

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



TESE DE DOUTORADO

**Materiais híbridos formados por polímeros, cobre e paládio:
Catalisadores heterogêneos na síntese de compostos
orgânicos de selênio e reações de Heck**

Jaqueline Ferreira de Souza

Pelotas, 2022.

Jaqueline Ferreira de Souza

**Materiais híbridos formados por polímeros, cobre e paládio:
Catalisadores heterogêneos na síntese de compostos orgânicos de
selênio e reações de Heck**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. André Ricardo Fajardo

Coorientador: Prof. Dr. André Francisco Pivato Biajoli

Pelotas, 2022.

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S719m Souza, Jaqueline Ferreira de

Materiais híbridos formados por polímeros, cobre e paládio : catalisadores heterogêneos na síntese de compostos orgânicos de selênio e reações de Heck / Jaqueline Ferreira de Souza ; André Ricardo Fajardo, orientador ; André Francisco Pivato Biajoli, coorientador. — Pelotas, 2022.

140 f. : il.

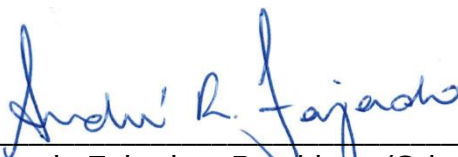
Tese (Doutorado) — Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2022.

1. Catálise. 2. Metais. 3. Catálise heterogênea. 4. Síntese orgânica. 5. Polímeros. I. Fajardo, André Ricardo, orient. II. Biajoli, André Francisco Pivato, coorient. III. Título.

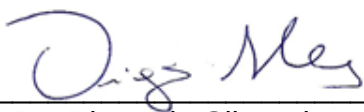
CDD : 541.395

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada **“Materiais híbridos formados por polímeros, cobre e paládio: Catalisadores heterogêneos na síntese de compostos orgânicos de selênio e reações de Heck”** de autoria de Jaqueline Ferreira de Souza.

Banca Examinadora:



Prof. Dr. André Ricardo Fajardo – Presidente/Orientador (UFPeI)



Prof. Dr. Diego da Silva Alves (UFPeI)



Prof. Dr. Bernardo Almeida Iglesias (UFSC)



Prof. Dr. Ismael Casagrande Bellettini (UFSC/Blumenau)

Agradecimentos

Agradeço primeiramente as entidades espirituais (Deus, Oxalá, Iansã, Oxum e Ogum) os quais me guiaram durante minha jornada até aqui.

A minha família pelo amor incondicional, em especial meus pais Armando e Solange e meus irmãos Pâmela e Gabriel, a força que vocês me dão só de estarem presente na minha vida é inimaginável. Obrigada pelos momentos de descontração e bebedeira eles também foram importantes para chegar até aqui.

Um agradecimento especial vai para o meu marido Lucas Fernandes, a pessoa que está ao meu lado desde a graduação, é quem acompanha a minha carreira acadêmica, minhas vitórias, minhas derrotas, minha felicidade e frustrações, sempre me dando apoio incondicional. É meu suporte emocional para enfrentar esse meio voraz. Sem você nada disso seria possível, as minhas conquistas só são capazes de acontecer porque eu tenho você.

Ao meu orientador, André R. Fajardo, por ser uma inspiração profissional, por me ensinar a ética e o bom trabalho. Por ser um excelente professor de Físico-Química pois foi durante a primeira aula que tive com você que decidi entrar nessa jornada a mais de sete anos. Obrigada pelo apoio, incentivo e confiança.

Aos meus sogros Lena e Chico, pelo amor, pelo apoio e confiança. Por toda ajuda durante a minha jornada.

A tia Marlene e o tio Denoir (pais de coração), por serem pessoas incríveis as quais posso contar sempre.

Agradecimento especial as minhas amigas e colegas de laboratório Andressa e Juliê, obrigada pelas risadas, descontração e incentivo, obrigada pela motivação sempre e por serem presentes.

A minha irmã de coração Thauana, por ser uma pessoa incrível, por estar presente nas minhas alegrias e angústias, e por sempre ter uma palavra de conforto.

As minhas amigas Manoela e Renata, colegas de graduação que se tornaram amigas indispensáveis. Os meus dias são melhores com vocês.

Aos meus colegas de laboratório, por toda a ajuda, troca de ideia, e parcerias. Vocês me ensinaram muito sobre a profissão e sobre a vida.

Ao meu co-orientador professor André Biajoli, por toda ajuda e colaboração.

Agradeço aos professores e pesquisadores que colaboraram para a realização dessa Tese e aos laboratórios parceiros (LASOL e LabMeQui).

Ao programa de Pós-Graduação em Química da UFPel.

A Universidade Federal de Pelotas e aos órgãos de fomento, Capes e CNPQ pelo apoio financeiro.

RESUMO

Título: Materiais híbridos formados por polímeros, cobre e paládio: Catalisadores heterogêneos na síntese de compostos orgânicos de selênio e reações de Heck

Autora: Jaqueline Ferreira de Souza

Orientador: Prof. Dr. André Ricardo Fajardo

Palavras-chave: Catálise, catálise heterogênea, polímeros, metais, materiais híbridos, síntese orgânica.

Catálise é um dos campos mais promissores da química e como contribuição a esse campo tão importante, a presente Tese tem como objetivo geral explorar métodos para imobilização de espécies metálicas em suportes formulados a partir de polímeros sintéticos e naturais (polissacarídeos) a fim de obter materiais híbridos aplicáveis em catálise heterogênea. A primeira contribuição descreve o preparo e a caracterização de microesferas de alginato (Alg) carregadas com íons divalentes de cobre (Cu^{2+}), as quais foram capazes de catalisar a síntese de uma série de compostos pirazólicos substituídos via reações *one-pot*. Já a segunda parte apresenta o preparo e a caracterização de um derivado de quitosana (QT) modificada com *p*-clorodifenilfosfina que foi utilizado como suporte para a síntese *in situ* de nanopartículas de paládio (PdNPs). O material híbrido formado entre o derivado da QT e as PdNPs foi capaz de catalisar de modo eficiente reações de acoplamento (C-C) cruzado do tipo Heck. Na terceira e última contribuição é reportada uma metodologia para a produção de micropartículas de poli(ácido acrílico) (PAAc) recobertas com polietilenoimina (PEI) as quais foram aplicadas como suporte de íons Cu^{2+} . O material híbrido resultante apresentou potencial como catalisador de reações de síntese de compostos 3-ariselanilindóis. De modo geral, a formação dos materiais híbridos ocorreu principalmente pela coordenação e complexação das espécies metálicas testadas com os grupos funcionais dos polímeros utilizados resultando assim em materiais estáveis do ponto de vista físico e químico. Em suma, os resultados apresentados nesta Tese apresentam-se como estratégias originais e eficientes para a heterogeneização de espécies metálicas por meio do uso de suportes sólidos poliméricos ampliando a eficiência catalítica dos mesmos. As características gerais dos catalisadores preparados são atraentes não só do ponto de vista experimental, mas do ponto de vista prático também.

ABSTRACT

Title: Hybrid materials formed by polymers, copper and palladium: Heterogeneous catalysts in the synthesis of organic selenium compounds and Heck reactions

Author: Jaqueline Ferreira de Souza

Advisor: Prof. Dr. André Ricardo Fajardo

Keywords: Catalysis, heterogeneous catalysis, polymers, metals, hybrid materials, organic synthesis, green chemistry.

Catalysis is one of the most promising fields of chemistry, and as a contribution to this field, this Thesis explores methods for immobilizing metallic species on supports based on synthetic and natural polymers (polysaccharides) to obtain materials hybrids applicable in heterogeneous catalysis. The first contribution describes the preparation and characterization of alginate (Alg) microspheres loaded with divalent copper ions (Cu^{2+}), which were able to catalyze the synthesis of a series of substituted pyrazole compounds via one-pot reactions. The second part discusses the preparation and characterization of a chitosan derivative (QT) modified with p-chlorodiphenylphosphine that was used as a support for the in-situ synthesis of palladium nanoparticles (PdNPs). The hybrid formed between the QT derivative and the PdNPs was tested as a catalyst in Heck-type cross-coupling (C-C) reactions. The third and last contribution reports the preparation of poly(acrylic acid) (PAAc) microparticles coated with polyethyleneimine (PEI), which were used as support for Cu^{2+} ions. As demonstrated, the resulting hybrid microparticles showed potential as a catalyst for the synthesis of 3-arylselanylindoles. Overall, the hybrid materials were formed mainly through the coordination and complexation of the tested metallic species with the functional groups of the polymers used. As a result, stable materials from the physical and chemical aspects were obtained. In summary, the results discussed in this Thesis are original and efficient strategies for the heterogenization of metallic species by using polymeric solid supports, enhancing their catalytic efficiency. The general characteristics of the prepared catalysts are attractive not only from an experimental point of view but also from a practical point of view.

SUMÁRIO

Índice de figuras	12
Índice de tabelas	14
Abreviaturas	15
 Capítulo 1. Introdução geral e objetivo	17
 1.Introdução	17
1.1 Objetivos	18
1.1.1 Objetivo geral	18
1.1.2 Objetivos específico	18
 Capítulo 2. Revisão bibliográfica	19
 2.Revisão bibliográfica	19
2.1 Catálise e catalisadores	19
2.2 Catalisadores heterogêneos.....	23
2.3 Espécies metálicas suportadas por polímeros	25
 Capítulo 3. Desenvolvimento de microesferas de alginato contendo íons Cu²⁺: Catalisadores para a síntese de pirazóis substituídos via reações <i>one-pot</i>.....	28
 3.Introdução	28
3.1 Experimental	30
3.1.1 Materiais.....	30
3.1.2 Preparo das microesferas de alginato de cálcio (Alg-Ca ²⁺).....	31
3.1.3 Preparo das microesferas de alginato de cobre (Alg-Cu ²⁺).....	31
3.1.4 Caracterização	32
3.1.5 Espectroscopia de infravermelho com transformada de ...	32
3.1.6 Difração de raios-X (DRX).....	32
3.1.7 Análise termogravimétrica (TGA)	32
3.1.8 Análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	33
3.1.9 Ponto de carga zero (PCZ)	33
3.1.10 Densidade de reticulação	34

3.1.11 Resistência a diferentes solventes	34
3.1.12 Estudo da atividade catalítica - procedimentos gerais	35
3.1.13 Ressonância magnética nuclear (RMN)	35
3.2 Resultados e discussão	37
3.3 Aplicação das microesferas para síntese catalítica de derivados de 4-organoselanil-1 <i>H</i> -pirazóis	44
3.4 Conclusão	52

Capítulo 4. Micropartículas de poli(ácido acrílico) recobertas com polietilenoimina contendo íons de Cu²⁺: Um potencial catalisador para a síntese de 3-arilselanilindol 54

4.Introdução	54
4.1 Experimental	56
4.1.1 Materiais.....	56
4.1.2 Preparo das micropartículas de PAAc.....	56
4.1.3 Preparo das micropartículas de PAAc recobertas com PEI (PAAc@PEI).....	56
4.1.4 Imobilização dos íons Cu ²⁺ em PAAc@PEI.....	57
4.2 Caracterização	57
4.3 Resistência a diferentes solventes	57
4.4 Experimentos de reuso	57
4.5 Resultados e discussão	58
4.6 Síntese de 3-arilselanilindol catalisada por PAAc@PEI/Cu ²⁺ ..	64
4.7 Conclusão	71

Capítulo 5. Síntese e imobilização de nanopartículas de Pd em quitosana funcionalizada: Um potencial catalisador para reações de Heck 73

5.Introdução	73
5.1 Experimental	74
5.1.1 Materiais.....	74
5.1.2 Síntese da QT funcionalizada com grupos fosfina (QTPh ₂)	74

5.1.3	Síntese e imobilização de PdNPs em #QTPPh ₂	74
5.1.4	Procedimentos gerais para reações de Heck.....	75
5.1.5	Experimentos de reutilização	76
5.2	Caracterização	76
5.2.1	Ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMN) .	77
5.2.2	Microscopia eletrônica de transmissão (MET)	77
5.3	Resultados e discussão	78
5.3.1	Caracterização do catalisador # QTPPh ₂ -Pd	78
5.4	Avaliação da atividade catalítica de #QTPPh ₂ -Pd em reações de Heck.....	91
5.5	Conclusão	97
6.	Considerações finais	98
7.	Referências	100
8.	Anexo – Espectros de RMN de ¹H e ¹³C	105

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de energia potencial em função do progresso da reação.	20
Figura 2. Representação da estrutura de um MOF, que consiste em aglomerados de metal como centro e moléculas orgânicas como ligantes. ¹⁴	25
Figura 3. Representação da estrutura química dos seguintes polissacarídeos: (a) Quitosana, (b) pectina, (c) amido e (d) alginato.	27
Figura 4. Estrutura química do alginato com unidades de ácido β -D-manurônico (M) e α -L-gulurônico (G).	29
Figura 5. Representação esquemática da interação iônica entre os íons cálcio (Ca^{2+}) e as cadeias de alginato.	29
Figura 6. Imagens obtidas por MEV das microesferas Alg- Ca^{2+} (a,b) e Alg- Cu^{2+} (c,d).	39
Figura 7. Espectro EDX obtido para a amostra Alg- Cu^{2+} .	40
Figura 8. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de Alg- Ca^{2+} e Alg- Cu^{2+} .	41
Figura 9. Curvas TG (a) e curvas DTG (b) obtidas para as amostras Alg, Alg- Ca^{2+} e Alg- Cu^{2+} .	42
Figura 10. Padrões de DRX obtidos para as amostras Alg, Alg- Ca^{2+} e Alg- Cu^{2+} .	43
Figura 11. Rendimento do produto 4a e percentual de cobre lixiviado (valor acumulado) após cada ciclo reacional.	48
Figura 12. Mecanismo proposto para a síntese dos derivados de 4-organoselanil-1H-pirazóis catalisada por Alg- Cu^{2+} .	52
Figura 13. Proposta de síntese de micropartículas de PAAc recobertas com PEI para estabilização e suporte de íons Cu^{2+} .	55
Figura 14. Espectros de FTIR obtidos para PAAc, PEI, PAAc@PEI e PAAc@PEI/ Cu^{2+} .	59
Figura 15. Curvas de (a) TG e (b) DTG obtidas para PAAc, PEI, PAAc@PEI e PAAc@PEI/ Cu^{2+} .	61
Figura 16. Imagens obtidas por MEV para as amostras (a) PAAc, (b) PAAc@PEI, e (c) PAAc@PEI/ Cu^{2+} .	62
Figura 17. Espectro de EDX obtido para a amostra PAAc@PEI/ Cu^{2+} .	63

Figura 18. Rendimento do produto 7a e percentual de cobre lixiviado (valor acumulado) após cada ciclo reacional.	69
Figura 19. Imagens obtidas por MEV para PEI@PAAc/Cu ²⁺ após a 5ª reutilização em diferentes magnificações. (a) x100 e (b) x1000.	70
Figura 20. Espectro de FTIR para PAAc@PEI/Cu ²⁺ após uso em cinco reações.	71
Figura 21. (a) Espectros de RMN de ¹³ C no estado sólido das amostras QT e QTPPh ₂ . (b) espectro de RMN de ³¹ P no estado sólido da amostra QTPPh ₂ .80	
Figura 22. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de QT, QTPPh ₂ , #QTPPh ₂ e #QTPPh ₂ -Pd.....	82
Figura 23. Padrões de DRX obtido para #QTPPh ₂ e #QTPPh ₂ -Pd.....	83
Figura 24. Imagens obtidas por MEV das amostras (a) QT, (b) QTPPh ₂ , (c) #QTPPh ₂ e (d) #QTPPh ₂ -Pd.	84
Figura 25. Espectros de EDX para as amostras de (a) QTPPh ₂ e (b) #QTPPh ₂ -Pd.....	85
Figura 26. Imagens obtidas por MET para a amostra #QTPPh ₂ -Pd. (a) Baixa e (b) alta magnificação. (c) Histograma distribuição de tamanho de partícula.	86
Figura 27. Curvas de TG (a) e DTG (b) obtidas para as amostras de QT, QTPPh ₂ , #QTPPh ₂ e #QTPPh ₂ -Pd.....	88
Figura 28. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de QT, #QT e #QT-Pd.....	89
Figura 29. Imagens obtidas por MEV das amostras #QT e #QT-Pd.....	89
Figura 30. (a) Imagens obtidas por MET para #QT-Pd e (b) distribuição de tamanho de partícula.....	90
Figura 31. Curvas de (a) TG e (b) DTG obtidas para as amostras QT, #QT, e #QT-Pd.....	91
Figura 32. Rendimento do produto 7a e perda de massa de catalisador (valor acumulado).	96
Figura 33. Efeito da concentração de Pd (em mol%) na síntese do produto 7a em MeCN.	97

Índice de tabelas

Tabela 1. Concentração de íons Ca^{2+} e Cu^{2+} nas microesferas e parâmetros determinados.	38
Tabela 2. Perda de massa das microesferas calculada após exposição a diferentes solventes.	44
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4a.	45
Tabela 4. Variação do escopo reacional para a síntese de 4-organoselanil-1H-pirazóis.....	48
Tabela 5. Variação de massa das micropartículas PAAc@PEI e PAAc@PEI/ Cu^{2+} após exposição em diferentes solventes.	64
Tabela 6. Condições experimentais para a síntese do produto 7a.	66
Tabela 7. Escopo reacional para a síntese de selanil-1H-indols (7a-f) catalisada com PAAc@PEI/ Cu^{2+}	67
Tabela 8. Otimização inicial para as reações de Heck utilizando 4-iodotolueno e acrilato de metila como reagentes.....	92
Tabela 9. Escopo da reação de Heck catalisada por $\text{#QTPPh}_2\text{-Pd}$ em MeCN.	94

Abreviaturas

#QT: Quitosana reticulada com glutaraldeído

#QT-Pd: Quitosana reticulada com glutaraldeído contendo PdNPs

#QTPPh₂: Quitosana funcionalizada com *p*-clorodifenilfosfina e reticulada com glutaraldeído

#QTPPh₂-Pd: Quitosana funcionalizada com *p*-clorodifenilfosfina e reticulada com glutaraldeído contendo PdNPs

Alg: Alginato

Alg-Ca²⁺: Microesferas de alginato reticuladas com íons Ca²⁺

Alg-Cu²⁺: Microesferas de alginato reticuladas com íons Ca²⁺ contendo íons Cu²⁺ adsorvidos

CCD: Cromatografia por camada delgada

CEME-Sul: Centro de Microscopia Eletrônica do Sul

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

DRX: Difração de raios-x

Ea: Energia de Ativação

FAAS: Espectroscopia por absorção atômica com chama

FTIR: Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

FURG: Universidade Federal do Rio Grande

IUPAC: União Internacional de Química Pura e Aplicada

LaSOL: Laboratório de síntese orgânica limpa

MET: Microscopia eletrônica de transmissão

MEV: Microscopia eletrônica de varredura

NPM: Nanopartículas metálicas

NPs: Nanopartículas

PAAc: Poli(ácido acrílico)

PAAc@PEI/Cu²⁺

PAAc@PEI: Partículas de poli(ácido acrílico) recobertas com polietilenoimina

PdNPs: Nanopartículas de paládio

PEI: Polietilenoimina

QT: Quitosana

QTPPh₂: Quitosana funcionalizada com *p*-clorodifenilfosfina

TG: Termogravimetria

THF: Tetraidrofurano

Capítulo 1. Introdução geral e objetivo

1. Introdução

Na indústria química mais de 80% dos processos de produção envolvem catálise, tornando essa uma tecnologia com grande influência no desenvolvimento tecnológico e socioeconômico.¹ O processo de catálise implica basicamente na adição de uma substância química ou agente externo que fornecerá um caminho alternativo para que a reação se processe com uma menor energia de ativação (E_a).² Comumente, a catálise é dividida em dois tipos, homogênea e heterogênea, de acordo com a fase em que se encontram o catalisador e os reagentes. Na catálise homogênea, o catalisador está no mesmo estado físico que os reagentes, e frequentemente dos produtos, o que pode resultar em uma alta eficiência. A grande maioria dos catalisadores homogêneos é composta por átomos de metal (de transição, geralmente), o que confere a esses catalisadores alta atividade e grande seletividade. No entanto, o limitante desse tipo de reação está na difícil separação do catalisador das matérias-primas bem como dos produtos.³ Já na catálise heterogênea os reagentes e o catalisador estão em estados físicos diferentes, em sua maioria, tem-se o catalisador na fase sólida.⁴ Embora catalisadores heterogêneos sejam considerados menos ativos e/ou seletivos, eles possuem alta estabilidade e são fáceis de separar do meio reacional.⁵ A fim de aproveitar as vantagens de ambos catalisadores (homo e heterogêneos), sistemas baseados na imobilização de átomos de metais em suportes sólidos vêm ganhando espaço em diferentes estudos.^{5,6} Esse tipo de sistema híbrido maximiza a eficiência atômica do metal, elevando a quantidade de sítios ativos na estrutura, o que resulta em um catalisador mais seletivo sem que haja perda das vantagens de uma catálise heterogênea (estabilidade e fácil separação).⁵

Diversos compostos como, por exemplo, zeólitas, sílicas e materiais carbonáceos, são utilizados para imobilizar espécies metálicas, entretanto, nos últimos anos os polímeros e os biopolímeros têm-se mostrado uma classe promissora de agentes de suporte e estabilização. Em geral, polímeros sintéticos e naturais apresentam alta massa molar, alta funcionalidade e são de fácil processamento, o que os torna um sistema muito atraente para formulação

de materiais híbridos (orgânico-inorgânico) potencialmente aplicáveis em catálise.⁷ Ademais, o número de estudos focados no desenvolvimento e aplicação de materiais poliméricos para uso em catálise heterogênea é ainda pequeno, o que reforça a importância de pesquisas nesse campo.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Preparar materiais híbridos formados por polímeros e espécies metálicas para uso em catalise heterogênea.

1.1.2 Objetivos específico

- Desenvolver metodologias originais e reprodutíveis para o preparo de novos materiais aplicáveis em catálise;
- Selecionar e utilizar polímeros (polissacarídeos e sintéticos) para o preparo dos materiais que possibilitem a imobilização e suporte de espécies metálicas de interesse;
- Avaliar as características físico-químicas, morfológicas e estruturais dos materiais híbridos preparados;
- Investigar a capacidade catalítica dos materiais preparados utilizando para isso reações de síntese orgânica previamente definidas;
- Avaliar a capacidade de reciclagem e reuso dos novos catalisadores heterogêneos.

Capítulo 2. Revisão bibliográfica

2. Revisão bibliográfica

Neste capítulo será apresentado, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes e inerentes à esta Tese. Serão abordadas inicialmente alguns conceitos sobre o processo de catálise e catalisadores. Posteriormente, será feita uma contextualização sobre catalisadores heterogêneos. Por fim, será discutida a importância de desenvolvimento de materiais híbridos baseados em polímeros e espécies metálicas.

2.1 Catálise e catalisadores

A catálise foi incorporada em processos químicos industriais há mais de um século. John Roebuck no século XVIII conseguiu desenvolver um processo de produção em câmara de chumbo para a síntese de ácido sulfúrico, a partir da oxidação do dióxido de enxofre na presença de óxido de nitrogênio.⁸ No entanto, até o século XIX não havia base científica para explicar os fenômenos catalíticos, foi então em 1836 que o fenômeno catalítico recebeu maior atenção, onde o químico Jöns Jacob Berzelius enfatizou a importância do uso de catalisadores em reações. Através de um processo de observação ele constatou que a presença de certas substâncias poderiam induzir atividades químicas no meio reacional.⁸ Ele denominou esse fenômeno como catálise.

Com o desenvolvimento dos estudos na área de físico-química, aumentou-se o interesse pela utilização de catalisadores no campo industrial, fato esse que contribuiu significativamente o desenvolvimento de novos catalisadores e processos catalíticos. Em 1901 Friedrich Wilhelm Ostwald definiu como catalisador uma substância capaz de acelerar a velocidade de uma reação química.⁹ Desde então, a catálise é uma tecnologia constantemente explorada, pois muitas vezes é essencial para o desenvolvimento de uma química mais verde e sustentável. O preciso controle da seletividade catalítica pode produzir moléculas termodinamicamente viáveis o que é um conceito importante para o desenvolvimento de processos limpos.¹⁰ É um processo químico capaz de aumentar a velocidade de uma reação química e o catalisador é a substância responsável pelo aumento dessa

velocidade o qual é restaurado ao final do processo catalítico, ou seja, não influencia na composição do equilíbrio termodinâmico após o termino da reação.¹¹

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) definiu um catalisador como “uma substância que aumenta a velocidade de uma reação sem modificar a energia de Gibbs padrão da reação”, ou seja, a catálise nada mais é que a ação do catalisador.¹² Então basicamente, o catalisador é uma substancia que fornece um caminho alternativo para que a reação se processe, esse caminho por sua vez possui uma menor energia de ativação (E_a) e faz com que a reação se processe mais rapidamente (**Figura 1**).

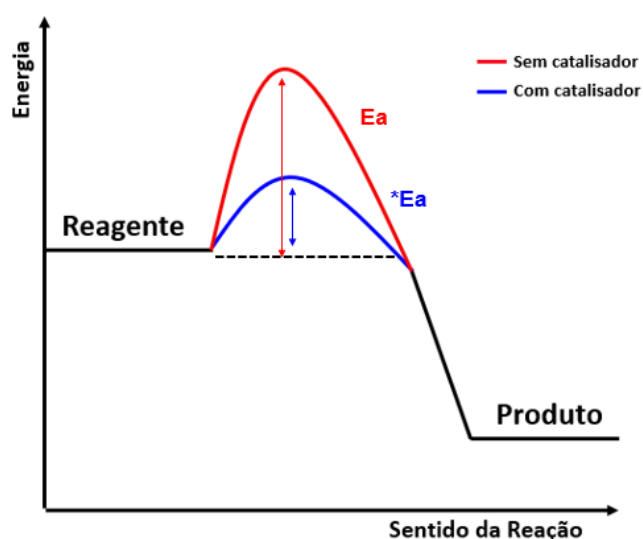


Figura 1. Diagrama de energia potencial em função do progresso da reação.

Fazendo uma breve análise da figura acima é possível observar que a energia da reação ela independe do caminho. Mas na presença do catalisador a reação transcorre por um mecanismo com menor E_a .¹³ Cabe salientar que são considerados catalisadores substâncias químicas que influenciem diretamente na velocidade da reação, ou seja, calor, luz ou eletricidade não são considerados catalisadores. Dentre as diferentes classificações e tipos de reações, catalisadores são comumente divididos em homogêneo e heterogêneo.¹⁴

Em uma catálise homogênea, o catalisador encontra-se na mesma fase dos reagentes e produtos, os quais geralmente estão em solução. A catálise

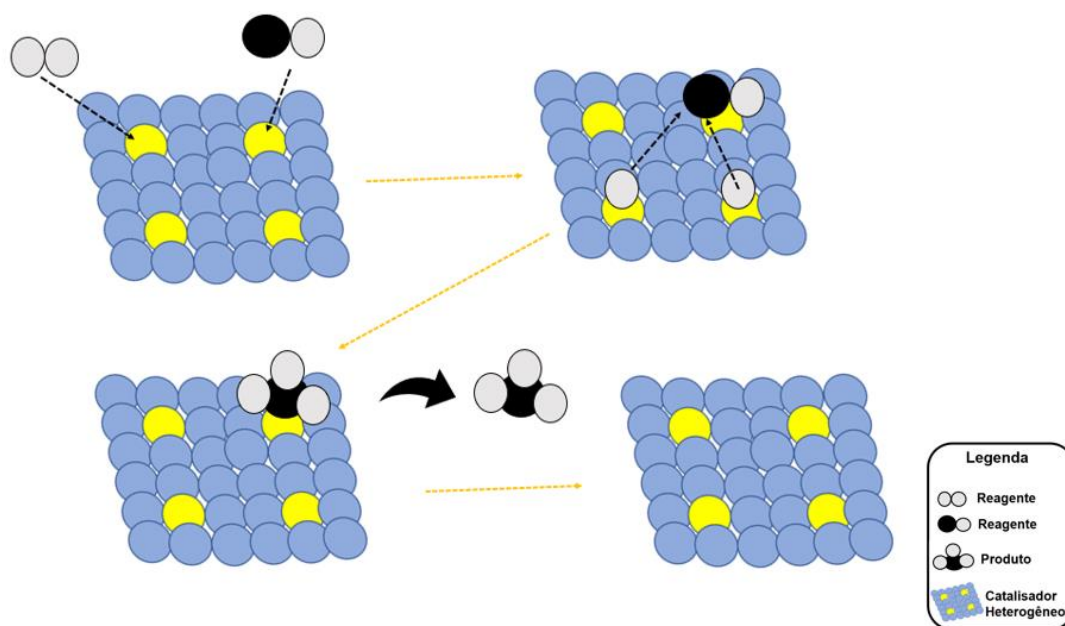
homogênea se tornou um processo muito importante para o crescimento industrial, estando constantemente presente na indústria da química fina. Dentre os catalisadores homogêneos tipicamente conhecidos encontram-se ácido-base de Brønsted-Lowry, onde esse tipo de sistema é baseado em uma catalise específica em que as moléculas do solvente são protonadas ou desprotonadas e agem como catalisador da reação, ou seja, significa que os próprios ácidos ou bases catalisam a reação, no entanto esse sistema pode não oferecer seletividade e pode apresentar baixa reatividade.¹⁵

Outro processo catalítico homogêneo muito comum é a catalise metálica. Nesse tipo de sistema átomos de metais ou complexos metálicos solúveis no meio reacional são utilizados como espécie catalítica, o mesmo apresenta alta seletividade e rendimentos elevados.¹⁶ No entanto nesses processos há uma certa dificuldade de separar o catalisador do meio reacional exigindo processos extras de purificação. Ainda, com o tempo esses compostos são envenenados pelo meio reacional. Isso ocorre quando o meio reacional acaba inativando o catalisador, ou seja, as moléculas do meio interagem com os sítios ativos do catalisador impedindo-o de interagir com os reagentes e inibindo a reação.¹⁷

Mais recentemente, na catalise homogênea, moléculas orgânicas têm sido investigadas como organocatalisadores, com o intuito de produzir uma química mais verde e sustentável¹⁸. De modo geral, um organocatalisador é uma molécula orgânica, pequena e livre de metal. A mesma pode se ligar nos reagentes covalentemente ou por interações de baixa energia (van der Waals, dipolo-dipolo, etc.) e com isso formando produtos mais rapidamente. No entanto, esse sistema apresenta desafios, como necessidade de grande quantidade de catalisador, e baixa estereosseletividade.¹⁸

Embora apresentem vantagens esses sistemas monofásicos de catálise apresentam grandes desvantagens do ponto de vista de uma aplicação industrial. Uma delas é a separação e recuperação do catalisador que pode não ser efetiva e causar a contaminação do produto desejável. Além disso, dependendo do processo, a purificação pode se tornar um processo laborioso, o que acarreta em custos extras e maior geração de resíduos. Nesses casos a reciclagem e reutilização do catalisador pode apresentar grandes desafios ao tentar aplicar esses materiais em grande escala.¹⁹

Diferente da catálise homogênea, em uma catálise heterogênea catalisadores e reagentes encontram-se em estados físicos diferentes. Nesse caso tem-se geralmente o catalisador no estado sólido. Nessa situação a catálise ocorre na interface do sólido, onde ocorre a adsorção das espécies químicas reagentes pelos sítios ativos do catalisador (**Esquema 1**).



Esquema 1. Representação esquemática do processo de catálise na interface de um sólido.

Dentre as vantagens de uma reação de catálise heterogênea, destacam-se a facilidade de recuperação do catalisador, o que elimina processos de purificação, e maior estabilidade, podendo ser utilizados em mais de uma reação²⁰. No entanto, catalisadores heterogêneos tendem a ser menos seletivos que catalisadores homogêneos. Além disso, muitas vezes apresentam produtos com rendimentos menores.²⁰ Para lidar com essas limitações, diversos estudos estão sendo realizados a fim de aprimorar o design dos catalisadores heterogêneos, visando, por exemplo, ampliar seletividade dos mesmos.

2.2 Catalisadores heterogêneos

O desenvolvimento de novos catalisadores heterogêneos tem sido estudado nos últimos anos como uma alternativa à catalisadores homogêneos pois os mesmos oferecem processos mais limpos, fácil recuperação e reutilização de modo contínuo como mencionado na seção anterior.¹

Alguns materiais sólidos podem ser utilizados como catalisadores heterogêneos como resinas aniônicas, óxidos inorgânicos, materiais mesoporosos e zeólitas. No entanto para serem considerados bons catalisadores heterogêneos os mesmos devem apresentar alta quantidade de sítios ácidos e/ou básicos de Lewis e Brønsted e uma alta área de superfície.²¹

Na literatura é possível encontrar diversos trabalhos utilizando resinas aniônicas com catalisador heterogêneo para a produção de biodiesel, embora apresentem características favoráveis como a capacidade de transesterificar e purificar o produto simultaneamente, a maioria dos estudos apresenta conversões mais baixas quando comparadas com processos homogêneos.²² Também são relatados na literatura o uso de zeólitas como catalisadores heterogêneos ácidos, mas devido as reações serem realizadas em fase líquida a desativação do catalisador é inevitável.²³ O mesmo é descrito para a utilização de óxido inorgânicos onde muitas vezes são necessários processos adicionais de suporte desses compostos, e ainda assim os mesmos não são tão eficientes quanto catalisadores homogêneos.

Um processo que vem se destacando na síntese e produção de catalisadores heterogêneos é a heterogeneização de catalisadores homogêneos. Neste tipo de abordagem o catalisador homogêneo é imobilizado em um suporte sólido insolúvel no meio reacional, nesse sistema a recuperação é fácil e direta.²⁴ A heterogeneização de sistemas catalíticos homogêneos é realizada com o intuito de modificar catalisadores homogêneos deixando-os em fases separadas e assim facilitando sua separação. Esse tipo de material é referido na literatura como material híbrido,²⁵ conceito este que foi instituído em meados dos anos 60. De forma geral esses materiais contêm espécies metálicas ou outras moléculas cataliticamente ativas, suportadas em uma matriz sendo, portanto, heterogêneo em relação ao meio reacional.¹³ A molécula ativa em tais catalisadores deve garantir as vantagens de sistemas catalíticos homogêneos como, por exemplo, alta seletividade e resistência ao

meio reacional, enquanto a aplicação da matriz deve garantir a fácil separação dos catalisadores e maior estabilidade.¹²

Materiais híbridos são comumente empregados para se referir a um sistema composto por uma porção orgânica (suporte) e uma espécie catalítica inorgânica (metal). Nesse caso, o termo híbrido faz referência à combinação de substâncias orgânicas e inorgânicas. Existem muitos materiais estruturalmente diferentes disponíveis para a imobilização de catalisadores homogêneos.²⁶ Os mais comuns são sílicas, zeólitas, materiais carbonáceos e polímeros. Em geral, os suportes devem ser insolúveis em solventes orgânicos e mecanicamente resistentes para serem estáveis ao longo das possíveis condições reacionais extremas, bem como aos processos de reciclagem.

Como já mencionado, o uso de materiais híbridos como catalisadores, oferece uma série de vantagens, mas também podem apresentar desvantagens. Dentre essas tem-se, por exemplo, a lixiviação das espécies metálicas durante a reação, fraca interação entre o suporte e o catalisador, baixa acessibilidade do sítio catalítico pelos reagentes, o que depende não só da quantidade, mas também do tamanho das partículas e da porosidade do suporte. Em contrapartida essas desvantagens podem ser drasticamente reduzidas se o processo de imobilização for adequado.²⁷

O processo de imobilização pode ocorrer através da ligação covalente entre o suporte e as espécies catalíticas, ou ainda através de interações iônicas. No entanto, às vezes, a separação entre os métodos não é clara. Este é, por exemplo, o caso da transição de uma ligação metal-suporte puramente iônica (eletrostática) para uma ligação metal suporte covalente (coordenativa).²⁸

No primeiro caso ocorre a ligação entre a espécie metálica e um (ou mais) ligante do material de suporte em posição distante do átomo coordenado, é o caso de estruturas metal-orgânicas (MOFs) (**Figura 2**).

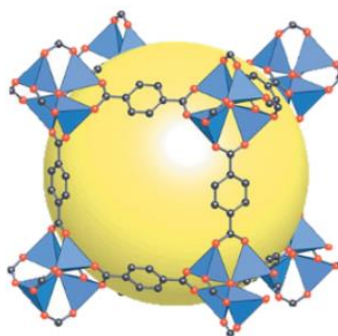


Figura 2. Representação da estrutura de um MOF, que consiste em aglomerados de metal como centro e moléculas orgânicas como ligantes.¹⁴

De acordo com IUPAC um MOF é definido como "uma rede de coordenação com ligantes orgânicos contendo cavidades potencialmente vazias". Dentre as características distintas desses materiais estão alta porosidade, grande área de superfície e baixa densidade de estrutura. Porém a utilização desses materiais como catalisadores heterogêneos é limitada uma vez que a quantidade de sítios ativos na estrutura em alguns casos pode ser considerada baixa.^{14,29}

Já em processos de imobilização não covalente a imobilização da espécie metálica decorre principalmente de interações eletrostáticas, uma adsorção relativamente forte, ou aprisionamento do catalisador dentro das cavidades do suporte. De forma geral consiste na imobilização de um composto catiônico sobre uma superfície de suporte carregada negativamente. Desta forma, a superfície carregada atuará como o contra-ânion do complexo. Além disso, a troca iônica de uma espécie pode atuar como um ligante coordenado. Dentre os suportes com essas propriedades polímeros e biopolímeros têm se mostrado uma classe promissora de agentes de suporte e estabilização de espécies metálicas.³⁰

2.3 Espécies metálicas suportadas por polímeros

O uso de espécies metálicas em catálise homogênea é algo amplamente difundido em síntese orgânica, a qual é baseada no uso de metais de transição, entre os mais comuns encontram-se paládio, platina, rutênio e cobre. Embora esse tipo de catalise seja eficiente, utilizar catalisadores metálicos homogêneos pode acarretar em algumas inconveniências como, por exemplo, a

contaminação do produto.³¹ Ainda, em suspensão esses compostos tendem a se aglomerar devido à alta energia de superfície o que pode diminuir sua ação catalítica.³² Outro ponto, é que o catalisador pode acabar reagindo com o solvente ou com os reagentes de forma irreversível o que acaba inibindo o mesmo. Como descrito na seção anterior, a heterogeneização desses compostos pode ser uma solução para esses empecilhos. Nesse caso o catalisador homogêneo imobilizado mantém sua esfera de coordenação, o que tem efeito fundamental em sua atividade catalítica. Alguns catalisadores homogêneos metálicos podem reagir de forma irreversível com o suporte fazendo com que não interagem entre si, evitando sua desativação e aumentando sua atividade.

O uso de polímeros como materiais de suporte para espécies metálicas é altamente atraente, pois existem diversos tipos de polímeros (sintéticos e naturais) que podem ser usados separadamente ou combinados resultando em materiais com tamanhos variados e morfologia ajustável.² Além disso, alguns polímeros podem ser facilmente processados resultando em materiais com diferentes formas (por exemplo, géis, filmes, micropartículas, entre outros)³³. No geral, as cadeias poliméricas contêm grupos funcionais com a capacidade de ligar com íons metálicos causando um efeito de ancoragem. Esse aspecto permite muitas vezes a síntese de nanopartículas metálicas *in situ*. Ainda, essas interações evitam a lixiviação do metal.

Os polissacarídeos abrangem o grupo de polímeros naturais composto de unidades de sacarídeos unidas por ligações glicosídicas (**Figura 3**).

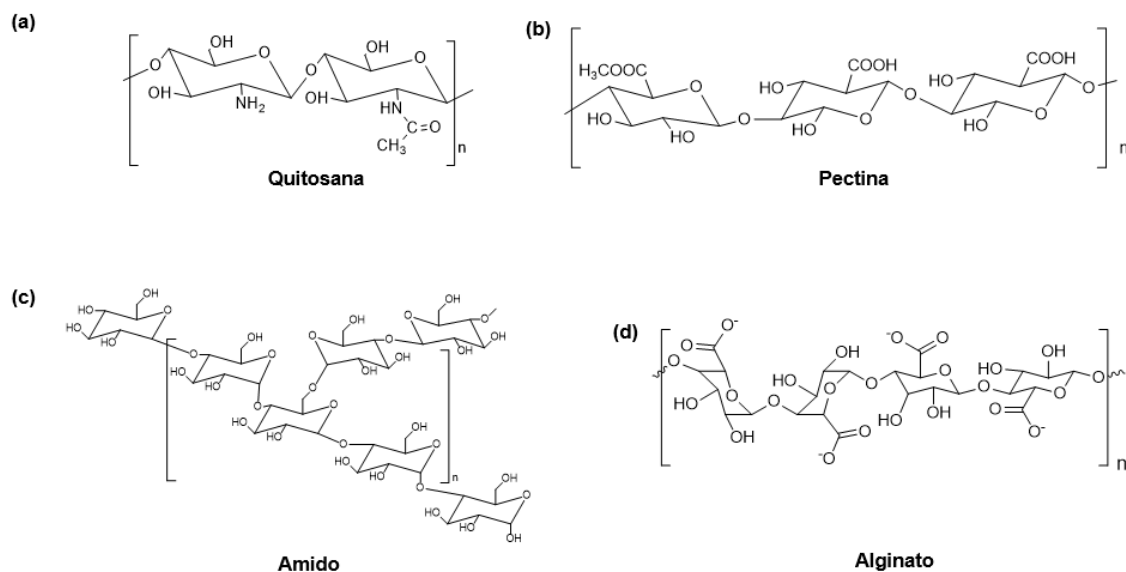


Figura 3. Representação da estrutura química dos seguintes polissacarídeos:

(a) Quitosana, (b) pectina, (c) amido e (d) alginato.

Estes podem conter muitos grupos funcionais (hidroxila, amina e carboxilato) distribuídos ao longo de sua cadeia principal, o que aumenta sua interação com espécies metálica.³⁴ Já polímeros sintéticos são compostos orgânico obtidos geralmente por reações de adição ou condensação, são quimicamente estáveis, resistentes e passíveis de modificações químicas devido a abundância de grupos funcionais. Por possuírem um alto massa molar a utilização de materiais poliméricos como agentes estabilizantes é capaz de compensar as forças atrativas de van der Waals através de forças de repulsão estérica, uma vez que o centro metálico é envolto por um material estericamente volumoso, como é o caso dos polímeros.

Com base no que foi exposto nos próximos capítulos desta Tese serão apresentados três estudos, onde foi realizado a heterogeinização de catalisadores homogêneo suportando espécies metálicas em diferentes matrizes poliméricas.

Capítulo 3. Desenvolvimento de microesferas de alginato contendo íons Cu^{2+} : Catalisadores para a síntese de pirazóis substituídos via reações *one-pot*

3. Introdução

A natureza ambientalmente amigável do cobre (Cu) torna-o um metal amplamente utilizado em reações orgânicas, além disso seus diferentes estados de oxidação (Cu^0 , Cu^{1+} e Cu^{2+}) ampliam seu campo de atuação em catálise⁷. A comunidade científica busca constantemente maneiras eficientes de separar catalisadores homogêneos do meio reacional para sua posterior reciclagem, nesse sentido o uso de catalisadores heterogêneos na forma de nano e microesferas surge como alternativa aos catalisadores comumente utilizados.³⁴ Geralmente essas microesferas são compostas de uma espécie metálica e um composto químico que possui grupos funcionais que permitam a sua imobilização e suporte. Dentre os vários compostos químicos utilizados para esse fim, nota-se um aumento considerável nos últimos anos do uso de polímeros naturais, principalmente polissacarídeos. A utilização de polissacarídeos no desenvolvimento de novos materiais catalíticos tem sido amplamente reportada possivelmente em razão de suas atraentes propriedades, as quais incluem biodegradabilidade, alta funcionalidade, baixo custo e origem renovável.³⁵

O alginato (Alg) (**Figura 4**) é um polissacarídeo encontrado em algas marinhas e em algumas espécies de bactérias. É um polímero não ramificado formado por unidades de ácido β -D-manurônico (M) e α -L-gulurônico (G) unidas por ligações glicosídicas. Dependendo da espécie bacteriana ou da alga de onde extraído, a estrutura do Alg pode apresentar regiões formadas por blocos MM, GG ou ainda MG. Além disso, o Alg possui diversos grupos hidroxilas ($-\text{OH}$) e carboxilatos ($-\text{COO}^-$) em sua estrutura o que lhe permite formar ligações de hidrogênio intra e intermolecular.³³

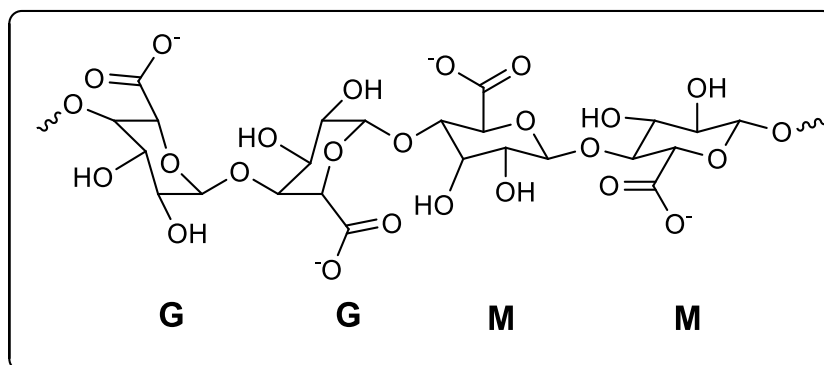


Figura 4. Estrutura química do alginato com unidades de ácido β -D-manurônico (M) e α -L-gulurônico (G).

A natureza aniônica do Alg, decorrente de seus grupos carboxilatos, o torna facilmente moldável e reticulável quando em contato com cátions divalentes sendo o cálcio (Ca^{2+}) o mais utilizado. Vários estudos relatam a formação de redes poliméricas fortemente reticuladas ao se adicionar Alg em soluções de Ca^{2+} .³³ Isso ocorre devido à uma forte interação iônica entre os grupos carboxilatos do Alg e os íons Ca^{2+} resultando em uma estrutura conhecida como *egg-box* (caixa de ovo, na tradução livre),³⁶ o qual está representado na **Figura 5**.

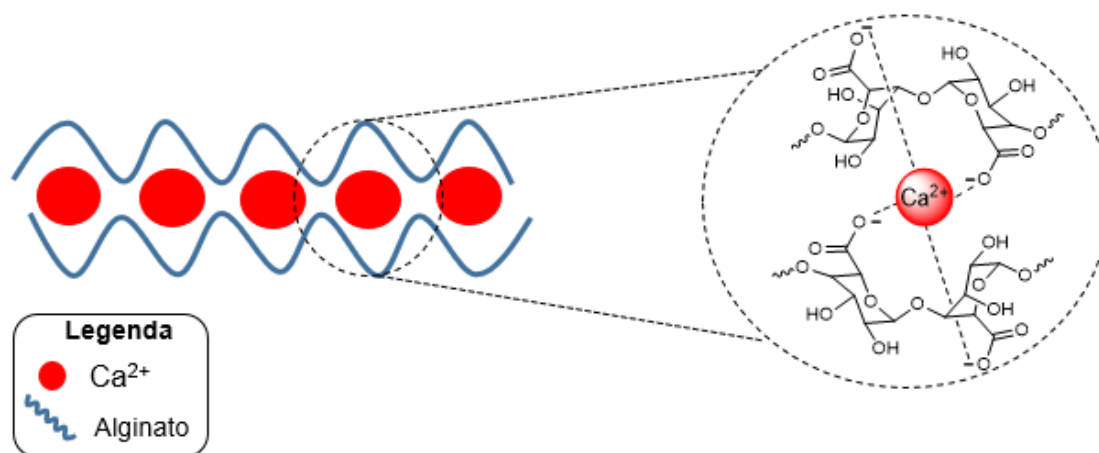


Figura 5. Representação esquemática da interação iônica entre os íons cálcio (Ca^{2+}) e as cadeias de alginato.

Considerando as informações anteriores, o presente estudo descreve o preparo de um material híbrido obtido a partir da substituição parcial dos íons Ca^{2+} utilizados na reticulação do Alg por íons Cu^{2+} , com o objetivo de utilizar o

sistema resultante como catalisador. Nesse sentido, a atividade catalítica de microesferas de Alg contendo Cu^{2+} foi testada em reações de ciclocondensação para formação de ligações C–N. Reações de ciclocondensação são comumente utilizadas para a formação de compostos heterocíclicos aromáticos de extrema importância e que são encontrados em diversos fármacos e compostos agroquímicos como, por exemplo, os pirazóis.³⁷

Os pirazóis são uma importante classe de compostos heterocíclicos formado por cinco átomos sendo dois de nitrogênio. Esses compostos nitrogenados são biologicamente ativos e sua síntese geralmente ocorre pela reação de hidrazinas com aldeídos ou cetonas e compostos 1,3-dicarbonílicos através de reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por metais de transição. Diversos protocolos descritos para esse tipo de síntese utilizam o CuI como catalisador.³⁷ A fim de potencializar as propriedades biológicas dos pirazóis, os químicos orgânicos sintéticos têm demonstrado interesse em sintetizar derivados pirazólicos substituídos com átomos de selênio, os quais possuem atividade biológica já bem conhecida.^{38,39} Por consequência, a busca por métodos eficientes de síntese e derivatização continua sendo um desafio já que métodos tradicionais para a ligação C–Se frequentemente requerem condições severas de reação. A fim de superar essas limitações o presente estudo relata o preparo de um novo catalisador para síntese de pirazóis dissustituídos.³⁷

3.1 Experimental

3.1.1 Materiais

Alginato de sódio (Alg) de viscosidade média (razão M/G aproximada de 1,56 e massa molar variando entre 80 e 120 kDa) extraído de algas marrons foi adquirido da Sigma-Aldrich (EUA). Cloreto de cálcio (CaCl_2 , PA), cloreto de cobre (II) di-hidratado ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PA), dimetilsulfóxido (DMSO, PA), dimetilformamida (DMF, PA), tetraidrofurano (THF, PA), etanol (PA), 1,3-dicetonas e hidrazinas foram adquiridos da Synth (Brasil). Os disselenetos foram previamente sintetizados pelo grupo de pesquisa LaSOL (UFPEL-Brasil).^{14,15}

3.1.2 Preparo das microesferas de alginato de cálcio (Alg-Ca²⁺)

As microesferas de Alg foram preparadas pelo método de gelificação ionotrópica, usando CaCl₂ como agente de reticulação. Alg (600 mg) foi solubilizado em água destilada (30 mL) à temperatura ambiente por 12 h. Depois, a solução de Alg (2% m/v) foi transferida para uma seringa de plástico equipada com uma agulha (diâmetro interno de 1,0 mm) e, então, cuidadosamente adicionada gota a gota em uma solução aquosa de CaCl₂ (5% m/v, 50 mL, agitação suave). As microesferas de Alg-Ca²⁺ foram deixadas por 4 h na solução de CaCl₂ à temperatura ambiente para maturação. Por fim, as microesferas foram recuperadas por filtração, lavadas com água destilada (~500 mL) para eliminar o excesso de íons cálcio e, em seguida, secas em estufa a 40 °C por 48 h.

3.1.3 Preparo das microesferas de alginato de cobre (Alg-Cu²⁺)

Para preparar as microesferas de Alg-Cu²⁺, as microesferas de Alg-Ca²⁺ (~600 mg) secas foram imersas em uma solução de CuCl₂ (0,01 mol/L, 25 mL, pH ~7) à temperatura ambiente por 4 h sob agitação branda (100 rpm) para a troca iônica entre os íons Ca²⁺ e Cu²⁺. Após esse período, as microesferas Alg-Cu²⁺ foram recuperadas, lavadas com água destilada (~500 mL) e secas em estufa (40 °C por 48 h). A concentração Cu²⁺ retida nas microesferas foi determinada utilizando a técnica de Espectroscopia de Absorção Atômica por Chama (FAAS, Shimadzu, Japão), operando conforme descrito por Souza et al.³⁹. A concentração de íons Cu²⁺ nas microesferas foi calculada pela equação (1):

$$[Cu^{2+}] = \frac{(C_o - C_F) \times V}{m} \quad (1)$$

Onde C_o (mg/L) é a concentração inicial de íons de Cu²⁺ na solução estoque, C_F (mg/L) é a concentração final após adsorção (determinada na solução estoque e na água utilizada na lavagem das microesferas), V (L) é o volume da solução e m (g) é a massa seca da amostra de micropartículas. Este procedimento foi realizado em triplicata. Além disso, a concentração de íons

cálcio retidos nas microesferas Alg-Ca²⁺ e lixiviados após o processo de troca iônica foram também quantificados utilizando um protocolo semelhante.

3.1.4 Caracterização

As diferentes amostras de microesferas obtidas (Alg-Ca²⁺ e Alg-Cu²⁺) bem como o Alg foram caracterizados utilizando as técnicas de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), difração de raios-X (DRX), análises termogravimétricas (TGA), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectrometria de energia dispersiva de raios-X (EDX).

3.1.5 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A composição química das microesferas preparadas foi avaliada por FTIR utilizando um equipamento da marca Shimadzu, modelo IR-Affinity-1 (Japão). Para as análises, foram preparadas pastilhas contendo as amostras sólidas previamente maceradas e misturadas a KBr anidro. As análises foram realizadas em um intervalo de comprimento de onda de 400 a 4000 cm⁻¹ com 100 varreduras por amostra com resolução de 2 cm⁻¹.

3.1.6 Difração de raios-X (DRX)

As análises de DRX foram realizadas em convênio com outra instituição (CEME-Sul/FURG de Rio Grande). As medidas de DRX foram feitas em um difratômetro da marca Siemens, modelo D500 (Alemanha) equipado com uma fonte de radiação Cu-K_α ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$), utilizando uma tensão de 40 kV e uma corrente de 1,75 mA. As medidas foram feitas em um ângulo de varredura (2θ) de 5 a 70°, com resolução de 0,02° e velocidade de varredura de 2 °/min. As amostras foram analisadas na forma de pó.

3.1.7 Análise termogravimétrica (TGA)

As análises de TGA foram realizadas no equipamento SDT Q600, da marca TA Instruments, modelo TA60 (EUA) em uma faixa de temperatura de 30 a 500 °C, sob um fluxo de N_{2(g)} de 100 mL/min, a uma taxa de aquecimento

de 10 °C/min. Amostras com massa entre 5,0 a 10,0 mg foram pesadas previamente e, então, colocadas em um porta amostra de platina hermeticamente fechado antes da análise.

3.1.8 Análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As imagens obtidas por MEV também foram realizadas em convênio com outra instituição (CEME-Sul/FURG - Rio Grande). A avaliação morfológica das amostras Alg-Ca²⁺ e Alg-Cu²⁺ foi realizada com auxílio de um MEV da marca JEOL, modelo JSM - 6610LV (EUA) equipado com uma microsonda de espectrometria de energia dispersiva de raios-X (EDX) utilizada para avaliar a composição química e mapeamento da superfície dos materiais. Para a obtenção das imagens de MEV, a porção superficial de cada amostra foi previamente metalizada com uma fina camada de Au em um metalizador da marca DentonVacuum, modelo Desky (EUA). As imagens foram obtidas a partir de regiões de superfície utilizando uma aceleração potencial de 15 kV e duas magnificações (x55 e x2000).

3.1.9 Ponto de carga zero (PCZ)

A determinação do pH de ponto de carga zero (pH_{PCZ}) foi realizado seguindo o seguinte protocolo. Tubos falcon foram preenchidos com 50 mL de uma solução de NaCl (0,1 mol/L) a temperatura ambiente. Posteriormente, o pH inicial das soluções contidas nos tubos foi ajustado para diferentes valores (2–10) utilizando para isso soluções de HCl (0,1 mol/L) ou NaOH (0,1 mol/L) e um medidor de pH Hannah Instruments (modelo HI2211, EUA). Em seguida, amostras das microesferas (200 mg) foram adicionadas a cada um desses tubos com diferentes pHs. Todos os frascos foram mantidos sob agitação (agitador orbital 150 rpm) por 24h a temperatura ambiente. Posteriormente o pH final de cada solução foi medido. Por fim um gráfico reportando a diferenças de valores final e inicial de pH ($\Delta\text{pH} = \text{pH}_{\text{final}} - \text{pH}_{\text{inicial}}$) *versus* os valores iniciais de pH foi plotado. O pH onde a variação de pH é igual à zero foi atribuído como sendo o PCZ de cada amostra de microesfera.

3.1.10 Densidade de reticulação

A densidade de reticulação das microesferas foi estimada de acordo com o protocolo descrito por Gupta et al.¹⁶, o qual se baseou na equação de Flory-Rehner. Amostras secas foram pesadas (200 mg) e colocadas em frascos com água destilada (50 mL, temperatura ambiente). Em seguida, as microesferas inchadas (ou intumescidas) foram coletadas, o excesso de água da superfície foi retirado e, então, estas foram pesadas novamente. A partir desses dados, foi calculado o grau de intumescimento (S) de cada amostra na condição de equilíbrio (Equação 2). Os valores da densidade de reticulação (U_e) foram calculados posteriormente utilizando as equações (3) a (5):

$$S = (m_i - m_s)/m_s \quad (2)$$

$$M_c = V_p + \chi(V_p)^2 + \frac{\ln(1-V_p)}{V_s d_r} \left[\sqrt[3]{V_p} - \frac{V_p}{2} \right] \quad (3)$$

$$V_p = \frac{1}{(1+S)} \quad (4)$$

$$U_e = \frac{1}{M_c} \quad (5)$$

onde m_i e m_s são a massa das microesferas nos estados intumescido e seco, M_c é a massa molar média entre as reticulações, V_s é o volume molar do solvente (18 cm³/mol), χ é o parâmetro de interação polímero-solvente (0,49), V_p é a fração volumétrica de polímero na massa inchada, S (g_{água}/g_{microesferas}) é o grau de intumescimento em equilíbrio e d_r é a densidade do polímero (1,6 g/cm³).¹⁶

3.1.11 Resistência a diferentes solventes

Este teste foi realizado com as microesferas Alg-Ca²⁺ e Alg-Cu²⁺ a fim de avaliar a resistência destas frente à exposição a diferentes solventes. Para isso foi utilizado um método gravimétrico onde a variação de massa foi examinada. Assim, 200 mg de cada amostra foram imersos em 30 mL de um solvente pré-selecionado (água destilada, DMSO, DMF, THF ou etanol) a 75 °C por 24 h. O sistema foi mantido sob agitação constante a 250 rpm. Depois disso, as amostras foram recuperadas e secas em estufa (40 °C) até um peso

constante. A porcentagem de variação de peso (Δm) foi calculada utilizando a equação (6):

$$\Delta m (\%) = \left[1 - \frac{m_f}{m_0} \right] \times 100 \quad (6)$$

onde m_f (mg) é o peso da amostra após a exposição ao solvente, enquanto m_0 (mg) se refere ao seu peso inicial. Esses experimentos foram realizados em triplicata e os resultados são expressos como média $\pm$ desvio padrão.

3.1.12 Estudo da atividade catalítica - procedimentos gerais

A atividade catalítica das microesferas Alg-Cu²⁺ foi avaliada na síntese dos derivados de 4-organoselanil-1*H*-pirazóis **4a-j** por meio de reações de ciclocondensação seguidas por reações de selenação direta das ligações C-H, catalisadas por cobre, com base nos métodos já descritos na literatura.¹⁴ As reações foram realizadas da seguinte forma: Em um balão de reação (25 mL) foi adicionada uma mistura das respectivas 1,3-dicetonas **1a-c** (1,0 mmol), hidrazinas **2a-d** (1,0 mmol), disselenetos de diorganoila **3a-e** (0,50 mmol) e microesferas de Alg-Cu²⁺ (4,0 mg ou 0,06 mmol de Cu²⁺ por amostra) em DMSO (1,0 mL). A reação foi agitada a 100 °C em ar atmosférico até o consumo completo dos materiais de partida. Após o desaparecimento total dos materiais de partida, foi adicionado acetato de etila (3 x 5 mL) e a mistura de reação foi então separada do catalisador usando uma pipeta Pasteur seguida por uma filtração. O solvente foi evaporado e o produto foi isolado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (98:2% v/v) como eluente. Todos os produtos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN de ¹H) e carbono-13 (RMN de ¹³C).¹⁷ Após a reação, as microesferas Alg-Cu²⁺ recuperadas foram lavadas com água destilada e secas sob vácuo. As microesferas regeneradas oportunamente foram reutilizadas diretamente em reações subsequentes.

3.1.13 Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN de ¹H) foram obtidos a 400 MHz utilizando um espectrômetro Bruker DPX 400

(Austrália). Para aquisição dos espectros CDCl_3 e DMSO-d_6 foram utilizados como solventes deuterados. Os deslocamentos químicos são reportados em ppm e o tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como referência interna. As constantes de acoplamento (J) são relatadas em Hertz. As abreviaturas para denotar a multiplicidade de um sinal particular são *s* (singleto), *d* (duplete), *t* (triplete), *q* (quarteto), *quint* (quinteto) e *m* (multiplete).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram obtidos a 100 MHz no espectrômetro Bruker DPX 400 (Austrália). Os deslocamentos químicos são reportados em ppm e os picos relativos aos solventes CDCl_3 e DMSO-d_6 foram utilizados como referencial.

3.2 Resultados e discussão

As microesferas reticuladas ionicamente com íons Ca^{2+} mostraram uma alta concentração desses íons que foram parcialmente trocados por íons Cu^{2+} após sua imersão na solução de cobre como observado na **Tabela 1**. As trocas iônicas causaram a imobilização de 6,7 mg de íons Cu^{2+} na matriz Alg, enquanto que cerca de 70 mg de Ca^{2+} foram lixiviados. Em geral, a orientação dos grupos carboxilato e hidroxila na unidade G do Alg favorecem a coordenação dos íons divalentes, resultando em quelatos estáveis⁴⁰. Alguns estudos indicam que os íons Cu^{2+} interagem preferencialmente com a espinha dorsal da matriz do Alg, devido às ligações de coordenação favorecidas pelas propriedades paramagnéticas do cobre.⁴¹ Como resultado, a imobilização dos íons Cu^{2+} no Alg causa lixiviação parcial do Ca^{2+} devido ao processo de troca iônica.⁴⁰

Conforme observado, a concentração de Cu^{2+} imobilizado na matriz de Alg foi notavelmente menor que a concentração de Ca^{2+} lixiviado (**Tabela 1**), o que pode ser explicado pelas diferenças de raios iônicos desses íons. Os íons Cu^{2+} possuem um raio iônico menor (0,73 Å) quando comparado aos íons Ca^{2+} (0,99 Å), o que por sua vez afeta o processo de coordenação. Durante a coordenação dos íons Cu^{2+} , as cadeias de Alg devem estar mais próximas, o que acaba restringido devido a forças de impedimento estérico. Por outro lado, a aproximação das cadeias Alg facilita interações intermoleculares, reduzindo a disponibilidade de grupos funcionais para coordenar com os íons Cu^{2+} .⁴² Este comportamento também pode explicar as discrepâncias observadas para as propriedades listadas na **Tabela 1** onde, os processos de troca iônica causaram a redução no tamanho médio das microesferas de Alg- Cu^{2+} quando comparadas com as microesferas Alg- Ca^{2+} . Por outro lado, a densidade de reticulação das microesferas contendo Cu^{2+} foi maior, sugerindo que o aumento das interações intermoleculares na matriz Alg aumenta a densidade de reticulação ao mesmo tempo em que o tamanho médio das microesferas diminui. Esse comportamento corrobora com outros estudos relatados na literatura.⁴³

Além de afetar o tamanho médio e a densidade de reticulação, a troca parcial de íons Ca^{2+} por íons Cu^{2+} parece também alterar alguns aspectos relacionados à superfície das microesferas. Como mostrado na **Tabela 1**, os

valores de pH_{PCZ} (ou seja, o pH no qual as cargas positivas na superfície das microesferas são iguais às cargas negativas) determinados para as microesferas mostraram uma variação significativa. As microesferas Alg- Ca^{2+} apresentaram PCZ em pH 6,46, o que significa que acima desse pH, a superfície das microesferas contém um excesso de cargas negativas. Por outro lado, abaixo desse pH, a superfície das microesferas contém um excesso de cargas positivas. Após o processo de troca iônica, o pH_{PCZ} das microesferas Alg- Cu^{2+} foi alterado para pH 2,55, indicando uma predominância de cargas negativas na superfície dessas microesferas. Provavelmente, a imobilização dos íons Cu^{2+} ocorre predominante na superfície das microesferas, o que acarreta na atração de íons carregados negativamente (como OH^-), o que confere carga negativa à superfície das microesferas de Alg- Cu^{2+} . Com o consumo de íons OH^- há um excesso de íons H^+ no meio, explicando assim o valor de pH_{PCZ} na faixa ácida.

Tabela 1. Concentração de íons Ca^{2+} e Cu^{2+} nas microesferas e parâmetros determinados.

Amostra	[Ca^{2+}] (mg/g) ^a	[Cu^{2+}] (mg/g) ^a	Tamanho (mm) ^b	Densidade de reticulação (mol/cm ³)	pH_{PCZ}
Alg- Ca^{2+}	483 ± 1	-	3,5 ± 0,1	0,82 ± 0,06	6,46 ± 0,01
Alg- Cu^{2+}	411 ± 1	6,7 ± 0,3	3,2 ± 0,1	1,13 ± 0,09	2,55 ± 0,03

^a Concentração de íons (em mg) por grama de microesferas determinada por FAAS. ^b Tamanho médio calculado a partir de amostras intumescidas ($n \approx 30$).

A morfologia da superfície das microesferas foi analisada através de imagens obtidas por MEV. Na **Figura 6**, é possível observar que ambas as amostras apresentam esfericidade. Entretanto a superfície de Alg- Ca^{2+} (**Figuras 6a e 6b**) apresentou maior rugosidade e irregularidades quando comparadas com Alg- Cu^{2+} .⁴⁴ Essas irregularidades podem estar associadas à evaporação da água durante o processo de secagem. De acordo com os dados de densidade de reticulação, Alg- Ca^{2+} podem reter um volume maior de água dentro de sua matriz. Em contraste, Alg- Cu^{2+} mostrou uma superfície mais lisa

e densa, corroborando a sugestão de que o processo de troca iônica ocorra na porção superficial das microesferas (**Figuras 6c e 6d**).⁴⁵

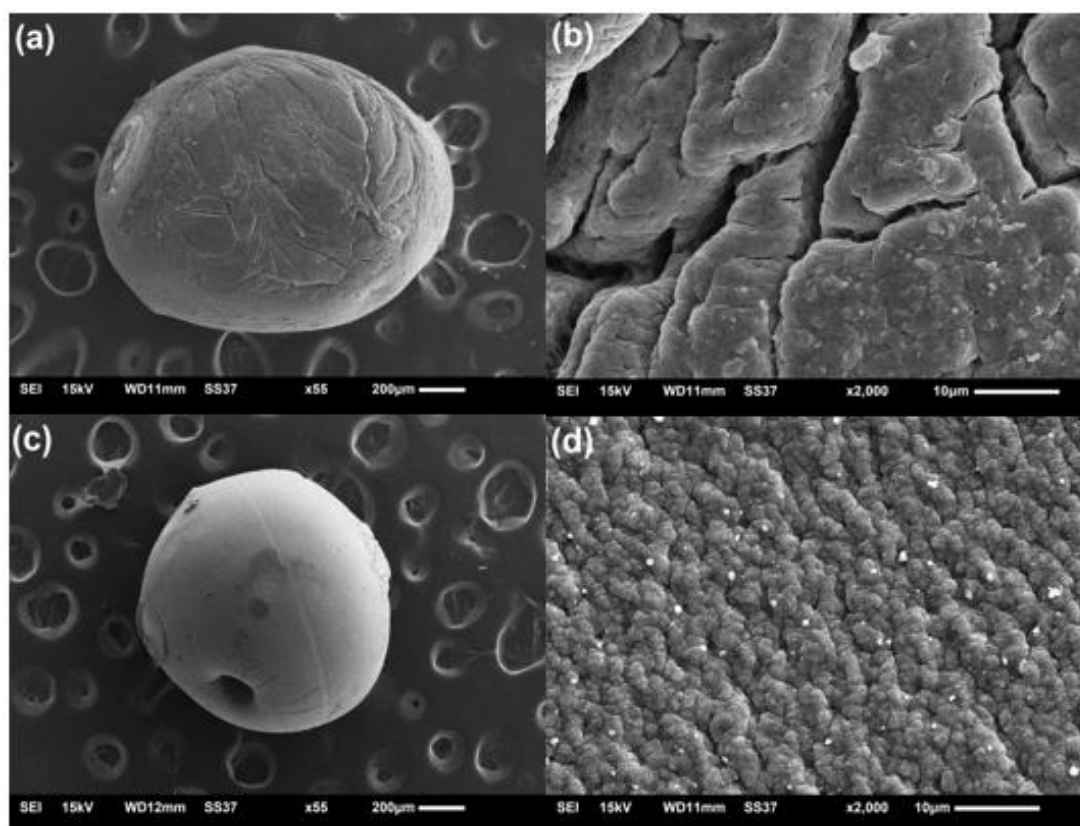


Figura 6. Imagens obtidas por MEV das microesferas Alg- Ca^{2+} (a,b) e Alg- Cu^{2+} (c,d).

Para investigar a presença e distribuição de íons Cu^{2+} na superfície das microesferas de Alg- Cu^{2+} , foi realizada a análise EDX (**Figura 7**). A análise EDX indica que a amostra contém elementos C, O, Ca e Cu. Também é possível observar a presença do elemento Cl, o qual provavelmente advém das soluções utilizadas para os processos de reticulação e troca iônica. A área selecionada da amostra para análise de EDX confirma que os elementos Ca e Cu estão distribuídos na superfície da amostra. Os dados coletados das análises MEV/EDX corroboram outras análises, indicando que os íons Cu^{2+} foram imobilizados nas microesferas à base de Alg.⁴⁶

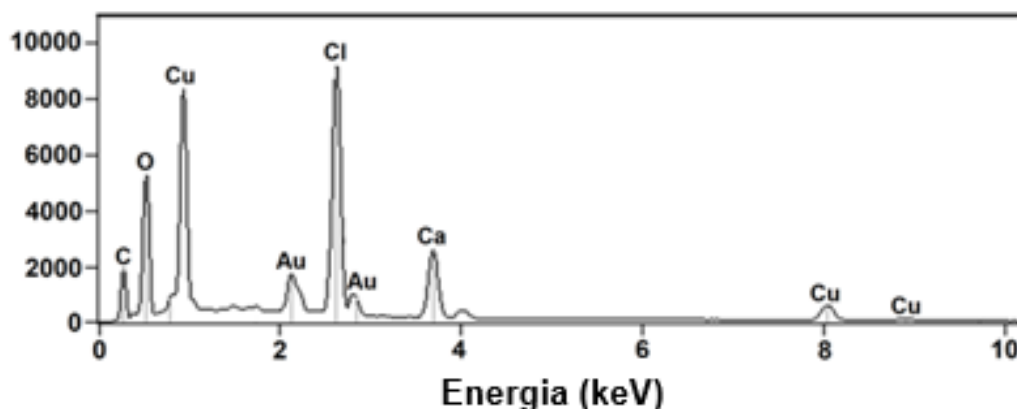


Figura 7. Espectro EDX obtido para a amostra Alg-Cu²⁺.

A técnica de FTIR, foi realizada para identificar a natureza química das microesferas e de seu material precursor (**Figura 8**). O espectro de Alg, apresentou uma banda larga em 3290 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo –OH, também foram identificadas bandas referente ao estiramento C–H dos grupos alifáticos na região entre 2816 cm⁻¹, além disso foram observadas bandas em 1431 e 1316 cm⁻¹ as quais são características do estiramento assimétrico e simétrico da carbonila (C=O) dos grupos carboxilato ligados aos íons Na⁺ e ainda, bandas na região de 950–1000 cm⁻¹ atribuídas a estiramento das ligações C–O–C, C–C e C–OH presentes nos anéis piranosídicos que formam o Alg.^{36,42} Comparando o espectro de FTIR do Alg puro com o das microesferas reticuladas com Ca²⁺ (Alg-Ca²⁺) este exibiu algumas diferenças como, por exemplo, deslocamento das bandas referentes ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo C=O, para diferentes regiões de número de onda (1583 e 1378 cm⁻¹, respectivamente) isso ocorre devido à interação iônica entre os íons de Ca²⁺ e os grupos carboxilato do Alg.⁴⁷ Além disso foi possível observar um estreitamento na banda atribuída ao estiramento da ligação O–H em 3388 cm⁻¹, o que sugere uma diminuição nas ligações inter e intramoleculares de hidrogênio do Alg o qual é consequência do processo de reticulação iônica por íons de Ca²⁺ e formação da estrutura conhecida como *egg-box*. No espectro das microesferas contendo íons de Cu²⁺ foi possível identificar as bandas provenientes do Alg e das microesferas Alg-Ca²⁺ onde as mesmas sofreram deslocamento para um número de onda menor o que sugere interação dos íons de Cu²⁺ com os grupos funcionais do Alg.⁴⁸ Em

contrapartida, também foi observado descolamento do estiramento do grupo –OH para uma região de número de onda menor (3326 cm^{-1}) o que sugere interação dos grupos hidroxilas com os íons de Cu^{2+} , alguns autores sugerem que além das interações eletrostática dos íons Cu^{2+} com os grupos carboxilatos do Alg é provável que os grupos –OH fornecem pontos de coordenação com o cobre resultando na formação de um complexo metálico.⁴⁹

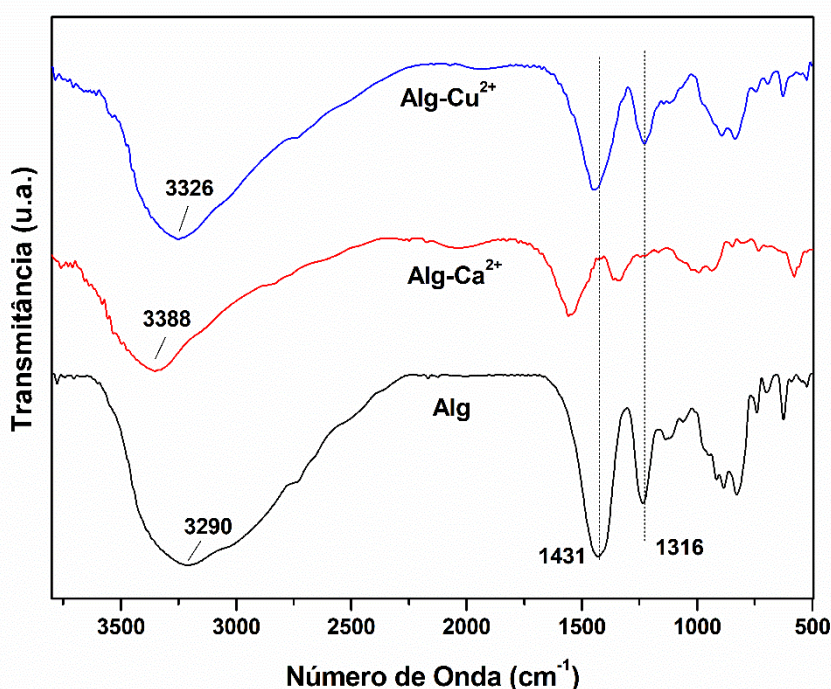


Figura 8. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de Alg- Ca^{2+} e Alg- Cu^{2+} .

A estabilidade térmica das microesferas desenvolvidas e do polímero precursor foi investigada por análises de TG/DTG (**Figura 9**). O Alg apresentou um padrão térmico com dois estágios de perda de massa, onde o primeiro ocorre em torno de $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ atribuído à perda de água e compostos voláteis (cerca de 8% de perda de massa) e um segundo entre 210 e $260\text{ }^{\circ}\text{C}$ com um máximo em $244\text{ }^{\circ}\text{C}$ decorrente da despolimerização térmica que ocorre na cadeia principal do Alg (cerca de 32% de perda de massa).⁵⁰ Em contrapartida as amostras de Alg- Ca^{2+} apresentaram curva de TG distinta, com um primeiro estágio de perda em torno entre 50 - $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (perda de 10% em massa), com

máximo em 64 °C já a despolimerização ocorreu entre 250–340 °C (cerca de 25% em massa) com dois picos máximos, o mais baixo em 208°C que pode estar associado à degradação das cadeias laterais livres do Alg e segundo (mais alto) em 344 °C que pode estar associado à reticulação do polímero com íons Ca^{2+} a qual promove uma estrutura (*egg-box*) mais estável.⁴² Após a adsorção dos íons Cu^{2+} nas microesferas essas apresentaram padrão térmico semelhante às Alg- Ca^{2+} . Entretanto para Alg- Cu^{2+} o pico de 208 °C foi deslocado para 254 °C provavelmente devido a incorporação dos íons de cobre aumentarem a densidade de reticulação das micropartículas. entretanto o pico máximo de 344 °C foi deslocado para 312 °C, isso ocorre provavelmente devido à ação catalítica do cobre que pode acelerar o processo de despolimerização do Alg.⁵¹

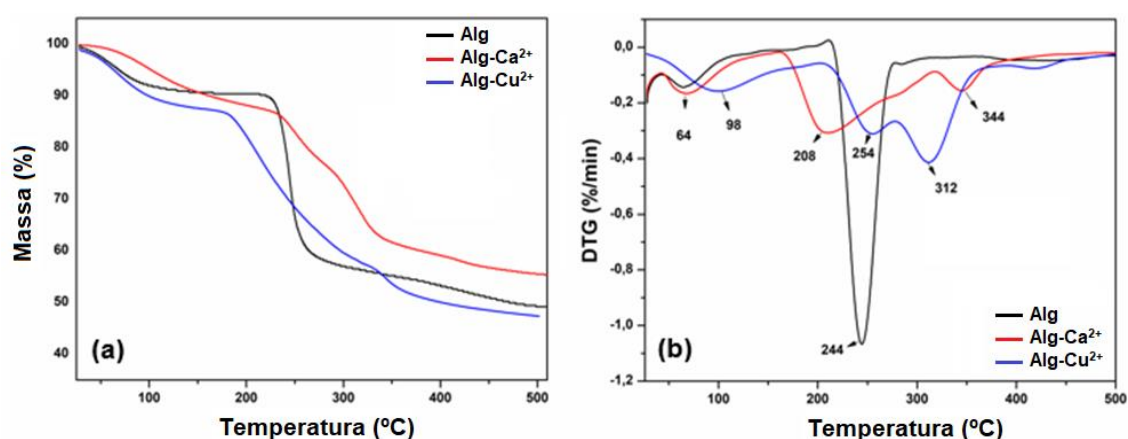


Figura 9. Curvas TG (a) e curvas DTG (b) obtidas para as amostras Alg, Alg- Ca^{2+} e Alg- Cu^{2+} .

Na **Figura 10**, são apresentados os padrões de difração de raios-x (DRX) para o Alg e para as Alg- Ca^{2+} e Alg- Cu^{2+} . O padrão de DRX do Alg mostra dois picos em $2\theta = 21,2^\circ$ e $38,7^\circ$, atribuídos ao plano de reflexão de (110) e (200) referentes às unidades G e M, respectivamente, os quais são característicos da estrutura semicristalina do Alg.⁵² Após a reticulação com íons Ca^{2+} observa-se o desaparecimento dos picos de difração do Alg puro, por outro lado, o padrão de DRX observado para Alg- Ca^{2+} apresentou picos de difração a $2\theta \approx 31,7^\circ$ e $45,6^\circ$ bem definidos associados à estrutura caixa de ovos formada pela reticulação. Essa estrutura acaba formando cavidades na

estrutura reduzindo as interações intermoleculares, acarretando uma maior ordenação na estrutura semicristalina do polímero. No entanto estes mesmos padrões não são observados para as Alg-Cu²⁺, é provável que a interação dos íons Cu²⁺ com o Alg acabe desordenando a estrutura caixa de ovo formada pelos íons de Ca²⁺.⁵³

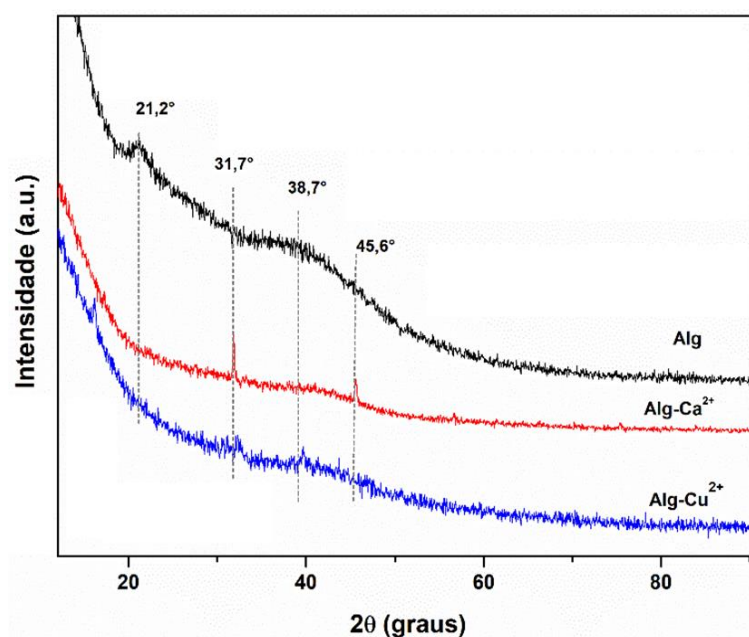


Figura 10. Padrões de DRX obtidos para as amostras Alg, Alg-Ca²⁺ e Alg-Cu²⁺.

Para avaliar o comportamento das microesferas em diferentes meios reacionais foi realizado teste a fim de investigar a estabilidade das mesmas em diferentes solventes. As amostras foram submersas em dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tetraidrofurano (THF), etanol e água (H₂O). Conforme a **Tabela 2** observa-se maior perda de massa para solventes mais polares, em ambas as amostras, isso se dá devido a possível interação do Alg com esses solventes, em contrapartida, para solventes menos polares houve um decréscimo na perda de massa possivelmente devido à insolubilidade do Alg nesses solventes o que proporciona menor interação entre as microesferas e os solventes. Entretanto quando comparando as Alg-Ca²⁺ com as Alg-Cu²⁺ as partículas contendo Cu²⁺ apresentaram menor perda de massa, é possível que os pontos adicionais de reticulação que os íons de cobre fornecem, deixem a estrutura das microesferas mais compacta e com menor mobilidade entre as

cadeias poliméricas do Alg, o que por sua vez suprimem as interações entre o Alg e os solventes.

Tabela 2. Perda de massa das microesferas calculada após exposição a diferentes solventes.

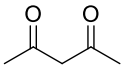
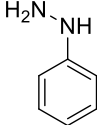
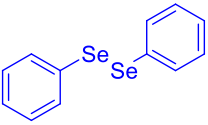
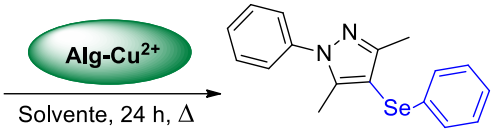
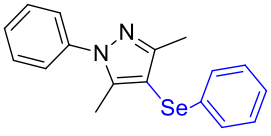
Solvente	Alg-Ca ²⁺ (%)	Alg-Cu ²⁺ (%)
DMSO	10,62 ± 1,18	8,29 ± 1,54
THF	13,26 ± 0,48	12,8 ± 2,61
DMF	11,40 ± 1,12	9,62 ± 1,20
Etanol	16,79 ± 1,40	11,02 ± 2,63
Água destilada	44,70 ± 0,60	23,98 ± 2,07

3.3 Aplicação das microesferas para síntese catalítica de derivados de 4-organoselanil-1*H*-pirazóis

A atividade catalítica das microesferas Alg-Cu²⁺ foi testada na síntese de derivados de 4-organoselanil-1*H*-pirazóis através da reação de ciclocondensação de dicetonas e hidrazinas, seguida pela reação de selenação direta catalisada por cobre, via reação *one-pot*. Primeiro, foram misturados os substratos 2,4-pentanodiona **1a** (1,0 mmol), fenilhidrazina **2a** (1,0 mmol) e disseleneto de difenila **3a** (0,5 mmol) na presença das microesferas Alg-Cu²⁺ secas (contendo 0,06 mmol de cobre). O sistema de reação foi realizado com DMSO (como solvente) e, em seguida, foi mantido sob agitação a 100 °C por 24 h (ar atmosférico). O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) até o desaparecimento total dos materiais de partida.

Depois disso, a reação foi filtrada diretamente para remover as microesferas, e o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano/acetato de etila (98:2% v/v) como eluente, formando o composto desejado **4a** com 80% de rendimento (**Tabela 3**, reação 1).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese de **4a**.

				
1a	2a	3a		4a
Reação	Catalisador (mol%)	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^b
1	6,0 ^a	DMSO	100	80
2	6,0 ^a	Tolueno	100	17
3	6,0 ^a	DMF	100	20
4	6,0 ^a	DMSO	80	40
5	6,0 ^a	DMSO	120	60
6	12,0 ^a	DMSO	100	75
7	3,0 ^a	DMSO	100	42
8	6,0 ^c	DMSO	100	81
9	Alg-Ca ²⁺ ^d	DMSO	100	-
10	6,0 ^e	DMSO	100	61

^a As reações foram realizadas com substratos 4-pentanodiona **1a** (1,0 mmol), fenilhidrazina **2a** (1,0 mmol) e disseleneto de difenila **3a** (0,5 mmol) usando microesferas Alg-Cu²⁺ como catalisador em 1,0 mL de DMSO sob atmosfera de ar por 24 h. ^b Os rendimentos são dados para produtos isolados. ^c Reação usando um excesso de **1a** (1,2 equiv.). ^d Reação realizada na presença de microesferas Alg-Ca²⁺ e somente pirazol sem selênio foi observado como produto. ^e Reação realizada usando CuCl₂ (6,0 mol%).

O efeito de outros parâmetros experimentais (por exemplo, solvente, temperatura, quantidade de catalisador e quantidade de reagente **1a**) foi ainda investigado para otimizar as condições da reação. Os rendimentos do produto **4a** para diferentes condições experimentais estão resumidos na **Tabela 3**. Como observado, as reações *one-pot* com solventes diferentes (tolueno ou DMF) diminuem consideravelmente o rendimento da reação (**Tabela 3**, reações 2 e 3). O tolueno é um solvente não polar, que pode prejudicar o contato entre os reagentes e os íons Cu²⁺ imobilizados nas microesferas. Da mesma forma, a polaridade do DMF é menor em comparação com o DMSO e também pode prejudicar a catálise. Assim, o DMSO foi selecionado como o solvente ideal.

As reações realizadas em temperaturas inferiores ou superiores a 100 °C também afetaram negativamente o rendimento do produto **4a** (**Tabela 3**, reações 4 e 5). Mudanças de temperatura perturbam a dinâmica molecular da reação que afeta a eficiência da catálise. Nesse caso em particular, a condição

ideal da reação foi de 100 °C. Outras reações realizadas usando maior concentração de catalisador (12,0 mol%) resultaram em um rendimento de 75%, enquanto a reação realizada usando menor concentração (3,0 mol%) reduziu o rendimento para 42% (**Tabela 3**, reações 6 e 7). Por este motivo, a concentração de catalisador foi fixada em 6,0 mol%. Finalmente, a reação realizada usando um excesso de reagente **1a** (1,2 equiv.) Resultou em um ligeiro aumento do rendimento do produto **4a** (81%) (**Tabela 3**, reação 8), o que torna o uso desse excesso não atraente (**Tabela 3**, reação 8). Portanto, as condições de reação descritas na reação 1 (**Tabela 3**) foram selecionadas como ótimas.

Duas reações adicionais foram realizadas, microesferas Alg-Ca²⁺ e CuCl₂ (fonte dos íons Cu²⁺), para verificar o efeito no rendimento do produto alvo **4a**. Como demonstrado na **Tabela 3** (reação 9), as microesferas sem Cu²⁺ não foram capazes de catalisar a síntese de **4a**, destacando a importância do cobre para esta reação. Além disso, a reação catalisada por CuCl₂ proporciona a formação do produto **4a** com rendimento moderado (**Tabela 3**, reação 10); no entanto, esse rendimento foi 20% menor quando comparado à reação catalisada pelas microesferas Alg-Cu²⁺. No geral, este resultado confirma que a imobilização dos íons Cu²⁺ nas microesferas é uma estratégia adequada para aumentar o rendimento desse tipo de reação. Cabe salientar que no estudo descrito por Oliveira *et al.*³⁷ na síntese do composto **4a** utilizando uma catalise homogênea os autores obtiveram 72% de rendimento do produto **4a** utilizando 10 mol% de CuI.

Paralelamente, foi realizado um estudo para investigar o potencial de reciclagem e reutilização do catalisador pós-utilizado. Para isso, o desempenho catalítico do Alg-Cu²⁺ foi investigado em cinco ciclos de reação consecutivos. As reações *one-pot* foram realizadas com conteúdo otimizado e, após a formação do produto **4a** (primeira reação), foi adicionado acetato de etila (3 x 5 mL) ao sistema de reação, o qual foi filtrado para remover o catalisador. Em seguida, o catalisador recuperado foi lavado com água destilada e seco em estufa a vácuo, posteriormente foi reutilizado diretamente no próximo ciclo de reação. Este processo foi repetido cinco vezes, e o progresso de cada reação foi monitorado por CCD por 24 h. De acordo com os dados experimentais coletados após cada reação, observou-se que um bom nível de eficiência foi

mantido mesmo após a reutilização do catalisador por três vezes consecutivas (**Figura 8**). No geral, o rendimento de **4a** variou de 81% a 69% após três execuções de reação, o que sugere que a eficiência catalítica de Alg-Cu²⁺ é ligeiramente prejudicada. No quarto e quinto reuso, a eficácia do catalisador mostrou uma redução perceptível e, como consequência, o rendimento da reação caiu para 54% e 49%, respectivamente. A lixiviação de cobre das microesferas Alg-Cu²⁺ para o meio reacional foi analisada para investigar essa falha. Para isso, logo após cada reação, uma alíquota do meio de reação foi coletada e a concentração de cobre lixiviado foi quantificada pela análise de FAAS. A porcentagem acumulada de cobre lixiviado após cada reação é mostrada na **Figura 11**. Nas duas primeiras execuções de reação, foi observado uma baixa porcentagem de cobre lixiviado no meio de reação (< 1,2%), o que explica a manutenção do alto rendimento do produto. A partir da terceira reação, houve um aumento considerável na lixiviação de cobre, o que afetou a eficiência da catálise, e as reações tiveram rendimentos menores. Após a quinta reação, a porcentagem de cobre lixiviado das microesferas atingiu 3,0%. Estes resultados corroboram com outros estudos que relatam o efeito prejudicial da lixiviação sobre a atividade catalítica de catalisadores de cobre suportados.³⁵

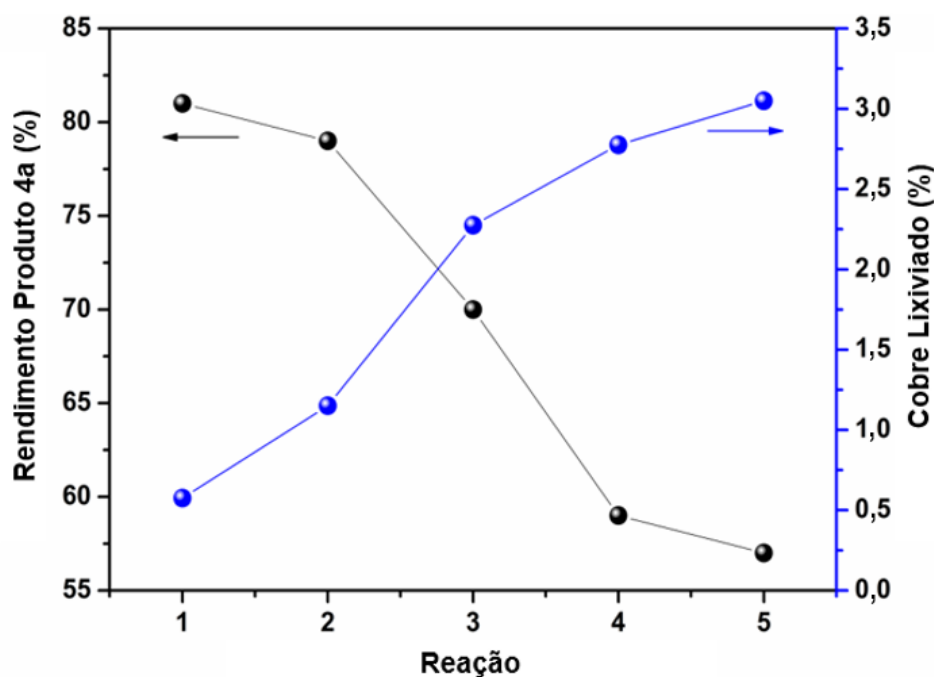
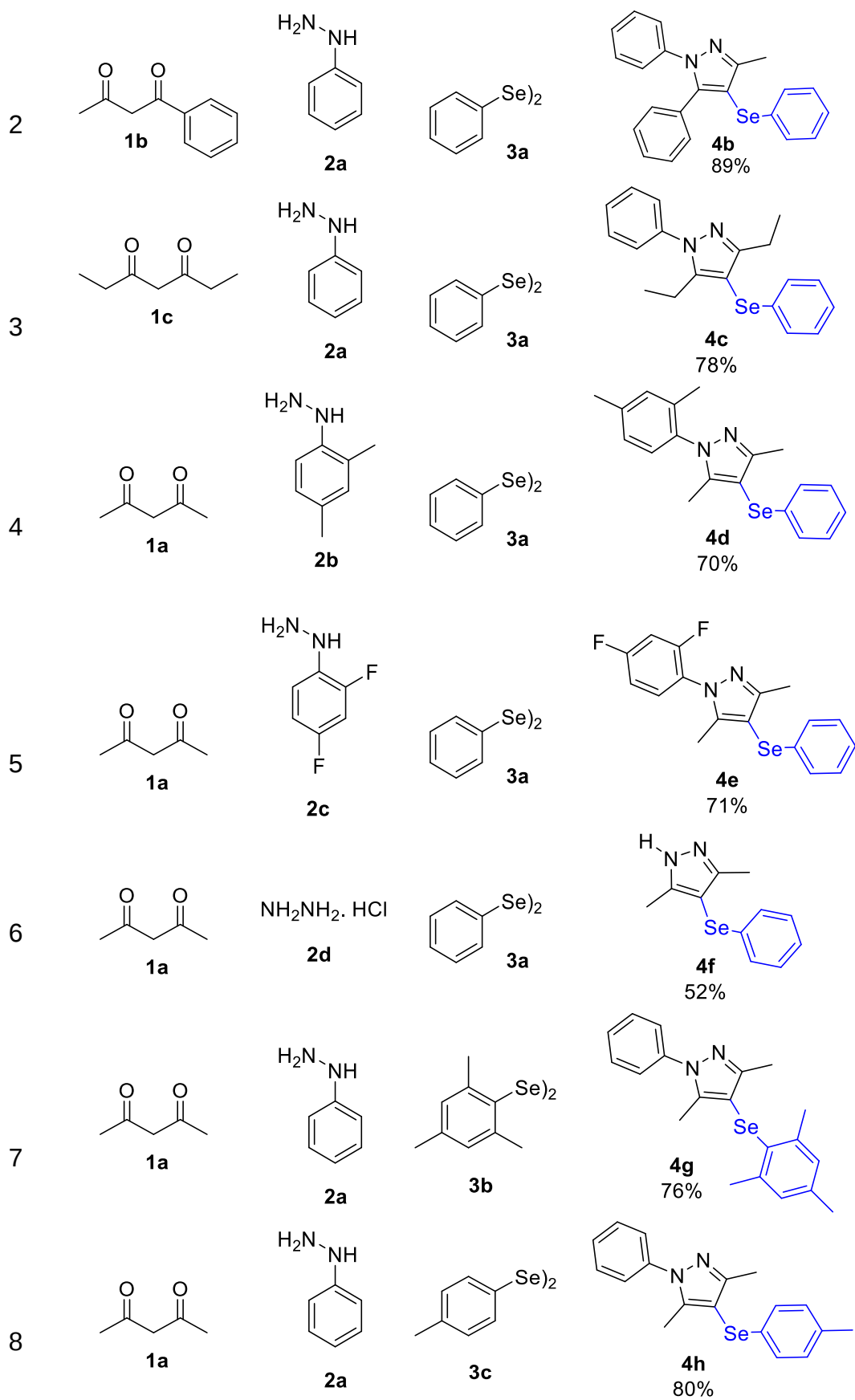


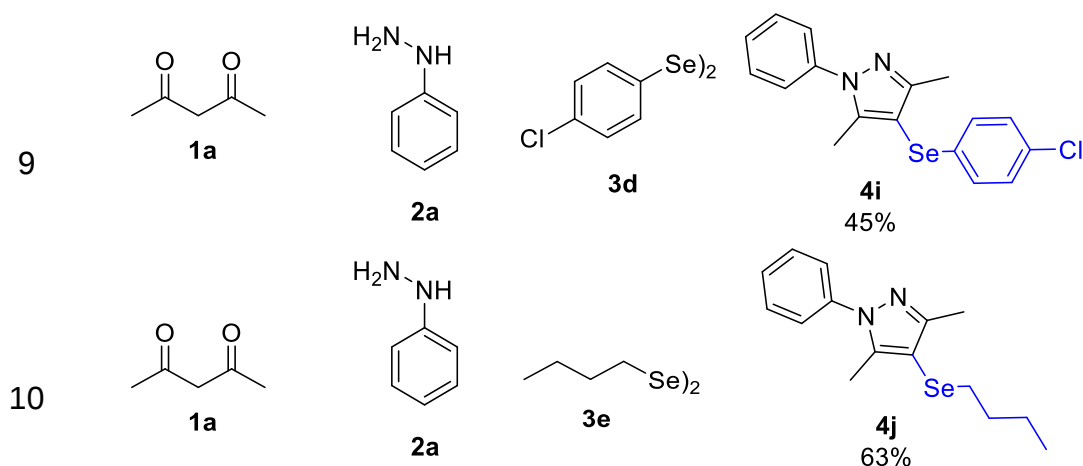
Figura 11. Rendimento do produto **4a** e percentual de cobre lixiviado (valor acumulado) após cada ciclo reacional.

A fim de estender o escopo dessa reação e explorar a versatilidade do método, foram realizadas reações *one-pot* usando diferentes dicetonas (**1a-c**), hidrazinas (**2a-d**) e disselenetos de diorganoila (**3a-e**). As condições e rendimentos da reação são mostrados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Variação do escopo reacional para a síntese de 4-organoselanyl-1H-pirazóis.

$ \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{R}^1 + \text{R}^2 \text{N} \text{---} \text{NH}_2 + \text{R}^3 \text{SeSeR}^3 \xrightarrow[\text{100 } ^\circ\text{C}]{\text{Alg-Cu}^{2+}, \text{DMSO, 24 h}} \text{R}^2 \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}(\text{R}^1) \text{---} \text{C}(\text{R}) \text{---} \text{SeR}^3 \\ \text{1a-c} \qquad \qquad \text{2a-d} \qquad \qquad \text{3a-e} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{4a-j} \end{array} $				
Reação	Dicetonas 1	Hidrazinas 2	Disselenetos 3	Produto 4 (%) ^b
1	 1a	 2a	 3a	 4a 80%





^a As reações foram realizadas com 4-pentanodiona **1a-c** (1,0 mmol), fenilhidrazina **2a-d** (1,0 mmol) e disseleneto de difenila **3a-e** (0,5 mmol) usando microesferas de Alg-Cu²⁺ como catalisador em 1,0 mL de DMSO sob ar atmosférico por 24 h. ^b Os rendimentos são para produtos isolados.

As reações foram realizadas usando dicetonas **1a-c**, fenilhidrazina **2a** e disseleneto de difenila **3a** como reagentes (**Tabela 4**, reações 1 a 3). Todas essas reações alcançaram bons rendimentos dos produtos correspondentes **4a-c**. Quando a reação é realizada com a dicetona não simétrica impedida estericamente **1b**, a formação seletiva do produto **4b** foi obtida com um rendimento de 89% (**Tabela 4**, reação 2). A estabilidade do tautômero de enol pelo efeito de conjugação do anel aromático no substrato **1b** pode contribuir para aumentar a regio-seletividade dessa ciclização em direção à formação do produto **4b** seletivamente. Também foi investigada a reação da fenilhidrazina **1a** e do disseleneto de difenila **3a** reagida com a 3,5-heptanodiona **1c**, proporcionando o produto **4c** com um rendimento de 78% (**Tabela 4**, reação 3).

Além disso, foram realizadas reações usando outras hidrazinas **2a-d** como reagentes. Foi observado que as aril-hidrazinas **2b** e **2c** não mostraram sensibilidade ao efeito eletrônico do anel aromático (**Tabela 4**, reações 4-5). Quando foi utilizada a 2,4-dimetilfenilhidrazina **2b**, que contém o grupo doador de elétrons (GDE), e 2,4-difluorofenilhidrazina **2c**, com um grupo retirador de elétrons (GRE) no anel aromático as reações alcançaram bons rendimentos dos produtos correspondentes **4d** e **4e** (70% e 71%, respectivamente). Por outro lado, quando foram testadas hidrazina monoclorohidratada **2d**, o produto **4f** foi obtido com um rendimento de 52% (**Tabela 4**, reação 6).

As reações foram realizadas com disselenetos de diarila substituídos **3a-e** (**Tabela 4**, reações 7-9) contendo grupos doadores de elétrons, como mesitol,

p-metil e grupos retiradores, como *p*-cloro. Notavelmente, na reação realizada com o disseleneto de dimesetila substituído **3b**, observou-se que os efeitos estéricos tiveram pouca influência sobre essa reação, resultando em um rendimento de 76% de **4g** (**Tabela 4**, reação 7). A reação dos disselenetos substituídos com o grupo (*p*-Me) **3c** produziu o selanilpirazol **4h** com bom rendimento (**Tabela 4**, reação 8). Por outro lado, quando reagiu o disseleneto substituído com grupo (*p*-Cloro) **3d**, o rendimento do produto **4i** foi notavelmente baixo (45%) (**Tabela 4**, reação 9). Finalmente, a reação realizada com disseleneto de dibutila **3e** resultou no produto **4j** com rendimento moderado (60%) (**Tabela 4**, reação 10).

Em todos os exemplos relatados na **Tabela 4**, os reagentes de partida foram eficientemente convertidos por meio de reações *one-pot* a diferentes derivados de 4-organoselanil-1*H*-pirazóis com rendimentos moderados a excelentes. Este resultado estabelece que o Alg-Cu²⁺ é um catalisador muito promissor para a síntese dessa classe de pirazóis substituídos. Além disso, o uso de Alg-Cu²⁺ como catalisador tem várias vantagens, como baixo custo, fácil manuseio, alta estabilidade térmica, biodegradabilidade e possibilidade de reutilização. Essas características podem ser estratégias importantes para as indústrias químicas e farmacológicas no preparo de novas moléculas com atividades biológicas.

Com base nos resultados, foi proposto um mecanismo como ilustrado na **Figura 12**, acredita-se que o pirazol **A** é formado primeiramente a partir da reação de ciclocondensação de 1,3-dicetonas **1** com hidrazina **2**, na presença de DMSO. Simultaneamente, o catalisador (Alg-Cu²⁺) reage com o disseleneto **3** para gerar o complexo **B** ativando o selênio e promovendo a formação de uma espécie rica em elétrons. Em seguida, ocorre a reação do pirazol **A** com o complexo **B** (rico em elétrons), resultando no intermediário **C**. Posterior, ocorre uma etapa de eliminação redutiva, formando a ligação C-Se no intermediário **D** e liberando o complexo **E**, um próton é extraído do intermediário **D** pelo complexo **E**, regenerando o catalisador Alg-Cu²⁺ no meio de reação e formando selenol **F** (R³SeH). Paralelamente, 4-organoselanil-1*H*-pirazol **4** é produzido e o selenol **F** é oxidado por O₂ para gerar disseleneto de diorganoíla **3**, que retorna ao ciclo da reação.

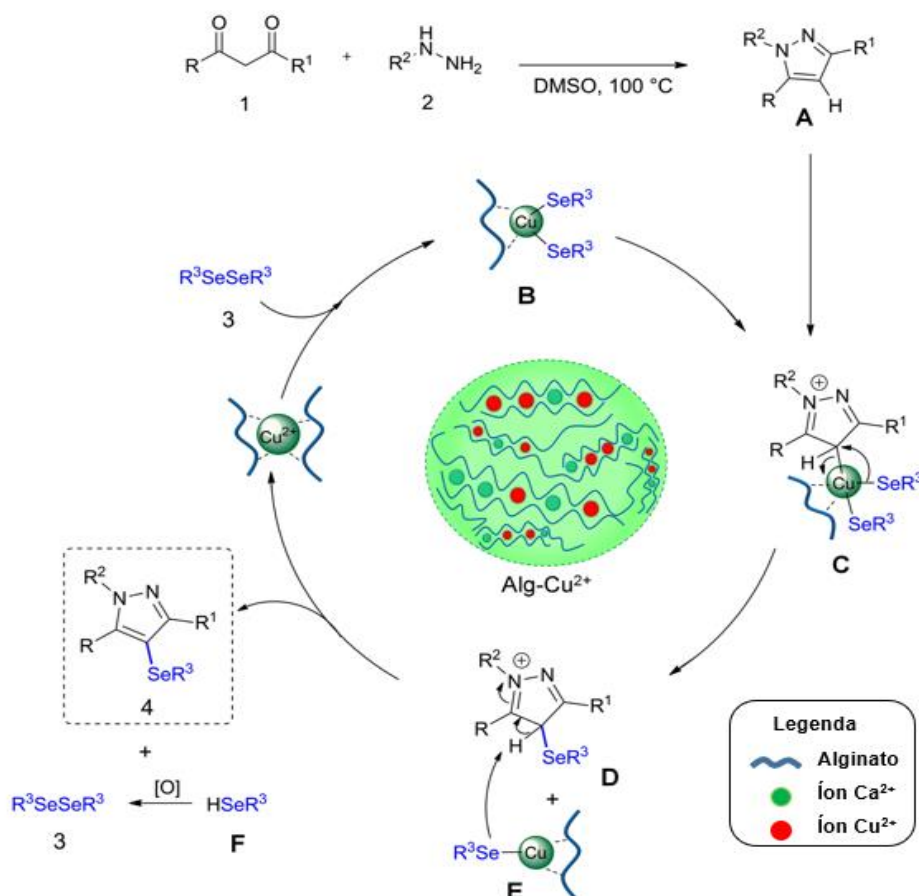


Figura 12. Mecanismo proposto para a síntese dos derivados de 4-organoselanil-1H-pirazóis catalisada por Alg-Cu²⁺.

3.4 Conclusão

Foi desenvolvido um novo catalisador de Alg reticulado com íons Ca²⁺, onde íons Cu²⁺ foram imobilizados em microesferas de Alg através de um processo de troca iônica substituindo parcialmente os íons Ca²⁺ presentes na estrutura. Conforme demonstrado esse processo causou redução no tamanho médio das microesferas desenvolvidas e ao mesmo tempo aumentou sua densidade de reticulação e estabilidade térmica. A morfologia de superfície das microesferas também foi alterada após a imobilização dos íons Cu²⁺. Experimentos catalíticos demonstram que as microesferas Alg-Cu²⁺ podem ser utilizadas como catalisadores heterogêneos para a síntese de diversos derivados do 4-organoselanil-1H-pirazóis por meio de reações *one-pot*.

Os derivados alvo foram sintetizados com rendimentos que foram de moderados a bons. Finalmente, foi demonstrado que esse novo catalisador é reciclável por cinco reações consecutivas havendo uma diminuição na

reatividade a partir da terceira reação. Todas essas características são fundamentais para as indústrias químicas e farmacológicas dedicadas à síntese de novas moléculas com atividades biológicas.

Capítulo 4. Micropartículas de poli(ácido acrílico) recobertas com polietilenoimina contendo íons de Cu^{2+} : Um potencial catalisador para a síntese de 3-arilselanilindol

4. Introdução

Um dos pontos centrais na obtenção de catalisadores heterogêneos eficientes, utilizando para isso sólidos poliméricos como materiais suporte, é assegurar uma interação adequada entre o suporte e a espécie metálica. Nesse sentido o uso de polímeros que tenham uma estrutura química com grupos funcionais que permitam uma forte interação do metal (ionizado ou não) pode beneficiar esse aspecto. A polietilenoimina (PEI) é um polímero sintético, que pode ser encontrado na forma ramificada e linear.⁷¹ A PEI linear apresenta aminas primárias ($\text{R}-\text{NH}_2$) e secundárias ($\text{R}_1-\text{NH}-\text{R}_2$) em sua estrutura. Esse polímero tem sido estudado e aplicado em diversas áreas como catálise e biomateriais, entretanto a área de biologia molecular ainda é a mais explorada. A PEI possui diversas propriedades interessantes como, alta densidade de grupos aminos o que possibilita diversas modificações em sua estrutura. Sabe-se que esses grupos são altamente reativos e capazes de fornecer sítios de coordenação com íons metálicos formando assim complexos estáveis.⁷²

Entretanto a utilização da PEI é limitada já que esta possui uma baixa solubilidade em meio aquoso. Tendo em vista que o processo de coordenação/complexação ocorre geralmente em meio aquoso o processo de coordenação e complexação pode ser prejudicado. Para contornar essas problemáticas, neste trabalho será descrito a síntese de micropartículas de poli(ácido acrílico) (PAAc) recobertas com PEI contendo íons de Cu^{2+} .

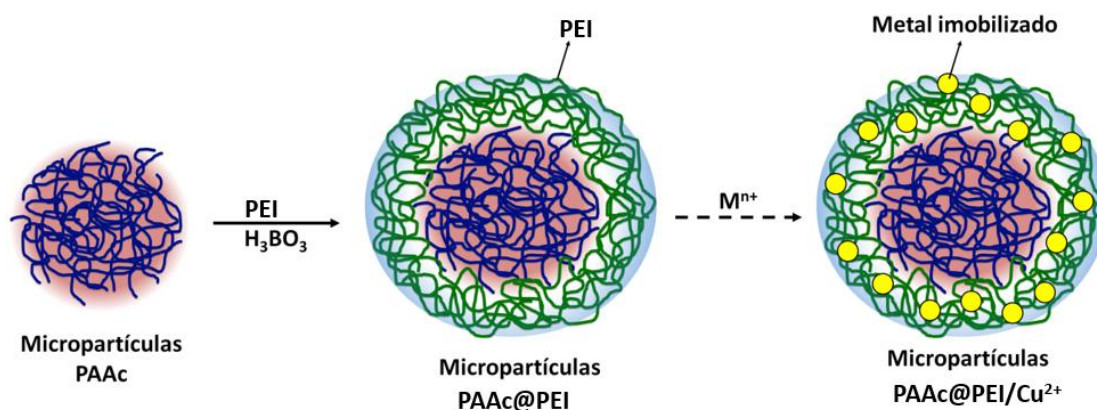


Figura 13. Proposta de síntese de micropartículas de PAAc recobertas com PEI para estabilização e suporte de íons Cu^{2+} .

O PAAc, é um polímero sintético obtido a partir da polimerização via radicais livres do monômero ácido acrílico. É um polímero hidrofílico, solúvel em água e diversos solventes polares.⁷³ Além disso os grupos carboxilas ($-\text{COOH}$) presentes em sua estrutura lhe conferem caráter aniônico o que permite complexar com íons metálicos. A mistura desses dois polímeros permite a obtenção de um material robusto e estável que permite o suporte de íons Cu^{2+} . O material híbrido resultado pode apresentar atividade catalítica na síntese de 3-arilselanilindols, uma classe importante de compostos orgânicos de selênio.

Os compostos indólicos vêm atraindo considerável atenção da comunidade química devido às suas propriedades sintéticas e farmacológicas.⁷⁴ Em relação à sua importância biológica, os indóis são estudados como um potente agente antidepressivo e antidiabetogênico.⁷⁵

4.1 Experimental

4.1.1 Materiais

Ácido acrílico (AA), N, N-metileno bisacrilamida (MBA) polietilenoimina linear (Mw 25.000 g/mol) foram adquiridos da Polysciences (EUA). Tween 80 e Span 80 foram adquiridos da Merck (EUA). Persulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) e ácido bórico (H_3BO_3) adquiridos da Synth (Brasil). Óleo de girassol comercial.

4.1.2 Preparo das micropartículas de PAAc

AA (4,75 mL) e o iniciador $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,095 g) foram solubilizados em 30 mL de água destilada e então 0,475 g de MBA (que age como reticulante) foi adicionado. O sistema foi mantido sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi gotejada a uma solução previamente preparada contendo 1 g de Tween 80 e 0,5 g de Span 80 e 70 mL de óleo de girassol a qual foi agitada a temperatura ambiente (30 minutos) sob atmosfera de N_2 . Após o gotejamento o sistema foi mantido sob agitação magnética por 4 h a 70 °C. As partículas formadas foram então recuperadas por filtração a vácuo e lavadas com acetona e água destilada. Posteriormente foram congeladas e liofilizadas.

4.1.3 Preparo das micropartículas de PAAc recobertas com PEI (PAAc@PEI)

As micropartículas de PAAc@PEI foram preparadas através de uma reação de amidação entre os grupos ácido carboxílicos do PAAc e os grupos hidroxila da PEI utilizando ácido bórico como catalisador. Para isso, inicialmente 100 mg das micropartículas de PAAc e 50 mg de PEI foram adicionados a 30 mL de uma solução de ácido bórico (10% m/v), a mistura foi agitada a 70 °C por 12h. Por fim as micropartículas foram então filtradas, lavadas com água destilada e secas em estufa a vácuo por 12 h a 50 °C. (Rendimento mássico 83,6%).

4.1.4 Imobilização dos íons Cu^{2+} em PAAc@PEI

As micropartículas de PAAc@PEI (100 mg) foram imersas em uma solução de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,05 mol/L, 10 mL) à temperatura ambiente por 6 h (pH neutro). Em seguida, micropartículas contendo os íons Cu^{2+} adsorvidos (denominados PAAc@PEI/ Cu^{2+}) foram coletadas e secas em estufa (40°C por 24 h). A quantidade de Cu^{2+} foi quantificada por FAAS operada conforme descrito por Souza et al.²⁹ A concentração de íons Cu^{2+} em micropartículas foi calculada pela Equação (1).

4.2 Caracterização

Os materiais preparados bem como seus precursores foram caracterizadas pelas técnicas de FTIR, TGA, DRX e MEV/EDX. Todas essas análises foram realizadas de modo semelhante ao descrito no Capítulo 3.

4.3 Resistência a diferentes solventes

Este teste foi realizado com as micropartículas de PAAc@PEI e PAAc@PEI/ Cu^{2+} a fim de avaliar a resistência destas frente à exposição a diferentes solventes. Para isso foi utilizado um método gravimétrico onde a variação de massa foi examinada. Assim, 10 mg de cada amostra foram imersos em 15 mL de um solvente pré-selecionado (água destilada, DMSO, DMF, THF ou etanol) a 100 °C por 24 h. O sistema foi mantido sob agitação constante a 150 rpm. Depois disso, as amostras foram recuperadas e secas em estufa (40 °C) por 24 h. O percentual de variação de massa (Δm) foi calculada utilizando a Equação (6).

4.4 Experimentos de reuso

Uma série de experimentos foi realizada para investigar o potencial de reciclagem e reutilização do catalisador. Nesse sentido, o desempenho catalítico de PAAc@PEI/ Cu^{2+} foi investigado em cinco reação consecutivas. A síntese do produto **10a** foi escolhida como reação modelo. Logo após a reação, o sistema reacional foi centrifugado (4000 rpm por 5 min), o produto **10a** foi coletado com pipeta Pasteur e o catalisador foi recuperado. Antes de uma nova reação, o catalisador foi lavado com acetato de etila e água e seco em estufa

por 24 h a 40 °C. Este processo foi repetido cinco vezes, e o progresso de cada reação foi monitorado por CCD por 22 h. Alíquotas de cada corrida de reação foram coletadas e analisadas por FAAS para investigar a lixiviação de Cu.

4.5 Resultados e discussão

De acordo com as análises de FAAS, a quantidade de íons Cu^{2+} imobilizados em um grama de micropartículas PAAc@PEI foi quantificada em $14,1 \pm 1,2$ mg. Comparativamente, a quantidade de Cu^{2+} nas micropartículas de PAAc não revestidas (isto é, micropartículas de PAAc/ Cu^{2+}) foi de apenas $11,5 \pm 0,3$ mg/g. Este acréscimo de cerca de 23% destaca a capacidade da PEI de interagir e estabilizar os íons Cu^{2+} .

A técnica de FTIR foi realizada para identificar a natureza química das micropartículas de PAAc@PEI e PAAc@PEI/ Cu^{2+} , bem como de seus polímeros precursores como pode ser observado na **Figura 14**. O espectro de FTIR para o PAAc apresentou uma banda larga em 3428 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O–H, e uma banda em 2931 cm^{-1} proveniente do estiramento da ligação C–H. Também foram identificadas bandas características da carbonila (C=O) dos grupos carboxilatos ($-\text{COO}^-$) em 1750 cm^{-1} .⁷⁶ Além disso, duas bandas em 1650 e 1377 cm^{-1} foram identificadas, as quais são referentes ao estiramento assimétrico e simétrico da carbonila dos grupos $-\text{COOH}$. No espectro ainda é possível identificar uma banda em 1550 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação N–H proveniente do MBA, comprovando assim a reticulação das partículas de PAAc. Além disso, a ausência de uma banda em torno de 933 cm^{-1} relacionada à ligação C=C–H confirma o consumo de grupos vinílicos de monômeros AAc.⁷⁷

No espectro de FTIR da PEI são observadas as bandas características do polímero, como as bandas em 3420 e 3269 cm^{-1} referente ao estiramento N–H de aminas primárias. Bandas na região de $2950\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ devido ao alongamento C–H dos grupos alquila.²⁷ As bandas em 1559 e 1644 cm^{-1} são oriundas da deformação N–H de amina secundária. E ainda, a banda em 1120 e 1285 cm^{-1} são características do estiramento da ligação C–N.⁷⁸

Em comparação, o espectro PAAc@PEI mostrou algumas alterações em relação aos espectros obtidos para os materiais precursores. Os diferentes

modos de vibração dos grupos amino e hidroxila foram deslocadas para as regiões de número de onda distintos, ou em alguns casos mostraram diferentes intensidades de absorbância. Por outro lado, há o aparecimento de uma nova banda em 1630 cm^{-1} na forma de duplete a qual é característica da ligação $\text{C}=\text{O}$ de amidas, sobrepondo parcialmente, a deformação da ligação $\text{N}-\text{H}$ de aminas primárias que aparece nessa região. Além disso nota-se um deslocamento da banda em 1238 cm^{-1} característica da ligação $\text{C}-\text{O}$ de ácidos carboxílicos o que comprova a modificação do polímero bem como a eficácia da metodologia de preparo.⁷² O espectro de PAAc@PEI/Cu^{2+} apresentou algumas discrepâncias relacionadas principalmente às bandas associadas aos grupos funcionais envolvidos na complexação desses íons. Por exemplo, o alargamento da banda em torno de $1700\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ é devido à sobreposição das bandas relacionadas aos diferentes modos de vibração de grupos carboxílicos e amina que interagem com Cu^{2+} . Em geral, as alterações nessas bandas são usadas para confirmar a complexação de Cu^{2+} com os grupos funcionais da PEI e/ou PAAc.⁷⁹ Além disso, a intensidade da banda em 1090 cm^{-1} , que é atribuída ao estiramento $\text{C}-\text{OH}$ do PAAc, indica que os grupos hidroxila deste polímero participam da complexação e estabilização do Cu^{2+} .

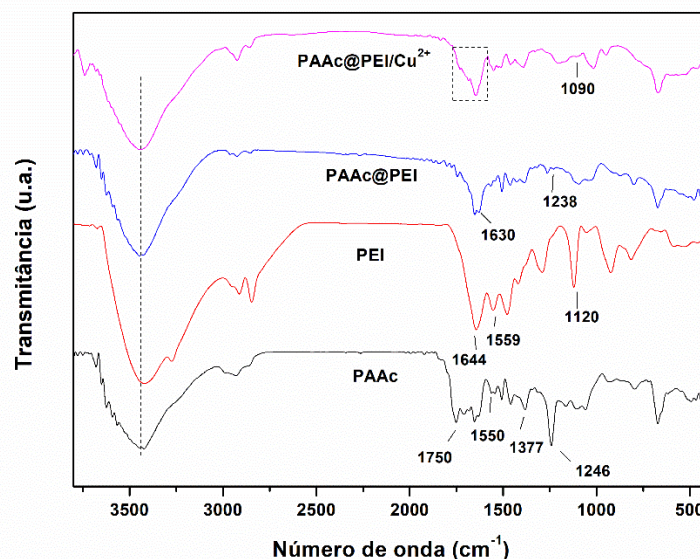


Figura 14. Espectros de FTIR obtidos para PAAc, PEI, PAAc@PEI e PAAc@PEI/Cu^{2+} .

As curvas de TG/DTG apresentam a taxa de decomposição térmica das amostras conforme pode ser observado na **Figura 15**. O PAAc apresentou um comportamento térmico com três estágios de perda de massa, o primeiro entre 50–100 °C atribuído à desidratação (~10% de perda de massa), um segundo entre 221–300 °C com um máximo em 253 °C decorrente da descarboxilação do PAAc (~20% de perda de massa), e o terceiro ocorre entre 350–400 °C com máximo em 379 °C devido à despolimerização térmica que ocorre na cadeia carbônica do PAAc (~50% em massa).⁸⁰

Já a PEI apresentou dois estágios de perda de massa principais. O primeiro em torno de 30–100 °C com um máximo em 68 °C devido à desidratação (~40% de perda de massa), já o segundo estágio de perda ocorre entre 220–310 °C, com um máximo em 295 °C, é devido a despolimerização da PEI.⁷² Em contraste, o comportamento térmico das micropartículas de PAAc@PEI apresentou três estágios de perda de massa. O primeiro 30–166 °C (~14% de perda em massa) referente a desidratação da amostra. O segundo estágio de perda ocorre entre 190–251 °C provavelmente ocorre a eliminação da cadeia carbônica da PEI que não interage diretamente com as partículas do PAAc, por fim o último estágio ocorre entre 350–450 °C com um máximo em 418 °C (~80% de perda de massa) referente à degradação térmica do polímero.⁸¹ As micropartículas de PAAc@PEI/Cu²⁺ apresentaram um padrão térmico parecido com das micropartículas puras com a adição de um estágio de perda entre 279–359 °C (~20% de perda de massa). Este estágio adicional provavelmente se deve à ação catalítica do cobre que acelera o processo de despolimerização da matriz das micropartículas.

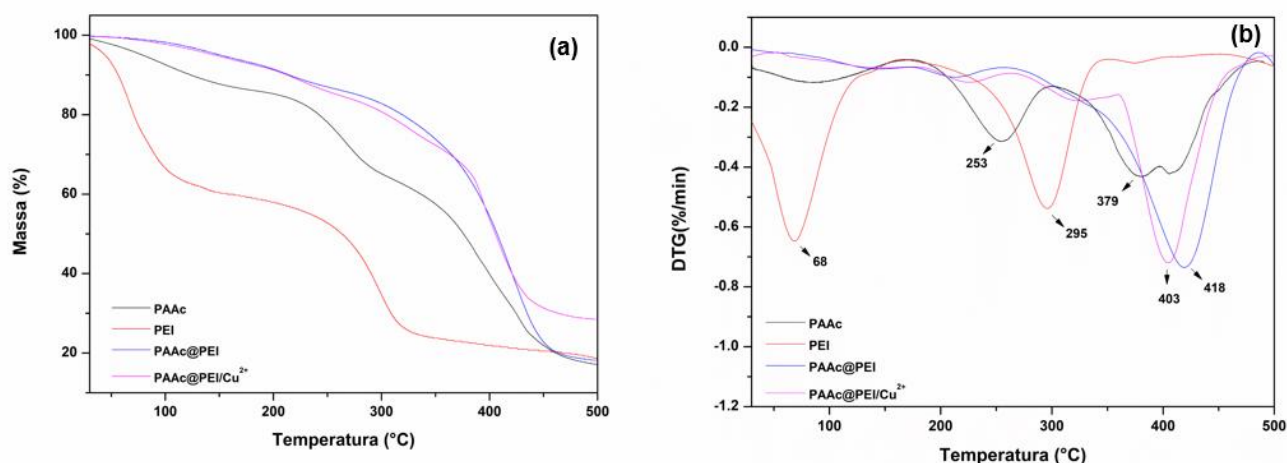


Figura 15. Curvas de (a) TG e (b) DTG obtidas para PAAc, PEI, PAAc@PEI e PAAc@PEI/Cu²⁺.

A morfologia das amostras de PAAc, PAAc@PEI e PAAc@PEI/Cu²⁺ foi investigada através das imagens obtidas por MEV (**Figuras 16a-c** respectivamente). Conforme observado, todas as amostras exibiram alguma heterogeneidade em relação à forma e tamanho. No geral, ambas as amostras se apresentaram na forma de micropartículas esféricas e disformes, densas e sem poros. Além disso, a superfície das micropartículas parece ser lisa e com baixa rugosidade.⁸² Ao comparar as morfologias após cada etapa experimental, pode-se notar que o revestimento do PAAc pela PEI e a posterior incorporação de Cu²⁺ causaram perturbação mínima na morfologia da superfície das micropartículas. Provavelmente a interação covalente entre as cadeias de PAAc e PEI, favorece a homogeneidade do processo de revestimento. Da mesma forma, os íons Cu²⁺ adsorvidos nas micropartículas de PAAc@PEI conferiram um baixo efeito na superfície dessas partículas, o que pode ser atribuído à sua distribuição homogênea em toda a região da superfície. Esta tendência pode ser explicada pela afinidade entre os íons Cu²⁺ e os grupos funcionais de ambos os polímeros. Essa afinidade beneficia a imobilização desses íons e, ao mesmo tempo, previne a formação dos aglomerados.

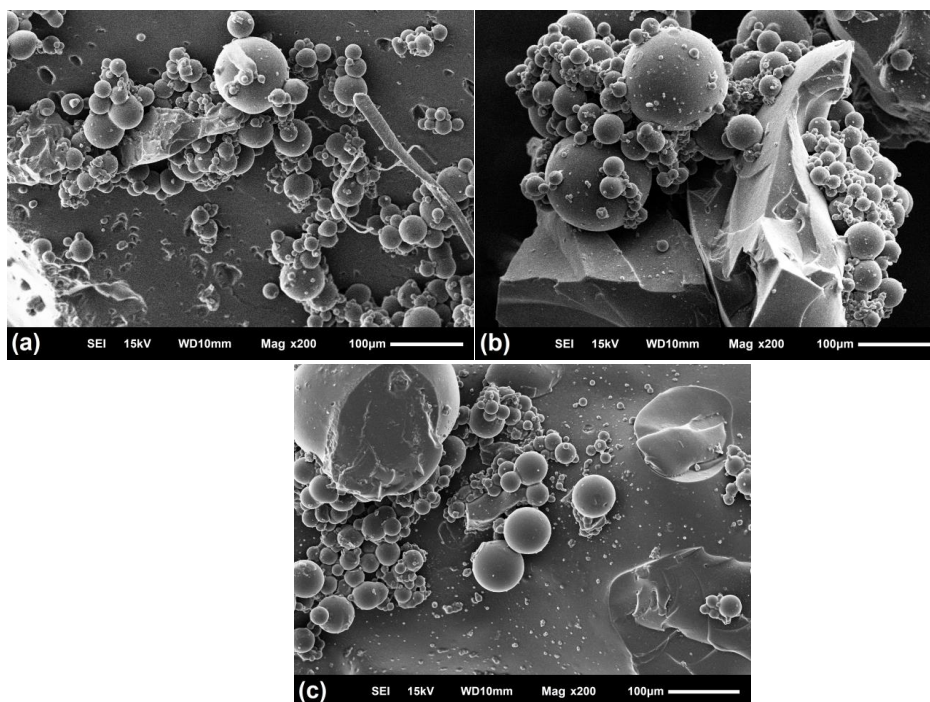


Figura 16. Imagens obtidas por MEV para as amostras (a) PAAc, (b) PAAc@PEI, e (c) PAAc@PEI/Cu²⁺.

Além da quantificação por FAAS, a análise elementar de EDX foi realizada para demonstrar a presença de Cu²⁺ na superfície das micropartículas de PAAc@PEI/Cu²⁺. Conforme mostrado na **Figura 17**, essas micropartículas contêm os elementos C, O e N, que são os principais componentes da cadeia principal de PAAc e da PEI. A presença do elemento Cu também foi notada, confirmando a imobilização deste metal na superfície das micropartículas. Com base nos dados semiquantitativos fornecidos pela análise EDX, a quantidade de cobre nas micropartículas foi estimada em cerca de 9% (em massa). Este valor está de acordo com os dados de TG que revelaram para PAAc@PEI/Cu²⁺ uma quantidade de resíduo 9% maior que a calculada para as micropartículas de PAAc@PEI a 500 °C.

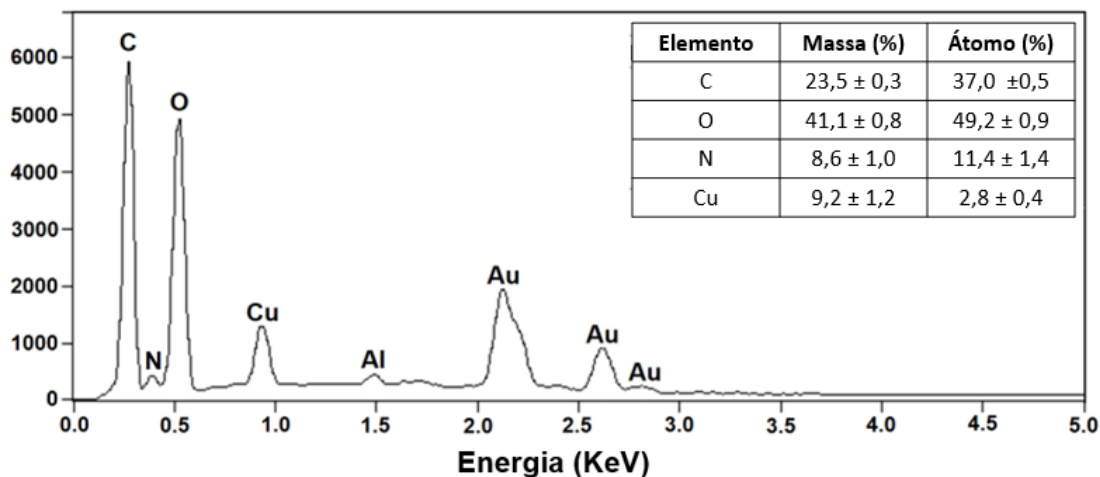


Figura 17. Espectro de EDX obtido para a amostra PAAc@PEI/Cu²⁺

Uma característica intrínseca de catalisadores heterogêneos é sua estabilidade sob condições severas. Característica que pode ser um limitante tendo em vista o meio de aplicação. Nesse sentido a estabilidade das micropartículas foi testada em diferentes solventes sob altas temperaturas. Os resultados encontram-se na **Tabela 5**. De modo geral, as micropartículas apresentaram baixa variação de massa quando em contato com solventes de baixa polaridade (DMSO, THF e DMF) ficando abaixo dos 5%.

Essa característica pode estar relacionada com a baixa solubilidade dos polímeros precursores nesses solventes. Devido a essa baixa afinidade, o solvente não promove o intumescimento das matrizes poliméricas, o que limita a dissolução e processos de degradação. Em contrapartida, as amostras em contato com solventes polares (etanol e água), apresentaram variação de massa maior. No entanto quando em contato com água destilada as micropartículas apresentaram uma maior variação de massa, mas ficando abaixo de 20%. A natureza hidrofílica dos polímeros precursores permite maior absorção de água, o que acarreta no enfraquecimento das interações intra e intermoleculares. Vale ressaltar que para todos os solventes testados, as micropartículas contendo íons de Cu²⁺ apresentaram menor variação de massa em relação ao PAAc@PEI, isso porque a complexação do cobre com os grupos funcionais livre dos polímeros precursores deixa-os indisponíveis para interagir com o meio reacional conferindo maior resistência as micropartículas.

Tabela 5. Variação de massa das micropartículas PAAc@PEI e PAAc@PEI/Cu²⁺ após exposição em diferentes solventes.

Solvente	PAAc@PEI (%)	PAAc@PEI/Cu ²⁺ (%)
DMSO	4,37 ± 0,18	4,19 ± 1,73
THF	4,97 ± 1,32	3,76 ± 0,61
DMF	4,56 ± 0,64	3,13 ± 0,85
Etanol	12,10 ± 2,42	9,03 ± 1,98
Água destilada	19,70 ± 2,11	18,78 ± 0,77

4.6 Síntese de 3-arilselanilindol catalisada por PAAc@PEI/Cu²⁺

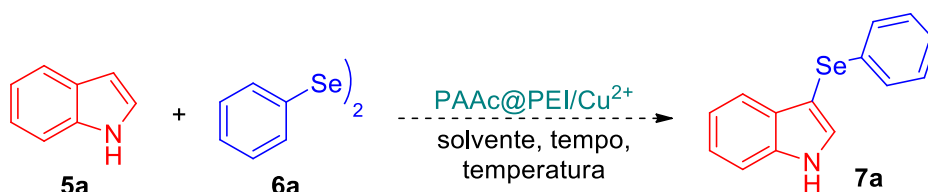
Para demonstrar a atividade catalítica das micropartículas de PAAc@PEI/Cu²⁺, foi realizada a síntese do composto 3-arilselanilindol usando uma abordagem sintética previamente descrita baseada em catálise homogênea. Os estudos foram iniciados pela reação de 1H-indol **5a** (0,158 mmol) com disseleneto de difenila **6a** (0,079 mmol) usando PAAc@PEI/Cu²⁺ (10 mg contendo 2 µmol de Cu²⁺) como catalisador em meio DMSO.

Quando esta reação foi realizada em irradiação de ultrassom (US) ou micro-ondas (MO), o rendimento do produto **7a** não foi observado após 1,5 h (**Tabela 6**, reações 1 e 2). Tendo em conta esta tendência, a reação foi realizada sob aquecimento convencional para mediar a síntese dos produtos selanil-1H-indols mantendo fixas todas as outras condições de reação. Assim, a reação descrita acima realizada a 100 °C (aquecimento convencional) permitiu obter o produto **7a** com um rendimento de 95% após 22 h (**Tabela 6**, reação 3). Depois, o tempo de reação foi aumentado para 48 h, o que resultou em uma ligeira diminuição no rendimento do produto **7a** (**Tabela 6**, reação 4). Da mesma forma, reações realizadas em temperaturas mais baixas (90 e 60 °C) diminuíram o rendimento do produto **7a** (**Tabela 6**, reações 5 e 6). Normalmente, a diminuição da temperatura prejudica a dinâmica do sistema de reação, bem como o desempenho do catalisador, o que pode explicar esses resultados.

Para melhorar o rendimento do produto **7a** e otimizar outras condições experimentais, a influência de outros solventes foi investigada conforme mostrado na **Tabela 6**. Quando glicerol e tolueno foram usados como solventes, o produto **7a** não foi obtido (**Tabela 6**, reações 7 e 9). No entanto, quando o DMF foi empregado como solvente, o rendimento caiu significativamente para 42% (**Tabela 6**, reação 8). Esses resultados mostraram-se semelhantes a um estudo anterior, onde nosso grupo demonstrou que solventes como tolueno ou DMF minimiza o contato entre os íons Cu^{2+} adsorvido em PAAc@PEI/Cu^{2+} e os reagentes. Além disso, a oxidação do disseleneto de difenila é menos eficiente em DMF, prejudicando o rendimento da reação.

Um experimento sem a presença do catalisador (PAAc@PEI/Cu^{2+}) também foi realizado, onde a reação não ocorreu (**Tabela 6**, reação 11). Em seguida, outra reação foi realizada usando sal CuCl_2 como fonte de Cu^{2+} (condição homogênea), e o rendimento calculado para **7a** foi de apenas 51% (**Tabela 6**, reação 12). Também foi testada a atividade catalítica das micropartículas sem a presença do Cu (PAAc@PEI). De acordo com os dados apresentados na Tabela 8 (reação 13), as micropartículas sem Cu^{2+} foram incapazes de catalisar a síntese de **7a**, o que reforça a importância deste metal para esta reação.

Com base nesses resultados, pode-se confirmar que as micropartículas PAAc@PEI/Cu^{2+} são mais eficientes do ponto de vista catalítico para a síntese do produto selanil-1*H*-indol. Além disso, analisando os dados descritos na **Tabela 6** as seguintes condições de reação foram julgadas como as ideais para obter o respectivo produto: 1*H*-indol **5a** (0,158 mmol), disseleneto de difenila **6a** (0,079 mmol), PAAc@PEI/Cu^{2+} (10 mg), 0,5 mL de DMSO e aquecimento convencional a 100°C. Cabe ressaltar que no trabalho de referência para a síntese desses compostos descrito por Vieira *et. al.* os autores, nas mesmas condições reacionais, utilizando uma catalise homogênea com 10 mol% de Cu chegaram a 45% de rendimento do produto **7a**.⁸³

Tabela 6. Condições experimentais para a síntese do produto **7a**.

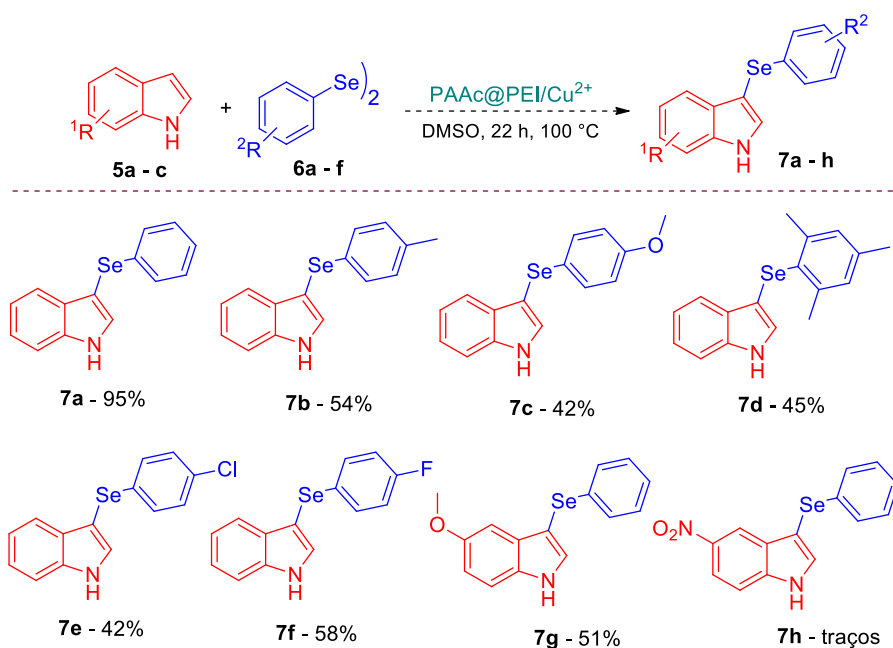
Reação	Catalisador	Solvente	tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1 ^b	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMSO	1,5	US	NR
2 ^c	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMSO	1,5	100	NR
3 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMSO	22	100	95
4 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMSO	48	100	84
5 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMSO	22	90	92
6 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMSO	22	60	49
7 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	Glicerol	22	100	NR
8 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMF	22	100	42
9 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	Tolueno	22	100	NR
10 ^d	PAAc@PEI/Cu ²⁺	DMSO	22	100	89
11 ^{d,e}	- - -	DMSO	22	100	NR
12 ^{d,f}	CuCl ₂	DMSO	22	100	51
13 ^{d,g}	PAAc@PEI	DMSO	22	100	NR

Todas as reações foram realizadas usando as seguintes quantidades: Indol **5a** (0,158 mmol), disseleneto de difenil **6a** (0,079 mmol), catalisador (10 mg contendo 2 μmol de Cu²⁺) e solvente (0,5 mL). O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) até o consumo total dos materiais de partida. ^b Reação realizada sob irradiação de ultrassom (US) (60% da amplitude). ^c Reação realizada sob irradiação MO. ^d Reação realizada com aquecimento convencional em banho de óleo. ^e Reação realizada sem catalisador. ^f Reação realizada com 5 mg de sal CuCl₂.2H₂O (2 mmol de Cu²⁺). ^g Reação realizada com 10 mg de PAAc@PEI. NR - Não reagiu. Rendimentos determinados para produtos isolados.

Após a otimização foi realizada a variação do escopo reacional utilizando disselenetos de diorganoila substituídos (**7a-f**). Esses experimentos são relevantes para confirmar a aplicabilidade do PAAc@PEI/Cu²⁺ como catalisador. A síntese de 3-arilselanilindol foi realizada com indóis substituídos (**5a-c**) e disselenetos de diorganoila (**6a-f**). As condições da reação e os rendimentos calculados para cada produto estão listados na **Tabela 7**. Comparando as reações entre o indol **5a** com disselenetos de diorganoila substituídos por grupos metila, metoxila, 1,3,5-trimetila, cloro ou flúor no anel aromático, verificou-se um menor rendimento para os respectivos 3-selanilindols (produtos **7b-f**) relativos ao produto **7a**. A concentração de indol **5a** foi mantida constante (0,158 mmol) para avaliar o efeito de grupos doadores

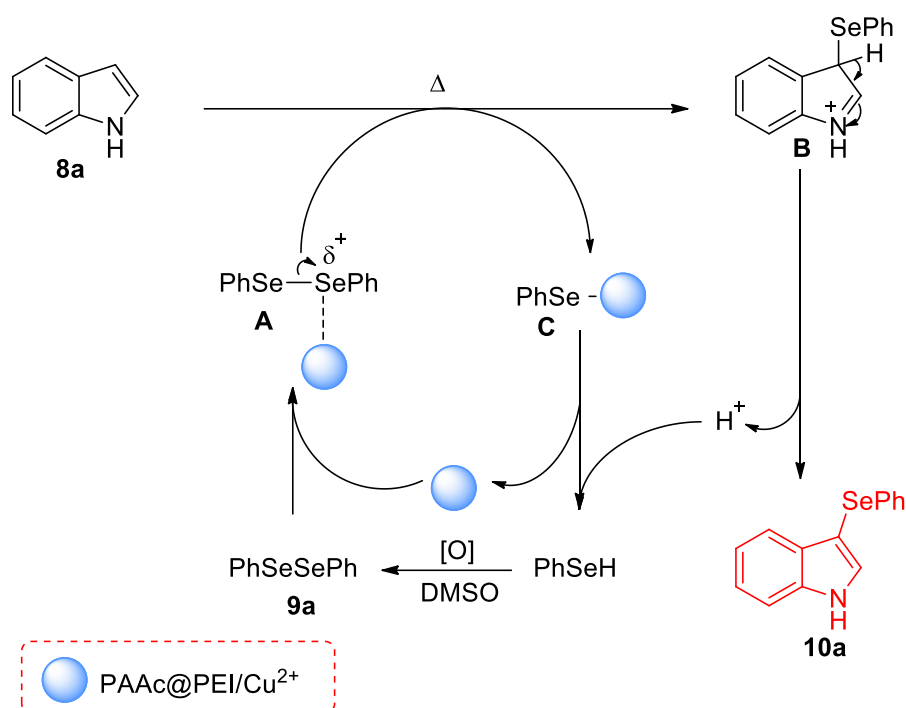
de elétrons no anel aromático dos disselenetos de diarila **6b-d**. Para a reação realizada usando **6b**, que contém um grupo metil (um substituinte doador de elétrons) na posição *p* do anel aromático, o alvo 3-arilselanilindol **7b** foi obtido com um rendimento de 54%. Resultados menos expressivos foram obtidos para os disselenetos de diarila substituídos por metoxi e trimetil, que proporcionaram os produtos **7c** e **7d** com 42% e 45% de rendimento, respectivamente. No geral, disselenetos de diarila substituídos por grupos de retirada de elétrons (*p*-cloro e *p*-flúor) deram rendimentos semelhantes de seus produtos correspondentes **7e-f** (42% e 58%). Além disso, indóis substituídos (**5a-c**) foram submetidos às condições de reação ideais para explorar o escopo dessa reação. O indol substituído pelo grupo doador de elétrons (**5b**) foi compatível com a condição ótima de reação, resultando no produto **7g** com bom rendimento (51%). Em contraste, quando o indol substituído pelo grupo de retirada de elétrons (**5c**) foi usado, apenas traços do produto **7h** foram obtidos. Apesar do rendimento moderado das reações, os resultados apresentados na **Tabela 7** confirmam a capacidade das micropartículas de PAAc@PEI/Cu²⁺ em catalisar diferentes exemplos de 3-arilselanilindols.

Tabela 7. Escopo reacional para a síntese de selanil-1*H*-indols (**7a-f**) catalisada com PAAc@PEI/Cu²⁺.



*Condições de reação: Uma mistura de **5a** (0,158 mmol), **6a-f** (0,079 mmol) e PAAc@PEI/Cu²⁺ (10 mg contendo 2 μmol de Cu²⁺) em DMSO (0,5 mL) foi agitada a 100 °C sob ar para 22h. Os rendimentos são dados para produtos isolados.

Com base na literatura um mecanismo foi esquematizado (**Esquema 2**). Inicialmente, o disseleneto de difenila reage com PAAc@PEI/Cu²⁺ resultando no intermediário **A**, que sofre o ataque nucleofílico pelo núcleo indol gerando **B** e **C**, respectivamente. Em seguida, um próton (H⁺) é liberado no meio reacional pelo intermediário **B** para formar o produto **7a** e o fenilselenol, respectivamente. Em paralelo, o catalisador (PAAc@PEI/Cu²⁺) é regenerado e prontamente disponível para uma nova reação. PhSeH é oxidado a PhSeSePh na presença de DMSO e ar, iniciando um novo ciclo de reação.



Esquema 2. Mecanismo proposto para a reação catalisado por PAAc@PEI/Cu²⁺.

Por fim estudos de reutilização foram realizados para investigar a reciclabilidade do material desenvolvido para a síntese do composto **7a**. Na **Figura 18** é possível observar que o rendimento do produto **7a** não apresentou uma queda significativa em até três reações consecutivas, no entanto, a partir da terceira reação não houve formação do produto **7a**.

Alíquotas coletadas dos ciclos de reutilização 4º e 5º foram analisadas por Cromatografia Gasosa (CG) para verificar a presença de algum subproduto. Os resultados demonstraram que os reagentes de partida não foram

consumidos. Para entender esses resultados, o potencial de lixiviação de Cu^{2+} do catalisador em cada ciclo de reação foi avaliado por análise de FAAS.

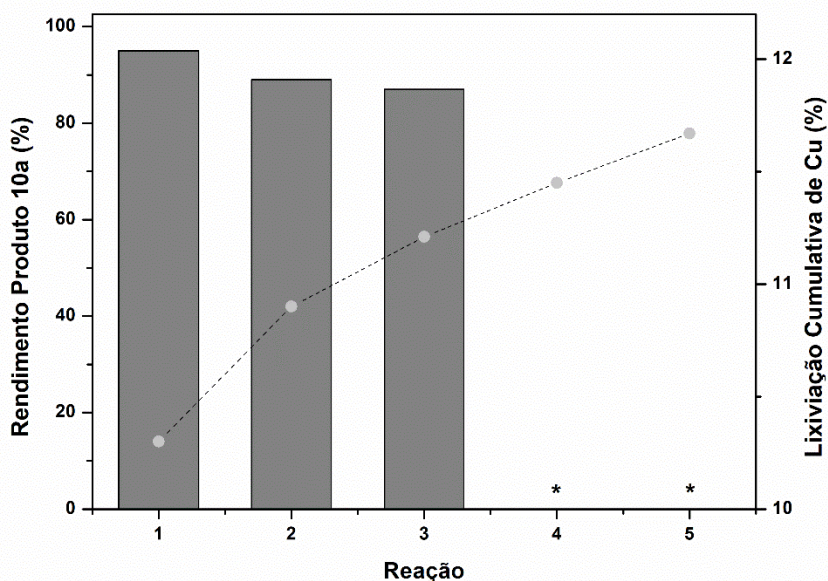


Figura 18. Rendimento do produto **7a** e percentual de cobre lixiviado (valor acumulado) após cada ciclo reacional.

Pode-se observar na **Figura 18** que a lixiviação acumulada do cobre após a terceira reação atingiu 11,2%. Esses dados revelam que a quantidade de metal no catalisador diminuiu de 0,0020 mmol para 0,0018 mmol da primeira para a terceira reação. Paralelamente, a massa das micropartículas sofreu uma variação mínima de massa após a terceira reação (< 4%). Portanto, sugere-se que a redução de íons Cu^{2+} no PAAc@PEI/Cu^{2+} causou a inativação da atividade catalítica após a terceira reutilização. Analisando o mecanismo de reação, com o passar do tempo, ocorre a liberação de espécies de H^+ que acidificam o meio. Assim, os grupos funcionais nas micropartículas (grupos amina secundários $\text{pK}_a \sim 8,0$ e grupos carboxílicos $\text{pK}_a \sim 4,5$)⁹ tornam-se protonados e incapazes de estabilizar os íons Cu^{2+} . A lixiviação do metal foi potencializada devido à exposição consecutiva das micropartículas a este ambiente ácido. Como consequência adicional da protonação dos grupos funcionais de PAAc@PEI/Cu^{2+} , foi observado um efeito notável na morfologia da superfície dessas micropartículas como pode ser observado nas imagens obtidas por MEV (**Figura 19**). No geral, a superfície de PAAc@PEI/Cu^{2+}

apresentou-se altamente irregular o que também pode ter contribuído para a inativação no catalisador desenvolvido uma vez que alterações na superfície do catalisador podem prejudicar sua capacidade de interagir com as moléculas dos reagentes, afetando todo o processo catalítico.

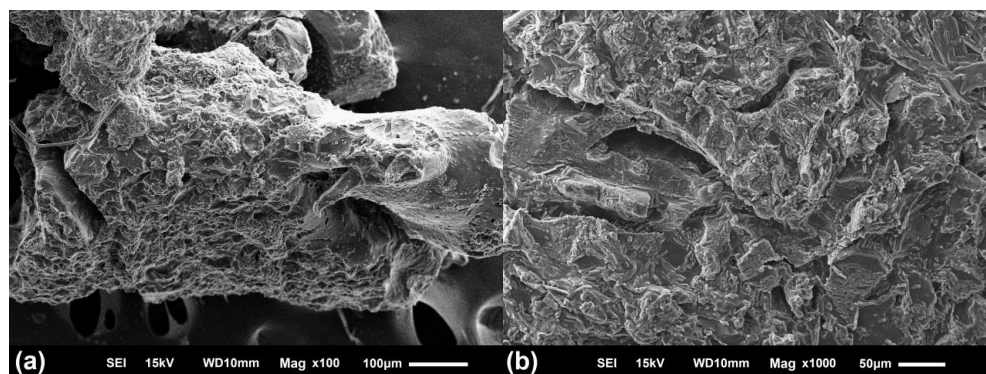


Figura 19. Imagens obtidas por MEV para PEI@PAAc/Cu²⁺ após a 5^a reutilização em diferentes magnificações. (a) x100 e (b) x1000.

Na **Figura 20** é possível observar os espectros de FTIR registrados do PAAc@PEI/Cu²⁺ puro e recuperadas após o 5^o ciclo de reacional. Em suma, os dois espectros são semelhantes, indicando que a natureza química das micropartículas pós-utilizadas é mantida mesmo após sua reutilização consecutiva. No entanto, bandas associadas ao estiramento C=O dos grupos carboxilato (em 1737 cm⁻¹) e ao estiramento C–OH e C–O (em 1202 e 1015 cm⁻¹) do PAAc tornam-se mais evidentes. A lixiviação parcial de íons Cu²⁺ alterou o ambiente químico ao redor dessas bandas, o que corrobora o processo de inativação.

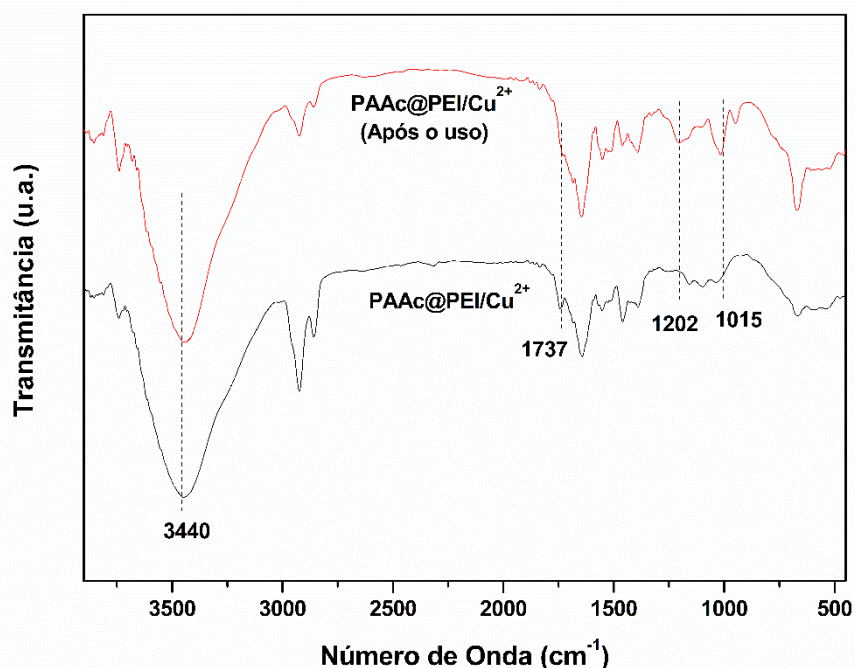


Figura 20. Espectro de FTIR para PAAc@PEI/Cu²⁺ após uso em cinco reações.

4.7 Conclusão

Foram desenvolvidas micropartículas de PAAc revestidas com PEI por meio de uma reação de amidação mediada por H₃BO₃. Análises de FTIR e TG/DTG foram usadas para confirmar o processo de revestimento. Além disso, as micropartículas revestidas com PEI (PAAc@PEI) foram utilizadas como materiais de suporte para íons Cu²⁺. A quantidade de Cu²⁺ imobilizada em um grama dessas micropartículas foi estimada em cerca de 14 mg. Este valor foi 23% superior ao calculado para as micropartículas de PAAc não revestidas, confirmando o papel fundamental do PEI na complexação e estabilização de Cu²⁺. Além disso, o revestimento com PEI permitiu que as micropartículas apresentassem maior estabilidade quando expostas a diferentes solventes e condições adversas. A presença de cobre nas micropartículas PAAc@PEI/Cu²⁺ foi confirmada por análise de EDX. Além disso a presença deste metal não alterou significativamente a morfologia da superfície das micropartículas. A atividade catalítica de PAAc@PEI/Cu²⁺ foi examinada através de uma série de reações para sintetizar 3-arilselanilindols. A reação heterogênea mediada pelas

micropartículas foi notavelmente mais eficiente que a catálise homogênea. As micropartículas PAAc@PEI/Cu²⁺ apresentam um bom desempenho catalítico até três reações consecutivas.

Capítulo 5. Síntese e imobilização de nanopartículas de Pd em quitosana funcionalizada: Um potencial catalisador para reações de Heck

5. Introdução

Nos últimos anos o uso de nanopartículas metálicas (NPM) como catalisadores eficientes têm sido intensamente investigados. Isso se dá, devido às propriedades únicas das nanopartículas (NPs) como, atividade química elevada e especificidade de interação.⁵⁴ Além disso, NPM possuem uma grande relação entre superfície/volume o que amplia suas propriedades catalíticas. Entretanto sua aplicação em suspensão pode ser limitada já que são termodinamicamente instáveis e tendem a se aglomerar, o que por sua vez, prejudica a eficiência catalítica dessas partículas. Para suprir essas adversidades várias técnicas para sintetizar NPM tem sido desenvolvida.³⁷ Entre elas, a imobilização estérica em suportes sólidos. Nesse tipo de imobilização, um suporte estericamente volumoso tal como, polímeros é utilizado, promovendo assim uma barreira estérica que não permite a aproximação dos centros metálicos.

Dentre os polímeros utilizados com essa finalidade, os polissacarídeos tem se destacado conforme já relatado.⁵⁵ A quitosana (QT) é um polímero composto principalmente de resíduos de 2-amino-2-desoxi-*D*-glicopirranose (*D*-glicosamina), sendo produzida a partir da hidrólise alcalina da quitina. As propriedades quelantes da QT permite a adsorção de íons metálicos em sua estrutura que posteriormente são reduzidos ao estado de valência zero.^{30,56} A simplicidade na obtenção desses compostos motivou diversos pesquisadores a preparar sistemas de QT-NPM, visando seu uso como catalisador heterogêneo. Dentre os metais nobres utilizados com essa finalidade encontra-se o paládio (Pd). É um fato conhecido que nanopartículas de Pd (PdNPs) são excelentes catalisadores em diversas reações orgânicas como reações de Heck.⁵⁷ Devido as suas propriedades de coordenação, o Pd é conhecido por formar complexos estáveis com ligantes orgânicos contendo P, N, e O.⁵⁸ Sabendo disso, a fim de aprimorar a capacidade da QT de suportar PdNPs,

neste trabalho será relatado à síntese e caracterização de um novo derivado desse polímero contendo fosfina.

5.1 Experimental

5.1.1 Materiais

Quitosana, QT, (85% desacetilada e massa molar viscosimétrica (M_v) de 87 kDa) foi adquirida na Golden-Shell-Biochemical (China). *p*-clorodifenilfosfina (PPh₂Cl), cloreto de paládio (II) (PdCl₂, 99%), piridina (anidra, 99,8%), glutaraldeído (25% p/v em H₂O) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (EUA). Diclorometano (PA) e etanol (PA) foram adquiridos da Synth (Brasil). O hidreto de boro e sódio (NaBH₄, PA) foi adquirido da Vetec (Brasil). Todos os produtos químicos de grau analítico foram utilizados como recebidos sem purificação adicional.

5.1.2 Síntese da QT funcionalizada com grupos fosfina (QTPPh₂)

Inicialmente 250 mg de QT foram adicionados a um balão de Schlenk com 10 mL de piridina seca em atmosfera de N₂, o sistema foi mantido sob agitação magnética a 80 °C por 30 min. Em seguida PPh₂Cl (1 mL) foi adicionado à reação e mantida sob agitação por 5 dias a temperatura ambiente. Posteriormente, o material obtido foi filtrado e lavado com água e etanol respectivamente. Por fim a QT funcionalizada foi seca em estufa a vácuo (45 °C) por 24 h. A fim de evitar a solubilização da QTPPh₂ e facilitar sua recuperação do meio reacional a mesma foi reticulada quimicamente com glutaraldeído. A QTPPh₂ (200 mg) foi adicionada à 20 mL de água destilada a pH 3 (pH ajustado com HCl 0,1 mol/L) contendo 141 µL de glutaraldeído. A mistura de reação foi agitada por 4 h em temperatura ambiente. Em seguida, o material reticulado (#QTPPh₂) foi recuperado por filtração, lavado com água destilada até pH neutro e seco sob vácuo a 45 °C por 24 h.

5.1.3 Síntese e imobilização de PdNPs em #QTPPh₂

A síntese e imobilização de PdNPs em #QTPPh₂ foi adaptada de Liang et al.⁴². Onde, 150 mg de #QTPPh₂ foram adicionados a um balão de fundo redondo com 5 mL de água, 5 mg de PdCl₂ e 5 mg de NaCl. A mistura foi

agitada magneticamente durante 24 h a temperatura ambiente. Em seguida, 150 mg de NaBH₄ foi adicionado ao sistema de reação para reduzir os íons Pd²⁺ adsorvidos previamente. Após 4 h, a amostra #QTPPh₂ contendo PdNPs (denominada como #QTPPh₂-Pd) foi recuperada por filtração, lavada com água destilada e seca em estufa a vácuo (45 °C por 24 h). A quantidade de Pd imobilizada na amostra #QTPPh₂ foi quantificada a partir da solução residual de PdCl₂/NaCl e da água destilada utilizada no processo de lavagem. A quantificação do Pd nessas soluções foi feita utilizando a técnica de espectrometria de emissão óptica com plasma induzido por micro-ondas (MIP-OES) modelo Agilent 4200 (Agilent Technologies, Austrália). Os parâmetros instrumentais otimizados foram: velocidade da bomba 15 rpm, tempo de captação 15 s, tempo de estabilização 15 s, tempo de leitura 3 s, 3 repetições e correção automática de fundo. Por meio dessa técnica foi possível determinar que cada grama da amostra #QTPPh₂-Pd contém cerca de 12,4 ± 0,8 mg de Pd. Para fins comparativos o mesmo protocolo foi realizado no processo de reticulação com glutaraldeído e imobilização da PdNPs em uma matriz de QT não funcionalizada (#QT e #QT-Pd respectivamente).

5.1.4 Procedimentos gerais para reações de Heck

5.1.4.1 Usando dimetilformamida (DMF) como solvente

Em um balão Schlenk sob atmosfera de N₂ foi adicionado iodeto de arila **5a** (0,2 mmol ou 1 eq.), olefina **5b** (0,4 mmol ou 2 eq.), trietilamina (Et₃N, 83 µL, 0,6 mmol ou 3 eq.), #QTPPh₂-Pd suficiente para 0,5% em mol de Pd e DMF (1 mL). O sistema de reação foi agitado magneticamente a 100 °C por 17 h. Em seguida, a reação foi removida do aquecimento e deixada resfriar até a temperatura ambiente. Em seguida, 5 mL de acetato de etila foram adicionados e a mistura bruta foi lavada com água destilada (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para cromatografia em coluna (acetato de etila/hexanos) para o isolamento do produto alvo, que foi identificado por RMN de ¹H e ¹³C.

5.1.4.2 Usando acetonitrila (MeCN) como solvente

Em um balão Schlenk mantido sob atmosfera de $N_2(g)$ foi preenchido com o iodeto de arila **5a** (0,2 mmol ou 1 eq.), a olefina **6a** (0,33 mmol ou 1,67 eq.), Et_3N (55,4 μL , 0,4 mmol ou 2 eq.), #QTPPh₂-Pd suficiente para 1 mol% de Pd e MeCN (1 mL). A reação foi agitada magneticamente a 100 °C por 17 h. Após este tempo, foi retirado do aquecimento e deixado resfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob vácuo e a mistura bruta redissolvida em acetato de etila. Esta solução foi filtrada com algodão e cromatografada em sílica gel (acetato de etila/hexano) para o isolamento do produto alvo, que foi identificado por RMN 1H e ^{13}C .

5.1.5 Experimentos de reutilização

Uma série de experimentos foi realizada para investigar o potencial de reciclagem e reutilização do catalisador. Nesse sentido, o desempenho catalítico do #QTPPh₂-Pd foi investigado em cinco reação consecutivas. A síntese do produto **7a** (Tabela 6) foi escolhida como reação modelo. Logo após a reação, o sistema reacional foi centrifugado (5.000 rpm por 5 min), o produto desejado foi coletado com pipeta Pasteur e o catalisador pós-utilizado foi recuperado. Antes de uma nova reação, o catalisador foi lavado com acetato de etila e água e seco a vácuo por 24 h a 40°C. Este processo foi repetido cinco vezes, e o progresso de cada reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) até o desaparecimento total dos materiais de partida por 17 h. Alíquotas de cada corrida de reação foram coletadas e analisadas por MIP-OES para investigar a lixiviação de Pd do catalisador heterogêneo.

5.2 Caracterização

As diferentes amostras de micropartículas obtidas (QTPPh₂, #QTPPh₂, #QTPPh₂-Pd, #QT e #QT-Pd) bem como a QT foram caracterizadas utilizando as técnicas de FTIR, TGA, DRX, microscopia eletrônica de transmissão (MET), MEV/EDX e RMN no estado sólido. Essas análises foram realizadas com o intuito de verificar as características físico-químicas e estruturais dos materiais obtidos, bem como a sua morfologia. As análises de FTIR, TGA, DRX e

MEV/EDX foram realizadas de modo semelhante ao descrito no capítulo anterior.

5.2.1 Ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMN)

Os espectros de RMN no estado sólido (^{13}C e ^{31}P) foram registrados em um espectrômetro Bruker (modelo DRX 300, Reino Unido) operando a 100 MHz (^{13}C) e 162 MHz (^{31}P), respectivamente. As amostras foram empacotadas em rotores de zircônia de 4 mm e rotacionadas a uma taxa de rotação do ângulo mágico (MAS) de 12,5 kHz.

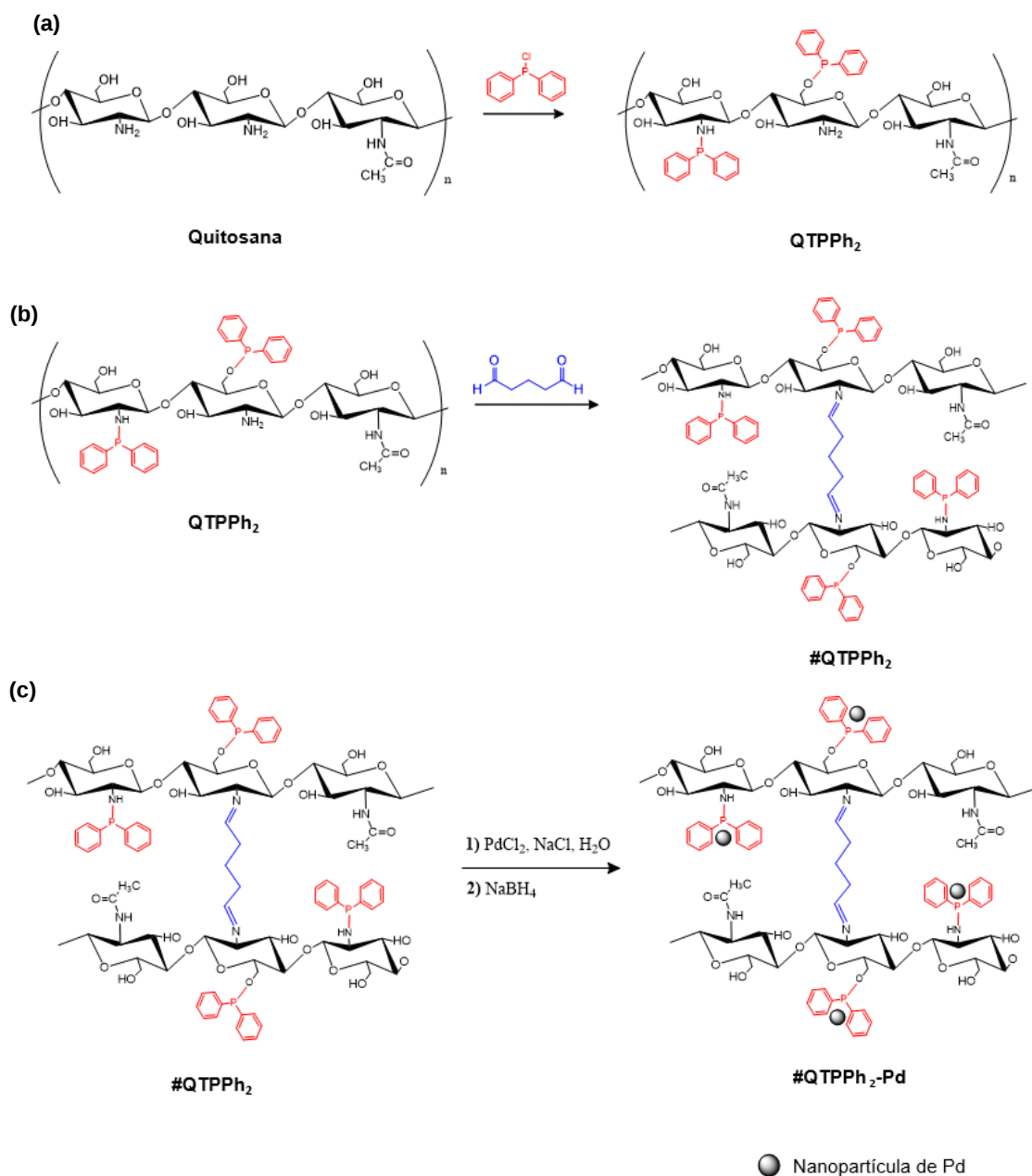
5.2.2 Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

As imagens obtidas por MET foram realizadas em convênio com outra instituição (CEME-Sul/FURG - Rio Grande/RS). A avaliação morfológica das amostras foi realizada com auxílio de um MET usando um microscópio JEOL (modelo JEM-1400, EUA) operando a 80 MHz.

5.3 Resultados e discussão

5.3.1 Caracterização do catalisador # QTPPh₂-Pd

A metodologia utilizada para sintetizar o catalisador está resumida no Esquema 3.



Esquema 3. (a) Funcionalização da QT com grupos fosfina (b) reticulação química com glutaraldeído e (c) síntese e imobilização das NPs de Pd.

Após a funcionalização da QT com grupos fosfina o derivado obtido (QTPPh₂) foi caracterizado por espectroscopia de RMN de estado sólido (¹³C e ³¹P). O espectro de RMN de ¹³C no estado sólido da QT (**Figura 21a**) exibiu

todos os seus sinais de ressonância típicos, os quais foram atribuídos de acordo com a literatura.^{59,60} Após a reação de funcionalização, o espectro registrado de QTPPh₂ exibiu todos os sinais de ressonância atribuídos a QT, além de mostrar o aparecimento de novos sinais de ressonância na faixa espectral de 140–120 ppm. A presença desses sinais é devida às ressonâncias do anel aromático das porções da difenilfosfina ligadas à QT, confirmando a síntese do derivado QTPPh₂.⁶¹ Além disso, a espectroscopia de RMN ³¹P no estado sólido revelou que a difenilfosfina reagiu com os grupos amina e hidroxila da QT. Como mostrado na **Figura 21b**, os sinais de ressonância encontrados em torno de -20 ppm (–NHPPH₂) e $\delta \approx 30$ ppm (–OPPh₂) confirmam que a QT foi funcionalizada em posições diferentes. Devido à grande diferença de eletronegatividade entre os átomos de P e O, a ligação O-P possui uma natureza iônica forte. Por outro lado, a eletronegatividade menor entre os átomos de P e N facilita o compartilhamento de elétrons na ligação N-P, o que aumenta o efeito de blindagem e explica a discrepância entre os desvios químicos observados na **Figura 21b**. Além disso, a ausência do sinal de ressonância associado ao ClPPH₂ (cerca de 85 ppm) no espectro de RMN ³¹P confirma seu consumo após a reação.⁶²

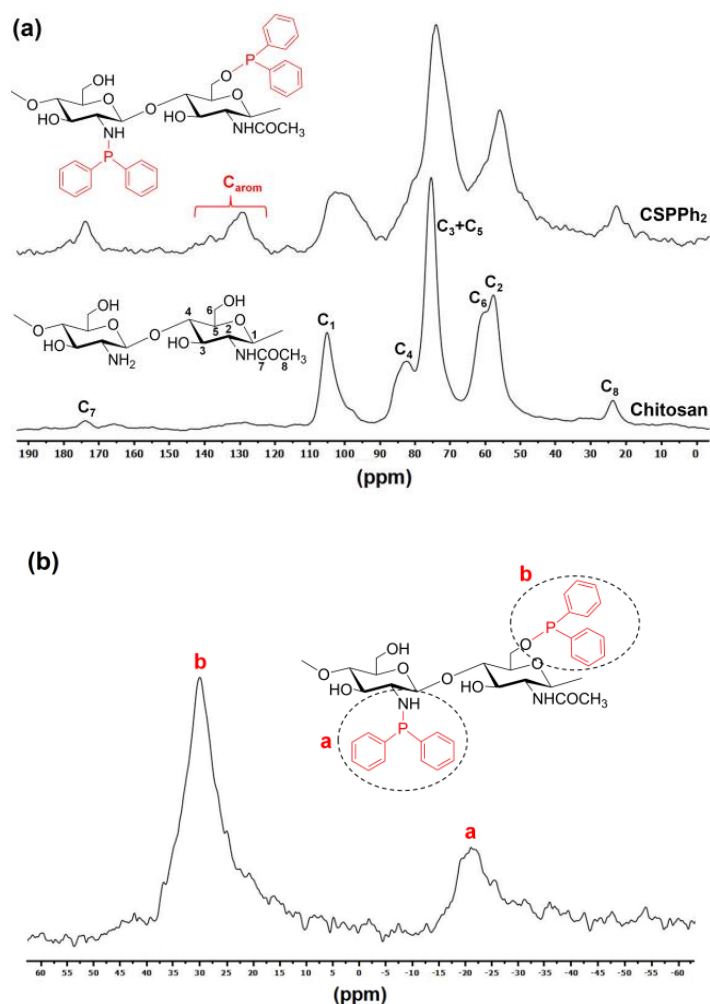


Figura 21. (a) Espectros de RMN de ^{13}C no estado sólido das amostras QT e QTPPh₂. (b) espectro de RMN de ^{31}P no estado sólido da amostra QTPPh₂.

A natureza química da QT e de seus derivados também foi investigada por espectroscopia de FTIR. Na **Figura 22** é possível observar para o espectro da QT pura uma banda em 3437 cm^{-1} referente ao estiramento O–H dos grupos hidroxila e N–H dos grupos amino. Em 2924 cm^{-1} observa-se o estiramento simétrico da ligação C–H dos grupos –CH₃, também é possível notar em 1658 cm^{-1} o estiramento C=O de amida primária, e em 1599 cm^{-1} a deformação angular da ligação N–H ⁶³. Além disso foram observadas bandas em 1421 cm^{-1} referente ao estiramento C–N, em 1160 cm^{-1} estiramento C–O–C e 1025 cm^{-1} estiramento C–OH ³⁰. Comparado o espectro da QT, com do derivado QTPPh₂ observou-se uma diminuição da banda associada ao estiramento O–H e N–H, provavelmente devido à reação dos grupos hidroxila e amina da QT com a difenilfosfina. Além disso, as bandas de amida primária e secundária foram

deslocadas. Nota-se também o aparecimento de uma nova banda em 1506 cm^{-1} , essa banda pode ser atribuída ao estiramento C=C nos anéis de benzeno da difenilfosfina,⁶² o que confirma a funcionalização da QT. Vale ressaltar que as bandas associadas às ligações P-O e P-N, que geralmente são observadas na faixa de $1000\text{--}900\text{ cm}^{-1}$, não foram detectadas no espectro QTPPh₂.⁶¹ Provavelmente, essas bandas foram sobrepostas pelas bandas atribuídas às ligações glicosídicas $\beta(1\rightarrow4)$ da QT e que são geralmente observadas nessa mesma região de número de onda ($1150\text{--}850\text{ cm}^{-1}$).⁵⁹ Após reticulação com glutaraldeído, a banda da amida primária foi deslocada de 1653 para 1650 cm^{-1} , enquanto as bandas atribuídas ao estiramento C-N foram deslocadas de 1421 para 1458 cm^{-1} . Ainda, o espectro #QTPPh₂ exibiu uma banda em 1558 cm^{-1} (amida secundária)⁶⁴. A partir dessas observações é confirmada a reticulação de QTPPh₂ com glutaraldeído. Finalmente, após a imobilização das PdNPs nas micropartículas #QTPPh₂, as bandas observadas na faixa de $1000\text{--}900\text{ cm}^{-1}$ mostraram uma mudança significativa em termos de intensidade e posição, o que pode indicar a coordenação do Pd com as porções de difenilfosfina na #QTPPh₂. Além disso, o deslocamento da banda associada à deformação angular do N-H, bem como a diminuição de sua intensidade, o que sugere que as aminas livres da #QTPPh₂ também podem estar se coordenando com Pd.⁶⁵

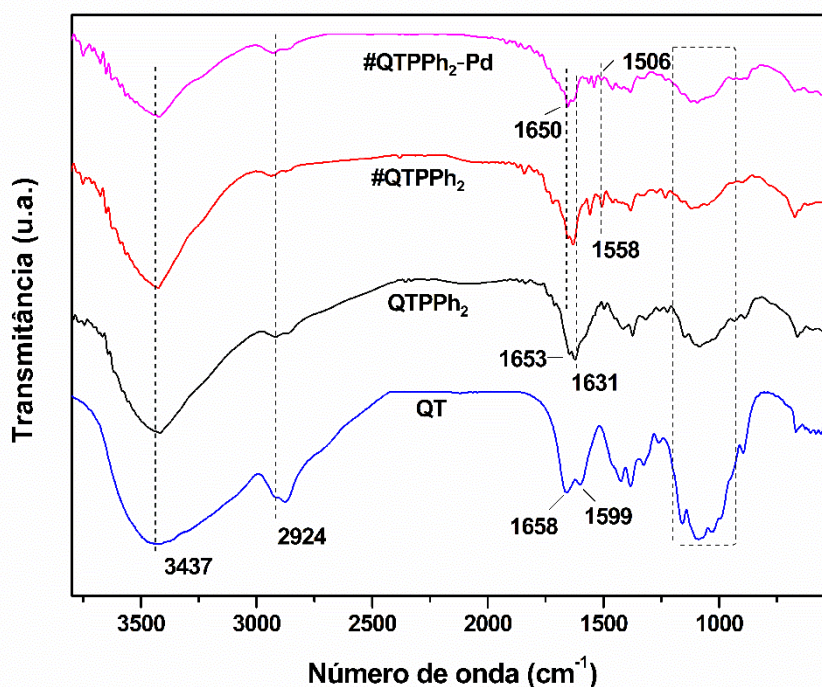


Figura 22. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de QT, QTPPh₂, #QTPPh₂ e #QTPPh₂-Pd.

Na **Figura 23**, são apresentados os padrões de DRX das amostras de #QTPPh₂ e #QTPPh₂-Pd. O padrão de DRX para #QTPPh₂ exibiu um amplo pico de difração centrado em $2\theta = 19,5^\circ$, que pode ser atribuído à estrutura amorfa da quitosana.³² Já o padrão de difração de #QTPPh₂-Pd exibiu além do amplo pico de difração em $2\theta = 19,5^\circ$, picos adicionais em $40,2^\circ$, $45,7^\circ$, $67,7^\circ$ e $81,9^\circ$ correspondente aos planos cristalinos (111), (200), (220) e (311), respectivamente.⁶⁶ Os mesmos são característicos da estrutura cristalina cúbica de face criação (CFC) de Pd. Esses dados confirmam a síntese das nanopartículas de Paládio.

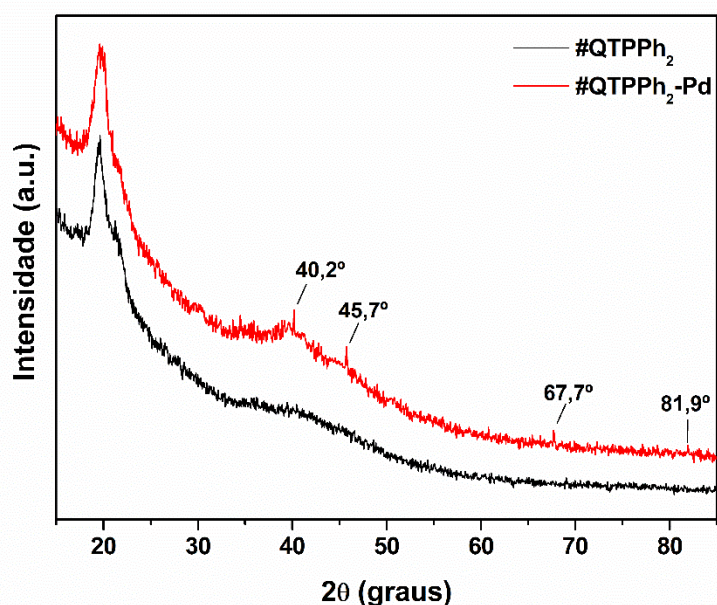


Figura 23. Padrões de DRX obtido para #QTPPh₂ e #QTPPh₂-Pd.

A morfologia de superfície das amostras de QT, QTPPh₂, #QTPPh₂ e #QTPPh₂-Pd foram examinadas através das imagens obtidas por MEV. Como apresentado na **Figura 24a**, a QT pura possui natureza densa, com formato irregular. Após sua funcionalização com difenilfosfina, a morfologia da QTPPh₂ torna-se mais irregular e áspera (**Figura 24b**), o que é normalmente observado para derivados de QT.⁶⁷ Por outro lado, a reticulação de QTPPh₂ com glutaraldeído resultou em partículas com superfícies mais lisas e densas, como mostrado na **Figura 24c**. A imobilização de Pd em #QTPPh₂ causou claramente uma perturbação na morfologia das partículas apresentando novamente maior irregularidade na superfície (**Figura 24d**). O tamanho médio das partículas #QTPPh₂-Pd foi calculado utilizando o software Size Meter® onde essas apresentaram um tamanho médio de $81,2 \pm 31,0 \mu\text{m}$.

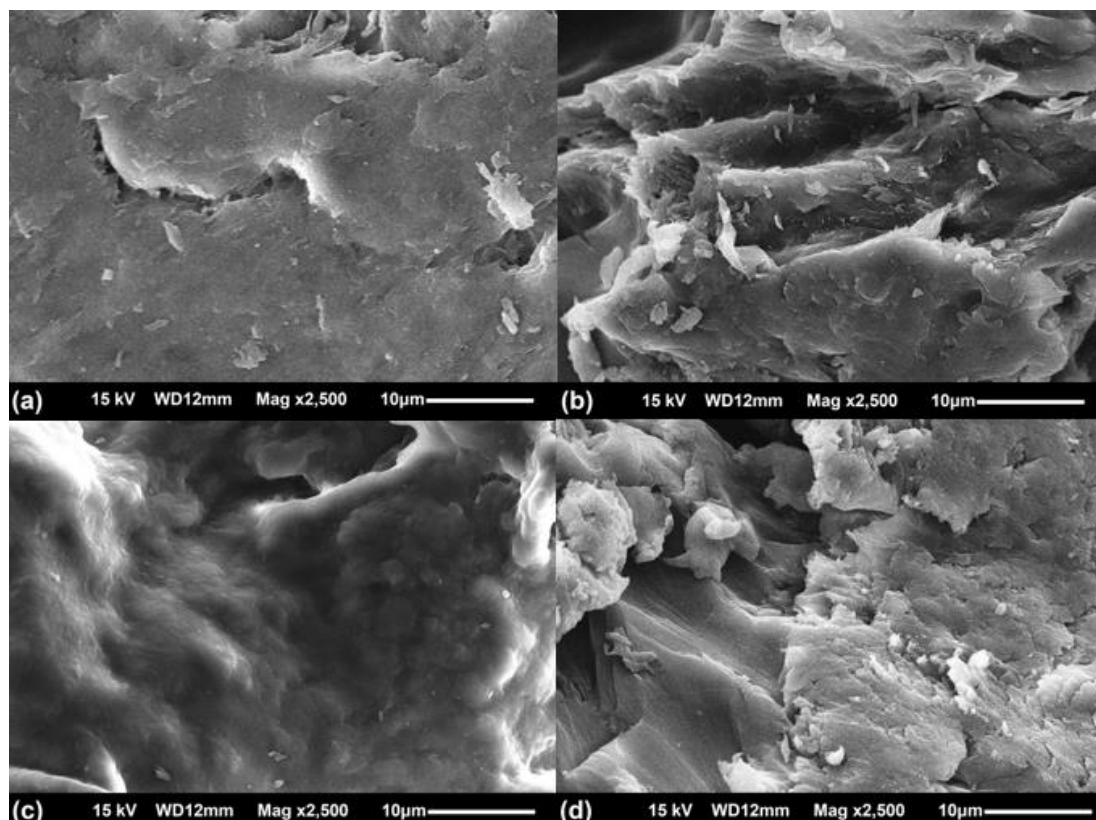


Figura 24. Imagens obtidas por MEV das amostras (a) QT, (b) QTPPh₂, (c) #QTPPh₂ e (d) #QTPPh₂-Pd.

Utilizando um dos recursos da microscopia eletrônica de varredura, o EDX, pode-se fazer análise elementar qualitativa e identificar a composição química da superfície dos materiais. Na **Figura 25a** (QTPPh₂) é possível confirmar a presença dos elementos C, N, O, Cl e P, o que confirma a presença de P na superfície da amostra corroborando os dados de RMN e FTIR. Da mesma forma, a análise EDX da amostra #QTPPh₂-Pd (**Figura 25b**) evidenciou a presença de Pd na superfície do material, confirmando a imobilização do metal na QT funcionalizada.⁶⁷

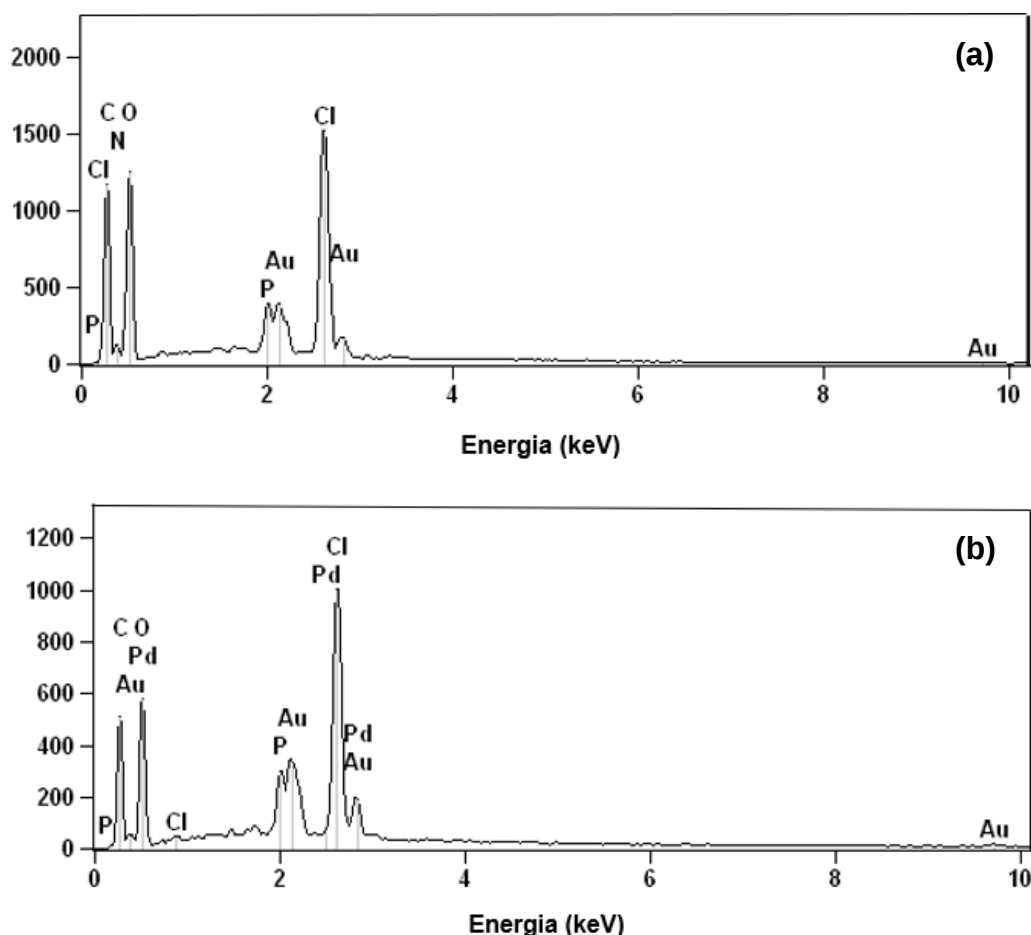


Figura 25. Espectros de EDX para as amostras de (a) QTPPh₂ e (b) #QTPPh₂-Pd.

Nas **Figuras 26a e 26b** são apresentadas as imagens obtidas por TEM, as quais foram usadas para examinar a morfologia e tamanho das PdNPs imobilizadas na superfície da amostra #QTPPh₂-Pd. Conforme observado na **Figura 27**, as PdNPs apresentaram uma forma esférica. O tamanho médio das partículas foi calculado em $4,6 \pm 0,2$ nm. Além disso, as PdNPs estão distribuídas na matriz de #QTPPh₂, provavelmente devido ao efeito estabilizante proporcionado pelas porções de difenilfosfina. No geral, esse resultado indica que #QTPPh₂ é um excelente suporte para esse tipo de nanopartícula.

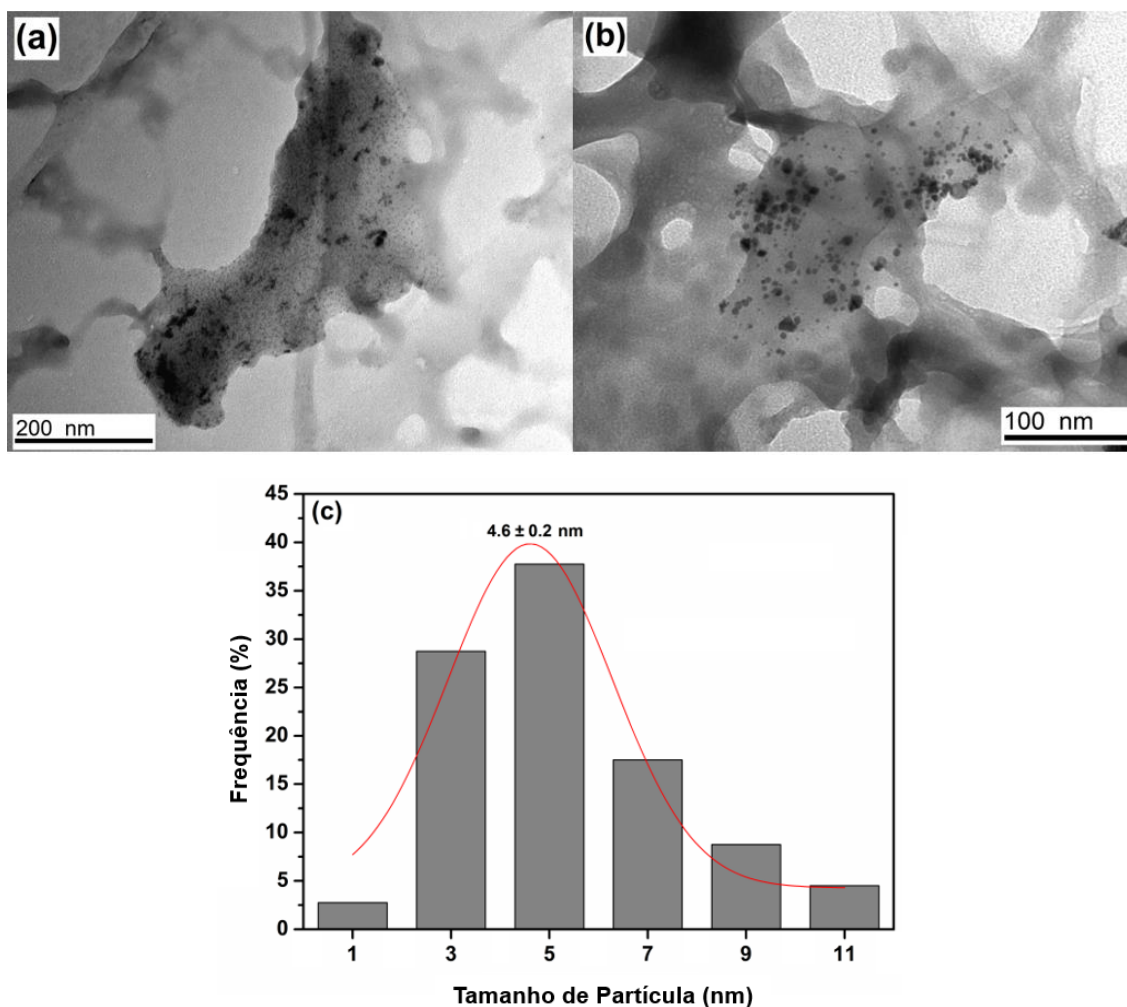


Figura 26. Imagens obtidas por MET para a amostra #QTPPh₂-Pd. (a) Baixa e (b) alta magnificação. (c) Histograma distribuição de tamanho de partícula.

Na **Figura 27a**, são apresentadas as curvas TG obtidas para as amostras QT, QTPPh₂, #QTPPh₂ e #QTPPh₂-Pd, e as curvas DTG são apresentadas na **Figura 27b**. A curva TG da QT exibiu dois estágios principais de perda de massa, onde o primeiro ocorreu entre 25–120 °C, devido à perda de água (desidratação). O segundo estágio ocorreu entre 230–400 °C (temperatura máxima de 304,6 °C) e pode ser atribuído à decomposição térmica da cadeia principal da QT.³² Após a funcionalização da QT, a curva TG para QTPPh₂ ainda exibiu dois estágios principais de perda de massa, no entanto, o segundo estágio de perda, atribuído à decomposição térmica da QT, ocorreu a uma temperatura mais baixa 190–380 °C (com temperatura máxima em 268,1 °C). Provavelmente isso ocorreu devido à funcionalização da QT com difenilfosfina, onde a inserção desse grupo consome parte dos grupos amina e

hidroxila presentes na QT, o que por sua vez prejudica as interações intra e intermoleculares do polímero enfraquecendo a estabilidade térmica da QTPPh₂.⁵⁵ Ainda, a curva TG de #QTPPh₂ exibiu um terceiro estágio de perda de massa além dos estágios iniciais atribuídos à perda de água e compostos voláteis (entre 25–120 °C) e à decomposição térmica da espinha dorsal da QT (entre 130–340 °C). O terceiro estágio de perda de massa ocorreu a uma temperatura entre 340–490 °C (temperatura máxima em 406,9 °C) e pode ser atribuído à decomposição térmica das porções reticuladas com glutaraldeído. Conforme demonstrado pelas curvas DTG (**Figura 27b**), o segundo estágio de perda de massa de #QTPPh₂ tem uma temperatura máxima um pouco mais alta (274,6 °C) do que a observada para QTPPh₂ (268,1 °C). A reação de reticulação favorece a aproximação das cadeias de QT, aumentando a interação intra e intermolecular bem como sua estabilidade térmica⁵⁰. Após a imobilização das PdNPs, a curva TG para #QTPPh₂-Pd mostrou um comportamento de perda de massa na faixa de temperatura de 120–500 °C (temperatura máxima de 281,2 °C), que pode ser associada à decomposição térmica da espinha dorsal da QT e suas porções reticuladas.⁶⁸ No geral, este resultado sugere que a imobilização de PdNPs aumenta a estabilidade térmica do #QTPPh₂-Pd em comparação com o #QTPPh₂ puro. Além disso, a massa residual de #QTPPh₂-Pd a 500 °C foi cerca de 54%, consideravelmente maior que a massa residual de #QTPPh₂ nessa mesma temperatura. Essa característica pode ser atribuída à presença das PdNPs que não são decompostas com o programa térmico aplicado.⁶⁸

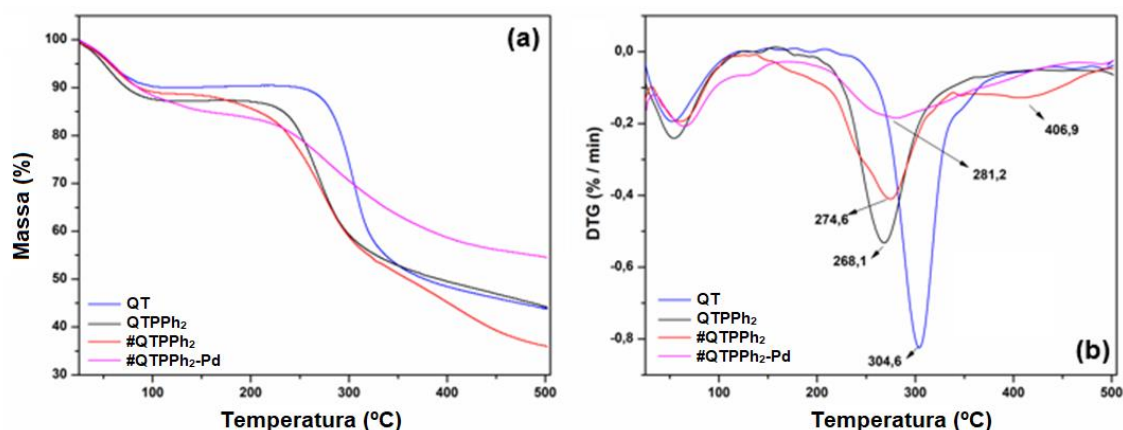


Figura 27. Curvas de TG (a) e DTG (b) obtidas para as amostras de QT, QTPPh₂, #QTPPh₂ e #QTPPh₂-Pd.

A fins comparativos foi realizado concomitante a caracterização da #QTPPh₂ e #QTPPh₂-Pd a caracterização de #QT e #QT-Pd. A análise de FTIR foi utilizada para investigar a reticulação da QT com glutaraldeído, bem como a imobilização das nanopartículas de Pd na matriz polimérica (**Figura 28**). Em comparação com o espectro de QT pura (descrito anteriormente), o espectro #QT exibiu nitidez na banda atribuída ao estiramento das ligações O–H e N–H que foi deslocado para 3429 cm⁻¹. Além disso, a banda em 2924 cm⁻¹ associada ao estiramento C–H aumenta de intensidade devido à presença dos grupos CH₂ alifáticos do glutaraldeído. Em 1458 cm⁻¹ foi observada uma banda característica flexão C-H desses grupos. É possível também observar no espectro de #QT que a banda atribuída à deformação angular da ligação N–H de amida secundária diminuiu de intensidade e foi deslocada para 1558 cm⁻¹ o que confirma a reticulação química.³² Após a imobilização das nanopartículas de Pd, as bandas relacionadas aos diferentes modos vibracionais dos grupos amina e hidroxila da #QT-Pd apresentaram algumas alterações em relação ao espectro da #QT, sugerindo que esses grupos estão envolvidos na imobilização do Pd.² Conforme observado no espectro #QT-Pd, as bandas atribuídas ao estiramento O–H e N–H são deslocadas para 3423 cm⁻¹. A quantidade de Pd imobilizada em #QT-Pd analisada por análises MIP-OES foi calculada em 10,8 ± 0,4 mg por grama de catalisador, respectivamente.

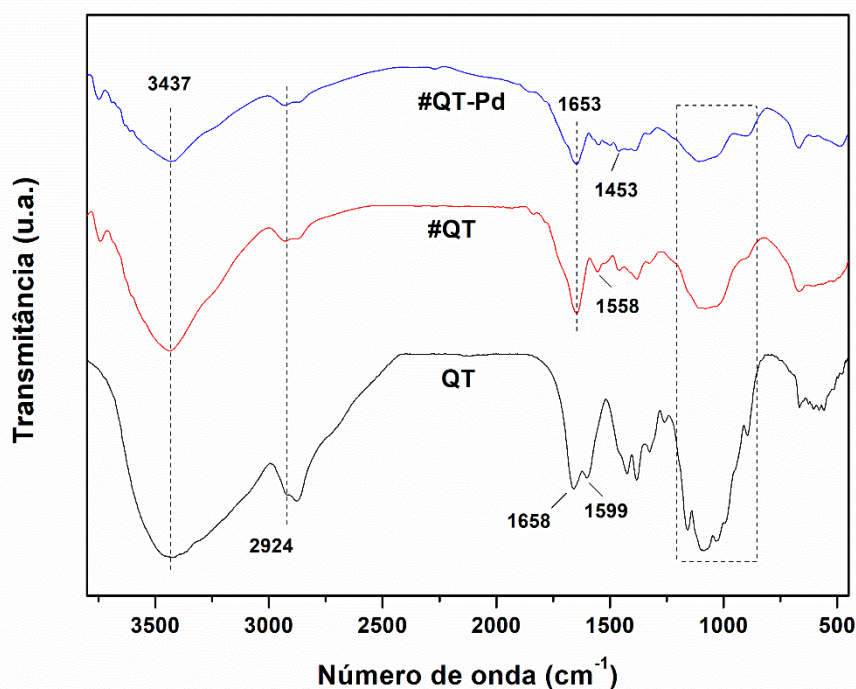


Figura 28. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de QT, #QT e #QT-Pd.

A morfologia de superfície da amostra de #QT é apresentada na **Figura 29a**. É possível observar uma estrutura irregular e sem poros. A imobilização de nanopartículas de Pd em #QT não causou alterações perceptíveis na morfologia do material, conforme observado na **Figura 29b**. O tamanho médio das partículas #QT-Pd foi calculado em $76,1 \pm 38,9 \mu\text{m}$ (software Size Meter® versão 1.1, $n \approx 80$).⁵⁸

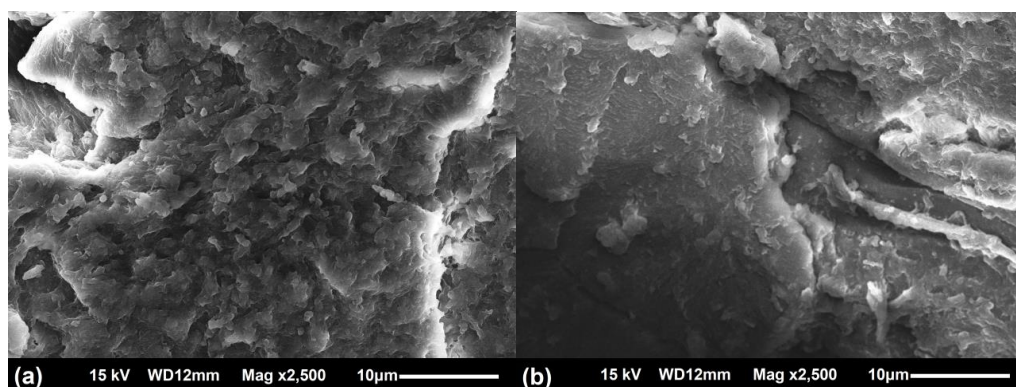


Figura 29. Imagens obtidas por MEV das amostras #QT e #QT-Pd.

Nas **Figuras 30a e 30b** são apresentadas as imagens obtidas por MET, as quais foram usadas para examinar a morfologia e tamanho das PdNPs imobilizadas na superfície da amostra #QT-Pd. É possível que as nanopartículas de Pd apresentaram um formato esférico e estão dispersas na matriz polimérica. Embora o tamanho médio de partícula ($4,1 \pm 0,8$ nm) seja bastante semelhante ao apresentado por #QTPh₂-Pd, a distribuição de tamanho aqui foi bastante ampla (de 1 a 15 nm). Este resultado pode ser explicado pela estabilização das nanopartículas durante o processo de síntese. No geral, #QTPh₂-Pd parece estabilizar melhor as nanopartículas de Pd, o que pode ajudar a controlar a distribuição do tamanho das partículas.⁶⁹

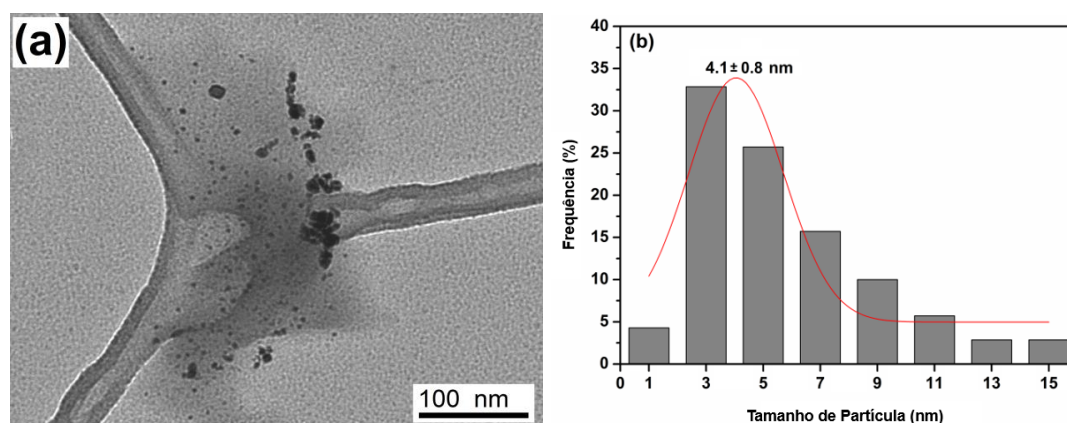


Figura 30. (a) Imagens obtidas por MET para #QT-Pd e (b) distribuição de tamanho de partícula.

Análises de TG/DTG também foram utilizadas para investigar o comportamento térmico de #QT e #QT-Pd. De acordo com os resultados relatados na **Figura 31**, após a reticulação, a curva TG de #QT exibiu três estágios principais de perda de massa, o que difere da QT pura (conforme já descrito anteriormente). Para #QT o primeiro estágio (na temperatura de 25–120 °C) pode ser atribuído à perda de água (desidratação), enquanto o segundo estágio (na temperatura de 130–340 °C, com máximo de 269,7 °C) pode ser atribuído à decomposição térmica da cadeia principal da quitosana. De acordo com Mohammed e col.⁷⁰ a atenuação da temperatura de decomposição para #QT em comparação com a quitosana pura pode ser atribuída às mudanças na estabilidade térmica devido à reticulação da quitosana com o glutaraldeído. A

última etapa de perda de massa ocorreu a uma temperatura entre 350–500 °C devido à decomposição térmica das porções reticuladas do glutaraldeído com QT. Já as curvas TG/DTG obtidas para #QT-Pd revelaram que a imobilização das nanopartículas de Pd exerceu pouca influência no comportamento térmico desta amostra em relação ao material puro. No geral, as temperaturas máximas associadas a cada evento térmico na curva TG de #QT-Pd foram ligeiramente deslocadas para valores elevados, o que pode ser explicado pela presença das nanopartículas de Pd as quais podem melhorar a estabilização da matriz polimérica. Por fim, conforme observado na curva TG de #QT-Pd, a massa residual a 500 °C ficou em torno de 32%, enquanto o resíduo de #QT ficou em torno de 26% nesta temperatura, o que confirma a presença de nanopartículas de Pd no catalisador #QT-Pd.

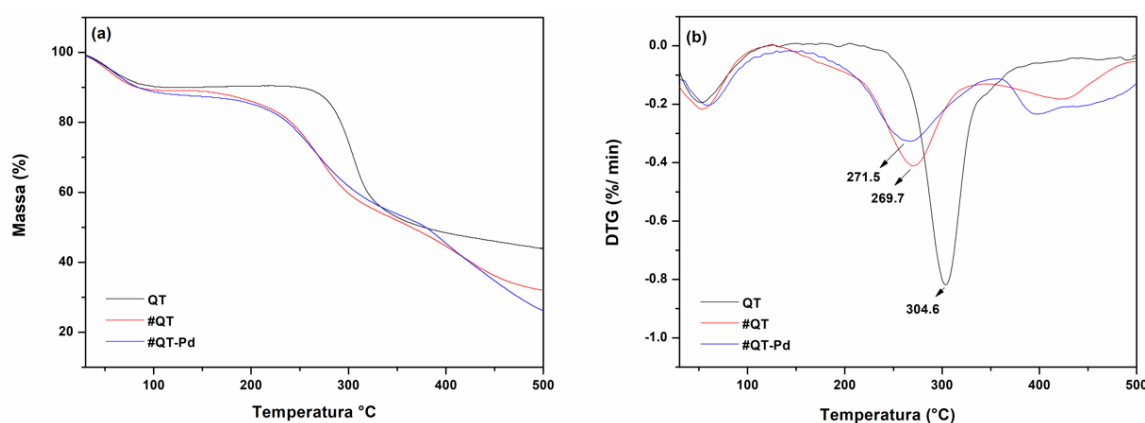


Figura 31. Curvas de (a) TG e (b) DTG obtidas para as amostras QT, #QT, e #QT-Pd.

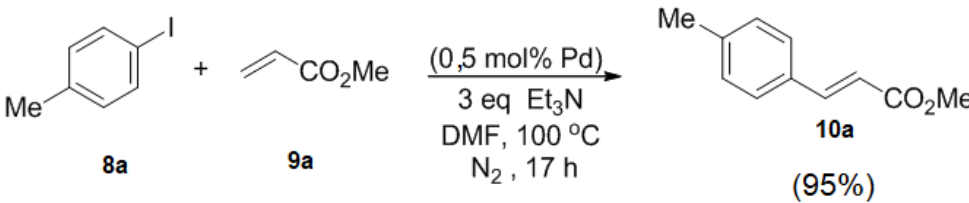
5.4 Avaliação da atividade catalítica de #QTPh₂-Pd em reações de Heck

A atividade catalítica das #QTPh₂-Pd foi testada na síntese de (*E*)-3-(*p*-toluil)acrilato de metila **10a**. Após o procedimento descrito na seção 4.1.4.1. A reação foi centrifugada para remover o catalisador, e o produto obtido (**10a**) foi separado por cromatografia em coluna de sílica gel com 95% de rendimento. As variações dessas condições otimizadas resultaram em rendimentos mais baixos, conforme ilustrado na **Tabela 5**. Por exemplo, o uso de atmosfera normal resultou em uma queda de 10% no rendimento do produto **10a** (reação 1), enquanto que o uso de atmosfera de oxigênio e #QT-Pd conferiu uma

diminuição notável do rendimento (reação 2). Isso confirma que as porções de fosfina ligadas a quitosana melhoram o desempenho catalítico das nanopartículas de Pd.

A mudança do solvente para dimetilsulfóxido (DMSO) diminuiu o rendimento do produto **10a** em 50% (reação 3) enquanto que nenhuma transformação ocorreu para as reações realizadas usando glicerol e água como solventes (reações 4 e 5). Uma base diferente (acetato de sódio, NaOAc, reação 6) forneceu apenas 15% de rendimento e 4-bromotolueno como haleto de arila não forneceu nenhum produto (reação 7). Uma diminuição da temperatura para 80 °C também dificultou a reação (rendimento de 59%, reação 8), enquanto a redução de #QTPPh₂-Pd para 0,25 mol% de Pd ainda formou o produto, mas com um rendimento menor de 69% (reação 9). Finalmente, a importância do sistema heterogêneo foi demonstrada quando 1 mol% de acetato de paládio (Pd(OAc)₂) e 2 mol% de trifenilfosfina (PPh₃) foram empregados como um sistema pré-catalítico (rendimento de 66%, reação 10).

Tabela 8. Otimização inicial para as reações de Heck utilizando 4-iodotolueno e acrilato de metila como reagentes.

		
Reação	Variações das condições reacionais ^a	Rendimento(%) ^b
1	Atmosfera normal	85
2	Atmosfera normal e #QT-Pd (0,5 mol% Pd)	71
3	DMSO como solvente	50
4	Glicerol como solvente	NR ^c
5	Água como solvente	NR
6	3 eq. of NaOAc como base	16
7	4-Bromotolueno	NR
8	Temperatura de 80 °C	59
9	#QTPPh ₂ -Pd 0,25 mol% Pd	69
10	1 mol% of Pd(OAc) ₂ e 2 mol% of PPh ₃	66

^a Condições padrão: concentração de Pd igual a 0,5% molar; 3 eq. de Et₃N como base; DMF como solvente; temperatura do banho fixada em 100 °C; atmosfera de N₂; tempo de reação de 17 h. ^b Apenas o isômero *E* foi detectado. ^c NR - Produto não detectado.

No entanto, ao avaliar o escopo da reação, estudos de reutilização concomitantes mostraram quedas acentuadas nos rendimentos mesmo após a primeira recuperação. Tendo em vista que a reutilização é um aspecto primordial para catalisadores heterogêneos, novos testes em um solvente mais volátil foram realizados. Nesse caso a acetonitrila (MeCN), foi selecionada como solvente.

Após a primeira otimização, foi definido um protocolo experimental com apenas duas variáveis (quantidades de olefina e base, **Tabela 8**) empregando uma quantidade de #QTPPh₂-Pd definida como 1 mol% de Pd, uma quantidade maior do catalisador para minimizar perdas em estudos de recuperação. O produto desejado pode ser obtido com 89% de rendimento isolado com 2 eq. de Et₃N e 1,67 eq. de acrilato de metila.

Para otimizar o tempo de reação, experimentos adicionais também foram realizados para determinar se 17 h eram obrigatórias para a síntese do produto **10a** usando MeCN como solvente. De acordo com os resultados, tempos de reação mais curtos promovem menores rendimentos. No entanto, com apenas 9 h de reação, um bom rendimento de 75% foi alcançado. Por outro lado, reações com mais de 17 h não resultaram em rendimentos maiores. Com base no maior rendimento do produto **10a** (ou seja, 89%), o tempo de reação foi fixado em 17 h. Com todos esses resultados otimizados foi realizado o escopo da reação. O escopo da reação e os dados de rendimento calculados estão resumidos na **Tabela 9**.

Tabela 9. Escopo da reação de Heck catalisada por #QTPPh₂-Pd em MeCN.

Produto	R ₁	R ₂	Rendimento (%) ^a
10b	4-OMe	CO ₂ Me	96
10c	H	CO ₂ Me	89
10d	4-CF ₃	CO ₂ Me	94
10e	2-Me	CO ₂ Me	76
10f	3-CN	CO ₂ Me	96
10g	2-COMe	CO ₂ Me	82 ^b
10h	4-Cl	CO ₂ Me	96
10i	4-F	CO ₂ Me	75
10j	4-Me	Ph	28 ^c
10k	4-MeO	Ph	49 ^d
10l	4-Cl	CONH ₂	40
10m	4-Me	OAc	Traços

^a Isolado. ^b Isolado com 9% do análogo. ^c *E:Z* razão 84:16. ^d *E:Z* razão 88:12.

Como pode ser visto na **Tabela 9**, bons a excelentes rendimentos foram alcançados quando o acrilato de metila foi empregado como a olefina. A substituição foi bem tolerada tanto para grupos doadores de elétrons (produtos **10b** e **10e**) quanto para grupos retiradores de elétrons (produtos **10d**, **10f** e **10h**). Para todos esses compostos apenas o isômero *E* foi detectado. Com relação ao substituinte 4-F, também foi observado um bom rendimento (produto **10i**). O impedimento estérico foi bem tolerado como observado para os produtos **10e** (2-metil) e **10f** (3-ciano). Quando a 2'-iodoacetofenona foi empregada para a síntese do produto **10g**, obteve-se 9% do correspondente bifênilo derivado do homoacoplamento (com base no haleto de arila de partida), sendo inseparável do produto desejado por cromatografia em coluna.

Ao investigar a natureza da olefina, tanto o rendimento quanto a seletividade foram prejudicados. Com estireno como substituinte, os produtos **10j** e **10k** foram isolados em rendimentos moderados (28% e 49%, respectivamente), com quantidades consideráveis dos isômeros *Z* correspondentes obtidos. Além disso, quando a acrilamida foi empregada como substituinte, o rendimento isolado do produto alvo (produto **10l**) também foi moderado, embora apenas o isômero *E* foi observado. O acetato de vinila, por sua vez, forneceu apenas vestígios do produto desejado, indicando que ligações sensíveis à adição oxidativa não são toleradas na olefina (produto **10m**).

Por fim, após investigar a capacidade de #QTPPh₂-Pd para catalisar um amplo escopo de reações de arilação de Heck, estudos de reutilização do catalisador para a reação modelo foram conduzidos. Como pode ser visto na **Figura 32**, até quatro ciclos foram bem tolerados, com os rendimentos isolados permanecendo praticamente constantes. No entanto, na quinta reutilização houve um decréscimo significativo no rendimento (35%, respectivamente). Vale ressaltar que o catalisador desenvolvido se encontra na forma de pó fino onde mesmo aderiu fortemente às paredes do balão reacional após a evaporação do solvente, causando perdas em cada etapa de recuperação. Esta tendência é ilustrada pelo gráfico na **Figura 32**. Para este estudo, a massa inicial de catalisador para 1 mol% de Pd foi de 17,3 mg e a quantidade recuperada diminuiu continuamente após cada ciclo, o que provavelmente explica a diminuição do rendimento do produto **7a**. A lixiviação total de Pd ao final dos ciclos de reuso foi determinada em apenas 1,4% e relação à sua massa inicial imobilizada no catalisador.

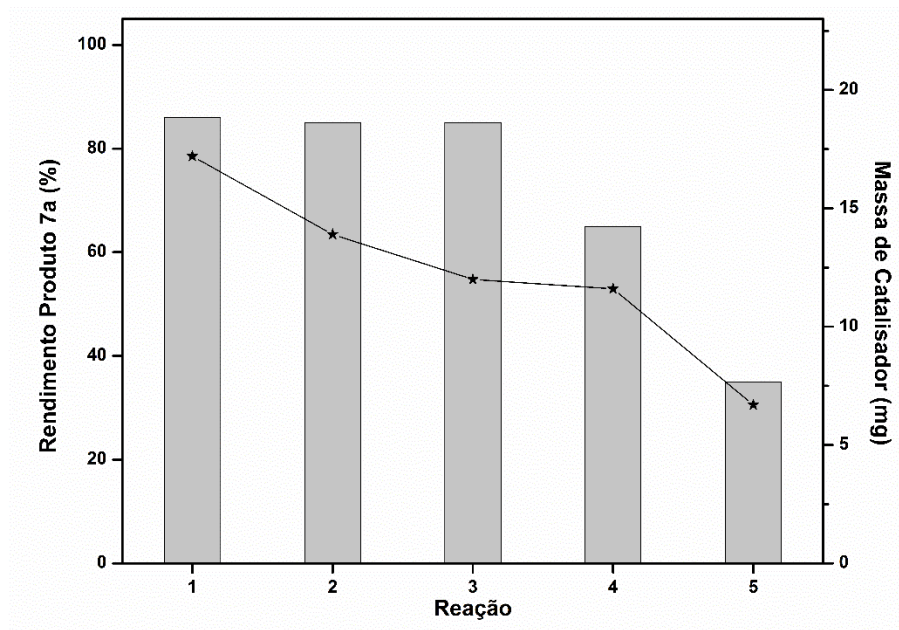


Figura 32. Rendimento do produto **7a** e perda de massa de catalisador (valor acumulado).

Afim de investigar o efeito da quantidade de Pd no rendimento do produto desejado **7a**, foi realizado um estudo com quantidades diferentes de #QTPPh₂-Pd variando a concentração de Pd de 0,5 a 0,1 mol%. Conforme mostrado na **Figura 33**, é possível observar que após diminuir a concentração de Pd para 0,1 mol% (que corresponde a 1 µmol ou 106,4 µg de Pd) um bom rendimento de 80% ainda pode ser obtido com o mesmo tempo de reação o que demonstra uma excelente eficiência do catalisador.

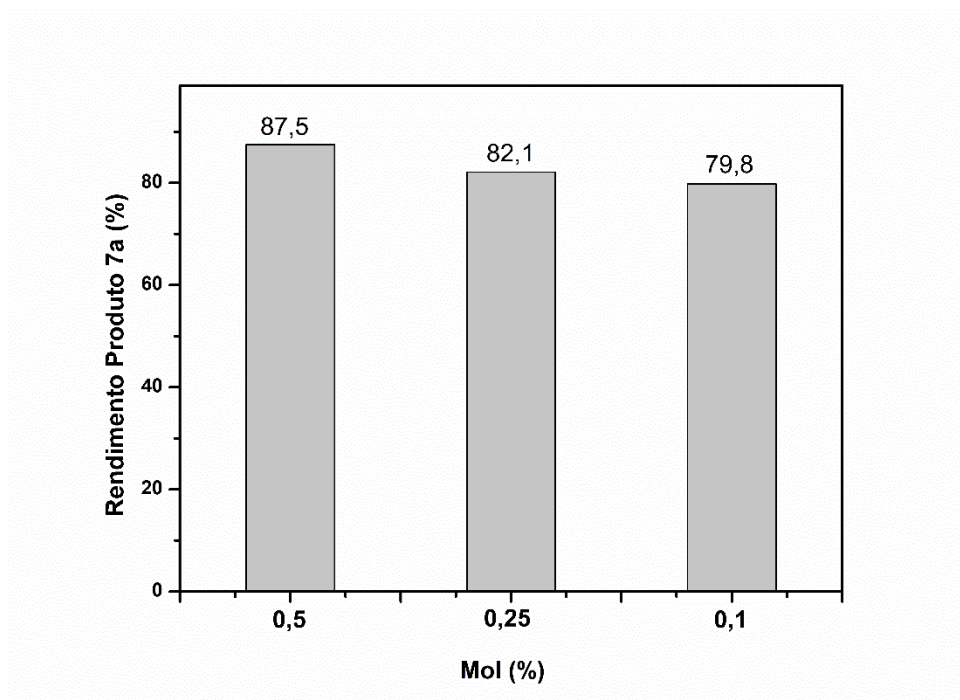


Figura 33. Efeito da concentração de Pd (em mol%) na síntese do produto **7a** em MeCN.

5.5 Conclusão

A funcionalização da quitosana foi confirmada por RMN de estado sólido de ^{13}C e ^{31}P , bem como por análise de FTIR. Esses experimentos mostraram que os grupos hidroxila e amino da quitosana foram funcionalizados com grupos PPh_2 . A quitosana funcionalizada foi reticulada usando glutaraldeído e o material resultante deste processo foi utilizado como suporte para nanopartículas de Pd. A análise de EDX confirmou a presença de átomos de Pd na matriz polimérica, que estava carregado com 12 mg de Pd por grama de $\#QTPPh_2$. As imagens obtidas por MET mostraram uma boa distribuição das nanopartículas de Pd. O desempenho catalítico do material preparado ($\#QTPPh_2\text{-Pd}$) foi examinado em dois solventes diferentes (em DMF e acetonitrila) para reações de Heck catalisadas por Pd. Além disso, experimentos foram conduzidos usando um catalisador semelhante a base de quitosana não modificada, o que demonstrou que o material funcionalizado apresentou atividade superior quando comparado ao não funcionalizado. O escopo das reações de Heck em acetonitrila foi muito bom quando o acrilato de metila foi empregado como olefina, onde apenas o estereoisomero *E* foi

detectado. O catalisador #QTPPh₂-Pd pode ser reciclado até três vezes sem perda significativa de atividade, e a lixiviação de Pd foi considerada insignificante mesmo após cinco execuções de reação. Em acetonitrila, o material demonstrou ser eficiente com em 0,1 mol% de #QTPPh₂-Pd sem perdas significativas de rendimento.

6. Considerações finais

Com base no que foi proposto inicialmente, foi possível sintetizar três catalisadores heterogêneos baseados no suporte de espécies metálicas em polímeros, os mesmos foram baseados na heterogeneização de catalisadores homogêneos. A metodologia utilizada foi baseada em interações físicas entre a espécie metálica e o polímero através de um processo simples de adsorção/complexação. Os catalisadores desenvolvidos foram caracterizados quanto a suas propriedades químicas, físico-químicas, morfológicas, resistência, e potencial de reutilização.

No primeiro estudo foi realizada a síntese de micropartículas de alginato contendo íons de Cu²⁺, o catalisador foi testado para a síntese de 4-organoselanil-1*H*-pirazóis. O produto foi obtido com 80% de rendimento. Catalisador foi testado em cinco reações consecutivas, e durante as duas primeiras não mostrou perda significativas de rendimento. Ainda, a quantidade de metal lixiviado ficou em cerca de 3%.

Já no segundo trabalho, foi realizada a funcionalização da quitosana com grupos difenilfosfina. Posterior, foi realizada a imobilização de íons de Pd bem como a formação de PdNPs *in situ*. O processo de funcionalização mostrou-se mais eficiente para imobilizar espécies de Pd do que a QT não funcionalizada. Ainda, o catalisador teve uma lixiviação muito baixa, cerca de 1,4% e mostrou-se eficiente para a sintetizar (*E*)-3-(*p*-toluil)acrilato de metila. O catalisador também mostrou eficiência frente a reutilização não havendo perda significativa em até três reações consecutivas.

No terceiro e último trabalho, foi realizado a síntese de micropartículas de PAAc recobertas com PEI e cobre, o catalisador foi eficiente para a síntese de 3-ariselanilindol com cerca de 95% de rendimento. O material mostrou boa reciclabilidade não perdendo eficiência em até três reações consecutivas, no

entretanto mostrou inativação após o terceiro reuso. Vale salientar ainda que a carga de catalisador utilizada nessa síntese foi baixa 0,002 mmol.

Os catalisadores desenvolvidos foram eficientes para as reações testadas, ainda demonstram potencial de reciclabilidade por no mínimo três reações consecutivas, também mostraram resistência ao meio de aplicação.

Com os estudos realizados foi possível verificar que a matriz polimérica interfere na complexação dos íons metálicos, ainda, foi possível examinar diferentes formas de preparo desses catalisadores onde observou-se que o material formulado pode interferir no processo de recuperação. Ainda, como perspectivas, a recuperação dos catalisadores pode ser otimizada bem como um estudo sobre outras possíveis reações a serem testadas. Por fim, cabe salientar que todos os materiais desenvolvidos são promissores para serem utilizados em catalise heterogênea.

7. Referências

- 1 F. R. F. Dias, V. F. Ferreira and A. C. Cunha, *Rev. Virtual Quim.*, 2012, **4**, 840–871.
- 2 J. F. de Souza, G. T. da Silva and A. R. Fajardo, *Carbohydr. Polym.*, 2017, **161**, 187–196.
- 3 R. Poupart, D. Grande, B. Carbonnier and B. Le Droumaguet, *Prog. Polym. Sci.*, 2019, **96**, 21–42.
- 4 A. Tanimu, S. Jaenicke and K. Alhooshani, *Chem. Eng. J.*, 2017, **327**, 792–821.
- 5 J. Chakraborty, I. Nath, S. Song, S. Mohamed, A. Khan, P. M. Heynderickx and F. Verpoort, *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, 2019, **41**, 100319.
- 6 M. B. Ansell, O. Navarro and J. Spencer, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, **336**, 54–77.
- 7 N. K. Ojha, G. V. Zyryanov, A. Majee, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin and S. Santra, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, **353**, 1–57.
- 8 S. Vásquez-Céspedes, R. C. Betori, M. A. Cismesia, J. K. Kirsch and Q. Yang, *Org. Process Res. Dev.*, 2021, **25**, 740–753.
- 9 F. Buono, T. Nguyen, B. Qu, H. Wu and N. Haddad, *Org. Process Res. Dev.*, 2021, **25**, 1471–1495.
- 10 F. I. Abou El Fadl, G. A. Mahmoud and A. A. Mohamed, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2019, **29**, 332–339.
- 11 Y. Shi, F. Zhang and R. J. Linhardt, *Dye. Pigment.*, 2021, **188**, 109136.
- 12 S. Hübner, J. G. De Vries and V. Farina, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 3–25.
- 13 D. T. Genna, A. G. Wong-foy, A. J. Matzger and M. S. Sanford, 2013, 10–13.
- 14 M. Cheng, C. Lai, Y. Liu, G. Zeng, D. Huang, C. Zhang, L. Qin, L. Hu, C. Zhou and W. Xiong, *Coord. Chem. Rev.*, 2018, **368**, 80–92.
- 15 K. M. Graner and A. T. D. A. R. Cerqueira, *Cienc. e Saude Coletiva*, 2019, **24**, 1327–1346.
- 16 K. Wilson and J. H. Clark, *Pure Appl. Chem.*, 2000, **72**, 1313–1319.
- 17 H. Furukawa, N. Ko, Y. B. Go, N. Aratani, S. B. Choi, E. Choi, A. Ö.

- Yazaydin, R. Q. Snurr, M. O’Keeffe, J. Kim and O. M. Yaghi, *Science* (80-.), 2010, **329**, 424–428.
- 18 O. Mahé, J. F. Brière and I. Dez, *European J. Org. Chem.*, 2015, **2015**, 2559–2578.
 - 19 E. Guibal, *Prog. Polym. Sci.*, 2005, **30**, 71–109.
 - 20 P. Pashazadeh-Panahi, S. Belali, H. Sohrabi, F. Oroojalian, M. Hashemzaei, A. Mokhtarzadeh and M. de la Guardia, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, 2021, **141**, 116285.
 - 21 D. P. Debecker, *Chem. Rec.*, 2018, **18**, 662–675.
 - 22 A. Sujin Jose, A. Athijayamani and S. P. Jani, *Mater. Today Proc.*, 2021, **1**, 1-4.
 - 23 C. G. S. Lima, N. M. Moreira, M. W. Paixão and A. G. Corrêa, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 2019, **15**, 7–12.
 - 24 A. Gallo, T. Tsoncheva, M. Marelli, M. Mihaylov, M. Dimitrov, V. Dal Santo and K. Hadjiivanov, *Appl. Catal. B Environ.*, 2012, **126**, 161–171.
 - 25 J. F. de Souza, M. S. Gularte, R. F. N. Quadrado, A. F. P. Biajoli and A. R. Fajardo, *Catal. Rev. - Sci. Eng.*, 2021, **00**, 1–66.
 - 26 M. Darder, A. Karan, G. del Real and M. A. DeCoster, *Mater. Sci. Eng. C*, 2020, **108**, 110369.
 - 27 H. Tüysüz and F. Schüth, *Ordered Mesoporous Materials as Catalysts*, 2012, **55**, 127-239.
 - 28 L. Wang, H. Xu, J. Gao, J. Yao and Q. Zhang, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **398**, 213016.
 - 29 M. Daniel, G. Mathew, M. Anpo and B. Neppolian, *Coord. Chem. Rev.*, 2022, **468**, 214627.
 - 30 W. Chen, Z. Zhu and L. Yang, *Int. J. Hydrogen Energy*, 2017, **42**, 24404–24411.
 - 31 C. Gao, X. Wang, H. Wang, J. Zhou, S. Zhai and Q. An, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **144**, 947–953.
 - 32 J. F. Souza, G. P. Costa, R. Luque, D. Alves and A. R. Fajardo, *Catal. Sci. Technol.*, 2019, **9**, 136–145.
 - 33 J. F. Souza, T. F. B. de Aquino, J. E. R. Nascimento, R. G. Jacob and A. R. Fajardo, *Catal. Sci. Technol.*, 2020, **10**, 3918-3930.
 - 34 R. da Silva Fernandes, F. N. Tanaka, M. R. de Moura and F. A. Aouada,

- Mater. Today Commun.*, 2019, **21**, 100636.
- 35 K. Varaprasad, T. Jayaramudu, V. Kanikireddy, C. Toro and E. R. Sadiku, *Carbohydr. Polym.*, 2020, **236**, 116025.
 - 36 A. B. Nörnberg, V. R. Gehrke, H. P. Mota, E. R. Camargo and A. R. Fajardo, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, 2019, **583**, 123970.
 - 37 D. H. Oliveira, T. B. Aquino, J. E. R. Nascimento, G. Perin, R. G. Jacob and D. Alves, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 4041–4049.
 - 38 M. A. Thorseth, C. E. Tornow, E. C. M. Tse and A. A. Gewirth, *Coord. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 130–139.
 - 39 P. Agulhon, M. Robitzer, J. P. Habas and F. Quignard, *Carbohydr. Polym.*, 2014, **112**, 525–531.
 - 40 Y. Pan, W. Wang, L. Liu, H. Ge, L. Song and Y. Hu, *Carbohydr. Polym.*, 2017, **170**, 133–139.
 - 41 D. H. Camacho, S. J. Y. Uy, M. J. F. Cabrera, M. O. S. Lobregas and T. J. M. C. Fajardo, *Food Res. Int.*, 2019, **119**, 15–22.
 - 42 X. Zhang, X. Lin, Y. He, Y. Chen, X. Luo and R. Shang, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, **124**, 418–428.
 - 43 M. A. Sani, M. Tavassoli, H. Hamishehkar and D. J. McClements, *Carbohydr. Polym.*, 2021, **255**, 117488.
 - 44 K. R. Reddy, K. Rajgopal and M. L. Kantam, *Catal. Letters*, 2007, **114**, 36–40.
 - 45 L. Pan, Z. Wang, X. Zhao and H. He, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, **134**, 223–229.
 - 46 L. Bekri, M. Zouaoui-Rabah, M. Springborg and M. S. Rahal, *J. Mol. Model.*, 2018.
 - 47 C. Menakbi, F. Quignard and T. Mineva, *J. Phys. Chem. B*, 2016, **120**, 3615–3623.
 - 48 P. Duan, R. Su, X. Xu, Q. Li and B. Gao, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, 2019, **102**, 456–464.
 - 49 A. Cerciello, P. Del Gaudio, V. Granata, M. Sala, R. P. Aquino and P. Russo, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2017, **101**, 100–106.
 - 50 M. Zeng, X. Zhang, C. Qi and X. M. Zhang, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2012, **51**, 730–737.

- 51 I. Favier, D. Pla and M. Gómez, *Catal. Today*, 2018, **310**, 98–106.
- 52 E. P. da Silva, D. L. A. Sitta, V. H. Fragal, T. S. P. Cellet, M. R. Mauricio, F. P. Garcia, C. V. Nakamura, M. R. Guilherme, A. F. Rubira and M. H. Kunita, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2014, **67**, 43–52.
- 53 J. Ding, Q. Li, X. Xu, X. Zhang, Y. Su, Q. Yue and B. Gao, *Carbohydr. Polym.*, 2018, **190**, 12–22.
- 54 A. R. Hajipour, Z. Khorsandi and Z. Abeshtian, *Inorg. Chem. Commun.*, 2019, **107**, 107470.
- 55 Q. Du and Y. Li, *Res. Chem. Intermed.*, 2012, **38**, 1807–1817.
- 56 W. Tan, J. Zhang, F. Luan, L. Wei, Y. Chen, F. Dong, Q. Li and Z. Guo, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2017, **102**, 704–711.
- 57 S. Sessarego, S. C. G. Rodrigues, Y. Xiao, Q. Lu and J. M. Hill, *Carbohydr. Polym.*, 2019, **211**, 249–256.
- 58 X. Chen, X. J. Xu, X. C. Zheng, X. X. Guan and P. Liu, *Mater. Res. Bull.*, 2018, **103**, 89–95.
- 59 Á. Molnár, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **388**, 126–171.
- 60 M. Zeng, C. Qi and X. man Zhang, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2013, **55**, 240–245.
- 61 A. Naghipour and A. Fakhri, *Catal. Commun.*, 2016, **73**, 39–45.
- 62 J. H. Advani, N. ul H. Khan, H. C. Bajaj and A. V. Biradar, *Appl. Surf. Sci.*, 2019, **487**, 1307–1315.
- 63 E. Shahbazi and K. Bahrami, *ChemistrySelect*, 2020, **5**, 5489–5496.
- 64 Y. Bao, L. Shao, G. Xing and C. Qi, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, **130**, 203–212.
- 65 T. Baran and I. Sargin, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **155**, 814–822.
- 66 Y. Lei, Z. Chen, G. Lan, R. Wang and X. Y. Zhou, *New J. Chem.*, 2020, **44**, 3681–3689.
- 67 S. S. Yi, D. H. Lee, E. Sin and Y. S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 6771–6775.
- 68 V. S. S. Gonçalves, P. Gurikov, J. Poejo, A. A. Matias, S. Heinrich, C. M. M. Duarte and I. Smirnova, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2016, **107**, 160–170.
- 69 B. Lakshminarayana, L. Mahendar, P. Ghosal, G. Satyanarayana and C. Subrahmanyam, *ChemistrySelect*, 2017, **2**, 2700–2707.

- 70 P. K. Kalambate, J. Noiphung, N. Rodthongkum, N. Larpant, P. Thirabowonkitphithan, T. Rojanarata, M. Hasan, Y. Huang and W. Laiwattanapaisa, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, 2021, **143**, 116403.
- 71 I. Perevyazko, A. S. Gubarev, L. Tauhardt, A. Dobrodumov, G. M. Pavlov and U. S. Schubert, *Polym. Chem.*, 2017, **8**, 7169–7179.
- 72 J. M. Lázaro-Martínez, A. J. Byrne, E. Rodríguez-Castellón, J. M. Manrique, L. R. Jones and V. Campo Dall’Orto, *Electrochim. Acta*, 2019, **301**, 126–135.
- 73 N. Ballard and J. M. Asua, *Prog. Polym. Sci.*, 2018, **79**, 40–60.
- 74 E. G. Zimmermann, S. Thurow, C. S. Freitas, S. R. Mendes, G. Perin, D. Alves, R. G. Jacob and E. J. Lenardão, *Molecules*, 2013, **18**, 4081–4090.
- 75 S. R. Bampi, A. M. Casaril, M. G. Fronza, M. Domingues, B. Vieira, K. R. Begnini, F. K. Seixas, T. V. Collares, E. J. Lenardão and L. Savegnago, *Brain Res. Bull.*, 2020, **161**, 158–165.
- 76 H. P. Mota and A. R. Fajardo, *J. Environ. Manage.*, 2021, **288**, 112455.
- 77 R. Bitar, P. Cools, N. De Geyter and R. Morent, *Appl. Surf. Sci.*, 2018, **448**, 168–185.
- 78 C. B. Godiya, M. Liang, S. M. Sayed, D. Li and X. Lu, *J. Environ. Manage.*, 2019, **232**, 829–841.
- 79 L. R. Tsai, M. H. Chen, C. Te Chien, M. K. Chen, F. S. Lin, K. M. C. Lin, Y. K. Hwu, C. S. Yang and S. Y. Lin, *Biomaterials*, 2011, **32**, 3647–3653.
- 80 P. Inpota, D. Nacapricha, P. Sunintaboon, W. Sripumkhai, W. Jeamsaksiri, P. Wilairat and R. Chantiwas, *Talanta*, 2018, **188**, 606–613.
- 81 M. S. Baburaj, C. T. Aravindakumar, S. Sreedhanya, A. P. Thomas and U. K. Aravind, *Desalination*, 2012, **288**, 72–79.
- 82 N. Toshima, Y. Shiraishi and T. Teranishi, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2001, **177**, 139–147.
- 83 B. M. Vieira, S. Thurow, J. S. Brito, G. Perin, D. Alves, R. G. Jacob, C. Santi and E. J. Lenardão, *Ultrason. Sonochem.*, 2015, **27**, 192–199.
- 84 W. Y. Fang and H. L. Qin, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 5803–5812.

8. Anexo – espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

3,5-Dimetil-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4a) solido laranja; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 7.13-7.19 (m, 5H, Ar-H), 7.37-7.48 (m, 5H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.5, 12.9, 102.6, 124.8, 125.8, 127.8, 128.4, 129.1, 129.2, 133.0, 139.9, 144.1, 153.3; MS (intensidade relativa, %) m/z : 77 (96.2), 118 (55.0), 157 (3.8), 171 (5.2), 248 (100.0), 328 (75.4).

3-Metil-1,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4b) solido beje; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.39 (s, 3H, CH_3), 7.13-7.19 (m, 7H, Ar-H), 7.24-7.30 (m, 8H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.0, 103.5, 124.8, 125.8, 127.2, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.1, 129.9, 130.1, 133.3, 139.9, 147.0, 154.0; MS (intensidade relativa, %) m/z : 77 (71.6), 157 (0.9), 180 (18.8), 233 (5.3), 310 (100.0), 390 (69.5).

3,5-Dietil-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4c) óleo laranja; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.00 (t, 3H, J 7.6 Hz, CH_3), 1.23 (t, 3H, J 7.6 Hz, CH_3), 2.71 (q, 2H, J 7.6 Hz, CH_2), 2.79 (q, 2H, J 7.6 Hz, CH_2), 7.19-7.26 (m, 5H, Ar-H), 7.41-7.47 (m, 5H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.2, 14.4, 19.6, 21.3, 100.7, 125.8, 126.0, 128.5, 128.6, 129.5, 129.6, 134.1, 140.5, 150.2, 158.8; MS (intensidade relativa, %) m/z : 77 (48.4), 132 (17.0), 157 (2.1), 199 (3.2), 275 (100.0), 356 (36.8).

1-(2,4-Dimetilfenil)-3,5-dimetil-4-fenilselanil-1H-pirazol(4d) solido amarelado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.03 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.11 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 7.07-7.22 (m, 8H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.3, 12.9, 17.1, 21.2, 100.4, 125.6, 127.2, 127.4, 128.0, 129.1, 131.5, 133.3, 135.6, 136.2, 139.2, 145.2, 152.8; MS (intensidade relativa, %) m/z : 77 (45.0), 105 (28.4), 118 (4.5), 157 (12.9), 199 (11.0), 275 (66.4), 356 (100.0).

1-(2,4-Difluorofenil)-3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4e) óleo amarelo ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 6.98–7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.15–7.26 (m, 5H, Ar-H), 7.45 -7.51 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.2 (d, J 3.4 Hz), 12.9, 102.0, 105.0 (dd, J 25.9 and 23.4 Hz), 112.0 (dd, J 23.5 and 4.1 Hz), 124.1 (dd, J 12.6 and 4.3 Hz), 125.8, 128.3, 129.2, 129.7 (dd, J 10.1 and 1.4 Hz), 132.7, 146.2, 154.09, 161.3 (dd, J 254.7 and 12.8 Hz), 163.9 (dd, J 254.2 and 12.6 Hz);

MS(intensidade relativa, %) m/z : 41 (6), 63 (3), 65 (11), 77 (32), 91 (6), 103 (9), 113 (42), 127 (28), 128 (16), 140 (7), 143 (5), 154 (100), 155 (13), 166 (6), 194 (2), 207 (8), 222 (5), 236 (4), 242 (16), 243 (11), 256 (8), 263 (9), 268 (18), 269 (7), 283 (63), 284 (99), 362 364. (M^+ 59), (30), 365 (6), 366 (12).

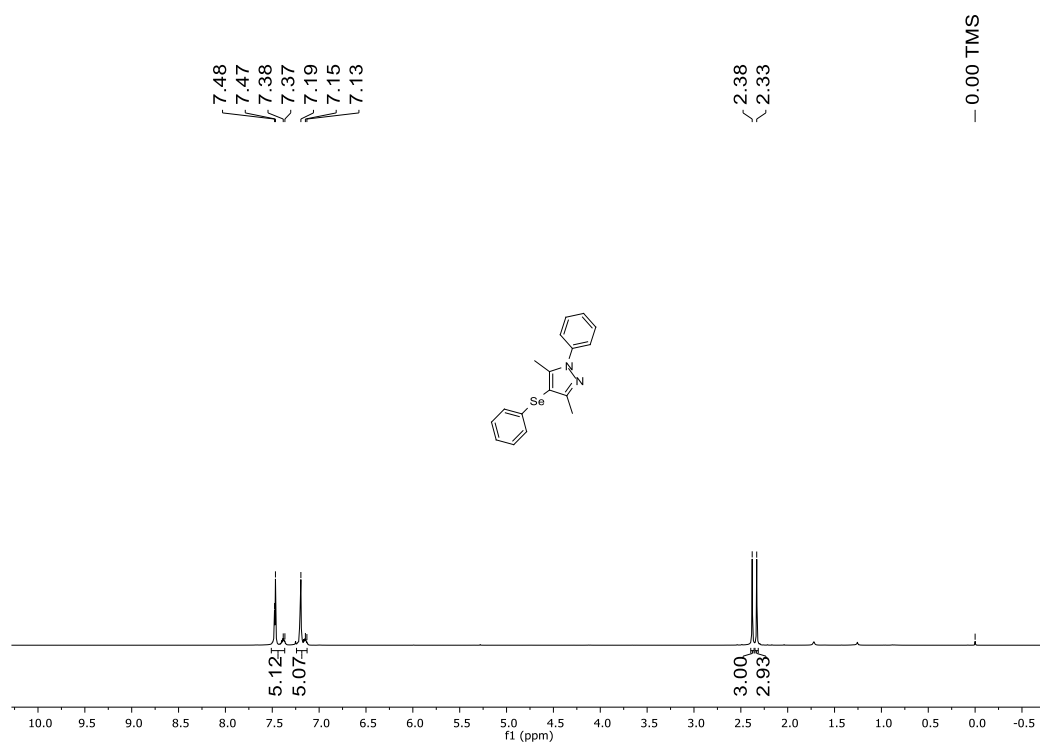
3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4f) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.34 (s, 6H, CH_3), 7.10-7.18 (m, 5H, Ar-H), 11.65 (s, 1H, N-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.0, 100.1, 125.7, 128.3, 129.2, 133.2, 149.1; MS (intensidade relativa, %) m/z : 77 (16.3), 95 (13.2), 118 (1.6), 157 (10.6), 172 (100.0), 252 (58.9).

4-(Mesitylselanil)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (4g) óleo amarelo; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.15 (s, 3 H, Ar- CH_3) 2.25 (s, 6 H, Ar- CH_3), 2.44 (s, 6 H, CH_3), 6.80-6.88 (s, 2 H, Ar-H), 7.38-7.45 (m, 5 H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.2, 12.9, 20.8, 24.0, 104.2, 124.7, 127.5, 127.8, 128.8, 129.0 137.5, 139.8, 141.5, 141.7, 151.8; (intensidade relativa, %) m/z : 41 (5), 51 (11), 65 (7), 77 (61), 91 (19), 115 (14), 117 (19), 118 (42), 130 (7), 158 (16), 171 (12), 183 (10), 195 (22), 196 (26), 196 (51), 198 (100), 200 (28), 251 (2), 278 (3), 289 (9), 366 (14), 367 (15), 368 (40), 369 (18), 370 (M^+ 74), 371 (17), 372 (14).

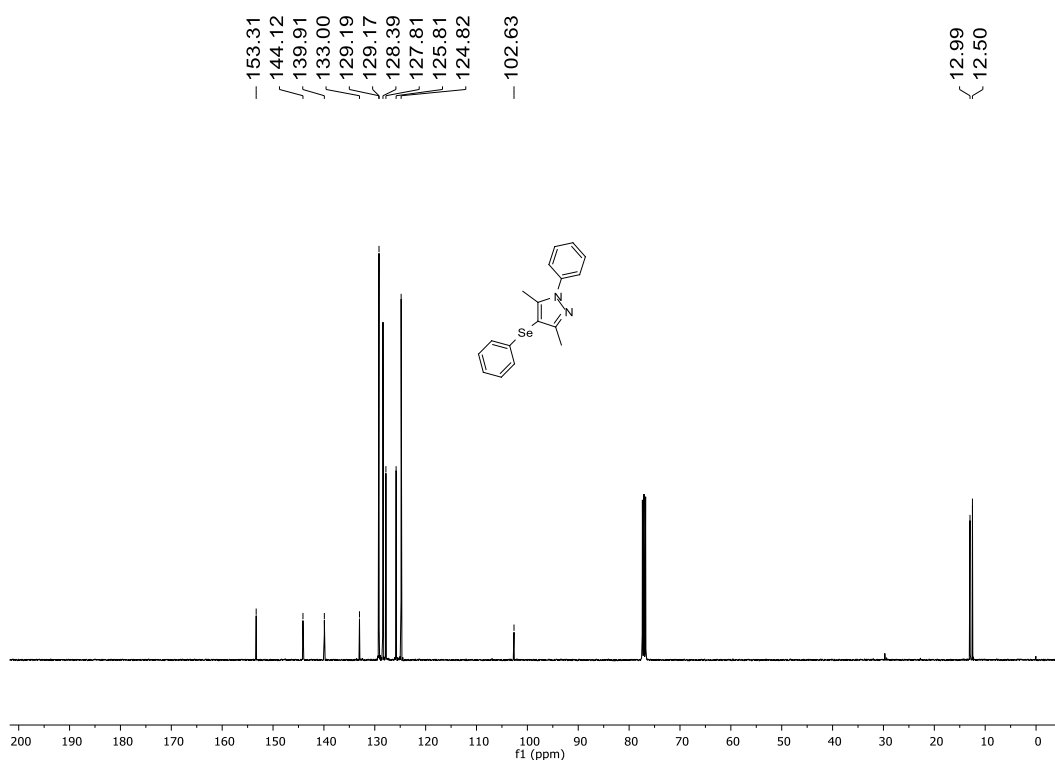
3,5-dimetil-1-fenil-4-(p-tolilselanil)-1H-pirazol (4h) sólido levemente alaranjado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.27 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 7.01-7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.45-7.46 (m, 4H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.6, 13.0, 21.0, 103.2, 124.8, 127.8, 128.9, 129.1, 129.20, 130.0, 135.8, 140.0, 144.0, 153.3; MS (intensidade relativa, %) m/z : 77 (55.1), 118 (32.1), 170 (3.9), 171 (5.7), 262 (100.0), 342 (46.7).

4-[(4-Clorofenil)selanil]-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (4i) sólido amarelado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 7.11-7.17 (m, 3H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, Ar-H), 7.39 (s, 1H, Ar-H), 7.47-7.51 (m, 4H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.4, 12.9, 102.3, 124.8, 127.9, 129.1, 129.2, 129.6, 131.2, 131.8, 139.7, 144.1, 153.1; MS (intensidade relativa, %) m/z : = 77 (100.0), 118 (59.5), 171 (3.9), 191 (2.3), 282 (83.9), 362 (66.3).

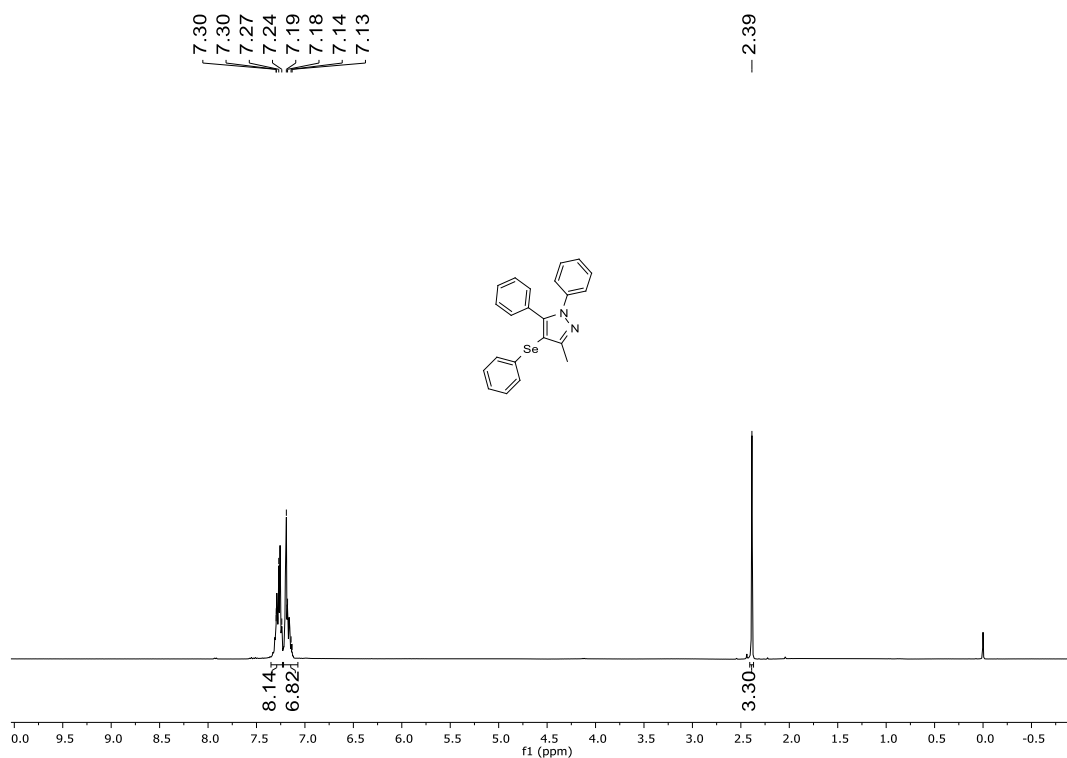
4-(Butilselanil)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (4j) óleo amarelado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.90 (t, J 7.5 Hz, 3H, CH_3), 1.42 (s, J 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.58 (q, J 7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.58 (t, J 7.5 Hz, 2H, CH_2), 7.34-7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.44-7.48 (m, 4H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.6, 13.1, 13.6, 22.8, 28.4, 32.4, 103.2, 124.7, 127.5, 129.0, 140.0, 143.3, 152.9; MS (intensidade relativa, %) m/z : 57 (6.1), 77 (72.3), 118 (75.4), 171 (100.0), 251 (24.3), 308 (43.9).



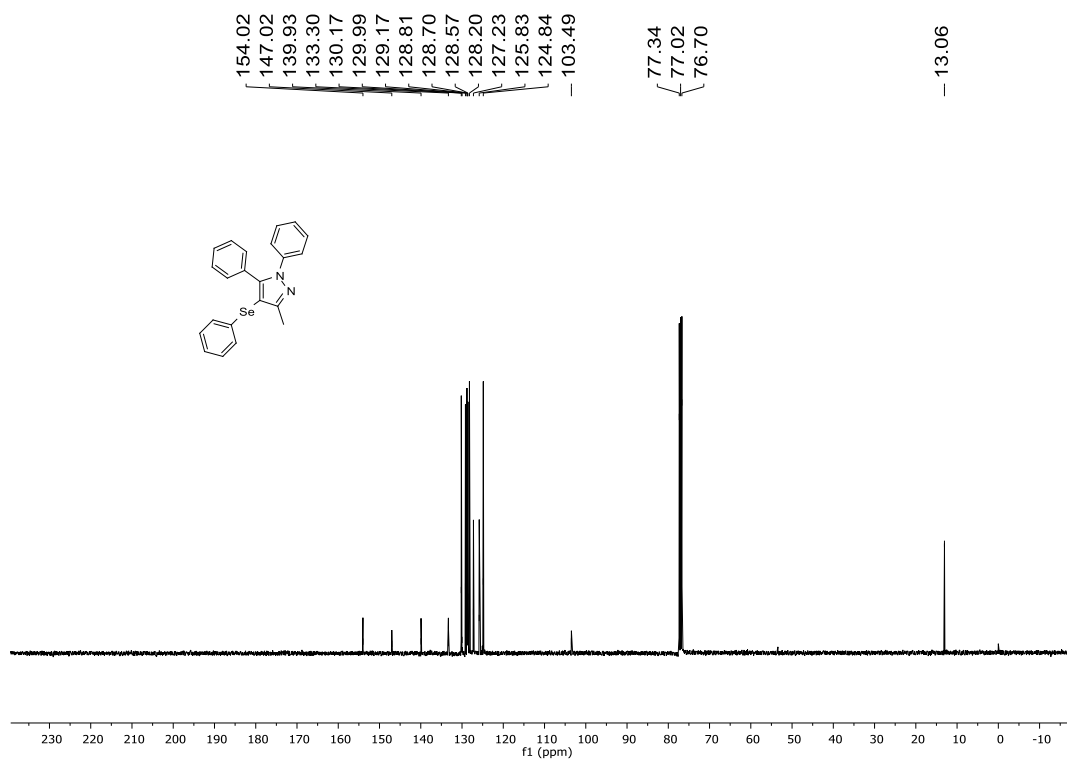
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **4a** em CDCl₃.



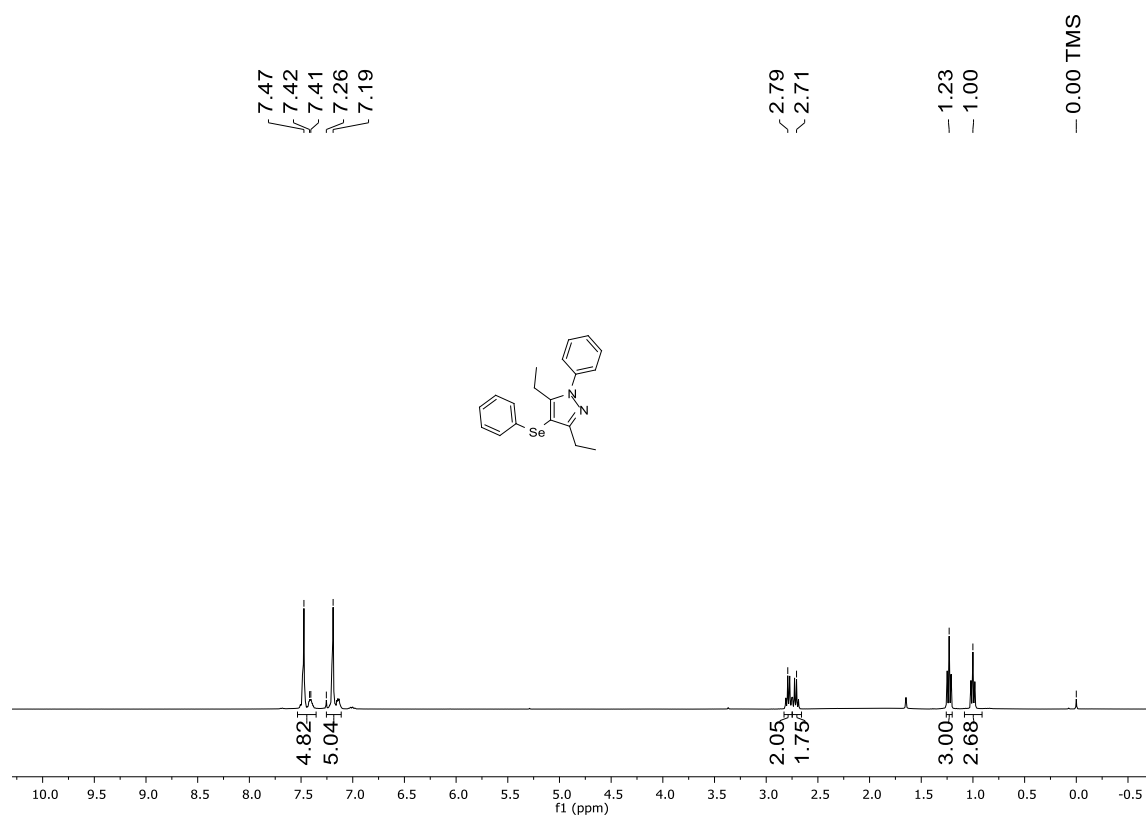
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **4a** em CDCl₃.



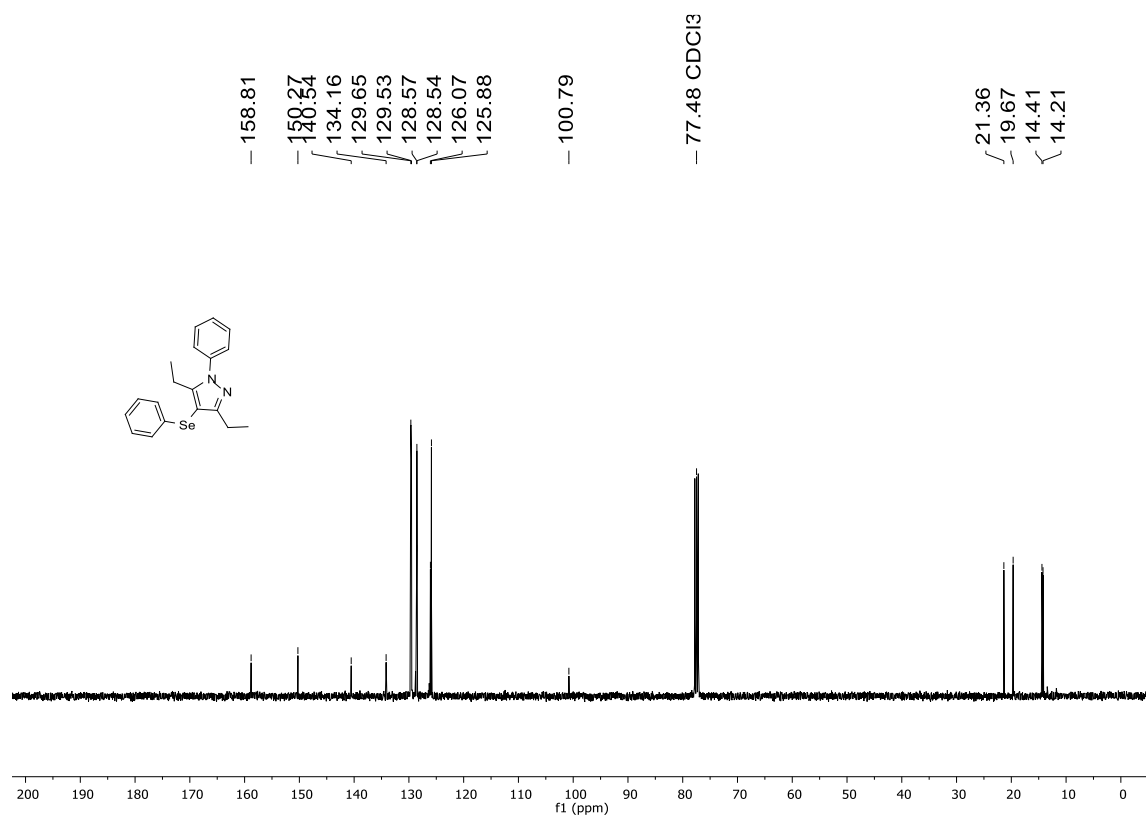
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **4b** em CDCl₃.



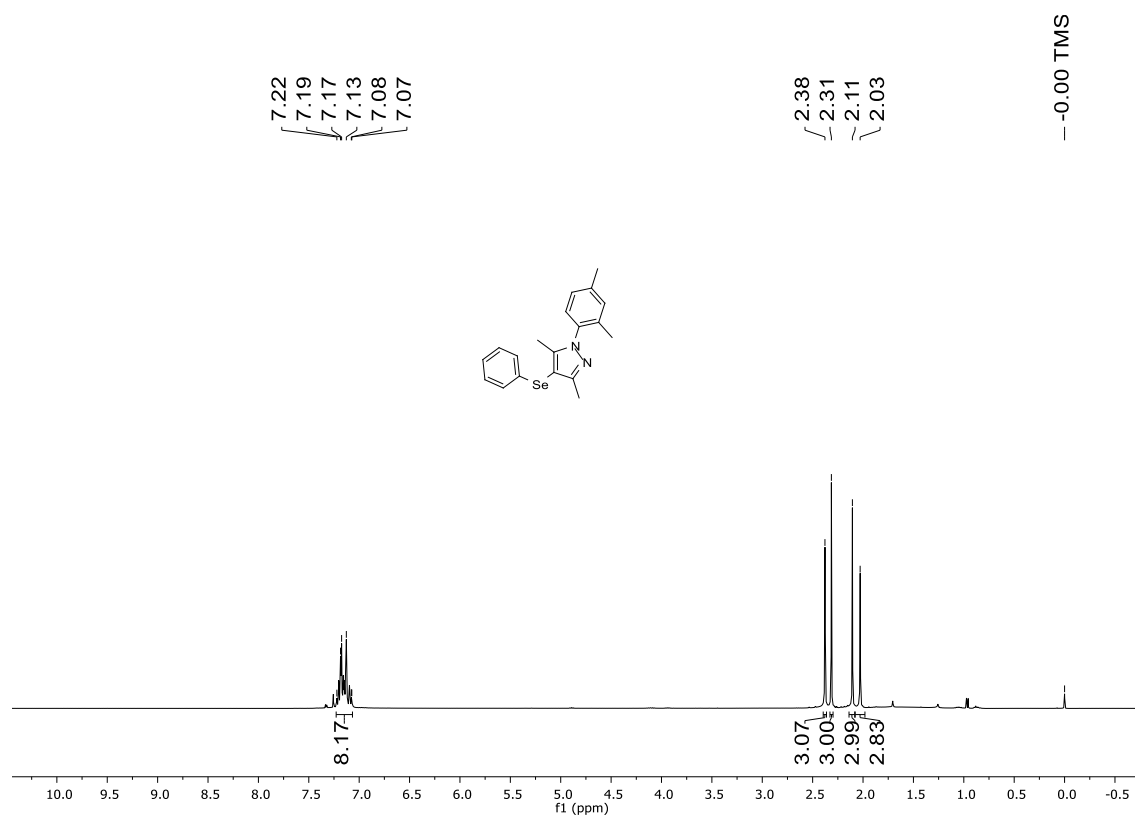
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **4b** em CDCl₃.



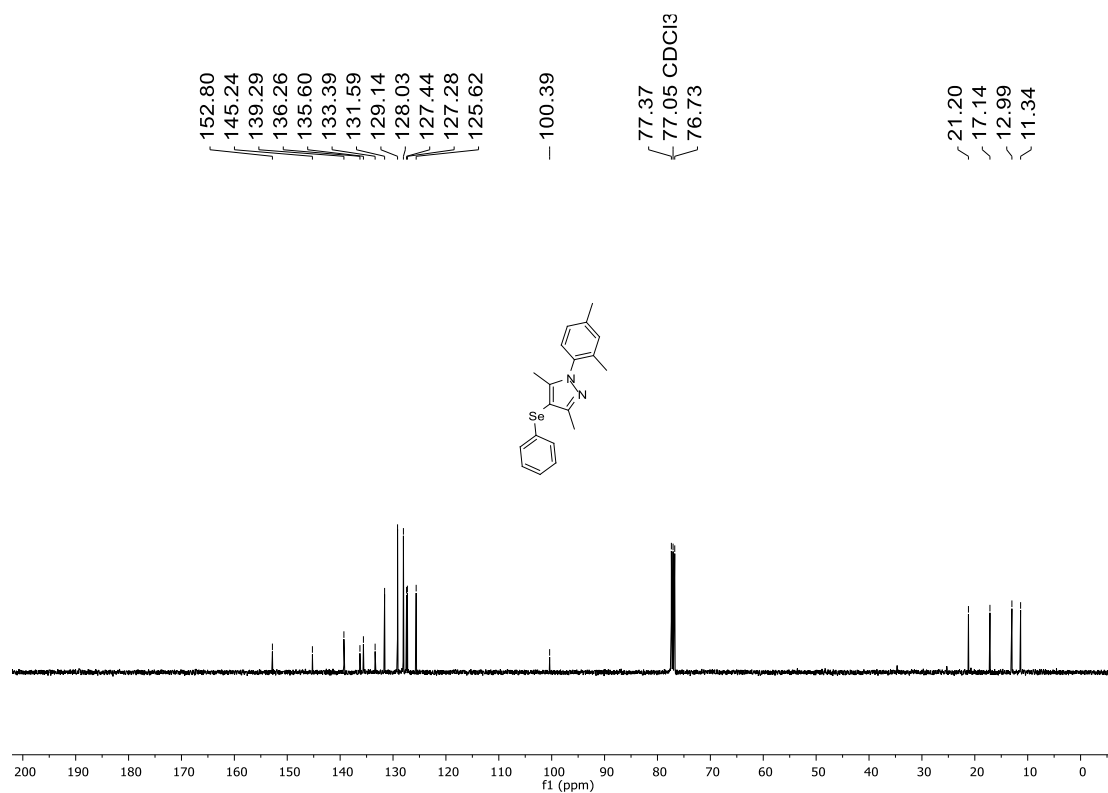
Espectro de RMN ¹H (100 MHz) **4c** em CDCl₃.



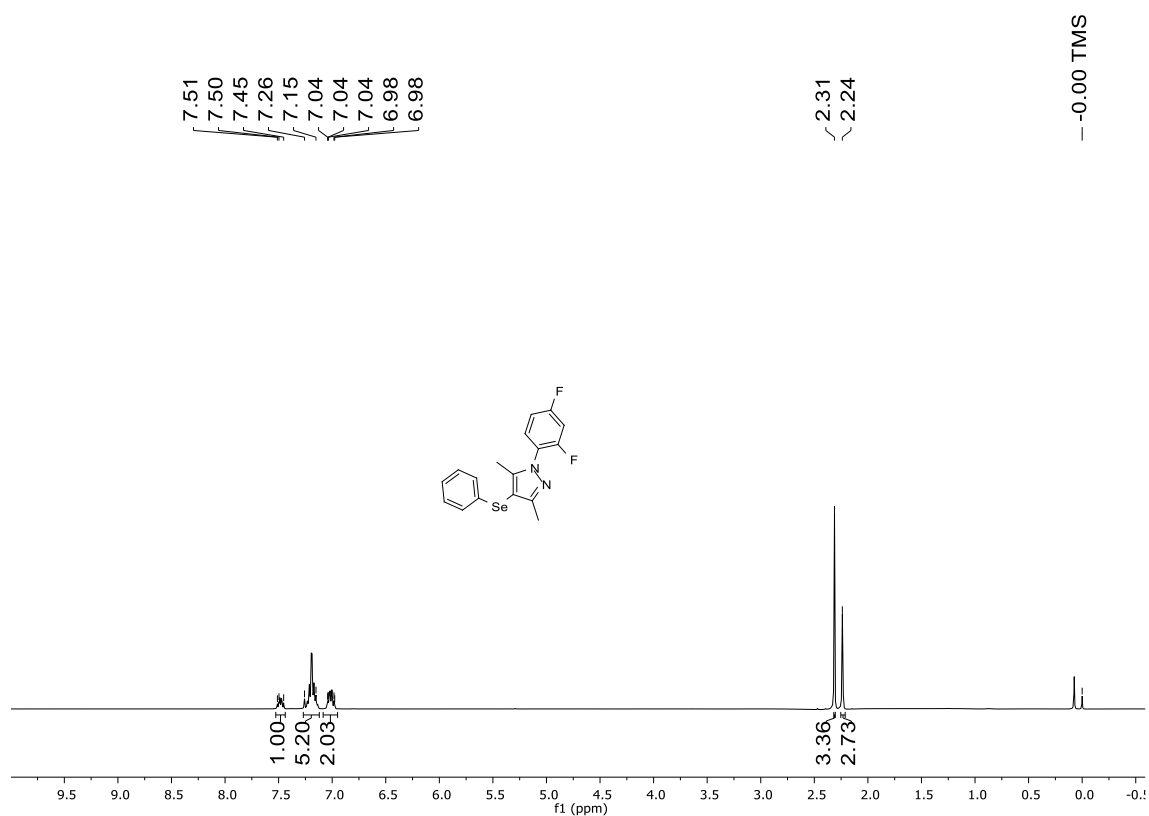
Espectro de RMN ¹³C (400 MHz) **4c** em CDCl₃.



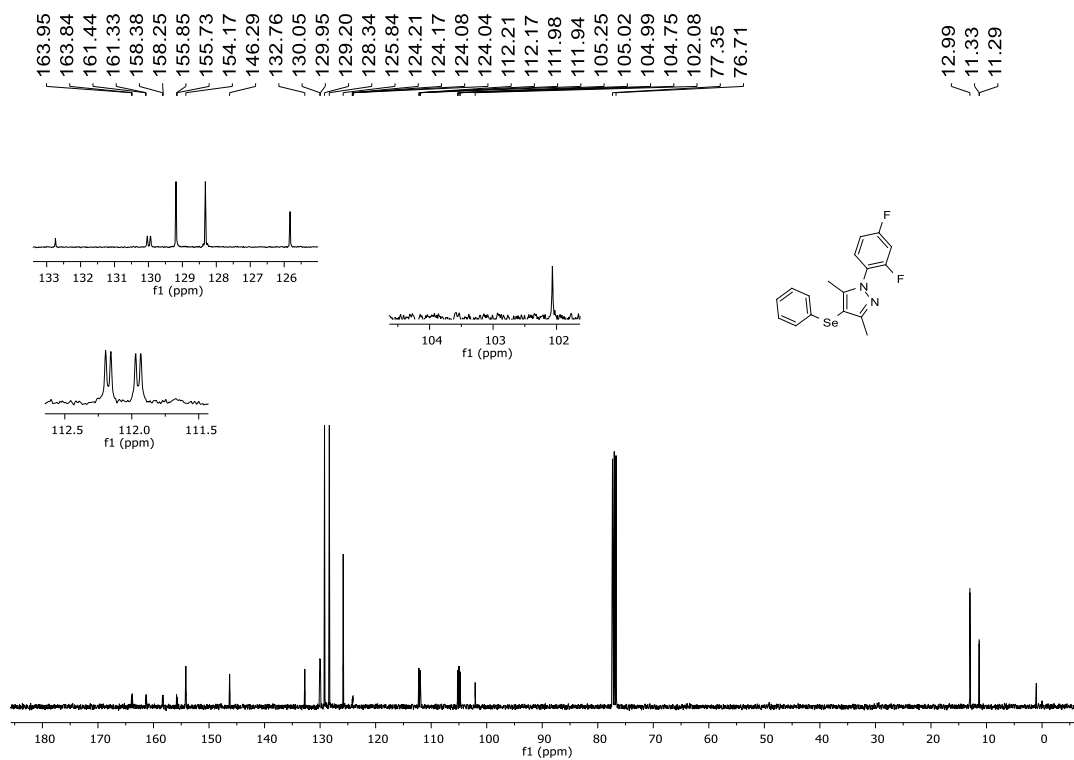
Espectro de RMN ¹H (100 MHz) **4d** em CDCl₃.



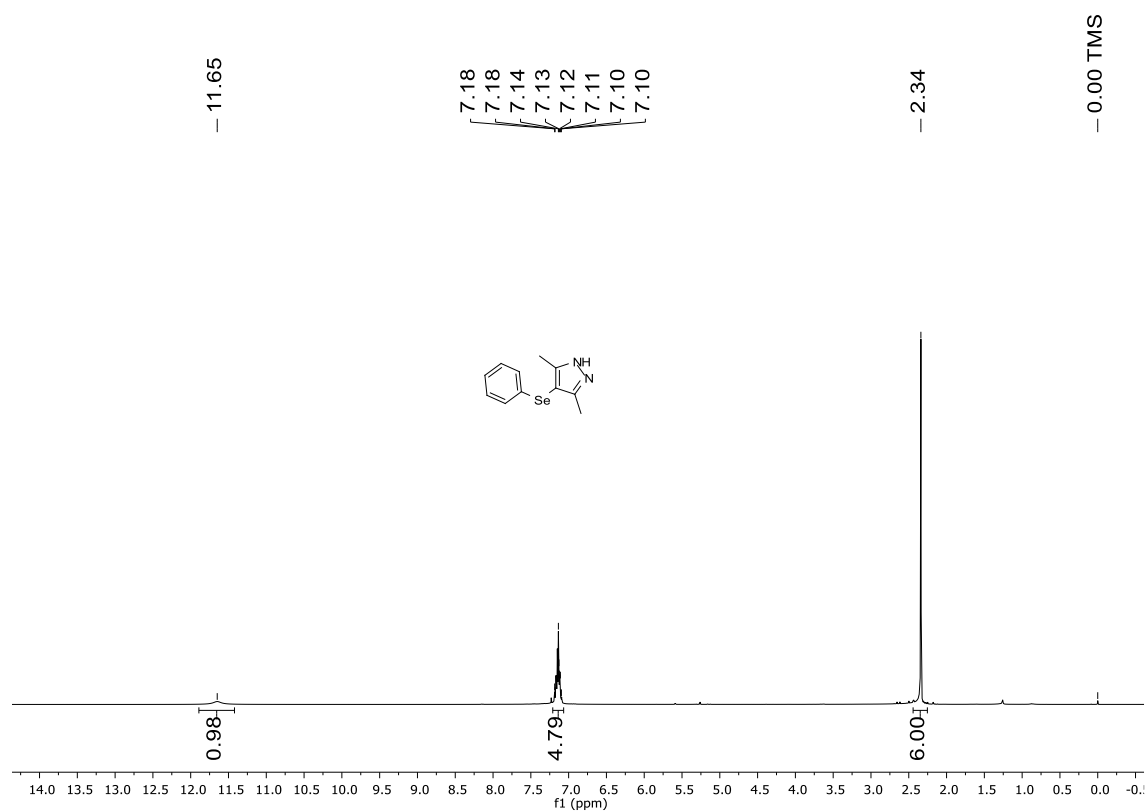
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **4d** em CDCl₃.



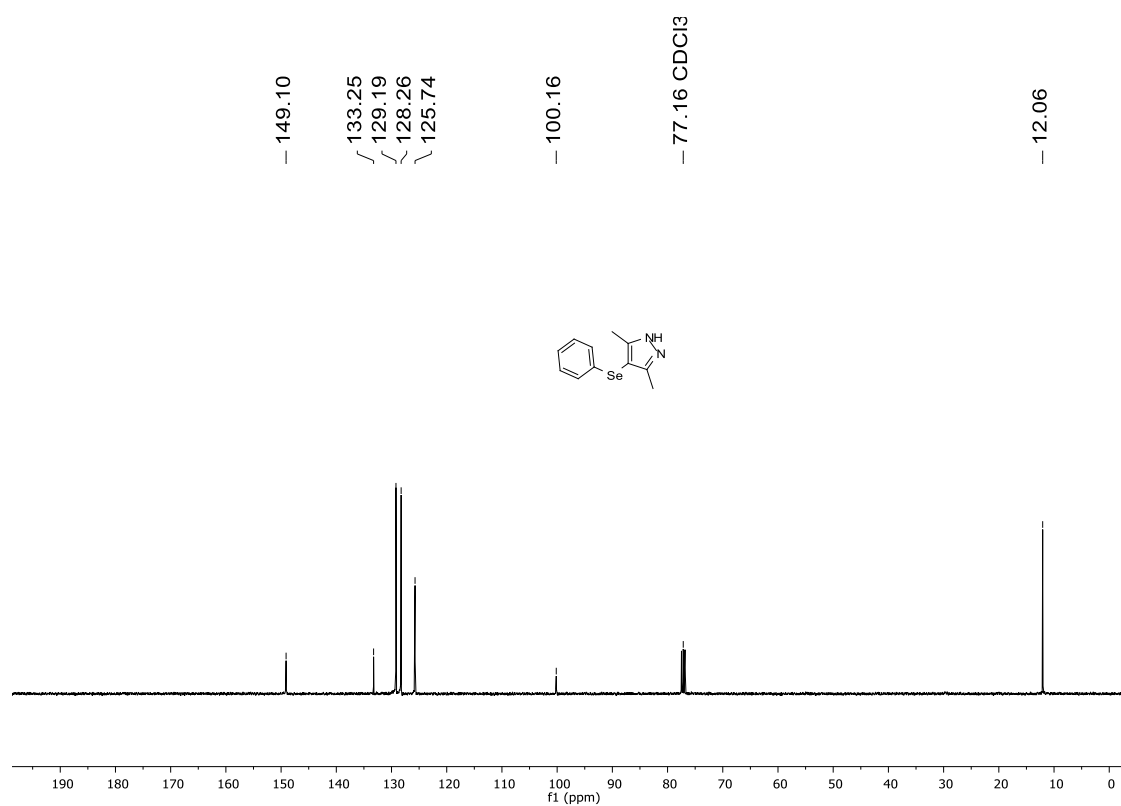
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **4e** em CDCl₃.



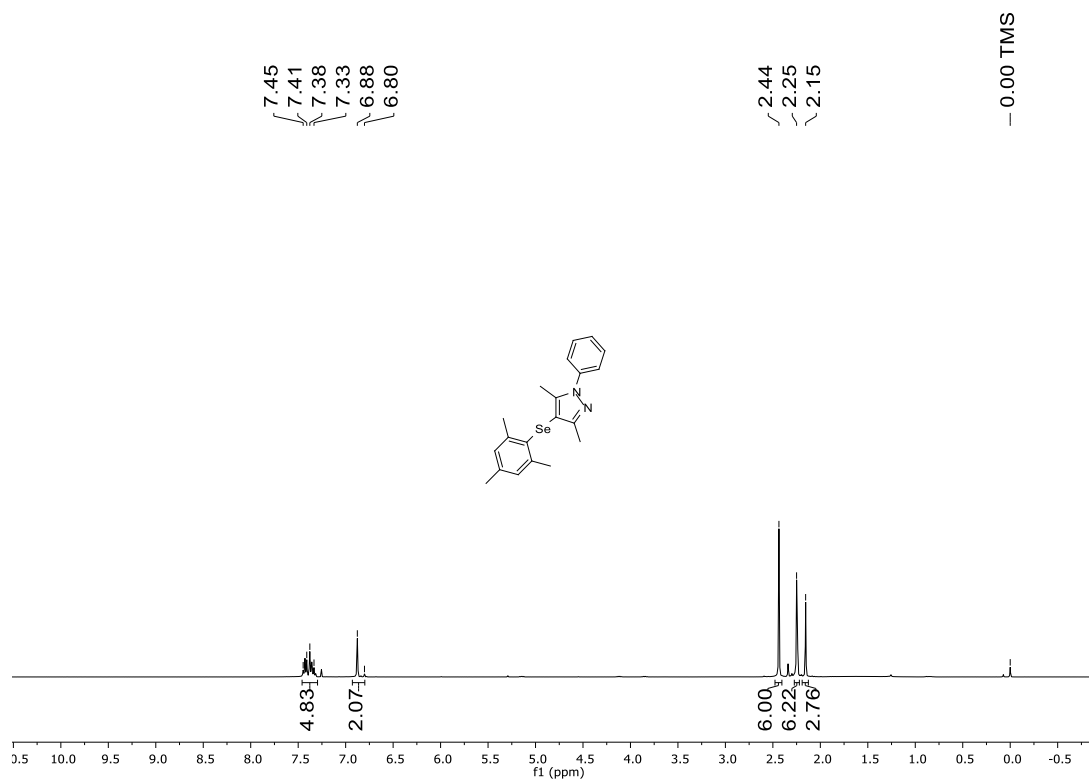
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **4e** em CDCl₃.



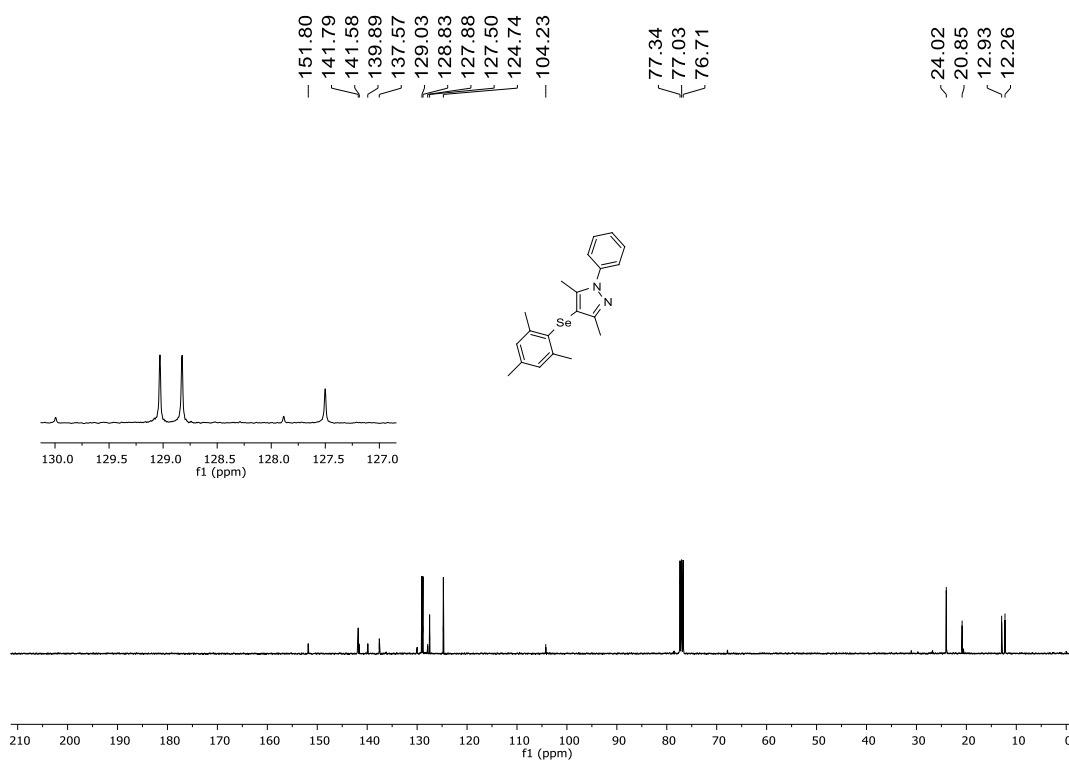
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) **4f** em CDCl_3 .



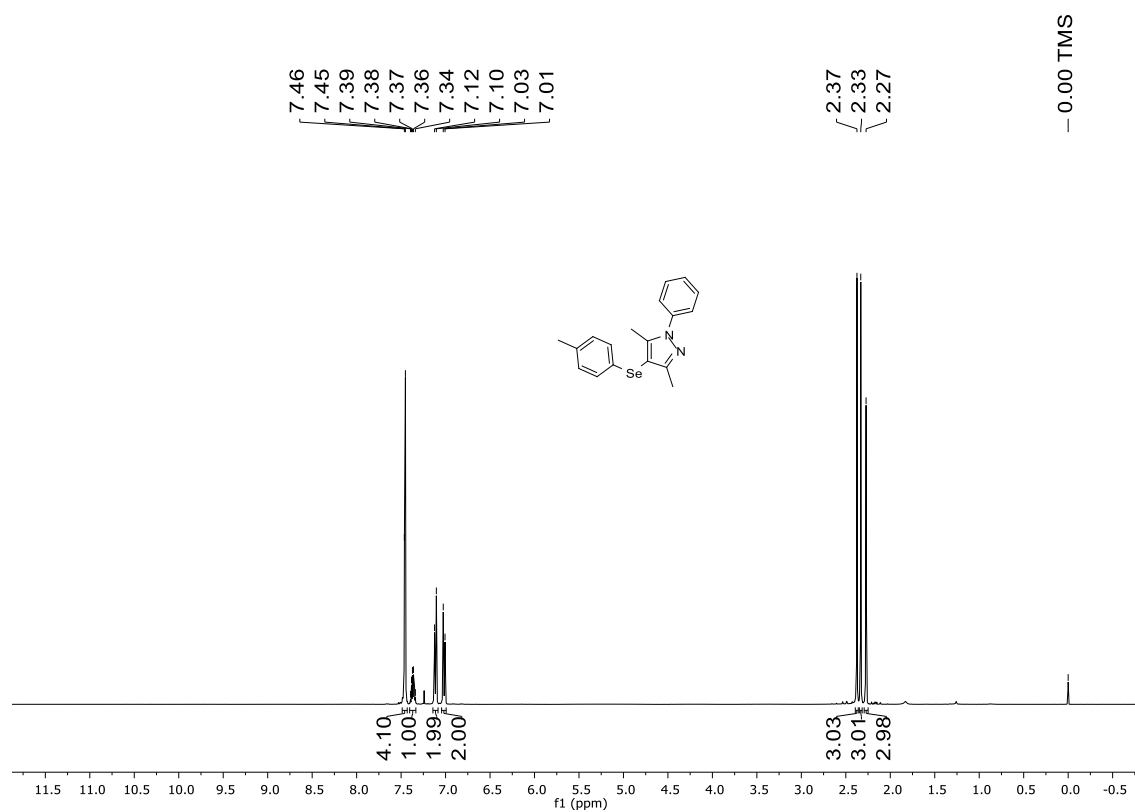
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) **4f** em CDCl_3 .



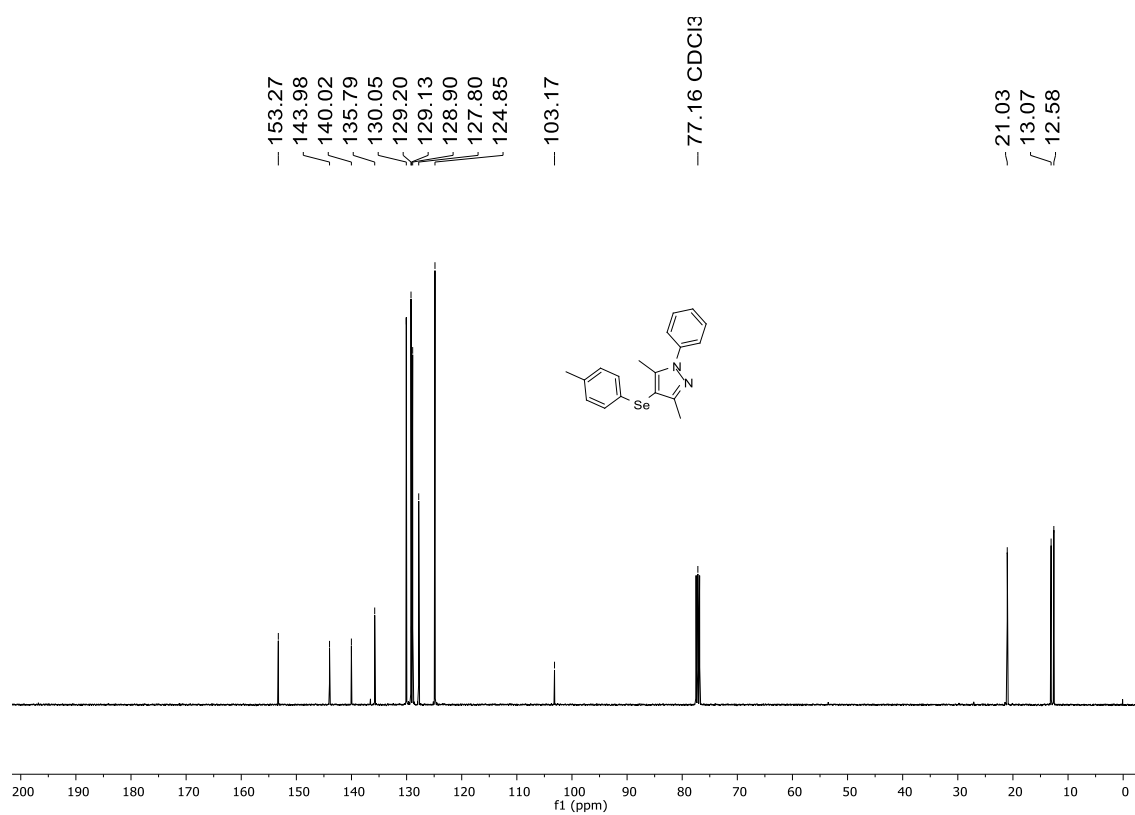
Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) **4g** em CDCl₃.



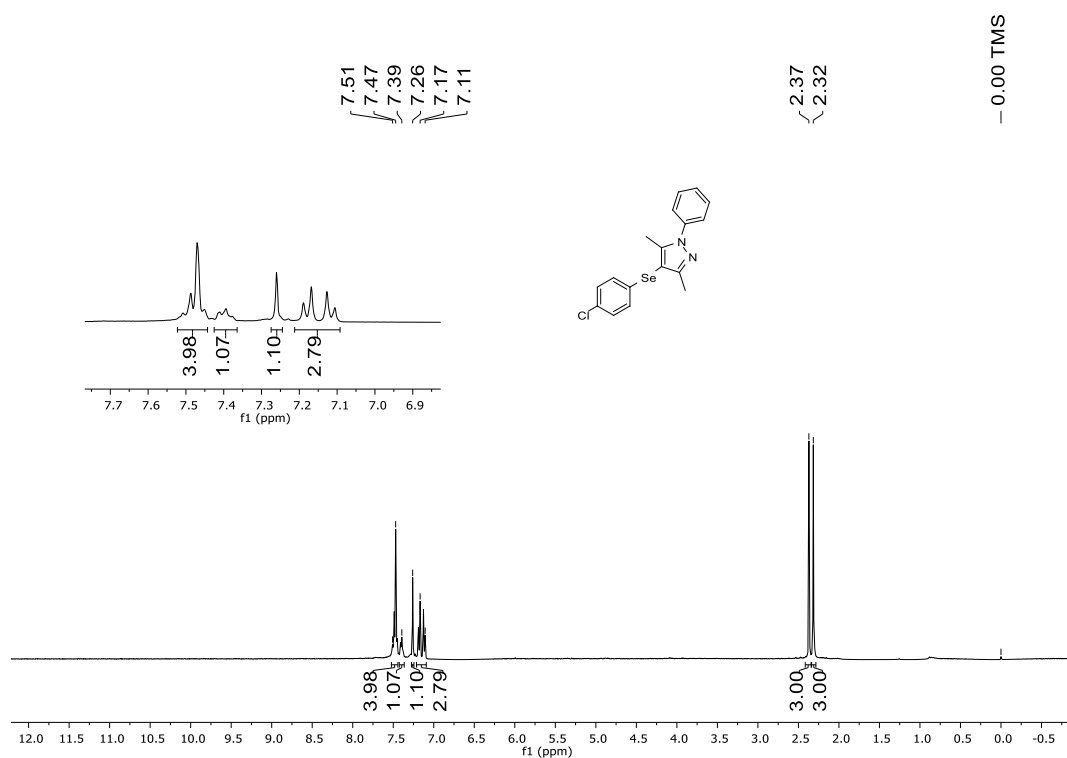
Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) **4g** em CDCl₃.



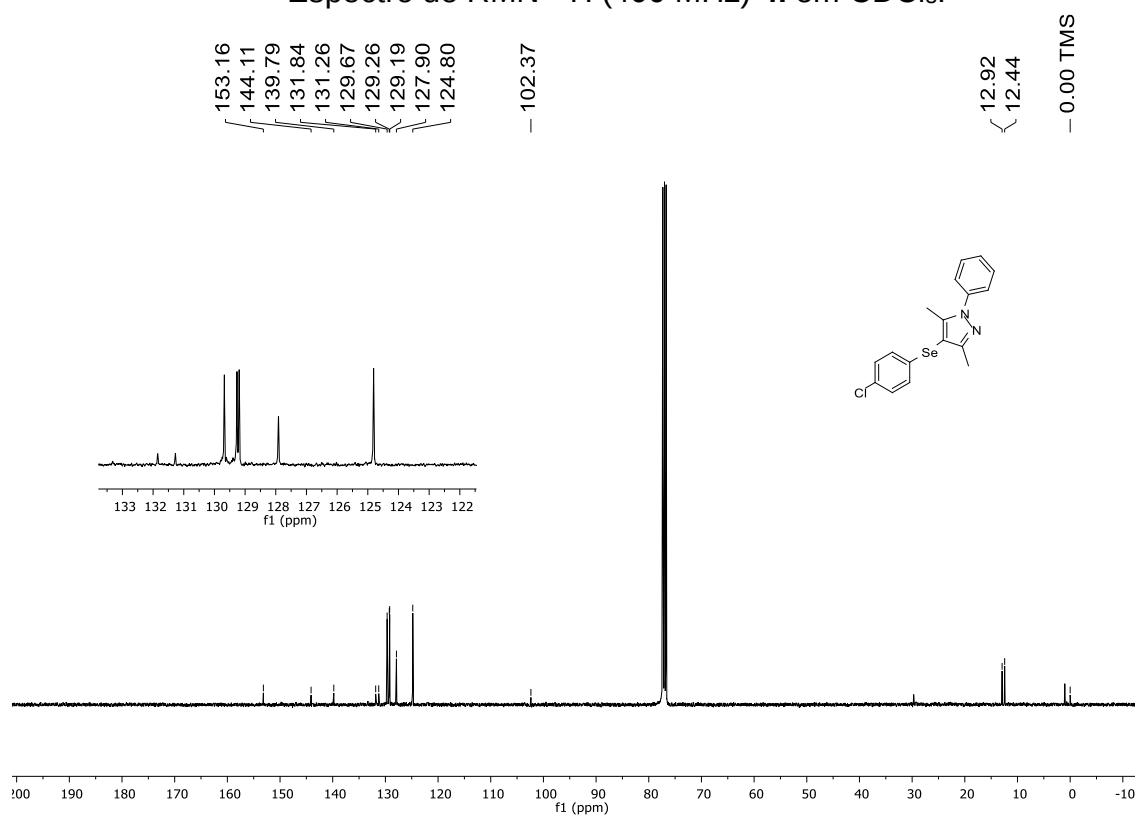
Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) **4h** em CDCl₃.



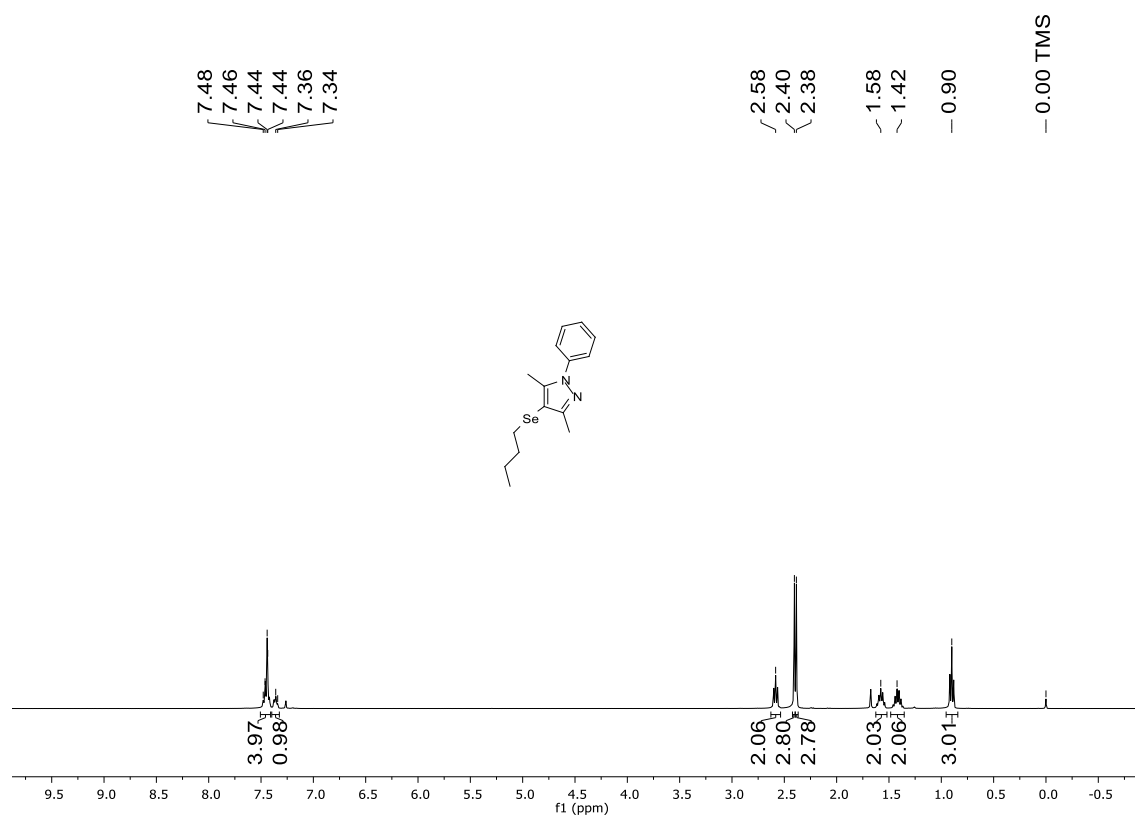
Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) **4h** em CDCl₃.



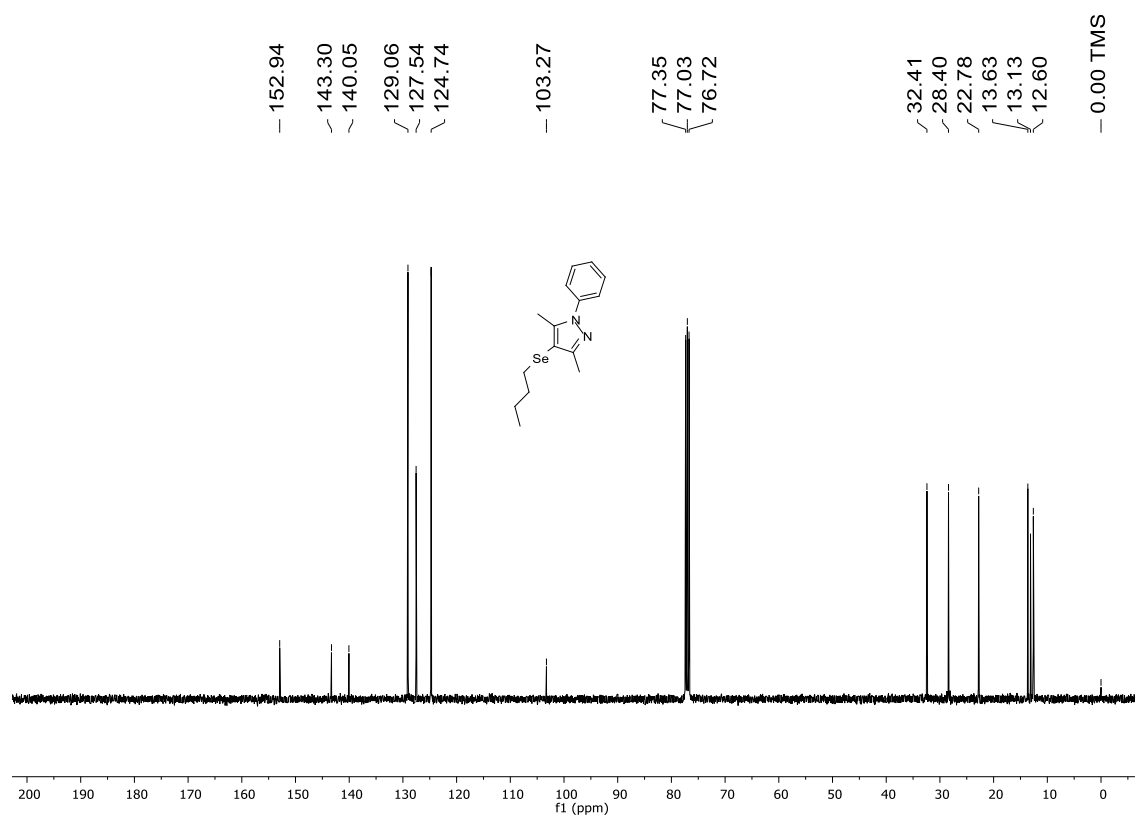
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **4i** em CDCl₃.



Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **4i** em CDCl₃.



Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **4j** em CDCl₃



Espectro de RMN ¹³C (400 MHz) **4j** em CDCl₃.

3-(Fenilselanil)-1H-indol (7a) sólido branco; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.47 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 3H), 7.19–7.07 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 136.5, 133.9, 131.4, 130.1, 129.0, 128.8, 125.7, 123.1, 121.0, 120.5, 111.5, 98.3.

3-(para-Tolilselanil)-1H-indole (7b) sólido amarelo; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.47 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.31–7.27 (m, 3H), 7.08–7.06 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 136.5, 135.5, 131.1, 130.1, 129.9, 129.2, 122.9, 120.9, 120.5, 111.4, 98.7, 21.0.

3-((4-Metoxifenil)selanil)-1H-indol (7c) sólido branco; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.34 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46–7.36 (m, 3H), 7.27–7.12 (m, 5H), 3.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 158.4, 136.0, 131.3, 130.7, 122.9, 120.8, 120.4, 115.5, 114.9, 111.4, 99.6, 55.4.

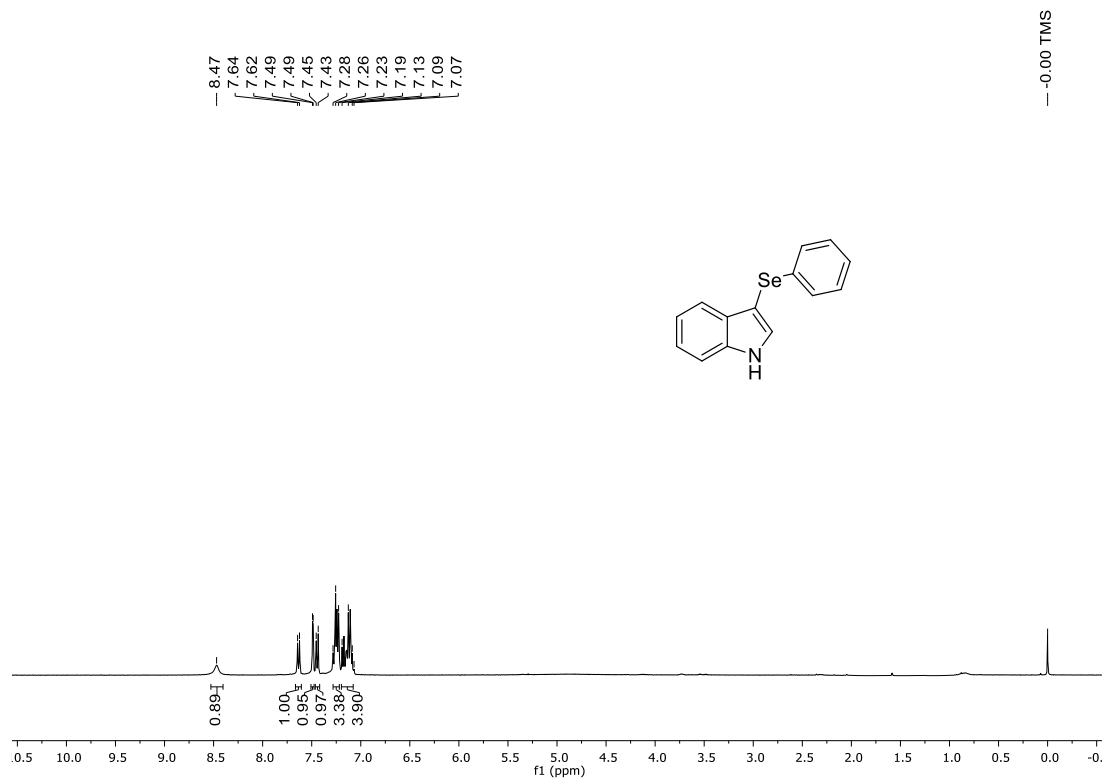
3-(Mesitilselanil)-1H-indol (7d) sólido amarelo; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.16 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.24–7.08 (m, 4H), 2.56 (s, 6H), 2.22 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 142.6, 137.9, 136.3, 129.7, 128.8, 128.7, 128.1, 122.5, 120.4, 120.3, 111.3, 101.2, 24.6, 21.0.

3-(4-Clorofenilselanil)-1H-indol (7e) sólido branco; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.43 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.19–7.07 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 136.5, 132.2, 131.7, 131.4, 130.1, 129.8, 129.1, 123.2, 121.1, 120.3, 111.6, 98.0.

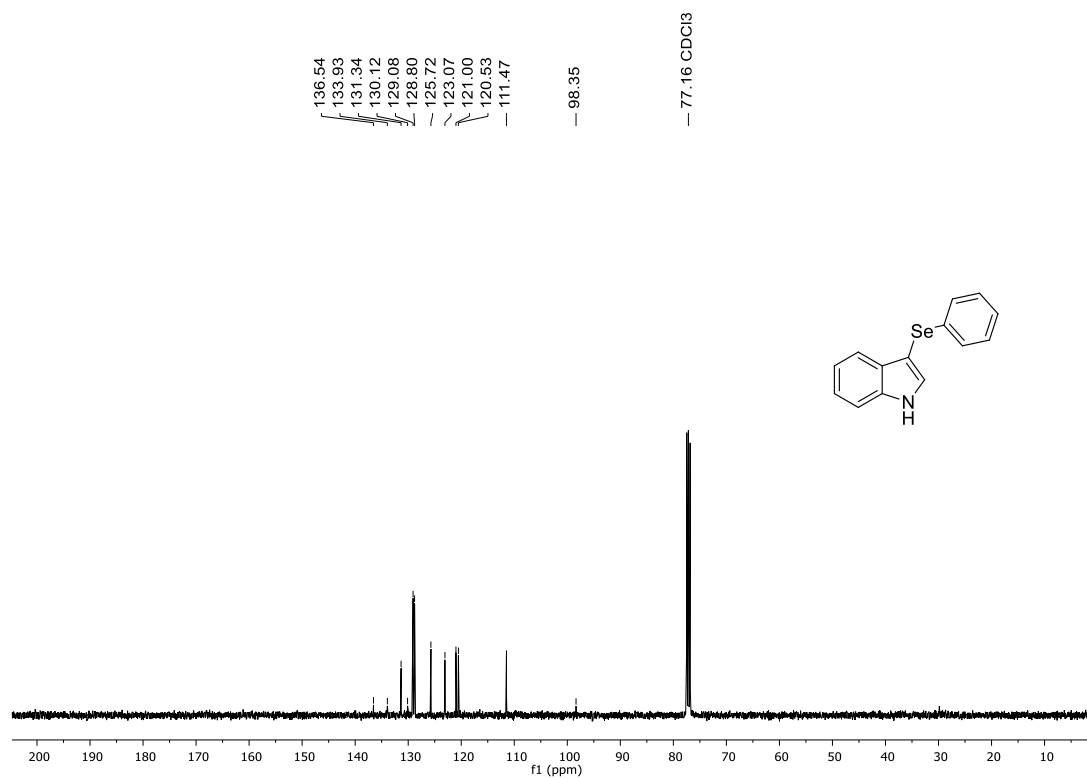
3-((4-Fluorofenil)selanil)-1H-indol (7f) sólido branco; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.44 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48–7.43 (m, 3H),

7.28-7.22 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 161.5 (d, $J = 244.6$ Hz), 136.4, 131.0, 130.7 (d, $J = 7.6$ Hz), 129.7, 127.9 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.0, 120.9, 120.2, 116.0 (d, $J = 21.6$ Hz), 111.4, 98.7.

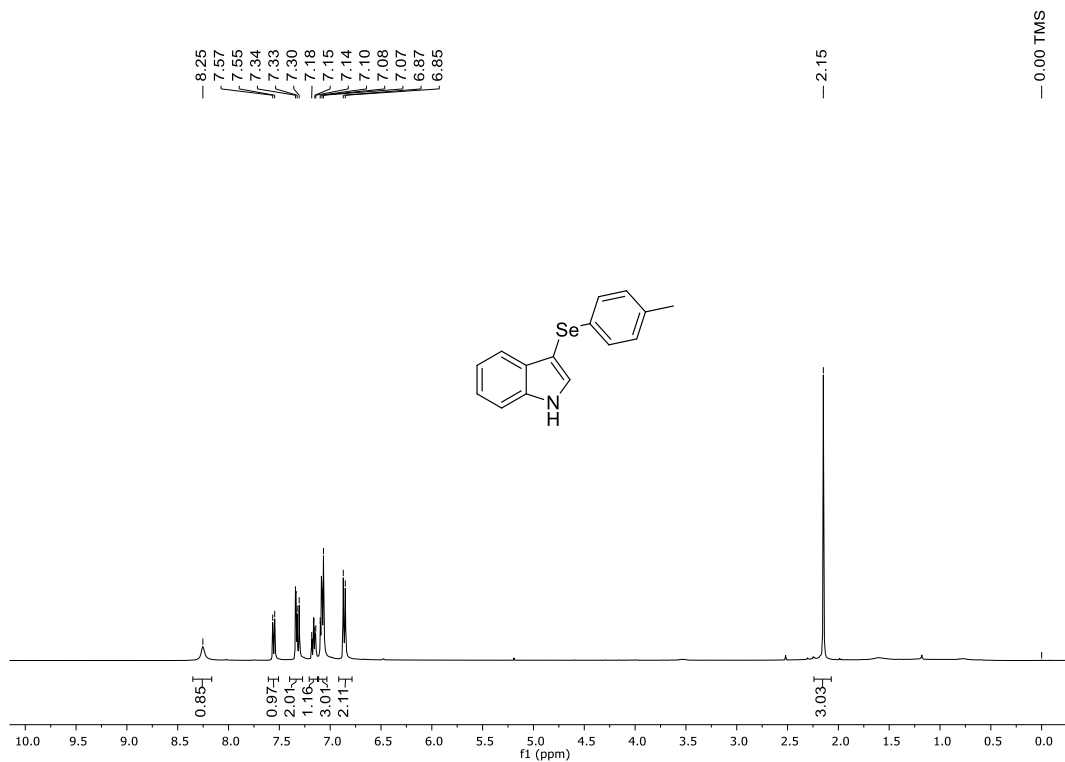
5-metoxi-3-(fenilselanil)-1H-indol (7g) liquid amarelo viscoso; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.40 (br s, 1H), 7.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.14–7.06 (m, 4H), 6.90 (dd, $J^1 = 2.3$ Hz, $J^2 = 6.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 155.0, 133.9, 131.9, 131.3, 130.7, 128.9, 128.4, 125.5, 113.4, 112.2, 101.5, 97.5, 55.8.



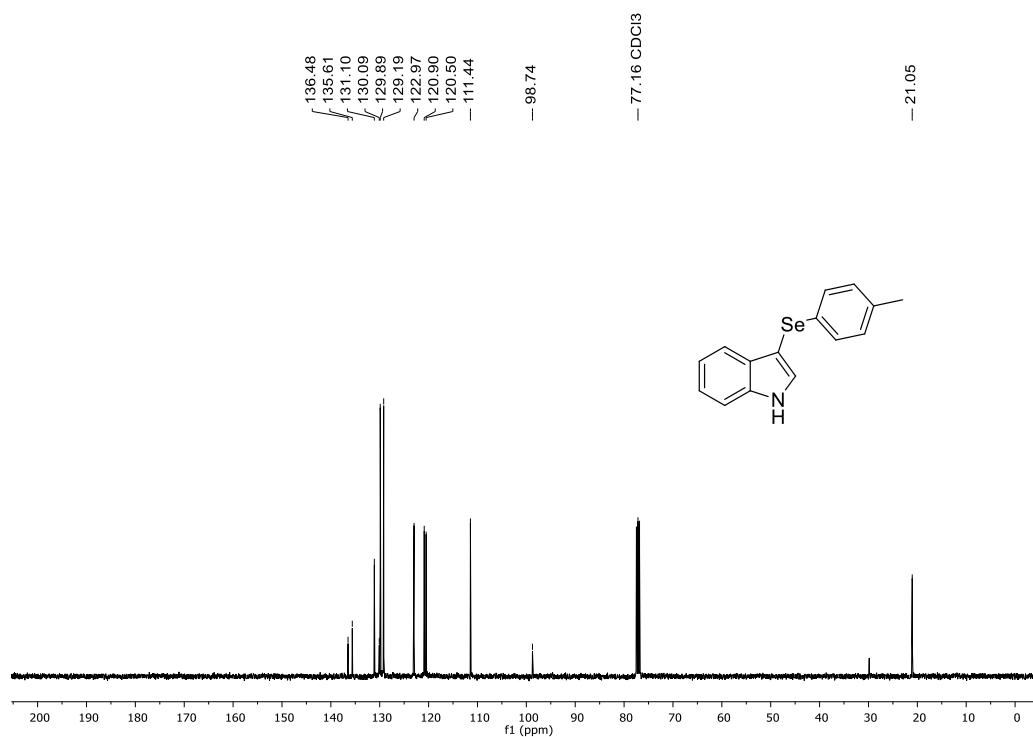
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **7a** em CDCl₃



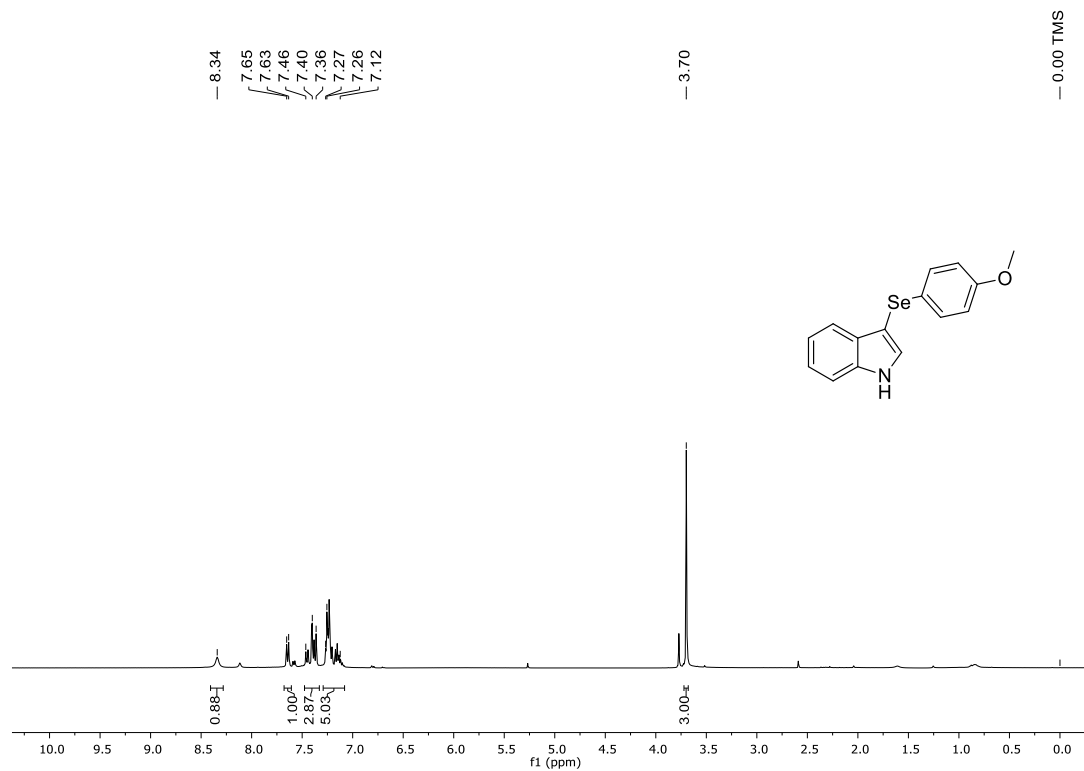
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **7a** em CDCl₃.



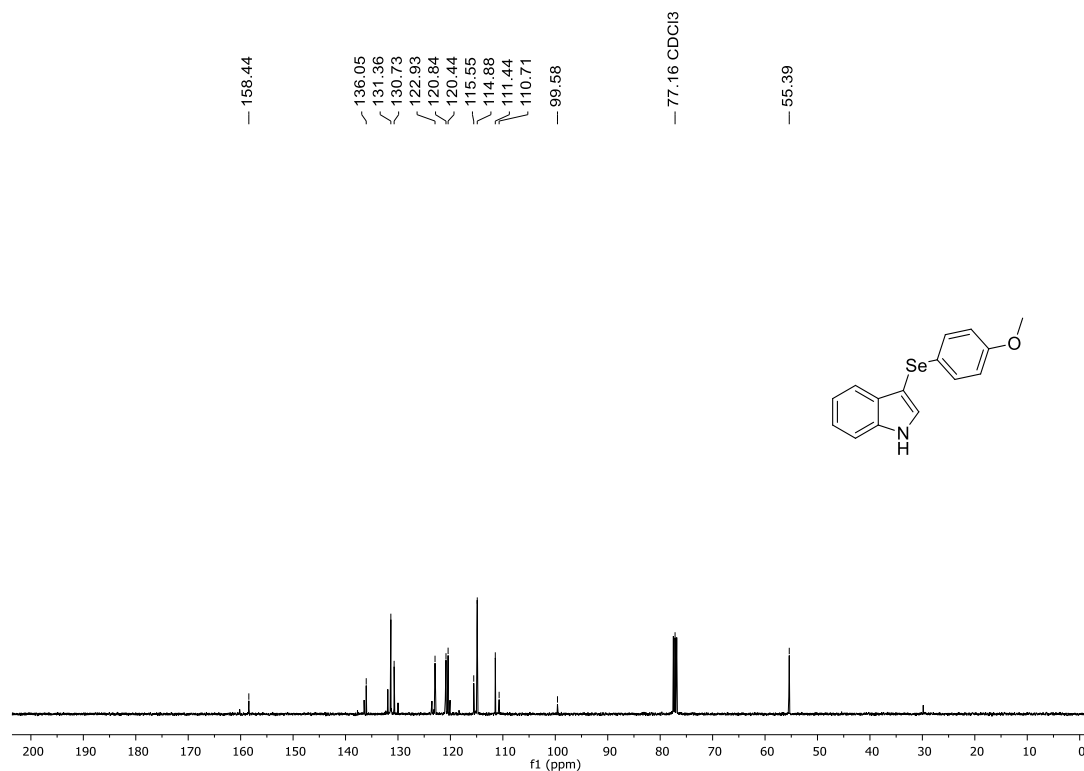
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) **7b** em CDCl_3



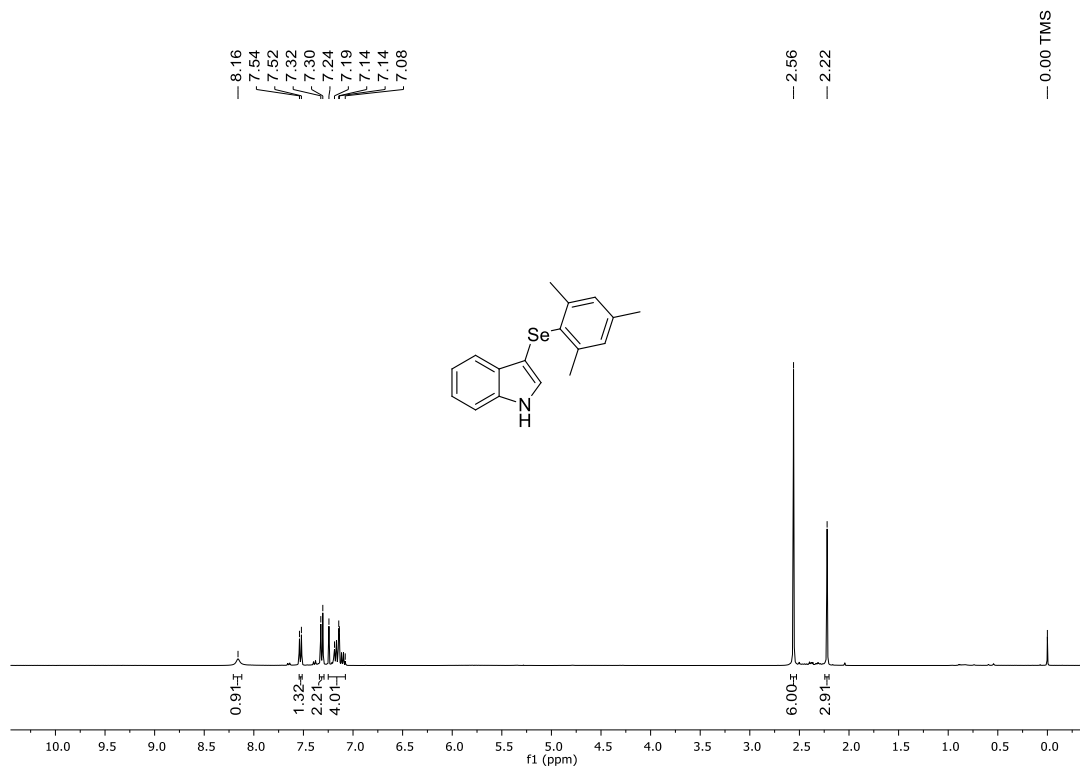
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) **7b** em CDCl_3 .



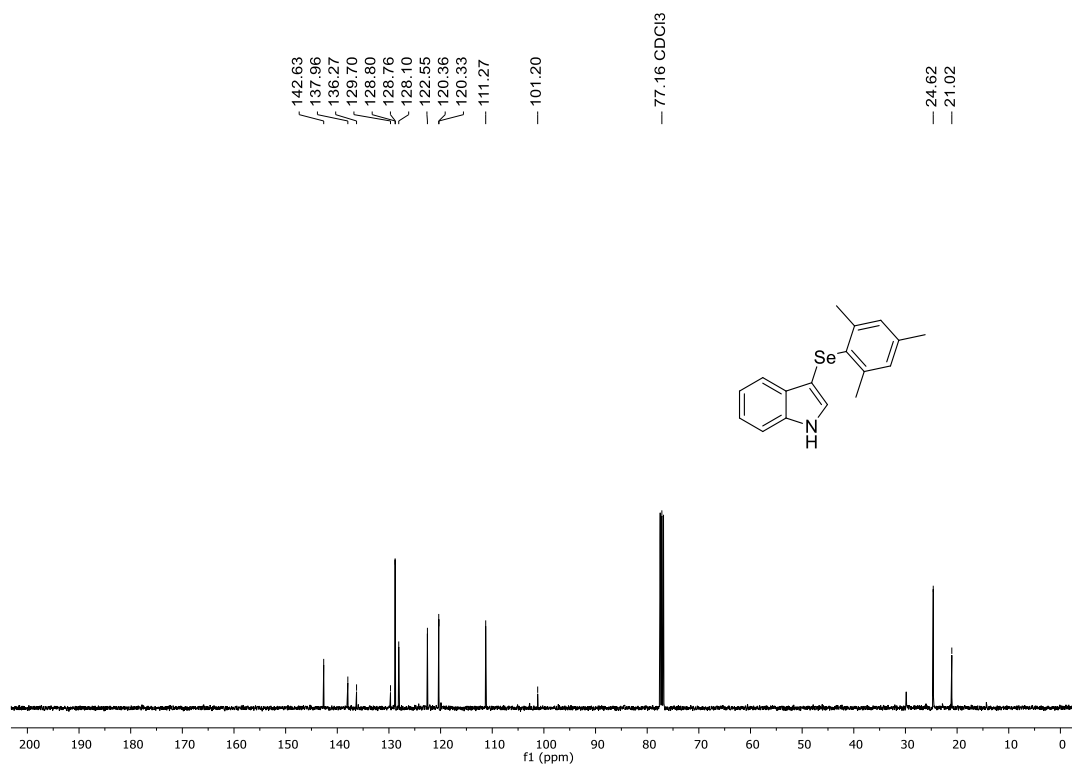
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **7c** em CDCl₃



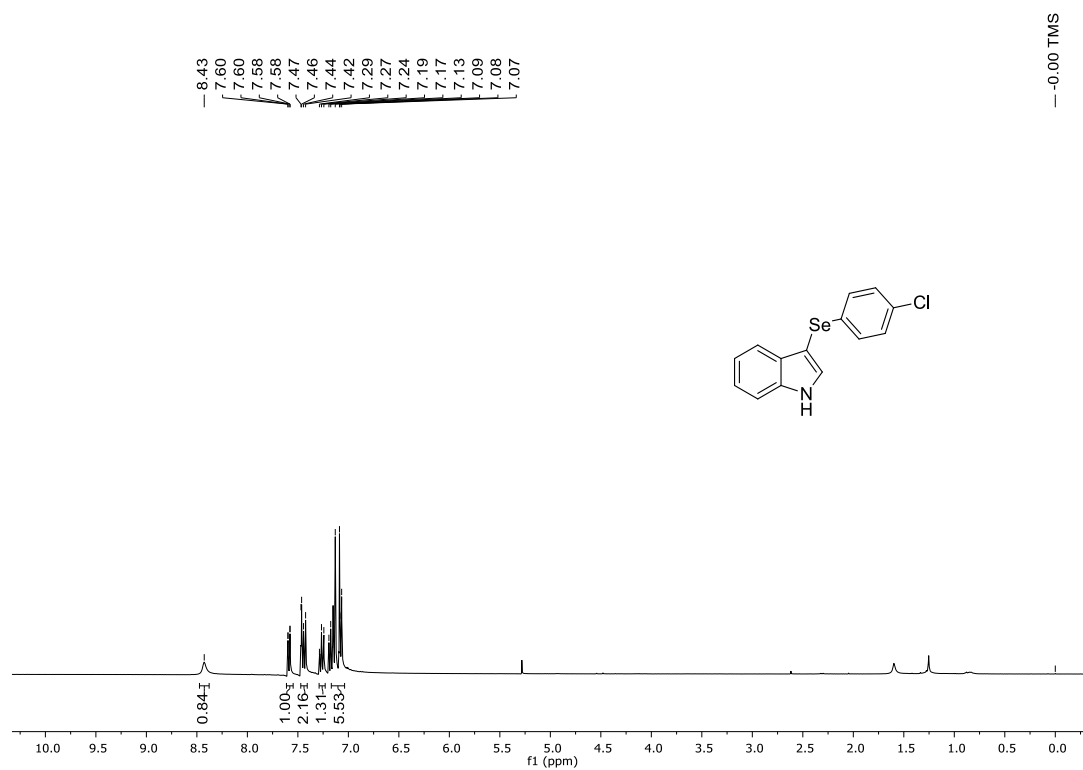
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **7c** em CDCl₃



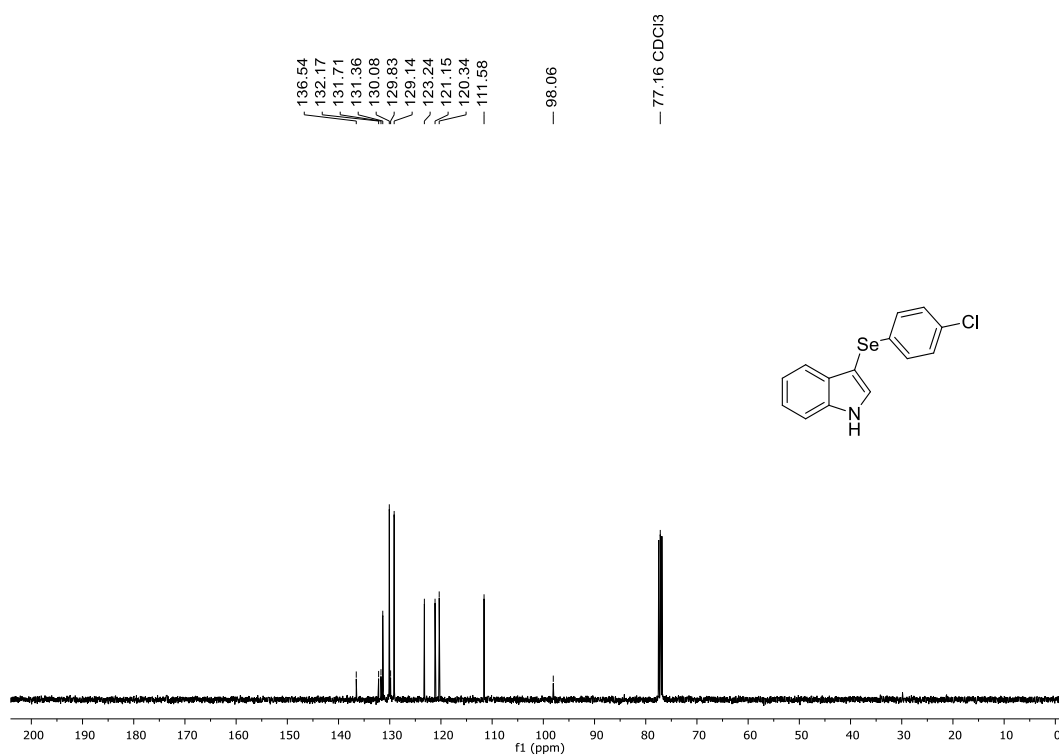
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **7d** em CDCl₃



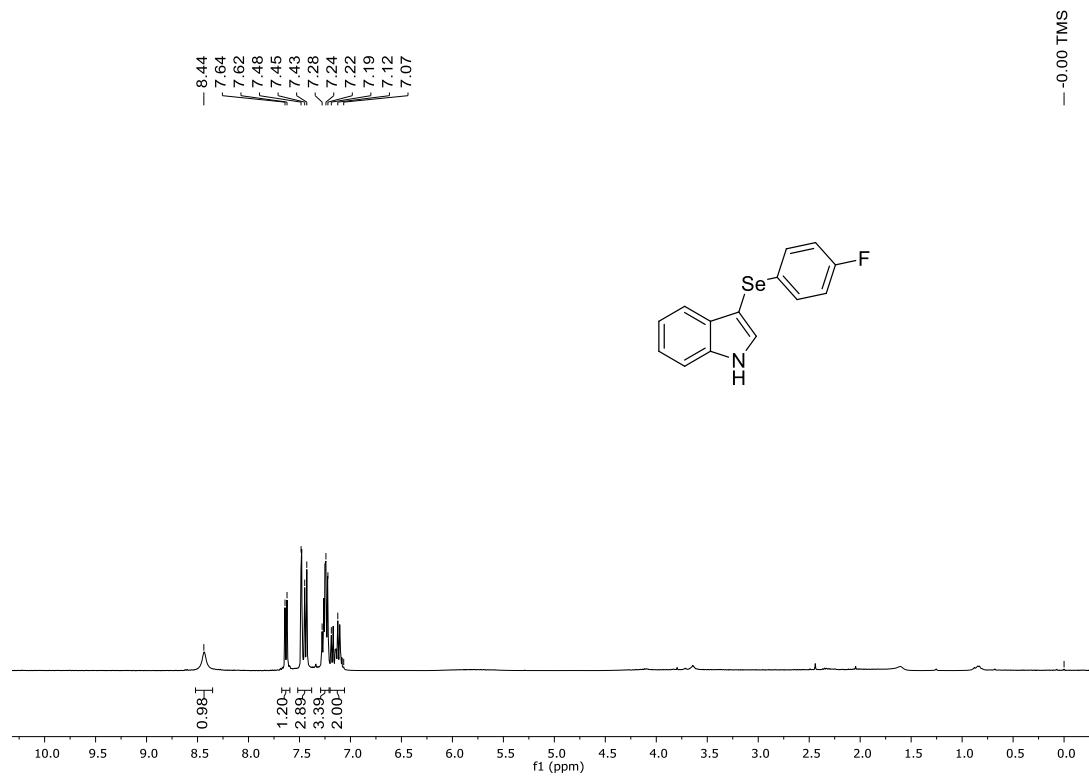
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **7d** em CDCl₃



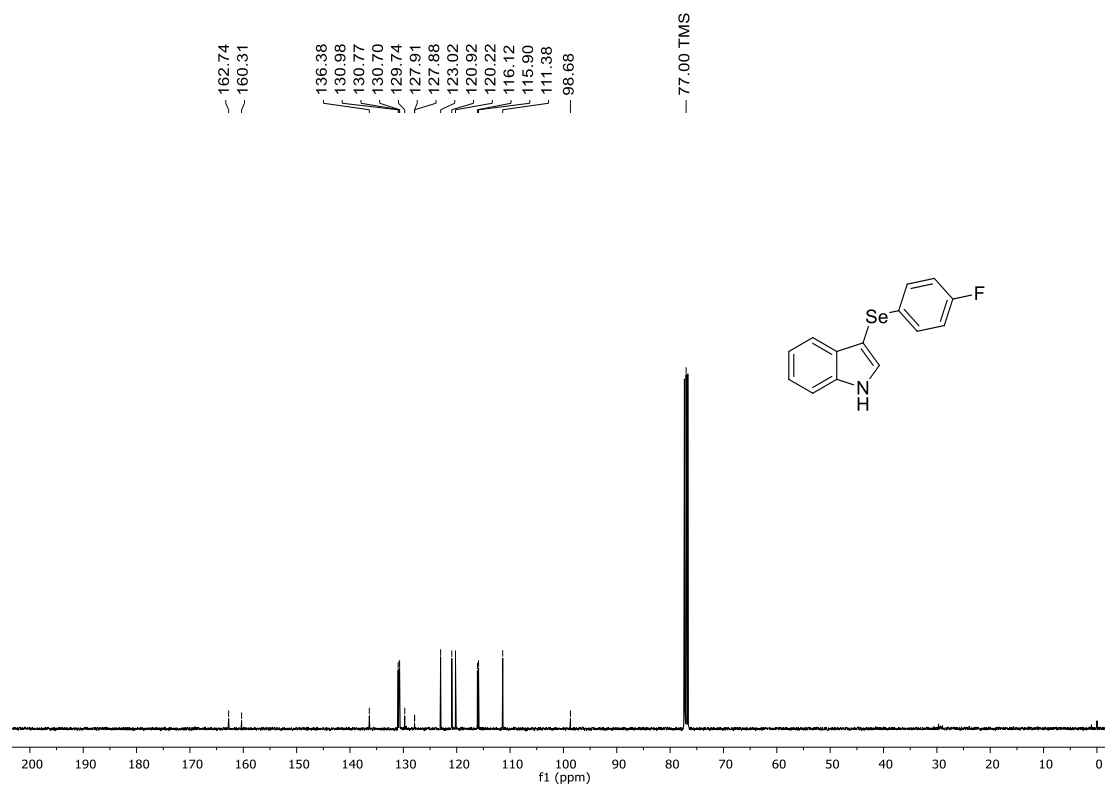
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) **7e** em CDCl_3



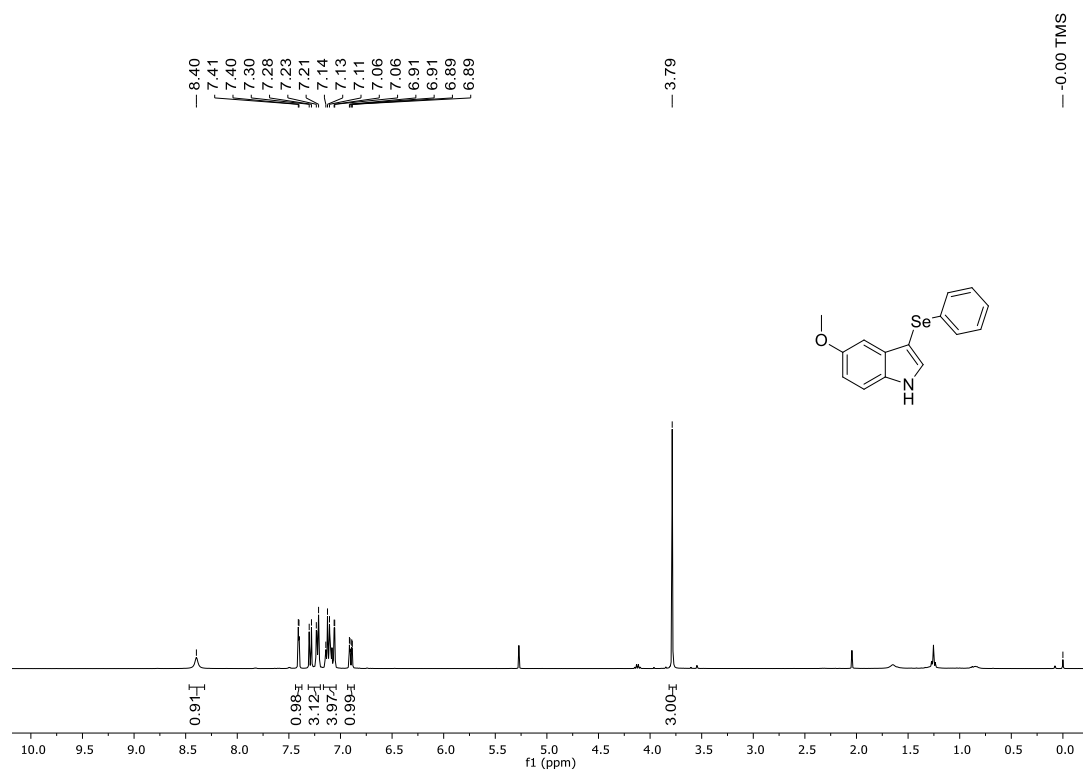
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) **7e** em CDCl_3



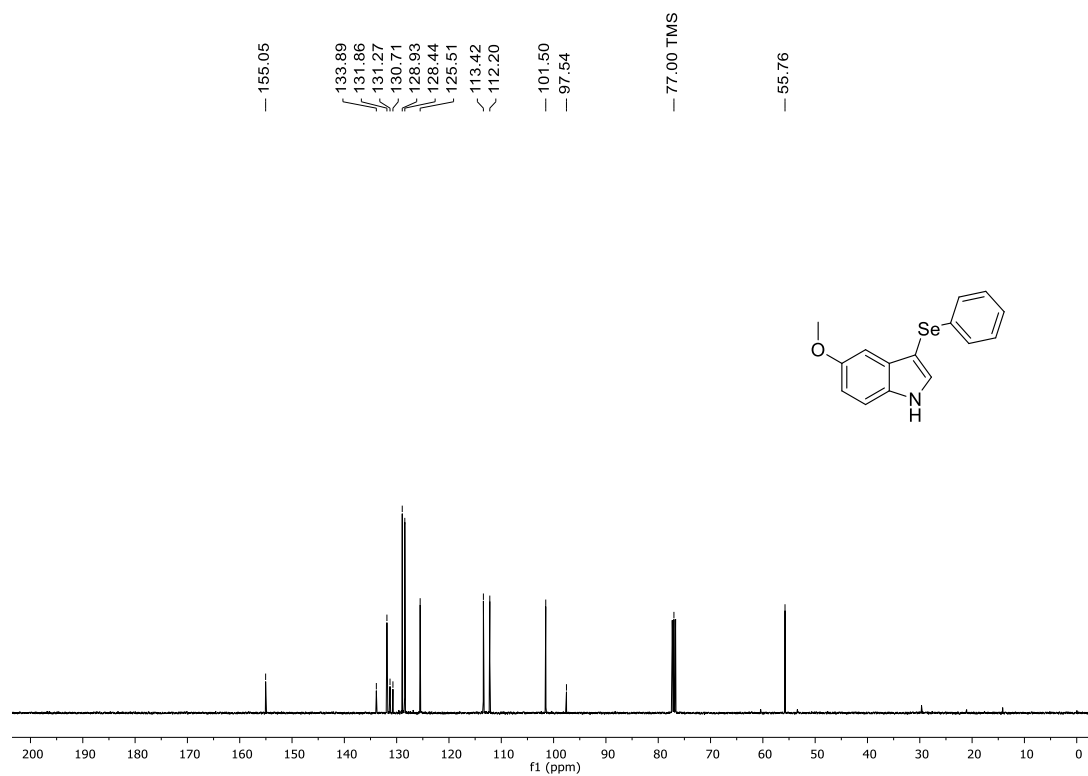
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **7f** em CDCl₃



Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **7f** em CDCl₃



Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **7g** em CDCl₃



Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **7g** em CDCl₃

(E)-metil 3-(p-tolil)acrilato (10a) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.42 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 7.19 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 6.39 (d, 2H, $^3J = 16$ Hz), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 167.77 , 145.02 , 140.86 , 131.79 , 129.75 , 128.20 , 116.83 , 51.77 , 21.59.

(E)-metil 3-(4-metoxifenil)acrilato (10b) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.47 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 6.91 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 6.31 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 167.8 , 161.4 , 144.6 , 129.7 , 127.1 , 115.3 , 114.3 , 55.39 , 51.6.

Cinamato de metila (10c). sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 7.70 (d, 1H, $^3J = 14$ Hz), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 3H), 6.44 (d, 2H, $^3J = 14$ Hz), 3.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 167.6 , 145.0 , 134.5 , 130.4 , 129.0 , 128.2 , 117.9 , 51.8.

(E)-metil 3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato (10d). sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, 1H, (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.66-7.60 (m, 4H), 6.51 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 166.8 , 143.0 , 137.8 , 131.8 (q , $^2J_{\text{C-F}} = 83$ Hz), 128.2 , 125.9 (q , $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 123.8 (q , $^1J_{\text{C-F}} = 274$ Hz), 120.4 , 51.9.

(E)-metil 3-(2-metilfenil)acrilato (10e) óleo incolor; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.29 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.5 , 142.6 , 137.7 , 133.4 , 130.8 , 130.1 , 126.4 , 126.4 , 118.9 , 51.7 , 19.8.

(E)-metil 3-(3-cianofenil)acrilato (10f) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $^3J = 8$ Hz) , 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $^3J = 12$ Hz), 7.52 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz), 6.49 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.7 , 142.1 , 133.2 , 131.9 , 131.3 , 129.8 , 120.6 , 118.2 , 113.4 , 52.01 (Fang & Qin, 2019).

(E)-metil 3-(2-acetilfenil)acrilato (10g) óleo incolor; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.75 (d, 1H, $^3J = 8$ Hz), 7.59 (d, 1H, $^3J = 4$ Hz), 7.54-7.45 (m, 2H), 6.29 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 3.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.7 , 172.5 , 166.9 , 144.2 , 138.1 , 134.7 , 131.9 , 129.4 , 129.2 , 128.3 , 120.4 , 51.7 , 29.2.

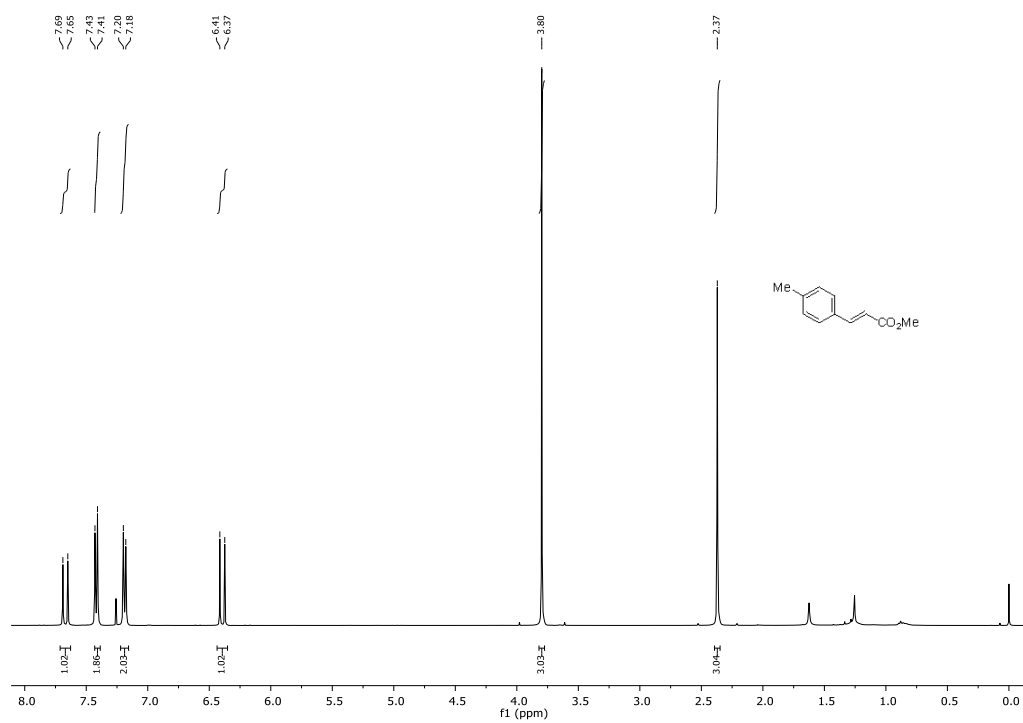
(E)-metil 3-(4-clorofenil)acrilato (10h) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.44 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 7.35 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 6.40 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.2 , 143.4 , 136.2 , 132.9 , 129.3 , 129.2 , 129.2 , 118.4 , 51.8.

(E)-metil 3-(4-fluorofenil)acrilato (10i) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (s, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.11-7.05 (m, 2 H), 6.37 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 3.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 167.2 , 163.9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 253$ Hz), 143.25 , 130.6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 129.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 117.6 , 116.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz), 51.8.

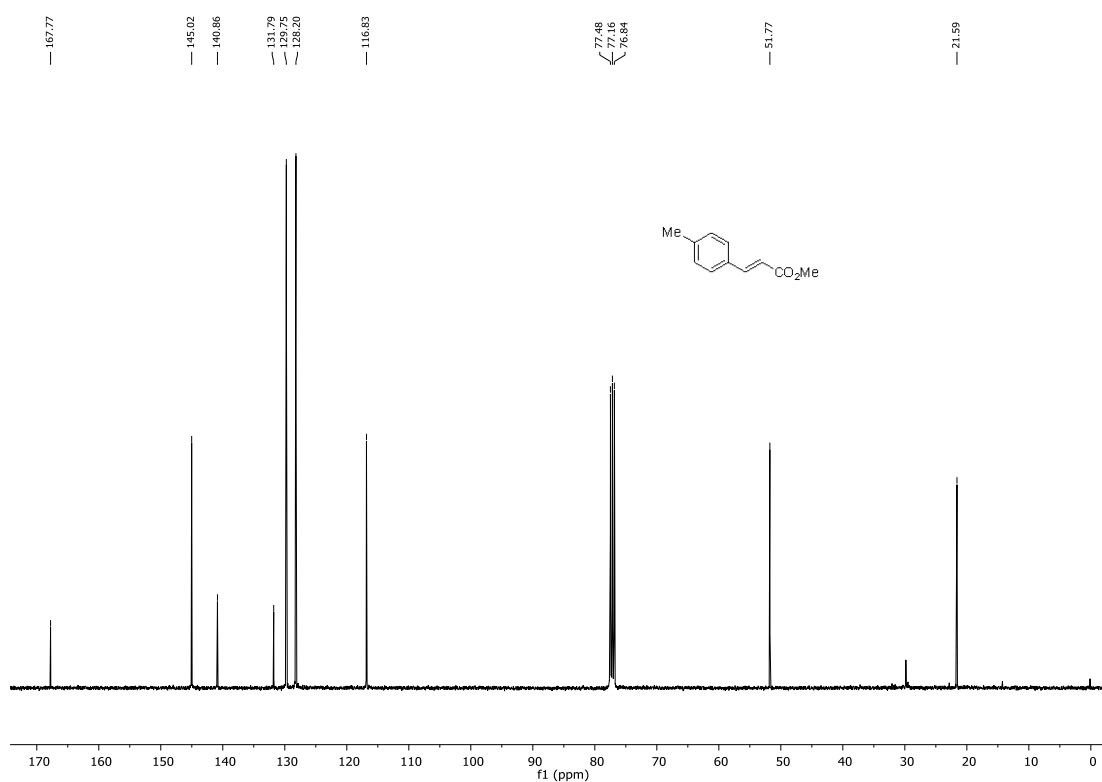
(E)-1-metil-4-estirilbenzeno (10j) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 7.41 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 7.36-7.33 (m, 2 H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 7.074 (bs, 1H), 7.068 (bs, 1H) 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 137.5 , 134.6 , 129.4 , 128.7 , 128.7 , 127.7 , 127.4 , 126.5 , 126.4 , 21.3.

(E)-1-metoxi-4-estirilbenzeno (10k) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.44 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 6.97 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 6.90 (d, 2H, $^3J = 12$ Hz), 3.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.3 , 137.7 , 130.2 , 128.7 , 128.2 , 127.7 , 127.2 , 126.7 , 126.3 , 114.2 , 55.4.

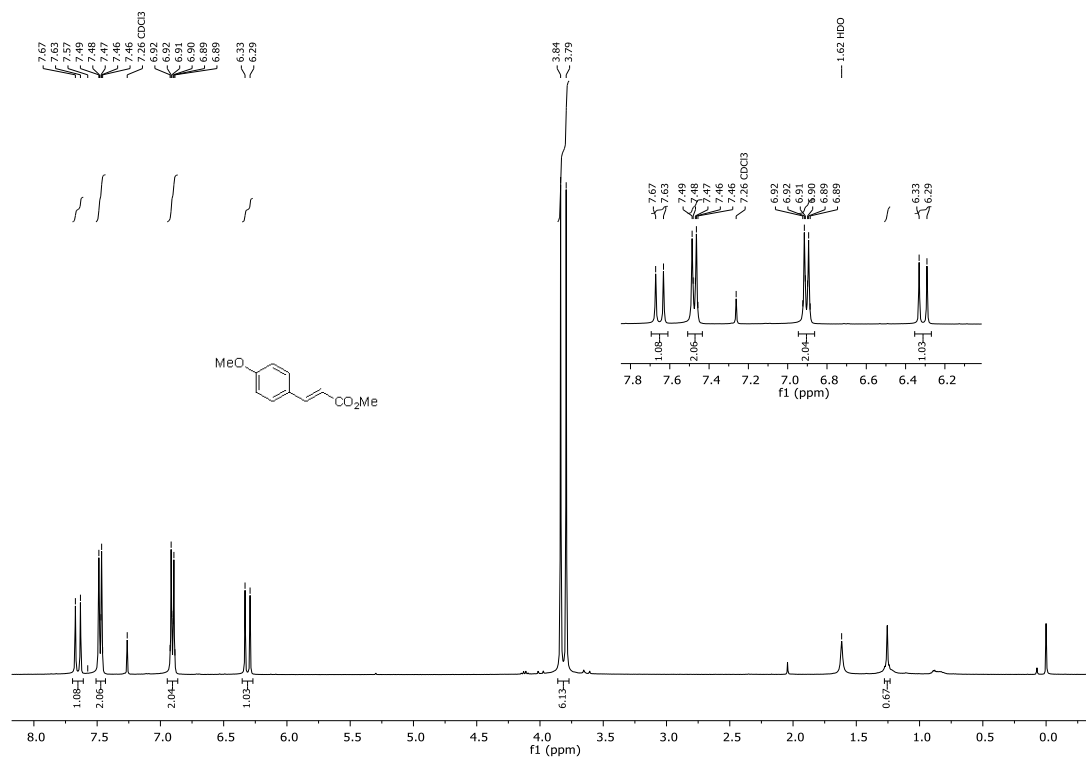
(E)-3-(4-clorofenil)acrilamida (10l) sólido branco; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.69-7.64 (m, 3H), 7.56 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz), 7.49 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz), 7.23 (bs, 1H), 6.70 (d, 1H, $^3J = 16$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ 166.44 , 133.84 , 129.24 , 128.95 , 123.15.



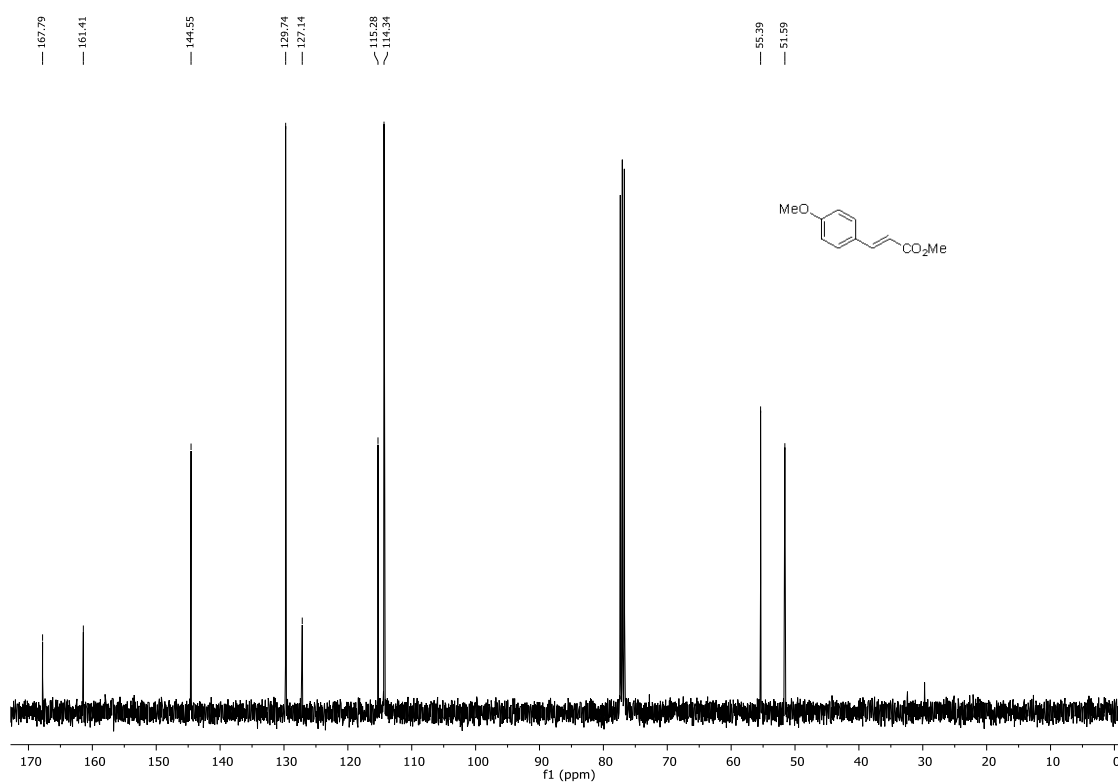
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) **10a** em CDCl_3



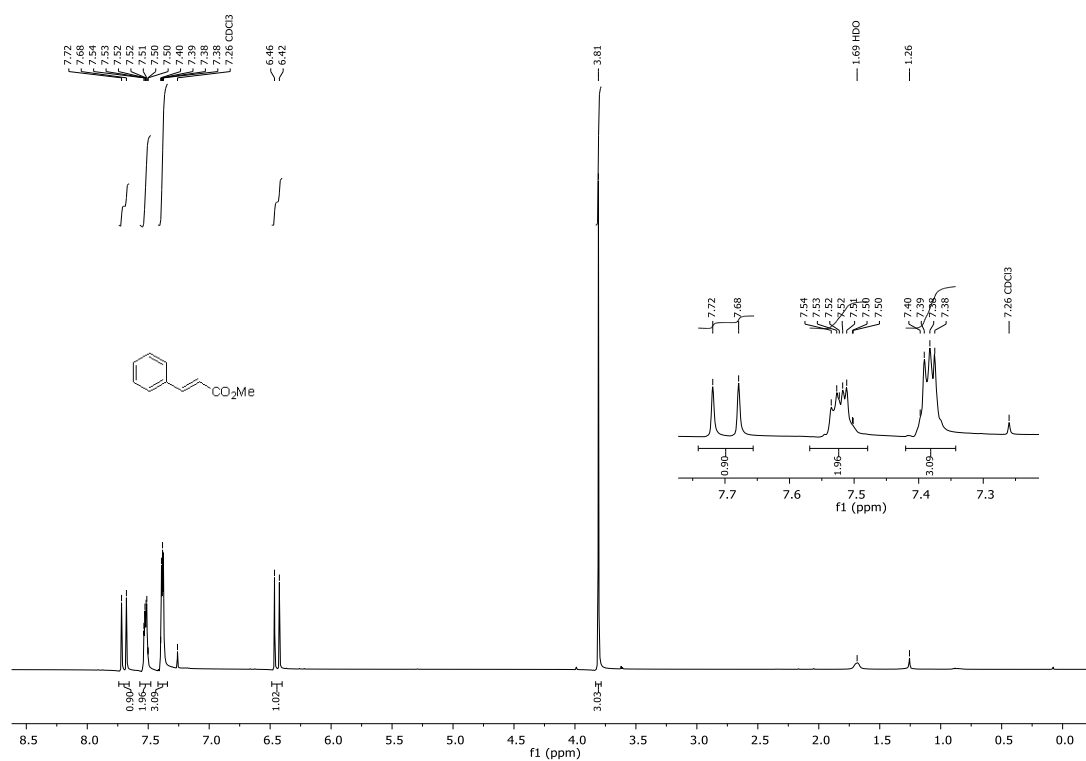
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) **10a** em CDCl_3



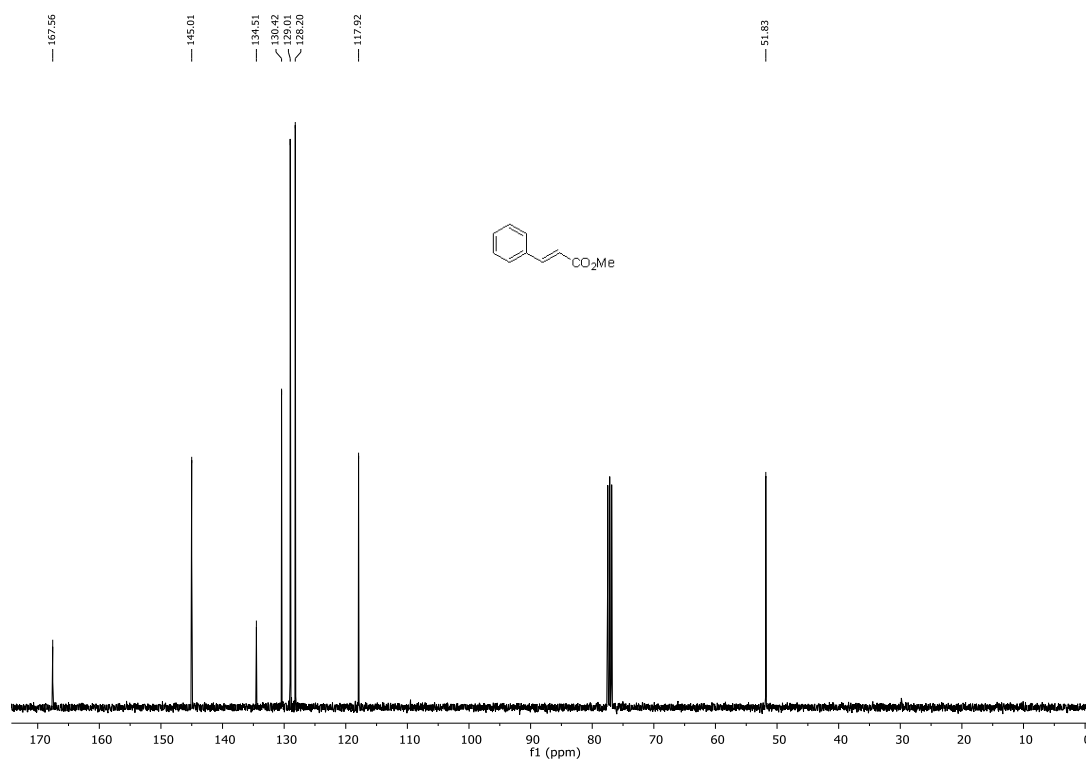
Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) **10b** em CDCl₃



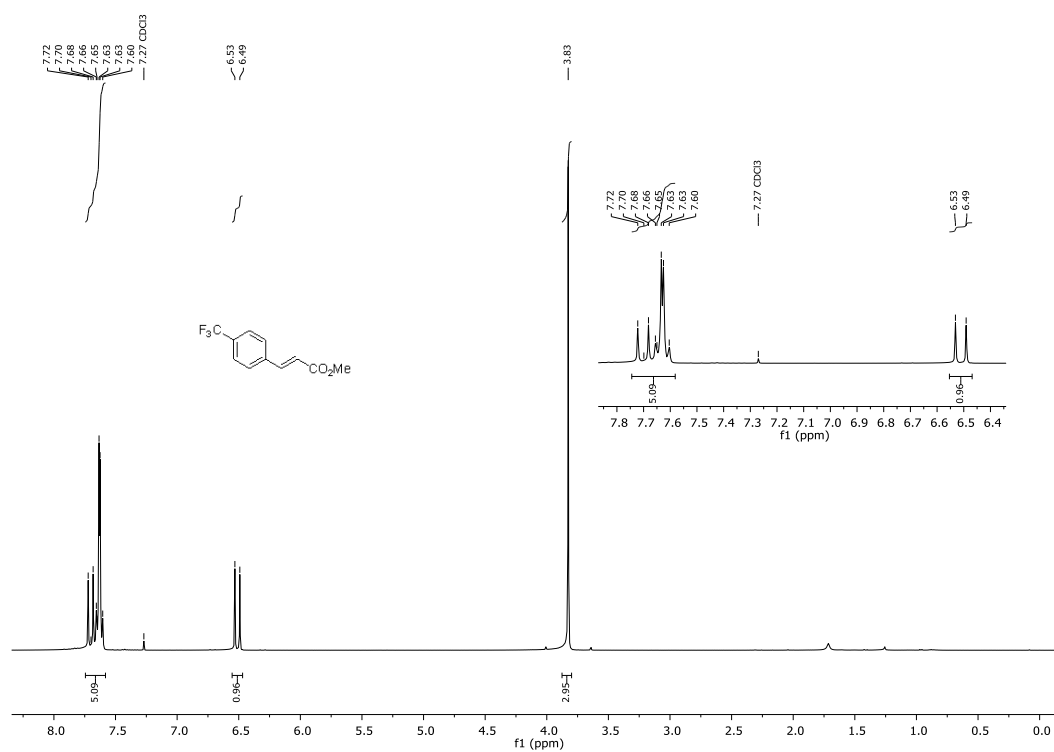
Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) **10b** em CDCl₃



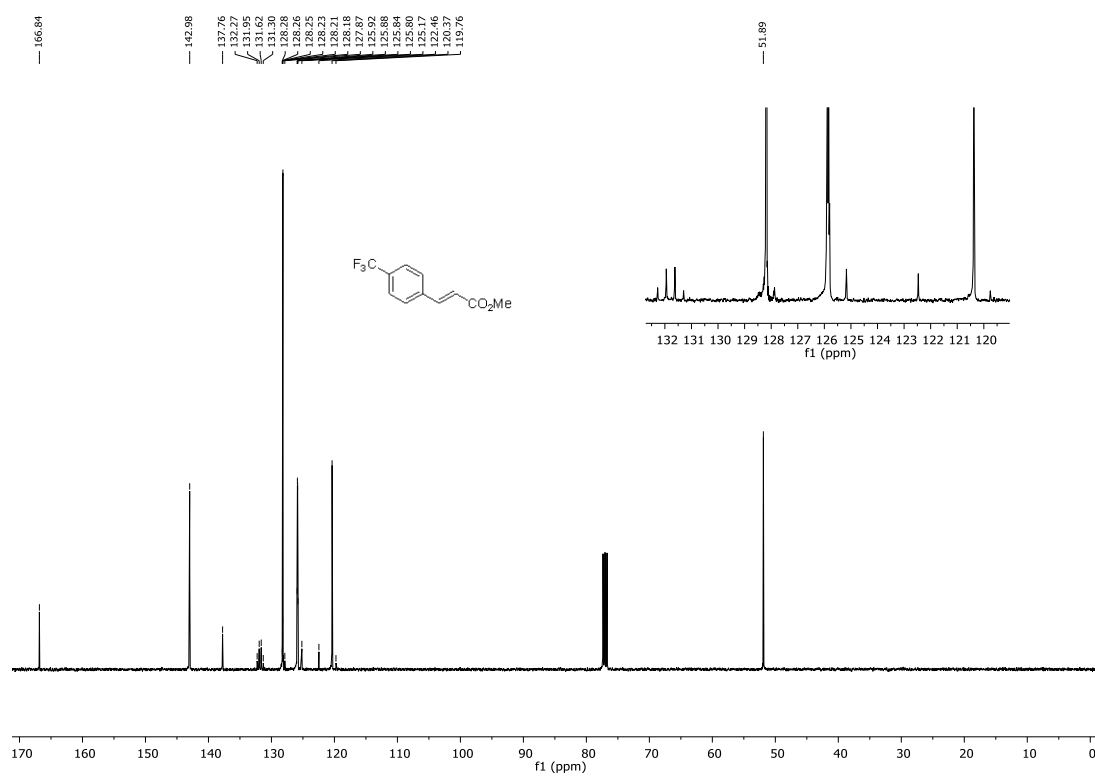
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10c** em CDCl₃.



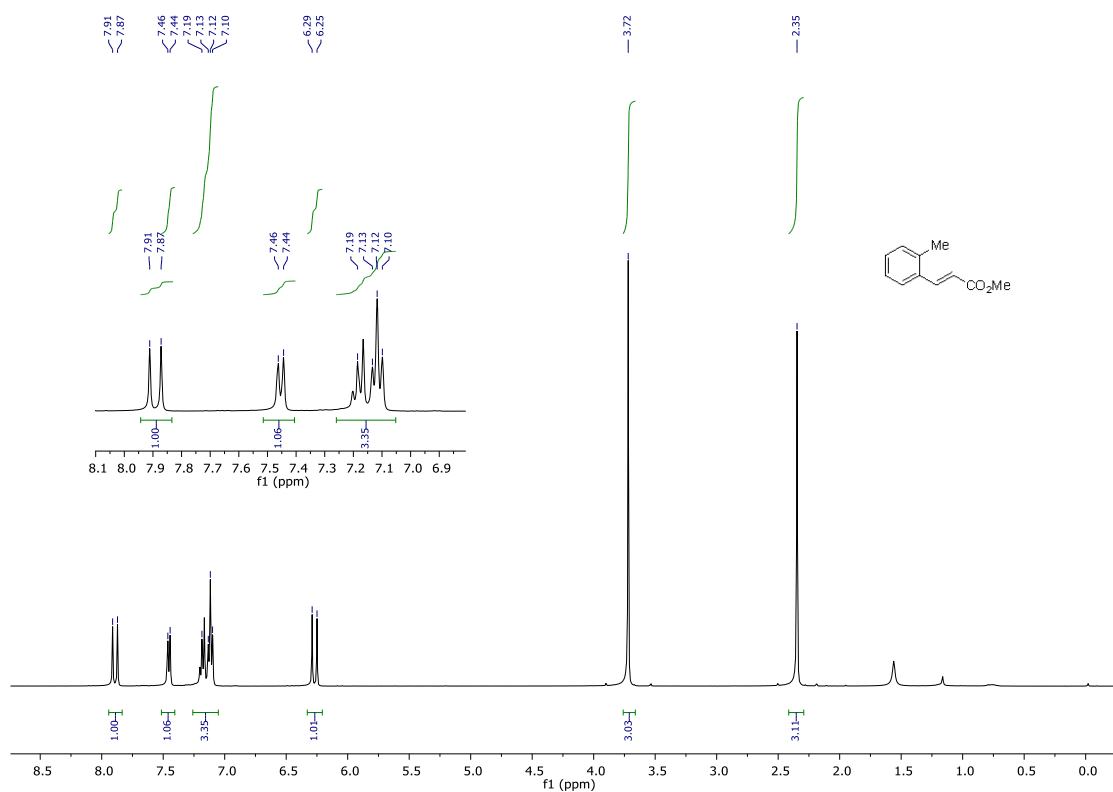
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **10c** em CDCl₃



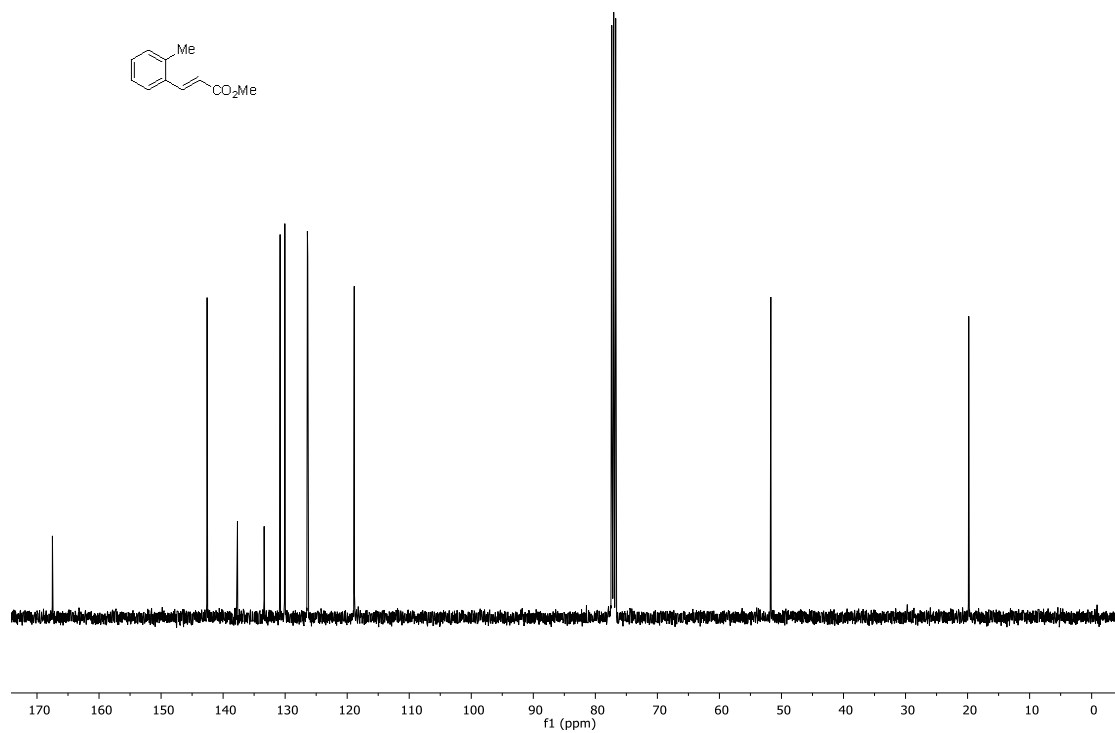
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10d** em CDCl₃.



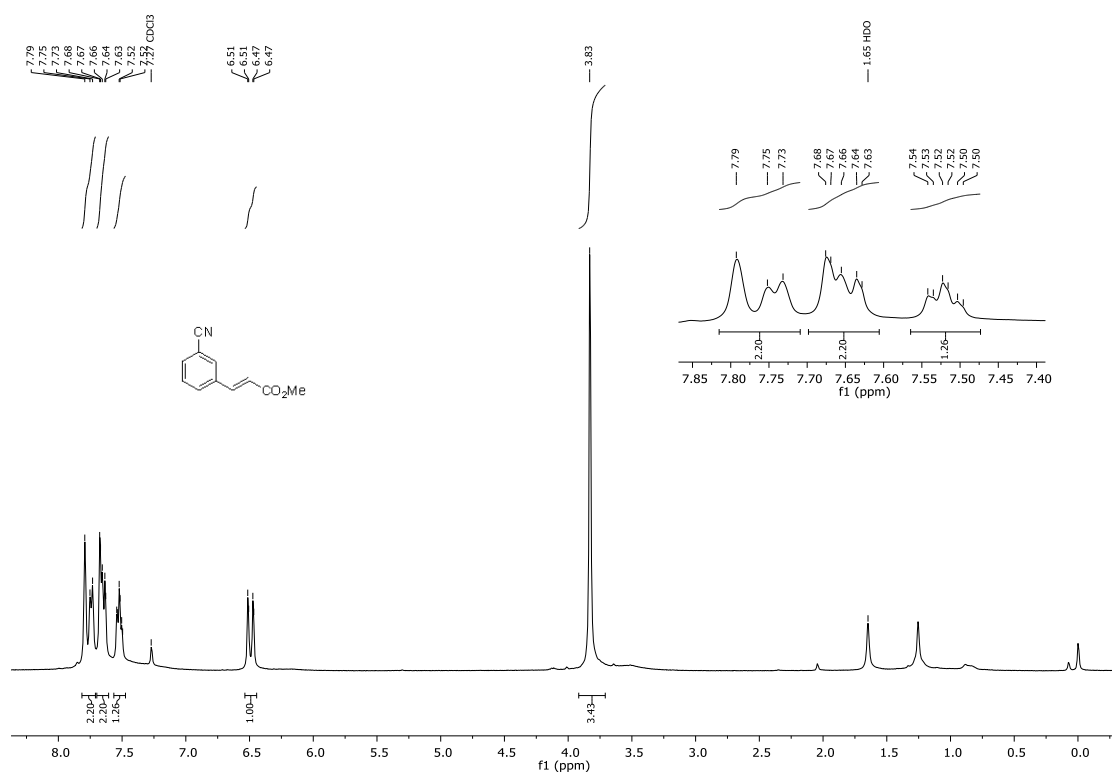
Espectro de RMN ¹³C (4100 MHz) **10d** em CDCl₃.



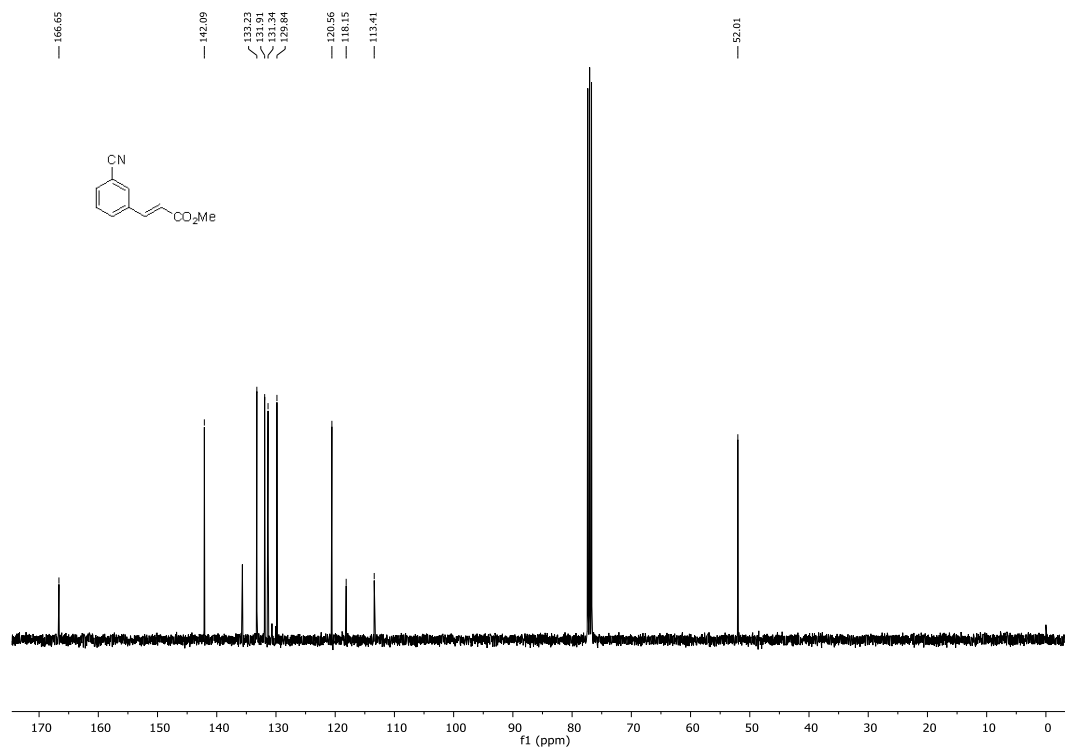
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10e** em CDCl₃.



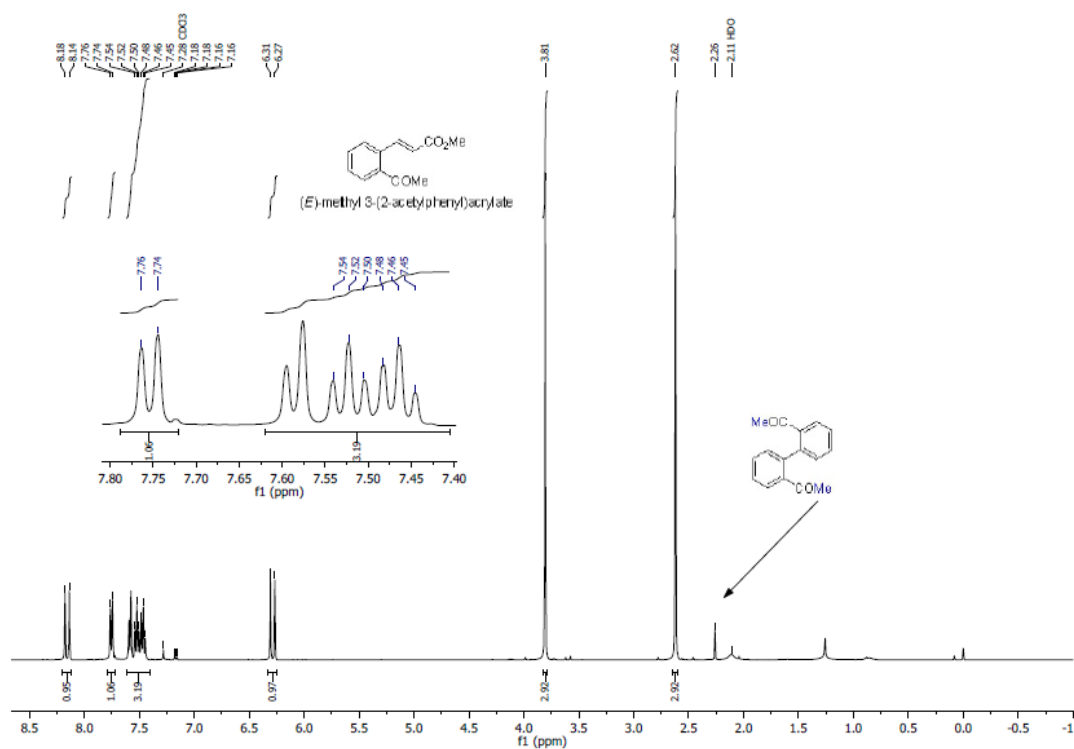
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **10e** em CDCl₃.



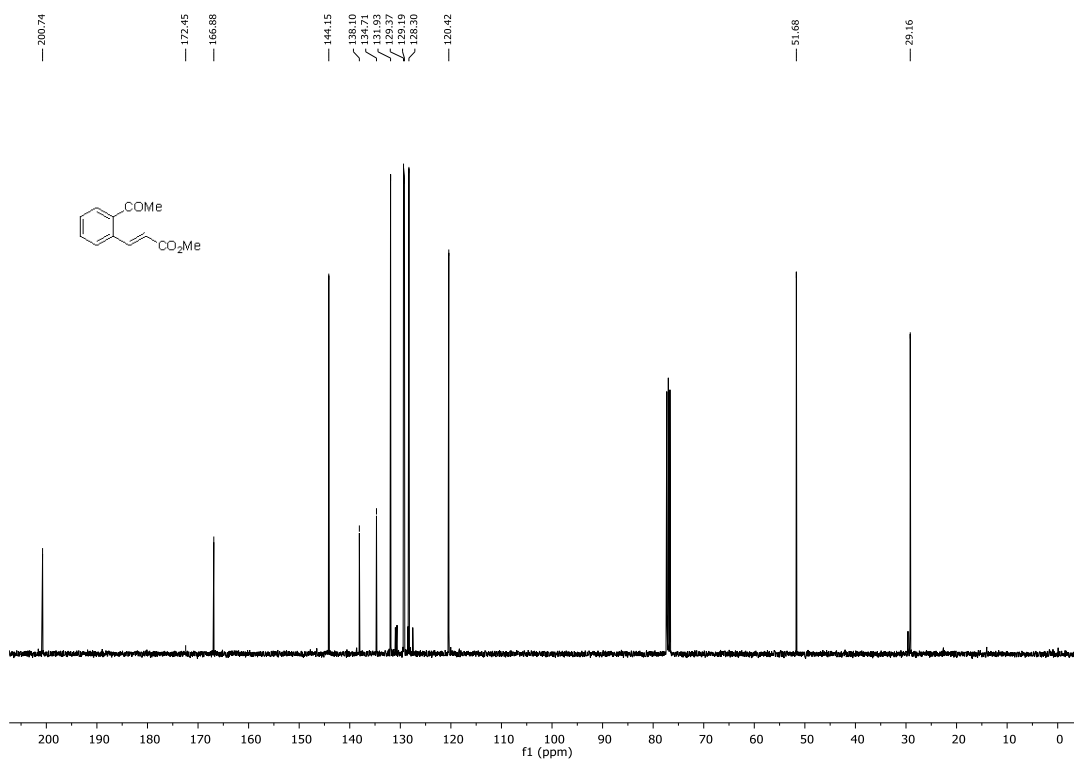
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10f** em CDCl₃.



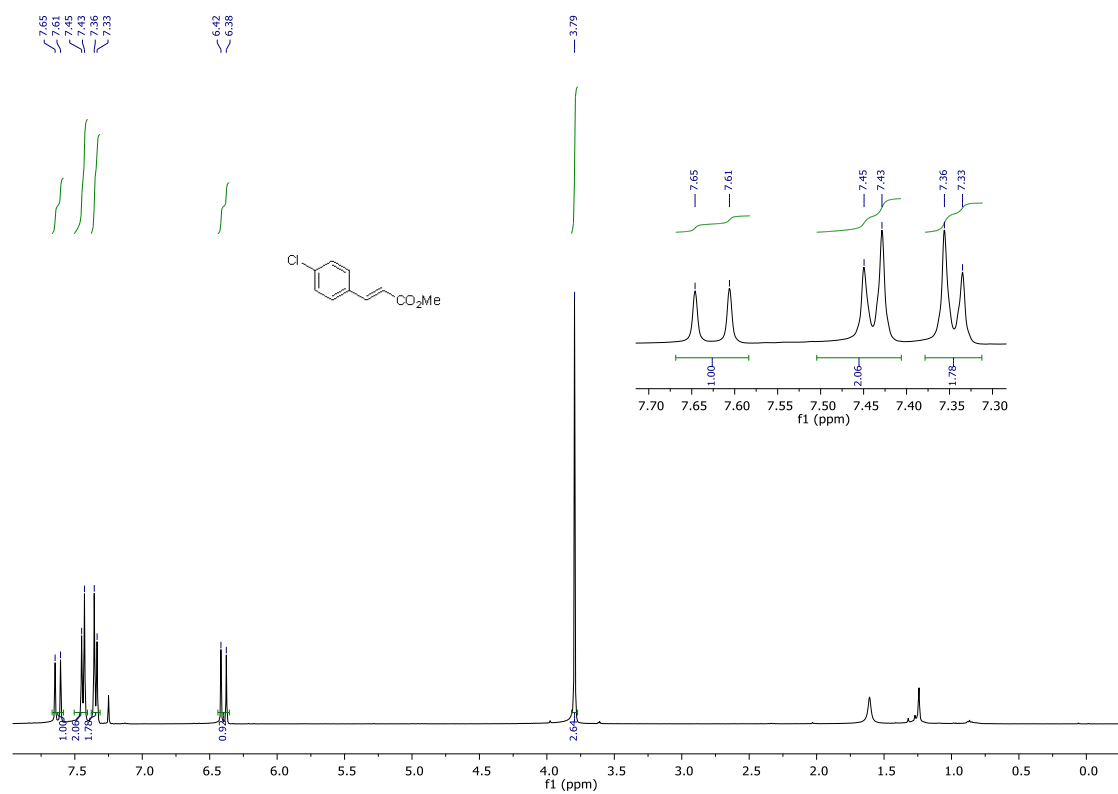
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **10f** em CDCl₃.



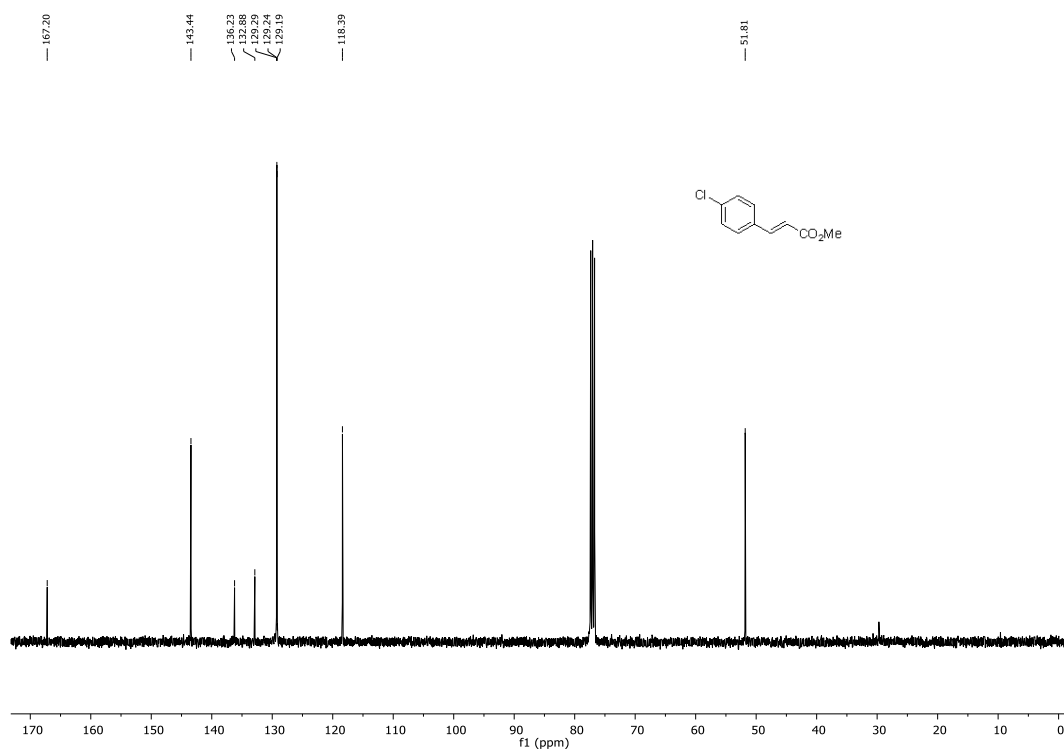
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) **10g** em CDCl_3 .



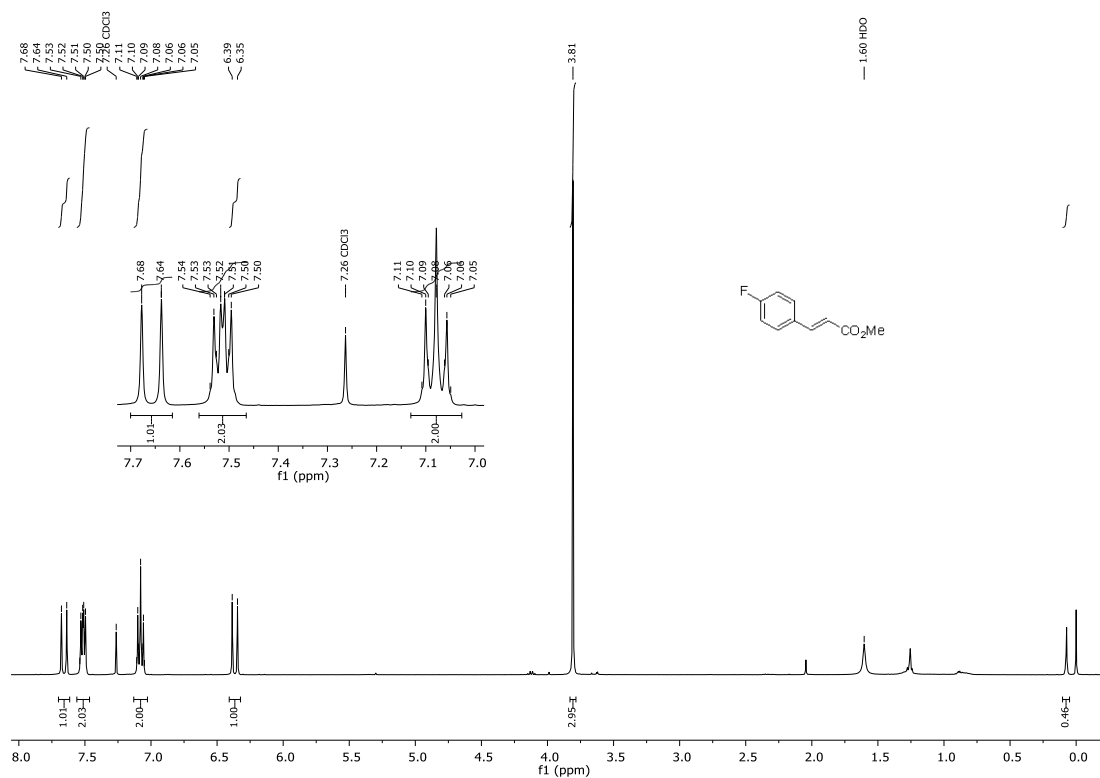
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) **10g** em CDCl_3 .



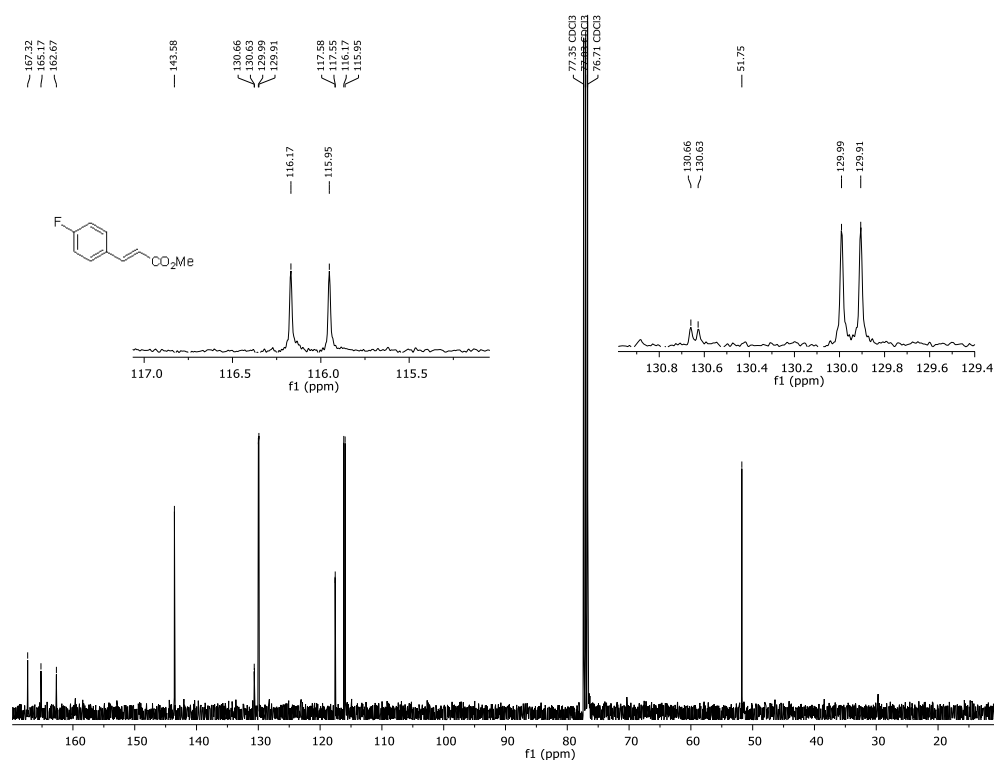
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10h** em CDCl₃.



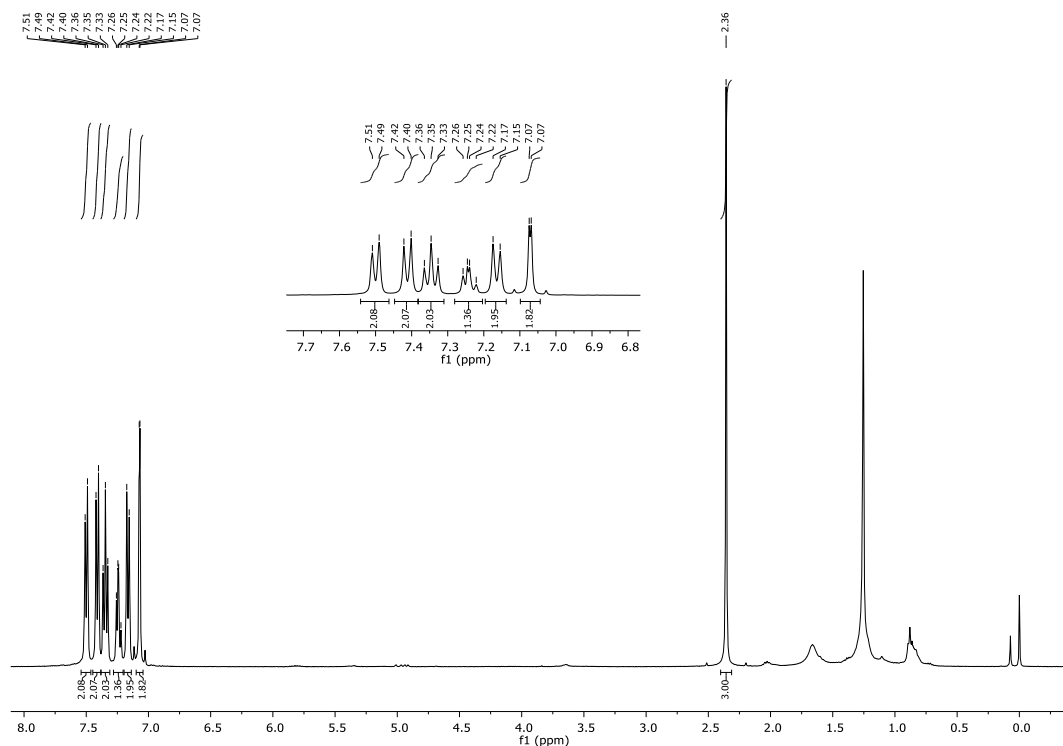
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **10h** em CDCl₃.



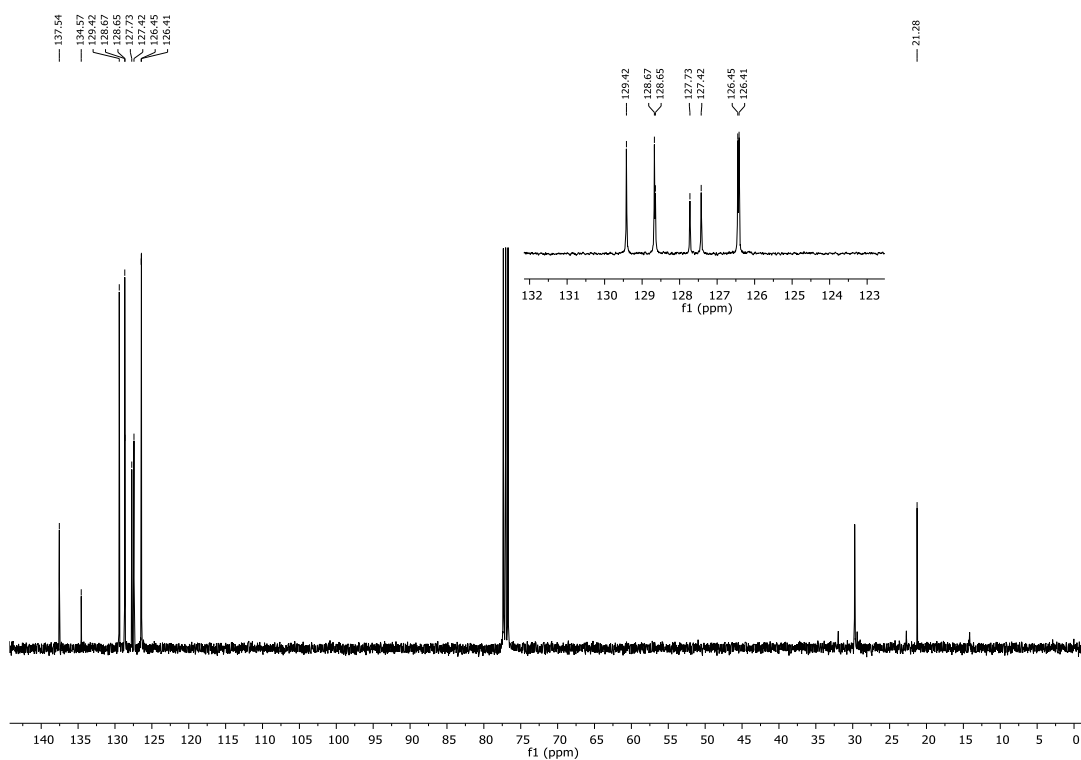
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10i** em CDCl₃.



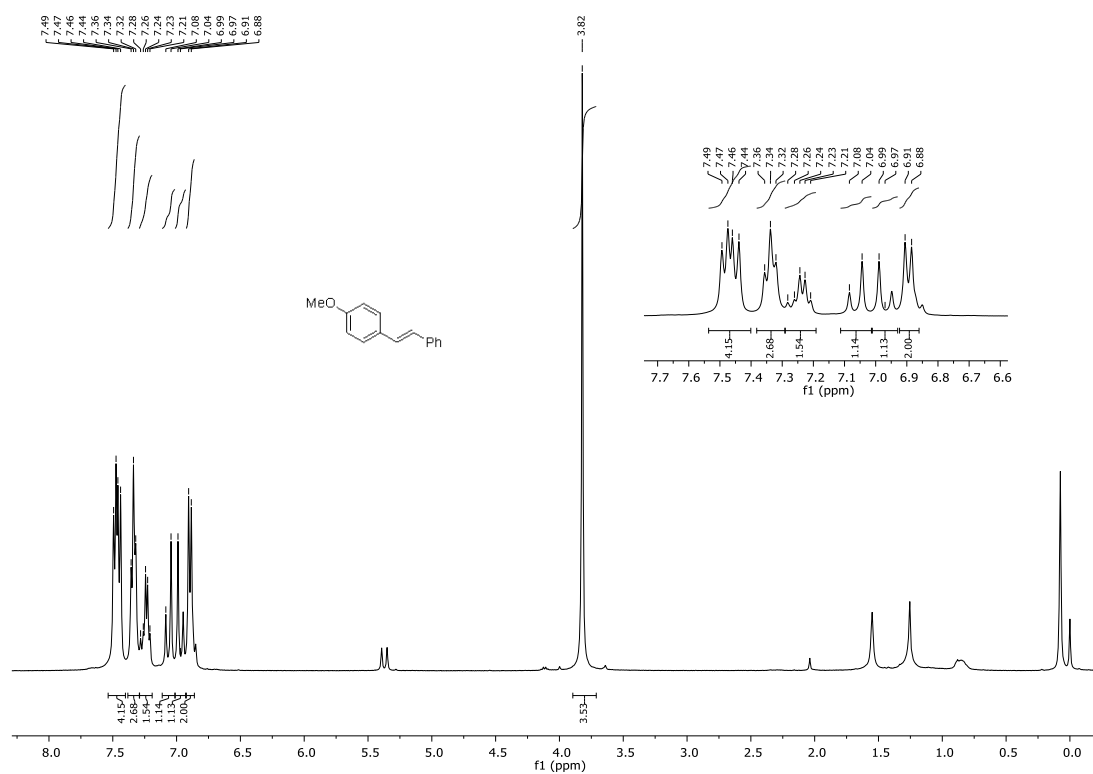
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **10i** em CDCl₃



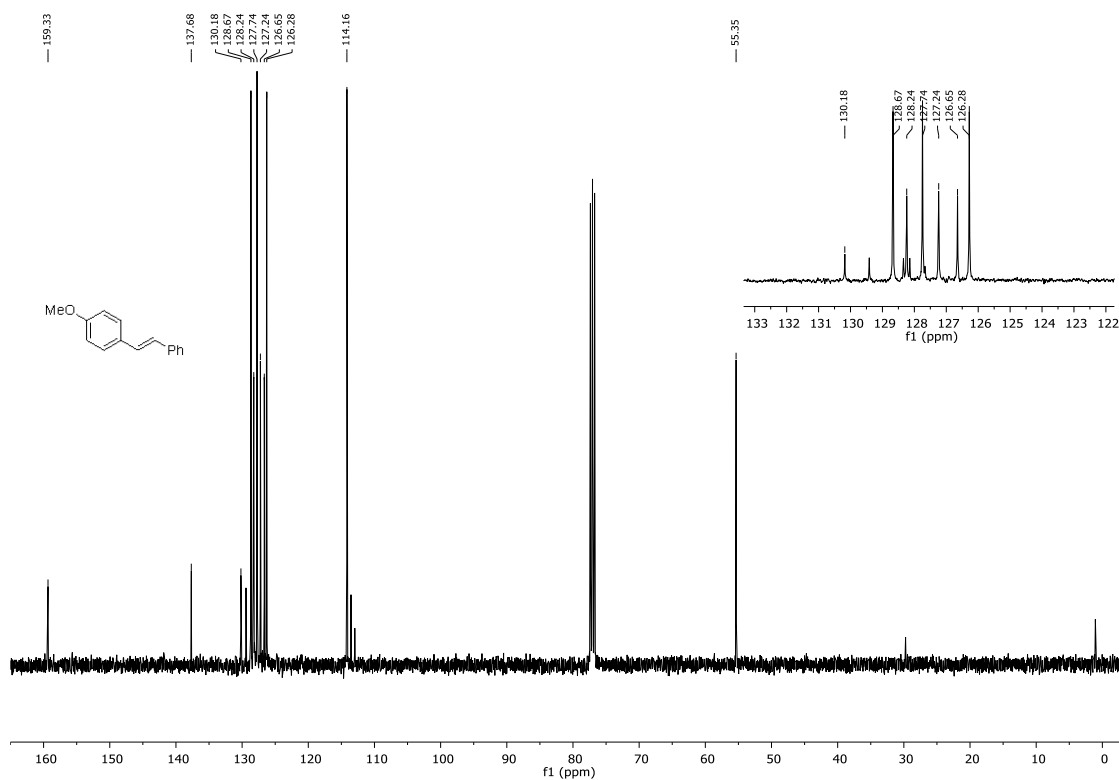
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10j** em CDCl₃.



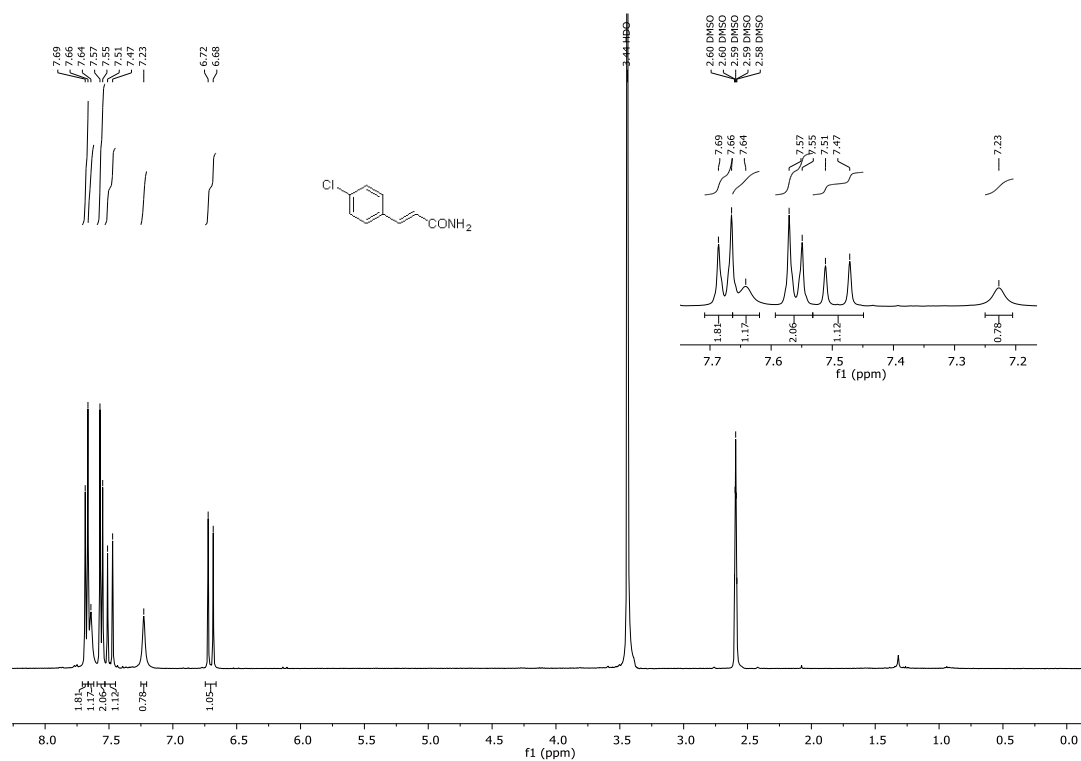
Espectro de RMN ¹³C (400 MHz) **10j** em CDCl₃.



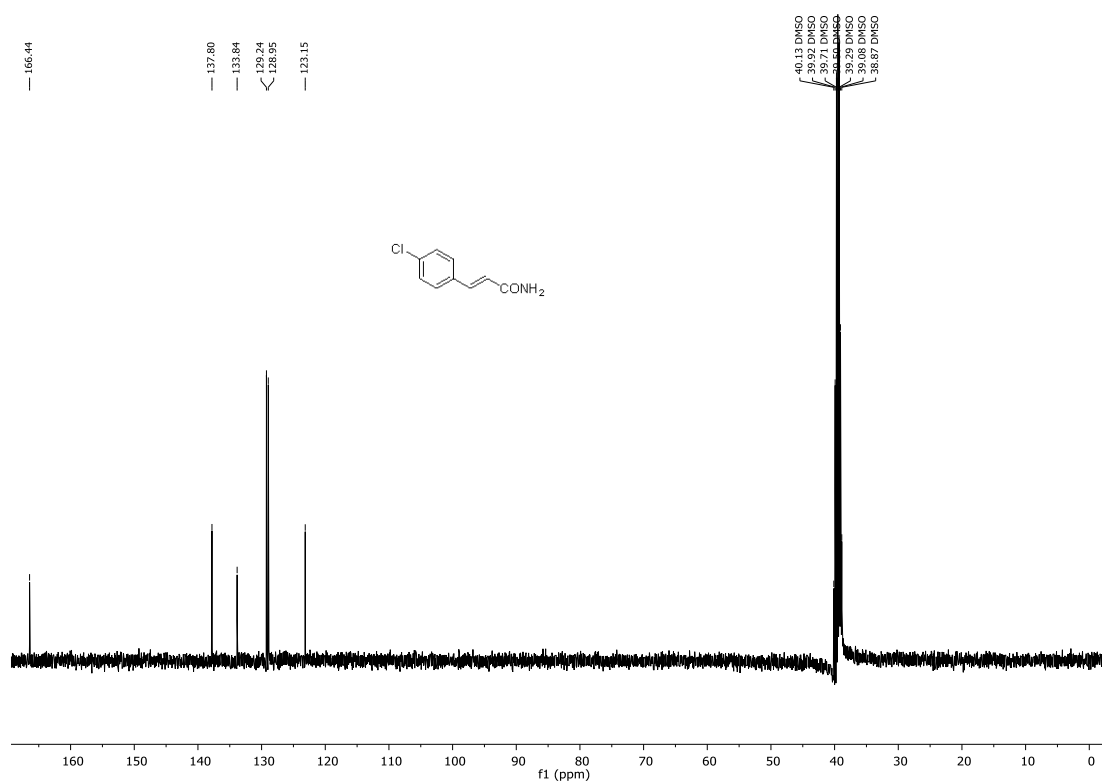
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) 10k em CDCl₃.



Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) 10k em CDCl₃.



Espectro de RMN ¹H (400 MHz) **10I** em (CD₃)₂SO



Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) **10I** em (CD₃)₂SO