

Tábata Regina Silva

**PREPARO DE Pd-NPS ESTABILIZADAS POR LÍQUIDOS
IÔNICOS QUIRAIS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E
APLICAÇÃO EM CATÁLISE DE REAÇÕES ASSIMÉTRICAS
DE HENRY**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Mestre em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Josiel B.
Domingos

Coorientador: Prof. Dr. Tula B. Bisol

Florianópolis -SC
2014

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

Silva, Tábata Regina

Preparo de Pd-NPs estabilizadas por líquidos iônicos
quirais derivados de aminoácidos e aplicação em catálise de
reações assimétricas de Henry / Tábata Regina Silva ;
orientador, Josiel Barbosa Domingos ; coorientadora, Tula
Beck Bisol. - Florianópolis, SC, 2014.

84 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Nanopartículas de paládio. 3. Aminoácidos.
4. Líquidos Iônicos Quirais. 5. Catálise assimétrica. I.
Domingos, Josiel Barbosa. II. Bisol, Tula Beck. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
PósGraduação em Química. IV. Título.

Tábata Regina Silva

**PREPARO DE Pd-NPS ESTABILIZADAS POR LÍQUIDOS
IÔNICOS QUIRAIS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E
APLICAÇÃO EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE HENRY**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Química, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina,

Florianópolis, 31 de julho de 2014.

Prof. Dr. Hugo O. Gallardo

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química - UFSC

Banca Examinadora:

Pr. Dr. Josiel B. Domingos
Orientador (UFSC)

Prof. Dr. Tula B. Bisol
Coorientadora (UFSC)

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Lidiane Meier
(UFSC)

Prof. Dr. Vera Lúcia A. F. Bascuñan
(UFSC)

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
(UFSC)

AGRADECIMENTOS

A Deus;

Ao Prof. Josiel B. Domingos pela orientação, e conhecimentos transmitidos ao longo destes anos;

A Prof. Tula B. Bisol pela coorientação, paciência, amizade e por tantos ensinamentos;

A minha família pelo apoio incondicional;

Ao meu esposo João Neto, por entender minhas ausências e pelo total apoio na realização deste sonho;

A minha Vó Valda pelo amor e dedicação durante todos esses anos;

Aos colegas do LacBio Renato, Aline, Bruno, Deonildo, Lidi, Laize, Drielly, Letícia, Eloah, Luciano e Marcelo, pelas risadas, companhia e discussões em química, mas em especial ao Welman, pela dedicação, ajuda, apoio e por ser parte integrante da minha evolução acadêmica

À Suelen e à Carol pela amizade e por se fazerem sempre presente nesta caminhada;

Aos professores do departamento de química;

Ao Juliano pelas análises de ICP-MS;

À Mika pela ajuda e por todos ensinamentos em HPLC;

Ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica da UFSC;

Por fim, agradeço à CAPES, CNPq e UFSC, pelo apoio financeiro e infraestrutura.

"Pensar é o trabalho mais árduo que há, talvez por isso, tão poucos se dediquem a ele."

(Henry Ford)

RESUMO

O presente trabalho relata a síntese e caracterização de uma série de líquidos iônicos quirais (LIQs) derivados de aminoácidos aplicados como agentes passivantes no preparo de nanopartículas de paládio (Pd-NPs). As nanopartículas foram sintetizadas pelo método de redução química pelo borohidreto de sódio e caracterizadas por meio da técnica de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET). Estas Pd-NPs foram isoladas por técnica de precipitação, redispersadas em água e novamente caracterizadas por MET, que demonstrou que não houve variação de forma e tamanho após centrifugação. Além disso, esta técnica também demonstrou formação de Pd-NPs homogêneas, esféricas e com tamanhos médios entre 2 e 12 nm.

A atividade catalítica das PdNPs foi avaliada em reações assimétricas de acoplamento C-C de Henry, segundo o rendimento da reação, enantiosseletividade e eficiência catalítica a partir do valor do *turnover frequency* (TOF) e comparado com valores já reportados na literatura. Com relação à atividade catalítica das Pd-NPs estabilizadas por LIQs, estas apresentaram bons rendimentos e valores de TOF satisfatórios.

Palavras-chave: Nanopartículas de paládio, líquidos iônicos quirais, Aminoácidos, Catálise, Reações de Henry.

ABSTRACT

The present work reports the synthesis, characterization of a series of chiral ionic liquids (LIQs) from amino acids applied as stabilizer in the preparation of palladium nanoparticles (Pd-NPs). The nanoparticles were synthesized by the chemical reduction methodology by sodium borohydride and characterized by Transmission Electron Microscopy (MET). The Pd-NPs were isolated by precipitation, redispersed in water and again characterized by MET, which showed no change in shape and size after centrifugation. Furthermore, this technique also demonstrates formation of homogeneous, spherical Pd-NPs with average sizes between 2 and 12 nm.

The catalytic activity of Pd-NPs were evaluated in Henry asymmetric reactions of carbon coupling C-C, according to the reaction yield, enantioselectivity and catalytic efficiency from the value of turnover frequency (TOF) and compared values with those reported in the literature. The catalytic activity of Pd-NPs stabilized by LIQs showed good yields and satisfactory values of TOF.

Keywords: Palladium Nanoparticles, Chiral Ionic Liquids, Amino Acids, Catalysis, Henry reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de preparação de M-NPs.....	28
Figura 2. Esquema de estabilização eletrostática (a), estérica (b) e (c) eletrostática.....	28
Figura 3. Representação esquemática da diversidade de LIIs .	29
Figura 4. Exemplos de cátions e ânions mais amplamente usados na.....	30
Figura 5. Concepção de aminoácidos como blocos construtores de LIQs.	31
Figura 6. Reação assimétrica de Baylis-Hillman na presença de LIQ.	32
Figura 7. Reação assimétrica de fotoisomeração do dibenzobicyclo octatrieno diácido na presença de LIQ.	32
Figura 8. a) Síntese direta de NPs quirais. b) Síntese de NPs quirais através de troca de ligante. (Adaptado de ^[41])	33
Figura 9. Variação de energia livre de ativação (E_a) para uma reação não-catalisada e catalisada.	34
Figura 10. Ilustração da porcentagem de átomos na superfície com o aumento da partícula	35
Figura 11. Reação de hidrogenação assimétrica catalisada por Pt-NPs	36
Figura 12. Exemplo de Reações de Henry Assimétricas.	36
Figura 13. Reações de Henry e aplicações do β -nitroalcol. ^[54]	37
Figura 14. Reações de Henry entre α -cetoesteres e nitrometano catalisadas por complexos Cu(II)-BOX e trietilamina como base. ^[61]	38
Figura 15. Reação de Henry catalisada por CuCl(-)esparteína na presença de Et ₃ N. ^[62]	38
Figura 16. Representação da síntese dos estabilizantes.	47
Figura 17. LIQ-AA sintetizados: a) TBA-Ala; b) TBA-Tre; c) TBA-His; d)TBA-Fen; e) TBA-Val; f) TBA-Leu	49
Figura 18: Síntese das Pd-NPs e estabilização pelo LIQ.	49
Figura 19. Micrografia de MET (a) e histograma (b) para as Pd-NPs preparadas com o LIQ TBA-His. $[Pd(AcO)_2] = 0,15$ mmol/L, $[TBA-His] = 0,16$ mmol/L e $[NaBH_4] = 0,3$ mmol/L).....	51
Figura 20 Micrografia de MET. ($[Pd(AcO)_2] = 0,15$ mmol/L, $[TBA-His] = 0,16$ mmol/L e $[NaBH_4] = 0,3$ mmol/L).	54
Figura 21 Esquema de troca de ligante das Pd-NPs.....	54
Figura 22 Micrografia de MET (a) e histograma (b) para $[Pd(AcO)_2] = 0,15$ mmol/L, $[TBA-His] = 0,16$ mmol/L e $[NaBH_4] = 0,3$ mmol/L após troca de ligante para o Octanotiol.....	55
Figura 23. Variação de coloração obtida nas Pd-NPs com $[Pd(AcO)_2] = 0,15$ mmol/L, $[LI] = 0,16$ mmol/L e $[NaBH_4] = 0,3$ mmol/L a) LI = TBA-OH e b) LI= TBA-His.	57
Figura 24 Reação de Henry utilizada para aplicação das Pd-NPs.....	57

Figura 25 Cromatograma do produto da reação de Henry. (Condição 2: 1 mg de Pd-NPs(TBA-Fen), [benzaldeído]= $7,52 \times 10^2$, $[\text{MeNO}_2] = 7,52 \times 10^3$ e $[\text{Et}_3\text{N}] = 2,8 \times 10^2$).	59
Figura 26 Reação de Henry e diferentes catalisadores utilizados por Toussaint e Pfaltz. ^[67]	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estruturas dos sais de TBA-AAs e rendimentos das reações.....	48
Tabela 2 Concentração dos reagentes para otimização do preparo Pd-NPs.....	50
Tabela 3 Diâmetros médios obtidos por meio da análise de MET para Pd-NPs preparadas utilizando os LICs sintetizados e o TBA-OH antes e após isolamento por centrifugação.....	51
Tabela 4 Diâmetro médio das Pd-NPs preparadas com os diferentes LIQs, com suas respectivas massas molares e estruturas.....	53
Tabela 6 Diâmetros médios obtidos por meio das análises de MET para Pd-NPs antes e após a troca iônica.	55
Tabela 7. Teor de Pd (% m/m) em 1 mg das Pd-NPs isoladas determinado por ICP-MS.....	56
Tabela 8 Concentrações dos reagentes em cada um dos experimentos de reações de Henry.	58
Tabela 9 Rendimento, ee, concentração de Pd e TOF.	60
Tabela 10. Resultados do estudo referente a reação de Henry entre benzaldeído e nitrometano com variação dos complexos quirais utilizados, reportados por Toussaint e Pfaltz ^[67]	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA- Aminoácido
AcOEt- Acetato de etila
AIBN- Azobisisobutironitrila
Ala- *L*-Alanina
C-C- ligação carbono-carbono
d- dubleto
DCC- N-N-diciclohexilcarbonodiimina
dd- duplo dubleto
ee- excesso enantiomérico
Fen- *L*-Fenilalanina
His – *L*-Histina
HPLC- Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês *High-performance liquid Chromatography*)
ICP-Ms- Espectroscopia de massa com plasma indutivamente acoplado (do inglês *inductively coupled plasma mass spectrometer*)
Leu- *L*-Leucina
LI- líquido iônico
LIQ- líquido iônico quiral
LIQ-AA Líquido iônico quiral derivado de aminoácido
m- múltiplo
M-NPs - nanopartículas metálicas
NPs- nanopartículas
PCC- Clorocromato de piridínio
Pd-NPs- nanopartículas de paládio
Pt-NPs- nanopartículas de platina
MET - microscopia eletrônica de transmissão
RMN- Ressonância Magnética Nuclear
s- singleto
st- sexteto
t- tripleto
t.a. - temperatura ambiente
TBA-Ala- *L*-Alaninato de tetra-*n*-butilamônio
TBA-Fen- *L*-Fenilalaninato de tetra-*n*-butilamônio
TBA-Hist- *L*-Histidinato de tetra-*n*-butilamônio
TBA-Leu- *L*-Leucinato de tetra-*n*-butilamônio
TBA-Val- *L*-Valinato de tetra-*n*-butilamônio
TBA-Tre- *L*- Treoninato de tetra-*n*-butilamônio
TBA-OH- Hidróxido de tetra-*n*-butilamônio
Treo- Treonina

TOF - Número de ciclos catalíticos por tempo (do inglês *Turnover Frequency*)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
2. REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1 Nanopartículas Metálicas	27
2.1.1 <i>Síntese e Estabilização de Nanopartículas Metálicas(M-NPs)</i>	27
2.1.2 <i>Líquidos Iônicos aplicados a estabilização de M-NPs</i>	29
2.1.3 <i>Líquidos Iônicos Quirais</i>	31
2.1.4 <i>Nanopartículas Quirais</i>	33
2.2 Catalise Assimétrica por Nanopartículas Metálicas	34
2.2.1 <i>Reações de Henry Assimétricas</i>	36
3. OBJETIVOS	39
3.1 Metas	39
4. SEÇÃO EXPERIMENTAL	41
4.1 Instrumentação e Reagentes	41
4.2 Procedimentos Experimentais	42
4.2.1 <i>Procedimento geral para síntese dos LIQ derivados de aminoácidos</i>	42
4.2.2 <i>Nanopartículas de Paládio</i>	44
4.2.2.2 <i>Técnica de Isolamentos das Pd-NPs</i>	44
4.2.2.3 <i>Troca de Ligante</i>	45
4.2.3 <i>Reações de Henry</i>	45
4.2.3.1 <i>Procedimento Geral para a Reação de Henry</i>	45
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
5.1 Síntese dos Líquidos Iônicos Quirais	47
5.2 Preparação e caracterização das Pd-NPs	49
5.2.2 <i>Quantificação de Paládio nas Pd-NPs Isoladas</i>	55

5.2 Reações de Henry	57
6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	63
REFERÊNCIAS	64
ANEXO A – ESPECTROS DE RMN DE H¹ E C¹³ DOS LIQS	73
ANEXO B - CARACTERIZAÇÃO DAS PD-NPS	80

1. INTRODUÇÃO

A redução de partículas metálicas à escala nanométrica acarreta grandes mudanças nas propriedades físico-químicas destes materiais, tais como alta área superficial por unidade de volume. Essas propriedades trazem características muito interessantes a estes materiais a exemplo de atividades bactericidas e principalmente catalíticas.

Em geral, quanto maior a área superficial das nanopartículas metálicas (M-NPs), ou seja, menor o tamanho da partícula, maior é a atividade catalítica, no entanto a diminuição do seu tamanho acarreta grande instabilidade termodinâmica, fazendo com que as partículas tendam a se coalescerem. Para evitar este inconveniente, se faz uso de agentes estabilizantes, que fornecem algum tipo de proteção, como eletrônica e/ou estérica. Nesse sentido, líquidos iônicos (LI), têm surgido como uma das classes mais importantes e investigadas de agentes estabilizantes de nanopartículas metálicas (M-NPs). Porém, estes estão comumente associados a cátions imidazólio e ânions fluorados tóxicos. Sendo assim, a utilização de líquidos iônicos quirais (LIQ) derivados de aminoácidos na estabilização de M-NPs se torna uma alternativa desejável e sustentável.

Reações de Henry, entre aldeídos e nitroalcanos em meio básico, são ferramentas poderosas na química orgânica sintética, devido à formação de uma ligação C-C, com a possibilidade de formação de centros assimétricos, e de um produto β -nitroálcool versátil, que pode ser convenientemente convertido em outros grupos funcionais. Essa reação é exaustivamente estudada até hoje, com o concomitante desenvolvimento de novos catalisadores metálicos ou orgânicos, no entanto existem pouquíssimas referências reportando a utilização de sistemas nanoestruturados em reações de Henry.

Neste contexto, este trabalho tem por objetivo a síntese de novos nanocatalisadores metálicos quirais, através de uma metodologia alternativa, que utiliza aminoácidos como agentes estabilizantes. Esses catalisadores terão sua eficiência avaliada em reações de Henry, segundo três parâmetros: constantes catalíticas, rendimento e enantiosseletividade.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Nanopartículas metálicas (M-NPs)

Nas últimas décadas M-NPs receberam um evidente interesse em diversos campos da ciência devido seu potencial promissor e enorme aplicação interdisciplinar.^[1]

Nanopartículas metálicas normalmente se apresentam na forma de suspensões coloidais, sendo definidas como partículas isoláveis de tamanho entre 1 e 50 nm, protegidas de aglomeração por agentes estabilizantes. Dependendo da proteção utilizada podem ser encontradas dispersas em água ou em solventes orgânicos.^[2]

A utilização de nanomateriais é crescente, uma vez que quando um material é reduzido à esta escala, suas propriedades químicas e físicas sofrem alterações significativas em relação a seu homólogo na forma compactada.^[4] Sendo assim, esses novos compostos exibem características diferenciadas, tais quais: aumento da área superficial por unidade de volume,^[5] superparamagnetismo^[6] e ressonância de plasmon de superfície.^[7] Aspectos como estes trazem a eles uma gama de aplicações, dentre elas pode-se destacar o uso na área de reconhecimento molecular,^[8] eletrônica,^[9] eletroquímica,^[10; 11] medicina,^[12] além de largamente utilizado na área de catálise.^[13; 14; 15]

2.1.1 Síntese e estabilização de nanopartículas metálicas

O preparo de M-NPs pode ser dividida em duas categorias: métodos físicos e químicos (Figura 1). Os métodos físicos baseiam-se na subdivisão de aglomerados metálicos por processos mecânicos, tais como pulverizações. Porém esta metodologia normalmente acarreta a formação de M-NPs grandes e com alta polidispersidade.^[7] Já o método químico baseia-se na redução do sal metálico para gerar átomos metálicos de valência zero, essencialmente insolúveis em líquidos e, portanto tendem a gradualmente agregar-se de maneira reversível para formação dos embriões. Os embriões por sua vez, estão envolvidos em um contínuo processo de dissociação-condensação, conforme novos átomos vão sendo gerados, aumentam seu tamanho e atingem uma forma crítica, separando-se da solução e formando um processo chamado nucleação para posterior crescimento das M-NPs.^[16] Esta metodologia foi revelada em 1857

por Faraday e, além de ter se tornado uma das mais utilizadas para este tipo de síntese, também vem sendo descrito como uma ferramenta versátil e poderosa, tendo em vista a possibilidade de formação de M-NPs pequenas e com pouca dispersidade de tamanho. [2] [17]

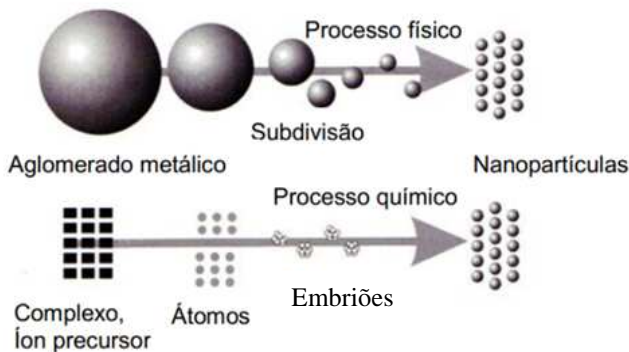


Figura 1. Esquema de preparação de M-NPs

Por apresentarem alta energia livre de superfície, M-NPs apresentam tendência a se aglomerarem, por este motivo a escolha de agentes de proteção é de grande importância para a estabilização das nanoestruturas metálicas. Serão eles quem irão determinar a dispersidade, o tamanho e a forma das nanopartículas, tendo em vista a intensidade de associação entre eles e o metal. Por exemplo, se durante o processo de crescimento, o material de cobertura for muito fracamente associados com o metal, haverá pouca proteção e as partículas tenderão a se agregar. No entanto, se o material de cobertura é muito fortemente ligado à superfície, pode limitar ou cessar seu crescimento.^[7]

Desta forma, os estabilizantes podem agir promovendo proteção estérica e/ou eletrônica, evitando a aglomeração e controlando o seu crescimento (Figura 2).^[18]

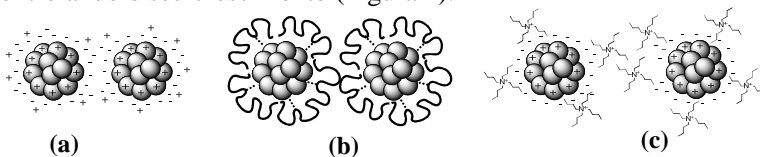


Figura 2. Esquema de estabilização de M-NPs (a) eletrostática, (b) estérica e (c) eletroestérica.

A adsorção de íons à superfície metálica resulta em multicamadas, as quais formam uma força de atração coulômbica entre as partículas, caracterizando a estabilização eletrostática (Figura 2a). A estabilização estérica (Figura 2b) é obtida com a aplicação de um material estericamente volumoso, que envolve o centro metálico, impedindo a aproximação de outros centros metálicos e prevenindo a aglomeração das partículas. Alguns estabilizantes combinam ambos os efeitos, dando origem à estabilização eletroestérica (Figura 2c), como é o caso de alguns tipos de LIs.^[18; 19]

2.1.2 Líquidos iônicos aplicados a estabilização de M-NPs

Nos anos 60 quando um grande fluxo de artigos retratavam a utilização de LIs como solvente em reações orgânicas.^[19] Líquidos iônicos são uma classe de sais orgânicos inteiramente compostos por íons. O termo foi introduzido a fim de distingui-los dos sais fundidos clássicos, tendo em vista seus baixos pontos de fusão, geralmente abaixo de 100 °C.^[21; 22]

As propriedades físicas e químicas dos LIs podem ser controladas variando o tipo de cátion e de ânion, bem como a proporção entre eles.^[23] Com algumas exceções, as seguintes propriedades são encontradas neste tipo de composto: boa condutividade elétrica, pressão de vapor negligenciável,^[24] boa estabilidade eletroquímica^[25] e térmica,^[26] polaridade moderada^[27] e solubilidade controlável apenas modificando os íons presentes.

Graças a essas propriedades, existe uma diversidade enorme de LIs, os quais são utilizados em diversas aplicações de acordo com suas características estruturais (Figura 3). Neste sentido, reporta-se um crescimento exponencial destes nas publicações e patentes registradas nas últimas décadas.^[22]

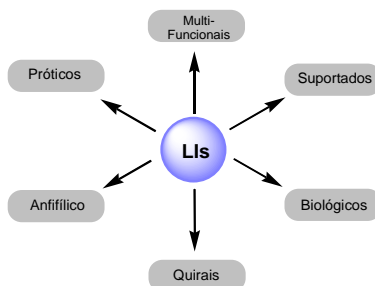
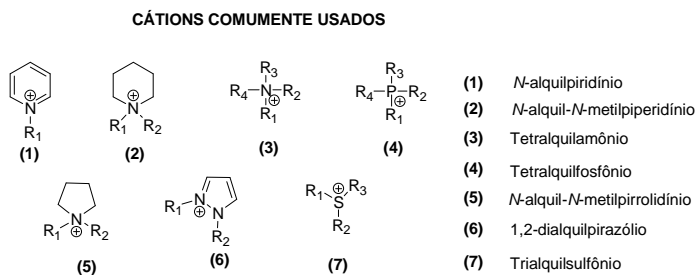


Figura 3. Representação esquemática da diversidade de LIs.

Mesmo com tanta variedade de LIs, ainda é possível classificar sua grande maioria em algumas poucas famílias segundo sua estrutura (Figura 4).^[28] Os mais amplamente utilizados são constituídos por cátions de nitrogênio quaternário, tais quais, alquilamônio, alquilpiridínio e dialquilimidazólio.^[19; 29]



R= 1,2,3,4= alquil, aril, etc.

ÂNIONS COMUNS	[PF ₆] ⁻	[BF ₄] ⁻	[SCN] ⁻
	[NTf ₂] ⁻	[OTf] ⁻	[CF ₃ CO ₂] ⁻
	[AlCl ₄] ⁻	[N(CN) ₂] ⁻	[CuCl ₃] ⁻

Figura 4. Exemplos de cátions e ânions mais amplamente usados na preparação de LIs.

LIs se tornam fortes estabilizantes eletrostáticos devido à carga presente nestes cátions e ânions, sendo que ambas as cargas podem se aproximar da superfície da partícula, gerando uma distribuição aleatória de densidades de carga de sinais opostos. Já sua cadeia pode afastar as partículas por impedimento estérico, mesmo que não de forma tão efetiva como por exemplo os polímeros.^[30]

Além de serem iônicos, outros fatores tornam os LIs estabilizantes bastante interessantes tais como baixa tensão interfacial, gerando alta velocidade de nucleação e tornando possível a obtenção de M-NPs relativamente pequenas;^[31] possibilidade de modulação de suas propriedade através de simples troca iônica, alterando assim o tamanho da partículas de acordo com o aumento do volume ou tamanho molecular do estabilizante.^[30]

Dentre a diversidade de LIs aplicados como estabilizantes, destacam-se os líquidos iônicos quirais, que além dos fatores citados

acima, ainda apresentam alto grau de organização, facilidade de síntese e propriedades singulares.

2.1.3 Líquidos iônicos quirais (LIQs)

Os LIQs apresentam grande potencial para a área de discriminação quiral, incluindo síntese assimétrica e resolução de racematos. É interessante destacar que estas representam hoje, principais preocupações da indústria e do meio acadêmico.^[32; 33]

Existem de uma maneira geral, duas abordagens para síntese de LIQs: a síntese assimétrica e a síntese a partir de um material de partida naturalmente quiral.^[34] A primeira baseia-se em uma sequência de etapas sintéticas para obtenção de um produto quiral. Estes processos geralmente não são econômica e ambientalmente adequados, pois envolvem reações químicas adicionais e ainda geram uma quantidade significativa de resíduos, que necessitam de tratamento adequado, agregando custos aos processos.^[35] Já a última abordagem é mais eficiente e econômica, pois se utiliza de precursores já quirais, o que diminui o número de manipulações sintéticas, aumentando consideravelmente seu rendimento.^[36]

Dentre os materiais de partida ecologicamente aceitos e que apresentam quiralidade, destacam-se os aminoácidos (AAs). A partir destes, uma ampla gama de LIQs podem ser produzidos, por consequência de sua alta pureza enantiomérica, disponibilidade, biodegradabilidade e baixo custo.^[32; 36; 37] Aminoácidos apresentam também alta versatilidade, devido ao seu caráter anfótero, podendo constituir tanto a parte aniônica quanto catiônica do LIQ, como demonstrado na Figura 5.

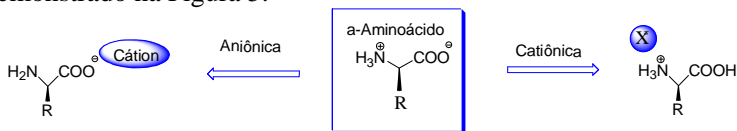


Figura 5. Concepção de aminoácidos como blocos construtores de LIQs.

Ademais, LIQs ainda podem ser construídos: (i) sem modificação do resíduo aminoácido; (ii) com modificação da cadeia lateral preservando suas funções químicas; (iii) com a alteração de uma das suas funções (ácido ou básico); (iv) ou ainda com a

modificação de ambas as funções, trazendo ainda maior flexibilidade para síntese desses novos compostos.^[34]

Acredita-se que além de sua utilização como solventes, LIQ's podem ser utilizados como único indutor de quiralidade devido ao seu comportamento altamente organizado.^[29] No entanto, essa área, em que pese emergente, ainda não possui muitos resultados relatados com tal potencial. O primeiro resultado positivo da literatura nessa ótica é relativamente recente. Somente em 2004, o grupo de Vo-Thanh relatou a síntese e utilização de LIs constituídos de cátions quirais efedrínicos como solventes em reações assimétricas de Baylis-Hillman entre benzaldeído e acrilato de metila (Figura 6). Devido a forte interação entre o LIQ e os reagentes da reação, o autor reporta ativação por microondas, com bons rendimentos e 44% de excesso enantiomérico (ee).^[38]

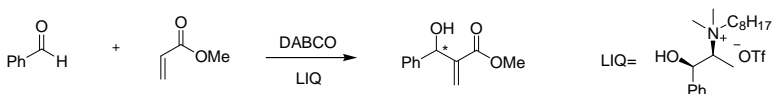


Figura 6. Reação assimétrica de Baylis-Hillman na presença de LIQ.

Posteriormente em 2005, Armstrong e colaboradores relataram a fotoisomerização enantiosseletiva de dibenzobicyclo [2.2.2] octatrieno diácido em LIQs na presença de uma base com até 11% de ee. Esses resultados além de pioneiros, demonstram o grande potencial enantiosseletivo de LIQs (Figura 7).^[39]

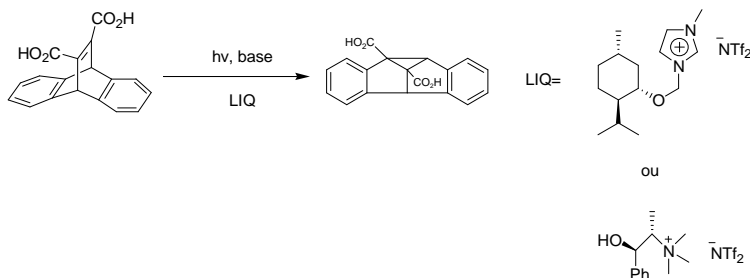


Figura 7. Reação assimétrica de fotoisomerização do dibenzobicyclo [2.2.2]octatrieno diácido na presença de LIQ.

Desta maneira, mesmo sendo uma área recente e com poucos estudos referentes, LIQs se tornam uma opção promissora

para atuarem como estabilizantes na síntese de M-NPs, visto que apresentam propriedades singulares de LIs, além de resultados comprovados de indução de quiralidade e serem econômica e ecologicamente apropriados.

2.1.4 Nanopartículas quirais

Dos vários atributos que as superfícies metálicas podem adquirir, sem dúvida a mais interessante delas é a quiralidade, visto o grande potencial para a amplificação de assimetria em diferentes escalas de comprimento, catalisadores quirais e para produção de membranas seletivas ou quirais. Apesar de quiralidade em nível molecular (como aminoácidos e açúcares) ser bem entendida, a investigação da quiralidade em nanoescala é escassa.^[40]

As NPs quirais são principalmente preparadas por duas metodologias: síntese direta na presença de um modificador quiral (Figura 8a), ou através de troca de ligante a partir de NPs já estabilizadas (Figura 8b), isso quando grupos funcionais do estabilizante não são compatíveis com o agente redutor.^[41] No entanto, tais modificações pós-síntese apesar de ter maior facilidade de purificação, são frequentemente relacionadas a modificações na distribuição do tamanho.^[42]

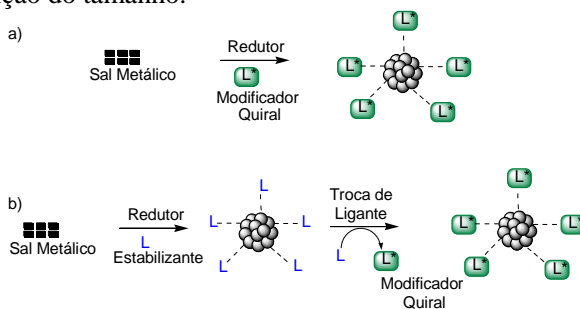


Figura 8. a) Síntese direta de NPs quirais. b) Síntese de NPs quirais através de troca de ligante.^[41]

Esta organização global na superfície metálica é ditada por um equilíbrio de interações molécula-molécula, tais como ligações de hidrogênio, empilhamento π , forças de van der Waals, interações de transferência de carga, dipolo-dipolo e/ou ligante-metal.

2.2 Catálise assimétrica por nanopartículas metálicas

Um catalisador fornece um caminho alternativo dos reagentes até os produtos, em uma reação química com intuito de aumentar a velocidade desta reação sem, contudo, alterar seu equilíbrio termodinâmico ou ser consumido (Figura 9). Além disso, os catalisadores são de vital importância na realização de inúmeras reações no próprio corpo humano, bem como em diversos processos químicos industriais.

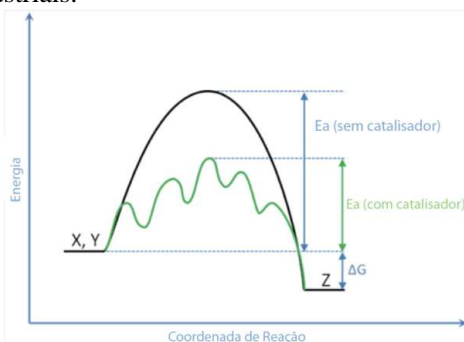


Figura 9. Variação de energia livre de ativação (E_a) para uma reação não catalisada e catalisada.

No entanto, as indústrias geralmente fazem uso da catálise heterogênea com suportes inorgânicos em temperaturas elevadas, o que pode resultar em baixa eficiência devido à formação de agregados, seguida de precipitação nos reatores.^[43] A fim de diminuir tais contratempos, M-NPs têm sido usados com êxito, pois além de possibilitarem que reações se processem em condições mais brandas, sua eficiência se sobressai aos demais catalisadores devido à grande porcentagem de átomos constituintes na superfície (Figura 10).^[2]

Desde a sua primeira utilização em 1940 por Rampino e Nord,^[44] esse comportamento catalítico intrínseco de M-NPs foi extensamente estudado por diversos grupos de pesquisa em todo mundo.^[18; 41; 45] Esse progresso impressionante também atraiu a atenção em diversos ramos da ciência para utilização de NPs quirais, devido a presença de propriedades e característica físicas singulares, tais como dicroísmo circular,^[40] bem como sua possível utilização não só para a catálise assimétrica, mas também como cristais líquidos nemáticos quirais.^[46]

Desta mesma forma, a facilidade de manipulação da atividade catalítica, pela variação de estruturas primárias como tamanho, composição e morfologia, também é de interesse industrial e acadêmico.^[47]

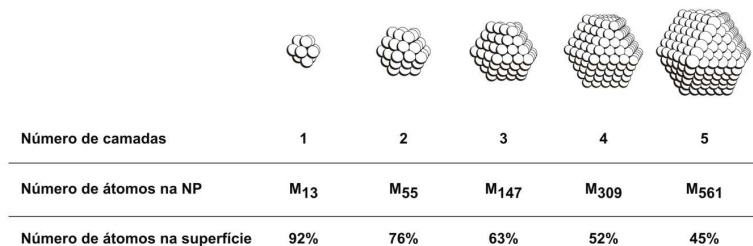


Figura 10. Ilustração da porcentagem de átomos na superfície com o aumento da partícula

A possibilidade de controlar tanto o tamanho da partícula como os ligantes na superfície, de forma quantitativa e modificável é uma das propriedades mais importantes em se tratando de M-NPs catalíticas,^[18] visto que a mínima dispersão com relação à forma, tamanho, composição química e geometria^[23] dessas M-NPs são precondições para alcançar uma atividade catalítica homogênea entre as partículas.^[23]

Vale a pena ressaltar, que a seleção de moléculas quirais é fundamental para o diagnóstico de doenças e terapias, por exemplo, a atividade biológica de cada enantiômeros pode se manifestar de formas distintas devido as diferentes interações com o sítio receptor.^[40] No caso da indústria farmacêutica, essas diferenças podem se tornar cruciais, já que um dos enantiômeros pode exercer a atividade desejada enquanto o outro pode ser inativo, inibir a ação do outro enantiômero ou até mesmo apresentar toxicidade.^{[48] [52] [55]} Além das questões biológicas também é necessário ressaltar as questões econômicas. Estima-se que somente no ano de 2013 a venda de compostos enantiomericamente puros para fins farmacêuticos ultrapassou US\$ 200 bilhões.^[35] Nesta perspectiva existe uma grande necessidade do desenvolvimento de métodos eficientes para obtenção de produtos enantiomericamente puros.

O primeiro exemplo de catálise assimétrica utilizando nanopartículas quirais foi relatado por Orito e colaboradores em

1979 (Figura 11).^[41] Eles demonstraram a hidrogenação assimétrica de derivados de piruvato catalisadas por nanopartículas de platina (Pt-NPs) modificadas com cinchonidina e suportadas em carbono. Apesar de terem sido reportados a mais de 30 anos, até hoje muito esforço tem sido feito para desvendar o mecanismo desta reação. Uma descoberta interessante em relação a esta reação foi a inversão de enantiosseletividade com a alteração do metal de Pt para Pd, o que revela um papel significativo do metal no mecanismo.^[49]

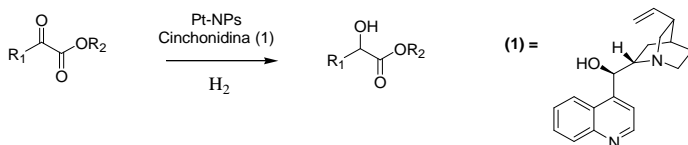


Figura 11. Reação de hidrogenação assimétrica catalisada por Pt-NPs e Pd-NPs.

Mais recentemente, Morel e colaboradores, reportaram a utilização de LIQs derivados do hidróxido de tetra-*n*-butilamônio na síntese de Pd-NPs aplicadas à catálise de arilação de Heck, onde foram obtidos rendimentos de até 52% e excelente enantiosseletividade (> 99% ee).^[50]

2.2.1 Reações de Henry assimétricas

As reações nitroaldólicas assimétricas, ou reações de Henry assimétrica, consistem na adição de um nitroalcano à carbonila de um aldeído ou cetona, normalmente em meio básico e na presença de um ligante ou catalisador quiral (Figura 12), a transformação global permite a formação de uma ligação C-C com a geração concomitante de um novo grupo bifuncional, um β -nitroálcool, e um centro assimétrico.^[51; 52]

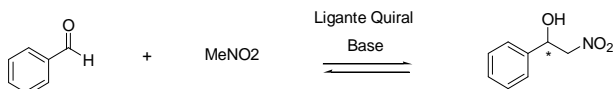


Figura 12. Exemplo de reações de Henry assimétricas.

A reações de Henry são reconhecidas como reações clássicas na síntese orgânica,^[52] em razão do produto desta reação ser

extremamente flexível, podendo ser convenientemente convertido em blocos de construção essenciais (Figura 13), tais como nitroalcanos, aziridina, aminoácidos, etc.^[51; 53]

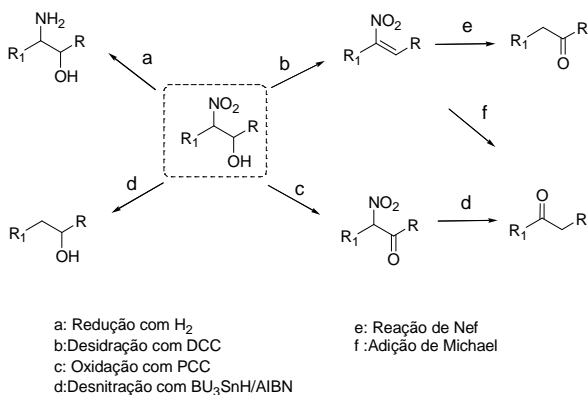


Figura 13. Reações de Henry e aplicações do produto β -nitroálcool.^[54]

A formação de centros assimétricos através desta reação desperta grande interesse no meio acadêmico e também industrial, devido à grande demanda da indústria farmacêutica por compostos enantiomericamente puros. Nesse contexto a síntese de novos catalisadores com a capacidade de formar compostos de forma seletiva e com bons rendimentos fazem com que um grande número de complexos metálicos quirais forem sintetizados e aplicados a esta reação.^[55] Entre os mais utilizados estão complexos quirais de Cu(I)^[56], Cu(II)^[57], Co(II)^[58] e Cr(III),^[59] mostrando ser uma alternativa robusta e válida para tais reações.^[60]

A primeira utilização de complexos de Cu para este tipo de reação com bons rendimentos e alto ee foi reportado por Jorgensen e colaboradores^[61], que relatam a utilização de complexos quirais de Cu(II)BOX, na presença de trietilamina em temperatura ambiente, como demonstrado na Figura 14.

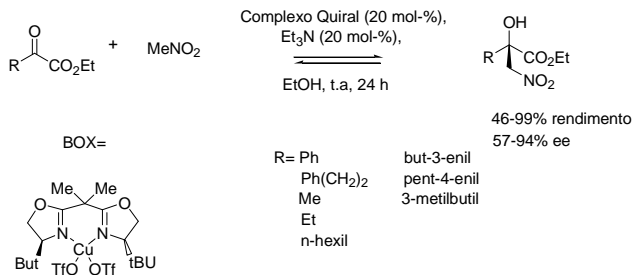


Figura 14. Reações de Henry entre α -cetoesteres e nitrometano catalisadas por complexos Cu(II)-BOX e na presença de trietilamina como base.^[61]

Estudos também demonstram a aplicação de complexos quirais de Cu(II)-(-)esparteína na reação de Henry entre nitrometano e uma gama variada de aldeídos aromáticos (Figura 15). O interessante deste estudo é que quando tal complexo catalisa a reação sem necessidade de base externa, é obtido produto essencialmente racêmico.^[62]

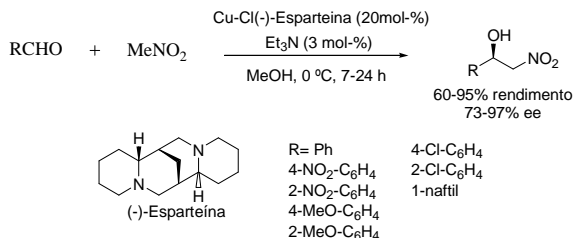


Figura 15. Reação de Henry catalisada por CuCl(-)esparteína na presença de Et₃N.^[62]

Apesar de bons rendimentos terem sido reportados com a utilização de complexos metálicos, pouco tem se relatado a respeito de nanocatalisadores metálicos aplicados neste contexto. O desenvolvimento de catalisadores quirais permite a preparação do produto com altos rendimentos e também alto excesso enantiomérico.

3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é a síntese de nanopartículas de paládio, estabilizadas por líquidos iônicos quirais derivados de aminoácidos para aplicação como catalisadores em reações assimétricas de Henry.

3.1 Metas

- Sintetizar LIQs derivados de AA (LIQ-AA);
- Caracterizar os LIQ-AA por RMN de ^1H e de ^{13}C ;
- Empregar os LIQ-AA como estabilizantes de Pd-NPs;
- Caracterizar as Pd-NPs por MET ;
- Isolar as Pd-NPs através de centrifugação;
- Caracterizar as Pd-NPs isoladas por MET;
- Quantificar a concentração de paládio nas Pd-NPs por ICP-MS;
- Avaliar a atividade catalítica das Pd-NPs frente a reações assimétricas de Henry;
- Avaliar a indução quiral das Pd-NPs em reações assimétricas de Henry por HPLC.

4. SEÇÃO EXPERIMENTAL

Nesta sessão serão descritos materiais, técnicas, síntese de compostos e outras metodologias utilizadas neste trabalho.

4.1 Instrumentação e reagentes

Os solventes utilizados neste trabalho foram obtidos de fontes comerciais sem purificação prévia. A água utilizada nos experimentos foi deionizada (condutividade 18,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$) em um destilador/deionizador TKA Smart2Pure. Colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/AcOEt como eluente. Para acompanhamento das reações foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada (Sigma-Aldrich) e para revelação das manchas, uma lâmpada de ultravioleta.

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em um aparelho de RMN Varian AS-400 (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente D_2O ou CDCl_3 . Os deslocamentos químicos são expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao solvente (D_2O em 4,79 ppm ou CDCl_3 em 7,26 ppm para RMN de ^1H e CDCl_3 em 77,16 ppm ou DMSO-d_6 em D_2O em 39,39 ppm para RMN de ^{13}C) sendo as constantes de acoplamento (J) apresentadas em Hertz (Hz).

As análises de microscopia eletrônica de transmissão (MET) foram realizadas em um microscópio JEOL JEM1011 a uma voltagem de aceleração de 100 kV. O preparo das amostras foi obtido pelo gotejamento de alíquotas de 5 μL das soluções de Pd-NPs em grades de cobre recobertas por carbono (200 mesh), aguardando até que ocorresse a evaporação total do solvente. O tamanho das partículas foi determinado pela contagem manual de pelo menos 150 delas, utilizando-se um software apropriado (ImageJ).

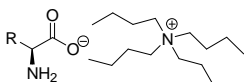
Para as análises quantitativas de paládio das NPs foram utilizados ICP-MS modelo ELAN 6000 (Perkin Elmer Thornhill Canada), selecionando razão massa carga de 106,42, com argônio (99,996% de pureza) como gás suporte para o plasma e carreador do aerossol para amostra, no laboratório de espectroscopia atômica de massa do departamento de química - UFSC. Foram pesados 1mg de Pd-NPs isoladas e amostra foi digerida utilizando 4 mL de água régia

(3 mL de HCl e 1 mL de HNO₃), que forma um intermediário reativo NOCl, que dissolve metais, e então a amostra foi avolumada para 10 mL e posteriormente diluída 200 vezes para injeção no ICP-MS. [63]

Os excessos enantioméricos foram determinados por meio de cálculos realizados através de análises do produto purificado da reação por HPLC. O equipamento utilizado foi o Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência da Agilent Technologies, Modelo 1260 Infinity com detector de arranjo de diodos no laboratório de química analítica da graduação (Departamento de Química -UFSC), com coluna quiral (Chiral OD-H - 0,26 cm ϕ x 15 cm) obtida com o Prof. Antônio Luiz Braga. Foram injetadas alíquotas de 20,0 μ L, em corridas de 20 min na temperatura de 25 °C.

4. 2 Procedimentos experimentais

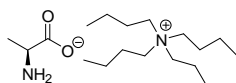
4.2.1 Procedimento geral para síntese dos LIQ derivados de aminoácidos



A abordagem utilizada envolve a neutralização de contra-íon hidróxido com o aminoácido, conforme descrito na literatura. [64] A uma solução do

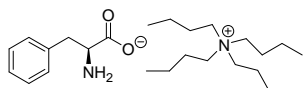
aminoácido desejado (4,4 mmol) com o mínimo de água necessário para solubilizar, foi adicionado de uma solução 40% (m/m) de hidróxido de tetra-*n*-butilamônio (TBA-OH) (2,7 mL, 4 mmol). A mistura resultante permaneceu sob agitação e aquecimento a 60 °C por 2 horas. O solvente foi retirado sob pressão reduzida, e o óleo residual foi dissolvido em CH₃CN (20 mL) sob banho de gelo, até que o excesso do aminoácido precipitasse, e este foi retirado por filtração. O filtrado foi seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para obtenção de um óleo.

Síntese do *L*-alaninato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Ala) [64]



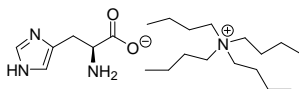
Rendimento: 93%. **RMN-¹H (D₂O, 200 MHz):** δ ppm 3,30 - 3,12 (m, 9 H), 1,70 - 1,47 (m, 8 H), 1,32 (st, $J = 7,09$ Hz, 8 H), 1,19 (d, $J = 6,85$ Hz, 3 H), 0,92 (t, $J = 7,09$ Hz, 12 H). **RMN-¹³C (50 MHz, D₂O):** δ ppm 184,8 (1 x C), 59,4 (4 x CH₂), 52,7 (1 x CH), 24,4 (4 x CH₂), 21,6 (1 x CH₃), 20,5 (4 x CH₂), 14,3 (4 x CH₃).

Síntese do *L*-Fenilalaninato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Fen) ^[64]



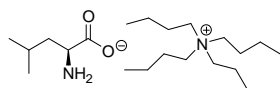
Rendimento: 98%. **RMN-¹H (D₂O, 200 MHz):** δ ppm 7,42 - 7,25 (m, 5 H), 3,57 (dd, $J = 7,34, 5,86$ Hz, 1 H), 3,21 - 3,13 (m, 8 H), 3,03 (dd, $J = 13,69, 5,86$ Hz, 1 H), 2,88 (dd, $J = 13,69, J = 7,34$ 1 H), 1,71 - 1,55 (m, 8 H), 1,34 (st, $J = 7,34$ Hz, 8 H) 0,93 (t, $J = 7,34$ Hz, 12 H). **RMN-¹³C (50 MHz, D₂O):** δ ppm 182,4 (1 x C), 139,9 (1 x C), 130,8 (2 x CH), 129,9 (2 x CH), 127,8 (1 x CH), 59,2 (4 x CH₂), 58,7 (1 x CH), 42,3 (1 x CH₂), 24,3 (4 x CH₂), 20,4 (4 x CH₂), 14,4 (4 x CH₃).

Síntese do *L*-Histidinato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-His) ^[64]



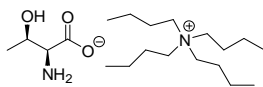
Rendimento: 75%. **RMN-¹H (D₂O, 200 MHz):** δ ppm 7,61 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 3,56 (dd, $J = 7,58, 5,32$ Hz, 1 H), 3,16 - 3,06 (m, 8 H), 2,98 (dd, $J = 14,85$ Hz, $J = 5,32$ Hz 1 H), 2,82 (dd, $J = 14,85$ Hz, $J = 7,58$ 1 H), 1,85 - 1,50 (m, 8 H) 1,09 (st, $J = 7,09$ Hz, 8 H), 0,88 (t, $J = 7,09$, 12 H). **RMN-¹³C (50 MHz, D₂O):** δ ppm 181,0 (1 x C), 137,3 (1 x CH), 134,4 (1 x C), 119,3 (1 x CH), 59,5 (4 x CH₂), 57,1 (1 x CH), 32,4 (1 x CH₂), 24,5 (4 x CH₂), 20,6 (4 x CH₂), 14,3 (4 x CH₃).

Síntese do *L*-Leucinato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Leu) ^[64]



Rendimento: 87%. **RMN-¹H (D₂O, 200 MHz):** δ ppm 3,21 - 3,13 (m, 9 H), 1,17 - 1,56 (m, 10 H), 1,46 - 1,25 (m, 9 H), 0,97-0,87 (m, 18 H). **RMN-¹³C (50 MHz, D₂O):** δ ppm 184,1 (1 x C), 59,2 (4 x CH₂), 55,7 (1 x CH), 45,4 (1 x CH₂), 25,6 (1 x CH), 24,3 (4 x CH₂), 24,1 (1 x CH₃), 22,9 (1 x CH₃), 20,3 (4 x CH₂) 14,3 (4 x CH₃).

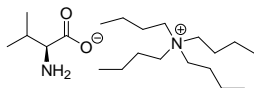
Síntese do *L*-Treoninato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Tre) ^[64]



Rendimento: 97%. **RMN-¹H (D₂O, 200 MHz):** δ ppm 3,94 - 3,82 (m, 1 H), 3,19 - 3,11 (m, 8 H), 3,03 (d, $J = 5,14$ Hz, 1 H), 1,68 - 1,53 (m, 8 H), 1,31(st, $J = 7,09$, 8 H), 1,15 (d, $J = 6,60$ Hz, 3 H), 0,91 (t, $J = 7,09$ Hz, 12 H). **RMN-¹³C (50**

MHz, D₂O): δ ppm 181,7 (1 x C), 70,8 (1 x CH), 63,2 (1 x CH), 59,4 (4 x CH₂), 24,4 (4 x CH₂), 20,5 (1 x CH₃), 20,5 (4 x CH₂), 14,3 (4 x CH₃).

Síntese do *L*-Valinato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Val) ^[64]



Rendimento: 70%. **RMN-¹H (D₂O, 200 MHz):** δ ppm 3,21 - 3,13 (m, 8H), 3,02 (d, $J = 5,38$ Hz, 1 H), 2,02 - 1,82 (m, 1 H), 1,70 - 1,54 (m, 8 H), 1,33 (st, $J = 7,34$, 8 H), 0,92 (t, $J = 7,34$, 12H), 0,81 (d, $J = 6,85$ Hz). **RMN-¹³C (50 MHz, D₂O):** δ ppm 183,6 (1 x C), 63,1 (1 x CH), 59,4 (4 x CH₂), 32,9 (1 x CH), 24,5 (4 x CH₂), 20,6 (4 x CH₂), 20,5 (1 x CH₃), 18,2 (1 x CH₃), 14,4 (4 x CH₃).

4.2.2 Nanopartículas de paládio

Para o preparo das Pd-NPs foram utilizadas soluções estoques dos LIQs sintetizados em concentração de 2 mmol/L e redutor (NaBH₄) de 10 mmol/L. A solução estoque de 3 mmol/L de Pd(OAc)₂ foi preparada em CH₃CN para melhor solubilização do sal.

Foi realizada uma otimização da concentração do LI, onde a escolha das melhores condições foi realizado visualmente através da formação das Pd-NPs, caracterizadas pelo escurecimento da reação, e também pela estabilidade dos sistemas, observando se não houve formação de precipitado por um período mínimo de um a cinco dias.

Após esta otimização, a melhor condição avaliada foi escalonada para valores de 100 mL. Onde primeiramente foram adicionados 8 mL de LIQ em 84 mL de água, seguido da adição de 5 mL de solução de acetato de paládio, onde a solução resultante foi agitada manualmente uma vez e após 20 minutos da adição de NaBH₄, foi acrescentado uma alíquota de 3 mL uma solução recém preparada em água a 0 °C de NaBH₄ e o frasco agitado.

4.2.2.2 Técnica de Isolamentos das Pd-NPs

Foram preparadas 300 mL de Pd-NPs, estas foram centrifugadas por 3 horas a 8500 rpm para sua precipitação. Após este procedimento o precipitado foi lavado 2x com água deionizada e seco a 60 °C a pressão reduzida (*Dry Over*). O pó preto resultante foi caracterizado por ICP-MS para a quantificação de paládio.

Com o intuito de avaliar possíveis mudanças na forma das Pd-NPs, devido sua precipitação por centrifugação, as amostras foram novamente redispersas em água com o auxílio de ultrassom e foram realizadas novas análises de MET.

4.2.2.3 Troca de Ligante

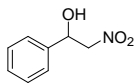
Foram utilizados 10 mL de solução de Pd-NPs ($[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ = 0,15 mmol/L, $[\text{TBA-His}]$ = 0,16 mmol/L e $[\text{NaBH}_4]$ = 0,3 mmol/L), e agitadas vigorosamente durante 24 horas com uma solução de 9 mL hexano e 1 mL de octanotiol. Após este período, é foi perceptível o clareamento da solução aquosa, antes de cor cinza escuro (cor característica das Pd-NPs) e o escurecimento da fração orgânica, caracterizando então a troca de ligante.

4.2.3 Reações de Henry

4.2.3.1 Procedimento Geral para a Reação de Henry

Em um balão de 10 mL, sob argônio e a temperatura ambiente, foi adicionado uma solução contendo 1190 μL de metanol (MeOH) e 1 mg de Pd-NPs sintetizadas dispersas com auxílio de ultrassom durante 5 minutos. Posteriormente foi adicionado benzaldeído (190 μL ; 1,8 mmol), seguido de nitrometano (1020 μL ; 18,8 mmol) e por último trietilamina (Et_3N) (100 μL ; 0,7 mmol), a mistura reacional ficou sob agitação por um período de 2 horas. A mistura reacional foi diluído em água e extraído com 3x5 mL de acetato de etila (EtOAc). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto bruto, este foi purificado por cromatografia em coluna (silica gel 230 mesh, Hexano/Acetato de etila 70:30) gerando um óleo amarelado, que em seguida foi caracterizado por RMN de ^1H .

Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC com a utilização de uma coluna Chiral-OD. Foram injetados amostras com concentrações de 7000 ppm, utilizando mistura de solvente HPLC filtrado (Hexano/Isopropanol 85:15) e fluxo de 0,8 mL/min, e detecção em 215 nm. Os tempos de retenção obtidos foram de Tr_1 = 12,7 min e Tr_2 = 14,6 min.

1-fenil-2-nitro-etanol

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ ppm 7,41 - 7,06 (m, 5H), 5,31 (dd, *J*= 3,55, 9,17 Hz, 1 H), 4,64 (dd, *J*=0,37, *J*= 9,17 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J*= 9,17, *J*= 0,37 Hz), 2,80 (br, s, 1H).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos líquidos iônicos quirais

A primeira etapa do trabalho envolveu a síntese dos estabilizantes a serem utilizados na preparação das Pd-NPs. Como um dos objetivos deste trabalho foi o desenvolvimento de NPs de Pd quirais através de metodologias simples, escolheu-se a preparação de sais orgânicos baseados no cátion tetra-*n*-butilamônio (TBA), comercialmente disponível, e em diferentes AAs para atuarem como contraíons. Estes sais orgânicos são interessantes por possuírem alto grau de organização e facilidade de síntese, propriedades importantes na preparação de catalisadores nanoparticulados. A idéia de se utilizar AAs como agentes de indução quiral se baseou no fato de terem disponibilidade comercial, serem relativamente de baixo custo, possuírem alto grau de pureza e serem biodegradáveis. Características consoantes à metodologias baseadas na “química verde”.

De forma geral, a metodologia utilizada para a síntese dos sais envolveu, em uma única etapa, a neutralização do hidróxido de tetra-*n*-butilamônio com um AA em água, a temperatura ambiente, sob agitação durante 2 horas (Figura 16).^[64] O sais foram preparados com bons rendimentos, sem necessidade de purificação e tendo como único subproduto da reação a água.

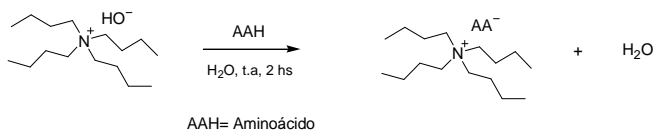
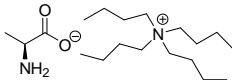
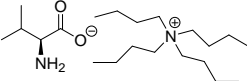
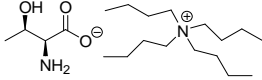
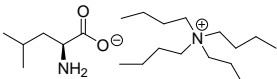
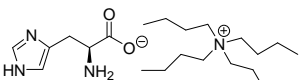
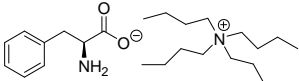


Figura 16. Representação da síntese dos estabilizantes.

Nesta síntese foram utilizados seis diferentes AA, incluindo *L*-alanina (Ala), *L*-fenilalanina (Fen), *L*-histida (His), *L*-leucina (Leu), *L*-treolina (Tre) e *L*-valina (Val), gerando seus respectivos LIQ-AAs (Figura 17). Dependendo do contra-íon AA utilizado, foram obtidos LIQs com rendimentos após purificação entre 75 e 98% (Tabela 1), foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C (Anexo A). Esta abordagem traz a possibilidade de avaliar o efeito dos grupos funcionais e do tamanho da cadeia do AA, tanto na estabilização quanto no formato das Pd-NPs.

Tabela 1 Estruturas dos sais de TBA-AAs e rendimentos das reações.

TBA-AA	Rendimento (%) ^a	Estrutura
TBA-Ala	93	
TBA-Val	79	
TBA-Tre	97	
TBA-Leu	87	
TBA-His	75	
TBA-Fen	98	

^a Valores obtidos após purificação por coluna cromatográfica.

A metodologia utilizada para síntese dos sais TBA-AA se mostrou bastante simples, eficiente e com rendimentos de bons a excelentes. Ainda, estes sais possuem baixo ponto de fusão, sendo líquidos a temperatura ambiente (Figura 17), e dependendo dos diferentes AAs utilizados, foram obtidas variações de coloração. Assim, eles podem ser denominados como LIQs.

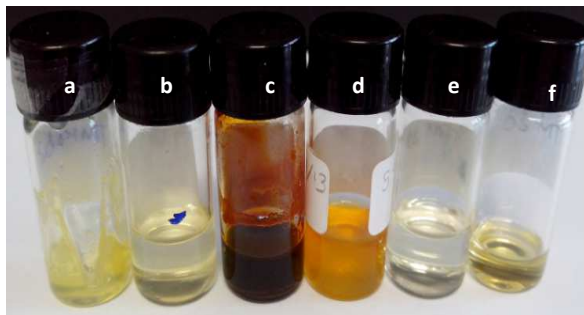


Figura 17. LIQ-AA sintetizados: a) TBA-Ala b) TBA-Tre c) TBA-His d) TBA-Fen e) TBA-Val f) TBA-Leu.

5.2 Preparação e caracterização das Pd-NPs

As nanopartículas de paládio foram preparadas pelo método da redução química, em água, utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como precursor metálico, NaBH_4 como agente redutor e os LIQ-AAs como agentes estabilizantes (Figura 18).

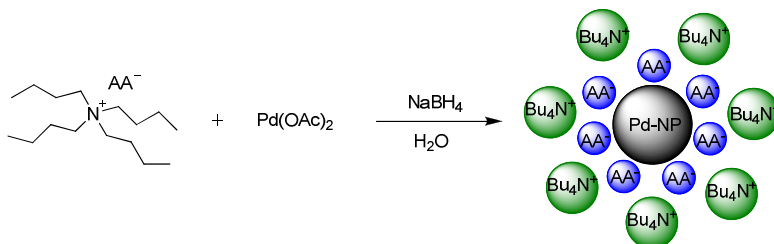


Figura 18: Síntese das Pd-NPs e estabilização pelo LIQ.

Primeiramente, foram realizados testes preliminares utilizando TBA-Ala como estabilizante, com o intuito de escolher uma melhor concentração deste para preparo das Pd-NPs. Neste experimento foram escolhidas concentrações de redutor e sal metálico já otimizadas em nosso grupo de pesquisa e mantidas constantes, variando-se a concentração do estabilizante (Tabela 2). Dessa forma, foi possível avaliar a influência da concentração do estabilizante não apenas na formação, mas também na estabilidade das Pd-NPs.

Tabela 2 Concentração dos reagentes para otimização do preparo de Pd-NPs.

Condição	[Pd(OAc) ₂] (mmol/L)	[TBA-Ala] (mmol/L)	[NaBH ₄] (mmol/L)
1	0,15	0,6	0,3
2	0,15	0,3	0,3
3	0,15	0,16	0,3
4	0,15	0,08	0,3
5	0,15	0,0015	0,3

As amostras obtidas foram avaliadas visualmente quanto a formação das Pd-NPs, caracterizadas pelo escurecimento da solução, e também segundo a estabilidade, indicada pela não formação de precipitado durante um período mínimo de cinco dias.

A condição 3 foi a que apresentou os melhores resultados referentes aos aspectos mencionados e foi escolhida como a condição padrão para formação das Pd-NPs. Posteriormente, foi reproduzida para os demais LIQ sintetizados e também o TBA-OH, que será utilizado como controle por não possuir nenhuma propriedade quiral.

As Pd-NPs tiveram sua forma e distribuição determinados por MET, sendo que o diâmetro médio (D_{antes} - Tabela 3) foi obtido por meio do ajuste gaussiano dos histogramas, como exemplificado na Figura 14 para as Pd-NPs com TBA-His como estabilizante. As micrografias e os histogramas das Pd-NPs estabilizadas com outros LIQs-AA estão no anexo B.

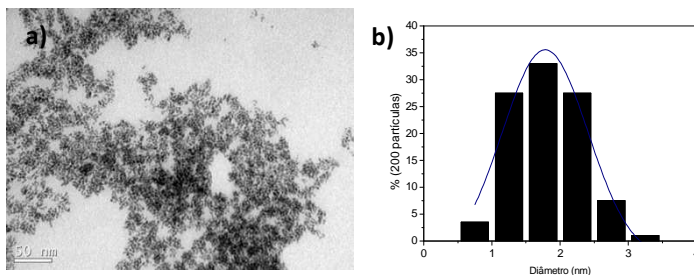


Figura 19. Micrografia de MET (a) e histograma (b) para as Pd-NPs preparadas com o LIQ TBA-His. $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-His}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$.

Devido a necessidade de alta força de centrifugação para isolamento das nanopartículas, bem como por ser a primeira vez que a técnica foi utilizada em nosso grupo de pesquisa, foram realizadas novas análises de MET após a centrifugação, a fim de verificar se houve alterações na forma e/ou no tamanho das Pd-NPs.

Os valores de diâmetros medidos depois da centrifugação (D_{depois}) também se encontram na Tabela 3 e podem ser comparados aos diâmetros antes deste procedimento (D_{antes}). As micrografias referentes às Pd-NPs, isoladas após centrifugação, com seus respectivos histogramas e também do TBA-OH, se encontram no Anexo B.

Tabela 3 Diâmetros médios obtidos por meio da análise de MET para Pd-NPs preparadas utilizando os LIQs sintetizados e o TBA-OH antes e após isolamento por centrifugação..

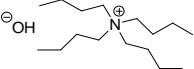
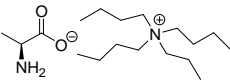
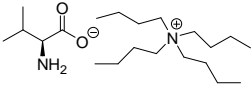
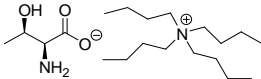
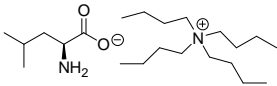
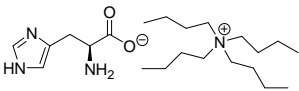
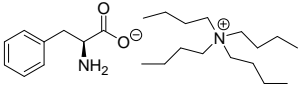
LIQ	MET	
	D_{antes} (nm)	D_{depois} (nm)
TBA-His	$1,8 \pm 0,6$	^a
TBA-Fen	$2,8 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,8$
TBA-Tre	$3,3 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,9$
TBA-Leu	$3,4 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,4$
TBA-Val	$3,7 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,9$
TBA-Ala	$5,5 \pm 1,6$	$6,1 \pm 1,2$
TBA-OH	$11,3 \pm 3,5$	$5,4 \pm 1,3$

^a Não foi possível isolar estas NPs por centrifugação.

As análises de MET antes do isolamento por centrifugação demonstraram a forma esférica das nanopartículas e sua pouca polidispersidade de tamanho, caracterizando NPs pequenas (tamanho máximo de 11,3 nm) e quasi homogêneas. Em relação às análises realizadas após a centrifugação das Pd-NPs, pode-se observar as mesmas características com relação à forma, sem apresentar aumento de tamanho significativo entre as amostras que pudessem demonstrar perda de estabilidade ou agregação. A maior variação ocorrida com as Pd-NPs foi com o TBA-OH, muito provavelmente devido a uma reestruturação durante o processo de centrifugação, a qual foi ocasionada pela baixa estabilização das Pd-NPs com este contra-íon.

Como se pode observar na Tabela 3, existe uma variação no diâmetro médio das NPs no que diz respeito à mudança dos LIQ utilizados. Como a única variação estrutural é o contra-íon AA, este deve estar influenciando a estabilização das Pd-NPs durante sua formação. De fato, se compararmos o tamanho da cadeia do AA e consequentemente o aumento de sua massa molecular com os diâmetros obtidos das Pd-NPs (Tabela 4), percebe-se que os diâmetros médios aumentam com a diminuição da cadeia do AA no estabilizante. O que ocorre é que, provavelmente, com o aumento da cadeia existe uma maior estabilização estérica, evitando a aproximação e consequente coalescência das NPs.

Tabela 4. Diâmetro médio das Pd-NPs preparadas com os diferentes LIQs, com suas respectivas massas molares e estruturas.

LIQ	MM (g/mol)	D _{antes} (nm)	Estrutura do LIQ
TBA-OH	259,5	11,3 ± 3,5	
TBA-Ala	330,5	5,5 ± 1,6	
TBA-Val	358,6	3,7 ± 0,9	
TBA-Tre	360,6	3,3 ± 0,8	
TBA-Leu	371,7	3,4 ± 0,9	
TBA-His	382,6	1,8 ± 0,6	
TBA-Fen	406,64	2,8 ± 0,6	

5.2.1 Troca de ligante

Devido ao fato de que os LIQs em geral apresentarem pouquíssima pressão de vapor, durante a preparação das amostras para análises de MET eles não evaporam completamente do gride, acarretando a uma aparente aglomeração das Pd-NPs, como exemplificado na Figura 20.

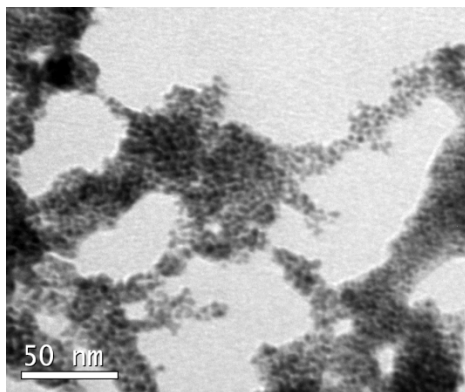


Figura 20 Micrografia de MET. ($[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-His}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$).

Um teste bastante eficiente para verificar se o LI traz esse efeito nas micrografias é a realização da troca do estabilizante, este teste consiste na agitação vigorosa de uma solução de Pd-NPs estabilizadas com LIQs com uma solução de um líquido imiscível em água com outro estabilizante qualquer (Figura 21).



Figura 21 Esquema de troca de ligante das Pd-NPs.

Neste caso foi utilizado solução de hexano com o estabilizante octanotiol, o qual apresenta maior pressão de vapor e não implicaria no problema de aglomeração. Este teste foi aplicado a Pd-NPs estabilizadas pelo TBA-His apenas para avaliar tal influência, e os resultados de MET, após a troca de ligante com seu respectivo histograma, se encontram na Figura 22, podendo ser comparada com a Figura 20.

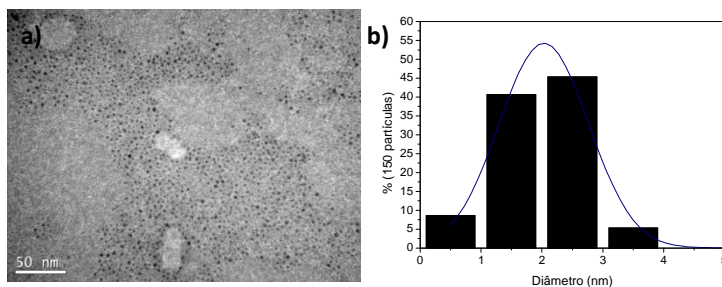


Figura 22 Micrografia de MET (a) e histograma (b) para $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-His}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$ após troca de ligante para octanotiol.

Os resultados da análise de MET demonstraram que as NPs mantiveram sua forma e tamanho após a troca de ligante (Tabela 6), contudo não apresentaram aglomeração - o que comprova o efeito causado em virtude da não secagem completa da amostra para análise quando na presença dos LIQs.

Tabela 5 Diâmetros médios obtidos por meio das análises de MET para Pd-NPs antes e após a troca iônica.

LIQ	$D_{\text{antes}}(\text{nm})$	$D_{\text{troca}}(\text{nm})$
TBA-His	$1,8 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,7$

5.2.2 Quantificação de paládio nas Pd-NPs isoladas

Para a verificação da avaliação catalítica nas posteriores etapas deste trabalho, foi essencial fazer a quantificação de paládio

nas Pd-NPs isoladas. Existem diversas técnicas para quantificação de metais. No entanto, a grande maioria delas necessita de quantidades significativas de amostra, dificultando a mais em se tratando de sistemas nanoparticulados. Por esse motivo, optou-se pela utilização de ICP-MS, no qual foi utilizado apenas 1 mg de amostra de Pd-NPs, isoladas após centrifugação, com obtenção de resultados bastantes satisfatórios (Tabela 7).

Tabela 6. Teor de Pd (% m/m) em 1 mg das Pd-NPs isoladas determinado por ICP-MS

Pd-NPs (estabilizante usado na preparação)	% (m/m) Pd
TBA-Ala	11,6
TBA-Fen	7,7
TBA-His	- ^a
TBA-Leu	7,4
TBA-Tre	8,7
TBA-Val	10,8
TBA-OH	50,5

^a Não foi possível determinar devido ao não isolamento das Pd-NPs.

As respostas obtidas mostraram que, mesmo utilizando igual metodologia de preparo de isolamento e lavagem, ocorreu uma grande variação de concentração de paládio nas amostras (entre 7,4 e 50,5%), provavelmente devido à influência da estrutura dos contraíons utilizados nos LIQ durante a redução do precursor metálico. Este fato pode ser evidenciado por intermédio da diferença de coloração obtida em algumas Pd-NPs, embora todas contivessem a mesma concentração de precursor metálico e redutor. Por exemplo, como pode-se observar na Figura 23, a solução de Pd-NPs com o TBA-OH (a) é mais escura do que a solução com TBA-His (b), o que mostra uma maior concentração de NPs formadas com o primeiro estabilizante.

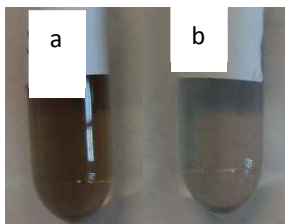


Figura 23. Variação de coloração obtida nas Pd-NPs com $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{LI}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$ a) LI = TBA-OH e b) LI= TBA-His.

Os resultados obtidos demonstram a importância de tal análise, pois essa variação na quantidade de metal tem grande influência no posterior processo de determinação do parâmetro catalítico.

5.2 Reações de Henry

As Pd-NPs sintetizadas tiveram sua eficiência, tanto catalítica quanto de indução de enantiosseletividade, testadas frente a reação de Henry entre benzaldeído e nitrometano por 2 horas à temperatura ambiente (Figura 24).

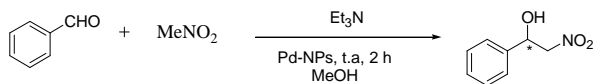


Figura 24 Reação de Henry utilizada para aplicação das Pd-NPs

A reação de Henry foi realizada variando-se as condições de reação, com intuito de avaliar o efeito dos reagentes sobre a resposta catalítica. Assim, três experimentos foram realizados para cada LI de acordo com a Tabela 8. As concentrações de benzaldeído ($7,2 \times 10^2 \text{ mmol/L}$) e nitrometano ($7,2 \times 10^3 \text{ mmol/L}$) foram mantidas fixas.

Tabela 7 Concentrações dos reagentes em cada um dos experimentos de reações de Henry.

Condição	Pd-NPs (mg)	LIQ (mmol/L)	Et ₃ N (mmol)
1	1	0	0
2	1	0	0,7
3	1	0,16	0

Primeiramente a reação de Henry foi testada frente ao catalisador, na ausência e presença de base (condições 1 e 2 - Tabela 8). Também foram realizados experimentos com acréscimo de LIQ nas mesmas concentrações de síntese das Pd-NPs, para verificar se o LIQ poderia atuar como base (condições 3 - Tabela 8). É interessante ressaltar que também foi utilizado o TBA-OH, precursor de todos os LIQ, a fim de utilizá-lo como fator de comparação, como branco de indução quiral.

O produto foi isolado por coluna cromatográfica e o rendimento determinado. Para a separação entre os enantiômeros e identificação de ee, o produto isolado foi submetido a análises de HPLC, utilizando coluna quiral-OD com detecção em 215 nm. Como é possível visualizar no cromatograma de uma das reações teste realizadas (Figura 25), a separação entre os enantiômeros foi extremamente satisfatória nas condições estudadas (especificadas na parte experimental). Segundo a literatura, através desta análise é possível identificar os enantiômeros *R* e *S* da molécula, onde o *R* corresponde ao pico com menor tempo de retenção que o *S*.^[66]

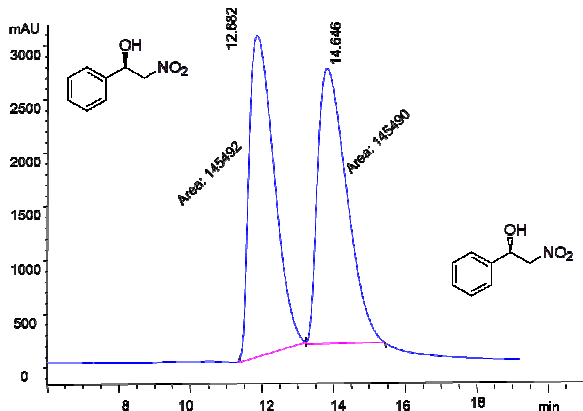


Figura 25 Cromatograma do produto da reação de Henry. (Condição 2: 1mg de Pd-NPs (TBA-Fen), [benzaldeído]= $7,52 \times 10^2$ mol/L, $[\text{MeNO}_2]= 7,52 \times 10^3$ mol/L e $[\text{Et}_3\text{N}]= 2,8 \times 10^2$ mol/L).

Os resultados obtidos nos testes de reação de Henry estão apresentados na Tabela 8. As condições 2 e 3 não estão representadas na tabela, pois não levaram à formação de produto. Para melhor elucidação dos resultados na tabela, também foram expostas as concentrações de paládio das amostras.

A eficiência dos catalisadores foi expressa através do TOF (*Turnover Frequency*), que quantifica sua atividade catalítica para uma reação específica, segundo relação entre a concentração do produto ($[\text{Prod}]$) e a o catalisador ($[\text{Cat}]$) por unidade de tempo (t) - como demonstrado na Equação 1.

$$\text{TOF} = \frac{[\text{Prod}]}{[\text{Cat}] \cdot t} \quad (1)$$

Tabela 8 Rendimento, ee, concentração de Pd e TOF.

Pd-NPs	Rend.^a (%)	ee (%)	TOF (h⁻¹)
TBA-Ala	78	0	0,61
TBA-Fen	68	0	0,85
TBA-Leu	94	4(<i>R</i>)	0,78
TBA-Tre	89	0	1,08
TBA-Val	85	0	0,96
TBA-OH	84	2(<i>R</i>)	0,15

^a Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica.

De todas as reações realizadas, aquela que utilizou como catalisador as Pd-NPs estabilizadas com TBA-Leu foi a que apresentou o melhor rendimento de reação e excesso enantiomérico, enquanto que as Pd-NPs estabilizadas com TBA-Tre foi a que apresentou a melhor atividade catalítica. É importante ressaltar que o tempo de reação para cálculo do TOF foi um parâmetro fixo, o que significa que estes valores de TOF podem estar subestimados, já que talvez algumas destas reações não precisassem de tanto tempo para ocorrer. No contexto geral houve um baixo ou nenhum excesso enantiomérico nas reações, resultado de uma dificuldade intrínseca a reação estudada, como já reportado na literatura.^[67] Toussaint e Pfaltz, por exemplo, utilizaram complexos metálicos de Cu e Zn, com uma série de ligantes quirais diferentes, variando a concentração de Et₃N como base, em t.a. em 24h, Figura 26.^[67]

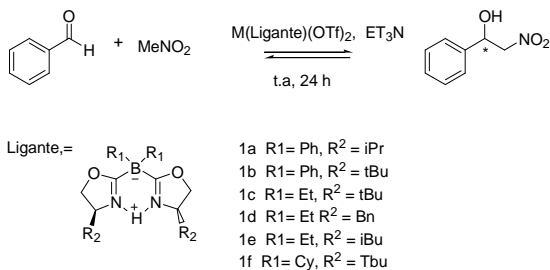


Figura 26 Reação de Henry e diferentes catalisadores utilizados por Toussaint e Pfaltz.^[67]

Como pode-se observar na Tabela 10, os valores de TOF calculados para os diferentes catalisadores foram de uma maneira geral menores do que os reportados neste trabalho, assim como os rendimentos. Em termos de ee houve uma grande variação e, em sua maioria obtiveram baixos valores, com exceção do catalisador de Zn com o ligante 1c (Item 4- Tabela 10).

Tabela 9. Resultados do estudo referente a reação de Henry entre benzaldeído e nitrometano com variação dos complexos quirais utilizados, reportados por Toussaint e Pfaltz^[67].

Item	Ligante	Metal	Et ₃ N (%mol)	Rend. ^a (%mol)	ee (%)	TOF ^b (h ⁻¹)
1	1a	Zn	5,5	59	2 (R)	0,5
2	1a	Cu	10,5	90	1(R)	0,75
3	1b	Zn	10,5	86	3(R)	0,72
4	1c	Zn	10,5	50	25(R)	0,42
5	1d	Zn	10,5	81	3(R)	0,68
6	1d	Cu	10,5	41	5(R)	0,34
7	1e	Zn	10,5	50	6(R)	0,42
8	1e	Cu	10,5	33	6(R)	0,28
9	1f	Zn	10,5	56	17(R)	0,47

^a Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica.

^b Valores calculados utilizando as informações do artigo.

Assim, o trabalho de Toussaint mostra que para se achar uma boa condição de excesso enantiomérico, é necessário uma grande variação de condições experimentais, o que ainda não foi possível de ser realizado com os catalisadores preparados neste

trabalho, visto que as reações foram realizadas com apenas uma condição de reação para cada NP estudada. Logo, consideramos que os resultados aqui apresentados são bastante promissores e que serão necessários maiores estudos e variações de condições para que se possa otimizar os parâmetros para obtenção de um melhor resultado de ee.

6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Foram sintetizados LIQ derivados de aminoácidos, e estes aplicados com sucesso como estabilizantes de Pd-NPs. Estas foram caracterizadas por MET, além de terem suas concentrações de paládio definidas através de ICP-MS, com finalidade de aplicá-las como novos catalisadores metálicos em reações nitroaldólicas de acoplamento C-C.

As Pd-NPs foram testadas frente à reação de Henry, em uma combinação de fatores para avaliação de rendimento, ee e também parâmetro catalítico. Esta metodologia se mostrou bastante eficiente com relação a avaliação dos parâmetros utilizados, além de bons rendimentos e valores de TOF satisfatório, obtendo-se resultados comparáveis aos da literatura. Mas ainda serão necessários mais experimentos com intuito de otimizar seus parâmetros e aumentar o ee referente a esta reação.

Tem-se ainda como perspectivas a aplicação destas Pd-NPs em diferentes reações assimétricas de acoplamento C-C, onde complexos organometálicos poderiam ser substituídos pelas Pd-NPs quirais, como por exemplo em reações de alilação assimétrica, Heck, Suzuki, entre outras.

REFERÊNCIAS

- [1] NATH, D.; BANERJEE, P. *Green nanotechnology - A new hope for medical biology*. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 36, n. 3, p. 997-1014, 2013.
- [2] BONNEMANN, H.; RICHARDS, R. M. *Nanoscope metal particles - Synthetic methods and potential applications*. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 10, p. 2455-2480, 2001.
- [3] PASCHOALINO, M. P.; MARCONE, G. P. S.; JARDIM, W. F. *Os nanomateriais e a questão ambiental*. **Quimica Nova**, v. 33, n., p. 421-430, 2010.
- [4] SCHMID, G.; CHI, L. F. *Metal clusters and colloids*. **Advanced Materials**, v. 10, n. 7, p. 515-526, 1998.
- [5] NISHIDA, N.; YAO, H.; UEDA, T.; SASAKI, A.; KIMURA, K. *Synthesis and Chiroptical Study of d/l-Penicillamine-Capped Silver Nanoclusters*. **Chemistry of Materials**, v. 19, n. 11, p. 2831-2841, 2007.
- [6] LIU, C.; ZOU, B. S.; RONDINONE, A. J.; ZHANG, J. *Chemical control of superparamagnetic properties of magnesium and cobalt spinel ferrite nanoparticles through atomic level magnetic couplings*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 26, p. 6263-6267, 2000.
- [7] ZHANG, J. Z.; NOGUEZ, C. *Plasmonic Optical Properties and Applications of Metal Nanostructures*. **Plasmonics**, v. 3, n. 4, p. 127-150, 2008.
- [8] MAXWELL, D. J.; TAYLOR, J. R.; NIE, S. M. *Self-assembled nanoparticle probes for recognition and detection of biomolecules*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 32, p. 9606-9612, 2002.

- [9] PARK, S.; VOSGUERICHIAN, M.; BAO, Z. A. *A review of fabrication and applications of carbon nanotube film-based flexible electronics*. **Nanoscale**, v. 5, n. 5, p. 1727-1752, 2013.
- [10] *Materials Science Comes to Life at Boston Gathering*. **Science**, v. 262, n. 5140, p. 1646-1646, 1993.
- [11] NAM, J. M.; THAXTON, C. S.; MIRKIN, C. A. *Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins*. **Science**, v. 301, n. 5641, p. 1884-1886, 2003.
- [12] NIE, S. M.; XING, Y.; KIM, G. J.; SIMONS, J. W. *Nanotechnology applications in cancer*. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 9, n., p. 257-288, 2007.
- [13] SULMAN, E. M.; VALETSKY, P. M.; SULMAN, M. G.; BRONSTEIN, L. M.; SIDOROV, A. I.; DOLUDA, V. Y.; MATVEEVA, V. G. *Nanosized catalysts as a basis for intensifications of technologies*. **Chemical Engineering and Processing**, v. 50, n. 10, p. 1041-1053, 2011.
- [14] NARAYANAN, R. *Recent Advances in Noble Metal Nanocatalysts for Suzuki and Heck Cross-Coupling Reactions*. **Molecules**, v. 15, n. 4, p. 2124-2138, 2010.
- [15] LI, Y.; BOONE, E.; EL-SAYED, M. A. *Size Effects of PVP-Pd Nanoparticles on the Catalytic Suzuki Reactions in Aqueous Solution*. **Langmuir**, v. 18, n. 12, p. 4921-4925, 2002.
- [16] GOIA, D. V.; MATIJEVIC, E. *Preparation of monodispersed metal particles*. **New Journal of Chemistry**, v. 22, n. 11, p. 1203-1215, 1998.
- [17] LIEBER, C. M. *Nanoscale science and technology: Building a big future from small things*. **Mrs Bulletin**, v. 28, n. 7, p. 486-491, 2003.
- [18] AIKEN, J. D.; FINKE, R. G. *A review of modern transition-metal nanoclusters: their synthesis, characterization, and applications in*

- catalysis*. **Journal of Molecular Catalysis a-Chemical**, v. 145, n. 1-2, p. 1-44, 1999.
- [19] GORDON, C. M. *New developments in catalysis using ionic liquids*. **Applied Catalysis a-General**, v. 222, n. 1-2, p. 101-117, 2001.
- [20] WALDEN, P. **Bull. Acad. Imper Sci**, p. 1800, 1914.
- [21] XUE, H.; VERMA, R.; SHREEVE, J. M. *Review of ionic liquids with fluorine-containing anions*. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 127, n. 2, p. 159-176, 2006.
- [22] SOWMIAH, S.; SRINIVASADESIKAN, V.; TSENG, M. C.; CHU, Y. H. *On the Chemical Stabilities of Ionic Liquids*. **Molecules**, v. 14, n. 9, p. 3780-3813, 2009.
- [23] NASIROV, F. A.; NOVRUZOKA, F. M.; ASLANBEILI, A. M.; AZIZOV, A. G. *Ionic Liquids in Catalytic Processes of Transformation of Olefins and Dienes* **Petroleum Chemistry**, v. 47, p. 309-317, 2007.
- [24] EARLE, M. J.; ESPERANCA, J. M. S. S.; GILEA, M. A.; CANONGIA LOPES, J. N.; REBELO, L. P. N.; MAGEE, J. W.; SEDDON, K. R.; WIDEGREN, J. A. *The distillation and volatility of ionic liquids*. **Nature**, v. 439, n. 7078, p. 831-834, 2006.
- [25] TRULOVE, P. C.; MANTZ, R. A. *Electrochemical Properties of Ionic Liquids*. In: Wasserscheid, P. e Welton, T. (Ed.). **Ionic Liquids in Synthesis**. Germany: Wiley-VCH, 2002,
- [26] DUPONT, J.; SUAREZ, P. A. Z. *Physico-chemical processes in imidazolium ionic liquids*. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, n. 21, p. 2441-2452, 2006.
- [27] WAKAI, C.; OLEINIKOVA, A.; WEINGÄRTNER, H. *Reply to "Comment On 'How Polar Are Ionic Liquids? Determination of the Static Dielectric Constant of an Imidazolium-based Ionic Liquid by Microwave Spectroscopy'"*. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 11, p. 5824-5824, 2006.

- [28] TORIMOTO, T.; TSUDA, T.; OKAZAKI, K.; KUWABATA, S. *New Frontiers in Materials Science Opened by Ionic Liquids*. **Advanced Materials**, v. 22, n. 11, p. 1196-1221, 2010.
- [29] OLIVIER-BOURBIGOU, H.; MAGNA, L.; MORVAN, D. *Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications*. **Applied Catalysis a-General**, v. 373, n. 1-2, p. 1-56, 2010.
- [30] KRAYNOV, A.; MÜLLER, T. E. *Concepts for the Stabilization of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids* In: Handy, S. T. (Ed.). **Applications of Ionic Liquids in Science and Technology**. Rijeka, Croatia InTech, 2011, p.235-260.
- [31] ANTONIETTI, M.; KUANG, D. B.; SMARSLY, B.; YONG, Z. *Ionic liquids for the convenient synthesis of functional nanoparticles and other inorganic nanostructures*. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 43, n. 38, p. 4988-4992, 2004.
- [32] BAUDEQUIN, C.; BAUDOUX, J.; LEVILLAIN, J.; CAHARD, D.; GAUMONT, A.-C.; PLAQUEVENT, J.-C. *Ionic liquids and chirality: opportunities and challenges*. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 20, p. 3081-3093, 2003.
- [33] BAUDEQUIN, C.; BRÉGEON, D.; LEVILLAIN, J.; GUILLEN, F.; PLAQUEVENT, J.-C.; GAUMONT, A.-C. *Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents? Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis*. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, n. 24, p. 3921-3945, 2005.
- [34] PLAQUEVENT, J. C.; LEVILLAIN, J.; GUILLEN, F.; MALHIAC, C.; GAUMONT, A. C. *Ionic Liquids: New Targets and Media for alpha-Amino Acid and Peptide Chemistry*. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 12, p. 5035-5060, 2008.
- [35] BRAGA, A. L.; LUDTKE, D. S.; SCHNEIDER, P. H.; ANDRADE, L. H.; PAIXAO, M. W. *Asymmetric Catalysis in Brazil: Development and Potential for Advancement of Brazilian Chemical Industry*. **Quimica Nova**, v. 36, n. 10, p. 1591-1599, 2013.

- [36] LUO, S.; ZHANG, L.; CHENG, J.-P. *Functionalized Chiral Ionic Liquids: A New Type of Asymmetric Organocatalysts and Nonclassical Chiral Ligands*. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 4, n. 8, p. 1184-1195, 2009.
- [37] OHNO, H.; FUKUMOTO, K. *Amino Acid Ionic Liquids*. **Accounts of Chemical Research**, v. 40, n. 11, p. 1122-1129, 2007.
- [38] PEGOT, B.; VO-THANH, G.; GORI, D.; LOUPY, A. *First application of chiral ionic liquids in asymmetric Baylis-Hillman reaction*. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 34, p. 6425-6428, 2004.
- [39] DING, J.; DESIKAN, V.; HAN, X. X.; XIAO, T. L.; DING, R. F.; JENKS, W. S.; ARMSTRONG, D. W. *Use of chiral ionic liquids as solvents for the enantioselective photoisomerization of dibenzobicyclo[2.2.2]octatrienes*. **Organic Letters**, v. 7, n. 2, p. 335-337, 2005.
- [40] XIA, Y. H.; ZHOU, Y. L.; TANG, Z. Y. *Chiral inorganic nanoparticles: origin, optical properties and bioapplications*. **Nanoscale**, v. 3, n. 4, p. 1374-1382, 2011.
- [41] YASUKAWA, T.; MIYAMURA, H.; KOBAYASHI, S. *Chiral metal nanoparticle-catalyzed asymmetric C-C bond formation reactions*. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 5, p. 1450-1461, 2014.
- [42] SUN, Y.; ZHANG, L.; LI, H. B. *Chiral colorimetric recognition of amino acids based on silver nanoparticle clusters*. **New Journal of Chemistry**, v. 36, n. 7, p. 1442-1444, 2012.
- [43] TOSHIMA, N. *Metal Nanoparticles for Catalysis*. In: (Ed.). **Liz-Marzán, et al. Nanoscale Materials**. USA: 70, 2007.
- [44] RAMPINO, L. D.; NORD, F. F. *Preparation of Palladium and Platinum Synthetic High Polymer Catalysts and the Relationship between Particle Size and Rate of Hydrogenation*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 63, n. 10, p. 2745-2749, 1941.

- [45] YAN, N.; XIAO, C. X.; KOU, Y. *Transition metal nanoparticle catalysis in green solvents*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 254, n. 9-10, p. 1179-1218, 2010.
- [46] QI, H.; O'NEIL, J.; HEGMANN, T. *Chirality transfer in nematic liquid crystals doped with (S)-naproxen-functionalized gold nanoclusters: an induced circular dichroism study*. **Journal of Materials Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 374-380, 2008.
- [47] LESLIEPELECKY, D. L.; RIEKE, R. D. *Magnetic properties of nanostructured materials*. **Chemistry of Materials**, v. 8, n. 8, p. 1770-1783, 1996.
- [48] NUGENT, W. A.; RAJANBABU, T. V.; BURK, M. J. *Beyond Nature's Chiral Pool: Enantioselective Catalysis in Industry*. **Science**, p., 1993.
- [49] COLLIER, P. J.; IGGO, J. A.; WHYMAN, R. *Preparation and characterisation of solvent-stabilised nanoparticulate platinum and palladium and their catalytic behaviour towards the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate*. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 146, n. 1-2, p. 149-157, 1999.
- [50] MOREL, A.; SILARSKA, E.; TRZECIAK, A. M.; PERNAK, J. *Palladium-catalyzed asymmetric Heck arylation of 2,3-dihydrofuran - effect of proline salts*. **Dalton Transactions**, v. 42, n. 4, p. 1215-1222, 2013.
- [51] PALOMO, C.; OIARBIDE, M.; LASO, A. *Recent advances in the catalytic asymmetric nitroaldol (Henry) reaction*. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 16, p. 2561-2574, 2007.
- [52] LUZZIO, F. A. *The Henry reaction: recent examples*. **Tetrahedron**, v. 57, n. 6, p. 915-945, 2001.
- [53] AYDIN, A. E.; YUKSEKDANACI, S. *Asymmetric Henry reactions catalyzed by metal complexes of chiral oxazoline based ligands*. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 24, n. 1, p. 14-22, 2013.

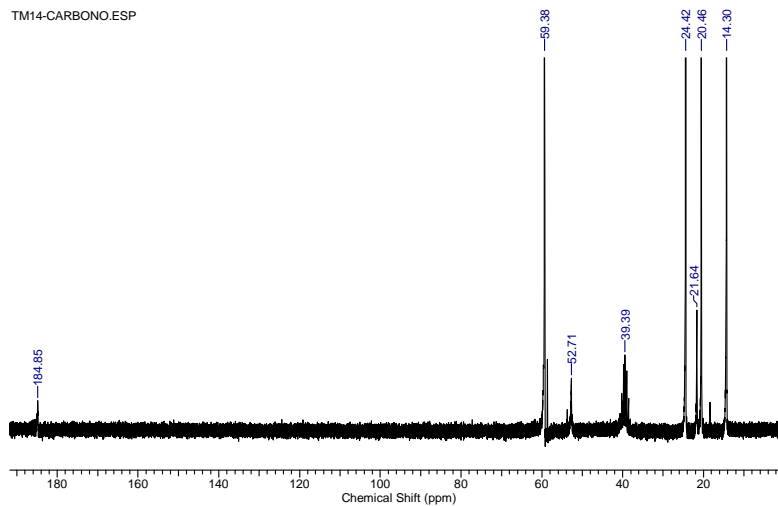
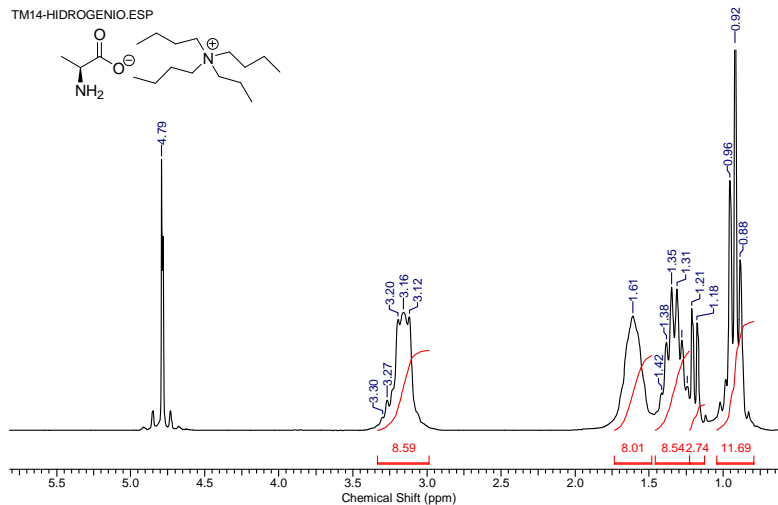
- [54] ONO, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*. New York: Wiley VCH, 2001. 372 p. (The Nitro Group in Organic Synthesis)
- [55] *Nanocatalysis: Synthesis and Applications*. secondary title, 2013.
- [56] HANG, J. J.; SHI, M. *Development of new chiral phosphine-salen type ligands and their application in the Cu(I)-catalyzed enantioselective Henry reaction*. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 18, n. 11, p. 1376-1382, 2007.
- [57] BLAY, G.; DOMINGO, L. R.; HERNANDEZ-OLMOS, V.; PEDRO, J. R. *New highly asymmetric henry reaction catalyzed by Cu(II) and a C(1)-Symmetric aminopyridine ligand, and its application to the synthesis of miconazole*. **Chemistry-a European Journal**, v. 14, n. 15, p. 4725-4730, 2008.
- [58] KOGAMI, Y.; NAKAJIMA, T.; IKENO, T.; YAMADA, T. *Enantioselective Henry reaction catalyzed by salen-cobalt complexes*. **Synthesis-Stuttgart**, v., n. 12, p. 1947-1950, 2004.
- [59] KOWALCZYK, R.; SIDOROWICZ, L.; SKARZEWSKI, J. *Asymmetric nitroaldol reaction catalyzed by a chromium(III)-salen system*. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 18, n. 21, p. 2581-2586, 2007.
- [60] KLEIN, G.; PANDIARAJU, S.; REISER, O. *Activation of nitroaldol reactions by diethylzinc and amino alcohols or diamines as promoters*. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 42, p. 7503-7506, 2002.
- [61] CHRISTENSEN, C.; JUHL, K.; JORGENSEN, K. A. *Catalytic asymmetric Henry reactions - a simple approach to optically active beta-nitro alpha-hydroxy esters*. **Chemical Communications**, v., n. 21, p. 2222-2223, 2001.
- [62] MAHESWARAN, H.; PRASANTH, K. L.; KRISHNA, G. G.; RAVIKUMAR, K.; SRIDHAR, B.; KANTAM, M. L. *Enantioselective nitroaldol (Henry) reaction using copper(II) complexes of (-)-sparteine (vol 45, pg 4066, 2006)*. **Chemical Communications**, v., n. 45, p. 4750-4750, 2006.

- [63] LONG, R.; MAO, K. K.; YE, X. D.; YAN, W. S.; HUANG, Y. B.; WANG, J. Y.; FU, Y.; WANG, X. S.; WU, X. J.; XIE, Y.; XIONG, Y. *J. Surface Facet of Palladium Nanocrystals: A Key Parameter to the Activation of Molecular Oxygen for Organic Catalysis and Cancer Treatment.* **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 8, p. 3200-3207, 2013.
- [64] ALLEN, C. R.; RICHARD, P. L.; WARD, A. J.; VAN DE WATER, L. G. A.; MASTERS, A. F.; MASCHMEYER, T. *Facile synthesis of ionic liquids possessing chiral carboxylates.* **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 41, p. 7367-7370, 2006.
- [65] OZKAR, S.; FINKE, R. G. *Nanocluster formation and stabilization fundamental studies: Ranking commonly employed anionic stabilizers via the development, then application, of five comparative criteria.* **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 20, p. 5796-5810, 2002.
- [66] JIN, W.; LI, X. C.; HUANG, Y. B.; WU, F.; WAN, B. S. *A Highly Effective Bis(sulfonamide)-Diamine Ligand: A Unique Chiral Skeleton for the Enantioselective Cu-Catalyzed Henry Reaction.* **Chemistry-a European Journal**, v. 16, n. 28, p. 8259-8261, 2010.
- [67] TOUSSAINT, A.; PFALTZ, A. *Asymmetric Henry reactions catalyzed by metal complexes of chiral boron-bridged bisoxazoline (borabox) ligands.* **European Journal of Organic Chemistry**, v., n. 27, p. 4591-4597, 2008.

ANEXO A – Espectros de RMN de H¹ e C¹³ dos LIQs

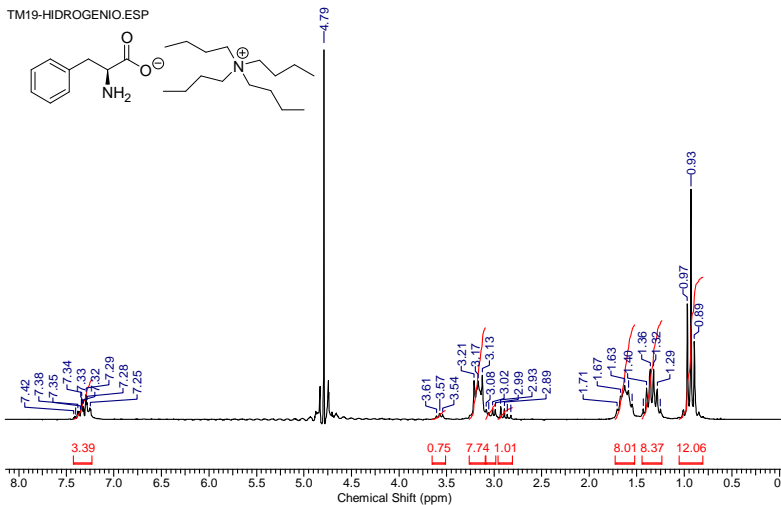
L-Alaninato de tetra-*n*-butilamônio

Anexo A1 Espectro de RMN ¹H (200MHz, D₂O) do TBA-Ala.

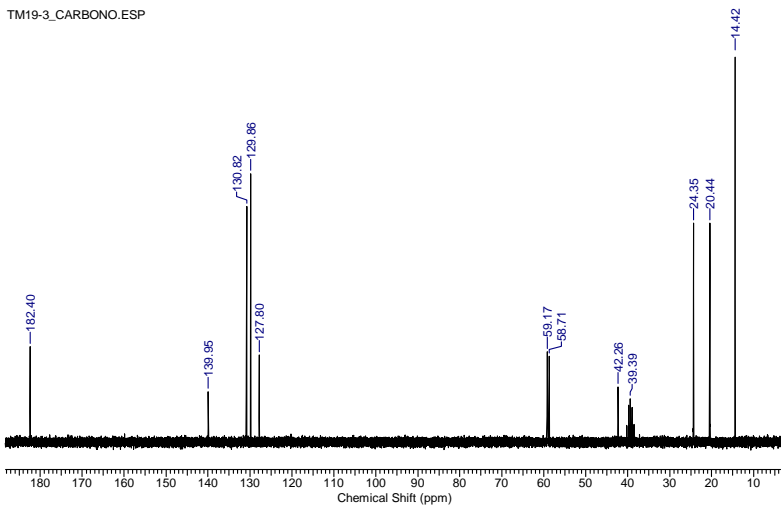


Anexo A2 Espectro de RMN ¹³C (50 MHz, D₂O + DMSO-d₆) do TBA-Ala.

L-Fenilalaninato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Fen)

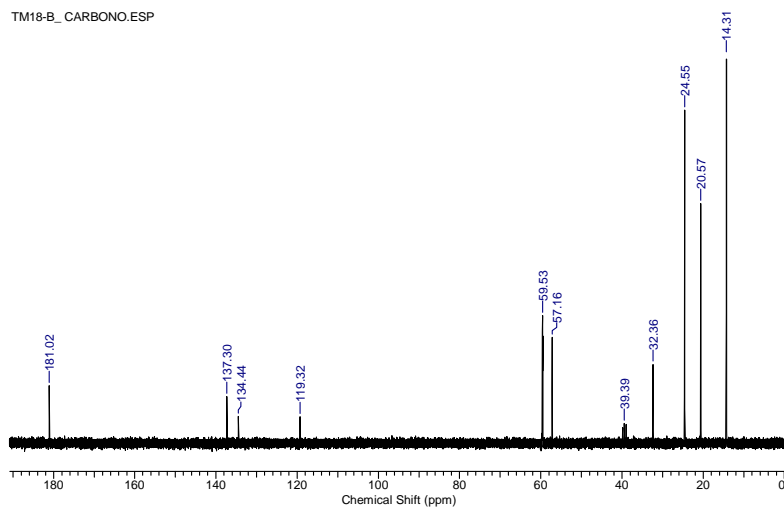
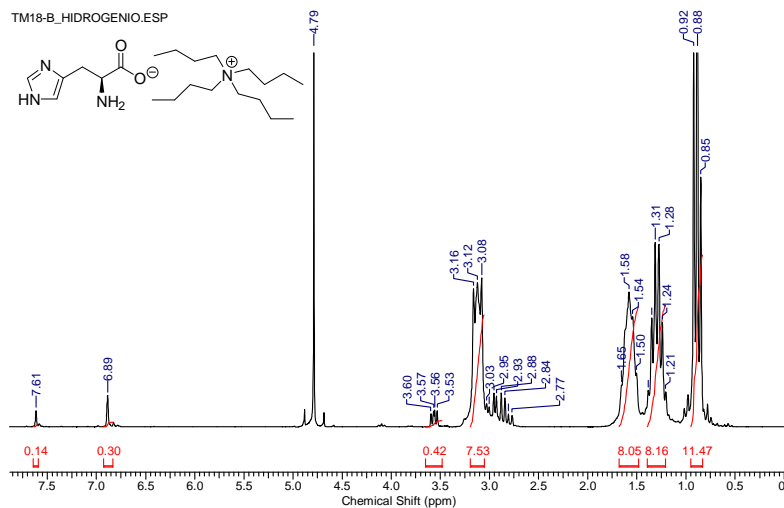


Anexo A3 Espectro de RMN ^1H (200MHz, D_2O) do TBA-Fen.



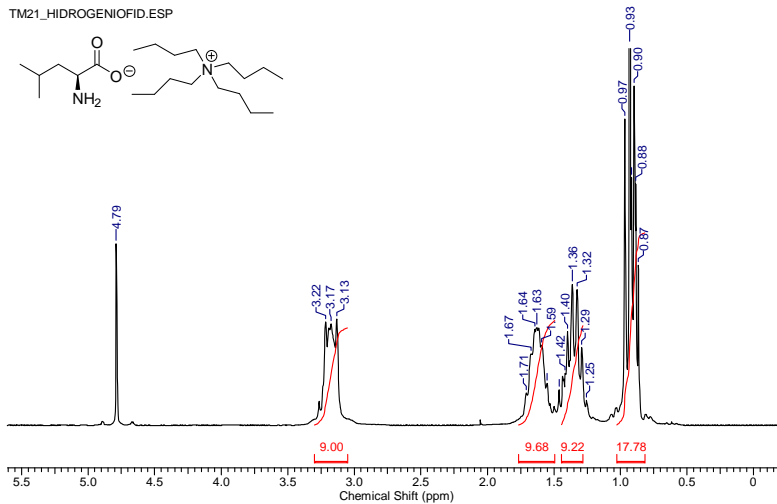
Anexo A4 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{DMSO-d}_6$) do TBA-Fen.

L-Histidinato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-His)

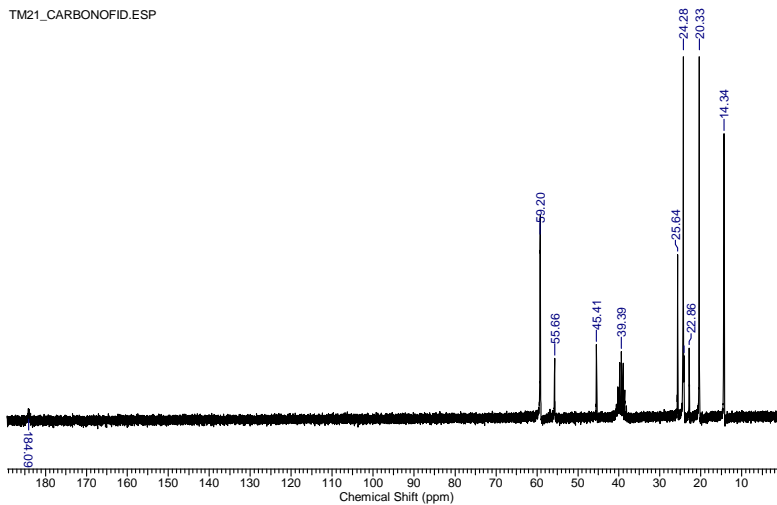


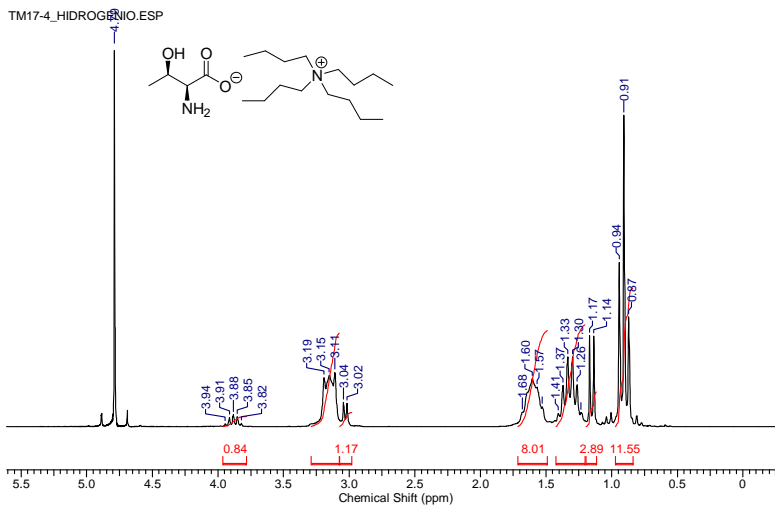
L-Leucinato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Leu)

TM21_HIDROGENIOFID.ESP

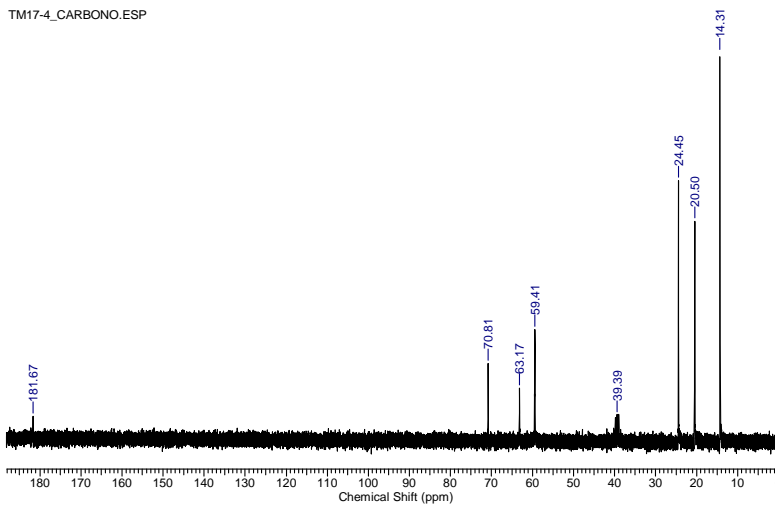
Anexo A7 Espectro de RMN ^1H (200MHz, D_2O) do TBA-Leu.

TM21_CARBOFID.ESP

Anexo A8 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O + DMSO-d_6) do TBA-Leu.*L*-Treoninato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Tre)



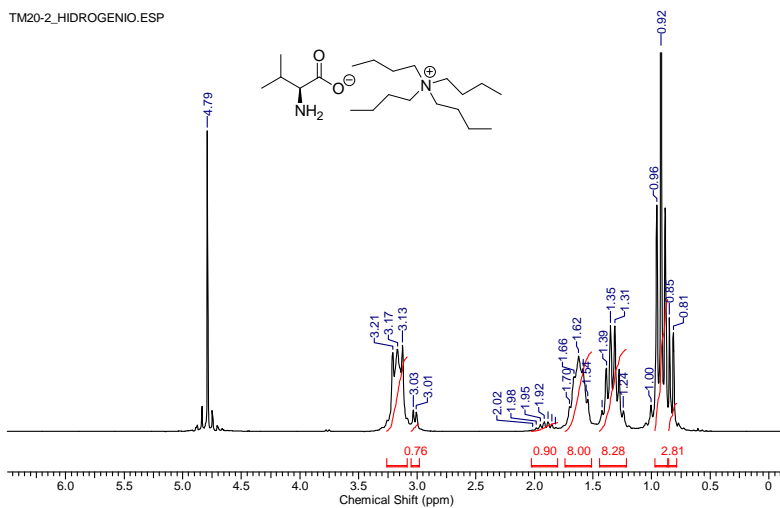
Anexo A9 Espectro de RMN ^1H (200MHz, D_2O) do TBA-Tre.



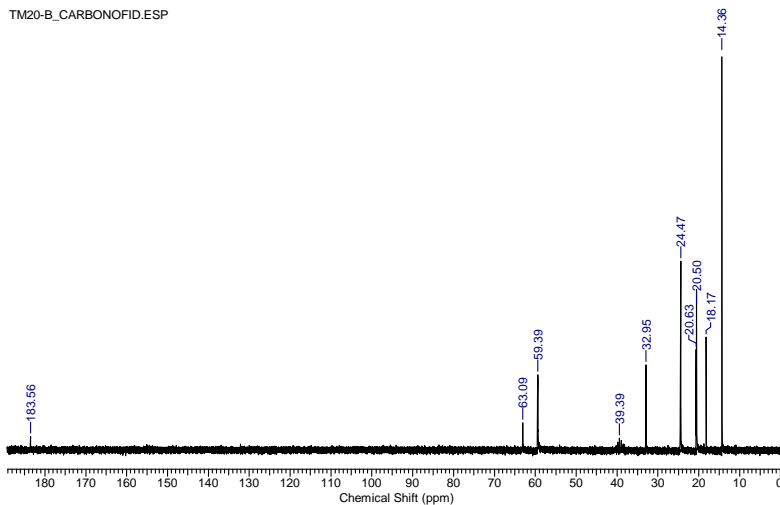
Anexo A10 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O + DMSO-d_6) do TBA-Tre.

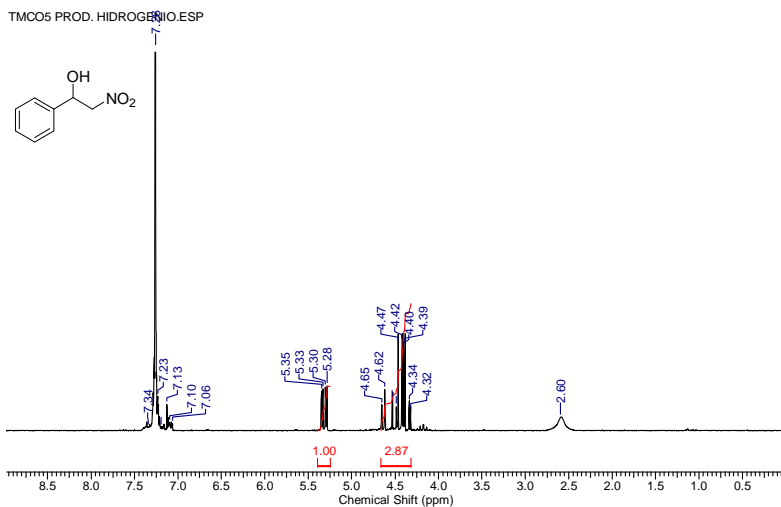
L-Valinato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-Val)

TM20-2_HIDROGENIO.ESP

Anexo A11 Espectro de RMN ^1H (200MHz, D_2O) do TBA-Val.

TM20-B_CARBONOFID.ESP

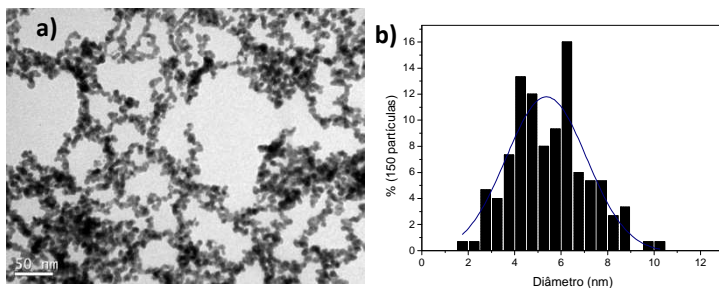
Anexo A12 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{DMSO-d}_6$) do TBA-Tre.



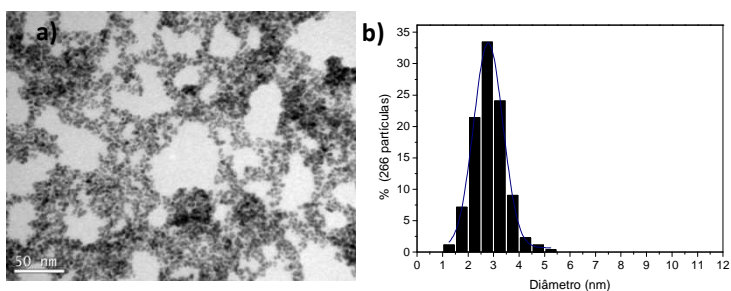
Anexo A13 Espectro de RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) do 1-Fenil-2-nitro-etanol

ANEXO B - CARACTERIZAÇÃO DAS Pd-NPs

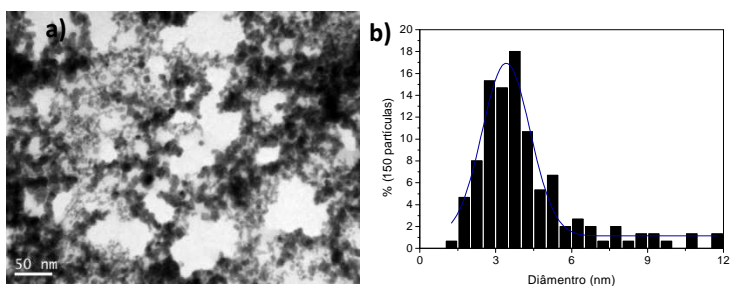
CARACTERIZAÇÃO DAS Pd-NPs POR MET ANTES DA CENTRIFUGAÇÃO



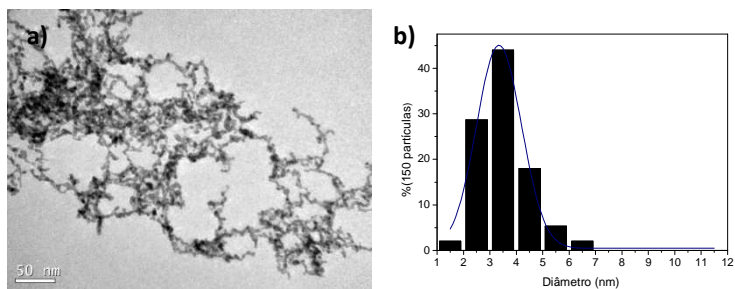
Anexo B1. Micrografia de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15$ mmol/L, $[\text{TBA-Ala}] = 0,16$ mmol/L e $[\text{NaBH}_4] = 0,3$ mmol/L



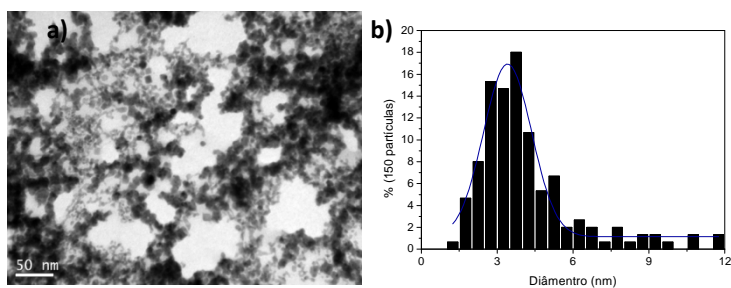
Anexo B2 Micrografia de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15$ mmol/L, $[\text{TBA-Fen}] = 0,16$ mmol/L e $[\text{NaBH}_4] = 0,3$ mmol/L



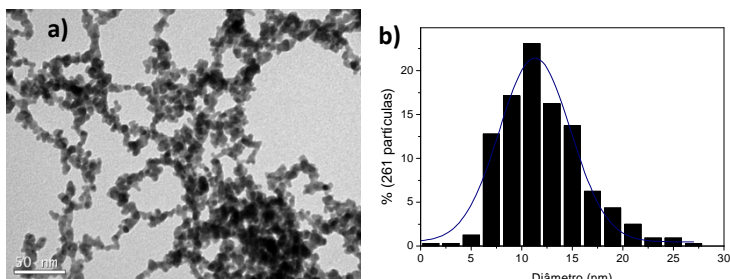
Anexo B3 Micrografia de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15$ mmol/L, $[\text{TBA-Leu}] = 0,16$ mmol/L e $[\text{NaBH}_4] = 0,3$ mmol/L



Anexo B4 Micrografia de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15$ mmol/L, $[\text{TBA-Tre}] = 0,16$ mmol/L e $[\text{NaBH}_4] = 0,3$ mmol/L

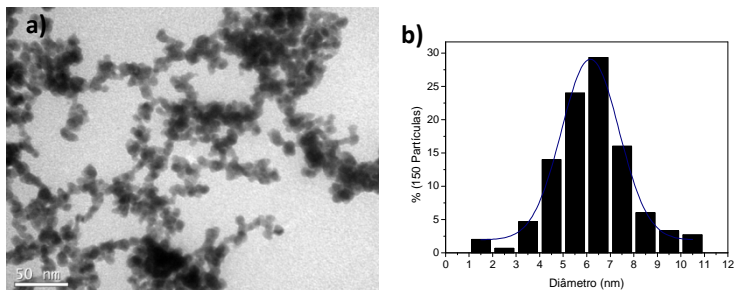


Anexo B5 Micrografia de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15$ mmol/L, $[\text{TBA-Val}] = 0,16$ mmol/L e $[\text{NaBH}_4] = 0,3$ mmol/L

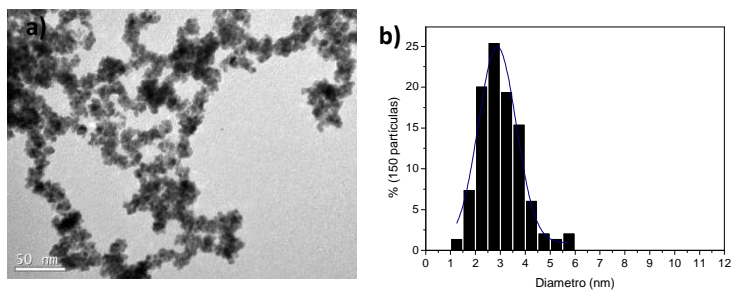


Anexo B6 Micrografia de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15$ mmol/L, $[\text{TBA-OH}] = 0,16$ mmol/L e $[\text{NaBH}_4] = 0,3$ mmol/L

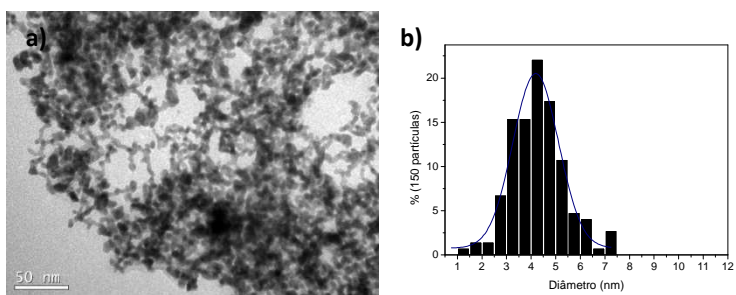
CARACTERIZAÇÃO DAS Pd-NPs POR MET APÓS-CENTRIFUGAÇÃO



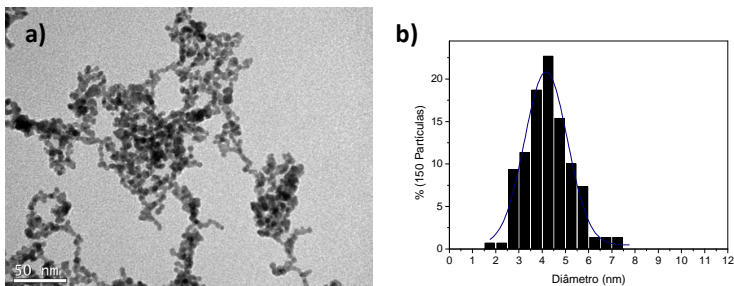
Anexo B7 Micrografia pós centrifugação de MET (a) e histograma (b) $[\text{AcOPd}] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-Ala}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$



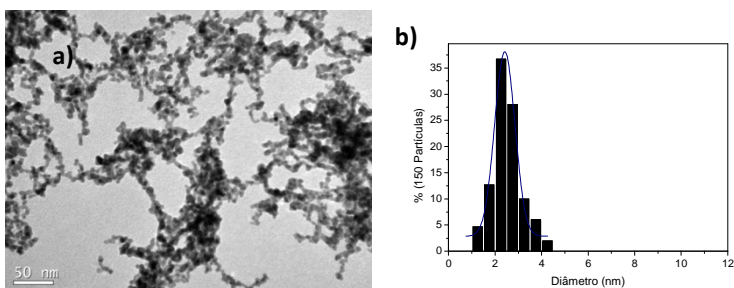
Anexo B8 Micrografia pós centrifugação de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-Fen}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0, \text{ mmol/L}$



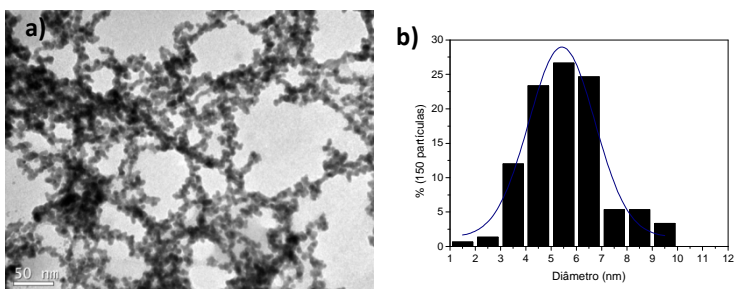
Anexo B9 Micrografia pós centrifugação de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-Leu}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$



Anexo B10 Micrografia pós centrifugação de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-Tre}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$



Anexo B11 Micrografia pós centrifugação de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-Val}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}^1$



Anexo B12 Micrografia pós centrifugação de MET (a) e histograma (b) $[\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0,15 \text{ mmol/L}$, $[\text{TBA-OH}] = 0,16 \text{ mmol/L}$ e $[\text{NaBH}_4] = 0,3 \text{ mmol/L}$