

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**POLI(ϵ -CAPROLACTONAS) INICIADAS POR COMPOSTOS
QUIRAIS: UM NOVO PROTOCOLO PARA O SUPORTE DE
ORGANOCATALISADORES**

TESE DE DOUTORADO

CAROLINE GROSS JACOBY

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO HENRIQUE SCHNEIDER

Porto Alegre

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**POLI(ϵ -CAPROLACTONAS) INICIADAS POR COMPOSTOS
QUIRAIS: UM NOVO PROTOCOLO PARA O SUPORTE DE
ORGANOCATALISADORES**

CAROLINE GROSS JACOBY

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutora em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, Março/2020

*Ao meu amor, Tales,
que é meu espelho e meu caminho
nessa jornada.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Paulo Henrique Schneider, por todos esses anos de amizade e dedicação, e por estar sempre presente para me ajudar a construir meu modo de pesquisar. Obrigado por aceitar o desafio de orientar uma tese no mundo dos polímeros!

Aos membros das bancas examinadoras de qualificação e de defesa, por aceitarem ler e avaliar meu trabalho, e pelas contribuições certamente importantes.

Ao meu esposo, Tales, por acreditar em mim mesmo quando as dúvidas eram muitas, e por tornar essa jornada infinitamente mais agradável. E também ao meu parceiro de pesquisa, Tales, por estar sempre disposto a discutir por horas as novas ideias e os sempre presentes imprevistos, e por nunca desistir de organizar minha bancada.

Aos meus bebês, Amina e Marie, por me receberem todos os dias, bons ou ruins, com carinho e aconchego, e me fazer lembrar do valor dos pequenos momentos.

A minha mãe, Mara, e a toda a minha família, por acreditar cegamente em mim, e por entender que a saudade era grande, mas o trabalho também. Tudo que conquistei, e que ainda pretendo conquistar, foi por ter esse apoio e essa confiança.

Aos colegas e amigos dos laboratórios 306 e 308, por ser fonte de inspiração e risadas (e vidrarias!), por ouvir todas as reclamações nos momentos mais difíceis, e por passar incontáveis térmicas de café durante a escrita desta tese.

Aos professores, técnicos e funcionários que estiveram sempre dispostos a ajudar, e que tanto contribuíram para minha formação. Ao Instituto de Química, à UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela infraestrutura oferecida.

Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPERGS, pelo financiamento desta pesquisa.

A todos que colaboraram, direta ou indiretamente, na elaboração deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.	VIII
LISTA DE ESQUEMAS.	XI
LISTA DE TABELAS.	XIII
SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.	XIV
RESUMO.	XVI
ABSTRACT.	XVII
1 Introdução.	1
2 Objetivos.	5
3 Revisão Bibliográfica.	6
3.1 Organocatálise.	6
3.2 Suporte de Catalisadores.	17
3.3 Síntese de Poli(ϵ-caprolactona).	29
4 Resultados e Discussão.	38
4.1 Síntese dos Iniciadores quirais.	38
4.2 Síntese dos Polímeros.	48
4.3 Caracterização dos Polímeros.	60
4.4 Aplicação dos Polímeros em Organocatálise.	73
5 Conclusões.	79
6 Seção Experimental.	81
6.1 Ácido (<i>S</i>)-tiazolidina-4-carboxílico (13).	81
6.2 Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i>-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (107).	81
6.3 Ácido (<i>S</i>)-3-(<i>terc</i>-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (110).	82
6.4 Ácido (4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(<i>terc</i>-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (111).	82
6.5 Ácido (<i>S</i>)-1-(<i>terc</i>-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (112).	83
6.6 Procedimento geral para a síntese dos compostos 113 a 116.	83
6.6.1 (<i>R</i>)-4-(Hidroximetil)tiazolidina-3-carboxilato de <i>terc</i> -butila (113).	84
6.6.2 (<i>S</i>)-2-(Hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila (114).	84

6.6.3 (R)-4-(Hidroximetil)oxazolidina-3-carboxilato de terc-butila (115).	84
6.6.4 (4R,5S)-4-(Hidroximetil)-5-metiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butila (116).	85
6.7 Procedimento geral para a síntese dos compostos 118 a 121.	85
6.7.1 (R)-4-((2-Hidroxietil)carbamoil)tiiazolidina-3-carboxilato de terc-butila (118).	85
6.7.2 (S)-2-((2-Hidroxietil)carbamoil)pirrolidina-3-carboxilato de terc-butila (119).	86
6.7.3 (S)-4-((2-Hidroxietil)carbamoil)oxazolidina-3-carboxilato de terc-butila (120).	86
6.7.4 (4S,5S)-4-((2-Hidroxietil)carbamoil)-5-metiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butila (121).	87
6.8 Procedimento geral para a polimerização da caprolactona com iniciadores álcoois.	87
6.8.1 PCL-01P.	87
6.8.2 PCL-02P.	88
6.8.3 PCL-03P.	88
6.8.4 PCL-04P.	88
6.8.5 PCL-05P.	88
6.8.6 PCL-06P.	89
6.8.7 PCL-07P.	89
6.8.8 PCL-08P.	89
6.9 Procedimento geral para a remoção do grupo Boc.	90
6.9.1 PCL-01.	90
6.9.2 PCL-02.	90
6.9.3 PCL-03.	91
6.9.4 PCL-04.	91
6.9.5 PCL-05.	91
6.9.6 PCL-06.	92
6.9.7 PCL-07.	92
6.9.8 PCL-08.	92

6.10 Procedimento geral para a polimerização da caprolactona com iniciadores ácidos carboxílicos.	93
6.11 (S)-2-((R)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (122).	93
6.12 Materiais utilizados e caracterização estrutural.	93
Referências Bibliográficas.	98
Anexos.	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa de citações gerado na base de dados Web of Science para o termo “organocatalysis”.	1
Figura 2. Etapas da catálise com suportes homogêneos e heterogêneos.	3
Figura 3. Modelos de estados de transição para o ataque da enamina ao eletrófilo; (a) Modelo Houk-List; (b) Modelo estérico; (c) Modelo Seebach-Eschenmoser.	12
Figura 4. Comportamento conformacional do intermediário enamina derivado do catalisador de Jørgensen-Hayashi; (a) preferência conformacional da enamina; (b) impedimento de uma das faces pelo substituinte em α da pirrolidina.	12
Figura 5. Tipos de suporte comumente empregados na organocatálise.	18
Figura 6. Principais suportes poliméricos insolúveis utilizados em suporte de organocatalisadores.	22
Figura 7. Exemplos de organocatalisadores imobilizados em suportes poliméricos insolúveis.	25
Figura 8. Suportes poliméricos solúveis usados na síntese orgânica.	27
Figura 9. Prolinamidas suportadas em sulfonilpoliestireno.	27
Figura 10. Poliésteres derivados da imidazolidinona de MacMillan utilizados na organocatálise.	29
Figura 11. Ácidos de Brønsted fortes e fracos utilizados na catálise da polimerização de lactonas.	32
Figura 12. Grupos de compostos escolhidos para atuar como iniciadores na reação de polimerização.	38
Figura 13. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 113	41
Figura 14. Espectro de RMN de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto 113	42
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto 113	43
Figura 16. Espectro de RMN de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto 113	44
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 118	46

Figura 18. Ampliação do espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto 118	46
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 118	47
Figura 20. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto 118	48
Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da polimerização de ϵ -caprolactona catalisada por ácido fumárico sem adição de iniciador. Os sinais marcados com # pertencem ao monômero, enquanto os sinais marcados com * pertencem ao oligômero formado na reação.	55
Figura 22. Acompanhamento do início da polimerização iniciada pelo composto 119 por HRMS (ESI-QTOF). As massas de maior interesse estão destacadas acima do pico. O símbolo (*) marca as cadeias terminadas por hidrogênio.	56
Figura 23. Ampliação do gráfico de HRMS (ESI-QTOF) da polimerização iniciada pelo composto 119 após 2 h.	57
Figura 24. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do polímero PCL-01	60
Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto PCL-01	61
Figura 26. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto PCL-05	62
Figura 27. Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto PCL-05	63
Figura 28. Ampliação do espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto PCL-05	63
Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto PCL-05	64
Figura 30. Espectros de IV-ATR para os polímeros (a) PCL-01 a PCL-04 e (b) PCL-05 a PCL-08	65
Figura 31. Análises de HRMS (MALDI-TOF) dos compostos (a) PCL-02 e (b) PCL-05 . Os símbolos (●) e (*) denotam fragmentos de cadeia com iniciador e terminados por hidrogênio, respectivamente.	69
Figura 32. Termogramas de DSC para os compostos (a) PCL-01 a PCL-04 e (b) PCL-05 a PCL-08	71
Figura 33. Termogramas de DSC para os polímeros (a) PCL-01 a PCL-04 e (b) PCL-05 a PCL-08	72

Figura 34. Cromatograma de HPLC do composto 122 (mistura racêmica e produto do teste catalítico).	78
Figura 35. Ampliação do espectro de RMN ^1H , em CDCl_3 , da fase etérea após terminação do teste catalítico (Tabela 12, entrada 6).	78

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Uso da polimerização por abertura de anel para suporte de compostos quirais.	5
Esquema 2. Adição de metanol a ceteno reportada por Pracejus.	6
Esquema 3. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer Wiechert catalisada por L-prolina.	7
Esquema 4. Transformações que podem ser promovidas pela catálise via enamina.	9
Esquema 5. Ciclo catalítico padrão para a catálise via enamina.	10
Esquema 6. Modelo de Zimmermann-Traxler usado para explicar a estereosseletividade obtida em reações aldólicas catalisadas por L-prolina.	13
Esquema 7. Derivado tiazolidínico utilizado na catálise de adições aldólicas.	15
Esquema 8. Reação de Mannich tricomponente catalisada por um derivado tiazolidínico.	16
Esquema 9. Atuação de tiazolidina-carboxamidas na adição aldólica de cetonas cíclicas a aldeídos aromáticos.	16
Esquema 10. Utilização de derivado do ligante DIOP suportado em poliestireno linear na hidrogenação de ácidos insaturados.	20
Esquema 11. Primeira imobilização da L-prolina e sua aplicação na ciclização de Robinson.	23
Esquema 12. Imobilização de L-prolina em poliestireno através de cicloadição 1,3-dipolar.	24
Esquema 13. Suporte de <i>trans</i> -hidroxiprolina em PEG.	26
Esquema 14. Incorporação de diferentes derivados da L-prolina em copolímeros responsivos.	28
Esquema 15. Mecanismo geral para a polimerização de ϵ -caprolactona por abertura de anel via monômero ativado.	31
Esquema 16. Modos de ativação por ácidos sulfônicos na polimerização de lactonas e carbonatos.	33
Esquema 17. Iniciação proposta para a ROP de ϵ -caprolactona com dihidrogenofosfato de arila.	36
Esquema 18. Obtenção do composto tiazolidínico 107	39

Esquema 19. Obtenção dos compostos oxazolidínicos protegidos 110 e 111	39
Esquema 20. Obtenção do composto pirrolidínico protegido 112	40
Esquema 21. Redução do grupo carboxila para obtenção dos compostos 113 a 116	40
Esquema 22. Reações de acoplamento dos ácidos carboxílicos com etanolamina.	45
Esquema 23. Polimerização da ϵ -caprolactona utilizando isopropanol como iniciador.	49
Esquema 24. Remoção do grupo protetor Boc aplicada aos compostos PCL-01P-08P	58
Esquema 25. Rearranjo de McLafferty proposto para os dois grupos de polímeros sintetizados.	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diferentes organocatalisadores testados por List na adição aldólica direta entre <i>p</i> -nitrobenzaldeído e acetona.	15
Tabela 2. Organocatalisadores contendo o grupo imidazol aplicados na adição aldólica direta entre <i>p</i> -nitrobenzaldeído e ciclohexanona.	17
Tabela 3. Polimerização de ϵ -CL iniciada por pentaeritritol e catalisada por diferentes ácidos carboxílicos.	34
Tabela 4. Ácidos carboxílicos aplicados na síntese de policaprolactona.	35
Tabela 5. Polimerização com condições da literatura utilizando os iniciadores 113-116 e 118-121	50
Tabela 6. Otimização das condições de polimerização com o iniciador 119	51
Tabela 7. Aplicação das condições otimizadas na polimerização de ϵ -caprolactona iniciada pelos compostos 113-116 a 118-121	54
Tabela 8. Polimerização da ϵ -caprolactona iniciada e catalisada pelos ácidos carboxílicos.	59
Tabela 9. Medidas de rotação óptica realizadas para os iniciadores 113-116 e 118-121 e seus respectivos polímeros desprotegidos.	67
Tabela 10. Resultados obtidos a partir das caracterizações térmicas de TGA e DSC dos compostos PCL-01 a PCL-08	70
Tabela 11. Otimização das condições reacionais para a aplicação dos catalisadores suportados em adição aldólica assimétrica.	74
Tabela 12. Aplicação dos compostos suportados PCL-01 a PCL-08 na reação de adição aldólica com condições otimizadas.	75
Tabela 13. Reutilização do polímero PCL-06 na reação de adição aldólica assimétrica.	77

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE	Terminal de cadeia ativa
ATR	Refletância total atenuada
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-dinaftaleno
BMS	Borano-dimetilsulfeto
<i>c</i>	Concentração
ϵ -CL	ϵ -Caprolactona
COSY	Espectroscopia de correlação homonuclear
DCM	Diclorometano
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOSY	Espectroscopia ordenada por difusão
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTG	Derivada termogravimétrica
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
ET	Estado de transição
ESI-QTOF	Ionização por eletrospray acoplado a detector por tempo de voo
GPC	Cromatografia de permeação em gel
HOMO	Orbital ocupado de mais alta energia
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
HSQC	Correlação heteronuclear de quantum simples
I	Iniciador
IV	Infravermelho
MALDI-TOF	Ionização dessorção assistida por matriz acoplada a detector por tempo de voo
PCL	Policaprolactona
PEG	Poli(etilenoglicol)
PF	Ponto de fusão

PLA	Poli(ácido láctico)
PS	Poliestireno
PVL	Polivalerolactona
RAFT	Transferência de cadeia reversível por adição-fragmentação
<i>r.d.</i>	Razão diastereoisomérica
RMN	Ressonância magnética nuclear
ROP	Polimerização por abertura de anel
Sat.	Saturado
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
TGA	Análise termogravimétrica
THF	Tetrahidrofurano
T _{10%}	Temperatura inicial de degradação
T _c	Temperatura de cristalização
T _m	Temperatura de fusão
T _p	Temperatura máxima de degradação
X _c	Grau de cristalinidade
Đ	Dispersidade

RESUMO

O desenvolvimento de suportes poliméricos para organocatalisadores é de grande interesse da comunidade científica, devido aos grandes benefícios econômicos e ambientais possibilitados pela recuperação e reutilização destes compostos. O uso de polímeros solúveis para esse ancoramento ainda é menos explorado do que os materiais heterogêneos, mas os resultados já existentes demonstram um grande potencial para essa área. A gama de macromoléculas utilizadas para esse fim ainda é bastante pequena, e a disponibilização de novas estruturas e metodologias para o suporte é de grande interesse científico e industrial. Dentro deste contexto, o presente trabalho traz uma nova metodologia para o suporte de compostos quirais em poliésteres, através da utilização dos mesmos como iniciadores na polimerização por abertura de anel de lactonas. O método desenvolvido no trabalho permitiu a imobilização de diferentes estruturas de forma simples e acessível, em que tanto a síntese do polímero quanto a ligação covalente ao catalisador ocorrem em uma única etapa reacional. Dessa forma, foram sintetizados oito diferentes organocatalisadores quirais suportados em poli(ϵ -caprolactonas) a partir de aminoácidos naturais e monômeros com alta disponibilidade. A metodologia de polimerização foi adaptada para a obtenção de cadeias com as propriedades desejadas, principalmente quanto à solubilidade. Os catalisadores suportados foram aplicados em reações de adição aldólica assimétrica, e os resultados mostraram que a ligação ao polímero não inibe a atuação dos organocatalisadores, visto que os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos e estereosseletividades. Além disso, os materiais puderam ser recuperados a partir de simples precipitação do polímero, e foram reutilizados de forma eficiente em novos testes catalíticos. As cadeias de poliéster, analisadas após as reações, não mostraram sinais de degradação, evidenciando que o polímero é uma opção atraente de suporte para a organocatálise.

ABSTRACT

The development of polymeric supports for organocatalysts is of great interest of the scientific community, due to the great economic and environmental benefits made possible by the recovery and reuse of these compounds. The use of soluble polymers for this anchoring is still less explored than heterogeneous materials, but the existing results demonstrate a great potential for this area. The range of macromolecules used for this purpose is still fairly small, and the provision of new structures and methodologies for the support is of great scientific and industrial interest. Within this context, the present work brings a new methodology for the support of chiral compounds in polyesters, through the use of them as initiators in ring opening polymerization of lactones. The method developed in this work allowed the immobilization of different structures in a simple and accessible way, in which both the synthesis of the polymer and covalent bonding to the catalyst occur in a single reaction step. In this way, eight different chiral organocatalysts supported on poly(ϵ -caprolactones) were synthesized from natural amino acids and monomers with high availability. The polymerization methodology was adapted to obtain chains with the desired properties, mainly regarding solubility. The supported catalysts were applied in reactions of asymmetric aldol addition, and the results showed that the connection to the polymer does not preclude the performance of the organocatalysts, since the products were obtained in excellent yields and stereoselectivities. In addition, the materials could be recovered from simple polymer precipitation, and were efficiently reused in new catalytic tests. The polyester chains, analyzed after the reactions, showed no signs of degradation, indicating that the polymer is an attractive support option for organocatalysis.

1 Introdução

A busca por metodologias eficientes para a obtenção enantiosseletiva de compostos orgânicos é uma das grandes estimuladoras da pesquisa atual, principalmente pelo grande apelo nas indústrias farmacêutica, agroquímica e de flavorizantes. Até pouco tempo, os catalisadores utilizados para esse fim pertenciam a duas grandes categorias: a catálise metálica e a catálise enzimática. Os resultados obtidos com esses dois métodos trouxeram possibilidades incríveis para a síntese orgânica, e uma comprovação da importância da catálise assimétrica veio através do prêmio Nobel de 2001, em que Knowles e Noyori foram agraciados pelo trabalho com hidrogenação assimétrica catalítica e Sharpless pelas reações de oxidação assimétricas, também catalíticas.¹

Dentre essas duas técnicas de transformações catalíticas – metálica e enzimática – que eram extremas e complementares, surgiu a organocatálise, que usa compostos orgânicos livres de metal para a promoção de reações químicas. Através de interações intermoleculares bastante simples e em muitos casos já conhecidas, os organocatalisadores se tornaram uma grande alternativa às demais técnicas, levando a um aumento no número de trabalhos na área de forma notável (Figura 1). Esse crescimento e a grande expectativa em torno da organocatálise assimétrica podem ser facilmente explicados: as reações geralmente são simples e de baixo custo, e cuidados com ar e umidade não são necessários; os catalisadores costumam ser derivados de produtos naturais, uma fonte de quiralidade bastante acessível; e pela ausência de metais de transição, facilita a síntese e purificação em larga escala de compostos que não toleram esse tipo de contaminação, como produtos farmacêuticos.^{1,2}

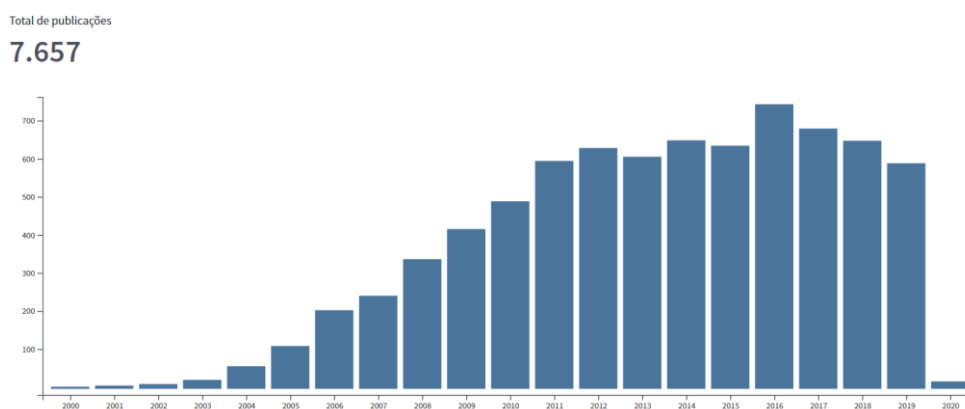


Figura 1. Mapa de citações gerado na base de dados Web of Science para o termo “organocatalysis”.³

A pesquisa na área de organocatálise se expandiu de tal forma nos últimos anos que, apesar de recente, ela já é considerada uma área bem estabelecida. No entanto, algumas questões ainda necessitam de atenção para facilitar ainda mais o emprego da metodologia e torná-la ainda mais ambientalmente amigável. É nesse sentido que, logo após a publicação das primeiras descobertas da área, diversos pesquisadores voltaram sua atenção para tentativas de suporte desses organocatalisadores. O objetivo era atenuar uma das principais desvantagens dos mesmos: a alta carga de catalisador necessária para realizar as reações de forma eficiente.

O processo de imobilização, à primeira vista, pode não parecer vantajoso na organocatálise, visto que os organocatalisadores são conhecidos por sua fácil obtenção e baixo custo, e muitas vezes o próprio processo de imobilização pode se tornar mais caro do que os compostos em si, além de geralmente necessitar de derivados mais caros do catalisador.⁴ Por outro lado, a imobilização do catalisador pode trazer diversas vantagens. A mais desejada, geralmente, é a reutilização do material em reações futuras, como comentado anteriormente, de modo a amenizar o impacto da alta carga catalítica necessária na maioria das reações, agregando importantes características dos pontos de vista econômico e ambiental. Além disso, o suporte pode conferir diferentes propriedades ao catalisador, como alterar sua solubilidade no meio reacional, por exemplo. Se utilizarmos o exemplo da L-prolina, aminoácido extensamente aplicado em reações organocatalisadas, o benefício se torna claro, visto que este composto não é solúvel na grande maioria dos solventes orgânicos.⁵ Pode-se destacar ainda a facilitação da purificação dos produtos, visto que o catalisador deve ser facilmente removido ao final da reação. Por último é preciso observar que os mesmos métodos de imobilização desenvolvidos para catalisadores simples, como a L-prolina, podem ser aplicados para catalisadores mais complexos, com custos econômicos e sintéticos bastante elevados.

Embora existam muitos exemplos em que o catalisador heterogêneo consegue reproduzir ou até aprimorar os resultados obtidos com a mesma estrutura em sua forma livre,⁶ problemas como não uniformidade na distribuição dos sítios ativos, perda de catalisador para o meio, desativação e constrição do arranjo espacial fazem com que, na maioria dos casos, os catalisadores suportados sejam menos eficientes e menos estáveis do que seus análogos não suportados. Além disso, materiais não solúveis, como os polímeros reticulados, apresentam maiores problemas em sua preparação, como dificuldades no acompanhamento das reações e na caracterização dos produtos finais.⁵

Dessa forma, há um crescente interesse na obtenção de materiais que sejam solúveis no meio reacional, mas que possam ser facilmente removidos e reutilizados ao final do processo. Líquidos iônicos, dendrímeros e polímeros que possam ser solubilizados são os suportes mais utilizados para este fim.⁷ Ao final da reação, geralmente há a adição de um não solvente ou mudança de temperatura, que faz com que o catalisador suportado se separe em uma nova fase, seja ela líquida ou sólida (Figura 2). Para que esta separação seja eficiente, é preciso modular o material e os solventes da reação de forma que haja total migração do catalisador para a nova fase, sem que o mesmo arraste uma parcela do produto.⁸

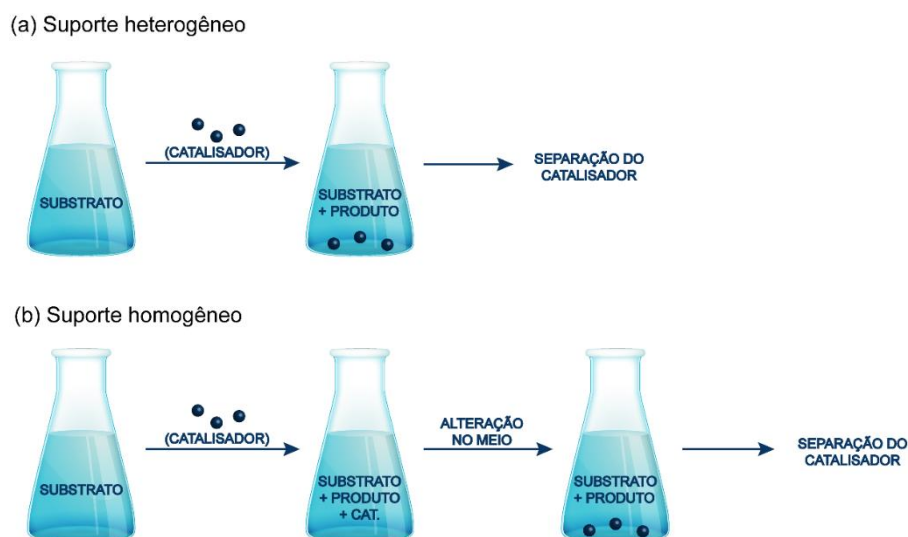


Figura 2. Etapas da catálise com suportes homogêneos e heterogêneos.

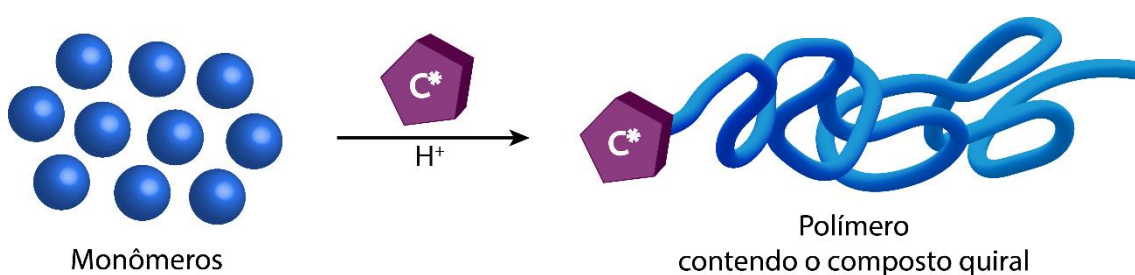
Uma classe de polímeros que apresenta potencial para esse tipo de suporte é a dos poliésteres. Esses polímeros têm obtenção bastante explorada na literatura e possuem considerável solubilidade em solventes bastante utilizados na organocatálise, como diclorometano e tetrahidrofurano. Por outro lado, apresentam baixa ou nenhuma solubilidade em solventes como hexano, éter etílico e metanol, sendo adequados para separação por precipitação em testes catalíticos. Poliésteres alifáticos, em especial a poli(ϵ -caprolactona), também vêm atraindo muita atenção atualmente devido a suas características estruturais e compatibilidade com o meio ambiente. A PCL é

biodegradável, biocompatível e não-tóxica para organismos vivos, sendo bastante utilizada na área biomédica e na indústria de embalagens.⁹

Apesar do seu grande potencial, até o momento não há exemplos do uso de policaprolactonas no suporte de organocatalisadores. Diversos estudos publicados nas últimas duas décadas mostram que é possível utilizar processos simples organocatalisados para preparar este polímero, sendo necessário apenas um grupo nucleofílico para iniciar a polimerização.^{9,10} Sendo assim, pode-se observar um possível método de suporte de compostos quirais que não demanda processos sintéticos complicados ou materiais de partida sofisticados. Além disso, a metodologia traria a vantagem de realizar a polimerização (formação do suporte) e a imobilização em uma única etapa reacional, de execução simples e com controle da estrutura final.

2 Objetivos

O objetivo do trabalho foi o desenvolvimento de uma metodologia para o suporte de organocatalisadores em poliésteres através do uso de compostos quirais como iniciadores em polimerizações por abertura de anel. Catalisadores com diferentes estruturas derivados de aminoácidos foram testados, de modo a se obter um método versátil e acessível. Pretendeu-se ainda testar os diferentes materiais obtidos em reações organocatalíticas já estabelecidas, de modo a verificar a performance dos mesmos e avaliar a real capacidade da poli(ϵ -caprolactona) em atuar como suporte polimérico.



Esquema 1. Uso da polimerização por abertura de anel para suporte de compostos quirais.

Objetivos específicos:

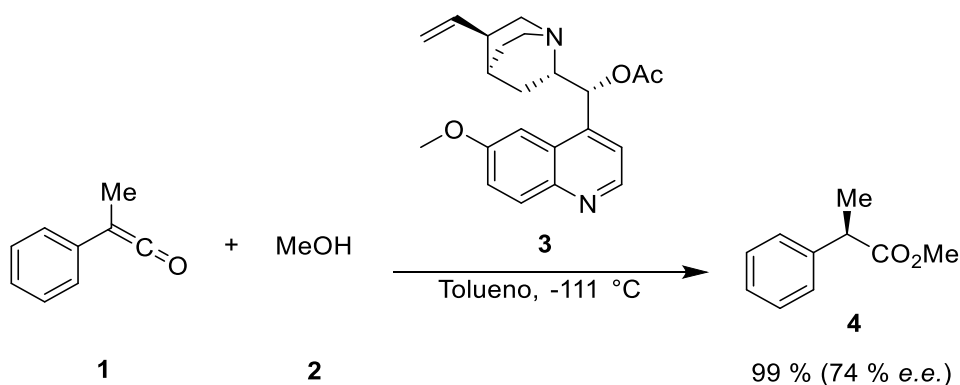
- Síntese de compostos quirais derivados de aminoácidos que apresentem potencial para a organocatálise e que contenham um grupo nucleofílico capaz de iniciar a polimerização;
- Otimização de uma metodologia organocatalítica para a polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona, de modo a se obter estruturas com massas e propriedades adequadas para o suporte;
- Avaliação da eficiência catalítica e do potencial de indução assimétrica dos catalisadores em reações de adição aldólica assimétrica;
- Estudo da recuperação e reutilização dos materiais após o teste catalítico e detecção de eventuais modificações nas cadeias causadas pelo meio.

3 Revisão Bibliográfica

3.1 Organocatálise

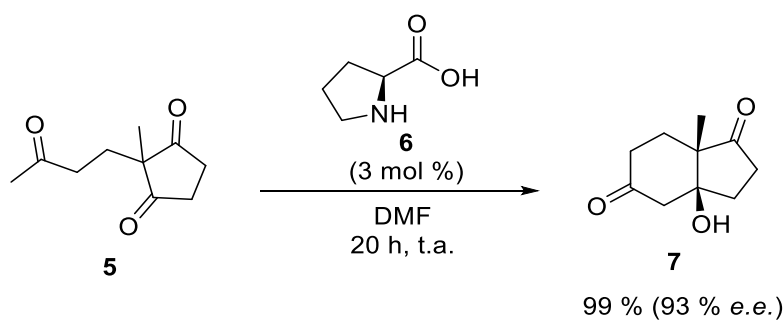
Apesar do termo organocatálise ter se popularizado somente no começo deste século, o conceito de pequenas moléculas orgânicas utilizadas para promover reações químicas já existe há muito tempo. Já no final do século XIX, Knoevenagel estudou aminas primárias e secundárias na condensação aldólica de β -cetoésteres e malonatos com aldeídos e cetonas, e propôs intermediários bastante similares aos que conhecemos atualmente.^{11,12} Esse estudo influenciou diversas outras descobertas durante as décadas seguintes, como o trabalho de Darkin, em 1910, que mostrou o uso de aminoácidos na catálise da condensação de Knoevenagel.^{11,13} Vinte anos depois, Kuhn e Hoffer observaram que aminas secundárias catalisavam não somente a condensação de Knoevenagel mas também condensações aldólicas de aldeídos.^{11,14}

Em 1913, Bredig e Fiske reportaram a adição de HCN a benzaldeído na presença de quinina e quinidina, obtendo mandelonitrila com pequenos excessos enantioméricos.^{1,15} Apesar de modesto, esse resultado teve grande importância do ponto de vista inovador, pois mostrou a indução de assimetria promovida por moléculas orgânicas quirais. Outro trabalho pioneiro ocorreu em 1960, em que Pracejus, novamente usando alcaloides como catalisadores, conseguiu notáveis 74 % de excesso enantiomérico na adição de metanol ao fenilmetilceteno (Esquema 2).^{1,16}



Esquema 2. Adição de metanol a ceteno reportada por Pracejus.¹⁶

Mesmo após todos os resultados promissores apresentados, o uso de moléculas orgânicas para a catálise de reações assimétricas não recebeu muita atenção da comunidade científica ao longo do século. O início da renascença da organocatálise, no entanto, é geralmente traçado nas descobertas independentes de Eder, Sauer e Wiechert¹⁷ e Hajos e Parrish,¹⁸ em que prolina e outros aminoácidos foram utilizados para promover reações aldólicas intramoleculares, com excelentes estereosseletividades (Esquema 3). Mais do que uma reação de alta importância sintética (os blocos de construção obtidos eram extremamente úteis na síntese de esteroides), os trabalhos forneceram à comunidade científica um exemplo inicial de síntese assimétrica baseada em grupo enantiotópico promovida por um catalisador não-enzimático.¹⁹



Esquema 3. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer Wiechert catalisada por L-prolina.¹⁷

O termo *enamine* foi cunhado em 1927 por Wittig,²⁰ e reações baseadas na formação de enaminas já eram realizadas na década de 1930,^{21,22} porém esses compostos não eram totalmente reconhecidos como intermediários reativos. Mais tarde, Westheimer mostrou a interconversão entre íons imínio e enaminas em reações enzimáticas, e a ativação via enamina foi evidenciada quando Rutter propôs um mecanismo para as reações de aldolase baseado nesses intermediários.

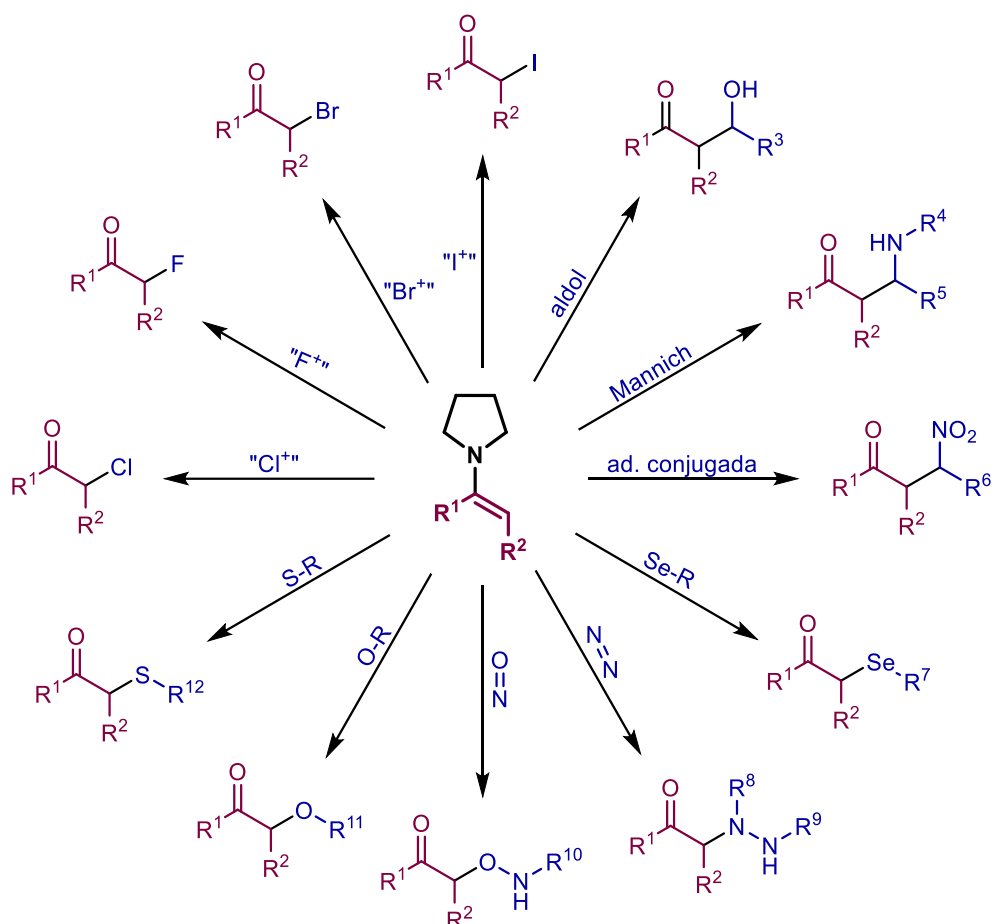
Nas décadas de 1950 e 1960, Stork e colaboradores desenvolveram diversas transformações utilizando enaminas em quantidades estequiométricas, estabelecendo sua utilidade como nucleófilo. Logo depois, o processo enantiosseletivo de Hajos-Parrish-Eder-Sauer Wiechert, já descrito acima, foi reportado. Essas investigações demonstraram o potencial da química de enaminas quirais, que podia utilizar quantidades pequenas de um aminoácido para a obtenção eficiente de produtos quirais. Essa promessa, no entanto,

foi subestimada pela comunidade científica, e apenas alguns trabalhos explorando reações intramoleculares baseadas em enaminas foram publicados nas décadas seguintes. Uma das razões foi a falta de aceitação da participação desses intermediários nas reações descritas, apesar de já conhecida na bioquímica da enzima aldolase. Somente nos anos 2000, com os trabalhos de List, Barbas e Lerner envolvendo reações aldólicas intermoleculares²³ e com os estudos computacionais de Houk e colaboradores,²⁴ é que a enamina foi reconhecida como uma ferramenta de ampla aplicação na promoção de reações e começou a ser extensamente explorada.^{25,26}

Dentro dos diferentes modos de ativação hoje estabelecidos para a organocatálise, a promoção de reações por amins primárias e secundárias, conhecida como aminocatálise, se destacou significativamente. Uma das principais vantagens dessa estratégia é a possibilidade de geração *in situ* de intermediários reativos, pela combinação de simples amins quirais com compostos carbonílicos, que é ainda mais valorizada pela reversibilidade da reação, permitindo a realização do processo de forma catalítica. A formação de enaminas é uma ótima maneira de se obter alcenos nucleofílicos, através da doação de elétrons proveniente do átomo de nitrogênio. De fato, as enaminas estão entre os nucleófilos neutros de carbono mais reativos, podendo ser comparados a nucleófilos carregados, como enolatos. Todas essas características da catálise via enamina transformaram essa área da química orgânica, permitindo a α -funcionalização de aldeídos e cetonas enolizáveis com uma grande variedade de eletrófilos (Esquema 4).^{2,25}

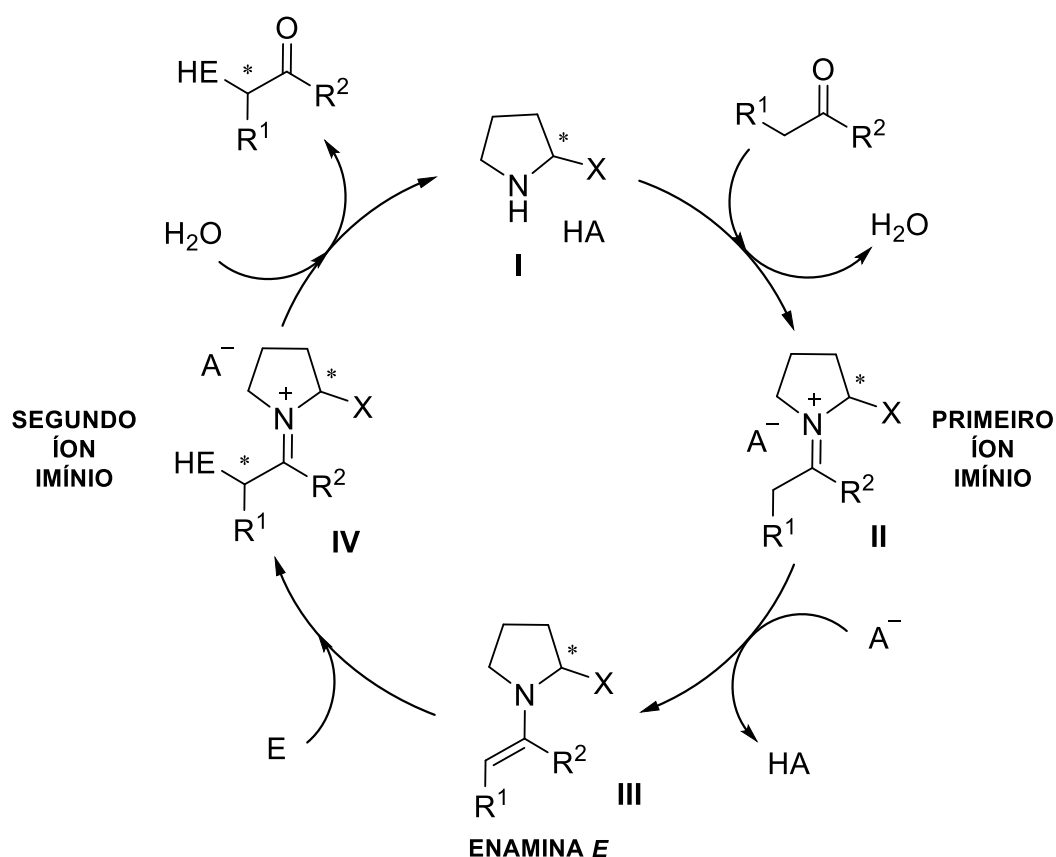
A ativação via aminocatálise se baseia na formação reversível de um íon imínio através da adição de uma amina a um composto carbonílico. Dessa forma, a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) é efetivamente diminuída, e o composto pode ser utilizado como um eletrófilo (ativação via imínio). Dependendo da estrutura dos compostos carbonílicos, essa diminuição da energia do orbital LUMO aumenta a acidez dos hidrogênios α -carbonílicos. Isso leva à rápida desprotonação e à formação de uma enamina, equivalente nucleofílico de um enolato (ativação do HOMO).

O ciclo padrão da α -funcionalização de compostos carbonílicos catalisada por amins quirais é demonstrado no Esquema 5. O processo de ativação se inicia pela condensação de uma amina com um composto carbonílico, em um típico processo de catálise por base de Lewis $n \rightarrow \pi^*$, geralmente auxiliado por um ácido de Brønsted externo. Um dos hidrogênios ácidos em posição α ao íon imínio formado é então



Esquema 4. Transformações que podem ser promovidas pela catálise via enamina.²⁵

removido pela base conjugada do ácido AH, e o intermediário enamina é formado. A reação com o eletrófilo (geralmente ativado) gera outro íon imínio, e a hidrólise do mesmo libera o produto e o catalisador, que pode retornar ao ciclo. Esse ciclo mostra apenas os intermediários mais importantes, porém diversos outros existem, e podem se tornar importantes dependendo do solvente e do catalisador utilizados.²⁷ A eficiência desse ciclo catalítico depende de três fatores: da geração rápida do primeiro íon imínio; da conversão régio- e estereosseletiva deste íon em um intermediário (E)-enamina e de uma tendência estereoquímica no ataque eletrofílico. A natureza dos compostos envolvidos neste processo (composto carbonílico, catalisador e ácido de Brønsted) influencia muito os dois primeiros fatores, como será comentado a seguir. A última etapa, de liberação do produto, costuma ser bastante favorável devido à liberação da tensão causada pelo impedimento estérico gerado.²



Esquema 5. Ciclo catalítico padrão para a catálise via enamina.²

Em geral, a nucleofilicidade da enamina aumenta com o aumento da deslocalização do par de elétrons do nitrogênio, pois a maior sobreposição com os orbitais π do alceno passa a desestabilizar o orbital HOMO. Porém uma certa rotação é permitida ao longo da ligação C-N, e para que a interação $n \rightarrow \pi$ seja efetiva é necessária máxima planarização da enamina. Caso o nitrogênio aumente sua piramidalização, aumentando seu caráter sp^3 , como ocorre em aminas terciárias, a reatividade da enamina é bastante prejudicada.²⁶

A taxa de condensação inicial é governada pelo impedimento estérico e pela basicidade da amina e pela natureza do grupo carbonílico. Apesar de apresentarem uma maior tolerância a substratos impedidos, aminas primárias reagem mais devagar com compostos carbonílicos do que aminas secundárias, devido a sua menor nucleofilicidade e à possibilidade de tautomerização para iminas, mais estáveis. Nesse mesmo contexto, enaminas derivadas de aminas cíclicas de cinco membros apresentam características especiais que explicam seu extenso uso nessa área, sendo mais de mil vezes mais reativas

que as derivadas de ciclos de seis membros. Quando a enamina é formada nesses sistemas, o nitrogênio adota uma estrutura trigonal mais estabilizada, e possui menor tendência a piramidalizar.²⁵

A presença de heteroátomos na amina de cinco membros afeta sua preferência conformacional, efeito principalmente da diferença de tamanho e ângulos de ligações, que mudam a geometria do ciclo. Substituintes também fazem com que o composto altere sua conformação para evitar a repulsão com o grupo lateral em posição α . Essas modificações alteram ainda a piramidalização do nitrogênio, podendo tornar o composto mais reativo.²⁸ Frequentemente são utilizados co-catalisadores ou aditivos para auxiliar na condensação da amina e deslocar o equilíbrio imínio-enamina. Ácidos de Brønsted são os mais utilizados, porém o pKa deve ser otimizado para cada sistema reacional. Enquanto um ácido mais forte tem maior efeito estabilizante na formação do íon imínio, um co-catalisador básico pode ser um ponto chave no processo catalítico, abstraindo o próton que dará origem a enamina. Dessa forma, o ácido deve ser forte o suficiente para ativar o composto carbonílico, porém deve possuir uma base conjugada forte o bastante para mover o equilíbrio na direção da enamina.^{25,26}

A estereosseletividade em processos catalíticos pode ser explicada por restrições conformacionais impostas por interações entre o catalisador e as espécies reagentes. Essas restrições podem ser controladas por uma combinação de fatores eletrônicos, estéricos e estereoeletrônicos. No caso das transformações assimétricas aminocatalíticas, a origem da estereosseletividade geralmente se baseia em dois princípios diferentes, que vão ocorrer dependendo do tipo de substituinte ligado à amina cíclica. O caso mais simples se refere a um controle estérico, em que o grupo lateral é bastante volumoso e impede a aproximação do substrato por uma das faces da enamina (Figura 3, letra a). Esse tipo de pode apresentar maior variedade de grupos laterais, e uma ampla quantidade de compostos já foram utilizados dessa forma. Um dos principais tipos de compostos a conferir alta estereosseletividade por esse meio são os diarilprolinol éteres, conhecidos como catalisadores de Jørgensen-Hayashi (Figura 4). Através de estudos posteriores, foi possível racionalizar que a alta estereosseletividade é resultado de uma forte preferência conformacional do intermediário, que adota a conformação *s-trans* ao longo da ligação C-N e a configuração *E* na dupla ligação da enamina. Esse comportamento, aliado ao controle estérico de aproximação, leva a um modelo de estereoindução bastante

consistente.²⁶ A imidazolidinona de MacMillan, apesar de mais usada na catálise via imínio, também apresentou excelentes resultados neste tipo de catálise.

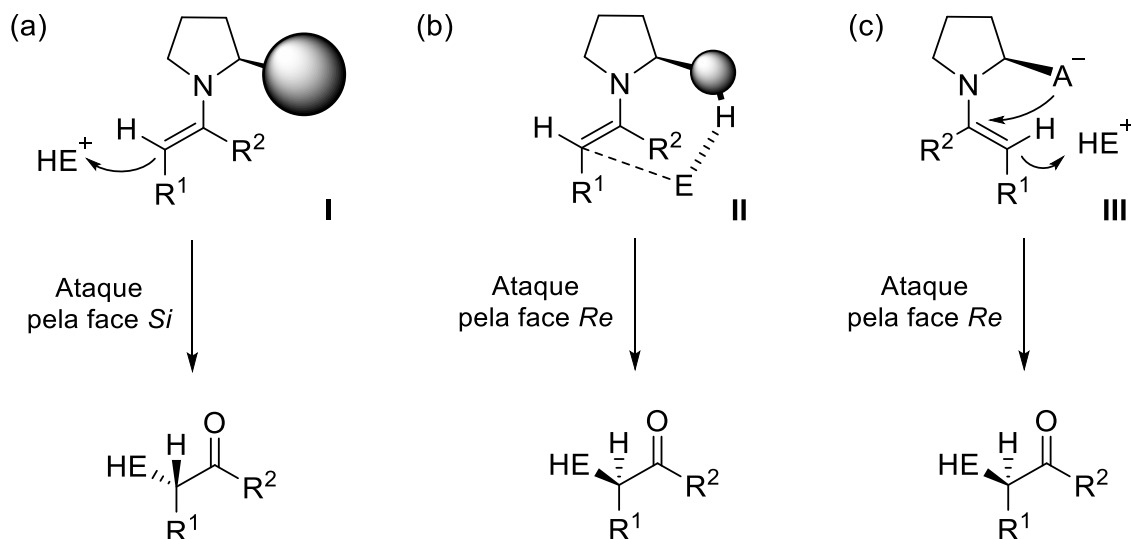


Figura 3. Modelos de estados de transição para o ataque da enamina ao eletrófilo; (a) Modelo estérico; (b) Modelo Houk-List; (c) Modelo Seebach-Eschenmoser.²

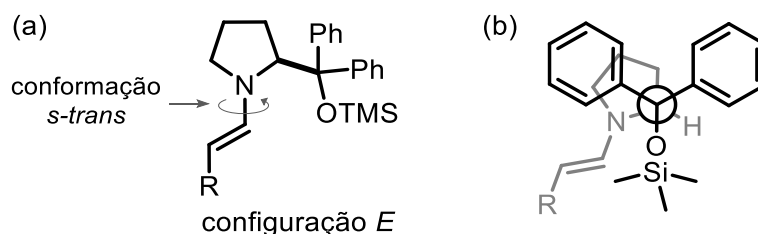
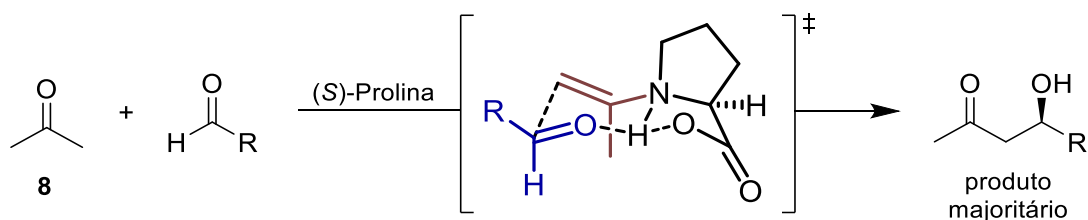


Figura 4. Comportamento conformacional do intermediário enamina derivado do catalisador de Jørgensen-Hayashi; (a) preferência conformacional da enamina; (b) impedimento de uma das faces pelo substituinte em α da pirrolidina.²⁶

No segundo tipo de aproximação, o catalisador atua de modo bifuncional, ativando os dois substratos ao mesmo tempo, e o grupo lateral tem a função de orientar o eletrófilo através de interações eletrostáticas (geralmente ligações de hidrogênio). Nesse caso, o ataque ao eletrófilo se dá de forma intramolecular, por um estado de transição cíclico (chamado de modelo de Houk-List, Figura 3, letra b), e a estereosseletividade obtida é contrária à do modelo anterior. Seebach, Eschenmoser e colaboradores

propuseram ainda um estado de transição alternativo para o segundo caso, que também poderia explicar a estereosseletividade obtida. Neste modelo, as oxazolidinonas geradas pelo ataque do carboxilato à dupla ligação da enamina, que eram antes vistas apenas como um “equilíbrio parasítico”, auxiliam na formação da enamina e no ataque do eletrófilo, que ocorre pela face oposta ao ácido (Figura 3, letra c). A estereoquímica resultante é explicada pela formação da oxazolidinona mais estável, e não pelo controle cinético, o que torna esse mecanismo relevante em reações reversíveis. Apesar do modelo proposto por List e Houk ainda ser mais utilizado, as contribuições de Seebach e Eschenmoser não podem ser descartadas.^{2,27}

O primeiro exemplo de catalisador bifuncional é certamente o mais conhecido, o próprio aminoácido L-prolina.²³ Enquanto a amina cíclica forma o intermediário enamina, a porção carboxílica em posição α é responsável por pré-organizar o complexo catalisador-substrato de forma definida e específica, conferindo a estereosseletividade ao processo. Além disso, a ligação de hidrogênio é responsável por ativar o reagente através da sua polarização, ao retirar densidade eletrônica do centro reativo. Por último, as ligações de hidrogênio podem ser utilizadas para estabilizar estados de transição e intermediários formados durante a catálise em que haja separação de cargas. A estereosseletividade pode ser explicada pela formação de um estado de transição cíclico com a forma cadeira, relacionado ao modelo de Zimmerman-Traxler (Esquema 6). De todas as possíveis formações de estados de transição, o que possui a enamina em configuração *anti* e a aproximação pela face *Re* do aldeído (mostrado no esquema) coloca o substituinte R em uma posição pseudo-equatorial ideal para a estabilização da energia, além de possibilitar melhor arranjo para a ligação de hidrogênio.^{24,28}



Esquema 6. Modelo de Zimmerman-Traxler usado para explicar a estereosseletividade obtida em reações aldólicas catalisadas por L-prolina.²⁴

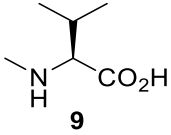
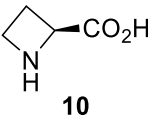
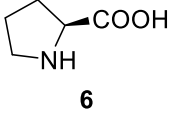
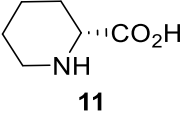
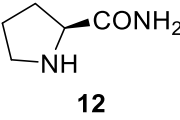
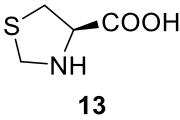
O conhecimento do modo de ação desses catalisadores precursores em diferentes reações químicas e a descoberta de que essas ativações podem ser estendidas para diferentes moléculas foram essenciais para o desenvolvimento da área, pois simples modificações possibilitaram a criação de centenas de novos compostos, aplicados com sucesso nas mais diversas transformações assimétricas.

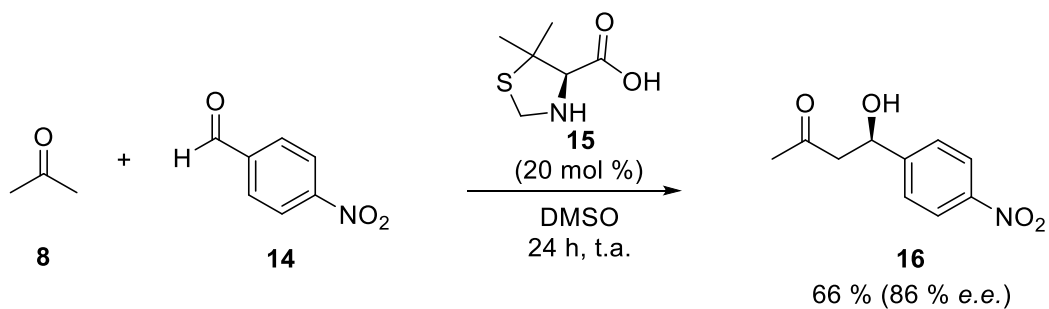
A adição aldólica direta entre aldeídos e cetonas, como visto anteriormente, esteve presente desde o início da organocatálise. Esta reação, em que dois compostos carbonílicos se combinam para formar um produto β -hidroxicarbonílico, pode gerar até dois novos centros estereogênicos contínuos, e se tornou uma das reações mais fundamentais em química orgânica. Além disso, ela faz parte de processos biológicos essenciais e é extremamente utilizada na síntese de fármacos e compostos encontrados na natureza.²⁹ Devido a essa grande importância, muitos trabalhos em organocatálise tiveram como objetivo realizar reações aldólicas de forma eficiente e estereosseletiva, o que acabou tornando-a uma espécie de modelo de comparação entre organocatalisadores.

Dos muitos organocatalisadores desenvolvidos nas últimas duas décadas, os derivados de aminoácidos naturais se destacam por sua fácil obtenção e pelos excelentes resultados obtidos. Já em seu trabalho seminal, List, Lerner e Barbas mostraram uma série de testes com essas moléculas ou com seus derivados, e o núcleo tiazolidínico, derivado da L-cisteína, apresentou resultados bastante próximos aos obtidos com a L-prolina, mostrando a primeira evidência de que a presença de heteroátomos no ciclo pode ser interessante.²³ Na tabela 1 é possível observar que as aminas primárias obtiveram resultados pouco satisfatórios, e que o tamanho da amina cíclica tem bastante influência na estereosseletividade, comprovando os fatores já discutidos acima.

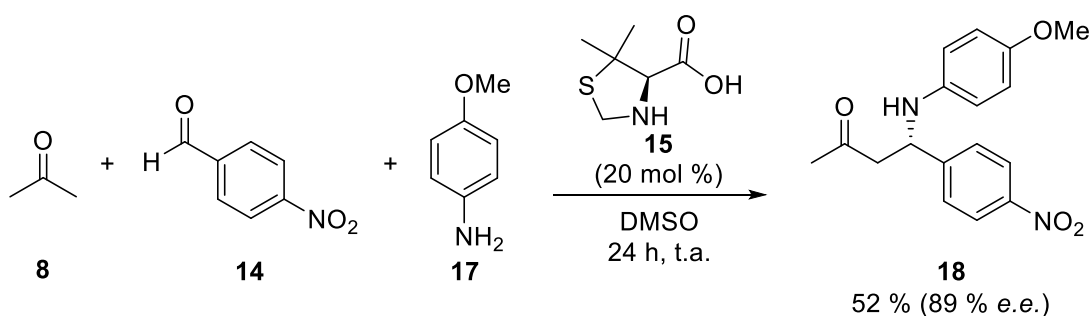
No ano seguinte, Barbas relatou o uso de outro derivado tiazolidínico, contendo substituintes metila vizinhos ao enxofre, em reações de adição aldólica (Esquema 7)³⁰ e de Mannich (Esquema 8).³¹ Nos dois casos o composto conseguiu alcançar rendimentos próximos aos obtidos com a L-prolina, porém com maior enantiosseletividade, em uma gama de substratos utilizados. Juntamente com estudos computacionais desenvolvidos alguns anos depois,²⁸ esses trabalhos mostram que a inserção de heteroátomos e substituintes no ciclo do qual o nitrogênio faz parte podem ser alternativas muito interessantes para modular e tornar mais eficiente a catálise via enamina. No entanto, mesmo após o incrível desenvolvimento da área nos últimos anos, compostos desse tipo praticamente não foram explorados.

Tabela 1. Diferentes organocatalisadores testados por List na adição aldólica direta entre *p*-nitrobenzaldeído e acetona.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	L-His, L-Val, L-Tyr, L-Phe	<10	n.d.
2	 9	<10	n.d.
3	 10	55	40
4	 6	68	76
5	 11	<10	n.d.
6	 12	<10	n.d.
7	 13	67	73

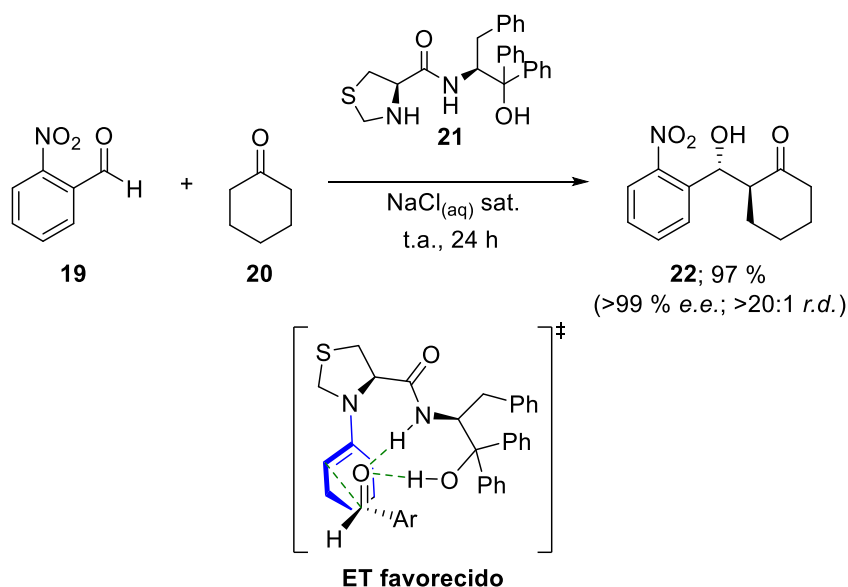


Esquema 7. Derivado tiazolidínico utilizado na catálise de adições aldólicas.³⁰



Esquema 8. Reação de Mannich tricomponente catalisada por um derivado tiazolidínico.³¹

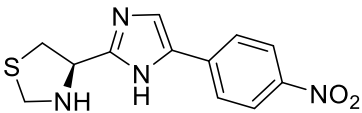
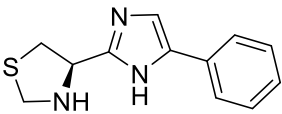
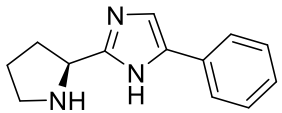
Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa vem, há alguns anos, desenvolvendo novos organocatalisadores contendo heterociclos nitrogenados e observando o efeito dos mesmos na catálise da reação de adição aldólica. Em 2010, derivados de dois diferentes aminoácidos contendo o grupo tiazolidina apresentaram excelentes resultados na adição de acetona a aldeídos aromáticos, tanto em termo de rendimento quanto de enantiosseletividade.³² O mesmo tipo de tiazolidina-carboxamidas, em 2015, foi empregado no uso de cetonas cíclicas nas adições aldólicas. Nesse caso há a formação de dois centros estereogênicos contínuos e foi possível a obtenção específica de apenas um dos quatro estereoisômeros (Esquema 9).³³ O estado de transição proposto segue o modelo de Houk-List, enfatizando a orientação por ligação de hidrogênio, e explica a seletividade obtida.



Esquema 9. Atuação de tiazolidina-carboxamidas na adição aldólica de cetonas cíclicas a aldeídos aromáticos.

Em 2018, foi desenvolvida uma série de catalisadores em que o grupo doador de ligações de hidrogênio era um anel imidazol, que também promoveram excelentes enantio- e diastereosseletividades na adição aldólica (Tabela 2).³⁴ Neste caso, quando os grupos tiazolidina e pirrolidina foram comparados, a presença do enxofre levou a maiores rendimentos e maior estereosseletividade. Neste trabalho, foi possível ainda observar a influência da acidez do grupo doador de ligação de hidrogênio na eficácia da catálise assimétrica, visto que o composto contendo o grupo nitro, retirador de elétrons, levou a melhores resultados por melhor ativar o aldeído, eletrófilo da reação. Mais recentemente, o mesmo tipo de comparação foi realizada com catalisadores contendo tioureias como grupo orientador, e novamente o composto contendo tiazolidina promoveu melhores resultados em termos de estereosseletividade.³⁵ Esses resultados apenas corroboram a importância da variação no ciclo de cinco membros da amina, podendo-se obter resultados ainda melhores e características ainda não observadas nos compostos já desenvolvidos.

Tabela 2. Organocatalisadores contendo o grupo imidazol aplicados na adição aldólica direta entre *p*-nitrobenzaldeído e ciclohexanona.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	<i>e.e.</i> (%)	<i>d.r.</i> (<i>anti:syn</i>)
1	 23	81	>99	>19:1
2	 24	45	96	8:1
3	 25	20	77	5:1

3.2 Suporte de Catalisadores

Devido à facilidade de remoção do meio, e por questões econômicas e ambientais, cada vez mais em evidência na indústria e no meio acadêmico, o suporte de catalisadores vêm se tornando uma área bastante importante dentro da síntese orgânica. Os principais

tipos de imobilização envolvem ligações covalentes, impregnação ou aprisionamento do composto pelo material, seja ele orgânico ou inorgânico (Figura 5), geralmente levando a suportes heterogêneos. Entre os materiais mais utilizados para a imobilização se encontram sílicas, argilas, líquidos iônicos e materiais poliméricos.

O uso de suportes poliméricos na organocatálise e na síntese orgânica em geral vem se tornando cada vez mais comum. Já utilizado na síntese em fase sólida de Merrifield, nos anos 1960, o poliestireno reticulado foi implementado em uma série de metodologias e é hoje extensamente utilizado, em parte devido ao baixo custo e a ser mecanicamente robusto e quimicamente inerte.³⁶ Uma das principais razões para seu domínio nos suportes poliméricos, no entanto, é a facilidade do processo, visto que as resinas já são disponíveis comercialmente com pontos de ancoragem e os protocolos de suporte nesse tipo de resina são bastante estabelecidos. Dessa forma, mesmo pesquisadores não familiarizados com a química de polímeros podem utilizar essa ferramenta em seus estudos de forma bastante prática.

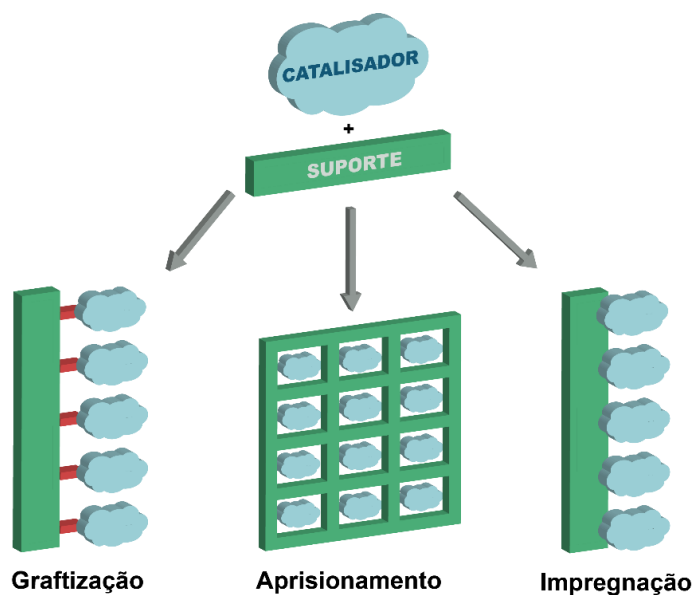


Figura 5. Tipos de suporte comumente empregados na organocatálise.

Apesar de todas as vantagens oferecidas pelos suportes insolúveis, diversos problemas podem advir da própria natureza heterogênea da reação, como distribuição ou acesso irregular ao catalisador, problemas de solvatação dependendo da natureza do suporte, comportamento cinético não linear e dificuldades sintéticas na transferência das reações orgânicas da fase líquida para a fase sólida. O uso de suportes poliméricos

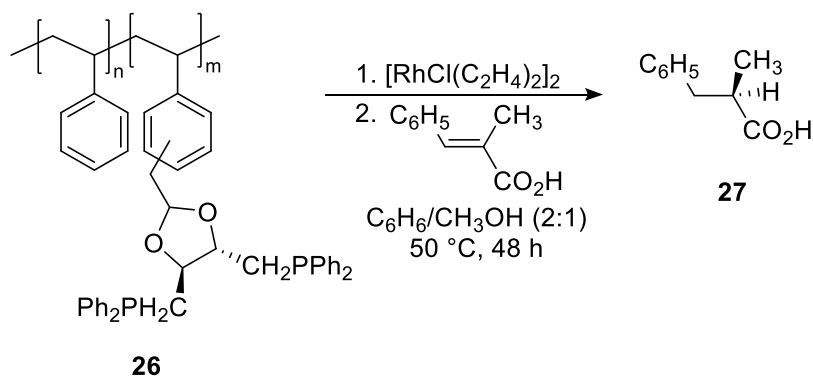
solúveis no meio reacional, no entanto, permite que condições reacionais clássicas da química orgânica sejam utilizadas, enquanto a purificação do produto e reutilização do catalisador continuam facilitadas pelas propriedades macromoleculares do suporte. Dessa forma, se busca preservar as vantagens da síntese em fase sólida evitando as dificuldades inerentes ao processo.³⁷

Suportes sólidos já eram comuns nas décadas de 1960 e 1970, mas não receberam tanta atenção para o suporte de catalisadores quanto os polímeros reticulados e poucos trabalhos foram reportados durante esse período.^{38,39} Bayer e seu grupo foram um dos primeiros grupos de pesquisa a descrever polímeros solúveis como alternativa aos reticulados no suporte de catalisadores e na síntese orgânica em geral.^{38,40} O grupo utilizou uma grande variedade de polímeros e modificações bastante simples para imobilizar seus catalisadores, principalmente complexos de ródio e paládio.

Os primeiros polímeros solúveis a serem utilizados na catálise assimétrica foram descritos também na década de 1970, por Bayer e Schurig^{38,41} e Ohkubo e colaboradores.^{38,42} Bayer sintetizou um ligante DIOP conectado a um poliestireno linear, que então foi reagido com um complexo de ródio para gerar o catalisador final **26**. O catalisador foi utilizado na hidroformilação de estireno, mas os excessos enantioméricos obtidos foram quase nulos. O mesmo polímero em menor massa, contendo DIOP, foi utilizado por Ohkubo e colaboradores para complexar outro catalisador de ródio. Os oligômeros de diferentes tamanhos foram utilizados na catálise de hidrogenação de ácidos insaturados pró-quirais (Esquema 10), e os produtos foram obtidos em conversões modestas, porém com excessos enantioméricos mais expressivos (em torno de 40%). Enquanto no primeiro caso o catalisador foi removido do meio reacional por filtração com membrana, no segundo trabalho a remoção e a reutilização do catalisador polimérico não foram abordadas.

Apesar de importantes para o desenvolvimento de diversos conceitos aplicados atualmente na química de suportes solúveis, os trabalhos desenvolvidos nessa época não foram adotados de forma significativa nem na indústria nem na academia. Os resultados obtidos, tanto em termos de atividade catalítica quanto de seletividade, eram bastante modestos, e os processos de separação não eram tão desenvolvidos como os que são usados hoje, muitas vezes nem sendo descritos. Muitos problemas ocorriam envolvendo a instabilidade dos catalisadores e ligantes, e a espectroscopia não era avançada o suficiente para estudá-los de forma efetiva. A grande maioria dos laboratórios acadêmicos

e da indústria ainda utilizam suportes poliméricos heterogêneos para catálise e síntese, mas sistemas poliméricos solúveis vêm ganhando mais atenção e espaço, deixando de ser ocorrências incomuns no meio.³⁸



Esquema 10. Utilização de derivado do ligante DIOP suportado em poliestireno linear na hidrogenação de ácidos insaturados.

Para que um polímero seja útil como suporte, ele deve ser comercialmente disponível ou facilmente preparado, demonstrar boa estabilidade mecânica e química, dispor de grupos funcionais apropriados para a conexão com a molécula orgânica e permitir a solubilização das entidades moleculares utilizadas nas reações. Catalisadores em suportes poliméricos podem ser desenhados de tal forma que a atividade seja equivalente à de seus equivalentes de menor massa molar. Isso é especialmente verdade para compostos conectados à terminação de polímeros lineares em bons solventes. Polímeros com alta capacidade de incorporação podem apresentar complicações devido à influência de sítios reativos vizinhos. Muitos compostos conectados à mesma cadeia polimérica podem resultar em reatividades não-equivalentes, por não haver acessibilidade adequada dos reagentes.³⁷

A possibilidade de otimização do polímero para a aplicação também é uma das grandes motivações para a pesquisa de diferentes estruturas poliméricas para o uso como suportes. Assim como não há um solvente universal, é razoável se esperar que as propriedades de cada polímero criarão ambientes reacionais diferentes, que podem impactar as aplicações sintéticas das quais o mesmo participa.⁴³ Quando os polímeros comerciais mais comuns são aplicados para todas as reações, não há uma preocupação com o efeito desse meio na catálise e muitas vezes os resultados são bastante prejudicados. Por outro lado, se bem utilizado, o suporte pode ser uma ferramenta para a

catálise, gerando efeitos positivos na atividade catalítica e na estereosseletividade obtidas.⁶

Além disso, como os polímeros apresentam dispersidade, ou seja, existem como um conjunto de macromoléculas de diferentes tamanhos, isso também deve ser considerado na aplicação escolhida. Como as propriedades do polímero variam com o tamanho da cadeia, a dispersidade deve ser o mais próxima possível da unidade, para que haja homogeneidade no material. Em geral, a massa molecular deve ser alta o suficiente para que o polímero seja sólido a temperatura ambiente, mas não tão alta que atrapalhe o processo de solubilização ou diminua muito a capacidade de incorporação.³⁷

Uma parte importante da aplicação de catalisadores em suportes solúveis é o processo de separação dos mesmos do meio reacional, e diversos métodos já foram desenvolvidos para diferentes sistemas. O método mais frequentemente utilizado envolve a precipitação do polímero através da adição de um não solvente ao meio. O polímero então pode ser separado por filtração simples e lavado para remoção do produto. A escolha de solvente e temperatura apropriados para esse método é bastante importante, para evitar a formação de complexos de inclusão na precipitação, em que o produto fica preso ao polímero recuperado. A precipitação do polímero também pode ser induzida por outras mudanças do meio reacional, como mudanças de temperatura ou de pH, caso o polímero seja sensível a essas alterações.³⁷ Outro procedimento bastante interessante já usado há bastante tempo⁴⁰ é a separação por diálise, em que a solução passa por uma membrana semipermeável e o polímero é separado em função do seu tamanho. Esse é um método bastante interessante do ponto de vista industrial, pois não há necessidade de adição de solventes, e possibilita ainda a aplicação de catálise em fluxo. Por último, dependendo das propriedades físicas do polímero e dos produtos da reação, processos mais simples, tais como extração líquido/líquido ou destilação podem ser utilizados.³⁸

Como a área dos suportes de catalisadores já estava bem desenvolvida no começo deste século, a busca pela imobilização de organocatalisadores veio logo no início de seu desenvolvimento. Os organocatalisadores já foram imobilizados em uma grande variedade de suportes heterogêneos, não só poliméricos, mas também materiais inorgânicos, como sílica, argilas e zeólitas, ou fases líquidas facilmente separáveis, como líquidos iônicos e solventes fluorados. Diferentes polímeros insolúveis foram utilizados,

mas sem dúvida matrizes de poliestireno reticuladas com divinilbenzeno e materiais poliacrílicos foram os mais utilizados (Figura 6).⁵

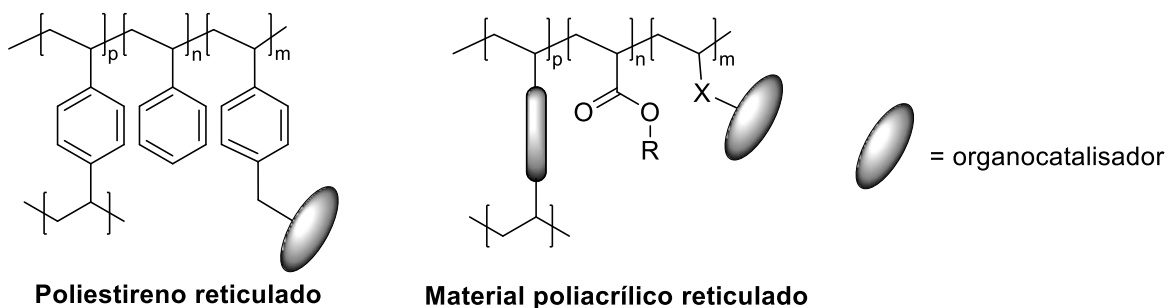
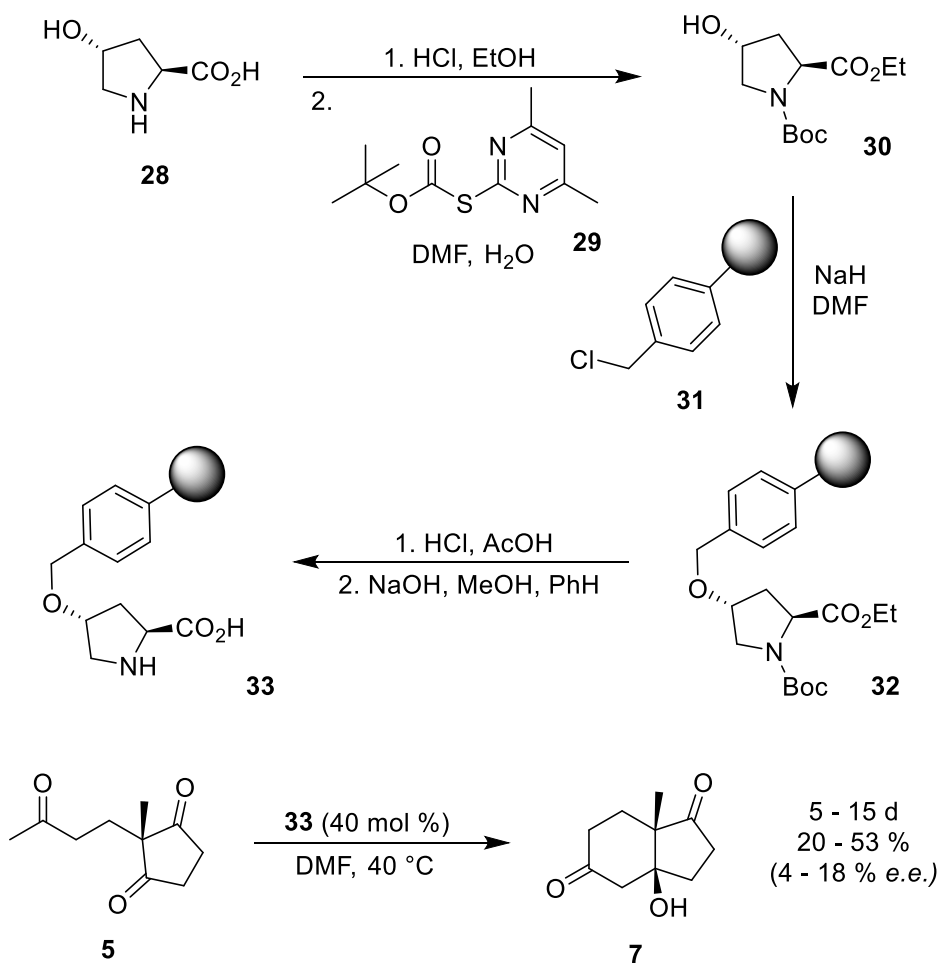


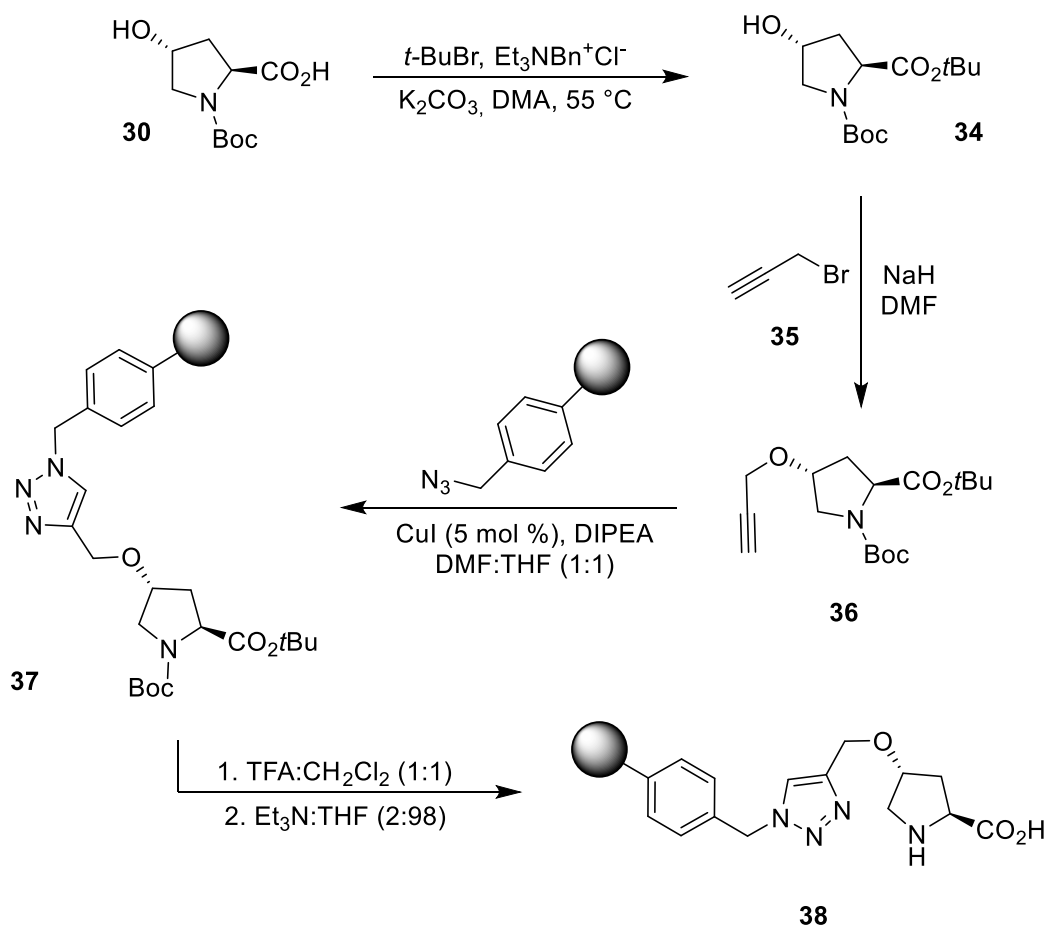
Figura 6. Principais suportes poliméricos insolúveis utilizados em suporte de organocatalisadores.⁵

Alguns dos principais materiais utilizados no suporte de organocatalisadores atualmente, a resina de Merrifield e a *trans*-4-hidroxi prolina foram o ponto de partida do primeiro trabalho da área em 1985. O derivado da prolina foi ancorado através de uma substituição nucleofílica bimolecular, com a formação de um éter, e após desproteção o material foi utilizado na ciclização assimétrica de Robinson (Esquema 11).⁴⁴ A estereosseletividade obtida foi bastante baixa, principalmente se comparada com os resultados obtidos posteriormente com outros derivados de L-prolina suportados. Em 2006, o mesmo catalisador foi suportado em poliestireno através de uma cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 12), e com ajustes do meio reacional promoveu bons resultados em reações de adição aldólica⁴⁵ e aminoxilação de aldeídos e cetonas.⁴⁶



Esquema 11. Primeira imobilização da L-prolina e sua aplicação na ciclização de Robinson.⁴⁴

As potenciais vantagens econômicas e ambientais dos suportes levaram a muitos estudos na área, e metodologias para o suporte dos mais diversos organocatalisadores foram descritas (Figura 7), utilizando diferentes grupos espaçadores e resinas. Em todos os casos, o organocatalisador é inserido, ou como um dos monômeros na polimerização, ou em uma modificação posterior do material, que nesse caso deve possuir grupos reativos em sua estrutura. Esse pode ser considerado um dos principais problemas atuais desta área, pois seja como monômero ou como modificador, muitas vezes o composto quiral precisa passar por uma nova rota sintética, de modo a se inserir grupos funcionais não existentes na estrutura original do composto, ou então se utilizar de materiais de partida mais complexos, que já possuam esses grupos ou precursores, aumentando bastante o custo e a acessibilidade do processo.⁴



Esquema 12. Imobilização de L-prolina em poliestireno através de cicloadição 1,3-dipolar.⁴⁵

Na preparação de suportes solúveis, ainda menos comum, o poliestireno não-reticulado e o poli(etilenoglicol) são sem dúvida os mais utilizados. As características complementares desses dois materiais, em termos de polaridade e solubilidade fizeram com que sua utilização abrangesse uma grande gama de reações.⁵ Logo após o ressurgimento da organocatálise, entre 2001 e 2003, foram reportados os primeiros trabalhos de imobilização da L-prolina após 1985, iniciando a era moderna dos organocatalisadores suportados em polímeros.⁴⁷ O polímero linear e solúvel em meio aquoso PEG foi escolhido como suporte, e a *trans*-hidroxiprolina foi ligada diretamente ao polímero via acoplamento com diisopropilcarbodiimida (DIC) (Esquema 13). O catalisador foi utilizado na reação de adição aldólica nas condições clássicas otimizadas por List,²³ e rendimentos e enantiosseletividades de modestos a bons foram obtidos. Posteriormente, um polímero com dois catalisadores por cadeia de PEG foi preparado

pelo mesmo grupo e aplicado com sucesso nas reações de Mannich, adições aldólicas e ciclizações de Robinson e com resultados bastante modestos na adição de Michael.

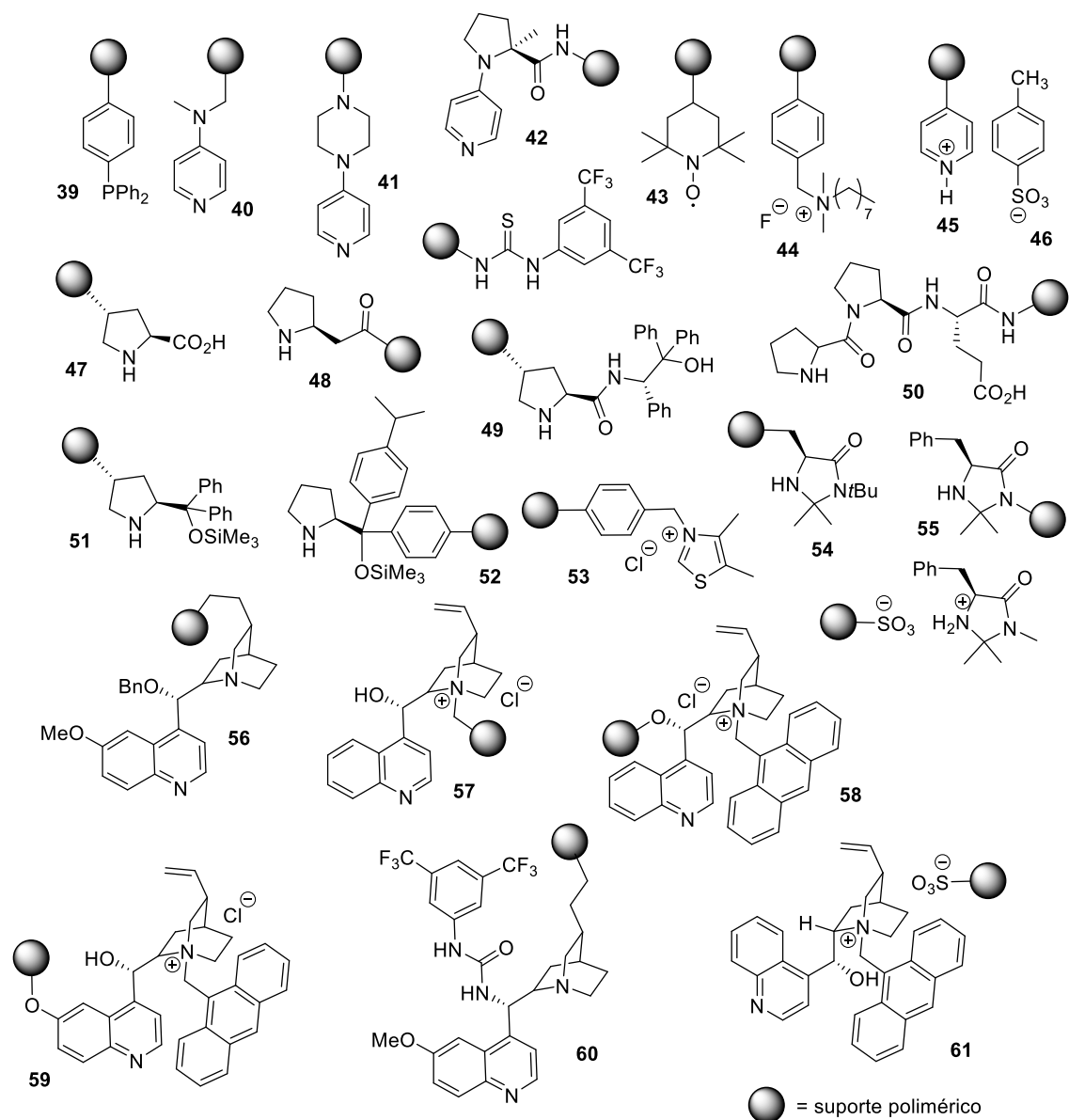
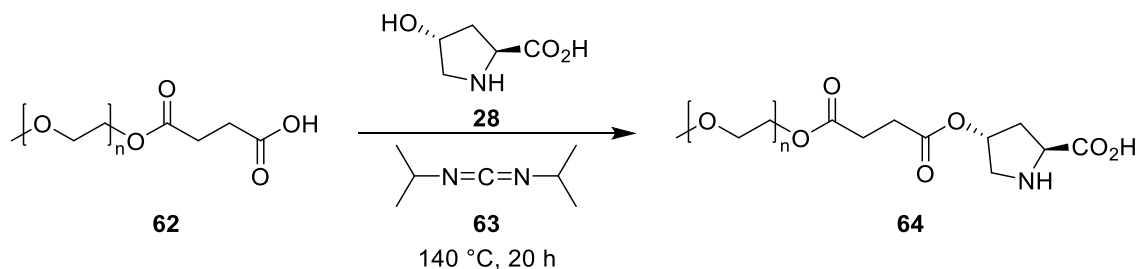


Figura 7. Exemplos de organocatalisadores imobilizados em suportes poliméricos insolúveis.⁵

Mesmo que os suportes heterogêneos tenham dominado a área no decorrer das últimas duas décadas, trabalhos mais pontuais com suportes solúveis continuaram mostrando a importância desses sistemas na organocatálise. Apesar de o PS não reticulado e principalmente o PEG serem bem mais utilizados, alguns outros polímeros

já foram testados (Figura 8).⁴⁸ Um avanço importante foi o desenvolvimento de estruturas especificamente para o suporte, que apresentam comportamento responsivo e se auto organizam em ambientes específicos, aumentando a atividade catalítica dos compostos orgânicos.⁴⁹



Esquema 13. Suporte de *trans*-hidroxiprolina em PEG.^{47a}

Apesar de o suporte da L-prolina ter sido extensamente estudado nos últimos anos, na imensa maioria dos casos, o derivado *trans*-hidroxiprolina é o composto utilizado. Com o intuito de preservar a função ácido carboxílico, importante para a bifuncionalidade do catalisador, a grande maioria das funcionalizações para a conexão ao suporte se dá na hidroxila ligada ao ciclo de cinco membros.⁵⁰ Apesar de ser um artifício válido e conferir bons resultados, essas metodologias restringem a possibilidade de variações no ciclo, não permitindo a exploração de análogos de enxofre e oxigênio, por exemplo. Os poucos trabalhos que partem da própria L-prolina para a imobilização mostram que a porção ácida pode ser utilizada como âncora para o suporte e ao mesmo tempo criar um novo centro para a catálise, como é o caso das prolinamidas⁵¹ e das tioureias derivadas da prolina.⁵²

No trabalho de Pedrosa, Andrés e colaboradores, cinco diferentes amidas derivadas da L-prolina foram imobilizadas em poliestireno modificado com cloreto de sulfonila (Figura 9).^{51c} Os catalisadores foram aplicados em reações aldólicas entre ciclohexanona e *p*-nitrobenzaldeído em água, e o composto **73** promoveu a formação de produto em ótimo rendimento (91 %) e alta estereosseletividade (96:4 *r.e.* e 92:8 *r.d.*). O catalisador foi ainda reciclado e reutilizado quatro vezes sem alteração na estereosseletividade, porém o tempo de reação teve que ser aumentado a cada ciclo para que a conversão fosse completa.

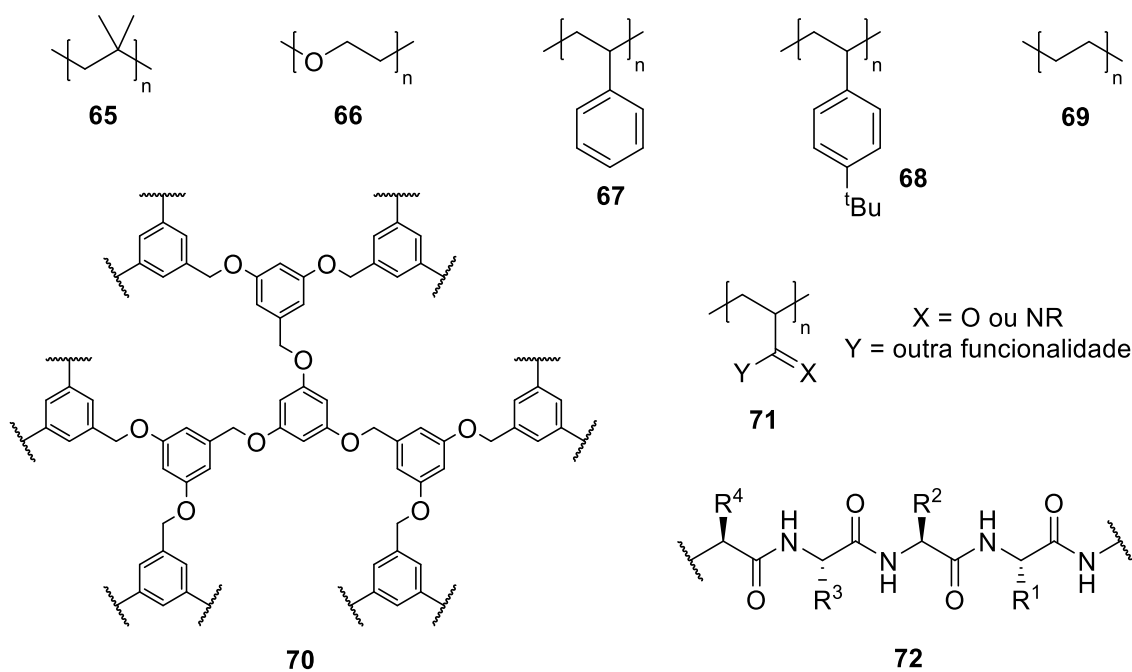


Figura 8. Suportes poliméricos solúveis usados na síntese orgânica.

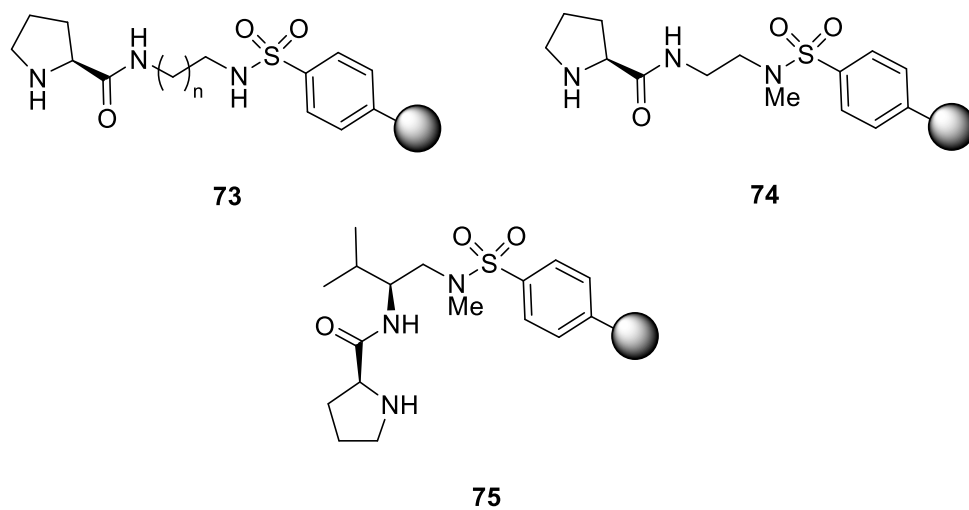
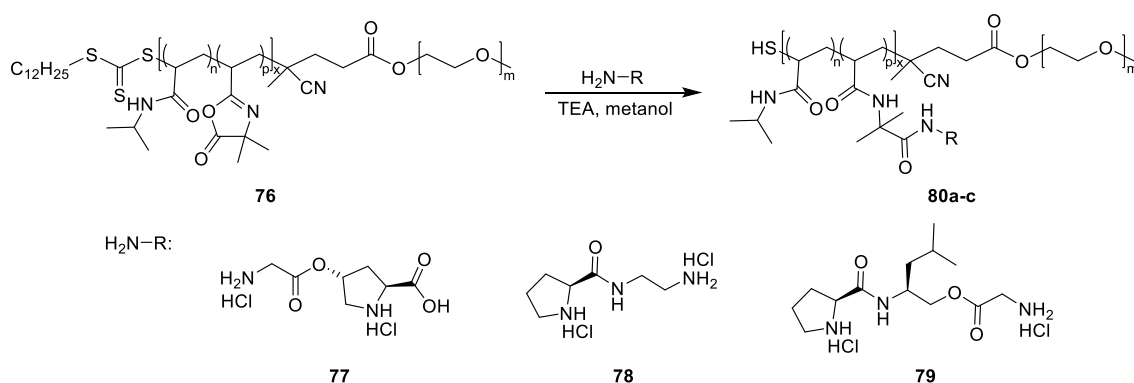


Figura 9. Prolinamidas suportadas em sulfonilpoliestireno.^{51c}

Em um trabalho mais recente,⁵³ Kuckling e colaboradores utilizaram um macroagente RAFT baseado em PEG para copolimerizar *N*-isopropilacrilamida com 2,2-vinil-4,4'-dimetilazalactona. As porções azalactona do copolímero em bloco resultante foram reagidas com grupos amino de diferentes organocatalisadores, gerando os

compostos **80a-c** (Esquema 14). Os materiais, que possuíam comportamento de auto-agregação induzido por temperatura, foram aplicados também na adição aldólica entre ciclohexanona e *p*-nitrobenzaldeído. Os melhores resultados em termos de estereosseletividade (86 % *e.e.* e 84:16 *r.d.*) e conversão (>99 %) foram obtidos com a prolinamida suportada **79**, e o suporte do composto **78** foi reutilizado quatro vezes sem perda de conversão e diastereosseletividade, porém a enantiosseletividade diminuiu a cada ciclo.



Esquema 14. Incorporação de diferentes derivados da L-prolina em copolímeros responsivos.

Existem poucos exemplos de poliésteres como suportes na síntese orgânica, e na maioria dos casos eles são apenas parte da cadeia polimérica. Em 1999, Chan e colaboradores reportaram a síntese de copolímeros solúveis contendo grupamentos éster usando um derivado do ligante BINAP como co-monômero,⁵⁴ que foram combinados com complexos de rutênio na catálise de hidrogenações assimétricas. A atividade do catalisador suportado foi superior ao da molécula livre correspondente. Derivados da imidazolidinona de MacMillan também foram usados como monômeros na síntese de poliésteres (Figura 10).⁵⁵ Os polímeros iônicos foram aplicados de forma heterogênea na catálise de reações de Diels-Alder entre *trans*-cinamaldeído e 1,3-ciclopentadieno, e resultados superiores aos da molécula livre foram obtidos em alguns casos.

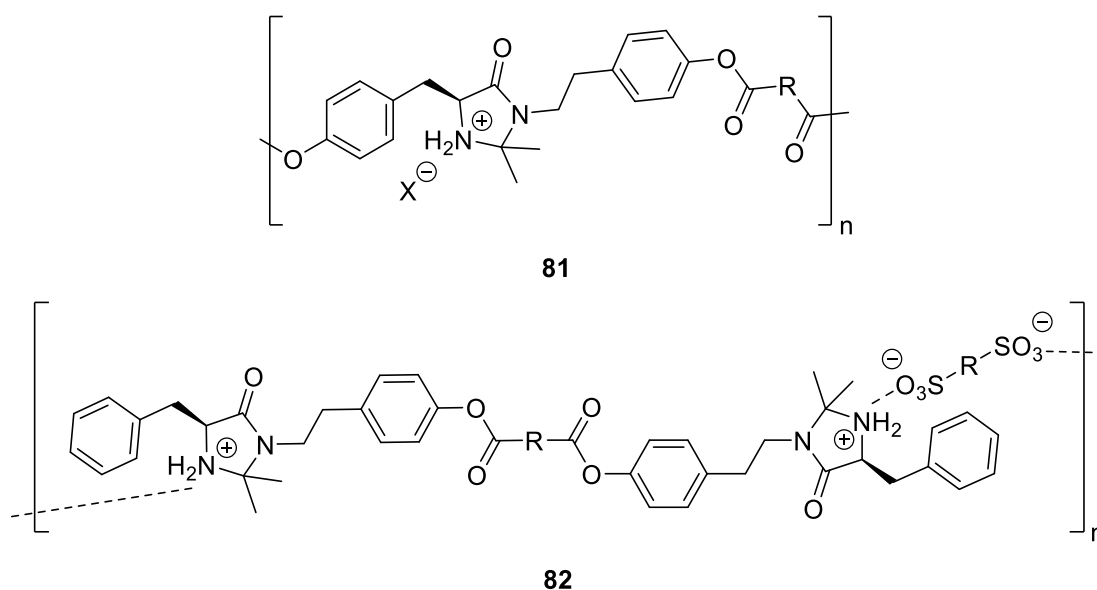


Figura 10. Poliésteres derivados da imidazolidinona de MacMillan utilizados na organocatálise.⁵⁵

3.3 Síntese de poli(ϵ -caprolactona)

A poli(ϵ -caprolactona) (PCL) é um polímero alifático semicristalino altamente solúvel em uma variedade de solventes orgânicos, como clorofórmio, diclorometano, tolueno e ciclohexanona, parcialmente solúvel em outros, como acetona, acetato de etila, dimetilformamida e acetonitrila e insolúvel em álcoois, éter de petróleo, éter dietílico e água. Um dos grandes motivos pelos quais a PCL vem atraindo atenção dos pesquisadores é sua biodegradabilidade controlada, que pode levar de meses a anos, dependendo do ambiente, da massa molar e do grau de cristalinidade. Dentre os polímeros biodegradáveis, a PCL é um dos mais acessíveis em termos de disponibilidade e custo do monômero, e uma grande variedade de catalisadores e sistemas catalíticos para sua polimerização já foram estudados.⁵⁶

A poli(ϵ -caprolactona) pode ser obtida através de dois métodos: pela policondensação do ácido 6-hidroxicaproico ou pela abertura de anel da ϵ -caprolactona. Poucos trabalhos descrevem a preparação de PCL via policondensação, pois a abertura de anel fornece polímeros com maior massa e menor dispersidade, sendo a rota escolhida pela maioria dos pesquisadores.⁵⁶ De toda forma, a preparação de poliésteres a partir de hidróxiácidos é bastante conhecida, e diversas patentes descrevem o processo.⁵⁷ Braud e colaboradores utilizaram vácuo como ferramenta para deslocamento do equilíbrio na

condensação do ácido 6-hidroxihexanoico e obtiveram oligômeros de PCL sem necessidade de adição de catalisador.⁵⁸

Dentro da polimerização por abertura de anel da caprolactona, diversas classes de catalisadores (ou sistemas envolvendo um catalisador e um iniciador) já foram empregados com sucesso. O mais utilizado ainda é o 2-etilhexanoato de estanho, que permite a polimerização de diversos ésteres cíclicos de forma controlada.⁵⁹ Outros alcóxidos e carboxilatos de metais e metaloides também são bastante eficientes. Mais recentemente, catalisadores orgânicos, inicialmente representados por bases fortes, foram introduzidos nesta área, sendo estas bastante desenvolvidas experimentalmente e teoricamente nos dias de hoje.⁶⁰ Um sistema ainda mais recente para a polimerização de ésteres cíclicos é a catálise por ácidos de Brønsted, cuja aplicabilidade e mecanismos ainda estão sendo bastante estudados.⁶¹

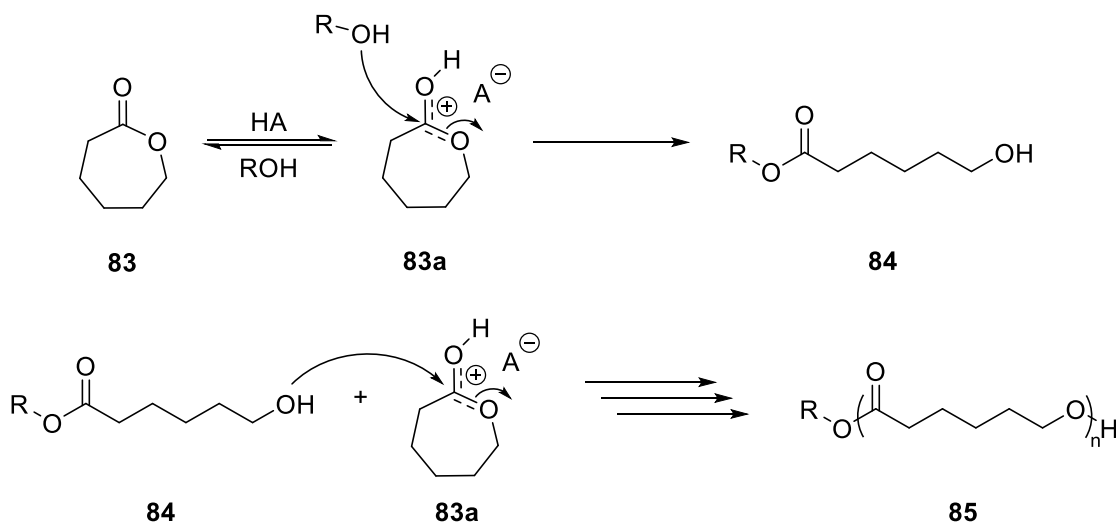
Podem ser encontrados quatro diferentes mecanismos principais para a polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona, que vão ocorrer dependendo do catalisador utilizado: via catiônica, aniônica, monômero ativado ou coordenação-inserção. O mecanismo via monômero ativado apresenta algumas vantagens quando comparados aos demais métodos, em que a cadeia polimérica é quem carrega o sítio ativo propagante. Como a cada etapa um novo monômero é ativado, problemas típicos de mecanismos de terminal de cadeia ativa (ACE) podem ser evitados ou amenizados, como reações de transferência de cadeia, transesterificações e ciclizações.^{62,63}

O mecanismo via monômero ativado foi descoberto por Penczek e colaboradores no final dos anos 1980, aplicado na abertura de anel catiônica de oxiranas.⁶⁴ Estes primeiros trabalhos, que usavam como catalisadores BF_3 ou HPF_6 , fundamentaram a síntese de polímeros livre de metais que viria a se desenvolver nas próximas décadas. No caso dos éteres, o mecanismo só era favorecido frente ao mecanismo de ACE quando o monômero era adicionado lentamente, de forma a manter sua concentração instantânea baixa. Mesmo assim, os dois mecanismos geralmente estavam presentes na polimerização e o controle do produto final era prejudicado.

Os primeiros exemplos de abertura de ésteres cíclicos catalisada por ácidos de Brønsted também foram reportados no final da década de 1980,⁶⁵ em que ácido trifílico e triflato de metila foram utilizados para a polimerização de L,L-dilactídeo e na copolimerização de L,L-dilactídeo com glicolídeo. Diversas condições reacionais e

proporções foram testadas, mas massas altas não foram obtidas. Resultados muito mais promissores foram obtidos nos anos 2000, quando um ácido (HCl.Et₂O) foi combinado com um álcool na polimerização de lactonas e carbonatos cíclicos.^{10,66} A presença do resíduo do álcool na terminação de cadeia e as características de polimerização viva (aumento linear da massa com o aumento da conversão de monômeros e dispersidades estreitas) sustentaram a proposta do mecanismo catiônico via monômero ativado, já conhecido para a polimerização de éteres cíclicos.⁶⁴

No mecanismo de polimerização catiônica via monômero ativado para a ϵ -caprolactona (Esquema 15), um ácido de Brønsted atua como catalisador, ativando o monômero, enquanto um grupo nucleofílico (geralmente um álcool) atua como iniciador de cadeia. O primeiro passo envolve a protonação do oxigênio carbonílico do monômero pelo ácido, produzindo a espécie reativa (o monômero ativado), que prontamente reage com o iniciador. O ataque nucleofílico do álcool causa a abertura do anel e forma um éster acíclico que contém uma hidroxila como grupo terminal, que será responsável por reagir com um novo monômero ativado para a extensão da cadeia polimérica. O produto final, dessa forma, terá em uma das terminações o resíduo do iniciador e na outra um grupo hidroxila resultante da abertura do último monômero incorporado.^{56,62}



Esquema 15. Mecanismo geral para a polimerização de ϵ -caprolactona por abertura de anel via monômero ativado.

Com o passar dos anos, diversos tipos de ácidos orgânicos foram também testados na polimerização de lactonas (Figura 11). Em 2005, o ácido tríflico combinado com

diferentes álcoois primários e secundários foi utilizado na síntese de PLA em condições brandas com dispersidade moderada.⁶⁷ O mesmo ácido foi também aplicado na polimerização de ϵ -caprolactona, porém em proporções maiores em relação ao iniciador foi observada a desativação do álcool propagante, diminuindo a velocidade da reação.⁶⁸ Isso mostra que a atividade do ácido não pode ser diretamente correlacionada com sua acidez, e diferentes atuações podem ser observadas com diferentes compostos.

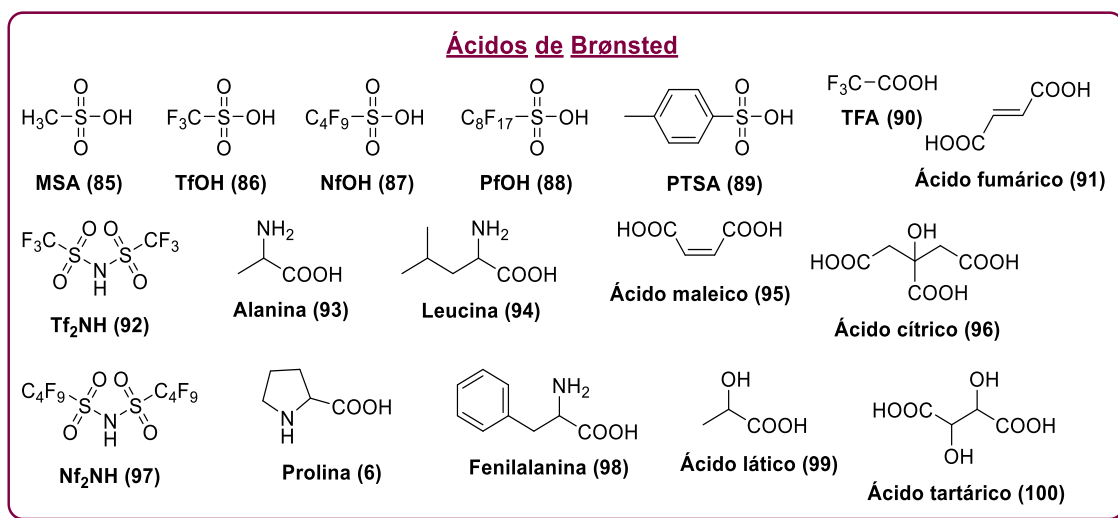
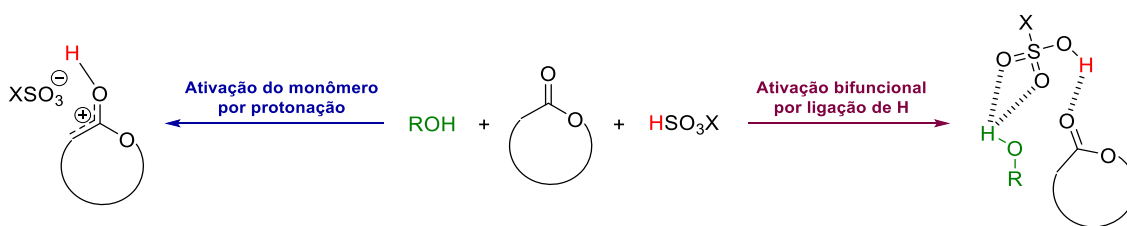


Figura 11. Ácidos de Brønsted fortes e fracos utilizados na catálise da polimerização de lactonas.⁶¹

Estudos de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectrometria de massas da polimerização promovida por ácidos sulfônicos mostraram a incorporação exclusiva do iniciador como um éster na terminação das cadeias, e um bom controle de massa através da proporção entre monômero e iniciador empregada.⁶⁷ Essas evidências mostram que a reação ocorre via monômero ativado, não havendo competição com o mecanismo de terminal de cadeia ativa, provavelmente devido à baixa nucleofilicidade das lactonas. Estudos mecanísticos explicaram a maior eficiência destes compostos quando comparados aos ácidos inorgânicos pelo envolvimento da porção básica S=O da molécula na ativação do álcool por ligação de hidrogênio (Esquema 16).⁶⁹ Mecanismos similares foram reportados por Coady, Hedrick e colaboradores para a polimerização do carbonato de trimetileno (TMC)⁷⁰ e por Mecerreyes para macrolactonas.⁷¹



Esquema 16. Modos de ativação por ácidos sulfônicos na polimerização de lactonas e carbonatos.⁷²

Vários ácidos carboxílicos também vêm atraindo a atenção de pesquisadores na química de polímeros nas últimas décadas. Além de sua alta acessibilidade e disponibilidade, estes compostos costumam apresentar estabilidade ao ar, à umidade e à temperatura. Quando comparado com os ácidos mais fortes discutidos anteriormente, os ácidos carboxílicos costumam levar a menos reações laterais, aumentando a quimiosseletividade dos processos. A polimerização, quando catalisada por estes ácidos, pode ainda ser conduzida em massa, aumentando a relevância da metodologia do ponto de vista da química verde. Ácidos carboxílicos com diversas estruturas já foram aplicados na maioria das lactonas comumente utilizadas como monômero, além de em alguns carbonatos cíclicos.⁶¹

A partir da análise dos resultados obtidos nessas aplicações, é possível observar uma faixa de pKa própria para a catálise, que fica entre 2 e 5, com melhores eficiências em valores próximos a 3.^{73,74} Endo e colaboradores, em 2002, mostraram essa relação na polimerização de caprolactona iniciada por pentaeritritol.⁷⁵ Como o poliol não era solúvel a temperatura ambiente, ácidos carboxílicos foram utilizados como alternativa ao ácido clorídrico (Tabela 3). O ácido que promoveu a polimerização com melhor controle de dispersidade foi o ácido fumárico, e a otimização das condições reacionais (Entradas 6-8) levou a policaprolactonas estrela com massas de até 15800 g/mol e dispersidades de no máximo 1,10. Ácidos carboxílicos mais fortes, como ácido trifluoroacético e ácido tricloroacético também foram capazes de promover a reação, porém o controle da reação nessa temperatura foi prejudicado, provavelmente por uma competição com o mecanismo de terminal de cadeia ativa (ACE).

No trabalho de Córdova e colaboradores, em 2004, vários outros ácidos carboxílicos foram testados na catálise de PCL (Tabela 4).⁷³ Ácidos alifáticos e não substituídos não originaram bons resultados quando aplicados na catálise, devido a sua

menor acidez (Entradas 3 e 4). Alguns α -hidroxiácidos e α -aminoácidos, compostos mais ácidos, mostraram melhores resultados em termos de conversão. O ácido tartárico se destacou pela obtenção do polímero com 90% de conversão em apenas 4 horas, com dispersidade ainda considerada baixa (Entrada 6). Os α -hidroxiácidos foram ainda utilizados na ausência do álcool benzílico, e foram capazes de iniciar a polimerização pela hidroxila presente em sua estrutura.

Tabela 3. Polimerização de ϵ -CL iniciada por pentaeritritol e catalisada por diferentes ácidos carboxílicos.

Entrada	Ácido	Solvente	[ϵ -CL]/ [álcool]	[ácido]/ [álcool]	T (°C)	t (h)	Rend. (%)	M _n (g/mol)	D
1	HCl.Et ₂ O	THF	80	6	20	75	35	7600	1,24
2	HCl.Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	80	12	20	72	43	13300	1,40
3	TCA	-	100	6	70	6	95	8100	1,67
4	TFA	-	100	20	70	6	73	6000	1,98
5	Maleico	-	100	6	70	6	79	10300	1,27
6	Fumárico	-	100	10	90	12	81	9500	1,09
7	Fumárico	-	50	5	90	6	61	3700	1,06
8	Fumárico	-	150	15	90	24	76	15800	1,10

α -Aminoácidos, entre eles a L-prolina, também foram utilizados no mesmo ano para iniciar e catalisar a polimerização por abertura de anel de caprolactona.⁷⁶ A reação foi realizada a 160 °C e estudos de espectroscopia de RMN do polímero mostraram os aminoácidos conectados ao polímero pela formação de um grupo amida. As condições reacionais utilizadas, no entanto, tiveram um efeito negativo na dispersidade das cadeias obtidas, que foi bastante alta (entre 1,50 e 1,89).

Uma das grandes vantagens dos ácidos carboxílicos, quando comparados aos demais ácidos, é a tolerância a grupos funcionais, podendo levar à incorporação de diversos compostos no polímero sintetizado. Partindo desse princípio, ao longo das últimas duas décadas diferentes compostos, como açúcares,⁷⁷ polissacarídeos,⁷⁸ lipídeos⁷⁴

e *pseudo*-poliaminoácidos,⁷⁹ foram usados com sucesso como iniciadores para a ROP de caprolactona.

Tabela 4. Ácidos carboxílicos aplicados na síntese de policaprolactona.

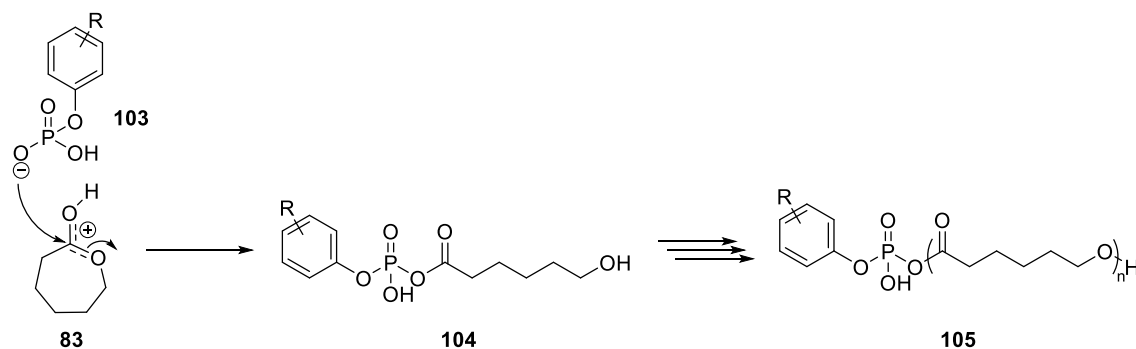
Reaction scheme: Benzyl alcohol (101) + Caprolactone (83) $\xrightarrow[120\text{ }^\circ\text{C}]{\text{Ácido (10 mol \%)}}$ Polycaprolactone (102)

Entrada	Ácido	Tempo (h)	Conversão (%)	M _n	Đ
1	L-Ácido láctico	2	32	1020	1,3
2	L-Ácido tartárico	2	66	1704	1,3
3	Ácido hexanoico	2	10	450	n.d.
4	Ácido propiônico	2	12	450	n.d.
5	L-Ácido láctico	4	78	1590	1,3
6	L-Ácido tartárico	4	90	2730	1,3
7	Glicina	4	<10	450	1,2
8	L-Prolina	4	49	1248	1,2
9	L-Serina	4	<5	n.d.	n.d.
10	Ácido cítrico	4	81	2502	1,3

Poucos estudos mecanísticos envolvendo catalisadores ácidos carboxílicos foram realizados, e a maior parte dos dados disponíveis trata de ácido salicílico e ácido trifluoroacético.⁸⁰ A ocorrência de uma propagação pelo mecanismo via monômero ativado com ácido salicílico foi evidenciada na síntese de PCL e PVL por análises de espectroscopia de RMN e espectrometria de massas MALDI-TOF, visto que o iniciador foi completa e exclusivamente incorporado às cadeias de polímero.⁸¹ Os sinais referentes à caprolactona no espectro de RMN ¹H também se tornaram mais desblindados com a adição do ácido, indicando ligação entre as duas moléculas. A cinética de consumo do monômero e a relação linear entre crescimento de massa e conversão são consistentes com uma polimerização controlada e de caráter vivo. Além disso, o caráter vivo das

cadeias foi comprovado pela adição sequencial de ϵ -caprolactona e δ -valerolactona ao meio, levando à formação de copolímeros em bloco.

Alguns trabalhos também reportaram o uso de ácidos orgânicos como iniciadores de ROP. Liu e colaboradores apresentaram metodologias que utilizavam os ácidos benzoico, maleico, succínico e adípico na polimerização de ϵ -caprolactona em micro-ondas.⁸² Os autores atestam que as cadeias formadas contêm os ácidos ligados a elas na forma de ésteres, porém não fornecem propostas para a iniciação. Chakraborty e Malik usaram hidrogenofosfato de arila e dihidrogenofosfato de arila como iniciadores para a polimerização de caprolactona e valerolactona (Esquema 17).⁸³ O mecanismo proposto pelos autores mostra a abertura de anel realizada pelo ataque de um dos grupos hidroxila presentes no ácido ao monômero ativado. Estudos cinéticos realizados pelos autores mostram consumo linear de monômero durante a polimerização, evidenciando o controle do processo.



Esquema 17. Iniciação proposta para a ROP de ϵ -caprolactona com dihidrogenofosfato de arila.

No entanto, algumas controvérsias apresentadas por esses resultados levaram a um estudo mais aprofundado do processo por Penczek.⁶³ Através de estudos de espectroscopia de RMN ordenada por difusão (DOSY), foi possível verificar que o ácido não está preso à cadeia polimérica, como atestado nos trabalhos anteriores, assim como a cinética de polimerização não condiz com o consumo do catalisador durante a reação. Além disso, uma remoção de água mais cuidadosa do sistema levou a maiores massas, indicando que a mesma seria o iniciador do polímero. Esses fatores puseram em dúvida os resultados apresentados anteriormente, e levaram os autores a concluir que ácidos até

podem iniciar a polimerização de ésteres cíclicos, mas apenas sob condições bastante específicas.

Com métodos bastante simples e estabelecidos para a polimerização de lactonas, os poliésteres se tornam ótimos candidatos para o suporte de organocatalisadores. Grupos hidroxila e amino, capazes de iniciar a polimerização, fazem parte de diversos compostos utilizados na organocatálise e podem ser facilmente inseridos em muitas outras estruturas. Além disso, o fácil controle da síntese do polímero e as condições reacionais bastante acessíveis podem conferir aos pesquisadores maior liberdade no suporte de seus compostos, tornando o sistema mais adaptável à catálise proposta.

4 Resultados e Discussão

4.1 Síntese dos Iniciadores Quirais

Foram escolhidos para atuar como iniciadores da polimerização e, posteriormente, como catalisadores compostos contendo os núcleos pirrolidina, tiazolidina e oxazolidina em sua estrutura. Essa escolha foi feita de acordo com resultados prévios da literatura⁸⁴ e do nosso grupo de pesquisa,³³⁻³⁵ que mostram a alta eficiência catalítica e potencial de indução assimétrica desses grupos, além da facilidade de obtenção dos mesmos a partir de aminoácidos naturais. Cabe ressaltar que estes ciclos de cinco membros podem ser usados em condições de polimerização por abertura de anel pois sua polimerizabilidade é muito baixa, visto que são ciclos de cinco membros contendo heteroátomos e substituintes.⁸⁵

Para que seja realizada a reação de polimerização, os compostos devem possuir, além da porção catalítica, um grupamento lateral nucleofílico, que promoverá a reação por abertura de anel da ϵ -caprolactona, iniciando assim o processo. Desta forma, foram propostas estruturas contendo grupos hidroxila, bastante eficientes como iniciadores (Figura 12).

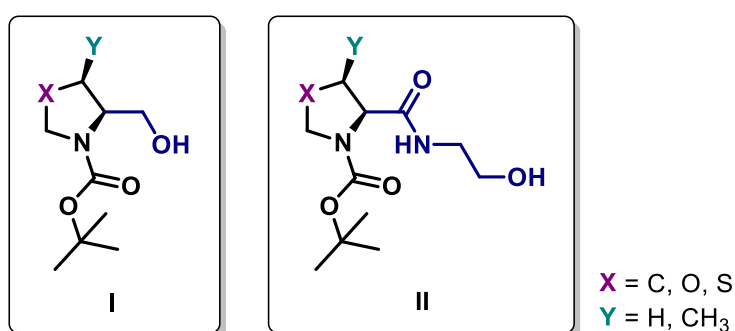
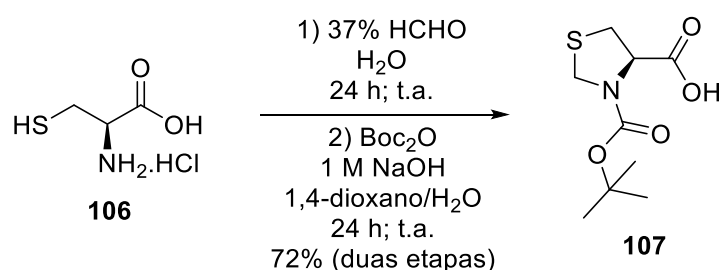


Figura 12. Grupos de compostos escolhidos para atuar como iniciadores na reação de polimerização.

A síntese dos iniciadores foi abordada de acordo com metodologias já estabelecidas na literatura, aplicadas para os compostos de interesse. Os aminoácidos naturais L-cisteína, L-serina e L-treonina foram ciclizados e tiveram o átomo de nitrogênio protegido com o grupo *tert*-butoxicarbonila (Boc).⁸⁶ A proteção se fez necessária para

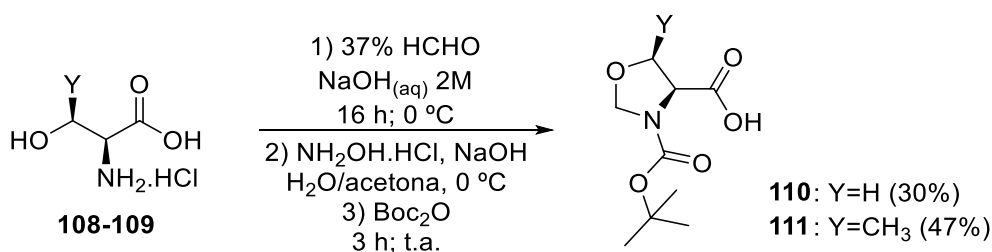
que o nitrogênio não reagisse nas próximas etapas reacionais, e até mesmo na polimerização,⁷⁶ o que diminuiria a eficiência catalítica do material, visto que a amina livre é o principal centro de ativação da catálise. O grupo Boc foi escolhido pois o processo de remoção, utilizando-se meio ácido, já é reportado na literatura para policaprolactonas⁸⁷ e, em princípio, não afetaria a estrutura do material. O aminoácido L-prolina, que já é naturalmente cíclico, passou apenas pela etapa de proteção.⁸⁸

O heterociclo tiazolidínico **107** foi obtido através da ciclização da L-cisteína com formaldeído em água, com 80% de rendimento, e foi então submetido à proteção com di-*tert*-butildicarbonato em água e 1,4-dioxano, que levou ao produto com 90% de rendimento (Esquema 18).



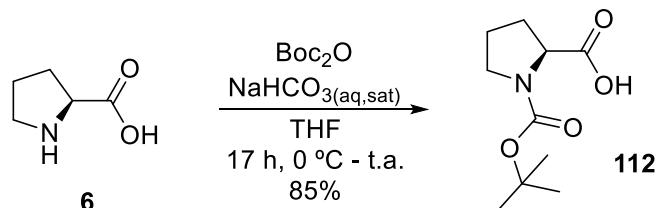
Esquema 18. Obtenção do composto tiazolidínico **107**.

Os compostos contendo o núcleo oxazolidínico, derivados dos aminoácidos L-serina e L-treonina, foram obtidos através de um segundo procedimento, em que ciclização e proteção são realizados de forma *one pot* (Esquema 19). Os aminoácidos são inicialmente submetidos à ciclização com formaldeído e hidróxido de sódio em água, sendo depois protegidos com di-*tert*-butildicarbonato em meio básico. Desta forma, os compostos **110** e **111** foram obtidos com 30% e 47% de rendimento, respectivamente, para as duas etapas.



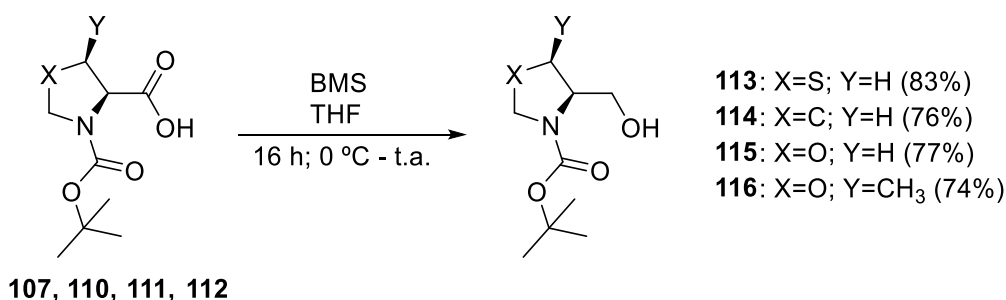
Esquema 19. Obtenção dos compostos oxazolidínicos protegidos **110** e **111**.

O aminoácido L-prolina foi apenas submetido à reação de proteção, utilizando-se di-*tert*-butildicarbonato em THF e solução aquosa saturada de NaHCO₃, gerando o produto **112** com 85% de rendimento (Esquema 20).



Esquema 20. Obtenção do composto pirrolidínico protegido **112**.

Duas estratégias diferentes foram adotadas para a inserção de um grupo hidroxila nos compostos: a redução da carboxila e o acoplamento de uma nova porção às moléculas. A redução foi realizada utilizando-se borano-dimetilsulfeto em THF (Esquema 21), reação já reportada na literatura para a prolina.^{88,89} Os respectivos produtos foram obtidos com rendimentos de 74 a 83% após purificação por cromatografia em coluna.



Esquema 21. Redução do grupo carboxila para obtenção dos compostos **113** a **116**.

A partir dessa metodologia, foram sintetizados quatro diferentes álcoois com potencial para a organocatálise, que podem posteriormente iniciar a polimerização de ϵ -caprolactona. Os compostos, que são todos óleos incolores, foram caracterizados por RMN ¹H, RMN ¹³C, IV, HRMS e $[\alpha]_D$. Para fins de melhor elucidção dos espectros e comparação com os polímeros finais, foram também realizadas análises de RMN 2D COSY ¹H-¹H e HSQC ¹H-¹³C. A título de exemplo, o composto **113** foi escolhido como representante da primeira classe de compostos, e algumas análises serão discutidas a seguir.

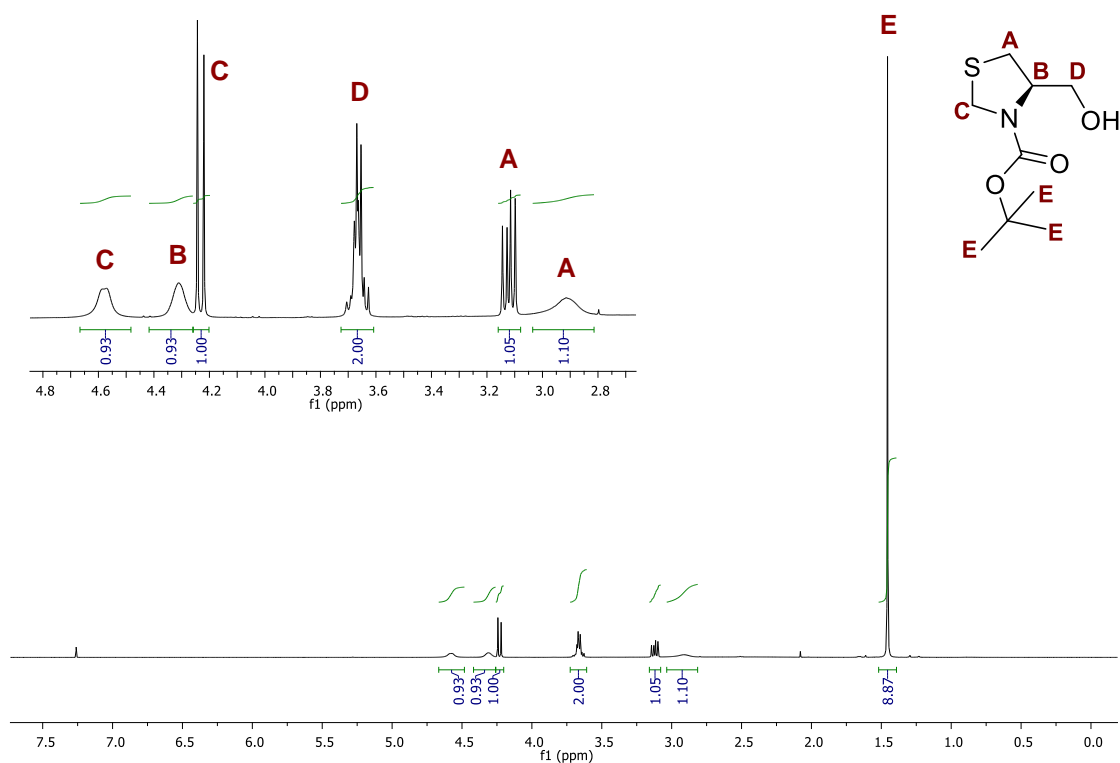


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **113**.

O espectro de RMN de ^1H da molécula (Figura 13) evidencia a formação do produto pelo surgimento de um multipeto entre 3,70 e 3,62 ppm, referente aos hidrogênios do carbono vizinho à hidroxila. Pode-se notar ainda o sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono assimétrico, entre 4,37 e 4,25 ppm, além dos hidrogênios bastante desblindados do carbono cetálico, como um multipeto entre 4,65 e 4,51 ppm e um dupeto centrado em 4,23 ppm ($J = 9,4$ Hz). Os hidrogênios do carbono tiazolidínico vizinho ao centro assimétrico aparecem como um duplo dupeto em 3,12 ppm ($J = 11,7$; 6,7 Hz) e um multipeto entre 3,00 e 2,80 ppm. Por último, em aproximadamente 1,45 ppm, nota-se um simpleto com integral para 9 hidrogênios, referente aos hidrogênios do grupamento Boc, mostrando que o grupo protetor não foi afetado pelo procedimento reacional.

No espectro de RMN de correlação bidimensional homonuclear COSY ^1H - ^1H (Figura 14), pode-se confirmar as atribuições realizadas para o espectro de RMN de ^1H . Esse experimento permite determinar a conectividade dos átomos, pois fornece informações sobre interações entre hidrogênios ligados a carbonos vizinhos. O espectro resultante apresenta sinais em forma de diagonal, que representam o espectro em uma

dimensão, e sinais fora da diagonal, sob forma de pares simétricos, que representam os acoplamentos entre os hidrogênios.

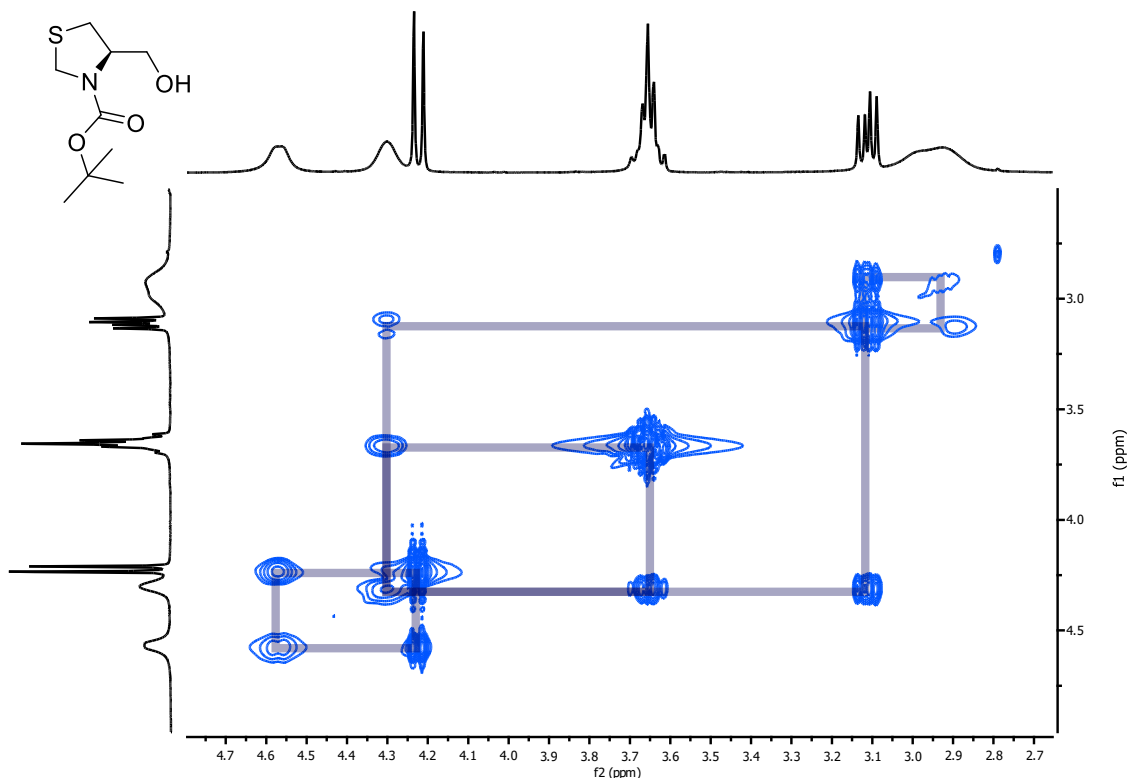


Figura 14. Espectro de RMN de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **113**.

A ampliação da região entre 2,50 e 5,00 ppm mostra os acoplamentos característicos do anel tiazolidínico. Na região mais desblindada, entre 4,1 e 4,7 ppm, é possível observar o acoplamento dos hidrogênios do carbono cetálico, diferenciados entre si pela rigidez do ciclo. É possível ainda ver o acoplamento do sinal atribuído ao hidrogênio do centro assimétrico com os hidrogênios diastereotópicos em 3,65 e 3,12 ppm. Este último ainda acopla com o sinal do seu hidrogênio geminal, em 2,90 ppm, mostrando que não são quimicamente equivalentes devido à proximidade com o centro assimétrico.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15), é possível observar a carbonila do grupo Boc em 154,7 ppm, assim como a ausência do sinal da carbonila do ácido carboxílico, que foi reduzida. Ainda se destacam o sinal do carbono vizinho à hidroxila, que aparece

em 64,3 ppm, e o deslocamento dos sinais referentes aos carbonos B, C e A do ciclo tiazolidínico, que estão localizados em 61,8, 49,0 e 33,0 ppm, respectivamente. Por último, os sinais dos carbonos da *tert*-butila do grupo protetor em 81,4 e 28,5 ppm.

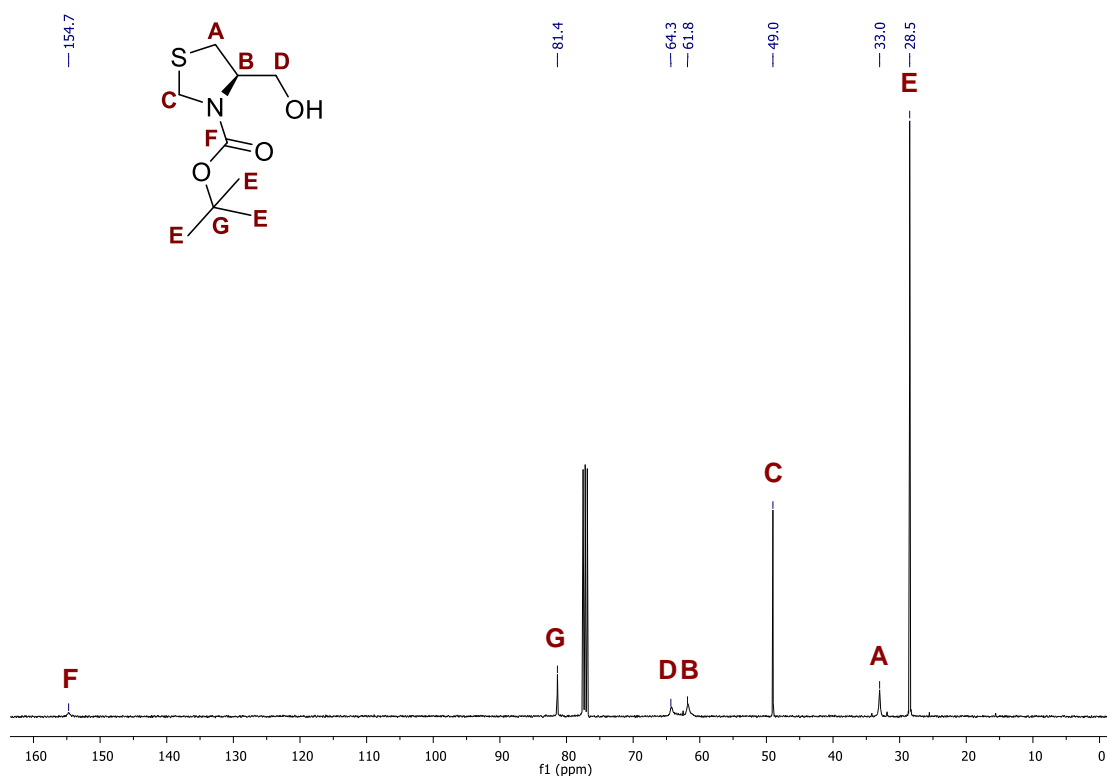


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **113**.

Na figura 16 pode-se observar o espectro bidimensional heteronuclear HSQC ¹H-¹³C do composto **113**, em que pode ser observada a correlação entre carbonos e hidrogênios ligados diretamente entre si. A análise desse espectro leva à confirmação das atribuições realizadas anteriormente nos espectros de RMN ¹H e ¹³C. Dentre elas, a mais importante diz respeito à estereodiferenciação dos hidrogênios atribuídos ao carbono vizinho ao centro assimétrico. Pode-se perceber que ambos os sinais em 3,12 e 2,90 ppm apresentam relação ortogonal com o sinal do carbono localizado em 33,0 ppm, evidenciando que esses sinais pertencem a hidrogênios distintos ligados ao mesmo carbono. O mesmo ocorre com os sinais em 4,50 e 4,23 ppm, que apresentam relação ortogonal com o carbono em 49,0 ppm, atribuídos ao carbono cetálico.

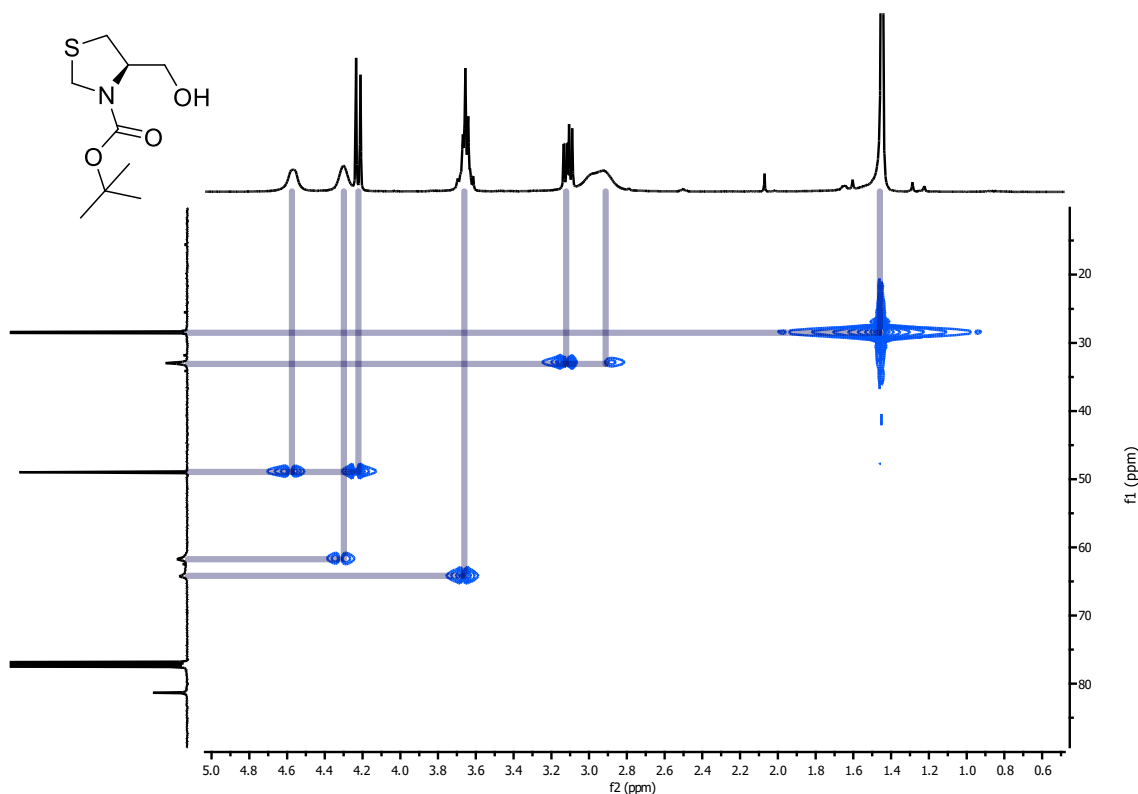
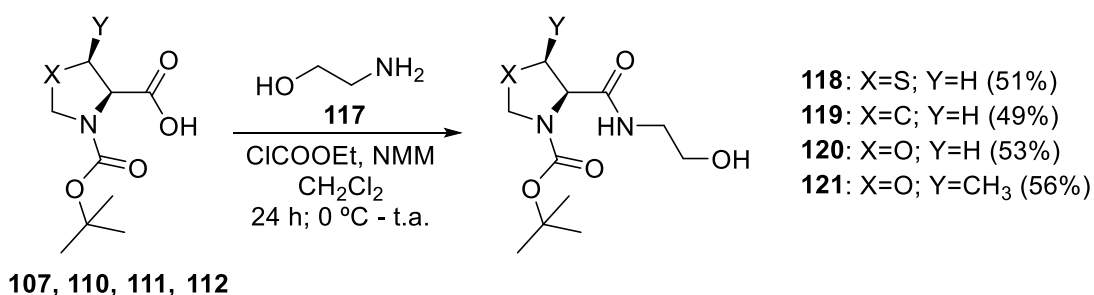


Figura 16. Espectro de RMN de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **113**.

Resultados da literatura e do nosso próprio grupo de pesquisa mostram que as aminas cíclicas podem aprimorar sua capacidade catalítica quando aliadas a um segundo grupo ativador, como por exemplo um doador de ligação de hidrogênio.^{32-35,84} Dessa forma, o segundo método escolhido para a inserção de um grupo lateral hidroxila foi através de acoplamento com a etanolamina. O produto assim formado, além de apresentar um maior grupo espaçador entre a cadeia polimérica e o catalisador, contém um segundo grupo -NH proveniente da amida formada, podendo então atuar como um catalisador bifuncional.

Os ácidos previamente sintetizados foram então acoplados com a etanolamina através da utilização de cloroformiato de etila e *N*-metilmorfolina (NMM) em diclorometano (Esquema 22). O método levou à formação dos produtos **118** a **121** em rendimentos de 49 a 56 % após lavagem com éter etílico e cromatografia em coluna. O produto de acoplamento da hidroxila da etanolamina com o ácido carboxílico não foi observado.



Esquema 22. Reações de acoplamento dos ácidos carboxílicos com etanolamina.

Sendo assim, a partir dos mesmos quatro aminoácidos naturais utilizados anteriormente, foi possível a síntese de mais quatro iniciadores quirais, agora contendo a porção amida como um grupo doador de ligação de hidrogênio. Este grupo de compostos também foi caracterizado pelas análises descritas anteriormente, além de ponto de fusão (PF), visto que os mesmos são sólidos à temperatura ambiente. O composto **118** foi escolhido como representante destes iniciadores, e algumas análises serão discutidas a seguir.

O espectro de RMN de ¹H da molécula (Figura 17) mostra um simpleto largo referente ao hidrogênio da amida, em 6,84 ppm, evidenciando o sucesso da reação de acoplamento. Os sinais referentes ao hidrogênio do carbono assimétrico e aos hidrogênios do carbono cetálico aparecem entre 4.8 e 4.5 ppm. Os hidrogênios do carbono A, vizinho ao centro assimétrico, aparecem menos desblindados, como dois multipletos entre 3,38 e 3,30 ppm e 3,30 e 3,16 ppm. Os hidrogênios dos carbonos D e E, pertencentes à porção acoplada, estão apresentados na forma de um tripleto em 3,70 ppm ($J = 5,1$ Hz) e um multipletto entre 3,51 e 3,40 ppm. Por último, os nove hidrogênios pertencentes à *tert*-butila do grupo Boc aparecem na forma de um simpleto em 1,48 ppm, mostrando que o grupo protetor ainda faz parte da molécula. O espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY ¹H-¹H (Figura 18) novamente evidencia os acoplamentos entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula, que acoplam entre si e com o hidrogênio ligado ao carbono quiral. A correlação facilita ainda a atribuição dos hidrogênios da fração etanolamina, que acoplam entre si.

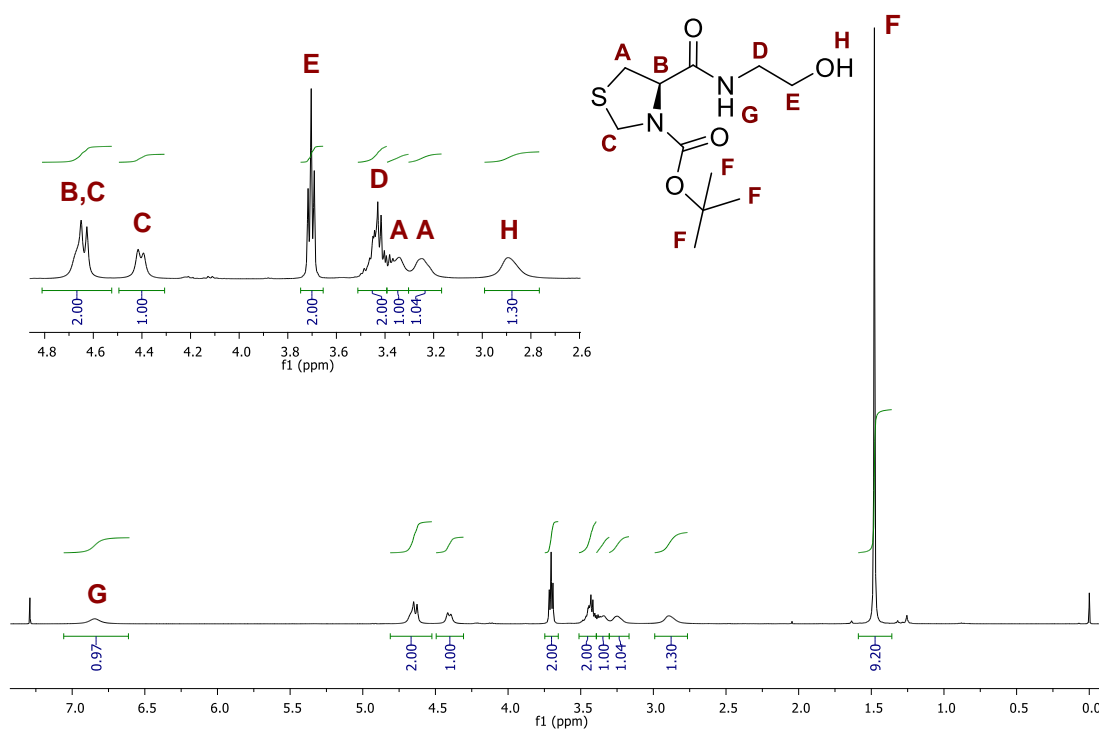


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **118**.

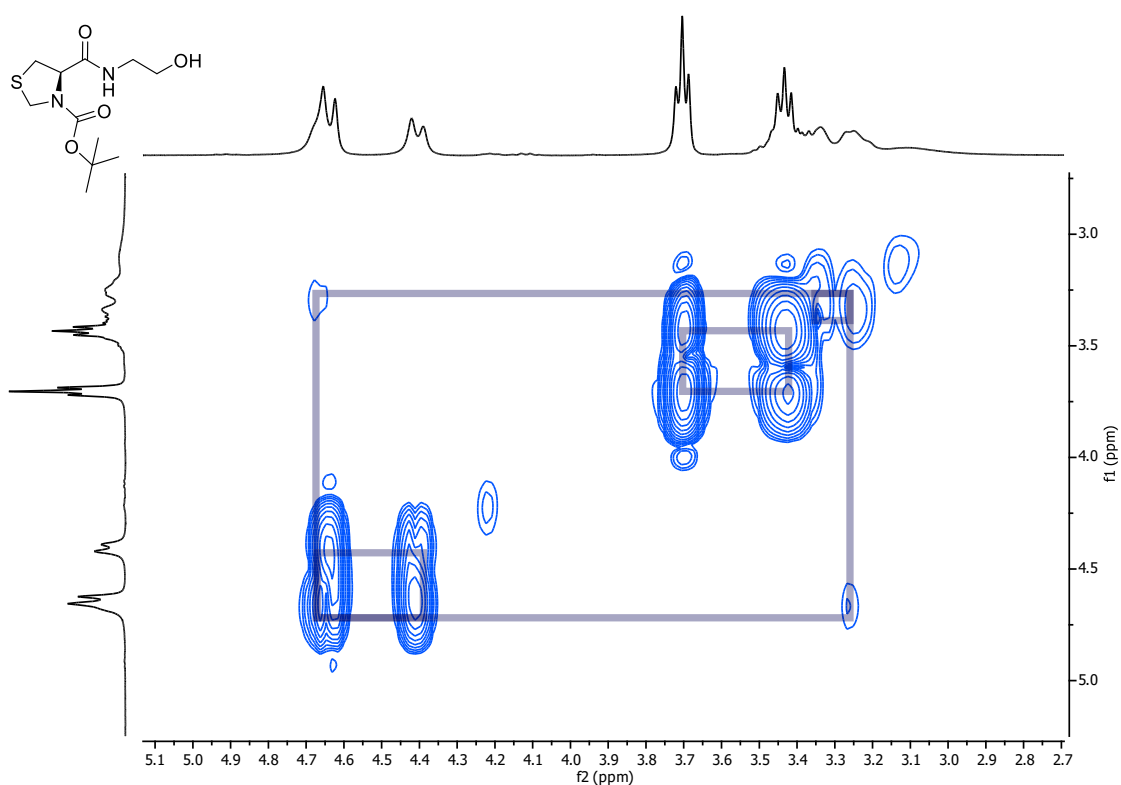


Figura 18. Ampliação do espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **118**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 19), destacam-se dois sinais na região de carbonos carbonílicos, referentes aos carbonos da amida formada na reação e do grupo protetor Boc. Além disso, é possível observar os carbonos referentes ao ciclo tiazolidínico, em 63,2, 49,7 e 33,5 ppm, os carbonos originários da etanolamina, em 61,6 e 42,4 ppm e os carbonos da *tert*-butila em 82,1 e 28,3 ppm. A atribuição definitiva desses sinais só foi possível pela análise do espectro de correlação bidimensional heteronuclear HSQC ^1H - ^{13}C (Figura 20), que mostrou relação ortogonal entre os hidrogênios diastereotópicos e os carbonos aos quais estavam ligados. A correlação se torna ainda mais importante para o carbono em 33,5 ppm, que aparece no espectro como um sinal pouco destacado, mas pode ser atribuído a partir da relação com seus hidrogênios.

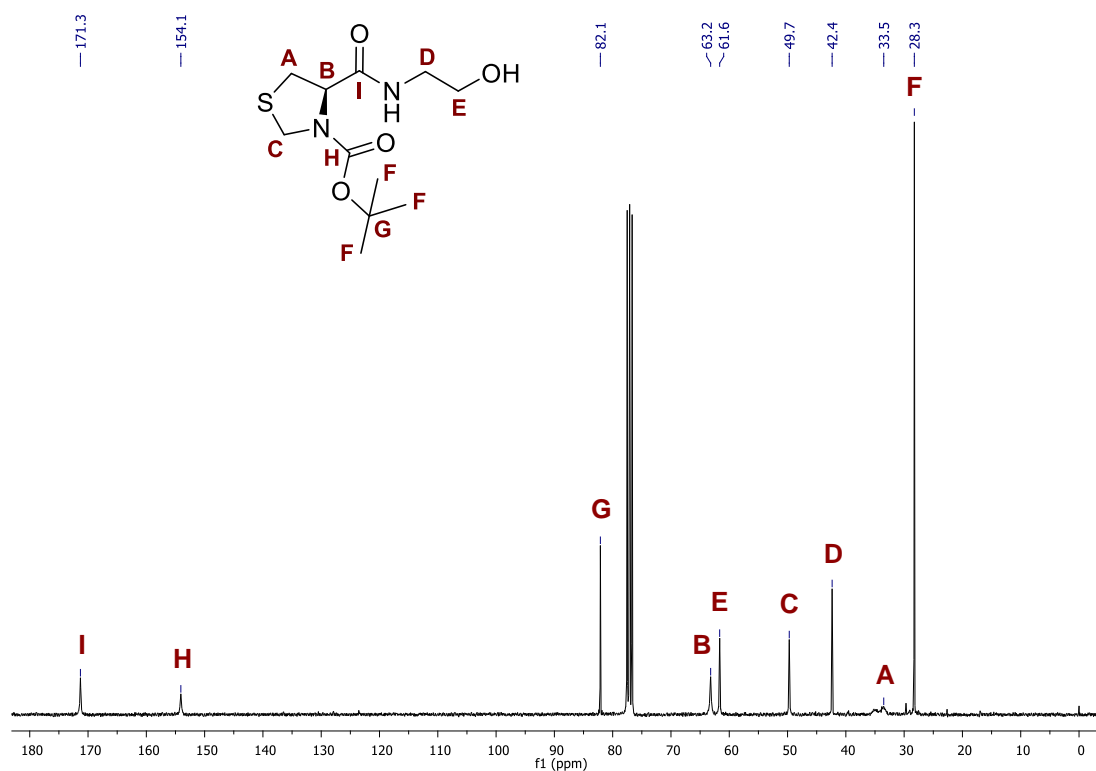


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **118**.

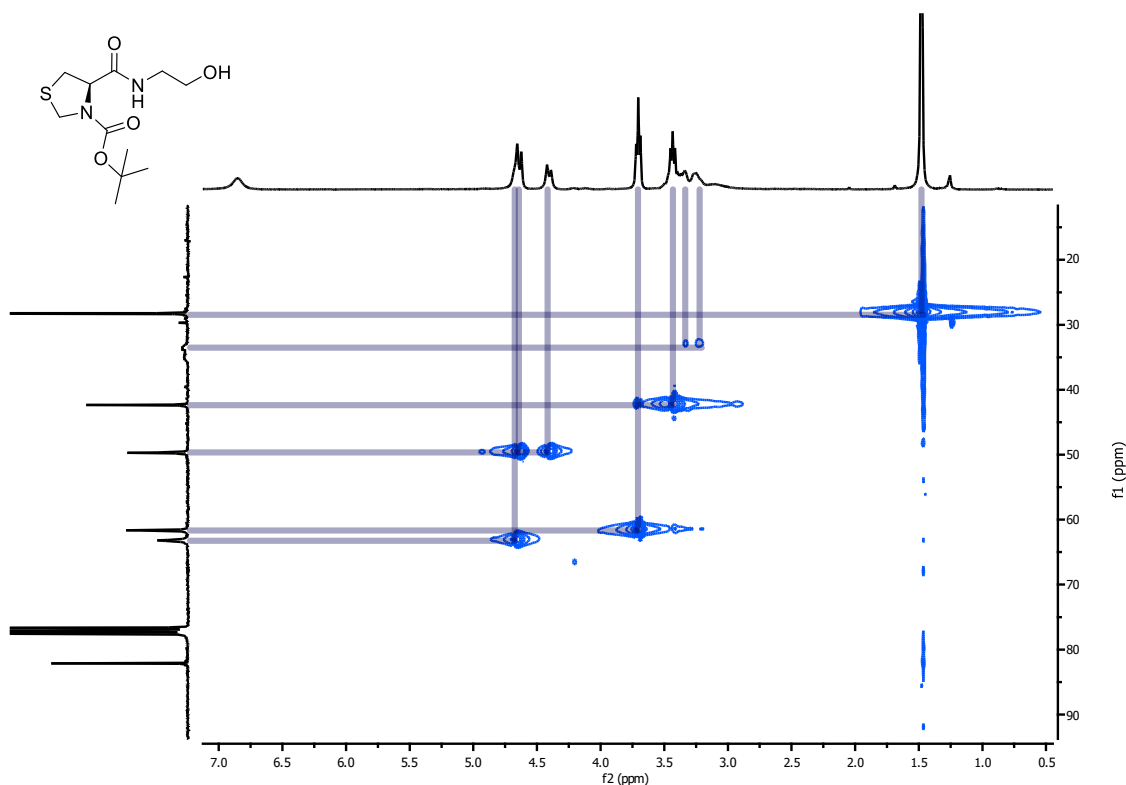
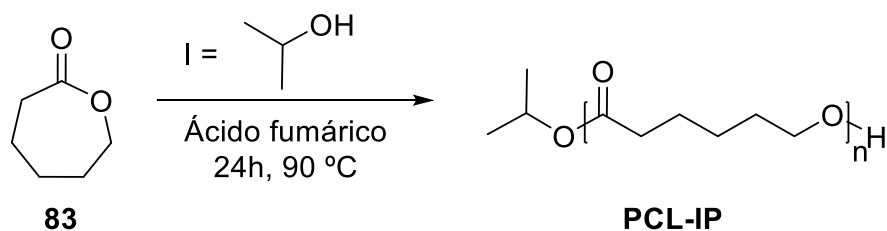


Figura 20. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **118**.

4.2 Síntese dos Polímeros

Com os iniciadores quirais em mãos, foi abordada a otimização da reação de polimerização da ϵ -caprolactona. A metodologia escolhida foi a abertura de anel catiônica via monômero ativado, utilizando como catalisador um ácido carboxílico. Apesar de existirem métodos mais explorados e estabelecidos na literatura, o método organocatalítico via ácidos orgânicos foi escolhido por sua simplicidade operacional e por não gerar resíduos metálicos no produto final, ponto importante visto que os materiais serão aplicados na organocatálise.

Inicialmente, foram reproduzidas condições reacionais já encontradas na literatura para a polimerização da ϵ -caprolactona.⁷⁵ O ácido fumárico, que apresentou bons resultados em trabalhos anteriores, e possui um pKa próximo ao considerado ideal para essa metodologia, foi utilizado em proporção de 2:1 catalisador/iniciador, com uma proporção de monômero/iniciador de 20:1. Antes de aplicar as condições para os compostos quirais, um teste foi realizado com isopropanol como iniciador (Esquema 23).



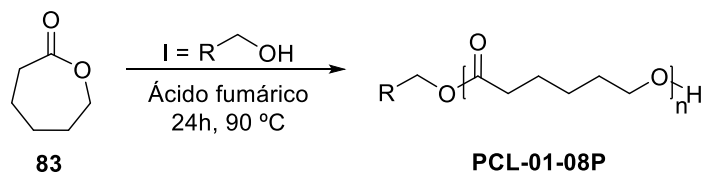
Esquema 23. Polimerização da ϵ -caprolactona utilizando isopropanol como iniciador.

Após precipitação em hexano, o polímero foi obtido como um sólido ceroso. Por espectroscopia de RMN foi possível determinar o valor de M_n para o produto, que foi de 1650 g/mol. Como o polímero foi obtido com sucesso através dessa metodologia, as mesmas condições foram aplicadas para os oito compostos quirais sintetizados, de modo a verificar se os mesmos eram capazes de atuar como iniciadores (Tabela 5).

Como pode ser observado na tabela, todos os iniciadores obtiveram sucesso na iniciação da polimerização nas condições empregadas, gerando os polímeros **PCL-01P** a **08P** em bons rendimentos. As massas dos polímeros, que ficaram entre 1000 e 1900 g/mol segundo os cálculos por espectroscopia de RMN, foram suficientes para tornar os materiais sólidos a temperatura ambiente e para promover a precipitação dos mesmos em um não solvente (no caso, hexano). No entanto, após alguns testes de precipitação, foi possível notar que uma fração das cadeias era solubilizada mesmo em solventes apolares, um indicativo de que cadeias de massa muito baixa estavam presentes no material.

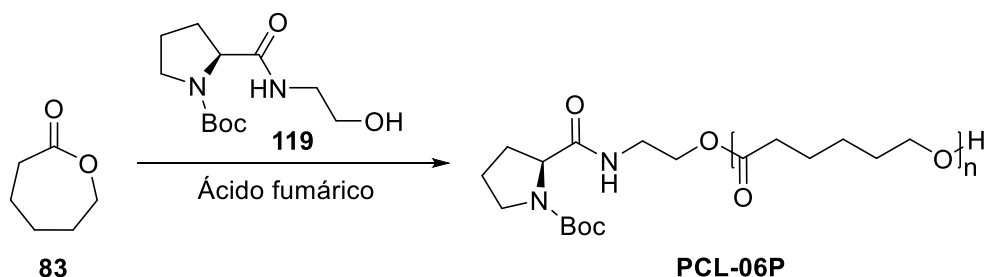
De modo a confirmar essa hipótese, foram realizadas análises de Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) para verificar a dispersidade (\mathcal{D}) das cadeias sintetizadas, e valores relativamente altos (em torno de 1,45) foram encontrados. Dessa forma, viu-se necessária uma otimização das condições reacionais da polimerização para a obtenção de materiais com maior massa e menor dispersidade. O iniciador **119** foi selecionado para essa variação, e foram testadas diferentes proporções dos reagentes, quantidades de catalisador e temperaturas (Tabela 6).

Tabela 5. Polimerização com condições da literatura utilizando os iniciadores **113-116** e **118-121**.



Entrada	Polímero ^a	Iniciador	Rend. (%) ^b	M _{n,RMN} ^c (g/mol)
1	PCL-01P	 113	83	1450
2	PCL-02P	 114	73	1250
3	PCL-03P	 115	85	1650
4	PCL-04P	 116	72	1000
5	PCL-05P	 118	94	1900
6	PCL-06P	 119	99	1300
7	PCL-07P	 120	99	1600
8	PCL-08P	 121	97	1450

^aA reação foi realizada com 20 mmol (2,22 mL) de ϵ -caprolactona, 1 mmol de iniciador e 2 mmol (0,232 g) de ácido fumárico, sob atmosfera inerte. ^bRendimento calculado pela massa de polímero recuperada após a precipitação em hexano. ^cM_{n,RMN} calculada a partir das integrais do RMN de ¹H.

Tabela 6. Otimização das condições de polimerização com o iniciador **119**.

Entrada ^a	$[\epsilon\text{-CL}]_0 / [I]_0$	$[\text{Ácido}]_0 / [I]_0$	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b	$M_{n,\text{teor}}^c$ (g/mol)	$M_{n,\text{RMN}}^d$ (g/mol)	$M_{n,\text{GPC}}^e$ (g/mol)	D^e
1	20	2	90	24	94	2400	1900	3500	1,45
2	100	2	90	24	84	9850	2400	6400	1,74
3	20	2	90	48	71	1900	1500	3100	1,89
4	50	2,5	90	24	95	5700	2200	6000	1,32
5	50	5	90	24	98	5850	2400	6400	1,22
6	50	10	90	24	98	5850	2000	6300	1,17
7	50	10	110	24	98	5850	1750	3950	2,00

^aA reação foi realizada com ϵ -caprolactona, iniciador e ácido fumárico, sob atmosfera inerte. ^bRendimento calculado pela massa recuperada após a precipitação em hexano. ^cMassa calculada a partir da massa inicial dos reagentes e do rendimento obtido. ^dMassa calculada a partir das integrais do RMN de ^1H . ^e $M_{n,\text{RMN}}$ e dispersidade obtidas por GPC (padrão de poliestireno) em THF.

A primeira modificação nas condições reacionais realizada foi o aumento na quantidade de monômero utilizada em relação à quantidade de iniciador (Tabela 6, entrada 2). Pode-se observar que houve um aumento no valor de M_n , porém muito menor do que o esperado, e um acréscimo considerável na dispersidade, possivelmente devido a dois fatores diferentes. O primeiro seria o aumento da viscosidade do meio com o aumento da conversão, levando a um meio não uniforme. Esse fenômeno é bastante visto em reações em massa na literatura, enquanto a tendência contrária ocorre em reações com solvente, em que a viscosidade não é alterada com o aumento da conversão.^{18,21,22} Uma segunda explicação seria um maior favorecimento de um mecanismo de terminal de cadeia ativa pela maior concentração de monômero no meio, levando à iniciação de algumas cadeias sem a presença do composto quiral. De qualquer forma, o aumento na quantidade de monômero utilizada não levou a um material de interesse.

Um segundo teste envolveu o aumento do tempo reacional, na hipótese de que em 48 horas a massa obtida chegaria mais próxima à teórica (Tabela 6, entrada 3). Porém, o material obtido ao final desse período apresentou um valor de M_n ainda menor e uma dispersidade muito alta. Esses resultados sugerem a ocorrência de reações de transesterificação e degradação da cadeia, processos favorecidos em maiores conversões, quando a quantidade de monômero disponível diminui.⁷⁴

Resultados mais significativos foram obtidos quando outras condições da literatura foram utilizadas, em que tanto a quantidade de monômero quanto de catalisador ácido foram aumentadas em relação ao iniciador (Tabela 6, entradas 4 a 6). Com o emprego dessas condições, foi possível obter materiais com maiores massas e dispersidades baixas, tornando mais eficiente os posteriores processos de precipitação. Por último, foi realizado um teste em maior temperatura (Tabela 6, entrada 7), porém os resultados mostraram menor controle de massa da cadeia, sugerindo a ocorrência de reações de transesterificação e degradação.

Como havia a possibilidade de haver água no meio reacional, que poderia atuar como iniciador e gerar cadeias sem o composto quiral, as reações das entradas 4 a 6 foram repetidas com o uso de caprolactona seca sob CaH_2 . Os resultados, no entanto, se mostraram muito parecidos aos anteriores, sugerindo que a água, embora possa estar presente em pequena quantidade no meio, não se mostra um competidor relevante para a iniciação. Após análise dos resultados obtidos, as condições da entrada 5, com proporção de 50:1 entre monômero e iniciador, e de 5:1 entre catalisador e iniciador, foram escolhidas para dar continuidade ao trabalho.

Para garantir a remoção do ácido fumárico e eliminar possíveis cadeias de baixa massa ainda presentes no meio, que prejudicariam o processo de remoção do polímero do meio catalítico, foram testadas diferentes condições para a reprecipitação do polímero. O polímero foi dissolvido em pequenas quantidades de diclorometano ou tolueno e vertido sobre um volume 10 vezes maior de um não solvente. Foram testadas soluções de pentano/éter dietílico 50:50, pentano/éter dietílico 25:75 e somente éter dietílico. Após diversos testes, foi constatado que a dissolução em tolueno seguida de precipitação em éter dietílico obteve melhores resultados, com remoção do ácido fumárico e melhor recuperação do material.

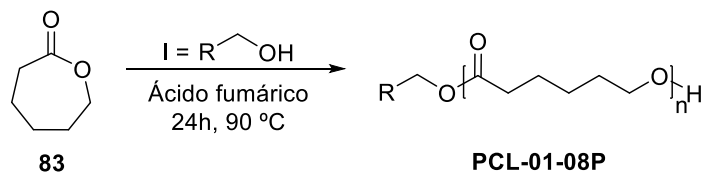
As condições otimizadas, assim como a reprecipitação, foram aplicadas com sucesso para os demais iniciadores quirais (Tabela 7). Como pode ser visto, todos os iniciadores testados levaram à obtenção de cadeias poliméricas com massas satisfatórias, em torno de 2000 g/mol. Desse modo, podemos concluir que a metodologia é versátil, podendo ser utilizada para diferentes compostos quirais, sendo compatível inclusive com a presença de grupos amida e não afetando os ciclos contendo diferentes heteroátomos. A entrada 6 da Tabela 7 pode ser comparada com a entrada 5 da Tabela 6, em que a mesma metodologia é empregada, porém com a reprecipitação do polímero obtido. Pode-se observar um aumento de massa (de 2400 para 2650 g/mol) acarretado pela eliminação de cadeias de menor massa no processo.

Como é de extrema importância para o trabalho que os iniciadores quirais estejam efetivamente iniciando a polimerização e, dessa forma, fiquem ligados covalentemente à cadeia polimérica, alguns estudos foram realizados para verificar essa ocorrência. Primeiramente, foram realizados dois brancos de reação, em que todas as condições reacionais da entrada 5 da Tabela 6 foram reproduzidas, porém sem a presença de catalisador ou iniciador. Ao final de 24 horas, os conteúdos das reações foram vertidos em hexano e nenhum sólido foi precipitado, evidenciando a não formação de cadeias de massa considerável. Ainda assim, o solvente foi evaporado e o conteúdo das reações foi analisado por espectroscopia de RMN.

No caso da reação sem catalisador, o espectro de RMN ^1H mostrou apenas os sinais da caprolactona e do iniciador quiral, sem nenhuma indicação de deslocamento químico dos sinais, bem como ausência dos sinais do polímero ou do ciclo aberto, mostrando que a catálise ácida é fundamental para promover a abertura do anel. Na reação na ausência de iniciador, é possível notar que a polimerização ocorre, porém de forma muito lenta, provavelmente iniciada por água presente no meio. O RMN ^1H (Figura 21) mostra o monômero ainda presente (sinais marcados com #) e trímeros (sinais marcados com *) na proporção de 1:3,5.

A reação modelo, iniciada pelo composto **119**, também foi acompanhada por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por eletrospray (ESI). Para isso, foram retiradas alíquotas logo após a mistura dos reagentes ($t = 0$) e nas primeiras horas de polimerização, que foram então analisadas (Figura 22). No gráfico do iniciador puro, é possível observar o pico referente ao íon molecular (m/z 258) e do pico gerado pela perda do grupo protetor Boc (m/z 159).

Tabela 7. Aplicação das condições otimizadas na polimerização de ϵ -caprolactona iniciada pelos compostos **113-116** a **118-121**.



Entrada	Polímero ^a	Iniciador	Rend. (%) ^b	M _{n,RMN} ^c (g/mol)
1	PCL-01P	 113	85	2500
2	PCL-02P	 114	85	1750
3	PCL-03P	 115	79	1800
4	PCL-04P	 116	77	1600
5	PCL-05P	 118	79	2000
6	PCL-06P	 119	81	2650
7	PCL-07P	 120	76	1900
8	PCL-08P	 121	71	2400

^aA reação foi realizada com 25 mmol (2,77 mL) de ϵ -caprolactona, 0,5 mmol de iniciador e 2,5 mmol (0,290 g) de ácido fumárico, sob atmosfera inerte. ^bRendimento calculado pela massa recuperada após a precipitação em hexano e reprecipitação em éter dietílico. ^cM_{n,RMN} calculada a partir das integrais do RMN de ¹H.

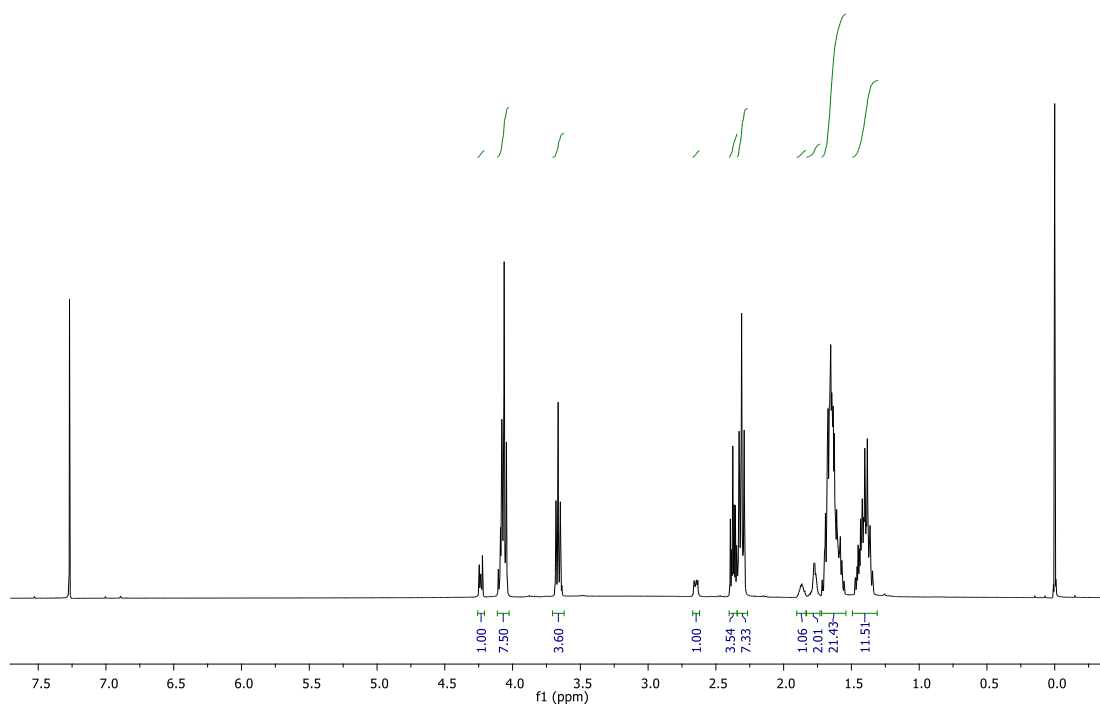


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da polimerização de ϵ -caprolactona catalisada por ácido fumárico sem adição de iniciador. Os sinais marcados com # pertencem ao monômero, enquanto os sinais marcados com * pertencem ao oligômero formado na reação.

No gráfico referente a $t = 0$, correspondente à alíquota recolhida logo após os compostos serem misturados, pode-se verificar a presença do pico referente ao iniciador ionizado por Na^+ (m/z 281), além de uma pequena quantidade do que parece ser o polímero iniciado por água e ionizado por Na^+ (m/z 383, 497 e 611), uma impureza da caprolactona comercial. Após 1 hora de reação, cadeias iniciadas pelo álcool quiral já podem ser observadas, com m/z entre 395 e 1077. Além disso, pequenos picos referentes a cadeias que não contém o álcool são notados (marcados no gráfico com *), que podem ter sido formados por iniciação por água residual ou por hidrólise das cadeias já formadas. No tempo de 2 horas, nota-se um crescimento das cadeias poliméricas, com m/z chegando até 1533 (Figura 23), enquanto as cadeias terminadas por hidrogênio não parecem aumentar na mesma velocidade. O acompanhamento de tempos maiores de reação não foi possível devido à insolubilidade das cadeias de maior massa nos solventes adequados para a análise.

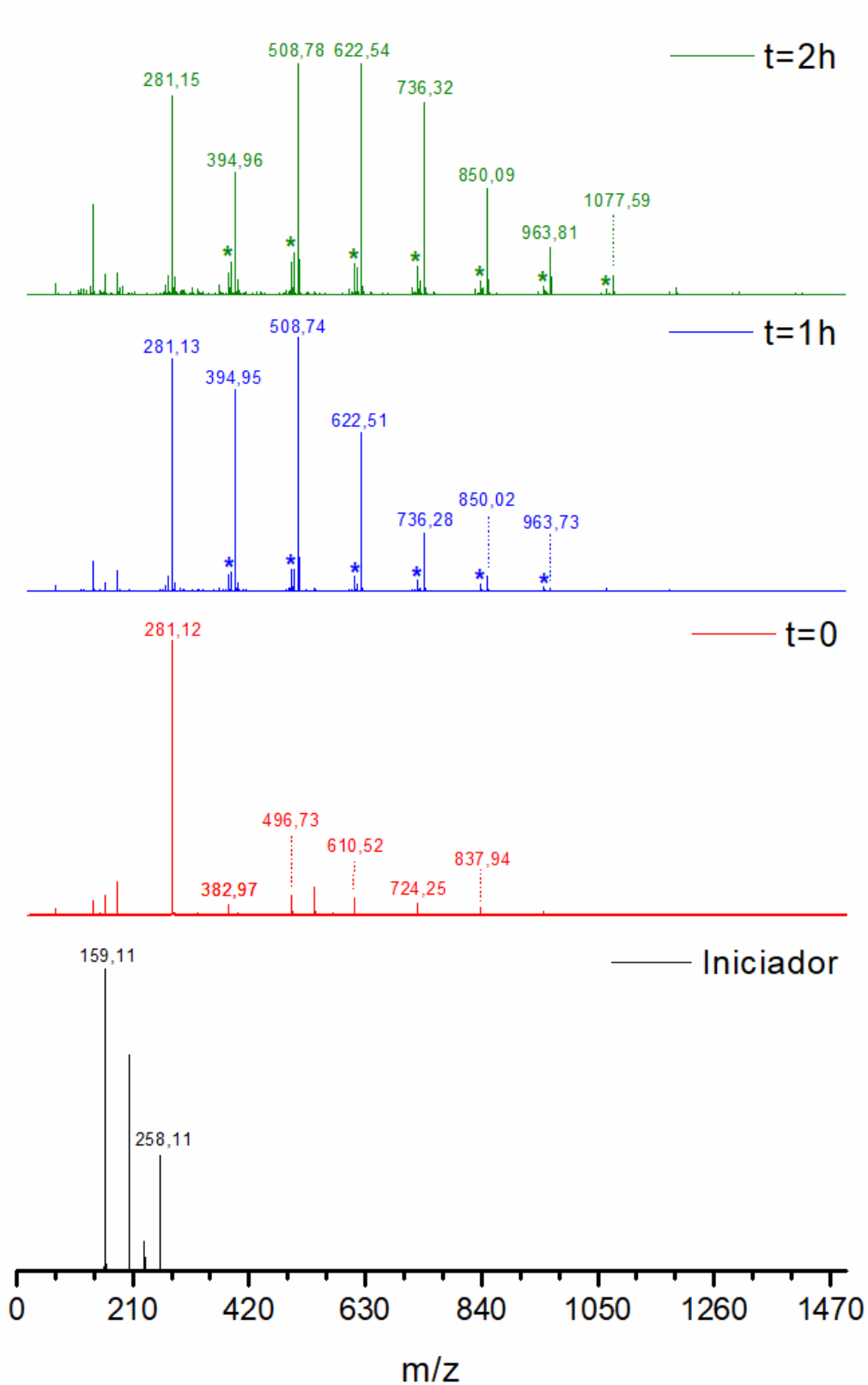


Figura 22. Acompanhamento do início da polimerização iniciada pelo composto **119** por HRMS (ESI-QTOF). As massas de maior interesse estão destacadas acima do pico. O símbolo (*) marca as cadeias terminadas por hidrogênio.

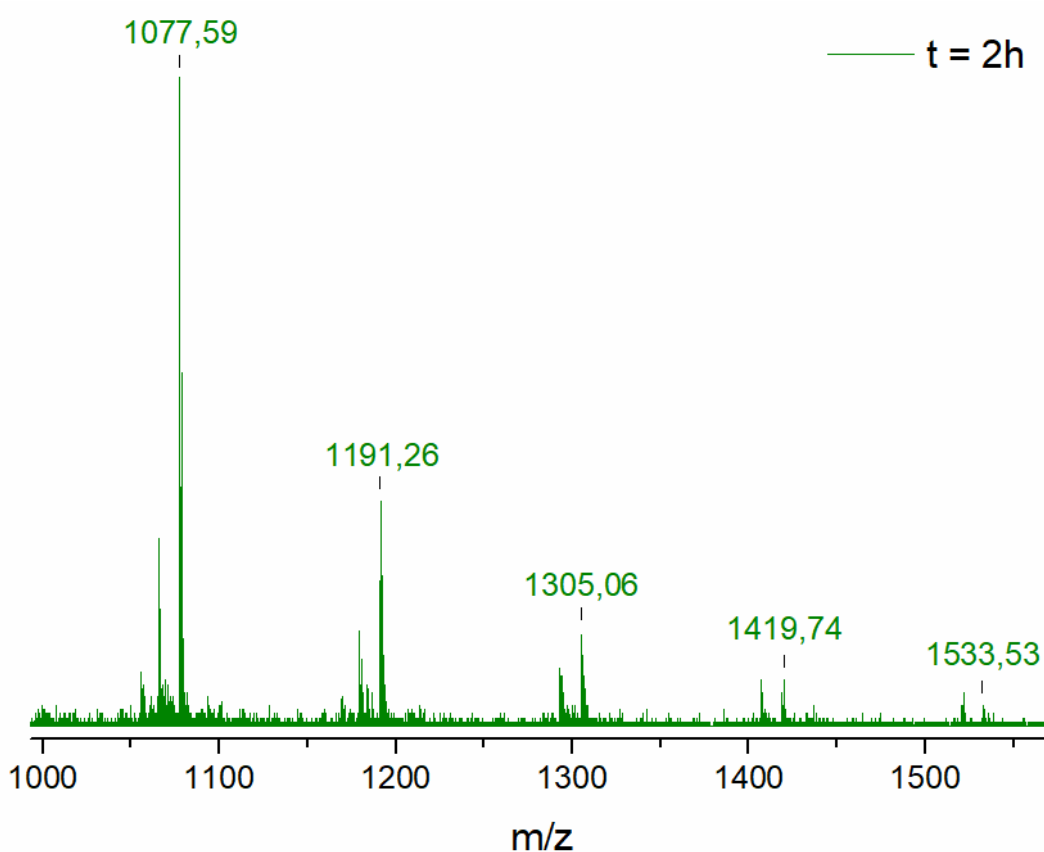
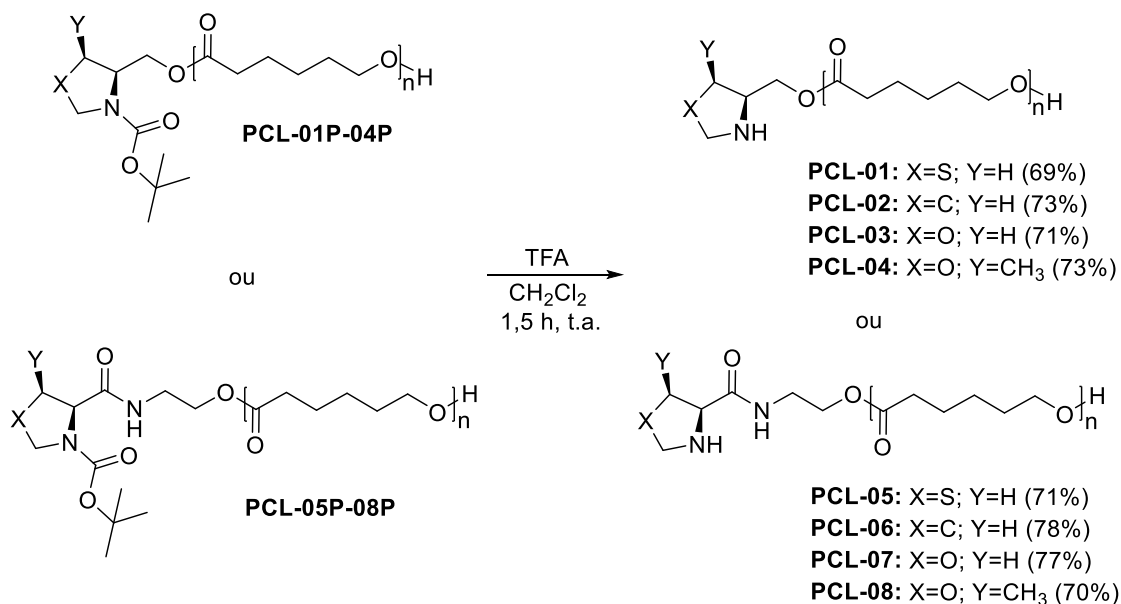


Figura 23. Ampliação do gráfico de HRMS (ESI-QTOF) da polimerização iniciada pelo composto **119** após 2 h.

Para obter compostos suportados capazes de realizar a catálise, foi necessária a remoção do grupo protetor Boc ao final do processo, de modo a se obter as aminas cíclicas livres. Para isso, foi empregado um procedimento já estabelecido para esse tipo de desproteção, utilizando ácido trifluoroacético em diclorometano (Esquema 24). Algumas variações de proporção de reagentes e tempo reacional foram realizadas, de modo a se obter a condição ideal para desproteção completa sem alterar a estrutura do polímero. Por fim, a proporção de 1:2 TFA/DCM com tempo reacional de 1,5 h se mostrou eficiente para todos os polímeros sintetizados.

Foi ainda estudada uma metodologia para a finalização da reação que facilitasse a precipitação do polímero, pois a adição de água levava ao inchamento do polímero acidificado, impedindo sua recuperação. Por fim, foi otimizado um processo de neutralização/precipitação em solução aquosa de Na_2CO_3 , seguido de lavagem com

isopropanol e éter etílico para remoção completa da água residual. Cabe salientar que a reação de desproteção ocorre de forma quantitativa, uma vez que não foram detectados sinais do grupo Boc nas análises do polímero final. Os rendimentos em torno de 70% são provavelmente explicados pela não remoção total do polímero da solução aquosa, apesar do sistema otimizado.



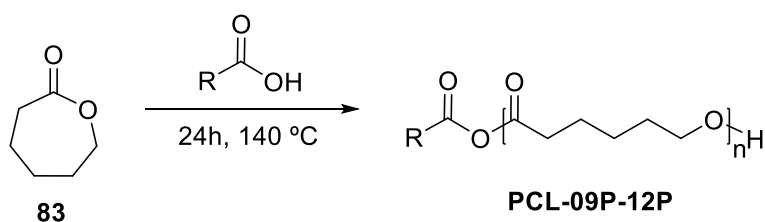
Esquema 24. Remoção do grupo protetor Boc aplicada aos compostos **PCL-01P-08P**.

Alguns registros na literatura reportam os ácidos carboxílicos não só como catalisadores, mas também como iniciadores da polimerização por abertura de anel, apesar de sua nucleofilicidade reduzida.^{82,83} Com essa motivação, alguns testes foram realizados utilizando os ácidos carboxílicos já sintetizados anteriormente a partir dos aminoácidos naturais. Neste caso, seguindo os protocolos reportados, não seria necessária a adição de um outro ácido carboxílico, porém maiores temperaturas deveriam ser utilizadas. Os testes foram realizados com uma proporção de 1:20 ácido/monômero e temperatura de 140 °C, com 24 h de reação (Tabela 8).

Como pode-se perceber pelos resultados apresentados na tabela, a metodologia levou à formação de cadeias de policaprolactona com massas bem próximas às esperadas. No entanto, o comportamento da reação se mostrou bem diferente do observado anteriormente, adquirindo coloração escura poucas horas após seu início, o que já havia

sido observado em experimentos apenas na presença de ácidos orgânicos.⁸³ Devido à falta de evidências de que o composto quiral está devidamente suportado, e a possível degradação do composto durante o preparo, o trabalho foi continuado apenas com os polímeros iniciados por álcoois.

Tabela 8. Polimerização da ϵ -caprolactona iniciada e catalisada pelos ácidos carboxílicos.



Entrada ^a	Polímero	Iniciador	Rendimento (%) ^b	$M_{n,\text{teor}}^c$ (g/mol)	$M_{n,\text{RMN}}^d$ (g/mol) ^d
1	PCL-09P	 107	90	2300	1900
2	PCL-10P	 111	85	2150	1950
3	PCL-11P	 112	94	2400	1800
4	PCL-12P	 110	95	2400	2450

^aA reação foi realizada com ϵ -caprolactona (20 mmol, 2,22 mL) e o ácido correspondente (1 mmol), sob atmosfera inerte. ^bRendimento calculado pela massa recuperada após a precipitação em hexano. ^cMassa calculada a partir da massa inicial dos reagentes e do rendimento obtido. ^d $M_{n,\text{RMN}}$ calculada a partir das integrais do RMN de ^1H .

4.3 Caracterização dos polímeros

Os polímeros sintetizados foram inicialmente caracterizados por espectroscopia de RMN. Serão discutidos, a título de exemplo, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos polímeros **PCL-01** e **PCL-05**, representantes dos materiais iniciados pelos grupos de compostos quirais **I** e **II**.

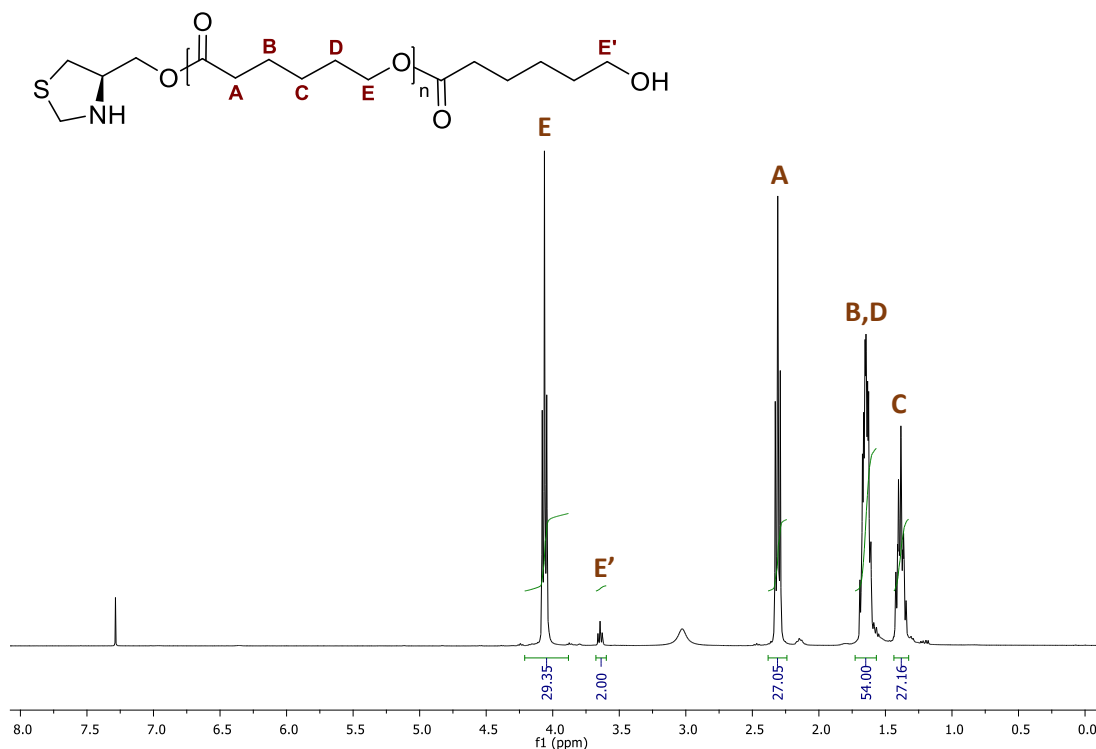


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do polímero **PCL-01**.

O espectro de RMN de ^1H do polímero **PCL-01** (Figura 24) confirma a formação da poli(ϵ -caprolactona) pelo aparecimento dos sinais característicos da cadeia polimérica, em maior proporção. Em 4,06 ppm e 2,31 ppm encontram-se dois tripletos ($J = 6,7$ Hz e 7,5 Hz) referentes aos hidrogênios do carbono vizinho ao oxigênio do éster e do carbono vizinho à carbonila, respectivamente. Entre 1,72 e 1,52 ppm e entre 1,44 e 1,32 ppm encontram-se mais dois multipletos referentes aos 6 hidrogênios mais blindados da cadeia polimérica. Os sinais do iniciador, no entanto, não puderam ser visualizados em sua maioria, devido à sobreposição com os sinais da cadeia polimérica. O tripleto dos hidrogênios vizinhos à hidroxila terminal pode ser observado em 3,65 ppm ($J = 6,5$ Hz),

sendo ele o utilizado no cálculo da massa da cadeia polimérica ($M_{n,RMN}$), em comparação com o tripleto em 4,06 ppm. O cálculo é realizado através da razão entre as integrais dos dois picos, multiplicada pela massa da unidade estrutural (114,14 g/mol), somada com a massa do iniciador quiral.

No espectro de RMN de ^{13}C , são observados todos os sinais característicos da cadeia polimérica da PCL. Em 173,6 ppm aparece o sinal referente ao carbono carbonílico F, enquanto o carbono vizinho à carbonila é observado em 34,1 ppm. O carbono vizinho ao oxigênio, bastante desblindado, é observado em 64,1 ppm, e os demais sinais da cadeia carbônica aparecem bem próximos, em 28,3, 25,5 e 24,6 ppm. Alguns sinais menores podem ser atribuídos às porções terminais do polímero, mas nem todos os carbonos são observados com facilidade, devido à pequena proporção dos mesmos na amostra.

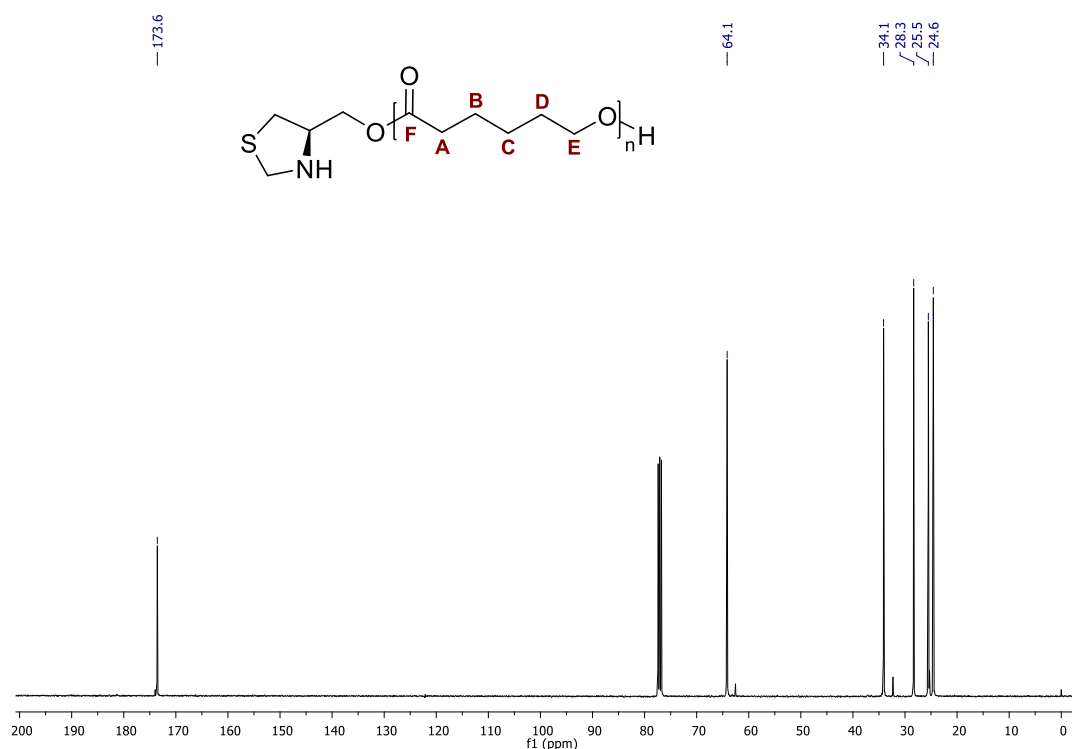


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **PCL-01**.

No caso do espectro de RMN de 1H do polímero **PCL-05** (Figura 26), também foi possível observar todos os sinais característicos da cadeia polimérica, que aparecem nos mesmos deslocamentos químicos encontrados para o exemplo anterior. Na ampliação da região entre 3,00 e 4,30 ppm (Figura 27), é possível notar o deslocamento dos sinais

referentes ao grupo quiral em relação a sua molécula antecessora. Os hidrogênios mais afetados pela mudança de ambiente químico são os anteriormente vizinhos à hidroxila, que apareciam como um tripleto em 3,62 ppm. Vizinhos a um éster, eles aparecem como um sinal bem próximo aos hidrogênios do carbono E, pertencentes à cadeia de PCL, enquanto na região anterior só se observa o tripleto referente à terminação do polímero. Os hidrogênios do carbono vizinho ao nitrogênio da amida aparecem como um multipletto entre 3,56 e 3,43 ppm, e tem o mesmo deslocamento químico em todas as estruturas sintetizadas.

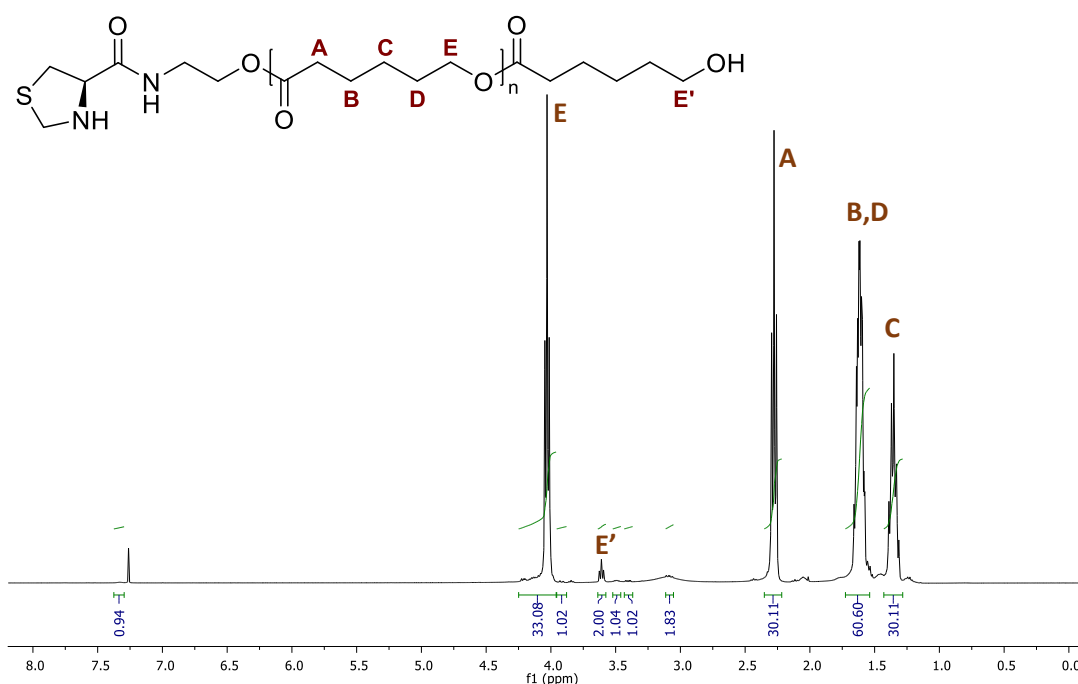


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-05**.

O espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY ¹H-¹H (Figura 28), ampliado na região comentada anteriormente, mostra alguns acoplamentos que corroboram a atribuição realizada. Entre eles, pode-se destacar os acoplamentos entre os hidrogênios diastereotópicos, já destacado nas análises dos compostos utilizados como iniciadores, comentados anteriormente, e a correlação entre os hidrogênios dos carbonos vizinhos ao nitrogênio da amida e ao oxigênio do éster, que se encontram distantes dos demais hidrogênios, e por isso só acoplam entre si.

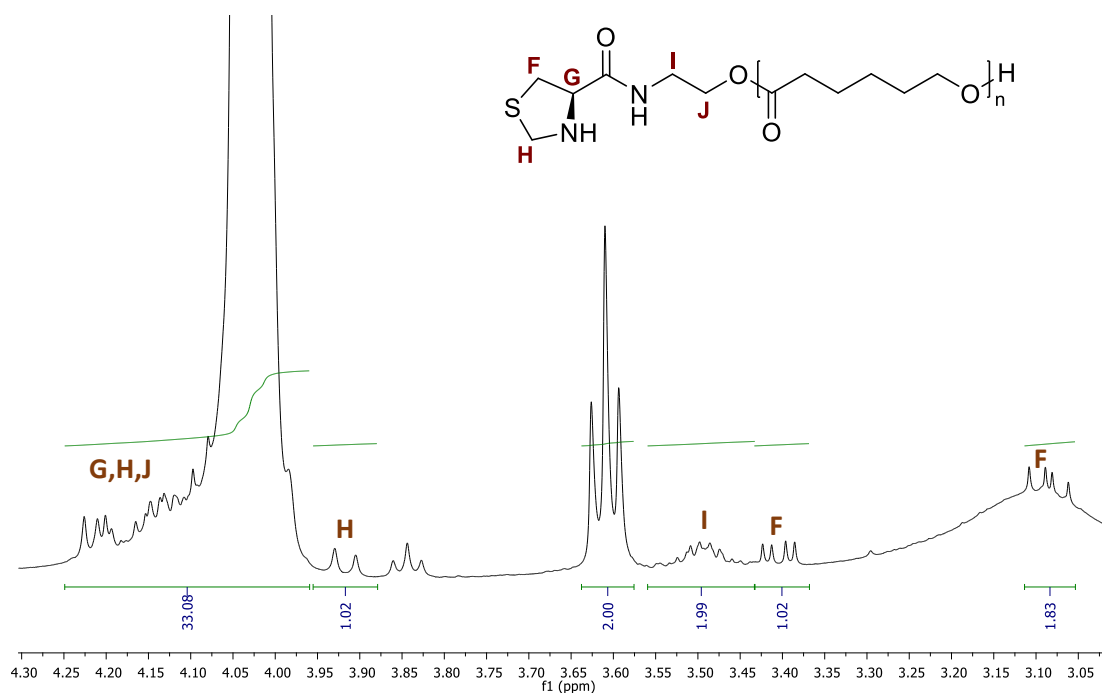


Figura 27. Ampliação do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-05**.

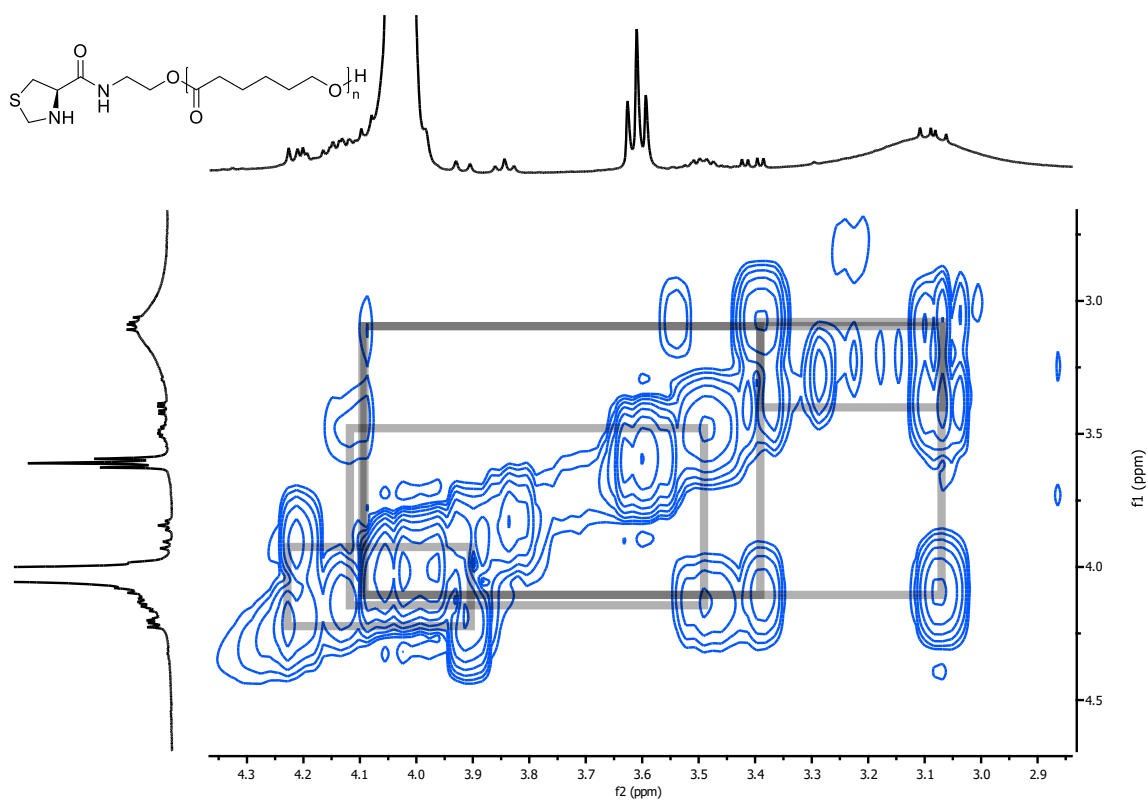


Figura 28. Ampliação do espectro de correlação bidimensional ¹H-¹H COSY em CDCl₃ (400 MHz) do composto **PCL-05**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29), novamente podem ser observados todos os sinais característicos da cadeia polimérica. Não foram observadas diferenciações entre os espectros dos polímeros iniciados pelos diferentes álcoois, devido à baixa concentração das porções terminais.

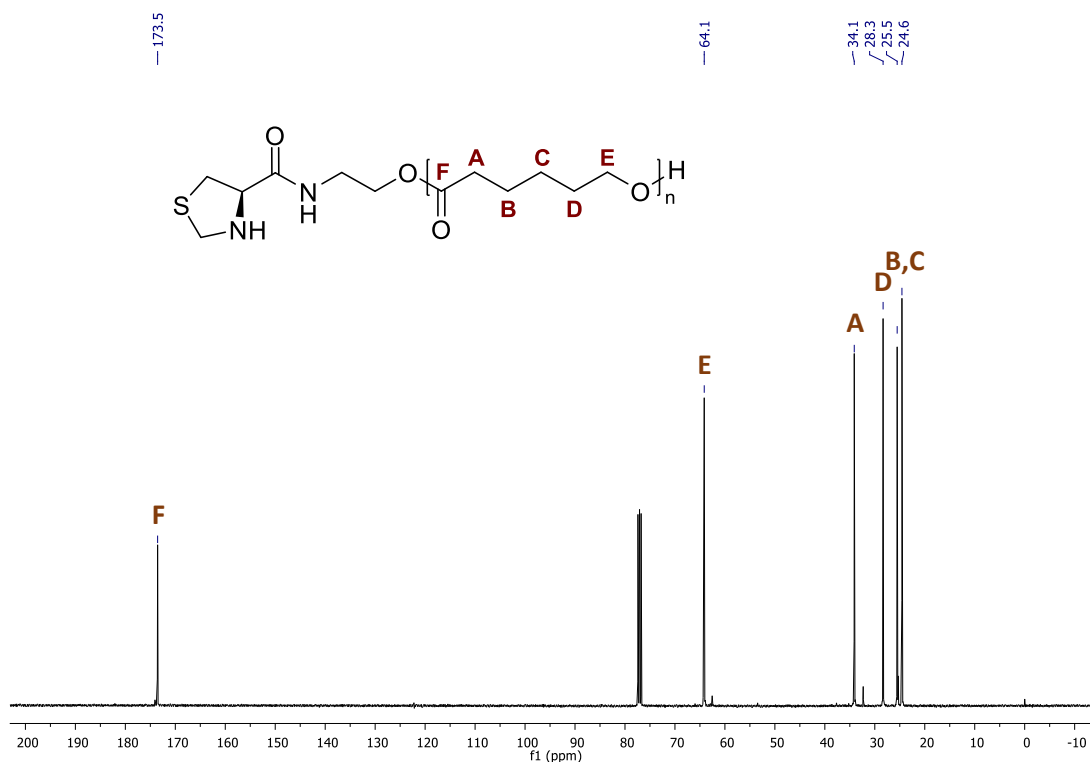


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-05**.

A análise de Espectroscopia no Infravermelho de todos os polímeros sintetizados mostrou bandas características da estrutura da PCL (Figura 30). Na região de maior energia, entre 3700 e 3150 cm^{-1} , há uma banda bastante larga e pouco intensa referente ao estiramento O-H da hidroxila terminal do polímero. Em aproximadamente 2940 e 2860 cm^{-1} aparecem duas bandas atribuídas aos estiramentos simétrico e assimétrico dos grupos CH_2 . Os polímeros ainda mostram uma banda bastante intensa em aproximadamente 1720 cm^{-1} , característica do estiramento de carbonilas em estruturas cristalinas, com um ombro em aproximadamente 1735 cm^{-1} , indicando uma porção amorfa.⁹⁰ Por último, a região de menor energia apresenta bandas de estiramento C-O, a mais intensa delas aparecendo em torno de 1185 cm^{-1} . Por outro lado, não foi possível identificar bandas características dos grupos presentes nos iniciadores quirais, visto que

elas se encontram nas mesmas regiões dos sinais da unidade repetitiva do polímero, presente em proporção muito maior.

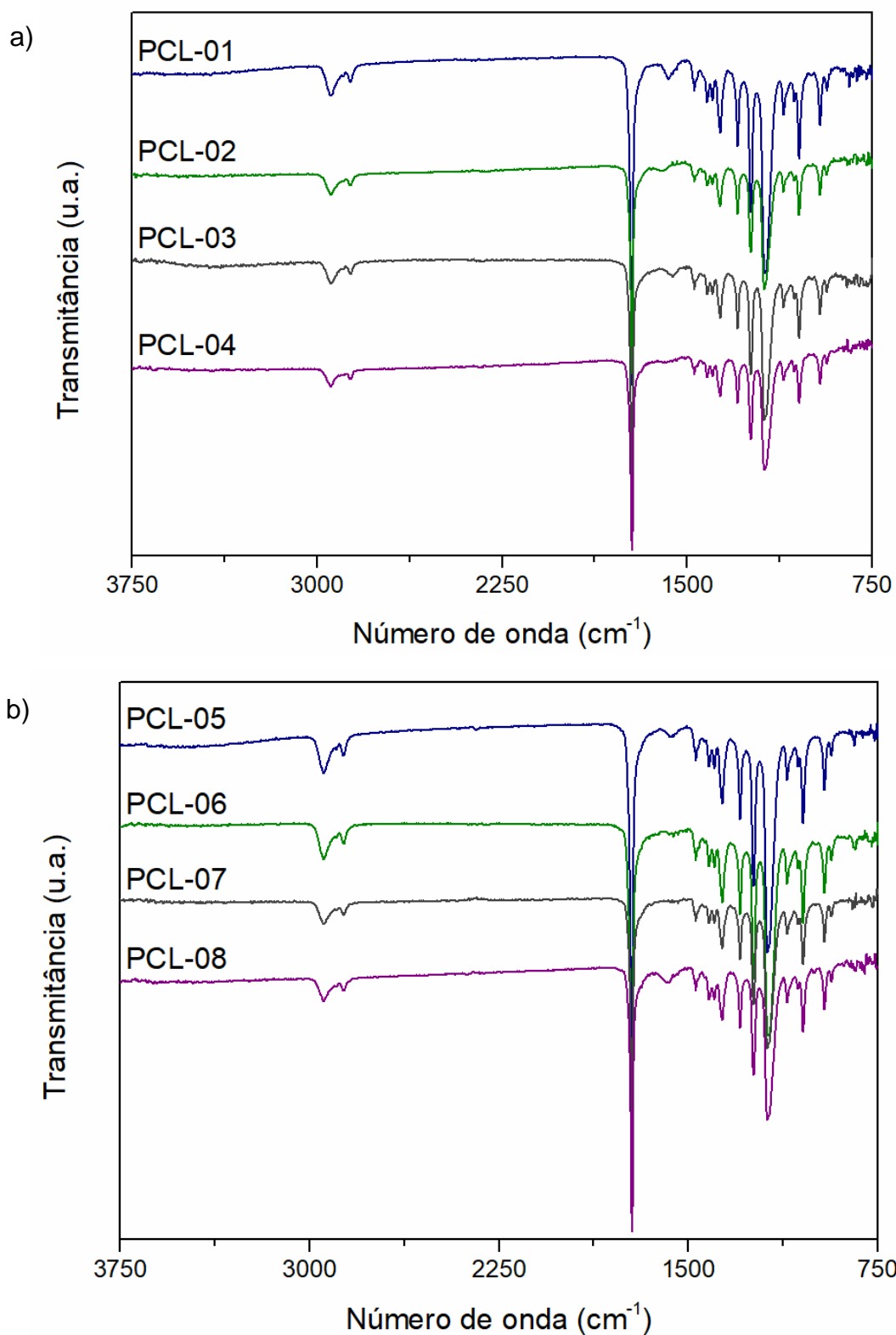


Figura 30. Espectros de IV-ATR para os polímeros (a) **PCL-01** a **PCL-04** e (b) **PCL-05** a **PCL-08**.

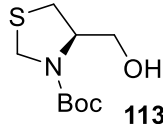
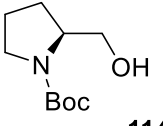
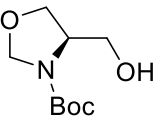
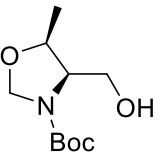
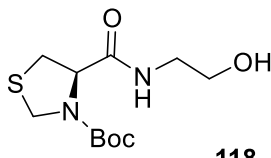
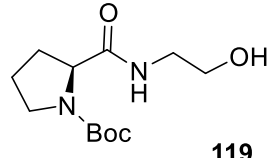
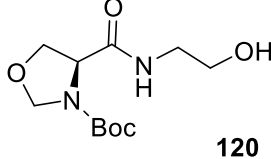
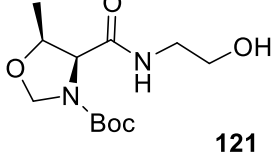
Com a intenção de verificar se a espectroscopia de RMN de ^1H estava fornecendo medidas confiáveis da carga de catalisador presente nos polímeros, foi realizada a análise elementar do polímero **PCL-06P**. Através do percentual de nitrogênio, é possível obter-se o número de mols de composto por grama de polímero, que pode então ser comparado ao valor obtido pelo cálculo de $M_{n,\text{RMN}}$. O material examinado apresentou percentual de nitrogênio médio de 0,9%, que corresponderia a uma carga de catalisador de 0,32 mmol/g. A análise de RMN ^1H da mesma amostra mostrou uma carga de catalisador de 0,35 mmol/g de polímero, mostrando que a análise espectroscópica é uma técnica eficiente para a determinação de carga.

Foi também realizada a medida de rotação óptica dos polímeros obtidos, assim como de seus iniciadores, em soluções de mesma concentração (Tabela 9). Pode-se observar que todos os polímeros desviaram a luz polarizada, sendo mais uma evidência da presença dos compostos quirais no meio. Os valores de $[\alpha]_D^{20}$ de todos os polímeros se mostraram semelhantes, e todos apresentaram a rotação óptica no mesmo sentido de seus iniciadores.

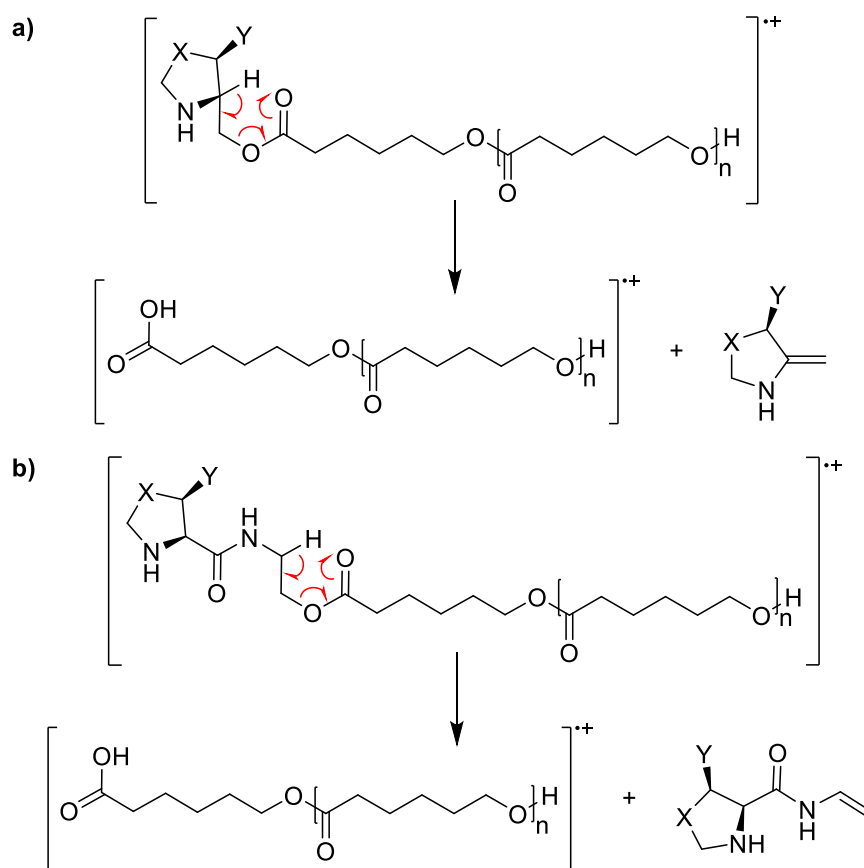
Foram realizadas ainda algumas análises de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) com ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI), com intenção de determinação da massa das cadeias. No entanto, apenas em alguns casos foi possível identificar os picos referentes às cadeias iniciadas pelos compostos quirais. Nos demais, os picos predominantes pertenciam à cadeia terminada com hidrogênio, que pode ser oriunda de diferentes situações: a) cadeias iniciadas por água; b) cadeias iniciadas pelo composto quiral, mas degradadas durante a polimerização; c) cadeias iniciadas pelo composto quiral, mas que sofrem rearranjos durante a análise. Como a inserção dos compostos quirais foi evidenciada nas demais análises realizadas, acredita-se que o terceiro caso seja o maior responsável pela presença desses picos.

A existência de grupos ésteres com hidrogênios γ na cadeia polimérica torna o material muito suscetível ao rearranjo de McLafferty, sendo esse o principal caminho de fragmentação de compostos desse tipo. Nessa reação, que passa por um estado de transição de 6 membros (Esquema 25), há a transferência do hidrogênio γ para o oxigênio carbonílico e clivagem da ligação β , gerando um fragmento neutro e outro carregado positivamente. Apesar de haver mais de uma possibilidade de rearranjo na molécula, o apresentado no esquema, em que a quebra ocorre do lado do grupo alcóxi, é o mais reportado para policaprolactonas.⁹¹

Tabela 9. Medidas de rotação óptica realizadas para os iniciadores **113-116** e **118-121** e seus respectivos polímeros desprotegidos.^a

Estrutura	$[\alpha]_D^{20}$ Iniciador	$[\alpha]_D^{20}$ Polímero final
 <p>113</p>	-77,033	-9,033
 <p>114</p>	-63,033	-10,333
 <p>115</p>	-15,933	-9,003
 <p>116</p>	-78,933	-8,233
 <p>118</p>	-111,233	-11,033
 <p>119</p>	-68,533	-9,633
 <p>120</p>	-85,433	-13,733
 <p>121</p>	-82,333	-10,433

^aMedidas realizadas com soluções de 1 g/100 mL de diclorometano.



Esquema 25. Rearranjo de McLafferty proposto para os dois grupos de polímeros sintetizados.

A título de exemplo, a Figura 31 mostra a análise de HRMS com ionização MALDI de compostos derivados das duas famílias de iniciadores sintetizadas. O primeiro espectro (Figura 31, letra a), referente ao polímero **PCL-02**, contém tanto os sinais do polímero com iniciador, quanto com terminação de hidrogênio, todos ionizados com sódio. Os dois grupos estão sinalizados no gráfico pelos símbolos (●) e (*), respectivamente.

Já o segundo espectro (Figura 31, letra b) mostra a análise para o composto **PCL-05**, que contém um grupo amida em sua estrutura, e mostra predominantemente massas de cadeias terminadas por hidrogênio, também ionizadas com sódio. Sabe-se que a ocorrência do rearranjo de McLafferty se intensifica quanto maior for a estabilidade da espécie neutra formada. Dessa forma, o fato de a dupla ligação gerada na fragmentação em questão estar em ressonância com o grupo amida, tornando o composto bastante estável, pode explicar a não visualização da massa dos íons moleculares, apenas dos compostos gerados após o rearranjo.

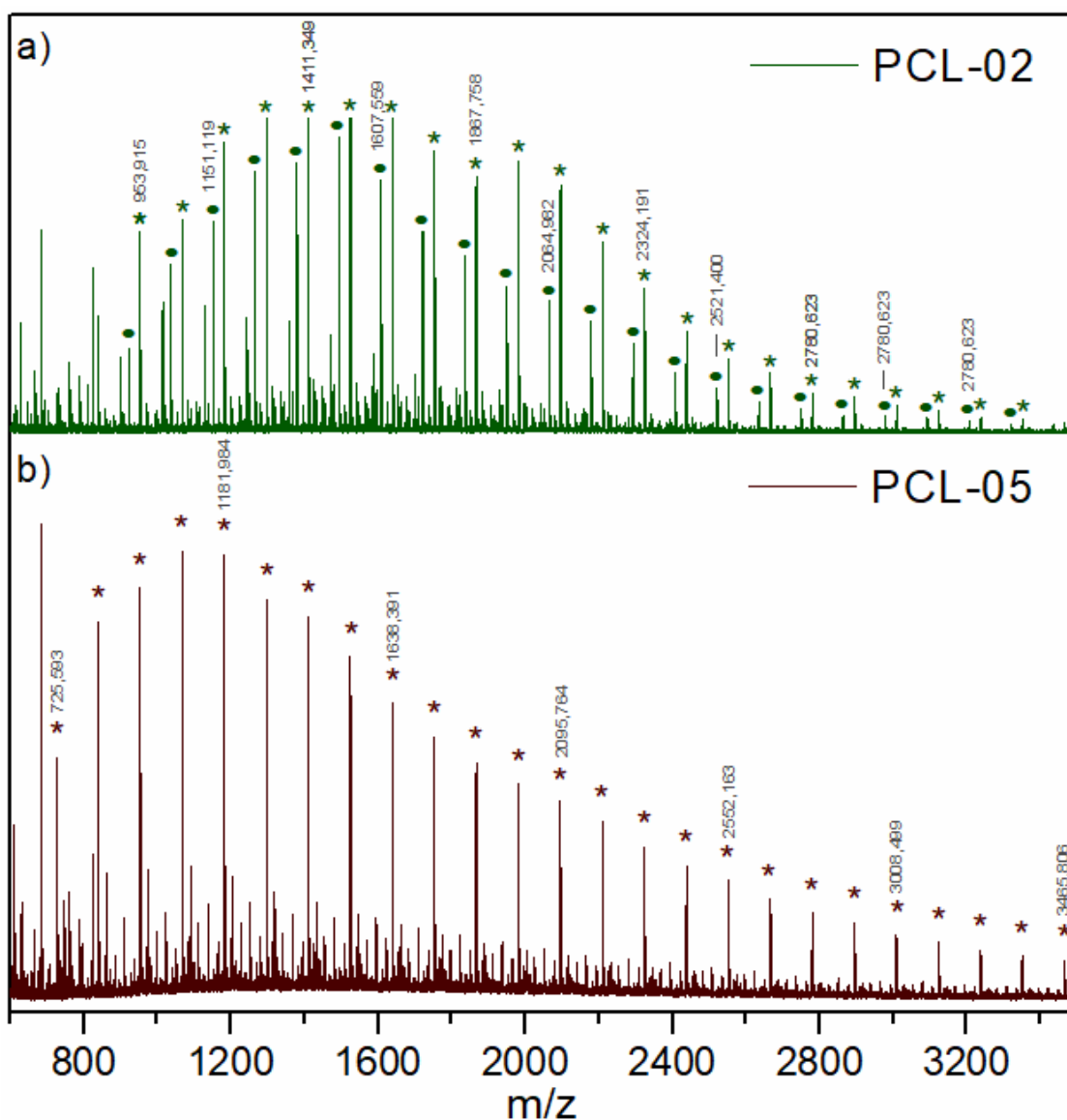


Figura 31. Análises de HRMS (MALDI-TOF) dos compostos (a) **PCL-02** e (b) **PCL-05**. Os símbolos (●) e (*) denotam fragmentos de cadeia com iniciador e terminados por hidrogênio, respectivamente.

Para a caracterização térmica dos polímeros, foram realizadas Análises Termogravimétricas (TGA) e de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Tabela 10 e as Figuras 32 e 33 apresentam os resultados obtidos para os polímeros sintetizados. É possível observar que todos os produtos apresentam uma elevada estabilidade térmica, em que apenas em temperaturas entre 250 °C e 300 °C é iniciado o processo de decomposição dos materiais. A maioria dos suportes desenvolvidos apresenta uma

decomposição máxima em temperaturas próximas a 400 °C, e baixos teores residuais, característicos dessa classe de polímeros.

Tabela 10. Resultados obtidos a partir das caracterizações térmicas de TGA e DSC dos compostos **PCL-01 a PCL-08**.

Composto	T_{10%} (°C)	T_p (°C)	Resíduo^a (%)	T_m (°C)	T_c (°C)	X_c^b (%)
PCL-01	302	358	4,1	55	32	46
PCL-02	401	485	2,1	55	38	56
PCL-03	274	324	5,6	51/55	29/33	51
PCL-04	348	394	0,0	56	40	31
PCL-05	296	353	3,9	54	32	46
PCL-06	310	358	4,3	55	38	58
PCL-07	341	393	1,1	54	35	58
PCL-08	335	420	2,1	55	40	54

^aDeterminado a partir do resíduo das curvas de TGA a 600 °C. ^bCalculado a partir do valor teórico para a PCL cristalina ($\Delta H_m^0 = 142,4 \text{ J/g}$).⁹²

Além disso, como pode ser observado através da Figura 32, principalmente na curva da amostra **PCL-02**, a decomposição se dá em duas regiões de perda de massa, que correspondem respectivamente à decomposição do iniciador seguida pela decomposição das cadeias de PCL. Apesar de os outros materiais não apresentarem estes dois sinais de forma tão separada, é possível observar que a base da curva de DTG possui um alargamento deslocado para temperaturas mais baixas, justamente devido à sobreposição destes picos. Deste modo, através destes resultados pode-se comprovar a robustez dos suportes desenvolvidos, onde os mesmos possuem estabilidade suficiente para serem aplicados mesmo a processos reacionais que envolvam elevadas temperaturas.

No primeiro gráfico, é possível também observar que o iniciador contendo pirrolidina confere maior estabilidade ao material, sendo provavelmente por ele que a degradação se inicia. Como os demais ciclos contém um segundo heteroátomo, se rompem mais facilmente com o aumento da temperatura, iniciando a decomposição da cadeia. No caso do segundo grupo de polímeros (Figura 32, letra b), os materiais possuem

temperaturas de degradação menos dependentes dos heterociclos. Como a estrutura apresenta uma ligação amida, é provável que seja essa a primeira conexão a se romper, iniciando o processo de degradação.

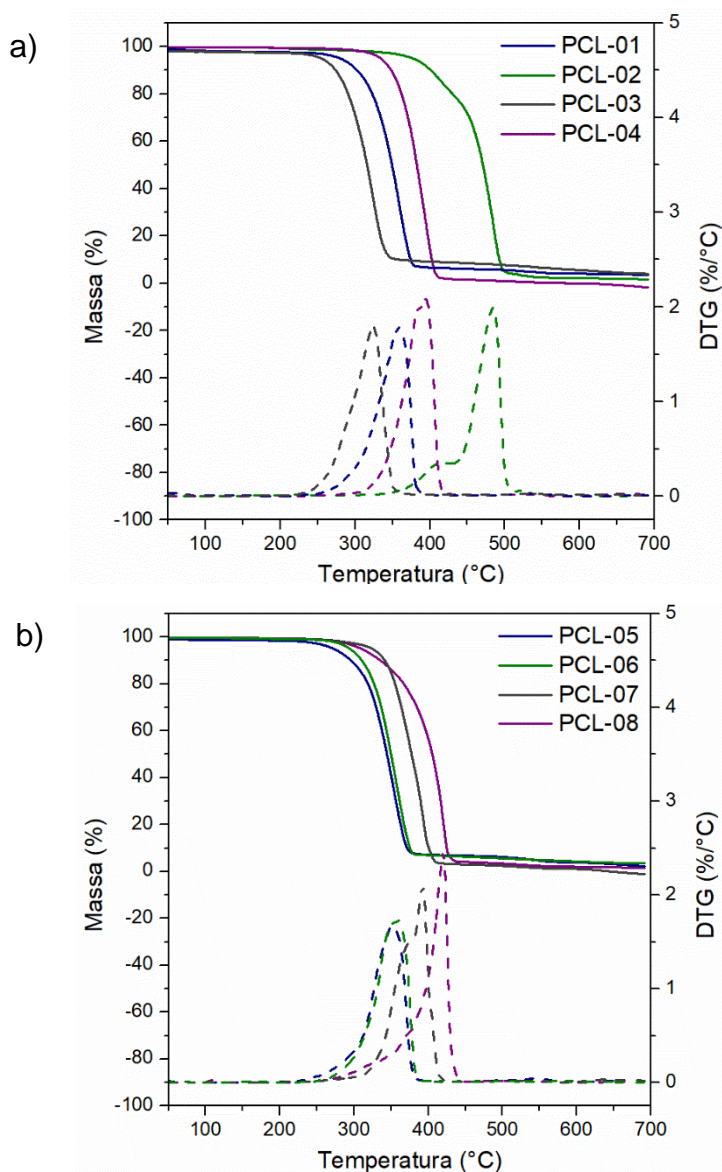


Figura 32. Termogramas de TGA para os compostos (a) **PCL-01** a **PCL-04** e (b) **PCL-05** a **PCL-08**.

Já em relação às transições térmicas, analisando os resultados de DSC é possível observar que todos os polímeros apresentaram características típicas de materiais semicristalinos, com teores de cristalinidade variando entre 30 e 60 %. Essa informação pode ser importante para a aplicação dos polímeros, uma vez que quanto mais cristalina for a amostra, menor tende a ser sua solubilidade.⁸⁵ Além disso, caso os materiais sejam

aplicados em fase sólida, a cristalinidade pode dificultar o acesso aos sítios ativos do catalisador, devido ao maior empacotamento das cadeias.

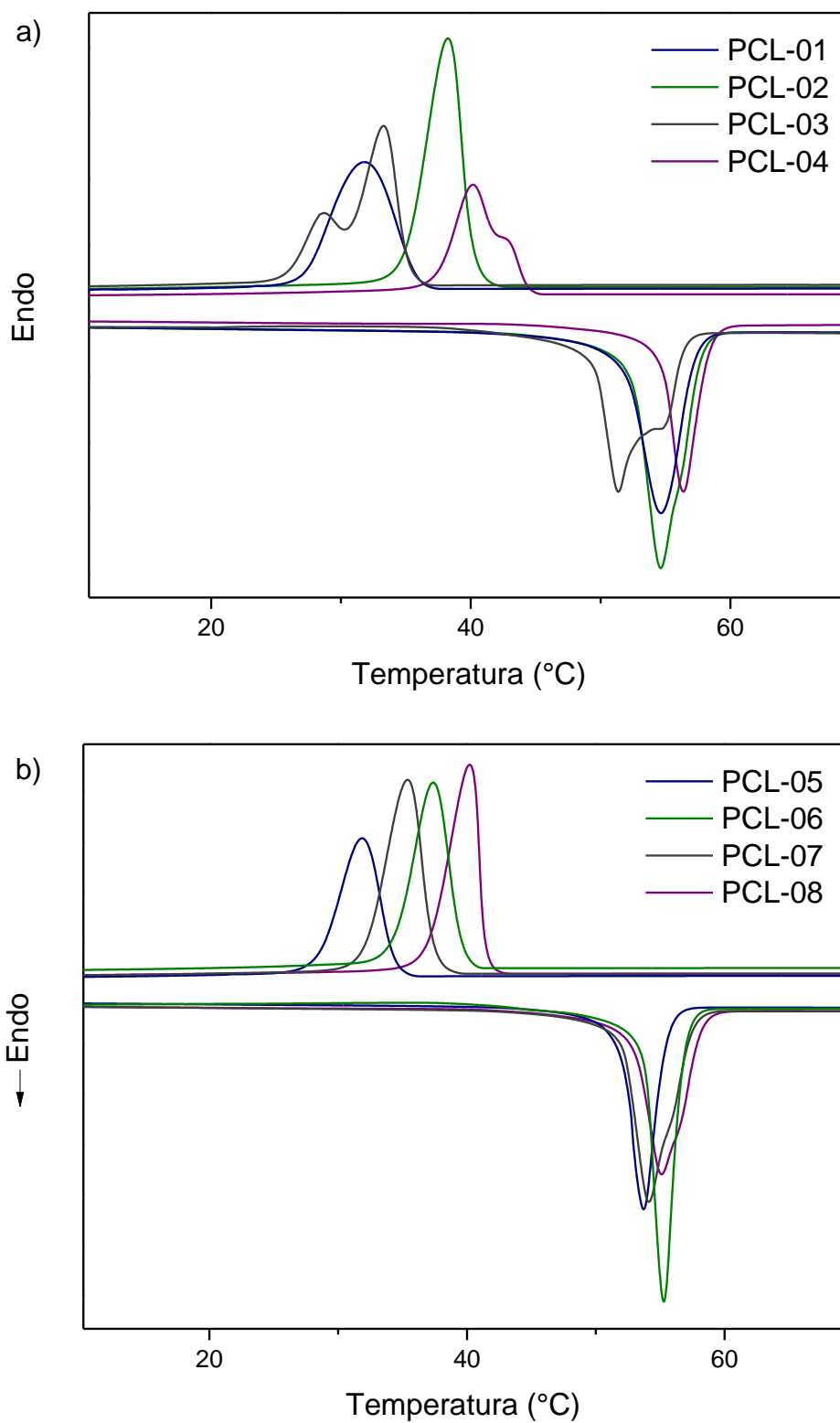


Figura 33. Termogramas de DSC para os polímeros (a) **PCL-01** a **PCL-04** e (b) **PCL-05** a **PCL-08**.

A análise do segundo ciclo de aquecimento mostra que todos os polímeros sintetizados apresentam picos de fusão com valores de T_m em torno de 55 °C, indicando que as estruturas cristalinas são bastante definidas e regulares. Já na análise do segundo ciclo de resfriamento é possível observar diferentes comportamentos para as diferentes amostras. Pode-se dizer que os polímeros iniciados pelos compostos contendo os ciclos pirrolidina e oxazolidina possuem um maior efeito nucleante, deslocando o início do processo de cristalização em até 8 °C em relação aos demais.

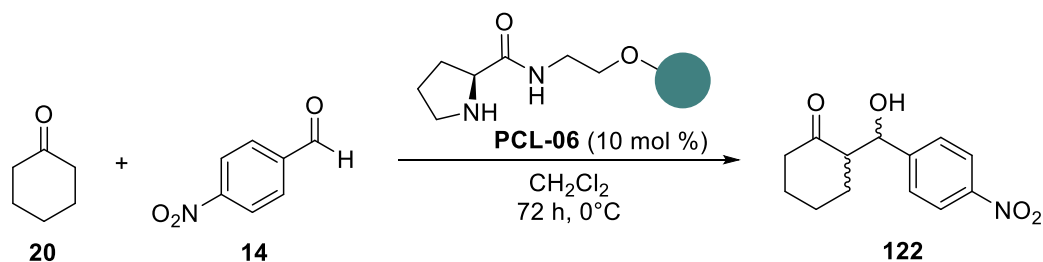
4.4 Aplicação dos Polímeros em Organocatálise

Após a preparação e caracterização dos compostos quirais suportados, os mesmos foram avaliados quanto a sua eficiência catalítica e seu potencial de indução assimétrica. Para isso, foi escolhida a reação de adição aldólica direta assimétrica entre ciclohexanona e aldeídos aromáticos, uma reação bastante utilizada para avaliar potenciais organocatalisadores.⁸⁴ A adição leva à formação de uma ligação carbono-carbono e de dois novos centros assimétricos, podendo ser gerados quatro diferentes estereoisômeros. Dessa forma, tanto o excesso enantiomérico (*e.e.*) quanto a razão diastereoisomérica (*r.d.*) dos produtos formados devem ser controlados.

Inicialmente foram otimizadas as condições reacionais para a catálise, e para isso foram escolhidos o *p*-nitrobenzaldeído como eletrófilo e o polímero **PCL-06** como catalisador (Tabela 11). Inicialmente foi variada a carga de catalisador (Entradas 1 a 3), utilizando apenas a própria ciclohexanona como solvente da reação. O melhor resultado foi obtido com a adição de 10 mol % de catalisador e aditivo, com rendimento de 98%, excesso enantiomérico de 96% e razão diastereoisomérica de 7,5:1. Depois, foram testados diferentes solventes, comumente utilizados na reação de adição aldólica, e que fossem bons solventes para o polímero, assim como a água, em que o polímero não é solúvel, porém poderia ser inchado (Entradas 4 a 6). O solvente escolhido como ótimo foi o diclorometano, que apresentou resultados muito parecidos com os anteriores, porém facilitou a purificação do produto. Cabe ressaltar ainda que a reação apresentou ótimos rendimentos em todos os solventes em que foi testada, inclusive em água. Foi ainda variada a carga de ácido benzoico utilizada mantendo-se fixa a carga de catalisador (Entradas 7 e 8). Tanto na utilização de mais aditivo quanto na ausência do mesmo, a estereosseletividade permaneceu inalterada, porém o rendimento apresentou uma queda

considerável. Dessa forma, as condições da entrada 6 foram escolhidas para dar continuidade aos testes.

Tabela 11. Otimização das condições reacionais para a aplicação dos catalisadores suportados em adição aldólica assimétrica.

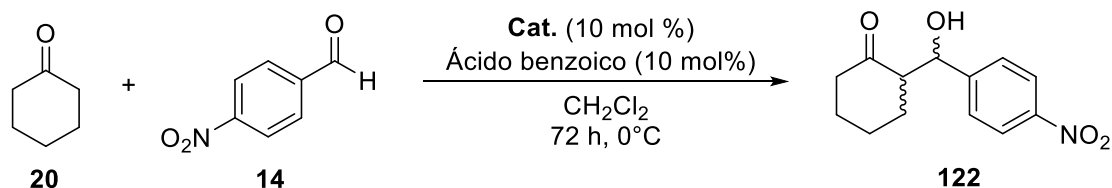


Entrada ^a	Solvente	Carga cat. (mol %)	Carga PhCOOH (mol %)	Rend. ^b (%)	<i>e.e.</i> ^c (%)	<i>r.d.</i> ^d (<i>anti:syn</i>)
1	-	5	5	76	87	6:1
2	-	10	10	98	93	8:1
3	-	15	15	90	86	6:1
4	H ₂ O	10	10	88	89	7:1
5	THF	10	10	87	92	7:1
6	DCM	10	10	98	96	7,5:1
7	DCM	10	20	68	91	7:1
8	DCM	10	-	76	93	7:1

^aReações realizadas com 0,5 mmol (0,076 g) de *p*-nitrobenzaldeído, 5 mmol (0,52 mL) de ciclohexanona, 0,122 g do catalisador **PCL-06**, aditivo, quando indicado, (0,05 mmol) e 0,5 mL de solvente. ^bProduto isolado. ^cReferente ao diastereoisômero majoritário, determinado por HPLC utilizando coluna quiral Chiracel AD-H. ^dDeterminada por RMN de ¹H do bruto reacional.

Após determinadas as condições ótimas para a reação, os demais catalisadores suportados foram também aplicados (Tabela 12). As medidas de $M_{n,RMN}$ foram utilizadas para determinar a carga de catalisador presente em cada polímero, e assim foi determinada a quantidade molar a ser utilizada na reação. Em todos os casos, a quantidade de material utilizada foi compatível com o sistema reacional, sendo perfeitamente solúvel nos solventes utilizados.

Tabela 12. Aplicação dos compostos suportados **PCL-01** a **PCL-08** na reação de adição aldólica com condições otimizadas.



Entrada ^a	Catalisador	Rendimento ^b (%)	<i>e.e.</i> ^c (%)	<i>r.d.</i> ^d (anti:syn)
1	 PCL-01	13	21	1:1
2	 PCL-02	74	35	3:1
3	 PCL-03	Traços	-	-
4	 PCL-04	Traços	-	-
5	 PCL-05	19	82	3:1
6	 PCL-06	98	96	7,5:1
7	 PCL-07	26	28	1:1
8	 PCL-08	28	83	4:1

^aReações realizadas com 0,5 mmol (0,076 g) de *p*-nitrobenzaldeído, 5 mmol (0,52 mL) de ciclohexanona, 10 mol % de catalisador, 0,05 mmol (0,006 g) de ácido benzoico e 0,5 mL de diclorometano. ^bProduto isolado. ^cReferente ao diastereoisômero majoritário, determinado por HPLC utilizando coluna quiral Chiracel AD-H. ^dDeterminada por RMN de ¹H do bruto reacional.

Como pode ser visto na tabela acima, os catalisadores que contêm o grupo amida em sua estrutura levaram a formação dos produtos com induções assimétricas muito superiores aos compostos que só continham o grupo éster. A presença de grupos doadores de ligação de hidrogênio, por não só ativar o eletrófilo da reação, mas também orientar sua aproximação, torna um dos possíveis estados de transição da reação muito mais favorecido, levando à predominância da formação de um dos estereoisômeros. Além disso, os catalisadores que contêm a porção amida em sua estrutura se encontram mais espaçados do polímero do que os ésteres, o que também pode contribuir para a maior eficiência desses compostos. Dentro do mesmo grupo de catalisadores (Entradas 1 a 4 e 5 a 8), é possível observar rendimentos muito superiores para os derivados da pirrolidina, que parece apresentar um ciclo catalítico mais rápido do que seus análogos contendo heteroátomos. Provavelmente, para o caso destes compostos, a conformação adotada pelo ciclo facilite a formação do intermediário enamina, e talvez outras condições, otimizadas para cada catalisador, pudessem melhorar os resultados obtidos com a utilização dos mesmos.

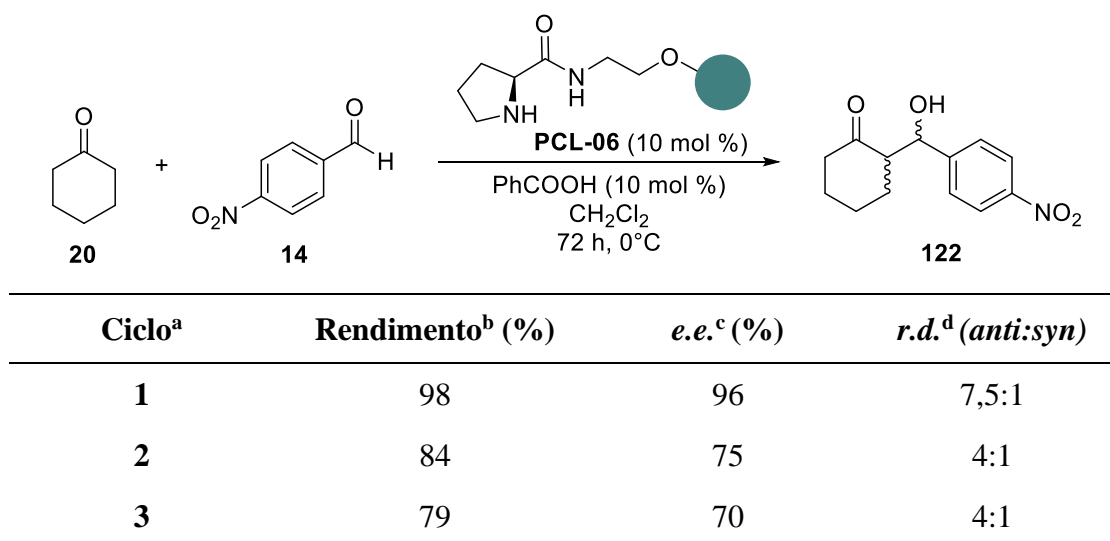
A remoção do catalisador após o término da reação também foi estudada. Testes com diferentes não solventes para a policaprolactona foram realizados, como pentano, hexano, metanol e éter dietílico. Os dois primeiros se mostraram os mais eficientes na precipitação do polímero, porém a extração do produto não foi adequada. No caso do álcool metílico, a extração foi bastante eficiente, porém boa parte do polímero não precipitou no meio. Os melhores resultados foram obtidos, assim como na precipitação seletiva já discutida anteriormente, com a utilização de éter dietílico e resfriamento da reação.

Apesar da utilização do solvente otimizado, após filtração e ressolubilização, apenas 70 % da massa de polímero empregada pode ser recuperado. Análises de RMN ^1H foram realizadas para os polímeros recuperados, e nenhum sinal de degradação da cadeia polimérica foi observado, mesmo após 72 h de reação, evidenciando a robustez do polímero. Dessa forma, a não completa recuperação do material é provavelmente consequência do processo de precipitação utilizado e de perdas operacionais no momento da filtração.

Devido à perda de parte do material, para o teste de reutilização do polímero **PCL-06**, a quantidade recuperada foi combinada com mais 30 % de polímero ainda não utilizado. Uma nova reação, nas mesmas condições reacionais anteriores, foi realizada, e

foi possível obter novamente o produto de adição aldólica, porém com uma queda no rendimento e na estereosseletividade observada (Tabela 13). Essa queda pode se dever a vários fatores, mas a desativação do catalisador por interação com algum composto do meio costuma ser a mais comum. Dessa forma, para que a reutilização do material seja mais eficiente, um processo de reciclagem talvez seja necessário.

Tabela 13. Reutilização do polímero **PCL-06** na reação de adição aldólica assimétrica.



^aReações realizadas com 0,5 mmol (0,076 g) de *p*-nitrobenzaldeído, 5 mmol (0,52 mL) de ciclohexanona, 0,122 g do catalisador **PCL-06**, 0,05 mmol (0,006 g) de ácido benzoico, (0,05 mmol) e 0,5 mL de solvente.

^bProduto isolado. ^cReferente ao diastereoisômero majoritário, determinado por HPLC utilizando coluna quiral Chiracel AD-H. ^dDeterminada por RMN de ¹H do bruto reacional.

O excesso enantiomérico (*e.e.*) do produto de adição aldólica foi determinado via Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) por comparação com dados da literatura e com o cromatograma da mistura racêmica. No cromatograma, é possível identificar os quatro picos característicos dos estereoisômeros formados, e a predominância do pico referente ao enantiômero *S,R* (Figura 34). A razão diastereoisomérica foi obtida através do espectro de RMN ¹H do bruto reacional, em que são comparadas as integrais dos sinais referentes aos hidrogênios dos produtos *anti* e *syn* (Figura 35). No mesmo espectro, é possível perceber que apenas traços do aldeído de partida são observados na amostra, com um sinal em 10,2 ppm.

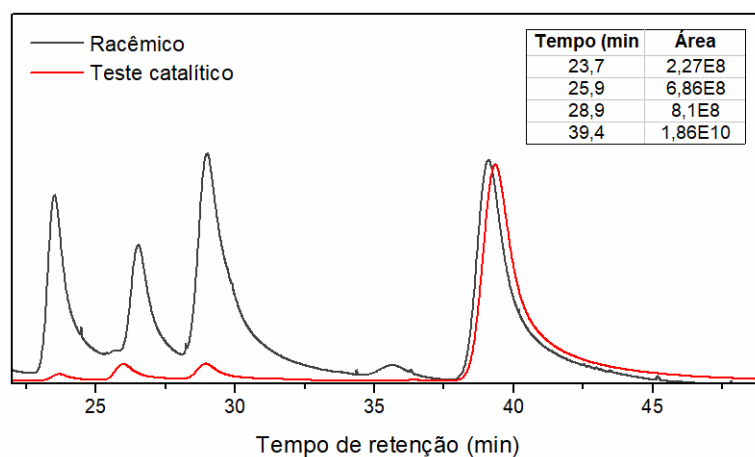


Figura 34. Cromatograma de HPLC do composto **122** (mistura racêmica e produto do teste catalítico).

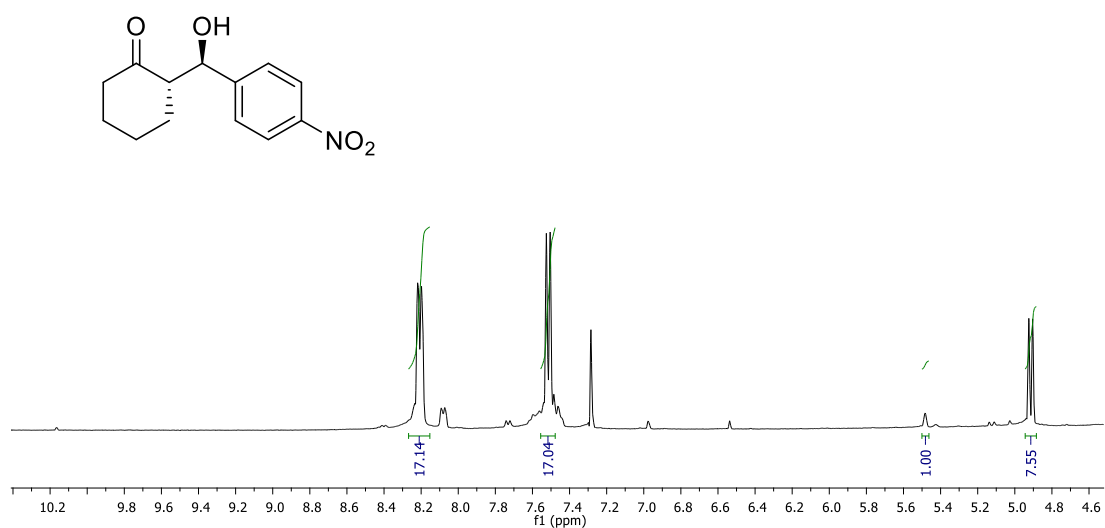


Figura 35. Ampliação do espectro de RMN de ¹H, em CDCl₃, da fase etérea após terminação do teste catalítico (Tabela 12, entrada 6).

5 Conclusões

Este trabalho apresentou uma metodologia que permite a incorporação de compostos quirais de estruturas variadas em suportes poliméricos de maneira simples e utilizando materiais acessíveis. O método de polimerização por abertura de anel catiônica se mostrou bastante viável para esse sistema, visto que os polímeros podem ser obtidos de forma pura, sem contaminação por metais, e com o iniciador ligado covalentemente à cadeia.

Deste modo, foram sintetizados oito diferentes polímeros contendo compostos quirais com diferentes estruturas e grupos funcionais. Os materiais puderam ser obtidos em faixas de massa e dispersidade adequadas para a aplicação, de modo a apresentar características de solubilidade importantes na catálise, além de alta resistência térmica. O método se mostrou bastante versátil, visto que todos os iniciadores contendo um grupo hidroxila em sua estrutura levaram à formação das cadeias poliméricas. Além disso, abre caminhos para o suporte de compostos contendo outros grupos funcionais nucleofílicos, como grupos amino, podendo aumentar ainda mais o seu escopo de aplicação.

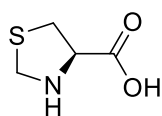
Destaca-se, neste trabalho, a ampliação das ferramentas de suporte disponibilizadas aos pesquisadores da área, ao inserir os poliésteres como alternativa de suporte catalítico. A análise das poli(ϵ -caprolactonas) antes e depois da aplicação em catálise mostrou que, apesar de sua aparente sensibilidade a processos químicos, estes polímeros são robustos o suficiente para atuarem como suportes solúveis, além de conferirem vantagens aos catalisadores. O método leva ainda à incorporação do catalisador durante a etapa de polimerização, em um processo bastante simples, conferindo maior controle e permitindo a modulação das estruturas poliméricas para adequá-las ao sistema catalítico proposto.

Por último, os catalisadores desenvolvidos e suportados no trabalho foram aplicados com sucesso na adição aldólica assimétrica. No caso dos compostos contendo o anel pirrolidínico, resultados muito promissores foram obtidos, com resultados superiores aos encontrados na literatura para esse tipo de composto livre em solução. A formação da nova ligação carbono-carbono e dos dois centros estereogênicos com ótimo rendimento e controle na estereosseletividade foi realizada em tempos reacionais bastante próximos aos usuais. Além disso, o suporte polimérico permitiu a fácil solubilização do composto quiral em solventes como diclorometano e tetrahidrofurano, possibilitando a

realização de reações homogêneas nesses meios, o que não ocorre para a L-prolina, por exemplo. Os materiais apresentam ainda grande potencial para a reutilização do catalisador, desde que o processo de reciclagem seja otimizado, tornando o processo organocatalítico mais ambientalmente adequado e economicamente atraente.

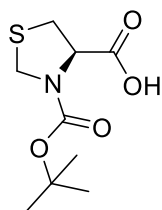
6 Seção Experimental

6.1 Ácido (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico (13)



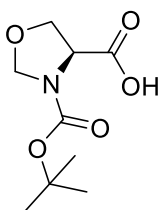
Cloridrato de L-cisteína (8,75 g, 50 mmol), água (20 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (7 mL) foram agitados por 24 h à temperatura ambiente. Após, foram adicionados etanol (20 mL) e piridina (9 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com etanol, obtendo-se um sólido branco, em 80 % de rendimento, e utilizado sem posterior purificação. P.F. = 180 °C (dec.) [lit P.F. = 195 °C (dec.)]. IV (KBr): 3049 (v O-H), 2945 (v C_{sp3}-H), 1626 (v C=O), 1406 (δ_s O-H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 4,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,07 (dd, *J* = 10,1; 7,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 10,1; 6,6 Hz, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 172,9, 65,5, 54,5, 36,6.

6.2 Ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (107)



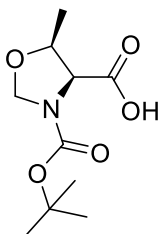
A uma solução do ácido tiazolidínico (3,33 g, 25 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL), H₂O (25 mL) e solução aquosa 1 M de NaOH (25 mL), a 0 °C, foi adicionado Boc₂O (6,00 g, 27,5 mmol). A mistura ficou sob agitação por 12 h à temperatura ambiente, e foi então concentrada sob vácuo, resfriada e diluída em AcOEt (30 mL). Após, a mesma foi acidificada com solução aquosa 1 M de KHSO₄ até pH = 2. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O produto foi obtido como um sólido branco, em 90 % de rendimento, e utilizado sem posterior purificação. P.F. = 130–132 °C. [lit P. F. = 81-84 °C]. IV (KBr): 2970, 2936 (v C_{sp3}-H), 1746 (v C=O Boc), 1635 (v C=O ácido), 1420 (δ_s O-H), 1390, 1370 (δ_s C-H ^tBu), 1215 (v C-O ácido), 1197 (v C_{sp3}-N), 1166 (v C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ: 9,41 (sl, 1H), [4,95-4,80 (m) e 4,77-4,67 (m), 1H], [4,65 (d, *J* = 7,9 Hz) e 4,57 (d, *J* = 7,9 Hz), 1H], [4,51 (d, *J* = 8,1 Hz) e 4,42 (d, *J* = 7,8 Hz), 1H], 3,45-3,21 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ: 176,3, 175,0, 154,0, 153,1, 82,0, 81,7, 61,4, 49,0, 48,4, 34,4, 32,2, 28,2.

6.3 Ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (110)



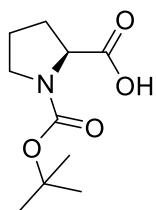
Uma solução de L-serina (10,50 g, 100 mmol) e solução aquosa de formaldeído 37 % (10 mL) em solução aquosa 2M de NaOH (50 mL) foi agitada à 0 °C por 16 h. Depois, foi adicionada uma solução de cloridrato de hidroxilamina (0,67 g, 10 mmol) e hidróxido de sódio (0,4 g, 10 mmol) em água (8 mL) e acetona (60 mL), também à 0 °C. A solução foi retornada à temperatura ambiente e Boc₂O (24,00 g, 110 mmol) foi adicionado. A mistura ficou sob agitação por 3 h e foi então diluída em água e lavada com Et₂O (3x50 mL). A fase aquosa foi acidificada com solução aquosa de ácido cítrico 20 % e o produto foi extraído com AcOEt (3x50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O produto foi obtido como um sólido branco, em 30 % de rendimento, e utilizado sem posterior purificação. IV (ATR): 3464 (ν O-H), 2975, 2937, 2871 (ν C_{sp3}-H), 1744 (ν C=O Boc), 1638 (ν C=O ácido), 1424 (δ_s O-H), 1388, 1366 (δ_s C-H ^tBu), 1235 (ν C-O ácido), 1199 (ν C_{sp3}-N), 1166, 1143 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,95 (sl, 1H), 5,09-4,79 (m, 2H), 4,55-4,31 (m, 1H), 4,30-4,11 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

6.4 Ácido (4S,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (111)



Uma solução de L-treonina (11,91 g, 100 mmol) e solução aquosa de formaldeído 37 % (10 mL) em solução aquosa 2M de NaOH (50 mL) foi agitada à 0 °C por 16 h. Depois, foi adicionada uma solução de cloridrato de hidroxilamina (0,67 g, 10 mmol) e hidróxido de sódio (0,4 g, 10 mmol) em água (8 mL) e acetona (60 mL), também à 0 °C. A solução foi retornada à temperatura ambiente e Boc₂O (24,00 g, 110 mmol) foi adicionado. A mistura ficou sob agitação por 3 h e foi então diluída em água e lavada com Et₂O (3x50 mL). A fase aquosa foi acidificada com solução aquosa de ácido cítrico 20 % e o produto foi extraído com AcOEt (3x50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O produto foi obtido como um sólido branco, em 47 % de rendimento, e utilizado sem posterior purificação. IV (ATR): 3467 (ν O-H), 2976, 2936, 2883 (ν C_{sp3}-H), 1741 (ν C=O Boc), 1634 (ν C=O ácido), 1431 (δ_s O-H), 1388, 1366 (δ_s C-H ^tBu), 1234 (ν C-O ácido), 1197 (ν C_{sp3}-N), 1162, 1144 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 9,76 (sl, 1H), 5,23-5,05 (m, 1H), 4,90-4,72 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 4,05-3,83 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 12H).

6.5 Ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (112)



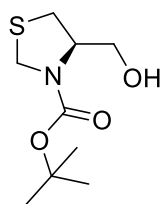
L-Prolina (7,54 g, 65,5 mmol) foi dissolvida em uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (85 mL). A mistura foi levada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e uma solução de Boc_2O (15,70 g, 72 mmol) em THF (35 mL) foi adicionada gota-a-gota.

A reação foi retornada à temperatura ambiente e ficou sob agitação por 17 h. O THF foi removido sob vácuo e a solução aquosa restante foi acidificada a pH 2 utilizando solução aquosa 3M de HCl. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x) e as fases orgânicas foram então combinadas, secas com Na_2SO_4 e evaporadas. O produto foi obtido como um sólido branco, em 85% de rendimento, e foi utilizado sem posterior purificação. P.F. = $133\text{--}136\text{ }^\circ\text{C}$ [lit. P.F. = $135\text{--}138\text{ }^\circ\text{C}$] IV (KBr): 3058 (v O-H), 2924, 2853 (v $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1733 (v $\text{C}=\text{O}$ Boc), 1662 (v $\text{C}=\text{O}$ ácido), 1432 (δ_s O-H), 1391, 1373 (δ_s C-H ^tBu), 1162 (v C-O). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de confômeros) δ : 10,53 (sl, 1H), [4,36 (dd, $J = 8,4; 3,1$ Hz) e 4,24 (dd, $J = 8,5; 4,3$ Hz), 1H], 3,62-3,31 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), [1,48 (s) e 1,42 (s), 9H]. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de confômeros) δ : 178,9, 176,0, 155,9, 153,9, 81,1, 80,4, 59,0, 58,9, 46,9, 46,3, 30,8, 28,9, 28,4, 28,3, 24,3, 23,7.

6.6 Procedimento geral para a síntese dos compostos 113 a 116

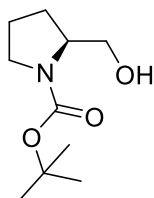
Uma solução do ácido carboxílico (20 mmol) em THF seco (40 mL), sob atmosfera inerte, foi resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, quando uma solução 2M da BMS em THF (21,6 mL, 40 mmol) foi adicionada gota-a-gota. A mistura foi mantida sob agitação a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 h, quando a temperatura foi retornada à ambiente, e então por mais 16 h. Depois, água (80 mL) foi adicionada cuidadosamente para finalizar a reação. A mistura foi diluída em AcOEt (250 mL) e a fase orgânica foi lavada com $\text{NaCl}_{(\text{aq},\text{sat})}$ (80 mL), $\text{NaHCO}_{3(\text{aq},\text{sat})}$ (80 mL), H_2O (2x80 mL) e mais $\text{NaCl}_{(\text{aq},\text{sat})}$ (80 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e evaporada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (80:20).

6.6.1 (R)-4-(Hidroximetil)tiazolidina-3-carboxilato de terc-butila (113)



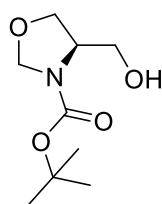
O produto foi obtido como um sólido branco em 83 % de rendimento. $\alpha_D^{20} = -77,033$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3418 (ν O-H), 2972, 2935, 2878 (ν C_{sp3}-H), 1670 (ν C=O Boc), 1390, 1367 (δ_s C-H ^tBu), 1111 (ν C-N), 1050 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,65-4,51 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,12 (dd, *J* = 11,7, 6,7 Hz, 1H), 3,00-2,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 154,7, 81,4, 64,3, 61,8, 49,0, 33,0, 28,5. HRMS *m/z* calculado para [M+Na]⁺: 242,0821; obtido: 242,0812.

6.6.2 (S)-2-(Hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (114)



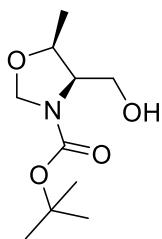
O produto foi obtido como um óleo incolor em 76 % de rendimento. $\alpha_D^{20} = -63,033$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3421 (ν O-H), 2973, 2933, 2879 (ν C_{sp3}-H), 1670 (ν C=O Boc), 1405, 1367 (δ_s C-H ^tBu), 1107 (ν C-N), 1040 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,76 (sl, 1H), 4,00-3,73 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 1H), 1,98 (td, *J* = 14,5; 7,3 Hz, 1H), 1,88-1,69 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 157,3, 80,3, 67,7, 60,3, 47,7, 28,8, 28,6, 24,2. HRMS *m/z* calculado para [M+2H]⁺: 203,1516; obtido: 203,1513.

6.6.3 (R)-4-(Hidroximetil)oxazolidina-3-carboxilato de terc-butila (115)



O produto foi obtido como um óleo incolor em 77 % de rendimento. $\alpha_D^{20} = -15,933$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3465 (ν O-H), 2979, 2952, 2867 (ν C_{sp3}-H), 1684 (ν C=O Boc), 1409, 1368 (δ_s C-H ^tBu), 1101 (ν C-N), 1051 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,98-4,83 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 8,7; 6,9 Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 11,1; 5,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,1; 5,9 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 154,5, 81,3, 79,4, 69,4, 64,3, 57,6, 28,3. HRMS *m/z* calculado para [M+Na]⁺: 226,1050; obtido: 226,1069.

6.6.4 (4R,5S)-4-(Hidroximetil)-5-metiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butila (116)

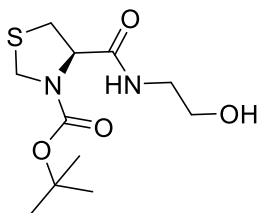


O produto foi obtido como um óleo incolor em 74 % de rendimento. $\alpha_D^{20} = -78,933$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3440 (ν O-H), 2977, 2933, 2873 (ν C_{sp3}-H), 1679 (ν C=O Boc), 1403, 1367 (δ_s C-H ^tBu), 1100 (ν C-N), 1041 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 5,15-4,92 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,40 (sl, 1H), 3,85-3,68 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,52-3,36 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 154,7, 81,3, 78,5, 78,5, 64,7, 63,9, 28,3, 17,8. HRMS *m/z* calculado para [M+H]⁺: 218,1387; obtido: 218,1405.

6.7 Procedimento geral para a síntese dos compostos 118 a 121

A uma solução do ácido (10 mmol) em diclorometano seco (30 mL), a 0 °C sob atmosfera inerte, foi adicionada a N-metilmorfolina (3,31 mL, 30 mmol). A mistura foi retornada à temperatura ambiente e agitada por 15 minutos, quando então foi adicionado o cloroformiato de etila (2,81 mL, 30 mmol). Após mais 30 minutos de agitação, a etanolamina (1,20 mL, 20mmol) foi adicionada cuidadosamente. A reação ficou sob agitação por 24 h. Depois, a mistura foi diluída em diclorometano e lavada com solução 1M de NaOH_(aq) (50 mL) e solução saturada de NaCl_(aq) (2x50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada. A mistura bruta foi purificada através de suspensão em éter etílico seguida de filtração, e depois por cromatografia em coluna, utilizando como eluente acetato de etila.

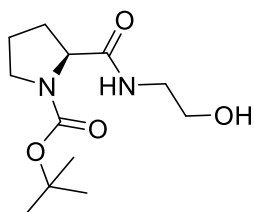
6.7.1 (R)-4-((2-Hidroxi)etil)carbamoil)tiazolidina-3-carboxilato de terc-butila (118)



O produto foi obtido como um sólido amarelado em 51 % de rendimento. P.F. = 136-138 °C. $[\alpha]_D^{20} = -111,233$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3390 (ν O-H), 3323 (ν N-H), 2974, 2950, 2870 (ν C_{sp3}-H), 1695 (ν C=O Boc), 1663 (ν C=O), 1565 (δ_s N-H), 1394, 1366 (δ_s C-H ^tBu), 1077 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 6,84 (sl, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 3,00-2,77 (sl, 1H), 1,48 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ):

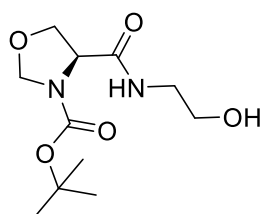
171,3, 154,1, 82,1, 63,2, 61,6, 49,7, 42,4, 33,5 28,3. HRMS m/z calculado para $[M+Na]^+$: 299,1036; obtido: 299,1025.

6.7.2 (S)-2-((2-Hidroxietil)carbamoil)pirrolidina-3-carboxilato de terc-butila (**119**)



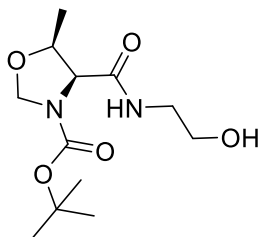
O produto foi obtido como um sólido branco em 49 % de rendimento. P.F. = 162-164 °C. $[\alpha]_D^{20} = -68,533$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3366 (ν O-H), 3306 (ν N-H), 2975, 2944, 2873 (ν C_{sp3}-H), 1691 (ν C=O Boc), 1658 (ν C=O), 1561 (δ_s N-H), 1404, 1361 (δ_s C-H ^tBu), 1079 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,25-6,50 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,57-3,32 (m, 4H), 3,08 (sl, 1H), 2,38-1,83 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 173,3, 155,8, 80,7, 61,8, 60,4, 47,2, 42,4, 28,8, 28,4, 24,6. HRMS m/z calculado para $[M+H]^+$: 259,1652; obtido: 259,1655.

6.7.3 (S)-4-((2-Hidroxietil)carbamoil)oxazolidina-3-carboxilato de terc-butila (**120**)



O produto foi obtido como um sólido amarelado em 53 % de rendimento. P.F. = 131-133 °C. $[\alpha]_D^{20} = -85,433$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3429 (ν O-H), 3331 (ν N-H), 2974, 2938, 2866 (ν C_{sp3}-H), 1679 (ν C=O Boc), 1660 (ν C=O), 1546 (δ_s N-H), 1409, 1363 (δ_s C-H ^tBu), 1077 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 6,96 (sl, 1H), 5,05-4,92 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 6,9, 4,4 Hz, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,55-3,35 (m, 2H), 2,82 (sl, 1H), 1,49 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 171,0, 153,9, 82,1, 79,7, 70,2, 61,9, 58,6, 42,3, 28,3. HRMS m/z calculado para $[M+Na]^+$: 283,1264; obtido: 283,1281.

6.7.4 (4*S*,5*S*)-4-((2-Hidroxietyl)carbamoil)-5-metiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butila (**121**)

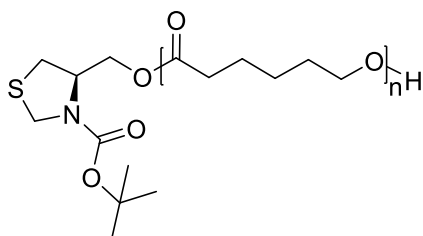


O produto foi obtido como um sólido amarelado em 56 % de rendimento. P.F. = 125-127 °C. $[\alpha]_D^{20} = -82,333$ (*c* 1, DCM). IV (ATR): 3368 (ν O-H), 3306 (ν N-H), 2977, 2942, 2874 (ν C_{sp3}-H), 1692 (ν C=O Boc), 1658 (ν C=O), 1562 (δ_s N-H), 1407, 1360 (δ_s C-H tBu), 1076 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 6,91 (sl, 1H), 5,26-5,11 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,38-4,17 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,71 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 2,97 (sl, 1H), 1,52-1,44 (m, 12H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 170,5, 154,1, 82,0, 78,9, 78,9, 65,1, 61,7, 42,2, 28,3, 18,6. HRMS *m/z* calculado para [M+H]⁺: 275,1601; obtido: 275,1620.

6.8 Procedimento geral para a polimerização da caprolactona com iniciadores álcoois

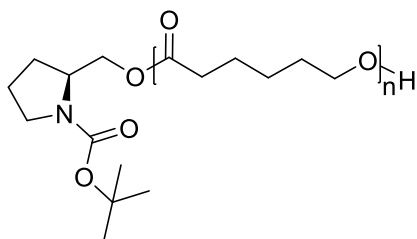
Uma mistura da ε-caprolactona (25 mmol) com o álcool e o ácido fumárico nas proporções utilizadas foram agitados, a 90 °C e sob atmosfera inerte, por 24 h. Então a mistura foi rapidamente vertida em 100 mL de hexano, ocorrendo a precipitação do polímero. O sólido foi filtrado e lavado com mais hexano e seco sob vácuo. O sólido resultante foi redissolvido em 10 mL de tolueno e vertido novamente em 100 mL de éter dietílico gelado. A mistura foi resfriada a 0 °C por 12 h e filtrada sob vácuo, lavada com éter dietílico gelado e seca sob vácuo.

6.8.1 PCL-01P



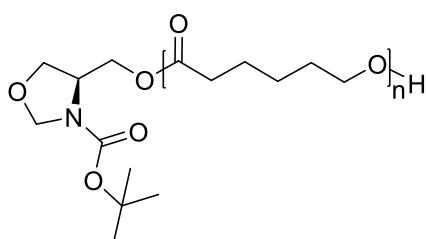
O produto foi obtido como um sólido branco, em 85 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 2500$ g/mol). IV (ATR): 2942, 2893, 2863 (ν C_{sp3}-H), 1720 (ν C=O), 1471 (δ_s C-H), 1238, 1175 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,65-4,46 (m, 2H), 4,32-4,15 (m, 3H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 40H), 3,65 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,12 (dd, *J* = 11,7; 6,6 Hz, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 42H), 1,75-1,54 (m, 84H), 1,52-1,27 (m, 45H).

6.8.2 PCL-02P



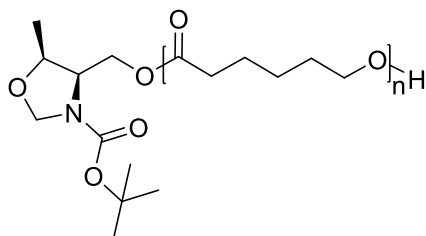
O produto foi obtido como um sólido branco, em 85 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1750$ g/mol). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,35-3,83 (m, 28H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,48-3,28 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 27H), 1,85-1,50 (m, 58H), 1,50-1,25 (m, 35H).

6.8.3 PCL-03P



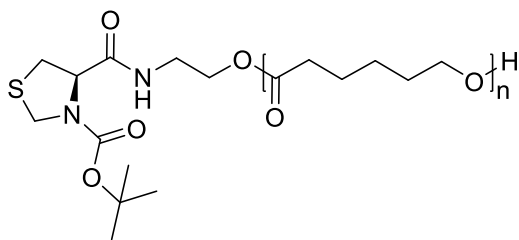
O produto foi obtido como um sólido branco, em 79 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1800$ g/mol). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,94-4,75 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,14-3,92 (m, 28H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 28H), 1,73-1,58 (m, 56H), 1,50-1,26 (m, 32H).

6.8.4 PCL-04P



O produto foi obtido como um sólido branco, em 77 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1600$ g/mol). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 5,25-4,95 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 4,12-3,93 (m, 26H), 3,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 25H), 1,70-1,52 (m, 50H), 1,46 (s, 2H), 1,42-1,30 (m, 28H).

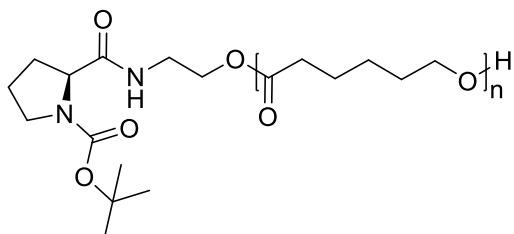
6.8.5 PCL-05P



O produto foi obtido como um sólido branco, em 79 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 2000$ g/mol). IV (ATR): 2942, 2895, 2863 (ν C_{sp^3-H}), 1721 (ν $C=O$), 1471 (δ_s $C-H$), 1238, 1165 (ν $C-O$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,75-4,58 (m, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,12-3,90

(m, 29H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,54 (dd, $J = 11,0; 5,6$ Hz, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 30H), 1,70-1,53 (m, 60H), 1,48 (s, 3H), 1,40-1,28 (m, 30H).

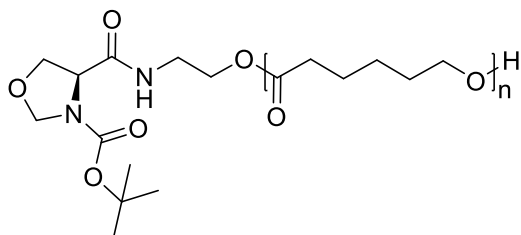
6.8.6 PCL-06P



O produto foi obtido como um sólido branco, em 81 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 2650$ g/mol). IV (ATR): 2943, 2895, 2864 (ν C_{sp^3-H}), 1721 (ν C=O), 1470 (δ_s C-H), 1238, 1171 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ):

4,17-3,94 (m, 41H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,55-3,35 (m, 4H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 40H), 1,93-1,70 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 80H), 1,51-1,26 (m, 47H).

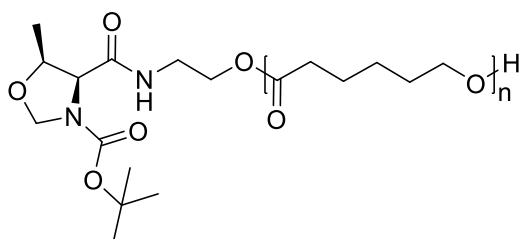
6.8.7 PCL-07P



O produto foi obtido como um sólido branco, em 76 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1900$ g/mol). IV (ATR): 2947, 2895, 2865 (ν C_{sp^3-H}), 1720 (ν C=O), 1470 (δ_s C-H), 1238, 1169 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ):

5,00-4,87 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,0; 3,9$ Hz, 1H), 4,27-3,95 (m, 30H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 28H), 1,71-1,55 (m, 56H), 1,48 (s, 4H), 1,44-1,28 (m, 28H).

6.8.8 PCL-08P



O produto foi obtido como um sólido branco, em 71 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 2400$ g/mol). IV (ATR): 2943, 2894, 2864 (ν C_{sp^3-H}), 1721 (ν C=O), 1469 (δ_s C-H), 1238, 1170 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ):

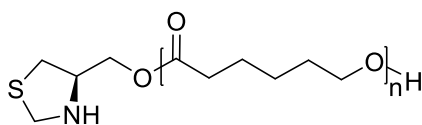
5,25-5,14 (m, 1H), 4,65 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,20-3,95 (m, 40H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H),

3,60-3,45 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 38H), 1,72-1,57 (m, 76H), 1,47 (s, 3H), 1,46-1,32 (m, 41H).

6.9 Procedimento geral para a remoção do grupo Boc

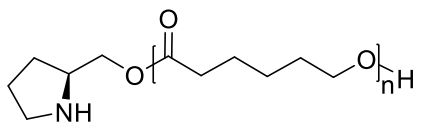
Ácido trifluoroacético (2 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução do polímero (2g) em diclorometano (4 mL). A mistura foi agitada por 1,5 h a temperatura ambiente, e o polímero resultante foi precipitado em 100 mL de uma solução aquosa 2 % de Na_2CO_3 . O precipitado foi filtrado e lavado com água. Posteriormente, foram adicionados 100 mL de isopropanol para remoção da água retida no polímero. Após 24 h, o sólido foi filtrado novamente, lavado com isopropanol e éter dietílico e seco sob vácuo.

6.9.1 PCL-01



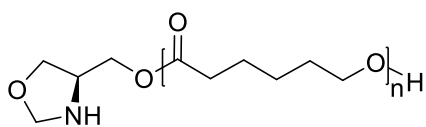
O produto foi obtido como um sólido branco, em 69 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1650$ g/mol). IV (ATR): 3680-3160 (v O-H), 2944, 2863 (v $\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$), 1722 (v C=O), 1292, 1240, 1181 (v C-O). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,20-3,90 (m, 29H), 3,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 27H), 1,72-1,57 (m, 54H), 1,44-1,32 (m, 27H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ): 173,6, 64,1, 34,1, 28,3, 25,5, 24,6.

6.9.2 PCL-02



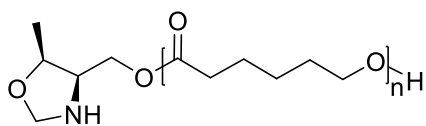
O produto foi obtido como um sólido branco, em 73 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1900$ g/mol). IV (ATR): 3840-3240 (v O-H), 2944, 2865 (v $\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$), 1723 (v C=O), 1293, 1241, 1186 (v C-O). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,38-4,32 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,26-3,98 (m, 32H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 34H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,10-1,98 (, 2H), 1,85-1,53 (m, 68H), 1,53-1,28 (m, 34H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ): 173,5, 64,1, 34,1, 28,3, 25,5, 24,6.

6.9.3 PCL-03



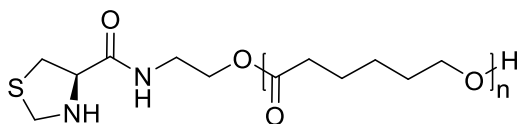
O produto foi obtido como um sólido branco, em 71 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1700$ g/mol). IV (ATR): 3670-3150 (ν O-H), 2945, 2863 (ν C_{sp^3} -H), 1723 (ν C=O), 1295, 1242, 1185 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,30-3,95 (m, 31H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,54-3,31 (m, 3H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 28H), 1,72-1,54 (m, 56H), 1,44-1,32 (m, 28H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 173,5, 64,2, 34,2, 28,4, 25,6, 24,6.

6.9.4 PCL-04



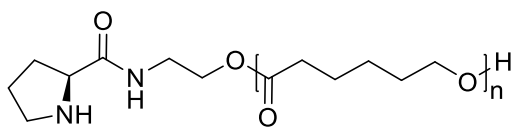
O produto foi obtido como um sólido branco, em 73 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1350$ g/mol). IV (ATR): 3740-3120 (ν O-H), 2944, 2865 (ν C_{sp^3} -H), 1724 (ν C=O), 1294, 1241, 1184 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,15-3,84 (m, 25H), 3,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 44H), 1,76-1,50 (m, 44H), 1,49-1,23 (m, 25H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 173,6, 64,1, 34,1, 28,3, 25,5, 24,5.

6.9.5 PCL-05



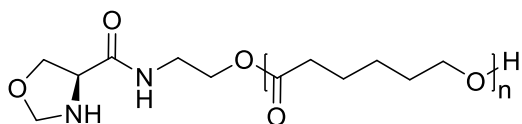
O produto foi obtido como um sólido branco, em 71 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1800$ g/mol). IV (ATR): 3670-3150 (ν O-H), 2943, 2863 (ν C_{sp^3} -H), 1723 (ν C=O), 1293, 1238, 1184 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7,33 (sl, 1H), 4,24-3,95 (m, 33H), 3,93 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,41 (dd, $J = 10,9$; 4,3 Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 10,9$; 7,7 Hz, 1H), 2,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 30H), 1,70-1,54 (m, 60H), 1,44-1,30 (m, 30H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 173,5, 64,1, 34,1, 28,3, 25,5, 24,6.

6.9.6 PCL-06



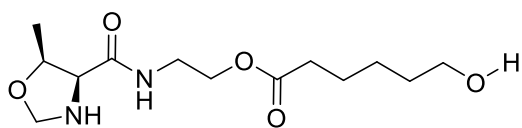
O produto foi obtido como um sólido branco, em 78 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 2400$ g/mol). IV (ATR): 3710-3220 (ν O-H), 2945, 2863 (ν C_{sp^3-H}), 1723 (ν C=O), 1294, 1241, 1182 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7,84 (sl, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,10-3,95 (m, 38H), 3,77 (dd, $J = 9,1; 5,2$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 40H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,90-1,50 (m, 82H), 1,45-1,30 (m, 40H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 173,5, 64,1, 34,1, 28,3, 25,5, 24,5.

6.9.7 PCL-07



O produto foi obtido como um sólido branco, em 77 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 1900$ g/mol). IV (ATR): 3680-3190 (ν O-H), 2946, 2865 (ν C_{sp^3-H}), 1721 (ν C=O), 1292, 1242, 1187 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7,70 (sl, 1H), 4,50-4,27 (m, 2H), 4,25-3,85 (m, 33H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,61 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 31H), 1,80-1,45 (m, 62H), 1,45-1,22 (m, 32H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 173,6, 64,1, 34,1, 28,5, 25,5, 24,6.

6.9.8 PCL-08

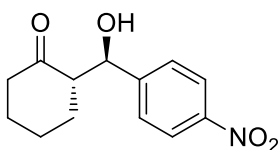


O produto foi obtido como um sólido branco, em 70 % de rendimento ($M_{n,RMN} = 2400$ g/mol). IV (ATR): 3700-3150 (ν O-H), 2946, 2862 (ν C_{sp^3-H}), 1724 (ν C=O), 1294, 1242, 1182 (ν C-O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,66 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 4,12-3,96 (m, 39H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,62 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 40H), 1,82-1,50 (m, 80H), 1,50-1,29 (m, 43H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 173,5, 64,1, 34,1, 28,3, 25,5, 24,5.

6.10 Procedimento geral para a polimerização da caprolactona com iniciadores ácidos carboxílicos

Uma mistura do ácido carboxílico (1 mmol) e da ϵ -caprolactona (2,22 mL, 20 mmol) foram agitados, a 140 °C e sob atmosfera inerte, por 24 h. Então, a mistura foi rapidamente vertida em 100 mL de hexano gelado, ocorrendo a precipitação do polímero. O sólido foi filtrado e lavado com mais hexano, e então seco sob vácuo.

6.11 (S)-2-((R)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (122)



A uma mistura de ciclohexanona (0,52 mL, 5 mmol) e diclorometano (0,5 mL), foram adicionados o catalisador e o aditivo, quando utilizado, e esse sistema foi agitado, à temperatura ambiente, por 0,5 h. Então, a temperatura indicada foi estabelecida, o *p*-nitrobenzaldeído (0,076 g, 0,5 mmol) foi adicionado e o sistema continuou sob agitação. Após 120 h, a reação foi retornada à temperatura ambiente e vertida em 50 mL de éter etílico, de forma a precipitar o polímero. O sistema foi resfriado e o polímero foi filtrado e lavado com o mesmo solvente diversas vezes. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ e evaporadas. O produto foi purificado via cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (80:20). A pureza óptica foi determinada por HPLC utilizando coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 254 nm: $t_{R(\text{maj})} = 39,4$ min (*S,R*); $t_{R(\text{min})} = 28,9$ min (*R,S*). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,65-2,25 (m, 3H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,90-1,45 (m, 5H).

6.12 Materiais utilizados e caracterização estrutural

Materiais

O reagente ciclohexanona e o solvente diclorometano foram destilados antes de sua utilização. Os demais reagentes utilizados no trabalho foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia.

Determinação do rendimento reacional das reações de polimerização (R), grau de polimerização (GP) e massa molar média (M_n)

Para a determinação do rendimento das reações de polimerização (R) foi feito o emprego da Equação 1:

$$R = \frac{m_f}{m_i} \times 100 \quad (1)$$

onde R é o rendimento da reação, m_f é a massa final de polímero obtida e m_i é a massa de monômeros utilizada.

Os valores do grau de polimerização (GP) e da massa molar numérica média (M_n) das estruturas poliméricas sintetizadas foram determinados através de análises de RMN ¹H utilizando as Equações 2 e 3:

$$GP = \frac{A_{H_c}}{A_{H_t}} \quad (2)$$

$$M_{n \text{ RMN } ^1H} = (GP \times 114,14) + \Sigma M_{t,i} \quad (3)$$

onde GP é o grau de polimerização obtido, A_{H_c} é a área relativa aos hidrogênios da cadeia principal vizinhos ao éster (H_c), A_{H_t} é a área relativa aos hidrogênios vizinhos à hidroxila terminal (H_t), 114,14 é a massa molar da unidade estrutural de PCL e ΣM_{t,i} é o somatório das massas molares da unidade terminal mais a massa do iniciador empregado. As áreas relativas foram obtidas através da integral dos sinais em 4,06 ppm e 3,65 ppm.

Ponto de fusão (PF)

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um equipamento Stuart Scientific Melting Point Apparatus SMP3. As amostras foram inseridas em tubos capilares de vidro e foram aquecidas a uma taxa de 1 °C min⁻¹ até que uma transformação de fase fosse observada.

Rotação ótica

As rotações óticas foram obtidas através de um polarímetro Jasco P2000, utilizando a linha D do sódio (589 nm) a 20 °C. As amostras foram preparadas em concentrações específicas e o valor final foi obtido a partir de uma média de três ciclos de cinco medidas.

Espectroscopia no infravermelho por Refletância Total Atenuada (IV-ATR)

As análises de espectroscopia no infravermelho, no modo ATR (*Attenuated Total Reflectance*) foram realizadas nos equipamentos Bruker Alpha-P e FTIR Nicolet 6700. Os espectros foram obtidos no modo de transmitância, utilizando 64 scans e resolução de 4 cm⁻¹, na faixa de 4000 a 750 cm⁻¹.

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

As estruturas químicas dos monômeros e polímeros sintetizados foram determinadas através de análises de ressonância magnética nuclear (RMN). Os espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN 2D COSY ¹H-¹H e RMN 2D-HSQC ¹H-¹³C foram obtidos em um espectrômetro RMN Varian MR a 400 e 100 MHz em tubos de 5 mm de diâmetro interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizando como padrão interno para os espectros de RMN ¹H em CDCl₃, em relação ao CDCl₃ para os espectros de RMN ¹³C em CDCl₃, em relação ao DMSO-*d*₆ para os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C em DMSO-*d*₆. Foram colocados entre parênteses a multiplicidade (s: simpleto, sl: sinal largo, d: duplete, dd: duplete de dupletos, t: tripleto e m: multiplete), a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por eletrospray acoplada a um analisador por tempo de voo (ESI/QTOF)

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por eletrospray (ESI) foram obtidas em um espectrômetro Micromass Q-Tof micro. As amostras foram injetadas em soluções em acetonitrila ou metanol, no modo positivo, em fluxo de 5 mL/min e energias de colisão entre 3 e 10 eV.

Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a um analisador por tempo de voo (MALDI-TOF)

As análises de espectrometria de massas de alta resolução com ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a um analisador por tempo de voo (MALDI-TOF) foram realizadas em um espectrômetro Bruker Autoflex Speed, utilizando ácido 2,5-dihidroxibenzóico como matriz e NaI como aditivo.

Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

Os produtos obtidos nos testes de adição aldólica foram analisados através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) em um cromatógrafo Shimadzu LC-20AT, empregando uma coluna quiral Chiralcel AD-H. Os excessos enantioméricos foram determinados a partir das áreas relativas dos picos obtidos no cromatograma, relacionados com o cromatograma da mistura racêmica.

Análise termogravimétrica (TGA)

As estabilidades térmicas dos suportes catalíticos sintetizados foram avaliadas através de análise termogravimétrica. Os termogramas de TGA foram obtidos em um equipamento TA Instruments Q50. As amostras foram submetidas a um aquecimento até 700 °C com uma taxa de 20 °C/min em atmosfera de nitrogênio com taxa de 60 mL/min. As temperaturas características de degradação $T_{10\%}$ e T_p , que são respectivamente a temperatura inicial de decomposição (para 10% de perda de massa) e a temperatura de

máxima taxa de degradação (obtida a partir do pico da derivada da curva (DTG)), juntamente com o resíduo a 600 °C foram utilizados como base das discussões.

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As transições térmicas dos suportes catalíticos sintetizados foram obtidas através de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os termogramas de DSC foram obtidos em um equipamento TA Instruments DSC Q-20, calibrado com índio. Todas as análises foram realizadas em atmosfera de nitrogênio com taxa de 50 mL/min. No primeiro ciclo, as amostras foram aquecidas de 40 a 120 °C a uma taxa de 10 °C/min, e resfriadas até -80 °C a esta mesma taxa. Após, passaram por um novo ciclo de aquecimento até 120 °C sob as mesmas condições. As medidas de propriedades foram avaliadas nos dois ciclos para todas as amostras.

O grau de cristalinidade (X_c) foi determinado a partir da Equação 4:

$$X_c = \frac{\Delta H_m}{142,4} \times 100 \quad (4)$$

onde, ΔH_m é a entalpia de fusão da amostra (J/g) e 142,4 é a entalpia padrão de fusão (ΔH_m°) para PCL cristalino teórico.⁹²

Referências Bibliográficas

1. Asymmetric Organocatalysis; Berkessel, A.; Gröger, H.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
2. Rios, R.; Companyó, X. In Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes; Torres, R. R. (Ed.); John Wiley & Sons: New Jersey, 2013.
3. Disponível em <https://www.webofknowledge.com>. Acesso em: 27 de janeiro de 2020.
4. Gruttadaria, M.; Giacalone, F.; Noto, R.; Supported proline and proline-derivative as recyclable organocatalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666.
5. Altava, B.; Burguete, I.; Luis, S. V. In Tulla-Puche, J.; Albericio, F.; The power of functional resins in organic synthesis; WILEY-VC: Weinheim, 2008.
6. Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Chiral catalysts immobilized on achiral polymers: effect of the polymer support on the performance of the catalyst. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2722.
7. Wu, L.; Liu, J.; Ma, B.; Fan, Q.-H. In Li, C.; Liu, Y.; Bridging heterogeneous and homogeneous catalysis: concepts, strategies, and applications; WILEY-VCH: Weinheim, 2014.
8. Bergbreiter, D. E.; Tian, J.; Hongfa, C.; Using soluble supports to facilitate homogeneous catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 530.
9. Labet, M.; Thielemans, W.; Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3484.
10. Shibasaki, Y.; Sanada, H.; Yokoi, M.; Sanda, F.; Endo, T.; Activated monomer cationic polymerization of lactones and the application to well-defined block copolymer synthesis with seven-membered cyclic carbonate. *Macromolecules* **2000**, *33*, 4316.

11. List, B.; Emil Knoevenagel and the roots of aminocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.
12. (a) Knoevenagel, E.; Über eine Darstellungsweise des Benzylidenacetessigesters. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172. (b) Knoevenagel, E.; Über den Chemismus der condensierenden Wirkung des Ammoniaks und organischer Amine bei Reactionen zwischen Aldehyden und Acetessigestern. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 738. (c) Knoevenagel, E.; Condensation zwischen Malonester und Aldehyden unter dem Einfluss von Ammoniak und organischen Aminen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2585. (d) Knoevenagel, E.; Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596.
13. Dakin, H. D.; The catalytic action amino acids, peptones and protein in effecting certain syntheses. *J. Biol. Chem.* **1910**, *7*, 49.
14. Kuhn, R.; Hoffer, M.; Synthese ungesättigter farbiger Fettsäuren (Über konjugierte Doppelbindungen, XIII). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2164.
15. Bredig, G.; Fiske, P. S.; Asymmetric synthesis caused by catalyts. *Biochem. Z.* **1913**, *46*, 7.
16. Pracejus, H.; Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.
17. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; Total synthesis of optically active steroids. 6. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496..
18. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
19. Principles of Asymmetric Synthesis; Gawley, E.; Aubé, J.; Elsevier: Oxford, 2012.

20. Wittig, G.; Blumenthal, H.; Über die Einwirkung von Ammoniak und Ammoniak-Derivaten auf *o*-Acetylaceto-phenole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1085.
21. Lindwall, H. G.; Maclellan, J. S.; A condensation of acetophenone with isatin by the Knoevenagel method. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4739.
22. Braude, F.; Lindwall, H. G.; Condensations of isatin with acetone by the Knoevenagel method. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 325.
23. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F.; Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
24. (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; The origin of stereoselectivity in proline-catalyzed intramolecular aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Transition states of amine-catalyzed aldol reactions involving enamine intermediates: theoretical studies of mechanism, reactivity, and stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273. (c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B.; Quantum mechanical predictions of the stereoselectivities of proline-catalyzed asymmetric intermolecular aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475. (d) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B.; Kinetic and stereochemical evidence for the involvement of only one proline molecule in the transition states of proline-catalyzed intra- and intermolecular aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
25. Pihko, P. M.; Majander, I.; Erkkilä, A. Enamine Catalysis. In: *Asymmetric Organocatalysis*; List, B. (Edt.); Springer: Berlin, 2009.
26. Murphy, J. J.; Silvi, M.; Melchiorre, P. Enamine-mediated catalysis ($n \rightarrow \pi^*$). In *Lewis base catalysis in organic synthesis*; Vedejs, E.; Denmark, S. E. (Edt.); Wiley-VCH: Weinheim, 2016.
27. Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A.; Mechanisms in aminocatalysis. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632.

28. Allemann, C.; Um, J. M.; Houk, K. N.; Computational investigations of the stereoselectivities of proline-related catalysts for aldol reactions. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2010**, *324*, 31.
29. Mase, N.; Hayashi, Y.; The aldol reaction: organocatalysis approach. In: Mikami, K. (Edt.); *Comprehensive organic synthesis. Additions to C-X π bonds, part 2.* Elsevier: Oxford, 2014.
30. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F.; Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: a bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
31. Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F.; Amine-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199.
32. Rambo, R. S.; Schneider, P. H.; Thiazolidine-based organocatalysts for a highly enantioselective direct aldol reaction. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, *21*, 2254.
33. Rambo, R. S.; Jacoby, C. G.; Silva, T. L.; Schneider, P. H.; A highly enantio- and diastereoselective direct aldol reaction in aqueous medium catalyzed by thiazolidine-based compounds. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2015**, *26*, 632.
34. Jacoby, C. G.; Vontobel, P. H. V.; Bach, M. F.; Schneider, P. H.; Highly efficient organocatalysts for the asymmetric aldol reaction. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 7416.
35. Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Asymmetric Michael reaction promoted by chiral thiazolidine-thiourea catalyst. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130874.
36. McNamara, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M.; Recoverable catalysts and reagents using recyclable polystyrene-based supports. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275.
37. Dickerson, T. J.; Reed N. N.; Janda, K. D.; Soluble polymers as catalysts and reagents platforms: liquid-phase methodologies. In: *Polymeric materials in organic synthesis and catalysis*; Buchmeiser, M. R. (Edt.); Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

38. Bergbreiter, D. E.; Using soluble polymers to recover catalysts and ligands. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345.
39. Manecke, G.; Storck, W.; Polymeric catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 657.
40. (a) Bayer, E.; Schurig, P.-D. V.; Soluble metal complexes of polymers for catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 493. (b) Bayer, E.; Schumann, W.; Liquid phase polymer-based catalysis for stereo- and regio-selective hydrogenation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 949.
41. Schurig, V.; Bayer, E.; A new class of catalysts. *Chemtech* **1976**, *6*, 212.
42. Ohkubo, K.; Fujimori, H.; Yoshinaga, K.; Asymmetric hydrogenation of prochiral unsaturated acids by soluble and insoluble polymer-supported rhodium(I) chiral diphosphine complexes. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1979**, *15*, 231.
43. Lu, J.; Toy, P. H.; Organic polymer supports for synthesis and for reagent and catalyst immobilization. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815.
44. Kondo, K.; Yamano, T.; Takemoto, K.; Functional monomers and polymers, 129. Asymmetric Robinson cyclization reaction catalyzed by polymer-bound L-proline. *Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 1781.
45. Font, D.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A.; Polystyrene-supported hydroxyproline: an insoluble, recyclable organocatalyst for the asymmetric aldol reaction in water. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653.
46. Font, D.; Bastero, A.; Sayalero, S.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A.; Highly enantioselective α -aminoxylation of aldehydes and ketones with a polymer-supported organocatalyst. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1943.
47. (a) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cozzi, F.; Enantioselective aldol condensations catalyzed by poly(ethylene glycol)-supported proline. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171. (b) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, G.; Poly(ethylene glycol)-supported proline: a versatile catalyst for the enantioselective aldol and

iminoaldol reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 533. (c) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, G.; Poly(ethylene-glycol)-supported proline: a recyclable aminocatalyst for the enantioselective synthesis of γ -nitroketones by conjugate addition. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *204-205*, 157.

48. Yang, Y.-C.; Bergbreiter, D. E.; Soluble polymer-supported organocatalysts. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 493.

49. (a) Lu, A.; Cotanda, P.; Patterson, J. P.; Longbottom, D. A.; O'Reilly, R. K.; Aldol reactions catalyzed by L-proline functionalized polymeric nanoreactors in water. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9699. (b) Moore, B. L.; Lu, A.; Longbottom, D. A.; O'Reilly, R. K.; Immobilization of MacMillan catalyst *via* controlled radical polymerization: catalytic activity and reuse. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2304. (c) Zayas, H. A.; Lu, A.; Valade, D.; Amir, F.; Jia, Z.; O'Reilly, R. K.; Monteiro, M. J.; Thermoresponsive polymer-supported L-proline micelle catalysts for the direct asymmetric aldol reaction in water. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 327.

50. Gruttadaria, M.; Giacalone, F.; Noto, R.; Supported proline and proline-derivatives as recyclable organocatalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666.

51. (a) Andreae, M. R. M.; Davis, A. P.; Heterogeneous catalysis of the asymmetric aldol reaction by solid-supported proline-terminated peptides. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2005**, *16*, 2487. (b) Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K.; Direct asymmetric aldol reaction in aqueous media using polymer-supported peptide. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8185. (c) Pedrosa, R.; Andrés, J. M.; Gamarra, A.; Manzano, R.; Pérez-López, C.; Novel sulfonylpolystyrene-supported prolinamides as catalysts for enantioselective aldol reaction in water. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10811. (d) Qu, C.; Zhao, W.; Zhang, L.; Cui, Y.; Preparation of immobilized L-prolinamide *via* enzymatic polymerization of phenolic L-prolinamide and evaluation of its catalytic performance for direct asymmetric aldol reaction. *Chirality* **2014**, *26*, 209.

52. Li, J.; Yang, G.; Qin, Y.; Yang, X.; Cui, Y. Recyclable Merrifield resin-supported thiourea organocatalysts derived from L-proline for direct asymmetric aldol reaction. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2011**, *22*, 613.

53. Yu, X.; Herberg, A.; Kuckling, D.; Azlactone-functionalized smart block copolymers for organocatalyst immobilization. *Eur. Polym. J.* **2019**, *120*, 109207.
54. Fan, Q.; Ren, C.; Yeung, C.; Hu, W.; Chan, A. S. C.; Highly effective soluble polymer-supported catalysts for asymmetric hydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7407.
55. Haraguchi, N.; Nguyen, T. L.; Itsuno, S.; Polyesters containing chiral imidazolidinone salts in polymer main chain: heterogeneous organocatalysts for asymmetric Diels-Alder reaction. *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 3786.
56. Labet, M.; Thielemans, W.; Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3484.
57. (a) Buchholz, B.; DE Pat. 4005415, 1991. (b) Enomoto, K.; Ajioka, M.; Yamaguchi, A.; WO Pat. 9312160, 1993. (c) Filachione, E. M.; Fisher, C. H.; US Pat. 2396994, 1946. (d) Filachione, E. M.; Fisher, C. H.; US Pat. 2447693, 1948. (e) Yoshida, Y.; Miyamoto, M.; Obuchi, S.; Ikeda, K.; Ohta, M.; EP Pat. 0710684, 1996.
58. Braud, C.; Devarieux, R.; Atlan, A.; Ducos, C.; Vert, M.; Capillary zone electrophoresis in normal or reverse polarity separation modes for the analysis of hydroxy acid oligomers in neutral phosphate buffer. *J. Chromatogr., B.: Biomed. Sci. Appl.* **1998**, *706*, 73.
59. (a) Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S.; Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with Tin(II) octoate. Polymerization of ϵ -caprolactone. *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 567. (b) Kowalski, A.; Duda, A.; Penczed, S.; Mechanism of cyclic esters polymerization initiated with Tin(II) octoate. Macromolecules fitted with Tin(II) alkoxide species observed directly in MALDI-TOF spectra. *Macromolecules* **2000**, *33*, 689. (c) Duda, A.; Penczek, S.; Kowalski, A.; Libiszowski, J.; Polymerizations of ϵ -caprolactone and L,L-dilactide initiated with stannous octoate and stannous butoxide – a comparison. *Macromol. Symp.* **2000**, *153*, 41. (d) Storey, R. F.; Sherman, J. W.; Kinetics and mechanism of stannous octoate catalyzed bulk polymerization of ϵ -caprolactone. *Macromolecules* **2002**, *35*, 1504.

60. (a) Nederberg, F.; Connor, E. F.; Glauser, T.; Hedrick, J. L.; New paradigms for organic catalysis: the first organocatalytic living polymerization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2712. (b) O’Keefe, B. J.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B.; Polymerization of lactide and related cyclic esters by discrete metal complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, *15*, 2215. (c) Acharya, A. K.; Chang, Y. A.; Jones, G. O.; Rice, J. E.; Hedrick, J. L.; Horn, H. W.; Waymouth, R. M.; Experimental and computational studies on the zwitterionic ring-opening polymerization of δ -valerolactone with N-heterocyclic carbenes. *J. Phys. Chem.* **2014**, *118*, 6653. (d) Simon, L.; Goodman, J. M.; The mechanism of TBD-catalyzed ring-opening polymerization of cyclic esters. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9656. (e) Jones, G. O.; Chang, Y. A.; Horn, H. W.; Acharya, A. K.; Rice, J. E.; Hedric, J. L.; Waymouth, R. M.; N-heterocyclic carbene ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone with and without alcohol initiators: insights from theory and experiment. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 5728. (f) Kiesewetter, M. K.; Shin, E. J.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M.; Organocatalysis: opportunities and challenges for polymer synthesis. *Macromolecules* **2010**, *43*, 2093.

61. Fèvre, M.; Vignolle, J.; Gnanou, Y.; Taton, D.; Organocatalyzed ring-opening polymerizations. In: Polymer science: A comprehensive reference, volume 4. Ring-opening polymerization and special polymerization processes; Matyjaszewski, K.; Möller, M.; Penczek, S.; Grubbs, R. (Edt.); Elsevier B. V.: Oxford, 2012.

62. Basko, M.; Activated monomer mechanism in the cationic polymerization of L,L-lactide. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2081.

63. Lewinski, P.; Pretula, J.; Kaluzynski, K.; Kazmierski, D.; Penczek, S.; ϵ -Caprolactone: activated monomer polymerization; controversy over the mechanism of polymerization catalyzed by phosphorus acids (diarylhydrogen phosphates). Do acids also act as initiators? *J. Catal.* **2019**, *371*, 305.

64. (a) Penczek, S.; Kubisa, P.; Szymanski, R.; Activated monomer propagation in cationic polymerization. *Macromol. Chem. Macromol. Symp.* **1986**, *3*, 203. (b) Brzezinska, K.; Szymanski, R.; Kubisa, P.; Penczek, S.; Activated monomer mechanism

in cationic polymerization – ethylene oxide, formulation of mechanism. *Macromol. Chem. Rapid Commun.* **1986**, *7*, 1.

65. (a) Kricheldorf, H. R.; Dunsing, R.; Poly lactones, 8. Mechanism of the cationic polymerization of L,L-dilactide. *Makromol. Chem.* **1986**, *187*, 1611. (b) Kricheldorf, H. R.; Kreiser, I.; Poly lactones, 11. Cationic copolymerization of glycolide with L,L-dilactide. *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 1861.

66. Lou, X.; Detrembleur, C.; Jérôme, R.; Living cationic polymerization of ϵ -valerolactone and synthesis of high molecular weight homopolymer and asymmetric telechelic and block copolymer. *Macromolecules* **2002**, *35*, 1190.

67. Bourissou, D.; Martín-Vaca, B.; Dumitrescu, A.; Graullier, M.; Lacombe, F.; Controlled cationic polymerization of lactide. *Macromolecules* **2005**, *38*, 9993.

68. Gazeau-Bureau, S.; Delcroix, D.; Martín-Vaca, B.; Bourissou, D.; Navarro, C.; Magnet, S. Organo-catalyzed ROP of ϵ -caprolactone: methanesulfonic acid competes with trifluoromethanesulfonic acid. *Macromolecules* **2008**, *41*, 3782.

69. Susperregui, N.; Delcroix, D.; Martín-Vaca, B.; Bourissou, D.; Maron, L.; Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone catalyzed by sulfonic acids: computational evidence for bifunctional activation. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6581.

70. Coady, D. J.; Horn, H. W.; Jones, G. O.; Sardon, H.; Engler, A. C.; Waymouth, R. M.; Rice, J. E.; Yang, Y. Y.; Hedrick, J. L.; Polymerizing base sensitive cyclic carbonates using acid catalysis. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 306.

71. Pascual, A.; Sardon, H.; Veloso, A.; Ruipérez, F.; Mecerreyes, D.; Organocatalyzed synthesis of aliphatic polyesters from ethylene brassylate: a cheap and renewable macrolactone. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 849.

72. Ottou, W. N.; Sardon, H.; Mecerreyes, D.; Vignolle, J.; Taton, D.; Update and challenges in organo-mediated polymerization reactions. *Progr. Polym. Sci.* **2016**, *56*, 64.

73. Casas, J.; Persson, P. V.; Iversen, T.; Córdova, A.; Direct organocatalyzed ring-opening polymerizations of lactones. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1087.
74. Oledzka, E.; Narine, S. S.; Organic acids catalyzed polymerization of ϵ -caprolactone: synthesis and characterization. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *119*, 1873.
75. Sanda, F.; Sanada, H.; Shibasaki, Y.; Endo, T.; Star polymer synthesis from ϵ -caprolactone utilizing polyol/protonic acid initiator. *Macromolecules* **2002**, *35*, 680.
76. Liu, J.; Liu, L.; Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone initiated by natural amino acids. *Macromolecules* **2004**, *37*, 2674.
77. Persson, P. V.; Schröder, J.; Wickholm, K.; Hedenström, E.; Iversen, T.; Selective organocatalytic ring-opening polymerization: a versatile route to carbohydrate-functionalized poly(ϵ -caprolactones). *Macromolecules* **2004**, *37*, 5889.
78. Hafreñ, J.; Córdova, A.; Direct organocatalytic polymerization from cellulose fibers. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 82.
79. Lee, R.-S.; Li, H.-R.; Yang, J.-M.; Tsai, F.-Y.; Synthesis of biodegradable poly(*trans*-4-hydroxy-*N*-benzyloxycarbonyl-L-proline)-*block*-poly(ϵ -caprolactone) copolymers and micellar characterizations. *Polymer* **2005**, *46*, 10718.
80. Martin-Vaca, B.; Bourissou, D.; Ring-opening polymerization promoted by Brønsted acid catalysts. In: *Organic catalysis for polymerisation*; Dove, A.; Sardon, H.; Naumann, S. (Edt.); Royal Society of Chemistry: London, 2019.
81. Xu, J.; Song, J.; Pispas, S.; Zhang, G.; Controlled/living ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone with salicylic acid as the organocatalyst. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 1185.
82. (a) Yu, J.; Liu, L. J.; Zhuo, R. X.; Microwave-improved polymerization of ϵ -caprolactone initiated by carboxylic acids. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 13. (b) Song, Y.; Liu, L.; Weng, X.; Zhuo, R.; Acid-initiated polymerization of ϵ -

caprolactone under microwave irradiation and its application in the preparation of drug-controlled release system. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* **2003**, *14*, 241.

83. Malik, P.; Chakraborty, D.; Hydrogen phosphates: Self-initiated organocatalysts for the controlled ring-opening polymerization of cyclic esters. *Inorganica Chim. Acta* **2013**, *400*, 32.

84. (a) List, B.; Enamine Catalysis Is a Powerful Strategy for the Catalytic Generation and Use of Carbanion Equivalents. *Accounts Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels–Alder Reactions. *Accounts Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B.; Asymmetric Enamine Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (d) Jiang, H.; Albrecht, L.; Jorgensen, K. A.; Aminocatalytic remote functionalization strategies. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2287. (e) Paz, B. M.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A.; Aminocatalysis: Beyond Steric Shielding and Hydrogen-Bonding. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1846.

85. Odian, G.; Principles of polymerization; John Wiley & Sons: Hoboken, 2003.

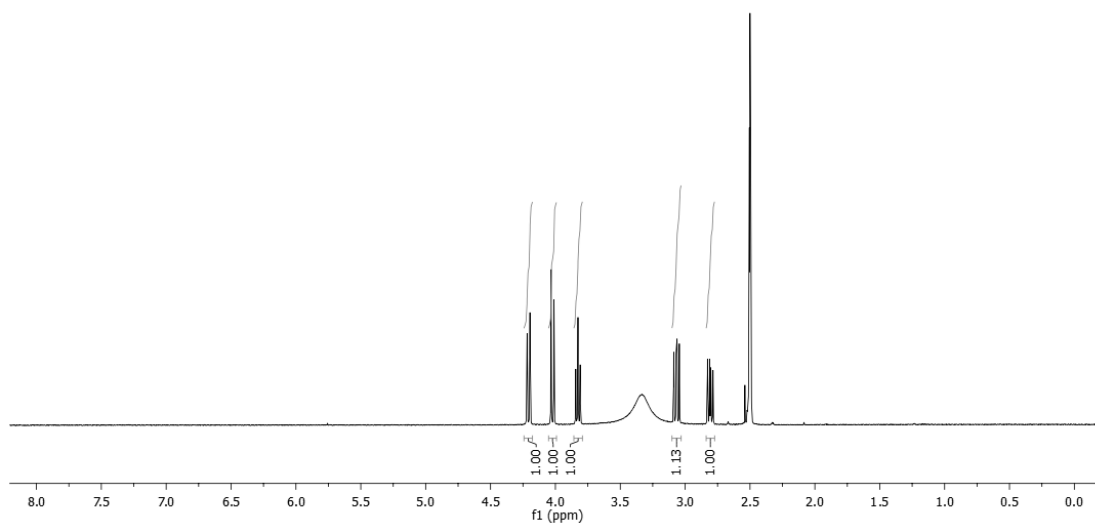
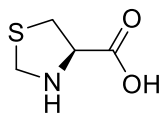
86. (a) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R.; The Use of Curtius Rearrangement in the Synthesis of 4-Aminothiazolidines. *Synthesis* **1999**, *6*, 943. (b) Falorni, M.; Conti, S.; Giacomelli, G.; Cossu, S.; Soccolini, F.; Optically active 4-oxaproline derivatives: new useful chiral synthons derived from serine and threonine. *Tetrahedron: Asymmetr.* **1995**, *6*, 287.

87. Fang, J.; Ye, S.-H.; Shankarraman, V.; Huang, Y.; Mo, X.; Wagner, W. R.; Biodegradable poly(ester urethane)urea elastomers with variable amino content for subsequent functionalization with phosphorylcholine. *Acta Biomater.* **2014**, *10*, 4639.

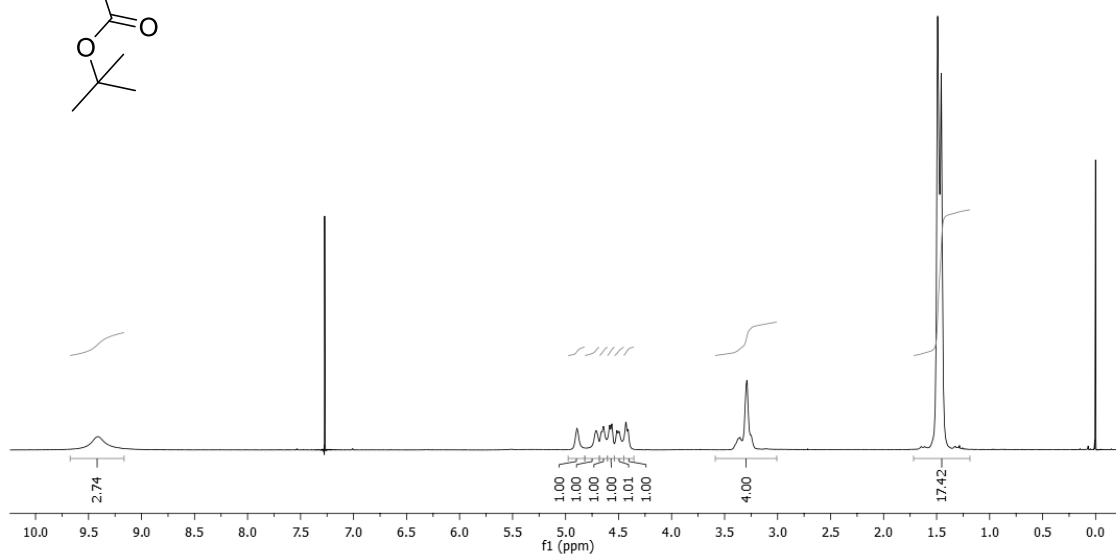
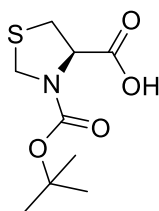
88. Roane, J.; Wippich, J.; Ramgren, D.; Krische, M. J.; Synthesis of the C(1)–C(13) Fragment of Leiodermatolide via Hydrogen-Mediated C–C Bond Formation. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6634.

89. Morris, D. J.; Partridge, A. S.; Manville, C. V.; Racys, D. T.; Woodward, G.; Docherty, G.; Wills, M. Asymmetric organocatalysis of the addition of acetone to 2-nitrostyrene using N-diphenylphosphinyl-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (PODPEN). *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 209.
90. He, Y.; Inoue, Y.; Novel FTIR method for determining the crystallinity of poly(-caprolactone). *Polym. Int.* **2000**, *49*, 623.
91. Wesdemiotis, C.; Multidimensional mass spectrometry of synthetic polymers and advanced materials. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1452.
92. Mandelkern L.; Crystallization of Polymers; Cambridge University Press: Cambridge, 2002.

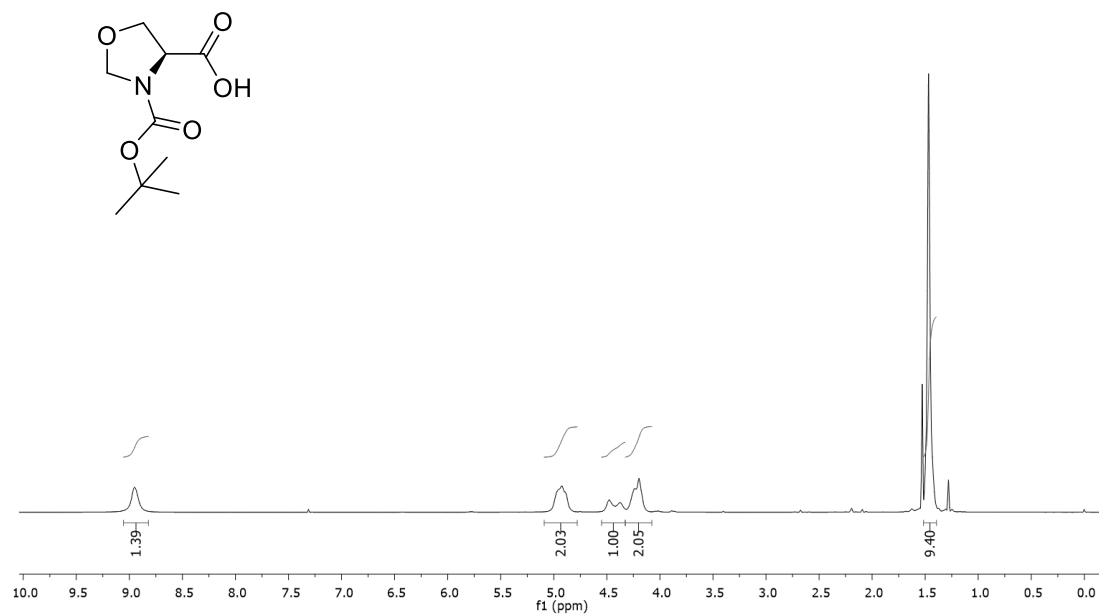
Anexos



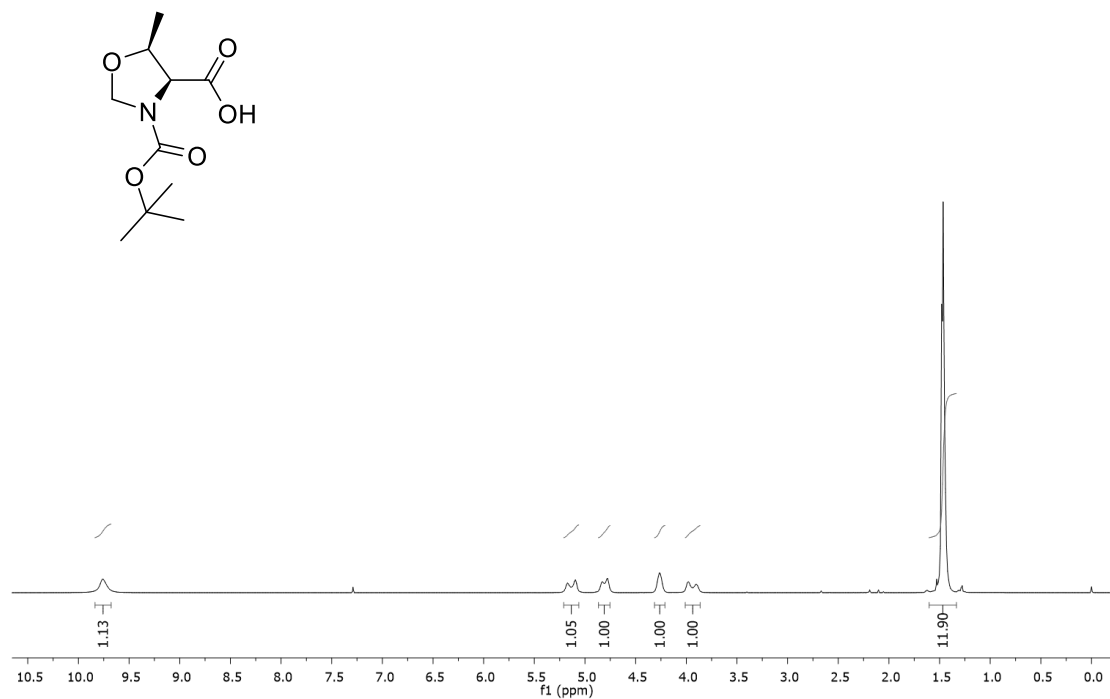
Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **13**.



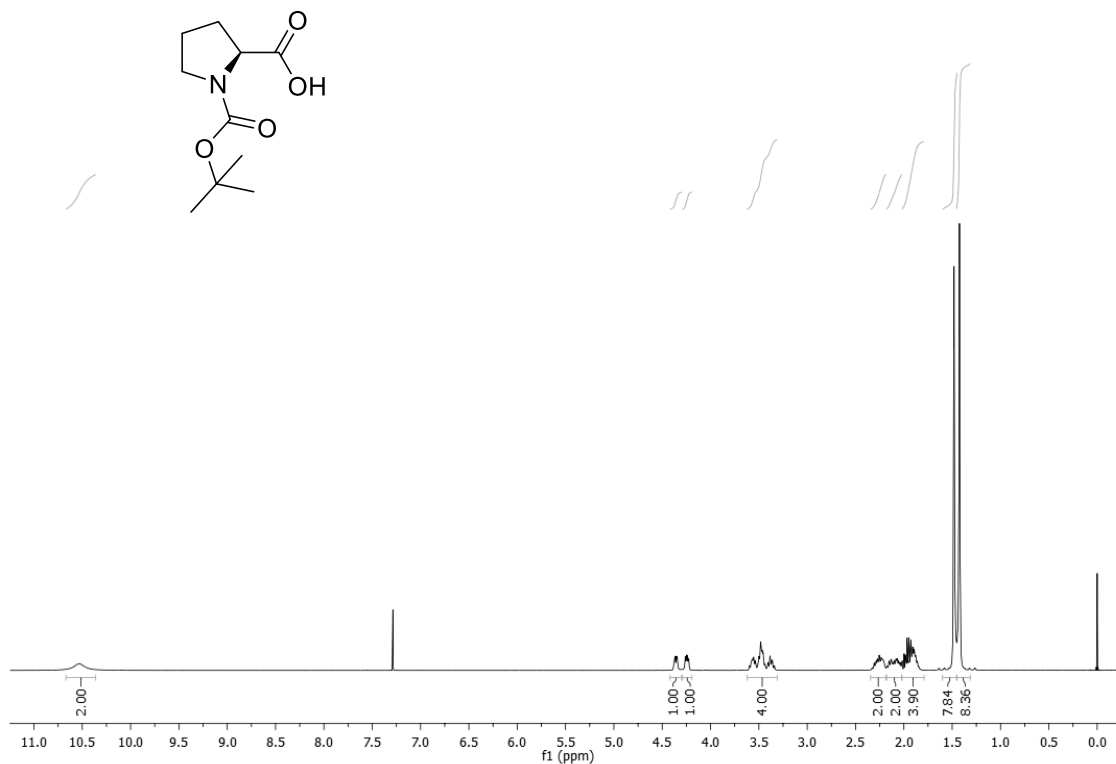
Anexo 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **107**.



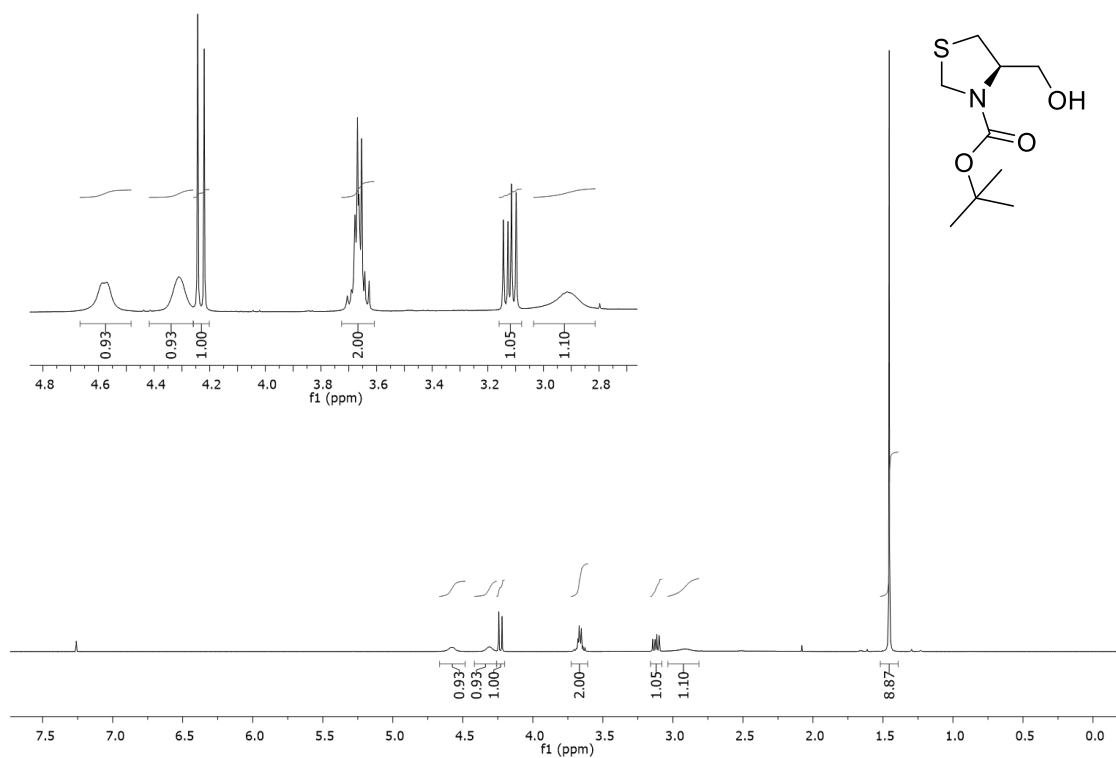
Anexo 3. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **110**.



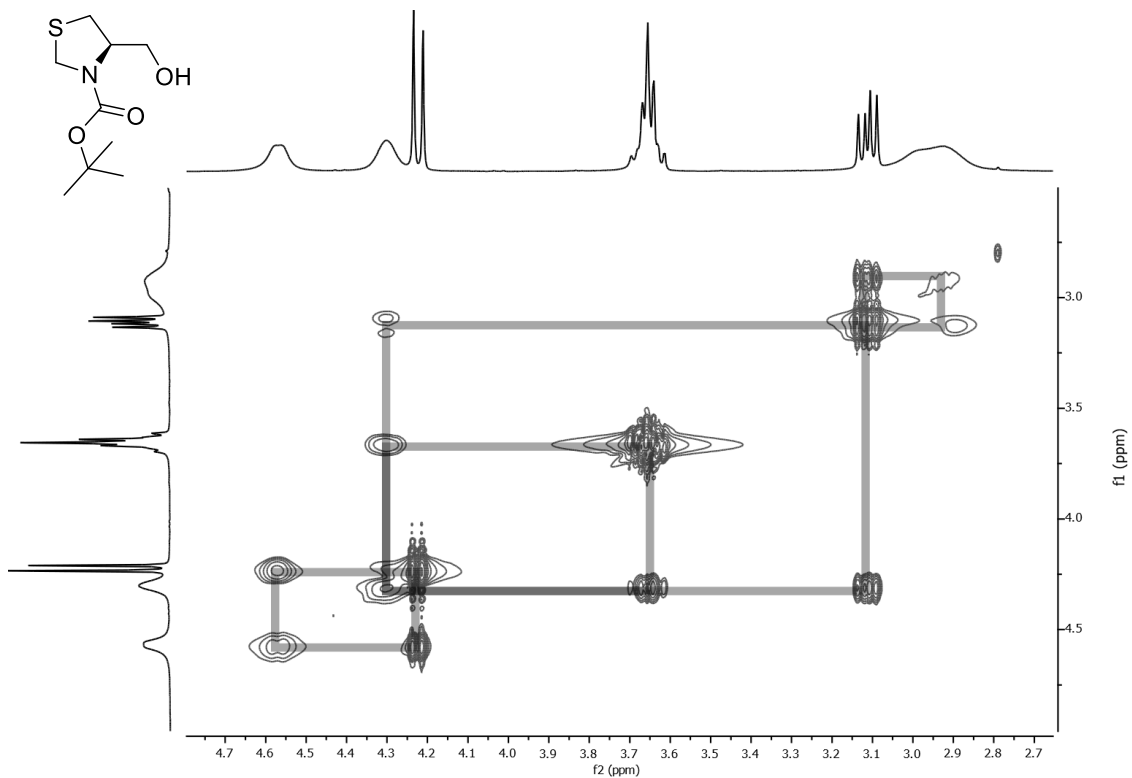
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **111**.



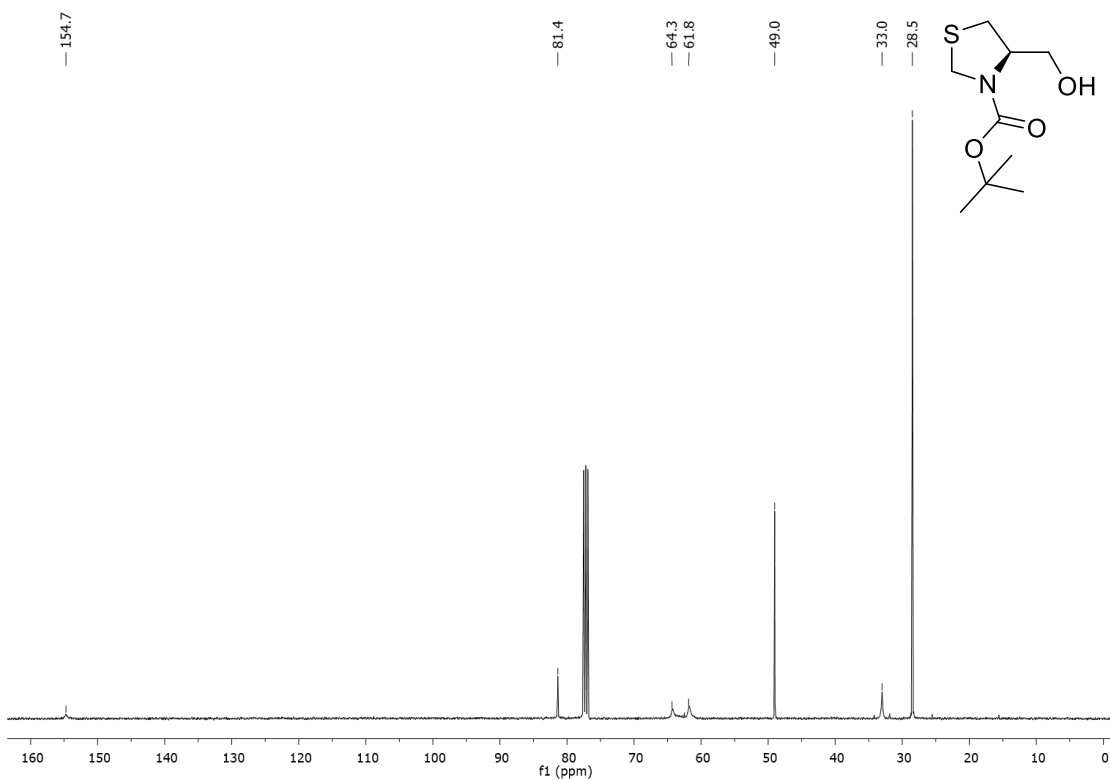
Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **112**.



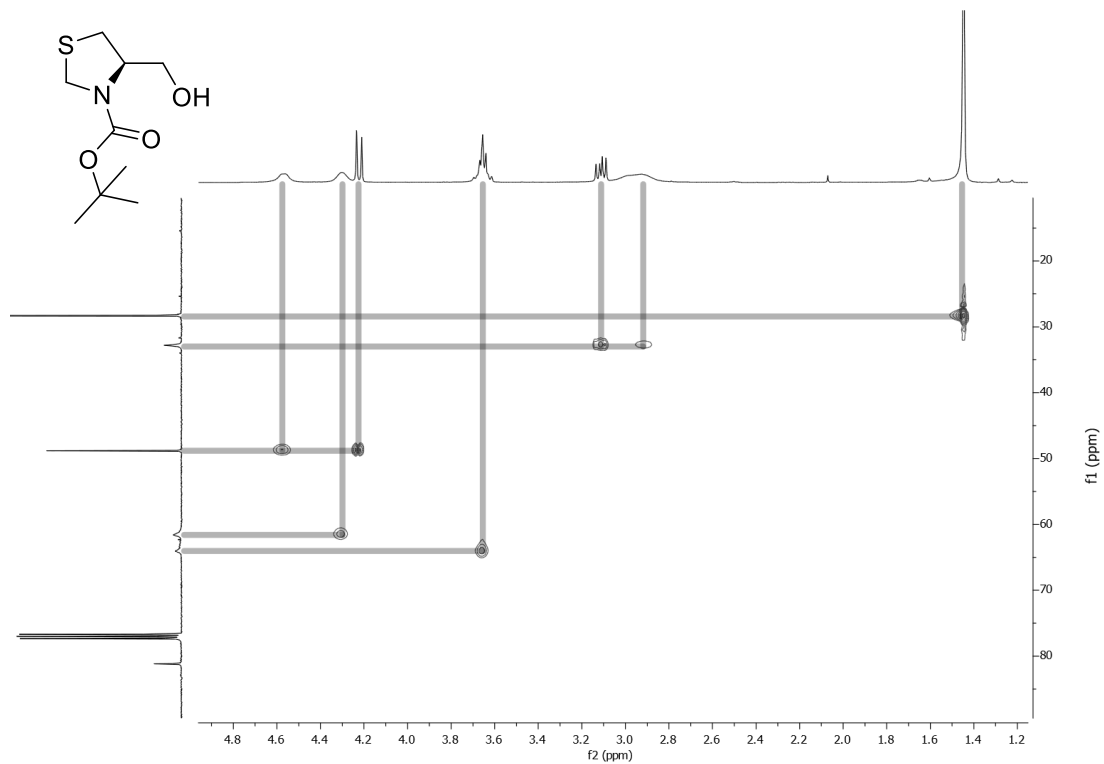
Anexo 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **113**.



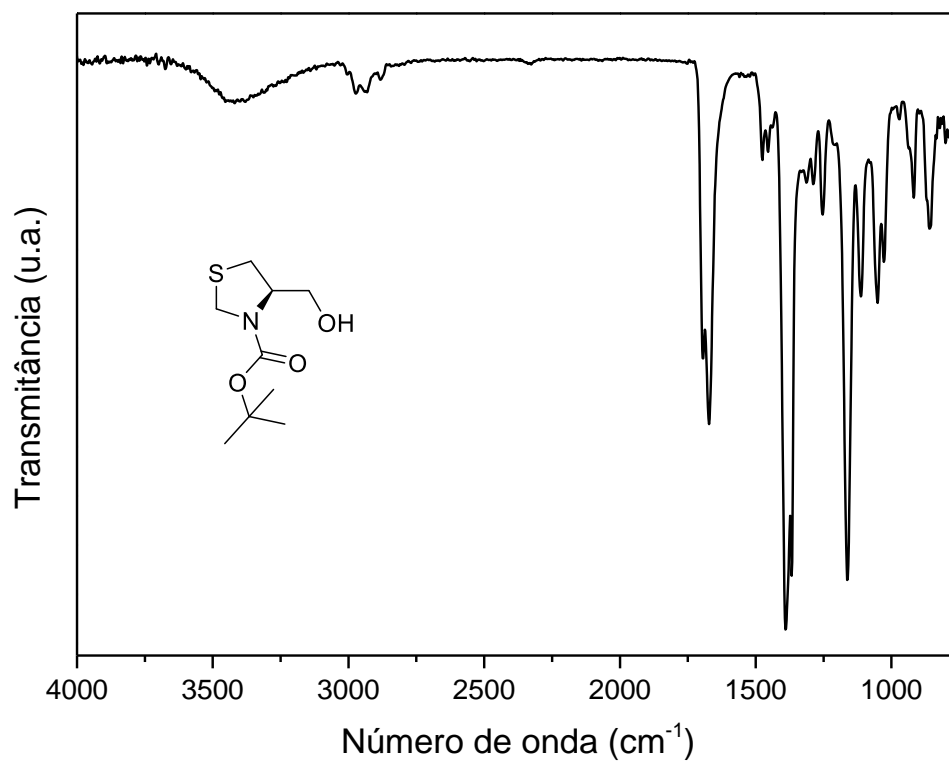
Anexo 7. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **113**.



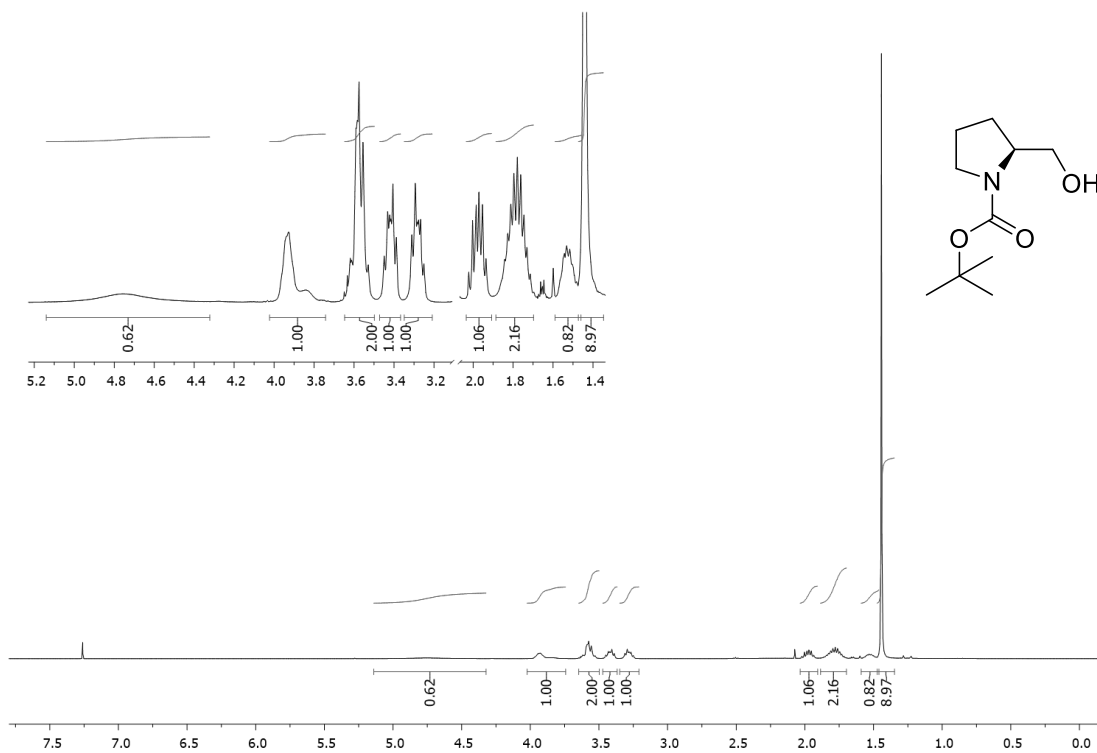
Anexo 8. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **113**.



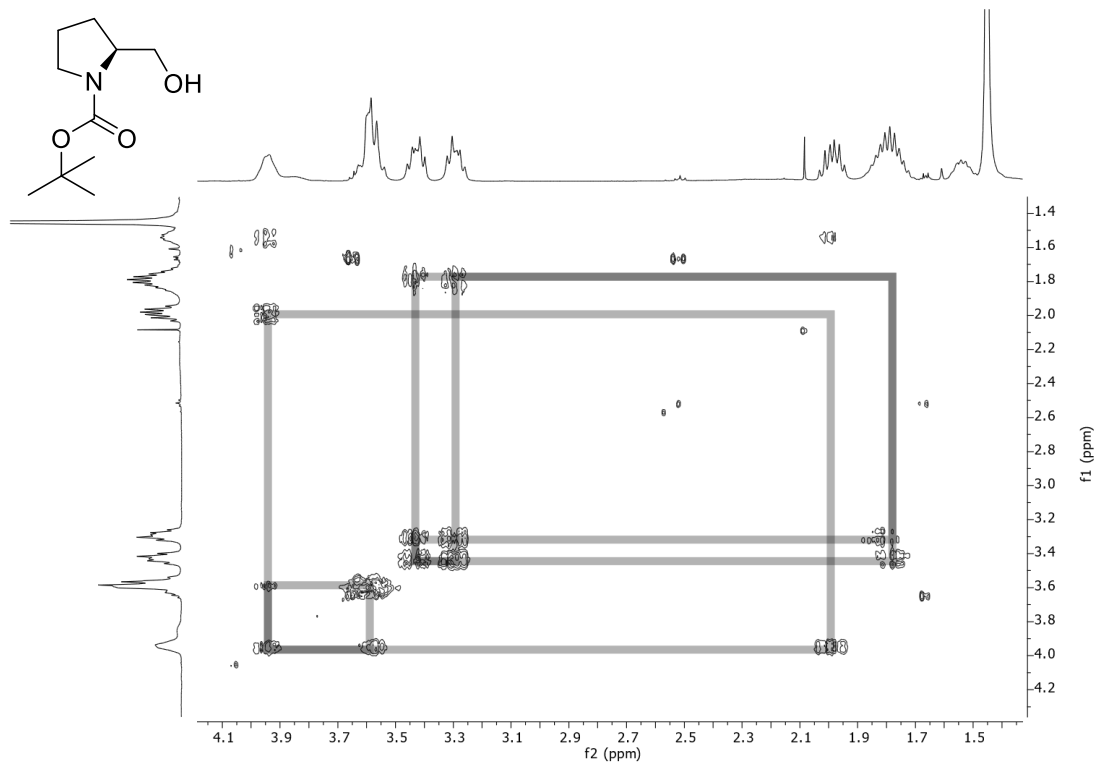
Anexo 9. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **113**.



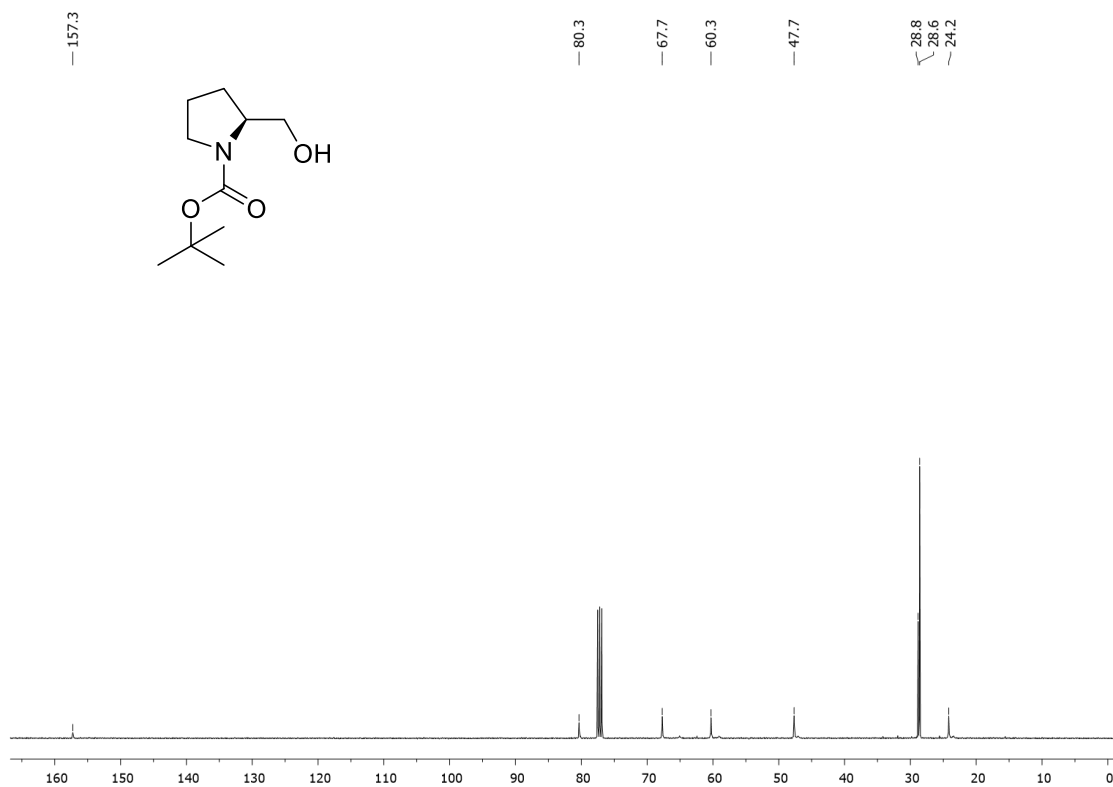
Anexo 10. Espectro de IV-ATR do composto **113**.



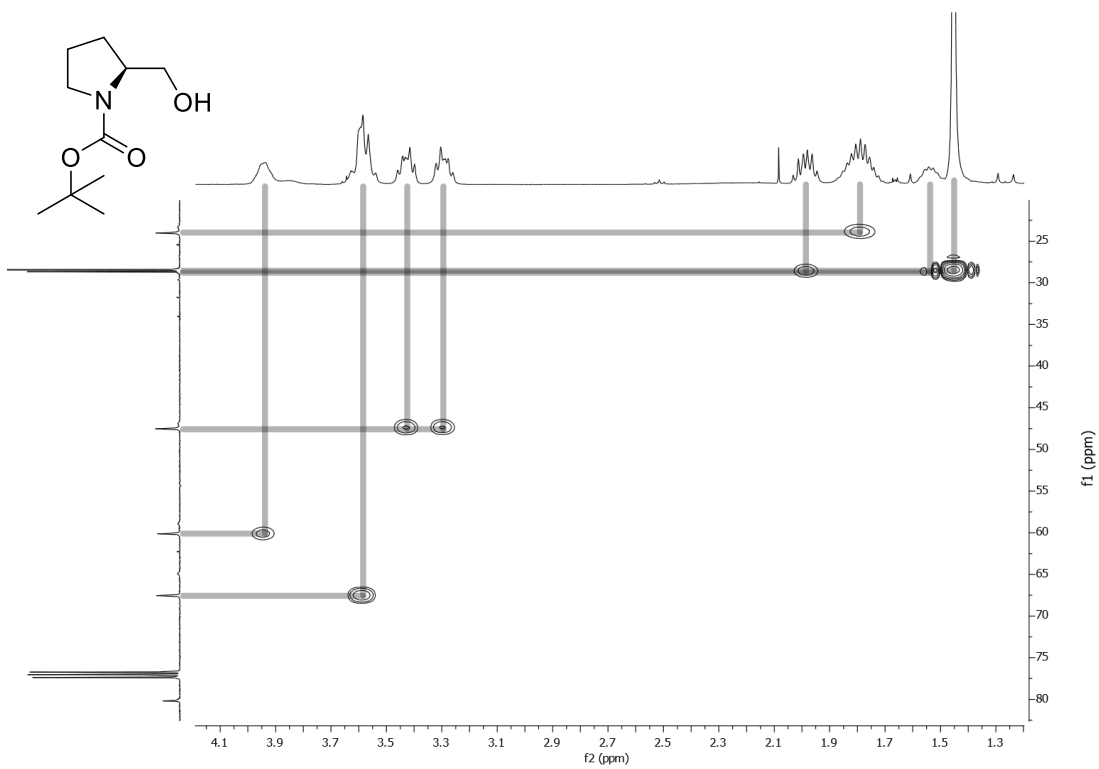
Anexo 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **114**.



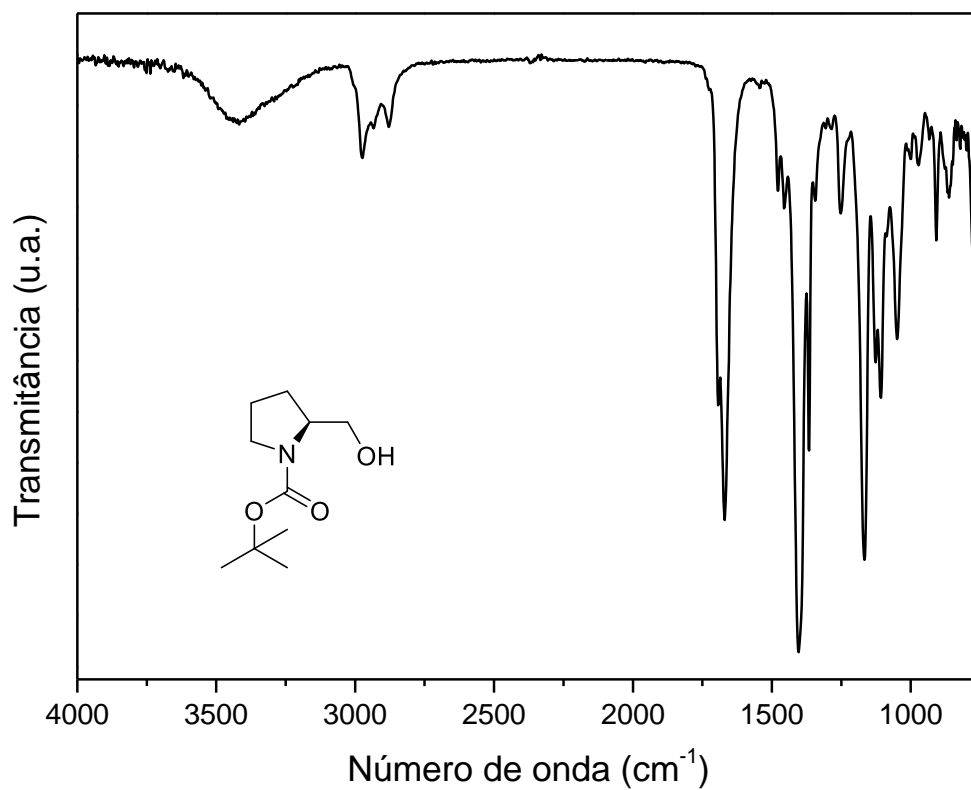
Anexo 12. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **114**.



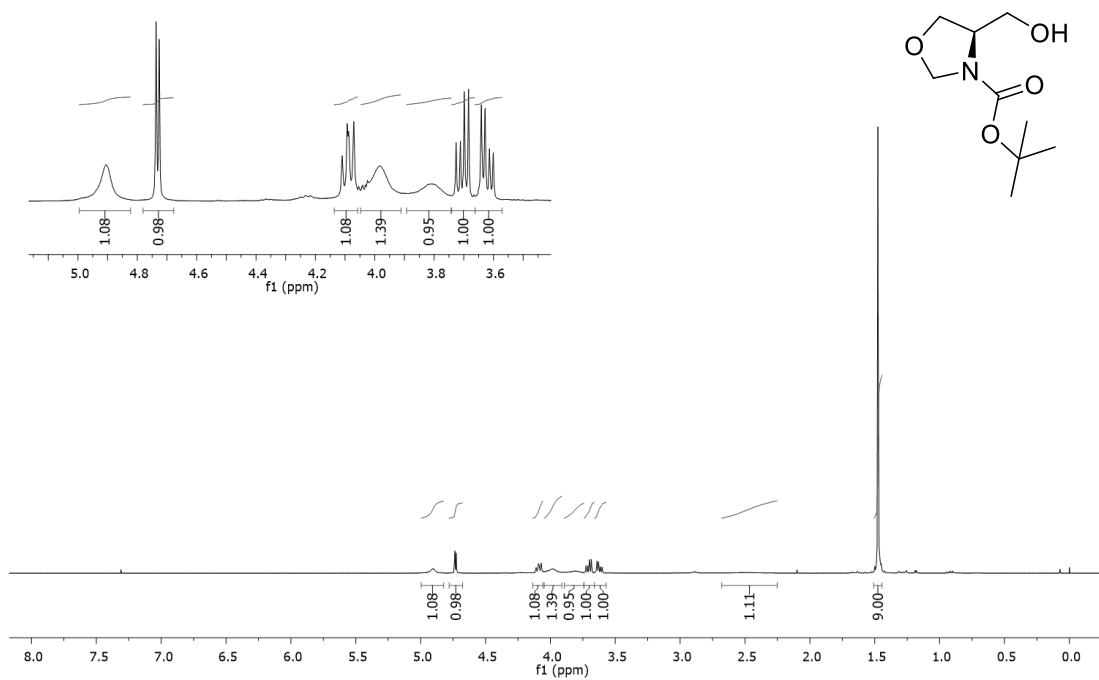
Anexo 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **114**.



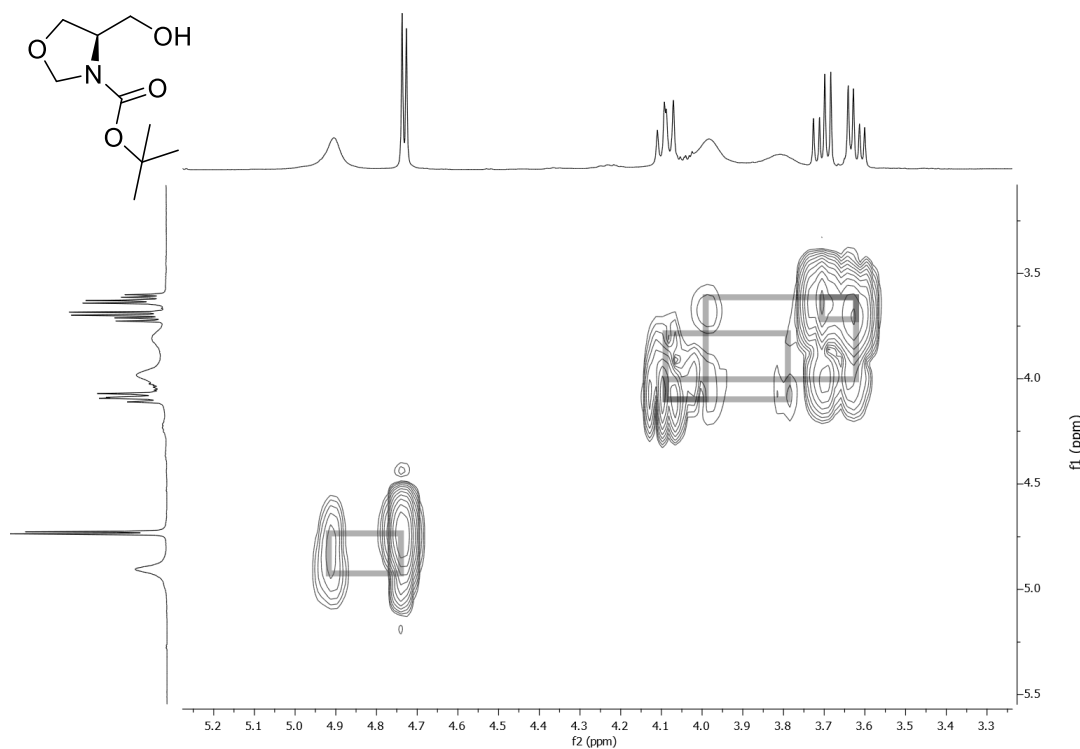
Anexo 14. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **114**.



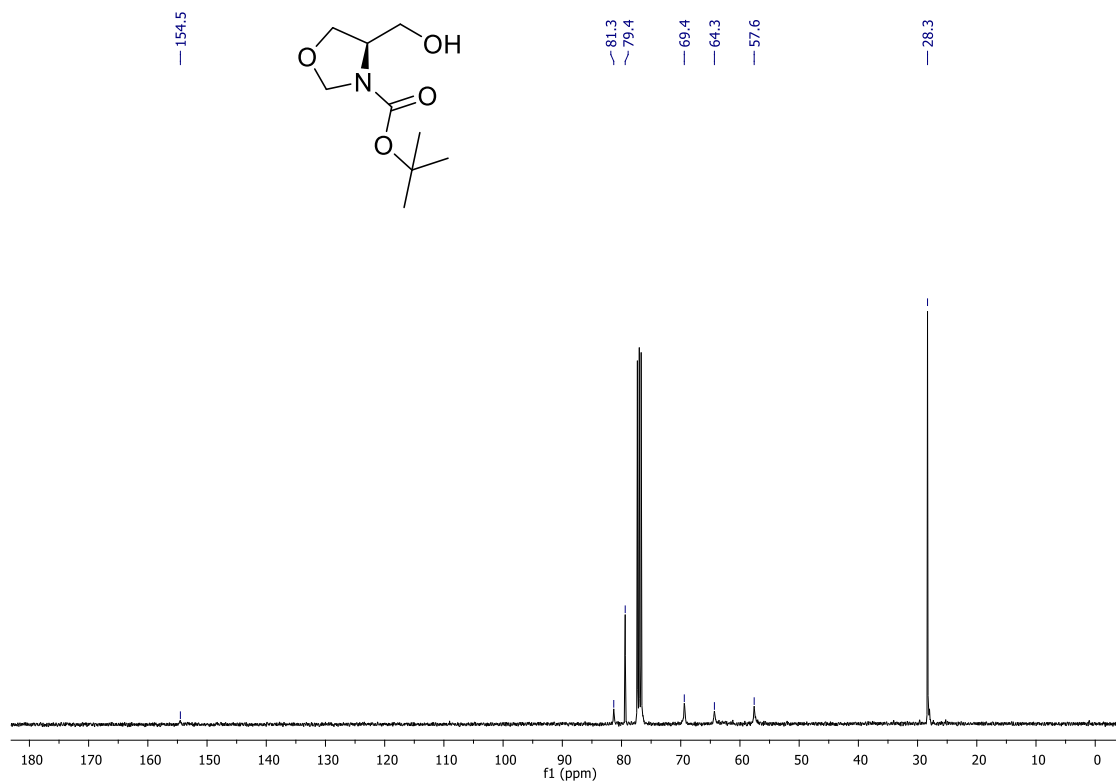
Anexo 15. Espectro de IV-ATR do composto **114**.



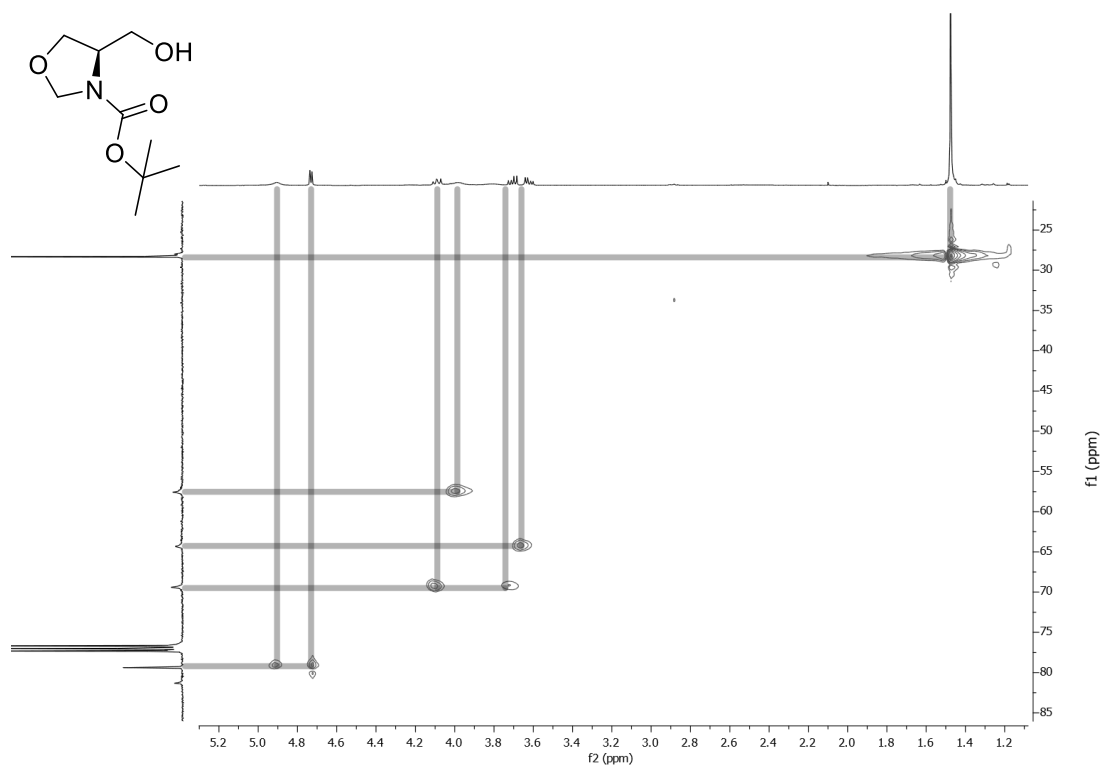
Anexo 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **115**.



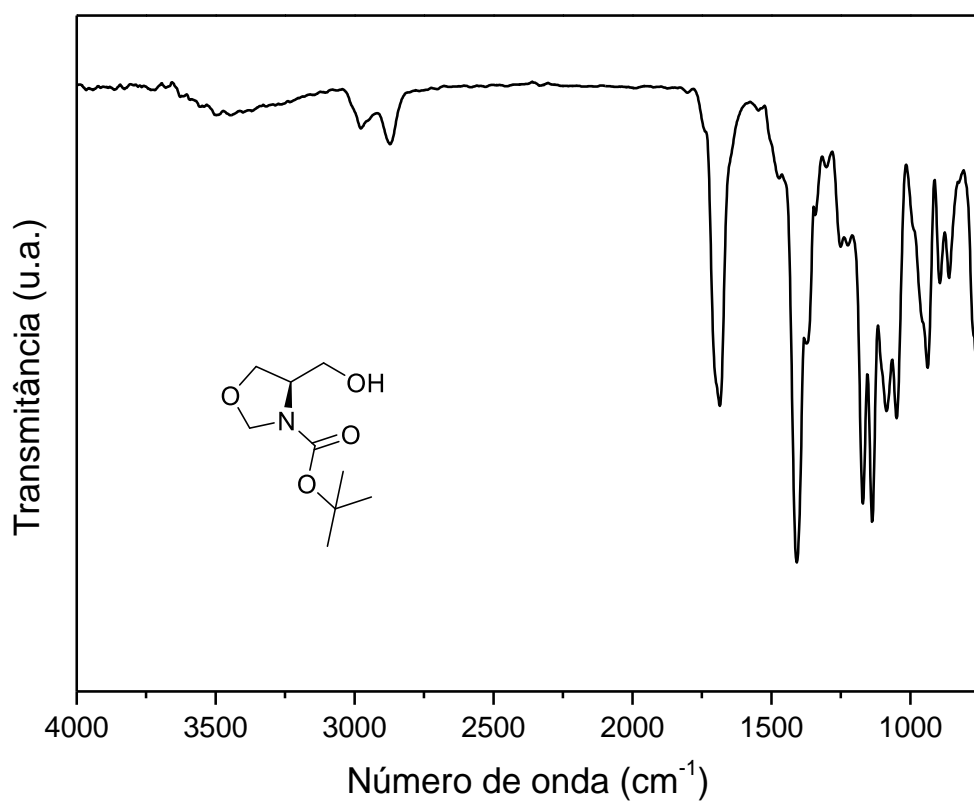
Anexo 17. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **115**.



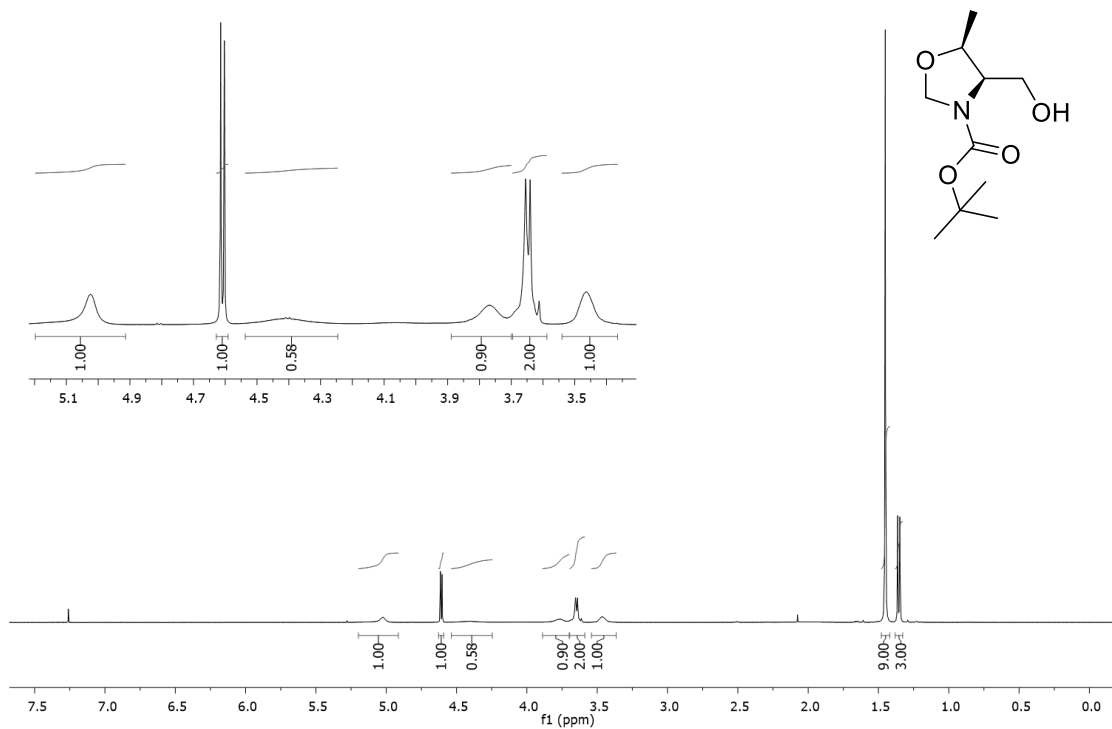
Anexo 18. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **115**.



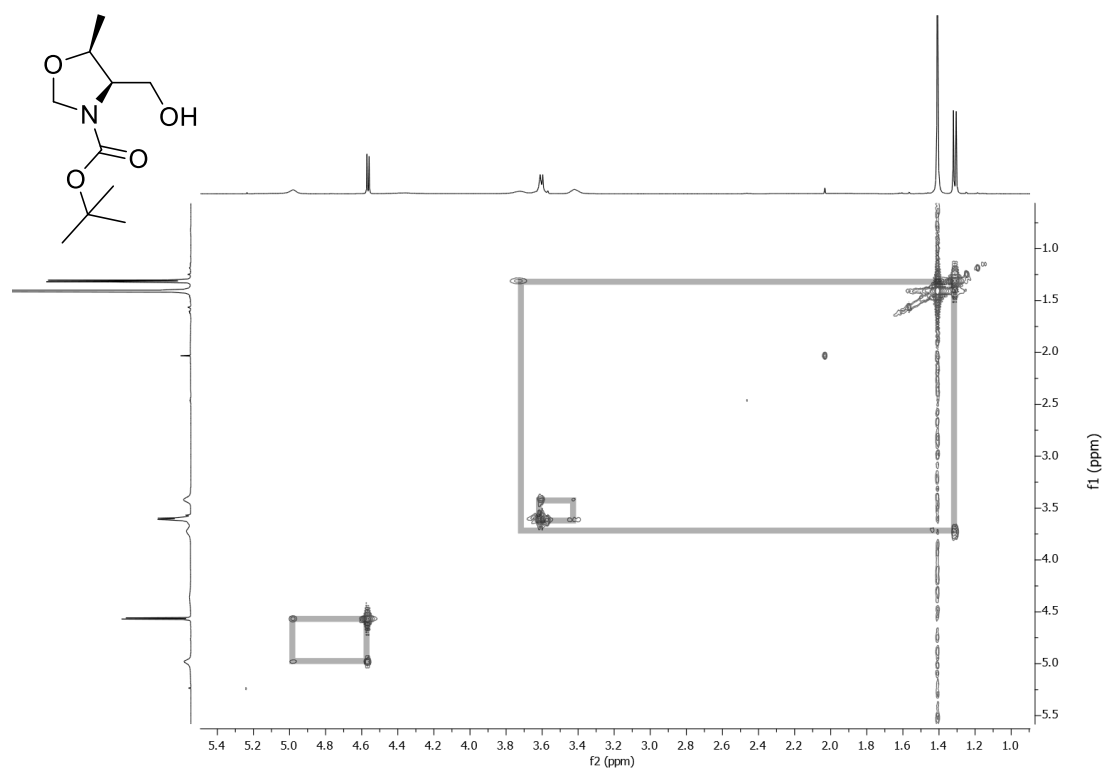
Anexo 19. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **115**.



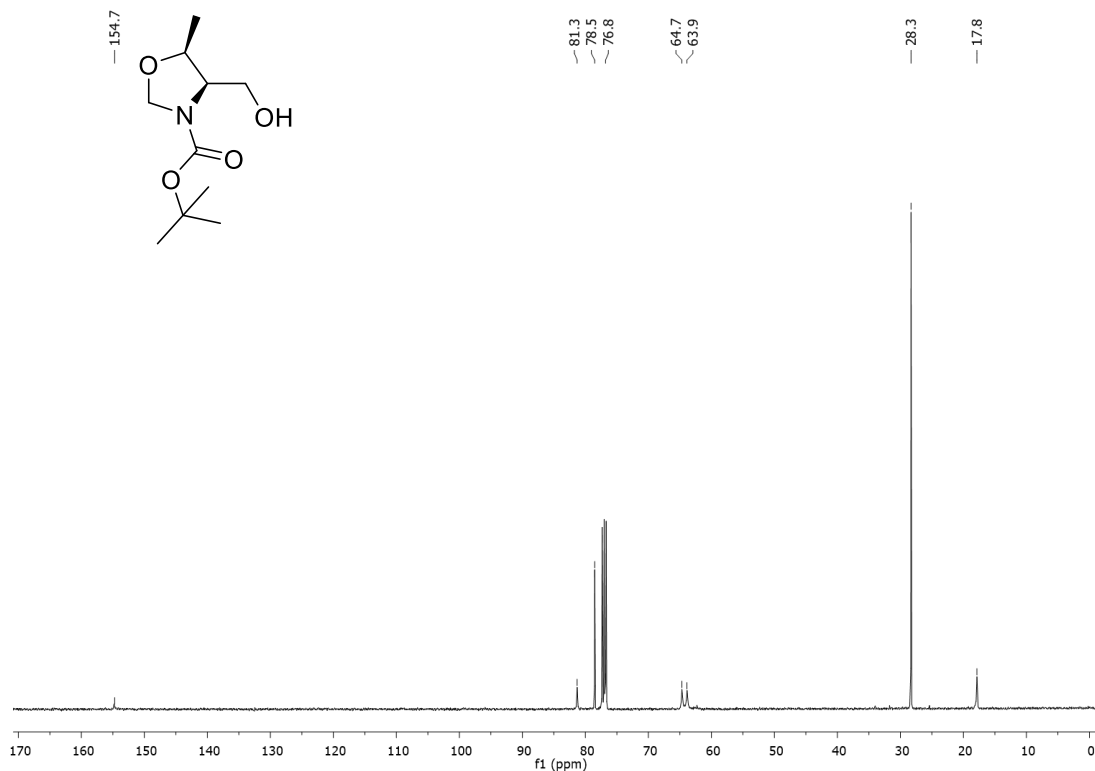
Anexo 20. Espectro de IV-ATR do composto **115**.



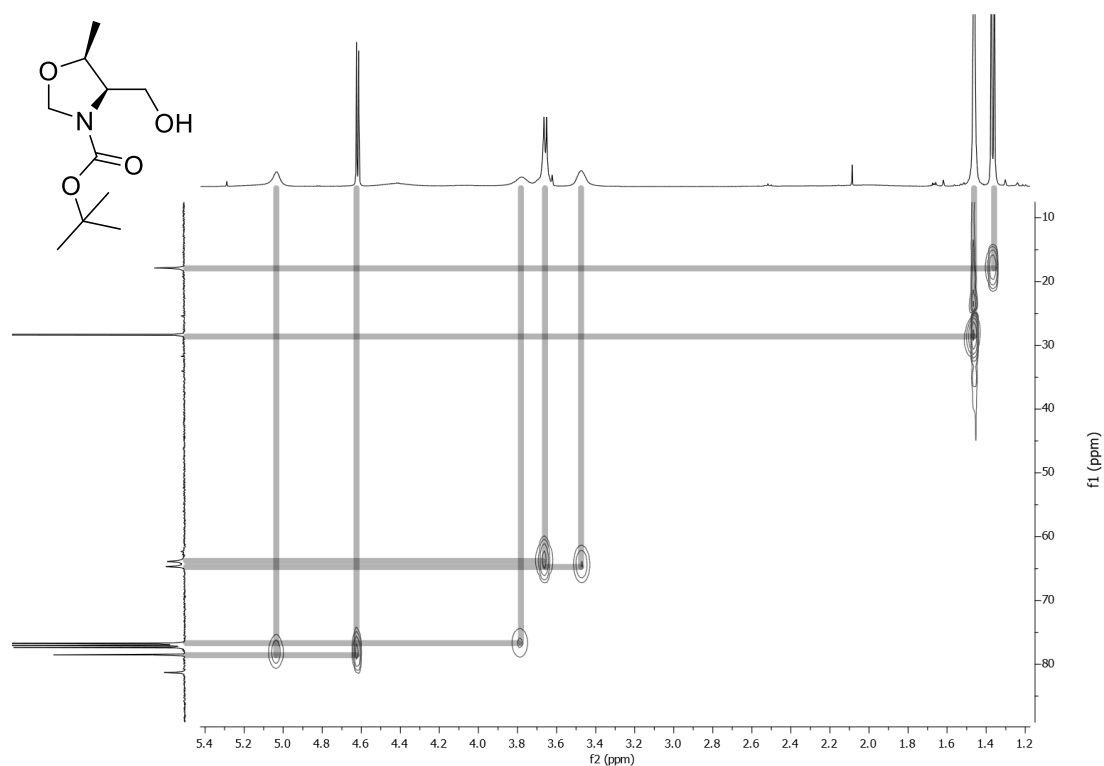
Anexo 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **116**.



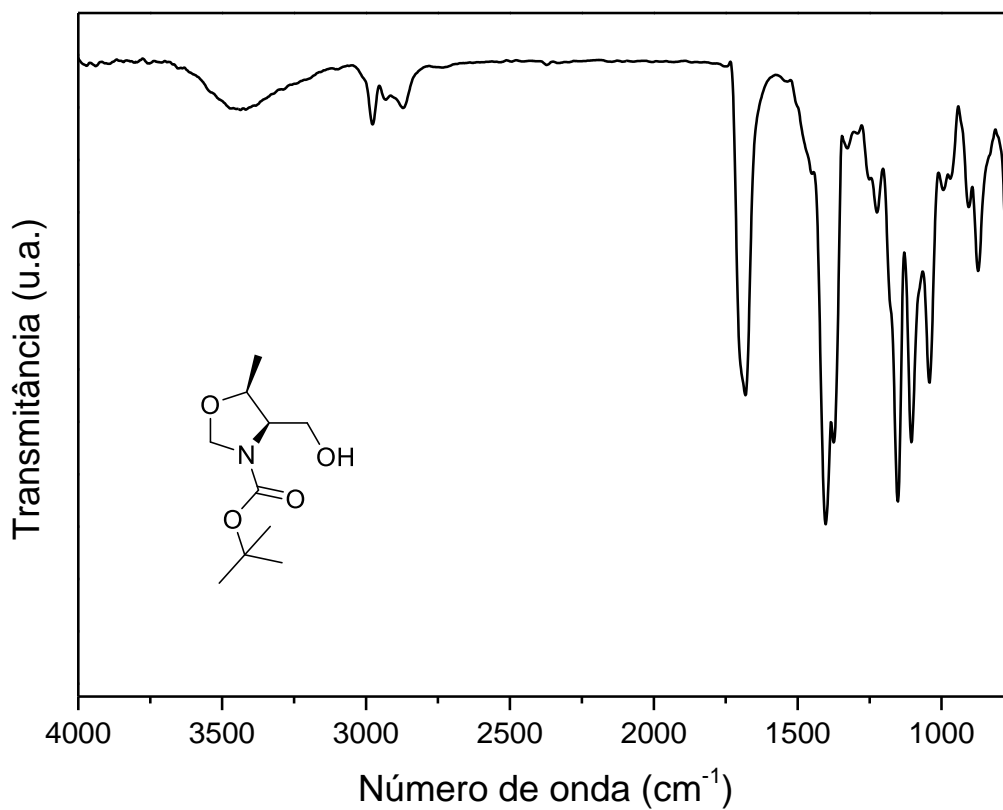
Anexo 22. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **116**.



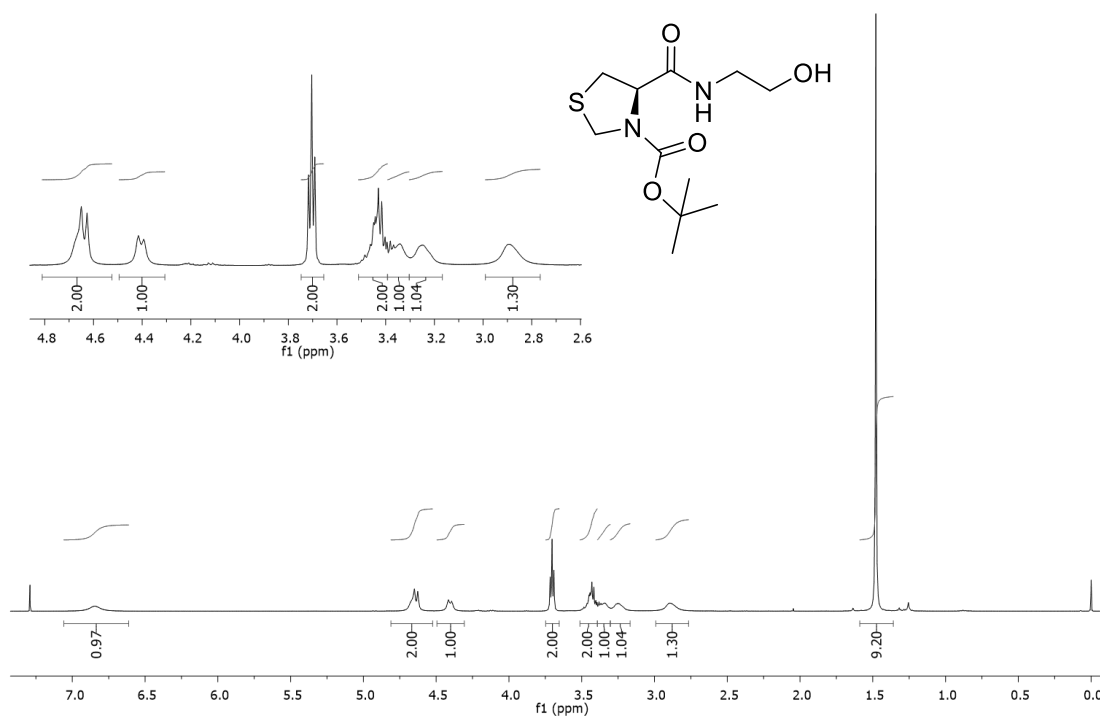
Anexo 23. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **116**.



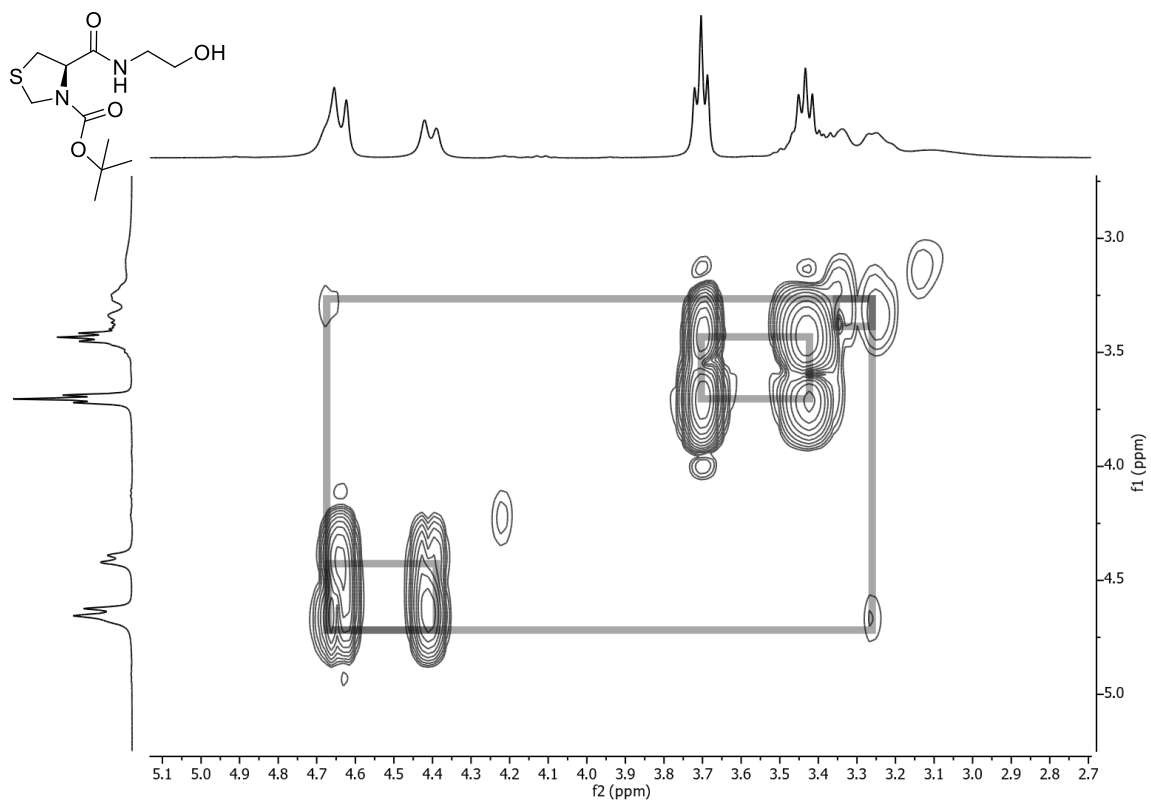
Anexo 24. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **116**.



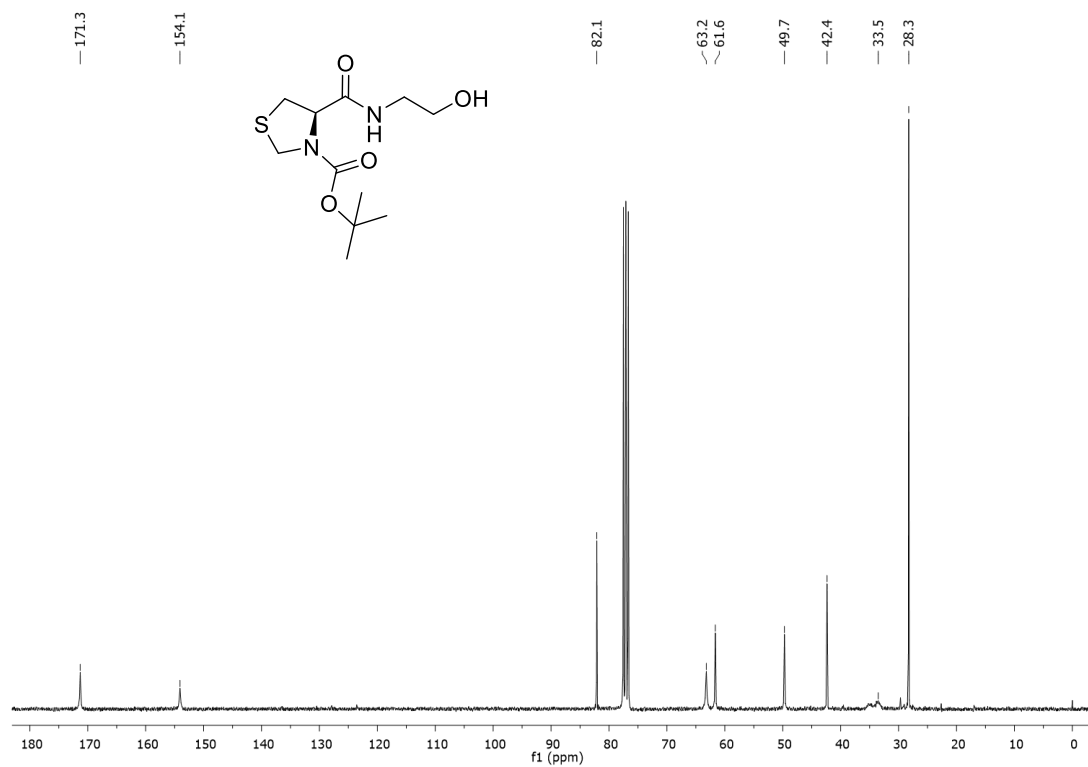
Anexo 25. Espectro de IV-ATR do composto **116**.



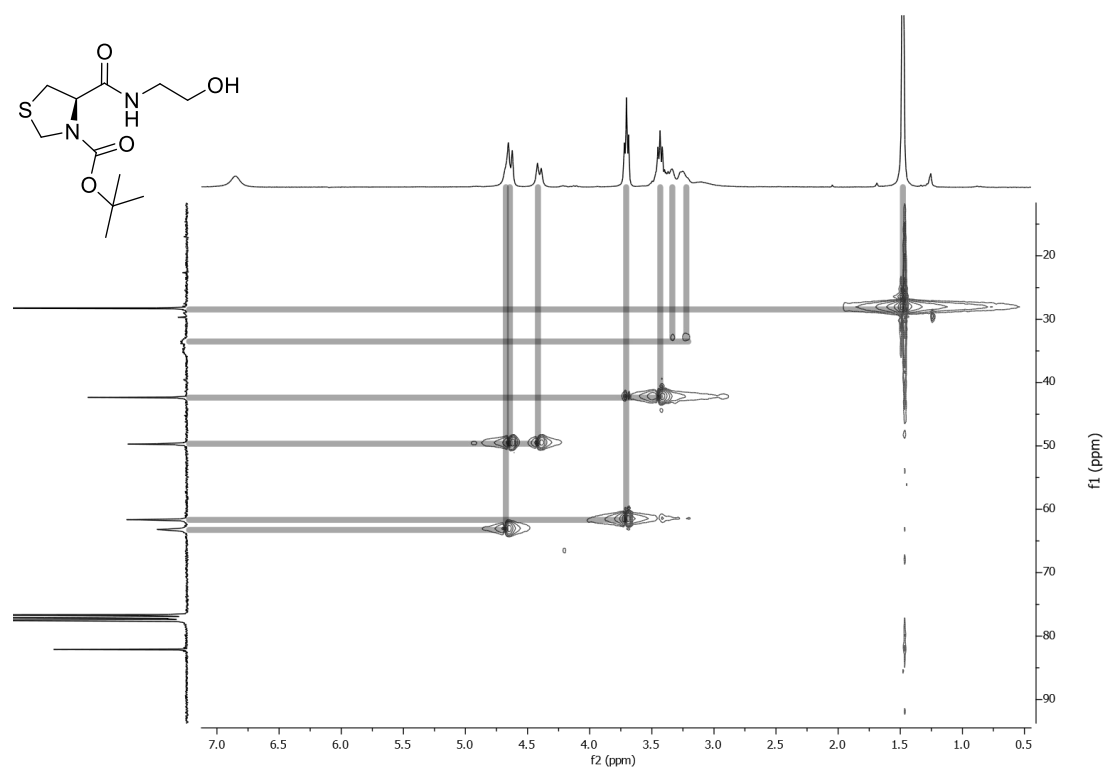
Anexo 26. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **118**.



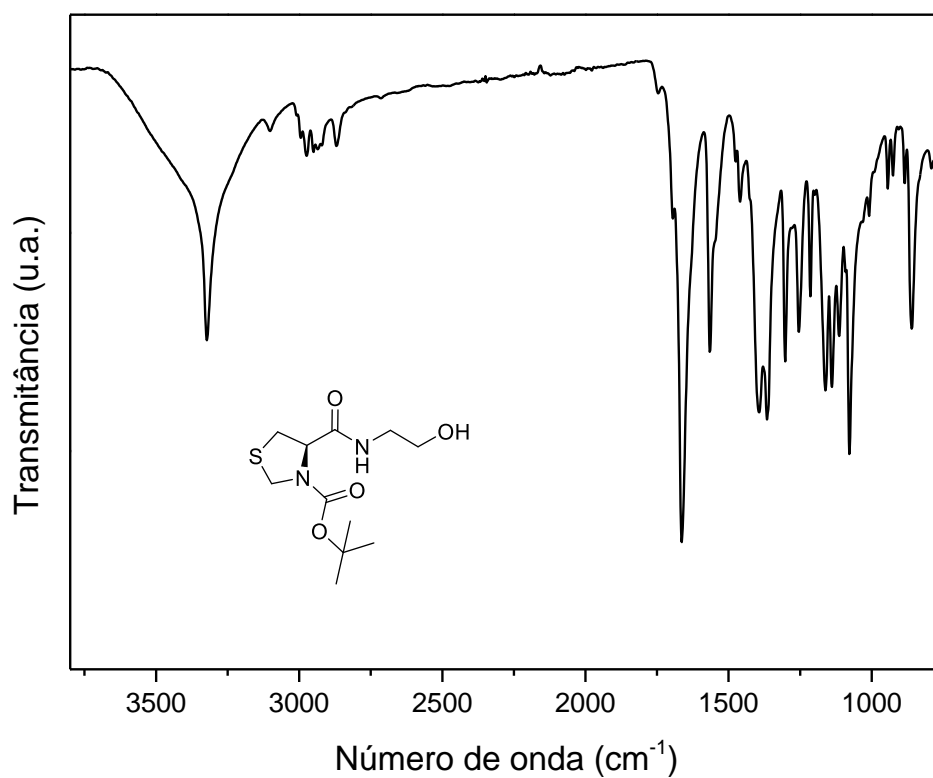
Anexo 27. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **118**.



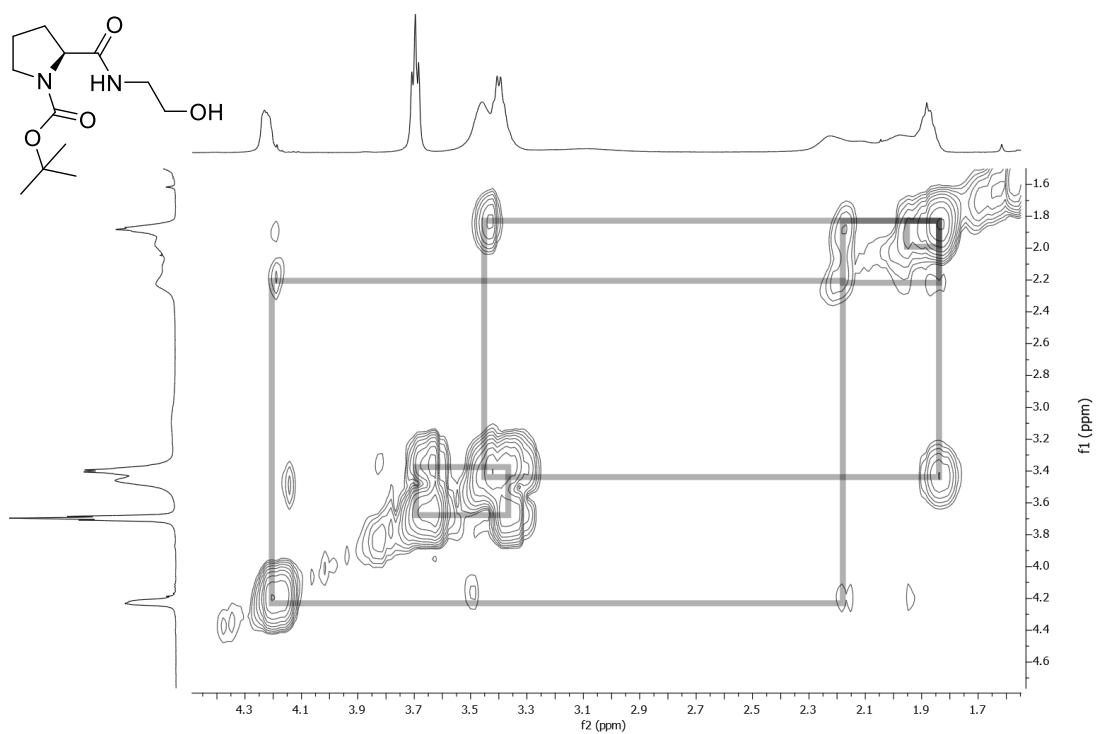
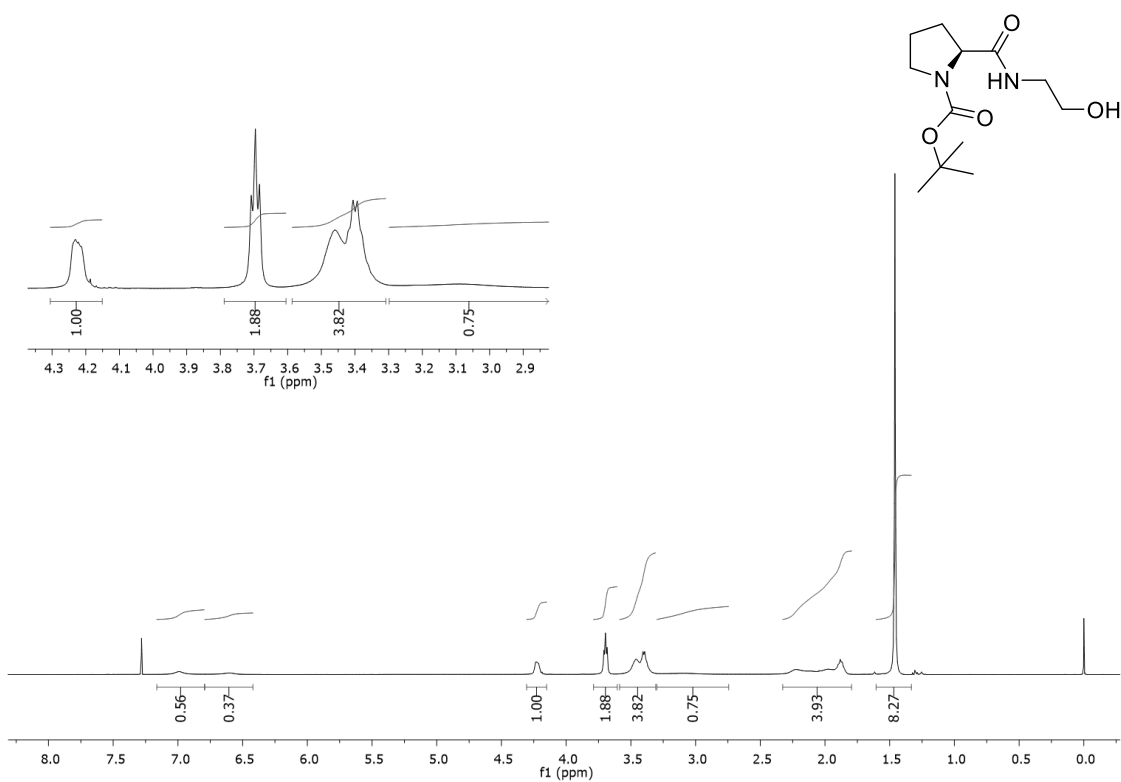
Anexo 28. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **118**.

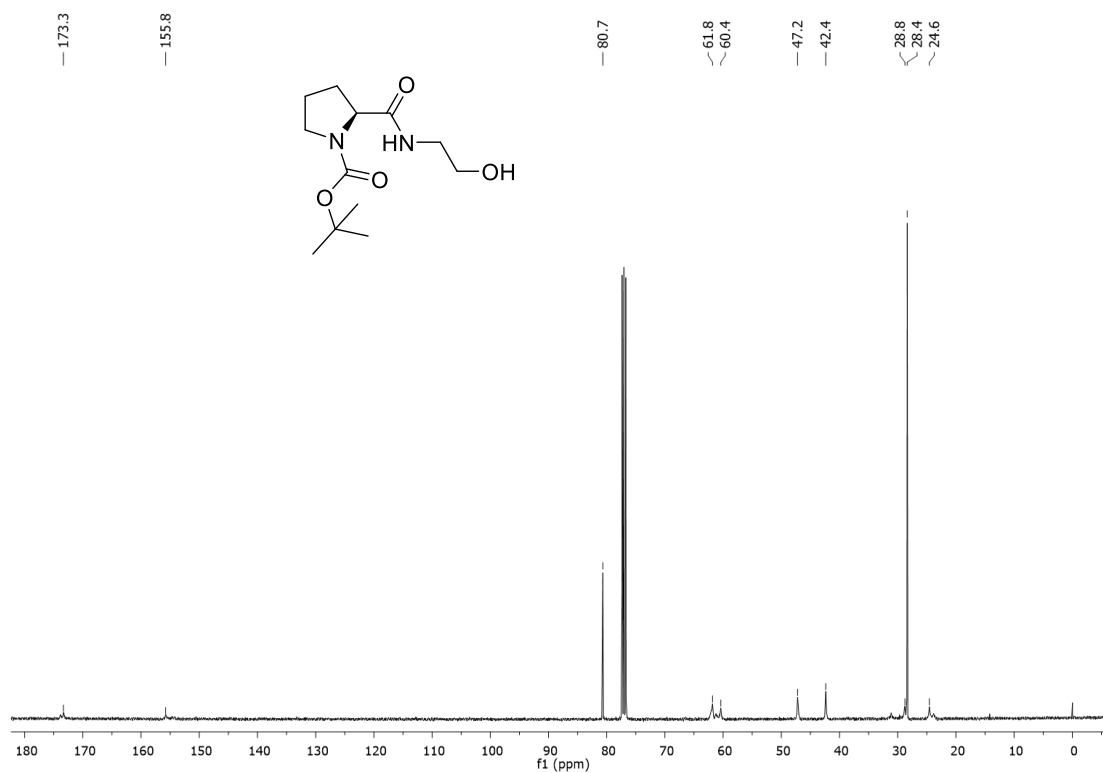


Anexo 29. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **118**.

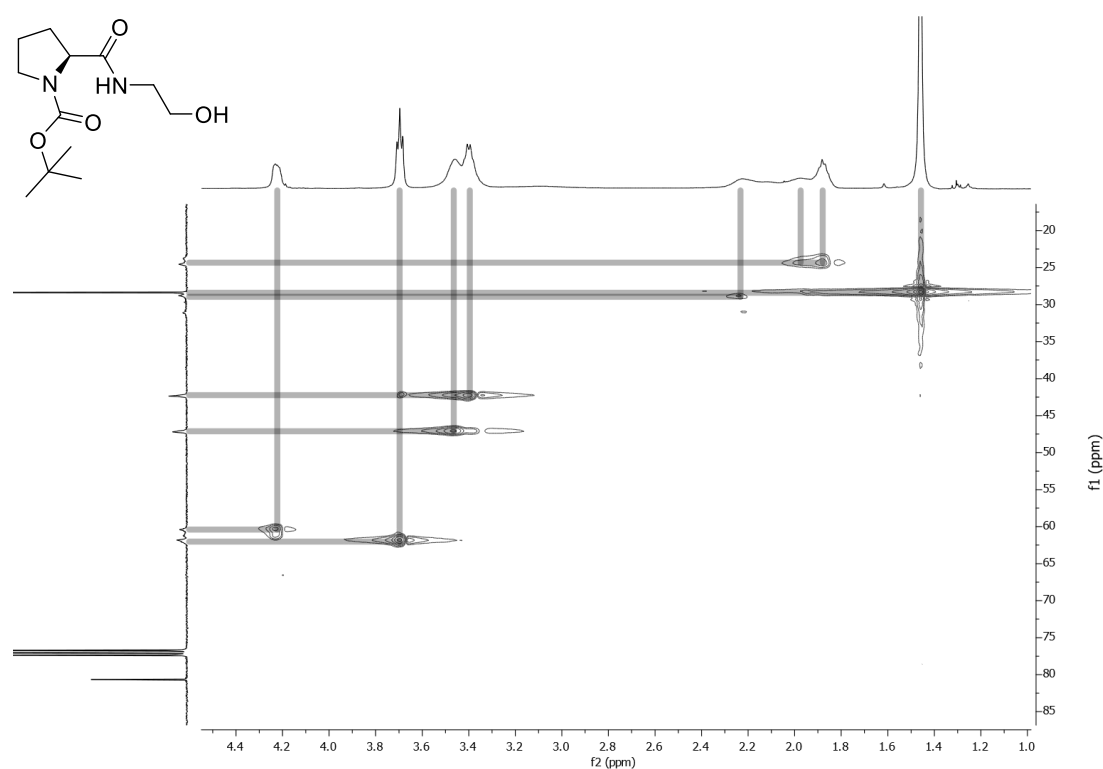


Anexo 30. Espectro de IV-ATR do composto **118**.

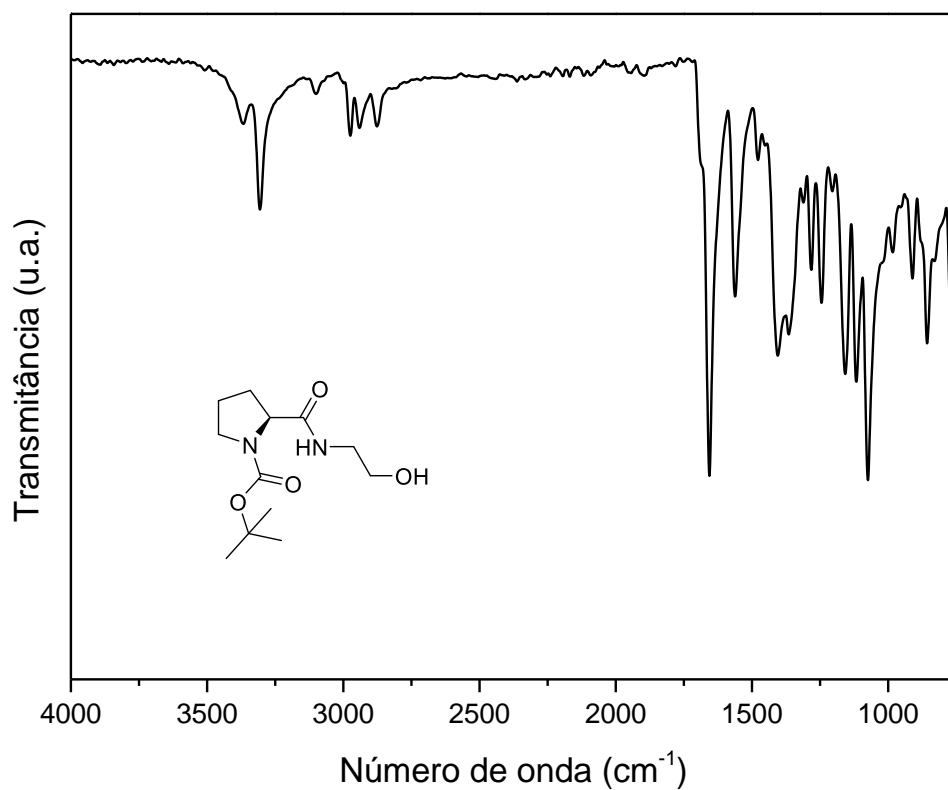




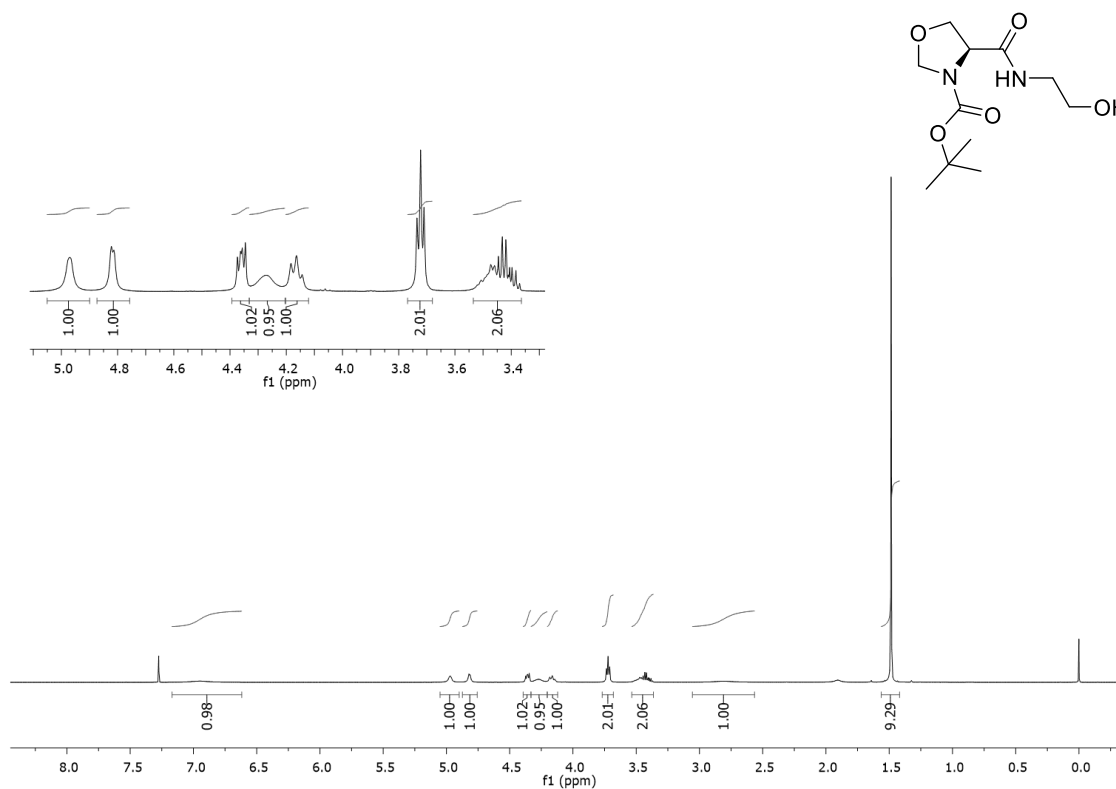
Anexo 33. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **119**.



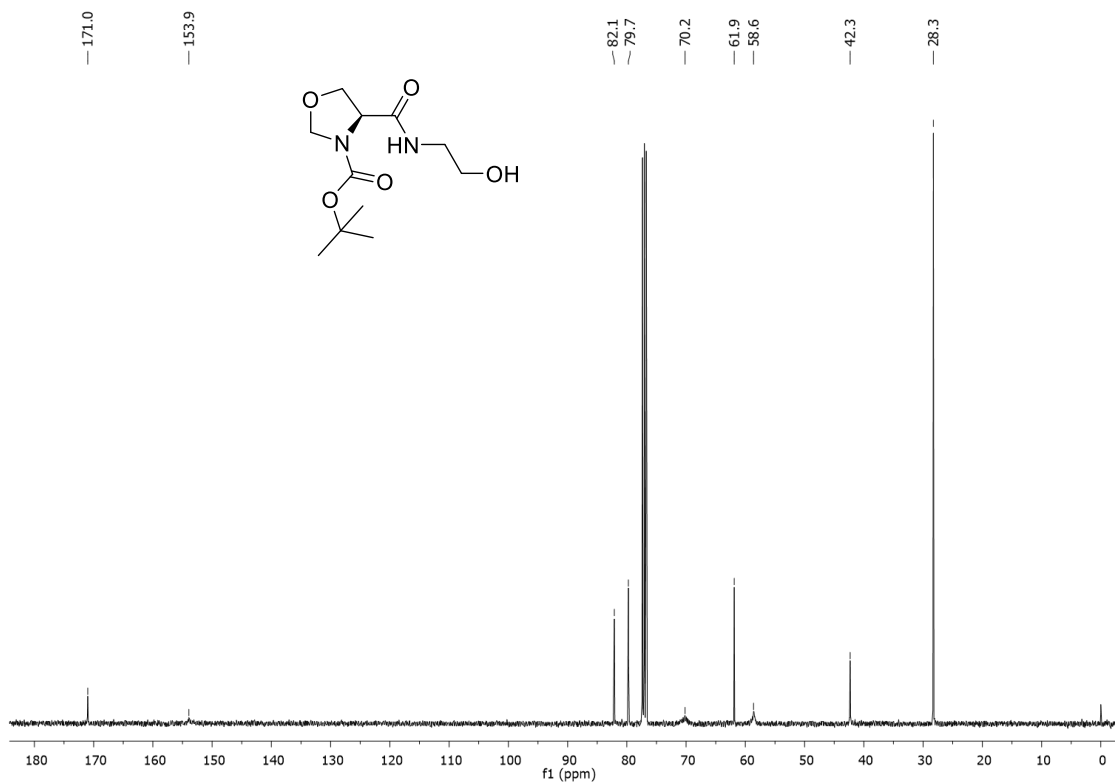
Anexo 34. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **119**.



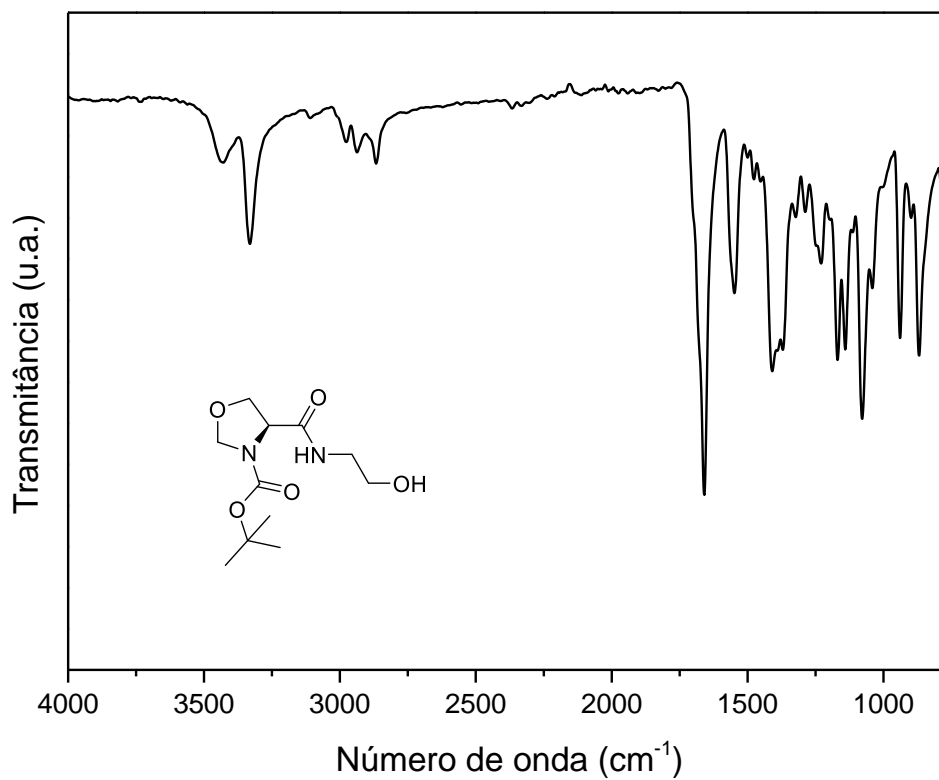
Anexo 35. Espectro de IV-ATR do composto **119**.



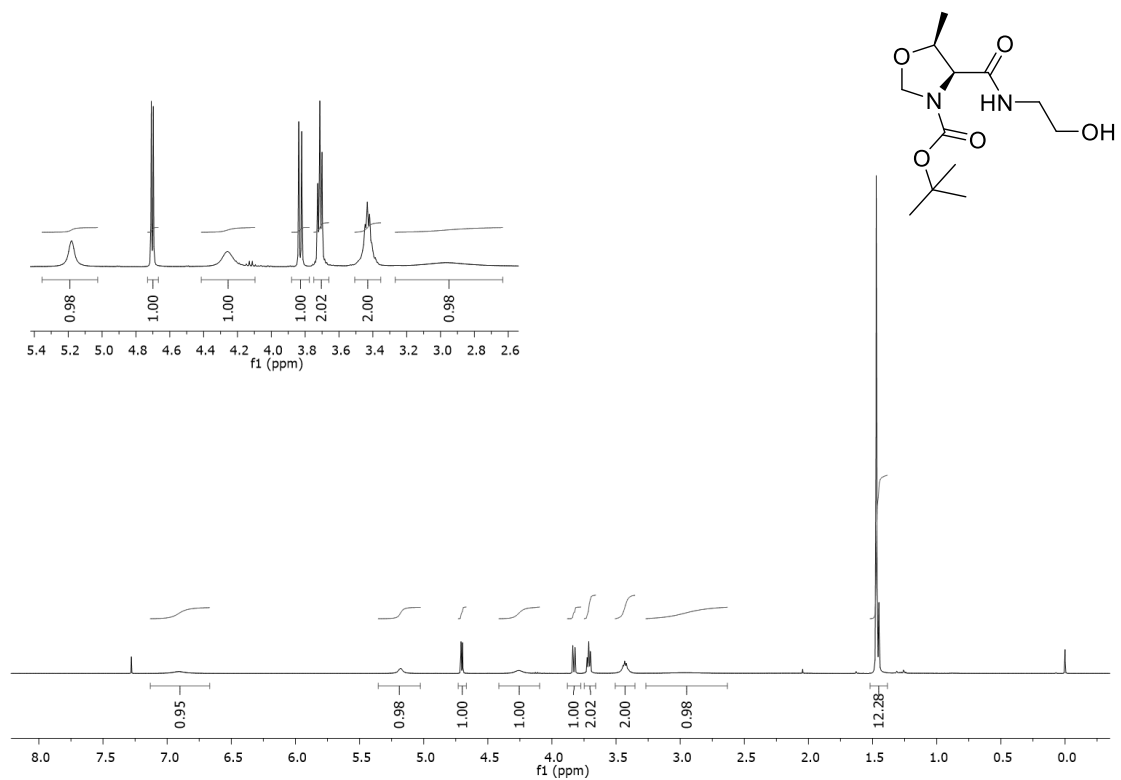
Anexo 36. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **120**.



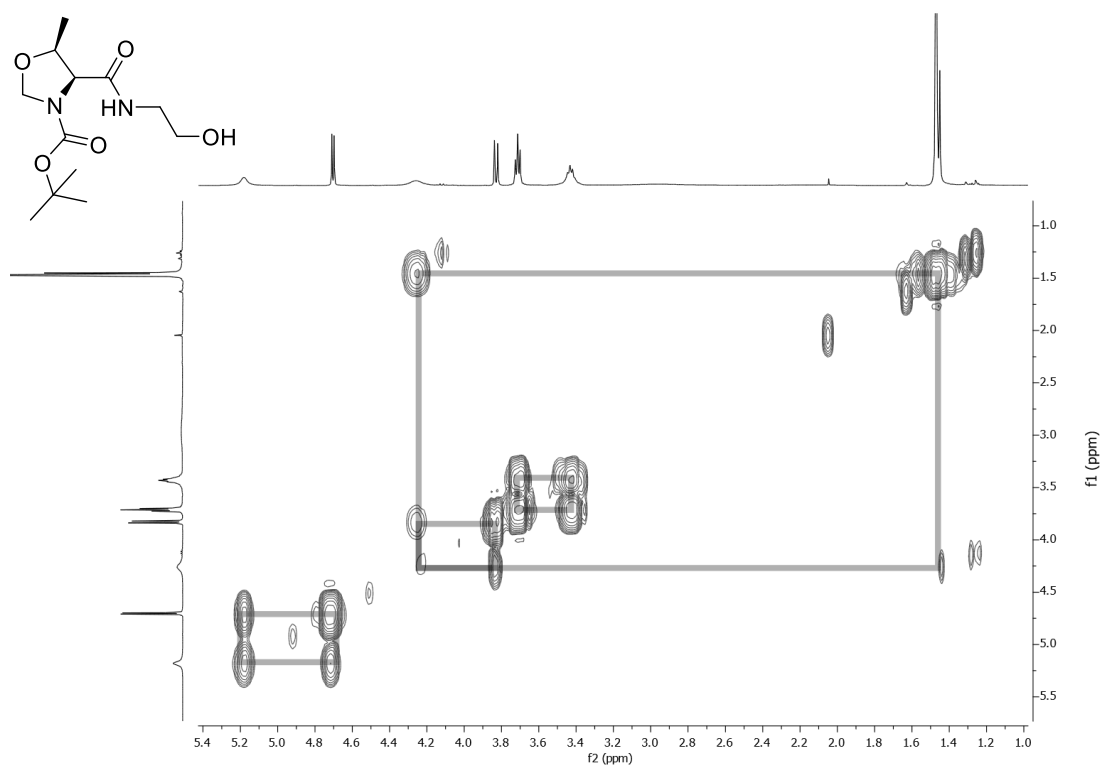
Anexo 37. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **120**.



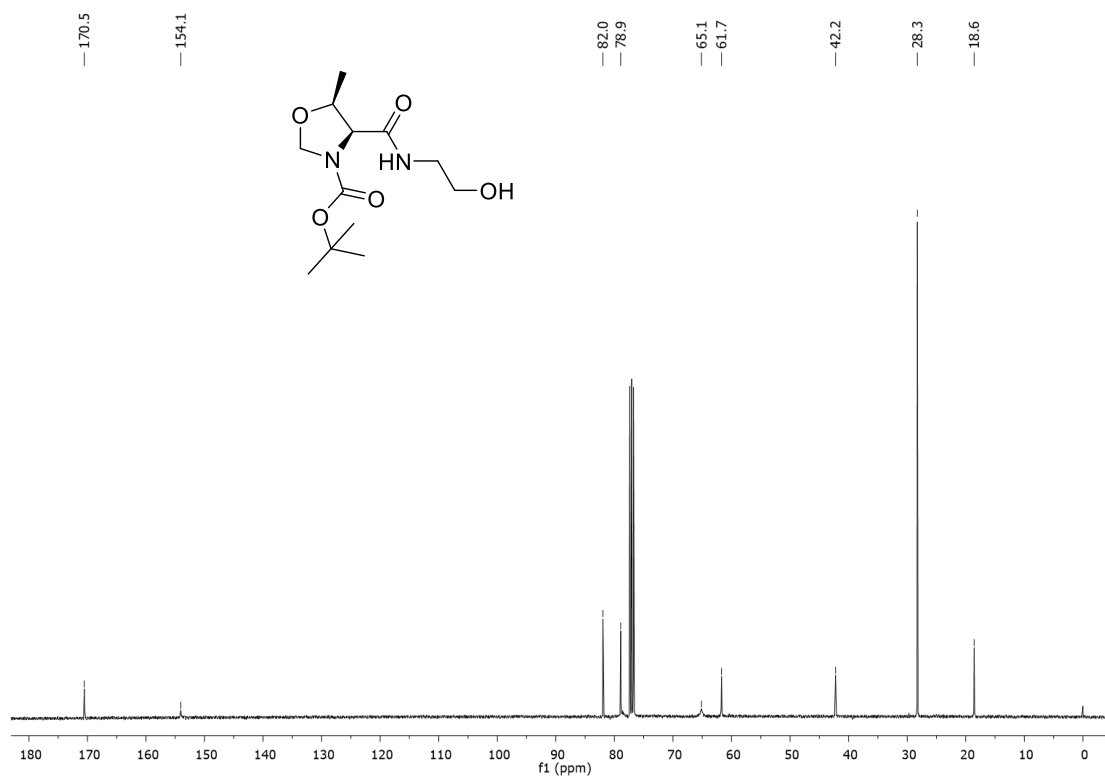
Anexo 38. Espectro de IV-ATR do composto **120**.



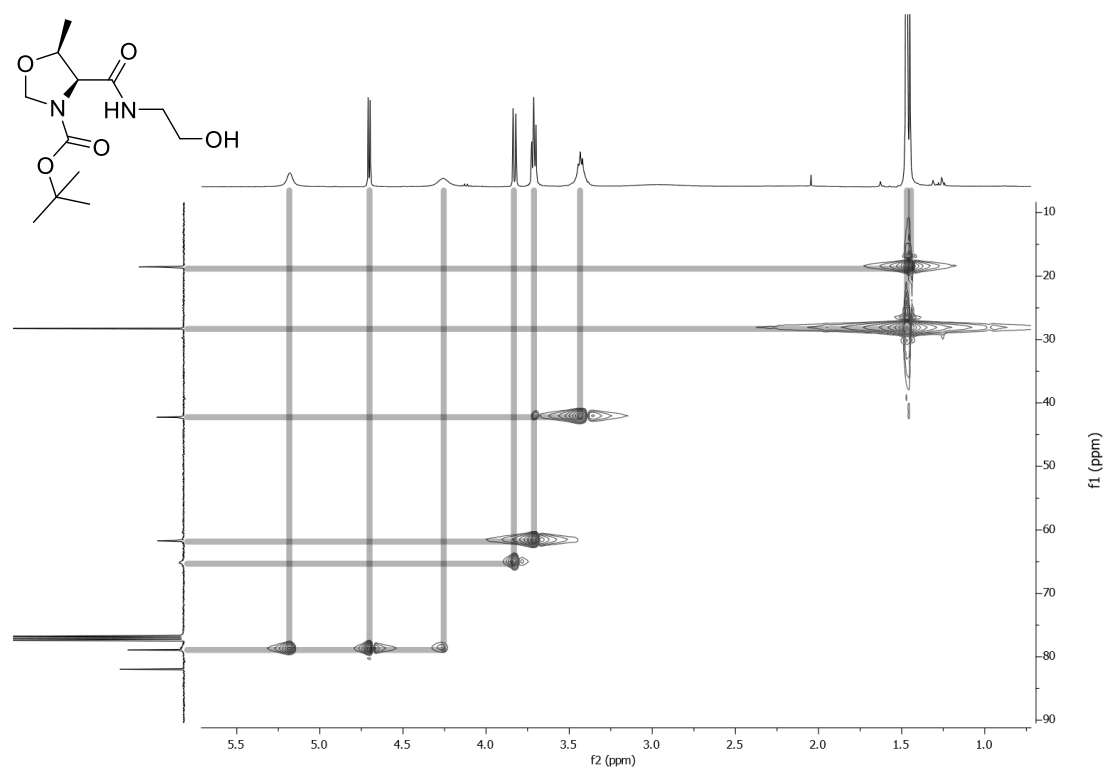
Anexo 39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **121**.



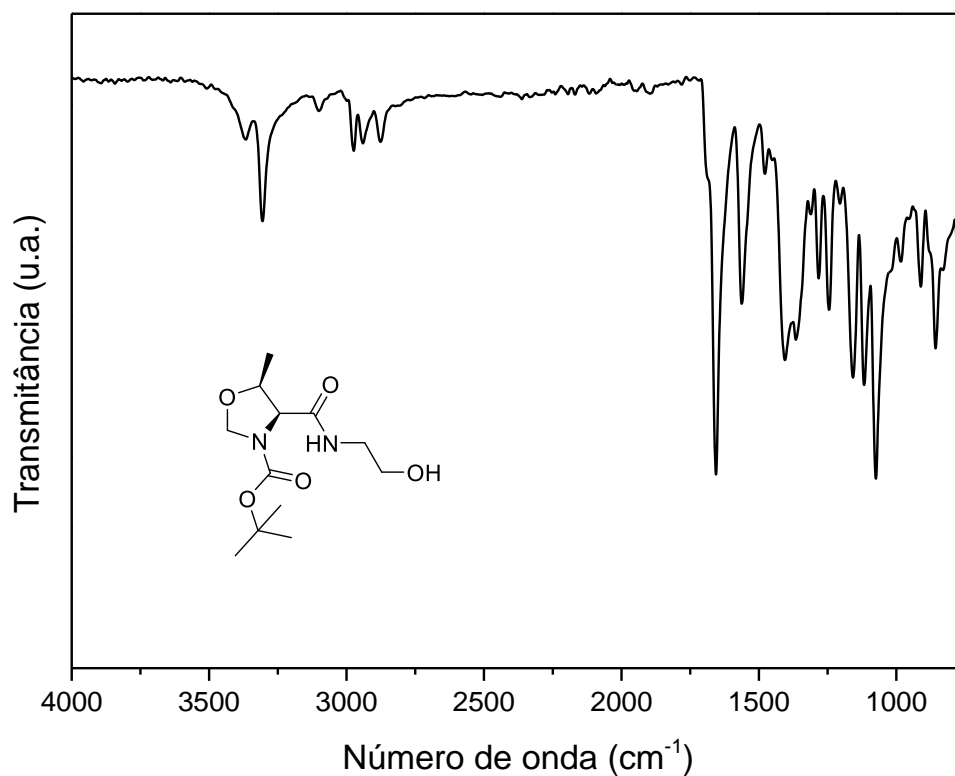
Anexo 40. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **121**.



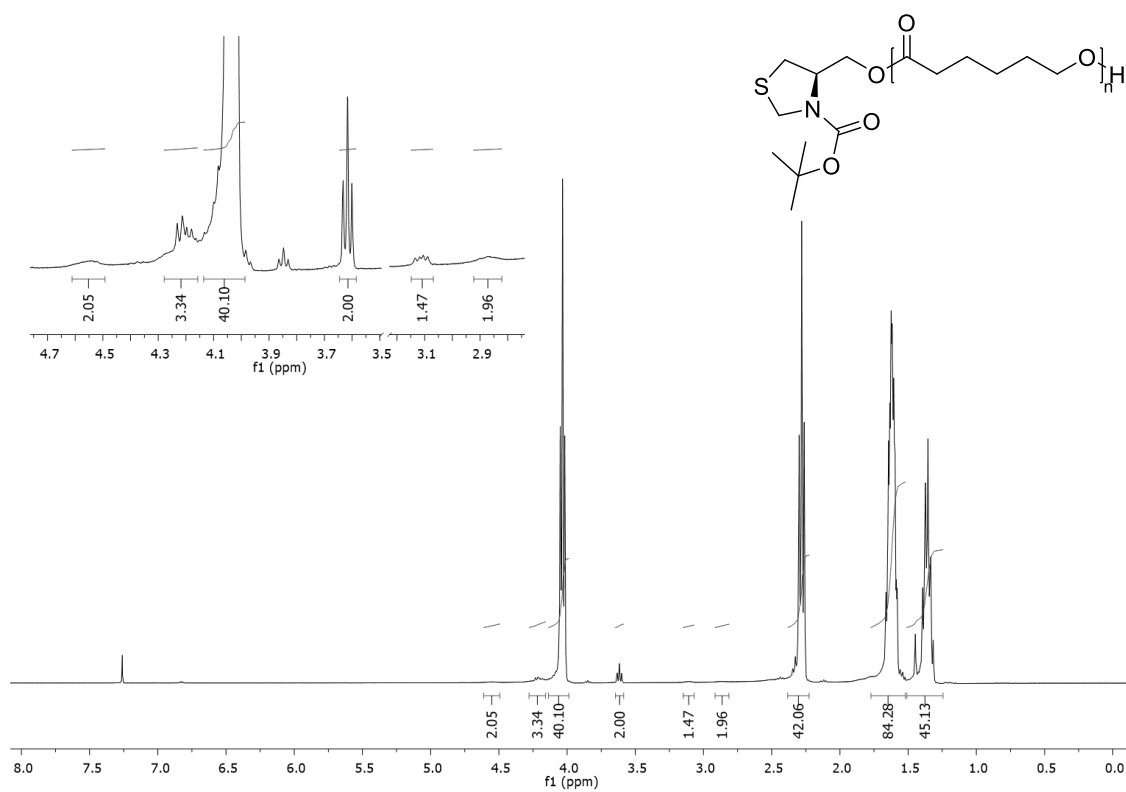
Anexo 41. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **121**.



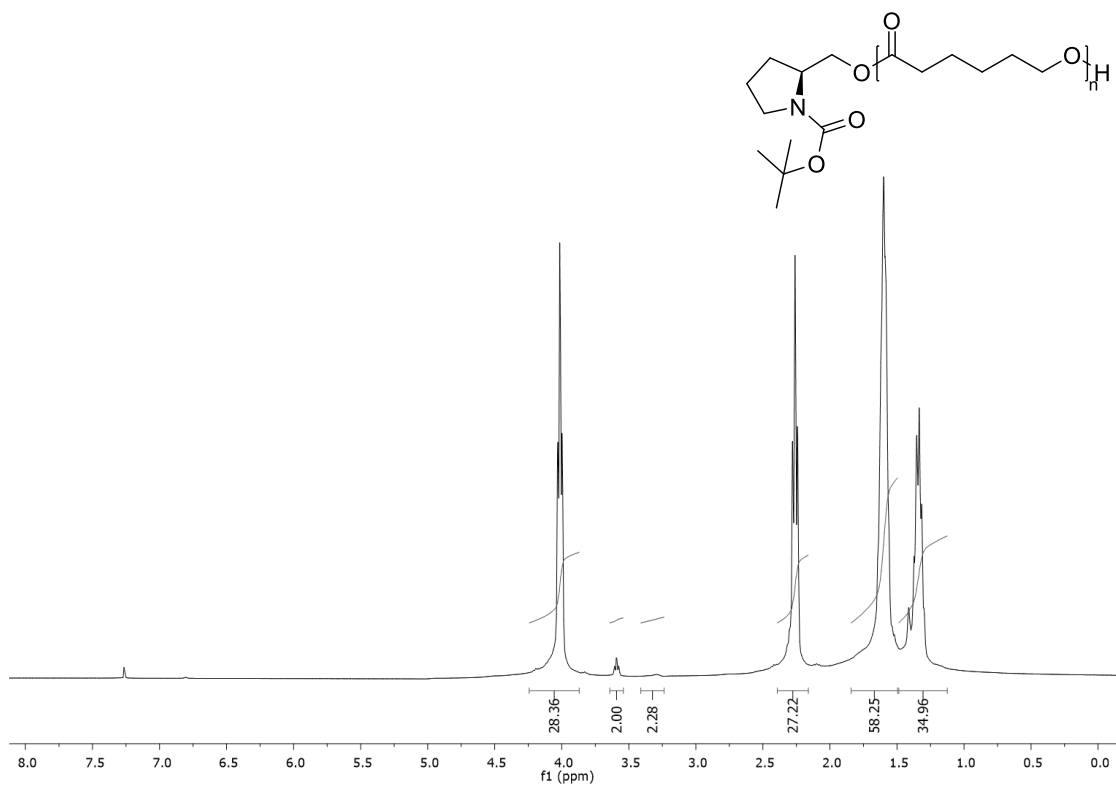
Anexo 42. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **121**.



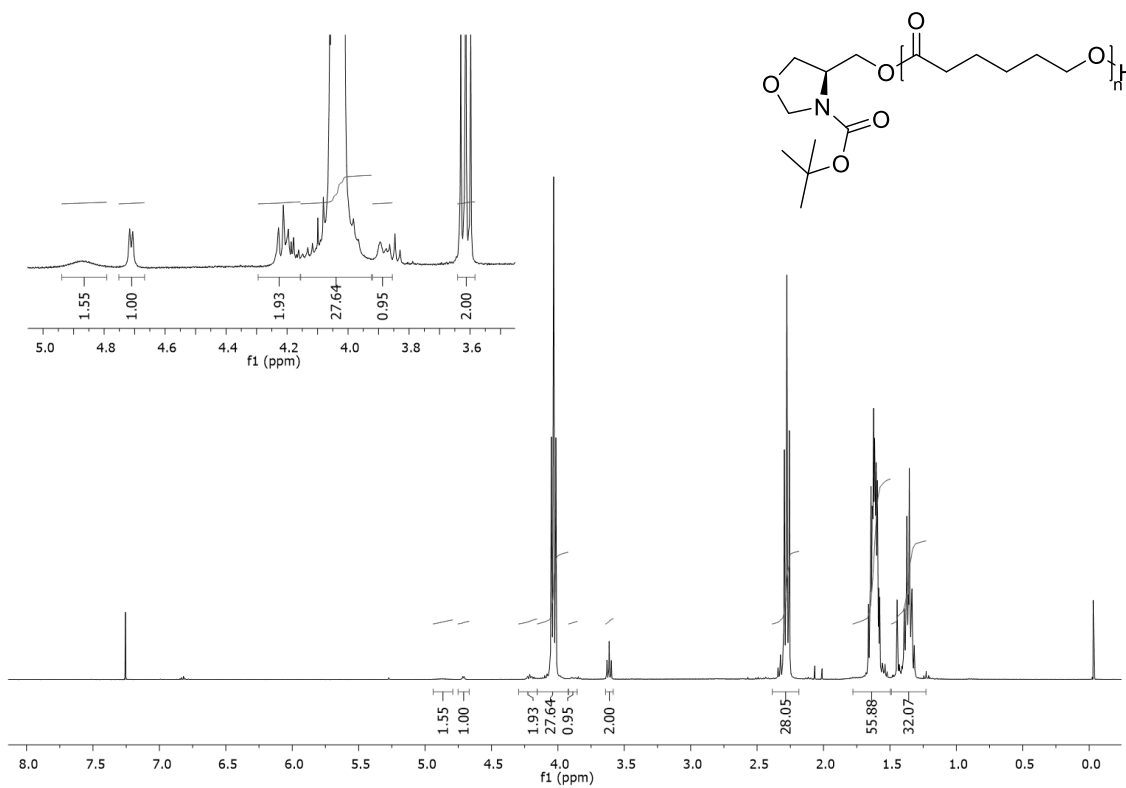
Anexo 43. Espectro de IV-ATR do composto **121**.



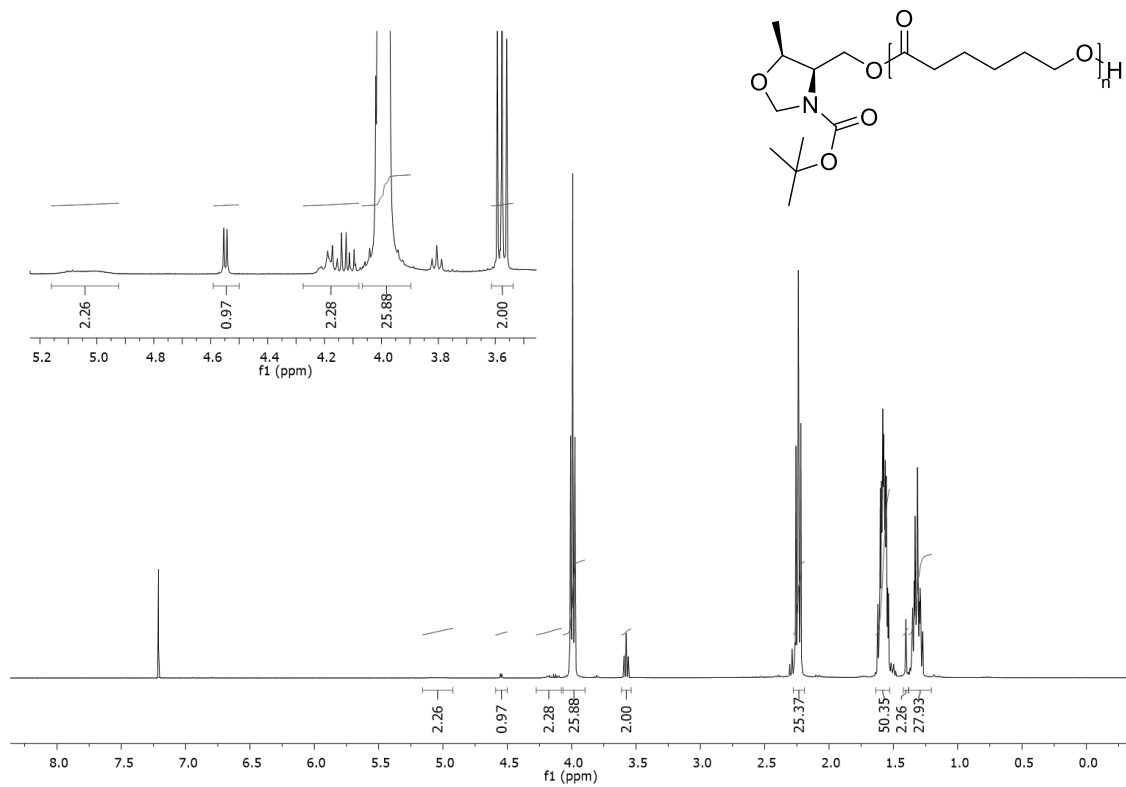
Anexo 44. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-01P**.



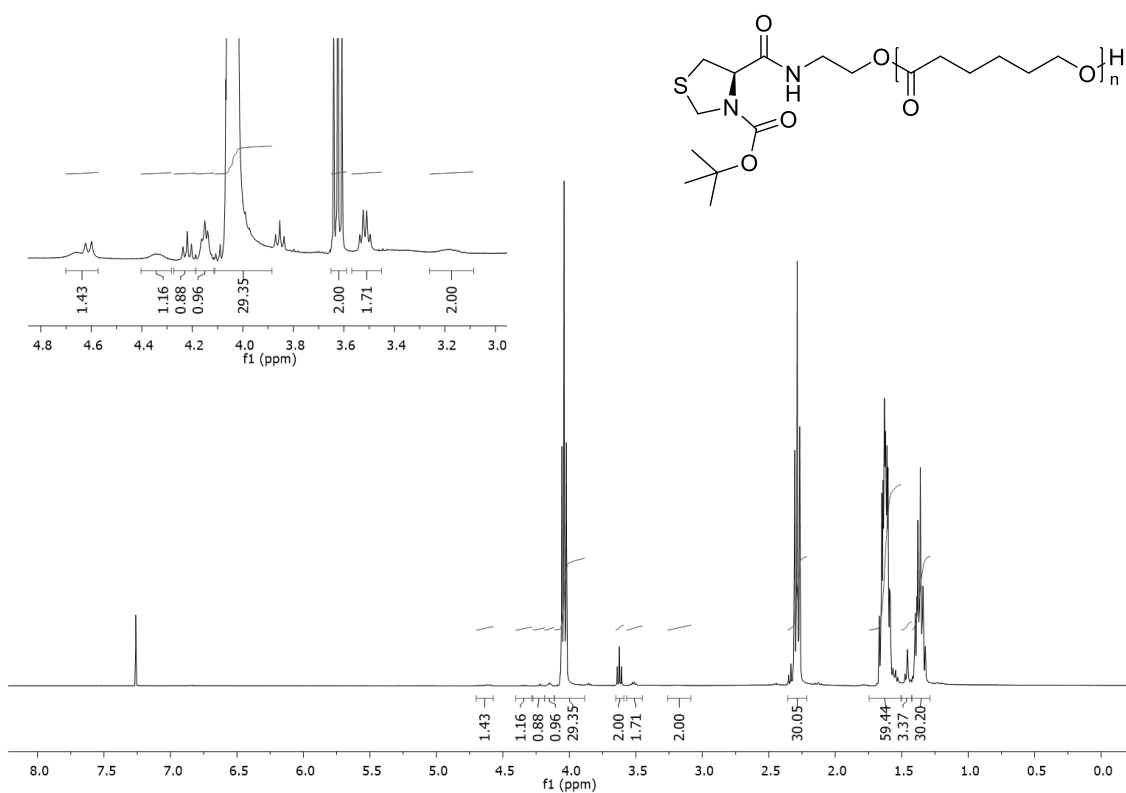
Anexo 45. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-02P**.



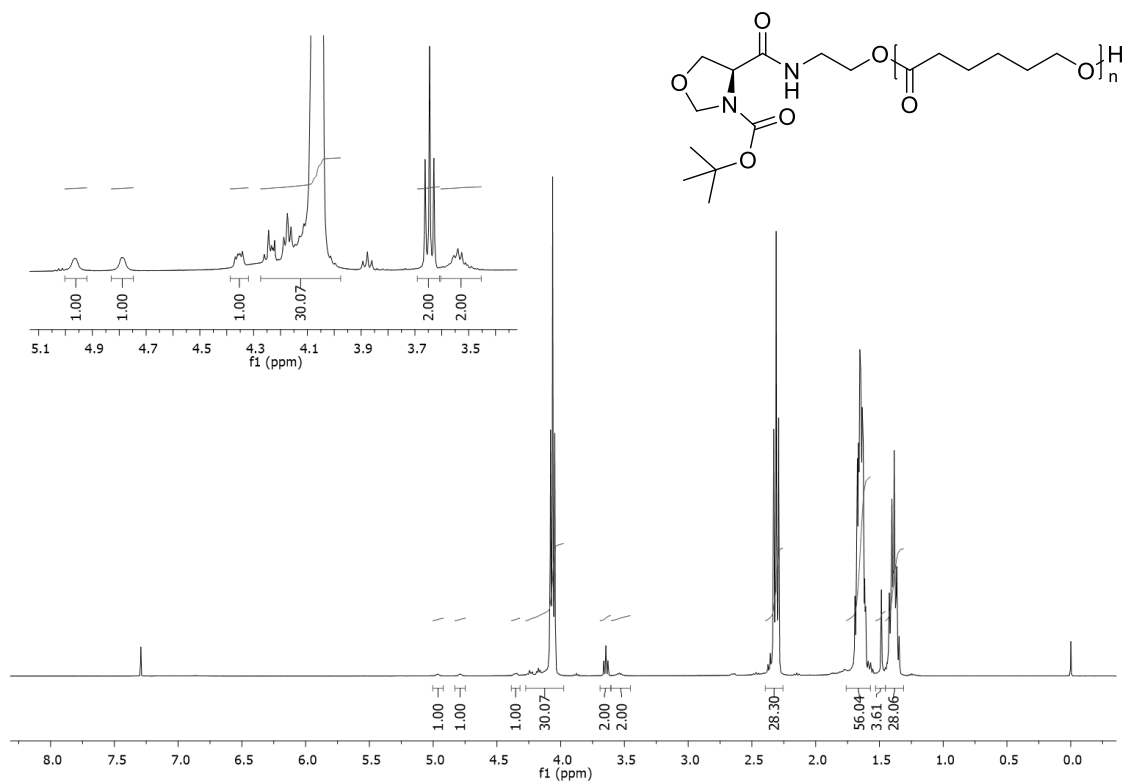
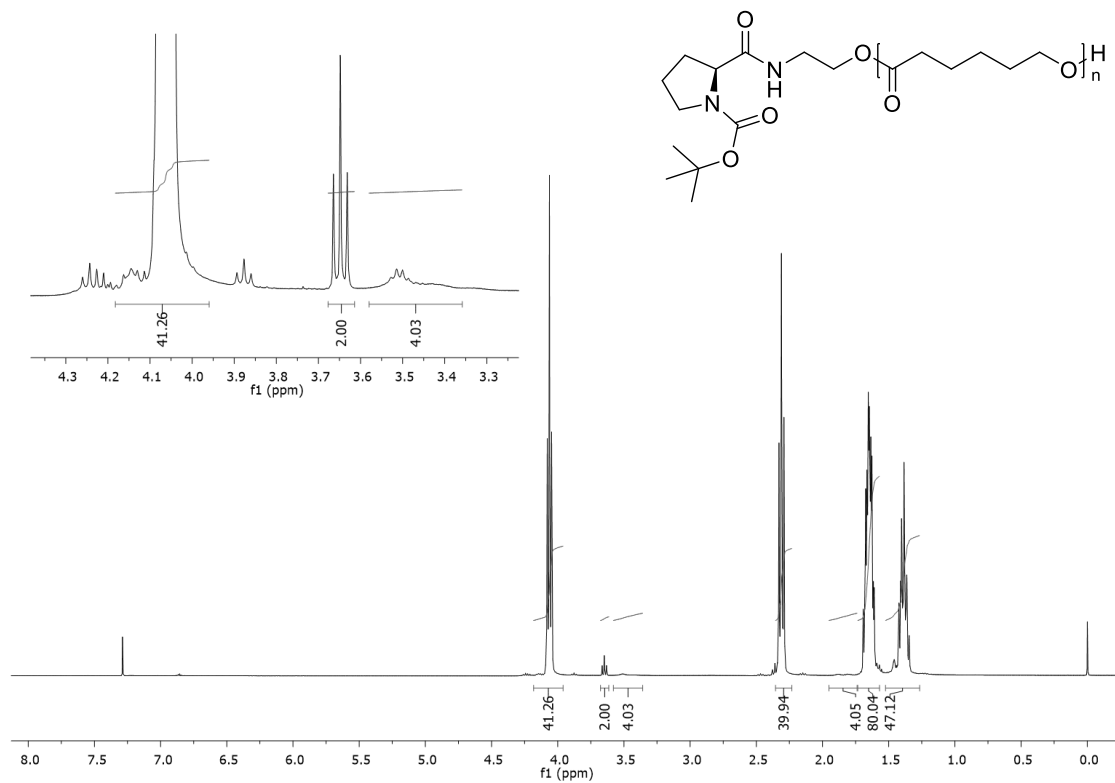
Anexo 46. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-03P**.

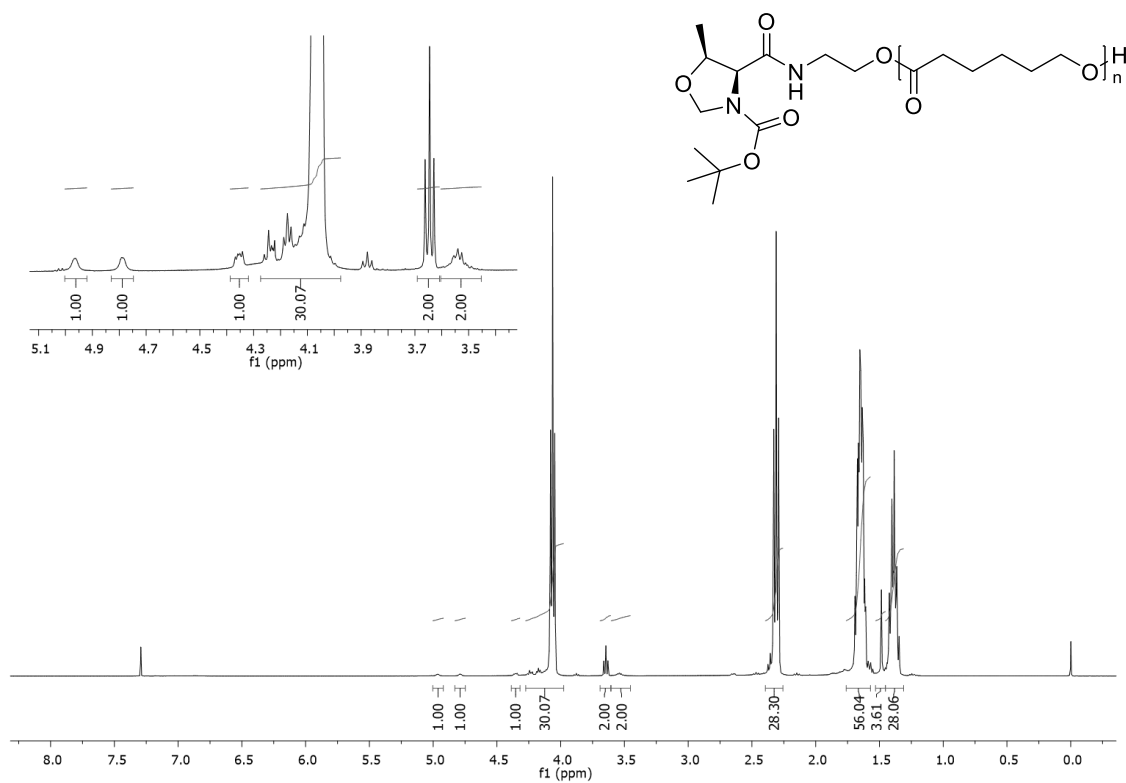


Anexo 47. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-04P**.

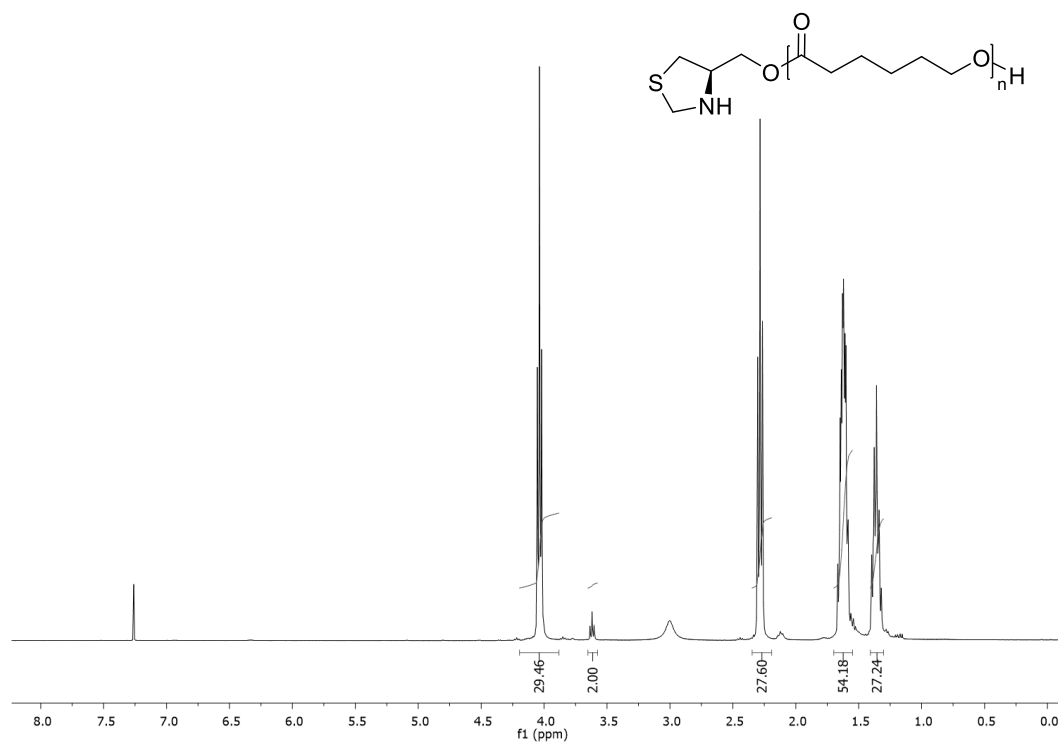


Anexo 48. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-05P**.

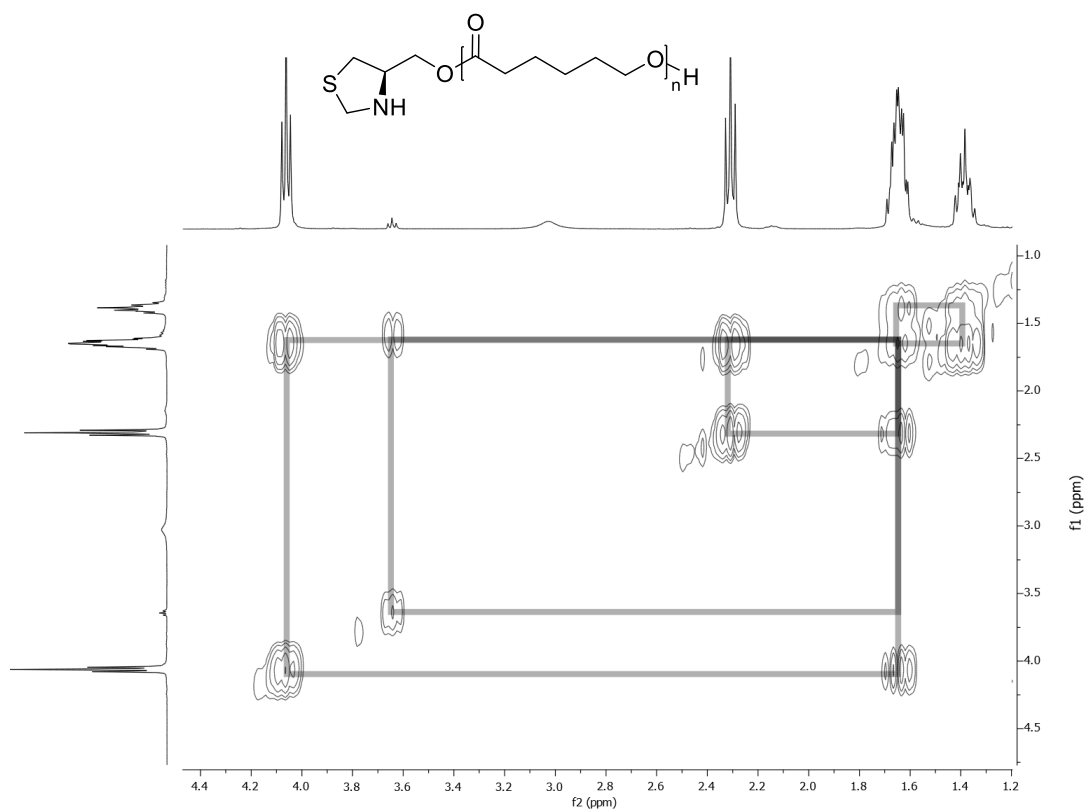




Anexo 51. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-08P**.



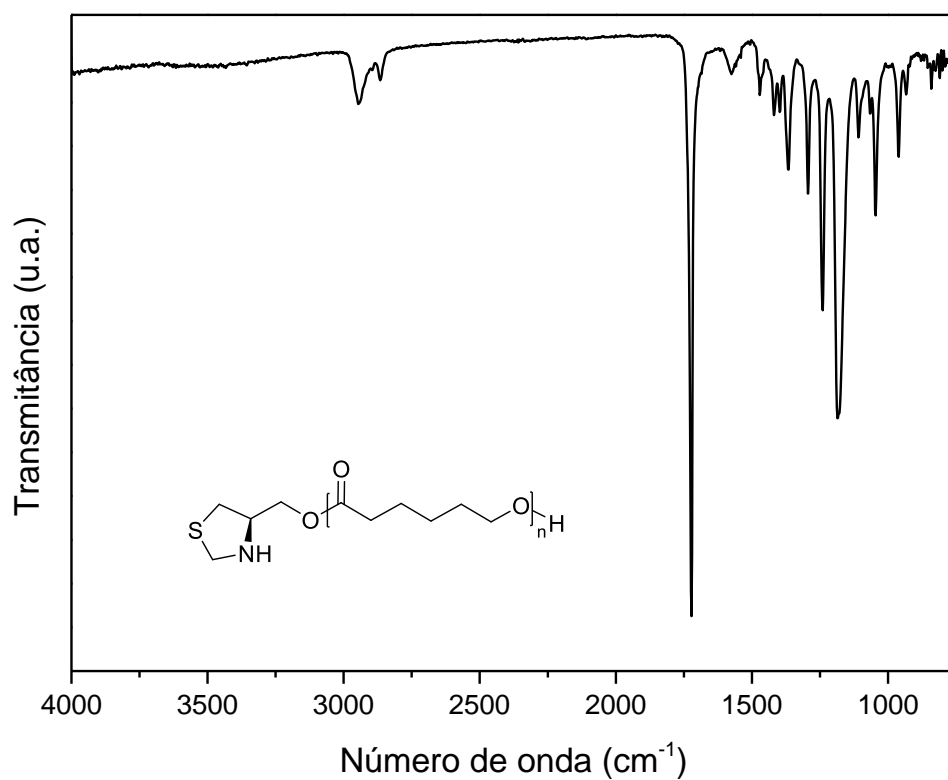
Anexo 52. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-01**.



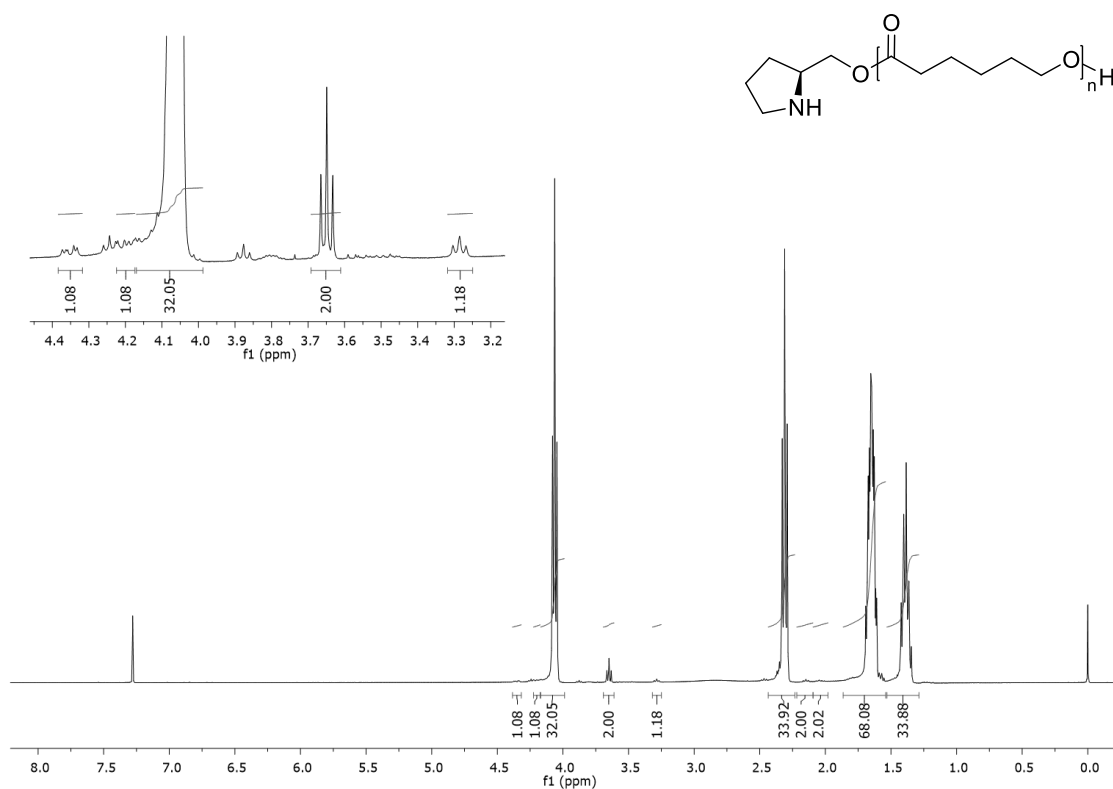
Anexo 53. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **PCL-01**.



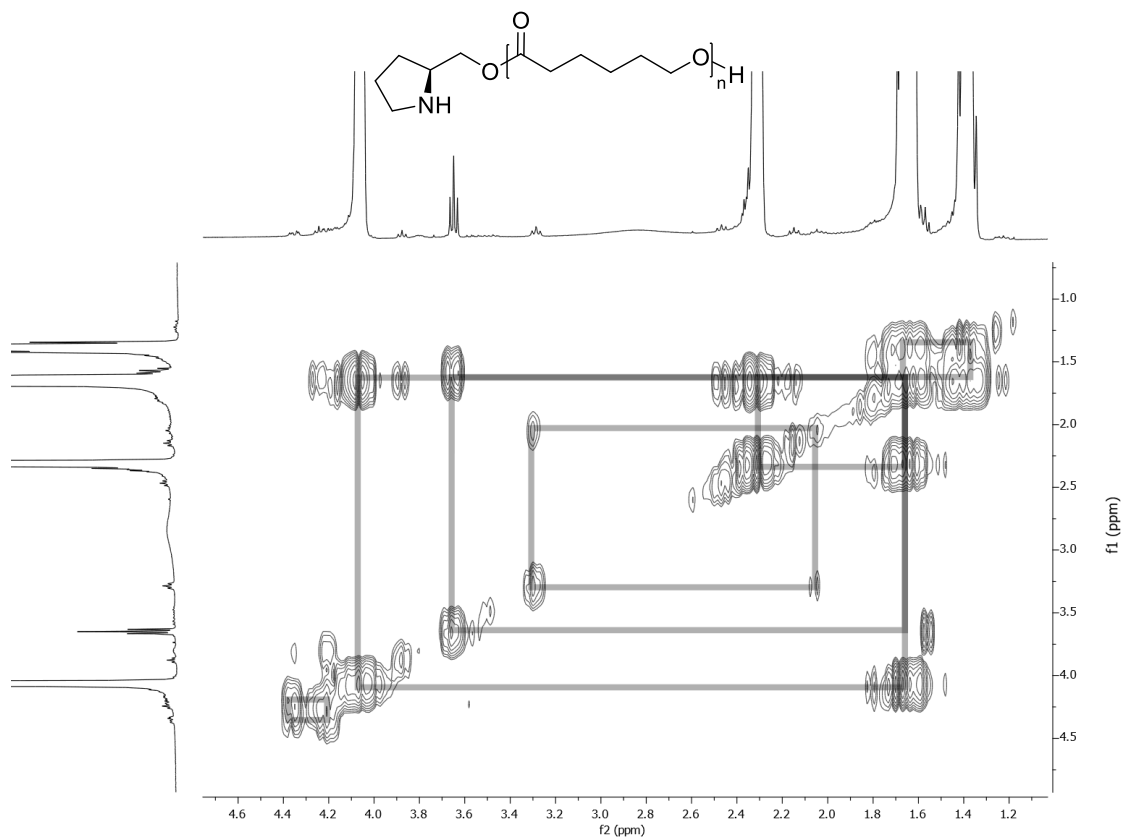
Anexo 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-01**.



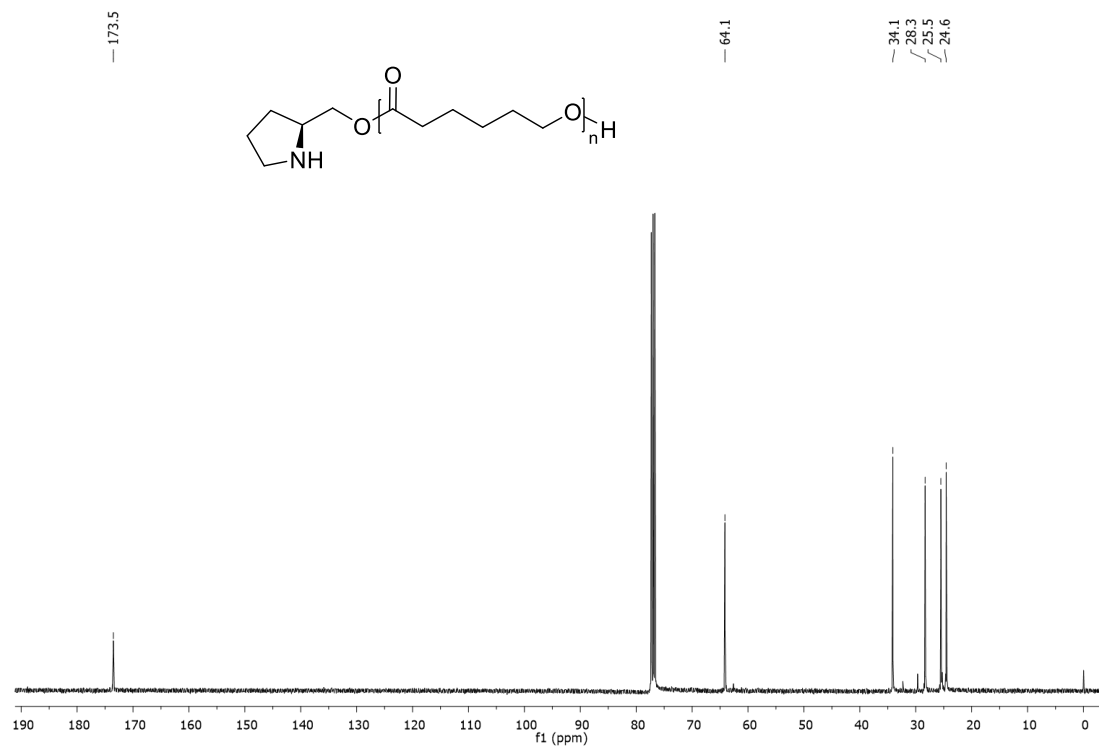
Anexo 55. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-01**.



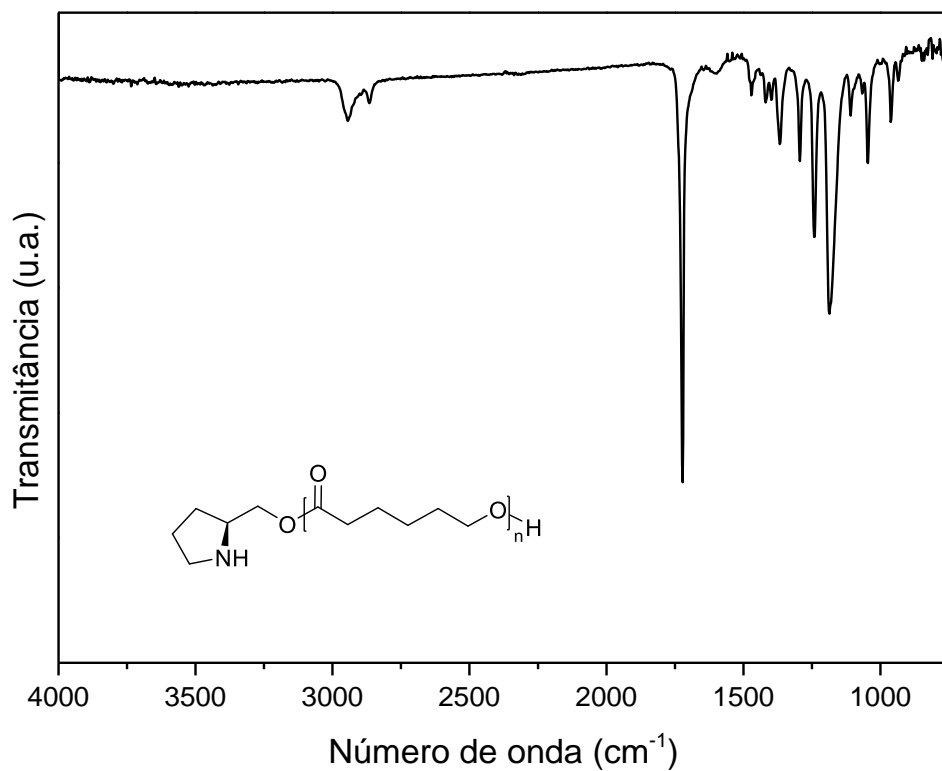
Anexo 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-02**.



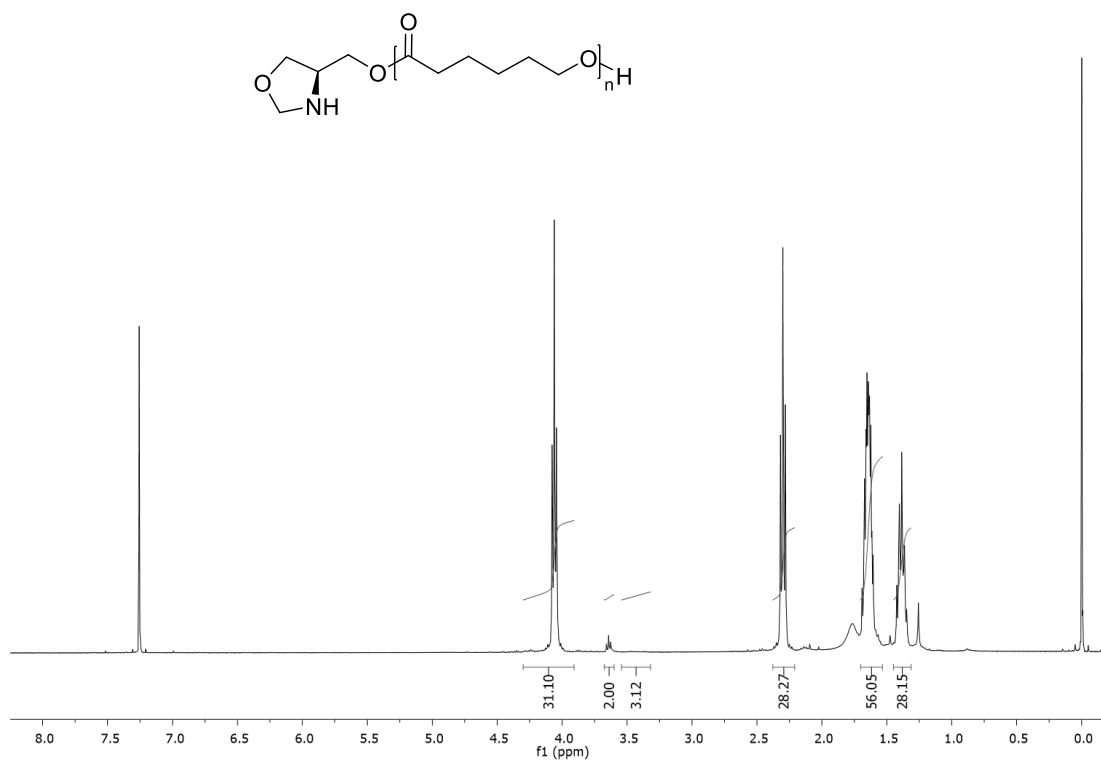
Anexo 57. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **PCL-02**.



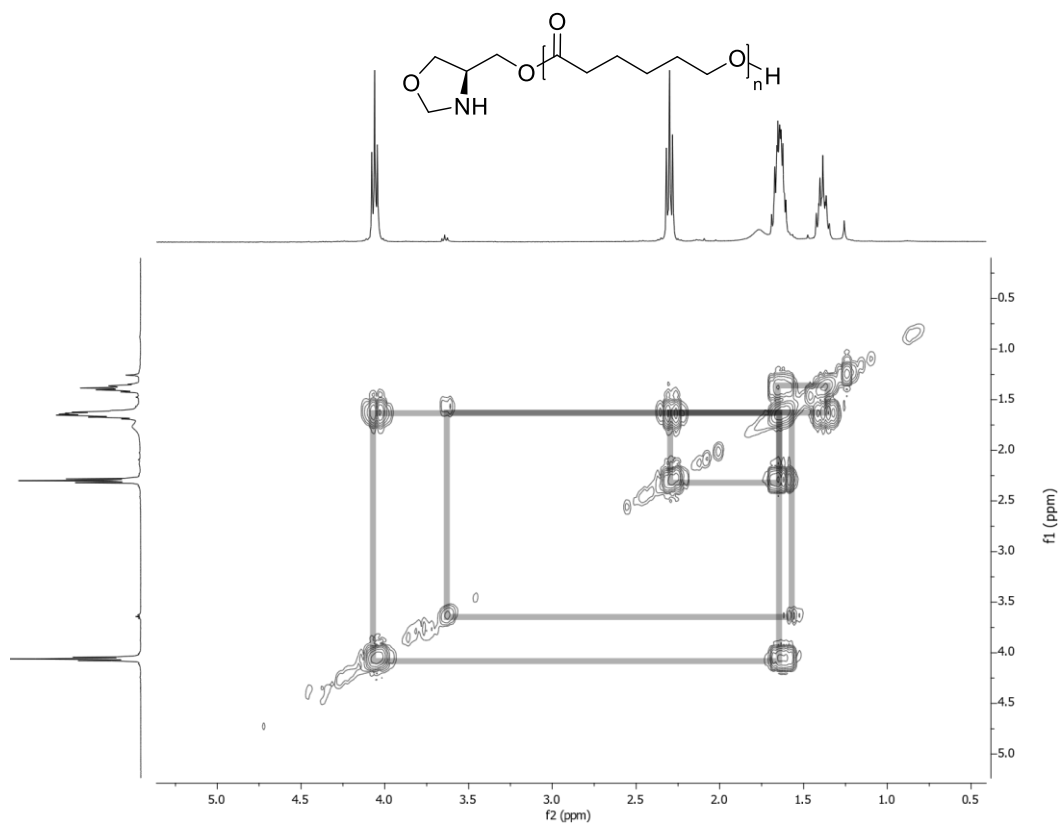
Anexo 58. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-02**.



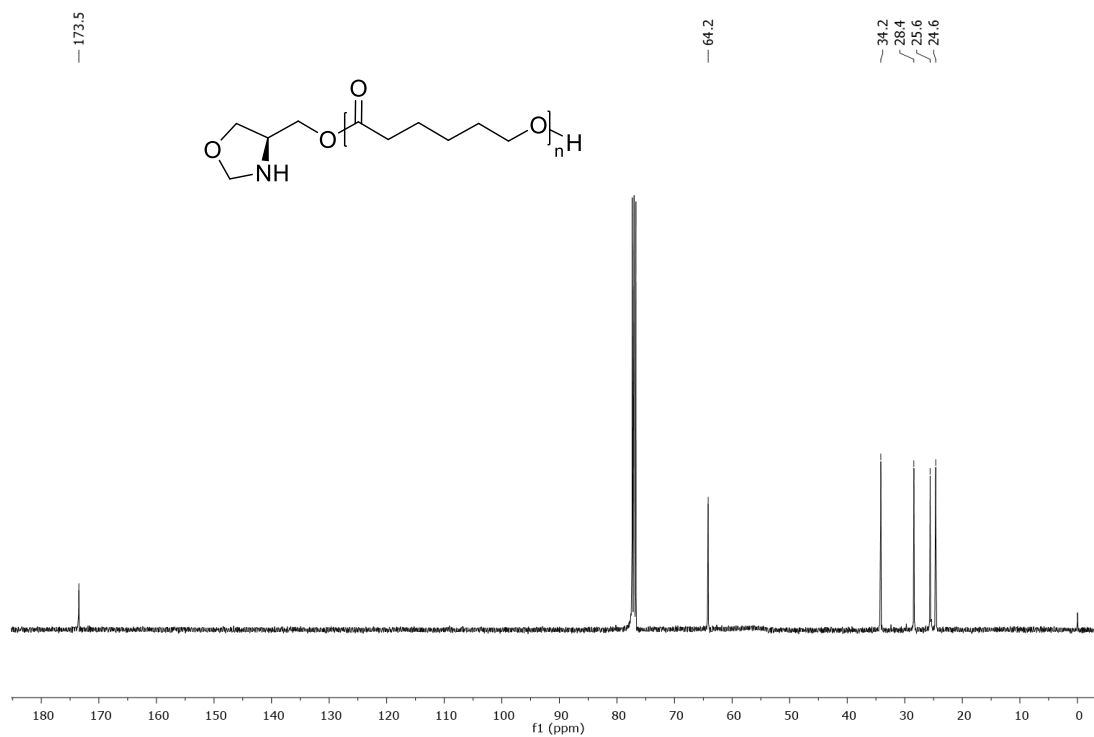
Anexo 59. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-02**.



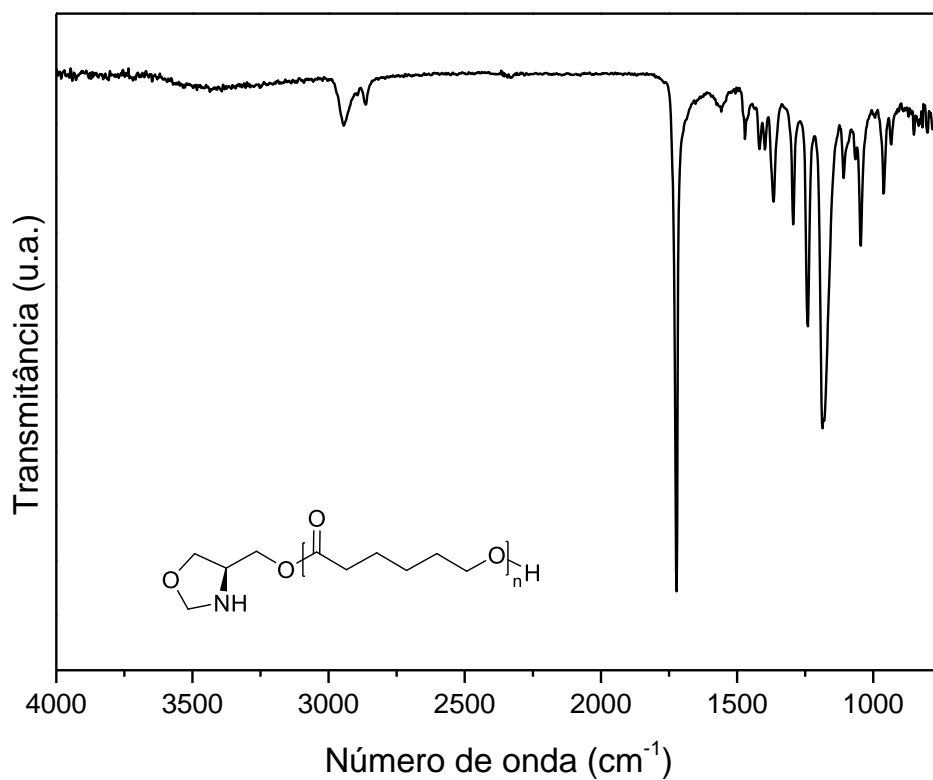
Anexo 60. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-03**.



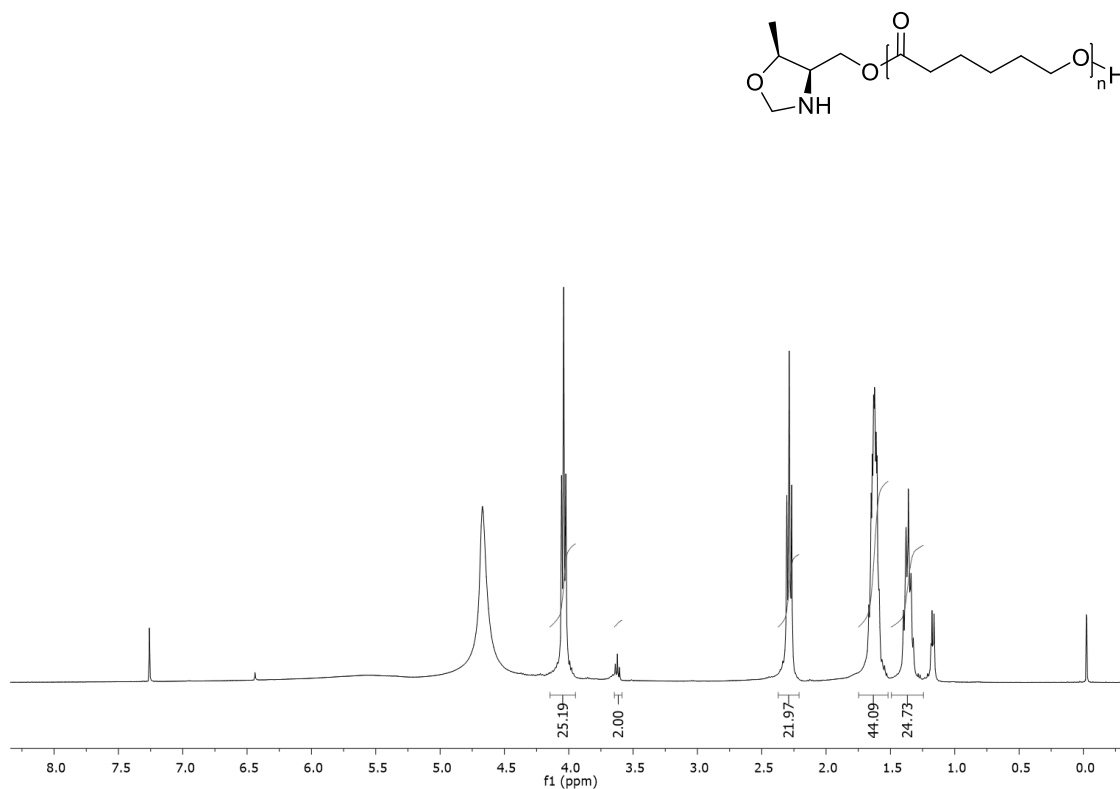
Anexo 61. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **PCL-03**.



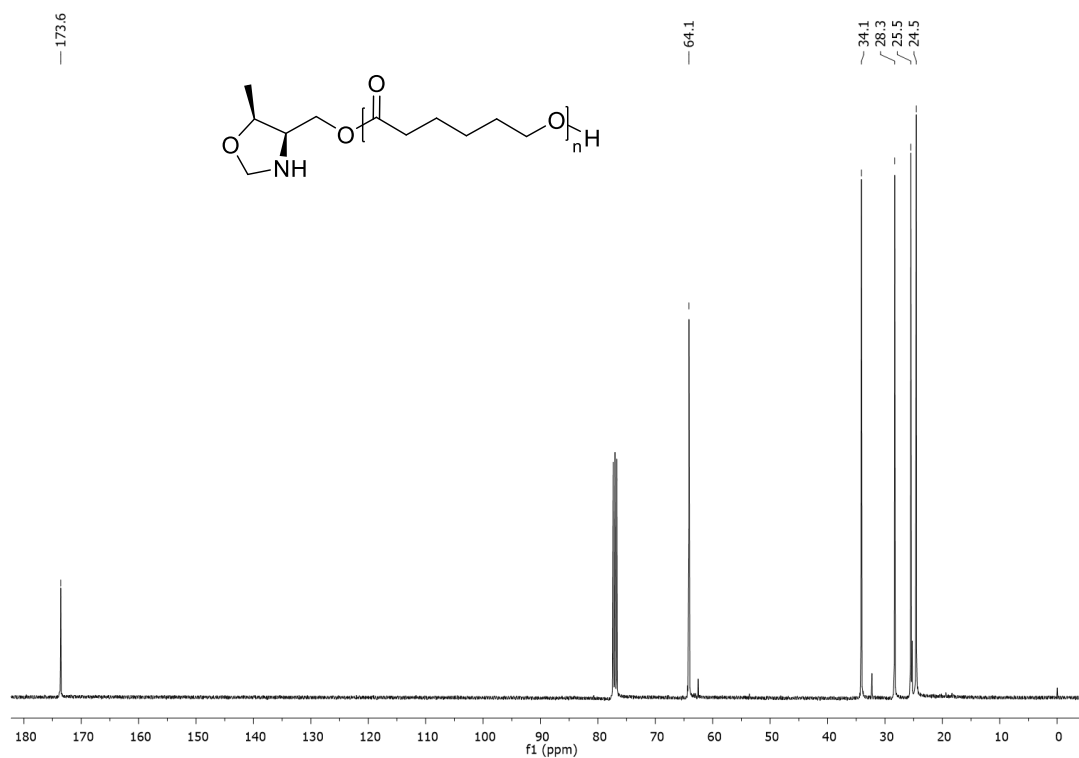
Anexo 62. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-03**.



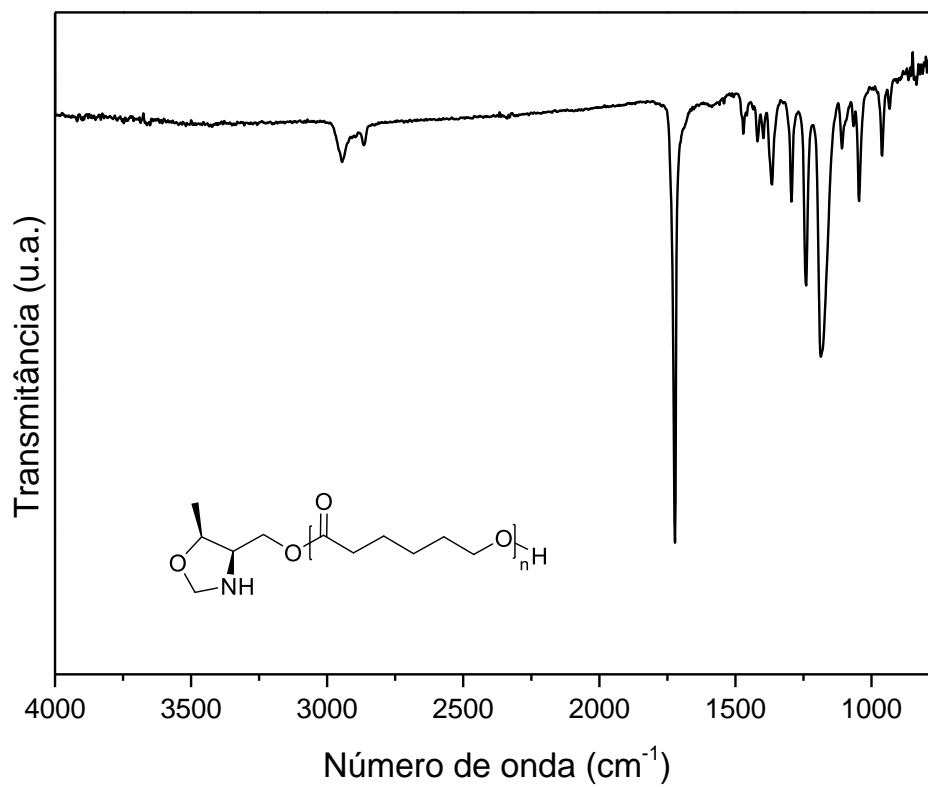
Anexo 63. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-03**.



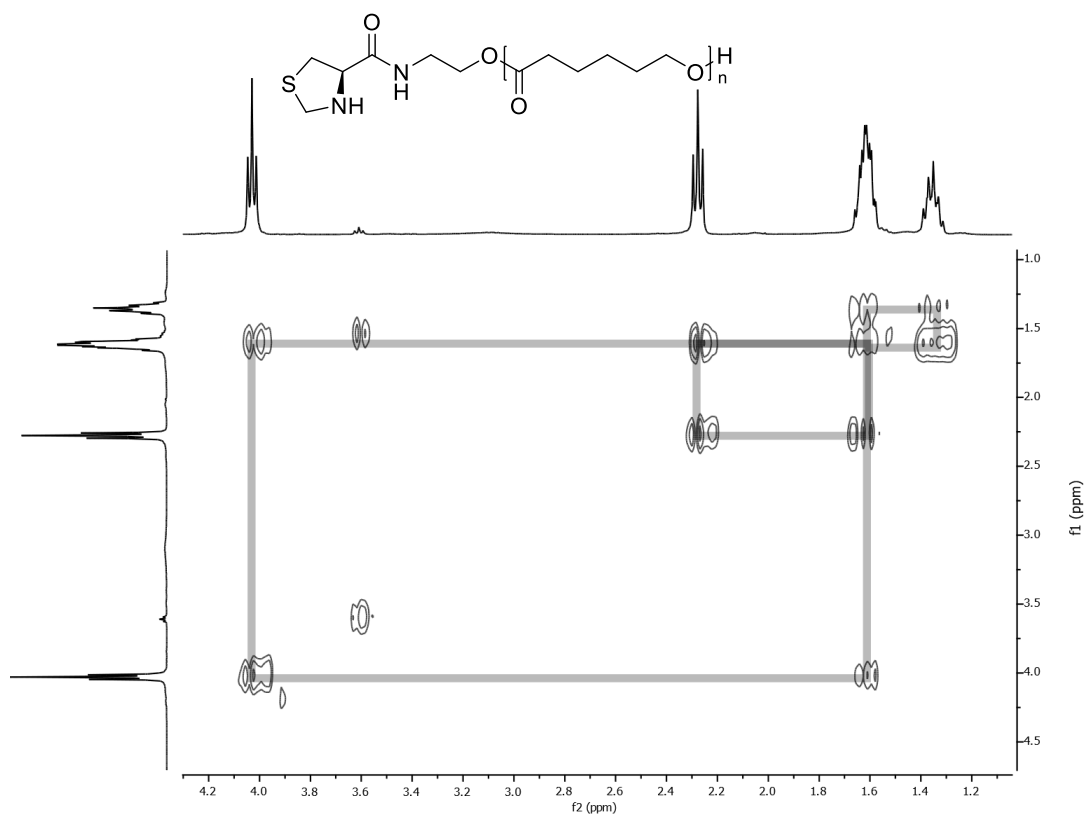
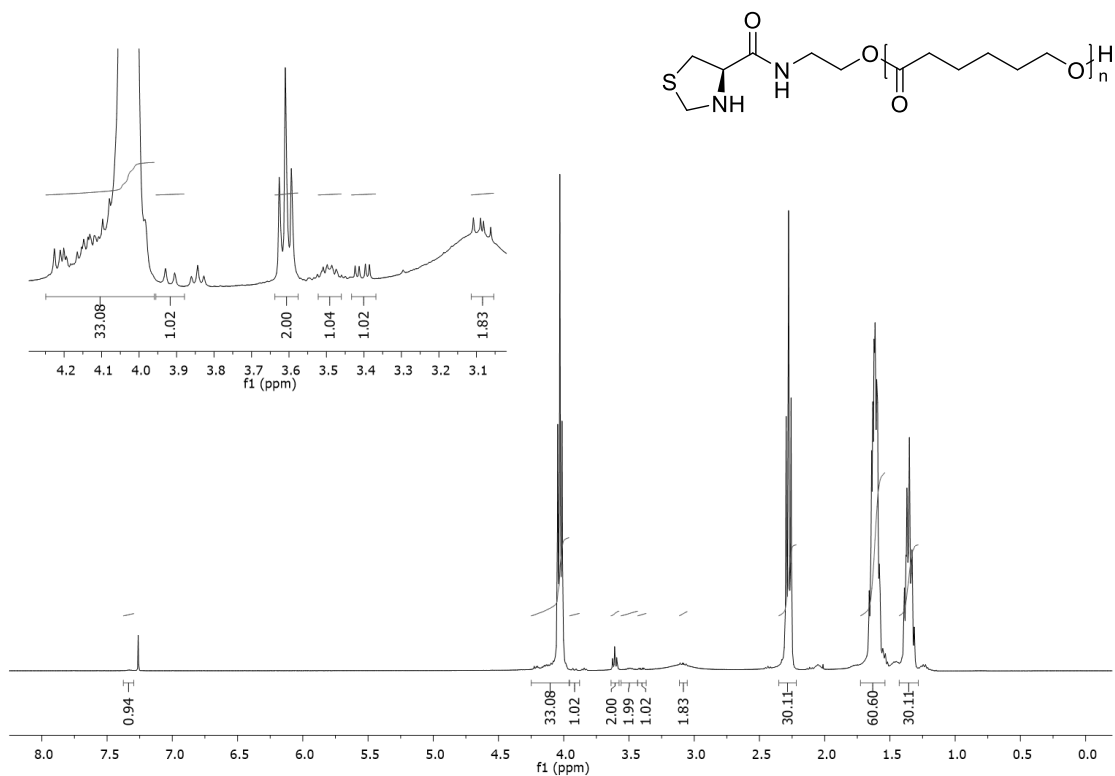
Anexo 64. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-04**.

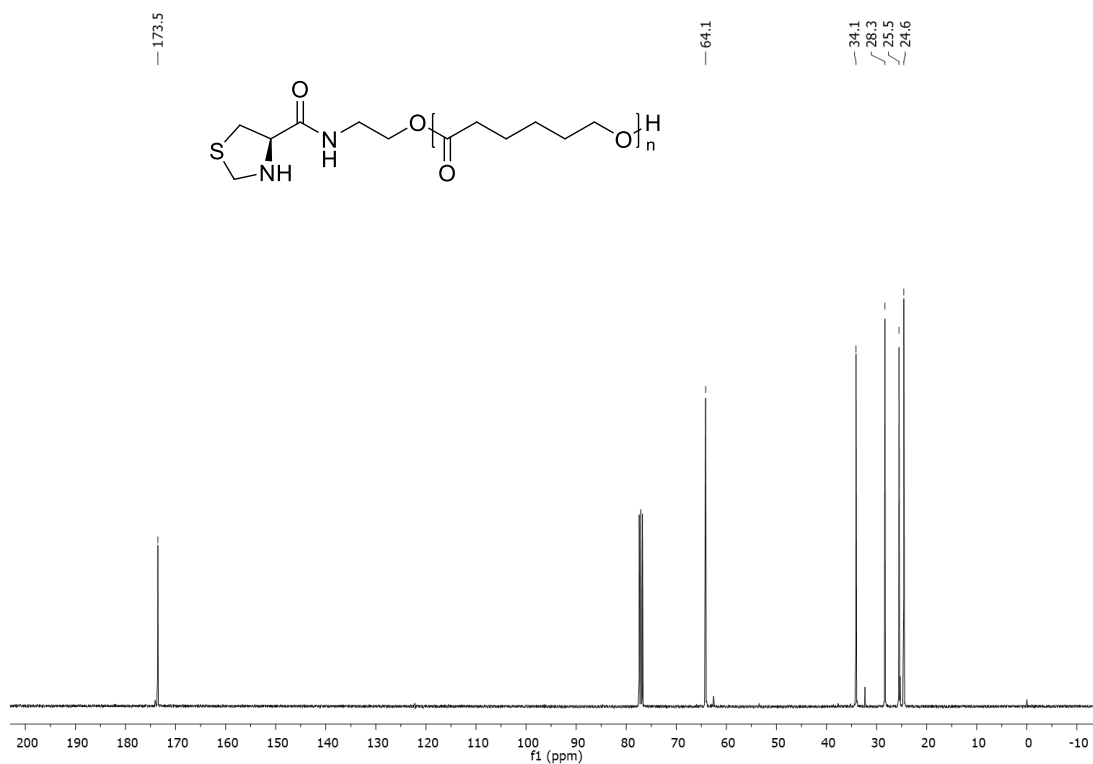


Anexo 65. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-04**.

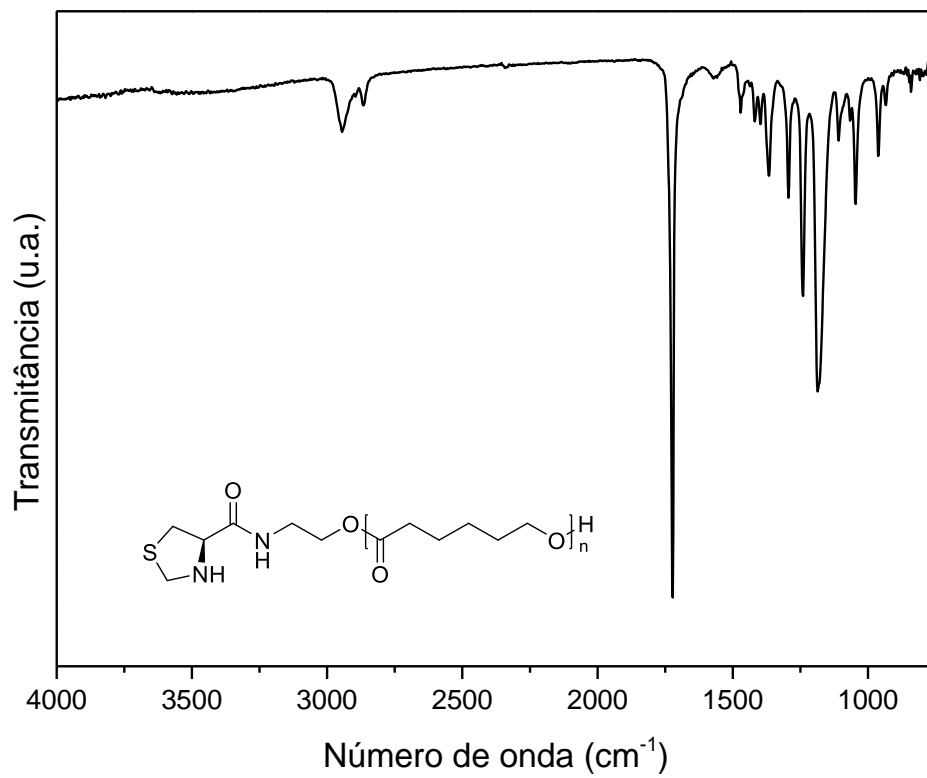


Anexo 66. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-04**.

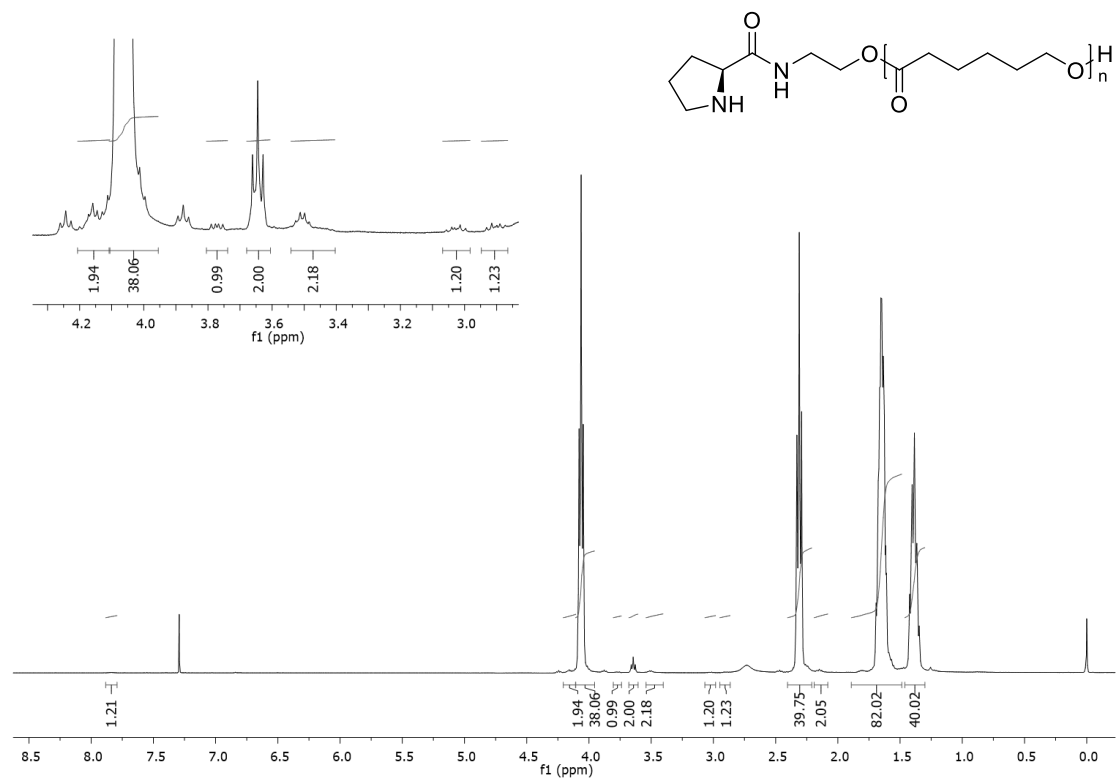




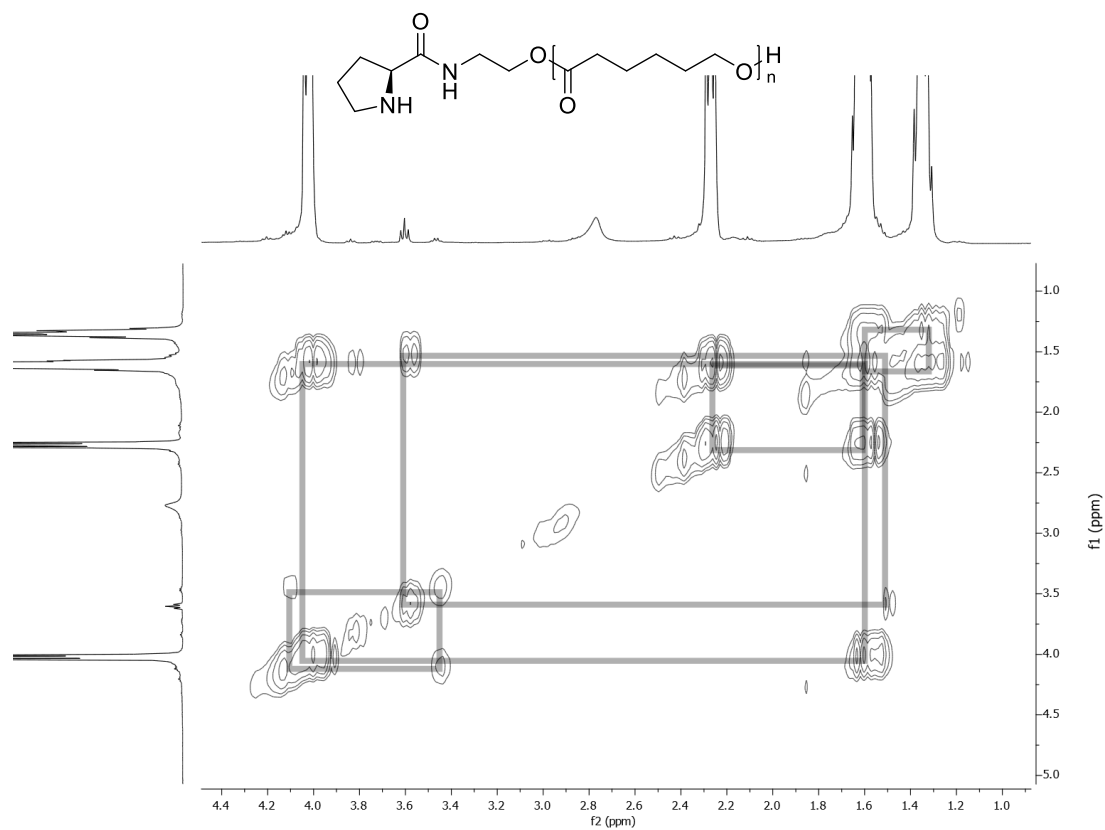
Anexo 69. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-05**.



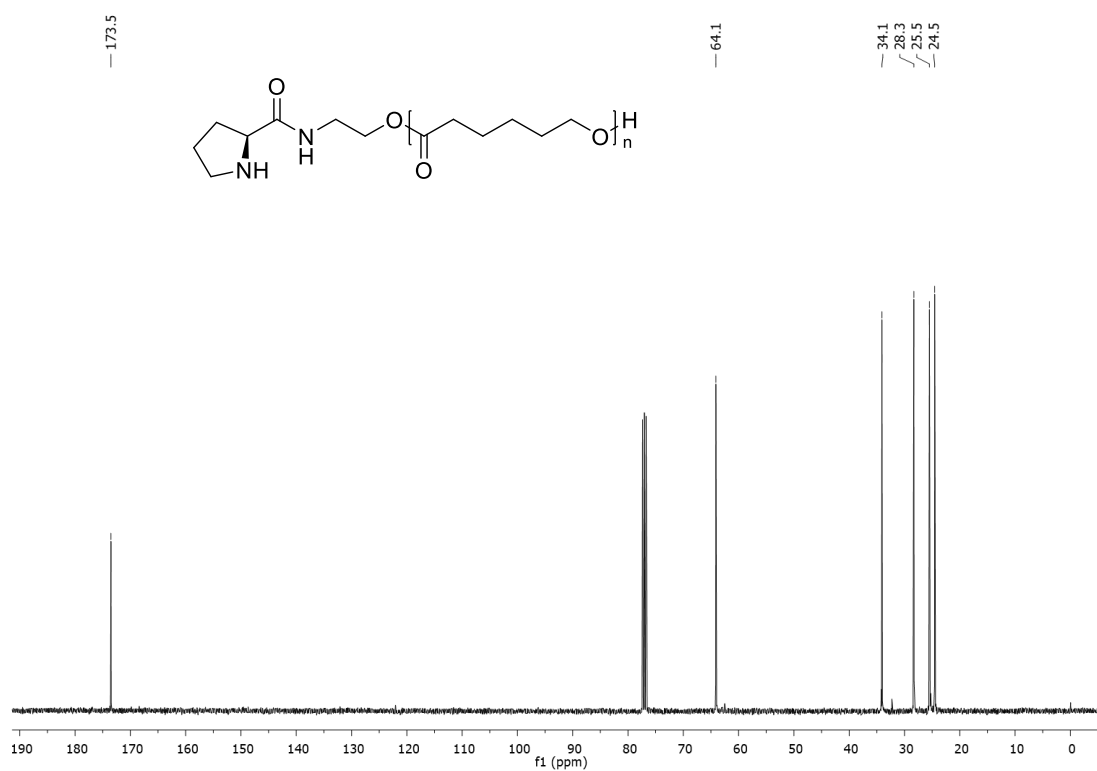
Anexo 70. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-05**.



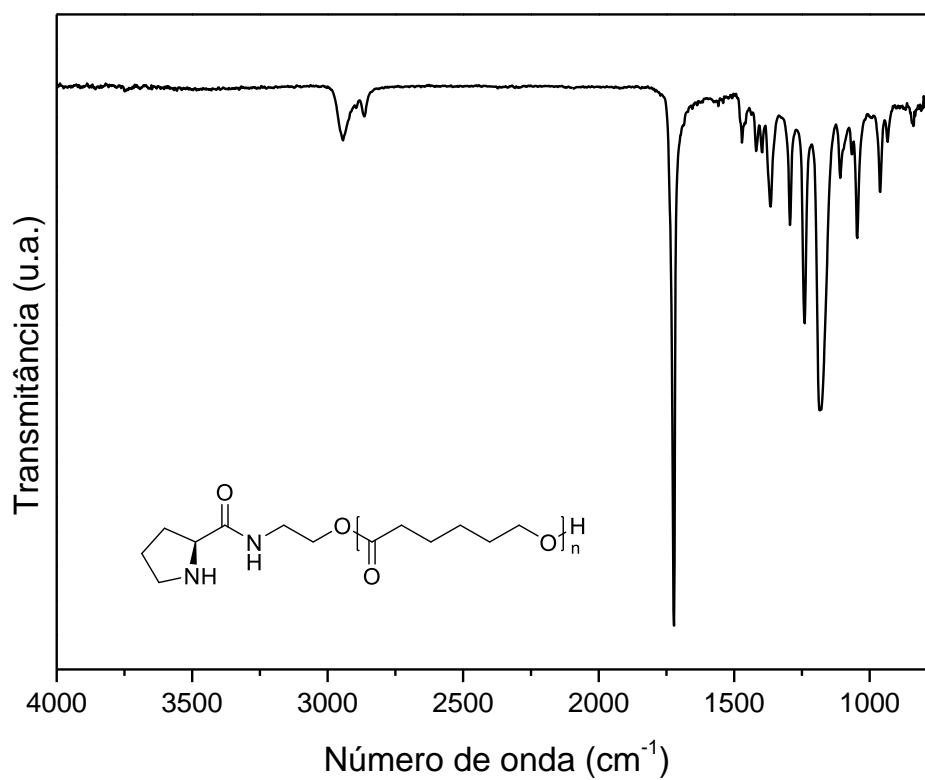
Anexo 71. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-06**.



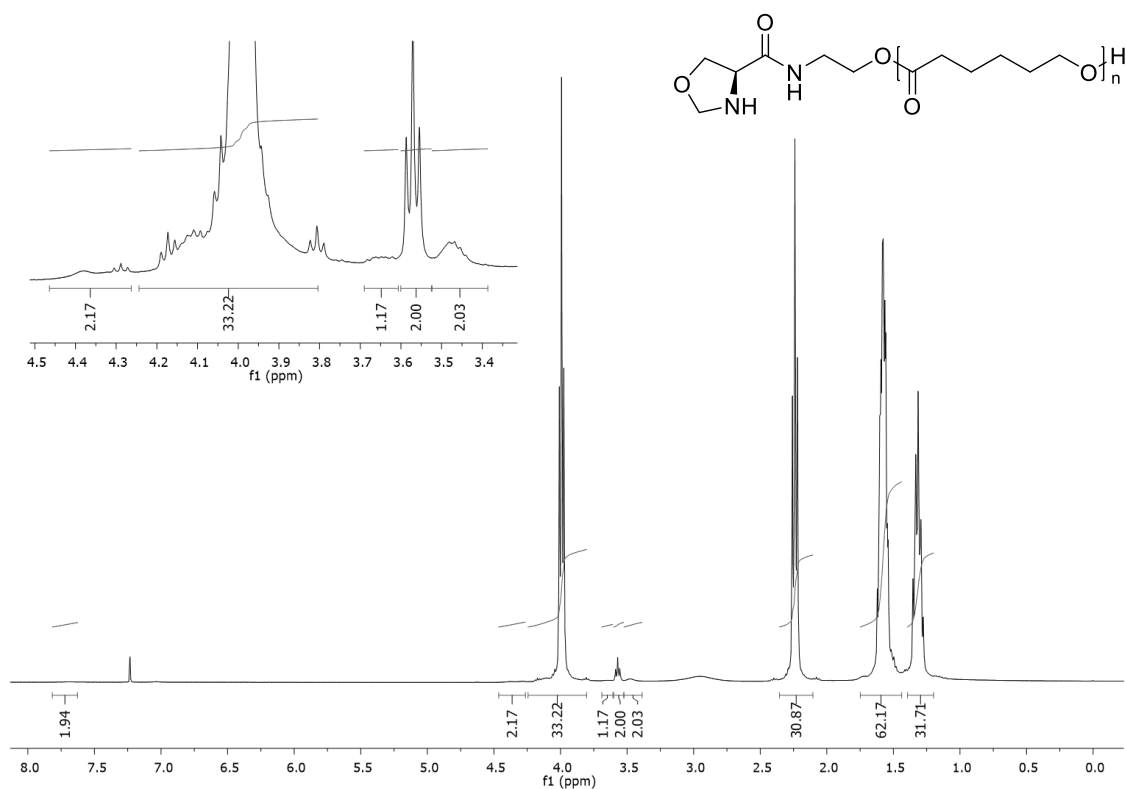
Anexo 72. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **PCL-06**.



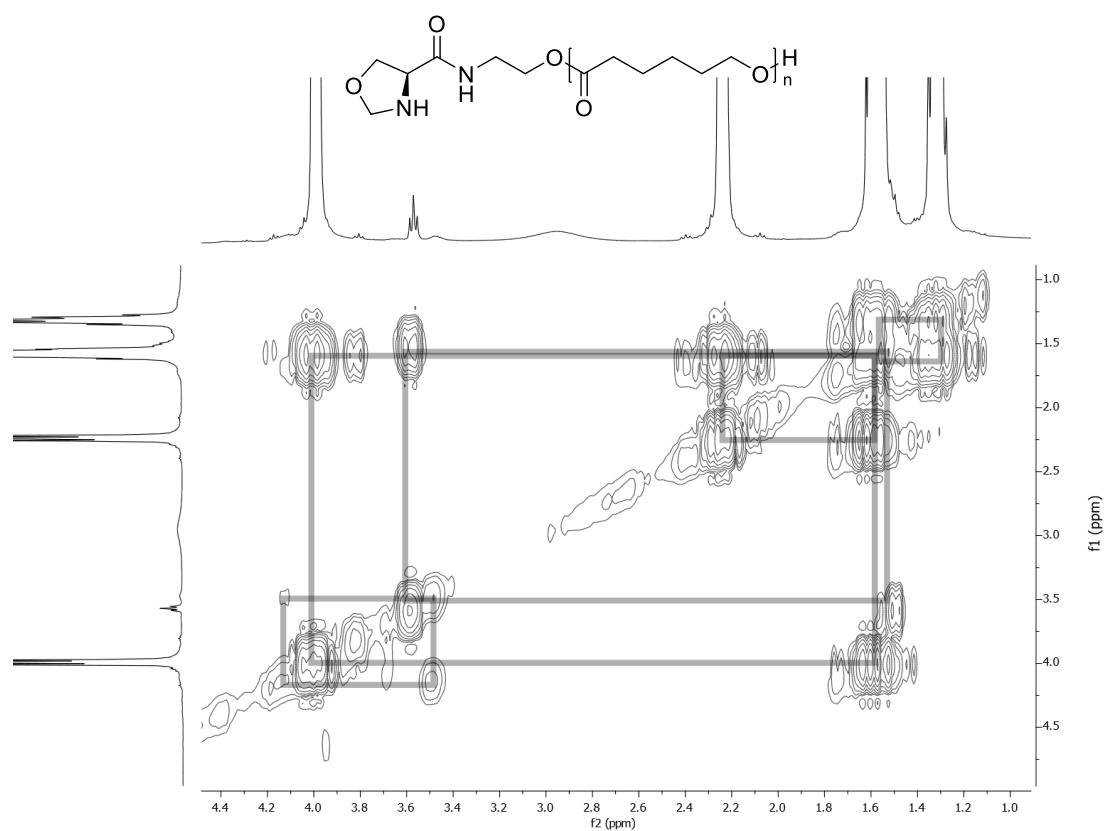
Anexo 73. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-06**.



Anexo 74. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-06**.



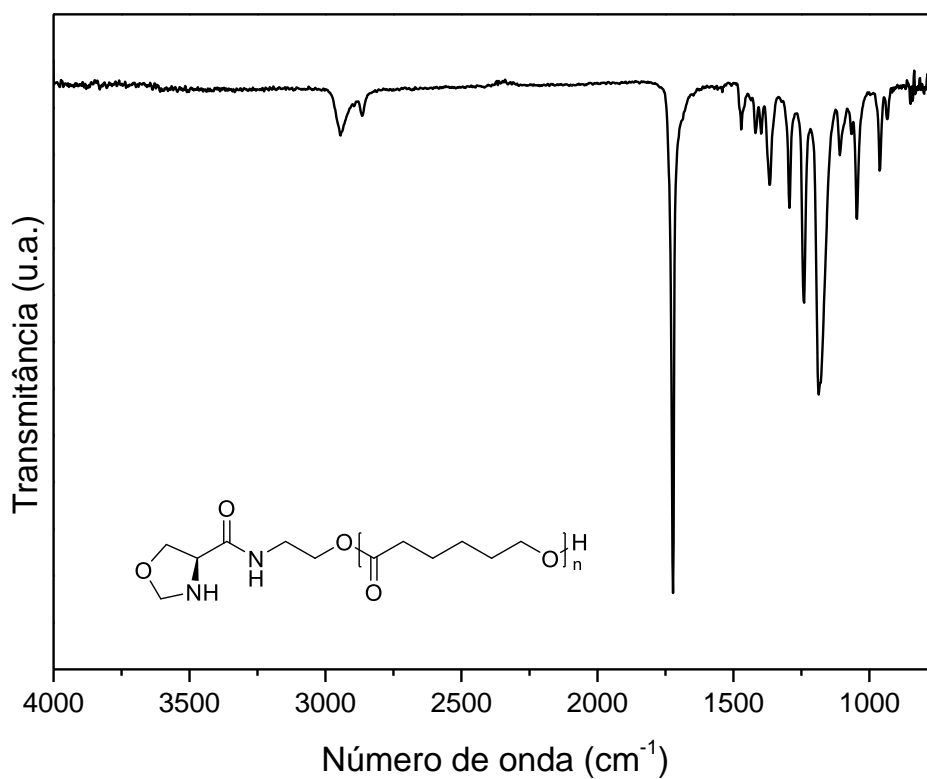
Anexo 75. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto PCL-07.



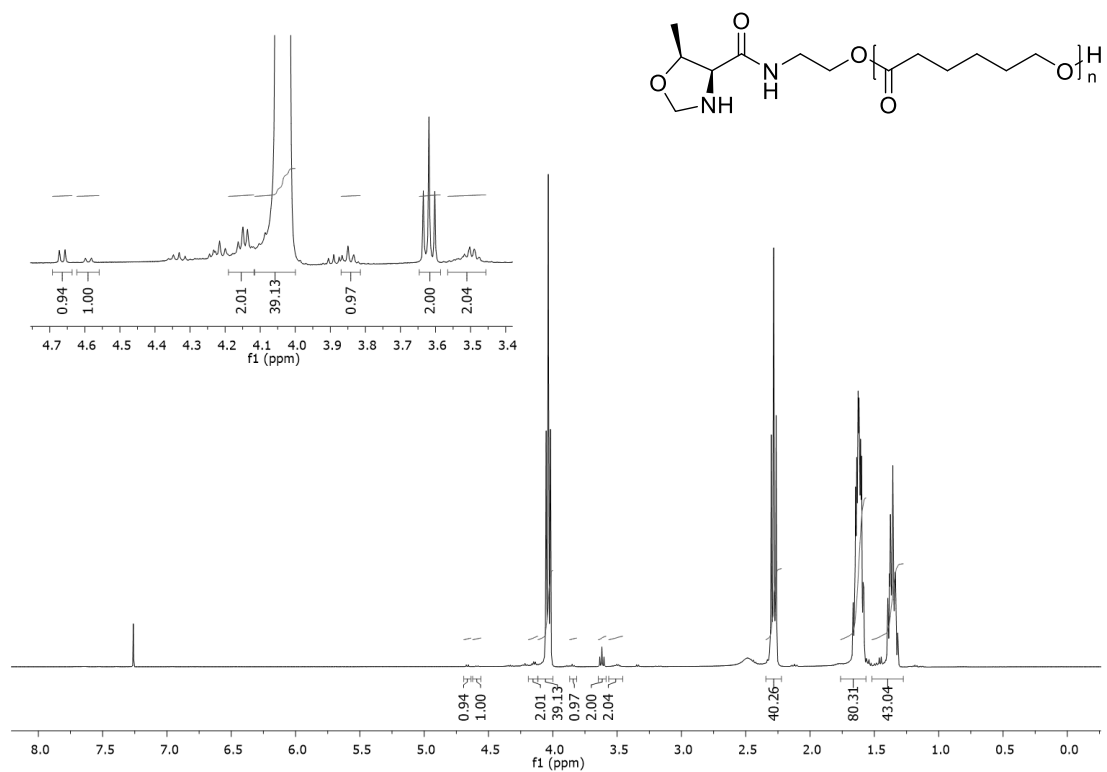
Anexo 76. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto PCL-07.



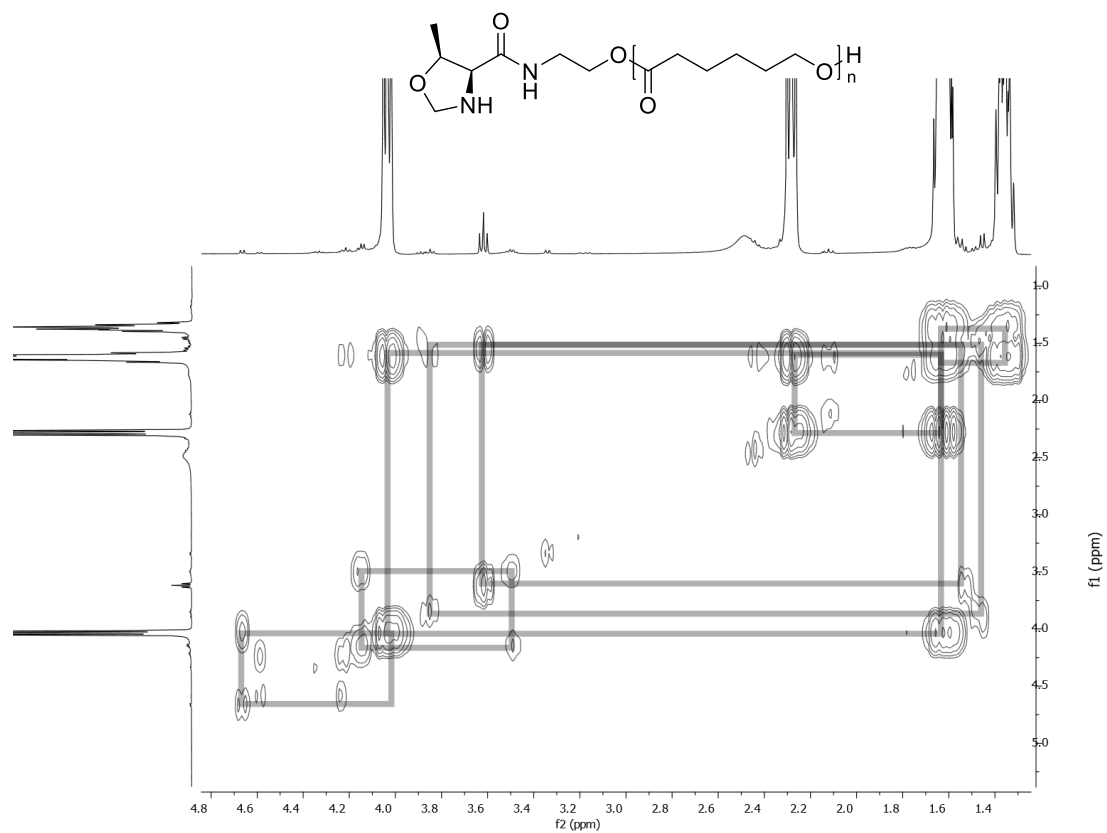
Anexo 77. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **PCL-07**.



Anexo 78. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-07**.



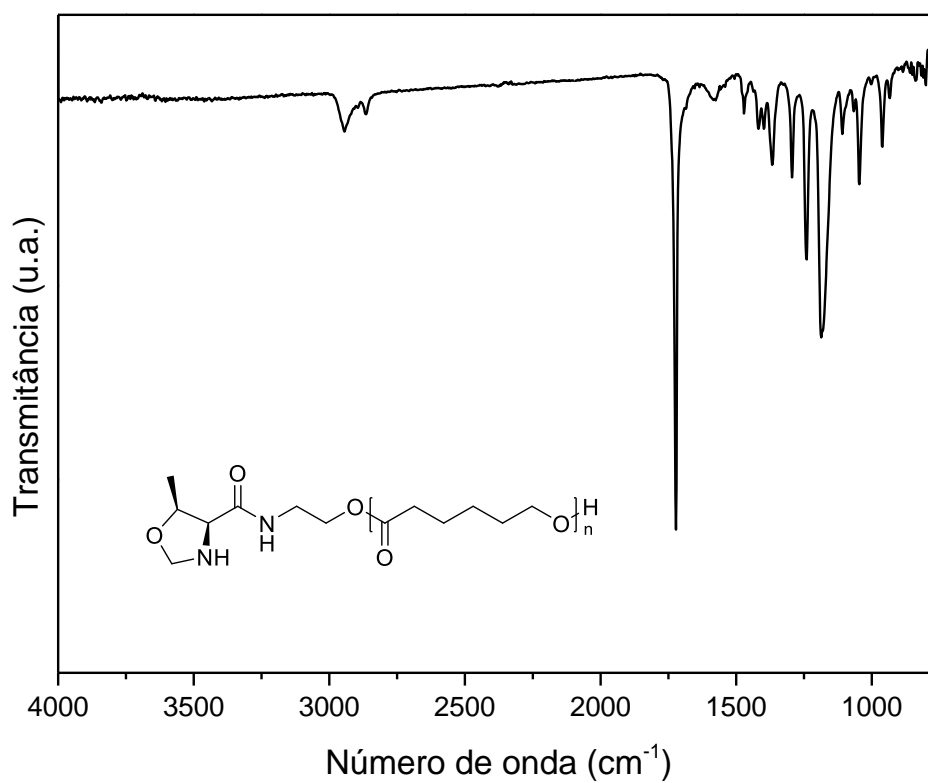
Anexo 79. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-08**.



Anexo 80. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **PCL-08**.



Anexo 81. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **PCL-08**.



Anexo 82. Espectro de IV-ATR do composto **PCL-08**.