UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

“Manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético
 $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético
aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

FABRÍCIO BORTULUCCI ZANARDI

Dissertação apresentada à Faculdade
de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em
Ciências, Área: **Química**

Ribeirão Preto

2015

FABRÍCIO BORTULUCCI ZANARDI

“Manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético
 $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético
aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

Dissertação apresentada à Faculdade
de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em
Ciências, Área: **Química**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Yassuko Iamamoto

VERSÃO CORRIGIDA

Ribeirão Preto
2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP

Zanardi, Fabrício Bortulucci

Manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco
Ribeirão Preto, 2015.

145f. : il.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Departamento de Química. Área de concentração: Química.

1. Catálise Biomimética.
2. Metaloporfirinas.
3. Compósito magnético.
4. Oxidação de hidrocarbonetos e fármacos.

Fabício Bortulucci Zanardi. **Manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco.** Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: Química.

Aprovado em: _____ de _____, de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a) Dr.(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

A toda minha Família...
...em especial, aos meus queridos pais Vilson e Aparecida,
pelo exemplo de vida, pelos ensinamentos e pelos momentos felizes juntos!

Agradecimentos

A Deus por sempre estar ao meu lado me guiando pelos melhores caminhos. S\ ele nada sou.

A todos da minha família que permanecem comigo em vida, meus pais Vilson e Aparecida, meu irmão Bruno, minha avó Natalina e meus primos Danilo e Guilherme; e aos que carrego com saudade no coração, meu avô Antônio, minha tia Maria Cristina, meu tio Vladimir e meu primo Juninho. Todos vocês foram, são e continuarão sendo meus alicerces na trajetória da vida.

A todos os meus amigos de Itápolis, em especial a Cris, Bia, Cristiano, Mariá, Fernanda, Paulo, Bide, Wagner, Vinícius e Rosa, por estarmos sempre juntos, independentemente dos caminhos que cada um segue; prezo muito a amizade de vocês.

A todos os amigos que fazem ou fizeram parte do laboratório de Bioinorgânica e Terras Raras, em especial ao Lucas (Sky), Dani, PC, Isaltino, Douglas, Lucas (Paraná), Renata, João, Ju, Chico, Sherek, Jader, Amanda, Cynthia, Leandro, Alexandre e Tamires pelos momentos de alegria e de aprendizagem.

À Prof.^a Yassuko, pela amizade, pelos ensinamentos transmitidos, sejam eles acadêmicos ou ensinamentos de vida, e pela oportunidade que me foi concedida de fazer parte, desde a iniciação científica, do grupo do laboratório de Bioinorgânica, local este, que contribuiu significativamente tanto para minha formação acadêmica quanto para minha formação quanto pessoa. Minha eterna gratidão e admiração pela pessoa que é.

Ao Prof. Serra pela amizade e por disponibilizar o Laboratório de Terras Raras para o desenvolvimento de partes do projeto de pesquisa.

Aos professores da banca de defesa, Prof.^a Dr.^a Dayse C. S. Martins e Prof. Dr. Grégoire Jean-François Demets, por terem aceitado o convite e pelas contribuições a este trabalho. Muito obrigado!

Aos técnicos do Departamento de Química, Rodrigo, Mércia e em especial, ao Cláudio, pela amizade, pelas conversas e brincadeiras e por sempre nos socorrer no laboratório (risos).

Aos amigos que fazem ou fizeram parte do Departamento de Química, em especial à Prof.^a Daniela, Prof.^a Joana, Felipe (um verdadeiro irmão), Joicy, Xicó, Melina, Bruna, Camila Bussola e Camila Fontes.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando L. Guimarães e à Prof.^a Dr.^a Pierina S. Bonato, ambos da FCFRP-USP, por disponibilizarem o fármaco de estudo e os seus respectivos metabólitos padrões.

À Renata, aluna de pós-doc da UFMG, pelas análises de isothermas de adsorção-dessorção de N₂.

As “tias” da limpeza, Rosangela e Rose, pela amizade, pelas conversas, e pelo zelo na limpeza do Laboratório de Bioinorgânica.

À FAPESP pelo apoio financeiro (Proc. 2013/08439-1).

Epígrafe

“Uma vaga noção de tudo, e um conhecimento de nada”

Charles Dickens

RESUMO

Zanardi, F. B. *Manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco*. 2015. 127 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto 2015.

Este estudo relata a síntese dos catalisadores heterogêneos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$. São sistemas que aliam as propriedades catalíticas de metaloporfirinas, com as propriedades magnéticas das nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) numa matriz estruturada de sílica mesoporosa MCM-41. A síntese das nanopartículas de Fe_3O_4 foi seguida pelo revestimento de sua superfície com camada fina de sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2$). Em seguida, a estrutura mesoporosa da sílica MCM-41 foi formada sobre as partículas recobertas na presença de brometo de hexadeciltrimetilamônio, como surfatante, e tetraetilortosilicato, como o precursor de sílica, obtendo-se o compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$. No processo de síntese do compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$, o mesitileno foi incorporado como agente expensor de estrutura, a fim de se obter poros com diâmetros maiores que os característicos para a sílica mesoporosa MCM-41. Os compósitos foram funcionalizados com o agente sililante 3-aminopropiltriethoxissilano. Esta etapa permitiu a imobilização covalente da $[\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$ nos compósitos através de uma reação de substituição nucleofílica aromática, gerando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$. Caracterizações por espectroscopia no ultravioleta-visível e no infravermelho, reflectância difusa no UV-Vis, magnetometria de amostra vibrante, difração de raios-X, microscopia eletrônica de varredura e transmissão e isothermas de adsorção-dessorção de N_2 , permitiram compreender a estrutura e morfologia dos catalisadores. A atividade catalítica dos sistemas na oxidação de hidrocarbonetos ((Z) –ciclo-octeno e ciclo-hexano) e na oxidação de fármaco (mirtazapina) foi avaliada; iodosilbenzeno ou ácido metacloroperoxibenzóico, foram utilizados como agente doador de oxigênio. Os testes catalíticos com os hidrocarbonetos demonstraram maiores rendimentos de epóxido para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ do que o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$. Estes rendimentos altos para o primeiro foram atribuídos ao seu maior tamanho de poros. Ambos os catalisadores foram seletivos para o produto ciclo-hexanol, indicando um comportamento biomimético. A oxidação do fármaco, nas condições deste estudo preliminar, gerou um metabólito que difere dos dois principais metabólitos (8-hidroximirtazapina e demetilmirtazapina) obtidos em estudos com enzimas P450. Estudos controle de oxidação do fármaco com manganês porfirina em solução revelaram que este sistema foi seletivo para formação do produto demetilmirtazapina.

Palavras-chave: Catálise Biomimética. Metaloporfirinas. Compósito magnético. Oxidação de hidrocarbonetos e fármaco.

ABSTRACT

Zanardi, F. B. *Manganeseporphyrin immobilized onto Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41 magnetic composite: biomimetic catalyst applied on hydrocarbons and drug oxidation*. 2015. 127 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto 2015.

This study reports on the preparation of the Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41-MnP and Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E)-MnP heterogeneous catalysts. They are systems that allies the catalytic properties of metalloporphyrins with the magnetic properties of magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles in a structured matrix of MCM-41 mesoporous silica. Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles was followed by surface coating with a thin silica layer (Fe₃O₄@nSiO₂). Then, a MCM-41-type mesoporous silica structure was grown over the coated particles in the presence of hexadecyltrimethylammonium bromide, as surfactant, and tetraethylorthosilicate, as the silica precursor, to yield the Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41 composite. It was incorporated into the synthesis route of Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E) composite the mesitylene as expanding agent structure, in order to obtain pores with diameters greater than the characteristic for the MCM-41 mesoporous silica. The resulting composites was functionalized with the silylating agent 3-aminopropyltriethoxysilane. This enabled covalent immobilization of [Mn(TF₅PP)]Cl onto the composite via a nucleophilic aromatic substitution reaction, to afford the Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41-MnP and Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E)-MnP catalysts. Characterization of the catalysts by ultraviolet-visible and infrared spectroscopies, UV-Vis diffuse reflectance, vibrating sample magnetometer, X-ray diffractometry, scanning and transmission electron microscopies and N₂ adsorption-desorption isotherm, aimed to understand the structure and morphology of the catalysts. The catalytic activity of the systems in hydrocarbon oxidation ((Z)-cyclooctene and cyclohexane) and the drug oxidation (mirtazapine) was evaluated; iodosylbenzene or meta-chloroperoxybenzoic acid, were used as the oxygen donor agent. The catalytic tests with the hydrocarbons demonstrated higher yields of epoxide for Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E)-MnP than Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41-MnP catalyst. These high yields for the first catalyst, were attributed to larger pore size. Both catalysts were selective for the cyclohexanol product, indicating a biomimetic behavior. The drug oxidation, under the preliminary study conditions, generated a metabolite that differs from the two major metabolites (8-hydroxy mirtazapine and demethylmirtazapine) obtained in studies with P450 enzymes. Control drug oxidation studies with manganese porphyrin solution revealed that this system was selective for formation of demethylmirtazapine product.

Keywords: Biomimetic catalysis. Metalloporphyrins. Magnetic composite. Hydrocarbons and drug oxidation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação da (a) estrutura do P450 (CYP101) e (b) do seu centro ativo, a ferroprotoporfirina IX (grupo prostético do P450) (Figura adaptada de [8])	23
Figura 2: Algumas reações catalisadas pelo citocromo P450 [10]	25
Figura 3: Reação de hidroxilação da cânfora catalisada pelo P450 _{cam}	26
Figura 4: Ciclo catalítico do citocromo P450 (RH: substrato antes da oxidação; ROH: substrato oxidado; AO e A: espécie doadora de oxigênio, antes e após a doação, respectivamente).....	27
Figura 5: Exemplos das três gerações de metaloporfirinas	33
Figura 6: O mecanismo de hidroxilação de alcanos catalisada por MnPs	36
Figura 7: O mecanismo de epoxidação de alcenos catalisada por MnPs	37
Figura 8: Secção transversal esquemática de um sólido poroso [87]	41
Figura 9: Estrutura dos materiais mesoporosos da família M41S. a) MCM-41 (fase hexagonal bidimensional), b) MCM-48 (fase cúbica) e c) MCM-50 (fase lamelar) [91].....	44
Figura 10: Mecanismo de formação da sílica mesoporosa MCM-41 [91].....	45
Figura 11: Tipos de interações entre o surfatante e a parede inorgânica. (S ⁰ , N ⁰ : surfatante não iônico; S ⁺ : surfatante catiônico; S ⁻ : surfatante aniônico; I ⁰ : parede inorgânica neutra; I ⁺ : parede inorgânica catiônica; I ⁻ : parede inorgânica aniônica; M ⁺ : cátion mediador; X ⁻ : ânion mediador; (XI) ⁰ : par iônico) [91]	46
Figura 12: Representação da célula unitária da magnetita evidenciando os sítios octaédricos e tetraédricos.....	49
Figura 13: Representação de material antiferromagnético, com momento magnético resultante nulo ($\mu = 0$) e material ferrimagnético com momento magnético resultante não nulo ($\mu \neq 0$).....	50

Figura 14: Estrutura dos enantiômeros da MTZ [99].....	52
Figura 15: Vias metabólicas da MTZ: Via (I): 8-hidroxilação seguida de conjugação; Via (II): N+-glicuronidação; Via (III): N – oxidação; Via (IV): demetilação seguida de conjugação (Figura adaptada de [99])	53
Figura 16: Principais vias de metabolismo da mirtazapina e seus principais metabólitos	54
Figura 17: Síntese das nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4).....	64
Figura 18: Formação de fina camada de sílica ao redor das nanopartículas de Fe_3O_4	65
Figura 19: Obtenção dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	68
Figura 20: Funcionalização dos compósitos com APTES	69
Figura 21: Imobilização covalente da MnP nos compósitos	70
Figura 22: Separação magnética do catalisador	71
Figura 23: Espectro eletrônico da porfirina base livre $\text{H}_2\text{TF}_5\text{PP}$ e porfirina metalada $[\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$ (Solvente de análise: dicloroetano)	82
Figura 24: Micrografias de MEV das nanopartículas de Fe_3O_4	83
Figura 25: Espectros de FT-IR do material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (a) antes e (b) após a extração do CTAB.....	85
Figura 26: Espectros de FT-IR do material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (a) antes e (b) após a extração do CTAB e MES	85
Figura 27: Representação da molécula de CTAB e da molécula do MES.....	86
Figura 28: Difractogramas com ângulos de incidência 2θ entre 20° e 90° , das nanopartículas de Fe_3O_4 e dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	88

Figura 29: Difratoograma, com ângulos de incidência 2θ entre 1° e 10° , para o compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$	90
Figura 30: Difratoograma com ângulos de incidência 2θ entre 1° e 10° , para o compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	90
Figura 31: Representação da ação do mesitileno na expansão dos poros da MCM-41 (adaptado de [114])	92
Figura 32: Distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0) da MCM-41	93
Figura 33: Micrografias de MET mostrando os canais unidirecionais da MCM-41 presentes nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (imagens A e B) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (imagens C e D)	94
Figura 34: Micrografias de MET mostrando o arranjo hexagonal dos poros da MCM-41 presentes nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (imagens C e D) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (imagens A e B)	95
Figura 35: Micrografias de MET dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (imagens B e D) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (imagens A e C) mostrando a presença das nanopartículas de Fe_3O_4	96
Figura 36: Isotermas de adsorção-dessorção de N_2 para os compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	97
Figura 37: Tipos de isotermas e histereses de adsorção-dessorção de N_2 segundo classificação proposta pela IUPAC [Figura adaptada de 116]	99
Figura 38: Distribuição gaussiana de diâmetro de poros dos materiais	100
Figura 39: Representação da formação das multicamadas de gás adsorvido em um material A) com poros pequenos e B) com poros maiores	100
Figura 40: Curvas de magnetização: (a) nanopartículas de Fe_3O_4 , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$..	106
Figura 41: Análises de RD UV-Vis da MnP imobilizada nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$, e o espectro UV-Vis da MnP em solução (inserção na figura)	108

Figura 42: Produto esperado na reação de epoxidação do (Z)-ciclo-octeno utilizando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$	109
Figura 43: Estudo da influência do tempo de reação na epoxidação do	109
Figura 44: Estudo de reciclagem dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, utilizando como substrato o (Z)-ciclo-octeno e PhIO como oxidante (ciclos de reciclagem de 24 horas).....	112
Figura 45: Análises do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ antes e após o 8º ciclo de reação: (a) RD UV-Vis e (b) DRX.....	114
Figura 46: Produtos esperados na reação de oxifuncionalização do ciclo-hexano utilizando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$	115
Figura 47: Separação cromatográfica do fármaco MTZ e metabólitos padrões 8-OHM e DMM (Condições de separação: coluna de separação C18, fase móvel 17% ACN e 83% tampão fosfato 0,05 mol.L ⁻¹ (pH:3,5), fluxo 1 ml/min, temperatura ~21 °C).....	119
Figura 48: Curva analítica para o metabólito 8-OHM	120
Figura 49: Curva analítica para o metabólito DMM	120
Figura 50: Comparação dos tempos de retenção dos (A) padrões, com os produtos gerados na catálise com (B) $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ e (C) $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$	123
Figura 51: Espectros no UV-Vis para A) fármaco MTZ e B) metabólito desconhecido (Solvente de análise: dicloroetano)	124
Figura 52: Composição do momento magnético eletrônico: momento magnético de spin e momento magnético orbital (Figura adaptada de [124]).	129
Figura 53: Tipos de magnetismo que podem ocorrer nos materiais.	131

Figura 54: Representação dos domínios magnéticos (regiões com momentos magnéticos alinhados num mesmo sentido, (setas pretas)) e as paredes de domínio (linhas laranjas). 133

Figura 55: Representação da magnetização de saturação de um material (curva ascendente da histerese), do campo coercivo ($-H_c$), da magnetização residual (B_R) e de material com coercividade nula (material superparamagnético) (curva tracejada azul) (Figura adaptada de [124]). 134

Figura 56: Formação de monodomínio magnético em função da redução do tamanho de partícula..... 135

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores aproximados 2θ dos planos de difração observados para os compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	91
Tabela 2: Valores de distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0) para os compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	93
Tabela 3: Parâmetros texturais dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ obtidos pelas análises de sorção de N_2	103
Tabela 4: Parâmetros texturais dos materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ obtidos pelas análises de sorção de N_2	104
Tabela 5: Rendimentos catalíticos para a reação de oxifuncionalização do ciclohexano em 24 horas de reação, empregando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ e PhIO como doador de oxigênio.....	115
Tabela 6: Rendimentos catalíticos para a oxidação da mirtazapina utilizando o catalisador homogêneo MnP, em tempo de reação de 24 h. Razão MnP:Oxidante:Substrato (1:40:20); Solvente de reação: DCE.	121

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

8-OHM	8-hidroximirtazapina
ACN	Acetonitrila
APTES	3-Aminopropiltrietoxisilano
BET	Método de quantificação Brunauer-Emmett-Teller
BJH	Método de quantificação Barrett-Joyner-Halenda
CTAB	Brometo de hexadeciltrimetilamônio
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMM	Desmetilmirtazapina
DRX	Difratometria de Raios-X
EG	Etilenoglicol
EtOH	Etanol
H ₂ TF ₅ PP	5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil) porfirina base livre
Fe ₃ O ₄ @ <i>n</i> SiO ₂	Nanopartículas recobertas com fina camada de sílica
Fe ₃ O ₄ @ <i>n</i> SiO ₂ @MCM-41	Compósito magnético com poros de MCM-41 não expandidos
Fe ₃ O ₄ @ <i>n</i> SiO ₂ @MCM-41(E)	Compósito magnético com poros de MCM-41 expandidos

$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$	Catalisador heterogêneo constituído por manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético com poros de MCM-41 não expandidos
$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$	Catalisador heterogêneo constituído por manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético com poros de MCM-41 expandidos
$[\text{Fe}(\text{TPP})]\text{Cl}$	Cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(fenil)porfirina de ferro(III)
FeP	Ferroporfirina
$\text{Fe}^{\text{III}}\text{P-IX}$	Ferroprotoporfirina IX
FT-IR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
m-CPBA	Ácido meta-cloroperbenzóico
MCM-41	Sílica mesoporosa Mobil Composition of Matter N° 41
MCM-48	Sílica mesoporosa Mobil Composition of Matter N° 48
MCM-50	Sílica mesoporosa Mobil Composition of Matter N° 50
MeOH	Metanol
MeP(s)	Metaloporfirina(s)
MES	Mesitileno
MnP	Manganêsporfirina
$\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})$	5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina de manganês
$[\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$	Cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina de manganês(III)

MTZ	Mirtazapina
P123	Copolímero tribloco: poli(etilenoglicol)-bloco-poli(propilenoglicol)-bloco-poli(etilenoglicol)
PhIO	Iodosilbenzeno
RD UV-Vis	Reflectância Difusa na região do Ultravioleta-visível
SHM	Sílica Hexagonal Mesoporosa
TEOS	Tetraetilortosilicato
TLC	Cromatografia de camada fina
TON	Número total de <i>turnover</i>
UV	Ultravioleta
UV-vis	Espectroscopia na região do Ultravioleta-visível
VSM	Magnetometria de Amostra Vibrante

Sumário

1. INTRODUÇÃO	22
1.1. Heme proteínas: citocromo P450	22
1.2. Metaloporfirinas como sistema biomimético do P450	30
1.2.1. Mecanismo de reação catalisada por MnPs	34
1.3. Metaloporfirinas imobilizadas em matrizes sólidas	37
1.3.1. Materiais porosos: a sílica mesoporosa MCM-41	40
1.3.2. As nanopartículas de magnetita	48
1.4. Metaloporfirinas aplicadas na oxidação do fármaco Mirtazapina	51
2. OBJETIVOS	55
3. PARTE EXPERIMENTAL	57
3.1. Reagentes e materiais	57
3.2. Equipamentos	58
3.3. Metodologias	60
3.3.1. Tratamento prévio da <i>N,N</i> -dimetilformamida	60
3.3.2. Tratamento prévio do tolueno	60
3.3.3. Inserção de manganês(III) na porfirimina H_2TF_5PP	61
3.3.4. Síntese dos catalisadores $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41-MnP$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)-MnP$	62
3.3.5. Caracterizações dos Materiais	71
3.3.6. Catálise com (Z)-ciclo-octeno	74
3.3.7. Catálise com ciclo-hexano	75
3.3.8. Estudo de oxidação do fármaco Mirtazapina	76
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	79
4.1. Análise da inserção de manganês(III) na porfirimina H_2TF_5PP	79
4.2. Análise morfológica das nanopartículas de magnetita	82
4.3. Análise da eficiência da extração do CTAB e MES	84
4.4. Análises de DRX da Fe_3O_4 e dos compósitos $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)$	87
4.5. Análise morfológica dos compósitos $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)$ por MET	94
4.6. Análises de adsorção-dessorção de nitrogênio	97
4.7. Análise do comportamento magnético das nanopartículas de Fe_3O_4 e dos catalisadores $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41-MnP$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)-MnP$	105
4.8. Análise da MnP imobilizada nos compósitos $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)$	107

4.9.	Resultados catalíticos com hidrocarbonetos.....	108
4.9.1.	Epoxidação do (Z)-ciclo-octeno	108
4.9.2.	Oxifuncionalização do ciclo-hexano	114
4.10.	Estudos com o fármaco Mirtazapina	118
4.10.1.	Eficiência da separação dos metabólitos	118
4.10.2.	Oxidação do fármaco mirtazapina.....	121
5.	CONCLUSÕES.....	126
APÊNDICE 1		129
REFERÊNCIAS		136

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hemeproteínas: citocromo P450

Em nosso organismo existe uma importante classe de proteínas e enzimas conhecidas como hemeproteínas, e são assim denominadas por apresentarem como grupo prostético, complexos ferroporfíricos. Essa classe de proteínas controla importantes processos biológicos fundamentais [1], por exemplo:

- *Citocromos b e c*: responsáveis por mediar a transferência de elétrons;
- *Mioglobina e hemoglobina*: responsáveis pelo transporte e armazenamento de oxigênio nos tecidos;
- *Citocromo P450 (P450)*: responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos e pela biossíntese e biodegradação de moléculas que participam no controle do desenvolvimento e da homeostase dos organismos;
- *Peroxidases e catalases*: responsáveis pela decomposição ou utilização de peróxido de hidrogênio.

A maioria das hemeproteínas apresenta como grupo prostético a Ferroprotoporfirina IX ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{P-IX}$, grupo heme (Figura 1)). A diferença na atividade enzimática é comandada pelo estado de oxidação do íon metálico ferro e principalmente pela estrutura da cadeia polipeptídica próxima ao grupo heme. Tais parâmetros, sobretudo este último, influenciam na espécie química que irá coordenar a 5ª posição do grupo heme, bem como na proximidade de moléculas ao grupo heme, tais como, moléculas de água e de substrato [1,2,3,4,5].

No caso das enzimas do citocromo P450, seu grupo heme ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{P-IX}$) possui como ligante axial (5ª posição do anel macrocíclico) um tiolato de um resíduo de cisteína (Figura 1). Esse tipo de coordenação é o que possibilita que esta classe de hemoproteínas ative o oxigênio molecular e desencadeie processos catalíticos característicos [2,6,7,8,9].

Figura 1: Representação da (a) estrutura do P450 (CYP101) e (b) do seu centro ativo, a ferroprotoporfirina IX (grupo prostético do P450) (Figura adaptada de [8])

As enzimas do P450 constituem uma ampla família de proteínas heme-cisteinato muito comuns na natureza, estando presente em todas as formas de vida no planeta (mamíferos, plantas, peixes, leveduras e bactérias). Nos mamíferos estas enzimas estão presentes em vários tecidos e órgãos, sendo o fígado, o órgão com maior concentração dessas enzimas [2,10].

A primeira evidência da existência das enzimas P450 aconteceu no final dos anos 50, quando se identificou, a partir de estudos com microsomas de ratos e porcos, um pigmento de forte coloração e com perfil de absorção bastante

específico. Estudos posteriores possibilitaram identificar que esse pigmento se tratava de uma hemoproteína, e que a absorção típica acontecia em ~ 450 nm quando na presença de um agente redutor e monóxido de carbono. Por apresentarem tais características, essas hemoproteínas passaram a ser chamadas de citocromo P450 (citocromo = pigmento celular; 450: comprimento de onda da máxima absorção encontrada) [2,7,11].

Como apontado anteriormente, enzimas do P450 são responsáveis principalmente por dois tipos de funções bastante importantes para a manutenção fisiológica dos organismos: a primeira, no caso dos mamíferos, está relacionada com a biossíntese ou biodegradação de compostos endógenos, tais como, hormônios esteroides, vitaminas, ácidos graxos e prostaglandinas, que envolvem reações altamente régio- e estereosseletivas; já a segunda, está relacionada com o metabolismo de compostos provenientes do ambiente externo, denominados de xenobióticos, tais como, fármacos e pesticidas [2,6,10].

A respeito do metabolismo de xenobióticos, as enzimas do P450 participam catalisando seletivamente a transferência e inserção de um átomo do oxigênio molecular para uma variedade de substratos biológicos, tornando-os mais hidrofílicos para posterior excreção pelo organismo (Equação 1), sendo a via urinária, a principal rota de eliminação. Nessa reação, o segundo átomo de oxigênio é reduzido a uma molécula de água a partir de dois elétrons e dois prótons, sendo que os elétrons advêm do NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) ou do NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) através de uma proteína transferidora de elétrons [2,7,10,11,12].

Equação 1

Além das reações de hidroxilação (Equação 1), as enzimas do citocromo P450 são também conhecidas por catalisar outros tipos de reações, tais como, reações de epoxidação (2ª principal reação catalisada pelas enzimas do P450), desalquilações, N- e S- oxidações, entre outras [2,10,13,14] (Figura 2).

Figura 2: Algumas reações catalisadas pelo citocromo P450 [10]

Por catalisarem principalmente reações que envolvem a transferência e inserção de apenas um átomo de oxigênio em moléculas de substrato, as enzimas do P450 são classificadas como monooxigenases, sendo comumente denominadas “citocromo P450 monooxigenases” ou “monooxigenases dependentes do P450”.

A primeira enzima do citocromo P450 a ser purificada, cristalizada e ter sua estrutura química determinada, foi uma enzima proveniente da bactéria *Pseudomonas putida*, responsável por catalisar a reação de hidroxilação da molécula de cânfora (Figura 3) [2,15,16,17]. Esta enzima foi denominada de P450_{cam}.

Figura 3: Reação de hidroxilação da cânfora catalisada pelo P450_{cam}

Por se tratar do primeiro complexo P450 a ter sua estrutura cristalográfica determinada, o P450_{cam} tornou-se o sistema mais estudado das enzimas P450. A partir desse sistema, pesquisadores conseguiram elucidar, ainda que não totalmente, o mecanismo pela qual as enzimas do P450 realizam a ativação do oxigênio molecular para posterior oxidação de moléculas de substrato.

O ciclo catalítico [2,9,10,12,18] (Figura 4) inicia-se com o grupo heme do P450 em estado de repouso (**1**), onde o íon metálico ferro(III) encontra-se no seu estado baixo spin ($S=1/2$) hexa-coordenado (quatro ligações com os nitrogênios do anel porfirínico, uma ligação com tiolato na 5ª posição e uma ligação com molécula de água na 6ª posição). Com a aproximação, favorecida pelo ambiente proteico, de uma molécula de substrato (RH) no grupo heme, ocorre uma desestabilização da molécula de água, e esta acaba sendo descoordenada, fazendo com que o íon ferro(III) passe agora para a configuração alto spin ($S=5/2$) penta-coordenado (**2**). Esta mudança de configuração, aumenta o potencial redox do complexo,

favorecendo assim a redução do Fe(III) para Fe(II) pela adição de um elétron vindo do NADH ou NADPH através da cadeia transferidora de elétrons (3).

Figura 4: Ciclo catalítico do citocromo P450 (RH: substrato antes da oxidação; ROH: substrato oxidado; AO e A: espécie doadora de oxigênio, antes e após a doação, respectivamente)

Com a formação do estado Fe(II) alto spin, uma molécula de O₂ liga-se ao complexo, a qual leva à formação da espécie Fe(III)dioxigênio de configuração baixo spin hexacoordenado (4), que é o último intermediário relativamente estável do ciclo catalítico. Em seguida, este intermediário é reduzido, originando o intermediário Fe(III)peroxo (5), e na sequência este é protonado (na posição do oxigênio distal) obtendo-se a espécie Fe(III)hidroperoxido (6); na maioria das vezes,

a segunda transferência eletrônica é a etapa limitante do ciclo catalítico. Posteriormente o intermediário Fe(III)hidroperoxo é novamente protonado no oxigênio distal, levando à clivagem heterolítica da ligação O-O, com liberação de uma molécula de água e formação de uma espécie intermediária (7), que apresenta duas possíveis representações: i) um complexo ferril π -cátion radical ($\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})\text{P}^{\bullet+}$) denominado Composto I, análogo à espécie intermediária detectada para a enzima peroxidase de raiz forte, ou ii) um complexo penta-valente ($\text{Fe}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$). O Composto I encontra-se dois níveis eletrônicos acima do estado fundamental da enzima, sendo, portanto, uma espécie química altamente reativa. Embora ainda não tenha sido isolado e identificado por conta de sua alta reatividade, acredita-se que o Composto I seja o responsável pela oxidação do substrato, através da transferência do átomo de oxigênio para a molécula de substrato (8), obtendo-se assim o produto hidroxilado (ROH) (no caso de alcanos) [12], ou outros produtos dependendo do tipo de substrato a ser oxidado (Figura 2) [10,13,14]. No caso da hidroxilação de alcanos, o mecanismo pelo qual o oxigênio é transferido para o substrato é denominado de “*oxygen rebound*” (recombinação de oxigênio) [19].

Após a hidroxilação, o complexo ferroporfirínico encerra o ciclo catalítico, liberando o composto oxidado e retornando a seu estado eletrônico quando em repouso, com uma molécula de água coordenada na 6ª posição (1).

Esse mecanismo que descreve o ciclo catalítico das enzimas do P450, pode ainda sofrer competição com as próprias espécies envolvidas no ciclo, prejudicando a continuidade do mesmo. Em suma, o ciclo catalítico apresenta três principais processos abortivos, que podem resultar em desativação do ciclo [9,2,6].

O primeiro processo, denominado de “desvio da auto-oxidação”, ocorre quando o complexo (4) libera a molécula de oxigênio, voltando para a forma do complexo (2). O segundo processo, denominado de “desvio da oxidase”, ocorre quando o complexo (2) é regenerado a partir do complexo (7) com formação de água. O terceiro tipo de processo que pode acontecer, denominado de “desvio do peróxido”, ocorre quando o complexo (6) ao receber o segundo próton, acaba liberando o peróxido formado, retornando novamente para a forma do complexo (2).

Embora o termo “desvio do peróxido” seja utilizado por diversos autores [6,9,7] para descrever um dos processos de desativação do ciclo catalítico do P450, esse mesmo termo foi apresentado por Groves em 1980 [20] com outra conotação. Segundo Groves, o “desvio do peróxido” conhecido também como “ciclo catalítico curto do P450”, consiste num encurtamento do ciclo catalítico do P450, que leva diretamente à formação da espécie ativa $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})\text{P}^{*+}$.

Esse processo foi demonstrado pela primeira vez na década de 70, quando pesquisadores realizaram a oxidação de hidrocarbonetos, utilizando enzimas P450 de células hepáticas e doadores simples de oxigênio (representados por AO na Figura 4), tais como, óxidos de amina, perácidos, iodosilbenzeno (PhIO), H_2O_2 , NaIO_4 e NaClO_2 [1]. A partir destes estudos, observou-se que a transferência de um átomo de oxigênio, do doador simples de oxigênio para o complexo (2), levava diretamente à formação do complexo (7), responsável por transferir o átomo de oxigênio para o substrato, formando assim o produto hidroxilado. Este processo possibilitou que moléculas de substrato fossem oxidadas sem a presença de um

agente corretor (NADH ou NADPH) tornando tal método bastante atrativo [21,6,2].

A descoberta do ciclo catalítico curto do P450 estimulou o desenvolvimento de sistemas modelo do citocromo P450, a fim de mimetizar a sua atividade catalítica.

1.2. Metaloporfirinas como sistema biomimético do P450

Com a reprodução do ciclo catalítico curto do P450 sem uso de agentes redutores, mas sim, com apenas doadores simples de oxigênio, diversos pesquisadores começaram a discutir a possibilidade de se criar um sistema sintético que reproduzisse (mimetizasse) totalmente o ciclo catalítico curto do P450, sem uso de espécies do meio biológico.

O interesse por desenvolver sistemas capazes de mimetizar a atividade catalítica do P450 (sistemas biomiméticos do P450), era impulsionado por três principais aspectos: i) a dificuldade em se trabalhar com sistemas do meio biológico, uma vez que a extração e purificação das enzimas do P450 é bastante complexa [10,22], ii) a busca de um melhor entendimento dos complexos processos biológicos e seus mecanismos envolvidos em reações enzimáticas, iii) a perspectiva de se reproduzir com maior viabilidade as reações altamente específicas e seletivas promovidas pelo P450, reações estas, de grande interesse tanto pela indústria petroquímica como pela indústria farmacêutica.

Na indústria petroquímica, os sistemas biomiméticos do P450 podem catalisar reações industriais importantes, como hidroxilação de alcanos e epoxidação de olefinas, além de potencial aplicação para reações da química fina, que envolvem

reações esterosseletivas tais como, algumas reações de hidroxilação de compostos aromáticos e oxidação de alcenos [10,12].

Já na indústria farmacêutica, que é um dos principais campos de aplicação nos dias de hoje, os sistemas biomiméticos do P450 podem ser aplicados em estudos de metabolismo de fármacos [23,24,25,26,27,28], estudos de toxicidade de compostos (pesticidas, herbicidas, entre outros) [29,30,31,32] e em estudos pré-clínicos de metabolismo de novas substâncias bioativas [33,34], uma vez que as enzimas do P450 são as principais responsáveis pelo metabolismo dessas espécies no organismo humano, obtendo-se assim informações importantes a respeito do mecanismo e das possíveis rotas de metabolismo [10]; além disso, o uso de sistemas biomiméticos do P450 torna possível o preparo de quantidades suficientes de metabólitos para diferentes estudos, uma vez que a obtenção dos mesmos, através de rotas de síntese orgânica convencionais, geralmente é complexa tornando-se inviável a sua produção.

O primeiro sistema sintético a exibir atividade semelhante às enzimas do P450 foi desenvolvido por Groves *et al.* [35]. Utilizando o complexo pofirínico cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(fenil)porfirina de ferro(III) ([Fe(TPP)]Cl) e PhIO como doador simples de oxigênio, Groves conseguiu reproduzir o ciclo catalítico curto (Figura 4, rota (2) → (7)) durante a oxidação de alcanos e alcenos. Posteriormente, novas metaloporfirinas (MePs) contendo outros tipos de metais tais como, manganês, cromo, cobalto e ósmio foram empregadas como catalisadores no mesmo tipo de reação, sendo que as MePs contendo ferro e manganês foram as que apresentaram os melhores resultados para catálise biomimética do P450 [36].

Essas primeiras porfirinas ficaram conhecidos como porfirinas de “1ª geração” (Figura 5) [1,36].

Outros pesquisadores estudaram ainda o efeito de co-catalisadores, tais como imidazol e piridina, em catálise com MePs [37,38,39]. Tais compostos atuam como ligantes na 5ª posição do complexo porfirínico, similar ao que acontece com as enzimas do P450, que possuem um ligante tiolato na 5ª posição (Figura 1). A partir destes estudos, observou-se que a presença do co-catalisador estabiliza os intermediários metaloporfirínicos formados, especialmente o intermediário $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})\text{P}^{*+}$ que é altamente eletrofílico, além de contribuir na clivagem heterolítica da ligação O-O [40,41,42].

Apesar do desenvolvimento de sistemas capazes de reproduzir as oxidações promovidas pelas enzimas do P450 representarem grande avanço na época, os baixos rendimentos catalíticos associados à baixa estabilidade do catalisador (destruição oxidativa), ao ataque de radicais nas posições *meso* e à possibilidade de formação de dímeros [43], instigaram a busca por sistemas catalíticos mais eficientes, que evitassem ou minimizassem tais problemas; sendo assim, como uma das alternativas, pesquisadores passaram a incorporar substituintes volumosos retiradores de elétrons (-F, -Cl, -Br, -NO₂) nas posições *meso*-aril e posteriormente nas posições β -pirrólicas (Figura 5).

Figura 5: Exemplos das três gerações de metaloporfirinas

A incorporação de substituintes retiradores de elétrons nas posições *meso*-aril provê efeito estérico evitando assim a formação de dímeros e protege os carbonos em *meso* de ataques de radicais. Além disso, a presença de grupos retiradores diminui a densidade eletrônica do anel porfirínico aumentando assim a eletrofilicidade do intermediário ativo $Fe^{IV}(O)P^{*+}$ (no caso de ferroporfirinas), proporcionando melhores rendimentos na catálise. Tais porfirinas ficaram conhecidas como porfirinas de “2ª geração” [1,42,44], e seus principais representantes são as cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina de ferro(III) e manganês(III) $\{[Fe(TF_5PP)]Cl$ e $[Mn(TF_5PP)]Cl$, respectivamente} e as cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(2,6-diclorofenil)porfirina de ferro(III) e manganês(III) $\{[Fe(TCl_2PP)]Cl$ e $[Mn(TCl_2PP)]Cl$, respectivamente} (Figura 5).

Já as substituições nas posições β -pirrólicas, proporcionam, em sua grande maioria, um acréscimo na estabilidade do complexo porfirínico além de aumentar

ainda mais a reatividade do mesmo [45], favorecendo reações com substratos mais inertes, tais como os alcanos lineares. Essas porfirinas ficaram conhecidas como porfirinas de “3ª geração” [1,42,44,46,47] e como principais representantes dessa geração, pode-se citar a cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)- β -octocloroporfirina de ferro(III) $\{[\text{Fe}(\text{TF}_5\text{PP}\beta\text{Cl}_8)]\text{Cl}\}$ e cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(2,6-diclorofenil)- β -octocloroporfirina de ferro(III) $\{[\text{Fe}(\text{TCl}_2\text{PP}\beta\text{Cl}_8)]\text{Cl}\}$ (Figura 5).

Embora as porfirinas de 3ª geração apresentem em geral melhores resultados em catálise, o acréscimo de mais uma etapa de síntese das mesmas, torna esses sistemas pouco atrativos [48], favorecendo assim a utilização de porfirinas de 2ª geração. Tal fato justifica a extensa gama de trabalhos na área de catálise biomimética com esses sistemas, principalmente FePs e MnPs de 2ª geração, por exemplo, $[\text{Fe}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$ e $[\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$ [74].

Como apontado anteriormente, um dos aspectos que impulsionaram o desenvolvimento das MePs foi a sua aplicação como modelos funcionais das enzimas do P450, buscando um melhor entendimento a cerca do mecanismo de ação das mesmas. Sendo assim, a partir das MePs foi possível identificar alguns intermediários envolvidos nas oxidações de hidrocarbonetos.

1.2.1. Mecanismo de reação catalisada por MnPs

Apesar do grupo heme das enzimas do P450 apresentarem como íon metálico o Fe^{III} , diversas MePs vêm sendo sintetizadas contendo outros íons metálicos, dentre eles, destacam-se os sistemas porfirínicos contendo Mn^{III} conhecidos como

manganêsporfirinas (MnP ou $\text{Mn}^{\text{III}}\text{P}$). Tais sistemas são capazes de realizar com sucesso a hidroxilação de alcanos e a epoxidação de alcenos (as duas principais reações promovidas pelas enzimas do P450) utilizando doadores simples de oxigênio [49,50,51] e, em muitas situações, esses sistemas vêm apresentando rendimentos catalíticos e *turnovers* maiores que os obtidos com as FePs [52].

Em contrapartida, observa-se nas catálises com MnPs uma perda de seletividade (formação de produtos secundários, por exemplo, as cetonas) e perda de estereo especificidade [52], provavelmente advindas do escape de intermediários radicalares [50,49,53,54].

A partir de inúmeros estudos foi apontada a espécie química $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$, como o principal intermediário ativo nas oxidações promovidas por MnPs, embora essa espécie seja de difícil detecção devido à sua alta reatividade [49,55,56,57]. Posteriormente, constatou-se que a espécie $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$ é diamagnética e que a ligação entre o íon metálico e o oxigênio atômico, apresenta caráter de ligação dupla ($\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}$) [56,57,58,59].

O mecanismo de ação do intermediário $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$ para reações de hidroxilação de alcanos é similar ao realizado pelo intermediário $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})\text{P}^{*+}$ que promove a transferência de oxigênio para o substrato através do mecanismo de recombinação de oxigênio (“*oxygen rebound*”) [64,49]. Tal processo envolve duas etapas: primeiramente o intermediário $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$ age abstraindo o hidrogênio do alcano, formando o intermediário $\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{OH})\text{P}$ e o radical alquila dentro da chamada “gaiola de solvente” (*cage*) (Figura 6, rota 1). Dentro do *cage*, acontece o rearranjo

do ligante hidroxila para o radical alquila gerando o correspondente álcool com consequente regeneração do catalisador $\text{Mn}^{\text{III}}\text{P}$ (Figura 6, rota **2a**).

Figura 6: O mecanismo de hidroxilação de alcanos catalisada por MnPs

No mecanismo de hidroxilação utilizando MnPs é muito comum acontecer ainda o chamado “escape da gaiola”, em que o radical alquila pode escapar da “gaiola de solvente” desencadeando processos radiculares que irão ocasionar perda de seletividade do catalisador (formação de cetona, além do álcool, como produtos) [60,61].

No caso do mecanismo de epoxidação de alcenos, a espécie $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$ forma com o alceno um complexo de transferência de carga (CTC), sendo esta a etapa determinante da reação [54,50,19,62] (Figura 7, rota **1**). A partir da formação do CTC, podem acontecer dois processos: i) o CTC gera um *cage* onde acontece a transferência de elétron do alceno à espécie ativa $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$, seguido da formação

de carbocátion no alceno e posterior transferência do oxigênio, liberando o produto epoxidado [19,63] (Figura 7, rota **2a**) ou, ii) o CTC gera um intermediário radicalar que irá atacar o alceno gerando posteriormente o epóxido [64,65] (Figura 7, rota **2b**).

Figura 7: O mecanismo de epoxidação de alcenos catalisada por MnPs

1.3. Metaloporfirinas imobilizadas em matrizes sólidas

Embora as MePs de 2^a e 3^a geração apresentem grandes melhorias em relação às porfirinas de 1^a geração, estes sistemas aplicados como catalisadores homogêneos exibem algumas complicações, tal como, a dificuldade na recuperação do catalisador para reutilização [66]. Visto que as MePs apresentam elevado custo, é necessário assegurar para tais sistemas altos *turnovers* (máximo rendimento com mínima quantidade de catalisador), principalmente quando se deseja aplicar tais sistemas em processos de média e larga escala.

“Mangânesporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

Sendo assim, uma estratégia que vêm sendo desenvolvida para contornar tal problema, consiste na imobilização das MePs em matrizes sólidas orgânicas ou inorgânicas, resultando na criação de um sistema heterogeneizado, que irá permitir a fácil separação do catalisador das moléculas de substrato e dos produtos da oxidação [66].

A imobilização das MePs em matrizes sólidas, não só facilita a separação e reutilização do catalisador, como também mimetiza a cavidade proteica das enzimas do P450, minimizando processos responsáveis pela perda da eficiência catalítica (inativação das MePs) tais como, autodegradação oxidativa, formação de dímeros e agregação [66]. Além disso, o microambiente criado pela matriz sólida permite um controle do acesso do substrato ao sítio ativo do catalisador, por meio de modificações estruturais (ex. porosidade e rigidez) e químicas (ex. polaridade) do sólido, que podem também acarretar alterações na reatividade do sistema, afetando principalmente a seletividade da reação.

Embora a catálise heterogênea apresente fatores bastante relevantes para a sua utilização, deve-se estar atento para algumas interferências causadas pela matriz sólida, como as ações competitivas que podem acontecer quando o suporte passa a agir também como substrato, comprometendo o rendimento do produto de interesse. A velocidade de reação também pode ser menor em comparação aos sistemas homogêneos, devido à baixa difusão das moléculas de substrato e produtos na vizinhança do sítio ativo [66].

Com o uso dos suportes, a versatilidade das MePs como catalisadores de oxidação passa a ser comandada não só pela natureza do metal coordenante, mas

também pela estrutura da matriz sólida, pela natureza da ligação entre suporte e catalisador e também pelas condições do meio reacional para a atividade catalítica.

A imobilização das MePs à matriz sólida pode ser por processo químico ou físico. A imobilização física pode ser realizada por interação eletrostática [67,68], intercalação [69] ou encapsulamento [70], enquanto que a imobilização química pode ocorrer através de coordenação pelo metal [71,72] ou ligação covalente [73,74].

Quanto aos tipos de suportes inorgânicos empregados na imobilização de MePs, podem ser citadas as resinas poliméricas de troca iônica [75], a sílica gel [76], zeólitas [77,78], argilas [79], as sílicas mesoporosas estruturadas, tais como SHM (Sílica Hexagonal Mesoporosa) [73], SBA-15 (*Santa Barbara Amorphous* nº 15) [80] e MCM (*Mobil Composition of Matter*) [81] e mais recentemente os constituídos por compósitos magnéticos do tipo *core-shell* [82,83] e polímeros de coordenação denominados de MOFs (*Metal Organic Frameworks*) [84,85].

Dentre os suportes de interesse, destaca-se neste trabalho os compósitos magnéticos do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$. Este tipo de material apresenta em sua estrutura, nanopartículas de Fe_3O_4 dispersas em matriz de sílica MCM-41.

Duas características dos materiais a base de sílica, tal como a MCM-41, fazem da mesma uma vantagem na sua escolha: o primeiro diz respeito à possibilidade de se modificar a forma e tamanho dos poros desses materiais, controlando essas características de acordo com o objetivo de estudo; o segundo diz respeito à capacidade e facilidade de se modificar a superfície de sílica devido à reatividade

dos grupos silanóis (-Si-OH) presentes na sílica, permitindo a imobilização de uma grande variedade de moléculas, por exemplo, as MePs.

Além das vantagens citadas de se trabalhar com materiais a base de sílica, a incorporação das nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 em sua estrutura, otimiza os mais importantes problemas da catálise em fase líquida, que são: a separação do catalisador do meio reacional e a possibilidade de reciclagem e reutilização do mesmo. Ao contrário dos procedimentos convencionais de separação (filtração, extração e centrifugação), a separação magnética torna o processo mais simples, rápido e ambientalmente correto (menor gasto com solventes). Também não se exige a remoção do catalisador de dentro de um reator, evitando dessa forma, perdas de massa de catalisador em etapas de transferência, diminuindo o consumo total do catalisador ao se realizarem numerosos processos [86].

1.3.1. Materiais porosos: a sílica mesoporosa MCM-41

É difícil de encontrar ou se preparar qualquer material que seja completamente não poroso. Qualquer sólido que apresente em maior ou menor proporção, canais, cavidades ou interstícios, pode ser classificado, segundo a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) [87], como um material poroso.

Os poros que podem ser encontrados em um material são classificados pela IUPAC em abertos e fechados, de acordo com a disponibilidade do poro a um fluido externo. Poros que se encontram totalmente isolados de seus vizinhos, impedindo o fluxo de líquidos e gases, são classificados como poros fechados (Figura 8 – região a); enquanto que poros que apresentam canais de comunicação

com o meio externo, permitindo fluxo de líquidos e gases, são classificados como poros abertos (Figura 8 – regiões b, c, d, e, f).

Alguns poros abertos podem apresentar apenas uma extremidade, sendo denominados de poros “cegos” (Figura 8– regiões b e f), outros podem se encontrar interconectados, possibilitando poros com mais de uma extremidade (Figura 8– região e). De acordo com sua forma, os poros abertos ainda podem ser classificados como: cilíndricos contínuos e não contínuos (Figura 8– regiões c e f, respectivamente), gargalo (Figura 8– região b) ou tipo fenda (Figura 8– região d). A região g da Figura 8 representa a rugosidade da superfície externa do material.

Figura 8: Secção transversal esquemática de um sólido poroso [87]

Ainda segundo a IUPAC [88], os materiais porosos recebem uma classificação de acordo com o diâmetro de poros (d), sendo elas: materiais microporosos ($d < 2$ nm), materiais mesoporosos ($2 \text{ nm} < d < 50 \text{ nm}$) ou materiais macroporosos ($d > 50 \text{ nm}$).

Outro tipo de classificação dos materiais porosos, diz respeito à constituição química desses materiais. Dependendo da constituição química, o material poroso pode ser classificado em: orgânico (formado apenas por átomos de carbono; ex.

“Mangâneporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

nanotubos de carbono), metal-orgânico [formado pela associação de íon metálico ou cluster de íons metálicos com moléculas orgânicas; ex. MOF's (*Metal Organic Frameworks*)] ou inorgânico (formado pela associação de estruturas inorgânicas; ex. silicatos e aluminossilicatos poliméricos) [89].

Para um material poroso, a sua composição química, a sua forma e o seu diâmetro de poros irão influenciar tanto em suas propriedades físicas, tais como densidade, resistência mecânica e condutividade térmica, como nas propriedades químicas, por exemplo, na reatividade do sólido. Sendo assim, durante o estabelecimento de uma metodologia de síntese de um material poroso, tanto a escolha do tipo de composição do material, como o domínio sobre as variáveis que controlam a forma e diâmetro de poros possibilitarão que sejam produzidos materiais de diferentes complexidades (estruturas), para as mais diversas aplicações.

Dentre a grande gama de possibilidades, este trabalho enfoca nos materiais mesoporosos derivados de sílica (silicatos poliméricos formados por ligações --O--Si--O--), ou seja, materiais com composição inorgânica e que apresentam poros na faixa dos materiais mesoporosos.

A escolha por materiais a base de derivados de sílica, está pautada principalmente em 3 fatores: i) a facilidade em se obterem esses derivados através de reações de baixa complexidade (reações via processo sol-gel); ii) o baixo custo associado aos precursores de sílica, responsáveis pela formação das ligações --O--Si--O-- ; iii) a reatividade dos grupos silanóis presentes (--Si--OH), que configuram grande versatilidade dos materiais constituídos de sílica, possibilitando que a

superfície desses materiais seja modificada para as mais diversas aplicações como apontado anteriormente.

Quanto à faixa de distribuição de tamanho de poros, os materiais mesoporosos possibilitam que moléculas relativamente grandes como as MePs possam se “alojar” no interior dos poros, garantindo ainda espaço suficiente para que moléculas de oxidantes, tais como, PhIO e m-CPBA, e substratos complexos, tais como fármacos, possam adentrar os poros e entrar em contato com as MePs permitindo uma catálise efetiva. A mesoporosidade otimiza esses processos citados acima, uma vez que os poros não são pequenos demais para que as moléculas de interesse fiquem impedidas de adentrá-los, e também não são grandes demais para que os encontros efetivos entre catalisador, substrato e oxidante sejam minimizados, reduzindo assim os rendimentos em catálise.

A respeito dos materiais mesoporosos, pode-se dizer que até o ano de 1992, os mecanismos de síntese dos mesmos dificultavam o controle de alguns parâmetros, tais como, tamanho e ordenação de poros. Era característico desses materiais, apresentarem espaçamentos irregulares de poros (não ordenação), além de ampla faixa de distribuição de tamanho de poros.

O crescente interesse pelos materiais mesoporosos, impulsionou pesquisas que visaram o controle na ordenação e principalmente no tamanho de poros desses materiais. Sendo assim, em 1992 os cientistas da Mobil Oil Company, propuseram um novo mecanismo de síntese de materiais mesoporosos, denominado *Liquid crystal templating* (LCT) [90].

O novo mecanismo LCT, possibilitou a obtenção de uma nova família de mesoporos de sílica e aluminossilicatos altamente ordenados e com estreita faixa de distribuição de tamanho de poros. Essa nova família de materiais recebeu a denominação M41S, sendo três as principais estruturas que representam essa família: MCM-41 estrutura hexagonal (Figura 9a [91]), MCM-48 estrutura cúbica (Figura 9b) e MCM-50 estrutura lamelar (Figura 9c). Dentre elas, destaca-se a MCM-41, por ser a estrutura mesoporosa de interesse neste trabalho.

Figura 9: Estrutura dos materiais mesoporosos da família M41S. a) MCM-41 (fase hexagonal bidimensional), b) MCM-48 (fase cúbica) e c) MCM-50 (fase lamelar) [91]

A estrutura da MCM-41 é formada por canais monodirecionados com poros cilíndricos de arranjos hexagonais, com distribuição uniforme de tamanho de poros. Há possibilidade ainda de se ajustar o tamanho de poros numa ampla faixa (15 a 100 Å), ao se variar algumas condições de síntese do material, permitindo que moléculas grandes como MePs e fármacos se liguem e se adsorvam no microambiente criado pela MCM-41.

Tanto para os materiais MCM-41, como para os materiais MCM-48 e MCM-50, o mecanismo de síntese baseia-se no uso de agentes direcionadores de estrutura (surfatantes) (Figura 10), para agirem como *templates* na obtenção dos

mesoporos, que no caso da MCM-41, são constituídos por canais monodirecionados.

Figura 10: Mecanismo de formação da sílica mesoporosa MCM-41 [91]

Os surfatantes são constituídos em sua maioria por moléculas volumosas contendo uma região hidrofílica (“cabeça” do surfatante) e uma região hidrofóbica (“cauda” do surfatante). Dependendo se o surfatante apresenta carga ou não, o mesmo pode ser classificado em: não iônico, aniônico, catiônico ou ainda zwitteriônico.

Quando um surfatante é adicionado a uma solução em concentração e condições específicas, as moléculas do mesmo acabam se reorganizando, formando estruturas micelares (Figura 10). A forma estrutural das micelas é comandada por diversos fatores, tais como: tipo de surfatante (estrutura, razão “cabeça”/ “cauda” e carga), concentração do surfatante, pH e temperatura da solução. Uma vez formadas as micelas, adicionam-se precursores de sílica que irão sofrer reações de hidrólise e condensação sobre o “molde” formado pelas micelas, originando uma parede inorgânica de sílica sobre as mesmas (Figura 10). Existem seis principais tipos de interações possíveis que podem acontecer entre o surfatante (S) e as

“Mangânesporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

espécies da parede inorgânica (I) (Figura 11), e elas são diferenciadas principalmente pelo tipo de surfatante utilizado e o pH do meio, ou seja, as interações são específicas para cada rota sintética de um material mesoporoso.

Figura 11: Tipos de interações entre o surfatante e a parede inorgânica. (S^0 , N^0 : surfatante não iônico; S^+ : surfatante catiônico; S^- : surfatante aniônico; I^0 : parede inorgânica neutra; I^+ : parede inorgânica catiônica; I^- : parede inorgânica aniônica; M^+ : cátion mediador; X^- : ânion mediador; $(XI)^0$: par iônico) [91]

Quando se trabalha com um surfatante catiônico (S^+), dependendo do pH do meio, dois tipos de interações podem acontecer: em meio básico (parede inorgânica aniônica I^-) ocorre interação direta da “cabeça” do surfatante com a parede inorgânica (Figura 11a); em meio ácido (parede inorgânica catiônica I^+) a interação do surfatante S^+ com a parede I^+ é feita utilizando um agente mediador aniônico (X^-) (Figura 11c) geralmente utiliza-se um haleto.

Para um surfatante aniônico (S^-), o pH também influencia no tipo de interação: em meio ácido (parede inorgânica catiônica I^+) ocorre interação direta da “cabeça” do surfatante S^- com a parede inorgânica I^+ (Figura 11b); em meio básico (parede inorgânica aniônica I^-) a interação do surfatante S^- com a parede I^- é feita utilizando agora um agente mediador catiônico (X^+) (Figura 11d), geralmente algum metal da família dos alcalinos ou alcalinos terrosos.

Todos os tipos de interações citadas acima são interações eletrostáticas, que envolvem a presença de um surfatante iônico e condições ácidas e básicas. No entanto, as interações surfatante/parede inorgânica podem ser comandadas por meio de ligações de hidrogênio quando se utiliza um surfatante não iônico (S^0), e condições químicas que: tornam a parede inorgânica não carregada (I^0) (Figura 11e) ou a deixa neutralizada pela formação de par iônico ($(XI)^0$) (Figura 11f).

No caso da síntese da sílica mesoporosa MCM-41, o surfatante utilizado como direcionador dos canais mesoporosos é o CTAB, um surfatante catiônico; como a síntese é realizada em condições básicas, as interações que coordenam a rota de síntese da MCM-41 são do tipo S^+/I^- (Figura 11a).

Uma vez formada a estrutura mesoporosa de sílica, o surfatante pode ser eliminado por tratamento térmico (calcinação) ou extração por solvente (ex. sistema Soxhlet) (Figura 10), obtendo-se, no caso da MCM-41, seus canais totalmente disponíveis para diferentes estudos, neste caso em específico, para a imobilização de MePs para o estudo em catálise heterogênea.

1.3.2. As nanopartículas de magnetita

A magnetita (Fe_3O_4) está entre os principais óxidos de ferro encontrados na crosta terrestre; sua presença no meio ambiente se deve aos processos geológicos que a crosta sofreu ao longo de milhares de anos, podendo ser obtida através da extração de seu próprio minério. No entanto, a principal forma de obtenção da magnetita com fins de estudo, se faz por meio de rotas sintéticas, que possibilitam produzir partículas de magnetita com eficiente controle de tamanho e forma das mesmas.

Diferentemente de outros óxidos de ferro como, hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e wüstita (FeO), a magnetita (Fe_3O_4) é o único óxido de ferro que possui em sua estrutura ambos os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} , apresentando célula unitária com sistema de cristalização cúbico de face centrada, com organização dos átomos de ferro do tipo espinélio invertido (Figura 12).

Levando-se em consideração a geometria em que se encontram os átomos de ferro bivalente e trivalente, a magnetita pode ser representada da seguinte maneira: $\text{B}[\text{AB}]\text{O}_4$, em que B representa os íons Fe^{3+} , A representa os íons Fe^{2+} e os colchetes [] representam os sítios octaédricos (Figura 12). Nota-se pela representação que os átomos de Fe^{3+} encontram-se distribuídos em ambos os sítios tetraédricos e octaédricos [92].

Figura 12: Representação da célula unitária da magnetita evidenciando os sítios octaédricos e tetraédricos

Uma propriedade interessante apresentada pela magnetita diz respeito ao seu ferrimagnetismo, ou seja, as partículas de magnetita possuem um momento magnético, mesmo na ausência de um campo magnético externo, e são magnetizadas quando postas sobre influência de um campo magnético externo, por exemplo, ao se aproximar um ímã.

A propriedade ferrimagnética da magnetita acontece em temperaturas abaixo da temperatura de Curie (T_C)¹ (850 K). Abaixo dessa temperatura, os spins dos sítios de A e B estão antiparalelos e suas magnitudes não são equivalentes, possibilitando um tipo de interação similar ao que acontece com os materiais antiferromagnéticos, só que no caso da magnetita, o momento magnético resultante dessa interação é não nula, apresentando momento magnético intrínseco ao material, independentemente se há campo magnético externo ou não (Figura 13). Uma explicação mais detalhada sobre a origem do magnetismo, alguns parâmetros

¹ Temperatura na qual a propriedade ferrimagnética deixa de existir;

que influenciam a mesma e suas principais propriedades são apresentadas no Apêndice 1.

Figura 13: Representação de material antiferromagnético, com momento magnético resultante nulo ($\mu = 0$) e material ferrimagnético com momento magnético resultante não nulo ($\mu \neq 0$)

A síntese de nanopartículas inorgânicas, como a magnetita, pode ser feita por diferentes vias, tais como, co-precipitação (técnica mais usual), decomposição térmica e/ou redução, microemulsão, hidrotérmica, solvotérmica, injeção de fluxo, eletrospray e pirólise a laser [93,94].

Nesse trabalho há a descrição da obtenção de nanopartículas de magnetita utilizando método solvotermal assistido por radiação micro-ondas. O método solvotermal é similar ao método hidrotermal, mas com a diferença de que o solvente de reação não é a água, mas sim solventes orgânicos. Em geral, o processo é realizado dentro de tubos digestores, onde a solução ou mistura de solventes orgânicos, juntamente com o sal precursor das nanopartículas e polímeros que controlam e evitam agregação das mesmas, são submetidos a pressões entre moderada e alta (1 -1000 atm).

A síntese pelo método solvotermal permite um controle preciso da forma, tamanho e cristalinidade das nanopartículas, no entanto, esses parâmetros podem

ser alterados pela temperatura, tempo de reação, tipo de precursor e tipo de surfatante (caso tenha sido incorporado à rota de síntese).

Pensando nisso, a síntese assistida por radiação micro-ondas vem no sentido de otimizar os parâmetros citados anteriormente (forma, tamanho e cristalinidade). A partir do uso de radiação micro-ondas como fonte de aquecimento da reação, espera-se um aumento na cinética de cristalização, obtendo-se assim nanopartículas menores e com distribuição mais homogênea de tamanhos.

1.4. Metaloporfirinas aplicadas na oxidação do fármaco Mirtazapina

Muitos estudos envolvendo fármacos são atualmente conduzidos utilizando-se as MePs como modelos biomiméticos do P450, como por exemplo, o estudo do metabolismo da lindocaína, do antergan, da carbamazepina, entre outros [23,24,25,26,27,14,11,95,96,97]. Tais estudos são de extrema importância pois possibilitam a identificação dos metabólitos do substrato de interesse, permitindo um melhor entendimento acerca do efeito terapêutico e/ou tóxico e no caso dos fármacos, também um melhor ajuste do regime de dosagem. A compreensão destes parâmetros é de fundamental importância, para se vislumbrar possibilidades de atuação de novos fármacos e substâncias bioativas e a otimização de estudo de metabolismo de drogas em estágios iniciais de pesquisa. Tais modelos biomiméticos fornecem também informações importantes a respeito do mecanismo e das possíveis rotas de metabolismo de fármacos.

Além disso, o uso de MePs como catalisadores na obtenção de produtos de oxidação de fármacos e substâncias bioativas é uma abordagem bastante atrativa,

“Mangânesporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

uma vez que, através destes macrociclos, torna-se possível preparar quantidades suficientes desses produtos para diferentes estudos, já que a obtenção dos metabólitos através de rotas de síntese orgânica convencionais geralmente é complexa tornando inviável a sua produção.

A fim de explorar as características das MePs como sistema que promova oxidações de caráter biomimético, pretende-se realizar estudos com fármacos. Sendo assim, foi selecionado para estudo o fármaco Mirtazapina (MTZ) (1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-2-[11C]-metilpirazino[2,1-a]pirido[3,2-c](2)benzaapina) (Figura 14), um antidepressivo com perfil farmacológico de dupla ação, participando tanto no sistema neurotransmissor serotoninérgico como no noradrenérgico [98,99]. A MTZ apresenta dois enantiômeros: (+)-(S)-MTZ e (-)-(R)-MTZ e apesar dos enantiômeros apresentarem enantiosseletividade, o fármaco é utilizado clinicamente como um racemato (Figura 14).

Figura 14: Estrutura dos enantiômeros da MTZ [99]

Trata-se de um fármaco de caráter básico e lipofílico que, ao ser administrado por via oral, é rapidamente absorvido. Apresenta biodisponibilidade de 50% e a concentração plasmática máxima é alcançada após 2 h. A meia-vida de eliminação é de 20-40 h e por conta disto a MTZ é administrada em uma dose única diária que

varia de 15 a 45 mg, resultando em concentrações plasmáticas de 5 a 100 ng/mL [100]. O antidepressivo mirtazapina é extensivamente metabolizado, em grande parte por vias oxidativas envolvendo as isoformas do sistema enzimático P450.

As principais vias do metabolismo da MTZ são a *N*-desmetilação, a *N*-oxidação e 8-hidroxilação, resultando na formação dos respectivos produtos: desmetilmirtazapina (DMM), *N*-óxido-mirtazapina e 8-hidroximirtazapina (8-OHM) (Figura 15 e Figura 16). Esses metabólitos são então conjugados, em segunda etapa, com o ácido glicurônico, ou com o sulfato, sendo esta última em menor extensão. A MTZ também sofre conjugação direta com o ácido glicurônico, formando um amônio quaternário (N^+ -glicuronida). Em humanos a MTZ é predominantemente metabolizada a 8-OHM e DMM, no entanto, é a DMM que apresenta efeito farmacológico, contribuindo entre 5-10% do total do perfil farmacodinâmico do fármaco [98].

Figura 15: Vias metabólicas da MTZ: Via (I): 8-hidroxilação seguida de conjugação; Via (II): N^+ -glicuronidação; Via (III): *N* – oxidação; Via (IV): demetilação seguida de conjugação (Figura adaptada de [99])

Figura 16: Principais vias de metabolismo da mirtazapina e seus principais metabólitos

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho compreendeu a síntese e caracterização estrutural e morfológica dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, seguido da aplicação desses sistemas em estudos de catálise com hidrocarbonetos e fármaco, avaliando e comparando a performance catalítica desses dois sistemas de mesma constituição mas com tamanho de poros distintos.

Incluiu-se como uma primeira etapa dos estudos de catálise, compreender algumas propriedades estruturais desses materiais, tais como, estabilidade, eficiência, acessibilidade do substrato ao sítio catalítico ativo e influência do suporte no perfil catalítico, a partir dos estudos de oxidação com os hidrocarbonetos (Z)-ciclo-octeno e ciclo-hexano. Em uma segunda etapa, pretendeu-se aplicar esses catalisadores no estudo biomimético de metabolismo do fármaco mirtazapina (MTZ), um antidepressivo. Este estudo buscou explorar e comparar a performance dos sistemas catalíticos propostos, no que diz respeito à capacidade desses sistemas em promoverem oxidações de caráter biomimético.

Deste modo, para atingir os objetivos mencionados acima, foram realizadas neste período as seguintes etapas:

- ✓ Síntese dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$;
- ✓ Caracterização estrutural e morfológica dos catalisadores pelas seguintes técnicas: Espectrofotometria no UV-Visível, Espectroscopia no

Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR), Difração de raios – X (DRX), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) e isothermas de adsorção-dessorção de N₂;

- ✓ Estudos de epoxidação do (Z)-ciclo-octeno;
- ✓ Estudos de oxifuncionalização do ciclo-hexano;
- ✓ Estudos de oxidação do fármaco Mirtazapina;

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes e materiais

Acetato de sódio (CH ₃ COONa)	Merck
Acetona	Cinética
Acetonitrila (ACN)	J.T.Baker
3-aminopropiltrietoxisilano (APTES)	Aldrich
Bromobenzeno	Aldrich
Carbonato de potássio (K ₂ CO ₃)	Acros
Ciclo-hexano	Mallinckrodt
Cloreto de ferro(III) hexahidratado (FeCl ₃ . 6 H ₂ O)	Merck
Clorofórmio	FMaia
Brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB)	Aldrich
Dicloroetano (DCE)	Tedia
Diclorometano (DCM)	Tedia
<i>N,N</i> -dimetilformamida (DMF)	Cinética
Etilenoglicol (EG)	Aldrich
Etanol (EtOH)	Sigma
H ₂ TF ₅ PP	Aldrich
Hexano	Synth
Hidróxido de amônio (NH ₄ OH 27% v/v)	Synth
Manganês metálico (Mn ⁰)	EEL
Ácido meta-cloroperbenzóico (m-CPBA) (77% de pureza)	Sigma

Metanol (MeOH) grau HPLC	Sigma
Mesitileno (MES)	Aldrich
Copolímero tribloco (P123)	Aldrich
Peneira molecular 4 Å	Sigma
Pentóxido de fósforo (P ₂ O ₅)	Merck
Iodosilbenzeno (PhIO) 90,9% de pureza (sintetizado a partir do Iodobenzenodiacetato)	Sigma
Solução HCl 1x10 ⁻² mol.L ⁻¹ feita a partir de solução de HCl 37%	Tedia
Solução HCl 1x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹ feita a partir de solução de HCl 37%	Tedia
Solução tampão fosfato 0,05 mol.L ⁻¹ (pH:3,5) feita a partir de fosfato de potássio dibásico e ácido fosfórico	Vetec
Tetraetilortosilicato (TEOS)	Acros
TLC Silica gel 60 F ₂₅₄ aluminium sheets (20 x 20 cm)	Merck
(Z)-ciclo-octeno	Acros

3.2. Equipamentos

- ✓ Evaporador Rotatório Büchi RE 121;
- ✓ Balança Analítica Metler AE 240;
- ✓ Células Hewlett Packard de quartzo (0,200 cm, 0,500 cm e 1,00 cm);
- ✓ Espectrofotômetro HP 8453 Diode Array acoplado a HP ChemStation;
- ✓ Chapa de aquecimento e agitação magnética Cornig - Hot Plate Stirrer – PC 351;
- ✓ Mufla EDG3P-S FC-2;

- ✓ Mufla EDG3P-S 1800;
- ✓ Difratorômetro de raios-X Siemens D5005;
- ✓ Centrífuga CentriBio X 1000 rpm;
- ✓ Agitador Mecânico Marconi MA1039;
- ✓ Bomba de vácuo Edwards;
- ✓ Ultrasonicador Unique USC1400;
- ✓ Espectrofotômetro de Infravermelho por Transformada de Fourier - Prestige21 Shimadzu;
- ✓ Espectrômetro de Reflectância Difusa HR2000+ equipado com fonte de luz DH-2000-BAL UV-Vis-NIR e usando fibra óptica posicionada verticalmente à 1,5 cm da amostra;
- ✓ Aparelho Micro-ondas Milestone – Star Synth;
- ✓ Cromatógrafo a gás Hewlett Packard CG System HP 6890 Series, acoplado a um detector de ionização de chama; coluna analítica HP-INNOWAX [30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno coberto com polietilenoglicol (0,25 µm de espessura)];
- ✓ Magnetômetro de Amostra Vibrante, EG&G Princeton Applied Research Vibrating Sample Magnetometer (VSM, 10 kOe);
- ✓ Microscópio eletrônico de varredura Zeiss EVO 50 – acoplado a espectrômetro de fluorescência de raios-X (energia dispersiva) IXRF Systems SphinX 130;
- ✓ Microscópio eletrônico de transmissão FEI TECNAI G2 F20 HRTEM – acoplado a espectrômetro de energia dispersiva de raios – X (EDS) (Universidade Federal de São Carlos);

- ✓ Cromatógrafo Líquido HPLC Waters e2695 Separation Module, com Detector de Arranjo de Fotodiodo Waters 2998; coluna analítica C18 μm (3,9 X 300 mm) com pré-coluna Nova-Pak[®] C18 4 μm (3,9 X 20 mm);
- ✓ Aparelho automatizado de sorção de gás Quantachrome Autosorb (Universidade Federal de Minas Gerais);

3.3. Metodologias

3.3.1. Tratamento prévio da *N,N*-dimetilformamida

O tratamento da DMF seguiu método adaptado de Armarego e Perrin [101]. Em um balão de vidro de 250 mL adicionaram-se 150 mL de DMF e ~ 2 g de K_2CO_3 (previamente seco em mufla por 24h a 180 °C) em sistema de destilação com coletor de frações. Deixou-se essa mistura sob agitação magnética a 80°C por um dia; após esse período a DMF foi destilada sob pressão reduzida. A primeira alíquota foi descartada, pois poderia apresentar água, mesmo que em pouca quantidade. Ao final do processo foram obtidos 100 mL de DMF tratada, que foram armazenados em frasco contendo peneira molecular 4Å.

3.3.2. Tratamento prévio do tolueno

Seguindo procedimento pré-estabelecido [101], 150 mL de tolueno foram adicionados em balão de vidro contendo ~ 2 g de K_2CO_3 previamente seco em mufla por 24h a 180°C; a mistura foi deixada sob agitação por 3 h. Em seguida a mesma foi filtrada para separar o K_2CO_3 do tolueno, e na sequência, o mesmo foi

transferido para um novo balão de vidro contendo P_2O_5 . Essa mistura foi deixada em sistema de destilação fracionada, sob agitação magnética por 24 h; passado 24 horas, iniciou-se a coleta do tolueno. Foram obtidos ao final do processo 100 mL de tolueno tratado, que foram armazenados em frasco contendo peneira molecular 4 Å.

3.3.3. Inserção de manganês(III) na porfirina H_2TF_5PP

A reação de inserção de Mn^{III} na porfirina H_2TF_5PP foi realizada seguindo método proposto por Herrmann e colaboradores [102], com algumas adaptações.

Para o procedimento utilizou-se como fornecedor de íons Mn^{III} o metal livre Mn^0 , que fora previamente tratado para purificar o mesmo de qualquer camada de óxido que pudesse estar presente em sua superfície. Para isso, o Mn^0 foi lavado com 3 porções de 10 mL de uma solução de HCl $0,01\text{ mol L}^{-1}$; em seguida o metal foi lavado com porções de H_2O até o pH da água de lavagem estabilizar em seu pH característico; por último, o metal foi lavado com 2 porções de 8 mL de DMF tratado previamente. Todas as lavagens foram feitas sob filtração à vácuo em funil de Büchner com placa porosa sinterizada.

Após o tratamento prévio, 0,140 g de Mn^0 foram adicionados em um balão de 3 bocas, juntamente com 20 mL de DMF e 0,070 g de porfirina H_2TF_5PP . A mistura foi mantida a $80^\circ C$, com agitação magnética e borbulhamento de argônio por 4 dias. O monitoramento da reação foi feito em TLC com placa de sílica gel 60, utilizando como fase móvel hexano:diclorometano (3:1). Nessa análise, a porfirina metalada tem maior interação com a fase estacionária (baixo valor de R_f),

comparado à porfirina base livre. Além do monitoramento por TLC, foi possível monitorar o andamento da reação por meio da perda de fluorescência característica das porfirinas base livre.

Sendo assim, ao final dos 4 dias de reação, quando já não era mais observada a presença de porfirina base livre tanto por TLC como pela perda de fluorescência, a mistura (porfirina metalada + manganês metálico em excesso) foi então transferida para um balão volumétrico simples e evaporada à pressão reduzida, a fim de secar todo o DMF presente. Uma vez seca, foi adicionado ao balão 10 mL de DCM para solubilizar a espécie porfirínica metalada $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})^2$, em seguida, a mistura foi submetida à filtração a vácuo para separar o manganês metálico em excesso. Uma vez separado o sólido metálico, foi borbulhado na solução contendo a porfirina metalada, uma pequena quantidade de vapor de HCl, para a troca de contra-íon por Cl^- e oxidação total das porfirinas contendo $\text{Mn}(\text{II})$ para $\text{Mn}(\text{III})^3$, obtendo-se a $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$. A solução foi então evaporada à pressão reduzida, obtendo-se 70 mg de $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$ (100% de rendimento). Para comprovar a metalação, a MnP foi caracterizada por UV-Vis.

3.3.4. Síntese dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$

A síntese dos catalisadores contendo em sua estrutura nanopartículas de magnetita incorporadas em sílica MCM-41, foi realizada em 5 etapas: síntese das

² Acredita-se que o contra-íon seja alguma espécie proveniente do solvente, podendo ser o próprio DMF;

³ Análises UV-Vis indicaram que havia ainda espécies $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$ sendo necessária a oxidação total para $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{TF}_5\text{PP})]\text{Cl}$;

nanopartículas, revestimento das nanopartículas com uma fina camada de sílica, obtenção dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$, funcionalização dos materiais com APTES e por fim, imobilização covalente da MnP. Tais etapas são detalhadas na sequência.

3.3.4.1. Síntese das nanopartículas de magnetita

Dos principais métodos utilizados para obtenção de nanopartículas, o empregado nesse trabalho, para a síntese das nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4), foi o método solvotermal assistido por radiação micro-ondas proposto por Zhang e colaboradores [103].

Seguindo tal metodologia, 0,80 g do P123 foram dissolvidos em 40 mL de EG, seguido pela adição de 1,0 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ e 3,6 g de CH_3COONa . A mistura foi agitada vigorosamente com bastão de vidro, até a completa solubilização dos sais e obtenção de uma mistura homogênea de coloração castanha. Em seguida, a mistura foi transferida para um tubo digestor, lacrada e submetida a aquecimento por radiação micro-ondas, por 30 min, sendo que este tempo compreendeu 10 min de rampa de aquecimento $\sim 25^\circ\text{C} \rightarrow 210^\circ\text{C}$ com potência de 800 W, e 20 min em temperatura fixa de 210°C com potência 600 W (Figura 17).

Ao término dos 30 min, deixou-se a mistura no tubo digestor resfriar-se naturalmente até atingir temperatura ambiente. Em seguida o tubo foi aberto e a mistura foi transferida para um bquer. Notou-se que a coloração castanha inicial da mistura, havia mudado para uma coloração negra, fornecendo fortes indícios de

que se tratavam das nanopartículas de Fe_3O_4 , uma vez que as mesmas possuem esse tipo de coloração.

Uma característica interessante dessas nanopartículas diz respeito às propriedades magnéticas que elas possuem, sendo assim, aproveitando este atributo, as nanopartículas de Fe_3O_4 foram separadas do meio reacional pelo uso de ímã. Em seguida as mesmas foram lavadas com EtOH (5 porções de 10 mL) e em seguida H_2O deionizada (10 porções de 10 mL). Após as lavagens as nanopartículas foram deixadas em dessecador por 3 dias.

Apesar das evidências de coloração e de resposta a estímulo magnético fornecerem fortes indícios de que o sólido obtido de fato era composto por nanopartículas de Fe_3O_4 , as mesmas foram submetidas à análise por DRX para comprovar sua obtenção.

Figura 17: Síntese das nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4)

3.3.4.2. Revestimento das nanopartículas com fina camada de sílica

Antes de se formar as estruturas mesoporosas em torno das nanopartículas de Fe_3O_4 , fez-se necessário revestir as mesmas com uma fina camada de sílica. O procedimento para o revestimento das nanopartículas seguiu método estabelecido por Xu e colaboradores [104], e foi realizado em duplicata. Nesse processo, 0,250 g de Fe_3O_4 foram dispersas em 50 mL de EtOH com o uso de ultrasonicador durante 30 min. Em seguida, as nanopartículas dispersas foram centrifugadas, e novamente dispersas, mas agora em 250 mL de uma mistura H_2O :EtOH (1:4), contendo 2,50 mL de NH_4OH (27% v/v). Deixou-se esse sistema em agitação mecânica por 20 min, em seguida, 80 μL ($3,6 \times 10^{-4}$ mol) de TEOS foram adicionados gota-à-gota. O sistema foi mantido em agitação mecânica por 6 h; ao término da reação, as nanopartículas recobertas $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2$ foram separadas do meio reacional com auxílio de ímã e lavadas primeiramente com EtOH (3 porções de 10 mL) e em seguida H_2O deionizada (5 porções de 10 mL) (Figura 18).

Figura 18: Formação de fina camada de sílica ao redor das nanopartículas de Fe_3O_4

3.3.4.3. Obtenção dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

O método de síntese dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ foi adaptado do procedimento de síntese da MCM-41, proposto por Ritter e colaboradores [105].

Síntese do compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$

As razões molares dos reagentes utilizados foram: 1 (TEOS) : 13,8 (NH_4OH) : 83,7 (H_2O) : 0,14 (CTAB). Primeiramente, as nanopartículas recobertas com sílica, preparadas na etapa anterior, foram dispersas em uma mistura contendo 52 mL de H_2O deionizada e 24 mL de NH_4OH (27% v/v); em seguida, 2,2 g de CTAB foram dissolvidos nessa mistura, com auxílio de agitação mecânica por uma hora, garantindo tempo suficiente para que as micelas se formassem e se organizassem. Posteriormente, foram adicionados lentamente, gota-à-gota, 10 mL de TEOS. Após toda adição do TEOS, o sistema foi deixado sob agitação por 3 h. Ao término das 3h, o gel que havia se formado foi transferido para um recipiente fechado e deixado envelhecer, em temperatura ambiente, por 24 h. O sólido obtido $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$, foi então filtrado à vácuo e lavado com H_2O deionizada (5 porções de 100 mL) (Figura 19).

Para remover o agente direcionador de estrutura CTAB, o sólido foi submetido a refluxo de EtOH em sistema Soxhlet durante duas semanas, deixando posteriormente o mesmo em dessecador por 3 dias. A remoção do CTAB foi avaliada por FT-IR

Síntese do compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

As razões molares dos reagentes utilizados foram: 1 (TEOS) : 13,8 (NH_4OH) : 64,5 (H_2O) : 0,13 (CTAB) : 0,13 (MES). Primeiramente, as nanopartículas recobertas com sílica, preparadas na etapa anterior, foram dispersas em uma mistura contendo 52 mL de H_2O deionizada e 24 mL de NH_4OH (27% v/v); em seguida, 2,2 g de CTAB foram dissolvidos nessa mistura, com auxílio de agitação mecânica. Quando todo o CTAB foi dissolvido, foram adicionados 0,85 mL de mesitileno (MES), deixando o sistema sob agitação por uma hora, garantindo tempo suficiente para que as micelas se formassem e se organizassem. Posteriormente, foram adicionados lentamente, gota-à-gota, 10 mL de TEOS. Após toda adição do TEOS, o sistema foi deixado sob agitação por 3 h. Ao término das 3h, o gel que havia se formado foi transferido para um recipiente fechado e deixado envelhecer, em temperatura ambiente, por 24 h. O sólido obtido $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$, foi então filtrado à vácuo e lavado com H_2O deionizada (5 porções de 100 mL) (Figura 19).

Para remover o agente direcionador de estrutura CTAB e o agente expensor de estrutura MES, o sólido foi submetido a refluxo de EtOH em sistema Soxhlet durante duas semanas, deixando posteriormente o mesmo em dessecador por 3 dias. A remoção do CTAB e do MES foi avaliada por FT-IR.

Figura 19: Obtenção dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

3.3.4.4. Funcionalização dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ com APTES

Para a funcionalização, 1,0 g do compósito ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ ou $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$) foram pesadas e dispersas em 50 mL de tolueno previamente tratado, em um balão de 3 bocas. Uma vez disperso todo o material, adicionaram-se $6,0 \times 10^{-5}$ mol de APTES. A mistura foi mantida a temperatura de 80°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética por 24 h (Figura 20). Ao final, os compósitos funcionalizados $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-NH}_2$ ou $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-NH}_2$, foram separados do meio reacional com ajuda de ímã, lavados com EtOH (3 porções de 50 mL) e deixadas posteriormente em dessecador por 3 dias.

Figura 20: Funcionalização dos compósitos com APTES

3.3.4.5. Imobilização covalente de MnP nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

A reação de imobilização seguiu método proposto por Battioni e colaboradores [106]. Para isso, os compósitos funcionalizados na etapa anterior foram adicionados em seus respectivos balões de vidro, contendo 50 mL de tolueno. Na sequência, foram adicionados à mistura $6,0 \times 10^{-6}$ mol de MnP. A mistura foi mantida a temperatura de 80°C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética por 48 h (Figura 21).

Essa reação de imobilização consistiu em uma reação de substituição nucleofílica aromática, em que os átomos de flúor presentes no anel benzênico da porfirina são substituídos pelos átomos de nitrogênio dos grupos amino do APTES imobilizando covalentemente a MnP, obtendo assim os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$.

A MnP que não imobilizou no compósito, foi extraída através de refluxo de EtOH em sistema Soxhlet durante 72 h, deixando posteriormente o sólido em

dessecador por 2 dias. A solução da extração foi analisada por UV-vis, a fim de quantificar a MnP que não ficou imobilizada, para o posterior cálculo do *loading* do material.

O *loading* do material, que se refere à quantidade de MnP que está presente em 1 g de material foi determinado para ambos os catalisadores, obtendo-se o valor de $7,0 \times 10^{-6}$ mol de MnP/g de SiO_2 para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $9,6 \times 10^{-6}$ mol de MnP/g de SiO_2 para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$. A determinação do *loading* é importante, pois é através do seu valor que se determina a quantidade de catalisador a ser pesado para realização dos estudos catalíticos.

Figura 21: Imobilização covalente da MnP nos compostos

Na Figura 22, são apresentadas as imagens de um dos catalisadores obtidos: à esquerda o catalisador em suspensão, e à direita o sistema foi agitado e em seguida submetido a um campo magnético (uso de ímã) por tempo de 10 s, evidenciando uma rápida e eficiente separação do material do seu meio reacional.

Figura 22: Separação magnética do catalisador

3.3.5. Caracterizações dos Materiais

3.3.5.1. Espectroscopia de absorção no UV-Vis

A confirmação da inserção de Mn(III) na H_2TF_5PP foi feita em um Espectrofotômetro HP 8453 Diode Array acoplado a HP ChemStation. Para isso uma pequena alíquota (ponta de capilar de vidro) foi retirada após o término da reação e solubilizada em 0,5 mL de solução de DCE. Em seguida preencheu-se com parte dessa solução, uma cubeta de quartzo de 0,200 cm. A amostra dentro da cubeta foi então levada para ser analisada no espectrofotômetro (o branco contendo apenas DCE foi previamente feito).

3.3.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura

A análise morfológica das nanopartículas de Fe_3O_4 foi realizada utilizando Microscópio eletrônico de varredura Zeiss EVO 50 – acoplado a espectrômetro de fluorescência de raios-X (energia dispersiva) IXRF Systems SphinX 130 e exigiu preparo prévio da amostra.

No preparo da amostra, pequena quantidade de nanopartículas de Fe_3O_4 foram adicionadas em um pequeno frasco, e suspensas em metanol grau HPLC, por cerca de 10 min, com auxílio de sonicador. A fim de se obterem boas imagens, deixou-se a maioria das partículas decantarem, e com auxílio de uma pipeta de Pasteur retiraram-se alíquotas do sobrenadante (nanopartículas em suspensão) que foram dispersas sobre uma lâmina de vidro. As lâminas foram então pulverizadas com ouro durante 80 s, e em seguida analisadas no microscópio. As análises foram obtidas com aceleração de 20 kV e ampliação máxima de 100.000 vezes.

3.3.5.3. Espectroscopia vibracional no Infravermelho por Transformada de Fourier

A eficiência na extração do surfactante CTAB e do agente expensor de poros MES foi analisada utilizando um Espectrofotômetro no Infravermelho por Transformada de Fourier - Prestige21 Shimadzu. Alíquotas (pontas de espátula) dos compósitos antes da extração e após a extração foram retiradas e dispersas em KBr. Após homogeneização dos compósitos no KBr, as patilhas foram montadas e submetidas a análise. A faixa de análise foi de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, com resolução de 2 cm^{-1} .

3.3.5.4. Difratometria de Raios-X

As análises de DRX foram realizadas em um difratômetro SIEMENS D5005 com ânodo de cobre (radiação $\text{Cu-K}\alpha$ em $1,541\text{ \AA}$). Os difratogramas foram obtidos com ângulos de incidência 2θ variando de 1° à 90° , com incremento de $0,02^\circ$ e tempos de integração de 1s.

3.3.5.5. Microscopia Eletrônica de Transmissão

A análise morfológica dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ foi realizada utilizando Microscópio eletrônico de transmissão FEI TECNAI G2 F20 HRTEM – acoplado a espectrômetro de energia dispersiva de raios – X (EDS) e exigiu preparo prévio da amostra.

No preparo, uma pequena quantidade do compósito foi adicionada em um pequeno frasco, e suspensa em metanol grau HPLC por cerca de 10 min, com auxílio de sonificador. Deixou-se a maioria das partículas do compósito decantarem, e com auxílio de uma micropipeta retirou-se alíquotas do sobrenadante, gotejando as mesmas sobre os suportes do tipo grade (mesh grids) feitas de cobre e níquel com 150 meshes, específicos para as análises de MET. As soluções nas grades foram deixadas em dessecador por 24 horas e posteriormente submetidas à análise. Foram obtidas imagens em campo claro e campo escuro.

3.3.5.6. Adsorção-dessorção de N_2

Isotermas de adsorção-dessorção de N_2 para os compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ foram obtidas utilizando aparelho automatizado de sorção de gás Quantachrome Autosorb, a 77,4 K. A área superficial de cada compósito foi determinada pelo método Brunauer-Emmett-Teller (BET) [107]. A distribuição de tamanho de poros e o volume total de poros de cada compósito foi determinada a partir do ramo da isoterma de adsorção usando o método de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) [108]. Outros parâmetros texturais foram obtidos o método α -plot [109].

3.3.5.7. Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM)

A análise do comportamento magnético das nanopartículas de Fe_3O_4 e dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ foi realizada utilizando o equipamento EG&G Princeton Applied Research Vibrating Sample Magnetometer. As medidas foram realizadas variando o campo magnético aplicado de -10 à 10 kOe.

3.3.5.8. Espectroscopia de Reflectância Difusa no UV-Vis

A análise da imobilização da MnP nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ foi feita utilizando Espectrômetro de Reflectância Difusa HR2000+ equipado com fonte de luz DH-2000-BAL UV-Vis-NIR. Nessa análise, alíquotas (ponta de espátula) dos compósitos contendo MnP ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$) e sem MnP ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$) foram dispersas em óxido de magnésio, até tornar a mistura homogênea. Em seguida, uma por vez, cada amostra foi inserida em compartimento ausente de luz e através de um orifício a fibra óptica foi posicionada verticalmente à 1,5 cm da amostra e coletada a medida.

3.3.6. Catálise com (Z)-ciclo-octeno

Na reação de epoxidação do substrato (Z)-ciclo-octeno com os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, foi utilizado

o PhIO como agente doador de oxigênio e o bromobenzeno como padrão interno, obedecendo-se as seguintes proporções 1:100:6140 (MnP:PhIO:Substrato).

Foram utilizados 200 μL do substrato (Z)-ciclo-octeno, 600 μL de solvente DCE, 5 μL de bromobenzeno e 6,05 mg de PhIO (valor já considerando pureza 90,9 %). As catálises foram realizadas em um frasco de reação com tampa rosqueada e septo de silicone-teflon, com agitação mecânica e em presença de ar. A reação foi monitorada até que o rendimento na epoxidação se estabilizasse, ou seja, atingisse seu máximo. Os produtos de reação foram analisados por CG.

3.3.6.1. Estudo de reciclagem com (Z)-ciclo-octeno

No estudo de reciclagem, as condições utilizadas em cada ciclo de reação (consumo total do PhIO) foram às mesmas adotadas na seção 3.3.6. Após cada ciclo de reação, os catalisadores foram recuperados com auxílio de ímã, lavados três vezes com metanol (2 mL) e secos em estufa à 60°C por 30 minutos. Os produtos de reação foram analisados por CG.

3.3.7. Catálise com ciclo-hexano

Na reação de oxifuncionalização do ciclo-hexano com os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, foi utilizado o PhIO como agente doador de oxigênio e o bromobenzeno como padrão interno, obedecendo-se as seguintes proporções 1:10:6163 (MnP:PhIO:Substrato).

Foram usados 200 μL do substrato ciclo-hexano, 600 μL de solvente razão DCE:ACN (1:1), 2 μL de bromobenzeno e 0,73 mg de PhIO (valor já considerando pureza 90,9 %). A catálise foi realizada em um frasco de reação com tampa rosqueada e septo de silicone-teflon, que permaneceu sob agitação mecânica, temperatura ambiente e em presença de ar. A reação foi monitorada durante 24 h e os produtos de reação foram analisados por CG.

3.3.8. Estudo de oxidação do fármaco Mirtazapina

As reações de oxidação da mirtazapina foram realizadas utilizando os catalisadores heterogêneos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ e também o catalisador em meio homogêneo MnP, visto que este último também não fora ainda estudado em reações de oxidação deste fármaco. As reações foram realizadas utilizando como agente doador de oxigênio PhIO ou m-CPBA, obedecendo-se as seguintes proporções 1:40:20 (MnP:Oxidante:Fármaco). Estas proporções foram baseadas em trabalho desenvolvido por Mac Leod et al. [110]. Este último oxidante foi incorporado no procedimento de catálise, visto que estudos preliminares indicaram que o PhIO não foi um bom oxidante para oxidação da mirtazapina.

Foram realizadas primeiramente as catálises em meio homogêneo adotando as seguintes quantidades: 1253 μL de solução de MnP ($4,78 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$), 5,80 mg de PhIO ou 5,37 mg de m-CPBA e 3,18 mg do fármaco. As massas dos oxidantes já consideram suas respectivas purezas. O volume total da reação foi completado com DCE até a marca de 1,5 mL.

As catálises foram realizadas em um frasco de reação com tampa rosqueada e septo de silicone-teflon, com agitação mecânica e em presença de ar. Alíquotas de 50 μL foram retiradas do frasco de reação após 24 h. O fármaco e os metabólitos foram extraídos das alíquotas antes de serem injetados no cromatógrafo. Para isso, foi adicionado em cada alíquota, 500 μL de hexano e 500 μL de fase móvel. A mistura bifásica formada foi agitada e a parte inferior da mistura (fase móvel) foi então retirada e diluída em mais 500 μL de fase móvel.

Após extração, os produtos de reação foram analisados por HPLC (*High-performance liquid chromatography*), com coluna e pré-coluna de separação C18, fase móvel constituída de 17% ACN e 83% tampão fosfato (0,05 mol.L⁻¹, pH:3,5), fluxo de 1mL/min e temperatura de aproximadamente 21°C. Foram injetados 50 μL da amostra no cromatógrafo.

O fármaco (MTZ) e os produtos de reação (8-OHM e DMM) foram analisados por comparação com os tempos de retenção dos respectivos padrões. Os rendimentos para cada produto foram quantificados considerando a quantidade de oxidante inicial adicionado e foram determinados através de curva de calibração previamente construída para cada metabólito. O fármaco e metabólitos foram disponibilizados pelo Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes Guimarães e Prof^a. Dr^a. Pierina Sueli Bonato, ambos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP (FCFRP-USP).

Uma vez realizado as catálises em meio homogêneo, selecionou-se o oxidante que apresentou melhores resultados em ambiente homogêneo (m-CPBA), para ser aplicado nas reações com os catalisadores heterogêneos. As quantidades adotadas

foram: 85,7 mg do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ ou 62,6 mg do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, 5,37 mg do oxidante m-CPBA e 3,18 mg do fármaco. O volume total das reações foram completadas com DCE até 1,5 mL.

As catálises também foram realizadas em um frasco de reação com tampa rosqueada e septo de silicone-teflon, com agitação mecânica e em presença de ar. Aliquotas de 50 μL foram retiradas em tempo de 24 h de reação, e após extração, os produtos de reação foram analisados por HPLC. O procedimento de extração, separação cromatográfica, identificação e quantificação foram os mesmos das catálises em meio homogêneo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análise da inserção de manganês(III) na porfirina H₂TF₅PP

A metalação com manganês(III) na porfirina H₂TF₅PP, foi uma reação heterogênea de inserção de metal. Diferentemente de uma reação homogênea, onde a espécie química fornecedora do íon de interesse deve ser solúvel no solvente de reação, na reação heterogênea utiliza-se uma espécie química que seja insolúvel no solvente de reação, por exemplo, metais livres, sais e óxidos insolúveis. Neste caso em específico, utilizou-se o metal livre Mn⁰.

A vantagem da reação heterogênea frente à reação homogênea, é que na primeira, a espécie insolúvel que não reagiu pode ser separada do meio contendo a MeP, utilizando uma simples filtração, ficando o metal retido no papel de filtro; já na segunda, seria necessário correr a mistura em coluna cromatográfica para separar a MeP da espécie fornecedora do metal de interesse. A desvantagem da reação heterogênea, no caso, utilizando um metal livre, diz respeito ao maior tempo despendido para a reação de metalação, uma vez que o metal deve passar do seu estado de oxidação 0 (zero) para o estado de oxidação +3. No caso desse trabalho, a reação durou 4 dias, um tempo considerado bom, visto que as reações desse tipo chegam a durar de 3 à 7 dias.

Como descrito na etapa 3.3.3, a reação pôde ser monitorada por TLC e pela observação da perda de fluorescência vermelha da porfirina. O princípio químico da TLC está na interação do analito com a fase estacionária, que pode ser maior ou menor dependendo da sua estrutura química. No caso da porfirina (base livre e

metalada), esperasse que a porfirina base livre tenha um valor de R_f maior comparado à porfirina metalada, o que foi observado na prática (R_f não metalada = 0,33; enquanto que R_f metalada = 0,03).

Essa característica observada na TLC está relacionada à carga total que cada uma das estruturas possui. Sabe-se que a fase estacionária utilizada (sílica gel) apresenta uma densidade de carga negativa em sua estrutura, e como a porfirina base livre possui uma estrutura com carga total 0, a mesma interage pouco com a fase estacionária, sendo mais facilmente eluída pelo solvente de arraste; já na porfirina metalada, o metal por ter número de oxidação +3, vai conferir à estrutura uma carga total +1, possibilitando uma interação mais efetiva com a fase estacionária, observando pouco deslocamento pelo solvente de arraste.

Já no monitoramento por observação da perda de fluorescência vermelha, o princípio envolvido está na capacidade das porfirinas base livre em emitirem esse tipo de fluorescência quando excitadas por radiação ultravioleta. As porfirinas base livre ao serem excitadas para um nível de maior energia, sofrem decaimento radiativo, dissipando o excesso de energia na forma de emissão de luz por fluorescência.

Para algumas porfirinas, como a H_2TF_3PP , quando um metal é inserido em seu anel porfirínico, novos níveis de energia são formados, por conta das interações entre os orbitais do metal e o estado excitado de menor energia da porfirina (estado singlete π^*). Essas novas interações acabam proporcionando decaimentos não radiativos, dissipando o excesso de energia, não mais na forma de emissão de luz, mas sim na forma de calor. Deste modo, quando ocorre a inserção de metal na

porfirina, a fluorescência é suprimida, indicando que ocorreu a metalação; no caso deste trabalho, após os 4 dias de reação não foi mais observado a fluorescência vermelha característica de porfirina base livre.

Apesar do monitoramento por TLC e pela fluorescência fornecerem bons indicativos de que a inserção de Mn(III) ocorreu, a porfirina metalada foi caracterizada por espectroscopia de UV-Vis. A análise por UV-Vis confirma a metalação, uma vez que o espectro eletrônico da porfirina base livre H_2TF_5PP e da porfirina metalada $[Mn(TF_5PP)]Cl$ são bastante distintos.

A porfirina H_2TF_5PP possui simetria D_{2h} , apresentando uma intensa banda de absorção na região de 411 nm, conhecida como banda B ou banda Soret, além de outras quatro bandas de menor intensidade, na região de 480-700 nm, conhecidas como bandas Q (Figura 23). Estas absorções são originadas de transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$, que ocorrem nas ligações conjugadas do anel macrociclo porfirínico [111; 112].

Quando Mn(III) é coordenado ao anel macrociclo, a metaloporfirina passa para uma simetria D_{4h} . Como resultado, a banda Soret desaparece, surgindo bandas de grande intensidade na região de 330-500 nm. Além disso, são observadas duas bandas próximas à região das bandas Q (Figura 23). Essa alteração observada no espectro de absorção, está relacionada às interações que ocorrem entre os orbitais $d\pi$ do Mn(III) e os orbitais π^* da porfirina [113]. Os orbitais $d\pi$ do manganês possuem simetria e energia adequadas para interagir com os orbitais π^* da porfirina, perturbando o sistema conjugado da porfirina, o que resulta nas alterações observadas nos espectros da Figura 23.

Figura 23: Espectro eletrônico da porfirina base livre H_2TF_5PP e porfirina metalada $[Mn(TF_5PP)Cl]$ (Solvente de análise: dicloroetano)

4.2. Análise morfológica das nanopartículas de magnetita

As análises morfológicas das nanopartículas de Fe_3O_4 foram realizadas por MEV.

As micrografias são apresentadas na Figura 24.

Figura 24: Micrografias de MEV das nanopartículas de Fe_3O_4

As micrografias da Figura 24 mostram que as nanopartículas de magnetita apresentam considerável regularidade na distribuição de tamanho das mesmas, apresentando diâmetros de aproximadamente 100 nm. A partir das micrografias também é possível notar uma uniformidade morfológica, com nanopartículas predominantemente esféricas.

Tais resultados possibilitam concluir que o método de síntese adotado, o método solvotermal assistido por radiação micro-ondas, proposto por Zhang e

colaboradores [103], foi bastante promissor, possibilitando uma reação mais homogênea (radiação possibilita aquecimento uniforme) e um processo cinético mais rápido (maior velocidade de nucleação) [103], garantindo a uniformidade morfológica e regularidade no diâmetro das mesmas.

Neste método, partiu-se do sal hidratado $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, como fornecedor dos íons Fe^{3+} . Parte dos íons Fe^{3+} foram então reduzidos à Fe^{2+} pelo etilenoglicol (agente redutor), sob radiação de micro-ondas. O acetato de sódio foi adicionado nessa reação para atuar como um assistente na reação de oxirredução e também proporcionar aumento na estabilização eletrostática das nanopartículas de magnetita, evitando a aglomeração das mesmas [114]; além do acetato de sódio, o copolímero P123 foi adicionado com a mesma função, evitar a aglomeração das nanopartículas de magnetita.

4.3. Análise da eficiência da extração do CTAB e MES

A eficiência na extração do surfatante CTAB e do agente expensor de poros MES foi analisada FT-IR. Na Figura 26 e Figura 25 são mostrados os espectros de FT-IR para os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$, antes e depois da extração do CTAB e MES por Soxhlet.

Em ambas imagens podemos identificar alguns dos modos vibracionais que são comuns à sílica: estiramento assimétrico Si-O-Si (1080 cm^{-1}), vibração angular Si-OH (960 cm^{-1}) e estiramento simétrico Si-O-Si (800 cm^{-1}). A banda larga observada entre $3000\text{-}3600 \text{ cm}^{-1}$ em ambas as figuras, é atribuída aos grupos hidroxila da água e aos grupos silanóis (Si-OH) da sílica; a banda em

aproximadamente 1640 cm^{-1} é atribuída à deformação fora do plano do grupo hidroxila.

Figura 25: Espectros de FT-IR do material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (a) antes e (b) após a extração do CTAB

Figura 26: Espectros de FT-IR do material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (a) antes e (b) após a extração do CTAB e MES

Nos espectros referentes aos materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ antes da extração por Soxhlet (traçado negro da Figura 25 e Figura 26, respectivamente), é possível identificar facilmente bandas em aproximadamente $2800\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$, referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico de ligações -C-H de grupos -CH_2 e -CH_3 , e banda em aproximadamente 1540 cm^{-1} , referente a estiramentos -CH_3 . Tais estiramentos são atribuídos respectivamente, à presença do surfatante CTAB que possui grupos -CH_2 e -CH_3 em sua estrutura e à presença de MES que possui também estiramentos -CH_3 (Figura 27). O MES possui estiramento em aproximadamente 1600 cm^{-1} , no entanto seu estiramento é sobreposto pelo estiramento do grupo hidroxila do silanol que acontece em aproximadamente 1640 cm^{-1} .

CTAB

Mesitileno

Figura 27: Representação da molécula de CTAB e da molécula do MES

Já no espectro referente aos materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ após a extração por Soxhlet (traçado vermelho da Figura 25 e Figura 26, respectivamente), não se observa mais as bandas referentes

aos estiramentos das ligações -C-H dos grupos -CH₂ e -CH₃ do CTAB e MES, indicando que a extração tanto do CTAB como do MES via Soxhlet aconteceu e o material não possui mais, no interior de seus mesoporos, a presença do surfatante e do expansor. Embora o desaparecimento das bandas relacionadas aos estiramentos dos grupos -CH₂ e -CH₃ tenham desaparecido após o Soxhlet, uma identificação mais eficaz da extração do MES seria analisar se a banda em 1600 cm⁻¹ desapareceu, no entanto, como já relatado, ocorre uma sobreposição desta com a banda relacionada ao grupo hidroxila do silanol, dificultando sua confirmação.

A eliminação desses agentes do interior dos mesoporos é essencial, para que os mesmos encontrem-se desobstruídos, para que o APTES e consequentemente a MeP, possam estar presentes também no interior dos mesoporos da MCM-41, e não somente em sua superfície (local de maior probabilidade). Além disso, a presença do CTAB e do MES pode comprometer a eficiência catalítica do catalisador, uma vez que as moléculas de CTAB e MES podem participar como substratos nas reações de oxidação.

4.4. Análises de DRX da Fe₃O₄ e dos compósitos Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41 e Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E)

Na Figura 28, são apresentados os difratogramas com ângulos de incidência 2θ entre 20° e 90°, obtidos para as nanopartículas de Fe₃O₄ e para os compósitos Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41 e Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E).

Figura 28: Difratogramas com ângulos de incidência 2θ entre 20° e 90° , das nanopartículas de Fe_3O_4 e dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

Analizando o difratograma da Figura 28 A para as nanopartículas de Fe_3O_4 , percebe-se uma série de picos 2θ característicos (31° , $35,4^\circ$, 43° , 53° , 57° , 63° e 74°), que estão de acordo com o esperado para o padrão de difração da magnetita (JCPDS 19-0629), indicando que ocorreu a formação da estrutura cristalina da magnetita (sistema de cristalização cúbico de face centrada).

Quanto à presença de outros óxidos, pode-se dizer que a magnetita que foi sintetizada não apresenta contaminação por hematita ($\alpha\text{-Fe}_3\text{O}_4$) e goethita (FeOOH), uma vez que as linhas de difração para esses compostos não aparecem no difratograma. Já para a maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), não se pode confirmar se a mesma está presente como contaminante no material, pois tanto magnetita como maghemita apresentam picos de difração nas mesmas regiões 2θ . Embora a

contaminação com maghemita seja possível, sua presença não compromete a obtenção de compósitos magnéticos, visto que a maghemita também é magnética, tal como a magnetita.

Ainda na Figura 28 as análises dos difratogramas referentes aos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (Figura 28 B e C, respectivamente) mostram que estão presentes os principais padrões de difração observados para as nanopartículas de Fe_3O_4 , indicando que as mesmas não sofreram qualquer alteração estrutural durante a síntese do compósito; além dos padrões típicos da magnetita, observa-se ainda a presença de um halo de difração na região abaixo de $2\theta = 35^\circ$. Esse halo de difração é indicativo da presença de uma maior quantidade de material amorfo, que pode ser atribuída à presença da sílica mesoporosa MCM-41.

Nas condições de varredura da amostra (2θ entre 20° e 90°), não é possível observar padrão de difração (picos de difração) para a sílica mesoporosa MCM-41, e o que se observa é apenas esse halo de difração. Contudo, sabe-se que os materiais mesoporosos, tal como a MCM-41, são formados em torno de estruturas micelares organizadas, e desta forma devem apresentar algum ordenamento cristalino em nível molecular.

A partir da técnica de DRX em ângulos 2θ abaixo de 10° é possível observar picos de difração bem definidos, característicos de alguns materiais mesoporosos, tal como a MCM-41, que apresenta uma distribuição periódica dos canais hexagonais monodirecionados. Sendo assim, são apresentados na Figura 29 e Figura 30, os difratogramas com ângulos de incidência 2θ entre 1° e 10° para os

compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$, a fim de identificar se a estrutura da MCM-41 foi mantida durante o processo de síntese dos compósitos.

Figura 29: Difratoograma, com ângulos de incidência 2θ entre 1° e 10°, para o compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$

Figura 30: Difratoograma com ângulos de incidência 2θ entre 1° e 10°, para o compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

Analisando os difratogramas da Figura 29 e Figura 30, observam-se quatro picos de difração referentes aos planos de difração (100), (110), (200) e (210), sendo que em ambos, o plano (100) é o principal plano de difração (mais intenso pico de difração). Os valores aproximados de 2θ desses planos para os compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1: Valores aproximados 2θ dos planos de difração observados para os compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

Planos (hkl)	$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$		$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	
	2θ	(hkl)/100	2θ	(hkl)/100
100	2,28°	1	1,87°	1
110	3,94°	1,72 ₈	3,21°	1,71 ₆
200	4,52°	1,98 ₂	3,76°	2,01 ₀
210	5,99°	----	5,00°	---

Nota-se pela análise da Tabela 1 que as posições 2θ para os planos de difração (100), (110) e (200) seguem praticamente a sequência 1: $3^{1/2}$: 2, respectivamente. Esta sequência foi observada por Beck e colaboradores [90] e indica a presença de um arranjo periódico hexagonal (poro rodeado por seis poros vizinhos); sendo assim, com os dados obtidos por DRX pode-se concluir que a estrutura hexagonal de arranjo de poros da MCM-41 foi mantida para ambos os compósitos.

Ainda analisando a Tabela 1, percebe-se que ocorreu um deslocamento dos valores de 2θ comparando ambos os compósitos, sendo que os valores 2θ observados para o compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ são inferiores em relação

ao compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$; essa diferença está associada à expansão dos poros provocada pelo mesitileno [115] (Figura 31).

Figura 31: Representação da ação do mesitileno na expansão dos poros da MCM-41 (adaptado de [115])

Sabe-se pela Lei de Bragg que o ângulo θ é inversamente proporcional à distância entre os planos de rede de uma determinada amostra. Com a incorporação do mesitileno como agente expansor de poros, espera-se um aumento nas distâncias interplanares da fase de sílica MCM-41 e consequente diminuição dos ângulos de incidência 2θ .

Tal afirmação é corroborada ao se determinar o parâmetro de rede a_0 (distância entre os centros dos poros) e a distância interplanar (d_{100}) de ambos os compósitos [116] (Figura 32). Os valores de d_{100} e a_0 podem ser obtidos pelas seguintes equações:

$$d_{100} = \lambda / \sin 2\theta \qquad a_0 = 2 d_{100} / (3)^{1/2}$$

Figura 32: Distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0) da MCM-41

Utilizando as equações mencionadas, foram encontrados para os compósitos os seguintes valores de distância interplanar d_{100} , e parâmetro de rede a_0 :

Tabela 2: Valores de distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0) para os compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

	$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$	$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$
d_{100}	3,87 nm	4,72 nm
a_0	4,46 nm	5,45 nm

Como já esperado, os valores de distância interplanar e parâmetro de rede são maiores para o compósito sintetizado com o agente expensor de poros. De acordo com a sua função, o agente expensor promoveu um alargamento do diâmetro dos canais da MCM-41, ou seja, um alargamento do diâmetro de poro do material, o que resultou em maiores valores de d_{100} e a_0 para o compósito $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$.

4.5. Análise morfológica dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ por MET

A morfologia dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ foi determinada por MET. As micrografias de campo claro e escuro são apresentadas na Figura 33, Figura 34 e Figura 35.

Figura 33: Micrografias de MET mostrando os canais unidirecionais da MCM-41 presentes nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (imagens A e B) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (imagens C e D)

Figura 34: Micrografias de MET mostrando o arranjo hexagonal dos poros da MCM-41 presentes nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (imagens C e D) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (imagens A e B)

Figura 35: Micrografias de MET dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (imagens B e D) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ (imagens A e C) mostrando a presença das nanopartículas de Fe_3O_4

As micrografias mostram que a estrutura da MCM-41 com seus canais unidirecionais e arranjo hexagonal de poros foi mantida durante a síntese dos compósitos. Além disso, a Figura 35 mostra a presença das nanopartículas de Fe_3O_4 nos compósitos (regiões mais densas da imagem). Nota-se pelas imagens que as nanopartículas não estão homogeneamente distribuídas na matriz de MCM-41, mas sim formando aglomerados.

4.6. Análises de adsorção-dessorção de nitrogênio

A técnica de adsorção-dessorção de N_2 é uma técnica importante quando se trabalha com materiais porosos. A partir desta técnica é possível obter informações a respeito do tamanho e volume de poros, área superficial e espessura da parede do catalisador, além de informações quanto à homogeneidade e organização dos poros. A Figura 36 mostra as isotermas de adsorção-dessorção de N_2 para os compósitos $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)$.

Figura 36: Isotermas de adsorção-dessorção de N_2 para os compósitos $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)$ (curvas inferiores adsorção; curvas superiores dessorção)

Apesar da baixa resolução das isotermas, é possível confirmar pela Figura 36 que em ambos os materiais, $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)$, as isotermas apresentadas são do tipo IV (Figura 37), característica de materiais mesoporosos conforme classificação

proposta pela IUPAC [117]. Esse tipo de isoterma pode ser dividida em 4 regiões, sendo que cada região representa um processo específico de adsorção: região I - ocorre inicialmente adsorção de gás nas regiões de baixa pressão relativa ($10^{-5} \leq P/P_0 \leq 0,02$) com preenchimento da região microporosa do material, no caso da Figura 36 a primeira região não aparece indicando saturação dos microporos rapidamente; região II - na sequência ocorre aumento linear do volume devido à adsorção de gás na monocamada e posteriormente nas multicamadas dos mesoporos e superfície; região III – o aumento do volume em pressões relativas intermediárias ($0,25 \leq P/P_0 \leq 0,5$) acontece juntamente com o fenômeno de condensação capilar que ocorre nos mesoporos primários (poros cilíndricos uniformes), o adsorbato no estado líquido preenche os mesoporos primários até o ponto em que a inclinação da curva diminui formando um patamar quase horizontal ($0,5 \leq P/P_0 \leq 0,7$); por fim, região IV - o aumento do volume adsorvido a pressões relativas altas ($P/P_0 > 0,7$) está associado à adsorção na multicamada e/ou à condensação de líquido nos mesoporos secundários (outros tipos de poros que não são mesoporos primários).

A Figura 36 exibe ainda para ambos os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$, o fenômeno de histerese que ocorre devido à estrutura dos mesoporos. As histereses observadas na Figura 36 podem ser classificadas segundo a IUPAC [117] como histereses do tipo H I, (Figura 37).

Figura 37: Tipos de isotermas e histereses de adsorção-dessorção de N₂ segundo classificação proposta pela IUPAC [Figura adaptada de 117]

O fenômeno de histerese pode ser explicado pelo fato de que a evaporação de gás condensado durante o processo de dessorção não ocorre tão facilmente quanto no processo de adsorção, o que aumenta as chances de ocorrerem processos de recondensação capilar. No caso de gases adsorvidos em microporos, os mesmos formam geralmente uma monocamada de adsorção e durante o processo de dessorção são facilmente evaporados. Já no caso de materiais mesoporosos, os gases formam multicamadas de adsorção e durante o processo de dessorção, há uma alta probabilidade de ocorrerem processos de recondensação, dificultando a saída dos gases, ocorrendo assim o fenômeno de histerese (Figura 39).

Nota-se pela Figura 36 que o material Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E) apresenta em maior proporção o fenômeno de histerese, devido ao maior diâmetro dos mesoporos provocado pela incorporação do agente expansor (Figura 38). Com

poros maiores, há formação mais expressiva das multicamadas de gás, que irão provocar, por conseguinte, maior processo de recondensação capilar durante a dessorção, resultando em maior fenômeno de histerese (Figura 39).

Figura 38: Distribuição gaussiana de diâmetro de poros dos materiais

Figura 39: Representação da formação das multicamadas de gás adsorvido em um material **A)** com poros pequenos e **B)** com poros grandes

Tanev e Pinnavaia [118] propuseram os termos “mesoporosidade da estrutura-confinada” e “mesoporosidade textural” para explicar as propriedades de sorção de materiais mesoporosos. Ambos os termos são equivalentes aos termos

“mesoporos primários” e “mesoporos secundários”, respectivamente, e para efeito de simplificação, serão adotados a partir deste momento, os termos propostos por Tanev e Pinnavaia, para explicar as isotermas de N₂.

Segundo os autores, a mesoporosidade da estrutura-confinada é atribuída à porosidade contida dentro dos canais uniformes que foram originados a partir da estrutura micelar, e sua extensão é proporcional ao diâmetro dos canais, no caso da sílica MCM-41.

Os valores da mesoporosidade da estrutura-confinada podem variar de acordo com o comprimento da cadeia alquílica do surfatante ou pela adição de auxiliares orgânicos. Ela pode ser identificada nas isotermas, a partir da adsorção na região entre $0,1 \leq P/P_0 \leq 0,5$, sendo que informações qualitativas sobre esse tipo de mesoporosidade podem ser obtidas a partir da altura e inclinação da isoterma nessa região. Quanto maior a altura e inclinação, maior e mais definida será a mesoporosidade da estrutura-confinada.

Já a mesoporosidade textural é atribuída, segundo Tanev e Pinnavaia, aos espaços vazios surgidos de intra-agregados não cristalinos e pelos espaços formados pelos contatos inter-partículas. A presença da mesoporosidade textural é verificada, segundo os autores, pelo surgimento de histerese bem definida na região entre $0,5 \leq P/P_0 \leq 1,0$ e é influenciada principalmente pelo tamanho, forma e número de contatos interfaciais dentro dos agregados. Quanto menor a cadeia alquílica do surfatante utilizado, maior a mesoporosidade textural [118].

A partir da Figura 36 é possível indicar que a mesoporosidade da estrutura-confinada para o material Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41 ocorre na região entre $0,1 \leq$

$P/P_0 \leq 0,3$ e com menor altura e inclinação, enquanto que para o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ a mesma é indicada na região entre $0,15 \leq P/P_0 \leq 0,4$ e com maior altura e inclinação, indicando que este último apresenta maior e mais bem definida a mesoporosidade da estrutura-confinada. Essas diferenças observadas estão relacionadas à diferença de diâmetro de poros dos materiais, que segundo Tanev e Pinnavaia [118], quanto maior o diâmetro, maior e mais bem definida será a mesoporosidade da estrutura-confinada. Como o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ apresenta maior diâmetro de poros do que o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ (Figura 38), as observações obtidas das isotermas são contundentes.

As histereses observadas na região entre $0,8 \leq P/P_0 \leq 1,0$ para o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e na região entre $0,4 \leq P/P_0 \leq 1,0$ para o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ correspondem à mesoporosidade textural dos materiais. A partir destes dados, nota-se claramente que o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ apresenta maior “loop” de histerese, correspondendo, portanto, a uma maior mesoporosidade textural deste material em relação ao material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$.

De acordo com os dados de mesoporosidade textural obtidos, pode-se inferir que a incorporação do agente expensor de poros na síntese do material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ além de proporcionar o aumento do tamanho de poros, promoveu também aumento na mesoporosidade textural do material.

A partir de tais resultados, o uso do agente expensor mostrou-se uma estratégia bastante interessante para se obter tamanho de poros maiores em materiais de mesma classe, sem ocorrer perda significativa na mesoporosidade textural.

O uso de surfatantes de cadeia alquílicas grandes é mais frequentemente usado com esse objetivo de aumento de poros, contudo Tanev e Pinnavaia [118] relatam que tal procedimento ocorre com perda significativa na mesoporosidade textural do material. A perda de mesoporosidade textural pode afetar o acesso à região da mesoporosidade da estrutura-confinada (poros dos canais) e provocar limitações difusionais que podem afetar, por exemplo, as propriedades catalíticas dos materiais.

Os dados quantitativos sobre a mesoporosidade da estrutura confinada e mesoporosidade textural dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ encontram-se na Tabela 3, e corroboram com interpretações qualitativas das isotermas realizadas anteriormente.

Tabela 3: Parâmetros texturais dos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ obtidos pelas análises de sorção de N_2

Material	S_t^a (m^2g^{-1})	S_{Estr}^a (m^2g^{-1})	S_{Text}^a (m^2g^{-1})	V_t^a (cm^3g^{-1})	V_{Estr}^a (cm^3g^{-1})	V_{Text}^a (cm^3g^{-1})
$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$	1103	985	118	0,518	0,365	0,153
$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$	897	692	205	0,588	0,402	0,186

^a A área superficial total (S_t) foi corrigida para P/P_0 : 0,4; a área superficial da mesoporosidade da estrutura confinada (S_{Estr}) foi determinada em P/P_0 : 0,7. A área superficial da mesoporosidade textural (S_{Text}) foi determinada da diferença entre S_t e S_{Estr} . O volume total de poros (V_t) foi determinado pelo método BJH. O volume da mesoporosidade da estrutura confinada (V_{Estr}) foi determinado em P/P_0 : 0,7. O volume da mesoporosidade textural (V_{Text}) foi determinado da diferença entre V_t e V_{Estr} .

Os valores obtidos de área superficial total são relativamente grandes, o que torna os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

“Manganesoporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

adequados para aplicações em catálise. O material com poros expandidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ apresentou, assim como esperado pela interpretação qualitativa das isotermas, maior volume de mesoporosidade da estrutura confinada e volume de mesoporosidade textural que o material com poros não expandidos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$). Além disso, as áreas superficiais de mesoporosidade da estrutura confinada e textural para o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ são menores que o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$, como era de se esperar, uma vez que a área superficial é inversamente proporcional ao tamanho de poro.

Outros parâmetros texturais dos materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros texturais dos materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$ obtidos pelas análises de sorção de N_2

Material	$S_{\text{BET}}^{\text{a}}$ (m^2g^{-1})	D_{P}^{b} (nm)	W_{T}^{c} (nm)
$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$	774	2,48	1,98
$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}(\text{E})$	768	3,03	2,42

^a S_{BET} : área superficial específica obtida pelo método BET; ^b D_{P} : diâmetro de poros determinado pelo método BJH; ^c W_{T} : espessura da parede do poro determinado pela subtração do parâmetro a_0 (obtido no DRX) pelo diâmetro de poros (D_{P});

A partir dos dados observados na Tabela 4, nota-se que de fato o agente expensor proporcionou um aumento relativo no diâmetro de poros de aproximadamente 22 % em relação ao sistema sintetizado sem a incorporação do agente expensor de poros ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$).

4.7. Análise do comportamento magnético das nanopartículas de Fe_3O_4 e dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$

O comportamento magnético das nanopartículas de Fe_3O_4 e dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ foi determinado por VSM (Figura 40). A magnetização de saturação (M_s) observada para os materiais Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ foi de 38,06, 34,73 e 32,28 emu g^{-1} , respectivamente. Os menores valores de M_s observados para os catalisadores, quando comparado com as nanopartículas de Fe_3O_4 puras é devido ao recobrimento de sílica (diamagnética), que reduz o valor de magnetização por meio das interações dipolares magnéticas [119]. Além disso, a magnetização de saturação observada para as nanopartículas de Fe_3O_4 puras é menor do que os valores normalmente observados para outras nanoestruturas de magnetita [120], o que pode estar relacionado à uma baixa cristalinidade do sólido sintetizado, bem como a presença de remanescentes orgânicos (EG e P123) na superfície das partículas.

Figura 40: Curvas de magnetização: (a) nanopartículas de Fe_3O_4 , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$.

No entanto, tanto para as nanopartículas de Fe_3O_4 puras como para os catalisadores ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$), os valores obtidos de magnetização são suficientes para favorecer a recuperação dos materiais em suspensões líquidas, através da aplicação de campo magnético externo. Além disso, o comportamento ferrimagnético das nanopartículas de Fe_3O_4 é mantido nos três casos, uma vez que todas as amostras apresentaram curvas não lineares e reversíveis, com coercividade e magnetização remanescente negligenciáveis.

4.8. Análise da MnP imobilizada nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$

Espectros de RD UV-Vis (Figura 41) indicaram que a MnP foi imobilizada nos compósitos magnéticos. Comparado com os espectros dos materiais sem MnP ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$), os espectros dos materiais contendo MnP ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$) exibiram uma intensa banda que pode ser atribuída à MnP presente (466 e 464 nm, respectivamente) (Figura 41). O espectro UV-Vis da MnP em DCE apresentou banda em 478 nm (Figura 41, inserção), logo é possível notar que a banda observada para os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ apresentou um deslocamento para o azul (efeito hipsochrômico), comparado com a MnP em solução (de 477 para 466 e 464 nm, respectivamente), além disso foi observado para a MnP imobilizada, um alargamento do máximo de absorção. Alguns estudos têm mostrado que o deslocamento e o alargamento dos sinais em porfirinas ou sistemas similares (ftalocianinas) imobilizados são provavelmente decorrentes de distorções do anel macrociclo provocado pelo suporte e de interações dos elétrons π da porfirina com grupos presentes na superfície do suporte, por exemplo, interações com grupos hidroxila de suportes constituídos por sílica [121,122,123].

Figura 41: Análises de RD UV-Vis da MnP imobilizada nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$, e o espectro UV-Vis da MnP em solução (inserção na figura)

4.9. Resultados catalíticos com hidrocarbonetos

Tanto o estudo de epoxidação do (Z)-ciclo-octeno quanto o estudo de oxifuncionalização do ciclo-hexano foram realizados utilizando como fonte de oxigênio o oxidante PhIO. Trata-se de um doador simples de oxigênio (apenas um átomo de oxigênio é transferido), que gera diretamente a espécie ativa $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$.

4.9.1. Epoxidação do (Z)-ciclo-octeno

O estudo de epoxidação do (Z)-ciclo-octeno foi realizado com a finalidade de se obter informações acerca da acessibilidade do substrato e do oxidante ao sítio catalítico (MnP) imobilizado nos compósitos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e

$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$. Neste estudo, o produto esperado da reação foi o ciclo-octenóxido (Figura 42). Os rendimentos catalíticos obtidos para cada catalisador são apresentados na Figura 43.

Figura 42: Produto esperado na reação de epoxidação do (Z)-ciclo-octeno utilizando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$

Figura 43: Estudo da influência do tempo de reação na epoxidação do (Z)-ciclo-octeno utilizando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ e PhIO como doador de oxigênio Razão: MnP:PhIO:Substrato (1:100:6140)/Solvente: DCE

De acordo com a Figura 43, o rendimento máximo de epóxido alcançado para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ foi de 77% em 90 min de reação,

“Manganêsporfirina imobilizada em compósito magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

enquanto que para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ o rendimento máximo de epóxido foi de 93% em 80 min. Foram realizados ainda dois controles: um correspondente a reação sem a presença de catalisador (rendimento máximo de 7%) e outro correspondente à reação com compósito sem conter a MeP (rendimento máximo de 19%)

Tais resultados mostram que o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ foi mais eficiente na oxidação do (Z)-ciclo-octeno. Esse fato pode ser atribuído ao tamanho de poros maiores para esse sistema do que para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ (ver seção 4.6). Com os mesoporos da MCM-41 maiores, tanto a acessibilidade do substrato e oxidante ao sítio catalítico (MnP) como a saída dos produtos de reação são facilitadas, o que leva à rendimentos catalíticos maiores em intervalos de tempos menores. Já com os mesoporos da MCM-41 menores, como é o caso do sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$, tanto substrato como oxidante encontram dificuldade no acesso ao sítio catalítico, além disso a saída dos produtos de oxidação pode ser dificultada, comprometendo a rápida disponibilidade do sítio catalítico para nova reação.

Outro fator que pode influenciar no maior rendimento de epóxido para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, é a mesoporosidade textural (espaços formados por intra-agregados e contatos interpartículas), como discutido na seção 4.6. O catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ apresentou maior mesoporosidade textural, e segundo Tanev e Pinnavaia [118], o aumento deste parâmetro, aumenta o processo difusional de moléculas grandes, tais como os hidrocarbonetos, aumentando assim as propriedades catalíticas do sistema.

Apesar de não ser possível confirmar com precisão a localização das MnPs nos compósitos devido à dificuldade em se obter um procedimento de síntese que garanta uma imobilização localizada das MnPs e também de técnicas acessíveis que informem a localização das mesmas, é possível inferir que as MnPs se encontram imobilizadas nos mesoporos, porém, sem comprovação se é na região dos canais da MCM-41 ou na região intra-agregados e interpartículas.

Se considerarmos que durante o procedimento de síntese, todas as MnP fossem imobilizadas na parte externa em ambos os compósitos, podemos supor que independentemente do tipo de compósito (expandido ou não expandido), os resultados catalíticos seriam pouco afetados pela estrutura do compósito, obtendo-se rendimentos de epóxido muito próximos. No entanto, os resultados obtidos, indicam que uma considerável parcela das MnPs (ou até mesmo todas) foram imobilizadas nos mesoporos, o que corrobora na aplicação dos hidrocarbonetos como sonda estrutural dos catalisadores.

Em suma, embora os catalisadores tenham apresentado rendimentos distintos, no conjunto, ambos os sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ apresentaram boa eficiência catalítica, demonstrando que a formação da espécie ativa $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$ foi efetiva.

Quanto às estabilidades dos catalisadores, os mesmos foram avaliados a partir de repetições consecutivas da reação de epoxidação do (Z)-ciclo-octeno, em vários ciclos de 24 h (Figura 44).

Figura 44: Estudo de reciclagem dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@MCM-41-MnP$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@MCM-41(E)-MnP$, utilizando como substrato o (Z)-ciclo-octeno e PhIO como oxidante (ciclos de reciclagem de 24 horas)

Foram realizados um total de 8 ciclos de reação para os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@MCM-41-MnP$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@MCM-41(E)-MnP$, alcançando um número total de *turnover* (TON) de 421 e 590, respectivamente. O rendimento de epóxido para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@MCM-41(E)-MnP$ se manteve alto para os 8 ciclos, indicando a possibilidade de reúso deste catalisador. Já o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@MCM-41-MnP$ apresentou perda significativa a partir do 5º ciclo.

A fim de compreender a perda significativa na catálise para o sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@MCM-41-MnP$ e verificar processos de auto-oxidação e/ou desativação, foram realizadas análises de RD UV-Vis e DRX para o catalisador

$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ antes do início da reação e após o oitavo ciclo de reação.

Comparando ambos os espectros de RD UV-Vis (Figura 45 (a)) nota-se que a banda intensa em 466 nm, típica para sistemas MnP, não desapareceu após o oitavo ciclo de reação, indicando que não ocorreram processos de auto-oxidação e/ou desativação para a MnP. Nas análises de DRX (Figura 45 (b)), o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ apresentou diminuição na sua cristalinidade após o oitavo ciclo de reação, sugerindo que ocorreu algum dano no arranjo periódico hexagonal da MCM-41. Neste sentido, é possível que o acesso ao sítio catalítico tenha sido comprometido, diminuindo assim a atividade catalítica do sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$, como observado após o oitavo ciclo (Figura 44).

Figura 45: Análises do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ antes e após o 8º ciclo de reação: (a) RD UV-Vis e (b) DRX

4.9.2. Oxifuncionalização do ciclo-hexano

No estudo de oxifuncionalização do ciclo-hexano, o interesse é voltado para a reatividade dos sítios de reação frente à catálise com substratos mais inertes (ex. alcanos) e à seletividade do catalisador frente aos produtos de oxidação possíveis. A partir desses estudos pode-se analisar a influência do suporte inorgânico no perfil catalítico do catalisador, bem como o comportamento biomimético do

mesmo. Neste estudo, o principal produto esperado da reação foi o ciclo-hexanol, no entanto, também poderia ocorrer a formação de ciclo-hexanona (Figura 46). Os rendimentos catalíticos obtidos na oxifuncionalização do ciclo-hexano são apresentados na Tabela 5.

Figura 46: Produtos esperados na reação de oxifuncionalização do ciclo-hexano utilizando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$

Tabela 5: Rendimentos catalíticos para a reação de oxifuncionalização do ciclo-hexano em 24 horas de reação, empregando os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ e PhIO como doador de oxigênio
Razão: MnP:PhIO:Substrato (1:10:6163)/ Solvente: DCE:ACN (1:1)

Catalisador	% C _{ol}	% C _{ona}	Razão C _{ol} /C _{ona}
MnP	40,0	24,0	1,66
$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$	12,0	---	12,0
$\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$	29,0	---	29,0

C_{ol}: ciclo-hexanol; C_{ona}: ciclo-hexanona

Analisando a Tabela 5, é possível identificar que o catalisador em meio homogêneo (MnP), apresentou taxas maiores de conversão do ciclo-hexano em seus respectivos produtos (ciclo-hexanona e ciclo-hexanol), comparado com a MnP ancorada nos compósitos magnéticos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$). No entanto, o fato desses catalisadores serem

de fácil recuperação, torna os mesmos atraentes para uso, mesmo apresentando baixos rendimentos catalíticos no estudo com substratos mais inertes, além disso, uma análise mais detalhada aponta que o resultado catalítico apresentado, não compromete a eficiência dos catalisadores heterogêneos quanto à capacidade dos mesmos em mimetizar a atividade das enzimas do P450.

Sabe-se que o mecanismo de hidroxilação de alcanos no P450 envolve processos de recombinação de oxigênio que favorecem a formação de álcoois [124,125,14]. A formação dessas espécies só é possível porque o P450 previne que haja o escape de radical, evitando assim a formação de cetonas. Com base nessas considerações, pode-se dizer que o produto biomimético do P450 em uma hidroxilação de alcanos é o álcool formado; sendo assim, para um catalisador sintético apresentar comportamento biomimético do P450 na reação com alcanos, o mesmo deve favorecer a produção de álcoois.

Analisando mais atentamente a Tabela 5 nota-se que apesar da catálise em meio homogêneo apresentar maior eficiência na oxidação do ciclo-hexano, o sistema produz mais ciclo-hexanona do que o produto biomimético ciclo-hexanol. Quando comparamos as razões C_{ol}/C_{ona} entre o catalisador homogêneo (MnP) e os catalisadores heterogêneos ($Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41-MnP$ e $Fe_3O_4@nSiO_2@MCM-41(E)-MnP$), nota-se claramente que os sistemas heterogêneos, embora apresentem menores rendimentos, são totalmente seletivos para o ciclo-hexanol do que o sistema em meio homogêneo. Tais resultados indicam que os catalisadores heterogêneos se comportam como modelos do P450 na oxidação do ciclo-hexano.

Sabe-se que é típico em sistemas contendo MnPs, ocorrerem perdas de seletividade devido à maior tendência que esses sistemas possuem em favorecer o escape de radical da “gaiola de solvente” (*cage*) (ver seção 1.2.1). Sendo assim, quando comparamos os resultados entre o sistema homogêneo e os sistemas heterogêneos, pode-se inferir que a melhora na seletividade de formação do álcool para os sistemas heterogêneos, é dada pela contribuição do suporte inorgânico ($\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ ou $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$). Provavelmente, o suporte inorgânico promove a criação de um microambiente que favorece os processos de recombinação de oxigênio, dificultando que espécies radicalares escapem do *cage* e participem de reações secundárias indesejadas (ex. reações radicalares). De acordo com o que foi discutido na seção 4.9.1 sobre as catálises com (Z)-ciclo-octeno, pode-se inferir que esse microambiente é formado muito provavelmente no interior dos mesoporos da MCM-41 (dentro dos canais e/ou nos espaços intra-agregados e interpartículas) e não em sua superfície externa.

Quando comparamos a eficiência catalítica entre os dois sistemas heterogêneos, nota-se que o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ apresentou menor rendimento de produto álcool (12%) do que o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ (29%); tal diferença está associada também aos parâmetros texturais dos catalisadores (mesoporosidade textural e tamanho de poros).

Assim como ocorreu com o (Z)-ciclo-octeno, a maior mesoporosidade textural e o maior tamanho de poros podem favorecer processos difusionais que facilitam o acesso do substrato e do oxidante ao sítio catalítico e a saída dos produtos de

reação, disponibilizando mais rapidamente o sítio para nova reação. Essa qualidade resulta em melhores rendimentos na catálise em um mesmo intervalo de tempo, tal como o observado para o sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}\text{-MnP}$.

4.10. Estudos com o fármaco Mirtazapina

4.10.1. Eficiência da separação dos metabólitos

Antes de realizar as catálises, foi preciso estabelecer metodologia de separação do fármaco e metabólitos por HPLC, além da construção de curvas analíticas para os dois metabólitos padrões (8-OHM e DMM).

A metodologia adotada baseou-se em trabalho realizado com mirtazapina metabolizada por enzimas P450 in vitro [126]. A melhor condição de separação do fármaco e dos metabólitos foi realizada em coluna de separação C18, com fase móvel constituída de 17% de ACN e 83% de tampão fosfato 0,05 mol.L⁻¹ (pH:3,5), fluxo de 1 ml/min e temperatura de aproximadamente 21 °C . O cromatograma com a melhor condição é apresentado na Figura 47.

Figura 47: Separação cromatográfica do fármaco MTZ e metabólitos padrões 8-OHM e DMM (Condições de separação: coluna de separação C18, fase móvel 17% ACN e 83% tampão fosfato 0,05 mol.L⁻¹ (pH:3,5), fluxo 1 ml/min, temperatura ~21 °C)

Uma vez obtido boa resolução na separação do fármaco e seus metabólitos, foram construídas curvas analíticas para os metabólitos 8-OHM e DMM. A Figura 48 e Figura 49, mostram as respectivas curvas juntamente com seus coeficientes angular e linear.

Figura 48: Curva analítica para o metabólito 8-OHM

Figura 49: Curva analítica para o metabólito DMM

4.10.2.Oxidação do fármaco mirtazapina

O estudo de oxidação de fármacos visa avaliar o comportamento biomimético do catalisador frente à ação das enzimas do P450. Uma das principais características para um catalisador ser considerado biomimético do P450 na oxidação de fármaco, é ele produzir os mesmos metabólitos que são produzidos quando o fármaco é metabolizado pelas enzimas do P450. No entanto, é preciso estar ciente que o catalisador pode apresentar comportamento biomimético quando oxida um determinado fármaco, mas isso não significa que ele é biomimético para todos os outros fármacos ou outras moléculas, sendo que o contrário também se faz verdadeiro.

Além do tipo de substrato, as condições de catálise, tais como, tipo de solvente, tipo de espécie oxidante e uso de co-catalisadores, podem influenciar no caráter biomimético dos sistemas catalíticos. Com base nessas considerações, os resultados catalíticos para as catálises em meio homogêneo são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Rendimentos catalíticos para a oxidação da mirtazapina utilizando o catalisador homogêneo MnP, em tempo de reação de 24 h. Razão MnP:Oxidante:Substrato (1:40:20); Solvente de reação: DCE.

Catalisador	Oxidante	% DMM	% 8-OHM
MnP	PhIO	----	---
	m-CPBA	56,3	---

Os resultados indicam que a MnP na presença do oxidante m-CPBA mostrou-se mais eficiente na oxidação da mirtazapina do que na presença do PhIO. Os

resultados da Tabela 6 mostram ainda que a catálise com MnP foi seletiva para a formação do produto DMM. Este produto é um dos dois principais metabólitos produzidos no organismo humano pelas enzimas do P450, além de ser o metabólito responsável pelo efeito farmacológico da MTZ. Sendo assim, pode-se inferir que a MnP apresentou, nas condições de estudo, atividade biomimética do P450 para catálise com MTZ, além de ótima seletividade para o produto com efeito farmacológico.

Já os resultados catalíticos para com os catalisadores heterogêneos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ não apresentaram rendimentos catalíticos para os dois principais produtos gerados em estudos com enzimas P450, o produto DMM e o produto 8-OHM, indicando assim que os sistemas, nas condições preliminares deste estudo, não exibiram característica biomimética das enzimas P450. No entanto, os catalisadores heterogêneos promoveram a formação de uma espécie com tempo de retenção em aproximadamente 24 min (Figura 50). O pico relacionado à este tempo de retenção apresenta espectro no UV-Vis similar ao espectro da MTZ, indicando que o mesmo pode ser um produto derivado da MTZ (Figura 51).

A partir da análise e comparação do tempo de retenção dos metabólitos padrões e dos picos originados das catálises, confirma-se que o pico surgido em tempo de retenção de ~24 min difere dos produtos DMM e 8-OHM (reações controle foram realizadas a fim de confirmar se o respectivo pico não era nenhum interferente oriundo dos sistemas heterogêneos).

Figura 50: Comparação dos tempos de retenção dos (A) padrões, com os produtos gerados na catálise com (B) Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41(E)-MnP e (C) Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41-MnP

Figura 51: Espectros no UV-Vis para A) fármaco MTZ e B) metabólito desconhecido (Solvente de análise: dicloroetano)

Sabe-se que a MTZ possui três principais metabólitos, DMM, 8-OHM e *N*-óxido-mirtazapina, sendo assim, acredita-se que o pico em ~24 min possa ser deste último metabólito. Além disso, a área relativa do produto em relação à MTZ foi maior para o catalisador expandido $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ como mostra a Figura 50, indicando a influência dos parâmetros texturais no perfil catalítico.

Para confirmar se de fato a *N*-óxido-mirtazapina é o metabólito gerado, seria necessário adquirir o padrão para a identificação e quantificação do mesmo ou

realizar o isolamento para posterior identificação por técnicas como espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear. Se o metabólito obtido não for a *N*-óxido-mirtazapina, pode-se inferir que o mecanismo de ação da MnP esteja sendo afetado pelo suporte inorgânico, favorecendo a formação de uma espécie distinta das esperadas.

5. CONCLUSÕES

As sínteses dos catalisadores heterogêneos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, considerados inéditos, foram realizadas com sucesso. Análises de UV-Vis e RD UV-Vis confirmaram a metalação da porfirina e a imobilização da MnP nos compósitos magnéticos.

Análises DRX, MEV, MET confirmaram a presença de Fe_3O_4 e que a mesma se encontra dispersa na malha de MCM-41 de modo não homogêneo, além disso, confirmou-se também que a estrutura hexagonal de arranjo de poros da MCM-41 foi mantida em ambos os catalisadores. Os parâmetros d_{100} e a_0 obtidos pelo DRX foram maiores para o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ indicando que o agente expensor de poros (mesitileno) realizou sua função esperada, ou seja, promoveu um alargamento do diâmetro dos canais da MCM-41.

A indicação da expansão dos poros foi confirmada pelas análises das isotermas de adsorção-dessorção de N_2 . Quantificações pelo método BJH revelaram diâmetro de poros 24,8 Å e 30,3 Å para os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$, respectivamente. Dados obtidos por BET revelaram valores de área superficiais relativamente grandes, $774 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ e $768 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ para os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$, respectivamente, o que torna esses sistemas adequados para aplicações em catálise. Os dados de isoterma revelaram que o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)}$ apresentou maior mesoporosidade textural (espaços intra-agregados e inter-partículas); essa característica aumenta os processos difusionais que, por conseguinte, facilitam o acesso à região da mesoporosidade da estrutura-confinada

(poros dos canais), afetando, por exemplo, as propriedades catalíticas dos materiais.

Os resultados catalíticos de epoxidação do (Z)-ciclo-octeno utilizando PhIO revelaram que ambos os sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ apresentaram boa eficiência catalítica, demonstrando que a formação da espécie ativa $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$ foi efetiva. No entanto, ao compararmos ambos os sistemas, o formado por $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, apresentou maiores taxas de conversão do substrato em produto, sendo este fato, atribuído ao tamanho de poros maiores e maior mesoporosidade textural para esse sistema.

Os dados de reciclagem com (Z)-ciclo-octeno e PhIO, revelaram que o sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ foi mais estável apresentando em 8 ciclos de reciclagem um número total de *turnover* de 590 contra 421 para o sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$.

Os resultados catalíticos para a oxifuncionalização do ciclo-hexano revelaram que ambos os sistemas, embora tenham apresentado menores rendimentos em relação ao estudo da MnP em meio homogêneo, são totalmente seletivos para o produto biomimético ciclo-hexanol (razão $C_{\text{ol}}/C_{\text{ona}}$, 1,66, 12 e 29 para MnP, $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$, respectivamente) indicando que os catalisadores heterogêneos se comportam como modelos do P450 nesse tipo de oxidação. Tal fato pode ser atribuído à contribuição do suporte inorgânico que promoveu a criação de um microambiente que favorece os processos de recombinação de oxigênio, dificultando que espécies radiculares

escapem do *cage* e participem de reações secundárias indesejadas que diminuam a seletividade.

Os resultados catalíticos para oxidação do fármaco mirtazapina utilizando MnP em meio homogêneo e os oxidantes PhIO ou m-CPBA indicaram que o m-CPBA foi mais eficiente como oxidante, visto que as catálises com PhIO não produziram nenhum dos metabólitos de interesse. A catálise utilizando m-CPBA como oxidante foi totalmente seletiva para a formação do produto DMM (56,3%), que é um dos dois principais metabólitos produzidos pelas enzimas P450 no organismo humano. Os resultados indicam que a MnP apresentou, nas condições de estudo, caráter biomimético do P450 para catálise com MTZ, além de ótima seletividade para o produto com efeito farmacológico.

Os resultados catalíticos para oxidação do fármaco mirtazapina utilizando os catalisadores heterogêneos $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41-MnP}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@\text{MCM-41(E)-MnP}$ e m-CPBA como oxidante não apresentaram rendimentos catalíticos para os produtos DMM e 8-OHM, indicando assim, que os sistemas, nas condições preliminares deste estudo, não exibiram característica biomimética das enzimas P450.

No entanto, os catalisadores heterogêneos promoveram a formação de um produto diferente da DMM e da 8-OHM. Acredita-se que tal produto possa ser a *N*-óxido-mirtazapina, contudo, é preciso realizar a separação e identificação deste metabólito para confirmação. Caso o produto não seja a *N*-óxido-mirtazapina, pode-se inferir que o mecanismo de ação da MnP esteja sendo afetado pelo suporte inorgânico, favorecendo a formação de uma espécie distinta das esperadas.

APÊNDICE 1

PROPRIEDADES MAGNÉTICAS E OS TIPOS DE MAGNETISMO

As propriedades magnéticas de um determinado material são originadas essencialmente do momento magnético orbital e momento magnético de spin (Figura 52) [127]. Esses momentos magnéticos são provenientes do movimento dos elétrons do material [128]. O momento magnético orbital tem origem no movimento translacional que o elétron executa em torno do núcleo atômico, enquanto que o momento magnético de spin, é originado do movimento rotacional que o elétron executa em seu próprio eixo [127,128]. A contribuição dos momentos magnéticos orbital e de spin de cada elétron determina o momento magnético do elétron. A soma vetorial de todos os momentos magnéticos eletrônicos determina o momento magnético do átomo.

Figura 52: Composição do momento magnético eletrônico: momento magnético de spin e momento magnético orbital (Figura adaptada de [127]).

Sendo assim, como os materiais são feitos de átomos, logo, todos os materiais apresentam momento magnético. No entanto, nem todos os materiais exibem o mesmo magnetismo e o mesmo comportamento magnético frente à aplicação de um campo magnético externo.

Quando o momento magnético de todos os elétrons encontram-se orientados de modo que eles se cancelam um ao outro, os átomos de um determinado material passam a não exibir momento magnético resultante, logo o momento magnético resultante do material é nulo ($\mu = 0$). Se um campo magnético externo é aplicado sobre esse material, ele irá induzir a formação de momento magnético, no entanto, a magnitude do momento magnético induzido será extremamente pequeno, e com orientação oposta àquela do campo externo aplicado. Esse tipo de comportamento recebe o nome de **diamagnetismo** e apresenta susceptibilidade magnética menor que zero [127].

Um outro tipo de condição é quando os momentos magnéticos de todos os elétrons encontram-se orientados de modo que o cancelamento é somente parcial, no entanto, os momentos magnéticos atômicos são orientados aleatoriamente, de modo que o momento magnético resultante do material é também nulo ($\mu = 0$). Se um campo magnético externo é aplicado num material com esse tipo de condição, os dipolos magnéticos atômicos tendem a se alinhar paralelamente no mesmo sentido que o campo magnético externo, ampliando assim a magnitude do campo magnético total. Esse tipo de comportamento recebe o nome de **paramagnetismo** e apresenta susceptibilidade magnética maior que 1 [127].

Figura 53: Tipos de magnetismo que podem ocorrer nos materiais.

Existem ainda materiais, principalmente os metálicos, que apresentam momento magnético resultante não nulo ($\mu \neq 0$) mesmo na ausência de um campo magnético externo. Esse tipo de comportamento recebe o nome de **ferromagnetismo**. A existência de materiais ferromagnéticos, sugere que os momentos magnéticos eletrônicos encontram-se arranjados regularmente, resultando em um alinhamento paralelo dos dipolos magnéticos atômicos [127].

Embora os tipos mais comuns de magnetismo sejam, diamagnetismo, paramagnetismo e ferromagnetismo, alguns materiais podem apresentar ainda

antiferromagnetismo ou **ferrimagnetismo**. Ambas as condições são semelhantes, pois em ambos os casos os momentos magnéticos atômicos encontram-se antiparalelamente alinhados, no entanto, no antiferromagnetismo as magnitudes desses momentos magnéticos atômicos são iguais, de modo que eles se cancelam, gerando uma resultante de momento magnético nula ($\mu = 0$), já no ferrimagnetismo as magnitudes dos momentos magnéticos é não nula ($\mu \neq 0$) exibindo momento magnético mesmo na ausência de um campo magnético externo [127]. A força magnética dos materiais ferrimagnéticos é geralmente menor que sólidos puramente ferromagnéticos.

Os materiais que exibem ferrimagnetismo são principalmente os óxidos magnéticos conhecidos como ferritas. As propriedades magnéticas desses materiais decorrem da existência de íons como Fe, Mg e Co na estrutura cristalina do sólido [127,128]. Um exemplo de ferrita magnética é a magnetita (Fe_3O_4) [129] que foi o composto utilizado neste trabalho.

NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS

Materiais ferrimagnéticos, tal como a magnetita, podem ser obtidos em diversos tamanhos, e é o rígido controle das dimensões do material, que irá permitir que se atinja a condição de superparamagnetismo.

Em materiais ditos estendidos, ou seja, sólidos com grande quantidade de átomos (sólidos macroscópicos), existem regiões onde os momentos magnéticos encontram-se alinhados em mesma direção. À estas regiões, dá-se o nome de domínios magnéticos (Figura 54) [127]. Cada domínio é separado por uma

interface, de modo que os momentos magnéticos vão sofrendo mudança gradual de direção (Figura 54). Essas interfaces recebem o nome de paredes de domínio, e podem ser modificadas, por exemplo, pela aplicação de um campo magnético externo. Com a aplicação de campo externo, os domínios magnéticos tendem a adotar a mesma direção e sentido do campo aplicado, logo, domínios magnéticos favoráveis ao campo tendem a aumentar, enquanto que dos domínios contrários ao campo tendem a diminuir (Figura 55, curva ascendente da histerese).

Figura 54: Representação dos domínios magnéticos (regiões com momentos magnéticos alinhados num mesmo sentido, (setas pretas)) e as paredes de domínio (linhas laranjas).

Quando todos os domínios magnéticos do material adotam a mesma direção e sentido do campo magnético externo, diz-se que o material está saturado em magnetização, sendo que esta propriedade é denominada Magnetização de saturação (M_s) (Figura 55). Quando o campo magnético externo é retirado, os domínios que eram contrários ao campo externo tendem a retornar à sua posição inicial, no entanto, devido ao forte acoplamento dos domínios magnéticos no mesmo sentido que o campo externo aplicado, o material passa a exibir uma magnetização residual (magnetização remanescente, B_R) (Figura 55). É este o campo que fica nos chamados ímãs permanentes. Para remover essa magnetização

é preciso aplicar um campo externo contrário a fim de tornar a magnetização remanente nula. Essa condição é obtida quando se atinge o chamado campo coercivo ($-H_c$) (Figura 55). O campo aplicado para se atingir essa condição se chama coercividade [127].

Figura 55: Representação da magnetização de saturação de um material (curva ascendente da histerese), do campo coercivo ($-H_c$), da magnetização residual (B_R) e de material com coercividade nula (material superparamagnético) (curva tracejada azul) (Figura adaptada de [127]).

A coercividade é um parâmetro dependente do tamanho de partícula do material [127]. Quando reduzimos as dimensões de um material, por exemplo, a redução do diâmetro das partículas de magnetita, a existência de multidomínios magnéticos sofre também diminuição (Figura 56). Se continuarmos a reduzir o tamanho das partículas, chegará um momento em que as partículas atingirão o chamado tamanho crítico ou diâmetro crítico (D_p) (Figura 56). Abaixo desse tamanho as partículas passam a ser constituídas de apenas um domínio magnético

(monodomínio) e a coercividade dessas partículas passa a ser nula, de modo que ao se retirar o campo magnético externo, a magnetização do material seja zero, não apresentando portanto magnetização residual (Figura 55) [127]. Quando uma partícula atinge essa condição, ela é denominada de partícula superparamagnética. No caso das partículas de magnetita, o diâmetro crítico estimado é 128 nm [129].

Figura 56: Formação de monodomínio magnético em função da redução do tamanho de partícula

REFERÊNCIAS

- [1]. SHELDON, R. A. **Oxidation Catalysis by Metalloporphyrins: A Historical Perspective**. In. SHELDON, R. A. (ed.), *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*. New York: Marcel Dekker Inc., 1994.
- [2]. DE MONTELLANO, P. R. O. **Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry**. New York: Kluwer Academic/Plenum, 2005.
- [3]. RYDBERG, P.; SIGFRIDSSON, E.; RYDE, U. On the role of the axial ligand in heme proteins: a theoretical study. **J Biol Inorg Chem**, v. 9, p. 203-223, 2004.
- [4]. WATANABE, Y.; NAKAJIMA, H.; UENO, T. Reactivities of Oxo and Peroxo Intermediates Studied by Hemoprotein Mutants. **Acc. Chem. Res.**, v. 40, p. 554-562, 2007.
- [5]. HERSLETH, H.; RYDE, U.; RYDBERG, P. Structures of the high-valent metal-ion haem-oxygen intermediates in peroxidases, oxygenases and catalases. **J Inorg Biochem**, v. 100, p. 460-476, 2006.
- [6]. DENISOV, I. G. et al. Structure and Chemistry of Cytochrome P450. **Chem. Rev.**, v. 105, p. 2253-2277, 2005.
- [7]. ROAT-MALONE, R. M. **Bioinorganic Chemistry**. New Jersey: Wiley-Interscience, 2007.
- [8]. POCHAPSKY, S. S.; POCHAPSKY, T. C.; WEI, J. W. A Model for Effector Activity in a Highly Specific Biological Electron Transfer Complex: The Cytochrome P450cam-Putidaredoxin Couple. **Biochemistry**, v. 42, p. 5649-5656, 2003.
- [9]. DENISOV, I. G.; SLIGAR, S. G. **Cytocrome P450 Enzymes**. In. KADISH, K. M., SMITH, K. M. GUILARD, R. (ed.), *Handbook of Porphyrin Science*. Singapore: World Scientific, v. 5, 2010.
- [10]. MANSUY, D.; BATTIONI, P. **Cytochrome P450 Model Systems**. In. SHELDON, R. A. (ed.), *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994.
- [11]. MANSUY, D. A brief history of the contribution of metalloporphyrin models to cytochrome P450 chemistry and oxidation catalysis. **C. R. Chim.**, v. 10, p. 392-413, 2007.
- [12]. DE MONTELLANO, P. R. O. Hydrocarbon Hydroxylation by Cytochrome P450 Enzymes. **Chem. Rev.**, v. 110, p. 932-948, 2010.
- [13]. NAM, W. High-Valent Iron(IV)-Oxo Complexes of Heme and Non-Heme Ligands in Oxygenation Reactions. **Acc Chem Res**, v. 40, p. 522-531, 2007.
- [14]. MEUNIER, B.; DE VISSER, S. P.; SHAIK, S. Mechanism of Oxidation Reactions Catalyzed by Cytochrome P450 Enzymes. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 3947-3980, 2004.

- [15]. POULOS, T. L. et al. The 2.6-Å Crystal Structure of *Pseudomonas putida* Cytochrome P-450. **J Biol Chem**, v. 260, p. 16122-16130, 1985.
- [16]. DAWSON, J. H. Probing Structure-Function Relations in Heme-Containing Oxygenases and Peroxidases. **Science**, v. 240, p. 433-439, 1988.
- [17]. SHAIK, S. et al. Theoretical Perspective on the Structure and Mechanism of Cytochrome P450 Enzymes. **Chem Rev**, v. 105, p. 2279-2328, 2005.
- [18]. GROVES, J. T. The bioinorganic chemistry of iron in oxygenases and supramolecular assemblies. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 100, p. 3569-3574, 2003.
- [19]. GROVES, J. T.; HAN, Y. Z. **Models and mechanisms of cytochrome P450 action** In: DE MONTELLANO, P.R.O.(ed.) *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*. 2. ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publisher, 1995.
- [20]. GROVES, J. T. et al. Studies of the hydroxylation and epoxidation reactions catalyzed by synthetic metalloporphyrins. Models related to the active oxygen species of cytochrome P-450. **Adv. Chem. Ser. Series**, v. 191, p. 277-289, 1980.
- [21]. MANSUY, D. Activation of alkanes: the biomimetic approach. **Coord Chem Rev**, v. 125, p. 129-142, 1993.
- [22]. LOHMANN, W.; KARST, W. Biomimetic modeling of oxidative drug metabolism. **Anal Bioanal Chem**, v. 391, p. 79-96, 2008.
- [23]. OTHMAN, S. et al. Hydroxylation of diclofenac: an illustration of the complementary roles of biomimetic metalloporphyrin catalysts and yeasts expressing human cytochromes P450 in drug metabolism studies. **C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIC, Chimie**, v. 3, p. 751-755, 2000.
- [24]. MELO, A. J. B. et al. Biomimetic oxidation of praziquantel catalysed by metalloporphyrins. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 226, p. 23-31, 2005.
- [25]. CARVALHODA-SILVA, D. et al. Carbamazepine oxidation catalyzed by manganese porphyrins: Effects of the B-bromination of the macrocycle and the choice of oxidant. **Appl. Catal. A**, v. 408, p. 25-30, 2011.
- [26]. SIMÕES, M. M. Q. et al. Mimicking P450 processes and the use of metalloporphyrins. **Pure Appl. Chem.**, v. 85, p. 1671-1681, 2013.
- [27]. NEVES, C. M. B. et al. Oxidation of diclofenac catalyzed by manganese porphyrins: synthesis of novel diclofenac derivatives. **RSC Advances**, v. 2, p. 7427-7438, 2012.
- [28]. BERNADOU, J.; MEUNIER, B. Biomimetic Chemical Catalysts in the Oxidative Activation of Drugs. **Adv. Synth. Catal.**, v. 346, p. 171-184, 2004.
- [29]. REBELO, S. L. H. et al. Catalytic oxidative degradation of s-triazine and phenoxyalkanoic acid based herbicides with metalloporphyrins and hydrogen peroxide: Identification of two distinct reaction schemes. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 297, p. 35-43, 2009.
- “Mangânesporfirina imobilizada em compósito magnético Fe₃O₄@nSiO₂@MCM-41: catalisador biomimético aplicado na oxidação de hidrocarbonetos e fármaco”

- [30]. DOS SANTOS, J. S. et al. Biomimetic simazine oxidation catalyzed by metalloporphyrins. **Appl. Catal. A General**, v. 408, p. 163-170, 2011.
- [31]. GOTARDO, M. C. A. F.; DE MORAES, L. A. B.; ASSIS, M. D. Metalloporphyrins as Biomimetic Models for Cytochrome P-450 in the Oxidation of Atrazine. **J. Agric. Food Chem.**, v. 54, p. 10011-10018, 2006.
- [32]. NELKENBAUM, E.; DROR, I.; BERKOWITZ, B. Reductive dechlorination of atrazine catalyzed by metalloporphyrins. **Chemosphere**, v. 75, p. 48-55, 2009.
- [33]. SCHAAB, E. H. et al. Biomimetic Oxidation of Piperine and Piplartine Catalyzed by Iron(III) and Manganese(III) Porphyrins. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 33, p. 912-916, 2010.
- [34]. DOS SANTOS, M. D. et al. Oxidative metabolism of 5-o-caffeoylquinic acid (chlorogenic acid), a bioactive natural product, by metalloporphyrin and rat liver mitochondria. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 26, p. 62-70, 2005.
- [35]. GROVES, J. T.; NEMO, T. E.; MEYERS, R. S. Hydroxylation and epoxidation catalyzed by iron-porphine complexes. Oxygen transfer from iodosylbenzene. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 101, p. 1032-1033, 1979.
- [36]. MEUNIER, B. Metalloporphyrins as versatile catalysts for oxidation reactions and oxidative DNA cleavage. **Chem. Rev.**, p. 1411-1456, 1992.
- [37]. ANELLI, P. L. et al. Tailed MnIII-tetraarylporphyrins bearing an axial ligand and/or a carboxylic group: self-consistent catalysts for H₂O₂ or NaOCl alkene epoxidation. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 1345-1357, 1993.
- [38]. MEUNIER, B. et al. Proximal effect of the nitrogen ligands in the catalytic epoxidation of olefins by the sodium hypochlorite/manganese(III) porphyrin system. **Inorg. Chem.**, v. 27, p. 161-164, 1988.
- [39]. MONTANARI, F. et al. Highly efficient sodium hypochlorite olefin epoxidations catalyzed by imidazole or pyridine "tailed" manganese porphyrins under two-phase conditions. Influence of pH and of the anchored ligand. **J. Org. Chem.**, v. 50, p. 4888-4893, 1985.
- [40]. REDDY, K. S. et al. Spectral Splitting in the α (Q0,0) Absorption Band of Ferrous Cytochrome c and Other Heme Proteins. **Biochem.**, v. 35, p. 12820-12830, 1996.
- [41]. HIGGINS, T. B.; SAFO, M. K.; SCHEIDT, W. R. Molecular structure of bis(1-methylimidazole)(meso-tetraphenylporphinato)iron(III) perchlorate. **Inorg. Chim. Acta**, v. 178, p. 261-267, 1990.
- [42]. GONSALVES, A. M. R.; PEREIRA, M. M. State of the art in the development of biomimetic oxidation catalysts. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 113, p. 209-211, 1996.
- [43]. ALMARSSON, O.; ADALSTEINSSON, H.; BRUICE, T. C. Synthesis and Characterization of an Octacationic Iron(III) Tetraphenylporphyrin, Which Is Soluble in

Water and Non- μ -Oxo Dimer Forming. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 117, p. 4524-4532, 1995.

[44]. DA SILVA, V. S. et al. New manganese porphyrin as biomimetic catalyst of cyclohexane oxidation: Effect of water or imidazole as additives. **Appl. Catal. A General**, v. 469, p. 124-131, 2014.

[45]. BACIOCCHI, E. et al. Electronic Effects on the Stereoselectivity of Epoxidation Reactions Catalysed by Manganese Porphyrins. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3281-3286, 1999.

[46]. DOLPHIN, D.; TRAYLOR, T. G.; XIE, L. Y. Polyhaloporphyrins: Unusual Ligands for Metals and Metal-Catalyzed Oxidations. **Acc. Chem. Res.**, v. 30, p. 251-259, 1997.

[47]. DE-FREITAS SILVA, G. et al. Cyclohexane hydroxylation by iodosylbenzene and iodobenzene diacetate catalyzed by a new β -octahalogenated Mn-porphyrin complex: The effect of meso-3-pyridyl substituents. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 266, p. 274-283, 2007.

[48]. KADISH, K. M. et al. A Study of Solvent and Substituent Effects on the Redox Potentials and Electron-Transfer Rate Constants of Substituted Iron meso-Tetraphenylporphyrins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 98, p. 8387-8390, 1976.

[49]. GROVES, J. T.; KRUPER JR., W. J.; HAUSHALTER, R. C. Hydrocarbon oxidations with oxometalloporphyrins. Isolation and reactions of a (porphinato)manganese(V) complex. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 102, p. 6375-6377, 1980.

[50]. GROVES, J. T.; STERN, M. K. Olefin epoxidation by manganese (IV) porphyrins: evidence for two reaction pathways. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 109, p. 3812-3814, 1987.

[51]. IAMAMOTO, Y. et al. Manganese(III) porphyrins: catalytic activity and intermediate studies in homogeneous systems. **J. Mol. Catal. A**, v. 116, p. 365-374, 1997.

[52]. NAPPA, M. J.; MCKINNEY, R. J. Selectivity Control by Axial Ligand Modification in Manganese Porphyrin Catalyzed Oxidations. **Inorg. Chem.**, v. 27, p. 3740-3745, 1988.

[53]. HILL, C. L.; SCHARDT, B. C. Alkane activation and functionalization under mild conditions by a homogeneous manganese(III)porphyrin-iodosylbenzene oxidizing system. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 102, p. 6374-6375, 1980.

[54]. ARASASINGHAM, R. D.; HE, G. X.; BRUCE, T. C. Mechanism of manganese porphyrin-catalyzed oxidation of alkenes. Role of manganese(IV)-oxo species. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 115, p. 7985-7991, 1993.

[55]. GROVES, J. T.; LEE, J.; MARLA, S. S. Detection and Characterization of an Oxomanganese(V) Porphyrin Complex by Rapid-Mixing Stopped-Flow Spectrophotometry. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 119, p. 6269-6273, 1997.

- [56]. ZHANG, R.; NEWCOMB, M. Laser Flash Photolysis Formation and Direct Kinetic Studies of Manganese(V)-Oxo Porphyrin Intermediates. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, p. 12418-12419, 2003.
- [57]. NAM, W. et al. Isolation of an Oxomanganese(V) Porphyrin Intermediate in the Reaction of a Manganese(III) Porphyrin Complex and H₂O₂ in Aqueous Solution. **Chem. Eur. J.**, v. 8, p. 2067-2071, 2002.
- [58]. JIN, N.; GROVES, J. T. Unusual Kinetic Stability of a Ground-State Singlet Oxomanganese(V) Porphyrin. Evidence for a Spin State Crossing Effect. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 121, p. 2923-2924, 1999.
- [59]. ARUNKUMAR, C. et al. Hydrogen-Atom Abstraction Reactions by Manganese(V)- and Manganese(IV)-Oxo Porphyrin Complexes in Aqueous Solution. **Chem. Eur. J.**, v. 15, p. 11482-11489, 2009.
- [60]. SMEGAL, J. A.; HILL, C. L. Hydrocarbon functionalization by the (iodosylbenzene)manganese(IV) porphyrin complexes from the (tetraphenylporphinato) manganese(III)-iodosylbenzene catalytic hydrocarbon oxidation system. Mechanism and reaction chemistry. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 105, p. 3515-3521, 1983.
- [61]. BERNADOU, J.; MEUNIER, B. 'Oxo-hydroxo tautomerism' as useful mechanistic tool in oxygenation reactions catalysed by water-soluble metalloporphyrins. **Chem. Commun.**, p. 2167-2173, 1998.
- [62]. LEE, R. W.; NAKAGAKI, P. C.; BRUICE, T. C. The Kinetics for the Reaction of Hypochlorite with a Manganese(III) Porphyrin and Subsequent Epoxidation of Alkenes in a Homogeneous Solution. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 111, p. 1368-1372, 1989.
- [63]. TRAYLOR, T. G.; IAMAMOTO, Y.; NAKANO, T. Mechanisms of Hemin-Catalyzed Oxidations: Rearrangements during the Epoxidation of trans-Cyclooctene. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 108, p. 3529-3531, 1986.
- [64]. DE VISSER, S. P.; NAM, W. **High-Valent Iron-Oxo Porphyrins in Oxygenation Reactions**. In: KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. Handbook of Porphyrin Science: Catalysis and Bio-Inspired Systems Part I. Singapore: World Scientific Publishing, v. 10, 2010.
- [65]. OSTOVIĆ, D.; HE, G.; BRUICE, T. C. Mechanisms of Reaction of Hypervalent Oxochromium, Iron, and Manganese Tetraphenylporphyrins with Alkenes. In: SHELDON, R. A. **Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations**. New York: Marcel Dekker, INC., Marcel Dekker, INC.
- [66]. SMITH, J. R. L. **Supported Metalloporphyrin Models for Heme-Catalyzed Oxidations**. In: SHELDON, R. A. (ed.) Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations. New York: Marcel Dekker INC, 1994.
- [67]. VINHADO, F. S. et al. Cationic manganese(III) porphyrins bound to a novel bis-functionalised silica as catalysts for hydrocarbons oxygenation by iodosylbenzene and hydrogen peroxide. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 174, p. 279-288, 2001.

- [68]. FERREIRA, A. D. Q.; VINHADO, F. S.; IAMAMOTO, Y. Characterization of Mn(III)porphyrin immobilized on modified silica surfaces by EXAFS spectroscopy: A promising tool for analysis of supported metalloporphyrin catalysts. **J. Mol. Catal. A: Chem.**, v. 243, p. 111-119, 2006.
- [69]. CADY, S. S.; PINNAVAIA, T. J. Porphyrin intercalation in mica-type silicates. **Inorg. Chem.**, v. 17, p. 1501-1507, 1978.
- [70]. CORMA, A. From Microporous to Mesoporous Molecular Sieve Materials and Their Use in Catalysis. **Chem. Rev.**, v. 97, p. 2373-2420, 1997.
- [71]. PRADO-MANSO, C. M. C. et al. Characterization and catalytic activity of iron(III) mono(4-N-methyl pyridyl)-tris(halophenyl) porphyrins in homogeneous and heterogeneous systems. **J. Mol. Catal. A: Chem.**, v. 150, p. 251-266, 1999.
- [72]. MOGHADAM, M. et al. Silica supported Mn(Br₈TPP)Cl and Mn(TPP)Cl as efficient and reusable catalysts for selective hydrocarbon oxidation under various reaction conditions: The effect of substituted bromines on the catalytic activity and reusability. **J. Mol. Catal. A: Chem.**, v. 288, p. 116-124, 2008.
- [73]. ASSIS, M. D.; SMITH, J. R. L. Hydrocarbon oxidation with iodosylbenzene catalysed by the sterically hindered iron(III) 5-(pentafluorophenyl)-10,15,20-tris(2,6-dichlorophenyl)porphyrin in homogeneous solution and covalently bound to silica. **J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2**, v. 10, p. 2221-2226, 1998.
- [74]. BOLZON, L. B. et al. Metalloporphyrin-functionalized hexagonal mesoporous silica: Synthesis, structural properties and catalytic activity as cytochrome P450 model. **Micropor. Mesopor. Mat.**, v. 168, p. 37-45, 2013.
- [75]. CAMPESTRINI, S.; MEUNIER, B. Olefin epoxidation and alkane hydroxylation catalyzed by robust sulfonated manganese and iron porphyrins supported on cationic ion-exchange resins. **Inorg. Chem.**, v. 31, p. 1999-2006, 1992.
- [76]. SACCO, H. C.; IAMAMOTO, Y.; SMITH, J. R. L. Alkene epoxidation with iodosylbenzene catalysed by polyionic manganese porphyrins electrostatically bound to counter-charged supports. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2**, p. 181-190, 2001.
- [77]. ROSA, I. L. V.; MANSO, C. M. C. P. . S. O. A.; Y, I. O. Biomimetic catalytic activity of iron(III) porphyrins encapsulated in the zeolite X. **J. Mol. Catal. A: Chem.**, v. 160, p. 199-208, 2000.
- [78]. SKROBOT, F. C. et al. Asymmetric cationic methyl pyridyl and pentafluorophenyl porphyrin encapsulated in zeolites: A cytochrome P-450 model. **J. Mol. Catal. A**, v. 237, p. 86-92, 2005.
- [79]. CRESTINI, C.; PASTORINI, A.; TAGLIATESTA, P. Metalloporphyrins immobilized on montmorillonite as biomimetic catalysts in the oxidation of lignin model compounds. **J. Mol. Catal. A: Chem.**, v. 208, p. 195-202, 2004.

- [80]. BALANTSEVA, E. et al. Immobilisation of Zinc porphyrins on mesoporous SBA-15: Effect of bulky substituents on the surface interaction. **Micropor. Mesopor. Mat.**, v. 193, p. 103-110, 2014.
- [81]. COSTA, A. A. et al. Immobilization of Fe, Mn and Co tetraphenylporphyrin complexes in MCM-41 and their catalytic activity in cyclohexene oxidation reaction by hydrogen peroxide. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 282, p. 149-157, 2008.
- [82]. UCOSKI, G. M. et al. Metalloporphyrins immobilized on silica-coated Fe₃O₄ nanoparticles: Magnetically recoverable catalysts for the oxidation of organic substrates. **Appl. Catal. A. General**, v. 459, p. 121-130, 2013.
- [83]. SANTOS, J. S. et al. Iron(III) porphyrin supported onto magnetic amino-functionalized nanosphere as catalyst for hydrocarbon and herbicide oxidation. **J. Bras. Chem. Soc.**, v. 23, p. 1411-1420, 2012.
- [84]. NAKAGAKI, S. et al. Chemical Reactions Catalyzed by Metalloporphyrin-Based Metal-Organic Frameworks. **Molecules**, v. 18, p. 7279-7308, 2013.
- [85]. CHEN, Y.; HOANG, T.; MA, S. Biomimetic Catalysis of a Porous Iron-Based Metal-Metalloporphyrin Framework. **Inorg. Chem.**, v. 51, p. 12600-12602, 2012.
- [86]. TAEGHWAN, H. Chemical synthesis of magnetic nanoparticles. **Chem. Comm.**, v. 8, p. 927-934, 2003.
- [87]. ROUQUEROL, J. A. D. et al. Recommendations for the Characterization of Porous Solids. **Pure & Appl. Chem.**, v. 66, p. 1739-1758, 1994.
- [88]. SING, K. S. W. et al. Reporting Physisorption data for gas/solid systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity. **Pure & Appl. Chem.**, v. 57, p. 603-619, 1985.
- [89]. ARAUJO, A. S. **Materiais Inorgânicos Porosos**. Natal: EDUFRRN, 2010.
- [90]. BECK, J. S. et al. A New Family of Mesoporous Molecular Sieves Prepared with Liquid Crystal Templates. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, p. 10834-10843, 1992.
- [91]. HOFFMANN, F. et al. Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, p. 3216-3215, 2006.
- [92]. CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. **The Iron Oxides Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses**. [S.l.]: Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, 2003.
- [93]. LIU, J. et al. Magnetic Nanocomposites with Mesoporous Structures: Synthesis and Applications. **Small**, v. 7, p. 425-443, 2011.
- [94]. LAURENT, S. et al. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Synthesis, Stabilization, Vectorization Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. **Chem. Rev.**, v. 108, p. 2064-2110, 2008.

- [95]. BERNADOU, J. et al. Model systems for metabolism studies. Biomimetic oxidation of acetaminophen and ellipticine derivatives with water-soluble metalloporphyrins associated to potassium monopersulfate. **Drug. Metab. Dispos.**, v. 19, p. 360-365, 1991.
- [96]. VIDAL, M. et al. Model systems for oxidative drug metabolism studies. Catalytic behavior of water-soluble metalloporphyrins depends on both the intrinsic robustness of the catalyst and the nature of substrates. **Drug. Metab. Dispos.**, v. 21, p. 811-817, 1993.
- [97]. CHORGHADÉ, M. S. et al. Metalloporphyrins as chemical mimics of cytochrome P-450 systems. **Pure Appl. Chem.**, v. 68, p. 753-756, 1996.
- [98]. TIMMER, C. J.; SITSSEN, J. M.; DELBRESSINE, L. P. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 38, p. 461-474, 2000.
- [99] DELBRESSINE, L. P. C. et al. Pharmacokinetics and Biotransformation of Mirtazapine in Human Volunteers. **Clin. Drug. Invest.**, v. 15, p. 45-55, 1998.
- [100]. FAWCETT, J.; BARKIN, R. L. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. **J. Affect. Disord.**, v. 51, p. 267-285, 1998.
- [101]. ARMAREGO, W. L. F.; PERRIM, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4^a. ed. [S.l.]: Elsevier Science & Technology Books, 1997.
- [102]. HERRMANN, O.; MEHDI, S. H.; CORSINI, A. Heterogeneous metal-insertion: a novel reaction with porphyrins. **Can. J. Chem.**, v. 56, p. 1084-1087, 1978.
- [103]. ZHANG, H. et al. Fe₃O₄/Polypyrrole/Au Nanocomposites with Core/Shell/Shell Structure: Synthesis, Characterization, and Their Electrochemical Properties. **Langmuir**, v. 24, p. 13748-13752, 2008.
- [104]. XU, Z. et al. Synthesis of a Multifunctional Nanocomposite with Magnetic, Mesoporous, and Near-IR. **J. Phys. Chem. C**, v. 114, p. 16343-16350, 2010.
- [105]. RITTER, H. et al. A comparative study of the functionalization of mesoporous silica MCM-41 by deposition of 3-aminopropyltrimethoxysilane from toluene and from the vapor phase. **Micropor. Mesopor. Mat.**, v. 121, p. 79-83, 2009.
- [106]. BATTIONI, P. et al. An Easy Access to Polyhalogenated Metalloporphyrins Covalently Bound to Polymeric Supports as Efficient Catalysts for Hydrocarbon Oxidation. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, p. 1051-1053, 1991.
- [107]. BRUNAUER, S.; EMMETT, P. H.; TELLER, E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 60, p. 309-319, 1938.
- [108]. BARRETT, E. P.; JOYNER, L. G.; HALENDA, P. P. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 73, p. 373-380, 1951.

- [109]. SAYARI, A. et al. Characterization of Large-Pore MCM-41 Molecular Sieves Obtained via Hydrothermal Restructuring. **Chem. Mater.**, v. 9, p. 2499-2506, 1997.
- [110]. MAC LEOD, T. C. O. et al. Primidone oxidation catalyzed by metalloporphyrins and Jacobsen catalyst. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 296, p. 54-60, 2008.
- [111]. GOUTERMAN, M. Spectra of Porphyrins. **J. Mol. Spectrosc.**, v. 6, p. 138-163, 1961.
- [112]. BINSTED, R. A.; CROSSLEY, M. J.; HUSH, N. S. Modulation of Valence Orbital Levels of Metalloporphyrins by b-Substitution: Evidence from Spectroscopic and Electrochemical Studies of 2-Substituted Metallo-5,10,15,20-tetraphenylporphyrins. **Inorg. Chem.**, v. 30, p. 1259-1264, 1991.
- [113]. BOUCHER, L. J. Manganese Porphyrin Complexes. **Coord. Chem. Rev.**, v. 7, p. 289-329, 1972.
- [114]. DENG, H. et al. Monodisperse Magnetic Single-Crystal Ferrite Microspheres. **Angew. Chem.**, v. 117, p. 2842-2845, 2005.
- [115]. BLIN, J. L.; SU, B. L. Tailoring Pore Size of Ordered Mesoporous Silicas Using One or Two Organic Auxiliaries as Expanders. **Langmuir**, v. 18, p. 5303-5308, 2002.
- [116]. FENELONOV, V. B.; ROMANNIKOV, V. N.; DEREVYANKIN, A. Y. Mesopore size and surface area calculations for hexagonal mesophases (types MCM-41, FSM-16, etc.) using low-angle XRD and adsorption data. **Micropor. Mesopor. Mater.**, v. 28, p. 57-72, 1999.
- [117]. SING, K. S. W. et al. Reporting Physisorption data for gas/solid systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity. **Pure & Appl. Chem.**, v. 57, p. 603-619, 1985.
- [118]. TANEV, P. T.; PINNAVAIA, J. Mesoporous Silica Molecular Sieves Prepared by Ionic and Neutral Surfactant Templating: A Comparison of Physical Properties. **Chem. Mater.**, v. 8, p. 2068-2079, 1996.
- [119]. RAHMAN, Z. et al. Mesostructured multifunctional magnetic nanocomposites for potential applications. **Chem. Eng. J.**, v. 222, p. 382-390, 2013.
- [120]. GOYA, G. F. et al. Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles. **J. Appl. Phys.**, v. 94, p. 3520-3528, 2003.
- [121]. ROSA, I. L. V. et al. Biomimetic catalytic activity of iron(III) porphyrins encapsulated in the zeolite X. **J. Mol. Catal. A Chem.**, v. 160, p. 199-208, 2000.
- [122]. KIM, Y. et al. Excited-State Dynamics of 5,10,15,20-Tetraphenyl-21H,23H-porphine Manganese(III) Chloride Encapsulated in TiMCM-41 and MCM-41; Probed by fs-Diffuse Reflectance Laser Photolysis. **J. Phys. Chem. B**, v. 105, p. 8513-8518, 2001.

-
- [123]. BALKUS JR., K. J. et al. Zeolite encapsulated cobalt(II) and copper(II) perfluorophthalocyanines. Synthesis and characterization. **Inorg. Chem.**, v. 33, p. 67-72, 1994.
- [124]. SMITH, J. R. R.; IAMAMOTO, Y.; VINHADO, F. S. Oxidation of alkanes by iodosylbenzene (PhIO) catalysed by supported Mn(III) porphyrins: Activity and mechanism. **J. Mol. Catal. A**, v. 252, p. 23-30, 2006.
- [125]. GROVES, J. T.; MCCLUSKY, G. A. Aliphatic hydroxylation via oxygen rebound. Oxygen transfer catalyzed by iron. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 98, p. 859-861, 1976.
- [126]. STORMER, E. et al. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6 and 3A4. **Drug. Metabol. Dispos.**, v. 28, p. 1168-1175, 2000.
- [127]. CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. **Introduction to Magnetic Materials**. 2^a. ed. Hoboken, New Jersey, EUA: John Wiley & Sons, 2009.
- [128]. CALLISTER, W. D. **Materials Science and Engineering: An Introduction**. 7^a. ed. New York, EUA: John Wiley & Sons, 2007.
- [129]. CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN. **The Iron Oxides**. 2^a. ed. Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH, 2003.