



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Steffany Luczynski Makara

Nanopartículas de paládio suportadas em grafeno: uma abordagem para reações
de clivagem e produção *in situ* de O₂ em condições biológicas

Florianópolis

2025

Steffany Luczynski Makara

Nanopartículas de paládio suportadas em grafeno: uma abordagem para reações de clivagem e produção *in situ* de O₂ em condições biológicas

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Química.

Orientador(a): Prof. Josiel Barbosa Domingos, Dr.

Florianópolis

2025

Makara, Steffany Luczynski

Nanopartículas de paládio suportadas em grafeno : uma abordagem para reações de clivagem e produção in situ de O₂ em condições biológicas / Steffany Luczynski Makara ; orientador, Josiel Barbosa Domingos, 2025.

109 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Química. 2. Nanopartículas de paládio. 3. Catálise. 4. Reação de clivagem. 5. Grafeno. I. Domingos, Josiel Barbosa. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Steffany Luczynski Makara

Nanopartículas de paládio suportadas em grafeno: uma abordagem para reações de clivagem e produção *in situ* de O₂ em condições biológicas

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado, em 19 de fevereiro de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

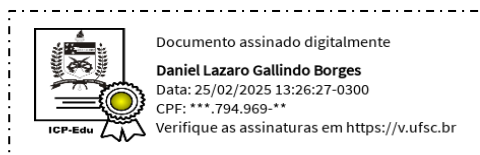
Deonildo Faggion Junior, Dr.

POA-RS

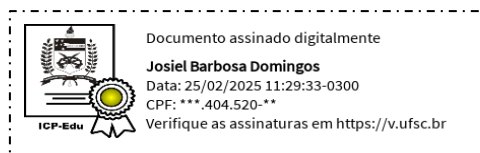
Prof. Elias Paiva Ferreira Neto, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Química



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Josiel Barbosa Domingos, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a todos que, de alguma forma, contribuíram para esta jornada acadêmica. Aos professores, amigos, colegas e familiares que me trouxeram novos conhecimentos, compartilharam momentos de descontração e estiveram ao meu lado nos momentos mais desafiadores.

A todos que me acolheram e abraçaram por ser quem eu sou, saibam que vocês são extremamente especiais para mim. Não há nada mais reconfortante do que ser plenamente aceito e estar cercado de pessoas que nos compreendam e nos inspirem a seguir em frente como seres únicos. Nesta jornada, só posso agradecer a cada um de vocês que tornou isso possível e contribuiu para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

À UFSC, uma instituição de excelência que me recebeu de braços abertos e que, em muitos momentos, se tornou minha segunda casa.

À minha mãe, pelo incentivo desde cedo e pelo suporte financeiro e emocional. Sem você, eu não teria forças para enfrentar os desafios deste percurso. Ao meu pai, pelas conversas sobre a vida e pelo apoio financeiro, que foram indispensáveis para eu chegar até aqui. Ao meu irmão, por ser uma inspiração brilhante nas exatas e por me motivar a superá-lo à minha maneira. Agradeço também a todos os meus familiares por estarem presentes nesta jornada.

Ao LaCBio, que me acompanhou desde o início da graduação, despertando minha curiosidade pela ciência e pelo universo.

Ao meu orientador, que foi um verdadeiro guia nessa trajetória, como um segundo pai na vida e o primeiro no mundo científico. Obrigada por me ensinar a enxergar a beleza da química orgânica, mesmo em meio às suas complexidades.

Aos colegas do laboratório – Cezar, Gean, Juan, Kevin, Sabrina, Thuany, Victor e Vinícios – por todo o auxílio na bancada e pelas discussões que tornaram problemas aparentemente insolúveis mais claros.

Ao grupo de amigos de Bogotá – Gabriel, Gabriel, Guilherme, Gustavo, Igor e Welliton – pelos momentos inesquecíveis: trilhas, dias de piscina, partidas de *Seven Wonders*, encontros gastronômicos e ocasiões em que o maior problema era escolher um filme que ninguém tivesse assistido ou decidir o que todos queriam comer. Saibam

que vocês são os melhores, e não há adjetivos suficientes na língua portuguesa para expressar o quão incríveis vocês são e o quanto a companhia de vocês me faz bem.

À Thuka, a pessoa mais maravilhosa que conheci na UFSC, agradeço por estar ao meu lado nas decisões mais difíceis da minha vida adulta, pelas conversas sobre a existência e sobre como me encaixo nesse caos regido pela entropia, e por sua ajuda em encontrar lógica nos desafios da minha pesquisa.

À Danielle e à Maria, por todas as conversas e os dias leves em Balneário Piçarras. Com vocês, percebi o valor de uma amizade verdadeira, que resiste ao tempo e à distância.

Ao Brunno, irmão científico que a CLAFQO me apresentou, sou imensamente grata por todo o auxílio no tratamento dos dados de XANES e EXAFS, que me ajudaram a solucionar esse quebra-cabeça.

Aos colegas do PPGQ, pelas conversas sobre ciência e vida, seja na pontezinha, pelos corredores do departamento ou em bares.

Aos laboratórios parceiros – LCME, LABINC, e LCNE – pelas análises que foram fundamentais para este trabalho. Ao 2D Materials Pte. Ltd, pela doação do grafeno utilizado na pesquisa.

Ao Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS) no qual esta pesquisa utilizou as instalações do LNLS, do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), uma Organização Social supervisionada pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI). A equipe da linha de luz EMA é reconhecida pela assistência durante os experimentos 20221845.

Por fim, agradeço ao suporte financeiro da CAPES e do CNPq, que tornaram esta jornada possível.

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo compreender o mecanismo de ação das nanopartículas de paládio na mediação de reações de clivagem (desproteção) e geração de O_2 a partir de H_2O_2 , em condições biológicas, buscando desenvolver catalisadores racionais e biocompatíveis para futura aplicação na ativação de pró-fármacos antineoplásicos. As nanopartículas de paládio foram sintetizadas por meio da redução do paládio e da complexação com iodeto, resultando na formação de nanopartículas de Pd(0) e nanopartículas de iodeto de paládio, respectivamente. Para estabilização, foram utilizados os polímeros polivinilpirrolidona (PVP) e poli-2-vinilpiridina (P-2VP). O grafeno foi utilizado como suporte devido à sua capacidade de estabelecer interações do tipo π - π *stacking* com moléculas aromáticas e à sua eficiência como plataforma para nanopartículas de paládio, para a geração de oxigênio pela decomposição do peróxido de hidrogênio. Esse sistema é promissor na atenuação à hipóxia em células sob estresse oxidativo, ampliando seu potencial de aplicações em ambientes celulares inflamados. As nanopartículas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de transmissão, espectroscopia de absorção de raios X e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier. As reações foram realizadas em condições biológicas e monitoradas cineticamente por espectrofotometria de UV-vis. Métodos de inibição catalítica foram utilizados para identificação das espécies ativas envolvidas nas reações mediadas pelas nanopartículas. Como substrato modelo para a reação de clivagem utilizou-se a 7-hidroxi-4-metilcumarina protegida com o grupo aleno. As cinéticas para as reações de clivagem mediadas por nanopartículas de Pd(0) seguiram o modelo de Langmuir-Hinselwood, no qual os reagentes são adsorvidos na superfície do catalisador antes da reação. No caso das nanopartículas de iodeto de paládio, devido à alta velocidade inicial das reações, não realizou-se estudos de saturação. O uso de H_2O_2 nas reações de clivagem bio-ortogonal resultou em um aumento significativo na conversão do fluoróforo, indicando a ocorrência de um processo de oxirredução no qual o paládio alterna entre estados de oxidação enquanto catalisa a decomposição do H_2O_2 em O_2 . Os estudos cinéticos indicaram que o catalisador que obteve o melhor desempenho foi para a nanopartícula de Pd(0) estabilizada com o polímero P-2VP, que apresentou maior constante de adsorção, maior constante de Langmuir e conversões. Esses resultados fornecem uma compreensão mais aprofundada sobre a atividade catalítica

de nanopartículas de paládio suportadas em grafeno, para o desenvolvimento de novas catalisadores aplicáveis em sistemas biológicos complexos.

Palavras-chave: Nanopartículas de paládio. Catálise. Reação de clivagem. Grafeno.

ABSTRACT

The aim of the present study was to understand the mechanism of action of palladium nanoparticles in mediating cleavage reactions and O₂ generation from H₂O₂, in biological conditions, with the goal of developing rational and biocompatible catalysts for future application in the activation of antineoplastics prodrugs. Palladium nanoparticles were synthesized through palladium reduction and iodide complexation, resulting in the formation of Pd(0) nanoparticles and palladium iodide nanoparticles. For stabilization, the polymers polyvinylpyrrolidone (PVP) and poly-2-vinylpyridine (P-2VP) were used. Graphene was employed as a support due to its ability to form π - π stacking interactions with aromatic molecules and its efficiency as a platform for palladium nanoparticles, particularly for oxygen generation through hydrogen peroxide decomposition. This system is promising in mitigating hypoxia in cells under oxidative stress, thus expanding its potential applications in inflamed cellular environments. The nanoparticles were characterized by transmission electron microscopy, X-ray absorption spectroscopy, and Fourier-transform infrared spectroscopy. Reactions were conducted under biological conditions and kinetically monitored by UV-vis spectroscopy. Catalytic inhibition methods were employed to identify the active species involved in the reactions mediated by the nanoparticles. As a model substrate for the cleavage reaction, 7-hydroxy-4-methylcoumarin protected with an allenyl group was used. The kinetics using Pd(0) nanoparticles followed the Langmuir-Hinshelwood model, in which reagents are adsorbed onto the catalyst surface before the reaction. For palladium iodide nanoparticles, due to the high initial reaction rates, saturation studies were not conducted. The use of H₂O₂ in bio-orthogonal cleavage reactions led to a significant increase in fluorophore conversion, indicating the occurrence of a redox process in which palladium alternates between oxidation states while catalyzing H₂O₂ decomposition into O₂. Kinetic studies indicated that the best-performing catalyst was the Pd(0) nanoparticle stabilized with the P-2VP polymer, which exhibited the highest adsorption constant, Langmuir rate, and conversion in the cleavage reaction. These results provide a deeper understanding of the catalytic activity of palladium nanoparticles supported on graphene, contributing to the development of new catalysts applicable to complex biological systems.

Keywords: Palladium nanoparticles; Catalysis; Cleavage Reaction; Graphene.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação nacional de mortes devido ao câncer antes dos 70 anos em 2019 no mundo.	20
Figura 2: Linha do tempo de desenvolvimento das reações bio-ortogonais.	22
Figura 3: Estrutura do fluoróforo cumarina e dos fármacos quimioterápicos doxorrubicina, lapachona e 5-fluorouracila.	30
Figura 4: Fisiologia do tecido tumoral e das vasculaturas de uma célula em estado de hipóxia.	32
Figura 5: Graphdiyne(GDY), paládio suportado sobre carbono(Pd/C), paládio suportado em graphdiyne(Pd/GDY) e nanopartículas de paládio(0) suportadas em graphdiyne (PdNPs/GDY) gerando O ₂ através de H ₂ O ₂ in situ a) diminuição tumoral de células 4T1 na presença de doxorrubicina, <i>graphdiyne</i> , nanopartículas de paládio(0) suportadas em <i>graphdiyne</i> , <i>graphdiyne</i> com doxorrubicina e nanopartículas de paládio(0) suportadas em <i>graphdiyne</i> com doxorrubicina b-c).	33
Figura 6: Estrutura dos polímeros PVP e P-2VP.	39
Figura 7: Espectro de RMN de ¹ H para a Prop-4-MU em CDCl ₃ (400 MHz).	44
Figura 8: Espectro de RMN de ¹³ C para a Prop-4-MU em CDCl ₃ (100 MHz).	45
Figura 9: Espectro de RMN de ¹ H para a Alle-4-MU em CDCl ₃ (200 MHz).	47
Figura 10: Espectro de RMN de ¹³ C para a Alle-4-MU em CDCl ₃ (50 MHz).	48
Figura 11: Micrografia e histograma da Pd(II)-PVP a) e micrografia e histograma da Pd(II)-P-2VP b).	50
Figura 12: XANES para as nanopartículas de iodeto de paládio a) Primeira derivada para as nanopartículas de iodeto de paládio b).	51
Figura 13: EXAFS para Pd(II)-P-2VP ajuste para Pd(OAc) ₂ e PdI ₂	53
Figura 14: FTIR do P-2VP, Pd(II)-P-2VP e grafeno na faixa de 1380-1620 cm ⁻¹	55
Figura 15: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(II)-P-2VP.	56
Figura 16: EXAFS para as nanopartículas de Pd(II)-PVP ajuste para Pd(OAc) ₂ e PdI ₂	57
Figura 17: FTIR do PVP, Pd(II)-PVP e grafeno na faixa de 1480-1250 cm ⁻¹	58

Figura 18: FT-IR do PVP, Pd(II)-PVP e grafeno na faixa de 1830-1510 cm^{-1}	59
Figura 19: Ilustração da distorção da carbonila.	60
Figura 20: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(II)-PVP.	60
Figura 21: Micrografia e histograma da Pd(0)-PVP a) e micrografia e histograma da Pd(0)-P-2VP b).	61
Figura 22: XANES para as nanopartículas de Pd(0) a) Primeira derivada para as nanopartículas de Pd(0) b).	62
Figura 23: EXAFS para as nanopartículas de Pd(0)-P-2VP ajuste Folha de Pd e Pd(OAc) ₂	64
Figura 24: FTIR do P-2VP, Pd(0)-P-2VP e grafeno na faixa de 1620-1380 cm^{-1}	65
Figura 25: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(0)-P-2VP.	66
Figura 26: EXAFS para as nanopartículas de Pd(0)-PVP ajuste Folha de Pd e Pd(OAc) ₂ e Pd(NH ₃) ₂ I ₂	67
Figura 27: FT-IR do PVP, Pd(0)-PVP e grafeno na faixa de 1500-1220 cm^{-1}	69
Figura 28: IR do PVP, Pd(0)-PVP e grafeno na faixa de 1900-1500 cm^{-1}	70
Figura 29: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(0)-PVP.	71
Figura 30: Espectro de UV-Vis do pro-fluoróforo Alle-4-MU e do fluoróforo 4-MU (Condições gerais: concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$, 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4).	72
Figura 31: Curva de calibração do fluoróforo 4-MU (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	73
Figura 32: Representação da disposição do agitador magnético no equipamento Cary 60.	74
Figura 33: Testes das posições de cubetas adequadas para a realização das cinéticas (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	75
Figura 34: Cinéticas de desproteção para o catalisador Pd(0)-PVP a) e Pd(0)-P-2VP b)(Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	76
Figura 35: Cinéticas de desproteção para o catalisador Pd(II)-PVP a) e Pd(II)-P-2VP b)(Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	77

Figura 36: Cinéticas de saturação da reação de clivagem com e sem H ₂ O ₂ para o catalisador Pd(0)-PVP (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).....	78
Figura 37: Cinéticas de saturação da reação de clivagem com e sem H ₂ O ₂ para o catalisador Pd(0)-P-2VP (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).....	80
Figura 38: Estruturas do EDTA e CH ₄ N ₂ S.....	81
Figura 39: Cinéticas do catalisador Pd(0)-PVP com adição de CH ₄ N ₂ S e EDTA com a) e sem H ₂ O ₂ b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	81
Figura 40: Cinéticas do catalisador Pd(0)-P-2VP com adição de CH ₄ N ₂ S e EDTA com a) e sem H ₂ O ₂ b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	83
Figura 41: Cinéticas do catalisador Pd(II)-PVP com adição de CH ₄ N ₂ S e EDTA com a) e sem H ₂ O ₂ b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	84
Figura 42: Cinéticas do catalisador Pd(II)-P-2VP com adição de CH ₄ N ₂ S e EDTA com a) e sem H ₂ O ₂ b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).	85

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismo da reação de desalilação com Pd(0).	23
Esquema 2: Reações de clivagem com catalisadores metálicos.	24
Esquema 3: Mecanismo da reação de paládio(0) a) com o grupo propargil (i) e alil (ii) e mecanismo da reação de paládio(II) b) com o grupo propargil (iii) e alil (iv).	25
Esquema 4: Mecanismo da reação de paládio(II) com o grupo aleno.	26
Esquema 5: Métodos de formação de nanopartículas.	27
Esquema 6: Mecanismo de formação de nanopartículas.	28
Esquema 7: Reação da proteção da 4-MU protegida com o grupo protetor propargil.	40
Esquema 8: Reação da Prop-4-MU protegida com o grupo protetor aleno.	41
Esquema 9: Reação de desproteção com o pró-fluoróforo Alle-4-MU.	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentração de paládio nas nanopartículas de Pd(II) suportadas em grafeno.....	50
Tabela 2: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-P-2VP ajustadas para PdI ₂ e Pd(OAc) ₂	53
Tabela 3: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-PVP ajustadas para PdI ₂ e Pd(OAc) ₂	57
Tabela 4: Concentração de paládio nas nanopartículas de Pd(0) suportadas em grafeno.....	62
Tabela 5: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd Pd(OAc) ₂	64
Tabela 6: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd, Pd(OAc) ₂ e Pd(NH ₃) ₂ I ₂	68
Tabela 7: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(0)-PVP.....	82
Tabela 8: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(0)-P-2VP.....	83
Tabela 9: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(II)-PVP.....	84
Tabela 10: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(II)-P-2VP.....	85
Tabela 11: Conversão de 4-MU em 24 horas para todos os catalisadores.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-MU - 7-hidroxi-4-metilcumarina

σ^2 - fator Debye-Waller

Alle-4-MU - 7-(1,2-alenil)-oxi-4-metil-cumarina

CCD - Cromatografia de Camada Delgada

DMSO - Dimetilsulfóxido

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético (do inglês *ethylenediaminetetraacetic acid*)

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

EXAFS - Estrutura Fina de Absorção de Raios X Estendida (do inglês *Extended X-ray Absorption Fine Structure*)

FT-IR - Espectros de Infravermelho por Transformada de Fourier (do inglês *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

k_L – Velocidade de Langmuir

LCME - Laboratório Central de Microscopia Eletrônica

LNLS - Laboratório Nacional de Luz Síncrotron

P-2VP - Poli(2-vinilpirridina)

PBS - Tampão fosfato-salino (do inglês *Phosphate Buffered Saline*)

Pd(0)-P-2VP – Nanopartícula de Pd(0), estabilizada com o polímero P-2VP suportada em grafeno

Pd(0)-PVP – Nanopartícula de Pd(0), estabilizada com o polímero PVP suportada em grafeno

Pd(II)-P-2VP – Nanopartícula de Pd(II), estabilizada com o polímero P-2VP suportada em grafeno

Pd(II)-PVP – Nanopartícula de Pd(II), estabilizada com o polímero PVP suportada em grafeno

Prop-4-MU - 7-(2-propinil)-oxi-4-metil-cumarina

PVP – Polivinilpirrolidona

R – Raio Médio

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

t-BuOK - terc-butóxido de potássio

TEM - Microscopia Eletrônica de Transmissão (do inglês *Transmission Electron Microscopy*)

V_0 – Velocidade inicial

XANES - Estrutura de Absorção de Raios X Próxima à Borda (do inglês *X-ray Absorption Near Edge Structure*)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1. CÂNCER	20
2.2. REAÇÕES BIO-ORTOGONAIS	21
2.2.1. Reações de clivagem	23
2.3. NANOPARTÍCULAS	27
2.3.1. Nanopartículas de paládio suportadas em grafeno	29
2.4. GERAÇÃO DE O ₂ CATALISADA POR NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO SOBRE MATRIZES CARBÔNICAS	31
3. OBJETIVOS	34
3.1. OBJETIVO GERAL	34
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1 MATERIAIS	35
4.2 MÉTODOS	35
4.2.1 Ressonância magnética nuclear	35
4.2.2. Absorção atômica	35
4.2.3. Microscopias	35
4.2.4. Estrutura de Absorção de Raios X Próxima à Borda e Estrutura Fina de Absorção de Raios X Estendida	36
4.2.5. Espectrofotometria de Ultravioleta	38
4.2.6. Espectroscopia de infravermelho por transformada de <i>Fourier</i>	38
4.3 PREPARAÇÃO DO TAMPÃO	38

4.4. SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO SUPORTADAS EM GRAFENO	38
4.5. SÍNTESE DA PROTEÇÃO DA 4-MU	39
4.5.1. Síntese da Prop-4-MU	40
4.5.2. Síntese da Alle-4-MU	40
4.6. ESTUDOS CINÉTICOS	41
4.6.1. Curva de calibração da 4-MU	41
4.6.2. Testes de posicionamento das cubetas no UV-vis	41
4.6.3. Cinética de desproteção com variação da concentração de substrato ...	41
4.6.4. Cinética de desproteção com variação da concentração de substrato e adição de H ₂ O ₂	42
4.6.5. Cinéticas de desproteção com aditivos	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 SÍNTESE DOS FLUORÓFOROS PROTEGIDOS	43
5.1.1. Síntese do Prop-4-MU	43
5.1.2 Síntese do Alle-4-MU	45
5.2. CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO	49
5.2.1. Nanopartículas de iodeto de paládio	49
5.2.2. Nanopartículas Pd(0)	61
5.3. ESTUDOS CINÉTICOS	71
5.3.1. Curva de calibração	72
5.3.2. Testes de desproteção	73
5.3.3. Cinética com a variação da concentração de Alle-4-UM	77
5.3.4. Cinética com aditivos	80
6 CONCLUSÃO	87
REFERÊNCIAS	89

APÊNDICE	96
-----------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é o maior desafio de saúde pública mundial, sendo a primeira ou segunda causa de morte prematura antes dos 70 anos. A proporção entre incidência de mortalidade e o impacto gerado pelo câncer aumentam ano após ano. Projeções apontam que para o triênio (2023-2025), deverá ocorrer aproximadamente 704 mil novos casos de câncer^[1].

Embora existam tratamentos para o câncer, como a quimioterapia clássica, é importante enfatizar que tais tratamentos podem causar efeitos colaterais severos, em virtude de não serem seletivos para as células cancerosas e, portanto, podem causar a morte de células saudáveis^[2]. Além dos tratamentos mais eficientes, outra alternativa para o sucesso na cura do câncer consiste na detecção prematura das células cancerosas. No entanto, atualmente as técnicas utilizadas para detectar o câncer exigem a alteração visível do tecido celular, que só é possível em estágios mais avançados e que, portanto, podem induzir a proliferação de milhares de células cancerosas. Por esse motivo, é necessário o desenvolvimento de análises para a detecção do câncer em fases iniciais como o uso de biomarcadores seletivos para estas células^[3]. Tais limitações exigem o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que sejam mais eficazes e menos agressivas, além do aprimoramento das técnicas de diagnóstico que possibilitem um tratamento mais assertivo e seletivo.

Uma das formas de obter sistemas mais seletivos no tratamento de cânceres são aqueles baseados nas reações bio-ortogonais. Este conceito tem ganhado destaque, especialmente após a conquista do Prêmio Nobel de Química em 2022 por sua criadora, Carolyn Bertozzi^[4,5]. As reações bio-ortogonais são reações rápidas e altamente seletivas, permitindo que ocorram dentro de sistemas biológicos sem afetar as funções bioquímicas das células^[6,7]. A estratégia que vem sendo mais estudada envolve a adição de um grupo protetor ao fármaco, fluoróforo ou biomolécula, suprimindo ou eliminando sua atividade primordial. Tais moléculas podem ser reativadas mediante a presença de um gatilho, por exemplo, um catalisador metálico. Nesta estratégia, tanto a proteção das moléculas como a síntese do catalisador podem ser projetadas para atuar de maneira mais eficaz ao sítio tumoral, adicionando-se às suas estruturas ligantes com reconhecimentos específicos à receptores superexpressos em células cancerosas^[8].

Nanopartículas de paládio têm apresentado resultados satisfatórios na ativação de moléculas protegidas, em reações de clivagem bio-ortogonal^[9]. Ainda, quando suportadas em materiais heterogêneos, como polímeros ou matrizes carbônicas, tal como o grafeno, possibilitam a implantação de forma localizada nos tumores. Essa abordagem não só aumenta a eficácia das reações em células tumorais, mas também potencializa efeitos sinérgicos entre as nanopartículas e o suporte^[10]. Ainda, o grafeno, constituído por carbono sp^2 , permite o empacotamento do tipo π - π *stacking*, que favorece fortes interações com moléculas orgânicas aromáticas^[11,12]. Tais interações podem promover a atividade catalítica das nanopartículas de paládio suportadas em grafeno, devido ao aumento da concentração local de substratos nas proximidades dos sítios catalíticos das nanopartículas.

Além das reações de clivagem, nanopartículas de paládio suportadas em matrizes carbônicas têm se destacado como promissores geradores de O_2 na presença de H_2O_2 ^[13]. A conversão de H_2O_2 para O_2 em células tumorais mostrou ser uma alternativa eficaz para o bloqueio do crescimento tumoral, considerando que a hipóxia, condição comum entre células tumorais, induz a angiogênese, que é a geração de novos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes. Essa vascularização adicional fornece nutrientes ao tumor, promovendo seu crescimento acelerado^[14]. A produção local de O_2 contribui para atenuar a hipóxia, interrompe esse ciclo e aproveita um mecanismo natural associado a células inflamadas: o estresse oxidativo, caracterizado pela superexpressão de H_2O_2 .

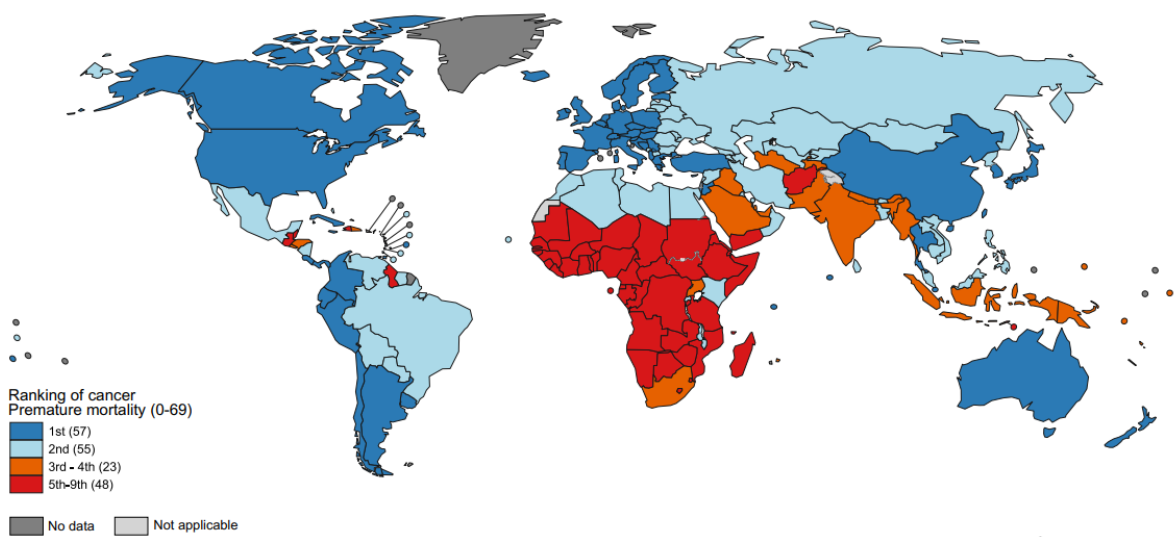
Este trabalho tem como objetivo desenvolver nanopartículas de paládio suportadas em grafeno para gerar de maneira eficiente O_2 a partir de H_2O_2 , em conjunto com a ativação de pró-fluoróforos, substratos modelos para reações de clivagem em condições biológicas para ativação de pró-fármacos antineoplásicos. Busca-se assim, criar um sistema mais sinérgico e efetivo no tratamento de tumores, minimizando a toxicidade sistêmica e aumentando a eficácia terapêutica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. CÂNCER

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado e anormal de células, que podem invadir tecidos e órgãos. Esse crescimento rápido é decorrente de uma mutação genética, resultando na divisão rápida e descontrolada dessas células. Essa proliferação anômala pode ser extremamente agressiva, apropriando-se do organismo e levando à formação de tumores. Existem mais de 100 tipos de cânceres correspondentes a vários tipos de células^[1]. Sendo a principal problemática de saúde do mundo, correspondendo a primeira ou a segunda causa de morte prematura antes dos 70 anos^[1,15], como demonstrado na Figura 1.

Figura 1: Classificação nacional de mortes devido ao câncer antes dos 70 anos em 2019 no mundo.



Fonte: SUNG *et al.* (2021)^[2].

Existem diversos tratamentos para o câncer, como quimioterapia, radioterapia ou cirurgias. Entretanto, vale ressaltar, que todos esses tratamentos podem causar vários efeitos adversos, onde a quimioterapia tem a maior carga negativa por conta da sua falta de seletividade às células cancerosas, pois ocorre a morte de células saudáveis. Além dos efeitos colaterais e as deficiências funcionais (muitas vezes agudas), alguns efeitos podem se tornar crônicos ou aparecer após anos da conclusão do tratamento^[2].

A detecção do câncer em estágios iniciais é de suma importância para a realização do tratamento anticâncer. Por exemplo, o câncer de mama, diagnosticado em estágios iniciais, tem 90% de sobrevida em cinco anos, enquanto aqueles diagnosticados em estágios avançados apresentam 27% de sobrevida. As técnicas convencionais de detecção do câncer, raios X, ressonância magnética nuclear e tomografia computacional, requerem que seja detectada a alteração morfológica nos tecidos, o que implica que a proliferação de células cancerosas e a sua metástase podem estar acontecendo neste momento. Por isso, essas técnicas não são viáveis para a detecção de cânceres em um estágio inicial^[3].

Como consequência de todas as limitações previamente descritas, tanto no tratamento dos tumores como na sua detecção, existe uma demanda crescente para o aprimoramento das terapias, que devem se tornar mais seletivas e menos tóxicas, assim como para o desenvolvimento de métodos de detecção mais sensíveis e mais seletivos para as células cancerígenas. Neste sentido, as reações bio-ortogonais surgem como uma possibilidade para o desenvolvimento de sistemas mais seletivos, tanto na detecção quanto no seu tratamento.

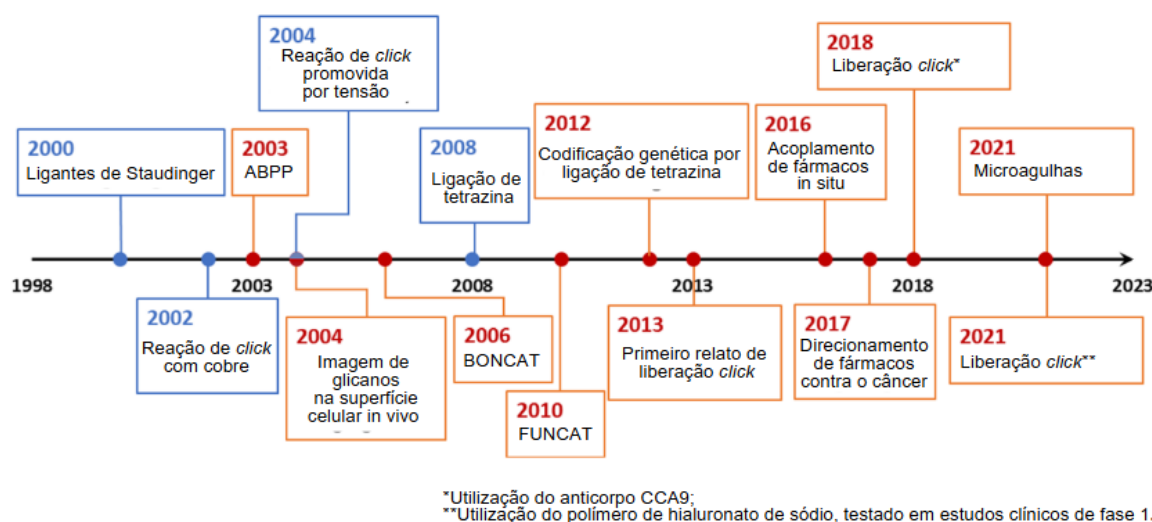
2.2. REAÇÕES BIO-ORTOGONAIIS

Em 2003 o termo bio-ortogonal foi utilizado pela primeira vez por Carolyn Bertozzi^[4]. A pesquisadora foi laureada com o prêmio Nobel da Química em 2022 juntamente com os pesquisadores Barry Sharpless e Morten Meldal “pelo desenvolvimento de reações de *click* e reações bio-ortogonais^[5]. As reações bio-ortogonais se caracterizam por serem reações específicas e rápidas, permitindo a sua ocorrência em sistemas vivos sem afetar as funções bioquímicas^[6]. Essas reações são baseadas nas reações orgânicas clássicas, mas adaptadas para ambientes biológicos^[7].

O objetivo das reações bio-ortogonais é permitir a marcação ou modificação seletiva e controlada, com o intuito de estudar processos biológicos ou desenvolver terapias direcionadas para diversas doenças. O uso de gatilhos, como uma reação, luz ou um metal, pode ser utilizado para desencadear a liberação de bioativos em locais específicos do organismo^[8].

A primeira reação bio-ortogonal foi baseada nos ligantes de Staudinger, onde azidas reagem com grupos fosfatos formando aminas e óxidos fosfínicos através de um intermediário iminofosforano^[7,16]. Em 2002 surgiram as reações de *click chemistry* catalisadas por cobre, onde Mendal e Sharpless desenvolveram a cicloadição azida-alcino catalisada por Cu(I)^[7,17-18]. Ocorreu em sequência o desenvolvimento desta mesma reação na ausência de cobre conhecida como cicloadição promovida por tensão de azida-alcino^[7,19]. Em 2008 foram relatadas reações de cicloadição de 1,3-dipolar induzida por luz UV entre triazóis e compostos vinílicos^[7,20]. Como demonstrado na linha do tempo da Figura 2. Desde então, novas reações bio-ortogonais foram descobertas e aprimoradas, como as reações de clivagem bio-ortogonal.

Figura 2: Linha do tempo de desenvolvimento das reações bio-ortogonais.

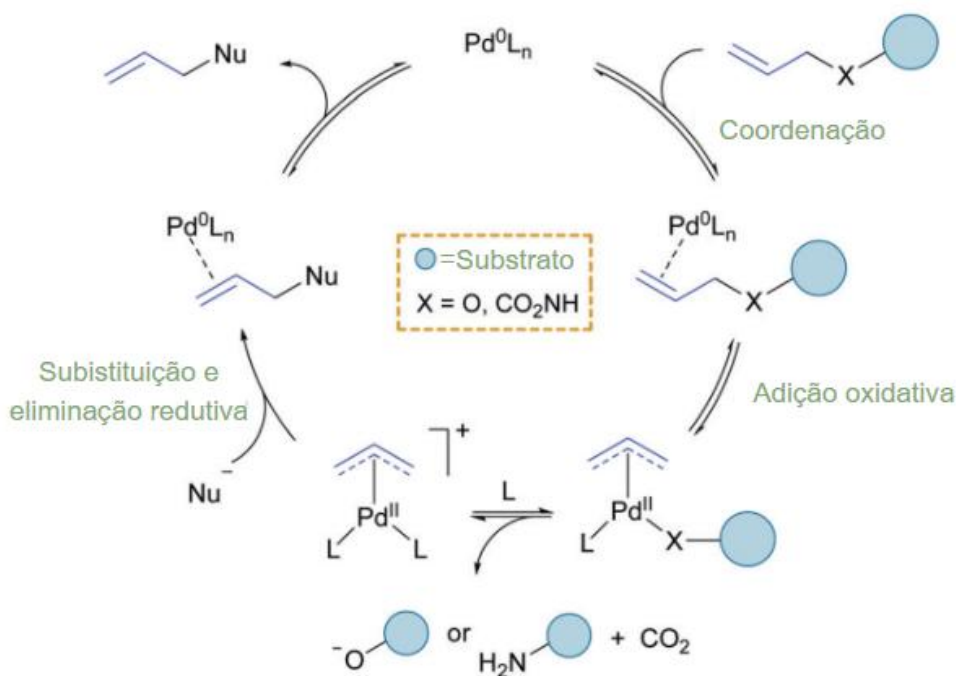


Fonte: Adaptado de Bird *et al.*(2021)^[7].

A primeira aplicação de reações de clivagem em meio aquoso foi na localização de espécies de paládio após as reações de acoplamento em fármacos. Para isto, utilizou-se um fluoróforo protegido com o grupo alil, denominado de pró-fluoróforo. Este pró-fluoróforo tem sua fluorescência suprimida pela adição do grupo protetor. A reação de desproteção inicia pela coordenação do grupo alil com o Pd(0), seguido de uma adição oxidativa e uma substituição nucleofílica pela água, clivando a ligação e restaurando a fluorescência do fluoróforo^[21], como mostrado no Esquema 1. A aplicação dessa reação em meio aquoso possibilitou a transição para sistemas biológicos, onde as reações de clivagem foram extensivamente estudadas

estabelecendo-se na química bio-ortogonal. Nessa abordagem, os grupos funcionais amina e álcool são geralmente os preferidos para proteção, pois estão frequentemente ligados à atividade biológica da molécula^[8].

Esquema 1: Mecanismo da reação de desalilação com Pd(0).



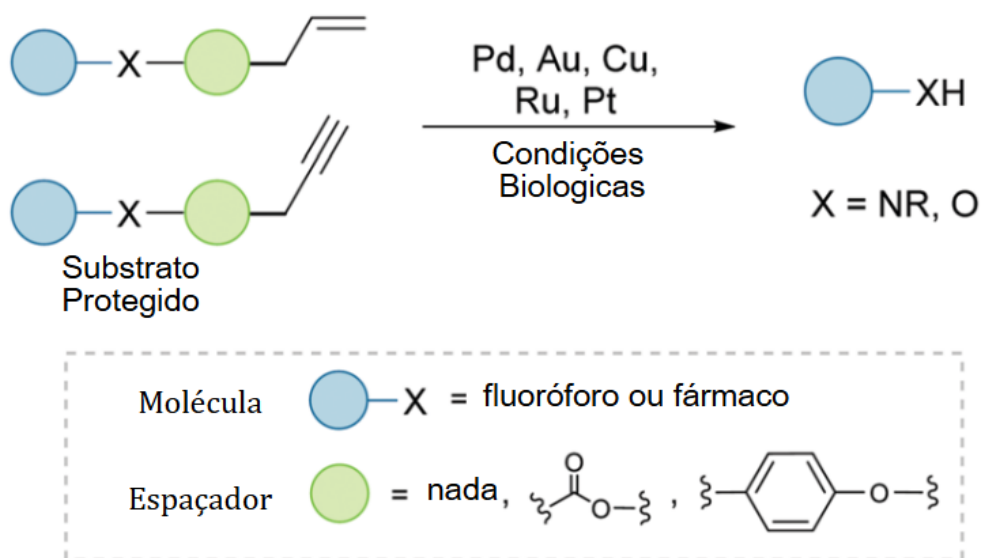
Fonte: Adaptado de Domingos *et al.* (2020)^[8].

2.2.1. Reações de clivagem

O desenvolvimento das reações de clivagem permitiu uma maior liberdade sintética no desenvolvimento das moléculas bio-ortogonais. Essas moléculas tendem a ter uma maior economia atômica por utilizar como gatilhos catalisadores metálicos.

A proteção de fármacos e fluoróforos se dá pela utilização de um grupo protetor, podendo ou não ter espaçadores autoimolativos. Os grupos protetores mais comuns possuem alta densidade eletrônica, como os grupos propargil e alil, que permitem uma forte interação com metais de transição como o rutênio, a platina, o cobre, o ouro e o paládio, ativando o grupo protetor para a reação de clivagem, conforme demonstrado no Esquema 2 ^[8].

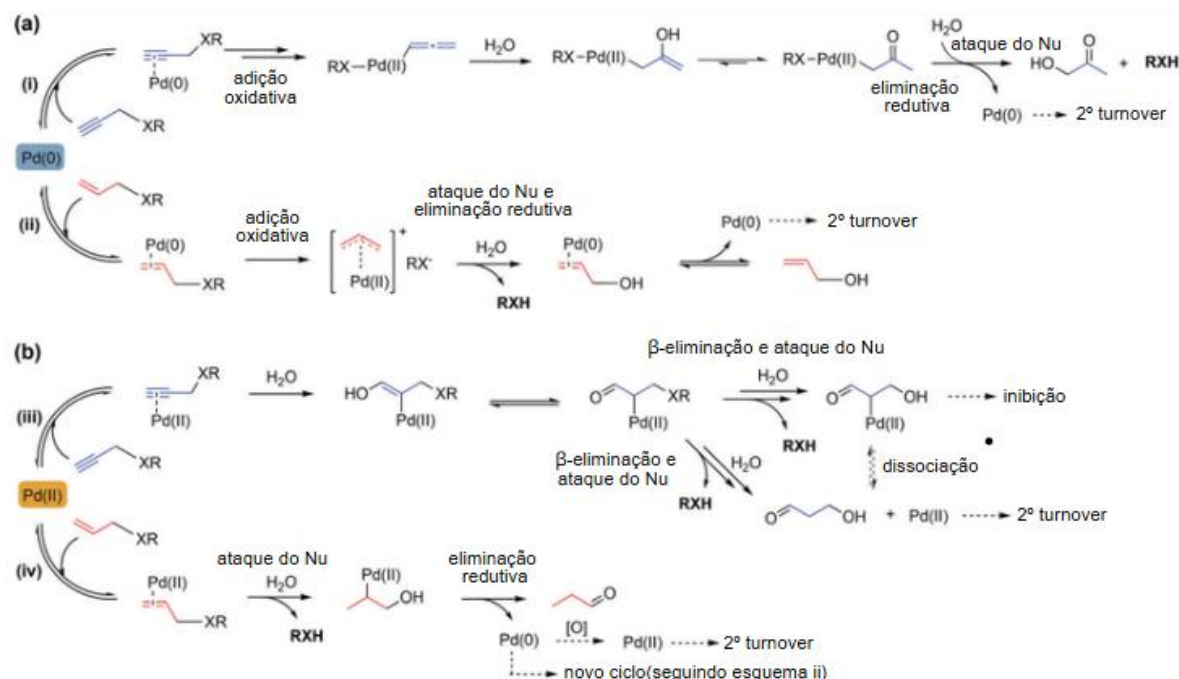
Esquema 2: Reações de clivagem com catalisadores metálicos.



Fonte: Adaptado de Domingos *et al* (2020)^[8].

O paládio é um dos metais de transição mais estudados na química bio-ortogonal, devido a sua diversidade química e alta atividade catalítica^[22]. O Esquema 3 demonstra o mecanismo da reação de clivagem promovida por paládio (estado de oxidação zero e dois) dos grupos protetores alil e propargil. A coordenação do substrato com o metal, na primeira etapa, ocorre principalmente devido à estrutura do catalisador, que influencia diretamente a associação/dissociação do substrato/produto. Devido essa diversidade mecanística, há uma complexidade associada a síntese de novos catalisadores, uma vez que tanto espécies de Pd(II) e Pd(0) funcionam de forma diferenciada nas reações de clivagem, onde a maioria dos estudos demonstra que espécies de Pd(II) são mais reativas para o grupo protetor propargil e que espécies de Pd(0) são mais reativas para o grupo protetor alil^[8].

Esquema 3: Mecanismo da reação de paládio(0) a) com o grupo propargil (i) e alil (ii) e mecanismo da reação de paládio(II) b) com o grupo propargil (iii) e alil (iv).



Fonte: Adaptado de Domingos *et al.* (2020)^[8].

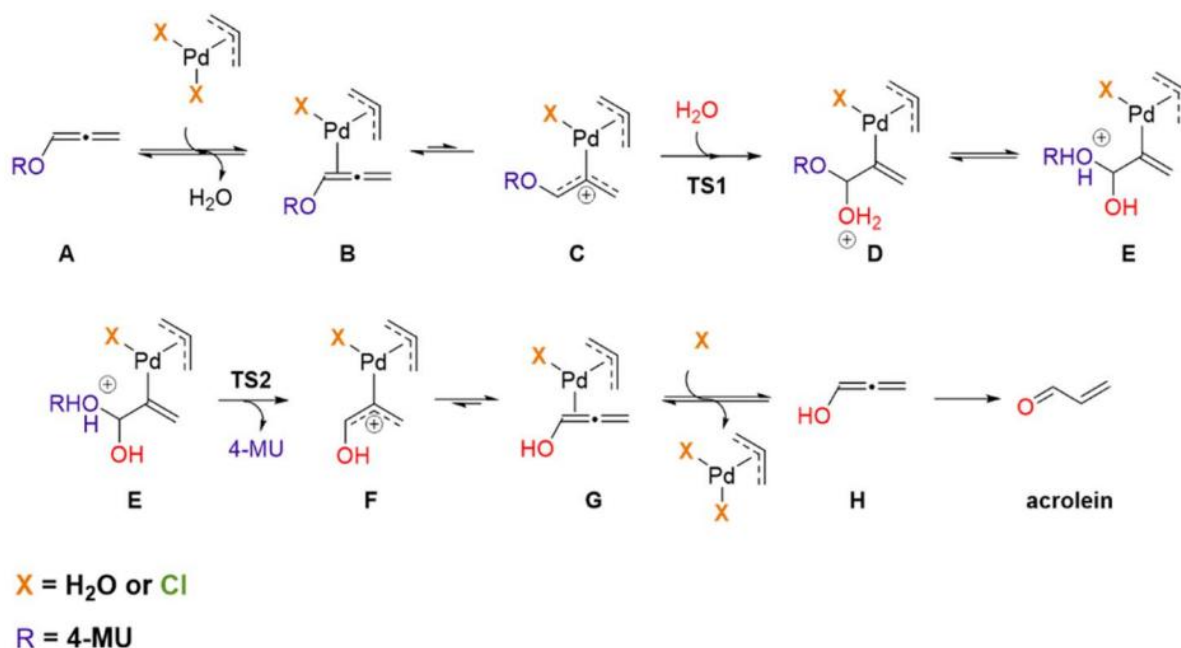
As reações com Pd(0) com o grupo alil e propargil seguem mecanismos similares, ocorrendo uma adição oxidativa seguida de um ataque nucleofílico da água, havendo um equilíbrio ceto-enólico para o grupo propargílico e uma reação de eliminação redutiva para a regeneração do metal, como demonstrado no Esquema 3 a)^[8].

Para as reações com Pd(II) com o grupo propargil ocorre inicialmente uma complexação do paládio com os grupo protetor, em sequência ocorre um ataque nucleofílico da água, havendo um equilíbrio ceto-enólico e em sequência um ataque nucleofílico com uma β -eliminação, podendo a espécie metálica ser inibida neste processo se existir uma forte afinidade entre o subproduto e o catalisador, como apresentado no Esquema 3 (iii)^[8]. Alguns estudos evidenciam que ocorre a formação de espécies de Pd(0) nesta reação, ocorrendo a inibição desta reação^[23]. Na reação de Pd(II) com o grupo alil ocorre a complexação do metal com o grupo protetor, um ataque nucleofílico da água e em sequência a uma eliminação redutiva, podendo gerar

espécies de Pd(0), as quais podem estar oxidando-se, resultando em Pd(II), como demonstrado no Esquema 3 (iv)^[8].

Outro grupo protetor que vem ganhando destaque nas reações de clivagem bio-ortogonais é o aleno, para o qual já existem estudos na literatura da desalenilação mediada por complexo de paládio no estado de oxidação +2. O mecanismo desta reação foi explorado computacionalmente, e começa com a coordenação do complexo de Pd(II) a ligação π do carbono central do grupo protetor aleno do pró-fluoróforo (Alle-4-MU). A adição da água a este carbono leva a formação de um intermediário que passa por uma transferência intermolecular de prótons, resultando na liberação do fluoróforo. O complexo π resultante é mais estável e, após uma troca de ligantes, o catalisador de paládio é regenerado, liberando hidroxi-aleno, que por sua vez, tautomeriza para acroleína, como demonstrado no Esquema 4^[24]. A reação de clivagem bio-ortogonal do grupo protetor aleno com o paládio no estado de oxidação 0 não é reportada na literatura.

Esquema 4: Mecanismo da reação de paládio(II) com o grupo aleno.



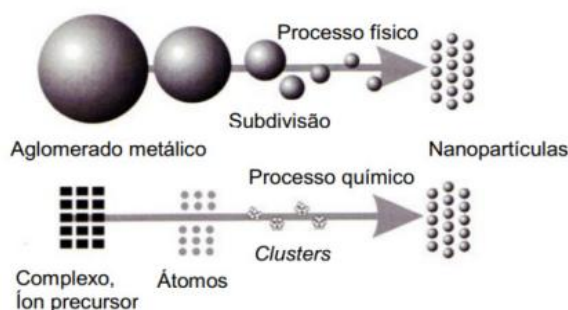
Fonte: Domingos *et al.* (2020)^[24].

2.3. NANOPARTÍCULAS

A nanotecnologia é uma ciência que se destaca por sua presença em diversas áreas do conhecimento, sendo elas a biologia molecular, a física, a química, a medicina e as ciências dos materiais. As nanopartículas metálicas, que correspondem a partículas com dimensões entre 1 e 100 nm, possuem diversas características singulares em razão da maior relação área superficial por volume, em comparação com partículas de dimensões maiores. Essa característica resulta em maior reatividade das nanopartículas^[25].

Uma linha de pesquisa importante no desenvolvimento de nanopartículas metálicas, é a sua aplicação em catálise^[25]. O desenvolvimento de nanopartículas pode ser realizado por dois métodos principais, que podem ser catalogados como, método físico (*top down*) e o método químico (*bottom up*), como demonstrado no Esquema 5. No método químico utiliza-se de redução de íons ou complexos metálicos, com a formação de átomos isolados que se agregam a seguir de forma controlada. No método físico utiliza-se energia, como a luz UV-vis, ultrassom ou micro-ondas, para a decomposição do precursor metálico. No entanto, este método gera grande faixa de distribuição de tamanho das partículas. Por esse motivo, o método químico é amplamente empregado na formação de nanopartículas metálicas^[26,27].

Esquema 5: Métodos de formação de nanopartículas.



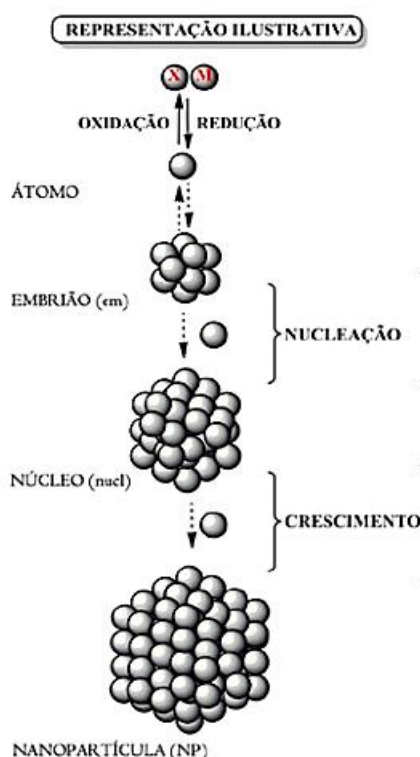
Fonte: Elias (2012)^[26].

Como a área da superfície por volume de nanopartículas metálicas é maior do que as dos metais na forma estendida (*bulk*), há existência de excesso de energia livre de superfície, ao contrário da energia de rede dos metais, resultando em um estado energeticamente desfavorável. Portanto, as nanopartículas são termodinamicamente instáveis, uma vez que as nanopartículas estão em

conformações restritas, possuindo baixa entropia. Para a formação das nanopartículas metálicas com tamanhos pequenos e baixa dispersidade, é necessário a presença de um estabilizante, o qual promoverá a estabilização das partículas por via eletrostática, estérica (polímeros, dendrímeros) ou eletroestérica (surfactantes). A estabilização depende da natureza do estabilizante e sua concentração. Em altas concentrações, as partículas apresentam grupos volumosos dos estabilizantes que criam uma repulsão osmótica entre as partículas promovida pelo solvente, que age de forma a restabelecer o equilíbrio [27].

O primeiro mecanismo de crescimento de formação de nanopartículas foi proposto por Turkevich, que baseia-se na nucleação, crescimento e aglomeração das partículas, como demonstrado no Esquema 6 [27].

Esquema 6: Mecanismo de formação de nanopartículas.



Fonte: Elias (2012) [26].

O Esquema 6 ilustra que o processo de crescimento de uma nanopartícula inicia com a redução do sal de metal, resultando no estado de oxidação zero do metal que é insolúvel na solução. Como consequência, ocorre a agregação dos átomos do tipo M(0), formando os chamados “embriões”. Novos átomos de M(0) se colidem com

os embriões alcançando um tamanho crítico, este processo é chamado de nucleação. O tamanho deste núcleo é influenciado por diversos fatores, como a temperatura, viscosidade do solvente, natureza e a concentração do estabilizante. Por fim ocorre a agregação de mais partículas metálicas no núcleo, processo denominado de crescimento, o que torna estas partículas maiores, mais estáveis e de tamanho nanométrico^[27].

A heterogeneização de nanopartículas metálicas coloidais em suportes sólidos como óxidos, resinas e matrizes de carbono apresenta várias vantagens, tais como maior seletividade, facilidade de manipulação e por vezes pode aumentar a atividade catalítica. Além do suporte poder atuar também como um estabilizante, podendo gerar partículas de menores tamanhos^[28]. Tais sistemas heterogêneos podem facilitar, por exemplo, a inserção local de nanopartículas de paládio diretamente no centro tumoral para tratamento de cânceres, as quais já demonstram estabilidade *in vivo* e com uma maior efetividade na ativação de um pró-fármaco em reações de clivagem bio-ortogonal^[10].

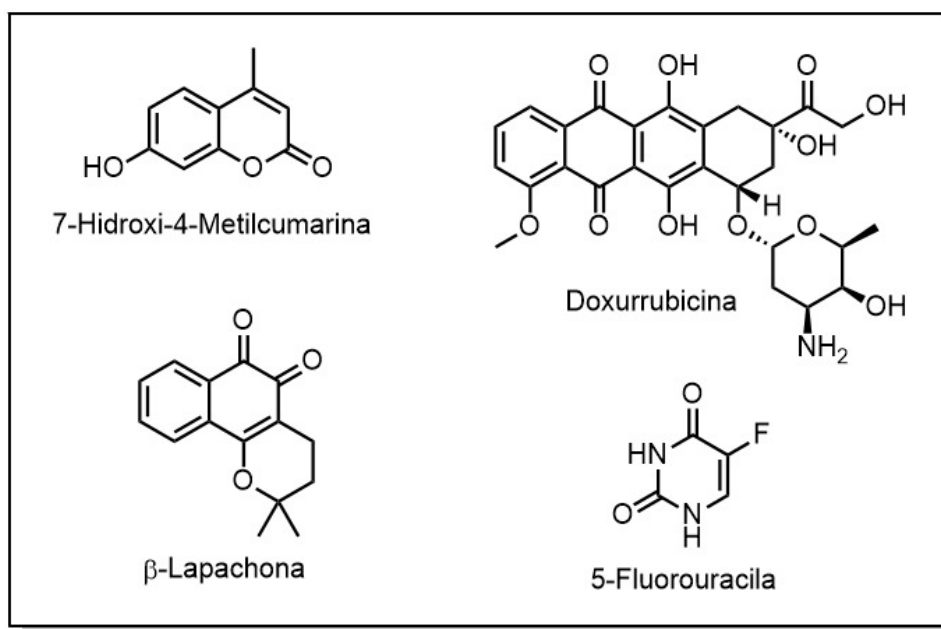
2.3.1. Nanopartículas de paládio suportadas em grafeno

Um material que vem sendo muito utilizado para o suporte de nanopartículas é o grafeno, que por possuir uma estrutura 2D com carbonos sp^2 , apresenta uma alta resistência mecânica e uma excelente condutividade térmica e elétrica. O grafeno e seus derivados têm atraído bastante atenção em aplicações como biossensores, em estratégias de *drug delivery* e como agente bactericida^[11]. A vantagem na utilização do grafeno na biomedicina frente a outros materiais é a sua grande superfície específica, que pode ser funcionalizada e ser utilizada como um carreador de medicamentos, além do tipo de interação π - π *stacking*, que permite uma forte interação com moléculas orgânicas aromáticas.

No âmbito da química bio-ortogonal, a interação π - π *stacking* pode possibilitar que o grafeno interaja com uma grande variedade de fluoróforos e fármacos, por esses apresentarem em sua grande maioria aromaticidade^[12]. Por exemplo, as cumarinas, que são fluoróforos utilizados no imageamento celular, fármacos como a doxorrubicina e a 5-fluorouracila que são utilizados em tratamentos de tumores e a β -lapachona que

vem demonstrando efeitos citotóxico em células, podendo ser um promissor fármaco anticâncer ^[8,29](Figura 3).

Figura 3: Estrutura do fluoróforo cumarina e dos fármacos quimioterápicos doxorubicina, lapachona e 5-fluorouracila.



Fonte: A autora.

Assim, ainda que em hipótese, a utilização do suporte de grafeno em conjunto com nanopartículas de paládio pode promover a melhoria do desempenho catalítico em reações de clivagem bio-ortogonais. Isso se deve ao aumento localizado de moléculas orgânicas aromáticas sobre a interface do material, promovido por interações do tipo π - π *stacking*. Essas interações restringem a localização das moléculas próximas ao sítio ativo do catalisador, facilitando a catálise desses substratos. Além disso, em estudos recentes é demonstrado que nanopartículas de paládio sobre matrizes carbônicas atuam como um robusto gerador de O_2 partindo de H_2O_2 , atenuando a hipóxia e possibilitando a morte de células cancerosas, outra importante propriedade do grafeno a ser explorada^[13].

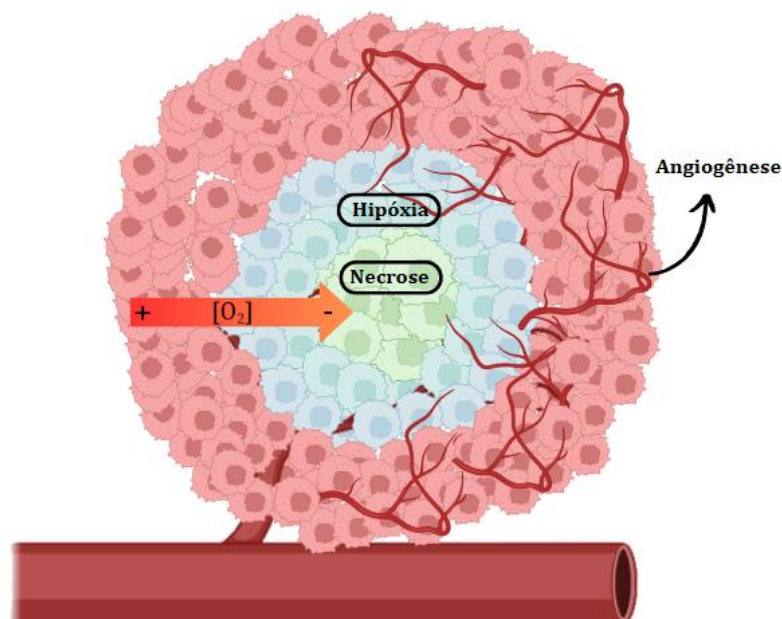
2.4. GERAÇÃO DE O_2 CATALISADA POR NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO SOBRE MATRIZES CARBÔNICAS

A rápida e descontrolada proliferação dos tumores é superior à vascularização circulante, diminuindo a oferta de oxigênio para essas células. Este suprimento insuficiente de oxigênio é chamado de hipóxia e é uma característica típica presente em quase todos os tumores sólidos. A adaptação das células tumorais à hipóxia resulta em tumores mais agressivos e resistentes à terapia, como demonstrado pelo uso de fármacos como a doxorrubicina, 5-fluorouracil e cis-platina^[30]. Os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) aumentam em células sob a condição de hipóxia, levando a um estresse oxidativo^[14].

O estresse oxidativo decorre do aumento da concentração de H_2O_2 . O H_2O_2 é um metabólito normal de oxigênio em sistemas celulares aeróbios. Em células saudáveis, a concentração de H_2O_2 é da ordem de 10 nmol L^{-1} e nas células cancerosas relatos científicos indicam concentração de até $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de H_2O_2 ^[31-32].

Uma resposta natural da hipóxia em células tumorais é a angiogênese, que é o processo pelo qual novos vasos sanguíneos são formados a partir de vasos sanguíneos já existentes, como é demonstrado na Figura 4. Quando ocorre a angiogênese o tumor passa a ter mais nutrientes, o que amplia seu crescimento^[14].

Figura 4: Fisiologia do tecido tumoral e das vasculaturas de uma célula em estado de hipóxia.

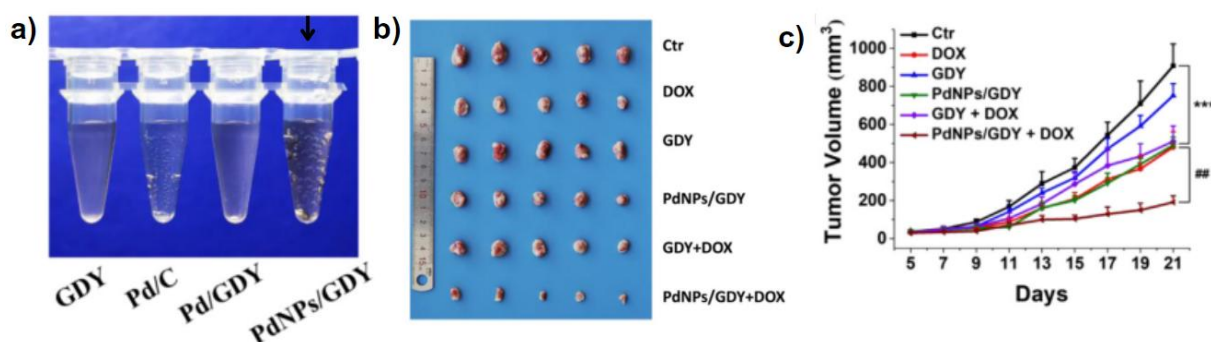


Fonte: Adaptado de Kobayashi et al(2013)^[14].

Uma resposta a este efeito é a atenuação da hipóxia. A literatura demonstra que, a conversão de H_2O_2 para O_2 leva a atenuação da hipóxia, impedindo que ocorra a angiogênese e, como consequência, há uma interrupção do crescimento tumoral. Esse processo pode ser catalisado por enzimas, as quais têm um alto custo, ou por nanomateriais que possuem valor agregado baixo e podem se acumular no tumor^[13].

Liu *et. al.* demonstraram a geração de O_2 através de H_2O_2 com um material composto de uma matriz de carbono com nanopartículas de paládio(0) (Figura 5a). Este processo demonstrou significativa influência na morte de células cancerosas em testes *in vivo* (Figura 5b-c). Apesar da geração de espécies de O_2 ser um mecanismo que atua na interrupção do crescimento tumoral, não ocorreu neste estudo a supressão completa do tumor, mesmo com o auxílio do fármaco doxorrubicina, que foi utilizado em uma pequena quantidade por ser muito citotóxico^[13].

Figura 5: Graphdiyne(GDY), paládio suportado sobre carbono(Pd/C), paládio suportado em graphdiyne(Pd/GDY) e nanopartículas de paládio(0) suportadas em graphdiyne (PdNPs/GDY) gerando O_2 através de H_2O_2 in situ a) diminuição tumoral de células 4T1 na presença de doxorrubicina, *graphdiyne*, nanopartículas de paládio(0) suportadas em *graphdiyne*, *graphdiyne* com doxorrubicina e nanopartículas de paládio(0) suportadas em *graphdiyne* com doxorrubicina b-c).



Fonte: Liu *et al*(2020)^[13].

A utilização de quantidades maiores de doxorrubicina pode ser feita com a proteção do fármaco, reduzindo muito a sua citotoxicidade^[10]. Uma estratégia promissora é a combinação da geração de O_2 partindo de H_2O_2 , juntamente com a clivagem bio-ortogonal de pró-fármacos com a utilização de um catalisador de paládio suportado em grafeno. Esta abordagem, possibilita um efeito sinérgico entre o material e o mecanismo natural que ocorre na célula, a supressão da hipóxia, aliado a interação do tipo π - π *stacking* com moléculas aromáticas, a qual possibilita maiores concentrações do substrato nos sítios catalíticos. Gerando um sistema muito mais seletivo e nocivo contra células cancerosas. Para se testar esta hipótese, pode-se fazer estudos cinéticos de reações de clivagem bio-ortogonal na presença de H_2O_2 .

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolver um sistema sinérgico inovador para a ativação de substratos e geração de O_2 em condições biológicas, utilizando reações de clivagem (desproteção) catalisadas por nanopartículas de paládio suportadas em grafeno, na presença de H_2O_2 . A eficácia desse sistema na conversão *in situ* de um substrato pró-fluorogênico modelo (7-hidroxi-4-metilcumarina protegida com o grupo aleno) e na produção de O_2 será avaliada, visando gerar *insights* que possam contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas antitumorais.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese das nanopartículas de paládio suportadas em grafeno;
- Caracterização das nanopartículas de paládio suportadas em grafeno por microscopia eletrônica de transmissão, absorção atômica, espectros de infravermelho por transformada de *Fourier* e espectroscopia de absorção de raios X;
- Síntese e caracterização da 7-hidroxi-4-metilcumarina protegida com o grupo propargil (Prop-4-MU) ;
- Síntese e caracterização da 7-hidroxi-4-metilcumarina protegida com o grupo aleno (Alle-4-MU);
- Realização dos estudos cinéticos das reações de clivagem com as nanopartículas de paládio suportadas em grafeno sob condições biológicas;
- Realização dos estudos cinéticos das reações de clivagem com nanopartículas de paládio suportadas em grafeno na presença de H_2O_2 sob condições biológicas.
- Realização das cinéticas de desproteção com aditivos para o melhor entendimento do estado de oxidação do catalisador.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Todos os reagentes e materiais utilizados durante as etapas de síntese foram obtidos por fontes comerciais (SIGMA ALDRICH, Brasil), com exceção do grafeno 99% que foi concedido pela empresa 2D Materials Pte. Ltd. (Singapura). Os solventes foram purificados por destilação e armazenados em peneira molecular de 4 Å e a água ultrapura obtida a partir do sistema de purificação TKA Smart2Pure.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos na central de análises da UFSC, utilizando o equipamento BRUKER 400 MHz (para espectros de ^1H a 400 MHz e de ^{13}C a 100 MHz) e o equipamento BRUKER 200 MHz (para espectros de ^1H a 200 MHz e de ^{13}C a 50 MHz). Os dados foram obtidos em clorofórmio deuterado e descritos conforme seu deslocamento químico (δ) e multiplicidade.

4.2.2. Absorção atômica

Todas as nanopartículas foram analisadas pela técnica de espectrometria de absorção atômica, disponível na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, determinando a concentração de paládio das mesmas, após digestão com 2% de água régia ($\text{HCl}:\text{HNO}_3$ - 3:1) em água deionizada.

4.2.3. Microscopias

As análises de microscopia eletrônica de transmissão (TEM), foram realizadas no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME), para determinar a morfologia e tamanho das nanopartículas. As amostras foram depositadas, a partir de uma suspensão em álcool, sobre grades de cobre com o polímero *formvar*® e analisadas no microscópio JEM-1011, operando em modo de transmissão. A contagem do diâmetro das nanopartículas foi realizada com o programa ImageJ 1.53k (*software* gratuito).

4.2.4. Estrutura de Absorção de Raios X Próxima à Borda e Estrutura Fina de Absorção de Raios X Estendida

Os experimentos de estrutura de absorção de raios X próxima à borda (XANES) e de estrutura fina de absorção de raios X estendida (EXAFS), foram realizados na linha de luz EMA no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS). Os espectros foram adquiridos em temperatura ambiente no modo de transmissão com três câmaras de ionização usando um monocromador de cristal duplo Si(311) e um espelho de foco cilíndrico. A folha de Pd foi utilizada como padrão para realizar a calibração de energia em todas as varreduras. Dois a quatro espectros foram coletados para melhorar a relação sinal-ruído. As amostras foram depositadas nas celas em sua forma de pó, sem preparações prévias para as medidas. Os espectros foram adquiridos na faixa de 24.150–25.400 eV, correspondendo à absorção da borda K do paládio. Os dados de XANES foram analisados com o *software* Artemis, enquanto os dados de EXAFS foram tratados com o *software* Athena (ambos gratuitos) no pacote Demeter, no espaço R, aplicando as funções de peso k^3 em uma abordagem de primeira camada.

Os dados de EXAFS foram analisados utilizando quatro padrões cristalográficos para entender a estrutura dos materiais: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2014232)^[33], PdI_2 (1539344)^[34], $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ (2102060)^[35] e a folha de Pd (1011104)^[36] para as nanopartículas de Pd(0), todos retirados da base de dados *Crystallography Open Database*^[37].

O PdI_2 foi selecionado como padrão devido ao seu uso prévio na literatura em estudos de nanopartículas de Pd(II)-PVP sem o suporte do grafeno^[38]. O $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi escolhido por representar possíveis ligações Pd-O nas nanopartículas estabilizadas com o polímero PVP, seja devido à interação com o oxigênio do polímero, pela oxidação natural do paládio em contato com o ar atmosférico ou ao acetato remanescente da síntese. O $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ foi incluído para investigar possíveis ligações de Pd-N, resultantes da interação com o nitrogênio presente em ambos os polímeros. E a folha de Pd foi incluída para a investigação de ligações Pd-Pd nas nanopartículas de Pd(0).

A partir dessas análises, é possível extrair dados como o número de coordenação, que indica a quantidade de átomos ligados a um determinado átomo central, o raio médio (R), representa o tamanho médio da ligação química entre os átomos. E o fator Debye-Waller (σ^2), mede o grau de deslocamento dos átomos em relação às suas posições ideais, fornecendo informações sobre as vibrações atômicas e desordem estrutural do material, os valores aceitáveis para esse parâmetro são de 0,03-0,002 Å² valores fora dessa faixa representam que o caminho está tão desordenado que há uma contribuição muito pequena para o ajuste, devendo ser desconsiderados.

Utiliza-se os parâmetros específicos para avaliar a qualidade do ajuste realizado durante a análise, sendo eles: O parâmetro χ^2 reflete o grau de discrepância, enquanto que o fator R é uma métrica normalizada, com valores menores indicando ajustes de maior qualidade. De acordo com a literatura valores $\leq 0,02$ do fator R indicam que a qualidade do ajuste está boa o suficiente^[39].

Apesar desta técnica ser bem compreendida e difundida ela possui algumas limitações^[40], como:

- Não é possível distinguir elementos como C, N e O por possuírem o raio atômico muito similar, tendo o sinal característico desses elementos em 1,5 Å;
- As incertezas dos números de coordenação obtidos após o ajuste são elevada e fortemente correlacionada com o fator σ^2 , como distúrbios térmicos e estáticos, sendo necessário esse parâmetro estar no limite de 0,03-0,002 Å²;
- A técnica mede a média do espectro composto por todos os sinais vindos do absorvedor, de modo que uma amostra com diferentes sítios absorvedores pode ser difícil de ser estudada.

Para todos os catalisadores, apenas a primeira esfera de coordenação foi ajustada usando um intervalo k e R específico para cada catalisador estudado, utilizou-se o valor da amplitude padronizada para todos como 1.

4.2.5. Espectrofotometria de Ultravioleta

Os espectros das cinéticas de desproteção foram realizados empregando-se o UV-vis Cary 60, disponível no LaCBio, em cubetas de quartzo. A coleta de dados foi realizada em tampão fosfato-salino (PBS), com pH ajustado para 7,4 e na temperatura de 37 °C e 5% de dimetilsulfóxido (DMSO). Uma chapa de agitação e barras magnéticas foram empregadas em todas as cubetas para garantir a homogeneidade das soluções reacionais durante a cinética. Realizaram-se testes em todas as posições das cubetas presentes no equipamento para identificar as posições mais adequadas para os estudos cinéticos.

4.2.6. Espectroscopia de infravermelho por transformada de *Fourier*

Em um espectrofotômetro de infravermelho Perkin-Elmer Spectrum 100, localizado no LABINC, fez-se os espectros de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR). Prepararam-se as pastilhas de KBr, adicionando-se uma ponta de espátula dos quatro catalisadores assim como dos padrões de polímeros polivinilpirrolidona (PVP) e poli(2-vinilpirridina) (P-2VP) e o grafeno.

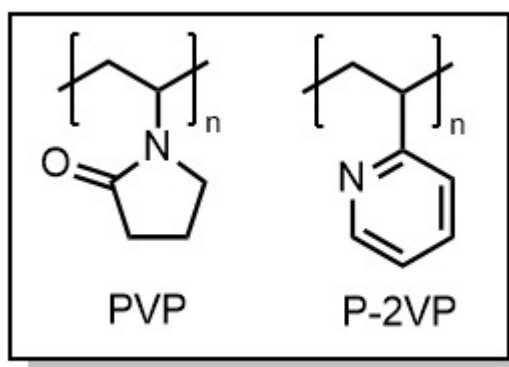
4.3 PREPARAÇÃO DO TAMPÃO

O tampão PBS foi adquirido comercialmente (SIGMA-ALDRICH) na forma de pastilhas. Para o preparo da solução utilizou-se água ultrapura previamente fervida. Uma pastilha foi dissolvida em 200 mL de água ultrapura, fornecendo uma concentração de 10 mmol L⁻¹ de hidrogenofosfato dissódico, 2,7 mmol L⁻¹ de cloreto de potássio e 137 mmol L⁻¹ de cloreto de sódio. A solução permaneceu por dez minutos em banho de ultrassom para a remoção de todo dióxido de carbono possivelmente dissolvido, o pH foi ajustado para 7,4 e a solução foi mantida sobre refrigeração.

4.4. SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO SUPORTADAS EM GRAFENO

A síntese das nanopartículas de iodeto de paládio e Pd(0) foi baseada em um método desenvolvido e reportado previamente pelo nosso grupo de pesquisa^[41]. Utilizou-se dois polímeros diferentes para a estabilização das nanopartículas, o PVP e o P-2VP (Figura 6).

Figura 6: Estrutura dos polímeros PVP e P-2VP.



Fonte: A autora.

Adicionou-se 179,4 mg de grafeno em um balão de fundo redondo, dispersou o grafeno em 12 mL de água deionizada no ultrassom. Sob agitação, adicionou-se 3,6 mL de solução aquosa de polímero, com concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ baseada no monômero, e 1,8 mL da solução de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em acetonitrila. Após 10 minutos adicionou-se 0,54 mL da solução aquosa de KI, concentração de $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, para a formação de nanopartículas de iodeto de paládio. O agente redutor NaBH_4 foi utilizado para a síntese das nanopartículas de $\text{Pd}(0)$, nas mesmas proporções. Após 24 horas, transferiu-se a solução reacional para um tubo de centrifuga, adicionando cerca de 10 mL de acetona pura. As nanopartículas foram centrifugadas por 10 minutos a 6000 RPM. Após o isolamento das nanopartículas adicionou-se 5 mL de acetona no tubo de centrifugação, agitou-se o tubo em um vortex por cerca de 10 segundos, centrifugou-se o tubo de centrifuga por 10 minutos a 6000 RPM e retirou-se o sobrenadante, esses passos foram feitos 3 vezes. Após a centrifugação e remoção do sobrenadante, as nanopartículas foram secas por 1 hora a 60°C .

4.5. SÍNTESE DA PROTEÇÃO DA 4-MU

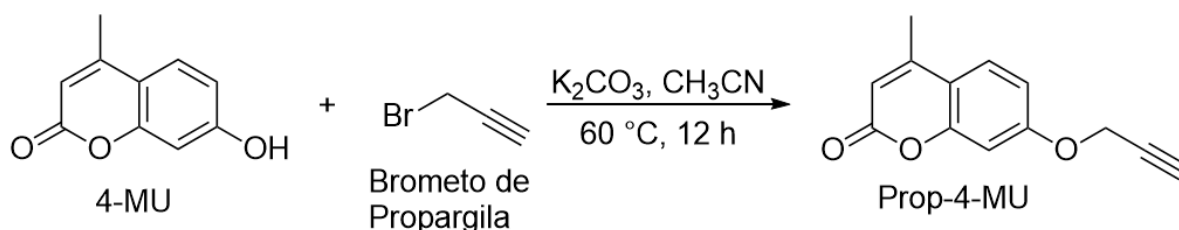
Como substratos foi empregado a 7-hidroxi-4-metilcumarina (4-MU) protegida com o grupo aleno (Esquema 8). Para a síntese da 7-(1,2-alenil)-oxi-4-metilcumarina (Alle-4-MU), primeiro sintetizou-se a 7-(2-propinil)-oxi-4-metilcumarina (Prop-4-MU) (Esquema 7), um intermediário reacional bem descrito na literatura^[24].

4.5.1. Síntese da Prop-4-MU

A síntese da Prop-4-MU foi realizada conforme descrito na literatura^[24], reação demonstrada no Esquema 7. Misturou-se a 4-MU (1 mmol) e K_2CO_3 (15,8 mmol), em 12 mL de acetonitrila com atmosfera inerte de argônio para evitar a formação de subprodutos, com adição posterior de 1,1 mmol de brometo de propargila (80% em tolueno). Após a completa homogeneização, a reação permaneceu sob agitação por 12 horas à 60 °C.

A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e ao término da reação rotaevaporou-se o solvente e o sólido remanescente foi dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2 e lavado com 15 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . Sequencialmente, foi extraída com 10 mL de CH_2Cl_2 (3x), coletada a solução orgânica, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada para obtenção do produto.

Esquema 7: Reação da proteção da 4-MU protegida com o grupo protetor propargil.

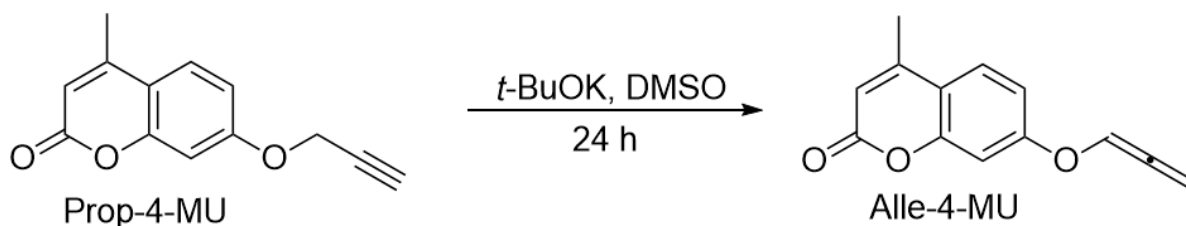


Fonte: Adaptado de Del Forno *et al.* (2015)^[24].

4.5.2. Síntese da Alle-4-MU

O substrato Alle-4-MU foi sintetizado conforme descrito na literatura^[24], reação demonstrada no Esquema 8. Em um balão de fundo redondo adicionou-se 2,14 g de Prop-4-MU em atmosfera inerte de argônio. Adicionou-se 10 mL de DMSO e 0,56 g em 5 mL de *t*-BuOK (terc-butoxido de potássio). Agitou-se a solução reacionária por 24 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi rota evaporada e quando sobrou cerca de 1 mL da reação foi adicionada diretamente em uma coluna cromatográfica para a purificação. Usou-se de 0 à 4% de acetato de etila em solução de hexano na fase líquida.

Esquema 8: Reação da Prop-4-MU protegida com o grupo protetor aleno.



Fonte: Adaptado de Del Forno *et al.* (2024)^[24].

4.6. ESTUDOS CINÉTICOS

4.6.1. Curva de calibração da 4-MU

Para a curva de calibração, preparou-se um total de cinco soluções da 4-MU com concentrações de 0, 50, 100, 150 e 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$, o volume final foi mantido em 3000 μL com 5% de DMSO, pH 7,4 e temperatura de 37 °C. Realizou-se a varredura espectral de 250 nm a 600 nm e todos os pontos foram feitos em triplicata.

4.6.2. Testes de posicionamento das cubetas no UV-vis

Para entender qual seria a melhor posição de agitação das barras magnéticas, foram realizados testes cinéticos utilizando Prop-4-MU na concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e nanopartículas de Pd(0) estabilizadas com P-2VP, contendo 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de paládio. O volume final foi mantido em 3000 μL , com 5% de DMSO, pH 7,4 e temperatura de 37 °C.

4.6.3. Cinética de desproteção com variação da concentração de substrato

As cinéticas foram realizadas para sete concentrações de substrato no catalisador Pd(0)-PVP, com a concentração de catalisador fixada em 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (referente à concentração de paládio nas amostras, obtida por análise de absorção atômica) e as concentrações de substrato variando entre 25, 50, 100, 150, 200, 250 e 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Enquanto que para o catalisador Pd(0)-P-2VP a concentração de substrato foi de 25, 50, 75, 100, 130, 160 e 180 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O volume final foi mantido em 3000 μL com 5% de DMSO, pH 7,4 e temperatura de 37 °C e todos os pontos foram feitos em triplicata. Acompanhou-se as cinéticas por espectrofotometria de UV-vis no comprimento de onda de 364 nm.

4.6.4. Cinética de desproteção com variação da concentração de substrato e adição de H₂O₂

As cinéticas foram realizadas para sete concentrações de substrato. A concentração de catalisador foi fixada em 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ enquanto o substrato variou entre 25, 50, 100, 150, 200, 250 e 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e adicionou-se 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de H₂O₂. O volume final foi mantido em 3000 μL com 5% de DMSO, pH 7,4 e temperatura de 37 °C e todos os pontos foram feitos em triplicata. Acompanhou-se as cinéticas por espectrofotometria de UV-vis no comprimento de onda de 364 nm.

4.6.5. Cinéticas de desproteção com aditivos

As cinéticas foram realizadas para 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ da Alle-4-MU e 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ das nanopartículas de paládio. Fez-se as cinéticas sem a adição de H₂O₂ e com a adição de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de H₂O₂. Utilizou-se ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) na concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e tioureia (CH₄N₂S) na mesma concentração. O volume final foi mantido em 3000 μL com 5% de DMSO, pH 7,4 e temperatura de 37 °C e todos os pontos foram feitos em triplicata. Acompanhou-se as cinéticas por espectrofotometria de UV-vis no comprimento de onda de 364 nm.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DOS FLUORÓFOROS PROTEGIDOS

Nesta sessão, será abordado o processo de sínteses e caracterização dos compostos Prop-4-MU e Alle-4-MU. Apesar de ambos serem pró-fluoróforos, o Prop-4-MU não foi utilizado como substrato modelo, mas como intermediário na preparação do Alle-4-MU, que é de conhecimento no nosso grupo de pesquisa ser muito mais reativo nas reações de clivagem (desproteção) por catalisadores metálicos.

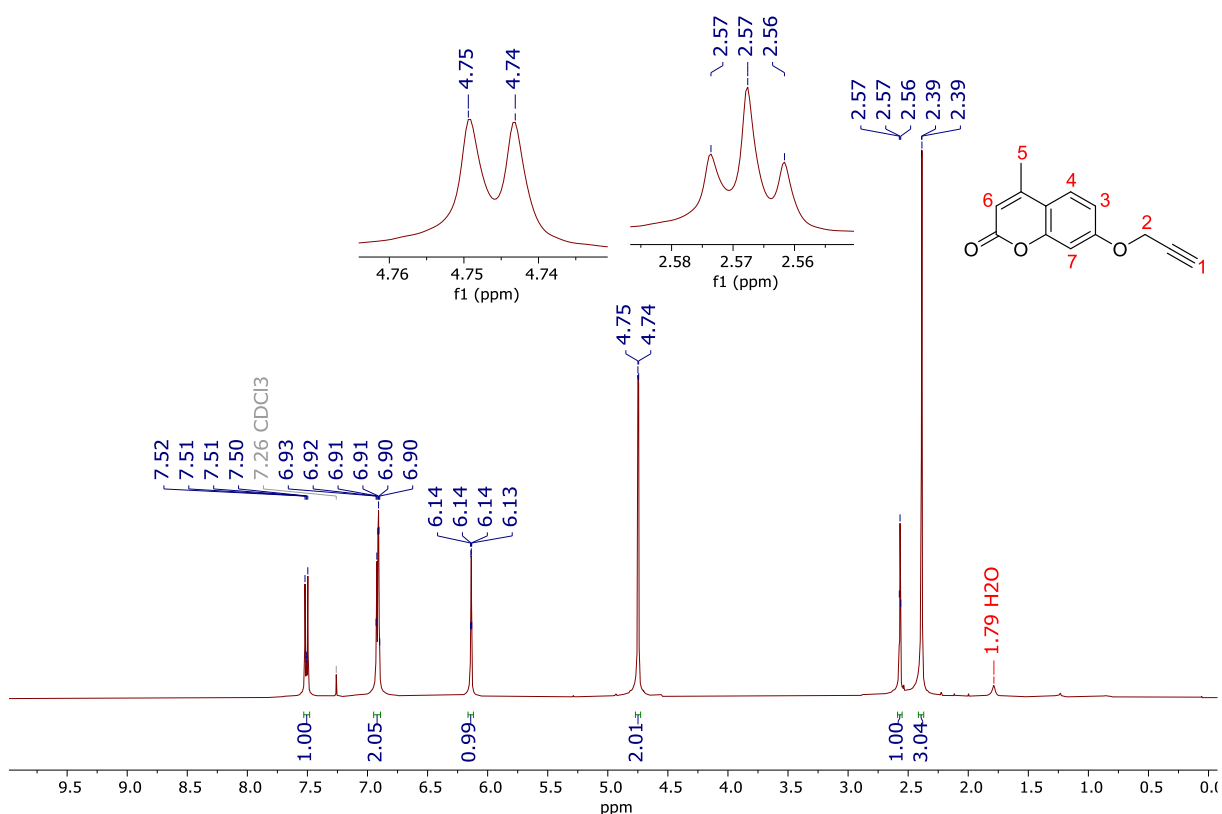
5.1.1. Síntese do Prop-4-MU

A propargilação da 4-MU segue um mecanismo clássico de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). Para minimizar reações secundárias com a água e evitar a formação do álcool propargílico como subproduto, garantiu-se que todos os materiais e reagentes estivessem o mais secos possível, utilizando-se peneiras moleculares nos solventes. Utilizou-se um excesso de K_2CO_3 para a completa desprotonação do grupo -OH da 4-MU.

Ao fim da reação obteve-se um rendimento de 91%, de um composto sólido de cor amarelada pálida com ponto de fusão de 135-141°C, valores consistentes com os encontrados na literatura^[24]. A caracterização foi feita por RMN de ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz) em $CDCl_3$.

A Figura 7 apresenta o espectro de RMN de ^1H da molécula Prop-4-MU. Os sinais que indicam a inserção do grupo propargil aparecem em 2,57 ppm e 4,74 ppm. O tripleto em 2,57 ppm indica a presença do hidrogênio terminal da tripla (indicado como 1), este sinal aparece como um tripleto devido a um acoplamento de longa distância ($J = 2,4$ Hz) com os hidrogênios do CH_2 (indicado como 2). O sinal em 4,74 ppm apresenta-se como um duplete, visto que, esse sinal representa os hidrogênios do CH_2 , o grande deslocamento deste CH_2 pode ser explicado devido a sua ligação com o átomo de oxigênio, que retira densidade eletrônica do carbono e por consequência a densidade do hidrogênio.

Figura 7: Espectro de RMN de ^1H para a Prop-4-MU em CDCl_3 (400 MHz).



Fonte: A autora.

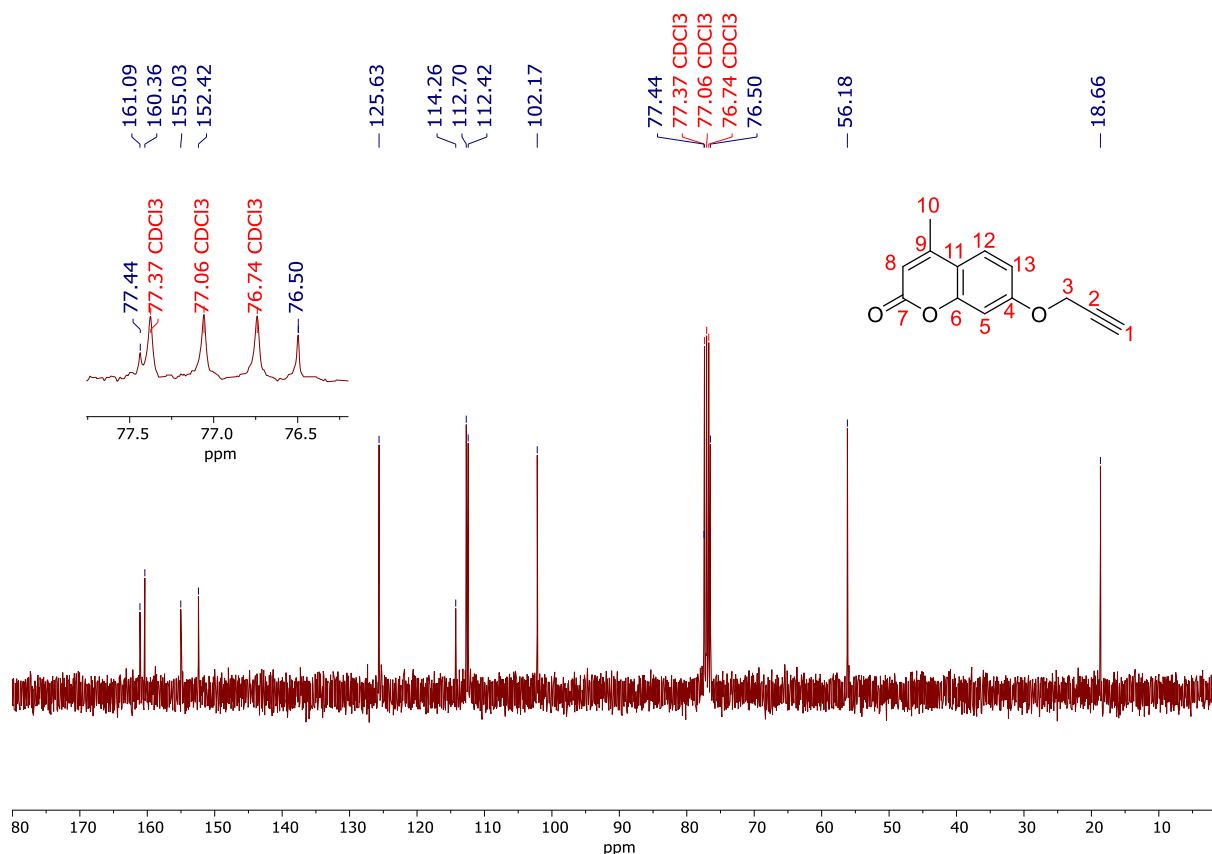
Os outros sinais apresentados no espectro de RMN de ^1H são característicos da molécula 4-MU, conforme indicado no espectro reportado pelo fabricante^[42].

Para o espectro na Figura 7 (^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C)) observa-se os seguintes deslocamentos químicos: δ (ppm): 2,39 (d, J = 1,3 Hz, 3H, H5), 2,57 (t, J = 2,4 Hz, 1H, H1), 4,75 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H2), 6,14 (q, J = 1,3 Hz, 1H, H6), 6,88–6,95 (m, 2H, H3, H7), 7,47–7,54 (m, 1H, H4).

A Figura 8 está representado o espectro de RMN de ^{13}C , podendo assim ser confirmado o número de carbonos presentes no produto sintetizado, onde no espectro são apresentados 13 sinais, e o produto desejado possui este mesmo número de carbonos. Como indício da formação dos produtos desejados, nota-se a aparição dos sinais em 77,44, 76,50 e 56,18 ppm onde esses sinais representam os carbonos do grupo propargil. Os sinais dos carbonos da tripla ligação ficam situados próximos aos sinais do solvente (CDCl_3), todavia, nota-se que o sinal em 77,44 ppm representa o carbono terminal (designado como 1), o sinal em 76,50 ppm representa o carbono

interno da tripla (designado como 2) e o sinal em 56,18 ppm representa o carbono do (designado como 3).

Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C para a Prop-4-MU em CDCl_3 (100 MHz).



Fonte: A autora.

Os outros sinais apresentados no espectro, são característicos da 4-MU, como indicado no espectro reportado pelo fabricante^[42], portanto pode-se confirmar a inserção do grupamento propargil.

O espectro na Figura 8 (^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS)) observa-se os sinais na região δ (ppm) 18,66 (C10), 56,18 (C3), 76,50 (C1), 77,44 (C2), 102,17 (C5), 112,42 (C12), 112,70 (C8), 114,26 (11), 125,63 (13), 152,42 (C9), 155,03 (C6), 160,36 (C4), 161,09 (C7).

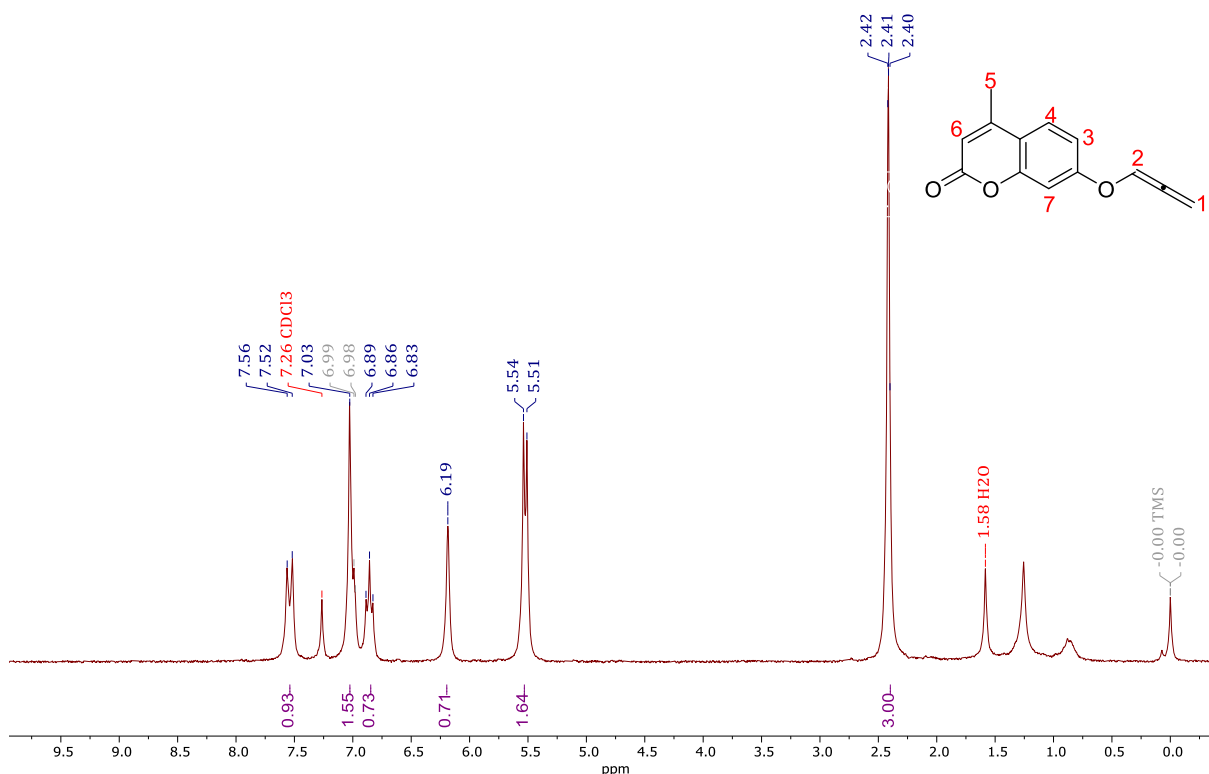
5.1.2 Síntese do Alle-4-MU

A síntese da Alle-4-MU foi realizada pela isomerização do grupo propargil da Prop-4-MU com o *t*-BuOK. Ao fim da separação por cromatografia da reação, obteve-

se um rendimento de 14,5% de um sólido branco flocado com ponto de fusão entre 101-104 °C, características coerentes com a literatura^[24]. A caracterização foi feita por RMN de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 .

A Figura 9 apresenta o espectro de RMN de ^1H da molécula Alle-4-MU, observa-se que os sinais correspondentes aos reagentes em 2,57 e 4,75 ppm desapareceram, confirmando a formação do produto desejado. Os sinais que indicam a inserção do grupo aleno são os sinais em 6,83 ppm e 5,54 ppm. O sinal em 5,54 ppm aparece como um duplete, indica a presença do hidrogênio terminal da dupla (representado como 1). Este sinal possui integração igual a 2, indicando 2 hidrogênios equivalentes, e aparece como um duplete devido a interação de longa distância ($J = 5,9 \text{ Hz}$) com o hidrogênio representado como 2. O deslocamento elevado deste grupo CH_2 terminal pode ser explicado devido a presença da ligação dupla, que reduz a densidade eletrônica do carbono e, conseqüentemente, do hidrogênio. Já o sinal em 6,83 ppm, possui integração 1 e demonstra-se como um tripleto, devido à interação de longa distância com os hidrogênios equivalentes (indicado como 1). O deslocamento químico elevado do grupo CH pode ser atribuído à presença da ligação com o átomo de oxigênio, que retira densidade eletrônica do carbono e por conseqüência a densidade do hidrogênio.

Figura 9: Espectro de RMN de ^1H para a Alle-4-MU em CDCl_3 (200 MHz).



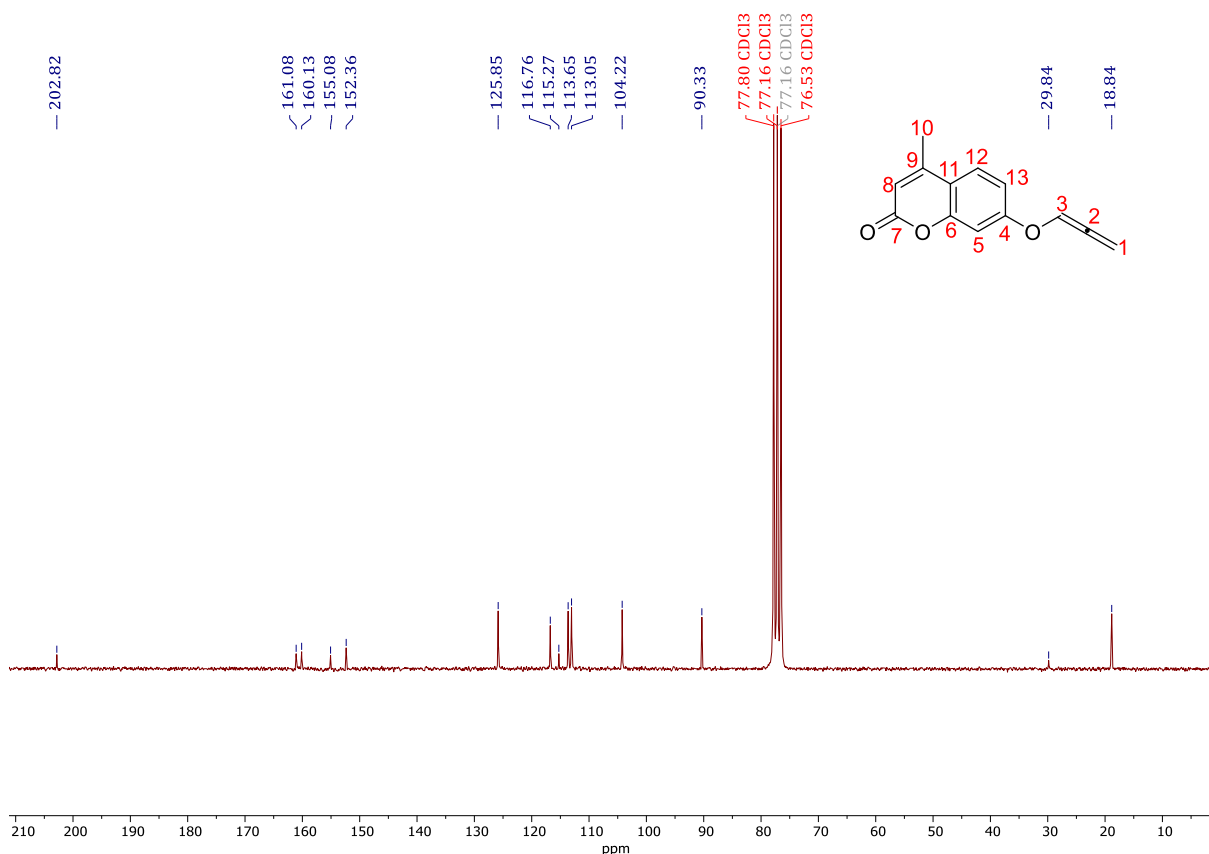
Fonte: A autora.

A Figura 9 (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS)) possui os seguintes deslocamentos químicos: δ (ppm): 2,41 (s, 3H, H5), 5,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H, H1), 6,19 (s, 1H, H6), 6,86 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, H7), 6,86 (t, 1H, H2), 6,98 (d, 1H, H3), 7,03 (s, 1H, H7), 7,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H4).

A Figura 10 refere-se ao espectro de RMN de ^{13}C do produto Alle-4-MU, pode-se confirmar o número de carbonos presentes no produto sintetizado como o equivalente aos 13 sinais, indicando por consequência o número de carbonos. O indício da formação do produto desejado se dá pelo desaparecimento dos sinais em 77,44, 76,50 e 56,18 ppm, que pertenciam aos carbonos do grupo propargil, e o surgimento de sinais em 202,82, 90,33 e 116,76 ppm indicam a presença dos carbonos do grupo aleno. O sinal em 90,33 ppm representa o carbono terminal (indicado como 1). Em 202,82 ppm representa o sinal do carbono interno da dupla (indicado como 2), com deslocamento químico elevado devido à forte desblindagem

decorrente das duas duplas ligações. E em 116,76 ppm é representado o sinal do carbono ligado ao oxigênio (indicado como 3).

Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C para a Alle-4-MU em CDCl_3 (50 MHz).



Fonte: A autora.

Os outros sinais apresentados no espectro, são característicos da 4-MU, como indicado no espectro reportado pelo fabricante^[38]. O espectro na Figura 10 (^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS)) possui os seguintes sinais: δ (ppm): 18,84 (C10), 90,33 (C1), 104,22 (C8), 113,05 (C5), 113,64 (C11), 115,27 (C13), 116,76 (C3), 125,85 (C12), 152,36 (C9), 155,08 (C6), 160,13, (C4), 161,08 (C7), 202,82 (C2).

5.2. CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO

Nesta sessão, será abordado o processo de caracterização por TEM, XANES, EXAFS e FT-IR dos seguintes catalisadores:

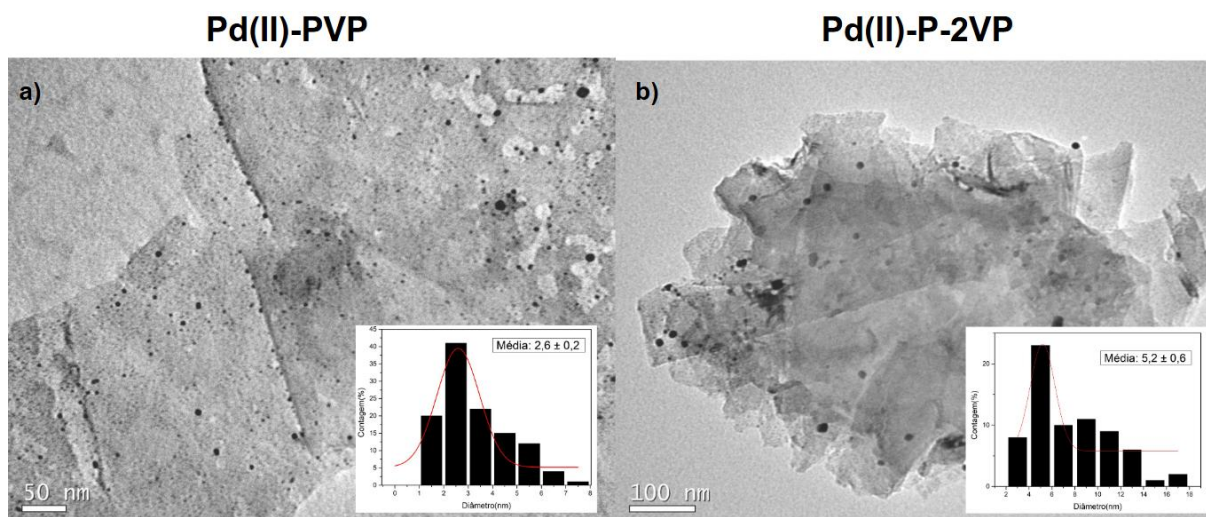
- Nanopartícula de iodeto de paládio estabilizada com P-2VP suportada em grafeno (Pd(II)-P-2VP);
- Nanopartícula de iodeto de paládio estabilizada com PVP suportada em grafeno (Pd(II)-PVP);
- Nanopartícula de Pd(0) estabilizada com P-2VP suportada em grafeno (Pd(0)-P-2VP);
- Nanopartícula de Pd(0) estabilizada com PVP e suportada em grafeno (Pd(0)-PVP).

5.2.1. Nanopartículas de iodeto de paládio

A síntese das Nanopartícula de iodeto de paládio suportadas em grafeno foi realizada com êxito, e sua formação foi confirmada por das análises de TEM.

A Figura 11 a) apresenta a micrografia e o histograma da Pd(II)-PVP, enquanto a Figura 11 b) exhibe a micrografia e o histograma da Pd(II)-P-2VP. As partículas demonstraram morfologia esférica, com grande dispersidade sobre o suporte e de modo geral, sem aglomeração. A contagem das partículas indicou um diâmetro médio de $2,6 \text{ nm} \pm 0,2$ e $5,2 \text{ nm} \pm 0,6 \text{ nm}$ para Pd(II)-PVP e Pd(II)-P-2VP, respectivamente.

Figura 11: Micrografia e histograma da Pd(II)-PVP a) e micrografia e histograma da Pd(II)-P-2VP b).



Fonte: A autora.

A concentração de paládio nos materiais isolados foi determinada por espectrometria de absorção atômica, e os resultados estão apresentados na Tabela 1. Os dados mostram que a Pd(II)-PVP possuem 3,83% de concentração de paládio e a Pd(II)-P-2VP possuem 3,46% de concentração de paládio. A análise foi realizada em, no mínimo, três amostras para cada material, demonstrando homogeneidade na concentração de paládio, com desvio padrão variando entre 0,09 e 0,55%.

Tabela 1: Concentração de paládio nas nanopartículas de Pd(II) suportadas em grafeno.

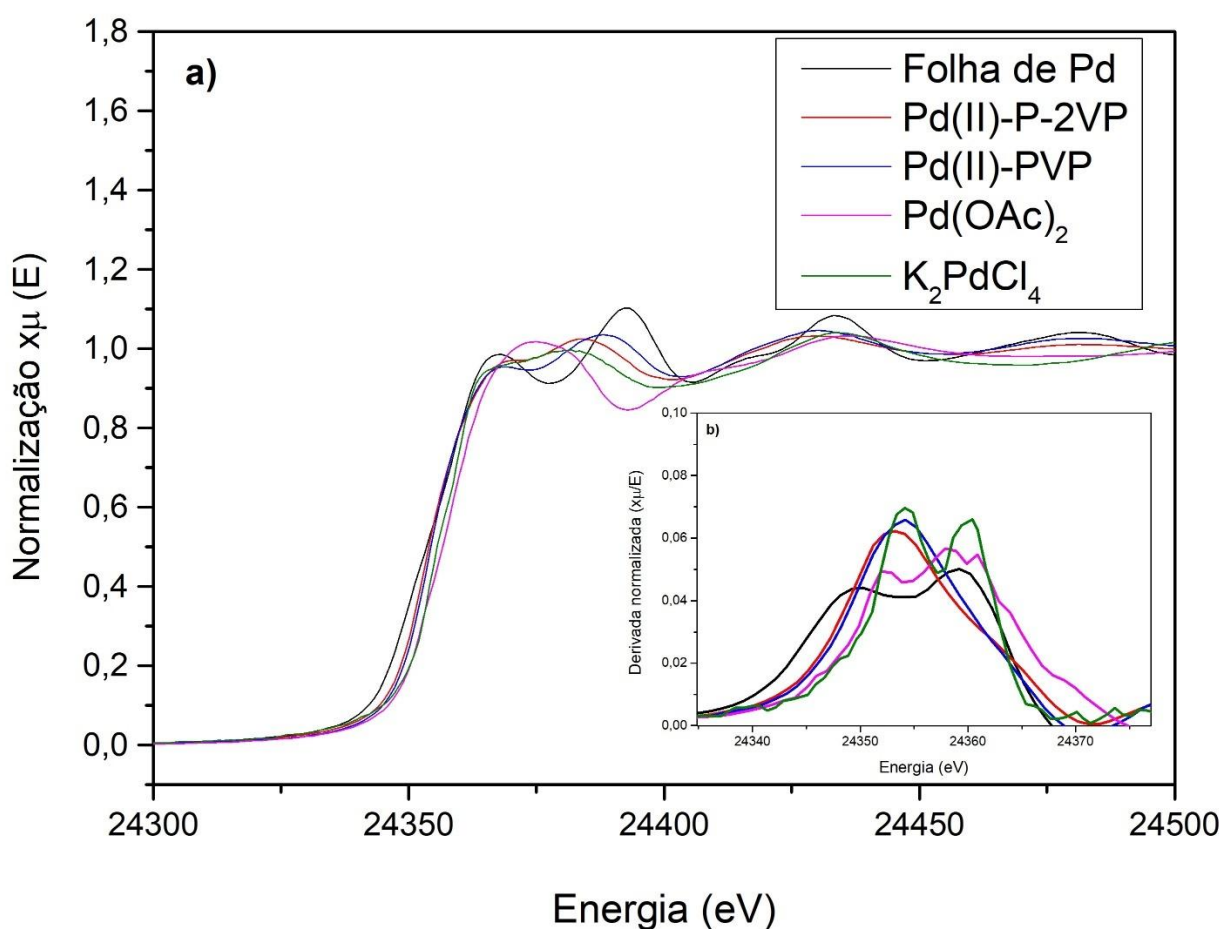
Pd(II)-PVP concentração de Pd(%)	Pd(II)-P-2VP concentração de Pd(%)
3,83 ± 0,09	3,46 ± 0,55

Fonte: A autora.

Os resultados de XANES, tratados com o *software* Athena, indicam que as nanopartículas de iodeto de paládio apresentam o salto da borda de absorção em uma energia superior à da folha de Pd, como demonstrado na Figura 12 a). Nota-se que a energia da borda de absorção para a folha de Pd (paládio no estado de oxidação 0)

inicia o salto em uma energia ligeiramente menor do que os padrões de Pd(II), como Pd(OAc)₂ e K₂PdCl₄. Essa diferença reflete os diferentes estados de oxidação, já que estados de maior energia de valência exigem maior energia para excitar um elétron do núcleo^[43]. Estes resultados indicam que os materiais analisados não estão no estado de oxidação zero.

Figura 12: XANES para as nanopartículas de iodeto de paládio a) Primeira derivada para as nanopartículas de iodeto de paládio b).



Fonte: A autora.

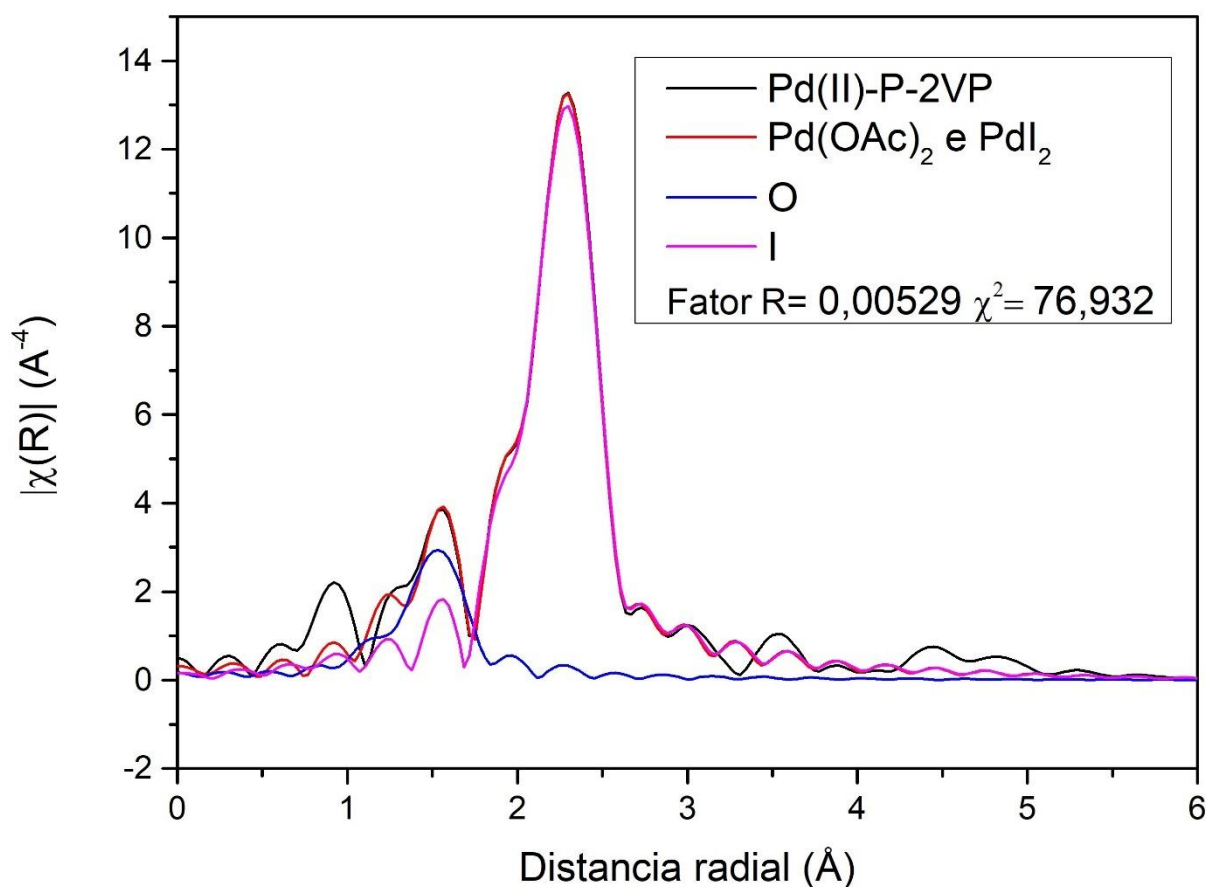
Além disso, ao comparar com os padrões de Pd(II), observa-se que as nanopartículas Pd(II)-PVP e Pd(II)-P-2VP apresentam energia da borda de absorção semelhante aos padrões de Pd(II). Para facilitar a determinação dessa energia, foi calculado a primeira derivada dos dados, permitindo identificar os valores correspondentes ao primeiro máximo da derivada, conforme apresentado na Figura 12 b). As energias de absorção dos padrões de folha de Pd, Pd(OAc)₂ e K₂PdCl₄ são

24350 eV, 24352 eV e 24354 eV, respectivamente, valores que estão em concordância com a literatura^[44,45,46]. As nanopartículas Pd(II)-PVP e Pd(II)-P-2VP apresentam energia 24354 eV e 24353 eV, respectivamente. Esses resultados sugerem que ambos os materiais possuem paládio no estado de oxidação +2.

Das análises de EXAFS, os gráficos para Pd(II)-P-2VP foram gerados com os padrões cristalográficos individuais (PdI_2 e $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$), exceto para $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, que apresentou um ajuste inadequado com os dados. E também com combinação de padrões ($\text{PdI}_2/\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2/\text{Pd}(\text{OAc})_2$). Os gráficos da transformada de Fourier, incluindo a janela, os gráficos da Função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$), e os dados de número de coordenação, raio médio (R) e fator Debye-Waller (σ^2) estão apresentados no **APÊNDICE A**.

O gráfico com melhor ajuste para Pd(II)-P-2VP foi obtido com o conjunto de dados $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PdI_2 , como demonstrado na Figura 13. O parâmetro χ^2 e o fator R demonstra que houve um ajuste aceitável para este padrão cristalográfico.

Figura 13: EXAFS para Pd(II)-P-2VP ajuste para Pd(OAc)₂ e PdI₂.



Fonte: A autora.

A Tabela 2 mostra que o iodeto está ligado ao paládio com número de coordenação 2,17, a uma distância de 2,546 Å e o σ^2 com valor de 0,00364 Å². O oxigênio está ligado ao paládio com número de coordenação 1,20, a uma distância de 2,017 Å e o σ^2 com valor de 0,00297 Å².

Tabela 2: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-P-2VP ajustadas para PdI₂ e Pd(OAc)₂.

PdI ₂ e Pd(OAc) ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	2,17 ± 0,0517	2,546 ± 0,00054	0,00364 ± 0,00013
Pd-O	1,20 ± 0,077	2,017 ± 0,00276	0,00297 ± 0,00072

Fonte: A autora.

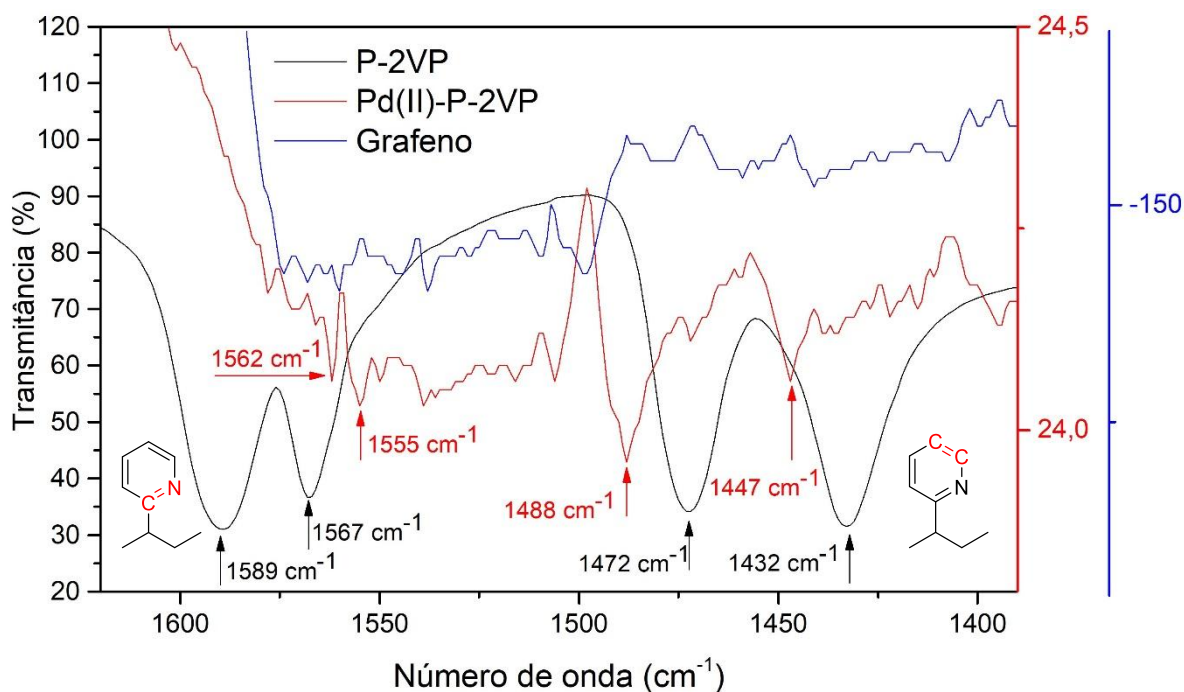
A análise dos dados de EXAFS, utilizando diferentes padrões cristalográficos, revelou a presença da ligação Pd-I. Devido às semelhanças nas propriedades do oxigênio e do nitrogênio, especialmente em relação ao comprimento de ligação com o paládio, a técnica de EXAFS não permite identificar com precisão a presença das ligações Pd-N e/ou Pd-O. No entanto, é evidente que pelo menos uma dessas ligações está presente neste catalisador. Essa hipótese é corroborada pelo ajuste aceitável dos dados analisados, utilizando os padrões cristalográficos $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, conforme apresentado no **APÊNDICE A**.

Dados da literatura relatam que o comprimento da ligação Pd-I para nanopartículas de PdI_2 é de $2,60 \text{ \AA}^2$ [38]. Para nanopartículas contendo Pd-O-Ce, o comprimento de ligação Pd-O pode variar entre $1,98$ a $2,02 \text{ \AA}^2$ [47]. Esses valores são compatíveis com os dados obtidos para a Pd(II)-P-2VP, quando comparados aos padrões cristalográficos PdI_2 e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

A espectroscopia de FT-IR do polímero P-2VP e da Pd(II)-P-2VP revelaram deslocamentos em duas bandas características do P-2VP. Especificamente, observou-se o deslocamento das bandas atribuídas aos estiramentos das ligações C=N e C=C, como exposto na Figura 14. No entanto, a banda correspondente ao estiramento C=C, 1477 cm^{-1} e 1432 cm^{-1} , quando ocorre a coordenação ou a interação com o paládio, apresentou deslocamentos para frequências mais altas (1488 cm^{-1} e 1447 cm^{-1}), indicando um aumento na densidade eletrônica do anel aromático. No entanto, a banda associada ao estiramento C=N do anel piridínico (1589 cm^{-1} e 1567 cm^{-1}) deslocou-se para frequências mais baixas (1562 cm^{-1} e 1555 cm^{-1}), sugerindo uma diminuição da densidade eletrônica nessa ligação. Esta alteração na densidade eletrônica provavelmente decorre da interação do nitrogênio piridínico com o paládio, que reduz a densidade eletrônica disponível na ligação C=N. Como o polímero

apresenta caráter aromático, o aumento na densidade eletrônica nas C=C pode ser atribuído ao efeito indutivo causado pela redistribuição eletrônica no anel.

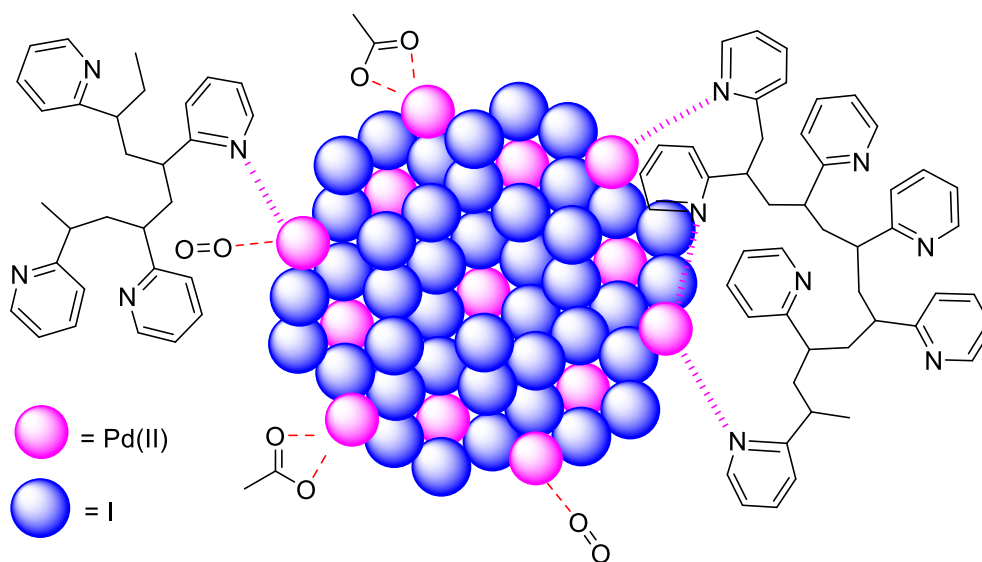
Figura 14: FTIR do P-2VP, Pd(II)-P-2VP e grafeno na faixa de 1380-1620 cm^{-1} .



Fonte: A autora.

Dos dados do EXAFS e de FT-IR pode-se entender que para as nanopartículas de Pd(II)-P-2VP o nitrogênio do polímero pode estar ligado ao paládio, ou apenas interagir com o metal. Além disso, é possível que ocorra a interação ou ligação do oxigênio proveniente do acetato ou do oxigênio atmosférico com o paládio. Pode-se dessas análises inferir como as nanopartículas de Pd(II)-P-2VP estão se organizando estruturalmente, como ilustrado na Figura 15.

Figura 15: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(II)-P-2VP.

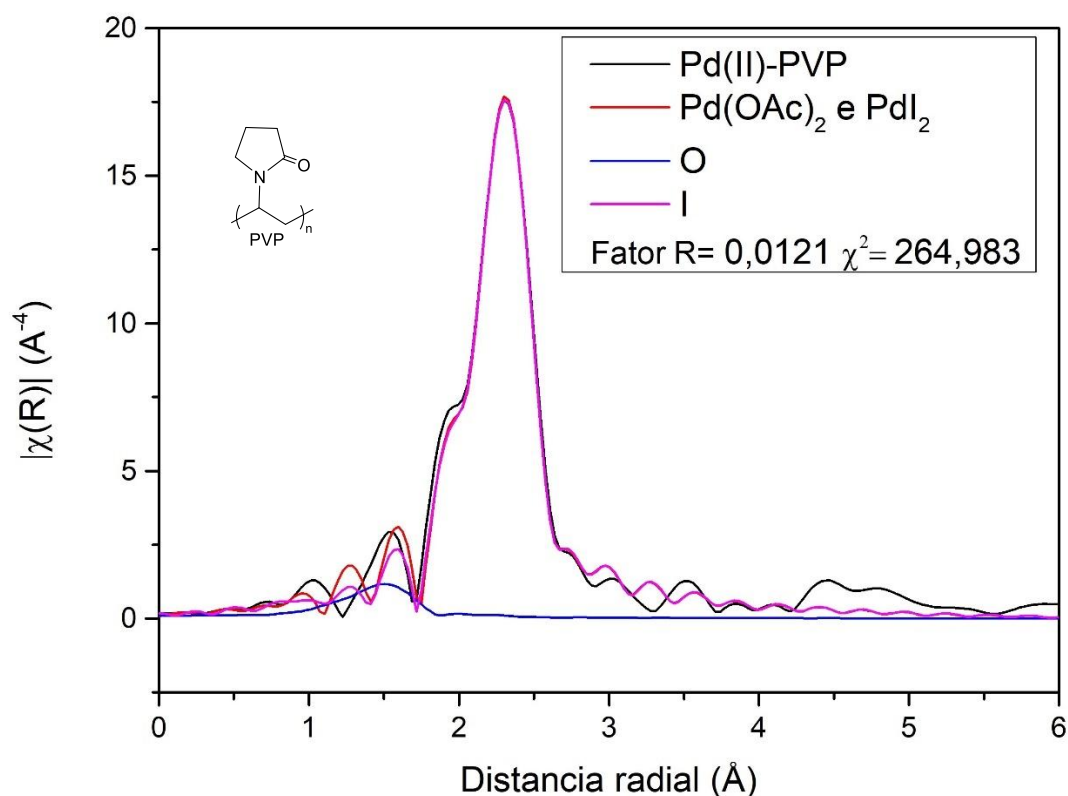


Fonte: A autora.

Para as nanopartículas Pd(II)-PVP fez-se o mesmo tratamento de dados das análises de EXAFS do catalisador Pd(II)-P-2VP. Todos os gráficos da transformada de Fourier, incluindo a janela, bem como os gráficos da Função de Amplitude versus Número de Onda ($|χ(k)|$), e os dados tabelados de número de coordenação, raio médio(R) e fator Debye-Waller ($σ^2$), estão apresentados no **APÊNDICE B**.

O gráfico que teve melhor ajuste para a nanopartícula de Pd(II)-PVP foi com o conjunto de dados Pd(OAc)₂ e PdI₂, como demonstrado na Figura 16. O parâmetro $χ^2$ e o fator R demonstram que ocorreu um ajuste aceitável para este padrão cristalográfico.

Figura 16: EXAFS para as nanopartículas de Pd(II)-PVP ajuste para Pd(OAc)₂ e PdI₂.



Fonte: A autora.

A Tabela 3 mostra que o iodeto está ligado ao paládio com número de coordenação 2,913 a uma distância de 2,561 Å e o σ^2 com valor de 0,00360 Å². O oxigênio está ligado ao paládio com número de coordenação 0,98, a uma distância de 1,977 Å e o σ^2 com valor de 0,00885 Å².

Tabela 3: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-PVP ajustadas para PdI₂ e Pd(OAc)₂.

PdI ₂ e Pd(OAc) ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	2,913 ± 0,08929	2,561 ± 0,00075	0,00360 ± 0,00019
Pd-O	0,9803 ± 0,1923	1,977 ± 0,00920	0,00885 ± 0,00324

Fonte: A autora.

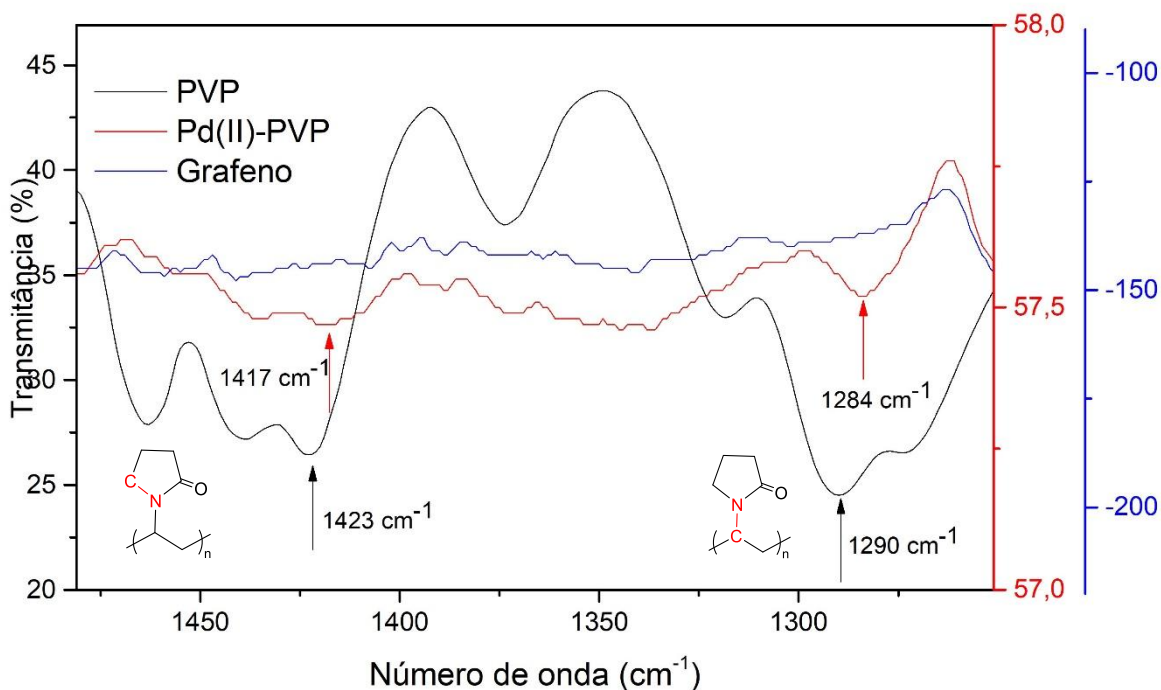
A nanopartícula Pd(II)-PVP apresentou similaridade nas ligações químicas com a nanopartícula de Pd(II)-P-2VP. Como já discutido anteriormente, desde que a

técnica de EXAFS não oferece respostas definitivas sobre as ligações Pd-N e Pd-O, não é possível determinar com certeza se o paládio está ligado a um desses elementos ou a ambos. No entanto, é evidente que está ocorrendo a ligação Pd-I e que ao menos uma das ligações Pd-O ou Pd-N está presente neste catalisador. Essa hipótese é corroborada pelo ajuste aceitável dos dados analisados, utilizando o padrão cristalográfico $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$, conforme apresentado no **APÊNDICE B**.

Os dados presentes na literatura demonstram que os comprimentos de ligações Pd-I^[38] e Pd-O^[47] são compatíveis com os valores obtidos para as nanopartículas Pd(II)-PVP, quando comparados aos padrões cristalográficos PdI_2 e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

A análise de FT-IR revelou deslocamentos em três bandas características do PVP. Especificamente, observou-se o deslocamento das bandas atribuídas às ligações C-N, conforme exposto na Figura 17, e à banda da carbonila, como destacada na Figura 18. Os resultados de FT-IR corroboram as observações do EXAFS e fornecem suporte adicional para a elucidação estrutural das nanopartículas.

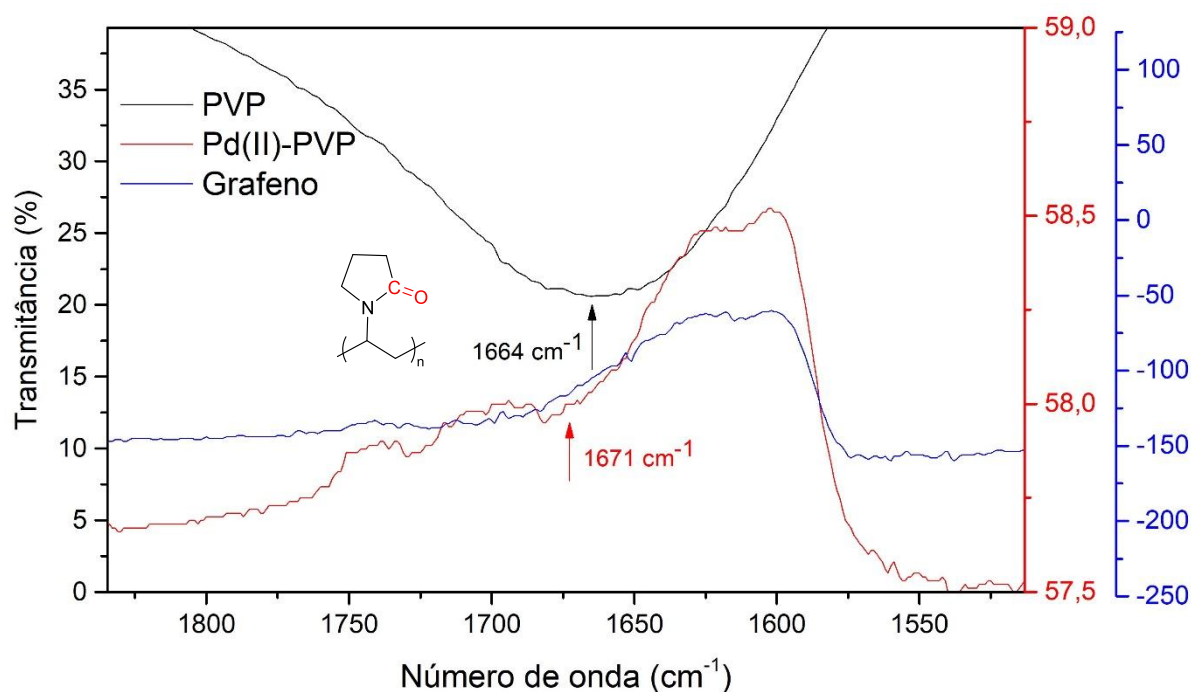
Figura 17: FTIR do PVP, Pd(II)-PVP e grafeno na faixa de $1480\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$.



Fonte: A autora.

As bandas correspondentes às ligações C-N, tanto do anel quanto da cadeia do polímero, apresentaram deslocamento para frequências menores, indicando o alongamento dessas ligações. Este alongamento pode ser atribuído à necessidade do polímero de se distorcer para estabilizar de forma mais eficiente as nanopartículas, favorecendo a formação das ligações Pd-N.

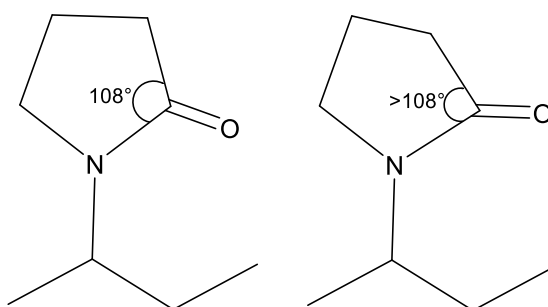
Figura 18: FT-IR do PVP, Pd(II)-PVP e grafeno na faixa de 1830-1510 cm^{-1} .



Fonte: A autora.

A banda referente à carbonila do polímero apresentou deslocamento para frequências maiores. Este deslocamento pode ser causado por uma redução do ângulo interno do anel, sugerindo uma possível distorção dessa ligação para favorecer a formação mais efetiva da ligação Pd-O. A distorção da carbonila está ilustrada na Figura 19.

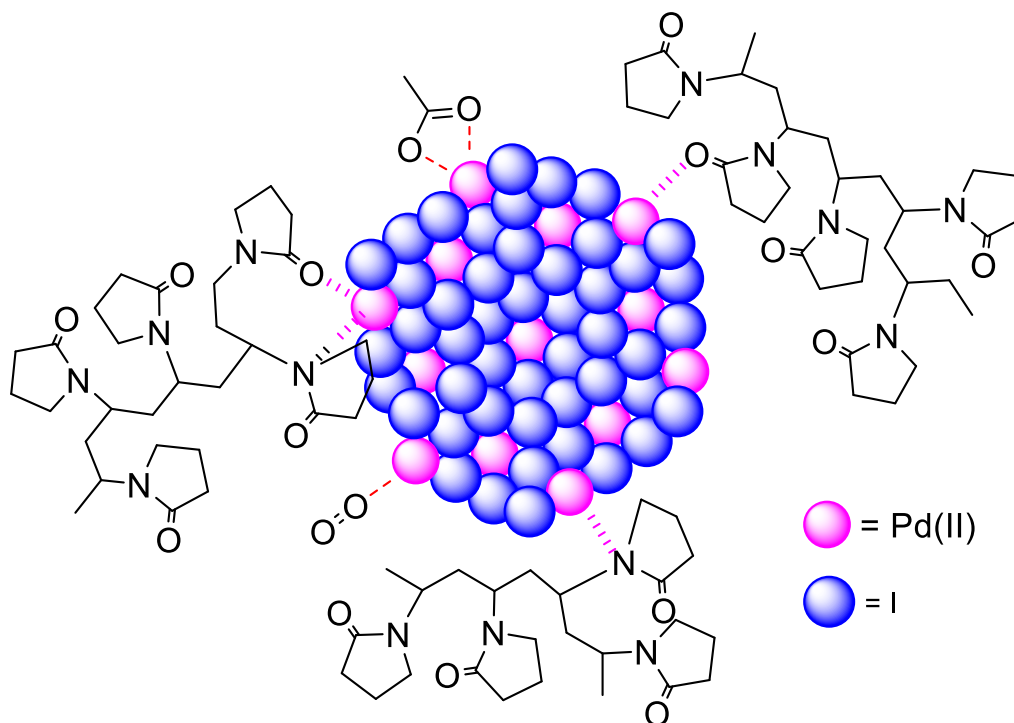
Figura 19: Ilustração da distorção da carbonila.



Fonte: A autora.

Com base nessas análises pode-se inferir a forma que as nanopartículas Pd(II)-PVP estão se organizando estruturalmente, como ilustrado na Figura 20.

Figura 20: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(II)-PVP.



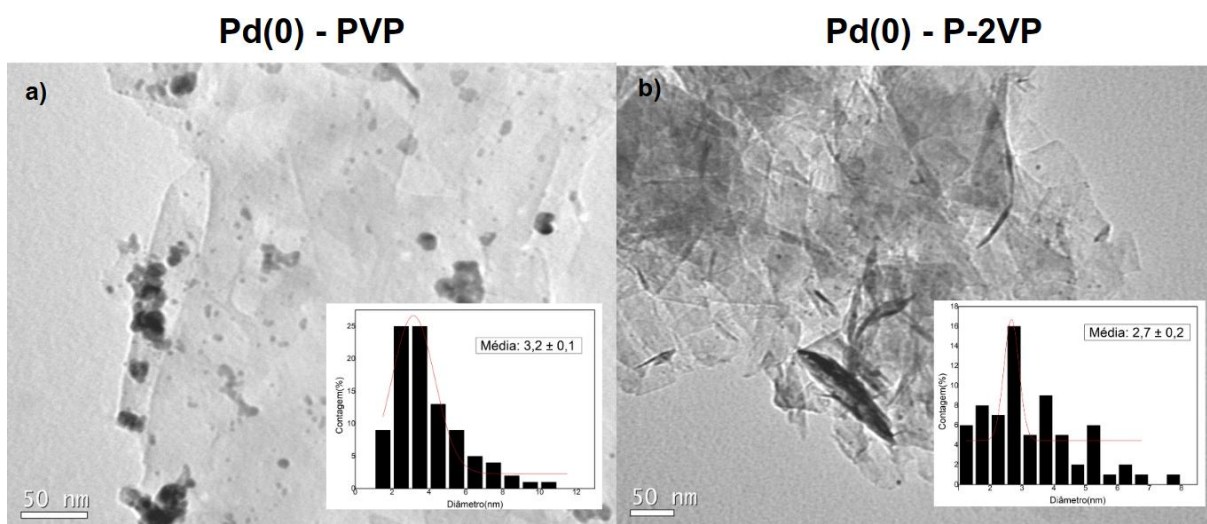
Fonte: A autora.

5.2.2. Nanopartículas Pd(0)

A síntese das nanopartículas de Pd(0) suportadas em grafeno foi realizada com sucesso, e sua formação foi confirmada por análises de TEM.

A Figura 21 a) mostra a micrografia e o histograma da Pd(0)-PVP e a Figura 21 b) mostra a micrografia e histograma da Pd(0)-P-2VP. As partículas apresentaram morfologia esférica, com boa dispersidade sobre o suporte, havendo algumas aglomerações para a Pd(0)-PVP e ausência de aglomeração para a Pd(0)-P-2VP. A contagem das partículas indicou um diâmetro médio de $3,2 \pm 0,1$ nm e $2,7 \pm 0,2$ nm e para Pd(0)-PVP e Pd(0)-P-2VP, respectivamente.

Figura 21: Micrografia e histograma da Pd(0)-PVP a) e micrografia e histograma da Pd(0)-P-2VP b).



Fonte: A autora.

Para determinar a quantidade de paládio no material isolado, realizou-se a análise por espectrometria de absorção atômica. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4 onde se demonstra que a concentração de paládio é de 6,65% para as nanopartículas Pd(0)-PVP e de 5,89% para as Pd(0)-P-2VP. As análises, realizadas em triplicata, indicam que os materiais possuem homogeneidade na concentração de paládio, apresentando desvio padrão entre 0,20 e 0,32%.

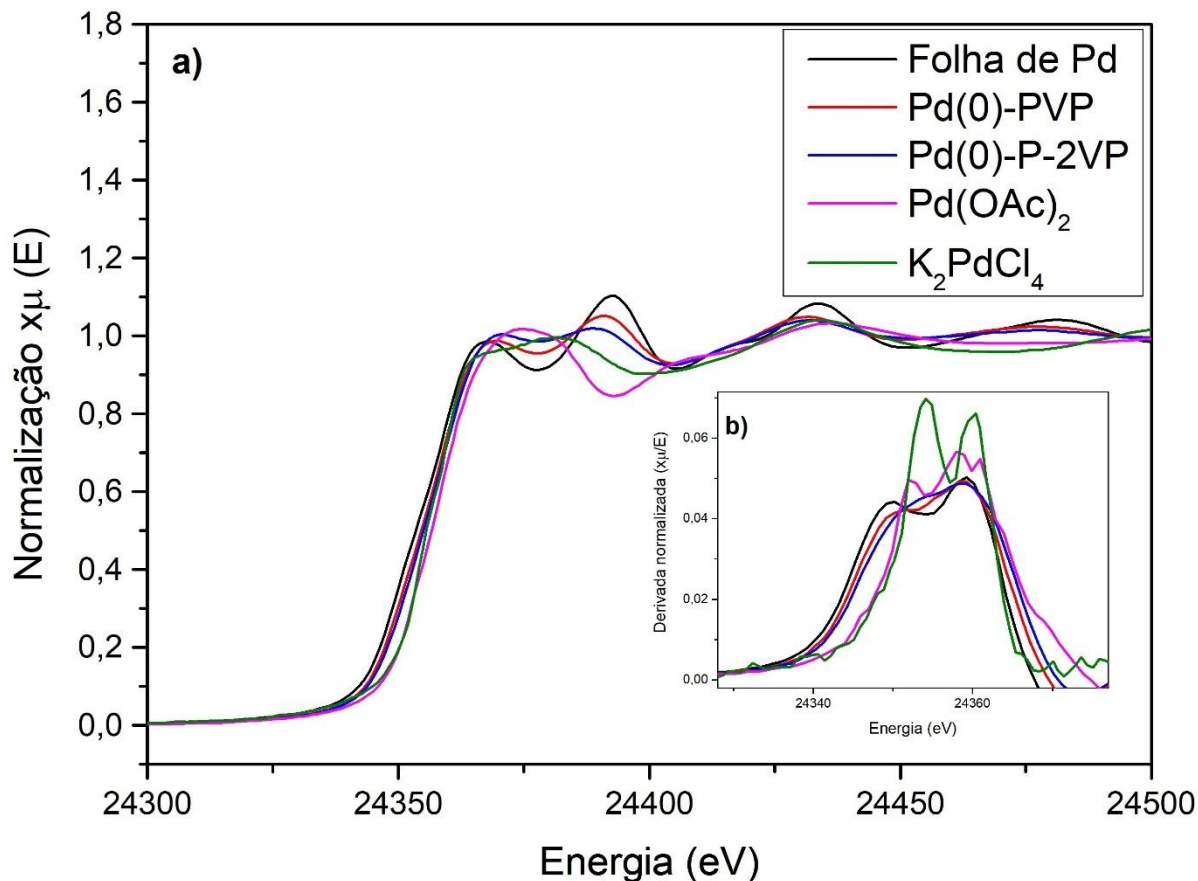
Tabela 4: Concentração de paládio nas nanopartículas de Pd(0) suportadas em grafeno.

Pd(0)-PVP concentração de Pd(%)	Pd(0)-P-2VP concentração de Pd(%)
6,65 ± 0,20	5,05 ± 0,32

Fonte: A autora.

Os resultados de XANES indicam que as nanopartículas de Pd(0) apresentam salto na borda de absorção em uma energia superior à da folha de paládio, conforme demonstrado na Figura 22 a). Para facilitar a determinação da energia da borda de absorção dos materiais, calculou-se a primeira derivada dos dados, permitindo a identificar dos valores correspondentes ao primeiro máximo da derivada, como apresentado na Figura 22 b).

Figura 22: XANES para as nanopartículas de Pd(0) a) Primeira derivada para as nanopartículas de Pd(0) b).



Fonte: A autora.

As energias de absorção dos padrões de folha de Pd, Pd(OAc)₂ e K₂PdCl₄ são 24350 eV, 24352 eV e 24354 eV, respectivamente, valores que estão em concordância com a literatura [44,45,46]. As nanopartículas Pd(0)-PVP e Pd(0)-P-2VP apresentam energia 24351,2 eV e 24354,6 eV, respectivamente. Embora os valores do salto da borda de absorção sugiram que o paládio esteja no estado de oxidação +2, os dados destes espectrais dos catalisadores apresentam o mesmo perfil que a folha de Pd.

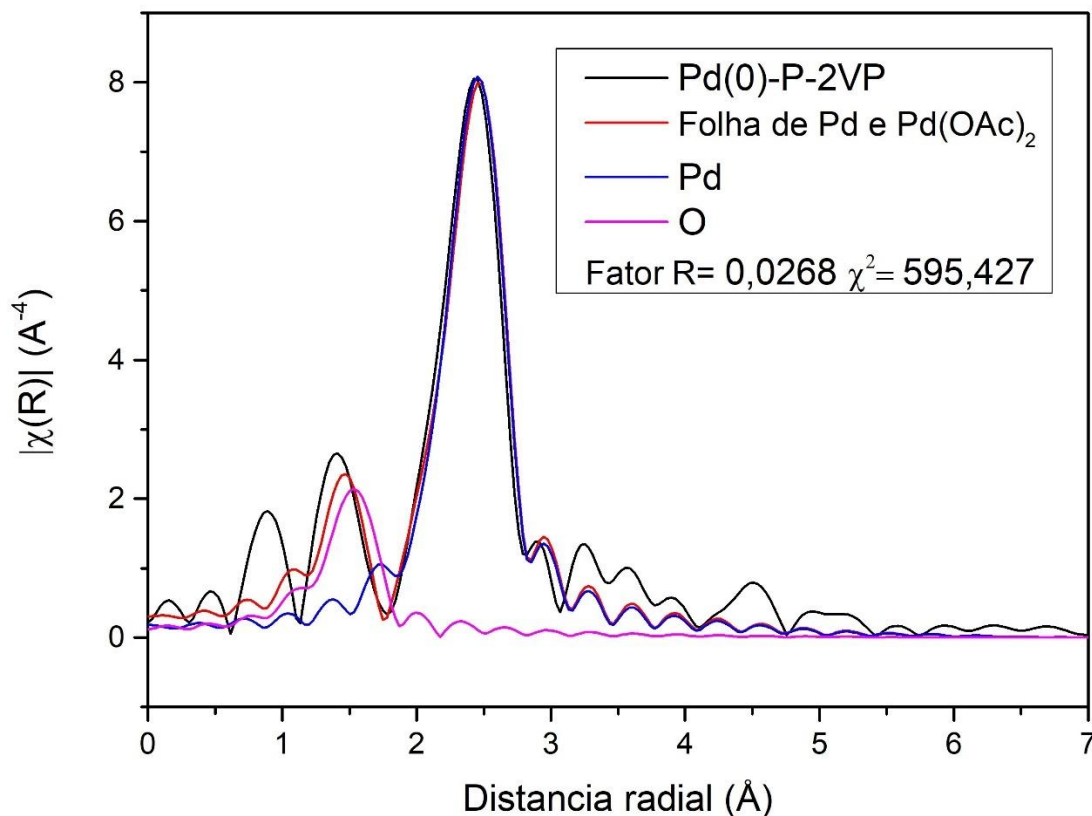
De acordo com a literatura, para nanopartículas de ródio de diferentes tamanhos, a espectroscopia de fotoelétrons de raios X revelou que nanopartículas menores apresentam densidade de ródio em um estado de oxidação x^{+} [48]. Isso ocorre porque nanopartículas menores possuem menor coordenação atômica em relação ao metal na forma de folha, apresentando um caráter com estado de oxidação x^{+} .

De maneira análoga, as nanopartículas Pd(0)-PVP e Pd(0)-P-2VP, devido ao pequeno tamanho, exibem estado de oxidação 0, mas com caráter de Pd^{x+}, sendo este caráter mais pronunciado na nanopartícula de Pd(0)-P-2VP.

As nanopartículas de Pd(0) foram analisadas com os padrões cristalográfico Folha de Pd e com os conjuntos de dados (Folha de Pd/Pd(OAc)₂, Folha de Pd/Pd(NH₃)₂I₂ e Folha de Pd/Pd(NH₃)₂I₂/Pd(OAc)₂). Todos os gráficos da transformada de Fourier, incluindo a janela, bem como os gráficos da Função de Amplitude versus Número de Onda ($|χ(k)|$), e os dados tabelados de número de coordenação, raio médio(R) e fator Debye-Waller ($σ^2$), apresentados no **APÊNDICE C** (Pd(0)-P-2VP) e no **APÊNDICE D** (Pd(0)-PVP).

O melhor ajuste para Pd(0)-P-2VP foi com o conjunto de dados Folha de Pd e Pd(OAc)₂, como demonstrado na Figura 23. Apesar de não ter o fator R menor do que 0,02, o gráfico no intervalo analisado possui similaridade com o dado de EXAFS do catalisador. Essa falta de ajuste evidencia a complexidade estrutural deste material.

Figura 23: EXAFS para as nanopartículas de Pd(0)-P-2VP ajuste Folha de Pd e Pd(OAc)₂.



Fonte: A autora.

A Tabela 5 mostra que Pd(0)-P-2VP apresenta ligações Pd-Pd com número de coordenação igual a 4,550 a uma distância de 2,708 Å e o σ^2 com valor de 0,00820 Å². O oxigênio está ligado ao paládio com número de coordenação 0,9644 a uma distância de 2,017 Å e o σ^2 com valor de 0,00317 Å².

Tabela 5: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd Pd(OAc)₂.

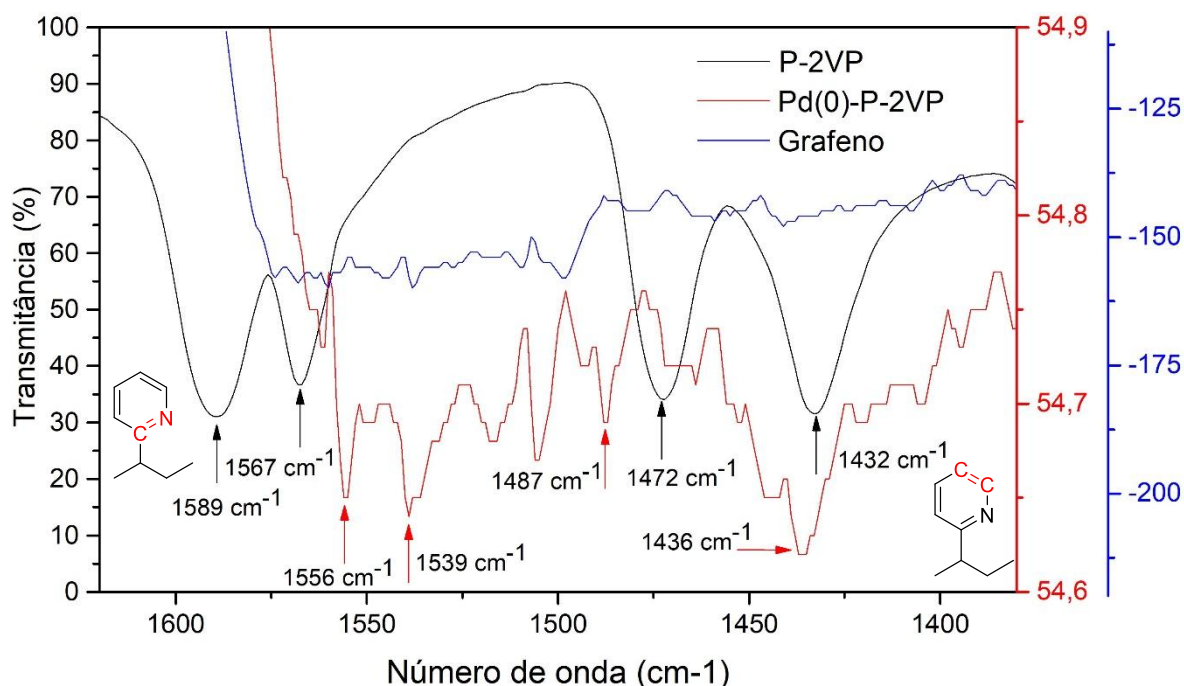
Folha de Pd e Pd(OAc) ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	4,550 ± 0,2101	2,708 ± 0,00111	0,00820 ± 0,00034
Pd-O	0,9644 ± 0,1434	2,017 ± 0,00565	0,00317 ± 0,00138

Fonte: A autora.

Dados da literatura relatam que o comprimento da ligação Pd-Pd para nanopartículas de Pd estão na faixa de 2,653 a 2,741 Å² [49], o que entra em concordância com o valor encontrado para a análise de EXAFS da Pd(0)-P-2VP. A ligação Pd-O possui valores coerentes com a da literatura^[47].

A análise de FT-IR para o catalisador Pd(0)-P-2VP mostrou variação de estiramentos semelhantes com a do catalisador Pd(II)-P-2VP. Os sinais do estiramento C=N de 1589 e 1567 cm⁻¹ foram deslocados para 1556 e 1539 cm⁻¹. E os sinais do estiramento C=C de 1472 e 1432 cm⁻¹ foram deslocados para 1487 e 1436 cm⁻¹. Como mostrado na Figura 24.

Figura 24: FTIR do P-2VP, Pd(0)-P-2VP e grafeno na faixa de 1620-1380 cm⁻¹.

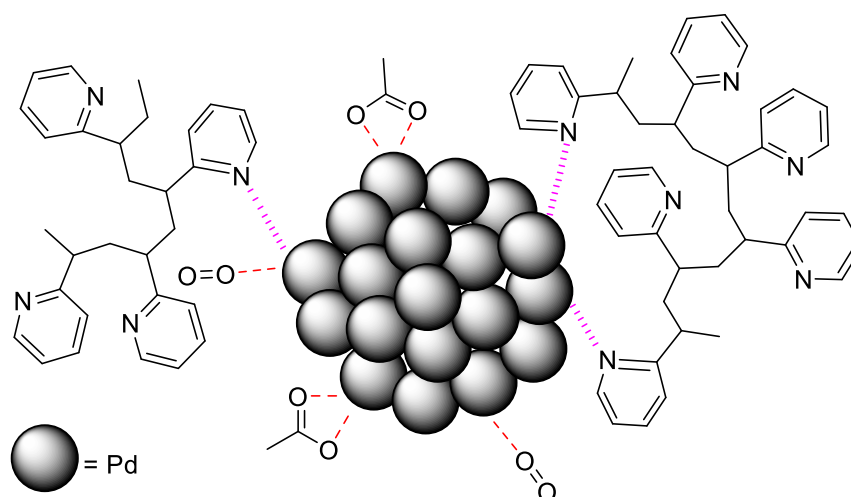


Fonte: A autora.

Essas variações de frequências sugerem que ocorreu a alteração na densidade eletrônica do anel piridínico pela interação ou ligação do nitrogênio piridínico com o paládio, o que reduz a densidade eletrônica disponível na ligação C=N. Como o polímero apresenta caráter aromático, o aumento na densidade eletrônica nas C=C pode ser atribuído ao efeito indutivo causado pela redistribuição eletrônica no anel.

Com base nessas análises pode-se inferir a forma que as nanopartículas Pd(0)-P-2VP estão se organizando estruturalmente, como ilustrado na Figura 25.

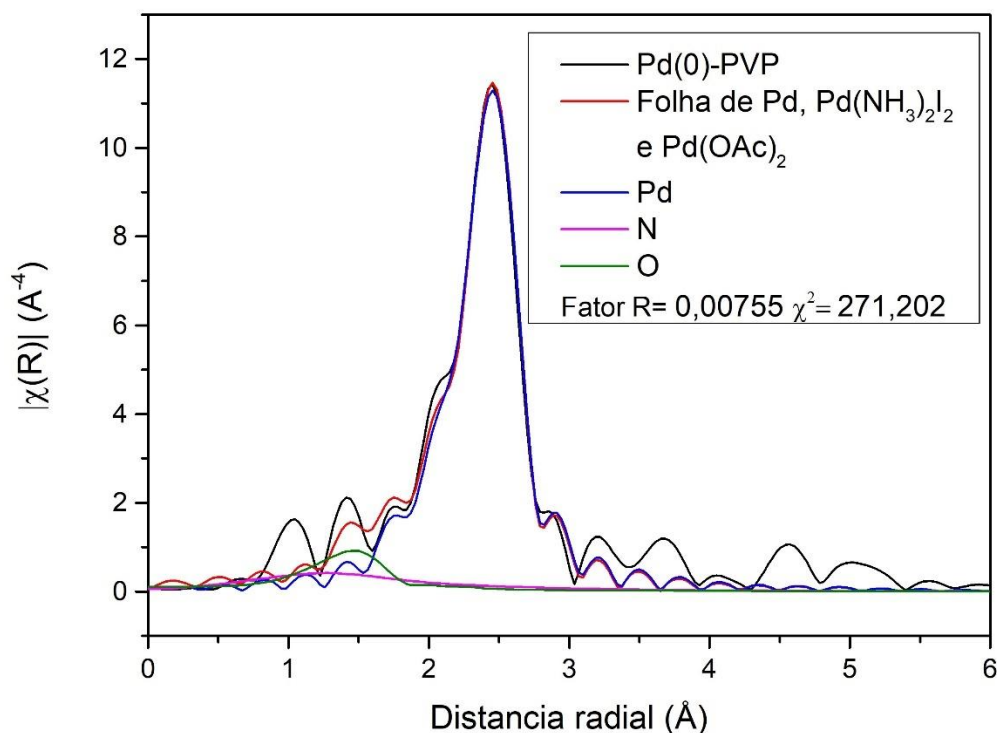
Figura 25: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(0)-P-2VP.



Fonte: A autora.

Para Pd(0)-PVP o gráfico que apresentou o melhor ajuste para a foi com o conjunto de dados Folha de Pd, Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂l₂, como demonstrado na Figura 26. O parâmetro χ^2 e o fator R demonstram que ocorreu um ajuste aceitável para este padrão cristalográfico.

Figura 26: EXAFS para as nanopartículas de Pd(0)-PVP ajuste Folha de Pd e Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂I₂.



Fonte: A autora.

A Tabela 6 mostra que Pd(0)-PVP apresenta ligações Pd-Pd com número de coordenação igual a 4,550 a uma distância de 2,708 $\text{\AA}$ e o σ^2 com valor de 0,00820 $\text{\AA}^2$. O oxigênio está ligado ao paládio com número de coordenação 0,9644 a uma distância de 2,017 $\text{\AA}$ e o σ^2 com valor de 0,00317 $\text{\AA}^2$. Os dados do nitrogênio devem ser desconsiderados, pois o mesmo apresentou o σ^2 com valor de 0,05191 $\text{\AA}^2$, sendo este valor muito acima do limite para a consideração do mesmo para esta análise.

Tabela 6: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd, Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂I₂.

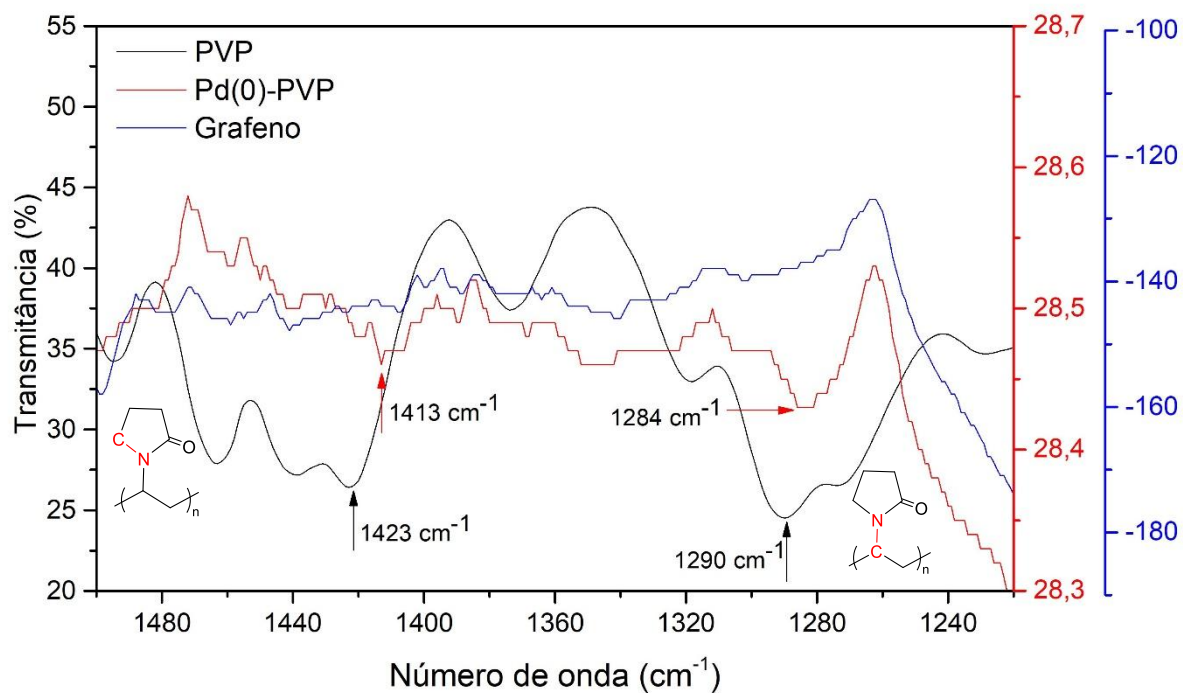
Folha de Pd, Pd(OAc) ₂ e Pd(NH ₃) ₂ I ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	5,976 ± 0,1530	2,691 ± 0,00071	0,00824 ± 0,00022
Pd-N	2,779 ± 0,4716	1,858 ± 0,01884	0,05191 ± 0,0400
Pd-O	1,113 ± 0,1732	1,961 ± 0,01792	0,01215 ± 0,0045

Fonte: A autora.

Apesar de os dados do conjunto cristalográfico Folha de Pd e Pd(OAc)₂ possuírem valores aceitáveis do parâmetro χ^2 e o fator R, esses dados não foram escolhidos pois a ligação Pd-O apresentou comprimento de 1,900 Å², não estando em coerência com a literatura^[47]. Para o conjunto de dados Folha de Pd, Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂I₂ os dados do comprimento de ligação tanto do Pd-Pd como do Pd-O, estão em coerência com a literatura^[47,49], sendo este o ajuste mais apropriado.

A análise de FTIR para o catalisador Pd(0)-PVP demonstraram os deslocamentos de frequências similares com o catalisador de Pd(II)-PVP. Para os sinais de estiramento da ligação C-N de 1423 e 1290 cm⁻¹ do polímero PVP, foram observados deslocamentos para 1413 e 1284 cm⁻¹ para o catalisador Pd(0)-PVP, como demonstrado na Figura 27.

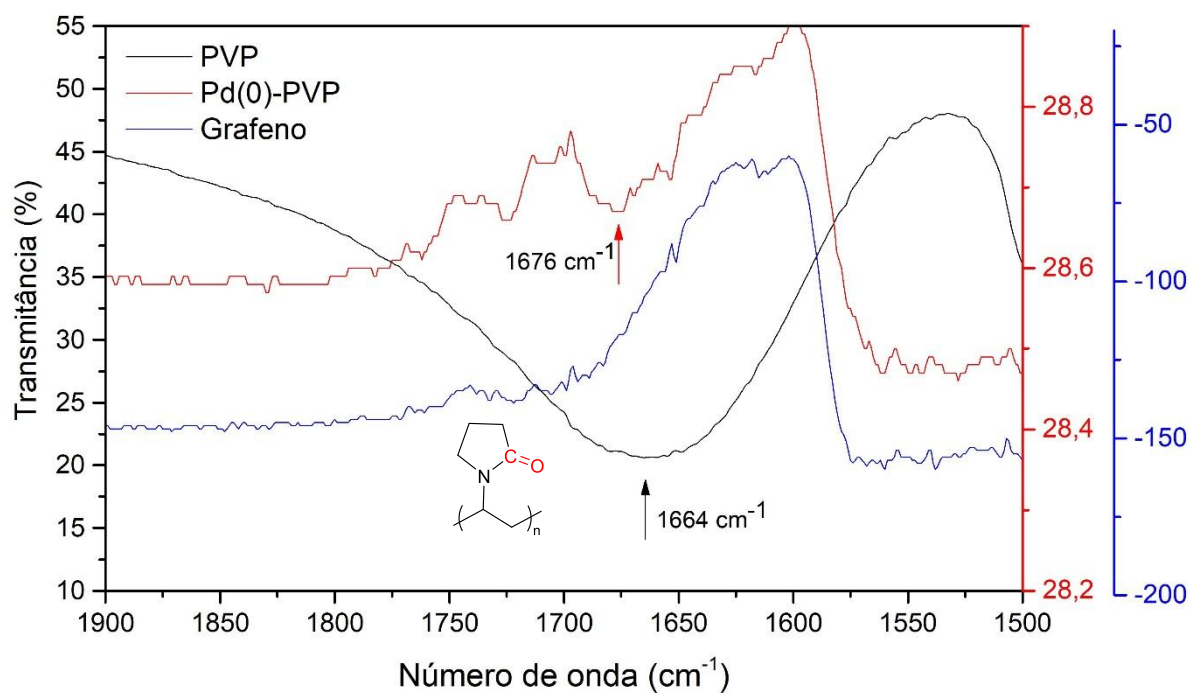
Figura 27: FT-IR do PVP, Pd(0)-PVP e grafeno na faixa de 1500-1220 cm^{-1} .



Fonte: A autora.

O estiramento da ligação C=O de 1664 cm^{-1} deslocou-se para 1676 cm^{-1} para o catalisador Pd(0)-PVP, como demonstrado na Figura 28.

Figura 28: IR do PVP, Pd(0)-PVP e grafeno na faixa de 1900-1500 cm^{-1} .

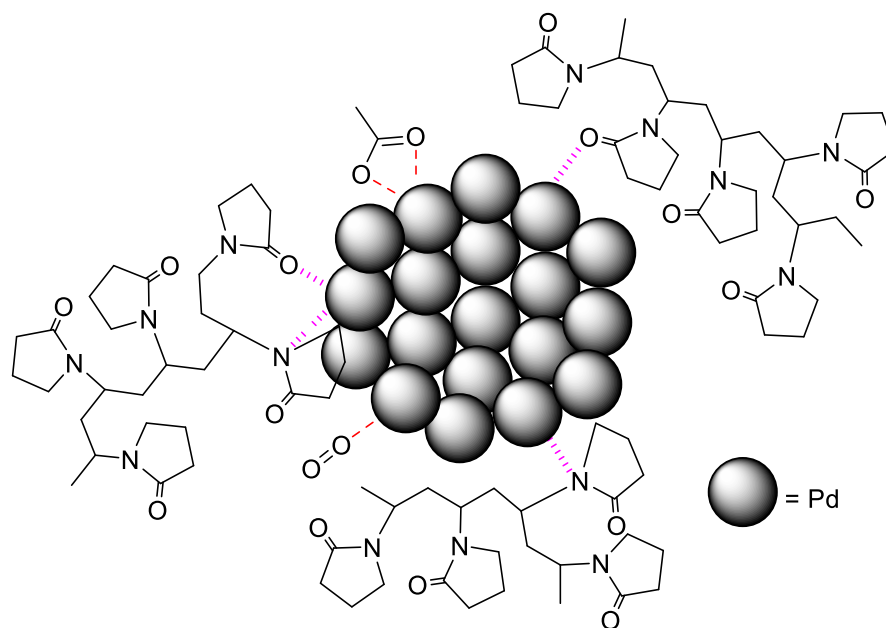


Fonte: A autora.

Sugerindo um alongamento das ligações C-N, tanto do anel da pirrolidona como da cadeia. E uma redução do ângulo interno do anel da pirrolidona.

Com base nessas análises pode-se inferir a forma que as nanopartículas Pd(II)-PVP estão se organizando estruturalmente, como ilustrado na Figura 29.

Figura 29: Ilustração da organização estrutural das nanopartículas Pd(0)-PVP.

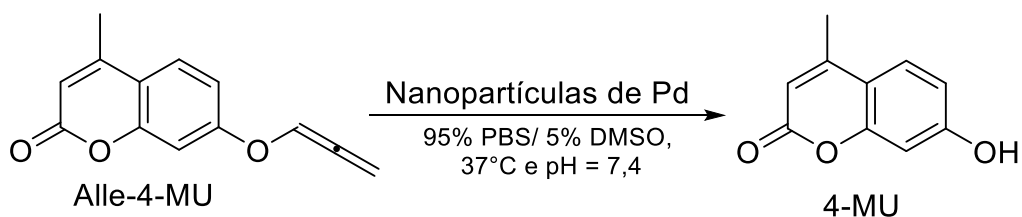


Fonte: A autora.

5.3. ESTUDOS CINÉTICOS

Nesta sessão, serão abordados os estudos cinéticos realizados com os catalisadores Pd(II)-P-2VP, Pd(II)-PVP, Pd(0)-P-2VP e Pd(0)-PVP nas reações de clivagem em condições biológicas, utilizando o pro-fluoróforo Alle-4-MU como substrato modelo, a reação de desproteção ocorre como demonstrado na Esquema 9.

Esquema 9: Reação de desproteção com o pró-fluoróforo Alle-4-MU.

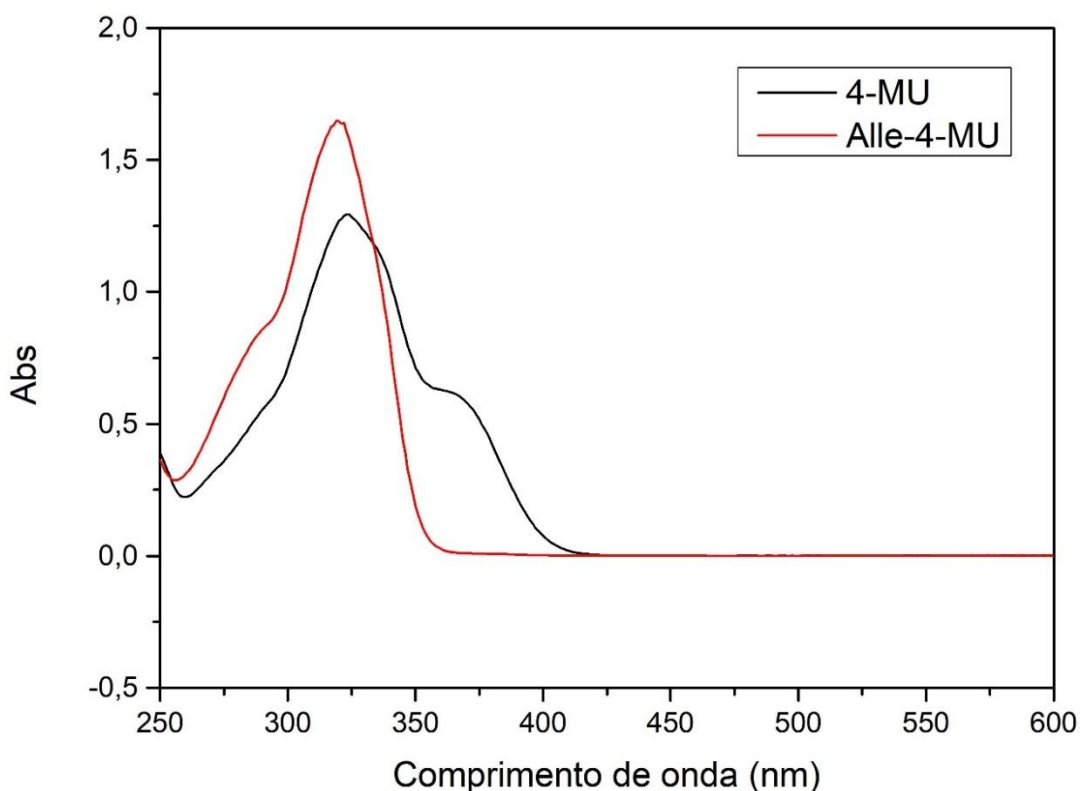


Fonte: A autora.

5.3.1. Curva de calibração

Para avaliar as cinéticas de desproteção do substrato Alle-4-MU, realizou-se primeiramente uma varredura espectral utilizando o substrato protegido e o produto desprotegido, com o intuito de avaliar qual o comprimento de onda seria feito o acompanhamento cinético da desproteção. Obteve-se o gráfico mostrado na Figura 30.

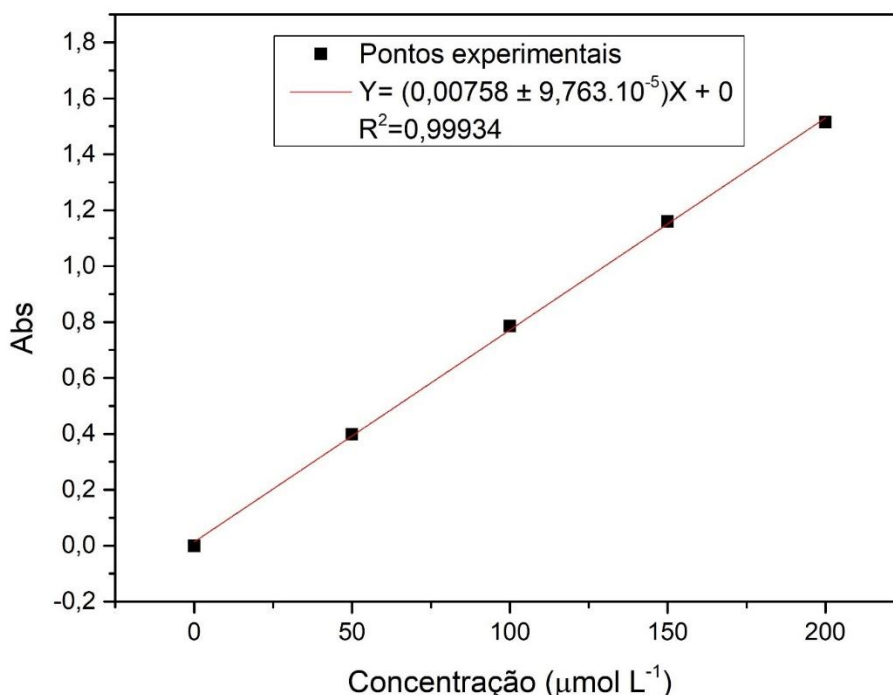
Figura 30: Espectro de UV-Vis do pro-fluoróforo Alle-4-MU e do fluoróforo 4-MU (Condições gerais: concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$, 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C , $\text{pH} = 7,4$).



Fonte: A autora.

O espectro do 4-MU indica que, no comprimento de onda de 364 nm é possível acompanhar a conversão do produto desejado, sem a interferência de nenhuma banda do Alle-4-MU. Fez-se a curva de calibração para este comprimento de onda, como demonstrado na Figura 31, e obteve-se como coeficiente angular o valor de $0,00758 \text{ L } \mu\text{mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ e sendo o coeficiente de determinação próximo a 1 ($R^2 = 0,99934$), demonstrando que ocorreu uma adequação para este modelo matemático.

Figura 31: Curva de calibração do fluoróforo 4-MU (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).



Fonte: A autora.

Pela lei de Lambert-Beer, Equação 1, é possível relacionar a absorbância com a concentração de produto convertido. Sendo ϵ a absorvidade molar da molécula 4-MU, sendo este valor obtido pelo coeficiente angular da curva de calibração, e l é o caminho óptico que foi de 1 cm^{-1} para todas as cubetas utilizadas.

$$\text{Abs} = \epsilon \cdot l \cdot C \quad (1)$$

5.3.2. Testes de desproteção

Por se tratar de uma cinética heterogênea e ser utilizado um espectrofotômetro de UV-vis para as leituras de conversão, foi implementado um sistema de agitação específico. Utilizou-se barras magnéticas nas cubetas e um agitador magnético posicionado invertido sobre o equipamento para garantir a dispersividade dos catalisadores nas soluções, como demonstrado na Figura 32. Durante todos os experimentos, a velocidade de agitação foi mantida constante, assegurando a dispersão adequada durante o monitoramento cinético.

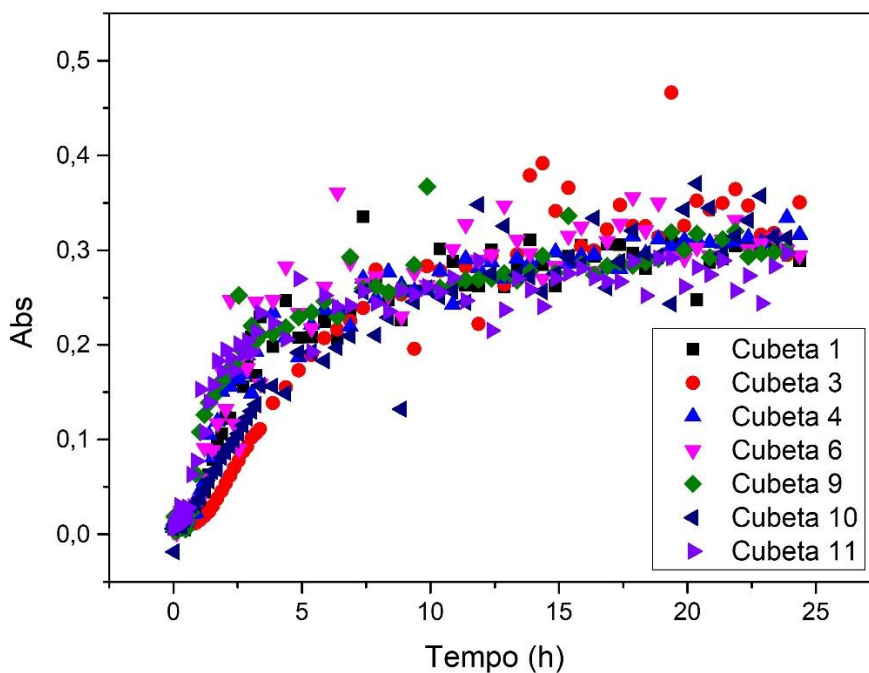
Figura 32: Representação da disposição do agitador magnético no equipamento Cary 60.



Fonte: A autora.

Testes preliminares foram realizados para avaliar a conversão do produto com um dos matérias e acompanhou-se as cinéticas de desproteção com 12 cubetas, ocupando as diferentes posições possíveis no equipamento. Esses testes tiveram como objetivo identificar quais posições apresentavam melhores condições de agitação. Observou-se que, durante as leituras cinéticas, a linha base sofria alterações. Como solução, adotou-se o protocolo de subtração da linha de base utilizando a absorbância em 500 nm como referência para as leituras em 354 nm. Conforme demonstrado na Figura 33, das 12 cubetas avaliadas, sete apresentaram resultados consistentes: 1, 3, 4, 6, 9, 10 e 11.

Figura 33: Testes das posições de cubetas adequadas para a realização das cinéticas (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).

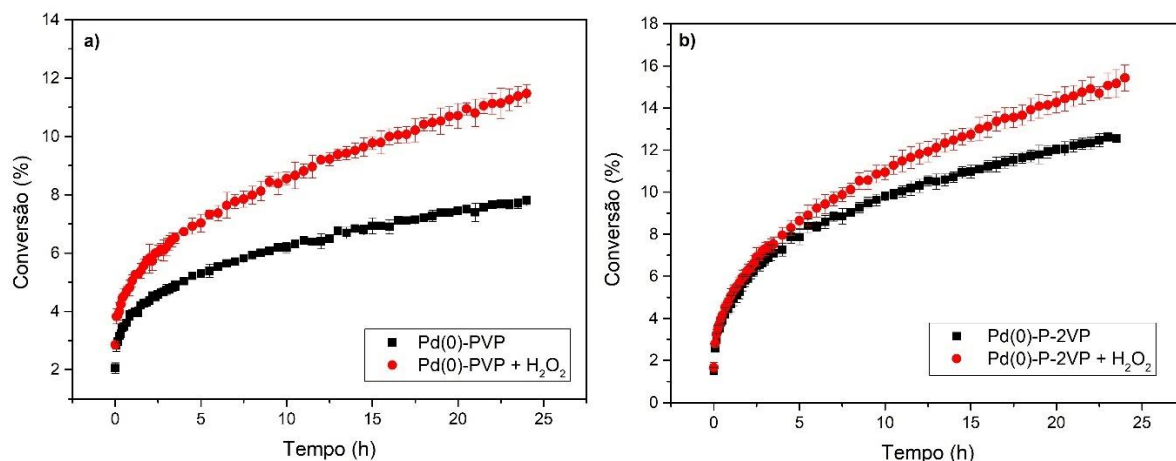


Fonte: A autora.

Fez-se então os experimentos cinéticos com todos os catalisadores sem e com a adição de H_2O_2 , para avaliar a viabilidade de acompanhar as cinéticas de clivagem no espectrofotômetro de UV-vis. O principal objetivo era verificar se a conversão de H_2O_2 em O_2 não geraria bolhas demasiadas, dificultando a observação da conversão do produto. Apesar de a quantidade de H_2O_2 utilizada ser pequena e a conversão não atingir a saturação máxima de O_2 em água ($6,73 \text{ mg L}^{-1}$ a 37°C ^[44]), nenhuma interferência significativa foi observada.

É demonstrado nos gráficos da Figura 34 as cinéticas de desproteção para os catalisadores Pd(0)-PVP e Pd(0)-P-2VP. Foi possível observar claramente os perfis cinéticos, permitindo a continuidade dos experimentos para essas condições.

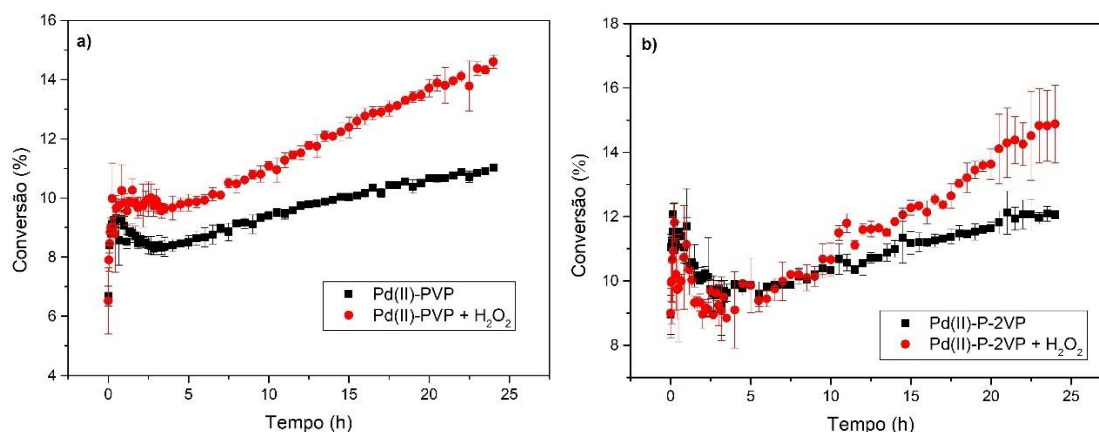
Figura 34: Cinéticas de desproteção para o catalisador Pd(0)-PVP a) e Pd(0)-P-2VP b)(Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).



Fonte: A autora.

Os gráficos da Figura 35 demonstram as cinéticas de desproteção para os catalisadores Pd(II)-PVP e Pd(II)-P-2VP. Observou-se que para ambos os catalisadores, não foi obtido um perfil cinético adequado. Onde é possível ver que a cinética é extremamente rápida, dificultando a determinação precisa das velocidades iniciais. Além disso, após aproximadamente 3 horas de reação, para ambos os catalisadores, houve uma redução na absorbância, possivelmente devido à adsorção do produto nos sítios ativos dos catalisadores, que poderiam estar saturados nesse estágio.

Figura 35: Cinéticas de desproteção para o catalisador Pd(II)-PVP a) e Pd(II)-P-2VP b)(Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, $\lambda = 364$ nm).



Fonte: A autora.

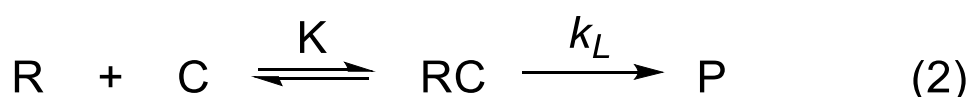
Dessa forma, não foi possível analisar adequadamente as cinéticas para os catalisadores Pd(II)-PVP e Pd(II)-P-2VP devido às altas velocidades iniciais e à falta de consistência nos perfis cinéticos.

5.3.3. Cinética com a variação da concentração de Alle-4-UM

Realizou-se os experimentos cinéticos com os catalisadores Pd(0)-PVP e Pd(0)-P-2VP, com e sem a adição de H₂O₂, para o entendimento de como a adição do H₂O₂ alteraria a cinética da reação de clivagem.

Ao fixar-se a concentração de catalisador, em 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ referente a concentração de paládio no catalisador, e variar a concentração do substrato Alle-4-MU, observou-se um perfil de saturação quando fez-se o gráfico da velocidade inicial (v_0) pela [Alle-4-MU], como demonstrado nos gráficos das Figuras 36 e 37.

As cinéticas com catalisadores heterogêneos possuem perfis cinéticos de saturação por ocorrer um equilíbrio de adsorção do substrato com o catalisador e posteriormente ocorrer a reação química. Como explicado pelo modelo cinético de Langmuir-Hinshelwood^[50], onde se obtém os parâmetro de equilíbrio de adsorção (K) e constante de velocidade de Langmuir (k_L), como mostrado na Equação 2.

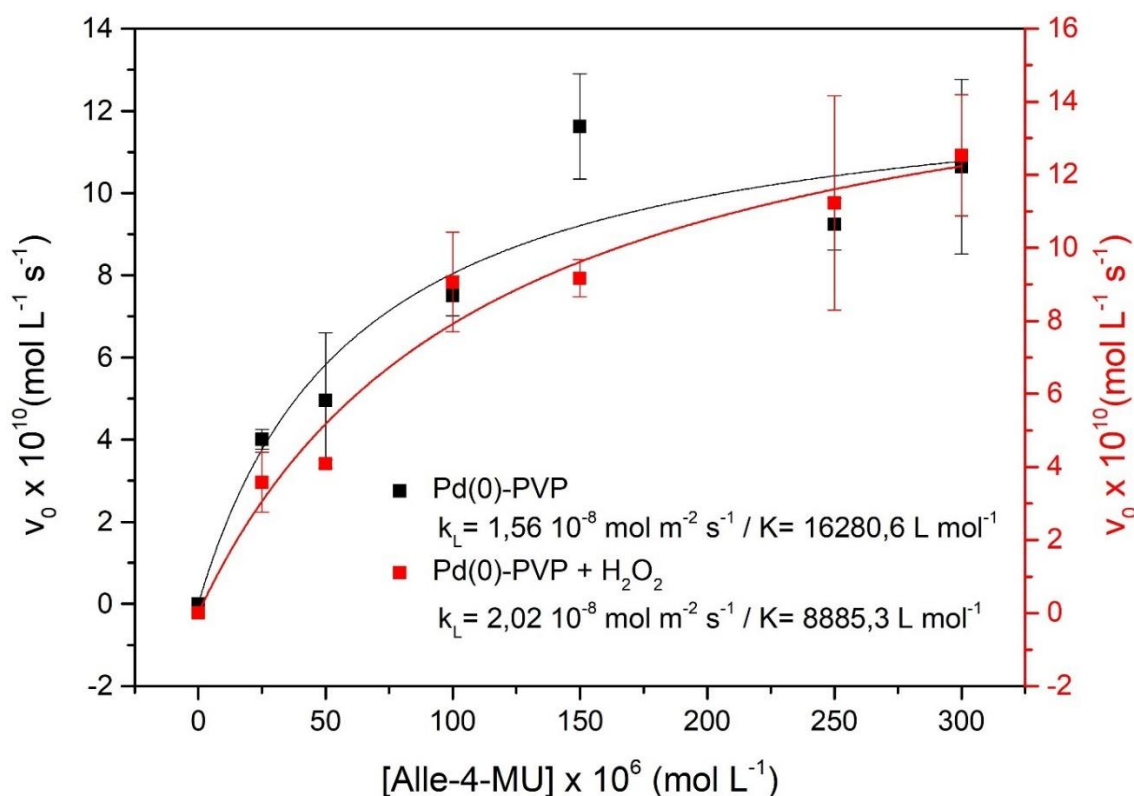


O *plot* dos gráficos é realizado pela Equação 3, o parâmetro S é a área superficial total por unidade de volume da nanopartícula e esse valor é calculado pelo raio médio da nanopartícula, concentração e o volume do meio reacional.

$$v_0 = \frac{k_L S K [R]}{1 + K [R]} \quad (3)$$

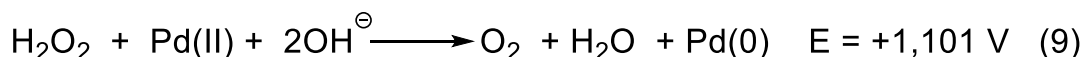
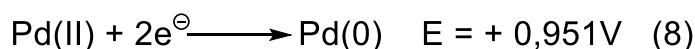
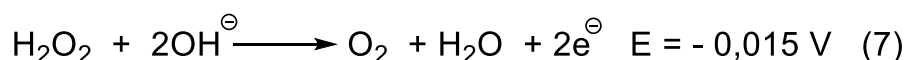
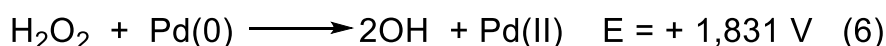
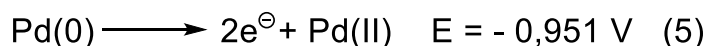
A Figura 36 mostra o gráfico de v_0 pela [Alle-4-MU] para a nanopartícula Pd(0)-PVP. A constante de adsorção teve uma diminuição de 2 vezes quando foi adicionado o H_2O_2 na reação ($16280,6 \text{ L mol}^{-1}$ sem H_2O_2 e $8885,3 \text{ L mol}^{-1}$ com H_2O_2). Indicando que ambos os substratos estão sendo adsorvidos no catalisador para ocorrer a reação. Em relação ao k_L ocorreu um aumento de 1,3x, demonstrando que a adição de H_2O_2 ocasionou em um efeito sinérgico para a reação de clivagem.

Figura 36: Cinéticas de saturação da reação de clivagem com e sem H_2O_2 para o catalisador Pd(0)-PVP (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C , $\text{pH} = 7,4$, $\lambda = 364 \text{ nm}$).



Fonte: A autora.

As reações de oxirredução do Pd(0) e do H₂O₂ demonstram que ocorre primeiramente uma oxidação do Pd(0) para Pd(II) formando o OH⁻, seguida de uma redução do Pd(II) para o Pd(0) e a formação do O₂. Como demonstrado nas Equações 4^[51], 5^[82], 6, 7^[52], 8, 9.

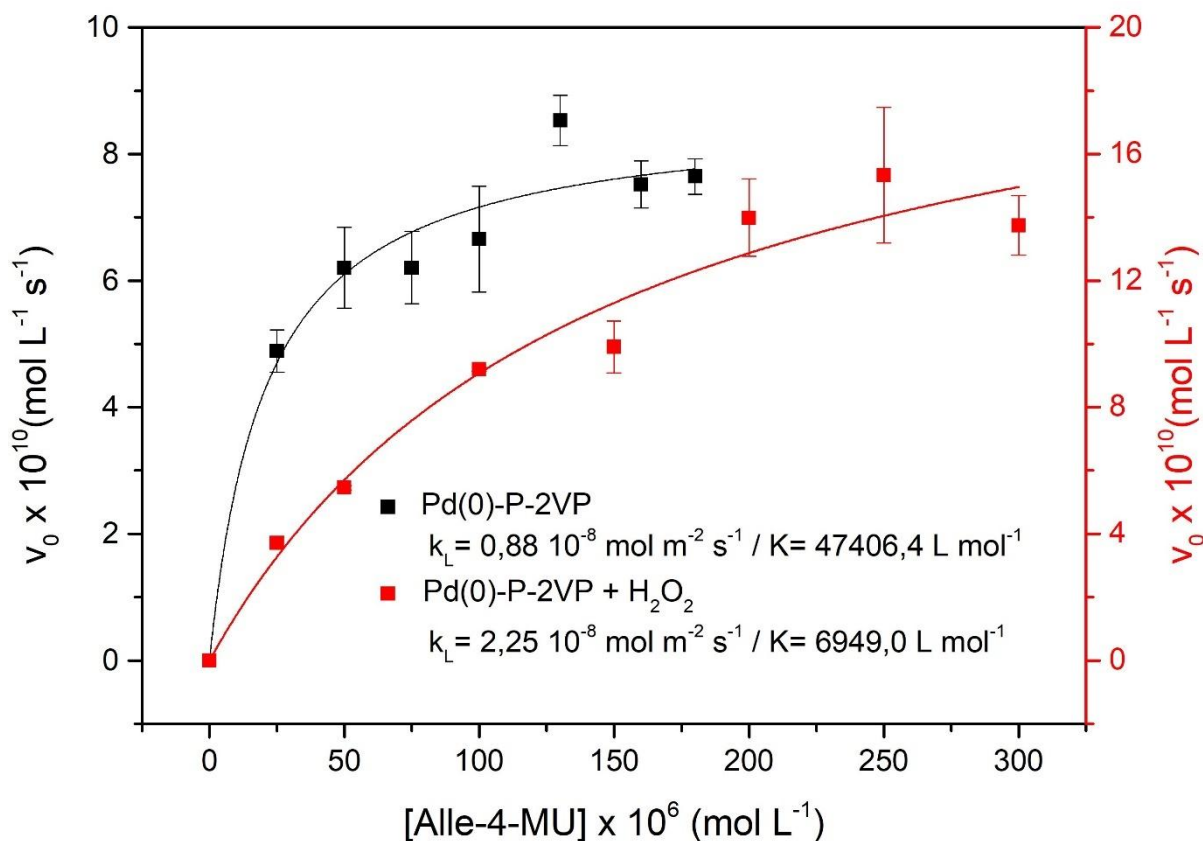


Pelos potenciais padrões das reações de oxirredução da primeira reação (Equação 7) e da segunda reação (Equação 9) estas reações são espontâneas, sugerindo que a reação de geração de O₂ partindo do H₂O₂ pode estar ocorrendo. Em experimentos com o material Pd/GDY analisados por XANES operando, quando faz-se a análise com a reação química acontecendo, observou-se a variação do estado de oxidação de Pd(0) para Pd(II), e após ocorrer a reação, o metal retornou ao estado de oxidação 0^[13].

O aumento de k_L observado para as cinéticas de desproteção na presença de H₂O₂ com a nanopartícula Pd(0)-PVP pode ser explicado por essa variação do estado de oxidação do paládio. Como demonstrado na Figura 35, observou-se que para as nanopartícula de Pd(II) apresentaram cinéticas rápidas, dificultando o acompanhamento da reação.

Para as Pd(0)-P-2VP, observou-se a mesma tendência nas cinéticas de clivagem bio-ortogonal com e sem a adição de H₂O₂, como demonstrado na Figura 37.

Figura 37: Cinéticas de saturação da reação de clivagem com e sem H_2O_2 para o catalisador Pd(0)-P-2VP (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C , $\text{pH} = 7,4$, $\lambda = 364 \text{ nm}$).



Fonte: A autora.

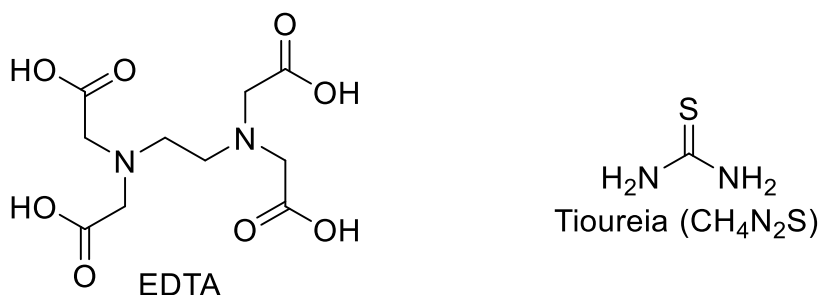
A constante de adsorção foi de $47406,4 \text{ L mol}^{-1}$ e $6949,0 \text{ L mol}^{-1}$, sem e com a adição de H_2O_2 , respectivamente, uma diminuição de quase 7 vezes na adsorção do Alle-4-MU, indicando que ambos os substratos estão sendo adsorvidos no catalisador. O k_L foi de $0,88 \cdot 10^{-8} \text{ mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ e $2,25 \cdot 10^{-8} \text{ mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ sem e com a adição de H_2O_2 , respectivamente. O aumento de 2,6 vezes nesse parâmetro demonstra que o aumento na velocidade da reação se deve ao processo de oxidação do paládio pela adição de H_2O_2 .

5.3.4. Cinética com aditivos

As cinéticas com adição de aditivos foram realizadas para um melhor entendimento do estado de oxidação durante a reação de clivagem. Selecionou-se o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), por ser um forte agente complexante com

espécies de $\text{Pd(II)}^{[53]}$, e a tioureia ($\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$), um complexante de espécies de paládio zero^[54], estruturas demonstradas na Figura 38.

Figura 38: Estruturas do EDTA e $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$.

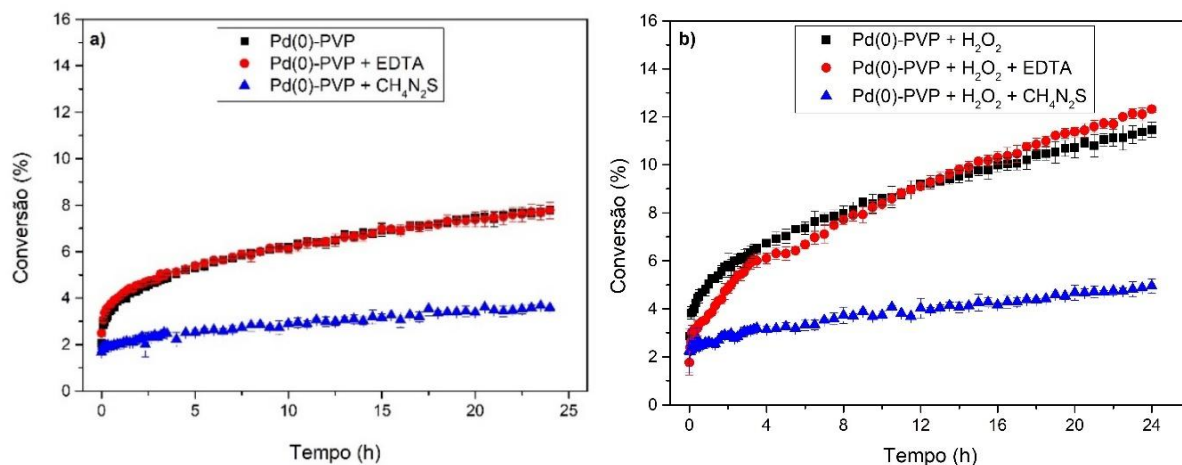


Fonte: A autora.

As cinéticas foram realizadas com e sem a presença de H_2O_2 . Durante os experimentos, a concentração dos aditivos foi ajustada para ser 10 vezes maior do que a concentração do catalisador.

Para os catalisadores de Pd(0) ocorreram comportamentos similares. Com a presença de EDTA e sem a adição H_2O_2 as conversões foram as mesmas, com 7,75 e 12,70% para o Pd(0)-PVP e Pd(0)-P-2VP , respectivamente, como demonstrado nas Figura 39 e Figura 40. A adição da tioureia diminuiu a metade de conversão para ambos, com 3,58% e 6,89 para o Pd(0)-PVP e Pd(0)-P-2VP , respectivamente, conforme destacado nas Tabela 7 e Tabela 8.

Figura 39: Cinéticas do catalisador Pd(0)-PVP com adição de $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$ e EDTA com a) e sem H_2O_2 b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C , $\text{pH} = 7,4$, $\lambda = 364 \text{ nm}$).



Fonte: A autora.

Tabela 7: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(0)-PVP.

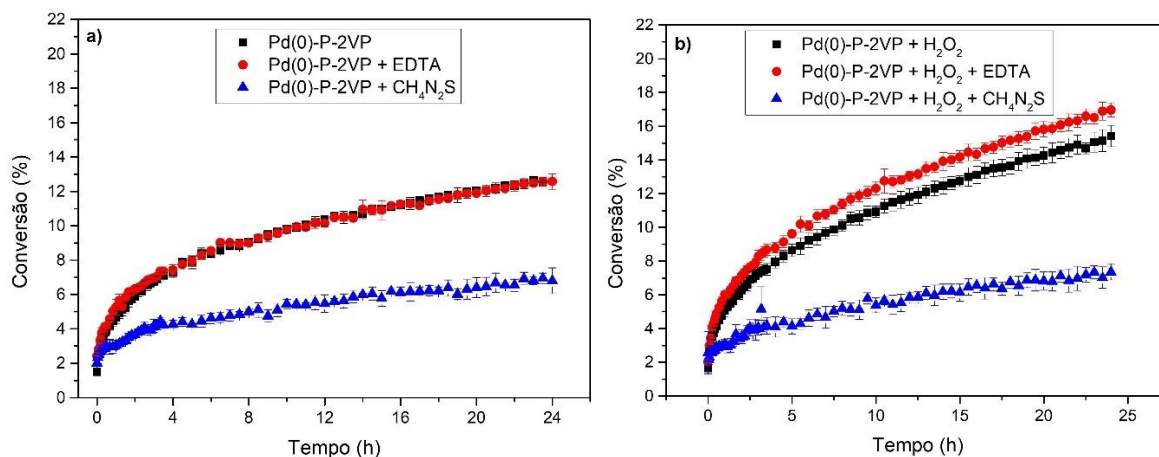
Pd(0)-PVP	Sem H ₂ O ₂ (%)	Com H ₂ O ₂ (%)
Nada	7,75	11,55
EDTA	7,75	12,30
CH ₄ N ₂ S	3,58	4,97

Fonte: A autora.

Com a adição de H₂O₂, também se observou comportamentos similares para os catalisadores de Pd(0). Houve um pequeno aumento com a utilização de EDTA, com conversões de 11,55% e 12,30% sem e na presença de EDTA, para o catalisador Pd(0)-PVP. Para o catalisador Pd(0)-P-2VP, as conversões foram de 15,37% e 16,93%, sem e na presença de EDTA, respectivamente. Isso demonstra que houve uma melhora na conversão do 4-MU quando se utilizou EDTA e H₂O₂.

A melhora observada pode ser atribuída ao erro experimental dessa análise, devido a limitação da espectrofotometria de UV-vis. Outra possibilidade é a adição de H₂O₂, que reage com aminas terciárias formando CO₂. O EDTA possui em sua estrutura aminas terciárias, podendo ocorrer a decomposição dessa amina e a formação de bolhas de CO₂, o que interfere na análise e resulta em pequenas variações na conversão^[55].

Figura 40: Cinéticas do catalisador Pd(0)-P-2VP com adição de CH₄N₂S e EDTA com a) e sem H₂O₂ b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).



Fonte: A autora.

Tabela 8: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(0)-P-2VP.

Pd(0)-P-2VP	Sem H ₂ O ₂ (%)	Com H ₂ O ₂ (%)
Nada	12,70	15,37
EDTA	12,70	16,93
CH ₄ N ₂ S	6,89	7,32

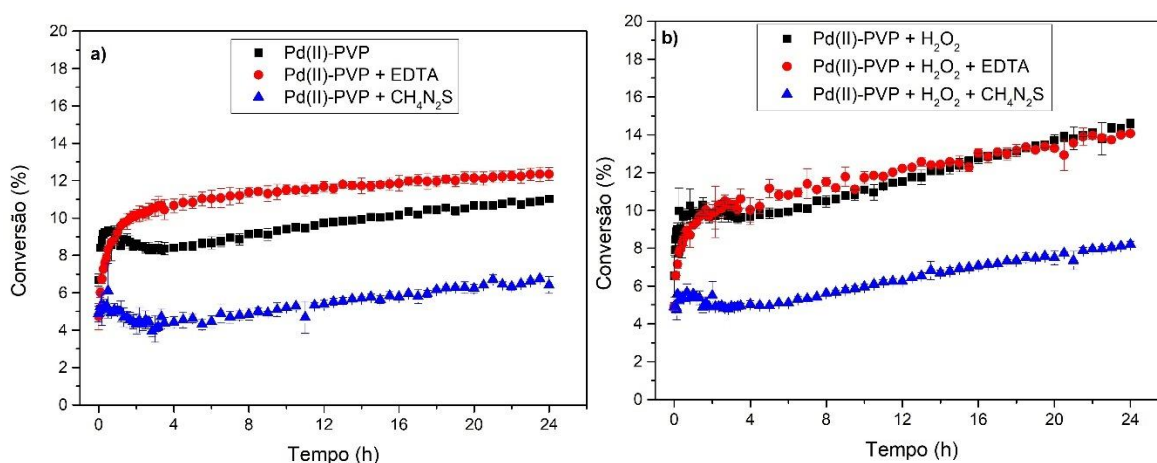
Fonte: A autora.

As cinéticas com as nanopartículas de Pd(II), exibiram comportamentos similares. A adição de EDTA nas cinéticas com e sem H₂O₂ não prejudicou a conversão, mas as velocidades iniciais das reações diminuíram, permitindo a observação de um perfil cinético típico. Os gráficos das cinéticas são mostrados na Figura 41 e Figura 42, e os valores de conversão após 24 horas de reação estão na Tabela 9 e Tabela 10.

Esses comportamentos podem indicar que as nanopartículas de Pd(II), ao entrarem em contato com a reação, estão lixiviando o paládio na forma de Pd(II) para o meio. Essas espécies de Pd(II) realizam a conversão da 4-MU rapidamente, mas após o primeiro *turnover*, sofrem envenenamento do meio. A adição de EDTA

possibilita a complexação dessas espécies, fazendo com que a reação de clivagem bio-ortogonal seja realizada apenas pelas espécies de Pd(II) da nanopartícula, que têm velocidades iniciais menores, mas são mais estáveis a possíveis envenenamentos do meio reacional.

Figura 41: Cinéticas do catalisador Pd(II)-PVP com adição de CH₄N₂S e EDTA com a) e sem H₂O₂ b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C, pH = 7,4, λ = 364 nm).



Fonte: A autora.

Tabela 9: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(II)-PVP.

Pd(II)-PVP	Sem H ₂ O ₂ (%)	Com H ₂ O ₂ (%)
Nada	11,03	14,45
EDTA	12,37	14,45
CH ₄ N ₂ S	6,73	8,10

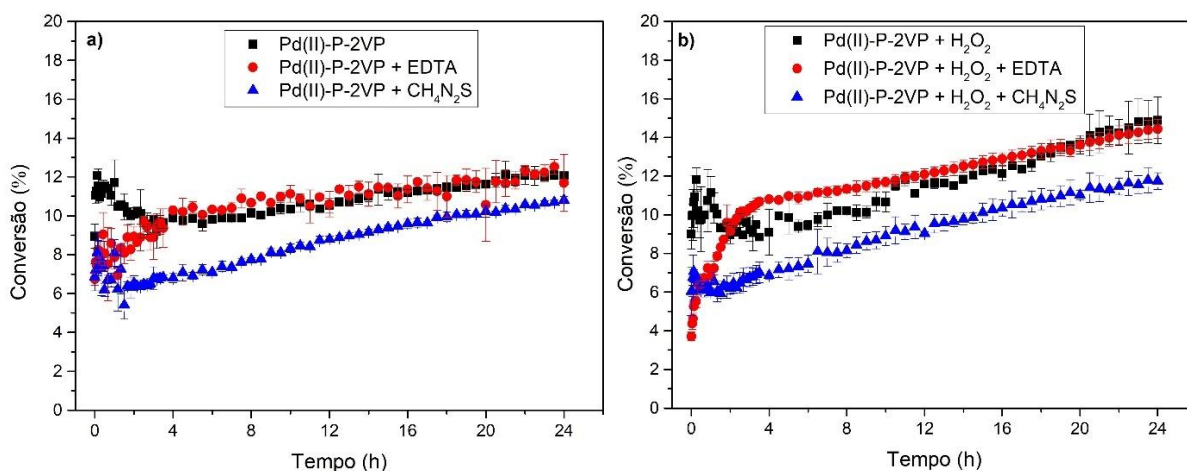
Fonte: A autora.

A conversão à produto sem a adição de H₂O₂ com a nanopartícula Pd(II)-PVP foi de 11,03 e 6,73% para sem e com a adição de CH₄N₂S, respectivamente. Com a adição de H₂O₂, as conversões foram de 14,45 e 8,10% sem e com a adição de CH₄N₂S, respectivamente.

Para Pd(II)-P-2VP, não ocorreu uma piora tão expressiva na conversão da 4-MU: 12,05 e 10,83% para sem e com a adição de CH₄N₂S (na ausência de H₂O₂),

respectivamente, 14,80 e 11,76% sem e com a adição de $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$ (na presença de H_2O_2), respectivamente.

Figura 42: Cinéticas do catalisador Pd(II)-P-2VP com adição de $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$ e EDTA com a) e sem H_2O_2 b) (Condições gerais: 95% PBS/ 5% DMSO, 37°C , $\text{pH} = 7,4$, $\lambda = 364$ nm).



Fonte: A autora.

Tabela 10: Conversão de 4-MU em 24 horas para o catalisador Pd(II)-P-2VP.

Pd(II)-P-2VP	Sem H_2O_2 (%)	Com H_2O_2 (%)
Nada	12,05	14,80
EDTA	12,05	14,80
$\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$	10,83	11,76

Fonte: A autora.

Para todas as reações é demonstrado que a adição de H_2O_2 resultou em um aumento da conversão da 4-MU, evidenciando um efeito sinérgico nas reações de clivagem. Esse efeito sinérgico provavelmente se deve às mudanças no estado de oxidação do paládio durante as reações de geração de O_2 , formando um sistema mais dinâmico e favorecendo reações secundárias.

Destaca-se que as nanopartículas estabilizadas com o polímero P-2VP apresentaram melhores resultados com a adição de H_2O_2 . Especificamente, a

nanopartícula Pd(0)-P-2VP obteve as melhores conversões de 4-MU, k_L e constantes de adsorção entre os quatro catalisadores. Pode-se observar as conversões da reação de clivagem após 24 horas para todos os catalisadores na Tabela 11.

Tabela 11: Conversão de 4-MU em 24 horas para todos os catalisadores.

Aditivo	Pd(0)- PVP(%)	Pd(0)-P- 2VP(%)	Pd(II)- PVP(%)	Pd(II)-P- 2VP(%)
Nada sem H ₂ O ₂	7,75	12,70	11,03	12,05
EDTA sem H ₂ O ₂	7,75	12,70	12,37	12,05
CH ₄ N ₂ S sem H ₂ O ₂	3,58	6,89	6,73	10,83
Nada com H ₂ O ₂	11,55	15,37	14,45	14,80
EDTA com H ₂ O ₂	12,30	16,93	14,45	14,80
CH ₄ N ₂ S com H ₂ O ₂	4,97	7,32	8,10	11,76

Fonte: A autora.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi realizada a caracterização das nanopartículas iodeto de paládio e Pd(0), estabilizadas pelos polímeros PVP e P-2VP, para aplicações nas catálises de reações de clivagem. As nanopartículas apresentaram, de maneira geral, conversões de 1 turnover para essas reações. Para as nanopartículas de Pd(0), foi possível determinar os parâmetros de constante de adsorção e velocidade de Langmuir nas cinéticas químicas realizadas na presença e na ausência de H₂O₂. A utilização de aditivos permitiu a identificação de possíveis mudanças no estado de oxidação do metal durante a reação química.

Para tanto, algumas etapas foram realizadas:

- A microscopia eletrônica de transmissão determinou a morfologia, dispersão das nanopartículas no grafeno e o tamanho médio das nanopartículas. Os espectros de infravermelho por transformada de Fourier demonstraram o deslocamento dos sinais característicos de alguns grupos funcionais, como C-N e C=O para o PVP, e C=N para o P-2VP, permitindo compreender como a interação ou ligação química do paládio ocorre com o polímero, contribuindo para a estabilização das nanopartículas. A espectroscopia de absorção de raios X forneceu dados sobre o estado de oxidação das nanopartículas nas análises de XANES, e nas análises de EXAFS foi comprovada a ligação Pd-I para as nanopartículas de iodeto de paládio e a ligação Pd-Pd para as nanopartículas de Pd(0). Foi verificado que ocorre a ligação química Pd-O e/ou Pd-N em todos os catalisadores analisados.
- Realizou-se uma etapa de otimização para a utilização do UV-Vis em cinéticas heterogêneas, utilizando chapas de agitação para mapear as melhores posições do equipamento. Nos testes iniciais, foi possível realizar as cinéticas para todos os catalisadores. No entanto, apenas os catalisadores de Pd(0) apresentaram perfis cinéticos característicos, enquanto os catalisadores de iodeto de paládio exibiram cinéticas rápidas demais para a obtenção da velocidade inicial da reação.
- As cinéticas de saturação para os catalisadores de Pd(0) foram tratadas com o modelo cinético de Langmuir-Hinshelwood. A constante de adsorção indicou que ambos os substratos, Alle-4-MU e H₂O₂, adsorvem no catalisador para

ocorrer a reação. A constante de velocidade de Langmuir-Hinshelwood apresentou um aumento expressivo com a utilização de H_2O_2 nas reações de clivagem, sendo atribuída essa melhoria à variação do estado de oxidação do paládio durante a reação.

- As cinéticas com os aditivos demonstraram que todos os catalisadores apresentaram uma piora significativa com a adição de tioureia, mas não houve envenenamento completo da reação. Isso demonstra que os catalisadores, mesmo com fortes agentes complexantes de paládio, enxofre e nitrogênio, não extinguiram completamente a reação, mostrando que são resistentes a ambientes químicos complexos, como o biológico. Nas cinéticas com EDTA, foi possível identificar que os catalisadores de $\text{Pd}(0)$ não apresentaram diferença na conversão, enquanto que, com a adição de H_2O_2 , observou-se um pequeno aumento na conversão do fluoróforo. Para os catalisadores de iodeto de paládio, a adição de EDTA resultou em uma complexação com alguma espécie de paládio, o que levou a uma redução das velocidades iniciais e permitiu observar o perfil cinético característico dessas reações.
- O catalisador que obteve o melhor desempenho foi o $\text{Pd}(0)$ -P-2VP, que apresentou a maior constante de adsorção ($47.406,4 \text{ L mol}^{-1}$) na ausência de H_2O_2 , maior constante de Langmuir ($2,25 \times 10^{-8} \text{ mol m}^{-2} \text{ s}^{-1}$) na presença de H_2O_2 , e a maior conversão (15,37%).
- Os estudos realizados permitiram concluir que as nanopartículas de paládio suportadas em grafeno são catalisadores robustos para reações de clivagem em ambiente similar ao biológico. Isso foi evidenciado pelo fato de que os testes com tioureia não inibiram completamente a reação e, além disso, a adição de H_2O_2 indicou uma melhora na clivagem. Esses resultados demonstram que os catalisadores desenvolvidos possuem potencial para futuras aplicações na ativação de pró-fármacos antineoplásicos em reações de clivagem bio-ortogonal.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. **INCA**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/introducao>. Acesso em: 25 nov. 2024.
2. MILLER, Kimberly D.; NOGUEIRA, Leticia; DEVASIA, Theresa; MARIOTTO, Angela B.; YABROFF, K. Robin; JEMAL, Ahmedin; KRAMER, Joan; SIEGEL, Rebecca L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 5, p. 409–436, 2022. DOI: 10.3322/caac.21731.
3. ZHANG, Ye; LI, Maoyu; GAO, Xiaomei; CHEN, Yongheng; LIU, Ting. Nanotechnology in cancer diagnosis: Progress, challenges and opportunities. **Journal of Hematology and Oncology**, v. 12, n. 1, p. 1–13, 2019. DOI: 10.1186/s13045-019-0833-3.
4. Prescher, Jennifer A., Danielle H. Dube, e Carolyn R. Bertozzi. “Chemical Remodelling of Cell Surfaces in Living Animals”. **Nature**, v. 430, n. 7002, p. 873–877, 2004. DOI: 10.1038/nature02791.
5. THE NOBEL FOUNDATION. **The nobel prize in chemistry**. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/>.
6. SHIEH, Peyton; BERTOZZI, Carolyn R. Design strategies for bioorthogonal smart probes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 46, p. 9307–9320, 2014. DOI: 10.1039/c4ob01632g.
7. BIRD, Robert E.; LEMMEL, Steven A.; YU, Xiang; ZHOU, Qiongqiong Angela. Bioorthogonal Chemistry and Its Applications. **Bioconjugate Chemistry**, v. 32, n. 12, p. 2457–2479, 2021. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.1c00461.
8. LATOCHESKI, Eloah; DAL FORNO, Gean M.; FERREIRA, Thuany M.; OLIVEIRA, Bruno L.; BERNARDES, Gonçalo J. L.; DOMINGOS, Josiel B. Mechanistic insights into transition metal-mediated bioorthogonal uncaging reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 49, n. 21, p. 7710–7729, 2020. DOI: 10.1039/d0cs00630k.

9. LATOCHESKI, Eloah. **Influence of the oxidation state of palladium nanoparticles on carbon coupling and bioorthogonal uncaging reactions**. 2021. 114 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, UFSC, Florianópolis, 2021.
10. BRAY, Thomas L.; SALJI, Mark; BROMBIN, Alessandro; PÉREZ-LÓPEZ, Ana M.; RUBIO-RUIZ, Belén; GALBRAITH, Laura C. A.; PATTON, E. Elizabeth; LEUNG, Hing Y.; UNCITI-BROCETA, Asier. Bright insights into palladium-triggered local chemotherapy. **Chemical Science**, v. 9, n. 37, p. 7354–7361, 2018. DOI: 10.1039/c8sc02291g.
11. BIANCO, Alberto. Graphene: Safe or toxic? the two faces of the medal. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 19, p. 4986–4997, 2013. DOI: 10.1002/anie.201209099.
12. GUO, Zhiling; CHAKRABORTY, Swaroop; MONIKH, Fazel Abdolahpur; VARSOU, Dimitra Danai; CHETWYND, Andrew J.; AFANTITIS, Antreas; LYNCH, Iseult; ZHANG, Peng. Surface Functionalization of Graphene-Based Materials: Biological Behavior, Toxicology, and Safe-By-Design Aspects. **Advanced Biology**, v. 5, n. 9, 2021. DOI: 10.1002/adbi.202100637.
13. LIU, Jiaming et al. Graphdiyne-templated palladium-nanoparticle assembly as a robust oxygen generator to attenuate tumor hypoxia. **Nano Today**, v. 34, p. 100907, 2020. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.100907.
14. KOBAYASHI, Hisataka; WATANABE, Rira; CHOYKE, Peter L. Improving conventional enhanced permeability and retention (EPR) effects; What is the appropriate target? **Theranostics**, v. 4, n. 1, p. 81–89, 2014. DOI: 10.7150/thno.7193.
15. SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca L.; LAVERSANNE, Mathieu; SOERJOMATARAM, Isabelle; JEMAL, Ahmedin; BRAY, Freddie. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

16. SAXON, Eliana; BERTOZZI, Carolyn R. Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction. **Science**, v. 287, n. 5460, p. 2007–2010, 2000. DOI: 10.1126/science.287.5460.2007.
17. ROSTOVTSEV, Vsevolod V.; GREEN, Luke G.; FOKIN, Valery V.; SHARPLESS, K. Barry. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.
18. TORNØE, Christian W.; CHRISTENSEN, Caspar; MELDAL, Morten. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057–3064, 2002. DOI: 10.1021/jo011148j.
19. AGARD, Nicholas J.; PRESCHER, Jennifer A.; BERTOZZI, Carolyn R. A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 46, p. 15046–15047, 2004. DOI: 10.1021/ja044996f.
20. SONG, Wenjiao; WANG, Yizhong; QU, Jun; MADDEN, Michael M.; LIN, Qing. A photoinducible 1,3-dipolar cycloaddition reaction for rapid, selective modification of tetrazole-containing proteins. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 47, n. 15, p. 2832–2835, 2008. DOI: 10.1002/anie.200705805.
21. SONG, Fengling; GARNER, Amanda L.; KOIDE, Kazunori. A highly sensitive fluorescent sensor for palladium based on the allylic oxidative insertion mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 41, p. 12354–12355, 2007. DOI: 10.1021/ja073910q.
22. OLIVEIRA, Bruno L. et al. Platinum-Triggered Bond-Cleavage of Pentynoyl Amide and N-Propargyl Handles for Drug-Activation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 142, n. 24, p. 10869–10880, 2020. DOI: 10.1021/jacs.0c01622.

23. COELHO, Sara E.; SCHNEIDER, Felipe S. S.; DE OLIVEIRA, Daniela C.; TRIPODI, Guilherme L.; EBERLIN, Marcos N.; CARAMORI, Giovanni F.; DE SOUZA, Bernardo; DOMINGOS, Josiel B. Mechanism of Palladium(II)-Mediated Uncaging Reactions of Propargylic Substrates. **ACS Catalysis**, v. 9, n. 5, p. 3792–3799, 2019. DOI: 10.1021/acscatal.9b00210.
24. DAL FORNO, Gean M., Eloah Latocheski, Claudio D. Navo, Brunno L. Albuquerque, Albert L. St John, Frédéric Avenier, Gonzalo Jiménez-Osés, e Josiel B. Domingos. “Interplay of Chloride Levels and Palladium(II)-Catalyzed O-Deallenylation Bioorthogonal Uncaging Reactions.” **Chemical Science** 15, 4458–4465, 2024. DOI: 10.1039/D3SC06408E.
25. JAMKHANDE, Prasad Govindrao; GHULE, Namrata W.; BAMER, Abdul Haque; KALASKAR, Mohan G. Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 53, n. July 2018, p. 101174, 2019. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101174.
26. ELIAS, Welman Curi. **Estudos Metodológicos de Nanopartículas Catalíticas de Ag-PVP a partir da Análise Multivariada, Aplicadas à Catálise de Redução de Compostos Nitroaromáticos**. 2012. 137 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Ufsc, Florianópolis, 2012.
27. CORAIN, B.; SCHMID, G.; TOSHIMA, N.. Metal Nanoclusters: Synthesis and Strategies for their Size Control. In: CORAIN, B.; SCHMID, G.; TOSHIMA, N.. **METAL NANOCLUSTERS IN CATALYSIS AND MATERIALS SCIENCE: THE ISSUE OF SIZE CONTROL**. Amsterdam: Elsevier, 2008. p. 21-24.
28. CAO, Anmin; LU, Rongwen; VESER, Götz. Stabilizing metal nanoparticles for heterogeneous catalysis. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 41, p. 13499–13510, 2010. DOI: 10.1039/c0cp00729c.
29. YE, Mingzhou; HAN, Yuxin; TANG, Jianbin; PIAO, Ying; LIU, Xiangrui; ZHOU, Zhuxian; GAO, Jianqing; RAO, Jianghong; SHEN, Youqing. A Tumor-Specific Cascade Amplification Drug Release Nanoparticle for Overcoming Multidrug

- Resistance in Cancers. **Advanced Materials**, v. 29, n. 38, p. 1–10, 2017. DOI: 10.1002/adma.201702342.
30. WILSON, William R.; HAY, Michael P. Targeting hypoxia in cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 11, n. 6, p. 393–410, 2011. DOI: 10.1038/nrc3064.
31. SIES, Helmut. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. **Redox Biology**, v. 11, n. December 2016, p. 613–619, 2017. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
32. REN, Mingguang; DONG, Dejun; XU, Qingyu; YIN, Jingfen; WANG, Shoujuan; KONG, Fangong. A biotin-guided two-photon fluorescent probe for detection of hydrogen peroxide in cancer cells ferroptosis process. **Talanta**, v. 234, n. July, p. 122684, 2021. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122684.
33. Kirik, S. D., Mulagaleev, R. F. & Blokhin, A. L. [Pd(CH₃COO)₂]_n from X-ray powder diffraction data. **Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.** 60, 449–450, 2004. DOI:10.1107/S0108270104016129
34. Thiele, G.; Brodersen, K.; Holle, B.; Kruse, E. Die Kristallstruktur des beta-Palladium(II)-jodids. **Chemische Berichte**. 101, 2771-2775, 1968. DOI: 10.1002/CBER.19681010822
35. Kirik, S. D., Solovyov, L. A., Blokhin, A. I. & Yakimov, I. S. Structures of [Pd(NH₃)₂X₂] and its chemical transformation in the solid state. **Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.** 56, 419–425 (2000). DOI: 10.1107/S0108768100000252.
36. Bredig, G; Allolio, R
Roentgenuntersuchungen an katalytisch wirkenden Metallen
Zeitschrift fuer Physikalische Chem. 126, 41-71, 1927. DOI: 10.1515/zpch-1927-12604
37. Crystallography Open Database. **COD**. Disponível em: <https://www.ccrp.org/cod/>. Acesso em: 28 nov. 2024.

38. Latocheski, E., *et al.* "On the Formation of Palladium (II) Iodide Nanoparticles: An In Situ SAXS/XAS Study and Catalytic Evaluation on an Aryl Alkenylation Reaction in Water Medium". **ChemCatChem**, 13 de dezembro de 2018, cctc.201801817. DOI: 10.1002/cctc.201801817.
39. CALVIN, Scott. **XAFS for everyone**. Boca Raton: Crc Press, 2013.
40. Yano, J. & Yachandra, V. K. X-ray absorption spectroscopy. **Photosynth. Res.** 102, 241–254 (2009). DOI: 10.1007/s11120-009-9473-8.
41. MAKARA, Steffany Luczynski. **Ativação in situ de pró-fluoróforos mediada por nanopartículas de paládio suportadas em grafeno sob condições biológicas**. 2022. 64 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Ufsc, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/243049/TCC?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 30 abr. 2024.
42. MERCK. **7-Hydroxy-4-methylcoumarin**. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/128724>. Acesso em: 28 nov. 2024.
43. Kunzl, V. A Linear Dependence of Energy Levels on the Valency of Elements. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 4, 213–224, 1932. <https://doi.org/10.1135/cccc19320213>.
44. Marx, S. & Baiker, A. Beneficial interaction of gold and palladium in bimetallic catalysts for the selective oxidation of benzyl alcohol. **J. Phys. Chem. C** 113, 6191–6201, 2009. DOI: 10.1021/jp808362m.
45. Orduz, H. A. S. *et al.* L3-edge X-ray spectroscopy of rhodium and palladium compounds. **J. Synchrotron Radiat.** 31, 733–740, 2024. DOI: 10.1107/S1600577524004673.
46. Sobczak, J. W., Sobczak, E., Kosiński, A. & Biliński, A. XANES investigations of Pd-doped polyaniline. **J. Alloys Compd.** 328, 132–134, 2001. DOI: 10.1016/S0925-8388(01)01333-0.

47. Hinokuma, S., Fujii, H., Okamoto, M., Ikeue, K. & Machida, M. Metallic Pd nanoparticles formed by Pd-O-Ce interaction: A reason for sintering-induced activation for CO oxidation. **Chem. Mater.** 22, 6183–6190, 2010. DOI: 10.1021/cm102355x.
48. Albuquerque, B. L., Chacón, G., Nazarkovsky, M. & Dupont, J. Rhodium nanoparticles impregnated on TiO₂: Strong morphological effects on hydrogen production. **New J. Chem.** 44, 13249–13258, 2020. DOI: 10.1039/D0NJ02419H.
49. Yuan, N. *et al.* Probing the Evolution of Palladium Species in Pd@MOF Catalysts during the Heck Coupling Reaction: An Operando X-ray Absorption Spectroscopy Study. **J. Am. Chem. Soc.** 140, 8206–8217, 2018. DOI: 10.1021/jacs.8b03505.
50. Lara, L. R. S. *et al.* The catalytic evaluation of in situ grown Pd nanoparticles on the surface of Fe₃O₄@dextran particles in the p-nitrophenol reduction reaction. **RSC Adv.** 5, 8289–8296, 2015. DOI: 10.1039/C4RA16440G.
51. MATTOS, Ivanildo Luiz de. *et al.* PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO: importância e determinação. **Quim. Nova**, Bauru, v. 26, n. 3, p. 373-380, out. 2002. DOI: 10.1590/S0100-40422003000300015.
52. USP, EEL. **Potencial padrão de redução.** Disponível em: [https://sistemas.eel.usp.br/docentes/arquivos/198273/448/potenciais_3.pdf?utm](https://sistemas.eel.usp.br/docentes/arquivos/198273/448/potenciais_3.pdf?utm. Acesso em: 07 jan. 2025)
53. Kragten, J. The Stability Constant of Pd-EDTA. **Talanta** 25 (4), 239–240, 1978. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(78\)80015-0](https://doi.org/10.1016/0039-9140(78)80015-0).
54. DaRos, J. T. *et al.* Catalysis-Based Fluorometric Method for Semiquantifying Trace Palladium in Sulfur-Containing Compounds and Ibuprofen. **J. Org. Chem.** 89, 8005–8010, 2024. DOI: 10.1021/acs.joc.4c00651.
55. Rämö, J. & Sillanpää, M. Degradation of EDTA by hydrogen peroxide in alkaline conditions. **J. Clean. Prod.** 9, 191–195, 2001. DOI: 10.1016/S0959-6526(00)00049-4.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Gráficos da Função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) e da transformada de Fourier e parâmetros cristalográficos da nanopartícula de Pd(II)-P-2VP para todos os conjuntos de CIFs utilizados.

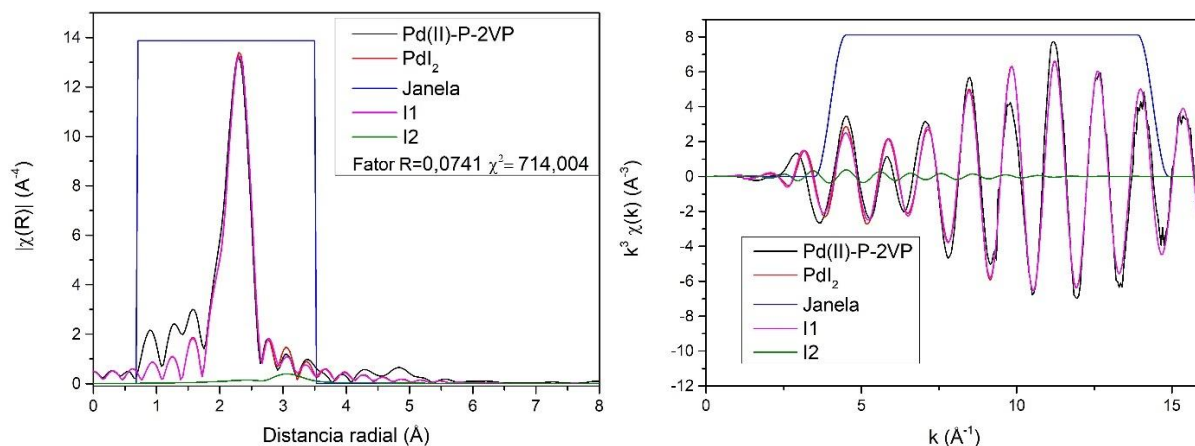


Figura A1: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-P-2VP ajustadas para PdI_2 .

PdI_2	Número de Coordenação	R ($\text{\AA}$)	σ^2 ($\text{\AA}^2$)
Pd-I1	$2,4 \pm 0,2$	$2,62 \pm 0,002$	$0,0040 \pm 0,0004$
Pd-I2	$1,6 \pm 1,5$	$3,29 \pm 0,03$	$0,020 \pm 0,017$

Tabela A1: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-P-2VP ajustadas para PdI_2 .

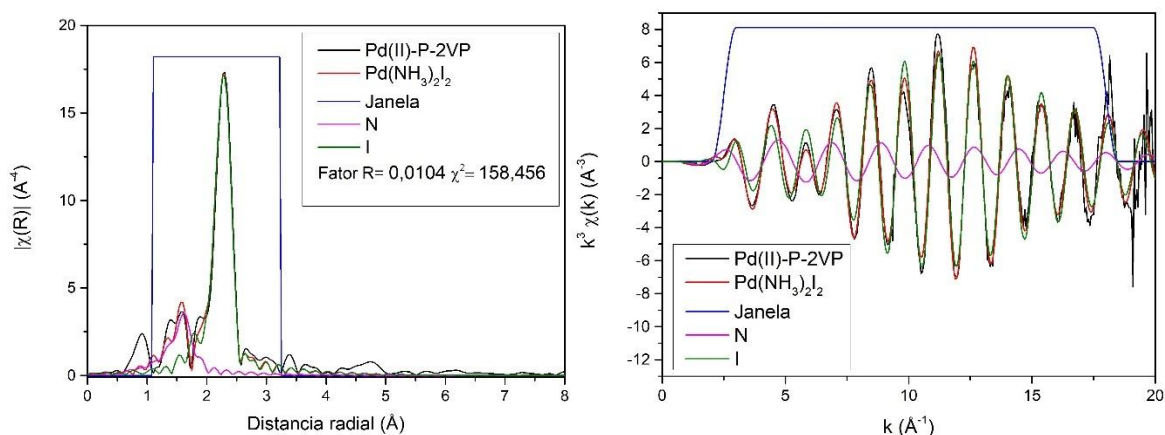


Figura A2: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-P-2VP ajustadas para $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$.

$\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	$2,1 \pm 0,06$	$2,6 \pm 0,0006$	$0,0036 \pm 0,0002$
Pd-N	$1,1 \pm 0,07$	$2,1 \pm 0,003$	$0,00161 \pm 0,0007$

Tabela A2: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-P-2VP ajustadas para $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$.

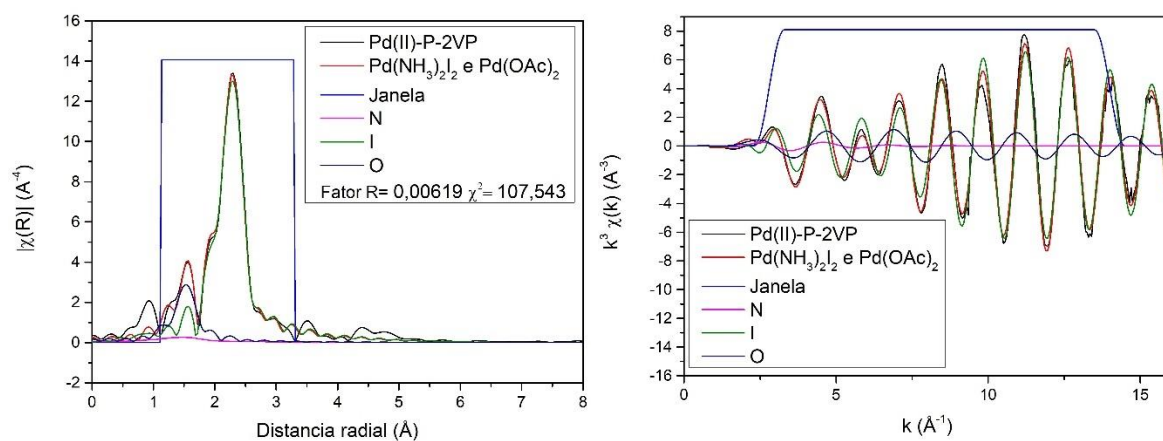


Figura A3: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-P-2VP ajustadas para $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

PdI_2 e $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	$2,2 \pm 0,07$	$2,54 \pm 0,0008$	$0,00351 \pm 0,00019$
Pd-N	$0,7 \pm 0,35$	$2,03 \pm 0,02$	$0,0246 \pm 0,00968$
Pd-O	$0,9 \pm 0,15$	$1,95 \pm 0,005$	$0,00174 \pm 0,00121$

Tabela A2: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-P-2VP ajustadas para Pd(NH₃)₂I₂ e Pd(OAc)₂.

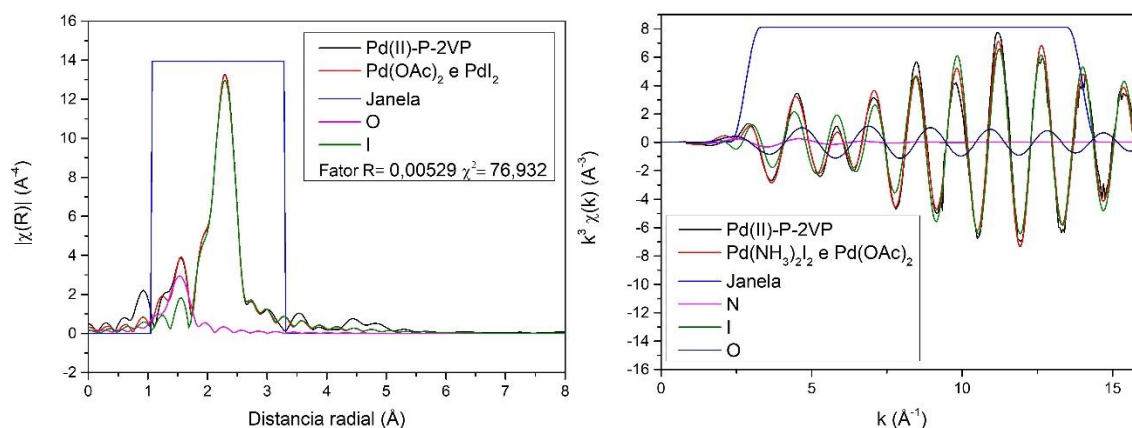


Figura A4 Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-P-2VP ajustadas para PdI₂ e Pd(OAc)₂.

PdI ₂ e Pd(OAc) ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	$2,17 \pm 0,0517$	$2,546 \pm 0,00054$	$0,00364 \pm 0,00013$
Pd-O	$1,20 \pm 0,077$	$2,017 \pm 0,00276$	$0,00297 \pm 0,00072$

Tabela A4: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-P-2VP ajustadas para PdI₂ e Pd(OAc)₂.

APÊNDICE B – Gráficos da Função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) e da transformada de Fourier e parâmetros cristalográficos da nanopartícula de Pd(II)-PVP para todos os conjuntos de CIFs utilizados.

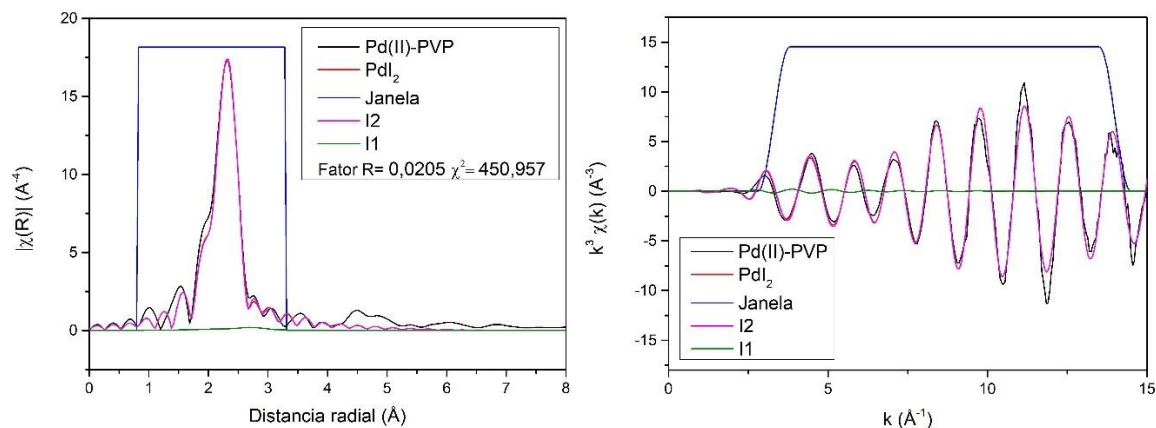


Figura B1: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-P-2VP ajustadas para PdI₂.

PdI ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I1	3,60 ± 0,162	2,563 ± 0,00101	0,0046 ± 0,00026
Pd-I2	0,688 ± 0,805	2,920 ± 0,0367	0,0252 ± 0,0241

Tabela B1: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-PVP ajustadas para PdI₂.

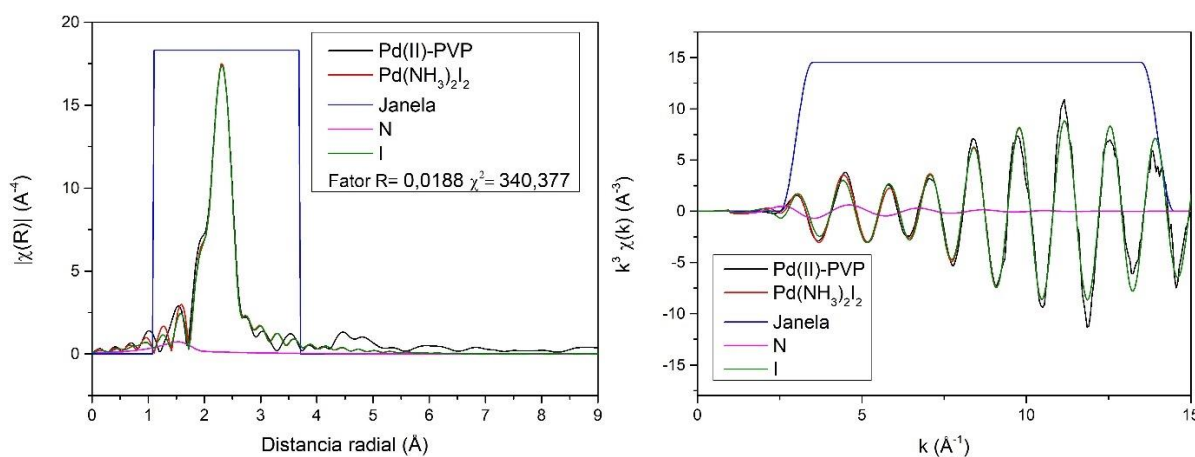


Figura B2: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-PVP ajustadas para Pd(NH₃)₂I₂.

$\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	$2,927 \pm 0,1064$	$2,561 \pm 0,00085$	$0,00359 \pm 0,00021$
Pd-N	$0,9774 \pm 0,2446$	$2,040 \pm 0,01338$	$0,01454 \pm 0,00589$

Tabela B2: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-PVP ajustadas para $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$.

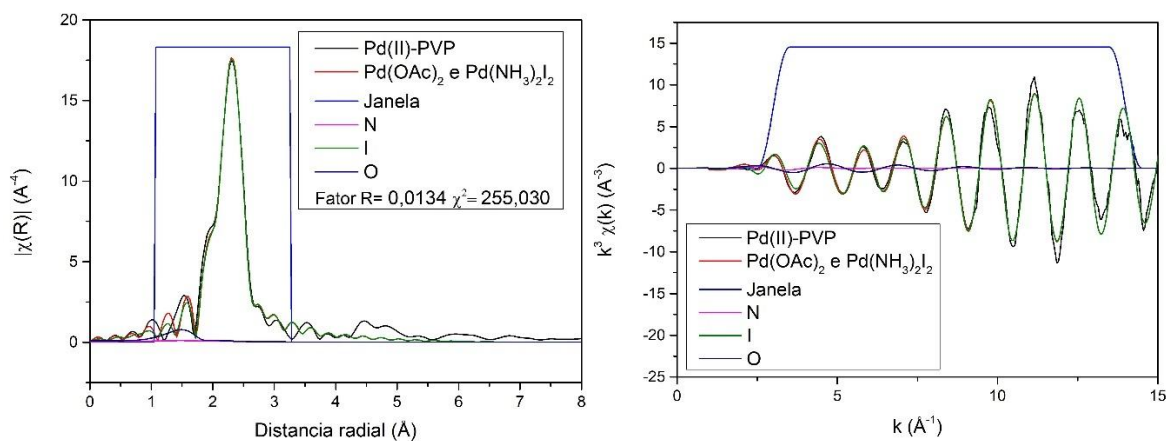


Figura B3: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-PVP ajustadas para $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	$2,934 \pm 0,09026$	$2,54 \pm 0,00079$	$0,00356 \pm 0,00019$
Pd-N	$1,024 \pm 0,01213$	$2,03 \pm 0,1107$	$0,05731 \pm 0,07181$
Pd-O	$0,5093 \pm 0,1431$	$1,95 \pm 0,01661$	$0,01061 \pm 0,00472$

Tabela B3: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-PVP ajustadas para Pd(NH₃)₂I₂ e Pd(OAc)₂.

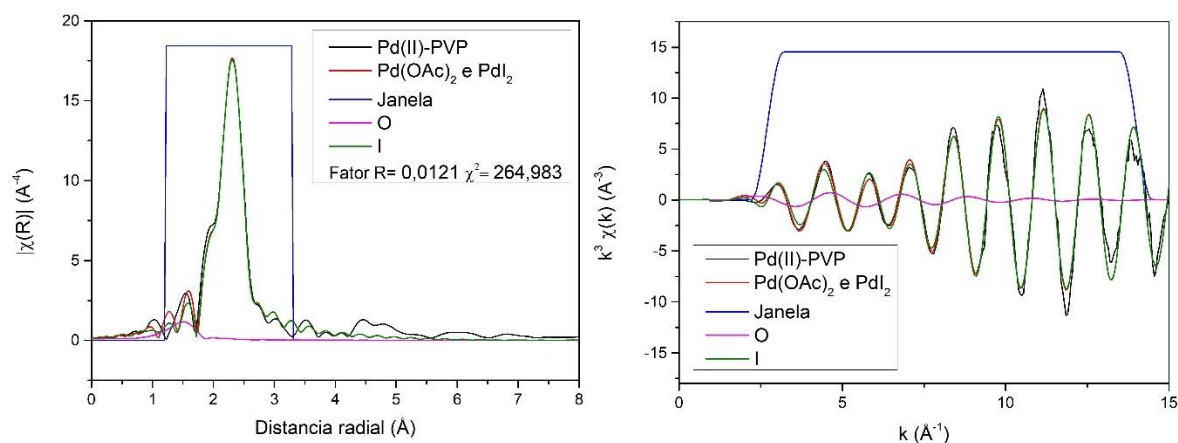


Figura B4 Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(II)-PVP ajustadas para PdI₂ e Pd(OAc)₂.

PdI ₂ e Pd(OAc) ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-I	2,913 ± 0,08929	2,561 ± 0,00075	0,00360 ± 0,00019
Pd-O	0,9803 ± 0,1923	1,977 ± 0,00920	0,00885 ± 0,00324

Tabela B4: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(II)-PVP ajustadas para PdI₂ e Pd(OAc)₂.

APÊNDICE C – Gráficos da Função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) e da transformada de Fourier e parâmetros cristalográficos da nanopartícula de Pd(0)-P-2VP para todos os conjuntos de CIFs utilizados.

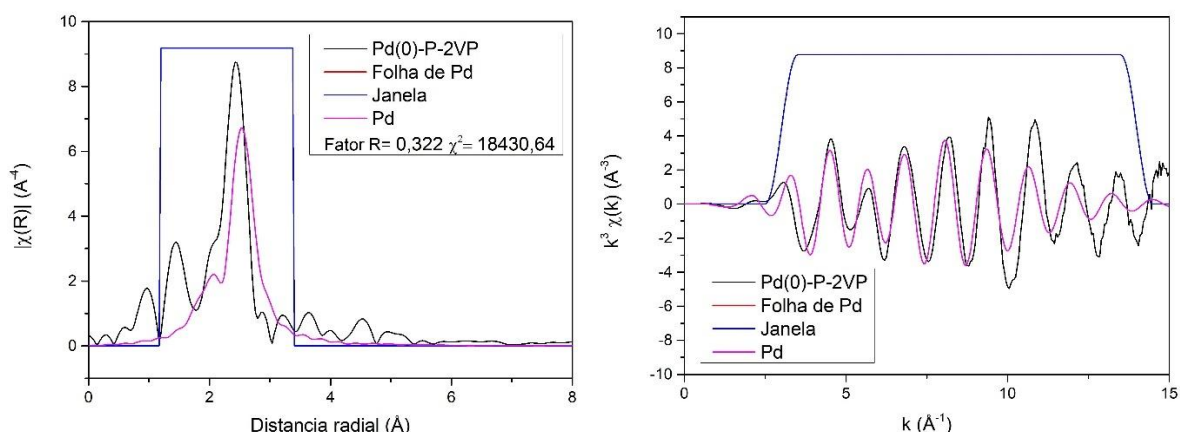


Figura C1: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd.

Folha de Pd	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	$7,195 \pm 1,407$	$2,739 \pm 0,00530$	$0,01255 \pm 0,00209$

Tabela C1: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd.

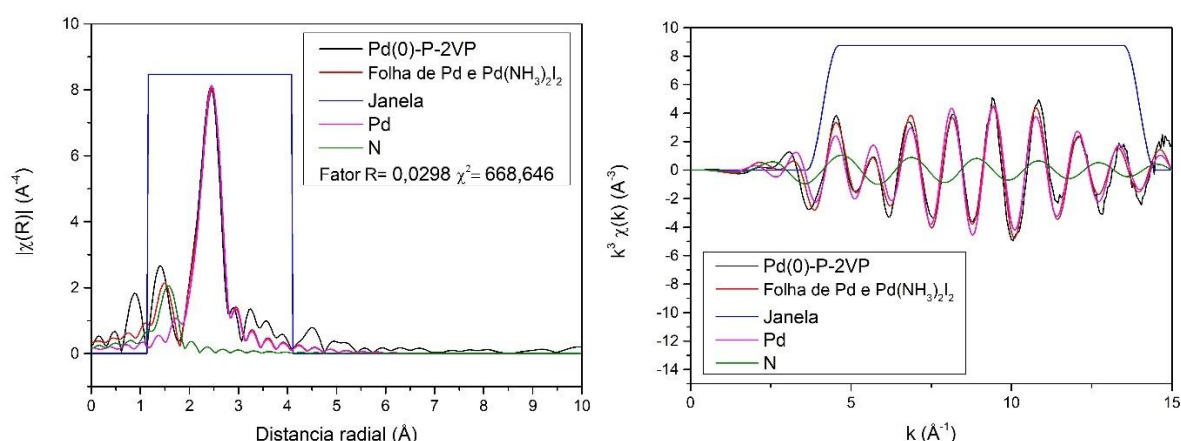


Figura C2: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd e Pd(NH₃)₂I₂.

Folha de Pd e Pd(NH ₃) ₂ l ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	4,5166 ± 0,1988	2,707 ± 0,00105	0,00816 ± 0,00032
Pd-N	0,9507 ± 0,1373	1,982 ± 0,00543	0,00268 ± 0,00147

Tabela C2: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd e Pd(OAc)₂..

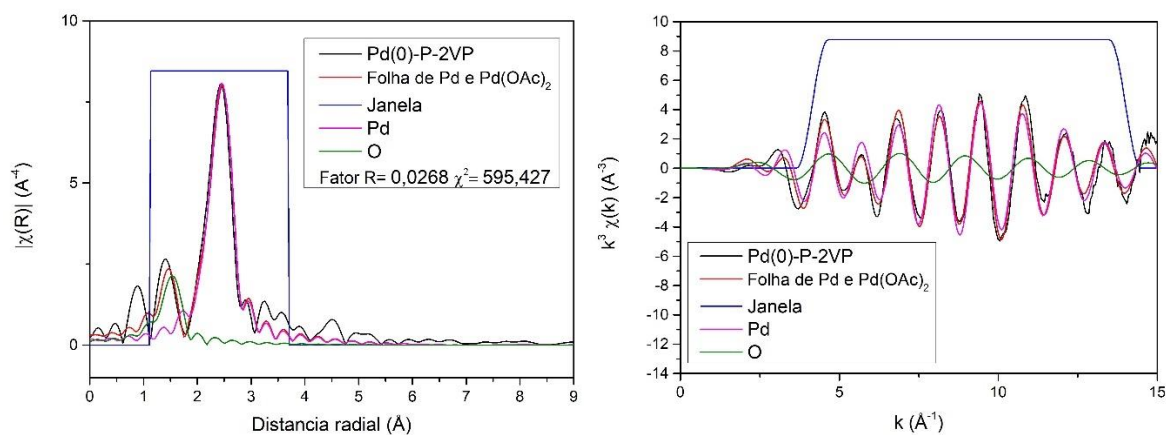


Figura C3: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd e Pd(OAc)₂.

Folha de Pd e Pd(OAc) ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	4,550 ± 0,2101	2,708 ± 0,00111	0,00820 ± 0,00034
Pd-O	0,9644 ± 0,1434	2,017 ± 0,00565	0,00317 ± 0,00138

Tabela C3: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd e Pd(OAc)₂.

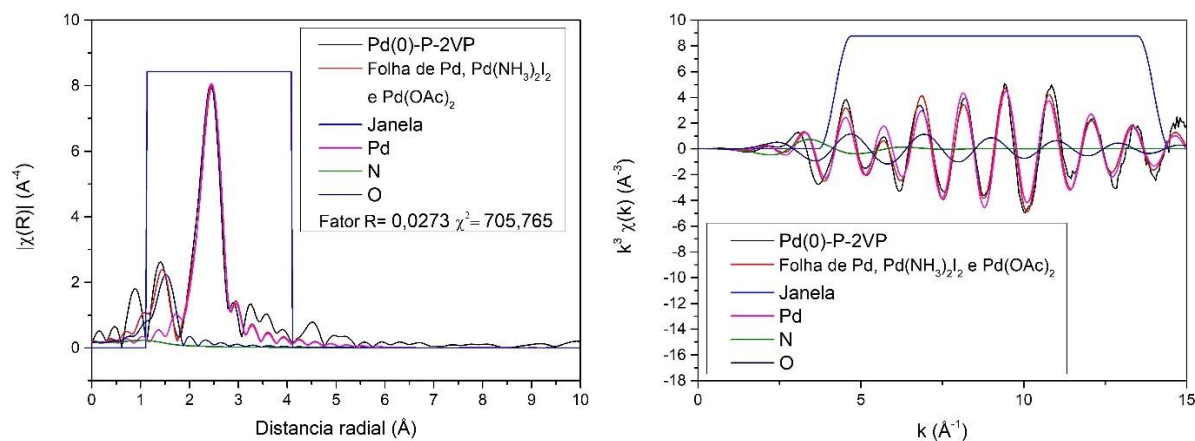


Figura C4 Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd, Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂I₂.

Folha de Pd, Pd(OAc) ₂ e Pd(NH ₃) ₂ I ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	4,588 ± 0,1999	2,708 ± 0,00110	0,00824 ± 0,00034
Pd-N	0,9508 ± 0,8916	1,642 ± 0,04352	0,03263 ± 0,02074
Pd-O	1,205 ± 0,1959	1,941 ± 0,00740	0,00430 ± 0,00151

Tabela C4: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-P-2VP ajustadas para Folha de Pd, Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂I₂.

APÊNDICE D – Gráficos da Função de Amplitude versus Número de Onda ($|χ(k)|$) e da transformada de Fourier e parâmetros cristalográficos da nanopartícula de Pd(0)-PVP para todos os conjuntos de CIFs utilizados.

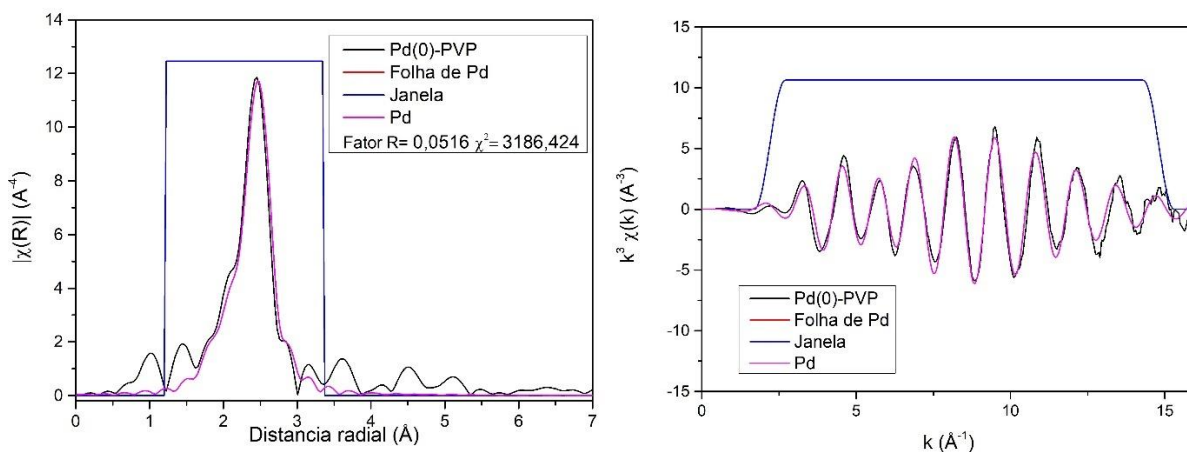


Figura C1: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|χ(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd.

Folha de Pd	Número de Coordenação	R (Å)	$σ^2$ (Å ²)
Pd-Pd	6,766 ± 0,4486	2,698 ± 0,00185	0,00892 ± 0,00062

Tabela C1: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd.

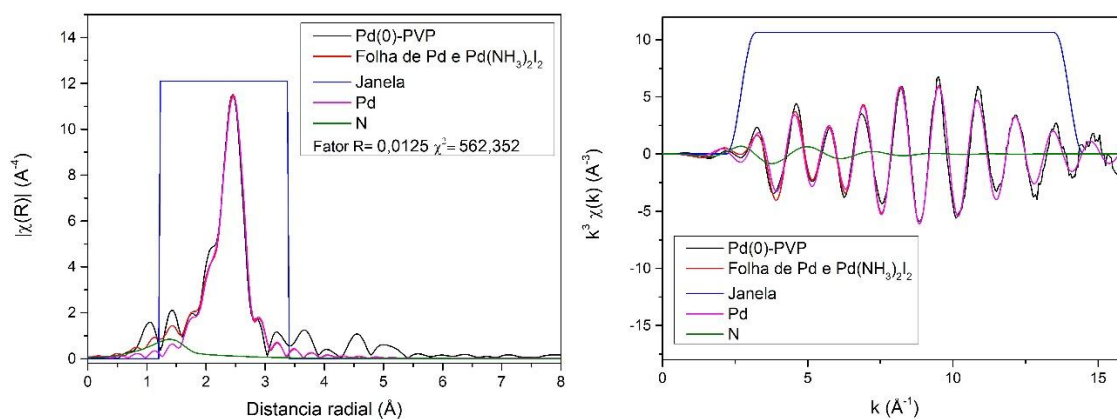


Figura C2: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|χ(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd e Pd(NH₃)₂I₂.

Folha de Pd e Pd(NH ₃) ₂ I ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	6,556 ± 0,2010	2,691 ± 0,00087	0,00875 ± 0,00028
Pd-N	1,199 ± 0,1895	1,923 ± 0,00979	0,01818 ± 0,00484

Tabela C2: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd e Pd(OAc)₂.

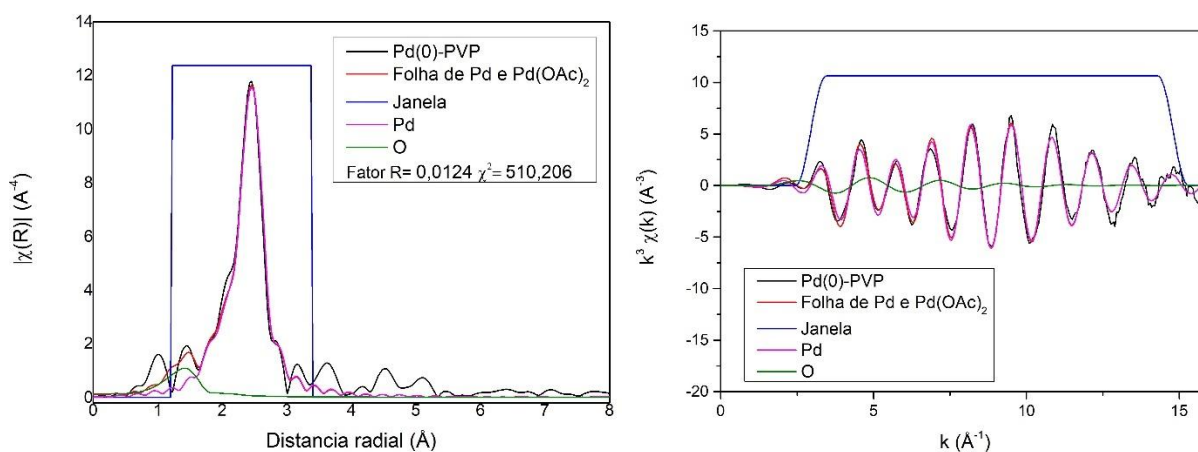


Figura C3: Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd e Pd(OAc)₂.

Folha de Pd e Pd(OAc) ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	6,691 ± 0,02087	2,692 ± 0,00085	0,0089 ± 0,00028
Pd-O	1,143 ± 0,2067	1,900 ± 0,00875	0,01149 ± 0,00311

Tabela C3: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd e Pd(OAc)₂.

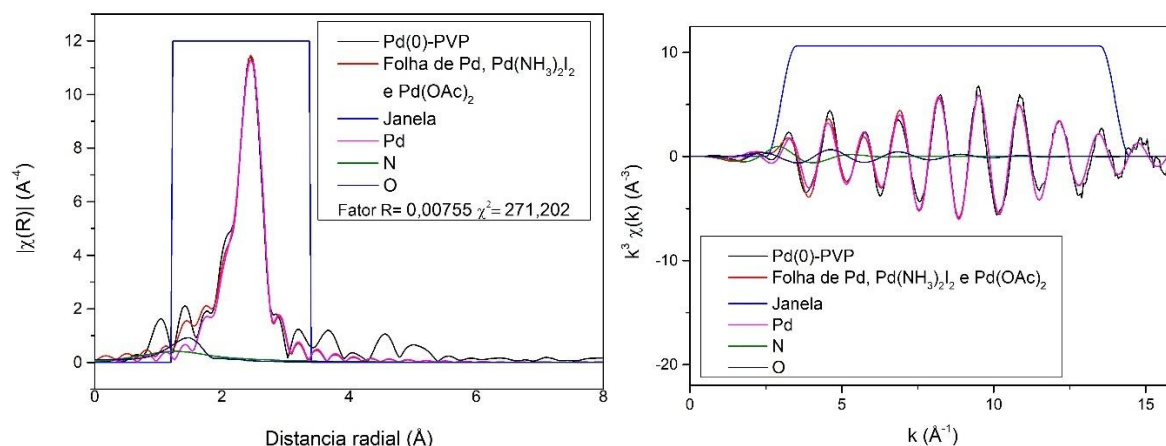


Figura C4 Transformada de Fourier e função de Amplitude versus Número de Onda ($|\chi(k)|$) da nanopartícula de Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd, Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂I₂.

Folha de Pd, Pd(OAc) ₂ e Pd(NH ₃) ₂ I ₂	Número de Coordenação	R (Å)	σ^2 (Å ²)
Pd-Pd	5,976 ± 0,1530	2,691 ± 0,00071	0,00824 ± 0,00022
Pd-N	2,779 ± 0,4716	1,858 ± 0,01884	0,05191 ± 0,0400
Pd-O	1,113 ± 0,1732	1,961 ± 0,01792	0,01215 ± 0,0045

Tabela C4: Parâmetros cristalográficos da nanopartícula Pd(0)-PVP ajustadas para Folha de Pd, Pd(OAc)₂ e Pd(NH₃)₂I₂.