



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

Marcella de Oliveira de Moura

**PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE AGREGADOS DE PALÁDIO ESTABILIZADOS
POR POLIHEXAMETILENO BIGUANIDA (PHMB) EM REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO SUZUKI-MIYaura E SONOGASHIRA**

Florianópolis

2024

Marcella de Oliveira de Moura

**PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE AGREGADOS DE PALÁDIO ESTABILIZADOS
POR POLIHEXAMETILENO BIGUANIDA (PHMB) EM REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO SUZUKI-MIYaura E SONOGASHIRA**

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

Orientador: Prof. Dr. Bruno Silveira de Souza

Florianópolis

2024

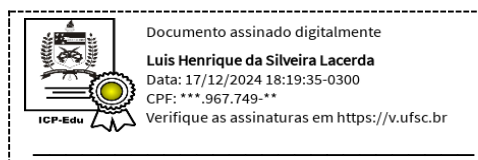
Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Marcella de Oliveira de Moura

**PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE AGREGADOS DE PALÁDIO ESTABILIZADOS
POR POLIHEXAMETILENO BIGUANIDA (PHMB) EM REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO SUZUKI-MIYaura E SONOGASHIRA**

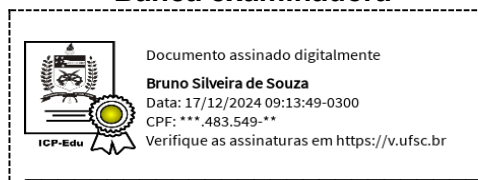
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharela e aprovado em sua forma final pelo Curso Química Bacharelado.

Florianópolis, 16 de dezembro de 2024.

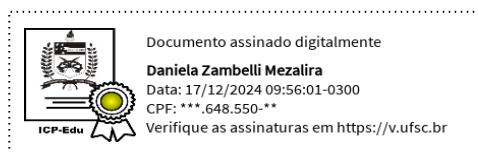


Coordenação do Curso

Banca examinadora

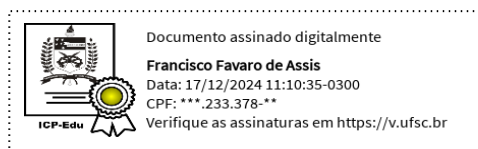


Prof. Bruno Silveira de Souza, Dr. Orientador



Prof (a) Dra. Daniela Zambelli Mezarila

Instituição Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)



Prof Dr. Francisco Fávoro de Assis

Instituição Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

AGRADECIMENTOS

Ao meu irmão, que me ensina todos os dias a levar a vida com mais leveza e pura alegria. Aos meus pais, que, com todo o coração deles, moldaram o meu.

Obrigada, mãe, pelo colo, cuidado e amor, desde o teu ventre. Obrigado, pai, por ser meu maior incentivador e encorajador desde sempre. Sou eternamente grata a vocês por tanto amor, união e incentivo.

Às minhas avós, Ercília e Maria, por fazerem de suas casas verdadeiros lares para todos os filhos e netos.

Aos padrinhos, primos e tios, por sempre zelarem pela união e pelo bem-estar da família, enfrentando juntos os desafios do caminho.

Aos meus amigos queridos de Florianópolis, que se tornaram minha família enquanto estive longe de casa. Obrigada por todo o apoio durante esses anos de graduação.

Aos meus orientadores do coração, Bruno de Souza e Mateus Keller, por me ensinarem ciência com tanta paciência e carinho. Minha admiração por vocês vai muito além do meio acadêmico.

Aos meus amigos do LACFI, que tornaram o curso mais proveitoso e divertido de tantas formas.

Aos professores Adriana Passarella e Ricardo Alffeldt, por todo o zelo e carinho com o grupo LACFI.

Aos meus amigos de Chapecó, que, mesmo distantes, sempre se fazem presentes.

E aos que estão em memória, em algum espaço-tempo, minha eterna gratidão.

RESUMO

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio possibilitam a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo de maneira seletiva e eficiente. Essas reações tem grande relevância na indústria, pois possibilitam o desenvolvimento de novos fármacos, agroquímicos, polímeros e materiais para aplicação em eletrônica, como OLEDs e semicondutores. Tendo em vista a importância destas reações, bem como o elevado preço do paládio, o presente trabalho buscou o desenvolvimento de um catalisador inédito, aplicável em reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura (SM) e Sonogashira (SG), sem utilização de fosfina ou outros ligantes, e que fosse reutilizável. A síntese do catalisador foi realizada através da mistura do polímero comercial polihexametileno biguanida (PHMB) com o sal de paládio K_2PdCl_4 em duas condições: excesso de metal ou excesso de ligante. Os catalisadores foram caracterizados por FAAS ou ICP-MS e FTIR, apresentando cerca de 25% de Pd quando utilizado 1,4 equivalente do K_2PdCl_4 em relação à unidade monomérica do PHMB e 13% de Pd quando utilizou-se excesso do PHMB em relação ao precursor metálico. O material preparado com excesso de PHMB não foi ativo nas reações de SM. Já os catalisadores preparados com excesso de metal foram bastante ativos, com rendimentos maiores que 90 % na reação de SM e cerca de 60% para na reação de SG. Para a reação de SM pôde-se realizar o reuso do catalisador, sendo que uma boa atividade foi observada ao longo de 7 ciclos reacionais.

Palavras-chave: paládio, catalisador, reações de acoplamento cruzado, Suzuki, Sonogashira, polímero, química verde.

ABSTRACT

Palladium-catalyzed cross-capping solutions enable the formation of new carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds in a selective and efficient manner. These responses are highly relevant in industry, as they enable the development of new drugs, agrochemicals, polymers and materials for application in electronics, such as OLEDs and semiconductors. Considering the importance of these reactions, as well as the high price of palladium, this work sought to develop a specific study, applicable in Suzuki-Miyaura (SM) and Sonogashira (SG) type capping reactions, without the use of phosphine or other ligands, and that were reusable. The committee leadership was carried out by mixing the commercial polymer polyhexamethylene biguanide (PHMB) with the palladium salt K_2PdCl_4 under two conditions: excess metal or excess ligand. The findings were characterized by FAAS or ICP-MS and FTIR, showing approximately 25% Pd when 1.4 equivalents of K_2PdCl_4 were used in relation to the PHMB monomeric unit and 13% Pd when excess PHMB was used in relation to the metal precursor. The material prepared with excess PHMB was not active in the SM responses. The results prepared with excess metal were quite active, with yields greater than 90% in the occurrence of SM and approximately 60% in the occurrence of SG. For the SM, the findings can be reused, and good activity was observed over 7 reaction cycles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de reações de Acoplamento-Cruzado.	16
Figura 2 - Mecanismo simplificado da reação de Suzuki-Miyaura.....	17
Figura 3 - Mecanismo simplificado da reação de Sonogashira.	18
Figura 4 - Os doze princípios da Química Verde.	19
Figura 5 - Reação de Suzuki catalisada por um polímero modificado.....	20
Figura 6 - Sequência da síntese do UiO-66-biguanidina/Pd.....	21
Figura 7 - Reação de Suzuki catalisada por Pd em organosílicas mesoporosas periódicas de fosfina.	21
Figura 8 - Biguanida, Metformina e PHMB.HCl comercial, respectivamente.....	22
Figura 9 - Complexo de Co complexado a três moléculas de Mfn em A, complexo de Cu complexado a uma em B.	22
Figura 10 - Complexo de Ni complexado a duas moléculas de Metformina.....	23
Figura 11 - Exemplos de materiais suporte com grupos biguanida pendentes para complexação com Pd: nanotubos de carbono.....	24
Figura 12 - Nanopartículas magnéticas.....	24
Figura 13 - Procedimento para a leitura das alíquotas, no UV-Vis.	32
Figura 14 - Espectro do reagente em A e do produto em B.....	32
Figura 15 - Espectro de Infravermelho do material polimérico do PHMB (linha azul) e PHMB/Pd 01 (linha amarela).....	37
Figura 16 - Espectro de Infravermelho do material polimérico do PHMB (linha azul) e PHMB/Pd 03 (linha amarela).....	38
Figura 17 - Espectro da 4-bromoacetofenona e formação da 4-acetilbifenila para o catalisador.....	40
Figura 18 - Absorbância em 283 nm em função do tempo reacional.....	41
Figura 19 - Espectro do produto 4-acetilbifenila. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃).....	43
Figura 20 - Rendimento da reação, feita com o catalisador PHMB/Pd 01, 60 °C após 120 min.	44
Figura 21 - Rendimento da reação, feita com o sal K ₂ PdCl ₄ , a 60 °C após 120 min.	45
Figura 22 - Rendimento da reação, feita com o PHMB/Pd 02 a 80 °C após 120 min.	46
Figura 23 - Estrutura da 4'-(etnil-fenil)acetofenona com os valores referentes aos hidrogênios.....	47
Figura 24 - - Espectro RMN ¹ H da 4'-(etnil-fenil)acetofenona.....	47
Figura 25 - Estrutura da BTĐ-Éster com os hidrogênios H1, H2 e H3	49
Figura 26 - Espectro H ¹ RMN do produto BTĐ-Éster	49

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Variação de R em função de CR, CP e absorptividades molares.	27
Equação 2 - Cálculo de rendimento da reação Sonogashira através dos valores das integrais das metilas.....	48
Equação 3 - - Cálculo de rendimento da reação Sonogashira através dos valores das integrais dos aromáticos.....	49
Equação 4 - Cálculo de rendimento da BTB-Ester através dos valores das integrais.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela de referência para o rendimento reacional SM.....	28
Tabela 2 - Informações dos materiais a serem preparados.....	29
Tabela 3 - Teores de Pd nos catalisadores preparados.....	36
Tabela 4 - Absorbâncias em 282 e 255 nm para três alíquotas do meio reacional para a reação catalisada por PHMB/Pd 01.	42

SUMÁRIO

1	REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1	REAÇÃO DE ACOPLAMENTO CRUZADO	16
1.2	REAÇÃO DE SUZUKI-MIYAUURA.....	17
1.3	REAÇÃO DE SONOGASHIRA	18
1.4	QUÍMICA VERDE E DESENVOLVIMENTO DE CATALISADORES.....	19
1.5	COMPLEXAÇÃO DE PALÁDIO COM BIGUANIDAS E SEU EMPREGO EM CATÁLISE.....	22
2	OBJETIVOS.....	25
3	METODOLOGIA	25
3.1	MATERIAIS E REAGENTES.....	25
3.2	EQUIPAMENTOS.....	25
3.2.1	Carousel 12 Plus Reaction Station.....	25
3.2.2	Análise por Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)	26
3.2.3	Análise por Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR).....	26
3.2.4	Análise por Espectrometria de Absorção Atômica por Chama (FAAS)	26
3.2.5	Análise por Espectrometria de Massas com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS).....	26
3.2.6	Análise por Ressonância Magnética Nuclear (¹ H RMN)	27
3.3	CONVERSÃO DA REAÇÃO SM VIA ESPECTROSCOPIA UV-VIS.....	27
3.4	PREPARAÇÃO DOS CATALISADORES	29
3.4.1	Preparação do material PHMB/Pd-01	30
3.4.2	Preparação do material PHMB/Pd 02	30
3.4.3	Preparação do material PHMB/Pd-03	30
3.5	CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS PREPARADOS.....	31
3.6	REAÇÕES DE ACOPLAMENTO-CRUZADO.....	32
3.6.1	Cinética avaliada para as reações de Suzuki.....	32
3.6.2	Reação de Suzuki-Miyaura com o sal K ₂ PdCl ₄	33
3.6.3	Reação de Suzuki-Miyaura PHMB/Pd 01.....	34
3.6.4	Reação de Suzuki-Miyaura PHMB/Pd 02.....	34
3.6.5	Reação de Suzuki-Miyaura PHMB/Pd 03.....	34

3.6.6	Reação de Sonogashira para formação da 4'-(etinil-fenil)acetofenona.....	34
3.6.7	Reação de Sonogashira para formação da BTD-Éster	35
3.7	REUSO	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
4.1	CARACTERIZAÇÕES DOS MATERIAIS PREPARADOS	36
4.1.1	Teor de Pd nos catalisadores	36
4.1.2	Caracterização FTIR do PHMB e dos materiais preparados.....	37
4.2	POSSÍVEIS ESTRUTURAS DOS MATERIAIS PREPARADOS.....	38
4.3	CINÉTICA AVALIADA PARA AS REAÇÕES DE SUZUKI.....	40
4.4	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DO PRODUTO DA REAÇÃO DE SUZUKI (H ¹ NMR)	42
4.5	REUSOS DOS CATALISADORES	44
4.5.1	Reações de Sonogashira	46
4.5.1.1	<i>Conversão dos reagentes em 4'-(etinil-fenil)acetofenona verificada por H¹ RMN</i>	47
4.5.1.2	<i>Reação de Sonogashira para formação da BTD-Éster.....</i>	49
5	CONCLUSÃO	52
6	REFERÊNCIAS	53

LISTA DE ABREVIações

PhB(OH)₂ Ácido fenil borônico

iPrOH Isopropanol

H₂O Água deionizada

NaOH Hidróxido de sódio

Et₃N Trietilamina

MOFs Redes metalorgânicas

BTd 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol

BTd-Éster Ácido benzóico, 4,4'-(2,1,3-benzotiadiazol-4,7-dildi-2,1-etinildi)bis-, 1,1'-dimetil éster (***Benzoic acid, 4,4'-(2,1,3-benzothiadiazole-4,7-diyl-di-2,1-ethynediyl)bis-, 1,1'-dimethyl éster em ingles***)

¹H RMN Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

PHMB Polihexametileno Biguanida

FTIR Espectrometria de absorção na região do infravermelho

FAAS Espectrometria de Absorção Atômica por Chama

ICP-MS Espectrometria de Massas com Plasma Indutivamente Acoplado

UV-Vis Espectroscopia no Ultravioleta-Visível

IV Radiação Infravermelho

Mtf Metformina

SM Acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura

SG Acoplamento cruzado tipo Sonogashira

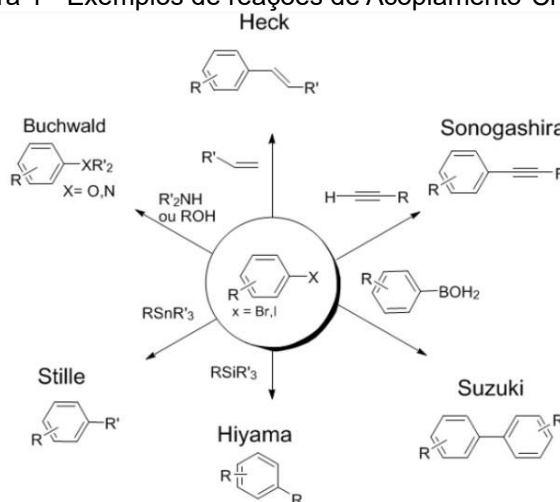
1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO CRUZADO

Os Encontros Brasileiros de Síntese Orgânica acompanham os avanços científicos globais, demonstrando o amadurecimento contínuo da comunidade científica brasileira. O evento realizado em 2014 se destacou ao trazer Akira Suzuki, um dos agraciados com o Prêmio Nobel de Química em 2010 juntamente com Ei-ichi Negishi e Richard Heck, pesquisador pioneiro nas reações de acoplamento carbono-carbono utilizando paládio. Essas reações ganharam notoriedade devido à sua versatilidade na indústria, especialmente na produção eficiente e sustentável de medicamentos na indústria farmacêutica e também na produção de compostos aplicados no desenvolvimento de dispositivos eletrônicos.¹

O intuito principal das Reações de Acoplamento é realizar a ligação química entre duas moléculas distintas, isso se procede através da ligação carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, na presença de um metal catalisador.² Existem vários tipos de reações de acoplamento, sendo que o paládio é, sem dúvidas, o metal mais empregado, catalisando, por exemplo o acoplamento Heck³, Suzuki⁴, Negishi⁵ e Sonogashira⁶, reações ilustradas na Figura 1. Vale destacar que a reação de Suzuki é a reação de acoplamento mais empregada na indústria, devido sua versatilidade, eficiência e condições reacionais brandas.⁷

Figura 1 - Exemplos de reações de Acoplamento-Cruzado.



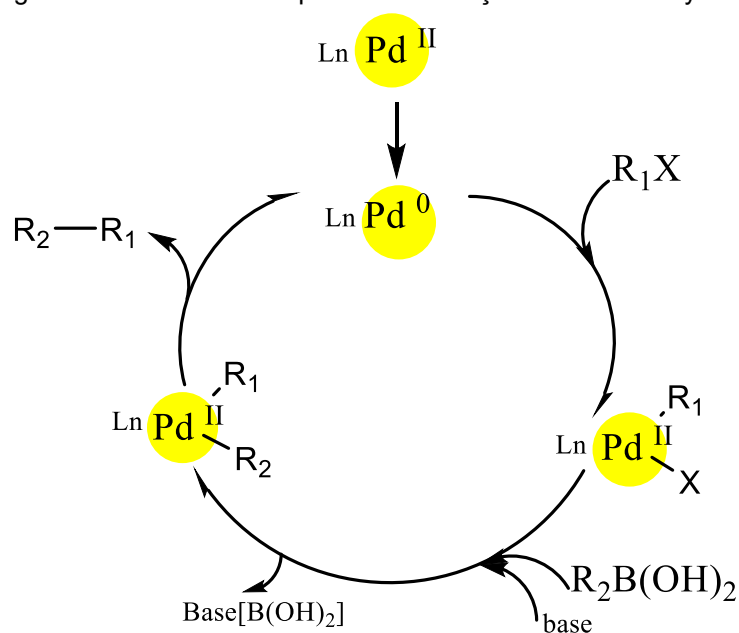
Fonte: adaptado de Camargo, L. R. S. D. (2010).

1.2 REAÇÃO DE SUZUKI-MIYAUURA

A reação de Suzuki-Miyaura (SM) foi desenvolvida por dois químicos japoneses, Akira Suzuki e seu colega pesquisador Norio Miyaura por volta de 1970. Juntos, estudaram e desenvolveram uma série de reações, essas consistiam da união de dois reagentes, utilizando metais como catalisadores, principalmente o paládio.⁸

Na reação SM, ocorre a ligação entre um ácido ou éster borônico e haletos orgânicos para criar uma ligação sigma C-C. O mecanismo mais aceito, ilustrado na Figura 2, constitui-se de três principais etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva. Na primeira etapa no mecanismo, ocorre a adição oxidativa do haleto orgânico sobre as espécies de Pd (0), onde o metal se liga à cadeia carbônica e ao halogênio, alterando seu estado de oxidação (2+). Na segunda etapa, com influência dos solventes e reagentes, ocorre a transmetalção, que é a inserção do grupo aril/vinil do composto organoborano ao átomo de paládio, com consequente liberação do átomo de boro na forma de borato. Forma-se assim um novo complexo intermediário de paládio. Na terceira etapa os grupos R1 e R2 formam uma nova ligação química, com liberação do paládio. Essa eliminação resulta na formação de um complexo de paládio com estado de oxidação zero que pode vir a participar de novos ciclos de reação.⁹

Figura 2 - Mecanismo simplificado da reação de Suzuki-Miyaura.

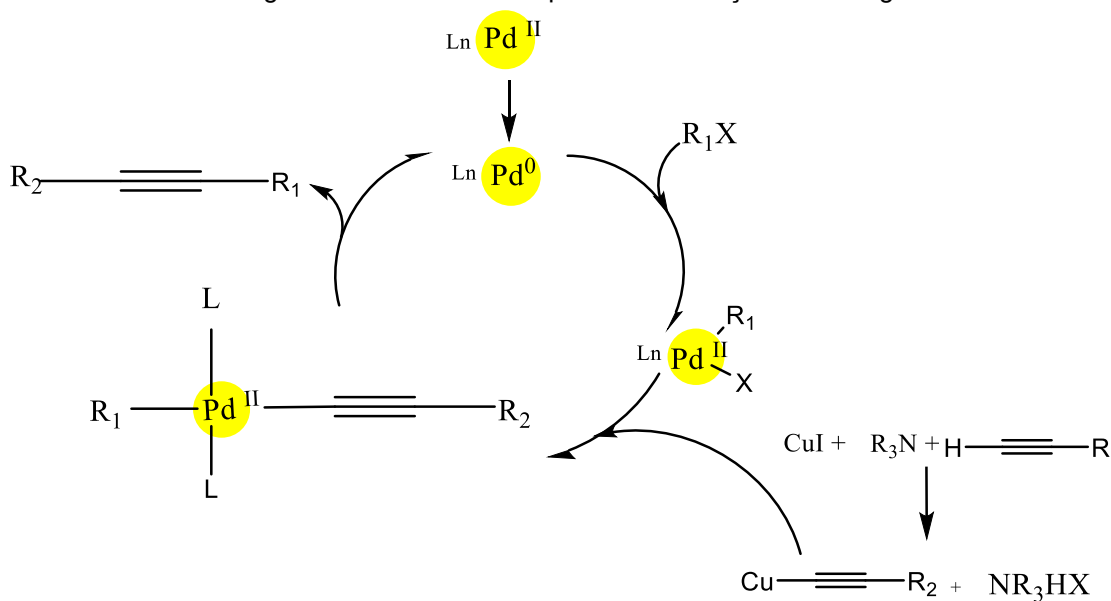


Fonte: Elaborado pela autora, adaptado da referência.²

1.3 REAÇÃO DE SONOGASHIRA

Em 1975, a reação de alcinilação dos haletos de arila, usando acetilenos aromáticos, foi citada em três contribuições independentes de outros pesquisadores, e se baseava numa simples extensão da reação de arilação de olefinas de Heck¹⁰, reações que usualmente necessitavam de altas temperaturas para conclusão. Baseado nisso, Sonogashira desenvolveu uma metodologia reacional em condições brandas, onde são empregados um haleto de arila e um alcino terminal como reagentes, paládio como catalisador e sais de cobre como co-catalisadores.¹¹ O mecanismo, ilustrado na Figura 3, é constituído por etapas de oxidação, desprotonação do alcino, transmetalacão, isomerização e eliminação redutiva. Na primeira etapa ocorre a oxidação do catalisador de Pd através da adição oxidativa do haleto orgânico, levando a formação de Pd^{2+} , etapa idêntica à qual ocorre na reação de Suzuki. Em paralelo, ocorre a desprotonação do alcino terminal com a base presente. Esta etapa é facilitada pela ação do cobre, levando à espécie de alquinilcobre. Na terceira etapa, o alquinilcobre reagirá com o complexo de Pd^{2+} para formar outro complexo, já com a presença da tripla ligação. Por fim, pelo processo de eliminação redutiva, forma-se o produto Sonogashira e o metal retorna ao seu estado de nox zero.

Figura 3 - Mecanismo simplificado da reação de Sonogashira.



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado da referência ²

1.4 QUÍMICA VERDE E DESENVOLVIMENTO DE CATALISADORES

A Química Verde visa promover um desenvolvimento econômico e social que respeite a natureza, diminuindo os enormes danos causados pelo agravamento da produção em massa, que gera excesso de resíduos, sendo por irresponsabilidade ou por insuficiência de conhecimento.¹² O conceito foi amplamente disseminado após a determinação de princípios base, como: a diminuição da toxicidade de reagentes e produtos químicos, o uso de matérias-primas provenientes de fontes renováveis, a degradabilidade dos produtos gerados e a garantia da segurança dos processos, incluindo o controle em tempo real.¹³ Na Figura 4, além da catálise química, estão ilustrados os doze princípios da química verde que visam a sustentabilidade.

Figura 4 - Os doze princípios da Química Verde.



Fonte: Correia, E. N. N. (2022).²⁰

O avanço técnico científico que busca o desenvolvimento de processos utilizando solventes não nocivos ao meio, principalmente na área da síntese orgânica, vem sendo cada vez mais significativo. Recentemente, os solventes mais danosos têm sido substituídos por aquosos, preferencialmente, e orgânicos não halogenados como etanol e isopropanol. Mesmo optando por esses solventes, podem ser conquistados rendimentos reacionais idênticos ou até superiores aos quando usado solventes tóxicos. Assim, insiste-se em priorizar sempre reações com viés *eco-friendly*.

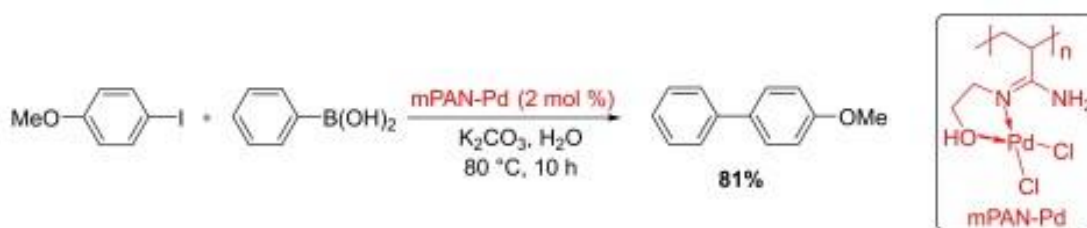
Outro ponto chave dos princípios da química verde é a utilização de catalisadores, sem os quais algumas reações simplesmente não ocorrem. A diminuição do tempo reacional, a minimização da geração de subprodutos e o uso de condições brandas de síntese são algumas das vantagens do emprego de catalisadores em etapas sintéticas. Dito isto, catalisadores para reações de acoplamento C-C visando condições que se adequem aos princípios de química verde são bastante investigados na literatura, principalmente no que se refere ao uso de solventes amigáveis e recuperação do metal.¹⁴

As reações de acoplamento mediada por paládio podem ser realizadas com emprego de sais, como acetato de paládio ou complexos organometálicos, como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0). Nestas reações é comum observar a desativação do metal, ocorrendo a agregação dos átomos de Pd e formação de Pd black, o que torna o processo pouco sustentável, tanto do ponto de vista econômico como ambiental.¹⁵

A fim de impedir a inativação dos catalisadores à base de paládio, diversos grupos de pesquisa desenvolveram diferentes estratégias como, por exemplo, o uso de solventes iônicos¹⁶ ou a fixação do Pd em suportes heterogêneos, sendo que esses atuam como ligantes ao metal evitando a formação de agregados de paládio indesejáveis, como por exemplo paládio Black.⁴ Assim, uma estratégia que vem sendo explorada é a associação do metal à uma matriz polimérica, de modo que a recuperação do catalisador seja facilitada, além da estabilização do metal frente a aglomeração bem como a possibilidade de emprego em condições mais verdes.

Em um exemplo recente, Sruthi e colaboradores modificaram a poliácridonitrila, polímero comercial, com a etanolamina, o qual foi posteriormente complexado com o metal, este foi utilizado como catalisador em reações de Suzuki, levando ao produto com alto rendimento mesmo em meio aquoso. O catalisador ainda pôde ser utilizado em 5 ciclos reacionais com pequena perda de eficiência catalítica (98% e 90% de rendimento no 1° e 5° ciclo, respectivamente), o processo é ilustrado na Figura 4.¹⁷

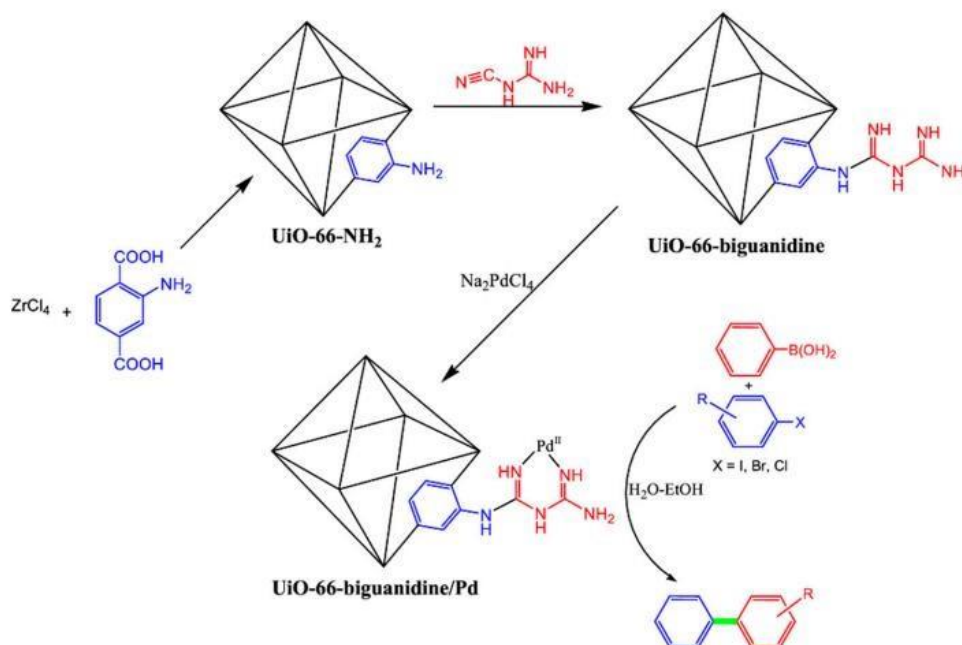
Figura 5 - Reação de Suzuki catalisada por um polímero modificado.



Fonte: Sruthi, P. R., Roopak, R. & Anas, S.¹⁷

Outros materiais também foram investigados para a imobilização de nanopartículas de paládio, como redes metaloorgânicas (MOFs). Estes compostos são redes de coordenação compostas por ligantes orgânicos que formam cavidades potenciais, ou seja, cavidades que podem atuar como sítios catalíticos ativos. Os MOFs são muito estáveis em altas temperaturas e suas propriedades físicas podem ser facilmente modificadas alterando a espécie metálica utilizada. Em um exemplo na literatura, um MOF foi utilizado como suporte de Pd, nomeado de UiO-66biguanidina/Pd. Ainda, sua capacidade de reutilização demonstrou-se ativa na reação do acoplamento Suzuki, como ilustrado na Figura 5.¹⁸

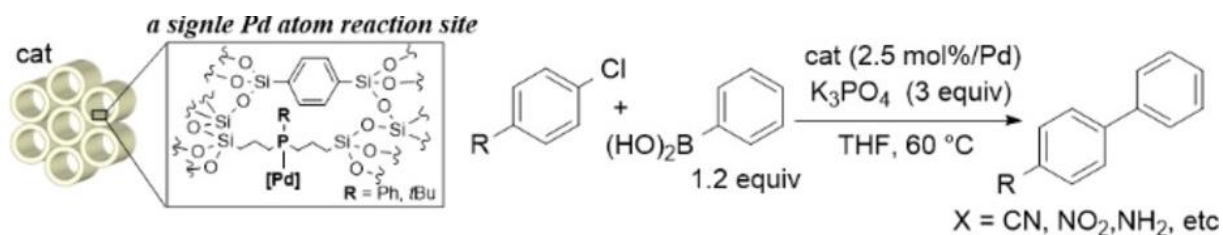
Figura 6 - Sequência da síntese do UiO-66-biguanidina/Pd.



Fonte: Veisi, H. *et al.*¹⁸

Outro grupo sintetizou um composto de organosílica mesoporosa periódica de fosfina, utilizando compostos bifuncionais com grupos alcoxissilil e fosfina, bis [3-(triethoxysilil)propil] fenilfosfina borano e bis[3-(triethoxysilil)propil]-terc-butilfosfina borano, e imobilizou Pd(0) na estrutura, obtendo o catalisador. Então, esse material foi aplicado como catalisador para reações de Suzuki, testando reações entre cloretos de arila e ácido fenilborônico, como ilustrado resumidamente na Figura 6.¹⁹

Figura 7 - Reação de Suzuki catalisada por Pd em organosílicas mesoporosas periódicas de fosfina.

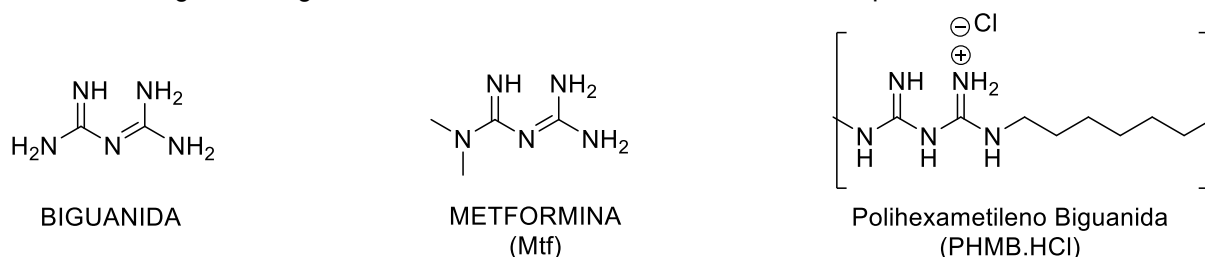


Fonte: Iizuka, K. et al. (2024).¹⁹

1.5 COMPLEXAÇÃO DE PALÁDIO COM BIGUANIDAS E SEU EMPREGO EM CATÁLISE

As biguanidas são moléculas orgânicas básicas (pK_a do ácido conjugado de 10 a 13) amplamente empregadas na síntese de heterociclos, como organocatalisadores e complexantes metálicos. Este grupo está presente no antidiabético metformina²⁰ e também no polímero polihexametileno biguanida (PHMB)²¹, vastamente empregado em solução aquosa como antisséptico (Figura 7).

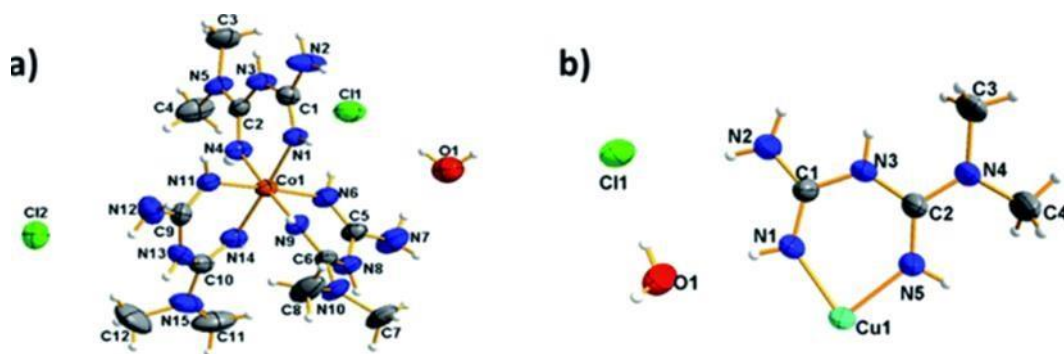
Figura 8 - Biguanida, Metformina e PHMB.HCl comercial, respectivamente.



Fonte: elaborados pela autora.

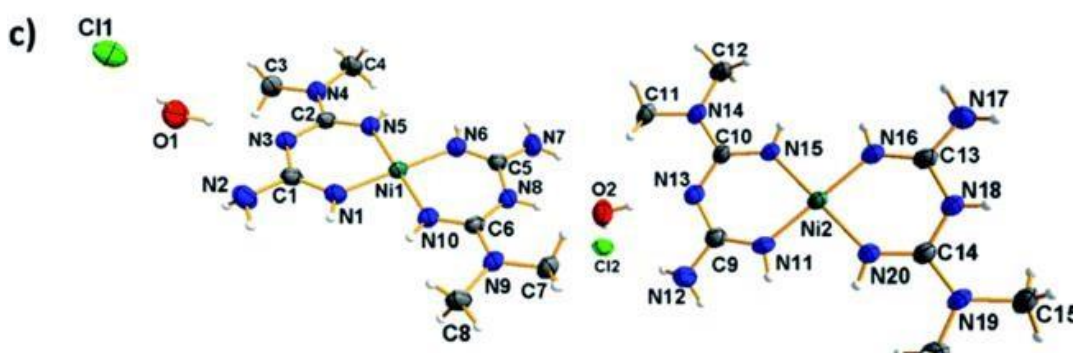
A formação de complexos com metais de transição geralmente ocorre através da formação de ligações bidentadas, sendo que diferentes proporções entre o ligante e o metal podem ser observadas. Por exemplo, sais de Co, Cu, Ni e Zn formam cristais na presença de dimetilbiguanida (Mfn). Para Co são necessárias três moléculas de Mfn para dar origem a uma estrutura octaédrica, para Cu mostrou-se necessário uma molécula, enquanto para Ni são necessárias duas.²²

Figura 9 - Complexo de Co complexado a três moléculas de Mfn em A, complexo de Cu complexado a uma em B.



Fonte: Villamizar-Delgado, S. *et al.* (2020).²²

Figura 10 - Complexo de Ni complexado a duas moléculas de Metformina.



Fonte: Villamizar-Delgado, S. *et al.* (2020).²²

O grupo biguanida também exibe alta afinidade por Pd. De fato, em 1986 reportou-se o uso de sulfato de biguanida $[(C_2H_9N_5).SO_4]$ para precipitação seletiva de íons Pd^{2+} na presença de diversos íons interferentes.²³ Baseando-se na formação de tais complexos, Schmitzer e colaboradores investigaram a metformina como ligante na reação de Suzuki e Sonogashira promovida por acetato de paládio²⁴. Os autores observaram que a metformina permite que a reação de acoplamento se proceda com sucesso em condições em que não foi observado formação de produto na ausência do ligante. Resultados similares foram observados na reação de Sonogashira. Porém, em ambas as reações se observou perda de atividade catalítica ao longo de usos sucessivos, sendo a reação de Sonogashira a mais impactada com o reuso.²⁴

Baseando-se na interação biguanida-Pd, diversos materiais decorados com grupos biguanida também já foram complexados ao metal buscando aumento da atividade catalítica. A estratégia comumente adotada de preparo do catalisador envolve a dispersão do material decorado com grupos biguanida em uma solução de sal de Pd^{2+} o qual é ligado ao suporte.²⁵ O centro metálico pode ser reduzido posteriormente com adição de hidrazina ou ainda *in situ*, ou seja, em meio reacional devido a presença dos reagentes/solventes.^{26,27} Os exemplos de estruturas são

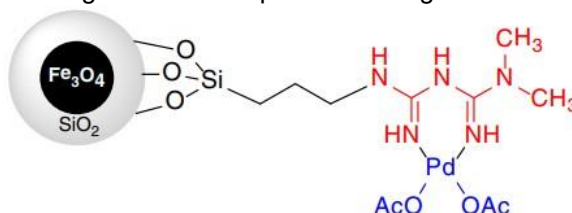
ilustrados na Figura 10 e 11, entretanto a preparação de tais materiais é relativamente complexa.

Figura 11 - Exemplos de materiais suporte com grupos biguanida pendentes para complexação com Pd: nanotubos de carbono



fonte: Beygzadeh, M., Alizadeh, A., Khodaei, M. M. & Kordestani, D.²⁶

Figura 12 - Nanopartículas magnéticas.



Fonte: Veisi, H., Khazaei, A., Safaei, M. & Kordestani, D.²⁷

Com base nas informações de outros autores estudadas, relacionadas à preparação e aplicação de diferentes materiais catalíticos, destaca-se o papel promissor de determinados grupos funcionais na estabilização de espécies reativas. Entre esses grupos, o grupo biguanida tem demonstrado um efeito positivo notável na estabilização de espécies de paládio, o que o torna um grupo de interesse significativo no desenvolvimento de novos catalisadores. Nesse contexto, propõe-se aqui explorar a possibilidade de o polímero PHMB (polihexametileno biguanida) atuar como um ligante ao paládio em reações de acoplamento carbono-carbono (C-C), preparando assim um pré-catalisador heterogêneo para tais reações. Essa abordagem é inovadora, uma vez que a aplicação do PHMB como ligante ao paládio em reações de acoplamento cruzado ainda não foi investigada na literatura científica. Tal estudo pode abrir novas perspectivas para o uso desse polímero, potencialmente ampliando suas aplicações no campo da catálise e contribuindo para o avanço de processos químicos mais eficientes e seletivos.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal do projeto é avaliar o efeito do polímero PHMB como ligante de espécies de paládio visando o aumento ou melhora da manutenção da atividade catalítica deste elemento em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura e Sonogashira.

3 METODOLOGIA

Este projeto foi desenvolvido no Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais (LACFI – UFSC), sob supervisão do professor Bruno Silveira de Souza e do doutorando Mateus Henrique Keller.

3.1 MATERIAIS E REAGENTES

Para a execução do projeto, foram utilizados os solventes isopropanol e acetato de etila, de grau PA. Os reagentes NaOH, trietilamina, ácido fenilborônico, 4-bromoacetofenona, fenilacetileno, 4-iodoacetofenona, tetracloropaladato de potássio foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Os compostos 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol e 4-etinil-benzoato de metila foram preparados e disponibilizados pela doutoranda Débora Kélen Silva da Conceição.

A polihexanida (PHMB) foi cedida pela empresa Polyorganic Tecnologia LTDA com o nome comercial de Polybac PHMB, o qual consiste de uma solução aquosa do polímero com concentração 21 g por 100 ml (21% m:v). A solução do polímero apresenta pH 7,0, indicando tratar-se do cloridrato do polímero, cuja massa da unidade monomérica é 219,4 g.mol⁻¹ (Figura 8).

3.2 EQUIPAMENTOS

3.2.1 Carousel 12 Plus Reaction Station

Para as reações de Suzuki e Sonogashira, utilizou-se o reator Carousel 12 Plus. O equipamento oferece uma ampla faixa de temperatura e agitação, além de possibilitar o fluxo de gás contínuo a ele. Nesse caso, experimentos catalíticos foram conduzidos em frascos reacionais, aquecidos em temperaturas até 80 °C e com agitação em até 500 rpm.

3.2.2 Análise por Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

Para a análise por espectrofotometria na região do UV-Vis, foi utilizado o equipamento da marca Varian, modelo Cary 50, no modo Scan. Para o acompanhamento da reação de Suzuki-Miyaura, foram construídas curvas de calibração da bifenila, 4-bromoacetofenona e 4-acetilbifenila. Os comprimentos de onda cuja absorção seja máxima dos compostos (λ_{max}) são em 250, 255 e 283 nm, respectivamente.

3.2.3 Análise por Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR)

As análises de FTIR foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC pela técnica Jucélia Beatriz Dario. As amostras sólidas foram preparadas em pastilhas de KBr e as bandas analisadas estão na faixa de 4000-400 cm^{-1} .

3.2.4 Análise por Espectrometria de Absorção Atômica por Chama (FAAS)

As análises de FAAS foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC pela técnica Jucélia Beatriz Dario. As amostras foram preparadas pesando 10 mg do sólido, digerido em água régia (3 HCl:1 HNO₃) e avolumadas em água deionizada.

3.2.5 Análise por Espectrometria de Massas com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS)

As análises foram gentilmente realizadas no Laboratório de Espectrometria Atômica e de Massa (LEMA), no Departamento de Química - UFSC, pelo professor

Eduardo S. Chaves. Para o preparo dessas, seguiu-se o mesmo procedimento realizado para as amostras enviadas ao FAAS.

3.2.6 Análise por Ressonância Magnética Nuclear (^1H RMN)

As análises de FAAS foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Para o preparo delas, pesou-se 10 mg do sólido e avolumou-se em 700 μL de clorofórmio deuterado (CDCl_3). Destaca-se que, essa análise foi feita para os produtos de acoplamento cruzado e não para os catalisadores preparados.

3.3 CONVERSÃO DA REAÇÃO SM VIA ESPECTROSCOPIA UV-VIS

O método empregado para calcular a conversão dos reagentes em produtos na reação de Suzuki-Miyaura entre 4-bromoacetofenona e ácido fenilborônico é baseado na razão entre as absorptividades molares (ϵ) do reagente 4-bromoacetofenona e produto 4-acetilbifenila, chamado de R teórico.

Para tanto, primeiramente foram determinados os valores de ϵ em 283 e 255 nm do reagente e produto em isopropanol utilizando moléculas puras disponíveis no laboratório. Esses comprimentos de onda foram escolhidos pois são os máximos de absorção para o produto (283 nm) e reagente (255 nm). Portanto, a relação entre as absorbâncias nesses comprimentos de onda está relacionada com o progresso da reação.

Assumindo-se que concentração do reagente (CR) e concentração do produto (CP) varia de 0 a 100, é possível estabelecer a Equação 1.

Equação 1 - Variação de R em função de CR, CP e absorptividades molares.

$$y(\text{teórico}) = \frac{\epsilon(\text{reagente em 283 nm}).\text{CR} + \epsilon(\text{produto em 283 nm}).\text{CP}}{\epsilon(\text{reagente em 255 nm}).\text{CR} + \epsilon(\text{produto em 255 nm}).\text{CP}}$$

Substituindo então os valores de absorptividades molares, obtém-se:

$$y(\text{teórico}) = \frac{\epsilon(1498).\text{CR} + \epsilon(22617).\text{CP}}{\epsilon(18948).\text{CR} + \epsilon(7839).\text{CP}}$$

E quando a reação converter o máximo do reagente em produtos possível:

$$y = \frac{\varepsilon(1498). 0 + \varepsilon(22617). 100}{\varepsilon(18948). 0 + \varepsilon(7839). 100} = 2,881$$

E, pelo contrário, quando não houver a conversão dos reagentes em produto:

$$y = \frac{\varepsilon(1498). 100 + \varepsilon(22617). 0}{\varepsilon(18948). 100 + \varepsilon(7839). 0} = 0,079$$

A partir da equação, pôde-se conhecer quais seriam os valores mínimos e máximos para os R teóricos. Então, com base nesses valores e nos supostos valores de consumo do reagente e formação de produto, construiu-se uma tabela que foi utilizada como referência durante as reações, pois este Y teórico será comparado ao Y experimental, para a determinação do rendimento nas reações de SM.

Tabela 1 - Tabela de referência para o rendimento reacional SM.

Concentração % da 4-bromoacetofenona (CR)	Concentração % da 4-acetilbifenila (CP)	R teórico	Rendimento/ (%)
0	100	2,88	100
5	95	2,56	95
10	90	2,29	90
15	85	2,04	85
20	80	1,82	80
30	70	1,45	70
40	60	1,15	60
50	50	0,90	50
60	40	0,68	40
70	30	0,50	30
80	20	0,34	20
90	10	0,20	10
95	5	0,13	5
100	0	0,08	0

Fonte: elaborado pela autora.

3.4 PREPARAÇÃO DOS CATALISADORES

A preparação dos catalisadores consiste em complexar o paládio aos grupos nitrogenados do polímero, a partir da mistura do sal metálico (K_2PdCl_4) com o a solução comercial PHMB. Foram preparados três materiais em duas condições estequiometrias distintas, sendo dois com estequiometria 1,4:1 metal:ligante (leve excesso de metal) e outro com estequiometria 1:4,8 metal:ligante (excesso de ligante). Com essas variações, busca-se estudar qual o material mais eficiente, nas melhores condições reacionais. Por isso, faz-se uma tabela para melhor identificação de cada material e como se deu seu preparo, ilustrado na Tabela 2. E na Figura 13, ilustra-se as vidrarias utilizadas para o preparo dos materiais, sendo o sistema de agitação magnética, para o PHMB/Pd 01 e o refluxo para o PHMB/Pd 02 e 03.

Tabela 2 - Informações dos materiais a serem preparados

Material	Estequiometria (ligante:metal)	Condições de preparo
PHMB/Pd 01	1 : 1,4	Agitação magnética, em temperatura ambiente, por 24h.
PHMB/Pd 02	1 : 1,4	Refluxo por 6 horas
PHMB/Pd 03	4,8 : 1	Refluxo por 6 horas

Fonte: elaborado pela autora.

3.4.1 Preparação do material PHMB/Pd-01

Este material catalítico, consiste em uma estequiometria 1:1,4 (ligante: metal). Inicialmente, 816 mg de K_2PdCl_4 (2,5 mmol) foram dissolvidos em 25 ml de água deionizada. Paralelamente, pesou-se 2,0 g de PHMB 21% (1,75 mmol) e dissolveu-se para 25 mL com adição de água deionizada. Em seguida, agitou-se a solução de PHMB mecanicamente com um agitador magnético a temperatura ambiente, e posteriormente foi gotejado lentamente a solução de metal sobre a solução polimérica utilizando-se um funil de adição. Com as primeiras gotas adicionadas, observou-se a formação de um precipitado marrom. Após 24 horas de agitação magnética, separou-se o sólido formado (PHMB/Pd) do sobrenadante por centrifugação. Lavou-se o sólido sequencialmente com água, isopropanol e acetona. Secou-se o PHMB/Pd em alto vácuo por 8 horas e armazenou-se em um dessecador para utilização posterior.

3.4.2 Preparação do material PHMB/Pd 02

Este material consiste em uma estequiometria de 1:1,4 (ligante: metal). Inicialmente, 165 mg de K_2PdCl_4 (0,5 mmol) foram dissolvidos em 5 ml. Paralelamente, pesou-se 400 mg de PHMB 21% (0,35 mmol) e dissolveu-se em 5 ml de água deionizada. As soluções foram misturadas e refluxadas durante 6 horas. Após esse período de refluxo, separou-se o sólido formado (PHMB/Pd) do sobrenadante por centrifugação, sendo o material posteriormente lavado com água, isopropanol e éter, nesse caso optou-se pelo éter devido seu menor ponto de ebulição. Por fim, secou-se o PHMB/Pd na estufa e armazenou-se em um dessecador para utilização posterior.

3.4.3 Preparação do material PHMB/Pd-03

Este material consiste em uma estequiometria de 4,8:1 (ligante: metal). O procedimento é análogo ao do item 3.4.2, com diferenças nas quantidades de reagentes: 150 mg de K_2PdCl_4 (0,46 mmol) e 2,30 g de PHMB 21% (2 mmol).

3.5 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS PREPARADOS

Os materiais foram enviados para Central de Análises do Departamento de Química, para determinação do teor de Pd por espectroscopia de absorção atômica com chama (FAAS) e espectroscopia no infravermelho (FTIR). Ainda, em função de problemas técnicos com o equipamento de FAAS, também foi realizada uma análise por espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), sendo essa executada pelo grupo do Prof. Eduardo Chaves do DQ-UFSC.

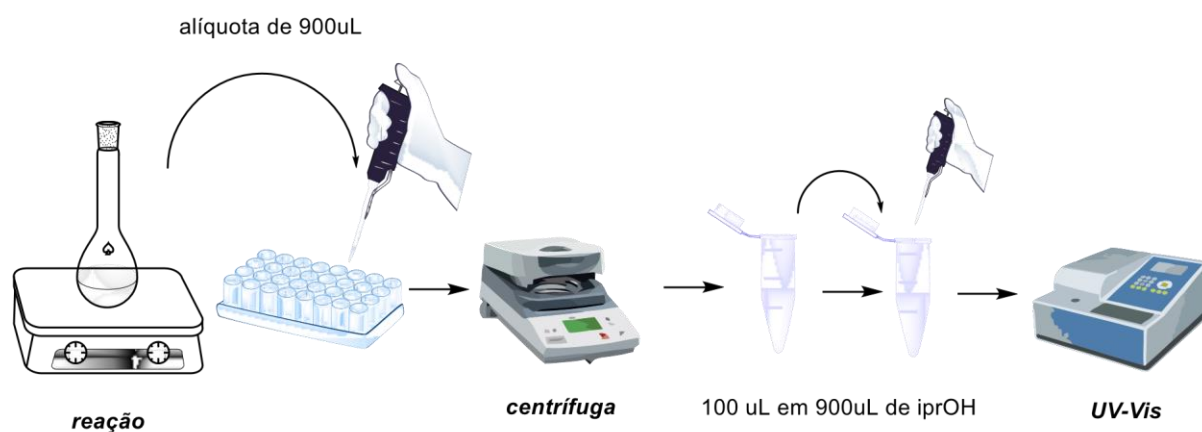
Para as análises ICP-MS, 2 mg dos catalisadores foram digeridos em 1 ml de água régia (3 HCl:1 HNO₃ v:v) seguido de diluição em água. Esse procedimento foi realizado em duplicata. Os valores de Pd presentes nos materiais são expressos em % Pd m:m.

3.6 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO-CRUZADO

3.6.1 Cinética avaliada para as reações de Suzuki

Para verificar o tempo reacional para as reações de Suzuki, fez-se um estudo cinético da mesma. Na primeira meia-hora de reação, alíquotas eram tiradas de 5 em 5 minutos, diluídas 10 vezes em isopropanol. Primeiro tirou-se alíquotas de 900 μL da mistura reacional, levou-se para a centrifugação, e 100 μL desta solução centrifugada era diluída em 900 μL de iPrOH. Esta solução foi então transferida para uma cubeta de quartzo para leitura no equipamento UV-Vis. O procedimento é ilustrado na figura abaixo.

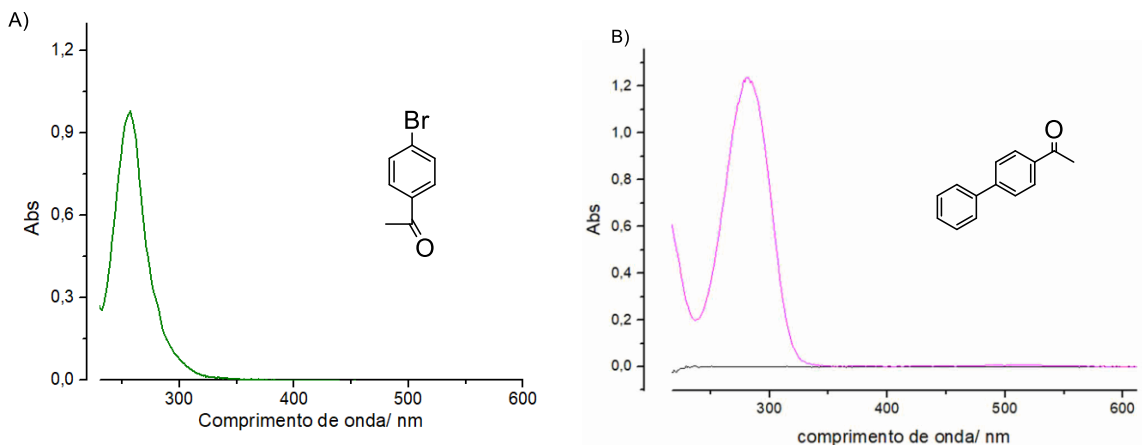
Figura 13 - Procedimento para a leitura das alíquotas, no UV-Vis.



Fonte: elaborado pela autora.

Sabe-se que o reagente 4-bromoacetofenona apresenta uma absorção característica em 255 nm, enquanto o produto 4-acetilbifenila exibe absorção em 283 nm. A Figura 13 apresenta os espectros de absorção correspondentes ao reagente e ao produto, destacando as diferenças nas propriedades espectroscópicas de cada composto.

Figura 14 - Espectro do reagente em A e do produto em B.

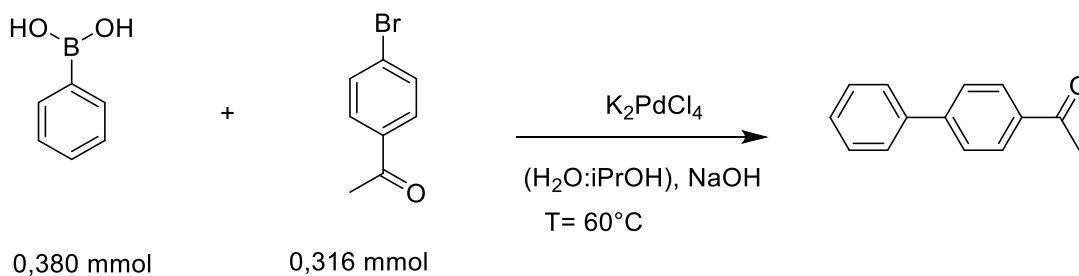


Fonte: Elaborado pela autora.

3.6.2 Reação de Suzuki-Miyaura com o sal K_2PdCl_4

De modo a avaliar se o PHMB é de fato um bom estabilizante para as espécies reativas de Pd, realizou-se a reação de Suzuki-Miyaura, em condições similares ao trabalho da referência⁴, diretamente com o sal K_2PdCl_4 na ausência do polímero. Em um tubo reacional, pesou-se 2,42 mg do sal (0,0074 mmol, 2,3 mol% em relação a 4-bromoacetofenona), 46,63 mg $PhB(OH)_2$ (0,382 mmol) e adicionou-se os solventes e a base: 3,0 ml de iPrOH, 4,25 mL de H_2O e 660 μl de uma solução NaOH 0,96 mol.L⁻¹. Levou-se o tubo ao reator para homogeneizar e estabilizar a temperatura. Por fim, assim que estabilizou a temperatura a 60 °C, adicionou-se 63,04 mg de 4-bromoacetofenona (0,316 mmol) e iniciou-se a reação, a qual foi mantida por 2 horas. No Esquema 1, mostra-se a reação resumida da preparação da 4-acetilbifenila, utilizando o sal de paládio como catalisador.

Esquema 1 - Preparação da 4-acetilbifenila utilizando o sal K_2PdCl_4 .



Fonte: elaborado pela autora.

3.6.3 Reação de Suzuki-Miyaura PHMB/Pd 01

Realizou-se procedimento análogo ao do item 3.6.2, substituindo o K_2PdCl_4 por 3 mg de PHMB/Pd 01, o que corresponde a 2,2 mol% de metal. A reação foi mantida a 60 °C por 2 horas.

3.6.4 Reação de Suzuki-Miyaura PHMB/Pd 02

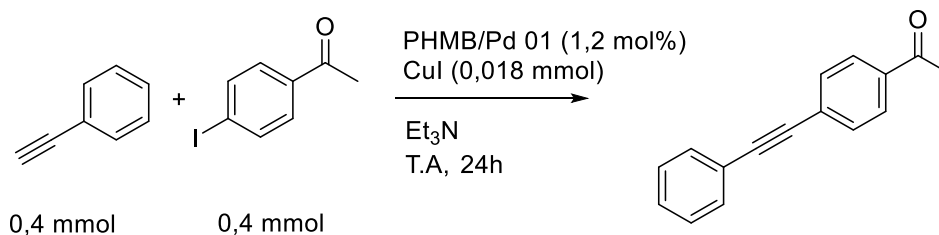
Realizou-se procedimento análogo ao do item 4.6.1, substituindo o PHMB/Pd 01 por 6 mg de PHMB/Pd 02, o que corresponde a 4,0 mol% de Pd. Além disso, a temperatura reacional foi aumentada para 80 °C já que não houve conversão a 60 °C.

3.6.5 Reação de Suzuki-Miyaura PHMB/Pd 03

Para este material, seguiu-se as mesmas condições reacionais das reações anteriores, porém para essa reação aplicou-se tanto a 60 °C quanto a 80 °C. Além disso, alterou-se a quantidade de catalisador para 6 e em seguida 9 mg e mesmo assim não houve formação de produto. Tendo em vista que, essa reação foi feita em duplicata, por 6 horas como também por 24 horas.

3.6.6 Reação de Sonogashira para formação da 4'-(etinil-fenil)acetofenona

Para a reação de Sonogashira, adicionou-se em um tubo reacional 40,5 mg de fenilacetileno (0,4 mmol), 2 mg do PHMB/Pd01 (1,22 mol% de Pd) e 2,5 mL de Et_3N sob agitação e argônio, pois para essa reação é necessário o fluxo de gás para garantir uma atmosfera mais estável durante o processo. Posteriormente, adicionou-se 3,5 mg de CuI (0,0128 mmol) e 98,3 mg de 4-iodoacetofenona (0,4 mmol), acrescentado mais Et_3N (2,5 mL). Por fim, mantém-se a mistura em agitação por 24h, em temperatura ambiente. O esquema reacional é apresentado abaixo, no Esquema 2.

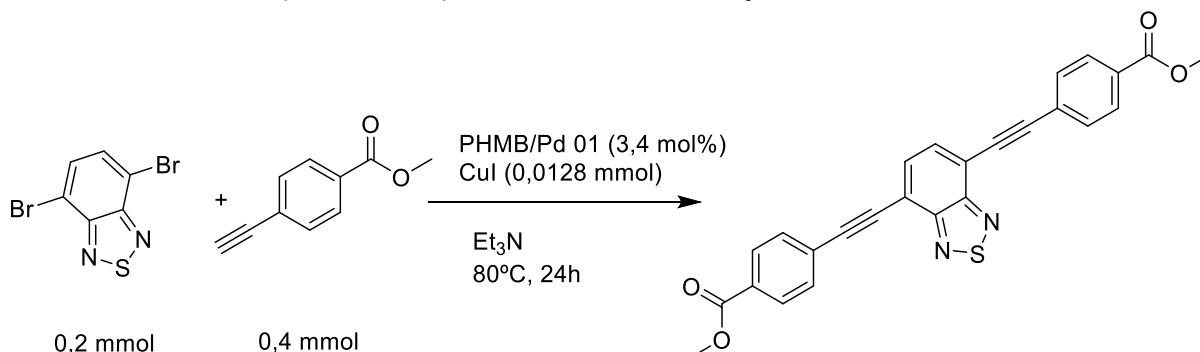


Fonte: elaborado pela autora.

3.6.7 Reação de Sonogashira para formação da BTD-Éster

Para a reação de Sonogashira, pesou-se 65 mg da 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol (0,2 mmol), 2,8 mg do catalisador 01 (3,4 mol% de Pd) e adicionou-se 2,5 mL de Et₃N. Em seguida, passou-se fluxo de gás inerte com agitação mecânica contínua, por 10 minutos. Depois, 64 mg do 4-etinil-benzoato de metila (0,4 mmol), 3,5 mg do CuI (0,0128 mmol) e mais 2,5 mL da Et₃N, e novamente o fluxo de gás com agitação mecânica contínua, por mais 10 minutos. Por fim, manteve-se a mistura a 80 °C, por 24h.

Esquema 3 - Esquema reacional da formação da BTD-Éster.



Fonte: elaborado pela autora.

3.7 REUSO

Um dos principais objetivos do trabalho é desenvolver um catalisador que seja ativo em reações de acoplamento cruzado com a possibilidade de reutilização. Por isso, a reciclabilidade dos materiais PHMB/Pd 01, PHMB/Pd 02 e o sal K₂PdCl₄, foi avaliada e comparada nas reações de SM. O procedimento para o reuso dos catalisadores foi o mesmo para todas as reações, e consiste basicamente de duas etapas: remoção do sobrenadante reacional, etapa facilitada devido a

heterogeneidade do meio, e a lavagem do catalisador - não sendo necessário a secagem.

Então, de maneira detalhada, após o tempo de reação o conteúdo total reacional era centrifugado, ocasionando formação de um sólido precipitado, que se trata do catalisador insolúvel, e uma fase sobrenadante. Essa fase superior, era removida com auxílio de uma pipeta Pasteur e reservado para possíveis análises, pois nesta fase encontra-se a 4-acetil-bifenila, sais, solventes e subprodutos. Já com catalisador, para iniciar o processo de lavagem, avolumou-se à 30 mL de H₂O e iPrOH (1:1), agitava-se mecanicamente, com o equipamento Vórtex, e o retornava à centrífuga, para em seguida remover o sobrenadante novamente – processo feito de 2-3 vezes.

Depois do material estar devidamente ausente de impurezas, ele era transferido para o tubo que será feito a próxima reação. E então, bastava adicionar ao tubo os demais reagentes e solventes, repetindo o processo da reação de Suzuki.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 CARACTERIZAÇÕES DOS MATERIAIS PREPARADOS

4.1.1 Teor de Pd nos catalisadores

A tabela 3 mostra os teores de Pd nos catalisadores preparados nas diferentes condições. O teor é bastante semelhante para PHMB/Pd 01 e 02, indicando que a temperatura não afeta significativamente o processo de complexação com o PHMB. Por outro lado, o material PHMB/Pd 03, preparado com excesso de PHMB, apresenta, como esperado, um teor menor de Pd.

Tabela 3 - Teores de Pd nos catalisadores preparados.

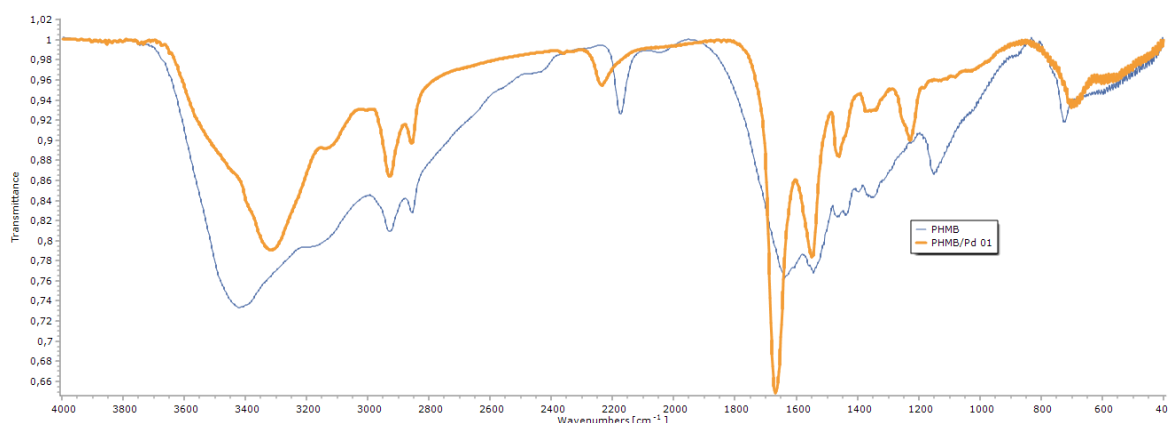
Material	Técnica	% Pd (m:m)
PHMB/Pd 01	FAAS	26,0
PHMB/Pd 02	ICP-MS	22,6
PHMB/Pd 03	FAAS	13,5

Fonte: elaborado pela autora.

4.1.2 Caracterização FTIR do PHMB e dos materiais preparados

Foram realizadas análise de espectroscopia no infravermelho para os materiais PHMB/Pd 01 e 03 a fim de obter informações acerca de sua estrutura química. Destaca-se que, para o material 02 também foi feito análise de FTIR porém o resultado foi de baixa qualidade entregando dificuldade na sua interpretação, por isso a ausência. Realizou-se também a análise do PHMB a partir da secagem da solução comercial do polímero. A Figura 15, mostra o espectro de IV do PHMB/Pd 01 e PHMB. Tomando como base os espectro reportado para o sulfato de biguanida,²⁸ destacam-se as seguintes bandas observadas no PHMB relacionadas ao grupo nitrogenado: estiramentos N-H por volta de 3400 cm^{-1} , estiramento C=N em 1680 cm^{-1} , estiramento N-C-N em por volta de 1470 cm^{-1} , estiramento C-N em por volta de 1170 cm^{-1} . Além desses sinais, outros, não observados no sulfato de biguanida, podem ser destacados, como os relacionados ao estiramento C-H da cadeia alquílica por volta de $3000\text{ a }2800\text{ cm}^{-1}$, e o sinal em aproximadamente 2180 cm^{-1} que pode ser relativo a um grupo nitrila no final da cadeia e que é remanescente do precursor dicianamida utilizado.³¹ Já no espectro do PHMB/Pd 01 vários sinais relacionados ao grupo biguanida são deslocados, o que é um forte indício de que de fato houve algum tipo de coordenação entre o grupo biguanida do PHMB e o íon Pd^{2+} .

Figura 15 - Espectro de Infravermelho do material polimérico do PHMB (linha azul) e PHMB/Pd 01 (linha amarela).



Fonte: Espectro FTIR obtido pela autora.

Já o espectro de FTIR do material preparado com excesso de ligante (PHMB/Pd 03) é muito mais similar ao do PHMB, o que é de se esperar já que utilizou-se excesso

do ligantes. O único sinal significativamente alterado é relativo ao estiramento C-N por volta de 1170 cm^{-1} que após a complexação é deslocado para 1210 cm^{-1} .

Figura 16 - Espectro de Infravermelho do material polimérico do PHMB (linha azul) e PHMB/Pd 03 (linha amarela).



Fonte: Espectro FTIR tratado pela autora, no Spectragryph.

4.2 POSSÍVEIS ESTRUTURAS DOS MATERIAIS PREPARADOS

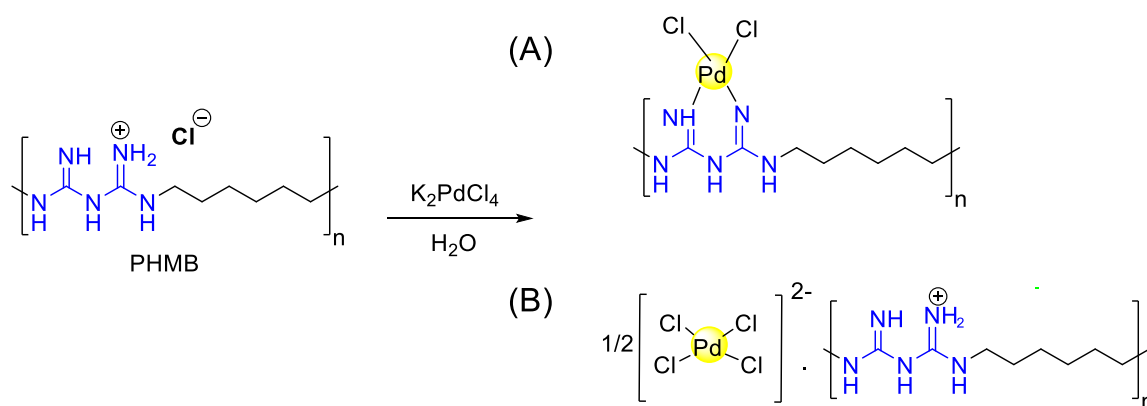
A estrutura dos materiais sintetizados é algo de grande interesse pelo grupo, pois é ela quem explica a interação do metal com os ligantes, o que pode afetar a performance do material nas reações de acoplamento cruzado.

Na síntese do primeiro material, utilizou-se cerca de 1,4 para 1 do sal de Pd^{2+} em relação ao PHMB, com mistura a temperatura ambiente. Sabe-se que, pelos estudos da química inorgânica, a complexação de cloreto em metais é muito comum em temperatura ambiente ou pouco acima dela, devido à força do ligante cloreto não ser tão forte, pois encontra-se no início da série espectroquímica. E além disso, segundo os estudos do eletromagnetismo, as cargas opostas tendem a se aproximar e criar uma interação chamada de atração elétrica, interação que ocorre devido ao campo elétrico gerado pelas cargas, onde uma carga positiva e uma negativa exercem forças de natureza oposta, mas de mesma intensidade, entre si, fenômeno descrito pela Lei de Coulomb.

Duas propostas de estruturas estão mostradas no Esquema 4. Na estrutura A o íon paládio encontra-se diretamente coordenado ao PHMB, já em B ocorre uma interação puramente eletrostática entre o íon tetracloropaladato e o PHMB. A partir da análise de infravermelho, propõe-se que a estrutura A é a mais plausível. Isto

também está de acordo com o teor de 26 % (m:m) de paládio. Admitindo-se que o número de mol de cloreto é o dobro do número de mol do paládio, pode-se concluir que há uma proporção 1:1 entre os grupos biguanida do PHMB e o íon paládio, o que suporta a estrutura A. Já no PHMB/Pd 02, onde empregou-se elevada temperatura para preparação, pode ter ocorrido a troca entre os ligantes cloretos e a água presente. Porém análises mais detalhadas precisam ser realizadas para confirmar essa hipótese.

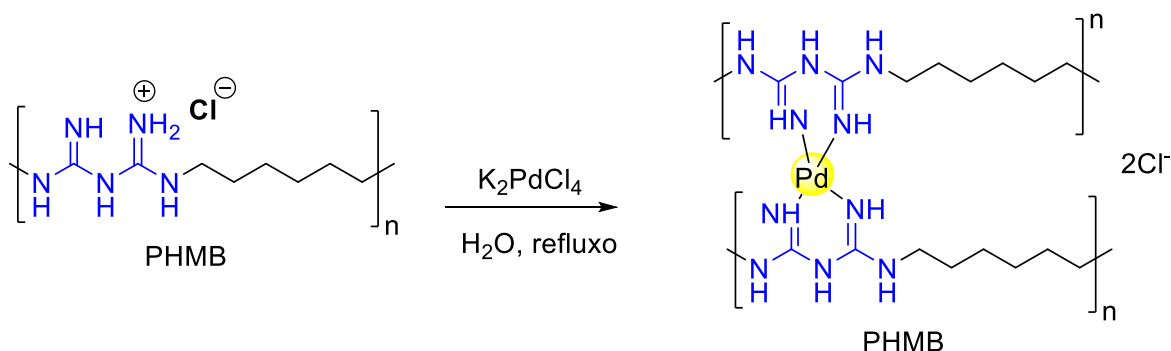
Esquema 4 - Possíveis estruturas do PHMB/Pd 01. Em A os íons Pd^{2+} ligam-se de forma covalente aos grupos biguanida do PHMB. Em B, ocorre uma interação eletrostática entre os íons tetracloropalaadato (carga -2) e o PHMB.



Fonte: elaborado pela autora.

Por fim, no terceiro material, a síntese foi conduzida com uma razão estequiométrica de 4,8:1 (ligante:metal). Assim, em função do excesso de polímero em relação ao sal, é mais provável que ocorra a complexação de mais de um grupo biguanida com o átomo de paládio, conforme estrutura idealizada no Esquema 5. Essa proposta está baseada no menor teor de Pd presente (13,5 %). Esclarece-se que o teor de Pd esperado para uma estrutura igual a do esquema seria de aproximadamente 18%, indicando a presença de vários grupos biguanida não coordenados ao metal.

Esquema 5 - Estrutura idealizada para o PHMB/Pd 03. A estrutura real apresenta grupos biguanida não coordenados ao metal.



Fonte: elaborado pela autora.

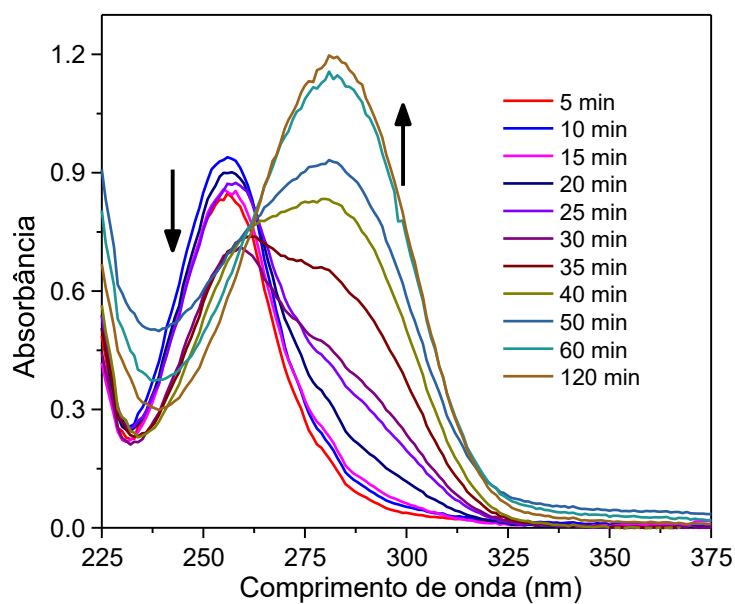
Essas possíveis estruturas podem ser elucidadas de forma mais precisa por meio de uma caracterização aprofundada do material. Técnicas como espectroscopia Raman, para identificar modos vibracionais característicos das ligações químicas, XPS (Espectroscopia de Fotoelétrons por Raios X), para determinar a composição química da superfície e os estados de oxidação dos elementos, e Termogravimetria (TG), para avaliar as diferentes estabilidades térmicas, são recomendadas para uma análise detalhada.

4.3 CINÉTICA AVALIADA PARA AS REAÇÕES DE SUZUKI

Inicialmente investigou-se a atividade dos catalisadores em cinéticas reacionais a fim de determinar o tempo necessário para a reação se completar. Assim, realizaram-se leituras de alíquotas tiradas da reação, no equipamento UV-Vis, em um curto intervalo de tempo entre elas.

Espectros semelhantes foram obtidos nas outras cinéticas com os demais catalisadores. Como visualizado na Figura 16, notou-se que, ao passar do tempo ocorre aumento da banda em 283 nm, correspondente ao produto 4-acetil-bifenila, e a diminuição da banda em 225 nm, correspondente ao reagente 4-bromoacetofenona.

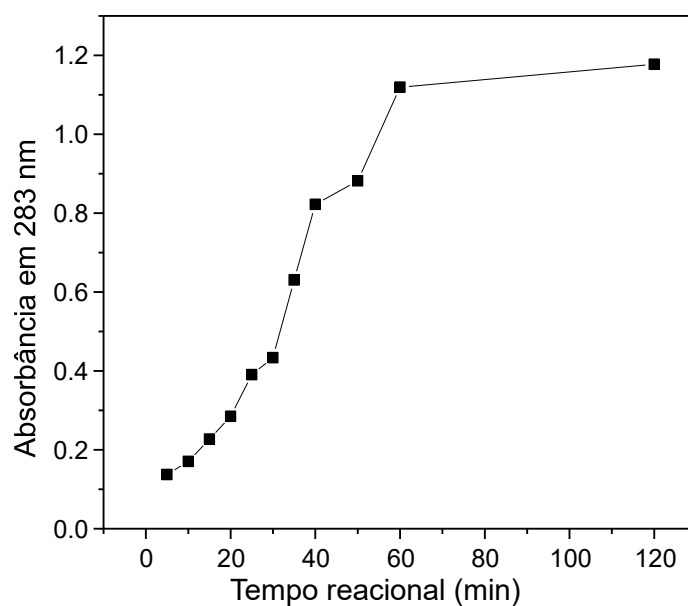
Figura 17 - Espectro da 4-bromoacetofenona e formação da 4-acetilbifenila para o catalisador PHMB/Pd 01.



Fonte: elaborado pela autora.

Plotando a absorbância relativa ao produto em função do tempo notou-se que a taxa de formação de produto é ascendente até 60 min, sendo que a reação se encerra próximo de 120 min, como mostra-se na Figura 17.

Figura 18 - Absorbância em 283 nm em função do tempo reacional.



Fonte: elaborado pela autora.

Buscando maior precisão e exatidão analíticas, foi feita a amostragem e a leitura no UV-Vis em triplicatas ao fim de 120 minutos reacionais, nomeadas de A, B e C. Assim, foram obtidos os espectros sendo as absorbâncias em 282 nm, correspondente ao produto, e 255 nm, correspondente à 4-bromoacetofenona, disponibilizadas na Tabela 4. Nota-se que os valores variam consideravelmente, indicando que a leitura da absorbância por si só não permite calcular o rendimento com grande precisão. Por outro lado, conforme mostrado na última coluna à direita, as razões de absorbância nesses dois comprimentos de onda não são afetadas significativamente, mostrando que essa técnica permite o cálculo preciso da conversão.

Tabela 4 - Absorbâncias em 282 e 255 nm para três alíquotas do meio reacional para a reação catalisada por PHMB/Pd 01.

Alíquota	Absorbância em 282 nm	Absorbância em 255 nm	Razão abs 282/255
A	1,2169	0,5259	2,31
B	1,0760	0,4649	2,31
C	0,9895	0,4189	2,36

O valor médio da razão das absorbâncias é de 2,33. Ao verificar na **Tabela 1**, este encontra-se entre 90 a 91% de conversão em produto, sendo um excelente rendimento reacional.

Esse procedimento foi adotado para estimar a conversão após 120 min para a reação envolvendo o PHMB/Pd 02 (80 °C) e K₂PdCl₄ (60 °C), onde para ambos observou-se valores de rendimento muito próximos aos da Tabela 4, nos primeiros ciclos. Já o material PHMB/Pd 03 foi avaliado tanto a 60 como a 80 °C, sendo que em nenhuma das reações observou-se formação do produto.

4.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DO PRODUTO DA REAÇÃO DE SUZUKI (H¹ NMR)

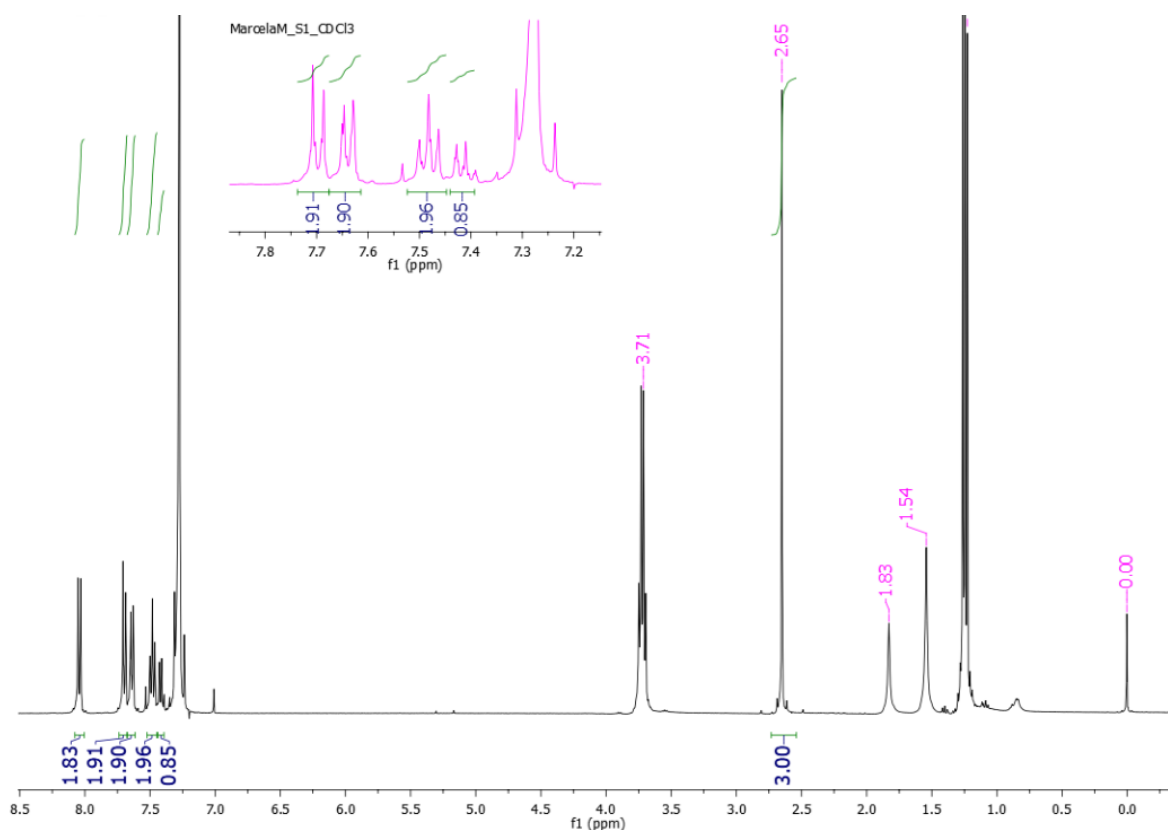
De modo a corroborar o rendimento indicado pela técnica de UV-Vis, ao final da reação envolvendo o estudo cinético com o material PHMB/Pd 01, a mistura foi centrifugada, removeu-se o sobrenadante e o mesmo foi extraído utilizando-se acetato de etila. Após remoção do solvente por evaporação à pressão reduzida, o sólido obtido

foi dissolvido em CDCl_3 e submetido a análise de ressonância magnética de hidrogênio de modo a confirmar a presença do produto esperado e ausência dos reagentes.

O espectro de ^1H NMR do produto encontra-se na Figura 22. O singlete referente a metila da 4-bromoacetofenona apresenta deslocamento químico de 2,59 ppm, enquanto que, a metila correspondente da 4-acetilbifenila apresenta sinal em 2,64 ppm, segundo as referências.^{29,30} O fato de que somente foi observado o sinal relativo à 4-acetilbifenila indica conversão completa do reagente limitante em produto.

Outros sinais que confirmam a formação do produto esperado são referentes aos hidrogênios no anel aromático, como os sinais em 7,7 ppm que são referentes aos 2 hidrogênios orto ao grupo acetil. Importante destacar que a proporção entre o sinal da metila e os hidrogênios aromáticos é de aproximadamente 3 para 9. Os demais sinais observados são referentes ao solvente de análise (em 7,29 ppm), água (em 1,54 ppm) e impurezas, como os sinais em 1,22 ppm, 1,83 ppm e 3,71 ppm que são associados à presença de etanol como impureza, possivelmente resíduo já presente no tubo utilizado para análise.

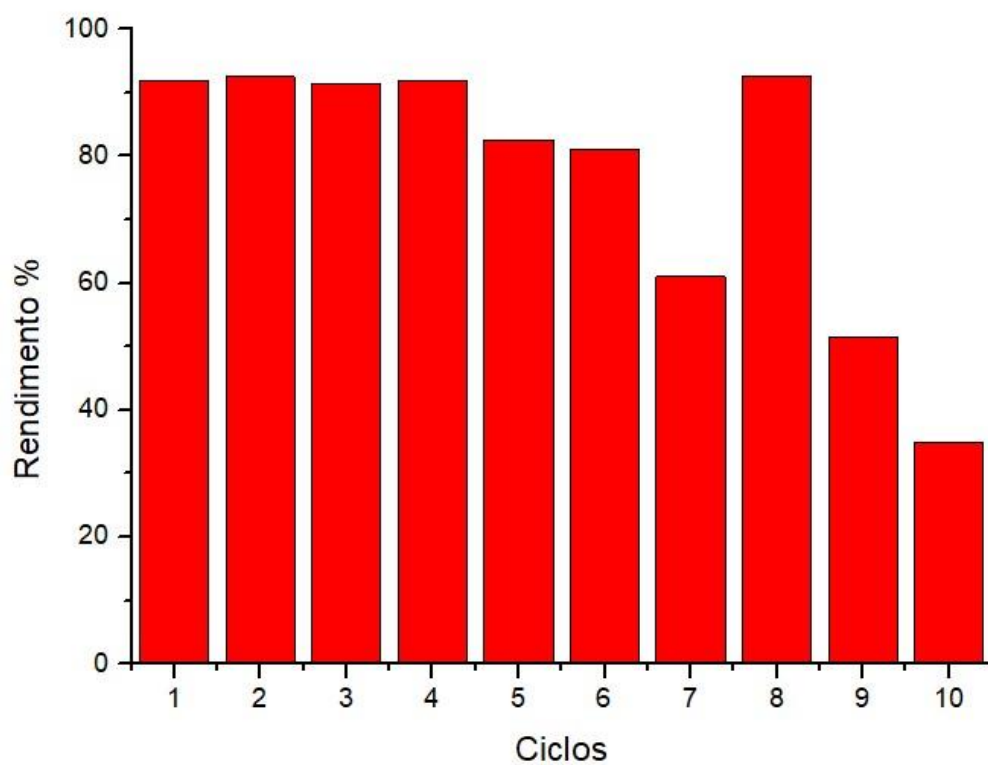
Figura 19 - Espectro do produto 4-acetilbifenila. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



4.5 REUSOS DOS CATALISADORES

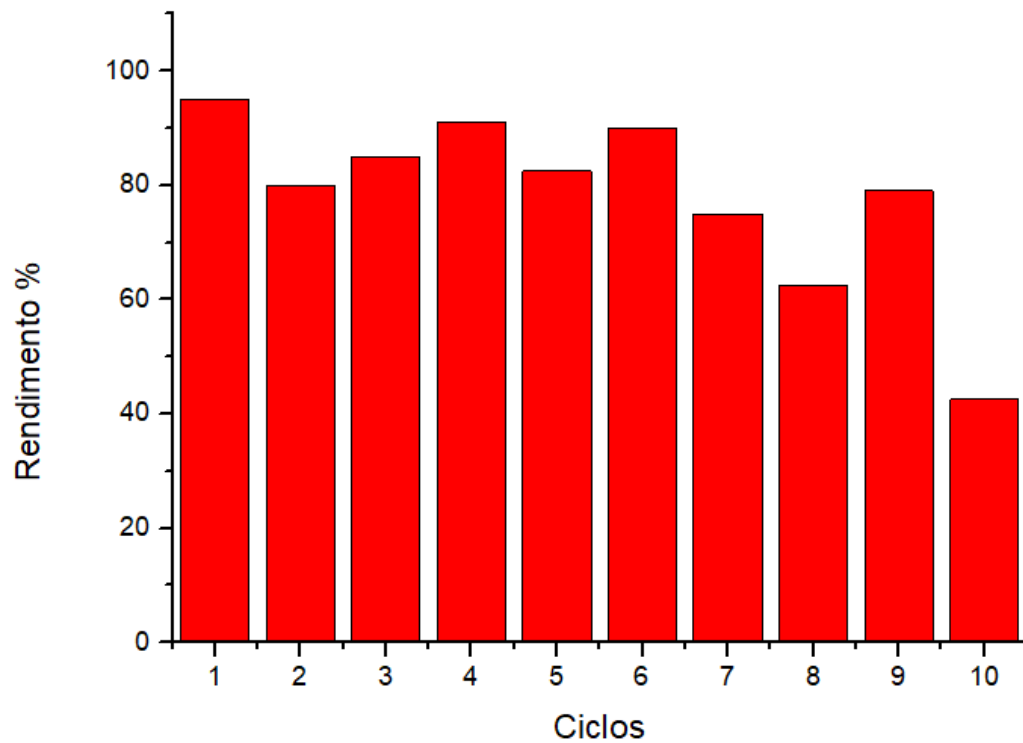
Nesse tópico, felizmente, destaca-se as reações em que foi possível a reutilização dos catalisadores. O processo de lavagem e reutilização do mesmo catalisador foi repetido por 10 vezes para o PHMB/Pd 01, PHMB/Pd 02 e K_2PdCl_4 . Ao final de cada ciclo de Suzuki, o catalisador depositado por centrifugação era removido, lavado e aplicado novamente a outra reação, sendo determinado o rendimento via espectroscopia UV-Vis conforme discutido anteriormente. Os dados obtidos estão dispostos nas Figuras 20, 21 e 22.

Figura 20 - Rendimento da reação, feita com o catalisador PHMB/Pd 01, 60 °C após 120 min.



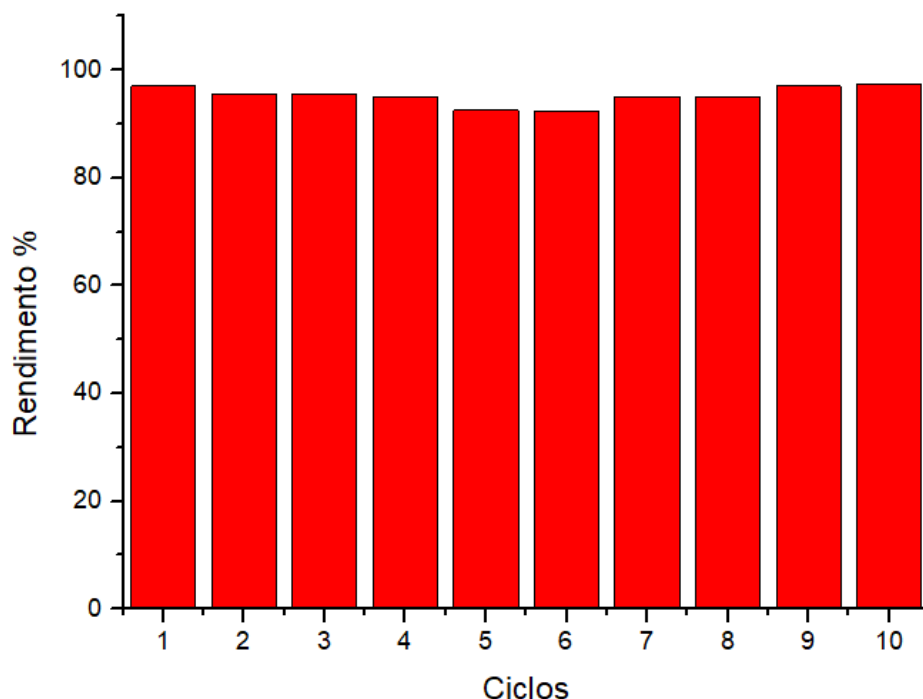
Fonte: elaborado pela autora, no Origin.

Figura 21 - Rendimento da reação, feita com o sal K_2PdCl_4 , a 60 °C após 120 min.



Fonte: elaborado pela autora, no Origin.

Figura 22 - Rendimento da reação, feita com o PHMB/Pd 02 a 80 °C após 120 min.



Fonte: elaborado pela autora, no Origin.

Os resultados obtidos a 60 °C (Figuras 20 e 21) indicam um rendimento médio de 78 ± 15 % para o sal de Pd e de 76 ± 20 % para o PHMB/Pd 01 após 10 ciclos catalíticos. Portanto, dentro do erro experimental os materiais exibem atividade catalítica semelhante. Já o material PHMB/Pd 02 apresentou excelentes rendimentos, com pouca oscilação, se tornando assim o melhor material para reutilização, em reações de Suzuki. Para determinar se o PHMB de fato é um bom ligante para a reação é necessário comparar sua atividade a do sal de Pd nas mesmas condições, ou seja, a 80 °C também. Uma possível razão do material PHMB/Pd 02 funcionar somente em altas temperaturas, é justamente o fato do paládio estar complexado a ligantes que necessitam de maiores energias para romper a ligação, como por exemplo a água ou o hidróxido.

4.5.1 Reações de Sonogashira

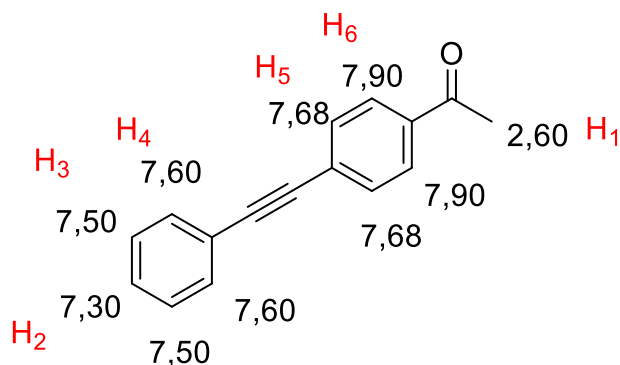
Para as reações de Sonogashira, foi possível avaliar apenas a atividade catalítica do PHMB/Pd 01, pois infelizmente não houve tempo suficiente para testar com os outros materiais. E ainda com este material, pelo mesmo motivo, não foi possível testar a reutilização dele nessas reações.

4.5.1.1 Conversão dos reagentes em 4'-(etinil-fenil)acetofenona verificada por ^1H RMN

A eficiência de conversão de reagentes em produtos foi também verificada pela análise de RMN de ^1H . Ao final do primeiro ciclo, frações de água e acetato de etila foram adicionados à reação, possibilitando a separação das fases. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e solvente removido por destilação a pressão reduzida. Uma parte do precipitado bruto foi dissolvido em CDCl_3 seguido de análise de ^1H RMN. Já o catalisador permaneceu depositado ao fundo do tubo que continha a fase aquosa, indicando que o mesmo poderia ser recuperado.

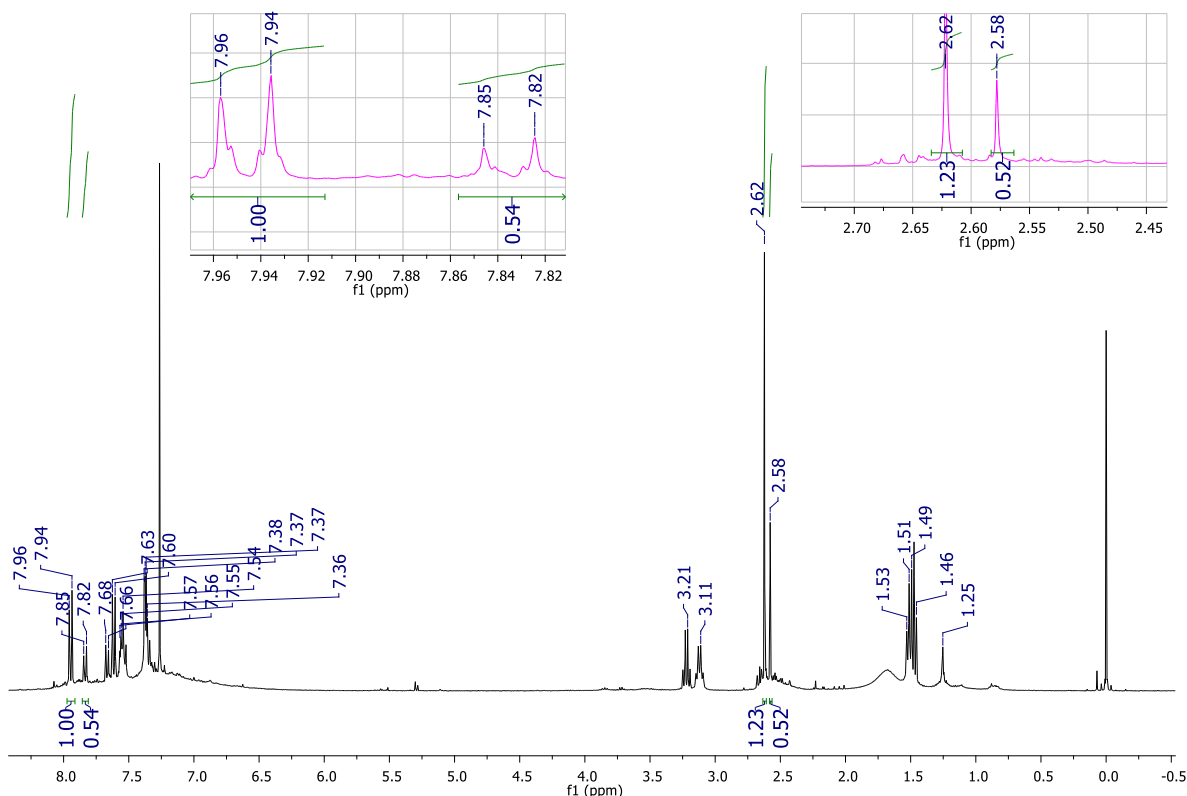
O espectro de ^1H RMN e a figura com a estrutura do produto e respectivas atribuições estão ilustrados abaixo. A interpretação do espectro foi baseada nas referências^{31 e 32}.

Figura 23 - Estrutura da 4'-(etinil-fenil)acetofenona com os valores referentes aos hidrogênios.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 24 - - Espectro RMN ^1H da 4'-(etinil-fenil)acetofenona.



Uma vez que nenhum tipo de purificação foi realizada no produto orgânico, o espectro mostra sinais de reagentes, produto, além de diversas impurezas. Por exemplo, os sinais próximos a 1,5 ppm e 3,2 ppm provavelmente são associados à presença de trietilamina e trietilamônio, oriundos da síntese. Entretanto, é possível estimar o rendimento dessa síntese através das integrais das metilas dos grupos acetil do reagente e produto, bem como dos hidrogênios orto em relação ao grupo cetona. Os sinais que possibilitam este cálculo são: 2,58 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila reagente, 2,62 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila no produto, 7,82 ppm referente aos hidrogênios orto ao grupo cetona do reagente e 7,96 ppm referente aos hidrogênios orto ao grupo cetona do produto. Fez-se a integração deles, e com base nos valores das integrais, tem-se o rendimento aproximado, como ilustra a equação 2, resultando um ótimo rendimento reacional - levando em consideração que o produto não foi purificado.

Equação 2 - Cálculo de rendimento da reação Sonogashira através dos valores das integrais das metilas.

$$\frac{1,23 \cdot (100)}{(0,52 + 1,23)} = 70,28\%$$

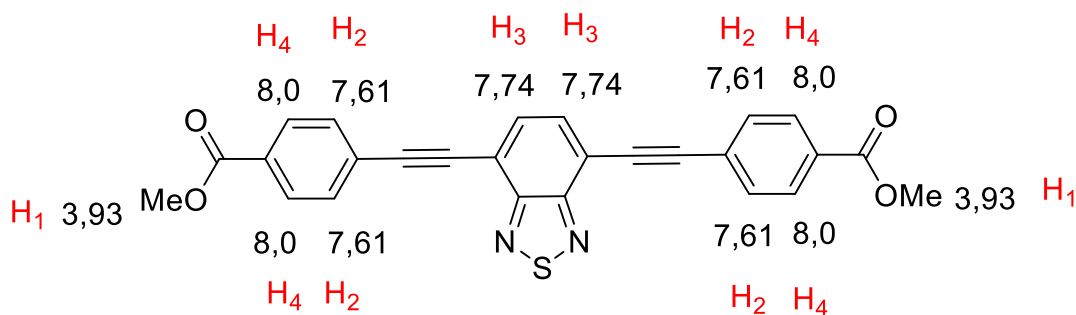
Equação 3 - - Cálculo de rendimento da reação Sonogashira através dos valores das integrais dos aromáticos.

$$\frac{1,0. (100)}{(1,0 + 0,54)} = 64,93\%$$

4.5.1.2 Reação de Sonogashira para formação da BTD-Éster

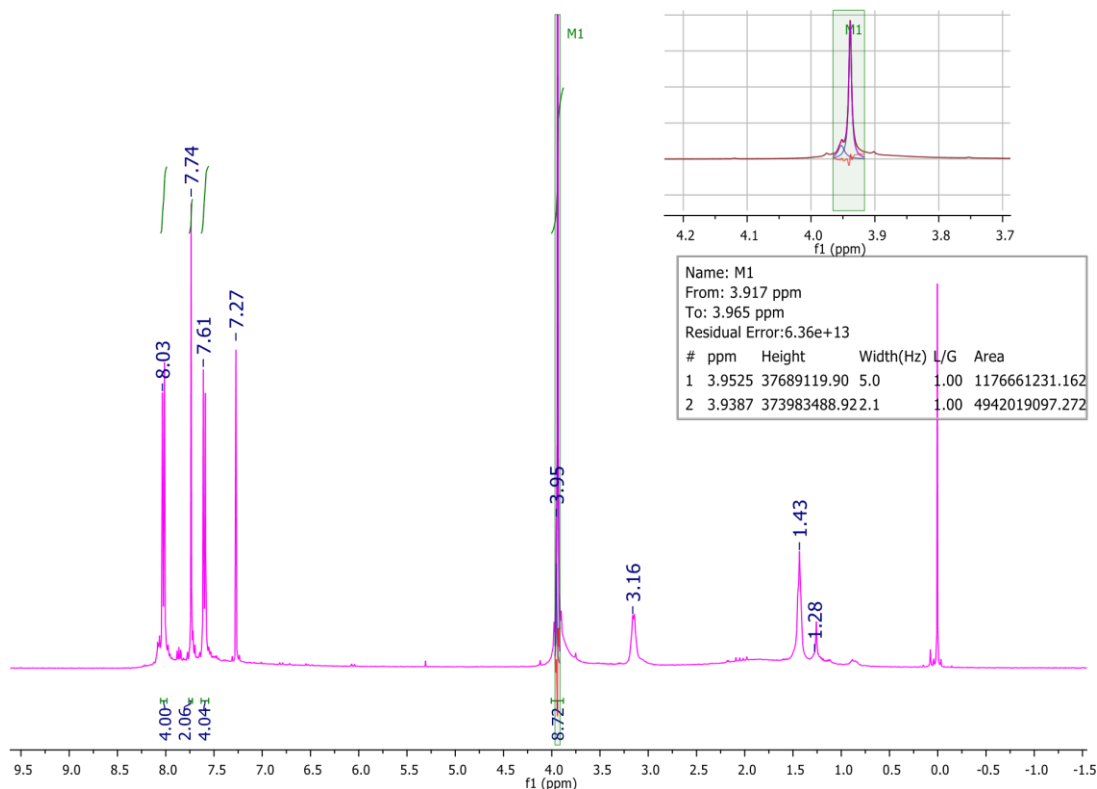
Para a síntese da BTD-Éster, repetiu-se o procedimento reportado no item 3.6.7. Nesta reação, os passos de extração são semelhantes ao descrito anteriormente no item 4.5.1.1. O espectro de RMN de ^1H e a figura com a estrutura do produto, estão ilustrados abaixo. A interpretação do espectro foi baseada nas referências.^{31,32}

Figura 25 - Estrutura da BTD-Éster com os hidrogênios H1, H2 e H3



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 26 - Espectro ^1H RMN do produto BTD-Éster

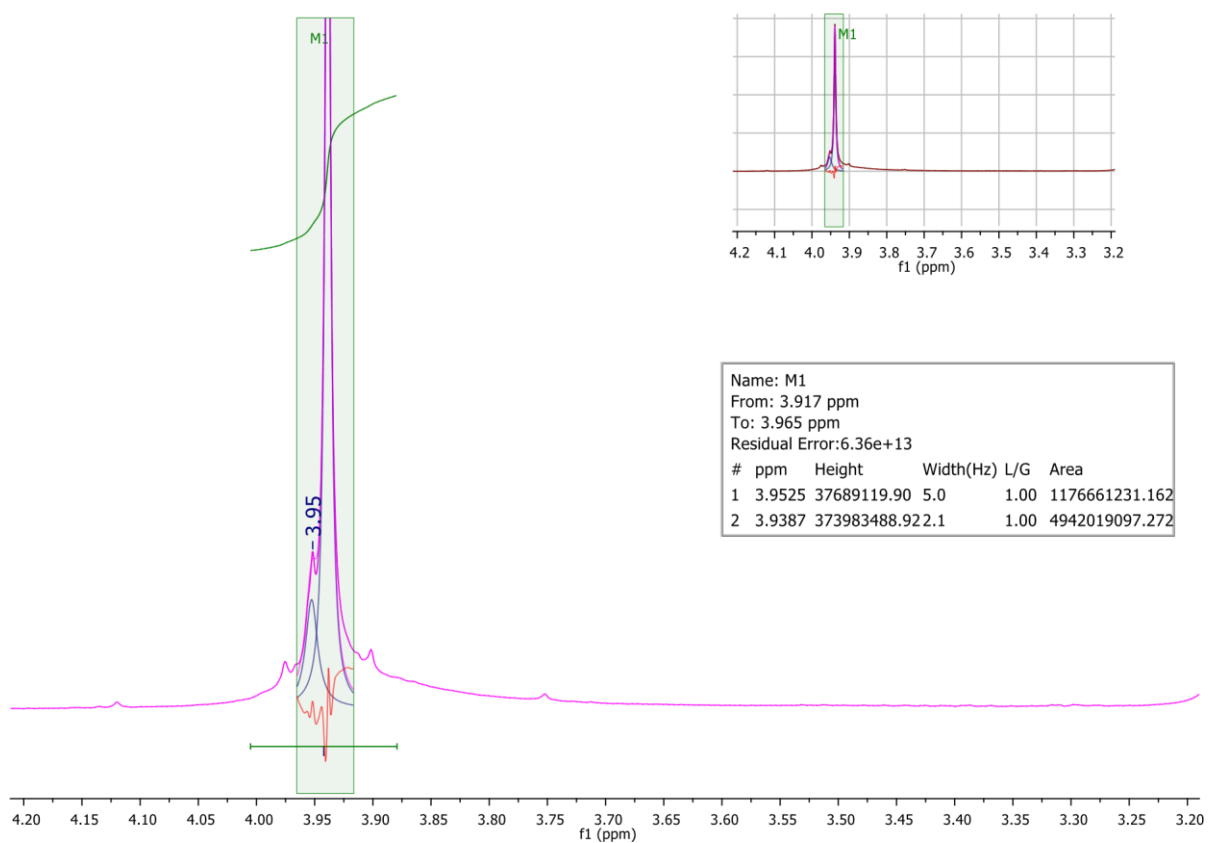


Fonte: elaborado pela autora.

O sinal observado em 7,27 ppm também é atribuído ao solvente residual de clorofórmio (CHCl_3). Já os sinais em 1,43 ppm e 3,16 ppm são associados à presença de trietilamônio. Enquanto para os sinais referentes ao produto, com base nas integrais obtidas, pôde-se também calcular o rendimento reacional. Mas, diferentemente do espectro anterior, aqui foi necessário fazer uma deconvolução do sinal em 3,95 ppm, pois o sinal do reagente e produto possuem valores muito próximos, dificultando a interpretação. O sinal do reagente aparece em 3,95 ppm e do produto 3,93 ppm e ambos representam ao grupo da metila no éster. Então, com os valores de área fornecidos no quadro abaixo, calculou-se o rendimento, como ilustrado na equação. Além desses sinais referentes a metila do éster, também seria possível calcular rendimento através dos hidrogênios do anel aromático, em posição orto ao grupo éster, tendo em vista que o sinal para o produto encontra-se em 8,0 ppm enquanto o do reagente possuiria um maior deslocamento, próximo a 8,2 ppm.

Equação 4 - Cálculo de rendimento da BTD-Ester através dos valores das integrais.

$$\frac{494. (100)}{499} = 80,85\%$$



5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi utilizado o polímero comercial polihexametileno biguanida (PHMB) como ligante de paládio, o qual foi estudado como catalisador em reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e Sonogashira. Foi investigado diferentes estequiometrias e condições experimentais na preparação do catalisador, obtendo materiais nomeados como PHMB/Pd 01, 02 e 03. Os materiais foram caracterizados por FAAS, ICP-MS e FTIR.

Para a reação de Suzuki, os materiais PHMB/Pd 01 e 02 demonstraram rendimentos acima de 95% nos primeiros ciclos, onde o material PHMB/Pd 02 mantém a atividade em até 10 ciclos. Testes catalíticos preliminares mostram que o material PHMB/Pd 01 tem potencial uso em reações de Sonogashira.

Visando condições experimentais que minimizem o impacto ambiental, foi estudado condições que são consonantes com os conceitos básicos da química verde: empregou-se um catalisador que pode ser reutilizável, as reações foram conduzidas com solventes verdes e as condições experimentais não exigem temperaturas muito elevadas

Como perspectivas futuras, será melhor investigado a interação do paládio ao polímero na estrutura do catalisador, a lixiviação de metal e o estudo mais escrutado do emprego dos materiais nas reações de Sonogashira.

6 REFERÊNCIAS

1. Brocksom, T. J., Alves, L. de C. & Wulf, G. D. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp^2 e sp . *QUÍMICA NOVA NA ESCOLA* **32**, (2010).
2. Kurti, L. & Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. (Elsevier, 2005).
3. Penha, E. T. da. *Estudo computacional do mecanismo da reação de Heck-Matsuda e aplicação sintética*. <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/961104> (2015).
4. Nishida, E. N. et al. An Imidazole-Rich Pd(II)-Polymer Pre-catalyst for the Suzuki-Miyaura Coupling: Stability Influenced by Dissolved Oxygen and Reactants Concentration. *ChemCatChem* **14**, (2022).
5. Leal, D. M. Síntese de 4-organocalcogenoil-1H-1,2,3-triazol: funcionalização da unidade triazólica via acoplamento de Negishi catalisado por níquel. (Universidade de São Paulo, 2012). doi:10.11606/D.9.2012.tde-10092012-112502.
6. Amna, B., Ateş, A. & Ozturk, T. Pd/Cu-catalyzed sonogashira cross-coupling polycondensation: A promising approach for synthesizing conjugated polymers with useful applications. *European Polymer Journal* **196**, 112275 (2023).
7. Brown, D. G. & Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **59**, 4443–4458 (2016).
8. Devendar, P., Qu, R.-Y., Kang, W.-M., He, B. & Yang, G.-F. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals. *J. Agric. Food Chem.* **66**, 8914–8934 (2018).
9. CLAYDEN, J.; GREEVES, N. J.; WARREN, S. Organic chemistry. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.

10. Heck, R. F. Mechanism of arylation and carbomethoxylation of olefins with organopalladium compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6707–6714 (1969).
11. Sonogashira, Kenkichi, Yasuo Tohda, and Nobue Hagihara. 'A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines.' *Tetrahedron letters* 16.50 (1975): 4467-4470.
12. Sonogashira, K. Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. *Journal of Organometallic Chemistry* **653**, 46–49 (2002).
13. Tang, S. Y., Bourne, R. A., Smith, R. L. & Poliakoff, M. The 24 Principles of Green Engineering and Green Chemistry: "IMPROVEMENTS PRODUCTIVELY". *Green Chem.* **10**, 268 (2008).
14. Armstrong, L. B. *et al.* What's in a word? Student beliefs and understanding about green chemistry. *Chem. Educ. Res. Pract.* **25**, 115–132 (2024).
15. Machado, A. A. S. C. Dos primeiros aos segundos doze princípios da Química Verde. *Quím. Nova* **35**, 1250–1259 (2012).
16. Wong, H., Pink, C. J., Ferreira, F. C. & Livingston, A. G. Recovery and reuse of ionic liquids and palladium catalyst for Suzuki reactions using organic solvent nanofiltration. *Green Chem.* **8**, 373 (2006).
17. Sruthi, P. R., Roopak, R. & Anas, S. An Efficient Recyclable Polymer Supported Palladium Catalyst for Suzuki Reaction in Water. *ChemistrySelect* **8**, e202204374 (2023).
18. Veisi, H. *et al.* Pd immobilization biguanidine modified Zr–UiO-66 MOF as a reusable heterogeneous catalyst in Suzuki–Miyaura coupling. *Sci Rep* **11**, 21883 (2021).

19. Iizuka, K. *et al.* Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction Using Palladium Catalysts Supported on Phosphine Periodic Mesoporous Organosilica. *Chemistry A European J* **30**, e202303159 (2024).
20. Goodarzi, M. O. & Bryer-Ash, M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **7**, 654–665 (2005).
21. Rembe, J.-D., Fromm-Dornieden, C., Schäfer, N., Böhm, J. K. & Stuermer, E. K. Comparing two polymeric biguanides: chemical distinction, antiseptic efficacy and cytotoxicity of polyaminopropyl biguanide and polyhexamethylene biguanide. *Journal of Medical Microbiology* **65**, 867–876 (2016).
22. Villamizar-Delgado, S. *et al.* Biguanide–transition metals complexes as potential drug for hyperglycemia treatment. *RSC Adv.* **10**, 22856–22863 (2020).
23. Ramos, G. R. & Tomás, R. I. Gravimetric determination of palladium with biguanide sulfate. *Microchemical Journal* **33**, 379–383 (1986).
24. Fortun, S., Beauclair, P. & Schmitzer, A. R. Metformin as a versatile ligand for recyclable palladium-catalyzed cross-coupling reactions in neat water. *RSC Adv.* **7**, 21036–21044 (2017).
25. Bankar, A. A. & Kathuria, D. Guanylguanidines: Catalyst and Ligand for Organic Transformations. *ChemistrySelect* **7**, e202201273 (2022).
26. Beygzadeh, M., Alizadeh, A., Khodaei, M. M. & Kordestani, D. Biguanide/Pd(OAc)₂ immobilized on magnetic nanoparticle as a recyclable catalyst for the heterogeneous Suzuki reaction in aqueous media. *Catalysis Communications* **32**, 86–91 (2013).
27. Veisi, H., Khazaei, A., Safaei, M. & Kordestani, D. Synthesis of biguanide-functionalized single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) hybrid materials to

- immobilized palladium as new recyclable heterogeneous nanocatalyst for Suzuki–Miyaura coupling reaction. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **382**, 106–113 (2014).
28. Babykutty, P. V., Prabhakaran, C. P., Anantaraman, R. & Nair, C. G. R. Electronic and infrared spectra of biguanide complexes of the 3d-transition metals. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **36**, 3685–3688 (1974).
29. Jiang, X., Zhang, J., Zhao, D. & Li, Y. Aldehyde effect and ligand discovery in Ru-catalyzed dehydrogenative cross-coupling of alcohols to esters. *Chem. Commun.* **55**, 2797–2800 (2019).
30. Wolfe, J. P., Singer, R. A., Yang, B. H. & Buchwald, S. L. Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 9550–9561 (1999).
31. Gottlieb, H. E., Kotlyar, V. & Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **62**, 7512–7515 (1997).
32. Marshall, R. J. *et al.* Functional Versatility of a Series of Zr Metal–Organic Frameworks Probed by Solid-State Photoluminescence Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 6253–6260 (2017).