



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

VIVIANE COSTA DE SOUZA

**DERIVADOS DE β -CICLODEXTRINA ÉSTER TIOGLICÓLICO
APLICADO A UM NOVO CATALISADOR ACESSÍVEL PARA
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO SUZUKI-MIYAUURA E
SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA**





UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DERIVADOS DE β -CICLODEXTRINA ÉSTER TIOGLICÓLICO
APLICADO A UM NOVO CATALISADOR ACESSÍVEL PARA
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO SUZUKI-MIYAUURA E
SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal da Bahia, para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor

Coorientador: Prof. Dr. Zaine Teixeira Camargo





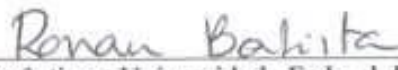
TERMO DE APROVAÇÃO

VIVIANE COSTA DE SOUZA


"DERIVADOS DE BETA-CICLODEXTRINA ÉSTER TIOLICÓLICO APLICADO A UM NOVO CATALISADOR ACESSÍVEL PARA REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO SUZUKI-MIYAUURA E SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA"

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Maurício Moraes Victor 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Ronan Batista 
Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Valéria Beli Riatto 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Iara de Fátima Gimenez 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Kleber Thiago Oliveira 
Doutorado em Ciências, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal de São Carlos

Salvador, 11 de maio de 2023

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI – UFBA.

S729 Souza, Viviane Costa de

Derivados de β -ciclodextrina éster tioglicólico aplicado a um novo catalisador acessível para reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura e síntese de nanopartículas de prata / Viviane Costa de Souza. – Salvador, 2023.

206 f.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Pós-graduação em Química, 2023.

1. Catalisadores. 2. β -ciclodextrinas. 3. Paládio. 4. Suzuki-Miyaura. 5. Nanopartículas I. Victor, Mauricio Moraes. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU:544.47

SALVADOR - BA

11 de Maio de 2023

RESUMO

O desenvolvimento de catalisadores simples, seletivos, eficientes e ambientalmente aceitáveis é uma das partes mais importantes da síntese orgânica, principalmente para as reações de acoplamento cruzado na formação de ligações C-C. As reações de acoplamento Suzuki-Miyaura estão entre as reações de acoplamento cruzado mais importantes, porém são ineficientes quando se busca uma reação com baixo impacto ambiental, pois empregam solventes orgânicos, produtos químicos tóxicos e o catalisador é de difícil recuperação. A utilização de estruturas supramoleculares solúveis em água, como as ciclodextrinas, como catalisadores ecologicamente "amigáveis" tem se destacado nos últimos anos. Neste projeto foi desenvolvido um novo catalisador de paládio, empregando como ligantes β -ciclodextrina (β -CD) modificadas com ácido tioglicólico e ácido tioglicólico metilado através de reações de esterificação em uma etapa única. Foram sintetizados seis diferentes derivados de β -CD tiolados (**35a-c** e **36a-c**, rendimentos entre 92-97%), com a finalidade de estudar a influência dos derivados como ligantes na atividade do catalisador. O PdCl_2 foi escolhido como fonte de paládio. Os derivados de β -CD tiolados e o catalisador foram caracterizados por IV, RMN de ^1H e ^{13}C , TGA, DR-X, MEV, MET e espectrometria de massas. O catalisador **35a**/ PdCl_2 foi sintetizado em um método simples no qual os ligantes e o paládio foram combinados em água desgaseificada a 100 °C por 20 minutos, obtendo nanoclusters de paládio com diâmetro médio de 1,6 nm. Essa solução estoque mostrou atividade catalítica para reações de acoplamento Suzuki-Miyaura em meio aquoso entre haletos de arila e ácidos aril-borônicos, empregando K_2CO_3 como base e em frasco aberto. Diferentes haletos de arila foram testados, incluindo cloretos, com rendimentos de 39% a 100%, empregando quantidade catalítica de **35a**/ PdCl_2 (0,01 mol%). O catalisador pode ser reutilizado por duas vezes antes de perder a atividade catalítica. O novo catalisador foi aplicado na reação de acoplamento entre a crisina iodada em C-8 e o ácido fenilborônico, com tempo de reação de 18 horas e rendimento do composto biarílicos 84%. Os derivados de β -CD tiolados **35a-c** e **36a-c** foram aplicados na síntese de nanopartículas de prata, obtendo partículas com diâmetro de ~2,5 nm a ~35,0 nm, sem adição de agentes redutores.

Palavras-chave: Catalisador, β -ciclodextrinas, paládio, Suzuki-Miyaura e nanopartículas.

ABSTRACT

Developing simple, selective, efficient and environmentally acceptable catalysts is one of the most important parts of organic synthesis, especially for cross-coupling reactions in forming C-C bonds. The Suzuki-Miyaura coupling reactions are among the most important cross-coupling reactions, but they are inefficient when looking for a reaction with low environmental impact, as they use organic solvents and toxic chemicals as well as the catalyst is difficult to recover. The use of water-soluble supramolecular structures, such as cyclodextrins, as ecologically friendly catalysts has been highlighted in recent years. In this project, a new palladium catalyst was developed, employing β -CD modified with thioglycolic acid and methylated thioglycolic acid as ligands through esterification reactions in a single step. Six different thiolate β -CD derivatives were synthesized (**35a-c** and **36a-c**, yields between 92-97%) were synthesized to study the influence derivatives as ligands on catalyst activity. PdCl_2 was chosen as the palladium source. The thiolated β -CD derivatives and the catalyst were characterized by IR, ^1H and ^{13}C NMR, TGA, XRD, SEM, MET and mass spectrometry. The catalyst **35a**/ PdCl_2 was synthesized in a simple method, in which the ligands and palladium were combined in degassed water at 100 °C for 20 minutes, obtaining palladium nanoclusters with an average diameter of 1.6 nm. This stock solution showed catalytic activity for Suzuki-Miyaura coupling reactions in aqueous medium between aryl halides and aryl boronic acids, using K_2CO_3 as base and in an open bottle. Different aryl halides were tested, including chlorides, with yields from 39% to 100%, employing a catalytic amount of **35a**/ PdCl_2 (0.01 mol%). The catalyst can be reused twice before losing catalytic activity. The new catalyst was applied in the coupling reaction between iodinated C-8 chrysine and commercial boronic acid, with a reaction time of 18 hours and yield of the new biaryl compound of 84%. The thiolate β -CD derivatives **35a-c** and **36a-c** were applied in the synthesis of silver nanoparticles, obtaining particles with a diameter of ~2.5 nm to ~35.0 nm, without the addition of reducing agents.

Keywords: catalyst, β -cyclodextrins, palladium, Suzuki-Miyaura and nanoparticles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo (a) estrutura química da CD, (b) estrutura tridimensional da CD, (c) estrutura química e tridimensional da α -CD (1a), β -CD (1b) e γ -CD (1c) (n = 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente). Adaptado de Crini, 2018.	3
Figura 2. Formação de complexo de inclusão com moléculas hidrofóbicas, representação genérica (a). Estruturas cristalinas de CDs e seus complexos de inclusão, (b) gaiola tipo espinhas de peixe, (c) gaiola tipo tijolo, (d) Estrutura colunar (canal). Adaptado de Tonelli, 2020.	5
Figura 3. Representação genérica das posições das hidroxilas nas ciclodextrinas. Adaptado de Dodziuk, 2006.	7
Figura 4. Representação idealizada de PdNPs recoberta com β -CD tiolada (24) (A), MET (B) e histograma (C) das PdNPs. Adaptado de Kaifer, 2003.	21
Figura 5. Prata metálica (bulk) (A), nanopartículas de prata em diferentes tamanhos (B). Adaptado de Liz-Marzán, 2004.	24
Figura 6. Imagens de MET das AgNPs obtidas com α -, β - e γ -CD, respectivamente (A), histograma das AgNPs obtidas com α -, β - e γ -CD (B). Adaptado de Suárez-Cerda, 2014.	27
Figura 7. Frascos de vidro contendo uma solução aquosa de 29 monodispersos juntamente com espectros de absorção UV-Vis (A) 29 com clorpirifós mostrando agregação de partículas em solução aquosa juntamente com espectros de absorção UV-Vis (B). Adaptado de Sahu, 2022.	28
Figura 8. Espectro de infravermelho da 1b , 34a e derivados 35a-c	36
Figura 9. Espectro de infravermelho da 1b , 34b e derivados 36a-c	38
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de 1b (400 MHz, DMSO-d6).	39
Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C de 1b (100 MHz, DMSO-d6).	40
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do derivado 35a (400 MHz, DMSO-d6).	41
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do derivado 35b (400 MHz, DMSO-d6).	42
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do derivado 35c (400 MHz, DMSO-d6).	42
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 35a (100 MHz, DMSO-d6).	43
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de 35b (100 MHz, DMSO-d6).	44
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C de 35c (100 MHz, DMSO-d6).	44
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de 36a (400 MHz, DMSO-d6).	46

Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de 36b (400 MHz, DMSO-d6).	47
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de 36c (400 MHz, DMSO-d6).....	47
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 36a (100 MHz, DMSO-d6)...	48
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 36b (100 MHz, DMSO-d6). .	49
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 36c (100 MHz, DMSO-d6)...	49
Figura 24. Espectro de massas com ionização por eletro spray do derivado 35a	51
Figura 25. Espectro de massas com ionização por eletro spray do derivado 36a	51
Figura 26. Difratoograma de raios-X de 1b e dos derivados 35a-c	52
Figura 27. Difratoograma de raios-X de 1b e dos derivados 36a-c	53
Figura 28. Microscopia eletrônica de varredura de 1b	54
Figura 29. Microscopia eletrônica de varredura do derivado 35a	55
Figura 30. Microscopia eletrônica de varredura do derivado 35b	55
Figura 31. Microscopia eletrônica de varredura do derivado 35c	56
Figura 32. Microscopia eletrônica de varredura do derivado 36a	56
Figura 33. Microscopia eletrônica de varredura do derivado 36b	57
Figura 34. Microscopia eletrônica de varredura do derivado 36c	57
Figura 35. Análise termogravimétrica de 1b e derivados 35a-c	59
Figura 36. Análise termogravimétrica de 1b e derivados 36a-c	60
Figura 37. Fotografia dos catalisadores 36a/PdCl₂ , 35a/PdCl₂ , 35b/PdCl₂ , 35c/PdCl₂ , após o tempo de síntese.....	62
Figura 38. Espectro de infravermelho do ligante 35a e catalisador 35a/PdCl₂ . 63	
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de 35a e 35a/PdCl₂ (400 MHz, DMSO-d6).	64
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do catalisador 35a/PdCl₂ (100 MHz, DMSO-d6).....	66
Figura 41. Microscopia eletrônica de varredura 35a (A) e 35a/PdCl₂ (B).....	67
Figura 42. Espectro de DR-X do ligante 35a e catalisador 35a/PdCl₂	68
Figura 43. Microscopia eletrônica de transmissão do catalisador 35a/PdCl₂ (A) magnificação de 20 nm, (B) magnificação de 5 nm (C) magnificação de 2 nm e (D) magnificação de 2 nm com ampliação do plano cristalino.	69
Figura 44. Histograma dos clusters de paládio da Figura 43 B e C, catalisador 35a/PdCl₂	70

Figura 45. Comparação da análise termogravimétrica do ligantes 35a e o catalisador 35a /PdCl ₂	71
Figura 46. Reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura em duplicata com diferentes concentrações de catalisador.....	72
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H de 39aa' (500 MHz, CDCl ₃).....	73
Figura 48. Expansões do espectro de RMN de ¹ H de 39aa' (500 MHz, CDCl ₃).	74
Figura 49. Espectro de RMN de ¹³ C de 39aa' (125 MHz, CDCl ₃).	74
Figura 50. Espectro de RMN de ¹ H de produto de homoacoplamento 35aa (500 MHz, CDCl ₃).	77
Figura 51. Espectro de RMN de ¹³ C de 35aa (125 MHz, CDCl ₃).	77
Figura 52. Espectro de RMN de ¹ H de 39ad' (500 MHz, CDCl ₃).	84
Figura 53. Espectro de RMN de ¹³ C de 39ad' (125 MHz, CDCl ₃).	85
Figura 54. Espectro de RMN de ¹ H de 39ba' (500 MHz, CDCl ₃).	86
Figura 55. Espectro de RMN de ¹³ C de 39ba' (125 MHz, CDCl ₃).	87
Figura 56. Espectro de RMN de ¹ H de 39bc' (500 MHz, CDCl ₃).	88
Figura 57. Espectro de RMN de ¹³ C de 39bc' (125 MHz, CDCl ₃).	88
Figura 58. Espectro de RMN de ¹ H de 39bd' (500 MHz, CDCl ₃).	89
Figura 59. Espectro de RMN de ¹³ C de 39bd' (125 MHz, CDCl ₃).	90
Figura 60. Espectro de RMN de ¹ H de 39be' (500 MHz, CDCl ₃).	91
Figura 61. Espectro de RMN de ¹³ C de 39be' (125 MHz, CDCl ₃).	91
Figura 62. Espectro de RMN de ¹ H de 39ca' (500 MHz, CDCl ₃).....	92
Figura 63. Espectro de RMN de ¹³ C de 39ca' (125 MHz, CDCl ₃).	93
Figura 64. Espectro de RMN de ¹ H de 39cc' (500 MHz, CDCl ₃).....	94
Figura 65. Espectro de RMN de ¹³ C de 39cc' (125 MHz, CDCl ₃).	95
Figura 66. Espectro de RMN de ¹ H de 39cd' (500 MHz, CDCl ₃).	96
Figura 67. Espectro de RMN de ¹³ C de 39cd' (125 MHz, CDCl ₃).	97
Figura 68. Espectro de RMN de ¹ H de 39da' (500 MHz, CDCl ₃).	98
Figura 69. Espectro de RMN de ¹³ C de 39da' (125 MHz, CDCl ₃).	98
Figura 70. Espectro de RMN de ¹ H de 39dd' (500 MHz, CDCl ₃).	99
Figura 71. Espectro de RMN de ¹³ C de 39dd' (125 MHz, CDCl ₃).	100
Figura 72. Teste de reutilização do catalisador 35a /PdCl ₂ (0,01 mol%) nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.	101
Figura 73. Espectro de RMN de ¹ H de 41 (500 MHz, CDCl ₃).....	105

Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C de 41 (125 MHz, CDCl_3).	106
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H de 43 (500 MHz, CDCl_3).....	107
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C de 43 (125 MHz, CDCl_3).	108
Figura 77. Espectro de reflectância na região do UV-Vis das AgNPs com os derivados 35a-c e 36a-c	112
Figura 78. Microscopia eletrônica de transmissão das AgNPs sintetizadas com 35a	113
Figura 79. Microscopia eletrônica de transmissão das AgNPs sintetizadas com 35b	114
Figura 80. Microscopia eletrônica de transmissão das AgNPs sintetizadas com 35c	115

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de ligantes <i>N,N</i> -bidentados baseados em RAME- β -CD 3 e 4 . R = H ou CH ₃ . Adaptado de Potier, 2014.....	8
Esquema 2. Etapas finais da síntese da β -CD hepta-diferenciada (11). Adaptado de M. Sollogoub, 2021.....	9
Esquema 3. Modelo genérico do princípio de segmentação com o controle de pH de CDs funcionalizados. Fonte: Cherraben, 2021.....	10
Esquema 4. Representação da organização dinâmica dos estabilizadores em torno das nanopartículas de Ru. Adaptado de Hubert, 2009.	13
Esquema 5. Ciclo catalítico geral da reação de Suzuki-Miyaura.....	15
Esquema 6. Preparação do complexo 17 . Adaptado de Kaboudin, 2016.	16
Esquema 7. Síntese do catalisador DACH-Pd- β -CD (19) em tolueno com acetato de paládio. Adaptado de Guo, 2016.....	18
Esquema 8. Síntese do complexo Pd(II) de ligante <i>N,N,O</i> -tridentato baseado em β -CD. Adaptado de Das, 2017.....	18
Esquema 9. Catalisador de β -CD modificada com picolinamida complexada com paládio (23). Mecanismo proposto para a reação de Suzuki-Miyaura. Adaptado de Lin, 2018.....	20
Esquema 10. Síntese do catalisador Pd@PAAs-CD (28). Adaptado de Zhang, 2019.....	23
Esquema 11. Reação geral para a síntese de AgNPs reduzidas com ácido cítrico e estabilizadas com CDs. Adaptado de Suárez-Cerda, 2014.	26
Esquema 12. Representação esquemática para a síntese de 31 e timol/ 31 . Adaptado de Yang, 2023.	29
Esquema 13. Síntese das AgNPs (A) polímero 32 e (B) polímero 33 . Fonte: Souza, 2018.....	30
Esquema 14. Síntese dos derivados 35a-c e 36a-c	34
Esquema 15. Mecanismo proposto para a esterificação do 34a ou 34b com 1b	35
Esquema 16. Síntese dos catalisadores (A) ligantes 35a-c e (B) ligantes 36a .61	
Esquema 17. Síntese dos haletos de arila 41 e 42 e suas reações de acoplamento com ácido borônico 37b	102

Esquema 18. Mecanismo proposto de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura usando o complexo/clusters 35a /PdCl ₂ como catalisador.	104
Esquema 19. Síntese das nanopartículas de prata com os derivados de β-CD 35a-c e 36a-c	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reações catalisadas por ciclodextrinas quimicamente modificadas.	12
Tabela 2. Deslocamento químico de RMN de ^1H de 1b e 35a-c	40
Tabela 3. Deslocamento químico de ^{13}C RMN de 1b e 35a-b	45
Tabela 4. Deslocamento químico de RMN de ^1H de 1b e 36a-c	46
Tabela 5. Deslocamento químico de ^{13}C RMN de 1b e 36a-c	50
Tabela 6. Atribuições de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de 35a e 35a / PdCl_2	65
Tabela 7. Otimização dos catalisadores nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura. [a].....	75
Tabela 8. Otimização das condições nas reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, temperatura e tempo. [a].....	79
Tabela 9. Síntese de compostos biaril 39aa' a 39dd' por reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura utilizando o catalisador 35a / PdCl_2 . [a].....	81

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Ciclodextrinas.....	2
1.1.1	Ciclodextrinas modificadas	6
1.1.2	Ciclodextrinas modificadas e suas aplicações como catalisadores	11
1.2.	Reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura	13
1.2.1	Reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura empregando catalisadores de paládio com ciclodextrinas.....	16
1.3.	Nanopartículas de prata sintetizadas com CDs	24
2	OBJETIVOS.....	32
2.1	Objetivo Geral	32
2.2	Objetivos Específicos	32
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
3.1	Derivados tiolados de β -CD	34
3.1.1	Síntese dos derivados: β -CD esterificada com ácido tioglicólico e ácido tioglicólico metilado	34
3.1.2	Caracterização dos derivados de β -CD.....	36
3.2	Síntese dos catalisadores em água	61
3.3	Caracterização do catalisador 35a /PdCl ₂	62
3.4	Otimização do catalisador nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura	71
3.5	Aplicação do catalisador 35a /PdCl ₂ em acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.	80
3.5.1	Espectro de ressonância magnética de ¹ H e de ¹³ C dos produtos de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura com o catalisador 35a /PdCl ₂	83
3.6	Reciclagem do catalisador 35a /PdCl ₂	100
3.7	Aplicação do catalisador 35a /PdCl ₂ para a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com derivados de crisina e ácido fenilborônico. 101	
3.7.1	Espectro de ressonância magnética de ¹ H e de ¹³ C dos produtos de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura com derivado de crisina e ácido fenilborônico	104
3.8	Derivados de β -ciclodextrina tiolados na obtenção de nanopartículas de prata. 109	
4	CONCLUSÕES.....	116

5	PARTE EXPERIMENTAL	117
5.1	Materiais.....	117
5.2	Parte experimental	118
6	REFERÊNCIAS	128
7	APÊNDICES (MATERIAL AUTORAL).....	136

“Faça o teu melhor, na condição que você tem, enquanto você não tem condições melhores, para fazer melhor ainda!”

(Mario Sergio Cortella)

AGRADECIMENTOS

Agradeço

Ao Prof. Dr. Mauricio pela orientação, disponibilidade, apoio e a oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa e principalmente por incentivar todos os projetos que foram desenvolvidos nesses quatro anos.

A Prof^a. Dr^a. Zaine pela coorientação no doutorado e orientação no mestrado e iniciação científica, sou muito grata pelo conhecimento compartilhado todos esses anos, foram muito importantes para o desenvolvimento deste trabalho.

A professora Eliana Midori pelas colaborações e disponibilidade do seu laboratório e equipe.

Aos professores Iara Gimenez, Kleber Oliveira, Ronan Batista e Valéria Riatto por aceitarem o convite e suas colaborações.

Aos professores Mauricio Brandão e Artur Mascarenhas, pelas colaborações.

A todos os professores do programa de pós-graduação, tanto pelo aprendizado que obtive cursando as disciplinas, quanto pelas contribuições dadas durante os seminários, pois foram de grande valia para a evolução deste trabalho.

Aos coleguinhas de laboratório, sem vocês esse trabalho não seria o mesmo, é importante poder contar com pessoas como vocês: Juliana, Carla, Daniel, Cíntia, Gabriel, Elis, Jaque, Ravir, Jade, Amanda e Henrique.

A minha família pelo apoio, compreensão e carinho, principalmente a Will, Daniela, Brenda e Álef. Aos meus pais e avó, Edinelza, Daniel e Maria Tavares, que não estão mais aqui, mas sempre me incentivaram a buscar o conhecimento e sempre fizeram de tudo para me proporcionar a melhor educação possível.

A FAPESB, CAPES, CNPq, UFBA e UFS pelo aporte financeiro e estrutural para realização do trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgNPs - Nanopartículas de prata

CD - Ciclodextrina

C-C - Ligação carbono-carbono

CDCl_3 - Clorofórmio deuterado

ChBr - Brometo de colina

CuAAC - Cicloadição entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (I)

C- β -CD - β -CD catiônica

DACH - 1,2-ciclohexanodiamina

DAP - 2,6-diaminopiridina

DIBAL-H - Hidreto de diisobutilalumínio

DMSO - Dimetilsulfóxido

DMSO- d_6 - Dimetilsulfóxido deuterado

DR-X - Difração de raios-X

ECD-CD - Etanodiamina- β -ciclodextrina

IVTF - Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

L-cis - L-cisteína

Lit. - Literatura

MBA - *N,N*-metileno-bisacrilamida

MET - Microscopia eletrônica de transmissão

MEV - Microscopia eletrônica de varredura

MSAR - Espectroscopia de massas de alta resolução

NPs – Nanopartículas

PAAs - poli(amidoamina)

PCA - ácido 2-piridinocarboxílico

PdNPs - Nanopartículas de paládio

RAME- β -CDs - β -ciclodextrina metilado aleatoriamente

RMN de ^{13}C - Espectroscopia de ressonância magnética de carbono

RMN de ^1H - Espectroscopia de ressonância magnética de hidrogênio

RPS - Ressonância plasmônica de superfície

T.F. - Temperatura de fusão

TG - Análise termogravimétrica

u.a. - Unidades arbitrárias

UV-Vis - Espectroscopia de refletância na região do UV-Vis

α -CD - α -ciclodextrina

α -CD_{tep} - Tetrafosfina- α -ciclodextrina

α -HPCD - 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina

β -CD - β -ciclodextrina

γ -CD - γ -ciclodextrina

1 INTRODUÇÃO

As ciclodextrinas (CDs) continuam a impressionar os cientistas por mais de 130 anos após sua descoberta devido à sua versatilidade em diferentes de áreas. As ciclodextrinas são conhecidas como uma macromolécula cíclica de estrutura toroidal com exterior hidrofílico e cavidade hidrofóbica, constituída por moléculas de α -D-glicose unidas pelas porções 1,4 da unidade. Seu principal atributo está na incorporação de moléculas hidrofóbicas em sua cavidade de forma reversível e não covalente.¹⁻³

A incorporação de produtos farmacêuticos é uma aplicação chave da CD, conforme indicado pelas centenas de estudos publicados em revistas farmacêuticas e médicas. CDs também têm sido utilizadas para produzir enzimas artificiais, sensores químicos e separadores quirais.⁴ No entanto, as CDs ganharam força em um novo campo de pesquisa centrado na catálise de reações químicas, com foco em reações de acoplamento cruzado em sínteses orgânicas. As principais reações orgânicas mediadas por catalisadores a base de CDs são de oxirredução, adição, substituição, hidrólise e reações assimétricas. Essas reações usam CDs nativas ou modificadas como catalisadores.⁵

A reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura é uma reação de acoplamento para a formação de ligações carbono-carbono (C-C) utilizando catalisadores de paládio, solvente orgânico e base na presença de ácidos borônicos e haletos de arila. Esta mesma reação, quando se utiliza catalisadores de CDs complexados com paládio, ganhou enorme repercussão, por ser ambientalmente correta, dado que a reação ocorre em condições brandas e geralmente em meios aquosos, além da possibilidade de reutilização do catalisador.⁶⁻⁸ Dessa forma, os catalisadores de paládio com CDs superam os catalisadores tradicionais, em relação ao custo-benefício de reação, com a principal vantagem sendo o custo reduzido, além de diminuir o impacto ambiental.⁹

Catalisadores de paládio com CDs oferecem uma propriedade única. As cavidades de CD funcionam como um "nanorreator", permitindo uma rota de reação mais eficiente. Quando um dos reagentes é adicionado à cavidade da

CD, é criado um ambiente de reação com maior reatividade e seletividade. Em alguns casos, quando os produtos são cristalinos, a morfologia também é determinada.¹⁰

Tão promissor quanto a pesquisa com derivados de CD são os estudos com nanopartículas sintetizadas com os derivados de CD. As propriedades únicas das nanopartículas (NPs) associadas as características das CDs quando combinadas apresentam um efeito sinérgico bastante promissor, além das vantagens já conhecidas como as sínteses ecológicas, rápidas e seguras. Os derivados de CD são amplamente explorados para a obtenção de nanopartículas de prata (AgNPs), tendo em vista sua alta capacidade de reduzir e estabilizar NPs os derivados de CDs são ótimos candidatos para essa finalidade.¹¹

Tendo em vista a importância científica e tecnológica, acompanhada de uma busca por novos catalisadores de paládio e NPs mais sustentáveis, esta introdução trará um apanhado sobre ciclodextrinas e organocatalisadores constituídos de CDs complexados ou estabilizado com paládio. Serão abordados os principais avanços dos catalisadores, concentrando a atenção nas reações de acoplamento cruzado de ligações C-C, especialmente nas reações de Suzuki-Miyaura. Também serão abordados os avanços das AgNPs sintetizadas com CDs.

1.1. Ciclodextrinas

As CDs são macromoléculas cíclicas formadas por unidades de glicose, especificamente por alfa-D-glicose, unidas por ligações glicosídicas alfa-1,4 conectando os anéis, de fonte naturais, não tóxicas e biodegradáveis. A produção das CDs em escala industrial é realizada a partir da degradação enzimática do microrganismo *Bacillus macerans* sobre o amido.^{12,13} Não há relatos da produção industrial por vias químicas, devido ao enorme número de reações e etapas no processo.¹⁴⁻¹⁶ As CDs possuem formato toroidal, com a parte externa da molécula hidrofílica constituída por grupos hidroxílicos polares, que proporcionam solubilidade à molécula em meios aquosos, sendo que esses grupos hidroxílicos podem ser modificados para a introdução de grupos

funcionais. Átomos de oxigênio glicosídicos e grupos CH são encontrados na parte interna (cavidade). A presença desses grupos reduz a polaridade da molécula em relação à parte externa, conferindo-lhe um caráter hidrofóbico.^{1,4}

Existem três principais CDs: a alfa-ciclodextrina (α -CD) (**1a**), a beta-ciclodextrina (β -CD) (**1b**) e a gama-ciclodextrina (γ -CD) (**1c**), contendo seis, sete e oito unidades de glicose, respectivamente, Figura 1.¹⁷ A diferença entre as moléculas de CDs está na largura da cavidade, proporcional ao aumento das unidades de glicose. Entretanto, a altura do cone não é alterada. A variação das unidades de glicose das CDs também altera suas propriedades, como a solubilidade, moléculas de água contidas na cavidade da CD, constante de incorporação, entre outras.^{2,18}

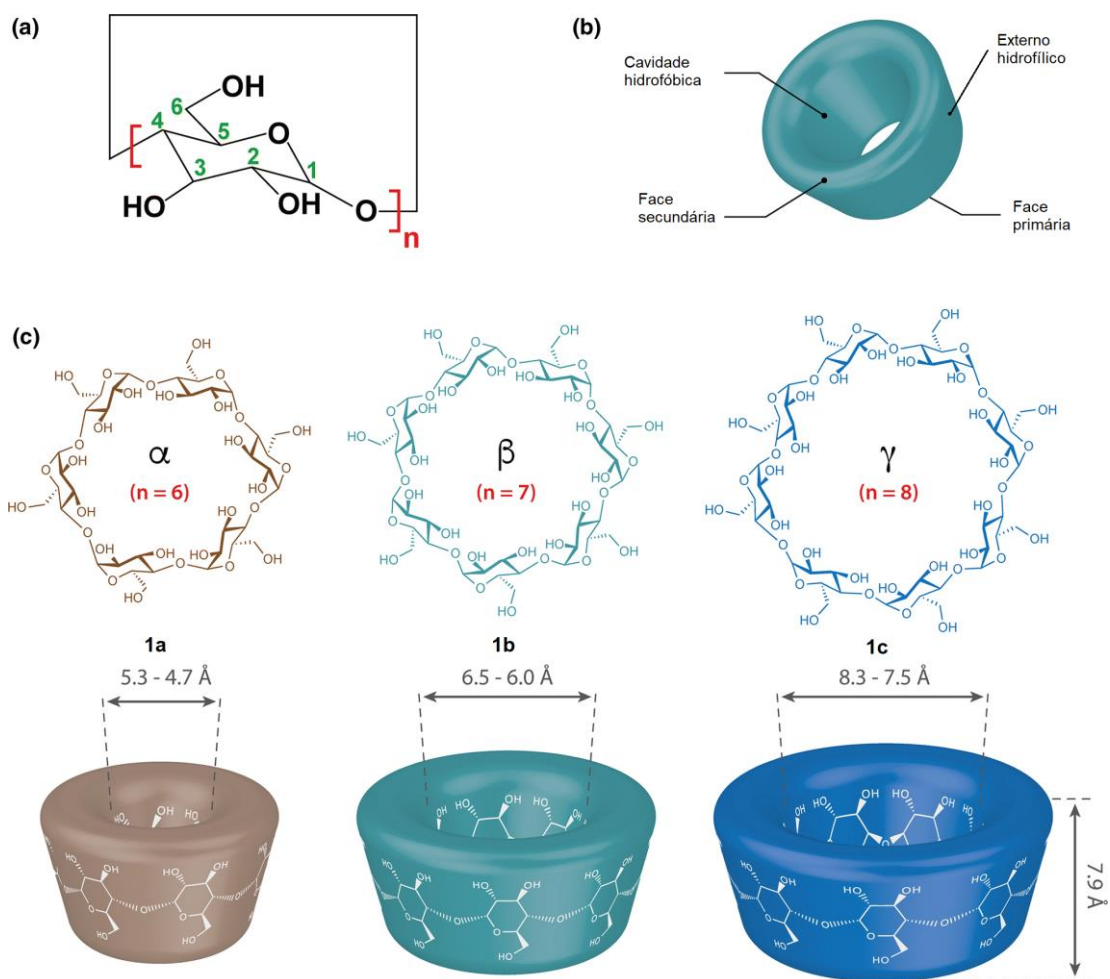


Figura 1. Esquema representativo (a) estrutura química da CD, (b) estrutura tridimensional da CD, (c) estrutura química e tridimensional da α -CD (**1a**), β -CD (**1b**) e γ -CD (**1c**) ($n = 6, 7$ e 8 unidades de glicose, respectivamente). Adaptado de Crini, 2018.

A primeira publicação sobre as CDs foi datada em 1891, pelo cientista francês A. Villiers, após a digestão de 1,0 kg de amido em uma cultura de bactérias e a formação de 3,0 g de uma substância cristalina. Inicialmente Villiers chamou “celulosina”, por apresentar características muito parecida com a celulose, especialmente no que diz respeito à resistência a ação dos ácidos e à ausência de propriedades redutoras. No entanto, Villiers não conseguiu caracterizar e separar as diferentes CDs existentes, mas até hoje é considerado um dos pioneiros da síntese das CDs.¹⁹

A elucidação das CDs ocorreu em 1903, com o microbiologista austríaco F. Schardinger, que caracterizou as CDs usando soluções de tri-iodeto, determinando a presença de α -CD e β -CD. Ele também conseguiu isolar as bactérias responsáveis pela síntese e descrever o processo de obtenção e purificação. Inicialmente, as CDs eram conhecidas como dextrinas Schardinger.²⁰ As CDs foram utilizadas em larga escala a partir de 1998 com o trabalho de J. Szejtli, considerado um marco na aplicação das CDs, principalmente para a formação de complexo de inclusão com diversas moléculas.²

O caráter anfifílico da ciclodextrina a torna amplamente utilizada para a incorporação de moléculas hidrofóbicas, de modo a formar complexo de inclusão (Figura 2 a), propriedade também conhecida como interação hospede-hospedeiro. A molécula hóspede é incluída total ou parcial na cavidade da ciclodextrina (hospedeira), por interações intermoleculares.^{2,17} Os principais fenômenos associados a formação de complexos de inclusão são as interações eletrostáticas, interações de van der Waals, ligação de hidrogênio e interações de transferência de carga, onde cada interação depende da molécula e seus grupos funcionais.²¹

Nas estruturas cristalinas a formação de complexo de inclusão para moléculas hidrofóbicas ocorre de acordo com o tamanho da molécula e suas orientações relativas entre as CDs vizinhas. A α -CD e a β -CD são frequentemente utilizadas para a incorporação de moléculas menores. Moléculas como a água e etanol incorporadas a β -CD formam estruturas de gaiola semelhantes a espinhas de peixe (Figura 2 b), ou formam estrutura do

tipo tijolos empilhados (Figura 2 c), nesses dois casos, os complexos do tipo gaiola (espinha de peixe e tijolo empilhado), as CDs vizinhos bloqueiam a cavidade de uma molécula de CD em ambos os lados, impedindo que as moléculas hóspedes entrem em contato com outra molécula hóspede.²²

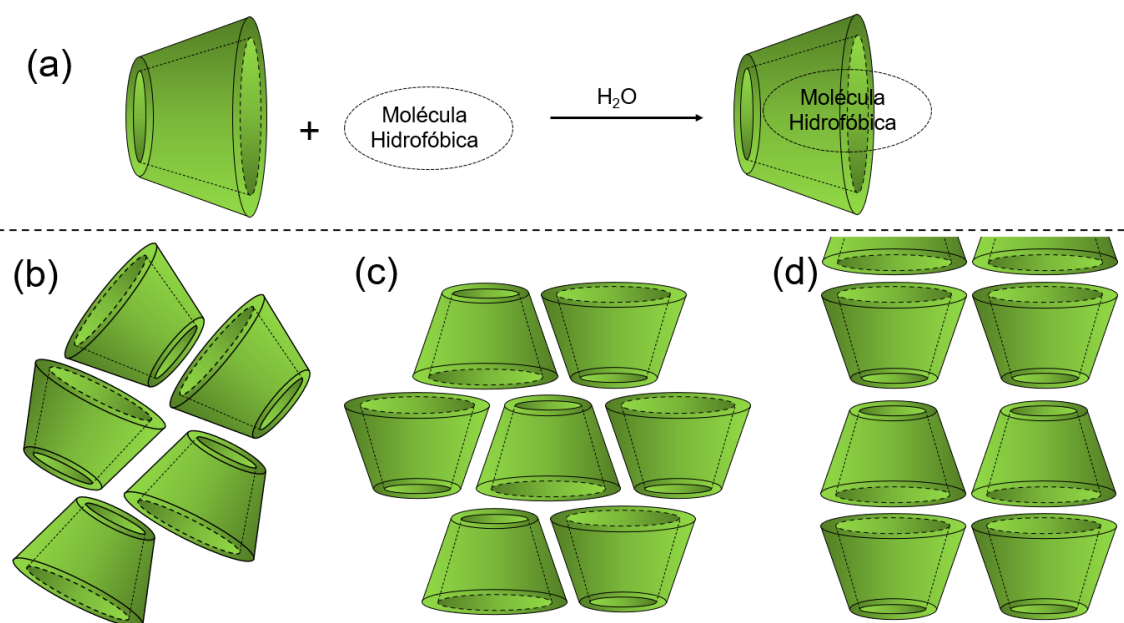


Figura 2. Formação de complexo de inclusão com moléculas hidrofóbicas, representação genérica (a). Estruturas cristalinas de CDs e seus complexos de inclusão, (b) gaiola tipo espinhas de peixe, (c) gaiola tipo tijolo, (d) Estrutura colunar (canal). Adaptado de Tonelli, 2020.

As γ -CD formam estruturas de gaiola tipo espinhas de peixe apenas com moléculas de água. Para as demais moléculas a estrutura é em forma de colunas de tipo canal (Figura 2 d).²³ Entre as ciclodextrinas, a β -CD é a mais utilizada e estudada, por apresentar baixo custo de produção, fácil separação entre as α -CD e γ -CD e formar complexo de inclusão com uma grande variedade de moléculas.^{17,24}

A adição de moléculas à cavidade de CD oferece uma série de benefícios, incluindo maior solubilidade e proteção contra degradação causada pelo ar e radiação UV. O aumento da solubilidade está intrinsecamente ligado à incorporação de uma molécula na cavidade da CD, uma das propriedades mais

estudadas, tornando moléculas insolúveis e incapazes de reagir em meio aquoso em solúveis e reativas.^{2,25}

1.1.1 Ciclodextrinas modificadas

As ciclodextrinas nativas possuem uma variedade de usos, mas em sua condição natural, as ciclodextrinas são moléculas rígidas com limitações em termos de tamanho, solubilidades, estrutura e grupos funcionais quimicamente úteis. Modificar as ciclodextrinas apresenta grandes oportunidades como também dificuldades. Entre as dificuldades encontradas está a seletividade e separação dos derivados. Uma vez que cada molécula de CD é composta por unidades de glicose com 3 grupos hidroxílicos e cada CD possui 18, 21 e 24 sítios de reação potenciais (3×6 , 3×7 e 3×8) para α -, β - e γ -CD, respectivamente. Para cada hidroxila substituída ou não tem o potencial de $\sim 2^{18}$, 2^{21} , e 2^{24} correspondentes a ~ 260.000 a $1.600.000$ derivados de CDs diferentes. Para o isômeros mais simples, como na monossustituição, existem três isômeros potenciais, tornando a tarefa de identificação e separação dos derivados quase impraticável.²⁶

Os métodos de modificação das CDs podem ser amplamente divididos em duas categorias: funcionalização e polimerização. Na funcionalização, uma ou mais hidroxilas são modificadas por um grupo funcional mais atrativo.^{27,28} Já na polimerização, os polímeros são formados quando duas ou mais moléculas de CD são ligadas a agentes bifuncionais ou polifuncionais.^{29,30} Entre essas duas categorias as reações podem ser por via química^{28,31} ou enzimática.^{32,33} As principais reações de modificação das CDs são: esterificação, eterificação, tosilção, amidação e halogenação.²⁷

Na química de modificação das CDs, duas variáveis-chave devem ser consideradas: a nucleofilicidade dos grupos hidroxila e a capacidade das ciclodextrinas de formar complexos de inclusão com os reagentes. Como as alterações da CDs ocorrem nos grupos hidroxila e esses grupos são de natureza nucleofílica, um ataque eletrofílico nesses locais determina a regioseletividade e a quantidade de modificação (mono, di, tri, etc.).³¹

Os grupos hidroxila na posição C-6 das CDs são os mais básicos e nucleofílicos, os grupos hidroxila na posição C-2 são os mais ácidos e os grupos hidroxila na posição C-3 são os menos acessíveis, Figura 3.³⁴ A modificação das hidroxilas nas posições C-2 e C-3 apresentam maior grau de impedimento devido as ligações de hidrogênios entre as hidroxilas, tornando a molécula rígida e menos flexível na face secundária em comparação com os grupos hidroxílicos na posição C-6 na face primária. A maioria dos derivados de CD são obtidos de forma aleatória.^{35,36}

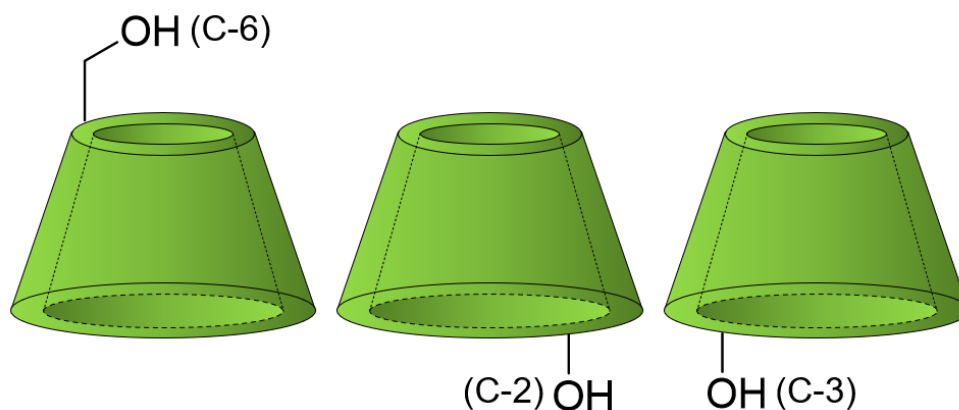
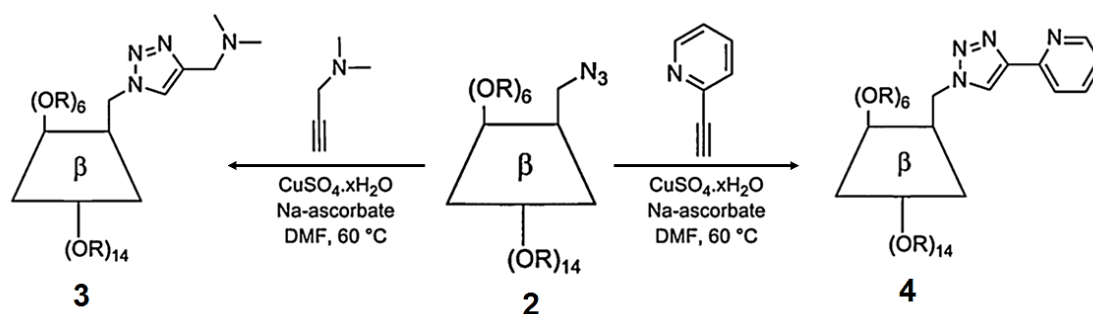


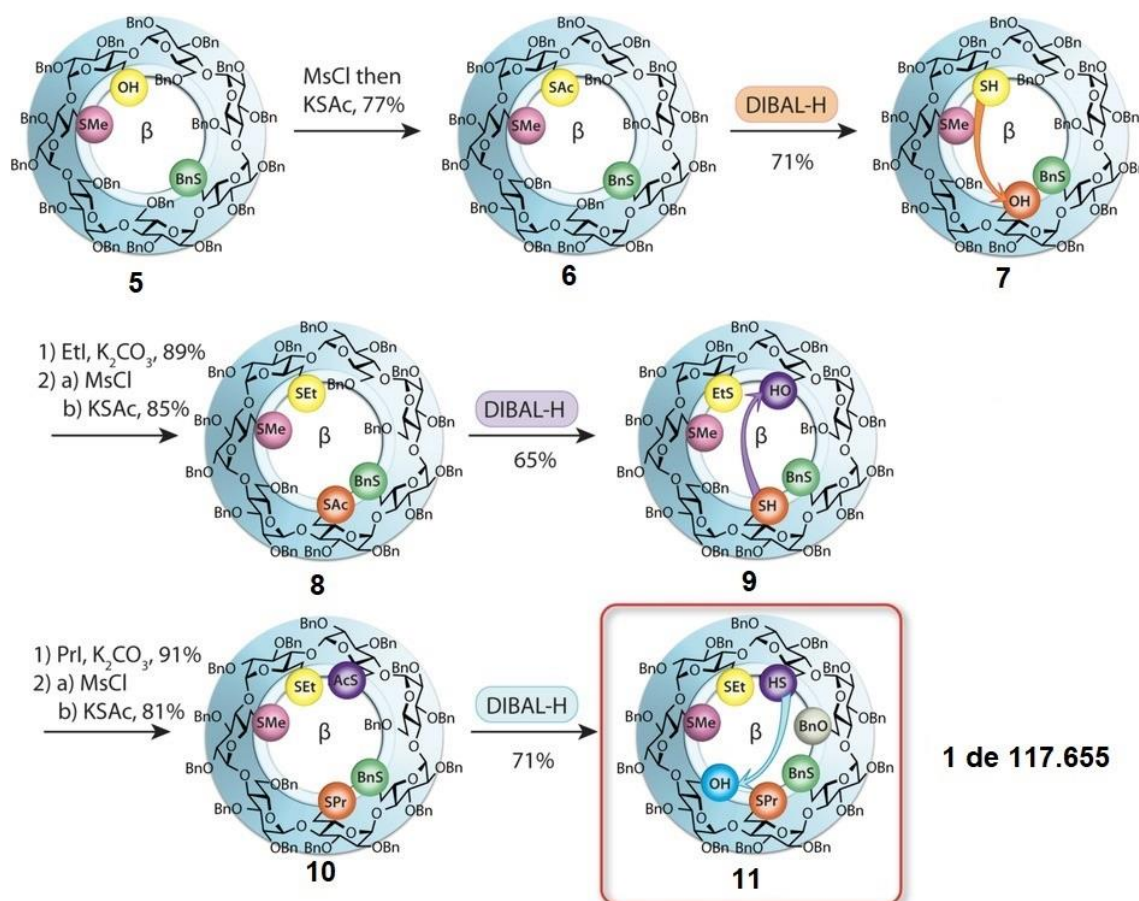
Figura 3. Representação genérica das posições das hidroxilas nas ciclodextrinas. Adaptado de Dodziuk, 2006.

Derivados de β -CDs metilados aleatoriamente são usados como precursores de ligantes para catalisadores de paládio. A posição dos isômeros não influencia diretamente na reação empregada (Reação de Heck), com grau de substituições de 1,8 por unidade de glucopirranose. Potier e colaboradores³⁷ desenvolveram um protocolo ecológico usando mono-6-azido- β -CD metilado aleatoriamente (RAME- β -CDs) (**2**), modificando posteriormente com dois ligantes bidentados a partir da reação click com 1,3-cicloadição (CuAAC) de alquida azida catalisada por cobre, com rendimentos de 83% para a CD modificada com N,N-dimetilaminotriazolil (**3**) e 68% para CD modificada com N,N-piridiltriazolil (**4**), Esquema 1. Em um ambiente aquoso, as β -CD modificadas com ligantes bidentados multifuncionais, estabilizam o centro metálico e aumentam as concentrações locais de substrato e catalisador.³⁷



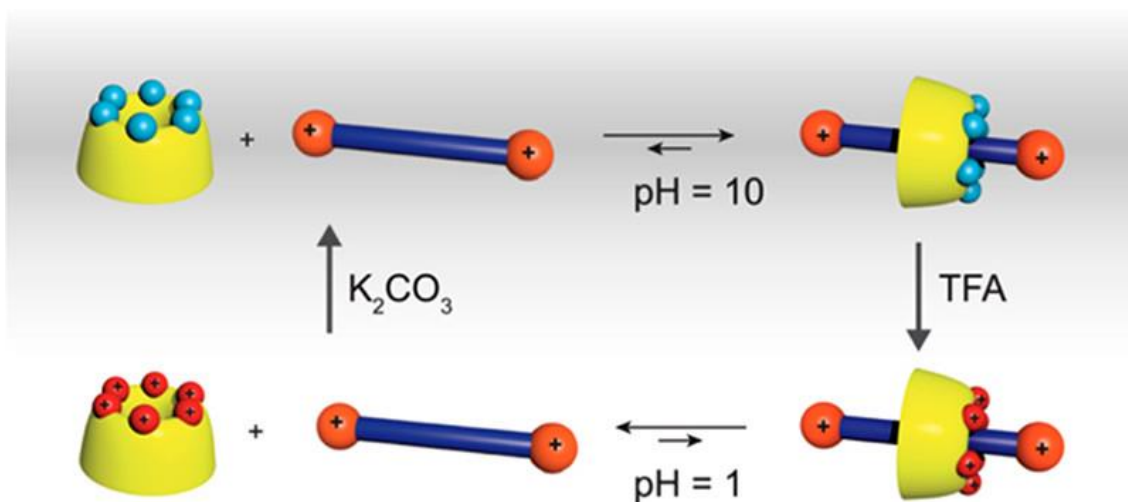
Esquema 1. Síntese de ligantes *N,N*-bidentados baseados em RAME- β -CD **3** e **4**. R = H ou CH₃. Adaptado de Potier, 2014.

O trabalho do grupo de M. Sollogoub⁴⁰ na funcionalização regioseletiva de CD é até o momento o único trabalho com controle específico de vários grupos. O objetivo do estudo é criar métodos simples para sintetizar derivados de CD com diversos grupos funcionais. Diferentes métodos para fazer CDs heterofuncionais foram desenvolvidos usando debenzilação regioseletiva de açúcares produzidos por hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H). Como são usados derivados perbenzilados, os substratos são solúveis em uma grande variedade de solventes orgânicos.³⁸⁻⁴⁰ A debenzilação é regioseletiva, e a ação de orientação do grupo anterior determina a posição do próximo grupo a ser debenzilado. A equipe de M. Sollogoub sintetizou β -CD hepta-diferenciada (**11**) em 21 estágios com um rendimento global de 0,6% a partir de β -CD nativa, Esquema 2. Apesar de um grande número de substituição possíveis, 117.655 para β -CD, o grupo demonstrou a capacidade de sintetizar seletivamente um derivado específico.⁴⁰



Esquema 2. Etapas finais da síntese da β -CD hepta-diferenciada (**11**). Adaptado de M. Sollogoub, 2021.

As ciclodextrinas modificadas com grupos funcionais específicos são atraentes para a construção de máquinas moleculares. O trabalho de Cherraben,⁴¹ é um exemplo de modificação específica de CD com grupos amino, com um, dois ou seis grupos, para o controle de enroscamento e desenroscamento em um eixo molecular (Esquema 3). Essa habilidade só é possível através da modulação e cinética do movimento através dos padrões de funcionalização das CDs com variação de pH, projetando um interruptor molecular baseado em uma arquitetura pseudorotaxano.



Esquema 3. Modelo genérico do princípio de segmentação com o controle de pH de CDs funcionalizados. Fonte: Cherraben, 2021.

Polímeros à base de ciclodextrina possui uma ampla gama de CDs modificadas, sendo a funcionalização da ciclodextrina o passo inicial na criação de novos polímeros lineares, reticulados, enxertados, multibraços, entre outros.^{42,43}

Polímeros de CD podem construir redes tridimensionais estáveis, conhecidos como nanoesponjas. Tal atribuição é dada devido as nanoesponjas possuírem cavidades em escala nanométrica altamente porosas com a capacidade de ligar componentes ativos (centros metálicos e substratos) a ambientes hidrofílicos.⁴⁴

Sadjadi e colaboradores produziram trabalhos nos últimos anos que demonstraram o impacto de nanoesponjas de CD na formação de catalisadores de paládio. As nanoesponjas de β -CD reticuladas com carbonato de difenilo foram associadas a materiais inorgânicos para formar um composto híbrido (orgânico/inorgânico), com nanotubos de carbono,⁴⁵ nanopartículas magnéticas de esférica de ferro e silício,⁴⁶ argila sepiolita⁴⁷ e oligoméricos silsesquioxano.⁴⁸ Em todos esses trabalhos a combinação inorgânico/orgânico produziu PdNPs com alta eficiência para catálise das reações de Sonogashira e Mizoroki-Heck, além de permitir a reutilização do catalisador sem a perda da atividade e baixa lixiviação.

Após compreendermos a química das ciclodextrinas, na próxima seção será apresentado um resumo das aplicações das ciclodextrinas quimicamente modificadas com ênfase na obtenção de organocatalisadores em diferentes reações.

1.1.2 Ciclodextrinas modificadas e suas aplicações como catalisadores

Uma área que vem ganhando notória atenção é o uso de CDs modificadas como base para catalisadores em diferentes reações. As propriedades únicas das CDs modificadas despertaram o interesse dos pesquisadores para sua utilização no desenvolvimento de novos catalisadores por rotas ambientalmente amigáveis. Neste cenário os catalisadores de CDs associados com metais de transição demonstram-se promissores para o emprego como catalisadores organometálicos solúveis em água e sustentáveis.

O primeiro trabalho publicado utilizando CDs quimicamente modificadas foi relatado por Monflier e colaboradores⁴⁹ em 1994 na reação de oxidação de olefinas em catálise homogênea. Monflier observou um aumento de 98% de rendimento e 98% de seletividade na reação de obtenção do produto 2-decanona, quando esta era sintetizada com a β -CD metilada, demonstrando uma maior eficiência na reação quando utilizado CDs modificadas.

As primeiras reações com CDs quimicamente modificados estão listadas na Tabela 1. Todos esses trabalhos foram significativos no desenvolvimento de catalisadores à base de ciclodextrina. Alguns desses estudos descobriram que os sistemas de CDs modificadas com complexos metálicos tinham uma taxa significativamente menor de lixiviação do catalisador na fase orgânica, visto que a reutilização do catalisador é um fator importante para o custo da síntese como também para o meio ambiente.⁵⁰

Tabela 1. Reações catalisadas por ciclodextrinas quimicamente modificadas.

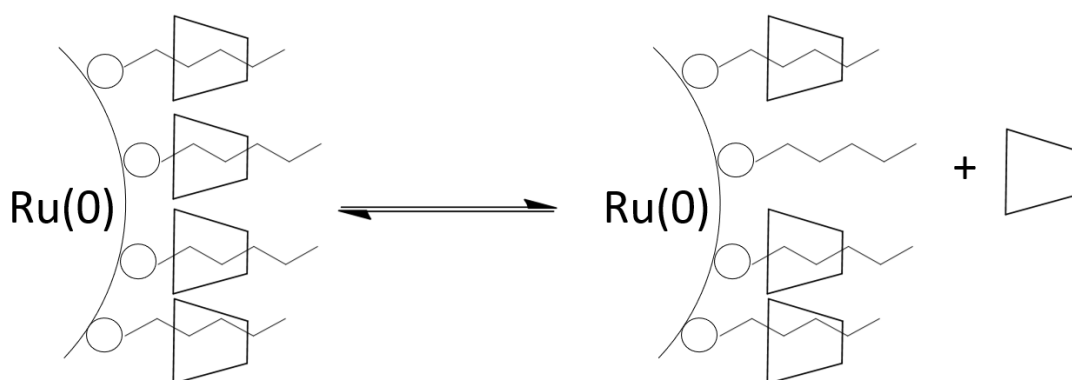
Reação catalítica	Esquema	Referências
Oxidação de olefinas (reação de Wacker)	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}' \xrightarrow[\text{O}_2]{\text{PdCl}_2, \text{CuCl}_2} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}'$	49,51,52
Telomerização de butadieno com glicerol		50
Hidroxilação de benzeno ou fenol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-R} \xrightarrow{\text{Fe}^{3+}/\text{H}_2\text{O}_2} \text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-R}$ <p>R= H ou OH</p>	53,54
Reação de acoplamento C-C Suzuki	$\text{Ar-B(OH)}_2 + \text{MeO-Ar-Br} \xrightarrow[\text{Base, H}_2\text{O}]{\text{Catalisador}} \text{MeO-Ar-Ar}$	55
Clivagem de carbonatos de alquil alil		56,57
Reação de acoplamento C-C Heck		8

Fonte: HAPIOT, 2011.⁵⁸

Catalisadores nanométricos baseados em derivados de CDs também apresentam atributos nas reações orgânicas. O trabalho de Kaifer e colaboradores é um exemplo, em que se utilizou β -CD tiolada associada à nanopartículas de paládio ou platina na reação de hidrogenação de alilamina.⁵⁹ A per-6-tio- β -CD é utilizada para sintetizar nanopartículas de paládio e platina sem necessidade de passivar sua superfície. Os nanocompósitos utilizando as nanopartículas de paládio apresentam ótimo desempenho na redução de ligações duplas de C=C e C=N.^{60,61}

A hidrogenação de derivados de areno podem ser obtidos em água a partir de nanopartículas de rutênio associada a β -CD metilada (2). As

nanopartículas são estabilizadas por complexos de inclusão da **2** com sal de amônio contendo uma longa cadeia de alquila, o que se mostraram mais ativas do que as nanopartículas estabilizadas por surfactantes tradicionais. O aumento da eficiência é atribuído ao arranjo dinâmico dos agentes protetores em torno das nanopartículas. As ciclodextrinas interagem não apenas com o surfactante depositado na superfície, mas também com o substrato orgânico. As CDs podem se desprender da superfície das nanopartículas de rutênio e capturar os substratos auxiliando a transição entre a fase aquosa e nanopartículas, como mostra o Esquema 4.⁶²



Esquema 4. Representação da organização dinâmica dos estabilizadores em torno das nanopartículas de Ru. Adaptado de Hubert, 2009.

Nesta seção foram abordadas as principais aplicações das CDs como catalisadores em diferentes reações. Como existe uma infinidade de CDs modificadas com diversas aplicações, a seção seguinte (1.2.1) focará nas CDs funcionalizadas por grupos que introduzem novos recursos nas CDs em relação à sua atividade catalítica nas reações de Suzuki-Miyaura.

1.2. Reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura

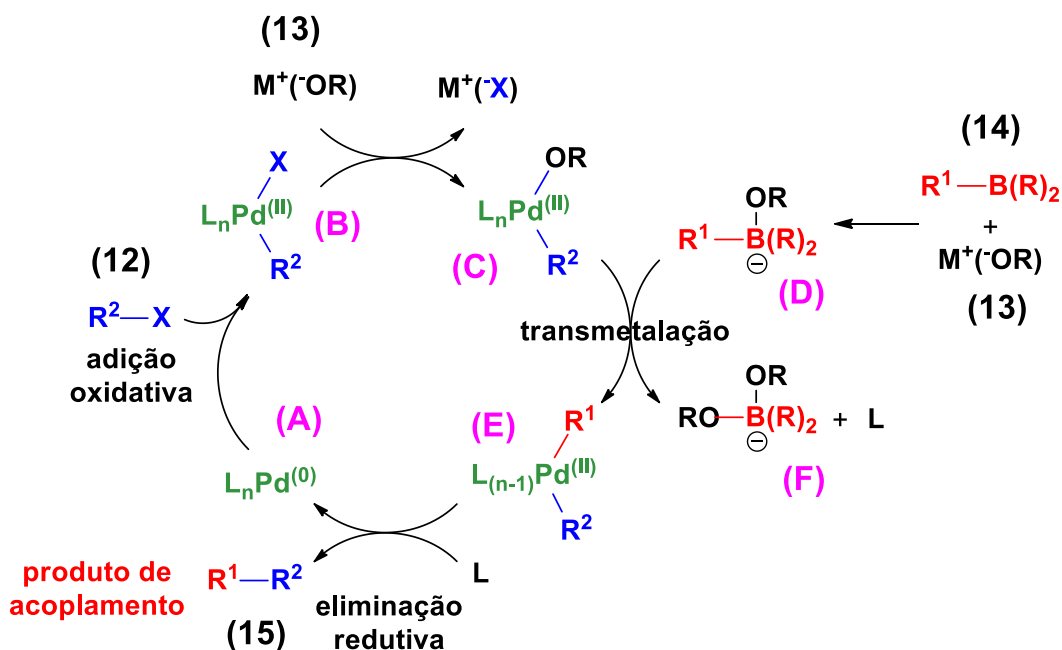
As reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio tornaram-se uma das ferramentas mais utilizadas para a construção de ligações carbono-carbono nos últimos tempos, sendo de interesse crescente de químicos orgânicos sintéticos. Essas reações proporcionam a obtenção de vasta quantidade de moléculas, desde as mais simples às mais complexas.^{63,64}

O primeiro relato sobre reações de acoplamento utilizando paládio como catalisador foi descrito por Mizoroki, em 1971, e as reações foram aperfeiçoadas no ano seguinte por Heck, em 1972, (reação Mizoroki-Heck),⁶⁵ utilizando acetato de paládio (II) como catalisador original. Até os dias atuais é considerada como uma reação de acoplamento eficiente. Nos anos seguintes novas publicações foram relatadas: Kumada-Tamao-Corriu (1972),⁶⁶ Sonogashira (1975),⁶⁷ Negishi (1977),⁶⁸ Stille (1978),⁶⁹ Suzuki-Miyaura (1979)⁷⁰ e Hiyama (1988).⁷¹

O trabalho pioneiro desses ilustres pesquisadores abriu caminho para uma infinidade de pesquisas na área de acoplamento cruzado (carbono sp , sp^2 e sp^3), como também no desenvolvimento de catalisadores de paládio. Dentre eles podemos destacar três pesquisadores que tiveram seus trabalhos mais notáveis, o químico norte-americano Richard F. Heck e os japoneses Ei-Ichi Negishi e Akira Suzuki, laureados com o Prêmio Nobel de Química em 2010, por sua contribuição nas reações de acoplamento catalisadas por paládio.^{72,73}

A primeira reação de acoplamento cruzado entre as espécies de ácido fenilborônico e haletos de arila com um catalisador de paládio foi publicada em 1979, pelos químicos japoneses Akira Suzuki e Norio Miyaura, e ficou conhecida como reação de Suzuki-Miyaura. Essa reação tornou-se um dos métodos sintéticos mais importantes para a síntese de compostos biarílicos.⁷⁰

O ciclo catalítico da reação de Suzuki-Miyaura é semelhante aos demais acoplamentos mediados por catalisadores de paládio, seguindo por três etapas fundamentais: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva.⁷⁴ O mecanismo da reação de Suzuki-Miyaura (Esquema 5) é melhor compreendido quando se observa do ponto de vista do catalisador de paládio. O ciclo catalítico envolve a etapa da adição oxidativa de haletos de arila (**12**) ao complexo de Pd(0) (**A**) para fornecer o intermediário tetracoordenado com o centro metálico do Pd(II) (**B**). No ciclo catalítico, a adição oxidativa pode ser a etapa determinante da velocidade da reação (dependendo do tipo de haleto de arila utilizado). A taxa de reação e a reatividade dos haletos de arila são limitadas de acordo com o tipo de grupo de saída (**X**).^{74,75} Em seguida ocorre a troca do ânion ligado ao paládio pelo ânion da base (**13**) formando a espécie **C** (metátese), favorecendo a saída do haleto na forma de sal ($M^+(\text{X}^-)$).



Esquema 5. Ciclo catalítico geral da reação de Suzuki-Miyaura.

Em paralelo a transmetalacão ocorre a ativação do ácido borônico (14) pela base (13).⁷⁶ O átomo de boro torna-se tetracoordenado (D), em seguida ocorre a transmetalacão, subseqüentemente a troca dos ligantes. Na etapa de transmetalacão um composto organoborano (D) reage com o intermediário tetracoordenado (C) para fornecer o intermediário com os grupos R^1 e R^2 ligados no centro metálico (E). As teorias de Pearson⁷⁷ de ácidos e bases duros e moles, explicam a tendência de ácidos duros se ligarem às bases duras e os ácidos moles se ligarem às bases moles. Elucidando a espontaneidade do processo, uma vez que o ácido borônico (D) é um ácido duro, o que faz com que haja uma tendência na troca do ligante orgânico R^1 por OR (uma base dura) e a formação do composto borônico F. Por fim, a eliminação redutiva acontece para dar o produto desejado (15) e regenerar as espécies originais de Pd(0) (A).^{74,75}

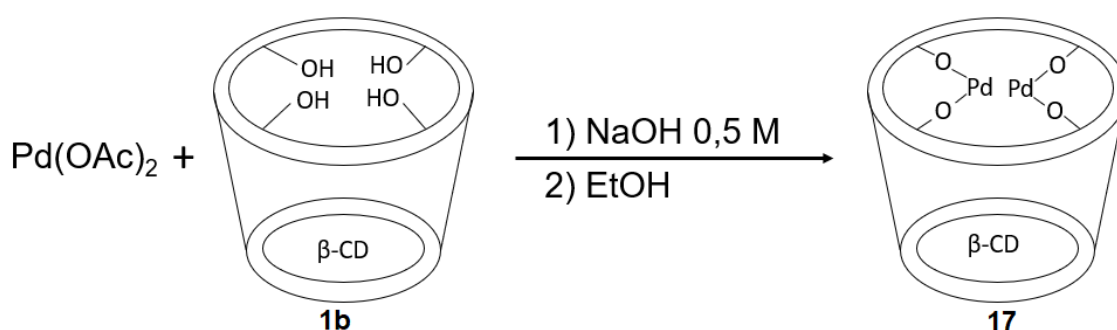
A reação de Suzuki está entre as reações de acoplamento cruzado que mais se destacaram nos últimos anos, por apresentarem vantagens que até então as outras reações de acoplamento não tinham, como: a ampla gama de substratos e grupos funcionais que são tolerados na reação devido às condições brandas de síntese; boa estereo e regioseletividade e disponibilidade dos materiais de partida do ácido borônico; estabilidade;

sustentabilidade e preços mais acessíveis. Entretanto, uma desvantagem encarece a reação, principalmente em escala industrial, que é a não reutilização do catalisador, que representa uma questão fundamental para o desenvolvimento sustentável de qualquer processo catalítico.

1.2.1 Reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura empregando catalisadores de paládio com ciclodextrinas

Novos catalisadores de paládio para a reação de Suzuki foram desenvolvidos nos últimos anos para o aprimoramento da reação, no que se diz respeito ao emprego de catalisadores mais sustentáveis e reutilizáveis, como também solventes ecológicos, como a água. As CDs estão entre as mais importantes moléculas estudadas para essa finalidade. Diversos trabalhos reportam as vantagens da utilização das CDs como parte estrutural dos catalisadores, sendo utilizadas como mecanismo de transferência de fase, ligantes do complexo metálico ou estabilizantes/redutores em PdNPs.⁵⁵

O trabalho de Kaboudin⁷⁸ e colaboradores foi o primeiro trabalho utilizando β -CD nativa (**1b**) e acetato de paládio para formar um complexo entre as espécies na reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura, apresentado no Esquema 6. O complexo Pd- β -CD (**17**) se mostrou eficiente, no que se refere a taxa de conversão dos reagentes e a quantidade de catalisador utilizado nas reações (0,001 mol %), entretanto os rendimentos dos produtos não são relatados no trabalho e a reutilização do catalisador apresentou um decréscimo significativo após o primeiro ciclo catalítico.⁷⁸



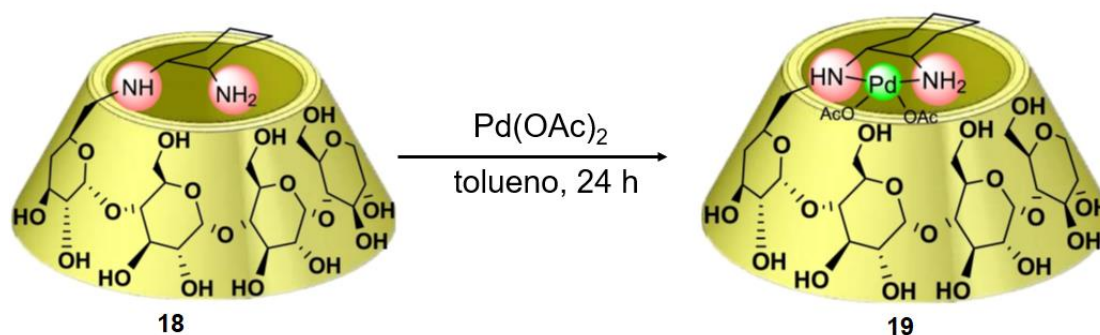
Esquema 6. Preparação do complexo **17**. Adaptado de Kaboudin, 2016.

A modificação das CDs com grupos funcionais apresentou melhora significativa tanto no ciclo catalítico dos complexos como também no

rendimento das reações. Grupos funcionais nitrogenados são uma alternativa para esta finalidade, devido à boa interação com o paládio. Em modo geral, a solubilidade dos catalisadores é superior em comparação com as CDs nativas, uma vez que a complexação modifica a propriedade tanto da CD como do paládio.

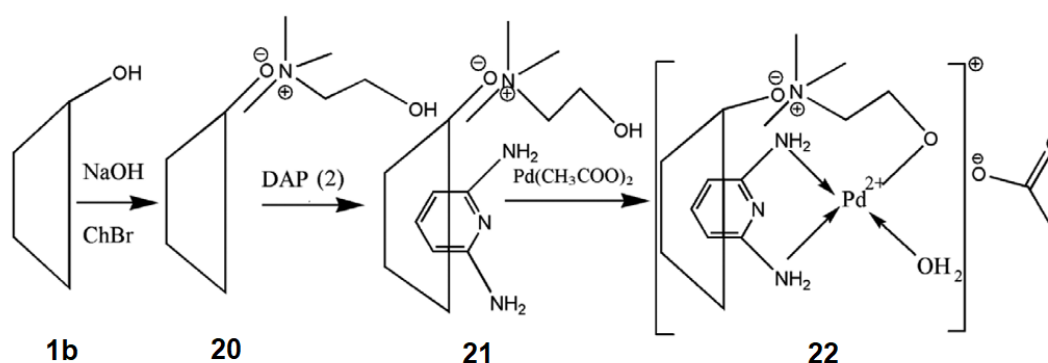
Khan e Pitchumani ⁷⁹ desenvolveram um complexo iônico Pd(II) estabilizado por β -CD modificado com piridínio, como um catalisador homogêneo em água aplicado as reações de Suzuki e Heck. Em uma rota de síntese simples e direta foi obtido o derivado com 12% de rendimento, confirmado e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas e IVFT. Em condições otimizadas o catalisador apresentou ótimo desempenho, com concentração de 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ a 80 °C em água por 30 min de reação. O catalisador apresentou eficiência com diferentes substratos halogenados, com destaque para os substratos clorados que apresentaram bons rendimento (88-90%). Os rendimentos moderados de alguns produtos foram associados a formação de homoacoplamento, quando estes foram obtidos com o ácido fenilborônico. O catalisador foi testado para reutilização e verificou-se ser eficaz por até seis ciclos catalíticos sem perda de atividade.

Catalisadores com alto grau de reutilização são atrativos para todos os processos químicos em que são empregados. A este respeito, β -CD modificadas com 1,2-ciclohexanodiamina (DACH) foram sintetizadas para obter o derivado DACH- β -CD (**18**), Esquema 7, mostrando-se bastante eficiente. Quando associados a acetato de paládio foi possível desenvolver um catalisador (DACH-Pd- β -CD) (**19**) com baixa carga de paládio 0,001 mol % (Esquema 7), tempo de reação curto (2-6 h) e com dez ciclos catalíticos sem perda de atividade ou lixiviação. A utilização de Cs₂CO₃ como base serviu para o controle do homoacoplamento entre as espécies de ácidos borônicos.⁸⁰



Esquema 7. Síntese do catalisador DACH-Pd-β-CD (**19**) em tolueno com acetato de paládio. Adaptado de Guo, 2016.

Das, Mishra e Sinha ⁸¹ estudaram a síntese e caracterização físico-química de um complexo de Pd(II) com um ligante *N,N,O*-tridentado baseado em um derivado de β-CD com 2,6-diaminopiridina (DAP) incorporada na cavidade hidrofóbica β-CD, bem como sua eficácia catalítica nas reações de Suzuki-Miyaura em condições aquosas. A primeira etapa na síntese do catalisador **22** foi reagir o líquido iônico brometo de colina (ChBr) com β-CD em meio básico (NaOH) para formar o derivado **20**, como mostra o Esquema 8. Quando 1 equivalente de NaOH é adicionado, o grupo -OH na posição 2 (C-2) de β-CD é desprotonado e rapidamente interage com uma quantidade equimolar de íon colina para produzir o líquido iônico ChCD (**20**) e NaBr. Posteriormente ocorre a reação de formação do complexo de inclusão com DAP e formação de **21**. A complexação do paládio com o derivado **21** foi realizado em uma mistura água/etanol formando o complexo desejado **22**.

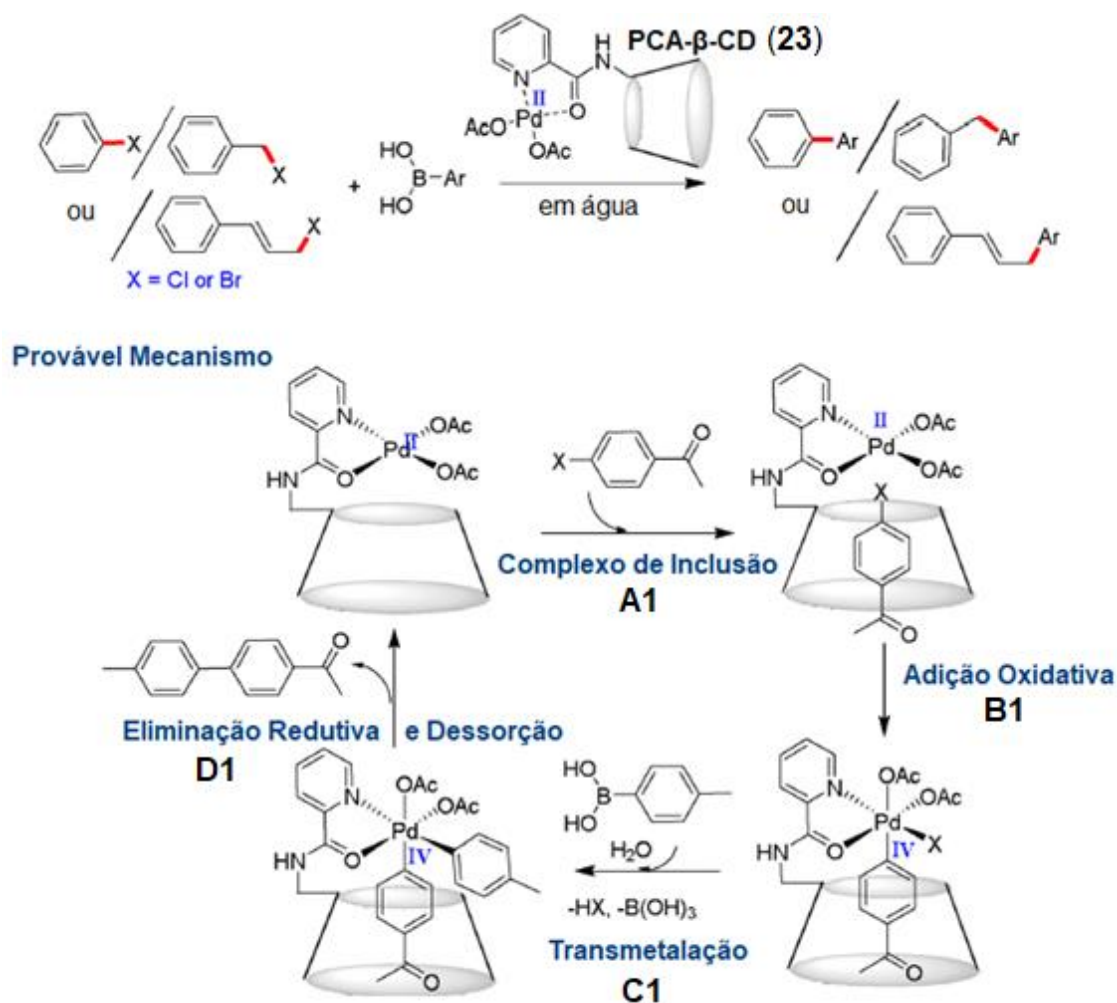


Esquema 8. Síntese do complexo Pd(II) de ligante *N,N,O*-tridentado baseado em β-CD. Adaptado de Das, 2017.

O catalisador polidentado funcionou eficientemente para haletos de arila insolúveis em água, com um tempo de reação mais curto, temperatura ambiente e carga catalítica de 3,0 mol %. O catalisador pode ser facilmente recuperado e reutilizado várias vezes. Entre as espécies de catalisadores à base de β -CD apresentado até agora, o trabalho de Das, Mishra e Sinha foi o primeiro a explorar um ligante ao paládio sem estar ligado covalentemente a β -CD.

Dentre as publicações citadas até agora, destaca-se o estudo de Lin,⁸² que traz uma ampla investigação do complexo de paládio com β -CD quimicamente modificados com ácido 2-piridinocarboxílico (PCA- β -CD) (**23**). O catalisador otimizado atua eficientemente nas reações de Suzuki-Miyaura com a concentração de paládio de $5,0 \times 10^{-6}$ mol%, em uma mistura de solvente (água e etanol) com rendimentos excelentes para a maioria dos ácidos arilborônicos e altos números de *turnover* e frequências de *turnover*.

O Esquema 9 descreve os prováveis eventos ocorridos no ciclo catalítico como também na formação de complexo de inclusão com os substratos. Primeiramente o sistema PCA- β -CD (**23**) realiza a formação do complexo de inclusão com derivados de haletos de arila (**A1**). Os complexos de inclusão são vantajosos para a inserção oxidativa no centro de Pd(IV) (**B1**). A etapa de transmetalção ocorre com a aproximação da espécie aril ao centro metálico Pd(IV) (**C1**) derivada do ácido borônico e por fim a eliminação redutiva com uma barreira de ativação favorável (**D1**).



Esquema 9. Catalisador de β-CD modificada com picolinamida complexada com paládio (23). Mecanismo proposto para a reação de Suzuki-Miyaura. Adaptado de Lin, 2018.

A posição do paládio pode estar no topo da cavidade como também dentro da cavidade da β-CD e a aproximação do substrato pode ser por dentro ou por fora da cavidade. Contudo deve existir um caminho preferencial e competitivo entre as espécies com maior probabilidade pela incorporação de haletos de arila, sendo o Esquema 9 apenas um mecanismo especulativo. Deste modo o estudo realizado por Lin mostrou os novos catalisadores supramoleculares à base de CDs como também, uma sugestão de mecanismo de formação do produto, além de serem reutilizáveis e ambientalmente amigáveis.

A busca pela redução de catalisadores para níveis baixíssimos é uma demanda inerente para as reações que utilizam metais nobres. A equipe de Sollogoub⁸³ estabeleceu um novo recorde a este respeito, utilizando um derivado tetrafosfina de α -CD (α -CDtep) como ligante, em um complexo contendo dímero de cloreto de alilpaládio(II) $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$. Permitindo números de *turnover* de até 340.000.000.000 e frequências de *turnover* de até $1.000.000.000 \text{ h}^{-1}$ nas reações de Suzuki-Miyaura. Esses números surpreendentes foram alcançados através de um sistema reacional utilizando uma concentração de paládio de $10^{-12} \text{ mol } \%$ com o tempo de reação de 7 dias, sobre argônio em refluxo de xileno. Esta característica está ligada à capacidade da α -CDtep em estabilizar as espécies catalíticas por um tempo extremamente longo através de numerosas ligações dinâmicas com o metal.

As propriedades únicas das nanopartículas metálicas foram exploradas no desenvolvimento de catalisadores de paládio nanométricos. A obtenção de nanopartículas de paládio (PdNPs) com β -CD tiolada foi relatada pela primeira vez pela equipe de Kaifer.⁸⁴ As nanopartículas de paládio foram reduzidas com borohidreto de sódio e estabilizadas com pertiolado- β -CD em DMF, obtendo o catalisador nanométrico (**24**), como mostra a Figura 4 em uma representação idealizada das nanopartículas de paládio.

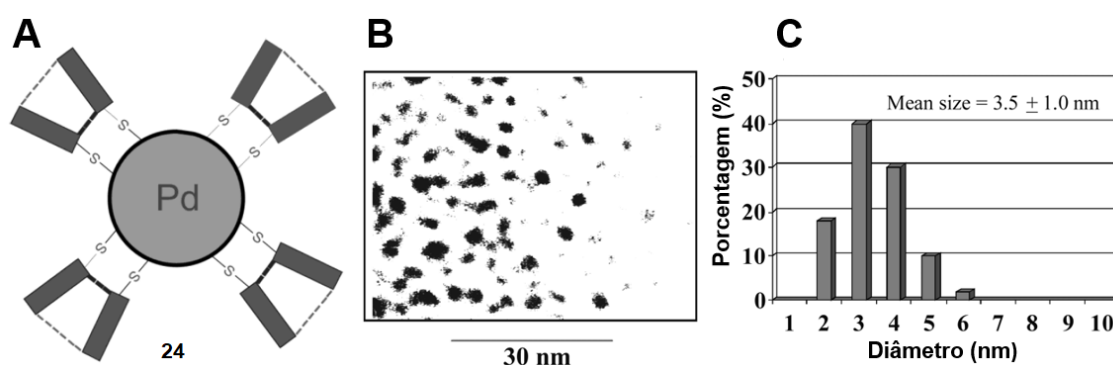


Figura 4. Representação idealizada de PdNPs recoberta com β -CD tiolada (**24**) (A), MET (B) e histograma (C) das PdNPs. Adaptado de Kaifer, 2003.

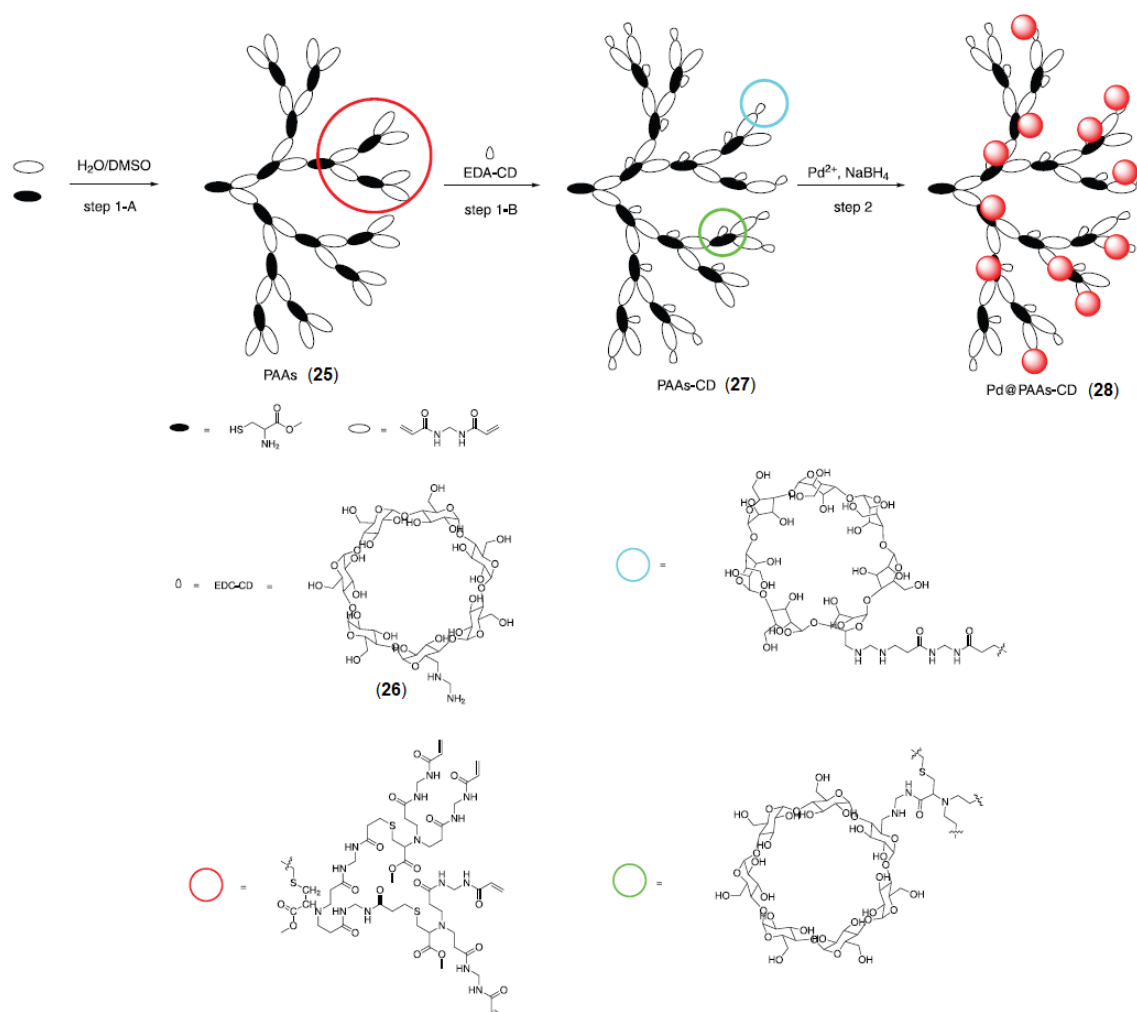
As PdNPs apresentaram diâmetro médio de 3,5 nm, com uma faixa de partículas estreita, como é observado na microscopia eletrônica de transmissão (MET) e histograma, Figura 4 B e C. O catalisador foi altamente eficaz no acoplamento de iodetos de arila, com a temperatura de reação a $100 \text{ }^\circ\text{C}$

usando Na_2CO_3 como base em uma mistura de água-acetonitrila (1:1) com 1% molar de catalisador. Entretanto para a reação com brometos de arila, pode-se destacar como pontos negativos, uma maior quantidade de catalisador utilizado, maior tempo de reação e a formação de um resíduo (precipitado), possivelmente resultante da exposição prolongada das nanopartículas a altas temperaturas, indicando uma perda na composição do catalisador. Infelizmente o trabalho não realizou um estudo de reutilização do catalisador para comprovar essa perda.⁸⁴

O trabalho de Senra e colaboradores,⁸⁵ demonstrou a utilização da 2-hidróxi-propil- α -ciclodextrina (α -HPCD) como agente redutor e estabilizante para obtenção de PdNPs. O sistema (α -HPCD-PdNPs) foi utilizado como catalisador nas reações de acoplamento cruzado de Sonogashira, Suzuki e Heck. O sistema coloidal apresenta-se bastante eficiente em relação à quantidade de catalisadores usados nas sínteses: apenas 0,5 mol% são necessários para as reações de Sonogashira com diferentes substratos; 0,05 mol% na reação de Heck; e 0,01 mol% na reação de Suzuki-Miyaura, além de serem reutilizáveis sem perda significativa na atividade.⁸⁵

Materiais híbridos e nanopartículas fornecem sistemas catalíticos vantajosos, principalmente quando estes são associados à aminoácidos como a L-cisteína (L-cis) e *N,N*-metileno-bisacrilamida (MBA), em um polímero conjugado com β -CD. No trabalho de Zhang⁸⁶ e colaboradores, PdNPs associadas ao sistema híbrido produziram resultados satisfatórios. Uma gama de derivados biaril foram produzidos com rendimentos de moderados a excelentes. Para a produção do polímero de β -CD com poli(amidoamina) (PAAs-CD) (**27**), Esquema 10, foi adotada estratégia onde na etapa inicial a *N,N'*-Metilenobis(acrilamida) (MBA) e L-cisteína (L-cis), foram polimerizadas em uma reação de Michael formando PAAs ramificadas (**25**), com olefinas nas extremidades. Na etapa seguinte, foi adicionado etanodiamina- β -ciclodextrina (ECD-CD) (**26**) para aminorar as PAAs. A β -CD é quimicamente ligada a PAA através da reação de Michael. Na etapa final, as PAAs-CD (**27**) foram dispersas em DMSO e em seguida o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi adicionado. A mistura foi agitada continuamente em uma solução de NaBH_4 para promover a redução do Pd^{2+} para formar as PdNPs e conseqüentemente a catalisador Pd@PAAs-CD (**28**).

A seletividade do catalisador desenvolvido foi avaliada em comparação com Pd/C (paládio sobre carbono). Os resultados mostraram que o Pd/C com a mesma quantidade de paládio não exibe a mesma atividade catalítica que o catalisador **28** desenvolvido. Para resultados próximos foi necessário triplicar a quantidade de Pd/C, que mesmo assim forneceu rendimentos inferiores, demonstrando assim que o catalisador a base de CDs apresenta uma maior eficiência catalítica.⁸⁶



Esquema 10. Síntese do catalisador Pd@PAA-CD (**28**). Adaptado de Zhang, 2019.

Nesta seção foram abordados os trabalhos mais relevantes já publicados sobre as reações de Suzuki-Miyaura com catalisadores de paládio à base de CDs. Foi possível observar uma tendência da migração dos catalisadores formados por complexo de CDs nativas ou modificadas para as

nanopartículas de paládio, que ao longo do trabalho mostraram-se mais eficientes com uma grande diversidade de substratos.

1.3. Nanopartículas de prata sintetizadas com CDs

A nanociência é um ramo da ciência relativamente novo que surgiu nas últimas décadas. No entanto, o uso de nanopartículas metálicas existe há décadas, embora sem uma definição das suas propriedades. A pesquisa pioneira de Michael Faraday no século 19 foi a primeira a identificar as propriedades das nanopartículas metálicas em relação ao seu tamanho e cor. Usando o trabalho de Faraday como base, foi determinado que alterar a escala dos materiais envolve mais do que apenas reduzi-los, implica também em alterar suas características físicas e químicas, levando ao aparecimento de qualidades até então inatingíveis na escala macroscópica (bulk). Por definição nanopartículas são partículas com diâmetro de 1 a 100 nm com alta área superficial, propriedades ópticas, mecânicas, térmicas, entre outras.^{87,88}

As características das nanopartículas geralmente diferem em relação aos materiais em escala macroscópica. Entre essas características, as ópticas são a mais notáveis, principalmente quando analisamos a variação de cor das nanopartículas. Como exemplo, a prata em escala macroscópica exibe apenas sua coloração distinta - acinzentada e altamente refletiva (Figura 5 A). Por outro lado, a prata em escala nanométrica varia do amarelo ao violeta, como mostra a Figura 5 B, dependendo do tamanho e morfologia das partículas.⁸⁸

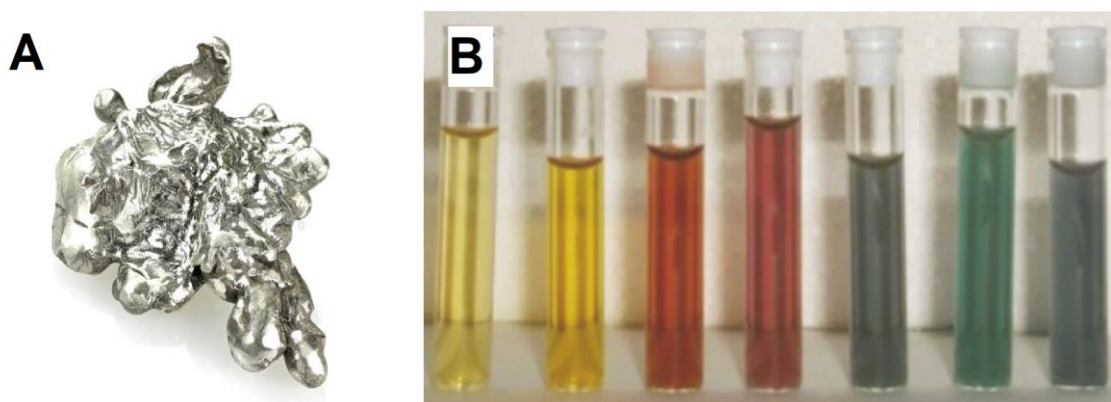


Figura 5. Prata metálica (bulk) (A), nanopartículas de prata em diferentes tamanhos (B). Adaptado de Liz-Marzán, 2004.

A coloração observada nas NPs é resultado do efeito de ressonância plasmônica de superfície (RPS), definida pela a frequência na qual os elétrons de condução oscilam em resposta ao campo elétrico alternado da radiação eletromagnética incidente, intrinsecamente relacionado com a dimensão e morfologia das NPs.⁸⁹ Com base nesses atributos, as NPs podem ser facilmente caracterizadas por espectroscopia na região UV-Vis. As nanopartículas de prata geralmente apresentam bandas de RPS na região de 400 a 500 nm. A intensidade de absorbância da banda de RPS é muito sensível e está diretamente relacionada à tonalidade da solução, enquanto sua localização é influenciada pelo ambiente ao redor da superfície das nanopartículas. A amplitude da banda de RPS também reflete as dimensões e a morfologia das nanopartículas.^{90,91}

As nanopartículas metálicas podem ser sintetizadas de duas formas: *top-down* (de cima para baixo) e *bottom-up* (de baixo para cima). Ambas as técnicas receberam extensivas pesquisas. O método *bottom-up*, no entanto, é o mais discutido na literatura devido à sua adaptabilidade e ampla variedade de metodologias que englobam desde uso de extratos de plantas, polímeros, argilas, açúcares, fungos e outros recursos. O método *bottom-up* consiste em agrupar os átomos de metal de forma controlada até o tamanho desejado. Para evitar a agrupamento desgovernado das NPs utilizam-se agentes redutores e/ou estabilizantes. Já no método *top-down* o material de partida encontra-se em escala macroscópica sendo transformado para a escala nanométrica, nesse método geralmente pulveriza-se o material.^{92,93}

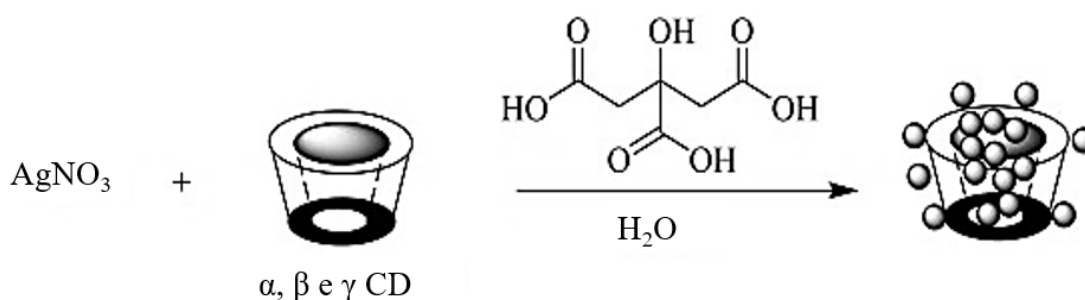
Entre a vasta quantidade de métodos de obtenção de nanopartículas metálicas, esta introdução resumirá os métodos *bottom-up*, com ênfase particular para as nanopartículas de prata produzidas usando CDs e CDs modificadas.

As AgNPs possuem diversas aplicações, podem ser encontradas desde tecidos de algodão,⁹⁴ embalagens de alimentos⁹⁵ a produtos médicos.⁹⁶ O principal atributo das AgNPs estão em sua ação bactericida e fungicida, que tem um desempenho superior em comparação com a prata macroscópica devido a sua maior área superficial, implicando em maior superfície de contato

com os agentes patógenos. O modo de ação das AgNPs contra bactérias, fungos e outros patógenos ainda é pouco conhecido, porém algumas pesquisas afirmam que um de seus modos de ação é interrompendo os processos respiratórios ou penetrando na membrana celular desses patógenos. A interação de AgNPs ocorre não apenas nas superfícies da membrana, mas também com a penetração de íons de prata no núcleo das células, ocasionando a apoptose celular.^{97,98}

A obtenção das AgNPs por redução química é o processo que apresenta a maior quantidade de publicações por se tratar de um método mais comum e acessível, necessitando apenas de um agente redutor para transformar Ag^+ em Ag^0 .⁹⁸ Os principais redutores utilizados são: ácido ascórbico, ácido cítrico, borohidreto de sódio, citrato e copolímeros em bloco. Contudo, na maioria dos métodos por redução química há necessidade de agentes estabilizantes para manter a agregação das nanopartículas controladas. Nos últimos anos, uma crescente quantidade de publicações vem mostrando a capacidade de ciclodextrinas em estabilizar AgNPs.^{88,99}

O trabalho de Suárez-Cerda e colaboradores,¹⁰⁰ é um exemplo da síntese de AgNPs estabilizadas com as três principais CDs e a influência de cada tipo de CD (α -, β - e γ -CD), em um processo simples e verde. As NPs foram sintetizadas a partir do método de redução com ácido cítrico em uma solução aquosa contendo nitrato de prata (AgNO_3) e α -, β - e γ -CD como agentes estabilizantes, apresentado no Esquema 11.



Esquema 11. Reação geral para a síntese de AgNPs reduzidas com ácido cítrico e estabilizadas com CDs. Adaptado de Suárez-Cerda, 2014.

Os resultados permitiram comparar as três espécies de CD que apresentam as melhores características de distribuição de tamanho. Essa comparação foi possível através da técnica de caracterização por microscopia eletrônica de transmissão, que permite a determinação do tamanho, morfologia e distribuição média das partículas. Na Figura 6 A é possível observar NPs de morfologia predominantemente esféricas, comprovando-se que as nanopartículas são obtidas na faixa entre 0,5 nm a 7 nm.

Para a α -CD são obtidas AgNPs entre 1 nm a 7 nm, já para a β -CD as AgNPs são de 0,5 nm a 4,5 nm e γ -CD obtém-se entre 1,5 nm a 6,5 nm. A AgNPs obtidas com a β -CD tem a menor distribuição de tamanho das nanopartículas e 96,9% estão entre 0,5 nm a 3,5 nm, como mostra o histograma Figura 6 B. Este estudo constatou que β -CD é o melhor agente estabilizador para a produção de AgNPs com diâmetros menores, o que foi atribuído à quantidade de unidades de glicose em sua estrutura, enquanto γ -CD é a melhor para obter distribuições de tamanho de nanopartículas mais estreitas.¹⁰⁰

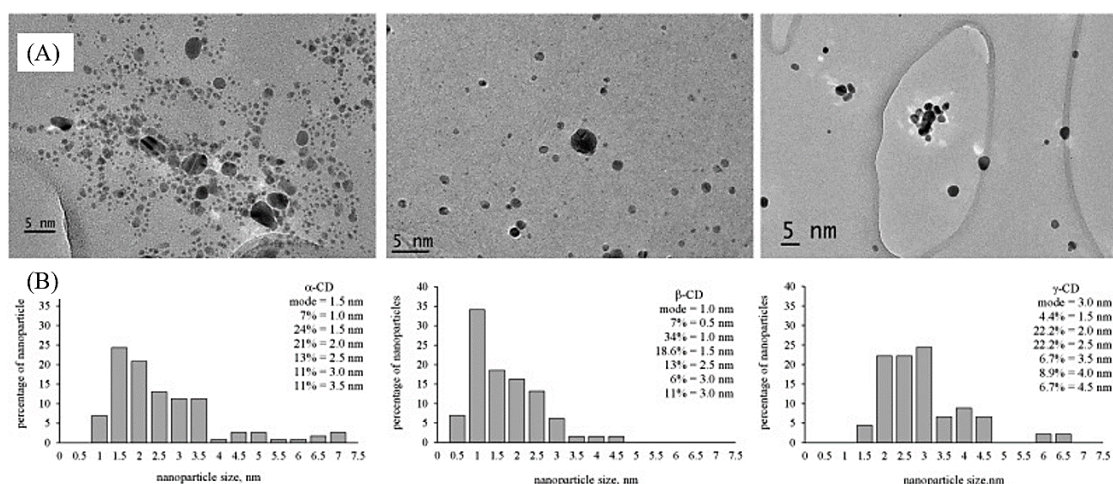


Figura 6. Imagens de MET das AgNPs obtidas com α -, β - e γ -CD, respectivamente (A), histograma das AgNPs obtidas com α -, β - e γ -CD (B). Adaptado de Suárez-Cerda, 2014.

As AgNPs estabilizadas com CDs têm inúmeras aplicações. Uma das quais merece destaque está no desenvolvimento de AgNPs estabilizadas com α -CD como sensor colorimétrico para detecção de pesticidas agrícolas clorpirifós. O trabalho de Sahu e colaboradores,¹⁰¹ apresenta um sensor

simples, eficiente, de alta sensibilidade e seletividade. A detecção dos pesticidas ocorre pela variação da coloração das amostras, a partir da banda RPS, como decorrência da interação das NPs com o pesticida, que é facilmente identificada por espectrofotometria na região do UV-Vis. As amostras com AgNPs/ α -CD (**29**) sem pesticida exibem uma coloração amarelada, já as amostras com pequenas concentrações de pesticida apresentam coloração avermelhada (Figura 7). A banda de RPS passa de 410 nm para 570 nm na presença do pesticida. Com resultados bastante promissores, o sensor apresentou ótimos limite de detecção e limite de quantificação, de 4,0 e 13,0 ngm L⁻¹ respectivamente, em comparação com sensores disponíveis comercialmente. O sensor criado é mais eficiente em um aspecto geral e menos dispendioso.

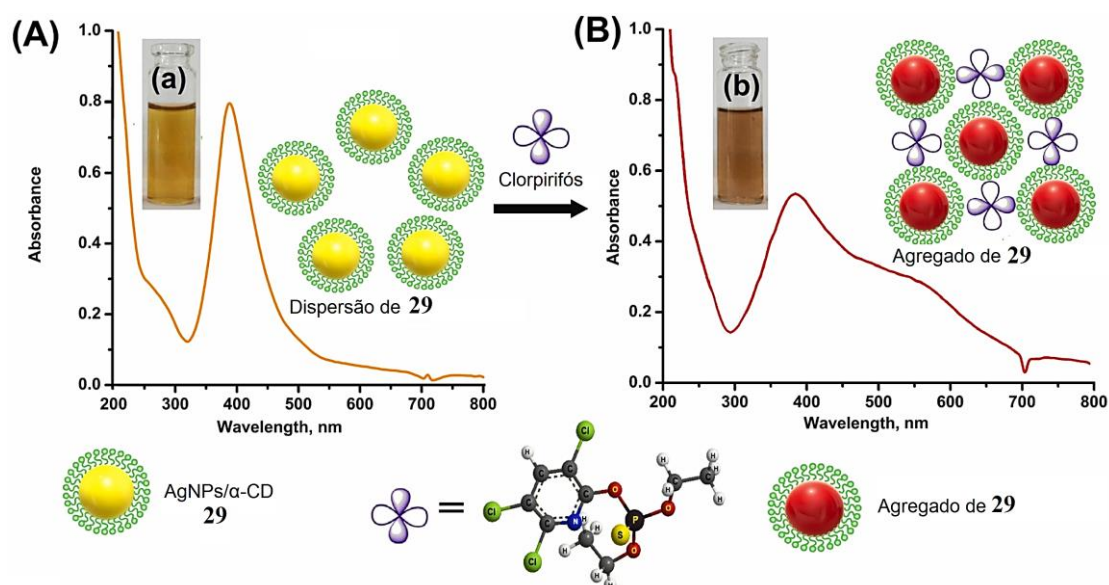
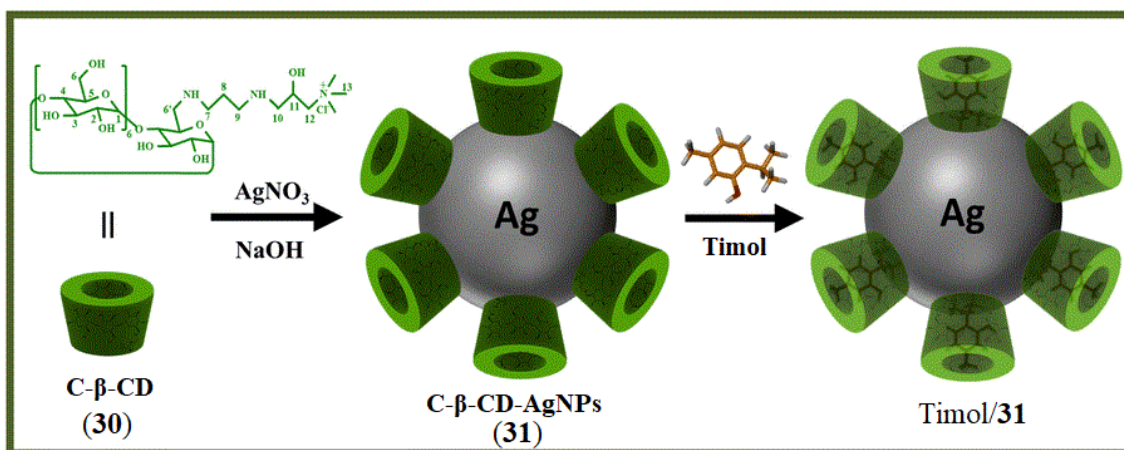


Figura 7. Frascos de vidro contendo uma solução aquosa de **29** monodispersos juntamente com espectros de absorção UV-Vis (A) **29** com clorpirifós mostrando agregação de partículas em solução aquosa juntamente com espectros de absorção UV-Vis (B). Adaptado de Sahu, 2022.

A capacidade de reduzir e estabilizar AgNPs é um dos papéis que as CDs têm mostrado recentemente. Essa propriedade é principalmente focada em CDs modificadas, que normalmente apresentam grupos funcionais nitrogenados e/ou tiolados. Com este foco, o trabalho de Yang e colaboradores,¹⁰² apresenta uma nova β -CD catiônica (C- β -CD) (**30**) contendo um grupo amônio quaternário e um grupo amino, com a capacidade de atuar

com agente redutor e estabilizante para AgNPs. O sistema C- β -CD-AgNPs (**31**) comprovou ser um ótimo candidato no nanocarreamento de fármaco, como o timol, um composto fenólico natural com diversas aplicações biológicas, porém baixa biodisponibilidade. A conexão do fármaco com **31** só foi possível através da formação do complexo de inclusão da β -CD e molécula hidrofóbica (Esquema 12).



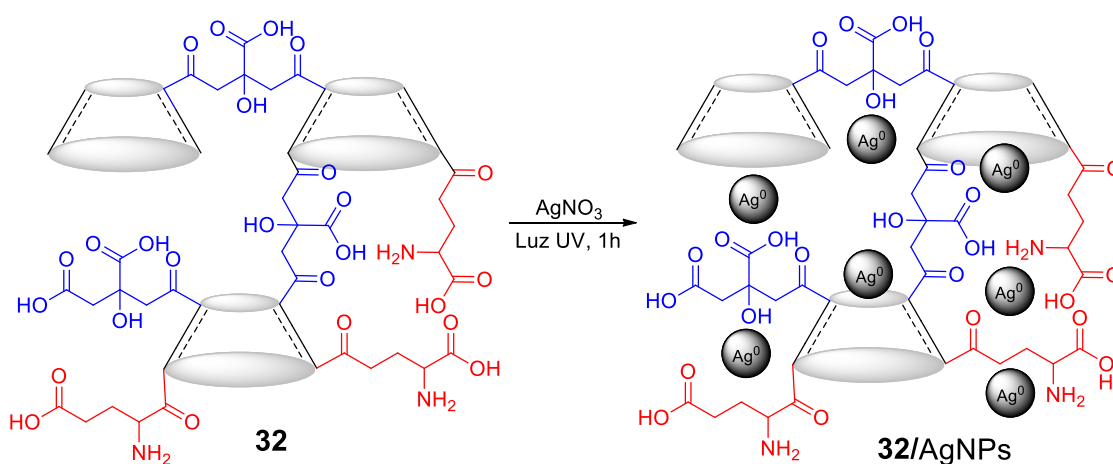
Esquema 12. Representação esquemática para a síntese de **31** e timol/**31**. Adaptado de Yang, 2023.

As AgNPs sintetizadas com **30** apresentaram partículas com diâmetros de 3 nm a 13 nm. A principal contribuição para a redução da prata (Ag⁺ para Ag⁰) está relacionada ao par de elétrons no nitrogênio do grupo amina. Os grupos amônio quaternário carregado positivamente ajudaram positivamente controlando a aglomeração das partículas. Um ponto a ser observado está relacionado à aglomeração das AgNPs após a inclusão do timol ao sistema. As nanopartículas apresentaram variação de 6 nm a 20 nm, podendo existir uma dependência da cavidade da CDs na estabilidade das nanopartículas.

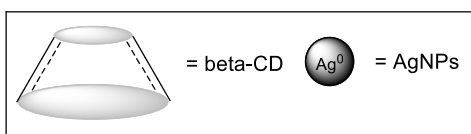
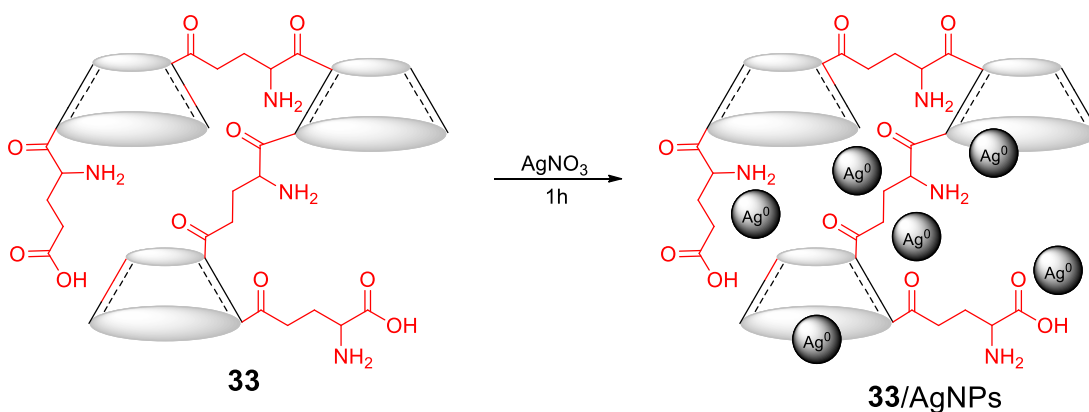
Materiais poliméricos também são excelentes alternativas para a produção de AgNPs, como demonstrado pelo trabalho de Souza colaboradores,¹⁰³ que empregou dois polímeros de β -CD para gerar AgNPs. O primeiro consiste em um polímero de β -CD reticulado com ácido cítrico e posteriormente funcionalizado com um aminoácido (L-ácido glutâmico) (**32**). O polímero foi funcionalizado em duas temperaturas, a 25° C e 65°C, com a finalidade de investigar se a temperatura de reação influenciaria no grau de

funcionalização. As AgNPs foram sintetizadas utilizando como fonte de prata uma solução de nitrato de prata, com incidência de irradiação de luz ultravioleta, como mostra o Esquema 13 A. O segundo polímero consiste de β -CD reticulado com L-ácido glutâmico (**33**). As AgNPs foram obtidas sem a necessidade de incidência de luz ultravioleta, como mostra o Esquema 13 B.

(A)



(B)



Esquema 13. Síntese das AgNPs (A) polímero **32** e (B) polímero **33**. Fonte: Souza, 2018.

Os dois tipos de polímeros de β -CD foram capazes de reduzir e estabilizar AgNPs sem o auxílio de reagentes externos redutores, entretanto os polímeros **32** apresentaram maior tempo de redução das NPs e formação de partículas maiores. Também foi observada a formação de um precipitado cinza, sendo necessário a irradiação de luz ultravioleta para iniciar o processo de

redução das AgNPs e obter NPs com diâmetros menores. Com a incidência da luz UV as AgNPs apresentaram diâmetro médio de 4,8 nm e 3,3 nm para os polímeros sintetizados a 25° C e 65°C, respectivamente. O polímero **33** proporcionou uma melhor capacidade de redução das NPs e obtenção de uma maior população de AgNPs, com diâmetro médio de 2 nm, podendo concluir que o polímero **33** é a melhor opção para síntese de AgNPs com menor tamanho e distribuição de partículas mais estreitas. Um dos fatores que podem ser associados ao melhor controle das NPs é a presença de maior quantidade dos grupos amina no polímero.

Esta seção discutiu várias abordagens de sintetizar AgNPs usando CDs nativas e derivados de CDs. Houve uma tendência no uso de CDs modificadas (funcionalização e/ou polímero) para melhorar o desempenho na produção de AgNPs sem agentes redutores agressivos. Além disso, os sistemas nanométricos provaram ser excelentes opções de nanocarreadores de fármacos e sensores colorimétricos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar derivados de β -CD esterificada com ácido tioglicólico e ácido tioglicólico metilado para aplicar como ligantes em um novo catalisador de paládio nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura e sintetizar nanopartículas de prata com os derivados de β -CD em água, sem o auxílio de agentes externos.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar derivados de β -CD esterificada com ácido tioglicólico (**34a**) e ácido tioglicólico metilado (**34b**) em diferentes razões molares (1:1, 1:3 e 1:7) em uma nova rota de síntese obtendo os derivados **35a-c** e **36a-c**;
- Caracterizar os derivados/ligantes **35a-c** e **36a-c** pelas técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (IVTF), espectroscopia de ressonância magnética de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C), análise termogravimétrica (TG), microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de massas de alta resolução (MSAR), e difração de raios-X (DR-X);
- Sintetizar o catalisador com cloreto de paládio e os ligantes **35a-c** e **36a** em água;
- Caracterizar o catalisador pelas técnicas de IVTF, RMN de ^1H e de ^{13}C , TG, DRX, MEV e microscopia eletrônica de transmissão (MET);
- Otimizar o catalisador, com diferentes ligantes (**35a-c** e **36a**), tempo de reação, temperatura de reação, proporção de ligantes e concentração do paládio;
- Aplicar o catalisador otimizado em diferentes ácidos borônicos e haletos de arilas;
- Caracterizar os produtos de acoplamento por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e temperatura de fusão (T.F.);
- Estudar a reciclagem do catalisador;

- Utilizar o catalisador no acoplamento do ácido fenilborônico na crisina bimetilada iodada e crisina debenzilada iodada;
- Estudar a atividade do catalisador nos diferentes derivados de crisina;
- Caracterizar o produto de acoplamento do derivado de crisina com o ácido fenilborônico por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C ;
- Sintetizar nanopartículas de prata com os derivados **35a-c** e **36a-c** e;
- Caracterizar as nanopartículas de prata por reflectância na região do UV-Vis e MET.

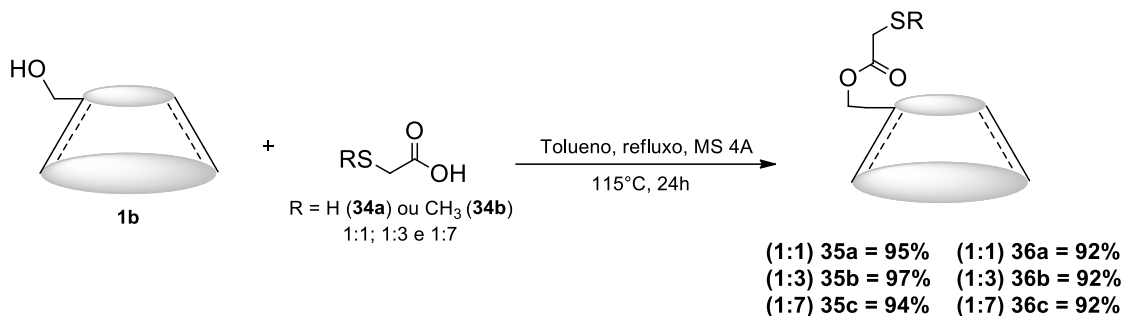
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Derivados tiolados de β -CD

3.1.1 Síntese dos derivados: β -CD esterificada com ácido tioglicólico e ácido tioglicólico metilado

A obtenção dos derivados de β -CD com ácido tioglicólicos deu-se por um método no qual não há formação de subprodutos de reação ou adição de reagentes extras, além da β -CD e ácidos tioglicólicos, resultando em uma abordagem simples e econômica.¹⁰⁵

A reação de esterificação de ácido tioglicólico com grupos hidroxílicos em tolueno sem adição de intermediários foi relatada pela primeira vez por Bourgeat-Lami,¹⁰⁵ utilizando óxido de polietileno para obter polímero com terminações tioladas. No entanto, esta rota de esterificação não havia sido testada para CDs. A partir da inspiração pela simplicidade da reação, foi testada a reação com **1b** e **34a** em três diferentes razões molares, em sistemas distintos como mostra o Esquema 14.



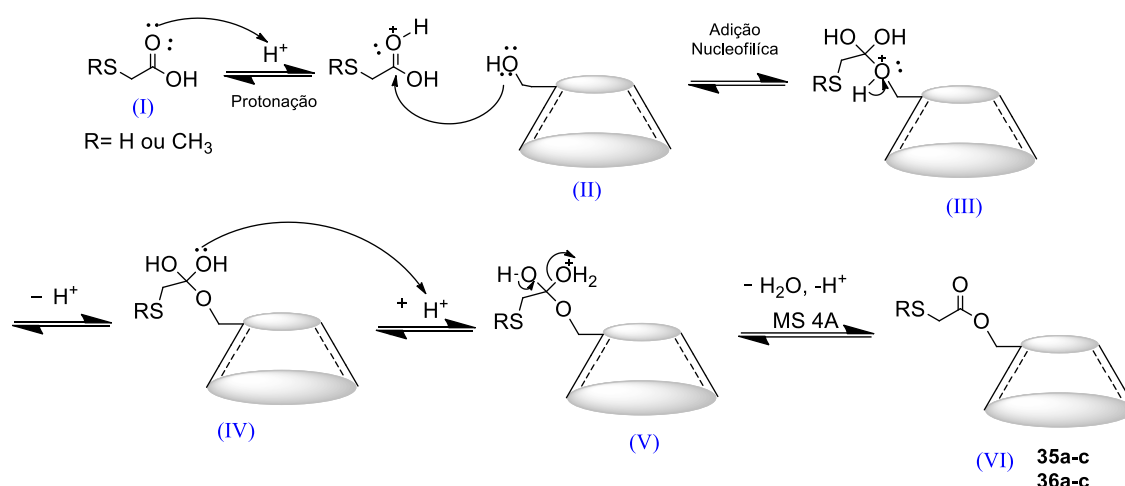
Esquema 14. Síntese dos derivados **35a-c** e **36a-c**.

Foram obtidos seis diferentes derivados de β -CD (**35a-c** e **36a-c**), que podem ser divididos em dois blocos. O primeiro bloco é constituído pelos derivados sintetizados com o ácido tioglicólico (**35a**, **35b** e **35c**), nas razões molares 1:1, 1:3 e 1:7 de β -CD para ácido. Com rendimentos de 95% para o derivado **35a**, 97% para o derivado **35b** e 94% para o derivado **35c**. Os produtos foram purificados em um método simples, lavados com acetona gelada, centrifugados e secos em estufa a 60°C por 2 horas.

Para estudar o efeito dos ligantes na atividade do catalisador, o ácido tioglicólico foi modificado em um procedimento de metilação para a introdução

de uma terminação $-S-CH_3$. Foi sintetizado o ácido tioglicólico metilado **34b**, via metodologia com iodeto de metila com rendimento de 63%. A rota de esterificação relatada acima para **34a** foi usada para esterificar o **34b** com **1b**, Esquema 14. Obtendo o segundo bloco de derivados de β -CD com o ácido tioglicólico metilado. Os três derivados **36a**, **36b** e **36c**, nas razões molares de 1:1, 1:3 e 1:7 de **1b** e **34b**, com rendimentos de 92% para todos os derivados.

Um mecanismo foi proposto para os derivados de β -CD com os ácidos tioglicólicos. A reação ocorre por um mecanismo já conhecido de reações de esterificação, a reação de esterificação de Fischer–Speier. Porém, diferente da reação clássica em que é adicionado o catalisador, para esta o catalisador ácido (H^+) provem do próprio reagente, o ácido tioglicólico, para iniciar a reação.



Esquema 15. Mecanismo proposto para a esterificação do **34a** ou **34b** com **1b**.

Na primeira etapa do mecanismo ocorre a protonação da carbonila do ácido carboxílico (I), tornando o carbono mais reativo ao ataque dos pares de elétrons da hidroxila provida da β -CD. Em seguida ocorre o ataque nucleofílico da hidroxila a carbonila (II), formando o intermediário tetraédrico (III). Quando o intermediário tetraédrico é formado ocorre a saída de um H^+ oriundo do oxigênio protonado. Na etapa seguinte ocorre uma nova protonação do oxigênio de um dos grupos hidroxila provido do ácido tioglicólico (IV) e a formação da água, que é um bom grupo abandonador e conseqüentemente sua eliminação (V). Por fim, ocorre a formação dos derivados **35a-c** e **36a-c**

(VI). A presença da peneira molecular (MS 4A) auxilia na remoção da água e o deslocamento do equilíbrio da reação para formação do produto.^{106,107}

3.1.2 Caracterização dos derivados de β -CD

Espectro de infravermelho com transformada de Fourier (IVFT)

A identificação e caracterização dos derivados de β -CD foram realizadas por espectroscopia na região do infravermelho em pastilhas de KBr. Em todos os espectros a transmitância foi expressa em unidades arbitrárias (u.a.) e representada graficamente como uma função do número de onda (cm^{-1}). A Figura 8 mostra os derivados sintetizados com **34a** em diferentes razões molares (1:1, 1:3 e 1:7) e os reagentes de partida **1b** e **34a**.

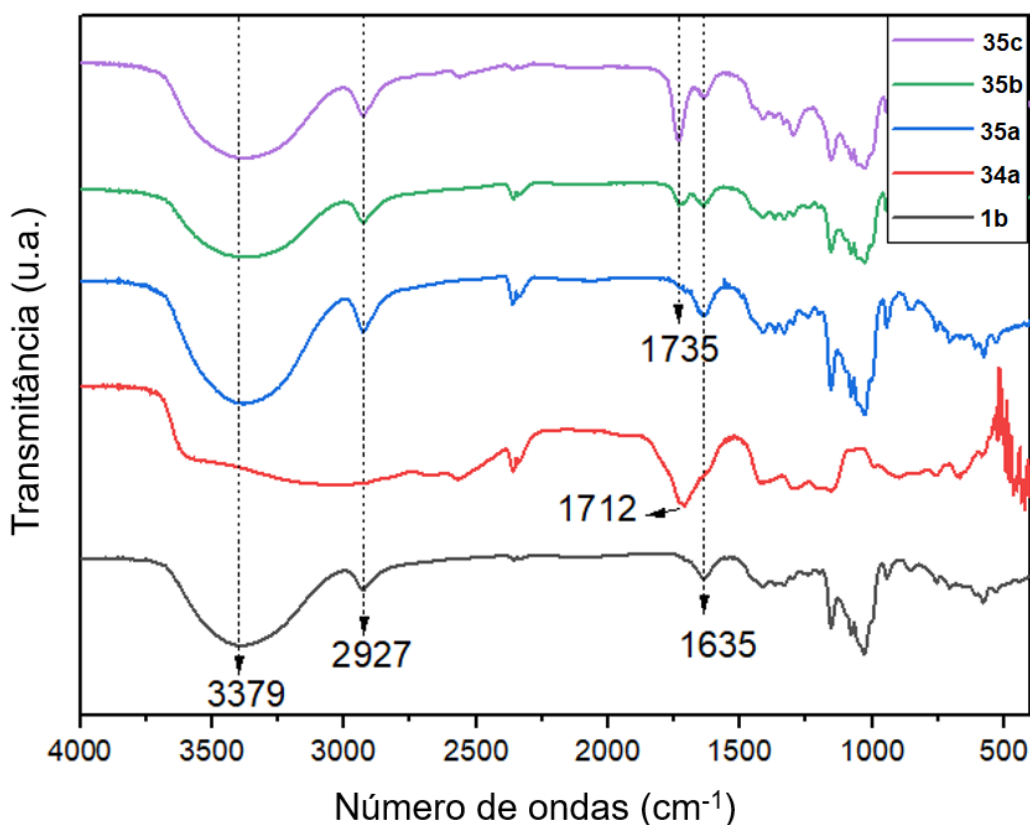


Figura 8. Espectro de infravermelho da **1b**, **34a** e derivados **35a-c**.

Para auxiliar no entendimento dos espectros dos derivados de β -CD e fornecer informações sobre sua obtenção, os espectros dos reagentes de partida são mostrados na Figura 8. No espectro de **1b**, podem ser observadas bandas características da molécula de β -CD. Uma banda larga e intensa com o sinal centrado em 3379 cm^{-1} é referente ao grupo hidroxila ($-\text{OH}$). O sinal em

2927 cm^{-1} é atribuído a vibração assimétrica do estiramento do grupo $-\text{CH}$. Em 1635 cm^{-1} , observa-se um sinal associado a deformação axial da hidroxila.^{108,109}

No espectro de **34a** referente ao ácido tioglicólico é observado um sinal em 1712 cm^{-1} relacionado ao grupo de vibração da carbonila $-\text{C}=\text{O}$ do ácido carboxílico. O deslocamento desse sinal para frequências mais altas é um indicativo da formação do produto de esterificação. Não é possível observar os estiramentos referentes ao grupo tiol $-\text{SH}$, devido a sua baixa intensidade, mesmo em compostos puros.^{110,111}

Nos espectros dos derivados **35a-c** podem ser observadas bandas características de **1b** em 3379 cm^{-1} e 2927 cm^{-1} , indicando a integridade molecular de β -ciclodextrina após a síntese e purificação. O sinal em 1732 cm^{-1} é atribuído a vibrações de alongamento do grupo $-\text{C}=\text{O}$, contido na ligação de éster. O aparecimento desta banda indica que o composto **34a** está ligado com sucesso à molécula de **1b**. Também é observado um aumento da intensidade dessa banda, associado ao acréscimo de unidades de **34a** na molécula de β -ciclodextrina.^{104,112}

No espectro da Figura 9, podem ser observadas bandas características do ácido 2-metiltioacético **34b**. A região de 3600-2500 cm^{-1} , é atribuída ao grupo de vibração $-\text{OH}$ pertencente ao fragmento $-\text{COOH}$ e a presença de moléculas de água adsorvidas. Um sinal discreto em 2927 cm^{-1} , referente ao grupo $-\text{CH}$ do fragmento da ligação da metila, era para ser observado, porém esse sinal foi sobreposto pelos sinais das hidroxilas.^{113,114} O sinal em 1712 cm^{-1} é atribuído ao grupo $-\text{C}=\text{O}$. A confirmação da metilação de **34b** foi realizada por RMN ^{13}C .^{109,113}

Os espectros dos derivados **36a**, **36b** e **36c** esterificados com o **34b**, nas razões molares de 1:1, 1:3 e 1:7, respectivamente, são apresentados na Figura 9. Nos espectros são observadas bandas características da **1b**, indicando a integridade molecular após as etapas de síntese, com sinais em 3379 cm^{-1} atribuída ao grupo da hidroxila e em 2927 cm^{-1} referente ao grupamento $-\text{CH}$. O sinal em 1732 cm^{-1} é atribuído a carbonila ($-\text{C}=\text{O}$) da ligação de éster. A presença deste sinal é associada a esterificação de **1b** com o **34b**.¹⁰⁴ O aumento da intensidade da banda de éster também é observado nos espectros

dos derivados **36a-c**. O aumento da intensidade da banda está associado ao acréscimo das unidades de **34b**.

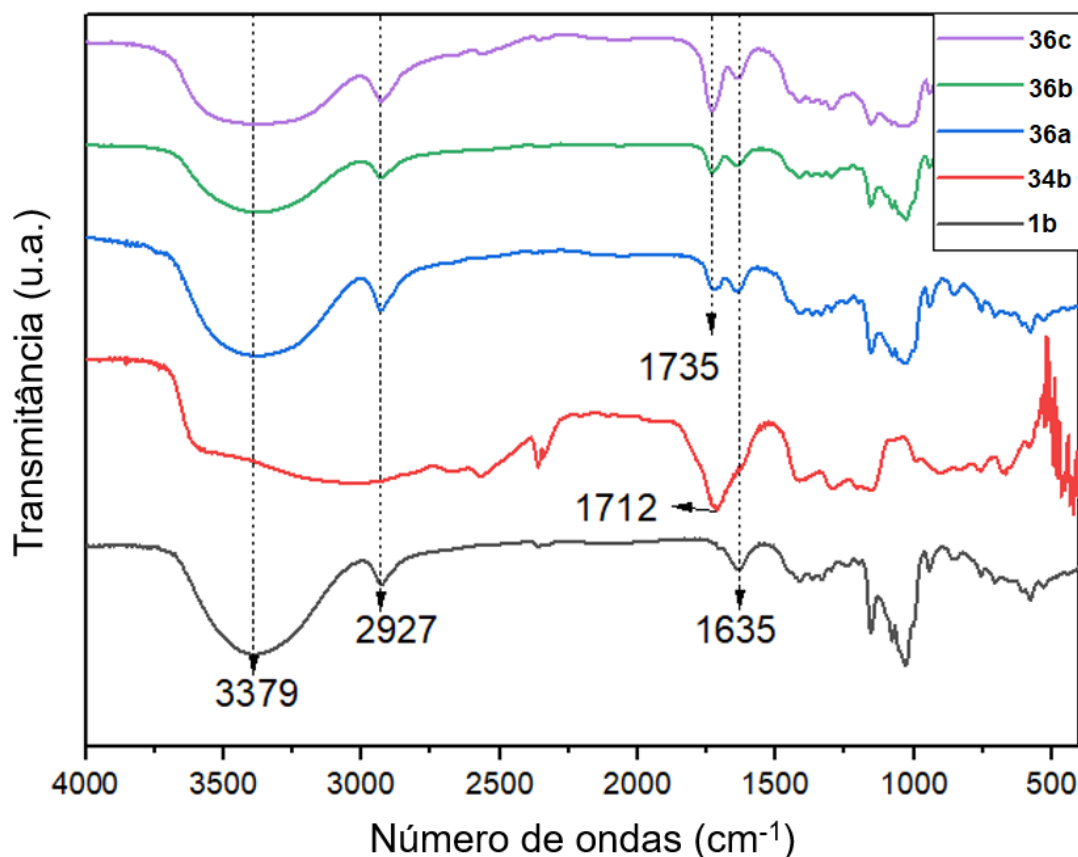


Figura 9. Espectro de infravermelho da **1b**, **34b** e derivados **36a-c**.

A técnica de IVFT proporciona o indicativo da formação dos derivados de β -CD, entretanto, existe a necessidade de outras técnicas complementares para a comprovação da formação dos derivados **35a-c** e **36a-c**. Para essa comprovação foram realizadas as análises de RMN de ^1H e ^{13}C como também a análise de massa de alta resolução dos derivados **35a** e **36a**.

Espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN de ^1H e de ^{13}C)

A técnica de espectroscopia de ressonância magnética de ^1H e de ^{13}C permite determinar a estrutura dos derivados de β -CD e confirmação da formação. A β -CD exibe um espectro de RMN de ^1H complexo, apresentado na Figura 10. Nos sinais relacionados aos prótons de H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6a,b são encontrados multipletos na região entre 3,20 a 3,80 ppm, uma região de difícil definição devido à ligações glicosídicas e suas conformações. Na Tabela

2 são atribuídos os valores dos sinais dos prótons da β -CD.¹¹⁵ Como as hidroxilas são os locais mais reativos, onde ocorre a modificação na molécula, os sinais relacionados as hidroxilas são os mais cruciais. A partir deles pode-se detectar a formação dos derivados. Existem sinais bem definidos em 5,71 ppm, 5,67 ppm e 4,45 ppm referentes a OH-2, OH -3 e OH-6, respectivamente. A hidroxila da posição OH-6 é a mais reativa, há uma alta probabilidade de modificação neste local. Uma redução na intensidade do sinal ou o seu desaparecimento indica que um grupo funcional diferente do hidrogênio foi adicionado. Infelizmente, a multiplicidade dos sinais das hidroxilas não é visível nesses espectros por não estar acima de 400 MHz .^{31,115}

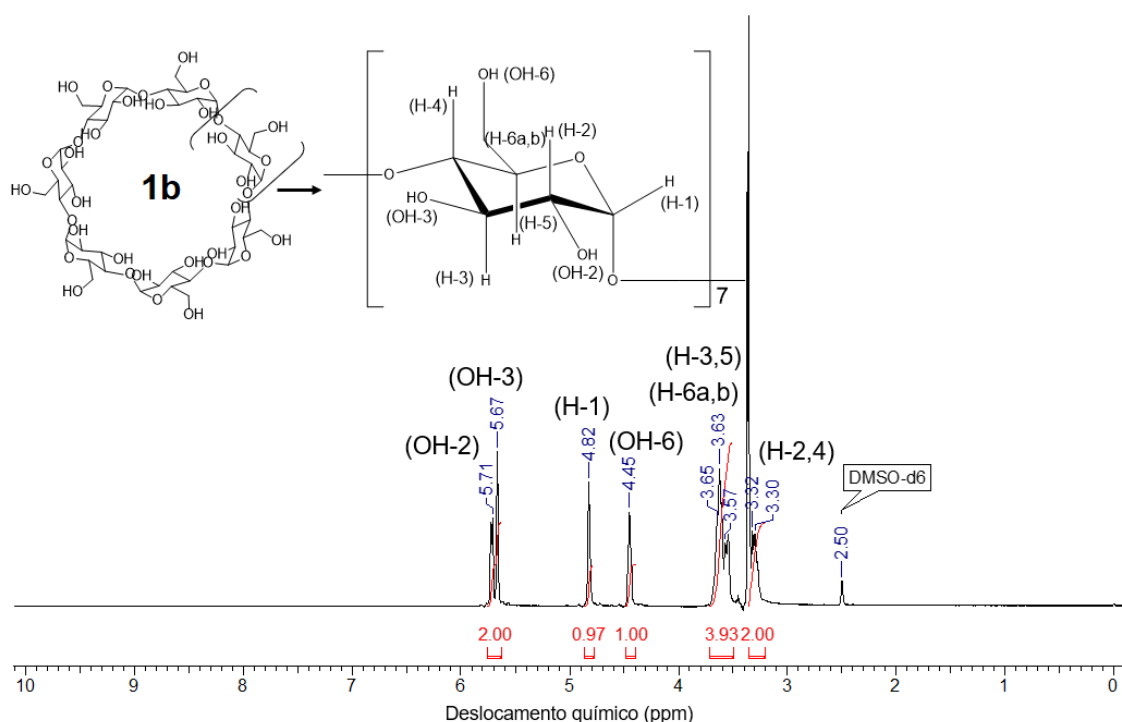


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de **1b** (400 MHz, DMSO- d_6).

No espectro de RMN de ^{13}C de **1b**, Figura 11, são encontrados os seis sinais referentes aos carbonos da molécula. Pode ser observado duplicidade nos sinais de carbono, devido a correlação com valores distintos de ângulos diedros da ligação glicosídica $\alpha(1\rightarrow4)$ para os carbonos C-1 e C-4, e com ângulos de torção que descrevem a orientação dos grupos hidroxila.^{116,117} Os carbonos referentes as ligações glicosídicas C-1 e C-4 apresentam sinais em 102,97 ppm e 81,07 ppm respectivamente. Os sinais em 73,29 ppm, 72,58 ppm

e 71,54 ppm são atribuídos para os carbonos C-3, C-5 e C-2, respectivamente. Para o carbono C-6 é observado o sinal em 60,12 ppm.

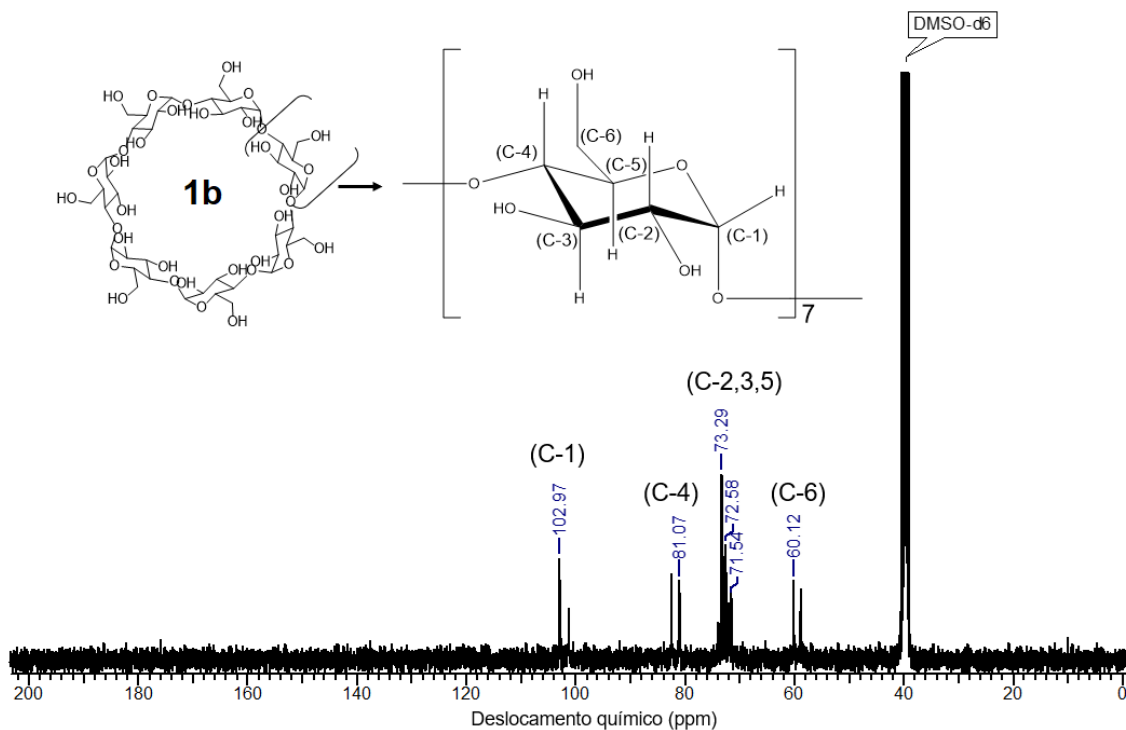


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C de **1b** (100 MHz, DMSO- d_6).

Tabela 2. Deslocamento químico de RMN de ^1H de **1b** e **35a-c**.

	Deslocamento químico (ppm)			
	1b ¹¹⁵	35a ^{104,111}	35b ^{104,111}	35c ^{104,111}
H-1	4,82	4,82	4,83	4,83
H-2	3,30-3,32	3,29-3,37	3,29-3,37	3,28-3,37
H-3	3,57-3,65	3,57-3,65	3,54-3,65	3,56-3,65
H-4	3,30-3,32	3,29-3,37	3,29-3,37	3,28-3,37
H-5	3,57	3,57	3,54	3,56
H-6a,b	3,57-3,65	3,57-3,65	3,54-3,65	3,28-3,65
H-8a,b	-	3,29-3,65	3,29-3,65	3,28-3,37
H-9	-	2,08	2,08	2,08
OH-2	5,71	5,70	5,69	-
OH-3	5,67	5,70	5,69	-
OH-6	4,45	4,43	4,44	-

Através do uso de espectroscopia de RMN ^1H e de ^{13}C , todos os derivados foram identificados. O perfil dos espectros dos derivados **35a-c** apresentam sinais semelhantes, uma vez que a modificação está apenas na proporção de **34a** esterificada com **1b**. Os espectros de RMN de ^1H dos derivados **35a-c** são apresentados nas Figuras 12, 13 e 14. É possível observar um sinal em 2,08 ppm de baixa intensidade atribuído ao próton H-9, pertencente ao grupo tiol de **34a**. A região entre 3.29-3.65 ppm de complexa definição é associada aos prótons H-8a,b (grupo $-\text{CH}_2-$).^{104,111} Os demais sinais são referentes a molécula de **1b**. Os sinais dos prótons dos derivados e suas atribuições são dadas na Tabela 2. Infelizmente o espectro de RMN de ^1H dos derivados de CD não apresentam boa definição de sinais e quanto maior o grau de modificação, menor a definição dos picos. Esse comportamento pode ser observado tanto nos espectros dos derivados **35a-c** e como nos espectros dos derivados **36a-c**.

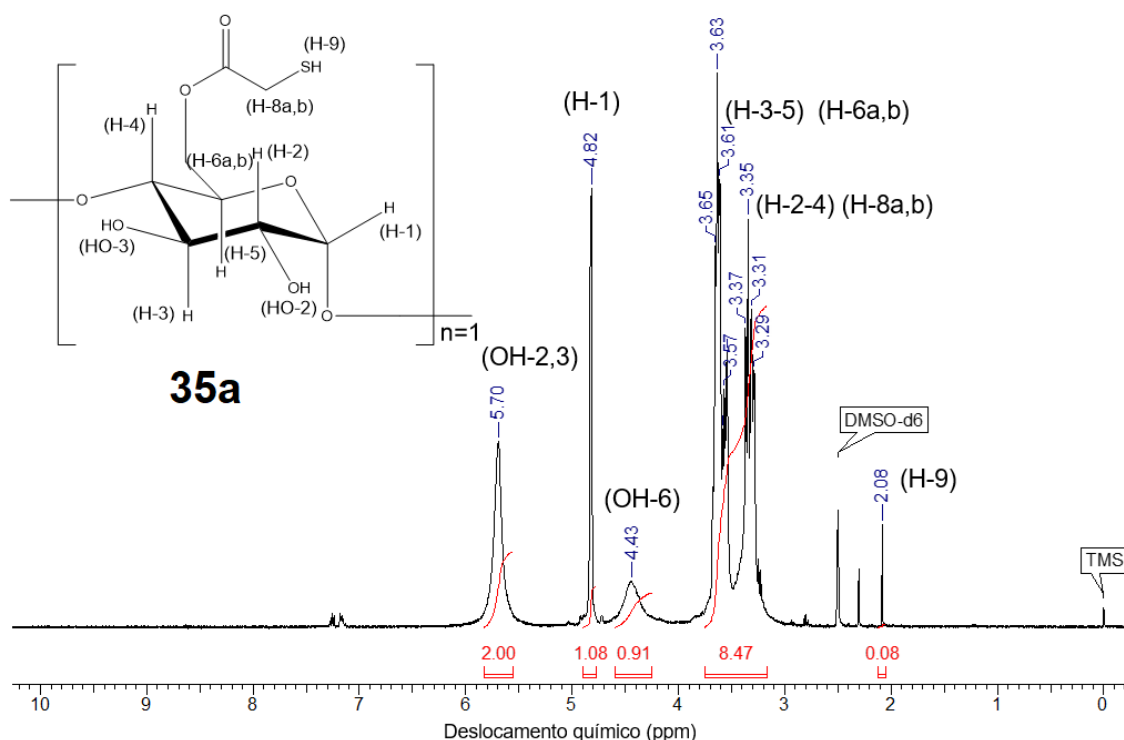


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do derivado **35a** (400 MHz, DMSO-d₆).

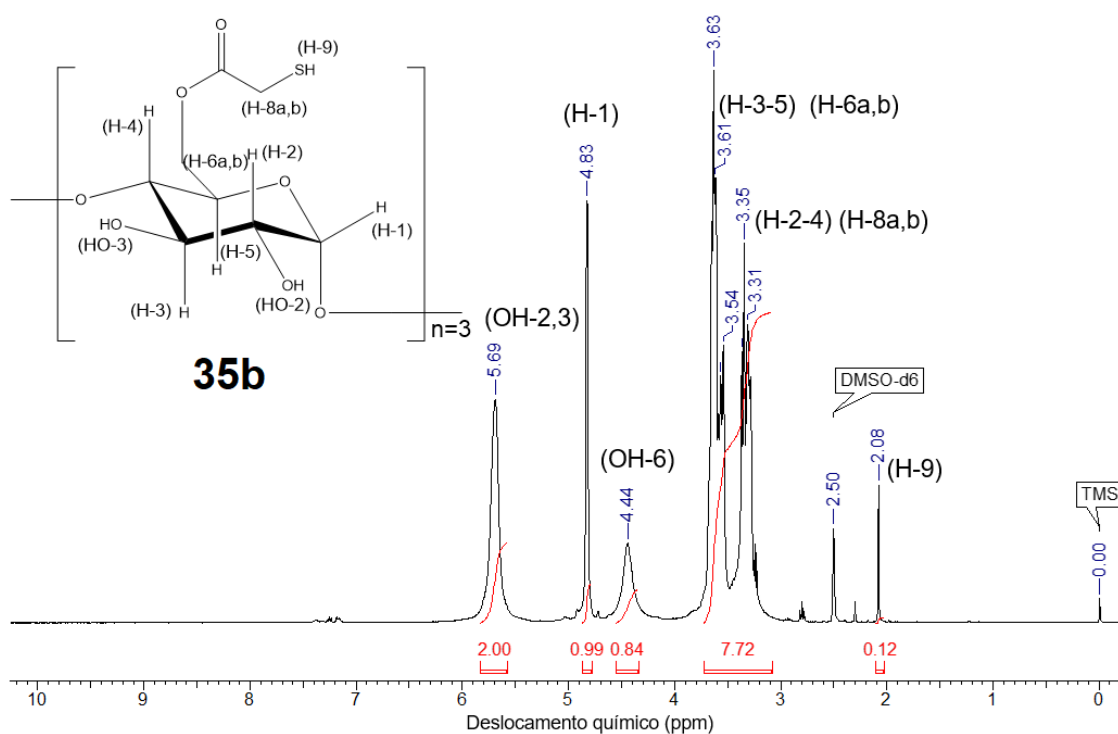


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do derivado **35b** (400 MHz, DMSO- d_6).

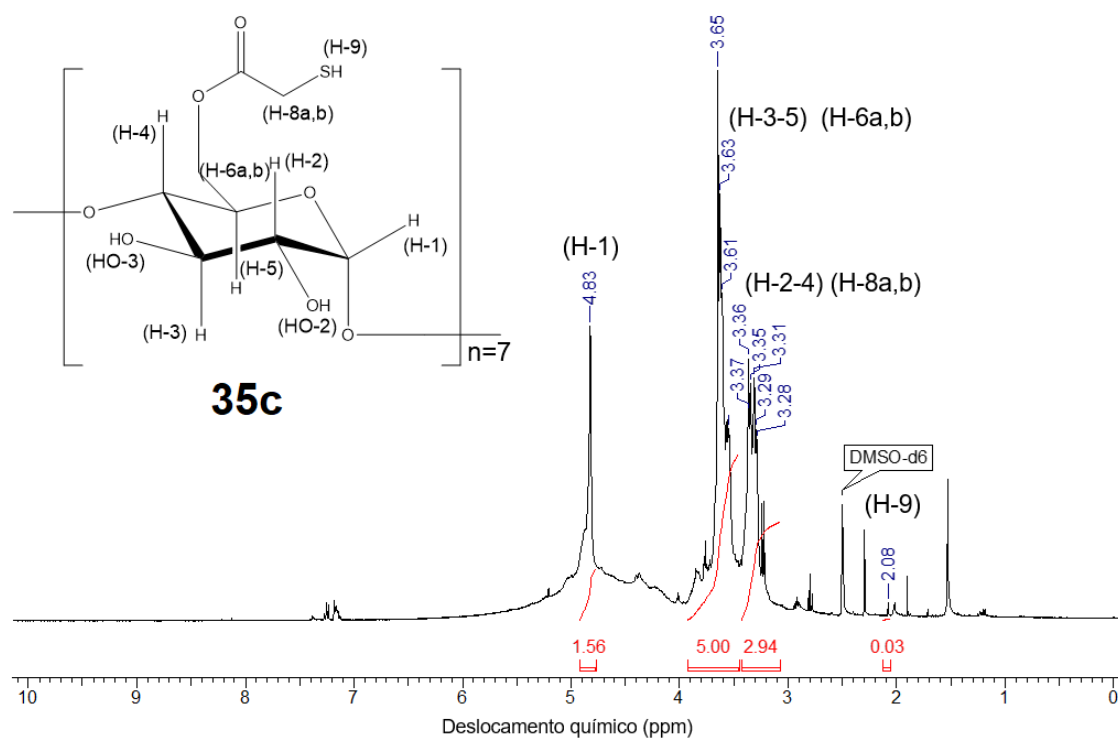


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do derivado **35c** (400 MHz, DMSO- d_6).

O sinal mais relevante nos espectros dos derivados **35a-c** está em 4,43 ppm, que é atribuído às hidroxilas na posição C-6, onde há maior probabilidade de modificação na β -CD e conseqüentemente a formação dos derivados por

reação de esterificação. No espectro do derivado **35a**, observa-se uma pequena diminuição na intensidade desse sinal (Figura 12), indicando que os grupos hidroxila foram parcialmente substituídos pela molécula de **34a**. No espectro de **35b** a diminuição da intensidade do sinal já é mais acentuada (Figura 13) e para o espectro do derivado **35c** ocorre o desaparecimento do sinal (Figura 14). Esta correlação é possível porque o derivado **35c** é composto pela substituição completa das hidroxilas de **1b** esterificada com **34a**.

Os espectros de RMN de ^{13}C foram essenciais para a determinação dos derivados. Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **35a-c** (Figuras 15, 16 e 17) apresentam dois sinais nas regiões de 30,81 a 32,34 ppm e 169,90 a 171,96 ppm que são atribuídos aos carbonos C-8 e C-7 dos grupo $-\text{CH}_2\text{-SH}$ e $\text{C}=\text{O}$ da carbonila de éster. Estes sinais confirmam a obtenção dos derivados, ou seja, o composto **34a** está quimicamente ligado a estrutura de **1b**, os demais sinais de carbono são referentes a molécula de **1b**. Na Tabela 3 são apresentadas todas as atribuições dos sinais de carbono dos derivados **35a-c** e **1b**.

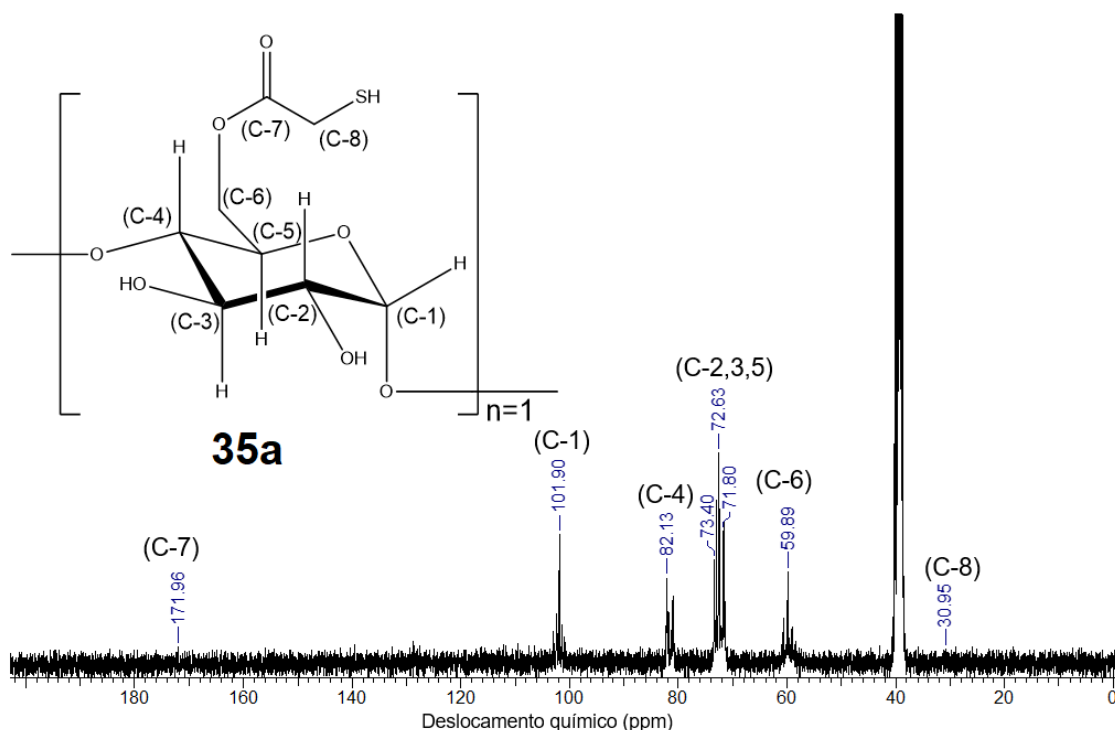


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **35a** (100 MHz, DMSO-d₆).

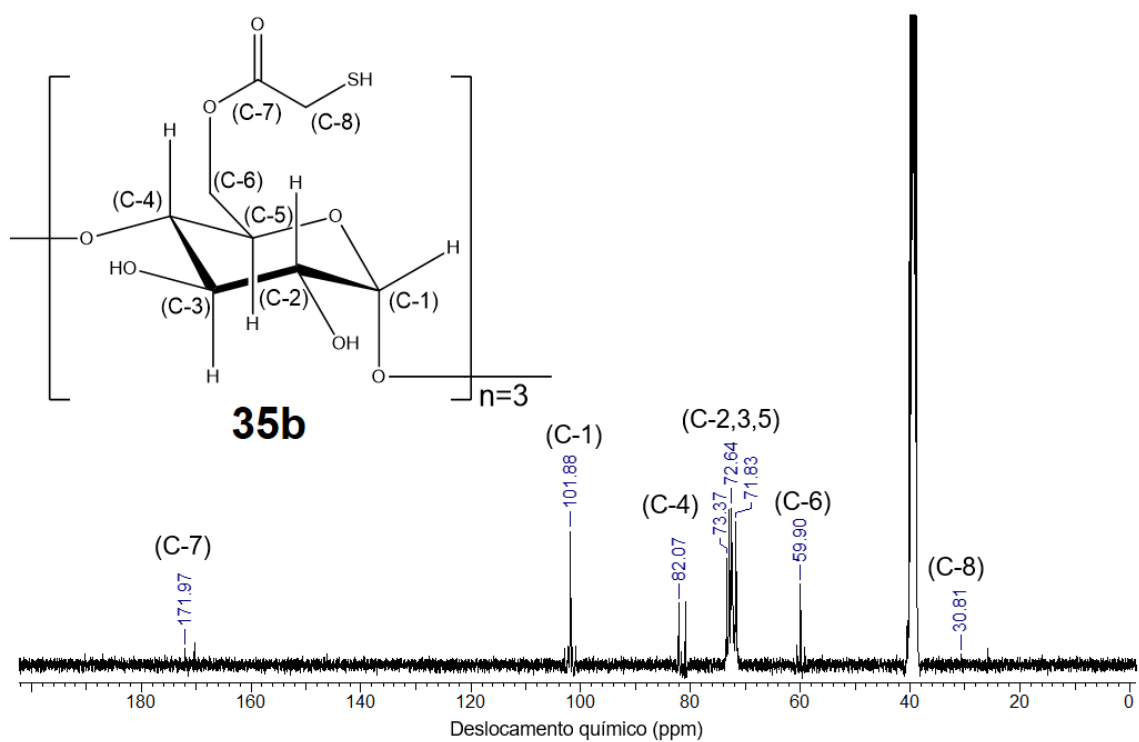


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de **35b** (100 MHz, DMSO-d₆).

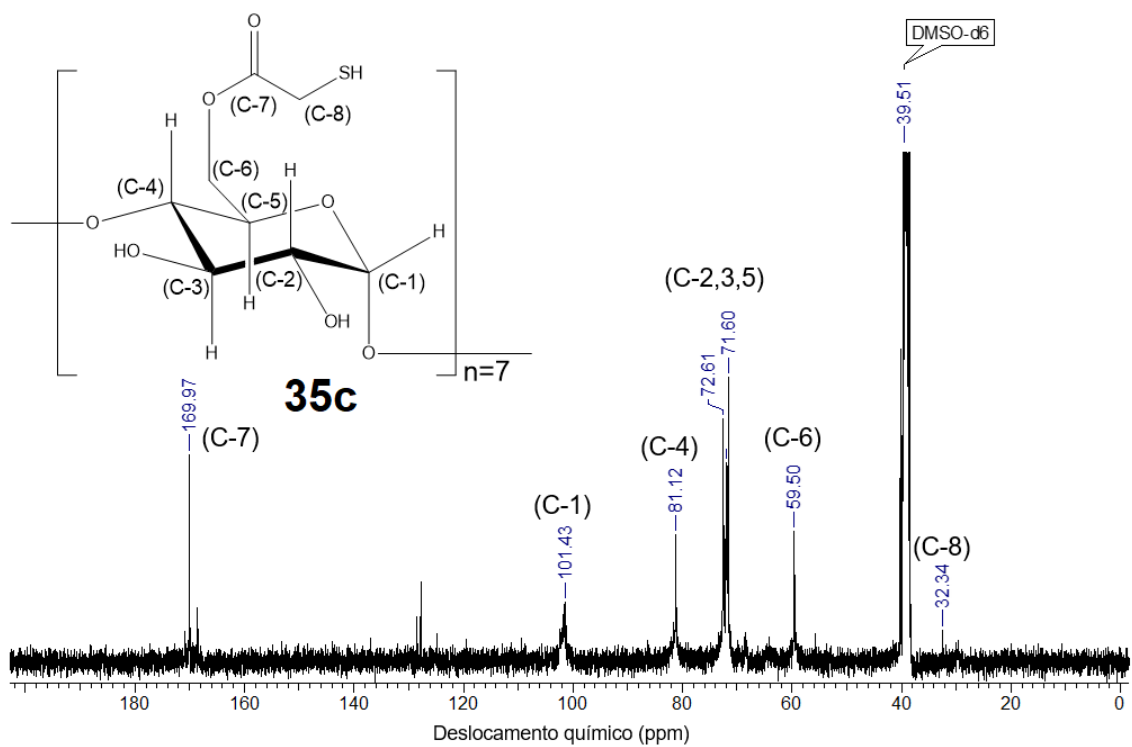


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C de **35c** (100 MHz, DMSO-d₆).

Tabela 3. Deslocamento químico de ^{13}C RMN de **1b** e **35a-b**.

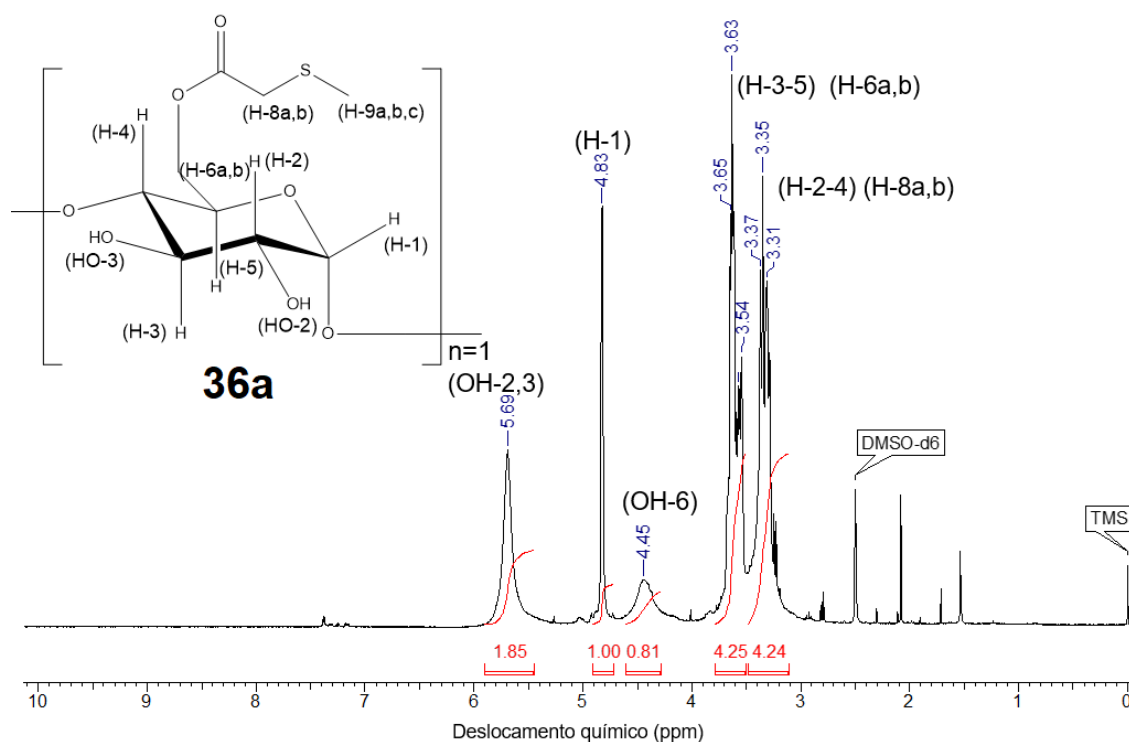
Deslocamento químico (ppm)				
	1b ¹¹⁵	35a	35b	35c
C-1	102,92	101,90	101,88	101,43
C-2	73,29	73,40	73,37	72,61
C-3	72,58	72,63	72,64	71,97
C-4	81,07	82,13	82,07	81,12
C-5	71,54	71,80	71,83	71,60
C-6	60,12	59,89	59,90	59,50
C-7	-	171,96	171,97	169,9
C-8	-	30,95	30,81	32,34

Os espectros de RMN de ^1H dos derivados **36a-c** são apresentados nas Figuras 18, 19 e 20. Podem ser observados sinais na região entre 3,28-3,65 ppm associados ao prótons H-8a,b (grupo $-\text{CH}_2-$). Entretanto, não foi possível observar os sinais referentes aos prótons H-9a,b,c do grupo metil. Era esperado um tripleto com integração para três hidrogênios com sinal na região de 1,5 a 2,0 ppm.¹¹¹ Como a resolução dos espectros para derivados de β -CD é limitada, suas multiplicidades não são observadas. Os demais sinais são atribuídos ao esqueleto da glicose da β -CD. Na Tabela 4, são apresentados todos os sinais e suas atribuições.

O sinal em 4,43 ppm é atribuído as hidroxilas na posição OH-6. Uma pequena redução na intensidade desse sinal no espectro de RMN de ^1H do derivado **36a** é observada, Figura 18, sugerindo que os grupos hidroxila sofreram substituição parcial. A diminuição do sinal é observada à medida que mais unidades de **34b** são ligadas quimicamente a β -CD, como pode ser observado para o derivado **36b**, Figura 19, até seu desaparecimento, de acordo com o espectro de ^1H RMN do derivado **36c**, Figura 20.

Tabela 4. Deslocamento químico de RMN de ^1H de **1b** e **36a-c**.

Deslocamento químico (ppm)				
	1b ¹¹⁵	36a ^{104,111}	36b ^{104,111}	36c ^{104,111}
H-1	4,82	4,83	4,82	4,82
H-2	3,30-3,32	3,31-3,37	3,28-3,35	3,31-3,35
H-3	3,57-3,65	3,54-3,65	3,54-3,65	3,54-3,65
H-4	3,30-3,32	3,31-3,35	3,28-3,37	3,31-3,35
H-5	3,57	3,54-3,65	3,54-3,65	3,54-3,65
H-6a,b	3,57-3,65	3,54-3,65	3,54-3,64	3,54-3,65
H-8a,b	-	3,31-3,65	3,28-3,65	3,31-3,65
H-9a,b,c	-	-	-	-
OH-2	5,71	5,69	5,69	5,69
OH-3	5,67	5,69	5,69	5,69
OH-6	4,45	4,45	4,43	-

Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de **36a** (400 MHz, DMSO- d_6).

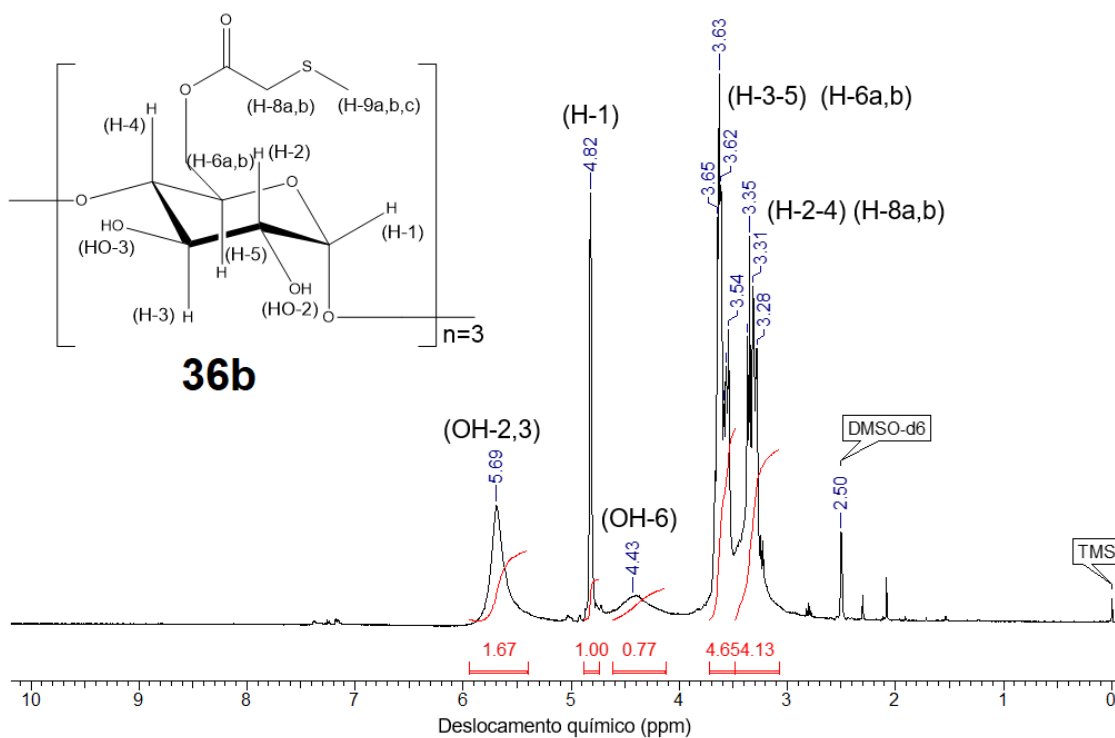


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de **36b** (400 MHz, DMSO- d_6).

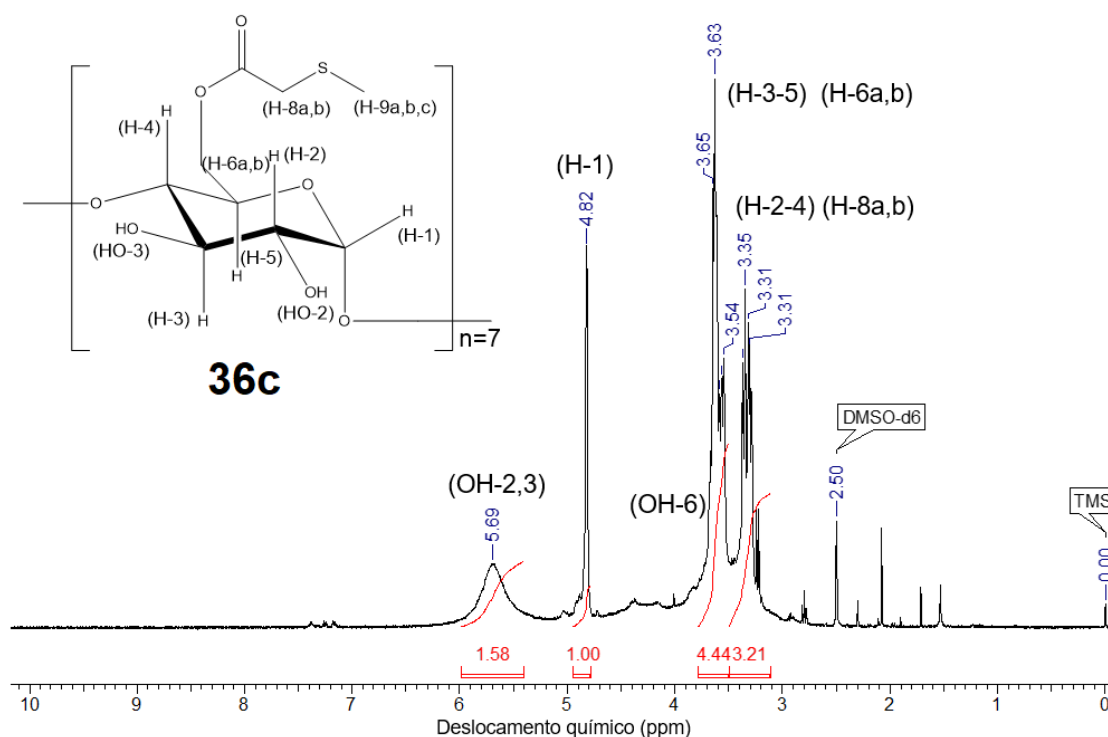


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de **36c** (400 MHz, DMSO- d_6).

Nos espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **36a-c** (Figuras 21, 22 e 23) há o aparecimento de um sinal em 32,81 a 32,87 ppm referente ao carbono do grupo metila na posição C-9. Esse sinal confirma a metilação do ácido

tioglicólico como também que ele faz parte da estrutura dos derivados **36a-c**. Em seguida é observado o sinal do grupo $-CH_2-$ em 30,81 ppm. O sinal na região de 170,39 a 171,06 ppm é atribuído à carbonila de éster. Na faixa de 59,92 a 101,98 ppm são encontrados os sinais referentes aos carbonos na estrutura de **1b**. Na Tabela 5, são apresentados os sinais e suas atribuições dos derivados **36a-c**.

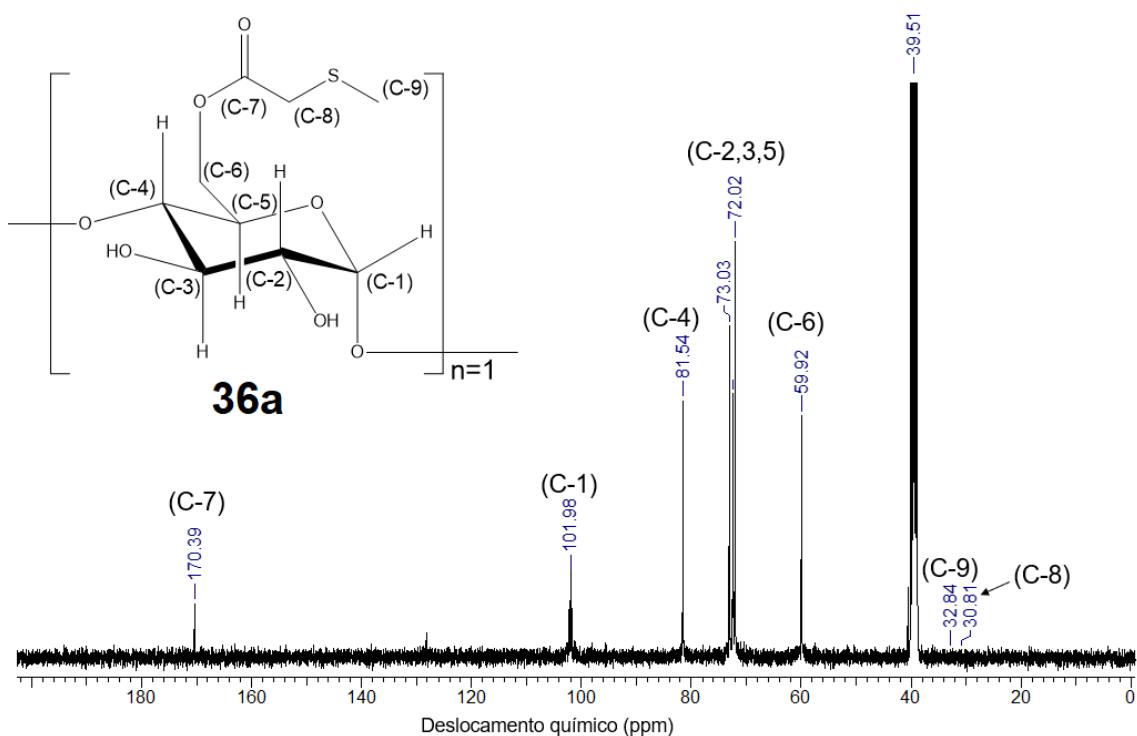


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **36a** (100 MHz, DMSO-d6).

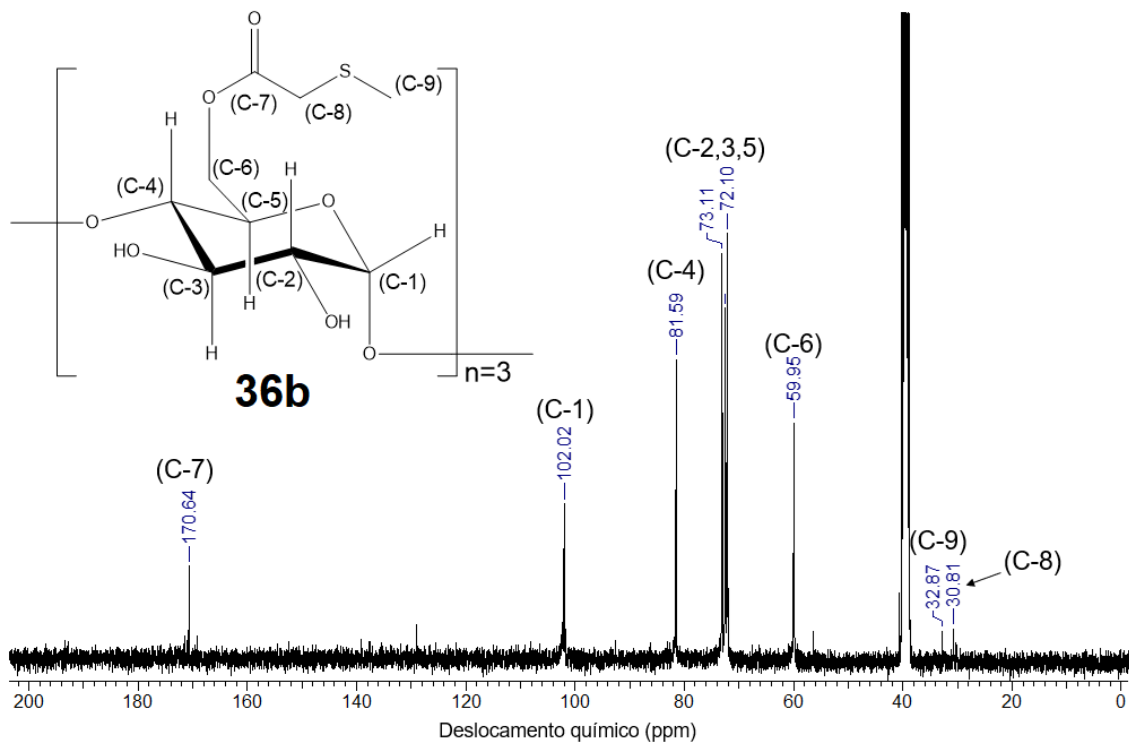


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **36b** (100 MHz, DMSO-d₆).

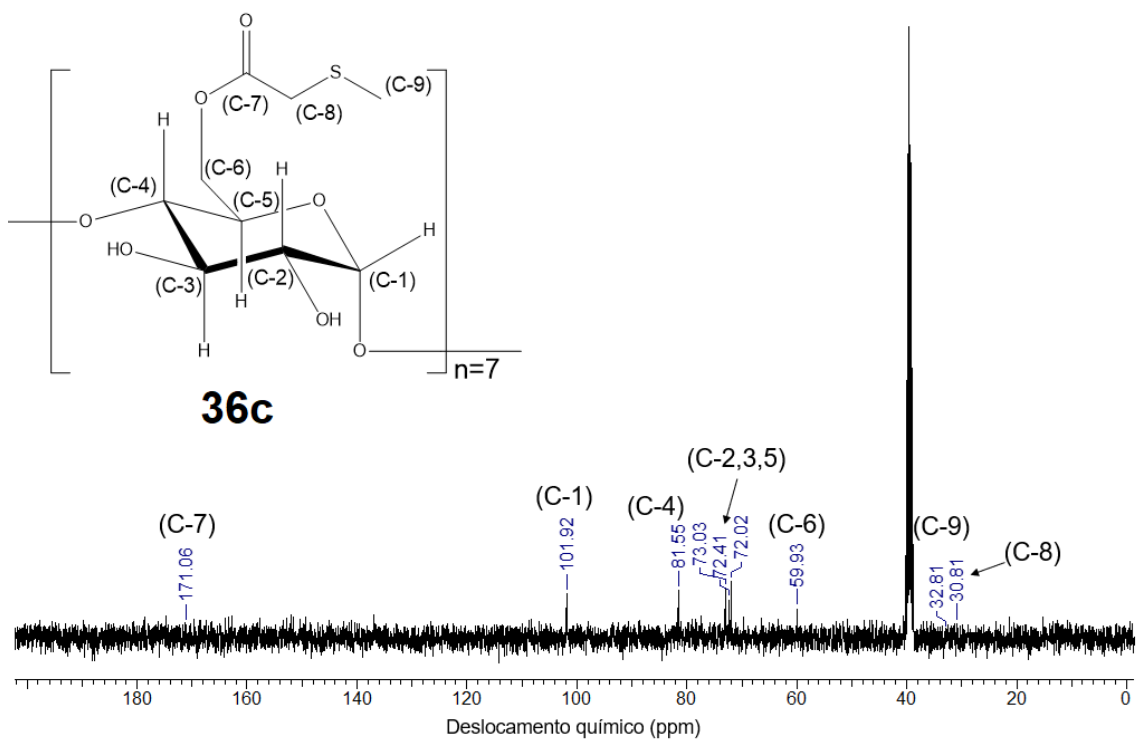


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **36c** (100 MHz, DMSO-d₆).

Tabela 5. Deslocamento químico de ^{13}C RMN de **1b** e **36a-c**.

Deslocamento químico (ppm)				
	1b ¹¹⁵	36a ¹¹¹	36b ¹¹¹	36c ¹¹¹
C-1	102,92	101,98	102,02	101,92
C-2	73,29	73,03	73,11	73,03
C-3	72,58	72,39	72,47	72,41
C-4	81,07	81,54	81,59	81,55
C-5	71,54	72,02	72,10	72,02
C-6	60,12	59,92	59,95	59,93
C-7	-	170,39	170,64	171,06
C-8	-	30,81	30,81	30,81
C-9		32,84	32,87	32,81

Foi possível confirmar a formação dos derivados **35a** e **36a** pela técnica de espectrometria de massas de alta resolução com ionização por spray de elétrons. Observa-se o sinal base em 1209,35 m/z para o derivado **35a** ($\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{O}_{36}\text{S}$) como mostra a Figura 24. Também foi confirmado a formação do derivado **36a** a partir do sinal base em 1223,37 m/z apresentado no espectro de massas da Figura 25. Com o espectro de massa do derivado **36a** ($\text{C}_{45}\text{H}_{74}\text{O}_{36}\text{S}$) também foi confirmado a metilação do ácido tioglicólico (**34b**). Infelizmente não foi possível obter os espectros de massa dos derivados **35b**, **35c**, **36b** e **36c**, por limitações não identificadas no equipamento.

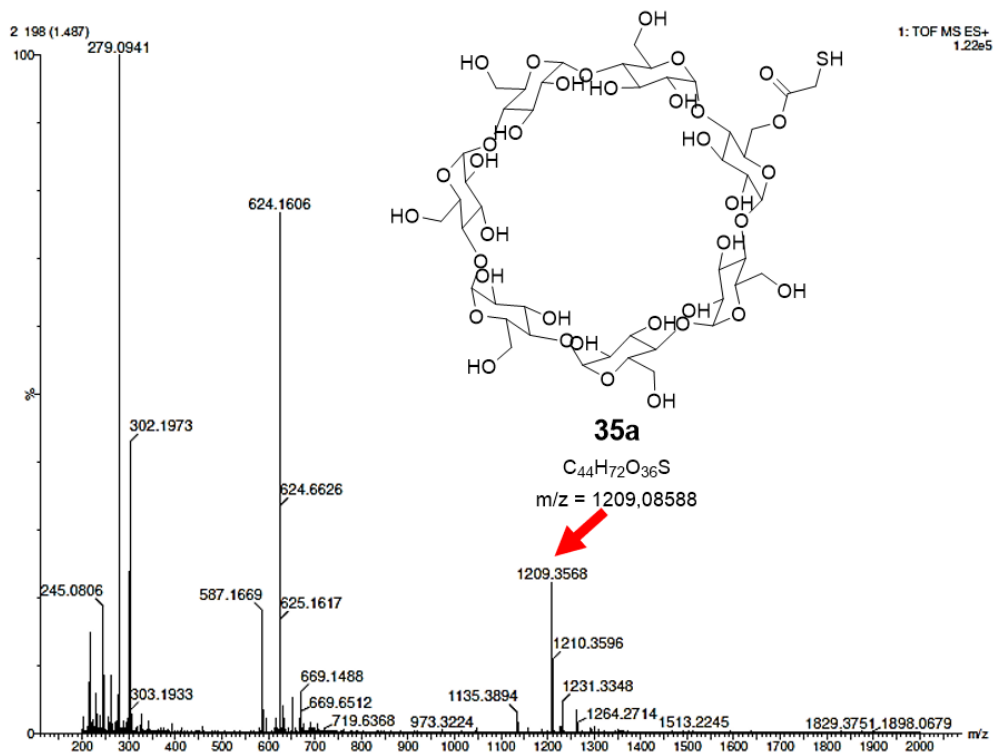


Figura 24. Espectro de massas com ionização por eletro spray do derivado 35a.

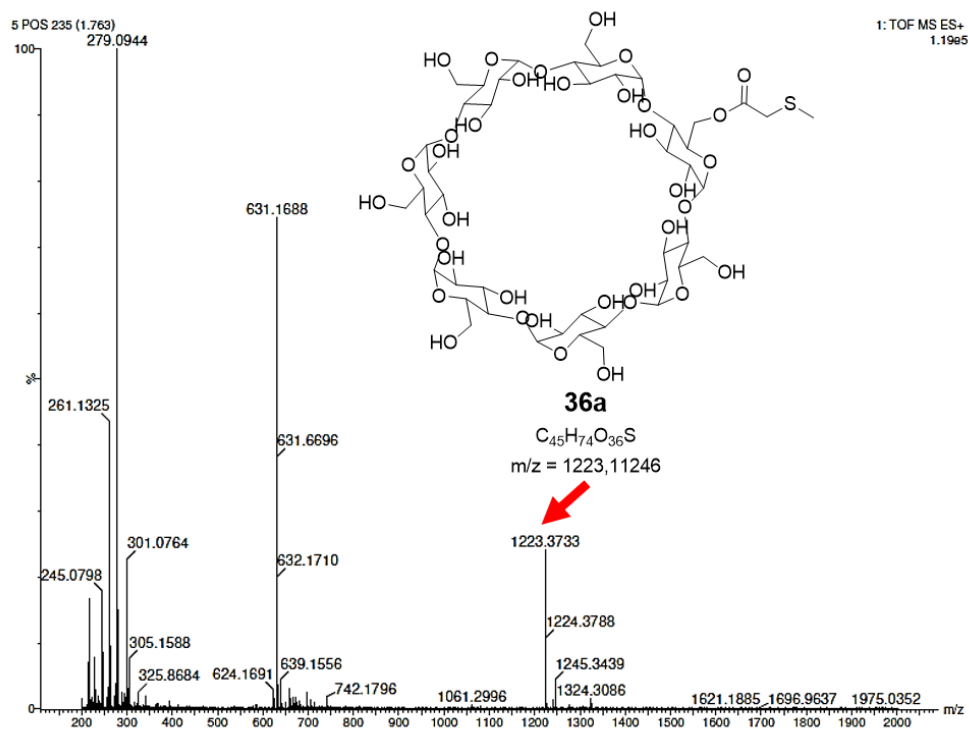


Figura 25. Espectro de massas com ionização por eletro spray do derivado 36a.

Além das análises de IVFT e RMN de ^1H e ^{13}C foram realizadas caracterizações termogravimétricas, difração de raio-X e microscopia eletrônica de varredura dos derivados **35a-c** e **36a-c**, que serão apresentadas nas seções seguintes.

Difratograma de Raios-X (DR-X)

A técnica de difração de raio-X é um método muito útil para avaliar diferentes arranjos cristalinos. A modificação da molécula de β -CD podem evidenciar diferentes padrões de cristalinidade. Supõe-se que o padrão de difração dos derivados seja claramente distinto da β -CD nativa. Os sinais da β -CD são intensos e nítidos, indicando sua característica cristalina (Figura 26). Com ângulos de difração entre $2\theta = 6,44^\circ$ a $22,70^\circ$ para a β -CD no difratograma, os sinais mais intenso são observados em $2\theta = 12,76^\circ$ e $18,02^\circ$.¹¹⁸

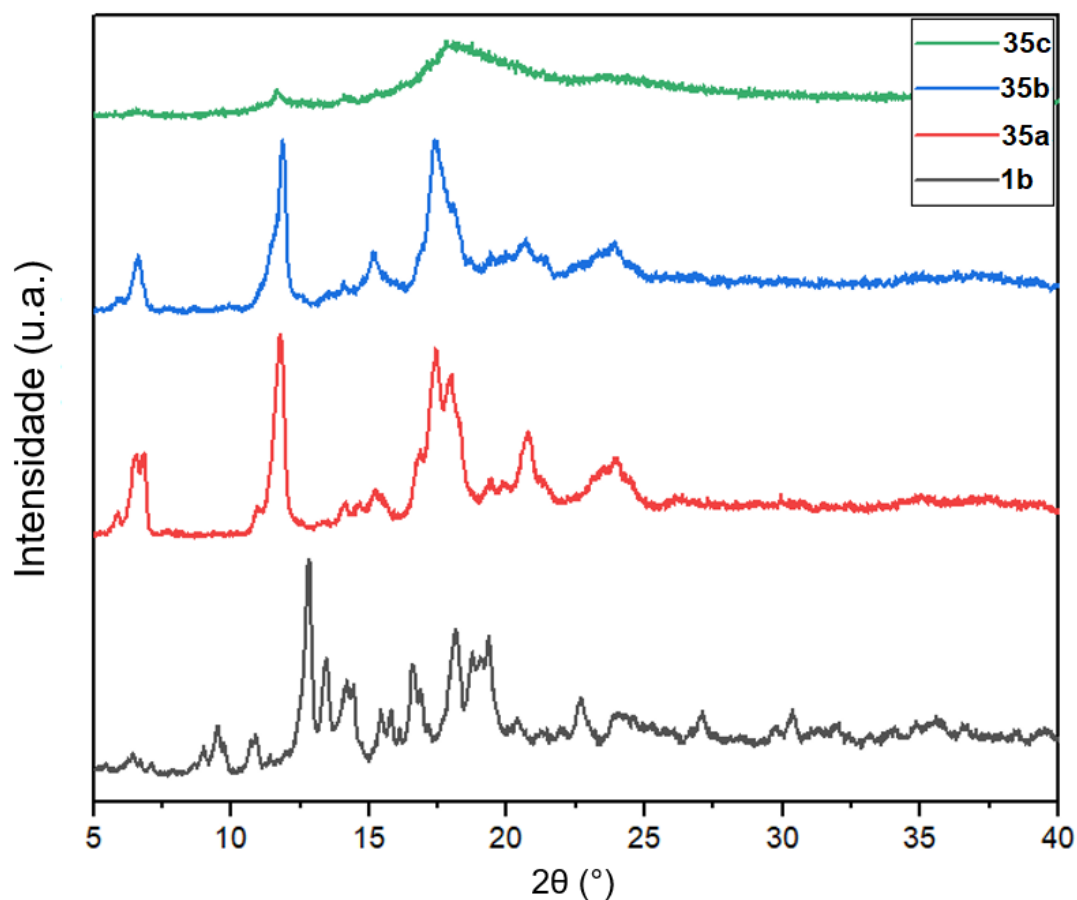


Figura 26. Difratograma de raios-X de **1b** e dos derivados **35a-c**.

Quando o ácido tioglicólico é ligado a estrutura da β -CD, algumas modificações no difratograma foram notadas, como o deslocamento e o desaparecimento dos sinais entre 11° a 16° . Os derivados **35a** e **35b** apresentam sinais intensos em $6,72^\circ$, $11,82^\circ$ e $15,02^\circ$ deslocados em comparação com o difratograma da β -CD nativa, indicando que o material apresenta cristalinidade distinta. À medida que mais ácido tioglicólico se liga quimicamente à estrutura β -CD, o material apresenta um padrão cristalográfico amorfo, como pode ser observado para o difratograma do derivado **35c** (Figura 26, linha verde), confirmando a modificação estrutural dos derivados.

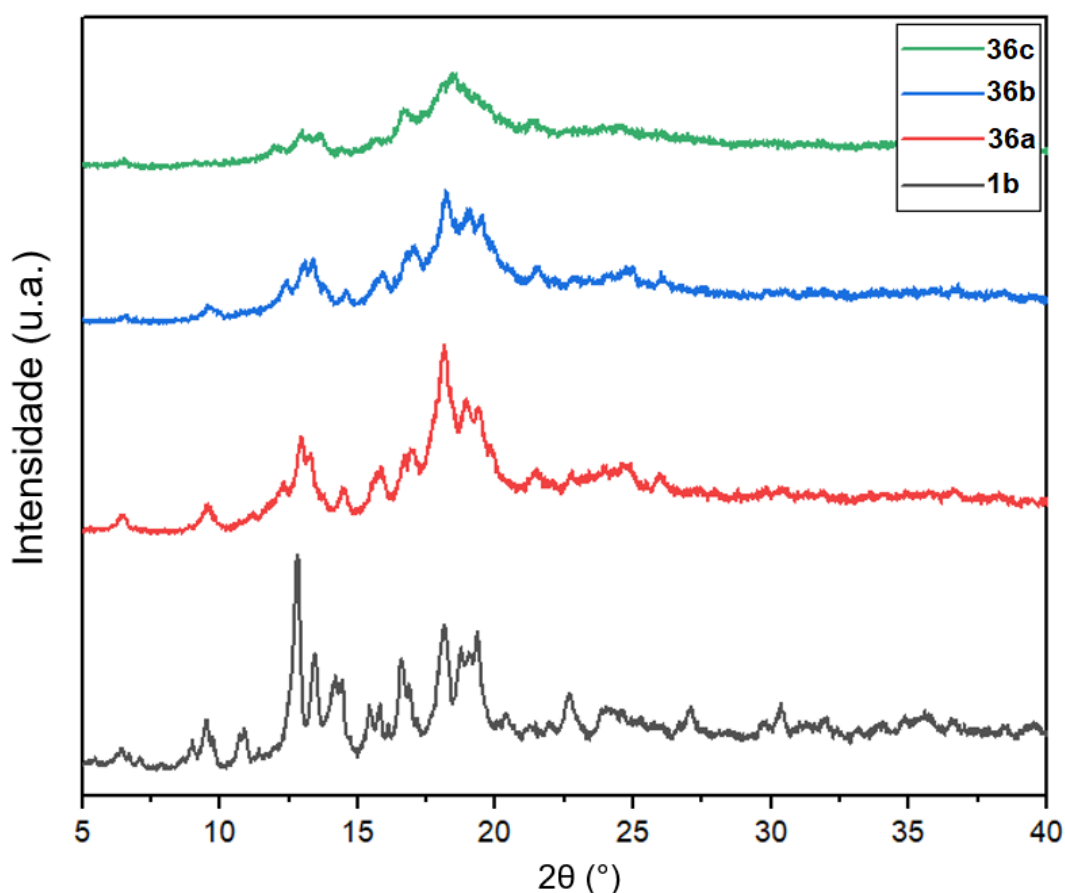


Figura 27. Difratograma de raios-X de **1b** e dos derivados **36a-c**.

Os derivados de β -CD **36a-c** apresentaram padrões cristalinos semelhantes aos derivados **35a-c**, a perda da cristalinidade à medida que aumenta a funcionalização da β -CD, porém não foram observados deslocamentos nos sinais remanescentes, dois sinais intensos permanecem em todos os difratogramas $12,76^\circ$ e $18,04^\circ$ (Figura 27). Quando se utiliza o ácido tioglicólico metilado, os sinais agrupam-se e dão origem a sinais mais intensos, cujo grau

de cristalinidade parece ser menor. Esse comportamento pode ser atribuído ao aumento do tamanho do grupo tiolado gerando maior grau de desordem estrutural.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma técnica usada para analisar a morfologia das partículas e variação na textura da superfície das partículas. As características morfológicas dos derivados **35a-c** e **36a-c** (Figuras 29-34) são diferentes quando comparadas com as da β -CD nativa. A β -CD (**1b**) é formada de blocos cristalinos retangulares com aparência lamelar, Figura 28. Já para os derivados é observada a diminuição desses blocos e a formação de partículas irregulares. Quanto maior o grau de funcionalização dos derivados menor o tamanho das partículas e mais irregulares, corroborando com os dados de DR-X, indicando a perda da cristalinidade dos derivados.

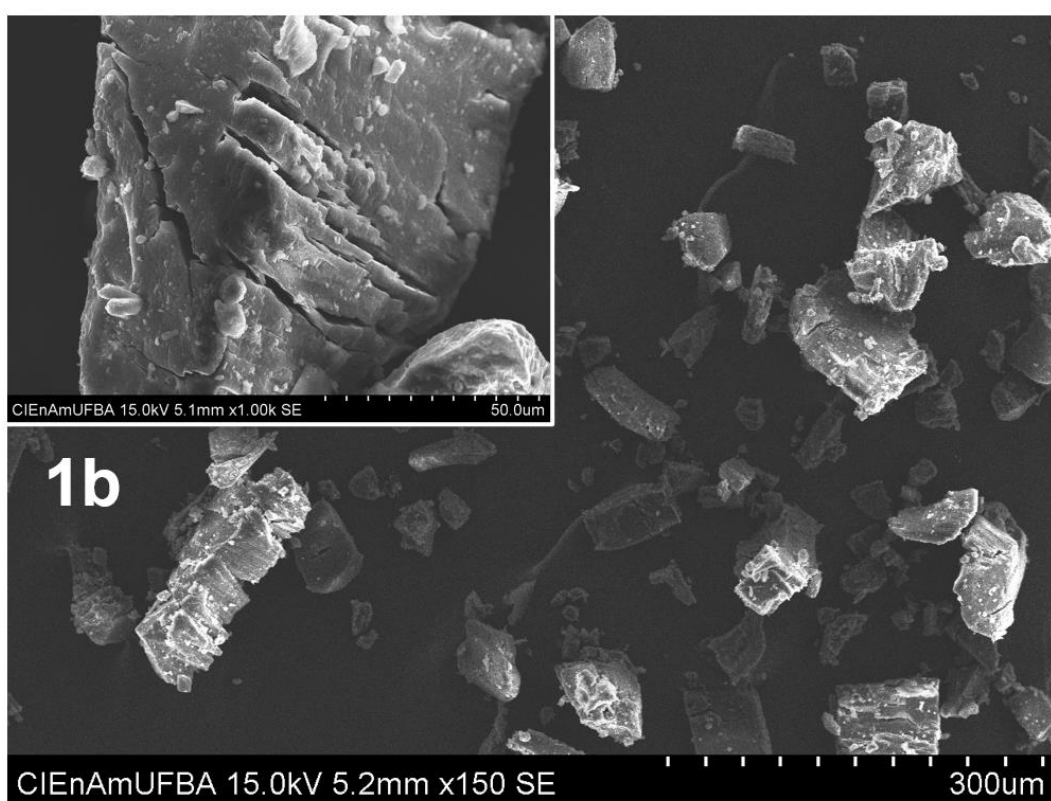


Figura 28. Microscopia eletrônica de varredura de **1b**.

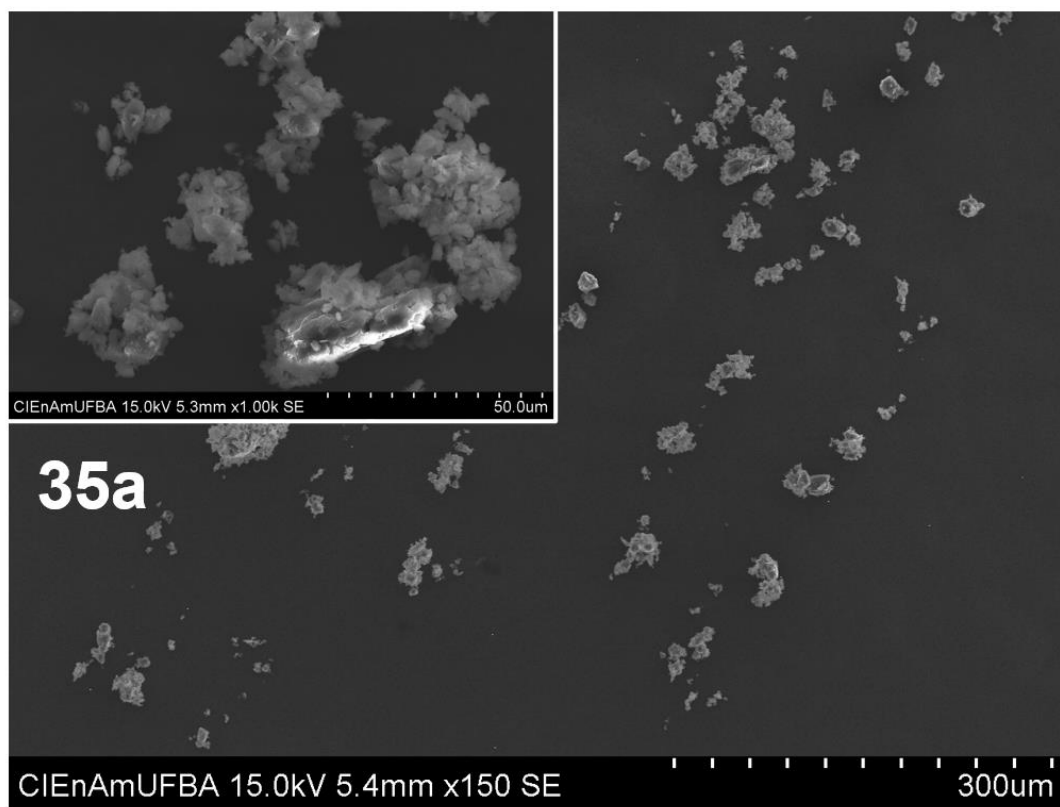


Figura 29. Microscopia eletrônica de varredura do derivado **35a**.

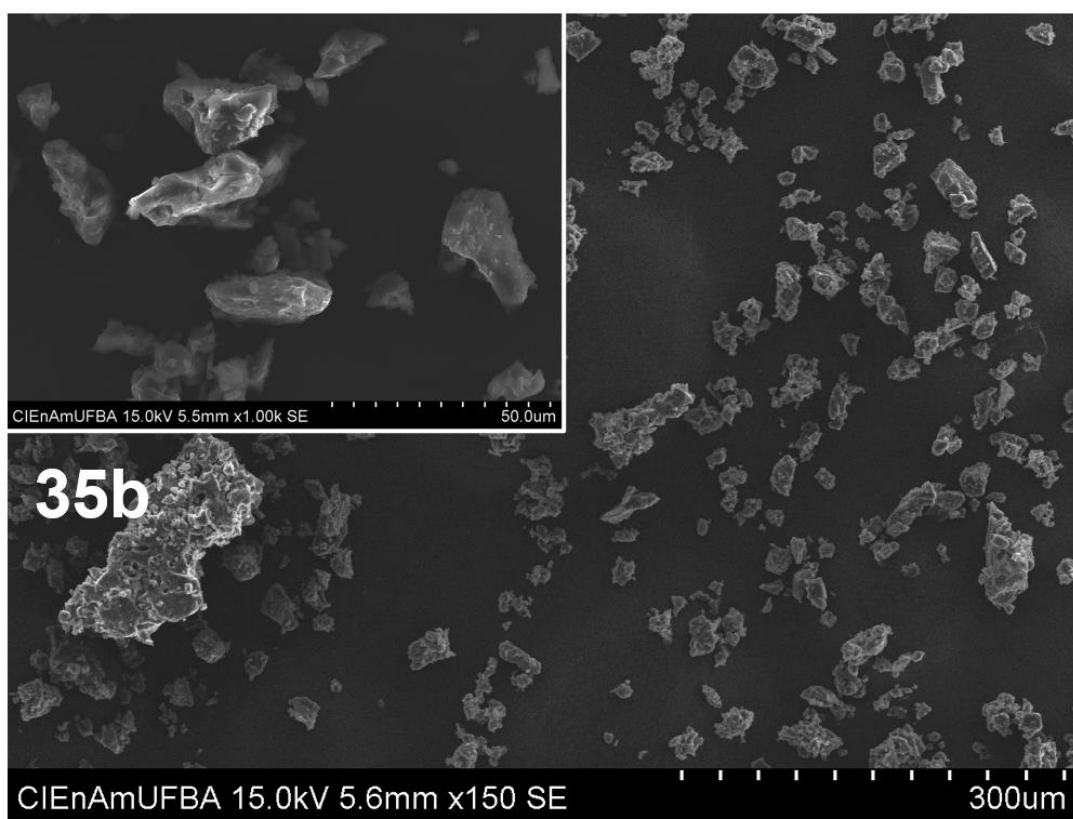


Figura 30. Microscopia eletrônica de varredura do derivado **35b**.

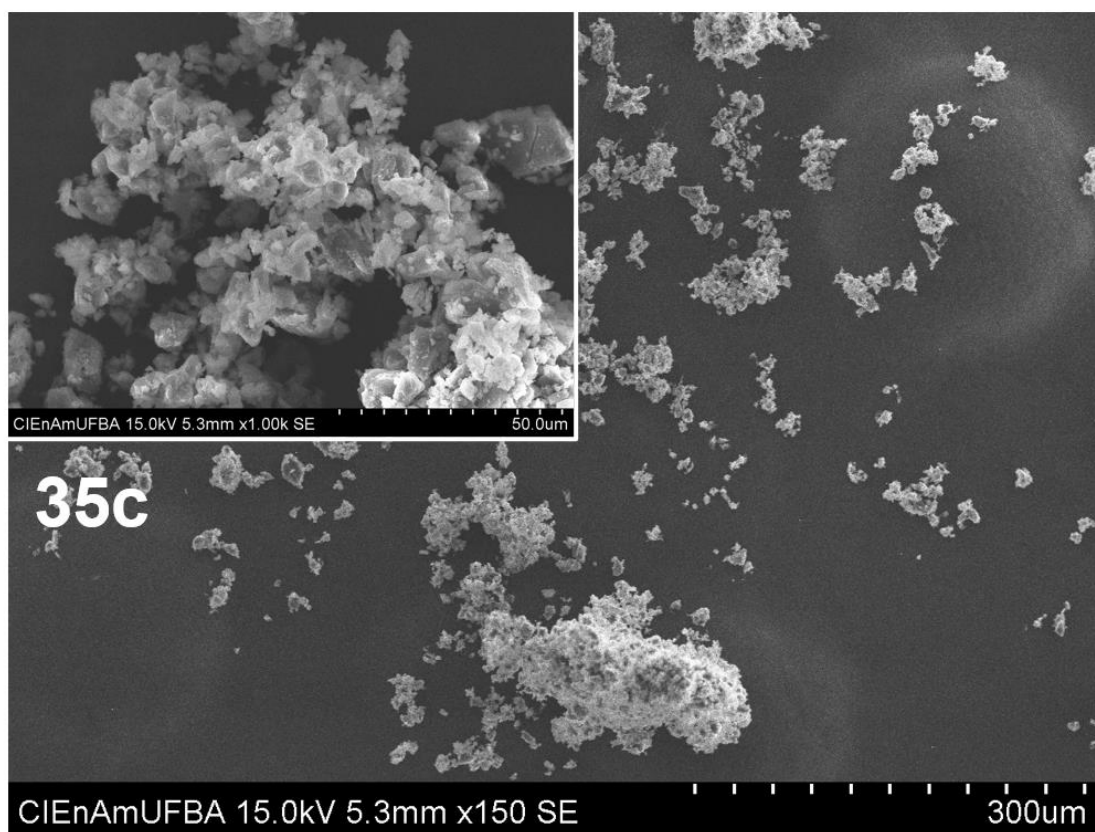


Figura 31. Microscopia eletrônica de varredura do derivado **35c**.

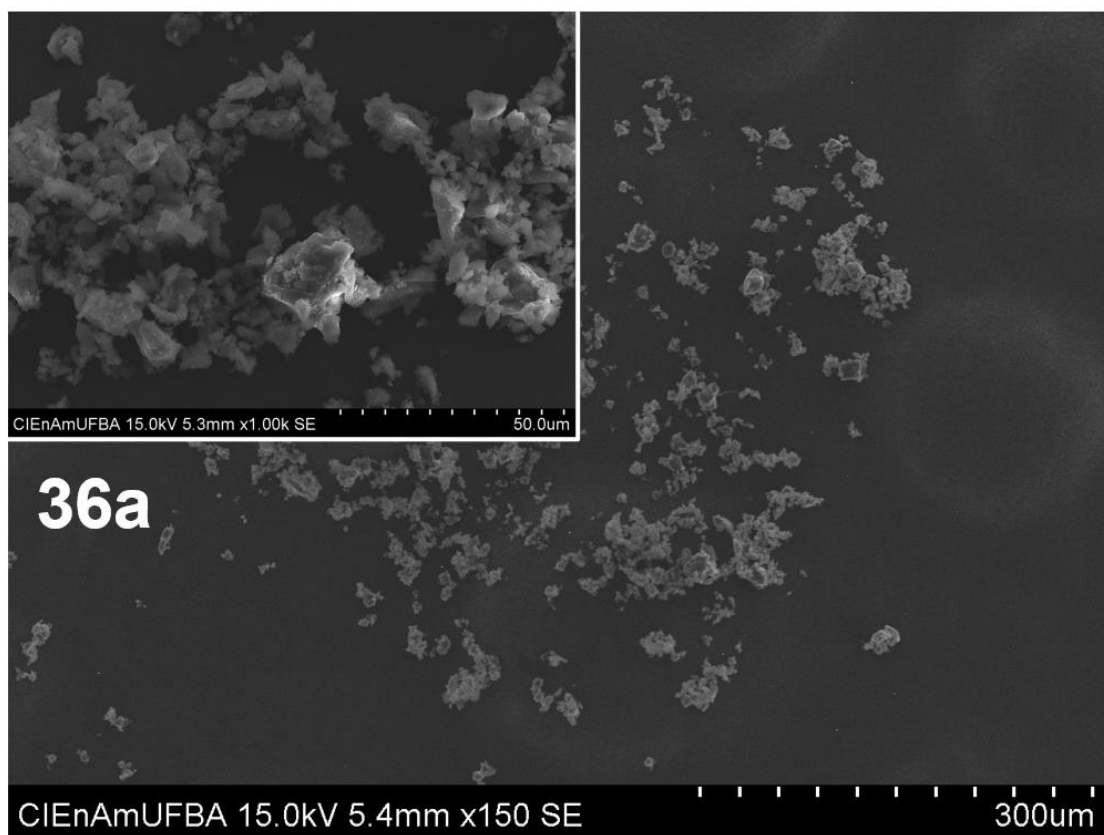


Figura 32. Microscopia eletrônica de varredura do derivado **36a**.

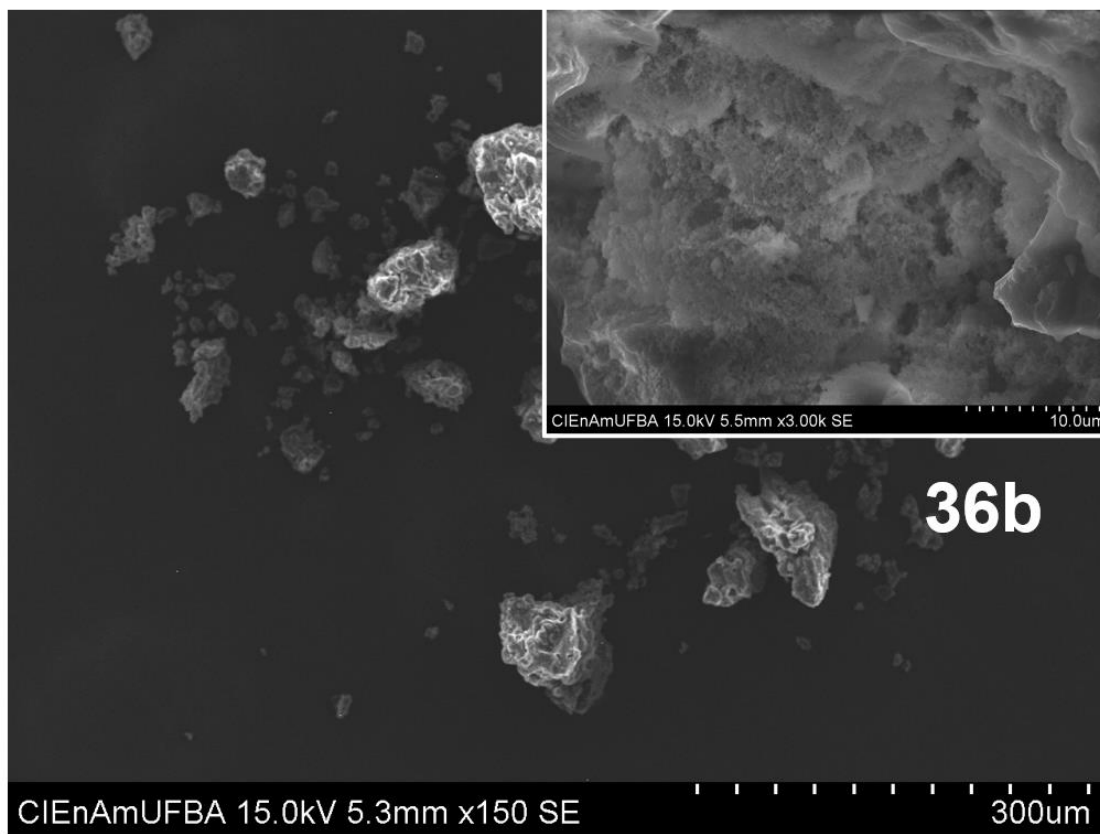


Figura 33. Microscopia eletrônica de varredura do derivado **36b**.

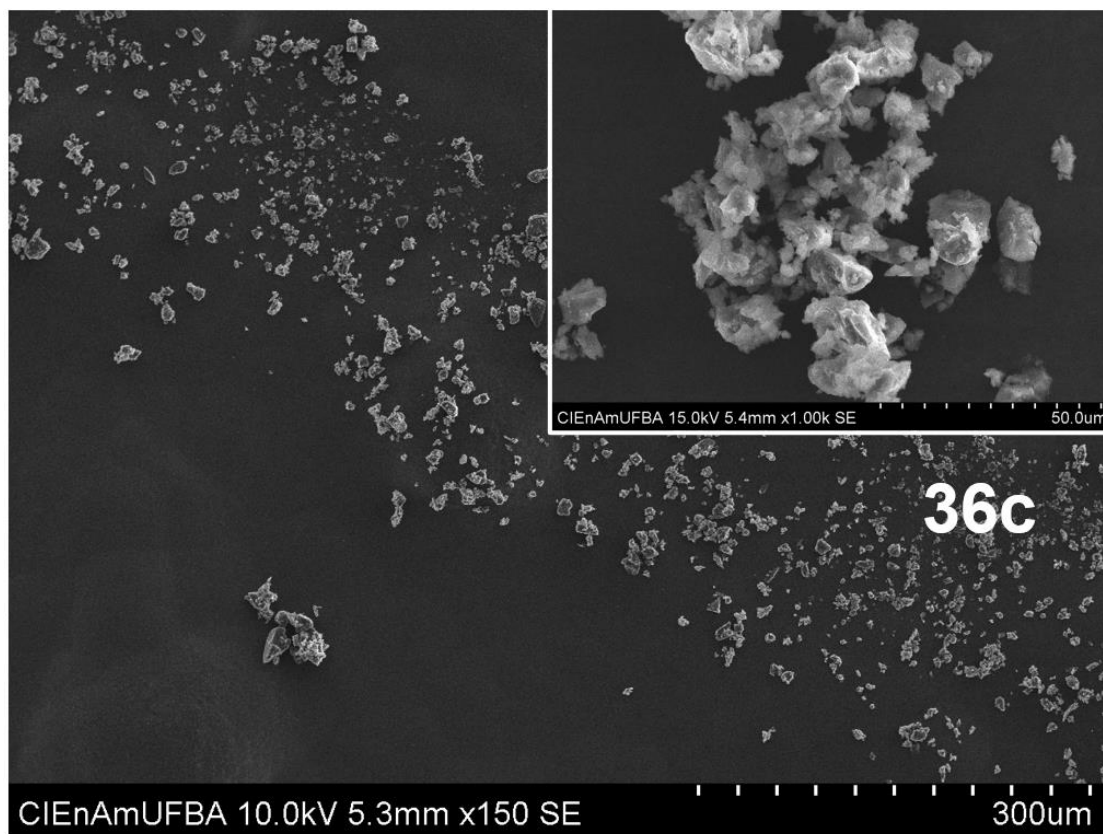


Figura 34. Microscopia eletrônica de varredura do derivado **36c**.

Em magnificações maiores é possível observar os agrupamentos irregulares na superfície do material que constitui os derivados (imagens na parte superior das Figuras 28-34). Para as partículas com diâmetros maiores é possível observar que as superfícies dos blocos apresentam uma aparência flocular, principalmente o derivado **36b** (Figuras 33), indicando a formação de um material com baixa cristalinidade.

Análise termogravimétrica (TG)

A análise termogravimétrica é uma técnica bastante utilizada para caracterizar derivados de CDs, sejam eles funcionalizados ou polimerizados. Esta técnica foi empregada para observar o comportamento térmico da β -CD e seus derivados tiolados em atmosfera inerte (N_2) e, conseqüentemente, identificar o padrão de decomposição térmico. A modificação na estrutura da β -CD está relacionado diretamente a estabilidade térmica dos derivados, dependendo do grupo funcional agregado ao material. A estabilidade térmica tende a aumentar (grupo amino) ou diminuir (grupos tiolados).

A β -CD **1b** demonstrou o perfil de degradação térmica similar ao da literatura e análises feitas em testes anteriores, Figura 35, linha preta. Em uma primeira etapa, há perda de massa de 13%, quando se atinge uma temperatura a 100 °C. Essa perda de massa é atribuída à água adsorvida. O segundo ponto de perda de massa, que por sua vez foi o mais intenso, está em 323°C. Esta perda de massa é atribuída à decomposição das moléculas de β -CD, representando cerca de 85% da massa da amostra e a formação de resíduo (carvão). O último estágio é a decomposição lenta do resíduo na faixa de temperatura de 400°C a 800°C.¹¹⁹

Os derivados de β -CD **35a-c** (Figura 35, linha vermelha, azul e verde) apresentaram decomposições distintas em comparação com a β -CD nativa (Figura 35, linha preta). Para o primeiro estágio foi observado uma menor perda de massa a 100°C, com 7% de perda de massa para os derivados **35a** e **35b** e apenas 6% para o derivado **35c**, indicando uma menor quantidade de água adsorvida aos derivados.

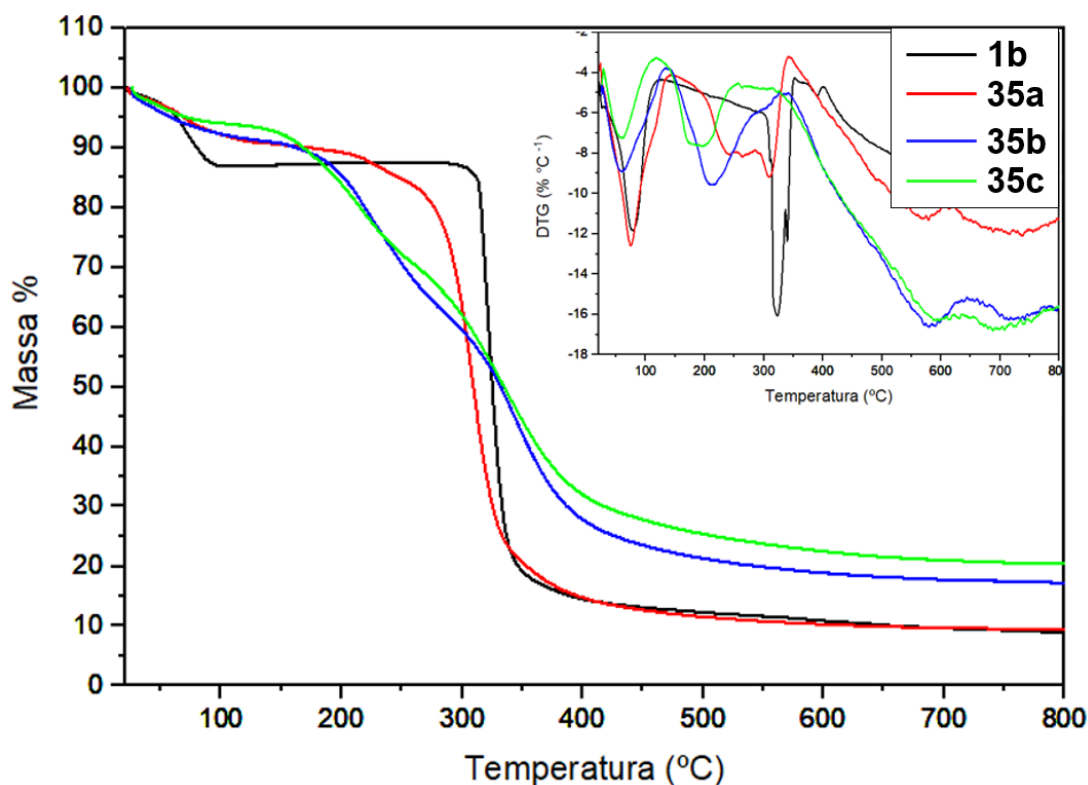


Figura 35. Análise termogravimétrica de **1b** e derivados **35a-c**.

O segundo ponto de perda de massa é diferente para cada derivado. Analisando a imagem de DTG do derivado **35a** são observados três eventos térmicos relacionados a decomposição do material. O primeiro em 240°C e o segundo em 263°C sugerem que ocorrem dois processos separados de decomposição atribuídos ao ácido tioglicólico. O terceiro evento em 310°C está relacionado a decomposição da β -CD. A estabilidade térmica para os derivados **35b** e **35c** diminui consecutivamente à medida que mais unidades de ácido tioglicólico são adicionadas, com início da decomposição para o derivado **35c** em 211°C e para o derivado **35b** em 175°C.

Não foram observados processos de decomposição em eventos separados para os derivados **35b** e **35c**. A quantidade de resíduo (carvão) gerado pelos derivados **35a-c** está relacionada com a diminuição da estabilidade térmica, com 20% de massa de resíduo para o derivado **35c**, 17% para o derivado **35b** e 9% para o **35a**. Quanto menor a temperatura de decomposição maior a quantidade de resíduo.^{119,120}

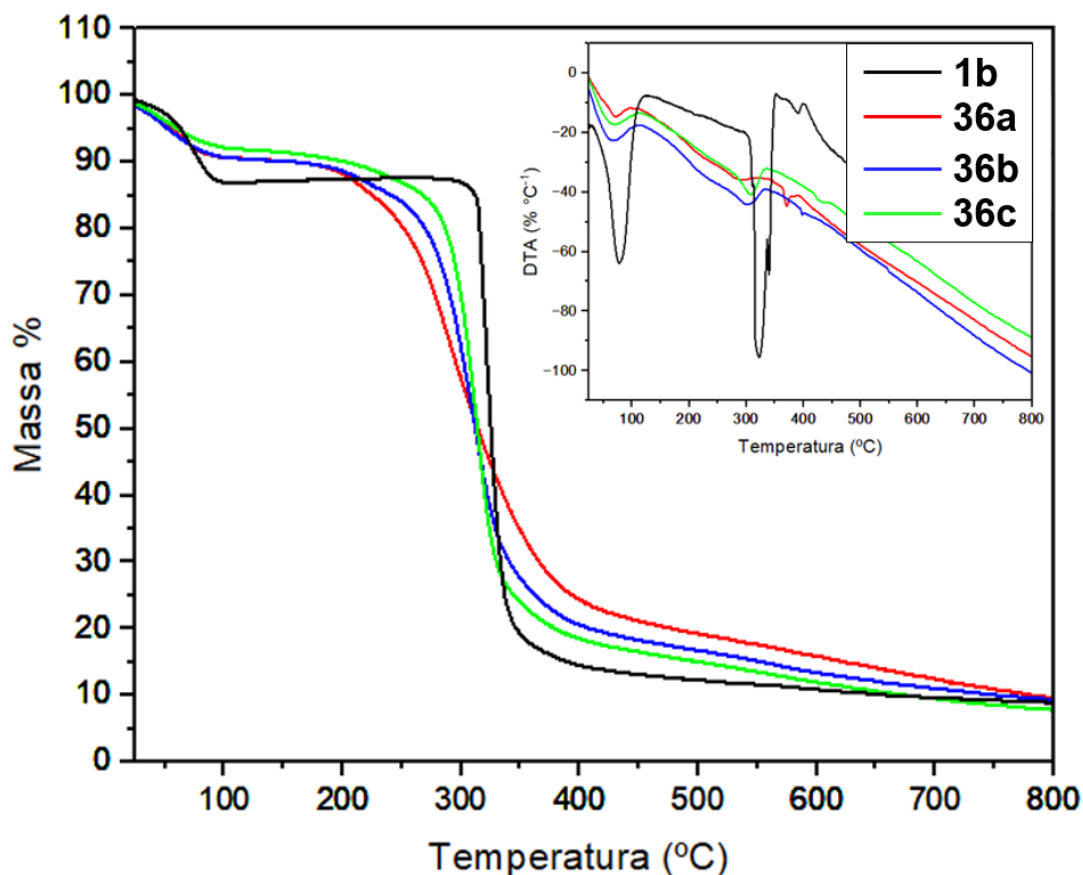
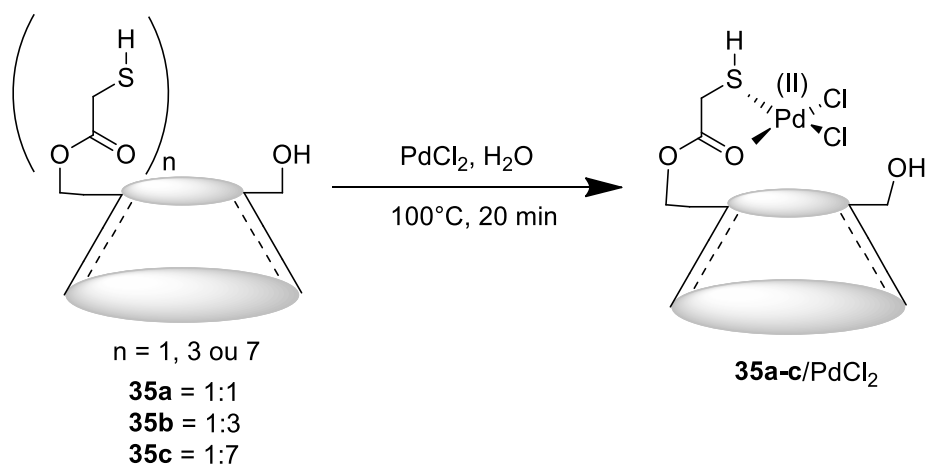


Figura 36. Análise termogravimétrica de **1b** e derivados **36a-c**.

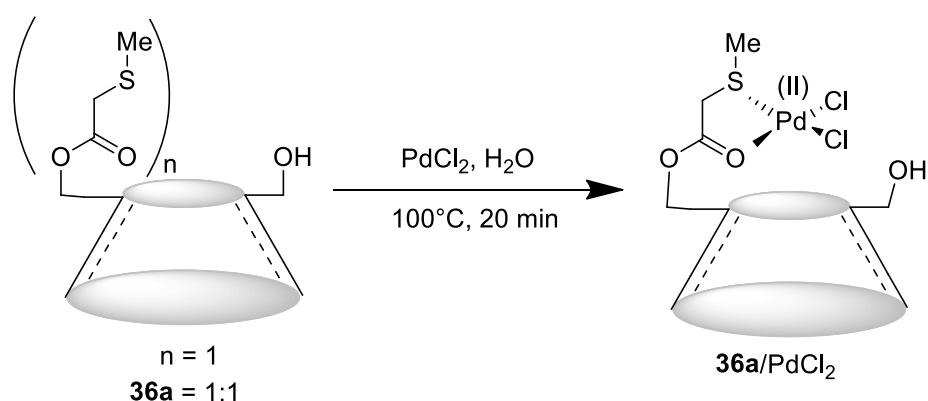
A análise termogravimétrica para os derivados **36a-c** apresentou um aumento significativo na estabilidade térmica com o aumento no grau de modificação em comparação com os derivados **35a-c**. No primeiro estágio de perda de massa dos derivados foi observado uma perda de 10% de massa para os produtos **36a** e **36b** e apenas 7% para o **36c**, associado a água adsorvida no material. O segundo estágio de perda de massa relacionado a decomposição do material está em 289°C, 300°C e 308°C para os derivados **36a**, **36b** e **36c**, respectivamente. Para os derivados esterificados com o ácido tioglicólico metilado (**34b**) é observado o aumento da temperatura de decomposição com o aumento das unidades de **34b**, inversamente proporcional aos derivados **35a-c**. O terceiro estágio de perda de massa está na faixa de temperatura de 400°C a 800° C referente a decomposição lenta do resíduo (carvão). A quantidade de resíduo para os produtos **36a-c** foram semelhantes, uma vez que a temperatura de decomposição se encontra em uma faixa próxima, com a formação de 10% de massa de resíduo.^{119,120}

3.2 Síntese dos catalisadores em água

(A)



(B)



Esquema 16. Síntese dos catalisadores (A) ligantes **35a-c** e (B) ligantes **36a**.

Os catalisadores foram sintetizados usando uma rota direta, rápida e ecologicamente aceita, usando água como solvente, um solvente completamente seguro. Os ligantes (**35a-c** e **36a**) e PdCl₂ foram misturados em água quente degaseificada a 100°C (temperatura do banho de óleo) por 20 minutos para criar as soluções translúcidas contendo o paládio estabilizado/complexado com os ligantes, em uma razão molar de 2:1 (ligante: PdCl₂), Esquema 16. As soluções apresentaram diferentes colorações variando do amarelo-castanho a castanho médio de acordo com o tipo de ligante utilizado. A única solução que apresentou coloração escura foi a obtida com **1b**, Figura 37.

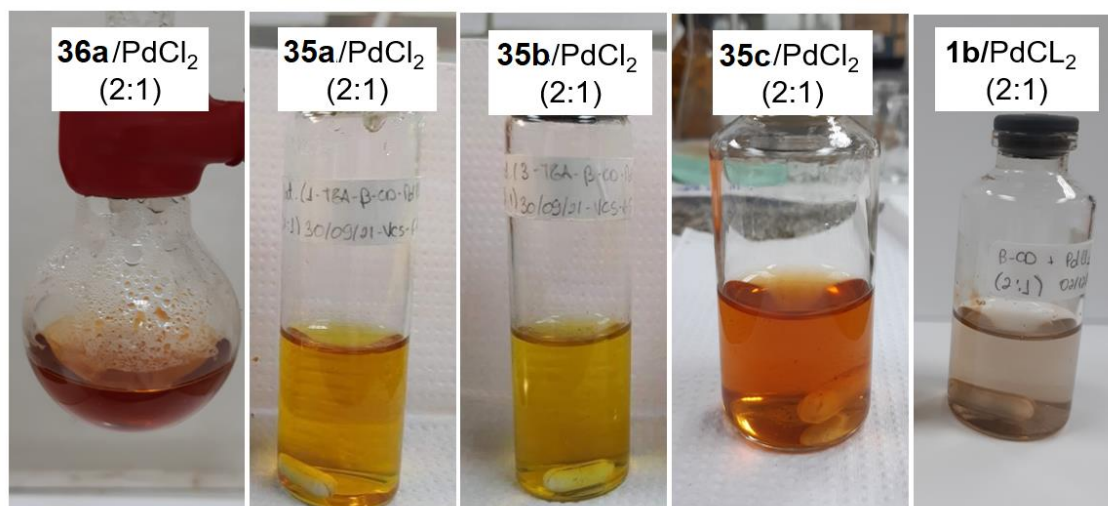


Figura 37. Fotografia dos catalisadores **36a/PdCl₂**, **35a/PdCl₂**, **35b/PdCl₂**, **35c/PdCl₂**, após o tempo de síntese.

Como ambos os compostos são pouco solúveis em água a temperatura ambiente, foi necessário aquecer a solução para a obtenção de uma solução límpida, como mostra a Figura 37. Não houve a necessidade de nenhum tipo de tratamentos após a obtenção dos catalisadores. As soluções preparadas foram armazenadas em um recipiente protegido da luz. O teor de paládio das soluções foi de 1,0 mmol L⁻¹.

O desempenho dos catalisadores nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura foi testado, como será apresentado na sessão 3.4, entretanto apenas o catalisador **35a/PdCl₂** foi completamente caracterizado, como mostra a sessão seguinte 3.3. Essa estratégia foi adotada para otimização de tempo e recursos.

3.3 Caracterização do catalisador **35a/PdCl₂**

O catalisador **35a/PdCl₂**, obtido em solução, foi seco para as posteriores caracterizações. Uma alíquota foi liofilizada por 48 horas, produzindo um pó de cor alaranjada e em seguida armazenado e protegido da luz. O catalisador **35a/PdCl₂** foi caracterizado pelas técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, IVFT, TG, MEV, MET, com a finalidade de identificar a presença do paládio complexado/estabilizado e nanopartículas de paládio no material

Espectro de infravermelho com transformada de Fourier (IVTF)

A análise de espectroscopia na região do infravermelho do catalisador foi realizada em pastilhas de KBr. Em todos os espectros a transmitância é expressa por unidades arbitrárias (u.a.) e representada graficamente como uma função do número de onda (cm^{-1}). O espectro do catalisador **35a**/ PdCl_2 (Figura 38, linha azul) apresentou bandas características remanescentes da β -CD na região em 3500 cm^{-1} a 3250 cm^{-1} , referentes às vibrações de estiramento dos grupos hidroxílicos e em 1620 cm^{-1} atribuído ao alongamento assimétrico do grupo hidroxila $-\text{OH}$.

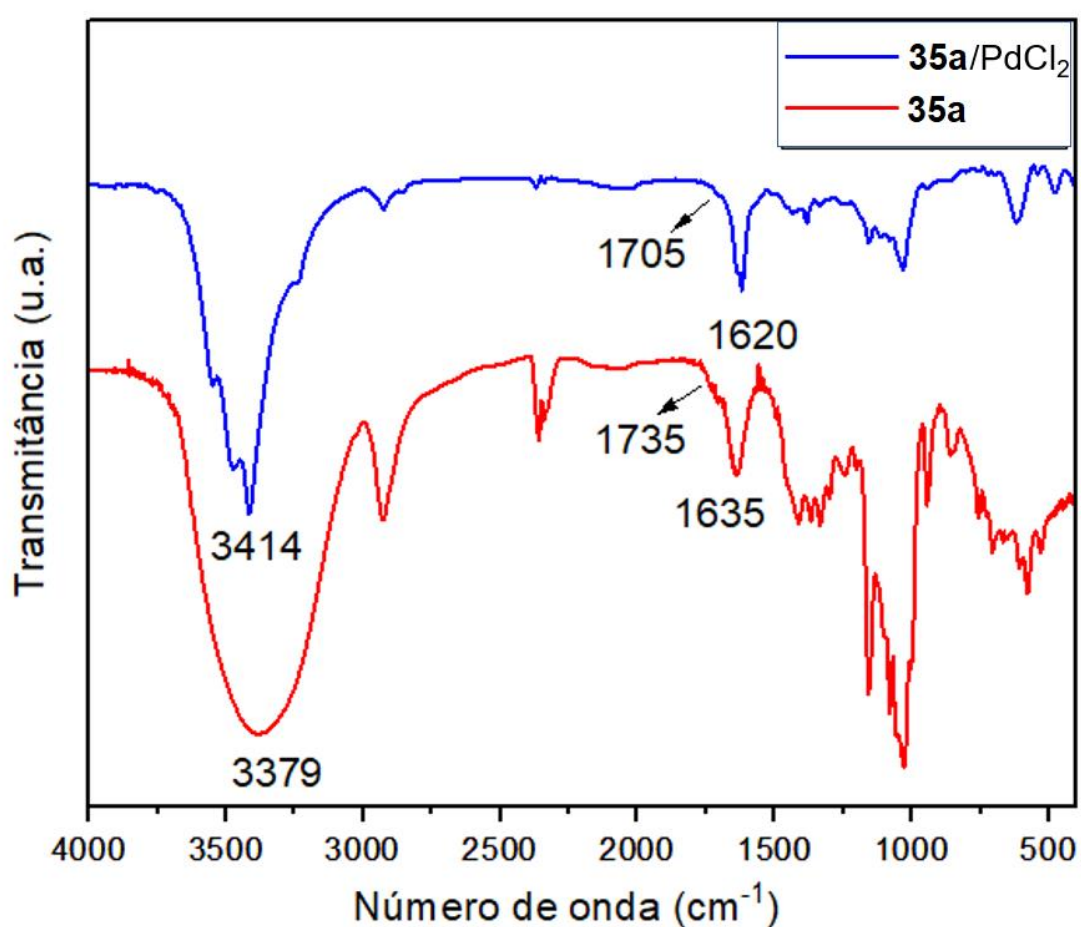


Figura 38. Espectro de infravermelho do ligante **35a** e catalisador **35a**/ PdCl_2 .

Comparando os espectros do ligante **35a** com o catalisador **35a**/ PdCl_2 , Figura 38, é possível observar deslocamentos referente às vibrações de estiramento do grupo $-\text{C}=\text{O}$ de 1732 cm^{-1} para 1705 cm^{-1} sugerindo uma interação da carbonila de éster com o paládio. O sinal mais acentuado em 3417

cm^{-1} indica uma possível interação dos grupos hidroxílicos da β -CD com o paládio, essa atribuição pode ser confirmada pelo deslocamento também observado em 1620 cm^{-1} referente ao alongamento assimétrico do grupo hidroxila $-\text{OH}$. Devido à baixa intensidade das bandas referentes ao grupo tiol $-\text{SH}$, não foi possível notar deslocamento de bandas na análise do IVTF e não foi possível determinar se o paládio interage com o grupo tiol.¹²¹

Espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN de ^1H e de ^{13}C).

Para comprovar a coordenação do paládio com o ligante **35a** foram investigados os espectros de RMN de ^1H do catalisador **35a**/ PdCl_2 Figura 39 (linha azul) com o ligante **35a** (linha vermelha). Na região de 3,20 ppm a 3,70 ppm são encontrados sinais do anel glicosídico e da extensão do éster tioglicólico que constituem o ligante. Os sinais das hidroxilas OH-2 e OH-3 apresentaram pequenos deslocamentos para baixo, como podem ser observados na Tabela 6. Os sinais em 2,08 e 4,45 ppm referentes aos prótons dos grupos $-\text{SH}$ e OH-6, desapareceram, indicando coordenação do paládio tanto com o grupo tiol como também com as hidroxilas renascentes da β -CD.

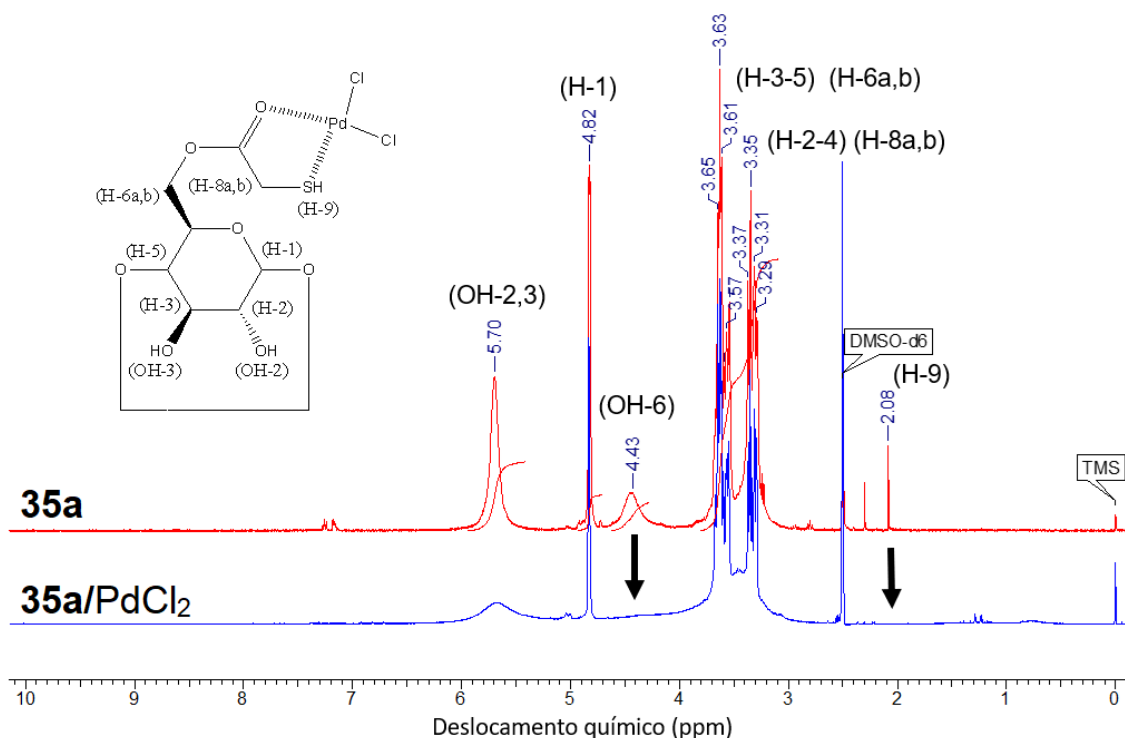


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de **35a** e **35a**/ PdCl_2 (400 MHz, DMSO-d_6).

Tabela 6. Atribuições de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de **35a** e **35a/PdCl₂**.

Deslocamento químico (ppm)					
RMN de ^1H			RMN de ^{13}C		
	35a	35a/PdCl₂		35a	35a/PdCl₂
H-1	4,82	4,82	C-1	101,90	101,61
H-2	3,29-3,37	3,30-3,35	C-2	73,40	72,71
H-3	3,57-3,65	3,62-3,65	C-3	72,63	72,08
H-4	3,29-3,37	3,30-3,35	C-4	82,13	81,21
H-5	3,57	3,55	C-5	71,80	71,71
H-6a,b	3,57-3,65	3,62-3,65	C-6	59,89	59,58
H-8a,b	3,29-3,65	3,30-3,65	C-7	171,96	186,04
H-9	2,08	-	C-8	30,95	30,39
OH-2	5,70	5,68			
OH-3	5,70	5,68			
OH-6	4,45	-			

No espectro de RMN de ^{13}C do catalisador **35a/PdCl₂** (Figura 40) foram observados pequenos deslocamentos para baixo em todos os sinais, como mostra a Tabela 6. A presença de metais na amostras podem provocar pequenos deslocamentos nos espectros de RMN, devido ao efeito de blindagem do metal ao átomo de carbono vizinho.¹²² O único sinal que apresentou deslocamento significativo foi no sinal referente a carbonila de éster do carbono C-7, passando de 171,96 ppm para 186,04 ppm, confirmando a coordenação do paládio com a carbonila de éster.

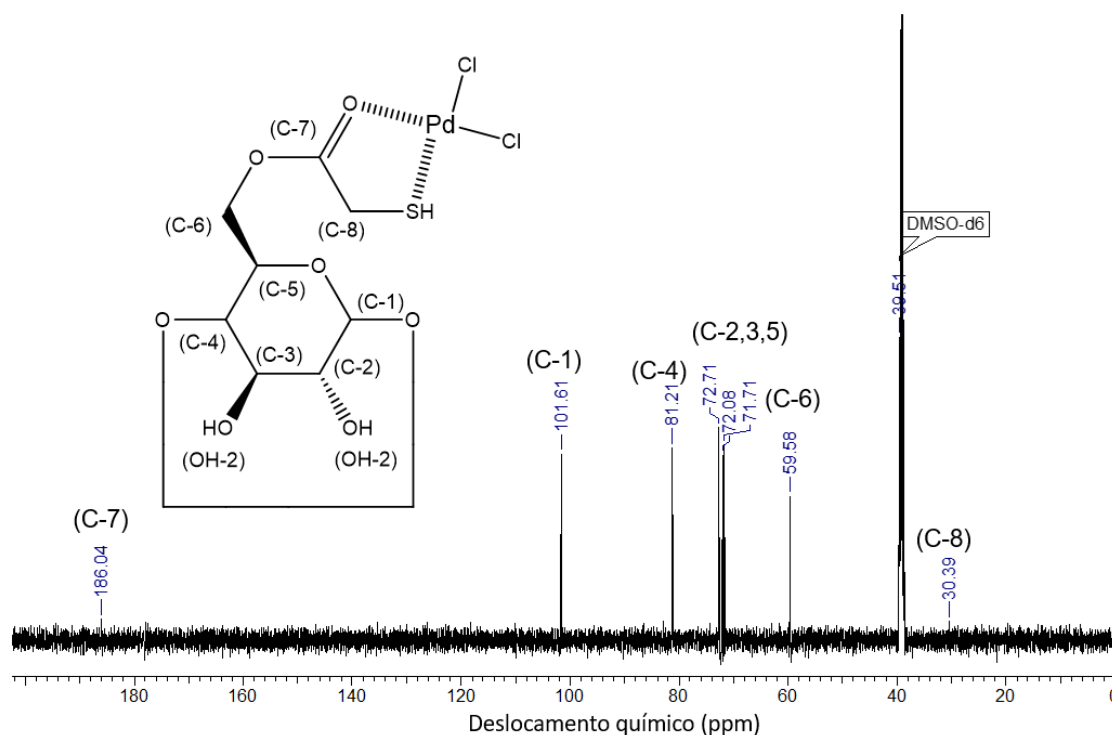


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C do catalisador **35a**/PdCl₂ (100 MHz, DMSO-d₆).

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura é uma técnica usada para analisar a morfologia das partículas e variação na textura da superfície. Para a análise do catalisador **35a**/PdCl₂ foi realizado a metalização com vapor de ouro por 5 minutos, com a finalidade de obter uma imagem com maior contraste e nitidez. As características morfológicas do ligante **35a** (Figura 41 A) não apresentaram modificações estruturais aparente quando comparado com o catalisador **35a**/PdCl₂ (Figura 41 B). Ambos os materiais possuem partículas floculadas com padrões irregulares de estruturas. A única variação aparente está relacionada ao tamanho das partículas. A imagem de microscopia do catalisador **35a**/PdCl₂ (Figura 41 B) apresentou menor tamanho de partículas. Essa característica pode estar associada ao método de secagem das amostras. Para a análise do catalisador a amostra foi liofilizada e para o ligante a amostra foi seca em estufa. O método de secagem da amostra influencia diretamente no tamanho das partículas.

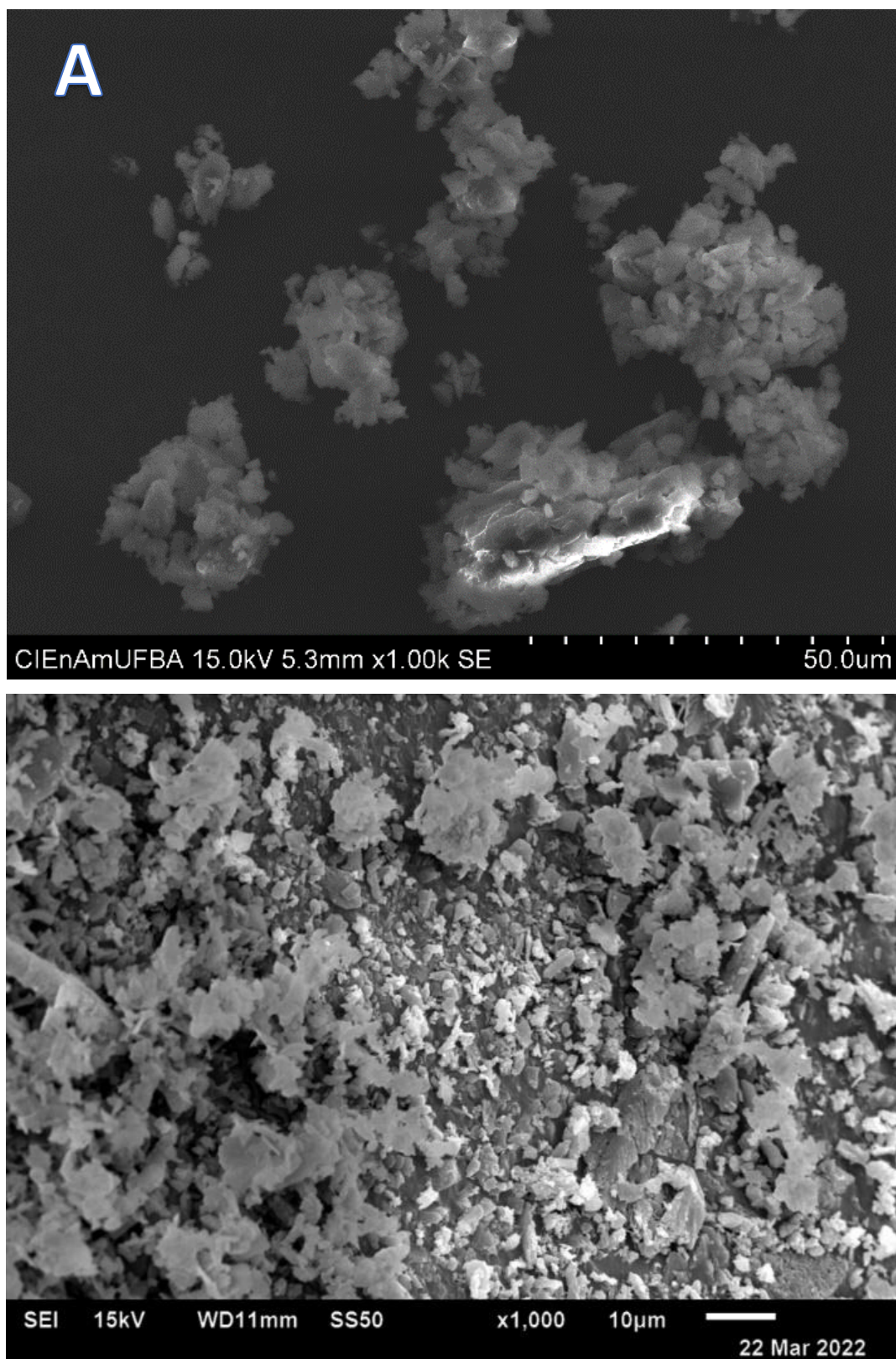


Figura 41. Microscopia eletrônica de varredura **35a** (A) e **35a/PdCl₂** (B).

Difratometria de raios-X (DR-X)

No difratograma do catalisador **35a**/ PdCl_2 é observado um espectro característico de uma estrutura com baixo grau de cristalinidade, como pôde ser confirmada por microscopia eletrônica de varredura. No difratograma, Figura 42, linha azul, o sinal característico de nanopartículas de paládio é observado em $2\theta = 40,1^\circ$ correspondendo ao plano (111) (cartão JCPDS #46104) do padrão de difração do paládio. O pequeno tamanho dos cristais faz com que seu sinal seja largo e de baixa intensidade, confirmando a presença de paládio metálico (Pd^0) na composição do catalisador. As imagens de TEM possibilitaram a determinação do diâmetro das partículas de paládio, como será demonstrado adiante.¹²³

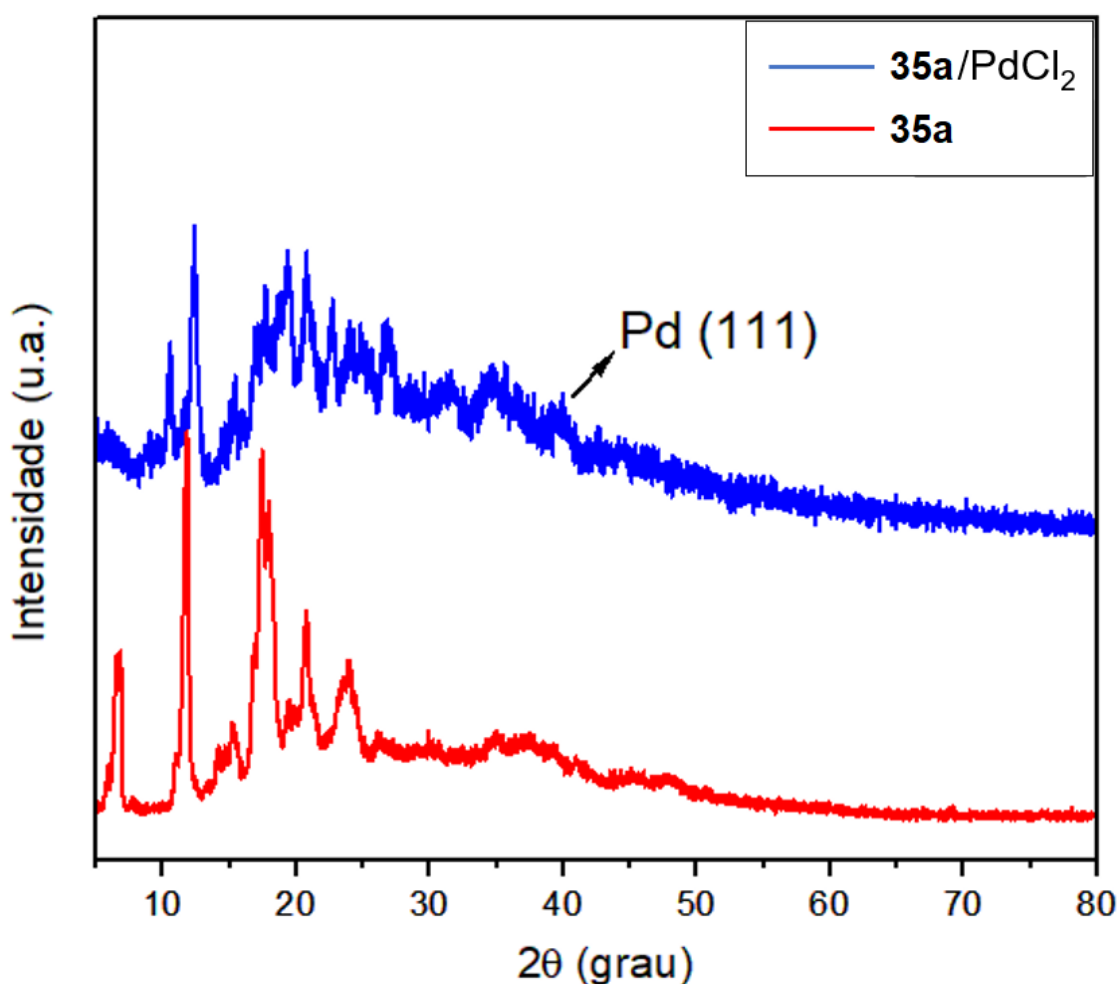


Figura 42. Espectro de DR-X do ligante **35a** e catalisador **35a**/ PdCl_2 .

Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (METAR)

O catalisador **35a**/ PdCl_2 foi caracterizado por microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução, com a finalidade de identificar a morfologia das partículas presentes. Para a análise foi depositado uma gota do catalisador em uma grade cobre de 300 mesh revestida com carbono e deixada secar ao ar antes das medições. Partículas monodispersas em formato quase esféricas são observadas na Figura 43.

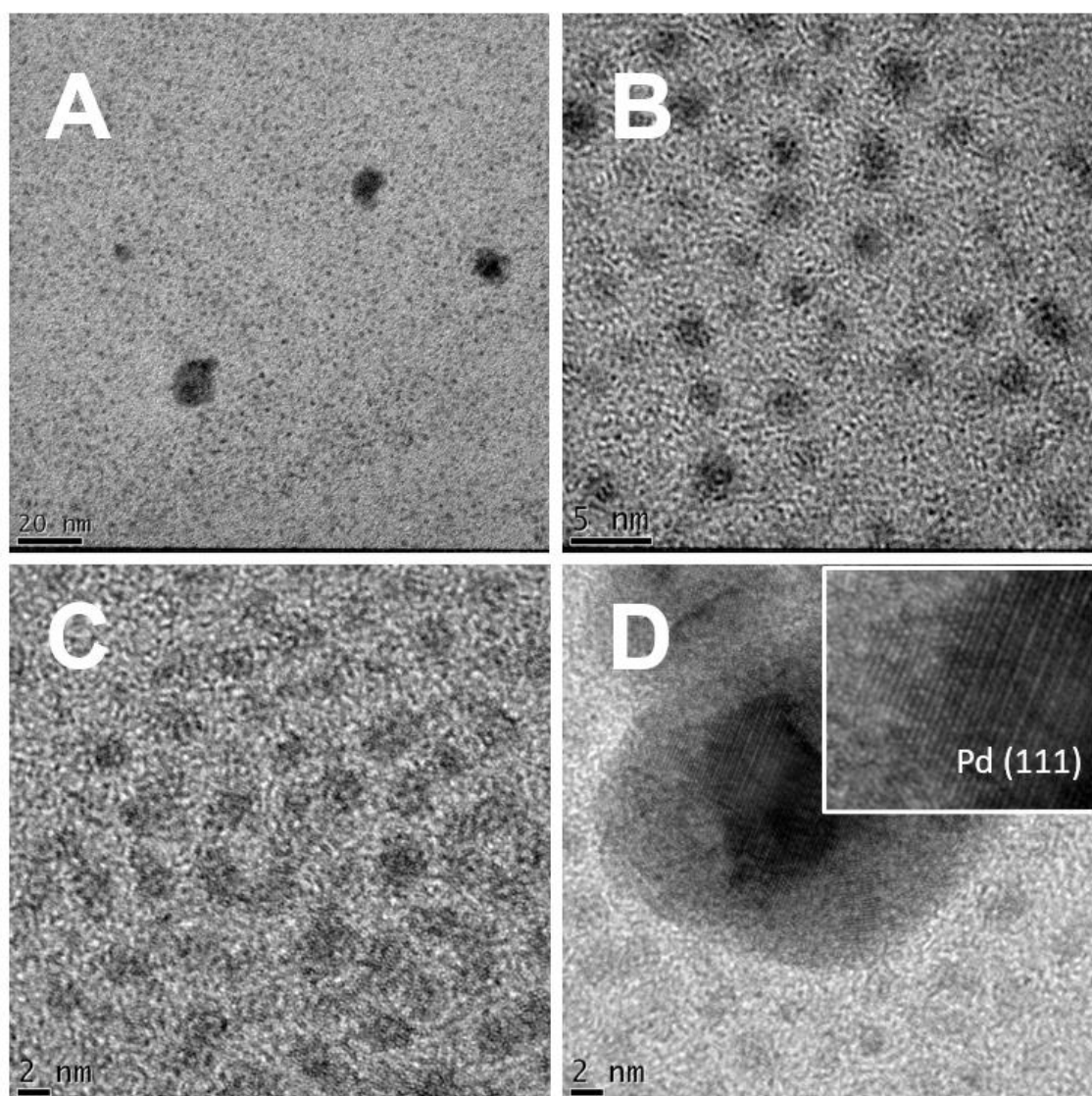


Figura 43. Microscopia eletrônica de transmissão do catalisador **35a**/ PdCl_2 (A) magnificação de 20 nm, (B) magnificação de 5 nm, (C) magnificação de 2 nm e (D) magnificação de 2 nm com ampliação do plano cristalino.

As imagens de microscopia revelaram clusters de paládio com diâmetro médio 1,6 nm, sendo sua maior população, como mostra o histograma da Figura 44. Nanopartículas com diâmetro maiores (15-20 nm) são encontrados nas imagens de microscopia, como mostra a Figura 43 A, porém essas partículas possuem uma população muito pequena.^{82,124}

As franjas de rede de Pd foram identificadas, mostrando a distância interplanar dos clusters de paládio, que são de ~0,22 nm, compondo o plano cristalino (111) como mostra a Figura 43 D, resultado que corrobora com as análises de DR-X.^{82,124}

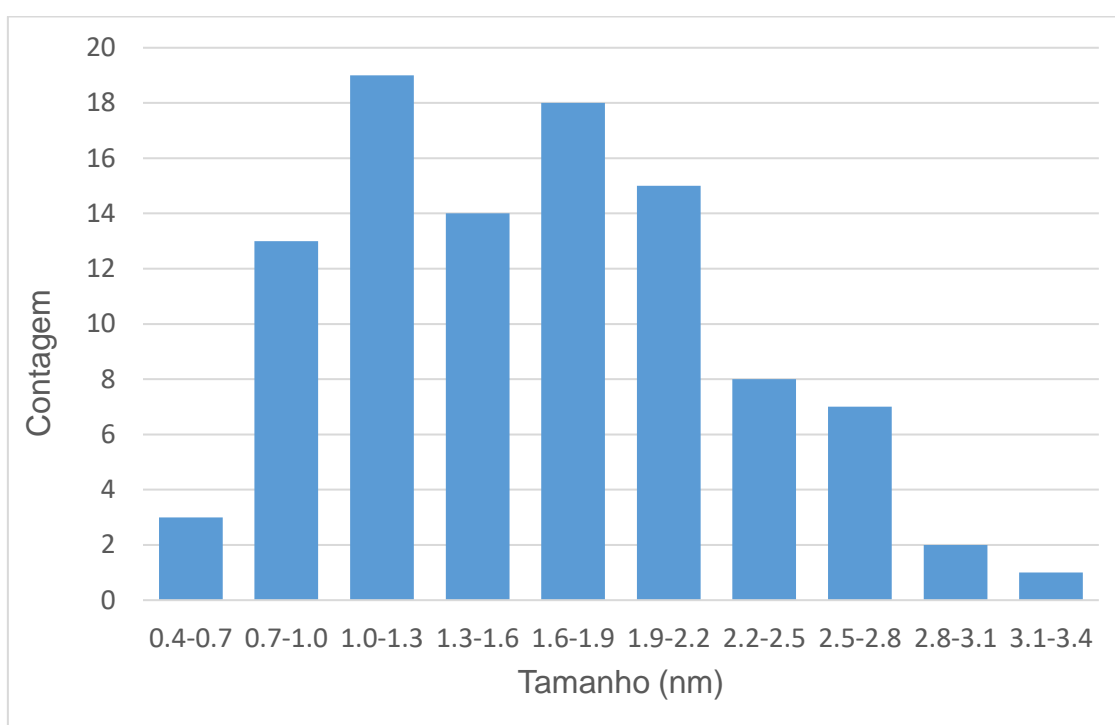


Figura 44. Histograma dos clusters de paládio da Figura 43 B e C, catalisador **35a**/PdCl₂.

Análise termogravimétrica (TG)

A análise termogravimétrica do catalisador foi realizada com a finalidade de identificar o padrão de decomposição e sua estabilidade térmica, Figura 45. O primeiro ponto de perda de massa foi abaixo de 120 °C referente a água adsorvida ao material com 5% de perda. O segundo ponto de perda de massa é observado na faixa de 230 °C a 310 °C, com dois eventos distintos, o primeiro em 250 °C associado a decomposição térmica do éster tioglicólico e

ao paládio, o segundo evento em 309 °C é atribuído a decomposição da β -CD. A perda de massa nos dois eventos é de 80%.

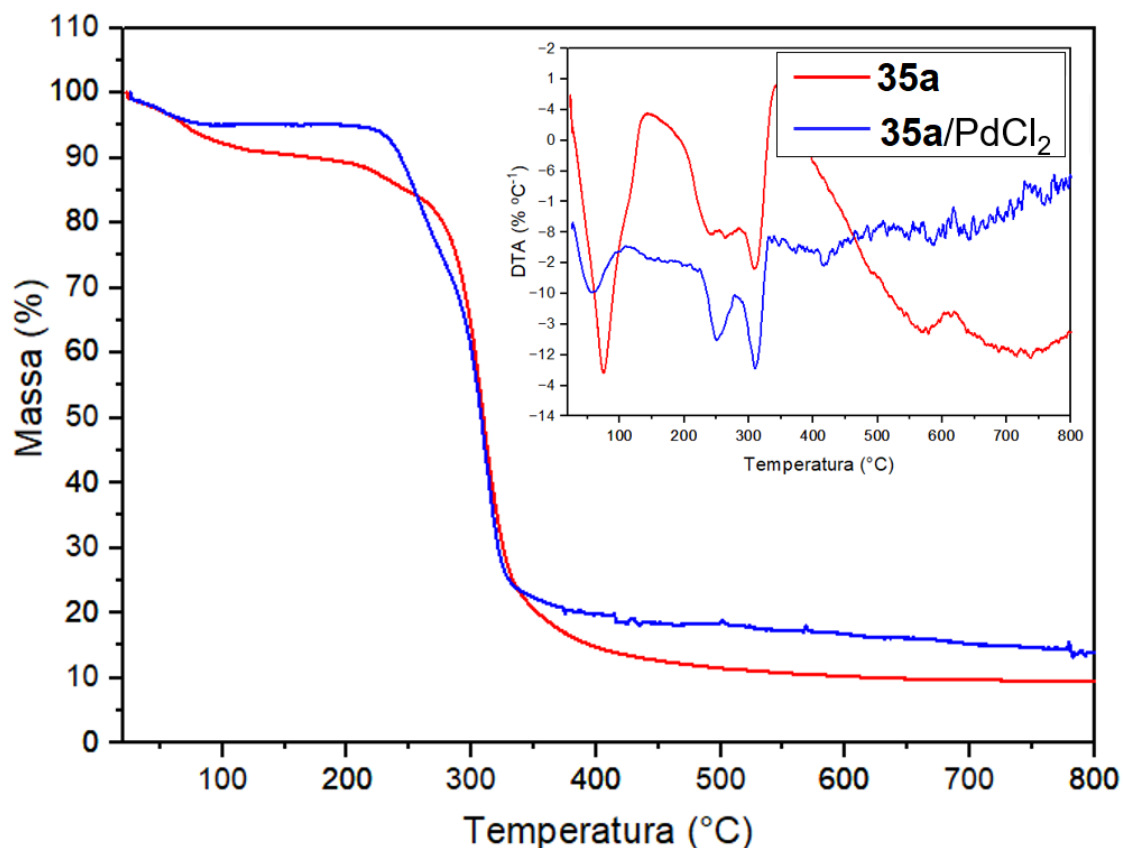


Figura 45. Comparação da análise termogravimétrica do ligantes **35a** e o catalisador **35a/PdCl₂**.

Não houve variação significativa da temperatura de decomposição do catalisador **35a/PdCl₂** quando comparado ao ligante **35a**. A formação de resíduo (carvão) para o catalisador **35a/PdCl₂** foi de 13%, ligeiramente maior em comparação com o ligante **35a** (9% de resíduo). Esse aumento está associado a adição do paládio ao material.

3.4 Otimização do catalisador nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura

Para o desenvolvimento do novo catalisador foram testadas diversas metodologias, com a finalidade de encontrar o método mais seguro, econômico e sustentável. Contudo apenas uma metodologia apresentou resultados

promissores, as demais falharam em alguns aspectos, como estabilidade do catalisador ou reatividade em água/solvente orgânico.

Todos os ensaios foram realizados em duplicata como mostra a Figura 46. Os rendimentos apresentados na Tabela 7, são as médias dos valores. As variações dos parâmetros reacionais foram realizadas com a finalidade de encontrar as condições reacionais ideais de concentração de paládio e tipo de ligante. Os quatro ligantes (**35a**, **35b**, **35c** e **36a**) foram testados para investigar quais influências apresentariam na estabilidade do centro metálico (paládio) como também no rendimento dos produtos de acoplamento. A β -CD sem modificação com os ácidos tioglicólicos foi testada, bem como a reação sem nenhum tipo de ligante. Foi testada a presença de tensoativo na reação para avaliar o aumento de solubilidade dos substratos. A fonte de paládio escolhida foi o PdCl_2 , analisada em diferentes razões estequiométricas de ligante e paládio, dentre outros parâmetros apresentados na Tabela 7.

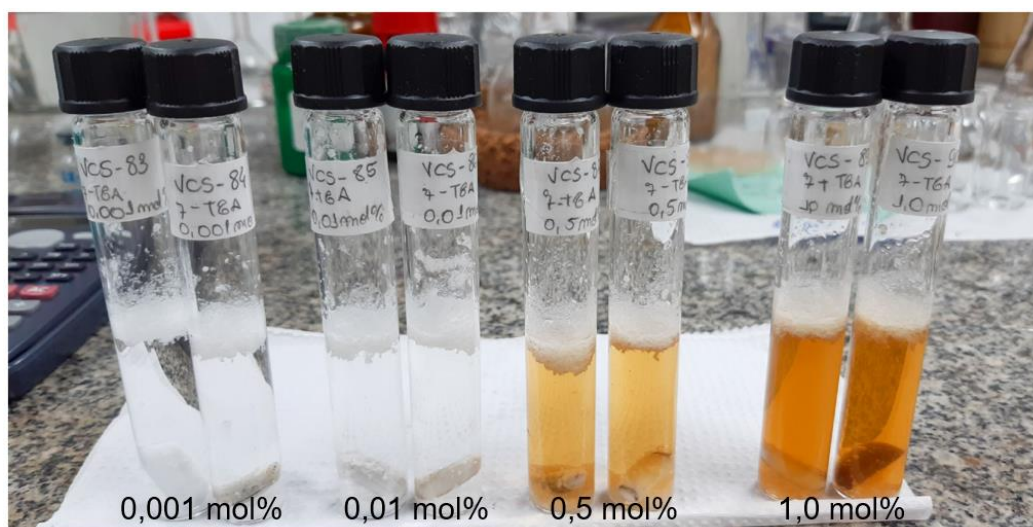


Figura 46. Reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura em duplicata com diferentes concentrações de catalisador.

O desempenho dos catalisadores foi avaliado usando a reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura. Os substratos utilizados para a reação modelo foram o ácido 4-metilfenilborônico (**37a**) e 4-bromoacetofenona (**38a'**). Alguns parâmetros reacionais inicialmente foram fixados, como temperatura de reação, tempo de reação e concentração da base. O produto de acoplamento obtido foi o 1-(4'-methyl-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**39aa'**). O

produto foi isolado por cromatografia de coluna e caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C e temperatura de fusão (T.F.).

A partir do espectro de RMN de ^1H do produto de acoplamento **39aa'** foi possível confirmar sua formação. No espectro da Figura 47 são observados sinais referentes aos grupos metilas, atribuídos a dois singletos em 2,44 e 2,66 ppm, ambos integrados para três hidrogênios. Embora os hidrogênios ligados a grupos metila sejam conhecidos como os hidrogênios mais protegidos (blindado), os sinais mais à direita do espectro indicam que os hidrogênios ligados a um carbono próximo a uma carbonila são desblindados pela anisotropia da carbonila. O sinal em 2,66 ppm pode ser atribuído ao grupo metílico vizinho a carbonila. Os sinais na região de 7,30 a 8,05 ppm são característicos de hidrogênios de anel aromático, confirmando a presença de um grupo bifenil na molécula, como mostra a Figura 48. Todos os sinais são dubletos integrados para dois hidrogênios, devido a equivalência dos hidrogênios.

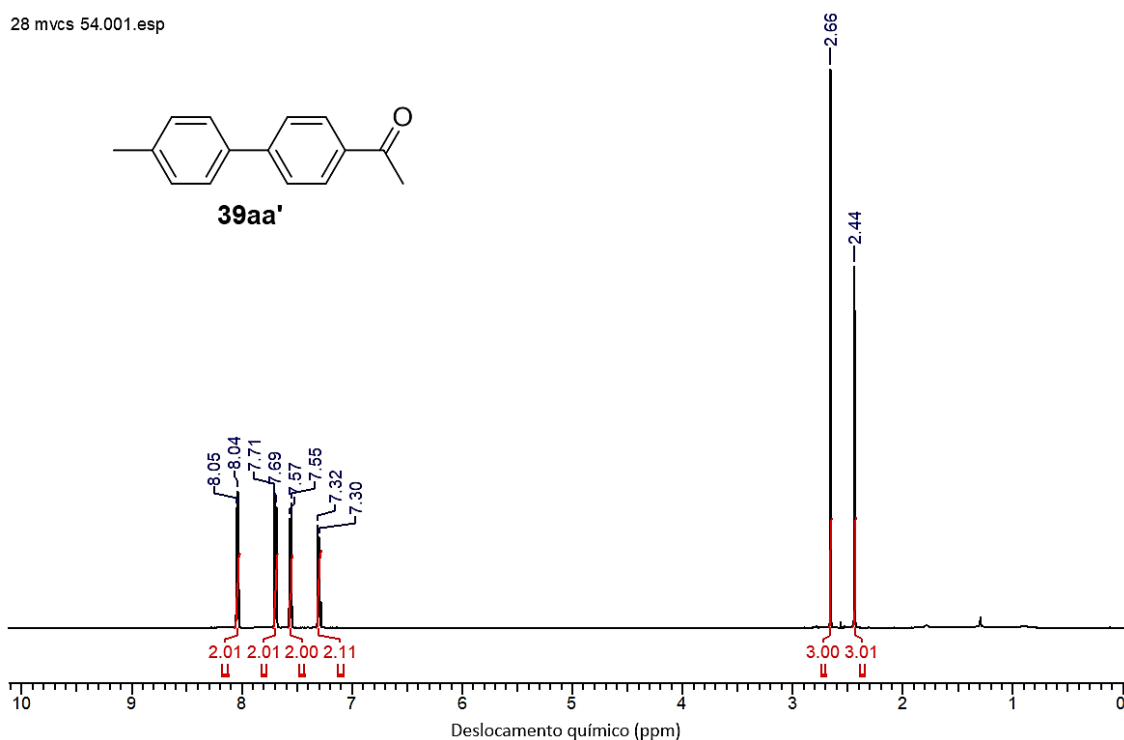


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H de **39aa'** (500 MHz, CDCl_3).

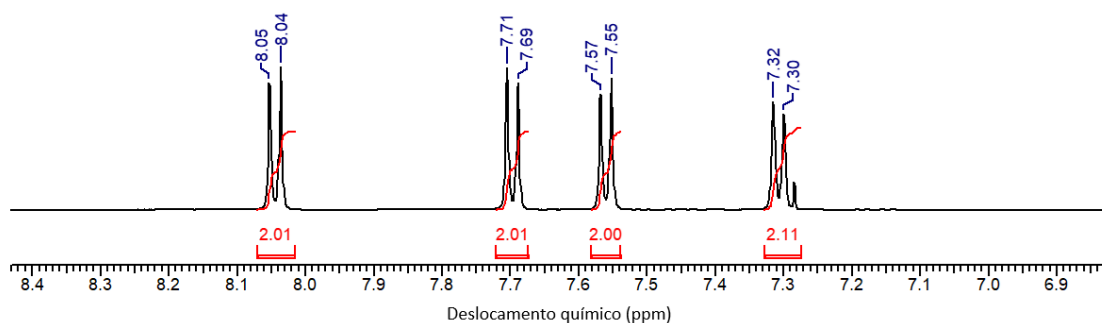


Figura 48. Expansões do espectro de RMN de ^1H de **39aa'** (500 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C da Figura 49 são observados os carbonos referentes aos grupos metílicos, sinais em 21,19 e 26,66 ppm. O sinal em 26,66 ppm é atribuído ao carbono do grupo metílico vizinho à carbonila. Os sinais na região de 126,97 a 145,74 ppm são atribuídos aos anéis aromáticos que constituem a molécula. O sinal com o maior deslocamento químico em 198,78 ppm é atribuído ao carbono da carbonila da cetona.

O produto de acoplamento **39aa'** foi caracterizado pela técnica de ponto de fusão. O produto puro apresentou temperatura de fusão de 117 a 122 $^\circ\text{C}$, próximo ao encontrado na literatura (Lit. = 118,3 a 122,0 $^\circ\text{C}$).¹²⁵ Todos os produtos de acoplamento da Tabela 7 foram identificados pela temperatura de fusão do produto isolado.

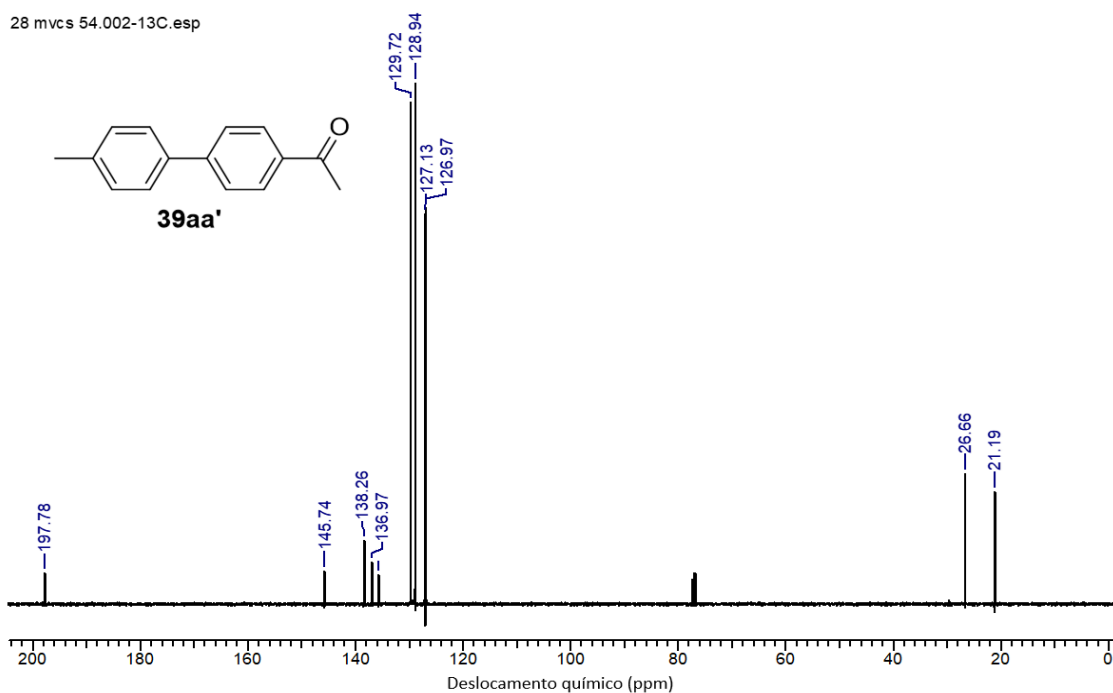
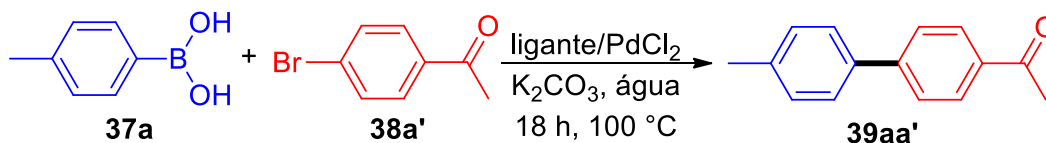


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C de **39aa'** (125 MHz, CDCl_3).

Tabela 7. Otimização dos catalisadores nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura. ^[a]



Entrada	Ligante	PdCl ₂	Rendimento ^[b]
1	35a	0,001 mol%	88%
2	35a	0,01 mol%	95%
3	35a	0,5 mol%	81%
4	35a	1,0 mol%	83%
5	36a	0,001 mol%	82%
6	36a	0,01 mol%	92%
7	36a	0,5 mol%	74%
8	36a	1,0 mol%	65%
9	35b	0,001 mol%	80%
10	35b	0,01 mol%	88%
11	35b	0,5 mol%	81%
12	35b	1,0 mol%	78%
13	35c	0,001 mol%	89%
14	35c	0,01 mol%	90%
15	35c	0,5 mol%	87%
16	35c	1,0 mol%	79%
17	35a ^[c]	0,01 mol%	80%
18	1b	0,01 mol%	73%
19	35a ^[d]	0,01 mol%	98%
20	35a	Nenhum	0%
21	35a ^[e]	0,001 mol%	87%
22	Nenhum	0,01 mol% ^[f]	76%

[a] Condições de reação: 4-bromoacetofenona (0,5 mmol), ácido 4-metilfenilborônico (0,75 mmol), K₂CO₃ (0,75 mmol), catalisador/concentração (vide Tabela) e água desgaseificada (5 mL) foram agitados sob argônio durante 18h a 100°C (temperatura do banho de óleo); [b] média dos rendimentos; [c] solução aquosa do catalisador preparada com a razão molar de 1:1 ligante e PdCl₂; [d] água não desgaseificada; [e] 1% v/v de TPGS-750M; [f] apenas PdCl₂ foi empregado.

Conforme apresentado na Tabela 1, os ligantes monomodificados **35a** e **36a** deram bons a excelentes rendimentos para a reação modelo, com resultados ligeiramente melhores para o ligante não metilado **35a** (comparando as entradas 1-4 com 5-8). Analisando as concentrações de catalisadores, o complexo **35a**/PdCl₂ mostrou atividade catalítica altamente eficiente para o acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura quando a quantidade de catalisador era de 0,01 mol% (95% de rendimento, ver entrada 2).

Analisando os ligantes com maior teor de enxofre **35b** (entradas 9-12) e **35c** (entradas 13-16), foi observada uma diminuição no desempenho do acoplamento. Esse resultado pode ser associado ao impedimento na cavidade da ciclodextrina, impedindo tanto o acesso dos substratos ou a saída do produto.⁸² Curiosamente, maiores teores de catalisador (1,0 mol% de Pd) levaram a uma diminuição do produto de acoplamento cruzado desejado, devido a quantidades crescentes de um subproduto resultante do homoacoplamento de ácido borônico (4,4'-dimetil- bifenil) (**35aa**).

A maior quantidade de produto de homoacoplamento está associado a uma maior quantidade de catalisador de paládio em comparação a quantidade de base (K₂CO₃) empregada na reação que permanece a mesma. Como já é conhecido que a base apresenta influência direta no ciclo catalítico do paládio, a ausência ou quantidades inferiores da base favorece a formação de homoacoplamento de ácidos borônicos.^{126,127}

O produto de homoacoplamento foi caracterizado pela técnica de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de ¹H na Figura 50, podem ser observados sinais dos prótons característicos do 4,4'-dimetil- bifenil (**35aa**). O sinal em 2,38 ppm, um singlete referente aos grupos metilas, integrado para seis hidrogênios. Os sinais na região de 7,22 a 7,48 são atribuídos aos anéis aromáticos da molécula. A ausência de alguns sinais no espectro é devido ao plano de simetria da molécula, tornando os sinais quimicamente equivalentes.

No espectro de RMN de ¹³C do produto de homoacoplamento (Figura 51) pode ser observado um sinal referente ao carbono do grupo metílico em 21,11 ppm. Os sinais em 126,83 e 129,46 ppm são atribuídos aos carbonos

que constituem o anel aromático e os sinais em 136,70 e 138,32 ppm são característicos de carbonos não hidrogenados.

H1- Homoacoplamento - vcs 99.001.esp

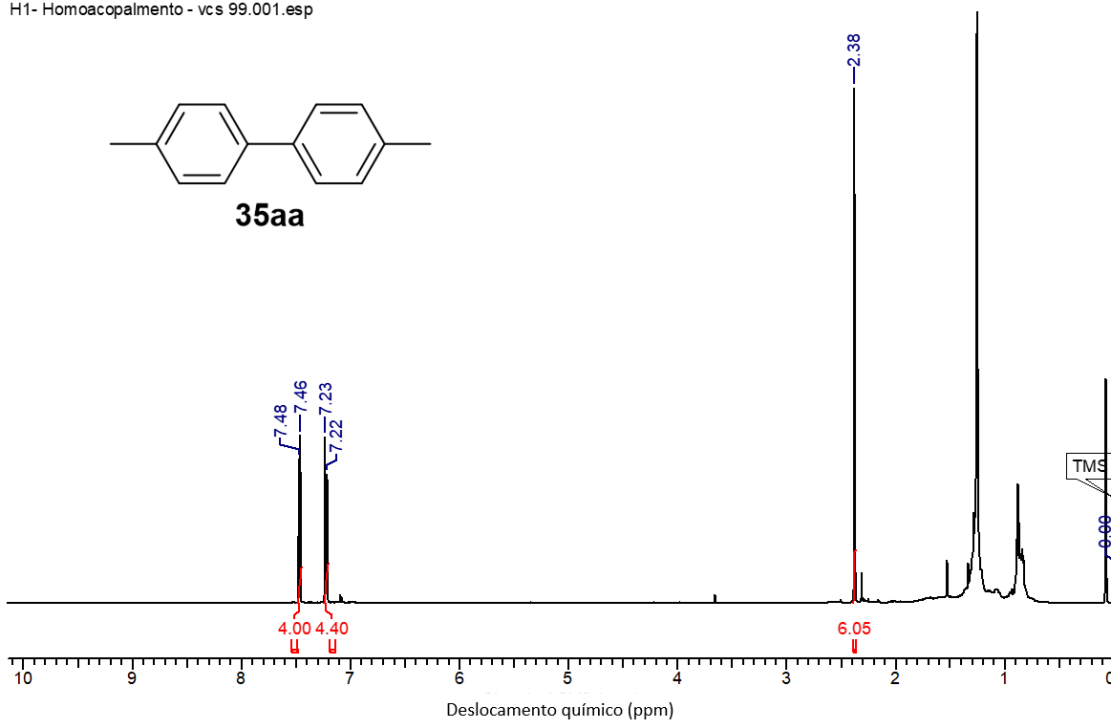


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H de produto de homoacoplamento **35aa** (500 MHz, CDCl_3).

C13- Homoacoplamento - vcs 99.002.esp

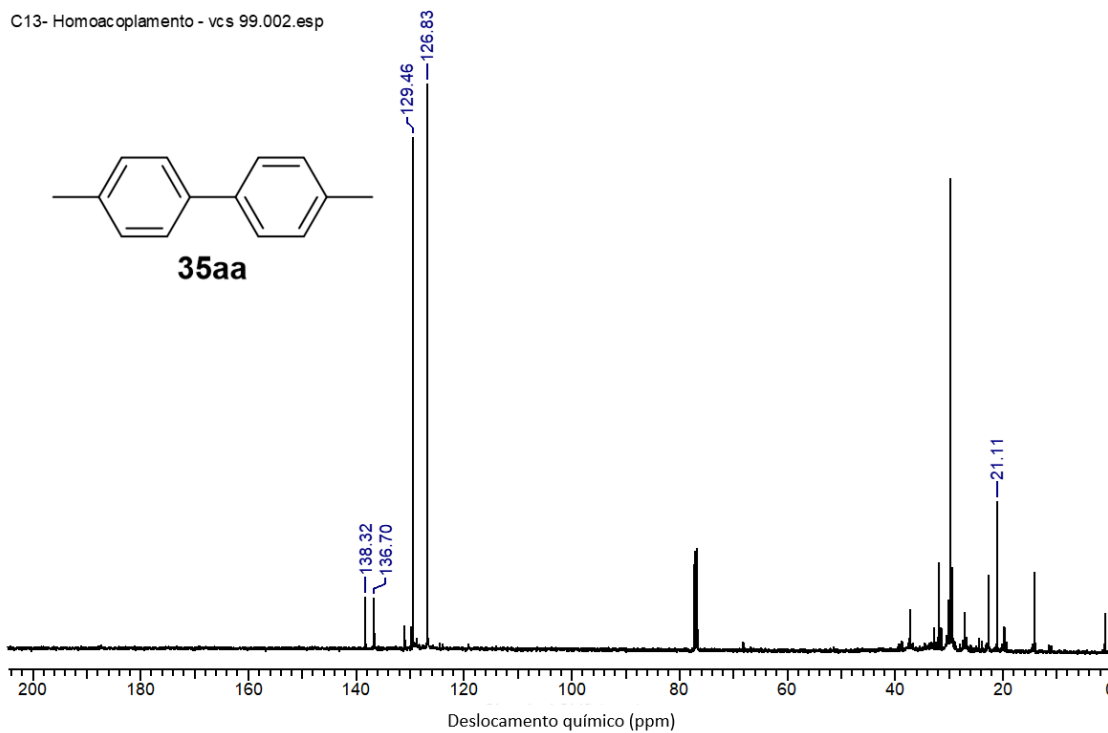


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C de **35aa** (125 MHz, CDCl_3).

Observado o desempenho dos ligantes **35b** e **35c** em comparação com o ligante **35a** notou-se a diminuição da atividade dos catalisadores com o acréscimo dos grupos funcionais, levando a conclusão de que a avaliação dos ligantes **36b** e **36c** para as reações de acoplamento cruzado, resultariam em rendimentos inferiores, já observados quando comparando **36a** versus **35a**. A diminuição no desempenho dos catalisadores quando comparados os ligantes **36a** (metilado) com **35a** (não metilado) está na estabilidade/complexação do paládio ao ligante, o grupo metílico poderia diminuir a interação com a espécie de paládio, devido ao impedimento estéreo, criado pelo grupo metílico mais volumoso em comparação com o átomo de hidrogênio, a presença do grupo metílico pode bloquear os sítios ativos tornando a reação mais lenta.

Investigando as razões estequiométricas do ligante **35a** com a fonte de paládio PdCl₂, foi observado que a razão molar na preparação da solução aquosa de catalisador mostrou-se essencial quando a razão estequiométrica do catalisador foi (2:1) **35a**/PdCl₂, uma vez que apenas 80% de rendimento foi obtido quando se empregou (1:1) **35a**/PdCl₂ (entrada 17). Esta conclusão pode ser atribuída a uma menor presença das cavidades da β-CD em solução e, conseqüentemente, uma menor interação hospede-hospedeiro com o substrato, resultando em uma diminuição na solubilização das espécies.¹²⁸

Embora **1b** possa ser usado como ligante sem modificação na reação de acoplamento cruzado, os rendimentos foram menores (73%), (entrada 18), demonstrando a ação positiva dos grupos funcionais na constituição dos catalisadores. Os rendimentos de acoplamento diminuem (76%) quando nenhum ligante foi empregado (entrada 22), destacando novamente a influência positiva do ligante **35a**.

Na tentativa de aumentar a solubilidade dos substratos no meio reacional e diminuir a concentração de paládio, utilizou-se um surfactante TPGS-750M, entretanto, a adição do surfactante não apresentou aumento no rendimento da reação, com um pequeno decréscimo do rendimento (comparar entradas 21 e 1).¹²⁹

Por fim, foi investigada a necessidade de purgar com argônio e degaseificar a água destilada para as reações de acoplamento. A

desgaseificação é uma etapa trabalhosa e demorada na preparação para as reações. Quando comparada a reação que emprega água desgaseificada como solvente e atmosfera de argônio (entrada 2), com a reação sem a desgaseificação e ar atmosférico o rendimento foi ligeiramente maior (entrada 19). Conclui-se que não há necessidade das duas etapas para a metodologia desenvolvida, as reações podem ser realizadas em um frasco ao ar livre e com água destilada, sem comprometer o rendimento.

Após a investigação do tipo de ligante e concentração de paládio ideal, foi avaliado o tempo e a temperatura de reação. Em mãos com o melhor catalisador (**35a**/PdCl₂, 0,01 mol%), foram realizadas otimizações adicionais das condições de acoplamento cruzado, como mostra a Tabela 8.

Tabela 8. Otimização das condições nas reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, temperatura e tempo. ^[a]

Entrada	Temperatura	Tempo	Rendimento ^b
1	100 °C	1 h	83%
2	100 °C	2 h	90%
3	100 °C	4 h	98%
4	100 °C	6 h	98%
5	100 °C	18 h	98%
6	80 °C	4 h	88%
7	60 °C	4 h	80%

a) Condições de reação: 4-bromoacetofenona (0,5 mmol), ácido 4-metilfenilborônico (0,75 mmol); K₂CO₃ (0,75 mmol), **35a**/PdCl₂ (0,01 mol%) e água (5 mL) foram agitados sob ar atmosférico; b) media dos rendimentos.

Inicialmente, foi observado o tempo ideal para a reação, verificando que o rendimento máximo foi alcançado com 4 h de reação (entrada 3). Acima de 4 h de reação não foi observado aumento significativo no rendimento. Posteriormente, diferentes temperaturas foram avaliadas, e 100 °C (temperatura do banho de óleo) foi selecionada como a mais adequada, visto que em temperaturas inferiores houve decréscimo do rendimento. Finalmente, como já havia-se iniciado a investigação empregando uma base barata, segura, eficiente e disponível (K₂CO₃) e também uma fonte barata de paládio (PdCl₂), não foram avaliados alterações nesses dois parâmetros.

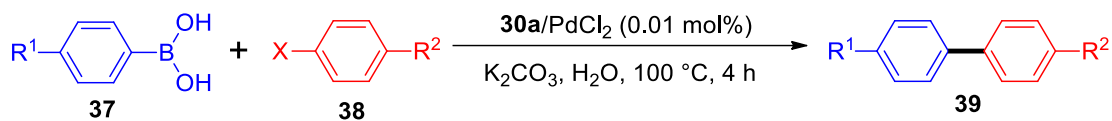
Portanto, pode ser concluído que as condições ótimas para a reação modelo com os substratos 4-bromoacetofenona (**38a'**) e ácido 4-metilfenilborônico (**37a**) são as seguintes: ligante **35a**, concentração de paládio a 0,01 mol%, temperatura de reação a 100 °C (banho de óleo) e duração da reação de 4 h.

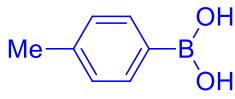
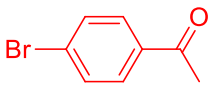
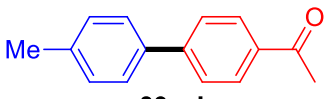
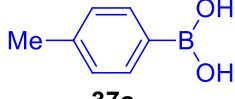
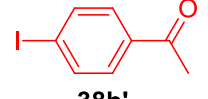
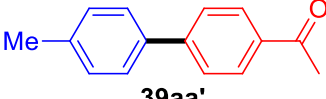
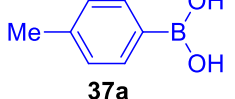
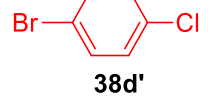
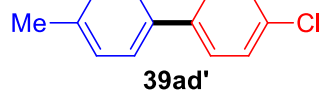
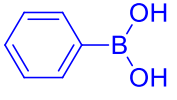
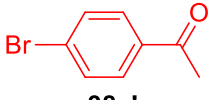
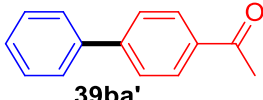
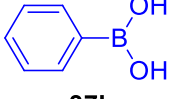
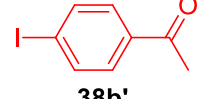
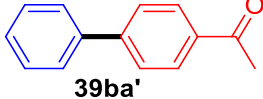
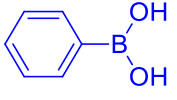
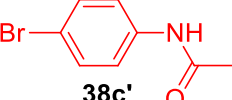
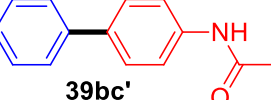
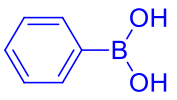
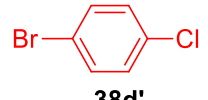
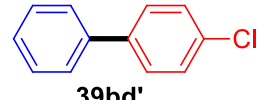
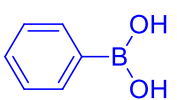
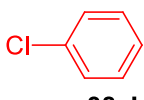
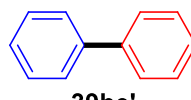
Uma reação em escala 10 vezes maior foi realizada para examinar o uso prático do sistema catalítico no processo de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura, com a finalidade de observar o comportamento do catalisador em uma escala maior. Foi utilizado 995,2 mg (5,0 mmol) de **38a'** com 679,8 mg (5,0 mmol) de **37a** e 0,01 mol% **35a**/PdCl₂, obtendo-se 885,5 mg do produto **39aa'** com um rendimento de 84%.

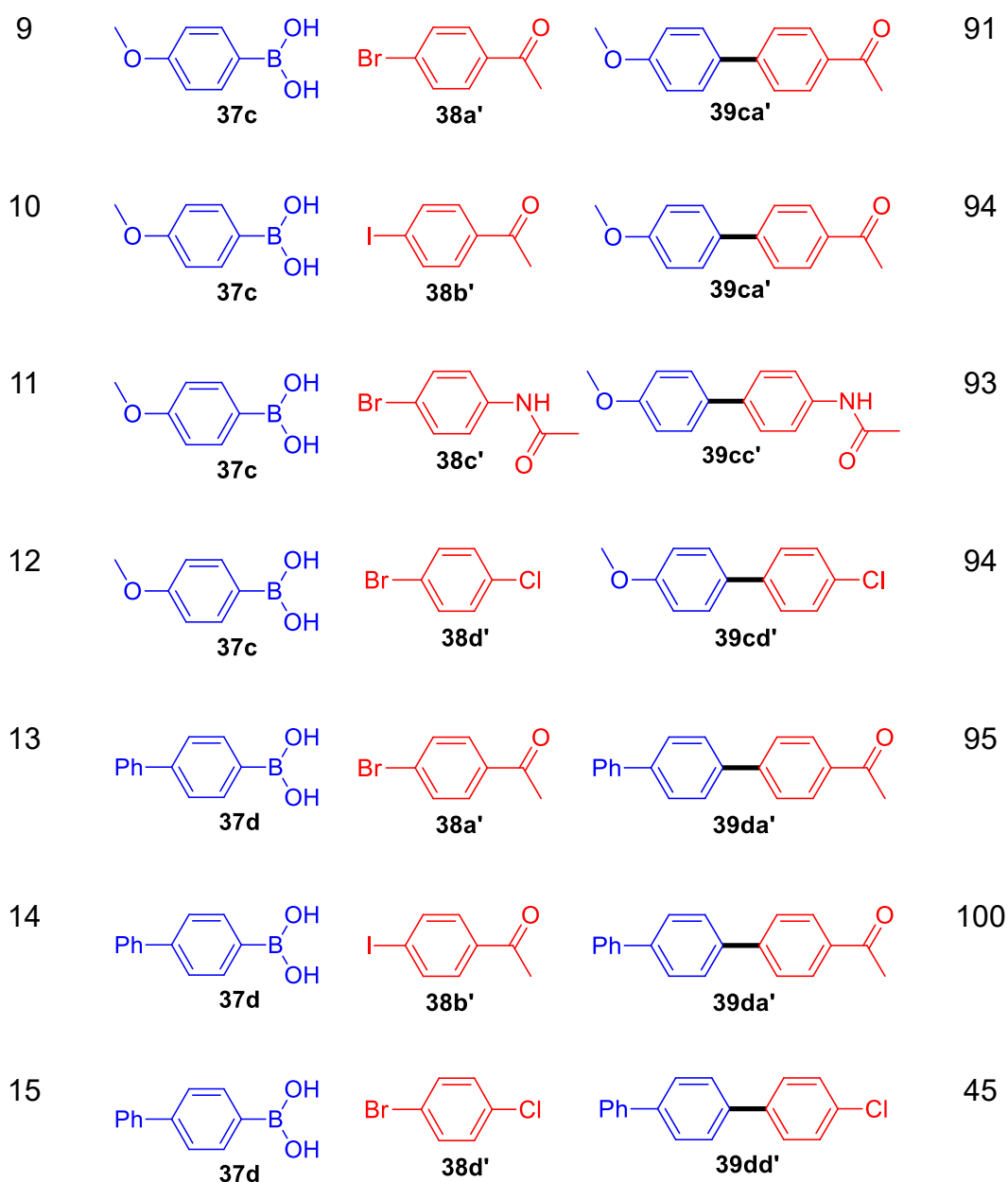
3.5 Aplicação do catalisador **35a**/PdCl₂ em acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.

Após alcançar as condições ideais para a reação modelo com o 4-bromoacetofenona e ácido 4-metilfenilborônico, o escopo do substrato do sistema catalítico foi explorado com uma série de ácidos fenilborônicos (**37a**: 4-metilfenil; **37b**: fenil; **37c**: 4-metoxifenil; e **37d**: 4-bifenil) e haletos de arila (**38a'**: 4-bromoacetofenona ; **38b'** : 4-iodoacetofenona; **38c'** : 4-bromofenilacetamida; **38d'** : 4-cloro-bromobenzeno; e **38e'** : clorobenzeno) em condições otimizadas: 0,01 mol% de **35a**/PdCl₂ como catalisador e 1,5 equivalentes de K₂CO₃ a 100 °C (temperatura do banho de óleo) por 4 h em 5 mL de água em frasco com ar atmosférico, como mostra a Tabela 9. Sem a necessidade de desgaseificar a água destilada ou purga com gás inerte, a exclusão dessas etapas tornou a reação mais rápida.

Tabela 9. Síntese de compostos biaril **39aa'** a **39dd'** por reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura utilizando o catalisador **35a**/PdCl₂. ^[a]



Entrada	Ácido borônico	Haleto de arila	Produto	Rend. (%) ^b
1	 37a	 38a'	 39aa'	98
2	 37a	 38b'	 39aa'	95
3	 37a	 38d'	 39ad'	63
4	 37b	 38a'	 39ba'	100
5	 37b	 38b'	 39ba'	100
6	 37b	 38c'	 39bc'	94
7	 37b	 38d'	 39bd'	76
8	 37b	 38e'	 39be'	39



a) Condições de reação: haleto de arila (0,5 mmol), ácido fenilborônico (0,75 mmol); K_2CO_3 (0,75 mmol), **35a**/ $PdCl_2$ (0,01 mol%) e água (5 mL) foram agitados sob ar atmosférico durante 4h a 100°C (temperatura do banho de óleo); b) media dos rendimentos.

Ao total foram obtidos 15 produtos de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura com rendimentos de 39% a 100%. Todos os rendimentos foram calculados a partir dos produtos isolados por cromatografia e caracterizados por RMN de 1H e ^{13}C e temperatura de fusão. Quando utilizados haleto de arila, o 4-bromo e 4-iodoacetofenona (**38a'** e **38b'**, respectivamente), foram sintetizados os mesmos produtos com todos os quatro ácidos borônicos diferentes, com rendimentos semelhantes. O alto rendimento desta reação

pode ser atribuído à presença de um grupo substituinte retirador de elétrons (grupo acetil) e ligeiramente melhor para o 4-iodoacetofenona, devido ao iodo ser um melhor grupo abandonador.

Quando o substrato 4-bromoacetilânilda **38c'** é utilizado, algumas limitações foram observadas, mesmo possuindo grupos doadores de elétrons. Apenas os produtos **39bc'** e **39cc'** foram obtidos. A metodologia empregada mostrou alta quimiosseletividade para o substrato **38d'**. Em todas as reações o acoplamento ocorria apenas na posição em que se encontrava o átomo de bromo, uma vez que, o bromo é o melhor grupo abandonador em comparação com o átomo de cloro, com rendimento de 45-95%, formação dos compostos **39ad'**, **39bd'**, **39cd'** e **39dd'**.

Conseqüentemente, como já era esperado baixa reatividade para substratos clorados, apenas o ácido fenilborônico **37b** forneceu o produto de acoplamento **39be'** com clorobenzeno **38e'** em baixo rendimento (39%), sendo não reativo com todos os outros ácidos borônicos empregados.

Após as reações com os substratos **38a'**, **38b'** e **38e'** pode-se dizer claramente que a ordem de reatividade dos haletos de arila, é crescente no sentido $Cl << Br < I$, sendo os cloretos de arila os menos reativos. Em nenhuma reação foi observado a formação de produtos secundários.

3.5.1 Espectro de ressonância magnética de 1H e de ^{13}C dos produtos de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura com o catalisador **35a/PdCl₂**

Os produtos de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura obtidos com o catalisador **35a/PdCl₂**, foram caracterizados por RMN de 1H e ^{13}C . Para a confirmação de sua obtenção, a técnica de ponto de fusão também foi utilizada como uma técnica auxiliar na identificação dos produtos.

As interpretações dos espectros de RMN de 1H e ^{13}C do produto de acoplamento **39aa'** foi apresentado na seção anterior (seção 3.5), nesta seção serão apresentados os produtos **39ad'** a **39dd'**.

Na Figura 52, é apresentado o espectro de RMN de 1H do produto de acoplamento cruzado **39ad'** (4-cloro-4'-metil-1,1'-bifenil). Podem ser vistos sinais característicos da molécula, com sinais do grupo metílico em 2,39 ppm, um singlete integrado para três hidrogênios. Os sinais em 7,23 a 7,50 ppm, são

todos dubletos integrado para dois hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios que constituem os anéis aromáticos. O sinal em 7,24 ppm é atribuído aos prótons da posição meta do anel aromático A. O sinal em 7,38 ppm refere-se aos hidrogênios na posição orto, já o sinal em 7,44 ppm é atribuído aos hidrogênios na posição meta do anel aromático B e por fim, o sinal em 7,49 ppm é atribuído aos hidrogênios na posição meta do anel aromático B.

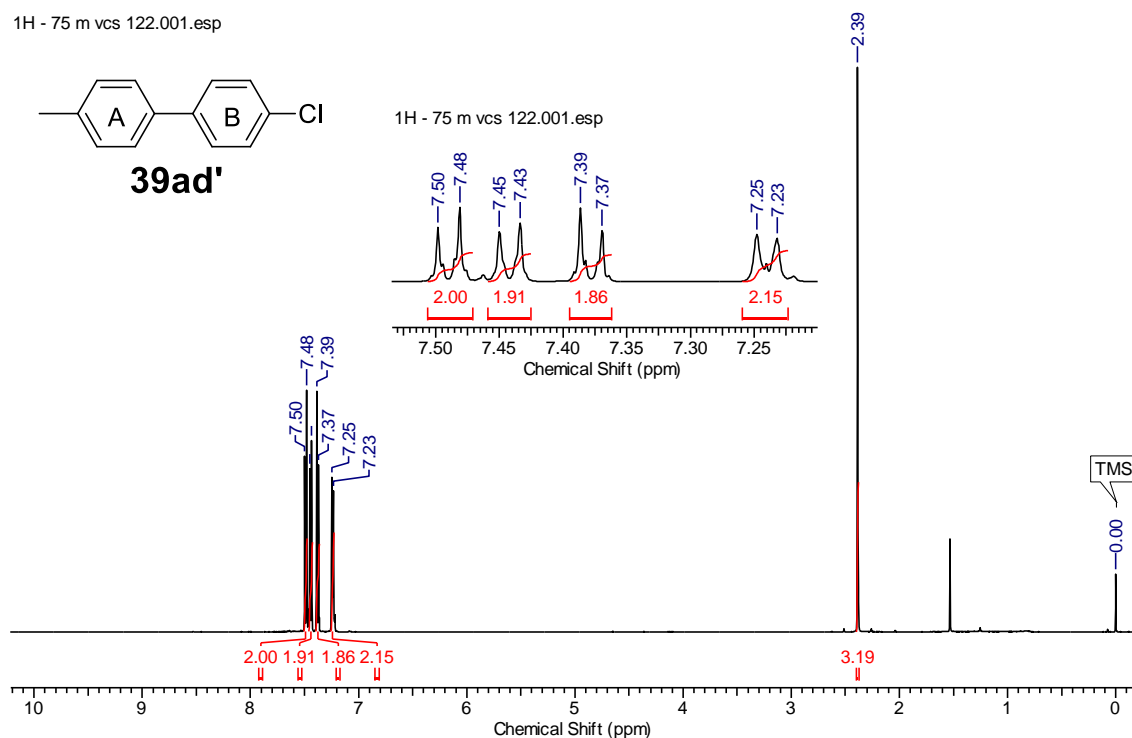


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H de **39ad'** (500 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C na Figura 53, são apresentados os sinais de carbono do produto **39ad'**. O sinal em 21,12 ppm é referente ao carbono do grupo metílico. Os sinais na região de 126,83 a 129,62 ppm são atribuídos aos carbonos que constituem os anéis aromáticos. Para os carbonos não hidrogenados os sinais aparecem na região de 133,05 a 139,62 ppm. O produto **39ad'** apresentou temperatura de fusão de 123,9-124,6 °C (Lit. = 123-124 °C).¹³⁰

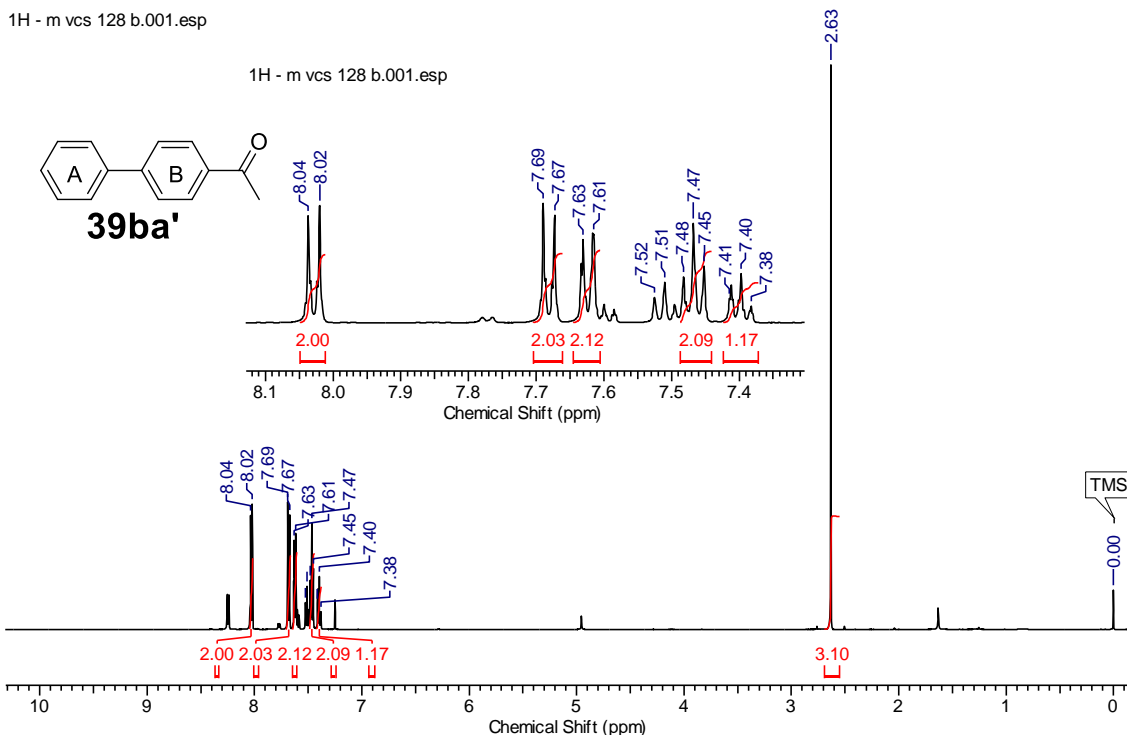


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H de **39ba'** (500 MHz, CDCl_3).

Na Figura 5 é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C com sinais característicos na molécula de 1-([1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**39ba'**), com um sinal referente ao grupo metílico em 26,69 ppm, o sinal apresenta deslocamento para direita, devido a presença do grupo carbonílico vizinho. Já os sinais na região de 127,26 a 132,73 ppm são atribuídos aos carbonos que constituem o anel aromático. Os sinais em 135,67, 139,90 e 145,83 ppm são associados aos carbonos não hidrogenados e o sinal em 197,86 ppm é atribuído ao carbono da carbonila de cetona. Para o produto de acoplamento **39ba'** a temperatura de fusão foi de 118,3-120,1 °C (Lit. = 120-121 °C).¹³¹

13C - m vcs 128 b.002.esp

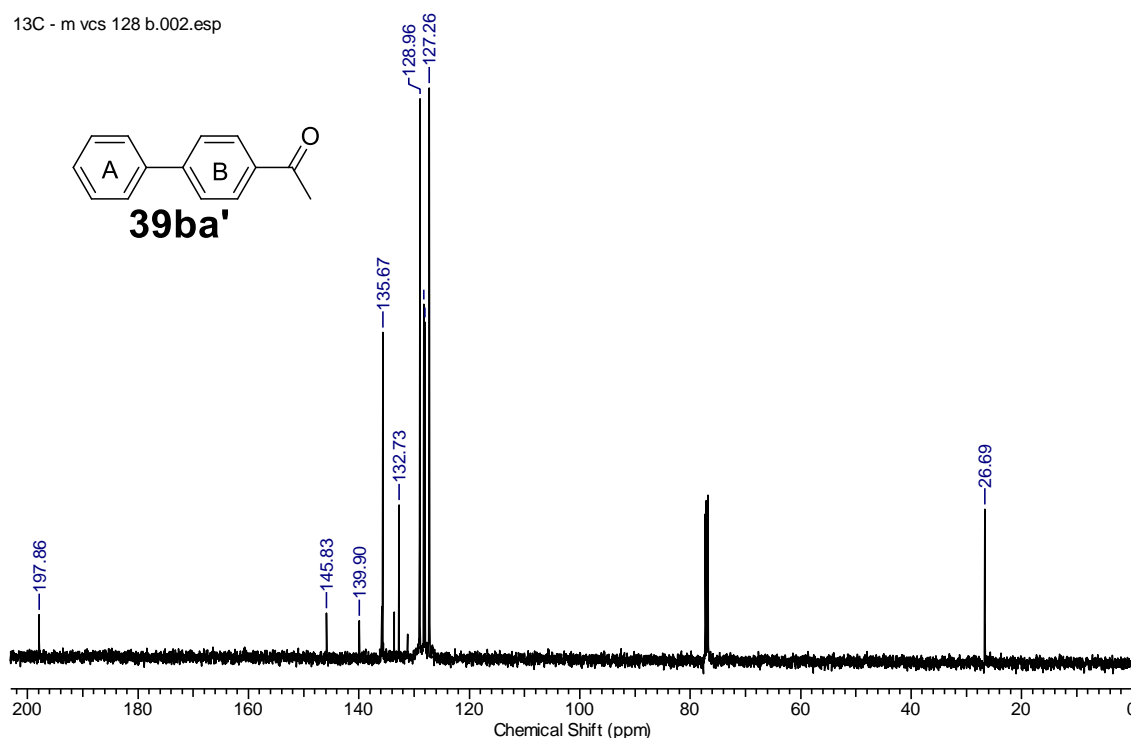


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C de **39ba'** (125 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^1H do produto de acoplamento cruzado **39bc'** (Figura 56) apresentou sinal em 2,19 ppm, singlete integrado para três hidrogênios referente ao grupo metílico. O sinal em 7,32 ppm, multiplete integrado para um hidrogênio é atribuído ao próton do grupo amida. O sinal em 7,41 ppm, tripleto integrado para dois hidrogênios é associado aos prótons no anel aromático A na posição meta e os sinais na região de 7,53 a 7,58 ppm, um multiplete integrado para sete hidrogênios de complexa definição dos prótons.

O produto de acoplamento cruzado **39bc'** exibiu um espectro de RMN de ^{13}C (Figura 57) com um sinal em 24,62 ppm referente ao carbono do grupo metílico, também se nota um deslocamento para a direita em função da presença da carbonila de cetona (retirador de densidade eletrônica). Os sinais dos carbonos que constituem os anéis aromáticos da molécula **39bc'** são observados na região de 120,30 a 128,81 ppm. Os sinais em 137,21 ppm e 140,50 ppm são referentes aos carbonos que conectam os dois anéis aromáticos e o sinal mais deslocado em 168,55 ppm é atribuído ao carbono da carbonila. A temperatura de fusão do produto **39bc'** foi de 170,7-173,0 °C (Lit. = 170-173 °C).¹³²

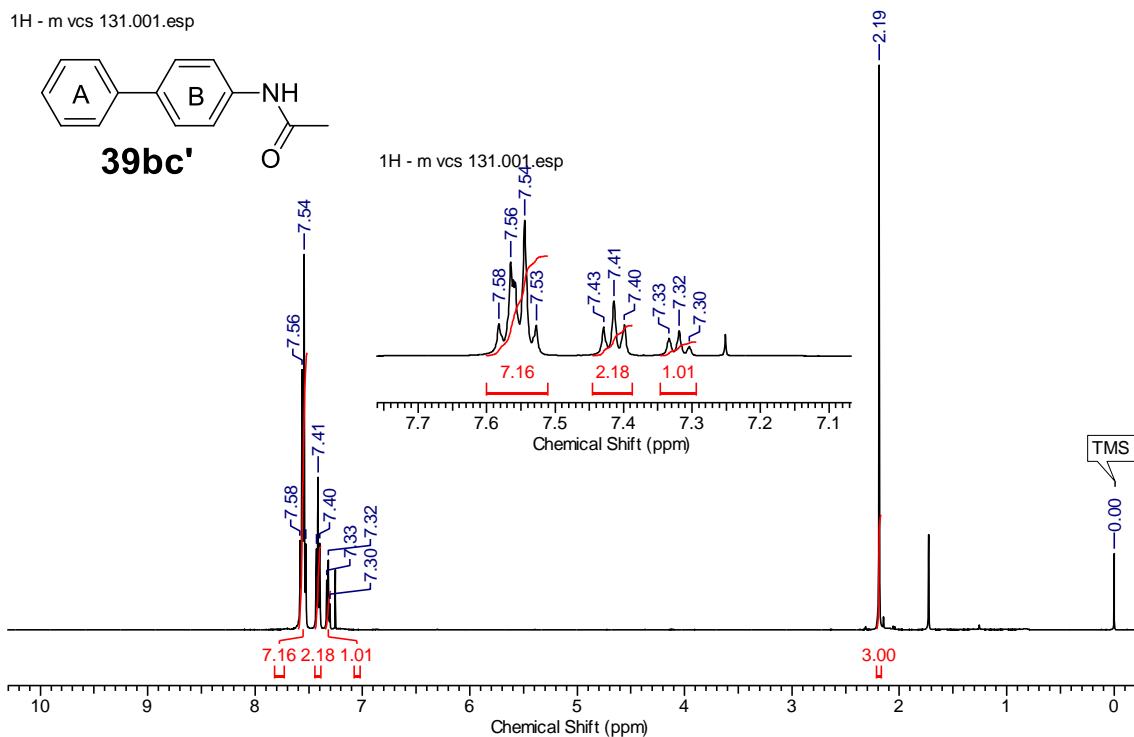


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H de **39bc'** (500 MHz, CDCl_3).

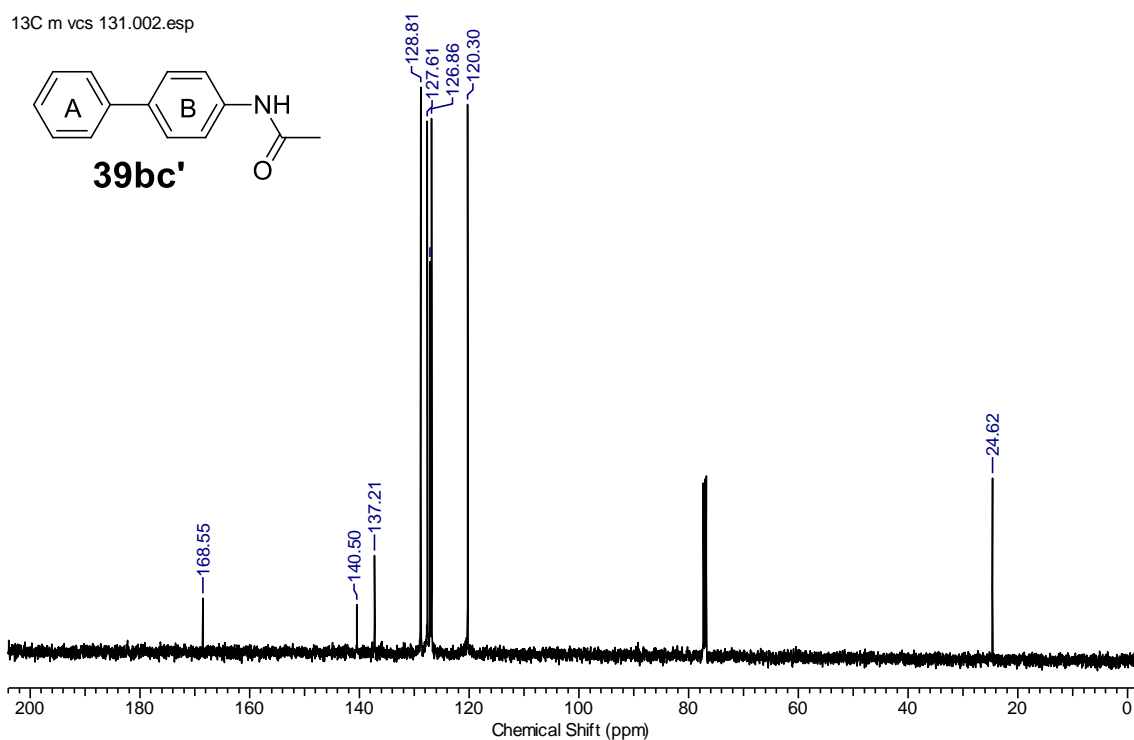


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C de **39bc'** (125 MHz, CDCl_3).

O produto de acoplamento **39bd'** apresentou espectro de RMN de ^1H característico da molécula 4-cloro-1,1'-bifenil (Figura 58), com sinal em 7,35 ppm, multipeto integrado para um hidrogênio, referente ao hidrogênio na

posição para do anel aromático não substituído (A). Os sinais em 7,39 a 7,60 ppm são atribuídos aos demais hidrogênios que constituem os anéis aromáticos de difícil definição dos prótons, devido ao agrupamento dos sinais.

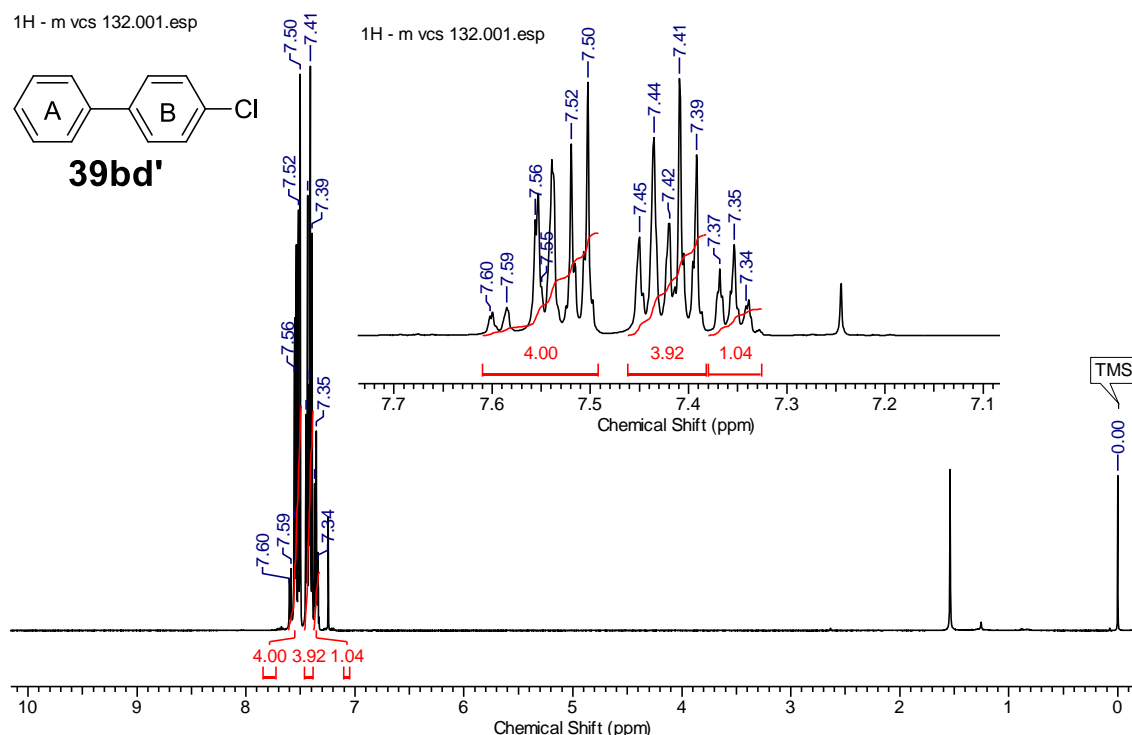


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H de **39bd'** (500 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C de **39bd'** (Figura 59) apresentou sinais na região de 127,01 a 128,93 ppm característicos dos carbonos que constituem os anéis aromáticos, com o sinal em 127,01 ppm associado ao carbono na posição para do anel aromático A. Também é observado um sinal em 127,61 ppm atribuído ao carbono na posição orto. O sinal em 128,42 ppm é referente ao carbono na posição meta do anel A, já o sinal em 133,40 ppm é atribuído ao carbono não hydrogenado vizinho ao átomo de cloro. Os sinais em 139,69 ppm e 140,02 ppm são atribuídos aos carbonos não hydrogenados que conectam os dois anéis aromáticos. Era esperado para o espectro de RMN de ^{13}C de **39bd'** doze sinais, entretanto, como a molécula possui um plano de simetria, alguns sinais são quimicamente equivalentes, ao total são observados oito sinais no espectro. A temperatura de fusão do produto **39bd'** foi de 68,2-69,0 °C (Lit. = 67.2-68.1 °C).¹³³

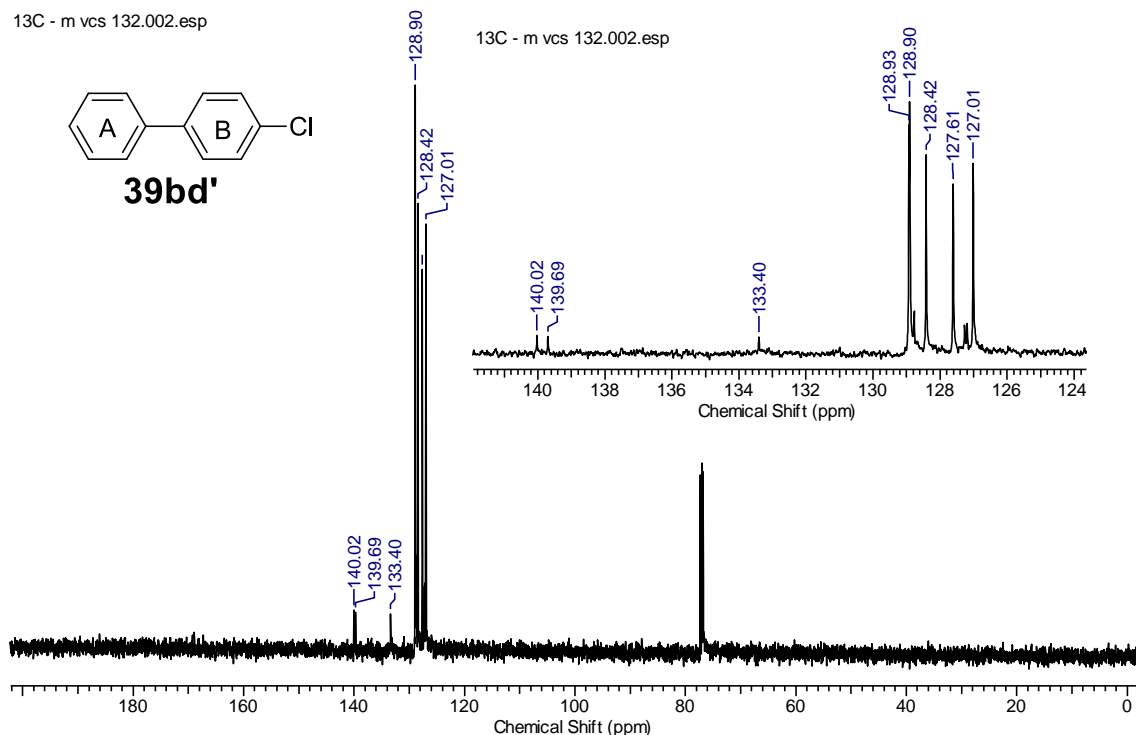


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C de **39bd'** (125 MHz, CDCl_3).

Na Figura 60, é apresentado o espectro de RMN de ^1H da 1,1'-bifenil (**39be'**), com sinais entre 7,49 ppm e 7,52 ppm, um multipletto integrado pra quatro prótons referentes aos hidrogênios nas posições meta dos anéis aromáticos A e B. Nos sinais entre 7,58 ppm e 7,61 ppm é observado um multipletto integrado para dois hidrogênios que são atribuídos aos prótons nas posições para e o sinal em 8,24 ppm um dubleto integrado para quatro prótons referentes aos hidrogênios nas posições orto dos anéis aromáticos.

O produto de acoplamento **39be'** exibiu o seguinte espectro de RMN de ^{13}C (Figura 61), com sinais em 128,02 ppm referentes aos carbonos na posição orto e para dos anéis aromáticos A e B, como os sinais são quimicamente equivalentes, não há desdobramento dos sinais, os sinais em 132,73 ppm são dos carbonos na posição meta do anel aromático do bifenil, o sinal em 135,67 ppm é associado aos carbonos não hydrogenado que conectam os anéis aromáticos A e B. A temperatura de fusão do produto **39be'** foi de 186,6-188,2 °C (Lit. = 186.6-187.5 °C).¹³⁴

de cetona. O sinal em 3,86 ppm, um singleto integrado para três hidrogênios é referente ao segundo grupo metílico da molécula com sinal deslocado para esquerda devido ao efeito de desblindagem causado pela maior eletronegatividade do oxigênio, contido no anel aromático A. O sinal em 7,00 ppm, um dubleto integrado para dois hidrogênios, é atribuído aos hidrogênios na posição orto do anel aromático que contém o grupo metoxi (anel aromático A). Os sinais em 7,56 ppm e 7,64 ppm, dubletos integrados para dois hidrogênios cada, são referentes aos hidrogênios nas posições meta dos anéis aromáticos A e B. Já o sinal em 8,00 ppm, um dubleto integrado para dois hidrogênios é atribuído aos prótons na posição orto do anel aromático que contém a carbonila de cetona (anel aromático B).

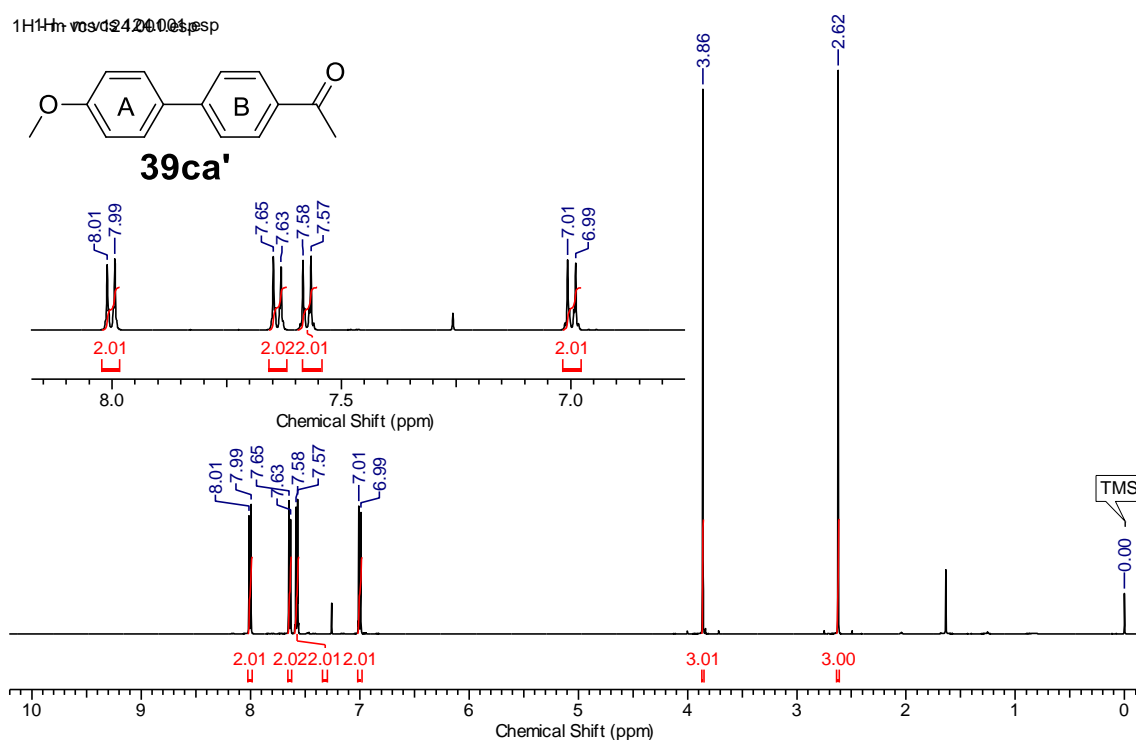


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H de **39ca'** (500 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C do produto **39ca'** proporcionou um espectro característico de 1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona, como mostra a Figura 63. Os sinais dos carbonos referentes aos grupos metílicos estão em 26,64 e 55,40 ppm. O sinal com maior deslocamento para esquerda é associado ao grupo metílico vizinho ao oxigênio. Os sinais na região de 114,44 a 128,90 ppm são atribuídos aos carbonos que constituem os anéis aromáticos. Para os carbonos não hidrogenados são observados os sinais na região de 132,27 a

159,95 ppm e por fim o sinal em 197,74 ppm é referente ao carbono da carbonila de cetona. O produto **39ca'** apresentou temperatura de fusão de 155,3-156,2 °C (Lit. = 155-156 °C).¹³⁵

13C - m vcs 124.002.esp

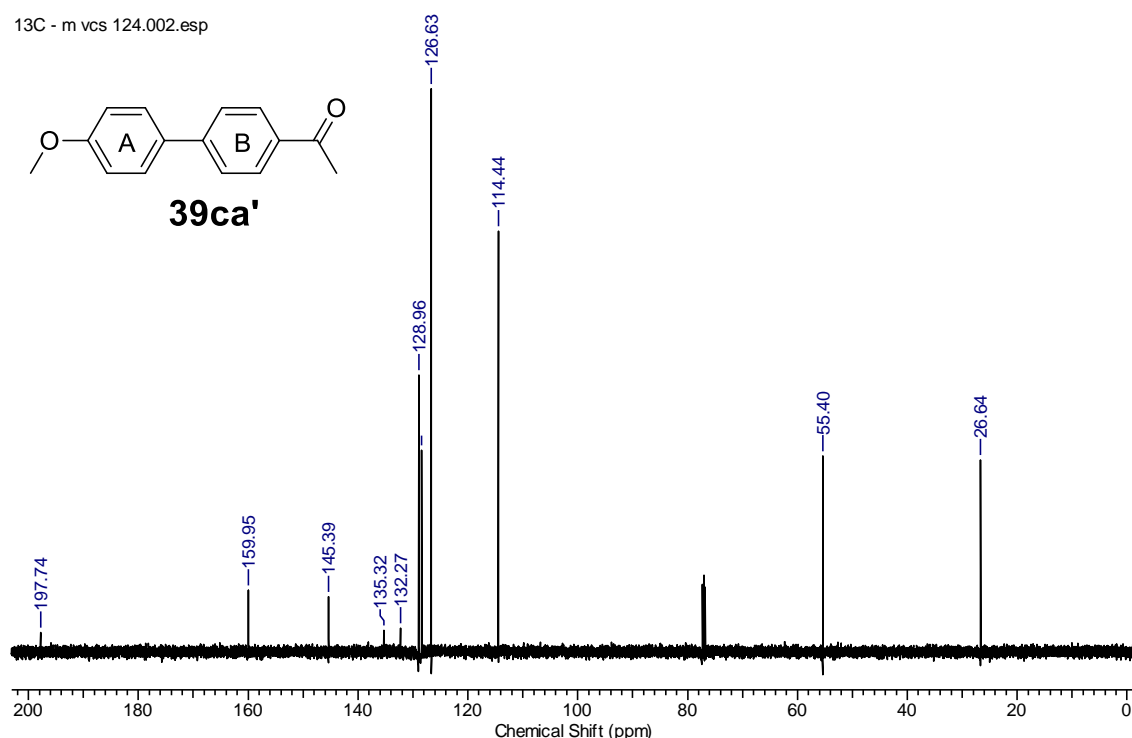


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C de **39ca'** (125 MHz, CDCl_3).

O produto de acoplamento **39cc'** apresentou o espectro de RMN de ^1H característico da molécula *N*-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-yl)acetamida, Figura 64, com sinais em 2,19 e 3,84 ppm, singletos integrados para três hidrogênios cada, atribuídos aos prótons do grupo metílicos. O sinal em 6,96 ppm, um dubleto integrado para dois hidrogênios, é referente aos hidrogênios na posição orto do anel aromático que contém o grupo metoxi (anel aromático A) e o sinal em 7,28 ppm, um singlete integrado para um hidrogênio, é referente ao hidrogênio do grupo amida. Os sinais na região de 7,48 a 7,55 ppm são atribuídos aos demais hidrogênios que constituem os anéis aromáticos.

1H - m vcs 127.001.esp

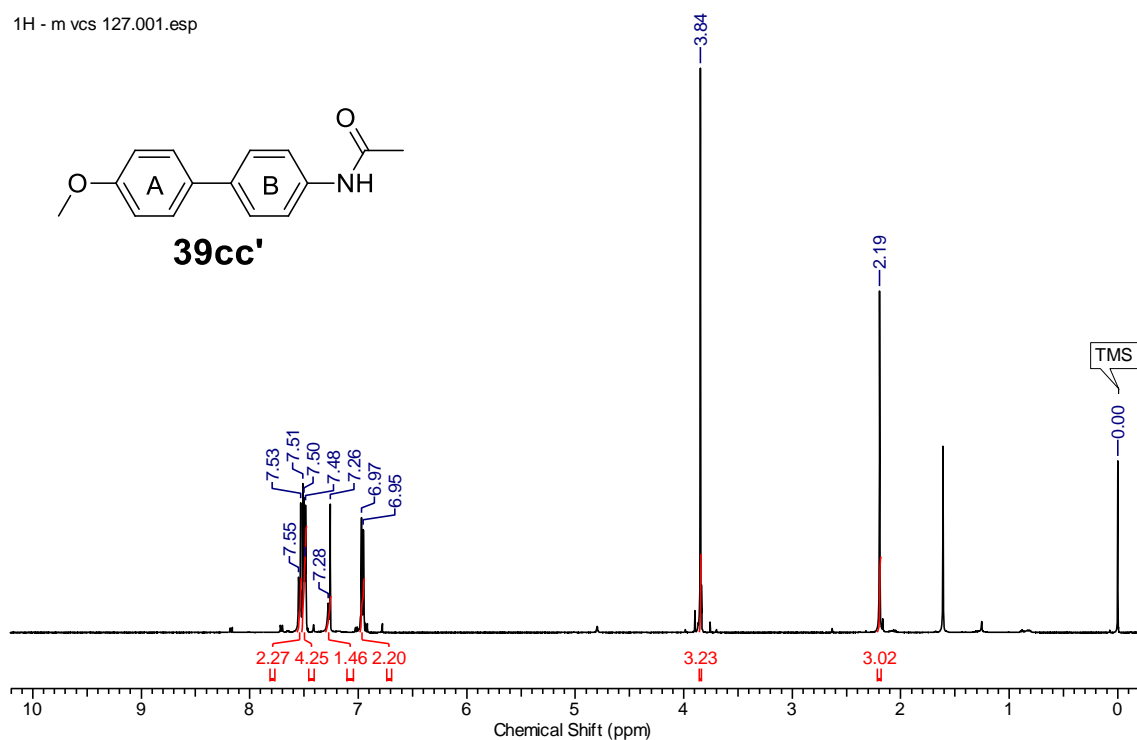


Figura 64. Espectro de RMN de ¹H de **39cc'** (500 MHz, CDCl₃).

O espectro de RMN de ¹³C de **39cc'** é apresentado na Figura 65, os sinais em 24,65 ppm e 55,37 ppm são atribuídos aos carbonos dos grupos metílicos. Os sinais na região de 114,25 ppm a 127,87 ppm são associados aos carbonos que constituem os anéis aromáticos. Os sinais em 133,11 ppm e 136,58 ppm são atribuídos aos carbonos não hidrogenados que conectam os dois anéis aromáticos. O sinal em 135,40 ppm é referente ao carbono não hidrogenado vizinho ao grupo amida. O sinal em 159,05 ppm é associado ao carbono não hidrogenado que constitui o anel aromático vizinho ao grupo metoxi, o sinal apresenta maior deslocamento a esquerda devido a maior eletronegatividade do átomo vizinho (oxigênio) e por fim o sinal da carbonila em 168,29 ppm é apresentado. A temperatura de fusão do produto **39cc'** foi de 205,7-208,1 °C (Lit. = 203–205 °C).¹³⁶

13C - m vcs 127.002.esp

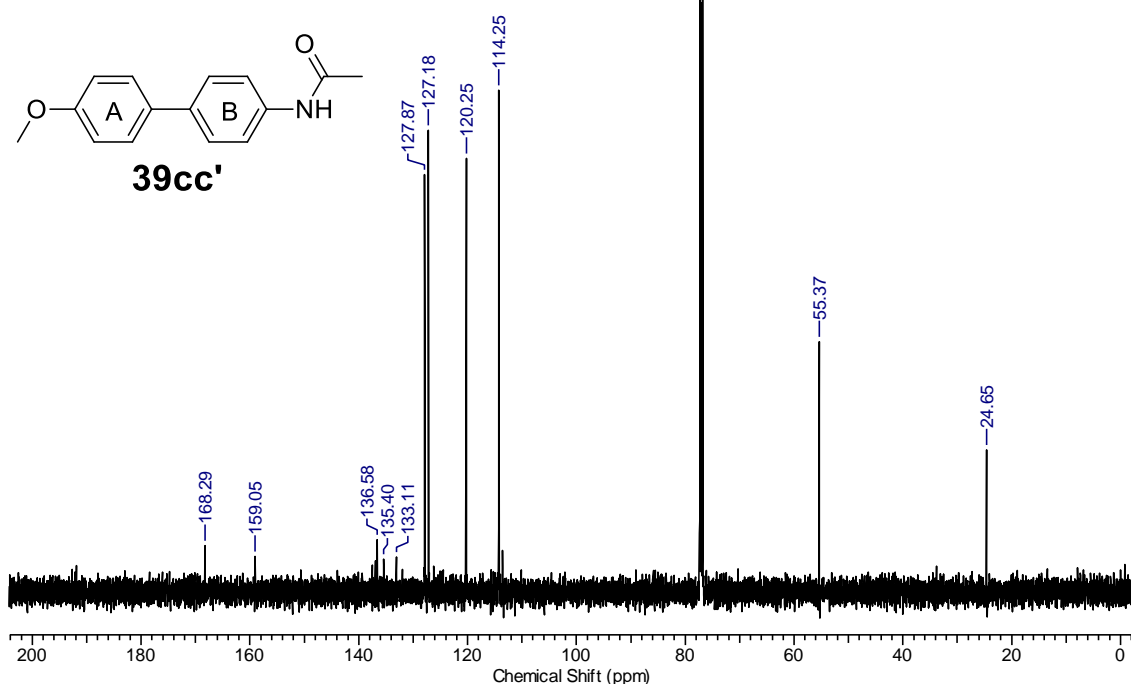


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C de **39cc'** (125 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H do produto **39cd'** (4-cloro-4'-metoxi-1,1'-bifenil) foi possível observar sinais em 3,84 ppm (Figura 66), um singlete integrado para três hidrogênios referentes ao grupo metílico. O sinal em 6,97 ppm, um dubleto integrado para dois hidrogênios é atribuído aos hidrogênios na posição orto do anel aromático que contém o grupamento metoxilo (anel aromático A). O sinal em 7,37 ppm, um dubleto integrado para dois hidrogênios é associado aos hidrogênios vizinhos ao átomo de cloro (anel aromático B). Para os demais sinais na região de 7,45 a 7,49 ppm, um multiplete integrado para quatro hidrogênios, não foi possível realizar as atribuições dos sinais.

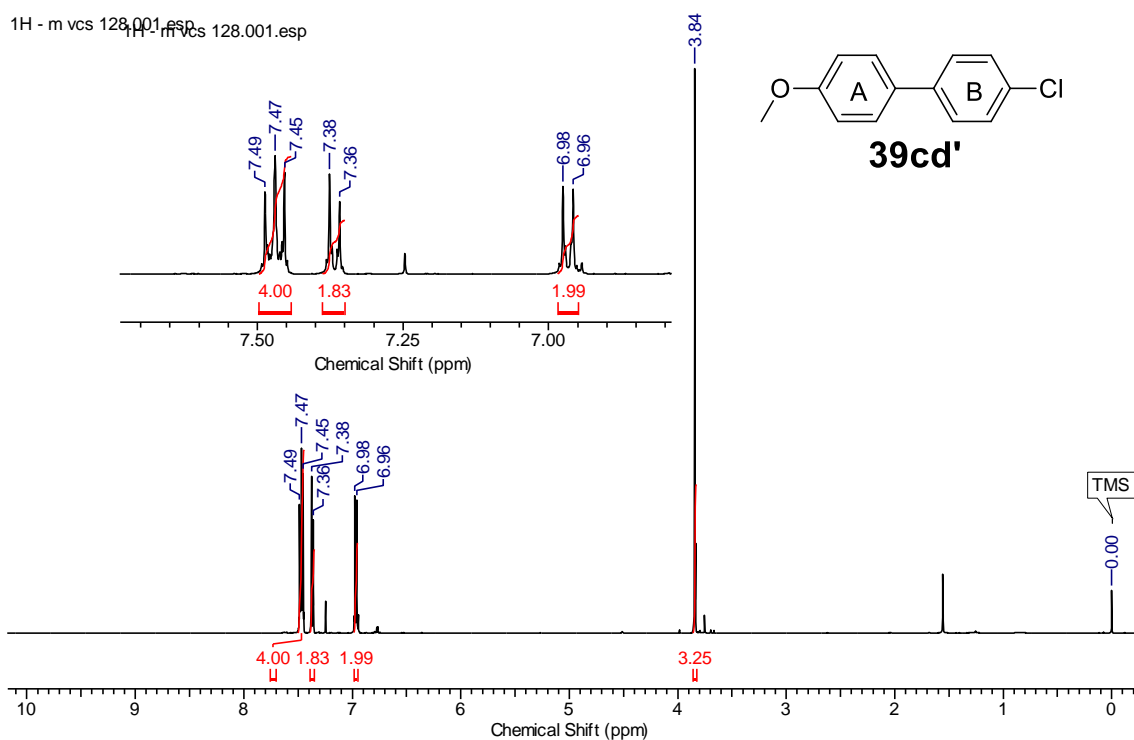


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H de **39cd'** (500 MHz, CDCl_3).

O produto de acoplamento **39cd'** apresentou o seguinte espectro de RMN de ^{13}C , Figura 67, com um sinal em 55,38 ppm referente ao carbono do grupo metílico. O sinal em 114,34 é referente aos carbonos do anel aromático próximo ao grupo metoxi (anel aromático A), na posição orto. Os sinais na região de 127,20 a 128,86 ppm são associados aos carbonos hidrogenados que constituem os anéis aromáticos e os sinais 132,53, 132,70, 139,30 e 159,39 ppm são atribuídos aos carbonos não hidrogenados. Temperatura de fusão do produto **34cd'** foi de 113,1-115,2 °C (Lit. = 113-115 °C).¹³⁷

13C - m vcs 128.002.esp

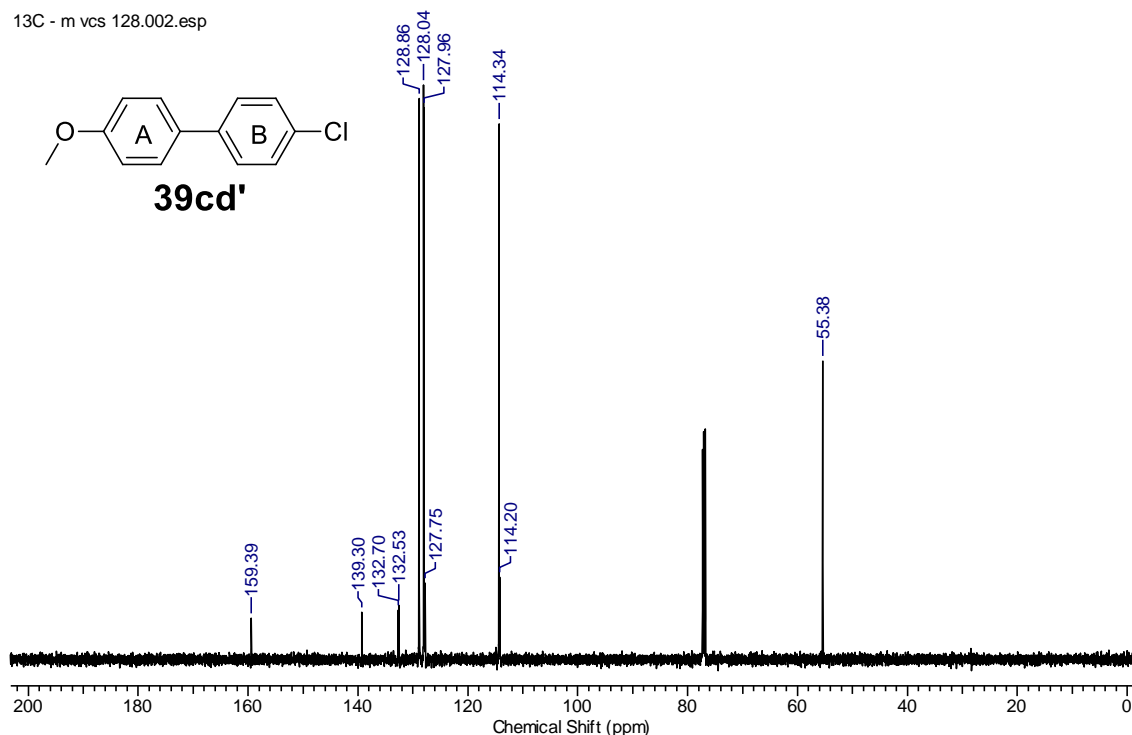


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C de **39cd'** (125 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H do produto de acoplamento **39da'** ([1,1':4',1''-terfenil]-4-il)etanona), como mostra a Figura 68, é possível observar sinais em 2,65 ppm atribuídos aos prótons do grupo metílico, um multipletto integrado para um hidrogênio. Em 7,38 ppm o sinal é atribuído ao hidrogênio na posição para do anel aromático C. O sinal em 7,47 ppm, um tripleto integrado para dois hidrogênios, é associado aos hidrogênios na posição meta do anel aromático C e o sinal em 7,65 ppm, um dubleto integrado para dois hidrogênios, é referente aos hidrogênios na posição orto do mesmo anel aromático. Para os sinais na região de 7,71 a 7,75 ppm, um multipletto integrado para seis hidrogênios, não foi possível definir suas atribuições. Por fim, o sinal em 8,05 ppm, um dubleto integrado para dois hidrogênios, na posição orto, vizinha a carbonila de cetona (anel aromático B).

Na Figura 69, é apresentado o espectro de ^{13}C do produto **39da'**, com sinal em 26,70 ppm referente ao carbono do grupo metílico vizinho a carbonila. Os sinais na região de 127,10 a 129,00 ppm são atribuídos aos carbonos hidrogenados que constituem os anéis aromáticos. Os sinais na região de 135,92 a 145,28 ppm são associados aos carbonos não hidrogenados que conectam os anéis aromáticos e o sinal em 197,76 ppm é referente a carbonila de cetona. A temperatura de fusão do produto **34da'** foi de 230,1-233,2 °C (Lit.

= 234-237 °C). 138

1H - m vcs 133.001.esp

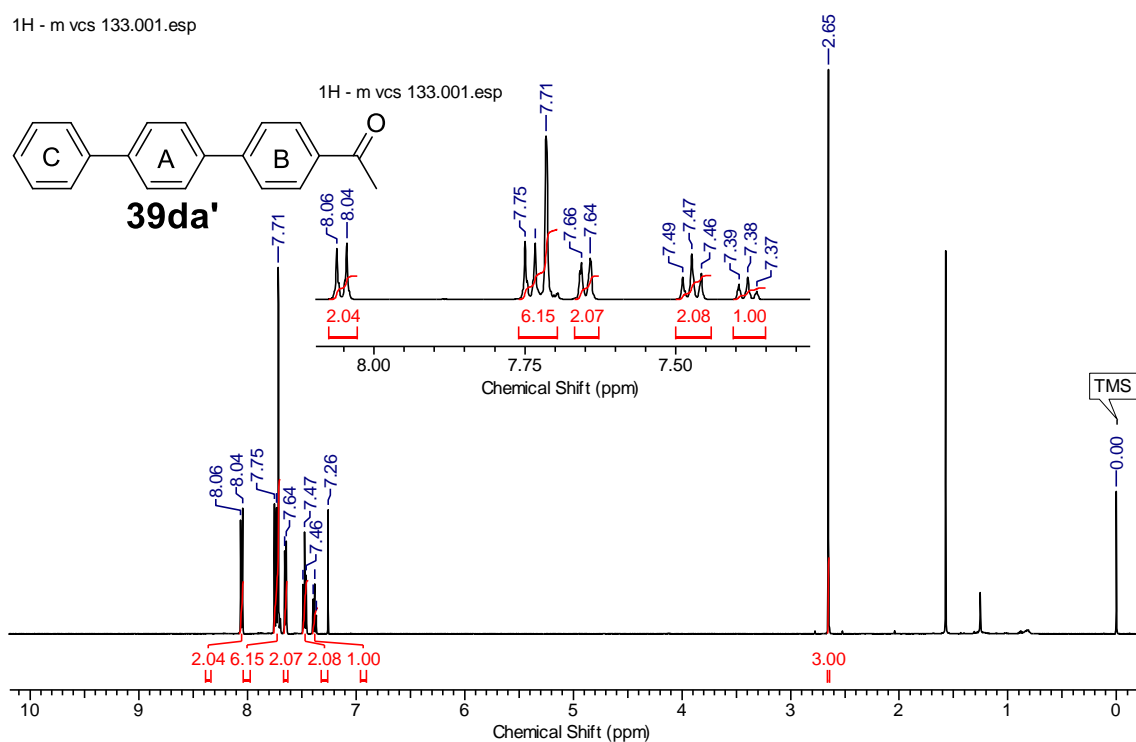


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H de **39da'** (500 MHz, CDCl_3).

13C - m vcs 133.002.esp

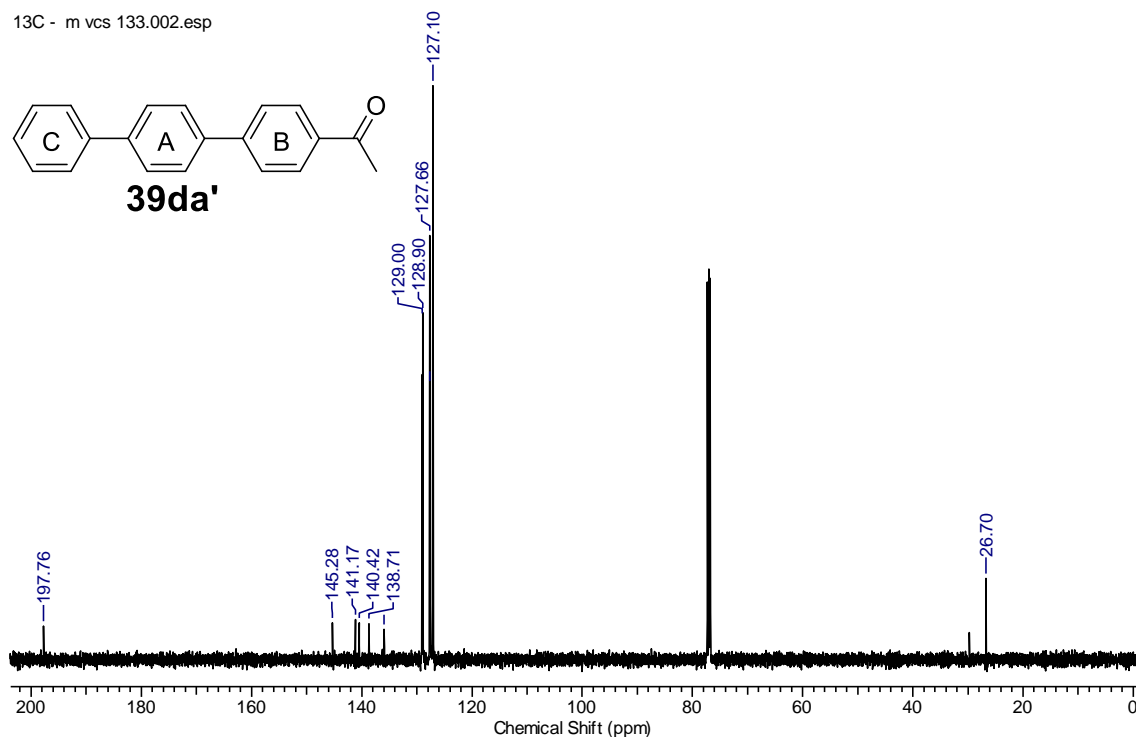


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C de **39da'** (125 MHz, CDCl_3).

O produto de acoplamento **39dd'** (4-cloro-1,1':4',1''-terfenil) produziu o espectro de RMN de ^1H apresentado na Figura 70, um espectro de difícil interpretação devido o agrupamento dos sinais. Entretanto, um sinal foi

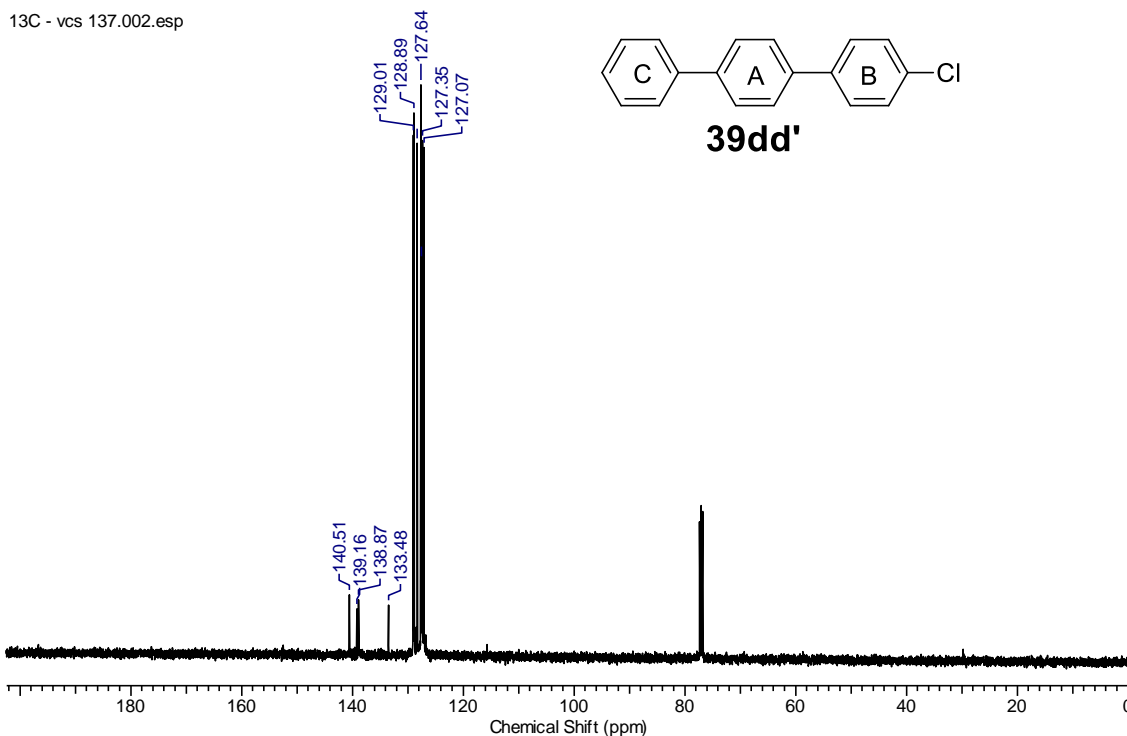


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C de **39dd'** (125 MHz, CDCl_3).

3.6 Reciclagem do catalisador **35a**/ PdCl_2

A reutilização de materiais é de fundamental importância para o meio ambiente e para economia em um modo geral. A reutilização de catalisadores é um ponto chave para baratear várias reações, uma vez que o catalisador é um dos componentes mais caros de algumas reações. Com essa finalidade foi estudada a reutilização/reciclagem do catalisador **35a**/ PdCl_2 .

Kaifer e colaboradores apresentaram um catalisador de paládio com ligantes tiolados, o primeiro trabalho em que foi empregado ligantes com esse grupo funcional integrado a estrutura da β -CD. Entretanto, em seu trabalho existem relatos da formação de paládio *black* nas reações com brometos de arila e nenhum estudo sobre a reciclabilidade do catalisador foi realizada.⁸⁴ Este é o primeiro trabalho em que foi demonstrado a reciclabilidade de catalisadores de paládio com ligantes tiolados a base de β -CD e sua estabilidade em meio aquoso.

Na reação de reutilização do catalisador foram utilizados os substratos **37a** e **38a'** em condições otimizadas, com 1,5 equivalente de K_2CO_3 a $100\text{ }^\circ\text{C}$

(temperatura do banho de óleo) por 4 h em 5 mL de água em atmosfera oxidante. Utilizou-se 0,01 mol % do catalisador **35a**/PdCl₂ uma única vez em todas as corridas, até a perda da atividade.

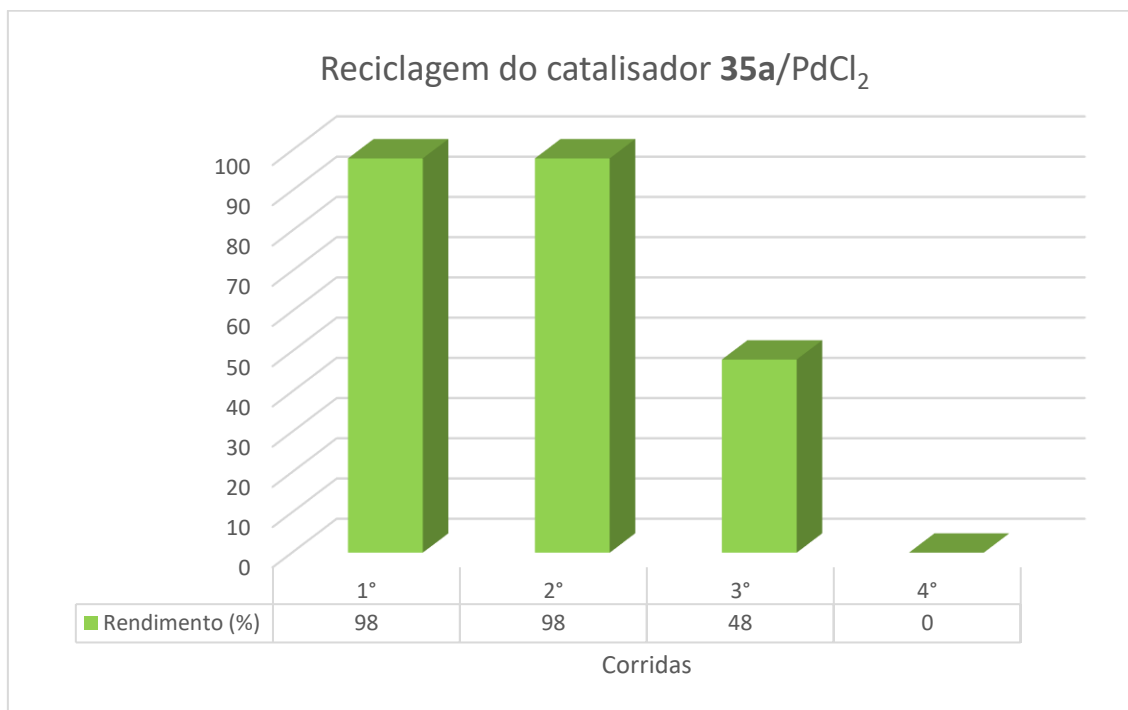


Figura 72. Teste de reutilização do catalisador **35a**/PdCl₂ (0,01 mol%) nas reações de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.

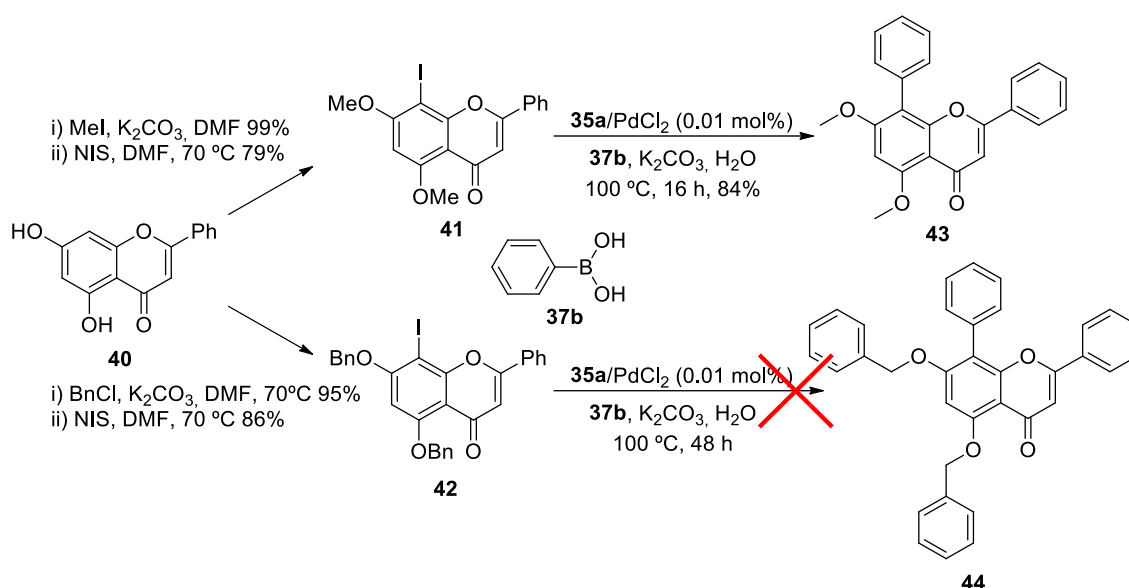
O sistema catalítico pôde ser reciclado e reutilizado sem perda significativa de atividade catalítica duas vezes após a extração dos produtos com acetato de etila como mostra a Figura 72. O rendimento da reação caiu para 48% na terceira corrida e ficou inativo na quarta tentativa. Vale ressaltar que não foi observado decomposição para formar paládio *black* na fase aquosa, o que sugere estabilização efetiva do catalisador pelo ligante **35a**, tornando viável a reciclagem.

3.7 Aplicação do catalisador **35a**/PdCl₂ para a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com derivados de crisina e ácido fenilborônico.

Após o estudo com diferentes haletos de arila e ácidos borônicos com diâmetros relativamente semelhantes, questionou-se a limitação do catalisador em relação à interação da cavidade e o centro metálico com os substratos,

bem como se a reatividade do centro metálico seria dependente da cavidade da β -ciclodextrina. Para essa finalidade, foi vislumbrado uma reação de acoplamento empregando um haleto de arila que poderia ser modulado para entrar ou não na cavidade da β -ciclodextrina por simples modificação química.

Um possível parceiro de acoplamento seria a crisina **40**. A sua transformação em éteres metílicos e benzílicos, seguida de iodação na posição C8 (para produzir **41** e **42**, respectivamente), como mostra o Esquema 17, forneceriam dois halletos de flavonoides com diferentes impedimentos estéricos para inserção na cavidade do catalisador (estimado de 0,60 a 0,70 nm) devido à diferença de volume de seus substituintes.



Esquema 17. Síntese dos halletos de arila **41** e **42** e suas reações de acoplamento com ácido borônico **37b**.

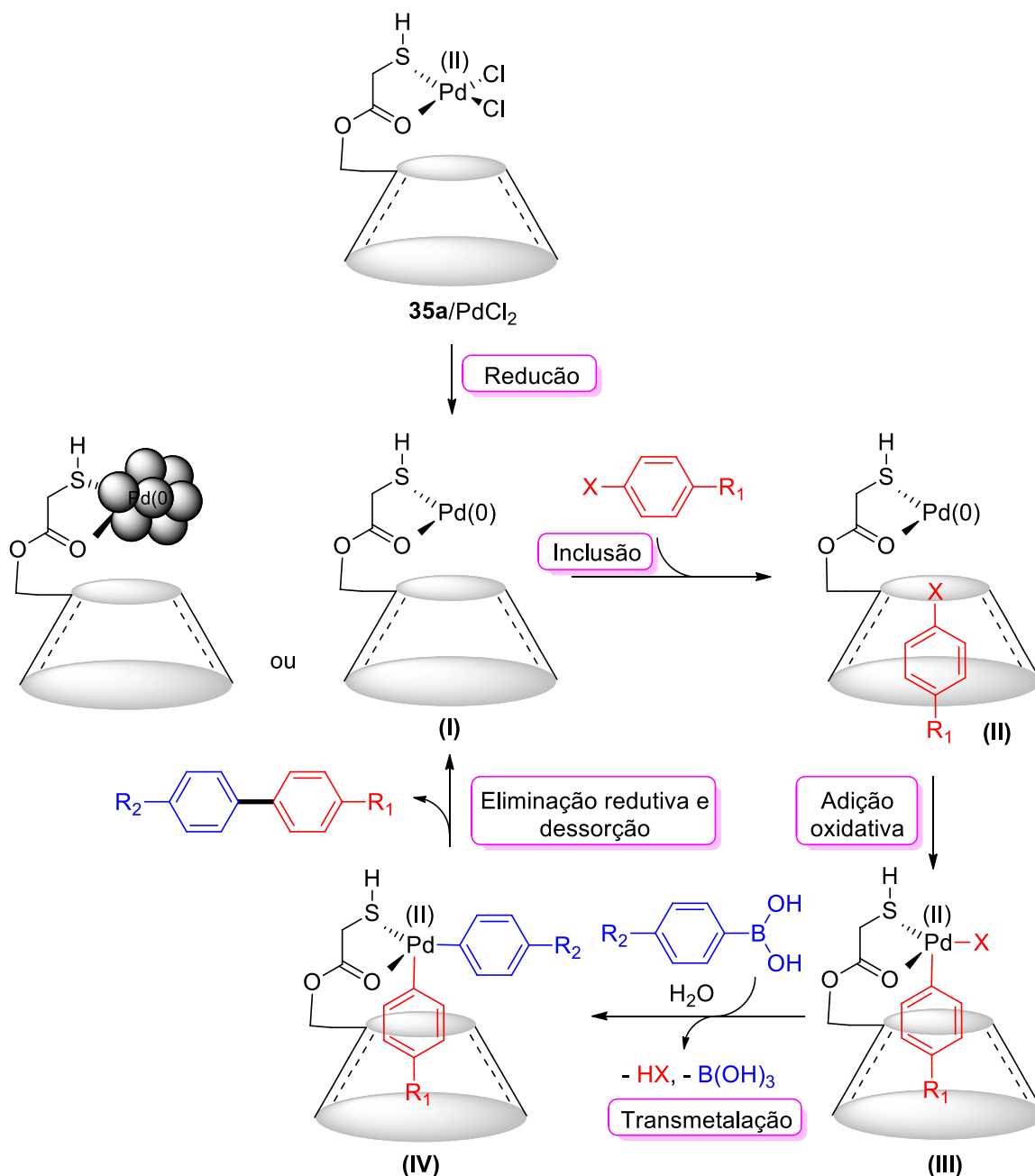
Os derivados de crisina **41** e **42** foram preparados pela equipe de pesquisa usando reações pré-planejadas com vários derivados de flavonoides. O derivado **41** foi obtido pela seguinte rota: primeiramente a crisina (**40**) foi metilada (rendimento de 99%), seguida de iodação seletiva na posição C-8 com rendimento de 79%.¹⁴⁰ Para o derivado **42** segue-se a reação por benzilação de **40** com 95 % de rendimento,¹⁴¹ seguido de iodação (86 % de rendimento) nas mesmas condições, como mostra o Esquema 17.

O uso desses halletos levou a resultados distintos na reação aquosa de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura: enquanto o menor e mais estreito haleto de dimetila **41** forneceu o produto biaril **43** com 84% de rendimento em

condições padrão após 16 h de reação, o haleto de dibenzila **42** mais largo não reagiu, mesmo após 48 h de reação e o composto biaril **44** não foi obtido. Esses resultados sugerem fortemente que para que a reação ocorra via inclusão na cavidade da β -ciclodextrina, o haleto insolúvel deve ser envolvido na cavidade hidrofóbica da β -ciclodextrina de forma efetiva e orientação apropriada, para que possa complexar com o centro metálico e progredir no ciclo catalítico para a reação com o ácido borônico.

Diante dessas descobertas, foi proposto um mecanismo baseado nas seguintes premissas: i) dentre os substratos envolvidos na reação, primeiro ocorre a inclusão do haleto de arila na cavidade do catalisador, devido a maior afinidade entre as espécie (interação hospede-hospedeiro), uma vez que os haletos de arila são mais hidrofóbicos em comparação com os ácidos borônicos, ii) o ciclo catalítico regular envolvendo as espécies Pd(0)-Pd(II).

No mecanismo proposto (Esquema 18), inicialmente, os cloros ligados ao centro Pd(II) de **35a**/PdCl₂ possuem uma maior probabilidade de eliminação para formar um complexo catalítico ativado de Pd(0) (I). Esta etapa também pode ser promovida por clusters de Pd(0). A inclusão de haletos de arila dentro da cavidade leva ao complexo de inclusão (II). Após a inclusão do haleto de arila na cavidade ocorre a quebra da ligação entre o halogênio e o grupo orgânico (aril) e a formação de duas novas ligações no centro metálico, oxidando o paládio em duas unidades, originando o intermediário (III). A seguir, com o progresso da transmetalção, ocorre a troca dos ligantes entre o complexo de paládio e a espécie de organoboro, formando-se o complexo diarílico (IV). Finalmente, a eliminação redutiva prossegue pela quebra de duas ligações no centro metálico, uma nova ligação entre as espécies arílicas são formadas, ocorre a regeneração do Pd(II) a Pd(0) e o produto de acoplamento cruzado é liberado da cavidade.^{75,82}



Esquema 18. Mecanismo proposto de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura usando o complexo/clusters **35a**/ PdCl_2 como catalisador.

3.7.1 Espectro de ressonância magnética de ^1H e de ^{13}C dos produtos de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura com derivado de crisina e ácido fenilborônico

O produto de acoplamento cruzado **43** foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C como também seu precursor **41**, com a finalidade da confirmação da sua obtenção. Na Figura 73 é apresentado o espectro de RMN de ^1H da crisina iodada e bimetilada (**41**). Com sinais em 4,02 e 4,03 ppm, singlete integrado

para três hidrogênios cada, são atribuídos aos grupos metílicos. O sinal em 6,43 ppm, um singleto integrado para um hidrogênio referente ao hidrogênio na posição 6 do anel aromático A. O sinal em 6,73 ppm é associado ao próton na posição 3 do anel C, um singleto integrado para um hidrogênio. Os sinais na região de 7,51 a 8,07 ppm são atribuídos ao anéis aromático B, já os sinais entre 7,51 ppm a 7,52 ppm, um multiplete integrado para três hidrogênios, são referentes aos hidrogênios na posição 3', 4' e 5' do anel aromático B e por fim um sinal em 8,05 a 8,07 ppm, um multiplete integrado para dois hidrogênios, é associado aos prótons na posição 2' e 6' do anel aromático B.

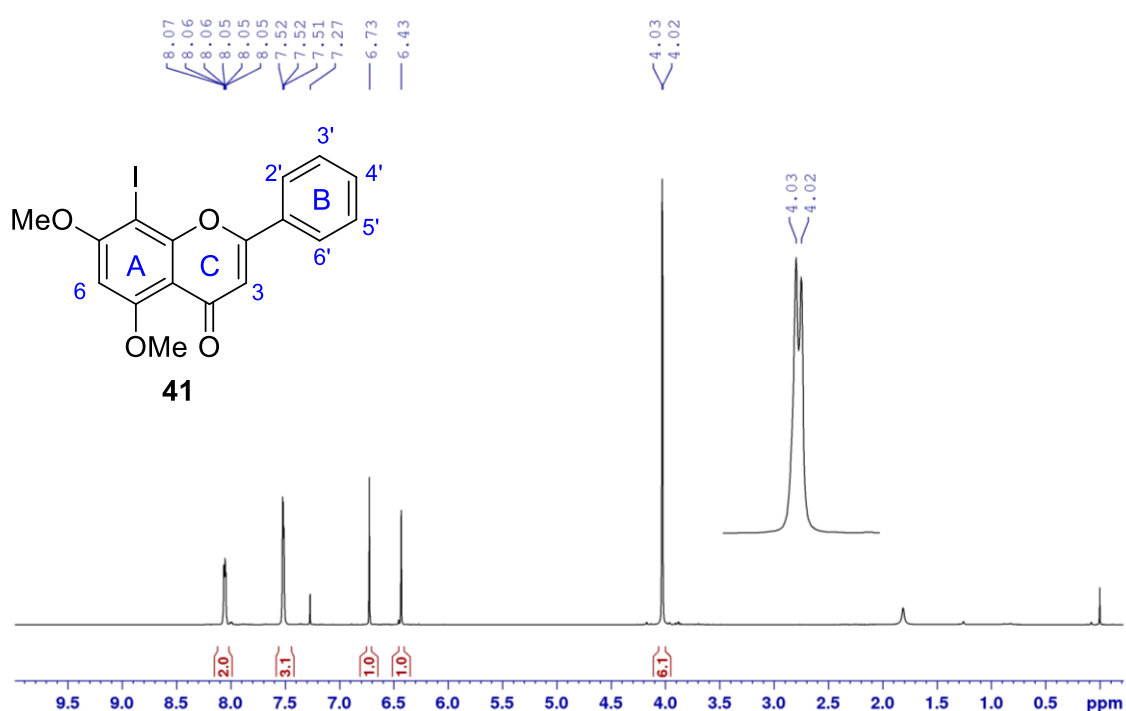


Figura 73. Espectro de RMN de ¹H de **41** (500 MHz, CDCl₃).

O espectro de RMN de ¹³C de **41** é apresentado na Figura 74, característico da molécula de 5,7-di-O-metil-8-iodocrisina, com sinais em 56,6 ppm e 56,8 ppm atribuídos aos carbonos dos grupos metílicos. O sinal em 65,0 ppm é atribuído ao carbono vizinho ao átomo de iodo (posição 8 do anel aromático A). O sinal em 91,9 ppm é atribuído ao carbono na posição 6 do anel aromático A. Os sinais em 108,3 e 110,0 ppm são atribuídos aos carbonos na posição 3 e 10 do anel aromático A. Os sinais na região de 126,5 a 131,5 ppm são atribuídos aos carbonos que constituem o anel aromático B. O sinal em

126,5 ppm é referente aos carbonos nas posições 2' e 6'. Os sinais em 129,0 ppm são atribuídos ao carbono na posição 4'. Os carbonos nas posições 3' e 5' são correspondentes ao sinal em 131,1 ppm e para o carbono não hidrogenado o sinal é correspondente em 131,5 ppm (posição 1').

Os sinais para os carbonos não hidrogenados são encontrados em 157,6 ppm para o carbono na posição 9. O sinal em 161,1 ppm é atribuído ao carbono na posição 5 do anel A, próximo ao grupo metoxi. O carbono na posição 2 do anel C encontra-se em 162,0 ppm, já o sinal em 162,7 é atribuído ao carbono na posição 7, próximo ao segundo grupo metoxi e por fim, o sinal da carbonila na posição 4 do anel C, é encontrado em 177,4 ppm. A temperatura de fusão do derivado crisina **41** foi analisada para auxiliar na identificação e foi de 245-247 °C (Lit. = 249–251°C).¹⁴²

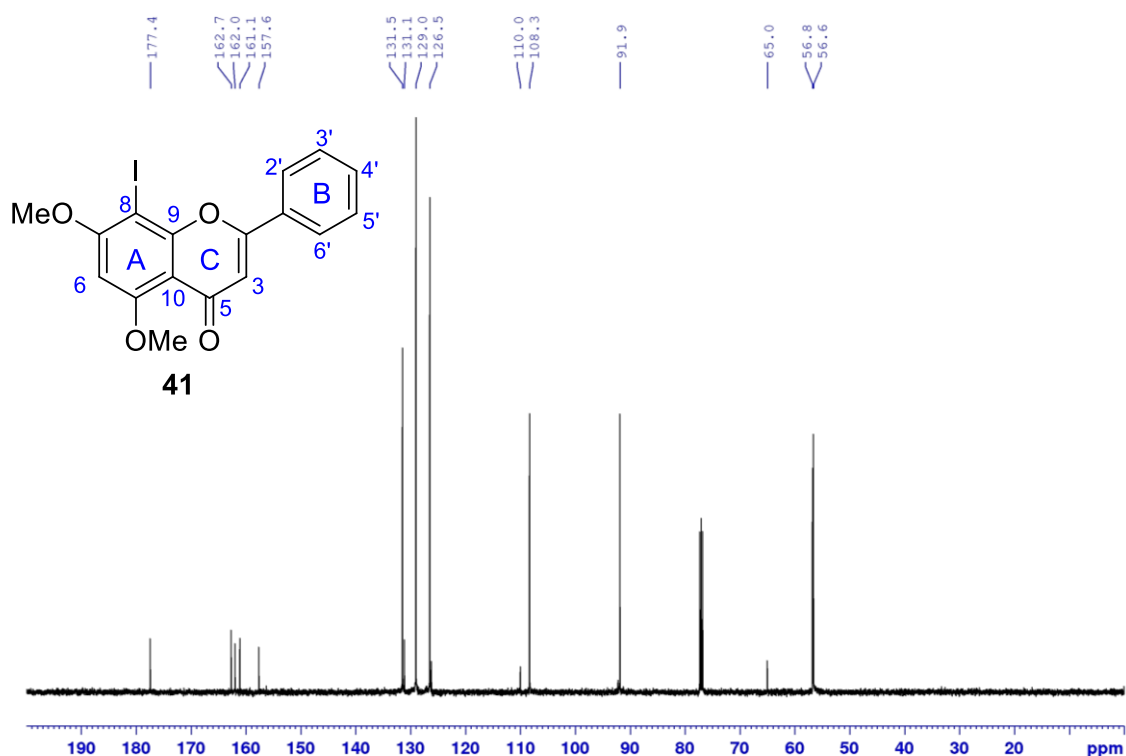


Figura 74. Espectro de RMN de ¹³C de **41** (125 MHz, CDCl₃).

O produto de acoplamento de **43** foi caracterizado por RMN de ¹H, como mostra o espectro da Figura 75, com sinais em 3,90 e 4,07 ppm, dois singletos integrados para três hidrogênios cada, atribuídos aos grupos metílicos nas posições 7 e 5 do anel aromático A, respectivamente. O sinal em 6,53 ppm, um singlete integrado a um hidrogênio é referente ao próton na posição 6 do anel aromático A. Em região próxima ao sinal anterior pode ser observado o sinal

em 6,69 ppm, também um singlete integrado a um hidrogênio atribuído ao próton na posição 3 do mesmo anel aromático. A região de 7,31 a 7,51 ppm é referente aos hidrogênios que constituem os anéis aromático B e D, entretanto não foi possível as atribuições dos prótons e suas respectivas posições, devido ao agrupamento dos sinais. Analisando o perfil do espectro com o da literatura foi possível confirmar sua obtenção.¹⁴²

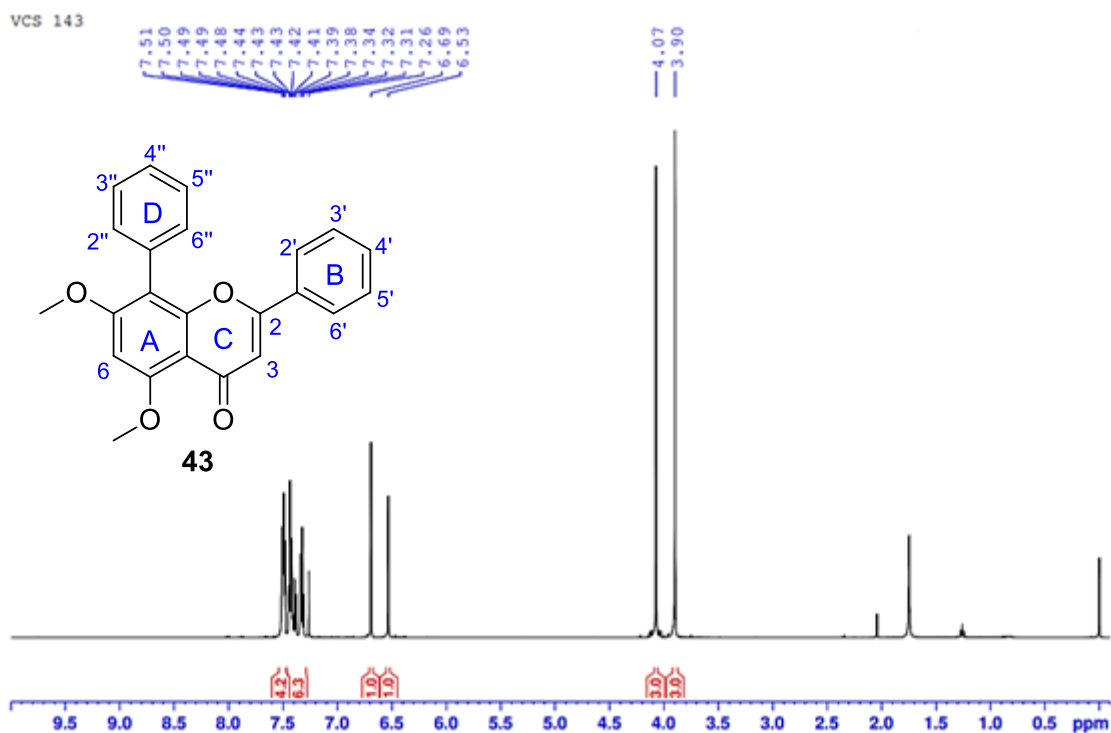


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H de **43** (500 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^{13}C do produto de acoplamento **43** é apresentado na Figura 76. Os sinais dos carbonos referentes aos grupos metoxi, são observados em 56,1 e 56,5 ppm. O sinal em 91,8 ppm é atribuído ao carbono na posição C-6 do anel aromático A. Para o carbono na posição C-3 do anel C o sinal é observado em 107,9 ppm. O sinal em 108,9 é atribuído ao carbono na posição C-8 do anel aromático A, posição está em que ocorre o acoplamento do ácido borônico (**37b**) com o derivado de crisina (**41**). O deslocamento do sinal para a esquerda no espectro de carbono é um forte indicativo da obtenção do produto de acoplamento cruzado. O sinal em 111,8 ppm é atribuído ao carbono não hidrogenado na posição C-10. O sinal em 125,9 ppm é referente aos carbonos nas posições C-4' e C-4'' dos anéis aromáticos B e D. Já o sinal em 127,5 ppm é atribuído para aos carbonos nas

posições C-2' e C-6' do anel aromático B. O sinal dos carbonos nas posições C-2'' e C-6'' do anel aromático D aparece em 128,0 ppm. O sinal em 128,8 ppm é atribuído aos carbonos na posição C-3'' e C-5'' do anel aromático D. O sinal em 131,1 ppm é atribuído ao carbono na posição C-3' e C-5' do anel aromático B. O carbono não hidrogenado C-1'' do anel aromático D tem sinal em 131,2 ppm e para o anel aromático B o sinal do carbono não hidrogenado aparece em 132,3 ppm.

Os carbonos não hidrogenados ligados diretamente a um átomo de oxigênio apresentam uma região característica no espectro. Para a molécula **43** esses carbonos aparecem na região de 156,0 a 178,2 ppm. O sinal em 156,0 ppm se refere ao carbono na posição C-9. Os sinais em 160,5 e 160,6 ppm são atribuídos aos carbonos nas posições C-7 e C-5, vizinho aos grupos metoxi. O sinal em 160,8 ppm é atribuído ao carbono na posição C-2 e por fim, o sinal da carbonila em 178,2 ppm é referente ao carbono C-4. A temperatura de fusão do produto de acoplamento **43** foi analisada para auxiliar na identificação e foi de 183.1-187.1 °C (Lit. = 185–186 °C).¹⁴²

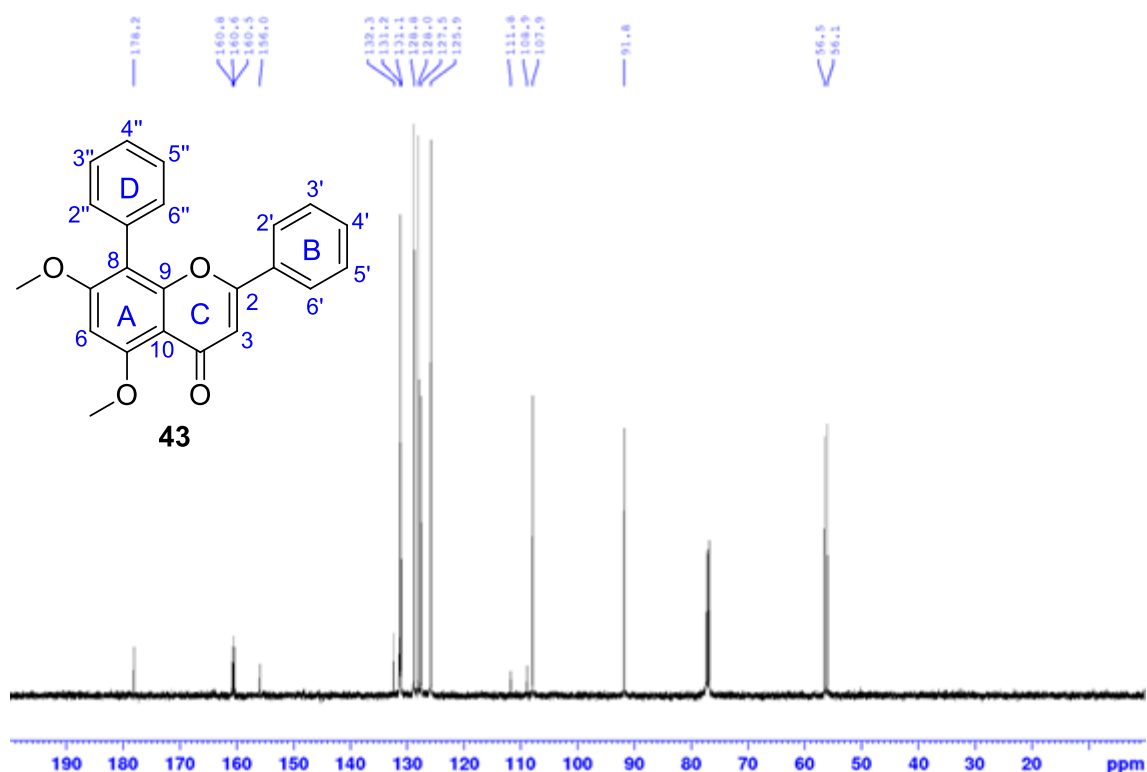


Figura 76. Espectro de RMN de ¹³C de **43** (125 MHz, CDCl₃).

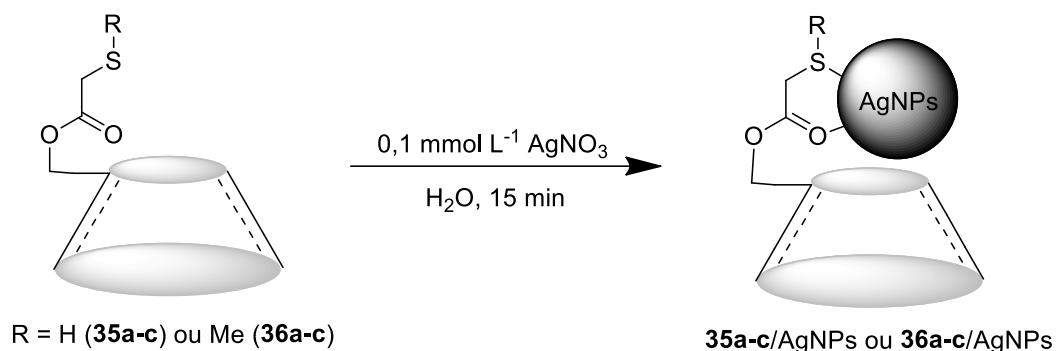
Embora a adaptabilidade do catalisador **35a**/ PdCl_2 para diferentes substratos halogenados de vários tamanhos possa ser inferida, há uma restrição e dependência relacionada as cavidades da ciclodextrina para que a reação prossiga de forma eficiente. A principal restrição observada com os resultados obtidos foram que, os substratos não podem ultrapassar a tamanho médio da cavidade da ciclodextrina. No entanto, quando os substratos e catalisadores são compatíveis em tamanho, a reação ocorre de maneira segura, acessível e ambientalmente aceitável.

3.8 Derivados de β -ciclodextrina tiolados na obtenção de nanopartículas de prata.

As ciclodextrinas apresentam grande potencial na obtenção de NPs metálicos, principalmente na estabilização dessas partículas. Entretanto as ciclodextrinas nativa com seus grupos hidroxílicos não são capazes de reduzir os íons metálicos de forma eficiente, sendo necessário a utilização de agentes redutores fortes. A substituição dos grupos hidroxílicos por grupos funcionais com maior potencial de redução é largamente estudada.²⁶

Tendo em vista esse grande potencial dos derivados de ciclodextrinas na obtenção de NPs e clusters metálicos, os derivados de β -ciclodextrinas tiolados **35a-c** e **36a-c** foram utilizados como agentes redutores e estabilizantes de nanopartículas e clusters de prata.

Uma rota simples e quimicamente amigável foi utilizada para a obtenção das AgNPs. As NPs foram obtidas em água sem auxílio de quaisquer agentes redutores ou estabilizantes externos, apenas foi utilizado uma solução de sais metálicos e os derivados de β -CD, a temperatura ambiente por 15 min, como mostra o Esquema 19. Uma solução de $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ de nitrato de prata foi usada como precursor das NPs. Os derivados de β -CD **35a-c** e **36a-c** atuaram como agentes redutores e estabilizantes das NPs. As NPs foram caracterizadas por espectro de reflectância na região do UV-Vis e MET.



Esquema 19. Síntese das nanopartículas de prata com os derivados de β -CD **35a-c** e **36a-c**.

Para a caracterização das AgNPs inicialmente foi testada a técnica de espectroscopia na região do UV-Vis em amostras líquidas, porém os derivados **35a-c** e **36a-c** são parcialmente solúveis em água e quanto maior o grau de funcionalização menor a solubilidade. Para realizar a análise UV-Vis em amostras líquidas, as alíquotas não podem apresentar partículas em suspensão. As amostras com os derivados **35a** e **36a**, ambas com uma razão molar de 1:1, não apresentaram partículas em suspensão, mas as amostras com razão molar de 1:3 apresentaram partículas em suspensão, impossibilitando a análise. Para resolver esse problema foi utilizada a técnica de espectroscopia de reflectância UV-Vis em amostras sólidas.

A espectroscopia de reflectância na região do UV-Vis em amostras sólidas é frequentemente utilizada para a caracterização de nanopartículas metálicas, pois permite estimar o tamanho médio das nanopartículas como também a geometria através da banda de ressonância plasmônica de superfície (RPS), que é típica de nanopartículas metálicas.

A definição da banda de RPS é dada pela oscilação coletiva de elétrons livres em resposta à estimulação por radiação eletromagnética de um campo externo. Quando os elétrons das nanopartículas interagem com o campo elétrico da radiação eletromagnética, causam uma diferença de carga entre os elétrons livres e a camada mais interna do metal. Como resultado, os elétrons livres são empurrados na direção oposta pela repulsão entre os elétrons, agindo como uma força restauradora. Isso faz com que os elétrons oscilem coletivamente e crie uma excitação de ressonância de plasmônica de superfície (RPS).^{99,143}

A partir dos espectros de reflectância na região do UV-Vis das AgNPs sintetizadas com os derivados **35a-c** e **36a-c** foi possível inferir a presença de NPs e seus espectros são apresentados na Figura 77. Em todos os espectros foi possível observar bandas características de AgNPs na região entre 340 a 485 nm. No espectro de UV-Vis de **35a**/AgNPs pode ser observada uma banda de RPS com sinal intenso e estreito em 444,24 nm, indicando a presença de NPs de dimensões semelhantes (inferior a 10 nm). A intensidade da absorvância é proporcional a quantidade de nanopartículas presentes.⁹⁰ Quando analisado o espectro das NPs com **36a**/AgNPs observa-se uma banda de baixa intensidade com sinal em 340,29 nm. A baixa intensidade de absorvância pode ser associada a uma pequena população de nanopartículas com dimensões inferiores a 10 nm ou a formação de clusters.

O espectro de **35b**/AgNPs apresenta uma banda de RPS de baixa intensidade com a base alargada em 417,29 nm indicando a presença de partículas com tamanho diferentes. O espectro das AgNPs obtidas com **36b** apresentou uma banda em 418,88 nm, mais intensa em comparação com as AgNPs obtidas com **35b**, indicando uma maior quantidade de NPs sintetizadas. Como ambas as bandas apresentam sinais em regiões próximas, existe grande probabilidade de obtenção de partículas com os mesmos diâmetros.

As AgNPs sintetizadas com **35c** apresentaram duas bandas de RPS, com sinais centrados em 485,52 nm e 804,50 nm. As bandas apresentaram sobreposição uma à outra. A partir do perfil desse espectro podemos associar as AgNPs com uma distribuição bimodal de partículas esféricas ou morfologias anisotrópicas. Para as NPs obtidas com **36c**, foi observado apenas uma banda de RPS em 476,83 nm, indicando uma distribuição mais uniforme no tamanho das partículas. As AgNPs sintetizadas com os derivados **35c** e **36c** apresentaram bandas com maior comprimento de onda, esse deslocamento para a direita pode indicar a formação de partículas maiores ou morfologia variada.

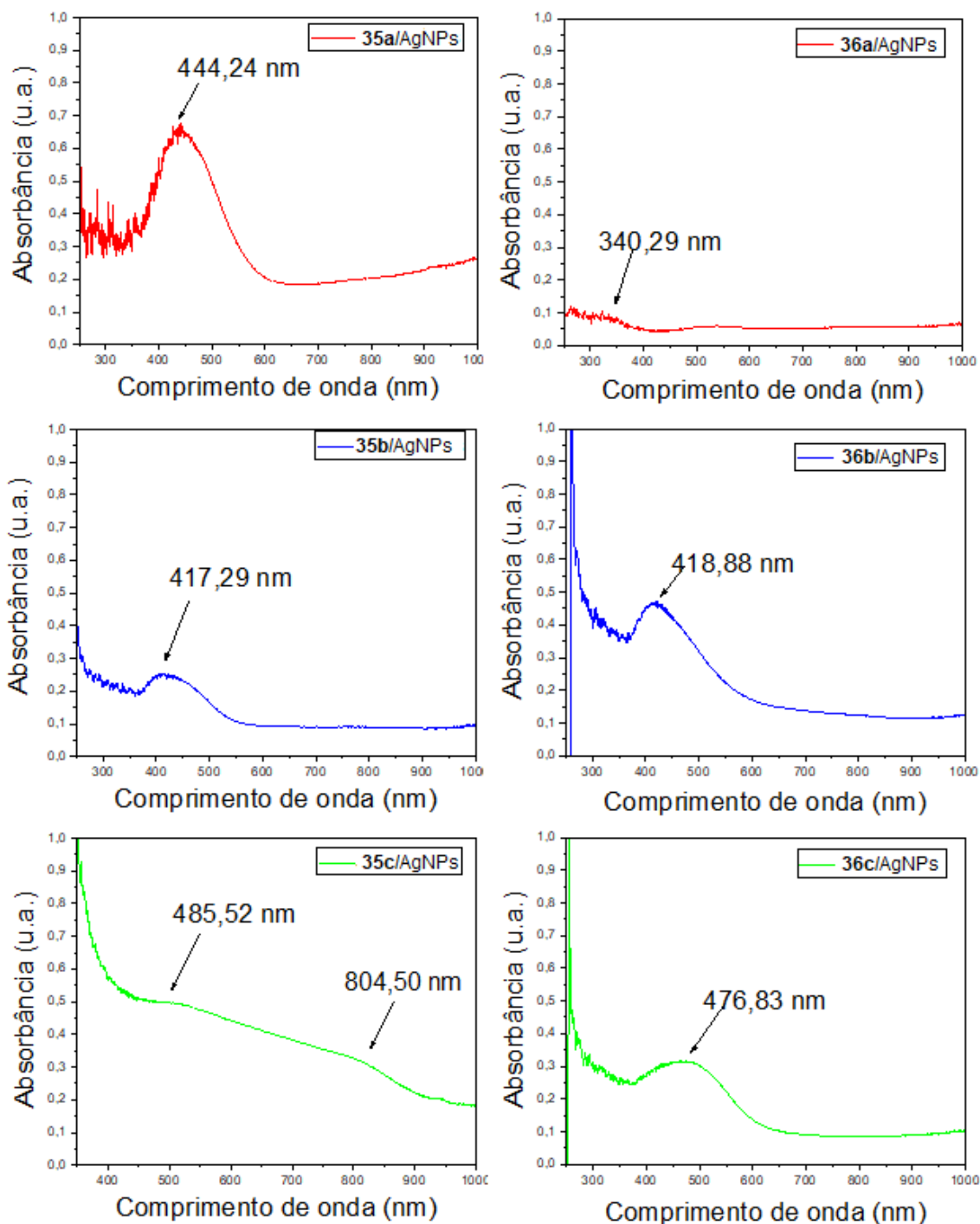


Figura 77. Espectro de reflectância na região do UV-Vis das AgNPs com os derivados **35a-c** e **36a-c**.

Para identificar o tamanho e morfologia das nanopartículas de prata utilizou-se a técnica de microscopia eletrônica de transmissão. As imagens das microscopias revelaram partículas predominantemente esféricas. As análises de MET foram realizadas apenas para as AgNPs com os derivados **35a-c**.

Na imagem de microscopia para as AgNPs sintetizadas com **35a** foi possível observar NPs em formado quase esféricos, como mostra a Figura 78, com tamanho médio de $\sim 2,5$ nm. As NPs não apresentaram variação no tamanho da população das partículas. Nas regiões mais escuras da imagem (marcada com um círculo vermelho) são observadas sobreposições das nanopartículas, formando pequenos aglomerados. Observando a parte inferior da imagem nota-se que as nanopartículas aderem nas regiões onde se encontra o derivado de **35a**. Nas regiões com o contraste mais claro, nas bordas da imagem, não são observadas AgNPs.

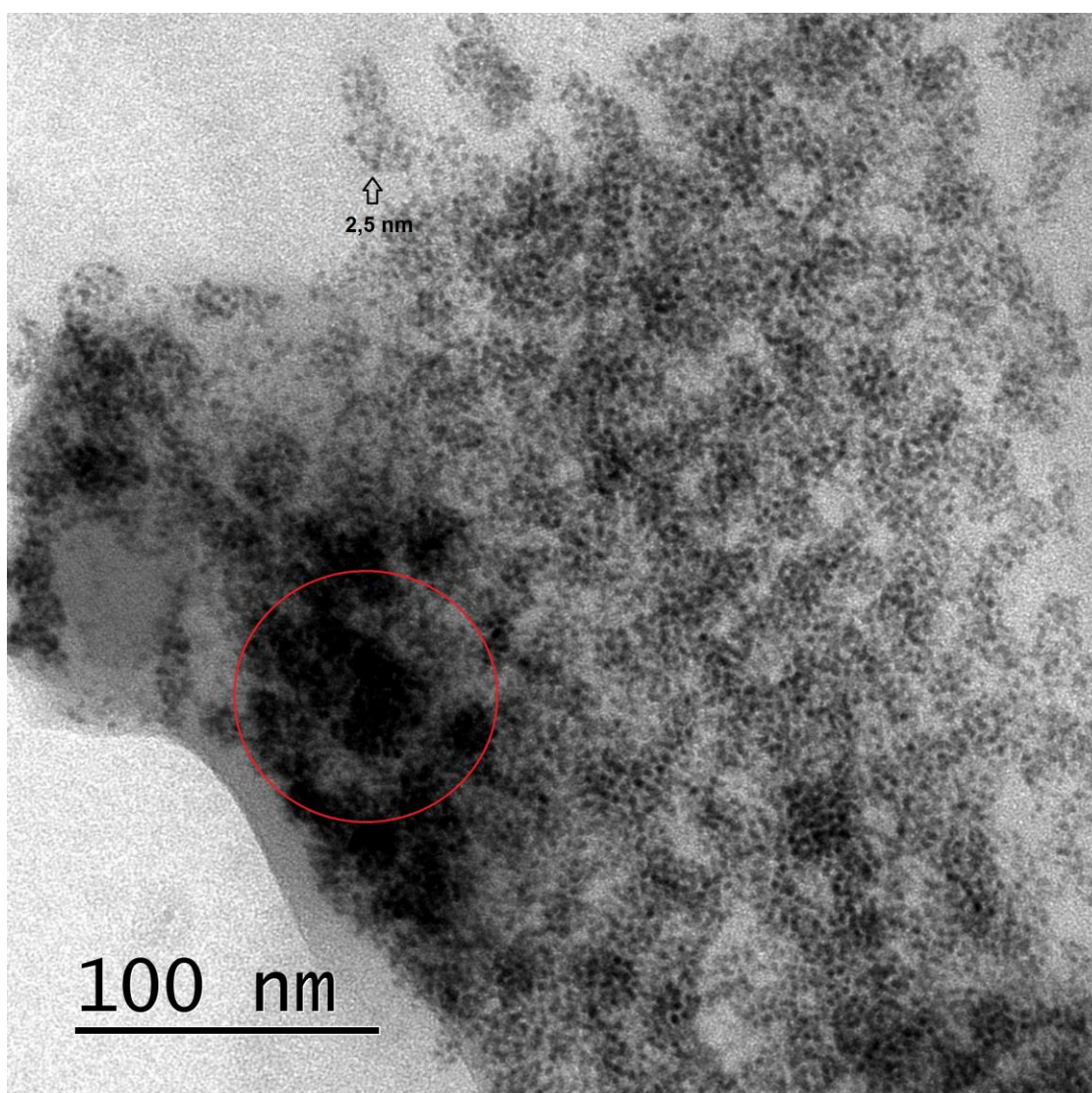


Figura 78. Microscopia eletrônica de transmissão das AgNPs sintetizadas com **35a**.

As AgNPs sintetizadas com **35b** apresentaram uma maior distribuição no tamanho de partículas quando comparados com as AgNPs sintetizadas com **35a**. Na Figura 79, são observadas partículas com diâmetro de ~5 nm a ~20 nm de formato quase esféricos e alguns pequenos aglomerados de partículas (círculo vermelho). Esses aglomerados podem ser associados a sobreposição das AgNPs e ao filme que se forma quando a amostra seca na grade.

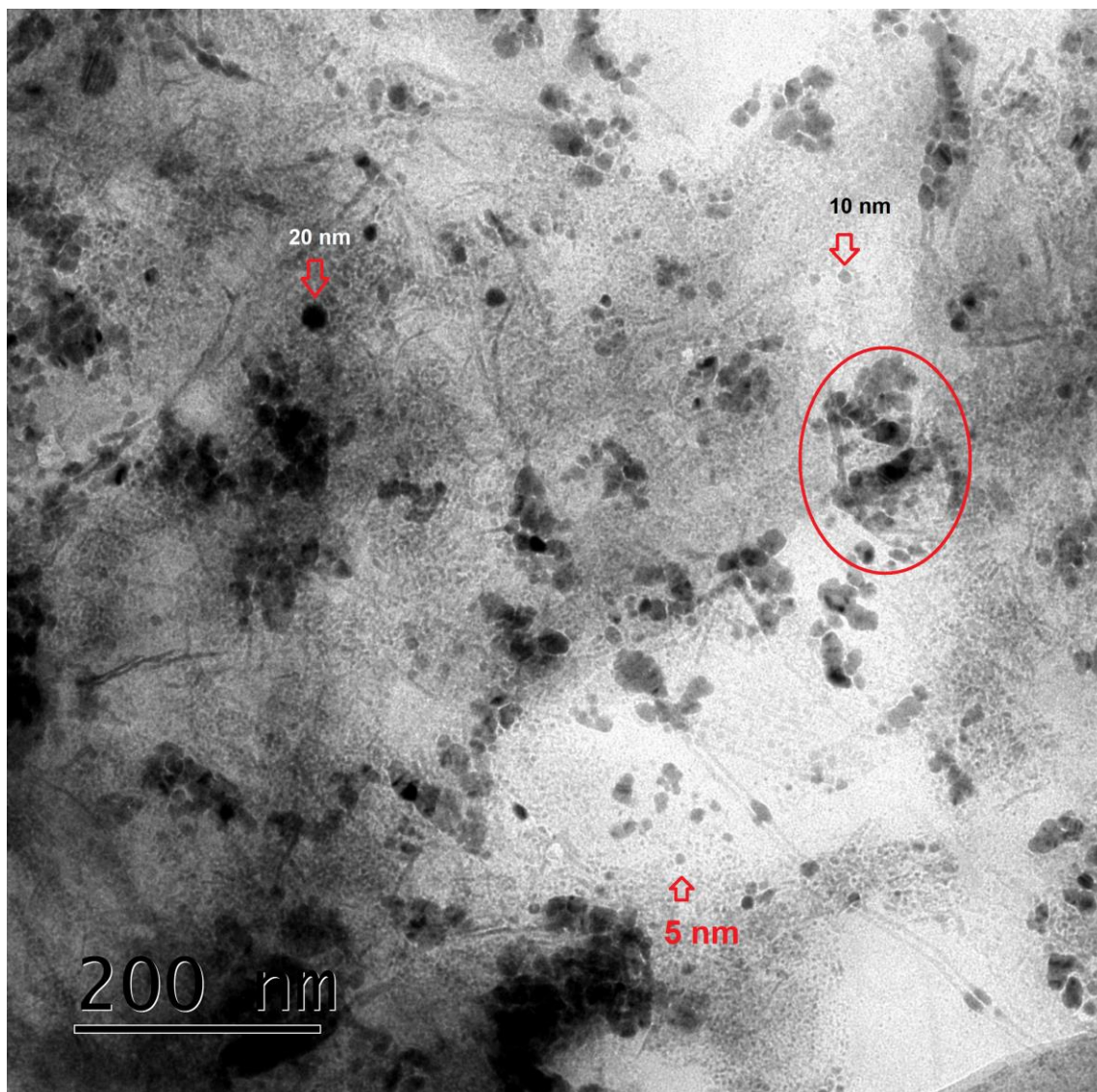


Figura 79. Microscopia eletrônica de transmissão das AgNPs sintetizadas com **35b**.

As AgNPs sintetizadas com **35c** apresentaram partículas com dois diferentes formatos, resultado que corrobora com o espectro de reflectância na região do UV-Vis, ao qual apresentou duas bandas, indicando a existências de partículas de tamanho ou geometria variados. Na imagem de microscopia

(Figura 80) são encontradas NPs com diâmetro médio de $\sim 3,5$ nm e formato quase esférico, sendo essas a maior população de partículas. Também foram encontradas partículas com diâmetro maiores em torno de ~ 200 nm de comprimento e ~ 40 nm de largura, formando nanobastões. Os indícios da presença de partículas com formatos variados foi primeiramente observado no o espectro de UV-Vis com uma banda em 804,50 nm, bandas nessa região geralmente são características de nanobastões.¹⁴⁴

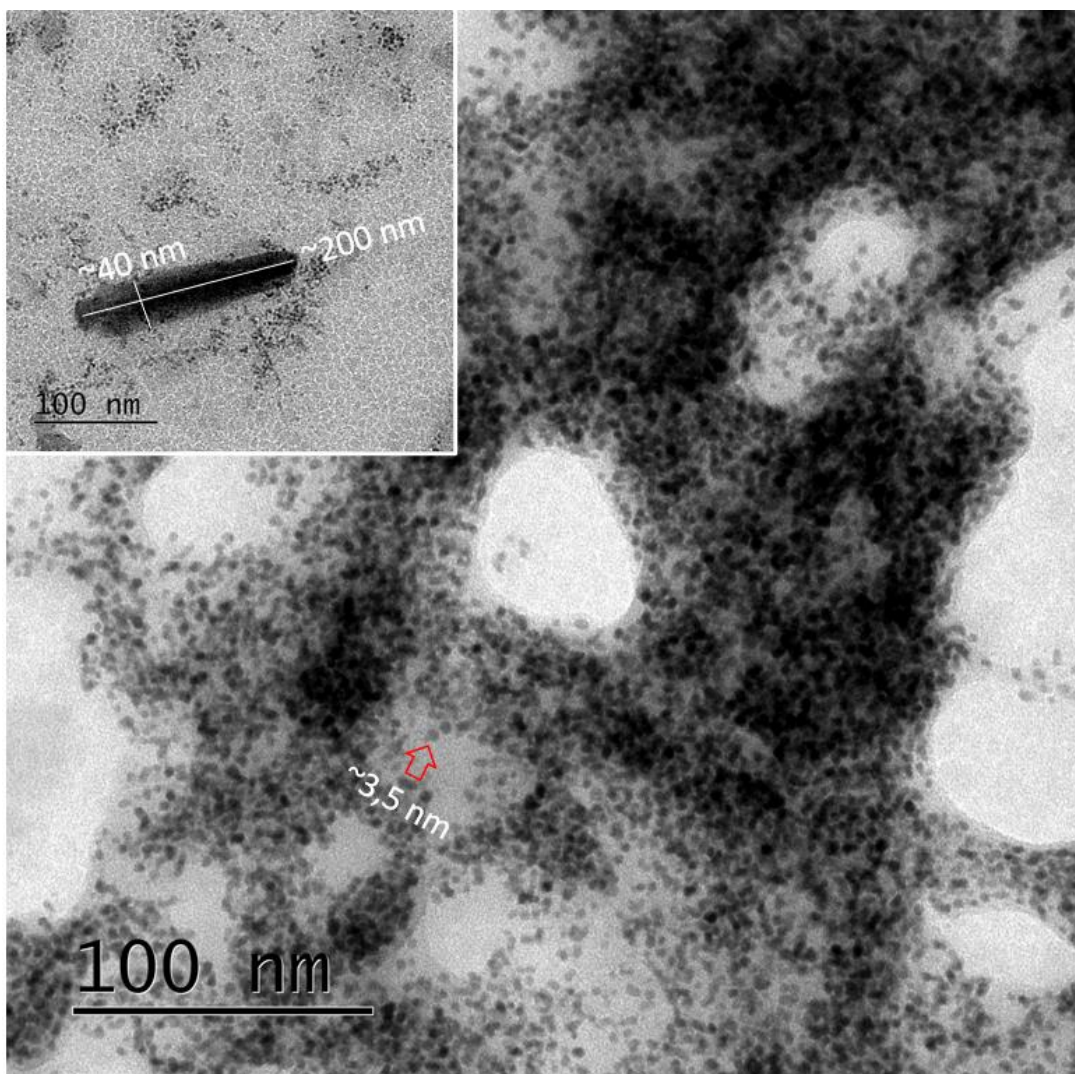


Figura 80. Microscopia eletrônica de transmissão das AgNPs sintetizadas com **35c**.

Os derivados de β -CD **35a-c** e **36a-c** mostraram-se eficiente na redução e estabilização das nanopartículas de prata, sem a necessidade de agentes redutores como o borohidreto de sódio. Com as imagens de MET foi possível confirmar a presença das AgNPs e sua geometria.

4 CONCLUSÕES

Após a exposição dos resultados e discussões pode ser concluído:

- Foi obtido de forma eficiente o primeiro derivado de tioglicólico de β -CD por rota simples e fácil com rendimentos acima de 90%;
- Foram desenvolvidos ligantes capazes de complexar/estabilizar centros metálicos como o paládio e serem utilizados como catalisadores eficientes para uma reação aquosa de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura em um frasco ao ar atmosférico;
- Os derivados de β -CD e catalisadores de paládio foram caracterizados por RMN, IVFT, DR-X, MEV, TG e TEMAR;
- Dentre os ligantes desenvolvidos o **35a** apresentou o melhor desempenho catalítico quando complexado com PdCl₂. O **35a**/PdCl₂ mostrou excelente atividade na reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e os rendimentos dos produtos variaram de 63% a 100%;
- O catalisador **35a**/PdCl₂ apresentou vantagens deste de sua fácil e simples preparação e armazenamento à eficácia catalítica (0,01 mol%) sob condições de reação suaves e benefícios ambientais do uso de água como solvente;
- O catalisador **35a**/PdCl₂ apresentou boa reciclabilidade, podendo ser reutilizado até duas vezes sem perda na atividade catalítica e apesar dessas considerações positivas, a recuperação e reutilização sem perda de sua atividade catalítica continua sendo um desafio;
- Foi sintetizado um derivado de crisina (**43**) a partir do catalisador **35a**/PdCl₂ por acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura com ácido fenilborônico e a partir desses resultados foi possível observar a dependência da cavidade do catalisador com o avanço da reação;
- A partir dos resultados com os derivados de crisina foi possível propor um mecanismo putativo para o catalisador **35a**/PdCl₂;
- Os derivados de β -CD mostrara-se eficientes na redução e estabilização de nanopartículas de prata, obtendo partículas com diâmetro médio de 2,5 a 35 nm. O derivado **35c** foi o único a produzir nanopartículas em formato de nanobastões.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais

Os reagentes: β -ciclodextrina 98%, 4-bromoacetofenona, 4-cloro-bromobenzeno, 4-iodoacetofenona e ácido tioglicólico 98% foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Acetona, acetato de etila, diclorometano, nitrato de prata, 4-bromofenilacetamida, clorobenzeno e hexano foram adquiridos da Synth e Acros Química. Sulfato de sódio anidro foi adquirido da Dinâmica sem purificação/destilação. Ácido 4-metilfenilborônico, ácidos fenilborônicos, ácidos 4-metoxifenilborônicos e ácido 4-bifenilborônico foram adquiridos da StarBioscience.

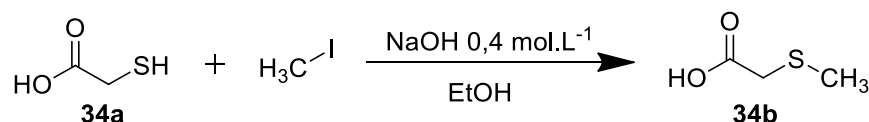
Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram adquiridos em um espectrômetro Bruker Avance III, operando a uma frequência de 400 e 500 MHz para ^1H e 100 e 125 MHz para ^{13}C , usando DMSO- d_6 , CDCl_3 como solvente. O tetrametilsilano (TMS) foi usado como padrão interno. A multiplicidade de sinais é abreviada como se segue: d = dubleto, m = multiplete, s = singlete. Solventes de RMN com pureza de pelo menos 99,8% foram usados. As placas reveladas foram visualizadas usando luz UV (254 nm e 365 nm). Os espectros de massa de alta resolução foram adquiridos usando um espectrômetro de massa Agilent 6520 Q-TOF e ionização por spray de elétrons (ESI) (modelos QqTOF/MSMicrotof-QII). As análises de infravermelho foram realizadas com pastilhas de KBr (sólidos) e sela de NaCl (óleos e líquidos) usando um aparelho Shimadzu IRAffinity-1 FTIR, com frequências de absorção expressas em número de onda (cm^{-1}). As análises térmicas foram realizadas em um equipamento SHIMADZU TGA-60H, utilizando atmosfera de nitrogênio (50 mL/min), com rampa de aquecimento de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ a 800 $^\circ\text{C}$ e a quantidade de amostra utilizada na análise de 5 mg. Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Thermo Fisher IA9000 Digital Melting Point. Os difratogramas de raios-X foram obtidos utilizando um aparelho Shimadzu XRD-6000, operando com radiação $\text{CuK}\alpha$ a 40 kV, 30 mA e monocromador de grafite, na região de 1,4 a 80 $^\circ$ 2 θ , velocidade de varredura de 2 $^\circ\text{min}^{-1}$. Fendas de 0,5 $^\circ$ para divergência, 0,5 $^\circ$ para espelhamento e 0,3 nm para recepção. As análises morfológicas foram realizadas utilizando microscópio Hitachi S-3400N

e Microscópio Eletrônico de Varredura Jeol USA JSM-6510LV, e as amostras foram em alguns casos metalizadas com vapor de ouro por cerca de 5 minutos. As imagens da microscopia de transmissão foram obtidas utilizando um microscópio eletrônico de transmissão (TEM), modelo JEM-2100, marca Jeol. As amostras líquidas foram analisadas por espectroscopia de absorção molecular UV-Vis em cubetas de quartzo de 3 mL, com caminho óptico de 1 cm, em espectrômetro Varian, modelo Cary 100 Scan. A secagem da amostra foi realizada em um liofilizador CHRIST ALPHA 1-4 LD plus.

5.2 Parte experimental

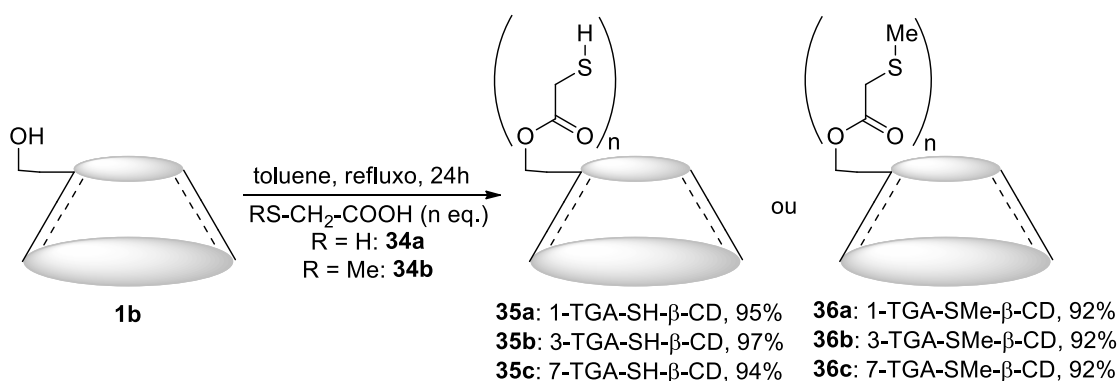
Síntese dos derivados de β -CD:

Metilação do ácido tioglicólico



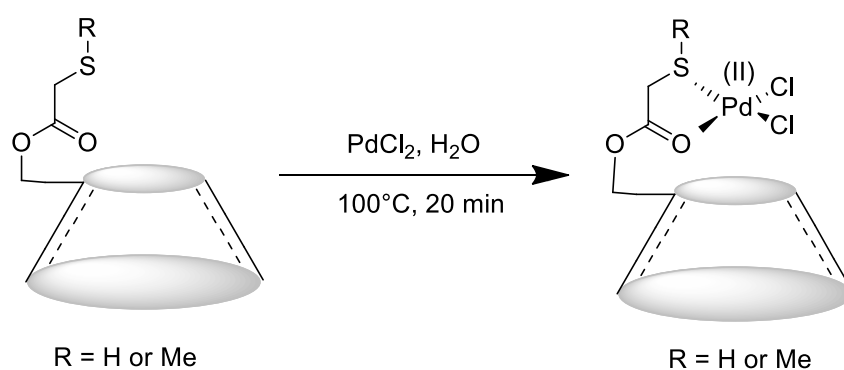
A metilação do ácido tioglicólico foi adaptada de Liu e colaboradores.¹⁴⁵ Uma solução de NaOH 0,4 mol L⁻¹ (40 mL) foi adicionada, em seguida 10 mL de etanol e 20 mmol de ácido tioglicólico foram adicionados. A solução foi agitada por 1 h, então 24 mmol de iodeto de metil foram adicionados e a mistura foi agitada por 2h. Após o tempo de reação a mistura foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico 6,0 mol L⁻¹ até atingir uma faixa de pH de 2-3. O produto foi extraído com acetato de etila, lavado com solução saturada de NaCl, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado in vácuo. O produto **34b** foi destilado a vácuo em um sistema de destilação Kugelrohr, obtendo-se 1,33 g de produto, com um rendimento de 63%.

Síntese da β -ciclodextrinas modificada com ácido tioglicólico e ácido tioglicólico metilado



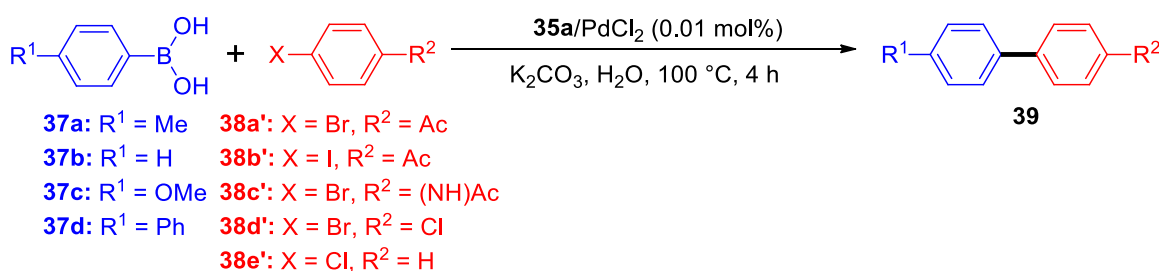
Os derivados de β -CD tiolados foram obtidos a partir do método adaptado de Bourgeat-Lami e Guyot.¹⁰⁵ A β -CD **1b** foi esterificada com ácido tioglicólico **34a** e ácido tioglicólico metilado **34b** de acordo com o esquema. A β -CD (0,5 mmol) foi dissolvida em 10 mL de tolueno e refluxada até a água ser removida com o auxílio de peneiras moleculares 4A adicionadas ao refluxo do condensador. **34a** e **34b** foram adicionados em 3 razões molares diferentes 1:1, 1:3 e 1:7, (0,5 mmol, 1,5 mmol e 3,5 mmol, respectivamente) em diferentes sistemas. A reação foi realizada por refluxo por 24 h sob peneiras moleculares 4A. O solvente foi removido em um evaporador rotativo. O produto foi então lavado com 10 mL de acetona gelada e centrifugado 3 vezes para remover **34a** e **34b** não reagidos. O material foi transferido para uma placa de Petri e seco em estufa a vácuo a 60°C por 1 h para remoção da acetona. Os produtos brancos foram obtidos com rendimento acima de 90%.

Síntese dos catalisadores



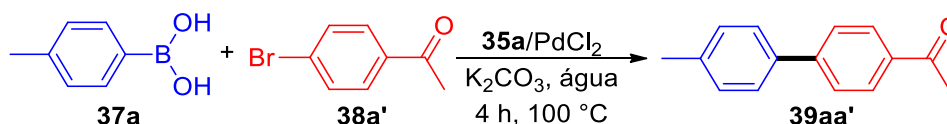
Os catalisadores foram obtidos a partir do método adaptado de Fang Jian e colaboradores.⁶ Em um frasco com água desgaseificada o ligante e o dicloreto de paládio foram misturados na proporção molar de 2:1. Os ligantes **35a-c** e **36a** (0,0334 mmol) foram dissolvidos em H₂O (16,7 mL) e foi adicionado dicloreto de paládio (0,0167 mmol). A mistura foi agitada durante 20 min a 100°C sob refluxo de argônio. Após o tempo de reação, a solução foi resfriada e a solução catalisadora foi armazenada protegida da luz em um frasco tampado. Para as análises SEM e MET, uma alíquota do catalisador **35a**/PdCl₂ foi liofilizada por 48 horas. O pó amarelado foi armazenado e protegido da luz. As demais análises foram realizadas com o catalisador em solução, sem tratamento prévio.

Síntese dos produtos de acoplamento cruzado C-C das reações Suzuki-Miyaura.



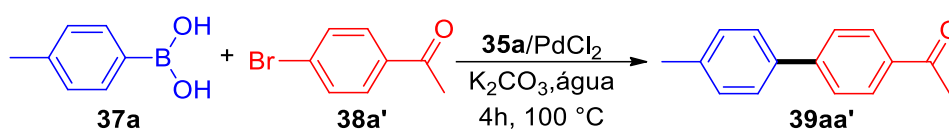
Um frasco com tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com haleto de arila (0,5 mmol), ácido arilborônico (0,75 mmol), catalisador **35a**/PdCl₂ 0,01 % molar, K₂CO₃ (0,75 mmol) e água (5 mL) a 100°C em banho de óleo por quatro horas. Após a reação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila por 3 vezes (3 x 10 mL). Em seguida, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo e purificadas por cromatografia em coluna, eluente hexano/acetato de etila 1:3.⁶

Reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura em larga escala do produto **7aa'**



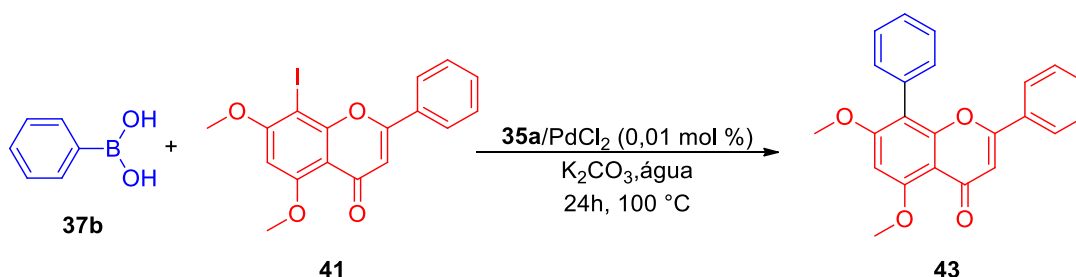
Um frasco com tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com **38a'** (5,0 mmol), **37a** (7,5 mmol), catalisador **35a**/PdCl₂ 0,01 % molar, K₂CO₃ (7,5 mmol) e água (50 mL) a 100°C em um banho de óleo por quatro horas. Após a reação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila por 3 vezes (3 x 100 mL). Em seguida, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo e purificadas por cromatografia em coluna, eluente hexano/acetato de etila 1:3, obtendo-se 885,5 mg de **39aa'**, com um rendimento de 84%.⁶

Reciclabilidade do catalisador **3a**/PdCl₂.



A investigação da reciclabilidade e reutilização do catalisador foi feita utilizando a reação modelo com 4-bromo-acetofenona (**38a'**), ácido 4-metilfenilborônico (**37a**) e **35a**/PdCl₂. As mesmas concentrações citadas no procedimento geral para a reação de acoplamento de Suzuki foram usadas. Quando a reação estava completa, a mistura de reação aquosa foi extraída com acetato de etila para remover o produto e então carregada novamente com a fase aquosa restante e outro substrato fresco e K₂CO₃ foram adicionados à fase aquosa para o próximo ciclo de reação. No total, foram 4 ciclos de reação, até a perda total da atividade do catalisador.⁶

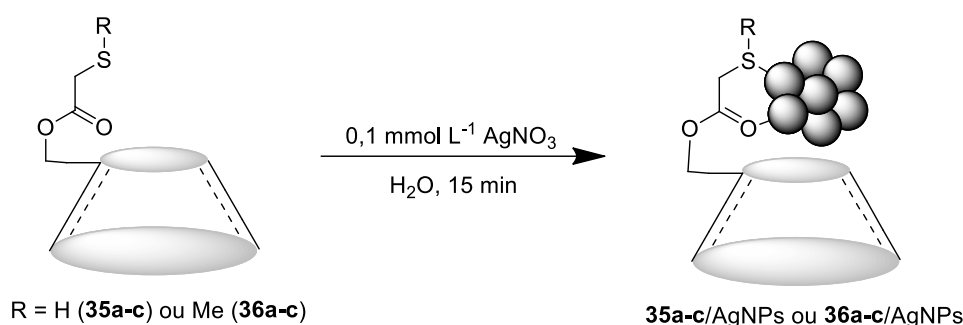
Síntese dos produtos de acoplamento cruzado C-C da crisina bimetilada iodada das reações Suzuki-Miyaura.



Um frasco com tampa de rosca equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com a crisina bimetiladas iodada (0,2 mmol), ácido fenilborônico (0,3 mmol), catalisador **35a**/PdCl₂ 0,01 % molar, K₂CO₃ (0,3 mmol) e água (5 mL) a 100°C em banho de óleo por 24 horas. Após a reação,

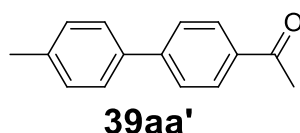
a fase aquosa foi extraída com diclorometano por 3 vezes (3 x 10 mL). Em seguida, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo e purificadas por cromatografia em coluna, eluente metanol/acetato de etila, 5% de metanol.⁶

Síntese das nanopartículas de prata com dos derivados 35a-c e 36a-c



Uma solução estoque de nitrato de prata foi preparada com concentração de 1,0 mmol L⁻¹. A seguir, preparou-se uma solução de trabalho com concentração de 0,1 mmol L⁻¹ a partir da diluição da solução estoque. Pesou-se 30 mg de cada derivado **35a-c** e **36a-c** e transferiu-se para tubo de 5 mL com tampa. Em seguida foram adicionados 3 mL da solução de nitrato de prata a 0,1 mmol L⁻¹ em cada tubo. Homogeneizou-se cada amostra por 15 min com o auxílio de bastões magnéticos em placas de agitação. Após o tempo de síntese as amostras foram armazenadas e protegidas da luz. Para as análises de espectroscopia de refletância na região do UV-Vis as amostras foram secas em estufa a 50 °C por 4 horas. Para as demais análises foram utilizadas as amostras em solução.

Dados de caracterização de RMN de ¹H e de ¹³C de produtos de acoplamento cruzado C-C.

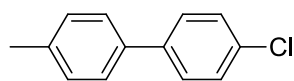


1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (**39aa'**)

Sólido branco. T.F. = 117-122 °C, (Lit. = 118,3 a 122,0 °C).¹²⁵

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C), δ (ppm) = 8.05 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 7.71 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 7.57 (2H, d, *J* = 7.9 Hz); 7.32 (2H, d, *J* = 7.9 Hz); 2.66 (3H, s); 2.44 (3H, s)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 21.19; 26.66; 126.97; 127.13; 128.94; 129.72; 135.63; 136.97; 138.26; 145.74; 197.78.



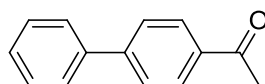
39ad'

4-cloro-4'-metil-1,1'-bifenil (39ad')

Sólido branco. T.F. = 123-125 °C, (Lit. = 123-124 °C).¹³⁰

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C), δ (ppm) = 7.50 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 7.45(2H, d, *J* = 8.2 Hz); 7.39 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 7.25 (2H, t, *J* = 7.9 Hz); 2.39 (3H, s).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 21.12; 126.83; 128.21; 128.87; 129.46; 129.62; 133.05; 137.14; 137.47; 139.62.



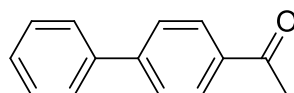
39ba'

1-([1,1'-bifenil]-4-il)etanona (39ba')

Sólido branco. T.F. = 118-120 °C, (Lit. = 120-121 °C).¹³¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 2.63 (3H, s); 7.40 (1H, m); 7.47 (2H, m); 7.63 (2H, m); 7.69 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 8.04 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 26.69; 127.26; 128.02; 128.27; 128.96; 132.73; 135.67; 139.90; 145.83; 197.86.



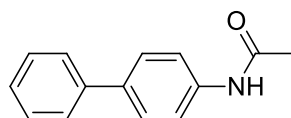
39ba'

1-([1,1'-bifenil]-4-il)etanona (39ba')*

Sólido branco. T.F. = 118-120 °C, (Lit. = 120-121 °C).¹³¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 2.64 (3H, s); 7.40 (1H, m); 7.47 (2H, m); 7.63 (2H, m); 7.69 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 8.04 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 26.69; 127.26; 128.01; 128.26; 128.98; 132.73; 135.67; 139.90; 145.83; 197.86.



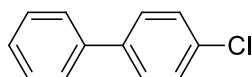
39bc'

N-([1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (39bc')

Sólido branco. T.F. = 170-173 °C, (Lit. = 170-173 °C).¹³²

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 2.19 (3H, s); 7.32 (1H, m); 7.41 (2H, t, *J* = 7,6 Hz); 7.55 (7H, m).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 24.62; 120.30; 126.86; 127.14; 127.61; 128.81; 137.21; 140.50; 168.55.



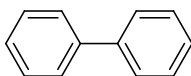
39bd'

4-cloro-1,1'-bifenil (39bd')

Sólido branco. T.F. = 68-69 °C, (Lit. = 67.2-68.1 °C).¹³³

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 7.35 (1H, m); 7.4 (4H, m); 7.55 (4H, m).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 127.01; 127.61; 128.42; 128.90; 128.93; 133.40; 139.69; 140.02.



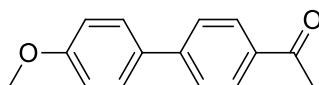
39be'

1,1'-bifenil (39be')

Sólido branco. T.F. = 186-188 °C (Lit. = 186.6-187.5 °C).¹³⁴

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 7.51 (4H, m); 7.59 (2H, m); 8.24 (4H, d, J = 6.7 Hz)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 128.02; 132.73; 135.67.



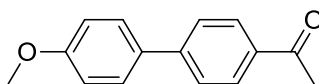
39ca'

1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (39ca')

Sólido branco. T.F. = 155-156 °C, (Lit. = 155-156 °C).¹³⁵

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 2.62 (3H, s); 3.86 (3H, s); 7.00 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.58 (2H, d, J = 8.9 Hz); 7.64 (2H, d, J = 8.2 Hz); 8.00 (2H, d, J = 8.2 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 26.64; 55.40; 114.44; 126.63; 128.39; 128.96; 132.27; 135.32; 145.39; 159.95; 197.74.



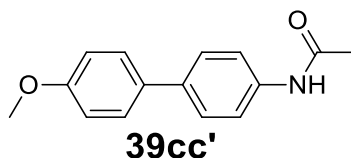
39ca'

1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (39ca')*

Sólido branco. T.F. = 155-156 °C, (Lit. = 155-156 °C).¹³⁵

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 2.62 (3H, s); 3.86 (3H, s); 7.00 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.57 (2H, d, J = 8.9 Hz); 7.64 (2H, d, J = 8.2 Hz); 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 26.64; 55.40; 114.44; 126.63; 128.39; 128.97; 132.27; 135.31; 145.39; 159.95; 197.74.

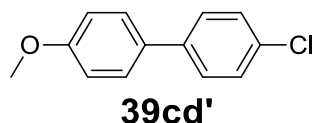


N-(4'-metox-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (39cc')

Sólido branco. T.F. = 206-208 °C, (Lit. = 203–205 °C).¹³⁶

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 2.19 (3H, s); 3.84 (3H, s); 6.96 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 7.27 (1H, m); 7.50 (4H, m); 7.54 (2H, m);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 24.65; 55.37; 114.25; 120.25; 127.18; 127.87; 133.11; 135.40; 136.58; 159.05; 168.29.

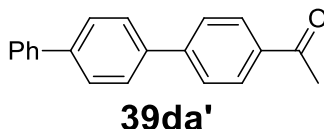


4-cloro-4'-metoxi-1,1'-bifenil (39cd')

Sólido branco. T.F. = 113,1-115,2 °C (Lit. = 113-115 °C).¹³⁷

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 3.84 (3H, s); 6.97 (2H, d, *J* = 8.9 Hz); 7.37 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); 7.47 (4H, m).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 55.38; 114.20; 114.34; 127.75; 127.96; 128.04; 128.86; 132.53; 132.70; 139.30; 159.39.

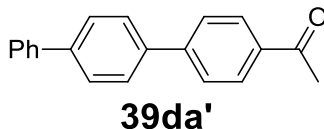


1-([1,1':4',1''-terfenil]-4-il)etanona (39da')

Sólido branco. T.F. = 230-233 °C (Lit. = 234-237 °C).¹³⁸

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 2.65 (3H, s); 7.38 (1H, m); 7.47 (2H, t, *J* = 7.80 Hz); 7.65 (2H, d, *J* = 7.3 Hz); 7.73 (6H, m); 8.05 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 26.70; 127.10; 127.62; 127.66; 127.70; 128.90; 129.00; 135.92; 138.71; 140.42; 141.17; 145.28; 197.76.

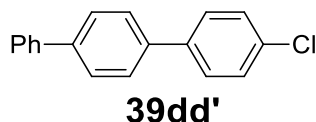


1-([1,1':4',1''-terfenil]-4-il)etanona (39da')*

Sólido branco. T.F. = 230-233 °C (Lit. = 234-237 °C).¹³⁸

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 2.65 (3H, s); 7.38 (1H, m); 7.47 (2H, t, *J* = 7.80 Hz); 7.65 (2H, d, *J* = 7.3 Hz); 7.73 (6H, m); 8.05 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 26.70; 127.10; 127.62; 127.66; 127.70; 128.90; 129.00; 135.92; 138.71; 140.42; 141.17; 145.27; 197.76.

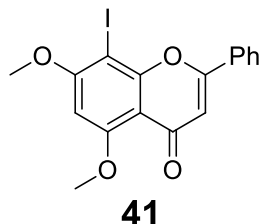


4-cloro-1,1':4',1''-terfenil (39dd')

Sólido branco. T.F. = 221-222 °C (Lit. = 223-225 °C).¹³⁹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 7.36 (1H, m); 7.44 (4H, m); 7,56 (2H, d, *J* = 8.2 Hz) 7.65 (6H, m).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 127.07; 127.35; 127.50; 127.64; 128.29; 128.89; 129.01; 133.48; 138.87; 139.16; 140.51; 140.55.

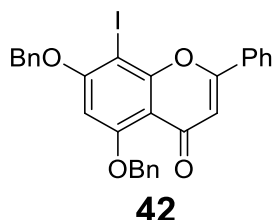


5,7-Di-O-metil-8-iodocrisina (41)

Sólido branco. T.F. = 245-247 °C (Lit. = 249–251°C).¹⁴²

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm = 8.07-8.05 (2H, m), 7.52-7.51 (3H, m), 6.73 (1H, s), 6.43 (1H, s), 4.03 (3H, s), 4.02 (3H, s).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ ppm = 177.4, 162.7, 162.0, 161.1, 157.6, 131.5, 131.1, 129.0, 126.5, 110.0, 108.3, 91.9, 65.0, 56.8, 56.6.

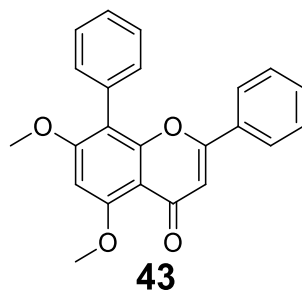


8-Iodo-2-fenil-5,7-bis(fenilmetoxi)-4H-1-benzopiran-4-ona (42)

Sólido branco. T.F. = 194-196 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm = 8.07-8.05 (2H, m), 7.56-7.31 (14H, m), 6.72 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.24 (1H, s), 5.18 (1H, s).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ ppm = 177.2, 161.6, 161.2, 160.5, 157.8, 136.1, 135.4, 131.5, 131.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 127.9, 127.0, 126.7, 126.5, 110.8, 108.4, 96.0, 71.3, 66.4.



5,7-Di-O-metil-8-fenilcrisina (43)

Sólido branco. T.F. = 183.1-187.1 °C (Lit. = 185–186 °C).¹⁴²

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.51-7.42 (4H, m), 7.40-7.31 (6H, m), 6.69 (1H,s), 6.53 (1H, s) 4.07 (3H, s), 3.90 (3H, s).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ ppm = 178.2, 160.8, 160.6, 160.5, 156.0, 132.3, 131.2, 131.1, 128.8, 128.0, 127.5, 125.9, 111.8, 108.9, 107.9, 91.8, 56.5, 56.1.

6 REFERÊNCIAS

1. Bender, M. L.; Komiyama, M. *Cyclodextrin Chemistry*; Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1978; Vol. 6.
2. Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*; Topics in Inclusion Science; Springer Netherlands: Dordrecht, 1988; Vol. 1.
3. Morin-Crini, N.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Lichtfouse, E.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Crini, G.; *Environmental Chemistry Letters* **2021**, *19*, 2581.
4. Kurkov, S. V.; Loftsson, T.; *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, *453*, 167.
5. Bai, C. C.; Tian, B. R.; Zhao, T.; Huang, Q.; Wang, Z. Z.; *Molecules* **2017**, *22*, 1475.
6. Zhou, X.; Guo, X.; Jian, F.; Wei, G.; *ACS Omega* **2018**, *3*, 4418.
7. Sadjadi, S.; *Applied Organometallic Chemistry* **2018**, *32*, 1.
8. Dindulkar, S. D.; Jeong, D.; Kim, H.; Jung, S.; *Carbohydrate Research* **2016**, *430*, 85.
9. Alonso, DA; Kobayashi, S. *Science of Synthesis: Water in Organic Synthesis*; Thieme Che.; 2012.
10. De Rosa, M.; La Manna, P.; Talotta, C.; Soriente, A.; Gaeta, C.; Neri, P.; *Frontiers in Chemistry* **2018**, *6*, 84.
11. Gómez-Graña, S.; Pérez-Juste, J.; Hervés, P.; *Advances in Colloid and Interface Science* **2021**, *288*, 102338.
12. Kobayashi, S. ; *Progress in Biotechnology* **1996**, *12*, 23.
13. Biwer, A.; Antranikian, G.; Heinzle, E.; *Applied Microbiology and Biotechnology* **2002**, *59*, 609.
14. Nakagawa, T.; Ueno, K.; Kashiwa, M.; Watanabe, J.; *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 1921.
15. Jia, X. G.; Demchenko, A. V.; *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 2028.
16. Wakao, M.; Fukase, K.; Kusumoto, S.; *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 8182.
17. Crini, G.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Morin,

- N.; *Environmental Chemistry Letters* **2018**, *16*, 1361.
18. Cova, T. F.; Murtinho, D.; Pais, A. A. C. C.; Valente, A. J. M.; *Frontiers in Chemistry* **2018**, *6*, 1.
 19. Villiers, A.; *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* **1891**, *112*, 536.
 20. Schardinger, F.; *Zentralbl. Bakteriол. Parasitenk* **1905**, *14*, 772.
 21. Liu, L.; Guo, Q. X.; *Journal of Inclusion Phenomena* **2002**, *42*, 1.
 22. He, Y.; Fu, P.; Shen, X.; Gao, H.; *Micron* **2008**, *39*, 495.
 23. Tonelli, A. E.; Shen, J.; *International Journal of Pharmaceutics* **2020**, *589*, 119856.
 24. Crini, G.; *Chemical Reviews* **2014**, *114*, 10940.
 25. Zahalka, H. A.; Januszkiewicz, K.; Alper, H.; *Journal of Molecular Catalysis* **1986**, *35*, 249.
 26. Narayanan, G.; Shen, J.; Matai, I.; Sachdev, A.; Boy, R.; Tonelli, A. E.; *Progress in Materials Science* **2022**, *124*, 100869.
 27. Řezanka, M.; *Environmental Chemistry Letters* **2019**, *17*, 49.
 28. Tang, J.; Tang, W. In *Modified Cyclodextrins for Chiral Separation*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013; pp. 1–25.
 29. Yhaya, F.; Gregory, A. M.; Stenzel, M. H.; *Australian Journal of Chemistry* **2010**, *63*, 195.
 30. Tarannum, N.; Suhani; Kumar, D.; *Journal of Polymer Research* **2020**, *27*, 89.
 31. Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T.; *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 1977.
 32. Villalonga, R.; Cao, R.; Fragoso, A.; *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 3088.
 33. Zhou, X.; Tian, Y.-Q.; Jin, Z.-Y. In *Cyclodextrin Chemistry*; WORLD SCIENTIFIC / CHEMICAL INDUSTRY PRESS, CHINA, 2013; pp. 101–133.
 34. Dodziuk, H. *Cyclodextrins and Their Complexes*; Dodziuk, H., Ed.; 1 Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, 2006.
 35. Albert Hybl, Robert E. Rundle, and D. E. W.; *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87*, 2779.
 36. Saenger, W.; Noltemeyer, M.; Manor, P. C.; Hingerty, B.; Klar, B.; *Bioorganic Chemistry* **1976**, *5*, 187.
 37. Potier, J.; Manuel, S.; Rousseau, J.; Tumkevicius, S.; Hapiot, F.; Monflier,

- E.; *Applied Catalysis A: General* **2014**, 479, 1.
38. Bistri, O.; Lecourt, T.; Mallet, J. M.; Sollogoub, M.; Sinay, P.; *Chemistry and Biodiversity* **2004**, 1, 129.
 39. Lecourt, T.; Blériot, Y.; Auzély-Velty, R.; Sollogoub, M.; *Chemical Communications* **2010**, 46, 2238.
 40. Liu, J.; Wang, B.; Przybylski, C.; Bistri-Aslanoff, O.; Ménand, M.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; *Angewandte Chemie - International Edition* **2021**, 60, 12090.
 41. Cherraben, S.; Scelle, J.; Hasenknopf, B.; Vives, G.; Sollogoub, M.; *Organic Letters* **2021**, 23, 7938.
 42. Przybyla, M. A.; Yilmaz, G.; Remzi Becer, C.; *Polymer Chemistry* **2017**, 11, 7582.
 43. Liu, Z.; Ye, L.; Xi, J.; Wang, J.; Feng, Z. G.; *Progress in Polymer Science* **2021**, 118, 101408.
 44. Sherje, A. P.; Dravyakar, B. R.; Kadam, D.; Jadhav, M.; *Carbohydrate Polymers* **2017**, 173, 37.
 45. Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Raja, M.; *Carbohydrate Polymers* **2018**, 185, 48.
 46. Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Malmir, M.; *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* **2018**, 86, 240.
 47. Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Raja, M.; Kahangi, F. G.; *Applied Organometallic Chemistry* **2018**, 32, 1.
 48. Sadjadi, S.; Malmir, M.; Heravi, M. M.; Raja, M.; *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, 128, 638.
 49. Monflier, E.; Blouet, E.; Barbaux, Y.; Mortreux, A.; *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, 33, 2100.
 50. Behr, A.; Leschinski, J.; Awungacha, C.; Simic, S.; Knoth, T.; *ChemSusChem* **2009**, 2, 71.
 51. Monflier, E.; Tilloy, S.; Blouet, E.; Barbaux, Y.; Mortreux, A.; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1996**, 109, 27.
 52. Monflier, E.; Tilloy, S.; Fremy, G.; Barbaux, Y.; Mortreux, A.; *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 387.
 53. Karakhanov, E. A.; Karapetyan, L. M.; Kardasheva, Y. S.; Maksimov, A. L.; Runova, E. A.; Skorkin, V. A.; Terenina, M. V.; *Macromolecular*

- Symposia* **2006**, 235, 39.
54. Lindsey, M. E.; Xu, G.; Lu, J.; Tarr, M. A.; *Science of the Total Environment* **2003**, 307, 215.
55. Hapiot, F.; Lyskawa, J.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Monflier, E.; *Advanced Synthesis and Catalysis* **2004**, 346, 83.
56. Lacroix, T.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Monflier, E.; *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 1999, 3127.
57. Bricout, H.; Caron, L.; Bormann, D.; Monflier, E.; *Catalysis Today* **2001**, 66, 355.
58. Hapiot, F.; Ponchel, A.; Tilloy, S.; Monflier, E.; *Comptes Rendus Chimie* **2011**, 14, 149.
59. Alvarez, J.; Liu, J.; Román, E.; Kaifer, A. E.; *Chemical Communications* **2000**, 1151.
60. Liu, J.; Alvarez, J.; Ong, W.; Román, E.; Kaifer, A. E.; *Langmuir* **2001**, 17, 6762.
61. Mhadgut, S. C.; Palaniappan, K.; Thimmaiah, M.; Hackney, S. A.; Török, B.; Liu, J.; *Chemical Communications* **2005**, 3207.
62. Hubert, C.; Denicourt-Nowicki, A.; Roucoux, A.; Landy, D.; Leger, B.; Crowyn, G.; Monflier, E.; *Chemical Communications* **2009**, 1228.
63. Molnár, Á. *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments.*; Molnár, Á., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2013.
64. Armin de Meijere; Stefan Bräse; Martin Oestreich *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More, 1, 2 and 3*; de Meijere, A.; Bräse, S.; Oestreich, M., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2013.
65. Heck, K. F.; Nolley, J. P.; *Journal of Organic Chemistry* **1972**, 37, 2320.
66. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.; *Journal of the American Chemical Society* **1972**, 94, 4374.
67. Kenkichi Sonogashira; Yasuo Tohda; Nobue Hagihara; *Tetrahedron Letter* **1975**, 50, 4467.
68. King Anthony O.; Nobuhisa Okukado; Ei-ichi Negishi.; *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* **1977**, 19, 683.
69. Milstein, D.; Stiile, J. K.; *Journal of the American Chemical Society* **1978**,

- 100, 3636.
70. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437.
71. Fujita, M.; Hiyama, T.; *Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 5415.
72. Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V.; *Angewandte Chemie - International Edition* **2012**, *51*, 5062.
73. Brocksom, T. J.; Alves, L. de C.; Wulf, G. D.; Desiderá, A. L.; Oliveira, K. T.; *Química Nova na Escola* **2010**, *32*, 233.
74. Suzuki, A.; *Pure and Applied Chemistry* **1985**, *57*, 1749.
75. D'Alterio, M. C.; Casals-Cruañas, È.; Tzouras, N. V.; Talarico, G.; Nolan, S. P.; Poater, A.; *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27*, 13481.
76. Kovári, J.; Imre, T.; Szabó, P.; Vértessy, B. G.; *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 8151.
77. Pearson, R. G.; *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 3533.
78. Kaboudin, B.; Salemi, H.; Mostafalu, R.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T.; *Journal of Organometallic Chemistry* **2016**, *818*, 195.
79. Khan, R. I.; Pitchumani, K.; *Green Chemistry* **2016**, *18*, 5518.
80. Guo, Y.; Li, J.; Shi, X.; Liu, Y.; Xie, K.; Liu, Y.; Jiang, Y.; Yang, B.; Yang, R.; *Applied Organometallic Chemistry* **2017**, *31*, 1.
81. Das, A.; Mishra, D. K.; Sinha, D. B.; *Journal of Coordination Chemistry* **2017**, *70*, 3035.
82. Luo, K.; Zhang, L.; Yang, R.; Jin, Y.; Lin, J.; *Carbohydrate Polymers* **2018**, *200*, 200.
83. Zaborova, E.; Deschamp, J.; Guieu, S.; Blériot, Y.; Poli, G.; Ménand, M.; Madec, D.; Prestat, G.; Sollogoub, M.; *Chemical Communications* **2011**, *47*, 9206.
84. Strimbu, L.; Liu, J.; Kaifer, A. E.; *Langmuir* **2003**, *19*, 483.
85. Senra, J. D.; Malta, L. F. B.; Da Costa, M. E. H. M.; Michel, R. C.; Aguiar, L. C. S.; Simas, A. B. C.; Antunes, O. A. C. ; *Advanced Synthesis and Catalysis* **2009**, *351*, 2411.
86. Zhang, W.; Yaob, Z.-J.; Deng, W.; *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2019**, *30*, 1667.
87. Faraday, M. ; *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1857**, *147*, 145.

88. Liz-Marzán, L. M.; *Materials Today* **2004**, 7, 26.
89. Santos, J. F. L.; Santos, M. J. L.; Thesing, A.; Tavares, F.; Griep, J.; Rodrigues, M. R. F.; *Quimica Nova* **2016**, 39, 1098.
90. Desai, R.; Mankad, V.; Gupta, S.; Jha, P.; *Nanoscience and Nanotechnology Letters* **2012**, 4, 30.
91. Gasbarri, C.; Angelini, G. ; *Arkivoc* **2022**, 2022, 112.
92. Jonathan W. Steed, J. L. A. *Supramolecular Chemistry*; 3rd Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2022.
93. Jamkhande, P. G.; Ghule, N. W.; Bamer, A. H.; Kalaskar, M. G.; *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2019**, 53, 101174.
94. Maghimaa, M.; Alharbi, S. A.; *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2020**, 204, 111806.
95. He, Y.; Li, H.; Fei, X.; Peng, L.; *Carbohydrate Polymers* **2021**, 252, 117156.
96. Xu, L.; Wang, Y. Y.; Huang, J.; Chen, C. Y.; Wang, Z. X.; Xie, H.; *Theranostics* **2020**, 10, 8996.
97. Ema, M.; Okuda, H.; Gamo, M.; Honda, K.; *Reproductive Toxicology* **2017**, 67, 149.
98. Sagar, V.; Patel, R. R.; Singh, S. K.; Singh, M.; *Materials Advances* **2023**.
99. Cao, G.; Wang, Y. *Nanostructures and Nanomaterials*; Company, W. S. P., Ed.; World Scientific Series in Nanoscience and Nanotechnology; 2nd ed.; WORLD SCIENTIFIC: Washington, 2011; Vol. 2.
100. Suárez-Cerda, J.; Nuñez, G. A.; Espinoza-Gómez, H.; Flores-López, L. Z. ; *Materials Science and Engineering C* **2014**, 43, 21.
101. Sahu, B.; Kurrey, R.; Khalkho, B. R.; Deb, M. K.; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2022**, 654, 129947.
102. Yang, K.; Liu, J.; Luo, L.; Li, M.; Xu, T.; Zan, J.; *RSC Advances* **2023**, 13, 7250.
103. Souza, V. C.; Barros, C. H. N.; Tasic, L.; Gimenez, I. F.; Teixeira Camargo, Z.; *Carbohydrate Polymers* **2018**, 202, 11.
104. Garavand, A.; Dadkhah Tehrani, A.; *Carbohydrate Polymers* **2016**, 152, 196.
105. Bourgeat-Lami, E.; Guyot, A.; *Colloid and Polymer Science* **1997**, 275, 716.

106. Fischer, E.; Speier, A.; *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1895**, 28, 3252.
107. Vollhard, P.; Schore, N. E. *Química Orgânica: Estrutura e Função*; Bookman, Ed.; 6° Edição.; 2013.
108. Egyed, O.; *Analytica Chimica Acta* **1990**, 240, 225.
109. Socrates, G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*; JOHN WILEY.; England, 2001.
110. Kondratenko, T.; Ovchinnikov, O.; Grevtseva, I.; Smirnov, M.; Erina, O.; Khokhlov, V.; Darinsky, B.; Tatianina, E.; *Materials* **2020**, 13, 1.
111. Chauhan, K.; Priya, V.; Singh, P.; Chauhan, G. S.; Kumari, S.; Singhal, R. K.; *RSC Advances* **2015**, 5, 51762.
112. Parsamanesh, M.; Tehrani, A. D.; Mansourpanah, Y.; *European Polymer Journal* **2017**, 92, 126.
113. John Wiley & Sons Inc. Spectra Base. All Rights Reserved. (Methylthio)acetic acid <https://spectrabase.com/spectrum/458RZuOCrYA> (accessed Jun 4, 2021).
114. Liang, Q.; Zhang, J.; Quan, W.; Sun, Y.; She, X.; Pan, X.; *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 2694.
115. Schneider, H. J.; Hacket, F.; Rüdiger, V.; Ikeda, H.; *Chemical Reviews* **1998**, 98, 1755.
116. Braga, S. S.; Gonçalves, I. S.; Herdtweck, E.; Teixeira-Dias, J. J. C.; *New Journal of Chemistry* **2003**, 27, 597.
117. Zoppi, A.; Garnero, C.; Linck, Y. G.; Chattah, A. K.; Monti, G. A.; Longhi, M. R.; *Carbohydrate Polymers* **2011**, 86, 716.
118. Wang, J.; Cao, Y.; Sun, B.; Wang, C.; *Food Chemistry* **2011**, 127, 1680.
119. Trotta, F.; Zanetti, M.; Camino, G.; *Polymer Degradation and Stability* **2000**, 69, 373.
120. Éhen, Z.; Giordano, F.; Sztatisz, J.; Jicsinszky, L.; Novák, C.; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2005**, 80, 419.
121. Feiz, A.; Loni, M.; Naderi, S.; Bazgir, A.; *Applied Organometallic Chemistry* **2018**, 32, 1.
122. Jolly, P. W.; Mynott, R. In *Advances in Organometallic Chemistry*; 1981; Vol. 19, pp. 257–304.
123. Schiavo, L.; Aversa, L.; Tatti, R.; Verucchi, R.; Carotenuto, G.; *Journal of*

Analytical Methods in Chemistry **2016**, 2016.

124. Guo, Y.; Li, J.; Zhao, F.; Lan, G.; Li, L.; Liu, Y.; Si, Y.; Jiang, Y.; Yang, B.; Yang, R.; *RSC Advances* **2016**, 6, 7950.
125. Kamio, S.; Kageyuki, I.; Osaka, I.; Yoshida, H.; *Chemical Communications* **2019**, 55, 2624.
126. Yoshida, H.; Yamaro, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A.; *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 1541.
127. Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R.; *Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 2346.
128. Hong, S.; Liu, M.; Shuai, Y.; Wang, Z.; Shi, L.; Deng, W.; *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2014**, 80, 443.
129. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C.; *Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 4379.
130. Wang, L.; Lu, W.; *Organic Letters* **2009**, 11, 1079.
131. Xu, S.; Yun, Z.; Feng, Y.; Tang, T.; Fang, Z.; Tang, T.; *RSC Advances* **2016**, 6, 69822.
132. Zhi, P.; Xi, Z.-W.; Wang, D.-Y.; Wang, W.; Liang, X.-Z.; Tao, F.-F.; Shen, R.-P.; Shen, Y.-M.; *New Journal of Chemistry* **2019**, 43, 709.
133. Cai, Q.; Liang, G.; Xu, Y.; Qian, X.; Zhu, W.; *RSC Advances* **2016**, 6, 60996.
134. Tan, B.; Liu, L.; Zheng, H.; Cheng, T.; Zhu, D.; Yang, X.; Luan, X.; *Chemical Science* **2020**, 11, 10198.
135. Bonin, H.; Leuma-Yona, R.; Marchiori, B.; Demonchaux, P.; Gras, E.; *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 1132.
136. Leowanawat, P.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Rosen, B. M.; Percec, V.; *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 9946.
137. Lin, B.; Liu, X.; Zhang, Z.; Chen, Y.; Liao, X.; Li, Y.; *Journal of Colloid and Interface Science* **2017**, 497, 134.
138. Sauer, C.; Liu, Y.; De Nisi, A.; Protti, S.; Fagnoni, M.; Bandini, M.; *ChemCatChem* **2017**, 9, 4456.
139. Shi, K. J.; Yuan, D. W.; Wang, C. X.; Shu, C. H.; Li, D. Y.; Shi, Z. L.; Wu, X. Y.; Liu, P. N.; *Organic Letters* **2016**, 18, 1282.
140. Lu, K.; Chu, J.; Wang, H.; Fu, X.; Quan, D.; Ding, H.; Yao, Q.; Yu, P.;

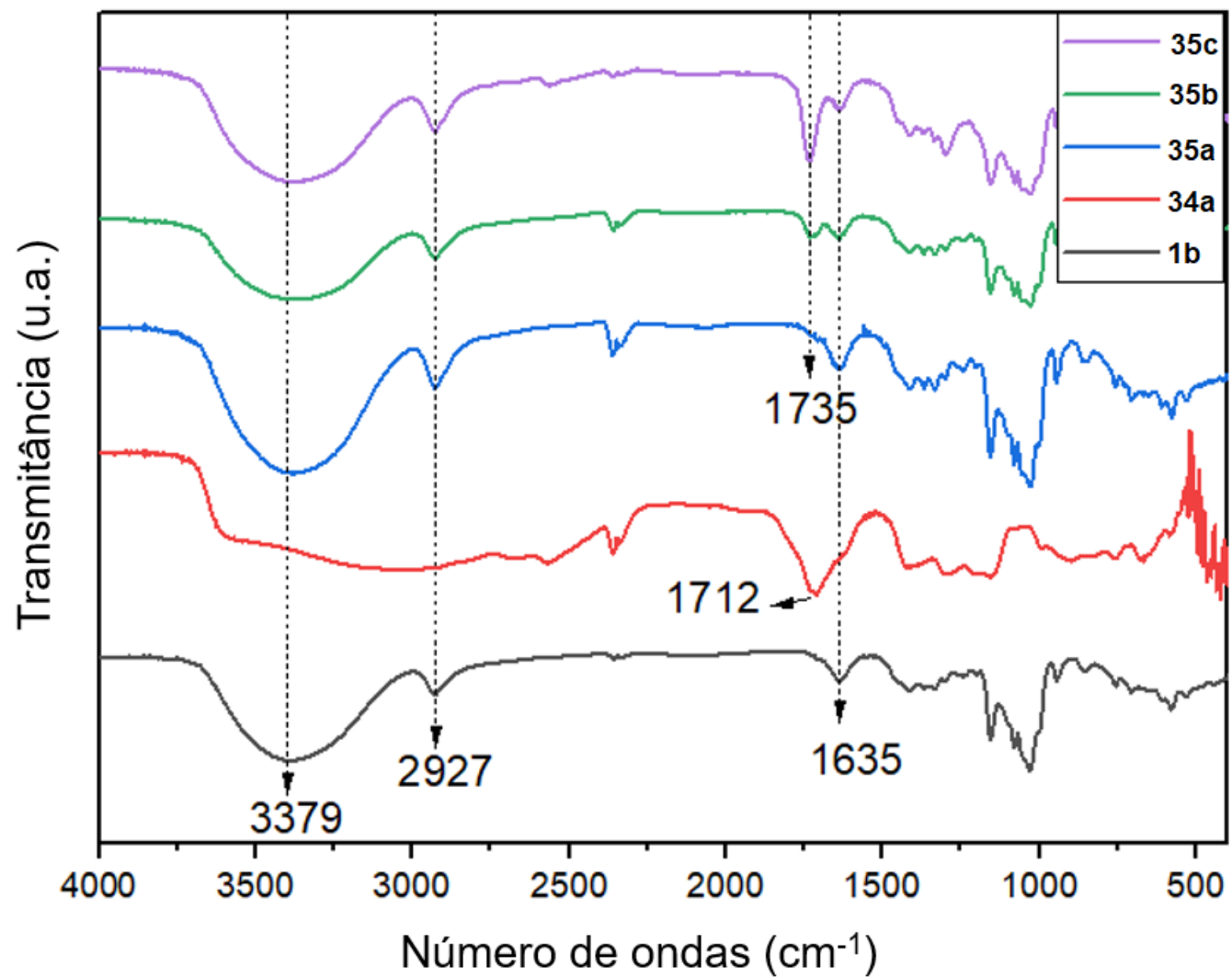
- Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 6345.
141. Caldwell, S. T.; Petersson, H. M.; Farrugia, L. J.; Mullen, W.; Crozier, A.; Hartley, R. C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7257.
142. Basílio, N.; Lima, J. C.; Cruz, L.; de Freitas, V.; Pina, F.; Ando, H.; Kimura, Y.; Oyama, K.-I.; Yoshida, K.; *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 5617.
143. Mulvaney, P.; *Langmuir* **1996**, *12*, 788.
144. Sarkar, P.; Bhui, D. K.; Bar, H.; Sahoo, G. P.; Samanta, S.; Pyne, S.; Misra, A.; *Nanoscale Research Letters* **2010**, *5*, 1611.
145. Liu, Y.-X.; Cui, Z.-P.; Zhao, H.-P.; Li, Y.-H.; Gu, Y.-C.; Wang, Q.-M.; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2014**, *51*, E209.

7 APÊNDICES (MATERIAL AUTORAL)

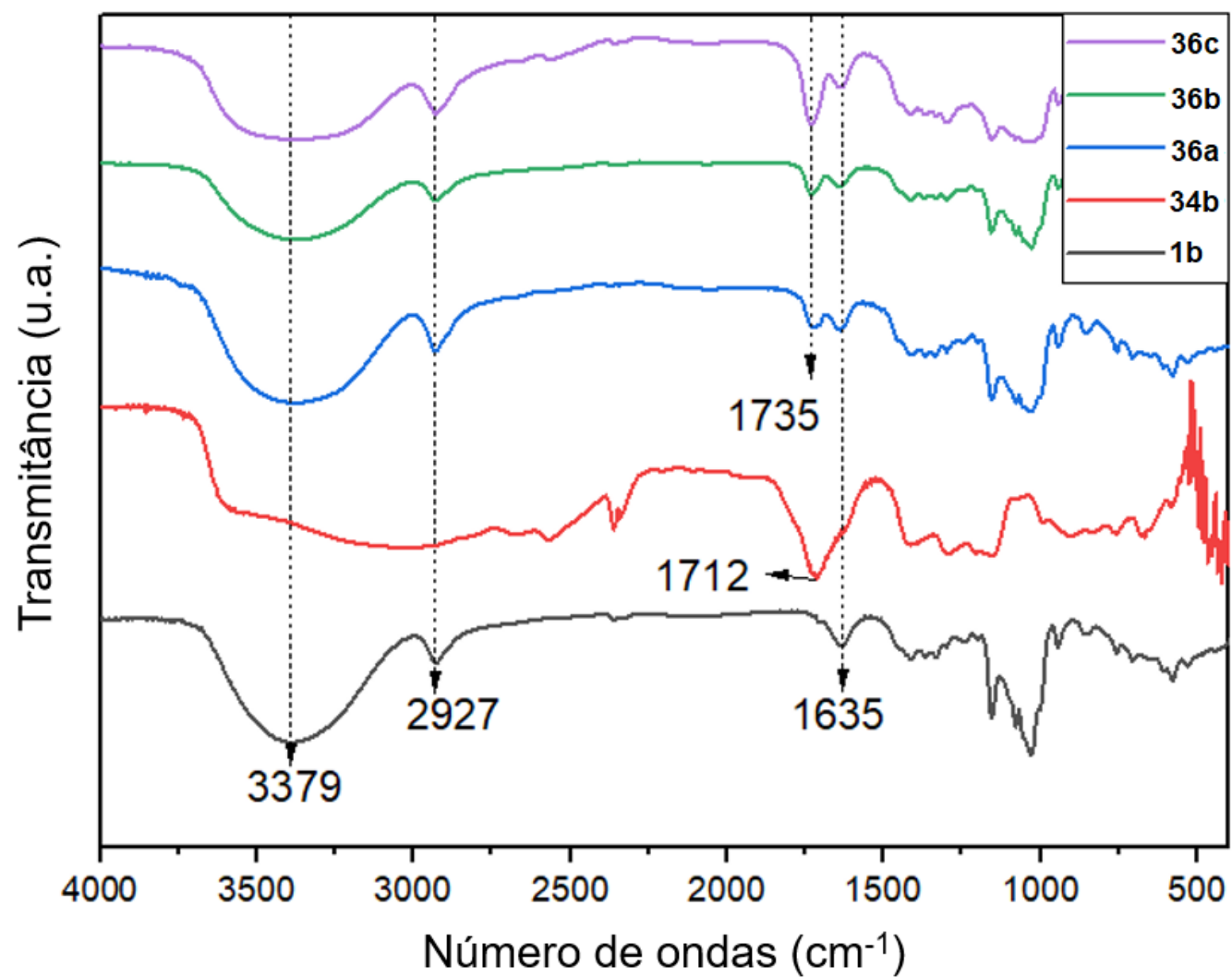
Com o trabalho desenvolvido nessa tese, foi possível publicar em 2023, o artigo: *A new thioglycolic ester β -cyclodextrin/PdCl₂ in water: An accessible catalyst for the Suzuki-Miyaura coupling reaction*, na revista *Carbohydrate Polymers*.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120271>

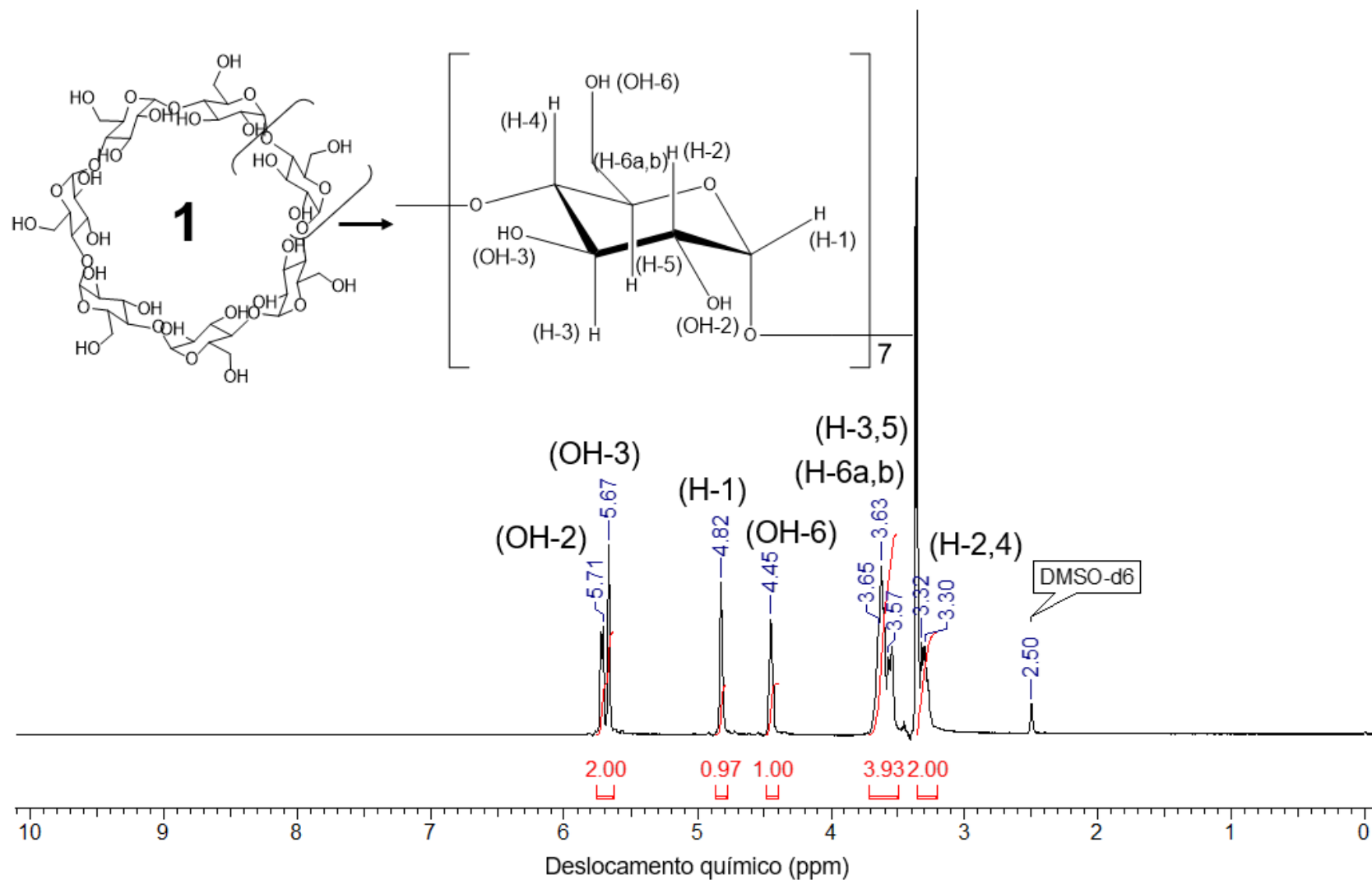
Espectros



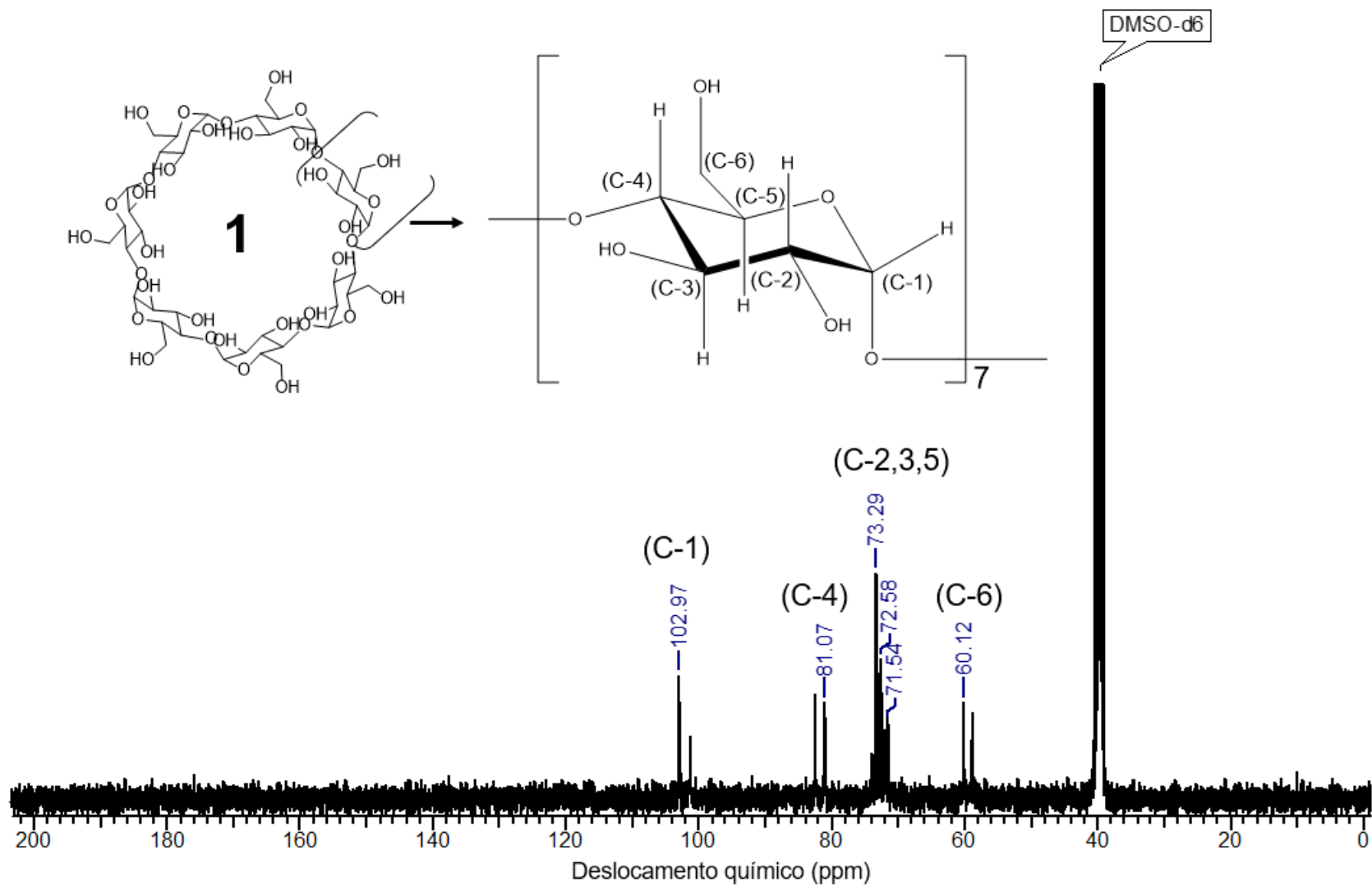
Espectro de infravermelho da **1b**, **34a** e derivados **35a-c**.



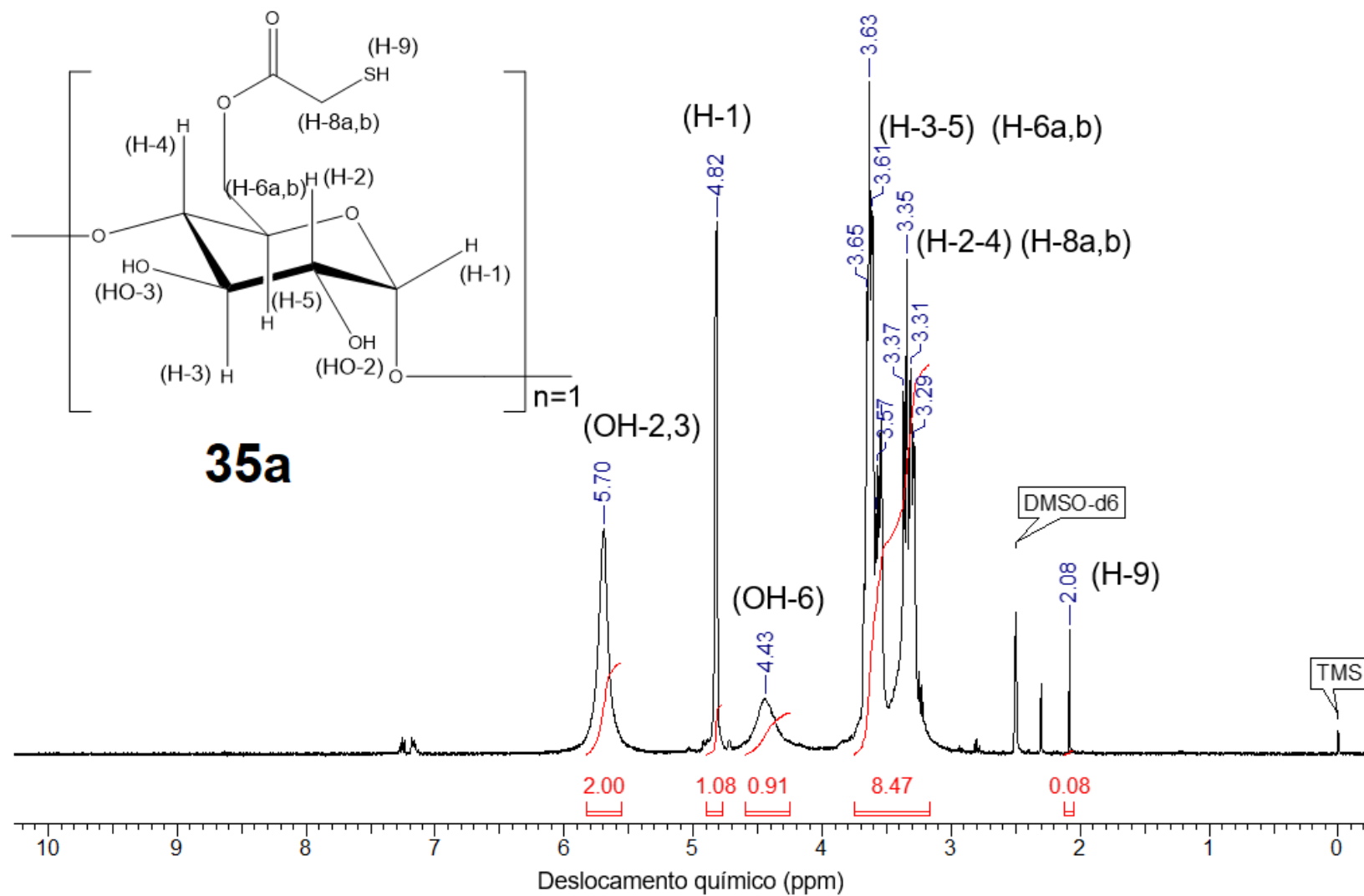
Espectro de infravermelho da **1b**, **34b** e derivados **36a-c**.



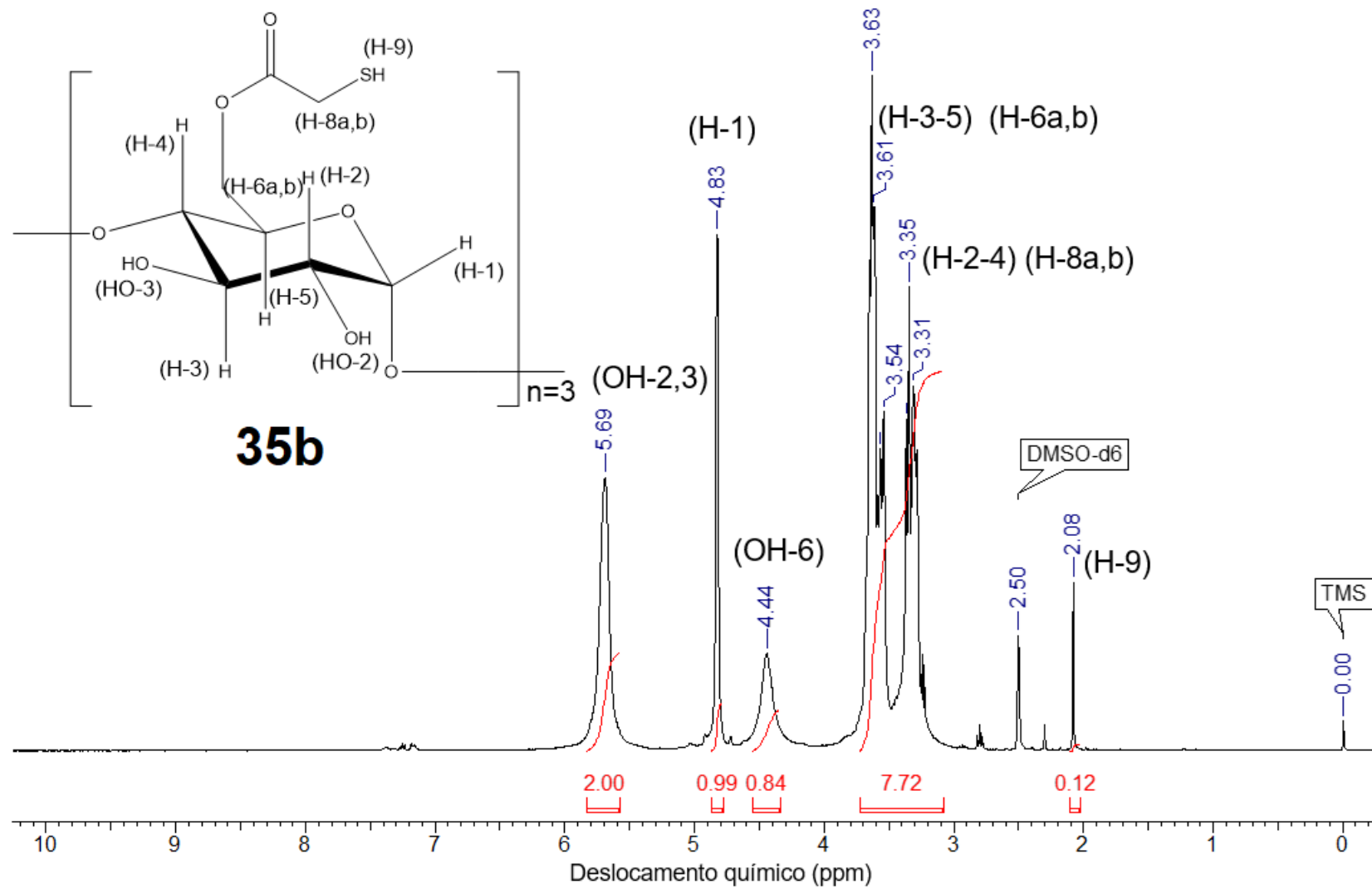
Espectro de RMN de ^1H de **1b** (400 MHz, DMSO-d_6).



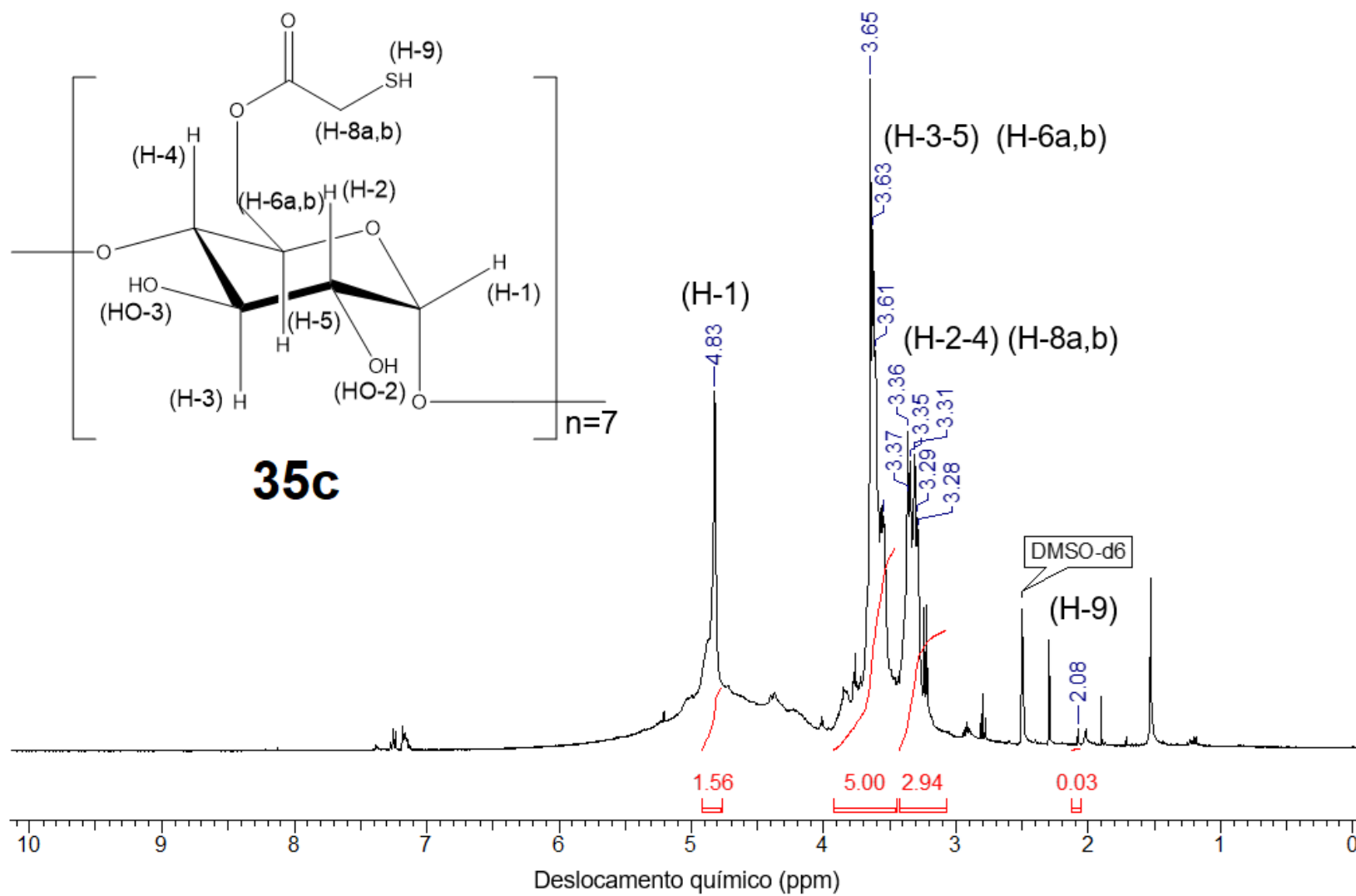
Espectro de RMN de ^{13}C de **1b** (100 MHz, DMSO- d_6).



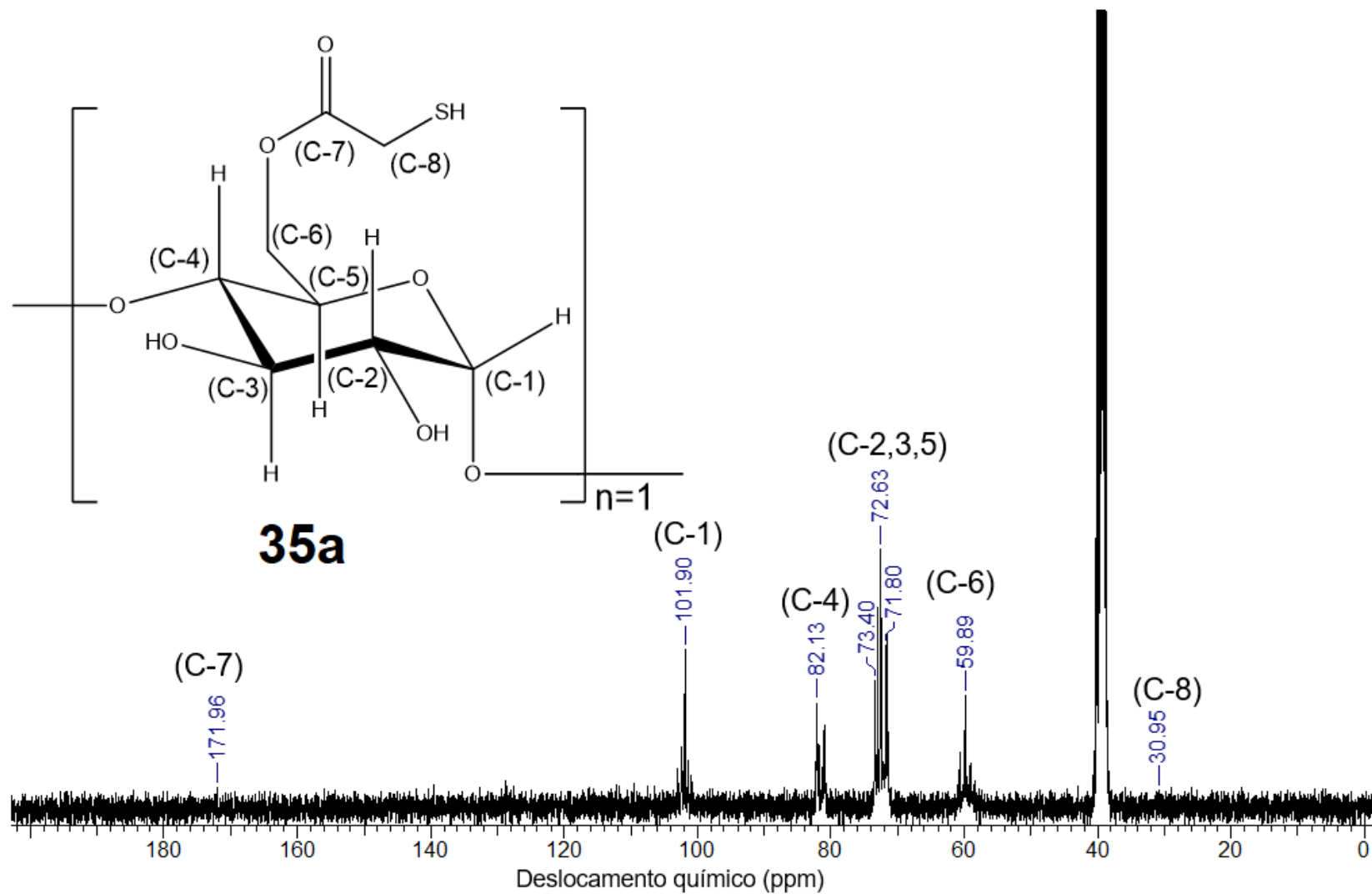
Espectro de RMN de ¹H do derivado **35a** (400 MHz, DMSO-d₆).



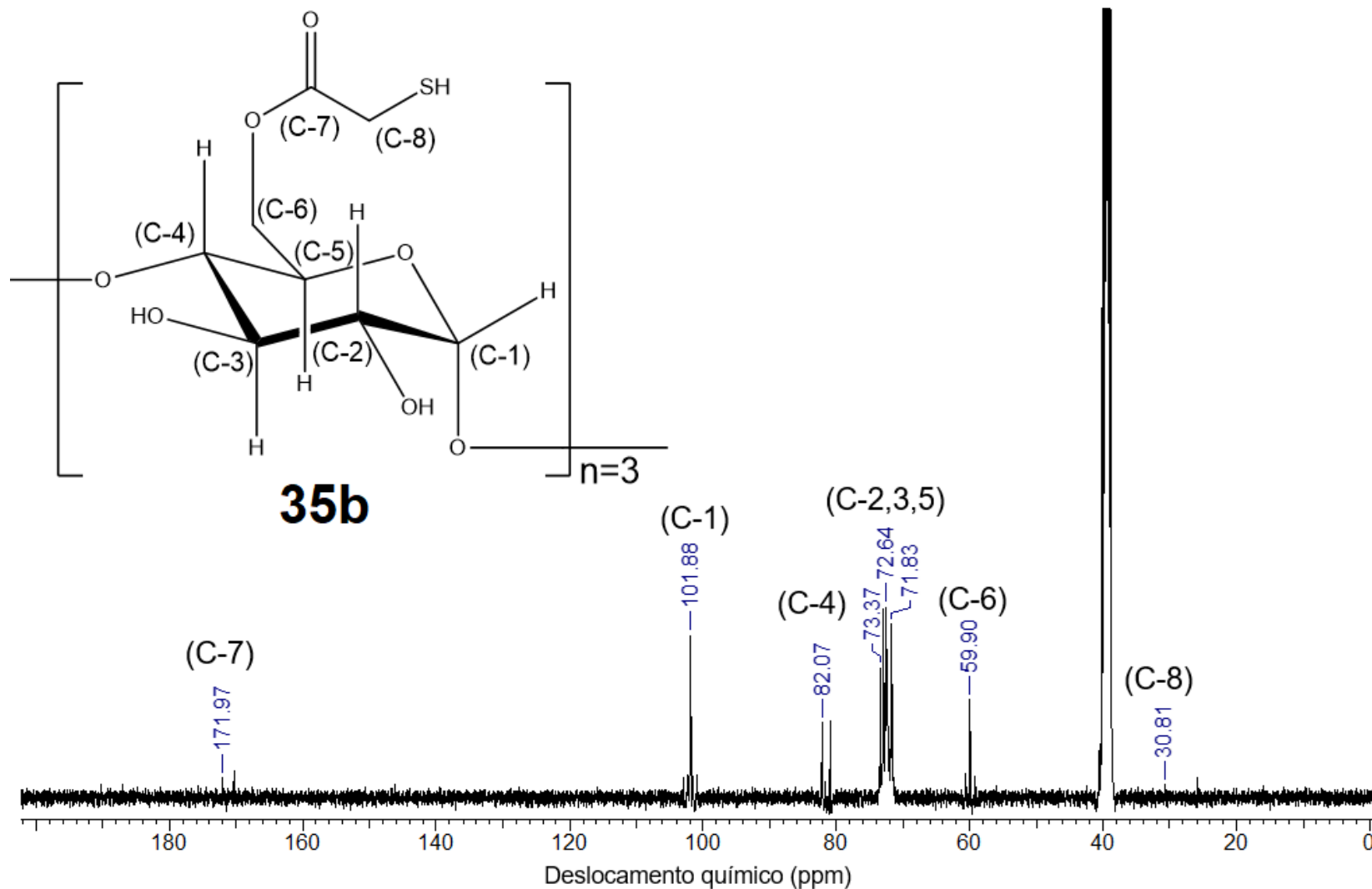
Espectro de RMN de ^1H do derivado **35b** (400 MHz, DMSO-d₆).



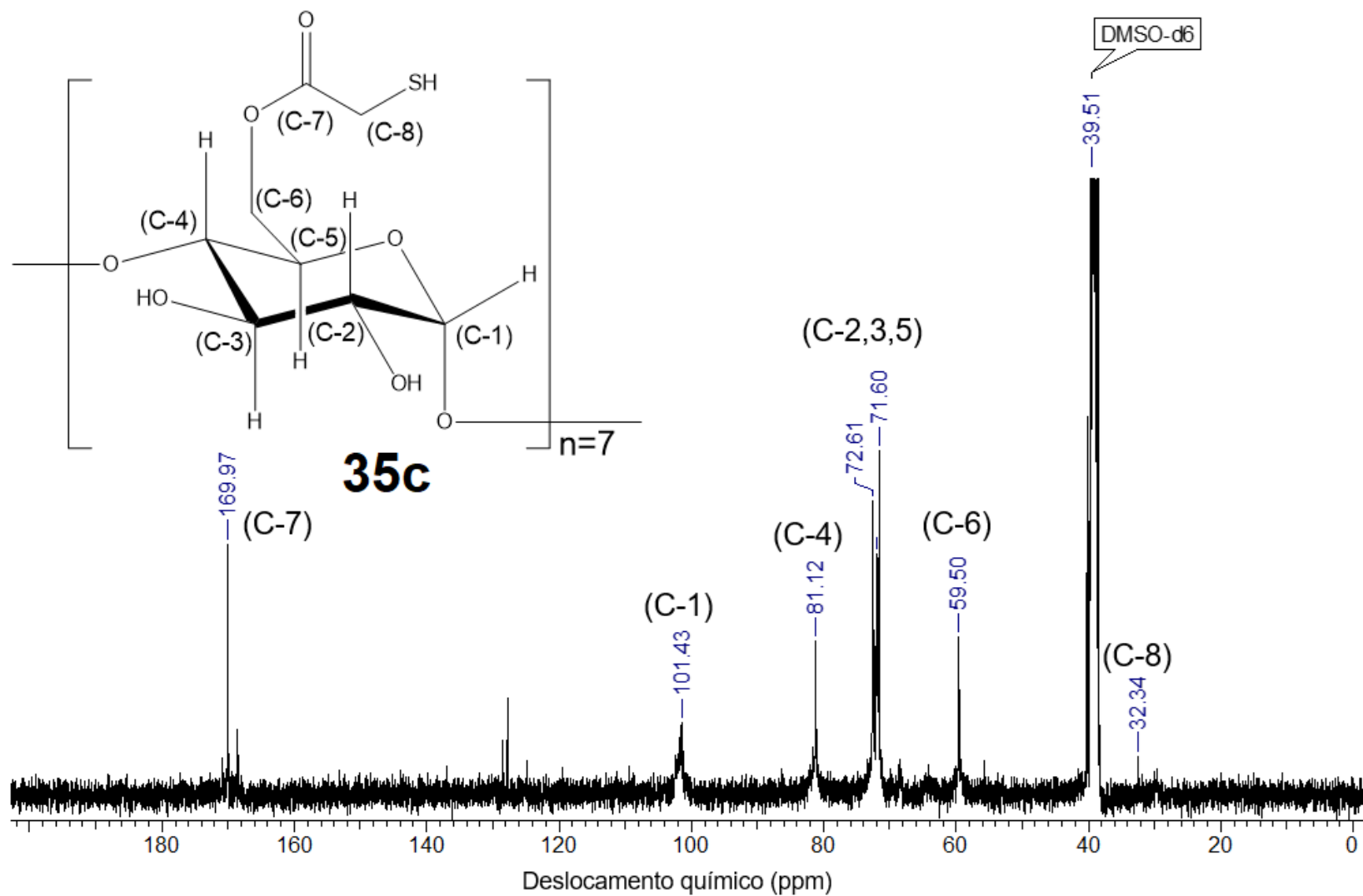
Espectro de RMN de ^1H do derivado **35c** (400 MHz, DMSO-d6).



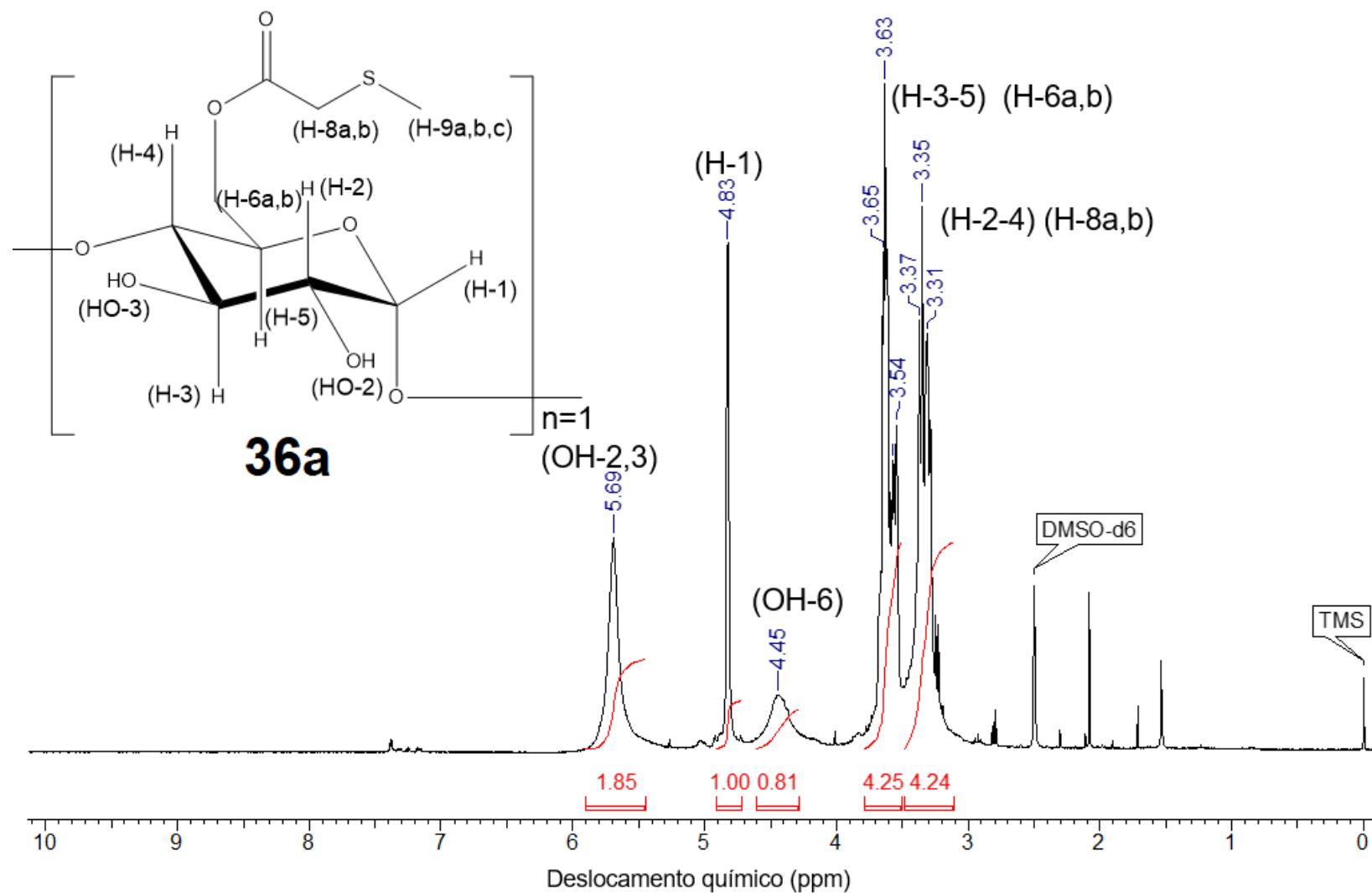
Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **35a** (100 MHz, DMSO- d_6).



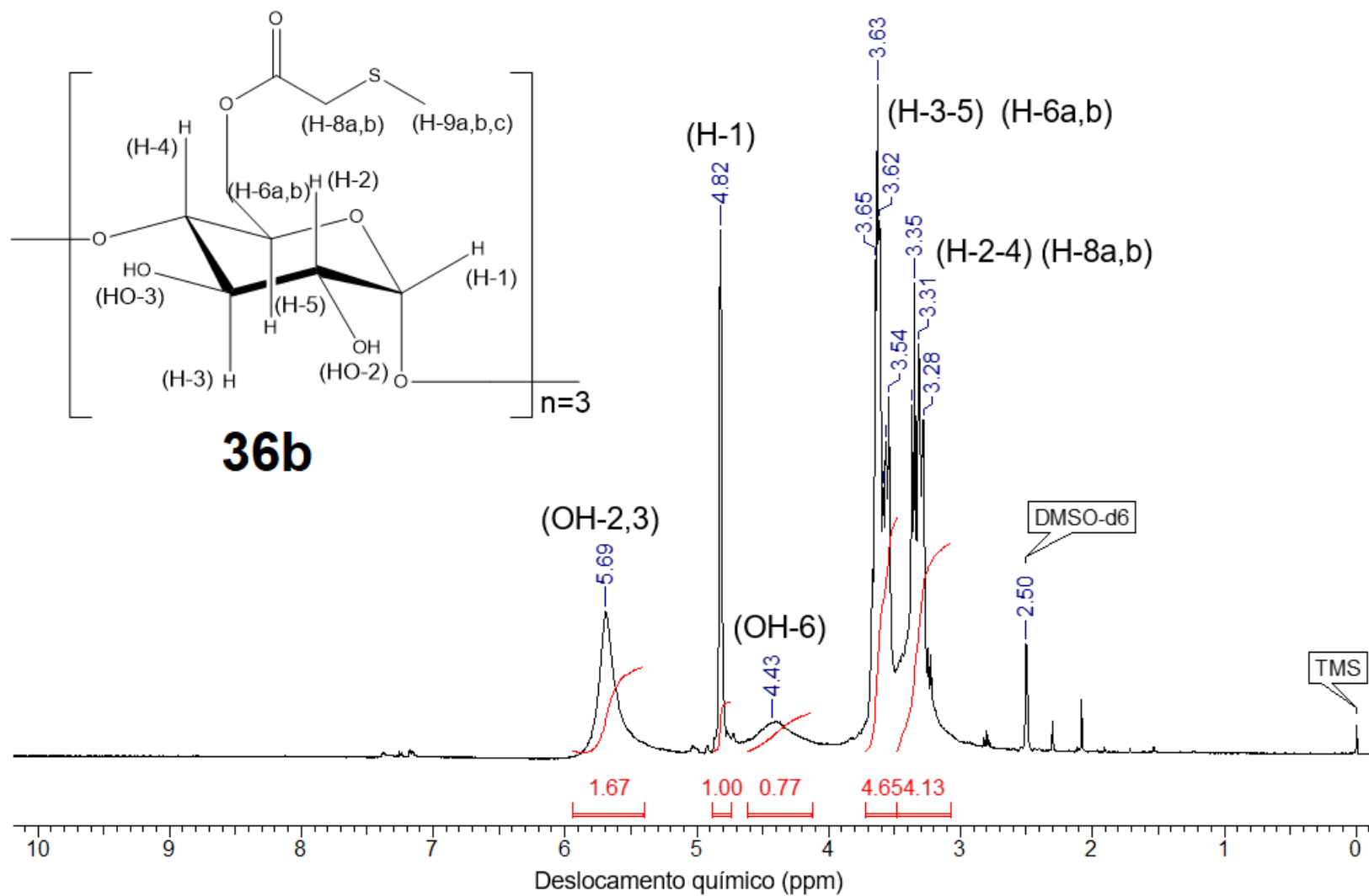
Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **35b** (100 MHz, DMSO- d_6).



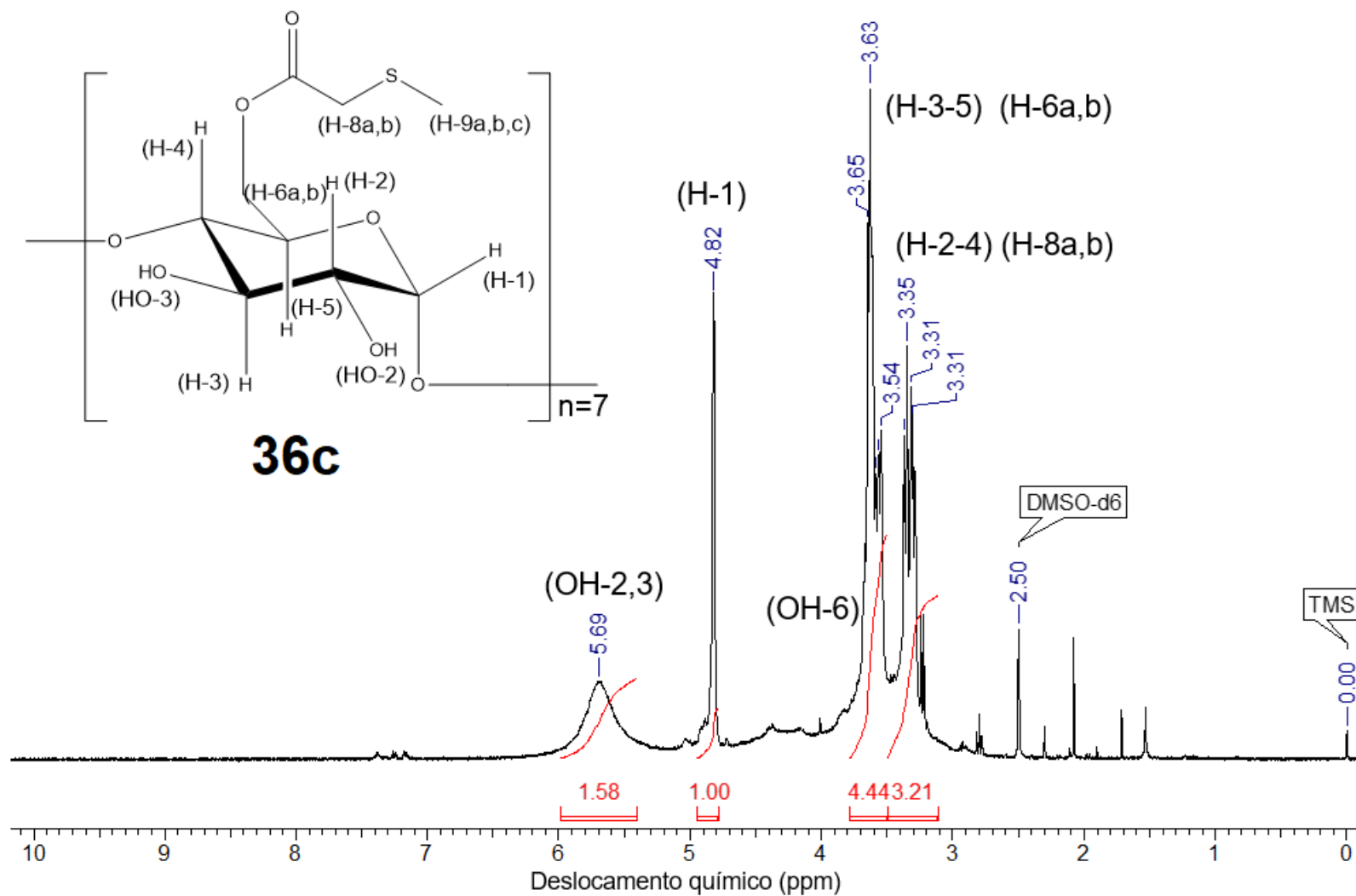
Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **35c** (100 MHz, DMSO-d6).



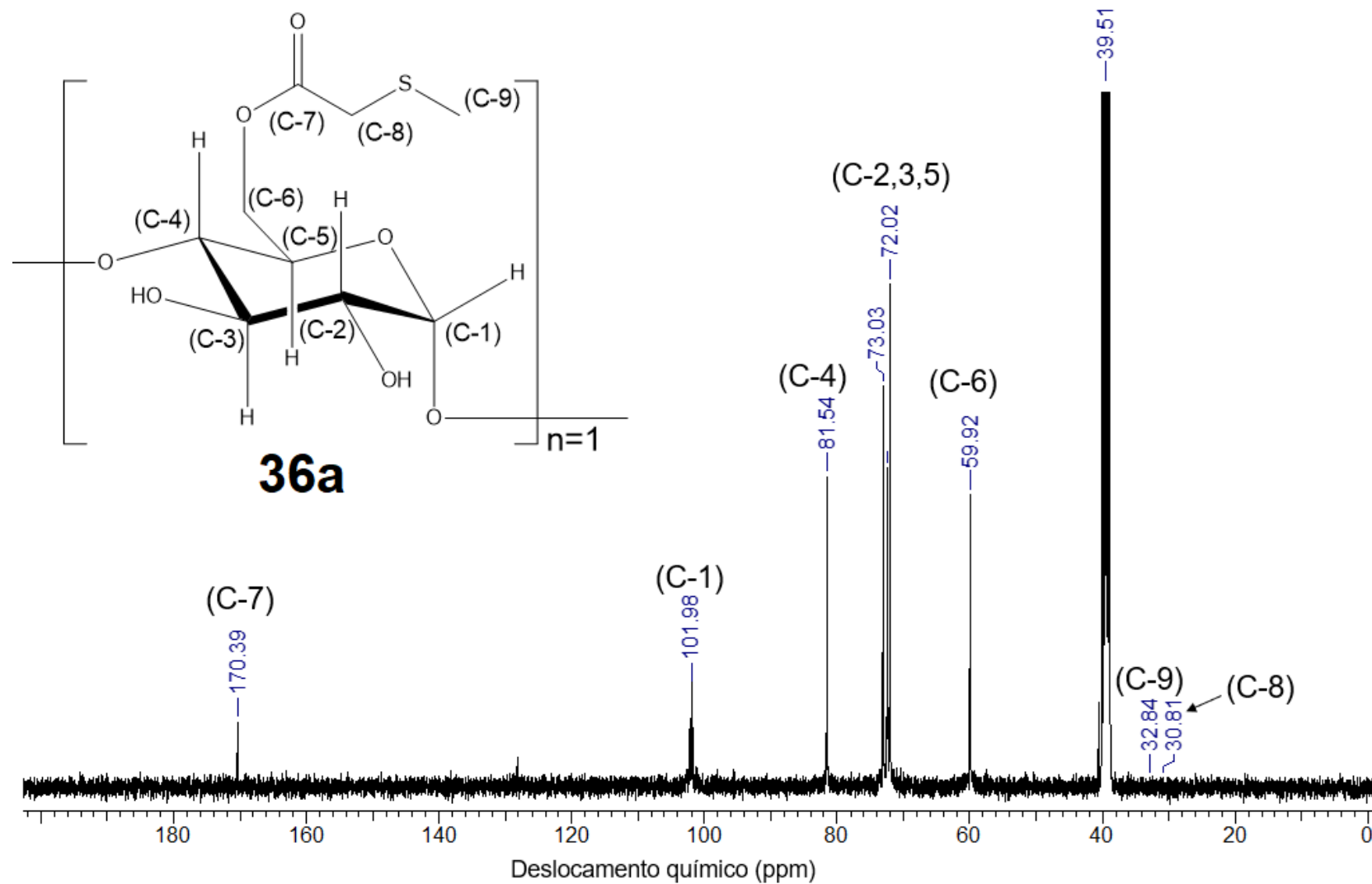
Espectro de RMN de ¹H do derivado **36a** (400 MHz, DMSO-d₆).



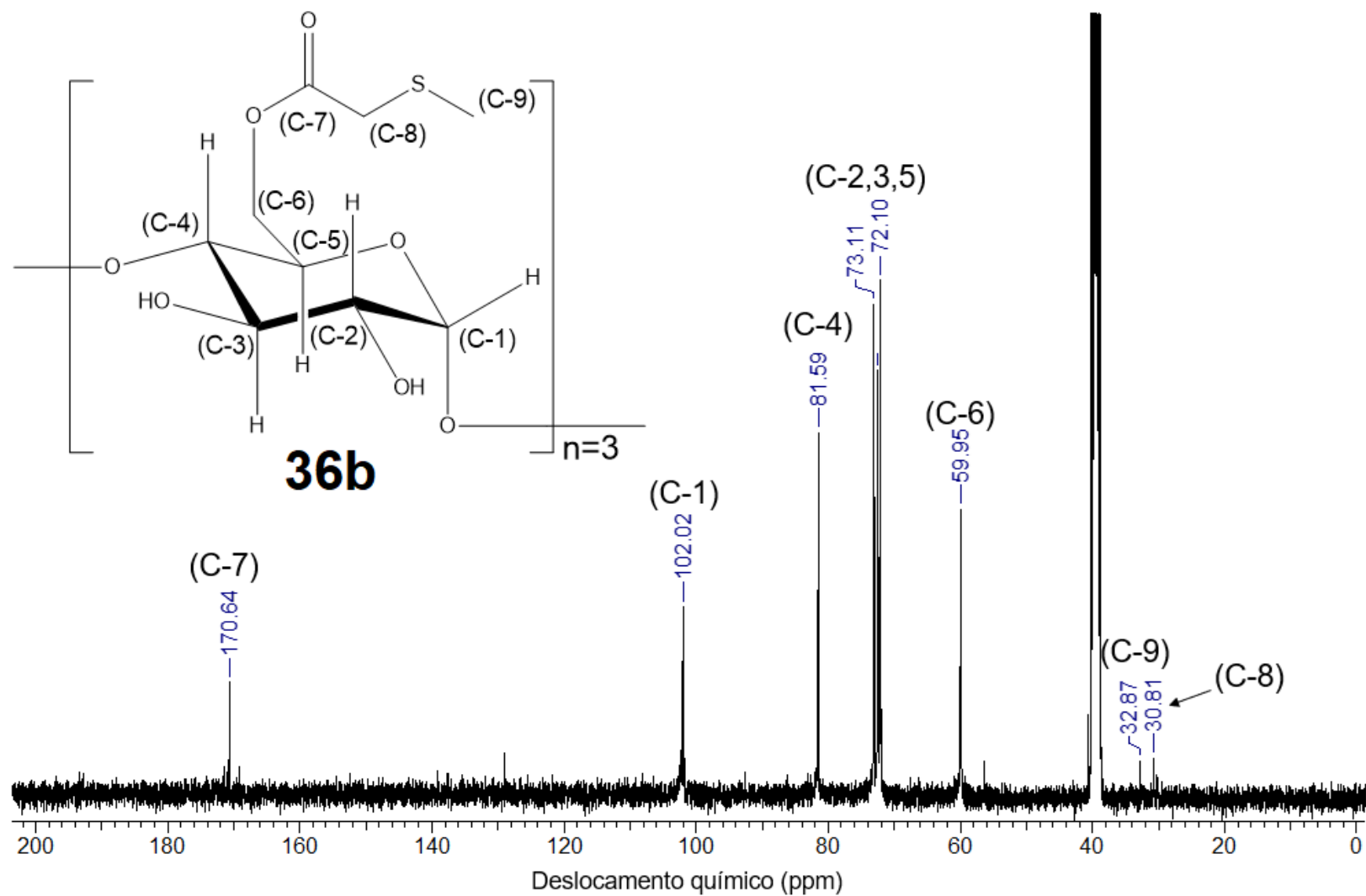
Espectro de RMN de ^1H do derivado **36b** (400 MHz, DMSO-d₆).



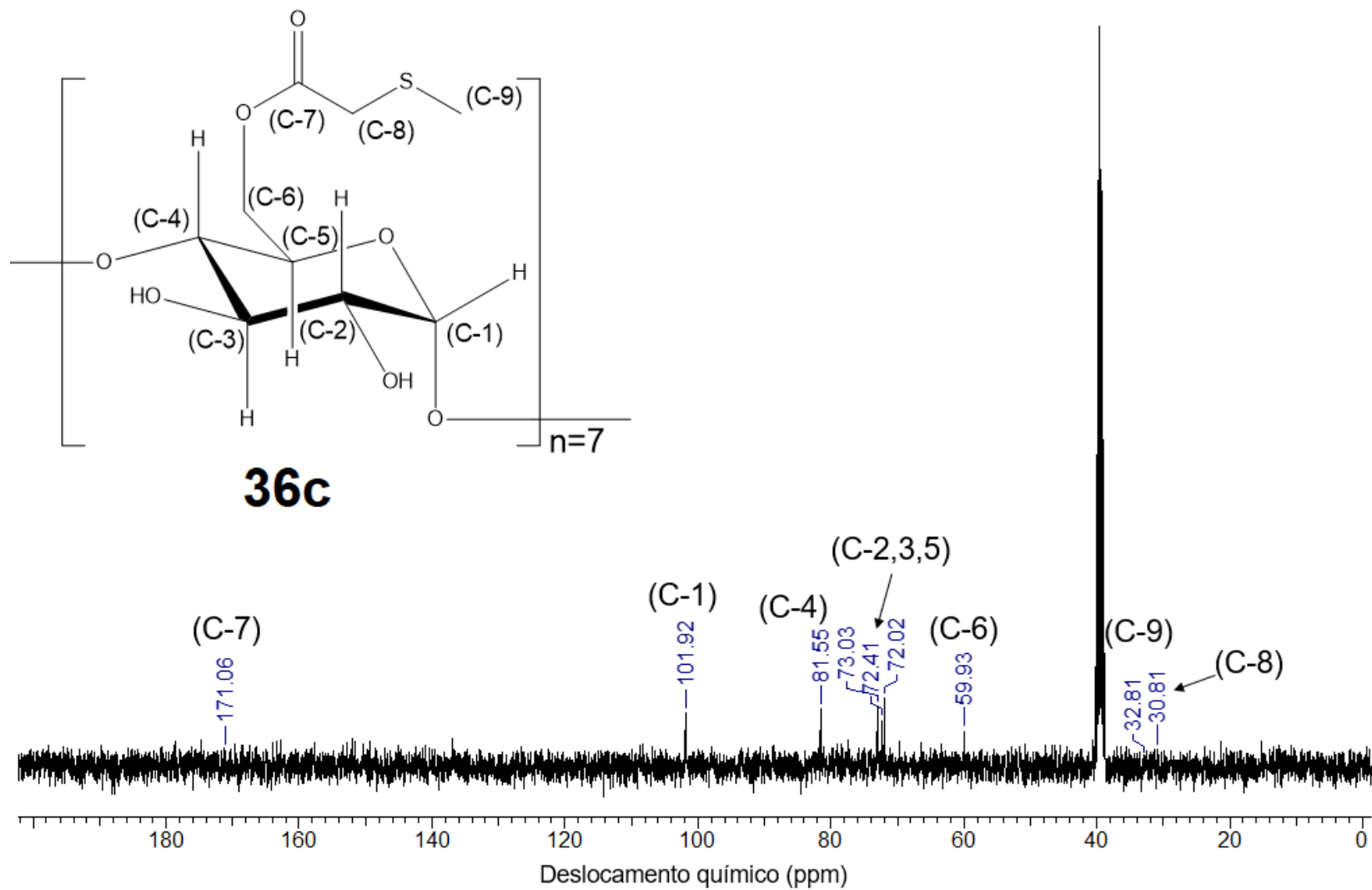
Espectro de RMN de ^1H do derivado **36c** (400 MHz, DMSO-d₆).



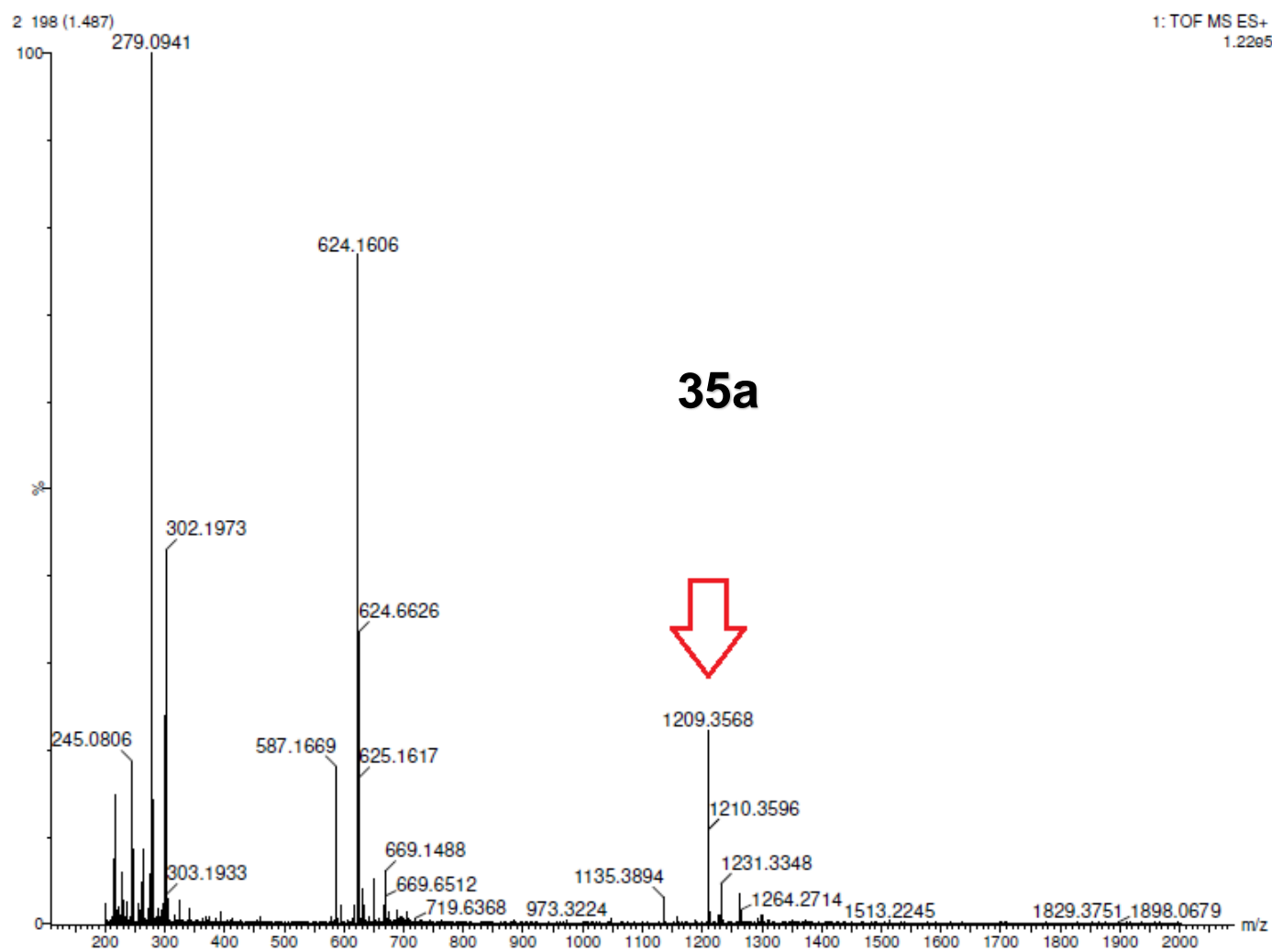
Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **36a** (100 MHz, DMSO- d_6).



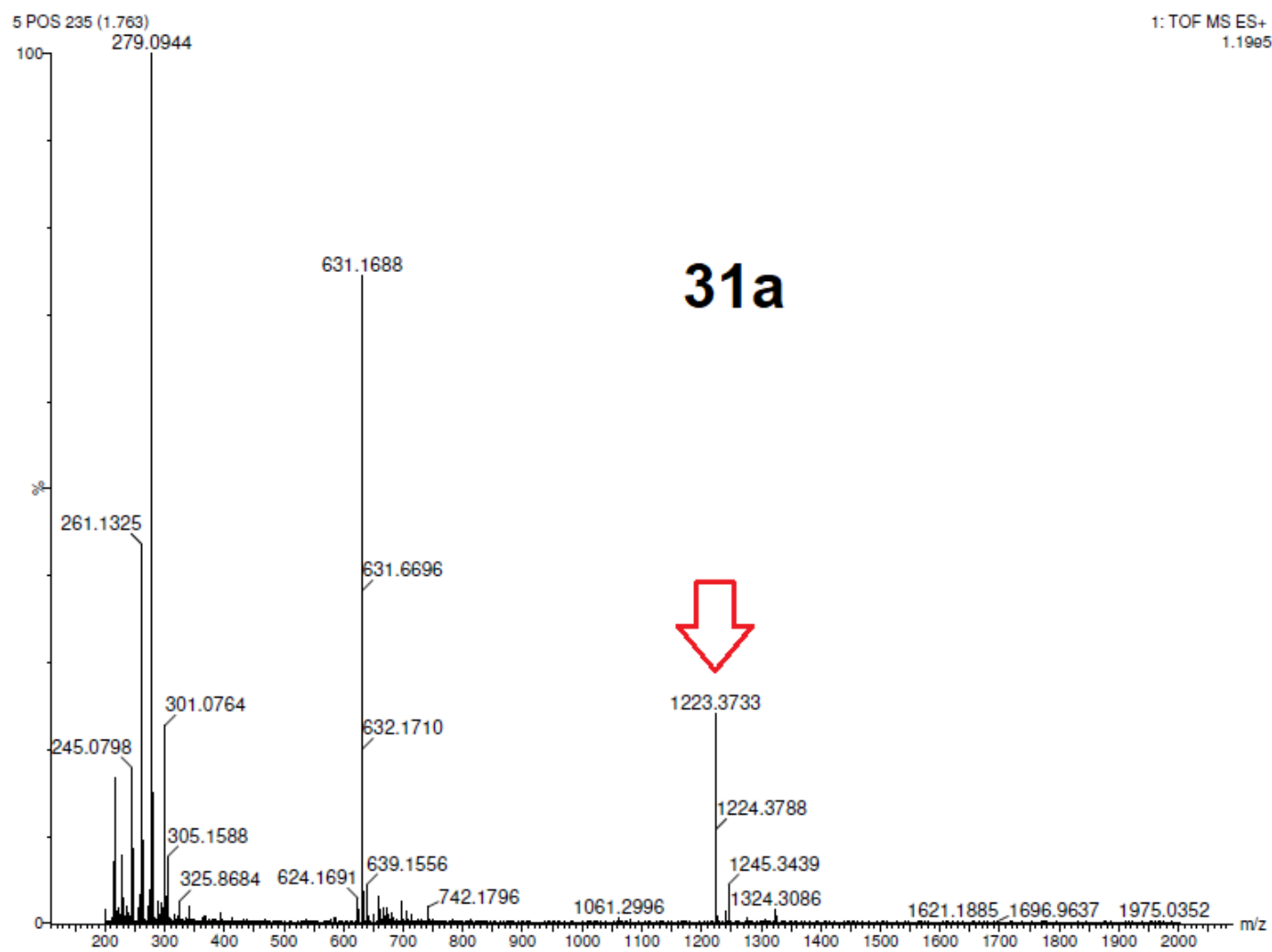
Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **36b** (100 MHz, DMSO-d₆).



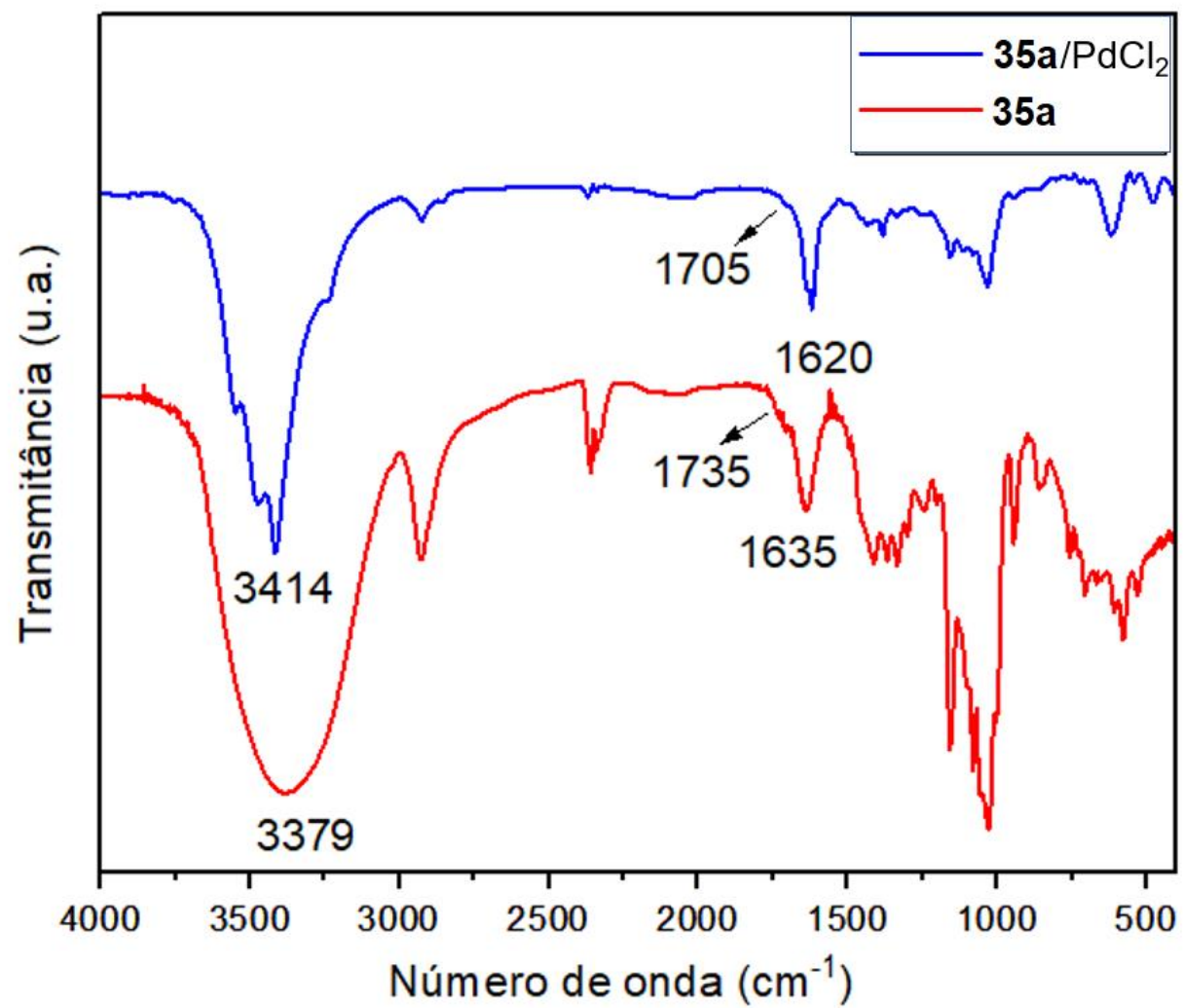
Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **36c** (100 MHz, DMSO-d₆).



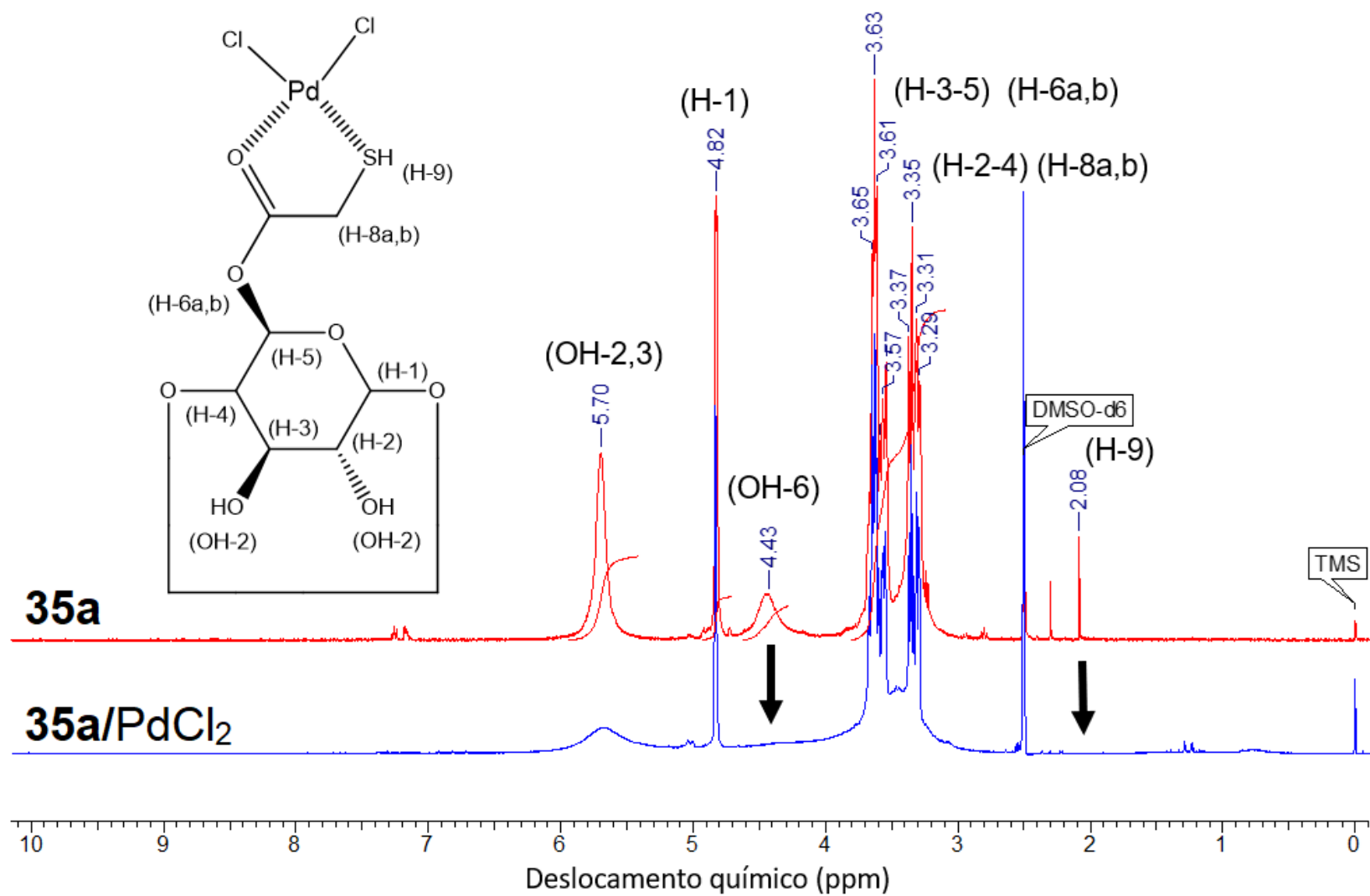
Espectro de massas com ionização por eletro spray do derivado **35a**.



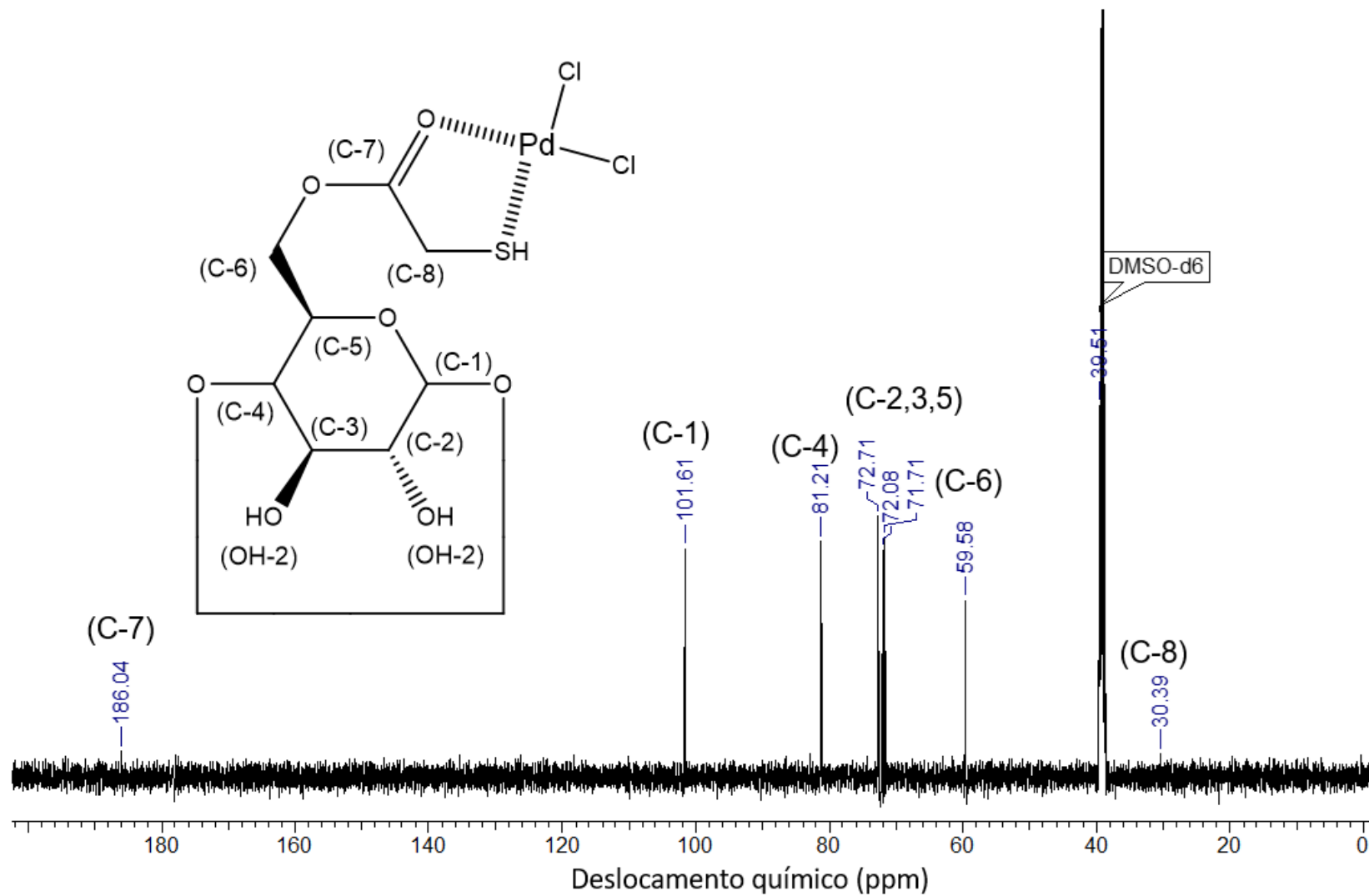
Espectro de massas com ionização por eletro spray do derivado **36a**.



Espectro de infravermelho do ligante **35a** e catalisador **35a**/ PdCl_2 .

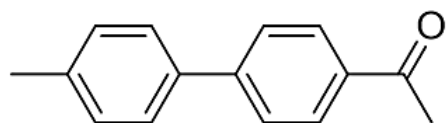
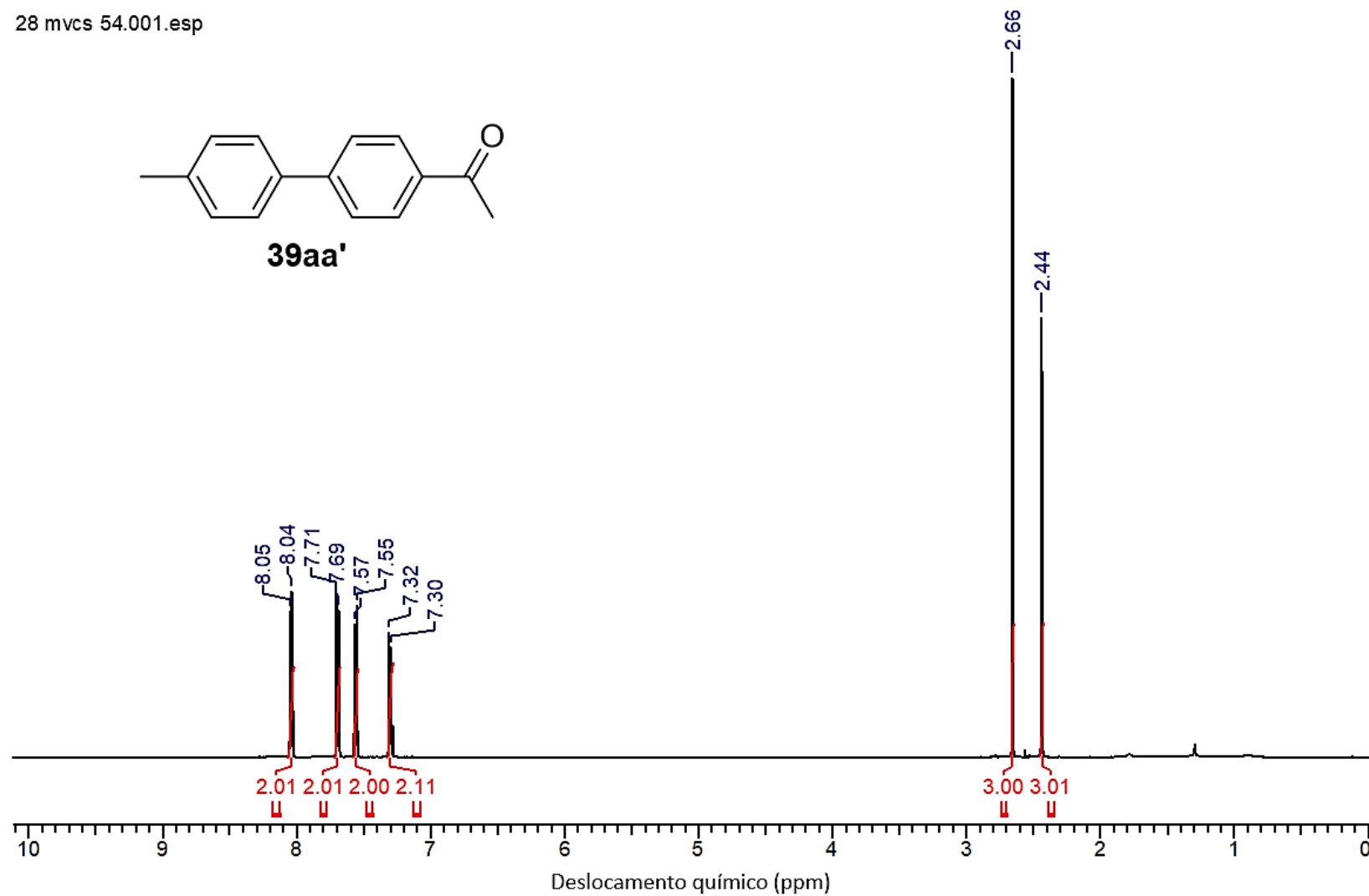


Espectro de RMN de ^1H de **35a** e **35a/PdCl₂** (400 MHz, DMSO- d_6).



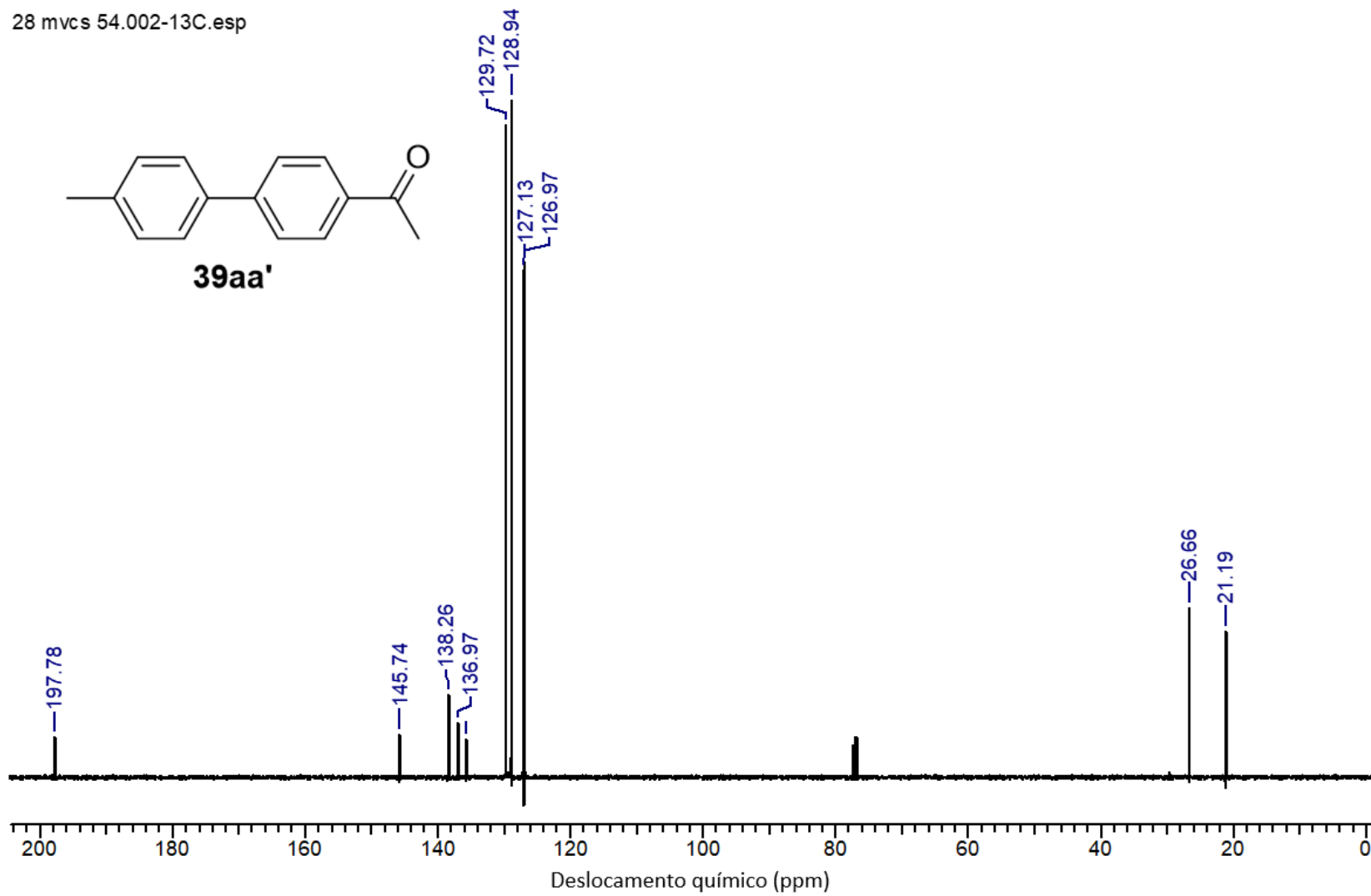
Espectro de RMN de ^{13}C do catalisador **35a**/PdCl₂ (100 MHz, DMSO-d₆).

28 mvcs 54.001.esp

**39aa'**

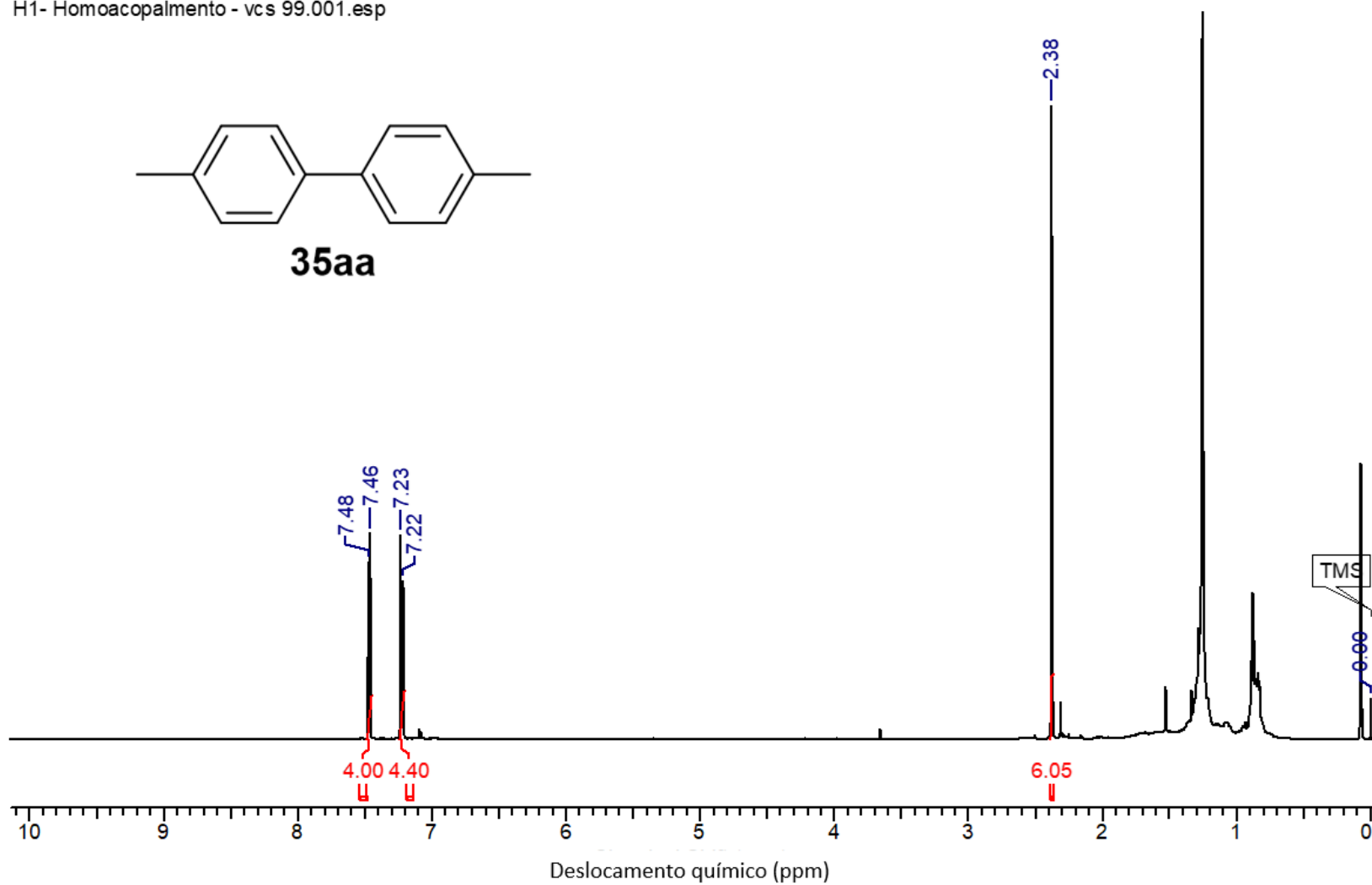
Espectro de RMN de ¹H de **39aa'** (500 MHz, CDCl₃).

28 mvcs 54.002-13C.esp



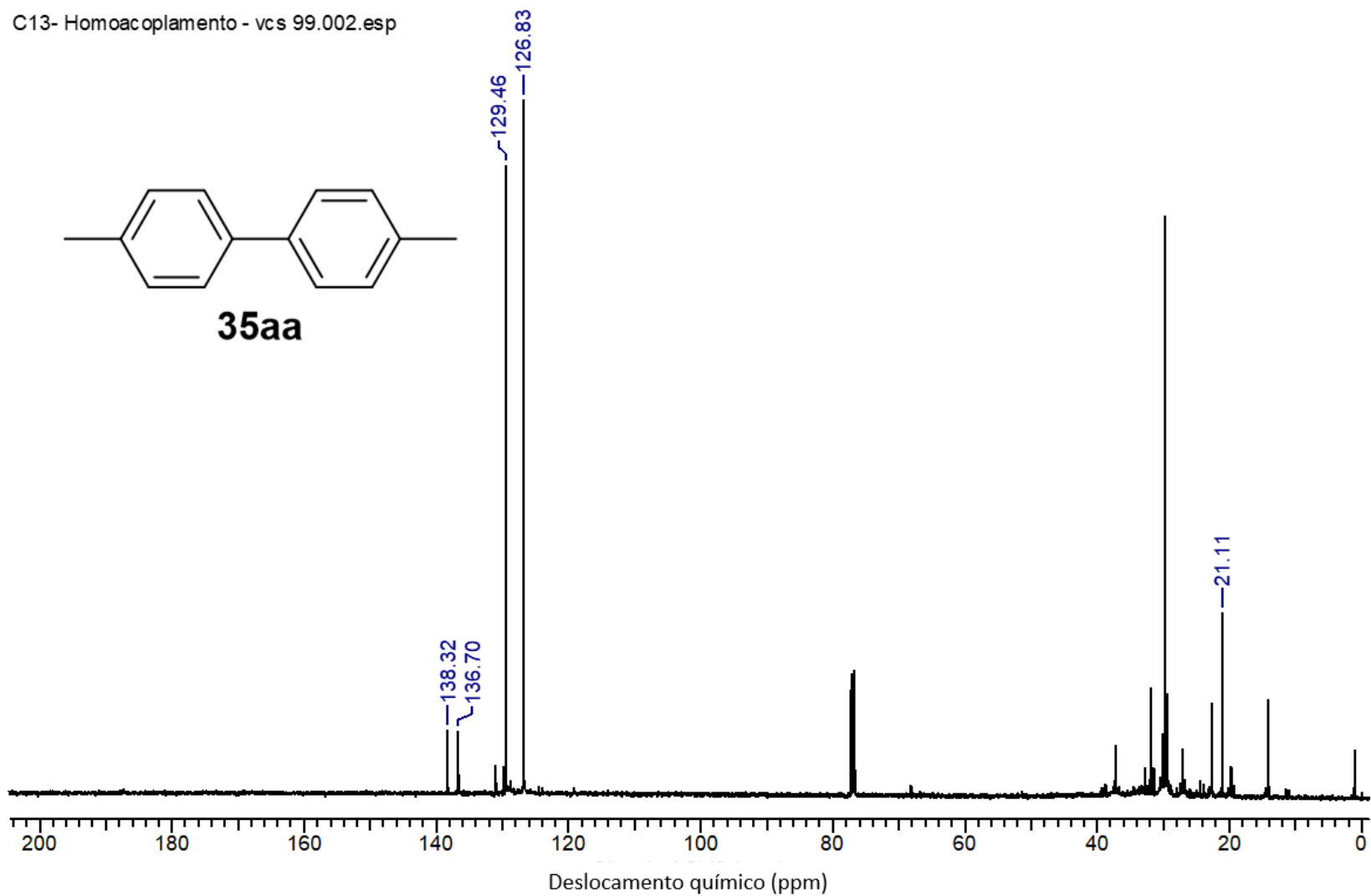
Espectro de RMN de ^{13}C de **39aa'** (125 MHz, CDCl_3).

H1- Homoacoplamento - vcs 99.001.esp

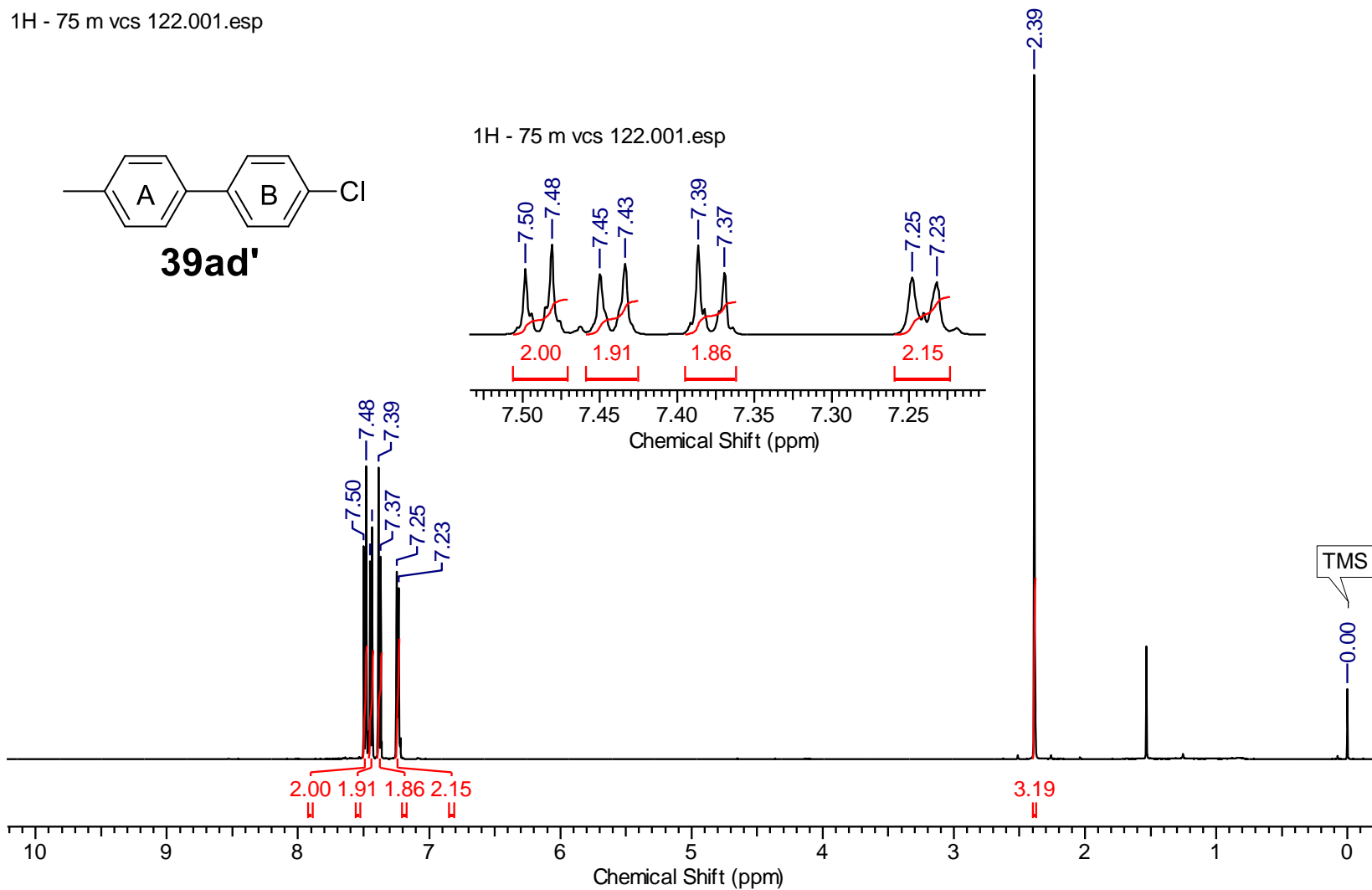


Espectro de RMN de ¹H de produto de homoacoplamento **35aa** (500 MHz, CDCl₃).

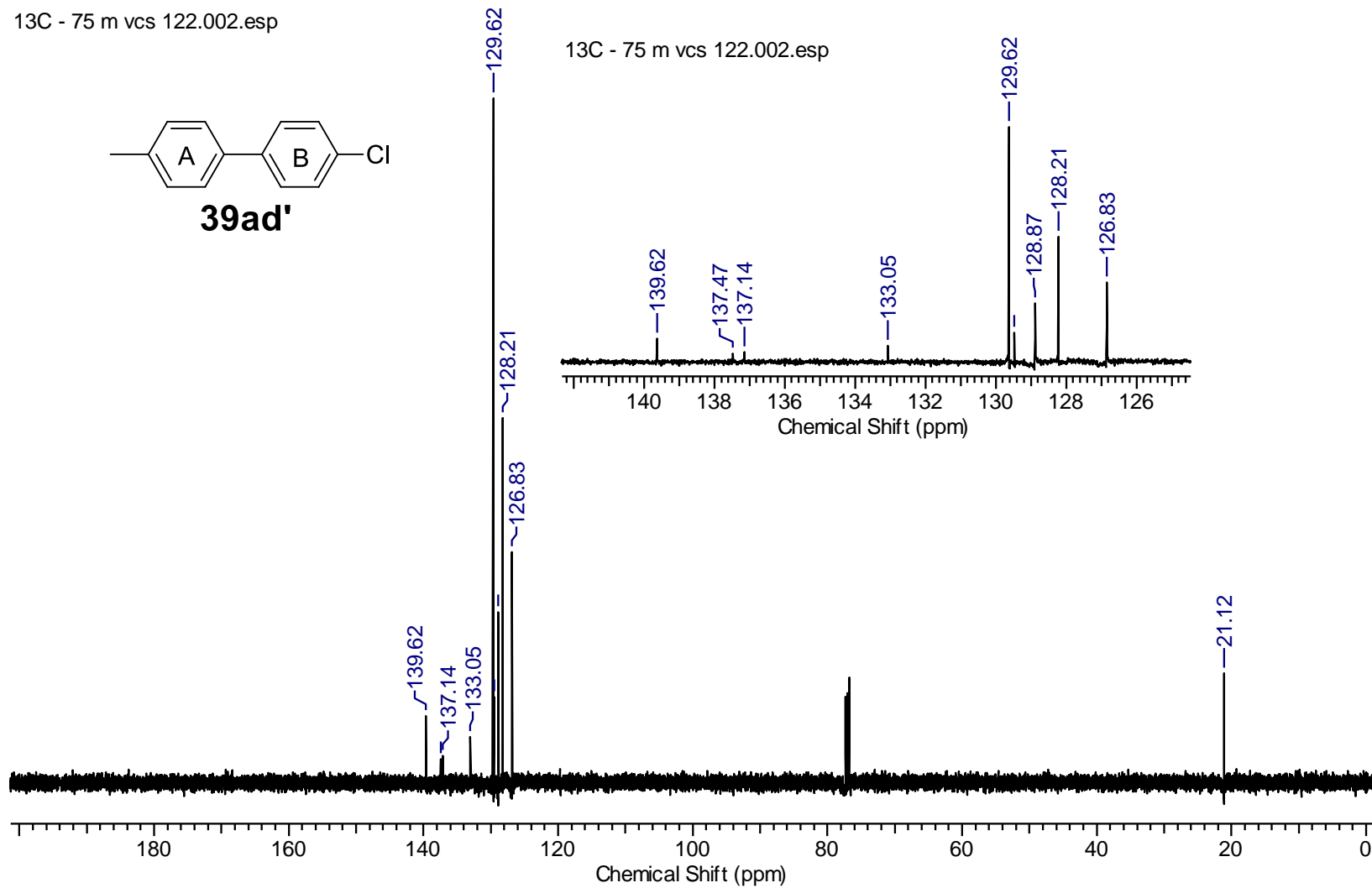
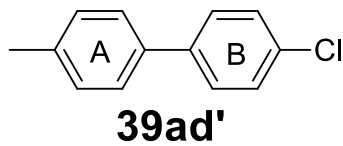
C13- Homoacoplamento - vcs 99.002.esp

Espectro de RMN de ¹³C de **35aa** (125 MHz, CDCl₃).

1H - 75 m vcs 122.001.esp

Espectro de RMN de ¹H de **39ad'** (500 MHz, CDCl₃).

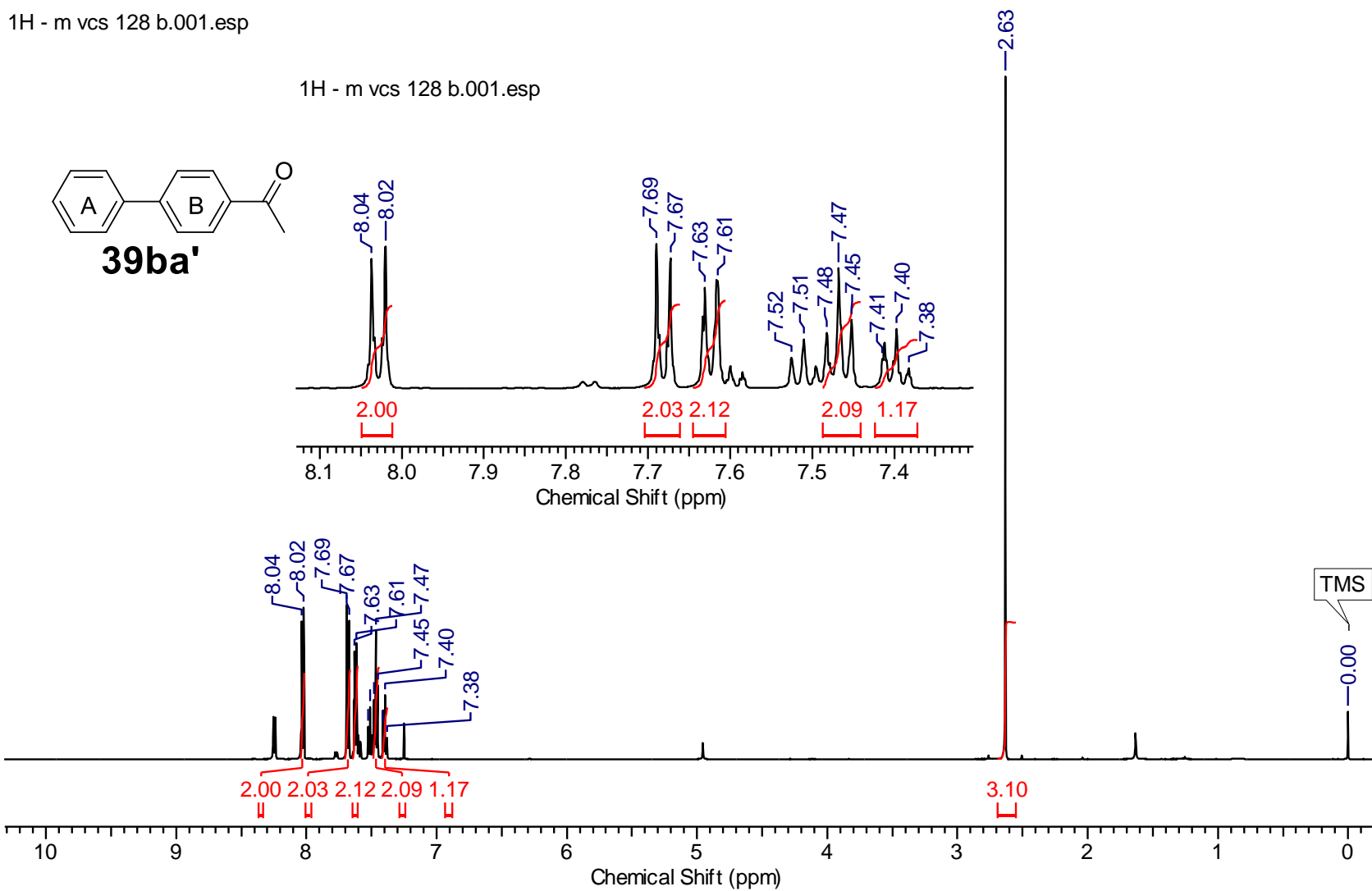
13C - 75 m vcs 122.002.esp



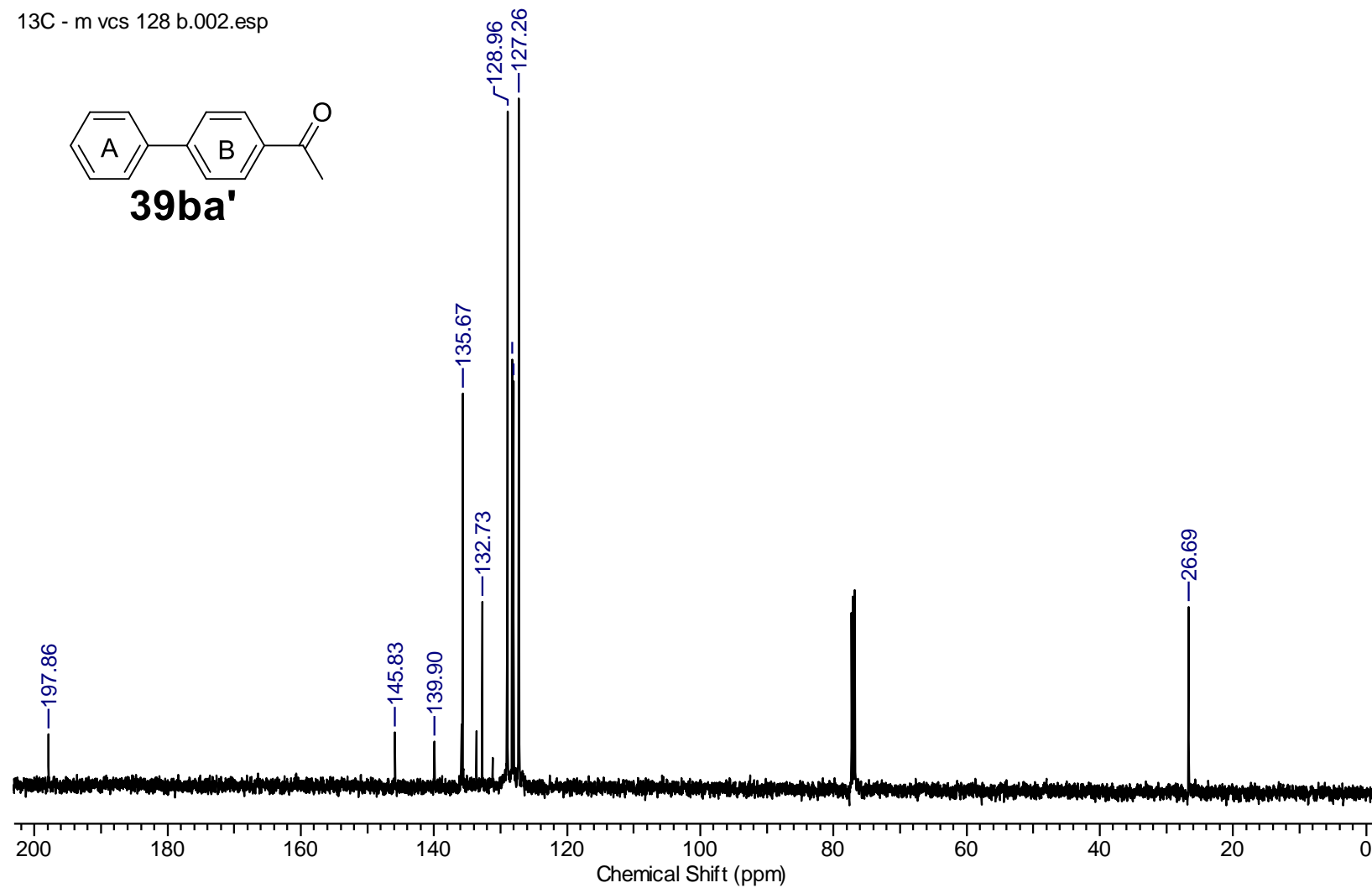
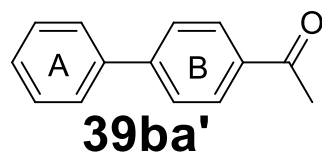
Espectro de RMN de ¹³C de **39ad'** (125 MHz, CDCl₃).

1H - m vcs 128 b.001.esp

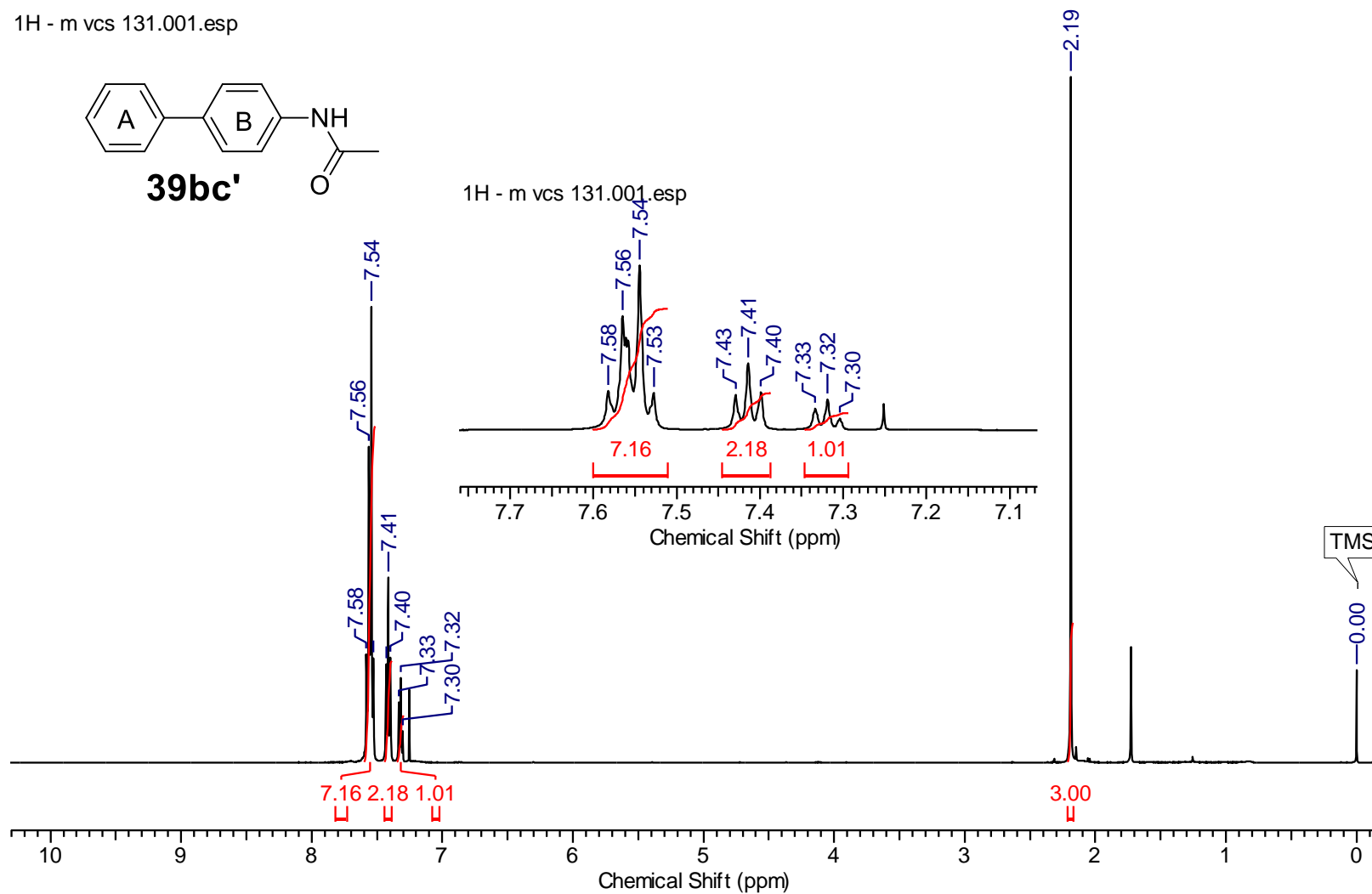
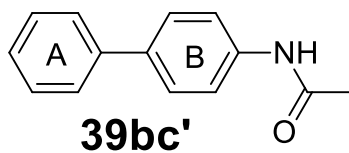
1H - m vcs 128 b.001.esp

Espectro de RMN de ^1H de **39ba'** (500 MHz, CDCl_3).

13C - m vcs 128 b.002.esp

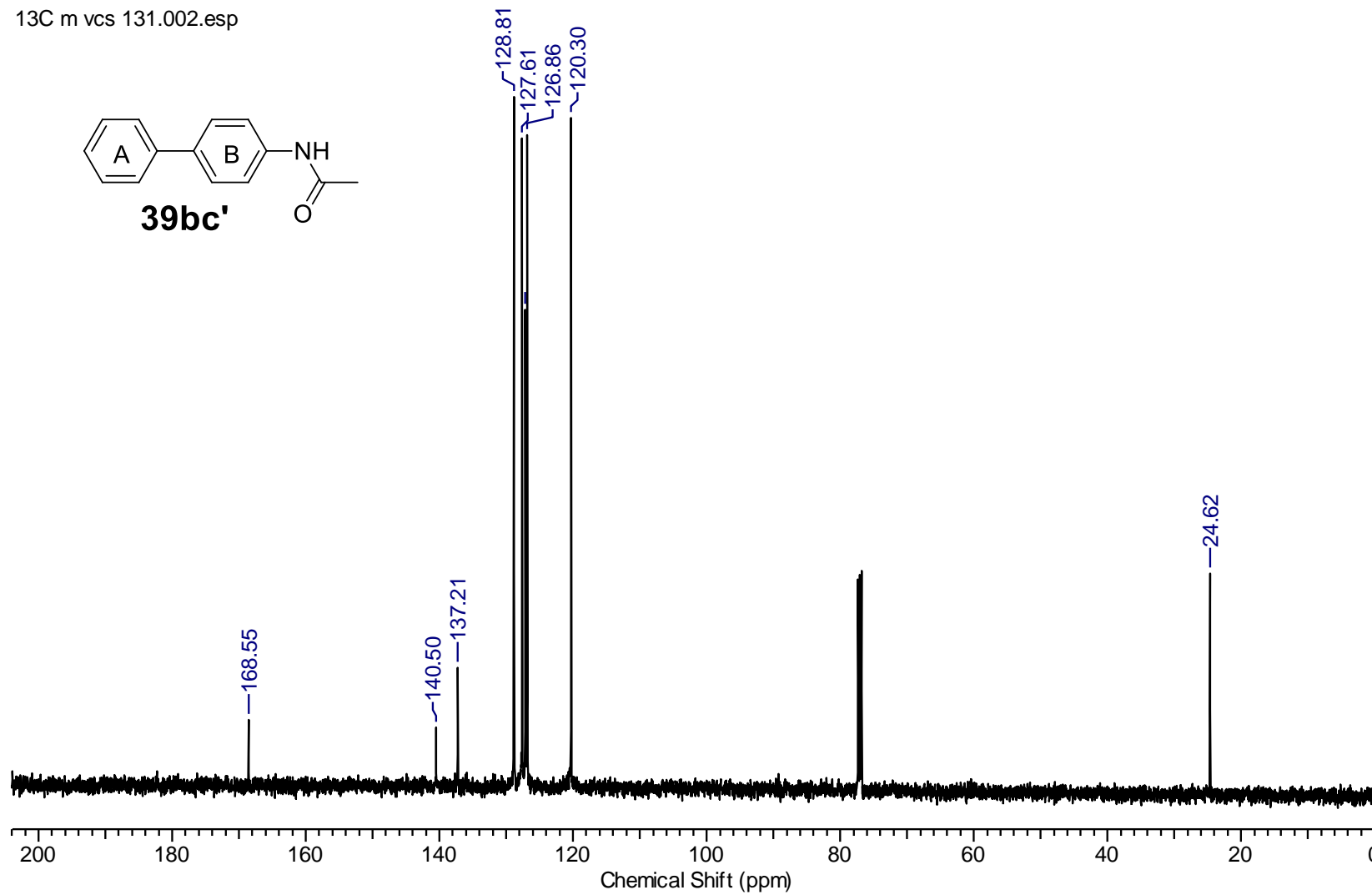
Espectro de RMN de ^{13}C de **39ba'** (125 MHz, CDCl_3).

1H - m vcs 131.001.esp

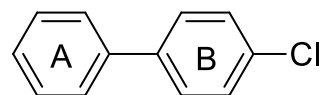
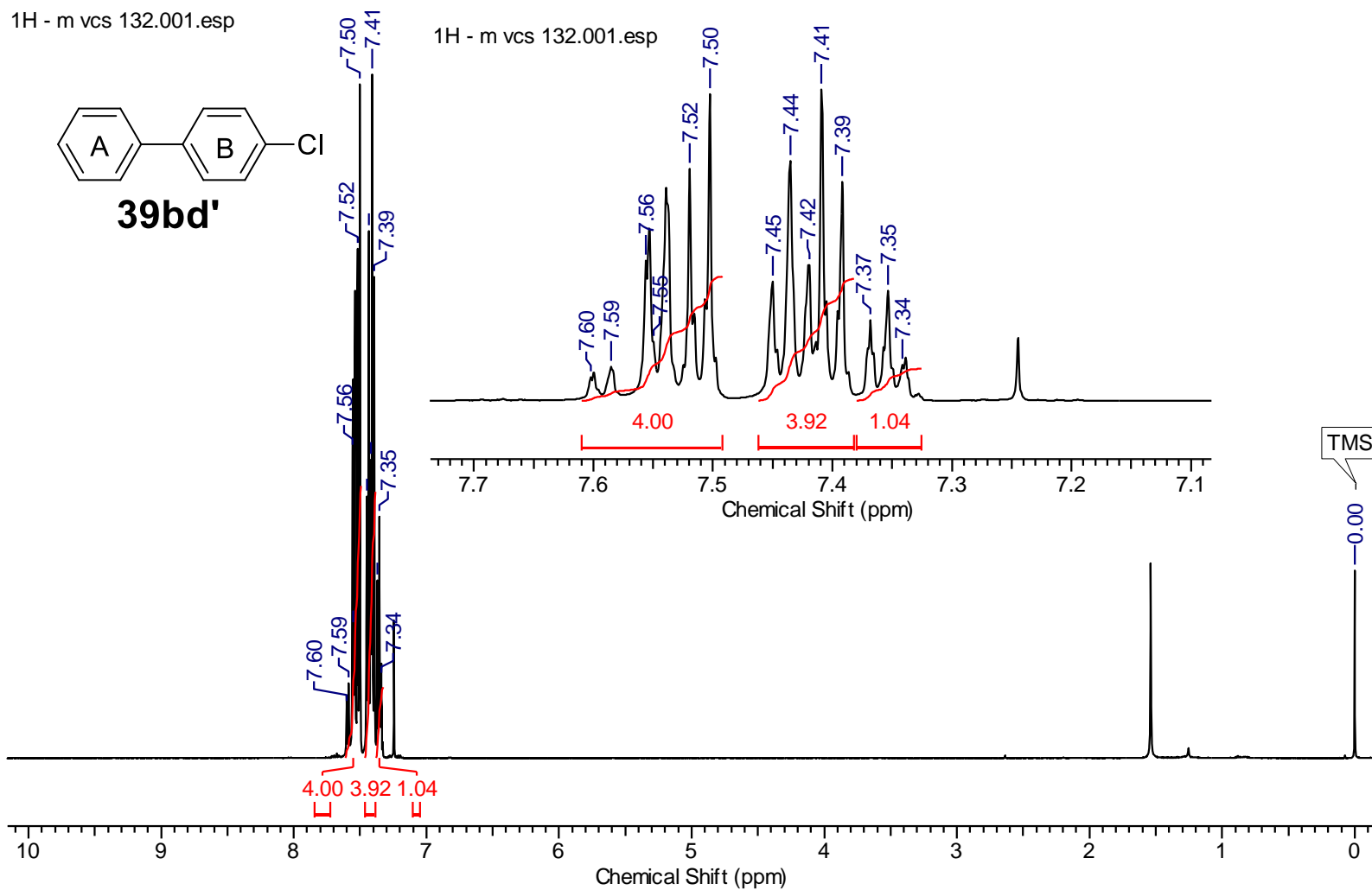


Espectro de RMN de ^1H de **39bc'** (500 MHz, CDCl_3).

13C m vcs 131.002.esp

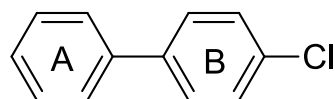
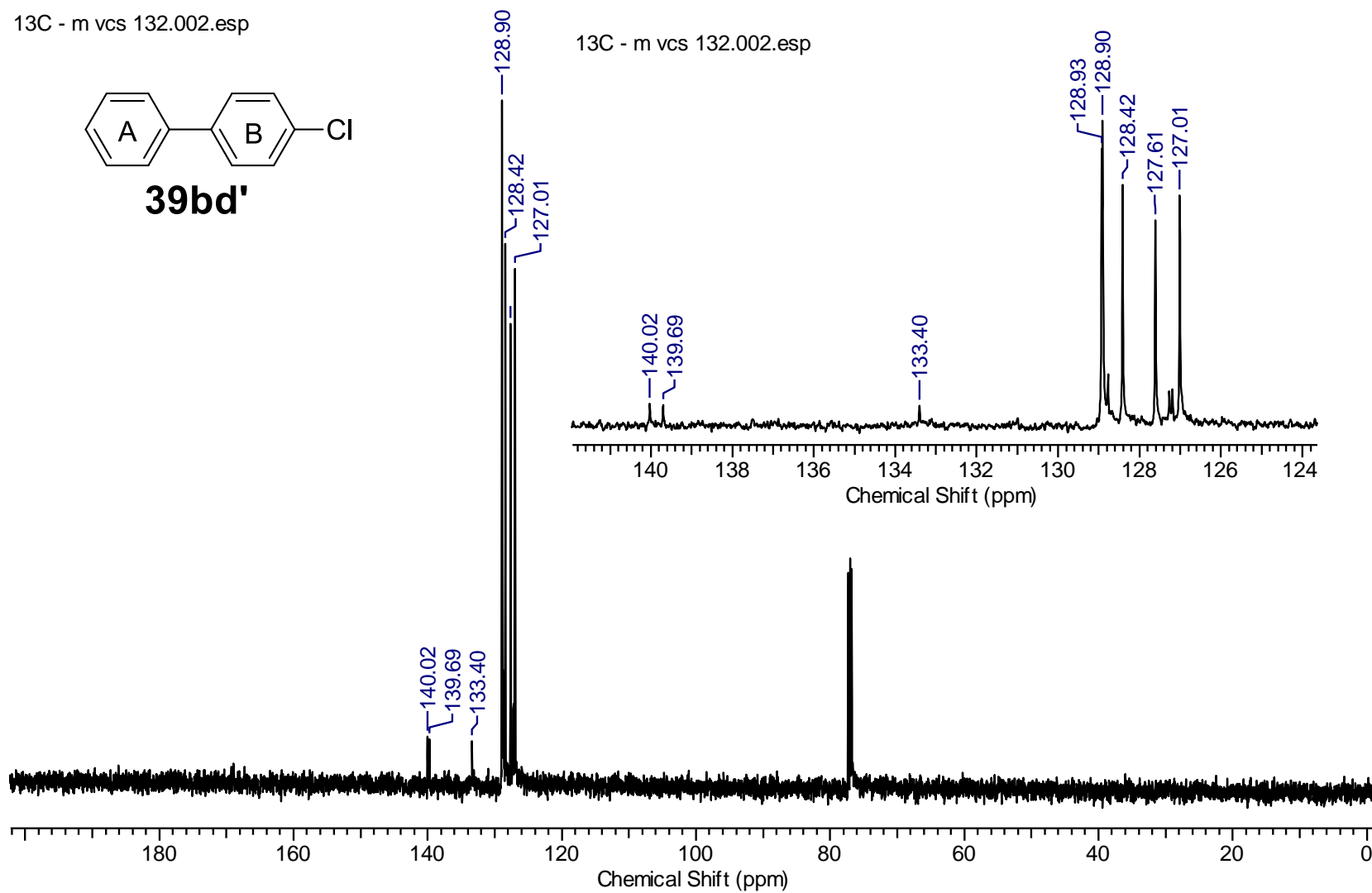
Espectro de RMN de ¹³C de **39bc'** (125 MHz, CDCl₃).

1H - m vcs 132.001.esp

**39bd'**

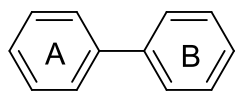
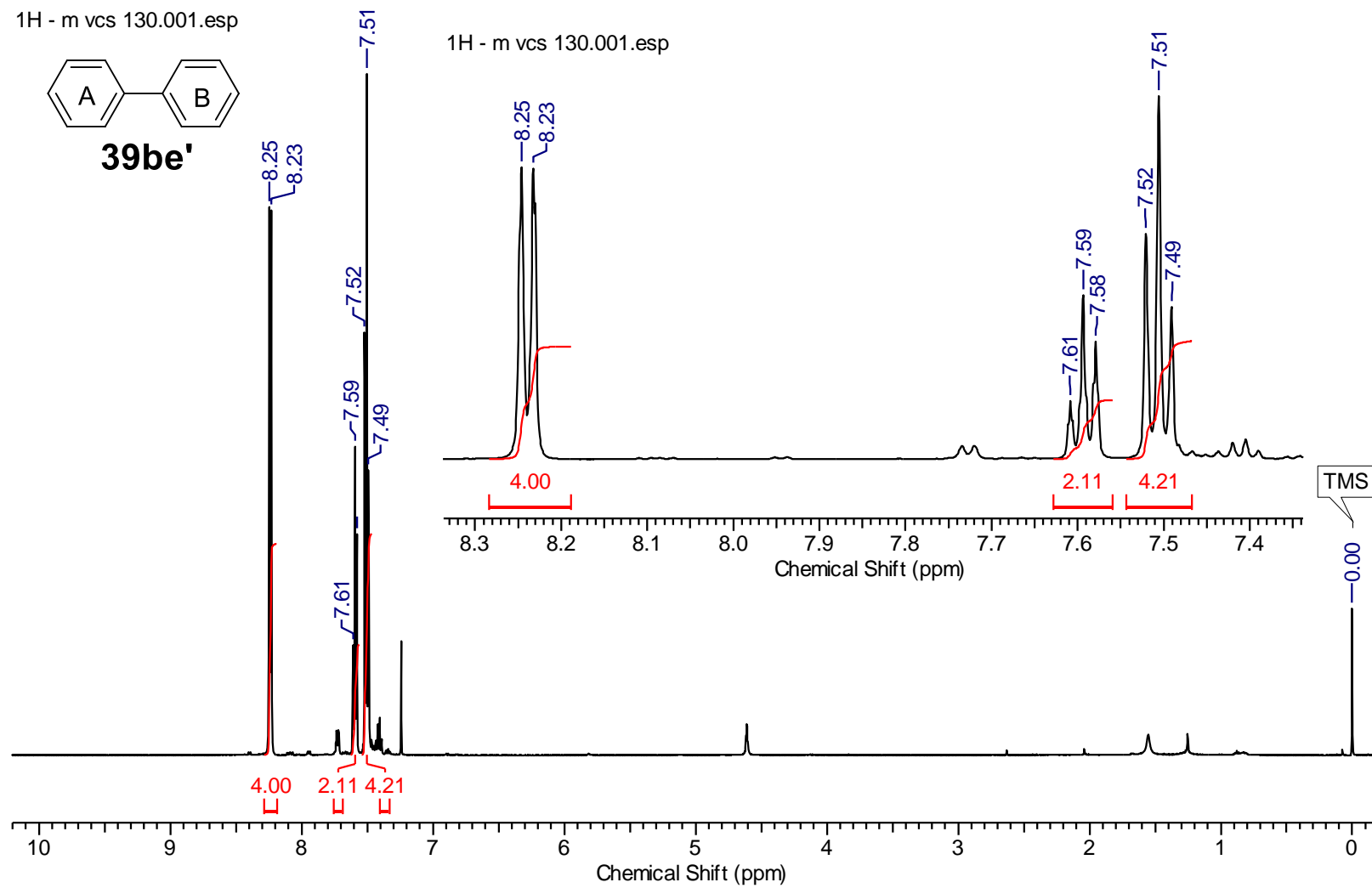
Espectro de RMN de ¹H de **39bd'** (500 MHz, CDCl₃).

13C - m vcs 132.002.esp

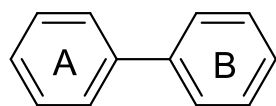
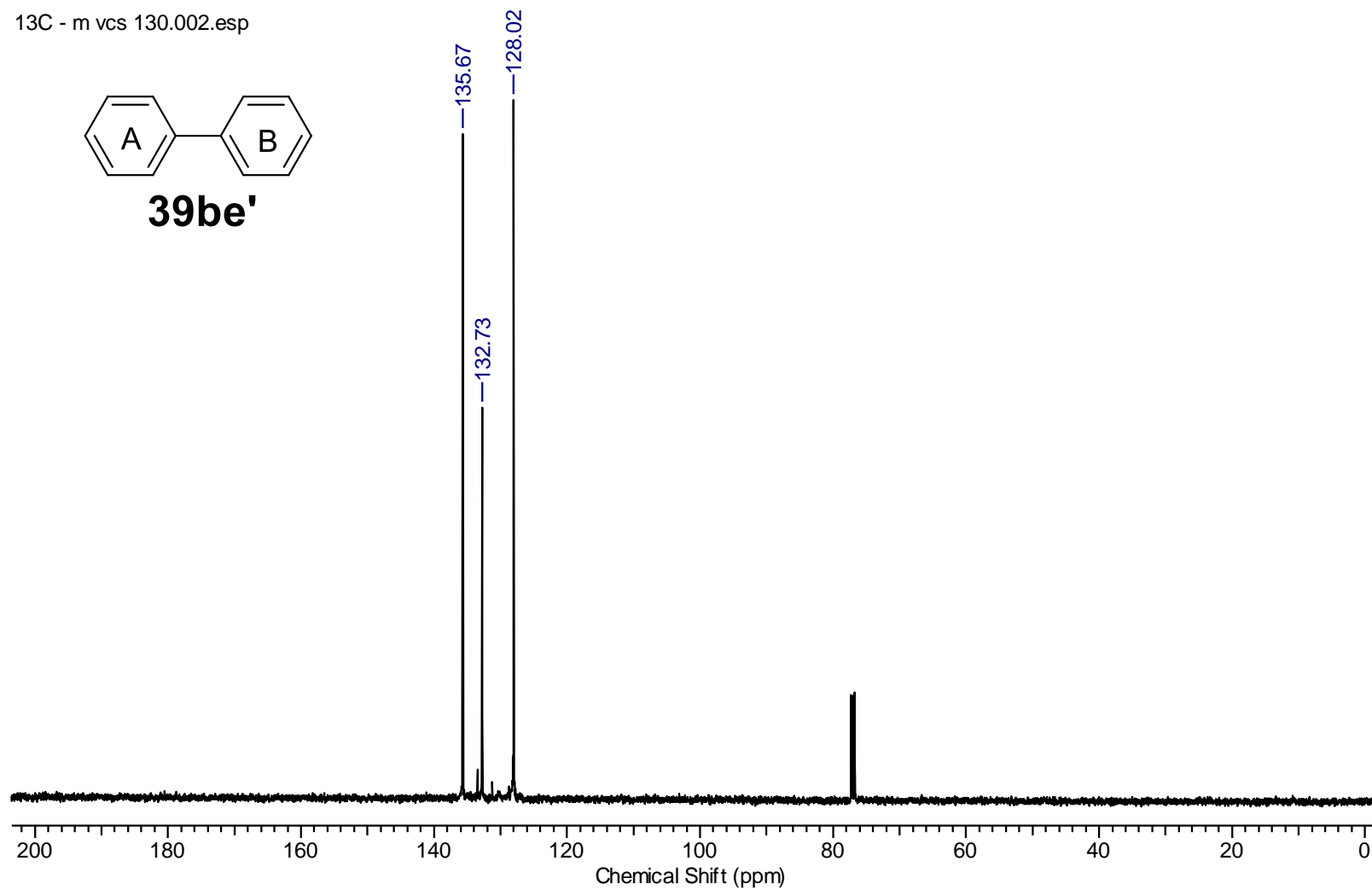
**39bd'**

Espectro de RMN de ^{13}C de **39bd'** (125 MHz, CDCl_3).

1H - m vcs 130.001.esp

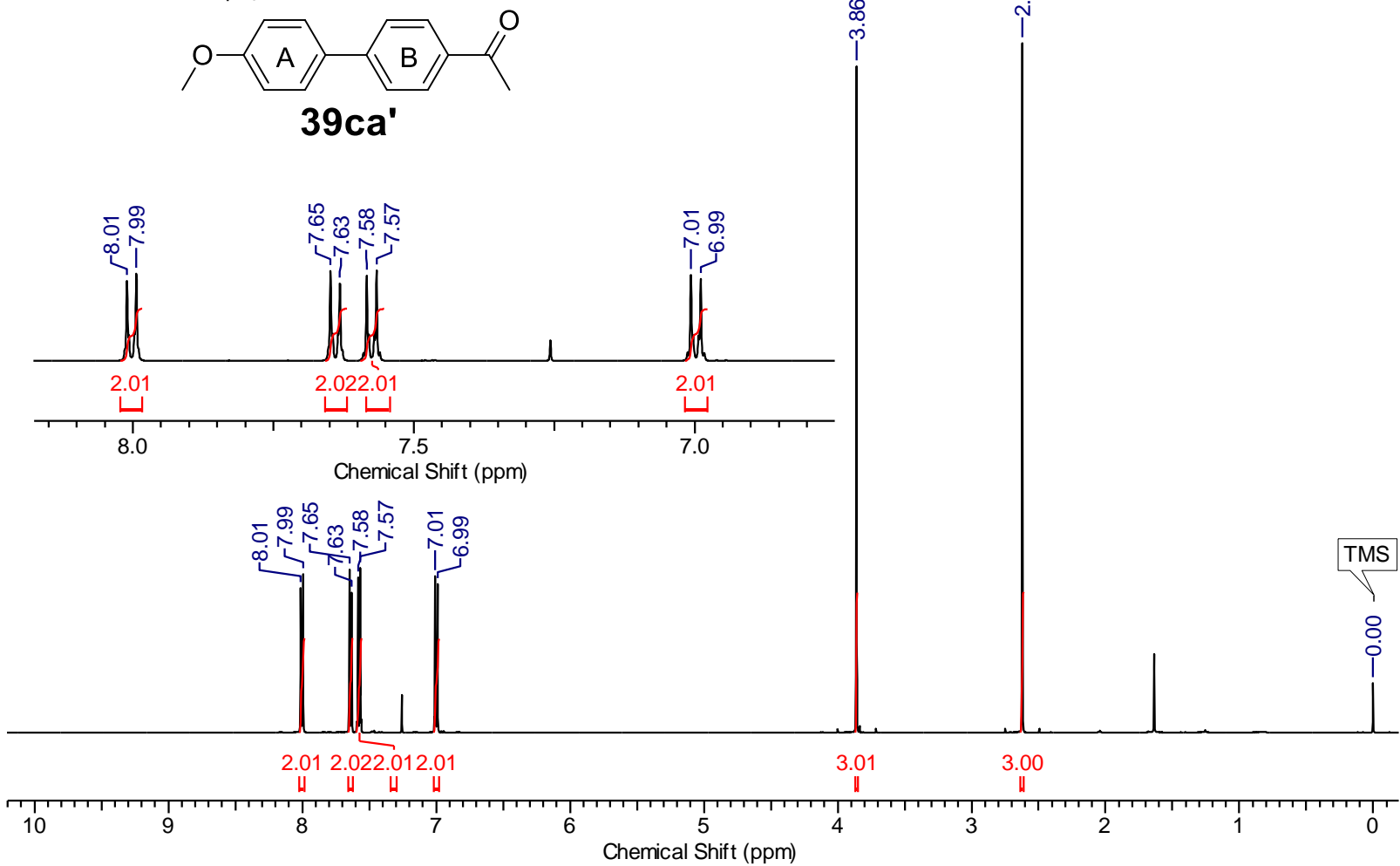
**39be'**Espectro de RMN de ^1H de **39be'** (500 MHz, CDCl_3).

13C - m vcs 130.002.esp

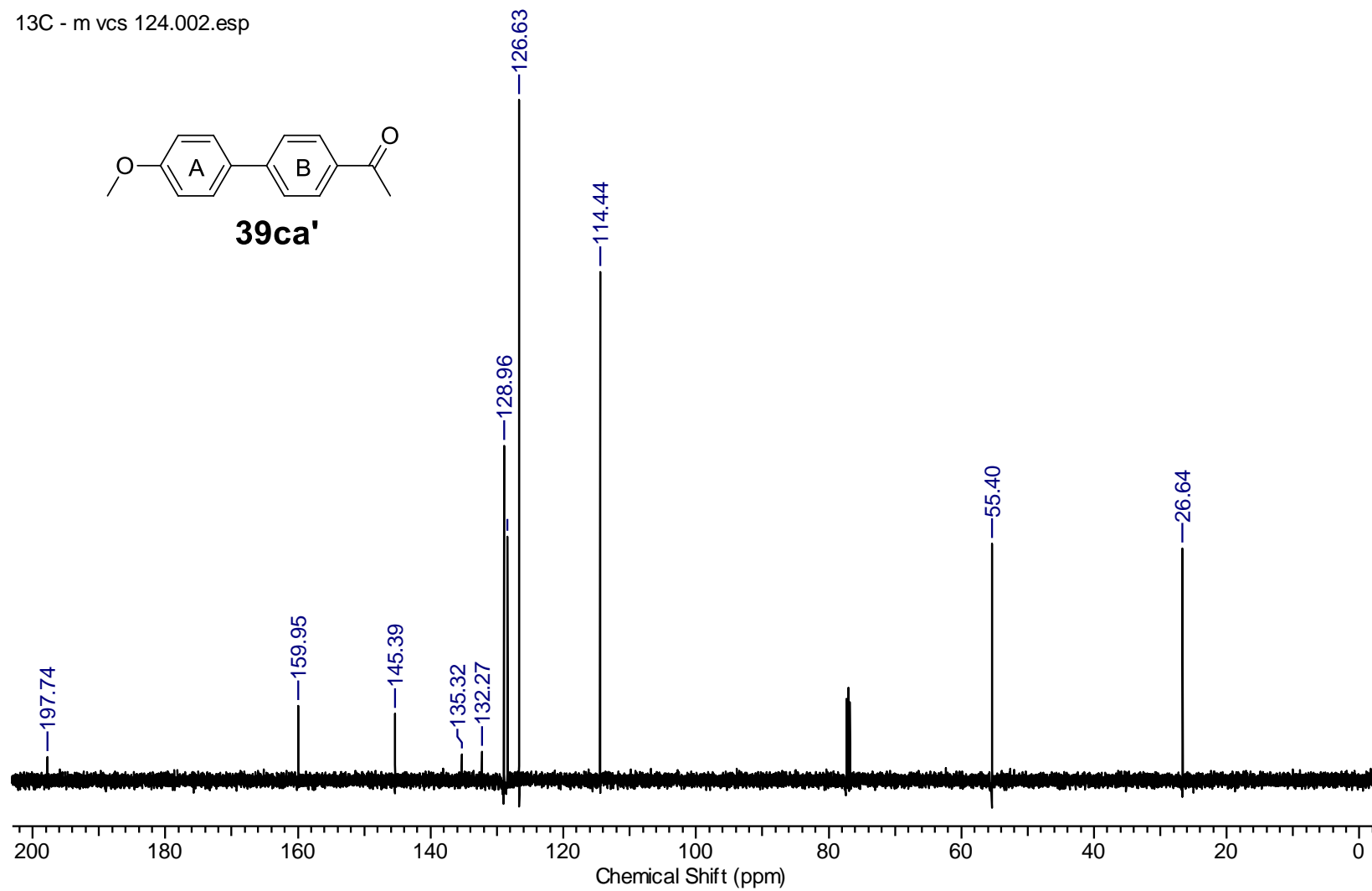
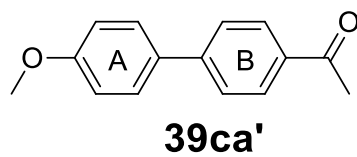
**39be'**

Espectro de RMN de ¹³C de **39be'** (125 MHz, CDCl₃).

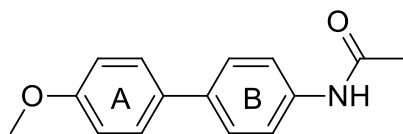
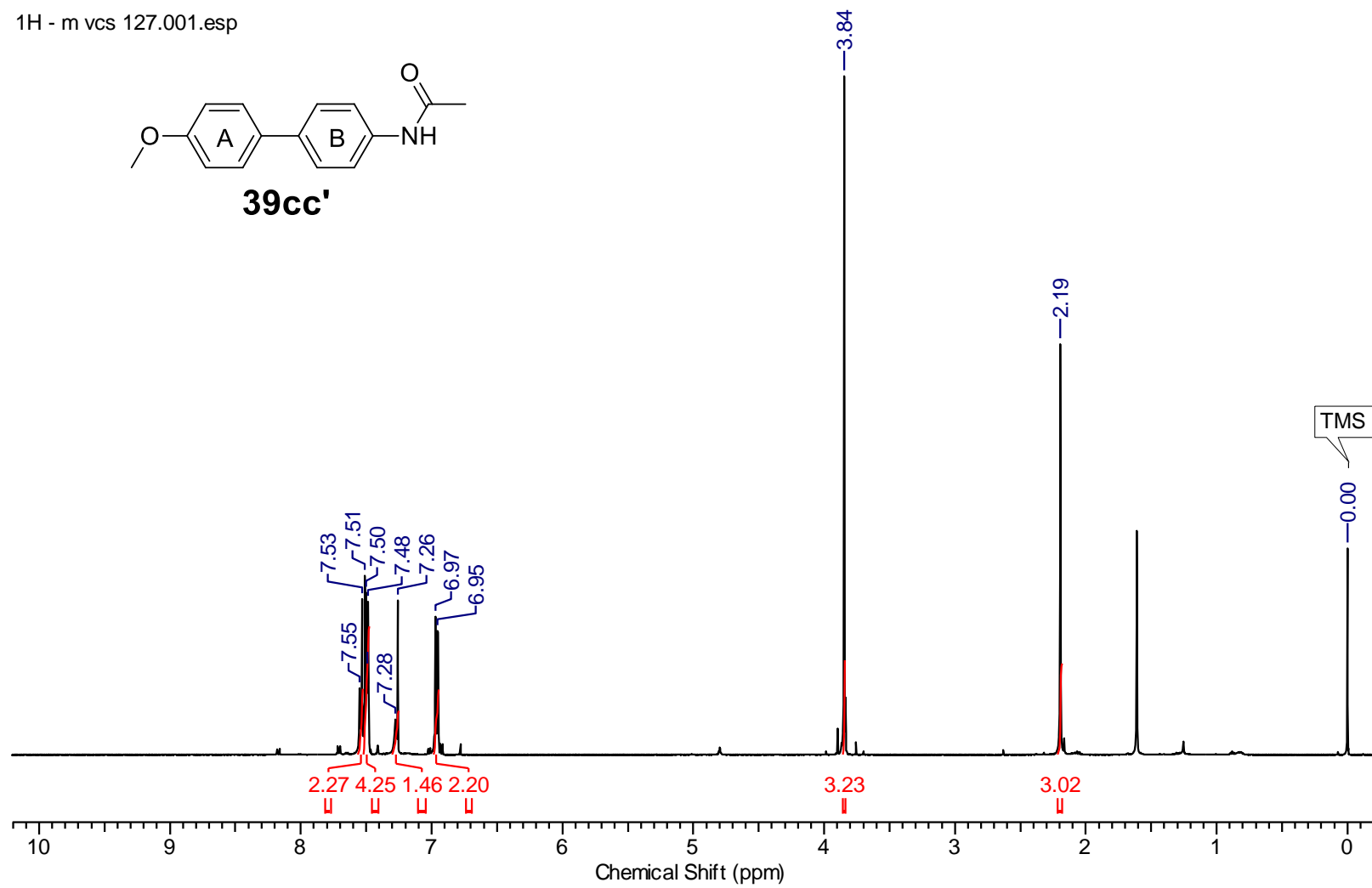
1H1H1H vs d1242001.esp

Espectro de RMN de ^1H de **39ca'** (500 MHz, CDCl_3).

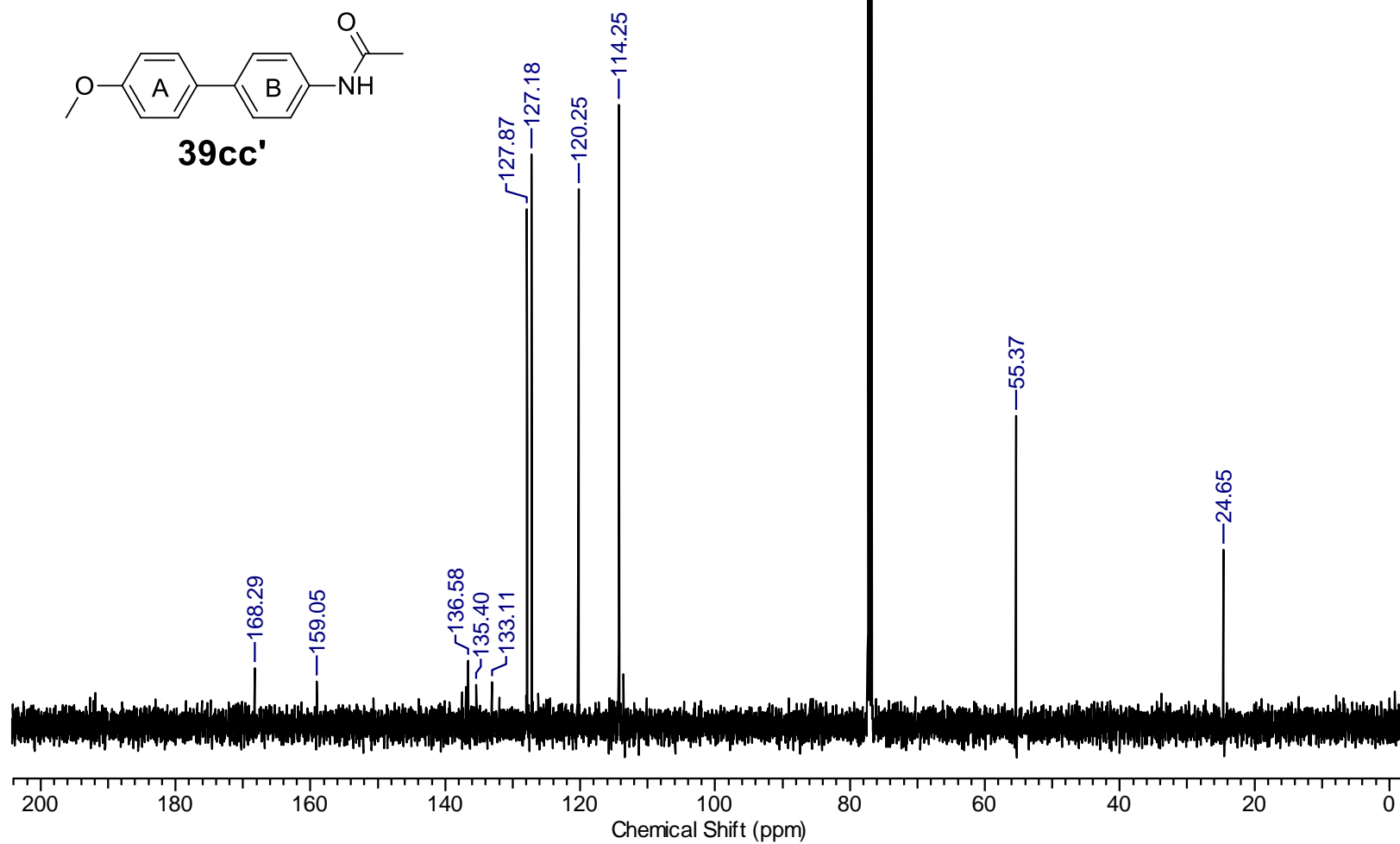
13C - m vcs 124.002.esp

Espectro de RMN de ^{13}C de **39ca'** (125 MHz, CDCl_3).

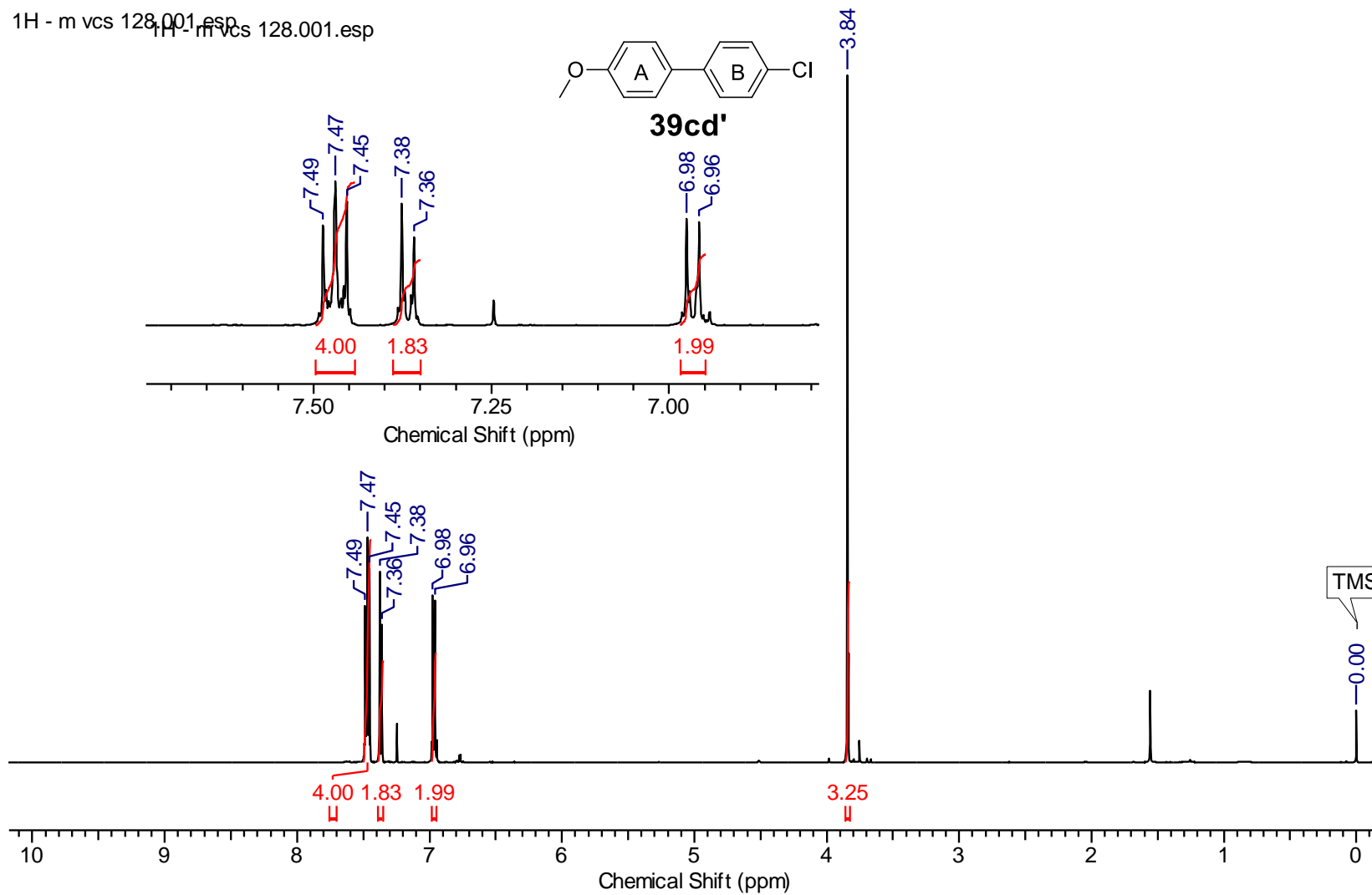
1H - m vcs 127.001.esp

**39cc'**Espectro de RMN de ¹H de **39cc'** (500 MHz, CDCl₃).

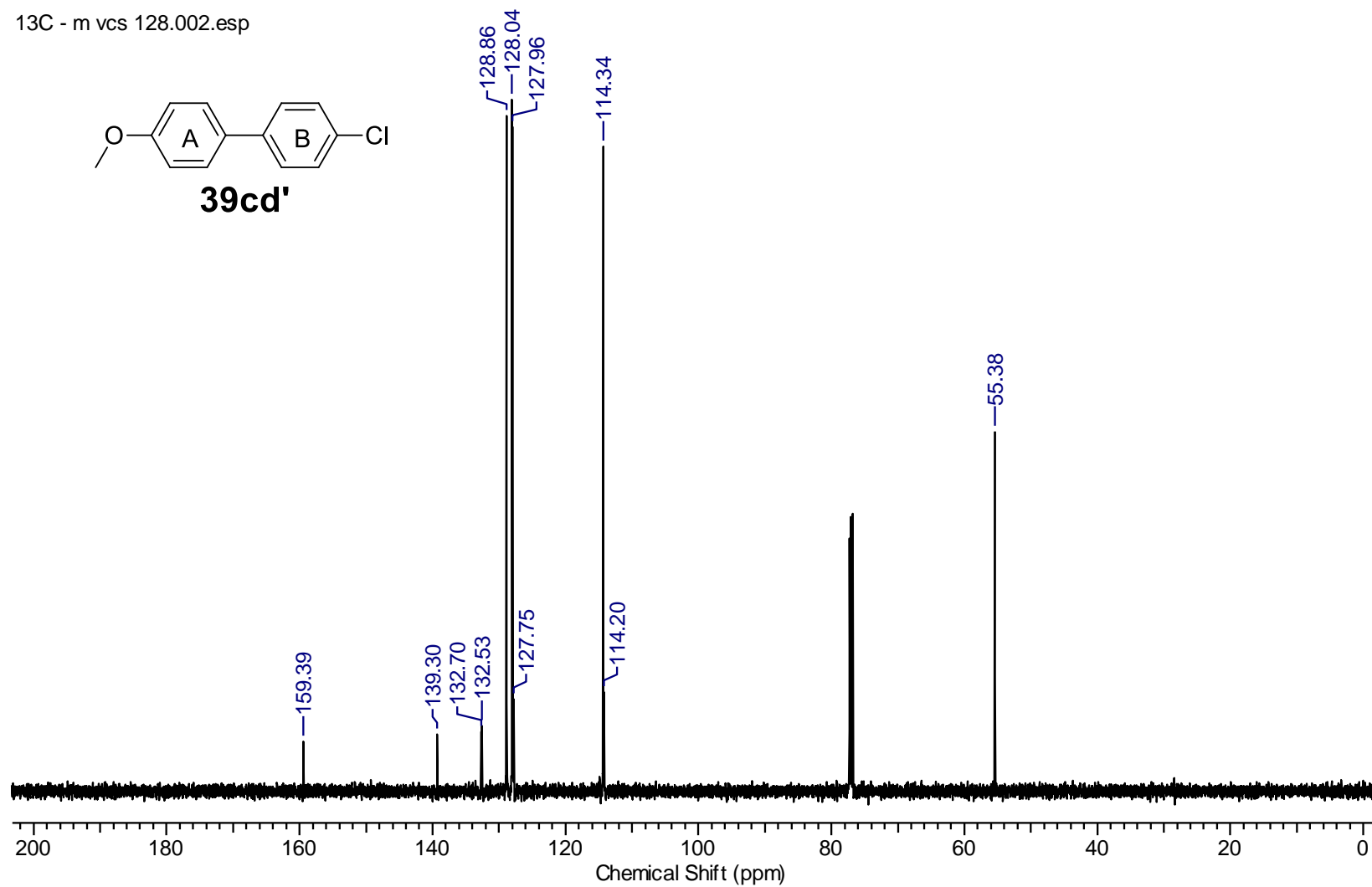
13C - m vcs 127.002.esp

Espectro de RMN de ^{13}C de **39cc'** (125 MHz, CDCl_3).

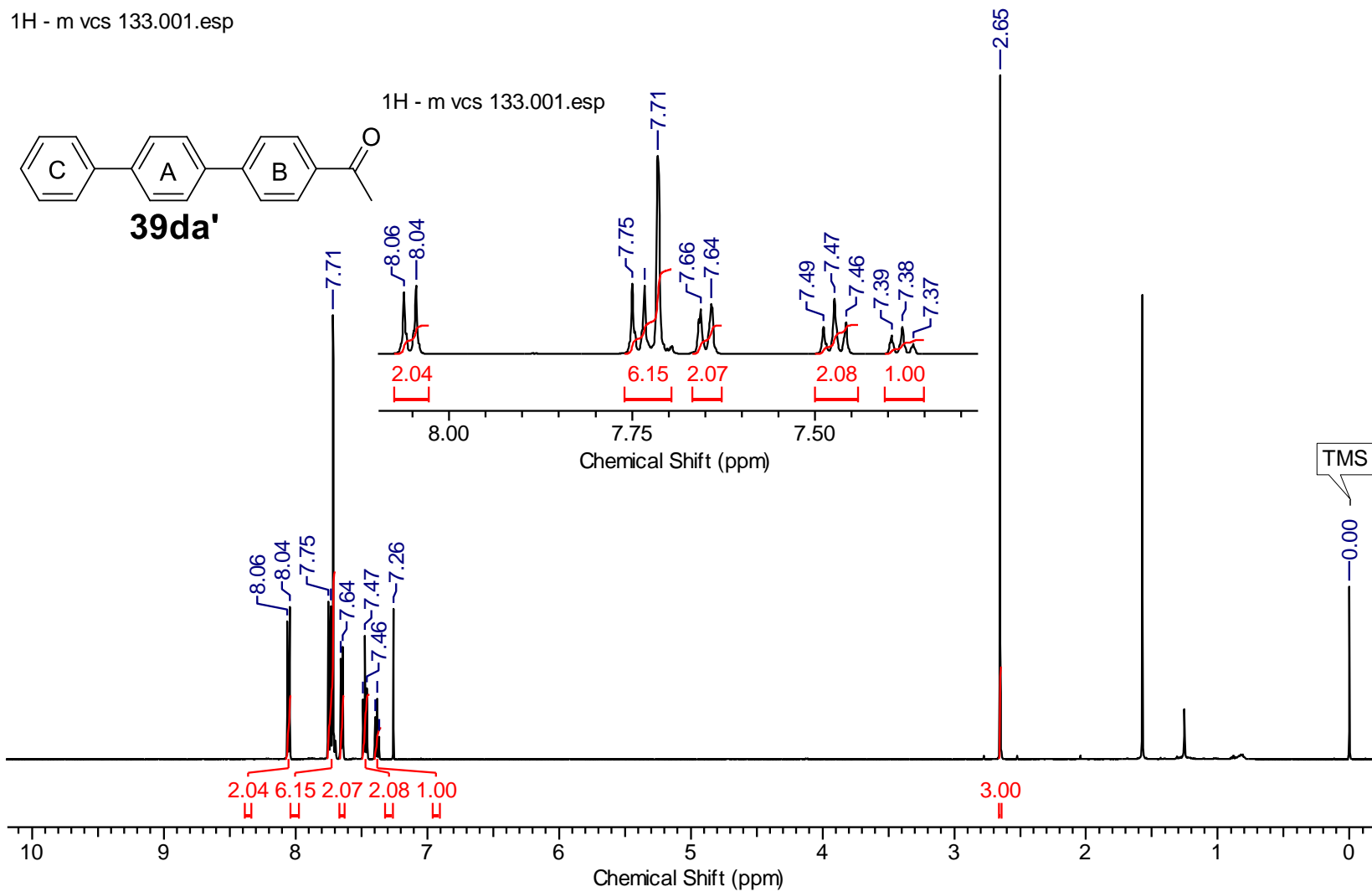
1H - m vcs 128.001.esp

Espectro de RMN de ^1H de **39cd'** (500 MHz, CDCl_3).

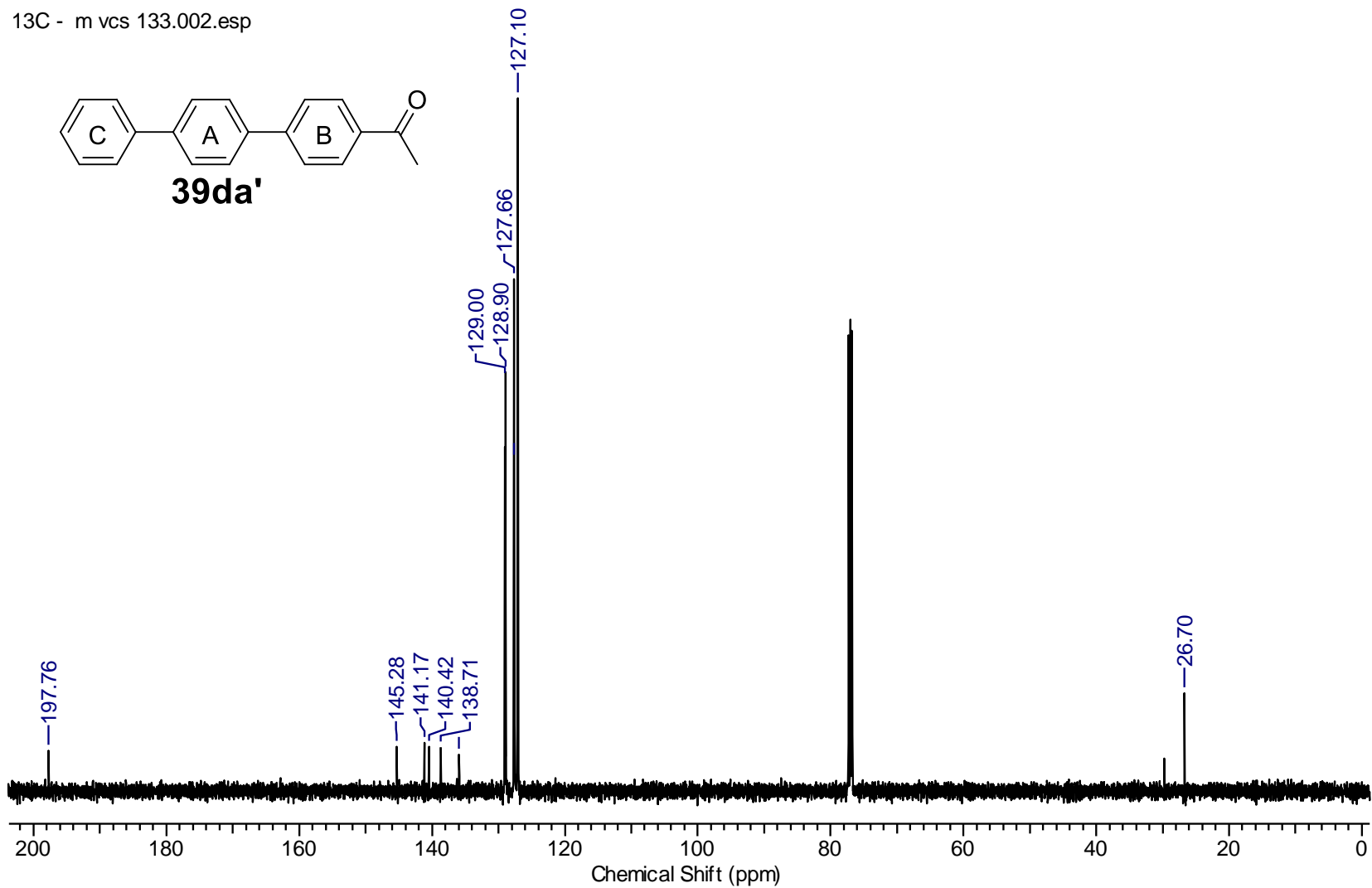
13C - m vcs 128.002.esp

Espectro de RMN de ^{13}C de **39cd'** (125 MHz, CDCl_3).

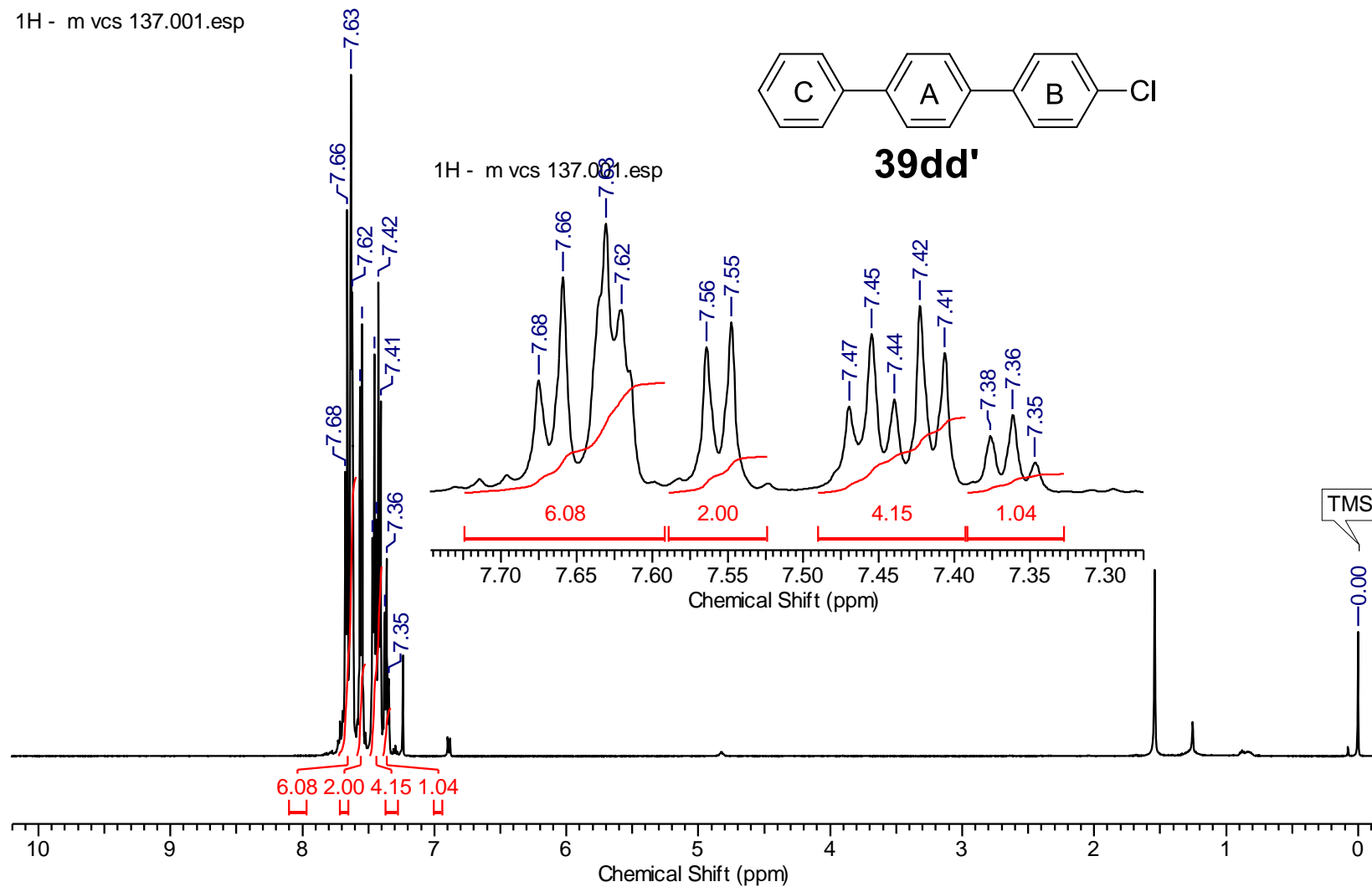
1H - m vcs 133.001.esp

Espectro de RMN de ^1H de **39da'** (500 MHz, CDCl_3).

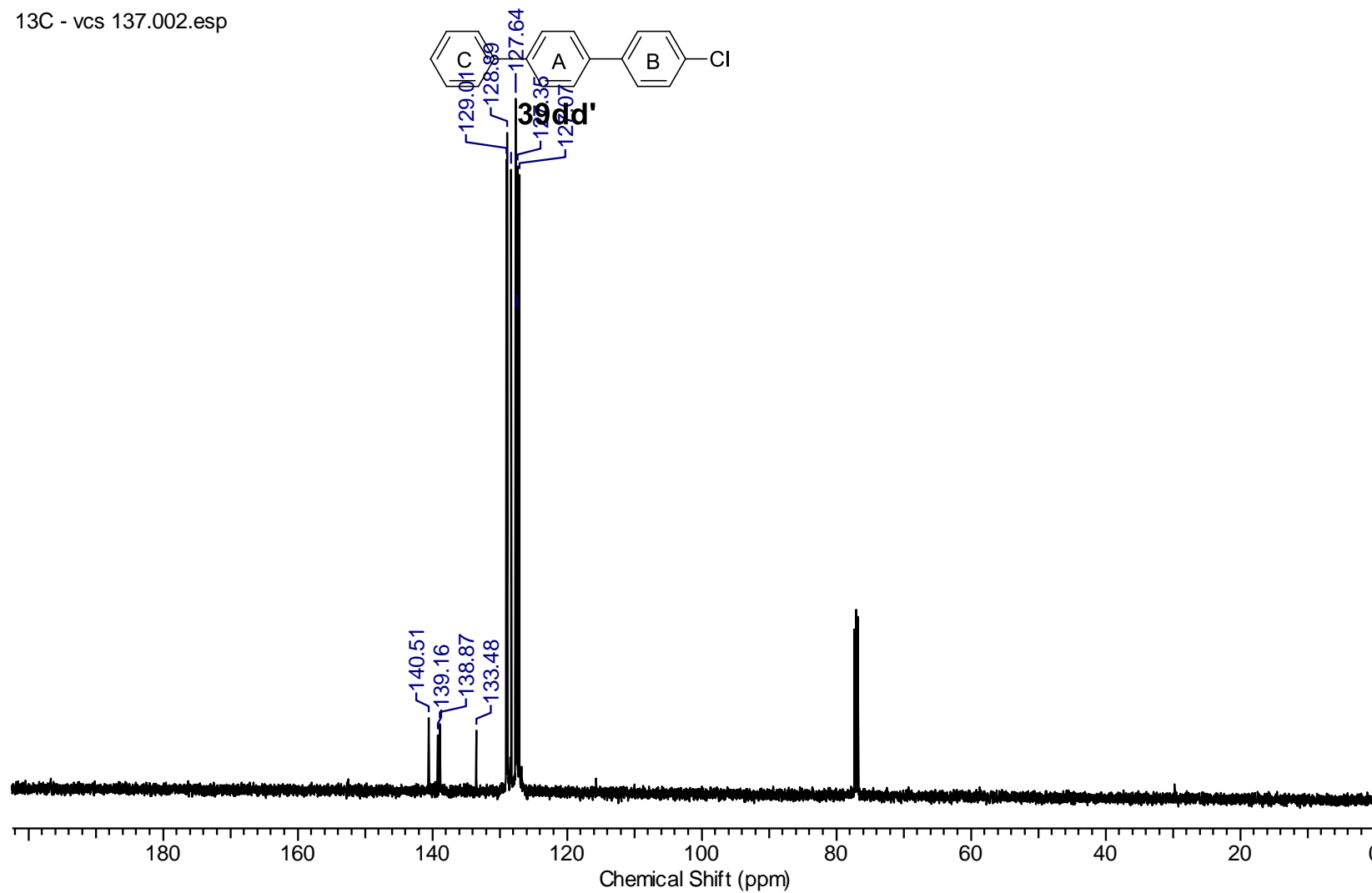
13C - m vcs 133.002.esp

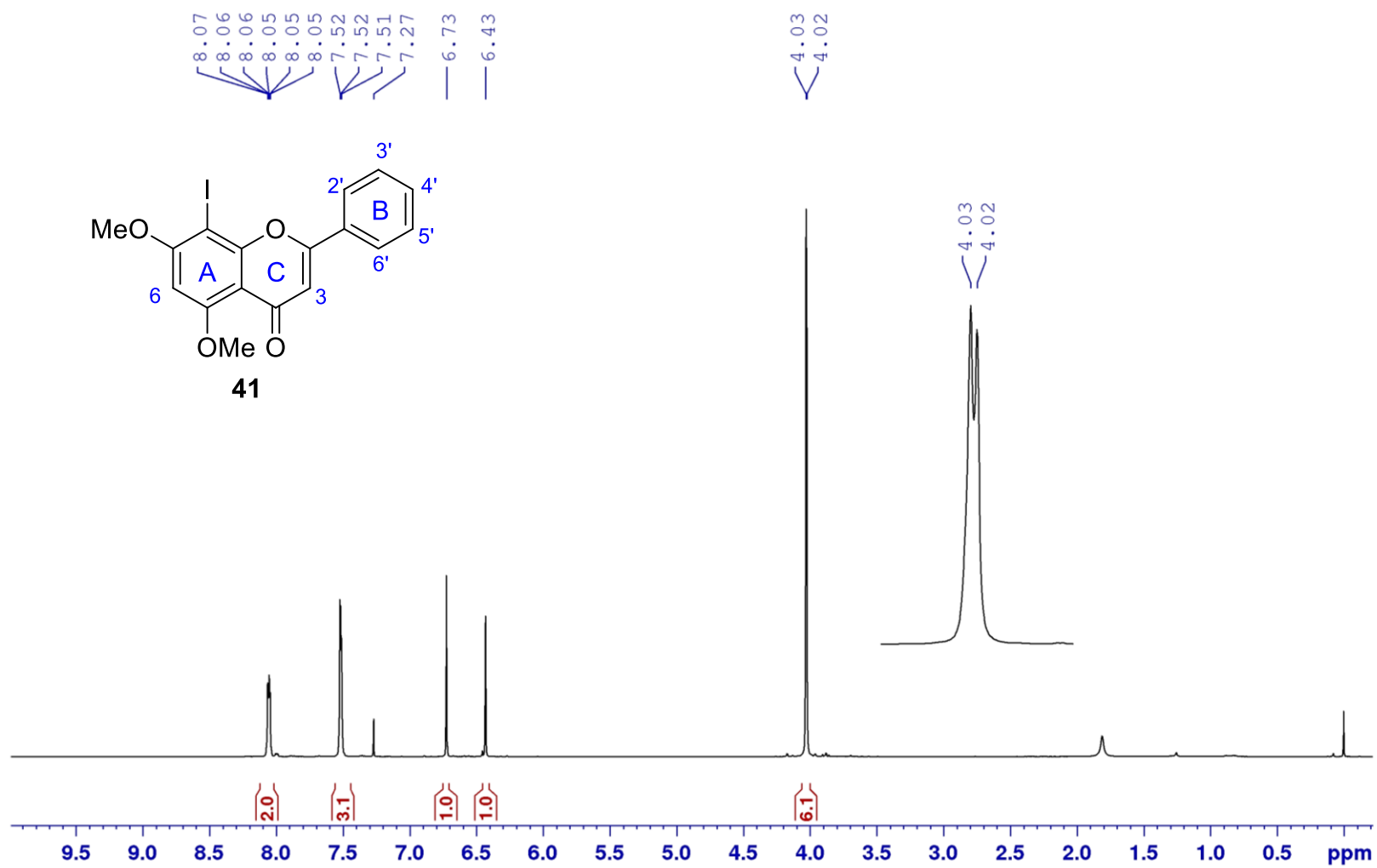
Espectro de RMN de ^{13}C de **39da'** (125 MHz, CDCl_3).

1H - m vcs 137.001.esp

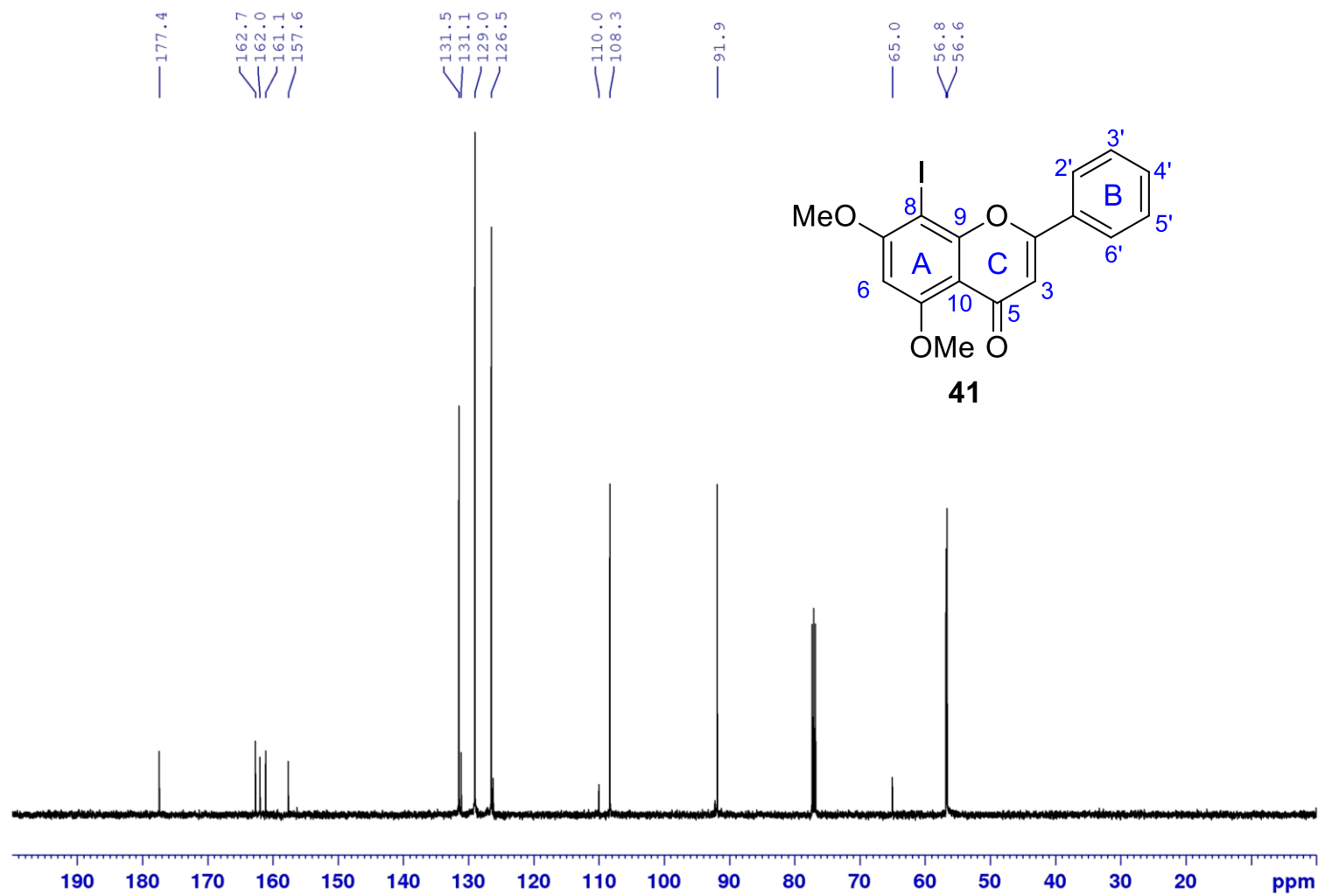
Espectro de RMN de ^1H de **39dd'** (500 MHz, CDCl_3).

13C - vcs 137.002.esp

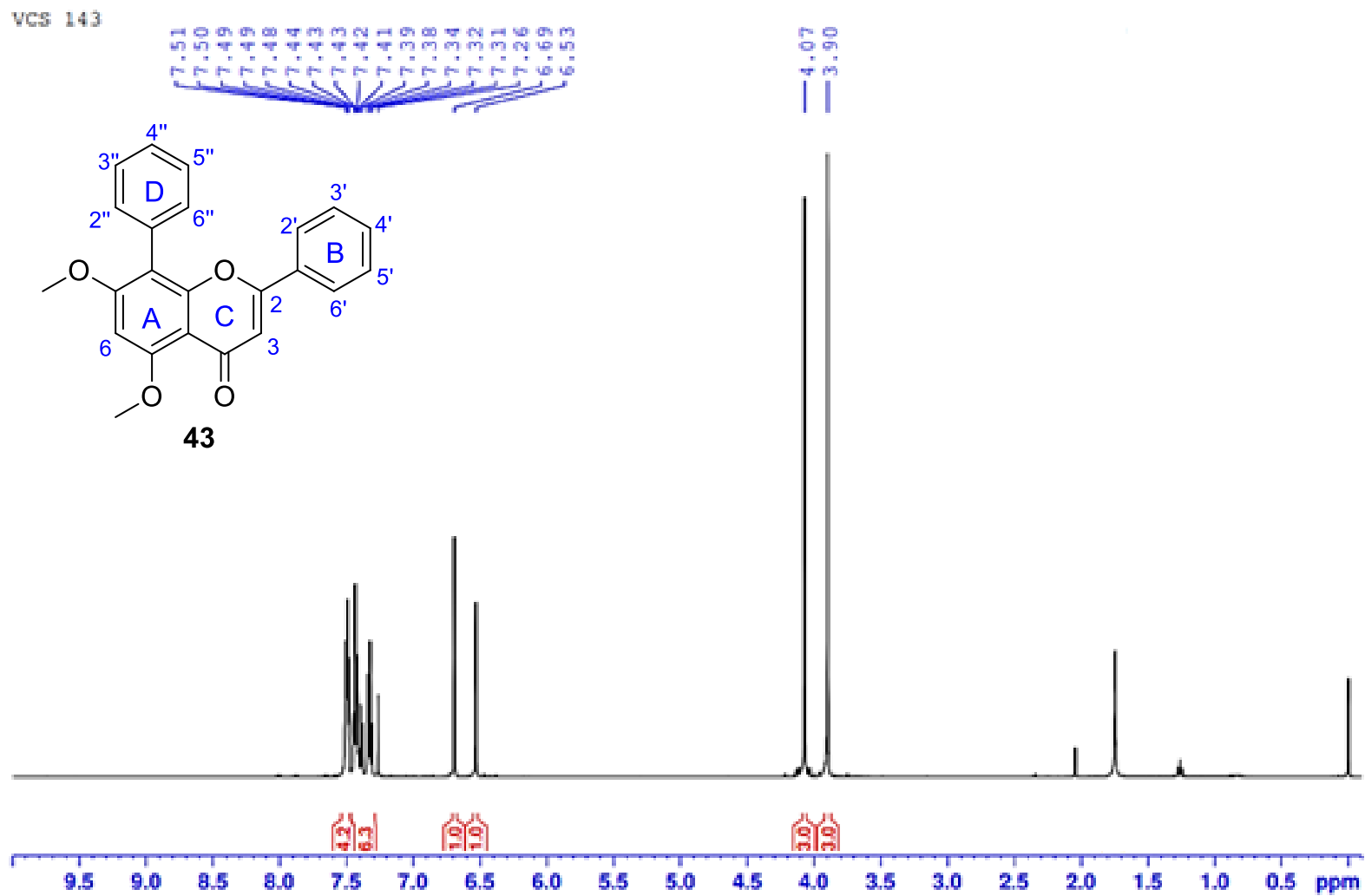
Espectro de RMN de ^{13}C de **39dd'** (125 MHz, CDCl_3).



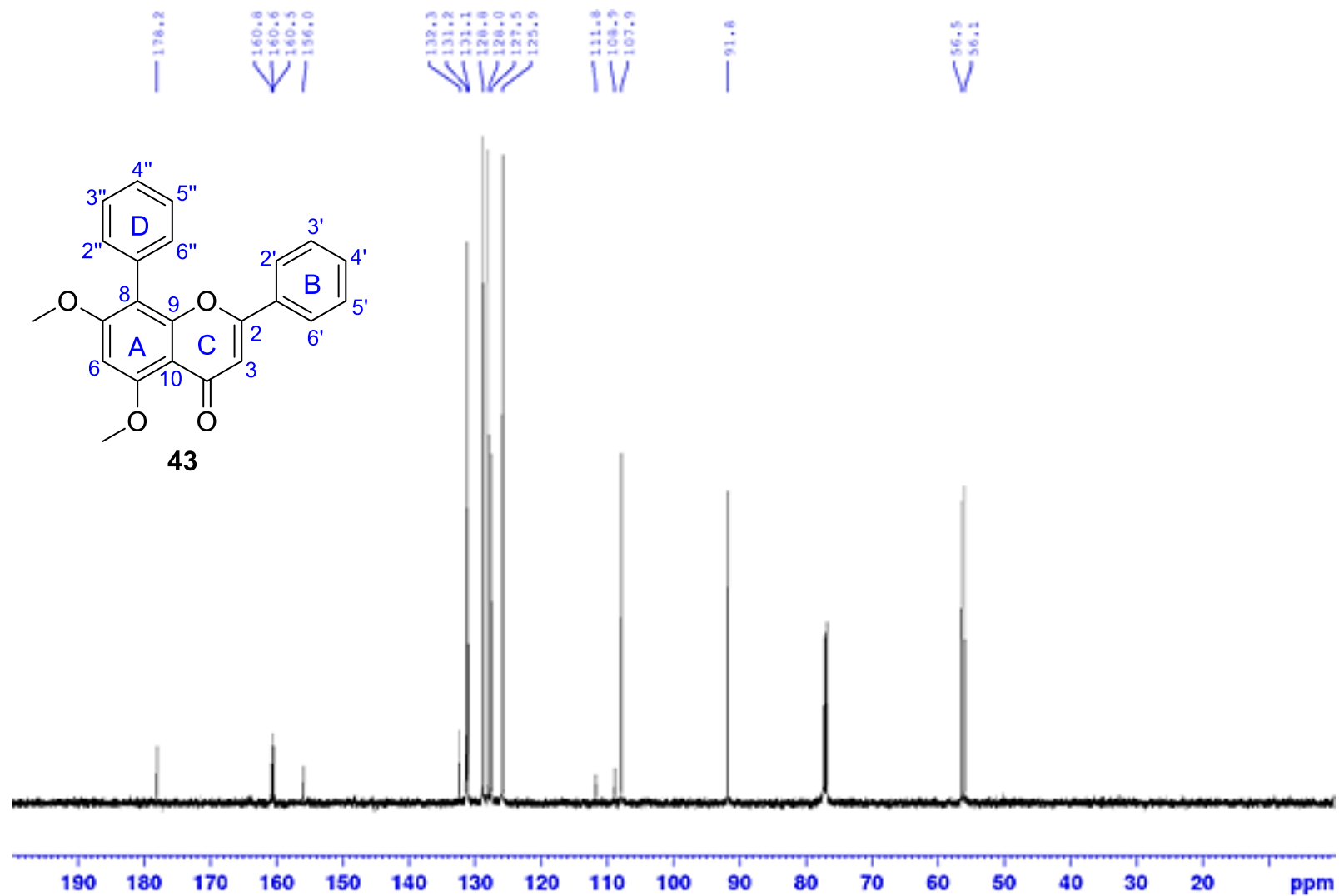
Espectro de RMN de ^1H de **41** (500 MHz, CDCl_3).



Espectro de RMN de ^{13}C de **41** (125 MHz, CDCl_3).



Espectro de RMN de ^1H de **43** (500 MHz, CDCl_3).



Espectro de RMN de ^{13}C de **43** (125 MHz, CDCl_3)