**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Programa de Pós-Graduação em Química

GEORGE HIDEKI SAKAE

**SÍNTESE E APLICAÇÕES DE POLÍMEROS
HELICOIDAIS MULTIFUNCIONALIZADOS**

Versão corrigida da Tese conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

13/10/2016

GEORGE HIDEKI SAKAE

**SÍNTESE E APLICAÇÕES DE POLÍMEROS
HELICOIDAIS MULTIFUNCIONALIZADOS**

*Tese apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências, no Programa de Química.*

Orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

São Paulo

2016

Dedico este trabalho aos meus pais Rosângela e Milton, pelo apoio incondicional e por estruturarem todo o alicerce que me permitiu chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Preciso antes de iniciar estas linhas, deixar registrado que a eficiência do meu “HD humano” foi diminuindo com o tempo. Nestes 4 anos, muita gente passou pela minha vida acadêmica e já peço vênias de antemão, pois algum nome pode vir a me falhar.

A estrutura familiar é essencial em cada degrau que desejamos galgar em nossas histórias, particulares ou profissionais. Agradeço à minha mãe Rosângela Rossini Sakae e ao meu pai Milton Yukishigue Sakae que me deram toda a base e incentivo para que eu soubesse tomar todas as decisões pertinentes à minha vida e toda a coragem para que eu saísse dos ares curitibanos e viesse explorar a selva de pedras para fazer o doutorado na USP. Agradeço também ao tio Nelson e à tia Tiyako que sempre me apoiaram, durante toda a minha vida e em todos os meus passos.

Aqui, abro um livro de histórias e tento resumi-las em poucas linhas para agradecer ao meu orientador, professor Alcindo A. Dos Santos, o Alce. Orientador extremamente competente, justo e amigo, mas principalmente humano. Talvez a humanidade seja uma das poucas características que diferencie alguém dos demais *alguéns*. Uma pessoa humana sabe que lidar com pessoas compreende momentos de satisfação, de tensão, de concordância e de desavenças. Mas no final, o que prevalece é a amizade conquistada. Além de agradecer por todos estes anos de orientação e compreensão, quero agradecer a imensa oportunidade dada, e ele sabe o quanto foi importante, em poder participar da organização do BMOS, um processo gratificante e um aprendizado infinito. Agradeço também pelos conselhos, pelos elogios, pelas críticas, por todas as conversas sinceras que tivemos durante todo este tempo e que me permitiu um crescimento pessoal incrível. Obrigado pelos diálogos ricos e argumentativos, pelas divertidas e inteligentes intervenções.

Agradeço aqui ao acolhimento da minha querida amiga Ana Paula Mangoni, que me deu apoio desde a minha chegada em São Paulo e com quem tive o prazer de morar durante toda a minha estadia nesta cidade tão turbulenta. Uma amiga desde Curitiba que se tornou uma irmã e que, mesmo que as distâncias e os caminhos não sejam sempre paralelos ou próximos, sabe que terá sempre o amigo japa para contar em todos os momentos.

Obrigado pelos passeios, pelas conversas, pelas inúmeras companhias em todas as situações e por ter me recebido sempre de braços abertos e tornado esse período da minha vida muito mais agradável. Agradeço também ao Allan com quem convivi todo este período e, apesar de parecer ser um cara fechado, foi uma companhia muito agradável e divertida, parceiro de passeios e conversas.

Dedico, também, um agradecimento especial ao Ederson Diogo Engel, companheiro de todas as horas e todos os momentos que soube compreender cada fase, cada rotina, cada mudança de planos e que sempre esteve disposto a me apoiar. Obrigado por ter colocado os acontecimentos da minha vida na sua lista de tarefas e por ter tornado esta fase atribulada muitíssimo mais agradável e mais motivante.

Quero dedicar um agradecimento à tia Neusa, amiga antes de tudo, que me acolheu em sua casa em todos os momentos, para cafés deliciosos, almoços regados a muito papo agradável, conversas sérias, também pelos passeios por São Paulo, fins de semana divertidos que me deram combustível para que cada dia fosse regado a um ânimo extra.

Um agradecimento também ao meu amigo Marco Aurélio Suller Garcia, que me incentivou a escrever a tese nos momentos em que eu achava que não iria dar tempo, que não havia material suficiente. Um amigo que me mostrou que era possível terminar em tempo ábil e com um material de boa qualidade. Obrigado por todo o apoio!

Quero agradecer, também, à Cida, ao Ângelo e à Orliney, pelo apoio moral e incentivo, nesta reta final de escrita da tese, quando o cansaço bateu e as palavras de motivação foram essenciais. Ao Diogo que me deu ideias para eu conseguir engrenar na escrita da tese e que foram motivacionais.

Devo dizer que a ordem cronológica talvez facilite os agradecimentos. Veremos no decorrer destas linhas.

Chegar a uma nova cidade ,funcionando em um ritmo frenético, faz com que ter pessoas ao seu lado torne todo esse processo muito mais leve e agradável. Agradeço às pessoas que fizeram parte da minha estadia por sampa: Queite, pelas conversas, pelos passeios, teatros, shows de rua, pelas “5^{as} e brejas”, pelas ideias contraditórias, discussões e convivência que foi muito agradável sempre. Michele, pelas companhias de almoço e boas risadas,

pela companhia sempre, juntamente com seu marido Marcos. À Adriana, pelas conversas, viagens, passeios, teatros, uma companhia muito agradável e divertida sempre. Ao Kassio, pelos passeios e pela companhia no vídeo game, à profª Vera Constantino, sua família e seu grupo de pesquisa, que sempre me acolheram tão bem nos seus encontros. À Vanessa Roberta, companhia de diversos passeios. À profª Ana Maria e seu grupo, que também sempre me recebeu muito bem. À turma do almoxarifado: David, Patrícia, Aline, Igor e Arthur, sempre muito agradáveis e cujas conversas poderiam perdurar por infindáveis horas. Ao Edison Wendler e à Alexandra, pelo auxílio científico no começo do meu doutorado e por me receberem em sua casa.

Ao grupo do professor Reinaldo Bazito e ao Rafael pela parceria nos trabalhos de razão aldol. Ao grupo do prof. Luiz Fernando, pelo auxílio e cooperação nas práticas de laboratório, à Eloísa, que me incentivou a tentar cantar, ao Gerardo que fez muitos pratos gostosos e foi um amigo muito querido e atencioso, parceiro de conversas e bagunças. Ao pessoal do setor administrativo, Cibele, Milton, Marcelo, Emiliano, Alê, cujo apoio foi essencial no doutorado todo, onde corri diversas vezes para esclarecer minhas dúvidas. À Fernanda, parceira de congresso e uma pessoa super animada sempre. Ao André por se dispor a dividir comigo as turmas de dança de salão que, apesar de ficarem vigentes por pouco tempo, tornaram estes momentos muito divertidos e agradáveis. Ao pessoal do laboratório do prof. Luiz Catalani, que além de pessoas super agradáveis deram todo apoio necessário na análise dos polímeros. Ao Hermann Nuss, amigo alemão que me deixou sua bicicleta como lembrança.

Ao prof. Comasseto, que além de disponibilizar toda a estrutura para que grande parte do doutorado fosse realizada, me permitiu aprender muito sobre a química e sobre a vida. Agradeço pela atenção dispensada nas aulas, às vezes aulas particulares, e a oportunidade de poder participar do processo de escrita do seu material, tão rico em informação. Ao professor Rômulo e ao Julio que dedicaram grande tempo na tentativa de elucidação da “entidade” e por termos podido discutir bastante química, além de me permitir aprender sobre outras técnicas e conceitos. À Silvinha, que nos deixou muito cedo, mas que sempre deu seu sorriso sincero e esta é a maior lembrança que permanece, sua alegria. Ao pessoal do laboratório dos profs. Toma e Koiti, que sempre me

receberam e acolheram muito bem. À professora Vera Pardini e ao Andreas, pelas conversas agradáveis no corredor do bloco 5. Ao grupo dos profs. Suzana e Roberto Torresi, em especial ao Vinícius, à Tânia e ao Jadielson, pelo apoio e paciência nas análises de AFM. Ao grupo do prof. Massuo, pelos momentos agradáveis no café e papos diversos, ao Marcílio pela companhia nos cafés no bandeirão e nas conversas reflexivas sobre o futuro, ao Celso, grande companheiro de passeios, atividades culturais, doação de sangue, almoços, ao Renan, à Yasmin, ao Eduardo. À professora Regina Oliveira que deu um auxílio fundamental para manutenção do HPLC, quando eu iniciei a operação deste equipamento. Sua ajuda foi essencial para que eu tivesse coragem de explorar esta aparelhagem complexa.

Aqui, quero deixar um grande agradecimento aos que fizeram parte do cotidiano no laboratório. À Dona Rosa, amiga super querida, que além de deixar todo o ambiente organizado, tinha sempre histórias para fazer rir ou fazer refletir. Ao ML, que além das análises, fez o ambiente ser muito agradável com seu bom humor, suas descontrações e seu tratamento “carinhoso” comigo. Ao Alex, cujo auxílio na parte burocrática foi essencial, sempre disposto a auxiliar nos mais diversos trâmites. Ao Leandro, Lelê, que foi grande companheiro de laboratório, de ideias, de conselhos, de ideias contrárias, mas também de muitas risadas. Obrigado pelos passeios e também por confiar em mim quando ficou no Japão e pelo apoio nos experimentos com a experiência que trouxe do laboratório do prof. Yashima. Valeu também pela companhia na ida a Praga, minha primeira experiência internacional. Ao Victor, vizinho de bancada que sempre topou um lanche e que sempre foi companhia agradável para bons papos. Ao Marcos e à Mariana, que sempre foram amigos super simpáticos e acolhedores. Bons papos reflexivos renderam muitas horas de conversa e reflexão. Ao João Petrarca, que além de ser um profissional super competente, é uma pessoa muito humilde e que sabe tornar qualquer momento agradável, com sua simpatia e disposição. À Mônica, vizinha de bancada também, que sabia tornar os momentos todos agradáveis e sempre se mostrou disposta a ajudar na parte experimental e nos documentos escritos. Ao professor Carlos Lodeiro, que foi uma presença muito agradável e um apoio científico muito importante para os trabalhos. Aos ICs que trabalharam comigo, Felipe Neves, João Augusto, Mauro Roger. Ao Cleverson, pelas caronas para

Curitiba e pelo auxílio na minha catapora um pouco fora de hora. À Jamila e ao Javier, sempre muito divertidos, atenciosos e que não mediam esforços para ajudar ou ensinar. Aos integrantes do laboratório que também fizeram parte do desenvolvimento desta tese, Gizele, Yuniel, Rafaela, Augusto, Antônio, Ina, Meggie, Edoardo Melloni, Luna.

Agradeço à professora Liliana Marzorati e ao professor Reinaldo Camino Bazito que, gentilmente, participaram da banca da minha qualificação e deram inúmeras contribuições para a continuidade do trabalho.

A todos que participaram comigo das monitorias. Aos professores que me deram esta oportunidade, prof. Alcindo Dos Santos, prof. Reinaldo Bazito, prof. Jonas Gruber, prof. Cláudio Di Vitta, prof. Renato Sanches, prof. Flávio Vichi e prof. Liane Rossi, aos meus colegas monitores, ao técnicos e servidores, Artur, Sr. Francisco, Eva, que permitiram que as aulas acontecessem de forma tranquila e organizada. A todos os estudantes das turmas, que me permitiram um aprendizado sem tamanho na prática docente.

Agradeço aos membros da banca, professor Kleber Thiago de Oliveira, professor Antonio Carlos Bender Burtoloso, professor Reinaldo Camino Bazito e professora Liliana Marzorati, que se dispuseram a dedicar uma parte do seu tempo, na sua rotina atribulada, para avaliar e contribuir com este trabalho.

Agradeço à CAPES pela bolsa durante os quatro anos de doutorado e ao CNPq e à FAPESP pelo fomento dos projetos que permitiram a realização desta tese e a participação em congressos e eventos científicos.

Foram quatro anos de convívios, crescimento, reflexões. Os diversos momentos que passei, com as diferentes pessoas, permitiram fazer desse processo, grandioso. Receio ter esquecido algum nome, porém quero que saibam que meu agradecimento é sincero. Agora, como diz Chico Pinheiro: “é vida que segue”. Todos temos seus objetivos de vida e sempre com aprendizado, reflexão e persistência devemos seguir sem jamais esmoecer. Estas palavras talvez sejam poucas, mas não iria acha-las completas mesmo que eu refletisse por tempos infintos. Minha qualificação foi encerrada com um trecho da composição de João Bosco e Adir Blanc, famosa na voz de Elis Regina: “a esperança equilibrista sabe que o show de todo artista tem que continuar”. Este lema é a motivação de cada passo, seja ele em qual rumo ou com qual desequilíbrio for. Resumindo tudo isso, só posso dizer: obrigado.

Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas.
(*Tu deviens responsable pour toujours de ce que tu as apprivoisé.*)

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Sakae, G. H. **Síntese e Aplicações de Polímeros Helicoidais Multifuncionalizados**. 2016. 190p. Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Nesta tese foram feitos estudos cujo objetivo principal foi centrado na síntese, caracterização e estudos da morfologia e das aplicações de polímeros helicoidais fenilacetilênicos contendo grupos laterais opticamente ativos. O trabalho foi dividido em 3 capítulos. O primeiro consistiu do estudo de inserção da fração acetilênica em núcleos aril- e piridil-oxazolínicos. Algumas limitações experimentais foram observadas em função da funcionalização das porções monoméricas sob as condições de polimerização. O segundo estudo consistiu do controle de crescimento das cadeias poliméricas, por ação de nanopartículas tipo *core-shell* (Au@Te-NP's). Foi observado que sob tais condições obtém-se cadeias poliméricas substancialmente menores do que na ausência dessas partículas. O terceiro capítulo consistiu no uso de polímeros helicoidais derivados de prolina para catálise assimétrica de reações do tipo aldol. Os resultados se mostraram promissores. Esses estudos não foram concluídos mas foi possível obter produtos com altos excessos enantio- e diastereoisoméricos.

Palavras-chave: Polímeros helicoidais, polifenilacetilenos, reações do tipo aldol, nanopartículas, aril- e piridil-oxazolininas.

ABSTRACT

Sakae, G. H. **Synthesis and Applications of Functionalized Helical Polymers**. 2016. 190p. PhD Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This thesis aimed the synthesis, characterization, morphology studies and applications of phenylacetylenic helical polymers containing optically active pendant groups. The results are presented in three chapters. The first was centered on the functionalization of aryl- and pyridil-oxazolines with the acetylenic portion. Some experimental limitations were faced because of the functionalization of the monomers under polymerization conditions. The second chapter was dedicated to the utilization of core-shell nanoparticles (Au@Te-NP's) on the control of polymer chain growth. The presence of these NPs ensures the production of substantially smaller polymeric chains. The third chapter was dedicated to the employment of the optically active helical polymers as catalysts for aldol type reactions. These studies couldn't be concluded but were very promissory leading to products with high enantio- and diastereomeric excess.

Keywords: Helical Polymers, Polyphenylacetylenes, Aldol Reactions, Nanoparticles, aryl- and pyridil-Oxazolines.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviatura ou sigla	Significado
Δ	Variação
Abs.	Absorbância
AFM	Microscopia de Força Atômica
Bn	Benzila
cat.	Catalisador
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
GC	Cromatografia a Gás
GC-MS	Cromatografia a Gás acoplada a Detector de Ionização por Chama
d	Dupleto
CD	Dicroísmo Circular
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
e.e.	Excesso Enantiomérico
Et	Etila
GPC	Cromatografia em Permeação em Gel
HOPG	Grafite Pirolítico Altamente Orientado
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
m	Multiplete
M	Metal
<i>M</i>	<i>Minus</i>

m/z	Razão massa-carga
Me	Metila
Mn	Massa Molar Numérica
Mw	Massa Molar Ponderada
Mw/Mn	Dispersividade
MW	Microondas
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
nbd	Norbornadieno
NP	Nanopartícula
OMe	Metoxila
<i>P</i>	<i>Plus</i>
Ph	Fenila
PM	Peneira Molecular
PTSA	Ácido p-toluenossulfônico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura Ambiente
TBAF	Fluoreto de Tetrabutilamônio
TEM	Microscopia Eletrônica de Transmissão
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TMS	Trimetilsilano
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	26
1.1	Estruturas Supramoleculares	26
1.2	Polímeros Helicoidais	27
1.2.1	Índice de crescimento da importância dos Polímeros Helicoidais – Breve Evolução Histórica.....	28
1.2.2	Polímeros Helicoidais Estáticos e Dinâmicos	29
1.2.3	Os Poliacetilenos	33
1.2.4	Estímulos Externos	35
1.2.5	Aplicação de Polímeros Helicoidais em Organocatálise	43
2	OBJETIVOS.....	46
2.1	Objetivo geral	46
2.2	Objetivos específicos	46
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.1	Capítulo 1 – Derivados oxazolínicos	47
3.1.1	Redução de aminoácidos e síntese dos monômeros fenilacetilênicos	49
3.1.2	Síntese dos monômeros através das rotas “Oxazolílica” (rota 1) e “Acoplamento” (rota 2).....	56
3.1.3	Análise das interações dos derivados piridiloxazolínicos e íons metálicos por dicroísmo circular	68
3.2	Capítulo 2 – Controle do tamanho de cadeia de polímeros utilizando nanopartículas.....	103
3.3	Capítulo 3 – Reações aldol estereosseletivas catalisadas por polímeros helicoidais	118
4	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	137
5	EQUIPAMENTOS E ANÁLISES	138

6	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	140
	Redução de aminoácidos aos correspondentes aminoálcoois	140
	Procedimento para síntese de oxazolina	140
	Reação de acoplamento –Sonogashira (metodologia I)	141
	Reação de acoplamento – Sonogashira (metodologia alternativa)	141
	Procedimento de desproteção dos derivados silil-acetilênicos (metodologia I)	142
	Procedimento geral para homopolimerizações e copolimerizações.....	142
7	REFERÊNCIAS	144
8	ANEXOS.....	149

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Número de publicações anuais relacionado a síntese de polímeros helicoidais.....	29
Figura 2: Representação esquemática da inversão de helicidade em polímeros dinâmicos.	31
Figura 3: Estereoisômeros possíveis para poliacetilenos.....	33
Figura 4: Estruturas estudadas na indução quiral através de solvente opticamente ativo	37
Figura 5: Exemplos de monômeros com diferentes grupamentos na cadeia lateral utilizados no estudo de efeito da temperatura em polímeros helicoidais.....	38
Figura 6: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 5 (200 MHz, CDCl_3).....	51
Figura 7: Estrutura dos aminoálcoois utilizados no estabelecimento da metodologia experimental	54
Figura 8: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o S-fenilglicinol (200 MHz, CDCl_3).	55
Figura 9: Bromo-piridil-oxazolinas derivadas do S-fenilglicinol (11-a) e S-fenilalaninol (11-b).....	58
Figura 10: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 11-a (200 MHz, CDCl_3).....	59
Figura 11: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de acoplamento de Sonogashira com fenilalaninol (200 MHz, CDCl_3).	61
Figura 12: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do monômero sem o pendante oxazolínicos (200 MHz, CDCl_3).....	66
Figura 13: Interação entre Cu^{2+} e as espécies oxazolínicas em uma matriz tiofênica.....	68
Figura 14: Estruturas dos monômeros 13 e 14	69
Figura 15: Exemplos representativos dos espectros de dicroísmo circular (CD) para os monômeros 2-oxazolínicos.....	71
Figura 16: Suposto efeito “capitão-sargento-soldado” induzido por complexação com metal.....	72
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do monômero recuperado para o derivado acetilênico fenilglicínico (200 MHz, CDCl_3).....	74

Figura 18: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do monômero (6) isento de Pd (200 MHz, CDCl_3).....	78
Figura 19: Espectros de RMN de ^1H da espécie 20 (200 MHz, CDCl_3).....	82
Figura 20: Estrutura da oxazolina sintetizada a partir da espécie protegida. ...	83
Figura 21: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do monômero oxazolínicoleucínico protegido (200 MHz, CDCl_3).....	84
Figura 22: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de um possível polímero poli-18-c (200 MHz, CDCl_3).....	87
Figura 23: Espectros de CD do possível polímero na presença de CuBr.DMS e fluoresceína, respectivamente.....	88
Figura 24: Estrutura da fluoresceína.	89
Figura 25: Imagens de AFM do branco da mica (1) e do sólido obtido na tentativa de polimerização sob condições de (2): 900rpm, ponta grande; (3) e (4): 900rpm, ponta fina; (5): 1350rpm, ponta fina e (6):evaporação, ponta fina.	90
Figura 26: Imagens de AFM do substrato (HOPG) (1) e do poly-Aib em (2) 100 nm x 100 nm;(3)1000 nm x 1000 nm; e (4) 5000 nm x 5000 nm.	92
Figura 27: Imagens de AFM do Poly-Aib.....	93
Figura 28: Estrutura geral dos monômeros piridiloxazolínicos	94
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H de Poli-17-b (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	95
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H dos produtos 23 e 24 (200 MHz, CDCl_3). .	98
Figura 31: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 da mistura tautomerica 23 e 24 (200 MHz, CDCl_3).....	99
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H de 25 (200 MHz, CDCl_3).....	101
Figura 33: Espectros de UV das NPs Au@TePh em 3h e 24h.....	105
Figura 34: Imagens de TEM das NPs Au@TePh em 3h e 24h de reação.	106
Figura 35: Espectros de DC e UV do polímero sintetizado sem NP	109
Figura 36: Espectros de DC do polímero sem NPs, em diferentes solventes.	111
Figura 37: Curvas de GPC dos padrões de poliestireno	112
Figura 38: Curvas de GPC das amostras sintetizadas sem NP (a), com 0,5% de NP (b) e 5% de NP (c).....	113
Figura 39: RMN de ^1H de Poli-26 (200 MHz, CDCl_3).	115
Figura 40: Imagens de TEM das NPs Au@TePh em presença de 0,5%NP (a) e 5%NP (b) de catalisador de Rh.	116

Figura 41. Espectros de CD do polímero poli-31, em diversos solventes.	120
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H do produto de aldol resultante do 4-nitrobenzaldeído e da cicloexanona (200 MHz, CDCl_3).....	121
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C do produto de aldol resultante do 4-nitrobenzaldeído e da cicloexanona (200 MHz, CDCl_3).....	122
Figura 44. Cromatograma do produto da reação com monômero.....	124
Figura 45: Curva de calibração com a mistura racêmica da reação de aldol entre o <i>p</i> -nitrobenzaldeído e a cicloexanona, em diferentes concentrações. .	126
Figura 46: Comparativo entre corridas de HPLC dos produtos de aldol, utilizando a-tetralona e p-nitrobenzaldeído. A imagem superior corresponde à reação feita em DMSO. A imagem inferior apresenta o resultado da corrida feita em MeCN.	129
Figura 47: Valores de ee em função do tempo para reação modelo para polímeros sintetizados em MeCN(■) e THF (▲). Percentual de aldeído remanescente, para a reação com o polímero sintetizado em MeCN (●) e THF (▼).	131
Figura 48: Valores de ee em função do tempo para reação modelo para polímeros sintetizados em MeCN(■) e THF (▲), com adição de ácido. Percentual de aldeído remanescente, para a reação com o polímero sintetizado em MeCN (●) e THF (▼), na presença de ácido.....	132
Figura 49: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 13 na presença de $\text{Co}(\text{AcO})_2$	149
Figura 50: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 13 na presença de LiClO_4	149
Figura 51: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 13 na presença de HgTFA	150
Figura 52: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 13 na presença de $[\text{CrTHF}]\text{Cl}$	150
Figura 53: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 13 na presença de D- Ácido canfórico.....	151
Figura 54: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 13 na presença de L-Valina.....	151
Figura 55: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 14 na presença de $[\text{CrTHF}]\text{Cl}$	152

Figura 56: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico 14 na presença de [CuDMS]Cl.....	152
Figura 57: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 9 (200 MHz, CDCl_3).....	153
Figura 58: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 11-b (200 MHz, CDCl_3).	154
Figura 59: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 7-b (200 MHz, CDCl_3).	155
Figura 60: Espectros de RMN de ^{13}C de 13 (200 MHz, CDCl_3).....	156
Figura 61: Espectros de RMN de ^1H de 20 (200 MHz, CDCl_3).	156
Figura 62: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 17-a (200 MHz, DMSO-d_6)	157
Figura 63: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 7-c (200 MHz, CDCl_3).....	158
Figura 64: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 11-c (200 MHz, CDCl_3).....	159
Figura 65: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 7-d (200 MHz, CDCl_3).	160
Figura 66: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 15-d (200 MHz, CDCl_3).	161
Figura 67: Espectros de RMN de ^1H de 5-a	162
Figura 68: Espectros de RMN de ^1H de 5-b (200 MHz, CDCl_3).....	162
Figura 69: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 26 (200 MHz, CDCl_3).....	163
Figura 70: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 31 (200 MHz, CDCl_3).....	164
Figura 71: Espectros de RMN de ^1H de 11-b (200 MHz, CDCl_3).....	165
Figura 72: Espectros de RMN de ^1H de 11-c (200 MHz, CDCl_3).....	165
Figura 73: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em THF ($t = 24 \text{ h}$, 48 h , 72 h , 7 d , 8 d , 9 d e 10 d)	166
Figura 74: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em MeCN ($t = 24 \text{ h}$, 48 h , 72 h , 7 d , 8 d , 9 d e 10 d)	167
Figura 75: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em THF(H^+) ($t = 1 \text{ h}$, 3 h , 6 h , 24 h , 48 h , 72 h e 6 d)	168
Figura 76: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em MeCN(H^+) ($t = 1 \text{ h}$, 3 h , 6 h , 24 h , 48 h , 72 h e 6 d)	169
Figura 77: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto 34).....	170
Figura 78: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto 38).....	171
Figura 79: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto 40).....	172
Figura 80: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto 32).....	173

Figura 81: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto 36).....	174
Figura 82: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto 42).....	175
Figura 83: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização poli-26 , preparado sem adição de nanopartículas.....	176
Figura 84: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização poli-26 preparado com 0,5% (m/m) de Au@TePh.....	177
Figura 85: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização poli-26 preparado com 1% (m/m) de Au@TePh.....	178
Figura 86: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização poli-26 preparado com 2% (m/m) de Au@TePh.....	179
Figura 87: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização poli-26 preparado com 3% (m/m) de Au@TePh.....	180
Figura 88: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização poli-26 preparado com 4% (m/m) de Au@TePh.....	181
Figura 89: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização poli-26 preparado com 5% (m/m) de Au@TePh.....	182
Figura 90: Espectros de RMN de ^1H de poli-26 preparado sem adição de nanopartículas (200 MHz, CDCl_3).	183
Figura 91: Espectros de RMN de ^1H de poli-26 preparado com adição de 0,5% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).	183
Figura 92: Espectros de RMN de ^1H de poli-26 preparado com adição de 1% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).	184
Figura 93: Espectros de RMN de ^1H de poli-26 preparado com adição de 2% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).	184

Figura 94: Espectros de RMN de ^1H de poli-26 preparado com adição de 3% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).	185
Figura 95: Espectros de RMN de ^1H de poli-26 preparado com adição de 4% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).	185
Figura 96: Espectros de RMN de ^1H de poli-26 preparado com adição de 5% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).	186

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Efeito de indução de helicidade em copolímeros quirais-aquirais.....	34
Tabela 2: Polímeros sintetizados e analisados por CD, UV e GPC.	108
Tabela 3: Teste de solubilidade para o polímero modelo (sem adição de NP)	108
Tabela 4: Dados de GPC dos polímeros sintetizados	114
Tabela 5: Comparação entre a reação do tipo aldol com o monômero e o polímero prolínico.....	123
Tabela 6: Resultados obtidos no estabelecimento da metodologia da reação de aldol utilizando o catalisador polimérico derivado da prolina.....	125
Tabela 7: Testes de recuperação do catalisador.....	127
Tabela 8: Conversão da reação do tipo aldol e ee para polyMeCN e polyTHF.	132
Tabela 9: Dados de excessos enantioméricos das reações do tipo aldol	135

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Representação da indução de helicidade por interação ácido-base entre o resíduo de ácido carboxílico contido na cadeia polimérica e uma amina quiral.....	32
Esquema 2: Efeitos do solvente na mudança da conformação helicoidal.....	36
Esquema 3: Fatores externos na indução de quiralidade de moléculas opticamente inativas.....	41
Esquema 4: Mudanças na conformação helicoidal através do estímulo externo de íons metálicos	42
Esquema 5: Adição assimétrica comparando a catálise com monômero fenilacetilênico derivado de efedrina e o polímero helicoidal correspondente..	44
Esquema 6: Epoxidação assimétrica de chalconas catalisada por polímeros helicoidais.....	44
Esquema 7: Reação de Henry catalisada por polímeros helicoidais.....	45
Esquema 8: Resumo das rotas empregadas na síntese dos monômeros piridiloxazolínicos	48
Esquema 9: Reação de redução de aminoácidos	50
Esquema 10: Reação de formação de 2-oxazolinas aquirais por reação entre um amino-alcool aquiral e uma nitrila piridínica.....	50
Esquema 11: Reação de formação da oxazolina 7.....	53
Esquema 12: Acoplamento de Sonogashira	56
Esquema 13: Rota sintética para a formação do monômero oxazolil-acetilênico, a partir da bromo-oxazolina.....	57
Esquema 14: Acoplamento de Sonogashira da piridiloxazolina.....	60
Esquema 15: Reação de desproteção da fração trimetilsililada.....	63
Esquema 16: Estratégia de preparação de monômeros piridil-oxazolinicos: etapa da reação de acoplamento.....	65
Esquema 17: Reação de instalação do anel oxazolínicos.....	67
Esquema 18: Estrutura dos monômeros complexados via N,N, e N,O.....	69
Esquema 19: Esquema de reação de polimerização.....	74
Esquema 20: Rota sintética para produção dos monômeros acetilênicos oxazolínicos através da rota 1.....	76

Esquema 21: Rota alternativa na preparação de monômeros piridil-oxazolínicos pela rota 2.	76
Esquema 22: Reação de acoplamento utilizando Cs_2CO_3 como base.	80
Esquema 23: Rota de acoplamento proposta em ausência de Pd.	80
Esquema 24: Retrossíntese mostrando os monômeros protegidos com diferentes espécies alquinólicas.	82
Esquema 25: Reação de polimerização das espécies nitrílicas	95
Esquema 26: Mecanismo de inserção na polimerização de fenilacetilenos	96
Esquema 27: Reação de formação da oxazolina com um carbono espaçador entre os anéis oxazolinico e aromático.	97
Esquema 28: Possível equilíbrio tautomérico.	98
Esquema 29: Metodologia proposta para formação do complexo oxazolínicos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	100
Esquema 30: Metodologia proposta para formação do complexo oxazolínicos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	101
Esquema 31: Proposta de reação na presença de NPsAu@TePh	104
Esquema 32: Reação de aldol utilizada com catalisador polimérico derivado da prolina.	118
Esquema 33: Reação de polimerização do catalisador prolínico	119
Esquema 34: Representação do estado de transição na reação do tipo aldol catalisada pela prolina. Em destaque o anel de 9 membros formado entre as três espécies.	130
Esquema 35: Reações de aldol testadas com o polímero derivado da prolina	134

1 INTRODUÇÃO

1.1 Estruturas Supramoleculares

Estruturas supramoleculares de origem natural, tais como proteínas e os ácidos nucleicos, constituem uma classe de compostos que apresentam helicidade. Esta propriedade confere atividade óptica as substâncias que a apresentam e está relacionada a inúmeros processos fisiológicos fundamentais¹.

Com exceção da glicina, os aminoácidos possuem pelo menos um centro assimétrico que admite duas configurações possíveis: *L* e *D*. As proteínas que derivam de aminoácidos naturais, são formadas quase que exclusivamente por *L*-aminoácidos, fato esse que reflete em uma preferência helicoidal dextrorrotatória (*P*, *right-handedhelix*)² sobre seu antagônico levorrotatório (*M*, *left-handedhelix*)³. Desta maneira, peptídeos de helicidade dextrorrotatória são biossinteticamente favorecidos e de vasta ocorrência natural. Podemos citar como exemplo dessa classe de substâncias a culicinina D, um decapeptídeo que foi extraído de colônias do fungo entomopatogênico *Culicinomyces clavisporus* e apresentou atividade antitumoral contra células de câncer de mama. Em 2006 sua estrutura foi elucidada por técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) bidimensional, efeito nuclear Overhauser (nOe) e espectrometria de massas (EM)⁴.

¹Yashima, E.; Maeda, K. em *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*; Hecht, S.; Huc, I. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.

²Moss, G. P. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193-2222.

³Novotny, M.; Kleywegt, G. J. *J. Mol. Biol.* **2005**, 347, 231-241.

⁴He, H.; Janso, J. E.; Yang, H. Y.; Bernam, V. S.; Lin, S. L.; Yu, K. J. *Nat. Prod.* **2006**, 69, 736-741.

A existência de estruturas com helicidade M , de origem natural, está restrita a poucos exemplos.⁵ Entretanto, com a utilização de metodologias sintéticas é possível a obtenção desse tipo de estrutura e um exemplo é o peptídeo D-Nal-Pac-525, constituído apenas por *D*-aminoácidos, e apresentou expressiva atividade bactericida e fungicida.⁶

1.2 Polímeros Helicoidais

Os polímeros helicoidais representam uma classe única de macromoléculas que podem assumir um sentido de hélice preferencial que pode ser induzida por um estímulo externo. Dentre esses, os polifenilacetilenos têm sido extensamente estudados. Devido à sua conformação dinâmica, esses polímeros podem ser usados como solventes, sensores para detectar uma grande variedade de moléculas quirais, metais e ânions, e também podem ser usados como catalisadores em várias reações. Alguns desses trabalhos estão descritos aqui.

Do ponto de vista histórico, os polímeros helicoidais começaram a ser relatados na literatura durante a década de 50 e isso foi um pouco depois da descoberta da estrutura α -hélice em proteínas⁷ e da dupla fita da cadeia de DNA⁸. No que tange a síntese de polímeros contendo helicidade, podemos citar o trabalho pioneiro de Natta e colaboradores que demonstraram a

⁵ a) Das, A.; Mukhopadhyay, C. *Biopolymers* **2010**, 93, 845-853; b) Yang, C. -C., *et al.*, *T. J. Biochem.* **1967**, 61, 272-274; c) Zimmerman, S. B. *Ann. Rev. Biochem.* **1982**, 51, 395-427.

⁶ Wu, J. *et al. Biopolymers (Peptide Science)* **2007**, 88, 738-745.

⁷ Pauling, L.; *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, 37, 205-211.

⁸ Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, 171, 737-738.

obtenção de um polipropileno isotático com conformação helicoidal em seu estado cristalino⁹.

1.2.1 Índice de crescimento da importância dos Polímeros Helicoidais – Breve Evolução Histórica

A partir de 1955, com o trabalho pioneiro de Natta, diferentes grupos de pesquisa dedicaram suas atividades à síntese de polímeros contendo helicidade, conforme apresentado na figura 1.¹⁰ Apesar de quase 60 anos decorridos da sua descoberta, pesquisas relacionadas a síntese e exploração de suas propriedades só se intensificaram na década de 90. Nos últimos 15 anos, uma média de 33 artigos foram publicados por ano, com uma taxa de crescimento nominal médio de 12%. Com base nesses dados, podemos afirmar que o tema é relativamente novo e as pesquisas relacionadas bastante restritas a poucos grupos no mundo e com um potencial de exploração muito grande.

⁹ Natta, G.;Pino, P., Mazzanti, G.,*J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1708-1710.

¹⁰ Levantamento bibliográfico realizado com base na base de dados Science Direct (2015), utilizando a expressão “helicalpolymers”.

Figura 1: Número de publicações anuais relacionado a síntese de polímeros helicoidais.

Analisando as principais classes de polímeros helicoidais em que a síntese com controle de helicidade, sua indução ou ampliação foram explorados, verificamos que os polímeros com helicidade dinâmica correspondem a tema de 54% dos trabalhos, seguidos de polímeros estáticos (35%) e estruturas poliméricas com alto grau de organização (foldâmeros, 12%).

1.2.2 Polímeros Helicoidais Estáticos e Dinâmicos

Com a utilização de ferramentas sintéticas modernas, e inspirados pelas estruturas helicoidais de compostos de origem biológica, pesquisadores são estimulados a produzir substâncias contendo helicidade controlada para

aplicação em diversas áreas como da síntese assimétrica¹¹, separações enantioméricas¹², cristais líquidos¹³, reconhecimento molecular¹⁴, entre outros. Atualmente, os polímeros helicoidais são classificados de acordo com três grandes classes: 1) Polímeros helicoidais estáticos; 2) Polímeros helicoidais dinâmicos e 3) Foldâmeros. As duas primeiras classes estão relacionadas ao nível de energia necessário para que possa haver uma inversão de helicidade. No caso de polímeros estáticos, a barreira energética para inversão da hélice é muito alta e, por consequência, o polímero apresenta uma conformação (*M* ou *P*) rígida e inalterada (estática). Por outro lado, os polímeros helicoidais dinâmicos possuem uma barreira energética baixa para inversão da hélice e, normalmente, apresentam porções distintas de ambos os estereoisômeros em sua estrutura. Essa classe de compostos, por apresentar tal nível energético, é facilmente modulada e pode adotar uma conformação predominante (*M* ou *P*) através da modificação dos grupos substituintes na cadeia polimérica ou por estímulos externos, conforme representado na figura 2.

¹¹ Miyake, G. M.; Iida, H.; Hu, H-Y; Tang, Z.; Chen, E. Y-X.; Yashima, E., *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2011**, *49*, 5192-5198.

¹² Tamura, K.; Miyabe, T.; Yashima, E., *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 91-98.

¹³ Suda, K.; Akagi, K. *Macromolecules* **2011**, *44*, 9473-9488.

¹⁴ Qiu, H.; Inoue, Y.; Che, S. *Angew. Chem. Int.* **2009**, *48*, 3069-3072.

Figura 2: Representação esquemática da inversão de helicidade em polímeros dinâmicos.

Em 2007 foi publicado um trabalho demonstrando a copolimerização de fenilacetilenos quirais, oriundos da resolução cinética do 1-(4-etinilfenil)etanol na presença da lipase *Candida antarctica* (CAL-B).¹⁵ O copolímero obtido apresentou atividade óptica, em consequência de uma preferência helicoidal em sua estrutura. A inversão da helicidade foi realizada através da modificação dos grupos hidroxila, presentes no copolímero, pela reação desses grupos com isocianatos ou cloreto de benzoíla.

Um dos exemplos de indução de helicidade por estímulos externos foi demonstrado no trabalho publicado por Maeda e colaboradores em 2004, onde o polímero aquiral poli((4-carboxifenil)acetileno) apresentou atividade óptica na presença de substratos quirais¹⁶. Essa propriedade foi evidenciada pela interação ácido-base entre os grupos ácido carboxílico, do polímero, e a função

¹⁵ Kobayashi, S., Morino, K., Yashima, E., *Chem. Commun.* **2007**, 2351-2353.

¹⁶ Maeda, K., Miyagawa, T., Furuko, A., Onouchi, H., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4329-4342.

amina dos substratos quirais empregados, além da influência do centro assimétrico das aminas quirais opticamente ativas (Esquema 1).

Esquema 1: Representação da indução de helicidade por interação ácido-base entre o resíduo de ácido carboxílico contido na cadeia polimérica e uma amina quiral.

De acordo com nossa classificação, a terceira classe de polímeros helicoidais são os foldâmeros. Foldâmeros foram definidos inicialmente por Gellman¹⁷ como estruturas poliméricas que possuem a tendência em adotar uma conformação compacta específica. Essas estruturas possuem a capacidade de sofrer interconversão entre os isômeros *M* e *P*. Nguyen e colaboradores (2010) realizaram um estudo com diferentes foldâmeros por simulação de dinâmica molecular e compararam com dados experimentais, utilizando *m*-poli-fenileno-etilenos como moléculas-modelo.¹⁸ Quando a função éster *t*-butilíco, de um foldâmero aquiral, estava presente como um substituinte em posição *meta*, uma preferência estrutural estirada (em clorofórmio) foi evidenciada. Por outro lado, o mesmo composto em solução de acetonitrila, interconverteu-se no foldâmero dextrorrotatório ((*M*)-foldâmero).

Devido a sua capacidade de auto-organização molecular, essa classe de polímeros, possui potencial aplicação em reações organo-catalisadas. Encontram ainda aplicações como biocidas e sensores químicos ou bioquímicos.²¹

¹⁷ Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

¹⁸ Nguyen, H. H., McAliey, J. H., Batson, W. R., Bruce, D. A., *Macromolecules* **2010**, *43*, 5932-5942.

1.2.3 Os Poliacetilenos

Os poliacetilenos são polímeros dinâmicos π -conjugados que admitem pelo menos quatro conformações específicas, em função de suas ligações duplas conjugadas: são elas *cis-transoide*; *cis-cisoide*; *trans-cisoide*; e *trans-transoide* (Figura 3).¹⁹ Para obtenção de poliacetilenos quirais, monômeros contendo diferentes funções orgânicas podem ser empregadas tais como, fenilacetileno²⁰, éster propargílico²¹, amida propargílica²² e acetileno alifático²³, na presença de catalisadores metálicos²⁴.

Figura 3: Estereoisômeros possíveis para poliacetilenos.

Os polifenilacetilenos, devido a suas propriedades helicoidais dinâmicas, possuem a capacidade de serem modulados para produzir um estereoisômero *M* ou *P*, preferencialmente. Estudos envolvendo polifenilacetilenos aquirais contendo um grupo funcional do tipo ácido carboxílico como cadeia lateral (em inglês chamados “pendant groups”), foram testados frente a substratos nitrogenados quirais com o intuito de verificar a amplificação da helicidade através de interações ácido-base²⁵.

¹⁹Yashima, E., Matsushima, T., Okamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6345-6359.

²⁰Aoki, T., Kokai, M., Shinohara, K.-i., Oikawa, E., *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 2009-2012.

²¹Suzuki, Y., Shitsuki, M., Sanda, F., Masuda, T., *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2075-2081.

²²Zhao, H., Sanda, F., Masuda, T., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5168-5176.

²³Lai, L. M., Lam, J. W. Y., Tang, B. Z., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 6190-6201.

²⁴a) Sakai, R.; *et al. Macromolecules* **2010**, *43*, 7406-7411; b) Cheuk, K. K. L.; *et al. Macromolecules* **2003**, *36*, 9752-9762; c) Kwak, G.; Masuda, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 71-77; d) Saito, M. A.; *et al. Macromolecules* **2000**, *33*, 4616-4618. e) Matsuura, K.; *et al. Chem. Lett.* **1998**, 847-848.

²⁵Yashima, E., Matsushima, T., Okamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11596-11597.

Os processos de amplificação quiral podem ocorrer através de interações covalentes e não-covalentes. As interações covalentes estão relacionadas a influência de substituintes (grupos na cadeia lateral) ou comômeros quirais presentes na estrutura do polímero. Inicialmente, esse fenômeno foi descrito por Green e Rudy em 1989, em que foram preparados homo e copoliisocianatos para verificar o efeito de indução de helicidade em proporções distintas de copolímeros²⁶, conforme a tabela 1.

Tabela 1: Efeito de indução de helicidade em copolímeros quiral-aquiral.

Entrada	Relação monomérica ^a			[α] _D ^b
	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>p</i>	
1	100			- 336
2		100		0
3			100	- 514
4	1	99		- 251
5		63	37	- 549
6		85	15	- 532
7		96	4	- 436

^a Percentual molar dos monômeros;

^b Rotação específica em (mdeg), medida à - 20 °C em CHCl₃ (c = 0,5 mg.mL⁻¹);

A variedade de grupos funcionais presentes na cadeia lateral do polímero pode conferir diversas propriedades interessantes e, por consequência, as mais variadas aplicações. Como já sugerido, a interação do polímero com agentes externos, pode ser de especial interesse, pois não apenas o reconhecimento diferencial de moléculas pode ser conseguido como, também, a mudança de conformação do próprio polímero pode ser alcançada.

²⁶ Green, M. M.; Reidy, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454.

1.2.4 Estímulos Externos

1.2.4.1 Efeitos de solvente

Os polímeros helicoidais dinâmicos, classe em que os poliacetilenos estão inseridos, podem apresentar diferentes comportamentos nos mais variados solventes ou misturas desses. Estes comportamentos fazem com que haja alteração na indução conformacional²⁷, mudanças nas interações intramoleculares em solventes polares ou pouco polares²⁸. Existe, também a possibilidade de influência estrutural e conformacional com a mudança de pH^{29,30}, efeitos relacionados a evaporação³¹ e amplificação quiral quando a utilização de solventes quirais em polímeros racêmicos^{32,33} ou com atividade óptica³⁴ é feita.

Em 2006, Yashima e colaboradores reportaram um trabalho descrevendo um estudo relacionando a polaridade do solvente e a helicidade, em que mudanças significativas na conformação da cadeia principal foram observadas, sendo possível o controle da inversão da hélice atribuídas a ligações de hidrogênio estabelecidas entre o polímero e o solvente. Essas mudanças foram observadas através das técnicas de DC e IV. O esquema 2

²⁷Kakuchi, T., Kaga, H., Satoh, T., Sakai, R., Narumi, A., *Macromolecules* **2007**, *40*, 8930-8937

²⁸Okoshi, K., Sakurai, S.-i., Ohsawa, S., Kumaki, J., Yashima, E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8173-8176

²⁹Yashima, E., Kamiya, N., Maeda, K., *Chem Eur. J.* **2004**, *10*, 4000-4010

³⁰Tang, B. Z., Dong, Y., Qin, A., Lam, J. W. Y., Lai, L. M., *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 11128-11138

³¹Li, S. B., Lam, J. W. Y., Yu, Z.-Q., Tang, B. Z., *Langmuir* **2012**, *28*, 5770-5774

³²Lee, D., Jin, Y.-J., Kim, H., Suzuki, N., Fujiki, M., Sakaguchi, T., Kim, S. K., Lee, W.-E., Kwak, G., *Macromolecules* **2012**, *45*, 5379-5386

³³Aoki, T., Teraguchi, M., Namikoshi, T., Sato, M., Kawami, A., Liang, X., Kaneko, T., *Polym. J.* **2012**, *44*, 327-333

³⁴Zhang, C., Wang, H., Su, G., Li, R., Shen, X., Zhang, S., Geng, Q., Liu, F., Otsuka, I., Satoh, T., Kakuchi, T., *Polym. Int. J.* **2012**, *61*, 1158-1162

mostra os efeitos de inversão investigados quando um solvente polar (CHCl_3 ou THF) ou de baixa polaridade (CCl_4 ou tolueno) foram usados.²⁷

Esquema 2: Efeitos do solvente na mudança da conformação helicoidal

Em 2012, Tang e colaboradores³⁰ estudaram os efeitos da evaporação do solvente em um polímero helicoidal. Nesse trabalho, os autores exploraram a utilização de um aminoácido quiral na indução da quiralidade de um polifenilacetileno que pode ser estabilizado por efeitos hidrofóbicos e ligações de hidrogênio. O fator de destaque foi a formação de fibras helicoidais do polímero estudado, após a evaporação de THF numa superfície de mica. Todas as estruturas poliméricas apresentaram intensos sinais de CD, porém o efeito Cotton teve alterações com a mudança de solvente. A adição de TFA, faz com que a diminuição da intensidade seja exponencial, indicando a indução de helicidade através de alterações feitas nas unidades monoméricas. As alterações ficam evidentes, também nos espectros de UV.

Lee e colaboradores apresentaram um estudo diferenciado referente à indução de helicidade preferencial empregando como solventes compostos quirais, tais como limoneno. A figura 4 apresenta esquematicamente as estruturas induzidas e o solvente quiral utilizado. De acordo com o estudo, o uso de um dos enantiômeros do limoneno induziu a quiralidade preferencial, pois a cadeia principal e a fração substituída pelas cadeias alquílicas são

significativamente afetadas. Esse material pode ser empregado na formação de filmes com atividade óptica, bem como na formação de fibras, através da dissolução da espécie polimérica no solvente quiral ³¹.

Figura 4: Estruturas estudadas na indução quiral através de solvente opticamente ativo

1.2.4.2 Efeitos de temperatura

Muitos estudos demonstram o comportamento de polímeros helicoidais quando relacionados à temperatura^{35,36,37,38,39}. Em 2001, Masuda e colaboradores, prepararam diferentes polímeros contendo cadeias alquílicas com grupamentos silila e observaram o efeito da temperatura nos domínios helicoidais e na estabilidade térmica da conformação helicoidal dos polifenilacetilenos obtidos ³⁴. Os autores destacaram a influência da cadeia alquílica no efeito da temperatura sobre o polímero, analisando as curvas de Dicroísmo Circular. Quando o grupamento R é igual a Me, a variação do Efeito Cotton foi pequena em temperaturas até 80°C. O Efeito Cotton está relacionado à mudança característica da banda de absorção na dispersão óptica rotatória de uma dada substância. Em uma determinada região de

³⁵ Masuda T., Kwak, G. *J. Polym. Sci.* **2001**, 39, 71-77.

³⁶ Tang, B. Z., Dong, Y., Lai, L. M., Lam, J. W. Y., Cheuk, K. K. L., *Macromolecules* **2003**, 36, 9752-9762

³⁷ Yashima, E., Morino, K., Lin, H., *Chirality*, **2008**, 20, 386-392.

³⁸ Tsuchihara, K., Takachim, K., Fukushima, T., *Macromolecules*, **2008**, 41, 6599-6601

³⁹ Ohsawa, S., Sakurai S-i., Nagai, K., Maeda, K., Kumaki, J., Yashima, E., *Polym. J.* **2012**, 44, 42-50.

comprimento de onda, onde há absorção de luz, a magnitude passa de zero ao máximo e, em seguida, varia no sentido oposto. Porém, quando trocou-se o grupamento metila por *t*-butila, o decréscimo foi tão expressivo que a intensidade do Efeito Cotton a 80°C foi de 12 % do máximo observado à 28°C. Para todos os polímeros estudados, a intensidade dos sinais de DC foi reestabelecida à temperatura de 28°C após aquecimento a 80°C. Esse resultado demonstrou a estabilidade da estrutura helicoidal desses polímeros à variação de temperatura.

Em 2002, Yashima e colaboradores, reportaram um estudo que tratou da diferença de comportamento entre homopolímeros e copolímeros em função da temperatura⁴⁰. Foi demonstrado um aumento da intensidade do Efeito Cotton e da atividade óptica dos homopolímeros com a diminuição da temperatura. Por outro lado, os copolímeros com poliacetilenos aquirais demonstraram relevantes mudanças de DC com a temperatura, dependendo do comonômero aquiral utilizado. A figura 5 mostra alguns exemplos de grupamentos da cadeia lateral utilizados nesse trabalho.

Figura 5: Exemplos de monômeros com diferentes grupamentos na cadeia lateral utilizados no estudo de efeito da temperatura em polímeros helicoidais

O copolímero com grupamento fenilacetilênico menos volumoso apresentou Efeito Cotton intenso a baixas temperaturas. Já os contendo

⁴⁰Sato, T., Yashima, E., Okamoto, Y., Maeda, K., Morino, K, *Chem.Eur.J.* **2002**, 8, 5112-5120.

grupamentos mais volumosos apresentaram Efeito Cotton com intensidade semelhante aos dos homopolímeros quirais. Paralelamente, foi possível observar que um grupamento de volume intermediário, como *t*-butildimetilsiloxi não apresentou mudança de DC com a temperatura³⁹.

Em 2003, Tang e colaboradores, reportaram seus resultados relativos à mudança de conformação helicoidal, mais especificamente sobre sua manutenção e reversibilidade promovidas por estímulos externos³⁵. Estudos posteriores demonstraram também a possibilidade de se obter reversivelmente, e de maneira rápida e reprodutível, a inversão de quiralidade, quando filmes finos de polifenilacetilenos foram expostos a vapores de solventes orgânicos e/ou aquecimento, como o estudo desenvolvido por Tshuchiara em 2008. Quando o filme foi exposto a vapores de CHCl_3 , foi observada uma inversão no espectro de DC. A exposição do polímero à vapores de solvente altamente polar implicou em nova mudança no espectro de DC. Esse efeito de inversão do espectro de DC não foi observado para a macromolécula, sugerindo que a inversão de quiralidade apresentada para o primeiro caso foi induzida pela mudança entre as interações do solvente polar com o grupamento OH presente no centro quiral³⁷.

A amplificação de quiralidade vem sendo investigada bastante atualmente e teve como destaque o estudo de Yashima, descrito em 2012, em que um polímero helicoidal dinâmico teve sua quiralidade amplificada pela influencia de grupamentos laterais quirais (D- e L-alanina) em solução diluída. Esse efeito foi regido pela regra do majoritário, onde uma pequena quantidade de uma das frações quirais induziu a prevalência de um sentido de hélice preferencial para todo o polímero. Todos os fatores até aqui explorados foram

investigados nesse artigo e os polímeros sintetizados se mostraram sensíveis tanto à polaridade do solvente quanto à temperatura. Yashima evidenciou, também, que a amplificação do sentido da hélice foi afetada significativamente pelos solventes³⁸.

1.2.4.3 Influência de cátions e ânions

A presença de grupos funcionais nos grupos substituintes das cadeias laterais (ácidos carboxílicos, aminas, álcoois) permite que esses polímeros possam ser empregados como ligantes complexantes de cátions ou ânions, o que pode resultar na indução de um sentido de hélice preferencial ou mesmo inversão de uma já existente, por interação com esse tipo de analito. Diversos exemplos relacionados a esse assunto são conhecidos. Grupamentos amino, por exemplo, são extremamente importantes nos estudos de efeito de hélice, devido às suas inúmeras formas de interação, afetando a orientação da hélice. Um grande número de trabalhos relacionados a interações entre grupamentos amino na cadeia polimérica^{41,42,43,44,45,46,47} ou em grupamentos externos a elas^{19,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57}, para estudo das propriedades do polímero

⁴¹Miyagawa, T., Yamamoto, M., Muraki, R., Onouchi, H., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3676-3682

⁴²Nagai, K.; Sakajiri, K., Maeda, K., Okoshi, k., Sato, T., Yashima, E., *Macromolecules* **2006**, 39, 5371-5380

⁴³Morino, K., Oobo, M., Yashima, E., *Macromolecules* **2005**, 38, 3461-3468

⁴⁴Nonokawa R., Yashima E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1278-1283

⁴⁵Yashima, E., Maeda, Y., Okamoto, Y., *Polym. J.* **1999**, 31, 1033-1036

⁴⁶Okamoto, Y., Matsushima, T., Nimura, T., Yashima, E., *Chirality* **1997**, 9, 593-600

⁴⁷Okamoto, Y.; Yashima, E., Choi, S., *Chemistry Letters* **1996**, 955-956

⁴⁸Yashima, E., Maeda, K., Okamoto, Y., *Nature* **1999**, 399, 449-451

⁴⁹Kawamura, H., Maeda, K., Yashima, E., *Chem. Lett.* **2001**, 58-59

⁵⁰Ashida, Y., Sato, T., Morino, K., Maeda, K., Okamoto, Y., Yashima, E., *Macromolecules* **2003**, 36, 3345-3350

⁵¹Kamikawa, Y. *J. Polym. Sci. Part A – Polym. Chem.* **2004**, 42, 4580-4586

⁵²Maeda, K., Morino, K., Okamoto, Y., Sato, T., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4329-4342

⁵³Maeda, K., Hatanaka, K., Yashima, E., *Mendeleev Commun.* **2004**, 231-233

⁵⁴Maeda, K., Tamaki, S., Tamura, K., Yashima, E., *Chem. Asian. J.* **2008**, 3, 614-624

helicoidal, são conhecidos. As interações ácido-base podem ser combinadas com outras interações com o intuito de mostrar amplificação na helicidade, que podem ser evidenciadas pelos espectros de DC. Em 2003, Yashima e colaboradores reportaram um trabalho sobre as interações entre um polifenilacetileno opticamente inativo e resíduos de glicina aquiral com aminoácidos racêmicos em água. Nesse caso, as intensidades do espectro de DC foram amplificadas na presença de íons metálicos como Cu(II)⁵⁸. O esquema 3 apresenta as estruturas empregadas nos estudos de complexação intermoleculares e íons metálicos.

Esquema 3: Fatores externos na indução de quiralidade de moléculas opticamente inativas

Os efeitos decorrentes do estímulo de íons metálicos geram importantes resultados nos estudos de helicidade. Em 2010, um controle de helicidade de polifenilacetilenos foi apresentado por Riguera e colaboradores como um novo caminho de indução reversível, com grupamentos laterais com ésteres metílicos de fenilglicina. Nesse estudo foi demonstrado que o equilíbrio conformacional pode ser governado pelo grupamento lateral levando a um

⁵⁵Sakai, R., Satoh, T., Kakuchi, T., Tago, Y., Shimada, R., Kakuchi, R., *J. Polym. Sci. Part A – Polym. Chem.* **2004**, 48, 1197-1206

⁵⁶Yashima, E., Matsushima, T., Okamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9800-9801

⁵⁷Okamoto, Y., Matsushima, T., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11596-11597

⁵⁸Kawamura, H., Maeda, K., Yashima, E., *Chemistry Letters* **2003**, 32, 1086-1087

sentido preferencial, *M* ou *P* da hélice⁵⁹. Esse fenômeno ocorre devido à complexação com cátions metálicos apropriados ou pelos efeitos da polaridade do solvente. Em resumo, Riguera estudou complexações com Li^+ , Na^+ , Ag^+ , Mg^{2+} e Ba^{2+} e os espectros de CD demonstraram inversão de helicidade em presença de Ba^{2+} . O estudo em diferentes solventes demonstrou que a diferença de polaridade governa o sentido de hélice do polímero tendo sido predominantemente *M* para os menos polares, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , 1,4-dioxano e THF, e *P* para propanona, MeCN e DMSO (de maior polaridade).

Outro caso abordado por Riguera e colaboradores, em 2011, foi o estudo da helicidade dinâmica em presença de metais mono- e divalentes⁶⁰. Esse trabalho abordou a síntese e propriedades de novos polifenilacetilênos dinâmicos de baixa barreira energética de interconversão. O esquema 4 demonstra a estrutura polimérica e suas prováveis interações com cátions metálicos. Essa classe de polímeros adquire conformação preferencial conforme o cátion complexado, tornando-se um sensor de valência do cátion. A escolha do sistema deu-se pelos excelentes sítios de quelação do polímero.

Esquema 4: Mudanças na conformação helicoidal através do estímulo externo de íons metálicos

⁵⁹Riguera, R., Quiñoa, E., Seco, J. M., Louzao, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1430-1433

⁶⁰Riguera, R.; Quiñoa, E., Seco, J. M., Freire, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11692-11696

Os possíveis efeitos conformacionais gerados por interação de ânions com grupos laterais foram explorados em sistemas polifenilacetilênicos^{61,62}. Um exemplo disso pode ser visto em trabalhos descritos por Kakuchi e colaboradores, publicados em 2009 e em 2010, em que detectores colorimétricos de ânions foram construídos.

1.2.5 Aplicação de Polímeros Helicoidais em Organocatálise

O crescente interesse em catálise assimétrica tornou a classe dos polímeros helicoidais uma alternativa promissora para estudos desse tipo, visto, por exemplo, a seletividade no reconhecimento de moléculas.^{45,63,64,65,66} A primeira proposta nessa área foi realizada por Yashima e colaboradores em 1999⁴⁵. Polifenilacetileno, contendo resíduo de efedrina, foi empregado como catalisador na promoção da adição assimétrica de reagentes organozinco à aldeídos, em comparação com a atividade catalítica de derivados de efedrina. O esquema 5 apresenta a reação, bem como os catalisadores empregados. No melhor resultado, o excesso enantiomérico com o polímero foi de 45%, enquanto que com o derivado de efedrina apresentou 80% de ee. Apesar do baixo valor de ee quando o polímero foi empregado, o estudo foi capaz de mostrar a influência da quiralidade da unidade monomérica em reações assimétricas, mesmo quando essa fazia parte uma cadeia polimérica.

⁶¹Kakuchi, R., Satoh, T., Sakai, R., Tago, Y., Shimada, R., Kakuchi, R., *J. Poly. Sci. Part A – Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1683-1689

⁶²Kakuchi, R., Tago, Y., Sakai, R., Satoh, T., Kakuchi, T., *Macromolecules* **2009**, *42*, 4430-4435

⁶³Terada, K.; *et al. J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem* **2009**, *47*, 4971;

⁶⁴Miyake, G. M., Iida, H., Hu, H-Y., Tang, Z., Chen, E. Y-X., Yashima, E., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 5192.

⁶⁵Maeda, K., Tanaka, K., Morino, K., Yashima, E., *Macromolecules* **2007**, *40*, 6783.

⁶⁶Tang, Z.; Iida, H., Hu, H-Y., Yashima, E., *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 261.

Esquema 5: Adição assimétrica comparando a catálise com monômero fenilacetilênico derivado de efedrina e o polímero helicoidal correspondente

O primeiro caso de reações bem sucedidas foi apresentado em 2007, quando Yashima e colaboradores prepararam uma classe de polifenilacetilenos com derivados de oligopeptídeos e os empregou em reações de epoxidação assimétrica de chalconas, conforme mostrado no esquema 6. Neste estudo compararam o ee dos produtos da reação quando foi utilizado o polímero e com análogos dos oligopeptídeos. Os valores de ee dos produtos obtidos das reações com polímero foram maiores, demonstrando que a conformação helicoidal contribuiu para a catálise assimétrica.

Esquema 6: Epoxidação assimétrica de chalconas catalisada por polímeros helicoidais

Mais recentemente, Yashima e colaboradores⁶⁷ reportaram a preparação de polifenilacetilenos contendo quinina e quinidina com o objetivo de verificar sua ação na catálise assimétrica das reações de Henry, conforme apresentado no esquema 7.

Esquema 7: Reação de Henry catalisada por polímeros helicoidais

Nesse estudo, os pesquisadores compararam a capacidade catalítica do monômero frente a do polímero e observaram um crescimento do e.e. quando a reação se processou na presença do material helicoidal, com o melhor resultado evidenciando um crescimento de 28% para 94% de e.e..

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar, caracterizar e estudar a morfologia e as aplicações de polímeros helicoidais fenilacetilênicos contendo grupos laterais opticamente ativos.

2.2 Objetivos específicos

Sintetizar monômeros fenilacetilênicos contendo 2-oxazolininas opticamente ativas e executar a preparação de polímeros a partir desses monômeros;

Preparar polímeros helicoidais com tamanho de cadeia controlado, utilizando nanopartículas calcogeno-funcionalizadas.

Preparar e estudar a ação catalítica de polímeros helicoidais contendo substituintes derivados de prolina para aplicação em reações de aldol.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Capítulo 1 – Derivados oxazolínicos

Inicialmente centramos nossos esforços na preparação de polímeros contendo grupos inéditos nas cadeias laterais dos polímeros, com investigação de suas propriedades, a fim de dar aplicações pouco comuns a essa classe de compostos, como por exemplo a catálise. Os objetivos específicos envolveram: 1) a síntese de monômeros fenilacetilênicos contendo 2-oxazolininas opticamente ativas e preparação de polímeros à partir desses monômeros; 2) o estudo das propriedades e morfologia dos materiais gerados para avaliação de suas aplicações práticas e 3) os estudos de preparação de complexos organometálicos com os polímeros gerados para aplicação em catálise. O esquema 8 mostra um esquema geral para a síntese dos monômeros piridiloxazolínicos.

Esquema 8: Resumo das rotas empregadas na síntese dos monômeros piridiloxazolinicos

A primeira etapa dessa tese foi desenvolvida com o intuito de obter monômeros piridiloxazolinicos e seus polímeros correspondentes. Para isso, foram realizadas as etapas de (i) redução de aminoácidos, (ii) síntese dos monômeros fenilacetilênicos oxazolinicos, (iii) estudo da complexação dos monômeros e (iv) estudos de polimerização.

Além das aplicações em catálise, para a qual pretendíamos destinar esses polímeros como ligantes, uma das aplicações mais importantes de polímeros helicoidais é o reconhecimento de analitos variados, incluindo compostos moleculares^{67,68,69,70,71} e cátions metálicos^{59,60,72}. Para tanto, as etapas listadas versaram sobre a preparação e caracterização dos precursores, bem como estudos posteriores para dar aplicação às moléculas preparadas.

3.1.1 Redução de aminoácidos e síntese dos monômeros fenilacetilênicos

Está amplamente reportada em literatura a síntese de 2-oxazolininas, visando suas mais diferenciadas aplicações^{31,73,74,75}. Dentre os substratos utilizados pudemos estudar, através de metodologias já desenvolvidas anteriormente no grupo de pesquisa, a formação de 2-oxazolininas através de reações com aquecimento convencional e sob micro-ondas (MO)⁷⁶. Para que esses procedimentos pudessem ser realizados, foi necessária, como etapa precursora, a redução de aminoácidos opticamente ativos para a síntese de aminoálcoois. O esquema 8 mostra a reação de redução utilizada para os diversos aminoácidos utilizados.

⁶⁷ Yashima, E., Onouchi, H., Muraki, R., Yamamoto, M., Miyagawa, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3676-3682

⁶⁸ Yashima, E., Sato, T., Okoshi, K., Maeda, K., Sakajiri, K., Nagai, K., *Macromolecules* **2006**, 39, 5371-5380

⁶⁹ Yashima, E., Obo, M., Morino, K., *Macromolecules* **2005**, 38, 3461-3468

⁷⁰ Maeda, K., Tamaki, S., Tamura, K., Yashima, E., *Chem. Asian. J.* **2008**, 3, 614-624

⁷¹ Sakai, R., Yonekawa, T., Otsuka, I., Kakuchi, R., *J. Polym. Sci. Part A – Polym. Chem.* **2010**, 48, 1197-1206

⁷² Yashima, E., Morino, K., Maeda, K., *Chem. Lett.* **2003**, 32, 1086-1087

⁷³ Zhong, C. L., Tang, B. Y., Yin, P., Chen, Y., He, L., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4271-4277.

⁷⁴ Lebel, H., Parmentier, M., Leogane, O., Ross, K., Spitz, C., *Tetrahedron* **2012**, 68, 3396-3409.

⁷⁵ Correia, C. R. D., Oliveira, C. C., Salles, A. G., dos Santos, E. A. F., *Tetrahedron* **2012**, 53, 3325-3328.

⁷⁶ Carmona, R. C., Albuquerque, J. L. P., Wendler, E. P., Dos Santos, A. A., *Green Process. Synth.* **2013**, 2, 35-42.

Esquema 9: Reação de redução de aminoácidos

Inicialmente, o estudo de formação do anel 2-oxazolínicos foi feito com o 2-amino-2-metil-1-propanol, para verificar o comportamento da reação frente a condições já estudadas no grupo, com diferentes substratos⁴⁶. A reação está apresentada no esquema 9.

Esquema 10: Reação de formação de 2-oxazolinas aquirais por reação entre um amino-alcool aquiral e uma nitrila piridínica.

Como primeiro teste, foi feita a reação em glicerol, sob aquecimento convencional. O produto foi isolado, em rendimentos de 61% e 49% (reação feita em duplicata), embora o motivo dessa diferença não tenha sido investigado por não ser nosso objetivo na ocasião, a otimização das condições de reação. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , conforme apresentado na figura 6.

Figura 6: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **5** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H observamos o singleto em 1,41 ppm, referente aos 6 hidrogênios H_a . O singleto em 4,21 ppm foi atribuído aos hidrogênios H_b e $\text{H}_{b'}$, indistinguíveis para oxazolinas contendo grupos idênticos no carbono ligado ao átomo de N. Os hidrogênios H_d e H_h produziram dois singletos, em 7,91 ppm e 7,92 ppm, e o hidrogênio H_i gerou um singleto em 8,75 ppm. O dubleto em 7,91 ppm está destacado na ampliação da figura 6.

O RMN de ^{13}C mostra sinais característicos de uma amostra diluída, como evidenciado pelos sinais da amostra e o sinal do solvente (77 ppm). Os sinais dos carbonos quaternários não puderam ser observados, devido ao tempo de aquisição para amostras em baixa concentração. Na região de carbonos aromáticos, os carbonos do anel piridínico podem ser evidenciados, sendo o mais deslocado (150,8 ppm) referente ao $\text{C}-\alpha-\text{N}-\alpha-\text{Br}$. O sinal referente ao carbono ligado ao hidrogênio H_h aparece em 139,2 ppm, mais protegido. Porém, o carbono mais deslocado sofre desblindagem devido ao átomo de nitrogênio, mais eletronegativo. O carbono ligado ao hidrogênio H_d aparece menos deslocado (124,9 ppm), por ser o que sofre o maior efeito de proteção, devido à ressonância. Os carbonos em 68 ppm e 80 ppm são referentes aos carbonos do anel oxazolínico, sendo o $\text{C}-\alpha-\text{N}$ o menos deslocado e o carbinólico, o mais deslocado como consequência de estar diretamente ligado ao átomo de oxigênio. sendo esse o menos blindado já que a densidade de elétrons sobre o oxigênio. Os carbonos referentes aos grupos metilas aparecem no deslocamento de 29,0 ppm.

Optamos, então, partir para a preparação dos aminiácidos de interesse, isto é, com centro estereogênico definido, para as próximas reações. Assim, a bromo-piridil-oxazolina foi preparada utilizando fenilglicinol, sob as mesmas

condições testadas (glicerol, em micro-ondas). O produto de interesse foi isolado em rendimentos de 12% e 20%, referentes à duplicata. Como as bromo-oxazolininas pertencem a uma classe que ainda não havia sido investigada para tais condições, ficou evidente a necessidade de se repetir uma reação com substrato conhecido, para que se pudesse compreender o motivo dos baixos rendimentos observados para esse aminoálcool. Dessa maneira, decidimos empregar o S-leucinol sob aquecimento convencional, utilizando hexanos como solvente, a 110°C, em tempo reacional de 12h. O esquema 10 mostra a reação com o aminoálcool quiral, opticamente ativo.

Esquema 11: Reação de formação da oxazolina 7.

Essa reação levou ao produto desejado em 74% de rendimento. Partiu-se então para a utilização dessas condições para a síntese dos demais componentes necessários à condução desse trabalho.

Dentre a gama de aminoácidos disponíveis, decidimos optar pela redução de dois com características semelhantes para o estabelecimento da metodologia até a polimerização, sendo eles o fenilglicinol (**8**) e o fenilalaninol (**9**) (Figura 8).

Figura 7: Estrutura dos aminoálcoois utilizados no estabelecimento da metodologia experimental

A escolha se deu por haver grande disponibilidade dos aminoácidos correspondentes e por estes possuírem anéis aromáticos que seriam auxiliares no impedimento estérico, a fim de facilitar a organização das cadeias em conformação helicoidal. Preparamos também oxazolinas com aminoálcoois de diversas características para estabelecer relações estrutura-propriedades na composição das macromoléculas e nos estudos específicos para polímeros com a conformação proposta. Essa variação compreendeu desde cadeias alquílicas até a presença de outros heteroátomos, como o enxofre.

Os produtos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , conforme mostrado na figura 8 para o fenilglicinol.

Figura 8: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C para o S-fenilglicinol (200 MHz, CDCl₃).

O espectro de RMN de ^1H apresenta um multipeto característico de hidrogênios aromáticos em 7,36 ppm. Um duplo dubleto referente ao hidrogênio do carbono assimétrico (α -amino) está presente em 4,09 ppm. Os sinais dos hidrogênios ligados ao carbono carbinólico (α -hidroxila) aparecem em 3,58 ppm e 3,77 ppm e, em 2,58 ppm, um sinal alargado refere-se aos hidrogênios ligados aos heteroátomos

3.1.2 Síntese dos monômeros através das rotas “Oxazolinica” (rota 1) e “Acoplamento” (rota 2)

O esquema 11 mostra o ciclo catalítico referente ao acoplamento de Sonogashira, reação que foi empregada na preparação dos derivados fenilacetilênicos.

Esquema 12: Acoplamento de Sonogashira

De posse dos precursores, foram então realizados os estudos de introdução da porção acetilênica nos blocos estruturais precursores dos polímeros. Para isso, foram então propostas duas rotas que nomeamos

conforme a primeira etapa reacional: rota Oxazolinica (instalação da função oxazolinica seguida da reação de acoplamento) e rota de Acoplamento (acoplamento seguido da instalação do anel oxazolínico).

3.1.2.1 Rota 1 – Instalação da função oxazolina seguida do Acoplamento

Essa primeira rota consistiu da preparação da bromo-piridil-oxazolina e posterior etapa de acoplamento-desproteção, na inserção da tripla ligação.

Dentre os monômeros de interesse, estão aqueles cujo anel aromático da porção fenilacetilenica é piridinico, pois assim, com um grupo pendante 2-oxazolínico pode-se ter um ligante promissor para complexação com metais de transição, que é uma das intenções de aplicação desses materiais.

O esquema 12 apresenta um esquema da sequência de reações relacionadas.

Esquema 13: Rota sintética para a formação do monômero oxazolil-acetilênico, a partir da bromo-oxazolina.

O estudo para obtenção dos compostos pela Rota 1 deu-se com o propósito de obter a bromo-piridil-oxazolina para possível uso em catálise,^{43,44,45} visto sua possibilidade de servir como ligante para cobre em reações do tipo A³ (acoplamento entre aldeídos, aminas e alquinos)⁷⁷ e para iniciar um estudo metodológico para síntese de bromo-piridil-oxazolinias em aquecimento convencional e sob microondas.

Algumas reações utilizando ciano-piridina e diferentes aminoálcoois, sob microondas, levaram a oxazolinias correspondentes em bons rendimentos.

Tendo em vista todas essas justificativas, a primeira etapa desse trabalho consistiu em estabelecer uma metodologia para que essa rota fosse viabilizada.

As sínteses das bromo-piridil-oxazolinias com o fenilglicinol e o fenilalaninol, apresentadas na figura 9, apresentaram rendimentos de 77% e 73% (duplicata para o fenilglicinol) e 82% e 86% (duplicata para o fenilalaninol).

Figura 9: Bromo-piridil-oxazolinias derivadas do S-fenilglicinol (**11-a**) e S-fenilalaninol (**11-b**).

Na figura 10 estão apresentados os espectros de RMN de ¹H e ¹³C de uma das oxazolinias preparadas de acordo com o procedimento apresentado.

⁷⁷ Carmona, R. C., Dissertação de mestrado, 2013.

Figura 10: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do **11-a** (200 MHz, CDCl_3).

Podemos observar sinais característicos do anel piridínico (8,05 e 8,82 ppm) e um multiplete em 7,35 ppm, referente aos hidrogênios da fração aromática. Os hidrogênios do anel oxazolinico estão apresentados na região compreendida entre 4,5 e 6,0 ppm. É evidente o duplo dubleto para o hidrogênio do carbono assimétrico, sabendo que os hidrogênios Hp e Hp' são diastereotópicos. Para esses hidrogênios (Hp e Hp'), podemos observar o aparecimento de dois duplos dubletos (4,95 ppm e 4,44 ppm), já que o ambiente magnético desses hidrogênios endocíclicos é diferenciado. Esses casos podem ser observados nas figuras anexas onde são apresentados os espectros de RMN de ^1H . O espectro de RMN de ^1H desse composto apresenta impurezas na região de 0,5-2,0 ppm.

Depois de comprovada a formação do anel 2-oxazolinico, partimos para os estudos de acoplamento de Sonogashira para posterior desproteção do grupo acetileno terminal, conforme apresentado no esquema 13.

Esquema 14: Acoplamento de Sonogashira da piridiloxazolina.

Os produtos foram obtidos em baixos rendimento (49% e 52%, para o fenilglicinol e fenilalaninol, respectivamente). Nos casos em que a escala foi aumentada (5 mmol) da bromo-ciano-piridina foi empregada, obtivemos o produto em 34% e 60% de rendimento, para as oxazolininas com fenilglicinol e fenilalaninol, respectivamente.

A figura 11 mostra o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do produto de acoplamento de Sonogashira, da bromo-piridil-oxazolina com fenilalaninol.

Figura 11: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de acoplamento de Sonogashira com fenilalaninol (200 MHz, CDCl_3).

No espectro apresentado, podemos observar os sinais característicos do anel piridínico, no singlete em 8,77 ppm gerado pelo hidrogênio α -N, e dos dois dubletos em 7,92 ppm, correspondentes aos dois outros hidrogênios piridínicos. Trata-se de uma molécula com hidrogênios diastereotópicos, possibilitando, assim, a diferenciação dos hidrogênios oxazolínicos. Os hidrogênios α -O aparecem em ambientes magnéticos diferenciados, fazendo com que seja possível observar a formação de duplos dubletos em 4,49 e 4,26 ppm. O multipletto em 4,69 ppm corresponde ao H do carbono oxazolínico assimétrico.

Os duplos dubletos em 3,31 e 2,78 ppm referem-se aos hidrogênios do carbono benzílico, diferenciados pelo ambiente magnético do hidrogênio assimétrico e também dos hidrogênios diastereotópicos do anel oxazolínico. Em 0,33 ppm há um singlete referente aos 9 hidrogênios das metilas ligadas ao átomo de Si. O espectro de RMN de ^{13}C mostra em 162,7 ppm o carbono quaternário oxazolínico, desblindado pelos átomos de N e O, típicos de anéis 2-oxazolinicos. Os sinais compreendidos entre 122 e 152 ppm são referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Os sinais em 72,6 ppm e 68,1 ppm são referentes aos carbonos oxazolínicos, sendo o carbono menos protegido o ligado ao átomo de oxigênio, que é mais eletronegativo que o nitrogênio. O sinal em 41,6 ppm refere-se ao carbono benzílico. No menor deslocamento (0,3 ppm) aparece um sinal intenso referente aos carbonos metílicos ligados ao Si. Uma vez caracterizado, o produto foi submetido a reação com TBAF para remoção do grupo TMS, conforme esquema 14.

Esquema 15: Reação de desproteção da fração trimetilsililada.

Dessas reações obtivemos os produtos derivados do fenilglicinol e fenilalaninol em rendimentos de 30% e 27%, respectivamente. Acreditamos que o baixo rendimento estava associado às sucessivas tentativas de purificação por filtrações para remoção do catalisador de Pd após o acoplamento de Sonogashira. A presença de Pd foi evidenciada conforme dado obtido através de análise de ICP (2% m/m de Pd).

Os produtos obtidos por essas rotas formaram sólidos pretos com solubilidade parcial na gama de solventes orgânicos deuterados testados (acetona, metanol, DMSO, clorofórmio). A análise de RMN não permitiu um *shimming* apropriado para a análise devido a presença de material particulado.

Uma das tentativas de purificação consistiu na filtração do produto em leitos de sílica e celite, visando reter o Pd remanescente da reação de acoplamento. Após diversas tentativas, observou-se que o material obtido dessas filtrações permanecia bastante escuro, sugerindo ainda a existência de Pd. Essa possibilidade foi levantada com base em literatura, onde diversos autores^{78,79} reportaram a formação de complexos de Pd com sistemas nitrogenados. De fato, esses derivados piridil-oxazolinicos apresentam quesitos estruturais bastante apropriados para a complexação com cátions metálicos.

⁷⁸ Elsevier, C. J., Coord. Chem. Rev., 185, 809-822, 1999.

⁷⁹ Milani, B, Durand, J., Coord. Chem. Rev., 250, 542-560, 2006.

Como outra tentativa de purificação foi aventada a possibilidade de empregar um solvente que poderia atuar como agente complexante competitivo e DMF foi eleito para tal finalidade com a hipótese de formar o complexo DMF-Pd que pudéssemos isolar do produto de acoplamento. Porém, essa metodologia resultou na formação de uma emulsão que não permitiu isolar nenhuma das frações, e também dificultou a recuperação do material devido a necessidade de evaporação do DMF remanescente. É importante destacar que, apesar da química de Pd ser bem difundida e aceita na comunidade científica, ainda há questões que carecem de maiores investigações a cerca de sua utilização.

A etapa de purificação deu-se apenas na etapa de desproteção pois em todas outras tentativas observou-se remanescência de Pd, fazendo assim com que se tornasse mais interessante a utilização do material bruto até a última etapa.

Em vista das dificuldades de purificação do produto de acoplamento obtido pela Rota 1, decidimos testar a sequência que nominamos de Rota 2, que consistia de construção do anel oxazolinico após a reação de Sonogashira pois assim, o produto seria um quelante menos eficiente para o Pd.

3.1.2.2 Rota 2 – Acoplamento seguido da formação do anel oxazolinico

Como comentado anteriormente, decidimos antecipar a etapa de acoplamento de Sonogashira antes da instalação da função oxazolinica a fim de verificar se com isso evitaríamos a contaminação recalcitrante por Pd. Dessa maneira, inicialmente submetemos a bromo-ciano-piridina a reação de acoplamento com TMS-acetileno. O produto foi obtido em 75-80% de

rendimento e ao contrario do que vinha acontecendo, não tivemos qualquer indicio da contaminação com Pd. Também decidimos preparar produto de acoplamento não piridínico, empregando a mesma estratégia e metodologia, conforme apresentado no esquema 15.

Esquema 16: Estratégia de preparação de monômeros piridil-oxazolinicos: etapa da reação de acoplamento.

Os espectros de RMN apresentados na figura 12 mostram os sinais referentes ao produto, cabendo destacar o hidrogênio referente à fração acetilênica (3,31 ppm), que será amplamente discutido na ocasião de elucidação estrutural dos polímeros, desde a sua formação.

Figura 12: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do monômero sem o pendante oxazolinico (200 MHz, CDCl₃).

Os sinais no espectro de RMN de ^1H compreendem os hidrogênios aromáticos (7,61 ppm) e o hidrogênio acetilênico (3,31 ppm).

O sinal em 127 ppm é característico do carbono nitrílico e os sinais em 81,5 e 81,8 ppm correspondem aos carbonos acetilênicos. Em 112 e 118 ppm observamos sinais dos carbonos aromáticos substituídos e em região dos mais blindados, os sinais dos demais carbonos aromáticos (132- 133 ppm).

Com isso, após obtenção do produto de acoplamento puro e caracterizado, o empregamos na sua conversão ao derivado oxazolinico.

O esquema 16 mostra a reação de instalação do anel oxazolinico.

Esquema 17: Reação de instalação do anel oxazolinico.

Nesta etapa, observou-se o escurecimento do meio reacional. Após decorrido o tempo reacional, o produto escuro e viscoso foi de difícil retirada do meio, no processo de extração. Sua melhor solubilidade foi em acetato de etila. Porém, após etapa de extração, as análises por CCD e RMN mostravam recuperação do aminoalcoól e do monômero. A análise do produto bruto, também através das mesmas técnicas, permitiu observar um material de alta massa molecular. Foram observados fortes indícios de ter ocorrido polimerização, porém de forma aleatória, não helicoidal. Isso devido à coloração e aspecto do material obtido. Polímeros helicoidais tem coloração, geralmente, amareladas e aspecto pulverulento.

Outro ponto observável foi a dúbia possibilidade de polimerização: polímeros com e sem o anel oxazolínico. Isso porque as análises de RMN não foram conclusivas, visto a baixa solubilidade do material e a dificuldade Na homogeneização do campo.

Assim, nas condições investigadas para formação de oxazolininas e dentro do escopo de aminoálcoois propostos, nenhuma reação formou polímero helicoidal oxazolínico.

3.1.3 Análise das interações dos derivados piridiloxazolínicos e íons metálicos por dicroísmo circular

A interação N,N é conhecida e corroborada por exemplo de literatura⁸⁰ e mostra a interação de cátions Cu(II) com espécies oxazolínicas ramificadas de uma cadeia principal politiofênica, conforme apresentado na figura 13.

Figura 13: Interação entre Cu²⁺ e as espécies oxazolínicas em uma matriz tiofênica.

Esses estudos preliminares foram utilizados como indicativos da capacidade complexante dos monômeros e serviriam de argumento comparativo quando os correspondentes polímeros fossem preparados e submetidos aos ensaios de indução de helicidade. Com o aumento no tempo de complexação (0, 12 e 36 h) houve expressivo aumento das intensidades das bandas de CD, mostrando que houve aumento em um dos sentidos de

⁸⁰ Yashima, E., Goto, H., Okamoto, Y., *Macromolecules* **1999**, 32, 7942-7945.

helicidade preferencial. Isso nos sugere dizer que o aumento na taxa de complexação faz com que o polímero tenha tendência a adquirir um sentido exclusivo de hélice.

Os monômeros oxazolino-acetilênicos utilizados nos testes de helicidade são apresentados na figura 14.

Figura 14: Estruturas dos monômeros **13** e **14**

De posse dos monômeros oxazolino-acetilênicos, resultados de testes com exaustivas purificações, iniciamos estudos do comportamento de suas soluções, frente a íons metálicos por complexação pelos sítios coordenantes N (do anel piridínico) e N ou O (do anel oxazolínico), conforme possibilidades aventadas no esquema 17

Esquema 18: Estrutura dos monômeros complexados via N,N, e N,O.

Assim, escolhemos testar as moléculas com metais monovalentes (Cu^+ , Li^+), divalentes (Hg^{2+} , Cr^{2+} , Co^{2+}) e moléculas opticamente ativas (L-valina, D-ácido canfórico, R-metilbenzilamina).

É interessante observar que, apesar de ambos compostos possuírem características semelhantes, sendo diferenciadas apenas por um carbono sp^3 , atuando como alongador entre o anel aromático e a oxazolina, o comportamento nas interações com metais foi diferenciado

A figura 15 apresenta exemplos representativos dos espectros de dicroísmo circular para os compostos testados.

Figura 15: Exemplos representativos dos espectros de dicroísmo circular (CD) para os monômeros 2-oxazolínicos.

Nas análises realizadas com o monômero fenilglicínico, houve amplificação dos sinais quando a solução foi contaminada com CuBr.DMS.

Os espectros de Dicroísmo Circular apresentam efeitos distintos conforme o metal utilizado. Para o monômero tratado com o metal monovalente, após adição de 1,0 eq do sal de cobre ocorre a inversão do efeito Cotton, mostrando que houve uma mudança na complexação do sistema. Já

para o monômero cuja adição foi do metal divalente, conforme o acréscimo do sal de mercúrio, a amplificação da banda é observada, indicando que a complexação trona-se cada vez mais pronunciada.

A busca por evidências que confirmem tais fenômenos baseia-se na possibilidade de ampliar as investigações do fenômeno ou efeito “sargento-soldado”⁸¹, em que uma porção ou domínio do polímero determina (ou induz) uma conformação helicoidal preferencial ao longo da cadeia do polímero, conforme apresentado na figura 16. No caso de podermos modular a orientação preferencial *syn*-N,O ou *syn*-N,N, em função de complexação preferencial com um metal, poderíamos ter um fenômeno que poderíamos cunhar como “capitão - sargento - soldado”. Com essa designação sugere-se que o elemento regente da mudança conformacional segue a hierarquia metal (capitão) - sítio coordenante (sargento) - cadeia polimérica (soldado).

Figura 16: Suposto efeito “capitão-sargento-soldado” induzido por complexação com metal.

⁸¹ Green, M. M.; Reidy, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454.

Nos estudos de preparação de 2-oxazolinas, realizado em nosso grupo, foram realizados cálculos⁸² de conteúdo de energia dos conformeros *syn*-N,O (N piridinico e O do anel oxazolinico *syn*) e N,N (N piridínico e N do anel oxazolinico *syn*); o confôrmero *syn*-N,N apresentou uma energina 30 kJ/mol maior em presença de ions Cu²⁺. Na ausência desse metal, o confôrmero de menor conteúdo energético foi o *syn*-N,O. Mudanças conformacionais dessa natureza podem implicar em inversão de helicidade, o que pode ser evidenciado por CD. Cabe destacar que a possibilidade de dirigir o arranjo *syn*-N,O ou *syn*-N,N, por complexação preferencial das unidades monoméricas de um polímero com metais, implicarão em efeito Coton distintos.

3.1.3.1 Tentativas de polimerização dos monômeros fenilacetilênicos

Os derivados acetilênicos foram submetidos a reações de polimerização empregando condições descritas em literatura¹⁹ Esta metodologia consiste na adição do monômero ao sistema catalítico (dímero de Rh), em THF e trietilamina. A reação ocorre à 30 °C, temperatura em que a helicidade é possível ser formada e se mantém. O meio reacional é isolado por precipitação em solventes que permitam a precipitação do polímero e solubilização do monômero e do catalisador remanescente. Os primeiros experimentos foram realizados com a oxazolina 13. Após tentativas com esta metodologia, proposta por Yashima, observou-se a recuperação do monômero após o tempo reacional estabelecido, para monômeros piridínicos e benzílicos. O esquema da reação é apresentado no esquema 17.

⁸² Software Spartam-10

Esquema 19: Esquema de reação de polimerização.

Supondo que o tempo necessário para polimerização dessas moléculas pudesse ser maior, fizemos uma tentativa de reação de 24h. Porém, visualmente, o aspecto reacional permaneceu inalterado, assim como indicaram os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Na figura 17 esta apresentado o espectro obtido do que foi isolado de condição de reação de polimerização, sugerindo não ter havido consumo do derivados acetilênico.

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do monômero recuperado para o derivado acetilênico fenilglicínico (200 MHz, CDCl_3).

Essa evidência deu-se pela observação do pico referente ao hidrogênio acetilênico (3,5 ppm), que não mais existiria se tivesse havido a formação do polímero. Também não foi possível observar qualquer indicativo de formação da cadeia poli-insaturada, pela presença de carbono ou hidrogênio olefinicos correspondentes.

Após recuperação do material de partida, foi conduzida reação de polimerização sob aquecimento (50°C) por 24h.

O espectro de RMN de ^1H da possível molécula poli(piridino-fenilglicinol), o alargamento dos sinais sugeriu sucesso na polimerização. Porém, o experimento foi realizado em MeOD, dificultando a comparação com os espectros do monômero.

É importante destacar que, apesar da integral do sinal do hidrogênio acetilênico (3,36 ppm) não ser coerente com o restante do espectro, não encontramos sinais entre 5,5 – 6,0 ppm, referentes à formação da cadeia polimérica, como era esperado. Neste momento, esforços foram conduzidos para a investigação dessa etapa de polimerização.

Resumidamente, até essa etapa, os resultados foram referentes à preparação dos monômeros por meio do acoplamento de Sonogashira, por duas rotas sintéticas. A rota1 está apresentada no esquema 19.

Esquema 20: Rota sintética para produção dos monômeros acetilênicos oxazolínicos através da rota 1.

Como houve dificuldades de purificação do produto de acoplamento de Sonogashira (remoção do catalisador de Pd) decidimos investigar se sua presença poderia interferir nas etapas subsequentes, como a desproteção do grupo TMS, a formação da oxazolina ou nas tentativas de polimerização.

A abordagem adotada na construção dos monômeros, precursores dos polímeros, consistiu em um acoplamento de Sonogashira entre uma espécie bromo-piridínica e um acetileno terminal. A rota utilizada, chamada de rota 2, está apresentada no esquema 20.

Esquema 21: Rota alternativa na preparação de monômeros piridil-oxazolínicos pela rota 2.

Nas mais variadas condições em que as reações foram feitas, tivemos dificuldade de total remoção do catalisador (Pd), mesmo com sucessivas tentativas de purificação por coluna cromatográfica. Entretanto, utilizando um sistema eluente pouco polar (hexano: acetato de etila 19:1) foi possível isolar uma fração de coloração clara (o bruto reacional sempre apresentou aspecto muito escuro). A figura 18 apresenta os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Figura 18: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do monômero (6) isento de Pd (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H , o sinal mais blindado corresponde aos hidrogênios das metilas ligadas ao silício. Na região de aromáticos, os duplos dubletos em 7,67 e 7,90 ppm foram atribuídos aos hidrogênios vicinais do anel piridínico. O H α -N piridínico aparece mais desblindado, em 8,70 ppm.

O espectro de carbono apresenta sinais referentes aos carbonos ligados ao silício em 0,5 ppm. Todos os demais sinais aparecem a partir de 100 ppm. Em 100 e 110 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos acetilênicos, mais blindados de todo o grupo devido à alta densidade de elétrons π do alquino. Na sequência, são apresentados os carbonos quaternários da nitrila, em 117 ppm, e do carbono α -nitrila, em 124 ppm. O sinal seguinte, de baixa intensidade, em 131 ppm é referente ao carbono do anel aromático ligado diretamente à fração acetilênica. A baixa intensidade dos sinais de carbonos quaternários deve-se à diferença no tempo de relaxação do spin desses carbonos. Os sinais mais intensos dessa região foram atribuídos aos hidrogênios do anel piridínico, ligados a hidrogênio, sendo o mais deslocado do carbono α -nitrogênio. É importante observarmos que ambos espectros apresentam-se limpos, isto é, sem a presença de qualquer impureza advinda de algum subproduto ocasionado pela remanescência de paládio.

Outra alternativa, utilizada para tentar contornar a persistência de Pd no produto final, foi a utilização de Cs_2CO_3 , numa reação de acoplamento, conforme publicado por Li e colaboradores⁸³. A reação utilizada na tentativa de contornar a problemática está apresentada no esquema 22.

⁸³Li, J.-H, *J. Org. Chem.* **2006**, 72, 2053.

Esquema 22: Reação de acoplamento utilizando Cs_2CO_3 como base.

Essa metodologia parte de uma proposta de ciclo catalítico utilizando, diferentemente da rota de Sonogashira, Cs_2CO_3 como base, eliminando a catálise de Pd. O esquema 23 mostra a representação desse ciclo para inserção da fração acetilênica no anel piridínico.

Esquema 23: Rota de acoplamento proposta em ausência de Pd.

Diversos testes foram realizados buscando a inserção da fração acetilênica em presença de Cs_2CO_3 com derivados bromo-arílicos e bromo-piridínicos, variando quantidades de substratos e métodos de purificação

(proporção de eluentes e cromatografia radial). Todas as reações levaram à misturas complexas de produtos. Quando caracterizados, nenhum apresentou característica correspondente ao produto desejado.

Devido a dificuldade em se obter monômeros através desta rota, voltamos às tentativas de eliminação do Pd do produto final na rota clássica de Sonogashira, através de técnicas convencionais e, concomitantemente, investigações na literatura para essa etapa.

Durante a obtenção dos monômeros, conforme rota apresentada no esquema 17, a desproteção dos monômeros trimetilsililados fizeram uso de F^- (TBAF). Em recente busca na literatura, encontramos o uso de K_2CO_3 ⁸⁴, como alternativa na desproteção da estrutura sililada. A metodologia utilizando esse último reagente mostrou-se interessante por fazer uso de MeOH, temperatura ambiente em curto tempo reacional. A reação ocorreu com alta conversão (1-2h, 80-90%), e assim passamos a adotá-lo para a desproteção em outras preparações. Cabe destacar aqui que a reação foi testada apenas com espécies nitrílicas protegidas e não oxazolínicas.

Considerando que o objetivo é utilizar diferentes substituintes oxazolínicos, é interessante ter algumas metodologias alternativas à rota convencionalmente utilizada para o caso de alguns substratos necessitarem de condições diferenciadas de reação. Como alternativa à proteção com TMS, partimos para a utilização de espécies alquinólicas⁸⁵. As estruturas utilizadas estão mostradas no esquema 24.

⁸⁴ Rattanastraicharn, P., Tanaka, Y., Shintaku, K., Kawaguchi, T., Yamabuki, K., Oishi, T., Kenjiro, O., *Polymer* **2012**, 51, 1315-1322.

⁸⁵ Gonçalves, A. C., *Dissertação de Mestrado*, USP, **2012**.

Esquema 24: Retrossíntese mostrando os monômeros protegidos com diferentes espécies alquinólicas.

Tais grupos protetores apresentam interesse sintético devido à facilidade na etapa de desproteção, gerando a cetona correspondente. Partimos, então, para a preparação desses compostos. As reações formaram sólidos amarelo escuros e apresentaram altos rendimentos. Foi reservada uma fração da espécie protegida e formada a oxazolina na fração nitrílica, conforme procedimento já descrito. O espectro de RMN de ^1H da espécie **20** está mostrado na figura 19.

Figura 19: Espectros de RMN de ^1H da espécie **20** (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^1H do substrato protegido apresenta sinais característicos na região de hidrogênios alifáticos (1,0 – 2,0 ppm), correspondentes à fração cicloexânica, e para os hidrogênios aromáticos do anel piridínico (7,5 – 8,0 ppm). O espectro apresenta algumas impurezas.

Os espectros de RMN da espécie desprotegida são iguais aos já apresentados e discutidos, nas diversas sínteses de oxazolininas e tentativas de polimerização.

Como alternativa à rota sintética já apresentada, preparamos a oxazolinina com o monômero protegido com a espécie alquinólica, conforme mostrado na figura 20.

Figura 20: Estrutura da oxazolinina sintetizada a partir da espécie protegida.

Como diferentemente das tentativas anteriores, empregando esses substratos obtivemos a oxazolinina **21**, acreditamos que a dificuldade de obtenção do produto estivesse relacionada a reações paralelas envolvendo a porção acetilênica terminal (desprotegida) ou sililada. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C são apresentados na figura 21.

Figura 21: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do monômero oxazolinoleucínico protegido (200 MHz, CDCl_3).

Podemos observar três grupos de sinais evidenciando a formação da espécie mostrada na figura 20. Os sinais menos deslocados são atribuídos às frações alquílicas. Mais especificamente aos 9 hidrogênios do leucinol e aos 10 hidrogênios do grupo protetor cicloexânico. Trata-se de uma molécula com os hidrogênios do carbono carbinólico, diastereotópicos que produzem duplos dubletos em 4,65 e 4,20 ppm. O multipletto em 4,45 ppm corresponde ao H do carbono oxazolínico assimétrico. Na região de hidrogênios aromáticos vemos os duplos dubletos característicos dos hidrogênios vicinais do anel piridínico, mostrados na região ampliada, e o sinal em 8,70 ppm referente ao hidrogênio α -nitrogênio.

O espectro de ^{13}C , entre 20-35 ppm, evidencia os carbonos do anel cicloexânico e da cadeia alifática do leucinol. Em 45 ppm aparece o carbono quaternário carbinólico do grupo protetor. Em 73 e 78 ppm, aparecem os carbonos do grupo acetilênico. Mais deslocados estão o carbono quaternário do núcleo oxazolínico (99 ppm, uma região característica de carbono de cetel, justificando a atribuição ao carbono carbinólico, e os demais carbonos piridínicos em 122 e 123 ppm. Na região de carbonos aromáticos, aparecem, em 139 ppm e em 152, os carbonos vicinais e ligados a hidrogênio, do anel piridínico. Em 147 e 145 ppm, os sinais são atribuídos aos carbonos quaternários do anel aromático, sendo o mais deslocado o carbono α -nitrogênio. Por fim, em 162 ppm o sinal refere-se ao carbono quaternário oxazolínico. Essa oxazolina mostrou emissão branca, sob incidência de radiação UV no comprimento de onda de 254 nm. Esse estudo é interessante para uma vertente a que o laboratório tem se dedicado, que diz respeito a síntese e estudos de propriedades fotofísicas de fluoróforos, contendo átomos

de Se e Te⁸⁶, para detecção de analitos específicos. A fluorescência nessas moléculas é causada devido ao alto número de conjugações existentes. Tais conjugações fazem com que os elétrons sejam excitados e, no retorno ao estado fundamental, emitam radiação em determinada frequência. A radiação emitida pode se dar por emissão fluorescência.

3.1.3.2 Estudos de polimerização

As dificuldades em se obter um polímero nos fizeram propor algumas mudanças de condições experimentais, e reagentes. Dentre as mudanças de condições reacionais, fizemos a reação de polimerização em DMF e DMSO. Nesses casos, o resultado apresentado foi o mesmo que nos casos anteriores; a obtenção de um sólido escuro sem características de polímero e com espectros de RMN de ¹H de difícil interpretação. Caso o solvente dificulte a polimerização, é importante investigar se não há interação tanto da fração monomérica como do solvente com o catalisador, inibindo os processos de formação do polímero. Di-isopropil-etil-amina (DIPEA) também foi testada como base, em THF, sem sucesso na obtenção do polímero. A substituição da base foi também considerada, pois de acordo com o mecanismo proposto, a ativação do reagente iniciador de ródio está associada a interação do metal com a amina, através de seu par de elétrons livres.

Mantivemos então a metodologia empregando, THF como solvente, e trietilamina como base, mesmo em baixos rendimentos. Alterando o aminoálcool, obteve-se um material que mostrou-se promissor, visto seu aspecto pulverulento após precipitação em DMF. A figura 22 apresenta os

⁸⁶ O aluno de pós-doutorado, Javier Fernandez Lodeiro, vem trabalhando com espécies cromóforas contendo átomos de calgocênio, mais precisamente Se e Te. Este projeto faz parte de uma cooperação com a Universidade Nova de Lisboa, em Portugal.

espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e a representação da unidade repetitiva do suposto polímero obtido.

Figura 22: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de um possível polímero **poli-18-c** (200 MHz, CDCl_3).

Devido à pequena quantidade de amostra, poucos sinais puderam ser observados no espectro de RMN de ^{13}C . Isso é uma característica comum em macromoléculas, visto que a massa de amostra submetida a análise (20-30 mg) corresponde a uma pequena quantidade de matéria. Assim, a única evidência de formação de possíveis oligômeros ou polímeros é o alargamento dos sinais no espectro de hidrogênio, contudo, pairou dúvidas sobre a formação do polímero, pois não foram observados sinais típicos e nítidos na região de aromáticos. Assim mesmo a amostra foi submetida a outras técnicas de análise. O sólido de coloração marrom, foi analisado por Dicroísmo Circular e AFM (Atomic Force Microscopy). Os resultados são apresentados a seguir. A figura 23 mostra os espectros de Dicroísmo Circular do suposto polímero em DMF e de suas soluções com sal de cobre ($\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$) e fluoresceína.

O número apresentado na legenda corresponde ao volume, em μL , da solução saturada do contaminante que foi adicionada.

Figura 23: Espectros de CD do possível polímero na presença de $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ e fluoresceína, respectivamente.

A utilização do sal de cobre justifica-se pela possibilidade em apresentar mudança no dicroísmo da espécie monomérica correspondente, conforme citado anteriormente, nos testes com o monômero. Haveria, caso ocorresse indução e/ou inversão de efeito Cotton, indícios do efeito “sargentos e soldados”. A utilização da fluoresceína justifica-se como possível matriz nos estudos de fluorescência desenvolvidos em nosso grupo. Caso houvesse alguma alteração no espectro de dicroísmo com a contaminação pela espécie fluorescente, como pela formação de ligações de hidrogênio, posteriormente, os ancoramentos nesta estrutura poderiam ser viabilizados por estudos do grupo. A estrutura é apresentada na figura 24.

Figura 24: Estrutura da fluoresceína.

É possível observar nos espectros de dicroísmo a ausência de mudança significativa na região de comprimento de onda correspondente às ligações duplas da cadeia polimérica (350-400 nm). Os sinais mais intensos, observados abaixo de 280 nm, não podem ser considerados como mudanças na cadeia polimérica, visto que são fortemente influenciados pelos substituintes da molécula que absorvem fortemente nessa região e que correspondem às transições $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$. No caso dessa unidade repetitiva, essas transições seriam atribuídas tanto ao anel aromático quanto à fração oxazolinica, altamente conjugados e com uma disponibilidade grande de elétrons.

O polímero em análise poderia ter conformação helicoidal randômica, mostrada pelas baixas intensidades no CD. Assim, após tratamento com os analitos utilizados deveria apresentar uma preferência de hélice, fazendo com que os efeitos Cotton fossem ampliados ou invertidos. Porém, nenhuma alteração foi observada. Mesmo sem grandes evidências da formação do polímero, foram feitas análises de AFM, a fim de se observar alguma possível orientação que sugerisse conformação helicoidal. Na figura 25 estão apresentadas fotografias obtidas do material sob diferentes condições de preparação da amostra sobre substratos.

Figura 25: Imagens de AFM do branco da mica (1) e do sólido obtido na tentativa de polimerização sob condições de (2): 900rpm, ponta grande; (3) e (4): 900rpm, ponta fina; (5): 1350rpm, ponta fina e (6): evaporação, ponta fina.

Utilizamos duas formas de deposição da amostra: uma por “spin coater” e outra por formação de película por evaporação do solvente. A rotação gerada

pelo “spin coater” foi de 900 e 1350 rpm. Pelas imagens geradas, há indícios de expulsão da amostra da superfície do substrato por ação centrífuga, por haver formas análogas a “riscos” em algumas das imagens. Contudo, as imagens podem conter cadeias poliméricas encobertas ou enoveladas, sendo mantidas as amostras para estudos posteriores.

Durante as sucessivas análises, pudemos observar que eram geradas imagens diferentes. Isso nos fez sugerir que as amostras não estavam bem aderidas no substrato (suporte). Outro ponto observado foi a presença de fibras e de pontos esbranquiçados. Apesar das fibras nos remeterem mais fortemente a uma cadeia polimérica, sabe-se, através de experiência do doutorando Leandro Takata no laboratório do professor Eiji Yashima (doutorado sandwich) que os polímeros helicoidais formam aglomerados. Essa informação sugere que algumas regiões poderiam levar a melhores imagens contendo polímeros. Porém, devido à dificuldade em se reproduzir imagens e, também, em encontrar parâmetros adequados para essa classe de compostos, não obtivemos sucesso na visualização dessas regiões. A dificuldade nos ajustes de máquina é decorrente da falta de informações referentes às características desses materiais, ou seja, os parâmetros precisam ser testados com um polímero padrão, do qual se conheça comportamento por AFM.

Devido a gama de resultados insatisfatórios obtidos com os monômeros piridiloxazolínicos e as estratégias para a formação de polímeros helicoidais foram alteradas, realizou-se a análise de AFM, a partir de uma amostra conhecida (poli-Aib)⁸⁷, enviada pelo grupo do prof. Yashima³⁸, sobre dois substratos (mica e HOPG) e em ambos os casos a aplicação da amostra foi

⁸⁷ Enviada pelo grupo do prof. Eiji Yashima, Universidade de Nagoya. Trata-se de uma amostra de polímero helicoidal previamente estudada, utilizada para treinamento de novos alunos, quando ingressam no grupo.

feita por *spin coater* e evaporação. Também foram levados em consideração ajustes de preparação da amostra, superfície de depósito, parâmetros de máquina e utilização da ponta de leitura da amostra (ponta fina). A figura 26 corresponde às imagens obtidas para o poly-Aib por AFM.

Figura 26: Imagens de AFM do substrato (HOPG) (1) e do poly-Aib em (2) 100 nm x 100 nm; (3) 1000 nm x 1000 nm; e (4) 5000 nm x 5000 nm.

Conforme apresentado na figura 26, não foi possível encontrar as melhores condições operacionais ideais para obtenção das imagens em que formações supramoleculares são evidentemente visíveis, assim como o que se observa em trabalhos reportados em literatura. Um exemplo de AFM para polímero helicoidal é apresentado na figura 27.

A adequação dos parâmetros e a grande sensibilidade da ponta empregada dificultaram a obtenção de imagens confiáveis⁸⁸.

Mesmo obtendo os monômeros em baixos rendimentos, os estudos de polimerização com os mesmos núcleos (figura 28) foram continuados. Utilizando a metodologia desenvolvida pelo grupo do prof. Yashima, utilizando o sistema com catalisador de Rh e trietiamina, pudemos constatar a formação de algum material com características físicas de um polímero.

Figura 28: Estrutura geral dos monômeros piridiloxazolínicos

Apesar de o produto obtido possuir característica viscosa, tipicamente polimérica, e coloração escura, o espectro de RMN de ^1H não apresentou os sinais referentes à fração aromática (7,00 – 8,00 ppm, esperados para o polímero em questão) e os espectros de DC não apresentaram banda de Efeito Cotton. Dessa maneira, não pudemos afirmar que o produto esperado tenha sido formado.

Decidimos, assim, fazer o branco da polimerização, ou seja, a polimerização dos monômeros contendo a função nitrila em lugar do anel oxazolínico, com derivados piridínicos e não piridínicos.

⁸⁸ Com isso queremos dizer que pode ter havido remoção ou perturbação da superfície do polímero pela ponta de leitura. Ainda não conseguimos chegar a parâmetros de análise confiáveis que nos permitissem adquirir imagens da morfologia dos materiais obtidos.

A reação de polimerização consistiu na adição do monômero acetilênico ao sistema catalítico sob atmosfera inerte e, após o tempo reacional, isolado por precipitação em éter. O esquema 25 mostra a reação de polimerização.

Esquema 25: Reação de polimerização das espécies nitrílicas

A figura 29 mostra o espectro de RMN de ^1H do material obtido da reação de formação de **Poli-17-b**.

Figura 29: Espectro de RMN de ^1H de **Poli-17-b** (200 MHz, DMSO- d_6).

Conforme apresentado no espectro de RMN de ^1H do produto de polimerização (Poli-17-b), observa-se que na região de 6,0 a 9,0 ppm os sinais

dos hidrogênios aromáticos aparecem na forma de um sinal alargado, característico de polímeros, e entre 3,0 e 4,0 ppm, os sinais dos hidrogênios vinílicos da cadeia polimérica principal são visíveis. Todavia, ao aplicar a mesma condição reacional com o substrato piridínico (**17-a**), não observou-se a polimerização e todo material de partida foi recuperado.

Sabe-se que o catalisador dimérico de ródio sofre o ataque, inicialmente, da trietilamina para, então, iniciar a polimerização através do mecanismo de inserção, conforme apresentado no esquema 26. Assim, acredita-se que a dificuldade na polimerização do substrato **13** provenha da complexação dos nitrogênios monoméricos com o ródio, impedindo as etapas subsequentes da polimerização.

Esquema 26: Mecanismo de inserção na polimerização de fenilacetilenos

Quando o catalisador está complexado N,N ou N,O ao monômero, sua atividade de inserção é inibida, fazendo com que não se forme o polímero desejado. Nosso interesse inicial estava centrado na utilização de entidades nitrogenadas que pudessem servir de centros de coordenação para metais, o que induziria a formação preferencial de hélice induzida por este tipo de analito. Isto foi o fator direcionador de nossa proposta, fundamentada na complexação com metais para os estudos da ação catalítica dessas espécies. Assim, partimos para a busca de uma alternativa na reação de polimerização. Uma das conjecturas levantadas foi que a disposição de ambos os átomos de

nitrogênio (oxazolinico e piridínico) pudessem comprometer o metal por complexação, impedindo ou prejudicando o processo de polimerização. Dessa forma, decidimos investigar se o método de síntese de piridiloxazolininas, desenvolvido no grupo, se prestaria a preparação de um derivado piridiloxazolinico contendo um carbono sp^3 entre a oxazolina e o anel piridínico. Assim, inicialmente foi testada a reação sem o grupamento acetilênico, apenas com a oxazolina piridínica contendo um carbono sp^3 servindo como espaçador entre os anéis oxazolinico e aromático, objetivando encontrar a melhor condição reacional para tal transformação. No primeiro teste realizado, empregou-se a nitrila piridil-benzílica (**15**) frente ao 2-aminoetanol, na presença de $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, sob condições reacionais descritas em trabalho publicado pelo grupo⁷⁶, conforme esquema 27.

Esquema 27: Reação de formação da oxazolina com um carbono espaçador entre os anéis oxazolinico e aromático

Nas condições reacionais empregadas, o produto foi obtido, mas em baixo rendimento (20 – 30 %). Ao analisarmos os espectros de RMN de 1H e ^{13}C , observamos um sinal em torno de 12 ppm que nos fez acreditar que a oxazolina poderia estar em equilíbrio com seu tautômero tipo “ceto-enólico”, apresentado no esquema 28.

Esquema 28: Possível equilíbrio tautomérico

O espectro de RMN de ^1H , apresentado na figura 30 refere-se aos produtos obtidos na reação mostrada no esquema 28.

Figura 30: Espectro de RMN de ^1H dos produtos **23** e **24** (200 MHz, CDCl_3).

Em 12,25 ppm vemos o hidrogênio ligado ao nitrogênio, da espécie **24**. A ligação de hidrogênio desblinda esse hidrogênio de forma que o deslocamento é alto e bem expressivo em relação aos demais. Na região de aromáticos, vemos sinais referentes a todos os hidrogênios de ambas as espécies e entre 3,5 e 4,5 ppm, observamos os sinais referentes aos grupos

CH₂ (carbinólicos e pseudocarbinólicos) endocíclicos e exocíclicos, sendo esse último referente a espécie oxazolinica. Ainda há dúvidas na atribuição dos sinais, visto a quantidade de hidrogênios não ser suficiente para as duas moléculas do equilíbrio.

A figura 31 apresenta os espectros de RMN de ¹³C e DEPT 135 da mistura de tautômeros.

Figura 31: Espectros de RMN de ¹³C e DEPT 135 da mistura tautomerica 23 e 24 (200 MHz, CDCl₃).

Como se pode observar pelos espectros de RMN de ¹³C e DEPT 135, apresentados na figura 31, a presença do tautômero N,O-cetal-oxazolina está confirmada. Acima de 150 ppm observam-se 3 sinais, sendo que um corresponde aos carbonos quaternários aromáticos de ambas as espécies; um correspondente ao C quaternário oxazolinico e um correspondente ao vinílico N,O-cetálico (**17**). Esses sinais não estão presentes no espectro de DEPT 135 pois correspondem a carbonos quaternários. Os três sinais referentes aos

grupos CH₂ na região de alquílicos, corroboram a presença de três tipos de metileno.

Tanto em um caso quanto em outro (sistema oxazolínico **12** ou **23-24**) a complexação do metal responsável pela catálise no processo de polimerização, via ambos os átomos de nitrogênio, poderia comprometer esse processo. Assim, aventou-se a possibilidade de “proteger” os nitrogênios pela complexação dos mesmos com boro. Isso cumpriria duas funções: a primeira de proteção propriamente dita e outra que poderia servir como parte de outro projeto em andamento no grupo que diz respeito a preparação de compostos fluorescentes.⁸⁹

Para as sínteses dos complexos de boro, partimos de um sistema modelo, com o intuito de se estabelecer a melhor condição, conforme representado no esquema 29.

Esquema 29: Metodologia proposta para formação do complexo oxazolínico com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Após a reação de preparação da oxazolina, essa foi isolada e submetida a reação com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Embora ainda não tenhamos concluído se houve a formação do derivado de boro, há evidências espectroscópicas que a corroboram. Alternativamente, há uma segunda tentativa de obtenção do mesmo produto diretamente a partir da nitrila, em que a oxazolina seria gerada

⁸⁹ Este projeto refere-se a preparação de espécies fluorescentes para detecção de espécies reativas de oxigênio. Uma das piridiloxazolinas preparadas em trabalho anterior apresentou propriedade fluorescente e di-fluorboratos incrementam a propriedade fluorescente dos cromóforos correspondentes.

in situ na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. A reação está representada no esquema 30. Levantamos essa hipótese, visto a possibilidade da presença do ácido de Lewis catalisar a reação em questão, já formando a espécie complexada.

Esquema 30: Metodologia proposta para formação do complexo oxazolínico com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

O espectro de RMN de ^1H apresentado na figura 32 refere-se ao produto obtido na reação apresentada no esquema 29.

GHS-2014-NOVO-006

Figura 32: Espectro de RMN de ^1H de **25** (200 MHz, CDCl_3).

Apesar de o espectro apresentar sinais que poderiam corresponder a impurezas, é possível observar os hidrogênios correspondentes ao produto **25**. Entre 7,00 e 9,00 ppm aparecem os hidrogênios aromáticos e na região de 3,25 a 4,50 ppm estão sobrepostos os hidrogênios oxazolínicos e o hidrogênio da instauração. Para evidenciarmos a formação desse sal de boro, seria necessário fazermos espectros de RMN de ^{10}B e/ou de ^{15}N , além de HRMS.

Com base nos resultados apresentados e em continuação aos resultados obtidos no trabalho de doutoramento de outro aluno do grupo⁹⁰, decidimos dirigir nossos esforços na conclusão daqueles estudos. Esses estudos são apresentados nos capítulos subsequentes.

⁹⁰ Takata, L. M. S., *Tese de doutorado*, USP, **2015**.

3.2 Capítulo 2 – Controle do tamanho de cadeia de polímeros utilizando nanopartículas

Uma das grandes dificuldades dos estudos de preparação e determinação de propriedades de novos polímeros é a preparação de cadeias oligoméricas razoavelmente “pequenas”. Em estudos realizados em outro momento no grupo, observou-se que certo tipo de derivados de telúrio inibe o processo de polimerização. Como também foi observado que determinados tipos de teluretos podem funcionalizar a superfície de nanopartículas metálicas, investigaram-se novos materiais que poderiam ser empregados para o estudo de controle de tamanho de cadeias poliméricas. Estudos em andamento mostraram que existem diferentes maneiras de se preparar nanopartículas metálicas (M) recobertas com calcogênios (CC) (M@CC-R). Inicialmente foram sintetizadas nanopartículas recobertas com diferentes diteluretos por metodologia previamente estabelecida.⁹¹ Essa metodologia foi aprimorada e adaptada para o ancoramento de espécies calcogenadas⁹².

Neste trabalho, Fernandez-Lodeiro descreve a preparação de nanopartículas híbridas, contendo núcleo de ouro e estabilizadas com derivados organocalcogenados. As partículas sintetizadas, no formato core-shell, foram preparadas de forma bastante simples, com adição do sal metálico à solução orgânica do ditelureto. Neste estudo os autores observaram que as NPs são solúveis em diversos solventes bastante utilizados em síntese orgânica. Um fator interessante destas partículas é a possibilidade de remover esta camada de telúrio facilmente, para obtenção das Au-NPs. Estas partículas

⁹¹ Grabar, K. C.; Freeman, R. G.; Hommer, M. B.; Natan, M. J., *Anal. Chem.* **1995**, 67, 735-743

⁹² Fernández-Lodeiro, J., Rodríguez-González, B. Santos, H. M., Bertolo, E., Capelo, J. L., Dos Santos, A. A., Lodeiro, C., *ACS Omega*, In press, **2016**.

tiveram seu tamanho e propriedades variados conforme preparadas na presença de água, oxigênio e/ou luz. A ausência dos três fatores não permite a formação do *shell*. Esta camada externa, hidrossolúvel, tem características poliméricas da espécie de telúrio.

A síntese dessas nanopartículas consistiu da adição do sal metálico e da espécie calcogenada em solução orgânica. A partir de vigorosa agitação foram coletadas amostras em tempos estabelecidos, conforme a preferência no grau de agragação dos calcogênios no núcleo metálico. Essas partículas foram testadas nas reações de polimerização como forma de se controlar o tamanho das cadeias poliméricas.

No esquema 31 apresentamos um estudo em que nanopartículas (NPs) de ouro revestidas com um derivado de telúrio foram empregadas a fim de verificar se poderia ser induzido controle no tamanho das cadeias poliméricas.

Esquema 31: Proposta de reação na presença de NPs Au@TePh

As NPs foram preparadas empregando o procedimento de literatura⁹², que consiste na redução do sal metálico (ouro ou prata) em solução de acetonitrila. Após decorrido este processo, é adicionado o dicalcogeneto e, por um período de 24h, o sistema fica sob vigorosa agitação. O isolamento das NPs ocorreu por centrifugações consecutivas, a fim de retirar todas as espécies

calcogênicas remanescentes e não pertencentes a composição do nanomaterial. Na figura 33 estão apresentados os espectros de UV das NPs obtidas em função dos tempos de 3h e 24h de agitação.

Figura 33: Espectros de UV das NPs Au@TePh em 3h e 24h.

Nos espectros da figura 33, observam-se bandas de absorção em 256 nm e 598 nm. Em tempos reacionais maiores, as bandas são muito mais expressivas, tanto em intensidade quando em definição. Isto se deve à maior concentração de partículas formadas ou ao maior tamanho destas, que tornam o espalhamento da luz UV maior, gerando uma maior absorção pelo material analisado.

Já na figura 34, observa-se que a formação das partículas é regular, onde observamos através de TEM as estruturas compostas pelas NPs e uma camada externa (shell).

Figura 34: Imagens de TEM das NPs Au@TePh em 3h e 24h de reação.

Ao observarmos a figura 34, podemos comparar os tempos reacionais de 3h e 24h e concluir que a formação das partículas é mais regular em tempos reacionais menores. As imagens com 3 h de reação apresenta esferas melhor definidas e organizadas. Já em 24h de reação observa-se a aparente aglomeração de algumas destas esferas, gerando NPs irregulares.

Sabemos que a adição de NPs aos sistemas reacionais é um campo ainda em ampla investigação e, na falta de um modelo, percentuais catalíticos foram estabelecidos para os estudos.

Após a caracterização das NPs, realizou-se a síntese dos polímeros, estabelecendo, para estudos iniciais, as quantidades de 1%, 2% e 5% de NP Au@TePh isoladas em 24h de reação, além do controle, sem adição de NP.

Os produtos apresentaram rendimentos decrescentes conforme o aumento da quantidade de NPs adicionadas ao meio reacional. Os rendimentos obtidos das reações de polimerização foram de 52%, 44% e 28% respectivamente para cada uma das quantidades de NPs empregadas,

conforme apresentado acima. e 76% para o controle sem adição de NP. Os rendimentos foram inferidos com base nas massas isoladas por precipitação, contudo esses materiais ainda não foram caracterizados devido à sua baixa solubilidade em n-hexanos, acetona, clorofórmio, THF, DMF, acetato de etila, DMSO, acetonitrila, tolueno, metanol, etanol e água.

A baixa solubilidade pode estar associada à alta polaridade e à formação de reticulação nos polímeros obtidos. Dessa forma, decidimos mudar alguns parâmetros reacionais a fim de verificar se poderíamos obter polímeros solúveis. Como acreditávamos que um dos fatores poderia estar associado ao tempo reacional (os primeiros estudos foram de 24 h de reação) levando a polímeros com alta massa molar, decidimos diminuir os tempos de reação. Associado a isso, decidimos investigar as quantidades de NPs e a forma como executar os experimentos. Observamos que o processo de dispersão das NPs (agitação calma ou vigorosa) também influencia nas características reacionais. Dessa maneira foram gerados produtos sob diferentes quantidades de NPs e os rendimentos, em cada caso, estão apresentados na tabela 3. Os produtos foram caracterizados por CD, UV, GPC e RMN de ^1H .

Tabela 2: Polímeros sintetizados e analisados por CD, UV e GPC.

Entrada	NP / % ⁹³	Rendimento / %
1	-	95
2	0,5	83
3	1	90
4	2	84
5	3	87
6	4	79
7	5	89

A amostra isolada da reação referente à entrada 1 da tabela 3, trata-se do polímero gerado em ausência de NPs. Todos os polímeros gerados nessas condições apresentaram solubilidade conforme a tabela 4.

Tabela 3: Teste de solubilidade para o polímero modelo (sem adição de NP)

n-hexanos	Me ₂ CO	CHCl ₃	THF	DMF	H ₂ O	MeOH
I	S	P	S	S	I	I
AcOEt	EtOH	CH ₂ Cl ₂	DMSO	MeCN	Et ₂ O	PhMe
P	I	S	S	I	S	I

I = insolúvel; P = parcialmente solúvel; S = solúvel

Primeiramente foram feitas análises de DC do polímero, na concentração de 0,4 mg.mL⁻¹, visando observar a existência de hélice na cadeia polimérica. A figura 35 mostra um espectro representativo de dicroísmo

⁹³ Sistemas com NPs sonicadas com o catalisador.

circular, em DMSO, em diferentes temperaturas, e UV plotados sobrepostos para o polímero sem NPs.

Figura 35: Espectros de DC e UV do polímero sintetizado sem NP

Pudemos observar que há três efeitos Cotton na faixa analisada. O primeiro efeito, e o mais importante, compreende a região próxima a 450 nm, referente à disposição espacial da dupla ligação da cadeia principal do polifenilacetilêno. Assim houve a confirmação da existência desse polímero. Os demais efeitos (com máximos em 325 nm e 375 nm) são referentes às disposições dos grupamentos laterais. Esses últimos efeitos foram de difícil atribuição e também não interferem na existência ou não da helicidade, visto essa já ter sido evidenciada em outra região do espectro.

Outro fator observado e muito importante foi a mudança na intensidade das bandas com a variação de temperatura. Quando o sistema foi aquecido a

50°C, a intensidade das bandas de DC diminui expressiva e gradativamente, mostrando que o polímero tende a adquirir conformação randômica em função da temperatura. Porém, um fenômeno interessante ocorreu ao retornar à temperatura inicial. Quando aquecido à temperatura de 50°C e resfriado a 20°C, o polímero gerou um espectro de DC exatamente igual ao anterior ao aquecimento, mostrando que a helicidade adquiriu a mesma conformação inicial. Ao repetir esse processo com aquecimento a 100°C, o polímero, ao retornar a 20°C, perdeu a intensidade da banda de DC em aproximadamente metade da original, sugerindo baixa resistência térmica a manutenção da helicidade original. Esse fator é de extrema importância para sua aplicabilidade em reações de catálise visto que muitas exigem aquecimento.

Os espectros de CD para as demais amostras apresentaram comportamento semelhante. Pudemos observar que nenhuma das condições reacionais interferiu na existência de helicidade, porém houve mudança na intensidade do efeito Cotton com relação à temperatura.

Ainda verificando a estabilidade da conformação helicoidal, partimos para outro ponto ponderável, a escolha do solvente, conforme apresentado no espectro de DC na figura 36.

Figura 36: Espectros de DC do polímero sem NPs, em diferentes solventes.

Como observa-se nos espectros sobrepostos, conforme o solvente utilizado, a conformação helicoidal preferencial pode ou não existir, limitando seu uso na catálise de diferentes reações. Podemos confirmar na banda entre 450 e 500 nm, a supressão da helicidade quando o polímero está solubilizado em THF e CH_2Cl_2 , além de ter a banda do segundo efeito Cotton bastante deslocada em relação aos demais solventes utilizados. Esse efeito solvatocrômico ainda é pouco explorado devido às diferentes interações e dinâmica dos polímeros helicoidais com os solventes.

Sabendo, então, que o polímero possui conformação helicoidal à temperatura de 25°C , realizamos análises por GPC para determinação dos tamanhos de cadeia.

A figura 37 mostra as curvas de GPC dos padrões de poliestireno utilizados.

Figura 37: Curvas de GPC dos padrões de poliestireno

A figura 38 mostra as curvas de GPC das amostras com maior e menor quantidade de NPs, além do controle sem adição de NPs.

Figura 38: Curvas de GPC das amostras sintetizadas sem NP (a), com 0,5% de NP (b) e 5% de NP (c).

Os dados extraídos das curvas de GPC são apresentados na tabela 5.

Tabela 4: Dados de GPC dos polímeros sintetizados

Entrada	NP / %	Vel (mL)	Mn	Mw	Dispersidade	Grau de polimerização ⁹⁴
1	0	23,748	60062	295876	4,926	1009
2	0,5	25,625	19373	72374	3,736	247
3	1	25,857	19809	65147	3,289	222
4	2	24,892	30290	109655	3,620	374
5	3	25,415	24059	80072	3,328	273
6	4	25,040	27140	95146	3,506	324
7	5	25,198	25718	88121	3,426	300

Pode-se observar através da comparação entre as curvas obtidas nas análises de GPC que todas as amostras foram polidispersas monomodais, isto é, possuem grau de dispersão maior que 1,0 e apresentam apenas uma banda característica. Com esses valores pode-se classificá-los como não uniformes. A grande faixa de distribuição das massas de polímero é normal, na maioria dos casos, para polímeros de origem sintética. É possível observar que polímeros sintetizados na presença de NPs Au@TePh possuem menor grandeza de grau de polimerização em relação ao sintetizado na ausência dessas.

Cabe destacar que os padrões empregados não permitem fazer uma correlação direta, visto a diferença dos volumes hidrodinâmicos entre eles e as amostras.

Na figura 39 está apresentado o espectro de RMN de ^1H do polímero obtido em ausência de NP's.

⁹⁴ Número de unidades repetitivas na macromolécula, utilizando o valor de Mw e a massa do monômero ($293,32 \text{ g.mol}^{-1}$)

Figura 39: RMN de ^1H de **Poli-26** (200 MHz, CDCl_3).

A análise de RMN de ^1H evidenciou os sinais de hidrogênio aromático, na faixa de 7 – 8 ppm. Porém, os sinais alargados entre 2,00 e 3,00 ppm e entre 3,50 e 4,00 ppm. Estes últimos, mais deslocados, são referentes à metila carbinólica. Os sinais menos deslocados não foram elucidados. Entre 5,00 e 6,00 ppm, o sinal é referente ao hidrogênio destacado da cadeia principal, são alargados, visto as interações intramoleculares que fazem o tempo de relaxação desses hidrogênios diminuir. Isso acontece pelas interações dipolo-dipolo dos hidrogênios da molécula. O aumento da temperatura faz com que as interações dipolo-dipolo sejam enfraquecidas, o tempo de relaxação diminuído e os sinais apareçam menos alargados.

Os resultados obtidos mostram termos obtido polímeros com tamanhos de cadeia menores quando as reações foram conduzidas em presença de NPs;

o espectro de RMN obtido em todos os casos foram semelhantes, sugerindo não ter havido diferenças apreciáveis do núcleo polimérico.

A figura 40 mostra as imagens de TEM das nanopartículas, inicialmente sintetizadas, na presença do catalisador de ródio. As reações foram realizadas nas mesmas quantidades da reação de polimerização, porém se a utilização do monômero, nas proporções 0,5%NP (a) e 5%NP (b).

(a)

(b)

Figura 40: Imagens de TEM das NPs Au@TePh em presença de 0,5%NP (a) e 5%NP (b) de catalisador de Rh.

As imagens de TEM mostram nanoestruturas com opacidade diferenciada, mas não houve formação de aglomerados ou modificação na estrutura esférica da NP. Assim, pode-se considerar que o controle do tamanho da cadeia polimérica possivelmente deve-se às interações entre o sistema Rh-NPs e o sistema de polimerização Rh-monômero.

Nas investigações da utilização de NPs para o controle do tamanho da cadeia polimérica, alguns estudos foram iniciados observando-se uma reação

com alta exotermia, gerada possivelmente pelo efeito sinérgico dos componentes da reação. O produto obtido apresentou características de material polimérico.

Os resultados apresentados mostram termos obtido polímeros com tamanhos de cadeia menores quando as reações foram conduzidas em presença de quantidades crescentes de NPs.

Dentre os fatos observados, abrem-se amplas possibilidades de aplicação do sistema NP-monômero para a formação de polímeros helicoidais com tamanho de cadeia controlados, isto porque a distribuição de tamanho controlada permite aplicação em sistemas em diferenciados solventes, podendo ser sintetizados com o tamanho pertinente a cada caso.

Há também o indício da ação dos calcogenetos ancorados às NPs gerarem um efeito diferenciado neste controle de cadeia. Isso porque, quando testados os dicalcogenetos isolados (sem os núcleos metálicos), o efeito foi exatamente o oposto, inibindo a polimerização.

Por fim, para estudos posteriores nessa linha, existe a possibilidade de quantificar as faixas de massa molar do polímero helicoidal e, numa relação direta, estabelecer numericamente sua eficiência catalítica.

3.3 Capítulo 3 – Reações aldol estereosseletivas catalisadas por polímeros helicoidais

Na linha de pesquisa referente aos polímeros helicoidais, estudos avançados foram realizados frente à utilização desses materiais em aplicações sintéticas⁹⁵. Um aluno de doutoramento do grupo desenvolveu uma metodologia utilizando um catalisador que promove reações com expressivos excessos enantioméricos e diastereoisoméricos dos produtos de aldol.

No esquema 32 vê-se a reação de aldol proposta nesse trabalho e a estrutura da macromolécula empregada como catalisador.

Esquema 32: Reação de aldol utilizada com catalisador polimérico derivado da prolina.

A reação do tipo aldol é caracteristicamente realizada sob ação de algum organocatalisador para que se promova alta estereo e diastereosseletividade. Cabe aqui destacar que, além de ser uma reação amplamente versátil nos substratos, é uma importante ferramenta para ligação C-C.

⁹⁵ Um exemplo é decorrente da pesquisa do doutorando de Leandro M. S. Takata, que desenvolveu parte do seu doutorado na Universidade de Nagoya, Japão, e que sintetizou um polímero derivado fenilacetilênico da anilina com pendante prolínico, para ser utilizado na catálise de reações do tipo aldol.

As reações de aldol têm grande importância em aplicações sintéticas e estudos de estereosseletividade devido ao vasto campo de aplicação, principalmente em rotas de síntese total e estudos biossintéticos.

Nesse sentido, buscou-se estudar a atividade catalítica de um polímero helicoidal derivado da prolina para aplicação nessa classe de reações. O polímero derivado da prolina foi sintetizado com o catalisador de ródio, em THF, obtido com 40-45% de rendimento. Segundo Takata, o rendimento foi baixo, visto que outras reações semelhantes resultaram em conversões de 90-95%.

A reação de polimerização deu-se conforme apresentado no esquema 33.

Esquema 33: Reação de polimerização do catalisador prolínico

A reação foi isolada em diversos solventes polares (metanol, éter dietílico, acetato de etila) na tentativa de se obter melhor rendimento. Contudo, nenhuma mudança significativa foi observada.

Takata destaca estudos do prof. Yashima para justificar as dificuldades na polimerização. Estas se dão pela indução eletrônica dos heteroátomos presentes nas unidades repetitivas, embora o efeito não esteja totalmente elucidado.

Foram, então, realizados testes de solubilidade com o polímero e verificou-se que este era totalmente solúvel apenas em solventes mais polares, como DMF, DMSO e metanol. Esse resultado deu-se pela alta polaridade do

material, com vários grupamentos amina. Contudo, foi observada solubilidade parcial em acetona, acetonitrila e clorofórmio. Assim todos estes solventes foram utilizados para análises de CD. A figura 41 mostra os espectros obtidos.

Figura 41. Espectros de CD do polímero poli-31, em diversos solventes.

Os espectros mostram Efeito Cotton na região de 420-430 nm, característica dos polifenilacetenos para todas as amostras. Isso indica que há uma hélicidade preferencial da amostra nestes solventes. A diferença na intensidade do sinal indica maior ou menos preferência helicoidal. Assim, as evidências nos permitem dizer que a helicidade presente é dinâmica, visto que a estrutura helicoidal pode variar conforme o solvente utilizado.

Esse estudo originou-se de precedentes de literatura⁹⁶, utilizando prolina em reações de catálise assimétrica de reações de aldol. Nesse trabalho, foram estudadas reações de aldol utilizando variações de substrato e de condições reacionais, tendo a prolina como catalisador. Para as condições aqui

⁹⁶ Fu, X. , Hu, X., Wu, C., Xu, J., *Tetrahedron* **2011**, 22, 840-850,

estudadas, foi obtido o produto em rendimento de 72% e excessos enantioméricos de 68%(58%) (*anti*(*syn*)).

Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , mostrados nas figuras 42 e 43.

Figura 42: Espectro de RMN de ^1H do produto de aldol resultante do 4-nitrobenzaldeído e da cicloexanona (200 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^1H do produto de aldol nos mostra, em 8,21 ppm e 7,50 ppm, dubletos característicos de anéis aromáticos para-substituídos. Em 3,25 ppm podemos observar o sinal do hidrogênio carbinólico, o mais blindado do restante da molécula que, mesmo estando próximo ao átomo de oxigênio, sofre o efeito de injeção de elétrons do anel aromático. O sinal em 5,49 ppm é atribuído ao hidrogênio da hidroxila. Os hidrogênios compreendidos na região em destaque (1,0-3,0 ppm) compreendem os hidrogênios do anel

cicloexanônico, sendo os sinais menos deslocados referentes aos hidrogênios Ha, e os hidrogênios α -carbonila nos multipletos em 2,45 ppm (Hc) e em 2,59 ppm (Hb), que é desblindado pelo carbono carbonílico e pelo carbono α -hidroxílico. Os hidrogênios do anel cicloexanônico geram multipletos devido às suas interações diferenciadas entre as posições axiais e equatoriais na qual estão dispostas no anel. O espectro de RMN de ^{13}C corrobora a formação do composto em questão, conforme mostrado na figura 43.

Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C do produto de aldol resultante do 4-nitrobenzaldeído e da cicloexanona (200 MHz, CDCl_3).

Nesse espectro podemos observar, em 214,0 ppm, o sinal referente ao carbono da carbonila cetônica. Em 149,1 ppm e 147,0 ppm os sinais são referentes aos carbonos substituídos do anel aromático, com os grupamentos C- α -OH e nitro, respectivamente. Os sinais em 123,4 ppm e 126,6 ppm referem-se aos demais carbonos da fração aromática, isto é, aos carbonos

não substituídos. Na região dos carbonos menos deslocados, desse espectro, podemos observar em 70,0 ppm o carbono mais desblindado, atribuído o sinal ao carbono carbinólico, do centro assimétrico gerado. Os carbonos α -carbonila aparecem em 56,7 ppm e 42,5 ppm, sendo o mais deslocado o carbono terciário, que sofre o efeito retirador da carbonila e do carbono α -hidroxila, seguido pelo carbono que sofre o efeito apenas da carbonila. Os demais sinais referem-se aos demais carbonos do anel cicloexanônico.

Partimos, então, para o modelo proposto pela reação apresentada no esquema 30, com a cicloexanona e o *p*-nitrobenzaldeído. Nesta reação o perfil cromatográfico permitiria verificar a relação entre enantiômeros e diastereoisômeros. Em ambos os testes foram utilizados 10 mol% de catalisador.

A tabela 5 mostra os testes iniciais feitos com o monômero e seu polímero correspondente.

Tabela 5: Comparação entre a reação do tipo aldol com o monômero e o polímero prolínico.

	Cat.	Rend. (%)	<i>anti:syn</i> ²	e.e. (%) <i>anti (syn)</i> ²
1	Monômero	81	75:25	60 (50)
2	Polímero	78	80:20	53 (40)

¹ Determinado por HPLC; ² Determinado por HPLC, e.e. *anti* / e.e. *syn*

O produto obtido da reação do tipo aldol foi analisado por HPLC, cujo espectro está apresentado na figura 44. A elucidação dos picos correspondentes a cada par (*syn/anti*) foi descrita em literatura^{95,97}, sendo que as duas com menor tempo de retenção correspondem ao par *syn* e as outras duas ao par *anti*.

Figura 44. Cromatograma do produto da reação com monômero

O catalisador polimérico apresentou rendimento próximo à da reação feita com o monômero. Porém, o polímero mostrou melhor diastereosseletividade, indicando a influência da estrutura macromolecular nesta seletividade.

⁹⁷ Emer, E.; Galletti, P.; Giacomini, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3155.

Posteriormente, foram modificadas as as condições reacionais e sua otimização contou com testes com variação na quantidade de catalisador e uso de ácido, conforme mostrado na tabela 6.

Tabela 6: Resultados obtidos no estabelecimento da metodologia da reação de aldol utilizando o catalisador polimérico derivado da prolina

	Quantidade de catalisador (mol%)	aditivo ¹	tempo (h)	rendimento (%)	<i>anti/syn</i> ²	e.e. (%) <i>anti (syn)</i> ²
1	5	-	72	60	80:20	53 (40)
2	10	-	72	78	85:15	69 (50)
3	10	AcOH	48	85	80:20	73 (60)
4	20	-	48	77	88:12	78 (50)
5	20	AcOH	24	78	75:25	91 (53)
6	30	-	24	75	86:14	92 (43)

¹ Adicionado em quantidade estequiométrica ao polímero

² Determinado por HPLC quiral

Verificamos na tabela 6, que utilizando as mesmas condições reacionais e quantidades de sítios ativos prolínicos (condição destacada na tabela) obtivemos maiores e.e.. Este aumento no excesso enantiomérico sugere que a atividade catalítica, associada à conformação helicoidal, age de forma a preferir um sítio de ataque e, conseqüentemente, gerar um enantiômero preferencial.

A tabela nos mostra que o aumento da quantidade de catalisador, isto é, das unidades prolínicas no polímero, não tem uma relação direta com o rendimento da reação. Contudo, são nas maiores quantidades de catalisador testadas que aparecem os maiores excessos enantioméricos (entrada 5 e 6). Considerando que os valores são quimicamente iguais (91% e 92%), escolhemos como modelo a entrada 5 por utilizar uma quantidade menor de catalisador.

Para a interpretação dos cromatogramas obtidos no HPLC, partimos da premissa destacada por Fu (2011) que ressalta o par majoritário como referentes aos diastereoisômeros *anti*, visto sua formação preferencial como

função do impedimento estérico, enquanto que os isômeros *syn* são formados em fração minoritária.

Com a intenção de facilitar os cálculos dos rendimentos, foi feita uma curva de calibração utilizando diferentes concentrações, entre as espécies diastereoisoméricas puras. Esse tratamento analítico, mostrado na figura 45, permitiu-nos estabelecer uma relação entre as áreas geradas nos cromatogramas dos produtos impuros e a quantidade de material obtido na reação. Assim, pudemos analisar todos os produtos impuros, conhecendo a massa de produto bruto obtido e aplicando na equação da reta.

Ao lado da legenda dos pontos encontra-se, entre parêntesis, o tempo de retenção, em minutos, utilizado para a composição dos pontos da reta.

Figura 45: Curva de calibração com a mistura racêmica da reação de aldol entre o *p*-nitrobenzaldeído e a ciclohexanona, em diferentes concentrações.

A curva nos mostrou uma correlação excelente e servirá de instrumento para as análises necessárias à conclusão desse trabalho. Tendo em vista que

o modelo proposto funciona, partiremos para curvas de calibração com os diferentes substratos utilizados posteriormente, evitando assim, a necessidade em se purificar os compostos e consequente possibilidade de perda de massa.

Com a possibilidade de estudarmos os excessos enantioméricos e recuperação do catalisador apenas para a reação entre o nitrobenzaldeído e a cicloexanona, obtivemos os resultados apresentados na tabela 7.

Tabela 7: Testes de recuperação do catalisador

	Quantidade de cat. (mol%)	Polímero recuperado (%)	<i>anti/syn</i> ²	e.e. (%) <i>anti (syn)</i> ²
1	13	50	85:15	97 (40)
2	13 (s/ DMSO)	61	73:27	89 (35)

O percentual de polímero recuperado foi alto, considerando que ainda não tínhamos parâmetros comparativos para este tipo de reação utilizando esta espécie catalítica.

Podemos verificar que, sem a utilização de solvente a recuperação de polímero é maior, porém sua atividade catalítica é diminuída. Isso nos leva a crer que, mesmo utilizando a cetona como solvente, a eficiência da reação é diminuída sem o uso de DMSO. A polaridade do solvente pode influenciar, como mostrado nos espectros de CD, na preferência helicoidal. Assim, é possível que tenhamos o efeito helicoidal menos pronunciado quando tratamos da reação na entrada 2.

Desse ponto em diante os testes foram repetidos⁹⁸ com diferentes cetonas (cicloexanona e α -tetralona), solventes (DMSO, acetonitrila e clorofórmio) e condições reacionais (meio reacional sem adição de ácido acético e com adição de 20 mol% de ácido acético). Todos os testes foram feitos com p-nitro benzaldeídoeprolina como catalisador (20 mol%).

Nesses testes, pudemos observar um fato muito curioso. A alteração de solvente nos apresentava um cromatograma totalmente diferente dos padrões obtidos, indicando uma preferência pelo enantiômero oposto. Os cromatogramas obtidos são apresentados na figura 46.

⁹⁸ Testes feitos pelo aluno de doutorado Antônio Augusto Soares Paulino.

Figura 46: Comparativo entre corridas de HPLC dos produtos de aldol, utilizando a-tetralona e p-nitrobenzaldeído. A imagem superior corresponde à reação feita em DMSO. A imagem inferior apresenta o resultado da corrida feita em MeCN.

É importante observarmos que o padrão de separação, apresentado na imagem superior da figura 46, nos mostra os dois pares de diastereoisômeros.

Porém, quando visualizamos a imagem inferior, na mesma figura, vemos em destaque um pico em 15,620 min, que não corresponde a nenhum dos produtos anteriormente obtidos nem aos materiais de partida. Várias hipóteses podem ser levantadas nesse aspecto. Dentre elas está a interação do solvente com a espécie catalítica, gerando um impedimento estérico na formação do estado de transição e, conseqüentemente, a formação do enantiômero oposto. A formação do estado de transição é representada no esquema 34.

Esquema 34: Representação do estado de transição na reação do tipo aldol catalisada pela prolina. Em destaque o anel de 9 membros formado entre as três espécies.

Um dos problemas observados foi a baixa solubilidade do material polimérico na gama de solventes testados (CHCl_3 , DMSO, DMF, EtOH, acetona, THF). Porém, apesar da baixa solubilidade, as reações apresentaram bons excessos enantioméricos, mesmo ocorrendo em sistema heterogêneo.

Partimos então para a síntese do polímero em THF e acetonitrila buscando maior solubilidade e desempenho enantiomérico nas reações de aldol. Em ambos os casos houve formação de um sólido amarelo que foi utilizado para as reações posteriores. Os dois polímeros obtidos (polyMeCN e polyTHF) foram parcial ou totalmente insolúveis na gama de solventes testados (n-hexanos, acetona, clorofórmio, THF, DMF, acetato de etila, DMSO, acetonitrila, tolueno, metanol, etanol e água).

Obtidos todos esses dados, a partir da reação em fase heterogênea, realizamos então o teste de catálise da reação com cicloexanona e *p*-nitrobenzaldeído para ambos os polímeros.

Para controlar as reações, foram plotados dois gráficos para cada polímero utilizado. Em um deles foi relacionado o excesso eantiomérico do produto majoritário em função do tempo. No outro a taxa de conversão, medida pela relação de áreas entre produtos e reagentes. Na figura 47 são apresentados, sobrepostos, estas duas análises para a reação sem aditivo ácido.

Figura 47: Valores de ee em função do tempo para reação modelo para polímeros sintetizados em MeCN(■) e THF (▲). Percentual de aldeído remanescente, para a reação com o polímero sintetizado em MeCN (●) e THF (▼).

Figura 48: Valores de ee em função do tempo para reação modelo para polímeros sintetizados em MeCN(■) e THF (▲), com adição de ácido. Percentual de aldeído remanescente, para a reação com o polímero sintetizado em MeCN (●) e THF (▼), na presença de ácido.

Tendo obtido os dados de excesso enantiomérico nas reações do tipo aldol para ambos polímeros, os melhores resultados foram organizados na tabela 8. Nesta tabela são mostrados os resultados em relação aos dois polímeros sintetizados e ao monômero.

Tabela 8: Conversão da reação do tipo aldol e ee para polyMeCN e polyTHF.

	Solvente da polimerização	Aditivo	ee (anti); tempo ^a	Conversão; tempo de reação
1	THF	-	58 % ; 48 h	93 % ; 10 d
2	MeCN	-	72 % ; 48 h	99 % ; 10 d
3	monômero	-	72 % ; 48 h	99 % ; 6 d
4	THF	ácido acético	68 % ; 3 h	>99 % ; 6d
5	MeCN	ácido acético	76 % ; 1 h	>99 % ; 6d
6	monômero	ácido acético	76 % ; 6 h	98 % ; 6 d

a: ponto em que o excesso enantiomérico permaneceu constante até o fim da reação

A tabela 10 mostra, para cada polímero sintetizado e para o controle (monômero), as melhores condições reacionais, com os compostos-modelo. Ao analisar os cromatogramas obtidos, os dados registrados para o excesso enantiomérico são relativos ao valor mais alto atingido e ao tempo em que este valor foi atingido. Os dados são referentes a conversão mais alta atingida, considerando que todas as reações modelo foram acompanhadas por 14 dias.

A entrada 5 mostra o melhor desempenho da reação modelo. Nela estão os valores mais altos de excesso enantiomérico combinados com a melhor conversão.

Escolhido o polímero com maior desempenho e tendo a metodologia bem estabelecida, partimos para o estudo das reações com diferentes substratos. Os compostos utilizados estão mostrados no esquema 35.

Esquema 35: Reações de aldol testadas com o polímero derivado da prolina

Na tabela 9 estão organizados os dados e condição de separação e excessos enantioméricos observados nos cromatogramas anexos.

Tabela 9: Dados de excessos enantioméricos das reações do tipo aldol

	Produto aldol	coluna HPLC	hexanos : i-PrOH (fluxo/ mL.min⁻¹)	leel⁹⁹/%
1	30	AD-H	90:10 (1,0)	76
2	34	AD-H	90:10 (0,5)	98
3	38	AD-H	90:10 (1,0)	>99
4	40	AS-H	95:05 (1,0)	73
5	32	AD-H	90:10 (1,0)	3
6	36	OD	90:10 (0,5)	>99
7	42	AS-H	90:10 (1,0)	20

Todas as reações foram isoladas com 72h, tempo estabelecido para a reação modelo

Os resultados obtidos com a cicloexanona mostraram que o catalisador pode ser promissor para catálise em reações do tipo aldol, conforme já havia se mostrado. Ainda há variáveis que precisam ser otimizadas, bem como a caracterização do material polimérico. Isso deve-se pela síntese do polímero ter mostrado conversão do material de partida (monômero) em um sólido amarelado (polímero). Porém, conforme discutido anteriormente, a baixa solubilidade deste material impediu que caracterizações necessárias (RMN, CD, HPLC) que algo da helicidade polimérica fosse elucidada. Contudo, já é possível inferir que a atividade do catalisador é alta.

Além das reações de catalise em solventes convencionais, decidimos realizar estudos das mesmas em CO₂ supercrítico. Essa parte do trabalho foi realizada em colaboração com o professor Reinaldo C. Bazito, docente do Instituto de Química, tendo a participação de um aluno de doutoramento, Rafael F. Cassaro. Foram feitas reações nos tempos de 2h e 6h, utilizando os mesmos materiais para o estabelecimento da metodologia, sem adição de solvente (utilizando a cetona como solvente) e em CO₂ supercrítico. O sistema sem adição de solventes foi pouco investigado, pois havia a limitação de a

⁹⁹ Excessos enantioméricos são referentes ao par *anti*.

cetona permitir um sistema fluido. Nos testes em CO₂ supercrítico os testes iniciais mostraram um alto ee para o produto anti (91%ee (6h) e 82%ee (2h)).

4 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No capítulo de estudo dos derivados oxazolínicos, foi possível observar que o núcleo piridínico é sensível à maioria dos procedimentos testados para inserção do anel oxazolínico e polimerização. Outras condições de síntese ainda poderiam ser investigadas. Assim, o estudo aberto para outras possibilidades de monômeros com estruturas similares

A síntese de polímeros na presença de NPs permitiu o controle no tamanho de cadeias. As condições de reação, com NPs, sugerem versatilidade em outras sínteses de polímeros. A estabilidade térmica do polímero permite que sua aplicação, em cadeias oligoméricas seja investigada em diferentes catálises. Para este estudo ainda não temos a elucidação mecanística, que necessita ser investigada.

Nos estudos de reações do tipo aldol, obtivemos resultados com valores de e.e. altos, utilizando polímeros helicoidais e/ou seus precursores. A mudança de substratos se mostrou promissora para investigações mais aprofundadas das condições reacionais. A síntese do polímero, mais especificamente seu isolamento, precisa ser melhor estabelecida.

Como perspectivas futuras, elencamos: (a) sintetizar monômeros com diferentes núcleos de polimerização para estudo da fração oxazolínica na polimerização e numa possível atividade catalítica, (b) estabelecer relação entre quantidade de NPs utilizadas e o tamanho da cadeia polimérica e (c) investigar outras formas de polimerização e ampliar a utilização com outros substratos.

5 EQUIPAMENTOS E ANÁLISES

Todos os compostos aqui apresentados foram caracterizados por análise de CG, buscando verificar seu grau de pureza e necessidade de etapas posteriores de purificação.

As análises de RMN de ^1H a 200 MHz e RMN de ^{13}C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] AC 200. Para determinação dos deslocamentos químicos foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como padrão.¹⁰⁰ A nomenclatura utilizada para designação de multiplicidades dos sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H foi baseada em documento recomendado pela AUREMN (Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear).¹⁰¹

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro Ultraflex III TOF / TOF Bruker[®] por inserção direta de amostras puras.

As análises de massa de baixa resolução foram realizadas em um equipamento Shimadzu[®] GCMS-QP5050 com detector quadrupolo, acoplado a um cromatógrafo gasoso, utilizando He como gás de arraste.

Os espectros de dicroísmo circular foram obtidos em um equipamento JASCO[®] J-820, utilizando solventes grau HPLC na preparação de amostras.

Os espectros de HPLC foram obtidos em um equipamento Shimadzu LC-30AD.

Os solventes utilizados nas reações foram de grau comercial e foram previamente tratados de acordo com a literatura.¹⁰²

¹⁰⁰ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

¹⁰¹ Garrido, R. *Termos traduzidos*; Comissão de nomenclatura e termos em RMN - AUREMN, Abril, 2010.

¹⁰² Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; 5st Ed.; Butterworth-Heinemann: Amsterdam, **2003**.

As análises em Cromatografia de camada delgada foram feitas utilizando cromatoplasmetálicas com filme de sílica gel de 0,25 mm de espessura (F₂₅₄ Merck®), e os sistemas de revelação empregados foram:

- solução reveladora de vanilina contendo 1g de vanilina, 1mL de H₂SO₄ e 100 mL de ácido acético glacial;
- solução reveladora de ninhidrina contendo 500 mg de ninhidrina e 100 mL de etanol 96%;

As cromatoplas com indicador de fluorescência foram reveladas utilizando uma lâmpada U.V. com emissão em 254 nm.

As purificações em coluna de sílica foram realizadas empregando sílica gel comum (70-230 mesh) e sílica gel *flash* (230-400 mesh) ASTM Merck® de acordo com descrição da literatura.¹⁰³

¹⁰³Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Redução de aminoácidos aos correspondentes aminoálcoois

A um balão com capacidade de 250 mL, sob atmosfera de N₂, foi adicionado o aminoálcool (50,0 mmol) e NaBH₄ (4,56 g, 120,4 mmol) em 131,6 mL de THF. O sistema foi resfriado a 0°C, em banho de gelo. Em seguida uma solução de I₂ (12,7 g, 50,0 mmol de I₂ em 32,9 mL de THF) foi gotejada, lentamente, sobre a solução inicial. Após verificado o término de liberação de H₂ o sistema foi aquecido até refluxo e mantido sob esta temperatura por 18h. Após decorrido este tempo o meio reacional foi resfriado à 25°C. Ao meio foi adicionado metanol (33,3 mL) e a agitação permaneceu por 30 min. Em seguida 100 mL de uma solução de KOH (20%) foi adicionada ao meio, permanecendo esta por 4h. Terminadas estas etapas a fase orgânica foi separada, secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por destilação em forno do tipo Kugelrohr.

Procedimento para síntese de oxazolina

Em tubo de pressão com capacidade de 35mL foi adicionado 5-etinil picolinonitrila (0,1027 g, 0,8mmol), (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (0,2400 g, 1,6 mmol), Zn(OAc)₂ diidratado (0,0032 g, 0,02 mmol) e hexano (1mL)..A reação foi deixada sob agitação, à 110 °C, durante 12 horas. Ao término do período foi adicionado CH₂Cl₂ (5 mL) e lavado com H₂O (2mL) e NaCl (2 mL, sol. sat.). A fase orgânica foi separada, secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1) como eluente.

Reação de acoplamento –Sonogashira (metodologia I)

A um balão previamente seco e com capacidade de 50 mL contendo 5-bromo picolinonitrila(0,3560 g, 2,0mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(0,0720 g, 0,10mmol) e iodeto de cobre (0,0470 g, 0,2mmol).O frasco reacional foi submetido a ciclos de vácuo e purga com gás nitrogênio anidro (3x), e em seguida foi adicionado THF anidro degaseificado (10 mL), trimetilsilil acetileno (0,3929 g, 0,57 mL, 4,0 mmol) e Et₃N anidra degaseificada (9 mL). A reação foi deixada sob agitação em atmosfera inerte durante 24 horas. Ao término do período o meio reacional foi filtrado em Celite[®] para remoção do catalisador e concentrado em evaporador rotatório. O material bruto foi dissolvido em AcOEt (10 mL) e lavado com NH₄Cl (5 mL, sol. 10%) e H₂O (5mL). A fase orgânica foi separada,secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente.

Reação de acoplamento – Sonogashira (metodologia alternativa)

Na etapa de acoplamento de Sonogashira, em balão com capacidade de 100 mLcontendo 5-bromo-piridil-benzonitrila (7,8 mmol; 2,05 g), cloreto de bis (trifenilfosfina) paládio (0,03 mmol; 0,022 g), trifenilfosfina (0,12 mmol; 0,032 g), iodeto de cobre (0,2 mmol; 0,036 g) e trietilamina (25 mL), adicionou-se 3-metil-3-hidroxi-butin-1-ol (12,0 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 foi obtido por recristalização em acetato de etila/hexanos.

Procedimento de desproteção dos derivados silil-acetilênicos (metodologia I)

A um balão com capacidade de 10 mL foi adicionado 5-((trimetilsilil)etinil)picolinonitrila (0,3230 g, 1,6mmol) em CH₂Cl₂ (5mL). Em seguida foi adicionado TBAF (1,77mL, 1,8 mmol, 1,0 mol/L em THF). A mistura reacional foi deixada sob agitação, à 0 °C, durante 2 horas. Ao término desse tempo H₂O (2mL) foi adicionado e a fase orgânica foi separada, secada com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (3:1) como eluente.

Procedimento geral para homopolimerizações e copolimerizações

O frasco reacional (ampola selada tipo *Schlenk*) foi secado por ciclos de vácuo e purga com N₂ anidro (3x), com aquecimento por soprador térmico. Posteriormente foi realizada a adição dos monômeros (0,50 mmol) a serem copolimerizados, seguido de um ciclo de vácuo e purga com N₂ anidro (sem aquecimento). À mistura de monômeros foi adicionado THF anidro (0,8 mL). Ao meio reacional foi adicionado trietilamina (7,0 µL, 0,050 mmol) e o catalisador de ródio [Rh(nbd)Cl]₂ (2,3 mg, 0,0050 mmol, 0,025 mol/L em THF)). A mistura reacional foi deixada sob agitação e aquecimento (30 °C) por 5 horas. Ao final desse tempo o meio reacional foi diluído com CH₂Cl₂ (1 mL) seguido da adição de MeOH (40 mL); o resíduo sólido gerado foi isolado por centrifugação 5000 rpm, 2x) e reprecipitado com hexano (40 mL) e centrifugado mais uma vez. O sólido obtido (copolímero) foi filtrado e secado em alto vácuo.

Procedimento geral para reação de formação de aldol

Em um flaconete foram adicionados o catalisador (20 mol%), quantidade equivalente de ácido acético (20 mol%), o aldeído (0,5 mmol) e a cetona (10 eq), sob agitação magnética. Quando necessário solvente, foi adicionado 0,5 mL de DMSO. A reação foi acompanhada por CCD e, após 24h, foi feito o “work-up” com éter (3x1 mL). A cada extração o meio reacional foi centrifugado e as fases formadas foram separadas. O polímero (sólido ou em DMSO) foi isolado e seco sob alto vácuo. O produto da reação de aldol, em éter, foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura acetato:hexano (1:3) e os estereoisômeros analisados em coluna quiral AD-H (quiralpack) em HPLC.

7 REFERÊNCIAS

- Yashima, E.; Maeda, K. em *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*; Hecht, S.; Huc, I. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
- Moss, G. P. *Pure & Appl. Chem.***1996**, 68, 2193-2222.
- Novotny, M.; Kleywegt, G. J. *J. Mol. Biol.***2005**, 347, 231-241.
- He, H.; Janso, J. E.; Yang, H. Y.; Bernam, V. S.; Lin, S. L.; Yu, K. *J. Nat. Prod.***2006**, 69, 736-741.
- Das, A.; Mukhopadhyay, C. *Biopolymers***2010**, 93, 845-853
- Zimmerman, S. B. *Ann. Rev. Biochem.***1982**, 51, 395-427.
- Wu, J. et al. *Biopolymers (Peptide Science)***2007**, 88, 738-745.
- Pauling, L.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA***1951**, 37, 205-211.
- Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature***1953**, 171, 737-738.
- Natta, G.; Pino, P., Mazzanti, G., *J. Am. Chem. Soc.***1955**, 77, 1708-1710.
- Miyake, G. M., Iida, H., Hu, H-Y, Tang, Z., Chen, E. Y-X., Yashima, E., *J. Polym. Sci. Pol. Chem.***2011**, 49, 5192-5198.
- Tamura, K., Miyabe, T., Yashima, E., *Polym. Chem.***2011**, 2, 91-98.
- Suda, K.; Akagi, K. *Macromolecules***2011**, 44, 9473-9488.
- Qiu, H.; Inoue, Y.; Che, S. *Angew. Chem. Int.* **2009**, 48, 3069-3072.
- Kobayashi, S., Morino, K., Yashima, E., *Chem. Commun.***2007**, 2351-2353.
- Maeda, K., Miyagawa, T., Furuko, A., Onouchi, H., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.***2004**, 126, 4329-4342.
- Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.***1998**, 31, 173-180.
- Nguyen, H. H., McAliey, J. H., Batson, W. R., Bruce, D. A., *Macromolecules***2010**, 43, 5932-5942.
- Yashima, E., Matsushima, T., Okamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.***1997**, 119, 6345-6359.
- Aoki, T., Kokai, M., Shinohara, K.-i., Oikawa, E., *Chem. Lett.***1993**, 22, 2009-2012.
- Suzuki, Y., Shitsuki, M., Sanda, F., Masuda, T., *Chem. Asian J.***2008**, 3, 2075-2081.
- Zhao, H., Sanda, F., Masuda, T., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, 43, 5168-5176.

- Lai, L. M., Lam, J. W. Y., Tang, B. Z., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 6190-6201.
- Yashima, E., Matsushima, T., Okamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11596-11597.
- Green, M. M.; Reidy, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454.
- Kakuchi, T., Kaga, H., Satoh, T., Sakai, R., Narumi, A., *Macromolecules* **2007**, *40*, 8930-8937
- Okoshi, K., Sakurai, S-i., Ohsawa, S., Kumaki, J., Yashima, E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8173-8176
- Yashima, E., Kamiya, N., Maeda, K., *Chem Eur. J.* **2004**, *10*, 4000-4010
- Tang, B. Z., Dong, Y., Qin, A., Lam, J. W. Y., Lai, L. M., *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 11128-11138
- Li, S. B., Lam, J. W. Y., Yu, Z-Q., Tang, B. Z., *Langmuir* **2012**, *28*, 5770-5774
- Lee, D., Jin, Y-J., Kim, H., Suzuki, N., Fujiki, M., Sakaguchi, T., Kim, S. K., Lee, W-E., Kwak, G., *Macromolecules* **2012**, *45*, 5379-5386
- Aoki, T., Teraguchi, M., Namikoshi, T., Sato, M., Kawami, A., Liang, X., Kaneko, T., *Polym. J.* **2012**, *44*, 327-333
- Zhang, C., Wang, H., Su, G., Li, R., Shen, X., Zhang, S., Geng, Q., Liu, F., Otsuka, I., Satoh, T., Kakuchi, T., *Polym. Int. J.* **2012**, *61*, 1158-1162
- Masuda T., Kwak, G. *J. Polym. Sci.* **2001**, *39*, 71-77.
- Tang, B. Z., Dong, Y., Lai, L. M., Lam, J. W. Y., Cheuk, K. K. L., *Macromolecules* **2003**, *36*, 9752-9762
- Yashima, E., Morino, K., Lin, H., *Chirality*, **2008**, *20*, 386-392.
- Tsuchihara, K., Takachim, K., Fukushima, T., *Macromolecules*, **2008**, *41*, 6599-6601
- Ohsawa, S., Sakurai S-i., Nagai, K., Maeda, K., Kumaki, J., Yashima, E., *Polym. J.* **2012**, *44*, 42-50.
- Sato, T., Yashima, E., Okamoto, Y., Maeda, K., Morino, K., *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5112-5120.
- Miyagawa, T., Yamamoto, M., Muraki, R., Onouchi, H., Yashima, E., *J. Am. Chem Soc.* **2007**, *129*, 3676-3682
- Nagai, K.; Sakajiri, K., Maeda, K., Okoshi, k., Sato, T., Yashima, E., *Macromolecules* **2006**, *39*, 5371-5380

- Morino, K., Oobo, M., Yashima, E., *Macromolecules***2005**, 38, 3461-3468
- Nonokawa R., Yashima E. *J. Am. Chem. Soc.***2003**, 125,1278-1283
- Yashima, E., Maeda, Y., Okamoto, Y., *Polym. J.***1999**, 31, 1033-1036
- Okamoto, Y., Matsushima, T., Nimura, T., Yashima, E., *Chirality***1997**, 9, 593-600
- Okamoto, Y.; Yashima, E., Choi, S., *Chemistry Letters***1996**, 955-956
- Yashima, E., Maeda, K., Okamoto, Y., *Nature* **1999**, 399, 449-451
- Kawamura, H., Maeda, K., Yashima, E., *Chem. Lett.***2001**, 58-59
- Ashida, Y., Sato, T., Morino, K., Maeda, K., Okamoto, Y., Yashima, E., *Macromolecules***2003**, 36, 3345-3350
- Kamikawa, Y. *J. Polym. Sci. Part A – Polym. Chem.* **2004**, 42, 4580-4586
- Maeda, K., Morino, K., Okamoto, Y., Sato, T., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.***2004**, 126, 4329-4342
- Maeda, K., Hatanaka, K., Yashima, E., *Mendeleev Commun.***2004**, 231-233
- Maeda, K., Tamaki, S., Tamura, K., Yashima, E., *Chem. Asian. J.***2008**, 3, 614-624
- Sakai, R., Satoh, T., Kakuchi, T., Tago, Y., Shimada, R., Kakuchi, R., *J. Polym. Sci. Part A – Polym. Chem.***2004**, 48, 1197-1206
- Yashima. E., Matsushima, T., Okamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.***1996**, 118, 9800-9801
- Okamoto, Y., Matsushima, T., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.***1995**, 117, 11596-11597
- Kawamura, H., Maeda, K., Yashima, E., *Chemistry Letters* **2003**, 32, 1086-1087
- Riguera, R., Quiñoa, E., Seco, J. M., Louzao, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1430-1433
- Riguera, R.; Quiñoa, E., Seco, J. M., Freire, F., *Angew. Chem. Int. Ed.***2011**, 50, 11692-11696
- Kakuchi, R., Satoh, T., Sakai, R., Tago, Y., Shimada, R., Kakuchi, R., *J. Poly. Sci. Part A – Polym. Chem.* **2010**, 48, 1683-1689
- Kakuchi, R., Tago, Y., Sakai, R., Satoh, T., Kakuchi, T., *Macromolecules* **2009**, 42, 4430-4435
- Terada, K.; *et al. J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem***2009**, 47, 4971;

- Miyake, G. M., Iida, H., Hu, H-Y., Tang, Z., Chen, E. Y-X., Yashima, E., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, 49, 5192.
- Maeda, K., Tanaka, K., Morino, K., Yashima, E., *Macromolecules* **2007**, 40, 6783.
- Tang, Z.; Iida, H., Hu, H-Y., Yashima, E., *ACS Macro Lett.* **2012**, 1, 261.
- Yashima, E., Onouchi, H., Muraki, R., Yamamoto, M., Miyagawa, T., *J. Am. Chem Soc.* **2007**, 129, 3676-3682
- Yashima, E., Sato, T. Okoshi, K., Maeda, K., Sakajiri, K., Nagai, K., *Macromolecules* **2006**, 39, 5371-5380
- Yashima, E., Obo, M., Morino, K., *Macromolecules* **2005**, 38, 3461-3468
- Maeda, K., Tamaki, S., Tamura, K., Yashima E., *Chem. Asian. J.* **2008**, 3, 614-624
- Sakai, R., Yonekawa, T., Otsuka, I., Kakuchi, R., *J. Polym. Sci. Part A – Polym. Chem.* **2010**, 48, 1197-1206
- Yashima, E., Morino, K., Maeda, K., *Chemistry Letters* **2003**, 32, 1086-1087
- Zhong, C. L., Tang, B. Y., Yin, P., Chen, Y., He, L., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4271-4277.
- Lebel, H., Parmentier, M., Leogane, O., Ross, K., Spitz, C., *Tetrahedron* **2012**, 68, 3396-3409.
- Correia, C. R. D., Oliveira, C. C., Salles, A. G., dos Santos, E. A. F., *Tetrahedron* **2012**, 53, 3325-3328.
- Carmona, R. C., Albuquerque, J. L. P., Wendler, E. P., Dos Santos, A. A., *Green Processing and Synthesis* **2013**, 2, 35-42.
- Elsevier, C. J., *Coordination Chemistry Reviews*, 185, 809-822, 1999.
- Milani, B., Durand, J., *Coordination Chemistry Reviews*, 250, 542-560, 2006.
- Yashima, E., Goto, H., Okamoto, Y., *Macromolecules* **1999**, 32, 7942-7945.
- Green, M. M.; Reidy, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6452-6454.
- Li, J.-H., *J. Org. Chem.* **2006**, 72, 2053.
- Rattanatraichoen, P., Tanaka, Y., Shintaku, K., Kawaguchi, T., Yamabuki, K., Oishi, T., Kenjiro, O., *Polymer* **2012**, 51, 1315-1322.
- Gonçalves, A. C., *Dissertação de Mestrado, USP*, **2012**.

- Takata, L. M. S., *Tese de doutorado*, USP, **2015**.
- Grabar, K. C.; Freeman, R. G.; Hommer, M. B.; Natan, M. J., *Anal.Chem.***1995**, 67, 735-743
- Fu, X. , Hu, X., Wu, C., Xu, J., *Tetrahedron* **2011**, 22, 840-850,
- Emer, E.; Galletti, P.; Giacomini, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3155.
- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, *J. Org. Chem.***1997**,62,7512-7515.
- Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; 5st Ed.; Butterworth-Heinemann: Amsterdam, **2003**.
- Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.*J. Org. Chem.***1978**, 43, 2923-2925.

8 ANEXOS

Figura 49: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico **13** na presença de $\text{Co}(\text{AcO})_2$.

Figura 50: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico **13** na presença de LiClO_4 .

Figura 51: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico **13** na presença de HgTFA.

Figura 52: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico **13** na presença de [CrTHF]Cl.

Figura 53: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolinico **13** na presença de D- Ácido canfórico

Figura 54: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolinico **13** na presença de L-Valina.

Figura 55: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico **14** na presença de [CrTHF]Cl.

Figura 56: Espectro de dicroísmo circular (CD) para o monômero oxazolínico **14** na presença de [CuDMS]Cl.

Figura 57: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **9** (200 MHz, CDCl_3).

Figura 58: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C de **11-b** (200 MHz, CDCl₃).

Figura 59: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C de **7-b** (200 MHz, CDCl₃).

Figura 60: Espectros de RMN de ¹³C de **13** (200 MHz, CDCl₃).

Figura 61: Espectros de RMN de ¹H de **20** (200 MHz, CDCl₃).

Figura 62: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C de **17-a** (200 MHz, DMSO-d₆)

GHS_2014_033
GHS_2014_033

GHS_2014_033
GHS_2014_033

Figura 63: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C de **7-c** (200 MHz, CDCl₃).

Figura 64: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **11-c** (200 MHz, CDCl_3).

GHS_2014_035
GHS_2014_035

GHS_2014_035
GHS_2014_035

Figura 65: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C de **7-d** (200 MHz, CDCl₃).

GHS_2014_036-1
GHS_2014_036-1

GHS_2014_036-1
GHS_2014_036-1

Figura 66: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **15-d** (200 MHz, CDCl_3).

Figura 67: Espectros de RMN de ¹H de **5-a**

GHS-2014-018a
GHS-2014-018a

Figura 68: Espectros de RMN de ¹H de **5-b** (200 MHz, CDCl₃).

Figura 69: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **26** (200 MHz, CDCl₃).

Figura 70: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **31** (200 MHz, CDCl_3).

Figura 71: Espectros de RMN de ^1H de **11-b** (200 MHz, CDCl_3).

Figura 72: Espectros de RMN de ^1H de **11-c** (200 MHz, CDCl_3).

Figura 73: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em THF (t = 24 h, 48 h, 72 h, 7 d, 8 d, 9 d e 10 d)

Figura 74: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em MeCN (t = 24 h, 48 h, 72 h, 7 d, 8 d, 9 d e 10 d)

Figura 75: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em THF(H⁺) (t = 1 h, 3 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h e 6 d)

Figura 76: Cromatogramas do produto de reação de aldol catalisada pelo polímero em MeCN(H⁺) (t = 1 h, 3 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h e 6 d)

Figura 77: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto **34**).

Figura 78: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto **38**).

Figura 79: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto **40**).

Figura 80: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto **32**).

Figura 81: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto **36**).

Figura 82: Cromatogramas dos produtos de reação de aldol e da mistura racêmica correspondente (Referente à preparação do produto **42**).

Figura 83: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização **poli-26**, preparado sem adição de nanopartículas.

Figura 84: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização **poli-26** preparado com 0,5% (m/m) de Au@TePh.

Figura 85: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização **poli-26** preparado com 1% (m/m) de Au@TePh.

Figura 86: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização **poli-26** preparado com 2% (m/m) de Au@TePh.

Figura 87: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização **poli-26** preparado com 3% (m/m) de Au@TePh.

Figura 88: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização **poli-26** preparado com 4% (m/m) de Au@TePh.

Figura 89: Espectro de dicroísmo circular (CD) e UV, em diferentes temperaturas, do produto de polimerização **poly-26** preparado com 5% (m/m) de Au@TePh.

Figura 90: Espectros de RMN de ^1H de **poli-26** preparado sem adição de nanopartículas (200 MHz, CDCl_3).

Figura 91: Espectros de RMN de ^1H de **poli-26** preparado com adição de 0,5% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).

Figura 92: Espectros de RMN de ^1H de **poli-26** preparado com adição de 1% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).

Figura 93: Espectros de RMN de ^1H de **poli-26** preparado com adição de 2% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).

Figura 94: Espectros de RMN de ^1H de **poli-26** preparado com adição de 3% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).

Figura 95: Espectros de RMN de ^1H de **poli-26** preparado com adição de 4% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).

Figura 96: Espectros de RMN de ^1H de **poli-26** preparado com adição de 5% de Au@TePh (200 MHz, CDCl_3).

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): 7,67 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,18-7,38 (m, 6H), 5,66 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,13 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3): 171,4, 165,8, 133,4, 132,2, 129,0, 128,6, 127,3, 125,6, 82,7, 79,8, 56,8, 52,9.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): 9,88 (sl, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,18-2,95 (m, 3H), 2,35-1,98 (m, 3H), 1,79 (quint, 2H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3): 173,6, 138,3, 132,9, 118,8, 117,1, 83,5, 76,5, 61,0, 47,3, 30,7, 26,3.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): Mistura diastereoisomérica: 8,21 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 5,50 e 5,49 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,67 e 2,61 (ddd, 1H), 2,56-2,31 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 1H), 1,92-1,40 (m, 5H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3): 214,1, 149,1, 146,9, 126,6, 123,4, 70,0, 56,7, 42,6, 27,8, 25,8, 24,7.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,83 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 – 6,99 (m, 6H), 5,47 (dd, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 3,36 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 152,6, 145,6, 141,5, 139,7, 128,8, 127,8, 126,7, 123,5, 121,4, 82,8, 79,9, 75,4, 70,4.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,75 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 1,41 (s, 6H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 150,8, 139,2, 124,9, 123,1, 79,9, 68,2, 29,7, 28,5.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7,36 (m, 5H), 4,07 (dd, 1H), 3,66 (ddd, 2H), 2,58 (sl, 3H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 142,5, 128,5, 127,5, 126,5, 67,9, 57, 34.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,82 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,50 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 163,1, 150,8, 144,7, 141,4, 139,2, 128,8, 127,7, 126,7, 125,5, 123,5, 75,3, 70,4.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,77 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 4,69 (m, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 0,33 (s, 9H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 162,7, 152,4, 145,2, 139,4, 137,6, 129,2, 128,6, 128,4, 126,6, 123,1, 122,2, 100,9, 99,9, 72,6, 68,1, 41,6, 0,33.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7,61 (m, 4H), 3,31 (s, 1H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 132,6, 132,0, 126,9, 118,2, 112,2, 81,8, 81,6.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,75 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 0,25 (s, 9H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 132,6, 132,0, 126,9, 118,2, 112,2, 81,8, 81,6.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,78 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 1,72 (m, 7H), 1,55 (m, 4H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 153,2, 139,3, 131,9, 131,8, 128,3, 127,7, 123,7, 116,8, 101,8, 84,0, 66,2, 65,5, 45,9, 31,1, 10,9.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,75 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 1,62 (m, 11H), 0,96 (m, 9H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 162,0, 152,0, 145,3, 139,0, 123,1, 121,7, 99,3, 78,5, 73,7, 65,5, 65,4, 45,3, 31,2, 31,0, 25,4, 23,2, 22,7, 22,1.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) Mistura: 12,17 (s, 1H), 8,46 (ddd, 1H), 8,33 (ddd, 1H), 7,82 – 7,35 (m, 4H), 7,20 (ddd, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,96 – 3,66 (m, 4H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 162,69, 155,68, 148,94, 146,02, 137,45, 136,44, 124,27, 122,37, 119,77, 118,16, 62,15, 46,64, 39,12.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7,29 (m, 5H), 3,69 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 3,16 (tt, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,17 (sl, 2H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 138,7, 129,2, 128,5, 126,4, 66,0, 54,2, 40,6.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 8,76 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,65 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 162,5, 150,9, 145,1, 139,4, 137,5, 129,2, 128,6, 126,5, 124,9, 123,3, 72,6, 68,1, 41,4.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) 8,81 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 4,02 (s, 1H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, DMSO- d_6) 165,5, 151,5, 146,7, 140,5, 124,2, 123,0, 84,0, 78,8.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7,84 (dt, 2H), 7,57 (dt, 2H), 4,55 (dd, 1H), 4,35 (ddd, 1H), 4,02 (t, 1H), 2,05 – 1,51 (m, 2H), 1,51 – 1,14 (m, 1H), 1,09 – 0,64 (m, 6H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 162,3, 129,7, 126,8, 125,7, 73,2, 65,2, 45,4, 25,4, 22,8, 22,6.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7,94 (dt, 2H), 7,61 (dt, 2H), 7,35 (m, 5H), 5,42 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 163,9, 142,1, 131,6, 130,0, 128,8, 127,7, 126,7, 126,5, 126,2, 75,0, 70,2.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7,85 (dt, 2H), 7,58 (dt, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,14 (m, 2H) 1,87 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,96 (d, 3H) **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) 162,4, 131,4, 129,7, 126,8, 125,7, 72,6, 70,2, 32,8, 18,8, 18,1.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7,88 (dt, 2H), 7,55 (dt, 2H), 4,54 (dd, 1H), 4,36 (m, 1H) 4,02 (t, 1H) 1,80 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,03 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 0,29 (s, 9H)

SÚMULA CURRICULAR

1. DADOS PESSOAIS

Nome: George Hideki Sakae

Local e data de nascimento: Curitiba, 30 de dezembro de 1987

2. EDUCAÇÃO

1994-2001	Ensino Fundamental, Escola Estadual Nossa Senhora da Salete, Curitiba, PR
2002-2003	Ensino Médio, Colégio Estadual do Paraná, Curitiba, PR
2004	Ensino Médio, Centro Educacional Expoente, Curitiba, PR
2005-2009	Licenciatura e Bacharelado em Química, UFPR, Curitiba, PR
2010-2012	Mestrado em Química, UFPR, Curitiba, PR
2012-2016	Doutorado em Ciências- ênfase em Química, USP, São Paulo, SP

3. FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Operação do espectrômetro de RMN Bruker DPX 200. (Carga horária: 20h).

Operação e manutenção básica do sistema HPLC. (Carga horária: 20h).

4. OCUPAÇÃO

Bolsista de Doutorado, CAPES 33002010191P0, 01/03/2012 – 29/02/2016

5. PUBLICAÇÕES

a. Artigos completos

Carmona, R. C.; Wendler, E. P.; Sakae, G. H.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. A -Coupling Reaction as a Strategy Towards the Synthesis of Alkaloids. *Journal of the Brazilian Chemical Society* (Impresso), v. 26, p. 117, 2014.

b. Resumos em Congressos

Sakae, G. H., Takata, L. M. S., Higa, I., Cassaro, R. F., Bazito, R. C., Dos Santos, A. A. Helical polymer catalyst based on L-Proline for asymmetric reactions, *Chirality*, 2014, Prague, Czech Republic (Pôster).

Sakae, G. H.; Carmona, R. C. ; Wendler, E. P. ; Dos Santos, A. A. . Effects on Circular Dicroism of pyridil-oxazolinic monomers: preparatory studies on the helical polymer synthesis. *15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, 2013, Campos do Jordão, Brasil. (Pôster).

Sakae, G. H.; Takata, L. M. S. ; Paulino, A. A. S. ; Bazito, R. C. ; Cassaro, R. ; Princival, C. ; Dos Santos, A. A. . A high enantioselective Proline-based helical polymer catalyst for aldol type reaction. *15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, 2013, Campos do Jordão, Brasil. (Pôster).