



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Roberta Ruschel Campedelli

**PREPARAÇÃO DE COMPÓSITOS POLÍMERO-MAGNETITA
FUNCIONALIZÁVEIS E APLICAÇÃO NA DEGRADAÇÃO DO DIETIL-2,4-
DINITROFENIL FOSFATO**

Florianópolis
2019

Roberta Ruschel Campedelli

**PREPARAÇÃO DE COMPÓSITOS POLÍMERO-MAGNETITA
FUNCIONALIZÁVEIS E APLICAÇÃO NA DEGRADAÇÃO DO DIETIL-2,4-
DINITROFENIL FOSFATO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do grau de Doutora em Química

Orientador: Prof. Dr. Bruno Silveira de Souza

Florianópolis
2019

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

Campedelli, Roberta Ruschel
PREPARAÇÃO DE COMPÓSITOS POLÍMERO-MAGNETITA
FUNCIONALIZÁVEIS E APLICAÇÃO NA DEGRADAÇÃO DO DIETIL-2,4
DINITROFENIL FOSFATO / Roberta Ruschel Campedelli ;
orientador, Bruno Silveira de Souza, 2019.
112 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Química. 2. nanopartículas magnéticas. 3. polímeros. 4.
organofosforados. 5. imidazol. I. Silveira de Souza, Bruno
. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Química. III. Título.

Roberta Ruschel Campedelli

**PREPARAÇÃO DE COMPÓSITOS POLÍMERO-MAGNETITA
FUNCIONALIZÁVEIS E APLICAÇÃO NA DEGRADAÇÃO DO DIETIL-2,4-
DINITROFENIL FOSFATO**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Tiago Antônio da Silva Brandão, Dr.

Instituição DQ/UFMG

Prof. Gizelle Inacio Almerindo, Dra.

Instituição EMTC/UNIVALI

Prof. Thiago Ferreira da Conceição, Dr.

Instituição DQ/UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Química Orgânica pelo Programa de Pós-Graduação em Química.

Prof. Vanderlei Gageiro Machado, Dr.

Coordenador do Programa

Prof. Bruno Silveira de Souza, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2019.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Susana e Wanderlei, pela vida, pelo exemplo de pessoas que são, pelo incentivo ao estudo e por todo amor. Por estarem, mesmo à distância, me apoiando e torcendo por mim.

Ao Marcelo, pelo companheirismo, amor e compreensão. Por me apoiar nos momentos mais difíceis, por deixar mais leve e amorosa essa caminhada.

Ao professor Bruno Silveira de Souza, pela incansável orientação durante todo trabalho, por toda ajuda, conhecimento transmitido, dedicação e confiança.

Ao professor Faruk Nome (*in memorian*), pelo exemplo de cientista e ser humano e por toda sabedoria transmitida.

À Gabriela e ao Mateus, que trabalharam nesta pesquisa comigo, por todo trabalho, por não desistirem e estarem sempre dispostos a colocar a “mão na massa”.

A todos os colegas e amigos do LaCFI, pelas trocas de conhecimento e convivência diária, em especial ao Elder, Elvis, Leandro (pig), Dudu e Laize.

À minha família, pelo apoio e carinho.

Às minhas amigas queridas, por estarem sempre presente! Mesmo as de Porto Alegre, mandando boas vibrações e incentivo.

À professora Dra. Cristiani C. PláCid, pelo auxílio nas análises de VSM, realizadas no LabCAM-UFSC.

Ao professor Dr. Carlos Campos, pelas análises de raio X realizadas no LDRX-UFSC.

Ao LCME-UFSC pelas análises de microscopia.

Aos membros da banca examinadora por terem aceito o convite.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSC.

À UFSC, CNPq e ao INCT-Catálise pelo apoio financeiro.

RESUMO

A presente tese reporta a preparação de partículas magnéticas reativas frente a amins bem como o uso das partículas modificadas na degradação do triéster de fosfato 2,4-dinitrofenil dietil fosfato (DEDNPP). Duas metodologias diferentes foram utilizadas para o preparo das partículas funcionalizáveis. Na metodologia 1, adaptada da literatura, nanopartículas de magnetita estabilizadas com oleato de potássio em água (MNP-OK) foram inseridas no polímero poli[glicidil metacrilato] (poli[GMA]), o qual foi preparado via polimerização por emulsão do monômero GMA na presença de MNP-OK. As partículas obtidas foram do tipo mosaico, com diâmetro médio de 400 nm. Na metodologia 2, inédita, o monômero 4-nitrofenil metacrilato (4-NPMA) foi polimerizado na presença de NPs de magnetita estabilizadas com ácido oleico (MNP-AO) em tolueno. O processo utilizado é uma adaptação da polimerização por dispersão e resultou em partículas do tipo core-shell de aproximadamente 270 nm, onde a casca é formada pelo poli[4-NPMA] e o núcleo por agregados de MNP-OA. As partículas obtidas foram caracterizadas por diversas técnicas, como IV, TGA, TEM, FESEM, XRD e DLS. Ambas metodologias forneceram partículas que puderam ser modificadas com amins de diferentes tipos, sendo que o grau de funcionalização variou de acordo com o tipo de partícula e amina empregadas: até $1,7 \text{ mmol.g}^{-1}$ para aquelas derivadas do poli[GMA], e $3,1 \text{ mmol.g}^{-1}$ para aquelas contendo o poli[4-NPMA]. No caso da poli[4-NPMA], a quantificação do grau de funcionalização pode ser determinada via análise UV-Vis devido à liberação do 4-nitrofenol, o qual é substituído pela amina. A atividade catalítica das partículas modificadas frente à degradação do DENDPP foi avaliada em água, com destaque para as partículas modificadas com o 1-(3-aminopropil)imidazol (API). Na presença de 1 mg.ml^{-1} da poli[GMA-API]-MNP o tempo de meia vida do DEDNPP cai drasticamente de cerca de 21 h para 70 min a pH 7 e 25 °C. Já para a poli[4-NPMA-API]-MNP a aceleração é ainda maior, e o tempo de meia vida é de apenas 10 min nas mesmas condições. Em ambos os casos, as partículas decoradas com imidazol puderam ser magneticamente recuperadas e reutilizadas por até 6 ciclos sem perda da atividade catalítica.

Palavras-chave: nanopartículas magnéticas, funcionalização, organofosforados, imidazol, polímeros

ABSTRACT

The present thesis reports the preparation of amine reactive magnetic particles as well as the use of the modified particles in the degradation of 2,4-dinitrophenyl diethyl phosphate (DEDNPP). Two different methodologies were used for the preparation of the functionalizable particles. In methodology 1, adapted from the literature, potassium oleate stabilized magnetite nanoparticles in water (MNP-OK) were inserted into poly(glycidyl methacrylate) (poly[GMA]), which was prepared via emulsion polymerization of GMA monomer in the presence of MNP-OK. The obtained particles were of mosaic type, with an average diameter of 400 nm. In Method 2, novel, 4-nitrophenyl methacrylate monomer (4-NPMA) was polymerized in the presence of oleic acid-stabilized magnetite nanoparticles (MNP-AO) in toluene. The process used is related to dispersion polymerization and resulted in core-shell particles of approximately 270 nm, where the shell is formed by poly[4-NPMA] and the core by MNP-OA aggregates. The obtained particles were characterized by several techniques, such as IV, TGA, TEM, FESEM, XRD and DLS. Both methodologies provided particles that could be modified with amines of different types, and the degree of functionalization varied according to the particle and amine type employed: up to $1,7 \text{ mmol.g}^{-1}$ for those derived from poly[GMA], and 3.1 mmol.g^{-1} for those containing poly [4-NPMA]. In the case of poly[4-NPMA], the quantification of the degree of functionalization can be determined via UV-Vis analysis due to the release of 4-nitrophenol, which is replaced by the incoming amine. The catalytic activity of the modified particles against DENDPP degradation was evaluated in water, especially those modified with 1- (3-aminopropyl) imidazole (API). In the presence of 1 mg.ml^{-1} of poly[GMA-API]-MNP the half-life of DEDNPP drops dramatically from about 21 h to 70 min at pH 7 and $25 \text{ }^{\circ} \text{C}$. For poly[4-NPMA-API]-MNP the acceleration is even greater, and the half-life is only 10 min under the same conditions. In both cases, the imidazole-decorated particles could be magnetically recovered and reused for up to 6 cycles without loss of catalytic activity.

Keywords: magnetic nanoparticles, functionalization, organophosphates, imidazole, polymers.

LISTA DE ESQUEMA

Esquema 1. Reações de equilíbrio ácido-base da magnetita em meio aquoso	5
Esquema 2. Equação de formação da magnetita (A) e oxidação à maguemita (B).....	11
Esquema 3. Tipos de reações de funcionalização das NPMs.....	21
Esquema 4. Classificação dos ésteres de fosfato.....	33
Esquema 5. Reação de degradação do DEDNPP com a oxima 2-hidroxi-N-fenilacetamida.....	35
Esquema 6. Reação de degradação dos organofosforados DEDNPP, EDNPP e BDNPP com imidazol.....	36
Esquema 7. Síntese por co-precipitação das MNPs de óxido de ferro (Fe_3O_4) estabilizadas com ácido oleico/oleato	51
Esquema 8. Esquema da polimerização do GMA sobre a superfície da MNP-OK.	54
Esquema 9. Estruturas das partículas funcionalizadas a partir da poli[GMA]-MNP.....	57
Esquema 10. Representação da polimerização radicalar do monômero 4-NPMA sobre a superfície da MNP-OA com DVB.....	65
Esquema 11. Representação da reação de pós funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP via amino substituição.....	71
Esquema 12. Reação de degradação do DEDNPP usando nanopartícula magnética.....	74
Esquema 13. Decomposição do DEDNPP pela poli[GMA-BuA]-MNP via ataque nucleofílico (esquerda) ou catálise básica-geral (direita).	75
Esquema 14. Reação de degradação do DEDNPP com MNP-API.....	76
Esquema 15. Mecanismo proposto para degradação do DEDNPP pela poli[4-NPMA-API]-MNP.....	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração de algumas aplicações das NPMs.	1
Figura 2. Ilustração das CARs (biohíbridos e molde 3D) para utilização em infecções dentárias, cateteres e implantes contaminados.	2
Figura 3. Procedimento esquemático das MIP para a detecção de L-tiroxina.	2
Figura 4. Possíveis alinhamentos magnéticos dos átomos de ferro em diferentes estados.	6
Figura 5. Domínios magnéticos representados em diferentes tamanhos de partículas (A) e Curva de histerese (B) para um material magnético (a) e superparamagnético (b).	7
Figura 6. Representação das possíveis estruturas das NPMs após revestimento com estabilizante.	12
Figura 7. Etapas da síntese das NPMs funcionalizadas com Níquel.	13
Figura 8. Etapas da síntese das MNPs estabilizadas com hidroxiapatita e funcionalizadas com metformina.	13
Figura 9. Estrutura química dos estabilizantes e tipo de estabilização sobre a superfície da partícula.	14
Figura 10. Procedimento de síntese e representação dos substituintes R dos isocianatos utilizados.	15
Figura 11. Etapas da síntese das NPMs estabilizadas com poli(vinil)imidazol.	16
Figura 12. Etapas da polimerização ATRP e funcionalização sobre a superfície das MNPs.	16
Figura 13. Representação da troca de ligante das NPMs e os ligantes utilizados para estabilização.	17
Figura 14. Representação da bicamada de ácido oleico recobrendo a superfície da magnetita. A segunda camada pode estar neutra (esquerda) ou dissociada (direita).	19
Figura 15. Etapas de síntese e funcionalização das NPMs estabilizadas com oleato.	20
Figura 16. Síntese de nanocristais poliméricos via polimerização por emulsão.	20
Figura 17. Estruturas de alguns monômeros para formação de polímeros reativos.	22
Figura 18. Síntese da NPM revestida com copolímero p(OEGMA-co-SIMA) via ATRP.	22
Figura 19. Enxerto do polímero sobre a superfície das NPMs e pós-funcionalização com aminas e acrilatos in situ.	23
Figura 20. Estabilização das NPMs com poli(glicidil metacrilato) e funcionalização com tripsina.	24
Figura 21. Estratégia de estabilização das NPMs com sílica e funcionalização com metformina e paládio.	24
Figura 22. Esquema da reação de formação da ligação amida utilizando EDC.	25
Figura 23. Estratégia de funcionalização via reação com alcino.	26
Figura 24. Estabilização das NPMs com TEOS e PVP e funcionalização com Ag (esquerda) quantidade de ciclos realizados na reação de redução do 4-NP.	29
Figura 25. Estabilização das NPMs com sílica e funcionalização com líquido iônico para ancoragem de Pd.	29
Figura 26. Estabilização direta da superfície das NPMs com complexo de ródio.	30
Figura 27. Estabilização direta da superfície das NPMs com glutatona.	31
Figura 28. Rota de síntese das NPMs funcionalizadas com prolina.	31
Figura 29. Preparo das MNPs estabilizadas com sílica e funcionalizadas com metformina.	32
Figura 30. NPMs funcionalizadas com β -ciclodextrina para reação de substituição nucleofílica de haletos de benzila.	32

Figura 31. Nomes e estruturas de alguns organofosforados.....	34
Figura 32. Estrutura do fármaco DFO e os sítios alfa nucleofílicos.....	35
Figura 33. Estrutura do polímero PHA e mecanismo proposto para a catálise básica do grupo carboxilato na clivagem dos ésteres de fosfato (DEDNPP e BDNPP).....	36
Figura 34. Perfil de pH da reação do DEDNPP com casca de arroz funcionalizada (RHIMZ) e com imidazol (IMZ) (esquerda) e as etapas da funcionalização da casca do arroz (direita).....	37
Figura 35. Nanopartícula magnética utilizada para a reação de hidrólise do paraoxon. 38	
Figura 36. Estrutura da 2-pralidoxima (PAM) e do análogo polimérico p p(VPOx-AA), k_{obs} em função da concentração das NPMs e da hidrólise espontânea.....	38
Figura 37. Micrografia de TEM da MNP-OA.....	51
Figura 38. Espectro de IV da MNP-OA.....	52
Figura 39. Análise de TGA para a MNP-OA.....	53
Figura 40. Análise de DLS da MNP-OA em diferentes concentrações 7,5 mg/mL (azul), 3 mg/mL (vermelho) e 1,5 mg/mL (preto) em tolueno à temperatura de 25°C.....	54
Figura 41. Espectro de IV da poli[GMA]-MNP.....	55
Figura 42. Análise de TGA para a poli[GMA]-MNP.....	55
Figura 43. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) da poli[GMA]-MNP.....	56
Figura 44. Espectro de IV da poli[GMA]-MNP (linha preta) modificada com β -alanina (poli[GMA-ALA]-MNP) (linha vermelha).....	58
Figura 45. Esquema ilustrativo da polimerização radicalar por emulsão do monômero 4-NPMA sobre a superfície da MNP-OA e as possibilidades de propagação e terminação da cadeia polimérica.....	60
Figura 46. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB.....	61
Figura 47. Foto da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB após funcionalização com etanolamina em DMF (esquerda) e reação do sobrenadante com o tiocianato de sódio (direita).....	62
Figura 48. Espectro de IV pós funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB com etanolamina.....	62
Figura 49. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB antes (vermelho) e após (preto) sonicação em DMF.....	63
Figura 50. TGA da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB antes (vermelho) e após (preto) sonicação com DMF.....	64
Figura 51. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) da solução da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB após sonicação em DMF.....	64
Figura 52. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) (A direita e esquerda superior) e Microscopia eletrônica de varredura (FESEM) (B) da poli[4-NPMA]-MNP juntamente com a distribuição de tamanho do núcleo magnético (C) e do compósito poli[4-NPMA]-MNP (D).....	66
Figura 53. Análise de XRD da poli[4-NPMA]-MNP.....	66
Figura 54. Análise de TGA da poli[4-NPMA]-MNP e do seu material polimérico poli[4-NPMA].....	67
Figura 55. Análise de VSM da poli[4-NPMA]-MNP.....	68
Figura 56. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP e do seu material polimérico poli[4-NPMA].....	68
Figura 57. Liberação de 4-NP em função do tempo na reação de hidrólise da poli[4-NPMA]-MNP em KOH, acompanhada por 14 h. (A) poli[4-NPMA]-MNP antes da reação de hidrólise e (B) após 14h de reação com KOH 1 M.....	69
Figura 58. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP após 14 horas de reação de hidrólise com KOH 1M.....	70
Figura 59. Grau de funcionalização e estrutura das partículas preparadas.....	71

Figura 60. Espectros de IV das partículas modificadas com ciclohexilamina, 1-(3-aminopropil)imidazol e 1-(2-aminoetil)piperazina comparado com a poli[4-NPMA]-MNP de partida (● indicam as bandas associadas ao éster e grupo nitro do polímero não funcionalizado e ■ são referentes as bandas da amida).....	72
Figura 61. Cinética de funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP com 1-(3-aminopropil)imidazol (preto) e etanolamina (vermelho).	73
Figura 62. Valores de k_{obs} para hidrólise do DEDNPP em pH 6 a pH 10. Condições experimentais: 5 mg de MNP, 0,5 mM de DEDNPP, tampão 0,05 M, KCl 1 M, 25 °C, 5 mL.	75
Figura 63. Reuso da partícula MNP-API na degradação de DEDNPP em 6 ciclos (5 mg MNP-API, 0,5 mM de DEDNPP, tampão BTP 0,05 M pH 8, KCl 1 M, 25 °C, 5 mL).....	76
Figura 64. Perfil cinético de degradação do DEDNPP (0,5 mM) com poli[4-NPMA-API]-MNP (5 mg, 5 mL, KCl 1 M) de pH 5,4 a 9,4. A linha azul é referente a hidrólise espontânea sem a presença do catalisador.....	78
Figura 65. Perfil de pH e reuso da partícula poli[4-NPMA-API]-MNP na reação de degradação do DEDNPP. A linha azul é referente a degradação do DEDNPP na presença de 1 mg.ml ⁻¹ de imidazol utilizando dados da referência 79.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Métodos de síntese das NPMs.....	9
Tabela 2. Tabela comparativa do grau de funcionalização com diferentes estabilizantes.	26
Tabela 3. Grau de funcionalização calculado por CHN das NPMs funcionalizadas com aminas a partir da poli[GMA]-MNP.....	58
Tabela 4. Valores de k_{obs} obtidos para a hidrólise do DEDNPP (5 mg de MNP, 0,5 mM de DEDNPP, tampão 0,05 M, KCl 1 M, 25 °C, 5 mL). Os valores entre parênteses são referentes à aceleração em relação à hidrólise na presença do tampão somente.	74

LISTA DE ABREVIACÕES

4-NP – 4-nitrofenol

4-NPMA – 4-nitrofenil metacrilato

AIBN – 2-(azo(1-ciano-1-metiletil))-2-metilpropano nitrila

ALA – β -alanina

API – 1-(3-aminopropil) imidazol

ATRP – polimerização radicalar por transferência de átomos

BTP – bis-tris propano

BuA - butilamina

DEDNPP – dietil 2,4-dinitrofenil fosfato

DMF – dimetilformamida

DVB – divinilbenzeno

EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

ETA – etanolamina

FAAS – espectroscopia de absorção atômica de chama

GMA – glicidil metacrilato

k_{obs} – constante de velocidade observada

NHS – *N*-hidroxisuccinimida

NP – nanopartícula

NPMs – nanopartículas magnéticas

Poli[4-NPMA] – poli(4-nitrofenil metacrilato)

PAA – poli(ácido acrílico)

PEG – poli(etileno glicol)

Poli[GMA] – poli(glicidil metacrilato)

pK_a – logaritmo da constante de dissociação de uma espécie ácida

PMMA – poli(metacrilato de metila)

PVA – poli(vinil álcool)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

ROP – polimerização por abertura de anel

S_N2 – Substituição Nucleofílica Bimolecular

VSM – magnetômetro de amostra vibrante

SUMÁRIO

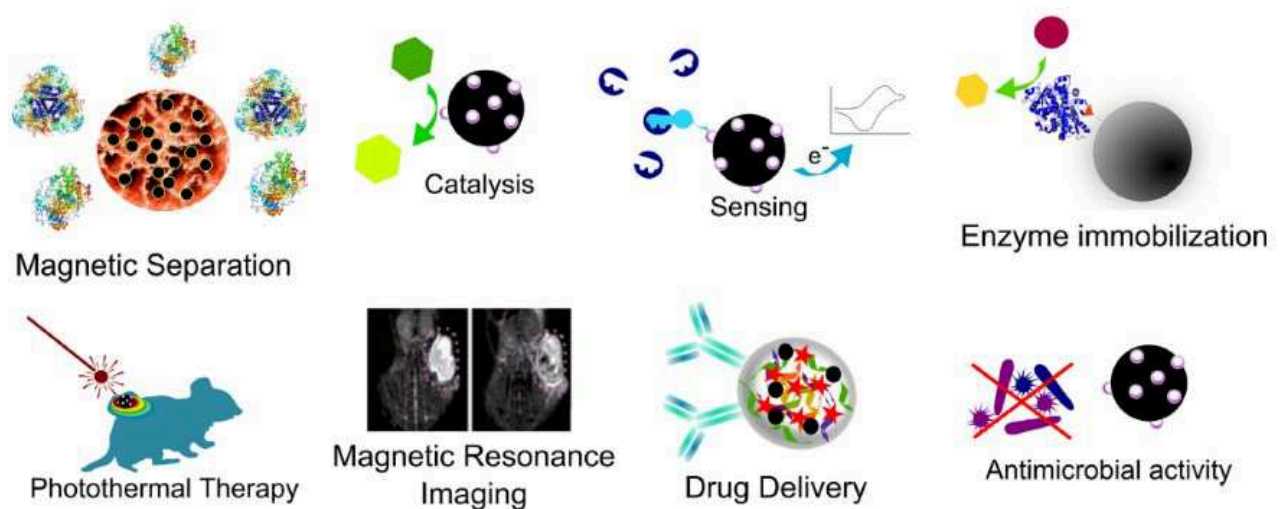
1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1	NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	4
2.1.1	Nanopartículas Magnéticas de Óxido de Ferro	4
2.1.2	Propriedades magnéticas	5
2.1.3	Síntese de NPMs	8
2.1.4	Estabilização e Funcionalização de NPMs	11
2.1.5	Funcionalização de NPMs via modificação pós-polimerização	21
2.2	CATÁLISE E NPMs	27
2.3	DEGRADAÇÃO DE ÉSTERES DE FOSFATO	33
3	OBJETIVOS	39
4	MATERIAIS, MÉTODOS e INSTRUMENTAÇÃO	40
4.1	REAGENTES	40
4.2	INSTRUMENTAÇÃO	40
4.2.1	Análise de Infravermelho	40
4.2.2	Análise Elementar (CHN)	40
4.2.3	Análise de TGA	40
4.2.4	Análise de Raio X de pó	41
4.2.5	Análise de FAAS	41
4.2.6	Análise de VSM	41
4.2.7	Análise de DLS	42
4.2.8	Microscopia de Varredura (FESEM) e Transmissão (TEM)	42
4.2.9	Medidas Cinéticas	42
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	44
5.1	SÍNTESE DA poli[GMA]-MNP	44
5.1.1	Síntese MNP-OK	44
5.1.2	Síntese poli[GMA]-MNP	45
5.2	MODIFICAÇÃO DA poli[GMA]-MNP COM AMINAS	45
5.3	SÍNTESE poli[4-NPMA]-MNP	46
5.3.1	Síntese do monômero 4-NPMA	46
5.3.2	Síntese da MNP-OA	46
5.3.3	Síntese da poli[4-NPMA]-MNP	47
5.4	MODIFICAÇÃO DA poli[4-NPMA]-MNP COM AMINAS	47
5.5	APLICAÇÕES CATALÍTICAS	48
5.5.1	Síntese do DEDNPP	48
5.5.2	Reação de Hidrólise do DEDNPP com poli[GMA]-MNP funcionalizada com aminas	48
5.5.3	Reação de Hidrólise do DEDNPP com poli[4-NPMA]-MNP funcionalizada com API	49

6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS	50
6.1.1	Caracterização da MNP-OA.....	50
6.1.2	Caracterização da poli[GMA]-MNP	54
6.1.3	Caracterização da poli[GMA]-MNP funcionalizada com aminas.....	56
6.1.4	Caracterização da poli[4-NPMA]-MNP	59
6.1.5	Caracterização da poli[4-NPMA]-MNP funcionalizada com aminas	70
6.2	AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CATALÍTICO E RECICLABILIDADE	73
7	CONCLUSÃO	80
8	REFERÊNCIAS	81
	ANEXOS	89

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o uso de nanopartículas magnéticas (NPMs) tem se disseminado em áreas diversas, como biotecnologia, biomedicina, engenharia, química, farmácia entre outras. O crescente interesse por esses materiais, principalmente pelas NPMs de óxidos de ferro, é devido a sua baixa toxicidade e resposta frente a um campo magnético. Suas aplicações biológicas e clínicas são sem dúvida uma das áreas de pesquisa mais desafiadoras no campo da nano-biotecnologia. Avanços notáveis foram atingidos em aplicações como entrega direcionada de fármacos, hipertermia magnética, ressonância magnética, detecção de bactérias, reconhecimento celular, biossensores e plataformas dirigíveis magneticamente para imobilização enzimática como ilustrado na **Figura 1**.¹

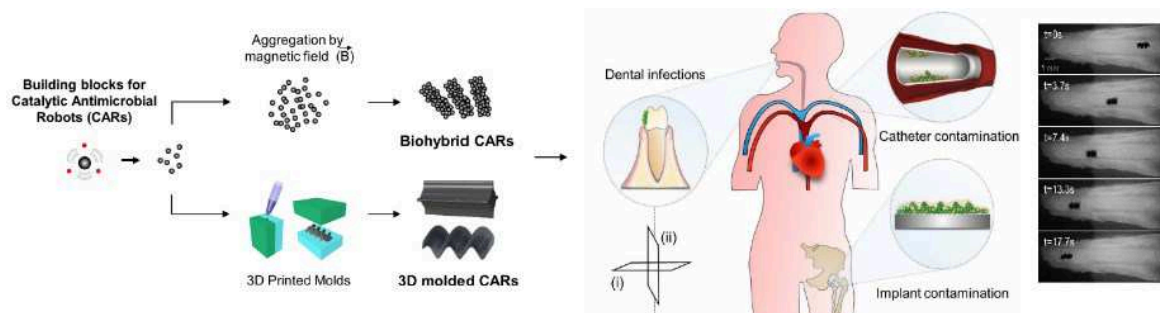
Figura 1. Ilustração de algumas aplicações das NPMs.



Fonte: Adaptado da referência 5, com autorização.

A aplicação de NPMs para degradação de bactérias *in-vivo* é extremamente importante haja visto que estamos vivendo uma era pós-antibiótica, na qual a resistência aos fármacos tem crescido, faz-se necessário o desenvolvimento de novas tecnologias eficientes de identificação, degradação e remoção destas bactérias. Nesse campo, cita-se o emprego de NPMs de óxido de ferro como robôs antimicrobianos catalíticos (CARs) para degradação de biofilmes. Devido ao seu tamanho diminuto, as partículas podem ser magneticamente direcionadas para locais de difícil acesso, como a raiz dos dentes em um tratamento de canal, identificando e degradando bactérias como ilustrado na **Figura 2**.²

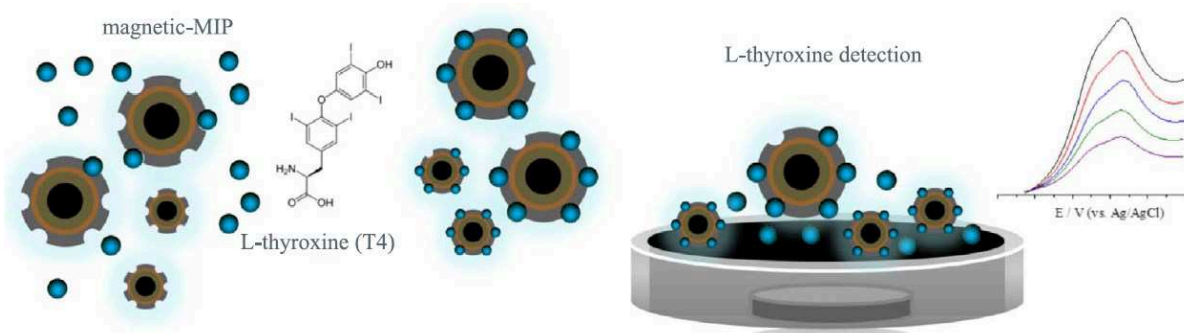
Figura 2. Ilustração das CARs (biohíbridos e molde 3D) para utilização em infecções dentárias, cateteres e implantes contaminados.



Fonte: Retirado da referência 2, com autorização.

Dentre outras aplicações recentes, podemos citar o estudo realizado por Moura e colaboradores, em 2018, que desenvolveram um polímero magnético molecularmente impresso (MIP) para reconhecimento molecular seletivo do hormônio levotiroxina (**Figura 3**).³ O mesmo grupo desenvolveu um biosensor para detecção eletroquímica do pesticida paraoxon também utilizando um polímero magnético molecularmente impresso para reconhecimento molecular.⁴

Figura 3. Procedimento esquemático das MIP para a detecção de L-tiroxina.



Fonte: Retirado da referência 3, com autorização.

No ramo ambiental, essas partículas podem atuar como carregadores eficientes na separação magnética de várias substâncias biológicas ou espécies ambientalmente importantes, como, proteínas, metais, poluentes inorgânicos ou orgânicos.^{1,5} Por exemplo, Grbic e colaboradores utilizaram NPMs funcionalizadas com grupo silano hidrofóbico como estratégia para remoção de microplásticos em amostras ambientais.⁶

Além das aplicações supracitadas, as NPMs são muito utilizadas para o desenvolvimento de catalisadores que podem ser recuperáveis pela aplicação de um campo magnético, facilitando assim a separação dos produtos e reuso do catalisador.^{1,5}

Para que as tecnologias baseadas em NPMs possam avançar ainda mais, alguns fatores fundamentais precisam ser controlados. Por exemplo, o núcleo magnético precisa ser

estabilizado para evitar a aglomeração e a oxidação. Além disso, é necessário o desenvolvimento de métodos que permitam a funcionalização das partículas para conferir as características química e físicas necessárias para a aplicação em questão. Assim, desenvolver estratégias de estabilização e funcionalização é o primeiro passo para o emprego eficiente das NPMs. Ademais, é importante que essas metodologias sejam práticas, de baixo custo e que possam ser aplicadas em grande escala.

Com base no exposto, neste trabalho buscou-se o desenvolvimento de metodologias de preparo de NPMs em grande escala e que permitam a funcionalização com diferentes moléculas orgânicas em um número reduzido de etapas. A primeira metodologia testada baseia-se na adaptação de um método descrito na literatura. Já a outra metodologia é inédita, e mostrou-se mais vantajosa que a primeira por diversas razões. Por exemplo, uma das vantagens do método desenvolvido é a facilidade de determinação do grau de funcionalização, diminuindo assim o tempo necessário para estimar se houve ou não a modificação química desejada. Finalmente, algumas das partículas modificadas tiveram seu potencial catalítico avaliado em reações de degradação de um pesticida modelo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Nas próximas seções serão abordadas as principais características das NPMs, as metodologias existentes para estabilização e funcionalização das mesmas, bem como a aplicação das partículas em diversos processos catalíticos. Finalmente, algumas considerações sobre organofosforados e metodologias de destoxificação dos mesmos serão abordadas.

2.1 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Além de possuírem as vantagens dos materiais nanométricos, como elevada área superficial, as NPMs possuem algumas características dos materiais magnéticos, como alta estabilidade térmica, mecânica e a natureza paramagnética que permite a fácil separação do meio reacional pela aplicação de um campo magnético externo. Sendo assim, as NPMs são um excelente suporte para o desenvolvimento de catalisadores e por isso têm sido amplamente exploradas.⁷

As NPMs podem ser formadas por metais puros, como ferro, cobre e níquel. Além disso, as NPMs podem ser constituídas de óxidos metálicos, como Co_3O_4 , Fe_3O_4 e Fe_2O_3 , ou ligas metálicas, como CoPt_3 , CoFe ou FePt . As propriedades magnéticas destas partículas estão fortemente relacionadas com a composição química, metodologia de síntese e tamanho das partículas.^{7,8}

Essas partículas possuem inúmeras aplicações, como entrega direcionada de fármacos, agentes de contraste em ressonância por imagem, armazenamento magnético, tintas magnéticas, além de serem excelentes catalisadores para diversos tipos de reações químicas como hidrogenação, reações de acoplamento, acilação, fotocatalise e cicloadição.^{7,9}

Nas próximas seções um foco especial será dado para as NPMs de óxido de ferro, principalmente a magnetita, já que estas são as partículas utilizadas neste trabalho.

2.1.1 Nanopartículas Magnéticas de Óxido de Ferro

As NPMs de óxido de ferro representam uma classe de materiais inorgânicos que contribuem fortemente para a evolução atual e para o crescente interesse nos materiais nanoestruturados.¹⁰ Dentre esses óxidos, os mais comuns são a magnetita (Fe_3O_4), a γ -magemita e a α -hematita (Fe_2O_3). Neste trabalho a magnetita foi empregada como núcleo magnético do nanocatalisador.

A magnetita é um importante mineral de ferro, consiste em um sólido preto também conhecido como óxido de ferro preto e junto com a titanomagnetita é responsável pelas

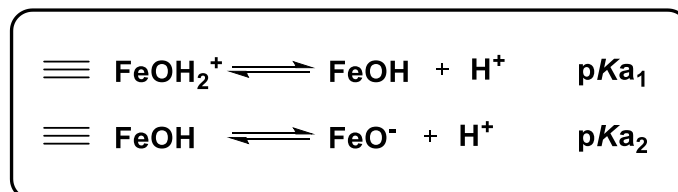
propriedades magnéticas das rochas. Se diferencia da maguemita e hematita por possuir ferro di (Fe^{II}) e trivalente (Fe^{III}) na sua estrutura e sua fórmula também pode ser escrita como $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$.¹¹

Os principais detalhes da estrutura da magnetita foram estabelecidos em 1915, por Bragg e Nishikawa, sendo esta uma das primeiras estruturas minerais analisadas por difração de raios X.^{12,13} A magnetita possui estrutura de um espinélio inverso, com os íons de Fe^{III} distribuídos aleatoriamente entre os sítios octaédricos e tetraédricos e os íons de Fe^{II} distribuídos em sítios octaédricos.¹¹

Os átomos de ferro da superfície atuam como ácidos de Lewis e moléculas que tenham pares de elétrons isolados disponíveis podem se coordenar facilmente à sua superfície. Em soluções aquosas, a água se coordena com os átomos de ferro, deixando a superfície funcionalizada com hidroxilas e esses grupos podem reagir com ácidos ou bases.⁹

Dependendo do pH da solução, a superfície pode estar positiva ou negativamente carregada devido à protonação ou desproteção dos grupos hidroxila coordenados ao ferro conforme **Esquema 1** (pKa_1 e pKa_2 iguais a 4,4 e 9,0, respectivamente),^{9,14} sendo o ponto isoelétrico observado para a magnetita o pH 6,8. Próximo desse ponto a densidade de carga é muito pequena, deixando as partículas instáveis no meio aquoso que acabam por precipitar. Portanto, faz-se necessário uma estabilização estérica ou eletrostática para garantir a estabilidade das partículas.⁹

Esquema 1. Reações de equilíbrio ácido-base da magnetita em meio aquoso (\equiv representa a superfície), retirado da referência 14.



Além das propriedades estruturais, composição e superfície das NPMs, a característica mais importante é o magnetismo. O conhecimento desta propriedade é importante quando deseja-se trabalhar com este material.

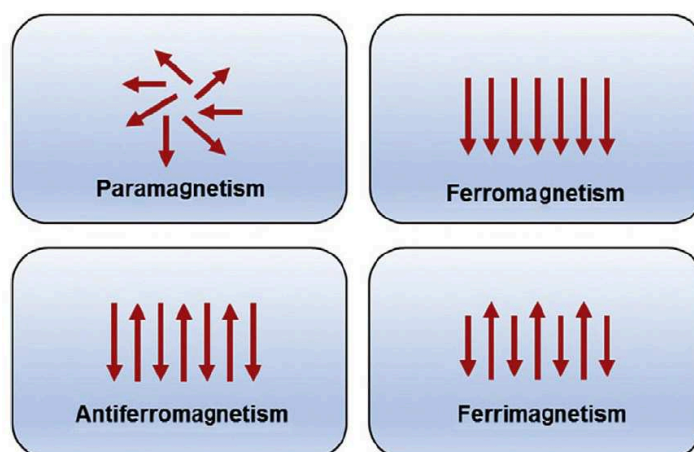
2.1.2 Propriedades magnéticas

Os materiais podem ser classificados de acordo com seu comportamento magnético na presença de um campo magnético externo. Os principais tipos de magnetismos são:

diamagnetismo, paramagnetismo, ferromagnetismo, antiferromagnetismo e ferrimagnetismo. Já as formas mais comuns de óxidos de ferro encontradas na natureza são a hematita, maguemita e magnetita. A hematita é a mais comum delas, sendo fracamente ferromagnética à temperatura ambiente. Já a maguemita e a magnetita são ferrimagnéticas à temperatura ambiente.¹¹

Devido aos 4 elétrons desemparelhados no seu orbital 3d, o átomo de ferro possui um forte momento magnético. Nos óxidos de ocorrência natural o estado de oxidação comumente encontrado é o Fe(II) e Fe(III), sendo o mais comum o íon trivalente. No entanto, a magnetita é um dos poucos óxidos que possui também o estado divalente na sua estrutura cristalina. Deste modo diferentes propriedades físico-químicas e estados magnéticos podem surgir nesses cristais de ferro (**Figura 4**).^{11,15}

Figura 4. Possíveis alinhamentos magnéticos dos átomos de ferro em diferentes estados.



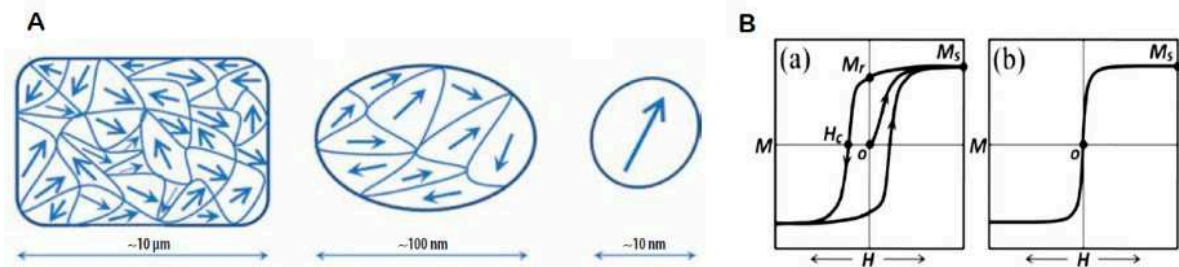
Fonte: Retirado da referência 16, com autorização.

No estado paramagnético os momentos magnéticos estão aleatoriamente alinhados e o cristal possui momento magnético nulo. Já na presença de um campo magnético externo, os momentos se alinham para produzir uma pequena magnetização.^{15,16} Nos estados ferromagnéticos, antiferromagnéticos e ferrimagnéticos os momentos estão alinhados sem a presença de um campo magnético externo. Os ferromagnéticos podem possuir magnetização espontânea, e materiais que retêm a magnetização na ausência de um campo magnético externo são chamados de ímãs rígidos.¹⁷ O estado ferrimagnético possui momento magnético proveniente de duas populações de átomos com momentos magnéticos opostos. Se estes momentos forem da mesma magnitude, o cristal é antiferromagnético e a magnetização é nula.^{15,16}

As NPMs exibem propriedades magnéticas diferentes dos seus análogos de maior escala. Devido às suas dimensões, possuem domínio magnético único, diferente dos materiais mássicos

que possuem múltiplos domínios (**Figura 5A**).¹⁸ Isso pode ser verificado através de medidas de magnetização utilizando equipamentos denominados magnetômetros. Quando um campo magnético externo de força H é aplicado em um material ferro ou ferrimagnético de força M , obtém-se a curva de magnetização: M aumenta com o campo aplicado até um valor de saturação M_s . Para materiais não nanométricos, a curva possui um *loop* de histerese porque quando o campo é reduzido nem todos os domínios retornam às suas orientações originais. Em um material magnético de escala nanométrica isso não ocorre, como ilustrado na **Figura 5B**. Portanto, pode-se verificar que o material possui o chamado comportamento superparamagnético. As NPMs de óxido de ferro menores que 20 nm possuem esse comportamento à temperatura ambiente.¹⁵

Figura 5. Domínios magnéticos representados em diferentes tamanhos de partículas (A) e Curva de histerese (B) para um material magnético (a) e superparamagnético (b).



Fonte: Adaptado da referência 18, com autorização.

O superparamagnetismo é associado a NPMs de domínio único e magnetismo elevado. Para estas partículas, o momento magnético muda de orientação rapidamente, tendo magnetização residual igual a zero na ausência de um campo magnético externo. Neste caso, não ocorre interações interpartículas dipolares, evitando a agregação magnética.¹⁹ Esse motivo torna atraente seu uso em aplicações biomédicas, pois evita a coagulação no corpo humano (embolia) quando comparada com outras NPMs. Sua aplicação em ressonância magnética nuclear melhora o contraste na imagem, uma vez que estas se alinham rapidamente com a aplicação do campo magnético com tempos de relaxação muito curtos.²⁰

O recobrimento do núcleo magnético pode influenciar na magnetização da partícula. Essa modificação pode ser de redução da magnetização, devido a existência de uma camada não magnética na superfície da partícula ou de aumento, dependendo do recobrimento utilizado e do núcleo magnético. Não sendo possível estabelecer uma relação clara entre o revestimento da partícula e as propriedades magnéticas. Por exemplo, os estabilizantes orgânicos tendem a diminuir o momento magnético e aumentar a anisotropia.²¹

O conhecimento das propriedades físicas e químicas, bem como o comportamento magnético do material que se pretende trabalhar é fundamental para o desenvolvimento de rotas sintéticas adequadas e obtenção de um produto com as características desejadas. Nas próximas seções serão abordadas metodologias de síntese, estabilização e funcionalização de NPMs as quais estão diretamente relacionadas com suas propriedades.

2.1.3 Síntese de NPMs

O modo de preparo das NPMs desempenha um papel fundamental em relação as características do material produzido. As propriedades das NPMs como tamanho, dispersibilidade, forma e propriedades químicas e magnéticas estão diretamente relacionadas com a metodologia de síntese empregada. Portanto, essa etapa inicial de preparo do material tem uma grande influência no desempenho final do produto.^{9,15,22}

O preparo controlado das NPMs é, portanto, um desafio científico e tecnológico que vem sendo investigado há anos e diversos artigos reportam diferentes técnicas de preparo. O primeiro desafio consiste em definir condições experimentais que gerem uma população monodispersa de NPMs com tamanho adequado à aplicação. O segundo ponto crítico está na obtenção de um método que seja reprodutível, economicamente viável e de fácil preparo.⁹

Da mesma forma que na preparação de NPs variadas, as NPMs podem ser preparadas por métodos físicos ou químicos. Os métodos físicos, como deposição em fase gasosa e litografia por feixe de elétrons, não são muito eficientes em relação ao controle do tamanho e forma.¹⁶ Já os métodos químicos, mais comumente utilizados, fornecem maior controle da forma, tamanho e cristalinidade das NPMs.

Muitos protocolos já foram reportados na literatura para a produção de NPMs via métodos químicos, como exemplos, citam-se a co-precipitação, a microemulsão, a decomposição térmica, os métodos hidrotérmicos e o processo sol-gel⁹. Na **Tabela 1** estão descritas resumidamente as principais características dessas rotas.⁷

Tabela 1: Métodos de síntese das NPMs.

Método	Procedimento	Solvente	Tempo	Temperatura (°C)	Distribuição de tamanho	Controle de forma	Rendimento
Co-precipitação	Muito simples	Água	Minutos	20-90	Restrito	Ruim	Alto
Microemulsão	Complicado	Orgânico	Horas	20-50	Restrito	Bom	Baixo
Hidrotérmico	Simples	Água	Horas	160-300	Muito restrito	Perfeito	Médio
Decomposição térmica	Complicado	Orgânico	Horas-dias	100-320	Muito restrito	Perfeito	Alto
Sol-gel	Complicado	Água	Horas	40-400	Muito restrito	Bom	Médio

Fonte: Referência 7 com adaptações.

Em 1981, Regazzoni e colaboradores estudaram a influência que diferentes rotas de síntese de magnetita têm nas características do material obtido. Foram utilizados diversos métodos: hidrólise alcalina a partir de FeSO_4 seguida de calcinação; oxidação controlada de FeCl_2 com amônia à 100 °C; oxidação de FeSO_4 e $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ com ureia na presença de KOH ; redução de hematita e crescimento direto a partir de soluções ácidas contendo Fe^{II} e Fe^{III} .²³ Diferentes tipos de materiais foram obtidos, confirmando que a morfologia e composição estão diretamente relacionadas com a metodologia de síntese das partículas.

O método de co-precipitação é a metodologia escolhida para a obtenção das NPMs deste trabalho, uma vez que essa rota sintética se destaca por ser simples, de baixo custo, fácil preparação e condições reacionais brandas. O tamanho, a forma e a composição das partículas formadas a partir dessa rota dependem muito do tipo de sal de ferro utilizado (como, cloretos, sulfatos ou nitratos), a proporção $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$, a temperatura da reação, o valor de pH e a força iônica do meio.²¹

Uma metodologia clássica para síntese da magnetita (Fe_3O_4) é utilizando uma mistura de sais de Fe^{II} e Fe^{III} numa razão 1:2, respectivamente, em meio aquoso, sendo que a precipitação completa ocorre na presença de uma base (**Esquema 2a, pag. 11**). De acordo com a termodinâmica da reação, a precipitação completa dá-se entre pH 8 – 14 quando a relação estequiométrica é de 1:2.⁹

Uma das vantagens é que a metodologia é extremamente reprodutível e uma vez estabelecida a condição reacional, as partículas terão sempre a mesma composição e tamanho. A desvantagem é que as partículas produzidas por essa metodologia tendem a ser polidispersas,

o que pode ser contornado variando-se a temperatura. Além da temperatura, a adição de agentes estabilizantes durante a formação das partículas também interfere no tamanho. Portanto, o controle desses parâmetros é a chave para produção de partículas monodispersas. É bem conhecido que uma explosão curta de nucleação e subsequente crescimento lento controlado é crucial para produzir partículas monodispersas. O controle desses processos é, portanto, a chave na produção de NPMs monodispersas de óxido de ferro.²¹

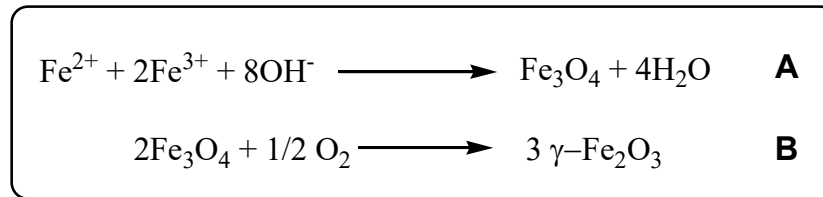
O pH do meio influencia no tamanho das partículas de magnetita, e quanto mais ácido, maior o tamanho do núcleo magnético formado. Por exemplo, numa faixa de pH de 9 – 12, o tamanho da partícula reportado por Jolivet e colaboradores variou de 12 a 2 nm. De acordo com esses autores, uma vez que a acidez do meio interfere no equilíbrio de protonação e desprotonação da superfície da partícula, ocorre uma mudança na composição química da interface, induzindo uma diminuição da tensão interfacial e consequentemente a entalpia livre de formação das partículas é reduzida permitindo um aumento na área superficial do sistema.²⁴

Além do pH, a presença de outras moléculas no meio pode alterar o tamanho das partículas formadas. Por exemplo, Bee e colaboradores reportaram a síntese de magnetita por co-precipitação utilizando a proporção de 1:2 de sais de ferro Fe^{II} e Fe^{III}, respectivamente, em meio básico. Os autores verificaram que a adição de íons citrato durante a etapa de síntese diminuiu o tamanho das partículas de 8 para 2 nm.²⁵

O efeito dos íons orgânicos na formação dos óxidos de ferro pode operar via dois mecanismos distintos: (i) quelação dos íons metálicos, o que impede a nucleação e leva a formação de partículas maiores uma vez que o número de núcleos formados é pequeno e o sistema é dominado pela etapa de crescimento; (ii) os aditivos podem adsorver na superfície dos cristais em crescimento, inibindo esta etapa, o que irá favorecer a formação de partículas menores.²¹

As NPs de magnetita não são muito estáveis, sendo sensíveis à oxidação (a presença de oxigênio pode oxidá-las a maguemita), e por isso a preparação necessita ser sob atmosfera inerte (**Esquema 2b, pag. 11**)⁹. Isso ocorre devido à alta razão superfície/volume. No entanto, oxidação ao ar não é a única forma da magnetita se transformar em maguemita, e diferentes transferências interfaciais iônicas e/ou eletrônicas podem ocorrer dependendo do pH do meio.²⁴ Assim, para retardar a oxidação do núcleo magnético, faz-se necessário o recobrimento das partículas com agentes estabilizantes, o quais também evitam a formação de agregados maiores.

Esquema 2. Equação de formação da magnetita (A) e oxidação à maguemita (B).



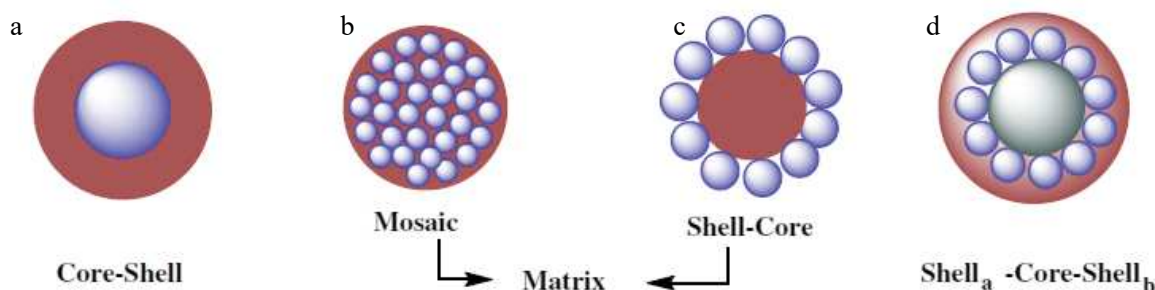
2.1.4 Estabilização e Funcionalização de NPMs

A agregação dos núcleos magnéticos recém formados é um processo termodinamicamente favorável devido às pequenas distâncias interpartícula, elevada razão área superficial/volume e às forças de van der Waals presentes.²² Portanto, a utilização de agentes estabilizantes é fundamental para a obtenção de NPs desagregadas.

A estabilidade de uma solução coloidal de partículas magnéticas resulta do equilíbrio entre as forças atrativas e repulsivas. São 4 tipos de forças que contribuem com a interação das partículas: forças de van der Waals, forças repulsivas eletrostáticas, forças dipolares magnéticas e as forças de repulsão estérica. O controle dessas forças, principalmente estérica e eletrostática, é um parâmetro chave para obtenção de partículas com boa estabilidade.⁹ Desta maneira, a modificação na superfície das NPMs é extremamente importante, não somente para manter a integridade da partícula, evitando a formação de agregados e oxidação, como também para conferir diferentes propriedades físico-químicas.

Considerando o núcleo magnético (*core*) da partícula, diferentes configurações *core*-estabilizante são possíveis como ilustrado na **Figura 6**, sendo que a arquitetura exibida é dependente da metodologia de preparo da NPM.²⁶ O recobrimento (*casca* ou *shell*) do núcleo pode ser constituído de diversos materiais, sendo normalmente dividido em dois grandes grupos dependendo do tipo de material utilizado como agente estabilizante: recobrimento orgânico (polímeros e surfactantes) ou inorgânico (sílica, carbono, metais preciosos).

Figura 6. Representação das possíveis estruturas das NPMs após revestimento com estabilizante.



Fonte: Retirado da referência 25, com autorização.

O recobrimento da superfície das NPMs com material orgânico ou sílica produz uma estrutura do tipo *core-shell* (**Figura 6a**). A estrutura matriz inclui duas estruturas típicas: mosaico, quando uma camada orgânica é revestida com NPMs uniformemente (**Figura 6b**), e *shell-core* (núcleo feito de material orgânico envolto por partículas), quando o material orgânico adsorve as NPMs (**Figura 6c**). Quando uma estrutura do tipo *shell-core* é revestida com outro material (enzima ou polímero) tem-se uma configuração *shell-core-shell* (**Figura 6d**).^{1,26}

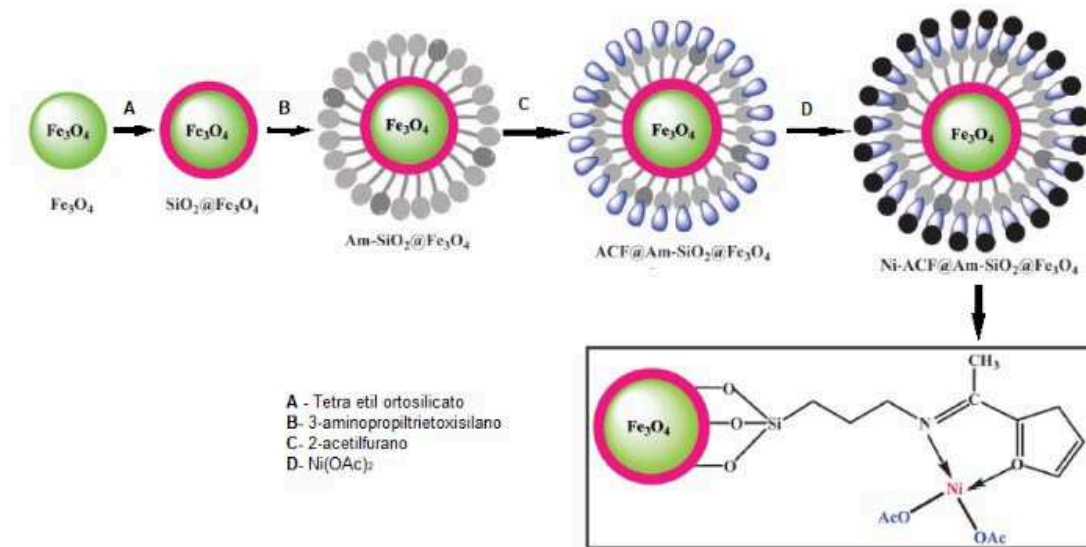
Os recobrimentos inorgânicos podem ser metais ou não metais, como ouro, prata, platina, paládio e carbono, e possuem a vantagem de unir as propriedades magnéticas às propriedades do material ancorado (ou de recobrimento) na superfície.²⁶

A sílica é o recobrimento inorgânico mais popular, sendo vastamente empregado também para permitir a inserção de moléculas orgânicas sobre a superfície das partículas via funcionalização dos grupos silanóis. Muitos trabalhos reportam seu uso devido à facilidade de ancoragem e porque o uso da sílica melhora a dispersabilidade em meio aquoso além de aumentar a biocompatibilidade das NPMs. Entre as desvantagens do uso de sílica, citam-se a formação de poros e a instabilidade sob condições básicas.^{21,22} Além disso, um recobrimento uniforme de sílica sobre o núcleo de ferro é difícil de ser obtido como foi destacado por Rossi e colaboradores.²⁷

São vários os exemplos onde magnetita recoberta com sílica é utilizada em catálise.²⁸⁻³¹ Por exemplo, Sharma e colaboradores³² reportam a síntese de um nanocatalisador magnético de níquel que foi sintetizado via imobilização de 2-acetilfurano na superfície da magnetita revestida com sílica funcionalizada com grupos amino. As etapas de síntese estão demonstradas na **Figura 7**. É possível observar na figura que para a utilização da sílica são necessárias várias etapas. Primeiramente é feito o recobrimento/estabilização do núcleo magnético com tetra-etil-ortosilicato (TEOS), seguido da reação com 3-aminopropil-trietoxissilano para posterior

funcionalização com a molécula de interesse, o acetil-furano, que será utilizado como ligante do sal de níquel.³²

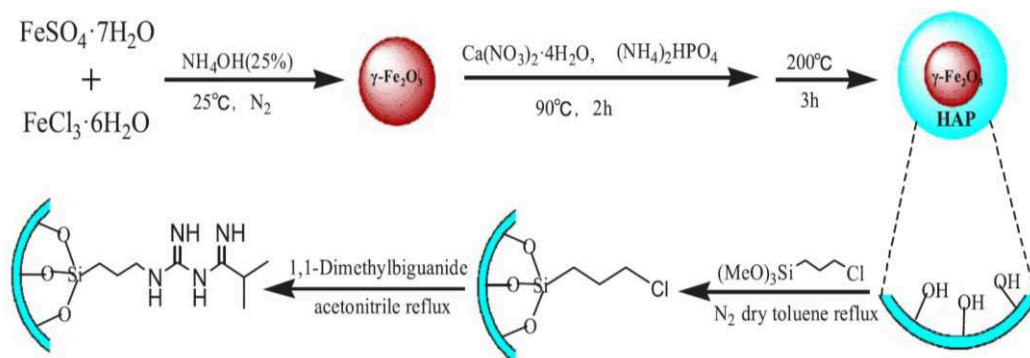
Figura 7. Etapas da síntese das NPMs funcionalizadas com Níquel.



Fonte: Adaptado da referência 32, com autorização.

Outro tipo de recobrimento inorgânico foi reportado por Xie e colaboradores que utilizaram a hidroxiapatita como estabilizante de NPMs. A maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) é sintetizada por co-precipitação seguido de recobrimento com hidroxiapatita e secagem. Foi então realizada a funcionalização com 3-cloropropiltriétoxi-silano e posteriormente com metformina (**Figura 8**). O grau de funcionalização é muito baixo, apenas 0,03 mmol de metformina por grama de partícula. Os autores utilizaram esse material como catalisador para reações de transesterificação para preparo de biodiesel.³³

Figura 8. Etapas da síntese das MNPs estabilizadas com hidroxiapatita e funcionalizadas com metformina.



Fonte: Retirado da referência 33, com autorização.

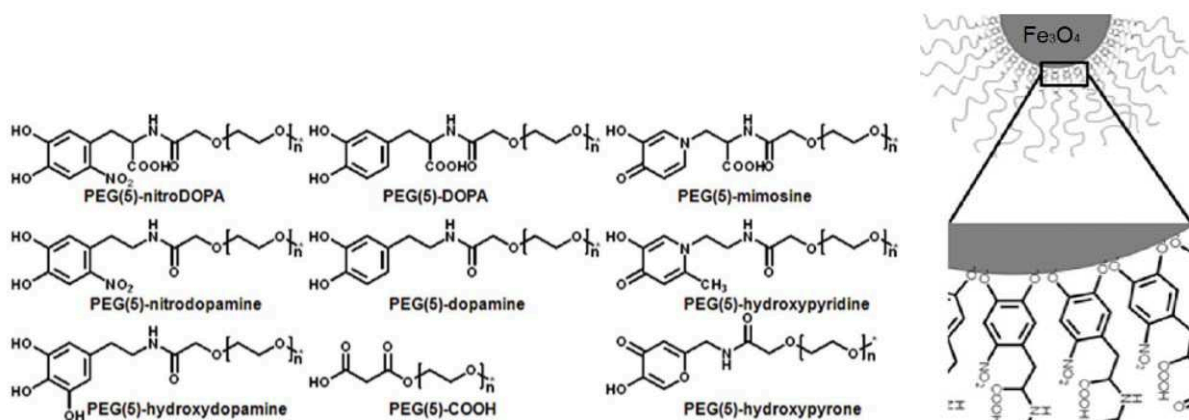
Os recobrimentos orgânicos podem ser constituídos de polímeros, surfactantes ou pequenas moléculas orgânicas, os quais estabilizam as NPMs por repulsão eletrostática ou estérica, evitando a formação de aglomerados. A modificação com esse tipo de material cria forças repulsivas para compensar as forças atrativas magnéticas e de van der Waals. Essas moléculas podem ser quimicamente ancoradas ou adsorvidas fisicamente à superfície da partícula, formando uma camada única ou dupla.^{17,21}

A estabilização com agentes orgânicos pode ser feita por duas maneiras: *in situ* ou após o preparo da partícula. Na primeira, as partículas são revestidas durante a síntese, que normalmente é via co-precipitação, e nesse momento a etapa de crescimento das partículas pode ser limitada. A segunda maneira consiste em enxertar o polímero ou surfactante nas partículas já sintetizadas.¹⁷

Um exemplo de estabilização e funcionalização com pequenas moléculas é o uso de derivados do catecol³⁴⁻³⁶ pois estes compostos formam complexos estáveis com a superfície das NPMs. Porém, seu uso tem sido questionado por ter uma tendência a se dissociar em pH fisiológico. Ademais, pode ocorrer a oxidação a uma estrutura tipo quinona na presença de Fe^{3+} , o qual pode estar tanto na superfície da partícula quanto em solução.¹⁰

Outra desvantagem do uso de catecol é que para a formação de partículas que exibam diferentes funcionalidades uma diferente molécula, geralmente derivada da dopamina, deve ser preparada individualmente, o que pode consumir um tempo maior de preparo e eleva o custo do processo. Por exemplo, Amstad e colaboradores, prepararam nove NPMs estabilizadas com derivados de dopamina (**Figura 9**).³⁶ Para cada partícula uma extensiva rota de síntese foi envolvida antes da ancoragem na partícula.

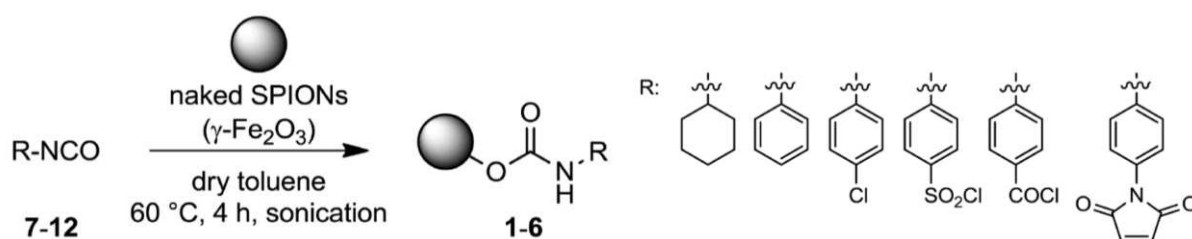
Figura 9. Estrutura química dos estabilizantes e tipo de estabilização sobre a superfície da partícula.



Fonte: Adaptado da referência 36, com autorização.

Por outro lado, alguns protocolos da literatura são bastante simples para a obtenção de NPMs funcionalizadas com moléculas orgânicas. Por exemplo, Carrara e colaboradores demonstraram ser possível ancorar moléculas orgânicas contendo o grupo isocianato diretamente na superfície da maguemita comercialmente disponível (**Figura 10**).³⁷ No entanto, do mesmo modo que a estratégia que utiliza derivados de catecol, faz-se necessário o preparo de cada molécula contendo o grupo isocianato individualmente antes da inserção na partícula.

Figura 10. Procedimento de síntese e representação dos substituintes R dos isocianatos utilizados.



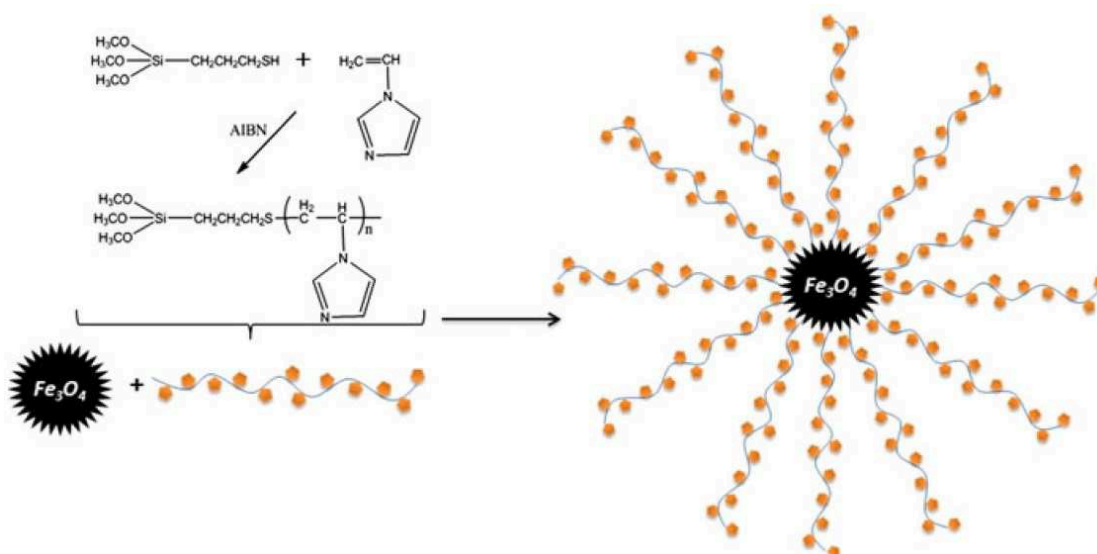
Fonte: Retirado da referência 37, com autorização.

Os polímeros empregados para a estabilização podem ser oriundos de fontes naturais como gelatina, dextrina e quitosana, ou sintéticos como poli(etileno glicol) (PEG)³⁸, poli(vinil álcool) (PVA)³⁹, poli(ácido acrílico) (PAA)⁴⁰ e poli(metacrilato de metila) (PMMA)⁴¹. As partículas modificadas com polímeros geralmente apresentam boa biocompatibilidade comparado com outros materiais de recobrimento¹⁷, o que confere à estes materiais ampla aplicação em biomedicina e farmacologia.

No caso da fixação de polímeros ou surfactantes na superfície da partícula, isso pode ser realizado de três maneira: (i) enxerto durante a síntese da NPMs; (ii) através da troca de ligante; (iii) enxerto a partir da imobilização de um iniciador na superfície da partícula seguido de polimerização. Este último, apenas para polímeros, tem a vantagem de produzir maiores densidades de enxerto, enquanto o primeiro permite melhor controle sobre a arquitetura e funcionalidade do polímero.¹⁰

Erdemi e colaboradores utilizaram o poli(vinil imidazol) telomerizado com 3-mercaptopropiltrimetoxisilano para estabilizar as NPs de magnetita (Fe_3O_4) preparadas por co-precipitação. Os autores primeiramente polimerizam o vinilimidazol com o organosilano (reação tio-ene) na presença de um iniciador (AIBN), para depois ancorar na superfície da nanopartícula magnética, como ilustrado na **Figura 11**.⁴²

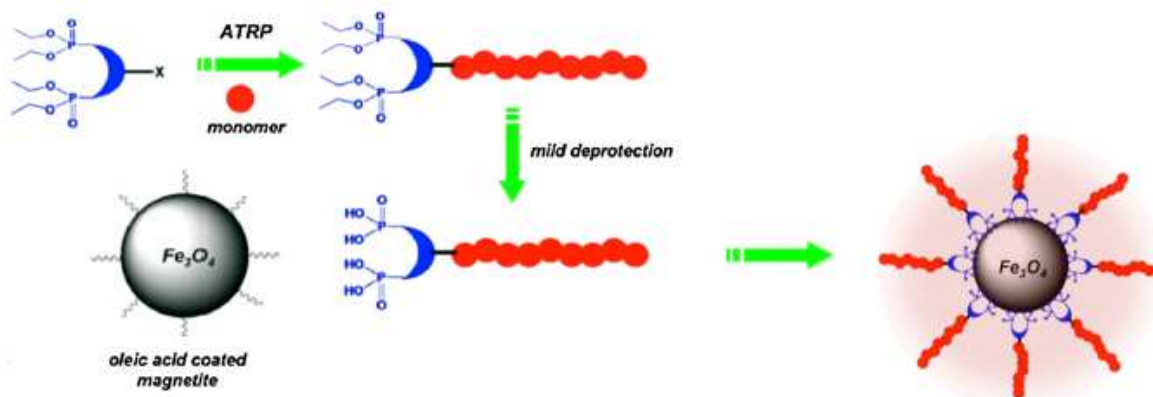
Figura 11. Etapas da síntese da NPMs estabilizadas com poli(vinil)imidazol.



Fonte: Retirado da referência 42, com autorização.

Outro exemplo de inserção de polímero foi reportado por Pothayee e colaboradores, onde ao invés da sílica foi utilizado um grupo fosfonato para ligar o núcleo magnético à componente orgânica. Inicialmente preparou-se um polímero via ATRP (polimerização radicalar por transferência de átomos) contendo um grupo quelante dietil fosfonato. Após a desproteção, gerou-se um polímero com grupo funcional ácido fosfônico que se liga fortemente à superfície da magnetita via troca de ligante com o ácido oleico (**Figura 15**).⁴³

Figura 12. Etapas da polimerização ATRP e funcionalização sobre a superfície da MNPs.



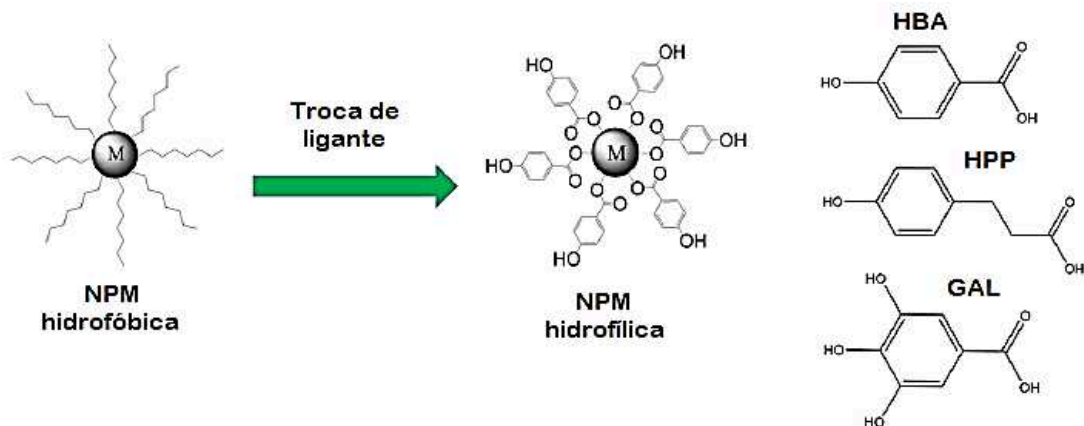
Fonte: Adaptado da referência 43, com autorização.

Obviamente o tipo de recobrimento empregado impacta na estabilidade das dispersões de NPMs em diferentes solventes. O recobrimento das partículas com compostos hidrofílicos leva

à várias aplicações na área biomédica e ambiental pois possibilitam a interação com espécies biológicas. Nestes casos, as partículas podem ser preparadas usando diretamente um modificador de superfície que contém grupos hidrofílicos, via troca de ligantes, ou pós-funcionalização via inserção de moléculas que permitam a inserção de grupos hidrofílicos como aminas, carboxilatos e hidroxilas.⁴⁴

Wang e colaboradores reportaram uma reação de troca de ligante de NPMs fácil e rápida e que afeta hidrofobicidade das partículas. Os autores utilizaram pequenas moléculas orgânicas como ligantes, ácido 4-hidroxibenzóico (HBA), ácido 3-(4-hidroxifenil) propiônico (HPP) e ácido gálico (GAL), que formam forte ligação com a superfície das NPMs e que possuem frações hidrofílicas para interação com os solventes desejados (**Figura 13**). As partículas hidrofóbicas estabilizadas com cadeias alquílicas grandes são trocadas pelos ligantes, tornando-se hidrofílicas, e devido a estrutura do ligante escolhido, ainda podem ser pós-funcionalizadas com outras moléculas⁴⁵

Figura 13. Representação da troca de ligante das NPMs e os ligantes utilizados para estabilização.



Fonte: Adaptado da referência 45, com autorização.

A troca de ligante também foi explorada por Liu e colaboradores ao estudarem o comportamento de NPMs hidrofóbicas em THF. O ácido oleico estabilizante da partícula é trocado pelo ácido 3,4-dihidroxiidrocinâmico (DHCA), aumentando sua solubilidade e estabilidade em meio aquoso numa faixa de pH que varia de 3 – 12.⁴⁶ A DHCA é um ligante do tipo catecol, as hidroxilas interagem bem com a superfície das NPMs, deixando a superfície externa com grupos carboxilatos, passíveis de uma pós-funcionalização.

Surfactantes como fosfatos, fosfonatos e carboxilatos também são bons agentes estabilizantes das NPMs. Os ácidos graxos são bastante empregados, alguns exemplos podem ser citados: ácido oleico, láurico e esteárico. Os ácidos olefinicos têm maior contribuição para

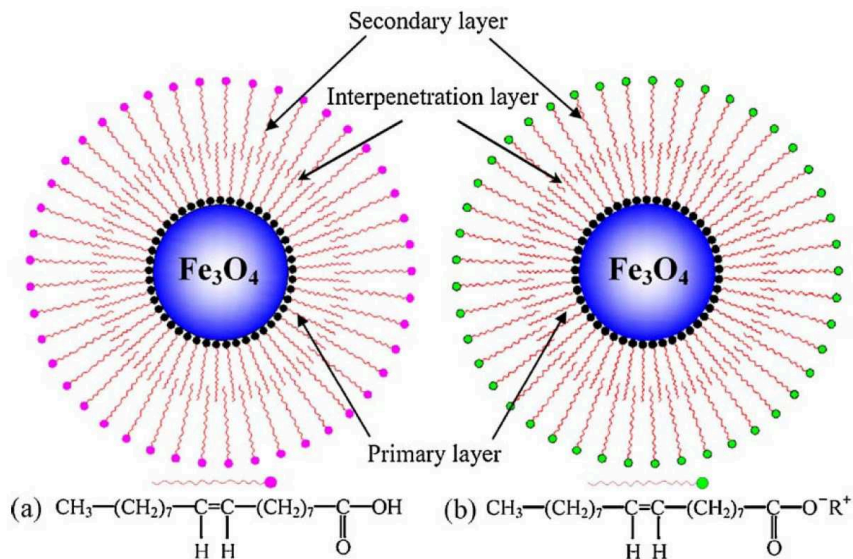
estabilização, além disso podem formar géis por polimerização e reticulação das duplas ligações.^{17,47}

Sahoo e colaboradores prepararam magnetita estabilizadas com ácido oleico, ácido láurico, dodecil fosfonato, hexadecil fosfonato e dihexadecil fosfato. Todos os surfactantes testados estabilizam bem as NPMs, no entanto, os autores concluíram que os surfactantes carboxilados fornecem às partículas um melhor isolamento e dispersibilidade quando comparados aos surfactantes fosfonados.⁴⁸

Neste trabalho, uma atenção maior será dada para NPMs estabilizadas com carboxilatos, mais especificamente ácido oleico/oleato, pois este é o agente estabilizante aqui utilizado. Dependendo de como os estabilizantes se encontram na superfície da partícula, as NPMs revestidas com ácido oleico podem ser dispersas em solventes não polares como também em solventes polares. As NPMs que contêm uma camada única de ácido oleico são dispersas somente em solventes não polares. Já as de dupla camada podem ser dispersas em meios polares e apolares. Assim, NPMs estabilizadas em dupla camada tem uma gama maior de aplicações que as estabilizadas por camada simples.⁴⁹

Na literatura existe uma certa dificuldade de identificação e caracterização da dupla ou simples camada entre autores que sintetizaram NPMs com ácido oleico. Com o objetivo de esclarecer esse ponto, Yang e colaboradores estudaram NPMs de dupla e simples camada utilizando FTIR e TGA. Os autores confirmaram que na NPM de magnetita de camada única sintetizada com ácido oleico não se observa a banda correspondente a ligação C=O (1710 cm^{-1}) quando o estabilizante é empregado em pequena quantidade. Já quando há excesso de ligante a banda é facilmente observada, indicando a dupla camada. Em ambos os casos os autores concluem que na primeira camada o ácido oleico está quimicamente ligado ao *core*, enquanto que a segunda camada está ligada a superfície da partícula via interações hidrofóbicas. Além disso, as moléculas constituintes da segunda camada podem estar neutras, o que permite a dispersão das partículas em solventes não polares, ou aniônicas, na forma de oleato, o que aumenta a dispersibilidade em solventes polares (**Figura 14**).⁴⁹

Figura 14. Representação da bicamada de ácido oleico recobrendo a superfície da magnetita. A segunda camada pode estar neutra (esquerda) ou dissociada (direita).

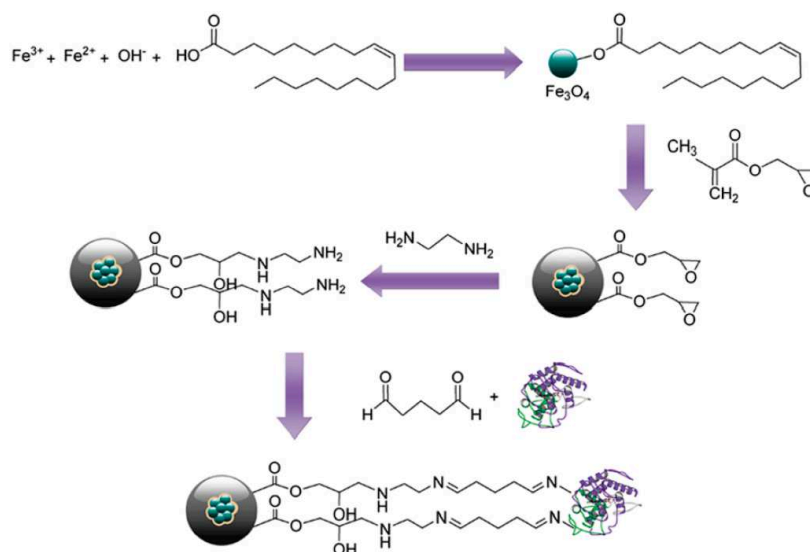


Fonte: Retirado da referência 49, com autorização.

A utilização de um agente estabilizante passível de polimerização é uma opção para inserção de recobrimento polimérico. No caso de polimerização na superfície da partícula, muitas técnicas podem ser utilizadas, tais como: polimerização radicalar por emulsão^{50,51}, polimerização radicalar por transferência de átomos (ATPR – *atom-transfer radical polymerization*)^{52,53}, ou polimerização por abertura de anel (ROP – *ring opening polymerization*)³⁸.

De forma semelhante, em alguns trabalhos o uso do oleato vai além do papel estabilizante e a ligação dupla C=C é utilizada como ponto de inserção de um polímero que é preparado *in situ*. Como exemplo, cita-se o trabalho Wang e colaboradores que prepararam compósitos magnéticos derivados do glicidil metacrilato (GMA) através da polimerização por emulsão desse monômero na presença de MNPs de magnetita estabilizadas com oleato de potássio. Neste trabalho, os grupos epóxi inseridos são pós-funcionalizados com etilenodiamina, seguido de glutaraldeído, o qual atua como *cross-linker* para ancoragem da enzima Cloroperoxidase (CPO) (**Figura 15**). Este nanocatalisador magnético foi então utilizado para reação de sulfoxidação enantiosseletiva e pôde ser facilmente recuperado, sendo eficiente por até 12 ciclos.⁵¹

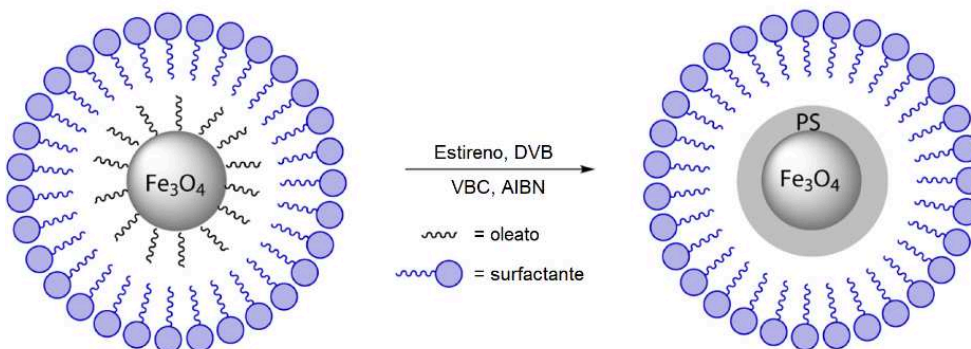
Figura 15. Etapas de síntese e funcionalização das NPMs estabilizadas com oleato.



Fonte: Retirado da referência 51, com autorização.

Outra abordagem de polimerização por emulsão *in situ* foi descrita por Stevens e colaboradores utilizando o surfactante Pluronic® (P-123), os monômeros estireno, cloreto de 4-vinilbenzeno (VBC), divinilbenzeno (DVB) e NPMs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ estabilizadas com oleato. O surfactante forma micelas que encapsulam os demais reagentes e na presença do iniciador radicalar AIBN formam a camada polimérica em torno do núcleo magnético (**Figura 16**). O DVB (1%) é utilizado como agente reticulante, conferindo melhor resistência mecânica e o VBC serve como ponto de ligação para posterior imobilização do catalisador que é um complexo NHC-Pd para reações de acoplamento C-C.⁵⁰ Como crítica a essa metodologia, destaca-se a baixíssima economia atômica, uma vez que apenas 1 % da massa de reagentes empregada (exceto solventes) é incorporada no material final.

Figura 16. Síntese de nanocristais poliméricos via polimerização por emulsão.



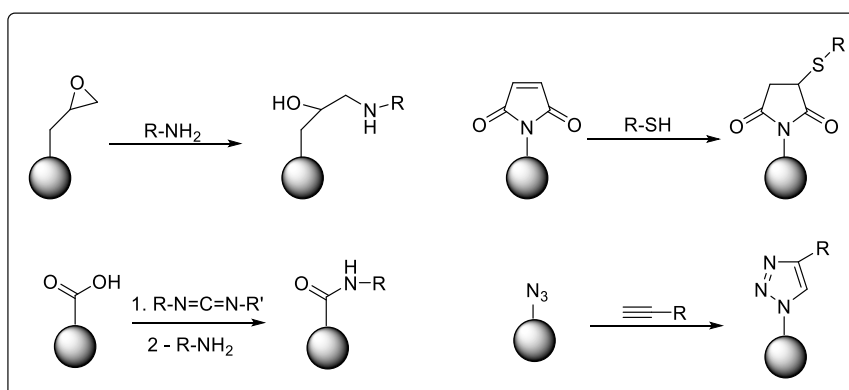
Fonte: Adaptado da referência 50, com autorização.

Como visto, existem muitas estratégias reportadas na literatura para estabilização e funcionalização de NPMs. Algumas estratégias utilizam metodologias pouco práticas, que envolvem várias etapas de reacionais e com baixa economia atômica. Ademais, em praticamente todos os exemplos encontrados, a determinação do grau de funcionalização obtido não é trivial. Assim, uma estratégia para preparar NPMs funcionais é via a modificação pós-polimerização. Visto que nesse trabalho essa foi a estratégia de escolha, na próxima seção será dado um foco maior a esse método.

2.1.5 Funcionalização de NPMs via modificação pós-polimerização

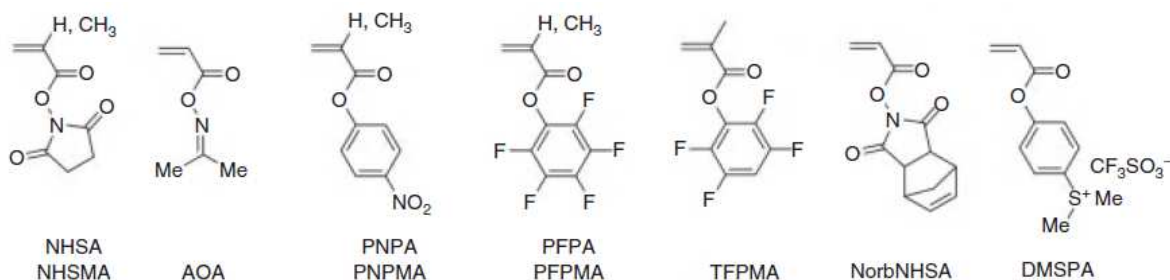
A proteção e estabilização de NPMs com o uso de polímeros reativos é uma estratégia importante para conferir funcionalidade à partícula. No **Esquema 3** estão representados alguns tipos de transformações químicas que podem ocorrer em polímeros modificáveis. Destacam-se a reação entre amina e epóxido, reação azida-alquino Huisgen do tipo click, reação tiol-alceno, e reação entre aminas e ácidos carboxílicos com ativação por diimida.¹⁰

Esquema 3. Tipos de reações de funcionalização das NPMs.



Além dos exemplos acima, o uso de polímeros contendo grupos ésteres ativados é uma opção de pós-funcionalização pois existem inúmeros monômeros que podem ser utilizados, alguns deles representados na **Figura 17**. Uma das vantagens do uso desses monômeros é que vários são compatíveis com diversas técnicas de polimerização (ATPR, RAFT e NMP). Derivados da *N*-hidroxisuccinimida são os grupos mais empregados para esse tipo de pós-funcionalização. Porém esses polímeros tem seu uso restrito devido à baixa solubilidade, limitando-se apenas para DMF e DMSO, e, além disso, podem ocorrer reações paralelas durante a pós-funcionalização como abertura do anel de succinimida ou formação de grupos glutarimida *N*-substituídos.⁵⁴

Figura 17. Estruturas de alguns monômeros para formação de polímeros reativos.

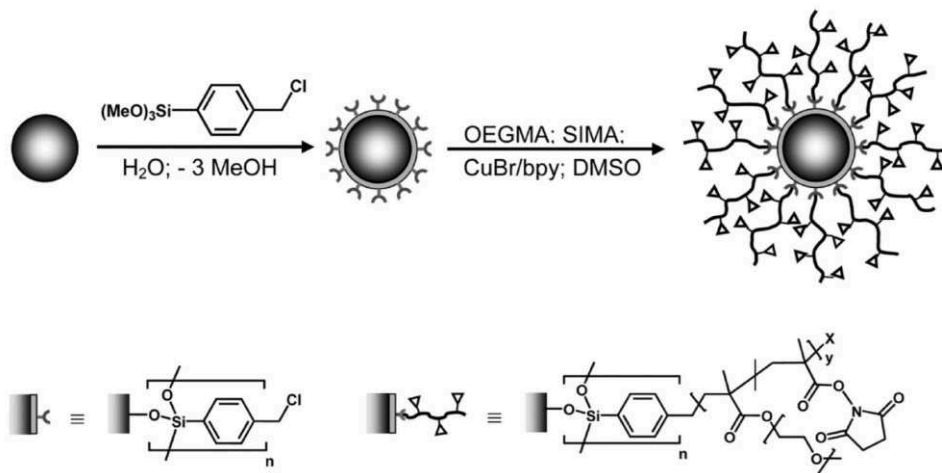


Fonte: Adaptado da referência 54.

Polímeros contendo o grupo de saída do éster o 4-nitrofenol, já foram empregados como alternativa de ésteres ativos para pós-funcionalização, sendo esta estratégia uma das inspirações deste trabalho. No estudo desenvolvido por Li e colaboradores um bloco de copolímero com sequências de reatividade diferentes (sendo um deles um éster contendo grupo 4-nitrofenol) foi produzido para posterior modificação, formando um novo copolímero de maneira prática.⁵⁵ A ideia de um grupo funcional reativo que sirva de base facilita a modificação com diferentes tipos de moléculas.

Existem poucos estudos que contemplem o uso de polímeros contendo ésteres ativos ancorados na superfície de NPMs. No trabalho realizado por Gelbrich e colaboradores em 2010 foi realizada a copolimerização *in situ* dos monômeros oligo(etileno glicol) metil éster metacrilato (OEGMA) e metacrilato de succinimida (SIMA) via ATRP (**Figura 18**). As partículas formadas reagem bem com aminas e a quantificação do grau de funcionalização pode ser realizada por UV-Vis indiretamente: a quantidade de amina que não foi ancorada sobre a partícula reage com uma solução de ninidrina gerando um produto de cor púrpura.⁵⁶

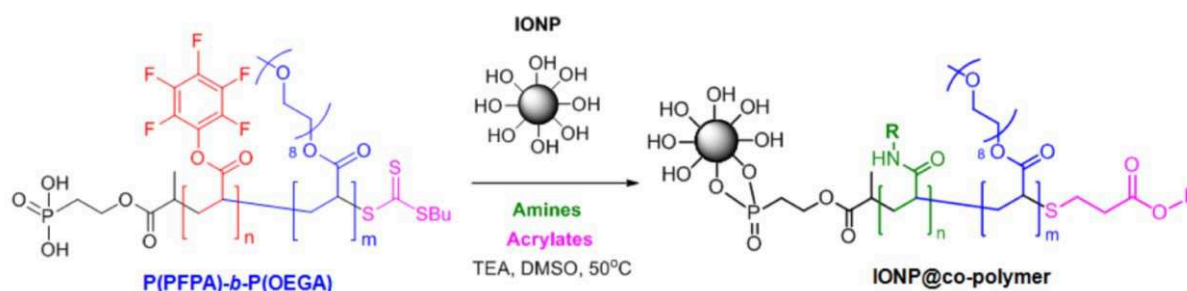
Figura 18. Síntese da NPM revestida com copolímero p(OEGMA-co-SIMA) via ATRP



Fonte: Retirado da referência 56, com autorização.

Em outro trabalho foi preparado um copolímero de éster ativado contendo grupos acrilatos de pentafluorfenil acrilato (PFPA) e de oligo(etileno glicol) (OEGA) com grupo terminal de ácido fosfônico, este último utilizado para fazer o enxerto do polímero sobre a superfície das NPMs de óxido de ferro. A partícula pôde ser funcionalizada com diferentes aminas via reação de substituição nucleofílica acílica no grupo PFPA e o grupo terminal tioleno da cadeia modificado via reação de Adição de Michael com acrilatos (**Figura 19**).⁵⁷

Figura 19. Enxerto do polímero sobre a superfície das NPMs e pós-funcionalização com aminas e acrilatos in situ.



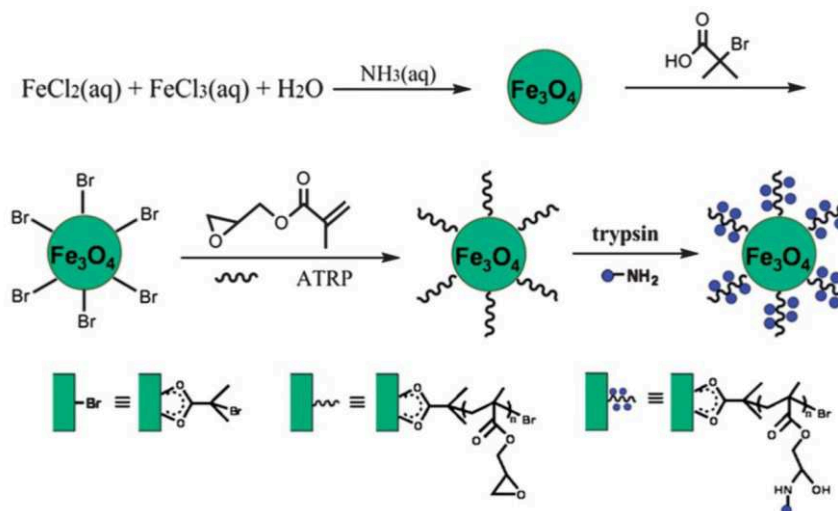
Fonte: Retirado da referência 57, com autorização.

Uma desvantagem da metodologia acima citada, na qual o polímero pronto é enxertado sobre a superfície da partícula com posterior funcionalização é que o grupo utilizado para a pós-funcionalização pode ter uma maior afinidade pelo núcleo magnético do que o ácido fosfônico. Assim, a reação de troca de ligantes pode ocorrer, liberando o recobrimento polimérico da superfície da NPMs.

A funcionalização via abertura do anel epóxido, como no trabalho de Wang citado na seção anterior, também serviu de inspiração para o desenvolvimento deste trabalho. Muitos estudos utilizam desta metodologia para pós-modificação tanto polimérica quanto em superfícies das NPMs, visto que essa estratégia também possibilita a inserção de diversos grupos.

Em 2013 foi reportada a estabilização das NPMs com poli(glicidil metacrilato) a partir da técnica de polimerização radicalar via transferência de átomos (ATPR) e posterior funcionalização com a enzima tripsina via abertura do anel epóxido (**Figura 20**), gerando um material que promove digestão de proteínas. Os autores analisaram a influência do comprimento da cadeia polimérica e verificou-se que a funcionalização aumenta com cadeias maiores, obtendo-se até $3,64 \text{ mg}\cdot\text{mg}^{-1}$ de imobilização da enzima.⁵²

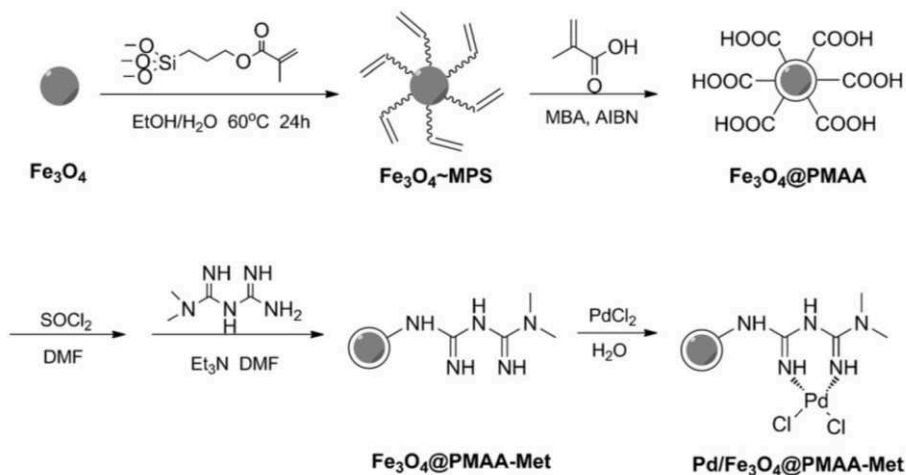
Figura 20. Estabilização das NPMs com poli(glicidil metacrilato) e funcionalização com tripsina.



Fonte: Retirado da referência 52, com autorização.

Yang e colaboradores sintetizaram uma nanopartícula polimérica magnética funcionalizada com metformina visando a imobilização de paládio (**Figura 21**). Um organossilano foi utilizado para fazer a ligação com a superfície da magnetita e que contém uma unidade de metacrilato que serve para polimerização do ácido metacrílico. Posteriormente há a adição de cloreto de tionila, permitindo a inserção de metformina. Ao final a partícula contém um total de $0,16 \text{ mmol.g}^{-1}$ de metformina. Após estas etapas, o cloreto de paládio é ancorado.⁵⁸

Figura 21. Estratégia de estabilização das NPMs com sílica e funcionalização com metformina e paládio.

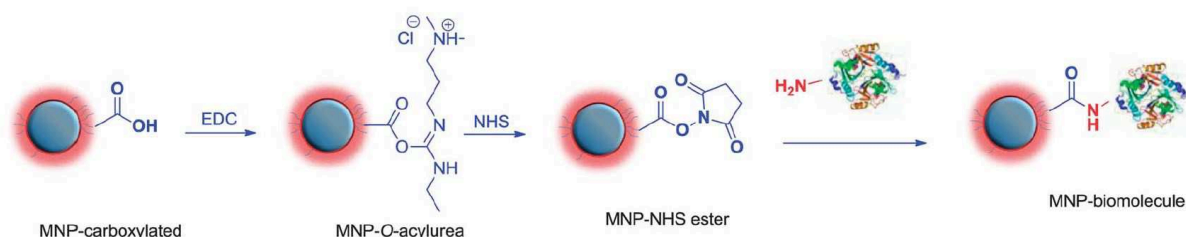


Fonte: Retirado da referência 58, com autorização.

A reação entre aminas e ácidos carboxílicos é uma estratégia bastante vantajosa para inserir funcionalidade à partícula. Isso porque ocorre a formação de uma ligação do tipo amida, a qual, além de muito quimicamente estável, não é ionizável em toda faixa de pH. Entretanto,

como a reação direta não é possível, é primeiramente necessário ativar o ácido carboxílico, sendo o protocolo via carbodiimida o mais difundido. A metodologia ocorre em duas etapas: primeiro o ácido carboxílico é ativado com uma carbodiimida (EDC no exemplo abaixo), formando o éster instável *o*-aciluréia, e na sequência NHS é adicionado para formação do éster ativado (**Figura 22**).¹⁰ Finalmente, uma amina é adicionada. Como o número de etapas é grande, valores baixos de funcionalização são tipicamente observados.

Figura 22. Esquema da reação de formação da ligação amida utilizando EDC.

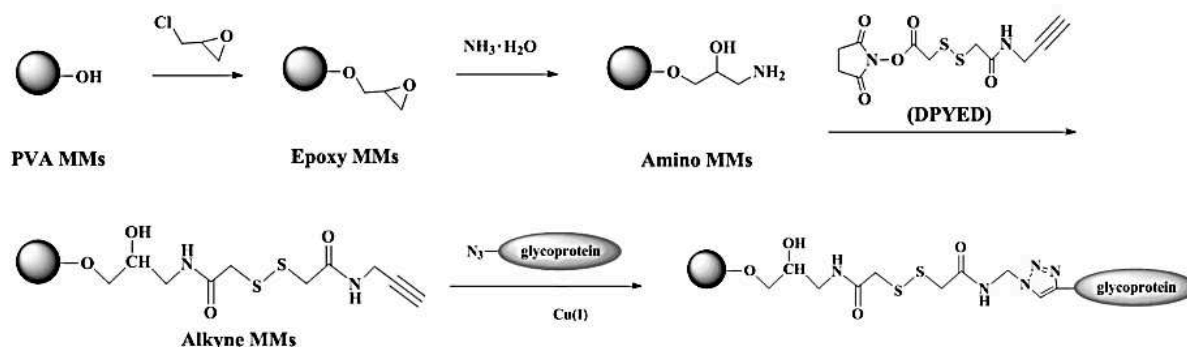


Fonte: Retirado da referência 10, com autorização.

Recentemente, Guldris e colaboradores utilizaram uma estratégia semelhante para obtenção de NPMs modificadas com glucosamina. Primeiramente as partículas foram estabilizadas com poli(ácido acrílico) (PAA), seguido pela etapa da adição de EDC para posterior inserção da glucosamina. As NPMs foram utilizadas como marcadores de células tronco para aplicações em imagens de ressonância magnética (MRI).⁴⁰

A cicloadição 1,3-dipolar de azidas com alcinos catalisadas por Cu(I) também tem sido amplamente explorada para a funcionalização de NPMs e tanto o alcino quando a azida podem ser ancoradas à superfície da partícula. Por exemplo, conforme ilustrado na **Figura 23**, Cui e colaboradores primeiramente estabilizaram as NPMs com PVA, seguido da funcionalização da superfície com grupamento epóxidos. A seguir, os anéis são abertos com amônia e a amina gerada é então funcionalizada com um éster derivado do NHS que carrega o grupamento alcino. Finalmente, a NPM contendo a tripla $C\equiv C$ reage com a proteína azida-modificada de interesse na presença de cobre.³⁹ Além do excessivo número de etapas envolvidas, uma das desvantagens é que a partícula pode ficar contaminada com vestígios de cobre da reação de funcionalização.¹⁰

Figura 23. Estratégia de funcionalização via reação com alcino.



Fonte: retirado da referência 39, com autorização.

É possível verificar que existem inúmeras possibilidades de funcionalização e pós-funcionalização de NPMs e a estratégia escolhida deve levar em conta o uso final da partícula bem como tempo de preparo e disponibilidade de reagentes. Muitas vezes o grau de funcionalização da molécula de interesse está diretamente ligado com o tipo de rota sintética escolhida. Na **Tabela 2** abaixo tem-se um comparativo com diferentes estabilizantes, estratégias de pós-funcionalização e grau de funcionalização da molécula de interesse. De todos os exemplos citados na revisão da literatura deste trabalho, poucos reportaram o grau de funcionalização da molécula de interesse, sendo estes expostos na tabela. Isso demonstra a dificuldade de se determinar essa funcionalização e a necessidade do desenvolvimento de técnicas e estratégias que facilitem a quantificação.

Tabela 2. Tabela comparativa do grau de funcionalização com diferentes estabilizantes.

Molécula Imobilizada	Grau de Funcionalização	Estabilizante da NPM	Estratégia de Funcionalização	Ref.
Líquido Iônico	0,19 mmol/g	Sílica	S _N 2	59
Lipase <i>Candida Rugosa</i>	200 mg/g	Poli-dapamina	Cross-linker (alginato di-aldeído)	60
Metformina	0,16 mmol/g	Sílica	SOCl ₂	58
Isocianato	0,67 – 4 mmol/g	-	-	37
Metformina	0,15 mmol/g	Sílica	S _N 2	28
Glucosamina	0,8 mmol/g	PAA	EDC	40
Oxima	1,7 mmol/g	Oxima	-	61
Benzilamina	2,87 mmol/g	Copolímero	S _N 2	56

Fonte: elaborada pela autora.

O grau de funcionalização da molécula alvo suportada sobre a superfície da NPMs é extremamente importante, principalmente em aplicações catalíticas. Na revisão da literatura realizada notou-se que por vezes o grau de funcionalização obtido não é reportado, o que certamente é resultado das dificuldades técnicas relacionadas a essa determinação. Muitas vezes a quantificação pode ser difícil dependendo do material escolhido além de requererem técnicas e equipamentos de alto custo. Sendo assim surge a necessidade do desenvolvimento de metodologias mais fáceis e viáveis de caracterização e quantificação de NPMs funcionalizáveis.

2.2 CATÁLISE E NPMs

A catálise é uma importante ferramenta da química que promove avanços tecnológicos em inúmeras áreas da ciência. Estima-se que na indústria mais de 90% dos processos de fabricação que envolvem reações química utilizam de catalisadores.⁶²

O termo catálise foi introduzido em 1836, quando Berzelius tentava explicar os poderes especiais de algumas substâncias capazes de influenciar em diferentes transformações químicas, e desde então tem sido amplamente utilizado.⁶² No que diz respeito à química, mais precisamente à química verde, podemos considerar a catálise como a chave da sustentabilidade, dado que um processo sustentável é aquele que otimiza o uso de recursos e os preserva para as futuras gerações.⁶³

Tradicionalmente, a catálise é dividida em dois grandes grupos de acordo com o estado de agregação que os catalisadores atuam: catálise homogênea, onde o catalisador e os reagentes estão dispersos molecularmente no meio reacional, e a catálise heterogênea que ocorre entre diferentes fases, sendo geralmente o catalisador a fase sólida. A entidade que exibe o efeito catalítico pode ser um íon, um complexo metálico ou uma molécula orgânica.

Os catalisadores homogêneos possuem algumas vantagens como boa atividade e seletividade e facilidade nos estudos mecanísticos, que levam à otimização do catalisador. No entanto, a dificuldade de separação do meio reacional pode ser um fator restritivo a sua utilização, principalmente na indústria. Isso é ainda mais preocupante quando o produto final será utilizado em sistemas biológicos, pois, dependendo do catalisador utilizado, os produtos podem ficar contaminados com metais.²²

Os catalisadores heterogêneos contornam essa desvantagem. Moléculas ou complexos ativos podem ser imobilizados em suportes sólidos, facilitando sua recuperação. Porém, as atividades dos catalisadores heterogêneos são geralmente mais baixas do que as de seus equivalentes homogêneos, uma vez que o suporte pode dificultar a difusão dos reagentes à

superfície do catalisador. Este problema pode ser contornado, em alguns casos, diminuindo-se o tamanho do suporte.^{22,64}

A catálise por NPs está na interface entre os dois tipos de catálise. Apresenta as vantagens da catálise homogênea, como alta reatividade e seletividade, bem como da catálise heterogênea, como separação do catalisador. Neste cenário, as NPMs são uma opção atraente de suporte que podem suprimir os problemas de difusão, isolamento e reciclagem. Devido a sua natureza magnética, podem ser isoladas com a presença de um campo magnético externo. Além disso, essas NPMs podem ser funcionalizadas com diversos tipos de moléculas em sua superfície, conferindo-as diferentes propriedades.

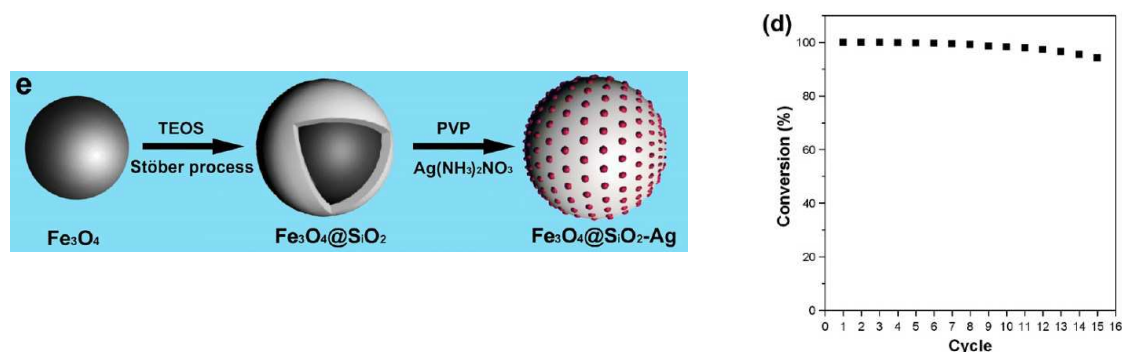
Além de possuírem as vantagens dos materiais nanométricos, como elevada razão área superficial por volume, as NPMs possuem algumas características dos materiais magnéticos, como alta estabilidade térmica e mecânica e sua natureza paramagnética que permite fácil remoção na presença de um campo magnético externo.⁷ Por isso, este tipo de suporte tem sido amplamente explorado, alguns exemplos de aplicações catalíticas serão abordadas abaixo, tanto com metais ancorados quanto com moléculas orgânicas e biomoléculas.

O uso de metais suportados em NPMs é uma boa alternativa para facilitar o reciclo. Essa funcionalização pode ser de diversas maneiras, como reação direta dos complexos metálicos com alguma molécula previamente ancorada na superfície da partícula, utilização de precursores de complexos metálicos com ligantes quelatos sobre a partícula, além dos metais ancorados na superfície dos estabilizantes que posteriormente sofrem redução, gerando NPs metálicas sobre a NPMs.²²

O nanocatalisador magnético reportado por Sharma e colaboradores, anteriormente citado (**Figura 7, pag. 13**), ancora níquel na NPM utilizando uma molécula orgânica como ligante. Este é utilizado para reações de aminação redutiva de cetonas, mostrou-se eficiente para diferentes substratos e reutilizável por até 8 ciclos sem perda da atividade catalítica.³²

Chi e colaboradores estabilizaram NPMs de magnetita com sílica seguido de funcionalização com prata para atuarem como catalisador na reação de redução do 4-nitrofenol (4-NP). A estratégia para produção das NP de Ag é a utilização de PVP como agente estabilizante e redutor dos íons de prata. As NPs de Fe₃O₄@SiO₂-Ag apresentaram alto desempenho na redução catalítica de 4-NP, podendo ser facilmente recicladas sem perda de atividade catalítica por até 15 ciclos (**Figura 24**).²⁹

Figura 24. Estabilização das NPMs com TEOS e PVP e funcionalização com Ag (esquerda) quantidade de ciclos realizados na reação de redução do 4-NP.

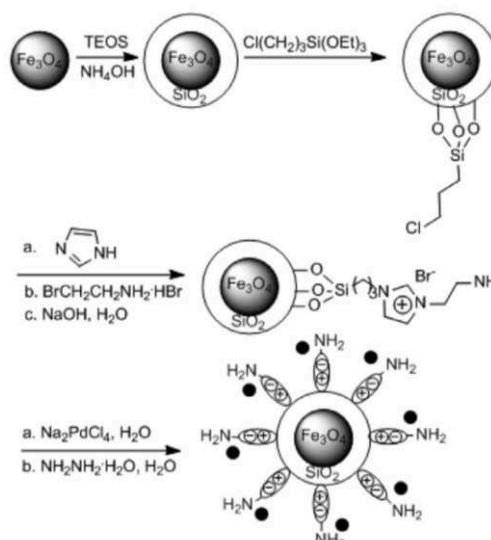


Fonte: Retirado da referência 29, com autorização.

A metodologia escolhida por Yang e colaboradores reportada na seção anterior (**Figura 21**), utilizou a metformina ancorada sobre a partícula para atuar como ligante de paládio em reação de acoplamento C-C do tipo Suzuki-Miyaura, a reutilização foi possível por 12 ciclos, porém com o passar dos ciclos a atividade catalítica foi sendo reduzida, necessitando o aumento do tempo reacional para atingir altas conversões.⁵⁸

Muitos autores utilizam paládio suportado em NPMs para reações de acoplamento C-C e redução de nitrocompostos. Outro exemplo de estratégia de estabilização do Pd/NPM foi descrito por Wang e colaboradores, que aplicaram NPMs estabilizadas com sílica e funcionalizadas com líquido iônico, seguido de ligação com Pd²⁺ e redução com hidrazina. (**Figura 25**). O reuso do catalisador pode ser realizado por 7 ciclos sem perda significativa da atividade catalítica.⁵⁹

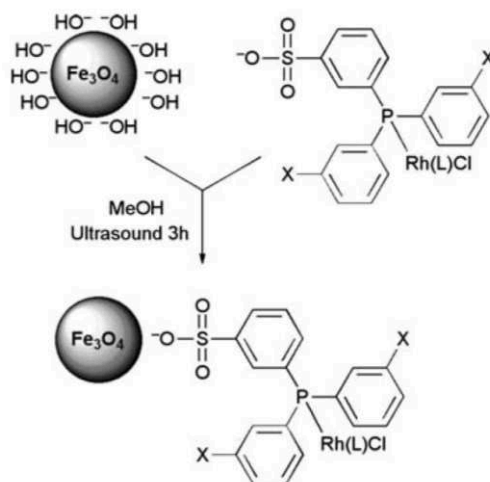
Figura 25. Estabilização das NPMs com sílica e funcionalização com líquido iônico para ancoragem de Pd.



Fonte: Retirado da referência 59, com autorização.

Laska e colaboradores escolheram a estratégia de ancoragem do complexo metálico de ródio contendo ligantes sulfonados, previamente preparado, via troca dos íons hidróxido da superfície da magnetita (**Figura 26**). O nanocatalisador magnético foi utilizado para reações de hidrogenação de olefinas podendo ser reutilizado por 10 ciclos consecutivos.⁶⁵

Figura 26. Estabilização direta da superfície das NPMs com complexo de ródio.

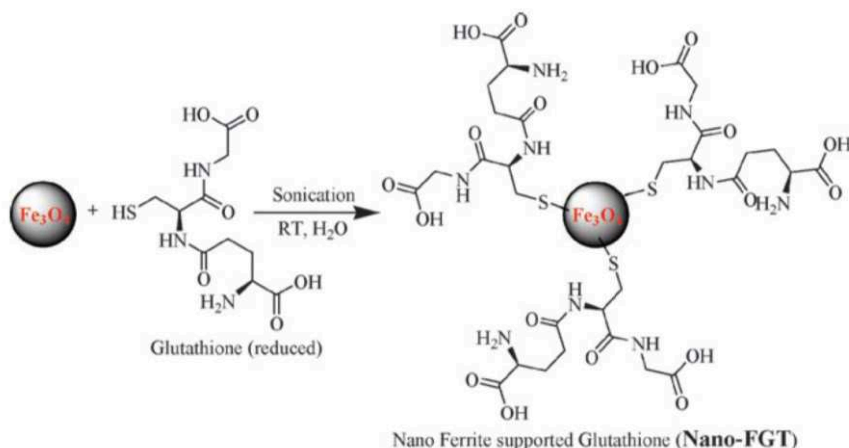


Fonte: Retirado da referência 65, com autorização.

Além de metais, o uso de organocatalisadores imobilizados em NPMs é reportado. Os organocatalisadores são pequenas moléculas orgânicas livres de elementos inorgânicos no seu princípio ativo. Esses catalisadores têm sido utilizados em uma infinidade de reações químicas, sendo assim, a organocatálise tornou-se uma ferramenta poderosa da síntese orgânica. Essas substâncias exibem algumas vantagens em relação aos catalisadores metálicos como menor toxicidade e maior facilidade de manuseio, geralmente sem a necessidade de condições inertes e solventes secos, além de por vezes, serem mais economicamente viáveis.^{63,66,67}

A imobilização de organocatalisadores em NPMs tornou-se uma abordagem altamente utilizada, que contorna o problema da catálise homogênea e ambientalmente benigna em síntese orgânica. Um dos primeiros organocatalisadores ancorados em suporte magnético foi reportado por Polshettiwar e colaboradores em 2009. Os autores utilizaram a glutatona como organocatalisador ancorado na superfície da NPM via ligação do grupo tiol presente na molécula com a superfície da magnetita (**Figura 27**). A NPM-glutationa mostrou eficiência na reação de Paal-Knorr com aminas e seu reuso foi realizado por 5 ciclos.⁶⁸

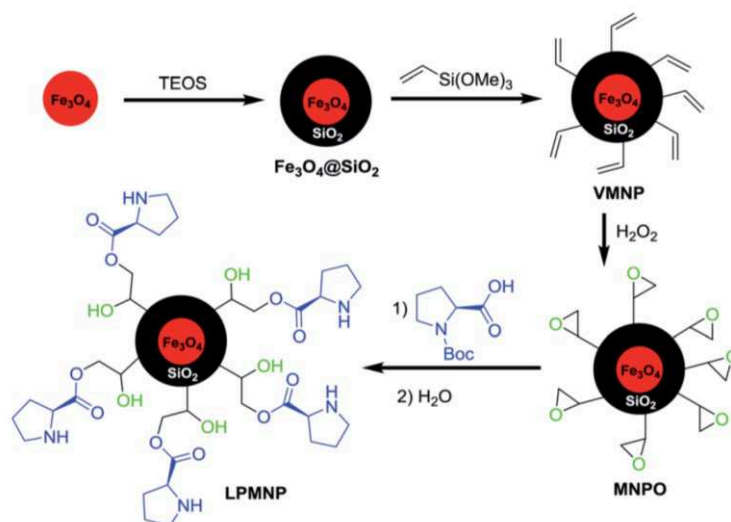
Figura 27. Estabilização direta da superfície das NPMs com glutatona.



Fonte: Retirado da referência 68, com autorização.

Khalafi-Nezhad e colaboradores reportaram uma nova metodologia para ancorar L-prolina em NPMs. A rota sintética está ilustrada na **Figura 28** e as NPMs foram revestidas por sílica, depois tratadas com trimetoxivinil silano (VMNP) que posteriormente foi oxidado com peróxido de hidrogênio (MNPO). A seguir, a abertura do anel foi feita com a L-prolina *N*-protegida, resultando no organocatalisador magnético (LPMNP).⁶⁴ Este novo organocatalisador foi testado para reação de condensação de aldeídos e indóis, e os autores reportam que pode ser também utilizado em outras transformações orgânicas.

Figura 28. Rota de síntese das NPMs funcionalizadas com prolina.

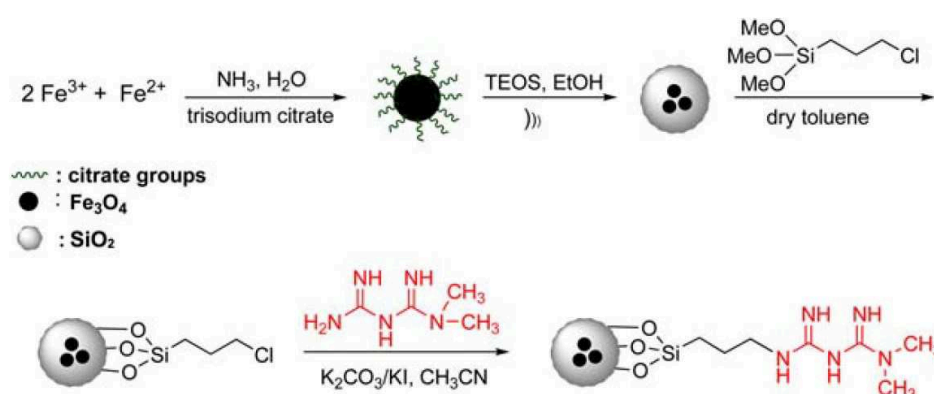


Fonte: Retirado da referência 64, com autorização.

Davarpanah e colaboradores ancoraram o organocatalisador DABCO na superfície da NPMs, para síntese *one-pot* multicomponente de compostos heterocíclicos de piranos, o catalisador foi reutilizado por 6 ciclos sem perda significativa da atividade catalítica.³⁰

Alizadeh e colaboradores reportaram a síntese de uma NPM funcionalizada com biguanidina na superfície da magnetita estabilizada com sílica (**Figura 29**). A partícula foi utilizada para reações de Henry e síntese *one-pot* multicomponentes, podendo ser utilizada por 6 ciclos.²⁸

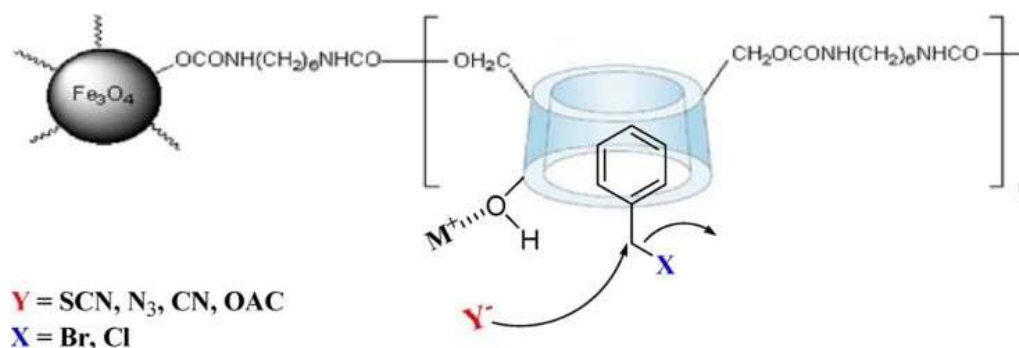
Figura 29. Preparo das MNPs estabilizadas com sílica e funcionalizadas com metformina.



Fonte: Retirado da referência 28.

Kiasat e Nazari sintetizaram um nanocatalisador magnético enxertado com polímero de poliuretano e β -ciclodextrina para reação de substituição nucleofílica de haletos de benzila (**Figura 30**). O catalisador pôde ser reutilizado por 10 ciclos.⁶⁹

Figura 30. NPMs funcionalizadas com β -ciclodextrina para reação de substituição nucleofílica de haletos de benzila.



Fonte: Retirado da referência 69, com autorização.

Zhang e colaboradores funcionalizaram NPMs com enzima α -amilase através da imobilização por adsorção iônica. O biocatalisador magnético foi testado na hidrólise de amido

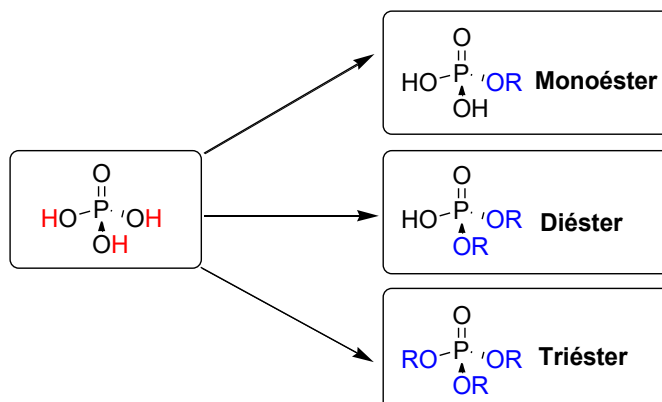
e sua atividade enzimática foi comparada com a da enzima livre. A atividade da α -amilase suportada foi cerca de 80% da atividade da enzima livre, porém a mesma pode ser reutilizada por mais 3 ciclos sem perda da atividade, demonstrando que a imobilização auxilia no processo de recuperação e reutilização de biomoléculas.⁷⁰

Como pode ser observado nos exemplos citados acima, existem inúmeras aplicações catalíticas para NPMs funcionalizadas. Basicamente qualquer tipo de reação catalisada de forma homogênea pode ser convertida para a “versão” magnética, bastando para isso ancorar a molécula ou íon catalítico sobre a superfície da partícula. Sendo assim, o preparo de NPMs que sirvam como suporte para a imobilização de diversas moléculas é uma opção prática e atraente para área da catálise.

2.3 DEGRADAÇÃO DE ÉSTERES DE FOSFATO

Os ésteres de fosfato compõem uma gama de compostos orgânicos que contém o átomo de fósforo em sua estrutura e por isso constituem uma subclasse dos compostos organofosforados. Mais especificamente, esses ésteres são derivados do ácido fosfórico via um processo de troca de hidroxilas por um grupo alcóxido ou arilóxido, podendo ser classificados como mono, di- ou triésteres de fosfato, conforme ilustrado no **Esquema 4**.

Esquema 4. Classificação dos ésteres de fosfato.

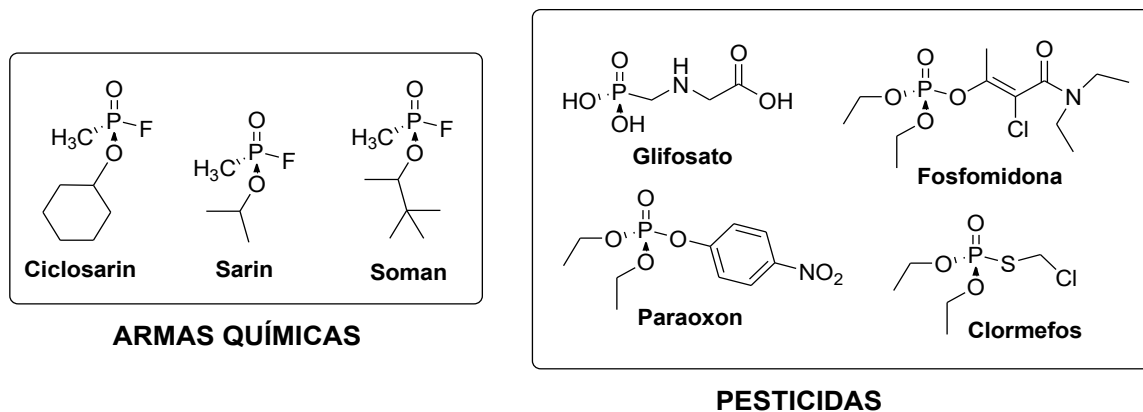


Esses compostos ocorrem em sistemas diversos. Os mono- e diésteres são compostos encontrados em moléculas naturais e exercem um papel importante em sistemas biológicos, sendo o ácido desoxirribonucléico (DNA), responsável pelo armazenamento e transmissão genética, um dos exemplos de diéster de maior importância.^{71,72} Os triésteres de fosfato não ocorrem naturalmente, sendo aplicados na indústria química para as mais variadas aplicações.

O uso dos organofosforados tóxicos é feito de maneira relativamente indiscriminada em diversos países, o que causa um grande número de casos de intoxicações acidentais ou não. O

exemplo mais importante é o do paraoxon, um metabólito do inseticida paration. Além disso, são vários os casos de uso dos organofosforados como armas químicas. Sendo assim, torna-se extremamente importante a degradação desses organofosforados de maneira eficiente e segura.⁷³ Na **Figura 31** são mostrados exemplos de estruturas de alguns compostos organofosforados utilizados como pesticidas ou armas químicas.

Figura 31. Nomes e estruturas de alguns organofosforados.



O uso de agrotóxicos vem crescendo desenfreadamente nos últimos anos. Segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) o mercado mundial de agrotóxico cresceu 93% e o mercado brasileiro 190% entre 2002-2011. O aumento do uso destes agrotóxicos está relacionado a diversos fatores, como a crescente resistência de ervas “daninhas”, fungos e insetos bem como a expansão do plantio de soja transgênica, que amplia o consumo de glifosato.⁷⁴

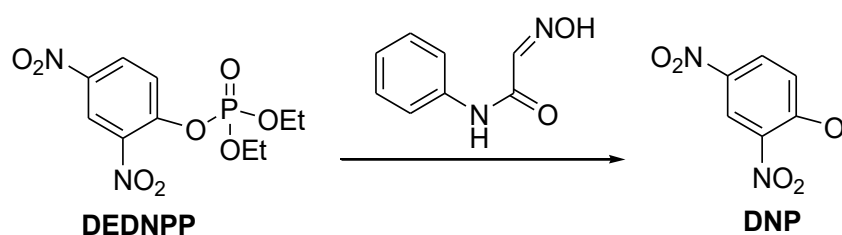
Existe uma crescente motivação na comunidade científica na busca por novos antídotos para o envenenamento por organofosforados e compostos correlatos e por novos processos de destoxificação de tais compostos, visando a destruição dos estoques de armas químicas.⁷³

Destaca-se a importância de conhecer bem a reatividade química dos organofosforados, a fim de reduzir seus danos aos seres humanos e meio ambiente. Nosso grupo de pesquisa realizou diversos estudos cinéticos e mecanísticos de reações de degradação de diferentes ésteres de fosfato. Tem-se, então, como foco deste trabalho a avaliação do uso de catalisadores magnéticos funcionalizados com bases orgânicas, que podem ser reutilizados, para a degradação de ésteres de fosfato.

Os α -nucleófilos, compostos que tem pares de elétrons livres no átomo adjacente ao átomo que faz o ataque nucleofílico possuem uma elevada reatividade na destoxificação quando comparados com nucleófilos de mesma basicidade sem vizinhos alfa, podendo aumentar a velocidade em até 10^8 vezes.⁷⁵ Sendo assim, a utilização de nucleófilos alfa torna-se uma opção

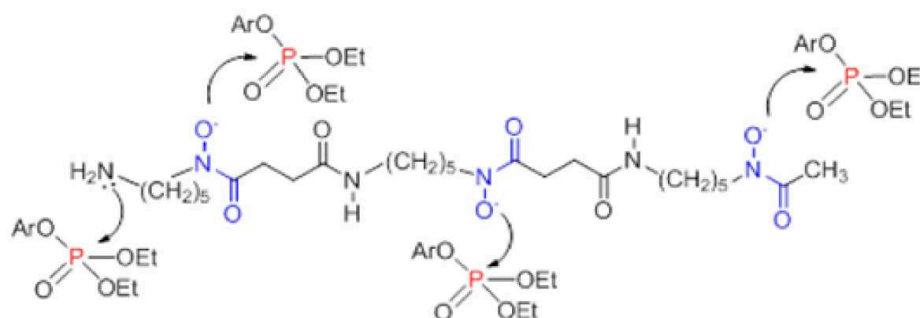
atraente para a degradação dos organofosforados. Como exemplo de α -nucleófilos, podemos citar a hidrazina, hidroxilaminas, ânion hipoclorito, ácidos hidroxâmicos e as oximas. Em um recente trabalho do nosso grupo de pesquisa, foi reportado o uso de uma série de oximas na degradação do triéster DEDNPP (**Esquema 5**), e incrementos na velocidade de reação de até dez milhões de vezes quando comparada a hidrólise espontânea da água foram observados quando utilizado a oxima 2-hidróxi-*N*-fenilacetamida⁷⁶.

Esquema 5. Reação de degradação do DEDNPP com a oxima 2-hidróxi-*N*-fenilacetamida.



Outro estudo de degradação do DEDNPP foi reportado por Medeiros e colaboradores, onde foi testada a reatividade do fármaco deferoxamina (DFO), que possui sítios detentores de efeito alfa (**Figura 32**), este mostrou-se eficiente com incremento de até 10^6 vezes em relação a hidrólise espontânea em água.⁷⁷

Figura 32. Estrutura do fármaco DFO e os sítios alfa nucleofílicos.



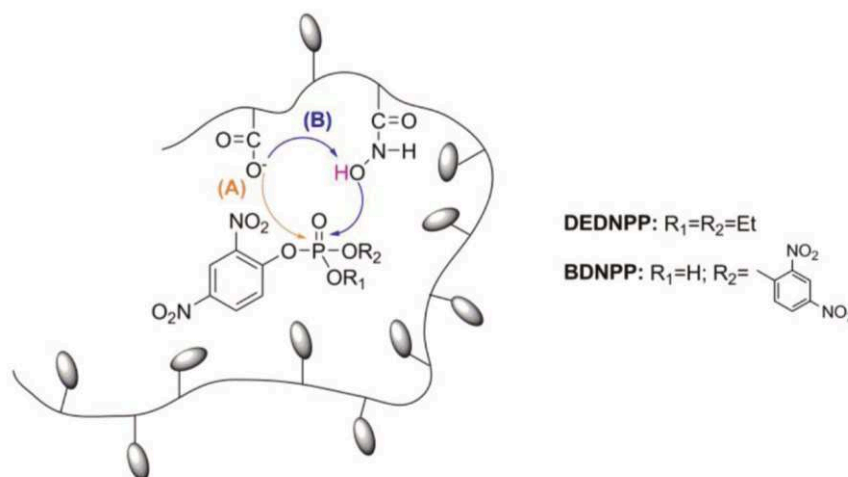
Fonte: retirado da referência 77, com autorização.

Nesse mesmo trabalho foi estudada a degradação do paraoxon metílico com o fármaco DFO. A reação de quebra teve um incremento da constante de velocidade de 10^4 , o que sugere que este medicamento pode ser utilizado no tratamento de intoxicação por organofosforados.⁷⁷

Um sistema catalítico homogêneo contendo α -nucleófilos em sua estrutura para reações de degradação de ésteres de fosfato foi reportado por Mello e colaboradores. Este sistema consiste em um polímero que contém grupos funcionais ácido hidroxâmico e ácido carboxílico (PHA) (**Figura 33**), os polímeros podem atuar como nanoreatores promovendo um incremento

na velocidade das reações em cerca de 10^4 vezes em relação à hidrólise espontânea do DEDNPP.⁷⁸

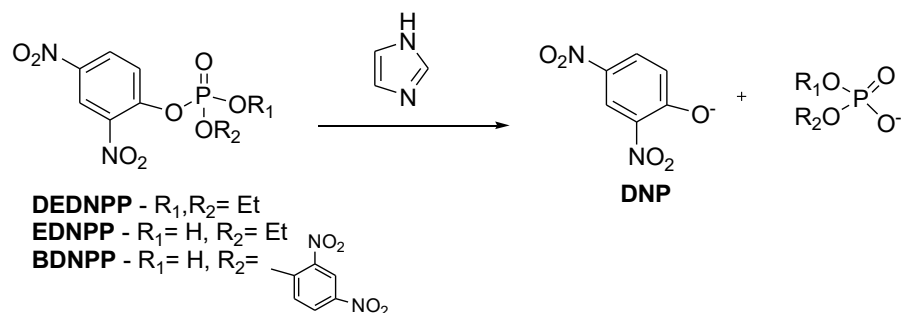
Figura 33. Estrutura do polímero PHA e mecanismo proposto para a catálise básica do grupo carboxilato na clivagem dos ésteres de fosfato (DEDNPP e BDNPP).



Fonte: Retirado da referência 78, com autorização

Apesar da grande reatividade, os α -nucleófilos não são reutilizáveis, sendo degradados durante a reação, inviabilizando o desenvolvimento de sistemas catalíticos baseados nestes compostos. Por outro lado, um organocatalisador amplamente estudado em reações de desfosforilação é o imidazol, o qual não é degradado durante as reações. Assim, Orth e colaboradores reportaram a reatividade deste composto frente a diferentes ésteres de fosfato: DEDNPP, EDNPP e BDNPP (**Esquema 6**), sendo que a presença do nucleófilo aumentou em 7500, 3000 e 2000 vezes, respectivamente a velocidade de quebra destes fosfatos quando comparada com a hidrólise espontânea dos mesmos.⁷⁹

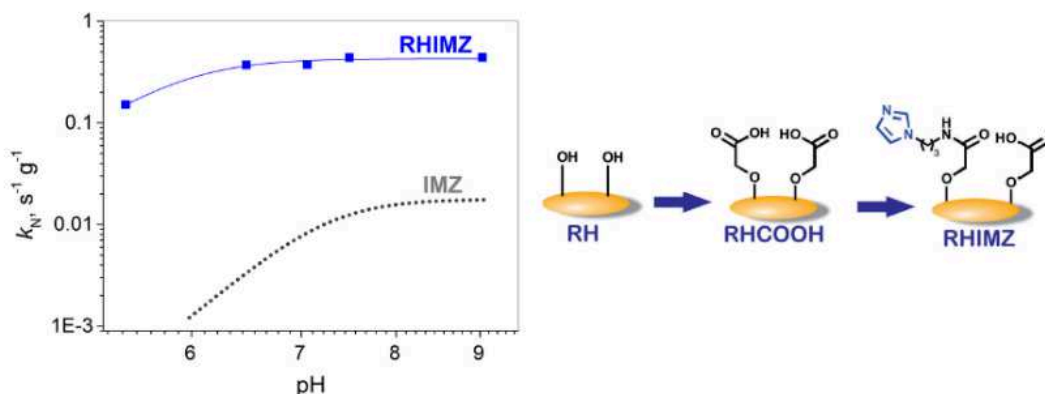
Esquema 6. Reação de degradação dos organofosforados DEDNPP, EDNPP e BDNPP com imidazol.



Em outro recente trabalho, o imidazol foi funcionalizado em casca de arroz, utilizando o 3-(aminopropil)-imidazol e DCC. A reação de degradação do DEDNPP mostrou-se cerca de 10^5 vezes mais rápida que a hidrólise espontânea. Analisando-se a variação da constante de

velocidade em função do pH (**Figura 34**), é possível observar um platô próximo do pH 7, o que indica que a maior reatividade ocorre com as espécies de imidazol neutras. Surpreendentemente, o imidazol sobre a casca do arroz também mostrou-se mais eficiente que as espécies de imidazol livre.⁸⁰

Figura 34. Perfil de pH da reação do DEDNPP com casca de arroz funcionalizada (RHIMZ) e com imidazol (IMZ) (esquerda) e as etapas da funcionalização da casca do arroz (direita).



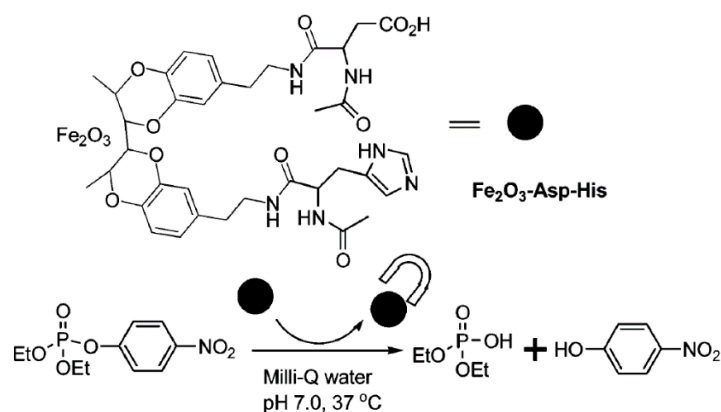
Fonte: Adaptado da referência 80.

Tendo em vista o excelente potencial nucleofílico do imidazol frente as reações de degradação de organofosforados acima citado, a histidina e o 3-(aminopropil)-imidazol, foram algumas das bases escolhidas para funcionalização das NPMs deste trabalho.

Até o presente momento são poucos os estudos que utilizam NPMs para quebra de organofosforados. Carboni e colaboradores, desenvolveram uma nanopartícula magnética recoberta com organogel molecularmente impresso para a hidrólise de organofosfato⁸¹. As NPMs sintetizada pelos autores possuem uma atividade catalítica muito baixa para a quebra do paraoxon etílico, sendo a relação entre a taxa de velocidade da partícula e da hidrólise espontânea de apenas 1,5 vezes.

Zheng e colaboradores reportam o uso de um nanocatalisador biomimético magnético para quebra do paraoxon etílico sob condições brandas. Os autores foram um dos primeiros a funcionalizar organocatalisadores sobre a superfície das NPMs, a estratégia escolhida foi via estabilização com derivados de dopamina que contém resíduos de aminoácidos.⁸² A **Figura 35** representa a estrutura que obteve melhor resultado, tendo uma conversão do substrato ao 4-nitrofenolato de 77% em 48 horas e de 92% em 96 horas, a 37°C em pH 7.⁸² Nota-se nessa partícula a presença do grupo imidazol (proveniente da histidina) e do grupo carboxi (proveniente do ácido aspártico), os quais provavelmente atuam de maneira sinérgica.

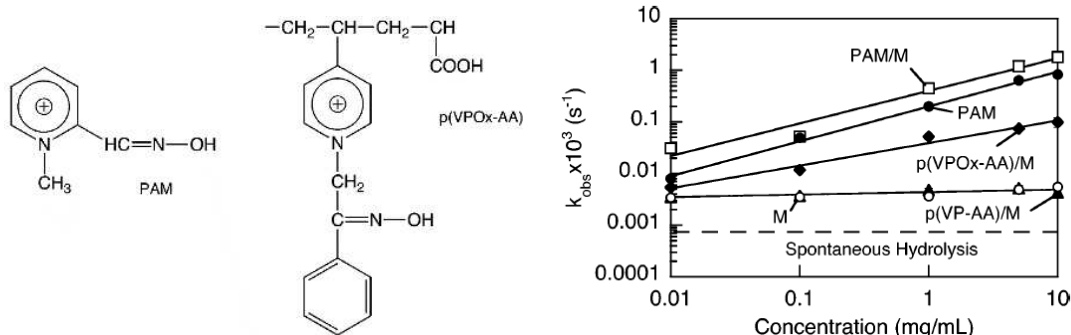
Figura 35. Nanopartícula magnética utilizada para a reação de hidrólise do paraoxon.



Fonte: Retirado da referência 82, com autorização.

Bromberg e Hatton, em 2005, sintetizaram NPMs de magnetita funcionalizadas com grupo oximato para atuar como um agente de degradação catalítica de um organofosforado, diisopropil-fluorofosfato (DFP), que possui estrutura similar aos gases de guerra Sarin e Soman. Foram preparadas duas NPMs utilizando uma metodologia simples de etapa única, uma contendo 2-pralidoxima (PAM) e outra um análogo polimérico, poli (ácido 4-vinilpiridina-N-fenaciloxima co-ácido acrílico) (p(VPOx-AA)) representados na **Figura 36**. A presença da oxima na partícula aumentou a velocidade de hidrólise na ordem de 10^2 - 10^3 vezes em relação a hidrólise espontânea.⁶¹

Figura 36. Estrutura da 2-pralidoxima (PAM) e do análogo polimérico p(VPOx-AA), k_{obs} em função da concentração das NPMs e da hidrólise espontânea.



Fonte: Adaptado da referência 61, com autorização.

3 OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver uma metodologia para síntese de compósitos polímero-magnetita funcionalizáveis e que permita a fácil determinação do grau de funcionalização. Ademais, busca-se testar a atividade catalítica de algumas partículas preparadas na degradação do triéster de fosfato DEDNPP.

3.1 Objetivos Específicos

Para a realização desse objetivo, destacam-se as seguintes estratégias:

1. Preparar NPMs de magnetita estabilizadas com ácido oleico ou oleato de potássio;
2. Produzir partículas híbridas magnéticas que contenham grupos epóxi (poli[GMA]-MNP) oriundas da polimerização do GMA;
3. Produzir partículas híbridas magnéticas que contenham o grupo de saída 4-nitrofenolato (poli[4-NPMA]-MNP) oriundas da polimerização do 4-NPMA;
4. Modificar os compósitos poli[GMA]-MNP com 3-(aminopropil)-imidazol, etanolamina, β -alanina e butilamina;
5. Modificar os compósitos poli[4-NPMA]-MNP com diferentes aminas para avaliar a eficiência e escopo da metodologia;
6. Caracterizar os compósitos preparados por TGA, CHN, IV, VSM e microscopia eletrônica de varredura e transmissão;
7. Investigar o mecanismo de formação das partículas poli[4-NPMA]-MNP;
8. Estudar a reação de decomposição do organofosforado dietil 2,4-dinitrofenil fosfato (DEDNPP), utilizando alguns dos compósitos preparados.

4 MATERIAIS, MÉTODOS e INSTRUMENTAÇÃO

4.1 REAGENTES

Os reagentes utilizados para síntese das NPMs, FeCl_3 anidro, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ácido oleico, oleato de potássio, NH_4OH e glicidil metacrilato, foram obtidos comercialmente com grau de pureza igual ou superior a 97%. Os solventes foram secos em peneira molecular quando necessário. O organofosforado modelo utilizado nas reações de desfosforilação, 2,4-dinitrofenil fosfato (DEDNPP) e o monômero 4-nitrofenil metacrilato (NPMA) foram preparados conforme descrito na seção 6.

4.2 INSTRUMENTAÇÃO

4.2.1 Análise de Infravermelho

Para a caracterização das NPMs, utilizou-se o espectrômetro de infravermelho Bruker modelo Alpha com resolução de 4 cm^{-1} , as leituras feitas na faixa de 500 à 4000 cm^{-1} . Preparou-se as amostras em pastilhas de KBr. Este equipamento está localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

4.2.2 Análise Elementar (CHN)

As análises de CHN foram executadas para fim de quantificação da funcionalização das partículas, tanto da rota com poli[GMA]-MNP quanto com as poli[4-NPMA]-MNP. O equipamento utilizado foi um analisador CHNS/O PerkinElmer, Modelo 2400 Series II, acoplado com Balança Modelo Autobalance AD 6000 PerkinElmer, utilizou-se gás de arraste hélio grau 5.0 e gás de combustão oxigênio grau 6.0, temperatura de combustão de 925°C e temperatura de redução de 640°C . Este equipamento está localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

4.2.3 Análise de TGA

A análise de TGA foi realizada para determinar a quantidade de material orgânico que recobria a partícula, tendo sido realizada em todas as etapas de funcionalização, para fins comparativos. Esta foi realizada em um aparelho Shimadzu – modelo TGA – 50, disponibilizado na Central de Análises, no Departamento de Química – UFSC, operando sob

atmosfera inerte de N₂ (g), com taxa de aquecimento de 10 °C/min na faixa compreendida entre 25 e 800 °C.

4.2.4 Análise de Raio X de pó

As análises de raios X de pó foram realizadas para a poli[4-NPMA]-MNP em um difratômetro Panalytical Xpert Multi-Purpose de varredura vertical operando no modo $\theta:\theta$, equipado com um detector Xcelerator sensível à posição linear, fendas Soller de feixe primário e secundário de 0,04 rad, fendas divergentes de 1° e monocromador de grafite de radiação Cu-K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$).

Utilizou-se um banco de dados de cristais inorgânicos (ICSD) e um arquivo de informações cristalográficas 26410, como modelo estrutural inicial, para identificação da estrutura cristalina da amostra. O refinamento estrutural foi realizado pelo método de Rietveld usando o software TOPAS v4.2.

4.2.5 Análise de FAAS

A espectroscopia de absorção atômica por chama (FAAS) foi utilizada para determinar a quantidade de ferro presente nas partículas. Para tanto, 20 mg da poli[4-NPMA]-MNP foram dispersos em 1 mL de THF. Em seguida, adicionou-se 1 mL de HCl 1 M e a mistura foi sonicada até o desaparecimento das partículas magnéticas, o que foi confirmado pela aproximação de um ímã permanente. Notou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado, seco e analisado por IV e TGA.

O THF presente na solução amarela resultante foi evaporado com um fluxo de argônio e a solução foi diluída e avolumada com HCl 1% para análise de ferro via FAAS. A curva analítica foi preparada em HCl 1% utilizando Fe(NO₃)₃.9H₂O como padrão.

4.2.6 Análise de VSM

As medidas de magnetização das partículas sintetizadas foram realizadas em um magnetômetro de amostra vibrante (VSM) da Microsense modelo EV9. As amostras para análise em VSM foram preparadas pesando-se aproximadamente 30 mg de partícula em um filme de teflon e colocadas em um pequeno tubo de quartzo. A este tubo foi acoplada uma haste de quartzo fixada, a qual foi então acoplada ao equipamento. As medidas de magnetização foram realizadas com campo magnético variando de -20000 Oe até 20000 Oe à temperatura ambiente.

4.2.7 Análise de DLS

O tamanho das partículas MNP-OA em tolueno foi determinado por espalhamento dinâmico de luz (DLS) em um analisador ZetaPlus da Brookhaven. As medidas foram realizadas à 25 °C, com laser operando em 657 nm e ângulo de espalhamento de 90°, em quintuplicata e a distribuição do tamanho de partículas foi deduzido por medições de intensidade. Variou-se a concentração das dispersões da MNP-OA diluindo-se a dispersão estoque em tolueno, previamente filtrada com filtro de 0,25 µm, mantendo o volume total de 1,5 mL. As leituras foram realizadas em uma cubeta de quartzo.

4.2.8 Microscopia Eletrônica de Varredura (FESEM) e Transmissão (TEM)

O diâmetro médio e a forma das NPs MNP-AO e poli[4-NPMA]-MNP foram determinados por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) usando um instrumento JEOL JEM-1011 operando a 100 kV. As amostras foram preparadas pela deposição de uma dispersão das MNP-OA em tolueno sobre um grid de carbono/Cu. Já para as partículas 4-NPM-MNP utilizou-se THF como meio dispersante.

As partículas de poli[4-NPMA]-MNP também foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (FESEM) usando um instrumento JEOL JSM-6701F operando a uma voltagem de aceleração de 5,0 kV. A amostra foi preparada colocando-se uma pequena gota da dispersão de THF da poli[4-NPMA]-MNP sobre uma placa de silício seguido de revestimento por pulverização com ouro.

O diâmetro médio das partículas foi avaliado por medida de cerca de 250 partículas e ajustando a distribuição a uma curva Gaussiana. O coeficiente de variação foi calculado pela razão entre o desvio padrão e o valor médio calculado (σ/x_c).

4.2.9 Medidas Cinéticas utilizando espectrofotometria UV-Vis

O estudo cinético e de funcionalização das partículas preparadas foi realizado em um espectrofotômetro de UV/VIS HP5483, em cubetas de quartzo. As alíquotas retiradas da solução foram diluídas em tampão BTP (bis-tris propano) (0,1M) pH 9, um ímã de neodímio foi utilizado para remoção das partículas, as leituras foram realizadas e a absorbância é convertida para concentração utilizando-se a absorvidade molar do grupo de saída 4-nitrofenolato ($\epsilon=18320$).

O estudo cinético de degradação do substrato DEDNPP foi realizado em um espectrofotômetro de UV/VIS HP5483, em cubetas de quartzo. As alíquotas retiradas da reação

foram diluídas em tampão fosfato (0,1M) pH 7,6 e após centrifugação as leituras foram realizadas e a absorbância é convertida para concentração utilizando-se a absorvidade molar do grupo de saída 2,4-dinitrofenolato ($\epsilon=14700 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

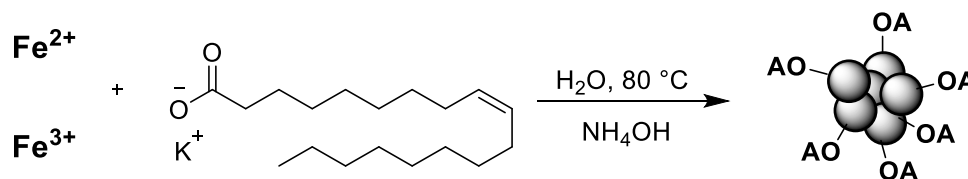
5.1 SÍNTESE DA poli[GMA]-MNP

Para o preparo das NPMs funcionalizadas com glicidil metacrilato (GMA), primeiramente sintetizou-se as partículas de magnetita Fe_3O_4 estabilizadas com oleato de potássio em meios aquoso. A seguir, procedeu-se à etapa de polimerização. Esta etapa ocorre em um sistema de polimerização por emulsão, uma vez que as MNP-OK estão dispersas em água e o monômero GMA é lipossolúvel. Além disso, o oleato de potássio presente na dispersão pode atuar como agente emulsionante.

As polimerizações por emulsão podem ser divididas em macro, micro ou mini-emulsões. Esta última se caracteriza por conter uma quantidade de surfactante abaixo da concentração micelar crítica (CMC), portanto, a reação de polimerização ocorre dentro das gotas de monômero.⁸³ As características desse tipo de sistema é similar ao utilizado para o preparo da poli[GMA]-MNP.

5.1.1 Síntese MNP-OK

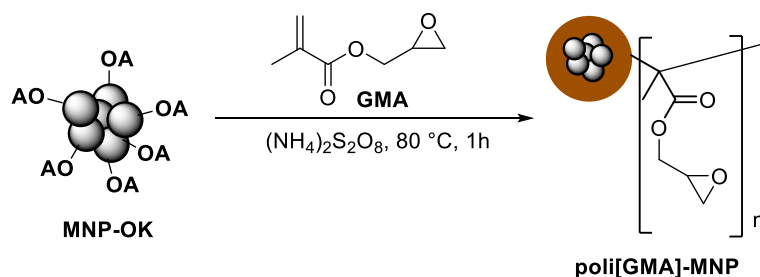
A metodologia utilizada para síntese das NPMs estabilizadas com oleato de potássio em meio aquoso (MNP-OK) foi adaptada da literatura.⁵¹ Através do método de co-precipitação em meio básico e utilizando oleato de potássio como estabilizante. A mistura reacional composta de 0,01 mol de FeCl_3 anidro, 0,005 mol de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e 100 mL de água foi mantida em aquecimento a 80°C sob fluxo de argônio borbulhado dentro da mistura e agitação mecânica. Decorridos 30 minutos, adicionou-se 0,01 mol de oleato de potássio (8,1125 g de uma mistura 40% m/m em água). Ocorreu a mudança de cor na mistura, tornando-se laranja. Manteve-se o conteúdo sobre forte agitação e atmosfera inerte por mais 30 minutos e por fim adicionou-se 30 mL de solução NH_4OH 4% v/v. Nesse ponto a coloração da solução mudou rapidamente para preta. Por fim, a mistura reacional foi mantida em aquecimento por mais 30 minutos. O produto obtido foi uma dispersão coloidal de coloração com concentração igual a $54 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. As partículas obtidas, chamadas MNP-OK, foram analisadas por TEM, IV, TGA.



5.1.2 Síntese poli[GMA]-MNP

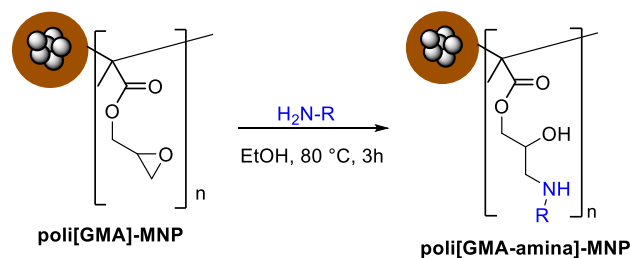
A primeira funcionalização feita foi via polimerização radicalar do glicidil metacrilato (GMA) sobre a superfície da MNP-OK. Esta etapa foi realizada também seguindo a metodologia da literatura⁵¹ em um sistema de polimerização por miniemulsão. Entretanto, no trabalho utilizado como base os autores não deixam claro qual é o tempo reacional necessário, reportando que a polimerização é conduzida de uma a 24 horas. Por isso, diferentes tempos reacionais foram testados, sendo concluído que apenas uma hora de reação é suficiente para a polimerização sem que ocorresse a hidrólise dos anéis epóxido.

Em um tubo schlenk foram adicionados 50 mL da solução de MNP-OK sob fluxo de argônio sendo borbulhado na solução. Sob forte agitação a 80 °C, adicionou-se 2,3 mL de GMA e 1 mL de uma solução aquosa contendo 180 mg de persulfato de amônio. Decorrido uma hora de reação o material formado foi lavado com porções de água e etanol, utilizando o imã para a separação magnética das partículas do solvente. Com este procedimento obteve-se 2,03 g de poli[GMA]-MNP.



5.2 MODIFICAÇÃO DA poli[GMA]-MNP COM AMINAS

A inserção das aminas sobre a poli[GMA]-MNP foi realizada via abertura do anel epóxido, conforme metodologia reportada da literatura. Utilizou-se 100 mg de poli[GMA]-MNP para 10 mmol de amina em 10 mL de etanol. A mistura foi mantida sob agitação magnética à 80 °C por 3 horas. O produto formado foi lavado com água, etanol e por último com éter etílico, utilizando o imã para separação da partícula. Para a funcionalização com β -alanina, que está na forma cloridrato, adicionou-se juntamente na reação 1,5 equivalentes de K_2CO_3 . As aminas utilizadas foram: 1-(3-aminopropil) imidazol (API), butilamina (BuA), etanolamina (ETA) e β -alanina (ALA).



5.3 SÍNTESE poli[4-NPMA]-MNP

Para a síntese das NPMs funcionalizadas com 4-NPMA preparou-se o monômero 4-nitrofenil metacrilato (4-NPMA) e também se fez necessário o preparo das NPMs de Fe_3O_4 estabilizadas com ácido oleico em tolueno (MNP-OA).

A síntese da poli[4-NPMA]-MNP foi então realizada via polimerização por dispersão. A polimerização por dispersão pode ser definida como um tipo de polimerização por precipitação na qual o monômero, o estabilizante e o iniciador estão solúveis no meio reacional, porém o polímero é insolúvel, e precipita na medida em que vai sendo formado.⁸⁴ Assim como no preparo da poli[GMA]-MNP, o ácido oleico presente da dispersão da MNP-OA pode atuar como agente estabilizante, dando estabilidade estérica e coloidal para o sistema. Em resumo, as partículas formadas não são solúveis no solvente da reação, e assim ocorre a precipitação das mesmas quando um determinado grau de polimerização é atingido.

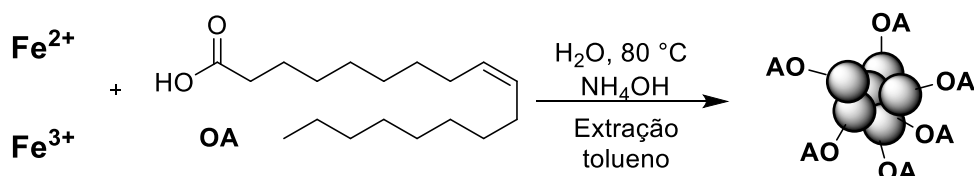
5.3.1 Síntese do monômero 4-NPMA

A síntese do monômero 4-nitrofenil metacrilato foi realizada sob atmosfera de argônio. Inicialmente 20 mmol de K_2CO_3 foram dissolvidos em 5 mL de água. Em seguida, sob banho de gelo, adicionou-se 20 mL de acetona e 10 mmol de 4-nitrofenol. Sob temperatura ambiente adicionou-se gota-a-gota 20 mmol do anidrido metacrílico sobre a solução que ficou durante a noite. O produto foi extraído com acetato de etila e lavado com água, seco com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado, foi obtido um sólido branco. O espectro de RMN e IV estão no **Anexo A**.

5.3.2 Síntese da MNP-OA

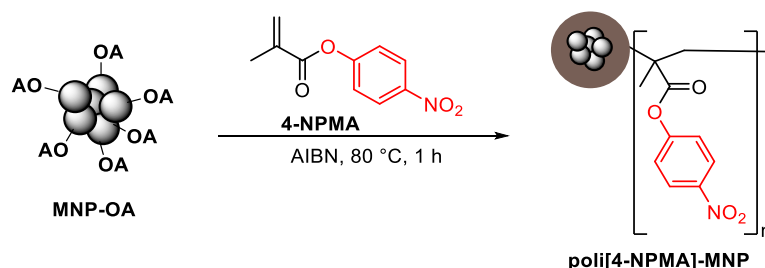
A partícula estabilizada com ácido oleico em tolueno (MNP-OA) foi preparada seguindo a metodologia descrita na literatura.⁸⁵ Sob atmosfera de argônio, misturou-se 7,5 mmol de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e 15,2 mmol de FeCl_3 em 120 mL de água deionizada. A solução foi aquecida a 85°C por 30 minutos, resfriada a temperatura ambiente e então 20 mL de uma solução NH_4OH

(28%) foi adicionada, a solução ficou preta de imediato. Após a precipitação das NPMs, 3 mmol de ácido oleico foram adicionados e a solução aquecida à 80°C por uma hora. A seguir, as NPMs foram extraídas com tolueno (3 x 50 mL) e secas com MgSO₄ anidro. Obtém-se assim uma dispersão de MNP-OA em tolueno de concentração 127 mg.mL⁻¹.



5.3.3 Síntese da poli[4-NPMA]-MNP

A poli[4-NPMA]-MNP foi preparada a partir da polimerização radicalar do monômero 4-NPMA sobre a superfície da MNP-OA em tolueno. Para tanto, 6,8 mL da dispersão MNP-OA foi adicionada em um balão de fundo redondo juntamente com 5,12 g do monômero 4-NPMA e 257,7 mg de divinilbenzeno. A mistura foi aquecida a 80°C sob fluxo de argônio. Após 15 minutos de purga, 307 mg (6% m/m) do iniciador AIBN em 5 mL de tolueno foi adicionado e a polimerização conduzida por 1 hora. As poli[4-NPMA]-MNP foram lavadas com tolueno para remoção do 4-NPMA não reagido e em seguida com etanol e éter etílico, utilizando-se o imã para separação do sólido. Após seco, obteve-se 4,48 g de um pó de cor marrom.

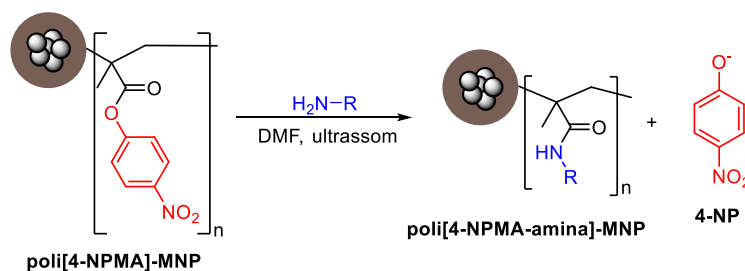


5.4 MODIFICAÇÃO DA poli[4-NPMA]-MNP COM AMINAS

As reações de funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP com aminas foram realizadas em tubos de 10 mL utilizando-se 10 mg de poli[4-NPMA]-MNP e 10 equivalentes da amina em 1 mL de DMF. Os tubos foram sonicados em água usando um Sonicator Q125 da QSonica (frequência de 20 kHz e amplitude de 60% e com pulso de 20 s de som seguido por 10 s de silêncio) por 4 horas. As seguintes aminas foram utilizadas para a funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP: 1-(3-aminopropil) imidazol, dodecilamina, 3-(dimetilamina)-1-propilamina,

ciclohexilamina, 1-(2-aminoetil) piperazina, cistina, histidina, β -alanina, 2-aminopiridina, sulfanilamida, tiofeno-2-metilamina, etanolamina, metformina, 4-anisidina, (3-aminopropil) trietoxisilano e N,N-dietiltilenodiamina.

O controle da liberação do 4-nitrofenol foi acompanhada por espectroscopia de UV-Vis no comprimento de onda de 400 nm relativo ao 4-nitrofenolato. Para tanto, alíquotas da reação foram retiradas, seguido de diluição em solução tampão pH 9 (BTP) antes da análise.



5.5 APLICAÇÕES CATALÍTICAS

5.5.1 Síntese do DEDNPP

Para as reações de desfosforilação foi preparado o substrato 2,4-dinitrofenil dietil fosfato (DEDNPP) conforme procedimento adaptado da literatura.⁸⁶ Dissolveu-se 6 mmol de 2,4-dinitrofenol em 20 mL de clorofórmio seco, em seguida, sob banho de gelo e atmosfera de argônio adicionou-se 7,5 mmol de trietilamina. Então, foi adicionado gota-a-gota sobre esta solução 5 mmol do dietilcloro fosfato dissolvidos em 5 mL de clorofórmio seco. Após 24 horas de reação à temperatura ambiente, o produto foi extraído com água e solução de bicarbonato de sódio, até que todo fenol fosse removido (solução aquosa incolor), seco com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado. Após seco, foi obtido 1,13 g (3,5 mmol) de produto que foi analisado por RMN de ^1H e ^{31}P , os espectros estão no **Anexo B**.

5.5.2 Reação de Hidrólise do DEDNPP com poli[GMA]-MNP funcionalizada com aminas

Para avaliar a atividade catalítica do material sintetizado realizaram-se reações de hidrólise do DEDNPP. Estas foram conduzidas em um frasco de vidro transparente, sendo o mesmo procedimento realizado para todas as NPMs sintetizadas.

Construiu-se um perfil de pH para cada partícula. As reações ocorreram em meio aquoso com controle de força iônica (KCl 1 M), a temperatura ambiente e agitação magnética. O pH do meio reacional foi mantido com soluções tampão 0,05 M sendo: Bis-Tris para o pH 6, Bis-tris propano (BTP) para os pH de 7-9 e Ches para o pH 10.

Em cada reação usou-se 5,0 mg da MNP, 5,0 mL de solução tampão e substrato na concentração de 0,5 mM. Para acompanhar a reação alíquotas de 50 μ L foram retiradas com auxílio do ímã para separar as partículas da solução congelando-as em nitrogênio líquido imediatamente após serem retiradas. Durante a primeira meia hora de reação as alíquotas foram retiradas a cada 5 minutos e depois a cada hora de reação sendo acompanhada por aproximadamente seis horas.

Para a análise no espectrofotômetro, as alíquotas foram diluídas em solução de tampão fosfato (pH 7) e analisadas em cubeta de vidro, acompanhando a formação do produto 2,4-dinitrofenolato em 360 nm.

O reuso das partículas foi realizado com a partícula de melhor desempenho (MNP-API). As reações foram realizadas em pH 8 com 5,0 mL de tampão BTP (0,05 M), KCl 1 M para controle de força iônica, 5,0 mg de MNP-API e substrato DEDNPP na concentração de 0,5 mM. Após cada ciclo a nanopartícula foi lavada 3 vezes com 5 mL de solução de KCl 0,5 M, usando o ímã para separação. O ciclo foi repetido por seis vezes.

5.5.3 Reação de Hidrólise do DEDNPP com poli[4-NPMA]-MNP funcionalizada com API

O teste catalítico para a partícula funcionalizada com API via rota da poli[4-NPMA]-MNP foi realizado para a reação de degradação do DEDNPP. Realizou-se as reações variando o pH de 5,4 a 9,4 para a construção do perfil de pH. Utilizou-se 5,0 mg da poli[4-NPMA]-MNP, 5,0 mL de solução tampão (0,05 M), força iônica de KCl 1 M e substrato na concentração de 0,5 mM.

Para acompanhar a reação alíquotas de 50 μ L foram retiradas, utilizou-se o ímã para separar as partículas da solução, congelando-as em nitrogênio líquido imediatamente após serem retiradas. Durante a primeira meia hora as alíquotas foram retiradas a cada 5 minutos e depois a cada hora de reação, sendo acompanhada por aproximadamente seis horas.

O reuso da reação foi realizado em pH 8,4 nas mesmas condições que do primeiro uso. Após cada ciclo a nanopartícula foi lavada 3 vezes com 5 mL de solução de KCl 0,5 M, usando o ímã para separação. O ciclo foi repetido por seis vezes.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta tese foram desenvolvidas duas metodologias de preparo de compósitos polímero-magnetita. A primeira foi via polimerização radicalar do monômero glicidil metacrilato (GMA) sobre a superfície das NPMs estabilizadas com oleato de potássio em uma dispersão aquosa. A pós-funcionalização desse material ocorre via abertura do anel epóxido com aminas. As aminas empregadas foram escolhidas visando-se obter materiais funcionalizados com resíduos de aminoácidos. Os resultados de caracterização desses materiais serão abordados nas seções **6.1.2** e **6.1.3**.

A segunda metodologia aqui desenvolvida é inédita. Nessa metodologia o preparo dos compósitos polímero-magnetita foi realizado via polimerização radicalar utilizando o monômero 4-nitrofenil metacrilato (4-NPMA) e NPMs estabilizadas com ácido oleico. Esses resultados estão demonstrados na seção **6.1.4**, onde também foi realizado um estudo sobre a influência do agente reticulante, divinilbenzeno (DVB), durante a polimerização, e seu efeito em relação as partículas formadas com e sem o reticulante. Como o polímero formado contém grupos éster ativados, é possível a reação destes com aminas, sendo que o acompanhamento do grau de funcionalização pode ser realizado via monitoramento por UV-Vis do 4-nitrofenol liberado. Um escopo com 16 aminas de estrutura variada foi preparado para testar a eficiência da metodologia desenvolvida (seção **6.1.5**).

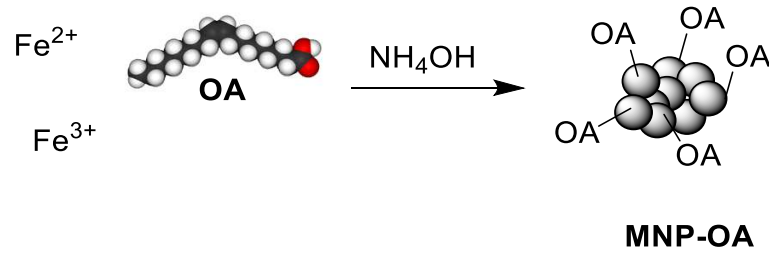
Além do preparo dos compósitos polímero-magnetita via duas metodologias diferentes reportados nesse trabalho, foram realizados testes da atividade catalítica de alguns dos materiais preparados frente a degradação do triéster de fosfato DEDNPP, bem como avaliou-se a recuperação e reuso dos compósitos com melhor desempenho. Os resultados se encontram na seção **6.2**, sendo primeiramente exibidos os resultados obtidos para as partículas oriundas da rota envolvendo o GMA e a seguir para as partículas oriundas do 4-NPMA.

6.1 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS

6.1.1 Caracterização da MNP-OA

As NPs de magnetita (Fe_3O_4) foram preparadas pela metodologia de co-precipitação utilizando como agente estabilizante o ácido oleico (MNP-OA) ou oleato de potássio (MNP-OK), como demonstrado no **Esquema 7**. As partículas foram analisadas por TEM, IV, TGA e DLS.

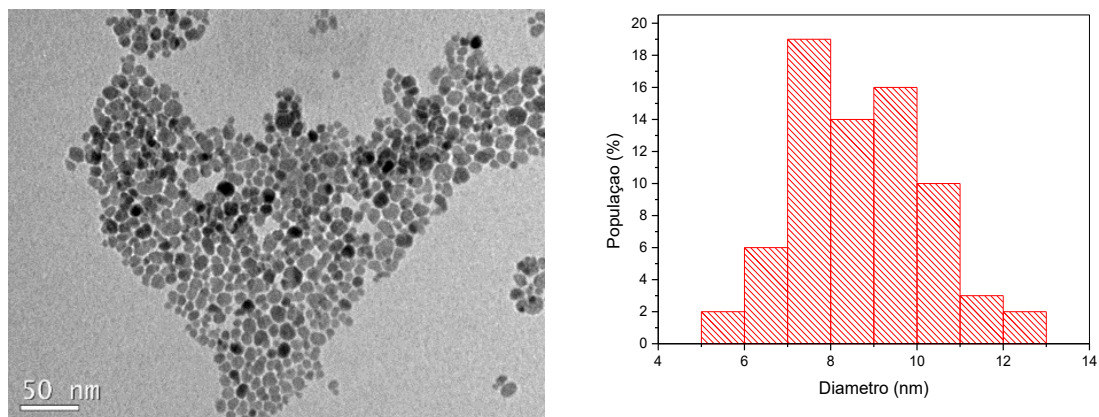
Esquema 7. Síntese por co-precipitação das MNPs de óxido de ferro (Fe_3O_4) estabilizadas com ácido oleico/oleato



O ácido oleico/oleato estabiliza a partícula pela interação dos grupos carboxilatos com a superfície da magnetita. A intenção de utilizar especificamente essa molécula é que a presença da dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ serve para posterior ligação com os polímeros formados.

A **Figura 37** mostra a imagem de microscopia eletrônica de transmissão das NPs preparadas em tolueno (MNP-OA), onde observa-se que as NPs têm forma aproximadamente circular e um diâmetro médio de $8,7 \pm 1,5$ nm. As MNP-OK, estabilizadas com oleato de potássio, possuem o mesmo tamanho que as MNP-OA. Isso porque a metodologia de preparo por co-precipitação das duas é realizada em meio aquoso na presença de base, a única diferença é a etapa de extração das partículas MNP-OA para o solvente orgânico. Além disso, várias metodologias de preparo de NPMs estabilizadas com ácido oleico ou oleato via co-precipitação reportam o mesmo tamanho de partícula, com microscopias similares às obtidas nesta tese.^{49,51,85,87}

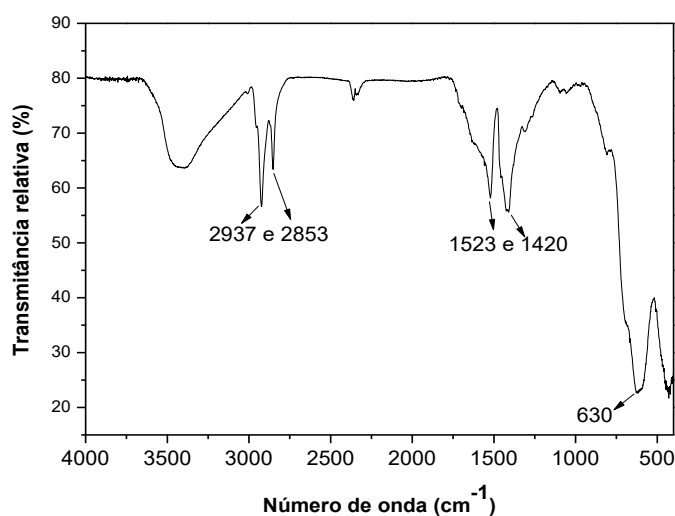
Figura 37. Micrografia de TEM da MNP-AO em tolueno.



O espectro de infravermelho para as MNP-OA é mostrado na **Figura 38**, onde pode-se observar a banda intensa em torno de 630 cm^{-1} que é referente à ligação $\text{Fe}-\text{O}$,⁸⁸ condizente com formação de magnetita.⁸⁴ Na região de ligação $\text{C}-\text{H}$ observa-se o estiramento axial assimétrico e simétrico dos metilenos em 2937 e 2853 cm^{-1} , respectivamente. Os sinais 1523 e 1420 cm^{-1}

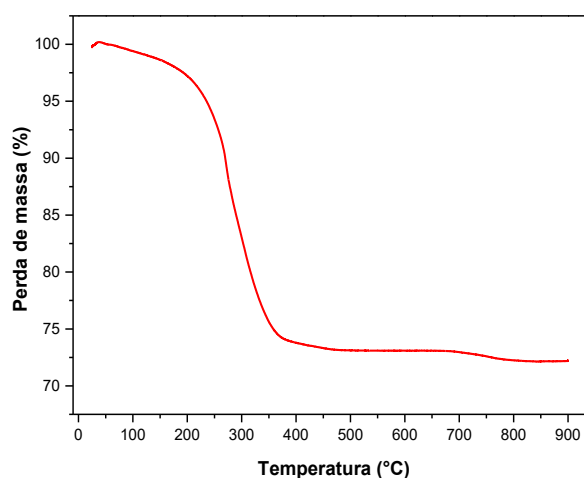
são atribuídos ao grupo carboxilato coordenado a íons ferro conforme observado por Bronstein e colaboradores.⁹⁰ A separação dessas bandas ($\sim 100\text{ cm}^{-1}$) pode ser utilizada para deduzir o modo de coordenação do carboxilato e, nesse caso ($\Delta < 110\text{ cm}^{-1}$), indica um modo de coordenação bidentado.^{49,90} Por fim, os sinais em torno de 3400 e 1630 cm^{-1} correspondem ao grupo hidroxila coordenados ao ferro.⁴⁹ É importante destacar que não foram observados sinais em 1710 cm^{-1} o que indicaria presença de excesso de ácido oleico.

Figura 38. Espectro de IV da MNP-OA.



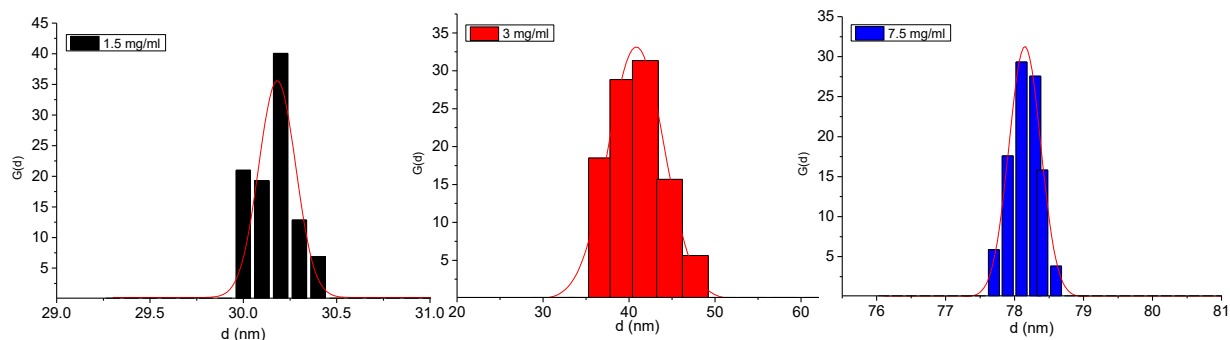
A análise de decomposição térmica das MNP-OA (**Figura 39**) mostra uma pequena perda de massa que ocorre até $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ e é provavelmente devido a presença de solventes (água e tolueno) na amostra. A partir de $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ e até aproximadamente $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ ocorre a decomposição do oleato e o percentual de perda de massa é de aproximadamente 22%, o que está em acordo com valores encontrados na literatura para esse tipo de material.^{85,88}

Figura 39. Análise de TGA para a MNP-OA.



A análise de DLS da partícula MNP-OA em tolueno foi realizada com a finalidade de elucidar o mecanismo de formação da casca (*shell*) ao redor do núcleo (*core*) durante a etapa de polimerização. Não é possível fazer a análise em concentrações muito elevadas, como no caso da condição utilizada para a polimerização do monômero, pois a dispersão da MNP-OA em tolueno não é translúcida. No entanto, conforme observado na **Figura 40**, em uma concentração de 7,5 mg/mL, o diâmetro hidrodinâmico médio observado foi de 78 nm enquanto para concentrações mais diluídas, de 3 e 1,5 mg/mL, foi encontrado o valor de 41 e 30 nm, respectivamente. Assim, pode-se concluir que com o aumento da concentração de MNP-OA ocorre a formação de agregados. Os resultados obtidos em tolueno estão em concordância com aqueles observados por Shen e colaboradores com MNPs de 10 nm estabilizadas por ácido alcanóico em hexano.⁹¹

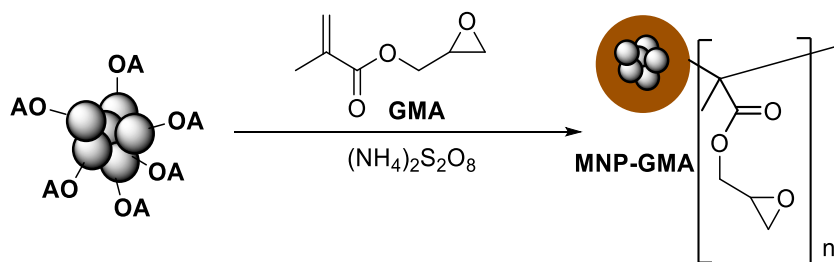
Figura 40. Análise de DLS da MNP-OA em diferentes concentrações 7,5 mg/mL (azul), 3 mg/mL (vermelho) e 1,5 mg/mL (preto) em tolueno à temperatura de 25°C.



6.1.2 Caracterização da poli[GMA]-MNP

A modificação feita sobre a superfície da MNP-OK foi a polimerização radicalar do glicidil metacrilato (GMA) (**Esquema 8**). O procedimento foi realizado seguindo a metodologia da literatura,⁵¹ os autores reportam que a etapa de polimerização ocorre em um período de 1 a 24 horas. Após muitas tentativas mal sucedidas, onde observava-se a abertura do anel epóxido conforme análises de IV em função do tempo reacional, estipulou-se um tempo reacional para a polimerização de 1 hora.

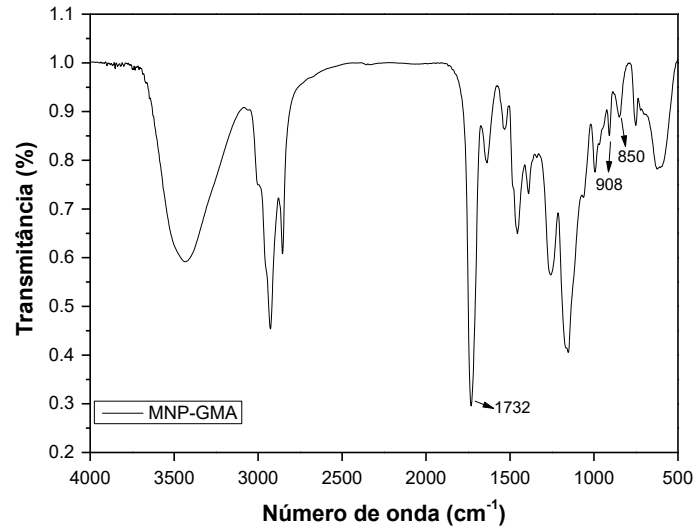
Esquema 8. Esquema da polimerização do GMA sobre a superfície da MNP-OK.



Atráves da análise do espectro de IV do composto poli[GMA]-MNP pode-se verificar o aparecimento das bandas características do polímero, poli[GMA]. Na **Figura 41** pode-se observar o aparecimento de uma banda intensa em 1732 cm^{-1} referente ao estiramento C=O de éster. Os sinais referentes ao grupo epóxido estão em 908 e 850 cm^{-1} , sendo essas as deformações do anel epóxido,^{52,92} além do sinal em torno de 3050 e 2990 cm^{-1} que correspondem às vibrações de deformação axial de C-H dos anéis epóxido.⁹³ O pequeno sinal em 1634 cm^{-1} é relativo à ligação C=C do monômero que provavelmente está contaminando a amostra. Entretanto, a proporção desse sinal para o do grupo éster é muito menor do que o observado no monômero puro, indicando que há pouco monômero livre. Os sinais em torno de

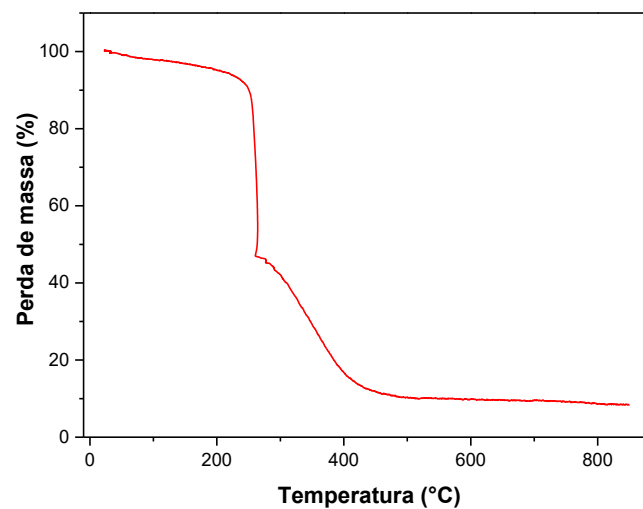
1150 cm^{-1} e 1264 cm^{-1} são atribuídos ao grupo éster e também são observados no poli(metacrilato de metila).^{93,94}

Figura 41. Espectro de IV da poli[GMA]-MNP.



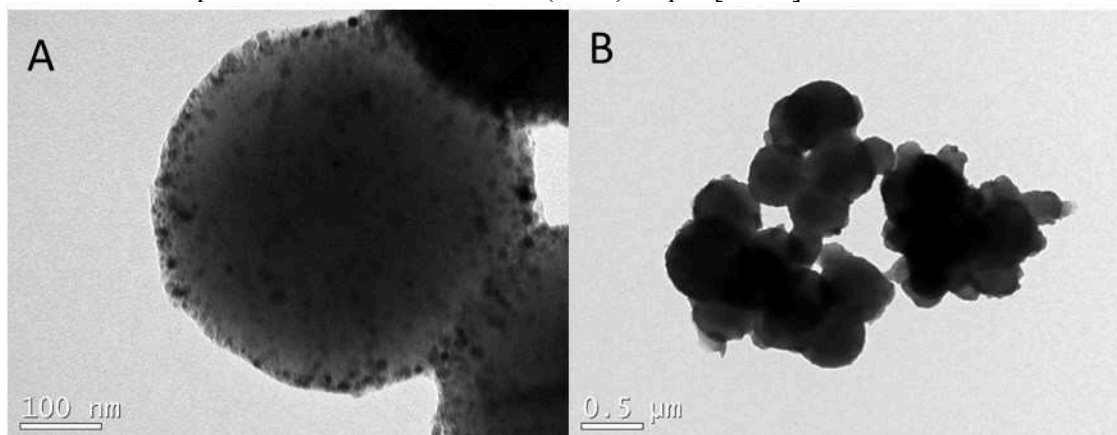
Pela análise de TGA (**Figura 42**) é possível observar um aumento significativo de material orgânico sobre a superfície magnética quando comparada à MNP-OA. A perda de massa total foi de aproximadamente 90%, sendo 10% material inorgânico (Fe_3O_4). Essa análise nos confirma a formação do compósito polímero-magnetita, sendo sua maior fração referente ao grupo recobrimento polimérico sobre a superfície da NPMs.

Figura 42. Análise de TGA para a poli[GMA]-MNP.



A análise de microscopia eletrônica de transmissão (TEM) do compósito poli[GMA]-MNP mostra que os núcleos de ferro estão homogeneamente distribuídos na partícula (**Figura 43A**), confirmando que as NPMs estão incorporadas na matriz do polímero, formando a arquitetura do tipo mosaico. O diâmetro médio das partículas é de aproximadamente 400 nm.

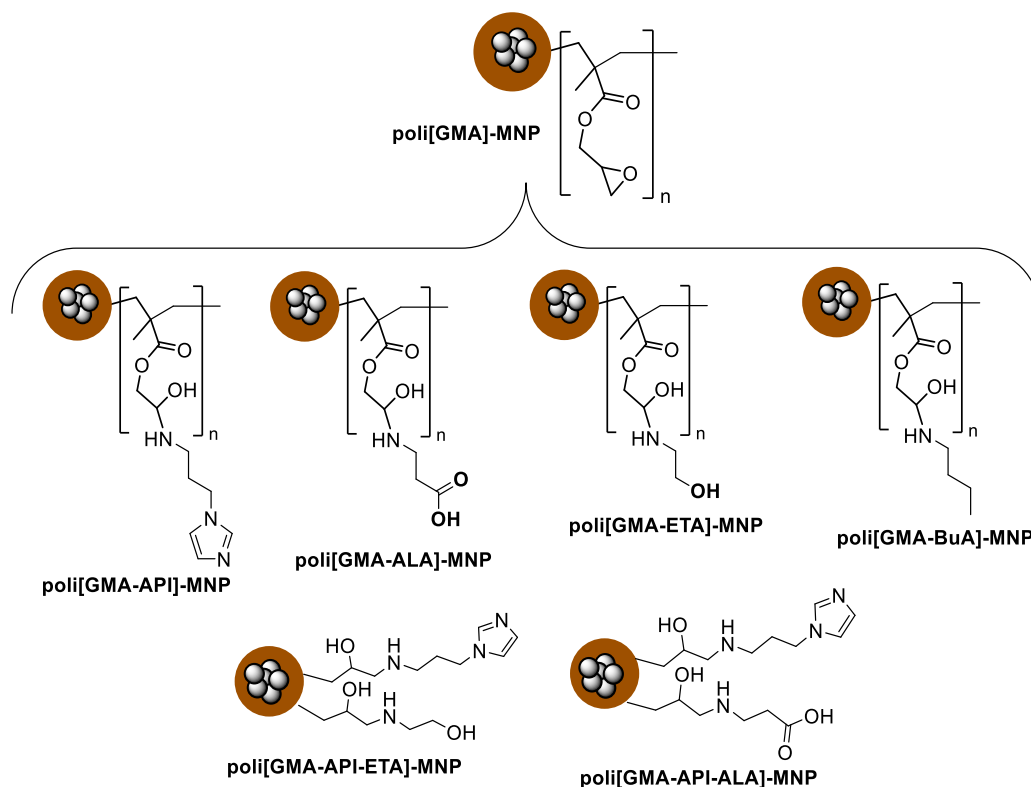
Figura 43. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) da poli[GMA]-MNP.



6.1.3 Caracterização da poli[GMA]-MNP funcionalizada com aminas

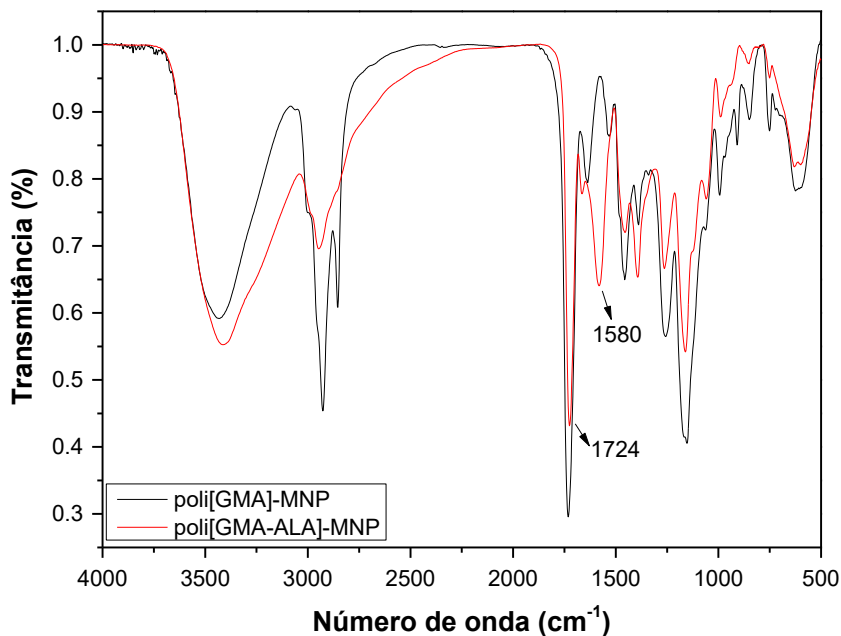
As poli[GMA]-MNP serviram de base para inserção das aminas 1-(3-(aminopropil)imidazol, β -alanina, etanolamina, essas três foram escolhidas para simular análogos de resíduos de aminoácidos, como histamina, ácido aspártico e serina, respectivamente, e butilamina foi escolhida com a finalidade de estudar o efeito da amina secundária proveniente da abertura do anel epóxido com esta amina. Além disso também foram produzidas partículas mistas através da mistura 1:1 de duas aminas, uma com 1-(3-(aminopropil)imidazol e etanolamina e a outra com 1-(3-(aminopropil)imidazol e β -alanina. A representação da estrutura dos compósitos preparados está demonstrada no **Esquema 9**.

Esquema 9. Estruturas das partículas funcionalizadas a partir da poli[GMA]-MNP.



A caracterização desses materiais foi realizada por espectroscopia no infravermelho (IV). Na **Figura 44** encontra-se o espectro de IV da partícula funcionalizada com β -alanina, as demais podem ser encontradas no **Anexo C**. Para todas as partículas preparadas é possível observar o desaparecimento das bandas características do anel epóxido do poli[GMA]-MNP, em 908 e 850 cm^{-1} , e o surgimento de uma banda em torno de 1580 cm^{-1} , possivelmente correspondente à deformação N-H da amina secundária.⁹³ Outra evidência que indica a inserção das aminas é o pequeno deslocamento na banda do éster, que vai de 1732 cm^{-1} na poli[GMA]-MNP para 1724 cm^{-1} para poli[GMA-ALA]-MNP, em excelente acordo com o observado por Kunita *et al.* na reação de abertura do anel epóxido com etileno diamina.⁹⁵ Finalmente, ao comparar com o poli[GMA]-MNP, nota-se o aparecimento de uma banda larga em torno de $3370\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$, indicando a presença de ligação N-H.⁹³

Figura 44. Espectro de IV da poli[GMA]-MNP (linha preta) modificada com β -alanina (poli[GMA-ALA]-MNP) (linha vermelha).



A análise elementar de CHN foi utilizada para o cálculo da quantidade de nitrogênio presente nas partículas funcionalizadas com 1-(3-aminopropil)imidazol, etanolamina, β -alanina e butilamina. O grau de funcionalização para cada sistema foi calculado e os valores são descritos na **Tabela 3**. As partículas apresentam um bom grau de funcionalização, e a análise elementar também confirma a inserção das aminas sobre a partícula poli[GMA]-MNP, visto que a mesma não possui nitrogênio na sua estrutura.

Tabela 3. Grau de funcionalização calculado por CHN das NPMs funcionalizadas com aminas a partir da poli[GMA]-MNP.

NPM	Grau de Funcionalização
	(mmol/g)
poli[GMA-API]-MNP	1,1
poli[GMA-ALA]-MNP	1,7
poli[GMA-ETA]-MNP	1,5
poli[GMA- BuA]-MNP	1,3

As partículas de funcionalização mista não foram analisadas por CHN pois não seria possível distinguir os nitrogênios, porém observa-se pelos testes catalíticos que elas possuem características diferentes umas das outras e em relação aos seus análogos com uma só amina.

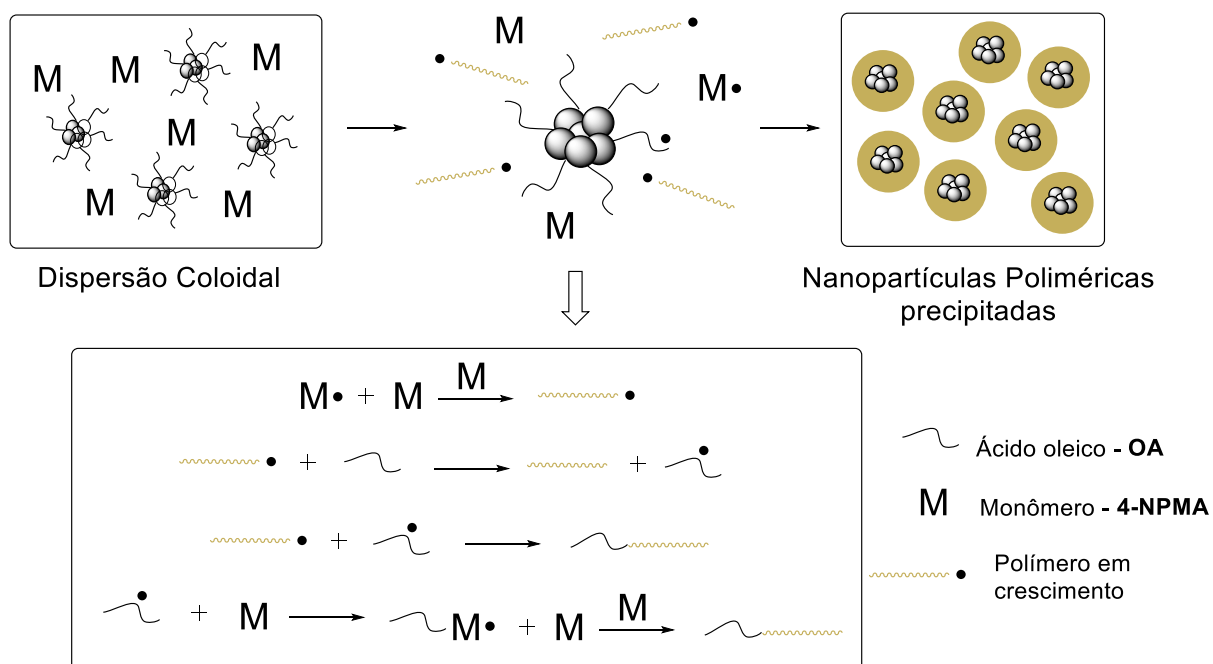
6.1.4 Caracterização da poli[4-NPMA]-MNP

Buscou-se desenvolver uma nova metodologia para preparação de NPMs funcionais na qual não ocorresse a formação de um grupo reativo oriundo do processo de ancoragem da molécula alvo. Ademais, a busca por uma metodologia que permitisse uma rápida conclusão acerca do grau de funcionalização atingido foi também uma grande motivação para o desenvolvimento desta parte do trabalho. Isso porque a determinação do número de grupamentos epóxidos da poli[GMA]-MNP não é de fácil quantificação. Ademais, após a funcionalização com aminas, é necessário o uso da análise elementar para determinação do grau de funcionalização, o que acaba encarecendo bastante o processo, além de aumentar o tempo envolvido no desenvolvimento de determinado catalisador.

Com essa problemática em mente, o monômero 4-nitrofenil metacrilato (4-NPMA) foi estrategicamente escolhido para servir de base para o preparo de uma partícula funcionalizável e que contivesse um bom grupo de saída facilmente quantificável. Além disso, após a modificação com aminas, o grupo éster ativado dá origem a uma ligação amida estável e não ionizável em água.

As poli[4-NPMA]-MNP foram preparadas via polimerização por dispersão do monômero 4-NPMA na presença das MNP-OA utilizando o AIBN como iniciador. Um esquema de como ocorre a polimerização radicalar por dispersão pode ser observado na **Figura 45**. Inicialmente tem-se uma dispersão coloidal das MNP-OA em tolueno (no caso das NPs trata-se de dispersão e não solução), juntamente com o monômero solúvel no meio reacional. A etapa de iniciação começa com a adição do iniciador (AIBN), também solúvel em tolueno, ocorrendo a formação de radicais livres que dão início à reação de polimerização. A etapa de propagação ocorre, adicionando-se monômeros sobre a cadeia radicalar em crescimento. Na etapa de terminação, diversos caminhos podem ocorrer, sendo um deles a abstração de um hidrogênio vinílico do OA pela cadeia polimérica em crescimento. O radical $OA\cdot$ gerado pode então se combinar com outra cadeia polimérica em crescimento ou ainda se ligar ao monômero, iniciando assim a formação de outra cadeia polimérica.

Figura 45. Esquema ilustrativo da polimerização radicalar por emulsão do monômero 4-NPMA sobre a superfície da MNP-OA e as possibilidades de propagação e terminação da cadeia polimérica.

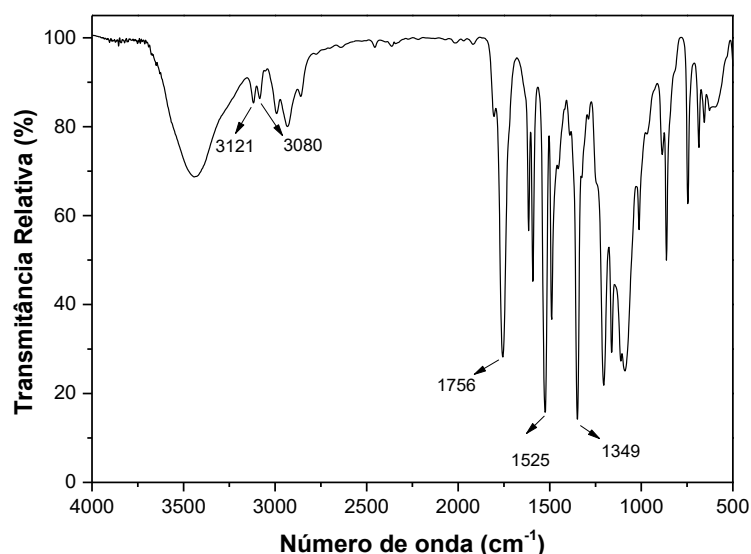


Fonte: elaborada pela autora.

Em testes preliminares optou-se por não utilizar nenhum agente de reticulação na etapa de polimerização do 4-NPMA com MNP-OA. O material obtido, denominado poli[4-NPMA]-MNP-SDVB, foi caracterizada por IV, TGA e TEM.

Pelo espectro de IV (**Figura 46**) observa-se a presença das bandas características do 4-NPMA sobre a superfície do compósito polímero-magnetita. Os estiramentos em 1756 cm^{-1} relativos a ligação C=O indicam a presença do grupo éster, os sinais em 1525 e 1349 cm^{-1} são relativos ao grupo nitro, como observado por Liu *et al.*, e os sinais em 3113 e 3088 cm^{-1} são relativos aos estiramentos de C-H de aromático.^{93,96} Ressalta-se que não foi observado bandas em 1635 cm^{-1} , que são referentes ao estiramento C=C do monômero 4-NPMA (**Figura A2 do Anexo**).

Figura 46. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB



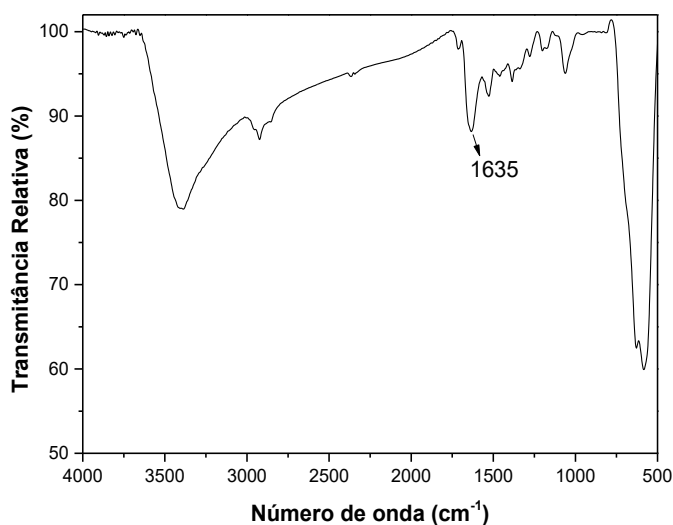
Após o preparo do compósito poli[4-NPMA]-MNP-SDVB, a próxima etapa de modificação com aminas foi realizada. O compósito foi funcionalizado com etanolamina em DMF sob agitação no ultrassom, sendo observado que ao final da reação pouco material era recuperado na presença do imã (**Figura 47**). Esse resultado é indício de que ocorreu a formação de partículas magnéticas muito pequenas, uma vez que a dispersão coloidal apresenta-se homogênea a olho nu. Nas partículas de tamanho muito pequeno a atuação das forças brownianas é mais forte que as magnéticas, e assim não é possível a recuperação com aplicação de um campo magnético.⁹⁷ Visando corroborar essa hipótese optou-se por primeiramente determinar se há íons ferro livres em solução, uma vez que o processo de polimerização e funcionalização poderia, de alguma forma, levar à desestabilização dos núcleos de magnetita. Para tanto, uma alíquota da solução foi misturada com uma solução de tiocianato de sódio 1 mol L⁻¹, não sendo constatada mudança de coloração. A seguir, uma alíquota da dispersão coloidal foi misturada com HCl 6 M, o qual promove a dissolução do óxido metálico, e então foi realizada a adição da solução de tiocianato de sódio, dessa vez o resultado foi positivo (**Figura 47**).

Figura 47. Foto da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB após funcionalização com etanolamina em DMF (esquerda) e reação do sobrenadante com o tiocianato de sódio (direita).



O material funcionalizado com etanolamina foi analisado por IV (**Figura 48**), podendo-se notar a banda referente a formação da amida em 1635 cm^{-1} , concluindo-se que a partícula foi devidamente funcionalizada com amina. Entretanto, devido ao pequeno tamanho das partículas, provavelmente tem-se pouco material recobrindo o núcleo, visto que a banda referente à ligação Fe-O está mais intensa que nos espectros da partícula antes da funcionalização com a amina.

Figura 48. Espectro de IV pós funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB com etanolamina.

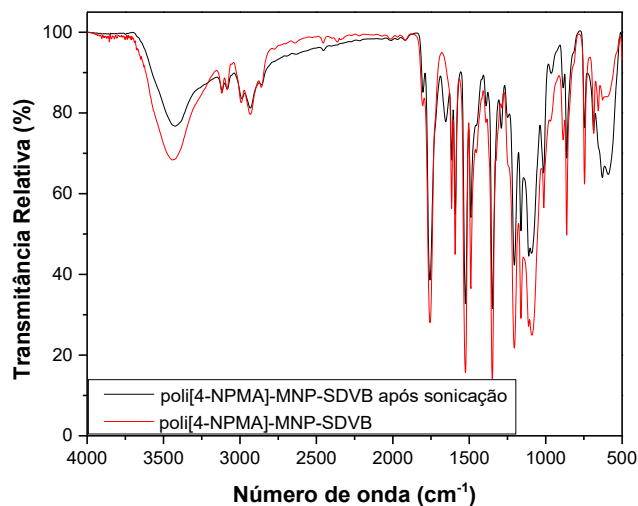


Um teste de estabilidade do recobrimento polimérico foi feito com a finalidade de verificar se ele estava lixiviando do núcleo magnético. A poli[4-NPMA]-MNP-SDVB foi mantida sob agitação no ultrassom em DMF puro, nas mesmas condições adotadas para a modificação com aminas. Após 4 horas, foi possível recuperar magneticamente apenas 23% da massa inicial, demonstrando a fraca interação ente as frações magnética e polimérica. O teste com solução de tiocianato de sódio também foi realizado a fim de comprovar que não havia

lixiviação de íons ferro. Finalmente, o material recuperado magneticamente foi analisado por TGA e IV, e o sobrenadante por TEM.

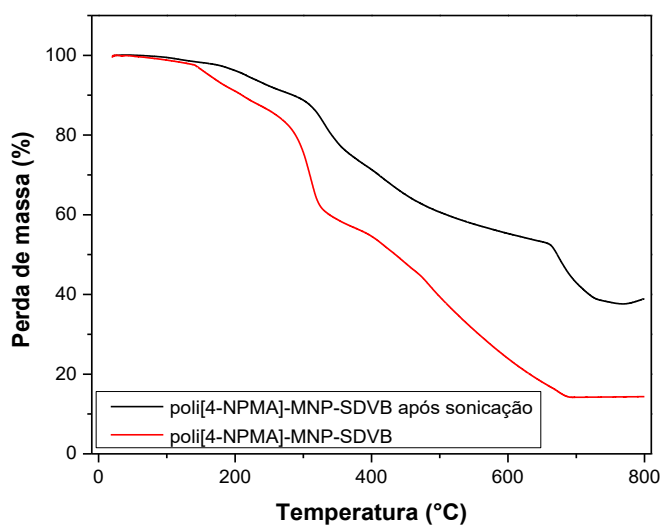
O espectro de IV (**Figura 49**) da partícula após sonicação é semelhante àquele da partícula inicial, com as bandas relativas ao éster e ao grupo nitro presentes. Entretanto, notou-se um aumento da banda em torno de 630 cm^{-1} , referente à ligação Fe-O, o que ressalta a hipótese de que existe um menor recobrimento polimérico nas partículas polimerizadas sem a adição do DVB.

Figura 49. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB antes (vermelho) e após (preto) sonicação em DMF.



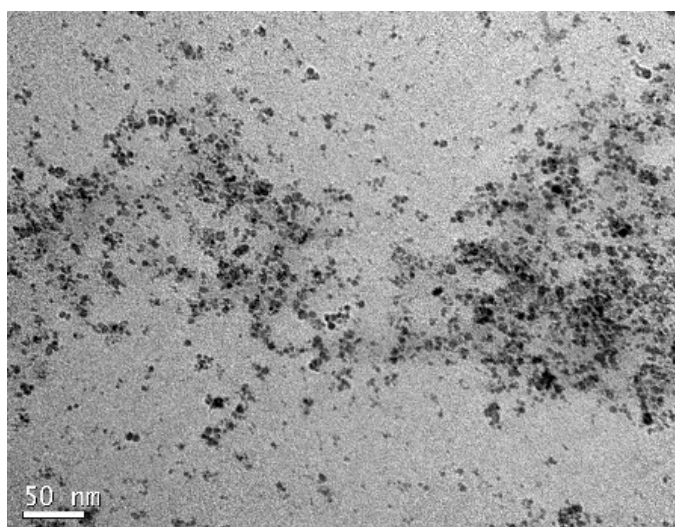
Na **Figura 50** observa-se pela análise de TGA que após a sonicação com DMF a partícula recuperada pelo imã tem uma menor quantidade de material orgânico, em torno de 60%, quando comparado com o material antes de ser sonicado (poli[4-NPMA]-MNP-SDVB).

Figura 50. TGA da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB antes (vermelho) e após (preto) sonicação com DMF.



A TEM da dispersão coloidal (**Figura 51**), revela que as partículas têm um tamanho bem pequeno, próximo de 10 nm, similar à MNP-OA, o que resulta em fraca atração pelo imã.⁹⁷ No entanto, sabe-se pelas análises de IV e TGA que existe um recobrimento polimérico sobre a superfície da partícula, mesmo que em pequena quantidade. Conclui-se assim que na polimerização do 4-NPMA com MNP-AO ocorre a ligação do polímero com os núcleos magnéticos sem a lixiviação de íons ferro. Ademais, as partículas formadas têm cerca de 10 nm e por isso são ineficientemente recuperadas pelo campo magnético.

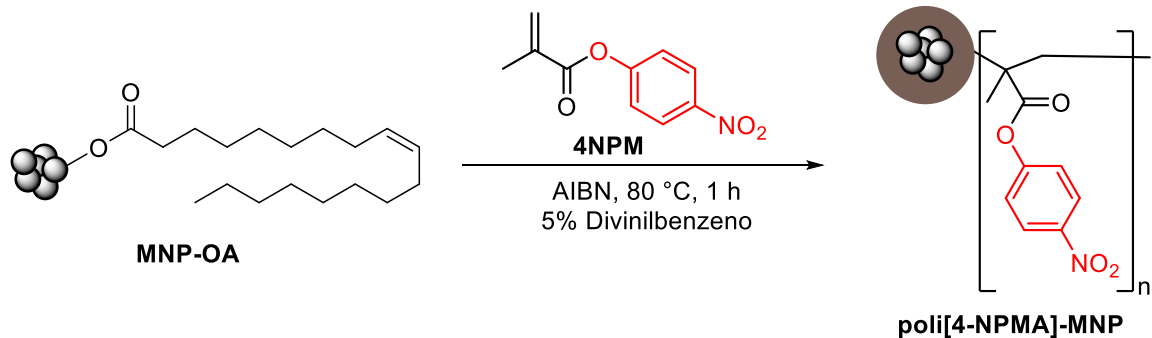
Figura 51. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) da solução da poli[4-NPMA]-MNP-SDVB após sonicação em DMF.



A adição de agentes reticulantes na etapa de polimerização radicalar não é fundamental para produção de NPMs *core-shell* estáveis, como já foi reportado por outros autores.⁵¹ No entanto, acredita-se que o uso do DVB ajuda na formação de partículas maiores que contém diversas MNP-OA juntamente com o poli[4-NPMA]. Isso nos permite explorar a propriedade magnética, pois partículas maiores são facilmente atraídas pelo imã, além da obtenção de um elevado grau de funcionalização, devido a maior quantidade de polímero que recobre a superfície.

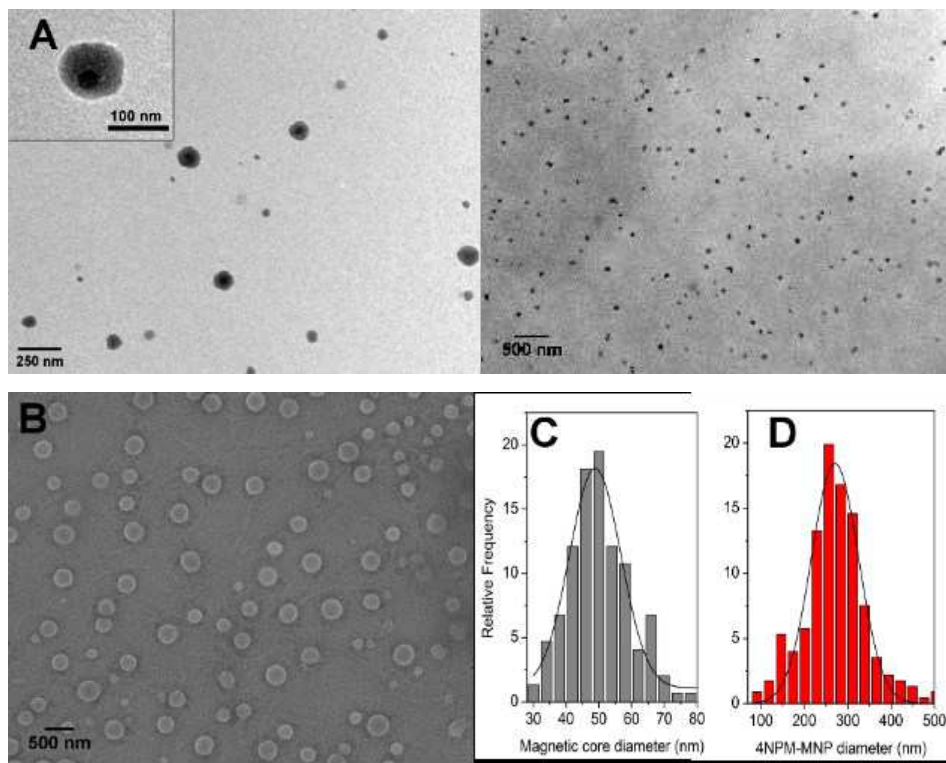
A poli[4-NPMA]-MNP contendo o agente reticulante DVB foi preparada utilizando-se 5 % em massa de DVB em relação ao monômero 4-NPMA (**Esquema 10**) A partícula foi caracterizada por IV, TGA, VSM, XRD, TEM e FESEM.

Esquema 10. Representação da polimerização radicalar do monômero 4-NPMA sobre a superfície da MNP-OA com DVB.



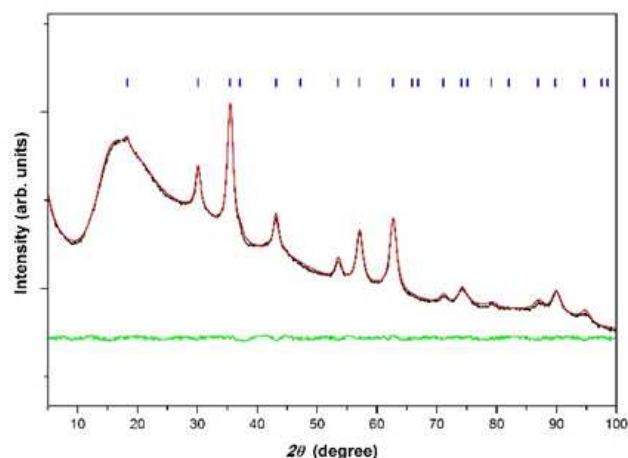
Na análise de microscopia de transmissão (TEM) é possível observar o núcleo de óxido de ferro recoberto pelo material orgânico (**Figura 52A**) corroborando com a proposta de uma estrutura *core-shell* já mencionada na caracterização da MNP-OA por DLS. A microscopia de varredura (FESEM) mostra a camada orgânica (**Figura 52B**), nota-se que as partículas são esféricas e com diâmetro médio de 270 nm (**Figura 52D**).

Figura 52. Microscopia eletrônica de transmissão (TEM) (A direita e esquerda superior) e Microscopia eletrônica de varredura (FESEM) (B) da poli[4-NPMA]-MNP juntamente com a distribuição de tamanho do núcleo magnético (C) e do composto poli[4-NPMA]-MNP (D) .



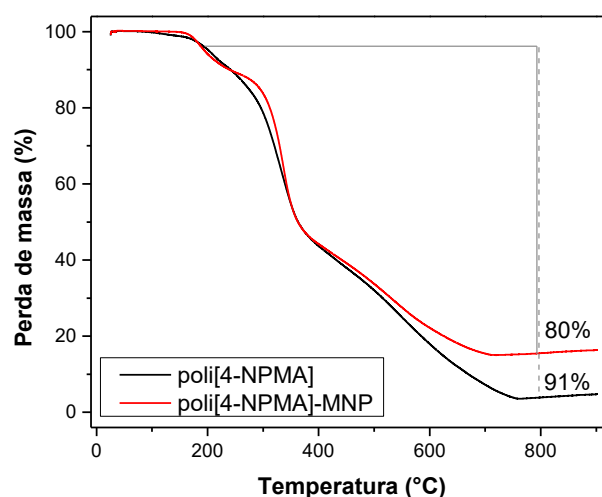
A técnica de difração de raio-x de pó (XRD) confirma a presença da fase magnetita, com picos atribuídos a fase cúbica de Fe_3O_4 , conforme **Figura 53**. A análise de Rietvelt mostra um grau de cristalinidade de aproximadamente 6,7% e tamanho de cristais de 8,7 nm, o que está de acordo com o TEM da MNP-OA na **Figura 37**.

Figura 53. Análise de XRD da poli[4-NPMA]-MNP.



A análise de TGA (**Figura 54**) mostra a perda de massa para a partícula magnética poli[4-NPMA]-MNP e também para o componente orgânico somente, o qual foi separado do óxido metálico via dissolução deste com solução de HCl. Entre um intervalo de temperatura de 200 a 800 °C a poli[4-NPMA]-MNP perde 80% em massa, enquanto que o polímero isolado, 91%. O perfil de queima é semelhante para as duas amostras e observa-se uma quantidade residual de material que não queima por completo tanto no polímero livre de magnetita quanto na poli[4-NPMA]-MNP. Portanto, é provável que exista uma quantidade de aproximadamente 90% de material orgânico recobrindo a poli[4-NPMA]-MNP. Este resultado está muito próximo do grau de cristalinidade encontrado pela análise de XRD-Rietveld (6,7%) e também pela análise de FAAS, que revela 6,51% de Fe_3O_4 na amostra.

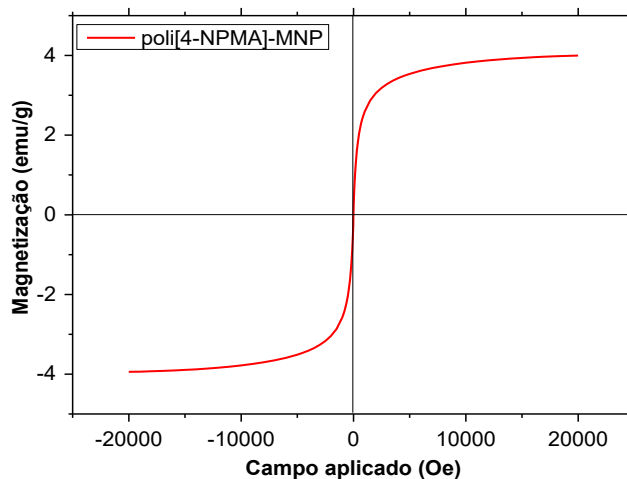
Figura 54. Análise de TGA da poli[4-NPMA]-MNP e do seu material polimérico poli[4-NPMA].



A partícula exibe um comportamento superparamagnético revelado pela curva de histerese obtida na análise de VSM, sendo que o valor de magnetização de saturação encontrado foi de $3,96 \text{ emu.g}^{-1}$ à temperatura de 25 °C (**Figura 55**). Fazendo-se a correção para o valor de saturação correspondente somente à parte magnética, levando em consideração a análise de XRD que resultou em uma quantidade de ferro na partícula de 6,5 %, chega-se num valor de $3,96/0,065 = 60,9 \text{ emu.g}^{-1}$, o que está de acordo com valores relatados em outras NPMs revestidas com material orgânico.^{51,100} Entretanto, o valor medido é ligeiramente inferior àquele reportado para a magnetita mássica ($\sim 84 \text{ emu.g}^{-1}$). Isso pode ser explicado pela presença de uma camada não magnética na superfície da partícula devido ao pequeno tamanho das NPs de óxido de ferro. Além disso, pode ocorrer perda da magnetização devido à processos de oxidação

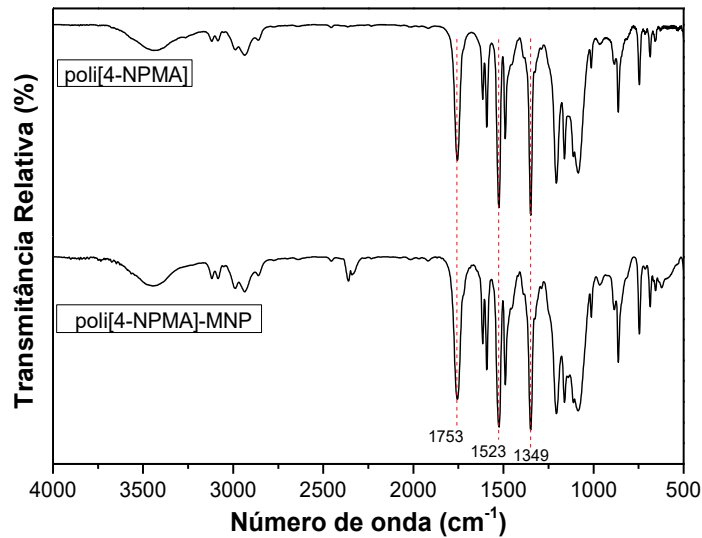
durante a etapa de polimerização.^{98,99} De qualquer forma, a poli[4-NPMA]-MNP pôde ser facilmente separada magneticamente, como é mostrado na **Figura 57**.

Figura 55. Análise de VSM da poli[4-NPMA]-MNP.



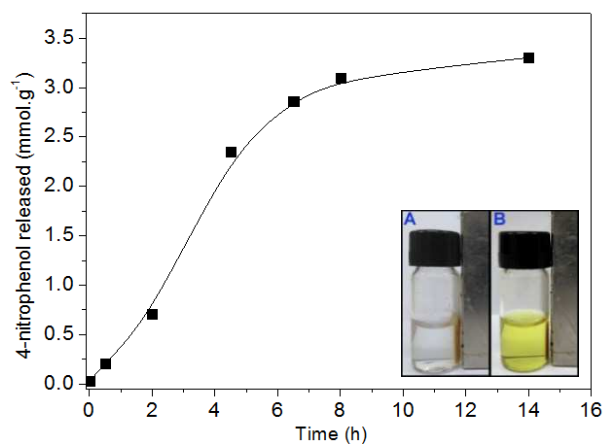
O espectro de IV da amostra polimerizada com DVB é bastante semelhante ao da amostra preparada sem DVB (**Figura 44**). Adicionalmente, os espectros de IV da poli[4-NPMA]-MNP e do polímero poli[4-NPMA] estão dispostos na **Figura 56**. Tanto o polímero quanto a partícula exibem as bandas características de éster e do grupo nitro, sendo a única diferença perceptível o fato de que as partículas magnéticas apresentam estiramentos na região em torno de 600 cm^{-1} devido às ligação Fe-O. Estes resultados corroboram as demais análises acima citadas que indicam que o polímero foi incorporado sobre a partícula.

Figura 56. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP e do seu material polimérico poli[4-NPMA].



A determinação do grau de funcionalização da partícula poli[4-NPMA]-MNP, isto é, de quantos grupos éster estão presentes por grama de material, é facilmente realizada visto que na reação de hidrólise há liberação do 4-nitrofenol/fenolato, e este pode ser quantificado por UV-Vis. Sendo assim, uma amostra da poli[4-NPMA]-MNP foi dispersada em uma solução de KOH 1 M para que todos os grupos 4-nitrofenol fossem liberados via hidrólise do éster (**Figura 57**). Após 14 horas de agitação à temperatura ambiente, constatou-se que a poli[4-NPMA]-MNP possui 3,30 mmol de grupo éster por grama de material.

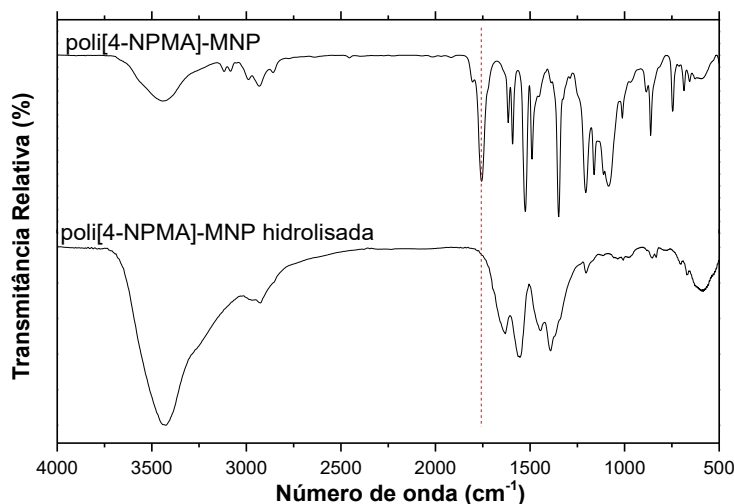
Figura 57. Liberação de 4-NP em função do tempo na reação de hidrólise da poli[4-NPMA]-MNP em KOH, acompanhada por 14 h. (A) poli[4-NPMA]-MNP antes da reação de hidrólise e (B) após 14h de reação com KOH 1 M.



A hidrólise dos grupos éster pode ser confirmada pela análise de IV do material recuperado após a reação. Nota-se o desaparecimento da banda de éster e do grupo nitro e o

aparecimento das bandas características de grupos carboxilatos em 1400 cm^{-1} , 1550 e 1650 cm^{-1} (Figura 58).⁹³

Figura 58. Espectro de IV da poli[4-NPMA]-MNP após 14 horas de reação de hidrólise com KOH 1M.



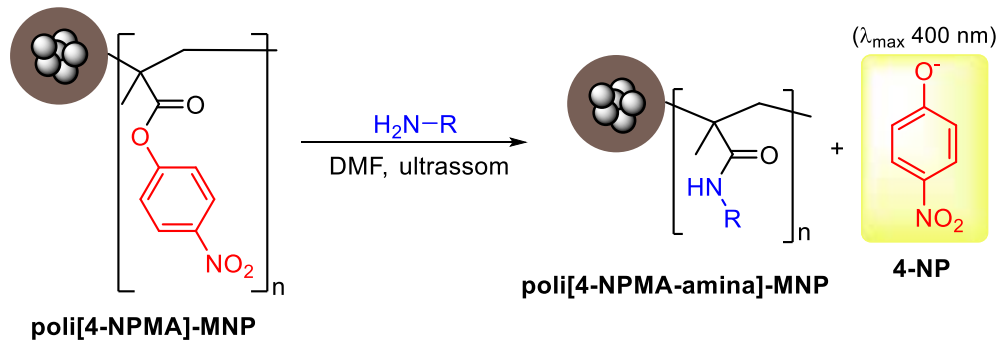
O grau de funcionalização da partícula também foi determinado via análise elementar (CHN), onde encontrou-se na amostra de poli[4-NPMA]-MNP um percentual de 53,33 de carbono, 4,52 de hidrogênio e 5,19 de nitrogênio. Essa quantidade de nitrogênio equivale a 3,71 mmol de N por grama de material, o que está próximo do valor encontrado por UV-VIS uma vez que todos os nitrogênios presentes fazem parte do grupo nitro da partícula.

A proximidade dos resultados do grau de funcionalização da análise de UV-Vis e CHN nos permite inferir que o objetivo de sintetizar partículas que sejam de fácil quantificação e de baixo custo foi executado com êxito.

6.1.5 Caracterização da poli[4-NPMA]-MNP funcionalizada com aminas

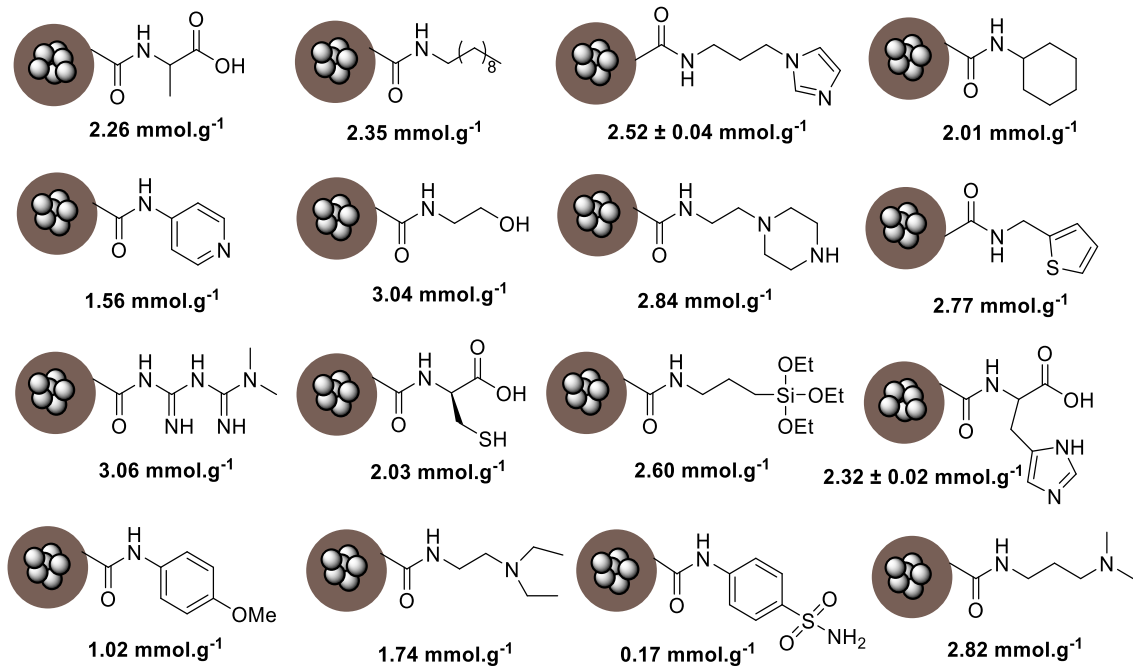
A pós-funcionalização da partícula poli[4-NPMA]-MNP foi realizada com diferentes aminas via substituição nucleofílica acílica, conforme está ilustrado no **Esquema 11**. A liberação do 4-NP foi acompanhada por UV-Vis, sendo assim possível a determinação do grau de funcionalização de cada tipo de partícula.

Esquema 11. Representação da reação de pós funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP via amino substituição.



Para demonstrar a versatilidade da metodologia, diferentes aminas foram utilizadas para a reação de pós-funcionalização em banho ultrassônico. Na **Figura 59** estão representadas todas as partículas preparadas juntamente com os graus de funcionalização obtidos.

Figura 59. Grau de funcionalização e estrutura das partículas preparadas.

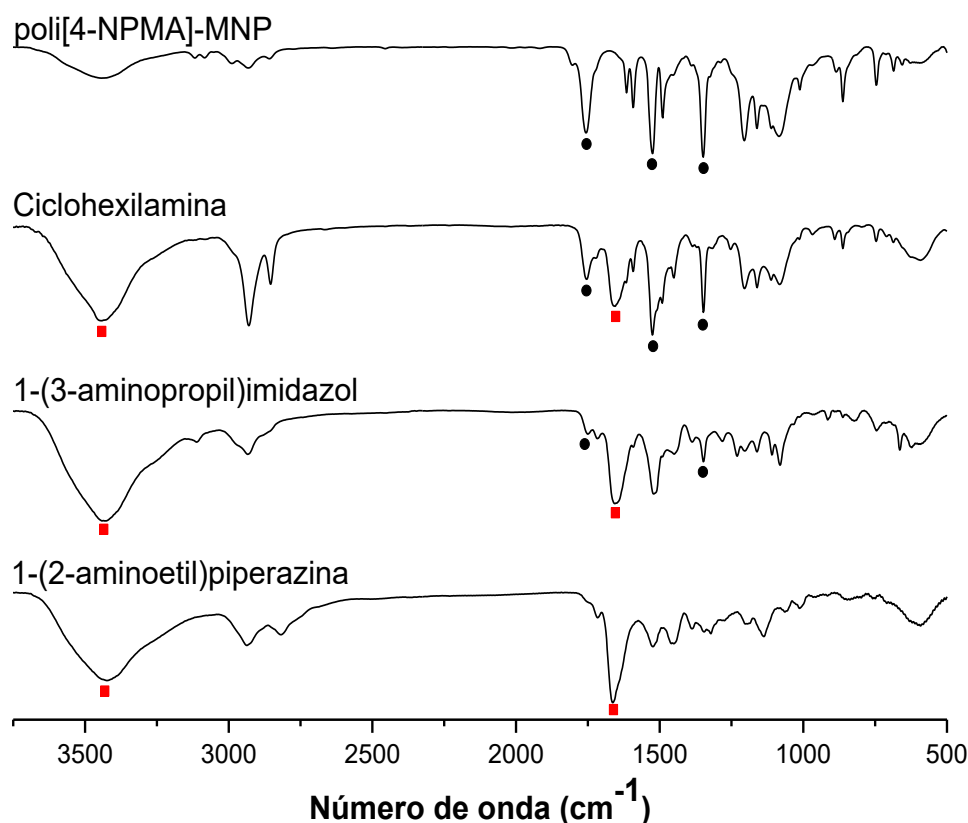


O grau de funcionalização depende fortemente da natureza da amina utilizada. Aminas como etanolamina e metformina levam a maiores graus de funcionalização quando comparadas com dodecilamina e 3-(dimetilamina)-1-propilamina, por exemplo. Esta metodologia mostra-se eficaz também para a inserção de moléculas de relevância em sistemas biológicos, como os aminoácidos histidina, cistina e alanina. Para as aminas aromáticas a funcionalização é menor devido a redução da nucleofilicidade, sendo que o grau de funcionalização diminui na ordem 2-aminopiridina > 4-anisidina > sulfanilamida.

Visando confirmar o grau de funcionalização calculado via espectrofotometria UV-Vis realizou-se uma análise de CHN-S para a partícula funcionalizada com tiofeno-2-metilamina. O teor de enxofre encontrado foi de 7,99 %, confirmando a inserção. Essa quantidade corresponde a um grau de funcionalização de 2,49 mmol.g⁻¹, o que está bem próximo do encontrado via análise de UV-Vis (2,77 mmol.g⁻¹).

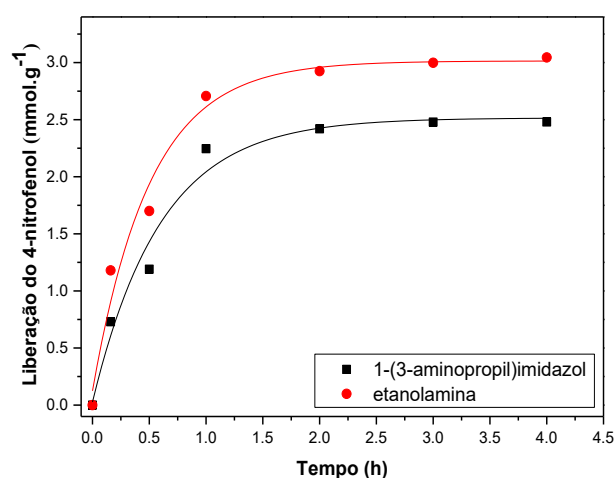
Todas as partículas preparadas foram analisadas por IV e os espectros estão no **Anexo D**. Como casos representativos, na **Figura 60** estão apresentados os espectros das partículas funcionalizadas com ciclohexilamina, 1-(3-aminopropil)imidazol e 1-(2-aminoetil)piperazina. Nota-se que a intensidade das bandas referentes ao éster de partida em 1756, 1525 e 1345 cm⁻¹ desaparecem proporcionalmente com o grau de funcionalização de cada partícula. Já os sinais referentes a amida aparecem, 1660 e 1520 cm⁻¹, confirmando a pós-funcionalização da partícula.

Figura 60. Espectros de IV das partículas modificadas com ciclohexilamina, 1-(3-aminopropil)imidazol e 1-(2-aminoetil)piperazina comparado com a poli[4-NPMA]-MNP de partida (● indicam as bandas associadas ao éster e grupo nitro do polímero não funcionalizado e ■ são referentes as bandas da amida)



Essa nova metodologia de pós-funcionalização é muito prática e rápida para a quantificação do grau de funcionalização das partículas, permitindo inclusive o acompanhamento cinético da reação. Por exemplo, a cinética de funcionalização para a reação com a etanolamina e o 1-(3-aminopropil)imidazol foi monitorada durante as 4 horas de sonicação (**Figura 61**). Observa-se que para essas aminas a reação é muito rápida, ocorrendo praticamente por completo na primeira hora de sonicação.

Figura 61. Cinética de funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP com 1-(3-aminopropil)imidazol (preto) e etanolamina (vermelho).

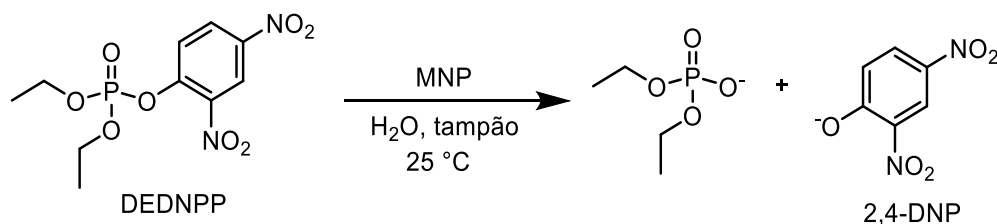


Outro fato importante a ser destacado é o elevado grau de funcionalização obtido para a maior parte das aminas. Para a metformina, em específico, a metodologia desenvolvida é bastante superior àquelas de Yang⁵⁸, Alizadeh²⁸ e Xie³³ onde 0,16, 0,15 e 0,03 mmol.g⁻¹ de metformina foram inseridas em partículas magnéticas para diferentes fins.

6.2 AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CATALÍTICO E RECICLABILIDADE

Primeiramente analisou-se a atividade catalítica das NPMs sintetizadas via rota do GMA, na reação de hidrólise do composto modelo dietil-2,4-dinitrofenil fosfato (DEDNPP), conforme demonstrado no **Esquema 12**. Através de ensaios cinéticos construiu-se um perfil de pH com cada nanopartícula magnética. A **Tabela 4** apresenta o valor das constantes de reação observadas.

Esquema 12. Reação de degradação do DEDNPP usando nanopartícula magnética.

Tabela 4. Valores de k_{obs} obtidos para a hidrólise do DEDNPP (5 mg de MNP, 0,5 mM de DEDNPP, tampão 0,05 M, KCl 1 M, 25 °C, 5 mL). Os valores entre parênteses são referentes à aceleração em relação à hidrólise na presença do tampão somente.

Catalisador	$10^5 \times k_{\text{obs}} (\text{s}^{-1})$				
	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10
poli[GMA]-MNP	3,9 (5,3)	6,7 (8,4)	7,0 (6,4)	6,8 (5,6)	8,1 (2,8)
poli[GMA-API]-MNP	15,6 (21,0)	15,9 (19,8)	25,1 (22,8)	26,8 (22,3)	75,7 (26,1)
poli[GMA-ETA]-MNP	3,0 (4,0)	7,5 (9,4)	7,2 (6,5)	20,6 (17,1)	35,2 (12,1)
poli[GMA-ALA]-MNP	2,2 (2,9)	2,1 (2,6)	3,6 (3,3)	5,5 (4,6)	12,2 (4,2)
poli[GMA-BuA]-MNP	4,9 (6,6)	6,0 (7,5)	11,6 (10,5)	12,2 (10,2)	43,4 (14,9)
poli[GMA-API.ETA]-MNP	10,6 (14,3)	16,5 (20,6)	16,5 (15,0)	20,3 (19,1)	91,2 (31,4)
poli[GMA-API.ALA]-MNP	4,4 (5,9)	3,5 (4,4)	5,1 (4,6)	10,0 (8,3)	66,5 (22,9)
Tampão	0,74	0,80	1,1	1,2	2,9

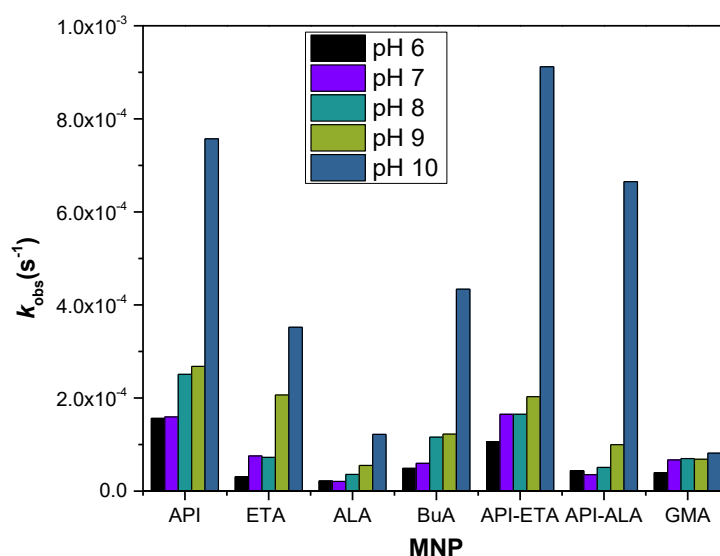
Fonte: elaborada pela autora

Ao comparar os dados presentes na tabela, os valores de k_{obs} de todas as NPMs sintetizadas se apresentam superiores quando comparado com o k_{obs} obtido pela hidrólise em tampão sem a presença de catalisador. Destaca-se que as partículas que contém o grupo 1-(3-aminopropil)imidazol tiveram os melhores resultados em toda faixa de pH, sendo as maiores acelerações observadas com o uso da poli[GMA-API]-MNP em pH 6 e 7. Ainda, ao analisar a atividade catalítica desta NPM percebe-se que a reação é acelerada em pHs mais altos em acordo com o esperado para a desprotonação do imidazol conforme já reportado na literatura.⁷⁹

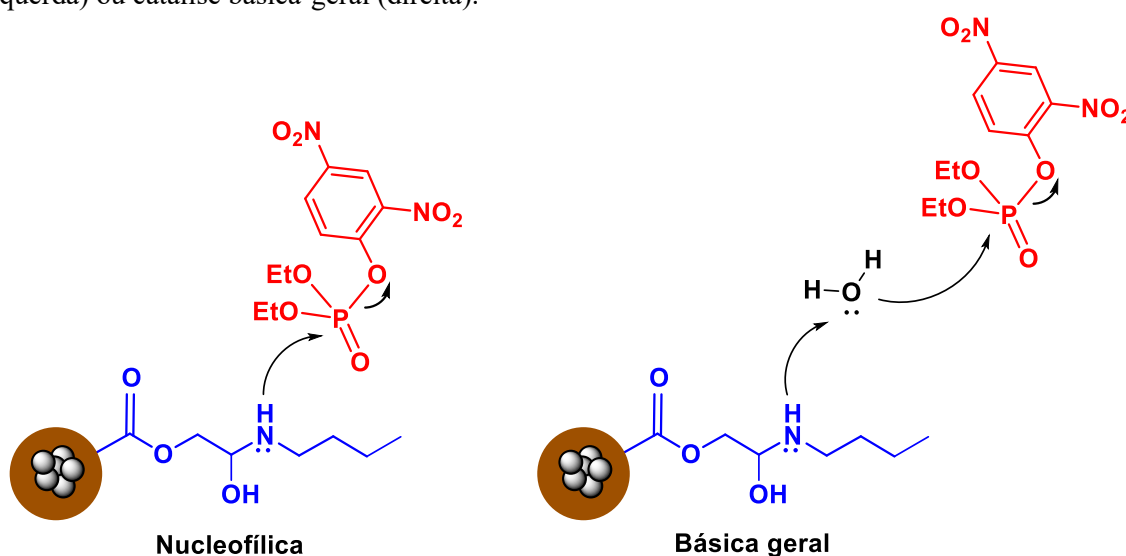
Passando os valores da tabela 1 para um gráfico de barras (**Figura 62**) é possível observar o efeito nucleofílico da amina secundária ao comparar os valores de k_{obs} obtidos para poli[GMA-BuA]-MNP (funcionalizada com butilamina) com os valores obtidos para a poli[GMA]-MNP. Enquanto a última não exibe diferenças significativas nos valores de k_{obs} nos

pHs estudados, a partícula funcionalizada com butilamina exibe um salto de reatividade conforme o pH do meio reacional se aproxima do pK_a de uma amina secundária. A amina secundária pode estar atuando na hidrólise do DEDNPP via dois diferentes mecanismos, sendo um deles catálise básica geral e o outro catálise nucleofílica, conforme está representado no **Esquema 13**.

Figura 62. Valores de k_{obs} para hidrólise do DEDNPP em pH 6 a pH 10. Condições experimentais: 5 mg de MNP, 0,5 mM de DEDNPP, tampão 0,05 M, KCl 1 M, 25 °C, 5 mL.



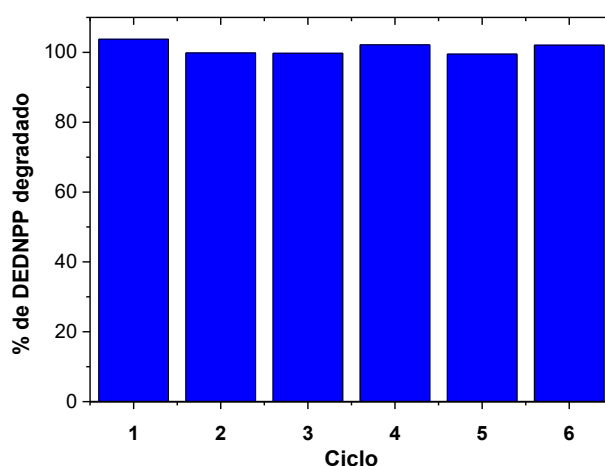
Esquema 13. Decomposição do DEDNPP pela poli[GMA-BuA]-MNP via ataque nucleofílico (esquerda) ou catálise básica-geral (direita).



Tendo em vista a fácil separação e recuperação das NPMs do meio reacional, a reutilização deste material é um fator crucial para validar o emprego como organocatalisador

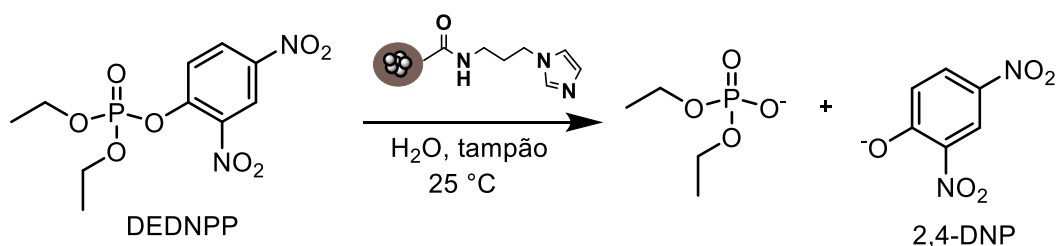
magnético visando uma metodologia onde o foco é o reuso do catalisador. Assim, a partícula com melhor desempenho, MNP-API, foi escolhida para testar a capacidade de reciclabilidade e estabilidade da partícula. O pH 8 foi escolhido devido ao desempenho dessa partícula nesse pH. A **Figura 63** apresenta a quantidade de ciclos realizados em função da porcentagem de degradação do DEDNPP, para cada reuso. É possível observar que não ocorre perda da atividade catalítica, indicando que a partícula não sofre lixiviação durante as consecutivas reações testadas, possibilitando o reuso do catalisador.

Figura 63. Reuso da partícula MNP-API na degradação de DEDNPP em 6 ciclos (5 mg MNP-API, 0,5 mM de DEDNPP, tampão BTP 0,05 M pH 8, KCl 1 M, 25 °C, 5 mL).



A estabilidade e reciclabilidade da partícula funcionalizada a partir da funcionalização da poli[4-NPMA]-MNP com 1-(3-aminopropil)imidazol (poli[4-NPMA-API]-MNP) foi também utilizada na degradação do DEDNPP conforme **Esquema 14**.

Esquema 14. Reação de degradação do DEDNPP com MNP-API.



As reações foram realizadas variando o pH do meio reacional de 5,4 até 9,4, e o perfil cinético de cada pH está mostrado na **Figura 64**. A absorbância em função do tempo foi ajustada utilizando uma lei de velocidade de primeira ordem. Como pode ser observado, a

degradação do DEDNPP com a poli[4-NPMA-API]-MNP é consideravelmente mais rápida quando comparada com a hidrólise espontânea.

A presença das NPs acelera a reação em toda faixa de pH, sendo que a maior velocidade ocorre em pH próximo à 8 com uma aceleração de 126 vezes em relação à reação não catalisada. Isso está de acordo com o esperado para reações que envolvem catálise pelo grupo imidazol com possibilidade de cooperatividade,¹⁰¹ como pode ser observado no perfil de pH mostrado na **Figura 65**. Em pHs baixos, os grupos imidazóis encontram-se protonados e atuam como ácidos gerais. Em pHs altos, os grupos imidazóis estão livres e atuam como nucleófilos ou base geral. Já em pH intermediário (~7,5) pode ocorrer a cooperatividade pois parte dos imidazóis está livre e parte protonada, o que acelera a reação. Assim, a curva da **Figura 65** foi ajustada com o uso de uma equação contendo dois valores de pK_a . Finalmente, é interessante observar que a poli[4-NPMA-API]-MNP exibe uma atividade catalítica superior àquela do imidazol livre (na mesma concentração de $1 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$), o que pode estar relacionado à presença de regiões hidrofóbicas que acabam por concentrar o DEDNPP na superfície da partícula como observado em sistemas micelares.¹⁰²

Figura 64. Perfil cinético de degradação do DEDNPP (0,5 mM) com poli[4-NPMA-API]-MNP (5 mg, 5 mL, KCl 1 M) de pH 5,4 a 9,4. A linha azul é referente a hidrólise espontânea sem a presença do catalisador.

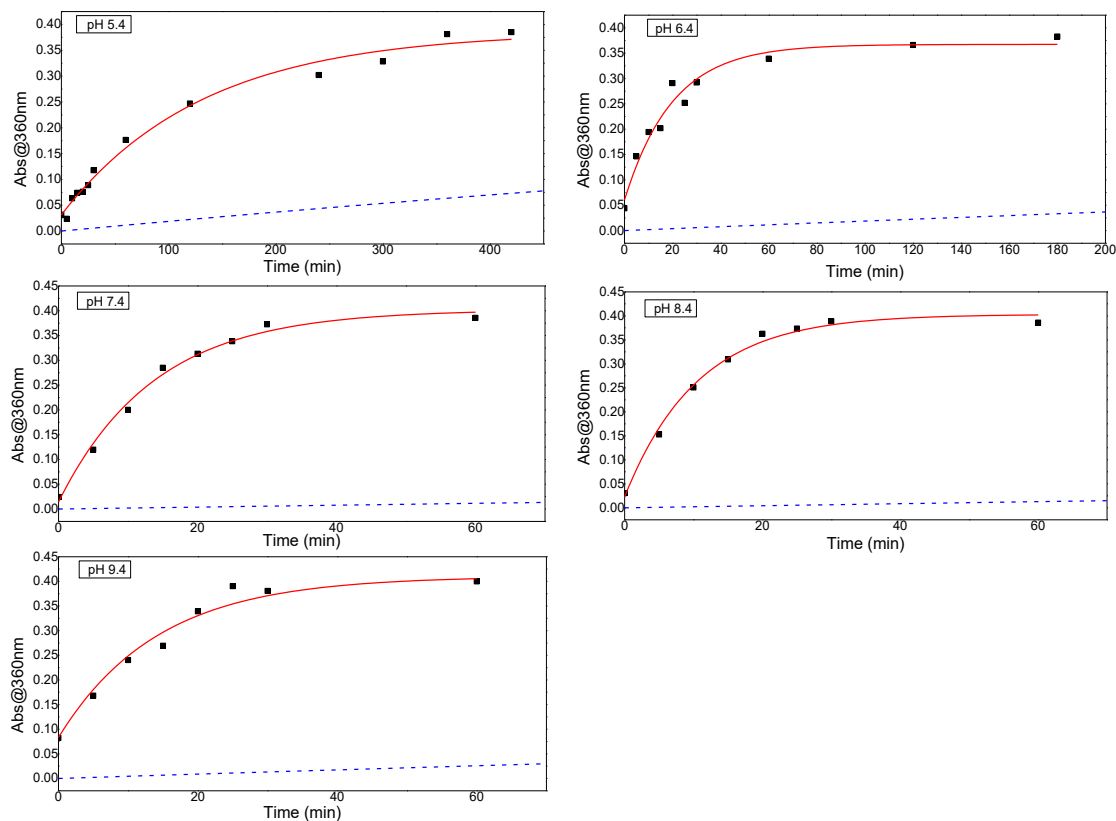
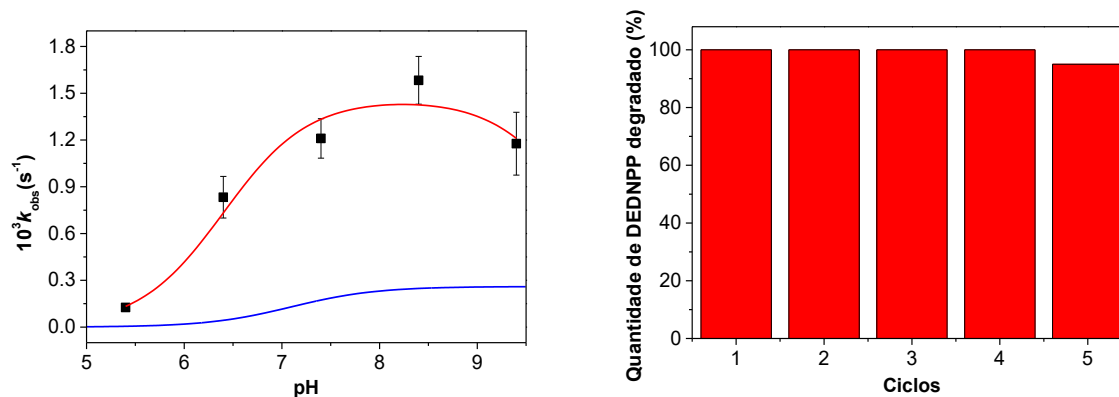


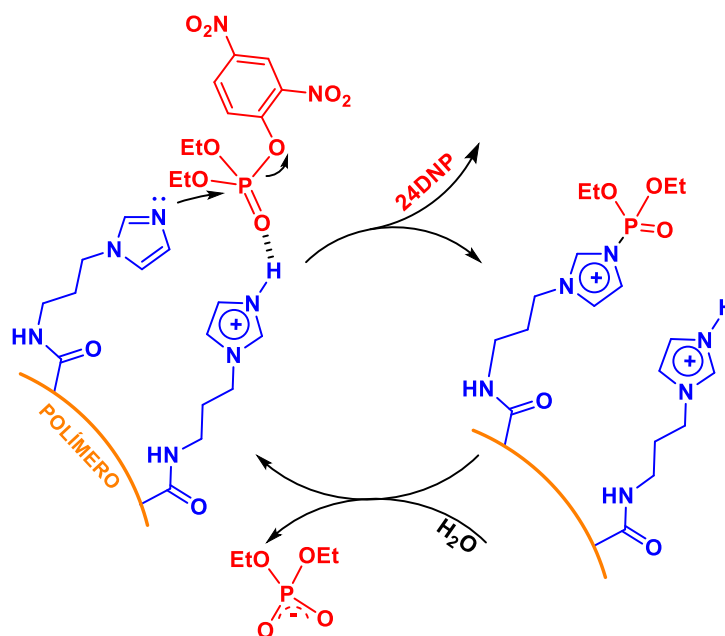
Figura 65. Perfil de pH e reuso da partícula poli[4-NPMA-API]-MNP na reação de degradação do DEDNPP. A linha azul é referente a degradação do DEDNPP na presença de 1 mg.ml⁻¹ de imidazol utilizando dados da referência 79.



Um mecanismo de atuação da poli[4-NPMA-API]-MNP, como base no perfil de pH da Figura 65, está representado no **Esquema 15**, demonstrando como os grupos imidazol e

imidazólio estão envolvidos na reação, atuando em cooperatividade, provavelmente, como nucleofílico e ácido-geral, respectivamente.

Esquema 15. Mecanismo proposto para degradação do DEDNPP pela poli[4-NPMA-API]-MNP.



A vantagem do uso do núcleo magnético é demonstrada no experimento de reuso do catalisador. Após o uso, a poli[4-NPMA-API]-MNP foi recuperada utilizando-se um ímã. Dessa forma, removeu-se o sobrenadante e uma nova solução tampão contendo 1 mM de DENPP foi adicionada e após 1 hora a quantidade de 2,4-nitrofenolato liberada foi medida. Um total de 5 ciclos catalíticos foram realizados (**Figura 65**), sendo que a atividade catalítica se manteve constante e em torno de 100% do DEDNPP hidrolisado em 1 horas de reação.

Fazendo um comparativo entre os valores de k_{obs} (normalizados por mmol de API) obtidos na reação de hidrólise do DEDNPP para as duas partículas funcionalizadas com imidazol, uma via rota do GMA e outra via 4-NPMA, observa-se que a poli[4-NPMA-API] é, aproximadamente, 2,7 vezes mais ativa que a poli[GMA-API]-MNP. Essa diferença na atividade catalítica pode ser devido às diferentes áreas superficiais das partículas, uma vez que a poli[GMA]-MNP têm um diâmetro de aproximadamente 400 nm, enquanto que a poli[4-NPMA]-MNP tem cerca de 270 nm. Entretanto, outros parâmetros, como hidrofobicidade e difusão do substrato, também podem influenciar a atividade das partículas, estudos mais aprofundados dos materiais precisam ser explorados para certificação desta diferença.

7 CONCLUSÃO

No presente trabalho foram desenvolvidas duas estratégias de preparo de NPMs funcionalizáveis que permitem o preparo de partículas magnéticas decoradas com moléculas orgânicas em grande escala. Na primeira metodologia a funcionalização ocorreu via abertura do anel epóxido em uma reação S_N2 . Já na segunda metodologia as amins são inseridas via reação de substituição nucleofílica acíclica. As partículas foram caracterizadas com diferentes técnicas (IV, TGA, CHN, XRD, TEM e FESEM), possibilitando acompanhar a evolução do material em cada etapa de síntese.

As partículas desenvolvidas a partir do monômero 4-NPMA demonstraram ser mais convenientes do que as preparadas utilizando o GMA. Isso porque o material contendo o polímero de éster ativado, rota da poli[4-NPMA]-MNP, permite que o grau de funcionalização seja facilmente acompanhado e determinado por espectroscopia de ultravioleta (UV-Vis). Este material mostrou-se reativo para inserção de diversas amins, e o grau de funcionalização foi muito superior ao reportado na literatura para outras metodologias.

O mecanismo de formação das partículas poli[4-NPMA]-MNP foi investigado. Foi comprovado que a presença do agente reticulante (DVB) durante a polimerização radicalar do monômero 4-NPMA permite a formação de partículas com maior tamanho, as quais podem ser facilmente recuperadas com a aplicação de um campo magnético externo. A polimerização na ausência do DVB também forma partículas recobertas com material polimérico, porém com tamanhos menores e, conseqüentemente, que são pouco atraídos pelo ímã.

Finalmente, as MNPs preparadas nas duas rotas, via poli[GMA]-MNP e poli[4-NPMA]-MNP, foram testadas frente a reações de degradação de organofosforados, obtendo bons resultados e com boa reciclabilidade, sem perda da atividade catalítica por até 6 ciclos, mostrando a boa estabilidade das partículas.

A MNP funcionalizada com imidazol (poli[4-NPMA-API]-MNP) mostrou excelente atividade catalítica frente a degradação do DEDNPP. Na concentração de 1 mg.ml^{-1} e pH 8 a reação é 126 vezes mais rápida que a hidrólise espontânea e cerca de 7 vezes mais rápida que aquela na presença da mesma concentração de imidazol livre.

8 REFERÊNCIAS

- (1) Bohara, R. A.; Thorat, N. D.; Pawar, S. H. Role of Functionalization: Strategies to Explore Potential Nano-Bio Applications of Magnetic Nanoparticles. *RSC Adv.* **2016**, *6* (50), 43989–44012. <https://doi.org/10.1039/C6RA02129H>.
- (2) Hwang, G.; Paula, A. J.; Hunter, E. E.; Liu, Y.; Babeer, A.; Karabucak, B.; Stebe, K.; Kumar, V.; Steager, E.; Koo, H. Catalytic Antimicrobial Robots for Biofilm Eradication. *Sci. Robot.* **2019**, *4* (29), eaaw2388. <https://doi.org/10.1126/scirobotics.aaw2388>.
- (3) Moura, S. L.; Fajardo, L. M.; Cunha, L. dos A.; Sotomayor, M. D. P. T.; Machado, F. B. C.; Ferrão, L. F. A.; Pividori, M. I. Theoretical and Experimental Study for the Biomimetic Recognition of Levothyroxine Hormone on Magnetic Molecularly Imprinted Polymer. *Biosensors and Bioelectronics* **2018**, *107*, 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.028>.
- (4) Hassan, A. H. A.; Moura, S. L.; Ali, F. H. M.; Moselhy, W. A.; Taboada Sotomayor, M. del P.; Pividori, M. I. Electrochemical Sensing of Methyl Parathion on Magnetic Molecularly Imprinted Polymer. *Biosensors and Bioelectronics* **2018**, *118*, 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.06.052>.
- (5) Hola, K.; Markova, Z.; Zoppellaro, G.; Tucek, J.; Zboril, R. Tailored Functionalization of Iron Oxide Nanoparticles for MRI, Drug Delivery, Magnetic Separation and Immobilization of Biosubstances. *Biotechnology Advances* **2015**, *33* (6), 1162–1176. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.02.003>.
- (6) Grbic, J.; Nguyen, B.; Guo, E.; You, J. B.; Sinton, D.; Rochman, C. M. Magnetic Extraction of Microplastics from Environmental Samples. *Environ. Sci. Technol. Lett.* **2019**, *6* (2), 68–72. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.8b00671>.
- (7) Cheng, T.; Zhang, D.; Li, H.; Liu, G. Magnetically Recoverable Nanoparticles as Efficient Catalysts for Organic Transformations in Aqueous Medium. *Green Chemistry* **2014**, *16* (7), 3401. <https://doi.org/10.1039/c4gc00458b>.
- (8) Karimi, Z.; Karimi, L.; Shokrollahi, H. Nano-Magnetic Particles Used in Biomedicine: Core and Coating Materials. *Materials Science and Engineering: C* **2013**, *33* (5), 2465–2475. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.045>.
- (9) Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (6), 2064–2110. <https://doi.org/10.1021/cr068445e>.
- (10) Turcheniuk, K.; Tarasevych, A. V.; Kukhar, V. P.; Boukherroub, R.; Szunerits, S. Recent Advances in Surface Chemistry Strategies for the Fabrication of Functional Iron Oxide Based Magnetic Nanoparticles. *Nanoscale* **2013**, *5* (22), 10729. <https://doi.org/10.1039/c3nr04131j>.
- (11) Cornell, R. M.; Schwertmann, U. *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences, and Uses*, 2nd, completely rev. and extended ed ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (12) Bragg, W. H. The Structure of Magnetite and the Spinel. *Nature* **1915**, *95*, 561.
- (13) Nishikaw, S. Structure of Some Crystals of Spinel Group. *Proceedings of the Tokyo Mathematico-Physical Society* **1915**, *8* (7), 199–209.
- (14) Sun, Z.-X.; Su, F.-W.; Forsling, W.; Samskog, P.-O. Surface Characteristics of Magnetite in Aqueous Suspension. *Journal of Colloid and Interface Science* **1998**, *197* (1), 151–159. <https://doi.org/10.1006/jcis.1997.5239>.

- (15) Teja, A. S.; Koh, P.-Y. Synthesis, Properties, and Applications of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials* **2009**, *55* (1–2), 22–45. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2008.08.003>.
- (16) Mohammed, L.; Gomaa, H. G.; Ragab, D.; Zhu, J. Magnetic Nanoparticles for Environmental and Biomedical Applications: A Review. *Particuology* **2017**, *30*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2016.06.001>.
- (17) Faraji, M.; Yamini, Y.; Rezaee, M. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Functionalization, Characterization, and Applications. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2010**, *7*, 1–37.
- (18) Frey, N. A.; Peng, S.; Cheng, K.; Sun, S. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Functionalization, and Applications in Bioimaging and Magnetic Energy Storage. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (9), 2532. <https://doi.org/10.1039/b815548h>.
- (19) Cruz, M. M.; Ferreira, L.; Alves, A.; Mendo, S.; Ferreira, P.; Godinho, M.; Carvalho, M. de D. Nanostructures for Cancer Therapy. In *Nanoparticles for magnetic hyperthermia*; Elsevier, 2017; pp 485–511.
- (20) Clemons, T. D.; Kerr, R. H.; Joos, A. Multifunctional Magnetic Nanoparticles: Design, Synthesis, and Biomedical Applications. In *Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology*; Elsevier, 2019; pp 193–210. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.10462-X>.
- (21) Lu, A.-H.; Salabas, E. L.; Schüth, F. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (8), 1222–1244. <https://doi.org/10.1002/anie.200602866>.
- (22) Wang, D.; Astruc, D. Fast-Growing Field of Magnetically Recyclable Nanocatalysts. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (14), 6949–6985. <https://doi.org/10.1021/cr500134h>.
- (23) Regazzoni, A. E.; Urrutia, G. A.; Blesa, M. A.; Maroto, A. J. G. Some Observations on the Composition and Morphology of Synthetic Magnetites Obtained by Different Routes. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1981**, *43* (7), 1489–1493. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(81\)80322-3](https://doi.org/10.1016/0022-1902(81)80322-3).
- (24) Jolivet, J.-P.; Chanéac, C.; Tronc, E. Iron Oxide Chemistry. From Molecular Clusters to Extended Solid Networks. *Chem. Commun.* **2004**, No. 5, 477–483. <https://doi.org/10.1039/B304532N>.
- (25) Bee, A.; Massart, R.; Neveu, S. Synthesis of Very Fine Maghemite Particles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **1995**, *149* (1–2), 6–9. [https://doi.org/10.1016/0304-8853\(95\)00317-7](https://doi.org/10.1016/0304-8853(95)00317-7).
- (26) Wu, W.; He, Q.; Jiang, C. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies. *Nanoscale Research Letters* **2008**, *3* (11), 397. <https://doi.org/10.1007/s11671-008-9174-9>.
- (27) Rossi, L. M.; Garcia, M. A. S.; Vono, L. L. R. Recent Advances in the Development of Magnetically Recoverable Metal Nanoparticle Catalysts. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532012001100002>.
- (28) Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Kordestani, D.; Feyzi, M. Biguanide-Functionalized Fe₃O₄/SiO₂ Magnetic Nanoparticles: An Efficient Heterogeneous Organosuperbase Catalyst for Various Organic Transformations in Aqueous Media. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2012**, *33* (8), 2546–2552. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.8.2546>.
- (29) Chi, Y.; Yuan, Q.; Li, Y.; Tu, J.; Zhao, L.; Li, N.; Li, X. Synthesis of Fe₃O₄@SiO₂-Ag Magnetic Nanocomposite Based on Small-Sized and Highly Dispersed Silver Nanoparticles for Catalytic Reduction of 4-Nitrophenol. *Journal of Colloid and Interface Science* **2012**, *383* (1), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.06.027>.

- (30) Davarpanah, J.; Kiasat, A. R.; Noorizadeh, S.; Ghahremani, M. Nano Magnetic Double-Charged Diazoniabicyclo[2.2.2]Octane Dichloride Silica Hybrid: Synthesis, Characterization, and Application as an Efficient and Reusable Organic–Inorganic Hybrid Silica with Ionic Liquid Framework for One-Pot Synthesis of Pyran Annulated Heterocyclic Compounds in Water. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2013**, *376*, 78–89. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2013.04.020>.
- (31) Beygzadeh, M.; Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D. Biguanide/Pd(OAc)₂ Immobilized on Magnetic Nanoparticle as a Recyclable Catalyst for the Heterogeneous Suzuki Reaction in Aqueous Media. *Catalysis Communications* **2013**, *32*, 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2012.11.028>.
- (32) Sharma, R. K.; Dutta, S.; Sharma, S. Nickel(II) Complex Covalently Anchored on Core Shell Structured SiO₂@Fe₃O₄ Nanoparticles: A Robust and Magnetically Retrievable Catalyst for Direct One-Pot Reductive Amination of Ketones. *New J. Chem.* **2016**, *40* (3), 2089–2101. <https://doi.org/10.1039/C5NJ02495A>.
- (33) Xie, W.; Han, Y.; Tai, S. Biodiesel Production Using Biguanide-Functionalized Hydroxyapatite-Encapsulated- γ -Fe₂O₃ Nanoparticles. *Fuel* **2017**, *210*, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2017.08.054>.
- (34) Mazur, M.; Barras, A.; Kuncser, V.; Galatanu, A.; Zaitzev, V.; Turcheniuk, K. V.; Woisel, P.; Lyskawa, J.; Laure, W.; Siriwardena, A.; et al. Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with Versatile Surface Functions Based on Dopamine Anchors. *Nanoscale* **2013**, *5* (7), 2692. <https://doi.org/10.1039/c3nr33506b>.
- (35) Xu, C.; Xu, K.; Gu, H.; Zheng, R.; Liu, H.; Zhang, X.; Guo, Z.; Xu, B. Dopamine as A Robust Anchor to Immobilize Functional Molecules on the Iron Oxide Shell of Magnetic Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (32), 9938–9939. <https://doi.org/10.1021/ja0464802>.
- (36) Amstad, E.; Gillich, T.; Bilecka, I.; Textor, M.; Reimhult, E. Ultrastable Iron Oxide Nanoparticle Colloidal Suspensions Using Dispersants with Catechol-Derived Anchor Groups. *Nano Lett.* **2009**, *9* (12), 4042–4048. <https://doi.org/10.1021/nl902212q>.
- (37) Carrara, C.; Sala, M. C.; Caneva, E.; Cauteruccio, S.; Licandro, E. Magnetic Iron Oxide Nanoparticle Functionalization: Isocyanate Moiety as a Suitable Monodentate Anchoring Group. *Organic Letters* **2014**, *16* (2), 460–463. <https://doi.org/10.1021/ol4033489>.
- (38) Lattuada, M.; Hatton, T. A. Functionalization of Monodisperse Magnetic Nanoparticles. *Langmuir* **2007**, *23* (4), 2158–2168. <https://doi.org/10.1021/la062092x>.
- (39) Cui, Q.; Hou, Y.; Hou, J.; Pan, P.; Li, L.-Y.; Bai, G.; Luo, G. Preparation of Functionalized Alkynyl Magnetic Microspheres for the Selective Enrichment of Cell Glycoproteins Based on Click Chemistry. *Biomacromolecules* **2013**, *14* (1), 124–131. <https://doi.org/10.1021/bm301477z>.
- (40) Guldris, N.; Argibay, B.; Gallo, J.; Iglesias-Rey, R.; Carbó-Argibay, E.; Kolen'ko, Y. V.; Campos, F.; Sobrino, T.; Salonen, L. M.; Bañobre-López, M.; et al. Magnetite Nanoparticles for Stem Cell Labeling with High Efficiency and Long-Term in Vivo Tracking. *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28* (2), 362–370. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00522>.
- (41) Bach, L. G.; Islam, Md. R.; Kim, J. T.; Seo, S.; Lim, K. T. Encapsulation of Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles with Poly(Methyl Methacrylate) via Surface Functionalized Thiol-Lactam Initiated Radical Polymerization. *Applied Surface Science* **2012**, *258* (7), 2959–2966. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2011.11.016>.
- (42) Erdemi, H.; Sözeri, H.; Şenel, M.; Baykal, A. Synthesis and Characterization of Polyvinylimidazole-Grafted Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (Si-PVIm-

- Grafted SPION). *Journal of Nanoparticle Research* **2012**, *14* (8), 998. <https://doi.org/10.1007/s11051-012-0988-0>.
- (43) Pothayee, N.; Balasubramaniam, S.; Davis, R. M.; Riffle, J. S.; Carroll, M. R. J.; Woodward, R. C.; St. Pierre, T. G. Synthesis of 'Ready-to-Adsorb' Polymeric Nanoshells for Magnetic Iron Oxide Nanoparticles via Atom Transfer Radical Polymerization. *Polymer* **2011**, *52* (6), 1356–1366. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2011.01.047>.
- (44) Mauricio, M. R.; de Barros, H. R.; Guilherme, M. R.; Radovanovic, E.; Rubira, A. F.; de Carvalho, G. M. Synthesis of Highly Hydrophilic Magnetic Nanoparticles of Fe₃O₄ for Potential Use in Biologic Systems. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2013**, *417*, 224–229. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.11.014>.
- (45) Wang, X.; Tilley, R. D.; Watkins, J. J. Simple Ligand Exchange Reactions Enabling Excellent Dispersibility and Stability of Magnetic Nanoparticles in Polar Organic, Aromatic, and Protic Solvents. *Langmuir* **2014**, *30* (6), 1514–1521. <https://doi.org/10.1021/la404757q>.
- (46) Liu, Y.; Chen, T.; Wu, C.; Qiu, L.; Hu, R.; Li, J.; Cansiz, S.; Zhang, L.; Cui, C.; Zhu, G.; et al. Facile Surface Functionalization of Hydrophobic Magnetic Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (36), 12552–12555. <https://doi.org/10.1021/ja5060324>.
- (47) Wen, W. Immobilization of Enzymes on Functionalized Magnetic Nanoparticles for Efficient Biocatalysis, 2011.
- (48) Sahoo, Y.; Pizem, H.; Fried, T.; Golodnitsky, D.; Burstein, L.; Sukenik, C. N.; Markovich, G. Alkyl Phosphonate/Phosphate Coating on Magnetite Nanoparticles: A Comparison with Fatty Acids. *Langmuir* **2001**, *17*, 7907–7911.
- (49) Yang, K.; Peng, H.; Wen, Y.; Li, N. Re-Examination of Characteristic FTIR Spectrum of Secondary Layer in Bilayer Oleic Acid-Coated Fe₃O₄ Nanoparticles. *Applied Surface Science* **2010**, *256* (10), 3093–3097. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2009.11.079>.
- (50) Stevens, P. D.; Fan, J.; Gardimalla, H. M. R.; Yen, M.; Gao, Y. Superparamagnetic Nanoparticle-Supported Catalysis of Suzuki Cross-Coupling Reactions. *Organic Letters* **2005**, *7* (11), 2085–2088. <https://doi.org/10.1021/ol050218w>.
- (51) Wang, W.; Xu, Y.; Wang, D. I. C.; Li, Z. Recyclable Nanobiocatalyst for Enantioselective Sulfoxidation: Facile Fabrication and High Performance of Chloroperoxidase-Coated Magnetic Nanoparticles with Iron Oxide Core and Polymer Shell. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (36), 12892–12893. <https://doi.org/10.1021/ja905477j>.
- (52) Shen, Y.; Guo, W.; Qi, L.; Qiao, J.; Wang, F.; Mao, L. Immobilization of Trypsin via Reactive Polymer Grafting from Magnetic Nanoparticles for Microwave-Assisted Digestion. *Journal of Materials Chemistry B* **2013**, *1* (17), 2260. <https://doi.org/10.1039/c3tb20116c>.
- (53) Xu, F.; Geiger, J. H.; Baker, G. L.; Bruening, M. L. Polymer Brush-Modified Magnetic Nanoparticles for His-Tagged Protein Purification. *Langmuir* **2011**, *27* (6), 3106–3112. <https://doi.org/10.1021/la1050404>.
- (54) *Functional Polymers by Post-Polymerization Modification: Concepts, Guidelines, and Applications*; Theato, P., Klok, H.-A., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012. <https://doi.org/10.1002/9783527655427>.
- (55) Li, R.; Hwang, J.; Maynard, H. Reactive Block Copolymer Scaffolds. *Chem. Commun.* **2007**, No. 35, 3631–3633. <https://doi.org/10.1039/b709304g>.

- (56) Gelbrich, T.; Reinartz, M.; Schmidt, A. M. Active Ester Functional Single Core Magnetic Nanostructures as a Versatile Immobilization Matrix for Effective Bioseparation and Catalysis. *Biomacromolecules* **2010**, *11* (3), 635–642. <https://doi.org/10.1021/bm901203z>.
- (57) Basuki, J. S.; Duong, H. T. T.; Macmillan, A.; Whan, R.; Boyer, C.; Davis, T. P. Polymer-Grafted, Nonfouling, Magnetic Nanoparticles Designed to Selectively Store and Release Molecules via Ionic Interactions. *Macromolecules* **2013**, *46* (17), 7043–7054. <https://doi.org/10.1021/ma401171d>.
- (58) Yang, P.; Ma, R.; Bian, F. Palladium Supported on Metformin-Functionalized Magnetic Polymer Nanocomposites: A Highly Efficient and Reusable Catalyst for the Suzuki–Miyaura Coupling Reaction. *ChemCatChem* **2016**, *8* (24), 3746–3754. <https://doi.org/10.1002/cctc.201600994>.
- (59) Wang, J.; Xu, B.; Sun, H.; Song, G. Palladium Nanoparticles Supported on Functional Ionic Liquid Modified Magnetic Nanoparticles as Recyclable Catalyst for Room Temperature Suzuki Reaction. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (3), 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.009>.
- (60) Mehedi Hasan, M.; Nuruzzaman Khan, M.; Haque, P.; Rahman, M. M. Novel Alginate-Di-Aldehyde Cross-Linked Gelatin/Nano-Hydroxyapatite Bioscaffolds for Soft Tissue Regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules* **2018**, *117*, 1110–1117. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.020>.
- (61) Bromberg, L.; Hatton, T. A. Nerve Agent Destruction by Recyclable Catalytic Magnetic Nanoparticles. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44* (21), 7991–7998. <https://doi.org/10.1021/ie0506926>.
- (62) Shaikh, I. R. Organocatalysis: Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point of View. *Journal of Catalysts* **2014**, *2014*, 1–35. <https://doi.org/10.1155/2014/402860>.
- (63) Wende, R. C.; Schreiner, P. R. Evolution of Asymmetric Organocatalysis: Multi- and Retrocatalysis. *Green Chemistry* **2012**, *14* (7), 1821. <https://doi.org/10.1039/c2gc35160a>.
- (64) Khalafi-Nezhad, A.; Nourisefat, M.; Panahi, F. L-Proline-Modified Magnetic Nanoparticles (LPMNP): A Novel Magnetically Separable Organocatalyst. *RSC Advances* **2014**, *4* (43), 22497. <https://doi.org/10.1039/c4ra01121j>.
- (65) Laska, U.; Frost, C. G.; Plucinski, P. K.; Price, G. J. Rhodium Containing Magnetic Nanoparticles: Effective Catalysts for Hydrogenation and the 1,4-Addition of Boronic Acids. *Catal Lett* **2008**, *122* (1–2), 68–75. <https://doi.org/10.1007/s10562-007-9339-7>.
- (66) List, B. Introduction: Organocatalysis. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (12), 5413–5415. <https://doi.org/10.1021/cr078412e>.
- (67) Yacob, Z.; Nan, A.; Liebscher, J. Proline-Functionalized Magnetic Core-Shell Nanoparticles as Efficient and Recyclable Organocatalysts for Aldol Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (17), 3259–3264. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200359>.
- (68) Polshettiwar, V.; Baruwati, B.; Varma, R. S. Magnetic Nanoparticle-Supported Glutathione: A Conceptually Sustainable Organocatalyst. *Chem. Commun.* **2009**, No. 14, 1837. <https://doi.org/10.1039/b900784a>.
- (69) Kiasat, A. R.; Nazari, S. Magnetic Nanoparticles Grafted with β -Cyclodextrin–Polyurethane Polymer as a Novel Nanomagnetic Polymer Brush Catalyst for Nucleophilic Substitution Reactions of Benzyl Halides in Water. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, *365*, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2012.08.012>.

- (70) Zhang, Q.; Han, X.; Tang, B. Preparation of a Magnetically Recoverable Biocatalyst Support on Monodisperse Fe₃O₄ Nanoparticles. *RSC Adv.* **2013**, *3* (25), 9924. <https://doi.org/10.1039/c3ra40192h>.
- (71) Machado, V. G.; Nome, F. Compostos Fosfatados Ricos Em Energia. *Química Nova* **1999**, *22* (3), 351.
- (72) Nelson, D.; Cox, M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th ed.; W. H. Freeman, 2004.
- (73) Wanderlind, E. H.; Medeiros, M.; Souza, B. S.; Fiedler, H. D.; Nome, F. Recent Advances on the Decomposition of Neurotoxic Phosphorous Triesters. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6* (3). <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140040>.
- (74) Carneiro, F. F.; Rigotto, R. M.; Augusto, L.; Friedrich, K.; Búrigo, A. *Dossiê ABRASCO: Um Alerta Sobre Os Impactos Dos Agrotóxicos Na Saúde*; Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio; Expressão Popular: Rio de Janeiro: São Paulo, 2015.
- (75) Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Machado, V. G.; Nome, F. A Química Dos Ésteres de Fosfato. *Química Nova* **2003**, *26* (5), 745–753.
- (76) Manfredi, A. M. DESFOSFORILAÇÃO DO DIETIL-2, 4-DINITROFENIL FOSFATO E DO PESTICIDA PARAOXON METÁLICO POR OXIMAS: REAÇÕES EM MEIO AQUOSO E CATÁLISE MICELAR, Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.
- (77) Medeiros, M.; Orth, E. S.; Manfredi, A. M.; Pavez, P.; Micke, G. A.; Kirby, A. J.; Nome, F. Dephosphorylation Reactions of Mono-, Di-, and Triesters of 2,4-Dinitrophenyl Phosphate with Deferoxamine and Benzohydroxamic Acid. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (23), 10907–10913. <https://doi.org/10.1021/jo302374q>.
- (78) Mello, R. S.; Orth, E. S.; Loh, W.; Fiedler, H. D.; Nome, F. Polymers Containing Hydroxamate Groups: Nanoreactors for Hydrolysis of Phosphoryl Esters. *Langmuir* **2011**, *27* (24), 15112–15119. <https://doi.org/10.1021/la203437j>.
- (79) Orth, E. S.; Wanderlind, E. H.; Medeiros, M.; Oliveira, P. S. M.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; Kirby, A. J.; Nome, F. Phosphorylimidazole Derivatives: Potentially Biosignaling Molecules. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (19), 8003–8008. <https://doi.org/10.1021/jo2017394>.
- (80) Ferreira, J.; Orth, E. Degrading Pesticides with Waste Product: Imidazole-Functionalized Rice Husk Catalyst for Organophosphate Detoxification. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2017**. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170027>.
- (81) Carboni, D.; Lasio, B.; Malfatti, L.; Innocenzi, P. Magnetic Core–Shell Nanoparticles Coated with a Molecularly Imprinted Organogel for Organophosphate Hydrolysis. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **2016**, *79* (2), 395–404. <https://doi.org/10.1007/s10971-016-4105-1>.
- (82) Zheng, Y.; Duanmu, C.; Gao, Y. A Magnetic Biomimetic Nanocatalyst for Cleaving Phosphoester and Carboxylic Ester Bonds under Mild Conditions. *Organic Letters* **2006**, *8* (15), 3215–3217. <https://doi.org/10.1021/ol061098a>.
- (83) Oliveira, M. A. M.; Nele, M.; Pinto, J. C. Polimerização RAFT em Miniemulsão. *Polímeros* **2013**, *23* (6), 784–797. <https://doi.org/10.4322/polimeros.2014.013>.
- (84) Kawaguchi, S.; Ito, K. Dispersion Polymerization. In *Polymer Particles*; Okubo, M., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2005; Vol. 175, pp 299–328. <https://doi.org/10.1007/b100118>.
- (85) Matshaya, T. J.; Lanterna, A. E.; Granados, A. M.; Krause, R. W. M.; Maggio, B.; Vico, R. V. Distinctive Interactions of Oleic Acid Covered Magnetic Nanoparticles with Saturated and Unsaturated Phospholipids in Langmuir Monolayers. *Langmuir* **2014**, *30* (20), 5888–5896. <https://doi.org/10.1021/la500903m>.

- (86) Moss, R. A.; Ihara, Y. Cleavage of Phosphate-Esters by Hydroxyl-Functionalized Micellar and Vesicular Reagents. *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48* (4), 588–592.
- (87) Zhang, L.; He, R.; Gu, H.-C. Oleic Acid Coating on the Monodisperse Magnetite Nanoparticles. *Applied Surface Science* **2006**, *253* (5), 2611–2617. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2006.05.023>.
- (88) Roth, H.-C.; Schwaminger, S.; Fraga García, P.; Ritscher, J.; Berensmeier, S. Oleate Coating of Iron Oxide Nanoparticles in Aqueous Systems: The Role of Temperature and Surfactant Concentration. *Journal of Nanoparticle Research* **2016**, *18* (4). <https://doi.org/10.1007/s11051-016-3405-2>.
- (89) Palchoudhury, S.; An, W.; Xu, Y.; Qin, Y.; Zhang, Z.; Chopra, N.; Holler, R. A.; Turner, C. H.; Bao, Y. Synthesis and Growth Mechanism of Iron Oxide Nanowhiskers. *Nano Letters* **2011**, *11* (3), 1141–1146. <https://doi.org/10.1021/nl200136j>.
- (90) Bronstein, L. M.; Huang, X.; Retrum, J.; Schmucker, A.; Pink, M.; Stein, B. D.; Dagnea, B. Influence of Iron Oleate Complex Structure on Iron Oxide Nanoparticle Formation. *Chemistry of Materials* **2007**, *19* (15), 3624–3632. <https://doi.org/10.1021/cm062948j>.
- (91) Shen, L.; Stachowiak, A.; Fateen, S.-E. K.; Laibinis, P. E.; Hatton, T. A. Structure of Alkanoic Acid Stabilized Magnetic Fluids. A Small-Angle Neutron and Light Scattering Analysis. *Langmuir* **2001**, *17* (2), 288–299. <https://doi.org/10.1021/la9916732>.
- (92) Tarducci, C.; Kinmond, E. J.; Badyal, J. P. S.; Brewer, S. A.; Willis, C. Epoxide-Functionalized Solid Surfaces. *Chemistry of Materials* **2000**, *12* (7), 1884–1889. <https://doi.org/10.1021/cm0000954>.
- (93) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectométrica de Compostos Orgânicos*, Sétima.; LTC, 2005.
- (94) Duan, G.; Zhang, C.; Li, A.; Yang, X.; Lu, L.; Wang, X. Preparation and Characterization of Mesoporous Zirconia Made by Using a Poly (Methyl Methacrylate) Template. *Nanoscale Research Letters* **2008**, *3* (3), 118–122. <https://doi.org/10.1007/s11671-008-9123-7>.
- (95) Kunita, M. H.; Giroto, E. M.; Muniz, E. C.; Rubira, A. F. Polypropylene Grafted with Glycidyl Methacrylate Using Supercritical CO₂ Medium. *Braz. J. Chem. Eng.* **2006**, *23* (2), 267–271. <https://doi.org/10.1590/S0104-66322006000200015>.
- (96) Liu, Y.; Wang, L.; Pan, C. Synthesis of Block Copoly(Styrene- *b* - *p* -Nitrophenyl Methacrylate) and Its Derivatives by Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules* **1999**, *32* (25), 8301–8305. <https://doi.org/10.1021/ma991093b>.
- (97) Mandel, K.; Hutter, F. The Magnetic Nanoparticle Separation Problem. *Nano Today* **2012**, *7* (6), 485–487. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2012.05.001>.
- (98) Huang, J.; Pen, H.; Xu, Z.; Yi, C. Magnetic Fe₃O₄/Poly(Styrene-Co-Acrylamide) Composite Nanoparticles Prepared by Microwave-Assisted Emulsion Polymerization. *Reactive and Functional Polymers* **2008**, *68* (1), 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2007.08.002>.
- (99) Philippova, O.; Barabanova, A.; Molchanov, V.; Khokhlov, A. Magnetic Polymer Beads: Recent Trends and Developments in Synthetic Design and Applications. *European Polymer Journal* **2011**, *47* (4), 542–559. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2010.11.006>.
- (100) Predescu, A. M.; Matei, E.; Berbecaru, A. C.; Pantilimon, C.; Drăgan, C.; Vidu, R.; Predescu, C.; Kuncser, V. Synthesis and Characterization of Dextran-Coated Iron Oxide Nanoparticles. *R. Soc. open sci.* **2018**, *5* (3), 171525. <https://doi.org/10.1098/rsos.171525>.

- (101) Guarise, C.; Manea, F.; Zaupa, G.; Pasquato, L.; Prins, L. J.; Scrimin, P. Cooperative Nanosystems. *Journal of Peptide Science* **2008**, *14* (2), 174–183. <https://doi.org/10.1002/psc.952>.
- (102) Wanderlind, E. H.; Orth, E. S.; Medeiros, M.; Santos, D. M. P. O.; Westphal, E.; Gallardo, H.; Fiedler, H. D.; Nome, F. Aqueous Micelles as Catalytic Nanoreactors for Dephosphorylation Reactions. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2014**. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140258>.

ANEXOS

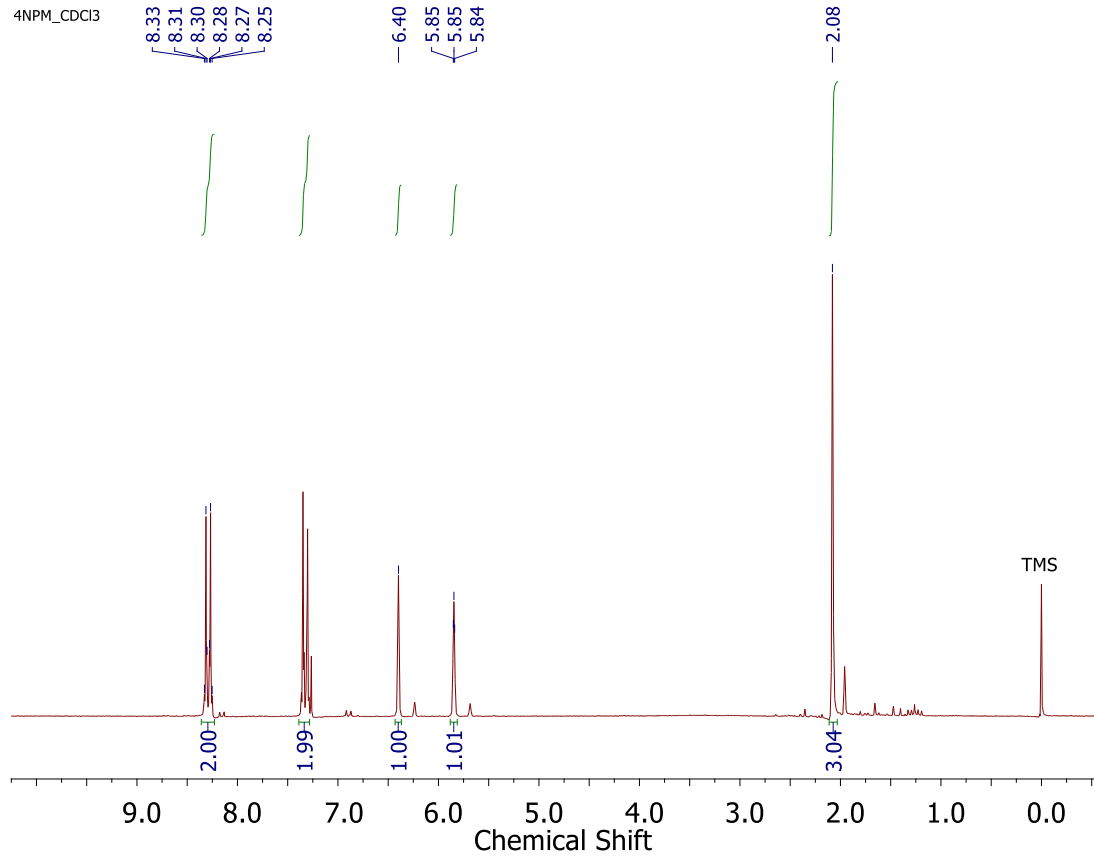
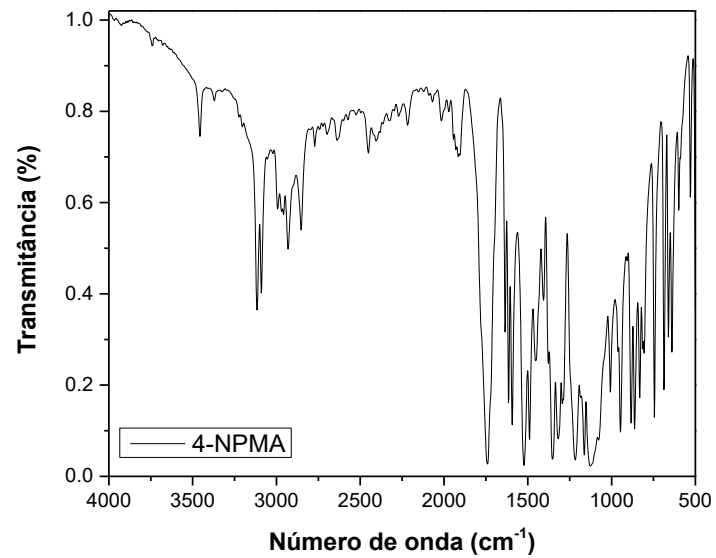
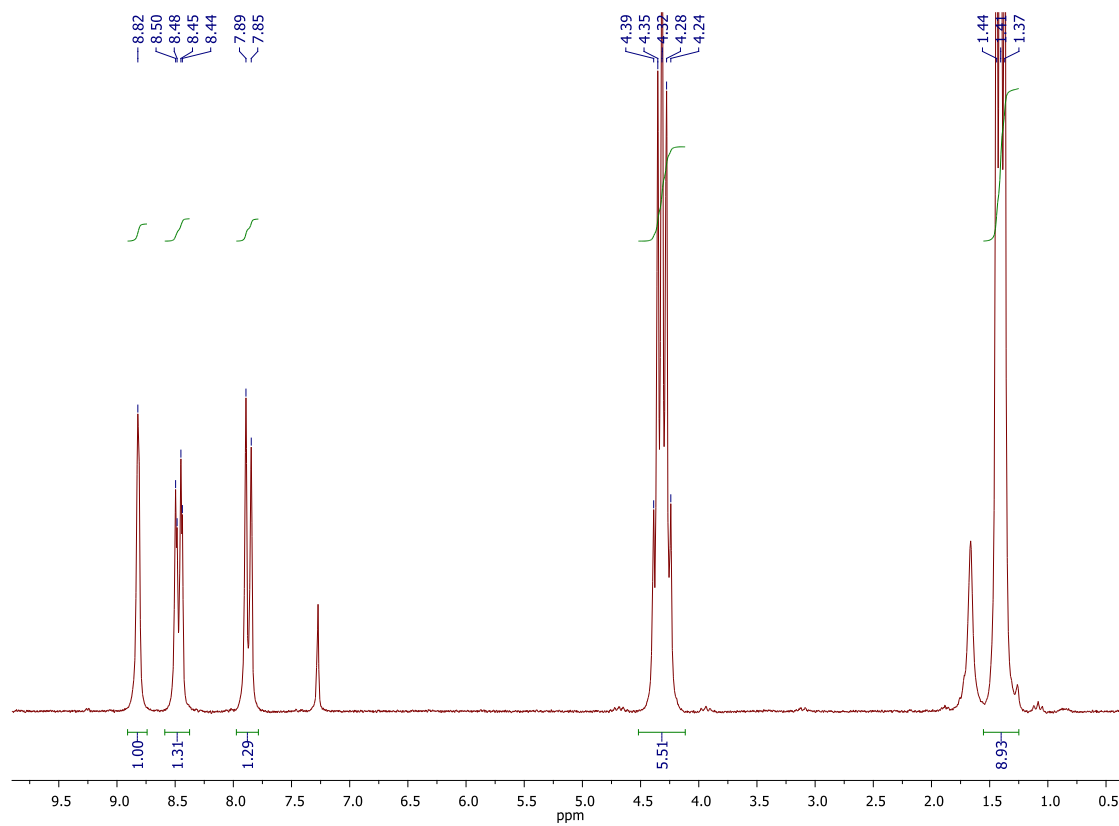
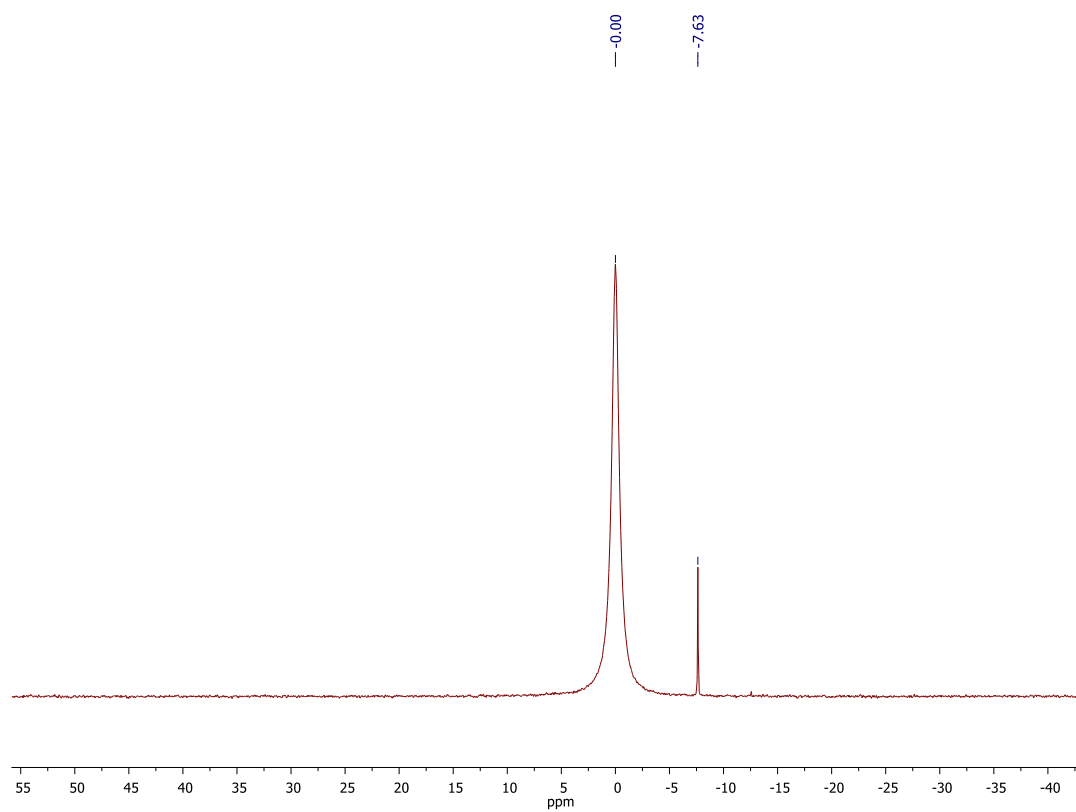
ANEXO A – ^1H RMN E IV DO 4-NPMAFigura A1. Espectro de ^1H RMN do 4-NPMA em CDCl_3 .

Figura A2. Espectro de IV do 4-NPMA.



ANEXO B – ^1H e ^{31}P RMN DO DEDNPPFigura B1. Espectro de ^1H RMN do DEDNPP em CDCl_3 Figura B2. Espectro de ^{31}P RMN do DEDNPP em CDCl_3 

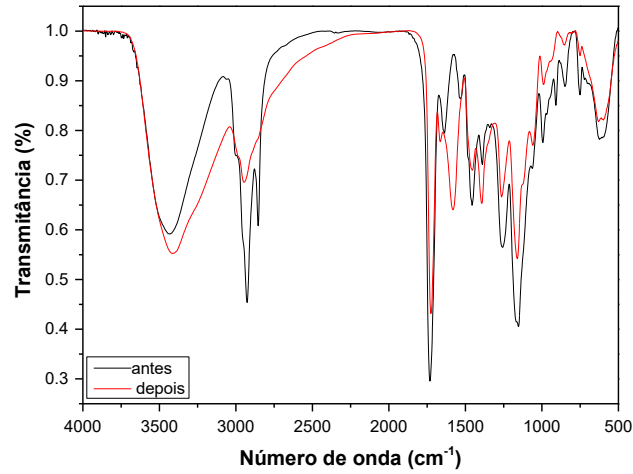
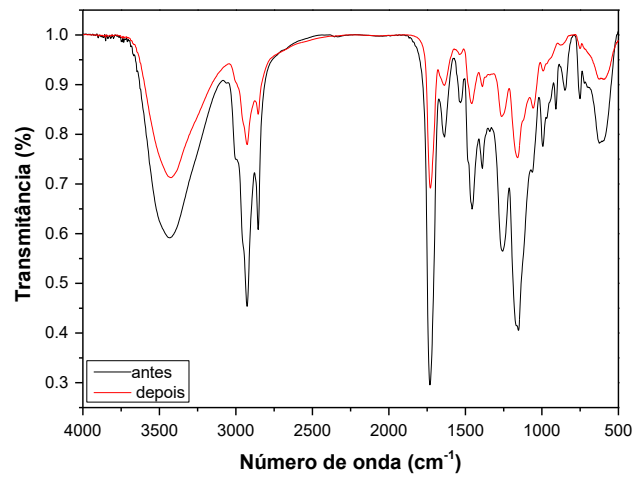
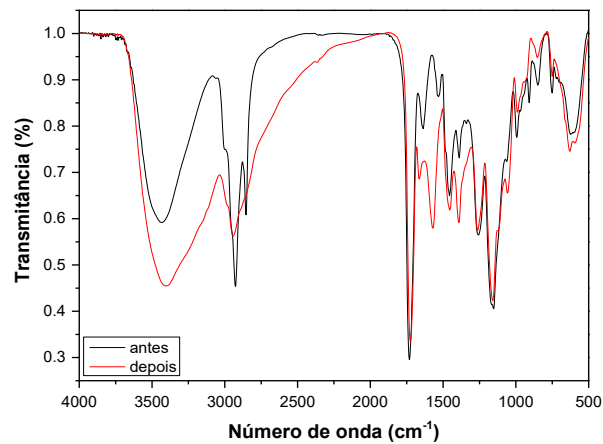
ANEXO C – IV DA poli[GMA]-MNP MODIFICADA COM AMINAS**Figura C1.** Espectro de IV da poli[GMA] antes e depois da modificação com β -alanina.**Figura C2.** Espectro de IV da poli[GMA] antes e depois da modificação com β -alanina.**Figura C3.** Espectro de IV da poli[GMA] antes e depois da modificação com 1-(3-aminopropil)imidazol.

Figura C4. Espectro de IV da poli[GMA] antes e depois da modificação com butilamina.

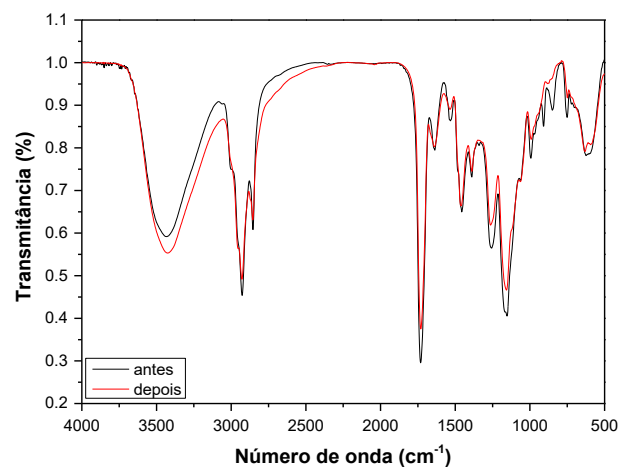


Figura C5. Espectro de IV da poli[GMA] antes e depois da modificação com etanolamina e 1-(3-aminopropil)imidazol.

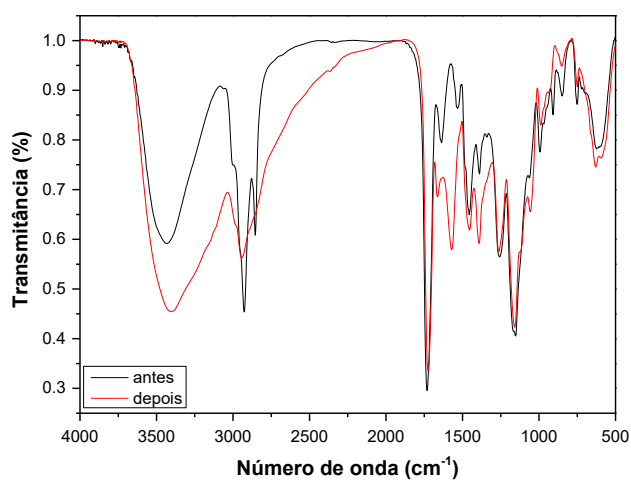
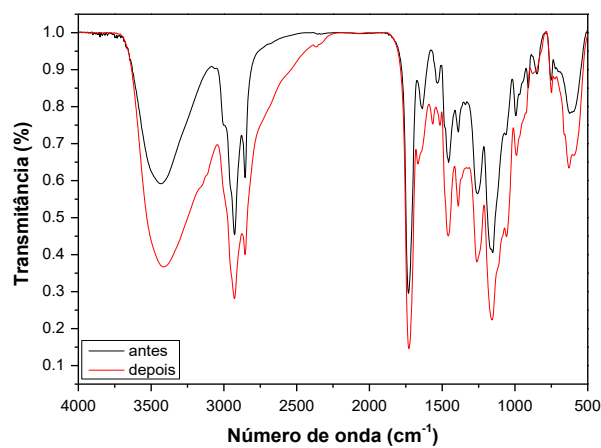


Figura C6. Espectro de IV da poli[GMA] antes e depois da modificação com β -alanina e 1-(3-aminopropil)imidazol.



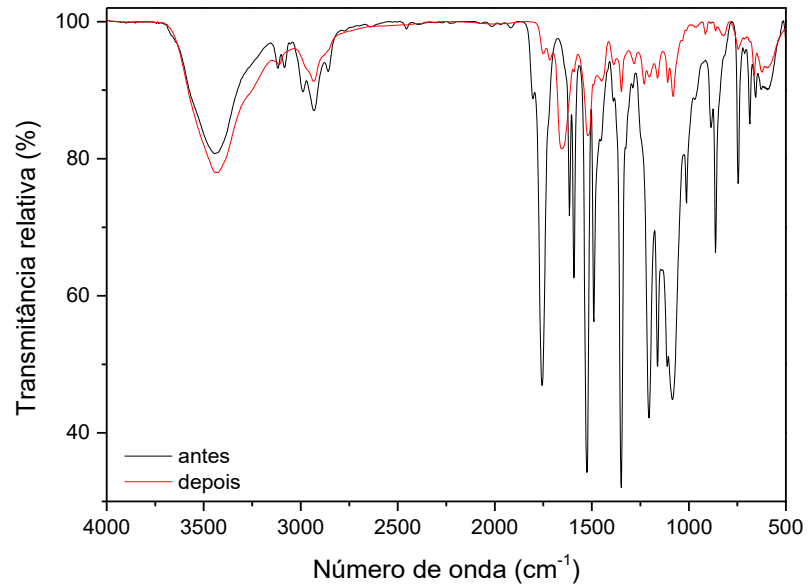
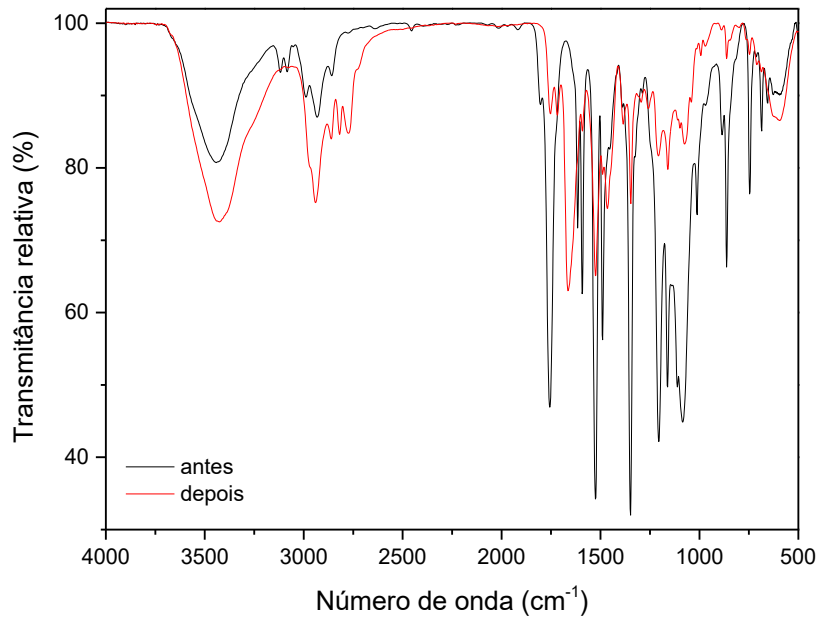
ANEXO D – IV DA poli[4-NPMA]-MNP MODIFICADA COM AMINAS**Figura D1.** Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com 1-(3-aminopropil)imidazol.**Figura D2.** Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com 3-(dimetilamina)-1-propilamina.

Figura D3. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com dodecilamina.

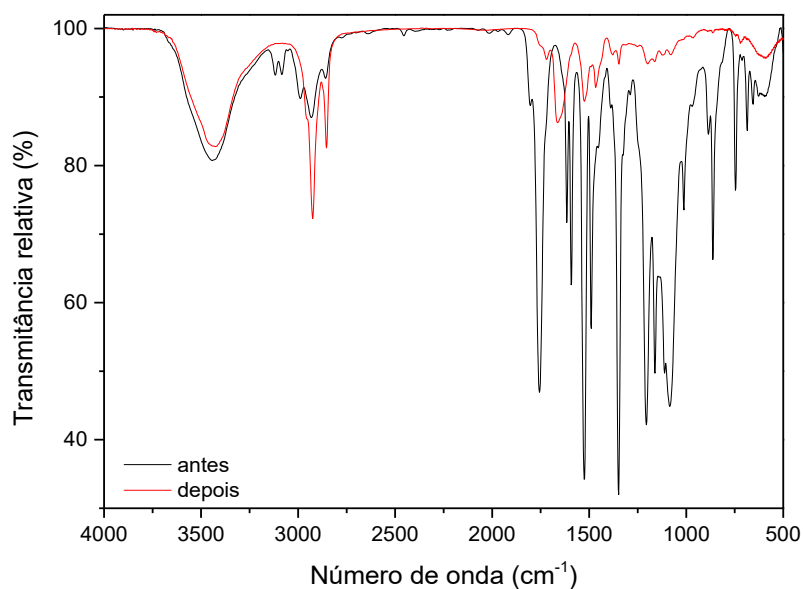


Figura D4. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com ciclohexilamina.

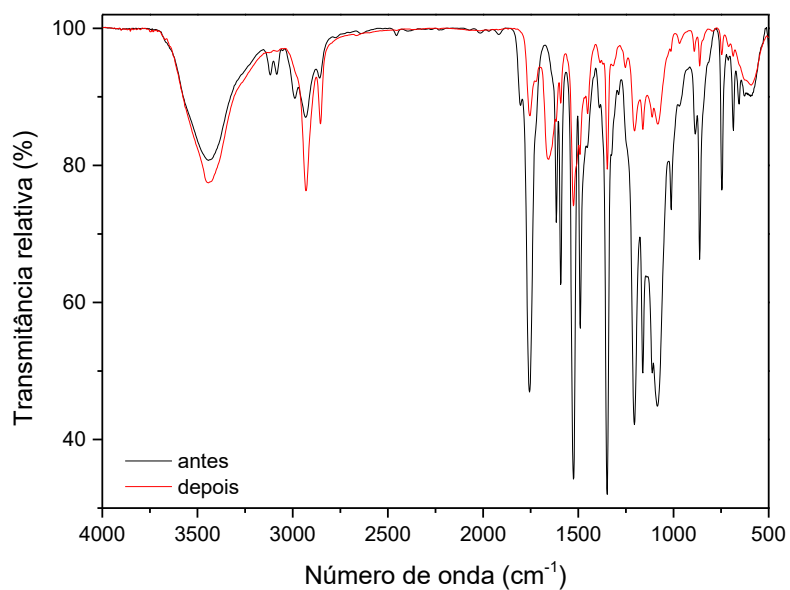


Figura D5. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com 2-aminopiridina

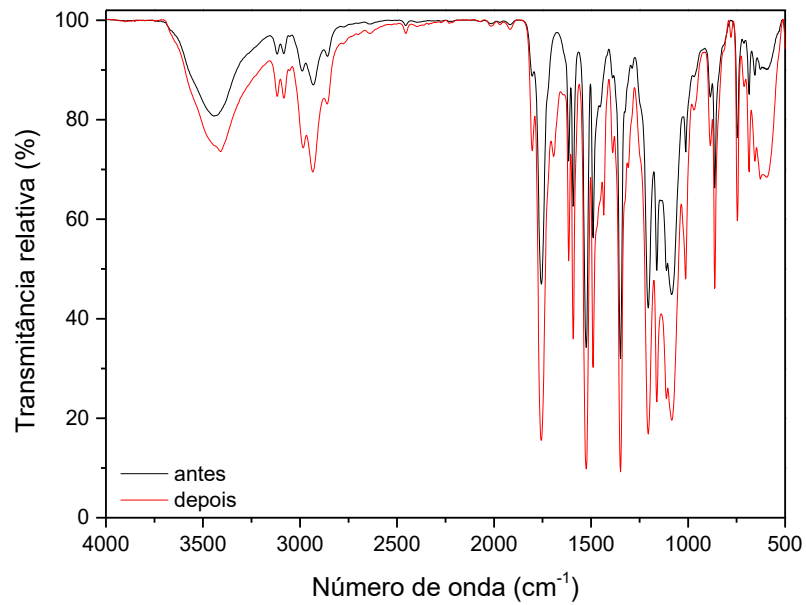


Figura D6. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com 1-(2-aminoetil)piperazina

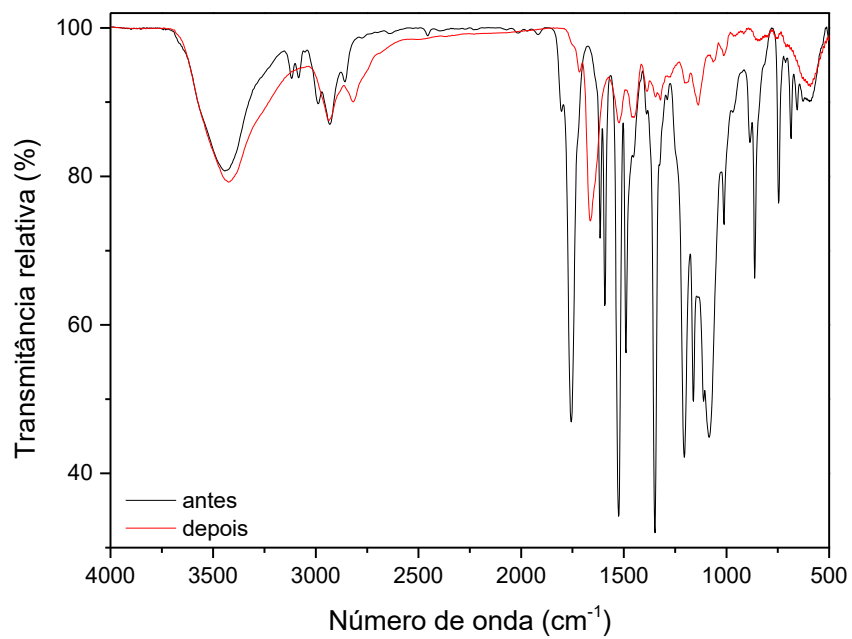


Figura D7. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com 2-etilaminoetilamina.

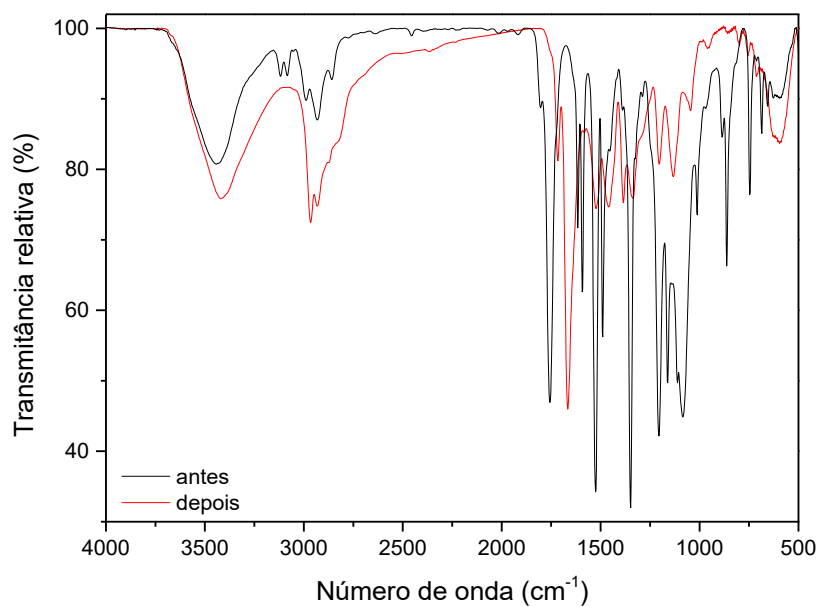


Figura D8. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com β -alanina.

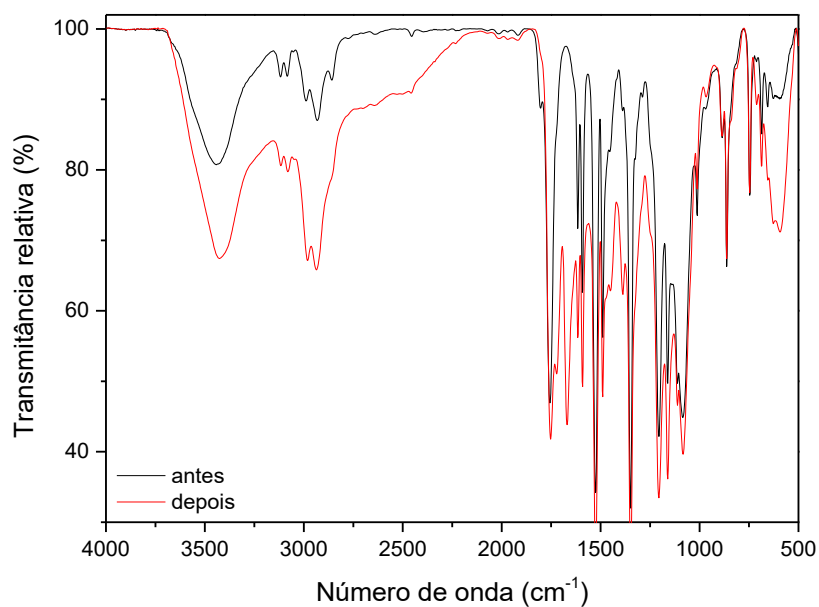


Figura D9. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com L-histidina.

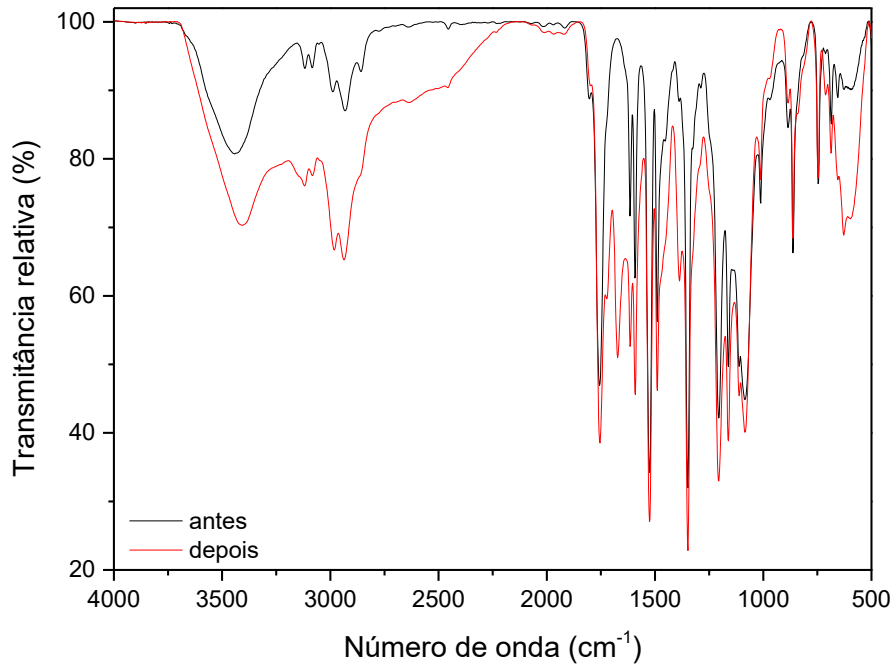


Figura D10. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com L-Cistina.

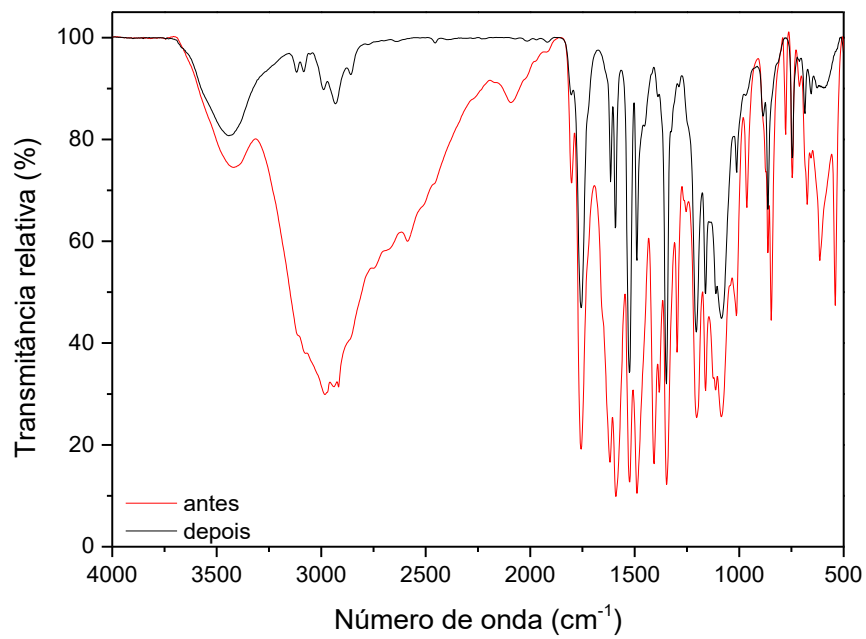


Figura D11. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com 2-tiofeno metilamina.

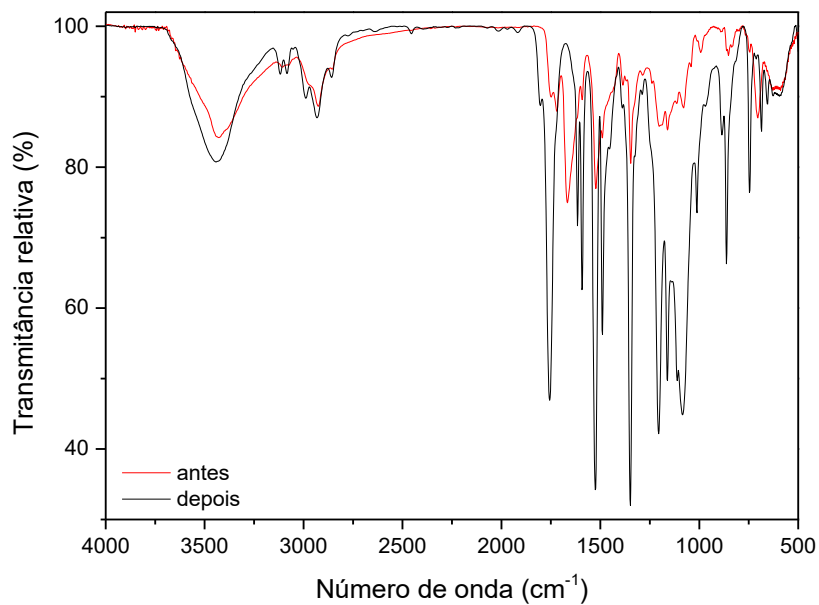


Figura D12. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com (3-aminopropil) trietoxissilano.

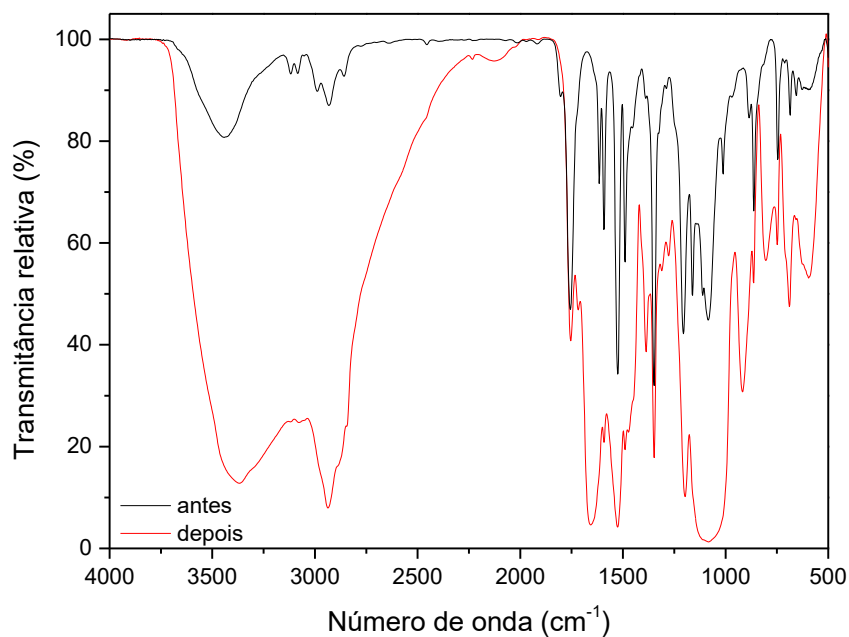


Figura D13. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com sulfanilamida.

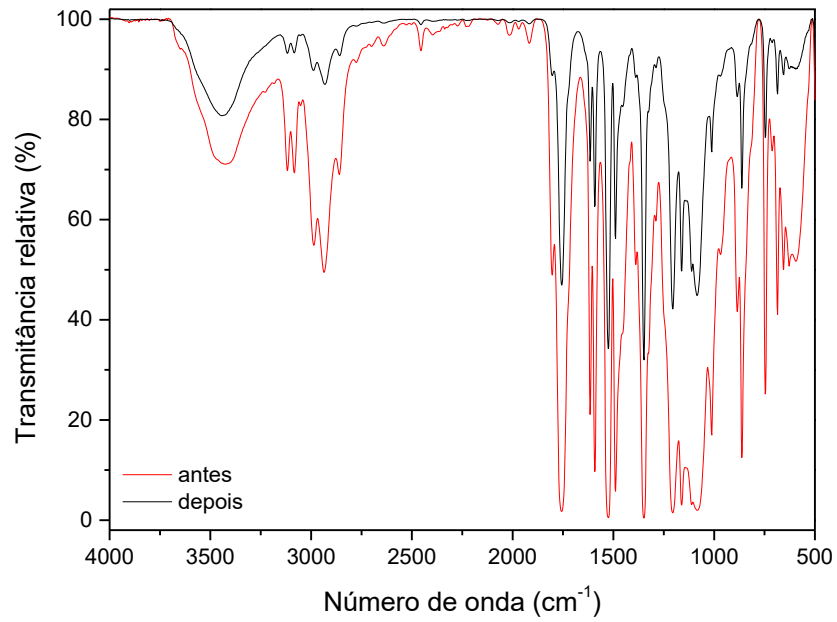


Figura D14. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com etanolamina.

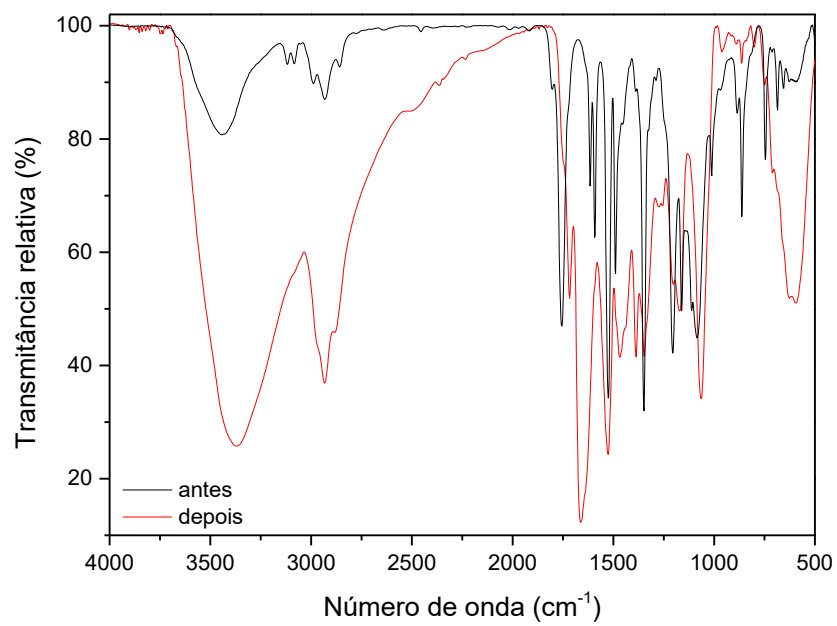


Figura D15. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com 4-anisidina.

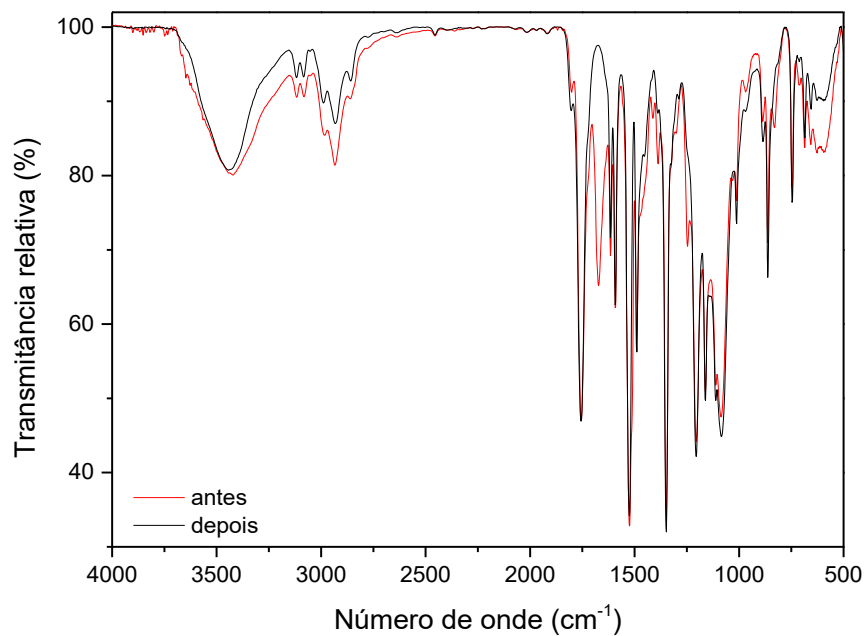


Figura D16. Espectro de IV da poli[4-NPMA] antes e depois da modificação com metformina.

