

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Guilherme Batista Simoso

**Um guia inicial para a eletrossíntese orgânica e seus conceitos básicos**

**SÃO CARLOS  
2024**

Guilherme Batista Simoso

**Um guia inicial para a eletrossíntese orgânica e seus conceitos básicos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

**SÃO CARLOS**

**2024**

# FOLHA DE APROVAÇÃO



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 31/2024/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso

Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)

FOLHA DE APROVAÇÃO

GUILHERME BATISTA SIMOSO

UM GUIA INICIAL PARA A ELETROSSÍNTESE ORGÂNICA E SEUS CONCEITOS BÁSICOS

Trabalho de Conclusão de Curso

Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos

São Carlos, 06 de setembro de 2024

## ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
Membro da Banca 1	Dr. Rodrigo Costa e Silva
Membro da Banca 2	Dr. Lucas Giani Furniel



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 09/09/2024, às 14:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **1575216** e o código CRC **BC4B7649**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.001933/2024-38

SEI nº 1575216

Dedico este trabalho de conclusão de curso a toda minha família e amigos que sempre foram a minha base para conseguir superar os obstáculos e as dificuldades durante o período de graduação e de toda a minha vida, por compartilhar as tristezas e, principalmente, as felicidades.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família, em especial aos meus pais, Ricardo e Regina, por tudo que fizeram para proporcionar-me uma vida privilegiada e feliz. Palavras não são suficientes para expressar toda a minha gratidão.

Ao meu irmão, Vinicius, por compartilhar a vida e permitir-me ser seu irmão mais velho, ensinando-me desde cedo sobre algumas responsabilidades.

A minha avó, Ana Luiza, a Dona Nita, por cuidar de mim quando meus pais estavam trabalhando, pelas histórias e pelos pratos deliciosos que marcaram minha infância.

A minha namorada, Larissa, por estar sempre ao meu lado, por todo apoio, confiança e felicidade durante todos esses anos juntos, por me permitir amar e ser amado.

Aos meus colegas da infância e adolescência, Abner, Natan, Túlio, Pedro, João Daniel, Pablo, José Guilherme, Victória e Duda, por compartilhar momentos e tornar a vida mais leve e divertida.

Aos meus colegas de faculdade, Pedro, Ana, Rafael, Leonardo, Diogo, Ronewalber e Helena, por compartilhar as dificuldades da graduação.

Aos meus colegas de laboratório pelos ensinamentos, risadas e por tornarem a graduação mais agradável, em especial ao Dr. Guilherme Ariel Machado Martins.

A todos os docentes do departamento de química que me ensinaram ao longo da minha jornada acadêmica. Em especial, ao professor Dr. Romeu Cardozo Rocha Filho, pela honra de estar entre os melhores estudantes do curso de química geral e pelo memorável jantar. Agradeço, principalmente, ao professor Dr. Kleber Thiago de Oliveira por todas as oportunidades concedidas, por permitir meu crescimento como pesquisador e cientista em seu laboratório, e por sua orientação valiosa neste trabalho.

À FAPESP, agradeço por todos os recursos oferecidos ao laboratório para permitir a execução da minha bolsa de iniciação científica (Processo: 2023/04144-9).

E por fim, à EMEF Prof. José Negri, ao Instituto Federal de São Paulo e à Universidade Federal de São Carlos, expresse minha profunda gratidão pela oportunidade de aprendizado e crescimento acadêmico que me proporcionaram.

*“A vida não tem sentido, mas vale a pena ser vivida, desde que você reconheça que ela não tem sentido.”*

Albert Camus

## RESUMO

Com o crescimento das atividades industriais, na década de 1940, o debate e a conscientização sobre questões ecológicas começaram a surgir. Em resposta, as organizações passaram a alterar suas metodologias tradicionais de produção, adotando processos mais sustentáveis. Em 1998, foram definidos os 12 princípios da química verde, com o objetivo de promover práticas ecologicamente benéficas em todas as etapas da produção química.

As tecnologias habilitadoras, como reações em fluxo contínuo, reações fotoquímicas e abordagens eletrossintéticas, tem desempenhado um papel fundamental na melhoria de processos e na sustentabilidade das indústrias, especialmente na indústria farmacêutica. Essas tecnologias oferecem alternativas mais seguras e econômicas para a produção de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs). A eletroquímica, operando por meio da adição ou remoção controlada de elétrons, proporciona eficiência e permite o uso de fontes renováveis de energia.

A história da eletrossíntese orgânica remonta a 1799, com a criação da pilha voltaica por Alessandro Volta. Desde então, a eletrossíntese evoluiu significativamente, com avanços notáveis em metodologias, técnicas analíticas e aplicações. No cenário atual, a eletrossíntese orgânica continua a se desenvolver, com a introdução de novas tecnologias e montagens de sistemas reacionais, como o ElectraSyn 2.0, utilizado nas reações orgânicas. Exemplos recentes de metodologias eletrossintéticas incluem a metilação e acilação catalisada por paládio, síntese de acetiletos de cobre, redução eletroquímica de Birch e oxidação de olefinas mediada por cloreto, dentre inúmeras outras.

A evolução contínua da eletrossíntese orgânica promete aprimorar ainda mais a eficiência e a sustentabilidade dos processos químicos, oferecendo soluções inovadoras para os desafios ambientais e industriais do futuro.

**Palavras-chave:** Eletrossíntese orgânica, eletroquímica, química verde, indústria, indústria farmacêutica, sustentabilidade.

## ABSTRACT

With the growth of industrial activities, in the 1940s, the debate and awareness about ecological issues began to emerge. In response, organizations started to alter their traditional production methodologies, adopting more sustainable processes. In 1998, the 12 principles of green chemistry were defined, aiming to promote ecologically beneficial practices at all stages of chemical production.

Enabling technologies, such as continuous flow reactions, photochemical reactions, and electrosynthetic approaches, have played a crucial role in improving processes and the sustainability of industries, especially in the pharmaceutical industry. These technologies offer safer and more economical alternatives to produce Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). Electrochemistry, operating through the controlled addition or removal of electrons, provides efficiency and allows the use of renewable energy sources.

The history of organic electrosynthesis dates to 1799 with Alessandro Volta's creation of the voltaic pile. Since then, electrosynthesis has evolved significantly, with notable advances in methodologies, analytical techniques, and applications. In the current scenario, organic electrosynthesis continues to develop with the introduction of technologies and setups like ElectraSyn 2.0, which has been used in organic reactions. Recent examples of electrosynthetic methodologies include palladium-catalyzed methylation and acylation, synthesis of copper acetylenides, Birch electrochemical reduction, and olefin oxidation mediated by chloride, among others.

The continuous evolution of organic electrosynthesis promises to further enhance the efficiency and sustainability of chemical processes, offering innovative solutions to future environmental and industrial challenges.

**Keywords:** Organic electrosynthesis, electrochemistry, green chemistry, industry, pharmaceutical industry, sustainability.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Pilha de volta.....	14
<b>Figura 2</b> - Publicações e citações sobre eletrossíntese orgânica ao longo dos anos.....	18
<b>Figura 3</b> - A) Uso da eletrossíntese orgânica em uma síntese total. B) Uso da eletrossíntese orgânica em um escalonamento.....	19
<b>Figura 4</b> - Representação da bateria, eletrodos e meio reacional.....	20
<b>Figura 5</b> - Fluxo de elétrons.....	21
<b>Figura 6</b> - Movimento de carga.....	21
<b>Figura 7</b> - Reações redox e circuito fechado.....	22
<b>Figura 8</b> - A) Potenciostato Vionic 50 V e 5 A. B) Fonte de energia Hikari 32 V e 5 A.....	22
<b>Figura 9</b> - Componentes mais comuns em uma célula não dividida.....	23
<b>Figura 10</b> – Eletrodos.....	24
<b>Figura 11</b> - Células eletroquímicas caseiras.....	24
<b>Figura 12</b> - ElectraSyn 2.0.....	25
<b>Figura 13</b> - Célula dividida.....	25
<b>Figura 14</b> - Célula eletroquímica para reações em fluxo contínuo.....	26
<b>Figura 15</b> - Maior reatividade devido ao aumento de potencial.....	26
<b>Figura 16</b> - Faixa de potencial para oxidações e reduções de alguns grupos funcionais.....	27
<b>Figura 17</b> - Processos redox.....	28
<b>Figura 18</b> - Exemplo genérico de um mediador redox.....	28
<b>Figura 19</b> - Exemplo genérico de um metal sendo reduzido para entrar no ciclo catalítico.....	29
<b>Figura 20</b> - Solventes e suas constantes dielétricas.....	29
<b>Figura 21</b> - Cátions e ânions comumente utilizados como eletrólitos.....	30
<b>Figura 22</b> - Disposição dos eletrodos.....	31
<b>Figura 23</b> - Exemplo representativo de um voltamograma cíclico.....	32
<b>Figura 24</b> - Algumas metodologias eletrossintéticas.....	33
<b>Figura 25</b> - Esquema reacional do trabalho de Sargent e colaboradores.....	35
<b>Figura 26</b> - Esquema da célula de fluxo utilizada no trabalho de Sargent e colaboradores.....	35
<b>Figura 27</b> - Camada protetora de cloreto para evitar oxidação indesejada.....	36
<b>Figura 28</b> - Mecanismo da oxidação de olefinas mediada por cloreto.....	37
<b>Figura 29</b> - Núcleo de interesse e glitazonas.....	38
<b>Figura 30</b> - Esquema reacional do trabalho de De Oliveira e colaboradores.....	38
<b>Figura 31</b> - Otimização da reação do trabalho de De Oliveira e colaboradores.....	39
<b>Figura 32</b> - Escopo reacional.....	39
<b>Figura 33</b> - Algumas reações controle do trabalho de De Oliveira e colaboradores.....	40
<b>Figura 34</b> - Mecanismo da redução de tiazolidina-2,4-dionas.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A = Ampere;

ACN/MeCN = Acetonitrila;

AcOH = Ácido acético;

Ag = Prata;

AgCl = Cloreto de prata;

Al = Alumínio;

BASF = *Baden Aniline and Soda Factory*;

C = Carbono;

cm<sup>2</sup> = Centímetros quadrados;

CO<sub>2</sub> = Gás carbônico;

Cr = Cromo;

DCM/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = Diclorometano;

DMF = Dimetilformamida;

DMU = Dimetilureia;

Et<sub>3</sub>N·5HF = Pentaidrofluoreto de trietilamina;

Et<sub>4</sub>N(O<sub>3</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>) = *p*-toluenossulfonato de tetraetilamina;

Et<sub>4</sub>NBr = Brometo de tetraetilamônio;

F<sup>-</sup> = Fluoreto;

H<sup>+</sup> = Hidrogênio catiônico;

H<sub>2</sub>O = Água;

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = Água oxigenada;

HCl = Ácido clorídrico;

HF = Ácido fluorídrico;

HOCl = Ácido hipocloroso;

HPLC = *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência);

I<sup>-</sup> = Iodeto;

IFA's = Insumos farmacêuticos ativos;

K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> = Fosfato de potássio dibásico;

KCl = Cloreto de potássio;

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> = Fosfato de potássio monobásico;

LiBr = Brometo de lítio;

M = Metal qualquer;  
MeOH = Metanol;  
Mg = Magnésio;  
MPa = Megapascal;  
N<sub>2</sub> = Gás nitrogênio;  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = Carbonato de sódio;  
NaN<sub>3</sub> = Azida de sódio;  
Ni = Níquel;  
°C = Graus Celsius;  
Pd = Páladio;  
Pd(OAc)<sub>2</sub> = Acetato de páladio;  
Pt = Platina;  
R = Grupo carbônico qualquer;  
RVC = *Reticulated vitreous carbon* (Carbono vítreo reticulado);  
SmI<sub>2</sub> = Iodeto de sámario;  
SS = *Stainless Steel* (Aço inoxidável);  
TBABF<sub>4</sub> = Tetrafluorborato de tetrabutilamônio;  
TBAI = Iodeto de tetrabutilamônio;  
TEMPO = (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil;  
THF = Tetraidrofurano;  
TPPA = Tris(*N,N*-tetrametileno)triamida do ácido fosfórico;  
V = Volts;  
VC = Voltametria cíclica;  
Zn = Zinco;

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Breve história da eletrossíntese orgânica</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Princípios gerais</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Instrumentação básica</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>O raciocínio das reações eletrossintéticas</b> .....	<b>26</b>
<b>2.5</b>	<b>Exemplos e aplicações</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5.1</b>	<b>O trabalho de Sargent</b> .....	<b>34</b>
<b>2.5.2</b>	<b>O trabalho de de Oliveira</b> .....	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Com o crescimento das atividades industriais, próximo ao ano de 1940, o debate e a conscientização sobre questões ecológicas começaram a aparecer (DE MARCO et al., 2019). Frente aos desafios e inquietações ambientais, as organizações alteraram sua postura em relação às metodologias tradicionais de produção e elaboração de produtos, mediante a realização de conferências, acordos políticos e avanços nas áreas de pesquisa química. Por causa disso, processos sustentáveis começaram a serem adotados.

No ano de 1998, foram definidos 12 princípios da química verde (WARNER; CANNON; DYE, 2004). Tais diretrizes propõem ações ecologicamente benéficas desde a concepção do produto até sua síntese, processamento, avaliação e finalidade. A utilização do conhecimento químico para reduzir ou eliminar o uso ou a formação de substâncias perigosas durante todas as etapas da síntese de um produto químico e que minimize as ameaças à saúde dos trabalhadores e ao meio ambiente é o conceito principal da química verde (WARNER; CANNON; DYE, 2004). Essa necessidade emergiu da urgência em reduzir o impacto ambiental das sínteses químicas, minimizando resíduos, solventes e reagentes perigosos, além de buscar processos mais eficientes e sustentáveis. Além do mais, diminuir ou eliminar toda a geração de resíduos tóxicos se tornou tão importante quanto o tratamento de resíduos formados. Diante das demandas impostas pela química verde, foi essencial tanto o desenvolvimento de novas técnicas sintéticas quanto o reaproveitamento e aprimoramento das já existentes.

No cenário atual, as tecnologias habilitadoras (*Enabling Technologies*), especialmente as relacionadas à síntese química, desempenham um papel fundamental. Destacam-se, nesse contexto, as reações em fluxo contínuo, reações com luz e as abordagens eletrossintéticas (HORN; ROSEN; BARAN, 2016). Estas técnicas têm sido amplamente adotadas pelas indústrias farmacêuticas em todo o mundo, gerando benefícios significativos em termos de sustentabilidade, logística, escalonamento e custos operacionais (ZHU et al., 2021a). O setor produtivo já não apenas vislumbra a inovação tecnológica, mas já a incorpora como realidade. O impacto positivo dessas tecnologias não se restringe à indústria farmacêutica; ele se estende a diversos setores, contribuindo para uma formação mais completa e preparando os profissionais do futuro para os desafios da ciência moderna. Ademais, a eletrossíntese, como técnica de síntese química, tem despertado crescente

interesse tanto no meio acadêmico quanto na indústria farmacêutica (HORN; ROSEN; BARAN, 2016).

A eletroquímica emerge como uma das abordagens mais fundamentais de interação com moléculas. Nesse contexto, as forças eletrostáticas que regem as interações entre elétrons e núcleos se destacam como fatores essenciais da química. A eletroquímica opera mediante a adição ou remoção de elétrons dessas interações por meio da aplicação controlada de um potencial elétrico. Dessa forma, ela se revela como a manifestação mais pura da química redox, representando uma das metodologias mais antigas empregadas em ambientes laboratoriais (YAN; KAWAMATA; BARAN, 2017). Essa metodologia, que utiliza corrente elétrica para converter reagentes em produtos, oferece vantagens significativas em relação às técnicas convencionais. Destacam-se, entre essas vantagens, a seletividade, eficiência e a capacidade de utilizar fontes renováveis de energia em sua produção. A eletrossíntese apresenta-se como uma técnica promissora para a síntese de compostos em diferentes áreas, incluindo a indústria farmacêutica, em que pode proporcionar alternativas mais seguras e econômicas para a produção de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFA's).

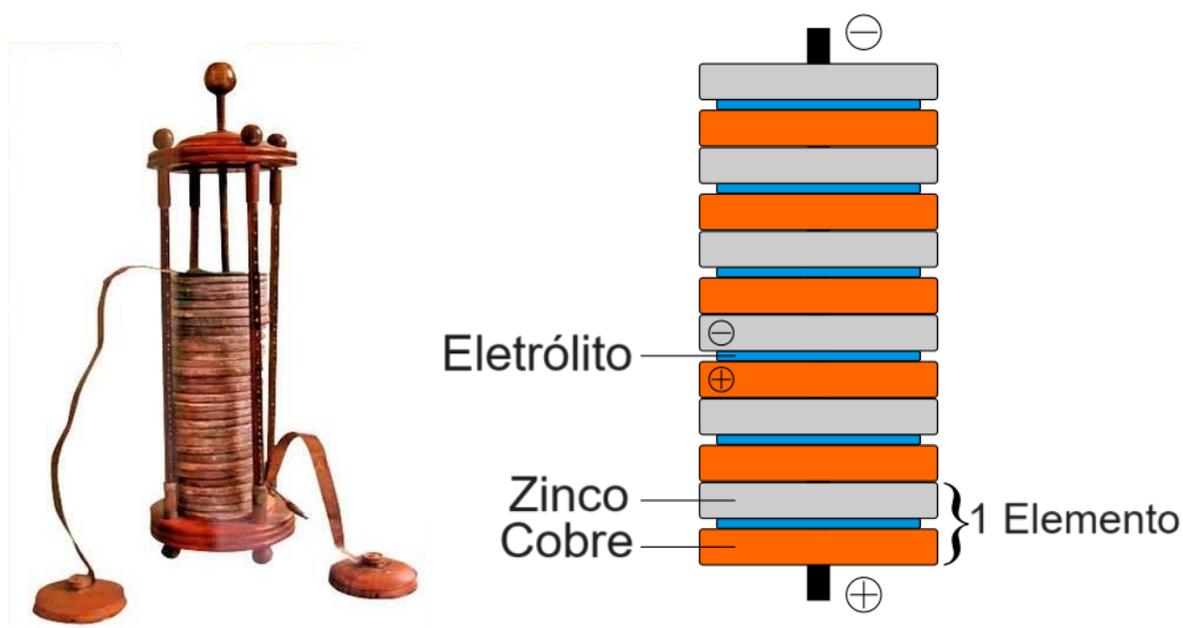
Diante desse contexto promissor, a eletrossíntese tem despertado interesse e se tornado objeto de estudo de diversos pesquisadores no meio acadêmico, os quais buscam aprimorar e explorar o potencial dessa técnica renovadora.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Breve história da eletrossíntese orgânica

Em 1799, o cientista italiano Alessandro Giuseppe Antonio Anastasio Volta publicou seus experimentos que culminaram na criação da pilha de Volta ou pilha voltaica, que pode ser visualizada na Figura 1. Essa pilha foi a primeira bateria que era capaz de fornecer corrente elétrica para um circuito (TRASATTI, 1999).

**Figura 1** - Pilha de volta.



Fonte: Adaptado de Wikipédia.

A invenção de Volta tornou-se muito rapidamente um grande sucesso internacional: um ano após sua primeira carta à *Royal Society* de Londres, o *Institut de France* convidou Volta para Paris, onde ele foi premiado com uma medalha de ouro por Napoleão, que também concedeu a ele um prêmio em dinheiro (TRASATTI, 1999). Todavia, Volta, que era físico, não considerava as reações químicas que aconteciam entre os eletrodos como essencial para o funcionamento da pilha (LUND, 2002). Com essa invenção, Volta, não apenas beneficiou os físico-químicos para estudarem um universo enorme que é a eletroquímica, como criou uma ferramenta muito interessante para os químicos orgânicos.

Passados alguns anos, após muitos outros cientistas contribuírem para a melhoria da bateria e a realização de outras reações “inorgânicas”, em 1830, Michael Faraday realizou a primeira eletrossíntese orgânica (ZHU et al., 2021). Ele realizou a eletrólise de uma solução de um sal de acetato e obteve um produto gasoso, que no caso era o etano. A oxidação no ânodo de sais de ácidos graxos para formar

hidrocarbonetos, acompanhada pela liberação de dióxido de carbono, foi inicialmente realizada por Kolbe em 1847 (KOLBE, 1847), representando um marco como a primeira eletrossíntese orgânica eficaz. Mais tarde esse processo foi expandido por Brown e Walker (BROWN; WALKER, 1891) para incluir a formação, por eletrólise, de ésteres de ácidos dibásicos. A primeira redução eletroquímica de um composto orgânico parece ter ocorrido com a desalogenação do ácido triclorometanossulfônico para ácido metanossulfônico, ocorrendo em um eletrodo de zinco (LUND, 2002). Durante a segunda metade do século XIX, a eletrossíntese orgânica cresceu e criou-se uma visão muito otimista sobre as possibilidades sintéticas do novo método. Neste período, várias oxidações e reduções de compostos nitro, derivados de carbonilas e reações de desalogenação, foram realizadas. No entanto, na maioria dos casos, foram obtidas misturas de produtos (LUND, 2002). Já no final do século XIX, em 1898, Fritz Haber publicou um estudo importante sobre a redução de nitrocompostos (LUBERT; KALCHER, 2010). Ele percebeu que manter o potencial constante no eletrodo de trabalho era essencial para uma reação seletiva. No entanto, na época, controlar o potencial manualmente era difícil e não havia um método fácil para determinar o potencial ideal para uma reação específica.

O século XIX marcou o surgimento da eletrossíntese orgânica, com as primeiras ideias e reações sendo testadas e divulgadas na comunidade científica. No entanto, foi no século XX que essa técnica começou a ser amplamente adotada, não apenas para fins de pesquisa, mas também na indústria (LUND, 2002). De fato, o século XX pode ser dividido em três períodos distintos para ilustrar a evolução dessa ferramenta, demonstrando sua crescente eficiência e aplicabilidade tanto em ambientes acadêmicos quanto industriais.

O primeiro período é dividido entre os anos de 1910 e 1940. A evolução técnica em eletrossíntese orgânica pouco avançou em comparação com as últimas décadas do século XIX, e nesse tempo viu um declínio no otimismo e na publicação de pesquisas na área, com apenas alguns grupos persistindo em seus estudos. A aplicação industrial de reações utilizando eletrossíntese foi limitada, destacando-se principalmente processos indiretos, em que o passo eletroquímico envolvia a regeneração de um reagente inorgânico. Uma inovação notável foi a reoxidação de Cr(III) para Cr(VI) utilizando eletroquímica, em que o Cr(VI) era empregado na oxidação de naftaleno ou antraceno para quinonas (YAN; KAWAMATA; BARAN, 2018). Este método também se aplicou ao branqueamento de cera montana bruta, um

processo executado comercialmente pela Hoechst (atualmente Sanofi) por mais de 70 anos, com uma produção anual de 10.000 toneladas (LUND, 2002). A cera montana, derivada de lignito, é composta por ésteres de ácidos e álcoois de cadeia longa, sendo os álcoois oxidados a ácidos por Cr(VI) após a hidrólise dos ésteres. Outro desenvolvimento foi a produção de sorbitol e manitol pela redução catódica da glicose, inicialmente implementada pela Atlas Powder Company com uma capacidade anual de 1400 toneladas (LUND, 2002). Contudo, essa abordagem eletrolítica foi posteriormente substituída pela hidrogenação catalítica sob alta pressão.

Entre 1940 e 1960, o segundo período, métodos eletroanalíticos como polarografia e voltametria começaram a ser aplicados ao estudo de diversas moléculas orgânicas. Esses estudos foram úteis tanto para análises químicas quanto, em alguns casos, para orientar a eletrólise sob potencial controlado. Foi também nesse período que começou o uso de meios apróticos para reações catódicas e anódicas. A polarografia, uma técnica que envolve a obtenção de curvas corrente-tensão em um eletrodo de mercúrio gotejante, foi inventada por Heyrovský (ZUMAN, 2012). Inicialmente, era usada principalmente para a análise de compostos inorgânicos, mas logo também foi aplicada aos orgânicos, como o nitrobenzeno (SHIKATA, 1925). Vários compostos orgânicos, incluindo frutose (HEYROVSKÝ; BUREŠ, 1936), compostos carbonilados aromáticos e halogenados (RONDININI; MINGUZZI; VERTOVA, 2014), acetilacetona e cistina (BRDIČKA, 1933), foram investigados usando polarografia. Lingane (ZUMAN, 1969) demonstrou que os potenciais determinados por polarografia poderiam ser usados para reduções seletivas em um eletrodo sob potencial controlado. A introdução de potenciostatos facilitou a realização de reações eletroquímicas sob potencial controlado (MAŠEK, 1960). Durante as décadas de 1950 e 1960, a polarografia continuou sendo aplicada ao estudo de muitos tipos de compostos orgânicos, e várias obras foram publicadas sobre o tema (LUND, 2002). Nesse período, outras técnicas eletroanalíticas ganharam popularidade, embora a polarografia ainda fosse considerada valiosa, especialmente pelos trabalhos de Zuman (BRDIČKA; BŘEZINA; KALOUS, 1965).

No campo industrial, a fluoração eletroquímica de substratos orgânicos surgiu como uma aplicação importante, com o processo de Simons permitindo a perfluoração de compostos orgânicos em HF anidro. Esse processo e outras técnicas de fluoração parcial desenvolvidas posteriormente desempenharam um papel significativo na produção industrial de compostos fluorados (LUND, 2002). Outra produção industrial

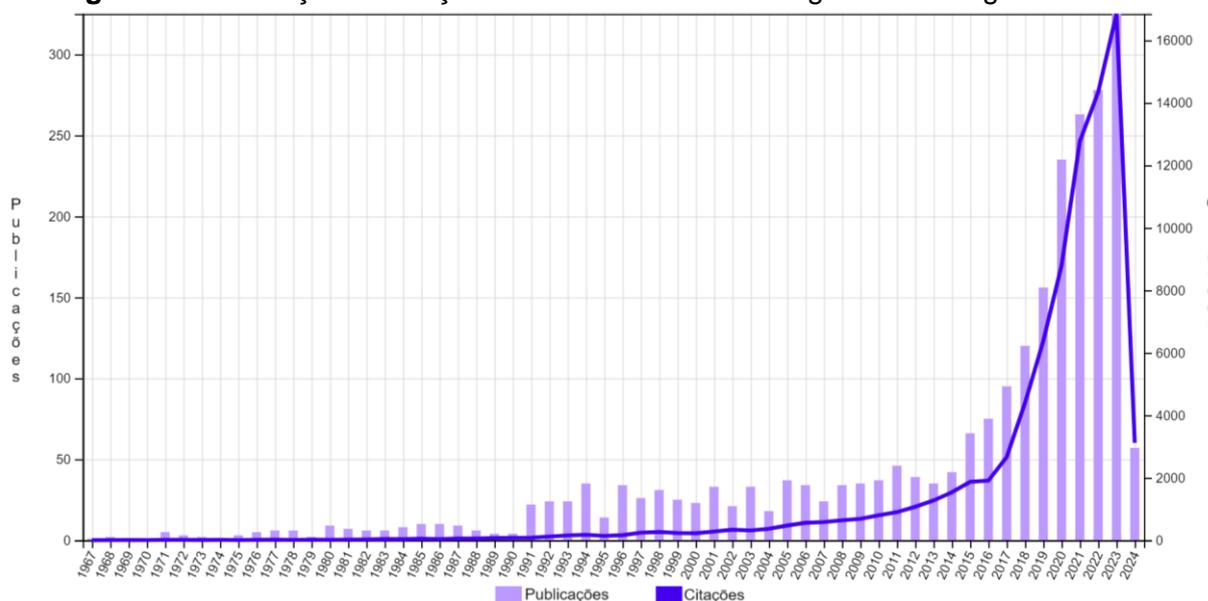
notável foi a metoxilação anódica de furano e derivados de furano (CLAUSON-KAAS et al., 1952), reintroduzida em maior escala por empresas como BASF e Otsuka Chemical.

No terceiro período, depois da década de 60 e até os dias de hoje, a eletroquímica orgânica experimentou um desenvolvimento significativo, marcado por avanços tanto em técnicas analíticas quanto em aplicações industriais (LUND, 2002). Nesse período, novas técnicas eletroanalíticas possibilitaram um entendimento mais detalhado dos mecanismos das reações nos eletrodos, impulsionando o campo com descobertas importantes. Um dos avanços notáveis foi o aprimoramento dos métodos eletroanalíticos, como a voltametria cíclica, que ajudou a elucidar a influência da transferência de elétrons e das reações subsequentes nas características das curvas de voltametria (SAVÉANT; VIANELLO, 1967). Esse entendimento aprofundado foi possível graças ao desenvolvimento da teoria por trás dessas reações e à inovação nos equipamentos utilizados, incluindo a simulação de sinais eletroanalíticos. Além disso, a introdução de microeletrodos ultrafinos abriu novas fronteiras para a pesquisa, permitindo medições em altíssimas velocidades de varredura e investigações sobre reações rápidas sem a interferência de resistências ôhmicas significativas (LUND, 2002). Essas ferramentas se mostraram cruciais para o estudo de sistemas bio-orgânicos e a eletroquímica de células vivas (AMATORE et al., 2000), revelando diferenças notáveis entre células normais e cancerígenas, por exemplo, através da observação de potenciais redox intracelulares e da produção de espécies reativas de oxigênio. A evolução da área não se limitou apenas ao aspecto analítico. A eletrossíntese orgânica também experimentou um crescimento em suas aplicações industriais, explorando novos solventes e técnicas para reações de oxidação e redução (LUND, 2002). Um tópico será utilizado apenas para citar algumas reações mais recentes que estão dentro deste período.

Em resumo, desde 1960, a eletroquímica orgânica tem experimentado uma transformação notável, impulsionada por inovações tecnológicas significativas tanto em métodos analíticos quanto em suas aplicações práticas. Essa progressão é claramente ilustrada na Figura 2, na qual evidencia que o campo da eletrossíntese orgânica ainda tem um vasto potencial de desenvolvimento. A partir de 1991, observa-se um aumento expressivo no volume de publicações anuais (pesquisando pelo termo "*organic electrosynthesis*" no site *Web of Science*) refletindo o crescente interesse e o reconhecimento da relevância deste tema. Esta tendência ascendente não apenas

sublinha a importância da eletroquímica orgânica na pesquisa e na indústria, mas também antecipa futuras descobertas e inovações.

**Figura 2** - Publicações e citações sobre eletrossíntese orgânica ao longo dos anos.



Fonte: Adaptado de Web of Science (dados de abril de 2024).

## 2.2 Princípios gerais

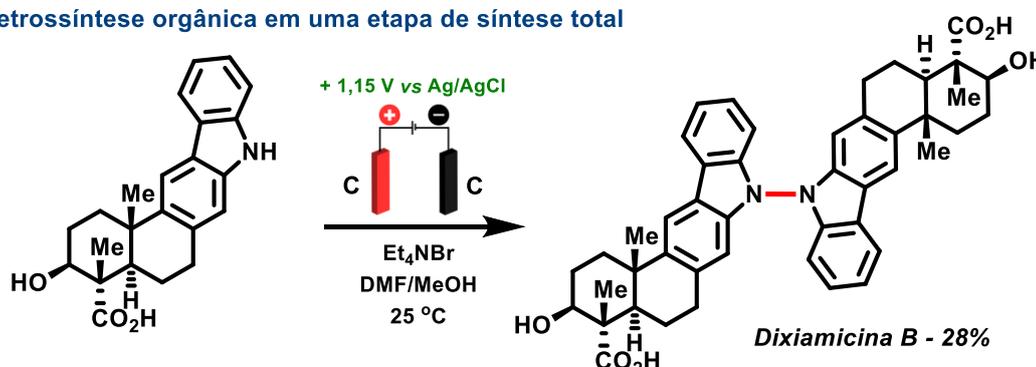
A eletrossíntese orgânica, como já comentado, tem se mostrado como uma excelente técnica ao longo do último século, especialmente na formação de novas ligações químicas através de processos redox. Apesar de sua eficiência econômica, ao usar elétrons para adicionar ou removê-los de moléculas, a técnica não foi amplamente adotada pela comunidade de química orgânica. Isso se deve, em parte, à percepção de que a eletroquímica é uma técnica complicada e à falta de equipamentos padronizados que sejam intuitivos e acessíveis (KINGSTON et al., 2020). Muitos processos redox ainda são realizados com reagentes químicos tradicionais, que, apesar de poder serem menos eficientes e mais danosos para o meio ambiente, são mais familiares e acessíveis. A sustentabilidade e a economia, embora importantes, não têm sido motivadores fortes o suficiente para uma mudança ampla para a eletrossíntese (KINGSTON et al., 2020). O desafio atual inclui não apenas configurar reações eletroquímicas, mas também desenvolver novas abordagens e ampliar seu uso (POLLOK; WALDVOGEL, 2020).

Por exemplo, na síntese da dixiamicina B, um produto natural que se encontra no mar, as tentativas de dimerizar o monômero com reagentes químicos não foram bem-sucedidas. No entanto, estudos utilizando voltametria cíclica indicaram que ajustando-se a um potencial elétrico específico seria possível obter a dimerização

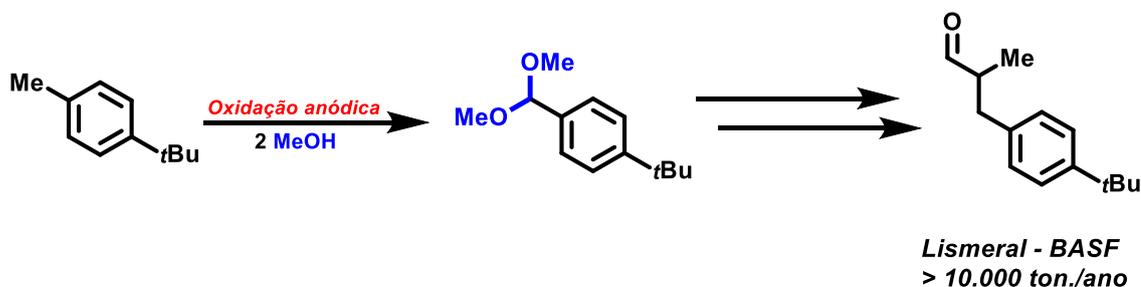
desejada (ROSEN et al., 2014), como pode ser observado na Figura 3-A. Fora dessa faixa de potencial, ocorriam decomposição ou nenhuma reação. Embora este processo tenha sido realizado em pequena escala, de miligramas, a eletrossíntese orgânica é comumente aplicada em escalas muito maiores, variando de quilogramas até toneladas, como já comentado. Um outro exemplo disso é a produção do lismeral (um composto utilizado em fragrâncias) pela BASF, que é fabricado através de uma dupla oxidação anódica do 4-*tert*-butiltolueno em uma escala superior a 10.000 toneladas anuais (MÖHLE et al., 2018) encontrado na Figura 3-B.

**Figura 3** - A) Uso da eletrossíntese orgânica em uma síntese total. B) Uso da eletrossíntese orgânica em um escalonamento.

**A) Eletrossíntese orgânica em uma etapa de síntese total**



**B) Eletrossíntese orgânica em uma reação de grande escala**

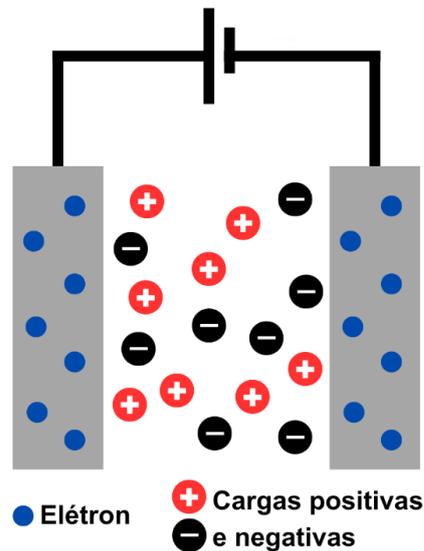


Fonte: A) ROSEN et al, 2014. B) MÖHLE et al, 2018. Autoria própria.

As reações eletroquímicas apresentam características distintas que as separam das reações orgânicas tradicionais. Essas características podem ser resumidas em quatro aspectos principais (ROSEN et al., 2014). O primeiro é a configuração básica da célula eletroquímica. Em uma célula eletroquímica típica, a presença de uma fonte de energia, como uma bateria ou um potenciostato, é essencial. Esta pode estar conectada a três eletrodos distintos: o ânodo, o cátodo e um eletrodo de referência. Os materiais para o ânodo e o cátodo são frequentemente representados como X (+) e Y (-), respectivamente. Esta configuração convencional permite um controle preciso sobre as reações que ocorrem nos eletrodos. A bateria

pode estar conectada em apenas dois eletrodos também, quando não se utiliza um eletrodo de referência. Na Figura 4, está um esquema representando a bateria (||) que conecta os eletrodos dentro de uma solução com o eletrólito e substrato.

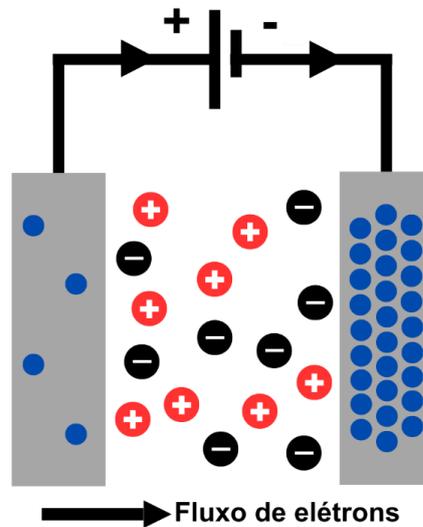
**Figura 4** - Representação da bateria, eletrodos e meio reacional.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

O segundo é a importância do potencial eletroquímico. O potencial, ou voltagem, é o que impulsiona as reações redox (redução-oxidação) dentro da célula. A fonte de energia direciona os elétrons do ânodo para o cátodo, criando condições oxidativas no ânodo e redutoras no cátodo. Normalmente, a fonte de energia conectada à célula eletroquímica controla o potencial entre o “eletrodo de trabalho” e o eletrodo de referência. Essa diferença de potencial é gerida para garantir que o eletrodo de trabalho (onde a reação de interesse acontece) e o contra eletrodo (o outro), operem de maneira eficiente, mantendo a estabilidade da célula. Tanto o ânodo como o cátodo podem ser denotados como “eletrodo de trabalho”. Quando o eletrodo de referência não é usado, a diferença de potencial entre o ânodo e o cátodo será controlado por uma fonte de energia. Na Figura 5, são representados os elétrons retirados do ânodo (+) para o cátodo (-). Isso gera uma diferença de potencial, fazendo com que os elétrons fluam dentro e fora dos eletrodos.

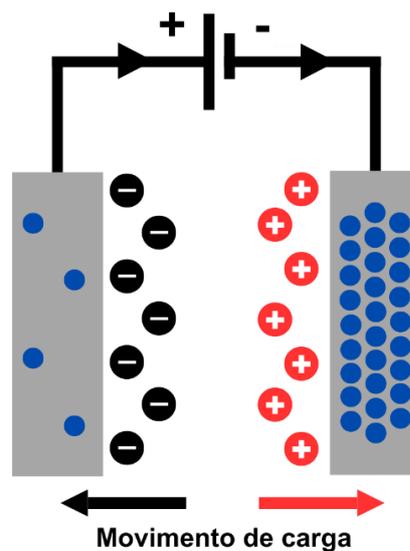
**Figura 5 - Fluxo de elétrons.**



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

O terceiro é a corrente. A corrente elétrica na célula eletroquímica mede a taxa de fluxo de elétrons e é diretamente proporcional à atividade redox. Ela não apenas indica a velocidade das reações, mas também está intimamente relacionada ao potencial aplicado, pela lei de Ohm, sendo um indicador crucial do progresso e eficiência da reação. Na Figura 6, há uma representação disso. O potencial causa movimento dos reagentes e das espécies carregadas na solução e com fluxo de elétrons, gera corrente.

**Figura 6 - Movimento de carga.**

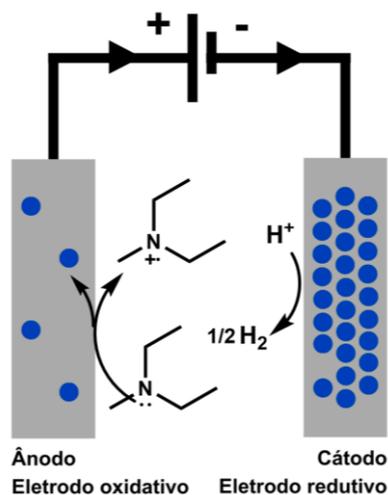


Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Por fim, no meio reacional, os reagentes e os outros compostos dentro da célula eletroquímica interagem de forma heterogênea com os eletrodos. No ânodo, ocorre a

oxidação dos reagentes, que perdem elétrons. No cátodo, ocorre a redução, onde os reagentes ganham elétrons. Esta troca de elétrons é essencial para a manutenção do equilíbrio redox e para o sucesso das reações. Na Figura 7 há um exemplo. Em condições normais, elétrons não passam através da solução. Ao invés disso, reagentes são oxidados e reduzidos na superfície dos eletrodos para fechar o circuito.

**Figura 7** - Reações redox e circuito fechado.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

### 2.3 Instrumentação básica

A instrumentação das reações eletroquímicas é composta basicamente de uma fonte de energia/potenciostato, a célula eletroquímica (eletrolítica) e os eletrodos. As fontes de energia externas podem variar em suas formas, como na Figura 8.

**Figura 8** - A) Potenciostato Vionic 50 V e 5 A. B) Fonte de energia Hikari 32 V e 5 A.



Fonte: A) Site da Metrohm. B) Site da Hikari Ferramentas.

Nos estudos acadêmicos, é comum encontrar experimentos que utilizam corrente constante ou potencial constante, realizados com dispositivos chamados

galvanostatos e potenciostatos, respectivamente. Atualmente, os equipamentos comerciais para eletrossíntese têm capacidade de operar em ambos os modos.

Na Figura 9 há uma célula eletroquímica comercial e alguns de seus componentes. Os componentes mais comuns em uma célula não dividida para eletrossíntese orgânica são: **1)** Fios condutores, que conectam a bateria nos eletrodos; **2)** Entrada e saída de reagentes e gases, sem a necessidade de abrir o sistema; **3)** Tampa de rosca, para abrir o sistema; **4)** Eletrodos, que fornecem os elétrons; **5)** Eletrólito, solvente e barrinha magnética. A célula funciona como se fosse um balão de reação.

**Figura 9** - Componentes mais comuns em uma célula não dividida.



Fonte: Site da StonyLab.

Um componente crucial das células eletroquímicas são os eletrodos, vistos na Figura 10. Eles variam em constituição, área de superfície, capacidade de reutilização (como um ânodo de sacrifício, que é consumido parcialmente durante uma reação) e, obviamente, custo. A transferência de elétrons ocorre na superfície dos eletrodos e a escolha do material influencia diretamente o resultado da reação. Em experimentos que exigem um potencial específico e constante, é necessário adicionar um terceiro eletrodo, conhecido como eletrodo de referência, como já comentado. Embora não seja essencial em experimentos preparativos de potencial constante, o eletrodo de referência é indispensável quando precisão e especificidade no potencial são cruciais,

incluindo em técnicas como voltametria cíclica (VC). Um dos eletrodos mais utilizados é o de carbono, pelo seu baixo custo, estabilidade e ampla faixa de potencial (KINGSTON et al., 2020).

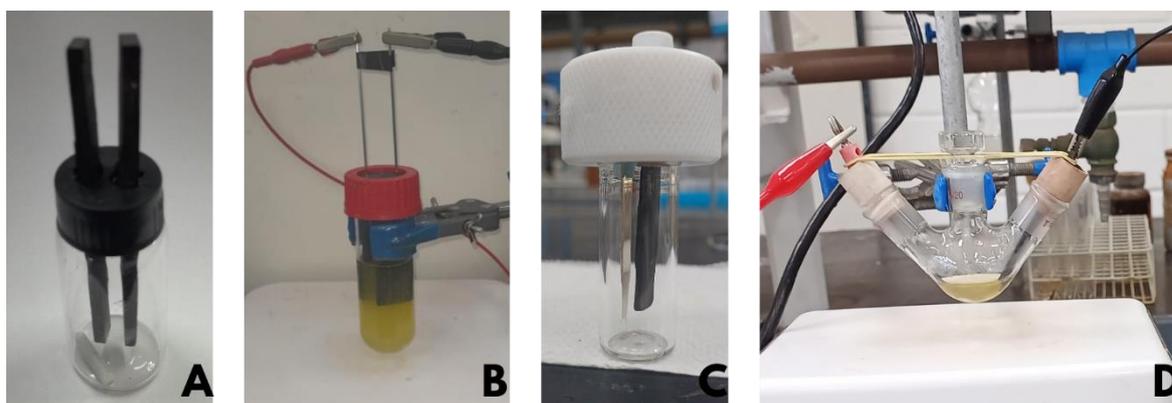
**Figura 10 – Eletrodos.**



Fonte: Site da IKA.

Um dos grandes desafios na área de eletrossíntese orgânica é falta de padronização nos equipamentos disponíveis, incluindo as diversas células eletroquímicas caseiras (*homemade*) mencionadas frequentemente na literatura. Na Figura 11 abaixo, estão algumas dessas células:

**Figura 11 - Células eletroquímicas caseiras.**



Fonte: A) e B) DE CASTRO et al., 2023, C) e D) Autoria própria.

Esse problema foi enfrentado por vários pesquisadores, mas a parceria entre o grupo do pesquisador Phil Baran e a IKA (KINGSTON et al., 2020), que resultou no lançamento do ElectraSyn 2.0, visto na Figura 12, pode ser uma saída para esse empecilho. Esse dispositivo visa eliminar o tempo gasto na aquisição de componentes e na montagem de células eletroquímicas. As variações que podem causar inconsistências nos resultados, como materiais e tamanho dos eletrodos, tamanho da

célula etc., são minimizadas com esse equipamento padronizado. Entretanto, por se tratar de um equipamento de um custo relativamente alto, para muitos grupos de pesquisa, como no Brasil, ainda não é uma solução completa para esse problema.

**Figura 12 - ElectraSyn 2.0.**



Fonte: Site da IKA.

Em determinadas reações químicas, é vantajoso evitar que uma substância produzida em um eletrodo interaja com o eletrodo oposto, pois ela entraria em um equilíbrio de oxidação-redução ou iria sofrer reações indesejadas. Para isso, pode-se utilizar uma estrutura chamada de "célula dividida", na qual os eletrodos são separados por uma membrana permeável em duas câmaras distintas, como mostra a Figura 13.

**Figura 13 - Célula dividida.**



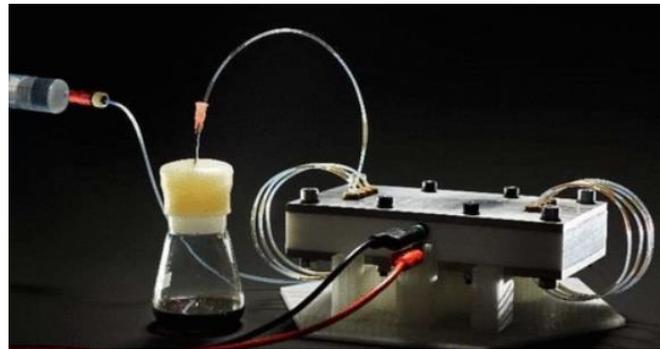
Fonte: Site da StonyLab.

A diferença entre os componentes para célula dividida são: **1)** Câmara anódica, onde acontece as reações de oxidação **2)** Câmara catódica, onde acontece as reações de redução. **3)** Membrana permeável, permite a troca de componentes

iônicos. Essa configuração é mais complexa devido às membranas de separação e à maior resistência do meio reacional que apresenta. Portanto, para a maioria das aplicações, prefere-se o uso de células não divididas (KINGSTON et al., 2020).

A aplicação de reações eletroquímicas também depende de sua capacidade de serem escalonadas (KINGSTON et al., 2020). Recentemente (NOËL; CAO; LAUDADIO, 2019), diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo desenvolveram sistemas de fluxo eletroquímico que superam problemas de transferência de massa, velocidade de reação e estabilidade dos materiais dos eletrodos, facilitando a execução de processos em larga escala. Na Figura 14 há um exemplo de uma célula eletroquímica para fluxo contínuo.

**Figura 14** - Célula eletroquímica para reações em fluxo contínuo.

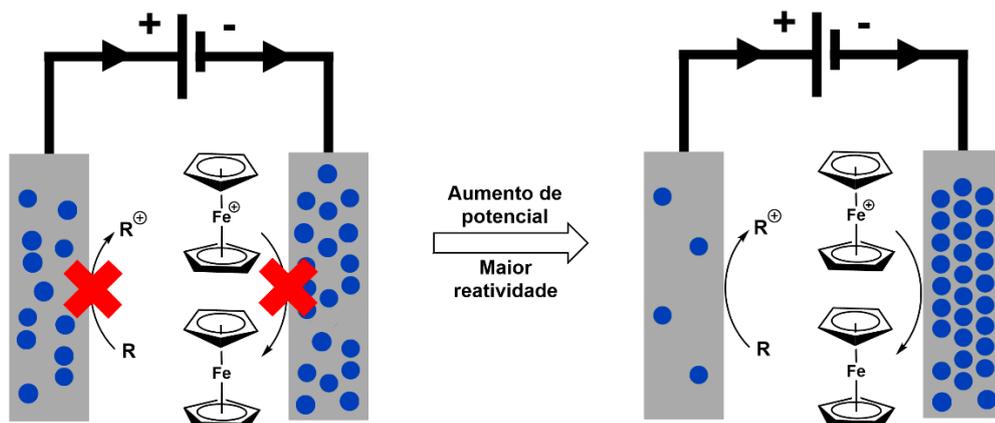


(Fonte: NOËL et al., 2019)

## 2.4 O raciocínio das reações eletrossintéticas

O potencial fornecido para a célula e o potencial dos próprios eletrodos, as forças motrizes da reação, indicam a intensidade das condições redox, de forma semelhante à força de um agente oxidante ou redutor em uma reação química comum, como mostra a Figura 15.

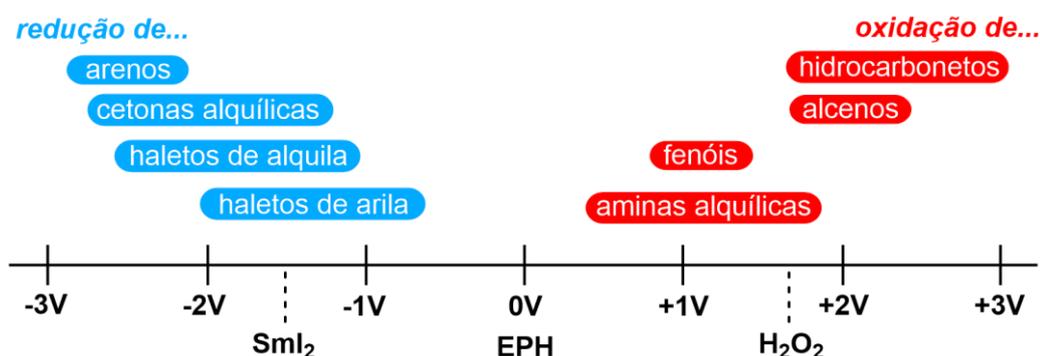
**Figura 15** - Maior reatividade devido ao aumento de potencial.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Assim, entender os potenciais para essas reações com alguns grupos funcionais, como a oxidação de amins e a redução de cetonas, ajuda a correlacionar a intuição química com a eletroquímica. A redução de  $H^+$ , por exemplo, para gerar gás hidrogênio em um eletrodo de platina, conhecida como eletrodo padrão de hidrogênio (EPH), serve como o ponto de referência e é de 0 volts. O potencial necessário para oxidar ou reduzir um substrato é chamado de potencial padrão ( $E^0$ ). Na Figura 16 estão algumas faixas de potenciais para reações redox de funções orgânicas.

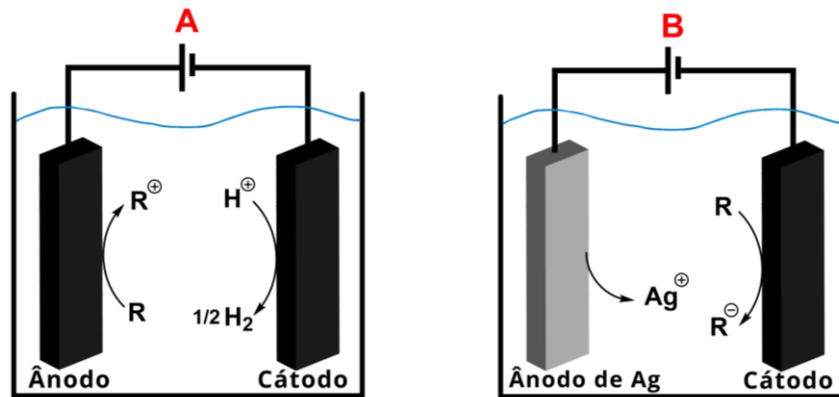
**Figura 16** - Faixa de potencial para oxidações e reduções de alguns grupos funcionais.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

É importante ressaltar que as reações de oxidação e redução ocorrem, respectivamente, no ânodo e no cátodo de uma célula eletroquímica. Portanto, para equilibrar a equação eletroquímica, é necessário considerar ambos os processos. Quando se deseja promover apenas a reação oxidativa (anódica), é comum a utilização de um receptor de elétrons ou de um doador de  $H^+$ . Este doador de  $H^+$  facilita o processo redutivo (catódico), servindo de sacrifício e resultando na liberação de  $H_2$ , conforme ilustrado na Figura 17-A. Por outro lado, nos processos catódicos, frequentemente se utilizam ânodos de sacrifício. Esses ânodos sofrem oxidação, liberando o cátion metálico correspondente, em vez de oxidar qualquer substrato presente na solução, conforme demonstrado na Figura 17-B. A eletrólise pareada é um conceito que se refere a situações em que tanto a oxidação quanto a redução são processos desejáveis (KINGSTON et al., 2020).

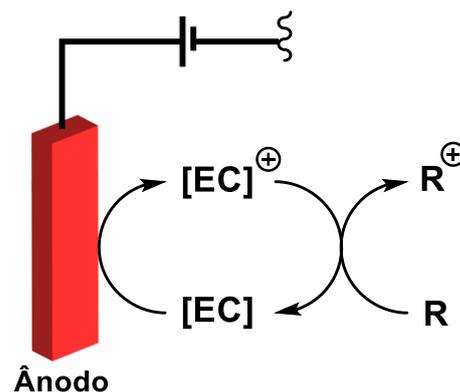
Figura 17 - Processos redox.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Além da oxidação/redução direta do substrato e da utilização de metais de sacrifício, existem também os eletrocatalisadores. Um tipo de eletrocatalisador é chamado de mediador redox. Os mediadores redox são espécies que sofrem uma oxidação ou uma redução ao invés do substrato e, logo depois, oxidam ou reduzem ele, como mostra a Figura 18. A utilização desse eletrocatalisador se deve ao fato de uma possível limitação da troca de elétrons de um eletrodo e o substrato, sendo essa uma característica intrínseca do material utilizado (POLLOK; WALDVOGEL, 2020). Além disso, sua utilização pode ser relacionada também a evitar uma oxidação ou redução indesejada caso o substrato sofresse uma reação redox direta no eletrodo.

Figura 18 - Exemplo genérico de um mediador redox.

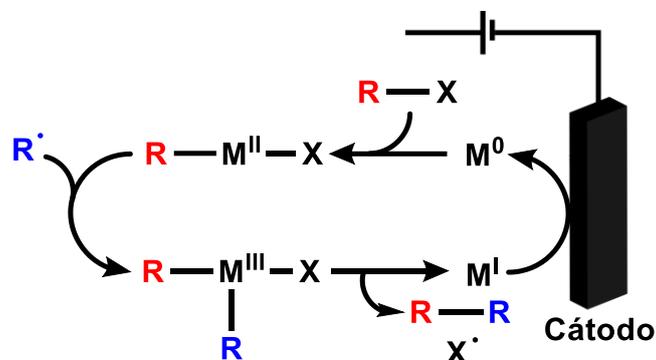


Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Um outro tipo do uso de eletrocatalisadores é em sistemas que utilizam metais de transição em ciclos catalíticos clássicos. Nesse caso, após o metal sofrer a redução e houver a formação do produto, para ele entrar novamente no ciclo, o metal é reduzido pelo cátodo ao invés de outra espécie presente no meio reacional, mostrado

na Figura 19. Desse jeito, evita-se o uso de mais espécies redox que causariam mais impacto ao meio ambiente (POLLOK; WALDVOGEL, 2020).

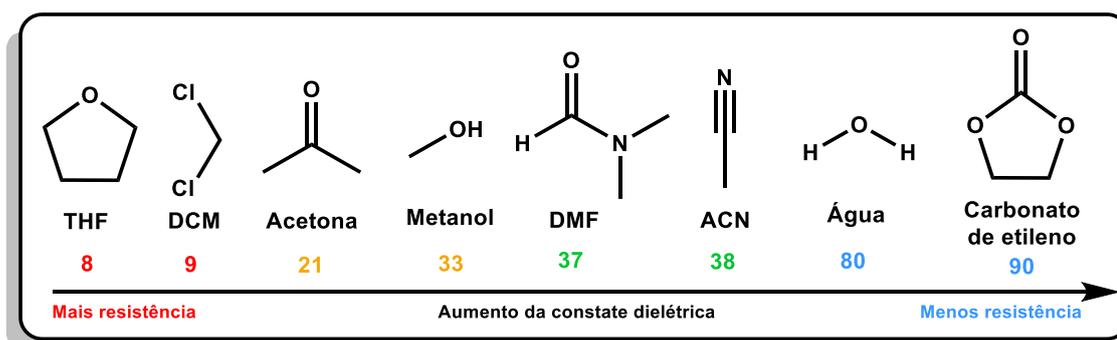
**Figura 19** - Exemplo genérico de um metal sendo reduzido para entrar no ciclo catalítico.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Em circuitos elétricos, é crucial aumentar a condutividade e diminuir a resistência da solução. Nas reações eletroquímicas, solventes e eletrólitos desempenham um papel fundamental nesses aspectos. Os solventes apróticos polares são frequentemente escolhidos por sua habilidade em dissolver eletrólitos, aditivos e reagentes, mantendo estabilidade em condições eletroquímicas, ou seja, permitem a passagem de corrente. Tanto que um dos solventes mais recomendados em se utilizar é a acetonitrila. Na Figura 20 estão alguns solventes utilizados em reações orgânicas e suas constantes dielétricas (KINGSTON et al., 2020).

**Figura 20** - Solventes e suas constantes dielétricas.



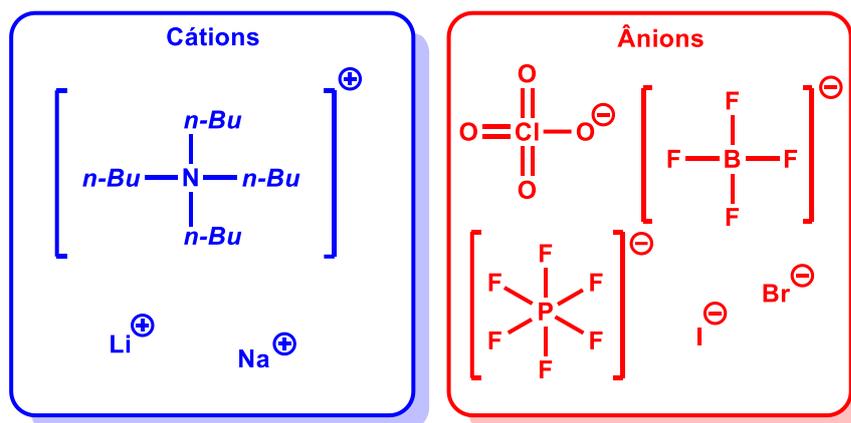
Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Para reações que envolvem oxidação anódica, solventes próticos e diclorometano (DCM) podem ser utilizados, pois atuam como substratos de sacrifício que se reduzem no cátodo, como já comentado.

A presença de espécies carregadas em solução é essencial para preservar a neutralidade elétrica da célula química. O eletrólito, ao fornecer íons positivos e negativos, melhora a condutividade, ao facilitar o transporte de carga através do

circuito, e diminuindo a resistência da solução. Eletrólitos são frequentemente utilizados e podem ser cruciais na reação, modificando a superfície do eletrodo. Este revestimento do eletrólito sobre o eletrodo cria uma camada dupla que influencia a difusão do substrato, alterando sua reatividade. Entre os eletrólitos mais usados estão sais à base de amônio e metais alcalinos (KINGSTON et al., 2020), mostrados na Figura 21.

**Figura 21** - Cátions e ânions comumente utilizados como eletrólitos.

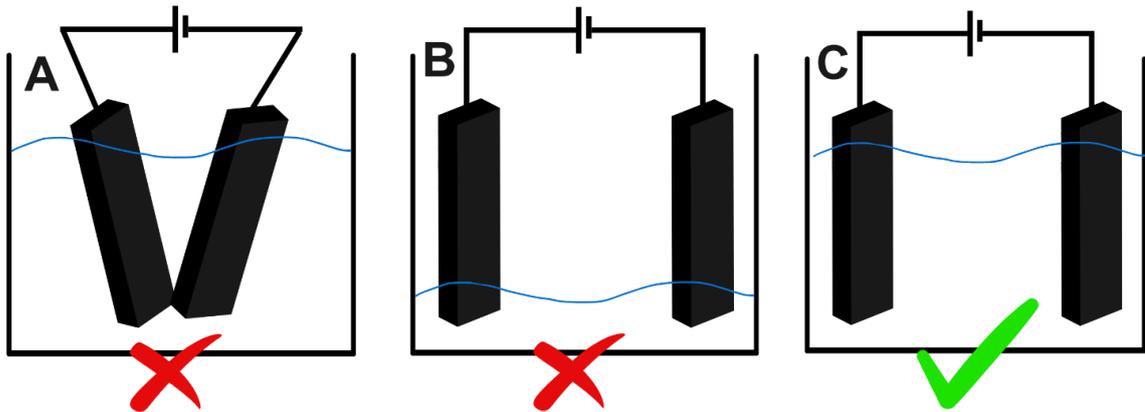


Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Em uma reação química convencional, a estequiometria dos reagentes é uma das primeiras variáveis que precisam ser consideradas. De maneira análoga, em uma reação eletroquímica, é fundamental determinar quantos equivalentes de elétrons são necessários. A unidade utilizada para medir elétrons é o Faraday (F). Dependendo do tipo de reação, pode-se precisar de quantidades catalíticas (por exemplo, para a iniciação de um processo de cadeia radicalar), quantidades equimolares ou até mesmo um excesso de elétrons, especialmente quando a eficiência com que os elétrons são utilizados na reação eletroquímica, conhecida como eficiência faradaica ou eficiência de corrente, é baixa (KINGSTON et al., 2020).

A disposição dos eletrodos em uma célula eletroquímica é essencial para garantir a eficácia da reação. É fundamental que os eletrodos não estejam concorrentes entre si e/ou em contato direto como na Figura 22-A, pois isso poderia criar um curto-circuito e impedir a passagem de corrente. Além disso, os eletrodos devem ser posicionados paralelamente em relação um ao outro, mas não podem estar apenas parcialmente submersos na solução reacional como na Figura 20-B, pois isso resultaria em uma área superficial insuficiente, afetando negativamente a passagem de corrente. A Figura 22-C ilustra a disposição correta dos eletrodos na célula (POLLOK & WALDVOGEL, 2020).

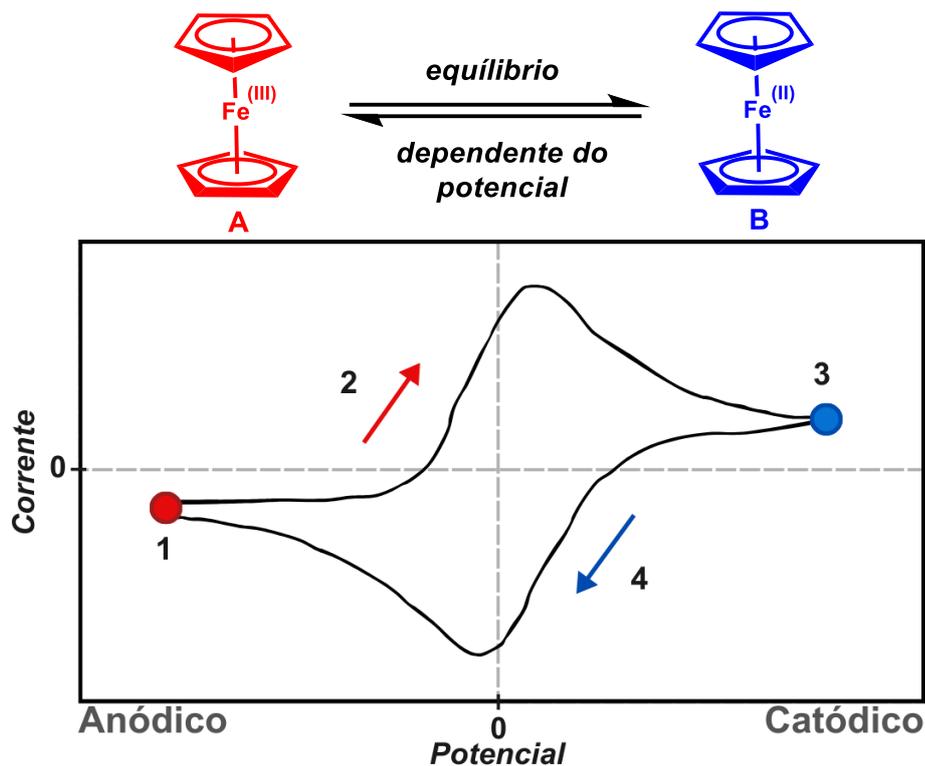
Figura 22 - Disposição dos eletrodos.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Além de analisar e ajustar todos esses fatores em uma reação eletroquímica, pode ocorrer que, mesmo após todos os ajustes, a reação não aconteça. Devido a isso, pode ser necessário realizar um experimento chamado de voltametria cíclica, já citado anteriormente. Na voltametria cíclica “tradicional”, o potencial aplicado ao eletrodo de trabalho varia linearmente com o tempo em ciclos repetidos. A taxa de variação do potencial durante cada ciclo é denominada taxa de varredura e é expressa em Volts por segundo (V/s). Durante o experimento, o potencial é medido entre o eletrodo de trabalho e o eletrodo de referência, enquanto a corrente é registrada entre o eletrodo de trabalho e o contra eletrodo. Esses dados são apresentados em gráficos de corrente (ou densidade de corrente) versus potencial aplicado. Na Figura 23, há um exemplo de um voltamograma. Em **1** apenas **A** está presente, então um potencial de redução crescente é aplicado (**2**), resultando em um aumento na corrente catódica, desde que existam analitos reduzíveis no sistema. À medida que o potencial de redução do analito é atingido, a corrente catódica atinge um pico e, posteriormente, diminui conforme a concentração do analito reduzível se esgota, até chegar em **3** que há apenas **B**. Em sistemas em que o par redox é reversível, a varredura reversa resulta na oxidação do analito reduzido (**4**), gerando uma corrente de polaridade oposta, conhecida como corrente anódica. A semelhança entre os picos de redução e oxidação é um indicador da reversibilidade do par redox (KINGSTON et al., 2020).

Figura 23 - Exemplo representativo de um voltamograma cíclico.



Fonte: KINGSTON et al., 2020. Autoria própria.

Existem diferentes tipos de voltametria que variam principalmente na forma como o potencial é aplicado ao sistema. Alguns desses métodos envolvem a variação da taxa de variação do potencial com o tempo, enquanto outros utilizam pulsos periódicos de potencial. Cada técnica oferece vantagens específicas dependendo da aplicação desejada e das características do sistema estudado. Na eletrossíntese orgânica, quase sempre é utilizado a voltametria cíclica tradicional.

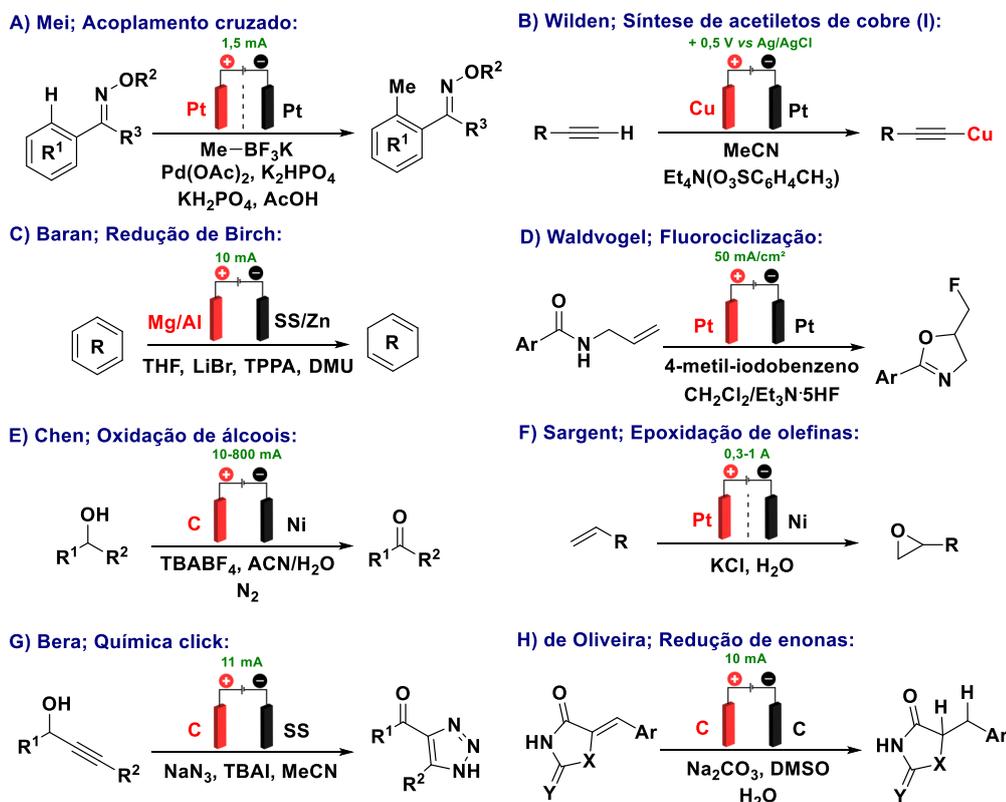
## 2.5 Exemplos e aplicações

Após uma breve introdução sobre a história da eletrossíntese orgânica e a discussão de seus conceitos básicos, este tópico comentará e abordará, de maneira sucinta, algumas sínteses realizadas utilizando essa ferramenta, discutindo suas aplicações visando diversos setores da química, tanto industrialmente quanto na pesquisa acadêmica. Na Figura 24, são apresentados os esquemas reacionais de metodologias desenvolvidas por meio da eletroquímica.

Em 2017, Mei e colaboradores reportaram a metilação e acilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H catalizado por Pd de derivados de ésteres de cetoximas com organoboranos ou  $\alpha$ -cetoácidos via oxidação anódica para regenerar o paládio (Figura 24-A) (MA et al., 2017). Em 2018, Wilden e colaboradores propuseram uma síntese eletroquímica

de acetiletos de cobre (I), utilizando ânodo de cobre de sacrifício (Figura 24-B) (SEAVILL; HOLT; WILDEN, 2019). Em 2019, Baran e colaboradores relataram o uso de ânodos de Mg ou Al de sacrifício para uma redução eletroquímica de Birch (Figura 24-C) (PETERS et al., 2019). O grupo de pesquisa de Waldvogel, no mesmo ano, relatou a fluorociclização eletroquímica de *N*-Alilcarboxamidas de 2-oxazolininas mediadas por iodo hipervalente (Figura 24-D) (HAUPT; BERGER; WALDVOGEL, 2019). A oxidação direta de álcoois para aldeídos ou cetonas foi feita por Chen e colaboradores nesse mesmo período (Figura 24-E) (WANG et al., 2019). A síntese de epóxidos a partir de etileno e propileno utilizando cloreto como mediador redox foi feita em 2020 por Sargent e colaboradores (Figura 24-F) (LEOW et al., 2020). A cicloadição [3+2] oxidativa de álcoois propargílicos com azida de sódio resultou na formação de triazóis 4,5-dissubstituídos feita por Bera e colaboradores em 2023 (Figura 24-G) (BANDYOPADHYAY et al., 2023). E, por fim, no ano de 2023, de Oliveira e colaboradores realizaram a redução eletroquímica de derivados de 5-benzilideno tiazolidina-2,4-dionas sem utilização de metais para a síntese de glitazonas (Figura 24-H) (DE CASTRO et al., 2023).

**Figura 24** - Algumas metodologias eletrossintéticas.



Fonte: Autoria própria.

Em reações orgânicas utilizando eletroquímica, normalmente os esquemas reacionais são apresentados como na Figura 24. São mostrados quais eletrodos foram utilizados, com o ânodo a esquerda e o cátodo a direita e qual corrente ou potencial aplicado foram utilizados. A maneira como isso é feita depende de como os autores realizaram o trabalho. Como em reações tradicionais, os principais reagentes, tempo de reação e temperatura podem ser mostrados. Se uma célula dividida foi utilizada, é adicionado uma linha tracejada entre o esquema dos eletrodos, indicando uma separação por membrana.

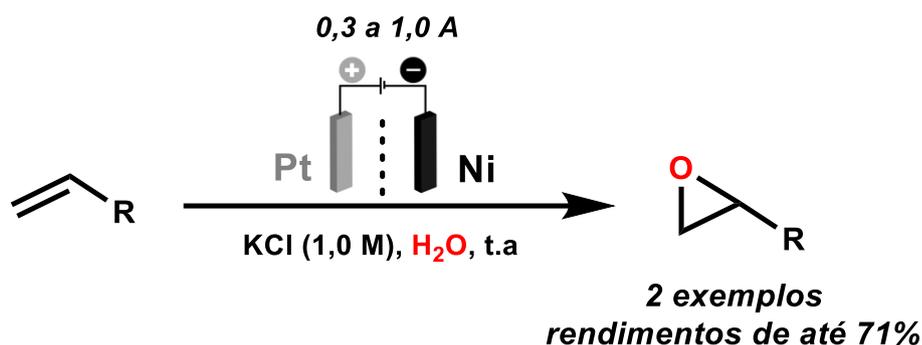
Alguns dos conceitos que foram abordados em tópicos anteriores, sobre o raciocínio das reações utilizando a eletroquímica, podem ser observados nos esquemas reacionais da imagem. Por exemplo, Mei utilizou o acetato de paládio como eletrocatalisador, regenerando-o por meio de oxidação anódica para que pudesse entrar novamente no ciclo catalítico. Waldvogel, Sargent e Bera utilizaram o recurso do eletrocatalisador também, mas nesse caso com mediadores redox. Wilden e Baran utilizaram ânodo de sacrifício em suas reações. Já Chen e de Oliveira realizaram o uso direto dos eletrodos para realizarem suas reações redox. Serão aprofundados partes dos trabalhos realizados por Sargent e de Oliveira, comentando as metodologias empregadas por esses autores, com intuito de evidenciar as características eletroquímicas.

### **2.5.1 O trabalho de Sargent**

O óxido de etileno é usado na fabricação de plásticos, detergentes, espessantes e solventes, e está entre os 15 produtos químicos mais produzidos no mundo, com aproximadamente 20 milhões de toneladas por ano (LEOW et al., 2020). Atualmente, é fabricado através da oxidação direta do etileno catalisada por prata em altas temperaturas e pressões (200 a 300 °C e 1 a 3 MPa). Este processo gera 0,9 toneladas de CO<sub>2</sub> por tonelada de óxido de etileno produzido, com mais da metade atribuída à combustão completa do etileno e o restante proveniente das unidades de controle de temperatura, que hoje são alimentadas por combustíveis fósseis (LEOW et al., 2020). Esse método, além de utilizar altas pressões e temperaturas, tornam a reação não ambientalmente favorável pela liberação de CO<sub>2</sub> na atmosfera. Por isso, o trabalho realizado por Sargent e colaboradores pode se tornar muito interessante industrialmente por utilizar condições mais brandas e não liberar subprodutos prejudiciais ao meio ambiente.

No trabalho desenvolvido, as reações foram realizadas em uma célula eletroquímica dividida com fluxo, com uma folha de platina (Pt) (1 cm<sup>2</sup>) sobre paládio (Pd) como ânodo, espuma de níquel (Ni) como cátodo e um eletrodo de referência Ag/AgCl. Uma membrana de troca aniônica foi usada para separar as câmaras anódica e catódica. O eletrólito utilizado foi uma solução de cloreto de potássio (KCl) a 1,0 M e a água foi utilizada como solvente e reagente.

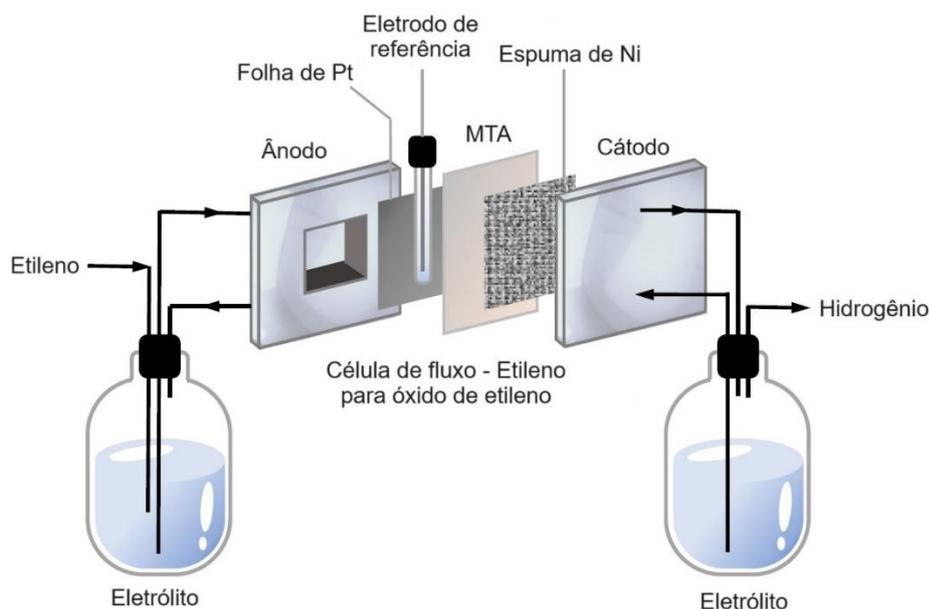
**Figura 25** - Esquema reacional do trabalho de Sargent e colaboradores.



Fonte: Autoria própria.

Um esquema da célula que foi utilizada está na Figura 26.

**Figura 26** - Esquema da célula de fluxo utilizada no trabalho de Sargent e colaboradores.

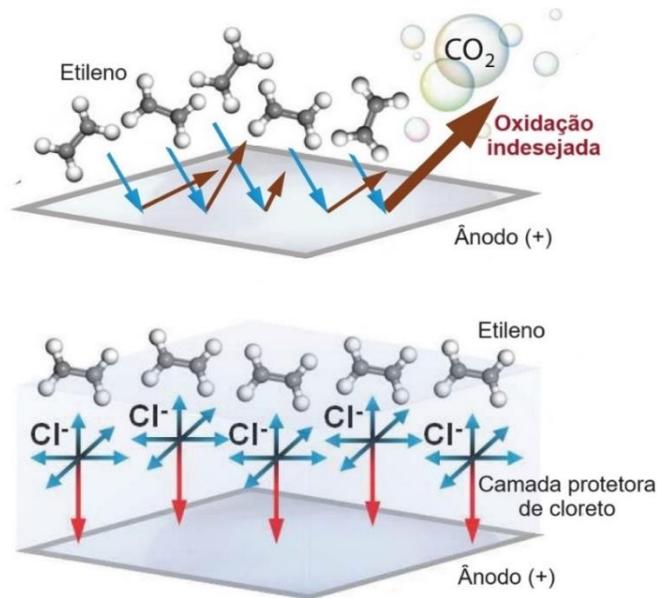


Fonte: Adaptado de LEOW et al., 2020.

Como parte do estudo dos autores, a densidade de corrente foi variada entre 0,3 A/cm<sup>2</sup>, 0,5 A/cm<sup>2</sup>, 0,8 A/cm<sup>2</sup> e 1,0 A/cm<sup>2</sup>, uma vez que densidades de corrente acima de 0,3 A/cm<sup>2</sup> são relevantes industrialmente. A densidade de corrente nada mais é que a normalização da corrente pela área do eletrodo. O escopo foi de apenas

dois compostos, os óxidos etileno e propileno, com rendimentos de até 71%, por HPLC. O cloreto utilizado como eletrólito além de mediar a reação, também serve como uma camada de proteção para que o etileno não seja oxidado diretamente no eletrodo e se torne  $\text{CO}_2$ , mostrado na Figura 27. Como já comentado anteriormente, os eletrólitos podem mudar a reatividade de algumas moléculas por conta da interação com os eletrodos, mas também podem ser usados nesses casos.

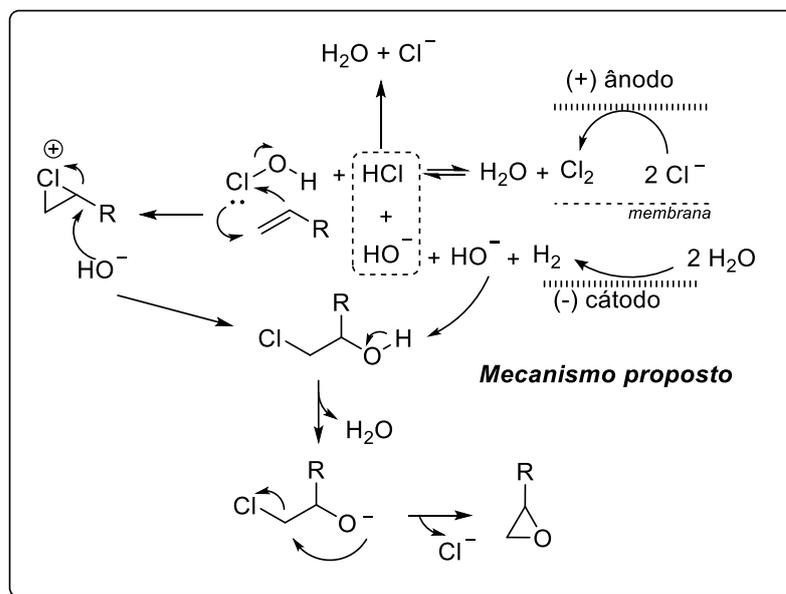
**Figura 27** - Camada protetora de cloreto para evitar oxidação indesejada.



(Fonte: Adaptado de LEOW et al., 2020)

O mecanismo proposto pelos autores está na Figura 28. Inicialmente, o cloreto adicionado como eletrólito medeia a reação, oxidando-se a gás cloro ( $\text{Cl}_2$ ) no ânodo, que, em equilíbrio com a água, produz ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ) e ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ). A olefina adicionada na célula então reage com o  $\text{HOCl}$  para formar a correspondente cloridrina. A água reduzida no cátodo libera  $\text{H}_2$  e produz dois ânions hidroxilas, que reagem com a cloridrina e  $\text{HCl}$  para formar o produto e recuperar o cloreto.

**Figura 28** - Mecanismo da oxidação de olefinas mediada por cloreto.

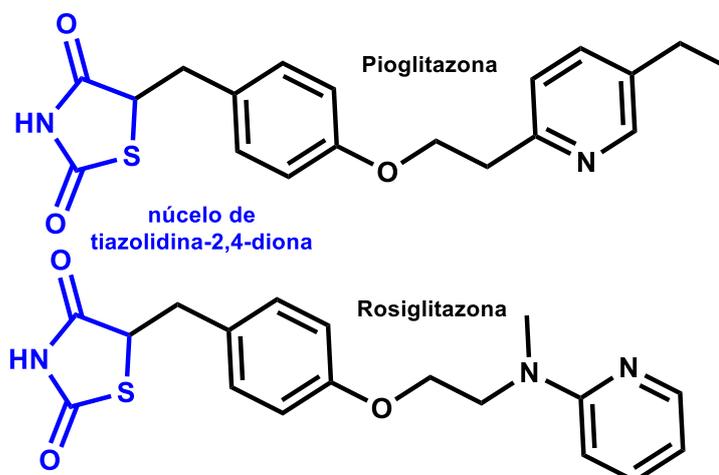


Fonte: LEOW et al., 2020. Autoria própria.

### 2.5.2 O trabalho de de Oliveira

A hidrogenação quimiosseletiva de enonas é um processo fundamental na síntese orgânica, especialmente na produção de fármacos e produtos químicos (LAN; WANG, 2020). Tradicionalmente, essa reação é realizada utilizando reagentes nocivos, como metais de transição e hidretos em excesso (DE CASTRO et al., 2023). No entanto, métodos eletroquímicos surgem como uma abordagem promissora, oferecendo protocolos livres de agentes redutores fortes, como já comentado anteriormente. As glitazonas, que são importantes agentes antidiabéticos com núcleos de tiazolidina-2,4-dionas em suas estruturas, geralmente são sintetizadas via condensação de Knoevenagel seguida de hidrogenação, frequentemente utilizando metais de transição (DE CASTRO et al., 2023). Suas estruturas estão na Figura 29.

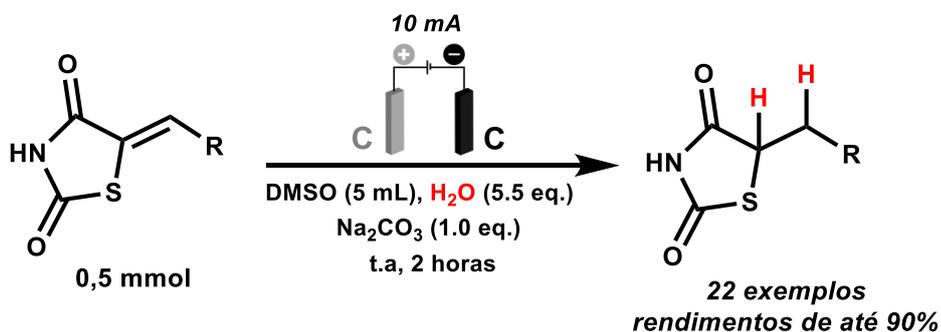
**Figura 29** - Núcleo de interesse e glitazonas.



Fonte: Autoria própria.

O trabalho se propôs a desenvolver novas abordagens para a hidrogenação quimiosseletiva de enonas, mas com métodos eletroquímicos. O esquema reacional está na Figura 30.

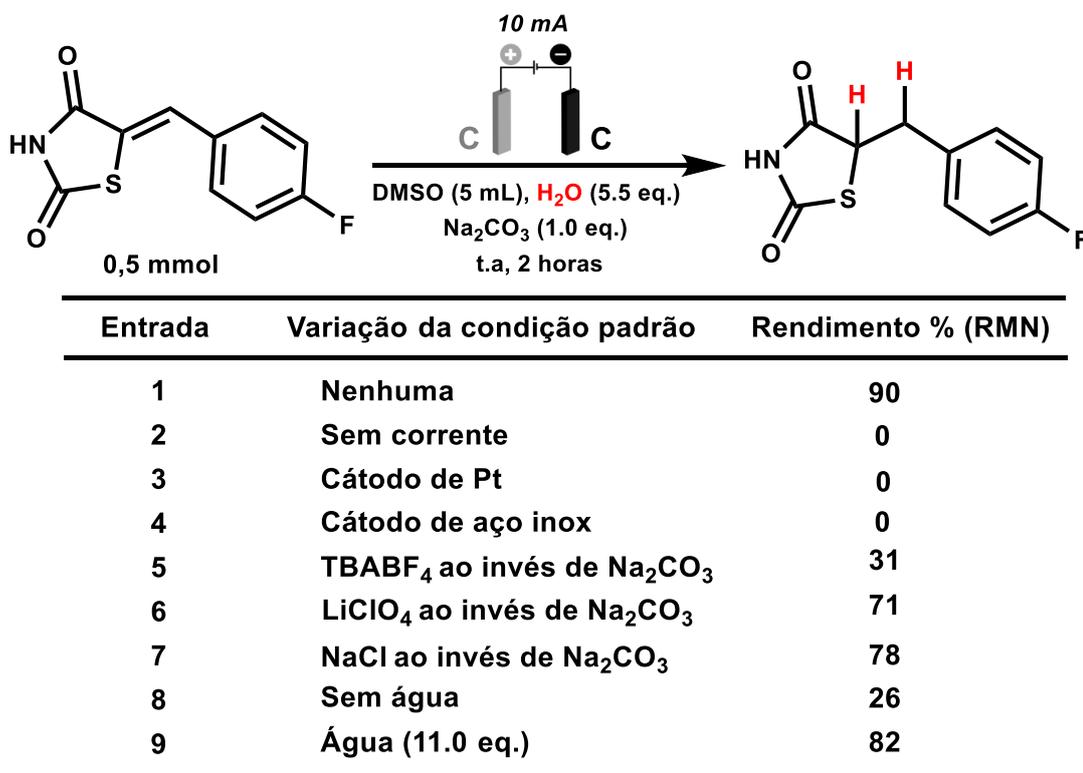
**Figura 30** - Esquema reacional do trabalho de De Oliveira e colaboradores.



Fonte: DE CASTRO et al., 2023. Autoria própria.

Após um estudo de otimização, mostrados na Figura 31, as reações foram realizadas em uma célula eletroquímica não dividida, utilizando corrente constante de 10 mA e carbono/grafite como ânodo e cátodo. O eletrólito utilizado foi carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), que também atuava como base para promover a reação. Dimetilsulfóxido (DMSO) foi o solvente e água como fonte de hidrogênio. As reações se prosseguiram em temperatura ambiente durante 2 horas (1,5 F mol<sup>-1</sup>).

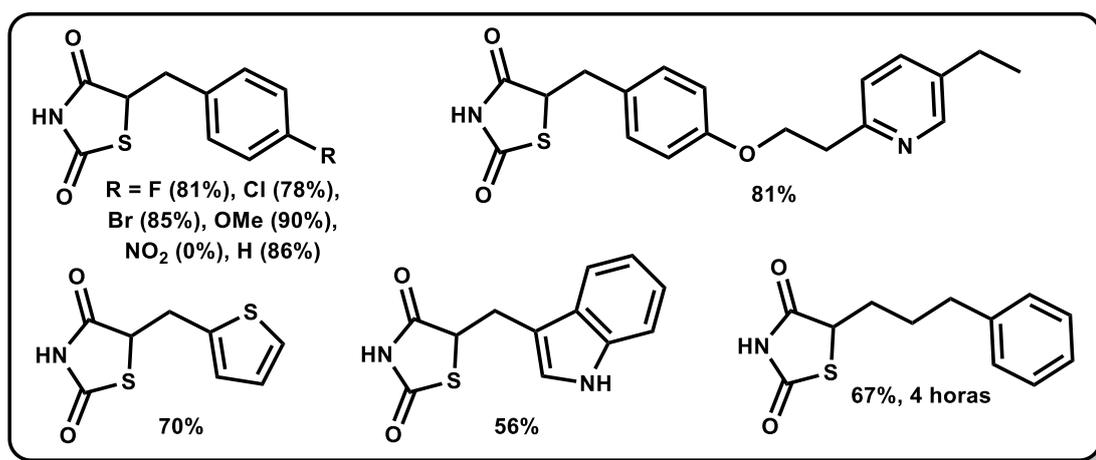
**Figura 31** - Otimização da reação do trabalho de De Oliveira e colaboradores.



Fonte: DE CASTRO et al., 2023. Autoria própria.

A célula eletroquímica utilizada está na Figura 11-A. Um escopo de 22 moléculas foi feito, com rendimentos de até 90% e alguns dos produtos obtidos se encontram na Figura 32.

**Figura 32** - Escopo reacional.



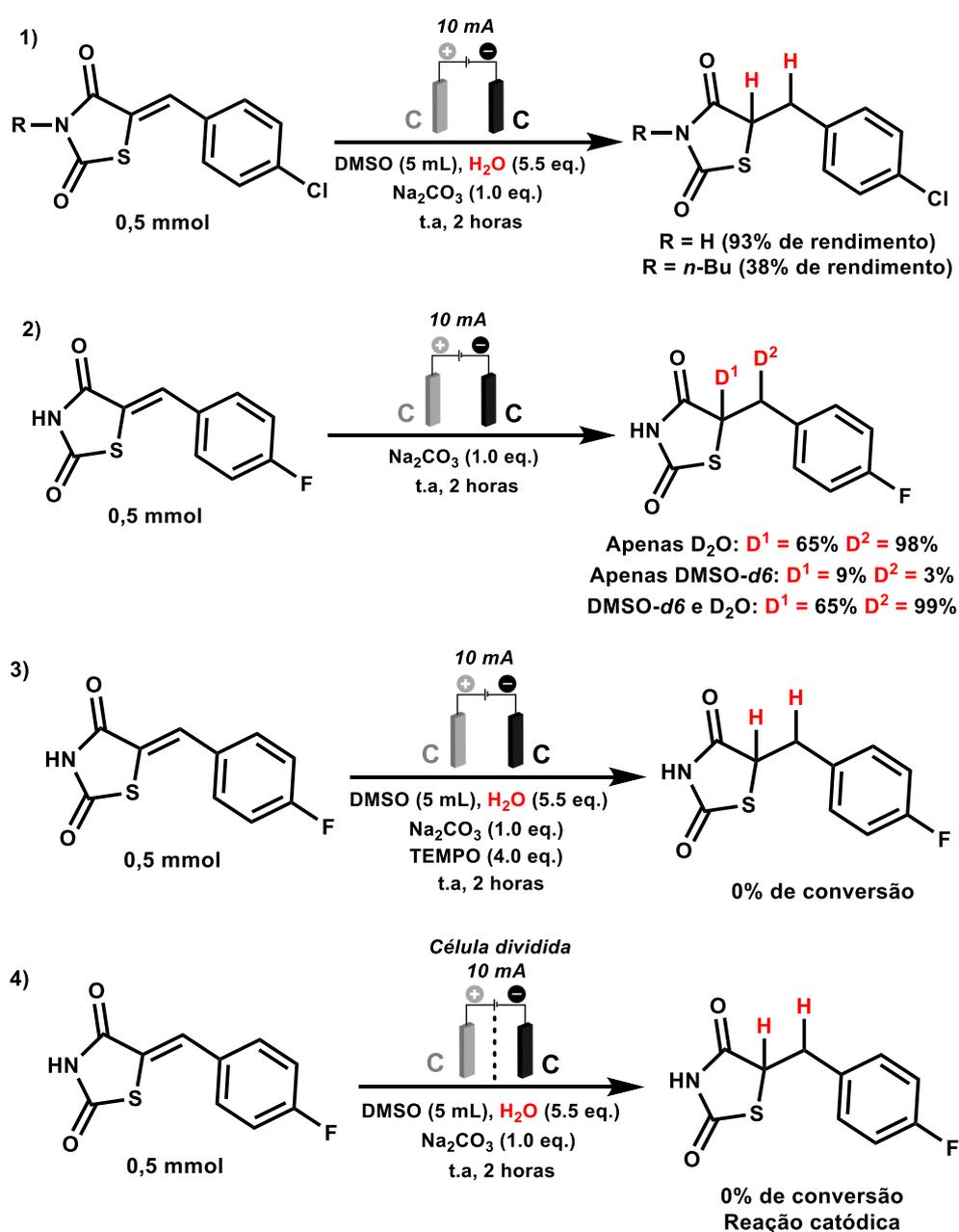
Fonte: DE CASTRO et al., 2023. Autoria própria.

Diversos grupos foram bem tolerados, como haletos de arila e aromáticos com heteroátomos. Porém, grupos fortemente retiradores de densidade eletrônica no anel benzênico não foram sintetizados com sucesso ou foram, mas com rendimentos

inferiores aos citados anteriormente. A pioglitazona foi obtida nessa metodologia com 81% de rendimento.

Para propor um mecanismo, os autores do artigo realizaram diversas reações controle, como: Voltametria cíclica para identificar processos redox; célula dividida para saber se a reação é anódica, catódica ou eletrólise pareada; uso de TEMPO como capturador de radicais e experimentos com água e DMSO deuterados para verificar a fonte de hidrogênios, alguns desses experimentos são mostrados na figura 33.

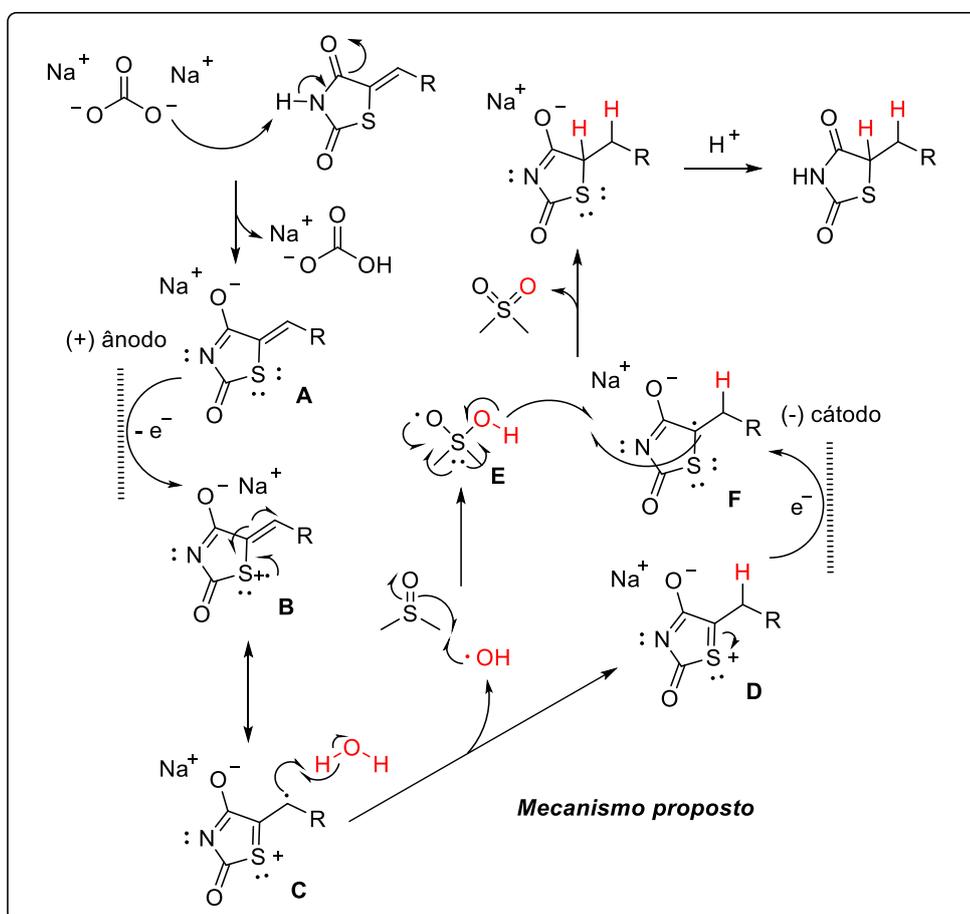
**Figura 33** - Algumas reações controle do trabalho de De Oliveira e colaboradores.



Fonte: DE CASTRO et al., 2023. Autoria própria.

Após todos esses experimentos, um mecanismo foi proposto. Primeiramente, o núcleo tiazolidina-2,4-diona é desprotonado pelo carbonato de sódio, formando o ânion **A**. Em seguida, **A** sofre oxidação anódica, resultando na espécie cátion radicalar **B**, que também existe como a estrutura de ressonância **C**. Dados de voltametria cíclica obtidos para os derivados contendo tiazolidina-2,4-diona apresentaram um sinal de oxidação em 0,64 V, corroborando assim com a formação de **B**. O cátion radicalar reage com uma molécula de água, formando **D** e um radical hidroxila. O radical hidroxila reage com dimetilsulfóxido para produzir a espécie radicalar **E**. Em seguida, **D** sofre redução catódica, formando **F**. Segundo os autores, isso está em bom acordo com os dados de voltametria cíclica obtidos para os derivados contendo tiazolidina-2,4-diona, que apresentaram um sinal de redução a -0,75 V. Por fim, a transferência de prótons entre **E** e **F** produz o derivado desejado e dimetilsulfona como subproduto. Esta proposta mecanística, envolvendo eletrólise pareada, explica por que a reação falhou quando realizada apenas na câmara catódica em uma célula dividida, nas reações controle. A Figura 34 ilustra o mecanismo.

**Figura 34** - Mecanismo da redução de tiazolidina-2,4-dionas.



Fonte: DE CASTRO et al., 2023. Autoria própria.

### 3 CONCLUSÃO

Este trabalho comentou e analisou a evolução e as aplicações da eletrossíntese orgânica ao longo dos séculos XIX e XX até os dias atuais. A eletroquímica, desde a criação da pilha voltaica, por Volta, até as modernas técnicas, mostrou-se uma ferramenta poderosa para a síntese de compostos químicos. A adoção dos 12 princípios da química verde em 1998 impulsionou a busca por processos mais sustentáveis e eficientes, destacando a importância da eletrossíntese na redução de resíduos e uso de reagentes perigosos.

A análise histórica revelou que a eletrossíntese orgânica, inicialmente desacreditada, ganhou relevância com o avanço das técnicas analíticas e a padronização de equipamentos. Exemplos recentes, como os discutidos anteriormente, evidenciam a eficácia e versatilidade da eletrossíntese. Essas metodologias, criadas para atender, ao máximo, às demandas da química verde, oferecem soluções economicamente viáveis e ecologicamente responsáveis para a indústria farmacêutica e outras áreas, além de permitir o descobrimento de outras reações.

Conclui-se, então, que o futuro da eletrossíntese orgânica é promissor, com o potencial de continuar contribuindo para a sustentabilidade e inovação na química. A integração de novas tecnologias e o aperfeiçoamento das técnicas existentes garantirão que a eletrossíntese permaneça uma abordagem central na síntese de compostos, beneficiando tanto o meio acadêmico quanto a indústria.

## REFERÊNCIAS

- AMATORE, Christian; ARBAULT, Ste'phane; BRUCE, Delphine; DE OLIVEIRA, Pedro; ERARD, Marie; VUILLAUME, Monique. Analysis of individual biochemical events based on artificial synapses using ultramicroelectrodes: cellular oxidative burst. **Faraday Discussions**, [S. l.], v. 116, p. 319–333, 2000. DOI: 10.1039/b001448f.
- BANDYOPADHYAY, Manas et al. An Atom-Economic Method for 1,2,3-Triazole Derivatives via Oxidative [3 + 2] Cycloaddition Harnessing the Power of Electrochemical Oxidation and Click Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 88, n. 22, p. 15772–15782, 2023. DOI: 10.1021/acs.joc.3c01836.
- BRDIČKA, R. Polarographic studies with the dropping mercury kathode. Part XXXIII. The microdetermination of cysteine and cystine in the hydrolysates of proteins, and the course of the protein decomposition. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, [S. l.], v. 5, p. 238–252, 1933. DOI: 10.1135/cccc19330238.
- BRDIČKA, R.; BŘEZINA, M.; KALOUS, V. Polarography of proteins and its analytical aspects. **Talanta**, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 1149–1162, 1965. DOI: 10.1016/0039-9140(65)80221-1.
- BROWN, Alex. Crum; WALKER, James. Elektrolytische Synthese zweibasischer Säuren. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, [S. l.], v. 261, n. 1, p. 107–128, 1891. DOI: 10.1002/jlac.18912610106.
- CLAUSON-KAAS, Niels; LIMBORG, Franz; GLENS, Kirsten; STENHAGEN, Einar; ÖSTLING, Sven. Electrolytic Methoxylation of Furan. **Acta Chemica Scandinavica**, [S. l.], v. 6, p. 531–534, 1952. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.06-0531.
- DE CASTRO, Pedro P.; MARTINS, Guilherme M.; GOMES, Ronewalber B.; SIMOSO, Guilherme B.; AMARANTE, Giovanni W.; BROCKSOM, Timothy J.; DE OLIVEIRA, Kleber T. Electrochemical reduction of 5-benzylidene thiazolidine-2,4-diones: a greener approach to the preparation of glitazone APIs. **Chemical Communications**, [S. l.], v. 59, n. 61, p. 9404–9407, 2023. DOI: 10.1039/D3CC02363J.
- DE MARCO, Bianca Aparecida; RECHELO, Bárbara Saú; TÓTOLI, Eliane Gandolpho; KOGAWA, Ana Carolina; SALGADO, Hérica Regina Nunes. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 1–8, 2019. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.07.011.
- HAUPT, John D.; BERGER, Michael; WALDVOGEL, Siegfried R. Electrochemical Fluorocyclization of *N*-Allylcarboxamides to 2-Oxazolines by Hypervalent Iodine Mediator. **Organic Letters**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 242–245, 2019. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03682.
- HEYROVSKÝ, J.; BUREŠ, M. Polarographic studies with the dropping mercury kathode. Part LXII. An increase of the sensitivity in the determination of the alkali metals. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, [S. l.], v. 8, p. 446–454, 1936. DOI: 10.1135/cccc19360446.

HORN, Evan J.; ROSEN, Brandon R.; BARAN, Phil S. Synthetic Organic Electrochemistry: An Enabling and Innately Sustainable Method. **ACS Central Science**, [S. l.], v. 2, n. 5, p. 302–308, 2016. DOI: 10.1021/acscentsci.6b00091.

KINGSTON, Cian; PALKOWITZ, Maximilian D.; TAKAHIRA, Yusuke; VANTOUROUT, Julien C.; PETERS, Byron K.; KAWAMATA, Yu; BARAN, Phil S. A Survival Guide for the “Electro-curious”. **Accounts of Chemical Research**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 72–83, 2020. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00539.

KOLBE, H. Beobachtungen über die oxydirende Wirkung des Sauerstoffs, wenn derselbe mit Hülfe einer elektrischen Säule entwickelt wird. **Journal für Praktische Chemie**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 137–139, 1847. DOI: 10.1002/prac.18470410118.

LAN, Xiaocheng; WANG, Tiefeng. Highly Selective Catalysts for the Hydrogenation of Unsaturated Aldehydes: A Review. **ACS Catalysis**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 2764–2790, 2020. DOI: 10.1021/acscatal.9b04331.

LEOW, Wan Ru et al. Chloride-mediated selective electrosynthesis of ethylene and propylene oxides at high current density. **Science**, [S. l.], v. 368, n. 6496, p. 1228–1233, 2020. DOI: 10.1126/science.aaz8459.

LUBERT, Karl-Heinz; KALCHER, Kurt. History of Electroanalytical Methods. **Electroanalysis**, [S. l.], v. 22, n. 17–18, p. 1937–1946, 2010. DOI: 10.1002/elan.201000087.

LUND, Henning. A Century of Organic Electrochemistry. **Journal of The Electrochemical Society**, [S. l.], v. 149, n. 4, p. S21, 2002. DOI: 10.1149/1.1462037.

MA, Cong; ZHAO, Chuan-Qi; LI, Yi-Qian; ZHANG, Li-Pu; XU, Xue-Tao; ZHANG, Kun; MEI, Tian-Sheng. Palladium-catalyzed C–H activation/C–C cross-coupling reactions via electrochemistry. **Chemical Communications**, [S. l.], v. 53, n. 90, p. 12189–12192, 2017. DOI: 10.1039/C7CC07429H.

MAŠEK, J. A simple microcoulometric arrangement for polarographic purposes using the three-electrode system. **Journal of Electroanalytical Chemistry (1959)**, [S. l.], v. 1, n. 5, p. 416–421, 1960. DOI: 10.1016/0022-0728(60)85169-8.

MÖHLE, Sabine; ZIRBES, Michael; RODRIGO, Eduardo; GIESHOFF, Tile; WIEBE, Anton; WALDVOGEL, Siegfried R. Modern Electrochemical Aspects for the Synthesis of Value-Added Organic Products. **Angewandte Chemie International Edition**, [S. l.], v. 57, n. 21, p. 6018–6041, 2018. DOI: 10.1002/anie.201712732.

NOËL, Timothy; CAO, Yiran; LAUDADIO, Gabriele. The Fundamentals Behind the Use of Flow Reactors in Electrochemistry. **Accounts of Chemical Research**, [S. l.], v. 52, n. 10, p. 2858–2869, 2019. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00412.

PETERS, Byron K. et al. Scalable and safe synthetic organic electroreduction inspired by Li-ion battery chemistry. **Science**, [S. l.], v. 363, n. 6429, p. 838–845, 2019. DOI: 10.1126/science.aav5606.

POLLOK, Dennis; WALDVOGEL, Siegfried R. Electro-organic synthesis – a 21<sup>st</sup> century technique. **Chemical Science**, [S. l.], v. 11, n. 46, p. 12386–12400, 2020. DOI: 10.1039/D0SC01848A.

RONDININI, Sandra; MINGUZZI, Alessandro; VERTOVA, Alberto. Organic Pollutants for Wastewater Treatment, Reductive Dechlorination. *Em: Encyclopedia of Applied Electrochemistry*. New York, NY: Springer New York, 2014. p. 1398–1402. DOI: 10.1007/978-1-4419-6996-5\_133.

ROSEN, Brandon R.; WERNER, Erik W.; O'BRIEN, Alexander G.; BARAN, Phil S. Total Synthesis of Dixiamycin B by Electrochemical Oxidation. **Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], v. 136, n. 15, p. 5571–5574, 2014. DOI: 10.1021/ja5013323.

SAVÉANT, J. M.; VIANELLO, E. Potential-sweep voltammetry: Theoretical analysis of monomerization and dimerization mechanisms. **Electrochimica Acta**, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 1545–1561, 1967. DOI: 10.1016/0013-4686(67)80070-7.

SEAVILL, Peter W.; HOLT, Katherine B.; WILDEN, Jonathan D. Electrochemical synthesis of copper( *<sc>i</i>* ) acetylides *via* simultaneous copper ion and catalytic base electrogeneration for use in click chemistry. **RSC Advances**, [S. l.], v. 9, n. 50, p. 29300–29304, 2019. DOI: 10.1039/C9RA06782E.

SHIKATA, Masuzo. The electrolysis of nitrobenzene with the mercury dropping cathode. **Transactions of the Faraday Society**, [S. l.], v. 21, n. August, p. 42, 1925. DOI: 10.1039/TF9252100042.

TRASATTI, Sergio. 1799–1999: Alessandro Volta's 'Electric Pile'. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, [S. l.], v. 460, n. 1–2, p. 1–4, 1999. DOI: 10.1016/S0022-0728(98)00302-7.

WANG, Dan; WANG, Pan; WANG, Shengchun; CHEN, Yi-Hung; ZHANG, Heng; LEI, Aiwen. Direct electrochemical oxidation of alcohols with hydrogen evolution in continuous-flow reactor. **Nature Communications**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 2796, 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-10928-0.

WARNER, John C.; CANNON, Amy S.; DYE, Kevin M. Green chemistry. **Environmental Impact Assessment Review**, [S. l.], v. 24, n. 7–8, p. 775–799, 2004. DOI: 10.1016/j.eiar.2004.06.006.

YAN, Ming; KAWAMATA, Yu; BARAN, Phil S. Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance. **Chemical Reviews**, [S. l.], v. 117, n. 21, p. 13230–13319, 2017. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00397.

YAN, Ming; KAWAMATA, Yu; BARAN, Phil S. Synthetic Organic Electrochemistry: Calling All Engineers. **Angewandte Chemie International Edition**, [S. l.], v. 57, n. 16, p. 4149–4155, 2018. DOI: 10.1002/anie.201707584.

ZHU, Cuiju; ANG, Nate W. J.; MEYER, Tjark H.; QIU, Youai; ACKERMANN, Lutz. Organic Electrochemistry: Molecular Syntheses with Potential. **ACS Central Science**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 415–431, 2021. a. DOI: 10.1021/acscentsci.0c01532.

ZHU, Cuiju; ANG, Nate W. J.; MEYER, Tjark H.; QIU, Youai; ACKERMANN, Lutz. Organic Electrochemistry: Molecular Syntheses with Potential. **ACS Central Science**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 415–431, 2021. b. DOI: 10.1021/acscentsci.0c01532.

ZUMAN, Petr. [5] Polarographic methods. *Em*: [s.l: s.n.]. p. 121–183. DOI: 10.1016/S0076-6879(69)16008-5.

ZUMAN, Petr. J. Heyrovský, Japan, and Organic Polarography. **The Chemical Record**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 46–62, 2012. DOI: 10.1002/tcr.201100042.