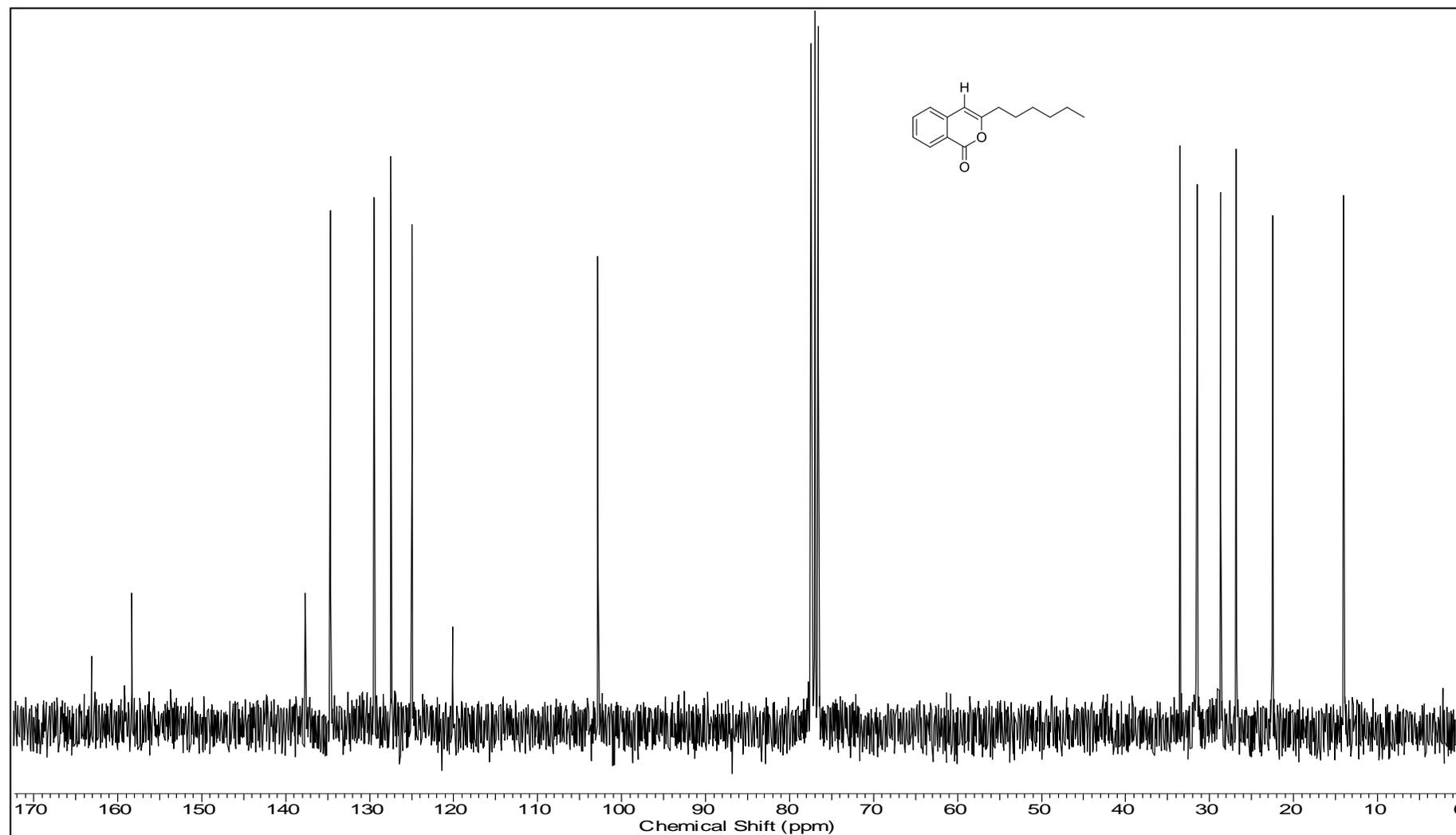
X – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/CV (reutilização II)

XI – Espectro de RMN ^{13}C – Catalisador Pd/C comercial

XII – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/C comercial (reutilização I)

XIII – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/C comercial (reutilização I)

XIV – Espectro de RMN de ^1H – Catalisador Pd/C comercial (reutilização II)

XV – Espectro de RMN de ^{13}C – Catalisador Pd/C comercial (reutilização II)

9. SÚMULA CURRICULAR

CURRICULUM VITAE

Gislaine Aparecida Honorato

e-mail: gysa_honorato@hotmail.com

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Graduação: Bacharelada e Licenciada em Química

Instituição: Universidade Federal da Grande Dourados – UFGD

Título: A Química e o Trânsito: Uma Proposta de Abordagem para Sala de Aula.

Orientador: Prof. Me. Ademir de Souza Pereira.

Período: Março 2010/ Julho 2014

Mestrado em Química (conceito CAPES 3)

Instituição: Universidade Federal da Grande Dourados – UFGD

Título: Avaliação da atividade catalítica de nanopartículas de Pd imobilizadas sobre diferentes suportes de carbono na síntese da 3-hexil-1*H*-isocromen-1-ona

Orientador: Roberto da Silva Gomes.

Coorientador: Prof. Dr. Cauê Alves Martins

Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

Área: Química / Subárea: Química Orgânica / Especialidade: Síntese Orgânica.

Período: Agosto 2014/Julho 2016

PROJETOS DE EXTENSÃO

Faculdades Abertas (2013 – 2013)

Descrição: Participação (monitoria) no projeto de extensão Faculdade Abertas.

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

Integrantes: Gislaine Aparecida Honorato - Integrante / Alzira Salete Menegat – Coordenadora.

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação a Docência (2010 – 2013)

Descrição: O programa PIBID/Química tem por finalidade incentivar os acadêmicos do curso de licenciatura em Química no exercício do Magistério. O projeto oferece 27 bolsas para acadêmicos do curso de licenciatura em química e cinco bolsas para professores supervisores do ensino médio das escolas parceiras.

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

Alunos envolvidos: Graduação: (27)

Integrantes: Gislaine Aparecida Honorato - Integrante / José Francisco Vianna - Coordenador - Coordenador / Patrícia Hatsue Suegama - Integrante / Jorge Luiz Raposo Júnior - Integrante / Ademir de Souza Pereira - Integrante.

Financiador(es): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Auxílio financeiro.

EVENTOS

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras.

1. 16th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. Efficient Asymmetric Synthesis of 2-methylsulfinyl-2-methylthio-tetralone. 2015. (Congresso).
2. 16th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2015. (Congresso).
3. IV CONGREPRINCI - Congresso Internacional sobre Professorado Principiante e Inserção Profissional à Docência. A Aplicação de Jogos Didáticos e suas Implicações nas Aulas de Química. 2014. (Congresso).
4. JALEQUIM - I Encontro Nacional de Jogos e Atividades Lúdicas em Ensino de Química. Jogo Didático (NITROQUIM) - Uma Proposta para Promover a Aprendizagem das Funções Orgânicas Nitrogenadas. 2014. (Encontro).
5. 53º Congresso Brasileiro de Química - CBQ. Trilha Periódica - Um Jogo Didático para Promover a Aprendizagem de Conceitos Químicos. 2013. (Congresso).
6. I Encontro Estadual do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação a Docência de Mato Grosso do Sul. 2013. (Encontro).
7. I Encontro Estadual do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação a Docência de Mato Grosso do Sul. Jogos Didáticos no Ensino de Química: Jogo Batalha Naval. 2013. (Encontro).
8. I Encontro Estadual do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação a Docência de Mato Grosso do Sul. Experimentando em Sala de Aula: O pH de Produtos Domésticos. 2013. (Encontro).
9. I Encontro Estadual do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação a Docência de Mato Grosso do Sul. Jogo Didático - Bingo. 2013. (Encontro).

10. II Encontro PIBID/UFGD: A Formação do Professor em Questão. 2013. (Encontro).
11. IV Ciclo de Palestras sobre Desafios e Perspectivas da Formação de Professores de Ciências e Matemática. 2013. (Seminário).
12. Redação Científica: A Importância da Escrita na Vida do Cientista. 2013. (Seminário).
13. III Ciclo de Palestras sobre Desafios e Perspectivas da Formação de Professores de Ciências e Matemática. 2012. (Seminário).
14. V Semana Integrada de Química UEMS-UFGD (SEINQUI): Química para um Desenvolvimento Sustentável. 2012. (Encontro).
15. V Semana Integrada de Química UEMS-UFGD (SEINQUI): Química para um Desenvolvimento Sustentável. Show de Química. 2012. (Encontro).
16. II Ciclo de Palestras sobre Desafios e Perspectivas da Formação de Professores de Ciências e Matemática. 2010. (Seminário).
17. III Semana Integrada de Química UEMS-UFGD (SEINQUI): Avanços Científicos e Tecnológicos. 2010. (Encontro).

OUTRAS FORMAÇÕES

- Curso de Informática Básica com carga horária de 110 horas / ministrado pela Ivinhema Informática & Internet
- Curso de Inglês Básico com carga horária de 80 horas / ministrado pelo Centro de Línguas – UFGD
- Curso de Inglês Básico com duração de 18 meses / ministrado pela American Visa (Dourados-MS) em andamento.