

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Júlio César de Souza Terra

**SÍLICA MESOPOROSA FUNCIONALIZADA COM GRUPOS NITROGENADOS
COMO SUPORTE PARA ENTREGA E SEQUESTRO DE ESPÉCIES DE COBRE
CATALITICAMENTE ATIVAS NA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO A³**

Belo Horizonte

2017

UFMG/ICEx/DQ 1225

D. 672

Júlio César de Souza Terra

**SÍLICA MESOPOROSA FUNCIONALIZADA COM GRUPOS NITROGENADOS
COMO SUPORTE PARA ENTREGA E SEQUESTRO DE ESPÉCIES METÁLICAS
CATALITICAMENTE ATIVAS NA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO A³**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química – Química Inorgânica

Belo Horizonte

2017

T323s Terra, Júlio César de Souza
2017 Sílica mesoporosa funcionalizada com grupos
D nitrogenados como suporte para a entrega e sequestro
de espécies de cobre cataliticamente ativas na reação
de acoplamento A^3 [manuscrito] / Júlio César de Souza
Terra. 2017.
89 f. : il.

Orientadora: Flávia Cristina Camilo Moura.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Sílica - Teses 3.
Catálise heterogênea - Teses 4. Catalisadores de cobre
- Teses 5. Catálise - Teses 6. Cobre - teses I. Moura,
Flávia Cristina Camilo, Orientadora II. Título.

CDU 043

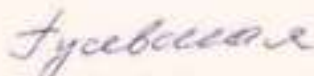
"Silica Mesoporosa Funcionalizada com Grupos Nitrogenados como Suporte para a Entrega e Sequestro de Espécies de Cobre Cataliticamente Ativas na Reação de Acoplamento A³"

Júlio César de Souza Terra

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Profa. Flávia Cristina Camilo Moura - Orientadora
UFMG



Profa. Elena Vitalievna Goussevskaja
UFMG



Prof. Vito Modesto De Bellis
UFMG

Belo Horizonte, 21 de julho de 2017.

A Sueli, minha amada mãe, meu maior e eterno exemplo de força e determinação.

DEDICO

AGRADECIMENTOS / ACKNOWLEDGEMENTS

Este trabalho representa a finalização de uma etapa de muito aprendizado e crescimento da minha vida, que só foi possível devido à força que sempre encontrei em pessoas especiais, às quais agradeço imensamente.

Agradeço à minha família pelo suporte e porto seguro de sempre. Aos meus pais, Sueli e Nute, pelo amor incondicional e pelo apoio em todos os momentos da minha vida. Ao meu irmãozinho e afilhado João Paulo pelo carinho de sempre. À minha avó Irma e à Tia Roseli, figuras essenciais na minha vida e na minha formação pessoal. Aos meus primos-irmãos Michely, Carla, Juninho e Paula, por serem a melhor “tribo” que eu poderia desejar.

À minha orientadora Flávia, sempre solícita e disposta a me ouvir, me dando liberdade e todo o apoio necessário para abraçar as oportunidades que eu tive durante este tempo. Essas oportunidades vão mudar minha vida para sempre e você é parte disso: obrigado de coração! Tenho tido muita sorte com as minhas orientadoras!

Agradeço também a todo o pessoal do GruTAm que, apesar do pouco tempo de convívio, me acolheram tão bem e sempre me ajudaram com tudo que precisei. Um agradecimento especial às meninas do 149, por serem sempre tão gentis e lindas comigo: vocês são divas.

Obrigado aos amigos que Belo Horizonte me trouxe ou me aproximou ainda mais, quero levar vocês para sempre comigo! São tantos e não vou citar todos, mas em especial às meninas da Zoológica. Vocês fizeram cada dia do meu mestrado ser maravilhoso!

Muito obrigado à UFMG pela oportunidade ímpar de crescimento e aprendizado e ao CNPq pelo apoio financeiro.

I would also like to acknowledge the Canadian side of my master's experience. Having carried out this project in partnership with McGill University did not only enable me to explore a whole different way of doing science, but also gave me an invaluable personal experience.

I want to thank Professor Audrey Moores for being so kind and thoughtful of me at all times. I learned a lot from you and your group, and I can't wait to grow even more during my

Ph.D. studies at the Moores Group. As I said above about Flavia: I have been extremely lucky with my supervisors!

To the friends I made at the Moores Group: thanks for all the questions answered (I know they were many), for all the experience shared, for all parties and caipirinhas we had together. You made my life much happier and more enjoyable, I am just glad we have years ahead to continue all that.

Also, thanks Alex Gray for all the love and support. You entered my life during this period and have made it much better since then.

I would also like to thank McGill University for the unique experience it enabled me to have and to Global Affairs Canada for the ELAP scholarship.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”

Simone de Beauvoir

RESUMO

Neste trabalho, sílicamesoporosa MCM-41 foi sintetizada com o uso *detemplate* e funcionalizada pós-síntese, utilizando 3-aminopropil-trimetoxisilano (APTMS) como agente de acoplamento em diferentes proporções. Os grupos funcionalizados foram analisados quantitativamente por TGA e XPS e qualitativamente por RMN de estado sólido de ^{29}Si , evidenciando a ancoragem das cadeias orgânicas na superfície da sílica, e de ^{13}C , evidenciando a presença dos grupos aminopropil. As áreas superficiais dos materiais obtidas pelo método BET diminuíram com o aumento da funcionalização, e então o material com menos grupos ancorados – e maior área superficial – foi utilizado para imobilizar Cu (I). O material imobilizado foi usado como um eficiente catalisador na reação de acoplamento A^3 com 0,02 mol% de Cu (I), a menor quantidade de catalisador já reportada na literatura para esse processo. O material imobilizado foi mais eficiente até mesmo que o próprio catalisador homogêneo nas mesmas condições, indicando que os mesoporos do suporte têm um papel fundamental no processo, podendo ter confinado espécies metálicas no seu interior e, portanto, criado nanoambientes de mais alta concentração de catalisador, melhorando a cinética do processo como um todo. Estudos de ICP-OES após a reação mostraram lixiviamento total do cobre que, apesar de ser apenas 70 ppm de contaminação no produto final (abaixo do limite de 300 ppm para ingestão oral estabelecido pela FDA), pode ser em parte sequestrado pelo próprio suporte pela simples agitação do sistema por 24h em temperatura ambiente. Dessa forma, o suporte, além entregar espécies cataliticamente ativas ao sistema e sequestrar parte delas ao fim do processo, as confina nos poros e permite o uso de quantidades de catalisador baixíssimas, na ordem de partes por milhão.

Palavras-chave: sílica mesoporosa, MCM-41, catalisador suportado, entrega-sequestro, efeito de confinamento, acoplamento A^3 .

ABSTRACT

In this work, mesoporous silica MCM-41 was synthesized by using a template method and post-synthesis functionalized with APTMS, using various coupling agent proportions. The functionalized groups were analyzed quantitatively by TGA and XPS and qualitatively by solid state NMR for ^{29}Si , which evidenced the anchoring of the organic chains onto the silica's surface, and for ^{13}C , which evidenced the presence of aminopropyl groups. The BET surface areas of the materials decreased with an increase in the degree of functionalization, hence the material with less anchored groups – and highest surface area – was used to immobilize Cu (I). The immobilized material efficiently catalyzed the A^3 -coupling reaction with 0.02 mol% of catalyst, the lowest load ever reported in the literature. The immobilized material was even more efficient than the homogeneous catalyst itself at the same conditions, pointing that the support's mesopores might have a fundamental role in the process, such as confining metallic species on their interiors and, therefore, creating nanoenvironments of higher catalyst load, improving the kinetic of the process as a whole. ICP-OES studies after the reaction completion showed total leaching of the copper which, although representing only 70 ppm of final product contamination (below the 300 ppm oral ingestion threshold established by FDA), can be in part scavenged by the support itself simply by stirring the system for extra 24h at room temperature. Thus, the support not only delivers catalytic active species to the system and scavenges part of them back at the end of the process, but also confine them inside of its pores and enables the use to an extremely low catalyst load, in the parts per million scale.

Keywords: mesoporous silica, MCM-41, supported catalyst, delivering-scavenging, confinement effect, A^3 -coupling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estruturas dos materiais da família M41S, adaptado de Gibson ¹⁶	21
Figura 2. Reações de condensação e hidrólise envolvidas na síntese sol-gel de sílicas.....	22
Figura 3. Esquemática do processo de síntese da MCM-41 a partir do mecanismo de template de cristal líquido.	23
Figura 4. Esquema das etapas do processo de funcionalização com silanos, adaptado da proposta reportada por Silberzan et al ¹⁹ . As três reações de eliminação de água na etapa final não são necessariamente simultâneas.	25
Figura 5. Estrutura da rasagilina, propargilamina que é componente ativo em medicamento de tratamento da doença de Alzheimer.	28
Figura 6. Esquema do acoplamento A ³ entre ciclohexanocarboxaldeído, piperidina e fenilacetileno.	29
Figura 7. Mecanismo proposto para a reação de acoplamento A ³ , adaptada de Peshkov et al. ¹¹	30
Figura 8. RMN de ²⁹ Si da sílica pura e dos materiais funcionalizados e representação das estruturas atribuídas aos sinais.	39
Figura 9. RMN de ¹³ C das sílicas funcionalizadas e representação da estrutura do grupo ancorado de acordo com os sinais observados no espectro.....	40
Figura 10. Perfis termogravimétricos das sílicas pura e funcionalizadas, sob atmosfera de nitrogênio até 550°C, com mudança para ar sintético nessa temperatura.	42
Figura 11. Isoterma de adsorção e dessorção de N ₂ da sílica MCM-41 sintetizada.	46
Figura 12. Imagens de TEM da sílica MCM-41 sintetizada. Porção com a borda de uma partícula em (a) e imagem aproximada em (B), destacando a homogeneidade e organização das estruturas hexagonais.	48
Figura 13. Isotermas de adsorção e dessorção de N ₂ dos materiais funcionalizados: N1.5 (a), N3.0 (b), N4.5 (c) e N6.0 (d).	49
Figura 14. Espectro de XPS na região do cobre do material Cu/N1.5.	51
Figura 15. Espectro de massas do produto da reação de acoplamento A ³ (canto superior direito). Dados obtidos por GC-MS.	53

- Figura 16.** Espectro de RMN de próton deconvoluído da propargilamina sintetizada, exibindo picos do produto e do padrão interno (difenilmetano). Completo em (a) e aproximado em (b)... 54
- Figura 17.** Gradientes de temperatura invertidos em aquecimento por micro-ondas, à esquerda, e tradicional (banho de óleo), à direita; conforme apresentado por Kappe e colaboradores⁶⁸ 57
- Figura 18.** Estudo cinético comparativo entre o sistema catalisador por Cu/N1.5 (curva preta) e CuI (curva vermelha), utilizando 0,02 mol% de catalisador a 100°C em micro-ondas e razão aldeído:amina:alquino sendo 1:1:1,2. Todos os experimentos foram realizados em triplicata. 58
- Figura 19.** Esquematização da proposta de mecanismo de ação do efeito de confinamento em Cu/N1.5. O esquema mostra um canal poroso da estrutura do suporte e explicita a maior concentração de espécies Cu (I) dentro do mesmo que no meio reacional em si (as proporções não necessariamente correspondem à realidade)..... 60
- Figura 20.** Estudo cinético do sequestro de espécies de cobre com agitação pós-reação a temperatura ambiente, e a contaminação no produto correspondente no eixo da direita. 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Grau de funcionalização efetivo calculado a partir de TGA.	43
Tabela 2. Graus de funcionalização efetivos calculados a partir de dados de XPS.....	45
Tabela 3. Comparação dos graus de funcionalização efetivos calculados a partir de dados de medidas de TGA e XPS.....	45
Tabela 4. Área superficial BET da sílica pura e materiais funcionalizados.	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS: *American Chemical Society*

APTMS: (3-aminopropil)trimetoxisilano

BET: Brunauer-Emmett-Teller

BJH: Barrett-Joyner-Halenda

CP MAS: *cross polarization, magic angle spinning* (polarização cruzada, rotação segundo ângulo mágico)

CTAB: brometo de cetiltrimetilamônio

Cu/N1.5: cobre imobilizado no material N1.5

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*

GC-MS: *gas chromatography coupled with mass spectrometer* (cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas)

ICP-OES: *inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy* (espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado)

IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry* (União Internacional de Química Pura e Aplicada)

LCT: *liquid crystal template* (modelo de cristal líquido)

MCM: *Mobil Composite Material*

N1.5: MCM-41 funcionalizada com APTMS, sendo 1,5 mmolg⁻¹

N3.0: MCM-41 funcionalizada com APTMS, sendo 3,0 mmolg⁻¹

N4.5: MCM-41 funcionalizada com APTMS, sendo 4,5 mmolg⁻¹

N6.0: MCM-41 funcionalizada com APTMS, sendo 6,0 mmolg⁻¹

RMN: ressonância magnética nuclear

SBA: *Santa Barbara Amorphous*

TEM: *transmission electron microscopy* (microscopia eletrônica de transmissão)

TEOS: ortosilicato de tetraetila

TGA: *thermogravimetric analysis* (análise termogravimétrica)

XPS: *X-ray photoelectron spectroscopy* (espectroscopia fotoeletrônica de raios-X)

SUMÁRIO

1. MOTIVAÇÃO	18
2. REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 Sílicas mesoporosas e funcionalização	20
2.2 Imobilização de catalisadores em sílicas mesoporosas funcionalizadas.....	26
2.3 Síntese de propargilaminas: reação de acoplamento A ³	28
3. OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo Geral.....	32
3.2 Objetivos específicos	32
4. METODOLOGIA	33
4.1 Síntese da sílica mesoporosa MCM-41	33
4.2 Funcionalização da sílica	33
4.3 Imobilização de Cu (I)	34
4.4 Caracterização dos materiais	34
4.4.1 RMN de estado sólido	34
4.4.2 Análise termogravimétrica	35
4.4.3 Espectroscopia fotoeletrônica de raios-X.....	35
4.4.4 Sorção de N ₂	35
4.4.5 Microscopia eletrônica de transmissão.....	35
4.4.6 Espectroscopia de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente.....	36
4.5 Reação de acoplamento A ³	36
4.6 Caracterização dos produtos da reação de acoplamento A ³	36
4.6.1 Rendimento da reação por RMN.....	37
4.6.2 Análise da contaminação no produto.....	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1 Caracterização dos materiais	38
5.1.2 Análise quantitativa dos grupos funcionalizados	42
5.1.3 Estudos de área superficial e tamanhos de poros	46
5.1.4 Análise do cobre imobilizado.....	50

5.2	Testes catalíticos	52
5.2.1	Identificação e quantificação do produto.....	52
5.2.2	Estudo da eficiência do catalisador	56
5.2.3	Estudo da lixiviação do catalisador	60
6.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	63
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
8.	ANEXOS.....	70

1. MOTIVAÇÃO

A importância do uso de catalisadores é ubíqua em uma infinidade de processos, desde o metabolismo dos seres vivos até quase a totalidade dos processos industriais. Na indústria, a catálise proporciona tecnologias que melhoram a relação custo-benefício dos produtos e muitas vezes é crucial para viabilidade do processo produtivo. De fato, cerca de 90% dos compostos químicos produzidos industrialmente no mundo derivam de alguma maneira de algum processo catalítico¹. O uso de catalisadores também tem sido essencial no desenvolvimento de processos mais eficientes do ponto de vista ambiental, fato esse que conferiu à Catálise uma posição de destaque nos Doze Princípios da Química Verde².

A indústria farmacêutica, por exemplo, utiliza moléculas de alta complexidade, cuja síntese muito comumente envolve reações de acoplamento intermediadas por ativação de ligações carbono-hidrogênio. Esses processos são comumente catalisados por metais de transição, a citar paládio, rutênio, ródio, níquel e cobre, entre outros³. Apesar de tais metais serem essenciais para que os processos ocorram, sua presença no produto final é altamente indesejável devido à sua toxicidade e bioacumulação, o que os torna nocivos a organismos vivos⁴. Dessa forma, concentrações-limite de contaminações por metais residuais em medicamentos – assim como em águas residuais e produtos alimentícios – são estabelecidas e rigidamente controladas por agências governamentais^{5,6}.

Os catalisadores mais simples e eficazes são homogêneos, mas esses sistemas apresentam diversas desvantagens. Uma delas é que, ao final do processo, o catalisador estará em sua totalidade na mesma fase que o produto final, ou seja, o catalisador se converte totalmente em contaminação ao final do processo. Esses compostos necessitam, portanto, ser submetidos a etapas extras de purificação para que os limites de contaminação sejam atendidos, o que – entre outros motivos – impulsionou o desenvolvimento de catalisadores heterogêneos. Inúmeros trabalhos na literatura apresentam catalisadores heterogêneos para os mais diversos processos com altos rendimentos e seletividade, mas é comum que esses estudos avaliem a lixiviação das espécies metálicas apenas do ponto de vista de desativação do catalisador heterogêneo, não comumente tendo em vista a potencial contaminação do produto, o que é um ponto crucial dos processos catalíticos. Catalisadores heterogêneos idealmente não causariam contaminação no produto, mas

sabe-se que muitas vezes os catalisadores considerados heterogêneos atuam, na verdade, como entregadores de espécies ativas homogêneas⁷.

Um sistema interessante foi desenvolvido Crudden e colaboradores⁸, que utilizaram sílica mesoporosa SBA-15 funcionalizada com grupos mercaptopropil para imobilizar espécies ativas de paládio. Os materiais foram utilizados como catalisadores para reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura e Mizoroki-Heck, provendo altos rendimentos e produtos com contaminação e lixiviação mínimas. De acordo com os autores, os suportes atuam como entregadores de espécies homogêneas ativas e sequestradores das mesmas espécies, de modo a não apenas catalisar o processo, mas também recuperar as espécies metálicas, evitando contaminação no produto final.

Realmente, sílica mesoporosa é uma opção muito atraente para ser utilizada como suporte catalítico. Esse materiais possuem alta área superficial (superior a $1000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$), tamanho de poros bem definido e ajustável de acordo com condições de síntese, alta resistência térmica e mecânica e superfície rica em grupos hidroxilas, ideais para serem utilizados como sítios de ancoragem de diferentes funcionalidades por meio da formação de pontes de siloxano^{9,10}. A funcionalização desses materiais com diferentes grupos orgânicos contendo geralmente átomos de nitrogênio e enxofre tem sido vastamente explorada e esses materiais funcionalizados têm se mostrado como eficientes adsorventes de metais pesados⁴.

Uma reação de grande interesse à indústria farmacêutica é a reação de acoplamento A³ entre uma amina, um aldeído e um alquino, que dá origem a compostos contendo uma amina na posição propargílica, extremamente úteis como intermediários em síntese orgânica e também como compostos ativos em medicamentos de ação no sistema neurológico. Essa reação é um processo de uma única etapa – forma os intermediários *in situ* –, sendo interessante do ponto industrial, e também do ponto de vista ambiental pela economia atômica quando comparada aos processos tradicionais para sínteses de propargilaminas¹¹.

Tendo em vista o grande potencial e versatilidade das sílicas mesoporosas e sua capacidade de imobilização de espécies metálicas uma vez que funcionalizadas, surge o interesse na investigação do uso de tais suportes como entregadores-sequestradores de espécies metálicas cataliticamente ativas em reações de alto interesse acadêmico, ambiental e industrial, como o processo de acoplamento A³. Uma vez desenvolvido o sistema, pode-se expandi-lo para

diferentes processos ajustando-se as interações entre os grupos funcionais e os metais, abrindo caminhos para o desenvolvimento de sínteses mais interessantes economicamente e mais alinhadas aos princípios da Química Verde.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Sílicas mesoporosas e funcionalização

O silício é o átomo mais abundante na crosta terrestre, sendo vital para a estrutura física do planeta na forma de rochas. A grande afinidade do silício por oxigênio dá origem a uma química muito rica dos chamados silicatos, que vão de minerais a compostos sintéticos de grande importância mineralógica, industrial e laboratorial¹².

Os primeiros compostos porosos de silício reportados foram as zeólitas, em 1756. Foi observado que um mineral desconhecido, quando aquecido, borbulhava e liberava vapor. Mais tarde, em 1932, relatou-se que o mineral chabatiza adsorvia seletivamente moléculas menores que 5Å e foi introduzido o termo peneiras moleculares para denominar materiais com tamanhos de poros bem definidos que, portanto, são seletivos a diâmetros moleculares, retendo partículas que cabem nos poros e deixando passar as maiores. Na segunda metade do século XX, zeólitas sintéticas foram obtidas pela primeira vez e, uma vez dopadas com metais de transição, apontadas como catalisadores ativos no craqueamento de petróleo, agregando a esses materiais valor comercial e também chamando a atenção da comunidade científica catalítica¹³.

As aplicações das zeólitas ficaram muito limitadas pelo pequeno diâmetro dos poros daqueles materiais, e, por essa razão, diversos esforços para aumentar essas dimensões ocorreram. Um marco na história dos materiais mesoporosos aconteceu em 1992, quando pesquisadores da Mobil Corporation descobriram a família M41S, composta por materiais com poros consideravelmente maiores e uniformes. Esses compostos foram reportados em três fases: MCM-41, MCM-48 e MCM-50, que são, respectivamente, as fases hexagonal, cúbica e meso-lamelar. Tais materiais têm poros maiores que 2 nm, sendo então classificados como mesoporosos pela IUPAC, em contraste às microporosas zeólitas. A sigla MCM vem do inglês *Mobil Composite Material*, e esses materiais diferem das zeólitas por possuírem nanocristalinidade (em relação aos arranjos das paredes de sílica amorfa), enquanto as outras são

cristalinas com relação ao arranjo dos átomos em si (não apresentando fases amorfas)^{14,15}. A Figura 1 mostra esquematicamente as estruturas dos três materiais membros da família M41S e suas diferenças.

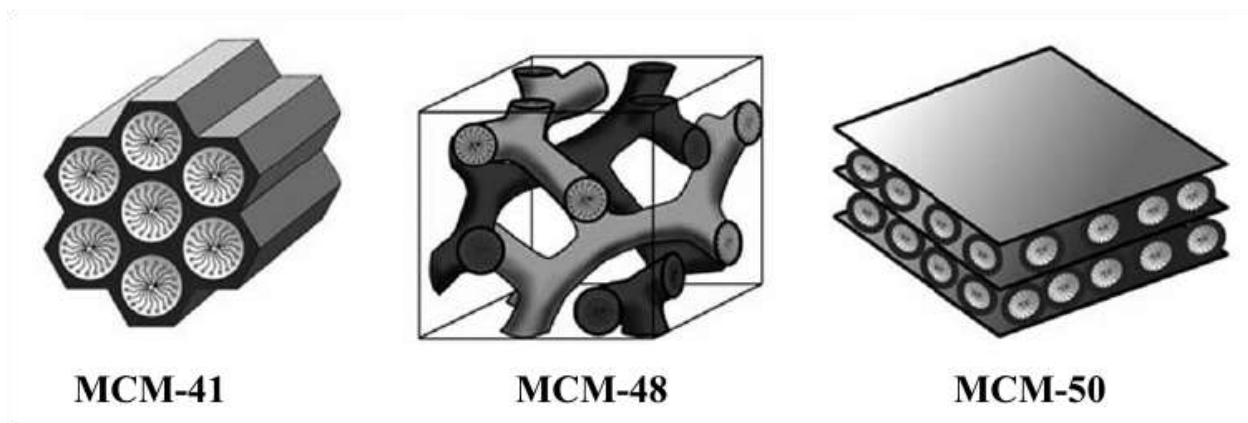


Figura 1. Estruturas dos materiais da família M41S, retirado de Gibson¹⁶.

A MCM-41 pode ser descrita como um material mesoporoso de ordem de longa distância, possuindo canais em forma hexagonal ao longo da sua estrutura, sendo as paredes formadas por sílica amorfa. A MCM-48 tem poros menos organizados, mas apresenta periodicidade macroestrutural, enquanto a MCM-50 é ordenada durante a síntese na presença de um agente direcionador de estrutura, mas se torna instável quando ele é removido. Naturalmente, a MCM-41 tem sido o membro mais estudado da família M41S devido à sua estabilidade termodinâmica e facilidade no processo de síntese¹⁶.

Kresge¹⁴, Beck¹⁵ e colaboradores propuseram a formação das estruturas mesoporosas a partir do mecanismo de modelo de cristal líquido (LCT, do inglês *liquid crystal template*). Nesse processo, um agente direcionador (também chamado de *template*) é usado como molde para os poros. Esse agente é usualmente um surfactante cujas micelas se arranjam em formatos e diâmetros conhecidos e controláveis por parâmetros experimentais, tais como concentração e pH. Uma vez que os arranjos tenham se formado conforme desejado, um precursor é condensado no meio reacional e dá origem a paredes de sílica ao redor dos mesmos. A remoção do surfactante ao final do processo leva à formação de redes inorgânicas com poros altamente uniformes.

Apesar da MCM-41 ter sido originalmente sintetizada hidrotermicamente, a síntese sol-gel, que já é usada desde os anos 70 para a obtenção de redes inorgânicas, foi aliada ao uso de agentes direcionadores e tornou-se a principal via de acesso às sílicas mesoporosas¹³. O método sol-gel converte a solução de um alcóxido metálico ou semi-metálico (um alcoxisilano no caso da síntese de sílicas) em uma rede inorgânica por meio de reações de hidrólise e condensação. O processo avança à medida que as moléculas hidrolisadas de alcoxisilano se condensam. Inicialmente formam-se pequenas partículas coloidais, num estágio conhecido como sol. Tais partículas, então, sofrem condensações adicionais até que o composto atinja a escala macroscópica, que é o estágio chamado de gel. O gel consiste de um esqueleto sólido contínuo que contém uma fase líquida contínua¹⁷. Reações generalizadas de hidrólise e condensação envolvidas no processo sol-gel com um alcoxisilano são mostradas na Figura 2.

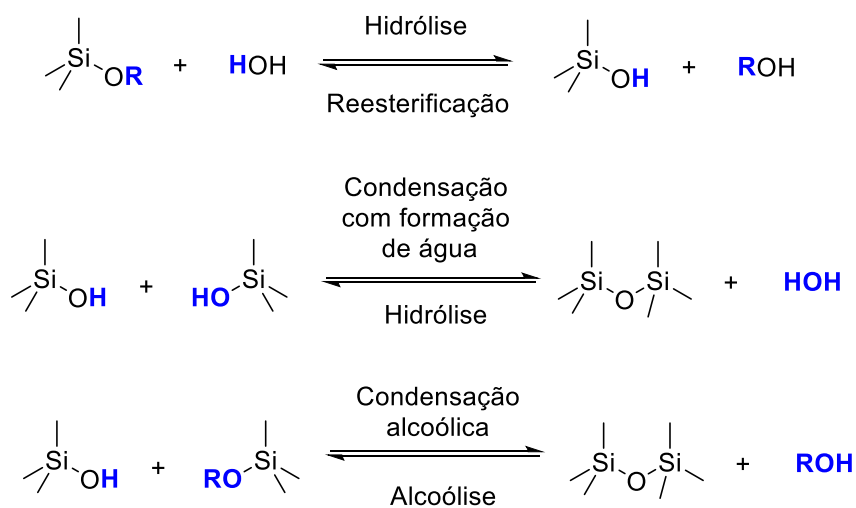


Figura 2. Reações de condensação e hidrólise envolvidas na síntese sol-gel de sílicas.

A Figura 3 representa esquematicamente as etapas da síntese sol-gel de MCM-41. Inicialmente, o surfactante escolhido forma micelas, que se enfileiram e se arranjam hexagonalmente. O alcoxisilano é então adicionado ao meio reacional e hidrolisado (usualmente em meio básico). As moléculas hidrolisadas sofrem condensação e formam paredes ao redor das micelas. Finalmente, o agente direcionador é removido por calcinação ou extração com solvente.

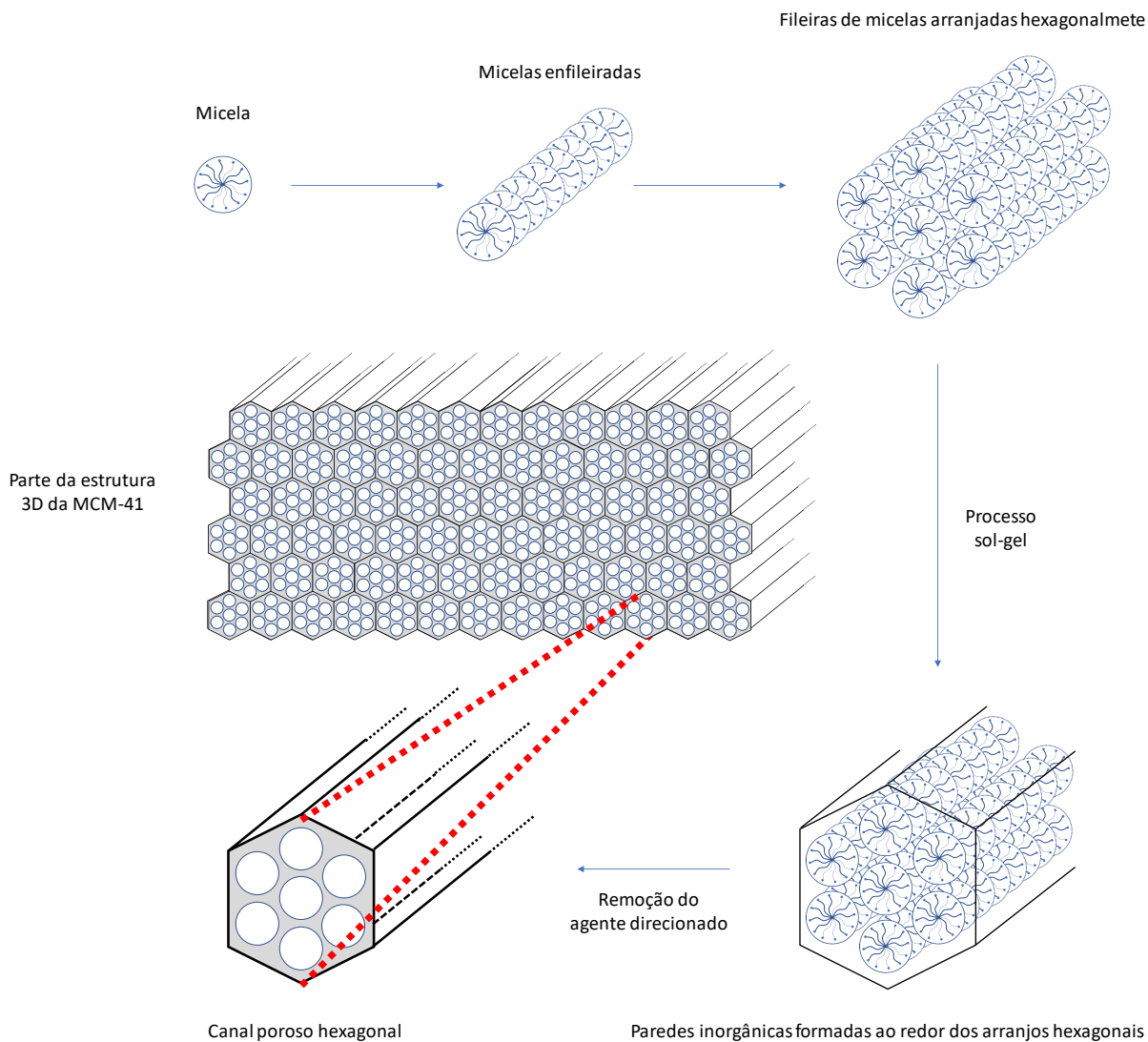


Figura 3. Esquemática do processo de síntese da MCM-41 a partir do mecanismo LCT.

Todo o esforço da comunidade científica em sintetizar sílicas mesoporosas resultou em materiais com uma combinação de características importantes para diversas aplicações. A MCM-41, membro mais importante da família M41S, apresenta área superficial altamente desenvolvida devido à sua estrutura porosa, atingindo valores superiores a $1000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. Além disso, as paredes de sílica amorfa conferem grande estabilidade mecânica e térmica aos materiais e, apesar de serem relativamente inertes quimicamente (o que é imprescindível para diversas aplicações), a presença de grupos hidroxila nas superfícies abre um leque de possibilidades para adição de funcionalidades a esses materiais⁹.

As sílicas mesoporosas, assim como a grande maioria dos óxidos metálicos e semi-metálicos, possuem grupos hidroxilas expostos em suas superfícies. A MCM-41, por exemplo, possui em torno de 4 a 6 grupos Si-OH por nm². A presença de tais grupos confere a esses materiais uma rica possibilidade de funcionalização por meio da formação das estáveis pontes siloxano (Si-O-Si). Essa possibilidade torna as sílicas materiais extremamente versáteis, já que virtualmente pode-se adicionar qualquer funcionalidade de interesse às altamente desenvolvidas superfícies porosas. Existem diversos métodos de funcionalização dessas superfícies, que podem ser divididos em dois grupos principais: métodos de síntese direta, ou co-condensação, e métodos de funcionalização pós-síntese^{9,18}.

Em co-condensação, o agente de acoplamento contendo a funcionalidade desejada é adicionado durante o processo de síntese da sílica, de modo que os grupos funcionais são diretamente ancorados à superfície do material durante a própria condensação da rede inorgânica. Esse processo leva à formação do suporte funcionalizado em uma única etapa e fornece uma distribuição mais homogênea dos grupos ao longo da superfície quando comparado à ancoragem pós-sintética. Contudo, a adição de um componente extra (o agente de acoplamento) durante o processo de condensação da sílica mesoporosa altera a química do meio reacional, comprometendo de certa forma a morfologia dos materiais. Em geral, sílicas funcionalizadas por síntese direta possuem poros com forma e tamanho menos regulares que as demais^{4,10}.

A funcionalização pós-sintética, por outro lado, adiciona uma etapa extra à preparação dos materiais, uma vez que a reação com o agente de acoplamento é realizada na superfície das sílicas previamente sintetizadas. Esse método não altera a morfologia dos poros do material (forma e tamanho), sendo muito mais versátil que o anterior, visto que há liberdade para síntese e ajuste das características da sílica independentemente do processo de funcionalização. A distribuição dos grupos ancorados, entretanto, não é uniforme, levando a materiais com mais alta concentração de grupos ancorados nas superfícies externas e nas proximidades das aberturas dos poros que no interior dos mesmos¹⁰.

Os agentes de acoplamento para funcionalização de sílicas são compostos chamados de silanos, que possuem um átomo de silício contendo uma ligação Si-Ce três grupos hidrolisáveis (em geral alcóxidos), sendo que o átomo de carbono está ligado a uma cadeia orgânica R contendo a funcionalidade desejada. O mecanismo comumente aceito para reação de agentes de

acoplamento, conforme reportado por Silberzan *et al.*¹⁹, envolve três etapas: i) fisissorção do reagente na camada de hidratação da sílica, ii) hidrólise dos grupos hidrolisáveis do reagente, iii) formação de ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila do reagente e da sílica seguido da eliminação de água. O processo é esquematizado na Figura 4.

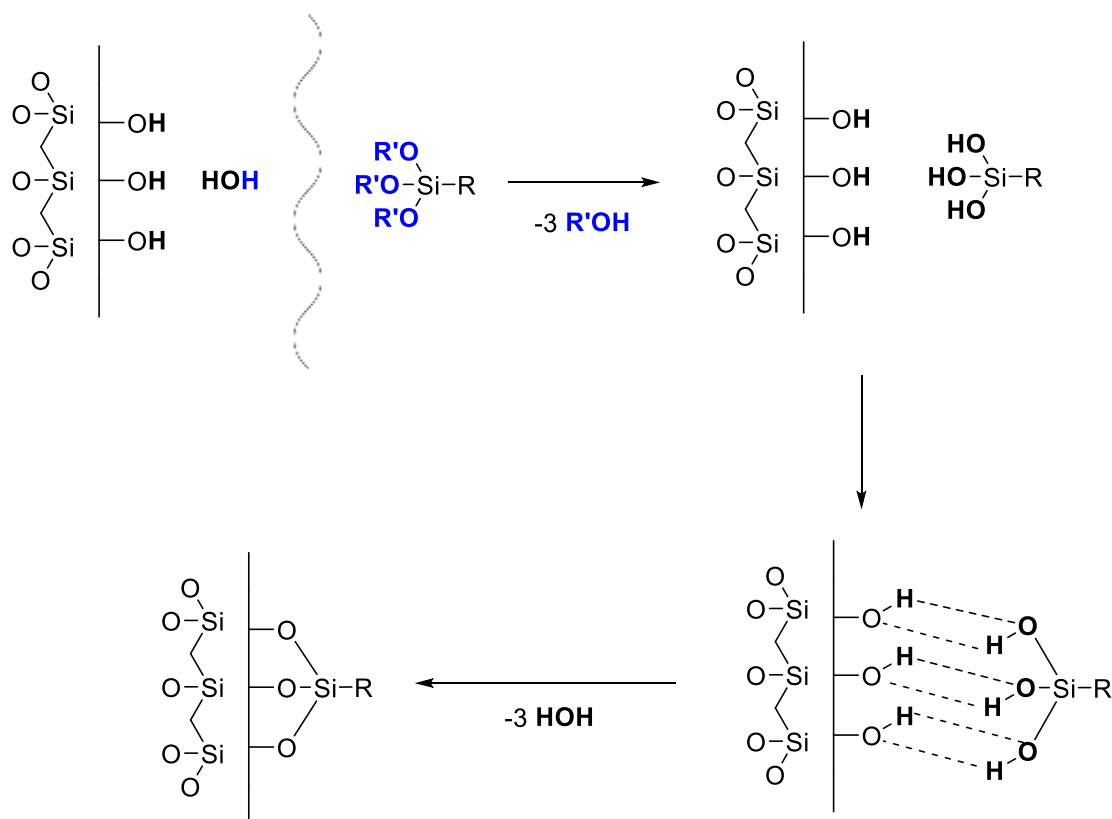


Figura 4. Esquema das etapas do processo de funcionalização com silanos, adaptado da proposta reportada por Silberzan *et al.*¹⁹. As três reações de eliminação de água na etapa final não são necessariamente simultâneas.

A funcionalização das sílicas permite, portanto, o ajuste das propriedades da superfície do suporte e, conseqüentemente, gera materiais que encontram as mais diversas aplicações em cromatografia, nanotecnologia, reconhecimento molecular, adsorção e catálise¹³.

2.2 Imobilização de catalisadores em sílicas mesoporosas funcionalizadas

Os catalisadores são classicamente divididos em dois grandes grupos: os homogêneos, que estão na mesma fase que os reagentes, e os heterogêneos, que formam uma fase distinta da dos reagentes. Catalisadores homogêneos são altamente eficientes devido à excelente transferência de massa possibilitada pelo meio líquido homogêneo, mas possuem desvantagens em relação à manipulação, recuperação e contaminação dos produtos. Catalisadores heterogêneos, por outro lado, são convenientes quanto à manipulação, recuperação e reuso, mas são geralmente menos efetivos que os homogêneos devido à não tão eficiente transferência de massa entre as duas fases²⁰. Dessa forma, devido a preocupações ambientais, toxicidade, corrosão de equipamentos e outros problemas intrínsecos dos processos catalíticos homogêneos, existe um grande interesse da comunidade científica no desenvolvimento de catalisadores heterogêneos^{21,22}.

Catalisadores suportados são quando componentes cataliticamente ativos – quase sempre metais particulados ou complexados – são depositados na superfície de um suporte. Essa imobilização, portanto, constitui uma estratégia muito utilizada para a conversão de catalisadores homogêneos em heterogêneos, processo também chamado de heterogeneização de catalisadores homogêneos^{21,23}.

De acordo com Misono²⁴, os suportes são extremamente importantes e podem desempenhar diversos papéis, tanto na melhoria da performance do próprio componente ativo ou do processo como um todo. O autor considera que a eficiente dispersão do material sobre a extensão da superfície do suporte é a maior contribuição deste, sendo, portanto, aconselhável a escolha de materiais com alta área superficial para suportar catalisadores. É desejável que esse material possua também consideráveis resistências térmica e mecânica, tornando o processo mais robusto e versátil. O autor ainda destaca que suportes podem contribuir com interações eletrônicas, modificar o desempenho do componente ativo – participando de alguma etapa reacional, por exemplo –, ou até mesmo ajustar fatores geométricos que alterem as características do processo de alguma maneira. Materiais porosos, por exemplo, como zeólitas e sílicas mesoporosas, são conhecidos pelo chamado efeito de confinamento. Tais materiais, quando usados como suportes, podem confinar determinadas espécies dentro dos seus poros, criando

assim microambientes químicos diferentes do restante do meio, que muitas vezes alteram o comportamento do sistema como um todo²⁵.

Nesse contexto, sílicas funcionalizadas, especialmente com aminas e tióis, têm sido utilizadas como suporte para a imobilização de metais, uma vez que os átomos de nitrogênio e enxofre podem atuar como bases de Lewis frente a espécies metálicas, que atuam como ácidos. Fundamentados pela teoria de Pearson de ácidos e bases duros e macios, diversos trabalhos na literatura desenvolveram materiais eficientes para imobilização de espécies metálicas⁴.

Aguado e colaboradores²⁶ sintetizaram materiais à base de SBA-15 funcionalizada com aminas e os utilizaram na adsorção de metais em meio aquoso. Os materiais apresentaram altos índices de adsorção de níquel, cobre e zinco, metais do primeiro período de transição. Metais de períodos inferiores, como mercúrio, prata e paládio, sendo ácidos mais macios, têm sido adsorvidos em sílica funcionalizada com tióis, já que o enxofre é uma base mais macia^{8,27-29}. Lam e colaboradores²⁸, por exemplo, realizaram a adsorção seletiva de cobre em MCM-41 funcionalizada com grupos aminopropil e prata em MCM-41 funcionalizada com grupos mercaptopropil. Dessa maneira, diversos trabalhos na literatura têm utilizado esse tipo de sílica para imobilizar metais para uso como catalisadores, principalmente paládio e cobre.

Paládio imobilizado em sílica tem sido muito explorado na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura^{8,29,30}. Crudden *et al.*^{8,29}, por exemplo, imobilizaram paládio em sílica funcionalizada com grupos mercaptopropil e Liu *et al.*³⁰ complexaram paládio em sílica funcionalizada com um ligante tridentado contendo nitrogênio e enxofre.

No caso de sistemas utilizando cobre, destacam-se as reações de arilação de grupos nitrogenados^{31,32}, com variados tipos de funcionalização do suporte. Um exemplo é o trabalho de Likhar *et al.*³¹, que imobilizaram cobre em sílica funcionalizada com grupos aminopropil e também com diferentes iminas derivadas desse grupo por meio de reações dos grupos funcionalizados. Um trabalho similar é o de Hosseinzadeh *et al.*³³, que utilizaram também a mesma imina, mas previamente preparada e ligada aos silanos, que então foram ancorados ao suporte mesoporoso.

2.3 Síntese de propargilaminas: reação de acoplamento A³

Compostos contendo uma amina em posição propargílica, ou seja, ligada a um carbono saturado vicinal a um alquino, são chamados de propargilaminas³⁴ (Figura 5). Esses compostos são altamente versáteis e úteis em síntese orgânica para construção de moléculas contendo nitrogênio e constituem substâncias com relevante atividade biológica³⁵. Propargilaminas são importantes, por exemplo, na ativação de enzimas³⁶⁻³⁸ que regulam uma infinidade de atividades celulares, cujos desvios podem levar ao desenvolvimento de doenças como Parkinson, Alzheimer e alguns tipos de câncer³⁹. Existem patentes registradas sobre o uso dessa classe de compostos para tais fins^{40,41} e o medicamento Azilect®, comercializado para tratamento da doença de Parkinson, contém rasagilina [(R)-N-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina]⁴², cuja estrutura é apresentada na Figura 5.

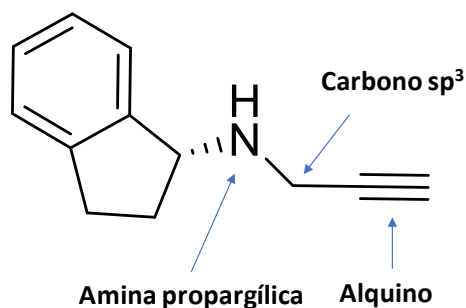


Figura 5. Estrutura da rasagilina, propargilamina que é componente ativo em medicamento de tratamento da doença de Alzheimer.

A síntese clássica de propargilaminas é a adição a uma imina* de um acetileto metálico, que é formado utilizando-se uma base forte para abstrair o hidrogênio ácido. Além da quantidade estequiométrica de metal necessária nessa reação, esses reagentes são extremamente reativos e sensíveis à umidade, o que dificulta o uso do processo em escala industrial. Uma alternativa possível é a reação entre uma imina e um alquino terminal, com uso de um catalisador metálico na ativação da ligação C-H do alquino. No intuito de aumentar a eficiência atômica do processo, faz-se a síntese *in-situ* da imina, a partir de uma amina e um aldeído, formando um sítio eletrofílico, que é atacado pelos elétrons da ligação C-H ativada pelo catalisador. Esse processo, que ocorre em apenas uma etapa reacional e apresenta grande eficiência atômica, é chamado de acoplamento A³, uma reação de acoplamento entre um aldeído, uma amina e um alquino¹¹. Um exemplo de acoplamento A³ é esquematizado na Figura 6, que é a síntese da 1-(1-ciclohexil-3-phenilprop-2-in-1-il)piperidina a partir de ciclohexanocarboxaldeído, piperidina e fenilacetileno.

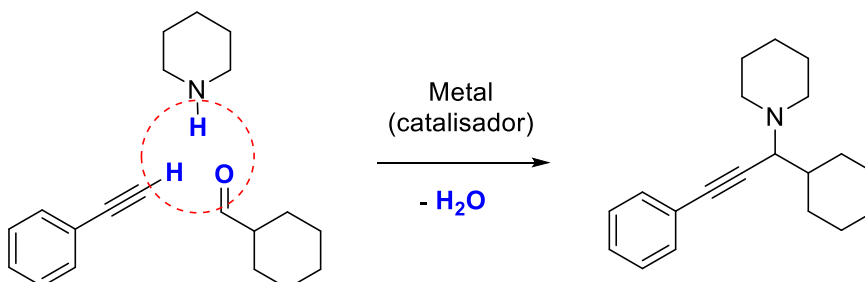


Figura 6. Esquema do acoplamento A³ entre ciclohexanocarboxaldeído, piperidina e fenilacetileno.

O mecanismo da reação de acoplamento A³ envolve a ativação de uma ligação C-H por meio da formação de um acetileto metálico, uma espécie nucleofílica da família do reagente de Grignard⁴³. O mecanismo de formação de tal espécie não é totalmente conhecido, mas, como as bases fracas presentes no meio não são capazes de desprotonar o alquino, é provável que haja a formação de um complexo π , que o deixa mais ácido. O acetileto metálico formado *in-situ* ataca, então, a imina que também foi formada *in-situ*. A Figura 7 mostra o esquema de uma tentativa de

* Íon imínio ou enamina quando não houver um hidrogênio passível de abstração ligado ao nitrogênio (caso de compostos provenientes da reação entre aldeídos e aminas secundárias).

proposta de mecanismo da reação de acoplamento A³, conforme apresentado por Peshkov e colaboradores¹¹.

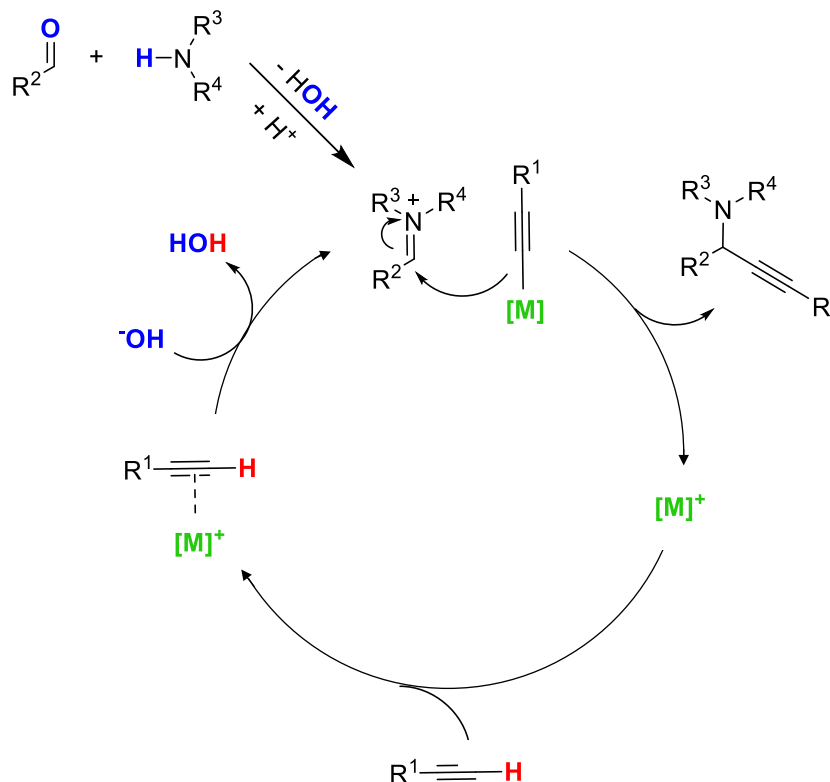


Figura 7. Mecanismo proposto para a reação de acoplamento A³, adaptado de Peshkov *et al.*¹¹

Tendo em vista as vantagens associadas a essa reação, muito esforço tem sido feito pela comunidade científica na busca de catalisadores que tornem o processo viável, e grande sucesso foi atingido no início dos anos 2000 utilizando catálise homogênea. Li *et al.*⁴³ atingiram rendimentos quantitativos com 30 mol% de cobre (CuBr) e 3 mol% de rutênio (RuCl₃) como co-catalisador. Apesar do sucesso do processo, a contaminação por cobre no produto é cerca de 90000 ppm, sendo que o limite para exposição oral é, por exemplo, 300 ppm nos Estados Unidos⁶. O mesmo grupo explorou também o uso de outros metais como catalisadores na reação de acoplamento A³. O processo catalisado por prata (AgI) conduziu a um rendimento de 99% do produto ilustrado na Figura 6 utilizando 1.5 mol% de metal⁴⁴, significativa redução em comparação ao processo anterior, mas ainda acima de 20000 ppm, sendo o limite de contaminação de prata estabelecido em 15 ppm pela mesma agência americana⁶. Em um trabalho

subsequente⁴⁵, o mesmo grupo atingiu rendimentos tão altos quanto os casos anteriores utilizando 0.25 mol% de ouro (AuBr₃), novamente com uma significativa redução em relação aos exemplos precedentes, mas ainda acima de 5000 ppm, sendo 10 ppm o limite para contaminação de ouro de acordo com a legislação⁶. Sendo assim, apesar dos altos rendimentos, etapas extras de purificação se fazem necessárias tendo em vista a contaminação dos produtos provenientes desses processos homogêneos, tornando-os dispendiosos e menos interessantes ambiental e economicamente. Tais fatores contribuíram para o interesse da comunidade científica no desenvolvimento de catalisadores heterogêneos para o processo de acoplamento A³.

Apesar de diferentes metais terem sido utilizados para ativar a ligação C-H na reação de acoplamento A³, a química desse processo tem sido dominada na literatura pelos catalisadores à base de cobre³⁵. Há registros de altos rendimentos utilizando nanopartículas de cobre reduzido⁴⁶ e de óxido cúprico⁴⁷, além de diversos exemplos de catálise suportada. Para citar alguns exemplos, Choudary *et al.*⁴⁸ desenvolveram um sistema eficiente utilizando um catalisador de cobre suportado em hidroxiapatita e Bosica *et al.*³⁵ suportaram iodeto de cobre em uma resina de troca iônica, obtendo resultados promissores. Outro trabalho interessante foi desenvolvido por Li *et al.*⁴⁹, que funcionalizaram sílica gel com cloretos de benzila, que foram então reagidos com 1,2-diaminociclohexano, resultando em sistemas coordenantes bidentados, que foram então utilizados para imobilizar espécies de cobre (I).

Apesar da variedade de trabalhos desenvolvendo catalisadores heterogêneos para o processo de acoplamento A³, poucos dão a devida atenção à contaminação do produto devido ao lixiviamento do catalisador, que é um fator crucial na empregabilidade do processo em termos práticos^{7,8}. De fato, quantidades mínimas de lixiviação em relação à quantidade de catalisador adicionado podem levar a altos níveis de contaminação do produto, vistos os restritos limites estabelecidos por agências reguladoras, na ordem de partes por milhão^{5,6}.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi desenvolver um sistema de acoplamento A³ eficiente que leve a produtos com baixa contaminação de metais utilizando um catalisador à base de cobre imobilizado em sílica funcionalizada.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar a sílica MCM-41;
- Funcionalizar a sílica sintetizada com diferentes quantidades de grupos aminopropil e caracterizar os materiais preparados;
- Imobilizar cobre no material mais adequado ao sistema;
- Aplicar o material contendo cobre para catalisar uma reação modelo de acoplamento A³;
- Otimizar os parâmetros da reação;
- Avaliar os produtos quanto ao rendimento e à contaminação de cobre.

4. METODOLOGIA

Os procedimentos experimentais desse trabalho foram realizados parte nos laboratórios de pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, no campus Pampulha em Belo Horizonte, e parte na McGill University, do campus-sede em Montreal.

4.1 Síntese da sílica mesoporosa MCM-41

O procedimento para síntese da MCM-41 foi adaptado de Grün *et al.*⁵⁰, utilizando tetraetil ortosilicato (TEOS) como fonte de sílica e brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) como agente direcionador de estrutura. Em um procedimento típico, 2g de CTAB foram completamente dissolvidos em 80 mL de uma solução de NaOH 0,33 molL⁻¹ em água deionizada. A mistura foi, então, agitada magneticamente a 900 rpm e 35°C simultaneamente ao gotejamento de 10 mL de TEOS a 0,25 mLmin⁻¹ com o auxílio de uma bomba injetora. A reação continuou em agitação por 24h em temperatura ambiente e a suspensão formada foi, então, filtrada sob vácuo e o sólido lavado exaustivamente com água deionizada até que a condutividade da água de lavagem fosse inferior a 10 µScm⁻¹. O sólido foi secado em estufa a 60°C por 12h e, finalmente, calcinado em forno tubular a 550°C por 6 horas, com rampa de aquecimento de 1°Cmin⁻¹.

4.2 Funcionalização da sílica

A sílica MCM-41 sintetizada foi submetida a um método de funcionalização pós-sintética adaptado do procedimento reportado por Zapata *et al.*⁵¹, utilizando (3-aminopropil)trimetoxisilano (APTMS) como agente de acoplamento. Em uma batelada típica, 500mg de MCM-41 foram suspensos em 10mL de tolueno seco em frasco de polipropileno e a suspensão sonicada por 1h para quebrar os agregados. Em um frasco à parte, a quantidade desejada de APTMS (de acordo com o grau de funcionalização pretendido) foi dissolvida em 25mL de tolueno seco e essa solução foi vertida na suspensão de sílica após o tempo de ultrassom. O frasco foi, então, selado com parafilme e a suspensão foi agitada magneticamente a 1600 rpm e 30°C por 24h. Para eliminar resíduos de reagentes, o material funcionalizado foi submetido à extração com tolueno em soxhlet por cerca de 3h e lavado com cerca de 500mL de

etanol, seguido de secagem em estufa a 100°C por 12h. Foram sintetizados cinco materiais com diferentes concentrações de APTMS: 1,5 mmol⁻¹, 3,0 mmol⁻¹, 4,5 mmol⁻¹ e 6,0 mmol⁻¹ (mmol de APTMS, ou de nitrogênio, em relação à massa de MCM-41), que foram denominados N1.5, N3.0, N4.5 e N6.0, respectivamente.

4.3 Imobilização de Cu (I)

Cobre(I) foi imobilizado no material N1.5 a partir de uma solução 0,4 molL⁻¹ de iodeto de cobre (I) em acetonitrila seca. Para tal, 200 mg do material foram suspensos em 200 mL da solução e agitados magneticamente a 700 rpm e temperatura ambiente por 24h. O sólido de cor esverdeada foi, então, lavado com cerca de 300mL de acetonitrila em 4 etapas de centrifugação e seco em estufa sob vácuo a 50°C por 18h. O novo material foi denominado Cu/N1.5.

4.4 Caracterização dos materiais

A sílica MCM-41 pura e os materiais funcionalizados N1.5, N3.0, N4.5 e N6.0 foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de estado sólido de ²⁹Si e ¹³C (exceto MCM-41 não funcionalizada para carbono), análise termogravimétrica (TGA), espectroscopia fotoeletrônica de raios-X (XPS), sorção de nitrogênio e microscopia eletrônica de transmissão (MET), esta última apenas para MCM-41. O cobre imobilizado no material Cu/N1.5 foi quantificado por espectroscopia de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente (ICP-OES) e analisado qualitativamente por XPS.

4.4.1 RMN de estado sólido

Os experimentos foram realizados com polarização cruzada e rotação segundo ângulo mágico (CPMAS) em um equipamento Varian VNMRs 400 MHz, usando rotores de zircônia de 7.5 mm com rotação de 5 kHz, tempo de aquisição de 20s, atraso de reciclagem de 4s e 1024 medições, operando em frequências de Larmor de 100,53 MHz para ¹³C e 79,42 MHz para ²⁹Si. Os experimentos foram realizados na McGill Chemistry NMR and EPR Facility.

4.4.2 Análise termogravimétrica

As curvas termogravimétricas dos materiais foram realizadas em um equipamento TA Q500 de 25 a 800°C, com rampa de 20°Cmin⁻¹. O aquecimento foi feito em atmosfera de nitrogênio inicialmente e trocado para ar sintético a partir dos 500°C. Os experimentos foram realizados no Departamento de Química da McGill University, Centre for Self-Assembled Chemical Structures.

4.4.3 Espectroscopia fotoeletrônica de raios-X

As análises de XPS foram realizadas em um espectrômetro Thermo Scientific K-Alpha, com *scan* completo para detecção e quantificação dos átomos presentes nas superfícies dos materiais. O material contendo cobre teve uma varredura detalhada com 40 medições na região de emissão do cobre (925 a 965 eV). Os experimentos foram realizados no McGill Institute for Advanced Materials, no Departamento de Engenharia de Materiais e de Minas da McGill University.

4.4.4 Sorção de N₂

Os perfis de adsorção e dessorção de N₂ foram estudados por meio de um equipamento Micrometric TriStar 3000 com medida de 55 pontos a 77,35 K, tendo as amostras sido degaseificadas a 100°C por 10 h. As isotermas foram analisadas pelos métodos de Brunauer, Emmett e Teller (BET) e Barrett, Joyner e Halenda (BJH). Os experimentos foram realizados no laboratório analítico do Departamento de Engenharia de Materiais e de Minas da McGill University.

4.4.5 Microscopia eletrônica de transmissão

As imagens em um microscópio eletrônico de transmissão Tecnai G2-12 - Spirit Biotwin FEI - 120 kV do Centro de Microscopia da UFMG, porta-amostras single tilt, câmara CCD, com

resolução de linha de 0,34 nm, resolução de ponto de 0,49 nm, aumento de 22x a 300.000X. Os experimentos foram realizados no Centro de Microscopia da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.4.6 Espectroscopia de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente

Os experimentos de ICP-OES foram realizados em um equipamento Thermo iCap 6500 Duo Series com medições nas frequências de emissão do cobre. O material Cu/N1.5 foi submetido a tratamento em ácido nítrico concentrado a 95°C por 3 h para lixiviar todo o cobre imobilizado. Os experimentos foram realizados no laboratório analítico do Departamento de Engenharia Química da McGill University.

4.5 Reação de acoplamento A³

Os experimentos de acoplamento A³ foram realizados em batelada utilizando ciclohexanocarboxaldeído, piperidina e fenilacetileno (conforme esquema da Figura 6). Em um procedimento típico, utilizou-se aproximadamente 1,5 mmol de aldeído, 1,5 mmol de amina e 1,8 mmol de alquino (proporção molar 1:1:1,2) com 0,02 mol% de catalisador (quantidade de cobre em relação ao aldeído), que reagiram sem solvente a 100°C por 2h, com pré-agitação de 10s, em um reator de micro-ondas Biotage em um tubo de reação para volumes de 0,5 a 2,0 mL. Os produtos foram, então, solubilizados em acetato de etila, filtrados em celite para remover o catalisador heterogêneo e, então, caracterizados.

4.6 Caracterização dos produtos da reação de acoplamento A³

Os produtos de cada batelada foram caracterizados quanto a rendimento de propargilamina e quantidade de cobre lixiviado. O rendimento foi calculado por RMN de próton e a quantidade de cobre lixiviado, por ICP-OES.

4.6.1 Rendimento da reação por RMN

Os produtos da reação foram dissolvidos em clorofórmio deuterado e tiveram seus espectros de RMN de próton medidos em um equipamento Bruker AVIIIHD 500 MHz, com 16 medidas para cada experimento, usando difenilmetano como padrão interno adicionado após a reação, com os produtos já formados. O rendimento foi calculado com relação à quantidade de aldeído inicialmente adicionada, usando a razão entre o sinal do padrão interno (3,99ppm, singlete, 2H) e o sinal do hidrogênio ligado ao carbono sp^3 da propargilamina, vicinal ao alquino e à amina (3,11 ppm, dubleto, 1H, $J = 10$ Hz, em acordância com Wei *et al.*⁴⁴). Os experimentos foram realizados na McGill Chemistry NMR and EPR Facility.

4.6.2 Análise da contaminação no produto

A quantidade de cobre lixiviado (contaminando o produto) foi medida também por ICP-OES, no mesmo equipamento relatado na seção 4.4.5, mas os produtos foram incinerados por via úmida em ácido sulfúrico concentrado antes de receberem tratamento com ácido nítrico concentrado como no caso anterior. As amostras digeridas foram, então, filtradas e diluídas para leitura no espectrômetro. Os experimentos foram realizados no laboratório analítico do Departamento de Engenharia Química da McGill University.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização dos materiais

5.1.1 Análise quantitativa dos grupos ancorados

A sílica MCM-41 foi sintetizada e submetida à funcionalização utilizando (3-aminopropil) trimetoxisilano (APTMS) como agente de acoplamento em diferentes concentrações de APTES: 1,5 mmol g^{-1} , 3,0 mmol g^{-1} , 4,5 mmol g^{-1} e 6,0 mmol g^{-1} (mmol de APTES, ou de nitrogênio, em relação à massa de MCM-41), que foram denominados N1.5, N3.0, N4.5 e N6.0, respectivamente. Sendo assim, é importante analisar qualitativamente a natureza dos novos materiais híbridos e compará-los ao material de partida. Essa análise foi executada, inicialmente, por meio de RMN de ^{29}Si , cujos espectros se encontram na Figura 8.

O espectro da sílica pura exibe três sinais, que são atribuídos às três possibilidades de ambientes químicos para os átomos de silício⁵². O de maior deslocamento químico, Q^4 , corresponde aos átomos de silício localizados no interior da rede inorgânica (siloxanos), ligados a quatro átomos de oxigênio estruturais (aqueles que são ligados a outros átomos de silício da estrutura da sílica). O próximo sinal, Q^3 , corresponde aos átomos de silício superficiais ligados a um grupo hidroxila (silanois livres) e três átomos de oxigênio estruturais. O sinal de menor deslocamento químico, por sua vez, é atribuído a átomos de silício superficiais ligados a dois grupos hidroxila (silanois geminais) e dois átomos de oxigênio estruturais⁵³.

Os materiais funcionalizados (N1.5 a N6.0), por outro lado, apresentam dois sinais extras, além dos que são também presentes na sílica pura. Eles foram denominados T^2 e T^3 na Figura 8 e indicam a presença de átomos de silício em dois novos ambientes químicos após a funcionalização. Tendo em vista os três tipos Q presentes da MCM-41, pode-se inferir que dois deles são passíveis de funcionalização: silanois livres (Q^2) e silanois geminais (Q^3), uma vez que os grupos siloxano são internos à estrutura e não possuem grupos hidroxila funcionalizáveis. Dessa forma, T^2 e T^3 foram atribuídos à ancoragem do grupo orgânico em Q^2 e Q^3 , respectivamente⁵³⁻⁵⁵. Resultados semelhantes foram encontrados por Lima *et al.*⁵³, que também mencionaram o aumento da intensidade de Q^4 em relação a Q^3 nos materiais funcionalizados. Apesar da baixa abundância natural de ^{29}Si , baixa constante giromagnética e longos tempos de

relaxação, que tornam difícil sua quantificação por RMN⁵⁶, essa mudança brusca e consistente na razão entre as intensidades dos sinais corrobora com as evidências de funcionalização do material, uma vez que os átomos de silício Q³ são os mais suscetíveis à ancoragem dos grupos orgânicos. Por esse motivo, é esperado que esse sinal diminua e que o sinal Q⁴, que não é suscetível à funcionalização, tenha sua intensidade aumentada em relação aos outros. A presença dos sinais T, portanto evidencia a ancoragem dos grupos orgânicos ao material por meio da formação de ligações químicas⁵⁴.

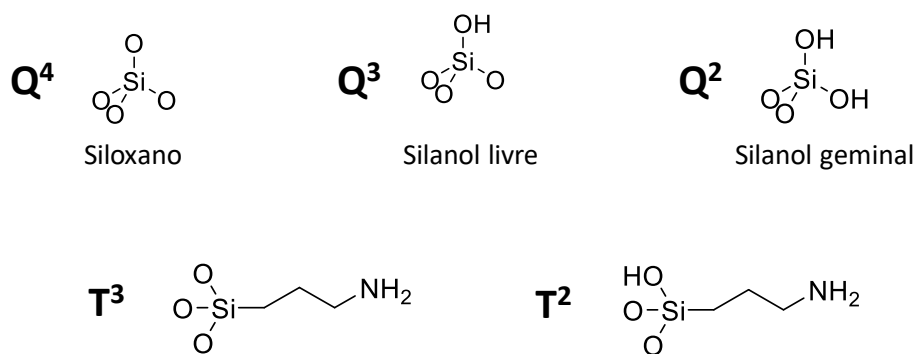
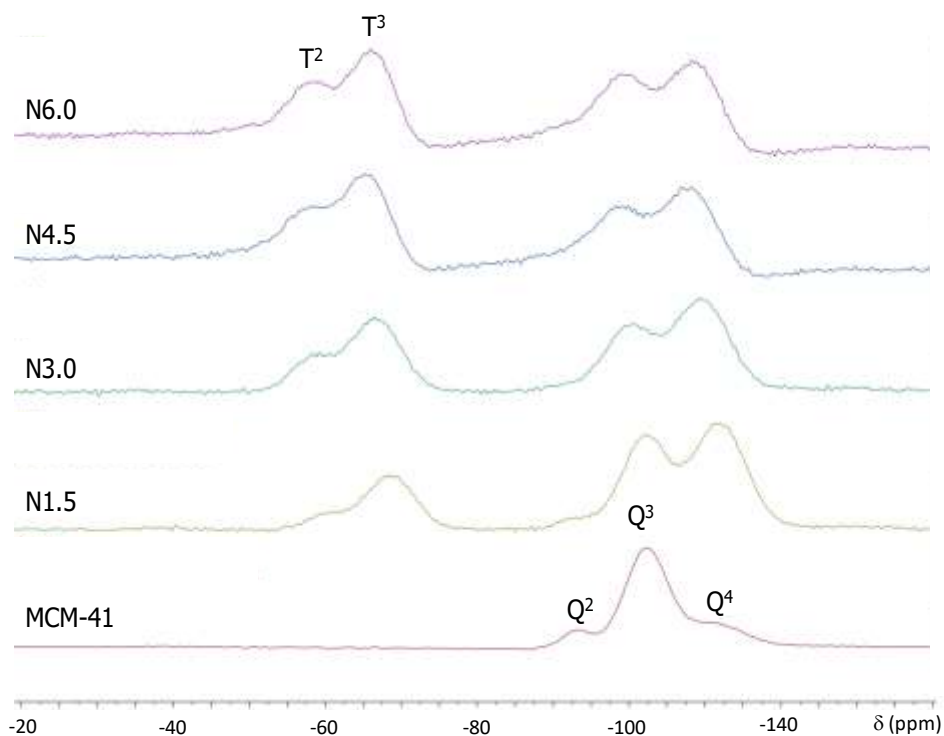


Figura 8. RMN de ²⁹Si da sílica pura e dos materiais funcionalizados e representação das estruturas atribuídas aos sinais.

Uma vez evidenciada a ancoragem de grupos orgânicos à estrutura do material, é interessante investigar a natureza dos mesmos, checar se a estrutura ancorada realmente consiste de grupos aminopropil. Esse estudo foi feito por meio de RMN de ^{13}C , conforme espectros apresentados na Figura 9.

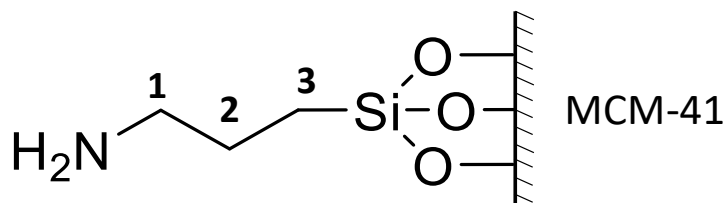
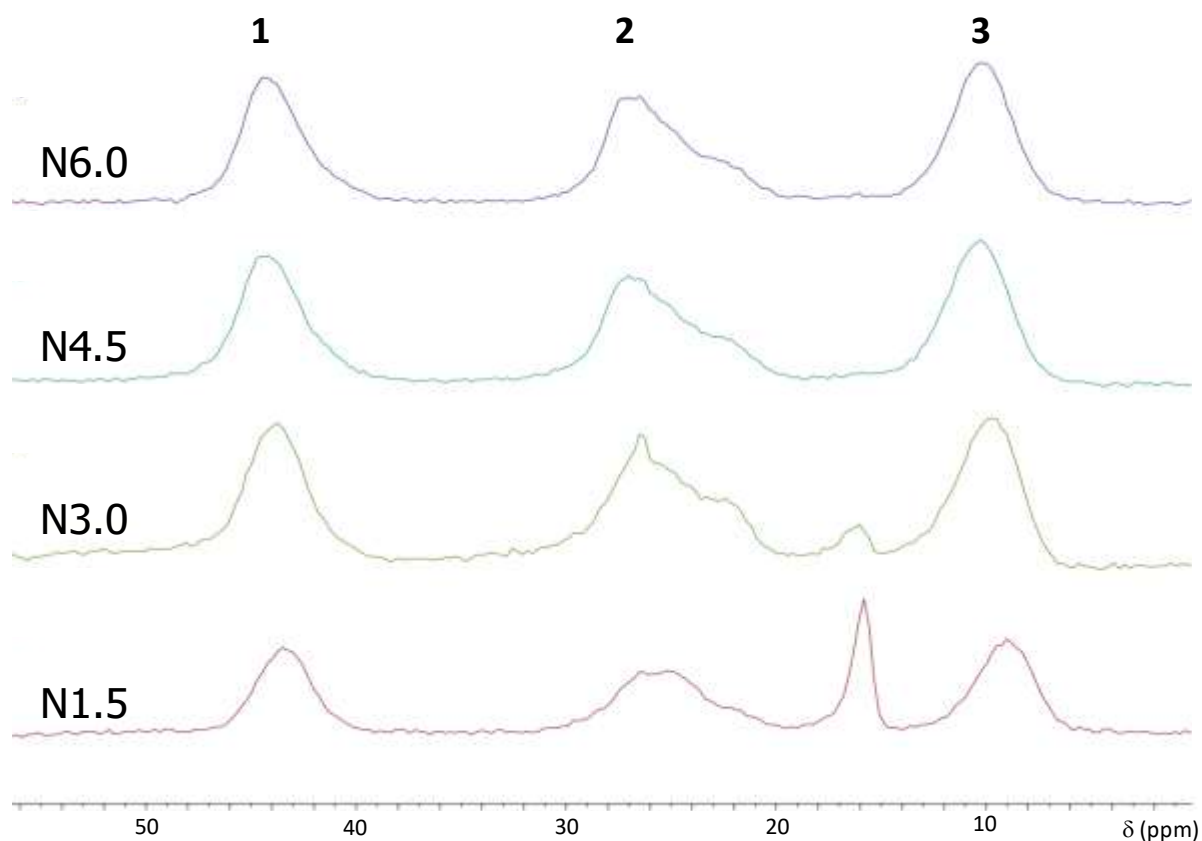


Figura 9. RMN de ^{13}C das sílicas funcionalizadas e representação da estrutura do grupo ancorado de acordo com os sinais observados no espectro.

Os quatro materiais funcionalizados apresentam perfis muito semelhantes, com três sinais principais cada com máximos em torno de 43-45 ppm, 26-27 ppm e 9-10 ppm, que foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos 1, 2 e 3, conforme indicado na Figura 9. Quanto maior

a proximidade do átomo de carbono ao átomo eletronegativo de nitrogênio, menos blindado é seu núcleo e, portanto, maior seu deslocamento químico⁵³. Os sinais estreitos em torno de 16 ppm em N1.5 e N3.0 não corroboram com resultados da literatura e não se mostraram consistentes em diferentes bateladas, tendo sido atribuídos a resquícios do material de partida que não foram eliminados no processo de lavagem.

O sinal correspondente ao carbono 2 é mais alargado e possui um ombro que se torna mais pronunciado com o aumento do grau de funcionalização. Tendo em vista que este átomo possui uma posição central na cadeia, é plausível assumir que simples mudanças conformacionais levem a alterações em seu ambiente químico mais significativas que nos átomos de carbono das extremidades, e que o aumento do grau de funcionalização, que diminui a distância entre os grupos ancorados na superfície, tende a tornar esse efeito mais notável.

Outro fenômeno interessante notado nos espectros da Figura 9 é o sutil deslocamento dos picos para a esquerda (*upfield*, neste caso) com o aumento do grau de funcionalização, mais facilmente observável nos sinais dos carbonos 1 e 3. Em outras palavras, os materiais com um maior número de grupos ancorados apresentaram sinais análogos, mas com deslocamentos químicos um pouco maiores, fato este que também pode ser atribuído à menor distância entre os grupos distribuídos ao longo da superfície do material. O material N6.0, contudo, não seguiu esse padrão, apresentando os sinais nas mesmas posições que N4.5, o que pode indicar que o real grau de funcionalização nesses materiais é muito similar. De fato, sendo de 4 a 6 a quantidade de grupos hidroxila superficiais por nm² em sílicas convencionais⁹, o material sintetizado neste trabalho possui cerca de 8 a 13 mmol de grupos OH por grama (dados de área superficial na seção 5.1.3). Dessa forma, como cada silano se ancora em três grupos OH, a quantidade máxima de funcionalização estaria em torno de 3 a 4 mmolg⁻¹, o que explica o fato de que os espectros de N4.5 e N6.0 são semelhantes entre si, mas diferentes dos demais: esses materiais estão provavelmente saturados e pode-se inferir que qualquer tentativa acima de 4.5 mmolg⁻¹ não adicionaria mais funcionalidade à MCM-41.

5.1.2 Análise quantitativa dos grupos funcionalizados

Uma vez que a ancoragem dos grupos aminopropil e sua estrutura foram confirmados por RMN, os materiais foram analisados por TGA e XPS para quantificar o grau real de funcionalização. As curvas de TG para os materiais funcionalizados e MCM-41 são mostradas na Figura 10.

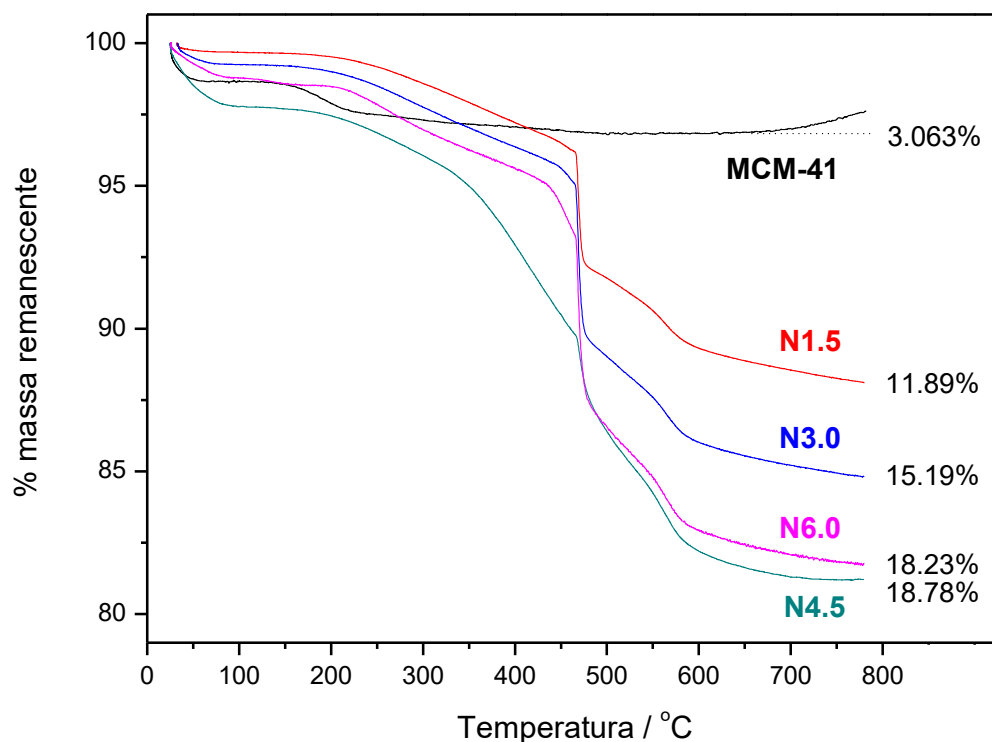


Figura 10. Curvas termogravimétricas das sílicas pura e funcionalizadas, sob atmosfera de nitrogênio até 550°C, com mudança para ar sintético nessa temperatura.

As curvas termogravimétricas mostram duas regiões de perdas de massa para o material não funcionalizado. A primeira, até 150°C, relacionada à dessorção de moléculas de água, e a segunda, em torno de 200°C, que é atribuída à combustão de resquícios de compostos orgânicos presentes no material, em acordo com dados da literatura^{57,58}. Essas perdas também podem estar relacionadas à saída de grupos hidroxila superficiais. Os materiais funcionalizados, por sua vez,

apresentaram perdas mais significativas, que aumentam de acordo com o grau de funcionalização e são muito similares para os materiais N4.5 e N6.0, provavelmente devido à saturação da superfície nessas concentrações. Essas perdas de massa foram atribuídas à saída dos grupos orgânicos aminopropil ancorados às superfícies. A perda de massa acentuada em 500°C se deve à transição da atmosfera de N₂ para a de ar sintético, que é oxidativa.

Os cálculos dos graus de funcionalização efetivos foram feitos a partir da massa molar do grupo aminopropil (58,07 g mol⁻¹), assumindo que a massa perdida corresponde à totalidade dos grupos orgânicos efetivamente ancorados ao material. No intuito de simplificar o processo, considerou-se uma massa hipotética total de 100g de material, de modo que as porcentagens de perda de massa correspondam diretamente à massa de grupos aminopropil presentes, desde que subtraída da perda de massa da MCM-41. Os cálculos foram feitos segundo a Equação 1, onde F_X^{TGA} é o grau de funcionalização efetivo do material X calculado a partir de dados de análise termogravimétrica, P_X é a porcentagem de perda de massa desse material (de acordo com dados da Figura 10) e P_0 é a porcentagem de perda de massa do material não funcionalizado. A Tabela 1 apresenta os valores dos graus de funcionalização calculados a partir da Equação 1.

$$F_X^{TGA}(\text{mmol g}^{-1}) = \left[\frac{(P_X - P_0)(g)}{(58,07 \text{ g mol}^{-1})(100 - P_X)(g)} \right] \left(\frac{10^3 \text{ mmol}}{1 \text{ mol}} \right)$$

Equação 1. Cálculo do grau de funcionalização efetivo a partir dos dados de TGA.

Tabela 1. Grau de funcionalização efetivo calculado a partir de TGA.

Material	Perda de massa (P_X)	Grau de funcionalização efetivo a partir de TGA (F_X^{TGA}), em mmol g ⁻¹
N1.5	11,89	1,72 ₉
N3.0	15,19	2,46 ₆
N4.5	18,73	3,33 ₇
N6.0	18,23	3,19 ₈

Observando-se os dados apresentados na Tabela 1, nota-se que os graus de funcionalização estão, de fato, dentro da ordem de magnitude pretendida e apresentam a tendência de aumento à medida que o grau de funcionalização teórico aumenta. N1.5 apresentou um grau de funcionalização efetivo maior que o teórico, o que pode ser atribuído à presença de resquícios de material de partida (corroborando com dados de RMN de ^{13}C , vide Figura 9), que, sendo orgânicos, também contariam na perda de massa medida por TGA. Os valores similares para N4.5 e N6.0 também corroboram com os dados de RMN da seção 5.1.1, confirmando que o grau máximo de funcionalização desses materiais está entre 3 e 4 mmol g^{-1} , em acordo com a disponibilidade de sítios OH de ancoragem para esse tipo de suporte⁹. O material N6.0 curiosamente possui um grau de funcionalização efetivo menor que N4.5, o que pode ser atribuído, por exemplo, à autocondensação de moléculas de silano devido à sua alta concentração em um meio reacional em condições adequadas para hidrólise e condensação dessas moléculas.

O grau de funcionalização efetivo também foi calculado por dados de XPS, utilizando-se as porcentagens atômicas de silício e de nitrogênio, conforme a Equação 2. Assumindo que a porcentagem de nitrogênio corresponde à quantidade de mols de aminopropil e que a porcentagem de silício corresponde à quantidade de mols de sílica (SiO_2), pode-se simplesmente converter a primeira em mmol e a segunda em gramas de sílica (massa molar $59,97 \text{ g mol}^{-1}$). Na Equação 2, F_X^{XPS} corresponde ao grau de funcionalização efetivo do material X calculado pelos dados de XPS, P_X^N é a porcentagem de átomos de nitrogênio e P_X^{Si} de silício no mesmo material.

$$F_X^{XPS} = \left(\frac{P_X^N}{P_X^{Si}} \right) \left(\frac{1 \text{ mol}}{59,97 \text{ g}} \right) \left(\frac{10^3 \text{ mmol}}{1 \text{ mol}} \right)$$

Equação 2. Cálculo do grau de funcionalização efetivo a partir de dados de XPS.

As porcentagens de silício e nitrogênio e os graus de funcionalização efetivos calculados a partir da Equação 2 são apresentados na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2. Graus de funcionalização efetivos calculados a partir de dados de XPS.

Material	Porcentagem atômica de N (P_X^N)	Porcentagem atômica de Si (P_X^{Si})	Grau de funcionalização efetivo a partir de XPS (F_X^{XPS}), em mmol g^{-1}
N1.5	3,51	25,11	2,3 ₃
N3.0	4,81	24,91	3,2 ₂
N4.5	5,85	23,37	4,1 ₇
N6.0	5,75	21,73	3,9 ₆

Os graus de funcionalização calculados por XPS seguem perfeitamente a mesma tendência apresentada pelos dados de TGA e também estão dentro da ordem de magnitude esperada, mas são sistematicamente maiores. Esses dois conjuntos de dados foram combinados na Tabela 3 para fins comparativos.

Tabela 3. Comparação dos graus de funcionalização efetivos calculados a partir de dados de medidas de TGA e XPS.

Material	Grau de funcionalização efetivo a partir de TGA (F_X^{TGA}), em mmol g^{-1}	Grau de funcionalização efetivo a partir de XPS (F_X^{XPS}), em mmol g^{-1}
N1.5	1,72 ₉	2,3 ₃
N3.0	2,46 ₆	3,2 ₂
N4.5	3,33 ₇	4,1 ₇
N6.0	3,19 ₈	3,9 ₆

Nas análises de XPS, os materiais são irradiados e emitem elétrons cuja energia cinética é medida. Contudo, como o percurso médio dos elétrons em sólidos é muito pequeno, essa técnica apenas analisa as primeiras poucas camadas atômicas do material (poucos nanômetros), sendo essencialmente uma técnica de superfície⁵⁹. Essas primeiras camadas, entretanto, não são

representativas do todo dos materiais estudados tendo em vista o método de funcionalização pós-síntese utilizado, que leva a uma distribuição não homogênea dos grupos ancorados, sendo maior a sua concentração nas superfícies externas e nas entradas dos poros¹⁰. Dessa forma, é esperado que XPS exacerbe a o grau de funcionalização efetivo, sendo TGA, portanto, uma técnica mais adequada para esse tipo de quantificação.

5.1.3 Estudos de área superficial e tamanhos de poros

Área superficial e tamanhos de poros são características fundamentais de suportes porosos e têm influência direta na atividade catalítica dos sistemas. Dessa forma, o estudo dessas propriedades é essencial no *design* de catalisadores suportados²³. Inicialmente, a sílica MCM-41 sintetizada foi estudada quanto a área superficial e tamanhos de poros. A isoterma de adsorção e dessorção de N₂ desse material é mostrada na Figura 11.

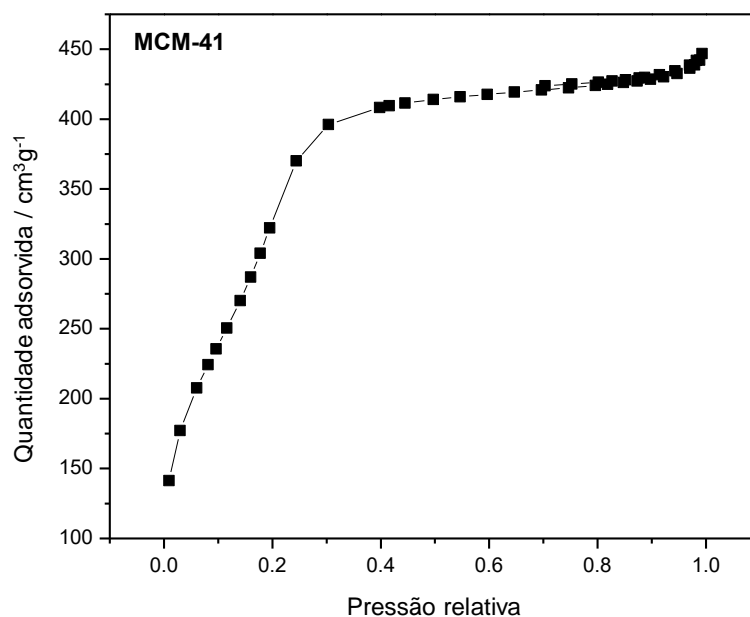


Figura 11. Isoterma de adsorção e dessorção de N₂ da sílica MCM-41 sintetizada.

A área superficial obtida pelo método BET correspondente à isoterma da Figura 11 é de $1271 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, uma área elevada, conforme esperado para este tipo de material^{9,13}. A isoterma possui um perfil próximo do tipo I(b) de acordo com a recente atualização da classificação da IUPAC proposta por Thommes *et al.*⁶⁰, típico de materiais microporosos ou com mesoporos pequenos, próximos do limite da microporosidade, que é 2 nm. De fato, o diâmetro de poros obtido pelo método BJH desse material é 2,4 nm, mas esse método subestima os tamanhos de mesoporos pequenos (menores que ~10-20 nm) por cerca de 20 a 30%^{60,61}. Sendo assim, imagens de microscopia eletrônica de transmissão (TEM), mostradas na Figura 12, foram, utilizadas para avaliar o diâmetro de poro do material em conjunto com resultados obtidos pelo método BJH.

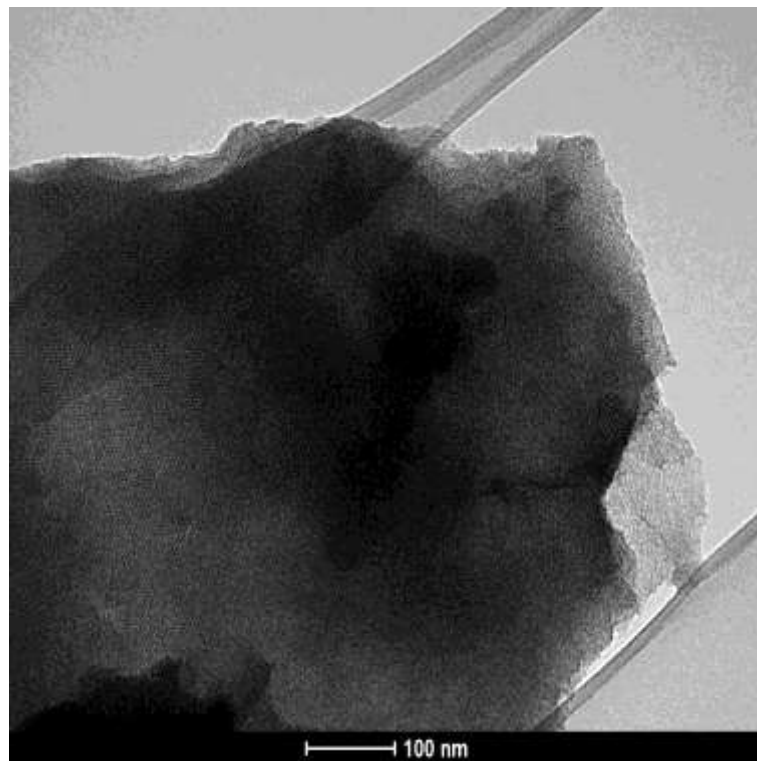
A Figura 12a mostra uma imagem de TEM contendo uma fração com a borda de uma partícula de MCM-41 e a Figura 12b, uma imagem mais aproximada que possibilita a visualização detalhada da estrutura porosa do material. Os arranjos hexagonais podem ser notados, assim como a homogeneidade de forma e tamanho dos poros. A medida das aberturas dos poros na Figura 12b leva a um valor aproximado de 3,3nm. A comparação desse valor com os 2,4 nm levam a uma subestimação de 27% pelo método BJH, dentro do esperado conforme a literatura consultada.

De qualquer maneira, o material de partida possui, portanto, área superficial altamente desenvolvida e é um material mesoporoso, características altamente desejadas para suportes catalíticos.

Os materiais funcionalizados também tiveram suas estruturas estudadas por sorção de N_2 , e as quatro isotermas podem ser encontradas na Figura 13, assim como dados de área superficial na Tabela 4.

A área superficial dos materiais decresce à medida que o grau de funcionalização cresce, o que pode estar relacionado à obstrução de parte dos poros da sílica. Essa perda de área superficial se torna ainda mais pronunciada em N4.5 e N6.0, os materiais com maior grau de funcionalização, que perderam mais de 90% da área superficial após o processo de funcionalização. Realmente, a funcionalização pós-sintética pode causar perdas substanciais na área superficial de estruturas porosas, especialmente em materiais com poros pequenos, uma vez que os grupos funcionalizantes se ancoram preferencialmente nas entradas dos poros¹⁰.

(a)



(b)

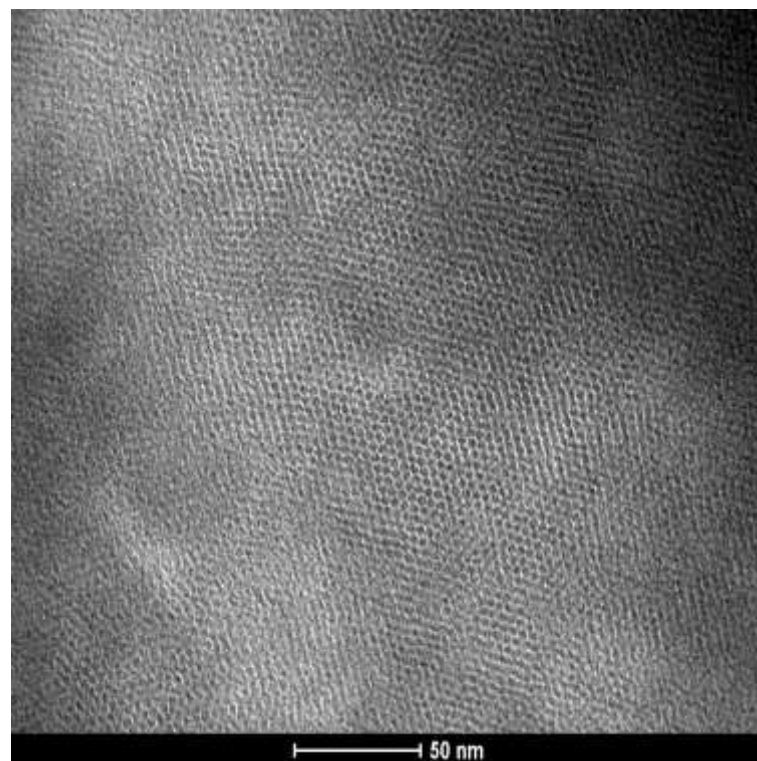


Figura 12. Imagens de TEM da sílica MCM-41 sintetizada. Porção com a borda de uma partícula em (a) e imagem aproximada em (b), destacando a homogeneidade e organização das estruturasporosas.

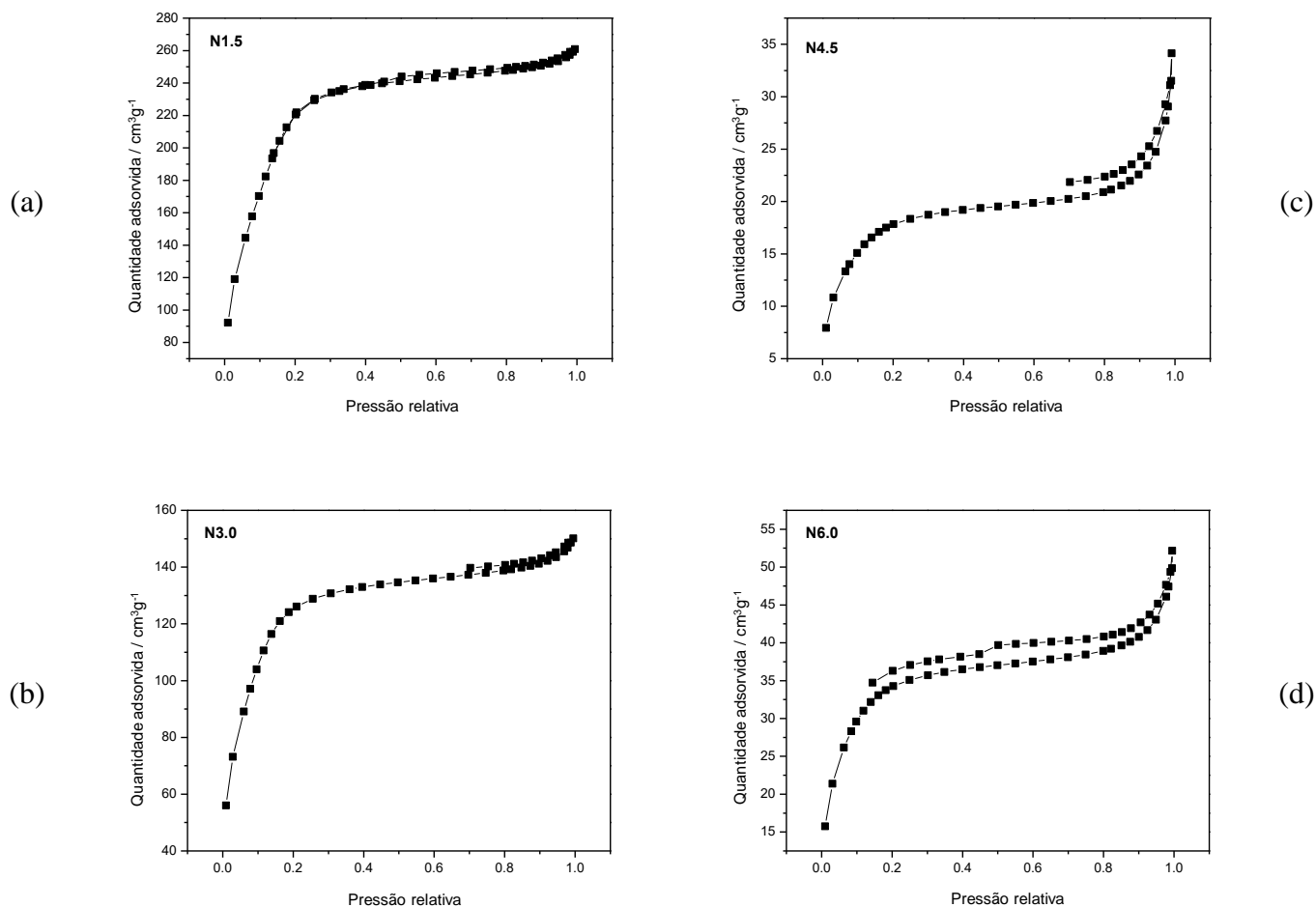


Figura 13. Isothermas de adsorção e dessorção de N₂ dos materiais funcionalizados: N1.5 (a), N3.0 (b), N4.5 (c) e N6.0 (d).

Tabela 4. Áreas superficiais obtidas pelo método BET da sílica pura e materiais funcionalizados.

Material	Área superficial BET (m ² g ⁻¹)
MCM-41	1271
N1.5	865
N3.0	469
N4.5	66
N6.0	125

Apesar da tendência observada de diminuição da área superficial com aumento do grau de funcionalização, observou-se a inversão em N4.5 e N6.0, que corrobora perfeitamente com os graus de funcionalização efetivos da Tabela 3 e discussão da seção anterior.

As isotermas de adsorção e dessorção de N_2 (Figura 13), por sua vez, podem ser divididas em dois grupos, refletindo a discussão dos valores de área superficial: materiais de alta área superficial (N1.5 e N3.0) e materiais de baixa área superficial (N4.5 e N6.0).

Os materiais do primeiro grupo apresentam isotermas do tipo I(b), assim como a sílica não funcionalizada. A semelhança entre as isotermas é um indicativo da manutenção da estrutura porosa do material.

Os materiais do segundo grupo, por outro lado, apresentam perfis de sorção bem diferentes do material de partida. Eles têm isotermas do tipo II (apesar da presença da histerese), típica de materiais macroporosos ou não porosos, indicando a mudança da identidade dos materiais causada pela obstrução da grande maioria dos seus poros, corroborando com a diminuição substancial das áreas superficiais.

5.1.4 Análise do cobre imobilizado

Uma vez devidamente funcionalizados e caracterizados, os materiais foram utilizados para imobilizar cobre a partir do iodeto de cobre (I). A grande maioria dos trabalhos na literatura utiliza Cu (I) para as reações de acoplamento A^3 ao invés de Cu (II)¹¹ e, de fato, estudos comparativos mostram a maior eficácia da espécie reduzida. Choi e colaboradores⁶², por exemplo, obtiveram rendimento de 67% com CuBr e 55% com $CuBr_2$ empregando exatamente as mesmas condições. Como Cu (I) se desproporciona em Cu (II) e Cu (s) na presença de água⁶³, a imobilização foi feita em acetonitrila seca e XPS foi utilizado para estudar o estado de oxidação do cobre imobilizado. O espectro de XPS do material Cu/N1.5 na região de emissão do cobre é apresentado na Figura 14.

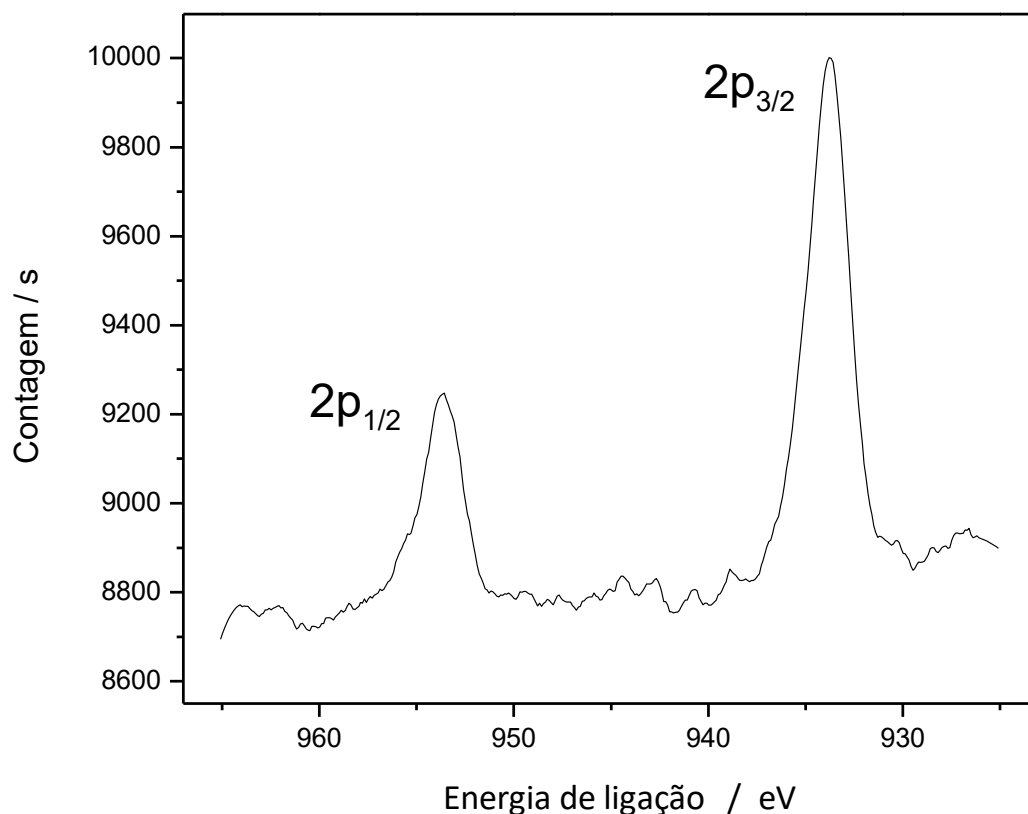


Figura 14. Espectro de XPS na região do cobre do material Cu/N1.5.

O espectro na Figura 14 mostra os sinais do nível 2p do cobre. A identificação de Cu (II) é feita devido ao seu paramagnetismo, uma vez que espécies paramagnéticas apresentam picos satélite intensos em torno dos picos principais⁵⁹. A ausência do pico satélite em 945 eV, portanto, indica a ausência de espécies de Cu (II) na amostra, sugerindo que o Cu (I) imobilizado não foi oxidado durante o processo.

A quantificação de cobre imobilizado foi feita por ICP-OES, tendo a amostra sido submetida a tratamento para lixiviar o metal. Essa técnica foi utilizada por possibilitar a mensuração de todo o metal imobilizado, inclusive as quantidades no interior dos poros. A quantidade de Cu (I) medida por ICP-OES foi 0,128 mmolg⁻¹, que corresponde à ocupação de cerca de 15% dos sítios disponíveis, assumindo que cada átomo de metal se coordena a dois

átomos de nitrogênio, conforme modelo proposto na literatura²⁸. O material adsorveu cerca de 30% do cobre adicionado, o que é esperado devido à formação do complexo de Cu (I) com o solvente, acetonitrila, gerando uma competição entre o solvente e o suporte pelos átomos de cobre. A ocupação de apenas 13% dos sítios é, contudo, adequada, uma vez que é desejável a presença de grande quantidade de grupos complexantes livres para o eventual sequestro das espécies metálicas ao final do processo catalítico.

5.2 Testes catalíticos

5.2.1 Identificação e quantificação do produto

A propargilamina produto da reação modelo utilizada nestes experimentos é 1-(1-ciclohexil-3-phenilprop-2-in-1-il)pirrolidina (Figura 6). A identificação do produto foi feita por uma combinação de GC-MS e RMN de próton, sendo o último método utilizado também para quantificação com uso de um padrão interno. O espectro de massas é apresentado na Figura 15.

O espectro de massas apresenta o íon *quasimolecular* (M-1)⁺ em 280 Da, condizente com a massa da molécula (281 Da), informação muito útil para identificação do composto. Apesar de o espectro ter sido registrado com uma concentração de analito muito alta (visível pela quantidade de picos com intensidade máxima), o pico em m/z 198 Da também é uma importante informação estrutural, sendo resultante da clivagem α em relação ao átomo de nitrogênio. Esse pico em 198 Da foi identificado por Wei *et al.*⁴⁴ como o pico base no espectro de massas do composto em questão.

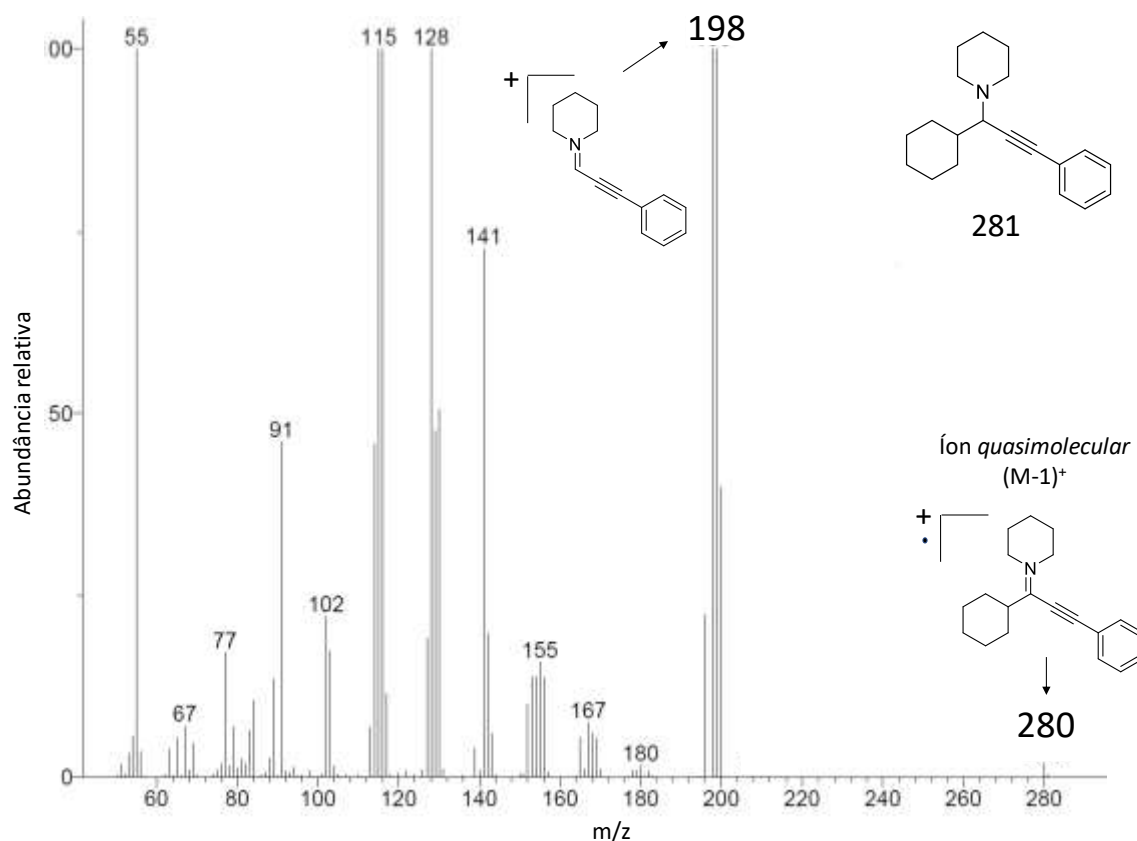


Figura 15. Espectro de massas do produto da reação de acoplamento A³ (canto superior direito). Dados obtidos por GC-MS.

A presença dos picos discutidos acima são indícios de que o composto em questão é realmente a propargilamina pretendida, mas não é suficiente para determinação estrutural. Dessa forma, o composto foi submetido a análise por RMN de próton, afim de conseguir mais informações estruturais. O espectro de RMN de próton deconvoluído é mostrado na Figura 16. A deconvolução foi usada para suprimir picos de impurezas e possibilitar a análise e integração dos picos do produto de interesse, análise esta que foi feita também de acordo com dados reportados por Wei *et al.*⁴⁴ para identificação desta mesma propargilamina.

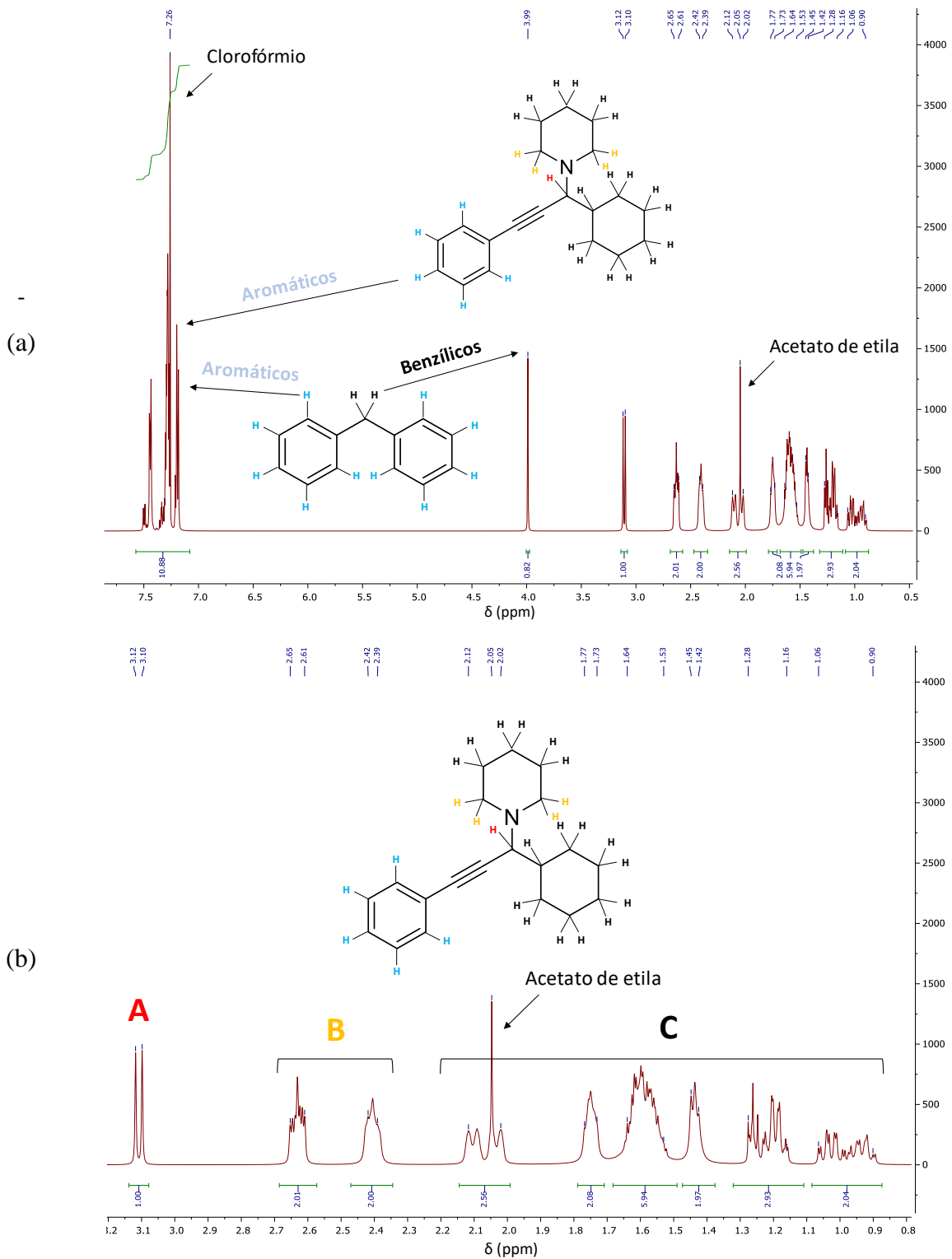


Figura 16. Espectro de RMN de próton deconvolvido da propargilamina sintetizada, exibindo picos do produto e do padrão interno (difenilmetano). Completo em (a) e aproximado em (b).

Os espectros na Figura 16 exibem picos de prótons da molécula de propargilamina e difenilmetano. Este último apresenta dois hidrogênios benzílicos (pretos, singlete em 3,99 ppm) e dez hidrogênios aromáticos (azuis), na Figura 16a. O composto sintetizado, por sua vez, exibe também hidrogênios aromáticos (azuis) e diversos picos de hidrogênios alifáticos abaixo de 3,5 ppm. A integração dos picos na região dos aromáticos não é válida nesse caso por conter picos do produto, padrão, solvente (clorofórmio) e possíveis resíduos de reagente. A integração dos picos na região de menores deslocamentos, contudo, pode trazer importantes informações.

O espectro aproximado na Figura 16b relaciona picos aos grupos de hidrogênios alifáticos da molécula de propargilamina. O hidrogênio marcado em vermelho é o mais deslocado por estar entre o átomo eletronegativo de nitrogênio e um átomo de carbono em hibridização sp e se acopla com um núcleo de hidrogênio vicinal, resultando em um dubleto bem definido marcado em A no espectro, centrado em 3,11 ppm e com constante de acoplamento $J=10,0$ Hz; este sinal foi utilizado como referência para integração dos picos. Os hidrogênios vicinais ao átomo de nitrogênio, mas distantes da ligação tripla, estão marcados em laranja e ocupam a região B no espectro, apresentando dois multipletos, cada um sendo integrado em dois núcleos de hidrogênio. Ainda, os núcleos distantes de regiões retiradoras de elétrons (átomo de N e carbonos sp) estão em preto na Figura 16a e ocupam a região do espectro denominada C, apresentando baixo deslocamento químico devido à alta blindagem nos núcleos; esses sinais se distribuem em diferentes multipletos e sua integração resulta em dezessete núcleos no total. O total de hidrogênio alifáticos, portanto, é vinte e dois, conforme esperado, e o espectro apresentado corrobora com dados reportados previamente na literatura⁴⁴.

Dessa forma, tendo o produto sido devidamente identificado por GC-MS e RMN de próton, essa última técnica foi escolhida para quantificação. Uma vez que a quantidade de padrão adicionada é conhecida, a relação entre números de mol de padrão e produto é dada pelas integrações dos picos em 3,99 ppm (dois hidrogênios benzílicos do padrão interno) e em 3,11 ppm (um átomo de hidrogênio na molécula de propargilamina, marcado em vermelho na Figura 17, cuja integração foi tomada como referência, sempre igual a 1). O reagente utilizado no cálculo do rendimento foi ciclohexanocarboxaldeído, e a Equação 3 mostra como esse cálculo foi feito. Na equação, $i_{padr\tilde{a}o}$ é a integração do sinal do padrão interno, $n_{padr\tilde{a}o}$ é o número de mols de padrão interno adicionado e $n_{aldeido}$ é o número de mols de aldeído (reagente) adicionado.

$$\text{Rendimento \%} = \left[\frac{2(i_{\text{padrão}})(n_{\text{padrão}})(\text{mol})}{n_{\text{aldeído}}(\text{mol})} \right] 100\%$$

Equação 3. Cálculo do rendimento da reação por RMN de próton.

5.2.2 Estudo da eficiência do catalisador

A otimização das condições do sistema levou a um rendimento de 95% em duas horas de reação a 100°C em um reator de micro-ondas, com 0,02 mol% de catalisador.

O aquecimento por micro-ondas tem sido utilizado para a reação de acoplamento A³ há alguns anos e diminuído significativamente os tempos de reação de várias horas para poucos minutos⁶⁴⁻⁶⁷. De fato, a radiação de micro-ondas é capaz de acelerar as reações porque o aquecimento é interno, sendo resultado do acoplamento da radiação empregada com as moléculas presentes no meio reacional: os dipolos ou íons se alinham ao campo magnético que é criado e, com a oscilação desse campo, eles procuram ajustar seu alinhamento e, no processo, perdem energia na forma de calor. Métodos de aquecimento tradicional, por outro lado, como banhos de óleo, precisam superaquecer o recipiente da reação, que então transfere o calor para os reagentes, sendo menos eficientes no aproveitamento e distribuição da energia. Os gradientes de calor, portanto, são inversos nos dois tipos, sendo que a temperatura cresce das paredes para o centro em aquecimento tradicional e do centro para as paredes em micro-ondas⁶⁸. Este último, portanto, possibilita tempos de reação menores e está mais alinhado à Química Verde por aproveitar melhor a energia fornecida. A Figura 17 é um esquema comparativo dos gradientes de temperatura criados em aquecimento por fontes externas (como banho de óleo) e aquecimento por micro-ondas.

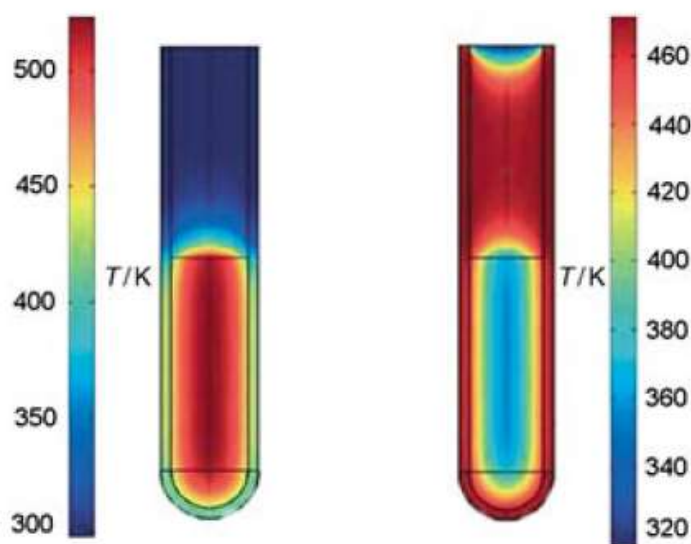


Figura 17. Gradientes de temperatura invertidos em aquecimento por micro-ondas, à esquerda, e tradicional (banho de óleo), à direita; retirado de Kappe e colaboradores⁶⁸.

É interessante enfatizar também a baixíssima quantidade de catalisador utilizado nas condições otimizadas do processo, de 0,02 mol%, menor que a de qualquer trabalho reportado na literatura até então. Essas quantidades de catalisador variam bastante, havendo trabalhos com catalisadores à base de cobre que utilizam quantidades tão altas como de 10 a 30 mol% de catalisador (homogêneos^{64,66,67,69} e heterogêneos^{35,46,47}), mas também menores que 1 mol%. Chen e colaboradores⁷⁰, por exemplo, atingiram 94% de rendimento utilizando 0,04 mol% de um complexo de cobre (I) como catalisador homogêneo. Em catálise heterogênea, altos rendimentos foram obtidos com 0,1 mol% de catalisador de cobre impregnado em magnetita⁷¹ e 0,05 mol% de Cu (0) em montmorilonita⁷² que, apesar de ser uma baixa quantidade, ainda representam mais que o dobro do utilizado neste trabalho. É importante salientar que a quantidade de catalisador utilizado nas condições deste trabalho corresponde a cerca de 70 ppm com relação ao produto final, quantidade que, mesmo em um caso totalmente homogêneo, levaria a uma contaminação no produto perfeitamente aceitável para fins de ingestão oral de acordo com as regulamentações europeia⁶ e americana⁵ que são de 250 e 300 ppm, respectivamente.

Um estudo cinético comparativo entre o processo catalisado por Cu/N1.5 e CuI, um catalisador puramente homogêneo de Cu (I), foi feito e os resultados se encontram na Figura 18.

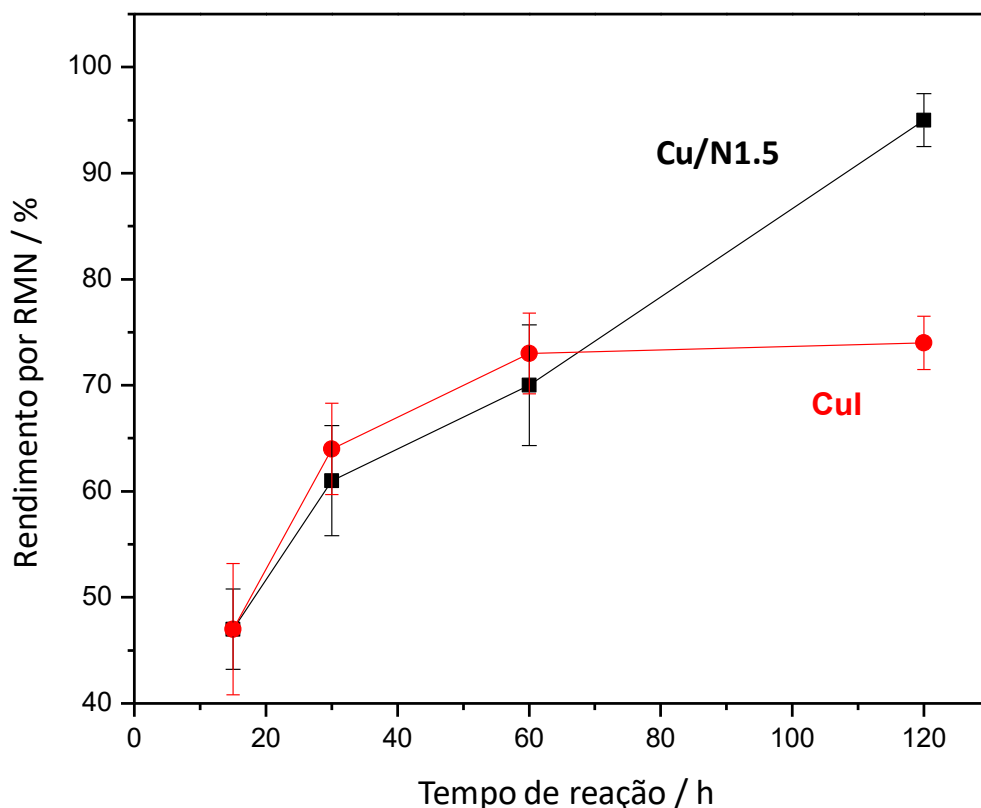


Figura 18. Estudo cinético comparativo entre o sistema catalisador por Cu/N1.5 (curva preta) e CuI (curva vermelha), utilizando 0,02 mol% de catalisador a 100°C em micro-ondas e razão aldeído:amina:alquino sendo 1:1:1,2. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

O estudo cinético revela comportamento similar de Cu/N1.5 e CuI até sessenta minutos de reação, quando CuI é desativado e Cu/N1.5, curiosamente, continua ativo, levando à condição de reação otimizada dentro de duas horas. Esse fenômeno é inesperado, dado que catalisadores homogêneos são intrinsecamente mais ativos que catalisadores heterogêneos devido à eficiente transferência de massa quando as espécies estão na mesma fase.

Os dados da Figura 18 parecem estranhos em um primeiro momento, mas é conhecido na literatura de materiais porosos como “Efeito de Confinamento”. Esse efeito já foi observado e estudado para as microporosas zeólitas e sabe-se que os interiores dos poros são capazes de formar ambientes específicos, diferentes do restante do meio reacional. Os mecanismos de ação

nos materiais mesoporosos, contudo, não são bem descritos na literatura e carecem de estudos mais aprofundados nos âmbitos tanto químico quanto físico²⁵. Essas regiões confinadas são tão específicas, que é comum que a termodinâmica colapse, não descrevendo bem o comportamento das partículas em tais situações⁷³.

Portanto, é provável que o material Cu/N1.5, além de entregar as espécies de Cu(I), crie nanoambientes, dentro dos poros, que se comportam diferentemente do restante do meio reacional. É plausível assumir que parte das espécies metálicas ficam retidas dentro dos poros e acabam por criar regiões onde a concentração de catalisador é, de fato, maior que a concentração no meio puramente homogêneo com CuI. Dessa forma, a maior concentração de catalisador nessas regiões simula sistemas de reações com altas quantidades de catalisador, que atingem altos rendimentos, mas com altos índices de contaminação dos produtos – diretamente no caso homogêneo, ou por lixiviação no caso heterogêneo – que pode gerar contaminações altas. O esquema na Figura 19 ilustra o efeito de confinamento e superconcentração de espécies catalíticas dentro dos poros da MCM-41, que potencializa a eficiência catalítica do sistema como um todo.

Apesar do entendimento limitado a respeito dos mecanismos, os efeitos de confinamento em materiais mesoporosos são bem conhecidos e têm sido reportados na literatura com frequência²⁵. Os canais mesoporosos da MCM-41 têm sido usados, por exemplo, para hospedar polímeros que, em compósitos, têm suas características mudadas drasticamente devido ao efeito de confinamento causado pelos poros^{74,75}.

Em catálise, um estudo de caso recente foi reportado por Berezki e colaboradores⁷⁶, que funcionalizaram sílica mesoporosa aerogel covalentemente com complexos de Cu (II) e perceberam que os catalisadores imobilizados foram mais eficientes que os próprios complexos livres na oxidação de fenol. Os autores, assim como outros em trabalhos anteriores²⁵, atribuíram a melhora na atividade do catalisador funcionalizado ao confinamento das espécies catalíticas nos poros do suporte.

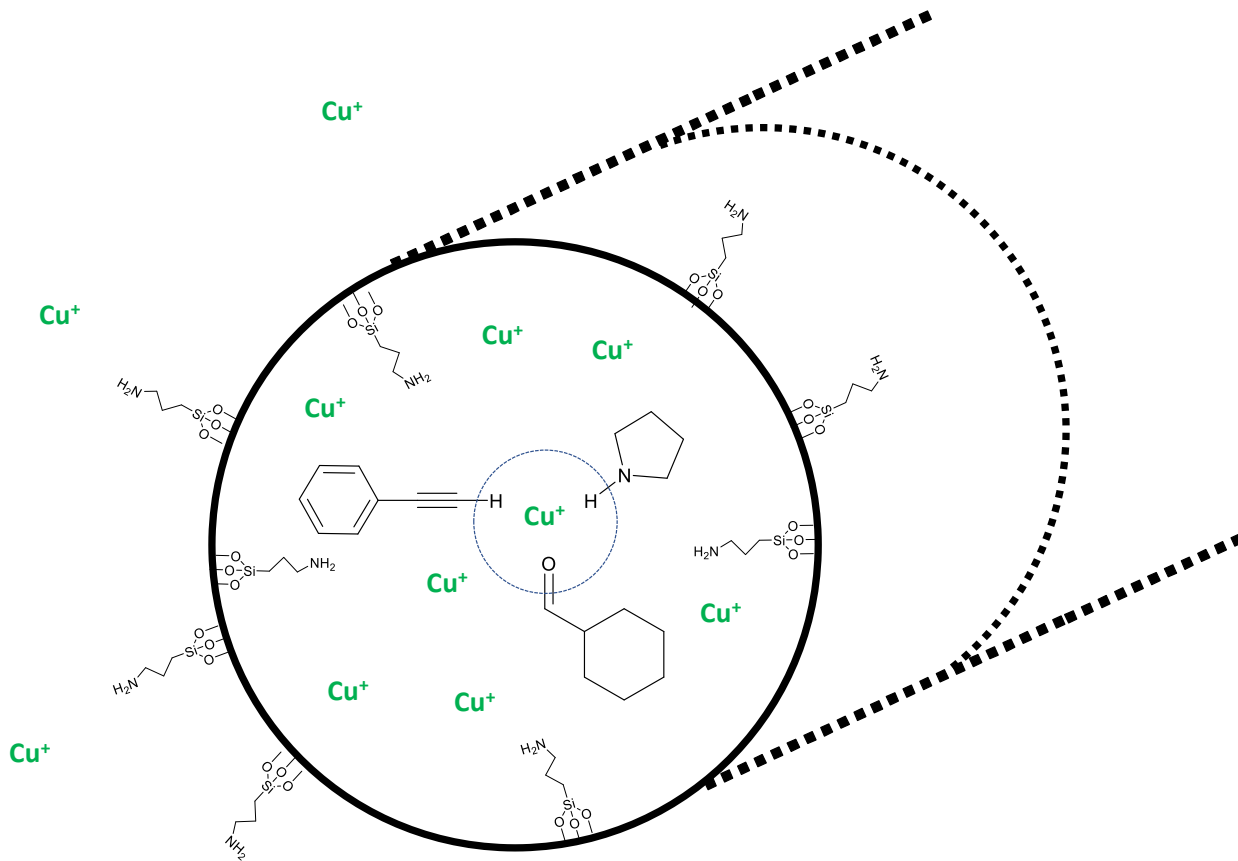


Figura 19. Esquemática da proposta de mecanismo de ação do efeito de confinamento em Cu/N1.5. O esquema mostra um canal poroso da estrutura do suporte e explicita a maior concentração de espécies Cu (I) dentro do mesmo que no meio reacional em si (as proporções não necessariamente correspondem à realidade).

5.2.3 Estudo da lixiviação do catalisador

O estudo da lixiviação do catalisador e conseqüente contaminação do produto é, como mencionado anteriormente, crucial na avaliação de um sistema catalítico e um ponto central neste trabalho. O produto da reação nas condições otimizadas, após as duas horas de reação, foi digerido e analisado por ICP-OES e a contaminação no produto correspondeu a cerca de 70 ppm de cobre, a totalidade da quantidade de catalisador adicionado inicialmente. O catalisador, portanto, lixivia completamente e age como um sistema homogêneo.

O suporte N1.5 possui grupos coordenantes que são aminas primárias, mas o meio reacional contém piperidina, uma amina secundária e, portanto, mais básica que a amina primária ancorada ao suporte. A amina mais básica forma um complexo mais estável com os íons de Cu (I), configurando uma desvantagem intrínseca do sistema utilizado neste trabalho.

O sistema desenvolvido, contudo, atinge altos rendimentos com apenas 70 ppm de catalisador, façanha não executável com o sistema puramente homogêneo, gerando um produto com um nível de contaminação de cobre aceitável para a grande maioria das aplicações, mesmo com a lixiviação total do metal. Contudo, sendo o sequestro dessas espécies lixiviadas um dos objetivos do sistema desenvolvido, estudou-se a habilidade do suporte em imobilizar o metal lixiviado por um simples tratamento pós-reacional. Portanto, o tubo da reação foi retirado do reator de micro-ondas após as duas horas de reação (100% de lixiviação, uma contaminação de 70 ppm de cobre) e submetido diretamente a agitação magnética a temperatura ambiente, sem nenhum pré-tratamento. Foi feito um estudo do sequestro das espécies lixiviadas com a variação do tempo de agitação pós-reação, conforme resultados na Figura 20.

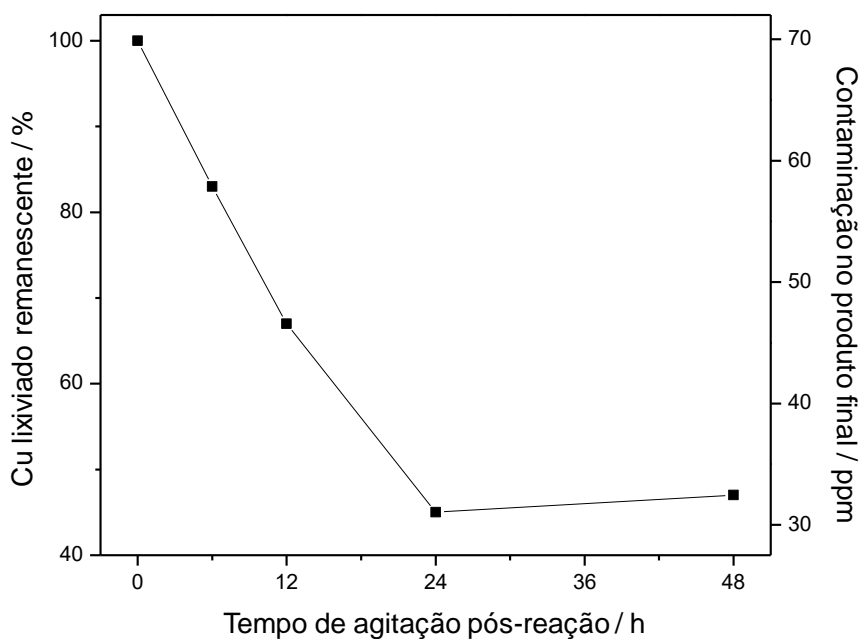


Figura 20. Estudo cinético do sequestro de espécies de cobre lixiviadas, com agitação pós-reação a temperatura ambiente. O eixo da esquerda apresenta a quantidade de cobre remanescente no sistema após determinado tempo de agitação e a da direita, a contaminação que esse metal não sequestrado representa em relação ao produto.

Os dados da Figura 20 mostram que a simples agitação a temperatura ambiente do meio reacional retirado diretamente do reator possibilita que o suporte sequestre mais da metade das espécies de cobre que contaminam o produto, levando a um composto final com contaminação próxima de 30 ppm de cobre, que é o limite estabelecido para exposição parental e um décimo do limite estabelecido para exposição oral pela legislação americana⁶.

A lixiviação, portanto, apesar de ser total nesse caso, não invalida o sistema. Isso ocorre porque a contaminação, que já é inicialmente muito baixa, pode ser facilmente resolvida por um simples tratamento pós-reacional com a utilização do próprio suporte catalítico, que sequestra grande parte do metal lixiviado.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A funcionalização da sílica MCM-41 com o silanoAPTMS como agente de acoplamento foi efetiva, como pode ser observado por RMN de estado sólido. Os materiais funcionalizados apresentaram diminuição na área superficial com aumento da funcionalização devido à obstrução de parte dos poros. O material N1.5, que apresentou a menor diminuição em área, foi utilizado para imobilizar Cu (I) e o material Cu/N1.5 se mostrou um catalisador eficiente para a reação de acoplamento A^3 entre ciclohexanocarboxaldeído, piperidina e fenilacetileno, sem solvente, atingindo 95% de rendimento em duas horas de reação, condições competitivas com as reportadas na literatura até então.

A sílica funcionalizada funcionou como um suporte não-inocente, tendo sido responsável por três papéis diferentes e essenciais para a eficiência do sistema: entrega de espécies cataliticamente ativas, confinamento dessas espécies e sequestro de parte das espécies ativas ao final da reação. A combinação desses fatores possibilitou o uso de apenas 0,02 mol% de catalisador, a menor quantidade já reportada na literatura, que só foi possível porque o suporte liberou espécies no interior dos seus poros e as confinou, gerando nanoambientes de concentração de catalisador mais alta que a concentração do restante da solução. O sistema foi mais eficiente que o próprio catalisador homogêneo CuI, que atingiu seu máximo em torno de 70% de rendimento em uma hora de reação.

O lixiviamento das espécies ao final da reação foi de 100%, mas, devido à baixa concentração de catalisador, essa contaminação corresponde a apenas 70 ppm de cobre no produto, bem abaixo dos limites estabelecidos por agências regulatórias. O suporte, contudo, é capaz de sequestrar cerca de metade das espécies com a simples agitação do meio reacional por vinte e quatro horas a temperatura ambiente após o término das duas horas de reação, levando à formação de produtos com contaminação tão baixa quanto os limites estabelecidos pela legislação americana para exposição parental (um décimo dos limites de contaminação para exposição oral).

O efeito de confinamento em materiais mesoporosos é pouco compreendido, criando uma oportunidade para continuação desse trabalho por meio da investigação desse mecanismo, além

da expansão do sistema já desenvolvido para outros tipos de reações de alto interesse ambiental e industrial.

O sistema desenvolvido é, portanto, eficiente ambiental e economicamente, sendo um processo em apenas uma etapa e rápido, que gera moléculas com funcionalidades importantes para a indústria e com baixíssima contaminação proveniente do catalisador, eliminando a necessidade de etapas extras de purificação. O desenvolvimento desse conceito abre avenidas para a investigação de sistemas de entrega e sequestro para diferentes sistemas com a possibilidade de uso dos mais diversos metais, tendo em vista a versatilidade e fácil funcionalização das sílicas mesoporosas, além dos efeitos de confinamento que podem criar ainda mais oportunidades para otimização de processos catalíticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Transition Metal Catalysis in the Pharmaceutical Industry*, 1^a ed.; Crawley, M. L.; John Wiley & Sons, **2012**.
- (2) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, **2000**.
- (3) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.***1999**, 38, 1698–1712.
- (4) Da'na, E. *Microporous Mesoporous Mater.***2017**, 247.
- (5) EMEA European Medicines Agency. *Regul. Doc.***2008**, February.
- (6) International Conference on Harmonisation (ICH). **2014**, September.
- (7) Eremin, D. B.; Ananikov, V. P. *Coord. Chem. Rev.***2017**.
- (8) Crudden, C. M.; Sateesh, M.; Lewis, R. *J. Am. Chem. Soc.***2005**, 127 (28), 10045–10050.
- (9) Sahoo, D. P.; Rath, D.; Nanda, B.; Parida, K. M. *RSC Adv.***2015**, 5 (102), 83707–83724.
- (10) Brühwiler, D. *Nanoscale***2010**, 2 (6), 887–892.
- (11) Peshkov, V. a.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.***2012**, 41 (10), 3790.
- (12) Atkins, P. W. *Shriver & Atkins' inorganic chemistry*, 5^a ed.; New York, **2010**.
- (13) Allothman, Z. A. *Materials* **2012**, 2874–2902.
- (14) Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. *Nature***1992**, 359, 710–712.
- (15) Beck, J. S.; Schmitt, K. D.; Higgins, J. B.; Schlenkert, J. L. **1992**, No. 14, 10834–10843.
- (16) Gibson, L. T. *Chem. Soc. Rev.***2014**, N. 43, 5163–5172.
- (17) Brinker, C. J.; Scherer, G. W. *Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel*

processing; Academic Press: San Diego, **1990**.

- (18) Sun, B.; Zhou, G.; Zhang, H. *Prog. Solid State Chem.***2016**, *44* (1), 1–19.
- (19) Silberzan, P.; Leger, L.; Ausserre, D.; Benattar, J. J. *Langmuir***1991**, *7* (8), 1647–1651.
- (20) Fechete, I.; Wang, Y.; Védrine, J. C. *Catal. Today***2012**, *189* (1), 2–27.
- (21) Zhao, X. S.; Bao, X. Y.; Guo, W.; Lee, F. Y. **2006**, *9* (3), 32–39.
- (22) Collis, A. E. C.; Horváth, I. T. *Catal. Sci. Technol.***2011**, *1*, 912–919.
- (23) Haag, R.; Roller, S. In *Top. Curr. Chem.*; Springer, **2004**.
- (24) Misono, M. In *Studies in Surface Science and Catalysis*; Elsevier, **2013**.
- (25) Goettmann, F.; Sanchez, C. *J. Mater. Chem.***2007**, *17* (1), 24.
- (26) Aguado, J.; Arsuaga, J. M.; Arencibia, A.; Lindo, M.; Gascón, V. *J. Hazard. Mater.***2009**, *163* (1), 213–221.
- (27) Walcarius, A.; Etienne, M.; Ecole, C.; Supe, N. *Chem. Mater.***2003**, No. 3, 2161–2173.
- (28) Lam, K. F.; Yeung, K. L.; Mckay, G. *Langmuir***2006**, *4* (17), 9632–9641.
- (29) Crudden, C. M.; McEleney, K.; MacQuarrie, S. L.; Blanc, A.; Sateesh, M.; Webb, J. D. *Pure Appl. Chem.***2007**, *79* (2), 247–260.
- (30) Liu, D.; Wang, P.; Ai, J.; Cai, M. *J. Chem. Res.***2017**, *41* (0), 186–191.
- (31) Likhar, P. R.; Roy, S.; Roy, M.; Kantam, M. L.; De, R. L. *J. Mol. Catal. A Chem.***2007**, *271* (1–2), 57–62.
- (32) Hosseinzadeh, R.; Aghili, N.; Tajbakhsh, M. *Catal. Letters***2016**, *146* (1), 193–203.
- (33) Patil, N. M.; Gupte, S. P.; Chaudhari, R. V. *Appl. Catal. A Gen.***2010**, *372* (1), 73–81.
- (34) UCLA Chemistry & Biochemistry. Illustrated Glossary of Organic Chemistry http://www.chem.ucla.edu/harding/IGOC/B/beers_law.html, acessado em 20 de maio de 2017.

- (35) Bosica, G.; Gabarretta, J. *RSC Adv.***2015**, *5* (57), 46074–46087.
- (36) Yogev-Falach, M.; Amit, T.; Bar-Am, O.; Youdim, M. B. H. *FASEB J.***2003**, *17* (15), 2325–2327.
- (37) Chen, J. J.; Swope, D. M. *J Clin Pharmacol***2005**, *45* (8), 878–894.
- (38) Bar-Am, O.; Amit, T.; Weinreb, O.; Youdim, M. B. H.; Mandel, S. *J. Alzheimer's Dis.***2010**, *21* (2), 361–371.
- (39) Kim, E. K.; Choi, E.-J. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.***2010**, *1802* (4), 396–405.
- (40) Paterson, I. A.; Warrington, R. C.; Boulton, A. A. Composition containing propargylamine for enhancing cancer therapy. EP 1 049 478 B1, **2002**.
- (41) Samadi, A.; Contelles, J. L. M.; Tomás, I. B.; Garriga, F. J. L.; López, M. U. New derivatives of propargylamine having neuroprotective capacity for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases. US 2013/0012522 A1, **2013**.
- (42) Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Azilect (rasagiline tablets) prescribing information <http://www.azilect.com/>, acessado em 23 de maio de 2017.
- (43) Li, C.-J.; Wei, C. *Chem. Commun.***2002**, N. 3, 268–269.
- (44) Wei, C.; Li, Z.; Li, C. J. *Org. Lett.***2003**, *5* (23), 4473–4475.
- (45) Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.***2003**, *125* (32), 9584–9585.
- (46) Kidwai, M.; Bansal, V.; Mishra, N. K.; Kumar, A.; Mozumdar, S. *Synlett***2007**, No. 10, 1581–1584.
- (47) Lakshmi Kantam, M.; Laha, S.; Yadav, J.; Bhargava, S. *Tetrahedron Lett.***2008**, *49* (19), 3083–3086.
- (48) Choudary, B. M.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *Tetrahedron Lett.***2004**, *45* (39), 7319–7321.
- (49) Li, P.; Wang, L. *Tetrahedron***2007**, *63* (25), 5455–5459.

- (50) Grün, M.; Unger, K. K.; Matsumoto, A.; Tsutsumi, K. *Microporous Mesoporous Mater.***1999**, *27* (2–3), 207–216.
- (51) Zapata, P. A.; Huang, Y.; Gonzalez-Borja, M. A.; Resasco, D. E. *J. Catal.***2013**, *308*, 82–97.
- (52) Cerveny, S.; Schwartz, G. a.; Otegui, J.; Colmenero, J.; Loichen, J.; Westermann, S. *J. Phys. Chem. C***2012**, *116* (45), 24340–24349.
- (53) de Lima, a L.; Mbengue, a; San Gil, R. a S.; Ronconi, C. M.; Mota, C. J. a. *Catal. Today***2014**, *226*, 210–216.
- (54) Babonneau, F.; Baccile, N.; Laurent, G.; Maquet, J.; Azaïs, T.; Gervais, C.; Bonhomme, C. *Comptes Rendus Chim.***2010**, *13* (1–2), 58–68.
- (55) Lim, M. H.; Stein, A. *Chem. Mater.***1999**, *11* (11), 3285–3295.
- (56) Delak, K. M.; Farrar, T. C.; Sahai, N. *J. Non. Cryst. Solids***2005**, *351* (27–29), 2244–2250.
- (57) Chen, C.-Y.; Li, H.-X.; Davis, M. E. *Microporous Mater.***1993**, *2* (1), 17–26.
- (58) Borade, R. B.; Clearfield, A. *Catal. Letters***1995**, *31* (2–3), 267–272.
- (59) Moulder, J. F.; Stickle, W. F.; Sobol, P. E.; Bomben, K. D. *Handbook of XPS.pdf*; Physical Electronics: Eden Prairie, **1995**.
- (60) Thommes, M.; Kaneko, K.; Neimark, A. V.; Olivier, J. P.; Rodriguez-Reinoso, F.; Rouquerol, J.; Sing, K. S. W. *Pure Appl. Chem.***2015**, *87* (9–10), 1051–1069.
- (61) Landers, J.; Gor, G. Y.; Neimark, A. V. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.***2013**, *437*, 3–32.
- (62) Choi, Y. J.; Jang, H. Y. *European J. Org. Chem.***2016**, *2016* (18), 3047–3050.
- (63) Rizvi, M. A.; Akhoun, S. A.; Maqsood, S. R.; Peerzada, G. M. *J. Anal. Chem.***2015**, *70* (5), 633–638.
- (64) Leadbeater, N. E.; Torenus, H. M.; Tye, H. *Mol. Divers.***2003**, *N. 7*, 135–144.

- (65) Ju, Y.; Li, C. J.; Varma, R. S. *QSAR Comb. Sci.***2004**, *23* (10), 891–894.
- (66) Shi, L.; Tu, Y. Q.; Wang, M.; Zhang, F. M.; Fan, C. A. *Org. Lett.***2004**, *6* (6), 1001–1003.
- (67) Bariwal, J. B.; Ermolat'Ev, D. S.; Van Der Eycken, E. V. *Chem. - A Eur. J.***2010**, *16* (11), 3281–3284.
- (68) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Divers.***2009**, *13* (2), 71–193.
- (69) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naveenkumar, V.; Rao, R. S.; Nagaiah, K. *New J. Chem.***2004**, *28* (3), 335–337.
- (70) Chen, H.-B.; Zhao, Y.; Liao, Y. *RSC Adv.***2015**, *5* (47), 37737–37741.
- (71) Aliaga, M. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Org. Biomol. Chem.***2010**, *8* (1), 43–46.
- (72) Borah, B. J.; Borah, S. J.; Saikia, L.; Dutta, D. K. *Catal. Sci. Technol.***2014**, *4* (4), 1047.
- (73) Roduner, E. *Chem. Soc. Rev.***2006**, *35* (7), 583.
- (74) Wang, B. H.; Xi, H. A.; Yin, J.; Qian, X. F.; Zhu, Z. K. *Synth. Met.***2003**, *139* (1), 187–190.
- (75) Madathingal, R. R.; Wunder, S. L. *Macromolecules***2011**, *44* (8), 2873–2882.
- (76) Bereczki, H. F.; Daróczy, L.; Fábián, I.; Lázár, I. *Microporous Mesoporous Mater.***2016**, *234*, 392–400.

8. ANEXOS

Seguem anexas as produções acadêmicas provenientes deste trabalho de mestrado até o momento da publicação da dissertação:

- 1) Resumo submetido ao 19º Congresso Brasileiro de Catálise e IX Congresso Mercosul de Catálise, intitulado “Cobre suportado em sílica mesoporosa funcionalizada como catalisador de entrega-sequestro na síntese verde de propargilaminas”
- 2) Manuscrito a ser submetido na revista ACS Sustainable Chemistry and Engineering, intitulado “Amine-functionalized mesoporous silica as a support for delivering-scavenging catalytic active copper species in the A3-coupling reaction”



Cobre suportado em sílica mesoporosa funcionalizada como catalisador de entrega-sequestro na síntese verde de propargilaminas

Júlio C. S. Terra^{1,2*}, Audrey H. Moores¹, Flávia C. C. Moura²

¹Centre for Green Chemistry and Catalysis, Department of Chemistry, McGill University, 801 Sherbrooke Street West, Montreal, QC, H3A 0B8, Canadá

²Departamento de Química, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901, Brasil

*juliocterra@gmail.com

Resumo-Abstract

RESUMO – MCM-41 funcionalizada com aminas foi utilizada para suportar Cu (I), tendo se mostrado como um eficiente catalisador para o processo de acoplamento A³. O efeito de confinamento nos mesoporos possibilitou o uso de quantidades muito baixas de catalisador e, apesar da lixiviação durante a reação, o suporte é capaz de facilmente sequestrar a maioria das espécies lixiviadas após a reação, levando a produtos minimamente contaminados.

ABSTRACT – Amine-functionalized MCM-41 was used to support Cu (I), being an efficient catalyst for the A³ coupling process. Confinement effect inside the mesopores enabled the use of extremely low amounts of catalyst and, even though leaching was observed, the support is able to easily scavenge the majority of the leached species, forming minimally contaminated products.

Introdução

Propargilaminas são compostos extremamente versáteis para construção de moléculas orgânicas e são também usadas como princípios ativos em medicamentos para distúrbios do sistema nervoso. A síntese desses compostos, que tradicionalmente envolve duas etapas e o uso de quantidades estequiométricas de metais para formação de reagentes do tipo Grignard, tem sido substituída pelo chamado processo de acoplamento A³, que é uma reação em uma única etapa entre um aldeído, uma amina e um alquino, sendo os intermediários formados *in situ* e um metal utilizado como catalisador para ativar a ligação C-H terminal do alquino, sendo mais interessante ambiental e economicamente (1). Os mais diversos catalisadores têm sido utilizados para o processo, tanto homogêneos quanto heterogêneos. Os catalisadores homogêneos, apesar da alta eficiência, formam produtos contaminados e os heterogêneos, muitas vezes complexos e com eficiência diminuída, comumente sofrem de problemas de lixiviação, podendo formar produtos com alta contaminação (2), que é estritamente controlada por agências reguladoras (3), criando a necessidade de etapas extras de purificação dos produtos. Dessa forma, este trabalho objetiva o desenvolvimento de um sistema catalítico heterogêneo de Cu (I) suportado em sílica funcionalizada, visando a formação de um suporte com propriedades tanto de entrega quanto de sequestro das espécies catalíticas.

Experimental

Síntese e caracterização do catalisador suportado

A sílica foi preparada por uma síntese sol-gel de acordo com procedimento previamente reportado na literatura (4). A funcionalização foi feita usando uma suspensão de MCM-41 em tolueno seco com a quantidade pretendida de APTES [(3-aminopropil)trióxido de silício], que foi agitada por 24h a 30°C. O material funcionalizado foi lavado com tolueno em Soxhlet por 3h, e então com etanol e secado em estufa a 110°C. Os materiais foram nomeados N1.5, N3.0, N4.5 e N6.0 de acordo com a quantidade de APTES (em mmol.g⁻¹). O material N1.5 foi selecionado para imobilização de Cu (I), tendo sido suspenso em uma solução de CuI em acetonitrila e agitado por 24h, então lavado com acetonitrila e secado em estufa a 110°C. Os materiais foram caracterizados por RMN de estado sólido, análise termogravimétrica e sorção de N₂.

Testes catalíticos

Os testes de acoplamento A³ foram feitos em batelada a 100°C em micro-ondas, entre ciclohexanocarboxaldeído, piperidina e fenilacetileno na proporção 1:1:1,2. Os produtos foram analisados por RMN e ICP-OES.

Resultados e Discussão

Os resultados de RMN de ²⁹Si mostram sinais nos materiais funcionalizados que não estavam presentes na sílica pura, indicando o aparecimento de novos ambientes químicos para os átomos de silício, que corresponde aos átomos de silício ligados a grupos aminopropil. Esses sinais evidenciam, portanto, a efetiva ancoragem dos grupos por meio de ligações covalentes.

Os espectros de RMN de ¹³C são apresentados na Figura 1. Os materiais apresentam três sinais principais cada, que foram

atribuídos aos três átomos de carbono do grupo aminopropil. Os sinais em torno de 16 ppm em N1.5 e N3.0 não condizem com a literatura e não foram consistentes em diferentes bateladas, tendo sido considerados resquícios do material de partida que persistiram aos processos de lavagem do material. Os sinais do carbono número 2 são mais largos e apresentam um ombro, o que é esperado devido à posição central desse átomo, tornando-o suscetível a variações conformacionais.

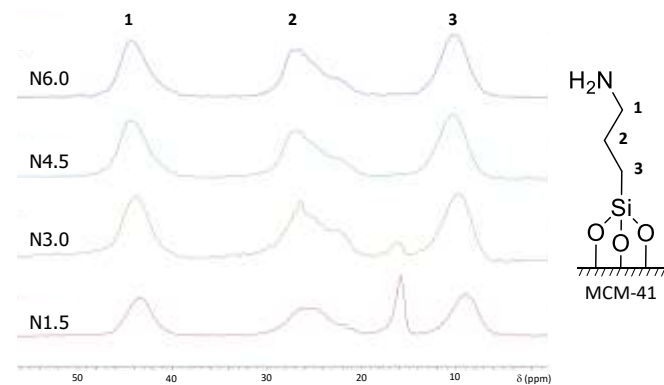


Figura 1. RMN de estado sólido de ^{13}C da sílica pura e dos materiais funcionalizados.

Os dados de TG (Tabela 1) mostram que a funcionalização dos materiais atingiu a ordem de magnitude pretendida e que os materiais N4.5 e N6.0 possuem graus de funcionalização efetiva muito próximos, o que pode indicar que eles tenham atingido a saturação da superfície da sílica. As áreas superficiais (Tabela 1) decrescem sistematicamente com o aumento da funcionalização do material, o que pode ser atribuído à obstrução de parte dos poros. Os materiais de maior funcionalização (N4.5 e N6.0) apresentam uma diminuição de mais de 90% de área em relação a MCM-41, corroborando com a hipótese de saturação da superfície. A inversão no grau de funcionalização efetiva em N4.5 e N6.0 também pode ser observada na inversão da tendência de área superficial, podendo indicar, por exemplo, que na síntese de N6.0, moléculas de APTES tenham reagido entre si devido à alta concentração. O material N1.5 foi selecionado para ser usado como suporte de Cu (I) e utilizado como catalisador no processo de acoplamento A^3 , conforme resultados apresentados na Figura 2.

Tabela 1. Funcionalização efetiva dos materiais calculados por TG e área superficial BET.

Material	Funcionalização (mmol g^{-1})	Área BET ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$)
MCM-41	-	1271
N1.5	1,72 ₉	865
N3.0	2,46 ₆	469
N4.5	3,33 ₇	66
N6.0	3,19 ₈	125

O sistema catalisado pelo material suportado atingiu 95% de rendimento em duas horas de reação utilizando apenas 0,02 mol% de catalisador, a quantidade mais baixa já reportada na literatura até então, sendo mais eficiente que o próprio catalisador homogêneo CuI. A maior atividade de Cu@N1.5 pode ser associada a efeitos de confinamento, uma vez que

materiais porosos podem confinar espécies no interior dos poros, gerando nanoambientes de concentração de catalisador mais alta que o restante do meio reacional, o que possibilita o uso de uma quantidade tão baixa de catalisador (70 ppm em relação ao produto final sintetizado). Análise do produto por ICP-OES mostrou lixiviação de 100% do catalisador. Como um dos reagentes é uma amina secundária, mais básica que a amina primária ligada ao suporte, é provável que aquela se coordene aos cátions metálicos, impedindo que eles sejam sequestrados pelo suporte. Contudo, a simples agitação dos produtos da reação com o suporte por 24h em temperatura ambiente após duas horas de reação possibilita que cerca de 60% do Cu (I) seja sequestrado pela sílica funcionalizada, levando a produtos com contaminação de cerca de 30 ppm, que é o limite de contaminação parental estabelecida pela legislação americana, um décimo do limite estabelecido para contaminação oral por cobre (3).

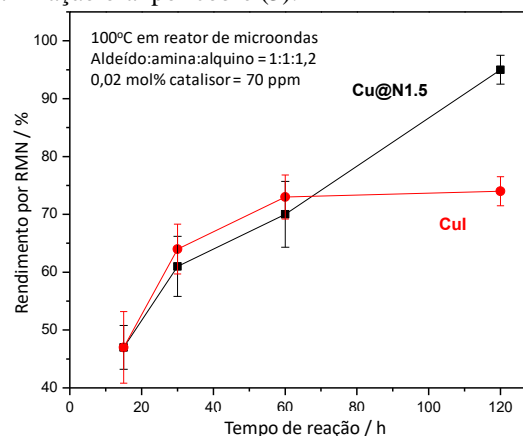


Figura 2. Estudo cinético do processo de acoplamento A^3 catalisado por Cu@N1.5 em comparação com o processo homogêneo (CuI).

Conclusões

O sistema desenvolvido apresentou condições reacionais competitivas com a literatura, utilizando a quantidade de catalisador mais baixa já reportada, devido ao confinamento das espécies nos poros da sílica. As espécies metálicas sofrem lixiviação, mas contaminam o produto em apenas 70 ppm, contaminação essa que pode ser reduzida a 30 ppm facilmente, utilizando o próprio suporte para sequestro do metal.

Agradecimentos

DQ-UFGM, CNPq, INCT-Midas, CAPES, FAPEMIG, Global Affairs Canada, McGill University, Moores Research Group.

Referências

- (1) Peshkov, V. a.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (10), 3790.
- (2) Eremin, D. B.; Ananikov, V. P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**.
- (3) International Conference on Harmonisation (ICH). **2014**.
- (4) Martins, A. R.; Salviano, A. B.; Oliveira, A. A. S.; Mambrini, R. V.; Moura, F. C. C. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2016**, 1–11.

Amine-functionalized mesoporous silica as a support for delivering-scavenging catalytic active copper species in the A³-coupling reaction

Júlio C. S. Terra^{#,†}, Audrey Moores^{†,}, Flávia C. C. Moura^{#,*}*

Departamento de Química, ICEX, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901, Brazil. *flaviamoura@ufmg.br

† Centre for Green Chemistry and Catalysis, Department of Chemistry, McGill University, 801 Sherbrooke Street West, Montreal, QC, H3A 0B8, Canada. *audrey.moores@mcgill.ca

Keywords

MCM-41, supported catalyst, delivering-scavenging, confinement effect, A³-coupling.

Abstract

Amine-functionalized MCM-41 was synthesized with different degrees of functionalization and fully characterized. One of the functionalized materials was used to immobilize Cu (I) species to be used as a catalyst in the A³-coupling reaction, leading to 95% yield within 2 hours of reaction at 100°C under microwave conditions using only 0.02 mol% of catalyst. These conditions are competitive with the literature, exhibiting the lowest catalyst amount ever reported for this reaction. Such a reduction in that parameter can be attributed to the confinement

effect enabled by the mesoporous structure of the support, which made the immobilized system even more effective than the homogenous catalyst itself. The immobilized species completely leach into the reaction medium, contaminating the product with 70 ppm of copper, but this contamination can be easily reduced to 30 ppm by simply stirring for 24h the products with the support, which scavenges most of the leached species.

Introduction

Propargylamines are versatile compounds, frequently used as intermediates for building nitrogen-containing heterocycles such as natural products and biologically-active molecules. They can be atomically-efficiently obtained from the one-pot three-component reaction between an aldehyde, an amine and an alkyne, known as A³-coupling. The alkyne's C-H bond must, however, be activated for the process to happen, so the choice of an adequate catalyst is of crucial importance¹. This reaction has been successfully carried out homogeneously by employing different metal sources as, for instance, salts of copper², silver³ and gold⁴. Although those catalysts provide high yields, difficulties in reusability and product purification led to the development of heterogeneous catalysts⁵, and the use of copper as the catalytic active species on systems of that nature has been extensively investigated. CuO nanoparticles, for example, have been used both in bulk form⁵ and supported on metal oxides^{6,7} to efficiently catalyze the three-component reaction. Other types of supports have also been reported in the literature, such as nitrogen-doped carbon nanotubes, which supported and stabilized reduced copper nanoparticles⁸ and silica, whose surface properties were used to immobilize copper complexes⁹.

Although heterogeneous catalysts are meant to avoid the presence of metal species in the final product, many of those inevitably suffer leaching¹⁰ which, due to restrict regulations^{11,12}, figures as a significant drawback to the process as a whole. In fact, it has been consistently shown

that many catalysts designed as heterogeneous truly work as deliverers of active homogeneous species¹³. In a recent work, our group (Moore's) has demonstrated that A³-coupling reactions can be very efficiently homogeneously catalyzed by Cu (I) species formed *in-situ* from Cu₂O nanocrystals.

In order to overcome the leaching drawback, Crudden *et al.*¹⁰ designed a system based on thiol-functionalized mesoporous silica to deliver palladium for catalyzing Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck reactions. Due to the high affinity between sulfur and palladium atoms, they assured that eventual leached species would be adsorbed back onto the surface of the support, leading to metal concentrations as low as 3 ppb in their final product, which corresponds to only 0.001% of the total amount of catalyst added.

Mesoporous silica materials are, indeed, an attractive choice of catalytic support. Those highly porous inorganic networks possess properties like large surface area, thermal and mechanical stability and highly hydroxylated surface, which is prone to functionalization¹⁴. Silane coupling agents can be used to graft different organic chains on the surface of silica materials, especially through the formation of strong siloxane bridges on the readily available hydroxyl surface groups¹⁵. The easily tunable functionality of such materials has given them diverse applications, ranging from chromatographic stationary phases¹⁶ to supports for the immobilization of different molecules^{17,18} and metal species for both environmental remediation^{19,20} and catalytic interests^{9,10}. Specifically concerning to the adsorption of metals, the choice of terminal group for grafting can be easily rationalized in terms of Pearson's hard-soft acid-base theory. For instance, Lam *et al.*²¹ have previously reported the high affinity of silver to thiol-functionalized materials, whereas copper was better adsorbed on amine-functionalized supports.

Therefore, inspired by the presented panorama, we report the use of aminopropyl-functionalized MCM-41 as a bifunctional support, which not only provides copper for catalyzing the A³-coupling reaction, but also scavenges eventually leached metal species from the resulting propargylamine.

Experimental

Synthesis of catalysts: MCM-41 was synthesized according to a procedure described by us (Moura) in a previous report²². The functionalization was carried out by modifying a method used by Zapata *et al.*²³ Initially, a suspension containing 0.5 g of parent MCM-41 in 10 mL of dry toluene was prepared in a polypropylene tube and sonicated for 1h. Then, 25 mL of a (3-aminopropyl)trimethoxysilane (APTMS) solution in dry toluene was added to the suspension, being the amount of APTMS calculated according to the desired degree of functionalization. In this work, the loadings were 1.5, 3.0, 4.5 and 6.0 mmol.g⁻¹. The suspensions containing both MCM-41 and APTMS were magnetically stirred at 1600 rpm and 30°C for 24h. Each of the functionalized materials was, then, vacuum filtered and washed with 300 mL of ethanol P.A., oven-dried for 18h at 115°C and washed with dry toluene in a soxhlet extractor for 3h, followed by extra rinsing with ethanol P.A. and oven-dried for extra 18h at 100°C. The four functionalized fine white powders obtained were named after their nitrogen loading: N1.5, N3.0, N4.5 and N6.0. Once the materials were obtained, N1.5 was used to immobilize copper (I) species by suspending 200 mg of N1.5 in 200 mL of a 0.4 mmolL⁻¹ CuI solution in acetonitrile. The suspension of stirred at 800 rpm for 24h at room temperature. The greenish powder obtained was vigorously washed with approximately 300 mL of acetonitrile, then dried in vacuum oven at 50°C for 18h.

Characterization of the catalysts: Parent MCM-41 and the four functionalized materials were characterized by N₂ sorption, solid state ²⁹Si and ¹³C CPMAS NMR spectroscopy,

thermogravimetric analysis (TGA), X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-OES), and transmission electron microscopy. N₂ sorption isotherms were obtained on a Micrometric TriStar 3000, 55 points scan at 77.35 K, having the samples being previously degassed at 100°C for 10 hours; the isotherms were analyzed by Brunauer, Emmett and Teller (BET) and Barrett, Joyner and Halenda (BJH) methods. Solid state NMR was performed on a 400 MHz Varian VNMRS equipment using 7.5 mm zirconia rotors spinning at 5 kHz with cross polarization and magical angle spinning (CPMAS), 20 ms acquisition time, 4 s recycle delay on 1024 scans, operating at Larmor frequencies of 100.53 MHz for ¹³C and 79.42 MHz for ²⁹Si. The copper-loaded materials were digested in concentrated trace metal grade HNO₃ and had their copper concentration measured by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-OES) on a Thermo iCap 6500 Duo Series spectrometer.

Catalytic tests: A³-coupling reactions were carried out using cyclohexanecarboxaldehyde, piperidine and phenylacetylene in micro-scale under reflux and magnetic stirring at 300 rpm, varying temperature, reaction time and catalyst load. The absolute yield was calculated by proton NMR using diphenylmethane as internal standard. The proton NMR experiments were performed with 16 scans on a 500 MHz AVIIIHD Bruker spectrometer. Additionally, the products were properly digested and the leached copper amount was also measured by ICP-OES. The digestion was carried out in a multi-step procedure consisted by wet ashing with concentrated sulfuric acid, followed by an open digestion step with concentrated nitric acid.

Results and discussion

Initially, functionalization of the materials was qualitatively investigated by solid state NMR. Therefore, in order to verify the presence of siloxane bridges, ^{29}Si CPMAS NMR spectra were registered for starting and functionalized silica materials, which are presented on Figure 1.

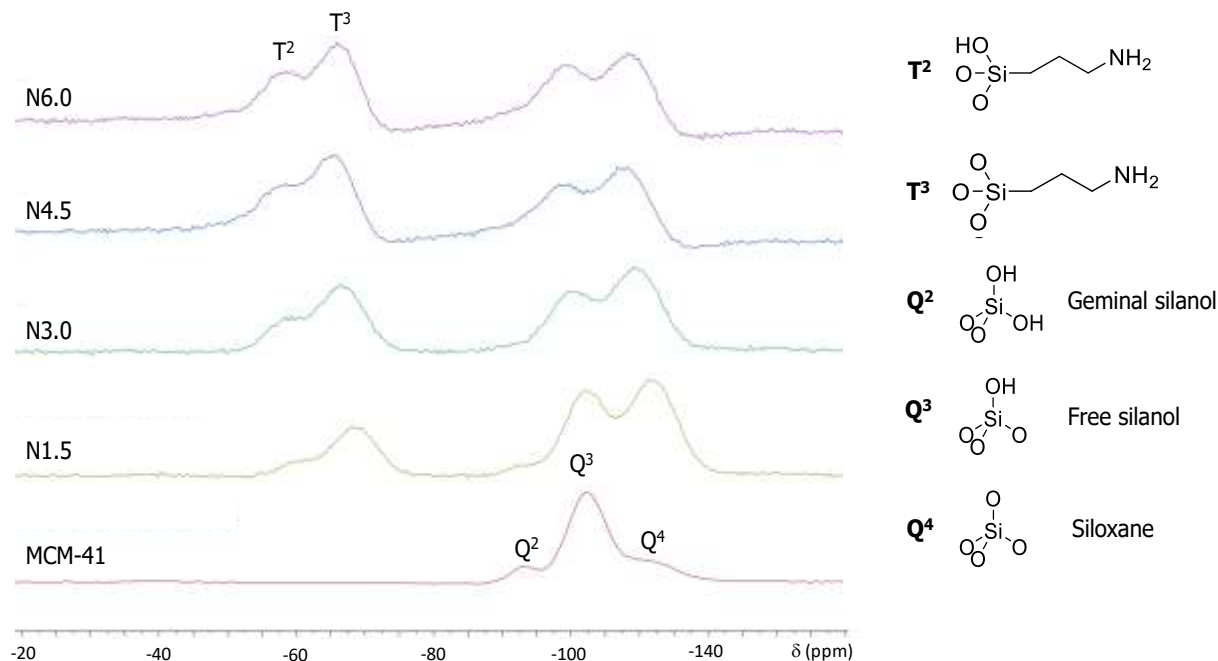


Figure 1. ^{29}Si CPMAS solid state NMR spectra for parent MCM-41 and functionalized silica materials N1.5, N3.0, N4.5 and N6.0.

There are basically three possible chemical environments for silicon atoms in pure silica materials: siloxane silicon atoms, bonded to four oxygen atoms from the inorganic network [SiO_4]; free silanol silicon atoms, which are bonded to three network oxygen atoms and one hydroxyl group [$\text{SiO}_3(\text{OH})$]; and geminal silanol silicon atoms, which are bonded to two oxygens from the inorganic network and two hydroxyl groups [$\text{SiO}_2(\text{OH})_2$]²⁴. The first type constitutes the majority of the bulk of the silica walls, while the two latter ones are exposed on the surfaces. Figure 1 presents, on the bottom, a typical spectrum for MCM-41, containing three peaks labeled Q^2 , Q^3

and Q^4 which correspond to the three types of silicon atoms previously described: geminal silanol, free silanol and siloxane silicon atoms, in this order. As observed, chemical shifts move downfield for silicon atoms as bonded network oxygen atoms are replaced for hydroxyl groups. In turn, functionalized materials' spectra feature not only Q signals, as MCM-41 does, but also T^2 and T^3 peaks, which reflect the change in chemical environment of silicon atoms due to the functionalization process. T^2 signals are related to the grafting of aminopropyl on hydroxyl groups coming from former geminal silanols (Q^2) and T^3 signals stem from anchoring on former free silanol groups (Q^3). Another trend easily noticeable in Figure 1 is the increase in Q^4 signal's intensity when compared to the intensity of Q^3 peaks for functionalized materials, which can be taken as an indicative of the conversion of free silanol groups into grafted sites. Therefore, the presence of signals T^2 and T^3 is a strong evidence that organic groups are indeed covalently bonded to the structure of the support rather than simply adsorbed onto its surface²⁵.

Once it has been shown that the groups have been effectively grafted, ^{13}C CPMAS solid state NMR spectra were registered for the functionalized materials in order to identify the nature of the attached functionalities, as one can find on Figure 2.

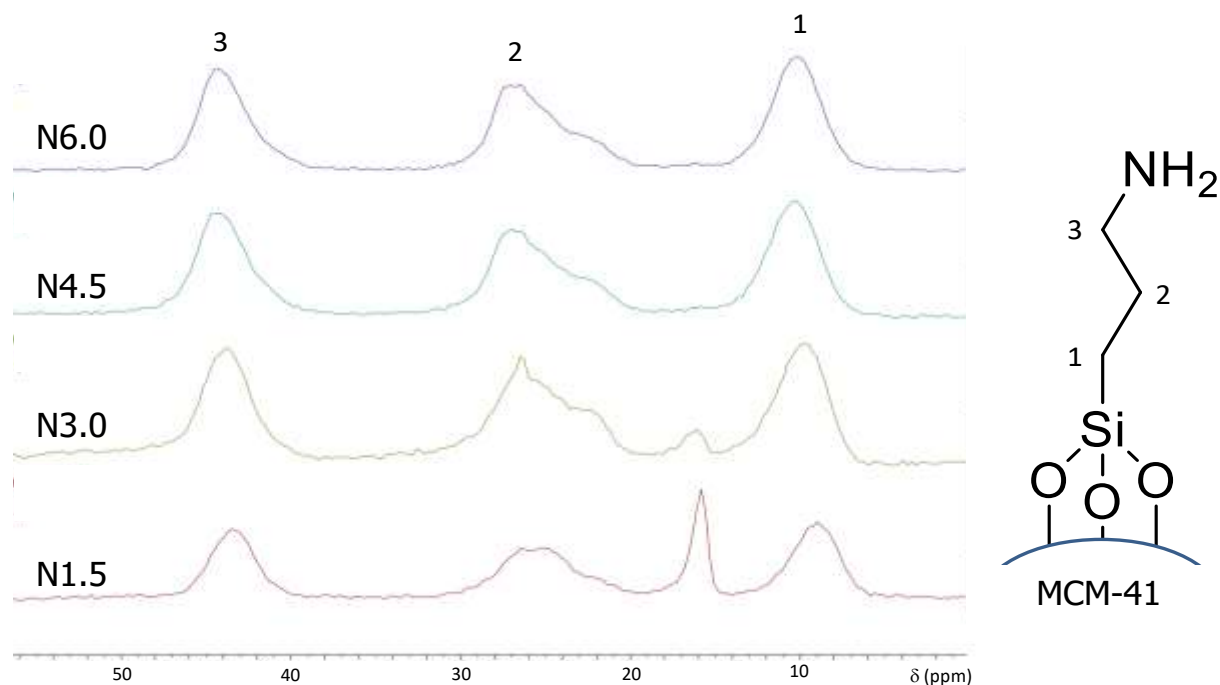


Figure 2. ^{13}C CPMAS solid state NMR spectra for functionalized materials N1.5, N3.0, N4.5 and N6.0.

As it can be observed, three major signals are present for each material, corresponding to aminopropyl's three carbon atoms. The peaks are labeled 1, 2 and 3 according to the structure presented along with the spectra: the chemical shifts of carbon atoms increase as it gets closer to the electronegative amine group. Carbon number 2 presents a broader peak that clearly splits into two different signals as grafting loading increases, which is not surprising once that carbon atom is very susceptible to suffer conformational changes due to its central position in the ligand, situation that may lead to a change in the atom's chemical environment and, consequently, on the nucleus' chemical shift. Also, it can be noticed that materials N4.5 and N6.0 present significantly similar spectra, which could suggest that they should have a very similar degree of functionalization, since other spectra were modified as grafting ratios changed. That fact can be an indicative that the threshold of surface functionalization for MCM-41 rests near to 4.5 mmol g^{-1} (further discussion on this topic follows). Signals around 16 ppm from materials N1.5 and N3.0

were found not to persist in different batches and were, therefore, attributed to adsorbed residual starting material.

Similar results for both ^{29}Si and ^{13}C CPMAS NMR of aminopropyl-functionalized MCM-41 have been previously presented in the literature²⁶ and are in accordance to our findings.

Following, TG and XPS analysis were performed in attempt to quantify the real grafting of aminopropyl groups onto the supports. The amounts of functionalized groups calculated through data obtained by both techniques are provided in Table 1.

Results obtained by both techniques showed that, although not the totality of aminopropyl groups was actually reacted in most cases, grafting achieved the desired order of magnitude and the degree of functionalization generally increased with silane load. It is interesting to notice, however, that materials N4.5 and N6.0 presented very similar functionalization degrees despite the distinct amounts of silane provided during the synthesis, which can be rationalized having in the mind the availability of anchoring sites on the support. The two higher loaded materials have, therefore, probably reached saturation of the surface hydroxyl groups, which corroborates with previously discussed ^{13}C NMR data. The inversion noticed in N4.5 and N6.0 can be attributed to the high silane concentration in the reaction medium during the functionalization of N6.0, which could have led to silane self-condensation. Furthermore, Table 1 also shows that XPS data systematically led to higher anchoring rates when compared to TGA. The latter technique, though, is considered to provide more realistic data given the fact that it reaches the bulk of the material, while the former is essentially a surface technique. Since XPS radiation reaches the more exposed surfaces only, which are indeed the more accessible sites for functionalization, it was expected that such technique would overestimate the number of grafted groups.

Table 1. Degree of aminopropyl functionalization for materials N1.5, N3.0, N4.5 and N6.0 obtained by TGA and XPS, in mmol of aminopropyl group per gram of MCM-41.

Material	TGA effective degree of functionalization / mmolg⁻¹	XPS effective degree of functionalization / mmolg⁻¹
N1.5	1,72 ₉	2,3 ₃
N3.0	2,46 ₆	3,2 ₂
N4.5	3,33 ₇	4,1 ₇
N6.0	3,19 ₈	3,9 ₆

In order to acquire information on the morphology of the materials, parent MCM-41 and aminopropyl-functionalized supports were characterized by N₂-sorption and TEM. BET surface areas are shown on Table 2, along with N₂ adsorption isotherms on Figure 3 and a TEM image on Figure 4.

Table 2. BET surface areas for pure MCM-41 and the four functionalized materials

Material	BET Surface Area (m²g⁻¹)
MCM-41	1271
N1.5	865
N3.0	469
N4.5	66
N6.0	125

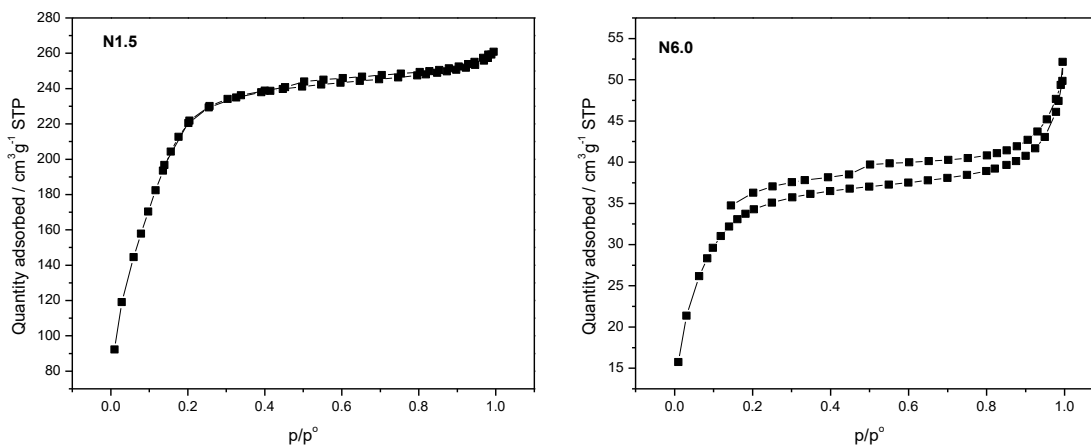


Figure 3. N₂ adsorption-desorption isotherms for materials N1.5 and N6.0.

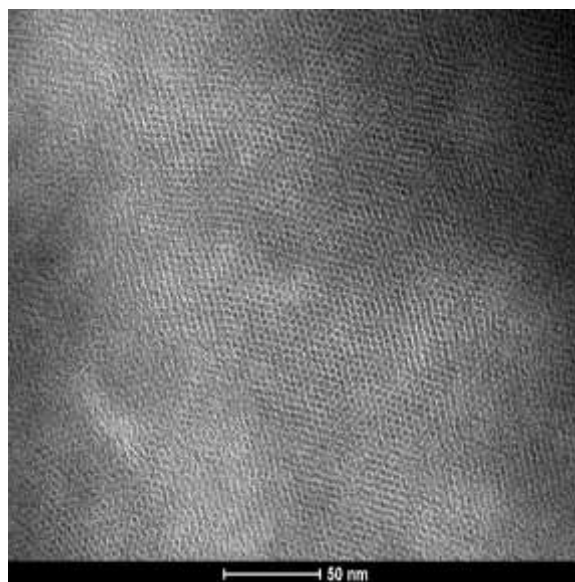


Figure 4. TEM image for MCM-41, showing the uniformity of pore size and shape, and the hexagonal array organization.

As expected, surface area decreases as grafting load increases due to the possible obstruction of pores caused by the functionalization process. Actually, it has been proposed¹⁵ that post-synthetic functionalization methods favor anchoring on the most accessible sites, which happen to be the external surfaces close to the pore entrances, so some channels may be blocked and cause substantial losses in surface area. Isotherms on Figure 3 were selected to represent the

two categories in which studied materials could be grouped. High-surface area materials (MCM-41, N1.5 and N3.0) presented the isotherm profile represented by N1.5 on Figure 3, which resembles the I(b) isotherm, as proposed to Thommes *et al.*²⁷, associated with micropores or tiny mesopores, whose diameter lie just above the microporous threshold, which 2 nm. In fact, measurement of pore size on Figure 4 gives approximately 3.3 nm.

Materials N4.5 and N6.0 were found to have substantially lower surface areas when compared to the other materials (more than 90% reduction compared to parent material MCM-41) and, not surprisingly, presented a different isotherm profile, which is represented on Figure 3 by N6.0. It resembles a type II isotherm²⁷, typical of microporous or non-porous adsorbents. This data corroborates with the enormous surface area reduction, indicating that such a high functionalization degree leads to the blocking of most pore entrances, essentially liquidating the porosity the identity the materials once had.

Once the functionalized materials were properly synthesized and characterized, N1.5 was chosen to be used to immobilize copper (I) species due its higher surface area and significant grafting of amine groups. The amount of copper to be immobilized was chosen in order to leave most of the adsorption sites free, so that leached copper could be readsorbed onto the support after the reaction has been catalyzed. The concentration of copper on material Cu/N1.5 was measured by ICP as $0.128 \text{ mmol g}^{-1}$, which corresponds to about 13% of the available adsorption sites on the material (assuming each cation coordinates with two amine groups²¹). The functionalized material was, then, used to catalyze A^3 -coupling reactions, and a 95% yield was achieved in a 2h reaction under microwave heating with catalyst load as low as 0.02 mol%.

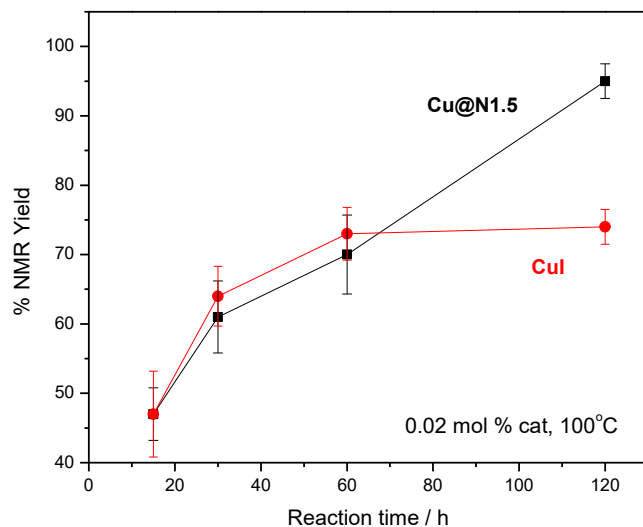


Figure 5. Kinetic study of the A³-coupling reaction of cyclohexanecarboxaldehyde, piperidine and phenylacetylene catalyzed by either CuI or Cu@N1.5 at 0.02 mol% catalyst load and 100°C under microwave heating

Both catalysts work similarly in short reaction times, but Cu/N1.5 presents higher catalytic activity than CuI after one hour of reaction, which is quite surprising given the fact that truly homogeneous catalysts are generally more active than immobilized ones due to mass transfer issues²⁸. Therefore, data in Figure 5 clearly shows indicates that silica doesn't only innocently deliver metal species, but delivers them in a way that somehow bursts the catalytic activity under certain conditions.

Porous materials are known for being able to confine species inside the pores and create environments that are different from the bulk of the reaction medium, directly affecting the kinetics of the process as a whole, and thus giving rise to many opportunities for scientists interested in catalysis. This confinement effect has been largely studied for microporous materials such as zeolites, but the mechanisms in mesopores haven't been well described yet²⁹. Still, there have been works in the literature²⁸⁻³¹ indicating confinement effects in mesoporous materials as responsible for improving the kinetics of immobilized catalytic species over purely homogeneous ones. The

mesopores may, thus, concentrate catalytic species on their interiors, enabling the use of such a low catalyst amount, which is, to the best of our knowledge, the lowest ever reported in the literature for this system.

Also, it is interesting to notice that the low catalyst load limits the transition metal contamination in the product to a maximum of 70 ppm (in the extreme case of total leaching), which is below the limits for oral exposure established by both the U.S. Food and Drugs Administration¹² and the European Medicines Agency¹¹ (300 and 250 ppm respectively), being good for most applications. It was unfortunate to find by ICP-OES measurements on the products that, even though the system was designed to scavenge catalytic species, 100% of the metal species immobilized on the functionalized silica leached into the products after the reaction. Although that is a very low contamination, an attempt to overcome such situation was made by simply stirring at room temperature the reaction tube directly removed from the reactor. The amount of copper remaining in the products after stirring was measured and it was found that functionalized silica was able to scavenge more than half of the leached metal after 24 hours of post-reaction stirring. Given the known ability of amine groups of coordinating to copper, it was expected that the functionalized materials would easily retrieve the metals from the reaction mixture, but it must be taken into account the presence of piperidine in the reaction mixture. Piperidine, as a secondary amine, is expected to be more basic than the primary amine grafted on silica, therefore being able to compete with it for the copper ions, being a possible cause of leaching. Anyway, the already low contamination levels were easily decreased by using the same silica support used to not only deliver active species, but also burst their activity.

Conclusion

These results position amine-functionalized MCM-41 in a strategic condition as a non-innocent support for copper (I) species in the A^3 -coupling reaction. The support didn't only deliver the catalytic species, but also enabled their confinement inside the pores, which made possible the use of the lowest catalyst loads ever reported for this system, working better than the purely homogeneous catalyst itself. Furthermore, even though total leaching of the metal species was observed at the end of the reaction, simply stirring the reaction medium at room temperature for 24h after products were formed allows the support to scavenge about half of the leached species, leading to a product contamination as low as 30 ppm, which is the inhalation concentration permitted by regulatory agencies. The reaction conditions found in this work are competitive with the best conditions reported in the literature so far.

References

- (1) Peshkov, V. a.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (10), 3790.
- (2) Li, C.-J.; Wei, C. *Chem. Commun.* **2002**, No. 3, 268–269.
- (3) Wei, C.; Li, Z.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5* (23), 4473–4475.
- (4) Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (32), 9584–9585.
- (5) Nasrollahzadeh, M.; Mohammad Sajadi, S.; Rostami-Vartooni, A. *J. Colloid Interface Sci.* **2015**, *459*, 183–188.
- (6) Gulati, U.; Rajesh, U. C.; Rawat, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (40), 4468–4472.
- (7) Mirabedini, M.; Motamedi, E.; Kassaei, M. Z. *Chinese Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1085–1090.
- (8) Ramu, V. G.; Bordoloi, A.; Nagaiah, T. C.; Schuhmann, W.; Muhler, M.; Cabrele, C. *Appl.*

- Catal. A Gen.* **2012**, 431–432, 88–94.
- (9) Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *European J. Org. Chem.* **2008**, No. 13, 2255–2261.
- (10) Crudden, C. M.; Sateesh, M.; Lewis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (28), 10045–10050.
- (11) EMEA European Medicines Agency. *Regul. Doc.* **2008**, No. February, 1–34.
- (12) International Conference on Harmonisation (ICH). **2014**, No. September.
- (13) Eremin, D. B.; Ananikov, V. P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**.
- (14) Sahoo, D. P.; Rath, D.; Nanda, B.; Parida, K. M. *RSC Adv.* **2015**, 5 (102), 83707–83724.
- (15) Brühwiler, D. *Nanoscale* **2010**, 2 (6), 887–892.
- (16) Zhang, L.; Dai, Q.; Qiao, X.; Yu, C.; Qin, X.; Yan, H. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2016**, 82, 143–163.
- (17) Berger, E.; Hahn, M. W.; Przybilla, T.; Winter, B.; Spiecker, E.; Jentys, A.; Lercher, J. A. *J. Energy Chem.* **2016**, 25 (2), 327–335.
- (18) Chen, J.; Lyu, Q.; Yang, M.; Chen, Z.; He, J. *J. Chromatogr. A* **2016**, 1431, 197–204.
- (19) Aguado, J.; Arsuaga, J. M.; Arencibia, A.; Lindo, M.; Gascón, V. *J. Hazard. Mater.* **2009**, 163 (1), 213–221.
- (20) Bois, L.; Bonhommé, A.; Ribes, A.; Pais, B.; Raffin, G.; Tessier, F. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2003**, 221 (1–3), 221–230.
- (21) Lam, K. F.; Yeung, K. L.; Mckay, G. *Langmuir* **2006**, 4 (17), 9632–9641.
- (22) Martins, A. R.; Salviano, A. B.; Oliveira, A. A. S.; Mambrini, R. V.; Moura, F. C. C. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2016**, 1–11.
- (23) Zapata, P. A.; Huang, Y.; Gonzalez-Borja, M. A.; Resasco, D. E. *J. Catal.* **2013**, 308, 82–97.
- (24) Cervený, S.; Schwartz, G. a.; Otegui, J.; Colmenero, J.; Loichen, J.; Westermann, S. *J. Phys.*

- Chem. C* **2012**, *116* (45), 24340–24349.
- (25) Babonneau, F.; Baccile, N.; Laurent, G.; Maquet, J.; Azais, T.; Gervais, C.; Bonhomme, C. *Comptes Rendus Chim.* **2010**, *13* (1–2), 58–68.
- (26) de Lima, a L.; Mbengue, a; San Gil, R. a S.; Ronconi, C. M.; Mota, C. J. a. *Catal. Today* **2014**, *226*, 210–216.
- (27) Thommes, M.; Kaneko, K.; Neimark, A. V.; Olivier, J. P.; Rodriguez-Reinoso, F.; Rouquerol, J.; Sing, K. S. W. *Pure Appl. Chem.* **2015**, *87* (9–10), 1051–1069.
- (28) Berezki, H. F.; Daróczi, L.; Fábián, I.; Lázár, I. *Microporous Mesoporous Mater.* **2016**, *234*, 392–400.
- (29) Goettmann, F.; Sanchez, C. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17* (1), 24.
- (30) Chen, T.; Lei, Y.; Yang, Q.; Wu, Y. *J. Mater. Chem. A* **2017**, *5* (7), 3136–3139.
- (31) Herrmann, S.; Iglesia, E. *J. Catal.* **2017**, *346*, 134–153.