



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



**INVESTIGAÇÃO DA DUPLA AÇÃO CATALÍTICA DE  
NANOMATERIAIS NA OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DA  
ESSÊNCIA DE FRAMBOESA VIA REAÇÃO *ONE-POT***

**THALIA JAQUELINE SCHUH**

Florianópolis  
Novembro/2019

Thalia Jaqueline Schuh

**INVESTIGAÇÃO DA DUPLA AÇÃO CATALÍTICA DE  
NANOMATERIAIS NA OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DA ESSÊNCIA DE  
FRAMBOESA VIA REAÇÃO *ONE-POT***

Relatório apresentado ao  
Departamento de Química Da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina como requisito parcial da  
disciplina de Estágio II (QMC 5512).

---

**Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos**  
**Orientador**

Florianópolis  
Novembro/2019

*À minha mãe e ao meu pai, Elsa e Lourival,  
por terem apoiado meu sonho – dentre  
tantos outros – de estar em uma  
Universidade Federal e por me  
transmitirem o amor mais puro e intenso  
possível.*

*„Bis hierher hat mich Gott gebracht,  
durch seine große Güte (...“*

*(Ev. Gesangbuch 329)*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pelo dom da vida, pelas bênçãos diárias e por ter me guiado até aqui.

À minha mãe e ao meu pai, a quem dedico este trabalho: vocês representam o maior dos presentes que recebi nessa vida. Agradeço por todo o amor, compreensão, paciência, apoio, encorajamento e por todos os ensinamentos que vocês me transmitiram. Gratidão eterna.

Aos meus amados *Opa Paulo* e *Onkel Mauro* (*in memoriam*).

Ao meu irmão, Roberth, por ter se tornado minha família e meu porto seguro durante minha morada em Florianópolis.

Aos meus amigos e amigas de longa data, que mesmo estando longe sempre se fizeram presentes me apoiando.

A cada amizade que eu fiz durante o período de graduação, em especial à Marina, Deza e Jaque: vocês sempre serão a banana, granola e iogurte do meu mel (risos). Eu agradeço demais por sempre termos nos apoiado e compartilhado tanto momentos bons quanto momentos difíceis. Contem comigo.

À Alessandra, por ser uma pessoa tão incrível e a melhor parceira de estudos, festas e RU possível. À Nati, minha jurista favorita, pela irmandade e por todo o apoio.

A todas as pessoas com quem convivi no LaCBio durante os últimos 3 anos: foi o maior prazer ter passado tantas manhãs, tardes e noites com vocês. Sou grata pelas discussões sobre química, pelos cafés, churras, brejas, praias, faxinas, por tudo.

Ao Dagoberto, meu primeiro “pai” durante a graduação, por todos os ensinamentos e por todo o carinho e preocupação com os quais sempre me tratou.

Um agradecimento muito especial ao Prof. Josiel, uma pessoa inspiradora e que representou para mim mais do que um orientador, um grande amigo. Agradeço pela confiança, paciência, compreensão e por todo o incentivo de sempre.

À UFSC e ao Departamento de Química, pela infraestrutura disponibilizada.

Ao CNPq e a Capes, pelo auxílio financeiro.

À todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. REOSMINA.....	14
2.2. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS.....	15
2.3. FOTOCATÁLISE.....	17
2.4. DIÓXIDO DE TITÂNIO.....	18
2.5. TRANSFERÊNCIA DE HIDROGÊNIO <i>IN SITU</i> .....	19
3. OBJETIVOS.....	21
3.1. OBJETIVOS GERAIS.....	21
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4. METODOLOGIA.....	22
4.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1.1. <i>Reagentes e solventes</i> .....	22
4.1.2. <i>Instrumentação</i> .....	22
4.1.3. <i>Técnicas de caracterização</i> .....	22
4.1.3.1. Determinação do ponto de fusão.....	22
4.1.3.2. Caracterização via espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ (RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ ).....	23
4.1.3.3. Análise via cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector UV-vis (HPLC-UV).....	23
4.1.3.4. Espectroscopia na região do UV-vis.....	23
4.1.3.5. Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	24
4.1.3.6. Espectrometria de absorção atômica com chama (FAAS).....	24
4.1.3.7. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM).....	24
4.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	24
4.2.1. <i>Síntese da p-hidroxibenzalacetona (p-HBAC)</i> .....	24
4.2.1.1. Otimização da temperatura reacional.....	25

4.2.1.2. Extração e purificação .....	25
4.2.1.3. Otimização da concentração da base .....	26
4.2.2. Síntese das nanopartículas de Níquel (Ni-NPs).....	26
4.2.2.1. Síntese do complexo precursor bis(dimetilglioximato) de níquel (II). .....	26
4.2.2.2. Síntese das Ni-NPs .....	27
4.2.3. Estudos catalíticos.....	27
4.2.3.1. Otimização da concentração de TiO <sub>2</sub> na síntese da p-HBAC .....	27
4.2.3.2. Síntese da p-HBAC na ausência de base.....	28
4.2.4. Síntese da Reosmina via hidrogenação da p-HBAC.....	28
4.2.4.1. Hidrogenação da p-HBAC utilizando fotorreator UV com emissão máxima em 400 nm.....	28
4.2.4.2. Hidrogenação da p-HBAC utilizando fotorreator UV com emissão máxima em 365 nm .....	29
4.2.3 Síntese one-pot da Reosmina .....	30
4.3 SEGURANÇA NO LABORATÓRIO E TRATAMENTO/DESTINO DOS RESÍDUOS .....	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	32
5.1. SÍNTESE DA DA P-HIDROXIBENZALACETONA (P-HBAC) .....	32
5.1.1 Otimização da temperatura reacional.....	32
5.1.2. Caracterização por ponto de fusão, RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C e HPLC.....	33
5.1.3. Otimização da concentração da base .....	36
5.2. SÍNTESE DAS NI-NPS .....	38
5.2.1. Síntese do bis(dimetilglioximato) de níquel(II) e formação das Ni-NPs .....	38
5.2.2. Caracterização por FAAS, TEM, UV-vis e IV .....	39
5.2.3. Isolamento das Ni-NPs .....	42
5.3. ESTUDOS CATALÍTICOS NA SÍNTESE DA P-HBAC.....	43
5.4. SÍNTESE DA REOSMINA VIA HIDROGENAÇÃO DA P-HBAC.....	46
5.5. SÍNTESE ONE-POT DA REOSMINA .....	49
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	51
7. REFERÊNCIAS .....	52

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquemática da rota sintética de produção da Reosmina. (Fonte: Elaborado pela autora). .....	15
<b>Figura 2.</b> Demonstrativo da redução de átomos na superfície das M-NPs com o aumento do número total de átomos. (Fonte: Adaptado da referência [11]). .....	16
<b>Figura 3.</b> Mecanismo de ação do TiO <sub>2</sub> na reação de fotocatalise. (Fonte: Referência [19]). .....	19
<b>Figura 4.</b> Fotorreator UV com emissão máxima em 400 nm.....	28
<b>Figura 5.</b> Representação esquemática do sistema do fotorreator UV com emissão máxima em 365 nm. (a) Tubo do tipo Schlenk utilizado como reator fotocatalítico; (b) Sistema do fotorreator montado; (c) Peças que compõe o fotorreator. ....	29
<b>Figura 6.</b> Composto <i>p</i> -HBAC após purificação. ....	33
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a <i>p</i> -HBAC em CDCl <sub>3</sub> (200 MHz, região expandida de 1,5 a 8,0 ppm). ....	34
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C-DEPT 135 para a <i>p</i> -HBAC em CDCl <sub>3</sub> (101 MHz, região expandida de 0 a 200 ppm). ....	35
<b>Figura 9.</b> (a) Cromatograma obtido para a <i>p</i> -HBAC via análise de HPLC. (b) Espectro de UV-Vis obtido para a <i>p</i> -HBAC. ....	36
<b>Figura 10.</b> Cromatogramas da análise de HPLC para as reações de otimização da quantidade de NaOH. (a) 0,5 eq., (b) 1 eq. e (c) 1,5 eq. de NaOH. ....	37
<b>Figura 11.</b> Modelo da síntese de nanopartículas: influência do acetato de níquel na síntese das nanopartículas. E°red Ni(DMG) <sub>2</sub> = -1,31V; E°red Ni(OAc) <sub>2</sub> = -0,3V. ....	38
<b>Figura 12.</b> (a) Micrografia de TEM para as Ni-NPs sintetizadas. (b) Histograma de distribuição de tamanho das Ni-NP. ....	39
<b>Figura 13.</b> Espectros de UV-Vis das soluções de Ni(DMG) <sub>2</sub> em etanol, Ni(OAc) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O em água e das Ni-NPs em etanol. ....	40
<b>Figura 14.</b> Espectros na região do infravermelho para a Dimetilglioxima (DMG), para o Bis(dimetilglioximato) de Níquel (II) (Ni(DMG) <sub>2</sub> ) e para as Ni-NPs, reportados com a absorvância em função do número de onda. ....	41
<b>Figura 15.</b> Porcentagem relativa versus tempo de reação na síntese da <i>p</i> -HBAC na (a) ausência de TiO <sub>2</sub> -NPs e na presença de (b) 10 mol %, (c) 20 mol %, (d) 30 mol %, (e) 40 mol % e (f) 50 mol % de TiO <sub>2</sub> -NPs. ....	43



<b>Figura 16.</b> Cromatograma da análise de HPLC para a reação de síntese da <i>p</i> -HBAC na ausência de base após tempo reacional de 50h. ....	45
<b>Figura 17.</b> Cromatograma da análise de HPLC para a reação de síntese da Reosmina via hidrogenação fotocatalítica da <i>p</i> -HBAC em um fotorreator de emissão máxima em 400 nm. ....	46
<b>Figura 18.</b> Cromatogramas das análises de HPLC para a reação de síntese da Reosmina via hidrogenação fotocatalítica da <i>p</i> -HBAC após 24h em um fotorreator de emissão máxima em 365 nm na presença de (a) 30 mol % e (b) 50 mol % de TiO <sub>2</sub> -NPs. ....	47
<b>Figura 19.</b> Cromatogramas das análises de HPLC para a reação de síntese da Reosmina via metodologia one-pot em um fotorreator de emissão máxima em 365 nm após (a) 12h (b) 24h e (c) 36h. ....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS

- BC – Banda de condução
- BV – Banda de valência
- CCD – Cromatografia em camada delgada
- CCS – Cromatografia em coluna de sílica
- CDCl<sub>3</sub> – Clorofórmio deuterado
- DEPT – Distortionless enhancement by polarization transfer – Intensificação da distorção por transferência de polarização
- DQ-UFSC – Departamento de Química da UFSC
- FAAS - Espectrometria de absorção atômica com chama
- FTIR - Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier
- HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência
- Hz – Hertz
- J – Constante de acoplamento
- LaCBio – Laboratório de Catálise Biomimética
- M-NPs – Nanopartículas metálicas
- Ni(DMG)<sub>2</sub> – bis(dimetilglioximato) de níquel(II)
- Ni-NPs – Nanopartículas de níquel
- NPs – Nanopartículas
- p*-HB – *p*-hidroxibenzaldeído
- p*-HBAc – *p*-hidroxibenzalacetona
- P.F. – Ponto de fusão
- RMN <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13
- RMN <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- t.a. – Temperatura ambiente
- tr – Tempo de retenção
- TEM - Microscopia eletrônica de transmissão
- TiO<sub>2</sub>-NPs – Nanopartículas TiO<sub>2</sub>
- UV – Ultravioleta
- UV-vis – Ultravioleta visível

## RESUMO

Um dos maiores êxitos alcançados pela ciência é a capacidade de produzir sinteticamente moléculas de ocorrência natural. Nesse contexto, a Reosmina, uma molécula de baixa abundância natural encontrada majoritariamente na framboesa (por isso comumente chamada de Cetona de Framboesa), recebe grande destaque industrial devido ao seu uso enquanto flavorizante em alimentos, bebidas, fragrâncias e cosméticos. A partir disso, faz-se necessária a projeção de metodologias que sigam os princípios da Química Verde, dado que muitos processos industriais envolvem etapas abrasivas ao meio ambiente. Este trabalho propõe a otimização de uma nova metodologia sintética para obtenção da Reosmina, visando uma rota mais curta, onde duas etapas devem ocorrer sequencialmente no mesmo meio reacional (*síntese one-pot*). Para tanto, propõe-se o uso de reagentes que se enquadrem nos princípios da química verde e de catalisadores de baixa toxicidade e de baixo custo, que poderiam atuar em ambas etapas da síntese. Na primeira etapa ocorre uma condensação aldólica cruzada em meio básico entre o *p*-hidroxibenzaldeído (*p*-HB) e a 2-propanona (acetona) de modo a formar a *p*-hidroxibenzalacetona (*p*-HBAc), a qual posteriormente passa por uma hidrogenação catalítica para a obtenção da Reosmina. A síntese da *p*-HBAc foi acompanhada em diferentes temperaturas, obtendo-se rendimentos entre 73% e 88%. A obtenção da *p*-HBAc foi confirmada pelas técnicas de caracterização de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , ponto de fusão e HPLC. Realizou-se também a otimização da quantidade de base empregada na síntese. Paralelamente, foram sintetizadas nanopartículas de Níquel (Ni-NPs) para os testes catalíticos. Entretanto, devido a problemas associados à reprodutibilidade do método e estabilidade das Ni-NPs, passou-se a realizar testes com nanopartículas de dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ -NPs) de fonte comercial. As propriedades semicondutoras deste catalisador permitem que a etapa de hidrogenação seja fotocatalisada. Neste caso, a hidrogenação da *p*-HBAc ocorre via transferência de hidrogênio *in situ* e emprega-se álcool isopropílico (isopropanol) como agente doador de hidrogênio. Realizaram-se estudos catalíticos da síntese *p*-HBAc na presença de diferentes concentrações de  $\text{TiO}_2$  e na ausência de base. Por fim, empregou-se diferentes fotorreatores para verificar a formação da Reosmina, em um primeiro momento partindo-se da *p*-HBAc e posteriormente dos substratos da condensação aldólica, condição que descreve a metodologia *one-pot*.

**Palavras-chave:** Cetona de Framboesa. Química verde. Síntese. Catálise. Nanopartículas metálicas.

## 1. INTRODUÇÃO

A Reosmina é um composto fenólico natural presente em uma grande variedade de frutas. Contudo, devido ao fato de este ser o principal composto responsável pelo sabor e aroma característicos da framboesa, a Reosmina é comumente chamada de cetona de framboesa. Este composto apresenta uma grande importância industrial, visto que é utilizado como aditivo em alimentos e bebidas, bem como na produção de fragrâncias e cosméticos. Além disso, há alguns estudos recentes que investigam possíveis atividades biológicas desta molécula. Entretanto, devido sua baixa abundância em frutas, a extração natural da Reosmina é um processo muito custoso e complexo. Neste caso, a indústria recorre a diversas metodologias para a síntese deste composto.

Contudo, nem sempre as rotas sintéticas adotadas em escala industrial estão de acordo com os princípios da química verde, principalmente no que diz respeito a prevenção da geração de resíduos, à economia atômica, à uma rota sintética segura e que evite o uso de reagentes poluentes e ao uso de catalisadores não-tóxicos e reutilizáveis no lugar de outros reagentes. Além disso, os catalisadores empregados geralmente são constituídos por metais nobres, o que não é economicamente favorável quando se fala em processos industriais em grande escala.

Neste sentido, o presente trabalho vem com o objetivo de propor a otimização de uma nova metodologia para a síntese da Reosmina, visando um menor número de etapas, diminuindo assim a quantidade de resíduos gerados, bem como o emprego de catalisadores mais eficientes e baratos. Destacam-se aqui os catalisadores de Níquel e de óxido de titânio em sua forma nanoparticulada (respectivamente, Ni-NPs e TiO<sub>2</sub>-NPs). Estes catalisadores, além de terem um custo muito reduzido em relação a catalisadores de metais nobres, têm sido reportados em reações de fotocatalise, inclusive envolvendo processos de transferência de hidrogênio *in situ*. Considerando os princípios da Química Verde mencionados anteriormente, a fotocatalise emerge como uma alternativa mais branda e energeticamente favorável para determinados processos químicos.

Sendo assim, esta proposta se baseia no estudo da influência de nanocatalisadores em uma reação multietapas do tipo *one-pot* para a obtenção da

Reosmina, *i.e.*, as duas etapas ocorrem sequencialmente no mesmo meio reacional, sendo: (i) uma condensação aldólica cruzada entre o *p*-hidroxibenzaldeído (*p*-HB) e a 2-propanona (acetona), formando o composto intermediário 4-(4-Hydroxyphenyl)but-3-en-2-one (conhecida como *p*-hidroxibenzalacetona (*p*-HBAc) e (ii) hidrogenação da ligação dupla na *p*-HBAc, através da técnica de transferência de hidrogênio *in situ*, com a doação de hidrogênio pelo isopropanol e fotocatalisada por intermédio dos nanocatalisadores.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Reosmina

A Reosmina, popularmente conhecida como cetona de framboesa, é uma molécula fenólica de ocorrência natural. Ela é encontrada em uma grande variedade de frutas, entretanto, como o próprio nome indica, suas propriedades estão majoritariamente relacionadas às características da framboesa. De fato, a Reosmina é o principal composto responsável pelo aroma e sabor dessa fruta, dentre mais de 200 outros componentes que também contribuem nessas propriedades.<sup>1</sup>

Dadas as suas propriedades aromáticas, a Reosmina é amplamente utilizada pela indústria alimentícia como flavorizante em alimentos e bebidas, além de ser empregada também por indústrias de fragrâncias e cosméticos.<sup>2</sup> Cientistas também têm se dedicado na investigação de possíveis atividades biológicas desta molécula, visto que parte de sua estrutura é similar à da Capsaicina e da Sinefrina, moléculas de ocorrência natural que apresentam propriedades já conhecidas relacionadas ao aumento do metabolismo lipídico (quebra de gorduras).<sup>3</sup>

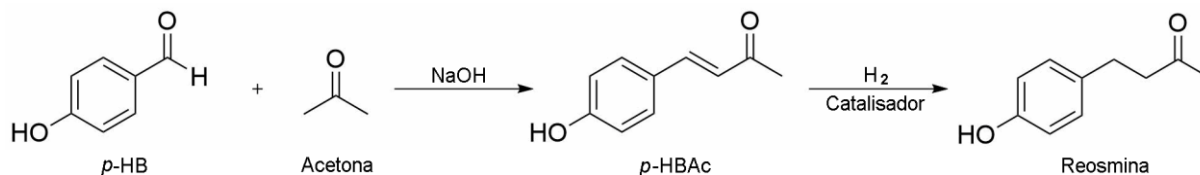
Dentre as potenciais atividades biológicas conferidas à Reosmina, destacam-se as atividades antioxidante, anti-inflamatória e grande influência metabólica, principalmente no que diz respeito a processos lipolíticos.<sup>4</sup> Além disso, há estudos que também reportam efeitos relaxantes nos vasos sanguíneos e influência na pressão sanguínea.<sup>5</sup>

Apesar de sua ocorrência ser natural, a Reosmina está presente em baixa abundância nas frutas. É possível extrair somente cerca de 1 a 4 mg deste composto a cada quilograma de framboesa, o que torna os processos industriais de extração muito complexos e custosos.<sup>2</sup> Um quilograma da Reosmina extraída naturalmente pode chegar a custar até 20 mil dólares, o que claramente demonstra o quão complexa é sua extração e o quão comercialmente importante ela é.<sup>6</sup>

Por esse motivo, a Reosmina é preparada industrialmente através de diversas metodologias. A rota sintética mais comum é a formação do composto *p*-HBAc, uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, em acetona e meio básico, por meio da condensação aldólica cruzada entre o *p*-HB e a acetona. Esta primeira etapa é procedida de uma

hidrogenação da ligação dupla formada, com hidrogênio molecular e catalisada por um metal de transição, de modo a obter-se a Reosmina.<sup>2,7</sup>

**Figura 1.** Esquemática da rota sintética de produção da Reosmina. (Fonte: Elaborado pela autora)



Apesar de eficiente, essa rota sintética envolve duas etapas isoladas, além da necessidade de catalisadores específicos para a etapa final de hidrogenação. Dentre os catalisadores mais empregados, destacam-se materiais utilizando paládio (Pd), platina (Pt) e ródio (Rh).<sup>2,7</sup> Entretanto, os catalisadores mencionados são constituídos de metais nobres, o que acaba geralmente aumentando o valor agregado ao material. Neste sentido, é interessante a busca por novas metodologias para o preparo deste composto, visando etapas otimizadas e catalisadores mais baratos e eficientes.

## 2.2. Nanopartículas metálicas

Por definição, nanopartículas (NPs) são estruturas nas quais pelo menos uma de suas dimensões possui menos de 100 nanômetros de comprimento.<sup>8</sup> O interesse acerca das propriedades e do modo de ação desses materiais se tornou um grande foco de pesquisa quando cientistas foram capazes de constatar que o tamanho de uma determinada substância tem forte influência sobre suas propriedades físico-químicas.<sup>9</sup>

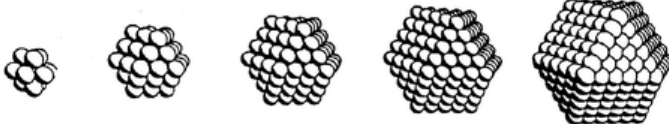
No caso das NPs, há uma química muito complexa envolvida e, em muitos aspectos, ainda desconhecida, principalmente no que diz respeito ao mecanismo de ação destes materiais.<sup>10</sup> Entretanto, seu tamanho nanométrico concede a elas características excepcionais, as quais têm sido amplamente exploradas desde o final do século passado.<sup>11</sup>

No Brasil, por exemplo, muitos estudos têm se voltado para o campo da biologia, no desenvolvimento de nanofármacos para o combate de certas bactérias e vírus.<sup>12</sup> Outras aplicações extremamente importantes das NPs se dão nos âmbitos da medicina, agricultura, eletrônica, estudos ambientais etc.<sup>13-15</sup>

Neste contexto, destacam-se as nanopartículas metálicas (M-NPs), as quais apresentam uma série de propriedades que variam principalmente conforme o tamanho da nanopartícula e as características do metal que a compõe.<sup>16</sup> M-NPs de tamanhos muito pequenos, apesar de geralmente serem quimicamente mais ativas em determinados processos, são mais passíveis de aglomeração, perdendo sua característica nanoparticulada. Por essa razão, desenvolvem-se diferentes estratégias para alocar grupos funcionais na superfície das M-NPs ou suportá-las em algum material de modo a estabilizá-las, impedindo assim sua aglomeração.<sup>17</sup> Em sua aplicabilidade, destacam-se as propriedades óticas, eletromagnéticas e catalíticas.<sup>9</sup>

De modo geral, as M-NPs podem ser classificadas de acordo com sua morfologia, tamanho e propriedades químicas.<sup>9</sup> No âmbito da catálise química, mais especificamente na catálise heterogênea, as M-NPs se destacam em relação a outros catalisadores tradicionais por apresentarem uma razão área superficial/volume extremamente alta, o que representa uma maior disponibilidade de sítios ativos para que a reação ocorra. Além disso, a presença de uma menor quantidade de átomos vizinhos coordenados aumenta a energia de cada átomo da superfície, favorecendo a interação química com outras espécies.<sup>17</sup> Estas características podem ser analisadas abaixo, na Figura 2.

**Figura 2.** Demonstrativo da redução de átomos na superfície das M-NPs com o aumento do número total de átomos. (Fonte: Adaptado da referência [18])



<b>Número de camadas</b>	1	2	3	4	5	10	20	21
<b>Número total de átomos</b>	13	55	147	309	561	3871	28741	33153
<b>Porcentagem de átomos na superfície</b>	92.3	76.4	62.6	52.4	44.9	25.9	13.92	13.31

As características mencionadas acima fazem das M-NPs potenciais catalisadores para diversos tipos de reações. Suas propriedades podem ser amplamente exploradas e otimizadas, visando incrementar sua eficiência e reprodutibilidade nas reações de interesse.



### 2.3. Fotocatálise

Em vista da quantidade de impactos ambientais negativos que se tem observado nas últimas décadas, seja pelo uso de reagentes tóxicos ou por quantidades exacerbadas de resíduos gerados, é constante a busca por processos químicos que não sejam nocivos ao meio ambiente. Neste contexto, a fotocatálise emerge como uma alternativa de metodologias mais verdes e energeticamente favoráveis.<sup>19</sup>

O princípio desse tipo de reação envolvendo catálise química baseia-se no fenômeno de absorção de fótons provenientes de alguma fonte de radiação, – luz ultravioleta (UV), ultravioleta-visível (UV-vis) ou infravermelha (IV) – por intermédio de um catalisador homogêneo ou heterogêneo.<sup>20</sup> Em seu estado excitado, o catalisador é capaz de doar ou receber um elétron de determinado substrato, mediando assim um processo redox com alta eficiência atômica e minimizando a formação de co-produtos.<sup>21</sup>

O exemplo mais clássico de fotocatálise é encontrado na própria natureza, sendo este indispensável para a manutenção da vida terrestre. A fotossíntese, processo que converte energia solar em energia química, é realizado em seres clorofilados, a exemplo das plantas, onde a própria clorofila é o catalisador da reação, sendo responsável pela absorção da luz solar e transferência de elétrons durante o processo redox.<sup>22</sup>

Dentre as fontes de radiação possíveis de serem empregadas, a luz na região do visível destaca-se não somente por ser a mais abundante, porém também por apresentar menor energia que a radiação UV, fator que contribui para que em muitos casos as reações se tornem mais seletivas e controláveis. Entretanto, geralmente a radiação no visível não é absorvida diretamente pelas espécies reagentes, o que eleva a necessidade de algum fotocatalisador para a ocorrência da reação.<sup>21,22</sup>

Destaca-se aqui os fotocatalisadores semicondutores, – a exemplo do dióxido de titânia (TiO<sub>2</sub>), óxido de zinco (ZnO), sulfeto de cádmio (CdS) e óxido de níquel (NiO) – uma classe especial cujo *gap* de energia para a transição eletrônica ocorrer geralmente fica na faixa entre 1 e 3 eV.<sup>19,23,24</sup> Esses catalisadores demonstraram importância e eficiência significativas desde o início dos estudos acerca de processos

fotocatalíticos, ainda no século passado, sendo muito aplicados, por exemplo, em reações de degradação de compostos orgânicos e inorgânicos poluentes.<sup>28</sup>

#### 2.4. Dióxido de titânio

O dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ), também conhecido como óxido de titânia ou simplesmente titânia, é um sólido cristalino semicondutor não-tóxico e inerte. Ele é o semicondutor mais utilizado na atualidade, especialmente no contexto da fotocatalise. Isso deve-se às propriedades deste material, dentre as quais se destacam sua alta atividade catalítica e estabilidade frente a incidência de radiação. Além disso, a titânia apresenta um baixo custo de mercado.<sup>19,27,28</sup>

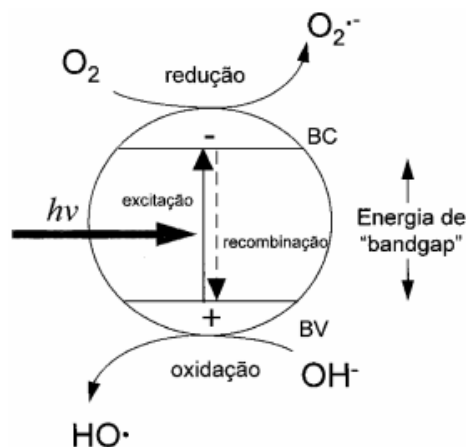
Estudos empregando  $\text{TiO}_2$  têm sido reportados na literatura desde o século passado. A pesquisa mais importante envolvendo a aplicação desse material refere-se a processos de redução e oxidação fotocatalítica de moléculas de água para a formação de hidrogênio, uma fonte de energia alternativa totalmente limpa, renovável, segura e abundante. Esse processo é conhecido como “quebra da água”, tendo sido reportado pela primeira vez por Fujishima e Honda no ano de 1972.<sup>28,29</sup>

O  $\text{TiO}_2$  existe em três formas alotrópicas: anatase, rutilo e brookite, sendo as duas primeiras as mais utilizadas industrialmente. A anatase é a forma mais ativa do  $\text{TiO}_2$ , apesar de ser termodinamicamente menos estável que o rutilo.<sup>29</sup> A forma de  $\text{TiO}_2$  chamada de P25, fabricada e distribuída pela empresa Degussa, tem em sua formulação uma mistura contendo 80% de anatase, sendo ela a mais comercializada devido a sua alta fotoatividade quando comparada à  $\text{TiO}_2$  de outras fontes. Essa mesma formulação, P25, é comercializada também na forma nanoparticulada.<sup>26</sup>

Formas nanoestruturadas de  $\text{TiO}_2$ , como nanotubos e nanopartículas, também têm ganhado espaço em diferentes tipos de reações, a exemplo de reações de condensação aldólica.<sup>30</sup> Essas nanoestruturas possuem como principal vantagem adicional o aumento da eficiência fotocatalítica pelo aumento da área superficial do catalisador. Entretanto, a ideia do uso de nanoestruturas surge também como estratégia de modificação de outras propriedades – tais quais a morfologia e a cristalinidade – para tentar contornar uma das desvantagens do  $\text{TiO}_2$ , que é a de não poder ser fotoativado através de radiação na faixa do visível. As fases do  $\text{TiO}_2$  possuem grande valor de *gap* de energia (aproximadamente 3,2 eV), o que implica na

necessidade de radiação ultravioleta (mais energética que a visível) para a fotoexcitação do material.<sup>29</sup>

**Figura 3.** Mecanismo de ação do TiO<sub>2</sub> na reação de fotocatalise. (Fonte: Referência [26])



A Figura 3 ilustra o mecanismo de ação do TiO<sub>2</sub> no processo de fotocatalise.<sup>26</sup> Ao ser iluminado com radiação ( $h\nu$ ), os elétrons que se encontram na banda de valência (BV) do semicondutor poderão absorver energia proveniente de um fóton, cuja energia deve ser maior ou igual à energia da banda proibida (*band gap*) do material, sendo excitados e transitados para a banda de condução (BC), deixando um buraco na BV. Por consequência desse processo, observa-se a formação de um par “elétron/buraco” ( $e^-/h^+$ ), onde o  $h^+$  permanecerá na BV como um bom oxidante, enquanto o  $e^-$  ficará na BC como um bom redutor. Esse par elétron/buraco formado pode recombinar-se, retornando ao seu estado fundamental, ou migrar para a superfície do catalisador, de modo a incitar a reação redox com o substrato em questão.<sup>24</sup> A eficiência da reação de fotocatalise dependerá justamente da “competição” entre o processo em que o elétron participa da reação redox e o processo no qual ocorre a recombinação do par elétron/buraco.<sup>26</sup>

## 2.5. Transferência de hidrogênio *in situ*

Um fato muito estabelecido na literatura é que a reação de hidrogenação é um dos processos mais importantes em síntese orgânica, em especial quando ocorre via hidrogênio molecular, H<sub>2</sub>, um agente redutor limpo. Algumas das razões para isso estão associadas com o fato de que a reação é aplicável para vários grupos funcionais distintos, apresenta boas conversões e é facilmente adaptada para processos em grande escala.<sup>31</sup>

Entretanto, ao passo em que houve um crescimento da preocupação ambiental, aumentou também a busca por outras metodologias que pudessem ser mais brandas, seletivas, limpas e que gerassem uma quantidade mínima de resíduos – o que caracteriza alguns dos princípios da química verde –.<sup>32</sup> Além disso, é preciso salientar que H<sub>2</sub> é um gás, o que leva a necessidade do uso de sistemas de pressão e conseqüente possibilidade de riscos, como vazamentos e explosões.<sup>33</sup>

Neste sentido, as reações de transferência de hidrogênio *in situ* caracterizam-se por serem reações brandas nas quais ocorre a redução de algum composto (como cetonas, iminas, compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, dentre outros) em decorrência da oxidação de outro (necessariamente diferente de H<sub>2</sub>), na presença de algum catalisador. Os agentes redutores (doadores de hidrogênio) mais populares são álcoois primários ou secundários, destacando-se entre estes o etanol e o 2-propanol (isopropanol).<sup>33</sup>

São várias as vantagens deste tipo de hidrogenação em relação aos métodos tradicionais: a ausência da necessidade de sistemas pressurizados para a utilização de gás H<sub>2</sub>; os reagentes doadores de hidrogênio são comercialmente acessíveis, abundantes e de fácil manuseio e os catalisadores que podem ser empregados também costumam ser comercialmente acessíveis.<sup>34</sup>

Os aspectos mencionados acima aliados à busca por processos químicos mais verdes tornam o processo de transferência de hidrogênio *in situ* um grande atrativo para reações orgânicas envolvendo etapas redutivas.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivos gerais

Em virtude da grande importância industrial e do interesse no estudo acerca da atividade biológica da essência de framboesa, a Reosmina, este projeto propõe uma rota sintética alternativa para a produção deste composto, visando uma reação mais aprimorada, rápida, verde e que utilize um catalisador eficiente e de baixo custo, tais quais se apresentam as nanopartículas de níquel (Ni-NPs) e dióxido de titânia (TiO<sub>2</sub>-NPs).

#### 3.1. Objetivos específicos

- Otimizar os parâmetros de temperatura, tempo e quantidade de base na etapa de condensação aldólica cruzada para a formação da *p*-HBAC, na ausência de catalisador;
- Caracterizar a *p*-HBAC pelas técnicas de ponto de fusão, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e HPLC;
- Sintetizar o complexo precursor bis(dimetilglioximato) de Níquel (II) para posterior aplicação na síntese das Ni-NPs;
- Caracterizar as Ni-NPs via FAAS e TEM;
- Realizar estudos catalíticos da reação de formação da *p*-HBAC via HPLC em diferentes condições;
- Verificar a formação da Reosmina via reação de hidrogenação fotocatalisada da *p*-HBAC por meio do uso de distintos fotorreatores.
- Verificar a formação da Reosmina por meio da metodologia *one-pot*, utilizando distintos fotorreatores.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Materiais e métodos**

#### **4.1.1. Reagentes e solventes**

Todos os reagentes utilizados neste trabalho são de elevado grau de pureza, adquiridos de fontes comerciais – Aldrich e Neon – e foram passíveis de uso sem purificação prévia. De igual modo, os solventes também foram obtidos em alto grau de pureza e de fontes comerciais, com exceção da água deionizada, a qual foi obtida por um deionizador da marca TKA modelo Smart2Pure, disponível no Laboratório de Catálise Biomimética (LaCBio), laboratório onde foi desenvolvido o projeto, localizado no Departamento de Química da UFSC (DQ-UFSC). Em relação aos solventes utilizados nas cromatografias em camada delgada (CCD) e cromatografias em coluna de sílica (CCS), acetato de etila e *n*-hexano, foi feito o processo de destilação para sua purificação e posterior uso.

#### **4.1.2. Instrumentação**

Para a síntese dos compostos, todas as vidrarias e equipamentos a serem utilizados, como balanças, linhas de vácuo, chapas de aquecimento e agitação magnética, rotaevaporadores e uma câmara escura para análise ultravioleta estão disponíveis no LaCBio. Quando necessária a purificação de compostos, foi empregada a técnica de CCS, utilizando uma coluna de vidro, fase estacionária composta por Sílica gel (60 Å, 70-230 mesh ASTM) e fase móvel composta por uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila em diferentes proporções. Para o acompanhamento de reações e da CCS, aplicou-se a técnica de CCD, na qual serão utilizadas placas de Sílica com 0,2 mm de espessura da marca Macherey-Nagel G/UV254.

#### **4.1.3. Técnicas de caracterização**

##### **4.1.3.1. Determinação do ponto de fusão**

As medidas de ponto de fusão foram realizadas em um equipamento da marca Microquímica, modelo MQAPF- 301, localizado no LaCBio, no DQ-UFSC.

#### **4.1.3.2. Caracterização via espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ (RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ )**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos nos espectrometros Buker AC 200 MHz e Varian AS-400 400 MHz, localizados na Central de Análises do DQ-UFSC. As amostras para a caracterização do produto por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram preparadas através da dissolução do composto em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), da marca Sigma-Aldrich. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) tiveram como referencial o padrão interno tetrametilsilano (TMS,  $\delta = 0,00$  ppm) ou o  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77,16$  ppm), utilizado como padrão para RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram reportados em parte por milhão (ppm), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, m = multiplete), a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios equivalentes ao sinal. Os dados espectrais obtidos foram interpretados por meio do software MestReNova.

#### **4.1.3.3. Análise via cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector UV-vis (HPLC-UV)**

As análises foram feitas em um equipamento de HPLC, marca Shimadzu LC-10AD, acoplado à um detector espectrofotométrico de UV-vis, marca Shimadzu SPD-M10A VP, localizado no LaCBio, no DQ-UFSC. Os dados espectrais referentes às bandas de absorção dos compostos foram comparados com os espectros da literatura. Condições das análises: coluna C18 de fase reversa; fase móvel constituída por metanol:água (nas proporções 50:50 e 45:55, v/v); fluxo da fase móvel de  $0,5 \text{ mL min}^{-1}$ ; tempo da análise de 10 min; Comprimento de onda: 254 nm; Modo de eluição isocrática.

#### **4.1.3.4. Espectroscopia na região do UV-vis**

Os espectros eletrônicos foram obtidos a partir de um espectrofotômetro UV-vis da marca Varian modelo Cary 50 Bio, disponível no LaCBio. O tratamento de dados dos respectivos espectros foi feito por meio do software ORIGIN.

#### **4.1.3.5. Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)**

Para as análises de FTIR, cerca de 5mg das amostras sólidas e secas foram maceradas com cerca de 100 mg de KBr grau espectroscópico para o posterior preparo das pastilhas. Os espectros foram obtidos em um espectrômetro modelo IR-Prestige 21 marca Shimadzu, em modo absorvância, na faixa de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , com 64 aquisições e resolução espectral de 2  $\text{cm}^{-1}$ . O equipamento em questão está localizado no Laboratório de Estudo em Materiais Poliméricos (Polimat), no Departamento de Química da UFSC.

#### **4.1.3.6. Espectrometria de absorção atômica com chama (FAAS)**

Para a caracterização das Ni-NPs pela técnica de FAAS, 1 mg das Ni-NPs foram dispersas em 100  $\mu\text{L}$  de água régia ( $\text{HNO}_3:\text{HCl}$  1:3) em um tubo de microcentrífuga. Após 15 minutos, transferiu-se a solução para um tubo falcon de 15 mL com auxílio de uma pipeta e diluiu-se a solução com água destilada para um volume total de 10 mL. As análises foram realizadas em um espectrofotômetro da marca Hitachi Z-8230 disponível na Central de Análises, localizada no Departamento de Química da UFSC.

#### **4.1.3.7. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM)**

As análises de TEM foram realizadas em um microscópio JEOL JEM1011 operado a 100 kV, localizado no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica da UFSC (LCME). Em relação ao preparo das amostras, alíquotas de 4  $\mu\text{L}$  das soluções de Ni-NPs foram gotejadas em grades de cobre recobertos por carbono (200 mesh). Após cada gotejamento, aguardou-se a evaporação total do solvente. O tamanho das nanopartículas formadas foi determinado por contagem manual utilizando-se o software ImageJ.

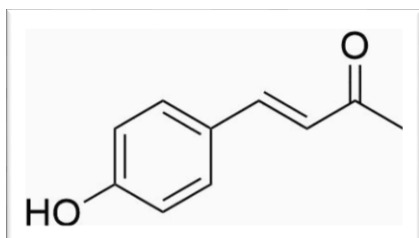
### **4.2. Procedimento experimental**

#### **4.2.1. Síntese da *p*-hidroxibenzalacetona (*p*-HBAC)**

Este procedimento foi adaptado a partir do método descrito por Viviano et al.<sup>7</sup> A reação de formação da *p*-HBAC ocorreu entre o composto *p*-hidroxibenzaldeído (*p*-HB, 6 mmol, 0,7326g) e a acetona, na presença de 2 equivalentes de base (12 mmol



de NaOH - 4 mL de solução aquosa de NaOH 3 mol L<sup>-1</sup>, em água deionizada). A acetona foi utilizada em excesso (7 mL), sendo o solvente da reação. Para o acompanhamento do progresso da reação foi utilizada a técnica de CCD, sendo a fase móvel constituída por acetato de etila:hexano (40:60, v/v).



Sólido amarelo pálido. P.F: 99° - 101°. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (s, 1H), 7,52 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 10 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN DEPT 135 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.98, 130.47, 124.23, 116.22, 27.17.

#### **4.2.1.1. Otimização da temperatura reacional**

A reação foi acompanhada em algumas temperaturas distintas: 100, 80, 60, 40 °C e temperatura ambiente (t.a), em todos os casos com agitação magnética constante. No caso das temperaturas de 100, 80, 60 e 40°C, a reação foi realizada em um tubo de pressão feito de vidro, de modo que a acetona não pudesse ser perdida do meio por conta da sua evaporação ao atingir a temperatura de ebulição. Já a reação realizada em t.a foi processada em um balão de fundo redondo de 15 ou 25 mL. Para o acompanhamento do progresso da reação foi utilizada a técnica de CCD, sendo a fase móvel constituída por acetato de etila:hexano (40:60, v/v).

#### **4.2.1.2. Extração e purificação**

As extrações das reações processadas a 100, 80, 60 e 40°C foram feitas após 1h, enquanto a extração da reação à temperatura ambiente se deu após 14h de reação. Quando necessário, transferiu-se inicialmente a solução do meio reacional para um balão de fundo redondo. Em seguida, a acetona foi evaporada por meio do uso de rotaevaporador. À solução aquosa de cor vermelha remanescente, gotejou-se HCl 30% para neutralização da base enquanto o balão era vagorosamente agitado manualmente, até o ponto em que a solução ficasse amarela. Em seguida, transferiu-se a solução para um funil de extração de 250 mL e realizou-se uma extração líquido/líquido com diclorometano (2 x 40 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e, por fim, rotaevaporou-se o diclorometano. O sólido amarelo obtido foi deixado durante algumas horas na bomba de vácuo para secar

completamente. Após a obtenção do sólido totalmente seco, preparou-se uma pastilha para a etapa de purificação do produto por meio da adição de quantidades mínimas de sílica gel e diclorometano ao balão reacional, até total homogeneização. O diclorometano foi totalmente evaporado e o produto presente na pastilha foi purificado via cromatografia em coluna de sílica Gel, CCS (fase móvel: acetato de etila/hexano em proporções iniciais (v/v) de 10:90, 15:85, 20:80 e 25:75. A partir do início da saída do produto, aumentou-se a proporção para 40:60). O produto foi caracterizado pelas técnicas de ponto de fusão e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

#### **4.2.1.3. Otimização da concentração da base**

Nesta etapa do trabalho, alterou-se a proporção entre os solventes empregados na síntese e passou-se a usar acetona:água 3:1 (6 mL de acetona e 2 mL de água deionizada) e utilizou-se 2 mmol do substrato (*p*-HB). Repetiu-se a síntese conforme o procedimento descrito no item 4.2.1.1, à temperatura ambiente e utilizando as seguintes quantidades de NaOH: 0,5 equivalente (eq., 1 mmol), 1 eq. (2 mmol), 1,5 eq. (3 mmol) e 2 eq. (4 mmol). Após 24h de reação, em cada caso foram analisadas via HPLC alíquotas de 3  $\mu\text{L}$ , as quais foram diluídas para um volume total de 1500  $\mu\text{L}$  em tubos *vials* específicos para o equipamento de HPLC. Fase móvel: metanol:água (50:50, v/v); fluxo da fase móvel: 0,5 mL  $\text{min}^{-1}$ ; tempo da análise: 10 min.

#### ***4.2.2. Síntese das nanopartículas de Níquel (Ni-NPs)***

##### **4.2.2.1. Síntese do complexo precursor bis(dimetilglioximato) de níquel (II)**

Inicialmente, em um tubo falcon de 45 mL, preparou-se uma solução do ligante dimetilglioxima (DMG) em etanol (1 mmol de DMG em 15 mL de etanol). Do mesmo modo, preparou-se uma solução aquosa do sal acetato de níquel,  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mmol em 15 mL de água). Adiciona-se à solução de DMG uma solução aquosa de acetato de níquel em um béquer de 50 mL. Deixou-se a solução sob agitação durante 5 minutos e, por fim, obteve-se o complexo por filtração à vácuo usando funil de Büchner. O sólido obtido foi transferido para uma placa de petri e seco na estufa à 100°C durante 1h. Por ser um complexo muito estável, este pode ser armazenado em um frasco simples na bancada de trabalho.

#### **4.2.2.2. Síntese das Ni-NPs**

Adicionou-se à um balão de fundo redondo de 25 mL, 0,1 mmol do complexo precursor, Ni(DMG)<sub>2</sub>, seguido por 10 mL de etanol. Deixou-se a solução em repouso por 2 minutos e adicionou-se, com o auxílio de um pipetador, mais 9,455 mL de etanol. Em seguida, adicionou-se 2,5 mmol do agente redutor, NaBH<sub>4</sub>, e, por fim, 555 uL de uma solução estoque de Ni(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (0,9 mmol de Ni(Oac)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O em 10 mL de etanol) e deixou-se sob agitação por 24 h. Após 24h de síntese, a solução reacional foi transferida para um tubo falcon de 50 mL e centrifugado a 7000 RPM durante 25 minutos. Decorrido esse tempo, foi retirado o sobrenadante do tubo falcon e acrescido 15 mL de etanol às Ni-NPs presentes no tubo, com o intuito de solubilizar a DMG remanescente que está livre no meio. Por fim, deixou-se o tubo no ultrassom por 5 minutos e centrifugou-se a solução novamente a 7000 RPM, durante 25 minutos. Após a centrifugação, retirou-se o sobrenadante e repetiu-se essa etapa de lavagem com etanol e centrifugação mais duas vezes. Isoladas, as Ni-NPs foram então dispersas em uma quantidade mínima de etanol, com auxílio de agitação em ultrassom e vortex, e transferidas para um frasco de vidro com auxílio de uma pipeta. Deixou-se os tubos no forno à 60°C por 20 minutos até todo o etanol ser evaporado. Esse processo pode ser repetido até 3 vezes, dependendo da quantidade de solvente presente na amostra. Após a secagem das Ni-NPs, purgou-se gás nitrogênio no tubo e manteve-se o mesmo fechado até o uso das nanopartículas.

#### ***4.2.3. Estudos catalíticos***

##### **4.2.3.1. Otimização da concentração de TiO<sub>2</sub> na síntese da p-HBAC**

Nesta etapa, realizou-se um acompanhamento de 6 reações nas mesmas condições reacionais, diferindo apenas na concentração de TiO<sub>2</sub> em cada caso. As concentrações utilizadas foram: 0, 10, 20, 30, 40 e 50 mol% de TiO<sub>2</sub> (0, 8, 16, 24, 32 e 40 mg de TiO<sub>2</sub>, respectivamente) em relação ao substrato. Em um balão de fundo redondo de 15 mL, foram adicionados o *p*-hidroxibenzaldeído (2 mmol, 0,2442 g), a acetona (6 mL), uma solução aquosa de NaOH (1,5 eq. de NaOH - 3 mmol, 0,11997 g em 2 mL de água deionizada) e a respectiva massa de TiO<sub>2</sub>. As reações foram acompanhadas durante 50 h, sendo que alíquotas de 3 uL foram retiradas do meio reacional a cada 5 h para análise via HPLC. Cada alíquota foi adicionada a um tubo

*vial* específico para o equipamento de HPLC e diluída para um volume total de 1500  $\mu$ L. Fase móvel: metanol:água (45:50, v/v); fluxo da fase móvel: 0,5 mL  $\text{min}^{-1}$ ; tempo da análise: 10 min.

#### **4.2.3.2. Síntese da *p*-HBAC na ausência de base**

Em um balão de fundo redondo de 15 mL foram adicionados o *p*-hidroxibenzaldeído (2 mmol, 0,2442 g), a acetona (6 mL) e 8 mg de  $\text{TiO}_2$  (10 mol % em relação ao substrato) dispersos em 2 mL de água deionizada. A reação foi acompanhada durante 50 h, sendo que alíquotas de 3  $\mu$ L foram retiradas do meio reacional a cada 10 h para análise via HPLC (total de 5 alíquotas analisadas). Cada alíquota foi adicionada a um tubo *vial* específico para o equipamento de HPLC e diluída para um volume total de 1500  $\mu$ L. Fase móvel: metanol:água (45:50, v/v); fluxo da fase móvel: 0,5 mL  $\text{min}^{-1}$ ; tempo da análise: 10 min.

#### ***4.2.4. Síntese da Reosmina via hidrogenação da *p*-HBAC***

##### **4.2.4.1. Hidrogenação da *p*-HBAC utilizando fotorreator UV com emissão máxima em 400 nm**

Em um tubo de ensaio, adicionou-se a *p*-HBAC (1 mmol, 0,1622 g), acetona:isopropanol (1:1, 3 mL:3 mL), 24 mg do catalisador  $\text{TiO}_2$  (30 mol% em relação ao substrato) e 2 mL de água deionizada. O tubo foi fixado em um suporte universal e inserido dentro de um fotorreator UV com emissão máxima em 400 nm, que dispõe de dois chips de led's de 400 nm, sendo que cada chip possui 50W de potência (potência total: 100W).

**Figura 4.** Fotorreator UV com emissão máxima em 400 nm.

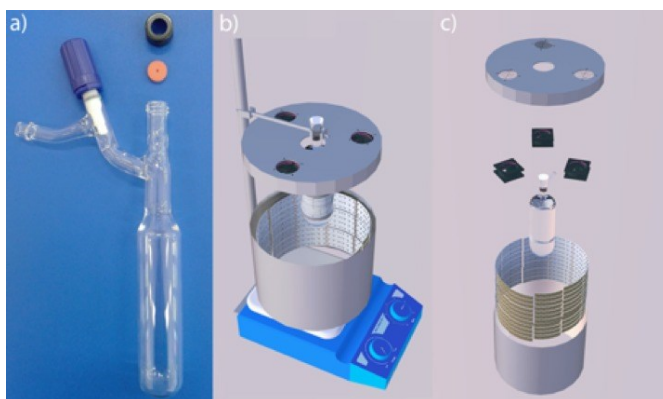


A reação foi acompanhada durante 24 h, sendo que uma alíquota de 6  $\mu\text{L}$  foi retirada do meio reacional para análise via HPLC. A alíquota foi adicionada a um tubo *vial* específico para o equipamento de HPLC e diluída para um volume total de 1500  $\mu\text{L}$ . Fase móvel: metanol:água (45:50, v/v); fluxo da fase móvel: 0,5 mL  $\text{min}^{-1}$ ; tempo da análise: 15 min.

#### **4.2.4.2. Hidrogenação da *p*-HBAC utilizando fotorreator UV com emissão máxima em 365 nm**

Em um tubo do tipo Schlenk, adicionou-se a *p*-HBAC (1 mmol, 0,1622 g), acetona:isopropanol (1:1, 3 mL:3 mL) 2 mL de água deionizada e diferentes quantidades do catalisador  $\text{TiO}_2$  (30 e 50 mol% em relação ao substrato). O tubo foi fixado em um suporte universal e inserido dentro de um fotorreator UV com emissão entre 360 e 375 nm (pico de emissão máxima em 365 nm).

**Figura 5.** Representação esquemática do sistema do fotorreator UV com emissão máxima em 365 nm. (a) Tubo do tipo Schlenk utilizado como reator fotocatalítico; (b) Sistema do fotorreator montado; (c) Peças que compõe o fotorreator.



O sistema deste fotorreator consiste em um cilindro de 15 cm de diâmetro por 15 cm de altura no qual uma fita de LED de 5 metros é colada na parte interna do cilindro. Na parte superior do cilindro é colocado uma tampa que contém três ventoinhas para resfriamento das lâmpadas. Na parte central da tampa contém um furo por onde o reator fotocatalítico (tubo do tipo Schlenk) é colocado dentro do cilindro para receber a radiação. O sistema todo foi concebido para ser montado sobre um agitador magnético como demonstrado na figura acima. A fita de LED é composta por 300 LEDs constituídos pelo material semicondutor InGaN, tendo cada LED a seguinte

dimensão: 3.5x2.8 mm. O fotorreator apresenta tensão de 12V e corrente de 5 Amperes.

As reações foram acompanhadas durante 72 h, sendo que a cada 24 h uma alíquota de 6 uL foi retirada do meio reacional para análise via HPLC. As alíquotas foram adicionadas a tubos *vials* específico para o equipamento de HPLC e diluída para um volume total de 1500 uL. Fase móvel: metanol:água (45:50, v/v); fluxo da fase móvel: 0,5 mL min<sup>-1</sup>; tempo da análise: 10 min.

#### **4.2.3 Síntese one-pot da Reosmina**

Em um tubo do tipo Schlenk, adicionou-se o *p*-HB (2 mmol, 0,2442 g), acetona:isopropanol (35:65, 2,1 mL:3,9 mL), uma solução aquosa de NaOH (1,5 eq. de NaOH - 3 mmol, 0,11997 g em 2 mL de água deionizada) e 24 mg do catalisador TiO<sub>2</sub> (30 mol% em relação ao substrato). O tubo foi fixado em um suporte universal e inserido dentro do fotorreator UV descrito no item 4.2.4.2. A reação foi acompanhada durante 36 h, sendo que o meio reacional foi irradiado com luz proveniente do fotorreator desde o início da reação. A cada 12 h uma alíquota de 6 uL foi retirada do meio reacional para análise via HPLC. As alíquotas foram adicionadas a tubos *vials* específico para o equipamento de HPLC e diluída para um volume total de 1500 uL. Fase móvel: metanol:água (45:50, v/v); fluxo da fase móvel: 0,5 mL min<sup>-1</sup>; tempo da análise: 10 min.

#### **4.3 Segurança no laboratório e tratamento/destino dos resíduos**

Todos os procedimentos realizados no LaCBio seguiram as normas internas do próprio laboratório e o Manual de Regras Básicas de Segurança para Laboratórios de Química do DQ-UFSC. Todos os experimentos foram administrados seguindo os princípios gerais da química verde, principalmente no que diz respeito à geração mínima de resíduos. Sempre que possível, em etapas de lavagem e extração, os solventes utilizados foram solventes previamente recuperados por destilação. Os resíduos gerados durante o desenvolvimento deste projeto foram resíduos líquidos, originados a partir de soluções orgânicas ou aquosas. Estes foram devidamente descartados em recipientes adequados e identificados, separados nas seguintes classes: aquosos, aquosos contendo metais, orgânicos e orgânicos halogenados. Tendo em vista que nenhum resíduo foi tratado no laboratório de execução do projeto,

estes resíduos foram recolhidos por pessoas autorizadas da empresa PROACTIVA MEIO AMBIENTE BRASIL S.A., para posterior tratamento. Demais materiais utilizados durante os experimentos, como luvas, papéis filtro, tubos falcons, eppendorfs, ponteiras e seringas foram descartados, separando-os da seguinte maneira: luvas e papéis contaminados em um recipiente e plásticos em outro. Estes materiais contaminados foram recolhidos pela mesma empresa citada anteriormente.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Síntese da *p*-hidroxibenzalacetona (*p*-HBAc)

#### 5.1.1 *Otimização da temperatura reacional*

A *p*-hidroxibenzalacetona (*p*-HBAc), molécula precursora da Reosmina, é uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada formada a partir da condensação aldólica cruzada entre o *p*-hidroxibenzaldeído (*p*-HB) e acetona, no caso deste trabalho, via catálise básica. Inicialmente, a síntese da *p*-HBAc foi conduzida em diferentes temperaturas (100°C, 80°C, 60°C, 40°C e t.a) e acompanhada pela técnica de CCD. Os valores de rendimento e conversão do substrato em função do tempo de reação estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Compilação dos dados obtidos na síntese da *p*-HBAc.

Temperatura (°C)	Tempo de reação (min)	Conversão do m.p <sup>1</sup> (%)	Rendimento <sup>2</sup> (%)
100	60	98	88
80	60	96	76
60	60	98	83
40	300	92	73
t.a	840	95	76

<sup>1</sup>m.p = material de partida. <sup>2</sup>Produto isolado e purificado por CCS.

Em relação aos rendimentos obtidos, pode-se dizer que todos foram muito satisfatórios, visto que o método de purificação empregado, a cromatografia em coluna de sílica (CCS), possibilita muitas perdas de produto durante o processo. É importante ressaltar que durante o processo de purificação do produto obtido à 40°C, houve um momento em que houve derramamento e perda significativa (cerca de 5 mL) do eluato, resultando em um rendimento relativamente baixo em relação às demais condições. Além disso, o processo prévio à purificação, onde a solução



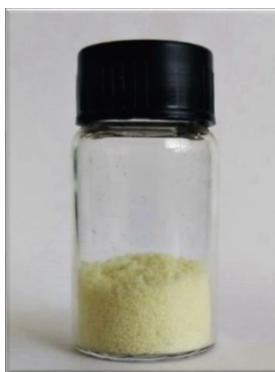
aquosa do meio reacional passa por uma extração líquido-líquido, também pode ocasionar em perda do produto.

Um detalhe importante da síntese conduzida em temperaturas acima de 40°C é que o frasco reacional deve ser feito de material resistente e vedado, de modo que não ocorra perda da acetona por conta de seu baixo ponto de ebulição. Neste sentido, e considerando o bom rendimento obtido (76%), optou-se por seguir conduzindo os experimentos de síntese da *p*-HBAC à temperatura ambiente. Além disso, propôs-se testes com diferentes catalisadores com o objetivo de verificar sua influência na reação nesta condição, com o objetivo de diminuir o tempo de reação observado (840 min) para a conversão de quase 100% do substrato.

### **5.1.2. Caracterização por ponto de fusão, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e HPLC**

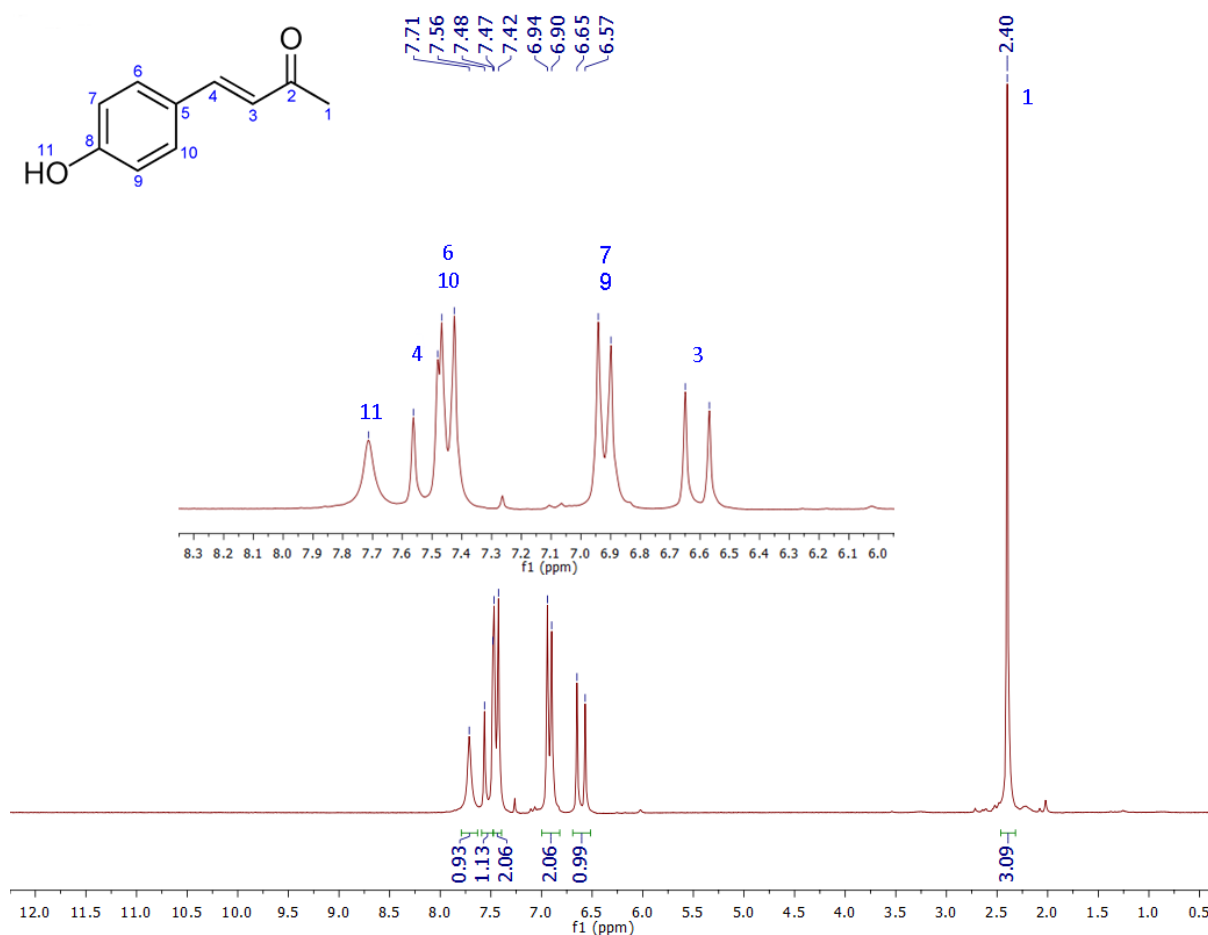
Após a etapa de purificação, obteve-se o produto de coloração característica amarela (Figura 6) e a faixa experimental de ponto de fusão encontrada foi de 99°C - 101°C, a qual é próxima da faixa encontrada na literatura para este composto, 103°C – 105°C.<sup>31</sup> A diferença entre os valores encontrados pode ser devido a solventes remanescentes na amostra, bem como uma possível taxa de aquecimento não adequada.

**Figura 6.** Composto *p*-HBAC após purificação.



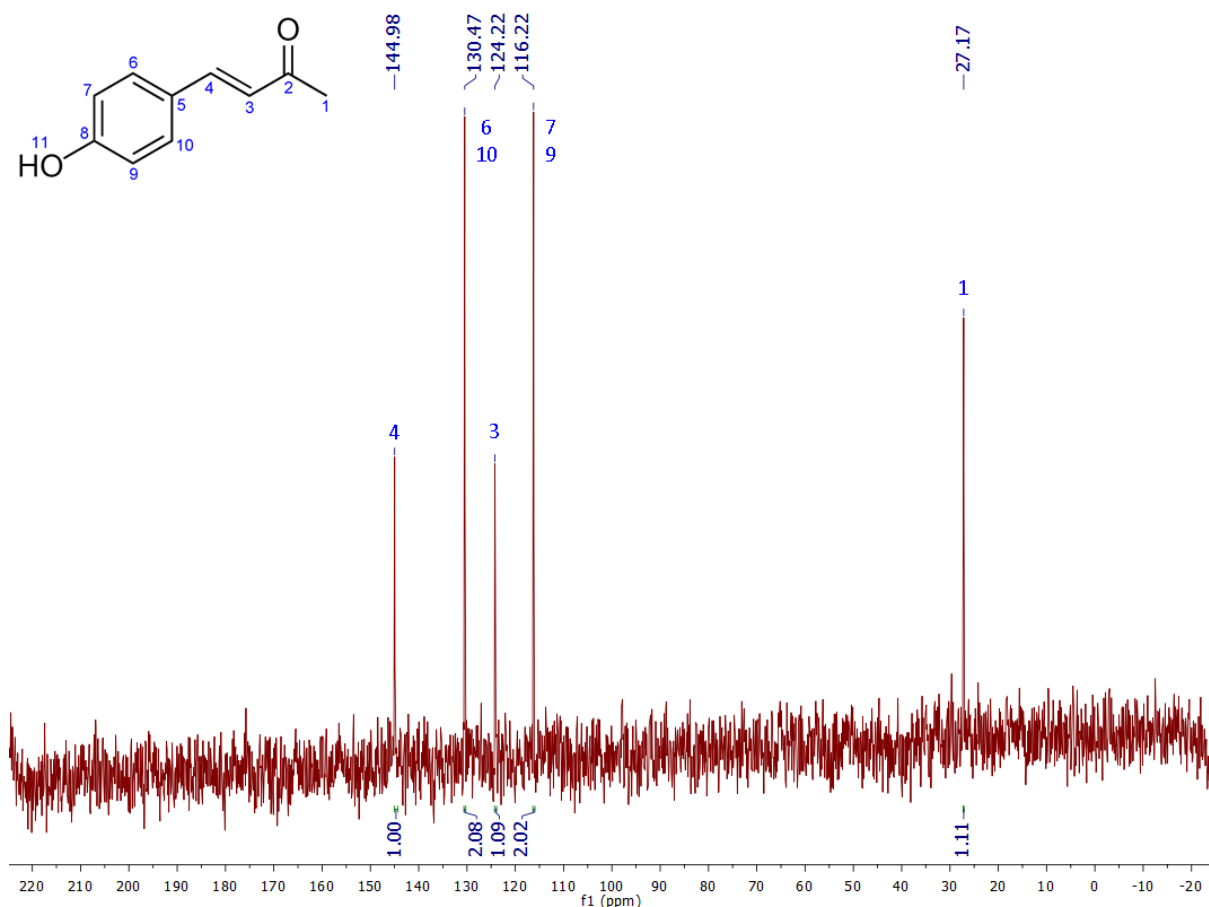
Nas Figuras 7 e 8 encontram-se os espectros obtidos nas análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-DEPT, à 400 e 200 MHz, respectivamente, ambos em CDCl<sub>3</sub>.

**Figura 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a *p*-HBAC em  $\text{CDCl}_3$  (200 MHz, região expandida de 0,5 a 12 ppm)



No caso da análise de RMN de  $^1\text{H}$ , observa-se inicialmente um singleto em 2,40 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila identificados em 1. Entre 6,65 ppm e 6,57 ppm encontra-se o duplete referente ao hidrogênio 3, cuja constante de acoplamento é  $J = 16$  Hz. A seguir, entre 6,94 ppm e 6,90 ppm encontra-se um duplete de integral relativa igual a dois e é referente a dois dos hidrogênios do anel aromático (7 e 9), cuja constante de acoplamento é  $J = 8$  Hz. Já entre 7,47 ppm e 7,42 ppm encontra-se outro duplete, de integral relativa igual a dois, referente aos hidrogênios 6 e 10 do anel aromático, cuja constante de acoplamento é  $J = 10$  Hz. Entre 7,56 e 7,48 ppm encontra-se outro duplete de integral relativa igual a 1, referente ao hidrogênio 4, cuja constante de acoplamento é  $J = 16$  Hz. Por fim, em 7,71 ppm encontra-se um singleto relativo ao hidrogênio 11, o mais desblindado por estar ligado diretamente ao oxigênio.

**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135 para a *p*-HBAC em  $\text{CDCl}_3$  (101 MHz, região expandida de -20 a 220 ppm)

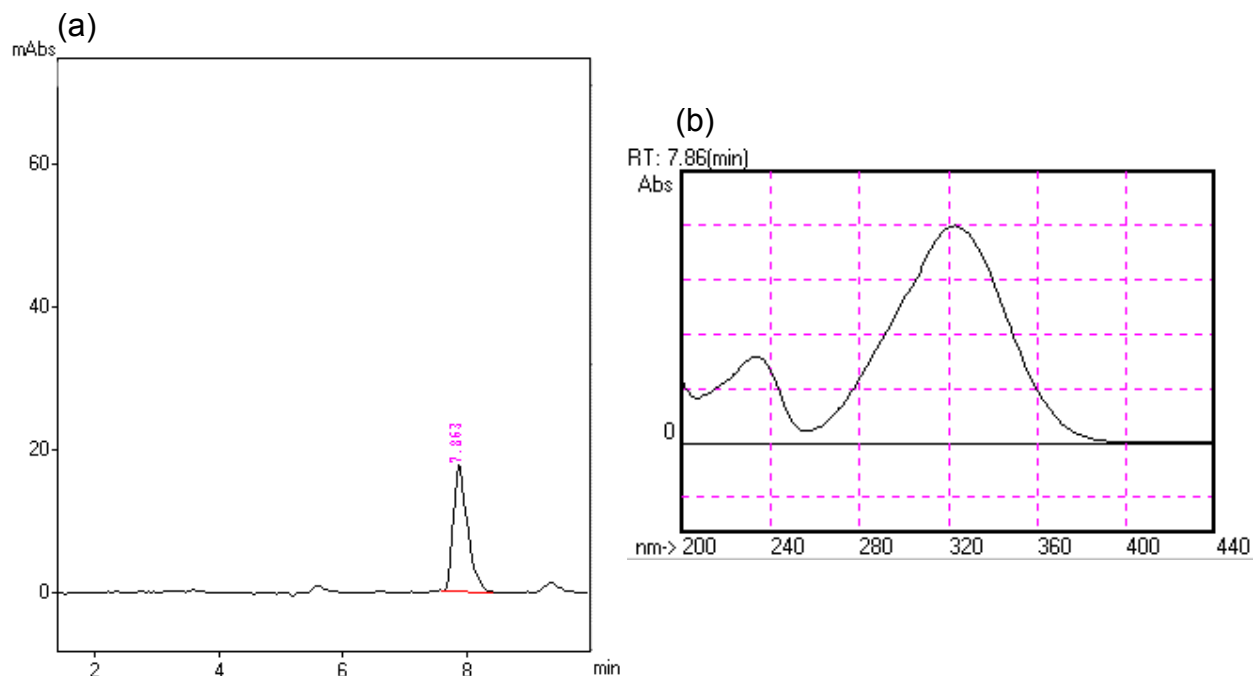


Em um espectro da análise de RMN de  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135, apenas os picos de carbonos primários ( $-\text{CH}_3$ ) e terciários ( $-\text{CH}$ ) aparecem para cima, enquanto os carbonos secundários ( $-\text{CH}_2$ ) aparecem com o pico para baixo. No espectro da Figura 9, observa-se um pico em 27,17 ppm referente à metila no carbono 1 e um pico intenso em 116,22 ppm referente aos carbonos 7 e 9. Já o pico em 124,23 ppm é referente ao carbono 3, enquanto o outro pico mais intenso, em 130,47 ppm, é referente aos carbonos 6 e 10. Por fim, o pico em 144,98 ppm é referente ao carbono 4. O fato de não ser identificado nenhum pico correspondente a carbonos secundários é uma evidência que confirma a estrutura do produto esperado.

Por fim, analisou-se a *p*-HBAC por meio da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). O tempo de retenção ( $t_r$ ) para a molécula foi de 7,86 min nas condições analisadas, conforme mostra a Figura 9a. O espectro de UV-vis obtido durante a análise (Figura 9b) foi comparado com o espectro da literatura para este

composto, sendo que o comprimento de onda de máxima absorção encontrado foi em 320 nm.<sup>35</sup>

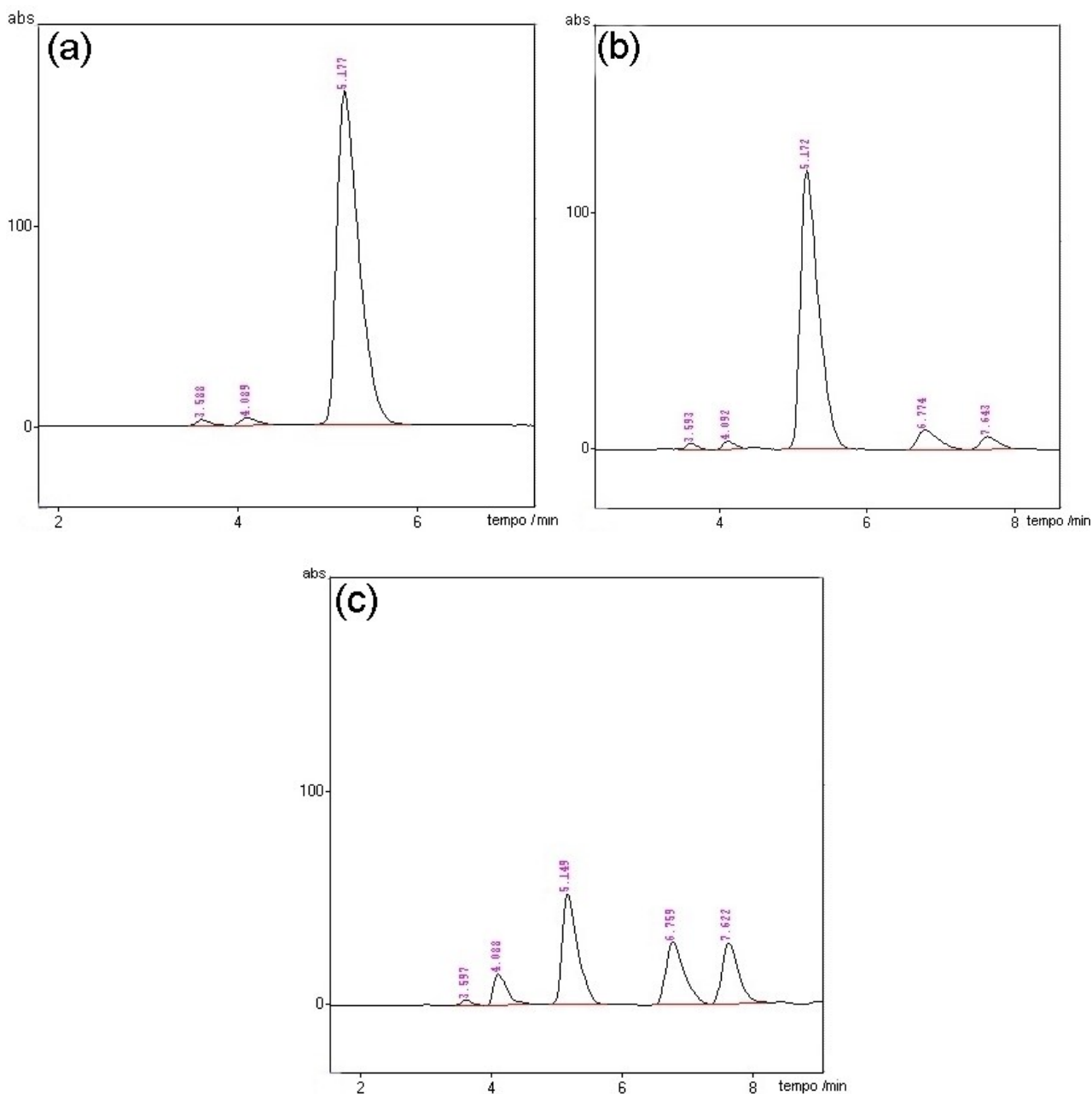
**Figura 9.** (a) Cromatograma obtido para a *p*-HBAc via análise de HPLC. (b) Espectro de UV-Vis obtido para a *p*-HBAc.



### 5.1.3. Otimização da concentração da base

Na etapa de otimização da quantidade de base (NaOH) utilizada, realizou-se experimentos com as seguintes quantidades de NaOH: 0,5 eq. (1 mmol), 1 eq. (2 mmol), 1,5 eq. (3 mmol) e 2 eq. (4 mmol). Após 24h, observou-se formação de precipitado na reação envolvendo 2 eq. de base. Considerando que essa foi a quantidade de base utilizada nos experimentos de otimização da temperatura, e que a única condição aqui alterada foi a redução da quantidade de água no meio (utilizando a proporção acetona:água 3:1, v/v), pressupõe-se que essa alteração tenha influenciado na precipitação observada. Como uma das etapas do mecanismo de formação da Reosmina envolve perda de uma molécula de água, não é interessante utilizar grande quantidade deste solvente por conta do deslocamento do equilíbrio. Sendo assim, optou-se por manter a nova proporção água:acetona e desconsiderou-se o uso de 2 eq. de base. Logo, analisou-se via HPLC uma alíquota das reações utilizando 0,5 eq., 1 eq. e 1,5 eq. de NaOH. Os resultados destas análises estão dispostos na Figura 10.

**Figura 10.** Cromatogramas das análises de HPLC para as reações de otimização da quantidade de NaOH. (a) 0,5 eq., (b) 1 eq. e (c) 1,5 eq. de NaOH.



Nos cromatogramas das Figuras 10a e 10b, o pico de maior intensidade (tempo de retenção de 5,177 e 5,172 min, respectivamente) é coincidente nos dois casos e corresponde ao pico característico do substrato, obtido pela análise do padrão do *p*-hidroxibenzaldeído. Pelos dados de porcentagem relativa, a área desses picos corresponde a quase 100% dos analitos no meio, o que significa que praticamente não houve conversão do substrato. Já no caso da figura 10c, o pico em 5,149 min, referente ao substrato, tem uma porcentagem relativa de cerca de 40%, enquanto que

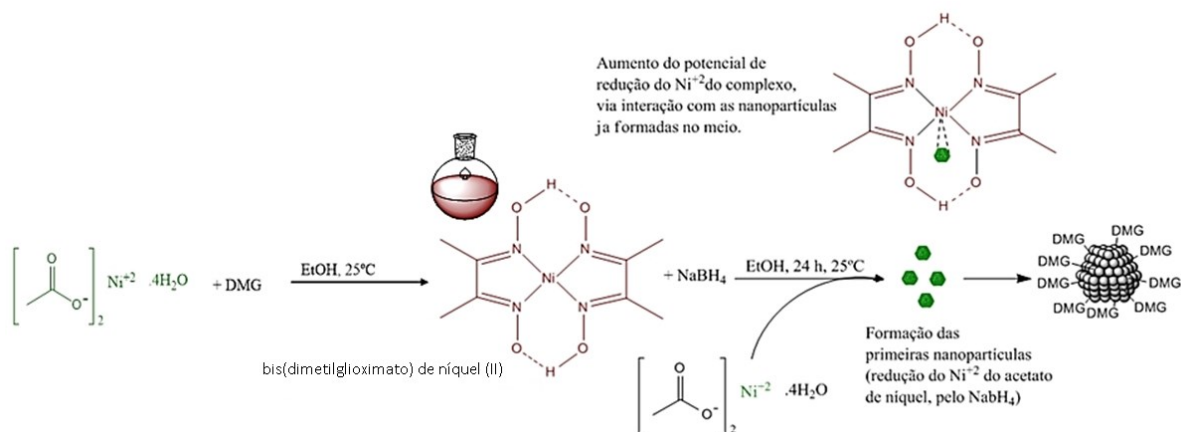
o pico em 6,759 min, referente ao produto *p*-HBAc (verificado por comparação com o cromatograma do padrão, obtido na etapa de otimização de temperatura descrita anteriormente), tem uma porcentagem relativa de 26% no meio. A partir disso, optou-se por dar continuidade aos experimentos utilizando 1,5 eq. de base como condição fixa.

## 5.2. Síntese das Ni-NPs

### 5.2.1. Síntese do bis(dimetilgloximato) de níquel(II) e formação das Ni-NPs

Para o início dos estudos catalíticos na síntese da *p*-HBAc, procedeu-se com a síntese de nanopartículas de Níquel (Ni-NPs). Para tanto, o primeiro passo foi sintetizar o complexo precursor, bis(dimetilgloximato) de níquel(II) ( $\text{Ni}(\text{DMG})_2$ ). O objetivo de se utilizar esse complexo é o fato de que o ligante DMG pode ser utilizado como estabilizante das nanopartículas que serão formadas. A síntese do  $\text{Ni}(\text{DMG})_2$  é rápida, podendo ser observada pela formação instantânea de um precipitado vermelho ao se adicionar uma solução incolor de DMG a uma solução aquosa de acetato de níquel tetraidratado ( $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), de coloração esverdeada. O  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  tem a função de induzir a formação das primeiras nanopartículas. Visto que seu potencial de redução é maior que o do complexo  $\text{Ni}(\text{DMG})_2$ , ele pode ser reduzido por primeiro e formar as primeiras nanopartículas no meio, as quais aumentam o potencial de redução do complexo e corroboram para a redução do mesmo, como mostrado na Figura 11. O último reagente, borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ), é o agente redutor utilizado na síntese. Ele não é capaz de reduzir o complexo  $\text{Ni}(\text{DMG})_2$  em etanol, porém, como já explicado, é capaz de reduzir o acetato de níquel induzindo a formação das primeiras Ni-NPs.

**Figura 11.** Modelo da síntese de nanopartículas: influência do acetato de níquel na síntese das nanopartículas.  $E^\circ_{\text{red}} \text{Ni}(\text{DMG})_2 = -1,31\text{V}$ ;  $E^\circ_{\text{red}} \text{Ni}(\text{OAc})_2 = -0,3\text{V}$ .

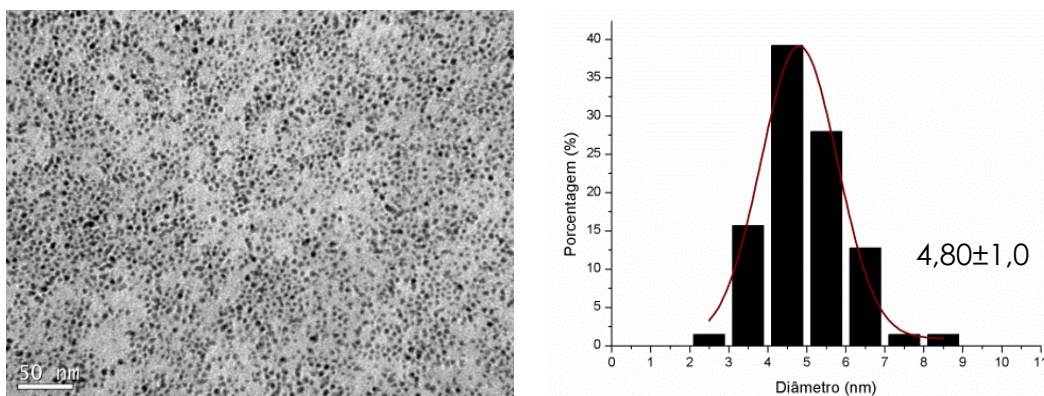


### 5.2.2. Caracterização por FAAS, TEM, UV-vis e IV

As Ni-NPs foram caracterizadas pela técnica de espectrometria de absorção atômica por chama (FAAS). A análise foi feita em triplicata e resultou em uma porcentagem média de níquel de 4 %. Esse valor relativamente baixo não é um resultado muito interessante, visto que quanto menor é a porcentagem média do metal, mais material é necessário para atuar na catálise de reações.

Realizou-se também a caracterização dessas nanopartículas via microscopia eletrônica de transmissão (TEM), conforme apresentado na Figura 12a. A partir do resultado obtido, foi possível construir o histograma de distribuição de tamanho das Ni-NPs, como mostra a Figura 12b, por meio de contagem manual com auxílio do software ImageJ.

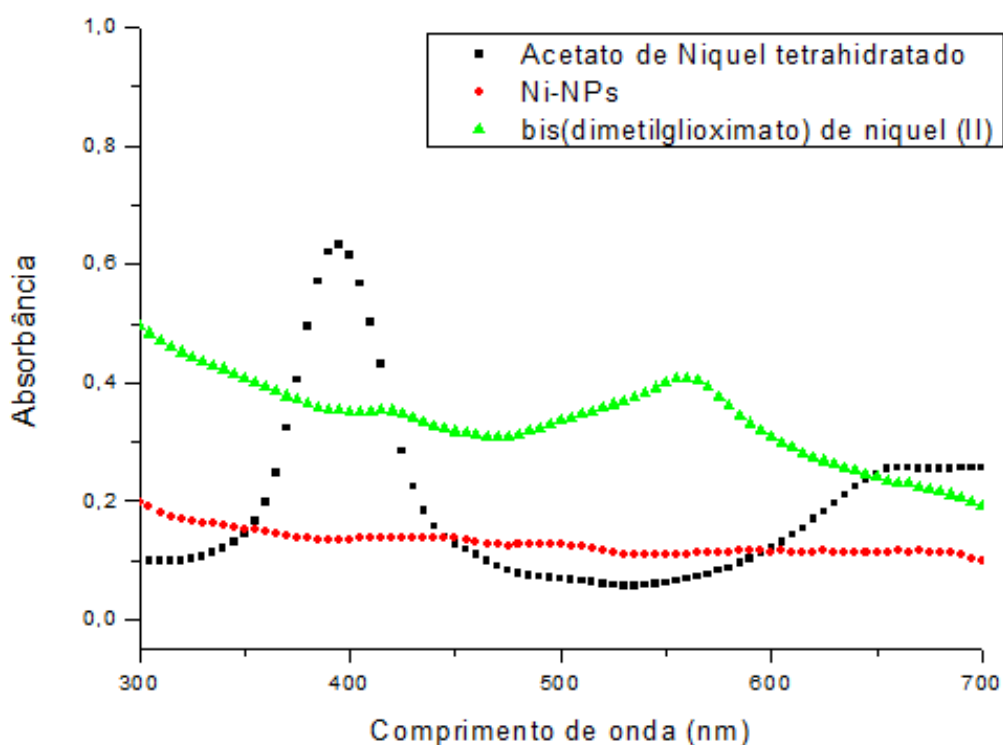
**Figura 12.** (a) Micrografia de TEM para as Ni-NPs sintetizadas. (b) Histograma de distribuição de tamanho das Ni-NPs



A partir dos resultados obtidos, foi possível perceber que as Ni-NPs sintetizadas nessas condições apresentaram de forma geral um formato esférico e uma boa monodispersidade, além de que não se observou aglomeração dessas partículas por meio da análise de TEM. Ademais, o diâmetro médio das Ni-NPs foi relativamente pequeno ( $4,80 \pm 1,0$  nm), sendo este um valor bastante satisfatório, visto que o desejável é que se tenha nanopartículas de tamanhos pequenos por conta de sua maior área superficial disponível para a catálise ocorrer.

Em relação à caracterização por espectroscopia de UV-vis, foram analisadas três amostras: acetato de níquel tetra hidratado ( $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), o complexo precursor, o bis(dimetilglioximato) de níquel(II) ( $\text{Ni}(\text{DMG})_2$ ) e das Ni-NPs (Figura 13).

**Figura 13.** Espectros de UV-vis das soluções de Ni(DMG)<sub>2</sub> em etanol, Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O em água e das Ni-NPs em etanol.

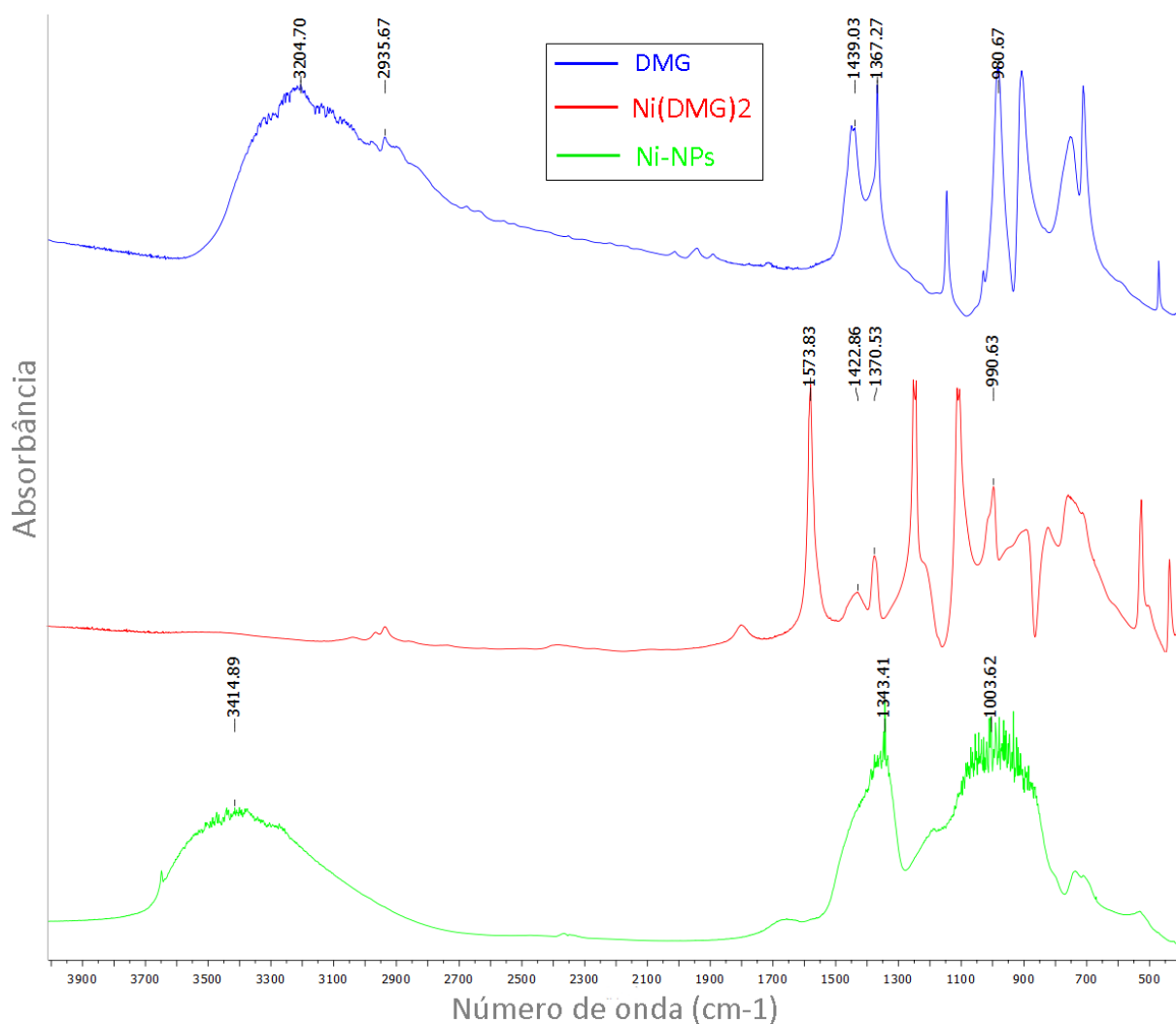


A partir dessa análise, é possível afirmar que de fato ocorreu a formação das Ni-NPs, por conta do desaparecimento das bandas características do Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O e do Ni(DMG)<sub>2</sub> em 395 nm e 558 nm, respectivamente. Essa observação mostra que tanto o sal quanto o complexo precursor foram totalmente consumidos durante a síntese em prol da formação das Ni-NPs.

Por fim, realizou-se a análise de espectroscopia no infravermelho (IV) para o complexo Ni(DMG)<sub>2</sub>, para a molécula de DMG e para as Ni-NPs. Os três espectros e as principais bandas de cada composto são apresentados, respectivamente, na Figura 14 e na Tabela 2 abaixo:



**Figura 14.** Espectros na região do infravermelho para a Dimetilglioxima (DMG), para o bis(dimetilglioximato) de níquel(II) (Ni(DMG)<sub>2</sub>) e para as Ni-NPs, reportados com a absorbância em função do número de onda.



**Tabela 2.** Valores das bandas no infravermelho para a DMG, Ni(DMG)<sub>2</sub> e Ni-NPs. Todos os valores apresentados estão em cm<sup>-1</sup>.

Composto	Deformação Axial (OH)	Deformação Axial simétrica (CH)	Deformação angular assimétrica (CH)	Deformação angular simétrica (CH)	Deformação Axial (NO)
<b>DMG</b>	3204,70	2935,67	1439,03	1367,27	980,67
<b>Ni(DMG)<sub>2</sub></b>	-	-	1422,86	1370,53	990,63
<b>Ni-NPs</b>	3414,89	-	-	1343,41	1003,62

Visto que as bandas observadas para as Ni-NPs estão levemente deslocadas em relação às bandas referentes à DMG, é possível dizer que a DMG de fato atua como agente estabilizante na superfície dessas nanopartículas, sendo que os deslocamentos observados ocorrem justamente pela interação entre a DMG e as Ni-NPs.

A mesma comparação é válida entre as bandas observadas para a DMG e o complexo Ni(DMG)<sub>2</sub>: observa-se um deslocamento entre os valores das bandas por conta da interação que a DMG tem com o níquel no complexo formado. É interessante destacar ainda que a banda referente à deformação axial OH, presente na DMG, é praticamente inexistente no Ni(DMG)<sub>2</sub>, sendo que não foi possível observá-la, pois há um favorecimento da formação de ligação de hidrogênio intramolecular a partir da formação do complexo, visto a planaridade dos ligantes DMG em relação à posição do átomo de Níquel.<sup>36</sup>

### **5.2.3. Isolamento das Ni-NPs**

Apesar de não ter ocorrido nenhum problema durante as etapas de síntese do complexo precursor e das Ni-NPs, surgiram problemas quanto à reprodutibilidade do método de isolamento dessas nanopartículas por centrifugação. Quando a síntese era feita utilizando as quantidades dos reagentes descritas no tópico 4.2.2.2 da seção 4, após a centrifugação de 25 min, as Ni-NPs precipitavam e era possível remover o sobrenadante para as lavagens com etanol, no intuito de remover a DMG livre no meio. Entretanto, o rendimento da síntese resultava em uma massa final de cerca de 80 mg de Ni-NPs, o que era muito pouco, visto que, pelo fato da quantidade de metal do catalisador ser muito baixa, seria então necessário usar grandes quantidades do catalisador nos testes de atividade propostos. Quando se aumentava as quantidades dos reagentes na síntese das Ni-NPs, não foi possível observar a precipitação do material no tubo falcon, mesmo após várias centrifugações contínuas.

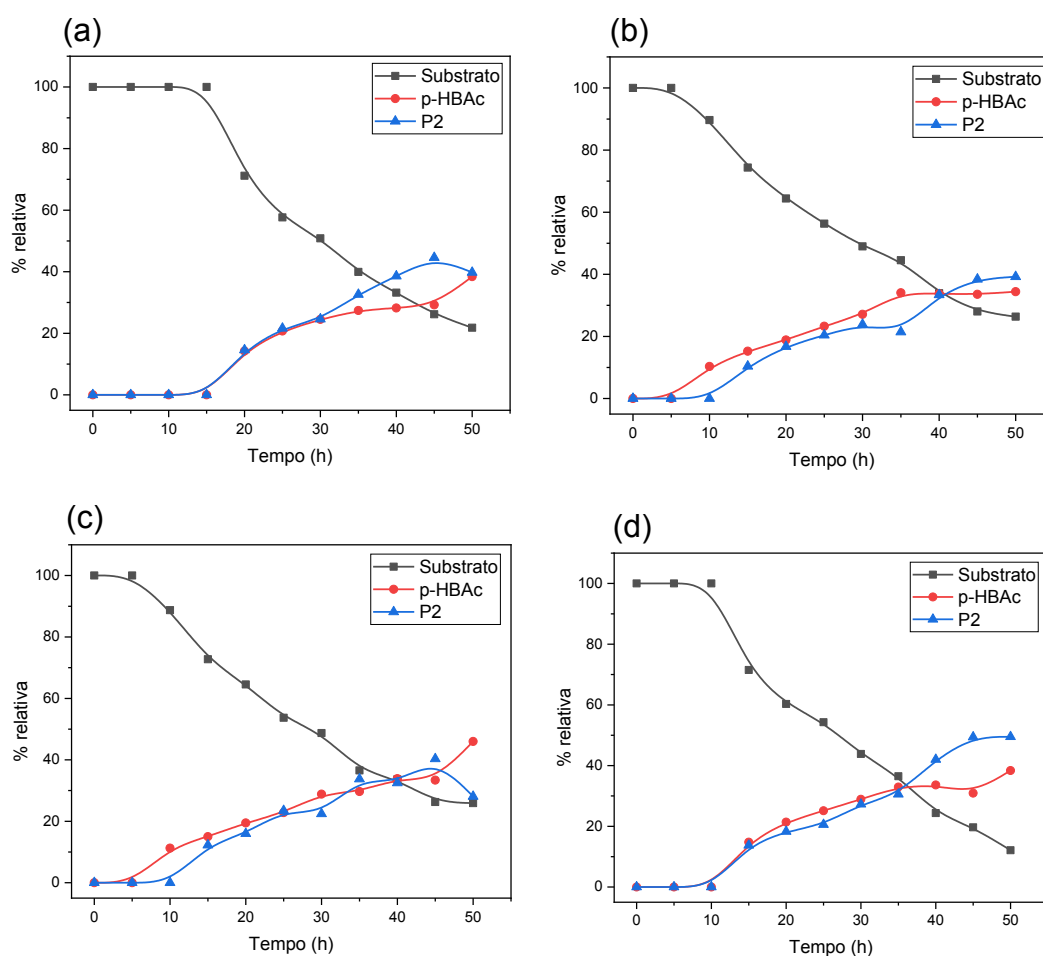
De modo a tentar contornar o problema, foram realizados alguns testes de solubilidade com alguns solventes de diferentes polaridades (hexano, heptano, acetonitrila, tolueno, THF e DMF). Em todos os casos, adicionou-se em um tudo de microcentrífuga 0,5 mL da solução reacional da síntese das Ni-NPs e 0,5 mL do solvente a ser testado. Entretanto, após a centrifugação, observou-se precipitação das Ni-NPs apenas em acetonitrila.

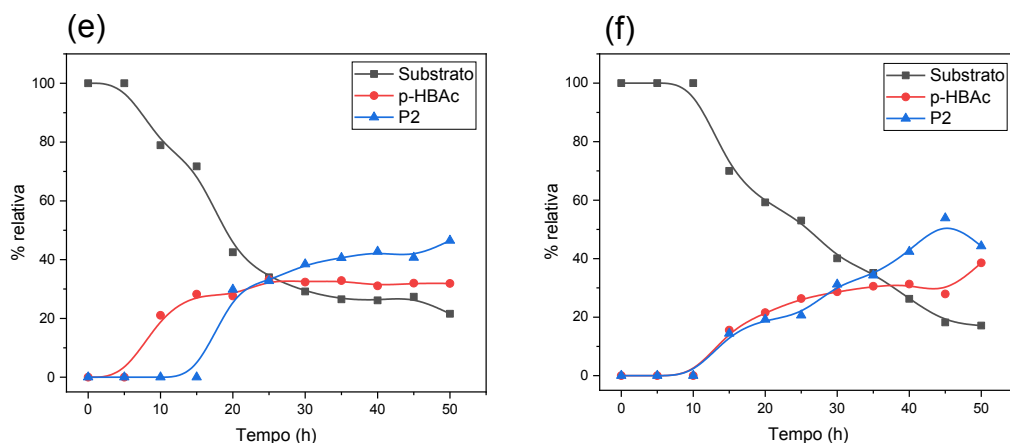
Devido às complicações do isolamento das Ni-NPs e devido ao fato do níquel presente na superfície das Ni-NPs ser facilmente oxidado quando em contato com o O<sub>2</sub> atmosférico, trazendo uma grande instabilidade a essas nanopartículas, decidiu-se investir nos testes catalíticos com outro catalisador que também fosse de baixo custo e não tóxico. Diante disso, optou-se pelo uso de materiais de dióxido de titânio, mais especificamente nanopartículas de dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>-NPs).

### 5.3. Estudos catalíticos na síntese da *p*-HBAc

Inicialmente, foram acompanhadas via HPLC seis reações de síntese da *p*-HBAc nas seguintes condições: na ausência do catalisador TiO<sub>2</sub>-NPs e contendo 10, 20, 30, 40 e 50 mol % do mesmo. Os gráficos de porcentagem relativa versus tempo de reação estão apresentados na Figura 15 e foram construídos a partir dos dados extraídos dos cromatogramas de HPLC.

**Figura 15.** Porcentagem relativa versus tempo de reação na síntese da *p*-HBAc na (a) ausência de TiO<sub>2</sub>-NPs e na presença de (b) 10 mol %, (c) 20 mol %, (d) 30 mol %, (e) 40 mol % e (f) 50 mol % de TiO<sub>2</sub>-NPs.





Como pode ser visualizado nos gráficos apresentados na Figura 15, além da formação do produto principal (*p*-HBAC), também há a formação de um subproduto, cuja velocidade de formação em todos os casos testados é aproximadamente a mesma do que a do produto de interesse. Acredita-se que este produto possa ser resultado de uma condensação aldólica entre duas moléculas de acetona, por esta estar em excesso no meio reacional, ou entre uma molécula do substrato, *p*-HB, e uma molécula do produto, *p*-HBAC. Entretanto, a comprovação dessas hipóteses só poderia ser feita através de outras técnicas de análise para caracterização do subproduto observado, tal qual a técnica de espectrometria de massas.

Analisando os valores das porcentagens relativas obtidas nos experimentos, nota-se que dentre todos os casos, a condição na qual o substrato levou mais tempo para começar a ser consumido (a partir de 15 horas) foi no caso representado em (a), onde não havia presença do catalisador TiO<sub>2</sub>-NPs. Em todos os outros casos, observou-se conversão do substrato já a partir de 5 ou 10 horas de reação. Essa observação aponta para o fato de que o catalisador em estudo apresenta influência catalítica nesta reação de condensação aldólica cruzada.

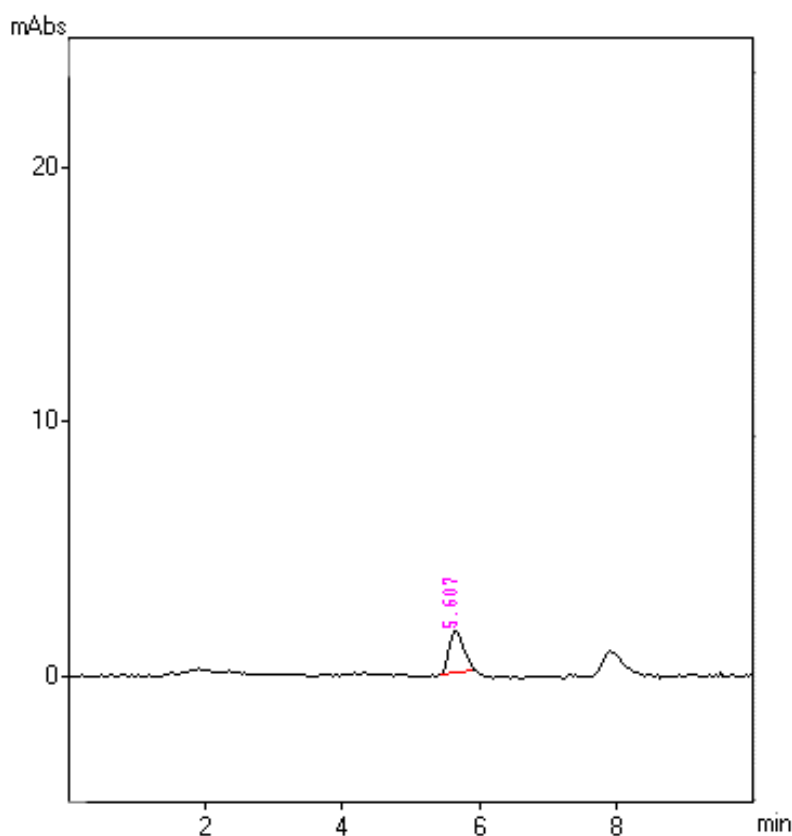
Em relação à velocidade de conversão do substrato, nota-se que ela se deu de forma mais rápida na condição descrita pelo gráfico (e) da Figura 15, contendo 40 mol% de TiO<sub>2</sub>-NPs: após 30h de reação, restava apenas cerca de 25% de substrato no meio, em termos de porcentagem relativa.

Analisando a velocidade de formação do produto de interesse, a *p*-HBAC, nota-se que não há muita variação entre a maioria dos casos, exceto o caso contendo 40 mol% de TiO<sub>2</sub>-NPs (gráfico (e) da Figura 15), onde a velocidade de consumo do

substrato é rápido e, conseqüentemente, a velocidade de formação dos produtos do meio reacional também é observada como sendo maior.

Foi realizado ainda um estudo catalítico acerca da formação da *p*-HBAC na ausência de base (NaOH), conforme descrito no item 4.2.3.2. A reação foi acompanhada durante 50 h e foram retiradas alíquotas a cada 10 h para análise via HPLC. Os cromatogramas obtidos para cada alíquota estão apresentados no Anexo A, exceto o cromatograma referente ao tempo reacional de 50 h, que foi tomado como exemplo (Figura 16).

**Figura 16.** Cromatograma da análise de HPLC para a reação de síntese da *p*-HBAC na ausência de base após tempo reacional de 50h.



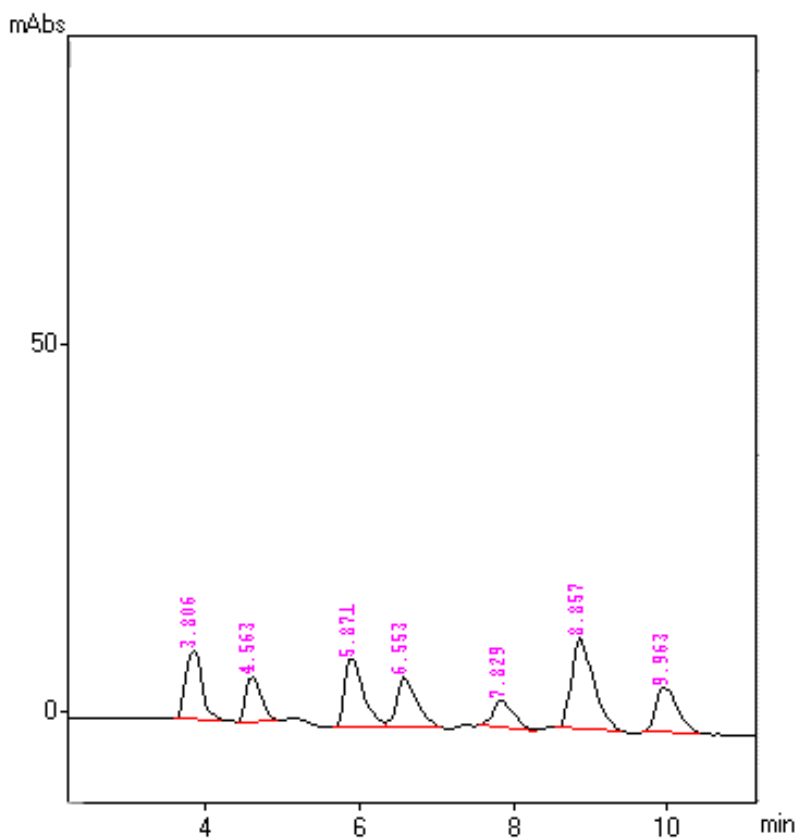
Nota-se que após 50 horas de reação ainda não há presença do pico referente à molécula da *p*-HBAC no cromatograma. Essa observação corrobora para o fato de que a reação de condensação aldólica proposta necessita de um catalisador com caráter básico relativamente alto para ocorrer nas condições estudadas, visto que apesar de que o  $\text{TiO}_2$  apresenta em sua estrutura cristalina sítios ácidos e básicos, sua presença no meio não é suficiente para catalisar essa reação por si só nestas

condições. Apesar desta observação, é possível ver a presença de um pico acima da linha base próximo aos 8 min, região próxima do tempo de retenção para a *p*-HBAC nestas condições (7,86 min). É possível que este pico seja referente ao produto desejado, entretanto, uma vez que sua concentração no meio reacional ainda seja muito baixa, seu sinal provavelmente não pôde ser detectado pelo detector do equipamento.

#### 5.4. Síntese da Reosmina via hidrogenação da *p*-HBAC

Dando início aos experimentos envolvendo as reações fotocatalíticas, utilizou-se um fotorreator UV com emissão máxima em 400 nm para a reação fotocatalítica de hidrogenação da ligação dupla da *p*-HBAC, de modo a ser formada a Reosmina. As condições reacionais estão descritas no item 4.2.4.1 deste trabalho. Após 24 h, obteve-se pela técnica de HPLC o cromatograma apresentado na Figura 17.

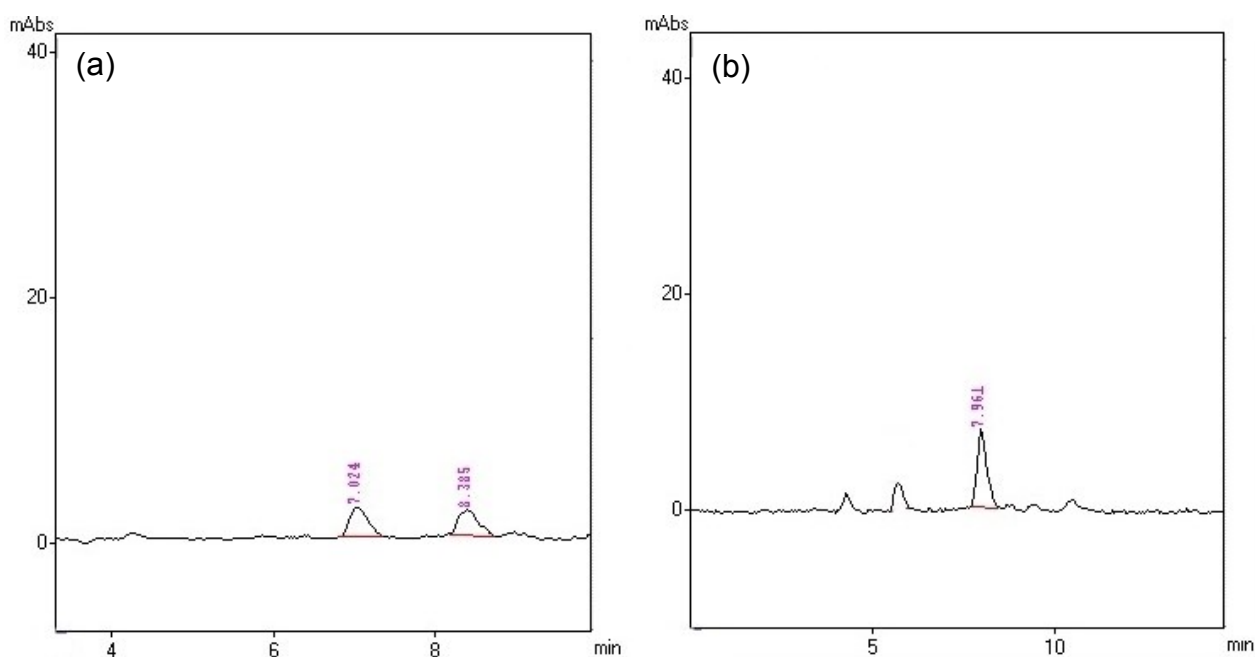
**Figura 17.** Cromatograma da análise de HPLC para a reação de síntese da Reosmina via hidrogenação fotocatalítica da *p*-HBAC em um fotorreator de emissão máxima em 400 nm.



Pela análise das bandas de UV-vis para cada pico apresentado no cromatograma acima, sabe-se que o pico em 7,829 min é referente à *p*-HBAc. Comparou-se as demais bandas dos outros picos com a banda de absorção máxima no UV-vis característica para a Reosmina encontrada na literatura<sup>37</sup> e não foi possível identifica-la no cromatograma, o que aponta que não houve formação do produto desejado. Além disso, percebe-se que houve formação de vários produtos não desejados nestas condições. Acredita-se que isso ocorreu devido à uma baixa seletividade do catalisador frente à energia da radiação incidida, visto que na literatura<sup>16</sup> é reportado que o TiO<sub>2</sub> tem uma energia ideal de excitação correspondente à um comprimento de onda de 385 nm, sendo que o sistema utilizado neste fotorreator contém chips de LEDs emitindo em 400 nm, ou seja, em uma energia menor do que a reportada em outros trabalhos.

Diante disso, as próximas reações foram conduzidas em outro sistema. Passou a ser utilizado um fotorreator UV com emissão máxima em 365 nm para a reação fotocatalítica proposta. Duas condições foram testadas, diferindo apenas na concentração das TiO<sub>2</sub>-NPs, tendo sido estas: 30 e 50 mol%. Após 24 h, 48 h e 72 h de reação, alíquotas do meio foram analisadas via HPLC e os cromatogramas obtidos para ambos os casos após 24h de reação encontram-se na Figura 18.

**Figura 18.** Cromatogramas das análises de HPLC para a reação de síntese da Reosmina via hidrogenação fotocatalítica da *p*-HBAc após 24 h, em um fotorreator de emissão máxima em 365 nm na presença de (a) 30 mol% e (b) 50 mol% de TiO<sub>2</sub>-NPs.



Analisando as bandas de absorção no UV-vis para os picos com tempos de retenção de 7,961 min e 8,385 min nos cromatogramas acima, percebe-se que ambos apresentam o espectro de absorção típico da *p*-HBAc, com uma absorbância máxima em 320 nm. Essa diferença entre os tempos de retenção pode ter sido causada devido a problemas instrumentais do equipamento ou interferentes na fase móvel empregada, como pode ser o caso da presença de bolhas de oxigênio, um tipo de interferência comum na técnica de HPLC, ainda mais levando em conta o fato de que as análises foram feitas em diferentes dias. Entretanto, apesar dos tempos de retenção diferentes, sabe-se que se trata da mesma espécie devido a banda de absorção característica para este composto.

Percebe-se que com o uso de 50 mol % de catalisador, não houve detecção de picos relativos à formação de algum produto. Entretanto, analisando a banda de UV-vis para o pico em 7,024 min, detectado no cromatograma (a) referente ao uso de 30 mol% de catalisador, comparou-se o espectro observado para esse pico com o espectro para a Reosmina encontrado na literatura<sup>37</sup> e constatou-se que as bandas observadas eram coincidentes, o que corrobora para a verificação da obtenção do produto esperado. Entretanto, nas análises subsequentes, em 48 h e 72 h, observou-se o desaparecimento desse pico, o que pode indicar a ocorrência de reações paralelas que consumiram o produto formado (Anexo B).

Acredita-se que na condição onde foi empregada a quantidade de 50 mol% do catalisador não foi observada formação de produtos decorrentes de fotocatalise, pois havia uma quantidade relativamente grande de massa do catalisador, considerando o volume total da solução. Como se trata de uma catálise heterogênea, neste caso o catalisador não permaneceu adequadamente disperso no meio, sendo observada inclusive sua aderência à barra de agitação magnética ou às paredes do fotorreator, diminuindo, portanto, a superfície de contato para a ocorrência de uma catálise efetiva.

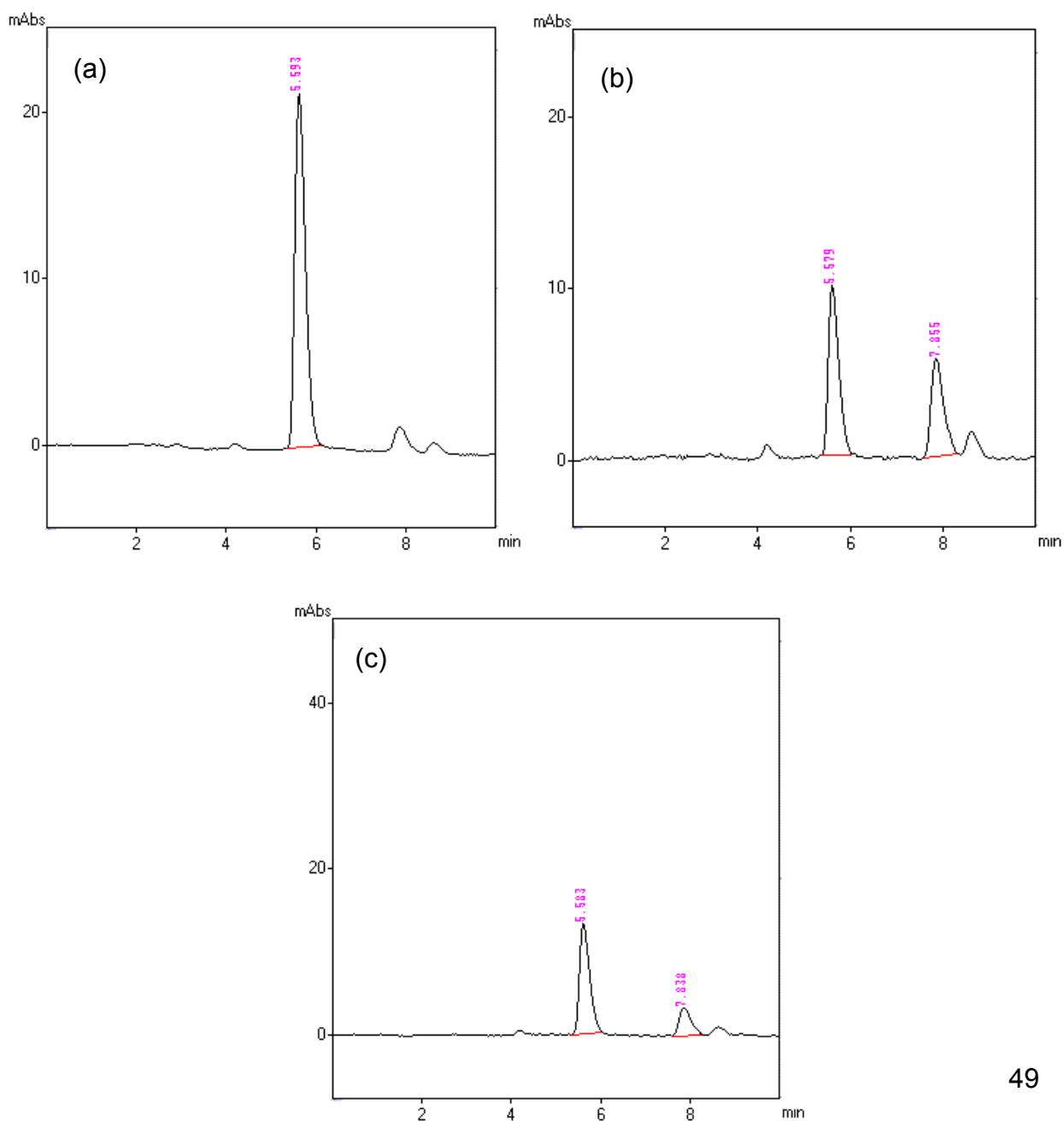
Além das observações acima, outro fator importante que pode estar desfavorecendo a formação da Reosmina é a quantidade de isopropanol empregada, visto que ele é o agente doador de hidrogênio para a transferência de hidrogênio *in situ* proposta para a esta etapa de hidrogenação fotocatalítica. Etapas de otimização da quantidade de isopropanol empregado devem ser feitas para que possam ser obtidos resultados mais conclusivos acerca desta questão.



## 5.5. Síntese *one-pot* da Reosmina

De modo a verificar a formação da Reosmina por meio da metodologia *one-pot*, *i.e.*, realizar a reação de condensação aldólica entre o benzaldeído e a acetona e a subsequente hidrogenação do *p*-HBA num único vaso reacional, acompanhou-se a reação durante um tempo total de 36 h nas condições descritas no item 4.2.3 deste trabalho. Foram analisadas alíquotas do meio reacional a cada 12 h durante este período e os cromatogramas obtidos por meio da análise por HPLC estão apresentados na Figura 19.

**Figura 19.** Cromatogramas das análises de HPLC para a reação de síntese da Reosmina via metodologia *one-pot* em um fotorreator de emissão máxima em 365 nm após (a) 12h (b) 24h e (c) 36h.



A partir dos cromatogramas obtidos, percebe-se que nestas condições reacionais não foi observada formação da *p*-HBAC até as 12h iniciais de reação. Visto que nessa condição reacional há uma quantidade maior de isopropanol no meio em relação aos experimentos apresentados na sessão 5.4, que também envolvem a hidrogenação fotocatalítica da *p*-HBAC via transferência de hidrogênio *in situ* utilizando o isopropanol como doador de hidrogênio. Assim, pressupõe-se que o aumento da quantidade de isopropanol no meio acarreta numa diminuição da velocidade de formação da *p*-HBAC, provavelmente causada pelo equilíbrio que é estabelecido entre o isopropanol e a acetona por conta da transferência de hidrogênio promovida pelo isopropanol. Ademais, apesar de ser observada a presença da *p*-HBAC no meio reacional a partir de 24 h de reação, não foi observada a formação do produto de interesse, a Reosmina, o que pode ter sido causado tanto pela proporção inadequada de isopropanol no meio quanto por fatores relacionados à fonte de radiação utilizada para a promoção da reação fotocatalítica. Além disso, é muito comum a formação de espécies radiculares em reações fotocatalíticas, e há presença de um substrato fenólico na reação aqui proposta. Pressupõe-se a partir disso que a formação de espécies radiculares a partir do grupo hidroxila presente no *p*-hidroxibenzaldeído pode ser favorecida ao invés do produto desejado.

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir dos resultados obtidos por meio deste trabalho, algumas considerações finais e comentários acerca de perspectivas do projeto serão feitas.

O produto intermediário da formação da Reosmina, a *p*-hidroxibenzalacetona (*p*-HBAC), foi obtida de forma satisfatória em diversas condições, o que foi comprovado pelas técnicas de caracterização de ponto de fusão, RMN de  $^1\text{C}$  e  $^{13}\text{C}$  e HPLC. Além disso, observou-se que a técnica de HPLC mostrou-se eficiente para o acompanhamento da reação, tanto pela rápida velocidade da análise quanto pela pequena quantidade de amostra necessária.

As nanopartículas de níquel (Ni-NPs) sintetizadas pelo método proposto não foram uma boa opção para os testes catalíticos a serem feitos acerca da reação em estudo, visto que elas se apresentaram instáveis e o método de isolamento não foi reprodutível.

O dióxido de titânio nanoparticulado ( $\text{TiO}_2$ -NPs) apresenta, de fato, uma dupla atividade catalítica, podendo atuar tanto na etapa inicial da síntese em estudo, a condensação aldólica cruzada, quanto como um fotocatalisador na segunda etapa. Apesar disso, foi perceptível que a presença de base no meio reacional é indispensável para que a reação ocorra de maneira efetiva, o que leva a crer que a quantidade de sítios básicos presentes nas  $\text{TiO}_2$ -NPs não é suficiente para a obtenção de quantidades detectáveis do produto esperado no meio reacional.

Por fim, pode-se concluir que a rota sintética *one-pot* proposta, apesar de promissora, não se mostrou satisfatória até o momento, sendo necessários mais otimizações de parâmetros reacionais de modo a verificar a melhor condição para a formação da Reosmina.

## 7. REFERÊNCIAS

<sup>1</sup>BREDSORFF, Lea et al. Raspberry ketone in food supplements – High intake, few toxicity data – A cause for safety concern? **Regulatory Toxicology And Pharmacology**, v. 73, n. 1, p.196-200, 2015.

<sup>2</sup>MORAD, Moataz et al. Multifunctional supported bimetallic catalysts for a cascade reaction with hydrogen auto transfer: synthesis of 4-phenylbutan-2-ones from 4-methoxybenzyl alcohols. **Catalysis Science & Technology**, v. 7, n. 9, p.1928-1936, 2017.

<sup>3</sup>MORIMOTO, Chie et al. Anti-obese action of raspberry ketone. **Life Sciences**, v. 77, n. 2, p.194-204, maio 2005.

<sup>4</sup>BANDARENKO, Mikhail; KOVALENKO, Vitaly. Synthesis of Raspberry and Ginger Ketones by Nickel Boride-catalyzed Hydrogenation of 4-Arylbut-3-en-2-ones. **Zeitschrift Für Naturforschung B**, v. 69, n. 8, p.885-888, 2014.

<sup>5</sup>MOHAMED, Hoda E. et al. Raspberry ketone preserved cholinergic activity and antioxidant defense in obesity induced Alzheimer disease in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 107, p.1166-1174, 2018.

<sup>6</sup>BEEKWILDER, Jules et al. Microbial production of natural raspberry ketone. **Biotechnology Journal**, v. 2, n. 10, p.1270-1279, 2007.

<sup>7</sup>VIVIANO, Monica et al. A Scalable Two-Step Continuous Flow Synthesis of Nabumetone and Related 4-Aryl-2-butanones. **Organic Process Research & Development**, v. 15, n. 4, p.858-870, 2011.

<sup>8</sup>JEEVANANDAM, Jaison et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. **Beilstein Journal Of Nanotechnology**, v. 9, p.1050-1074, 2018.

<sup>9</sup>KHAN, Ibrahim; SAEED, Khalid; KHAN, Idrees. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian Journal Of Chemistry**, 2017.

<sup>10</sup>PAL, Sovan Lal et al. Nanoparticle: An overview of preparation and characterization. **Journal Of Applied Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 1, p.228-234, 2011.

<sup>11</sup>TAO, Yu et al. Metal nanoclusters: novel probes for diagnostic and therapeutic applications. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 23, p.8636-8663, 2015.

<sup>12</sup>AUGUSTO, Thaís. **Especial Nanotecnologia [1] | Entenda a ciência invisível a olho nu**. 2019. Disponível em: <<https://canaltech.com.br/ciencia/especial-nanotecnologia-entenda-a-ciencia-invisivel-a-olho-nu-135367/>>. Acesso em: 13 de abril de 2019.

<sup>13</sup>MOHANRAJ, V J; CHEN, y. Nanoparticles - A review. **Tropical Journal Of Pharmaceutical Research**, [s.l.], p.561-573, 31 jul. 2007.

<sup>14</sup>BARUAH, Sunandan; DUTTA, Joydeep. Nanotechnology applications in pollution sensing and degradation in agriculture: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 7, n. 3, p.191-204, 2009.

<sup>15</sup>AMIENS, C.; CIUCULESCU-PRADINES, D.; PHILIPPOT, K.. Controlled metal nanostructures: Fertile ground for coordination chemists. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 308, p.409-432, 2016.

<sup>16</sup>K, Harish Kumar et al. Metallic Nanoparticle: A Review. **Biomedical Journal Of Scientific & Technical Research (bjstr)**, p.3765-3775, 2018.

<sup>17</sup>CHEN, Tianyou; RODIONOV, Valentin O. Controllable Catalysis with Nanoparticles: Bimetallic Alloy Systems and Surface Adsorbates. **Acs Catalysis**, v. 6, n. 6, p.4025-4033, 2016.

<sup>18</sup>SUN, Yugang; GRAY, Stephen K.; PENG, Sheng. Surface chemistry: a non-negligible parameter in determining optical properties of small colloidal metal nanoparticles. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 13, n. 25, p.11814-11826, 2011.

<sup>19</sup>CHEN, Haihan; NANAYAKKARA, Charith E.; GRASSIAN, Vicki H.. Titanium Dioxide Photocatalysis in Atmospheric Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 11, p.5919-5948, 2012.

<sup>20</sup>CHEN, Jun et al. The application of heterogeneous visible light photocatalysts in organic synthesis. **Catalysis Science & Technology**, v. 6, n. 2, p.349-362, 2016.

- <sup>21</sup>CORRIGAN, Nathaniel et al. Photocatalysis in organic and polymer synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 45, n. 22, p.6165-6212, 2016.
- <sup>21</sup>KÖNIG, Burkhard. Photocatalysis in Organic Synthesis - Past, Present, and Future. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 15, p.1979-1981, 2017.
- <sup>23</sup>PALMISANO, Giovanni et al. Photocatalysis: a promising route for 21st century organic chemistry. **Chemical Communications**, n. 33, p.3425-3437, 2007.
- <sup>24</sup>A KOZLOVA, e et al. Heterogeneous semiconductor photocatalysts for hydrogen production from aqueous solutions of electron donors. **Russian Chemical Reviews**, v. 86, n. 9, p.870-906, 2017.
- <sup>25</sup>MILLS, Andrew; HUNTE, Stephen Le. An overview of semiconductor photocatalysis. **Journal Of Photochemistry And Photobiology A: Chemistry**, v. 108, n. 1, p.1-35, 1997.
- <sup>26</sup>NOGUEIRA, Raquel F. P.; JARDIM, Wilson F. A FOTOCATÁLISE HETEROGÊNEA E SUA APLICAÇÃO AMBIENTAL. **Química Nova**, v. 1, n. 21, p.69-72, 1997.
- <sup>27</sup>HUANG, Gui-fang et al. Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> Semiconductor Photocatalyst: Possibilities and Challenges. **Journal Of Nanomaterials**, v. 2013, p.1-8, 2013.
- <sup>28</sup>AMARAL, Ricardo Nascimento Pombo do. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE FOTOCATALISADORES NANOESTRUTURADOS DE TTNT E Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ATIVOS NO ESPECTRO VISÍVEL**. 2016. 90 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2016.
- <sup>29</sup>RAVELLI, Davide et al. Photocatalysis. A multi-faceted concept for green chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 7, p.1999-2011, 2009.
- <sup>30</sup>THANH, Dong Nguyen et al. Nanosized TiO<sub>2</sub>—A promising catalyst for the aldol condensation of furfural with acetone in biomass upgrading. **Catalysis Today**, v. 277, p.97-107, 2016.
- <sup>31</sup>BLASER, Hans-ulrich et al. Selective Hydrogenation for Fine Chemicals: Recent Trends and New Developments. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 345, n. 12, p.103-151, 2003.

<sup>32</sup>SAMEC, Joseph S. M. et al. Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed hydrogen transfer reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 3, p.237-248, 2006.

<sup>33</sup>ZASSINOVICH, Grazia; MESTRONI, Giovanni; GLADIALI, Serafino. Asymmetric hydrogen transfer reactions promoted by homogeneous transition metal catalysts. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 5, p.1051-1069, 1992.

<sup>34</sup>WANG, Dong; ASTRUC, Didier. The Golden Age of Transfer Hydrogenation. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 13, p.6621-6686, 2015.

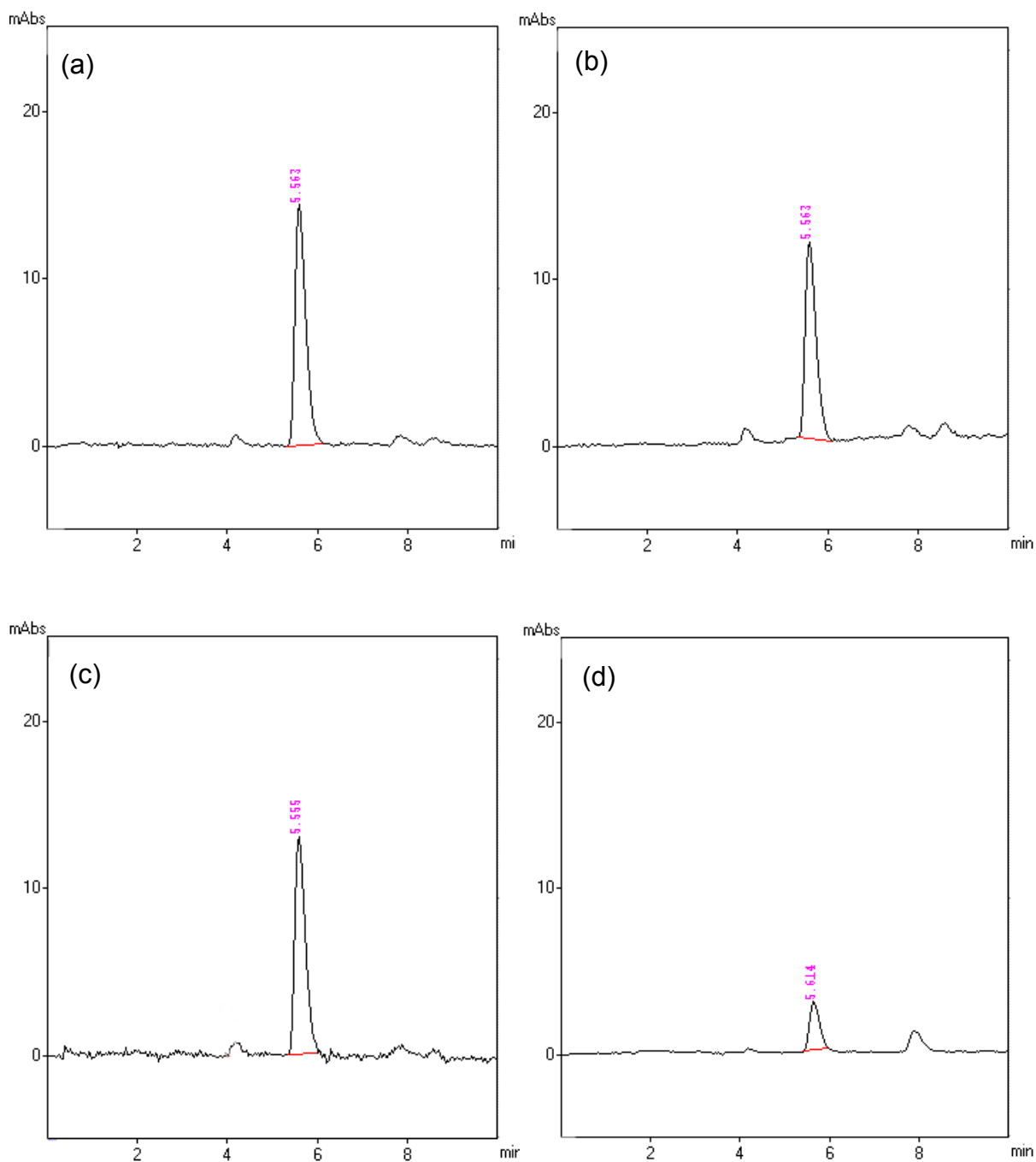
<sup>35</sup>Bolshakov, G.F., et al., **Ultraviolet Spectra of Heteroorganic Compounds**, 1969, 336.

<sup>36</sup>PRABHAT K. PANJA, SIBSANKAR BALA, CHANDRAMADHAB PAL, PRADIP N. GHOSH. Infrared spectroscopic studies of dimethylglyoxime chelates of nickel, cobalt, copper, palladium and platinum. **Journal of Molecular Structure**, 249, 277-283, 1991.

<sup>37</sup>Bio-Rad Laboratories, Inc. **SpectraBase**; SpectraBase Compound ID=JuWXr9lhDyw SpectraBase Spectrum ID=Ar48w0wjl71. Disponível em: <[http://spectrabase.com/spectrum/Ar48w0wjl71?a=SPECTRUM\\_Ar48w0wjl71](http://spectrabase.com/spectrum/Ar48w0wjl71?a=SPECTRUM_Ar48w0wjl71)>. Acesso em: 19/08/2019.

## ANEXOS

**Anexo A** - Cromatogramas obtidos via técnica de HPLC para a reação de síntese da *p*-HBAC na ausência de base após o tempo reacional de **(a)** 10 h, **(b)** 20 h, **(c)** 30 h e **(d)** 40 h.





**Anexo B** - Cromatogramas obtidos via técnica de HPLC para a reação de síntese da Reosmina via hidrogenação fotocatalítica da *p*-HBAC após 48h e 72h em um fotorreator de emissão máxima em 365 nm na presença de **(a)** 30 mol % e **(b)** 50 mol % de TiO<sub>2</sub>-NPs.

