

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciência Instituto de Química

Raquel Veríssimo dos Santos

Sistemas catalíticos contendo Pd e amido para a obtenção de tiouréias com potencial medicinal

> Rio de Janeiro 2018

Raquel Veríssimo dos Santos

Sistemas catalíticos contendo Pd e amido para a obtenção de tiouréias com potencial medicinal

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Gradução em Química da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração. Química Inorgânica.

Orientadores. Prof. Dr^a Jaqueline Dias Senra Prof. Dr^o Luiz Fernando Brum Malta

> Rio de Janeiro 2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE UERJ/REDE SIRIUS/CTC/Q

5237	Santos, Raquel Veríssimo dos
	Sistemas catalíticos contendo Pd e amido para a obtenção de tiouréias com potencial medicinal. / Raquel Veríssimo dos Santos. – 2018. 161 f.
	Orientador: Jaqueline Dias Senra Luiz Fernando Brum Malta
	Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Química.
	1. Catalisadores– Teses. 3. Nanopartículas – Teses 4. Farmacologia – Teses I. Senra, Jaqueline Dias II. Malta Luiz Fernando Brum III Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química. IV. Título.
	CDU 544.47

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese.

Assinatura

9

Data

Raquel Veríssimo dos Santos

Sistemas catalíticos contendo Pd e amido para a obtenção de tiouréias com potencial medicinal

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre do Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração. Química Inorgânica.

Aprovada em 02 de abril de 2018.

Banca examinadora:

Prof. Dr^a. Jaqueline Dias Senra (orientadora) Instituto de Química – UERJ

Prof. Dr. Luiz Fernando Brum Malta (co-orientador) Instituto de Química – UFRJ

Prof. Dr. Josane Alves Lessa Instituto de Química - UERJ

Prof. Dr. Jorge Luiz de Oliveira Domingos Instituto de Química - UERJ

Prof. Dr. Andrea Luzia Ferreira de Souza Instituto de Química – UFRJ – campus Macaé

> Rio de Janeiro 2018

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais, Eliene e Janduy, por todo o amor e carinho. Ao Adalberto pelo apoio e compreensão. Ao meu irmão, Dario.

A Sofia, com amor.

AGRADECIMENTOS

À Deus por toda a proteção e glória que me forneceu.

Aos meus pais que sempre me incentivaram aos estudos e me deram todo apoio para que eu chegasse a essa fase da minha vida.

À minha filha, pois é quem me dá força e amor para que eu continue a estudar.

Ao meu marido por ter me dado todo o apoio, amor, por ter sempre me ajudado e suportou os momentos de distância para que eu pudesse estudar.

À minhas amigas da UERJ, Luíza, Marília, Verônica e Vanessa, pois mesmo depois do término da faculdade nos tornamos companheiras leais.

Aos meus amigos de mestrado Bruno, Tatiane e Cristiane, pela ajuda, amparo e companherismo.

À minha família por sempre me apoiar e ficar com a Sofia nas horas em que eu mais precisei.

Aos amigos do laboratório 641, por toda a ajuda, companherismo e momentos de descontração e, especialmente aos amigos Breno, Vinícius e Matheus, pelos ensinamentos e ajuda em todas as dificuldades.

Aos orientadores Jaqueline e Luiz, pela orientação, ensinamentos, confiança e paciência com as minhas dificuldades.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química pelo suporte necessário.

RESUMO

SANTOS, R. V. Sistemas catalíticos contendo Pd e amido para a obtenção de tiouréias com potencial medicinal. 2018. 161 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

O estímulo no desenvolvimento da síntese de biariluréias/tiouréias foi centrado na possibilidade de obtenção de novos protótipos de fármacos. Uréias e tiouréias *N*,*N*-dissubstituídas podem ser consideradas classes privilegiadas e com potencial medicinal para diversos tipos de doenças, especialmente devido à lipofilicidade modulável, bem como a presença de sítios doadores e aceptores de ligação de hidrogênio. Desse modo, estratégias sintéticas que envolvam a formação de novos padrões estruturais podem permitir a descoberta de novas relações estrutura-atividade. Tendo em vista a importância da catálise organometálica na formação de sistemas biarílicos e análogos, o presente trabalho possuicomo objetivos gerais a síntese de novos compostos contendo os cernes ureído e tioureído, por meio de reações de acoplamento cruzado carbono-carbono de Suzuki-Miyaura, catalisadas por nanopartículas de paládio. Um dos objetivos específicos envolve a realização das etapas com o emprego de condições ambientalmente amigáveis (aproveitamento de rejeito de mamão, uso de meio aquoso, redutores/ estabilizantes a base de polióis). No caso do aproveitamento do rejeito da semente de mamão, o BITC (benzilisotiocianato), precursor sintético da tiouréia, pode ser obtidoda espécie *C.papaia*.

Palavras-chaves: Tiouréias. Fármacos. Mamão. Suzuki. Amido.

ABSTRACT

SANTOS, R. V. *Catalitic systems containing Pd and starch to obtain thioureas with medicinal potential.* 2018. 161 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

The interest in the development of biaryl ureas/thioureas was focused on the possibility of novel pharmaceutical candidates. Ureas and thioureas can be considered special classes with worthy medicinal potential to several diseases - especially in virtue of a tuned lipophilicity as well as the presence of donators / aceptors sites of Hydrogen bonds. Therefore, synthetic strategies involving the formation of structural patterns can allow the discovery of novel structure-activity relationships. In view of the widespread importance of organometallic catalysis towards the formation of biaryls and related systems, the present work envisages the synthesis of novel compounds containing the ureido/ thioureido scaffolds by using metal-catalyzed carbon-carbon cross-coupling reactions, in this case palladium nanoparticles. A specific aim involves the use of environmentally friendly conditions (i.e. papaya waste valorization, aqueous medium, reductants/ stabilizers based on polyols). In the case of papaya waste valorization, BITC (benzylisothiocyanate), synthetic precursor of thiourea, can be extracted from the C. papaya seeds.

Keywords: Thioureas. Pharamaceutical. Papaya. Suzuki. Starch.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1-	Obtenção de biariluréias-sulfanoamidas	34
Esquema 2-	Sintese de ariltiouréia	34
Esquema 3-	Obtenção de ariluréia e ariltioureia	35
Esquema 4-	Obtenção da 1-aril-3-[4-((5-(piridin-3-a)-1,3,4-oxadiazol-2- il)sulfanil)quinazolin-6-il]uréia	35
Esquema 5-	Obtenção de biariluréia através da n-fenil-1H-imidazol- carboxamida	36
Esquema 6-	Obtenção de BITC a partir de vegetais do gênero <i>Brassica</i>	38
Esquema 7-	Obtenção do BITC a partir de sementes de mamão papaia	39
Esquema 8-	Extração do BITC a partir de sementes de mamão papaia por hidrodestilação	40
Esquema 9-	Generalização da reação de acoplamento cruzado	41
Esquema 10-	Ciclo catalítico geral de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio	42
Esquema 11-	Reações de acoplameto cruzado de Sonogashira, Heck, Suzuki- Miyaura catalisadas por paládio	44
Esquema 12-	Adição oxidativa do paládio metálico ao haleto de arila	45
Esquema 13-	Etapa da transmetalação	46
Esquema 14-	Obtenção do grupamento biarila	46
Esquema 15-	Ciclo catalítico da reação de Suzuki-Miyaura	47
Esquema 16-	Síntese de novas bifeniluréias a partir do fármaco Sorafenib, via reação de Suzuki	47
Esquema 17-	Proposta de mecanismo da reação catalisada por nanopartículas de paládio	50

Esquema 18-	Reação de Suzuki em meio aquoso, com nanopartículas de paládio	
	estabilizadas com tirs-trz-PEG	52
Esquema 19-	Síntese de fenol a partir de nanopartículas de cobre estabilizadas	
	com glicose	53
Esquema 20-	Preparação de nanopartículas de paládio usando glicose	53
Esquema 21-	Etapas envolvidas na de obtenção de biariltiouréias	58
Esquema 22-	Condições reacionais para a síntese das biarilaminas-substituídas	60
Esquema 23-	Obtenção de tiouréias biariladas	62
Esquema 24-	Obtenção da 4-aminobifenilaa partir da 4-bromoanilina e 4-cloroanilina	87
Esquema 25-	Obtenção da 4-aminobifenilaatravés da reação com a 4-	
	bromoanilina	88
Esquema 26-	Reação entre a 4-iodoanilina / 4-brooanilina e o ácido	
	fenilborônico, com o sistema Pd/amido na forma de hidrogel	89
Esquema 27-	Condições reacionais para a síntese das biarilaminas substituídas.	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Infográfico demonstrando a colocação de empesas farmacêuticas no)
	Índice de Sustentabilidade do Pacífico em 2012	22
Figura 2-	Grupo quinazolina substituído com ariltioureias	26
Figura 3-	Derivados de tiouréias que possuem ação contra HIV e tuberculose	27
Figura 4-	Testes com substituintes de derivados de pirimidinas para conferir seu efeito farmacológico contra parasitas causadores de malária	28
Figura 5-	Derivados de ariluréias testadas em protozoários do tipo tripanossomas	28
Figura 6-	Exemplo de ariuréia testada para ação contra a bactéria <i>Mycobacterium tuberculosi</i>	29
Figura 7-	Ariluréias que atuam como broncodilatadores	29
Figura 8-	Estrutura geral da uréia antagonistas ao hormônio MCHR1	30
Figura 9-	Representação geral de uma proteína quinase em seu sítio de ligação ATP	32
Figura 10-	Remédios inibidores de enzima quinase	32
Figura 11-	Estruturas a base de tioureias que apresentam ação contra tumores	
		33
Figura 12-	Tiouréias antagonistas a enzimas tirosinase	33
Figura 13-	Estruturas de isotiocianatos obtidos a partir de sementes de mostarda	37
Figura 14-	Espécie Caricaceae papaya	39
Figura 15-	Diagrama de O.M. ilustrando o efeito de retrodoação em fosfinas	43
Figura 16-	Fármaco Sorafenib e seu derivado	47

Figura 17-	Representação de diferentes estabilizantes de nanopartículas de naládio	46
Figura 18-	Espectro UV-Vis de nanopartículas de paládio estabilizadas com	70
	D-glicose em diferentes valores de pH	54
Figura 19-	(a) Imagens de MET de nanopartículas de paládio estabilizadas em	
	glicose. (b) Histograma mostrando o tamanho da distribuição de	
	partículas	54
Figura 20-	(a) estrutura da ciclodextrina (b) estrutura em 3D ciclodextrina	55
Figura 21-	Estrutura molecular do amido, com unidades de amilose e	
	amilopectina	56
Figura 22-	Espectros no IV	64
Figura 23-	Difratogramas de raios X	65
Figura 24-	Solução aquosa de Na ₂ PdCl ₄ com 25 mg de amido antes (a	
	esquerda) e após aquecimento de 1 h	66
Figura 25-	Espectros no UV-Vis das soluções aquosas de Na ₂ PdCl ₄ na	
	presença de diferentes proporções em massa de amido após	
	aquecimento	67
Figura 26-	Diagrama de orbitais moleculares do complexo [PdCl4]2-ilustrando	
	a possível transição de TCLM	68
Figura 27-	Espectros no UV-Vis das soluções aquosas de Na ₂ PdCl ₄ com as	
	maiores proporções de Pd/amido sem aquecimento	69
Figura 28-	Espectros no UV-Vis das soluções aquosas de Na ₂ PdCl ₄ com 50	
	mg de amido em diferentes temperaturas	70
Figura 29-	Espectros no UV-Vis das soluções aquosas de Na ₂ PdCl ₄ com 25	
	mg de amido em diferentes valores de pH	71
Figura 30-	Hidrogel formado a partir da solução de tetracloropaladato de	
	sódio e amido após aquecimento	72
Figura 31-	Fotomicrografia de microscopia eletrônica de varredura com	
	emissão por gradiente de campo com magnificação de 300.000 X	73
	do hidrogel de Pd/amido	15

Figura 32-	Fotomicrografia de microscopia eletrônica de varredura com emissão por gradiente de campo com magnificação de 80.000 X	
	do hidrogel de Pd/amido	73
Figura 33-	Histograma mostrando o tamanho médio de partícula das	74
Figura 34-	Espectro de XPS obtido do hidrogel	74 75
Figura 35-	Espectros de relectância difusa no UV-vis	77
Figura 36-	Espectro de reflectância atenuada	78
Figura 37-	Perfil de perda de massa para o hidrogel Pd/amido (linha sólida) e	
	hidrogel amido (linha tracejada)	79
Figura 38-	Hidrogel Pd/amido	80
Figura 39-	Difratograma de raio X das amostras de hidrogel do amido (preto)	
	e hidrogel de Pd/amido (verde)	81
Figura 40-	Estruturma molecular dos glicídeos utilizados como estabilizantes	84
Figura 41-	Solução de Na ₂ PdCl ₄ em aquecimento com glicídios após 4 h	85
Figura 42-	Padrão de perda de massa conforme aumento de temperatura do	
	hidrogel Pd/amido (linha solida) e do hidrogel Pd/amido após o reciclo catalítico (linha tracejada)	91
Figura 43-	Sementes de mamão papaia maceradas	100
Figura 44-	Mecanismo de formação da biariltiouréia	101
Figura 45-	Espectro RMN ¹ H 4-iodoanilina	120
Figura 46-	Espectro RMN ¹ H 4-bromoanilina	121
Figura 47-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com o ácido fenilborônico	122
Figura 48-	Espectro de RMN ¹ H de 12,5 mg de amido e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	123

Figura 49-	Espectro de RMN ¹ H de 5 mg de amido e 1% de Pd usados na	
	reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	124
Figura 50-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido de milho Yoki® e 1% de	
	Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	125
Figura 51-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido solúvel e 1% de Pd usados	
	na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	126
Figura 52-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido de milho Maizena®	
	recém aberto e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com	
	ácido fenilborônico	127
Figura 53-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de fécula de batata e 1% de Pd	
	usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	128
Figura 54-	Espectro de RMN ¹ H de 1% de Pd usados na reação da iodoanilina	
	com ácido fenilborônico, sem amido	129
Figura 55-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de glicose com 1% de Pd usados	
	na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	130
Figura 56-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de galactose com 1% de Pd usados	
	na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	131
Figura 57-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de lactose com 1% de Pd usados	
	na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico	132
Figura 58-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena®	
	0,5% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido	
	fenilborônico	133
Figura 59-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena®	
	0,25% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido	
	fenilborônico	134
Figura 60-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena®	
	0,1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido	
	fenilborônico	135
Figura 61-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena® com	
	1% de Pd usados na reação da cloroanilina com ácido	
	fenilborônico, no intervalo de 24 h	136

Figura 62-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena® com	
	1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido	
	fenilborônico, em temperatura ambiente	137
Figura 63-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena® com	
	1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido	138
	fenilborônico, no intervalo de 2 h	
Figura 64-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena® com	
	1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido	
	fenilborônico, no intervalo de 1 h	139
Figura 65-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido comercial Maizena® com	
	1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido	140
	fenilborônico, em meio aquoso	
Figura 66-	Espectro de RMN ¹ H com 1% de Pd usados na reação da	
	bromoanilina com ácido fenilborônico, em meio aquoso e acetona	141
Figura 67-	Espectro de RMN ¹ H de 25 mg de amido com 1% de Pd, na forma	
	de hidrogel Pd/amido, usados na reação da iodoanilina com ácido	142
	fenilborônico	112
Figura 68-	Espectro de RMN ¹ H com o reciclo do hidrogel Pd/amido usados	
-	na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em 1 h	144
Figura 69-	Espectro de RMN ¹ H com o reciclo do hidrogel Pd/amido usados	
Figura 07-	na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em 24 h	145
		110
Figura 70-	Espectro de RMN ¹ H com o reciclo do hidrogel Pd/amido usados	1.4.6
	na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico, em 1 h	146
Figura 71-	Espectro de RMN ¹ H com o reciclo do hidrogel Pd/amido usados	
	na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em 24 h	147
Figura 72-	Espectro de RMN ¹ H do produto 4-amino-2'-metoxibifenila	148
Figura 73-	Espectro de RMN ¹ H do produto 4-amino-4'-fluorobifenila	149

Figura 74-	Espectro de RMN ¹ H do produto 1-amino-4-(α -naftil)benzeno	150
Figura 75-	Espectro de RMN ¹ H do produto 4,4'-diaminobifenila	151
Figura 76-	Espectro de RMN ¹ H do produto 4-amino-3'-nitrobifenila	152
Figura 77-	Espectro de RMN ¹ H do produto 4-amino-2'-metoxibifenila	153
Figura 78-	Espectro de RMN ¹ H do BITC	154
Figura 79-	Espectro de RMN ¹ H da obtenção do produto 82	155
Figura 80-	Espectro de RMN ¹ H da obtenção do produto 83	156
Figura 81-	Espectro de RMN ¹ H da obtenção do produto 84	157
Figura 82-	Espectro de RMN ¹ H da obtenção do produto 85	158
Figura 83-	Espectro de RMN ¹ H da obtenção do produto 86	159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Temperaturas necessárias para o processo de gelatinização do	
	amido de diferentes fontes	72
Tabela 2-	Relação de porcentagem atômica e energia de ligação das espécies	
	de paládio obtidos por XPS na amostra de hidrogel	
		76
Tabela 3-	Efeito de diferentes proporções e tipos de amido comercial no	
	sistema catalítico	82
Tabela 4-	Uso de diferentes glicídios na estabilização das nanopartículas de	
	paládio	84
Tabela 5-	Uso de diferentes proporções de Pd	86
Tabela 6-	Rendimentos da 4-aminobifenila em diferentes condições	88
Tabela 7-	Rendimento de biarilaminas, com troca de solvente no meio	
	reacional	89
Tabela 8-	Rendimento de produtos para a reação com o reciclo do hidrogel	
	Pd/amido	90
Tabela 9-	Reações de Suzuki-Miyaura com diferentes substituintes	92
Tabela 10-	Rendimento das biariltiouréias obtidas	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR-	Reflecção Total Atenuada
ATP-	Trifosfato de Adenosina
BITC-	Isocianato de benzila
CDI-	N-N'carbonildiimidazol
DRX	Difração de raio-X
FTIR-	Espectroscopia de Infravermelhos com Transformada de Fourrier
GPCR-	Receptores acoplados a proteína G
MCHR1-	Hormônio Conrolado de Melanina
MET-	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV-FEG-	Microscopia Eletrônica de Varredura com Emissão de Campo
PdNPs –	Nanopartículas de paládio
PVP-	Poli (N-vinilpirrolidona)
RMN-	Ressonância Magnética Nuclear
QSAR-	Métodos computacionais para avaliação qualitativa entre estrutura e atividade
TGA-	Análise Termogravimétrica
UV-	Ultravioleta
Vis-	Visível

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
1.1	Uréias e tiouréias N,N'-disubstituídas com potencial medicinal	25
1.2	Métodos de síntese descritos na literatura	34
1.3	Reações de Acoplamento Cruzado	40
1.3.1	Reação de Suzuki-Miyaura	44
1.4	Nanocatálise	48
1.5	Utilização de polióis como estabilizante	51
2	OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS	57
2.1	Objetivos específicos	57
3	METODOLOGIA	59
3.1	Materiais e métodos	59
3.2	Síntese e caracterização dos nanocatalisadores metálicos	60
3.3	Obtenção e quantificação das biarilaminas biarilaminas	60
3.4	Extração do isotiocianato de benzila a partir de sementes de	
	mamão	61
3.5	Obtenção das biariltiouréias a partir de biarilaminas e BITC	61
	natural	
3.6		62
4	RESULTADOS E DISCUSSAO	63
4.1	Caracterização do redutor/estabilizante das nanopartículas	
4.0	metálicas	63
4.2	Sintese e caracterização dos catalisadores metálicos	65
4.3	Atividade catalitica: estudo modelo da reação de Suzuki-Miyaura	81
4.3.1	Efeito da proporção e da fonte de amido	81
4.3.2	<u>Efeito de glicídios alternativos</u>	83
4.3.3	Efeito da redução da porcentagem Pd	85
4.3.4	Efeito do haleto de arila	86
4.3.5	Efeito da temperatura, tempo e solvente	87
4.3.6	Hidrogel de Pd/ amido	89
4.4	Atividade catalítica: síntese de diferentes biarilaminas	91
4.5	Extração do BITC	99
4.6	Reações com BITC	100

CONCLUSÕES	108
REFERÊNCIAS	111
ANEXO A – Produtos obtidos	116
ANEXO B - Espectros de RMN ¹ H	120

INTRODUÇÃO

Diversos tipos de endemias são responsáveis pelo aumento no número de óbitos em nível mundial. Dentre essas doenças, muitas delas permanecem sem cura ou com custo de tratamento elevado, o que limita o alcance social das terapias existentes. Ainda se convive com a problemática de novas endemias que contagiam pessoas, no qual o desenvolvimento de fármacos com poder inibitório ainda é limitado, seja por custo de pesquisa, por falta de conhecimento ou material necessário. Dentre os exemplos a serem citados que revelam a problemática de tais fatos, estão os casos de doenças tropicais negligenciadas, tais como malária, doença de chagas, leishmaniose, dengue, etc. Em geral, estas doenças possuem elevada proliferação em regiões mais pobres e subdesenvolvidas do planeta, causando altas taxas de mortalidade e morbidade nesses locais. As opções terapêuticas existentes atualmente para esta classe são em geral, pouco eficientes, devido ao alto custo de aquisição, elevada toxidade e baixa eficácia. Além disso, o cenário é agravado pela falta de incentivo a pesquisa e na busca de novos fármacos capazes de combater tais doenças de forma efetiva. Portanto, se faz necessário o desenvolvimento de novos protótipos farmacológicos para o tratamento de tais doenças, a partir de incentivos governamentais, privados e da academia (GUIDO e colaboradores,2010).

Em 2015, representantes de diversos países no mundo se organizaram com o objetivo de obter metas para desenvolvimento sustentável mundial. Fizeram então, um programa com 17 metas a serem alcançadas até 2030, na qual uma delas inclui cuidados com a saúde da população mundial (ONU, 2017). Para alcançar essa meta, a Organização Mundial da Saúde deseja investir em hospitais, profissionais de saúde e na criação de vacinas e medicamentos (OMS, 2017). Logo, o desenvolvimento de novos protótipos de fármacos representa uma das áreas de pesquisa de importância estratégica para o aumento da expectativa de vida da população.

Nesse cenário, no qual se faz necessáriaa obtenção de novos compostos com potencial medicinal, surge uma preocupação mundial: a criação de novas tecnologias que busquem o desenvolvimento sustentável. O debate em relação as práticas que busquem a sustentabilidade, visando reduzir a utilização de matérias-primas ou processos que prejudiquem ou comprometam a vida de gerações futuras, tem sido debatido mundialmente com mais frequências nos últimos tempos, sendo discutido mundialmente e pela mídia. O assunto também passou a ser mais discutido no meio acadêmico, com o crescimento de artigos publicados

usando o tema como eixo norteador de pesquisas, além do estímulo acongressos, encontros e eventos que busquem apresentar trabalhos com o desenvolvimento sustentável como tema central (LENARDÃO e colaboradores, 2003). Esse contexto também tem sido inserido dentro da química, surgindo um novo conceito denominado Química Verde. Nesse caso busca-se o desenvolvimento de pesquisas com o foco na criação de novas tecnologias sustentáveis, aliadas ao processo econômico e de interesse industrial sendo orientado por três fatores, descritos por ANASTA e WARNER (1998).

- i) minimização de resíduos no processo de produção química;
- ii) substituição de produtos existentes por alternativas menos tóxicas;
- iii) uso de matérias-primas renováveis.

ANASTA e WARNER (1998) afirma que estes fatores fundamentam os doze princípios da Química Verde. Esses doze princípios são utilizados mundialmente no meio industrial, pesquisa e áreas afins como norteadores para a implementação da Química Verde na área de pesquisa ou de produção de insumos, sendo eles.

- 1) PREVENÇÃO Evitando a produção de resíduos;
- ECONOMIA DE ÁTOMOS Maximização da incorporação de todos os materiais de partida;
- SÍNTESE DE PRODUTOS MENOS PERIGOSOS Substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxidade a saúde ou ao meio ambiente;
- DESENHO DE PRODUTOS SEGUROS Devem ser usados com a finalidade que o destinam e não devem ser tóxicos;
- SOL VENTES E AUXILIARES MAIS SEGUROS Uso de substâncias não tóxicas ao meio ambiente;
- 6) BUSCA PELA EFICIÊNCIA DE ENERGIA –Se possíveis processos químicos devem ser realizados a temperatura ou pressão ambientes, ou com a utilização de meios menos impactantes economicamente ou ambientalmente;
- USO DE FONTES RENOVÁVEIS DE MATÉRAS-PRIMAS Em alternativa as não-renováveis;
- 8) EVITAR A FORMAÇÃO DE DERIVADOS Pois estes podem gerar resíduos;
- 9) CATÁLISE Uso de sistemas catalíticos mais seletivos possíveis;

- DESENHO PARA A DEGRADAÇÃO Utilização de metodo que minimizem produtos de degradação que persistam ao meio ambiente;
- ANÁLISE EM TEMPO REAL PARA A PREVENÇÃO DA POLUIÇÃO Desenvolvimentos de métodos analíticos que monitorem o processo em tempo real, evitando a formação desubstâncias nocivas;
- 12) QUÍMICA INTRISICAMENTE SEGURA PARA A PREVENÇÃO DE ACIDENTES – Deve-se minimizar o potencial para acidentes químicos, tais como explosões, incêndios e vazamentos.

Alguns métodos estão sendo desenvolvidos como estímulo à obtenção de compostos que apresentem potencial medicinal, como relatam os autores TUCKER e FAUL (2010) em um artigo mostrando como sua empresa farmacêutica está crescendo no uso de meios sustentáveis para o desenvolvimento de farmácos em comparação a outras empresas do mesmo ramo. Um índice foi criado, com o propósito de comparação entre empresas farmacêuticas, atribuindo notas que são norteadas com o uso de técnicas sustentáveis. Esse índice foi nomeado Índice de Sustentabilidade do Pacífico, no qual o infográfico mostrado na Figura1 mostra a pontuação atribuída a essas empresas, sendo A+ a empresa mais comprometida com técnicas que usem os princípios da Química Verde como guia na obtenção de seus produtos e nota F para empesas que pouco usam os princípios. A partir do infográfico, é possível inferir que existem grandes empresas farmacêuticas que atualmente implementam métodos baseados no desenvolvimento sustentável. Logo, dentro da visão da Química Verde se faz necessário a criação de metodologia de cunho sustentável na síntese de novos compostos, visando gerar menos impactos a sociedade e ao meio ambiente, pensando no futuro das novas gerações.

Figura 1 - Infográfico demonstrando a colocação de empesas farmacêuticas no Índice de Sustentabilidade do Pacífico em 2012.



PONTOS SUSTENTÁVEIS

Fonte: TUCKER e FAUL 2010.

Segundo a literatura, vários fármacos contendo as funções uréia e tiouréia na sua composição tem servido de inspiração na síntese de novos fármacos, pois são classes que possuem papéis relevantes dentro da química medicinal. Isso se deve ao fato de serem compostos biologicamente ativos, em parte devido a capacidade de interação com alguns sítios enzimáticos que podem se tornar inativos (CUI e colaboradores, 2012). Além do elevado potencial medicinal, tiouréias tem aplicações em outras áreas, como na agricultura, na qual existem vários relatos de seu uso como herbicidas, fungicidas, de auxílio do crescimento de sementes e plantas, no meio medicinal, no qual é utilizada como princípio ativo de medicamentos bactericidas, anti-inflamatórios, anti-alérgicos, combate a hipertensão, hipertiroidismo, entre outras doenças (SHAKEEL e colaboradores, 2016). As uréias tem

aplicações análogas, e ainda mais diversificadas quando comparadas as tiouréias, demonstrando elevado potencial na construção de novas compostos com aplicações medicinais.

Em relação aos diferentes modos de ação, deve-se destacar que a presença de alguns grupamentos (por exemplo, contendo substituintes que aumentem a conjugação π) podem melhorar a atividade biológica. Há relatos na literatura que os grupamentos ureído e tioureído, em conjunto com o aumento da porção hidrofóbica do fármaco, atuam para combater uma diversidade de doenças, tais como malária, tumores, obesidade, trypanossomiases, etc. Portanto, a síntese de uréias e tiouréias, em conjunto com o aumento da porção apolar da sua cadeia orgânica, contribuem significativamente para a síntese de compostos com atividade medicinal para diversos tipos de doença.

Vários métodos de síntese desses compostos vêm sendo propostos. Nesse contexto, destaca-se o uso de reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, as quais permitem a criação de arcabouços moleculares complexos com bons rendimentos e seletividades. Em geral, essa classe de reações proporciona a formação de ligações do tipo carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, comumente em substratos contendo centros do tipo sp ou sp². Desde a sua descoberta – no início dos anos 70 – diversas modificações, aliadas a descoberta de novos modos de reatividade, têm sido divulgadas. (LI e DIXNEUF, 2013)

Alguns cientistas pioneiros no estudo dessas reações foram Stille, Hiyama, Kumada-Tamao-Corriu, Sonogashira, Negishi, Mizoroki-Heck e Suzuki-Miyaura, sendo os 3 últimos ganhadores do Prêmio Nobel de Química, em 2010, devido ao desenvolvimento das reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio (BIAJOLI e colaboradores, 2014). Do ponto de vista das condições reacionais, existem diferenças entre estas, embora com um mecanismo geral similar.No caso dos metais de transição empregados como catalisadores, o uso de cobre, níquel, paládio e ouro é mais comum (TEIXEIRA e colaboradores, 2007).

Nos últimos anos, estudos de diferentes tipos de catalisadores, vêm proporcionando contribuições para a área. Com isso, hoje já foram descritas diversas formas de síntese com muitos avanços e descobertas. Dentre as inovações, muitas delas estão relacionadas aos métodos de ativação (ex. microondas, ultrassom), solventes alternativos, bem como novos tipos de catalisadores metálicos (BATALHA e colaboradores, 2014).

Complexos de paládio contendo ligantes do tipo fosfina são frequentemente empregados nestas reações, tendo em vista os efeitos eletrônicos benéficos promovidos por ligantes com capacidade de retrodoação (HUHEEY e colaboradores, 1993). No entanto, devido ao custo, elevada toxicidade e dificuldade de reciclo de sistemas catalíticos contendo fosfina, sistemas

catalíticos alternativos (ex. semi-homogêneos e heterogêneos) vêm sendo propostos (TUCKER, 2010). Especificamente quanto aos sistemas semi-homogêneos e/ou heterogêneos, algumas contribuições acerca do uso de nanocatalisadores tem sido relevantes. Nesse contexto, a aplicação de nanopartículas de paládio vêm ganhando importância, uma vez que diversos tipos de estabilizantes baratos e estruturalmente diversos podem permitir controle nas distribuições de tamanho e forma – o que determina as propriedades catalíticas - além de algumas vantagens relacionadas ao reciclo do meio. Em geral, o estudo de nanocatalisadores nas reações de acoplamento cruzado pode permitir processos comparativamente tão eficientes (frente aos sistemas homogêneos tradicionais) e, em alguns casos, mais seletivos e de menor custo.

1- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 – Uréias e tiouréias N,N'-dissubstituídas com potencial medicinal

A pesquisa voltada ao desenvolvimento de novos fármacos é de grande importância para o tratamento de doenças, assim como pode possibilitar a diminuiçãodo custo de determinados tratamentos de algumas enfermidades com o uso de rotas de síntese de baixo custo. MENEGATTI e colaboradores, (2001) fizeram uma pesquisa entre os remédios utilizados na área terapêutica antes de 1991, e afirmaram que 79% são de origem sintética, enquanto os outros 21% são de origem natural ou semi-sintética. Considerando os de origem sintética, 62% são heterocíclicos, dentre os quais 95% contém o nitrogênio em sua composição, 28% possuem o enxofre e 18% o oxigênio.

Nesse contexto, um dos objetivos de estudo da química medicinal e da farmacodinâmica está na relação entre a estrutura química do fármaco e sua atividade biológica, sendo o efeito desta interação com o receptor biológico o norteador do estudo da eficácia daquele substrato como princípio ativo. Dentre essas interações, pode-se destacar efeitos de lipossolubilidade, polaridade, interação eletroestática, dentre outras. Logo, a interação do fármaco com o receptor biológico dependerá de tais fatores, assim como a conformação tridimensional desejada, para que ocorra a ação mútua entre a estrutura química do fármaco e os sítios da ligação (TECHIO e BELO, 2012). CONSTANTINO e BARTOLO (2006) usam o termo "estruturas privilegiadas" para destacar algumas moléculas que possuem potencial medicinal, devido à grande quantidade de interações possíveis em diferentes receptores biológicos. O uso de métodos computacionais para avaliação quantitativa entre estrutura e atividade (QSAR) tem sido importante para indicar o potencial de atuação de um composto orgânico como um possível fármaco. Os relatos da importância de algumas tiouréias e uréias relatadas na literatura, fazem uso deste método como base para comprovação do potencial medicinal de suas estruturas (GUIDO e colaboradores, 2010).

Estudos feitos por métodos computacionais destacam que 24% dos compostos medicinais tem em comum a presença de determinados arcabouços moleculares, sendo estes considerados estruturas privilegiadas. Entre eles estão presentes o grupo fenil como subtituintes, por exemplo bifenilas, derivados de difenilmetanos, 1,4 dihidropiridinas, entre outras (CONSTANTINO e BARTOLO, 2006).

BUHA e colaboradores, 2012 realizaram estudos em que utilizavam derivados de quinozalinas, substituídas com tioureias e outras estruturas, para estudar o efeito desta substituição em determinados em alguns micro-organismos, tais como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Eles confirmaram seus estudos por métodos computacionas QSAR, mostando que as ariltiouréias apresentaram ação contra esses micro-organismos. O estudo foi feito comparando grupos fenilas substituídos por uréias e tiouréias, com grupos benzilas sem substituintes. O grupo benzila na ausência de substituinte não apresentou atividade contra os quatro micro-organismos testados, no entanto bifenilas substituídas com tioureias apresentaram atividade contra todos os micro-organismos estudados. Segundo os autores, essa presença de atividade na presença de benziltioureias como derivados de quinozalinas é possível devido a presença da tioureia, que é um grupo retirador de elétrons, aumentando significativamente a atividade do substrato. A Figura 2 mostra a presença da quinazolina substituída com o grupo ariltiouréia.





1

Fonte: BUHA e colaboradores, 2012

D'CRUZ e UCKUN (1999) relataram que derivados de tiouréias são potentes contra o vírus HIV. Alguns derivados ainda apresentam maiores vantagens porque podem ser utilizados no tratamento de turberculose em pessoas portadoras de HIV, pois podem combater a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, causadora da tuberculose e o vírus da HIV simultaneamente. A Figura 3 mostra alguns derivados de tioureias que apresentam essa ação conjunta.





Vários são os tipos de doenças relatadas na literatura que podem ser combatidas com uréias e tiouréias. Do ponto de vista medicinal, a importância de ambas as classes está relacionada ao fato desses compostos conseguirem interagir com sítios múltiplos das enzimas, levando a uma eficiente inibição. Uma das formas de interação ocorre através de sítios doadores e aceptores de ligações de hidrogênio. Adicionalmente, o efeito benéfico de grupamentos aromáticos, em diversos casos, indica que interações π também podem ser importantes no mecanismo de ação. CUI ecolaboradores, (2012) tentaram usar vários substituintes a base de pirimidinas para testar os que teriam maior efeito contra os parasitas causadores de malária. A escolha da pirimidina foi baseada no fato de que estes parasitas são totalmente dependentes delas para síntese e replicação do seu DNA. Os substituintes da pirimidina escolhidos foram os derivados das uréias, tiouréias, aminas, amidas e sulfanoamidas. A partir de diversos testes, eles concluíram que os derivados da uréia eram as espécies mais ativas de todas contra o parasita, os de tiouréia apresentam uma menor atividade quando comparada a uréia, enquanto os derivados das aminas, amidas e sulfanoamidas são inativos. A Figura 4 mostra a relação da importância da classe uréia e tiouréia usada como substituintes da pirimidina, assim como o aumento da porção hidrofóbica potencializa o efeito da ação contra estes parasitas.

Fonte: D'CRUZ e UCKUN, 1999.

Figura 4 - Testes com substituintes de derivados de pirimidinas para conferir seu efeito farmacológico contra parasitas causadores de malária



Fonte: CUI e colaboradores, 2012.

Em outro trabalho, DU e colaboradores (2000) enfatizam a importância de ariluréias no trato de doenças provocadas por protozoários do tipo tripanossomas. Nesse caso, foi verificado que o cerne ureído entre anéis aromáticos (Figura 5) apresentou uma eficiência maior quando comparado a grupos como tiouréias as quais apresentam atividade contra o protozoário, no entanto é reduzida, contra a falta de eficiência comparadas as amidas, semicarbazois, triazóis e sulfanoamidas.

Figura 5 - Derivados de ariluréias testadas em protozoários do tipo tripanossomas



Fonte: Du e colaboradores (2000)

BROWN e colaboradores, (2011) estudaram algumas ariluréias e verificaram que elas apresentam uma ótima ação contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosi*, a qual é responsável pela tuberculose. Apesar disso, esse micro-organismo tem apresentado resistência aos medicamentos disponíveis no mercado para combatê-lo. Como as uréias tem se mostrado ativas

para combater estas bactérias, vários de seus derivados tem sido sintetizados para este propósito. Neste estudo, os autores verificaram que conforme aumenta-se a lipofilicidade da cadeia orgânica da uréia (Figura 6), maior o efeito contra a bactéria, o que sugere a participação significativa de grupos hidrofóbicos.

Figura 6 - Exemplo de ariuréia testada para ação contra a bactéria Mycobacterium tuberculosi



Fonte: BROWN e colaboradores, 2011.

No âmbito de compostos broncodilatadores PEREZ e colaboradores, (2010) usaram várias uréias e tiuouréias com substituintes diferentes, e puderam concluir que conforme aumentavam a parte apolar da cadeia, seu efeito de duração *in vitro* ficava maior como antagonista de β 2-adrenoreceptores, os quais são os causadores da asma. Isso é devido ao fato de que quanto maior a hidrofobicidade do substrato que entrará na membrana celular, mais tempo ele permanecerá nela, por consequência, mais prolongado o efeito da droga para combater a doença. Portanto, várias ariluréias e ariltiouréias são opções farmacológicas na tentativa de desenvolver fármacos para combater essas doenças. As ariluréias e ariltiouréias diferentes foram obtidas pela troca de substituintes no grupo R, conforma visualizado na Figura 7, completando um total de quinze estruturas diferentes, nas quais se mostraram mais eficientes as que possuíam um aumento maior da sua parte hidrofóbica.

Figura 7 - Ariluréias que atuam como broncodilatadores



Fonte: Adaptado de PEREZ ecolaboradores, 2010.

Em virtude dos efeitos, outra possibilidade passou a ser verificada que seria aumentar ainda mais o arcabouço molecular das uréias, com a adição de mais anéis aromáticos a estrutura inicial. Seguindo este raciocínio, o aumento da porção hidrofóbica pode potencializar o efeito do fármaco e a possibilidade de desenvolver novos antagonistas para outros tipos de doenças. PALANI e colaboradores (2005) relataram que as biariluréias são potentes e seletivamentes antagonistas, pois impedem a ação do MCHR1, o qual é o hormônio concentrador de melanina, responsável pelo comportamento alimentar. Esse hormônio está diretamente relacionado a obesidade, pois ele está diretamente ligado ao fato do humano apresentar vontade de se alimentar e ao balanço energético corporal. Assim, uma das formas de combater a obesidade seria criar um antagonista à ação deste hormônio. As biariluréias apresentam essa propriedade devido à presença da uréia ligadas cadeias aromáticas. Acredita-se que as uréias realizem ligações de hidrogênio com o receptor MCHR1, impedindo que este atue no organismo como elevador de apetite. Com o intuito de confirmar se a uréia era realmente a responsável pelo efeito antagonista, os autores realizaram uma substituição pelos grupamentos amida e sulfonamida, porém identificaram perda da atividade apresentada pela molécula. Logo, o efeito estérico da cadeia da biariluréia aliada as funcionalidades da uréia, pode permitir uma melhor seletividade em relação ao receptor MCHR1. A estrutura geral da biariluréia utilizada nos testes dos autores está representada na Figura 8.

Figura 8 - Estrutura geral da uréia antagonistas ao hormônio MCHR1



Fonte: Adaptado de PALANI e colaboradores, 2005.

Vários são os relatos de como as biariluréias apresentam atividade para evitar a formação de tumores, inibindo sua fonte causadora, porém não existem tantos relatos que expliquem o mecanismo de ação. Na falta dessas informações que indiquem como a estrutura molecular destas uréias tem esse efeito antagonista, WU e colaboradores, (2011) fizeram testes com diversos derivados de amino-pirazol-piridinas-uréias, para saber como seu esqueleto

molecular está relacionado a sua atividade biológica. Nessas análises, os autores concluíram que os fatores predominantes são as múltiplas interações hidrofóbicas e de ligação de hidrogênio, as quais permitem a inativação da enzima responsável pela formação do tumor.

Grupos contendo porções bifenilastambém apresentam potencial medicinal pois interagem com proteínas do tipo GPCR. Estruturas derivadas a partir de bifenilas de 2-tetrazolsão capazes de interagir em diferentes sítios da enzima, devido a presença de várias porções que se relacionam entre si, conferindo o potencial biológico destas estruturas como fármacos. Esse fato corrobora que o aumento da porção hidrofóbica da molécula pode aumentar seu potencial farmacológico, devido a um aumento da interação com o receptor biológico. A unidade estrutural bifenila é encontrada em 4,3% dos medicamentos conhecido se portanto, pode ser considerada como uma unidade privilegiada, estando presente em diferentes classes terapêuticas, tais como antifúngica, anti-inflamatória, antirreumática, antiarrítimico, entre outras classes. A atuação deste grupo está associada à inibição enzimática. (CONSTANTINO E BARLOCCO, 2006).

Um dos maiores alvos de atuação dos fármacos são as enzimas, visto que elas estão presentes nas vias bioquímicas relacionadas a doenças e disfunções em humanos (GUIDO e colaboradores, 2010). Muitas das enzimas responsáveis por tumores são as enzimas quinases, responsáveis pela fosforilação de proteínas, pois elas têm a capacidade de transferir principalmente ATP para algumas proteínas. Logo, ela se torna a grande agente no controle intracelular e também pela troca de sinais. Devido as suas grandes funções no corpo humano, qualquer alteração na sua forma de ação pode criar várias doenças, desde asma, doenças no sistema nervoso, diabetes, câncer e outras. Por causa destas variedades de doenças que podem ser adquiridas devido ao mau funcionamento das enzimas quinases, imaginou-se que seria possível criar um fármaco para combatê-las quando se desregulam. Em virtude da estrutura das quinases, o fármaco tem alguns sítios para interagir com elas, e por fim desativá-las. Dois deles são porções hidrofílicas, no qual o fármaco consegue interagir por ligações de hidrogênio, estas são a parte adenina e a parte conhecida como porção glicona, no qual existem hidroxilas nas extremidades. E, ainda, tem a região hidrofóbica, chamada "bolso hidrofóbico", na qual permite uma interação apolar entre o fármaco e a proteína (SILVA e colaboradores,2009), conforme é possível ser visualizado na Figura 9. Estes autores relataram que uréias N',N'- dissubstituídas tem sido utilizadas e já aprovadas pelos órgãos responsáveis para inibir a enzima. Dentre esses remédios, existe o Sorafenib-BAY 43-9006 (Nexavar®) e o ABT-869 (Linifanib®), mostrados

na Figura 10, no qual apresentou excelentes resultados contra cânceres de colo de útero e de mama.



Figura 9 - Representação geral de uma proteína quinase em seu sítio de ligação ATP

Fonte: Adaptada de SILVA e colaboradores,2009.

Figura 10 - Remédios inibidores de enzima quinase



Legenda: (9) Naxavar®, BAY 43-9006. (10) Linifanib®, ABT-869 Fonte: Adaptada de SILVA e colaboradores, 2009.

Assim como uréias, tiouréias também apresentam uma larga atuação contra tumores, pois são potentes inibidoras de DNA topoisomerase, a qual é uma enzima responsável por replicação de DNA. Elas podem ser alvos de quimioterapia contra o câncer (SAEED e colaboradores, 2010). Na Figura 11 é possível visualizar a estuturas moleculares de tioureias que apresentam funções contra esta enzima.



Figura 11 - Estruturas a base de tioureias que apresentam ação contra tumores

Legenda:(11) Apresentaação contra câncer de pulmão. (12) Apresenta ação contra câncer no cérebro. Fonte: SAEED e colaboradores, 2010.

A feniltiouréia é relatada na literatura como inibidora de enzimas tirosinase, sendo esta uma enzima responsável pela oxidação de fenóis, a qual contém o cobre em sua estrutura. A tiouréia é um grupo utilizado em fármacos inibidores dessa enzima, porque o enxofre consegue doar elétrons livres ao cobre, no seu sítio ativo, fazendo dessa forma um bloqueio na ação enzimática. Alguns estudos SAR revelam que a tioureia sozinha não tem capacidade para tal inibição. São necessários alguns fatores adicionais tais como, interação com ligações do tipo π entre os anéis aromáticos da enzima e da feniltiouréia, substituintes hidrofóbicos na posição meta ou para, pois substituintes hidrofóbicos na posição orto não apresentam atividade (PILLAIYAR e colaboradores, 2017). A Figura 12 repesenta algumas feniltiouréias que apresentaram atividades antagonistas a tirosinase.

Figura 12 - Tiouréias antagonistas a enzimas tirosinase



Fonte: PILLAIYAR e colaboradores, 2017

1.2 Métodos de síntese descritos na literatura

Em relação a síntese das biariltiouréias e biariluréias, existem diferentes relatos na literatura. LU e colaboradores, (2014) produziram diversas biariluréias-sulfonamidas, com a finalidade de desenvolver compostos com capacidade antitumoral. Eles se basearam em reações entre cloreto 4-nitrobenzenosulfonil com aminas variadas, na presença de trietilamina. Optaram por usar uma hidrogenação catalítica a base de Pd/C, obtendo rendimentos variados entre 83 e 93%. O método proposto pelos autores pode ser visualizado no Esquema 1.

Esquema 1- Obtenção de biariluréias-sulfanoamidas



Fonte: Adaptado de LU e colaboradores, 2014.

Na primeira etapa houve a substituição do cloreto pelo ciclobutilamino. Seguida da conversão do grupo nitro em grupo amino, com uma hidrogenação catalisada por Pd/C. Para obter a uréia, na etapa iii), houve uma reação com o benzilisocianato.

Um outro procedimento de síntese de ariluréias e ariltiouréias foi proposto por BROWN e colaboradores, (2011). Estes autores acreditam que eles possam atuar como agentes contra a tuberculose. Assim, sintetizaram diversas ariltiouréias substituídas, como exemplo, tem-se o método mostrado no Esquema 2.

Esquema 2 - Sintese de ariltiouréia



Fonte: Adaptado de BROWN e colaboradores, 2011.
Esta reação foi realizada a baixas temperaturas, na qual o grupo amina reagiu com o grupo isotiocianato, produzindo tiouréia com rendimento de 31,92%. Os autores também sugeriram a síntese de ariluréias e ariltiouréias, conforme os Esquemas 3.

Esquema 3- Obtenção de ariluréia e ariltiouréia.



Fonte: Adaptado de BROWN e colaboradores, 2011.

As rotas de síntese das uréias e tiouréias propostas no Esquema 3 são iniciadas a partir da alquilação do 1-bromo-4-metil-pentano. O grupo nitro do intermediário obtido é reduzido a amina, e esta posteriormente reage com o trifosgênio (C₃Cl₆O₃) para obter uréia e com tiofosgênio (CCl₂S) para obter a tiouréia. O rendimento dos produtos foi em torno de 40%, o que foi considerado aceitável pelos autores.

Outros autores relatam síntese de ariluréias e ariltiouréias a partir do uso de isocianatos e de isotiocianatos, como BUHA e colaboradores (2012) descreve em seu artigo sobre estudos de substituintes do grupo quinazolina, atuando como agentes antimicrobiais. A síntese proposta por esses autores pode ser visualizada no Esquema 4.

Esquema 4- Obtenção da 1-aril-3-[4-((5-(piridin-3-a)-1,3,4-oxadiazol-2-il)sulfanil)quinazolin-6-il]uréia



Fonte: Adaptado de BUHA e colaboradores, 2012.

A síntese descrita por BUHA e colaboradores, 2012 envolve sete etapas. Além da etapa da obtenção da uréia, mostrada no Esquema 6, as outras etapas envolvem a obtenção do (3-Piridinil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol e color-6-nitroquinazolina, os quais são os materiais de partida para a obtenção da quinazolina substituída com o grupo uréia, no caso do uso de isocianato na terceira etapa, ou com o grupo tiouréia, se for obtida por meio do isotiocianato, na terceira etapa. Os produtos obtidos pelos autores, tiveram um rendimento em torno de 30 a 70%, os quais foram considerados bons pelos autores.

RAWLING e colaboradores (2012), relatam uma síntese se biarilureas sem o uso de isocianatos. Muitos dos trabalhos citados na literatura fazem uso desse reagente para a síntese, porém os autores narram que comumente utilizam fosgênios e seus derivados associados ao isocianato. A principal limitação acerca desses reagentes refere-se ao custo e elevada toxicidade, além de produzirem ariluréias com baixos rendimentos, devido à instabilidade do isocianato. Uma síntese alternativa fácil mencionada por eles envolve o uso do N,N-carbonildiimidazol (CDI), de mais fácil manipulação e boa reatividade, porém apresenta a desvantagem de possuir um elevado custo. Para utilizá-lo na síntese, primeiro reage-se com aminas produzindo o derivado N,N'-carbonildiimidazol. Este reage com aminas primárias ou secundárias, produzindo uréias tri- ou tetrasubstituídas, de acordo com o Esquema 5.

Esquema 5 - Obtenção de biariluréia através da n-fenil-1H-imidazol-carboxamida.



Fonte: Adaptado de RAWLING e colaboradores, 2012).

O uso do isocianato e do isotiocianato é o mais proposto entre os artigos relacionados a síntese de uréias e tiouréias substituídas por grupamentos arilas.Devido a isso, a síntese desses reagentes é bastante relatada na literatura. Entre essas descrições, uma que se destaca, é o método de obtenção de isotiocianatos de benzila (BITC) a partir de sementes de plantas e frutas, enfatizando assim um método verde para a obtenção dessas substâncias. A importância da obtenção de tais compostos está além do seu uso como precursor de tiouréias e sim, também,

pela sua capacidade em apresentar propriedades antitumorais, anti-helmínticas e de combate a alguns determinados tipos de micro-organismos. Os autores TIAN e colaboradores (2012) relataram o uso de derivados de isocianatos para a cura de mau hálito. Para isso, é possível extrair isocianatos a partir de sementes de vegetais do gênero *Brassica*. Esse tipo de espécie compreende plantas e vegetais que contêm vários grupos glucosinolatos, cerca de 100 membros, podendo assim produzir diferentes isotiocianatos voláteis, obtidos após a hidrólise enzimática, durante a maceração. Sementes de mostardas, por exemplo, fazem parte desta espécie. O óleo dessas sementes foi analisado pelosautores, e eles averiguaram que a constituição desse oléo é de basicamente 95% de isotiocianato de alila, conforme a Figura13. Assim como outras espécies de mostardas naturais e sintéticas possuem diferentes isotiocianatos, como de benzila, de etila, de propila, butila e 3-metiltiopropila, visualizados na Figura 13.

Figura 13 - Estruturas de isotiocianatos obtidos a partir de sementes de mostarda



Fonte: Adaptado de Tian e colaboradores, 2012.

WANG e colaboradores (2010), descrevem uma forma de obtençãodo BITC por meio de sementes de vegetais chineses do gênero *Brassica*, entre os quais, os autores escolheram a couve, o brócolis e o repolho para fazer a extração. Segundo eles, esses vegetais possuem um grupo específico de constituintes, tal como o glucosinolato, o qual possui grupamentos de tioglicose, oxima sulfonada, e cadeias laterais que podem variar entre aminoácidos de cadeia ramificada, triptofano e fenilalanina. Esse grupo, pode ser hidrolisado a BITC, devido a ação da enzima mirosinase, liberada na desintregação do vegetal. Tal efeito também pode ocorrer

devido a ação de bactérias intestinais. Para obter o BITC, os autores recorreram ao método descrito no Esquema 6.



Esquema 6 - Obtenção de BITC a partir de vegetais do gênero Brassica.

Fonte: Adaptado de WANG e colaboradores, 2010.

A massa de BITC obtida por esse método variou para cada vegetal. Para a couve, a massa obtida foi de 102, 84 mg/g, para o repolho 96,30 mg/g e para o brócolis foi 200,17 mg/g.

Assim como a gênero *Brassica*, na qual isotiocianatos são umas das substâncias possíveis de extrair, plantas do gênero *Capparidaceae* possuem vários tipos de princípios ativos contra algumas enfermidades, entre eles está o isotiocianato (ANWAR e colaboradores, 2016).

Da mesma forma dos gêneros relatados acima, frutas e plantas do gênero *Caricaceae* produzem isotiocianatos por meio de maceração. Este gênero possui em torno de 22 espécies, nativa de países tropicais e subtropicais, porém sendo a *Caricaceae papaya* a espécie de maior interesse econômico e mais amplamente consumida, conhecida popularmente como mamão papaia, mamãozinho, entre outros (LIMA e PIRANI, 2002). A espécie pode ser visualizada na Figura 14.

Figura 14 - Espécie Caricaceae papaya



Fonte: Extraído de 2017">http://www.quitandaonline.com.br/produto/frutas/mamao-papaya/45>2017.

Os autores AGUIAR e colaboradores (2011), desenvolveram um método para extrair BITC a partir de sementes de mamão papaia. É possível obter esse produto a partir das sementes desse fruto, devido a mesma propriedade que apresentam os vegetais do gênero *Brassica*. As sementes possuem o grupo glucosinolato de benzila, que sofre hidrólise enzimática, através da enzima mirosinase, representada por (i), produzindo BITC, conforme Esquema 7.

Esquema 7 - Obtenção do BITC a partir de sementes de mamão papaia



Fonte: Adaptado de AGUIAR e colaboradores, 2011.

O processo de obtenção do BITC a partir das sementes de mamão papaia, pode ser feito por hidrodestilação, como sugerem os autores AGUIAR e colaboradores, (2011) conforme é demonstrado no Esquema 8.



Esquema 8 - Extração do BITC a partir de sementes de mamão papaia por hidrodestilação

Fonte: Adaptado de AGUIAR e colaboradores, 2011.

Segundo AGUIAR e colaboradores (2011), o grau de pureza do BITC no hexano foi de 94%, valor fornecido por cromatografia gasosa.

O método de extração de isotiocianatos e BITC a partir de vegetais, sementes ou frutos é uma alternativa verde para a síntese de substratos. Permite, desta forma, o aproveitamento de rejeitos, como as sementes de mamão papaia, que geralmente são descartadas após o uso. Logo, as formas acima descritas, a partir da manipulação de produtos retirados da natureza, está em consonância com umdos princípios da Química Verde, o qual seria o uso de fonte renovável ou reciclável de matéria prima (LENARDÃO e colaboradores, 2003).

1.3 Reações de Acoplamento Cruzado

A partir da descoberta de reações de acoplamento cruzado, foi possível realizar a síntese de arcabouços moleculares que até então não erampossíveis ou cujas condições para tal eram drásticas, envolvendo várias etapas, reagentes e solventes tóxicos, com alto custo e com baixa seletividade. Os estudos realizados pelos pesquisadores Suzuki-Myaura, Heck, Sonogashira, entre outros, foram fundamentais para o entendimento acerca dos mecanismos envolvidos nos diferentes tipos de reações de acoplamento cruzado. Dessa forma a criação de arranjos moleculares complexos a partir de precursores mais simples, tem sido possível. De acordo com dados recentes na literatura, é possível verificar que esses tipos de reações têm sido destacados após a sua descoberta, apresentando utilizações crescentes, acompanhado do aumento de citações dessas em artigos, conforme ilustrado no Gráfico 1.



Gráfico 1 - Aproximação do número de artigos publicados por ano, segundo a base de dados Scopus.

Fonte: Scopus, 2018

Reações de acoplamento cruzado podem ser generalizadas pela junção de um nucleófilo e um eletrófilo, de acordo com o Esquema 9, usualmente catalisadas por metais das primeiras e segundas séries de transição (TEIXEIRA e colaboradores, 2007).

Esquema 9 - Generalização da reação de acoplamento cruzado.

$$R1-X + R2-M \xrightarrow{Fe,Ni,Pd,Cu} R1-R2$$

Fonte: TEIXEIRA e colaboradores, 2007.

No Esquema 9, R_1 -X atua como nucleófilo, e X pode ser um algum haleto. O reagente R_2 -M é o eletrófilo e pode ser um composto organometálico, por exemplo um organozinco ou organoestanho.

O mecanismo geral das reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio pode ser observado por meio do ciclo catalítico, representado no Esquema 10.

Esquema 10 - Ciclo catalítico geral de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.



Fonte: Adaptado de TEIXEIRA e colaboradores, 2007.

O mecanismo não foi totalmente elucidado, tendo em vista que variações podem ocorrer dependendo da espécie metálica precursora, porém sabe-se que existem três etapas em comum. A etapa I demonstrada no Equema 10, se refere a adição oxidativa, a espécie de Pd(0) torna-se covalentemente ligada aos grupos $R_1 e X^2$ (haleto). Em seguida, tem-se a etapa II denominada transmetalação, no qual há uma substituição do haleto pelo grupo R₂. O haleto substituído nesta etapa liga-se ao fragmento M, sendo eliminado do ciclo catalítico. Logo após ocorre uma isomerização, na qual o intermediário $PdR_1R_2L_2$ se converte no seu isômero *cis*, com o intuito de que ocorra a terceira etapa. Na etapa III, conhecida como eliminação redutiva, tem-se a obtenção do produto desejado: R_1 - R_2 . Nesta última etapa, o paládio é eliminado do produto, sendo regenerado ao seu estado de oxidação inicial, terminado o ciclo catalítico (FAUVARQUE e colaboradores, 1981). As espécies de paládio mais comuns nas reações de acoplamento cruzado, são complexos Pd (0) com fosfinas. Grande parte das evidências mecanísticas foi obtida com estudos de sistemas homogêneos envolvendo estes complexos. As fosfinas mais utilizadas sãotricicloexilfosfina (PCy₃), trifenilfosfina (PPh₃), tri(o-toluil)fosfina, 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf),bis(difenilfosfino)butano (dppp) e 2,2'-Bis-difenilfosfino-1,1'-binaftaleno (BINAP). Quanto mais básica e volumosa a fosfina utilizada, a etapa da adição oxidativa é facilitada, pois induzirão a uma alta densidade eletrônica no centro metálico, causada pela basicidade da fosfina. O efeito causado pelo aumento do volume da fosfina, forma intermediários (PdL₂ e PdL), facilitando também esta etapa, assim como a etapa de eliminação redutiva. As fosfinas são ótimas ligantes devido a sua capacidade de retrodoação, a qual tornaas eficientes σ -doadoras devido ao par de elétrons livres localizados no fósforo, além de atuarem também como sistema π -aceptor devido a presença de orbitais π^* vazios, como pode ser visualizado no diagrama simplificado da Figura 15 (NOBRE, 2008).



Figura 15 - Diagrama de O.M. ilustrando o efeito de retrodoação em fosfinas

Fonte: Adaptado de NOBRE, 2008.

As condições reacionais e reagentes utilizados para as reações propostas por Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira podem ser demonstradas no Esquema 11.

Esquema 11 - Reações de acoplameto cruzado de Sonogashira, Heck, Suzuki-Miyaura catalisadas por paládio.



Fonte: Batalha e colaboradores, 2014.

1.3.1 Reação de Suzuki-Miyaura

A reação de Suzuki-Miyaura pode ser realizada com organoboranos e haletos de arila, tradicionalmente. Essa reação é muito utilizada para a construção debiarilas e outros sistemas π -conjugados. Do ponto de vista mecanístico, o organoborano funciona como o nucleófilo, enquanto o haleto orgânico é o eletrófilo da reação. É uma das reações mais estudadas devido a simplicidade da sua execução e altos rendimentos. NUNES e MONTEIRO (2007) afirmam que essa reação tem uma grande importância industrial, pois a partir dela são sintetizados diversos produtos, como fármacos, novos materiais orgânicos e dispositivos ópticos. Eles alegam ainda que os reagentes derivados de ácidos ou ésteres borônicos utilizados na reação, apresentam muitas vantagens, tais como grande disponibilidade comercial, e certa estabilidade em condições de maior temperatura e meio aquoso.

Considerando o mecanismo aceito para a reação de Suzuki-Miyaura, a primeira etapa da reação, denominada adição oxidativa, ocorre através da adição do paládio, no estado de oxidação mais baixo, a ligação carbono-haleto no grupo arila, conforme o Esquema 12.

Esquema 12 - Adição oxidativa do paládio metálico ao haleto de arila.



Na adição oxidativa, assume-se que a água presente no meio como solvente se coordene a esfera do paládio, formando o intermediário tetracoordenado **45**. O tipo de halogênio utilizado como substituinte do grupo arila influencia na velocidade da reação. Verifica-se que a ordem de reatividade é Γ > Br \sim Cl \cdot . A sobreposição orbitalar entre os patomos carbono e iodo é menos efetiva, o que leva a uma diminuição da energia da ligação C_{sp2} - I.A formação do complexo organometálico contendo uma ligação C-X, no Esquema 12, pode ser analisada pela teoria de R.G. Pearson, que classifica as espécies como ácidos ou bases macios/duros (HUHEEYe colaboradores, 1993). Como a espécie de Pd (II) possui um raio iônico relativamente grande, pode-se assim defini-la como um ácido predominantemente macio. Se a reação for realizada com um iodo-benzeno como substrato, o ânion iodeto também tem apresenta um raio iônico relativamente alto, sendo definido como uma base macia. Segundo esta teoria, ácidos duros possuem maior afinidade com bases duras, assim como ácidos macios se unem a bases macias. Como os íons I⁻ e Pd (II) são considerados macios assume-se a formação do complexo representado no Esquema 12. No entanto, na presença de excesso de base, considera-se a coordenação de espécies OH⁻ à esfera do paládiono intermediário 45.

A segunda etapa, a qual envolve uma reação entre o intermediário 45 e o ácido fenilborônico, em meio básico, é apresentada no Esquema 13. O meio básico induz a formação de uma espécie de boro quaternário, implicando em aumento na nucleofilicidade do boro. Esse processo envolve a possível formação de um organoborato (WALLOW e NOVAK, 1994). Assim, ocorrerá uma metátese entre duas ligações covalentes que leva a formação de um borato e uma nova ligação C_{sp}^2 -Pd (intermediário 48). Esta etapa recebe o nome de transmetalação e também pode ser observada à luz da teoria de Pearson. Do ponto de vista cinético, um grupo doador de elétrons como substituinte pode influenciar na velocidade com que ocorre a reação. Este tipo de substituinte deixa o boro com uma carga parcial negativa facilitando o rompimento da ligação C_{sp}^2 -B entre os dois (HALL, 2005).

Esquema 13 - Etapa da transmetalação



Após a segunda etapa, existe uma isomerização do intermediário formado na transmetalação, para enfim, em uma terceira etapa, acontecer a eliminação redutiva (MIYAURA e SUZUKI, 1995). Nesse caso, o sítio metálico recebe um par de elétrons e, desse modo o paládio retorna ao estado de oxidação zero. O outro produto da eliminação envolve a formação de uma ligação carbono-carbono e, portanto, o produto biarilado, conforme o Esquema 14.





O ciclo catalítico da reaçãode Suzuki-Miyaura pode ser generalizado no Esquema 15.

Esquema 15 - Ciclo catalítico da reação de Suzuki-Miyaura.



Fonte: Teixeira e colaboradores (2007).

Uma rota de síntese de bifeniluréias, derivadas do fármaco Sorafenib, feitas a partir da reação de Suzuki, tendo como objetivo a síntese de novas fármacosou a potencialização do efeito do fármaco, foi relatada por AL-MASOUDI e colaboradores (2017). A estrutura molecular do Sorafenib, utilizado no combate ao câncer, é mostrada na Figura 16, ao lado é representado o derivado do Sorafenib utilizado pelos autores para a síntese das novas biariluréias.

Figura 16 - Fármaco Sorafenib e seu derivado



Fonte: Adaptado de AL-MASOUDI e colaboradores, 2017.

Esquema 16 - Síntese de novas bifeniluréias a partir do fármaco Sorafenib, via reação de Suzuki.



Fonte: Adaptado de AL-MASOUDI e colaboradores, 2017.

O Esquema 16 mostra a rota de síntese das bifeniuréias, a partir da criação do derivado do Sorafenib. A etapa i foi realizada com uso de diclorometano e trietilamina, com duração de duas horas, em temperatura ambiente. Posteriormente, na etapa ii, a uréia formada reagiu com o ácido fenil borônico substítuido, gerando a bifeniluréia. O catalisador utilizado para essa etapa foi o Pd(PPh₃)₄, com porcentagem molar a 3% com o meio básico, devido a adição de carbonato de potássio. A segunda etapa teve duração de 8 a 10 h, em temperaturas variando de 65 a 95 °C, com solvente dioxana. Os rendimentos obtidos pelos autores variaram entre 58 a 82%, dependendo do substituinte utilizado na anilina.

1.4. Nanocatálise

A nanotecnologia representa um grande avanço tecnológico e na ciência moderna, pois permite diferentes estruturas, com tamanhos distinguíveis. Ela tem elevada aplicação em áreas como química, biologia, física, ciência de materiais e medicina. Isso se deve ao fato do aumento da área superficial, que apresenta como consequência uma série de propriedades novas ao material. Como consequência dessas propriedades, catalisadores nanoestrutarados estão sendo cada vez mais estudados e explorados, principalmente na síntese de compostos orgânicos. O paládio tem sido um dos metais mais estudados com potencial nanocatalítico (COOKSON, 2012).

As reações de acoplamento cruzado são catalisadas, em sua maioria, por complexos de paládio com derivados de fosfina como ligantes, como mencionado. Estes complexos têm como objetivo estabilizar a forma reduzida de paládio, a qual representa o estado de oxidação cataliticamente ativo. Porém, estes ligantes apresentam alguns aspectos indesejáveis devido a toxidade do ligante, possuem um alto custo, podem ser prejudiciais ao ambiente e apresentam baixa solubilidade em meio aquoso. Assim sendo, várias propostas de síntese com a utilização de ligantes diferentes para o paládio ou outras alternativas de catálise vêm sendo realizadas (BATALHA e colaboradores, 2014).

Para resolver essa questão, é necessário o uso de complexos solúveis em meio aquoso ou uma abordagem envolvendo a ausência de ligantes. Como uma alternativa para este problema, surge a nanocatálise. Esta compreende a utilização de um catalisador, no qual as partículas apresentam tamanho de 1 a 100 nm. A abordagem está na fronteira em catálise homogênea e heterogênea, possibilitando dessa forma algumas vantagens, tais como. i) aumento da área superficial, promovendo uma maior reatividade; ii) modulação da densidade eletrônica dos sítios metálicos e consequente seletividade da reação de acordo com a presença de alguns aditivos simples; iii) possibilidade de reutilização do catalisador (SHA e KAUR, 2016).

Na ausência de aditivos/estabilizantes, NARAYANAN & EL-SAYED (2003) observaram uma aglomeração das nanopartículas em partículas maiores. Nestas condições partículas menoresmais ativas, podem se dissolver e reprecipitar em partículas maiores. Esse fenômeno é conhecido como amadurecimento de Ostwald, podendo levar a uma diminuição da atividade catalítica das nanopartículas. Após a adição de polivinilpirrolidona em excesso, houve uma melhora na atividade catalítica, indicando que a presença de estabilizantes é necessária para manter um bom número de espécies ativas em equilíbrio no meio.

Vários tipos de estabilizantes são estudados na estabilização de nanopartículas de paládio, pode-se dividí-los em dois grandes grupos: os ligantes e os surfactantes. Os ligantes são um dos métodos mais empregados na estabilização de nanopartículas de paládio. São formados por compostos orgânicos, que tipicamente contém um átomo com par de elétrons livre. Nesse caso, o átomo se liga ao metal, evitando dessa forma sua aglomeração. Entre ligantes utilizados como estabilizantes, os mais comuns são à base de enxofre, fósforo e

nitrogênio, tais como fosfinas e tióis. O uso de surfactantes também é grande na estabilização de nanopartículas. Surfactantes muito utilizados são os sais de tetra-N-alquilamônio contendo grupos volumosos. A estabilização é feita por interações eletroestáticas e estéricas, pois acredita-se na formação de múltiplas camadas adsorvidas na superfície das nanopartículas, evitando o fenômeno de amadurecimento de Ostwald. Além destes grupos, pode-se destacar o crescimento do uso isolado de polímeros e dendrímeros com estruturas pré-organizadas na estabilização de nanopartículas. O fenômeno é possível devido ao volume estérico dessa classe que evita a aglomeração das partículas. O PVP, poli(N-vinilpirrolidona), é um polímero muito utilizado na estabilização de nanoparticulas de paládio em reações de Suzuki (COOKSON, 2012). A Figura 17 representa diferentes formas de estabilização de nanopartículas.

Figura 17 - Representação de diferentes estabilizantes de nanopartículas de paládio



Fonte: Adaptado de Cookson, 2012.

DEY e colaboradores, (2008) ainda enfatizam que a nanocatálise proporciona um número maior de sítios ativos por unidade de área, quando comparado a mesma técnica de forma homogênea. Eles ainda promoveram a síntese de um acoplamento de Hiyama, em que utilizaram nanopartículas de paládio estabilizadas por dodecil-sulfato de sódio. Houve a reação entre arilsilanos e haletos de arilas, com o intuito de obter arilas assimétricas. A proposta do ciclo catalítico desenvolvido por eles está apresentada no Esquema 17.

Esquema 17 - Proposta de mecanismo da reação catalisada por nanopartículas de paládio em uma reação de Hiyama



Fonte: Adaptado de BATALHA e colaboradores, 2014.

O mecanismo apresentado no Esquema 17 foi sugerido pelos autores, no qual demonstra-se a catálise efetuada de forma heterogênea. As nanopartículas seriam o aglomerado de esferas representadas. A obtenção das nanopartículas foi feita no próprio meio reacional, no qual foi adicionado tetracloropaladato de sódio e o surfactante dodecil sulfato de sódio, junto com os reagentes. Os autores relatam um bom rendimento e alta pureza dos produtos obtidos.

1.5 Utilização de polióis como estabilizante

A possibilidade de fazer uma reação orgânica em meio aquoso é muito vantajosa em vários aspectos, um deles é devido a diminuição do custo da síntese, pois água é um solvente abundante, de alta disponibilidade. A outra vantagem está na inserção de um dos parâmetros da Química Verde, usado como alternativa na síntese, impedindo o uso de solventes que podem ser tóxicos ao meio ambiente e, contribuindo, desta forma, para o desenvolvimento de forma sustentável. WANG e colaboradores, (2016) desenvolveram um método de catálise usando nanopartículas metálicas em meio aquoso. Seu método foi feito a partir da síntese de dendrímeros anfifílicos volumosos, que atuam como ligantes fracos das nanopartículas, além de permitirem um deslocamento fácil de substratos para interagir com a superfície da nanopartícula metálica e ainda garantem uma boa estabilização da mesma. Seu estudo foi feito com a síntese do dendrímero tris (1,2,3-triazolil)-polietilenoglicol (tris-trz-PEG), estabilizando diversos metais transição na forma de cátions bivalentes, tais como ferro, cobre, paládio, níquel,

platina, prata, ouro e rutênio. Logo, seu estudo foi um comparativo da estabilização/redução destes metais, usando o dendrímero sintetizado por eles, e todas as reações foram feitas em meio aquoso. Todos os metais foram reduzidos e estabilizados na forma de nanopartículas, com esse sistema catalítico. Uma das reações modelo utilizadas para testar o sistema catalítico foi a reação de Suzuki, usando nanopartículas de paládio estabilizada com o tris-trz-PEG, em meio aquoso e etanol. A reação pode ser visualizada no Esquema 18.

Esquema 18 - Reação de Suzuki em meio aquoso, com nanopartículas de paládio estabilizadas com tirs-trz-PEG



Fonte: Adaptado de WANG e colaboradores, 2016.

A reação foi feita utilizando 10 ppm de paládio por mol de substrato, no qual as nanopartículas apresentavam tamanho médio de 1,5 nm, em torno de 80 °C, em um tempo aproximado de vinte e quatro horas, usando o fosfato de cálcio como estabilizante. Não houve aglomeração das nanopartículas no final da reação. Posteriormente, foi feito um estudo do reciclo do sistema catalítico para a mesma reação, com 0,1% de paládio, obtendo um rendimento de 87%. O sistema catalítico desenvolvido pelos autores permitiu a reação em meio aquoso com elevados rendimentos.

É inegável que sistemas catalíticos heterogêneos, envolvendo nanopartículas possuem uma vasta aplicação no meio industrial e no meio acadêmico, porém uma de suas desvantagens está nos rejeitos que podem ser gerados, prejudicando o meio ambiente e, dependendo do sistema, pode-se gerar um elevado custo na reação de síntese. Dentre esses problemas, surge uma solução com enfoque no uso de biomoléculas na estabilização de nanopartículas metálicas, já que são biodegradáveis, inócuas, possuem alta disponibilidade e custo reduzido. Das biomoléculas destaca-se o uso de glicídios, tais como os polissacarídeos, os quais são altamente estáveis e possuem vários grupos capazes de estabilizar íons, devido a efeitos quelantes, bem como pequenos aglomerados metálicos através de forças de curta distância (MOLNÁR e PAPP, 2014). Sistemas com monossacarídeos também são relatado na estabilização de nanopartículas metálicas em reações de acoplamento cruzado. Eles também podem se ligar as nanopartículas, evitando a sua aglomeração e permitindo a redução do metal. Os autores KYNE e CAMP (2017) relataram uma série de reações feitas a partir deste sistema. Uma delas é o uso de glicose na estabilização de nanopartículas de cobre, as quais catalisam a obtenção de fenol a partir de haleto de arila, mostrado no Esquema 19.

Esquema 19 - Síntese de fenol a partir de nanopartículas de cobre estabilizadas com glicose



X= Cl, Br, I

Fonte: Adaptado de KYNE e CAMP, 2017.

A reação foi feita com 5% de Cu(OAc)₂·H₂O, em DMSO e água, e 5% de glicose, em temperaturas de 120 °C. O tempo reacional variou entre 12 e 35 h dependendo do substituinte do haleto de arila. Os rendimentos variaram entre 30 e 95%.

Os autores XU e colaboradores, (2008) estudaram o efeito de diferentes concentrações de glicose e em diferenes níveis de pH, na estabilização de nanopartículas de paládio. A síntese das nanopartículas metálicas proposta pelos autores está representada no Esquema 20.

Esquema 20 - Preparação de nanopartículas de paládio usando glicose



Fonte: Adaptado de XU e colaboradores, 2008.

O precursor de paládio foi o sal tetracloropaladato de sódio (II), misturado com Dglicose em meio aquoso, seguido da adição de hidróxido de sódio. Os autores fizeram a caracterização deste sistema catalítico com diferentes técnicas. Uma delas foi a espectroscopia eletrônicade UV-Vis, pela qual mostraram a influencia do pH na estabilização/redução das nanopartículas de paládio, no qual o espectro obtido é mostrado na Figura 18.

Figura 18 - Espectro UV-Vis de nanopartículas de paládio estabilizadas com D-glicose em diferentes valores de pH



Fonte: XU e colaboradores, 2008.

Através dos espectros mostrados na Figura 18, é possível notar que o aumento do pH não influencia na estabilização das nanopartículas de paládio. A Figura de MET foi obtido para o sistema em pH 7, como é possível visualizar na Figura 19. Figura 19 - (a) Imagens de MET de nanopartículas de paládio estabilizadas em glicose. (b) Histograma mostrando o tamanho da distribuição de partículas



Fonte: XU e colaboradores, 2008.

O MET mostrou a presença de nanopartículas distribuídas uniformemente, com tamanhos em torno de 3,8 \pm 0,3 nm, evidenciando que o sistema catalítico utilizando glicose estabiliza e reduz nanopartículas de paládio com sucesso.

Existem algumas formas de estabilização/redução das nanopartículas de paládio estudadas por nosso grupo de pesquisa (MALTA, 2008; SENRA, 2012; SILVA, 2013), permitindo reações em meio aquoso. Uma delas consiste no uso de ciclodextrinas, a qual é uma macromolécula pertencente ao grupo dos glicídios, oriunda da degradação enzimática do amido. Sua estrutura é baseada em ligações glicosídicas α -1,4 de resíduos da D-glicopiranose, os quais unidos apresentam a forma deum toróide, conforme a Figura 20.

Figura 20 - (a) Estrutura da ciclodextrina (b) estrutura em 3D ciclodextrina



Fonte: Adaptado de ZHOU e RITTER, 2010.

SENRA e colaboradores, (2009) indicam o uso de redutores/estabilizantes supramoleculares, tendo como ótimos os resultados em relação a seletividade e eficácia da catálise. Como o uso de ciclodextrina foi favorável na redução e estabilização das nanopartículas de paládio (SENRA e colaboradores, 2012), é possível que seu derivado tenha a mesma função. Logo, esse estudo pretende utilizar amido como estabilizante e redutor das nanopartículas, caracterizar o sistema e verificar sua eficiência.

O amido é um glicídio de origem natural, oriundo de diferentes fontes de alimentos, tais como milho, batata, arroz, mandioca. Esse glicídio é formado por unidades de amilose e amilopectina, as quais são formadas por ligações glicosídicas entre monômeros de D-glicose do tipo α -1,4. Porém a amilose se apresenta de forma linear, enquanto a amilopectina se apresenta de forma ramificada, pois também pode formar ligações glicosídicas do tipo α -1,6 (ZHU, 2017), conforme Figura 21. A diferença estrutural do amido obtido de cada alimento se dá pela variação na porcentagem de amilose e amilopectina dependendo da sua fonte. O milho, por exemplo, apresenta em sua estrutura 75% de teor médio de amilopectina, enquanto a batata apresenta 78%. A alteração de diferentes teores de amilose e amilopectina em cada alimento, pode acarretar diferentes propriedades físico-químicas, como a solubilidade, resistência ao calor, cristalinidade, entre outros (ARIETA, 2014).



Figura 21 - Estrutura molecular do amido, com unidades de amilose e amilopectina

Legenda: (a) amilose e (b) amilopectina. Fonte: Adaptado de KIM e colaboradores, 2016.

A utilização do amido é variada em diversos setores industriais, tais como de alimentos, cosméticos, farmacêutico, entre outros. DEWAN e colaboradores, 2016 relataram o uso de amido como estabilizante de nanopartículas de paládio com êxito, porém ainda há a necessidade de estudos mais completos em relação a morfologia e tamanho das nanopartículas na presença de diferentes quantidades deste glicídio.

2- OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

O presente trabalho possui como objetivo a síntese eficiente, e em condições ambientalmente corretas, de novas tiouréias contendo cernes biarílicos como padrões estruturais. Ariltiouréias possuem destacada aplicação medicinal, especialmente no combate a neoplasias, doenças cardiovasculares, dentre outras. Considerando algumas relações estruturaatividade, há evidências de que a presença de conjugações π -extendidas, especificamente na forma de sistemas biarílicos e análogos, possa contribuir para novos modos de ação dos fármacos, assim como para o aumento da eficiência de sistemas já conhecidos. Entretanto, não há relatos de reações de Suzuki-Miyaura catalisadas por nanopartículas que envolvam a obtenção desubstratos já contendo os cernes tioureído/ureido. Geralmente, observa-se umaalta tendência de envenenamento dos sítiosmetálicos ativos através de ligações covalentes estáveis com os heteroátomos (especialmente no caso de tiouréias).

Desse modo, em função da possibilidade de envenenamento dos sítios catalíticos, o desenho sintético foi planejado para a formação da função tioureído na segunda etapa de síntese.

2.1 – Objetivos específicos

Dentre os objetivos específicos, propõe-se.

 Síntese e caracterização de nanopartículas de Pd(0), empregando amido como redutor dos íons metálicos e estabilizantes de baixo custo das nanopartículas em diferentes razões molares;

- Obtenção dos cernes π -extendidos através de reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre haletos de arila e ácidos/ ésteres arilborônicos catalisadas pelas nanopartículas supracitadas.

- Obtenção do isotiocianato de benzila (BITC) a partir da extração de sementes de mamão. O isotiocinato de benzila será o precursor sintético das novas tiouréias;

- Estudos de reciclo do(s) sistema(s) catalítico(s).

O Esquema 21 representa a ideia geral do trabalho.

Esquema 21 - Etapas envolvidas na obtenção de biariltiouréias



Fonte: O autor, 2018.

3- METODOLOGIA

3.1. Materiais e Métodos

Todos os reagentes foram obtidos comercialmente e adquiridos no grau P.A. O amido de milho e a fécula de batata utilizados (marcas Unilever e YOKI) foram obtidos em estabelecimentos comerciais de redes varejistas localizadas no Rio de Janeiro.

As medidas de espectroscopia no UV-visível foram realizadas em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2660 com duplo feixe. As medidas foram realizadas em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1,0 cmno intervalo entre 200 e 900 nm. As medidas de reflectância difusa foram realizadas através da mistura da amostra com BaSO₄ (padrão de reflectância). As análises foram realizadas no Instituto de Química da UFRJ.

Os espectros de FTIR foram obtidos em um espectrômetro Nicolet Magna-IR 760 com 16 acumulações e 4 cm⁻¹ de resolução na região de 4000-400 cm⁻¹. As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr na proporção 100:1 em massa entre sal e amostra. As amostras para análise de reflectância atenuada na região do infravermelho foram preparadas a partir da formação de um filme do hidrogel de amido ou Pd/amido sobre um suporte de vidro. As análises foram realizadas no Instituto de Química da UFRJ.

As análises de TG foram obtidas em um analisador SHIMADZU, modelo DTG-60, aquecendo-se entre 5-10 mg da amostra emcadinhos de alumina (amostras contendo paládio) ou alumínio (amido) até 550 °C, com velocidade de aquecimento de 5°C min⁻¹, sob fluxo de 10 mL min⁻¹ de argônio. As análises foram realizadas no Instituto de Química da UFRJ.

As análises de MEV-FEG foram adquiridas em um microscópio FEI Magellan 400 usando 20 kV, 100 pAe detecção de elétrons secundários e retroespalhados. A amostra foi preparada a partir da deposição da dispersão em um *grid* de cobre. As análises foram realizadas no Inmetro.

As medidas obtidas por meio da técnica analítica espectroscopia de fótoelétrons excitados por raio X (XPS) foram obtidas na UFRJ, realizadas pelo equipamento Thermo Scientific Escalab 250 Xi, contendo um ânodo monocristalino Al K(E= 14,866 eV) como fonte de excitação, uma pressão base na câmara de vácuo 9,0x10⁻¹⁰ mbar e fonte de arma de sangue íons Ar⁺, a fim de evitar o carregamento da superfície. Os espectros foram ajustados por uma combinação de funções gaussianas e lorentzianas.

Os difratogramas de raios X de pó foram obtidos com um difratômetro Rigaku, modelo Ultima IV, com gerador de raios X de alta frequência (3kW), tubo de raios X de Cu (λ =1,5418 Å), foco normal (2kW), goniômetro Universal Theta-2Theta com raio de 185 mm, fendas fixas e Filtro K β de Ni, com tensão de 40 kV e corrente de 20 mA. As amostras foram analisadas auto-suportadas em porta-amostras de vidro. Foram utilizadas as faixas de 5°< 2 θ < 80°, com passo de 0,05°. As análises foram realizadas no Instituto de Química da UFRJ.

3.2 - Síntese e caracterização dos catalisadores metálicos

Os catalisadores metálicos foram preparados em condições de refluxo pela mistura de 2 mL de uma solução aquosa de Na₂PdCl₄5 mmolar com o estabilizante/redutor amido, obtido comercialmente na forma de amido de milho, nas proporções em massa de 1% de paládio com 25 e 50 mg de amido. O aquecimento da mistura foi mantido por cerca de 1h, em um balão de 25 mL.

3.3- Obtenção e quantificação das biarilaminas

As aminas biariladas foram sintetizadas a partir das reações de Suzuki-Myaura. Em um procedimento modelo a um balão de 25 mL foram adicionados os reagentes ácido fenilborônico (1 mmol, 151,9 mg), 4-iodoanilina (1 mmol, 219,0 mg) e carbonato de potássio (2 mmols,276,4 mg). Como sistema solvente, foram utilizados água ou água/etanol (1.1, 3mL/5mL). Por fim, adicionou-se o sistema catalítico (descrito no item 4.2) e o balão foi mantido em refluxo, a uma temperatura de 70 a 80 °C, por um período de 1-48 h, demonstrado no Esquema 22.

Esquema 22 - Condições reacionais para a síntese das biarilaminas



Fonte: O autor, 2018.

Os produtos foram isolados por meio de extração líquido-líquido, usando um funil de separação, acetato de etila, diclorometano e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A

fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e submetida a evaporação a pressão reduzida. O rendimento dos produtos foi avaliado através da massa obtida após purificação cromatográfica ou por RMN¹H, de acordo com o cálculo abaixo.

I = valor da integral

P = número de hidrogênios correspondentes ao sinal

M.M = massa molar

$$A = M.M (I/P)$$
Rendimento do produto (%) = A_{produto} (x 100)
A_{produto} + A_{reagente}

Para o cálculo de A_{reagente}, o dupleto da 4-iodoanilina em 6,5 ppm foi considerado.

3.4 Extração do isotiocianato de benzila a partir de sementes de mamão

O processo de extração foi baseado em uma hidrodestilação das sementes frescas e previamente maceradas, de acordo com o método previamente descrito (AGUIAR e colaboradores, 2011). Foram utilizados 03 mamões papaia, que gerou em torno de 120 g de sementes. As sementes maceradas foram adicionadas a 500 mL de água, em um sistema para destilação. No balão coletor, era adicionado 50 mL de n-hexano, com o intuito de solubilizar as frações de isotiocianato de benzila (BITC) obtidas da destilação. A quantificação do BITC presente no extrato hexânico foi realizada através da determinação da massa obtida após evaporação rotatória. A análise do óleo de BITC obtido foi realizada por RMN¹H e comparada ao padrão do BITC comercial (Sigma-Aldrich).

3.5 Obtenção das biariltiouréias a partir de biarilaminas e BITC natural

Após a obtenção das biarilaminas, a próxima etapa envolveu a reação com o BITC de origem natural, com o objetivo de obtenção das tiouréias. Os dois reagentes foram adicionados em um balão de 25 mL, mantidos em agitação e refluxo por 24 h, com temperatura em torno de 60-70 °C, na proporção de 0,5 mmol de cada um, na presença de 5 mL de hexano, 3 mL de acetonitrila e 2 mL de metanol como sistema solvente. A reação pode ser visualizada no Esquema 23.

Esquema 23 - Obtenção de tiouréias biariladas



Fonte: O autor, 2018.

Posteriormente, para obter o produto resultante, o balão era colocado em rotaevaporador. Seu rendimento era calculado a partir da massa bruta coletada do balão e analisado por auxílio de RMN¹H.

3.6 Reciclo

Para verificar a capacidade do sistema catalítico Pd/amido ser reutilizado, foram feitos testes de reciclo. Para isso, foram feitas reações com a 4-bromoanilina ou 4-iodoanilina com o ácidofenilborânico, em meio de H₂O:EtOH, com a adição de carbonato de potássio. Os reagentes foram colocados em refluxo à 80 °C, com tempos variando entre 1 e 24 h. O sistema catalítico utilizado no reciclo foi o hidrogel de Pd/amido, preparado a partir da mistura da solução aquosa 5 mmolar de tetracloropaladato de sódio com 25 mg de amido comercial Maizena® aquecida por 1 h, à 80 °C e armazenada em congelador.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização do redutor/estabilizante das nanopartículas metálicas

Nosso estudo foi iniciado analisando a estrutura do redutor/estabilizante das nanopartículas. Definiu-se o amido de milho comercial Maizena® como matéria-prima de partida, visto que está disponível em diversos pontos comerciais, sendo um poliól de fácil obtenção. Porém, o amido pode ser obtido de diferentes fontes de alimentos. Com o intuito de verificar se a fonte do amido pode influenciar na redução/estabilização das nanopartículas de paládio, também utilizamos amido de batata, o qual é comercializado como fécula de batata e o amido solúvel P.A. Dependendo da fonte, a estrutura do amido pode ser diferenciada. Para isso, realizou-se análises de espectroscopia noInfravermelho, apresentados na Figura 22 para verificar possíveis diferenças estruturais, a partir dos grupamentos químicos. Os amidos utilizados para tal estudo foram portanto amido de milho comercial Maizena®, fécula de batata Yoki® e amido comercial P.A.

Na Figura 22, é possível verificar que não há diferença nas bandas espectrais nas estruturas do amido de milho, amido solúvel e amido de batata. Logo, pode-se deduzir que estes tipos de amido possuem estruturas moleculares similares. Na faixa de número de onda entre 1081 cm⁻¹ e 1162 cm⁻¹, podem ser observadas bandas correspondentes a vibração de estiramento C-O e vibração de estiramento C-O-C (anel glucosídico). Possíveis deformações angulares resultantes dos grupamentos C-O-H (álcool primário), presentes nos glicídios representados na projeção de Haworth, podem ser observadas na faixa de 1450-1250 cm⁻¹. A banda centrada em 2923 cm⁻¹ é característica de estiramento C_{sp}³-H. Em frequências maiores, na faixa de 3000 cm⁻¹ e 3700 cm⁻¹, pode-se visualizar a presença de bandas largas, devido a estiramentos das ligações O-H, característicos de polióis, bem como a possível água de hidratação presente nos compostos.

Figura 22 - Espectros no IV



Legenda: Amido de milho comercial Maizena® (preto), amido solúvel P.A. (azul) e fécula de batata Yoki® (vermelho).

Fonte: O autor, 2018.

Para investigar um possível ordenamento estrutural a longa distância nos diferentes amidos, foram realizadas análises de difração de raios X, os quais podem ser visualizados na Figura 23. Para essa análise, foram utilizados amido de milho Maizena®, amido de milho Yoki®, para verificar se outra marca comercial de amido difere em padrões cristalinos, amido solúvel P.A. e fécula de batata Yoki[®]. É possível observar a presença de picos duplos em torno 15° a 20° no amido de milho Yoki® e no amido de milho Maizena®, o que difere na fécula de batata Yoki® e no amido solúvel P.A. Em valores abaixo de 10º observa-se uma reflexão em torno de 5º na fécula de batata Yoki®, que não está presente nas outras fontes de amido. De modo preliminar, é possível inferir a existência de diferentes padrões de difração quando se comparam os amidos extraídos do milho e da batata, o que pode ser devido a polimorfismo, levando a possíveis energias de rede e graus de dispersão diferentes, o que pode acarretar em diferentes resultados catalíticos. Segundo LIMA e colaboradores (2012), a diferença no padrão estrutural dos amidos de diferentes fontes é devido a diferença de densidade dos empacotamentos dos grânulos de amido, ou a presença de água na estrutura, assim como também pode ser causado por diferentes proporções de amilopectina nas amostras, assim como seu comprimento, dependendo da fonte do amido.

Figura 23 - Difratogramas de raios X



Legenda:Amido P.A. (A), amido de milho comercial Maizena® (B), amido de milho Yoki® (C), e fécula de batata Yoki® (D).

Fonte: O autor, 2018.

4.2 – Síntese e caracterização das nanopartículas de paládio

As nanopartículas de paládio foram preparadas em condição ambiente e, posteriormente, em aquecimento, no qual empregou-se diferentes proporções mássicas de amido, utilizado como único aditivo. O intuito foi de comparar a formação de nanopartículas estabilizadas por amido em diferentes condições de temperatura, e desta forma, evidenciar a influência da temperatura na velocidade de redução das espécies de Pd(II). A equação para o processo redox de formação das nanopartículas de Pd(0), envolvendo um poliol genérico, pode ser representada abaixo.

$$2[PdCl_4]^{2-}_{(aq.)} + RCH(OH)CH_{3(aq.)} + 2H_2O_{(1)} \rightarrow 2Pd_{(s)} + RCOCH_{3(aq.)} + 2H_3O^+_{(aq.)} + 8Cl^-_{(aq.)}(1)$$

Inicialmente foi feita uma inspeção visual (considerando um aspecto qualitativo) para verificar a redução do paládio. Primeiramente, foi observado uma mudança na coloração da solução com Na₂PdCl₄ com 25 mg de amido (Figura 24).

Figura 24 - Solução aquosa de Na₂PdCl₄ com 25 mg de amido antes (a esquerda) e após aquecimento de 1 h





Fonte: O autor, 2018.

A diferença na coloração da dispersão sugere a redução das espécies de Pd(II) a Pd(0). Houve uma mudança na cor amarelada, característica de soluções aquosas de Pd(II), para a formação de uma cor marrom, podendo inferir que houve redução dos íons metálicos em alguma proporção.

Outra análise qualitativa realizada foi baseada no espalhamento da luz, denominada efeito Tyndall. Foi colocado um feixe de luz, oriundo de um laser, direcionado para o frasco contendo a solução aquecida desejada e foi observado o comportamento da luz ao passar por este frasco. Houve espalhamento da luz, confirmando a existência de uma dispersão coloidal e, portanto, a possível presença de nanopartículas de paládio no meio.

Posteriormente, com o propósito de avaliar as mudanças espectrais ocorridas após a adição do redutor/estabilizante na solução de 5 mmolar de tetracloropaladato de sódio, foram realizadas análises preliminares empregando-se a espectroscopia no UV-visível, para auxiliar na caracterização inicial das nanopartículas de paládio. Para a análise foram utilizadas soluções 5 mM de Na₂PdCl₄ com 10 mg, 25 mg e 50 mg de amido.

Os espectros contendo essas diferentes proporções mássicas das dispersões depois do aquecimento à 8 ° C, pode ser visualizado na Figura 25.

Figura 25 - Espectros no UV-Vis das soluções aquosas de Na₂PdCl₄ na presença de diferentes proporções em massa de amido após aquecimento



Legenda: Solução aquosa de Na₂PdCl₄ (verde), solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 10 mg de amido (preto), solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 25 mg de amido (vermelho), solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 50 mg de amido (azul). Fonte: O autor, 2018.

Analisando o espectro da solução de Na₂PdCl₄ (em verde) na Figura 25, é possível verificar a presença de bandas características de íons Pd²⁺, independente da proporção molar de amido aplicada. A banda na região entre de 400 - 450 nm pode ser atribuída a transições d-d do metal, devido a formação de aquo complexos do tipo $[PdCl_n(H_2O)_{4-n}]^{2-n}$ (n = 0 - 4) de paládio, o qual confere uma coloração amarela a solução (ELDING e OLSON, 1978). As absorções mais intensas na faixa 250 - 320 nm referem-se às possíveis transições de transferência de carga, do ligante para o metal (TCLM) na espécie [PdCl4]²⁻. Este processo ocorre, principalmente, devido a fatores como. i) a baixa energia dos orbitais vazios que possuem maior carátermetálico. ii) a alta energia dos 5 orbitais preenchidos dos ligantes (íons Cl⁻). Como resultado, há uma transferência do par de elétrons do ligante para o metal, de acordo com as regras de seleção. Esse fenômeno resulta na absorção de energia de comprimento de onda na região do ultravioleta, causando uma banda de alta intensidade, comparada com as bandas de transição d-d. No caso das últimas, as bandas são de menor intensidade no espectro devido as regras de seleção que caracterizam-nas como transições parcialmente proibidas (HUHEEYe colaboradores, 1993). O diagrama de orbitais moleculares da espécie [PdCl₄]²⁻ ilustrando o processo pode ser visualizado na Figura 26.

Figura 26 - Diagrama de orbitais moleculares do complexo [PdCl₄]²-ilustrando a possível transição de TCLM



A presença de um redutor no meio, nos instantes iniciais, provoca diferentes efeitos nas bandas especificadas, comopode ser verificado na Figura 25. Em relação ao efeito das diferentes proporções mássicas, é perceptível uma pequena diminuição na intensidade da banda de transição d-d com 10 e 25 mg de amido. No entanto, a diminuição na absorvância foi mais intensa com 50 mg de amido, evidenciado uma redução mais pronunciada das espécies de Pd(II) presentes no meio. O mesmo efeito é observado para a banda de transferência de carga.

Na Figura 27, encontram-se os espectros obtidos para a dispersão usando 25 mg e 50 mg de amido recém misturados, sem aquecimento. Adicionalmente, são visualizadas mínimas absorções de bandas de transições d-d no espectro, o que comprova a redução das espécies de Pd(II) no meio antes e após aquecimento.

Figura 27 - Espectros no UV-Vis das soluções aquosas de Na₂PdCl₄ com as maiores proporções de Pd/amido sem aquecimento



Legenda:Solução aquosa de Na₂PdCl₄ (preto),solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 25 mg de amido (vermelho), solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 50 mg de amido (azul). Fonte: O autor, 2018.

A caracterização da solução de Na₂PdCl₄ 5 mM com 50 mg de amido por espectroscopia no UV-Vis também foi realizada para avaliar a influência do pH e da temperatura na redução do paládio com o amido. A Figura 28 mostra o espectro de UV-vis para temperaturas de 40 °C, 60 °C e 80 °C, após aquecimento de uma hora. A absorvância diminui em altas temperaturas, evidenciando que a redução do paládio se processa melhor em temperaturas mais altas.

Figura 28 - Espectros no UV-Vis das soluções aquosas de Na₂PdCl₄ com 25 mg de amido em diferentes temperaturas



Legenda: Solução aquosa de Na₂PdCl₄ (verde), solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 25 mg de amido, aquecido a 40 °C (vermelho), solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 25 mg de amido, aquecido a 60 °C (preto), solução aquosa de Na₂PdCl₄ + 25 mg de amido, aquecido a 80 °C (azul).

Fonte: O autor, 2018.
Figura 29 - Espectros no UV-Vis das soluçõesaquosasde Na₂PdCl₄ 5 mmolar com 25 mg de amido em diferentes valores de pH.



Legenda:Sem controle de pH (preto), com pH igul a 8,0 (azul), com pH igual a 10,0 (vermelho). Fonte: O autor, 2018.

A Figura 29 mostra espectros UV-vis para solução aquosa 5 mmolar de Na₂PdCl₄ com 25 mg de amido com pH 8 e pH 10, depois de aquecimento por uma hora, a 80 °C. Segundo o espectro, quanto mais básico o meio estiver, melhor é a eficiência da redução do paládio. Logo, a reação pode ter melhor eficiência catalítica em meio básico.

Após um aquecimento de 1 h, ao manter no congelador uma solução de tetracloropaladato de sódio (II) com amido por 24 h, verificou-se que a dispersão formou um hidrogel. A Figura 30 mostra o hidrogel formado. A capacidade de se transformar em géis proporcionada pelo amido é possível quando o composto é aquecido na presença de água, uma vez que pode haver um rompimento parcial das ligações de hidrogênio presentes na estrutura de amido. Devido a entrada de água na estrutura, a sua viscosidade aumenta, formando o hidrogel (LOBO E SILVA, 2003). A temperatura de rompimento parcial das interações entre as cadeias depende da fonte alimentar do amido. A Tabela 1 indica quais temperaturas são necessárias para o processo no amido. Posteriormente, ao resfriar o gel, é feita a gelificação, em que há um aumento da viscosidade e da rigidez do gel, devido a uma formação de rede tridimensional pelas porções de amilose (ARIETA, 2014).

Figura 30 - Hidrogel formado a partir da solução de tetracloropaladato de sódio e amido após aquecimento



Tabela 1 - Temperaturas necessárias para o processo de gelatinização do amido de diferentes fontes

Fonte	Temperatura de gelatinização (°C)
Milho	62 - 72
Batata	56 - 66
Mandioca	58 - 70

Fonte: ARIETA, 2014.

Com o intuito de avaliar a atividade catalítica do hidrogel posteriormente, foram realizadas algumas análises para a caracterização do mesmo. Para a formação do hidrogel em todos os casos, o amido utilizado foi o amido de milho Maizena®. O processo envolveu o aquecimento com 2 mL de solução aquosa de tetracloropaladato de sódio, a 70 °C, por um intervalo de 1h, e posterior resfriamento em congelador por um intervalo de 24 h.

Para verificar a presença de possíveis nanopartículas de paládio no hidrogel, inicialmente foram obtidas fotomicrografias por meio de microscopia eletrônica de varredura com emissão por gradiente de campo (MEV-FEG). Pelas Figuras 31 e 32 foi possível verificar a presença de nanopartículas aproximadamente esféricas, dispersas sobre o material. O histograma apresentado na Figura 33 indica a predominância de nanopartículas na faixa de 10,3 \pm 1,5 nm.

Figura 31 - Fotomicrografia de microscopia eletrônica de varredura com emissão por gradiente de campo com magnificação de 300.000 X do hidrogel de Pd/amido



Fonte: O autor, 2018.

Figura 32 - Fotomicrografia de microscopia eletrônica de varredura com emissão por gradiente de campo com magnificação de 80.000 X do hidrogel de Pd/amido



Fonte: O autor, 2018.





Fonte: O autor, 2018.

Com o intuito de verificar a eficiência na redução de espécies e Pd (II) a paládio metálico, análises de espectroscopia de fotoelétrons emitidos por raios X (XPS) do hidrogel Pd/amido foram obtidas. Essa técnica permite o estudo da superfície do material, após a incidência de raios X sobre a sua superfície, fazendo com que haja a ejeção dos elétrons excitados de subníveis mais internos. Esses elétrons apresentam energias cinéticas características, indicando a composição elementar, assim como o estado de oxidação da amostra analisada (HIEMENZ & RAJAGOPALAN, 1997).

Figura 34 - Espectro de XPS obtido do hidrogel



Fonte: O autor, 2018.

O espectro de XPS na Figura 34 assim como os dados obtidos na análise de XPS indicados na Tabela 2, mostram que a maior proporção de paládio contida no hidrogel está na forma de óxido de paládio não-estequiométrico (PdO_X), em torno de 51,91%. Essa informação aponta que existe uma proporção de paládio metálico e paládio (II). Na análise, do mesmo modo também se verifica a presença de paládio associado a óxido (24,32%) e a cloreto (23,76%). Esse resultado indica que pode haver a presença de paládio metálico na amostra de hidrogel, porém a proporção de paládio (II) é maior. Isto provavelmente se deve ao processo de preparo da amostra para análise no XPS. O gel foi parcialmente seco sobre estufa a 120°C, o que pode ter levado a oxidação parcial da amostra.

Espécie de Pd	Pico BE	FWHM eV	Área (P) CPS.eV	% atomica
PdOx x<1	335,83	1,402	1185,11	51,91
	341,05	1,403	820,08	0
PdO	336,88	1,405	555,18	24,32
	342,13	1,405	384,17	0
PdClx	337,98	1,411	542,3	23,76
	343,28	1,411	375,26	0

Tabela 2 - Relação de porcentagem atômica e energia de ligação das espécies de paládio obtidos por XPS na amostra de hidrogel

Fonte: O autor, 2018.

Com o intuito de confirmar a presença de paládio metálico no hidrogel, foram obtidos espectros de reflectância difusa no UV-vis do hidrogel Pd/amido. Para comparar, também foi adquirido espectro de paládio "black", na qual o paládio forma precipitados, que se encontram no estado de oxidação zero, assim como de tetracloropaladato de sódio misturado a amido, em que o paládio presente tem o estado de oxidação 2, o qual é o precursor de paládio para formar o hidrogel Pd/amido. Os espectros podem ser visualizados na Figura 35. No espectro é possível verificar que em comprimentos de onda na faixa de 200 a 300 nm, tanto o hidrogel de Pd/amido como a mistura de tetracloropaladato de sódio e amido, apresentaram absorvâncias relativas a transições de transferências de carga ligante-metal. Esse resultado evidencia a possível presença de paládio (II) na amostra do hidrogel. No entanto, ao comparar o espectro do hidrogel Pd/amido com o espectro do paládio "black", é possível notar que ambos apresentam absorção em torno de 700 nm. Isso pode demonstrar a presença de paládio elementar no hidrogel, pois é possível notar a semelhança com o espectro de paládio "black". Comparando-se os resultados obtidos a partir da análise de XPS com aqueles obtidos por reflectância difusa, pode-se deduzir a presença de paládio elementar e paládio (II) no hidrogel Pd/amido.

Figura 35 - Espectros de reflectância difusa no UV-vis



Legenda: amostras de paládio "black" (A), hidrogel Pd/amido (B) e de tetracloropaladato de sódio misturado ao amido (C).

Fonte: O autor, 2018.

A presença do paládio elementar no hidrogel de Pd/amido ocorre pela oxidação de grupos funcionais presentes na estrutura do amido, como mostrado na equação química (1). Como pode ser verificado ocorre o aparecimento de uma carbonila para cada grupo hidroxila oxidado. Desta forma procedeu-se a busca de um sinal relativo a presença de carbonila utilizando a técnica de reflectância atenuada no infravermelho. Para efeito de comparação, também foi feita essa mesma análise para o hidrogel de amido, com a ausência de paládio no gel. Os espectros obtidos podem ser visualizados na Figura 36.

Figura 36 - Espectro de reflectância atenuada



Legenda: Hidrogel de amido (preto) e do hidrogel de Pd/amido (vermelho). Fonte: O autor, 2018.

No espectro de refectância atenuada, é possível verificar que não há diferença significativa entre os espectros relativos ao hidrogel de amido e hidrogel de Pd/amido. Logo, mesmo com a presença do paládio elementar não foi possível verificar modificações químicas na estrutura do amido, como o aparecimento de banda relativa ao estiramento C=O por volta de 1700 cm⁻¹. Na faixa de número de onda 3000 a 3700 cm⁻¹ é possível verificar a presença de bandas largas relativas a vibrações de estiramento provenientes de ligações O-H presentes na estrutura molecular do amido. Em 2923 cm⁻¹ nota-se a presença de uma banda característica de estiramento da ligação C_{sp}^3 -H. Entre 1450-1250 cm⁻¹ verifica-se a presença de bandas relativas a possíveis deformações angulares das ligações C-O-H de álcool primário, contidas em glícidios representados na projeção de Haworth. Assim como em intervalos de onda entre 1081 e 1162 cm⁻¹ observa-se a presença de vibrações características a vibrações de estiramentos C-O e C-O-C presentes no anel glucosídico. É possível inferir que quando o amido passa a se ordenar na forma de hidrogel, não existem diferenças do seu espectro de infravermelho obtido na Figura 22, na qual apresenta o espectro do amido de milho Maizena® e na Figura 36 em que se encontra o espectro do hidrogel obtido por esse amido. Logo, no processo de gelatização do amido não há diferença nas ligações químicas presente no amido e no seu respectivo gel.

Para avaliar a estabilidade térmica do hidrogel Pd/amido foram realizadas análises termogravimétricas do hidrogel de Pd/amido e hidrogel amido (Figura 37). Para o hidrogel de Pd/amido é possível verificar três perdas de massa. Uma das perdas significativas de massa

ocorre em torno de 120 °C que deve ser proveniente de perda de água, por evaporação. E as outras perdas ocorrem em 200 °C e 400 ° C, sendo esta acarretada provavelmente pela decomposição da matéria orgânica presente no meio. A massa residual persistente em temperatura acima de 500 °C deve ser proveniente do paládio metálico restante do meio. A partir dessa análise, é possível observar que a quantidade mássica de paládio presente no hidrogel é baixa, dessa forma o hidrogel é formado em sua maior parte de água e estrutura orgânica. A perda de massa do hidrogel de amido ocorre diferentemente da visualizada para o hidrogel de Pd/amido. É possível verificar a perda de água em torno de 120 °C, e as outras perdas acima de 300 °C devido a degradação da matéria orgânica. Em temperaturas acima de 500 °C a porcentagem em massa do hidrogel de amido chega a 0 %, confirmando a pequena proporção em massa presente na amostra de hidrogel Pd/amido. Nesta análise, é possível verificar que a presença do paládio no hidrogel caracterizou perfis diferentes de perda de massa, mostrando que o paládio pode causar diferença no padrão estrutural do gel.

Figura 37 - Perfil de perda de massa para o hidrogel Pd/amido (linha sólida) e hidrogel amido (linha tracejada)



Fonte: O autor, 2018.

A Figura 38 exibe ilustrações do gel sem aquecimento e com aquecimento a 80 °C e a 100 °C. Nas imagens é possível observar que o gel mantém sua estrutura viscosa com aquecimento a 80 °C, mas com a perda de um líquido amarelo, provavelmente formado pela

solução de tetracloropaladato de sódio, que é o precursor de paládio para formar o hidrogel Pd/amido. A 100 °C ele perde suas características de gel, perdendo dessa forma suas propriedades.

Figura 38 - Hidrogel Pd/amido



Legenda: (a) Antes do aquecimento. (b) Aquecimento a 80 °C. (c) Aquecimento a 100 °C.

Fonte: O autor, 2018.

Para verificar se o paládio presente no hidrogel pode mudar o padrão estrutural do amido, realizaram-se análises de DRX do hidrogel de Pd/amido e do hidrogel de amido, cujos difratogramas podem ser visualizados na Figura 39.É possível observar nos difratogramas que ambas amostras apresentam-se com a presença de arcos amorfos, sem a presença de picos, o que caracteriza um padrão amorfo, com baixa ordem estrutural a longa distância. Logo, a presença do paládio na amostra, não evidenciouuma possível mudança do perfil amorfo do amido gel. Em comparação com os difratogramas dos diferentes tipos de amidos mostrado na Figura 23, é possível observar diferenças de perfis entre o amido de milho Maizena® e o hidrogel de amido. Conclui-se dessa forma, que após aquecimento e posterior resfriamento, o amido de milho Maizena®, apresenta uma perda de cristalinidade, se caracterizando por uma estrutura com padrão amorfo.

Figura 39 - Difratograma de raio X das amostras de hidrogel do amido (preto) e hidrogel de Pd/amido (verde)



Fonte: O autor, 2018.

4.3. Atividade catalítica: estudo modelo da reação de Suzuki-Miyaura

4.3.1 Efeito da proporção e da fonte de amido

Foram utilizadas diferentes proporções de amido e fontes de amido para reduzir as espécies de Pd(II) e estabilizar as nanopartículas de Pd(0), com o intuito de verificar a influência na estabilização/redução. Os testes foram realizadoscom o estudo da reação modelo envolvendo o ácido fenilborônico e a 4-iodoanilina, por vinte e quatro horas, com 1 mol % de paládio, conforme pode ser visualizado no Esquema 22.

Esquema 22 - Obtenção da 4-aminobifenila



Fonte: O autor, 2018.

Entrada	Estabilizante/Redutor	Massa	Pd (mol %)	Rendimento do
		do		produto68 (%) ⁽¹⁾
		amido		
		(mg)		
1(2)	Amido de milho comercial	25	1	89
	Maizena®			
2	Amido de milho comercial	25	1	83
	Maizena®			
3	Amido de milho comercial	12,5	1	93
	Maizena®			
4	Amido de milho comercial	5	1	93
	Maizena®			
5	Amido de milho Yoki®	25	1	80
6	Amido solúvel P.A.	25	1	80
7	Amido de milho recém aberto	25	1	98
	Maizena®			
8	Fécula de batata Yoki®	25	1	96
9	Ausente	-	1	93

Tabela 3 - Efeito de diferentes proporções e tipos de amido comercial no sistema catalítico

(1) Rendimento calculado a partir do espectro deRMN¹H.

(2) Adição do catalisador in situ.

Fonte: O autor, 2018.

Em todos os casos, verificou-se a formação do produto 68 em bons/ ótimos rendimentos. Α análise do RMN $^{1}\mathrm{H}$ entrada 7 espectro bruto de para a (Figura 46), indica a presença de dupletos em 6,8 ppm. As conversões foram obtidas tendo como base o dupleto em 6,8 ppm (H_{2,2}, da bifenilamina) e o dupleto em 6,5 ppm (H_{2,2}, da 4iodoanilina).

Nos testes mostrados na Tabela 3, é possível constatar que a diferença na proporção amido/Pd afeta, ligeiramente, os rendimentos. Em pequenas proporções de amido comercial, há formação de produtos de forma mais efetiva. Nas entradas 2, 3 e 4, as nanopartículas foram preparadas por uma hora antes, enquanto na entrada 1 as nanopartículas foram preparadas *in situ*. A ideia foi verificar se o preparo das nanopartículas antes da reação influenciava também na formação de produto. Comparando as entradas 1 e 2, pode-se inferir que a reação modelo possui pequena dependência com o método de preparo do catalisador. Adicionalmente, testou-

se amidos comerciais de diferentes fabricantes para verificar se havia influencia na catálise. Os resultados estão descritos nas entradas 5, 6, 7 e 8, na Tabela 3. O uso de diferentes tipos de amidos redutores foi eficiente na conversão dos produtos. Os rendimentos obtidos foram altos, porém com algumas diferenças entre os estabilizantes/redutores utilizados. A utilização do amido de milho recém-aberto (Tabela 3, entrada 7) mostrou uma eficiência ligeiramente superior na catálise, talvez pela ausência de sub-produtos de degradação oriundos de microorganismos. O amido de batata, vendido comercialmente como fécula, também apresentou bom resultado, sugerindo que a utilização de amido de fonte vegetal diferente, não interfere na eficácia catalítica. Em geral, é possível concluir uma pequena influência catalítica quanto a origem/ marca do amido. A utilização de distintos ingredientes e conservantes utilizados pela indústria que as produz pode de alguma forma inibir ou potencializar o efeito catalítico, influenciando no rendimento dos produtos. A diferença nos rendimentos, dependendo do amido utilizado, pode indicar uma relação direta com os diferentes tipos de padrões cristalinos apresentados por estes amidos. Como mostrado anteriormente nas análises de difração de raios X (Figura 23), a diferença estrutural apresentada pelos diferentes amidos sugere que padrões cristalinos diferentes podem fornecer resultados catalíticos diferentes. Por outro lado, a ausência de amido também forneceu um bom rendimento de produto, o que levou a testes com outros reagentes para visualizar, em outras condições, o efeito do amido.

4.3.2. Efeito de glicídios alternativos

A formação de nanopartículas de paládio com o uso de ciclodextrinas foi explorada previamente pelo grupo (MALTA, 2008; SENRA, 2012; SILVA, 2013) e, diante dos resultados preliminares obtidos nesse trabalho, o amido também demonstrou contribuir para a formação das nanopartículas, apesar de diferenças quanto a distribuição de tamanhos. Devido a isso, empregou-se outros tipos de polióis a fim de avaliar a formação de dispersões metálicas e verificar o efeito na catálise. Os glicídios utilizados para comparação foram a glicose, lactose e galactose, contidos na Figura 40. A Tabela 4contêm os rendimentos observados a partir da formação do produto 68.





Legenda: (70) Glicose. (71) Galactose. (72) Lactose. Fonte: O autor, 2018.

Esquema 22 - Obtenção da 4-aminobifenila



Fonte: O autor, 2018.

T 1 1 4	TT 1	1.0	1' / 1'	. 1 .1.	~ 1		1 1	1/1
Tabala /I		ditorontoc	alleidige ng	Actabil1700	no dae	nononartici		naladia
1 a D C a + -		UNCLEMEN	YIK KINDS HA	ESTADUCAC	autias	панованка	HAS UE	טמומנווט
1 40 0 14 1	000 40	GILCICITCOD		UDUGUIIID	ao aab .	manopartie		D'alacto
			0	5		1		1

Entrada	Redutor/Estabilizante	Massa de	Pd (mol %)	Rendimento do
		glicídio (mg)		produto 68 (%) ⁽¹⁾
1	Glicose	25	1	95
2	Galactose	25	1	55
3	Lactose	25	1	84

(1) Rendimento calculado a partir do espectro deRMN¹H.

Fonte: O autor, 2018.

Após aquecer a solução de tetracloropaladato de sódio (II) com cada glicídio indicado na Tabela 4 por um período de vinte e quatro horas, foram obtidas imagens dos sistemas catalíticos a fim de comparação.



Figura 41 - Solução de Na₂PdCl₄ em aquecimento com glicídios após 4 h

Legenda:(a) Amido de milho comercial Maizena®.(b) Galactose. (c) Glicose. (d) Lactose. Fonte: O autor, 2018.

A Figura 41 representa como cada glicídio utilizado atua como estabilizante, proporcionando desta forma uma análise qualitativa da ação dos glicídios. Pelas imagens é possível visualizar que o amido de milho contribuiu bastante para a dispersão das nanopartículas e estabilização, além da formação de pouco precipitado. Por outro lado, os outros glicídios demonstraram menor poder redutor, devido a permanência da coloração amarelada, característica da presença de espécies de paládio (II) no meio. Pode-se destacar, entretanto, que a galactose parece ser mais efetiva na redução de Pd(II), quando comparada a glicose e a lactose, devido a presença de aglomerados escuros típicos da presença de paládio metálico. Em relação aos rendimentos observados para a bifenilamina, a glicose e o amido comercial permitiram maiores rendimentos, enquanto o uso da lactose não se mostrou tão eficiente. A galactose, no entanto, mostrou o pior rendimento, indicando que houve a possível formação de Pd(0) *black*. O espectro de RMN ¹H do sistema com glicose encontra-se na Figura 54, indicando a alta conversão ao produto 68.

4.3.3. Efeito da redução da porcentagem Pd

Para avaliação do número de *turnover* do sistema catalítico, foram feitos testes com menores proporções de paládio, utilizando a mesma reação modelo, a fim de verificar a eficiência catalítica. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Esquema 22 - Obtenção da 4-aminobifenila



Fonte: O autor, 2018.

Entrada	Estabilizante/redutor	Massa de amido (mg)	Pd (%)	Rendimento do produto68(%) ⁽¹⁾
1	Amido de milho comercial Maizena®	25	1	89
2	Amido de milho comercial Maizena®	25	0,5	93
3	Amido de milho comercial Maizena®	25	0,25	70
4	Amido de milho comercial Maizena®	25	0,1	68

(1) Rendimento calculado a partir do espectro deRMN¹H. Fonta: O autor 2018

Fonte: O autor, 2018.

Os dados da Tabela 5 evidenciam quea diminuição da proporção de paládio para 0,5 mol% se mostrou ainda eficiente na conversão ao produto. A redução do % Pd para 0,25 e 0,1 mol%, porém, permitiu rendimentos moderados (entradas 3 e 4). Assumindo que todos os sítios metálicos são disponíveis e ativos, os números de *turnover* foram de 186 – 680.

4.3.4. Efeito do haleto de arila

Como já esperado, a 4-iodoanilina apresentou uma ótima reatividade, independente do substituinte no ácido fenilborônico. Entretanto, para fins de avaliação, utilizou-sedois haletos

menos reativosconforme indicado no Esquema 24. Nesse caso, o tempo também foi considerado, o que permitiu uma estimativa da frequência de *turnover*. As condições catalíticas utilizadas na reação foram as descritas na Tabela 5, entrada 2 (25 mg amido de milho comercial Maizena®) e 0,5 mol% Pd(II), porém com tempo de 2 h.

Esquema 24 - Obtenção da 4-aminobifenilaa partir da 4-bromoanilina e 4-cloroanilina



Fonte: O autor, 2018.

Após um período de 2 h, observou-se um rendimento de 84%, de acordo com o espectro de RMN¹H (Figura 62). Nesse caso, a frequência de *turnover* foi de 84 h⁻¹. Esse resultado permitiu uma simplificação do sistema catalítico devido ao menor custo do substrato, além da economia no tempo.

No entanto, a aplicação do sistema catalítico na reação com a 4-cloroanilina não permitiu a formação de produto. O espectro de RMN¹H do produto representado na Figura 60, bruto presente na Figura indica apenas sinais do reagente de partida, indicando uma pequena reatividade do sistema catalítico nas condições testadas.

4.3.5. Efeito da temperatura, tempo e solvente

Como o resultado da reação da 4-bromoanilina se mostrou favorável em termos de rendimento e em um intervalo de tempo de 2h, novos testes foram realizados para avaliação da diminuição do tempo e da temperatura na eficiência catalítica. Os resultados estão apresentados na Tabela 6. Todas as reações foram realizadas com 0,1 mol % de paládio, na presença de 25 mg de amido de milho Maizena®, de acordo com o Esquema 25.



Esquema 25 - Obtenção da 4-aminobifenilaatravés da reação com a 4-bromoanilina

Fonte: O autor, 2018.

Entrada	Amido (mg)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento do
				produto 68(%) ¹
1	25	25	24	50
2	25	80	2	84
3	25	80	1	79

Tabela 6 - Rendimentos da 4-aminobifenila em diferentes condições

(1) Rendimento calculado a partir do espectro de RMN 1H.

Fonte: O autor, 2018

Ao observar a Tabela 6 é possível verificar que independente do tempo ou da temperatura, há altos rendimentos na formação de produto. Na entrada 1 a reação foi feita em temperatura ambiente.

Adicionalmente, foram feitos testes em meio puramente aquoso. Entretanto, com o uso de água como solvente (entrada 1) observou-se um rendimento moderado, sugerindo que o fator solubilidade é importante. Além disso, a fração solúvel do amido demonstrou ser pouco efetiva em possíveis processos de transferência de massa em água. Foi realizado o teste com água e acetona como solventes para verificar a fomação da biarilamina com outro tipo solvente, que não tenha capacidade de reduzir o Pd (II) como acontece com o álcool (entrada 2). É possível verificar que a troca de solvente também levou a formação de produto.

Entrada	Solvente	Amido (mg)	Rendimento do produto 68
			(%) ¹
1	H ₂ O	25	50
2	H ₂ O:acetona	0	82

Tabela 7 - Rendimento de biarilaminas, com troca de solvente no meio reacional

(1) Rendimento calculado a partir do espectro de RMN¹H. Fonte: O autor, 2018.

4.3.6. Hidrogel de Pd/ amido

Tendo em vista que a caracterização espectroscópica do hidrogel Pd/amido sugere a presença de paládio metálico, desejou-se avaliar as suas propriedades catalíticas como modo de comparação ao sistema anterior. A partir da condição inicialmente definida para a reação modelo (Tabela 3, entrada 7), o rendimento observado para a 4-aminobifenila (68), foi de 95%, na presença de 1 mol% Pd e 25 mg de amido na forma hidrogel, de acordo com o Esquema 26. Esse resultado evidencia que o gel também possui propriedades catalíticas. O espectro na Figura 66 mostra o alto rendimento do produto.

Esquema 26 - Reação entre a 4-iodoanilina / 4-brooanilina e o ácido fenilborônico, com o sistema Pd/amido na forma de hidrogel



Fonte: O autor, 2018.

Uma das vantagens em relação ao uso de nanopartículas metálicas na catálise é a possibilidade de fazer o reciclo do catalisador. Com isso, foram feitos testes para verificar a capacidade do reciclo do hidrogel Pd/amido. O reciclo foi feito de forma a recuperar o hidrogel

Pd/amido após a reação de 24 h, conforme o Esquema 24. A Tabela 8 mostra as condições de de tempo e a escolha do reagente utilizado para as reações.

Entrada	Reagente	Tempo (h)	Rendimento do produto 68 (%) ¹
1	4-bromoanilina	1	0
2	4-bromoanilina	24	14
4	4-iodoanilina	1	0
5	4-iodoanilina	24	68

Tabela 8 - Rendimento de produtos para a reação com o reciclo do hidrogel Pd/amido

(1)Rendimento calculado a partir do espectro de RMN¹H.

Fonte: O autor, 2018.

As entradas 1 e 2 mostram os valores de rendimentos de produto ao reutilizar o hidrogel Pd/amido com a 4-bromoanilina como reagente. A tentativa de fazer o reciclo do catalisador em 1 h de reação mostrou-se insatisfatória, pois não houve formação de produto de acordo com o espectro de RMN ¹H, na Figura 67. Similarmente, a tentativa de reutilização do catalisador nas mesmas condições da reação da entrada 1, mas no intervalo de 24 h, foi pouco efetiva, resultando em um rendimento de 14 % de produto. Logo, para a reação com a 4-bromoanilina como reagente, a reação com a reutilização do catalisador não foi favorável para a formação de produto.

Os mesmos testes foram feitos utilizando a 4-bromoanilina como reagente, por ser mais reativo. Em 1 h de reação, segundo o espectro de RMN ¹H não houve formação de produto, devido a ausência de dupletos em 6,8 ppm, referentes ao produto. No entanto, a mesma reação colocada em refluxo durante 24 h, mostrou-se eficiente na formação do produto, com rendimento de 68%. Logo, o sistema catalítico é eficiente para o reciclo, devido as características de nanoparículas, porém para substratos que apresentam maiores reatividades.

Para avaliar se o resultado acima reflete alterações na conformação das cadeias de amido e estabilidade do hidrogel, análises termogravimétricas foram realizadas para verificar a estabilidade térmica do hidrogel Pd/amido após o reciclo. O padrão de perda de massa está representado na Figura 42. É possível observar que há um comportamento térmico diferente após o reciclo do gel. Nesse caso, sugere-se que o ciclo de aquecimento e resfriamento possa ter levado a uma reorganização no seu arranjo estrutural o que pode explicar, em parte, a perda de eficiência catalítica. Além disso, as diferenças no % de resíduo (após cerca de 500°C), indicam um maior conteúdo de metal após o reciclo.

Figura 42 - Padrão de perda de massa conforme aumento de temperatura do hidrogel Pd/amido (linha solida) e do hidrogel Pd/amido após o reciclo catalítico (linha tracejada)



Fonte: O autor, 2018.

4.4. Atividade catalítica: síntese de diferentes biarilaminas

Devido ao grande número de tiouréias que possuem ação medicinal, a síntese de diferentes biarilaminasfoi investigada (Esquema 27) com vistas a sua utilização como precursores na segunda etapa do trabalho. Nesse caso, utilizou-se as condições catalíticas descritas na Tabela 3, entrada 7. A Tabela 9 indica as biarilaminas obtidas neste trabalho.

Esquema 27 - Condições reacionais para a síntese das biarilaminas substituídas



Entrada	R	Tempo	Rendimento
		(h)	°⁄0 ⁽¹⁾
1	4-OCH ₃ (74)	24	>99
2	4-F(75)	72	>99
3	β -naftil(76)	24	91
4	4-NH ₂ (77)	24	>99
5	3-NO ₂ (78)	48	79
6	2-OCH ₃ (79)	24	85
7	2-CF ₃ (80)	96	<5
8	2-F-6-CH ₃ (81)	96	<5

Tabela 7 - Reactes de Suzuki-Ivitvaula culli difetentes substitut	eacões de Suzuki-Mivaura com diferentes s	substituinte
---	---	--------------

⁽¹⁾ Rendimentos calculados a partir de RMN¹H.

Fonte: O autor, 2018.

Em grande parte das reações foram obtidos rendimentos satisfatórios (acima de 50%), com exceção das entradas 6, 8 e 9, as quais apresentaram traços de rendimentos. Em geral, a presença de grupos doadores de densidade eletrônica favoreceu a reação em até 24 h, independentemente da posição do substituinte.No caso da entrada 2, no entanto, a presença do flúor como substituinte (posição 4 do ácido fenilborônico) aumentou o tempo da reação indicando que o efeito indutivo foi predominante em detrimento do efeito de conjugação. No caso das entradas 1, 2, 4 e 5, rendimentos moderados a excelentes foram observados, com destaque para o substrato contendo o grupo 4-NH₂ o qual possui efeito doador de densidade eletrônica mais pronunciado. Nas entradas 7 e 8 não houve rendimento apreciável de produto, o que pode ser explicado pela combinação dos efeitos estérico e eletrônico (presença de grupos retiradores de elétrons).

Diante dos resultados observados, é possível sugerir que a etapa lenta seja a transmetalação, o que está de acordo com as propostas da literatura (FAUVARQUE *et al*,1981). Considerando o mecanismo dessa etapa, assume-se que o aumento na nucleofilicidade do átomo de boro facilita a reação e, portanto, leva a um aumento na velocidade dos tempos reacionais. Por outro lado, a presença de grupos retiradores de elétrons dificulta a reação e tende a um efeito cinético contrário. Apesar disso, não é possível confirmar o efeito real dos grupos sem um estudo cinético criterioso.

A confirmação da formação das biarilaminas foi feita poranálises de RMN ¹H através da comparação comos valores dos deslocamentos químicos encontradosna literatura.

Em relação à bifenilamina, o espectro obtido está representado na Figura 50.No espectro

é possível verificar a presença de um sinal na região entre 3,5 e 4 ppm, que corresponde aos hidrogênios da amina. Os demais sinais, na região entre 7 e 8 ppm correspondem a hidrogênios aromáticos, com as seguintes multiplicidades: um multipleto em torno de 7,3 ppm (${}^{3}J$ =6,45 Hz), dois dupletos na região entre 6,5 e 7 ppm (${}^{3}J$ = 6,45Hz) e na região entre 7,5 e 7,6 ppm (${}^{3}J$ = 6,45Hz).

Figura 50 - Espectro de RMN ¹H (em CDCl₃) de 25 mg de amido e 1% de Pd usados na reação da 4-iodoanilina com o ácido fenilborônico



Fonte: O autor, 2018.

Na Figura 72, encontra-se o espectro de RMN¹H da 4-amino-4'-metóxibifenila. Nele é possível encontrar a presença de dupletos característicos do produto na região em 6,8 ppm, 6,9 ppm, 7,37 ppm e 7,46 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos presentes na estrutura. Na região em 6,5 ppm não se verifica o sinal relativo ao reagente 4-iodoanilina, indicando a total

conversão em produto.



Figura 72 - Espectro de RMN ¹H (emCDCl₃) da 4-amino-4'-metóxibifenila

Para o produto 4-amino-4'-fluorobifenila (entrada 3), o espectro encontra-se na Figura 73. Similarmente, os hidrogênios da amina aparecem na região entre 3,5 e 4 ppm. Na região entre 6 e 7 ppm podem ser observados dois dupletos (em torno de 6,7 ppm ($^{3}J = 6,45$ Hz) e 7,3 ppm ($^{3}J = 6,45$ Hz). Observa-se também um multipleto em 7,11 ppm ($^{3}J = 6,45$ Hz). Os sinais em 0,09 ppm e entre 1 e 1,6 ppm indicam a presença de impurezas na amostra.

Fonte: O autor, 2018.



Figura 73 - Espectro de RMN ¹H (emCDCl₃) da 4-amino-4'-fluorobifenila

Fonte: O autor, 2018.

No caso do produto 1-amino-4-(α -naftil)benzeno, a presença do grupo amino entre 3,5 e 4 ppm. Além disso, entre 7,3 e 7,6 ppm são observados multipletos, enquanto os sinais em 6,8 ppm e entre 7,8 e 8 ppm estão presentes como dupletos. Nesse caso, pode-se verificar também impurezas na amostra (pequenos sinais entre 1 e 2 ppm e 6,5 ppm):



Figura 74 - Espectro de RMN ¹H (em CDCl₃) do1-amino-4-(α-naftil)benzeno

Fonte: O autor, 2018.

No caso da 4,4'-diaminobifenila (entrada 5),são observados2 dupletos em torno de 7 ppm, o que caracteriza a simetria da molécula (Figura 75). Os sinais do NH₂ são identificados em 4,1 ppm.



Figura 75 - Espectro de RMN ¹H (em DMSO-d6) da 4,4'-diaminobifenila

Fonte: O autor, 2018.

Na Figura 76, referente ao produto 4-amino-3'-nitrobifenila, é possível verificar a presença de sinais relativos aos hidrogênios da amina em 3,53 ppm. Nesse caso, o aparecimento de simpletos (entre 8,4 ppm), dupletos em 6,8 ppm e entre 7,8 e 8,2 ppm e multipletos em 7,5 ppm são sinais referentes ao produto 78. No entanto, o dupleto presente em 6,5 ppm indica a presença de reagente, mostrando que não houve total conversão de produto.



Figura 76 - Espectro de RMN ¹H (em CDCl₃) da 4-amino-3'-nitrobifenila

Fonte: O autor, 2018.

Já o espectro do produto 4-amino-2'-metoxibifenila (entrada 7) na Figura 77, indica um simpleto localizado em torno de 3,8 ppm referenteaos hidrogênios do grupo metóxi. O sinal de baixa intensidade em 3,5 ppm indica a presença de hidrogênios da amina. Em torno de 6,8 e 8 ppm observa-se um dupleto em 6,8 e multipletos em 7 ppm e 7,3 ppm. O dupleto em 6,8 ppm indica a presença de produto, com rendimento de 85%.



Figura 77 - Espectro de RMN ¹H (em CDCl₃) da 4-amino-2'-metoxibifenila

Fonte: O autor, 2018.

4.5 Extração do BITC

O BITC foi extraído de sementes de mamão pelo método de hidrodestilação. A Figura 43 mostra as sementes de mamão maceradas antes da hidrodestilação. A utilização de 3 mamões papaia frescos (aproximadamente 120 gramas de sementes) forneceu cerca de 50 mg de um óleo amarelado. O resultado encontra-se em concordância com o trabalho prévio de AGUIAR e colaboradores (2011).

O espectro bruto de RMN ¹H da Figura 80 refere-se ao óleo (previamente seco) obtido após a hidrodestilação. São observados multipletos dos hidrogênios aromáticos entre 7 e 8 ppm.

Em 4,7 ppm observa-se um simpleto referente aos hidrogênios benzílicos. A partir dos valores de deslocamentos químicos comparados a literatura, houve total concordância. Por outro lado, os sinais localizados abaixo de 1,6 ppm indicam a presença de impurezas, possivelmente oriundas do arraste de outros componentes (ex. triglicerídeos). Desse modo, o espectro de RMN ¹H confirma a obtenção de BITC, em alto rendimento, a partir da hidrodestilação das sementes de mamão.

Figura 43- Sementes de mamão papaia maceradas



Fonte: O autor, 2018.

4.6. Reações com BITC

A segunda etapa do trabalho consistiu na reação entre algumas biarilaminas (previamente obtidas) e o BITC visando a obtenção de novas tiouréias. As condições reacionais estão apresentadas no Esquema 23. O mecanismo proposto para a reação das biariltiouréias está representado na Figura 44. No mecanismo acontece um ataque nucleofílico do grupo amino da biarilamina no carbono eletrófilico do BITC, formando o intermediário imínico. Em seguida acontece a segunda etapa de propotropismo do intermediário 87, para fomar a biariltiouréia. Algumas das reações já foram realizadas, como é mostrado na Tabela 10, junto dos seus respectivos rendimentos.

Esquema 23 - Obtenção de tiouréias biariladas



Fonte: O autor, 2018.





Fonte: Vaz e colaboradores, 2016.



Tabela 10 - Rendimento das biariltiouréias obtidas

Fonte: O autor, 2018.

Em geral, as biariltiouréias obtidas apresentaram altos rendimentos, com exceção da entrada 1. Os espectros de RMN ¹H (brutos) estão representados nas Figuras 79 a 83. No espectro referente ao produto 82 (Figura 79), relativo a entrada 1, é possível notar a presença de sinais dos hidrogênios aromáticos, na faixa de 7,3 a 8,0 ppm. Os sinais dos hidrogênios nos grupos NH aparecem em 6,5 e 8,5 ppm, enquanto os hidrogênios benzílicos aparecem como um simpleto em 4,7 ppm. A ausência de sinal em 6,8 ppm relativo a biarilamina sugereuma boa conversão do reagente.



Figura 79 - Espectro de RMN ¹H da obtenção do produto 82

Fonte: O autor, 2018.

O produto 83 (entrada 2), cujo espectro de RMN ¹H encontra-se representado na Figura 80 apresenta sinais dos hidrogênios aromáticos na faixa de 7,0 a 8,0 ppm. Os hidrogênios do grupo tioureído apresentam sinais em 6,5 ppm e 8,3 ppm. Em 4,8 ppm ainda verifica-se o sinal referente ao carbono alifático presente na estrutura. A ausência de sinais relativos aos reagentesindicam a sua conversão em produto.



Figura 80 - Espectro de RMN ¹H da obtenção do produto 83

Fonte: O autor, 2018.

O produto 84, contido na entrada 3, referente a Tabela 10 apresentou alto rendimento, indicando uma boa conversão do BITC, ao produto. No seu espectro de RMN ¹H apresentado na Figura 81, em 4,8 e 6,8 ppm é possível observar a presença de sinais relativos a reagente. Os multipletos com elevada integração presente na reagião do espectro entre 7 e 8 ppm, evidenciam a formação de produtos. Além dos sinais em 4,9 e 8 ppm, referentes aos hidrogênios do grupo tioureido.



Figura 81 - Espectro de RMN ¹H da obtenção do produto 84

Fonte: O autor, 2018.

No caso do produto 85 (entrada 4), o espectro de RMN ¹H está apresentado na Figura 82. Neste caso, é possível verificar a presença de simpletos em 6,5 e 8,4 ppm relativos ao grupo NH presente na estrutura e, em 4,9 ppm, há a presença dos hidrogênios benzílicos. Em 3,8 ppm, há um simpleto relativo aos hidrogênios do grupo metoxila e, entre 7 e 8 ppm, observam-se multipletos correspondentes aos hidrogênios aromáticos. Não observou-se a presença de dupletos em 6,8 ppm (característico de hidrogênios da 4-amino-4'-metóxibifenila) indicando conversão total. No entanto, em 4,7 ppm observa-se o simpleto correspondente aos hidrogênios benzílicos do BITC em pequena proporção.



Figura 82 - Espectro de RMN ¹H da obtenção do produto 85

Fonte: O autor, 2018.

Na Figura 83 é apresentado o espectro de RMN ¹H referente ao produto contido na entrada 5, da Tabela 10. O espectro indica a formação do produto 86, devido aos sinais presentes em 4,9 e 8,0 ppm relativos aos hidrogênios do grupo tiureído. Porém, é possível visualizar a presença de um singleto em 4,8 ppm relativo ao BITC e o dupleto em 6,8 ppm da biarilamina. Ambos os sinais indicam, que após 24 h de reação, ainda há a presença de reagentes na amostra.

Figura 83 - Espectro de RMN ¹H da obtenção do produto 86


Fonte: O autor, 2018.

107

CONCLUSÕES

O presente trabalho permitiu demonstrar a capacidade do amido de milho comercial Maizena® de reduzir e estabilizar nanopartículas de paládio. Análises de UV-vis indicam a redução de paládio a partir do seu aquecimento com amido, que se torna mais favorável com o uso de maiores massas de amido, em uma temperatura de 80 °C e em meio básico. Ou seja, a redução de paládio é mais acentuada nas condições reacionais para a reação de Suzuki-Myaura, sendo este sistema catalítico um bom candidato para catalisar tais reações. Os testes catalíticos foram realizados com sucesso, no qual todos os casos analisados proveram rendimentos superiores a 50% de produto. A maior eficiência catalítica se deu em um valor intermediário de % de paládio, de 0,5%, indicando que o sistema tem uma boa conversão em produto, mesmo em quantidades de paládio abaixo de 1%.

O uso do poliól amido se mostra mais eficiente na dispersão e redução das nanopartículas de paládio, mesmo com a utilização de outros glícideos gerando altos rendimentos do produto biarilamina. Para confirmar a capacidade dos outros glicídios estudados de reduzir e estabilizar as PdNPs seria necessária a realização de mais análises. Mas de forma qualitativa o amido indicou ser mais efetivo para tal. Os tipos de amido utilizados, independente da fonte fornecem altos rendimentos de produto biarilamina, mas o proveniente da batata gerou um maior rendimento, indicando que este glicídio pode ser mais eficiente na redução e estabilização de PdNPs.

O sistema catalítico permitiu a realização da reação em meio aquoso, respeitando desta forma um dos princípios da Química verde, na qual utiliza-se solventes que não agridam a natureza ou a saúde. O estabilizante utilizado para a redução e estabilização de PdNPs é obtido de forma fácil, fazendo o uso de fonte renovável para a formação de um sistema catalítico eficiente.

As reações de Suzuki-Myaura para a formação de biarilaminas, mostraram boa conversão de produtos. As reações foram realizadas utilizando etanol como solvente em conjunto com a água, para garantir a solubilização dos substratos orgânicos de forma eficiente. O uso do sistema com paládio metálico aglomerado, sem tamanho controlado não permite o reciclo do catalisador, que é uma das vantagens do uso de nanopartículas para a realização de catálise. A reação teste entre a 4-iodoanilina e o ácido fenilborânico apresentou ótimas valores de rendimento de produto mesmo sem amido. Porém reações com outros substratos talvez não apresentem comportamento similares, necessitando da presença do amido para reduzir e estabilizar as nanopartículas de paládio, sendo necessários mais testes catalíticos para

compravar a eficiência do sistema catalítico.

O hidrogel de Pd/amido foi caracterizado, e foi possível concluir a presença de paládio (II) e paládio elementar no gel, a partir das análises realizadas por XPS e reflectância difusa. Assim como imagens de MEV indicaram a presença de nanopartículas de paládio. Logo, o hidrogel pode formar um sistema catalítico eficiente, e pode ser reciclado. Verificou-se que apesar de apresentarem comportamentos térmicos distintos, o hidrogel de a mido e de Pd/amido apresentaram-se com baixa cristalinidade não sendo possível realizar uma distinção em relação a ordem a longa distância.

A obtenção de BITC a partir de sementes de mamão ocorreu, com alto rendimento, produzindo um precursor sintético para tiouréias a partir de fontes renováveis. Com isso, respeita-se outro príncipio da Química verde, reutilizando sementes de mamão, visto que estas são descartadas após o consumo da fruta.

A formação de biarilaminas substituídas com o uso do sistema catalítico estudado ocorreu de forma eficiente em alguns substratos substituídos. A presença de um grupo retirador de elétrons como substituinte no ácido fenilborônico forma biarilaminas em maiores tempos de reação e, em alguns casos não acontece conversão em podutos. Logo, a reação de Suzuki-Myaura para formar biarilaminas substituídas ocorre em menores tempos e com alta conversão a partir do uso do ácido fenilborônico sem substuíntes ou com um grupo doador de densidade eletrônica para o anel aromático.

As biariltioureias foram produzidas em alto rendimento. Logo, a reação das biarilaminas formadas na primeira etapa com o BITC para formar tiouréia se mostrou uma rota sintética viável para a produção de substratos que possam apresentar uma atividade medicinal. A rota sintética escolhida para produzir as tiouréias é de baixo custo, por ser feita em meio aquoso e com uso de estabilizantes/redutores de nanopartículas e percursor sintético oriundos de fontes renováveis, respeitando também príncipios da Química verde.

Perspectivas futuras

Devido ao curto período de duração do mestrado ou mesmo por divergências que podem ter acontecido durante a pesquisa, faltaram algumas atividades a serem realizadas para aperfeiçoar o estudo. Alguns deles estão relatados abaixo e são apresentadas como perspectivas futuras

- As tiouréias produzidas não foram relatadas na literatura. Logo, elas podem apresentar um elevado potencial medicinal. Testes para verificação deste efeito são necessários.

- A literatura (PEREZ e colaboradores, 2010) indica que uréias também apresentam elevado potencial medicinal. Dessa forma, como perspectiva futura, é possível oxidar as tiouréias produzidas nesse estudo em uréias e levar para estudos com o objetivo de investigar sua capacidade farmacológica.

- Para entender melhor como o amido e o paládio estão interagindo no gel, são necessárias realizações de mais análises instrumentais, como o DLS, para comprovar efeito Thyndal que é característico de sistemas nanopartículados.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, L, C, S. VIANA, G, M. ROMUALDO, M, V, S. COSTA, M. BONATO, S, B. A Simple and Green Procedure for the Synthesis of N-Benzylthioureas. *Letters in Organic Chemistry*, *8*, 540-544, 2011.

AL-MASOUDI, A, N. ESSA, A, H. ALWALLY, A, A, S. SAEED, B, A. Synthesis and conformational analysis of new arylated-diphenylurea derivatives related to sorafenib drug *via*Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. Journal of Molecular Struture, 1146, 522-527, 2017.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford, 1998.

ANWAR, F. MUHAMMAD G. HUSSIAN, A. M. ZENGIN, G. ALKHARFY, K. M. ASHARF, M. GILANI, A. Capparis spinosa L. A Plant with High Potential for Development of Functional Foods and Nutraceuticals/Pharmaceuticals. International Journal of Pharmacology, 12(3) 201-219, 2016.

ARIETA, P, F. Caracterização de produtos comerciais a base de amido de milho. Projeto de graduação. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2014.

BATALHA, P. N., SAGRILLO, F. S., & GAMA, I. L. C-C Cross-Coupling.New Methodologies, Applications and Discoveries over the Last Few Years. *Revista Virtual de Química*, 6(2), 494–550, 2014.

BIAJOLI, A. F. P., SCHWALM, C. S., LIMBERGER, J., CLAUDINO, T. S., & MONTEIRO, A. L. Recent progress in the use of Pd-catalyzed C-C cross-coupling reactions in the synthesis of pharmaceutical compounds. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *25*(12), 2186–2214, 2014.

BROWN, J. R., NORTH, E. J., HURDLE, J. G., MORISSEAU, C., SCARBOROUGH, J. S., SUN, D., KORDUAKOVA, J. SCHERMAN, M, S. JONES, V. GRZEGORZEWICZ, A. CREW, R, M. JACKSON, M. MCNEIL, M, R. LEE, R. E. The structure-activity relationship of urea derivatives as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *19*(18), 5585–5595, 2011.

BUHA, V. M; RANA, D. N. CHHABRIA, M. T. CHIKHALIA, K. H. MAHAJAN, B. M. BRAHMKSHAATRIYA, P. S. SHAH, N. K. Synthesis, biological evaluation and QSAR study of a series of substituted qunazzolines as antimicrobial agentes. Medicinal Chemistry Research. Dezembro, 2012.

COOKSON, J. The Preparation of Palladium Nanoparticles. Platinum Metal Rev, 56 (2), 83-98, 2012.

CONSTANTINO, L. BARTOLO, D. Privileged Structures as Leads in Medicinal Chemistry. Current Medicinal Chemistry, N 13, 2006.

CUI, H., CARRERO-LERIDA, J., SILVA, a P., WHITTINGHAM, J. L., BRANNIGAN, J. a, RUIZ-PEREZ, L. M., READ, K, D. WILSON, K, S. GONZALES-PACANOWSKA, D. GILBERT, I. H. Synthesis and evaluation of alpha-thymidine analogues as novel antimalarials, 2012.

DEWAN, A., BHARALI, P., BORA, U., & THAKUR, A. J. Starch assisted palladium(0) nanoparticles as in situ generated catalysts for room temperature Suzuki–Miyaura reactions in water. *RSC Adv.*, *6*(14), 11758–11762, 2016.

D'CRUZ, O. J.; UCKUN, F. M.Novel derivatives of phenethyl-5-bromopyridylthiourea and dihydroalkoxybenzyloxopyrimidine are dual-function spermicides with potent anti-human immunodeficiency virus activity. Biology of reproduction. 1999, 60, 1419-28.

DEY, R., CHATTOPADHYAY, K., & RANU, B. C. Palladium(0) nanoparticle catalyzed cross-coupling of allyl acetates and aryl and vinyl siloxanes. *Journal of Organic Chemistry*, 73(23), 9461–9464, 2008.

Du, X., HANSELL, E., ENGEL, J. C., CAFFREY, C. R., COHEN, F. E., & McKERROW, J. H. Aryl ureas represent a new class of anti-trypanosomal agents. *Chemistry and Biology*, 7(9), 733–742, 2000.

ELDING, L.I.; OLSSON, L.F. Electronic Absorption Spectra of Square-Planar Chloro-Aqua and Bromo-Aqua Complexes of Palladium(II) and Platinum(II). The Journal of Physical Chemistry, vol. 82, No. 1, p. 69-74, 1978.

FAUVARQUE, J.-F.; PÍLUGER, F.; TROUPEL, M.; Kinetics of oxidative addition of zerovalent palladium to aromatic iodides. Journal of Organometallic Chemistry, vol. 208, p. 419-427, 1981.

GUIDO, R. V. C. ANDRICOPULO, A. D. OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal.aplicações em doenças infecciosas. Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo, vol. 24, n 70, 2010.

HALL, D.G. Boronic Acids, Wiley-DCH. Weinhein, 2005.

HIEMENZ, P. C.; R, R. Principles of colloid and surface chemistry, 3rd ed., New York, Marcel Dekker, 1997.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E.A.; KEITER, R.L. Inorganic Chemistry. Principles of Structure and Reactivity, New York.Harper Collins College Publishers, 964 p, 1993.

KIM, J,H. PARK,D,H. KIM, J. Effect of heat-moisture treatment under mildly acidic condition on fragmetion of waxy maize starch granules into nanoparticles. Elsevier, 63 59-66, (2017).

KYNE, S, H. CAMP, J, E. Use of Monosaccharides in Metal-Catalyzed Coupling Reactions. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 5 (1), 41–48, 2017.

LENARDÃO, E. J. FREITAG, R. A. DABDOUB, M. J. BATISTA, A. C. F. SILVEIRA, C. C. "Green chemistry" - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. Química Nova, vol.26, no.1, 2003.

LI, B., & DIXNEUF, P. H. sp2 C-H bond activation in water and catalytic cross-coupling reactions. *Chemical Society Reviews*, *42*(13), 5744–6, 2013. LIMA, B, N, B. CABRAL, T, B. NETO, R, P, C. TAVARES, M, I, B. PIERUCCI, A, P. Estudo do amido de farinhas comerciais comestíveis. Revista Polímeros. vol. 22, n. 5, p. 486-490, 2012.

LIMA, L. R. PIRANI, J. R. Caricaceae. Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo. Instituto de Botânica, São Paulo, vol. 2, 79-82.

LOBO, A, R. SILVA, G, M, L. Amido resistente e suas propriedades físico-químicas.Revista Nutrição Campinas, 16(2).219-226, abr./jun., 2003

LU, C., TANG, K., LI, Y., CHEN, X. HUANG, H. Design, synthesis and evaluation of novel diaryl urea derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77(11), 351–360, 2014.

MALTA, L.F.B. Compostos do tipo hospedeiro-convidado entre 2-hidroxipropilalfa/ beta-ciclodextrinas e DL-triptofano, Tese de Doutorado, UFRJ, 2008.

MENEGATTI, R. FRAGA, C. A. M. BAREIRO, E. J. A importância da síntese de Fármacos. Química Nova na Escola, n 3, 2001.

MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. Chemical Reviews, vol 95, n. 7, p. 2457–2483, 1995.

MOLNAR, A. PAPP, A. The use of polysaccharides and derivatives in palladium-catalyzed coupling reactions. Catalysis, Science & Techonology, 4: 295-310, 2014.

NARAYANAN, R.; EL-SAYED, M.A. Effect of Catalysis on the Stability of Metallic Nanoparticles. Suzuki Reaction Catalyzed by PVP-Palladium Nanoparticles. Journal of The American Chemical Society, vol. 125, p. 8340-8347, 2003.

NOBRE, S. M. Reações de acoplamento C-C. desenvolvimento de sistemas catalíticos, estudo de mecanismo e aplicação na síntese do trans-resveratrol. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

NUNES, C. M. MONTEIRO, A. L. Pd-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction of bromostilbene. Insights on the nature of the boron species. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *18*(7), 1443–1447, 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Disponível em https://nacoesunidas.org/pos2015/ods3/ >. Acesso em 30/09/2017.

PILLAIYAR, T. MANICKAM, M. NAMASIVAYAM, V. Skin whitening agents.medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 32(1). Pages 403-425. 2017

PALANI, A. SHAPIRO, S. MCBRIAr, M. D. CLADER, J. W. GREENLEE, W. J. SPAR, B. HAWES, B. Treatment of Obesity. *Society*, 4746–4749, 2005.

PÉREZ, D. CRESPO, M. SOLÉ, L., PRAT, M. CARCASONA, C. CALAMA, E. PUIG, C. Discovery of substituted phenyl urea derivatives as novel long-acting β 2-adrenoreceptor agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(5), 1545–1548, 2011.

RAWLING, T., MCDONAGH, A. M., TATTAM, B., & Murray, M. Synthesis of unsymmetrical biaryl ureas from N-carbamoylimidazoles.Kinetics and application. *Tetrahedron*, *68*(30), 6065–6070, 2012

SENRA, J,D. Sistemas catalíticos a base de nanopartículas metálicas e ciclodextrinas para emprego em reações de acoplamento cruzado em meio aquoso. Tese de Doutorado, UFRJ, 2012.

SAEED, S.; RASHID, N.; JONES, P. G.; ALI, M.; HUSSAIN, R.; Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry. A Short Review European journal of medicinal chemistry. 2010, 45, 1323-31.

SENRA, J. D., VIANA, G. M., MALTA, L. F. B., SIMAS, A. B. C., & AGUIAR, L. C. S. Selectivity Studies Towards the Synthesis of Novel Biaryl Ureas by (Hetero)Nanocatalysis.Size Control and Support Effects. *ChemCatChem*, 8(1), 192–199, 2016.

SILVA, A, C. Desenvolvimento de catalisadores metálicos contendo hidróxi duplo lamelar para a viabilização da reaçõa de Suzuki em condições brandas. Tese de Doutorado, UFRJ, 2013.

SILVA, B. V., HORTA, B. A. C., DE ALENCASTRO, R. B., & PINTO, A. C. Proteínas quinases. Características estruturais e inibidores químicos. *Quimica Nova*, *32*(2), 453–462, 2009.

SHAH D, KAUR H. Supported palladium nanoparticles: A general sustainable catalyst for microware enhaced carbon-carbon coupling reactions. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 424:171–180, 2016.

SHAKELL, A. ALTAF, A, A. QURESHI, A, M. BADSHAH, A. Thioureas derivates in drug design and medicinal chemistry: a short review. Journal of Drug Design and Medicinal c-Chemistry/Science Publish Group, 2(1), 10-20, 2016,

TECHIO, T. X. BEL, M. A. A. Estrutura química e interação molecular farmacodinâmica entre salicilatos e oxicans. ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.8, N.14; 2012.

TEIXEIRA, R. R. BARBOSA, L. C. A. PILÓ-VELOSO, D. Reações de acoplamento cruzado de organossilanos catalisadas por paládio. Aspectos históricos, sintéticos e mecanistícos. Química Nova. Revisão, *30*(7), 1704–1720, 2007.

TIAN, M. HANLEY, A. B. DODDS, M. W. J. Allyl isothiocyanate from mustard seed is effective in reducing the levels of volatile sulfur compounds responsible for intrinsic oral malodor. Journal of Breath Research. 2013.

TUCKER, J. L. Green Chemistry. Cresting a Summit toward Sustainability. Organic Process Research & Development, vol. 14, p. 328–331, 2010.

TUCKER, J. L. FAUL, M. M. Drug companies must adopt green chemistry. Nature, 534, p. 27-29. 2010.

VIANA, G. M., DE SEQUEIRA AGUIAR, L. C., DE ARAÚJO FERRÃO, J., SIMAS, A. B. C., & VASCONCELOS, M. G. The use of aqueous potassium dichloroiodate for the synthesis of ureas. *Tetrahedron Letters*, *54*(8), 936–940, 2013.

WALLOW, T. NOVAK, B, M. Highly Efficient and Accelerated Suzuki Aryl Couplings Mediated by Phosphine-Free Palladium Sources. JOURNAL ORGANIC CHEMISTRY, 59 (17), p. 5034-5037, 1994.

WANG, C. CIGANDA, R. SALMON, L. GREGUREC, D. IRIGOYEN, J. MOYA, S. RUIZ, J. ASTRUC, D. Highly Efficient Transition Metal Nanoparticle Catalysts in Aqueous Solutions. Angewandte Chemie, 55, 3091-3095, 2016.

WANG, N. SHEN, L. QIU, S. WANG, X. WANG, K. HAO, J. XU, M. Analysis of the isothiocyanates present in three Chinese Brassica vegetable seeds and their potential anticancer bioactivities. European Food Research and Technology. Volume 231, Issue 6, p. 951–958, 2010.

WU, X., WU, S., & CHEN, W. H. Molecular docking and 3D-QSAR study on 4-(1H-indazol-4-yl) phenylamino and aminopyrazolopyridine urea derivatives as kinase insert domain receptor (KDR) inhibitors. *Journal of Molecular Modeling*, *18*(3), 1207–1218, 2012.

XU, L. WU, X. ZU, J. Green peparation and catalytic application of Pd nanoparticles. Nanotechonology. (2008) 19.

ZHOU, J., & RITTER, H. Cyclodextrin functionalized polymers as drug delivery systems. *Polymer Chemistry*, 1(10), 1552, 2010.

ZHU, F. Barley Starch: Composition, Structure, Properties, and Modifications. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 16 (4), 558-579, 2017.

ANEXO A - Produtos obtidos

4-aminobifenila(68)

H₂N

Rendimento bruto: 63%(106 mg, sólido amarelo) Condições experimentais: 1 mol% PdNPs, Tabela 3, entrada 1. RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):RMN¹H(CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H).

4-amino-4'-metoxibifenila (74)



Rendimento bruto: 54,24% (108 mg, sólido marrom)

Condições experimentais: 1 mol% PdNPs, Tabela 9, entrada 1.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm):RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7,48 (d, J = 5,16 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 5,61 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 5,61 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 5,61 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 2H)

4-amino-4'-fluorobifenila (75)



Rendimento bruto: 82% (153 mg, sólido cinza-escuro)

Condições experimentais: 1 mol% PdNPs, Tabela 9, entrada 2.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7,56-7,45 (m, 2H); 7,38 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,28 (s, 2H); 7,10 (dd, J = 6,45 Hz, 2H); 6,78 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H).

1-amino-4-(α-naftil)benzeno (76)



Rendimento bruto: 90,9 % (198 mg, óleo preto)

Condições experimentais: 1 mol% PdNPs, Tabela 9, entrada 3.

RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8,02 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,56-7,41 (m, 2 H); 7,34 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 6,84 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H).

4,4'-diaminobifenila (77)



Rendimento bruto: 85,7% (157 mg, óleo preto)

Condições experimentais: 1 mol% PdNPs, Tabela 9, entrada 4.

RMN¹H (DMSO, 300 MHz, δ ppm): 7,12 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 7,3 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 6,55 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 6,4 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 4,1 (s, 4H).

4-amino-3'-nitrobifenila(78)



Rendimento bruto: 79,6 %(170 mg, sólido amarelo)

Condições experimentais: 1 mol% PdNPs, Tabela 9, entrada 5.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm):8,13 (d, J = 6,25 Hz, 2 H); 7,87 (d, J = 6,25 Hz, 1 H); 7,57 (t, J = 6,25 Hz, 1 H); 7,48 (d, J = 6,25 Hz, 1 H); 7,28 (s, 1H); 6,82 (d, J = 6,25 Hz, 2H); 3,87 (s, 2H).

4-amino-2'-metoxibifenila (79)



Rendimento bruto:76,4% (152 mg, sólido marrom)

Condições experimentais: 1 mol% PdNPs, Tabela 9, entrada 7.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm):7,39 (d, 6,25 Hz, 2 H); 7,53-7,28 (m, 2 H); 7,07-6,96 (m, 2 H); 6,77 (d, J = 6,25 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,65 (s, 2H).

Produto 82



Rendimento: 56,5% (79,2 mg, sólido marrom)

Condições experimentais: Tabela 10, entrada 1.

RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8,3 (s, H); 7,9-7,7 (m, 5H); 7,7-7,0 (m, 11H); 6,55 (s, 1H); 4,92 (d, J = 6,45 Hz, 2H).

Produto 83



Rendimento bruto: 98,9% (157 mg, sólido marrom)

Condições experimentais: Tabela 10, entrada 2.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm):RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm): 8,42 (s, 2 H); 7,68-7,21 (m, 14 H);6,5 (s, 1H); 4,9 (d, J = 6,45 Hz, 2H);

Produto 84

NH₂

Rendimento: 82,5% (137,4 mg, sólido marrom)

Condições experimentais: Tabela 10, entrada 3.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm): RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm): 8,01 (s, 2 H); 7,67-7,21 (m, J = 13,44 Hz, 13 H);6,44 (s, 1H); 4,92 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 4,68 (s,2H).

Produto 85



Rendimento: 61,6 mg (80%, sólido marrom)

Condições experimentais: Tabela 10, entrada 4.

RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8,42 (s, 1 H); 7,60 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,42-7,26 (m, 5 H); 7,09-6,98 (m, 8H); 6,50 (s, 1H); 4,93 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,83 (s, 3 H).

Produto 86



Rendimento: 58,5 mg (76%, sólido marrom) Condições experimentais:Tabela 10, entrada 5.

RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm): 7,78 (s, 1 H); 7,59 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,46-7,21 (m, J = 6,04 Hz, 5 H); 7,09-6,98 (m, J = 1,29 Hz, 8H); 6,42 (s, 1H); 4,98 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,83 (s, 3 H).

ANEXO B - Espectros de RMN ¹H



Figura 45 - Espectro RMN ¹H 4-iodoanilina

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7,43 (d, J=7,0 Hz, 2H); 6,49 (d, J = 7,0 Hz, 2 H); 3,58 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 46 - Espectro RMN ¹H 4-bromoanilina

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7,26 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 6,58 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 3,67 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 47 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com o ácido fenilborônico



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 6,50 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 48 - Espectro de RMN ¹H de 12,5 mg de amido e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,75 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 49 - Espectro de RMN ¹H de 5 mg de amido e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico



RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 50 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido de milho Yoki® e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 51 - Espectro de RMN¹H de 25 mg de amido solúvel e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H).

Fonte: O autor, 2018.

Figura 52 - Espectro de RMN¹H de 25 mg de amido de milho Maizena® recém aberto e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 53. Espectro de RMN¹H de 25 mg de fécula de batata e 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico.



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 54 - Espectro de RMN ¹H de 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico, sem amido

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 55 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de glicose com 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico



RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H).

Fonte: O autor, 2018.



Figura 56 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de galactose com 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 57 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de lactose com 1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 58. Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® 0,5% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico.



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 59 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® 0,25% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018. $11 \quad 10 \quad 9 \quad 8 \quad 7 \quad 6 \quad 5 \quad 4 \quad 3 \quad 2 \quad 1 \quad 0 \quad ppm$

Figura 60 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® 0,1% de Pd usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H).

Fonte: O autor, 2018.



Figura 61 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® com 1% de Pd usados na reação da cloroanilina com ácido fenilborônico, no intervalo de 24 h

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018. Figura 62 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® com 1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em temperatura ambiente



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 63 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® com 1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, no intervalo de 2 h

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 64 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® com 1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, no intervalo de 1 h



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 65 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido comercial Maizena® com 1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em meio aquoso



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 66 - Espectro de RMN ¹H com 1% de Pd usados na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em meio aquoso e acetona



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H).

Fonte: O autor, 2018.



Figura 67 - Espectro de RMN ¹H de 25 mg de amido com 1% de Pd, na forma de hidrogel Pd/amido, usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.


Figura 68 - Espectro de RMN ¹H com o reciclo do hidrogel Pd/amido usados na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em 1 h

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 70 - Espectro de RMN ¹H com o reciclo do hidrogel Pd/amido usados na reação da iodoanilina com ácido fenilborônico, em 1 h

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 71 - Espectro de RMN ¹H com o reciclo do hidrogel Pd/amido usados na reação da bromoanilina com ácido fenilborônico, em 24 h

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):7,56 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,52-739 (m, 5 H); 7,32-7,25 (m, 2H); 6,79 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 72 - Espectro de RMN ¹H do produto 4-amino-2'-metoxibifenila

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm):7,48 (d,J = 5,16 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 5,61 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 5,61 Hz, 2H); 6,77 (d, J = 5,61 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 2H) Fonte: O autor, 2018.



Figura 73 - Espectro de RMN ¹H do produto 4-amino-4'-fluorobifenila

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δppm): 7,56-7,45 (m, 2H); 7,38 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,28 (s, 2H); 7,10 (dd, J = 6,45 Hz, 2H); 6,78 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 74 - Espectro de RMN ¹H do produto 1-amino-4-(α -naftil)benzeno.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8,02 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,56-7,41 (m, 2 H); 7,34 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 6,84 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 75 - Espectro de RMN ¹H do produto 4,4'-diaminobifenila

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz, *δ*ppm): 7,12 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 7,3 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 6,55 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 6,4 (d, J = 12,5 Hz, 2 H); 4,1 (s, 4H).



Figura 76 - Espectro de RMN¹H do produto 4-amino-3'-nitrobifenila

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8,13 (d, J = 6,25 Hz, 2 H); 7,87 (d, J = 6,25 Hz, 1 H); 7,57 (t, J = 6,25Hz, 1 H); 7,48 (d, J = 6,25 Hz, 1 H); 7,28 (s, 1H); 6,82 (d, J = 6,25 Hz, 2H); 3,87 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 77 - Espectro de RMN ¹H do produto 4-amino-2'-metoxibifenila

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7,39 (d, 6,25 Hz, 2 H); 7,53-7,28 (m, 2 H); 7,07-6,96 (m, 2 H); 6,77 (d, J = 6,25 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,65 (s, 2H). Fonte: O autor, 2018.

Figura 78 - Espectro de RMN ¹H do BITC



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7,5-7,32 (m, 5H); 4,7 (s, 2 H).

Figura 79 - Espectro de RMN ¹H da obtenção do produto 82



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8,3 (s, H); 7,9-7,7 (m, 5H); 7,7-7,0 (m, 11H); 6,55 (s, 1H); 4,92 (d, J = 6,45 Hz, 2H).



Figura 80 - Espectro de RMN ¹H da reação de obtenção do poduto 83

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm): 8,42 (s, 2 H); 7,68-7,21 (m,14 H);6,5 (s, 1H); 4,9 (d, J = 6,45 Hz, 2H); Fonte: O autor, 2018.



Figura 81 - Espectro de RMN ¹H da reação de obtenção do produto 84

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm): 8,01 (s, 2 H); 7,67-7,21 (m, 13 H);6,44 (s, 1H); 4,92 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 4,68 (s,2H).



Figura 82 - Espectro de RMN ¹H reação de obtenção do produto 85

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8,42 (s, 1 H); 7,60 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,42-7,26 (m, 5 H); 7,09-6,98 (m, 8H); 6,50 (s, 1H); 4,93 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,83 (s, 3 H). Fonte: O autor, 2018.



Figura 83 - Espectro de RMN ¹H da obtenção do produto 86

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, *δ* ppm): 7,78 (s, 1 H); 7,59 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 7,46-7,21 (m, J = 6,04 Hz, 5 H); 7,09-6,98 (m, J = 1,29 Hz, 8H); 6,42 (s, 1H); 4,98 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 3,83 (s, 3 H).