UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

AUGUSTO CESAR GONÇALVES

**Estudos Visando a Síntese de Seleno-Polímeros
Helicoidais**

Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CPG 5890.

A original se encontra disponível na Secretária de Pós-Graduação do IQ-USP.

São Paulo

20/06/2012

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

G635e Gonçalves, Augusto Cesar
Estudos visando a síntese de seleno-polímeros helicoidais /
Augusto Cesar Gonçalves. – São Paulo, 2012.
131 p.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Santos, Alcindo Aparecido dos

1. Síntese : Química Orgânica I. T. II Santos, Alcindo Aparecido
dos, orientador

547.2 CDD

AUGUSTO CESAR GONÇALVES

**Estudos Visando a Síntese de Seleno-Polímeros
Helicoidais**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Química.

Orientador (a): Prof. Dr. Alcindo Aparecido Dos Santos

São Paulo

2012

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

“Estudos visando a síntese de seleno-polímeros helicoidais”

AUGUSTO CESAR GONÇALVES

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências – Programa: Química.

Aprovado (a) por:

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito
IQ - USP

Prof. Dr. Cristiano Raminelli
UNIFESP - Diadema

SÃO PAULO
20 de abril de 2012

Primeiramente a Deus, que não me permitiu sucumbir

diante dos momentos difíceis.

À minha família, Ademir, Jane e Aline cujos exemplos de

vida me tornaram o homem que sou. Sem o

apoio de vocês não teria chegado até aqui.

Aos amigos de casa, trabalho e vida, pois sem teus sorrisos

e momentos juntos a vida não teria cor.

Por fim, aos mestres que participaram

da minha formação. O presente

que me deram é único e dele compartilharei.

AGRADECIMENTO(S)

Ao professor Alcindo, pela oportunidade concebida, apoio total nos momentos que precisei e principalmente pela amizade durante esses dois anos. Terminei essa experiência acadêmica e pessoal bem mais preparado e maduro do que quando ingressei em todos os aspectos, muito disso devo à essa pessoa cujos exemplos de profissionalismo, caráter e postura procurei seguir.

Ao professor Comasseto, pela estrutura física e legado científico sem o qual parte desse trabalho não poderia ser realizado.

Ao professor Pedro Camargo, pelos ensinamentos e apoio no momento em que nos deparamos com desafios que estavam além do nosso alcance.

Um especial agradecimento aos Professores Cristiano Raminelli e Reninaldo Camino Bazito pela avaliação desse trabalho e participação da banca examinadora, cujas contribuições tornaram o presente texto mais refinado.

Aos amigos de casa: Kassio, Nathália e Rômulo. Começamos tudo sem nos conhecermos muito bem, nossa convivência foi perfeita todo esse tempo e chegamos aqui como verdadeiros irmãos. Vou sentir muito a falta de vocês, enquanto escrevo esse parágrafo passa um filme em minha cabeça e lágrimas jorram. Muito obrigado por tudo. Amo muito vocês.

Aos meus amigos do laboratório: Alcindo Dos Santos, Bruno Arthur, Fábio Zanin, Marcos Vinícius, Renan Ferrarini, Rafaela Carmona, Edison Wendler, Leandro Takata, Márcio, Rebeca, Rogério Gariani, Pedro Camargo, Morilo, Tatiane Inforzato, Alexandre Sardelli, Dona Rosa. Foi uma experiência incrível estar com vocês. Já sinto falta do nosso convívio, nossas cervejinhas e rangos sempre ótimos e as inúmeras partidas de

tênis com o Zetão. Nossos momentos foram sempre divertidos e acompanhados de muita felicidade e os guardarei com imenso carinho para sempre.

Aos amigos de IQ: Tiago Alves, Fernando Scremin, Leandro Holanda, André Parussulo, Jamir Oeksler, Vitor Zamarion, José de Ribamar, Felipe Braga, Tiago Matias. Foram momentos muito felizes, não faltou cerveja de jeito nenhum! Em especial ao Tiago, grande amigo. Obrigado por me ajudar todas as vezes que precisei, e olhe que não foram poucas.

Aos amigos de sempre: Ronaldo Fávaro, Vitor Hugo Zamberlan, Ithan Cil, Leonardo Marangoni, Gregório Kurchevski, Sidnei Araújo, Paulo Sérgio e Felipe Pedroso. Como é bom voltar ao convívio de vocês!

Aos meus familiares: Ademir, Jane e Aline, as pessoas mais importantes da minha vida.

Aos funcionários das Seções de Graduação e de Pós-Graduação, pelos serviços e favores prestados.

Aos funcionários do Almoxarifado e da Central de Resíduos.

Ao CNPq pela bolsa concedida, FAPESP e CAPES pelo apoio financeiro.

Muito obrigado!

RESUMO

Gonçalves, A. C. **Estudos Visando a Síntese de Seleno-Polímeros Helicoidais**. 2012. (133p). Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O presente trabalho é parte de um projeto maior que abrange pesquisadores de áreas complementares em química que visam a elaboração de estratégias sintéticas voltadas para a síntese de monômeros fenilacetilênicos derivados de aminoácidos ou calcogenetos onde, a partir desses, deverão ser construídos polímeros helicoidais de estruturas planejadas passíveis de funcionalização em nanopartículas de ouro e/ ou prata (NPsAu e NPsAg, respectivamente), que sejam capazes de modificar suas conformações frente a estímulos externos, formando assim, sensores poliméricos suportados em superfície de nanopartículas metálicas.

A dissertação de mestrado que apresentaremos se dedica a um fragmento desse todo que trata especificadamente de estudos envolvendo a organofuncionalização de NPsAu e NPsAg com compostos orgânicos de selênio, bem como o desenvolvimento de metodologias na preparação de entidades monoméricas fenilacetilênicas derivadas de aminoácidos e organoselenetos. Por fim, alguns dos monômeros preparados serão polimerizados e devidamente caracterizados.

Sendo assim, o trabalho foi dividido em duas partes, onde a primeira trata da preparação e funcionalização de organoselenetos em NPs e a segunda discorre sobre a síntese e polimerização dos monômeros.

No que diz respeito à funcionalização de NPs com organoselenetos, foi preparada uma série de disselenetos derivados de aminoálcoois e aminoácidos. A proposta sintética na preparação desses compostos foi baseada na reação de

substituição nucleofílica de segunda ordem de mesilatos ou haletos orgânicos por disselenolato de dilítio, o qual é gerado pela redução de selênio elementar por trietilboroidreto de lítio. Os organoselenetos foram funcionalizados em NPsAu e NPsAg pela simples mistura em etanol, cujos materiais híbridos resultantes dessa reação foram caracterizados por espectroscopia Raman.

No capítulo que trata da síntese de monômeros, procedeu-se primeiramente a preparação de blocos construtores fundamentais contendo a porção fenilacetilênica e na sequência a homologação com aminoácidos protegidos ou selenetos orgânicos munidos de grupos alquílicos. Alguns dos monômeros preparados foram submetidos a reações de polimerização e co-polimerização gerando polímeros helicoidais com sentido helicoidal predominante, o que pôde ser confirmado por dicroísmo circular.

Os objetivos do projeto foram alcançados com êxito e a maioria dos problemas em potencial puderam ser solucionados. O presente trabalho foi a primeira empreitada do projeto maior ao qual este está vinculado e proporcionará subsídios para os demais estudantes envolvidos alcançarem resultados em termos de aplicação.

Palavras-chave: Disselenetos, nanopartículas, fenilacetilenos, funcionalização

ABSTRACT

Gonçalves, A. C. **Studies towards the Synthesis of Helical Selenium-Polymers.** 2012 (133 pages). Master's Dissertation - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The present work is part of a bigger project involving researchers of complementary areas in chemistry concerned on development of new synthetic strategies towards phenylacetylenic monomers bearing amino acid and/or organoselenide derivatives, that will be used to prepare helical polymers with planned structure capable to functionalize gold and silver nanoparticles (AuNPs and AgNPs, respectively) which could modify their conformations when submitted to external stimuli, acting as a polymeric sensor supported in the surface of the metal nanoparticles.

This master's dissertation is devoted to a fragment of the whole work which involves studies regarding the AuNPs and AgNPs organofunctionalization with selenium organic compounds, as well as the development of new methodologies for the preparation of phenylacetylenic monomers synthesis bearing amino acid and selenide derivatives. Some of the prepared compounds have been polymerized and characterized.

In this way, the work was divided in two chapters, whereas the first deals with organoselenium compound preparation and NP functionalization, and the synthesis and polymerization of the monomers.

Regarding the NPs functionalization with organoselenides, a series of amino alcohol and amino acid diselenide derivatives was prepared. The synthetic approach was based upon the second order nucleophilic substitution of organic mesylates and halides by dilithium diselenolate, which way was generated reducing elemental selenium

with lithium triethylborohydride. The NPs were functionalized with the diselenides after the mixture of both in ethanol, and the resulting hybrid materials were characterized by Raman spectroscopy.

In the second chapter, we report on the fundamental building blocks preparation containing the phenylacetylenic group and its homologation with amino acids or organic selenides. Some of the final monomers were submitted to polymerization reactions, generating one hand preferred helical polymers, which was confirmed by circular dichroism.

The main goal of the project were successfully reached and the potential problems could be solved. The present work was the first step of the major project in which it is tied and will give subsidy to other students involved to reach some results application.

Keywords: Diselenides, nanoparticles, phenylacetylenes, functionalization.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

NPs	Nanopartículas
Boc ₂ O	Carbonato de di-terc-butila
CbzCl	Cloroformiato de benzila
S _N 2	Substituição nucleofílica de segunda ordem
GP	Grupo Protetor
MsCl	Cloreto de mesila
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
RMN	Ressonância magnética nuclear
Ppm	Partes por milhão
NPsAg	Nanopartículas de prata
NPsAu	Nanopartículas de ouro
MeIm	1-metilimidazol
DCM	Diclorometano
Bz	Benzil
TMSA	Trimetilsililacetileno
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
HOBt	Hidroxibenzotriazol
DIPA	Diisopropilamina

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
SUMÁRIO	11
1. CAPÍTULO I	13
1.1 INTRODUÇÃO	14
1.1.1 Organofuncionalização de Nanopartículas de Au e Ag via Interação Metal-Selênio	15
1.2 OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS	19
1.2.1 Síntese de Disselenetos Derivados de Aminoálcoois e Aminoácidos	19
1.2.2 Organofuncionalização de NPsAu e NPsAg com Disselenetos	21
1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
1.3.1 Síntese de Disselenetos Derivados de Aminoálcoois e Aminoácidos	22
1.3.1.1 Preparação de Disselenetos Derivados de Aminoálcoois	22
1.3.1.2 Preparação de Disselenetos Derivados de Aminoácidos	27
1.3.2 Organofuncionalização de NPsAu e NPsAg com Disselenetos	30
1.4 CONCLUSÃO	36
2. CAPÍTULO II	37
2.1 INTRODUÇÃO	38
2.1.1 Polímeros Helicoidais	38
2.1.2 Resposta-estímulo e planejamento estrutural de poli(fenilacetinéis) helicoidais	43
2.2 OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS	46
2.2.1 Síntese e Polimerização de Monômeros Fenilacetilênicos Derivados de Aminoácidos	46
2.2.2 Síntese e Polimerização de Monômeros Fenilacetilênicos Derivados de Selenetos	48
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
2.3.1 Síntese de Monômeros Fenilacetilênicos Derivados de Aminoácidos	53
2.3.2 Síntese de Seleno-Monômeros Fenilacetilênicos	65

2.3.3	Polimerização e Co-polimerização de Monômeros Fenilacetilênicos	71
2.4	CONCLUSÕES	78
3.	CAPÍTULO III	79
3.1	MATERIAIS E MÉTODOS	80
3.2	PROCEDIMENTOS GERAIS	82
3.2.1	Procedimento Geral para N-Cbz Proteção	82
3.2.2	Procedimento Geral para N-Boc Proteção	84
3.2.3	Procedimento Geral para Mesilação de Hidroxilas	85
3.2.4	Procedimento Geral para Substituição Nucleofílica de Segunda Ordem (S_N2) de Mesilatos ou Haletos por Disselenolato de Dilitio	86
3.2.5	Procedimento Geral para Formação de Amidas a Partir de Ácidos carboxílicos e Aminas Utilizando EDC/HOBt	91
3.2.6	Procedimento Geral para Substituição Nucleofílica de Segunda Ordem (S_N2) de Mesilatos por Alquilselenolatos de Lítio	94
3.3	PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS	96
3.3.1	Síntese do Ácido 4-etinilbenzóico (31) – Rota 1	96
3.3.2	Síntese do Ácido 4-etinilbenzóico (31) – Rota 2	97
3.3.4	Síntese da 4-etinilanilina	98
4.	CAPÍTULO IV	100
5.	SÚMULA CURRICULAR	130

CAPÍTULO I

Estudos Sobre a Funcionalização de Nanopartículas de Ouro e Prata com Disselenetos Orgânicos.

1.1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho tratou de estudos visando a combinação entre materiais poliméricos de estruturas helicoidais com a tecnologia dos materiais nanoestruturados, permitindo dessa forma a obtenção de entidades que poderiam ser utilizadas como sensores, chips, entre outros. A funcionalização de materiais nanoestruturados, mais especificamente nanopartículas de ouro e prata (NPsAu e NPsAg, respectivamente) pode ser alcançada mediante a interação de suas superfícies com grupos funcionais presentes nos polímeros. Polímeros (ou monômeros) organo-selênio¹ e especialmente organo-tiofuncionalizados² podem ser empregados como ligantes para funcionalização da superfície de materiais revestidos com ouro e prata. Apesar disso a grande maioria dos estudos envolvendo a modificação de superfícies metálicas foram conduzidos com compostos de enxofre. Sabe-se que o átomo de enxofre ligado a superfícies metálicas apresenta grande tendência à oxidação.³ Por outro lado, vários estudos indicam que a utilização de compostos de selênio e de telúrio podem ser mais resistentes a estes processos.⁴

¹Shaporenko, A.; Cyagnik, P.; Buck, M.; Terfort, A.; Zaharnikov, M. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 13630; b) Han, S. W.; Lee, S. J.; Kim K. *Langmuir* **2001**, *17*, 6981; c) Zelakiewicz, B. S.; Yonezawa, T.; Tong, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8122.

²Ulman, A.; An Introduction to Ultrathin Organic Films: From Langmuir-Blodgett to Self-Assembly, Acad. Press Inc., San Diego, CA, 1991; b) Porter, M. D.; Bright, T. B.; Allara, D. L.; Chidsey, C. E. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3559; c) Alves, C. A.; Smith, E. L.; Porter, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1222; d) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103; e) Zhang, S.; Jamison, A. C.; Schwartz, D. K.; Lee, T. R. *Langmuir* **2008**, *24*, 10204; f) Wang, J.; Yoon, R. H. *Langmuir* **2008**, *24*, 7889; g) Broniatowski, M. *J. Coll. Int. Sci.* **2009**, *337*, 183.

³Long, D. P.; Trois, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15303.

⁴a) Nakamura, T.; Yasuda, S.; Miyamae, T.; Nozoye, H.; Kobayashi, N.; Dondoh, H.; Nakai, I.; Ohta, T.; Yoshimura, D.; Matsumoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12642; b) Nakamura, T.; Kimura, R.; Matsui, F.; Kondoh, H. Ohta, T.; Sakai, H.; Abe, M.; Matsumoto, M. *Langmuir* **2000**, *16*, 4213; c) Nakamura, T.; Miyamae, T.; Nakai, I.; Kondoh, H.; Kawamoto, T.; Kobayashi, N.; Yasuda, S.; Yoshimura, D.; Ohta, T.; Nozoye, H.; Matsumoto, M. *Langmuir* **2005**, *21*, 3344; d) Nakamura, T.; Miyamae, T.; Yoshimura, D.; Kobayashi, N.; Nozoye, H.; Matsumoto, M. *Langmuir* **2005**, *21*, 5026; e) Weider, T.; Shaporenko, A.; Müller, J.; Hölting, M.; Terfort, A.; Zharnikov, M. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 11627; f) Di Ventra, M.; Lang, N. D. *Phys. Rev.* **2001**, *65*, 45402.

1.1.1 Organofuncionalização de Nanopartículas de Au e Ag via Interação Metal-Selênio

Tratando primeiramente de uma visão geral da química de compostos orgânicos de selênio, estes são conhecidos desde o século XIX.⁵ Os primeiros exemplos incluíam selenóis alquílicos, selenetos, selenóxidos e disselenetos, que por apresentarem mal odor, permaneceram pouco explorados por muitas décadas. A descoberta da toxicidade de alguns compostos dessa classe coincidiu com a descoberta de que o selênio é elemento traço essencial da dieta humana, o que incentivou fortemente estudos sobre a atividade biológica de compostos orgânicos e inorgânicos do elemento.⁵

Por muito tempo a utilidade sintética de compostos de selênio permaneceu desconhecida, na verdade, até no início da década de 1970, apenas o dióxido de selênio (um oxidante) e o selênio elementar (um agente desidrogenante) eram usados por químicos orgânicos com finalidade sintética. Entretanto, ao final dessa mesma década, novas descobertas fizeram com que uma grande variedade de compostos orgânicos de selênio encontrassem aplicação e, dessa forma, se tornassem disponíveis comercialmente. Pode-se destacar a reação de eliminação *syn* de selenóxido, como principal marco dessa transformação. Tal reação mostrou-se um robusto método para formação de olefinas.^{5,6} A partir de então, novos reagentes e reações surgiram em um breve espaço de tempo, frequentemente atreladas à eliminação *syn* de selenóxido.⁵

⁵BACK, G. Thomas. **Organoselenium Chemistry**: A Practical Approach. New York: Oxford University Press, 1999.

⁶ a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697; b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137; c) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1979; d) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5813; e) Clive, D. L. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 695.

As propriedades específicas dos compostos orgânicos de selênio preenchem os requisitos da química orgânica sintética moderna, uma vez que muitos deles são bem adaptados a quimio-, régio- e estéreo-seletividades, por vezes indispensáveis em um plano sintético. Além disso, a maioria deles pode ser usada em condições reacionais brandas, o que é compatível com a estabilidade de substratos e produtos na preparação de moléculas insaturadas complexas, especialmente no campo de síntese de produtos naturais. As condições brandas de reação permitem o controle cinético ou termodinâmico, o que leva à preparação de regioisômeros.⁷

Apesar das estruturas dos compostos orgânicos de selênio terem grande similaridade às dos compostos de enxofre, suas propriedades são marcadamente distintas. A introdução de átomos de selênio a estruturas orgânicas geram selenóis, selenetos, disselenetos, selenocianatos e compostos selenocarbonílicos, sendo as demais funções de selênio preparadas a partir dessas.⁷

A primeira evidência sobre a afinidade entre calcogênios e NPsAu data de 1993, quando Mulvaney e Giersig demonstraram a possibilidade de estabilizá-las com alcanotióis variados.⁸ Outros ligantes contendo enxofre, como disulfetos⁹ e xantanas¹⁰ têm sido empregados na estabilização de NPsAu. A partir dessas descobertas, grande variedade de moléculas mais elaboradas contendo enxofre foram utilizadas na preparação de NPS funcionalizadas, levando à construção de estruturas para aplicações variadas, como catálise, reconhecimento

⁷PALMIER, Claude. **Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis**. Pergamon Press, 1986.

⁸Giersig, M.; Mulvaney, P. *Langmuir* **1993**, 9, 3408.

⁹Porter, L. A. Jr.; Ji, D.; Westcott, S. L.; Graupe, M.; Czernuszewicz, R. S.; Halas, N. J.; Lee, T. R. *Langmuir* **1998**, 14, 7378.

¹⁰Tzhayik, O.; Sawant, P.; Efrima, S.; Kovalev, E.; Klug, J. T. *Langmuir* **2002**, 18, 3364.

molecular e biosensores.¹¹ Contudo, a funcionalização e a natureza de ligação entre organoselenetos em NPsAu¹² e NPsAg¹³ tem sido muito menos investigadas.

O método mais popular em síntese de nanopartículas de ouro (NPsAu) foi introduzido na década de 50 por Turkevitch¹⁴ e está baseado na redução do H₂AuCl₄ por citrato em meio aquoso, levando a partículas com diâmetro médio de 20 nm. Neste procedimento, foi demonstrado que o tamanho das partículas pode ser modulado com a concentração do agente redutor.¹⁵ O formato, tamanho e curva de distribuição do diâmetro de partículas podem variar dentro de um limite bastante amplo. São basicamente dois processos distintos que definem as dimensões das partículas: nucleação e crescimento. Nucleação é definido como sendo o fenômeno onde uma nova fase surge em um sistema até então monofásico, como a solução homogênea de ácido cloroáurico e citrato de sódio. Crescimento, por sua vez, é definido como o processo posterior à nucleação, onde o material adicional presente na solução se deposita na superfície do material nucleado, fazendo-o crescer em tamanho. A síntese de NPsAg é realizada de maneira análoga à NPsAu, utilizando-se nitrato de prata como fonte de cátions e citrato como agente redutor.¹⁶

Sobre a caracterização de NPs organofuncionalizadas, a espectroscopia Raman Intensificada por Superfície (SERS), que consiste na amplificação dos sinais Raman por várias ordens de magnitude quando as moléculas de interesse

¹¹Daniel, M. C.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293.

¹²Han, S. W.; Kim, K. *Journal of Colloid and Interface Science.* **2001**, *240*, 492.

¹³A. Shaporenko, A.; P. Cyganik, P.; M. Buck, M.; Terfort, A.; Zharnikov, M. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 13630.

¹⁴Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J. *Discussions of the Faraday Society.* **1951**, *11*, 55.

¹⁵Frens, G. *Nature: Phys. Sci.* **1973**, *241*, 20.

¹⁶Lee, P. C.; Meisel, D. *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 3391.

(analito) estão localizadas nas proximidades da superfície de nanoestruturas de Ag e Au, representa uma técnica poderosa devido à riqueza de informações estruturais fornecida.¹⁷

¹⁷a) Jeanmaire, D. L.; Van Duyne, R. P. *J. Electroanal. Chem.* **1977**, *84*, 1. b) Haynes, C. L.; McFarland, A. D.; Van Duyne, R. P. *Analytical Chemistry*. **2005**, *77*, 338.

1.2 OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS

A organofuncionalização de NPs de Au e Ag com selenetos tem sido estudada há algum tempo, entretanto, na grande maioria dos trabalhos publicados, é notória a simplicidade estrutural dos compostos empregados. Como o objetivo do projeto consiste em sintetizar estruturas polifuncionalizadas de monômeros fenilacetilênicos, onde seus respectivos polímeros serão ancorados à superfície de NPs via interação Se-metal, planejou-se primeiramente uma investigação sobre a viabilidade da funcionalização de NPs com selenetos de complexidade estrutural similar às dos compostos planejados para as etapas subsequentes do projeto.

1.2.1 Síntese de Disselenetos Derivados de Aminoálcoois e Aminoácidos

Tendo em vista que a síntese de disselenetos seria a etapa chave do projeto em questão, foi proposta a preparação de uma série de moléculas contendo esta função. De acordo com a nossa abordagem sintética, partindo do 3-aminopropanol (**7**), faríamos uma proteção da amina (**5** e **6**), seguida da mesilação da hidroxila (**3** e **4**) e por fim, a substituição nucleofílica de segunda ordem do mesilato pelo disselenolato de dilítio, para gerar os compostos **1** e **2**, como apresentado no Esquema 1.

Esquema 1

Com relação aos disselenetos derivados de aminoácidos, a proposta consiste de uma etapa de proteção de nitrogênio dos aminoácidos (**12 – 15**) e, paralelamente, proceder a reação de S_N2 entre o disselenolato de dilítio e o 2-bromoetanol (**17**) gerando o composto **16**, onde, a partir desses, proceder-se-á a esterificação entre ambos, produzindo-se estruturas polifuncionalizadas contendo a função disseleneto (**8 – 11**). Baseado nesse conceito, apresentamos a análise retrosintética no Esquema 2.

Esquema 2

1.2.2 Organofuncionalização de NPsAu e NPsAg com Disselenetos

Todas as sínteses planejadas no ítem anterior culminam no propósito de funcionalizar NPsAu e NPsAg, com a finalidade de explorar a natureza da interação entre disselenetos orgânicos e nanopartículas. Os estudos preliminares sobre funcionalizações deram suporte e moldaram todo o planejamento dos estudos desenvolvidos posteriormente à esta etapa, apresentados no Capítulo II.

Sobre a funcionalização de NPsAu e NPsAg com disselenetos, os procedimentos típicos encontrados na literatura consistem da simples mistura entre o composto orgânico e as NPs em etanol ou metanol, como apresentado no Esquema 3. Existe a discussão entre autores da área sobre o rompimento ou não da ligação Se-Se no momento da funcionalização, tema sobre o qual temos interesse na investigação. Estudos sobre estimativa do grau de funcionalização dessa classe de compostos na superfície das NPs também fazem parte desse trabalho.

Esquema 3

1.3 Resultados e Discussão

1.3.1 Síntese de Disselenetos Derivados de Aminoálcoois e Aminoácidos

1.3.1.1 Preparação de Disselenetos Derivados de Aminoálcoois

Os compostos **1** e **2** foram obtidos em bons rendimentos a partir do 3-aminoetanol (**7**), passando por uma primeira etapa de proteção do nitrogênio com carbonato de di-*tert*-butila (Boc_2O) ou cloroformiato de benzila (CbzCl), gerando-se os compostos **5** e **6**, que seguiram em etapas idênticas, passando pela transformação de suas hidroxilas nos respectivos mesilatos (**3** e **4**) e, por fim, em uma reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, deslocou-se o grupo abandonador com a espécie nucleofílica disselenolato de lítio (Esquema 4).

Esquema 4

Para evitar misturas de produtos, o grupo amino do material de partida foi convertido no correspondente protegido,¹⁸ seguido da conversão da hidroxila em um melhor grupo abandonador.¹⁹ A etapa de $\text{S}_{\text{N}}2$ do mesilato pelo dicalcogenolato de lítio foi realizada gerando-se a espécie nucleofílica pela redução de selênio elementar com trietilborohidreto de lítio (Super Hidreto[®]) e

¹⁸Kumar, K. S.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 6244.

¹⁹Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; Andrade, F. M. *Synthesis*, **2010**, 18, 3131.

esse foi canulado ao mesilato sem isolamento¹⁹. É importante ater-se à estequiometria da reação, pois é possível gerar, a partir dos mesmos reagentes, tanto o mono quanto o dicalcogenolato de lítio.¹⁹ Para tanto, é necessário conhecer a concentração da solução de super hidreto. Quando adicionado dois equivalentes do hidreto por equivalente do calcogênio elementar, obtêm-se o monocalcogenolato de dilítio, o que leva à formação do calcogeneto dissustituído do correspondente mesilato. Se adicionado um equivalente do hidreto por equivalente do calcogênio, ocorre a formação do dicalcogenolato de dilítio, o que é de interesse no trabalho em questão. Para garantir a formação do dicalcogenolato sem a possível ocorrência de mistura entre as espécies citadas, adiciona-se um pequeno excesso molar do calcogênio em relação ao hidreto.

Além da utilização nos estudos preliminares envolvendo a funcionalização de nanopartículas de ouro e prata, os compostos **1** e **2** podem ser utilizados como material de partida em reações visando a síntese de seleno monômeros derivados de fenilacetileno ou seleno peptóides, os quais constituem o principal objetivo do projeto, como exemplificado no Esquema 5.

Esquema 5

As estruturas de **1** e **2** foram confirmadas por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se . A seguir, apresentaremos uma discussão apenas sobre os espectros de **2**, uma vez que as interpretações referentes à **1** são similares. Analisando o espectro de ^1H do composto **2** (Figura 1), observa-se em 1,92 ppm, um quintupeto resultante do metileno de posição 2 entre os átomos de selênio e nitrogênio, que acopla com os hidrogênios de ambos metilenos vizinhos. Em 2,9 ppm consta o triplete advindo do metileno em posição α ao átomo de selênio, que acopla com os dois hidrogênios do carbono vizinho. Em 3,3 ppm o quartupeto referente ao metileno adjacente ao átomo de nitrogênio que acopla com o metileno vizinho e também com o hidrogênio ligado ao nitrogênio do carbamato. Em 5,15 ppm existem dois sinais não resolvidos, o dos hidrogênios do carbono benzílico carbinólico e o sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida e, por fim, em 7,4 ppm o singlete alargado referente aos 5 hidrogênios do anel aromático.

Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz CDCl_3) do composto **2**.

O espectro de ^{13}C (Figura 2) apresenta alguns sinais importantes. Pode-se observar o sinal da carboxila do carbamato em 156 ppm, o do carbono quaternário em 136 ppm, e o do carbono benzílico em 66 ppm. O sinal em 40 ppm é referente ao carbono vizinho ao nitrogênio e os dois outros sinais pertencem aos demais carbonos metilênicos da molécula.

Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3) do composto **2**.

Com relação ao espectro de ^{77}Se (Figura 3), observa-se apenas um único sinal em 308,1 ppm referente ao átomo de selênio presente no composto **2**. O sinal em 463 ppm é devido ao composto utilizado como referência interna, o difenildisseleneto.

Figura 3. Espectro de RMN de ^{77}Se (76,3 MHz CDCl_3) do composto **2**.

1.3.1.2 Preparação de Disselenetos Derivados de Aminoácidos

Os compostos **8** - **11** são análogos cuja diferença está na cadeia lateral do aminoácido empregado. Todos eles foram obtidos em bons rendimentos a partir de uma estratégia sintética convergente, onde primeiramente são preparados intermediários avançados (**12** - **16**) que posteriormente são homologados via formação de éster (Esquema 6).

Esquema 6

Os disselenetos foram preparados pela reação de esterificação empregando procedimento descrito em literatura.²⁰ Os mesmos foram caracterizados através das técnicas adequadas, por se tratar de compostos inéditos. A título de exemplo, apresentaremos a caracterização estrutural do composto **10**. Na Figura 4, referente ao espectro de ^1H , observa-se um duplo duplete em 0,8 ppm referente às metilas da cadeia alquílica da valina. Em 2,17 ppm observa-se um multiplete referente ao acoplamento do hidrogênio ligado ao carbono β -carbonílico. Em 3,1 ppm, observa-se o tripleto resultante do acoplamento dos hidrogênios do carbono em posição α ao selênio com os hidrogênios do metileno vizinho. Em 4,3 ppm encontra-se o duplo duplete resultante dos acoplamentos do hidrogênio α -carbonílico com o hidrogênio do carbono β -carbonílico e com o hidrogênio do carbamato. Em 4,4 ppm observa-se o tripleto dos hidrogênios do carbono vizinho ao oxigênio do éster. Em 5,1 ppm temos o singlete referente aos hidrogênios ligados ao carbono β -carbonílico e em 5,3 ppm o dublete referente ao hidrogênio da amida. Por fim, em 7,3 ppm o singlete alargado referente aos hidrogênios do anel aromático.

²⁰Mao, L.; Wang, Z.; Li, Y.; Han, X.; Zhou, W. *Synlett*. **2011**, 1, 129.

Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **10**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 5), observa-se os sinais em 136, 156 e 172 ppm referentes ao carbono quaternário, carbonila do carbamato e carbonila da amida, respectivamente. Em 128 ppm estão os três sinais referentes aos carbonos do anel aromático e em 67 ppm o sinal do carbono carbinólico-benzílico do grupo protetor. Em 65 ppm e 59 ppm estão os sinais do carbono adjacente ao éster e do carbono α -carbonílico à amida. Os demais sinais são resultantes dos demais carbonos metilênicos e metílicos da molécula.

Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **10**.

1.3.2 Organofuncionalização de NPsAu e NPsAg com Disselenetos

As organofuncionalizações das nanopartículas de Ag com os disselenetos apresentados foram confirmadas por espectroscopia Raman, onde o que se fez foi, primeiramente, obter espectros Raman dos compostos puros e dos materiais híbridos (organo-inorgânicos) resultantes de reação entre os disselenetos e as NPsAg.

Foram obtidos resultados interessantes a partir da análise dos espectros, onde, inusitadamente, em nenhum dos casos foi possível observar sinais das moléculas na superfície de NPsAu. Em contrapartida, são reportados um número expressivo de trabalhos na literatura sobre a funcionalização de NPsAu com disselenetos alquílicos, arílicos ou pouco funcionalizados.^{1,4} Apresentaremos a

análise de espectros Raman de um exemplar derivado de aminoálcool (puro e em NPs), uma vez que seu análogo e os derivados de aminoácidos podem ser interpretados e discutidos de modo similar (Figura 6).

Considerando o composto **2**, que, por conter um anel aromático em sua estrutura, apresenta sinais intensos e bastante característicos captados pela técnica (Figura 6). Tratando primeiramente do espectro do composto puro (em preto), a banda intensa em aproximadamente 300 cm^{-1} ocorre devido ao estiramento da ligação Se-Se.²¹ A baixa frequência da banda é explicada pela elevada massa atômica dos átomos de selênio. Próximo à 500 cm^{-1} e na região de 1000 cm^{-1} constam as bandas relativas aos modos vibracionais do anel aromático. Em vermelho, temos o espectro do composto supostamente funcionalizado em NPs_{Au}, entretanto, não é possível observar os sinais característicos do composto puro e, dessa maneira, seja pelo limite de detecção inerente da técnica ou a ausência do composto na superfície do ouro, não foi possível inferir qualquer indício de funcionalização de disselenetos nestas, mesmo que por ventura tenham ocorrido em pequena extensão. Seguindo a mesma tendência nos demais casos, as NPs_{Ag} funcionalizadas apresentaram bom perfil espectral (em azul), em completa concordância com os dados dos compostos puros, variando-se as intensidades relativas das bandas, algo já esperado tratando-se da técnica de SERS (sigla em inglês para “Surface Enhanced Raman Scattering”), onde os sinais da molécula são intensificados em advento da proximidade da superfície de certos metais. Ainda sobre a funcionalização das NPs_{Ag}, quando comparamos o espectro Raman deste com o do composto puro, observa-se o desaparecimento da banda em 300 cm^{-1}

²¹ Bandyopadhyay, K.; Vijayamohan, K. Langmuir, **1999**, 15, 5314.

referente ao estiramento da ligação Se-Se, como já abordado anteriormente, sugerindo que esta ligação é de fato rompida no momento da funcionalização do composto na superfície do metal.

Figura 6. Espectro Raman do composto 2 puro e funcionalizado em NPs Au e NPs Ag.

Foram realizados estudos sobre a estimativa do grau de funcionalização do difenildisseleneto na superfície de NPs Ag de diâmetro médio de 40 nm (Figura 7).

Figura 7. Imagem MEV das NPsAg utilizadas nas funcionalizações com difenildisseleneto.

Para tanto, acumulou-se uma quantidade suficiente de nanopartículas funcionalizadas com o disseleneto para que se realizasse a análise elementar de selênio e prata via ICP (Inductively coupled plasma). Dessa maneira, sabendo-se o diâmetro médio das partículas de prata e a razão molar Ag/Se, pudemos, a partir de cálculos geométricos, chegar a um resultado razoável sobre o grau de funcionalização desse organosseleneto na superfície das nanopartículas em termos de número de moléculas por unidade quadrada de área. A tabela de resultados experimentais e cálculos utilizados estão apresentados abaixo.

Tabela 1 - Quantidades relativas dos elementos Ag e Se em um amostra de NPsAg funcionalizada com difenildisseleneto.

Elemento	Resultado 1 (%)	Resultado 2 (%)	Média (%)
Ag	98,91	98,87	98,89 (± 0,02)
Se	1,094	1,136	1,115 (± 0,021)

Considerando uma massa de 100 g de nanopartículas funcionalizadas, temos que 98,89 g são de Ag e 1,115 g de Se.

O diâmetro médio das esferas de prata é da ordem de 40 nm, temos portanto que a área de cada nano-esfera é de:

$$A = 4\pi r^2 = 4 \cdot \pi \cdot (20 \cdot 10^{-9})^2 = 5,027 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2;$$

e seu volume médio:

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{4}{3}\pi \cdot (20 \cdot 10^{-9})^3 = 3,351 \cdot 10^{-23} \text{ m}^3;$$

onde a massa individual de cada esfera, considerando a densidade da prata ($10490 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$), é de:

$$m = d \cdot V = 10490 \cdot 3,351 \cdot 10^{-23} = 3,515 \cdot 10^{-19} \text{ kg};$$

Portanto, em 98,89 g de prata, o número de unidades de esferas de prata será de

$$n = \frac{m_{total}}{m_{unitária}} = \frac{0,09889}{3,515 \cdot 10^{-19}} = 2,813 \cdot 10^{17} \text{ esferas}.$$

Considerando a área unitária de cada esfera ($5,027 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2$), temos uma área superficial total de

$$A_{total} = n \cdot A_{unitária} = 2,813 \cdot 10^{17} \cdot 5,027 \cdot 10^{-15} = 1414,28 \text{ m}^2.$$

Agora, considerando 1,115 g de Se, o número de átomos de Se é de:

$$N_{Se} = \frac{m}{M} = \frac{1,115}{78,96} \cdot 6,022 \cdot 10^{23} = 8,504 \cdot 10^{21} \text{ átomos de Se}.$$

Que se distribuem por uma área de $1414,28 \text{ m}^2 = 1,414 \cdot 10^{21} \text{ nm}^2$, onde o grau de funcionalização (número de moléculas por nanômetro quadrado) é de:

$$G = \frac{N_{Se}}{A} = \frac{8,504 \cdot 10^{21}}{1,414 \cdot 10^{21}} = 6,01 \sim 6 \text{ moléculas de seleneto por nm}^2.$$

O átomo de selênio tem raio de 120 pm, onde cada unidade ocupa uma área calculada de $0,045 \text{ nm}^2$. Desse modo em cada unidade nanométrica de área, caberiam pelo menos 20 unidades de átomos de Se. Tal estudo é apenas uma estimativa, entretanto o número de moléculas por unidade de área é bastante razoável e compatível com as dimensões reais.

1.4 Conclusão

Foram desenvolvidos procedimentos de preparação de disselenetos e otimizadas condições reacionais dos mesmos, sendo estes empregados na funcionalização de nanopartículas de prata. Esses materiais híbridos organo-inorgânicos foram caracterizados por espectroscopia Raman. A principal contribuição dos estudos apresentados neste capítulo foi o de dar subsídio para o plano de ação da segunda parte do projeto, o qual trata da síntese de monômeros, onde alguns deles deverão ser passíveis de funcionalização em nanopartículas de ouro e/ ou prata.

CAPÍTULO II

Síntese e Polimerização de Monômeros Fenilacetilênicos Derivados de Aminoácidos e Selenetos.

2.1 INTRODUÇÃO

2.1.1 Polímeros Helicoidais

O “desenho” de biosensores para o reconhecimento quiral de biomoléculas requer o planejamento de ligantes adequados que sejam capazes de interagir especificamente com um determinado tipo de substrato (analito).²² O arranjo helicoidal, assumido por algumas macromoléculas, é um dos fatores mais importantes que se pode encontrar em biopolímeros, tais como em proteínas e ácidos nucleicos.²³ O primeiro polímero sintético contendo esse arranjo foi reportado por Natta e colaboradores em 1955,²⁴ que observaram que o polipropileno isotático possuía estrutura helicoidal no estado cristalino. Apesar desse polímero conter uma mistura de orientações (helicidade direita e esquerda) esse estudo mostrou que arranjo helicoidal também é possível para moléculas sintéticas. Desde então, um grande progresso foi feito no desenvolvimento de polímeros sintéticos helicoidais.²⁵

Dentre os trabalhos desenvolvidos, podem ser citados os estudos feitos por Pino e colaboradores (1960), que prepararam uma série de polímeros vinílicos isotáticos por polimerização de α -olefinas contendo substituintes opticamente ativos e propuseram a existência de conformação helicoidal

²²a) Maeda, K.; Yashima, E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 265, 47; b) Yashima, E.; Maeda, K.; Nishimura, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 42; c) Maeda, K.; Mochizuki, H.; Watanabe, M.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7639; d) Löhr, H.-G.; Vögtle, F. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 65; e) Takagi, M.; Nakamura, H. *J. Coord. Chem.* **1986**, 15, 53; f) Vögtle, F.; Knops, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 958; g) Naemura, K.; Tobe, Y.; Kaneda, T. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 148, 199; h) Kubo, Y.; *Synlett*, **1999**, 161; i) Wiskur, S. L.; Ait-Haddou, H.; Lavigne, J. J.; Anslyn, E. V. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 963;

²³McCoy, J. J. *Math. Anal. Appl.* **2008**, 347, 255.

²⁴Natta, G.; Pino, P.; Corradini, P.; Danusso, F.; Mantica, E.; Mazzanti, G.; Moraglio, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1708

²⁵Yashima, E.; Maeda, K.; Furusho, Y. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1166.

preferencial de uma das conformações.²⁶ Anos depois, em 1974, Nolte e colaboradores fizeram a resolução com sucesso do poli(*t*-butil isocianato) (**22**), separando-os em enantiômeros de sentido horário e anti-horário através de cromatografia quiral²⁷ (Esquema 7).

Esquema 7

Em 1979, Okamoto e colaboradores prepararam o primeiro polímero vinílico helicoidal contendo apenas uma conformação helicoidal, utilizando monômero aquiral, metacrilato de trifenilmetila (**23**), e um iniciador aniônico quiral²⁸ (Esquema 8).

Esquema 8

Apesar da estabilidade desses polímeros em solução (polímeros helicoidais estáticos), em 1988 Green e colaboradores descobriram outro tipo de polímero helicoidal, conhecido como polímero helicoidal dinâmico.²⁹ Seus estudos revelaram experimentalmente e por cálculos teóricos que poliisocianatos

²⁶Pino, P.; Lorenzi, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4745.

²⁷Nolte, R. J.; Van Beijnen, A. J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *82*, 5932.

²⁸Okamoto, Y.; Suzuki, K.; Ohta, K.; Hatada, K.; Yuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *96*, 4763.

²⁹Green, M. M.; Andreola, C.; Munoz, B.; Reidy, M. P.; Zero, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4063.

rígidos em forma de haste, como poli(*n*-hexil isocianato) (**24**) e poli(2-butilexil isocianato) (**25**), desprovidos de centros estereogênicos, são compostos por uma mistura equivalente de hélices com orientação horária e anti-horária, separados por inversões de hélices que ocorrem ao longo da cadeia polimérica (Figura 8).

Figura 8. Poli-isocianato helicoidal sem sentido preferencial de hélice.

Devido à barreira de inversão da hélice desses polímeros ser suficientemente baixa, uma pequena indução de quiralidade pode gerar uma mudança da conformação da cadeia principal em grande escala. Green e colaboradores demonstraram que a copolimerização de um isocianato aquiral com uma pequena porção do mesmo composto quiral e a copolimerização de uma mistura de enantiômeros de isocianatos (*R*)- e (*S*)- com um pequeno excesso enantiomérico (e.e.) pode produzir um poliisocianato opticamente ativo com uma das conformações helicoidais em excesso. Esses fatores expressivos de amplificação quiral de poliisocianatos foram nomeado por Green como “efeito sargentos e soldados”³⁰ e “regra do majoritário”,³¹ respectivamente (Figura 9), e

³⁰Green, M. M.; Reidy, M. P.; Johnson, R. J.; Darling, G.; Oleary, D. J.; Willson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452.

³¹Green, M. M.; Garetz, B. A.; Munoz, B.; Chang, H. P.; Hoke, S.; Cooks, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4181.

tem sido utilizado para outros sistemas helicoidais poliméricos e supramoleculares.³²

Figura 9 – a) efeito indutor do sentido helicoidal pela presença de pequena quantidade de monômero contendo centro assimétrico. b) efeito indutor do sentido helicoidal em virtude de um pequeno excesso enantiomérico de um dos monômeros.

Com base nesses trabalhos, os polímeros helicoidais existentes que exibem atividade óptica foram classificados em duas categorias: polímeros helicoidais estáticos e polímeros helicoidais dinâmicos, diferindo um do outro pela barreira energética de inversão de hélice.⁴

A helicidade de alguns polímeros poliacetilênicos, como poli(4-carboxifenilacetileno) (**26**), pode ser induzida pela presença de substâncias opticamente ativas, porém, como essa interação ocorre de forma dinâmica na natureza, a quiralidade desses polímeros é logo perdida quando essa interação é interrompida. Yashima e colaboradores demonstraram que se for utilizada uma amina quiral (**27**) para induzir helicidade, ocorre manutenção da mesma ao substituir essa amina por aminas aquirais como as **28** e **29**. Esses resultados

³²Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8948.

sugerem que esses polímeros são capazes de “memorizar” a conformação adquirida pela interação com a amina opticamente ativa³³ (Esquema 9).

Esquema 9

Devido à essas propriedades, diversos estudos têm sido feitos para desenvolver polímeros que se assemelhem a compostos naturais, como as proteínas e o DNA. Esses compostos, genericamente chamados de biopolímeros, são dotados de conformações helicoidais dinâmicas e assim, são capazes de modificar sua quiralidade e conformação (estruturas secundária e terciária) em função de estímulos externos, tais como a presença de cátions metálicos, características do solvente, temperatura e sua interação com compostos orgânicos quirais (biomoléculas, fármacos, biomarcadores, etc.). Contudo, a característica fundamental desses polímeros vêm da grande mudança conformacional que a sua estrutura sofre em presença de uma pequeníssima concentração de um substrato quiral, dificilmente detectável por técnicas espectroscópicas mais comuns, ocasionado pelo efeito cooperativo das

³³Maeda, K.; Morino, K.; Okamoto, Y.; Sato, T.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4329. b) Yashima, E.; Maeda, K.; Okamoto, Y. *Nature* **1999**, *399*, 449.

unidades monoméricas presentes, o que implica num mecanismo de amplificação quiral bastante efetivo, o que acaba despertando grande interesse no seu uso para o reconhecimento de biomoléculas.^{1,12,34}

2.1.2 Resposta-estímulo e planejamento estrutural de poli(fenilacetilenos) helicoidais

A síntese de estruturas helicoidais capazes de realizar a função de sensor, requer um planejamento estrutural que começa no desenho do monômero, que constará de forma repetida na estrutura do polímero. Para tanto, é desejável que o monômero contenha um substituinte na posição *p*-etnilbenzeno com as seguintes características: i) devem conter funções orgânicas capazes de estabelecer interações diferenciadas com diferentes substratos; ii) possuir liberdade rotacional de ligações para que este fragmento possa adotar diferentes conformações; iii) serem moderadamente volumosos, para que diante de uma mudança conformacional, induza a inversão de hélice do polímero todo.

Para que o substituinte (hospedeiro) da posição *p*-etnilbenzeno satisfaça o primeiro quesito descrito acima, é desejável a presença de funções oxigenadas e nitrogenadas, tais como amidas, ésteres, aminas, álcoois, carbamatos, carbonatos, etc. Quando combinadas pelo menos duas dessas funções em um mesmo hospedeiro, existe a possibilidade de interação de modo diferenciado frente a diferentes substâncias (hóspedes) ou estímulos (solvente,

³⁴a) Kakuchi, R.; Tago, Y.; Sakai, R.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4430; b) Maeda, K.; Mochizuki, H.; Watanabe, M.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7639.

temperatura), onde para cada uma delas o hospedeiro adquire uma conformação distinta, capaz de induzir um arranjo helicoidal diferencial da cadeia polimérica, sendo estabelecida a função de sensor molecular. Riguera e colaboradores demonstraram a mudança conformacional de um poli(fenilacetileno) dotado de funções oxigenadas e nitrogenadas quando na presença de íons de bário (Ba^{2+}) e prata (Ag^+). A partir de dados espectroscópicos e microscopia de força atômica foi confirmada a inversão de hélice causada pela complexação diferencial entre os substituintes do polímero (**30**) e os metais, bem como a configuração absoluta das hélices (Esquema 10). As conformações *sin* periplanar (sp) e *anti* periplanar (ap) que estão em equilíbrio populacional, não apresentam sentido helicoidal preferencial. Quando adicionados os íons, os complexos formados assumem diferentes conformações, induzindo arranjos helicoidal distintos.³⁵

Esquema 10

³⁵Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11692.

Trabalhos recentes tratam sobre a dependência do sentido helicoidal de poli(fenilacetilenos) com relação à polaridade de solventes.^{14,36} Tal fenômeno é explicado com base em momento dipolar e ligações de hidrogênio, onde solventes apolares induzem a conformação do *p*-substituinte de menor momento dipolar ao passo que solventes polares o inverso, de modo que essas diferentes conformações mantenham a estrutura helicoidal polimérica voltada à direita ou esquerda em cada um dos casos. Concomitantemente ao efeito de momento dipolar, as ligações de hidrogênio intramoleculares são enfraquecidas na presença de solventes polares, ao passo que são fortalecidas quando em solventes apolares (sendo estas evidências comprovadas por espectroscopia de IV), onde mais uma vez, uma conformação distinta será favorecida em cada um dos casos, gerando-se padrões inversos de sinais de efeito Cotton nos espectros de dicroísmo circular.

Uma grande variedade de aplicações de poli(fenilacetilenos) funcionalizados envolvendo desde a detecção de configuração absoluta e detecção e amplificação de pequenos excessos enantioméricos de aminoácidos,³⁷ sensores combinados para detecção de ânions na forma de “impressão digital”³⁸ a sensores de valência de cátions,¹⁴ dentre outras, têm sido objeto de estudo por grupos de pesquisadores de áreas complementares. Devido à infinidade de possibilidades em sistemas do tipo hospedeiro/hóspede, vislumbra-se alcançar sensores poliméricos de maior complexidade e aplicabilidade em um futuro próximo.

³⁶Okoshi, K.; Sakurai, S.; Ohsawa, S.; Kumaki, J.; Yashima, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8173.

³⁷Nonokawa, R.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1278.

³⁸Kakuchi, R.; Tago, Y.; Sakai, R.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 4430.

2.2 OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS

A alteração conformacional da estrutura de polifenilacetilenos frente a estímulos externos combinada com a possibilidade de ancoragem dessas macromoléculas na superfície de NPs metálicas nos fez idealizar dispositivos nanoestruturados capazes de atuar como sensores. O objetivo desse trabalho é o de introduzir em nosso grupo as fundamentações necessárias para que se alcance materiais dentro desse conceito, passando por investigações sobre a funcionalização de NPs de Au e Ag com selenetos (como apresentado no capítulo anterior), até a síntese e polimerização de monômeros fenilacetilênicos.

2.2.1 Síntese e Polimerização de Monômeros Fenilacetilênicos Derivados de Aminoácidos

Com base nos conceitos abordados, o objetivo desta etapa do projeto consiste da síntese e polimerização de monômeros fenilacetilênicos de estruturas planejadas contendo substituintes derivados de aminoácidos. Os polímeros idealizados nesta etapa devem: (1) apresentar estrutura helicoidal; (2) predominância de um sentido de hélice (à direita ou esquerda) e (3) capacidade de interagir com substratos objeto de estudo (compostos orgânicos quirais, biomoléculas, fármacos, biomarcadores, ânions, cátions e solvente) através de sítios capazes de gerar interações não covalentes (ligações de hidrogênio, etc).

Sabendo-se das necessidades estruturais do polímero desejado, podemos sistematizar o planejamento sintético dos monômeros. Para que sejam alcançadas as premissas postuladas é necessário que os monômeros

tenham três características químicas em suas estruturas: uma porção fenilacetilênica (responsável pela polimerização e helicidade); substituinte dotado de quiralidade na posição 4 (indutor de sentido helicoidal) e, junto ao substituinte quiral, grupamentos tais como amidas, ésteres e carbamatos, capazes de interagir com possíveis analitos de maneira não covalente, como especificado na Figura 10.

Figura 10. Estrutura geral de monômeros.

As propostas estruturais conjecturadas nos parágrafos anteriores nos faz propor uma análise retrosintética para monômeros derivados do ácido 4-etinilbenzóico (**31**) e outra para derivados da 4-etinilanilia (**36**), aos quais serão homologados aminoácidos dando origem aos compostos finais. Trataremos primeiramente do planejamento desses dois blocos construtores primordiais.

Com relação ao ácido, seguiremos procedimento descrito em literatura,³⁹ o qual baseia-se na esterificação do ácido 4-iodobenzóico (**34**), seguido de um acoplamento de Sonogashira entre **33** e trimetilsilil acetileno, gerando-se o composto **32** que, por fim, sofrerá dupla desproteção (grupo silano e éster) em uma única etapa, dando origem ao ácido 4-etinilbenzóico (**31**) (Esquema 11).

³⁹Louza, I.; Seco, J. M.; Quiñó, E.; Riguera, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1430.

Esquema 11

Uma segunda proposta sintética elaborada em nosso grupo visando esse mesmo bloco tem a primeira etapa idêntica à da proposta anterior, entretanto, durante o acoplamento de Sonogashira, pode-se utilizar o 2-metilbut-3-in-2-ol na preparação do composto **35**, seguido da dupla hidrólise alcalina, gerando-se o mesmo composto (Esquema 12).

Esquema 12

A síntese da 4-etinilanilina (**36**) pode ser realizada a partir da 4-iodoanilina (**38**), seguida do acoplamento com trimetilsilil acetileno na preparação de **37** e posterior desproteção da porção acetilênica (Esquema 13).

Esquema 13

A partir dos blocos construtores, pode-se proceder a homologação com aminoácidos protegidos através da formação de amidas, como apresentado no Esquema 14.

R= Cadeia lateral de aminoácidos

Esquema 14

Após a etapa de preparação dos monômeros, foram conduzidos estudos de polimerização dos mesmos bem como a caracterização dos materiais poliméricos.

2.2.2 Síntese e Polimerização de Monômeros Fenilacetilênicos Derivados de Selenetos

A segunda classe de monômeros a serem preparados devem conter em suas estruturas funções orgânicas do tipo seleneto ou disseleneto capazes de realizarem a funcionalização de NPsAu e NPsAg assim que polimerizados. Nossa estratégia não é a de preparar polímeros contendo apenas seleno-monômeros, mas sim copolímeros (Figura11) entre monômeros derivados de aminoácidos (majoritário) e seleno-monômeros (minoritário), pois acredita-se que o excesso de sítios ancorados em nanopartículas prejudique a mudança do sentido helicoidal frente a estímulos, por tornar sua mobilidade restrita.

Figura 11. Estrutura geral de co-polímeros.

A proposta de copolimerizações exclui disselenetos, pois como cada molécula de disseleneto possui duas extremidades idênticas favorecer-se-ia a formação de duplas fitas e pontes entre cadeias poliméricas, gerando indesejáveis estruturas com alto grau de reticulação. Entretanto, os disselenetos podem ser utilizados na funcionalização de nanopartículas de prata, como já estabelecido no Capítulo I desse trabalho e, a partir desses materiais proceder-se-ia a polimerização em conjunto com monômeros derivados de aminoácidos, os quais seriam homologados às moléculas funcionalizadas na superfície do metal fazendo a cadeia polimérica ser construída a partir destas, ou mesmo a inserção de uma cadeia polimérica já formada à superfície das nanopartículas (Esquema 15).

Esquema 15

A partir das necessidades estruturais desejadas, propusemos análises retrosintéticas para mono e disseleno-monômeros. Partindo do composto **7**, pode-se convertê-lo em seu análogo NBoc-protégido (**5**) onde, na sequência será transformado no mesilato **3** que posteriormente pode ser deslocado via $\text{S}_{\text{N}}2$ por um alquilselenolato de lítio. A amina deverá ser desprotegida e acoplada ao ácido 4-etinilbenzóico (**31**), gerando estruturas do tipo seleno-monômeros, como detalhado no Esquema 16.

Esquema 16

Com relação a exemplares monoméricos contendo a função disseleneto, propusemos primeiramente a síntese de um disseleneto contendo hidroxilas nas extremidades, pela substituição nucleofílica de um mesilato pelo dicalcogenolato, e subsequente homolagação deste com o ácido 4- etinilbenzóico (**31**) via formação de éster (Esquema 17).

Esquema 17

2.3 Resultados e Discussão

2.3.1 Síntese de Monômeros Fenilacetilênicos Derivados de Aminoácidos

O ácido 4-etinilbenzóico foi obtido em bons rendimentos a partir das duas estratégias apresentadas em 2.2.1. Na primeira delas (Esquema 18), partiu-se do ácido 4-iodobenzóico (**34**), cuja carboxila foi previamente protegida para que se executasse o acoplamento de Sonogashira. Para tanto, o ácido 4-iodobenzóico foi tratado com cloreto de tionila em metanol anidro a 0 °C e posteriormente aqueceu-se o conjunto ao refluxo. O éster resultante (**33**) foi submetido à etapa de acoplamento e, que foi monitorada por CCD, e observou-se que após 18 h todo o material de partida havia sido consumido, gerando o composto **32**. Este foi purificado por filtragem em plugue de sílica flash. A última etapa consistiu da dupla desproteção do composto **32** em meio alcalino gerando o ácido 4-etinilbenzóico (**31**) em rendimento global de 72 % (Esquema 18).³⁸

Esquema 18

Em uma segunda proposta sintética desenvolvida em nosso grupo, utilizou-se o ácido 4-aminobenzóico (**39**) como material de partida e o 2-metil-but-3-in-2-ol como fonte de alquino. Na primeira etapa realizou-se a substituição nucleofílica aromática via sal de diazônio na preparação do ácido 4-iodobenzóico (**34**), seguida de etapa idêntica à apresentada na primeira síntese. Durante a etapa de acoplamento empregou-se o 2-metil-but-3-in-2-ol na preparação de **35** que, em etapa posterior, pode ser duplamente desprotegido gerando-se o produto final **31** com eliminação de propanona (Esquema 19).

Esquema 19

O produto **31** foi caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C. Apresentaremos a atribuição de sinais dos mesmos. O espectro de ¹H (Figura 12) foi obtido em metanol deuterado. Observa-se 3,75 ppm um singlete devido ao hidrogênio do grupo alquilil. Entre 7,5 e 8,2 ppm observam-se os sinais dos dois tipos de hidrogênio do anel aromático bastante resolvidos devido aos diferentes substituintes em posição *para*. Como o solvente utilizado foi o metanol deuterado, ocorre a troca entre o hidrogênio ácido do analito e o deutério da

hidroxila não sendo possível observar o sinal do hidrogênio do ácido carboxílico.

O singlete alargado em 4,95 ppm é referente a água presente no solvente.

Figura 12. Espectro de ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **31**.

O espectro de ^{13}C apresenta sinais referentes aos carbonos sp da porção acetilênica em 82 e 84 ppm, os carbonos do anel aromático estão na região de 128 a 133 ppm e por fim, com baixa intensidade o carbono carboxílico em 169 ppm (Figura 13).

Figura 13. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) do composto **31**.

Após a obtenção e purificação de **31**, procedeu-se a etapa de homologação deste com amino-ésteres provenientes da esterificação de aminoácidos. Foram preparados ésteres metílicos de *L*-fenilalanina e *L*-fenilglicina a partir dos respectivos aminoácidos com cloreto de tionila em metanol anidro, onde o cloreto de ácido foi gerado *in situ*. Em seguida foi diretamente submetido à reação com o metanol via substituição nucleofílica na carbonila. Os aminoésteres resultantes foram submetidos à reação de acoplamento com o ácido 4-etinilbenzóico (**31**), utilizando-se os reagentes de acoplamento hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) e hidroxibenzotriazol (HOBt)²⁰, obtendo-se as estruturas finais de monômeros derivados de aminoácidos (Esquema 20).

Esquema 20

As estruturas acima foram confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C . Apresentaremos a determinação estrutural do composto **41** com base nos espectros de RMN. Na Figura 14, o singlete em 3,2 ppm é referente ao hidrogênio alquínic, em 3,77 ppm observa-se o singlete resultante da metila do éster e em 5,76 ppm o duplete do hidrogênio do centro assimétrico em acoplamento com o nitrogênio da amida. Por fim, em 7,2 ppm há um duplete correspondente ao acoplamento do hidrogênio da amida com o hidrogênio do centro assimétrico. O multiplete em 7,4 é referente aos hidrogênios do anel aromático do resíduo de aminoácido e em 7,55 e 7,78 ppm são sinais referentes aos hidrogênios da porção fenilacetilênica.

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **41**.

Com relação ao espectro de ^{13}C (Figura 15), os dois sinais em 53 e 57 ppm são referentes aos carbonos carbinólico e α -carbonílico. Em 79 e 82 ppm, observam-se dois sinais referentes aos carbonos do grupo alquino. Os 8 sinais entre 125 e 136 ppm pertencem aos carbonos dos dois anéis aromáticos da molécula. Por fim, em 165 e 171 ppm observam-se os sinais dos carbonos carbonílicos do éster e amida, respectivamente.

Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **41**.

A outra abordagem adotada na síntese de monômeros derivados de aminoácidos utiliza como material de partida a 4-etinilanilina (**45**). O que motivou a variação estrutural no plano sintético dos monômeros foi a possibilidade de, a partir dos respectivos polímeros, realizar interações diferenciadas com hospedeiros e investigação de novas respostas frente a estímulos, aliada à escassez de trabalhos na literatura tratando de derivados desse bloco construtor. Para prepará-lo, utilizou-se como material de partida a 4-iodoanilina (**43**) que foi, de modo análogo à síntese do ácido 4-etinilbenzóico (**31**), acoplada com o trimetilsilil acetileno, com uma pequena modificação no procedimento

experimental.⁴⁰ A segunda e última etapa consistiu da desproteção do alquino com carbonato de potássio em metanol/ THF (Esquema 21).

Esquema 21

Para a última etapa na construção de monômeros derivados de **45**, foram preparados os seguintes aminoácidos N-protetidos: Cbz-*L*-fenilalanina (**12**), Cbz-*L*-leucina (**13**) e Cbz-*L*-prolina (**15**), os quais foram homologados com a anilina **45** via formação de amida, utilizando-se MsCl/Melm como agentes de acoplamento (Esquema 22).²⁰ Os compostos foram purificados por recristalização em acetato de etila/ hexano e obtidos em bons rendimentos.

Esquema 22

As estruturas dos monômeros foram confirmadas por RMN de ^1H e de ^{13}C . A título de demonstração, apresentaremos as atribuições dos sinais dos espectros de ^1H do composto **46**. Em 0,95 ppm, devido ao acoplamento dos hidrogênios das metilas com o metino adjacente, observa-se um duplo duplete ao invés de um único duplete, pois o resíduo do aminoácido apresenta restrições

⁴⁰ Luo, J.; Liu M.; Zhao, Q.; Zhao, j.; Zhang, .; Tan, L.; Tang, H.; Xie, Q.; Li, H.; Yao, S. *Eletrochimica Acta* **2010**, 56, 454.

de mobilidade. Na região entre 1,5 e 1,8 ppm, observa-se um multipeto referente aos hidrogênios metilênicos e metínicos da porção alquílica da molécula. Em 3,0 ppm observa-se o singlete referente ao hidrogênio da porção alquílica e em 4,3 ppm o sinal do hidrogênio α -carbonílico à amida. Em 5,12 ppm encontra-se o sinal dos hidrogênios benzílicos e em 5,25 ppm o hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo carbamato. Por fim o conjunto de sinais em 7,36 ppm são relativos aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos presentes na molécula e o sinal alargado em 8,40 ppm pertence ao nitrogênio da amida.

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **46**.

No espectro de RMN de ^{13}C pode-se observar os sinais dos carbonos da cadeia alquílica do aminoácido entre 22 e 41 ppm. Em 54,6 ppm observa-se o sinal referente ao carbono α -carbonílico da cadeia alquílica e em 60,6 ppm o sinal do carbono benzílico/carbinólico do grupo protetor. Em 67,5 e 83,6 ppm

observam-se os sinais dos carbonos sp da porção acetilênica. Entre 117 e 139 ppm estão os sinais dos carbonos dos anéis aromáticos e por fim, em 157,1 e 171,3 ppm os sinais da amida e do carbamato, respectivamente.

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **46**.

O último exemplar de monômero derivado de aminoácidos foi preparado a partir de um dipeptídeo. A estrutura final foi obtida após desproteção da N-Cbz amina em micro-ondas seguida da homologação com o ácido 4-etinilbenzóico, como apresentado no Esquema 23.

Esquema 23

Dentre os monômeros sintetizados, alguns foram selecionados para seguir etapas de polimerização e copolimerização. As estruturas foram confirmadas por RMN de ^1H e de ^{13}C . Apresentaremos a atribuição de sinais dos espectros do composto **52** (Figura 18). Observa-se em 0,9 ppm o duplete referente aos hidrogênios das metilas da porção alquílica da cadeia lateral da leucina. Em 1,25 ppm temos um tripleto devido ao acoplamento dos hidrogênios da metila do éster com os hidrogênios metilênicos carbinólicos. Em 1,70 ppm ocorre um multipletto referente aos hidrogênios da porção alquílica da leucina e em 3,1 ppm temos dois tripletos coalescidos, referentes aos hidrogênios α -carbonílicos de ambos resíduos de aminoácidos. Em 3,2 ppm ocorre o singlete devido ao hidrogênio do grupo alquino e em 4,2 ppm o quarteto referente aos hidrogênios metileno-carbinólicos da porção éster em acoplamento com os hidrogênios da metila adjacente. Entre 4,5 e 4,9 ppm, temos dois multipletos referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios das amidas. Em 6,6 ppm ocorre um duplo duplete referente aos hidrogênios benzílicos em acoplamento

com o hidrogênio do centro estereogênico do fragmento de fenilalanina da molécula. Em 7,2 ppm observa-se os sinais dos hidrogênios do anel aromático do grupo protetor Cbz e por fim, entre 7,5 e 7,75 ocorrem os sinais referentes ao anel aromático da porção fenilacetilênica.

Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **52**.

Com relação ao espectro de ^{13}C , pode-se observar alguns sinais importantes que confirmam a estrutura de **52** (Figura 19). Entre 14 e 61 ppm temos os sinais de todos os carbonos alquílicos, α -carbonílicos e benzílicos. Em 79,8 e 82,9 temos os sinais referentes aos carbonos do alquino. Entre 125 e 136 ppm ocorrem os 8 sinais dos carbonos dos dois anéis aromáticos da molécula e por fim, em 166,5 ppm o sinal do carbono carboxílico do éster e em 171,4 e

172,2 ppm os sinais dos carbonos carboxílicos das duas amidas presentes na molécula.

Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **52**.

Abordaremos posteriormente sobre a polimerização de alguns desses monômeros apresentados nessa seção, bem como a caracterização dos polímeros resultantes.

2.3.2 Síntese de Seleno-Monômeros Fenilacetilênicos

Foi sintetizada uma série de seleno-monômeros fenilacetilênicos variando-se a cadeia alquílica ligada ao átomo de selênio. Para tanto, foram gerados alquilselenolatos de lítio, mais especificamente butilselenolato de lítio, *t*-butiliselenolato de lítio e metilselenolato de lítio pela adição dos respectivos

reagentes de organolítio à uma suspensão de selênio elementar em THF. As formações dos organosselenolatos de lítio foram acompanhadas pela viragem do meio reacional do vermelho intenso ao amarelo pálido. Foram então, a estes, adicionado o N-Boc-mesilato **55**, cujo produtos foram desprotegidos e acoplados ao ácido 4-etinilbenzóico via formação de amida para gerar os monômeros seleno-funcionalizados (Esquema 24).

Esquema 24

As estruturas dos seleno-monômeros foram confirmadas por RMN de ^1H , de ^{13}C e de ^{77}Se . Apresentaremos a atribuição de sinais dos espectros apenas do derivado metílico (**64**). Observa-se em 2,03 ppm (Figura 20) o singlete referente aos hidrogênios da metila. Em 2,77 ppm há um tripleto devido aos hidrogênios da posição α ao selênio e em 3,69 ppm um quarteto resultante dos hidrogênios vizinhos ao nitrogênio da amida. Em 3,21 ppm observa-se o sinal do hidrogênio do grupo alquino. Em 6,8 ppm observa-se o sinal do hidrogênio da amida e, em 7,55 e 7,74 ppm os hidrogênio do anel aromático.

Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **64**.

No espectro de carbono (Figura 21), observa-se em 4,1 ppm o sinal do carbono metílico ligado ao selênio. Em 25,1 o sinal do carbono metilênico também ligado ao átomo de selênio e em 39,1 ppm o sinal do carbono em posição α ao nitrogênio da amida. Entre 79,7 e 82,9 ppm observa-se os sinais referentes aos carbonos alquínicos e entre 124 e 135 os sinais dos carbonos do anel aromático. Por fim, em 166,8 ppm encontra-se o sinal do carbono carboxílico da amida.

Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **64**.

No espectro de ^{77}Se (Figura 22), observa-se apenas um único sinal em 46 ppm, confirmando a existência de apenas uma espécie de selênio. O sinal em 463 ppm trata-se da molécula utilizada como referência interna, o difenildisseleneto.

Figura 22. Espectro de RMN de ^{77}Se (76,3 MHz, CDCl_3) do composto **64**.

Tratando-se da classe de disseleno-monômeros, esta classe de compostos apresenta propriedades interessantes no sentido de se produzir nanopartículas metálicas (em especial prata, como demonstrado no Capítulo I) organofuncionalizadas para que, a partir dessas, sejam inseridas cadeias poliméricas em sua superfície via ligação covalente. Nesse sentido, foi sintetizado um exemplar de disseleno-monômero a partir do acoplamento entre o ácido 4-etinilbenzóico (**31**) e o composto **67** utilizando-se MsCl/Melm para a formação do éster (Esquema 25).

Esquema 25

O estrutura do composto **68** foi confirmada por RMN de ^1H , de ^{13}C e de ^{77}Se . Apresentaremos a atribuição de sinais dos espectros. Observa-se no espectro de ^1H (Figura 23) em 1,3 ppm um multipeto referente aos hidrogênio ligados aos doze carbonos metilênicos das cadeias alquílicas da molécula. Em 1,75 temos um multipeto devido aos quintetos coalescidos referentes aos hidrogênios dos metilenos em posição β -disseleneto e α -carbinólico. Em 2,9 observa-se o triplete referente aos hidrogênios ligados aos carbonos α -disseleneto e em 3,2 ppm o singeto dos hidrogênios dos alquinos terminais. Em 4,3 ppm observa-se o sinal dos hidrogênios ligados aos carbonos carbinólicos e, por fim, em 7,5 e 8,0 ppm o sinal dos hidrogênios do anéis aromáticos das porções fenilacetilênicas.

Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **68**.

A análise do espectro de carbono do composto **68** (Figura 24) revela os sinais dos carbonos metilênicos das porções alquílicas da molécula entre 25 e 31 ppm. Em 65,5 ppm observa-se o sinal dos carbonos carbinólicos. Em 80,2 e 83,0 ppm ocorrem os sinais dos carbonos dos grupos alquinos e entre 126 e 133 ppm temos os quatro sinais dos anéis aromáticos. Por fim, em 166,2 ppm observa-se o sinal dos carbonos carboxílicos dos ésteres.

Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz, CDCl_3) do composto **68**.

O espectro de RMN de ^{77}Se nos revela apenas um sinal, confirmando a presença de apenas um tipo de átomo de selênio na molécula (Figura 25). Em 463 ppm observa-se o sinal do padrão interno (difenildisseleneto) e em 307,3 ppm o sinal do disseleneto.

Figura 25. Espectro de RMN de ^{77}Se (38,3 MHz, CDCl_3) do composto **68**.

A partir dos compostos apresentados, procedeu-se a co-polimerização entre os monosseleno-monômeros e alguns exemplares de monômeros derivados de aminoácidos.

2.3.3 Polimerização e Co-polimerização de Monômeros Fenilacetilênicos

As reações de polimerização foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio em tubo ermeticamente fechado a 30 °C, utilizando-se THF como solvente e $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ (nbd= 2,5-norbornadieno) como catalisador. Após 18 h, interrompeu-se as reações pela adição de metanol ao meio reacional, o que provocou a precipitação do polímero. Então, a suspensão foi centrifugada, o sólido foi resuspenso em metanol e centrifugado novamente. Esse processo foi repetido por mais uma vez. O catalisador utilizado promove a polimerização com

configuração predominantemente cis-transoidal da cadeia poliênica, como apresentado no Esquema 26.

Esquema 26

É desejável que a configuração da dupla ligação da cadeia poliênica esteja na forma cis-transoide, pois dessa maneira o polímero adota preferencialmente o arranjo helicoidal. Considerando as demais possibilidades de geometria de cadeia (Figura 28) e possibilidades de rotação das ligações simples, pode-se concluir que as únicas possibilidades em se estabelecer estruturas helicoidais são a partir de modelos cis-transoidais e trans-cisoidais, pois o modelo cis-cisoidal acaba por enrolar-se, gerando restrições estéricas à medida que a cadeia aumenta e o modelo trans-transoidal não permitiria a aproximação dos substituintes da cadeia de modo que estes pudessem estabelecer interações intramoleculares.

Figura 28

Estudos recentes utilizando cálculos de DFT, ONION e ONION-MD revelaram o mecanismo de polimerização de fenilacetilenos catalisada por Rh, bem como os fatores controladores da regioseletividade e estereoquímica em sistemas utilizando o $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$.⁴¹ A polimerização catalisada por Rh procede pelo mecanismo de inserção de Rh^{I} , como apresentado no Esquema 27.

Esquema 27

Como o principal objetivo do projeto trata da elaboração de estratégias sintéticas na preparação de monômeros, apenas alguns desses foram submetidos às etapas de polimerização e/ ou co-polimerização.

Foram escolhidos dois exemplares de monômeros derivados da 4-etinilanilina (compostos **46** e **48**) devido à escassez de trabalhos tratando dessa classe de polímeros na literatura. A partir desses, foram realizadas reações de polimerização e co-polimerização desses em mistura com os seleno-monômeros **62**, **63** e **64** na razão de 95:5 entre derivados de aminoácidos e seleno-monômeros, respectivamente, gerando um total de 8 materiais poliméricos (Esquema 28).

⁴¹Ke, Z.; Abe, S.; Ueno, T.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7926.

Esquema 28

Foram obtidos espectros de dicroísmo circular de todos os polímeros e co-polímeros sintetizados, onde todos apresentaram espectros com mesmas fases de efeito Cotton, variando-se as intensidades relativas dependendo da composição do polímero ou co-polímero. As soluções utilizadas durante a obtenção dos espectros foram preparadas na concentração de 0,02 mg.ml⁻¹ em DMSO. Na Figura 29 estão compilados os espectros de dicroísmo circular do polímero derivado de *L*-leucina (**69**) e co-polímeros (**71**, **73** e **75**). Todos apresentaram espectros de mesmos sinais de efeito Cotton, com diferenças significativas nas intensidades de sinais, sendo o homopolímero o mais intenso,

seguido dos co-polímeros de Se-butil e Se-*t*-butil de intensidades similares e o co-polímero de Se-metil apresentando a menor intensidade de sinais de dicroísmo. Tal variação em intensidade depende basicamente de dois fatores: concentração e predominância de sentido helicoidal. Uma vez que todas as soluções poliméricas foram preparadas nas mesmas concentrações, podemos atribuir as menores intensidades de sinais em soluções de co-polímeros a uma diminuição da predominância de sentido helicoidal, apesar de ainda assim apresentarem sinais intensos.

Figura 29. Espectros de dicroísmo circular em DMSO dos polímeros **69**, **71**, **73** e **75**.

Na Figura 30 encontram-se compilados os espectros de dicroísmo circular do derivado de L-prolina e de seus co-polímeros.

Figura 30. Espectros de dicroísmo circular em DMSO dos polímeros **69**, **71**, **73** e **75**.

Nesse caso, os resultados não refletem o observado no polímero e co-polímeros derivados de *L*-leucina e, contrariamente, observa-se um aumento significativo de intensidade dos sinais dos co-polímeros de Se-butil e Se-*t*-butil, indicando que a presença dessas co-unidades na estrutura favorecem ainda mais a conformação helicoidal já presente no polímero puro. A presença da sub-unidade de Se-metil não promove alteração significativa na intensidade dos sinais.

2.4 Conclusões

As estratégias sintéticas visando a preparação de estruturas planejadas de monômeros utilizadas e/ ou desenvolvidas no decorrer do trabalho tiveram bons resultados em termos de rendimentos e versatilidade quando se propunha a variação de funções químicas na estrutura dos monômeros finais, sendo possível concluir a síntese de monômeros derivados de aminoácidos e selenetos. A partir de alguns desses monômeros foi possível preparar exemplares de polímeros e co-polímeros os quais tiveram suas estruturas helicoidais de sentido preferencial confirmadas via dicroísmo circular.

Devido à afinidade entre compostos orgânicos contendo átomos de selênio e nanopartículas de metais nobres, em especial prata, estabeleceu-se através dos estudos desenvolvidos neste trabalho, um legado para que as etapas de funcionalização de nanopartículas com polímeros helicoidais e aplicação desses como sensores sejam realizadas pelo nosso grupo de pesquisa. Alguns dos estudos apresentados durante esta dissertação já foram ou estão sendo publicados na forma de artigos acadêmicos em periódicos e anais de congressos.

CAPÍTULO III

Parte Experimental.

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes e solventes usados foram previamente purificados e secos de acordo com a literatura.⁴² O THF usado foi destilado sob sódio, benzofenona e nitrogênio, imediatamente antes do uso. O diclorometano utilizado foi destilado de hidreto de cálcio e armazenado em recipiente contendo peneira molecular. O nitrogênio gasoso usado nas atmosferas de reações foi deoxigenado e seco. Selênio elementar de 200 mesh foi obtido da marca Acros Organics, cloroformiato de benzila, dicarbonato de di-*terc*-butila, trietilborohidreto de lítio foram obtidos da Aldrich Chemical Co. O *n*-Butil-lítio, metil-lítio e *terc*-butil-lítio utilizados foram obtidos da Merck KGaA, Fluka ou Acros Organics. Os aminoácidos utilizados foram obtidos da Aldrich Chemical Co. e Vetec. O cloreto de mesila procedeu da Aldrich Chemical Co. e o cloreto de tionila procedeu da marca Vetec.

Nas cromatografias em coluna foi utilizada sílica gel *flash* Acros Organics (230 – 400 mesh). As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram efetuadas empregando-se as cromatoplasas comerciais da Merck (E. Merck, tipo 5544, 0,2 mm) as quais foram reveladas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) ou ainda iodo, solução de vanilina em uma mistura de ácido sulfúrico-etanol (6% vanilina *m/v*, 4% ácido sulfúrico e 10% água, *v/v* em etanol), solução de *p*-anisaldeído em ácido sulfúrico-etanol (8% *p*-anisaldeído *m/v*, 4% ácido sulfúrico, 1% ácido acético, *v/v* em etanol) ou solução aquosa de permanganato de potássio em meio básico (1% KMnO_4 , 2% NaOH, *m/v* em água). As análises por cromatografia a gás (CG) foram efetuadas no cromatógrafo SHIMADZU GC-

⁴² Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**; Pergamon Press: London

2014, equipado com um detector de ionização em chama (FID). O gás de arraste foi nitrogênio.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN ^1H) e ressonância magnética nuclear de ^{13}C (RMN ^{13}C) foram registrados em espectrômetro Bruker Avance III 200 (200 MHz, ^1H ; 50 MHz, ^{13}C ; 38,31 MHz ^{77}Se), todos utilizando padrão interno tetrametilsilano (TMS) ou difenildiseleneto e como solvente CDCl_3 ou CD_3OD .

Os valores de rotação óptica dos compostos quirais foram obtidos em um polarímetro Perkin Elmer 343 empregando celas de 5 mm ou 1 cm de caminho óptico. Os pontos de fusão foram obtidos em um equipamento Buchi *Melting Point* B-545. Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um instrumento Shimadzu CG-MS-17A/QP5050A. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bomem MB-100. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um instrumento Bruker Daltonics MicroTOF. Os nomes dos compostos foram obtidos utilizando-se o software ChemDraw, versão 9.0. Os espectros de RMN foram processados utilizando-se o software MestreNova.

3.2 Procedimentos Gerais

3.2.1 Procedimento Geral para N-Cbz Proteção

Em balão de 10 mL adicionou-se a amina (1 mmol) e NaOH 4 mol.L⁻¹ (0,25 mL). Sob agitação, resfriou-se a mistura a 0 °C e foram adicionados intercaladamente cloroformiato de benzila (0,143 mL, 1 mmol) e NaOH 4 mol.L⁻¹ (0,25 mL). Mantêve-se a refrigeração e agitação por 30 minutos, prolongando-se por mais uma hora após ter atingido a temperatura ambiente. Neutralizou-se o meio reacional com solução de HCl 2 mol.L⁻¹ e a amina Cbz protegida foi extraída com 4 porções de 5 mL de éter dietílico. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada. O solvente foi removido em rotaevaporador e o produto utilizado na próxima etapa sem purificação.

3-Hidroxipropilcarbamato de benzila (6): (Rendimento 95 %, líquido incolor viscoso)-**RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 1,6 – 1,7 (quint., *J* = 5,80 Hz, 2H); δ 3,2 – 3,3 (quart.; *J* = 6,32 Hz, 2H); δ 3,6 – 3,7 (quart.; *J* = 5,78 Hz, 2H); δ 3,8 – 3,9 (trip., *J* = 5,74, 1H); δ 4,9 – 5,5 (s.; 1H).; δ 5,1 – 5,2 (s.; 2H), δ 7,25 – 7,35 (m.; 5H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 33,72; δ 36,97; δ 58,88; δ 67,86; δ 127,15; δ 127,56; δ 128,92; δ 136,12; δ 155,91. (CAS: 34637-22-4).

Ácido (S)-2-(benziloxicarbonilamino)-3-fenilpropanóico (12): (Rendimento 95 %, sólido branco) - **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 3,1 – 3,2 (d.d., 2H); δ 4,1 – 4,25 (quart., 1H, *J* = 6,18 Hz); δ 5,0 – 5,1 (s., 2H); δ 5,7 – 5,9 (d., 1H, *J* = 8,34); δ 7,0 – 7,4 (m., 10H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 38,2; δ 54,9; δ 64,8; δ 127,2; δ 128,1; δ 128,6; δ 129,3; δ 135,7; δ 136,2; δ 157,7; 171,4. (CAS: 1161-13-3).

Ácido (S)-2-(benziloxycarbonilamino)-4-metilpentanóico (13):(Rendimiento 93 %, líquido viscoso incolor) **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 0,8 – 1,0 (d. d., 6H); δ 1,3 – 1,7 (m., 3H); δ 4,20 – 4,30 (d. d., 1H); 5,0 – 5,2 (s., 2H); δ 525 – 5,45 (d., 1H, $J = 9,1$ Hz); 7,2 – 7,4 (m., 5H). (CAS: 2018-66-8).

Ácido (S)-2-(benziloxycarbonilamino)-3-metilbutanóico (14):Rendimiento 97 %, líquido viscoso incolor) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 0,8 – 1,1 (d. d., 6H); 2,0 – 2,2 (m., 1H); 4,25 – 4,35 (d. d., 1H); 5,0 – 5,2 (s., 2H); δ 525 – 5,45 (d., 1H); 7,2 – 7,4 (m., 5H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 17,4; δ 19,0; δ 31,1; δ 58,9; δ 67,3; δ 128,1; δ 128,2; δ 128,6; δ 136,2; δ 156,5; δ 176,9. (CAS: 1149-26-4).

Ácido (S)-1-(benziloxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (15): (Rendimiento 90 %, líquido viscoso incolor) **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 1,9 – 2,1 (m., 1H); δ 2,2 – 2,4 (m., 1H); δ 2,8 – 3,0 (quart., 1H, $J = 6,92$ Hz); δ 3,1 – 3,25 (quart., 1H, $J = 6,76$ Hz); δ 3,6 – 3,8 (m., 1H); δ 4,1 – 4,6 (m., 3H); δ 5,0 – 5,3 (quart., 1H, $J = 12,44$ Hz); δ 5,15 – 5,25 (s., 2H); δ 7,2 – 7,5 (m., 5H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 23,5; δ 24,3; δ 26,9; δ 27,1; δ 27,2; δ 29,9; δ 30,9; δ 46,4; δ 46,9; δ 58,8; δ 59,2; δ 127,8; δ 127,9; δ 128,0; δ 128,4; δ 136,5; δ 136,6; δ 154,20; δ 154,8; δ 172,3; δ 172,5. (CAS: 1148-11-4).

3.2.2 Procedimento Geral para N-Boc Proteção

Em um almofariz foram adicionados sequencialmente dicarbonato de di-*terc*-butila (Boc_2O , 218,25 mg, 1 mmol), Amberlyst 15 (15% m/m), a amina (0,076 ml, 1 mmol) e a mistura resultante foi triturada por 10 minutos. Diclorometano (5 mL) foi adicionado à mistura contida no almofariz e a mistura resultante foi transferida para um funil e o resíduo lavado com 3 porções de 5 mL de diclorometano. O solvente foi removido em evaporador rotativo e o produto obtido puro.

3-Hidroxipropilcarbamato de *terc*-butila (5): (Rendimento 95 %, líquido incolor viscoso) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ 1,4 – 1,5 (s., 9H); δ 1,6 – 1,7 (quint., $J = 5,86$ Hz, 2H); δ 3,2 – 3,3 (quart.; $J = 6,22$ Hz, 2H); δ 3,6 – 3,7 (quart.; $J = 5,74$ Hz, 2H); δ 3,8 – 3,9 (trip., $J = 5,74$, 1H); δ 4,9 – 5,5 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)**: δ 28,43; δ 32,72; δ 37,37; δ 39,4; δ 59,48; δ 79,42; δ 157,04. (CAS: 58885-58-8).

2-Hidroxietilcarbamato de *terc*-butila (54): (Rendimento 95 %, líquido incolor viscoso) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ 1,4 – 1,5 (s., 9H); δ 3,4 – 3,5 (quart.; $J = 6,22$ Hz, 2H); δ 3,6 – 3,7 (quart.; $J = 5,74$ Hz, 2H); δ 3,8 – 3,9 (trip., $J = 5,74$, 1H); δ 4,9 – 5,5 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)**: δ 28,43; δ 37,37; δ 39,5; δ 59,48; δ 79,42; δ 157,04. (CAS: 26690-80-2).

3.2.3 Procedimento Geral para Mesilação de Hidroxilas

Sob atmosfera inerte, em balão de 15 mL, dissolveu-se o álcool (1 mmol, 0,175 g) e trietilamina seca (0,17 mL, 1,2 mmol) em tetrahidrofurano (THF) seco (5 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e adicionado gota a gota o cloreto de mesila (0,077 mL, 1 mmol), e mantido em banho de gelo por mais 30 minutos. Após 2 horas a reação foi interrompida pela adição de solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ (5 mL), extraída com acetato de etila em 3 porções de 5 mL. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida em rotaevaporador. O mesilato foi purificado por filtragem em silica flash.

Metanosulfonato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)propila (3)-RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,4 – 1,5 (s., 9H); δ 1,6 – 1,7 (quint., J = 5,86 Hz, 2H); δ 3,1 - 3,2 (s.; 3H); δ 3,2 – 3,3 (quart.; J = 6,22 Hz, 2H); δ 3,6 – 3,7 (trip.; J = 5,74 Hz, 2H); δ 4,9 – 5,5 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 28,43; δ 32,72; δ 37,37; δ 39,4; δ 59,48; δ 79,42; δ 157,04. (CAS: 112663-43-1).

Metanosulfonato de 2-(terc-butoxicarbonilamino)etila (55): (Rendimento 92 %, sólido branco). **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 1,4 – 1,5 (s., 9H); δ 3,1 - 3,2 (s.; 3H); δ 3,2 – 3,3 (quart.; J = 6,22 Hz, 2H); δ 3,6 – 3,7 (trip.; J = 5,74 Hz, 2H); δ 4,9 – 5,5 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 28,43; δ 37,37; δ 39,5; δ 59,48; δ 79,42; δ 157,04. (CAS: 96628-67-0).

3.2.4 Procedimento Geral para Substituição Nucleofílica de Segunda Ordem (S_N2) de Mesilatos ou Haletos por Disselenolato de Dilítio

Em balão de 15 mL de duas bocas, sob atmosfera inerte, suspendeu-se selênio elementar (94,75 mg, 1,2 mmol) em THF seco (5 mL) e adicionou-se gota a gota a solução de trietilborohidreto de lítio (super hidreto[®]; 1 mL, solução 1 mmol.mL⁻¹). A mistura foi agitada sob refluxo por 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. O conteúdo do balão foi transferido via cânula ao balão contendo o mesilato ou haleto, deixando-se reagir por 12 h. A reação foi interrompida com NH₄Cl_(sat.) (5mL) e extraída com 3 porções de 5 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica (sílica), utilizando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (3:1).

3,3'-Disselanodiilbis(propano-3,1-diil)dicarbamato de *terc*-butila (1):

(Rendimento 63 %, sólido amarelo). **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 1,4 – 1,5 (s., 18H); δ 1,8 – 2,1 (quint., *J* = 7,17 Hz, 4H); δ 2,9 – 3,1 (t., *J* = 7,23 Hz, 4H); δ 3,1 – 3,4 (quart., *J* = 6,57 Hz, 4H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 26,88; δ 28,63; δ 31,54; δ 40,32; δ 79,53; δ 156,20. (CAS: 256430-50-9).

3,3'-Disselanodiilbis(propano-3,1-diil)dicarbamato de benzila (2):

(Rendimento 75 %, sólido amarelo) - **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 1,7 (s., 2H); δ 1,75 – 2,1 (quint., *J* = 6,99 Hz, 4H); δ 2,8 – 3,1 (t., *J* = 7,25, 4H); δ 3,25 – 3,45 (quart., *J* = 6,49, 4H); δ 5,2 (s., 4H); δ 7,35 – 7,51 (m., 10H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 26,70; δ 31,31; δ 40,76; δ 66,93; δ 128,34; δ 128,73; δ 136,70; δ

156,7. **EMAR** calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_4Se_2Na = 545,0458$ [M+H], encontrado 545,0459 [M+H].

2,2'-Diselenodiildietanol (16): (Rendimento 72 %, óleo amarelo) - **RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$):** δ 2,6 – 2,8 (s.; 2H); δ 3,0 – 3,2 (trip.; 4H; $J = 6,05$ Hz); δ (trip.; 4H; $J = 5,9$ Hz). **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ 32,8; 62,0. **IV cm^{-1} (filme):** 3472; 2924; 2867; 1643; 1461; 1414; 1269; 1042; 1007; 927; 653. **EMAR** calculado calculado para $C_4H_{10}O_2Se_2Na = 272,8909$ [M+Na], encontrado 272,8901 [M+Na].

10,10'-Diselenodiilbis(decan-1-ol)(67): (Rendimento 60 %, sólido amarelo pálido) - **RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$):** δ 1,2 – 1,4 (m.; 25H); δ 1,3 – 1,8 (m.; 9H); δ 2,8 – 3,0 (t.; 4H; $J = 7,28$ Hz); δ 3,5 – 3,8 (t.; 4H; $J = 6,3$ Hz). **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ 25,76; 29,14; 29,43; 29,47; 29,52; 29,57; 30,28; 30,99; 32,81; 63,10. **IV cm^{-1} (filme):** 3431; 3381; 2919; 2850; 1470; 1347; 1059; 713; 591. **EMAR** calculado calculado para $C_{20}H_{42}O_2Se_2Na = 497,1413$ [M+Na], encontrado 497,1416 [M+Na].

3.2.5 Procedimento Geral para Formação de Ésteres ou Amidas a Partir de Ácidos Carboxílicos e Álcoois ou Aminas Utilizando $MsCl$ /Melm.

Adicionou-se N-metilimidazol (0,20 mL ; 2,5 mmol) à uma solução do ácido carboxílico (1,0 mmol) em diclorometano seco (1,5 mL) a 0 °C, mantendo-se a agitação por 10 minutos. Em seguida a temperatura foi reduzida a -5 °C e o cloreto de mesila (0,077 mL; 1 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação por 20 minutos. Adicionou-se o álcool ou amina (1,0

mmol). A mistura foi agitada por 2 horas após atingir a temperatura ambiente, sempre acompanhando o consumo dos reagentes via CCD. Ao fim da reação, adicionou-se água destilada (10 mL), extraíndo-a com 3 porções de 5 mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl_(sat.) (5 mL) e secas com MgSO₄. O solvente foi removido em rotaevaporador e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica ou por recristalização.

Bis(2-(Benzyloxycarbonilamino)-3-fenilpropanoato de (2S,2'S)-2,2'-diselenodiilbis(etano-2,1-diil) (8): (Rendimento 83 %, óleo amarelo vivo) Rf.: 0,65 em hexano/acetato de etila 3:1. **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 0,8 – 1,0 (d., 6H); 1,3 – 1,6 (m., 4H); 3,0 – 3,2 (t., 2H); 4,2 – 4,5 (m., 3H); 5,0 – 5,2 (s., 2H); 7,1 – 7,3 (m., 5H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 21,99; δ 23,09; δ 24,98; δ 27,13; δ 41,82; δ 52,78; δ 64,80; δ 67,25; δ 128,34; δ 128,41; δ 128,75; δ 136,40; δ 156,14; δ 171,87. **IV cm⁻¹ (filme):** 3350, 2985, 1714, 1525, 1222, 1051, 746, 696. **EMAR** calculado calculado para C₃₂H₄₄N₂O₈Se₂Na = 767,1326 [M+Na], encontrado 767,1326 [M+Na]. **[α]_D²⁰** = -14,1 (c= 1 CHCl₃).

Bis(2-benziloxicarbonilamino)-4-metilpentanoato de (2S,2'S)-2,2'-diselenodiilbis(etano-2,1-diil) (9): (Rendimento, 80%, óleo amarelo vivo). Rf.: 0,45 em Hexano/acetato de etila 3:1 - **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 1,6 – 1,8 (s., 1H); 1,75 – 2,1 (m., 3H); 2,1 – 2,25 (m., 3H); 2,75 – 2,9 (quart., 1H); 3,0 - 3,2 (quart. 1H); 3,4 – 3,7 (m., 2H); 4,1 – 4,3 (m., 1H); 4,3 – 4,5 (m., 2H); 5,0 – 5,25 (m., 2H); 7,25 – 7,5 (m., 5H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 23,73; 24,53; 27,10; 27,33; 30,14; 31,15; 46,63; 47,13; 59,07; 59,44; 64,58; 67,20; 128,07; 128,16; 128,64; 136,73; 136,84; 154,42; 155,04; 172,53; 172,70. **IV cm⁻¹ (filme):** 2962

2875, 1703, 1409, 1348, 1166, 1114, 771, 698. **EMAR** calculado calculado para $C_{30}H_{36}N_2O_8Se_2Na = 735,0700$ [M+Na], encontrado 735,0705 [M+Na]. $[\alpha]_D^{20} = -9,2$ (c= 1 $CHCl_3$).

Bis(2-(benziloxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (2S,2'S)-2,2'-diselenobis(etano-2,1-diil) (10): (Rendimento 85 %, óleo amarelo vivo) Rf.: 0,65 em hexano/acetato de etila 3:1 - **RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$):** δ 0,8 – 1,1 (d. d., 6H); 1,6 – 1,8 (s., 1H); 2,0 – 2,2 (m., 1H); 3,0 – 3,2 (t., 2H); 4,25 – 4,35 (d. d., 1H); 4,35 – 4,5 (t., 2H); 5,0 – 5,2 (s., 2H); 7,2 – 7,4 (m., 5H). **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ 17,72; 19,27; 27,13; 31,40; 59,26; 64,81; 67,28; 128,36; 128,42; 128,75; 136,40; 156,45; 172,11. **IV cm^{-1} (filme):** 3344, 2970, 1724, 1527, 1236, 1024, 734, 696. **EMAR** calculado calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_8Se_2Na = 739,1013$ [M+Na], encontrado 739,1018 [M+Na]. $[\alpha]_D^{20} = -2,5$ (c= 1 $CHCl_3$).

Dipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,2'S)-1-benzil '2,2-2,2'-diselenodiilbis(etano-2,1-diil) (11) (Rendimento 87%, óleo amarelo vivo). Rf.: 0,60 em hexano/acetato de etila 3:1-**RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$):** δ 1,2 – 1,3 (s., 1H); 2,8 – 3,0 (t., 2H); 3,0 – 3,2 (m., 2H); 4,25 – 4,4 (t., 2H); 4,6 – 4,75 (quart., 1H); 5,0 – 5,2 (s., 2H); 7,0 – 7,5 (m., 10H). **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ 26,75; 38,25; 54,91; 64,85; 67,05; 127,23; 128,15; 128,25; 128,57; 128,69; 129,34; 135,68; 155,68; 171,39. **IV cm^{-1} (filme):** 3354, 3026, 2953, 1722, 1516, 1247, 1053, 746, 696. **EMAR** calculado calculado para $C_{30}H_{36}N_2O_8Se_2Na = 835,1013$ [M+Na], encontrado 835,1017 [M+Na]. $[\alpha]_D^{20} = -48,7$ (c= 1 $CHCl_3$).

1-(4-Etinilfenilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de (S)-benzila (46):

(Rendimento 90 %, sólido branco) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 0,9 – 1,1 (d. d.; 6H; J = 4,45 e 4,11 Hz); δ 1,5 – 1,9 (m.; 3H); δ 3,0 – 3,1 (s.; 1H); δ 4,2 – 4,4 (m. 1H); δ 5,0 – 5,15 (s.; 2H); δ 5,15 – 5,3 (d.; 1H; J = 8,11 Hz); δ 7,2 – 7,5 (m.; 9H); δ 8,3 – 8,5 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 14,38; 21,26; 22,01; 23,11; 24,89; 41,10; 54,60; 60,62; 67,54; 83,60; 117,82; 119,57; 128,13; 128,49; 128,76; 132,97; 136,05; 138,45; 157,09; 171,34. **IV cm^{-1} (pastilha KBr):** 3457; 3410; 3271; 1735; 1643; 1527; 1327; 1211; 852; 617. **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** = -35,0 (c= 1 CHCl_3).

1-(4-Etinilfenilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de (S)-benzila (47):

(Rendimento 92 %, sólido amarelado) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 3,0 – 3,1 (s.; 1H); δ 3,1 – 3,2 (m.; 2H); δ 4,5 – 4,6 (m.; 1H); δ 6,5 – 6,6 (m.; 1H); δ 7,1 – 7,5 (m.; 15H); δ (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 39,0; 57,4; 67,5; 75,1; 83,5; 114,8; 118,1; 119,8; 127,3; 128,0; 128,9; 129,5; 133,7; 136,0; 136,4; 137,9; 156,6; 169,6. **IV cm^{-1} (pastilha KBr):** 3290; 3032; 1666; 1527; 1265; 1049; 833; 744; 698. **EMAR** calculado calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ = 421,1528 [M+Na], encontrado 421,1515 [M+Na]. **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** = +2,0 (c= 1 CHCl_3).

2-(4-Etinilfenilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-benzila (48):

(Rendimento 85 %, semi-sólido branco). **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 1,5 – 2,0 (m.; 3H); δ 2,25 – 2,5 (m.; 1H); δ 3,0 – 3,1 (s.; 1H); δ 4,3 – 4,5 (m.; 1H); δ 5,0 – 5,2 (s.; 2H); δ 7,0 – 7,5 (m.; 9H); δ 9,2 – 9,5 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 24,77; 27,55; 47,39; 61,31; 67,92; 83,71; 117,48; 119,51; 128,19; 128,48; 128,80; 132,98; 136,33; 138,83; 157,11; 169,73. **IV cm^{-1} (pastilha KBr):** 3290; 3217; 2951; 2881; 1697; 1523; 1423; 1346; 1126; 829; 694; 536. **EMAR**

calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_3Na = 371,1372$ [M+Na], encontrado 371,1366 [M+Na]. $[\alpha]_D^{20} = -114,2$ (c= 1 $CHCl_3$).

2-((S)-2-(benziloxycarbonilamino)-4-metilpentanamido)-3-fenilpropanoato de (S)-etila (50): Rendimento 85 %, cristais brancos). Rf.: 0,4 em acetato de etila:hexano (2:1). **RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$):** δ 0,8 – 1,0 (d., 6H); 1,2 – 1,3 (t., 3H); 1,35 – 1,75 (m., 4H); 3,0 – 3,2 (d. d., 2H); 4,0 – 4,25 (quart., 3H); 4,75 – 4,9 (quart., 1H); 5,0 – 5,2 (s., 2H); 6,3 – 6,5 (d., 1H); 7,0 – 7,5 (m., 10H). **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ 14,29; 22,17; 23,06; 24,82; 38,09; 41,58; 53,37; 53,67; 61,77; 67,32; 127,31; 128,26; 128,43; 128,72; 128,76; 129,56; 135,91; 171,40; 171,83. (CAS: 3005-89-8).

Bis(4-etinilbenzoato) de 10,10'-diselenodiilbis(decano-10,1-diil) (68): (Rendimento 55 %, sólido amarelo) - **RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$):** δ 1,2 – 1,5 (m.; 24H); δ 1,6 – 1,8 (m.; 8H); δ 2,8 – 3,0 (trip.; 4H, $J = 7,4$ Hz); δ 3,2 – 3,3 (s.; 2H); δ 4,2 – 4,4 (trip.; 4H; $J = 6,62$ Hz); δ 7,5 – 7,7 (m.; 4H); δ 7,8 – 8,0 (m.; 4H). **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ 26,19; 28,85; 29,28; 29,43; 29,62; 29,67; 30,39; 31,14; 65,54; 80,18; 83,03; 100,15; 126,79; 129,60; 130,68; 132,23; 166,16. **RMN ^{77}Se (76,3 MHz, $CDCl_3$):** δ 307,3. **EMAR** calculado para $C_{38}H_{50}O_4Se_2Na = 753,1937$ [M+Na], encontrado 753,1943 [M+Na].

3.2.5 Procedimento Geral para Formação de Amidas a Partir de Ácidos Carboxílicos e Aminas Utilizando EDC/HOBt

Em balão de fundo redondo com capacidade de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foram dissolvidos a amina (1 mmol) em diclorometano seco (10 mL) e adicionados o EDC (0,230 g; 1,2 mmol; 1,2 eq.) e HOBt (0,162 g; 1,2 mmol; 1,2 eq.) e o ácido carboxílico (1,0 mmol). A suspensão resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e acompanhada via cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, em torno de 2 a 3 horas, o meio reacional foi lavado com HCl 1,0 mol.L⁻¹, água destilada e NaHCO_{3(sat.)}. As frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia, utilizando-se sílica flash como fase estacionária e hexanos/acetato de etila (4:1) como eluente.

2-(4-Etinilbenzamido)-3-fenilpropanoato de (S)-metila (41): (Rendimento 72 %, sólido branco) - **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 3,2 – 3,3 (m.; 2H); δ 3,2 – 3,1 (s.; 1H); δ 5,0 – 5,15 (m.; 1H); 6,6 – 6,8 (d.; 1H; J = 7,43 Hz); δ 7,1 – 7,4 (m.; 5H); δ 7,4 – 7,8 (m.; 4H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 37,93; 52,63; 53,73; 79,87; 82,83; 125,79; 127,15; 127,39; 128,80; 129,44; 132,43; 133,91; 135,92; 166,19; 172,15. (CAS: 265137-27-7).

2-(4-Etinilbenzamido)-2-fenilacetato de (S)-metila (41): (Rendimento 75 %, sólido branco) - **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 3,2 – 3,3 (s.; 1H); δ 3,7 – 3,8 (s.; 3H); δ 5,7 – 5,8 (d.; 1H; J = 6,93 Hz); δ 7,2 – 7,3 (d.; 1H; J = 6,91 Hz); δ 7,2 – 7,5 (m.; 5H); δ 7,5 – 7,6 (m.; 2H); δ 7,7 – 7,8 (m.; 2H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 53,18; 57,05; 79,93; 82,88; 125,95; 127,34; 127,55; 128,90; 128,28; 132,50; 133,70; 136,56; 165,92; 171,64. (CAS: 265137-28-8).

2-((S)-2-(4-etinilbenzamido)-4-metilpentanamido)-3-fenilpropanoato de (S)-etila (52): (Rendimento 52 %, sólido branco). **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 0,9 – 1,0 (d.; 6H; $J = 6$ Hz); δ 1,2 – 1,3 (t.; 3H; $J = 7,14$ Hz); δ 1,5 – 1,8 (m.; 4H); δ 2,9 – 3,2 (m.; 2H); δ 3,2 – 3,3 (s.; 1H); δ 4,1 – 4,2 (quart.; 2H; $J = 7,16$); δ 4,5 – 4,9 (m.; 2H); 5,25 – 5,35 (s.; 3H); δ 6,5 – 6,6 (m.; 2H); δ 7,0 – 7,2 (m.; 5H); 7,5 – 7,8 (m.; 4H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 14,18; 22,38; 22,96; 24,98; 38,05; 41,29; 52,25; 53,60; 61,58; 79,79; 82,91; 125,64; 127,12; 127,38; 128,58; 129,40; 132,26; 133,83; 135,88; 166,51; 171,37; 172,18. **IV cm^{-1} (pastilha KBr):** 3553; 3483; 3414; 3284; 2959; 1728; 1633; 1539; 1249; 1038; 853. **EMAR** calculado calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na} = 457,2103$ [M+Na], encontrado 457,2119 [M+Na]. **$[\alpha]_D^{20} = +23,4$** ($c = 1$ CHCl_3).

N-(2-(butilselenil)etil)-4-etinilbenzamida (62): (Rendimento 81 %, sólido amarelo pálido) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 0,8 – 1,0 (t.; 3H; $J = 7,24$ Hz); δ 1,2 – 1,5 (m.; 2H); δ 1,5 – 1,75 (m.; 2H); δ 2,5 – 2,75 (t.; 2H; $J = 7,53$ Hz); δ 2,75 – 2,9 (t.; 2H; $J = 6,53$ Hz); δ 3,2 – 3,3 (s.; 1H); δ 3,6 – 3,8 (quart.; 2H; $J = 6,45$ Hz); δ 6,5 – 6,7 (s.; 1H); δ 7,5 – 7,8 (m.; 4H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 13,78; 23,20; 2380; 23,97; 32,88; 39,60; 79,72; 82,96; 112,33; 127,11; 132,55; 134,62; 166,69. **RMN ^{77}Se (38,31 MHz, CDCl_3):** δ 126,5. **IV cm^{-1} (pastilha KBr):** 3294; 2954; 2920; 2858; 1627; 1539; 1303; 1195; 852; 636. **EMAR** calculado calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ONNa} = 332,0530$ [M+Na], encontrado 332,0524 [M+Na].

N-(2-(terc-butilselenil)etil)-4-etinilbenzamida (63): (Rendimento 75 %, sólido amarelo pálido) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 1,4 – 1,5 (s.; 9H); δ 3,7 – 3,9 (t.;

2H; $J = 6,8$ Hz); δ 3,2 – 3,3 (s.; 1H); δ 3,6 – 3,8 (quart.; 2H; $J = 6,79$); δ 6,5 – 6,6 (s.; 1H); δ 7,5 – 7,8 (m.; 4H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 22,04; 25,77; 32,76; 39,98; 40,49; 68,13; 79,69; 82,93; 125,53; 127,09; 132,46; 134,60; 166,73. **RMN ^{77}Se (38,31 MHz, CDCl_3):** δ 348,5. **IV cm^{-1} (pastilha KBr):** 3545; 3475; 3406; 3336; 3317; 2947; 1631; 1543; 1296; 1153; 621; 474. **EMAR** calculado calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOSeNa} = 310,0710$ [M+H], encontrado 310,0704 [M+H].

4-Etinil-N-(2-(metilselelanil)etil)benzamide (64): (Rendimento 80%, sólido amarelo pálido) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 2,0 – 2,1 (s.; 3H); δ 2,7 – 2,8 (t.; 2H; $J = 6,66$ Hz); δ 3,2 – 3,3 (s.; 1H); δ 3,6 – 3,7 (t.; 2H; $J = 6,61$ Hz); δ 6,7 – 6,8 (s.; 1H); δ 7,5 – 7,8 (m.; 4H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 4,06; 25,09; 39,10; 79,74; 82,90; 125,59; 127,09; 132,47; 134,52; 166,77. **RMN ^{77}Se (76,3 MHz, CDCl_3):** δ 46,8. **IV cm^{-1} (pastilha KBr):** 3560; 3475; 3406; 3290; 1627; 1539; 1307; 1184; 852; 624. **EMAR** calculado calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOSeNa} = 290,0060$ [M+Na], encontrado 290,0067 [M+Na].

3.2.6 Procedimento Geral para Substituição Nucleofílica de Segunda Ordem (SN_2) de Mesilatos por Alquilselelolatos de Lítio

Em balão de fundo arredondado com capacidade para 15 mL sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se selênio elementar (0,079 g; 1 mmol), tomando o cuidado de trocar toda a atmosfera do balão. Em seguida adicionou-se 5 mL de THF seco à essa suspensão, sob agitação à temperatura ambiente, adicionou-se gota-a-gota o reagente de organolítio até a viragem do vermelho intenso ao amarelo pálido. Em seguida, dissolveu-se o mesilato em THF seco e a solução

resultante foi canulada para o balão contendo o aquilselenolato de lítio, mantendo-se a agitação até que todo o material de partida fosse consumido (aprox. 30 minutos). A reação foi interrompida com uma solução saturada de NH_4Cl , separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa três vezes com alíquotas de 5 ml de acetato de etila. As porções orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida em rotaevaporador e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica flash como fase estacionária e hexanos/acetato de etila (4:1) como eluente.

2-(Metilselenil)etilcarbamato de butila (56): (Rendimento 75%, óleo amarelo) - **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 0,8 – 1,0 (t.; 3H; $J = 7,2$); δ 1,2 – 1,4 (m.; 2H); δ 1,4 – 1,5 (s.; 9H); δ 1,5 – 1,7 (m.; 2H); δ 2,5 – 2,7 (m.; 4H); δ 3,3 – 3,5 (quart.; 2H; $J = 6,59$); δ 4,8 – 5,1 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 13,74; 23,13; 23,88; 24,13; 28,56; 32,84; 40,76; 78,52; 155,87. **RMN ^{77}Se (38,31 MHz, CDCl_3):** δ 131,2. **IV cm^{-1} (filme):** 3348; 2958; 2924; 2873; 1689; 1504; 1365; 1249; 1165; 1037; 941; 864; 775. **EMAR** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SeNa} = 304,0792$ [M+Na], encontrado 304,0784 [M+Na].

2-(Metilselenil)etilcarbamato de *terc*-butila (57): (Rendimento 73 %, óleo amarelo). **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 1,3 – 1,5 (s.; 18H); δ 2,7 – 2,8 (t.; 2H; $J = 6,96$ Hz); δ 3,25 – 3,5 (quart.; 2H; $J = 6,7$ Hz); δ 4,8 – 5 (s.; 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 22,58; 28,61; 32,79; 39,55; 41,32; 79,53; 155,91. **RMN ^{77}Se (38,31 MHz, CDCl_3):** δ 350,6. **IV cm^{-1} (filme):** 3336; 2962; 1701; 1523;

1454;1365; 1253; 1157; 1037; 975; 867; 779; 648. **EMAR** calculado calculado para $C_{11}H_{23}NO_2SeNa = 304,0792$ [M+Na], encontrado 304,0803 [M+Na].

2-(Metilselenil)etilcarbamato de metila (58): (Rendimento 66 %, óleo amarelo).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1,4 – 1,5 (s.; 9H); δ 1,9 – 2,0 (s.; 3H); δ 2,6 – 2,7 (t.; 2H; $J = 6,81$ Hz); δ 3,2 – 3,4 (quart.; 2H; $J = 6,56$ Hz); δ 4,7 – 5,1 (s.; 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): δ 4,08; 25,63; 28,60; 40,21; 79,64; 155,92. **RMN ^{77}Se (38,31 MHz, $CDCl_3$):** δ 50,2. **IV cm^{-1} (filme):** 3348; 2974; 2927; 1701; 1512; 1365; 1249; 1165; 1037; 945; 864; 775. **EMAR** calculado calculado para $C_8H_{17}NO_2SeNa = 262,0322$ [M+Na], encontrado 262,0318 [M+Na].

3.3 Procedimentos Específicos

3.3.1 Síntese do Ácido 4-etinilbenzóico (31) – Rota 1

Em balão com capacidade de 250 mL, adicionou-se o ácido 4-iodobenzóico (**34**; 10 mmol; 2,48 g), 150 mL de metanol seco e, sob atmosfera de nitrogênio e em banho de gelo, adicionou-se gota a gota 1,1 equivalentes de cloreto de tionila (11 mmol; 0,8 mL). Após 30 minutos, removeu-se o banho de gelo e aqueceu-se o sistema em banho de óleo à temperatura de refluxo por 4 horas. Após esse período, removeu-se o solvente em rotaevaporador e o produto puro (**33**) foi obtido após recristalização em metanol com 90 % de rendimento.

Na etapa de acoplamento de Sonogashira, em balão com capacidade de 100 mL contendo 4-iodobenzoato de metila (**33**; 9,0 mmol; 2,36 g), cloreto de bis (trifenilfosfina) paládio (0,036 mmol; 0,025 g), trifenilfosfina (0,14 mmol; 0,038 g),

iodeto de cobre (0,22 mmol; 0,041 g) e trietilamina (30 mL), adicionou-se trimetilsilano acetileno (14 mmol; 1,92 mL). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi filtrada em silica flash e o solvente removido em rotaevaporador. O produto foi obtido puro por recristalização em acetato de etila/hexanos em 95 % de rendimento.

Em uma última etapa, em balão com capacidade de 100 mL, adicionou-se o composto **32** (8,55 mmol; 1,98 g) em 50 mL de uma solução de NaOH 1 mol.L⁻¹ e manteve-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas. Acidificou-se o meio reacional e extraiu-se o produto com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente removido em rotaevaporador. O produto **31** foi obtido puro, na forma de um sólido amarronzado pérola em 92 %, com rendimento global de 79 %. **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 3,6 – 3,8 (s., 1H); δ 4,8 – 5,1 (s., 1H); δ 7,5 – 7,6 (m., 2H); δ 7,9 – 8,1 (m., 2H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 81,8; δ 83,7; δ 128,5; δ 130,9; δ 133,2; δ 169,1. (CAS: 10602-00-3).

3.3.2 Síntese do Ácido 4-etinilbenzóico (**31**) – Rota 2

Em balão de fundo arredondado com capacidade de 500 mL, adicionou-se 250 mL de ácido sulfúrico concentrado baixando a temperatura à 0 °C em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se o ácido 4-aminobenzóico (**39**; 12,5 g; 91,13 mmol) e, aos poucos NaNO₂ (25,16 g; 364,63 mmol), mantendo-se a agitação e baixa temperatura por 5 h. Introduziu-se uma pequena porção de gelo à mistura e adicionou-se gota-a-gota uma solução de KI (121 g; 728,9 mmol) em 125 mL de água. A mistura foi removida do banho de gelo e permaneceu sob agitação

por toda a noite. A reação foi interrompida com $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{sol.})}$, que foi adicionada até o descoramento do meio reacional. A reação foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com $\text{NaCl}(\text{sat.})$ e seca com MgSO_4 anidro. Após filtragem em sílica flash, o produto **34** foi obtido puro em 86 % de rendimento na forma de cristais brancos.

Em balão com capacidade de 250 mL, adicionou-se o ácido 4-iodobenzóico (**34**; 10 mmol; 2,48 g), 150 mL de metanol seco e, sob atmosfera de nitrogênio e em banho de gelo, adicionou-se gota a gota 1,1 equivalentes de cloreto de tionila (11 mmol; 0,8 mL). Após 30 minutos, removeu-se o banho de gelo e aqueceu-se o sistema em banho de óleo à temperatura de refluxo por 4 horas. Após esse período, removeu-se o solvente em rotaevaporador e o produto puro (**33**) foi obtido após recristalização em metanol com 83 % de rendimento.

Na etapa de acoplamento de Sonogashira, em balão com capacidade de 100 mL contendo 4-iodobenzoato de metila (**33**; 7,8 mmol; 2,05 g), cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (0,031 mmol; 0,022 g), trifenilfosfina (0,12 mmol; 0,032 g), iodeto de cobre (0,19 mmol; 0,036 g) e trietilamina (25 mL), adicionou-se 3-metil-3-hidroxi-butin-1-ol (12 mmol; 1,02 mL). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi filtrada em sílica flash e o solvente removido em rotaevaporador. O produto **35** foi obtido puro por recristalização em acetato de etila/hexanos em 95 % de rendimento.

Em tubo de microondas adicionou-se **31**, 5 mL de isopropanol e **35** (1,58 g; 7,25 mmol) e KOH (1,31 g; 23,4 mmol; 3 eq.). A mistura foi aquecida sob agitação em micro-ondas a 200 W e 85 °C durante 3 minutos. Filtrou-se o precipitado (sal de potássio de **31**) sob pressão reduzida, dissolveu-se o precipitado em água, acidificou-se o meio com HCl 1 mol.L⁻¹ e extraiu-se o produto com cloroformio. A

fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto **31** foi obtido puro na forma de um sólido amarronzado pérola em 91 % de rendimento.

3.3.4 Síntese da 4-etinilanilina

Em balão de fundo redondo com capacidade de 100 mL sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 4-iodoanilina (**43**, 3,44 g; 15,7 mmol), cloreto de trifenilfosfina paládio (0,01 g; 0,014 mmol), trimetilsilano acetileno (2,4 mL; 16,5 mmol), diisopropilamina (10 mL) e THF (40 mL), deixando-se a mistura sob agitação por 15 h. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida em rotaevaporador, adicionou-se acetato de etila ao material remanescente no balão, o qual foi filtrado em silica flash. O produto **44** foi obtido puro após recristalização em acetato de etila/hexanos.

4-((trimetilsilano)etinil)anilina (44): (Rendimento 92 %, sólido cristalino amarronzado) - RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,2 – 0,3 (s.; 9H); δ 3,7 – 3,9 (s.; 2H); δ 6,5 – 6,7 (m.; 2H); δ 7,2 – 7,4 (m.; 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 0,35; 91,58; 106,17; 112,65; 114,73; 133,58; 146,97. (CAS: 75867-39-9).

Em balão com capacidade de 250 mL, adicionou-se o composto **44** (2,50 g; 13,2 mmol), K_2CO_3 (18,3 g; 132 mmol), 30 mL de metanol e 30 mL de THF. A mistura foi mantida sob agitação por 4 h. Adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se o produto com três alíquotas de 15 mL de acetato de etila. O produto **45** foi purificado por recristalização em acetato de etila/hexanos.

4-etinilanilina (45): (Rendimento 95 %, sólido marrom) - RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,9 - 3,0 (s.; 1H); δ 3,6 – 3,8 (s.; 2H); δ 6,5 – 6,7 (m.; 2H); δ 7,7 – 7,9 m.; 1H). (CAS: 14235-81-5).

CAPÍTULO IV

Espectros Seleccionados

2, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

2, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

2, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

8, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

8, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

8, RMN ^{77}Se , 38,3MHz, CDCl_3 .

9, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

9, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

9, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

10, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

10, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

10, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

11, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

11, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

11, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

16, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3

16, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

31, RMN ^1H , 200 MHz, CD_3OD .

31, RMN ^{13}C , 50 MHz, CD_3OD

41, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

41, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

40, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

40, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

44, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

44, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

45, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

45, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

46, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

46, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

47, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

47, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

48, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

48, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

50, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

50, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

52, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

52, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

56, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

56, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

56, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

57, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

57, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

57, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

58, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

58, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

58, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

62, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

62, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

62, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

64, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

63, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

63, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

64, RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3 .

64, RMN ^{13}C , 50 MHz, CDCl_3 .

64, RMN ^{77}Se , 38,3 MHz, CDCl_3 .

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome em citações bibliográficas: Gonçalves, A. C.

Sexo: Masculino

Idade: 25 anos

Local e data de nascimento: Cambé, Paraná – 16/07/1986

Formação e Titulação

1993 – 1995 Primário. Instituto Nossa Senhora Auxiliadora, Cambé, Paraná.

1996 – 2000 Ensino Fundamental. Colégio Estadual Attílio Codato, Cambé, Paraná.

2001 – 2003 Ensino Médio. Colégio Estadual Olavo Bilac. Cambé, Paraná.

2004 – 2008 Ensino Superior. Bacharelado em Química com Habilitação em Química Tecnológica. Universidade Estadual de Londrina. Londrina, Paraná.

2010 – 2012 Mestrado em Química, com ênfase em Química Orgânica. Instituto de Química – Universidade de São Paulo (IQ-USP).

PUBLICAÇÕES

Artigos completos em periódicos:

Takata, L. M. S.; Gonçalves, A. C.; Ando R. A.; Dos Santos, A. A.; Camargo, P. H. C. *Raman Spectrosc.*

Resumos em congressos:

- Takata, L. M. S. ; Gonçalves, A. C.; Camargo, P. H. C.; Dos Santos, A. A. Functionalization of Au and Ag Nanoparticles with Novel

Organochalcogenide Compounds. In: 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011, Brasília.

- Gonçalves, A. C.; Takata, L. M. S.; Camargo, P. H. C.; Dos Santos, A. A.;
Preparação de Nanopartículas de Au e Ag Funcionalizadas com
Organosselenetos Arílicos de Au e Ag Funcionalizadas com
Organosselenetos Arílicos e Derivados de Aminoácidos. In: 34^a Reunião
da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis.
- Takata, L. M. S.; Gonçalves, A. C.; Camargo, P. H. C.; Dos Santos, A. A.
Preparação de Nanopartículas de Au e Ag Organoteluro-funcionalizadas.
In: 34^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis.

Ficha de Alunos Egressos

Nome: Augusto Cesar Gonçalves

Telefone: (43) 3254 4510/ (43) 9149 9851

Endereço: R. José Lucas Pinheiro Filho, 75. Cambé, Paraná.

Email: aucegon@gmail.com