

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

ANTONIO LAVERDE JUNIOR



**ESTUDOS DE RMN APLICADOS À QUÍMICA
SUPRAMOLECULAR E DISCRIMINAÇÃO
ENANTIOMÉRICA**

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do curso de pós-graduação do Instituto de Química, para a obtenção do título de "*Doctor Scientiae*".

Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Orientadora

Campinas - São Paulo
Março - 2001

*Dedico este trabalho à Juliana, minha esposa,
pelo carinho, paciência, incentivo e apoio
durante todo este tempo de doutorado.*

*Não cessaremos nunca de explorar
e o fim de toda nossa exploração
será chegar ao ponto de partida
e o lugar reconhecer ainda
como da primeira vez que o vimos.*

Poemas de T. S. Eliot (1963)

AGRADECIMENTOS

À Profª Dra. Anita J. Marsaioli, não só pela orientação deste trabalho, mas especialmente pelo seu exemplo de vida, profissionalismo, conduta e, sobretudo, pela grande amizade durante estes anos.

Ao Prof. Dr. Fred Y. Fujiwara, pela valiosa colaboração com relação às discussões, todo o aprendizado relacionado à utilização do espectrômetro, paciência, disponibilidade e principalmente pela sua amizade.

Ao Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli, pelo aprendizado, incentivo, exemplo de vida e especialmente pela amizade.

Ao Gelson, por gentilmente ter cedido várias amostras para serem analisadas e pela inestimável amizade.

A todo o pessoal do grupo de pesquisa (antigos e novos): André, Bira, Cecília, Clara, Cláudio, Denise, Jean, Luís Antonio, Marisa, Marizinha, Paulo, Regina, Renato, Samísia, pela amizade e principalmente pela agradável convivência durante estes anos.

Aos meus amigos ressonantes Alexandre, Antônio, Ricardo e Sérgio, pelas horas compartilhadas nos equipamentos de RMN e, sobretudo, pelo incentivo e amizade.

Às minhas amigas da Sala de Ressonância, Paula, Sônia & Sônia, pela paciência com que sempre me socorreram junto ao INOVA, pela colaboração que espero tenha sido recíproca, apoio e pela amizade.

À Dona Maria, pela presteza e carinho com que sempre nos tratou.

À Sônia "do HPLC" por ajudar nas análises de CLAE, que muito contribuíram em parte do desfecho desta tese e pela amizade.

Aos professores Aderbal, Eva, Paulo Imamura e Sebastião, pela agradável convivência durante estes anos no Bloco A-5.

Ao Domingos por também ceder uma amostra quiral para minhas análises.

Aos amigos e colegas dos laboratórios adjacente e vizinhos: Ana Lúcia, Carlão, Catarina, Celira, Cláudio, Conceição, Eduardo, Emerson, Emerson ("Astorguinha"),

Inês, Ivair, Ivânia, Jair, Lourdes, Luís Marcos ("Senador"), Marcelo, Maria del Pilar, Miriam, Raquel, Sônia Hess, Giovandete, Rosana, Silvana, Valéria e Zeca, pelo bom relacionamento e ajuda prestada.

Aos demais professores do Instituto de Química, pelo aprendizado e colaboração.

Também aos demais colegas do Instituto de Química, pelo bom relacionamento e pela ajuda prestada.

A todos os funcionários do Instituto de Química e também da UNICAMP que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa e auxílios concedidos.

Ao Fundo de Apoio ao Ensino e Pesquisa (FAEP – UNICAMP) pela concessão de bolsa auxiliar para a finalização da tese.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por financiar e conceder auxílios para a compra e manutenção do espectrômetro de RMN Inova 500.

RESUMO

ESTUDOS DE RMN APLICADOS À QUÍMICA SUPRAMOLECULAR E DISCRIMINAÇÃO ENANTIOMÉRICA

Doutorando: Antonio Laverde Junior

Orientadora: Prof. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Palavras-chave: ciclodextrinas, HR-DOSY, RMN de ^{31}P , excesso enantiomérico.

O presente trabalho tem como objetivo principal a aplicação da espectroscopia de RMN em estudos de quiralidade.

A primeira parte do mesmo visa a discriminação enantiomérica de cicloexanonas substituídas com o auxílio de agentes quirais de solvatação (ciclodextrinas (CDs) nativas e derivadas), mediante a formação de complexos diastereoisoméricos de inclusão avaliados por RMN (^1H , titulação, ^{13}C , ROESY1D, HR-DOSY). Os resultados obtidos mostraram que a β -CD foi o melhor seletor quiral dentre os avaliados. Constatou-se que a correlação de alguns parâmetros de RMN, população complexada (coeficientes de difusão - HR-DOSY) e discriminação enantiomérica ($\Sigma\Delta\delta_{\text{C}}/n_{\text{C}}$), podem levar à previsão do seletor quiral mais apropriado para uma análise cromatográfica. Mimetizando as condições de RMN, a β -CD foi empregada em cromatografia líquida de alta eficiência como fase móvel quiral e, como previsto, resultou na discriminação enantiomérica de alguns dos substratos em questão.

À segunda parte do trabalho, estendeu-se os estudos sobre a avaliação de excessos enantioméricos (ee) de álcoois quirais empregando reagentes aquirais de fósforo. Os produtos desta transformação química foram analisados por RMN de ^{31}P , proporcionando a avaliação de ee através de uma metodologia simples, a qual, apenas mostrou-se limitada para álcoois primários possuindo dois ou mais carbonos entre a hidroxila e o elemento estereogênico.

Enfim, a RMN mostrou ser uma ferramenta bastante eficaz quando aplicada em estudos de complexos supramoleculares e discriminação enantiomérica.

ABSTRACTS

NMR STUDIES APPLIED TO SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY AND ENANTIOMERIC DISCRIMINATION

Antonio Laverde Junior

Adviser: Prof. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Keywords: NMR, enantiomeric discrimination, cyclodextrins, HR-DOSY

Application of NMR spectroscopy to chirality problems is the main target of this present work which was developed in two parts.

The first part focus is on enantiomeric discrimination of substituted racemic and/or enriched (ee ~ 33%) cyclohexanones with chiral solvating agents (native and derivatized cyclodextrins - CDs) by NMR (^1H , titration, ^{13}C , ROESY1D, HR-DOSY). The results allowed the choice of β -CD as the best chiral selector for the substrates under investigation. The correlation of some NMR parameters, complexed population (diffusion coefficients - HR-DOSY) and enantiomeric discrimination ($\Sigma\Delta\delta_{\text{C}}/n_{\text{C}}$), was applied to forecast the most appropriated chiral selector in a chromatographic analysis. Mimetizing NMR conditions, this selector was employed in HPLC as a chiral mobile phase, and as predicted the enantiomeric resolution of some of the selected compounds occurred.

The second part deals with the evaluation of enantiomeric excess of chiral alcohols by ^{31}P NMR applying achiral derivatizing phosphorus reagents. The products of this chemical transformation were analyzed by ^{31}P NMR, providing the enantiomeric excess evaluations by means of a simple methodology, which limited to alcohols possessing only two or more carbons away from the distance between hydroxyl group and the stereogenic element.

Finally, NMR showed be a very effective tool when applied in supramolecular complexes and enantiomeric discrimination studies.

CURRICULUM VITAE

Antonio Laverde Junior

Naturalidade: Rondon - PR.

Nacionalidade: brasileira

e-mails: laverde@iqm.unicamp.br e laverde@uol.com.br

Formação Acadêmica

Graduação: Química

Instituição: Universidade Estadual de Maringá

Graus: Licenciatura (15/02/93) e Bacharelado (25/03/94)

Pós-Graduação: Mestrado em Química Aplicada

Área de concentração: produtos do meio ambiente

Instituição: Universidade Estadual de Maringá

Orientadora: Profª. Dra. Maria Helena Sarragiotto

Dissertação: "**Estudo químico da *Aristolochia elegans*, preparação e avaliação da atividade antibacteriana do ácido aristolóquico I isolado**"

Defesa: 23/11/95.

Atividades Profissionais

Professor colaborador do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá (09/95-02/96).

Apresentação de Trabalhos em Eventos Científicos*

Laverde, A., Jr.; Souza, N. E.; Sarragiotto, M. H. "**Estudo Químico das Sementes de *Aristolochia elegans***" *XIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*; Livro de resumos: PN-162; 27-30/05/96; Poços de Caldas - MG.

Laverde, A., Jr.; Sarragiotto, M. H. "**Transformação Química do Ácido Aristolóquico I**" *XIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*; Livro de resumos: PN-045; 27-30/05/96; Poços de Caldas - MG.

Laverde, A., Jr.; Conceição, G. J. A.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. "**Resolução enantiomérica de (+) e (-) 3-hidroxícicloalcanonas com alfa e beta ciclodextrinas e seus derivados permetilados**" *V Jornada Brasileira de Ressonância Magnética*; Livro de resumos: p. 10; 13-14/08/98; Campinas - SP.

* referente aos últimos 5 anos.

- Laverde, A., Jr.; Bariccatti, R. A.; Lima, H. O. S.; Santana, M. H. A.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J.; Pessine, F. B. T. **"NMR experiments applied to the encapsulation of claritromycin"** *VII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear*; Livro de resumos: pp. 115-116; 04-08/05/99; Angra dos Reis - RJ.
- Laverde, A., Jr.; Conceição, G. J. A.; Queiroz, S. C. N.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. **"DOSY as a tool for the selection of the correct cyclodextrin in enantiomeric resolution"** *VII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear*; Livro de resumos: pp. 29-30; 04-08/05/99; Angra dos Reis - RJ.
- Laverde, A., Jr.; Miranda, D. S.; Conceição, G. J. A.; Schirmer, H.; Pilli, R. A.; Meijere, A.; Marsaioli, A. J. **"Advantages and disadvantages of determining enantiomeric excess of alcohols with phosphorus derivatives by ^{31}P NMR and GC"** *VII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear*; Livro de resumos: pp. 141-142; 04-08/05/99; Angra dos Reis - RJ.
- Borges, R. B.; Laverde, A., Jr.; Porto, A. L. M.; Marsaioli, A. J. **"Previsão de discriminação enantiomérica de sulfóxido com ciclodextrina por RMN de ^1H e DOSY"** *VI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética*; Livro de resumos: pp.153-154; 03-04/08/00; Belo Horizonte - MG.

Publicações

- Laverde, A., Jr.; Miranda, D. S.; Conceição, G. J. A.; Schirmer, H.; Pilli, R. A.; Meijere, A.; Marsaioli, A. J. **"Limitations in Determining Enantiomeric Excess of Alcohols by ^{31}P NMR of the Phosphonate Derivatives"** *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 293-298.
- Borges, R. B.; Laverde, A., Jr.; Porto, A. L. M.; Marsaioli, A. J. **"HR-DOSY and Sulfoxide Enantiomeric Discrimination by Cyclodextrin"** *Spectroscopy Int. J.* **2000**, *14*, 203-213.
- Nogueira, R. T.; Shepherd, G.; Laverde, A., Jr.; Marsaioli, A. J.; Imamura, P. M. **"Resinic acids from seed pods of *Hymenaea courbaril* var. *stilbocarpa*"** *Phytochemistry* (artigo aceito).
- Laverde, A., Jr.; Conceição, G. J. A.; Queiroz, S. C. N.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. **"HR-DOSY and NMR Tool for the Selection of the Correct Cyclodextrin in Enantiomeric Resolution"** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (artigo submetido em 04/01/2001).

ÍNDICE

Lista de abreviaturas, símbolos e notas.....	xxi
Lista de tabelas.....	xxv
Lista de figuras.....	xxix
Lista de esquemas.....	xxxv
Lista de espectros.....	xxxvii
Lista de cromatogramas.....	xlvi

Introdução.....	1
------------------------	----------

Parte I

Discriminação enantiomérica com ciclodextrinas nativas e derivadas

1. Considerações gerais.....	5
1.1. Química supramolecular.....	5
1.2. Ciclodextrinas.....	7
1.2.1. Histórico.....	8
1.2.2. Estrutura das ciclodextrinas.....	9
1.2.3. Propriedades das ciclodextrinas.....	11
1.2.4. Produção de ciclodextrinas.....	15
1.2.5. Aplicações das ciclodextrinas.....	16
1.2.5.1. Aplicações Analíticas.....	17
1.2.5.2. Aplicações biomiméticas e catalíticas.....	19
1.2.5.3. Aplicações na indústria.....	21
1.3. Aplicação de RMN no estudo de complexos com ciclodextrinas.....	22
1.4. Espectroscopia de RMN de difusão.....	27
1.4.1. Princípios difusão.....	28

1.4.2. Método de eco de spins.....	29
1.4.3. DOSY.....	33
1.4.3.1. Aquisição.....	35
1.4.3.2. Limitações.....	36
1.4.3.3. Versões tridimensionais.....	39
2. Objetivos.....	41
3. Resultados e discussões.....	43
3.1. Síntese e caracterização dos compostos.....	46
3.1.1. Ciclodextrinas e derivados.....	46
3.1.2. Substratos.....	50
3.1.3. Formação dos complexos.....	53
3.2. Análise da variação dos sinais de RMN de ^1H dos complexos.....	53
3.2.1. Titulação.....	58
3.2.1.1. Determinação da estequiometria.....	58
3.2.1.2. Determinação das constantes de associação.....	70
3.3. Experimentos para avaliação de NOE intermolecular.....	77
3.4. Experimentos de difusão: HR-DOSY.....	84
3.5. Experimentos de RMN de ^{13}C	92
3.6. Aplicação de RMN a sistemas cromatográficos quirais.....	97
3.6.1. Fase estacionária quiral.....	98
3.6.2. Fase móvel quiral.....	99
4. Conclusões.....	103

Parte II

Obtenção de excessos enantioméricos de derivados de fósforo por RMN de ^{31}P

5. Considerações gerais.....	107
------------------------------	-----

5.1. Método de Feringa.....	111
6. Objetivos.....	113
7. Resultados e discussões.....	113
8. Conclusões.....	117

Parte III

Experimental 119

9. Instrumentação e condições.....	121
9.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	121
9.1.1. Técnicas unidimensionais.....	122
9.1.2. Técnicas bidimensionais.....	124
9.1.3. Técnicas de difusão.....	125
9.1.4. Preparação das amostras.....	126
9.1.4.1. Complexos com ciclodextrinas.....	126
9.1.4.2. Experimentos de titulação.....	126
9.2. Cromatografia líquida de alta eficiência.....	128
9.3. Cromatografia gasosa conjugada com espectrometria de massas.....	128
9.4. Cromatografia gasosa.....	129
9.5. Cromatografia em coluna e camada delgada.....	129
9.6. Rotação ótica específica.....	129
10. Solventes e reagentes.....	130
10.1. Modificações químicas dos substratos.....	131
10.1.1. Permetilação das ciclodextrinas.....	131
10.1.2. Reduções regiosseletivas: síntese do 3-hidróxi-2,2-dimetilcicloexan-1-ona, 1.....	133
10.1.3. Reação de acetilação: síntese do 3-acetóxi-2,2-dimetilcicloexan-1-ona, 2.....	134

10.1.4. Redução enzimática: 3-hidróxi-2-metil-2(2-propinil)cicloexan-1-ona, 3.....	136
10.1.5. Procedimento geral para a preparação de derivados fosfonados de álcoois.....	138
11. Considerações finais.....	139
12. Referências bibliográficas.....	143
13. Anexos.....	151
13.1. Estruturas.....	153
13.2. Tabelas.....	155
13.2.1. Complexos do composto 1 com ciclodextrinas e derivados.....	155
13.2.2. Complexos do composto 2 com ciclodextrinas e derivados.....	159
13.2.3. Complexos do composto 3 com ciclodextrinas e derivados.....	165
13.3. Espectros de RMN.....	171
13.3.1. Ciclodextrinas e derivados.....	171
13.3.2. Substratos.....	177
13.3.3. Complexos.....	183
13.3.4. Titulação.....	225
13.3.5. Espectros de diferença de nOe.....	231
13.3.6. Difusão: HR-DOSY.....	247
13.3.7. Derivados fosfonados de álcoois.....	259
13.4. Espectros de massas.....	263
13.5. Espectros de infravermelho.....	265
13.6. Cromatogramas.....	267

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E NOTAS

α	enantiosseletividade representada pela razão $K_{ap(+)} / K_{ap(-)}$ (RMN)
α_{rel}	enantiosseletividade relativa representada pela razão t_2/t_1 (CLAE)
$[\alpha]_D$	rotação ótica específica
Δ	duração do tempo de difusão
δ	deslocamento químico
δ_{obs}	deslocamento químico observado
$\Delta\delta$	diferença de deslocamento químico entre dois núcleos
δ_H	deslocamento químico de hidrogênio
δ_C	deslocamento químico de carbono
$\Delta\delta_c$	diferença de deslocamentos químicos entre os componentes complexado e livre à saturação
γ	constante magnetogírica
η	viscosidade
$\Sigma\Delta\delta$	somatório das diferenças de deslocamentos químicos entre os mesmos núcleos de uma molécula
τ	tempo entre pulsos de radiofrequência
τ_c	tempo de correlação para reorientação molecular
A	amplitude do eco
at	tempo de aquisição
B_0	campo magnético estático de um espectrômetro de RMN
BBPLED	" <i>bipolar pulse pairs longitudinal edd currents delay</i> " (seqüência de pulsos de HR-DOSY empregada para avaliar coeficientes de difusão de espécies em solução)
BPPSTE	" <i>bipolar pulse pairs stimulated echo</i> " (seqüência de pulsos de HR-DOSY empregada para avaliar coeficientes de difusão de espécies em solução)
c	Concentração
CCT	coleção de culturas A. Tosello
CD(s)	ciclodextrina(s)

CDPM(s)	ciclodextrina(s) permetilada(s)
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CGTase	ciclodextrina glicosil transferase (enzima responsável pela formação de ciclodextrinas através da degradação do amido)
CYCLENOE	"cycled nOe difference experiment" (experimento de RMN usado para avaliar os incrementos dos sinais devido ao efeito Overhauser)
D	coeficiente de difusão
$D_{CD\text{ compl.}}$	coeficiente de difusão de ciclodextrina complexada
$D_{\text{compl.}}$	coeficiente de difusão da espécie complexada
D_{livre}	coeficiente de difusão da espécie livre
D_{obs}	coeficiente de difusão observado
d1	tempo de espera para reciclagem
Da	Dalton (unidade de massa)
DEPT	" <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> " (experimento de RMN empregado para distinguir os sinais de CH, CH ₂ e CH ₃)
DOSY	" <i>diffusion ordered spectroscopy</i> " (experimento de RMN empregado para avaliar os coeficientes de difusão de espécies em solução através da ordenação dos sinais das mesmas)
ee	excesso enantiomérico
eV	elétons volt
f	fator de fricção
FID	" <i>flame ionization detector</i> "
FT-PFG	" <i>Fourier Transform - pulsed field gradient</i> " (seqüência de RMN com gradientes de campo pulsados processados com transformada de Fourier)
g	amplitude de gradiente de campo pulsado
G	gradiente de campo magnético B_0
gCOSY	" <i>gradient correlated spectroscopy</i> " (experimento bidimensional de RMN para avaliar correlações homonucleares entre núcleos de hidrogênio)
GARP	Seqüência de pulsos utilizada em RMN para desacoplamento de sinais em faixa ampla

GCSTE	" <i>gradient compensated stimulated echo</i> " (seqüência pulsos de HR-DOSY empregada para avaliar coeficientes de difusão de espécies em solução)
GCSTESL	" <i>gradient compensated stimulated echo spin lock</i> " (seqüência de pulsos de HR-DOSY empregada para avaliar coeficientes de difusão de espécies em solução)
gHSQC	" <i>heteronuclear single quantum coherence</i> " (experimento bidimensional de RMN para avaliar a correlação heteronuclear H x C a uma ligação)
HOD	óxido de hidrogênio e deutério
HR-DOSY	" <i>high resolution diffusion ordered spectroscopy</i> " (DOSY de alta resolução)
Hz	Hertz
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
K_a	constante de associação
K_{ap}	constante de associação aparente (avaliada por titulação, RMN de ^1H)
$K_{ap'}$	constante de associação aparente (avaliada por HR-DOSY)
k_B	constante de Boltzmann
lb	" <i>line broadening</i> " - apodização aplicada para diminuição da razão sinal/ruído
LR-DOSY	" <i>low resolution diffusion ordered spectroscopy</i> " (DOSY de baixa resolução)
m/z	razão entre a massa do fragmento e sua respectiva carga elétrica
nOe	"nuclear Overhauser effect"
NOESY	"nuclear Overhauser effect spectroscopy" (experimento bidimensional de RMN empregado para avaliar os incrementos dos sinais devido ao efeito Overhauser)
%p	percentual de população complexada
p_{livre}	fração de moléculas livres
$p_{\text{compl.}}$	fração de moléculas complexadas
q	área do gradiente de campo pulsado
R_h	raio hidrodinâmico
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{31}P	ressonância magnética nuclear de fósforo
rOe	efeito similar ao nOe observado nas coordenadas girantes.
ROESY	"rotating frame Overhauser effect spectroscopy" (experimento bidimensional de RMN empregado para avaliar os incrementos dos sinais devido ao efeito Overhauser nas coordenadas girantes)
ROESY1D	"rotating frame Overhauser effect spectroscopy" (experimento unidimensional de RMN empregado para avaliar os incrementos dos sinais devido ao efeito Overhauser nas coordenadas girantes)
S	substrato, molécula hóspede
$S_{(\pm)}$	racemato
<i>sine bell</i>	função seno sino usada para apodização de espectros
sw	largura de varredura (espectral)
T	tesla
T_1	tempo de relaxação spin-rede do núcleo (longitudinal)
T_2	tempo de relaxação spin-spin do núcleo (transversal)
ta.	temperatura ambiente
TANGO	" <i>testing adjacent nuclei a gyration operator</i> " (seqüência de pulsos empregada em RMN como filtro dentro de uma seqüência mais complexa)
TMS	tetrametilsilano
w_{hn}	largura do pico à meia altura
w_0	freqüência de Larmor para o núcleo
WALTZ	Seqüência de pulsos utilizada em RMN para desacoplamento heteronuclear de sinais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais características das ciclodextrinas.....	10
Tabela 2: Propriedades químicas e físicas das ciclodextrinas.....	11
Tabela 3: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CD (15 mmol L $^{-1}$) e α -CDPM (12 mmol L $^{-1}$).....	47
Tabela 4: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CD (15 mmol L $^{-1}$) e β -CDPM (12 mmol L $^{-1}$).....	47
Tabela 5: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CD (15 mmol L $^{-1}$) e γ -CDPM (12 mmol L $^{-1}$).....	48
Tabela 6: Contribuição percentual calculada para os rotâmeros das CDs em soluções aquosas, a 30°C.....	49
Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do cetol 1 (15 mmol L $^{-1}$).....	52
Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do cetoacetato 2 (15 mmol L $^{-1}$).....	52
Tabela 9: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do cetinol 3 (15 mmol L $^{-1}$).....	52
Tabela 10: Variação de deslocamento químico (ppm) dos hidrogênios de CD induzidos por um hóspede ($\delta_{\text{CD livre}} - \delta_{\text{CD complexada}}$).....	54
Tabela 11: Variação dos deslocamentos químicos de H-3 dos seletos quirais em experimentos de titulação por RMN de ^1H para averiguação da estequiometria dos complexos.....	62
Tabela 12: Valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ (em Hz) de (\pm)-1 obtidos através de titulação com β -CD em diferentes concentrações ($[\text{CD}]_0$) e valores corrigidos ($[\text{CD}]_c$) a partir do método de aproximações sucessivas.....	71
Tabela 13: Valores de $\Delta\delta_c$ (valores inicial e corrigidos) e constantes de associação aparentes (K_{ap}) dos hidrogênios de (\pm)-1 enantiomericamente discriminados por β -CD..	73
Tabela 14: Valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ (em Hz) de (\pm)-3 obtidos através de titulação com β -CD em diferentes concentrações ($[\text{CD}]_0$) e valores corrigidos ($[\text{CD}]_c$) a partir do método de aproximações sucessivas.....	74

Tabela 15: Valores de $\Delta\delta_c$ (valor inicial e corrigido) e constantes de associação aparentes (K_{ap}) dos hidrogênios de (\pm)-3 enantiomericamente discriminados por β -CD..	74
Tabela 16: Valores de $\Delta\delta_{obs}$ (em Hz) de (\pm)-2 obtidos através de titulação com β -CD em diferentes concentrações ($[CD]_o$) e valores corrigidos ($[CD]_c$) a partir do método de aproximações sucessivas.....	75
Tabela 17: Valores de $\Delta\delta_c$ (valor inicial e corrigido) e constantes de associação aparentes (K_{ap}) dos hidrogênios de (\pm)-2 enantiomericamente discriminados por β -CD.	75
Tabela 18: Constantes de associação aparentes médias (K_{ap}) para os complexos com β -CD.....	76
Tabela 19: ROes intermoleculares dos complexos CD/hóspede.....	79
Tabela 20: Coeficientes de difusão de (\pm)-1 livre e na presença de CDs e derivados.....	88
Tabela 21: Coeficientes de difusão de (\pm)-2 livre e na presença de CDs e derivados.....	88
Tabela 22: Coeficientes de difusão de (\pm)-3 livre e na presença de CDs e derivados.....	88
Tabela 23: Valores percentuais (\pm)-1, (\pm)-2 e (\pm)-3 complexados com as CDs e constantes de associação aparentes.....	90
Tabela 24: Variações de deslocamentos químicos (ppm) dos carbonos de CD induzidas por um hóspede ($\delta_{C_{CD} livre} - \delta_{C_{CD} complex.}$).....	93
Tabela 25: Diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C entre (\pm)-1 livre e diastereoisomericamente complexado com CDs ($\delta_{livre} - \delta_{compl.}$, dado em ppm) e, entre parêntesis, a diferença de deslocamentos entre os enantiômeros discriminados ($ \delta_{(+)-1} - \delta_{(-)-1} $, dado em Hz).....	94
Tabela 26: Diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C entre (\pm)-2 livre e diastereoisomericamente complexado com CDs ($\delta_{livre} - \delta_{compl.}$, dado em ppm) e, entre parêntesis, a diferença dos deslocamentos entre os enantiômeros discriminados ($ \delta_{(+)-2} - \delta_{(-)-2} $, dado em Hz).....	95
Tabela 27: Diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C entre (\pm)-3 livre e diastereoisomericamente complexado com CDs ($\delta_{livre} - \delta_{compl.}$, dado em ppm) e, entre parêntesis, a diferença de deslocamentos entre os enantiômeros discriminados ($ \delta_{(+)-3} - \delta_{(-)-3} $, dado em Hz).....	96

Tabela 28: Enantiosseparações de 1, 2 e 3 em CLAE quiral com coluna de γ -CD.....	98
Tabela 29: Enantiosseparações de 1, 2 e 3 em CLAE com coluna de fase reversa e fase móvel quiral	99
Tabela 30: Dados de RMN de ^{31}P dos derivados fosfonatos obtidos da reação entre álcoois e PCl_3	116
Tabela 31: Diluições para preparação das soluções para titulação.....	127
Tabela A1: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CD/(\pm)-1.....	155
Tabela A2: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CDPM/(\pm)-1.....	155
Tabela A3: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CD/(\pm)-1.....	156
Tabela A4: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CDPM/(\pm)-1.....	156
Tabela A5: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CD/(\pm)-1.....	157
Tabela A6: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CDPM/(\pm)-1.....	157
Tabela A7: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CD/(\pm)-2.....	159
Tabela A8: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CDPM/(\pm)-2.....	160
Tabela A9: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CD/(\pm)-2.....	161
Tabela A10: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CDPM/(\pm)-2.....	162
Tabela A11: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CD/(\pm)-2.....	163
Tabela A12: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CDPM/(\pm)-2.....	164
Tabela A13: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CD/(\pm)-3.....	165
Tabela A14: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CDPM/(\pm)-3.....	166
Tabela A15: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CD/(\pm)-3.....	167
Tabela A16: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CDPM/(\pm)-3.....	168
Tabela A17: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CD/(\pm)-3.....	169
Tabela A18: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CDPM/(\pm)-3.....	170

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Da química molecular para a supramolecular.....	5
Figura 2: Estruturas moleculares de ciclodextrinas.....	7
Figura 3: Estrutura da β -CD e dimensões geométricas aproximadas de α -, β - e γ -CD....	11
Figura 4: Representação esquemática da formação de um complexo de inclusão de uma ciclodextrina com <i>p</i> -xileno em solução aquosa.....	13
Figura 5: Degradação do amido por enzimas CGTases resultando numa mistura de oligossacarídeos cíclicos e acíclicos.....	15
Figura 6: Espectro de aplicabilidade das ciclodextrinas correlacionado com suas propriedades.....	17
Figura 7: (a) Mecanismo da cloração catalisada do anisol dentro da cavidade de α -CD, com controle geométrico, formando o <i>p</i> -cloroanisol, em contraste à <i>ortho</i> e <i>para</i> cloração na ausência de ciclodextrina; (b) A ligação de um dieno com um dienófilo dentro da cavidade de β -CD promovem a reação de adição de Diels-Alder.....	19
Figura 8: Dímero de β -CD complexado com Cu(II) catalisando efetivamente a hidrólise do éster.....	20
Figura 9: Enolização de cetona catalisada por β -ciclodextrina bis-imidazol. Exemplo de reação aldólica intramolecular catalisada pela mesma CD dissubstituída com indução assimétrica do centro quiral seguida de subsequente desidratação.....	21
Figura 10: Complexação entre hóspede e hospedeiro.....	23
Figura 11: Dependência do (a) nOe homonuclear entre hidrogênios em relação ao produto da frequência de ressonância (ω_o) e o tempo de correlação molecular (τ_c); (b) efeito ROESY para sistemas homonucleares em relação ao produto $\omega_o \tau_c$	25
Figura 12: Titulação por RMN de 1H : (a) método com variação contínua de um dos componentes e (b) método de Job.....	26
Figura 13: Sequência de eco de spin.....	29
Figura 14: Ilustração hipotética do movimento molecular na região sob magnetização..	30
Figura 15: Sequência de eco de spin com gradientes de campo pulsado.....	31

Figura 16: Sequência de eco de spin estimulado.....	32
Figura 17: Espectro de DOSY (^1H , 500MHz, CGSTESL, 30°C) de uma mistura de álcoois (2 = metanol; 3 = álcool alílico; 4 = isopropanol; 5 = n-butanol; 6 = t-butanol; 7 = álcool benzílico) e sacarose (8) em água deuterada (1 = HOD). Projeção do “espectro de difusão” (m^2/s) em F1 e projeção do espectro de RMN de ^1H (ppm) em F2.....	34
Figura 18: Algumas das principais seqüências de pulsos utilizadas nos experimentos de DOSY.....	38
Figura 19: Equilíbrio dinâmico entre CD e racemato (S): formação dos complexos diastereoisoméricos.....	44
Figura 20: Principais rotâmeros para a ligação C(5)-C(6) das unidades de D-glucopirranose.....	48
Figura 21: Espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) de (\pm)-1 (15 mmol L^{-1}) (a) na ausência de CD e na presença de (b) α -CD (15 mmol L^{-1}); (c) α -CDPM (12 mmol L^{-1}); (d) β -CD (15 mmol L^{-1}); (e) β -CDPM (12 mmol L^{-1}); (f) γ -CD (15 mmol L^{-1}); (g) γ -CDPM (12 mmol L^{-1}).....	55
Figura 22: Espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) de (\pm)-2 (15 mmol L^{-1}) (a) na ausência de CD e na presença de (b) α -CD (15 mmol L^{-1}); (c) α -CDPM (12 mmol L^{-1}); (d) β -CD (15 mmol L^{-1}); (e) β -CDPM (12 mmol L^{-1}); (f) γ -CD (15 mmol L^{-1}); (g) γ -CDPM (12 mmol L^{-1}).....	56
Figura 23: Espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) de (\pm)-3 (15 mmol L^{-1}) (a) na ausência de CD e na presença de (b) α -CD (15 mmol L^{-1}); (c) α -CDPM (12 mmol L^{-1}); (d) β -CD (15 mmol L^{-1}); (e) β -CDPM (12 mmol L^{-1}); (f) γ -CD (15 mmol L^{-1}); (g) γ -CDPM (12 mmol L^{-1}).....	57
Figura 24: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) α -CD (15 mmol. L^{-1}) e dos complexos α -CD/(\pm)-1 nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.....	60
Figura 25: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) α -CDPM (12 mmol. L^{-1}) e dos complexos α -CDPM/(\pm)-1 nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.....	60

Figura 26: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) α -CD (15 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos α -CD/(\pm)-3 nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.....	61
Figura 27: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) α -CDPM (12 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos 1 nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.....	61
Figura 28: Gráfico de titulação para verificação da estequiometria do complexo α -CD/(\pm)-3.....	62
Figura 29: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) β -CD (15 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-1 nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.....	63
Figura 30: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) β -CDPM (12 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos β -CDPM/(\pm)-1 nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.....	63
Figura 31: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) β -CD (15 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-3 nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.....	64
Figura 32: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) β -CDPM (12 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos β -CDPM/(\pm)-3 nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.....	64
Figura 33: Gráficos representando as titulações dos complexos (a) β -CD/(\pm)-1 e (b) β -CDPM/(\pm)-1.....	65
Figura 34: Gráficos representando as titulações dos complexos a) β -CD/(\pm)-3 e b) β -CDPM/(\pm)-3.....	65
Figura 35: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) do (a) (\pm)-1 (15 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-1 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.....	67
Figura 36: Gráfico representando a titulação do complexo β -CD/(\pm)-1 aplicando o Método de Job.....	67

Figura 37: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) do (a) (\pm)-2 (15 mmol.L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-2 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.....	68
Figura 38: Gráfico representando a titulação do complexo β -CD/(\pm)-2 através do Método de Job.....	68
Figura 39: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) do (a) (\pm)-3 (15 mmol L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-3 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.....	69
Figura 40: Gráfico representando a titulação do complexo β -CD/(\pm)-3 através do Método de Job.....	69
Figura 41: Gráfico de Scott de (+)-1 (♦) e (-)-1 (•) em soluções com β -CD.....	71
Figura 42: Gráfico de Scott de (+)-1 (♦) e (-)-1 (•) em soluções com β -CD (após correções de [CD]).....	72
Figura 43: Gráfico de Scott de (+)-3 (♦) e (-)-3 (•) em soluções com β -CD (após correções de [CD]).....	73
Figura 44: Gráfico de Scott de (+)-2 (♦) e (-)-2 (•) em soluções com β -CD (após correções de [CD]).....	74
Figura 45: Posições irradiadas de (\pm)-1 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da β -CD. Topologias propostas para a complexação de ambos enantiômeros.....	80
Figura 46: Posições irradiadas de (\pm)-1 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da β -CD. Topologias propostas para a complexação de ambos enantiômeros.....	80
Figura 47: Posições irradiadas de e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (b) H-3 e (d) H-5 da β -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.....	81
Figura 48: Posições irradiadas de (\pm)-2 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da γ -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.....	81

Figura 49: Posições irradiadas do (\pm)-3 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da α -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.....	82
Figura 50: Posições irradiadas do (\pm)-3 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da β -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.....	83
Figura 51: Posições irradiadas do (\pm)-3 e incrementos de %ROE intermolecular observados para os hidrogênios (b) H-3, (d) H-5 e (e) H-6 da γ -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.....	83
Figura 52: Decaimento exponencial da intensidade dos espectros devido à variação das amplitudes dos gradientes.....	85
Figura 53: Espectros de HR-DOSY do complexo α -CD/(\pm)-3 empregando as seqüências de pulsos (a) BBPSTE e (b) GCSTESL.....	86
Figura 54: Esquema hipotético de solvatação e "dessolvatação" da carbonila em soluções aquosas.....	96
Figura 55: Diagrama da diferença média dos deslocamentos químicos de ^{13}C entre ambas as espécies diastereoisoméricas complexadas ($\Delta\delta_{\text{C}}/n_{\text{C}}$) como uma função da população complexada.....	101
Figura 56: Alguns exemplos de reagentes quirais de deslocamento a base de lantanídeos.....	108
Figura 57: Alguns exemplos de agentes quirais de solvatação	109
Figura 58: Alguns exemplos de agentes quirais de derivação.....	110
Figura 59: Álcoois avaliados pelo método de Feringa.....	114
Figura 60: Derivação do álcool 1 com formação de mono e dialquilfosfonatos diastereoisoméricos.....	115
Figura 61: Derivação do álcool 5 com formação de mono e dialquilfosfonatos diastereoisoméricos.....	116
Figura 62: Derivação dos álcoois 6 e 7 com formação de monoalquilfosfonato e dialquilfosfonatos diastereoisoméricos.....	117

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese dos substratos.....	51
Esquema 2: Formação dos derivados de álcool <i>meso</i> e <i>threo</i> usando reagentes aquirais.....	111
Esquema 3: Diastereoisômeros obtidos pela derivação de misturas enantioméricas de álcoois com tricloreto de fósforo.....	112

LISTA DE ESPECTROS

E001: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da α -CD (15 mmol L^{-1}).....	171
E002: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,0) da α -CD (15 mmol L^{-1})	171
E003: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da α -CDPM (12 mmol L^{-1})	172
E004: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da α -CDPM (12 mmol L^{-1}).....	172
E005: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da β -CD (15 mmol L^{-1}).....	173
E006: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da β -CD (15 mmol L^{-1})	173
E007: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da β -CDPM (12 mmol L^{-1})	174
E008: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da β -CDPM (12 mmol L^{-1}).....	174
E009: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da γ -CD (15 mmol L^{-1}).....	175
E010: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da γ -CD (15 mmol L^{-1})	175
E011: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da γ -CDPM (12 mmol L^{-1})	176
E012: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da γ -CDPM (12 mmol L^{-1}).....	177
E013: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de (\pm)-1 (15 mmol L^{-1}).....	177
E014: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) de (\pm)-1 (15 mmol L^{-1})	178
E015: Espectros a) total e b) parcial (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de (\pm)-2 (15 mmol L^{-1}).....	179
E016: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,0) de (\pm)-2 (15 mmol L^{-1}) ..	180
E017: Espectro de DEPT (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) de (\pm)-2 (15 mmol L^{-1}).....	180
E018: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de (\pm)-3 (15 mmol L^{-1}).....	181
E019: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,0) de (\pm)-3 (15 mmol L^{-1})...	182
E020: Espectro de g-COSY (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de (\pm)-3 (15 mmol L^{-1}).....	182

E021: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-1.....	183
E022: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-1.....	183
E023: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-1.....	184
E024: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-1.....	185
E025: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-1.....	185
E026: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-1.....	186
E027: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-1 (ee ~ 33%).....	187
E028: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-1 (ee ~ 33%).....	188
E029: Espectro de g-COSY (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (\pm)-1.....	189
E030: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (\pm)-1.....	189
E031: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-1.....	190
E032: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-1.....	190
E033: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-1.....	191
E034: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de γ -CD e (\pm)-1.....	192

E035: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de γ -CD e (\pm)-1.....	192
E036: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de γ -CD e (\pm)-1.....	193
E037: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-1.....	194
E038: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-1.....	194
E039: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-1.....	195
E040: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-2.....	196
E041: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-2.....	197
E042: Espectro de DEPT (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-2.....	198
E043: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-2 (ee ~ 33%).....	198
E044: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-2 (ee ~ 33%).....	199
E045: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-2 (ee ~ 33%).....	200
E046: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-2 (ee ~ 33%).....	201
E047: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (\pm)-2.....	200
E048: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (+)-2 (ee ~ 33%).....	202

E049: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-2 (ee ~ 33%).....	203
E050: Espectro de g-COSY (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-2.....	202
E051: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-2.....	204
E052: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de γ -CD e (+)-2 (ee ~ 33%).....	204
E053: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de γ -CD e (+)-2 (ee ~ 33%).....	205
E054: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-2.....	206
E055: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-2.....	207
E056: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (+)-3 (ee ~ 33%).....	208
E057: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (+)-3 (ee ~ 33%).....	209
E058: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-3.....	210
E059: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-3 (ee ~ 33%).....	211
E060: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-3 (ee ~ 33%).....	212
E061: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-3.....	213
E062: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-3 (ee ~ 33%).....	214

E063: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)- 3 (ee ~ 33%).....	215
E064: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (\pm)- 3	216
E065: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (+)- 3 (ee ~ 33%).....	217
E066: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (+)- 3 (ee ~ 33%).....	218
E067: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)- 3	219
E068: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de γ -CD e (+)- 3 (ee ~ 33%).....	220
E069: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de γ -CD e (+)- 3 (ee ~ 33%).....	221
E070: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)- 3	222
E071: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)- 3	223
E072: Titulação (Método de Job): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) (\pm)- 1 (15 mmol L^{-1}) e dos complexos β -CD/(\pm)- 1 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.....	225
E073: Titulação (Método de Job): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) (\pm)- 2 (15 mmol L^{-1}) e dos complexos β -CD/(\pm)- 2 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.....	226
E074: Titulação (Método de Job): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) (\pm)- 3 (15 mmol L^{-1}) e dos complexos β -CD/(\pm)- 3 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.....	227

E075: Titulação (Método de Scott): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) (\pm)-1 (15 mmol L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-1 nas razões (b) 3:3 (c) 6:3; (d) 9:3; (e) 12:3; (f) 15:3.....	228
E076: Titulação (Método de Scott): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) (\pm)-2 (15 mmol L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-2 nas razões (b) 3:2 (c) 6:2; (d) 9:2; (e) 12:2; (f) 15:2.....	229
E077: Titulação (Método de Scott): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) (\pm)-3 (15 mmol L $^{-1}$) e dos complexos β -CD/(\pm)-3 nas razões (b) 3:3; (c) 6:3; (d) 9:3; (e) 12:3; (f) 15:3.....	230
E078a: Espectro de CYCLENONE (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L $^{-1}$) α -CD e (\pm)-1.....	231
E078b: Espectro de CYCLENONE (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L $^{-1}$) β -CD e (\pm)-1.....	231
E079: Espectro de ROESY (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L $^{-1}$) de β -CD e (\pm)-1.....	232
E080: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-1 (15 mmol L $^{-1}$) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).....	233
E081: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-1 (15 mmol L $^{-1}$) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).....	234
E082: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-1 (15 mmol L $^{-1}$) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).....	235
E083: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-1 (15 mmol L $^{-1}$) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).....	236
E084: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-2 (15 mmol L $^{-1}$) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D $_2$ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).....	222

E085: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-2 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).....	238
E086: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-2 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).....	239
E087: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-2 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).....	240
E088: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar α -CD/(\pm)-3 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).....	241
E089: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar α -CD/(\pm)-3 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).....	242
E090: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-3 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).....	243
E091: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-3 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).....	244
E092: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-3 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).....	245
E093: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-3 (15 mmol L ⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹ H (500 MHz; D ₂ O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).....	246
E094: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da β -CD (15 mmol L ⁻¹).....	247
E095: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) de (\pm)-1 (12 mmol L ⁻¹).....	247

E096: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de α-CD e (±)-1.....	248
E097: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de α-CDPM e (±)-1.....	248
E098: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de β-CD e (±)-1.....	249
E099: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de β-CDPM e (±)-1.....	249
E100: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de γ-CD e (±)-1.....	250
E101: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de γ-CDPM e (±)-1.....	250
E102: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) de (±)-2 (15 mmol L ⁻¹).....	251
E103: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de α-CD e (±)-2.....	251
E104: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de α-CDPM e (±)-2.....	252
E105: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de β-CD e (±)-2.....	252
E106: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de β-CDPM e (±)-2.....	253
E107: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de γ-CD e (±)-2.....	253
E108: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de γ-CDPM e (±)-2.....	254
E109: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) de (±)-3 (15 mmol L ⁻¹).....	254
E110: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de α-CD e (±)-3.....	255
E111: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de α-CDPM e (±)-3.....	255

E112: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de β-CD e (±)-3.....	256
E113: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de β-CDPM e (±)-2.....	256
E114: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (15 mmol L ⁻¹) de γ-CD e (±)-3.....	257
E115: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D ₂ O) da mistura equimolar (12 mmol L ⁻¹) de γ-CDPM e (±)-3.....	257
E116: Espectros de RMN de ³¹ P (202 MHz, CDCl ₃ , δ _{H₃PO₄} 0,0, 25 °C): (a) de (±)-1 com hidrogênio acoplado; (b) de (±)-1 com hidrogênio desacoplado; (c) de (±)-1 com hidrogênio desacoplado - aplicação de desconvolução ao espectro de RMN de ³¹ P; (d) de (+)-1 enantiomericamente enriquecido com hidrogênio desacoplado; (e) de (+)-1 enantiomericamente enriquecido com hidrogênio acoplado.....	259
E117: Espectros de RMN de ³¹ P (202 MHz, CDCl ₃ , δ _{H₃PO₄} 0,0, 25 °C): (a) de (±)-5 com hidrogênio acoplado; (b) de (±)-5 com hidrogênio desacoplado.....	260
E118: Espectros de RMN de ³¹ P (202 MHz, CDCl ₃ , δ _{H₃PO₄} 0,0, 25 °C): (a) de (±)-6 com hidrogênio acoplado; (b) de (±)-6 com hidrogênio desacoplado.....	261
E119: Espectros de RMN de ³¹ P (202 MHz, CDCl ₃ , δ _{H₃PO₄} 0,0, 25 °C): (a) de (±)-7 com hidrogênio acoplado; (b) de (±)-7 com hidrogênio desacoplado.....	261
E120: Espectro de massas de (±)-1.....	263
E121: Espectro de massas de (±)-2.....	263
E122: Espectro de massas de (±)-3.....	264
E123: Espectro de infravermelho de (±)-1.....	265
E124: Espectro de infravermelho de (±)-2.....	265
E125: Espectro de infravermelho de (±)-3.....	266

TABELA DE CROMATOGRAMAS

C01: Cromatograma de CLAE de (+)-1 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	267
C02: Cromatograma de CLAE de (+)-2 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	267
C03: Cromatograma de CLAE de (+)-3 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	268
C04: Cromatograma de CLAE de (+)-1 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) à baixa temperatura.....	268
C05: Cromatograma de CLAE de (+)-2 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) à baixa temperatura.....	269
C06: Cromatograma de CLAE de (+)-3 (ee \approx 33%) empregando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) à baixa temperatura.....	269
C07: Cromatograma de CLAE de (+)-1 (ee \approx 33%) utilizando fase móvel quiral (β -CD (15 mmol L ⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	270
C08: Cromatograma de CLAE de (+)-2 (ee \approx 33%) utilizando fase móvel quiral (β -CD (15 mmol L ⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	270
C09: Cromatograma de CLAE de (+)-3 (ee \approx 33%) utilizando fase móvel quiral (β -CD (15 mmol L ⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	271
C10: Cromatograma de CLAE de (\pm)-3 utilizando fase móvel quiral (α -CD (15 mmol L ⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	271
C11: Cromatograma de CLAE de (\pm)-3 utilizando fase móvel quiral (β -CD (15 mmol L ⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	272
C12: Cromatograma de CLAE de (\pm)-3 utilizando fase móvel quiral (γ -CD (15 mmol L ⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$	272

INTRODUÇÃO

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é hoje uma das ferramentas analíticas, não destrutivas, mais poderosas e versáteis. Esta técnica está solidamente embasada pelas leis da física e tem contribuído não somente para investigações de estruturas no nível molecular e dinâmico, importantes na química e biologia modernas, mas também para o estudo de imagens de ressonância magnética resultantes da distribuição macroscópica de materiais, com aplicações diretas na medicina, geologia etc.

Desde seu surgimento em 1945, a RMN tem sofrido inúmeros aperfeiçoamentos: o uso de campos magnéticos cada vez mais altos, a aplicação de princípios da transformada de Fourier, técnicas para a obtenção de imagens, o estabelecimento de métodos multinucleares e multidimensionais e o surgimento de uma variedade de técnicas espectrais de alta resolução, juntamente com a incorporação de pulsos de gradientes de campo, tudo isso combinado com o sofisticado crescimento da instrumentação e dos *softwares*.¹

Na química, essas inovações encontraram amplas aplicações em estudos estruturais, conformacionais, estereoquímicos e de dinâmica molecular. Um destaque particular cabe aos estudos de difusão molecular por RMN, os quais, através de seqüências de pulsos e pulsos de gradientes de campo, permitem a obtenção de deslocamentos químicos de componentes de misturas sem a prévia separação dos mesmos, bastando para isto que possuam coeficientes de difusão distintos. Além disso, a associação da RMN às técnicas de separação, como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e eletroforese capilar (EC), está ampliando a aplicação da RMN para as análises de misturas complexas (fluidos biológicos, química combinatorial, etc.), com ou sem a necessidade de separação prévia.²

Tamanho avanço tecnológico mudou dramaticamente o conceito do que é rotina de RMN para os químicos. Um exemplo disso é a introdução de métodos espectroscópicos de RMN para a determinação da composição isomérica e excesso

enantiomérico de medicamentos por parte de alguns órgãos governamentais europeus e da Comissão Europeia de Farmacopéias, por serem considerados superiores aos métodos de rotação ótica específica usados em todas as farmacopéias.³ Vários métodos de RMN têm sido descritos como apropriados para esta finalidade, como por exemplo, o uso de lantanídeos quirais como reagentes de deslocamento, agentes quirais de solvatação e procedimentos de derivação.⁴

Outra área que tem evoluído vertiginosamente é a aplicação da espectroscopia de RMN em estudos de química supramolecular. Neste campo em especial, a RMN tem sido utilizada como uma poderosa técnica experimental para a investigação de interações intermoleculares, providenciando evidências sobre a formação de complexos, podendo inclusive elucidar mecanismos de discriminação quiral. As maiores vantagens da aplicação de RMN neste tipo de estudos são:⁵

- fornecer informações individuais sobre o ambiente dos átomos de um complexo;
- permitir a diferenciação entre inclusão e outras interações;
- distinguir sinais enantiotópicos num meio quiral;
- providenciar informações sobre a estrutura e a dinâmica de complexos intermoleculares.

Conscientes da abrangência e importância da Ressonância Magnética Nuclear nos tópicos abordados acima, escolhemos focalizar nossa pesquisa em:

- discriminação enantiomérica de misturas racêmicas e/ou enriquecidas através de agentes quirais de solvatação (complexos supramoleculares com ciclodextrinas - Parte I);
- processos de derivação para avaliação de excessos enantioméricos de misturas quirais através de RMN de ^{31}P (Parte II).

PARTE I

DISCRIMINAÇÃO ENANTIOMÉRICA COM CICLODEXTRINAS NATURAIS E DERIVADAS

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

J.-M. Lehn,⁶ ganhador do Prêmio Nobel em 1987, define a química supramolecular como o estudo das estruturas e funções de supermoléculas que resultam da ligação de substratos a receptores moleculares através de interações intermoleculares (interações de van der Waals, dipolo-dipolo, transferência de carga, eletrostáticas, forças dispersivas, ligações de hidrogênio, efeitos entrópicos, etc.) estendendo os efeitos cooperativos entre moléculas para as interações entre duas ou mais diferentes espécies (moléculas, íons). Segundo ele, "supramoléculas estão para moléculas e suas ligações intermoleculares assim como moléculas estão para átomos e suas ligações covalentes" (**Figura 1**).

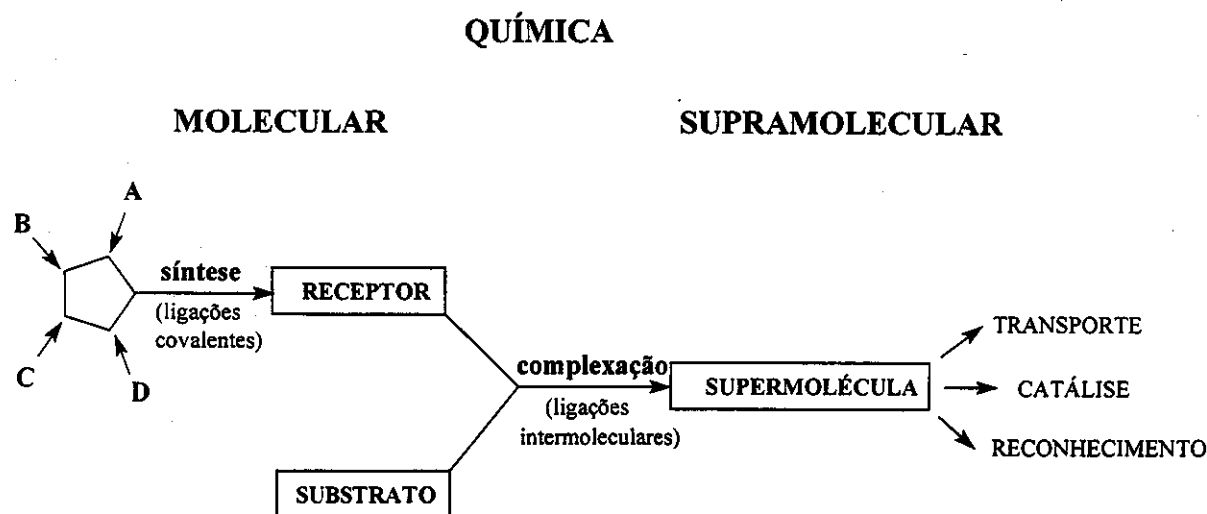


Figura 1: Da química molecular para a supramolecular.⁶

Em contraste à química molecular, a qual está predominantemente baseada em ligações covalentes entre átomos, a química supramolecular repousa em interações intermoleculares, isto é, associações de duas ou mais estruturas, às quais são unidas por forças intermoleculares. Essas interações são o fundamento de processos biológicos altamente específicos, tais como a ligação de substratos à enzimas ou

receptores, a formação de proteínas complexas, complexos intercalados de ácidos nucleicos, a descodificação do código genético, processos de neurotransmissão e reconhecimento celular (imunologia).⁷

A caracterização precisa das energias e topologias das interações intermoleculares, não covalentes, dentro de uma arquitetura molecular definida, permite o desenvolvimento de moléculas artificiais receptoras capazes de se ligarem fortemente e seletivamente a substratos, formando espécies supramoleculares, supermoléculas, de estrutura e funções bem definidas.⁷

Em adição aos sítios ligantes, o receptor pode apresentar sítios que transformam os substratos que a eles se ligam, assim o receptor se transformaria num reagente molecular ou catalisador. Logo, as propriedades funcionais de uma supermolécula abrangem reconhecimento molecular, catálise (transformação) e transporte (translocação). O reconhecimento molecular requer que um receptor e seus substratos estejam em contato seguindo uma topologia adequada e distribuída por uma grande superfície. Dessa forma, receptores artificiais precisam conter cavidades intramoleculares suficientemente grandes para permitir a inclusão dos substratos, os quais se ligariam por interações múltiplas não covalentes (química de substrato-receptor).⁶

Os estudos sobre o comportamento da inclusão e interações intermoleculares entre hóspedes e hospedeiros propiciam a síntese de enzimas artificiais, as quais podem transformar eficientemente substratos em produtos diastéreo e/ou enantiomericamente puros. As ciclodextrinas têm sido muito empregadas como protótipos de novos hospedeiros e catalisadores (enzimas artificiais), devido a sua habilidade de alojar compostos orgânicos (reconhecimento molecular) dentro de sua cavidade quiral.⁶ Esta habilidade conferiu a estes macrociclos um espaço nobre dentro da química supramolecular, uma área relativamente recente e em pleno desenvolvimento.

1.2. CICLODEXTRINAS

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos semi-naturais, compostos por 6 ou mais unidades de D-glucopirranose unidas entre si por ligações do tipo $\alpha(1 \rightarrow 4)$ (Figura 2).

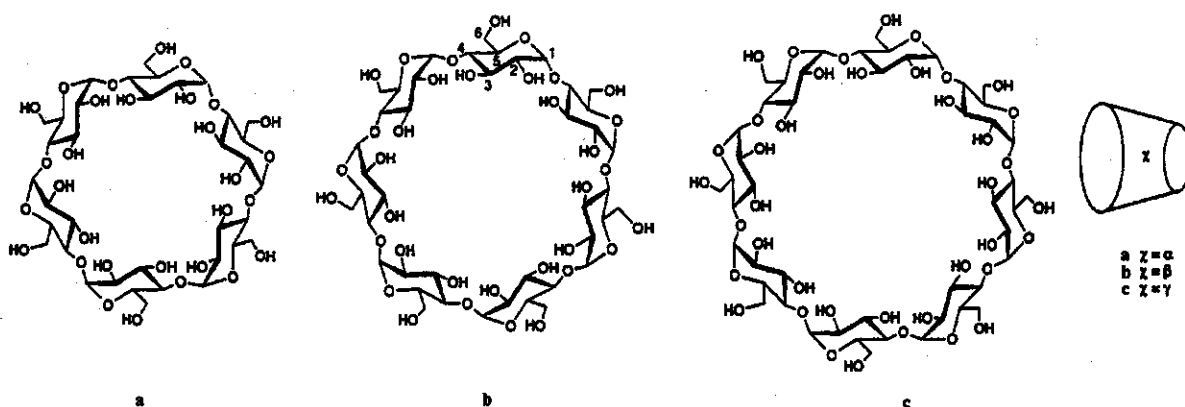


Figura 2: Estruturas moleculares de ciclodextrinas.

A nomenclatura proposta pela IUPAC para elas normalmente não é usada, devido à sua complexidade.⁸ Por exemplo, o nome oficial da β -CD é 5,10,15,20,25,30,35-hepta-kis(hidroximetil)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34-tetradecanooxaociclo[31,2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}]nonatetracontano-36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49-tetradecol. Uma nomenclatura mais específica para os cicloligosacarídeos foi proposta por Lichtentaler e Immel.⁹ Basicamente, as ciclodextrinas apresentam este nome genérico por serem formadas por unidades de dextrose, antigo sinônimo de glucose, e o uso da letra grega é para diferenciar entre os membros de uma série homóloga, sendo padrão para as ciclodextrinas. Assim, α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, ..., correspondem às ciclodextrinas com 6, 7, 8, 9, 10, ..., unidades de D-glucopirranose, respectivamente (Figura 2).

A descoberta das CDs, estruturas, propriedades, produção e suas principais aplicações podem ser conferidas nos tópicos que seguem.

1.2.1. HISTÓRICO

As ciclodextrinas foram isoladas pela primeira vez em 1891, por Villiers, como subprodutos da degradação do amido pelo *Bacillus amylobacter*. Os produtos resultantes desta degradação foram denominados de **celulosinas**, porque lembravam a celulose devido à sua resistência à hidrólise ácida e propriedades não-redutoras.^{10,11,12}

Em 1903, Schardinger e col. verificaram que o *Bacillus mascerans*, ao degradar o amido, formava pequenas quantidades de dois produtos cristalinos, os quais eram idênticos a duas das celulosinas de Villiers. Schardinger desempenhou um papel muito importante na sua época, pois foi o primeiro a descrever detalhadamente sobre a preparação e as propriedades destes compostos, os quais passou a denominar de α - e β -dextrinas.¹¹

Após três décadas sem avanços significativos nesta área, Freudenberg e col.¹⁰⁻¹¹ (1936-1938) fizeram importantes descobertas relacionadas às estruturas das CDs. Eles propuseram que as dextrinas de Schardinger[#] eram formadas por unidades de maltose contendo apenas ligações glicosídicas do tipo $\alpha(1\rightarrow4)$ e ainda descreveram o primeiro esquema para o isolamento de frações puras e homogêneas. Além disso, Freudenberg postulou que estas dextrinas cristalinas apresentavam uma estrutura cíclica.^{13 ##}

Na década de 50, uma série de trabalhos de Freudenberg e French ampliaram os conhecimentos das CDs no que se refere à produção enzimática, fracionamento e caracterização de suas propriedades físicas e químicas.¹⁰⁻¹² Cramer e col. deram especial ênfase aos estudos sistemáticos de formação de complexos de inclusão entre CDs e moléculas hóspedes, resultando na descoberta da ação catalítica das mesmas em algumas reações,¹⁴ na resolução de racematos¹⁵ e em reações estereoespecíficas com CDs.¹⁶

Além disso, em 1953, Freudenberg e Cramer¹⁷ obtiveram a primeira patente para a aplicação de CDs em formulações de fármacos, demonstrando que a

[#] Dextrinas de Schardinger era como os autores denominavam as ciclodextrinas na literatura do início do século.

^{##} "The authors therefore accept, reluctantly and with all reserve, the possibility of large rings"(Chem. Abst. 30:5567⁸)

complexação com CDs protegia substâncias facilmente oxidáveis contra a oxidação atmosférica, aumentavam a solubilidade de fármacos pouco solúveis e reduziam a volatilidade de algumas substâncias.

As décadas seguintes foram marcadas por um número crescente de trabalhos relacionados principalmente à capacidade de complexação molecular das CDs. Fatores como a diminuição do custo de produção e a baixa toxicidade das mesmas alavancaram exponencialmente o desenvolvimento de novas tecnologias empregando estes macrociclos.

Hoje são mais de 15000 trabalhos publicados, entre resumos, artigos, livros e patentes.

1.2.2. ESTRUTURA DAS CICLODEXTRINAS

Cada uma das unidades de D-glucopirranose das CDs possui uma conformação cadeira rígida C-1,C-4 (**Figura 2**). As ciclodextrinas cristalinas agregam de 6 a 13% de água em sua estrutura, dependendo do tamanho do anel. As estruturas de α -CD.7,57H₂O, β -CD.12H₂O e γ -CD.13,3H₂O foram determinadas por difração de nêutrons e raios-X.¹⁸ Tanto no estado sólido como em solução, a conformação macrocíclica das CDs corresponde a uma estrutura cônica invertida, mais precisamente toroidal. Nesta estrutura, as hidroxilas secundárias situadas nos carbonos C-2 e C-3 estão localizadas na base superior, também conhecida como base secundária, enquanto as hidroxilas primárias em C-6, na base inferior ou primária. O número de unidades de glucose determina a dimensão e o tipo de cavidade (**Figura 3**). A cavidade é delineada por átomos de hidrogênio (H-3 e H-5) e oxigênios glucosídicos. Os pares de elétrons não-ligantes dos oxigênios glucosídicos estão direcionados para o interior da cavidade, produzindo uma alta densidade eletrônica, conferindo assim um caráter de base de Lewis.^{8,11} Esse arranjo especial de grupos funcionais e a ausência de hidroxilas livres orientadas para o interior da cavidade faz com que esta apresente um caráter hidrofóbico, enquanto a face externa um caráter hidrofílico.^{8,11,19} A rigidez da estrutura

das CDs é decorrente da formação de ligações de hidrogênio intramoleculares entre as hidroxilas secundárias das unidades adjacentes. Embora esta estrutura seja estabilizada por ligações de hidrogênio intramoleculares, ela é flexível o bastante para permitir consideráveis desvios da sua estrutura regular, numa série de conformações intercambiáveis (equilíbrio rápido) por barreiras de ativação de baixa energia, cuja estrutura média da estrutura apresenta simetria C_n constatada através da equivalência química dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C das unidades de D-glucopiranosose.¹⁸ A rotação completa de uma dessas unidades sobre a ligação C(1)-O-C(4') não é possível por razões estéreas. Logo, os hidrogênios H-3 e H-5 encontram-se sempre situados no interior da cavidade, enquanto os hidrogênios H-1, H-2 e H-4, voltados para o exterior da mesma.¹⁸ Cada unidade de glucopiranosose contém cinco átomos de carbono quirais e nenhum plano de simetria, eixo impróprio ou centro de inversão, resultando num macrociclo quiral. As propriedades mais importantes das CDs encontram-se sumarizadas na **Tabela 1**.^{8,11-12,20-21}

Tabela 1: Principais características das ciclodextrinas.

CARACTERÍSTICAS	α -CD	β -CD	γ -CD
Nº de unidades de glicose	6	7	8
Fórmula empírica (CD anidra)	$\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_{30}$	$\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35}$	$\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{O}_{40}$
Massa molecular (CD anidra)	972.8	1134.9	1297.1
Nº de centros estereogênicos	30	35	40
Diâmetro da cavidade (nm)	0,47-0,53	0,60-0,65	0,75-0,83
Diâmetro periférico (nm)	$14,6 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,4$	$17,5 \pm 0,4$
Volume da cavidade (nm^3)	0,176	0,346	0,510
Altura da cavidade (nm^3)	79 ± 1	79 ± 1	79 ± 1
Simetria C_n	C_6	C_7	C_8
Forma cristalina	Pratos hexagonais	Paralelogramas monoclinicos	Prismas quadráticos

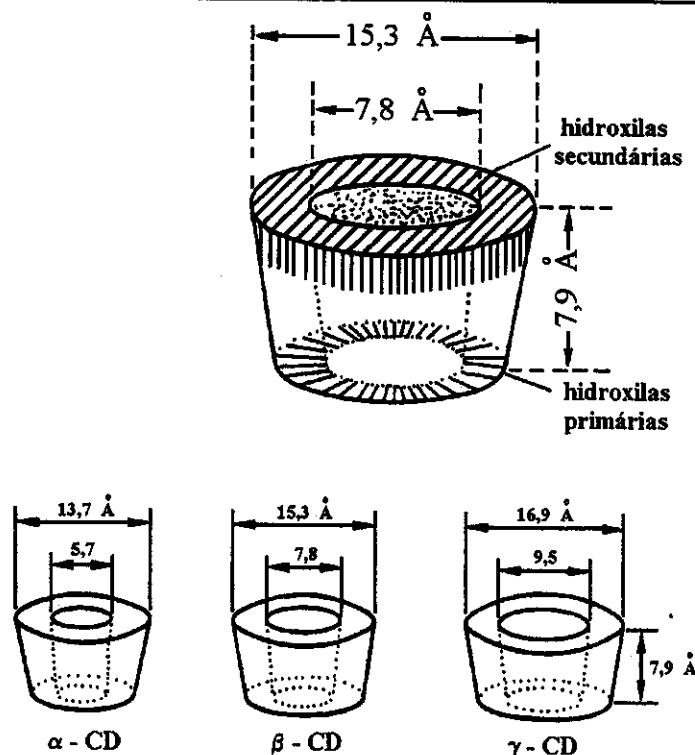


Figura 3: Estrutura da β -CD e dimensões geométricas aproximadas de α -, β - e γ -CDs.

1.2.3. PROPRIEDADES DAS CICLODEXTRINAS

Como consequência dos fatores estruturais das CDs, elas apresentam propriedades químicas e físicas únicas. Algumas das propriedades mais importantes estão listadas na Tabela 2.^{8,11-12,19-21}

Tabela 2: Propriedades químicas e físicas das ciclodextrinas.

PROPRIEDADES	α -CD	β -CD	γ -CD
Solubilidade em água (g/100 ml, 25 °C)	14,5	1,85	23,2
Valores de pK_a (25 °C)	12,33	12,20	12,08
Ponto de fusão	275	280	275
$\Delta H^\circ_{(ionização)}$ (kcal/mol)	8,36	9,98	11,22
$[\alpha]_D^{25^\circ C}$ (deg)	$150,0 \pm 0,5$	$162,5 \pm 0,5$	$177,4 \pm 0,5$
$\Delta S^\circ_{(ionização)}$ (kcal/mol K)	-28,3	-22,4	-17,6
$\Delta H^\circ_{(solução)}$ (kcal/mol)	7,67	8,31	7,73
$\Delta S^\circ_{(solução)}$ (kcal/mol K)	13,8	11,7	14,7

As CDs são moderadamente ou pouco solúveis em água, metanol, etanol e facilmente solúveis em solventes polares apróticos, como dimetil sulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilamina e piridina, e a mistura destes. Curiosamente, a β -CD apresenta solubilidade em soluções aquosas (1,85 g/mL) bem inferior que as outras duas CDs (14,5 e 23,2 g/mL).¹⁸ Segundo Szejtli,¹¹ isso ocorre devido às ligações de hidrogênio interunidades (C(2)-OH -- C(3')-OH) formarem um cinturão secundário, deixando a estrutura mais rígida. Na molécula de α -CD, este cinturão formado por estas ligações de hidrogênio intramoleculares encontra-se incompleto, porque uma das unidades de D-glucopiranosose encontra-se torcida. Consequentemente, das seis ligações de hidrogênio possíveis, apenas quatro podem ocorrer plenamente. Já a γ -CD é a mais flexível, logo a mais solúvel das três CDs.

Elas são estáveis em soluções alcalinas. Entretanto, são suscetíveis à hidrólise ácida (temperatura acima de 60 °C e pH menor que 3,5), resultando em glucose e glicosídeos acíclicos.^{8,20}

A propriedade mais importante das CDs é sua **habilidade de formar complexos de inclusão com uma larga variedade de moléculas hóspedes** (compostos orgânicos ou inorgânicos, de natureza neutra ou iônica) em solução, discriminando não só moléculas de diferentes tamanhos como também isômeros, inclusive enantiômeros.^{11-12,18-20} Esta capacidade é o resultado da união de todas as suas propriedades intrínsecas: estabilidade química, solubilidade em meio aquoso, hidrofobicidade da cavidade, estrutura rígida e quiralidade.

Na maioria dos casos, a formação dos complexos de inclusão em solução é regida por um processo de equilíbrio dinâmico (**Figura 4**), o qual pode ser representado pela **Equação 1**, que segue abaixo:^{20,22}



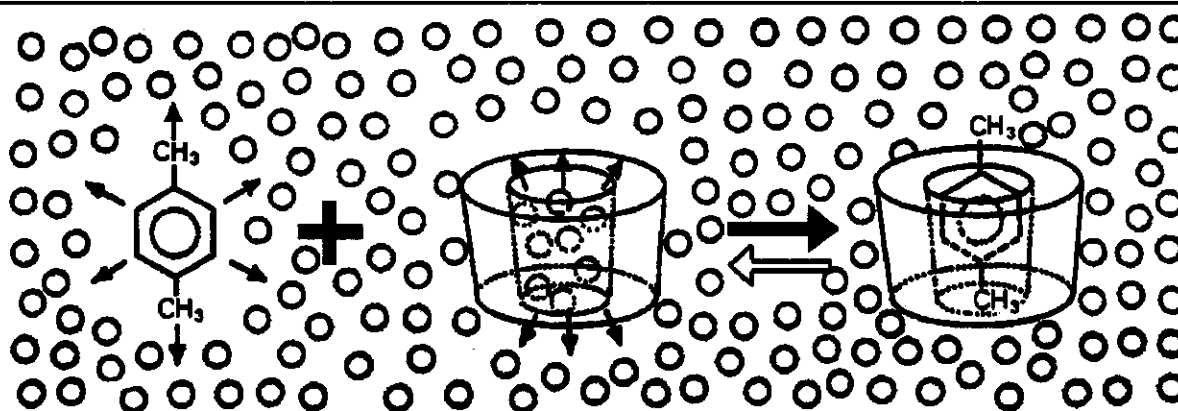


Figura 4: Representação esquemática da formação de um complexo de inclusão de uma ciclodextrina com *p*-xileno em solução aquosa (os círculos representam moléculas de água).

A estabilidade destes complexos de inclusão pode ser descrita em termos de uma constante de associação (K_a) ou dissociação (K_d), como definido nas Equações 2 e 3:

$$K_a = [CD-S]/([CD][S]) \quad (\text{Eq. 2})$$

$$K_d = 1/K_a = ([CD][S])/[CD-S] \quad (\text{Eq. 3})$$

Geralmente as forças ligantes mais importantes envolvidas na formação de complexos, durante o equilíbrio dinâmico, são:^{8,11}

- interações de van der Waals (ou interações hidrofóbicas) entre as moléculas hóspedes e as cavidades das CDs;
- ligações de hidrogênio entre grupos funcionais polares de moléculas hóspede e hidroxilas das CDs.

Independente da força das interações envolvidas, a topologia e a polaridade das moléculas hóspedes, o meio e a temperatura, são fatores determinantes para a estabilidade do complexo de inclusão. As conseqüências das interações entre um substrato (hóspede) pouco solúvel e uma CD em uma solução aquosa são as seguintes:⁸

- a concentração do substrato dissolvido aumenta significativamente, enquanto a da CD diminui;

- b) as propriedades espectrais (RMN, UV, dicroísmo circular, etc.) do substrato são modificadas;
- c) a reatividade do hóspede encapsulado é modificada. Na maioria dos casos a reatividade diminui, pois o substrato é estabilizado, mas em muitos casos, as CDs se comportam como enzimas artificiais, acelerando ou modificando rotas de reações;
- d) a difusão e volatilidade (no caso de substâncias voláteis) do hóspede encapsulado diminuem fortemente;
- e) o hóspede antes hidrofóbico, após complexação, torna-se hidrofílico; portanto sua mobilidade cromatográfica também é modificada.

E no estado sólido, substratos complexados são:

- a) dispersos molecularmente na matriz do carboidrato, formando um pó microcristalino ou amorfo;
- b) protegidos efetivamente contra algum tipo de reação, exceto aquelas com as hidroxilas da CD ou reações catalisadas por elas;
- c) apresentam sublimação e volatilidade reduzidas à níveis muito baixos;
- d) solubilizados facilmente, pois o complexo é hidrofílico.

Enfim, como resultado da formação de complexos com CDs, as propriedades características da substância incluída, tais como solubilidade, reatividade química, valores de pK_a , difusão, propriedades eletroquímicas e espectrais serão modificadas.

A habilidade complexante pode também ser melhorada modificando quimicamente as moléculas de CD.²³ Os grupos hidroxílicos primários e secundários podem sofrer modificações específicas alterando as propriedades originais das CDs nativas (solubilidade e outras). A estratégia para modificação da CD depende da proposta para o produto final (mono-, di-, tri- ou polissubstituição).

1.2.4. PRODUÇÃO DE CICLODEXTRINAS

Como foi comentado anteriormente, as CDs são produtos resultantes da degradação enzimática do amido, um polissacarídeo linear consistindo de unidades de glucose interligadas por ligações glucosídicas do tipo $\alpha(1\rightarrow4)$ e conhecido como amilose.¹¹⁻¹² Esse processo ocorre devido a ação da ciclodextrina glucosil transferase (CGTase), um tipo de amilase capaz de romper um segmento do amido hélice e unir as duas porções terminais deste fragmento resultando numa molécula cíclica (**Figura 5**).¹²

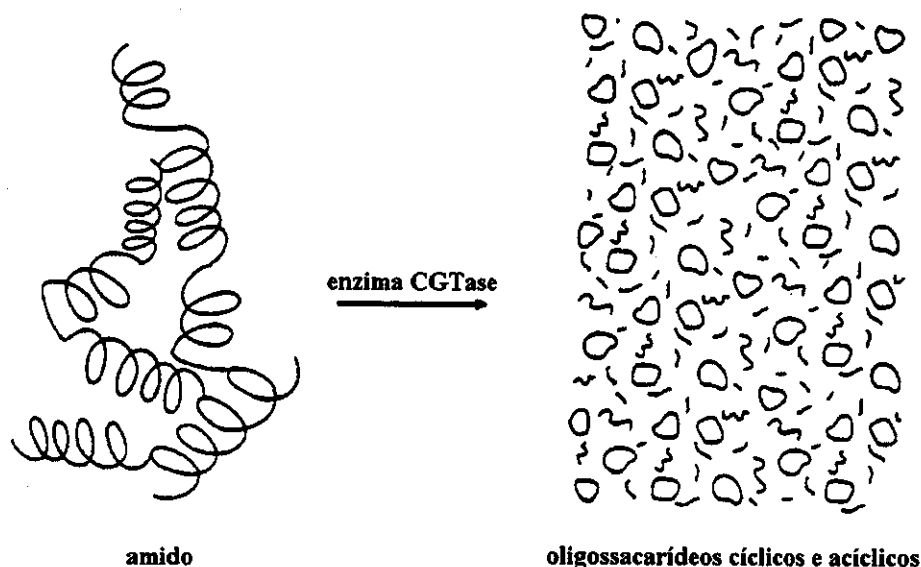


Figura 5: Degradação do amido por enzimas CGTases resultando numa mistura de oligossacarídeos cíclicos e acíclicos.

Atualmente, a engenharia genética tem providenciado enzimas mais ativas, e provavelmente, no futuro, a maioria destas enzimas deverão ser usadas na produção industrial de CDs. Os principais microrganismos conhecidos contendo CGTases são o *Baccillus mascerans*, *B. megaterium*, *B. stereothermophilus*, *B. circulans*, *Krebsiella pneumoniae* M5, *K. oxytoca* e *Alkalophylic bacillus* N° 38-2.¹¹⁻¹²

A preparação das ciclodextrinas compreendem as principais fases:²⁴

- a) cultivo do microrganismo que produz a enzima CGTase;
- b) separação da enzima do meio de cultura, concentração e purificação;

- c) preparação do amido: liquefação à temperatura elevada e pré-hidrólise para reduzir sua viscosidade;
- d) conversão enzimática do amido pré-hidrolisado para uma mistura de oligossacarídeos cíclicos e acíclicos;
- e) separação das CDs da mistura, purificação e cristalização.

Como as enzimas nunca separam fragmentos específicos durante a conversão do amido, as CDs resultantes contêm entre 6 e 12 unidades de D-glucopirranose por anel. No entanto, as principais frações contêm α -, β - e γ -CDs, sendo que, a quantidade relativa das mesmas depende do tipo de enzima empregada e também pode ser influenciada pela adição de compostos orgânicos.¹⁸ O isolamento de uma ciclodextrina particular é conseguido pela adição seletiva de agentes de precipitação. Uma vez que várias CDs são interconvertidas por CGTases, o produto final principal será aquele continuamente removido por precipitação seletiva. Assim, por exemplo, a adição de 1-decanol, tolueno e cicloexadec-8-en-1-ona favorecem a obtenção de α -, β - e γ -CD, respectivamente.

Apesar de existirem relatos de sínteses de CDs,²⁵ esses processos de obtenção são inviáveis diante do sucesso dos processos de biotransformação (número de etapas, custo, rendimento). Menos comum ainda é o isolamento de ciclodextrinas naturais. No entanto, há um caso na literatura²⁶ de três derivados exóticos de CD, isolados de uma alga azul-esverdeada, a *Tolypothrix byssoidea*, consistindo numa mistura de 2:1:1 de várias *O*-acetil-*O*-butinil-*O*-carbamoil-*O*,*O*-dimetil- α -CDs.

1.2.5. APLICAÇÕES DAS CICLODEXTRINAS

Praticamente todas as aplicações das CDs estão relacionadas à sua capacidade de complexação. Aliados à esta propriedade única de complexação, o baixo custo (obtenção a partir de fonte renovável, o amido) e a biodegradabilidade destes cicl oligossacarídeos, têm estimulado muito a pesquisa, levando à utilização dos mesmos em química analítica,^{20,27} biomimética²⁸⁻²⁹ e na indústria^{12,30} (Figura 6).

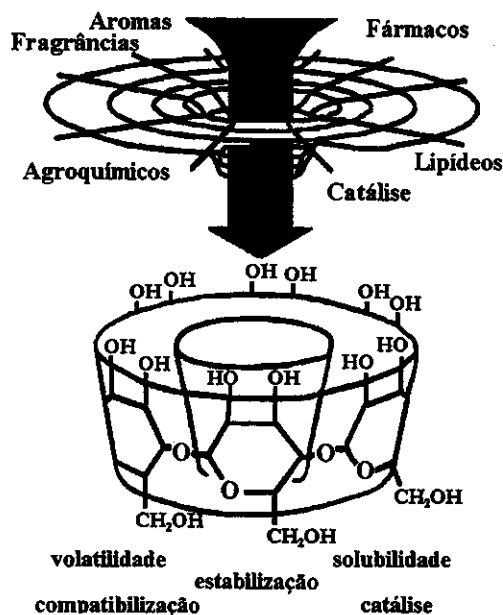


Figura 6: Espectro de aplicabilidade das ciclodextrinas correlacionado com suas propriedades.

1.2.5.1. APLICAÇÕES ANALÍTICAS

As CDs e seus derivados têm sido muito utilizados em vários campos da química analítica, principalmente em separações analíticas.^{20,27} A influência que as CDs exercem sobre as propriedades espectrais das moléculas hóspedes complexadas, devido a alta densidade eletrônica existente dentro da cavidade das CDs, que pode mobilizar os elétrons das moléculas hóspedes incluídas, levou-as a serem aplicadas como reagente em várias análises espectroscópicas no UV-visível, de fluorescência e fosforescência e RMN.²⁰

Na espectrometria de luminescência molecular, a maioria dos compostos apresentam forte fluorescência ou fosforescência^{31#} em solventes orgânicos, mas fraca

* **fluorescência:** é a emissão de radiação acompanhando a desativação de espécies excitadas para um estado de menor energia de mesma multiplicidade ($S_1 \rightarrow S_0$; $T_2 \rightarrow T_1$; S_1 significa o estado singlete excitado e S_0 o fundamental; T_2 o estado tripleto excitado de maior energia e T_1 o de menor) através de um processo spin-permitido. A emissão está associada a passagem de um estado singlete excitado para um estado singlete fundamental ($\sim 10^{-10}$ s).³¹

fosforescência: é a emissão de radiação acompanhando a desativação de espécies excitadas para um estado de menor energia de diferente multiplicidade ($T_1 \rightarrow S_0$) através de um processo spin-proibido. A emissão está associada com a passagem do estado tripleto excitado para um estado singlete fundamental (entre 10^{-4} a alguns segundos).³¹

luminescência em água. Com a adição de CDs, a formação de complexos em solução aquosa aumenta significativamente as propriedades luminescentes do hóspede, devido a proteção da cavidade do macrociclo que se comporta similarmente a um solvente orgânico, além de proteger o estado singlete fluorescente ou o estado triplete fosforescente dos substratos contra ligantes externos.²⁰ Um entre muitos exemplos é o caso do 1-anilino-8-sulfonato-naftaleno,[#] fortemente fluorescente em solventes orgânicos, mas com fluorescência negligível em soluções aquosas. No entanto, em uma solução com β -CD, a fluorescência do mesmo aumentou cerca de 10 vezes.³²

Em RMN, as CDs podem ser utilizadas como agentes quirais de solvatação. As análises de misturas enantioméricas por RMN empregando CDs têm vantagens distintas sobre métodos de derivação e de deslocamento químico com lantanídeos quirais:^{4b}

- são solúveis em D₂O e podem ser aplicadas diretamente a enantiômeros solúveis ou parcialmente solúveis;
- não provocam efeitos de alargamento de sinais de ressonância de hidrogênio;
- possuem faixa de deslocamento químico de hidrogênio estreita, entre 3,4 e 5,2 ppm, permitindo um fácil estudo de substâncias que apresentam deslocamentos químicos fora desta faixa.

Em química analítica, as CDs e seus derivados têm recebido atenção especial no campo das separações cromatográficas.²⁰ Este interesse deriva do fato delas constituírem um material cromatográfico enantiosseletivo. A partição e a ligação de muitas moléculas orgânicas hidrofóbicas e hidrofílicas com a cavidade quiral da CD podem ser muito mais seletivas do que com um simples solvente ou uma fase estacionária tradicional. Por esta razão, CDs e derivados encontraram ampla utilização em separações tipicamente difíceis, como enantiômeros, diastereoisômeros, isômeros estruturais e geométricos, sendo aplicados a todos os tipos de métodos de separação (CG, CCD, CLAE, EC).²⁰ Desta forma, são constantemente utilizadas como fases

[#] Estrutura em anexo.

estacionárias quirais de colunas para CG³³ e CLAE³⁴ ou como fases móveis quirais na forma de solução eluente para CLAE³⁵ e EC.³⁶⁻³⁷

1.2.5.2. APLICAÇÕES BIOMIMÉTICAS E CATALÍTICAS

O conhecimento básico das ligações e das catálises enzimáticas associado às propriedades das CDs (cavidade hidrofóbica de tamanho apropriado, sítios para a introdução de grupos catalíticos *at juxta* posições e satisfatória solubilidade em água), têm levado ao desenvolvimento de modelos simples de enzimas artificiais, numa tentativa de mimetizar reações biológicas mais específicas.^{29b}

Ciclodextrinas simples são capazes de promover reações de substituição aromática seletiva, como a cloração de um substrato aromático complexado, com seletividade maior do que a observada para uma enzima que catalisa este mesmo tipo de reação (**Figura 7a**).³⁸ Outro exemplo muito interessante é a complexação com dois tipos de substratos juntos, catalisando uma reação de Diels-Alder (**Figura 7b**).³⁹

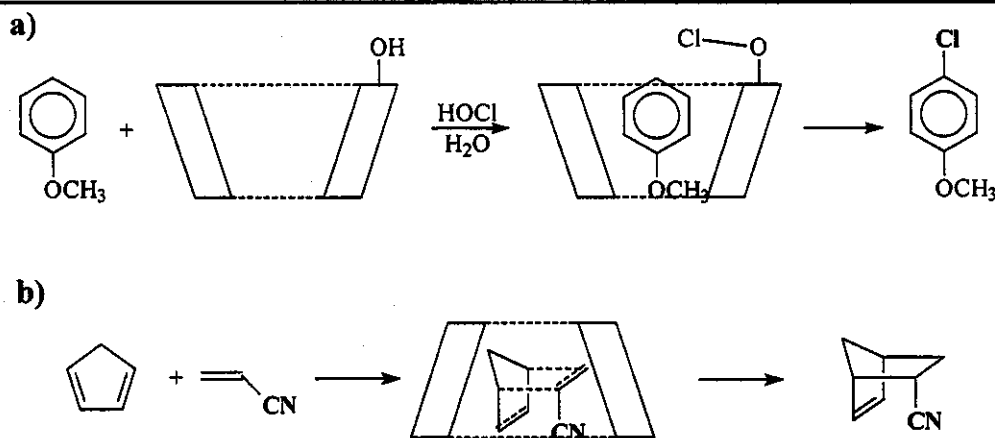


Figura 7: (a) Mecanismo da cloração catalisada do anisol dentro da cavidade de α-CD, com controle geométrico, formando o *p*-cloroanisol, em contraste à *ortho* e *para* cloração na ausência de ciclodextrina; (b) A ligação de um dieno com um dienófilo dentro da cavidade de β-CD promovem a reação de adição de Diels-Alder.

Além disso, existem exemplos de CDs com grupos substituintes ligados a íons metálicos que promovem reações catalíticas.^{28-29c} Um deles pode ser o dímero de β-CD que, complexado com Cu(II), constitui catalisador eficiente para a hidrólise de ésteres, como pode ser avaliado na **Figura 8**.⁴⁰

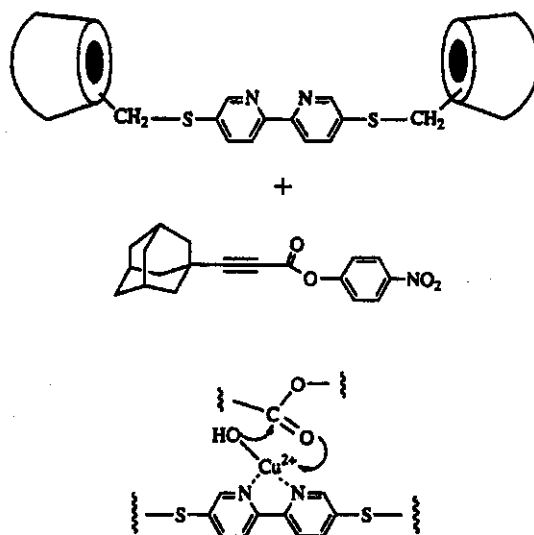


Figura 8: Dímero de β -CD complexado com Cu(II) catalisando efetivamente a hidrólise do éster.

Da mesma forma que muitas enzimas utilizam coenzimas para promoverem reações catalíticas específicas, tais grupos podem ser sintetizados e conectados às CDs, criando assim enzimas-coenzimas artificiais, onde a cavidade hidrofóbica da CD atua como o sítio ativo da enzima que complexa com o substrato, enquanto a porção funcionalizada age mimetizando uma coenzima. Na literatura,²⁸⁻²⁹ há muitos exemplos destas enzimas-coenzimas artificiais, como o de ciclodextrinas funcionalizadas com grupos que mimetizam o pirofosfato de tiamina⁴¹ (coenzima responsável pela descarboxilação de α -ceto-ácidos), fosfato de piridoxamina⁴² (coenzima responsável pela transaminação e outras transformações de amino-ácidos), vitamina B₁₂ (coenzima B₁₂)⁴³ e outras.

As β -CDs funcionalizadas com bis-imidazol mimetizam a enzima ribonuclease A que cliva RNA através do funcionamento cooperativo de uma base imidazol e o hidrogênio ácido de um imidazólio iônico, atuando como um catalisador ácido-base para a enolização de cetonas.⁴⁴ Desta forma, o acetaldeído da **Figura 9**, na presença de uma β -CD bis-imidazol, sofreu uma condensação aldólica intramolecular e subsequente desidratação, através de uma catálise bifuncionalizada.

Enfim, a catálise biomimética corresponde a uma das aplicações mais nobres com as CDs.

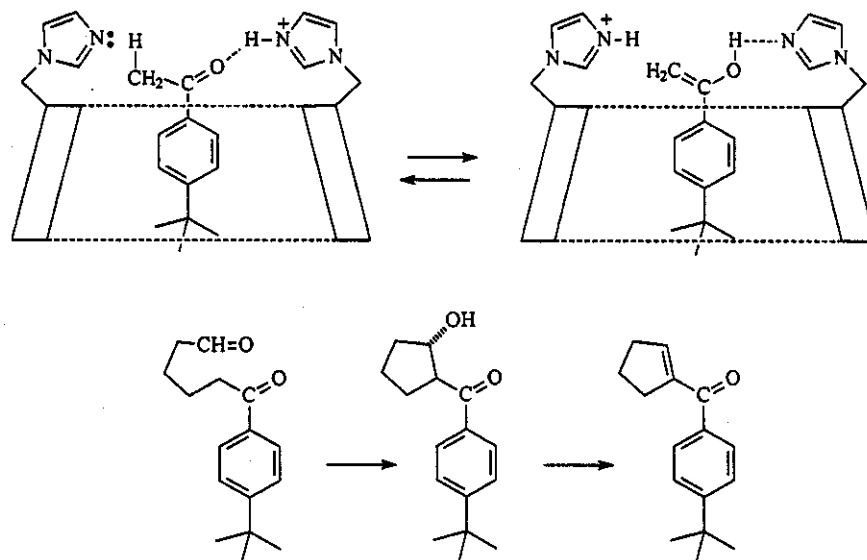


Figura 9: Enolização de cetona catalisada por β -ciclodextrina bis-imidazol. Exemplo de reação aldólica intramolecular catalisada pela mesma CD dissubstituída com indução assimétrica do centro quiral seguida de subsequente desidratação.

1.2.5.3. APLICAÇÕES NA INDÚSTRIA

Na indústria, as CDs são utilizadas principalmente na alteração da solubilidade de compostos hóspedes, estabilização contra os efeitos da luz, calor e oxidação, mascaramento de efeitos fisiológicos não desejados, redução de volatilidade e outros. Em algumas aplicações, mais de um benefício pode ser obtido através da complexação do substrato com CDs.

Na indústria farmacêutica,⁴⁵⁻⁴⁶ CDs e seus derivados têm sido utilizados na formulação de fármacos como aditivos auxiliares formando complexos de inclusão com os mesmos e agindo como solubilizantes, diluentes ou ingredientes de comprimidos, melhorando assim as propriedades físicas e químicas ou aumentando a biodisponibilidade de compostos pouco solúveis.

Elas também têm sido utilizadas nas indústrias alimentícias e de cosméticos para a estabilização de sabores e fragrâncias ou na eliminação de odores não desejados.⁴⁷

Na indústria química, as CDs são utilizadas como catalisadores para melhorar a seletividade de reações e purificação de produtos em escala industrial.

As CDs também podem ser aplicadas na área de pesticidas em formulações de herbicidas, inseticidas, fungicidas, repelentes e reguladores de crescimento de plantas.⁴⁸ A utilização do encapsulamento molecular de pesticidas por CDs usualmente visa: a modificação das propriedades físico-químicas dos pesticidas (solubilidade, volatilidade, odores, etc.); melhoramento da estabilidade no sentido físico e químico; aumento da biodisponibilidade de pesticidas pouco solúveis e adsorvíveis; redução de poluição ambiental causada pela super dosagem de pesticidas nos campos.

Novas aplicações das CDs nas área de proteção ambiental, biotecnologia e em vários outros ramos industriais deverão surgir num futuro próximo.⁴⁹

1.3. APLICAÇÃO DE RMN NO ESTUDO DE COMPLEXOS COM CICLODEXTRINAS

O estudo de complexos de CDs por RMN⁵⁰ foi iniciado por Demarco e Thakkar,⁵¹ que observaram variações nos deslocamentos químicos dos hidrogênios H-3 e H-5, ambos localizados no interior da cavidade da α -CD, na presença de substratos aromáticos, atribuídas ao efeito anisotrópico do anel aromático. No entanto, os hidrogênios localizados na parte externa da cavidade (H-1, H-2 e H-4) praticamente não foram afetados. A partir destas constatações eles inferiram a ocorrência de inclusão de moléculas hóspedes dentro da cavidade do hospedeiro.

A partir deste trabalho pioneiro, a espectroscopia de RMN se tornou a ferramenta mais poderosa para o estudo da formação de complexos de inclusão entre ciclodextrinas e uma variedade de moléculas hóspedes. Inicialmente, as investigações eram realizadas apenas em soluções e por RMN de ^1H , mas com o advento de seqüências de pulsos e equipamentos de RMN mais modernos, outros experimentos e núcleos como ^{13}C , ^{19}F , ^{14}N e ^{31}P têm sido utilizados para sondar a formação de complexos de inclusão, inclusive RMN no estado sólido.²⁰ O principal motivo para a utilização de técnicas de RMN para a investigação de complexos de CDs é o interesse

em entender as forças dirigentes e os modos de ligação destas associações não covalentes e então fazer o uso destes fatores para novas aplicações.

Uma característica estrutural típica da RMN de ^1H é o deslocamento químico dos sinais dos hidrogênios induzidos por complexação, os quais estão localizados no interior da cavidade da ciclodextrina. Quando estes sinais sofrem algum tipo de variação (efeitos de proteção ou desproteção) na presença de uma molécula hóspede, significa que, de alguma forma, este hóspede está perturbando a região interna do macrociclo. Logo, esta análise pode dar uma primeira indicação sobre a natureza das interações hóspede-hospedeiro,⁵² fornecendo informações sobre a natureza da inclusão e os sítios de complexação (**Figura 10**). Segundo Greatbanks,⁵³ quando $\Delta\delta \text{ H-3}_{\text{CD}} > \Delta\delta \text{ H-5}_{\text{CD}}$ ocorre inclusão parcial do hóspede dentro da cavidade da CD e no caso inverso, $\Delta\delta \text{ H-3}_{\text{CD}} \leq \Delta\delta \text{ H-5}_{\text{CD}}$, a inclusão é total. Assim, os

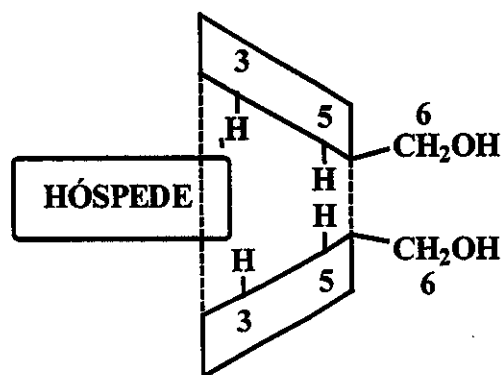


Figura 10: Complexação entre hóspede e hospedeiro

valores das mudanças (variações) dos deslocamentos químicos ($\Delta\delta_{\text{H}}$) observados em uma série de CDs, após a inclusão de um mesmo hóspede, refletem tanto o grau de proximidade intermolecular quanto a força de associação.

Quando substratos racêmicos são complexados com CDs, há a formação de complexos diastereoisoméricos, devido ao ambiente quiral da cavidade hidrofóbica.^{4b} Dessa forma, as CDs se comportam como agentes de solvatação quiral convertendo misturas racêmicas, cujas ressonâncias dos núcleos são isócronas, em misturas diastereoisoméricas, cujas ressonâncias dos núcleos são anisócronas. As diferenças dos deslocamentos químicos dos complexos diastereoisoméricos formados com cada um dos seus enantiômeros (+) e (-) podem ser utilizadas em análises quirais e determinação de excessos enantioméricos, neste último caso através da intensidade dos sinais de ressonância de cada enantiômero discriminado.⁵⁴

Uma metodologia muito empregada no estudo de complexos de inclusão envolvendo CDs e substratos é a análise das interações dipolares através do efeito Overhauser nuclear (nOe). Os experimentos de diferença de nOe, NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) ou ROESY (*Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy*), aplicados ao estudo de complexos com CDs podem revelar uma associação supramolecular. O principal requerimento para a observação de um nOe intermolecular entre duas espécies de um complexo é que a concentração da espécie complexada seja suficiente para possibilitar a observação da relaxação cruzada entre os núcleos de interesse durante o tempo de vida do complexo, uma vez que o nOe é um efeito relativamente pequeno.⁵⁵ Entretanto, a aplicação de métodos de diferença de nOe homonuclear convencionais é limitada, pois a razão de relaxação cruzada depende do produto de τ_c (tempo de correlação para reorientação molecular) e ω_0 (frequência de Larmor do núcleo).⁵⁵⁻⁵⁶ Quando o produto $\omega_0 \tau_c \cong 1$, os efeitos de nOe são muito pequenos, praticamente nulos (**Figura 11a**). Isso normalmente ocorre em situações onde as substâncias analisadas apresentam tamanhos intermediários (500 a 2000 Da) ou mesmo moléculas pequenas em líquidos viscosos.⁵⁷ No entanto, experimentos com trava de spin (*spin-lock*), tais como ROESY (uni e bidimensionais) transpõem esta barreira, pois a relaxação cruzada é positiva para todos os valores do tempo de correlação rotacional, isto é, ela é praticamente a mesma que aquela encontrada para pequenas moléculas no experimento de NOESY (**Figura 11b**).

Outra metodologia importante é a titulação por RMN através dos deslocamentos químicos induzidos por complexação, a qual é freqüentemente utilizada para a determinação de constantes de associação e estequiometria de complexos de inclusão com CDs. Este experimento consiste em medir as mudanças de deslocamentos químicos em função da concentração das espécies (soluto e seletor) em solução e tem, comparado com a maioria dos métodos de determinação de constantes de equilíbrio, a vantagem de fornecer vários sinais independentes para a avaliação das constantes de associação (K_a). Segundo Schneider,⁵⁰ esta metodologia apresenta resultados confiáveis quando o grau de complexação situa-se entre 20 e 80%.

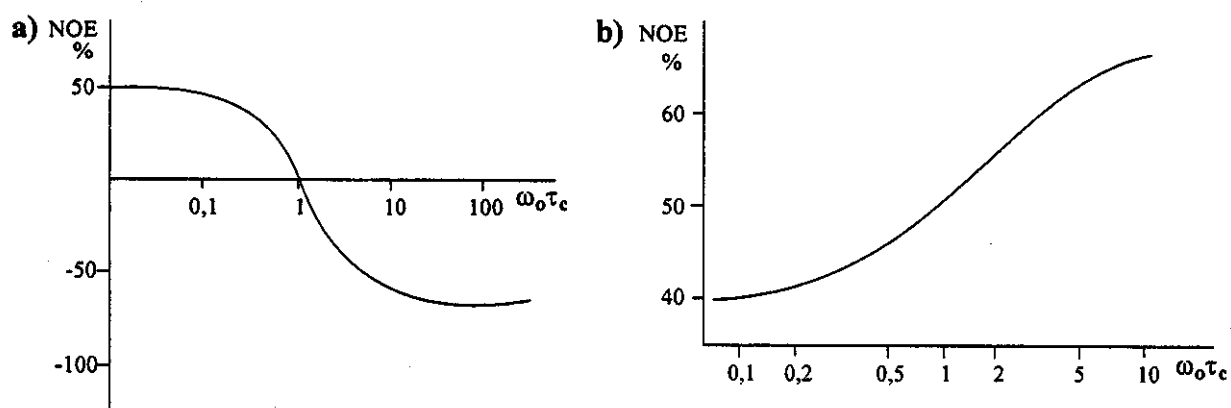


Figura 11: Dependência do (a) NOE homonuclear entre hidrogênios em relação ao produto da frequência de ressonância (ω_0) e o tempo de correlação molecular (τ_c); (b) efeito ROESY para sistemas homonucleares em relação ao produto $\omega_0 \tau_c$

Os métodos mais comuns empregados para a determinação da estequiometria de complexação são: a) variação contínua de um dos componentes⁵⁸ e b) variação contínua de ambos componentes (Método de Job).⁵⁹⁻⁶⁰ O primeiro método consiste em observar o comportamento dos deslocamentos químicos ($\Delta\delta_{\text{obs}}$) dos hidrogênios internos da CD em soluções distintas perante a variação da razão molar de soluto em relação ao seletor quiral, cuja concentração se mantém constante. Pela observação de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ é possível avaliar a estequiometria através de um gráfico ($\Delta\delta_{\text{obs}}$ versus **razão molar**). O ponto estequiométrico é atingido quando $\Delta\delta_{\text{obs}}$ permanece constante, de forma análoga à titulação de pH (Figura 12a).⁵⁸ No método de Job, as concentrações de ambos componentes (hóspede e hospedeiro) variam continuamente enquanto a soma total das concentrações permanece constante e, da mesma forma que no método anterior, a partir de dados racionalizados em gráfico ($r\Delta\delta_{\text{obs}}$ versus r ; onde $r = [\text{soluto}] / ([\text{soluto}] + [\text{CD}])$) observa-se o ponto estequiométrico, o qual é atingido quando a variante y ($r\Delta\delta_{\text{obs}}$) do mesmo atinge o valor máximo. Pelos gráficos representativos apresentados a seguir pode-se visualizar as principais razões estequiométricas ($[\text{soluto}] / [\text{CD}] = 1:2; 1:1; 2:1$), empregando ambos os métodos RMN mencionados (Figura 12).

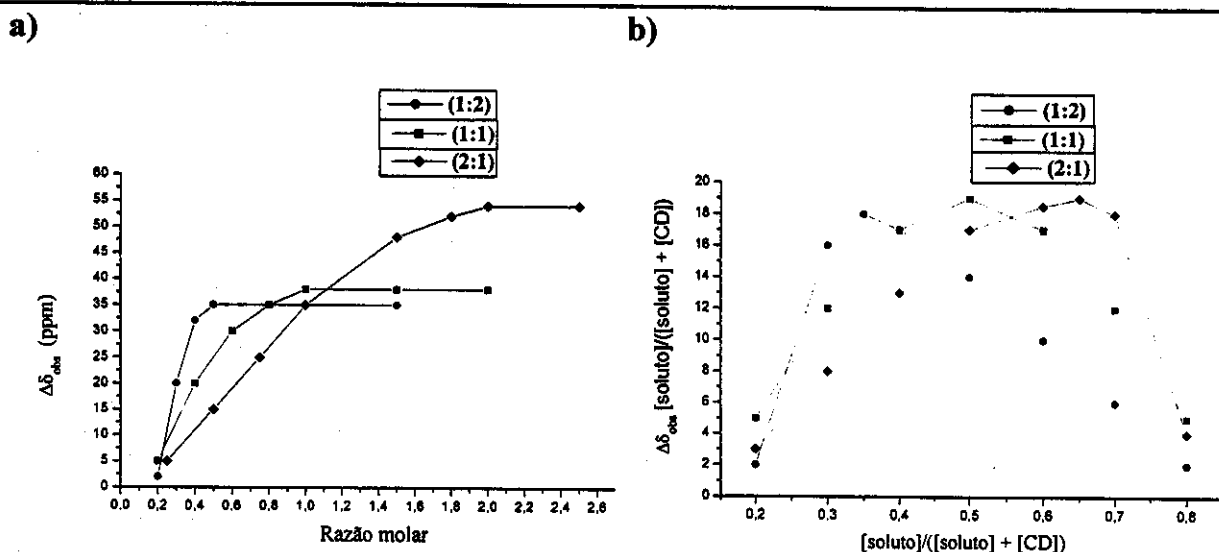


Figura 12: Titulação por RMN de ^1H : (a) método com variação contínua de um dos componentes e (b) método de Job.

Um método de titulação por RMN muito utilizado para calcular as constantes de associação aparente de complexos em equilíbrio é aquele que emprega a equação de Benesi-Hildebrand⁶¹ modificada por Scott⁶² (Equação 4), o qual tem sido adaptado por muitos autores para o estudo de complexos de inclusão com CDs.^{37,60} Nesta equação temos:

$$\frac{[\text{CD}]}{\Delta\delta_{\text{obs}}} = \frac{[\text{CD}]}{\Delta\delta_{\text{c}}} + \frac{1}{K_{\text{ap}} \Delta\delta_{\text{c}}} \quad (\text{Eq. 4})$$

onde, $[\text{CD}]$ é a concentração molar do seletor quirais; $\Delta\delta_{\text{obs}}$ é a diferença de deslocamento químico observada para uma dada concentração $[\text{CD}]$; $\Delta\delta_{\text{c}}$ é a diferença de deslocamento químico entre uma amostra pura do complexo à saturação e o componente livre.

Através da equação da reta $y = ax + b$ do gráfico $[\text{CD}]/\Delta\delta_{\text{obs}}$ versus $[\text{CD}]$ pode-se estimar o valor da constante de associação aparente, K_{ap} , considerando que o coeficiente angular da reta, a , é igual a $1/\Delta\delta_{\text{c}}$ e a interseção da reta com o eixo vertical (eixo y), ou seja a constante b , igual a $(K_{\text{ap}}\Delta\delta_{\text{c}})^{-1}$.

Uma técnica ainda pouco explorada em estudos com CDs, mas que vem ganhando popularidade na investigação de interações intermoleculares e determinação

de razões de ligação é a espectroscopia de RMN por difusão.⁶³⁻⁶⁴ Nesta técnica, todas as medidas de difusão por RMN são baseadas no fato que o coeficiente de difusão pode ser calculado a partir da atenuação do eco de spin se a amplitude e a duração do gradiente do campo magnético forem conhecidos. Maiores informações sobre a técnica de difusão serão dadas no tópico seguinte. Com relação à sua aplicação para averiguar a formação de complexos de inclusão ainda há poucos registros na literatura. Alguns experimentos de difusão de complexos com CDs têm sido realizados por Gafni & Cohen,⁶⁵ empregando uma versão unidimensional de spin-eco de gradiente pulsado para avaliar constantes de associação e difusão de enantiômeros da anfetamina, efedrina e propanolol[#] na presença de derivados de CDs em solução.⁶⁶ Stilbs e col.⁶⁷ também têm aplicado esta metodologia para investigar as constantes de associações de complexos com CDs. Larive e col.⁶⁸ utilizaram uma versão bidimensional (DOSY-*Diffusion Ordered Spectroscopy*) para examinar o efeito da formação de complexos de inclusão de β -CD sobre a constante de equilíbrio *cis-trans* da fenilalanilprolina[#] em solução aquosa. Eles mediram os coeficientes de difusão seletivamente para ambos isômeros e também para β -CD, onde verificaram uma preferência pela formação do complexo β -CD/isômero *cis* e ainda determinaram as constantes de dissociação dos isômeros.

1.4. ESPECTROSCOPIA DE RMN DE DIFUSÃO

Os movimentos moleculares e, em particular, a difusão molecular de líquidos, podem ser estudados por medidas de tempos de relaxação de spin nuclear, uma vez que estes dependem do tempo de reorientação molecular e, portanto, dos seus processos de difusão.⁶⁹ Os dados de difusão fornecem informações detalhadas e facilmente interpretadas sobre a organização molecular e estruturas presentes em fases (líquida, gasosa, sólida). As razões de difusão são muito sensíveis a mudanças estruturais e fenômenos relacionados a ligação e associação, em particular para sistemas coloidais ou macromoleculares em solução.⁷⁰

[#] estruturas em anexo.

1.4.1. PRINCÍPIOS DE DIFUSÃO POR RMN

Nos experimentos de RMN, os spins nucleares precessam sobre o campo magnético a uma frequência definida por sua identidade química e seu ambiente eletrônico local. Considerando que a não homogeneidade do campo magnético pode ser ignorada, todos os spins experimentam um campo magnético idêntico, apesar de estarem dispersos por toda a amostra. A aplicação de um gradiente de campo tem o efeito de produzir a força de um campo magnético linearmente dependente da posição. Antes da aplicação de um pulso de gradiente, todos os spins têm uma fase coerente. Sob a influência de um pulso de gradiente (eco de spin)⁶⁹, a fase de spins individuais torna-se independente de sua posição transversal e os spins ficam, portanto, com a fase espacialmente codificada. Considerando que a difusão translacional não ocorra, esta fase espacial codificada é totalmente reversível pela aplicação de um segundo gradiente de polaridade inversa e não deverá ocorrer diminuição do sinal de RMN. Entretanto, o segundo pulso de gradiente não será hábil para realinhar as fases dos spins que sofrem difusão translacional e o sinal resultante deverá aparecer atenuado. A intensidade do sinal de RMN no experimento de PFG-NMR é descrito por⁶³⁻⁶⁴:

$$I = I_0 \exp[-D (\Delta - \delta/3) q^2] \quad (\text{Eq. 5})$$

onde I e I_0 são as intensidades do sinal de RMN na presença e na ausência de pulsos de gradiente externos, respectivamente; D é o coeficiente de difusão; Δ é o tempo sob o qual é permitido ocorrer a difusão translacional; q é a área do gradiente de campo ($q = \gamma g \delta$, sendo γ a constante magnetogírica; g e δ a amplitude e a duração do gradiente de pulso, respectivamente).

Para a ressonância de sistemas em que não há troca química, o coeficiente de difusão D pode ser obtido diretamente por uma forma exponencial da intensidade I da equação 5. Se houver troca química para uma razão que seja rápida relativa à Δ , o coeficiente de difusão observado (D_{obs}) refletirá uma média ponderada dos coeficientes das populações das espécies em troca, de acordo com a equação que segue:^{67,71}

$$D_{\text{obs}} = f_{\text{compl}} D_{\text{compl}} + f_{\text{livre}} D_{\text{livre}} \quad (\text{Eq. 6})$$

Aqui é assumido que a troca ocorre entre um estado livre e complexado e a fração do ligante em quaisquer dos estados, livre ou complexado, é representada por f_{livre} ou f_{compl} . A fração do ligante complexado (f_{compl}) e a constante de associação (K) podem ser calculadas pelas equações 7 e 8, respectivamente.^{67,71}

$$f_{\text{compl}} = (D_{\text{obs}} - D_{\text{livre}})/(D_{\text{compl}} - D_{\text{livre}}) \quad (\text{Eq. 7})$$

$$K = f_{\text{compl}}/((1 - f_{\text{compl}}) ([R] - f_{\text{compl}} [S])) \quad (\text{Eq. 8})$$

onde $[R]$ e $[S]$ são as concentrações totais do receptor e do substrato, respectivamente.

Os coeficientes de difusão (D) típicos em sistemas líquidos a temperatura ambiente variam de cerca de 10^{-9} (moléculas pequenas em soluções não viscosas) a 10^{-12} m²/s (polímeros densos em solução).⁶³

1.4.2. MÉTODO DE ECO DE SPINS

O experimento de eco de spin é a base das medidas de difusão por RMN, uma vez que o mesmo envolve a refocalização da magnetização em campos não homogêneos, um processo que é extremamente sensível ao movimento translacional de spins.⁶⁹ Os ecos de spin (Figura 13) foram descobertos por Hahn,⁷² o qual interpretou vários efeitos a respeito dos mesmos, um deles o efeito de difusão sobre as amplitudes de eco em campos magnéticos não homogêneos.

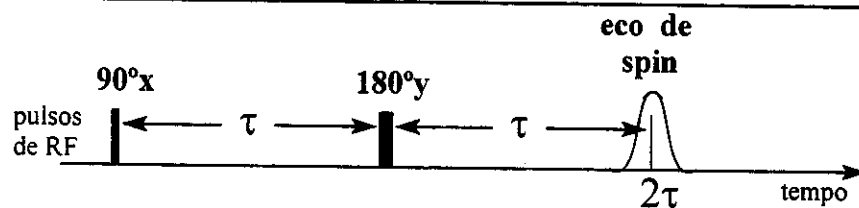


Figura 13: Sequência de eco de spin.

Em sua forma básica, o experimento visava a determinação do tempo de relaxação spin-spin (T_2). Entretanto, esta seqüência nem sempre permite determinar corretamente o valor de T_2 , devido à difusão molecular conjugada com a não homogeneidade do campo magnético B_0 . Na verdade, a perfeita refocalização de todos

os momentos magnéticos individuais a τ segundos após o pulso de 180° só ocorre se cada núcleo se mantiver sob a ação de um campo B_0 constante durante o tempo 2τ do experimento.⁶⁹ Se a difusão molecular provocar o movimento dos núcleos duma região dum campo homogêneo para outra (Figura 14), esta refocalização não é perfeita e a amplitude A do eco obtido é reduzida para

$$A(2\tau) \propto \exp [-(2\tau/T_2) - 2/3 (\gamma^2 G^2 D \tau^3)] \quad (\text{Eq. 9})$$

onde γ é a constante magnetogírica, G o gradiente do campo magnético B_0 (inomenidade de campo) e D o coeficiente de difusão.

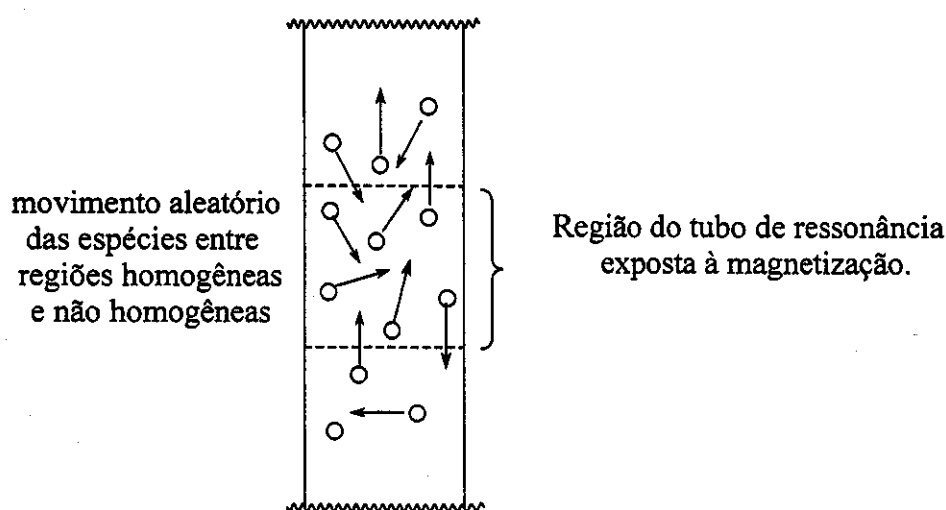


Figura 14: Ilustração hipotética do movimento molecular das espécies na região sob magnetização.

Deste modo, devido à difusão, a amplitude do eco já não decai exponencialmente com o tempo. Devido à dependência de τ^3 , o efeito da difusão é particularmente pronunciado para valores elevados de τ , afetando principalmente as medidas de valores de T_2 longos. Em princípio, D pode ser medida pela variação de G e τ . Porém, na prática a gama de valores de D mensuráveis por este método encontra-se limitada por vários fatores:⁶⁹

- é muito difícil obter experimentalmente valores de τ inferiores a $50 \mu\text{s}$;
- o gradiente de campo magnético G , que deverá estar sempre presente, ao tomar valores muito elevados provoca um grande alargamento do eco

obtido, com conseqüente diminuição da sua amplitude e da razão-ruído, e aumento da dificuldade de detecção.

Com a finalidade de resolver estas dificuldades e alargar a gama de valores de D mensuráveis, o experimento de eco de spin foi melhorado significativamente na forma de eco de spin com gradientes de campo pulsados. A idéia básica foi relatada por McCall e col.,⁷³ enquanto que a metodologia, primeiros experimentos e análise detalhada foram apresentados por Stejskal e Tanner.⁷⁴ O experimento básico está ilustrado na **Figura 15**. Este método permite registrar as posições dos núcleos com o primeiro gradiente e medir a extensão de seus movimentos no intervalo Δ entre os dois gradientes de campo pulsados, com o segundo gradiente. Como pode-se notar pela **Equação 10**, apenas a difusão que ocorre no intervalo Δ entre os gradientes é importante na determinação da amplitude do eco ($A(2\tau)$).⁶⁹

$$\ln[A(2\tau)/A(0)] = -(\gamma^2 g^2 \delta^2 \Delta D) \quad (\text{Eq. 10})$$

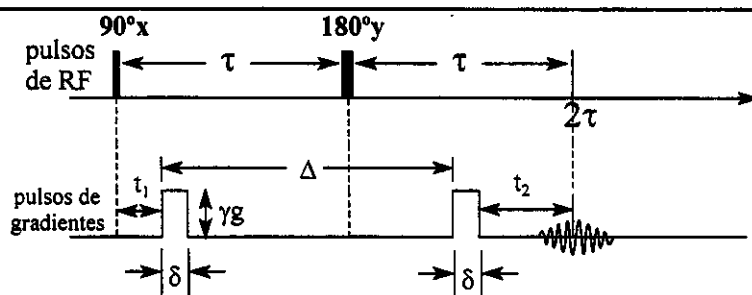


Figura 15: Seqüência de eco de spin com gradientes de campo pulsado.

Este experimento tem duas grandes vantagens sobre o método de gradiente constante:

- é possível medir D em um largo intervalo de valores;
- o tempo durante o qual a difusão é observada é bem definido, portanto os valores de T_2 permanecem constantes, não prejudicando a análise.

Todas estas vantagens são bem conhecidas e quase todas as medidas de difusão por RMN são realizadas atualmente com alguma forma de experimento de gradiente pulsado. Entretanto, uma desvantagem é que experimentos com gradientes pulsados

precisam de pulsos de corrente que inevitavelmente produzem calor, vibrações e correntes de vórtice, fatores que podem causar variações nas medidas dos coeficientes de difusão.

Várias modificações à técnica de eco de spin com gradientes de campo pulsados foram sugeridas, testadas e utilizadas para investigações de transporte molecular durante as últimas quatro décadas.⁶³⁻⁶⁴ Uma delas é o eco de spin estimulado, que consiste em uma sequência de três pulsos de 90° combinando inversão/recuperação com o experimento de eco de spin com gradientes de campo pulsado (**Figura 16**).⁶³⁻⁶⁴ A vantagem desta sequência é que o tempo de evolução transversa para a magnetização pode ser reduzido. Isto é especialmente importante quando T_2 é pequeno, mas também pode ser usado para minimizar os efeitos de modulação de J . No entanto, quando os tempos de relaxação T_1 e T_2 são iguais, a amplitude do eco é diminuída por um fator de 2 em relação ao eco de spin, constituindo uma desvantagem neste experimento. Em geral, as vantagens do eco de spin estimulado superam uma possível perda de intensidade de amplitude e é considerado um método padrão para medidas de difusão.⁷⁰

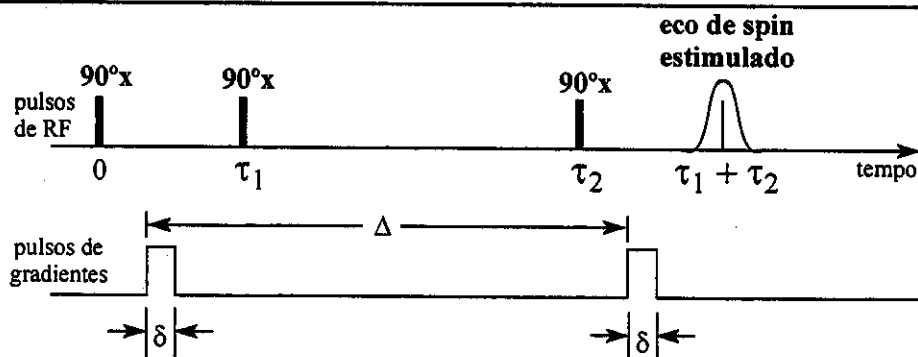


Figura 16: Sequência de eco de spin estimulado.

Há muitas outras modificações e adaptações nas sequências básicas, sempre mantendo a essência dos ecos de spin, as quais tornaram possível a aplicação desta metodologia para misturas e sistemas mais complexos.⁶³

Experimentos de eco de spin com gradientes de campo pulsado com transformada de Fourier (FT-PFG) demonstraram que informações sobre difusão e

fluxo podem ser decodificadas dentro de um conjunto de dados de alta resolução, conferindo à técnica o *status* de ferramenta analítica.⁷⁵ A RMN de alta resolução é altamente seletiva porque retrata ambientes locais dos núcleos, isto é, interações em extensões pequenas (séries, cadeias). Contudo, a RMN não é sensível a interações em extensões longas (séries, cadeias grandes) de núcleos e é afetada apenas indiretamente pelos tamanhos e cargas de macromoléculas e agregados moleculares. Assim, a RMN não é particularmente boa para a análise de misturas complexas. Entretanto, propriedades hidrodinâmicas dependem do tamanho e carga, e os experimentos de ecos de spin com alta eficiência abrem uma porta para a aplicação desta informação em análises de RMN. De um modo especial, a versão bidimensional deste experimento (RMN ordenada por difusão - DOSY) envolve a análise e a visualização dos dados obtidos nos experimentos de FT-PFG, correlacionando intensidade de sinais de RMN com larguras ou áreas de pulsos de gradiente.⁶⁴

1.4.3. DOSY

A metodologia de ecos de spin com gradientes de campo pulsados (PFGSE) vista anteriormente pode ser estendida dentro de um formato multidimensional pelo incremento da amplitude do gradiente de campo (g) e/ou de sua duração (δ)⁶³⁻⁶⁴, onde o conjunto de dados resultantes pode ser processado e mostrado como uma matriz bi ou tridimensional, com coeficientes de difusão locados ao longo de um dos eixos. Assim, Morris e Johnson⁷⁶ desenvolveram em 1992 a espectroscopia de RMN ordenada por difusão (DOSY - *Diffusion Ordered Spectroscopy*), uma metodologia analítica não invasiva, capaz de discriminar e caracterizar simultaneamente componentes diferentes de uma mistura. Este método combina pulsos de gradiente de campo (ecos de spin) com esquemas de inversão de dados gerando um visual bidimensional em que o espectro de RMN convencional dos deslocamentos químicos é mostrado em uma dimensão enquanto a outra dimensão mostra o "espectro" dos coeficientes de difusão (Figura 17)⁷⁶.

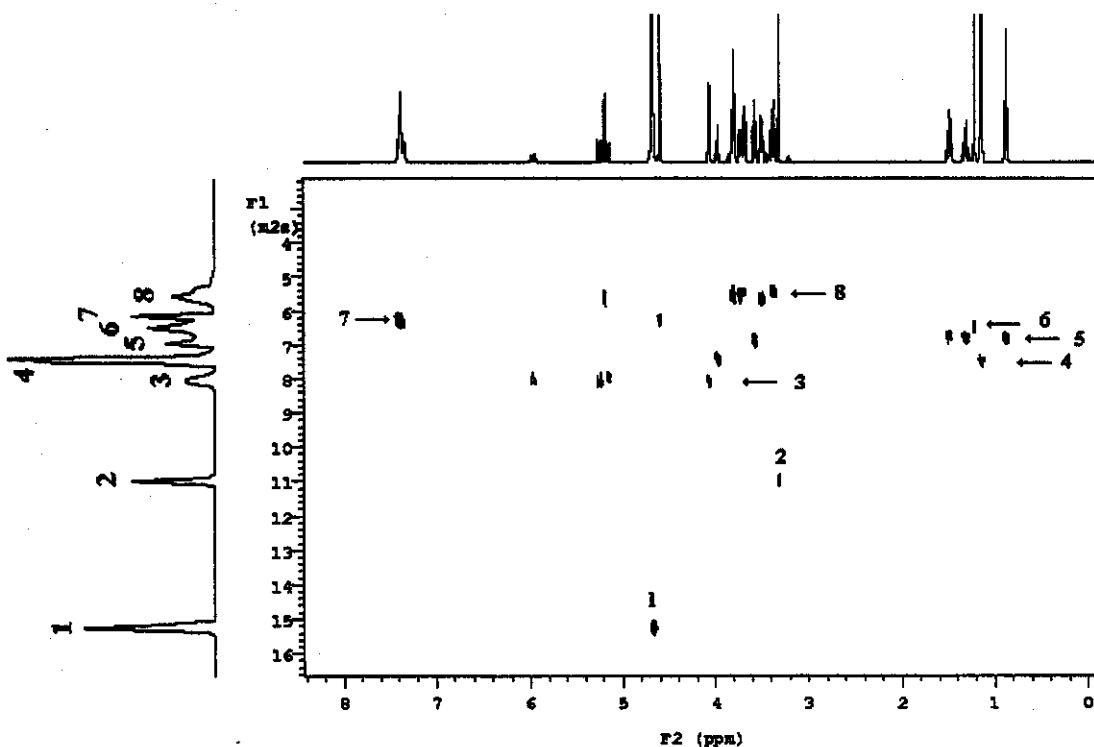


Figura 17: Espectro de DOSY (^1H , 500MHz, CGSTESL, 30°C) de uma mistura de álcoois (2 = metanol; 3 = álcool alílico; 4 = isopropanol; 5 = n-butanol; 6 = t-butanol; 7 = álcool benzílico) e sacarose (8) em água deuterada (1 = HOD). Projeção do “espectro de difusão” (m^2/s) em F1 e projeção do espectro de RMN de ^1H (ppm) em F2.

Ao contrário da técnica de espalhamento de luz e outros métodos clássicos para a determinação dos coeficientes de difusão, DOSY detecta todos os componentes que apresentam núcleos ativos em RMN (normalmente ^1H), indiferente de seus tipos, utilizando-se da seletividade de RMN para distinguir espécies moleculares⁷⁷. Além disso, as intensidades dos sinais são proporcionais ao número de hidrogênios que contribuem. Este método depende da atenuação do comportamento de ressonâncias individuais sob a influência de gradientes de campo lineares para medir a difusão translacional. Uma vez que a difusão é uma propriedade da molécula como um todo, a difusão por DOSY permite a resolução espectroscópica de componentes individuais numa mistura baseada na variação de suas razões de difusão. Em virtude de sua habilidade em resolver misturas complexas e, simultaneamente permitir a identificação

dos compostos, DOSY vem sendo considerado pelos químicos como um método de "cromatografia de spins"⁷¹.

1.4.3.1. AQUISIÇÃO

Em DOSY, o conjunto de dados para a dimensão de difusão é obtido pela repetição dos experimentos com uma série de valores do parâmetro q (área do gradiente de campo)^{64,71}. O experimento de RMN é adquirido com uma sequência de PFGSE e o conjunto de dados obtidos após a transformação de Fourier é descrito pela Eq.11.⁶⁴

$$I(K, \nu) = \sum_n \left[A_n(\nu) \cdot \exp \left[-D_n \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) q^2 \right] \right] \quad (\text{Eq. 11})$$

onde $q = \gamma g \delta$ é a área do gradiente de campo em cm^{-1} , sendo γ a razão magnetogírica, g a amplitude do componente z do gradiente de campo magnético pulsado, no qual B_0 define a direção z , e δ a amplitude do gradiente de pulso; $A_n(\nu)$ é um espectro de RMN 1D de n espécies ($q = 0$), incluindo efeitos de relaxação transversa e longitudinal no intervalo de tempo entre os pulsos de rádio frequência; D_n é o traço do coeficiente de difusão de n espécies; Δ é a duração do tempo de difusão durante o qual a mesma está sendo monitorada. Para cada ponto do espectro de RMN é obtido um conjunto de intensidades *versus* q^2 e a análise consiste em inverter a dimensão q^2 através de uma transformada de Laplace inversa para obter assim o "espectro" de difusão. Em resumo, os espectros no domínio da frequência são obtidos aplicando transformadas de Fourier e os conjuntos de dados de cada deslocamento químico são invertidos por transformadas de Laplace inversas aproximadas com respeito a q^2 gerando os espectros bidimensionais de difusão⁷⁸. Desse modo, quando DOSY é aplicado a uma mistura, o espectro de RMN convencional é mostrado em uma dimensão enquanto o "espectro" de difusão (em $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$) é mostrado em outra dimensão (**Figura 17**). Portanto, no espectro de DOSY, os sinais de RMN resultantes de componentes discretos são resolvidos com base na variação de suas razões de difusão e deslocamentos químicos.

Assim, as ressonâncias associadas às moléculas individuais alinham-se exatamente ao longo da dimensão de difusão, onde as posições e larguras dos sinais indicam os coeficientes de difusão e seus erros estimados, respectivamente⁶⁴.

1.4.3.2. LIMITAÇÕES

A maior limitação de DOSY é a limitação da RMN, a baixa sensibilidade. Mesmo o experimento sendo capaz de resolver componentes cujos coeficientes de difusão diferem por apenas poucos porcentos, se houver sobreposição de deslocamentos químicos entre diferentes moléculas e os coeficientes de difusão das mesmas diferirem por um fator menor do que 2, apenas um simples sinal representando o coeficiente de difusão médio aparecerá no espectro de DOSY⁷⁸⁻⁷⁹. Uma solução para este problema seria a utilização de versões tridimensionais de DOSY. Outra desvantagem desta técnica em relação a outras metodologias que são empregadas para medir o coeficiente de difusão é a disponibilidade de um espectrômetro de RMN com gradientes de campo para implantar a sequência de pulsos de DOSY. Por outro lado, a maior vantagem da utilização de um experimento rápido e acurado como DOSY em relação às outras técnicas empregadas para avaliar a difusão é o fato do mesmo proporcionar uma visão global da dinâmica translacional dos constituintes de uma mistura, sejam eles moléculas simples, macromoléculas, complexos ou agregados moleculares. Além da possibilidade de monitoramento simultâneo das estruturas na mistura, outras vantagens importantes são listadas abaixo⁸⁰:

- as impurezas podem ser detectadas sem nenhuma interferência;
- espécies de interesse podem ser selecionadas para análise;
- componentes concentrados podem ser acompanhados sem dificuldade;
- a presença de espécies em equilíbrio pode ser avaliada e quantificada.

Basicamente, há dois fatores essenciais para o bom desenvolvimento da técnica de DOSY⁸¹:

- procedimentos e tecnologia capazes de codificar a informação sobre o movimento translacional de uma vasta extensão de substâncias dentro de um conjunto de dados de RMN;
- a transformação e visualização dos dados codificados de RMN para a dimensão de difusão.

O primeiro fator vem sendo alcançado com o desenvolvimento contínuo de seqüências de pulsos de gradiente de campo visando principalmente a resolução dos deslocamentos químicos e a estabilização do sinal⁸². A estabilidade do sinal é crucial em DOSY e um critério importante para o sucesso da mesma é minimizar as perturbações como queda de tempo nos pulsos de gradientes finitos, correntes de vórtice (“*eddy currents*”) induzidas na amostra, acoplamento entre a bobina de gradiente e campo magnético principal, e distúrbios do sistema de trava da frequência e do campo, que combinados levam a degradar a forma da linha do sinal de RMN⁶⁴. Uma forma engenhosa de corrigir o problema de correntes de vórtice consiste em se aplicar pulsos de gradientes com polaridades invertidas, alternadamente, pois um pulso compensa o efeito do outro. Várias seqüências de pulsos de RMN foram projetadas com o intuito de reduzir ao máximo alguns destes e outros efeitos⁸². Entretanto, a eficiência de uma ou outra seqüência depende do tipo de amostra a ser analisada e, sob determinadas circunstâncias, o emprego de uma prevalecerá sobre a outra. Assim, baseado na tecnologia atual, Johnson⁶⁴ resumiu as melhores situações para o emprego das seqüências de DOSY mais importantes (**Figura 18**). Na ausência de efeitos de troca química ou acoplamento de spins e quando pequenos gradientes são requeridos, as seqüências BPPSTE⁷⁹ (*Bipolar Pulse Pairs Stimulated Echo*) e GCSTE⁸² (*Gradient Compensated Stimulated Echo*) são escolhas razoáveis. Quando efeitos de troca não estão presentes e gradientes modestos bastam para a aquisição, a melhor escolha é a seqüência GCSTESL⁸² (*Gradient Compensated Stimulated Echo Spin Lock*). Nas situações que requerem refocalização do deslocamento químico, compensação de gradientes básicos e gradientes fortes, a seqüência BPPLD⁸³ (*Bipolar Pulse Pairs Longitudinal Eddy currents Delay*) seria a mais indicada. Dessa forma, a escolha de

uma sequência de pulsos para DOSY depende basicamente da capacidade da instrumentação disponível e da natureza do sistema sob estudo.

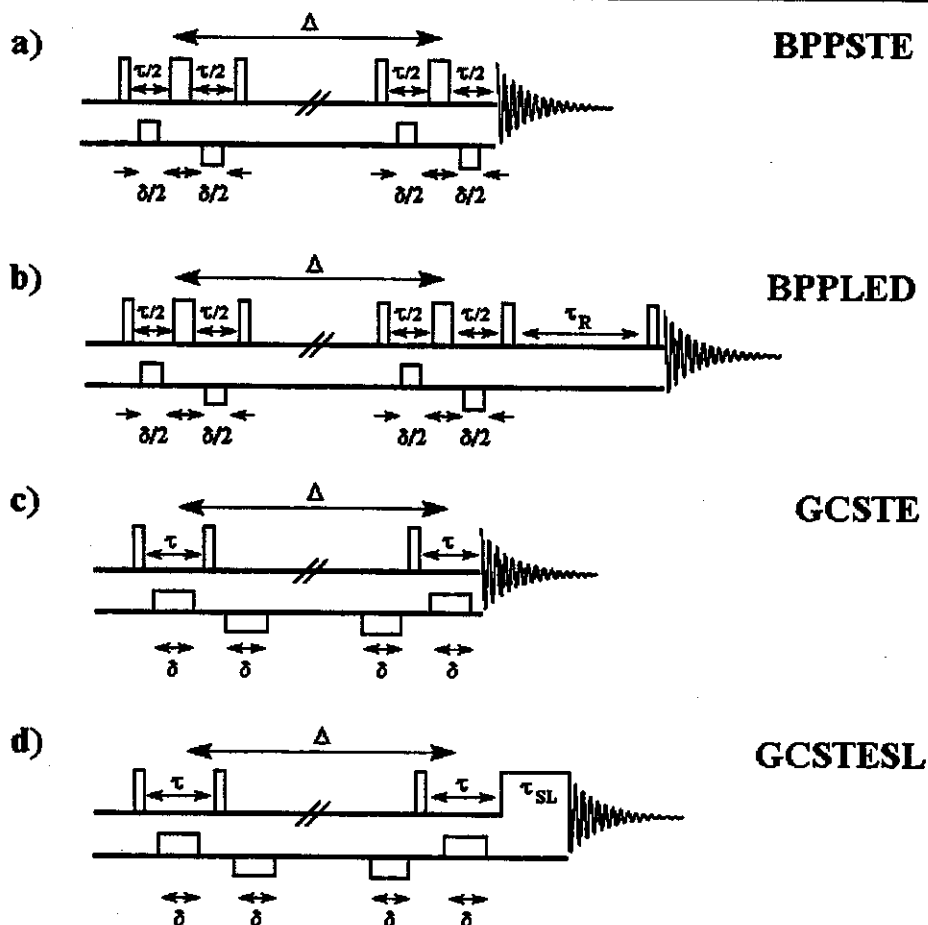


Figura 18: Algumas das principais sequências de pulsos utilizadas nos experimentos de DOSY.

O segundo fator é considerado o coração do experimento. Para a transformação e visualização dos sinais são necessários programas computacionais eficientes com algoritmos capazes de analisar os conjuntos de dados resultantes das transformadas de Fourier e Laplace inversa. O maior desafio mesmo é a conversão dos decaimentos das intensidades dos deslocamentos químicos obtidos pela transformada de Fourier aplicando a transformada de Laplace inversa⁶⁴. Programas como CONTIN, DISCRETE, SPLMOD e MaxEnt têm sido empregados com sucesso⁶⁴. Entretanto, é

recomendado que os usuários destes programas estejam atentos ao surgimento de artefatos e imprevistos. Com relação ao processamento dos espectros, um cuidado especial deve ser tomado com a linha base. A correção da mesma minimiza erros padrões obtidos, assegurando a exatidão dos coeficientes de difusão adquiridos. Se a correção da fase não for utilizada, o efeito cumulativo de sobreposição de linhas distorcerá todas as alturas dos picos, comprometendo consequentemente a precisão da análise²⁷.

1.4.3.3. VERSÕES TRIDIMENSIONAIS

Além da introdução de novas seqüências de pulsos, o que tem proporcionado o aumento da resolução de DOSY, uma série de versões tridimensionais deste experimento vem sendo desenvolvidas recentemente com o mesmo objetivo. Nos experimentos de DOSY 3D, a coordenada de difusão está associada a um experimento de RMN 2D convencional, onde as matrizes tridimensionais geradas apresentam duas dimensões de deslocamentos químicos e uma de coeficientes de difusão. Algumas destas versões podem ser conferidas: DOSY-COSY⁸⁴, DOSY-NOESY⁸⁵, DOSY-TOCSY⁸⁶ e DOSY-HMQC⁸⁷. Todos estes experimentos tridimensionais foram desenvolvidos para diminuir a sobreposição espectral de sinais e facilitar a identificação de compostos em misturas. As limitações mais significantes dos mesmos são o longo tempo de aquisição e a necessidade de muita memória (espaço) para armazenagem dos dados.

Enfim, há uma riqueza de informações físico-químicas disponíveis em experimentos de PFGSE e a principal proposta de um método como DOSY é estender as aplicações para sistemas complexos.

2. OBJETIVOS

Nos últimos anos, nosso eclético grupo de pesquisa tem se dedicado, entre outros projetos, ao desenvolvimento de rotas sintéticas e transformações biocatalíticas. Uma preocupação constante do grupo sempre foi a resolução enantiomérica dos produtos resultantes destas atividades. A cromatografia quiral tem sido a metodologia mais utilizada para o acompanhamento de (bio)transformações quirais e determinação de excessos enantioméricos. E foi baseado em uma observação experimental, na qual algumas misturas enantioméricas de álcoois quirais e seus derivados apresentavam um comportamento cromatográfico inverso (a ordem de eluição dos enantiômeros se invertia quando derivatizados), que este trabalho se originou. A partir desta constatação surgiram os primeiros questionamentos sobre os fenômenos envolvidos na eluição diferenciada de enantiômeros. Como explicar este processo? Quais as forças e interações envolvidas no processo de separação? Essas interações entre o racemato e a fase estacionária quiral das colunas a base de ciclodextrinas seriam externas ou internas, por inclusão? Como prever a melhor fase quiral para uma boa enantioseparação?

Estes e outros questionamentos embasaram o desenvolvimento desta pesquisa, a qual focaliza a aplicação de RMN como ferramenta para o estudo dos vários aspectos da discriminação enantiomérica, tendo como objetivos:

- estudar os mecanismos quirais de separação empregando ciclodextrinas como agentes quirais de solvatação;
- investigar as interações intermoleculares entre hóspede-hospedeiro resultantes da formação de complexos de inclusão;
- a partir de parâmetros de RMN, prever fases quirais cromatográficas potenciais a serem empregadas na discriminação enantiomérica de misturas racêmicas ou enantiomericamente enriquecidas de compostos específicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O interesse na maior compreensão dos fenômenos de discriminação enantiomérica, assim como em novos métodos de determinação de excessos enantioméricos, advém do fato da pureza enantiomérica ter se tornado hoje uma propriedade essencial para os produtos químicos aplicados aos mais diversos setores. Esta questão está também muito presente em nosso grupo de pesquisa, principalmente nas áreas de síntese e biocatálise. É, portanto, necessário otimizar metodologias de precisão, alta sensibilidade e baixo custo, que permitam o controle da pureza enantiomérica. Dentro deste contexto, as cromatografias com fases quirais (CG e CLAE) ocupam um lugar de destaque, assim como a eletroforese capilar. Todas estas metodologias apresentam um ponto em comum: fases estacionárias ou móveis quirais (ciclodextrinas puras ou derivadas, proteínas, éteres de coroa modificados, surfactantes quirais, amino-ácidos, etc.) capazes de interagir com os racematos, resultando na formação de espécies diastereoisoméricas. Dentre os aditivos quirais, as CDs e seus derivados são os mais empregados por causa da sua alta capacidade de resolução frente aos compostos racêmicos de diferentes classes químicas, boa sensibilidade e baixa absorção na região de ultravioleta.

Embora a aplicação destas técnicas de separação resultem na resolução quiral, elas não fornecem informações estruturais sobre o mecanismo de discriminação. Entretanto, dados sobre a estrutura dos complexos soluto-seletor e características termodinâmicas destas interações são necessárias para a explicação de alguns efeitos especiais nas separações quirais. Procurou-se pois, saber mais sobre as interações soluto-seletor. Para estudar os fenômenos responsáveis pela resolução observada nestas metodologias analíticas, a espectroscopia de RMN é uma ferramenta inigualável, pois permite a investigação de interações intermoleculares, sendo capaz de providenciar as primeiras evidências da formação de complexos de inclusão por CDs em fase líquida. Além disso, ela pode ser utilizada para a elucidação de mecanismos quirais de separação usando CDs como agentes quirais de solvatação. Além das

vantagens da utilização de RMN neste tipo de investigação expostas na introdução deste trabalho (pág. 2), pode-se acrescentar ainda o fato desta técnica utilizar fase líquida, similar assim à cromatografia líquida e eletroforese capilar. Estas e outras vantagens justificariam, então, a escolha desta técnica para este tipo de estudo, além da disponibilidade de um equipamento de RMN à altura para tal.

Como já foi ressaltado anteriormente, as CDs são capazes de formar complexos diastereoisoméricos com um par de enantiômeros, via equilíbrio dinâmico (**Figura 19**), onde os sinais de RMN dos mesmos que antes eram isócronos, passam a ser anisócronos.

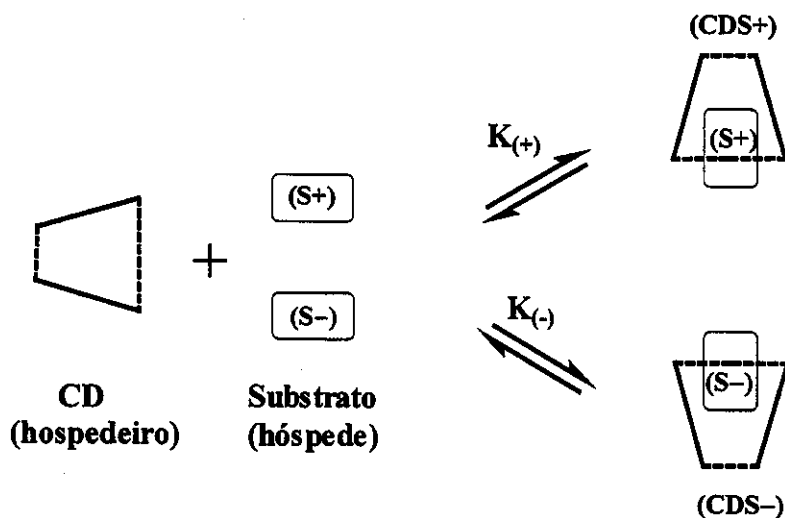


Figura 19: Equilíbrio dinâmico entre CD e racemato (S): formação dos complexos diastereoisoméricos.

Os deslocamentos químicos anisócronos resultantes da formação dos complexos diastereoisoméricos têm duas possíveis causas: a posição relativa de grupos magneticamente anisotrópicos ou o valor relativo das constantes de formação diastereoisoméricas ($K_{f(+)}$ e $K_{f(-)}$). Com relação ao equilíbrio dinâmico, este pode ser lento ou rápido para a escala de tempo da RMN. Hipoteticamente, em uma situação de equilíbrio lento, esperar-se-ia o surgimento de um conjunto de deslocamentos químicos distintos para cada uma das espécies, as livres e as complexadas. Logo, teríamos os sinais da CD triplicados, correspondendo à mesma nas formas livre (CD) e

diastereoisomericamente complexadas ($CDS_{(+)}$ e $CDS_{(-)}$) e, o hóspede (S) apresentaria, da mesma forma, seus sinais triplicados correspondendo ao mesmo nas formas livre ($S_{(\pm)}$) e complexado ($CDS_{(+)}$ e $CDS_{(-)}$). Por outro lado, em um regime de troca rápida, os deslocamentos químicos observados para cada espécie representariam apenas valores médios das populações consideradas, ou seja, observar-se-ia o surgimento de dois conjuntos de sinais médios representando os deslocamentos químicos da CD livre (CD) e diastereoisomericamente complexada ($CDS_{(+)}$ e $CDS_{(-)}$). Da mesma forma, o hóspede deveria apresentar dois conjuntos de sinais distintos representando os deslocamentos anisócronos médios dos respectivos enantiômeros livres e diastereoisomericamente complexados (um conjunto de sinais médios resultante do equilíbrio entre $S_{(\pm)}$ e $CDS_{(+)}$, e outro de $S_{(\pm)}$ e $CDS_{(-)}$). Cabe lembrar aqui o seguinte: este conjunto médio de dois sinais de ressonância esperado para o equilíbrio rápido depende da força de associação dos complexos e da discriminação enantiosseletiva, sendo muito comum para o soluto. Entretanto, para a CD só visualiza-se um conjunto de sinais correspondendo à média dos sinais deste seletor livre e diastereoisomericamente complexado. Aliás, os sinais da própria CD em si já constituem uma média entre as 6, 7 ou 8 unidades de D-glucopirranose, logo, mesmo formando complexos diastereoisoméricos, eles não são diferentes o suficiente para se apresentarem como dois conjuntos de sinais médios distintos.

A maioria dos complexos formados com CDs seguem um regime de troca rápida. No entanto, há alguns estudos de RMN na literatura⁸⁸ que relatam casos em que o equilíbrio destes tipos de complexos seria lento. Entretanto, em todos os casos aqui estudados, os deslocamentos químicos das CDs seguiram uma condição de equilíbrio rápido para a escala de tempo da RMN, apresentando apenas um conjunto de sinais correspondentes aos deslocamentos médios do hospedeiro livre e complexado e, em muitos casos, sinais anisócronos médios para os hospedeiros. Apesar dos deslocamentos químicos dos enantiômeros diastereoisomericamente complexados serem médios, a integração destes sinais também permite a determinação do excesso enantiomérico da mistura.⁵⁵

3.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Neste tópico discutir-se-á brevemente sobre a síntese e caracterização dos compostos empregados neste estudo de discriminação enantiomérica. Entretanto, antes de iniciar estas discussões, far-se-á uma pequena observação sobre a apresentação dos valores de deslocamento químico.

Como todos sabemos, há uma certa imprecisão no valor representativo do terceiro dígito após a vírgula, uma vez que a largura da linha e resolução digital dos sinais de ressonância em geral variam entre 0,5 e 0,25 Hz, portanto dentro do limite de detecção do equipamento. Trabalhar considerando este último algarismo possivelmente poderia levar a incorrer a um pequeno erro, principalmente nos casos em que os experimentos são referenciados com base em sinais internos (HOD, neste caso mais específico). Entretanto, mesmo conscientes deste risco, decidiu-se relatar em todo este trabalho os deslocamentos químicos apresentando o terceiro dígito pois, em se tratando de discriminação quiral, muitas vezes ela ocorre com variações muito sutis de $\Delta\delta$, as quais correspondem a valores muito pequenos proporcionais justamente as variações relacionadas ao último algarismo posicionado após a vírgula, ou seja, cerca de 1 Hz.

3.1.1. CICLODEXTRINAS E DERIVADOS

Neste estudo de discriminação enantiomérica, foram utilizadas α -, β - e γ -CDs e seus respectivos derivados permetilados (α -, β - e γ -CDPMs) como agentes quirais de solvatação. Os derivados foram obtidos sinteticamente através da permetilação das ciclodextrinas puras com uma mistura de hidreto de sódio/iodeto de metila em piridina anidra.⁸⁹ Tanto as CDs quanto seus derivados permetilados (CDPMs) foram caracterizados através de RMN de ^1H e ^{13}C (espectros E001-E012, em anexo). Os deslocamentos químicos obtidos foram analisados e comparados com dados da literatura e então inferidos.^{50,90} As atribuições encontram-se relacionadas nas Tabelas 3, 4 e 5 que seguem.

Tabela 3: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\alpha\text{-CD}$ (15 mmol L $^{-1}$) e $\alpha\text{-CDPM}$ (12 mmol L $^{-1}$).

H	$\alpha\text{-CD}$				$\alpha\text{-CDPM}$			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m.	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m.	δ_{C} (ppm)
1	5,011	3,5	d	101,046	5,172	3,4	d	97,471
2	3,591	10,0 e 3,5	dd	71,696	3,272	9,9 e 3,4	dd	79,745
3	3,938	10,0 e 8,7	dd	72,976	~ 3,68	#	---	80,547
4	3,542	9,0	t	80,881	3,670	9,0	t	78,956
5	3,798	9,3; 4,5 e 1,9	ddd	71,365	~ 3,82	#	---	70,389
6a	3,872	-12,2 e 1,9	dd	60,106	#	#	---	70,789
6b	3,818	-12,2 e 4,5	dd	---	3,804	-12,8 e 4,3	dd	---
OMe-2	---	---	---	---	3,457	---	s	57,495
OMe-3	---	---	---	---	3,580	---	s	59,697
OMe-6	---	---	---	---	3,360	---	s	58,133

sinais total ou parcialmente encobertos.

Tabela 4: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\beta\text{-CD}$ (15 mmol L $^{-1}$) e $\beta\text{-CDPM}$ (12 mmol L $^{-1}$).

H	$\beta\text{-CD}$				$\beta\text{-CDPM}$			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m.	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m.	δ_{C} (ppm)
1	5,029	3,7	d	101,493	5,247	3,6	d	96,689
2	3,609	9,9 e 3,7	dd	71,735	3,316	9,7 e 3,6	dd	79,741
3	3,920	9,5	t	72,739	3,652	9,4	t	80,652
4	3,541	9,1	t	80,792	3,711	9,2	t	76,648
5	~ 3,81	#	--	71,486	~ 3,83	#	--	70,097
6a	3,845	-12,5 e 2,3	dd	59,970	3,620	-12,5 e 2,2	dd	70,521
6b	3,830	-12,5 e 4,0	dd	---	3,812	-12,5 e 3,9	dd	---
OMe-2	---	---	---	---	3,482	---	s	57,803
OMe-3	---	---	---	---	3,572	---	s	59,367
OMe-6	---	---	---	---	3,349	---	s	58,102

sinais parcialmente encobertos.

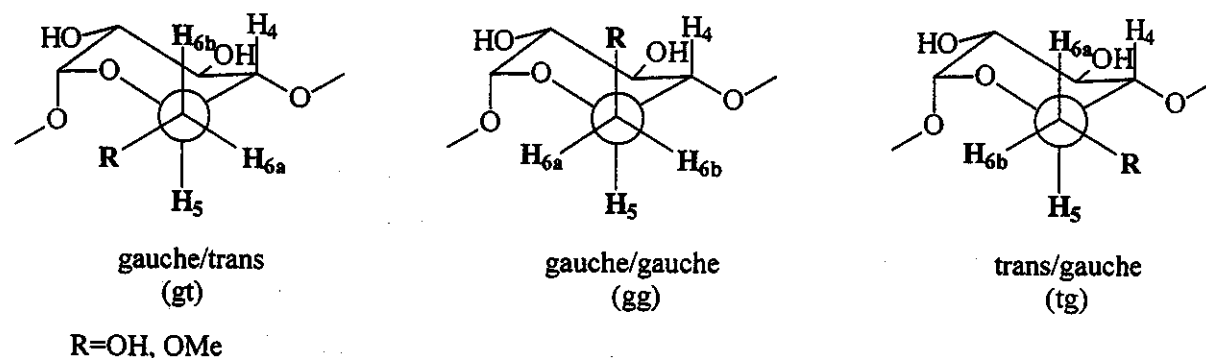
Os espectros de RMN de ^1H das CDs foram consistentes com o postulado que, para a escala de tempo da RMN, todas as unidades glicosídicas possuem conformações idênticas e as moléculas apresentam simetrias C_6 , C_7 ou C_8 .⁵⁰ Portanto, foi observado apenas um conjunto de sinais referentes a uma unidade de D-glucopiranoose, já que todas as unidades são simétricas. Além disso, as magnitudes das constantes de acoplamento vicinais estão próximas daquelas de unidades 1,4-glicosídicas monoméricas, correspondendo à clássica conformação cadeira rígida 4C_1 do anel D-glucopiranoose.

Tabela 5: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\gamma\text{-CD}$ (15 mmol L^{-1}) e $\gamma\text{-CDPM}$ (12 mmol L^{-1}).

H	$\gamma\text{-CD}$				$\gamma\text{-CDPM}$			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m.	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m.	δ_{C} (ppm)
1	5,072	3,9	d	101,303	5,336	3,6	d	95,362
2	3,616	9,9 e 3,9	dd	71,968	3,332	9,6 e 3,6	dd	80,002
3	3,893	9,7	t	72,595	3,684	9,0	t	80,274
4	3,549	9,4	t	80,103	3,722	9,0	t	73,867
5	~ 3,82	--; 3,6 e 1,3 ^a	dd	71,447	3,888	9,5; 3,9 e 2,2	ddd	69,221
6a	3,817	-13,2 e 1,3	dd	59,911	3,644	-11,2 e 2,2	dd	70,486
6b	3,851	-13,2 e 3,6	dd	---	~ 3,69	#	--	---
OMe-2	---	---	---	---	3,501	---	s	58,192
OMe-3	---	---	---	---	3,526	---	s	57,733
OMe-6	---	---	---	---	3,350	---	s	58,227

^a valor de $^3J_{5,4}$ não foi resolvido, devido ao encobrimento de parte do sinal;# valores de $^2J_{6a,b}$ e $^3J_{5,6b}$ não foram interpretados devido ao encobrimento do sinal.

As CDs se comportam como estruturas relativamente rígidas, onde as principais liberdades conformacionais são rotações sobre as ligações glicosídicas C(1)-O(4) e C(4)-O(4) e sobre a ligação C(5)-C(6).⁹¹ Em geral, a conformação pela rotação sobre a ligação C(5)-C(6) de uma glucose pode ser discutida em termos das contribuições relativas de rotâmeros, os quais adotam várias conformações ao longo desta ligação.⁹² Os três rotâmeros alternados (não eclipsados) podem ser considerados os mais importantes (**Figura 20**).

**Figura 20:** Principais rotâmeros para a ligação C(5)-C(6) das unidades de D-glucopiranosose

Os sinais de deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento dos hidrogênios H-6a e H-6b das CDs resultam da média ponderada de cada constante de acoplamento de cada rotâmero e suas populações. Assim, as constantes de

acoplamento vicinais $J_{5,6a}$ e $J_{5,6b}$ destes sinais podem ser expressas em frações molares n_1 , n_2 e n_3 dos três rotâmeros, levando às seguintes equações:⁹²

$$J_{5,6a} = n_1(J_{5,6a})_1 + n_2(J_{5,6a})_2 + n_3(J_{5,6a})_3 \quad (\text{Eq. 12})$$

$$J_{5,6b} = n_1(J_{5,6b})_1 + n_2(J_{5,6b})_2 + n_3(J_{5,6b})_3 \quad (\text{Eq. 13})$$

$$n_1 + n_2 + n_3 = 1 \quad (\text{Eq. 14})$$

Para o cálculo dos valores de $J_{5,6a}$ e $J_{5,6b}$ nos rotâmeros, foi aplicada a equação modificada de Karplus: $J_{H,H'} = (6,6 - \cos \phi + 5,6 \cos 2\phi) (1 - \sum f_i \Delta x_i)$, assumindo os ângulos diedros no equilíbrio como sendo 65° e 185° , conforme literatura.⁹² Assim, temos as equações:

$$J_{5,6a} = 1,6 n_{1(gg)} + 2,0 n_{2(gt)} + 11,1 n_{3(tg)} \quad (\text{Eq. 15})$$

$$J_{5,6b} = 1,6 n_{1(gg)} + 11,1 n_{2(gt)} + 2,0 n_{3(tg)} \quad (\text{Eq. 16})$$

A partir destas equações e dos valores experimentais de $J_{5,6a}$ e $J_{5,6b}$ (Tabelas 3, 4 e 5) foi calculada a contribuição percentual dos três principais rotâmeros responsáveis pelos sinais anisócronos médios da porção metilênica das unidades de D-glucopirranose. Os resultados obtidos encontram-se relacionados na Tabela 6 que segue.

Tabela 6: Contribuição percentual calculada para os rotâmeros das CDs em soluções aquosas, a 30°C .

CD	gg (%)	gt (%)	tg (%)
α -CD	67,5	30,6	1,9
β -CD	68,5	25,2	6,3
β -CDPM	70,6	24,1	5,3
γ -CD	74,8	21,2	4,0
γ -CDPM	70,6	24,1	5,3

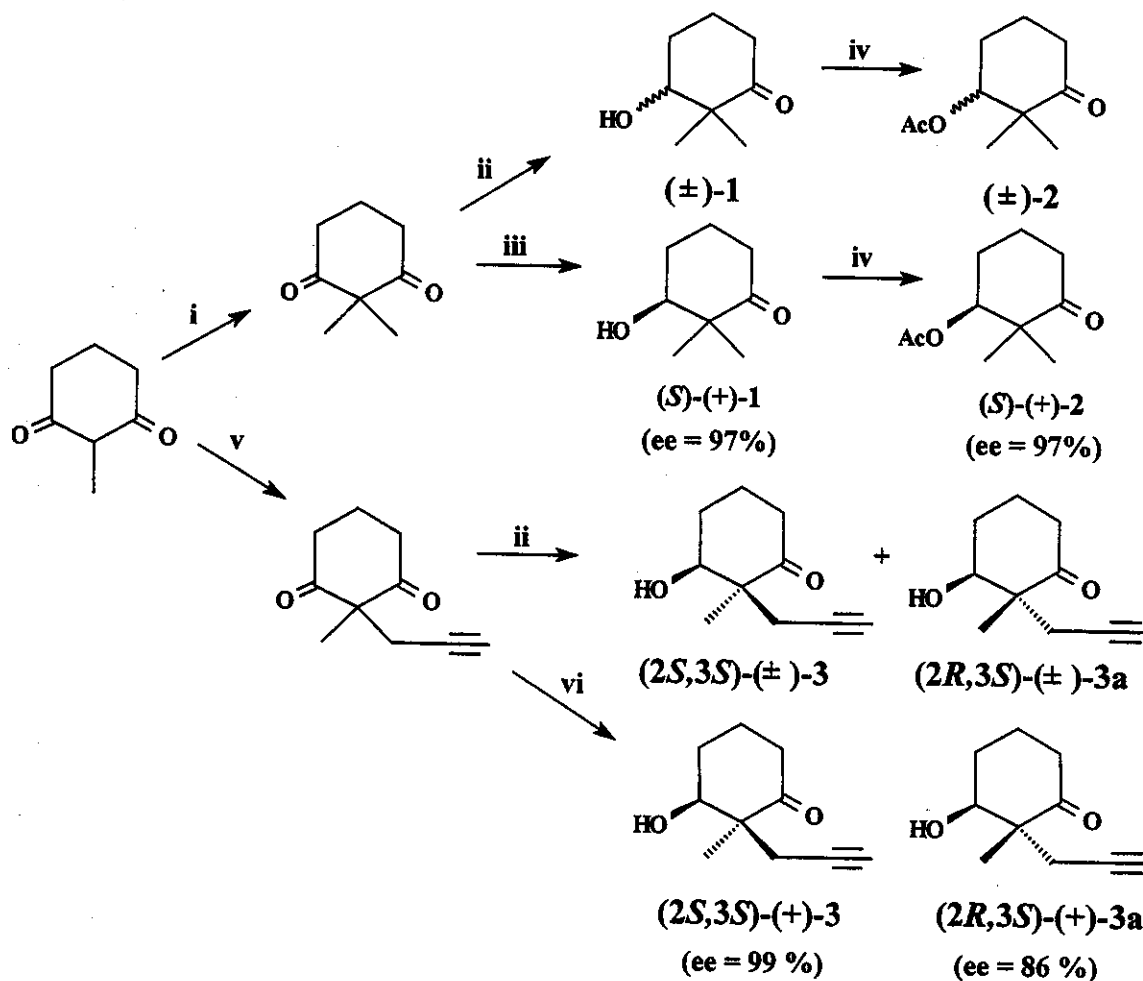
Esta análise não foi realizada para a α -CDPM, devido à mesma apresentar alguns sinais de RMN de ^1H encobertos, impossibilitando assim a determinação da constante de acoplamento $J_{5,6a}$.

Os resultados obtidos mostraram que o rotâmero gg contribuiu com o maior percentual (67 a 75%), seguido de uma contribuição menor por parte do rotâmero gt (21 a 30%) e mais modesta ainda por parte do rotâmero tg, o qual é mais

desfavorecido devido à repulsão 1,3-*syn* entre O(4) e O(6)R. Estes dados estão próximos aos observados na literatura.^{50,93}

3.1.2. SUBSTRATOS

Os substratos avaliados neste estudo de discriminação quiral foram escolhidos, primeiro, por se tratarem de substâncias disponíveis em nosso laboratório; segundo, porque representam modelos de compostos sintéticos pouco avaliados junto às CDs, uma vez que a maioria dos trabalhos descritos na literatura utiliza substâncias com estruturas aromáticas (por causa do efeito anisotrópico, o qual facilita as análises de $\Delta\delta$) ou compostos comerciais comuns; e finalmente porque são similares a outros compostos sintetizados no laboratório que necessitam de avaliação quiral. Estes compostos apresentam uma nomenclatura um tanto complexa para ser citada a todo momento, por isso, para facilitar resolvemos designá-los no texto em referência às suas respectivas funções químicas. Assim, o composto 3-hidroxi-2,2-dimetilcicloexanona (1) passou a ser chamado como cetol 1, enquanto que o 3-acetoxi-2,2-dimetilcicloexanona (2) e 3-hidroxi-2-metil-2-(2-propinil)-cicloexanona (3) correspondem simplesmente a cetoacetato 2 e cetinol 3, respectivamente. Os mesmos foram sintetizados em nosso laboratório, nas formas racêmica e quiral, a partir da 2-metil-1,3-cicloexanodiona comercial, conforme **Esquema 1**. As amostras quirais foram obtidas em nosso laboratório de biocatálise, empregando-se a levedura *Saccharomyces cerevisiae*⁹⁴ e a bactéria *Serratia rubidaea* CCT5732 (etapas iii e vi do **Esquema 1**, respectivamente), sendo que este último microrganismo foi isolado de uma colônia pura de bactérias encontrada na polpa de um coco-da-baía e identificada na Fundação de Pesquisa e Tecnologia “André Tosello”, onde faz parte da coleção de microrganismos tropicais. A maioria destes substratos, resultado do projeto de trabalho de outros companheiros de nosso grupo,⁹⁴⁻⁹⁵ estava disponível em nosso laboratório, os quais foram gentilmente cedidos pelos mesmos para este estudo de discriminação quiral.



Esquema 1: Síntese dos substratos.

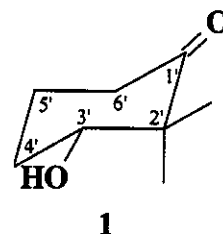
Condições reacionais: (i) MeI, *t*-BuOK/*t*-BuOH, 3-4 dias, 60 °C (85%); (ii) NaBH₄, MeOH, 0 °C (98%); (iii) *Saccharomyces cerevisiae* (72%); (iv) Ac₂O, Piridina, ta (99%); (v) NaOH, Br-propargil (98%); (vi) *Serratia rubidea* CCT5732, células em repouso, 2 dias.

Os substratos 1, 2 e 3 foram inicialmente caracterizados por espectrometria de massas e experimentos de RMN uni (¹H, ¹³C, DEPT e ROESY1D) e bidimensionais (COSY, HSQC) em soluções aquosas (D₂O). Os sinais dos deslocamentos químicos foram analisados (espectros E013-E020, em anexo), comparados com a literatura,⁹⁶ atribuídos e registrados nas Tabelas 7, 8 e 9 que seguem.

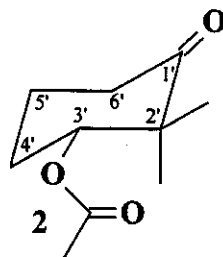
A estereoquímica dos mesmos foi inferida com base nos valores de [α]_D observados, os quais foram comparados com valores da literatura.⁹⁶

Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do cetol **1** (15 mmol L $^{-1}$).

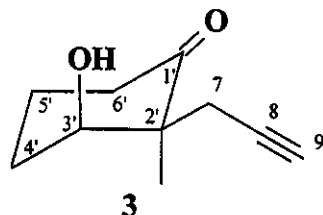
H	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	Multiplic.	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	221,770
2	---	---	---	50,872
3	3,752	7,5 e 3,4	dd	77,289
4 _{ax}	1,788	---	m	27,392
4 _{eq}	2,049	---	m	---
5 _{ax}	1,683	---	m	19,987
5 _{eq}	1,920	---	m	---
6 _{ax}	2,456	---	m	36,783
6 _{eq}	2,394	---	m	---
Me _{ax}	1,036	---	s	19,024
Me _{eq}	1,106	---	s	22,147

**Tabela 8:** Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do cetoacetato **2** (15 mmol L $^{-1}$).

H	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	Multiplic.	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	220,341
2	---	---	---	49,135
3	4,935	6,0; 3,1 e 1,1	ddd	80,547
4 _{ax}	~1,86	---	m	24,578
4 _{eq}	2,045	---	m	---
5 _{ax}	~1,80	---	m	20,143
5 _{eq}	~1,92	---	m	---
6 _{ax}	2,592	15,1; 9,8 e 6,1	ddd	36,724
6 _{eq}	2,366	15,1; 5,7 e 1,2	dtd	---
Me _{ax}	1,018	---	s	19,314
Me _{eq}	1,160	---	s	22,488
C=O	---	---	---	173,453
Me	2,045	---	s	20,103

**Tabela 9:** Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do cetinol **3** (15 mmol L $^{-1}$).

H	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	Multiplic.	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	218,952
2	---	---	---	52,982
3	4,049	5,8 e 2,9	dd	75,394
4 _{ax}	~1,81	---	m	26,982
4 _{eq}	2,102	---	m	---
5 _{ax}	~1,78	---	m	20,206
5 _{eq}	1,932	---	m	---
6 _{ax}	2,593	14,7; 10,1 e 5,9	ddd	37,106
6 _{eq}	2,325	14,7; 5,4 e 1,5	dtd	---
7 _a	2,432	17,0 e 2,7	dd	22,151
7 _b	2,543	17,0 e 2,7	dd	---
8	---	---	---	81,254
9	2,346	2,7	t	71,445
Me _{ax}	1,255	---	s	19,700



3.1.3. FORMAÇÃO DOS COMPLEXOS

Os complexos analisados neste trabalho foram obtidos através da mistura equimolar das CDs (15 mmol L^{-1}) e CDPMs (12 mmol L^{-1}) com os respectivos substratos **1**, **2** e **3**, nas formas racêmicas e enantiomericamente enriquecidas (2:1, ee \approx 33%). Estes complexos foram analisados em soluções aquosas (D_2O , 0,6 mL, 30 °C) por técnicas de RMN uni (^1H , ^{13}C , DEPT e ROESY1D) e bidimensionais (COSY, HSQC, ROESY[#]). A atribuição dos deslocamentos químicos induzidos pela complexação foi baseada nos espectros uni e bidimensionais e também nos dados de RMN das substâncias puras. Os dados foram reunidos em tabelas (A1-A18), as quais encontram-se em anexo. Nestas tabelas, os sinais dos substratos que foram discriminados pelos respectivos seletos quirais (deslocamentos químicos anisócronos) estão duplicados e o valor com asterisco (*) corresponde ao sinal do enantiômero em excesso.

3.2. ANÁLISE DA VARIAÇÃO DOS SINAIS DE RMN DE ^1H DOS COMPLEXOS

Através de RMN de ^1H pode-se observar as primeiras evidências sobre a formação de complexos de inclusão entre CDs e substratos. Para isto, basta verificar o comportamento dos deslocamentos químicos dos hidrogênios localizados no interior da cavidade dos seletos. Assim, a modificação das frequências de RMN dos sinais de ambos, hóspede e hospedeiro, dará uma primeira indicação sobre a natureza das interações entre eles. Sob esta ótica, os sinais dos hidrogênios localizados no exterior e interior da cavidade das CDs e derivados foram então analisados na presença dos hóspedes **1**, **2** e **3** (Tabela 10).

Iniciar-se-á então esta análise preliminar com o cetol (\pm)-**1**. Este substrato apresentou discriminação enantiomérica apenas na presença de β -CD (Tabela A3,

[#] este experimento foi empregado apenas na análise de um complexo.

espectro E027, ambos em anexo). Avaliando a região dos deslocamentos químicos de H-3 e H-5 do β -CD (Tabela 10), verificou-se a variação dos mesmos na presença de (+)-1 (ee ~ 33%), uma clara indicação de inclusão total, já que $\Delta\delta_{H-5}$ é um pouco maior que $\Delta\delta_{H-3}$. Entretanto, (\pm)-1 na presença das demais CDs, apenas levou a pequenas variações nas frequências de ressonância das mesmas, sugerindo assim a ausência de complexos ou ainda sua formação, no entanto, complexos mais fracos. Uma outra análise que pode ser feita aqui é a observação do comportamento do substrato através da variação dos sinais de RMN de ^1H do mesmo na presença da série de seletos quirais em questão. Através da Figura 21, a qual mostra um perfil parcial dos hidrogênios de (\pm)-1 na presença de cada CD, pode-se verificar claramente que os sinais de (\pm)-1 sofreram maior variação na presença de β -CD (Fig. 21d), fato que fornece, ainda que de maneira preliminar, um forte indício de que este seletor não só formaria os melhores complexos de inclusão com (\pm)-1, como também seria o mais indicado, entre os demais, para uma análise quiral.

Tabela 10: Variação de deslocamento químico (ppm) dos hidrogênios de CD induzidos por um hóspede ($\delta_{\text{CD livre}} - \delta_{\text{CD complexada}}$).

Complexo	Hidrogênios da Ciclodextrina				
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5
α -CD/(\pm)-1	-0,001	-0,002	0,002	0,000	0,006
α -CDPM/(\pm)-1	0,000	-0,004	#	0,005	~ 0,02
β -CD/(+)-1 ^a	-0,005	-0,006	0,045	-0,001	0,049
β -CDPM/(\pm)-1	0,009	0,010	0,018	0,011	0,008
γ -CD/(\pm)-1	0,001	-0,004	0,010	0,007	#
γ -CDPM/(\pm)-1	0,003	0,005	0,002	0,006	0,007
α -CD/(\pm)-2	0,001	-0,002	0,005	0,002	0,007
α -CDPM/(+)-2 ^a	0,010	0,016	~ 0,01	0,024	#
β -CD/(+)-2 ^a	0,004	0,009	0,059	0,007	0,102
β -CDPM/(+)-2 ^a	0,022	0,022	0,042	0,022	#
γ -CD/(+)-2 ^a	0,015	0,002	0,050	0,003	0,074
γ -CDPM/(\pm)-2	0,004	0,004	0,005	0,003	0,005
α -CD/(+)-3 ^a	0,005	0,007	-0,016	-0,004	-0,009
α -CDPM/(+)-3 ^a	0,000	0,011	#	#	~ 0,01
β -CD/(+)-3 ^a	0,008	-0,001	0,020	0,000	0,009
β -CDPM/(+)-3 ^a	0,018	0,018	0,024	0,015	0,008
γ -CD/(+)-3 ^a	0,002	0,002	0,020	0,002	#
γ -CDPM/(\pm)-3	0,004	0,003	0,004	0,001	0,003

a: mistura enriquecida (2:1); #: sinais encobertos, não permitindo o cálculo de $\Delta\delta_{\text{H}}$.

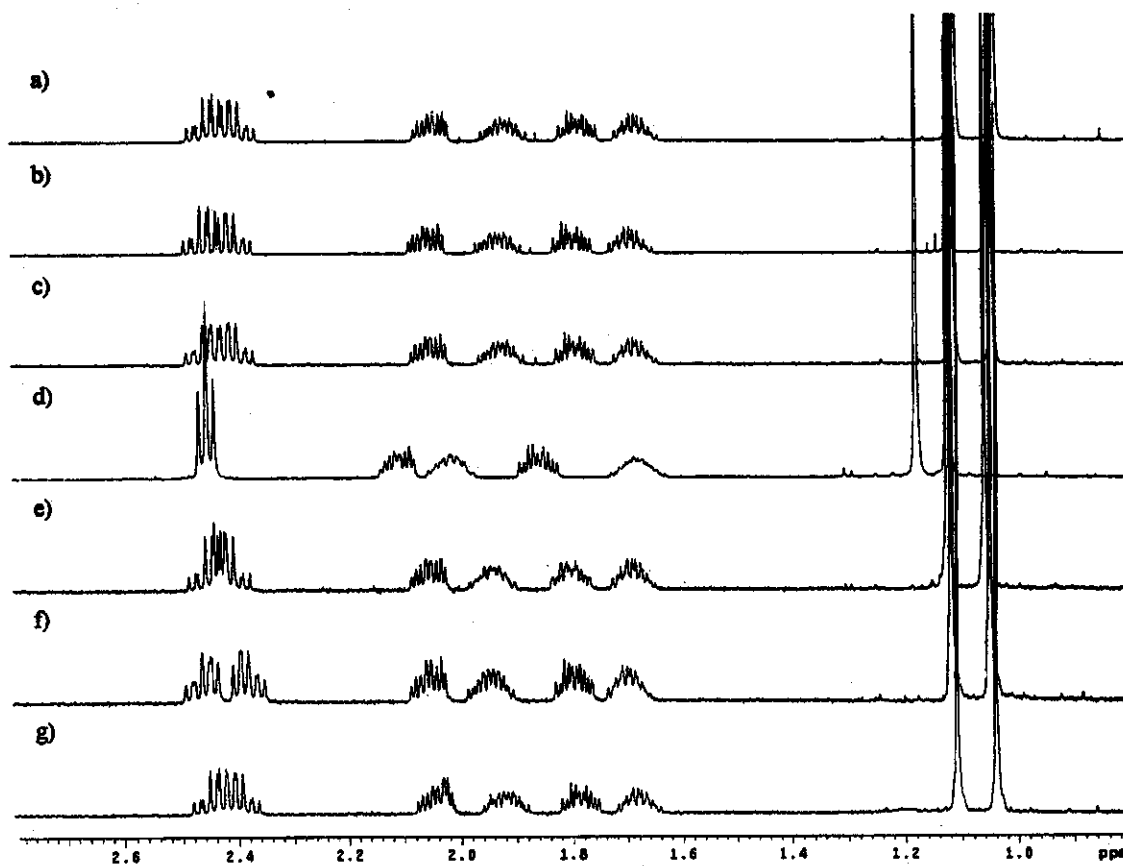


Figura 21: Espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) de $(\pm)\text{-1}$ (15 mmol L^{-1}) (a) na ausência de CD e na presença de (b) $\alpha\text{-CD}$ (15 mmol L^{-1}); (c) $\alpha\text{-CDPM}$ (12 mmol L^{-1}); (d) $\beta\text{-CD}$ (15 mmol L^{-1}); (e) $\beta\text{-CDPM}$ (12 mmol L^{-1}); (f) $\gamma\text{-CD}$ (15 mmol L^{-1}); (g) $\gamma\text{-CDPM}$ (12 mmol L^{-1}).

O substrato $(+)\text{-2}$ (ee $\sim 33\%$) por sua vez, teve alguns dos sinais dos enantiômeros discriminados na presença de $\beta\text{-}$, $\gamma\text{-CDs}$ e $\beta\text{-CDPM}$ (Tabelas e espectros A9, E045; A11, E052; e A10, E048, respectivamente, todos em anexo). Porém, tal discriminação foi mais acentuada na presença de $\beta\text{-CD}$. Também é evidente, como no caso anterior, a formação de complexos de inclusão total com $\beta\text{-}$ e $\gamma\text{-CDs}$, uma vez que, ambos apresentaram $\Delta\delta_{\text{H-3}} < \Delta\delta_{\text{H-5}}$ (Tabela 10). O mesmo não pôde ser concluído para o complexo $\beta\text{-CDPM}/(+)\text{-2}$, pois o sinal de H-5 se encontra encoberto, impossibilitando tal análise preliminar (espectro E048, em anexo). Através da Figura 22, podemos observar o comportamento dos hidrogênios de $(+)\text{-2}$ na presença de todas

as CDs. Mais uma vez verificou-se que a β -CD foi o seletor que proporcionou maior variação aos deslocamentos químicos do hóspede (**Figura 22d**).

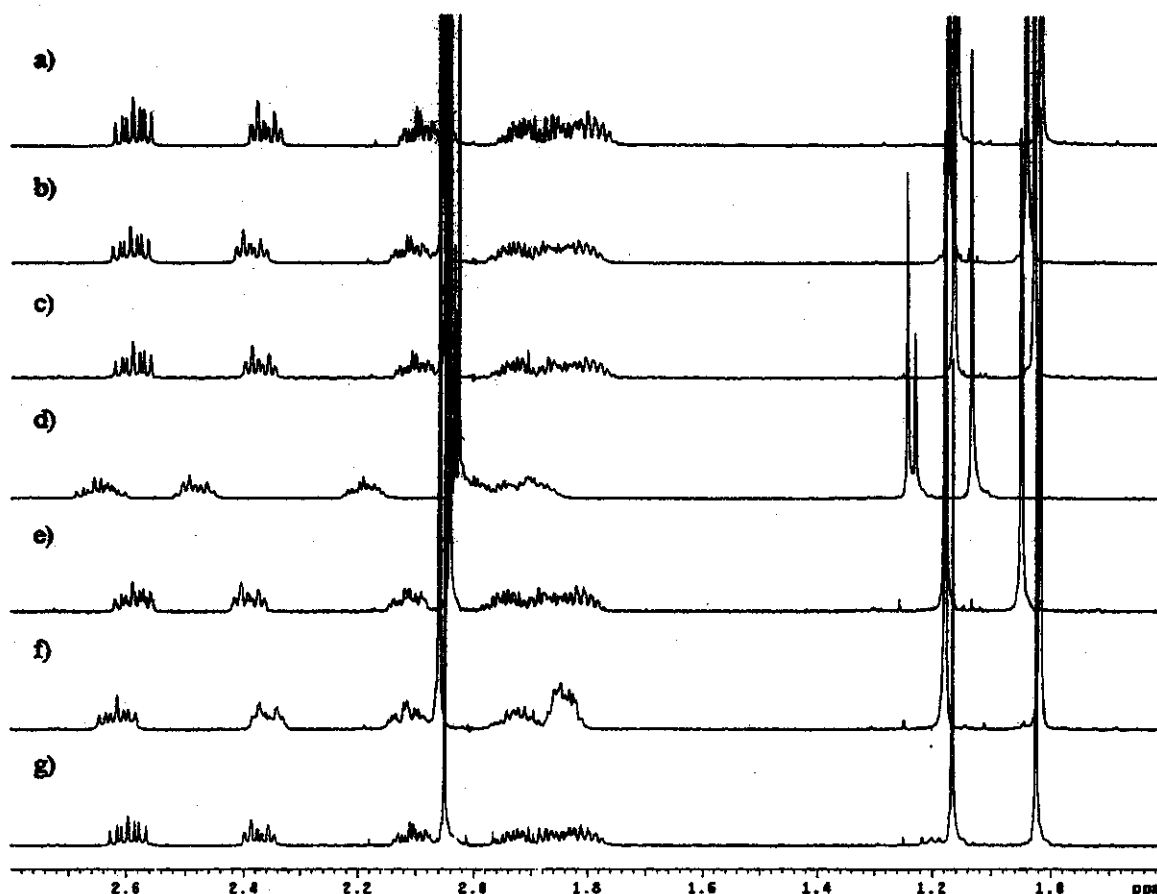


Figura 22: Espectros parciais de RMN¹H (D₂O; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) de (±)-2 (15 mmol L⁻¹) (a) na ausência de CD e na presença de (b) α -CD (15 mmol L⁻¹); (c) α -CDPM (12 mmol L⁻¹); (d) β -CD (15 mmol L⁻¹); (e) β -CDPM (12 mmol L⁻¹); (f) γ -CD (15 mmol L⁻¹); (g) γ -CDPM (12 mmol L⁻¹).

Apesar de (+)-3 (ee ~ 33%) não apresentar dados conclusivos sobre $\Delta\delta_{\text{H}}$ (inclusões parcial ou total a partir dos valores de $\Delta\delta_{\text{H-3}}$ e $\Delta\delta_{\text{H-5}}$), este composto apresentou boa discriminação quiral na presença de todas as CDs avaliadas (Tabelas A13-A17, espectros E056, E059, E062, E065, E068, todos em anexo), com exceção da γ -CDPM (Tabela A-18, espectro E070, em anexo). Este composto na presença de α -CD causou um efeito de desproteção sobre os hidrogênios internos da cavidade da mesma, provavelmente devido à inclusão da cadeia lateral propargílica deste substrato e ao efeito anisotrópico do grupo etilênico. O fato de $\Delta\delta_{\text{H-3}} > \Delta\delta_{\text{H-5}}$ levou-nos a sugerir

que o hóspede tenha provavelmente se ligado em um sítio secundário, com inclusão parcial. O mesmo acontece quando (+)-3 (ee ~ 33%) está na presença de β -CD. A análise de (+)-3 (ee ~ 33%) na presença de γ -CD, no entanto, foi prejudicada pois o sinal de H-5 encontra-se encoberto pelos sinais de H-6. A **Figura 23** mostra um perfil claro do comportamento dos hidrogênios de (+)-3 (ee ~ 33%) mediante a presença de cada CD aqui avaliada. Sem dúvida, este composto foi o que apresentou um comportamento, tanto em relação à discriminação quiral, quanto à variação dos deslocamentos químicos, mais diversificado diante dos seletores. Entretanto, novamente a β -CD pareceu-nos exercer maior influência sobre os sinais deste hóspede.

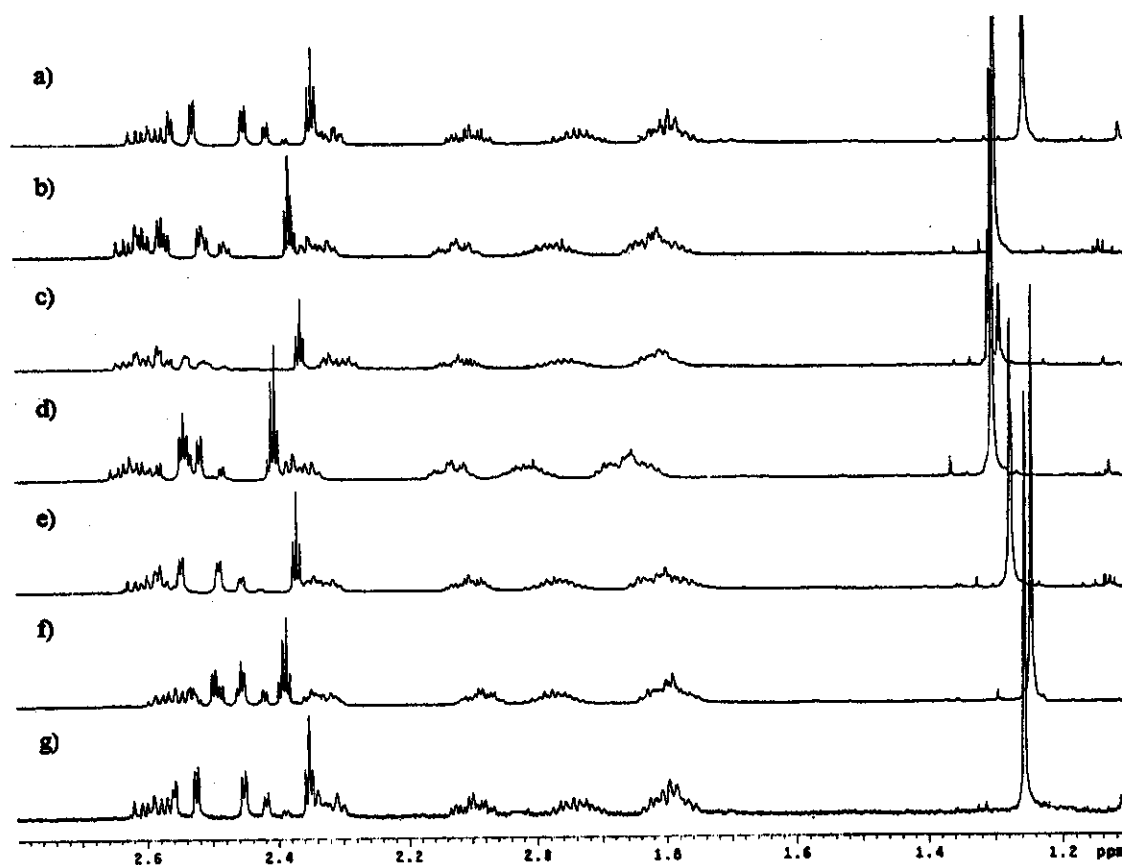


Figura 23: Espectros parciais de RMN¹H (D₂O; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) de (\pm)-3 (15 mmol L⁻¹) (a) na ausência de CD e na presença de (b) α -CD (15 mmol L⁻¹); (c) α -CDPM (12 mmol L⁻¹); (d) β -CD (15 mmol L⁻¹); (e) β -CDPM (12 mmol L⁻¹); (f) γ -CD (15 mmol L⁻¹); (g) γ -CDPM (12 mmol L⁻¹).

Esta análise preliminar de RMN de ^1H foi importante pois proporcionou uma primeira avaliação da série de seletos quirais diante das moléculas hóspedes. Sob todos os aspectos analisados, a β -CD foi o hospedeiro que mostrou melhor desempenho: sofreu maior perturbação nos deslocamentos químicos dos hidrogênios internos da cavidade durante a inclusão; causou maior perturbação nos deslocamentos químicos dos hidrogênios das moléculas hóspedes; proporcionou maior discriminação. Estas primeiras observações nos induziram a considerá-la como o seletor quiral mais indicado para alcançar nossos propósitos de previsão da discriminação quiral. Todavia, outros experimentos de RMN forneceram resultados mais contundentes.

Uma última observação ainda sobre este tópico consiste na constatação de que a β -CDPM apresentou variação nos deslocamentos químicos de praticamente todos os hidrogênios (externos e internos) na presença de **1**, **2** e **3**. Este comportamento ocorre provavelmente devido ao fato do seletor quiral sofrer uma pequena modificação (deformação) na sua estrutura durante a inclusão dos respectivos hóspedes, por isso todos os sinais se modificariam. A flexibilidade da estrutura da β -CDPM é o resultado da ruptura das ligações de hidrogênio devido à permetilação das hidroxilas, as quais são as principais responsáveis pela rigidez do macrociclo.⁵²

3.2.1. TITULAÇÃO

Uma questão importante no estudo destes complexos de inclusão é conhecer a estequiometria de complexação, informação crucial para o cálculo das constantes de associação e propostas de topologia de complexação.

A titulação por RMN através da variação de deslocamentos químicos tem sido um dos métodos mais freqüentemente utilizados para a determinação de constantes de associação e estequiometria de complexos de inclusão com CDs.

3.2.1.1. DETERMINAÇÃO DA ESTEQUIOMETRIA

Para verificar a estequiometria da complexação por RMN, inicialmente foi empregado o método de variação contínua de um dos componentes, como descrito nos

trabalhos de Botsi e col.⁵⁹ Em todos os experimentos, foi acompanhado somente a variação do H-3 das CDs, pois o sinal de H-5 das mesmas, também presente no interior da cavidade, apresentou-se encoberto, na maioria dos casos, por outros sinais, impedindo assim sua avaliação.

Inicialmente foram realizados alguns experimentos para averiguar a estequiometria dos complexos de (\pm)-1 e (\pm)-3 com α - e β -CDs, α - e β -CDPMs. Primeiramente foram preparados os complexos com α -CD e seu derivado (α -CDPM), mantendo constantes as concentrações do seletor quiral (15 mmol L⁻¹ e 12 mmol L⁻¹, respectivamente) e variando apenas as concentrações do soluto de 0,2 a 1,0 equivalentes à de CD. Esta relação de razões estequiométricas foi escolhida porque a α -CD e seu derivado apresentam cavidades menores, o que possibilitaria uma estequiometria de complexação 2:1. Todos os experimentos foram realizados a temperatura constante (30°C) e referenciados internamente através do sinal de HOD (δ 4,67).

As Figuras 24-27 dão um claro perfil de como os hidrogênios da α -CD e α -CDPM são afetados mediante a adição sucessiva dos respectivos hóspedes. Nas Figuras 24 e 25, verificou-se que a variação dos deslocamentos químicos do H-3 é muito pequena (Tabela 11), enquanto na Figura 27 ambos os sinais de H-3 e H-5 encontram-se encobertos, impossibilitando qualquer tipo de análise neste sentido. Entretanto, na Figura 26 podemos observar que o H-3 da α -CD exibiu uma constante desproteção, em relação ao sinal da CD pura. Isso provavelmente ocorreu devido a inclusão da cadeia propargílica do soluto no interior da cavidade da α -CD, conforme mencionado anteriormente. Os dados foram então racionalizados em um gráfico (Figura 28), onde a estequiometria 2:1, apesar de inicialmente esperada, não foi confirmada, aliás, pelo perfil do mesmo, trata-se de um complexo 1:1.

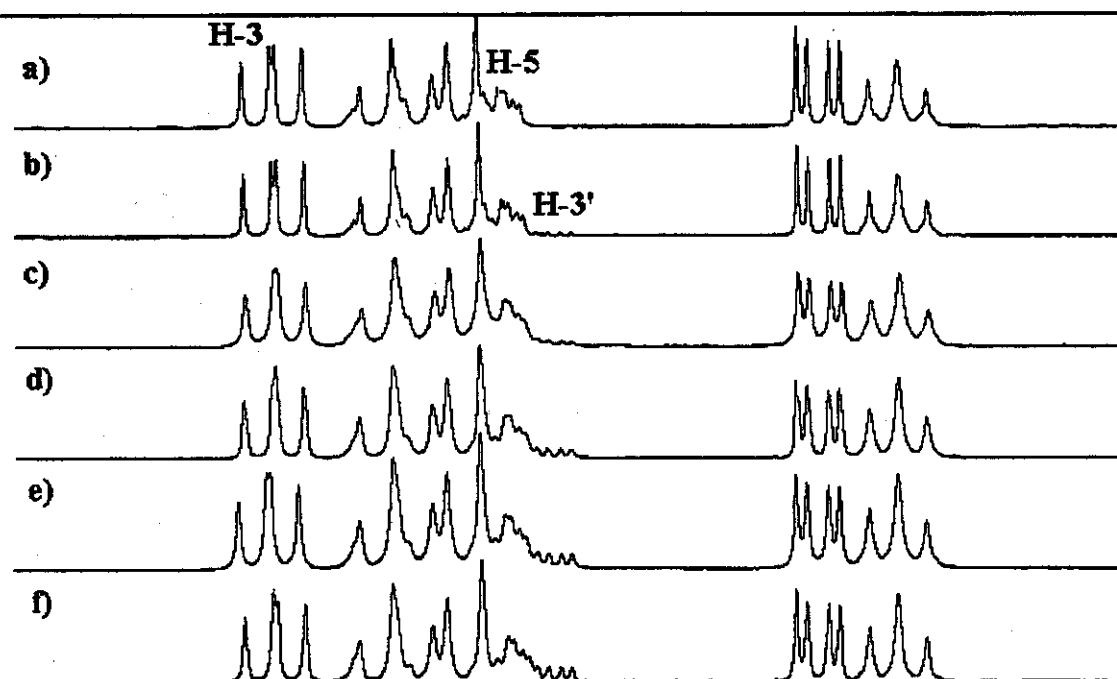


Figura 24: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) $\alpha\text{-CD}$ (15 mmol L $^{-1}$) e dos complexos $\alpha\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$ nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.

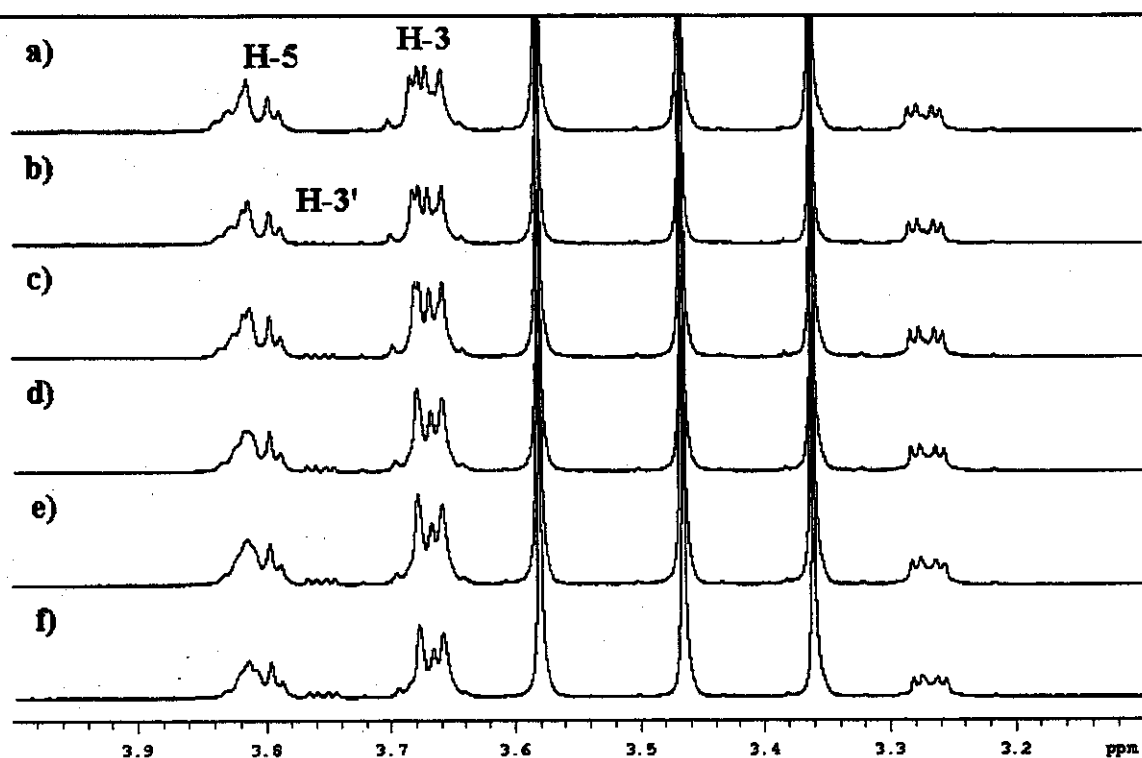


Figura 25: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) $\alpha\text{-CDPM}$ (12 mmol L $^{-1}$) e dos complexos $\alpha\text{-CDPM}/(\pm)\text{-1}$ nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.

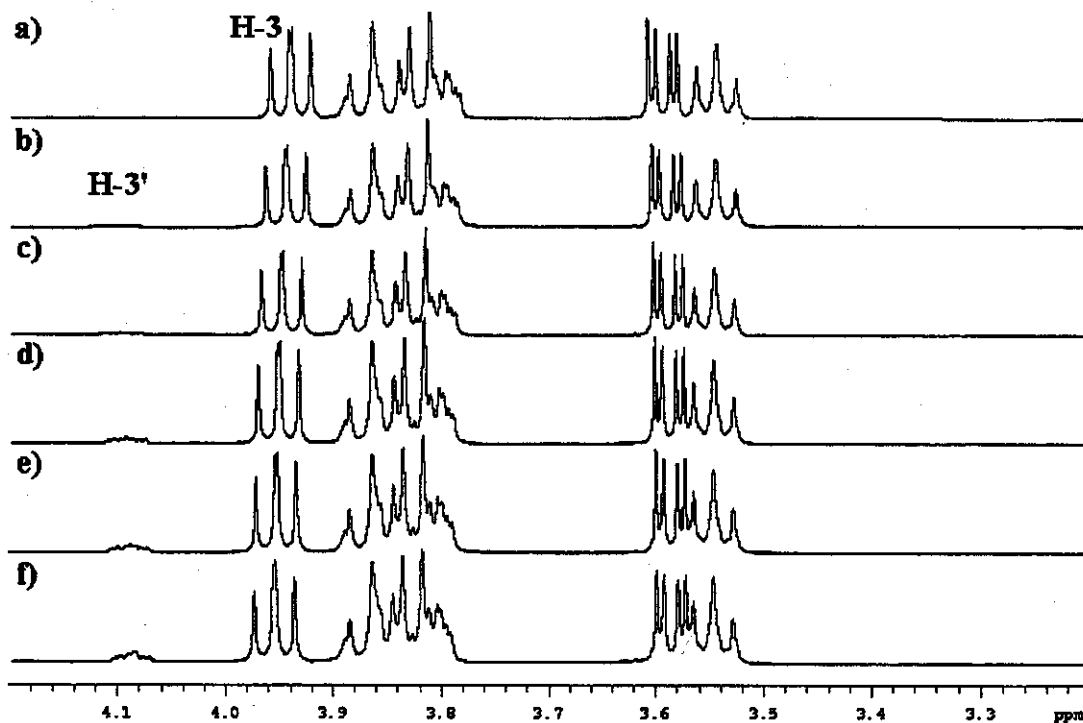


Figura 26: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30°C) da (a) α -CD (15 mmol L⁻¹) e dos complexos α -CD/(\pm)-3 nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.

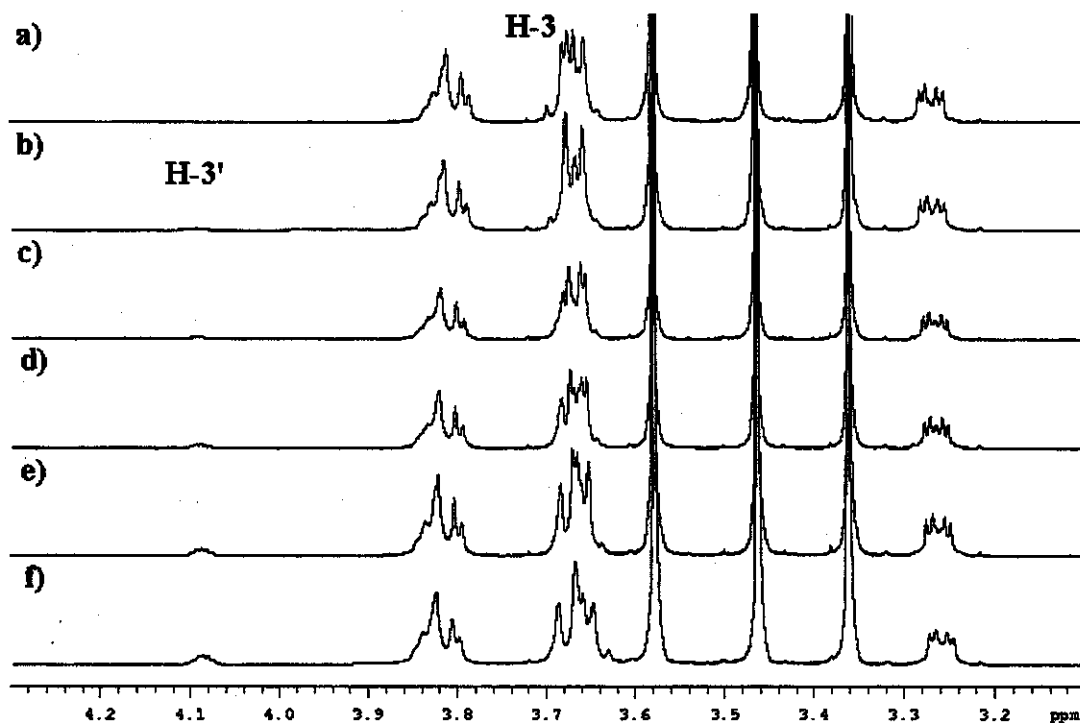
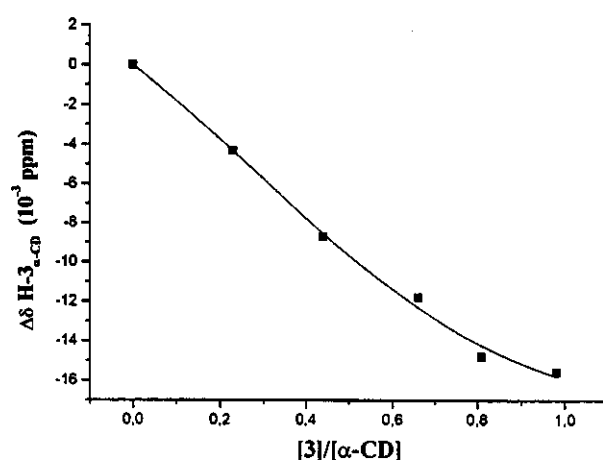


Figura 27: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30°C) da (a) α -CDPM (12 mmol L⁻¹) e dos complexos α -CDPM/(\pm)-3 nas razões (b) 1:0,2; (c) 1:0,4; (d) 1:0,6; (e) 1:0,8; (f) 1:1.

Tabela 11: Variação dos deslocamentos químicos de H-3 dos seletos quirais em experimentos de titulação por RMN de ^1H para averiguação da estequiometria dos complexos.

Complexos	$\Delta\delta_{\text{CD(livre-complexo)}} \cdot 10^{-3} \text{ (ppm) (razão molar = substrato/CD)}^a$				
$\alpha\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$	0,0 (0,26)	1,7 (0,40)	0,5 (0,73)	-4,1 (0,99)	1,3 (1,08)
$\alpha\text{-CDPM}/(\pm)\text{-1}$	1,0 (0,16)	1,5 (0,36)	2,5 (0,68)	2,5 (0,84)	3,5 (1,20)
$\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$	10,5 (0,33)	27,0 (0,68)	40,0 (1,01)	44,5 (1,41)	45,5 (1,53)
$\beta\text{-CDPM}/(\pm)\text{-1}$	11,0 (0,41)	14,0 (0,66)	21,0 (0,96)	22,0 (1,06)	23,0 (*1,40)
$\alpha\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$	-4,3 (0,23)	-8,7 (0,44)	-11,8 (0,66)	-14,8 (0,81)	-15,6 (0,98)
$\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$	9,9 (0,44)	17,5 (0,73)	20,7 (1,01)	22,7 (1,31)	23,5 (1,89)
$\beta\text{-CDPM}/(\pm)\text{-3}$	10,5 (0,28)	21,5 (0,82)	21,5 (1,01)	39,0 (1,52)	46,0 (2,23)

a) os valores das razões molares foram dados através da integração dos sinais das espécies

**Figura 28:** Gráfico de titulação para verificação da estequiometria do complexo $\alpha\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$.

Os complexos de $(\pm)\text{-1}$ e $(\pm)\text{-3}$ com os seletos quirais $\beta\text{-CD}$ (15 mmol L^{-1}) e $\beta\text{-CDPM}$ (12 mmol L^{-1}), foram preparados variando apenas as concentrações dos solutos de 0,3 a 1,5 equivalentes, enquanto as dos hospedeiros foram mantidas constantes. O comportamento (proteção, desproteção) dos hidrogênios dos seletos quirais em questão podem ser observados nas **Figuras 29-32**. A partir destes conjuntos de espectros, tentou-se avaliar a estequiometria dos complexos através de gráficos (**Figuras 33 e 34**). Analisando estes gráficos, foi proposta a estequiometria 1:1 para $(\pm)\text{-1}$ com ambos seletos. O mesmo pôde-se deduzir do complexo $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$. No entanto, no caso do complexo $\beta\text{-CDPM}/(\pm)\text{-3}$, observou-se um comportamento diferente, onde a estequiometria parece ser do tipo 1:2, entretanto, o gráfico (**Figura 33b**) não é claro o suficiente para mantermos tal avaliação.

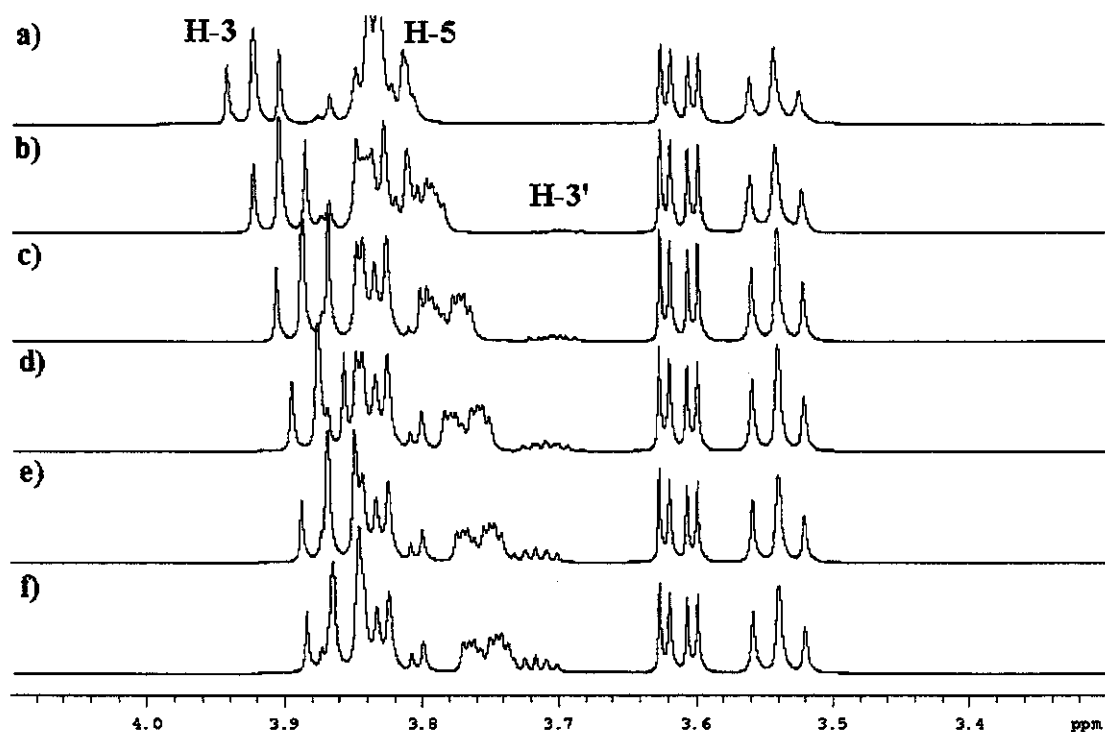


Figura 29: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) β -CD (15 mmol L^{-1}) e dos complexos β -CD/ (\pm) -1 nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.

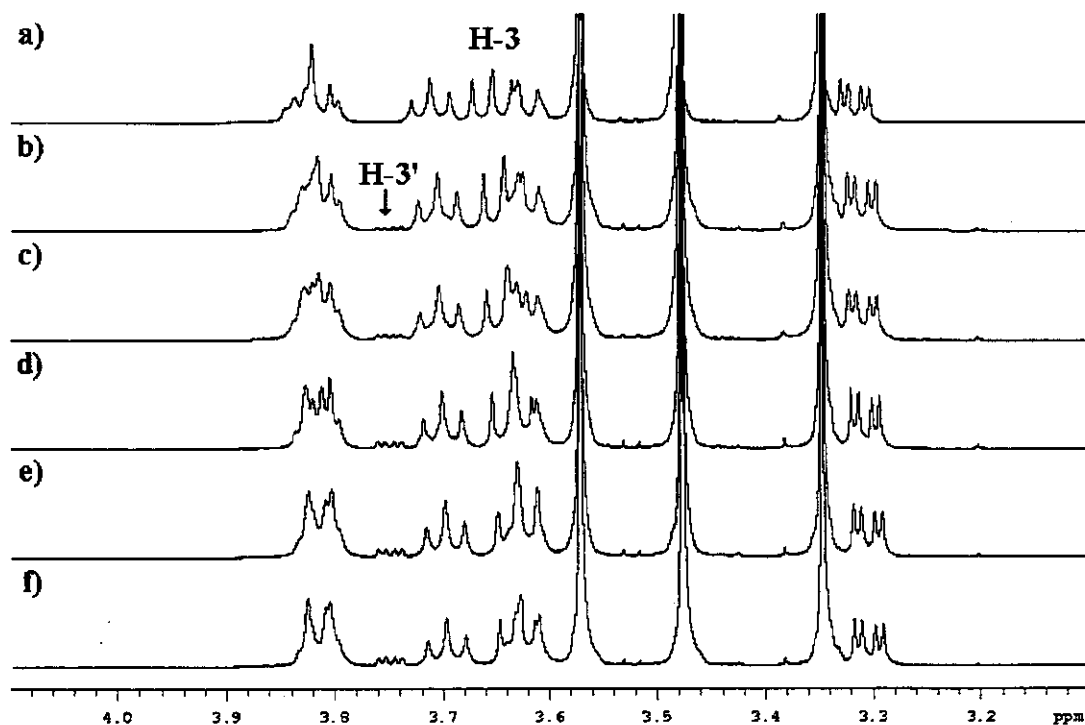


Figura 30: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) β -CDPM (12 mmol L^{-1}) e dos complexos β -CDPM/ (\pm) -1 nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.

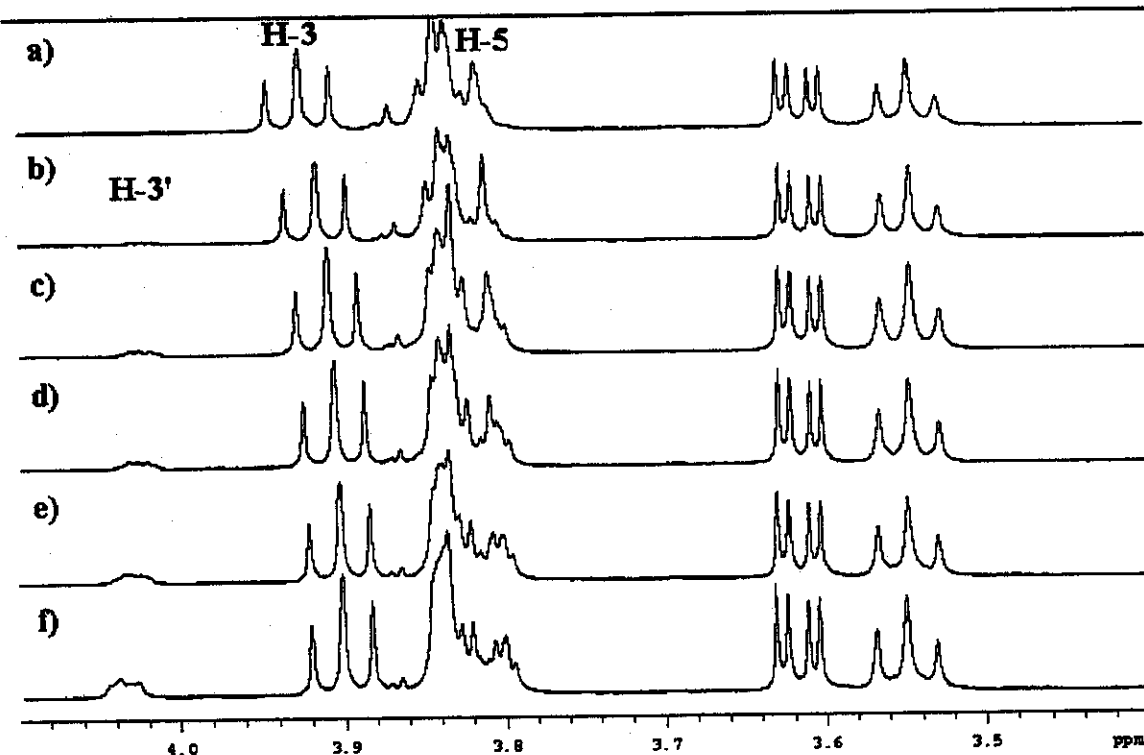


Figura 31: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) $\beta\text{-CD}$ (15 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$ nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.

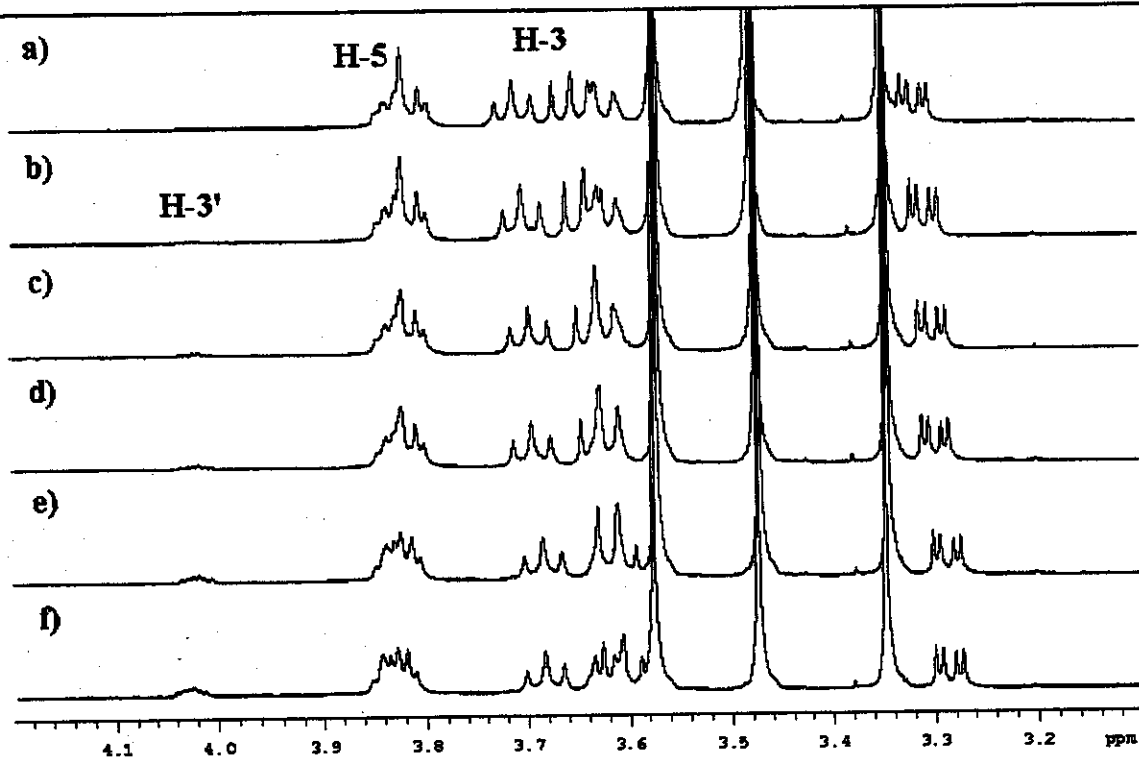


Figura 32: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{HOD} 4,67; 30 °C) da (a) $\beta\text{-CDPM}$ (12 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CDPM}/(\pm)\text{-3}$ nas razões (b) 1:0,3; (c) 1:0,7; (d) 1:1; (e) 1:1,2; (f) 1:1,5.

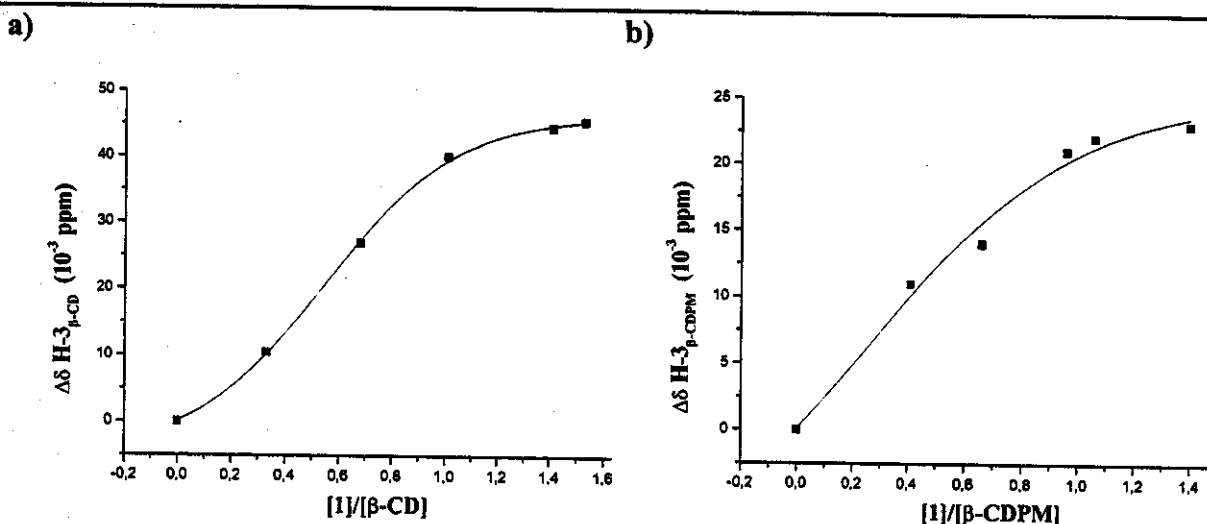


Figura 33: Gráficos representando as titulações dos complexos (a) $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$ e (b) $\beta\text{-CDPM}/(\pm)\text{-1}$.

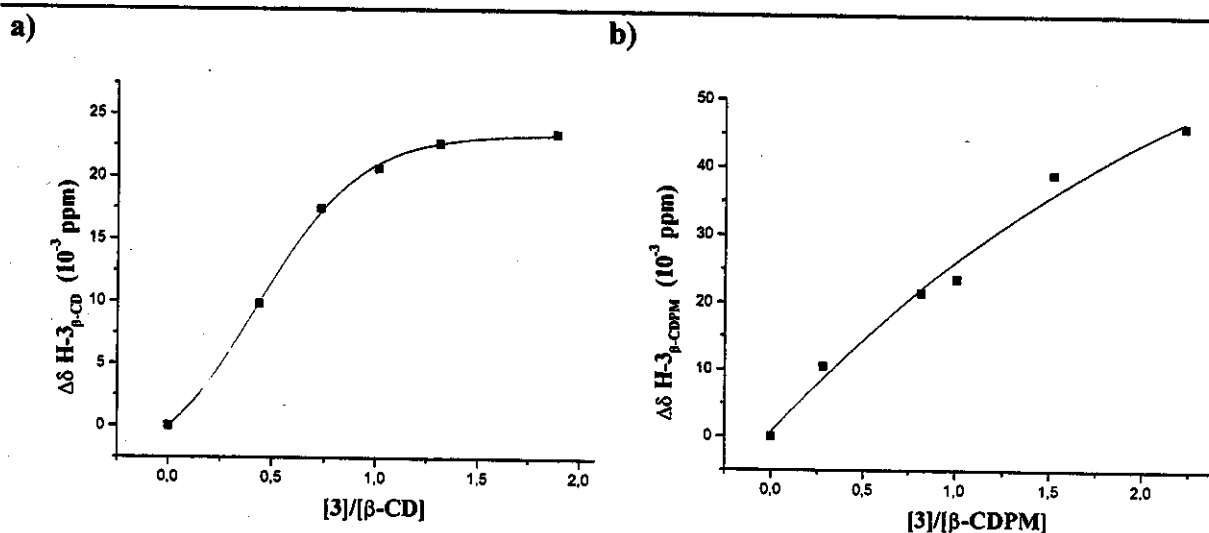


Figura 34: Gráficos representando as titulações dos complexos (a) $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$ e (b) $\beta\text{-CDPM}/(\pm)\text{-3}$.

Embora a proposta original deste método de titulação consiste em avaliar não só a estequiometria como também as constantes de associação dos complexos, foi difícil determinar com segurança a estequiometria de alguns complexos, pior ainda calcular as constantes de associação através das curvas obtidas pelos gráficos. Os problemas observados em relação ao método foram atribuídos aos baixos valores observados para $\Delta\delta_{\text{H}}$ ($< 0,1 \text{ ppm}$) e possivelmente à preparação das amostras que não foi ideal (não

foram preparadas a partir de soluções estoques padrões, com micropipetas analíticas, balança analítica de alta precisão). Estes fatores podem levar à uma margem de erros grande e resultados incoerentes. Diante desta situação de incerteza decidiu-se avaliar a estequiometria e as constantes de associação através de experimentos mais específicos. Para a determinação da estequiometria foi empregado o Método de Job^{59,60} e das constantes de dissociação a titulação aplicando a equação de Benesi-Hildebrand modificada por Scott.⁶¹

Com relação ao Método de Job, foram preparadas soluções estoques padrões ($22,5 \text{ mmol L}^{-1}$) de hóspedes e hospedeiros, as quais foram diluídas de tal maneira que resultassem em soluções onde a combinação de ambas espécies variasse constantemente ($[\text{hóspede}] + [\text{hospedeiro}] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$), conforme especificado na parte experimental. Um cuidado todo especial foi tomado na preparação das soluções para titulação: elas foram devidamente diluídas a partir de soluções estoques das espécies, com auxílio de micropipeta volumétrica, para minimizar ao máximo possíveis erros de concentração das amostras. Além disso, todos os experimentos de RMN de ^1H foram realizados seguindo os mesmos parâmetros operacionais, com temperatura constante, sendo todos referenciados externamente com TMS ($\delta 0,0$).

Na **Figura 35** pode-se verificar os deslocamentos químicos de hidrogênio de (\pm)-1 na presença de concentrações crescentes de β -CD. Foram escolhidos alguns sinais (Me_{ax} : $\delta 0,868$; e Me_{eq} : $\delta 0,938$) para análise e a partir dos valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ dos mesmos pôde-se então avaliar a estequiometria através de um gráfico $r\Delta\delta_{\text{obs}}$ *versus* r ($r = [\text{hóspede}]/([\text{hóspede}] + [\text{hospedeiro}])$), onde a razão estequiométrica foi obtida no ponto de variação máxima (**Figura 36**), que neste caso corresponde a $r = 0,5$, logo, tratando-se de uma razão de 1:1. Este resultado confirma análise anterior.

A estequiometria do complexo β -CD/(\pm)-2 foi avaliada da mesma maneira. Na **Figura 37** pode ser observado o comportamento do substrato na presença do seletor quiral, onde fica clara a influência do seletor sobre o hóspede, enquanto na **Figura 38** temos o gráfico com os dados já racionalizados. Foram avaliados quatro sinais (Me_{ax} ,

δ 0,853; Me_{eq} , δ 0,996; H-6_{ax} , δ 2,201; H-6_{eq} , δ 2,427), os quais apresentaram o mesmo perfil, sendo que a razão estequiométrica observada aqui novamente foi de 1:1.

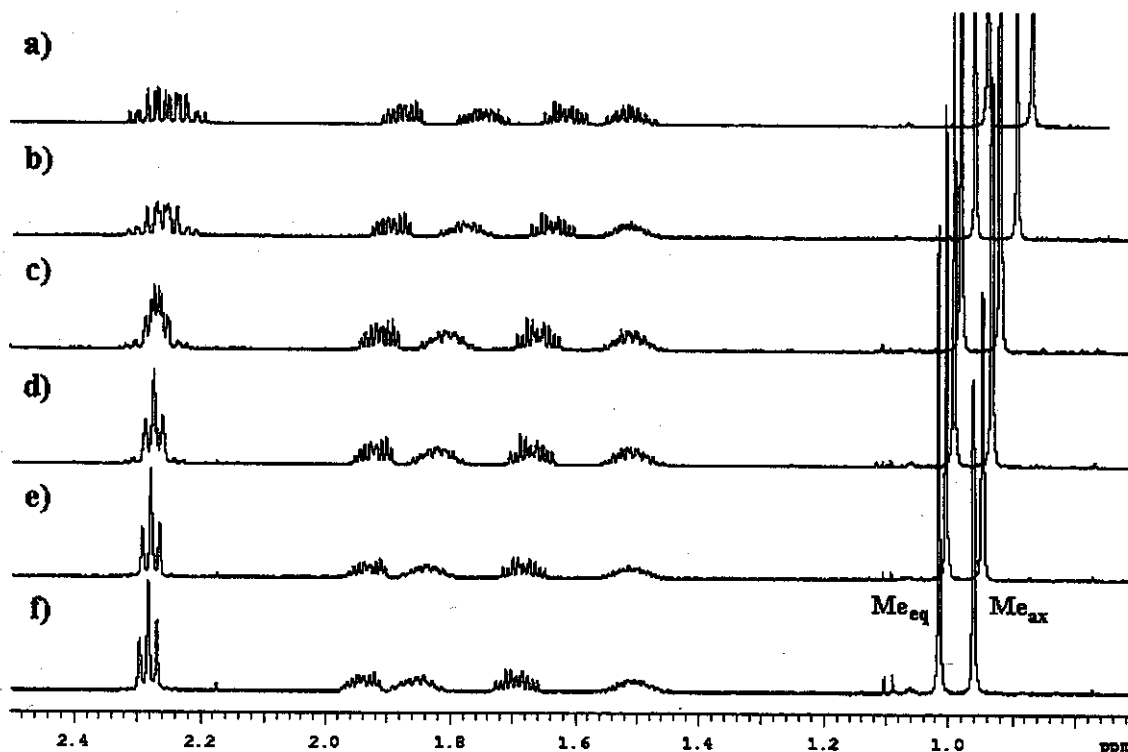


Figura 35: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{TMS} 0; 30 °C) de (a) (\pm) -1 (15 mmol L^{-1}) e dos complexos β -CD/ (\pm) -1 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.

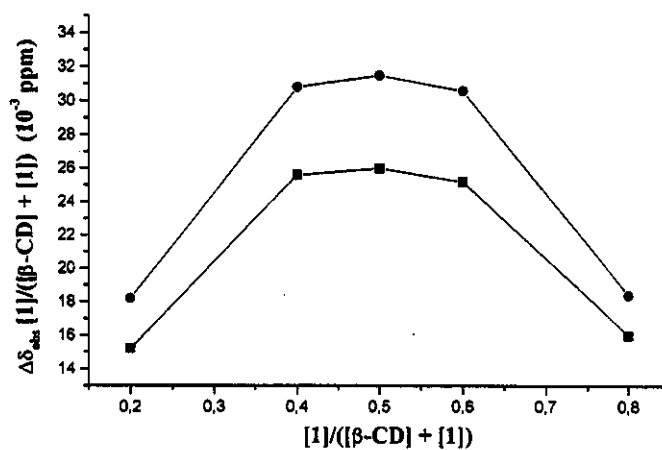


Figura 36: Gráfico representando a titulação do complexo β -CD/ (\pm) -1 através do Método de Job.

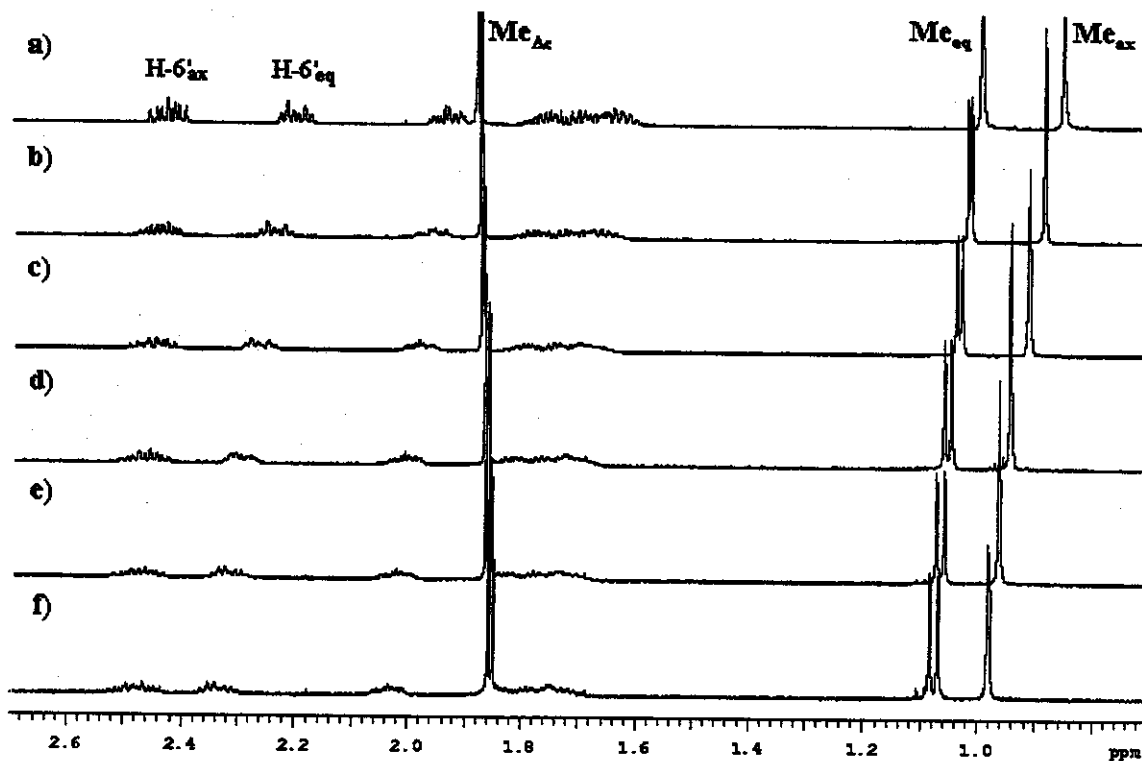


Figura 37: Titulação: espectros parciais de RMN de ^1H (D_2O ; δ_{TMS} 0; 30 °C) de (a) (\pm) -2 (15 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)$ -2 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.

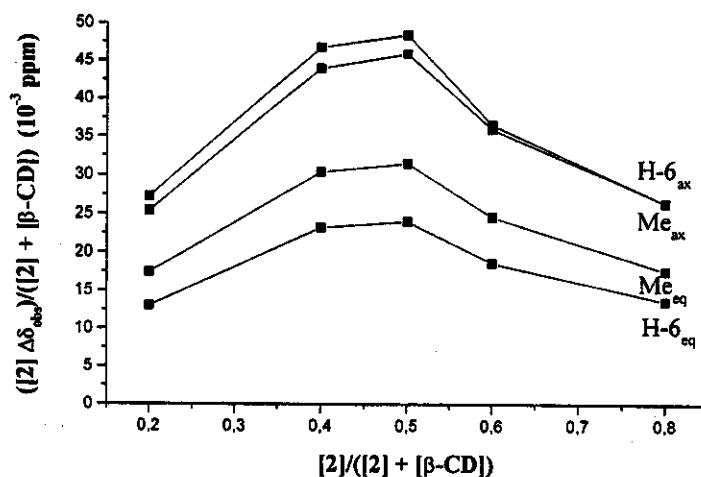


Figura 38: Gráfico representando a titulação do complexo $\beta\text{-CD}/(\pm)$ -2 através do Método de Job.

Por fim, foi analisado o complexo $\beta\text{-CD}/(\pm)$ -3. A **Figura 39** mostra os espectros parciais de RMN de ^1H de (\pm) -3 em diferentes combinações com o seletor quiral. Os valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ de alguns sinais (Me, δ 1,081; H-9, δ 2,172; H-6, δ 2,449) e

r obtidos encontram-se correlacionados no gráfico da Figura 40, no qual pode-se observar que o ponto estequiométrico foi atingido para uma razão de 1:1, confirmando mais uma vez os resultados obtidos pela metodologia anterior.

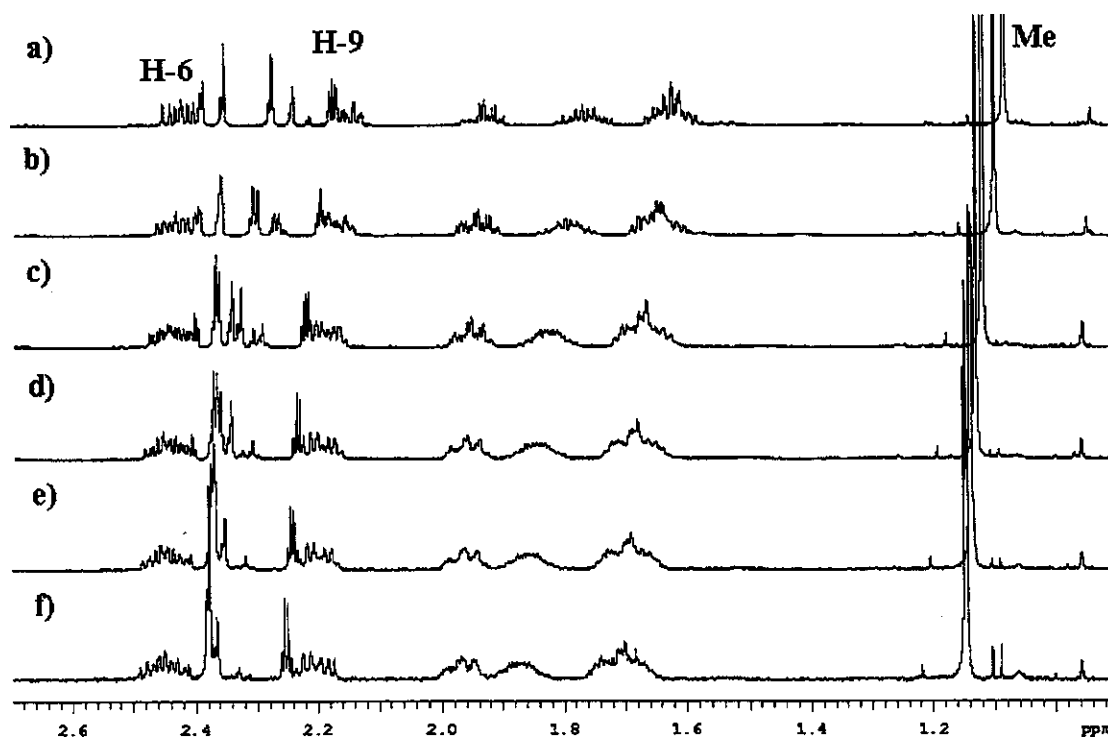


Figura 39: Titulação: espectros parciais de RMN¹H de (a) (±)-3 (15 mmol L⁻¹) e dos complexos β-CD/(±)-3 nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3.

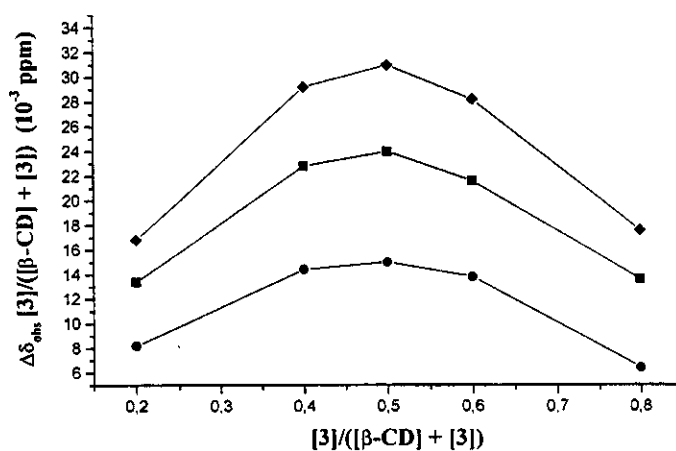


Figura 40: Gráfico representando a titulação do complexo β-CD/(±)-3 através do Método de Job.

3.2.1.2. DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE ASSOCIAÇÃO

Uma vez conhecida a estequiometria de complexação pode-se então calcular as constantes de associação. Uma maneira de calculá-las é através da titulação de RMN de ^1H , seguida da correlação dos valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ com a equação de Benesi-Hildebrand modificada por Scott (Eq. 4).⁶¹

Várias soluções foram preparadas para o cálculo das constantes de associação de **1**, **2** e **3** na presença de β -CD, variando sempre a concentração do seletor à saturação, enquanto a dos solutos (bem menor que a do seletor) permanecia sempre constante. Os mesmos cuidados na preparação das amostras para titulação tomados para o método de Job também foram aplicados aqui.

Inicialmente, foram calculadas as constantes de associação aparentes (K_{ap}) de (\pm) -**1** (3 mmol L^{-1}) na presença de β -CD (3 a 15 mmol L^{-1}), com base nas diferenças de deslocamentos químicos de ambos enantiômeros à saturação (Espectro **E075**, em anexo). Os sinais de hidrogênio de (\pm) -**1** escolhidos para o cálculo destas constantes foram o hidrogênio carbinólico (H-3, δ 3,537) e a metila axial (δ 0,824), pois ambos foram discriminados na presença do seletor quiral, fornecendo assim subsídios ($\Delta\delta_{\text{obs}(+)}$ e $\Delta\delta_{\text{obs}(-)}$) para a análise. Dessa forma, os dados (Tabela 12, 1ª coluna) foram racionalizados em um gráfico $[\beta\text{-CD}]/\Delta\delta_{\text{obs}}$ versus $[\beta\text{-CD}]$ (Figura 41). As constantes de associação foram calculadas para cada sinal dos respectivos enantiômeros a partir dos valores obtidos para o coeficiente angular da reta ($a = 1/\Delta\delta_c$) e o ponto y de interseção da reta ($b = 1/(K_{\text{ap}}\Delta\delta_c)$) do gráfico. O valor das constantes de associação aparentes de cada enantiômero foi dado através da média das duas constantes obtidas para cada um deles ($K_{\text{ap}(+)\text{Me}}$ e $K_{\text{ap}(+)\text{H-3}}$; $K_{\text{ap}(-)\text{Me}}$ e $K_{\text{ap}(-)\text{H-3}}$).

Tabela 12: Valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ (em Hz) de (\pm) -1 (3 mmol L^{-1}) obtidos através de titulação com diferentes concentrações $([\text{CD}]_0)$ e valores corrigidos de $[\beta\text{-CD}]_c$ a partir do método de aproximações sucessivas.

$[\text{CD}]_0^a$	H-3						Me _{ax}					
	$[\text{CD}]_{1c}^{(+)^b}$	$[\text{CD}]_{1c}^{(-)^b}$	$[\text{CD}]_{2c}^{(+)^c}$	$[\text{CD}]_{2c}^{(-)^c}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}^{(+)^d}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}^{(-)^d}$	$[\text{CD}]_{1c}^{(+)^b}$	$[\text{CD}]_{1c}^{(-)^b}$	$[\text{CD}]_{2c}^{(+)^c}$	$[\text{CD}]_{2c}^{(-)^c}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}^{(+)^d}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}^{(-)^d}$
3	2,10	2,04	2,00	1,94	12,27	15,56	1,91	1,89	1,80	1,77	24,32	25,42
6	4,58	4,51	4,43	4,35	19,29	24,11	4,35	4,33	4,18	4,16	36,87	38,19
9	7,25	7,17	7,07	6,99	23,77	29,48	7,04	7,01	6,84	6,81	43,77	45,36
12	10,03	9,96	9,83	9,75	26,74	32,93	9,87	9,85	9,65	9,63	47,62	49,16
15	12,97	12,91	12,76	12,69	27,58	33,73	12,78	12,76	12,56	12,53	49,59	51,12

a) concentração inicial da $\beta\text{-CD}$ (mmol L^{-1}); b) concentração da $\beta\text{-CD}$ (mmol L^{-1}) após 1ª correção; c) concentração da $\beta\text{-CD}$ (mmol L^{-1}) após 2ª correção; d) variação dos deslocamentos químicos (em Hz) de (\pm) -1 na ausência e presença de $\beta\text{-CD}$.

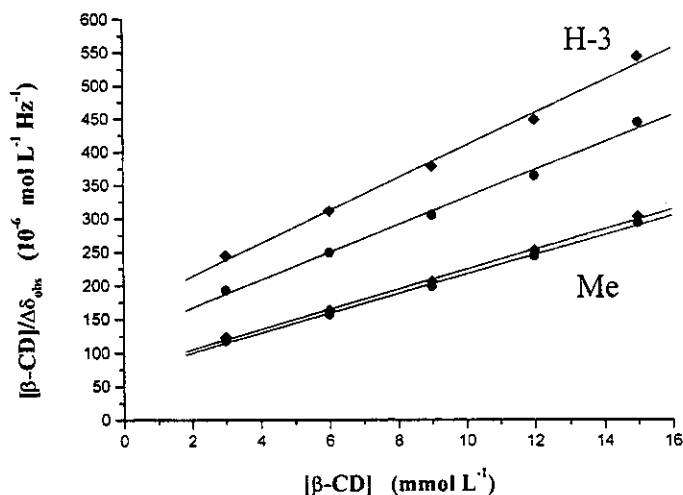


Figura 41: Gráfico de Scott de $(+)$ -1 (\diamond) e $(-)$ -1 (\bullet) em soluções com $\beta\text{-CD}$.

Entretanto, as constantes de associação foram determinadas para complexos em equilíbrio dinâmico, o que implica que os valores de $[\text{CD}]$ não são exatos. Por isso, foi necessário realizar a correção destes valores de $[\text{CD}]$ através do método de aproximações sucessivas,⁹⁷ empregando a seguinte equação:

$$[\text{CD}] = [\text{CD}]_0 - ((\Delta\delta_{\text{obs}} [\text{solute}]) (\Delta\delta_c)^{-1}) \quad (\text{Eq. 17})$$

onde $[\text{CD}]_0$ é a concentração molar do soluto na solução e $\Delta\delta_c$ é a diferença de deslocamento químico de uma amostra pura do complexo e um componente livre no

ponto de saturação ($\Delta\delta_c$ foi calculado inicialmente a partir do coeficiente angular da reta do gráfico $[CD]/\Delta\delta_{obs}$ versus $[CD]$ da **Figura 41**). A partir dos valores de $[CD]$ corrigidos e $\Delta\delta_{obs}$, novamente obteve-se o gráfico $[CD]/\Delta\delta_{obs}$ versus $[CD]$. Assim, se o valor de $\Delta\delta_c$ obtido a partir do coeficiente angular da reta deste gráfico for igual ao observado para $\Delta\delta_c$ do gráfico anterior, pode-se então calcular o valor de K_{ap} (interseção da reta com o eixo y). Caso contrário, deve-se repetir o procedimento até obter um valor próximo de $\Delta\delta_c$ (quantas correções forem necessárias). No nosso caso, foi necessário uma segunda correção de $[CD]$, a partir do último valor de $\Delta\delta_c$ corrigido. Após a organização deste novo gráfico (**Figura 42**), verificou-se que o último valor de $\Delta\delta_c$ corrigido era bem próximo ao da primeira correção, permitindo então o cálculo de K_{ap} (**Tabela 12**). Procedeu-se dessa maneira para calcular os valores de K_{ap} correspondentes a cada sinal escolhido dos enantiômeros (aqueles discriminados enantiomericamente) (**Tabela 13**). A partir da média dos valores de K_{ap} de cada enantiômero, chegou-se finalmente ao valor médio das constantes de associação para o (+)-1 e para (-)-1.

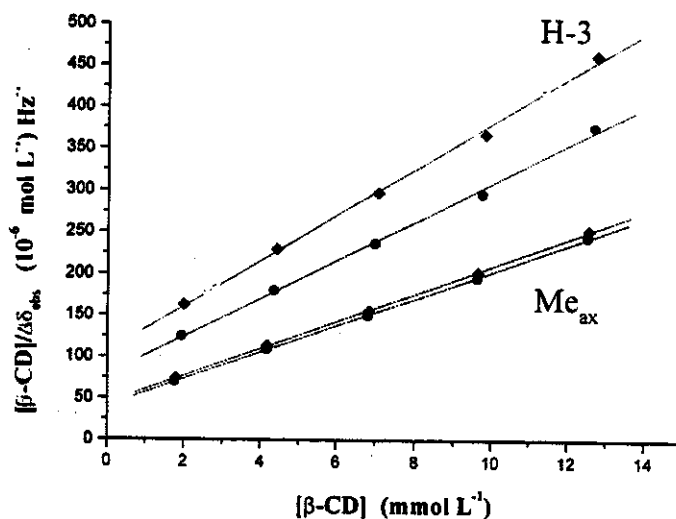


Figura 42: Gráfico de Scott de (+)-1 (♦) e (-)-1 (●) em soluções com β -CD (após correções de $[CD]$).

Tabela 13: Valores de $\Delta\delta_c$ (valores inicial e corrigidos) e constantes de associação aparentes (K_{ap}) dos hidrogênios de (\pm)-**1** enantiomericamente discriminados por β -CD.

Hidrogênio	$\Delta\delta_c$ (Hz)	$\Delta\delta_{1c}$ (Hz)	$\Delta\delta_{2c}$ (Hz)	K_{ap} (M ⁻¹)
H-3 (+)	40,78	36,89	$36,47 \pm 1,00$	$258,2 \pm 16,5$
H-3 (-)	48,43	43,90	$43,42 \pm 1,21$	$293,8 \pm 21,2$
Me _{ax} (+)	67,04	60,86	$60,26 \pm 0,50$	$380,4 \pm 9,9$
Me _{ax} (-)	68,52	62,18	$61,61 \pm 0,50$	$399,2 \pm 10,4$

Os valores de K_{ap} para (\pm)-**3** (espectros **E077**) foram calculados da mesma maneira. Para os cálculos, foram escolhidos os seguintes sinais (todos discriminados enantiomericamente): hidrogênio acetilênico (H-9, δ 2,129) e a metila (δ 1,038). Os valores de [CD] sofreram duas correções (**Tabela 14**) e a partir daqueles resultantes da segunda correção foi possível a execução do gráfico $[CD]/\Delta\delta_{obs}$ versus [CD] (**Figura 43**) e, posteriormente, o cálculo de K_{ap} para cada enantiômero de **3** (**Tabela 15**).

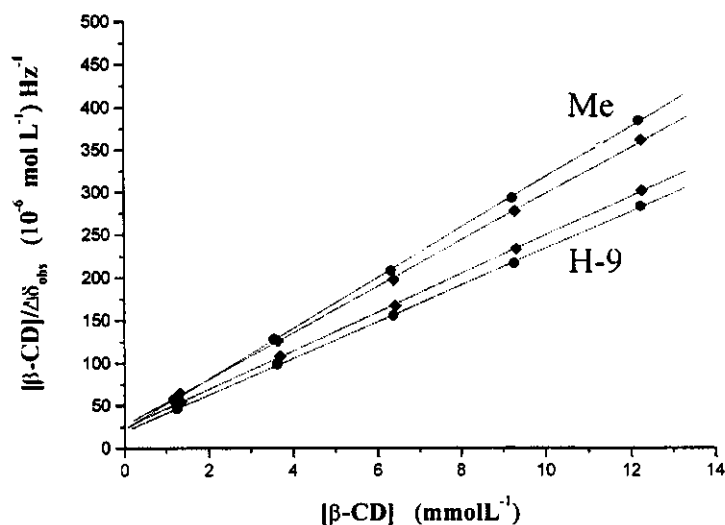


Figura 43: Gráfico de Scott de (+)-**3** (♦) e (-)-**3** (●) em soluções com β -CD (após correções de [CD]).

Tabela 14: Valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ (em Hz) de (\pm) -3 (3 mmol L^{-1}) obtidos através de titulação com diferentes concentrações $[\text{CD}]_0$ e valores corrigidos de $[\beta\text{-CD}]_c$ a partir do método de aproximações sucessivas.

$[\text{CD}]_0^a$	H-9						Me					
	$[\text{CD}]_{1c}^b$ (+)	$[\text{CD}]_{1c}^b$ (-)	$[\text{CD}]_{2c}^c$ (+)	$[\text{CD}]_{2c}^c$ (-)	$\Delta\delta_{\text{obs}}^d$ (+)	$\Delta\delta_{\text{obs}}^d$ (-)	$[\text{CD}]_{1c}^b$ (+)	$[\text{CD}]_{1c}^b$ (-)	$[\text{CD}]_{2c}^c$ (+)	$[\text{CD}]_{2c}^c$ (-)	$\Delta\delta_{\text{obs}}^d$ (+)	$\Delta\delta_{\text{obs}}^d$ (-)
3	1,48	1,39	1,35	1,26	24,54	27,17	1,46	1,31	1,33	1,18	20,60	20,60
6	3,87	3,83	3,70	3,64	34,26	36,89	3,83	3,73	3,65	3,55	29,10	29,69
9	6,62	6,57	6,42	6,38	38,38	41,01	6,58	6,51	6,38	6,32	32,34	30,37
12	9,52	9,47	9,32	9,27	39,92	42,77	9,50	9,42	9,29	9,22	33,44	31,46
15	12,48	12,44	12,27	12,24	40,67	43,21	12,47	12,40	12,26	12,20	33,88	31,68

a) concentração inicial da $\beta\text{-CD}$ (mmol L^{-1}); b) concentração da $\beta\text{-CD}$ (mmol L^{-1}) após 1ª correção; c) concentração da $\beta\text{-CD}$ (mmol L^{-1}) após 2ª correção; d) variação dos deslocamentos químicos (em Hz) de (\pm) -3 na ausência e presença de $\beta\text{-CD}$.

Tabela 15: Valores de $\Delta\delta_c$ (valor inicial e corrigido) e constantes de associação aparentes (K_{ap}) dos hidrogênios de (\pm) -3 enantiomericamente discriminados por $\beta\text{-CD}$.

hidrogênio	$\Delta\delta_c$ (Hz)	$\Delta\delta_{1c}$ (Hz)	$\Delta\delta_{2c}$ (Hz)	K_{ap} (M^{-1})
H-9 (+)	48,36	44,66	$44,29 \pm 0,31$	$944,5 \pm 47,2$
H-9 (-)	50,73	46,93	$46,61 \pm 0,33$	$1104,7 \pm 70,0$
Me (+)	40,19	37,06	$36,81 \pm 0,37$	$1019,4 \pm 79,4$
Me (-)	36,56	33,96	$33,77 \pm 0,24$	$1344,3 \pm 94,8$

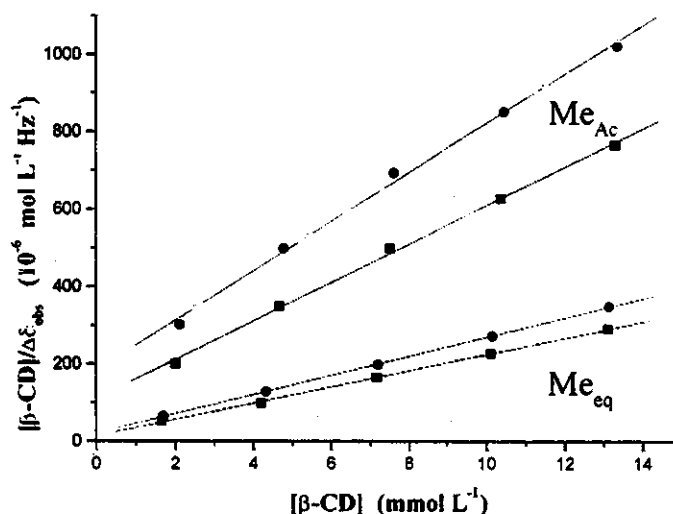


Figura 44: Gráfico de Scott de $(+)$ -2 (\blacklozenge) e $(-)$ -2 (\bullet) em soluções com $\beta\text{-CD}$ (após correções de $[\text{CD}]$).

E finalmente, os valores de K_{ap} para (\pm) -2 (2 mmol L^{-1} ; espectros E076, em anexo) foram calculados de forma análoga aos exemplos anteriores. Os sinais enantiomericamente discriminados pela β -CD escolhidos para a análise foram: a metila equatorial (δ 0,950) e a metila do grupo acetato (δ 1,836). Novamente foram necessárias duas correções para os valores de [CD] (Tabela 16) que resultaram nos dados necessários para a confecção do gráfico $[CD]/\Delta\delta_{obs}$ versus [CD] (Figura 44), a partir dos quais foram calculados todos os valores de K_{ap} (Tabela 17).

Tabela 16: Valores de $\Delta\delta_{obs}$ (em Hz) de (\pm) -2 (2 mmol L^{-1}) obtidos através de titulação com diferentes concentrações ([CD]₀) e valores corrigidos de $[\beta\text{-CD}]_c$ a partir do método de aproximações sucessivas.

[CD] ₀ ^a	Me _{eq}						Me _{Ac}					
	[CD] _{1c} (+) ^b	[CD] _{1c} (-) ^b	[CD] _{2c} (+) ^c	[CD] _{2c} (-) ^c	$\Delta\delta_{obs}$ (+) ^d	$\Delta\delta_{obs}$ (-) ^d	[CD] _{1c} (+) ^b	[CD] _{1c} (-) ^b	[CD] _{2c} (+) ^c	[CD] _{2c} (-) ^c	$\Delta\delta_{obs}$ (+) ^d	$\Delta\delta_{obs}$ (-) ^d
3	1,70	1,75	1,65	1,69	32,07	26,29	2,06	2,16	2,00	2,11	-10,00	-7,00
6	4,27	4,40	4,20	4,33	42,64	33,67	4,75	4,85	4,67	4,78	-13,35	-9,60
9	7,23	7,27	7,16	7,19	43,58	36,36	7,59	7,69	7,50	7,60	-15,05	-10,96
12	10,19	10,23	10,12	10,15	44,55	37,23	10,45	10,53	10,36	10,44	-16,51	-12,26
15	12,10	12,21	12,10	12,12	44,07	37,50	12,27	12,44	12,28	12,24	-17,22	-12,04

^a concentração inicial de β -CD (mmol L⁻¹); ^b concentração de β -CD (mmol L⁻¹) após 1ª correção; ^c concentração da β -CD (mmol L⁻¹) após 2ª correção; ^d variação dos deslocamentos químicos (em Hz) de (\pm) -2 na ausência e presença de β -CD.

Tabela 17: Valores de $\Delta\delta_c$ (valor inicial e corrigido) e constantes de associação aparentes (K_{ap}) dos hidrogênios de (\pm) -2 enantiomericamente discriminados por β -CD.

Hidrogênio	$\Delta\delta_c$ (Hz)	$\Delta\delta_{1c}$ (Hz)	$\Delta\delta_{2c}$ (Hz)	K_{ap} (M ⁻¹)
Me _{eq} (+)	49,29	47,41	$47,34 \pm 0,71$	$1566,4 \pm 305,0$
Me _{eq} (-)	42,02	40,26	$40,18 \pm 0,32$	$1191,6 \pm 94,0$
Me _{Ac} (+)	21,32	20,13	$20,05 \pm 0,50$	$448,6 \pm 45,0$
Me _{Ac} (-)	16,70	15,72	$15,67 \pm 0,53$	$345,4 \pm 36,7$

Analisando as constantes de associação aparentes calculadas, verificamos que, para cada sinal avaliado de um mesmo enantiômero, elas apresentaram magnitudes diferentes. Isso significa que cada ponto da molécula apresenta um comportamento

diferente durante o equilíbrio dinâmico envolvido no processo de complexação. Logo, para se ter uma idéia geral da dimensão da K_{ap} utiliza-se o valor médio. Obviamente, quanto maior o número de sinais avaliados de um dado composto, mais fidedigna será a magnitude da constante de associação da molécula. Numa tentativa então de transformar nossos dados em valores mais expressivos, calculamos o valor de K_{ap} médio para cada enantiômero. Os resultados encontram-se listados na **Tabela 18**.

Tabela 18: Constantes de associação aparentes médias (K_{ap}) para os complexos com β -CD.

Complexo	$K_{ap (+)} (M^{-1})$	$K_{ap (-)} (M^{-1})$	α
β -CD/(\pm)-1	320 ± 19	350 ± 24	1.10^a
β -CD/(\pm)-2	1010 ± 308	770 ± 100	1.31^b
β -CD/(\pm)-3	980 ± 92	1225 ± 118	1.25^a

a) $\alpha = K_{ap (-)}/K_{ap (+)}$; b) $\alpha = K_{ap (+)}/K_{ap (-)}$

As magnitudes das constantes de associação aparentes são diretamente proporcionais às interações entre os substratos e os seletores quirais. Assim, como os compostos 2 e 3 apresentaram valores de K_{ap} maiores, provavelmente eles formarão complexos mais fortes com β -CD do que 1 (**Tabela 18**). Analisando-se cada enantiômero em particular, aquele que apresenta maior K_{ap} ligar-se-á mais fortemente ao seletor quiral. Logo, numa separação cromatográfica utilizando este seletor quiral como fase estacionária, esperar-se-á que o primeiro composto eluído seja o enantiômero com K_{ap} menor, pois seu antípoda apresenta maior afinidade por aquela fase quiral. Numa situação em que o seletor quiral está na fase móvel, o inverso deverá ocorrer, ou seja, o primeiro enantiômero a ser eluído será aquele com K_{ap} maior, devido à sua maior afinidade com esta fase. Seguindo então este raciocínio, numa separação cromatográfica pode-se então prever qual dos enantiômeros será eluído primeiramente (caso haja discriminação), de acordo com a fase quiral empregada (móvel ou estacionária) e condições semelhantes àsquelas utilizadas em RMN (seletor quiral, solvente, temperatura). Assim, numa análise de CLAE dos substratos avaliados separadamente, utilizando uma coluna quiral com fase estacionária contendo β -CD,

provavelmente a ordem de eluição seria: (+)-1, (-)-2 e (+)-3. E, com uma fase móvel à base de β -CD esperar-se-ia justamente a ordem inversa de separação.

A razão entre as constantes de associação aparentes médias de ambos enantiômeros (α) também é um parâmetro importante. Ela pode fornecer um indício de maior ou menor probabilidade de separação cromatográfica para determinado substrato racêmico ou enriquecido, sob condições semelhantes às da RMN. Obviamente, quanto maior o valor de α , maior a probabilidade de separação, pois α está diretamente relacionado às constantes de associação de cada enantiômero e quanto maior a diferença entre elas, significa que o processo de associação dos enantiômeros envolve diferentes energias de ligação, fato considerado pré-requisito para a discriminação. Dessa forma, há de se esperar que entre os substratos analisados, o composto **2** apresentaria melhor discriminação enantiomérica utilizando β -CD como agente de separação quiral, seguido por **3** e **1**, este último seguramente com o pior desempenho.

3.3. EXPERIMENTOS PARA AVALIAÇÃO DE NOE INTERMOLECULAR

Como já foi discutido em tópico anterior, as medidas de nOe constituem o método mais promissor para a análise da formação de complexos supramoleculares de inclusão envolvendo CDs e substratos. Estes experimentos aplicados ao estudo de complexos com CDs podem revelar a relação mútua entre pares de uma associação supramolecular, onde as diferenças de nOe propiciam informações sobre interações intermoleculares através do espaço (interações dipolares intermoleculares entre hóspede e hospedeiro), contribuindo com dados mais conclusivos sobre os diferentes modos de complexação.^{50,58}

Os primeiros experimentos de diferença de nOe homonuclear foram realizados utilizando as seqüências de pulsos uni e bidimensionais CYCLENOE (*Cycled nOe Difference Experiment*)⁹⁸ e NOESY, respectivamente, e ambos apresentaram nOe $\cong 0$.

De fato, em experimentos convencionais deste tipo, o incremento de sinal observado depende da razão da relaxação cruzada e do produto de $w_o\tau_c$, sendo que quando este produto é $w_o\tau_c \cong 1$, os efeitos de nOe são muito pequenos, praticamente nulos.⁵⁶ Dessa forma, como as CDs apresentam o produto $w_o\tau_c \cong 1$,⁹⁹ optou-se então por observar os incrementos de nOe nas coordenadas giratórias com trava de spin (ROESY). Utilizou-se principalmente a versão unidimensional, com pulsos seletivos, fato que levou à uma análise mais direta, rápida e de fácil quantificação relativa. Embora com a desgaseificação das amostras pudéssemos observar intensidades de rOe mais intensas, as mesmas não foram desgaseificadas. A **Tabela 19** mostra as interações dipolares intermoleculares observadas entre os hidrogênios da CD e dos hóspedes irradiados.

Analisando os espectros e os incrementos de rOe observados, pôde-se verificar inicialmente que, no complexo β -CD/(\pm)-1 (espectros **E080-E081**, em anexo), tanto H-3 quanto H-5 da β -CD mostraram interações intermoleculares quando alguns dos hidrogênios do hóspede (\pm)-1 foram irradiados seletivamente (**Figura 45**). Avaliando estas interações, sugeriu-se que o substrato esteja incluído dentro da cavidade da β -CD (**Figura 45**), resultado que vem ao encontro da análise dos dados de RMN de ^1H realizada em seção anterior, na qual os hidrogênios internos do macrociclo sofreram variação de deslocamento químico dando evidências da inclusão do hóspede. O mesmo ocorreu para o complexo γ -CD/(\pm)-1 (espectros **E082-E083**, em anexo), onde os hidrogênios internos do hospedeiro também mostraram interações intermoleculares com o hóspede. Embora as intensidades de rOe (%) observadas sejam menores que no exemplo anterior, a inclusão de (\pm)-1 neste caso provavelmente também foi total (**Figura 46**).

Tabela 19: Incrementos de ROe intermoleculares observados para os complexos CD/hóspede.

complexo	Posições Irradiadas ^a	incrementos de rOe intermoleculares nos hidrogênios da CD				
		H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
β -CD/(\pm)-1	H-4 _{ax}	---	2,8%	---	0,9%	---
	H-5 _{ax}	---	3,8%	---	---	---
	H-6 _{ax e eq}	---	3,5%	---	0,6%	---
	Me _{ax}	0,6%	1,7%	0,5%	0,7%	---
	Me _{eq}	0,7%	2,2%	0,6%	0,9%	---
γ -CD/(\pm)-1	H-4 _{eq}	---	1,7%	---	0,8%	---
	H-5 _{ax}	---	1,4%	---	0,8%	---
	H-6 _{ax e eq}	---	0,7%	---	0,6%	---
	Me _{ax}	---	0,8%	---	1,1%	---
	Me _{eq}	---	0,9%	---	0,8%	---
β -CD/(\pm)-2	H-3	0,8%	2,9%	1,4%	1,6%	---
	H-4 _{eq}	---	2,7%	---	0,5%	---
	H-6 _{ax}	---	2,4%	---	0,4%	---
	Me _{ax}	---	3,0%	---	0,9%	---
	Me _{eq}	---	2,0%	---	0,8%	---
	Me _{Ac}	---	0,4%	---	0,7%	---
γ -CD/(\pm)-2	H-3	0,3%	---	0,4%	0,5%	0,8%
	H-4 _{eq}	---	---	---	---	1,1%
	H-6 _{ax}	---	---	---	---	1,2%
	Me _{ax}	---	---	---	0,5%	0,9%
	Me _{eq}	---	---	---	0,5%	0,9%
	Me _{Ac}	---	---	---	0,3%	0,6%
α -CD/(\pm)-3	H-3	---	0,5%	---	---	---
	H-9	0,9%**	0,8%	0,5%**	2,2%*	2,2%*
	Me	0,8%**	1,4%	0,8%**	0,7%*	0,7%*
β -CD/(\pm)-3	H-3	---	1,0%	---	---	---
	H-5 _{eq}	---	4,3%	---	1,7%	---
	H-7	---	5,0%	---	3,1%	---
	H-9	---	0,7%	---	2,2%*	2,2%*
	Me	0,6%	4,4%	0,7%	3,4%	---
γ -CD/(\pm)-3	H-5 _{eq}	---	1,0%	---	1,6%*	1,6%*
	H-7	---	2,6%	---	3,9%*	3,9%*
	H-9	---	---	---	---	6,0%
	Me	---	1,1%	---	1,1%*	1,1%*

^a hidrogênios saturados do substrato; *percentagem de rOe integrada para ambos hidrogênios H-5 e H-6 da CD;

** para H-2 e H-4.

No caso do complexo β -CD/(\pm)-2 (espectros E084-E085), verificou-se que ao irradiar vários pontos do hóspede, as correlações intermoleculares com os hidrogênios internos do hospedeiro observadas se apresentaram mais intensas para H-3 (β -CD). Apenas a metila do grupo acetil de (\pm)-2 apresentou rOe% mais intensa para H-5 (β -CD). Irradiando o H-5 da β -CD observou-se que justamente esta metila apresentou rOe% maior que as outras posições do hóspede. Logo, provavelmente esta porção da molécula se encontra mais incluída na cavidade do seletor. Portanto, a partir destes

dados, sugeriu-se que o composto tenha sofrido inclusão total, com os hidrogênios da porção cicloexanona posicionados mais ao meio da cavidade enquanto o grupo acetil estaria mais ao fundo da mesma, conforme topologia proposta na **Figura 47**.

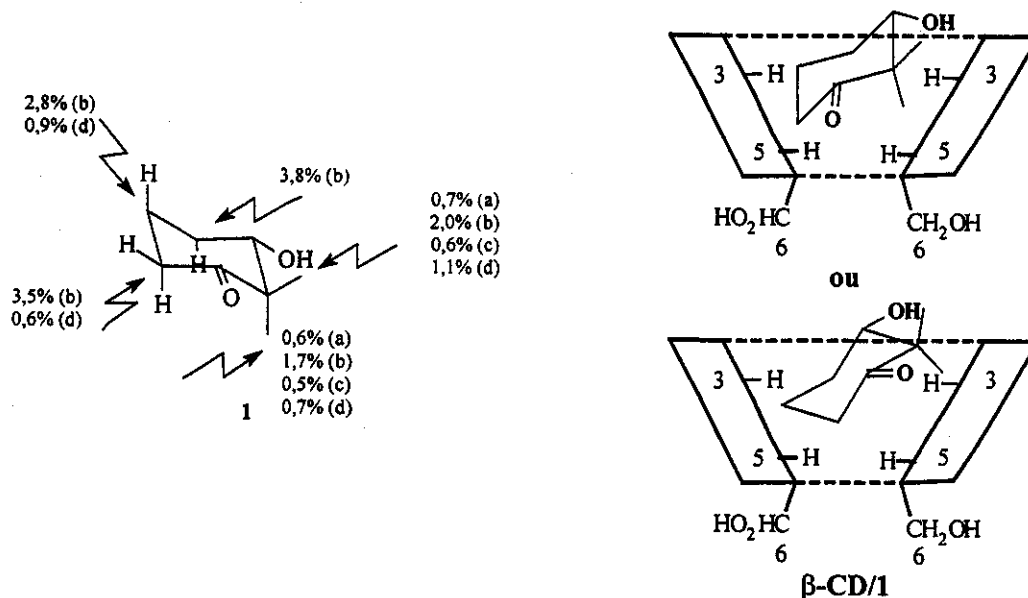


Figura 45: Posições irradiadas de (\pm)-1 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da β -CD. Topologias propostas para a complexação de ambos enantiômeros.

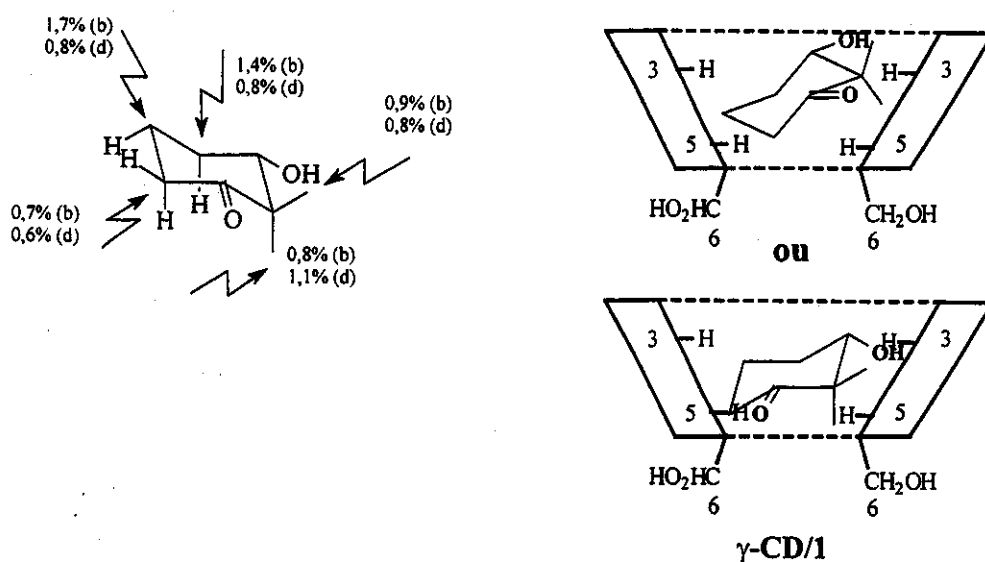


Figura 46: Posições irradiadas de (\pm)-1 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (b) H-3 e (d) H-5 da γ -CD. Topologias propostas para a complexação de ambos enantiômeros.

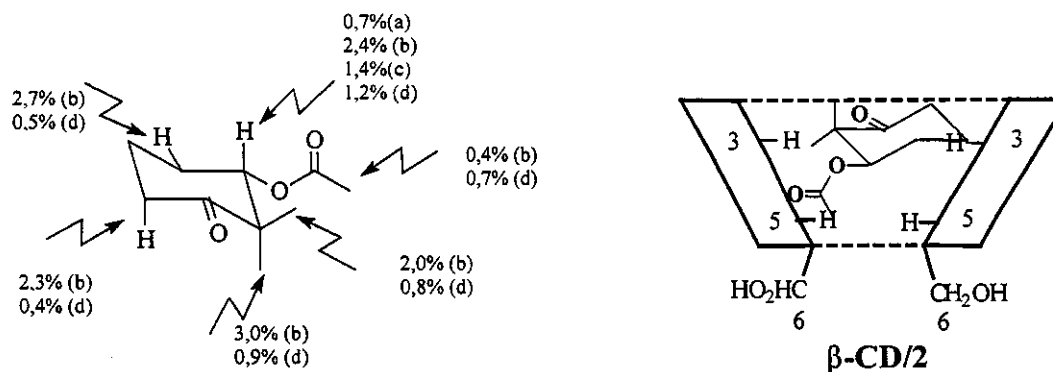


Figura 47: Posições irradiadas de (\pm)-2 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (b) H-3 e (d) H-5 da β -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.

No complexo γ -CD/(\pm)-2 (espectros E086-E087, em anexo), verificou-se que os hidrogênios irradiados apresentaram maior correlação intermolecular com o H-5 do hospedeiro do que com H-3. Como a γ -CD apresenta uma cavidade maior, é justo imaginar que o hóspede encontra-se mais incluído dentro desta cavidade, ou seja, esteja localizado mais ao fundo quando complexado (**Figura 48**), o que não significa necessariamente que esteja mais fortemente ligado a este seletor em relação ao anterior.

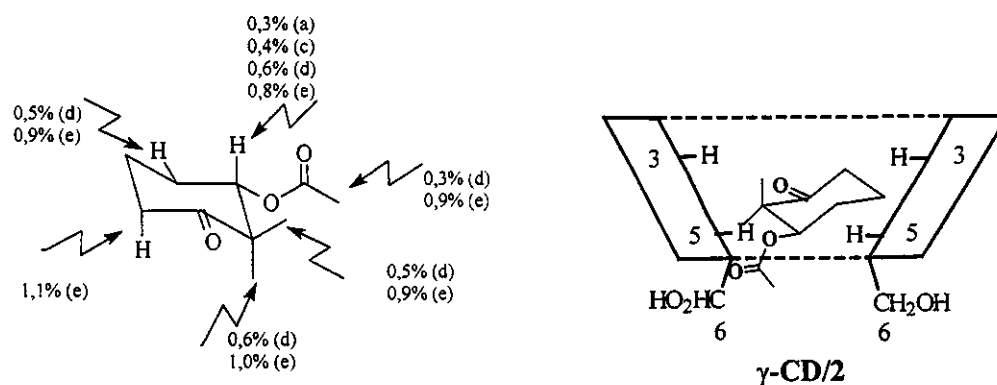


Figura 48: Posições irradiadas de (\pm)-2 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2; (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da γ -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.

No caso do complexo α -CD/(\pm)-3 (espectros E088-E089, em anexo), a análise das correlações intermoleculares levou-nos a propor que a inclusão seja parcial, onde H-5 e H-6 da α -CD apresentaram correlações intermoleculares mais intensas que H-3 para com o hidrogênio terminal H-9' da cadeia lateral acetilênica do hóspede (**Figura 49**). Entretanto, o H-3' de (\pm)-3 apresentou correlação apenas com H-3 da α -CD, mais um indício que nos induziu a propor que a inclusão deste composto dentro da cavidade da α -CD fosse apenas parcial, conforme modelo proposto na **Figura 49**.

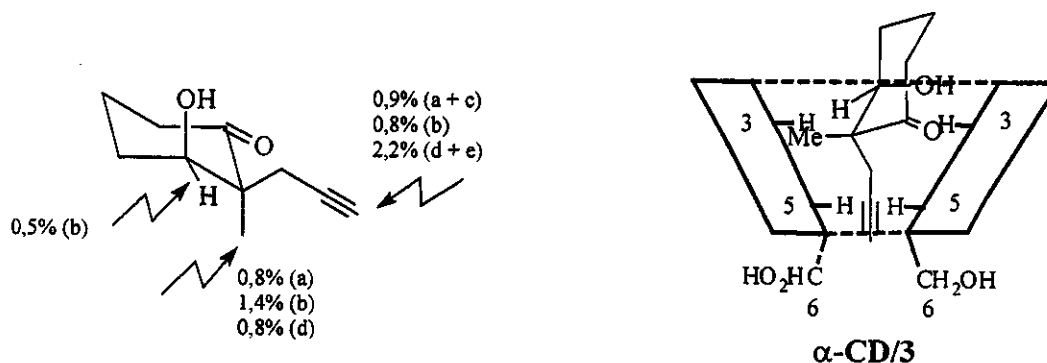


Figura 49: Posições irradiadas de (\pm)-3 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da α -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.

Os espectros unidimensionais de ROESY do complexo β -CD/(\pm)-3 (espectros E090-E091, em anexo) mostraram correlações entre os hidrogênios internos do macrociclo e os hidrogênios irradiados do hóspede. Como anteriormente, H-9' do substrato apresentou maior interação com H-5 e H-6 da β -CD, o que nos levou a sugerir o posicionamento do mesmo junto à parte inferior da cavidade, enquanto o restante dos hidrogênios irradiados estaria localizado mais ao centro ou à superfície da mesma, uma vez que se observou uma diferença de rOe maior para H-3 (β -CD). A partir destes dados, foi sugerido que o composto (\pm)-3 tenha sofrido inclusão conforme topologia proposta na **Figura 50**.

E finalmente, o complexo γ -CD/(\pm)-3 (espectros E092-E093, em anexo) mostrou correlações semelhantes àquelas do exemplo anterior quando irradiados seletivamente. No entanto, o hidrogênio propargílico terminal do hóspede (\pm)-3

apresentou interação apenas com H-6 da γ -CD. Desta forma, novamente sugerimos sua localização na parte mais inferior da cavidade da γ -CD, bem como sua inclusão total (Figura 51).

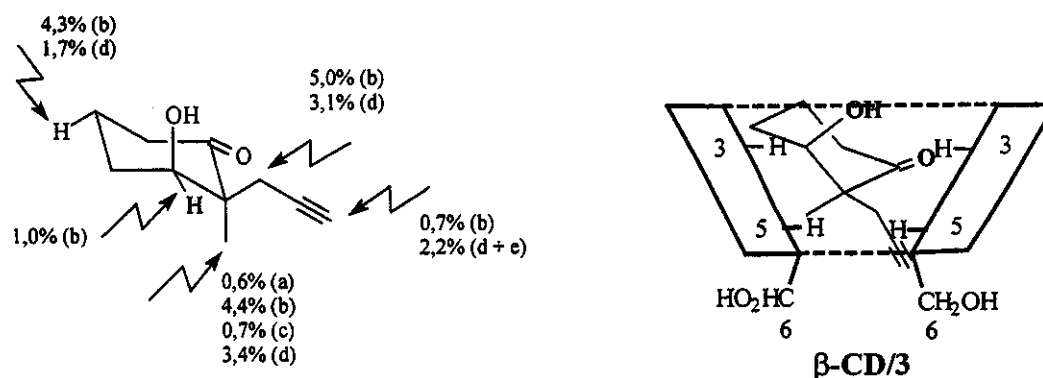


Figura 50: Posições irradiadas de (\pm) -3 e incrementos de % rOe intermolecular observados para os hidrogênios (a) H-2, (b) H-3, (c) H-4; (d) H-5 e (e) H-6 da β -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.

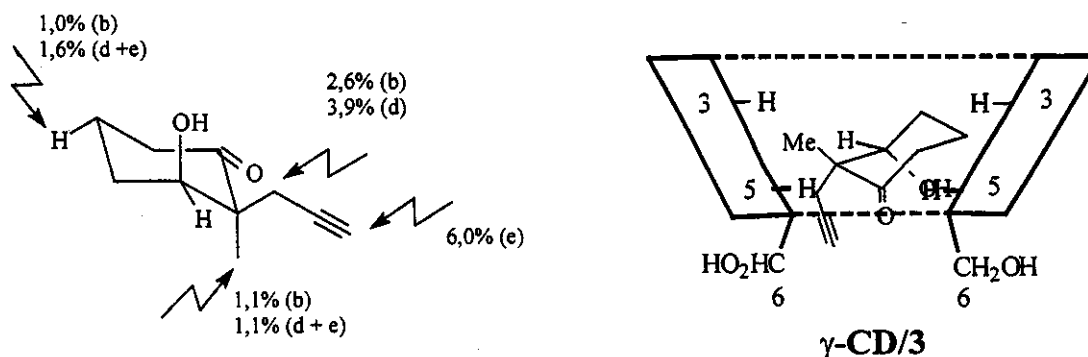


Figura 51: Posições irradiadas de (\pm) -3 e incrementos de %ROE intermolecular observados para os hidrogênios (b) H-3; (d) H-5 e (e) H-6 da γ -CD. Topologia proposta para a complexação de ambos enantiômeros.

Os baixos incrementos de rOe observados entre H-2 e H-4 das CDs e seus respectivos hóspedes (Tabela 19) podem ser atribuídos à uma possível associação externa à cavidade dos seletores.

Em geral, a magnitude dos incrementos de rOe observados foi mais acentuada com β -CD do que com γ -CD. No caso da β -CD, o hidrogênio interno H-3 apresentou maior perturbação enquanto que, nos complexos com γ -CD, H-5 sofreu maior

incremento de rOe. Embora tais resultados pudessem revelar outras informações sobre estas associações supramoleculares, os mesmos foram empregados apenas para confirmar a inclusão dos hóspedes avaliados.

Contudo, as diferenças de rOe observadas forneceram subsídios importantes quanto à complexação (confirmando algumas evidências preliminares da análise de RMN de ^1H) e ao possível posicionamento do hóspede dentro da cavidade hospedeira (topologia da inclusão). Entretanto, não obtivemos informações mais contundentes sobre a inclusão diferenciada dos enantiômeros, pois os sinais discriminados por RMN de ^1H destes estão muito próximos ($\Delta\delta_{\text{H}}$ muito pequeno), sendo impossível uma irradiação seletiva dos mesmos para uma avaliação mais refinada das topologias de complexação.

3.4. EXPERIMENTOS DE DIFUSÃO: HR-DOSY

Como comentado no tópico 1.4.3, a espectroscopia ordenada por difusão (DOSY) procura separar os sinais de RMN de diferentes espécies de acordo com seus coeficientes de difusão.⁷⁶ Neste experimento foi adquirida uma série de espectros de ecos de spin, 25 ao todo, empregando-se gradientes de campo com amplitudes que variaram entre 0,068 e 0,35 T m⁻¹. Os decaimentos exponenciais dos sinais foram analisados para se extrair um conjunto de coeficientes de difusão com os quais se sintetizou o domínio de difusão do espectro de DOSY (Figura 52).⁷⁶

Antes de entrar na discussão dos resultados propriamente ditos, cabe lembrar que para se obter espectros de difusão de alta resolução foi necessário empregar seqüências de pulsos mais elaboradas. Inicialmente, utilizamos a seqüência de pulsos BPPSTE (*Bipolar Pulse Pairs Stimulated Echo*),⁷⁹ a qual era a única instalada no espectrômetro de RMN. Os primeiros resultados foram promissores, tanto que nos incentivaram a continuar utilizando a técnica. Entretanto, conjuntos de sinais representantes de uma mesma espécie em difusão nem sempre mantinham-se alinhados, dificultando assim a atribuição do valor do coeficiente de difusão (Figura

53a). Mesmo corrigindo a fase e a linha de base dos espectros antes do processamento dos dados para a obtenção dos coeficientes de difusão, conforme recomenda a literatura,⁸² nem sempre foi possível a obtenção de bons espectros. Recentemente (1999) foi instalado em nosso equipamento de RMN uma nova sequência de pulsos, a GCSTESL (*Gradient Compensated Stimulated Echo Spin Lock*),⁸² e a mesma foi testada e aprovada. Esta sequência proporcionou bons espectros de difusão, muito mais limpos, simétricos, com valores de desvio padrão muito menores (cerca de 10-20 vezes) aos observados utilizando a sequência BPPSTE (**Figura 53b**). Com isso, todos os experimentos foram refeitos utilizando a sequência GCSTESL, garantindo resultados mais coerentes e condizentes com aqueles observados por outras técnicas de RMN (RMN de ^1H , ROESY) até então empregadas. Segundo o relato de Morris e col.,⁸² em um excelente trabalho no qual foram testadas as principais sequências de pulsos utilizadas em HR-DOSY até o momento, a sequência GCSTESL foi a que apresentou melhor desempenho em relação às demais para aquele sistema avaliado (mistura de quinina, geraniol e canfeno[#] em metanol deuterado), inclusive melhor que a BPPSTE.

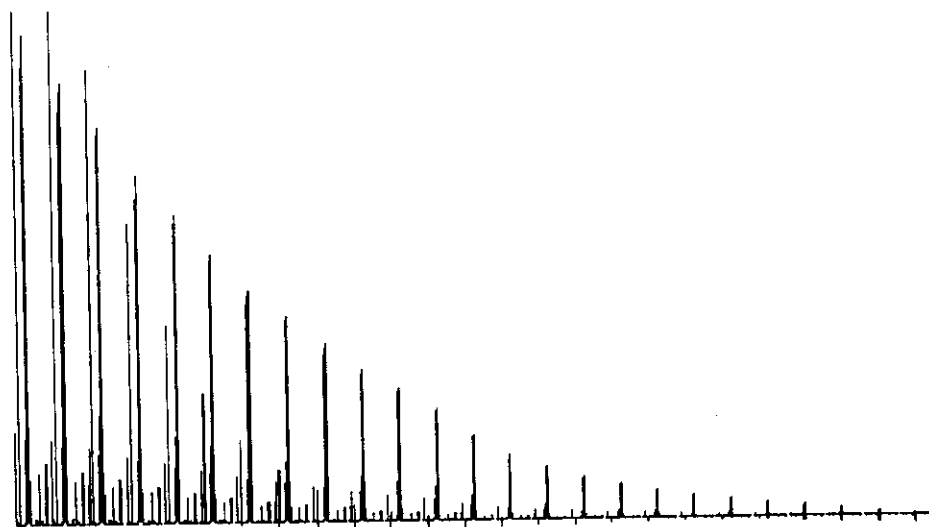


Figura 52: Decaimento exponencial da intensidade dos espectros devido à variação das amplitudes dos gradientes.

[#] Estruturas em anexo.

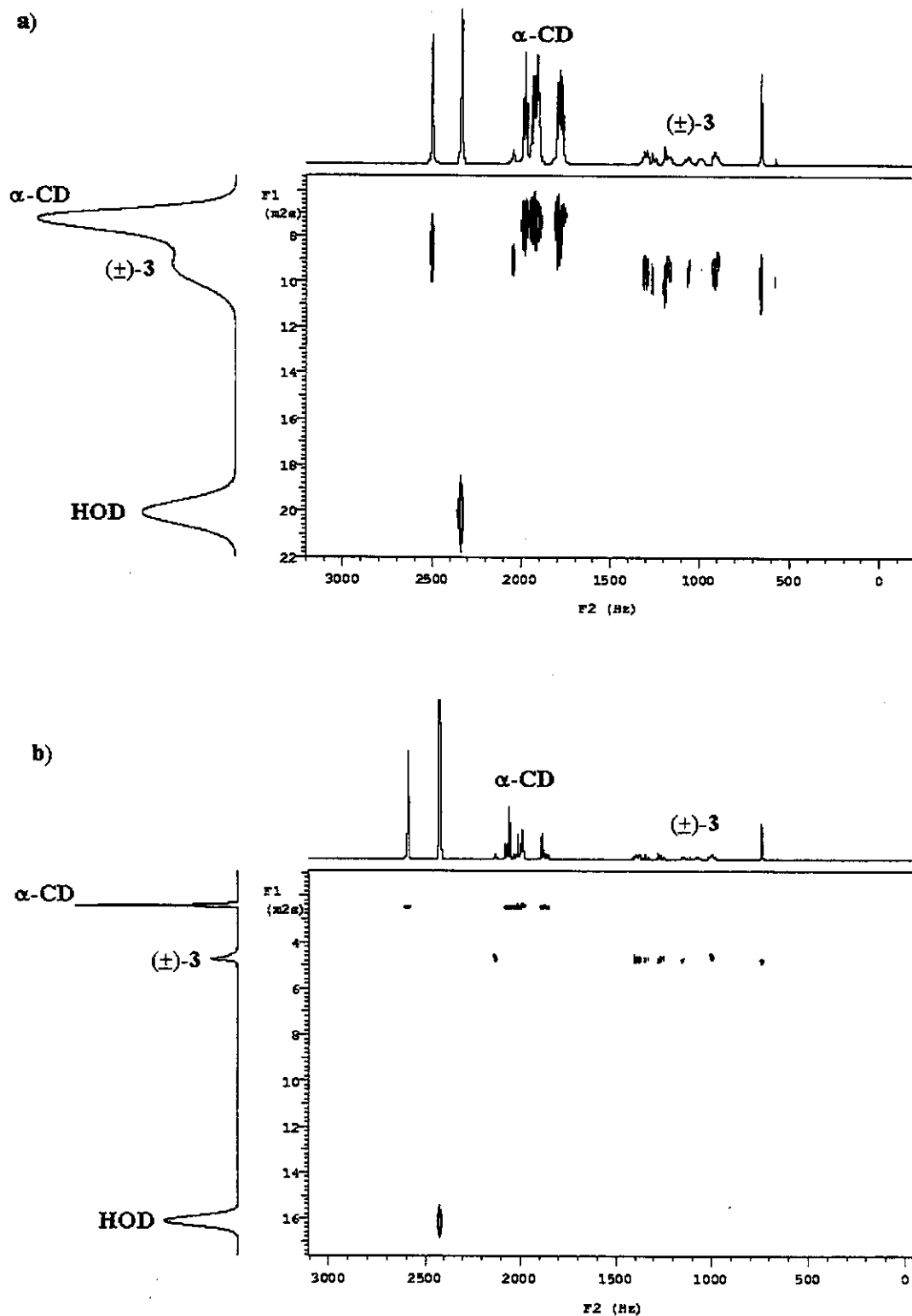


Figura 53: Espectros de DOSY do complexo α -CD/(\pm)-3 empregando as seqüências de pulsos (a) BBPSTE e (b) GCSTESL.

Toda a discussão a seguir está baseada nos resultados obtidos utilizando a sequência de pulsos GCSTESL. Os coeficientes de difusão obtidos após processamento automático pelo *software* do espectrômetro de RMN foram listados (coeficientes e desvios padrões) para todos os pontos previamente escolhidos. O valor do coeficiente de difusão atribuído foi o resultado de uma média entre todos os coeficientes listados para uma mesma espécie juntamente com seus respectivos desvios padrões. Todos os espectros de HR-DOSY encontram-se em anexo.

Analisando superficialmente os coeficientes de difusão das espécies (**Tabela 20**, espectros **E095-E101**, em anexo), podemos verificar que HOD, o cetol (\pm)-1 e as CDs, apresentaram coeficientes em faixas bem distintas. Ao considerar o tamanho das espécies em solução, os valores destes coeficientes foram coerentes, uma vez que, HOD, espécie de menor raio hidrodinâmico, apresentou maior difusão no meio, enquanto as ciclodextrinas, com suas estruturas avantajadas, difundiram menos. Outro fato, com certeza o mais importante a se considerar, foi o comportamento do substrato (\pm)-1. Ele apresentou coeficientes de difusão menores na presença de todas as CDs e derivados em relação ao mesmo livre, um indício claro de interação com estes seletos. Os menores coeficientes observados foram aqueles justamente na presença de β - e γ -CD (**Tabela 20**). Na realidade, isso já era esperado pois, como observado através das outras técnicas de RMN (^1H e ROE), (\pm)-1 tem mostrado maior complexação na presença de β -CD. Assim, o fato de estar mais complexado explicaria o coeficiente de difusão inferior ao da espécie livre, e quanto mais complexado, menor seria sua difusão.

Com relação à difusão de (\pm)-2 na presença das CDs e dos respectivos derivados em estudo, verificou-se o mesmo comportamento de (\pm)-1, ou seja, este soluto também apresentou coeficientes de difusão diferentes conforme o tipo de seletor (**Tabela 21**, espectros **E102-E108**, em anexo). Assim como no caso anterior, a maior complexação com β -CD justificaria novamente o menor coeficiente observado para a série, corroborando com dados anteriores de RMN de ^1H e ROESY1D.

Tabela 20: Coeficientes de difusão de (±)-1 na presença das CDs e derivados.

complexo	$D_{\text{HOD}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$	$D_{\text{cetol}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$	$D_{\text{CD}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$
(±)-1 livre	17,049 ± 0,088	5,896 ± 0,027	---
α-CD/(±)-1	15,240 ± 0,150	5,350 ± 0,030	2,450 ± 0,009
α-CDPM/(±)-1	15,495 ± 0,149	5,643 ± 0,034	2,358 ± 0,015
β-CD/(±)-1	15,511 ± 0,148	3,820 ± 0,027	2,359 ± 0,013
β-CDPM/(±)-1	15,230 ± 0,162	5,189 ± 0,061	2,056 ± 0,008
γ-CD/(±)-1	15,057 ± 0,131	4,338 ± 0,029	2,140 ± 0,011
γ-CDPM/(±)-1	15,808 ± 0,225	5,634 ± 0,098	2,101 ± 0,011

Tabela 21: Coeficientes de difusão de (±)-2 livre e na presença das CDs e derivados.

complexo	$D_{\text{HOD}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$	$D_{\text{cetocac.}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$	$D_{\text{CD}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$
(±)-2 livre	16,927 ± 0,082	5,600 ± 0,029	---
α-CD/(±)-2	16,081 ± 0,143	5,226 ± 0,046	2,637 ± 0,015
α-CDPM/(±)-2	15,974 ± 0,259	5,316 ± 0,034	2,297 ± 0,003
β-CD/(±)-2	15,899 ± 0,162	3,268 ± 0,022	2,362 ± 0,011
β-CDPM/(±)-2	15,577 ± 0,251	4,890 ± 0,049	2,131 ± 0,008
γ-CD/(±)-2	16,390 ± 0,182	4,017 ± 0,034	2,220 ± 0,010
γ-CDPM/(±)-2	16,137 ± 0,138	5,326 ± 0,023	1,998 ± 0,007

A esta altura, como já era de se esperar para esta discussão, o cetinol (±)-3, da mesma forma que os outros substratos avaliados, também apresentou coeficientes de difusão diferentes na presença dos seletores quirais em estudo, culminando novamente na menor difusão quando complexado com β-CD (Tabela 22, espectros E109-E115, em anexo).

Tabela 22: Coeficientes de difusão de (±)-3 livre e na presença de CDs e derivados.

complexo	$D_{\text{HOD}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$	$D_{\text{cetinol}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$	$D_{\text{CD}} (10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$
(±)-3 livre	16,145 ± 0,160	5,621 ± 0,032	---
α-CD/(±)-3	15,789 ± 0,185	4,717 ± 0,049	2,465 ± 0,013
α-CDPM/(±)-3	15,378 ± 0,161	4,762 ± 0,024	2,200 ± 0,006
β-CD/(±)-3	15,022 ± 0,147	3,436 ± 0,019	2,270 ± 0,009
β-CDPM/(±)-3	15,410 ± 0,169	4,890 ± 0,049	2,131 ± 0,008
γ-CD/(±)-3	16,244 ± 0,217	4,138 ± 0,081	2,205 ± 0,009
γ-CDPM/(±)-3	14,931 ± 0,131	5,171 ± 0,042	2,003 ± 0,009

A avaliação do desempenho da difusão destes compostos na presença de seletores quirais pode levar a algumas dúvidas, como: até que ponto o substrato está sendo realmente complexado ou simplesmente obstruído de difundir pelo meio, uma vez que os macrociclos poderiam constituir grandes obstáculos para sua mobilidade?

Se observarmos atentamente os dados (Tabelas 20, 21 e 22), podemos verificar que todos os substratos na presença de γ -CDPM apresentaram os maiores coeficientes de difusão da série e, portanto, os valores mais próximos aos das respectivas espécies livres, ou seja, maior difusão. Logo, como a γ -CDPM é o maior seletor avaliado e portanto, seria a espécie que contribuiria como maior obstáculo para a difusão no meio, não foi a sua simples presença que resultou na menor difusão dos candidatos a hóspede, mas o fato que, no processo de difusão, de alguma forma os substratos interagem internamente, por inclusão (complexação), ou externamente com o seletor hospedeiro. Assim, quanto menor a difusão da espécie no meio em relação a uma série de CDs diferentes, maior sua interação com o seletor.

Para avaliar a população de hóspede envolvida neste processo de complexação, a partir dos coeficientes de difusão observados para as espécies nas formas livre e complexada, considerando o equilíbrio dinâmico entre as espécies atuantes, uma vez que fora observado apenas um conjunto de sinais médios para cada componente, aplicou-se a Equação 6.^{67,71}

$$D_{obs.} = p_{livre} D_{livre} + p_{compl.} D_{compl.} \quad \text{sendo que} \quad (\text{Eq. 6})$$

$$p_{livre} + p_{compl.} = 1 \quad \text{ou seja,} \quad p_{livre} = 1 - p_{compl.} \quad (\text{Eq. 18})$$

onde D_{obs} corresponde ao coeficiente de difusão observado quando o hóspede está na presença de um hospedeiro; p_{livre} é a fração populacional do hóspede livre; D_{livre} é o coeficiente de difusão do hóspede na ausência de seletor; $p_{compl.}$ é a fração populacional de hóspede completamente complexado; $D_{compl.}$ é o coeficiente de difusão do hóspede completamente complexado.

Substituindo 18 em 6 temos:

$$D_{obs.} = (1 - p_{compl.})D_{livre} + p_{compl.} D_{compl.} \quad (\text{Eq. 19})$$

Considerando-se que a difusão do hóspede completamente complexado é igual à da ciclodextrina completamente complexada ($D_{compl.} = D_{CD\ compl.}$) e tendo-se em vista que a difusão observada para a CD parcialmente complexada é muito próxima da difusão da mesma livre, podemos então considerar:

$$D_{CD\text{ compl.}} \cong D_{CD\text{ obs.}} \cong D_{CD\text{ livre}} \quad (\text{Eq. 20})$$

Substituindo a equação 20 em 19, temos:

$$D_{obs} = (1 - p_{compl.})D_{livre} + p_{compl.} D_{CD\text{ obs}} \quad (\text{Eq. 21})$$

a qual pode ser rearranjada para

$$p_{compl} = (D_{livre} - D_{obs}) / (D_{livre} - D_{CD\text{ obs}}) \quad (\text{Eq. 22})$$

Assumindo que as ciclodextrinas formam complexos 1:1 com os substratos em questão, através de um equilíbrio dinâmico (Eq. 1) com uma constante de associação aparente (K_{ap}) definida pela Equação 2, podemos calcular então esta constante através da Equação 23, resultado da inserção da Equação 22 em 2.⁶⁷

$$K_{ap} = p / \{(1 - p) ([CD] - p [\text{substrato}])\}^{-1} \quad (\text{Eq. 23})$$

Aplicando os valores dos coeficientes de difusão obtidos experimentalmente com as seqüências de pulsos BPPSTE e CGSTESL (Tabelas 20, 21 e 22) à Equação 19, conseguimos então calcular os valores percentuais aproximados do hóspede complexado com as CDs e seus respectivos derivados (Tabela 23). A partir destes resultados também foram calculadas as constantes de associação aparentes dos complexos utilizando a Equação 23.

Tabela 23: Valores percentuais de (±)-1, (±)-2 e (±)-3 complexados com as CDs e constantes de associação aparentes.

complexo	Pop. complex. (%)		K_{ap}^a (M^{-1})	complexo	Pop. complex. (%)		K_{ap}^a (M^{-1})
	BPPSTE	GCSTESL			BPPSTE	GCSTESL	
α -CD/(±)-1	8,6	17,1 ± 0,2	16,6	α -CDPM/(±)-1	8,4	7,2 ± 1,2	7,0
β -CD/(±)-1	56,3	58,7 ± 1,2	229,4	β -CDPM/(±)-1	23,9	18,4 ± 1,7	23,0
γ -CD/(±)-1	1,9	41,5 ± 1,1	80,8	γ -CDPM/(±)-1	14,5	6,9 ± 2,7	6,6
α -CD/(±)-2	39,7	12,6 ± 1,9	11,0	α -CDPM/(±)-2	28,3	8,6 ± 1,7	8,6
β -CD/(±)-2	76,6	72,0 ± 1,4	612,2	β -CDPM/(±)-2	22,1	20,5 ± 1,7	27,0
γ -CD/(±)-2	52,5	46,8 ± 1,4	110,2	γ -CDPM/(±)-2	8,8	7,6 ± 1,1	7,4
α -CD/(±)-3	25,7	28,6 ± 1,9	37,4	α -CDPM/(±)-3	33,3	25,1 ± 1,2	37,3
β -CD/(±)-3	75,9	65,6 ± 1,3	369,6	β -CDPM/(±)-3	27,2	25,6 ± 1,3	38,5
γ -CD/(±)-3	55,9	43,4 ± 2,7	90,3	γ -CDPM/(±)-3	39,7	12,4 ± 1,5	13,4

a) valores calculados a partir dos dados de p_{compl} obtidos através da seqüência GCSTESL

Os resultados observados confirmaram as expectativas: os três substratos em questão apresentaram complexação razoável com β - e γ -CDs, sendo mais efetiva com

a primeira. E ainda por difusão, (\pm)-2 na presença de β -CD mostrou ser o composto com maior percentual de espécie complexada, implicando assim que este seria provavelmente o substrato com maior separação em uma análise cromatográfica sob as mesmas condições (seletor quiral, solubilidade, temperatura). Reforçando o que já foi discutido anteriormente, estes resultados vêm de encontro com as análises de RMN anteriores (RMN de ^1H e ROESY), levando-nos a concluir que os hóspedes avaliados sofreram melhor inclusão na cavidade da β -CD. Outro comentário pertinente a partir destes resultados é que alguns dos percentuais de população complexada utilizando a sequência de pulsos BPPSTE foram contraditórios, como por exemplo, o bom desempenho da γ -CDPM com (\pm)-3 ($p\% = 39,7\%$) e a fraquíssima complexação entre γ -CD e (\pm)-1, sendo que, neste último caso, foi observado claramente por ROESY1D que há interações intermoleculares entre estas duas espécies. Por causa destes resultados e do desempenho questionável de outras difusões, justifica-se a preferência em adotar a sequência de pulsos GCSTESL para estes experimentos por apresentar resultados aparentemente mais concordantes com aquilo que já fora analisado até então (RMN de ^1H e ROESY). Logo, as constantes de associação aparentes foram calculadas a partir de valores de coeficientes médios de difusão baseadas no percentual das populações complexadas obtidos aplicando a sequência GCSTESL. As constantes também refletem o grau de complexação e confirmam mais uma vez o que até então vinha-se observando: todos os substratos apresentam melhor complexação com a β -CD, seguido da γ -CD, sendo que o (\pm)-2 foi quem apresentou maior constante de associação, seguido de (\pm)-3 e (\pm)-1.

Embora desde o início deste trabalho toda nossa expectativa em relação à esta técnica era a obtenção de coeficientes de difusão diferenciados para o par de complexos diastereoisoméricos que permitissem uma avaliação da discriminação quiral dos enantiômeros em solução na presença dos respectivos seletos, verificou-se que a resolução dos espectros não foi suficiente para observá-los. Entretanto, mesmo não apresentando a diferenciação diastereoisomérica esperada, a análise dos sinais

médios dos coeficientes de difusão das espécies livre e complexada possibilitou a avaliação do grau de complexação entre as espécies (hóspede e hospedeiro) em equilíbrio dinâmico e o cálculo das constantes de associação aparentes envolvidas. Desta forma, esta técnica mostrou-se como uma importante aplicação para a RMN

3.5. EXPERIMENTOS DE RMN DE ^{13}C

A análise dos espectros de RMN de ^1H dos substratos 1, 2 e 3, complexados com as respectivas CDs e derivados, têm mostrado que estes compostos apenas sofreram variações discretas, comparando-se com os espectros dos mesmos na ausência de seletor quiral, tanto com relação aos efeitos de proteção/desproteção quanto à discriminação quiral. Como os átomos de ^{13}C são muito sensíveis ao efeito estereoeletrônico, resolvemos, através de experimentos de RMN de ^{13}C , utilizá-los como uma sonda física, de maneira que, a diferença entre os deslocamentos químicos dos substratos diastereoisomericamente complexados seja mais um parâmetro importante para diferenciar as relações de cada enantiômero com nossa série de ciclodextrinas.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos complexos foram analisados sob vários aspectos: comparação dos sinais dos seletores quirais livres com os complexados; da mesma forma, o comportamento dos substratos livres e complexados; e discriminação quiral.

Primeiramente, avaliou-se então o comportamento dos átomos de ^{13}C das CDs, através da variação dos deslocamentos químicos ($\Delta\delta_{\text{C}}$) dos mesmos na presença e ausência dos respectivos hóspedes. Os dados obtidos encontram-se na **Tabela 24**. Como pode-se verificar, as variações mais significativas foram observadas para os carbonos C-1, C-3 e C-4 dos seletores. A desproteção dos carbonos C-1 e C-4, os quais estão localizados nas ligações interglicosas, é explicada na literatura como decorrente da mudança nos ângulos de ligação entre os átomos $\text{C}_1\text{--O--C}_4$,⁵⁸ devido a pequenas deformações ocorridas na estrutura do macrociclo conseqüentes da complexação. Estas

deformações são mais acentuadas para as CDs permetiladas que apresentam uma estrutura menos rígida se comparadas com a das CDs nativas, pois, como já foi mencionado anteriormente, com a derivação há a ruptura das ligações de hidrogênio interglicosídicas, as quais são as principais responsáveis pela rigidez do macrociclo.⁵⁸ Este seria o argumento mais plausível para explicar a causa da maior variação destes sinais de carbono.

Tabela 24: Variações de deslocamentos químicos (ppm) dos carbonos de CD induzidos por um hóspede ($\delta_{CD \text{ livre}} - \delta_{CD \text{ complexada}}$).

complexo	Carbonos da ciclodextrina					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
α -CD/1	-0,019	-0,008	-0,012	-0,020	-0,004	0,004
α -CDPM/1	-0,077	-0,028	0,003	-0,128	-0,007	-0,015
β -CD/1	-0,777	-0,494	-0,609	-0,771	-0,642	-0,471
β -CDPM/1	-0,237	-0,086	-0,019	-0,405	-0,050	0,020
γ -CD/1	-0,062	-0,012	-0,046	-0,047	-0,189	0,027
γ -CDPM/1	-0,031	-0,008	-0,012	-0,058	-0,020	-0,004
α -CD/2	-0,054	-0,015	-0,039	-0,067	-0,008	0,012
α -CDPM/2	-0,151	-0,086	-0,052	-0,266	-0,011	0,033
β -CD/2	-0,345	-0,002	-0,187	-0,287	-0,189	0,080
β -CDPM/2	-0,408	-0,117	0,008	-0,681	-0,078	0,047
γ -CD/2	-0,183	-0,022	-0,107	-0,133	-0,169	0,089
γ -CDPM/2	-0,054	-0,014	-0,014	-0,101	-0,032	0,008
α -CD/3	-0,163	-0,284	-0,082	-0,055	-0,319	0,062
α -CDPM/3	-0,541	-0,158	0,099	-0,640	0,018	0,006
β -CD/3	-0,351	-0,062	-0,167	-0,319	-0,085	0,042
β -CDPM/3	-0,556	0,166	0,033	-0,948	-0,044	0,069
γ -CD/3	-0,140	-0,031	-0,097	-0,094	-0,120	0,066
γ -CDPM/3	-0,066	-0,014	-0,018	-0,118	-0,033	0,003

Analizando agora o comportamento dos hóspedes na presença e ausência de um hospedeiro, averiguou-se que eles também sofreram modificações em seus deslocamentos químicos, possivelmente devido a formação de complexos. Nas tabelas seguintes (Tabelas 25, 26 e 27) são apresentados os valores das variações de deslocamento químico de carbono (em ppm) dos substratos livre e complexado ($\delta_{\text{hosp. livre}} - \delta_{\text{hosp. compl.}}$), e entre parêntesis, o valor da variação (em Hz) entre os enantiômeros discriminados para cada carbono ($\Delta\delta_C = |\delta_{\text{hosp.}(+)} - \delta_{\text{hosp.}(-)}|$). E, na última linha,

encontra-se o valor médio do somatório da variação de deslocamentos (em Hz) entre os enantiômeros discriminados pelo respectivo seletor quiral, isto é, $\Sigma \Delta\delta_C/n_C$.

Tabela 25: Diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C entre (\pm)-1 livre e diastereoisomericamente complexado com CDs ($\delta_{\text{livre}} - \delta_{\text{compl.}}$, dado em ppm) e, entre parêntesis, a diferença de deslocamentos entre os enantiômeros discriminados ($|\delta_{(+)-1} - \delta_{(-)-1}|$, dado em Hz).

C	α -CD	α -CDPM	β -CD	β -CDPM	γ -CD	γ -CDPM
1	0,191 (0,0)	0,187 (1,5) 0,199	1,985* (4,8) 2,020	0,386 (0,0)	1,036 (0,0)	0,090 (0,0)
2	0,006 (0,0)	0,002 (0,0)	- 0,107 (4,8) - 0,069*	- 0,013 (0,0)	- 0,036 (1,0) - 0,029	- 0,006 (0,0)
3	0,010 (0,0)	0,022 (0,0)	0,053* (3,8) 0,096	0,053 (0,0)	0,096 (0,0)	0,022 (0,0)
4	0,000 (1,0) 0,008	- 0,018 (0,0)	- 0,392 (3,8) - 0,361*	- 0,055 (1,6) - 0,037	- 0,162 (0,0)	0,009 (0,0)
5	- 0,015 (0,0)	- 0,015 (0,0)	- 0,261* (3,9) - 0,231	- 0,050 (1,5) - 0,039	- 0,148 (0,0)	0,011 (0,0)
6	- 0,015 (0,0)	- 0,015 (0,0)	- 0,005* (4,7) + 0,033	- 0,019 (0,0)	0,035 (0,0)	- 0,003 (0,0)
7	- 0,053 (0,0)	- 0,035 (1,0) - 0,029	- 0,534* (6,7) - 0,481	- 0,100 (0,0)	- 0,260 (1,5) - 0,249	- 0,015 (0,0)
8	- 0,060 (0,0)	- 0,060 (0,0)	- 0,559* (4,7) - 0,521	- 0,115 (1,5) - 0,103	- 0,243 (0,0)	- 0,021 (0,0)
$\Sigma\Delta\delta_C/n_C^a$	0,1	0,3	4,6	0,6	0,3	0,0

a) valor médio do somatório das diferenças entre os deslocamentos químicos dos enantiômeros $|\delta_{(+)-1} - \delta_{(-)-1}|$, em Hz; * $\Delta\delta_C$ do enantiômero (+).

De um modo geral, verificou-se que os maiores valores de $\Delta\delta_C$ dos hóspedes variaram principalmente na presença de β -CD, seguido de γ -CD. Curiosamente, os carbonos carbonílicos dos substratos foram os sinais que sofreram maior proteção em relação aos outros carbonos do mesmo substrato, fato ocorrido na presença de todos os seletores, sem exceção. As metilas posicionadas sobre C-2, dos três substratos avaliados, apresentaram efeito inverso, são os sinais que sofreram maior desproteção na presença de praticamente todos os hospedeiros. Fazendo uma analogia da aplicação de CDs à espectroscopia de luminescência talvez seja possível explicar este comportamento de proteção do sinal da carbonila. A luminescência de certas substâncias em solução aquosa é realçada na presença de CDs.²⁰ Isto ocorre porque o cromóforo encontra no interior da cavidade do seletor um microambiente com polaridade favorável protegendo-o dos efeitos comuns da solvatação, melhorando

assim os limites de detecção dos estados singlete de fluorescência ou triplete de fosforescência, os quais são extremamente limitados na fase aquosa.²⁰ Mantendo este raciocínio, a carbonila também sofre forte solvatação na fase aquosa. Com a inclusão da carbonila na cavidade do seletor, essa solvatação diminui devido ao ambiente hidrofóbico, similar a uma fase orgânica, situação que promoveria a proteção da carbonila dos substratos 1, 2 e 3 (Figura 54). Analisando bem os valores de $\Delta\delta_C$ nas Tabelas 25, 26 e 27, verificou-se que a carbonila dos respectivos substratos sofre proteção diferenciada conforme o seletor presente na solução. Seguramente estes valores estão diretamente relacionados à percentagem de população complexada, de tal forma que a carbonila mais desprotegida, na presença desta série de CDs, representaria possivelmente o composto mais complexado.

Tabela 26: Diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C entre (\pm)-2 livre e diastereoisomericamente complexado com CDs ($\delta_{\text{livre}} - \delta_{\text{compl.}}$, dado em ppm) e, entre parêntesis, a diferença dos deslocamentos entre os enantiômeros discriminados ($|\delta_{(+)-2} - \delta_{(-)-2}|$, dado em Hz).

C	$\alpha\text{-CD}^a$	$\alpha\text{-CDPM}$	$\beta\text{-CD}$	$\beta\text{-CDPM}$	$\gamma\text{-CD}$	$\gamma\text{-CDPM}^a$
1	0,151 ^b (1,4) ^c 0,163	0,357 (3,2) 0,373*	2,671* (5,1) 2,711	0,228 (8,1) 0,294*	1,578 (5,7) 1,623*	0,124 (0,0)
2	-0,031 (0,0)	-0,007 (0,0)	-0,015 (13,2) + 0,092*	-0,576 (2,4) -0,557*	0,035* (2,4) 0,054	0,005 (0,0)
3	0,097 (1,0) 0,105	0,115 (1,2) 0,125*	0,403* (19,2) 0,556	-0,198* (2,0) -0,214	#	0,030 (0,0)
4	-0,097 (1,0) -0,089	-0,082 (0,0)	-0,625* (2,2) -0,622	-0,721 (0,0)	-0,229* (2,2) -0,212	-0,016 (0,0)
5	-0,046 (2,0) -0,031	-0,039 (0,0)	-0,522* (29,3) -0,252	-0,624* (1,1) -0,606	-0,241* (1,2) -0,231	-0,015 (0,0)
6	0,004 (0,0)	0,015* (1,2) 0,025	0,196* (10,4) 0,274	0,532* (1,1) 0,524	-0,008 (1,0) + 0,004*	-0,002 (0,0)
Me _{ax}	-0,101 (1,4) -0,089	-0,094* (1,2) -0,083	-1,187* (13,3) -1,075	-0,822* (4,4) -0,787	-0,350 (0,0)	-0,031 (0,0)
Me _{eq}	0,003 (0,0)	-0,044* (1,1) -0,034	-0,849* (10,6) -0,764	-0,761* (3,2) -0,741	-0,347* (3,9) -0,316	-0,024 (0,0)
C=O	0,347 (1,5) 0,354	0,217 (3,4) 0,244*	0,815 (6,7) 0,868*	0,323* (1,9) 0,308	0,594 (1,1) 0,604*	0,032 (0,0)
Me	0,055 (0,0)	-0,075 (0,0)	-0,019 (1,4) -0,009*	0,535 (0,0)	-0,028 (0,0)	-0,009 (0,0)
$\Sigma\Delta\delta_C/n_C^d$	0,8	1,1	11,1	2,4	1,9	0,0

a) valor médio do somatório das diferenças entre os deslocamentos químicos dos enantiômeros $|\delta_{(+)-2} - \delta_{(-)-2}|$, em Hz; * $\Delta\delta_C$ do enantiômero (+); # sinal encoberto.

Tabela 27: Diferenças de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C entre (\pm)-3 livre e diastereoisomericamente complexo com CDs ($\delta_{\text{livre}} - \delta_{\text{compl.}}$, dado em ppm) e, entre parêntesis, a diferença de deslocamentos entre os enantiômeros discriminados ($|\delta_{(+)-3} - \delta_{(-)-3}|$, dado em Hz).

C	α -CD	α -CDPM	β -CD	β -CDPM	γ -CD	γ -CDPM ^a
1	0,902 ^b (39,1) ^c 0,591*	0,412 (4,7) 0,452*	2,202* (6,9) 2,264	1,088* (15,7) 1,171	1,200* (6,4) 1,245	0,182 (1,0) 0,190
2	0,074 (4,4) 0,093*	0,109 (7,5) 0,159*	0,101* (1,0) 0,112	- 0,101 (14,1) 0,00*	- 0,039* (4,0) - 0,008	- 0,016 (1,0) - 0,008
3	0,162* (3,5) 0,193	0,218 (11,3) 0,292*	0,290* (9,9) 0,360	0,066 (0,0)	0,364* (3,9) 0,395	0,031 (1,0) 0,047
4	- 0,105* (10,5) - 0,035	- 0,145 (14,0) - 0,052*	- 0,478 (6,4) - 0,432*	- 0,281* (2,4) - 0,260	- 0,334* (2,4) - 0,314	- 0,048 (0,0)
5	0,005 (2,4) 0,021*	- 0,015 (4,9) + 0,024*	- 0,096* (4,5) - 0,061	- 0,005 (0,0)	- 0,159 (3,8) - 0,128*	- 0,030 (0,0)
6	0,020 (8,2) 0,075*	0,049 (6,6) 0,096*	0,024* (0,9) 0,028	- 0,025 (0,0)	- 0,038* (1,9) - 0,022	- 0,009 (0,0)
7	- 0,170* (8,7) - 0,112	- 0,171* (3,4) - 0,147	- 0,365* (5,1) - 0,334	- 0,179* (2,5) - 0,160	- 0,158 (2,9) - 0,135*	- 0,042 (1,5) - 0,029
8	0,170 (3,5) 0,198*	- 0,402* (16,1) - 0,273	#	0,024* (2,5) 0,074	0,283* (1,5) 0,291	0,004 (0,0)
9	- 0,115* (3,9) - 0,091	- 0,147* (3,0) - 0,124	- 0,550 (5,4) - 0,512*	- 0,248 (2,5) - 0,229*	- 0,274 (4,0) - 0,239*	0,058 (0,0)
Me	- 0,388* (7,3) - 0,330	- 0,622* (23,0) - 0,443	- 0,719 (1,5) - 0,707*	- 0,283* (13,2) - 0,190	- 0,232 (3,0) - 0,209*	- 0,030 (2,4) - 0,019
$\Sigma\Delta\delta_C/n_C^d$	9,1	9,5	4,6	5,3	3,4	0,7

a) valor médio do somatório das diferenças entre os deslocamentos químicos dos enantiômeros $|\delta_{(+)-3} - \delta_{(-)-3}|$, em Hz; * $\Delta\delta_C$ do enantiômero (+); # sinal encoberto.

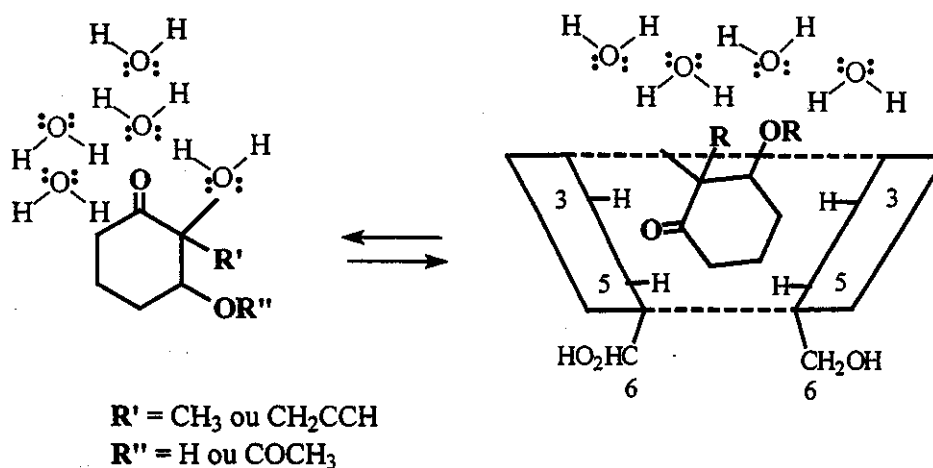


Figura 54: Esquema hipotético de solvatação e "dessolvatação" da carbonila em soluções aquosas.

A discriminação quiral foi melhor evidenciada nos espectros de RMN de ^{13}C do que nos de RMN de ^1H , através da duplicação de vários sinais dos hóspedes em função

da formação de complexos diastereoisoméricos com os seletos quirais. Foram empregadas amostras enantiomericamente enriquecidas (ee ~ 33%) para examinar o comportamento distinto de cada enantiômero na presença das CDs em situações de discriminação quiral. Os substratos (±)-1 e (±)-2 só não foram discriminados por γ -CDPM. Ambos apresentaram maior discriminação enantiomérica na presença de β -CD ($\Sigma\Delta\delta_C/n_C = 4,6$ e $11,1$ Hz, respectivamente). Segundo a variação média dos deslocamentos de ambos enantiômeros de **2** (Tabela 26, última linha), este composto apresentou a seguinte ordem de discriminação na presença desta série de seletos quirais: β -CD \gg β -CDPM $>$ γ -CD $>$ α -CDPM $>$ α -CD. E finalmente, (±)-3 foi diferenciado por todas as CDs e CDPMs pesquisadas, porém, a α -CDPM foi o seletor que apresentou melhor desempenho: $\Sigma\Delta\delta_C/n_C = 9,5$ Hz (Tabela 27, última linha). Entre os substratos avaliados, o composto (±)-3 foi o que apresentou discriminação enantiomérica mais regular com um bom número de seletos, observando a seguinte ordem: α -CDPM $>$ α -CD \gg β -CDPM $>$ β -CD $>$ γ -CD $>$ γ -CDPM.

Entre todas as técnicas de RMN avaliadas, esta foi a que apresentou o melhor resultado relacionado à discriminação enantiomérica propriamente dita.

3.6. APLICAÇÃO DE RMN A SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS QUIRAIS

Alguns trabalhos da literatura³⁶⁻³⁷ têm mostrado que a espectroscopia de RMN de ^1H é uma poderosa técnica para a investigação dos mecanismos de reconhecimento quiral em cromatografia líquida e eletroforese capilar, providenciando dados sobre as habilidades inerentes de diferenciação quiral de alguns seletos quirais e permitindo a escolha das melhores condições para enantiosseparações. Neste sentido, conduzimos toda nossa investigação até aqui, com o objetivo de obter, através de RMN, subsídios suficientes para a predição das melhores fases quirais cromatográficas a base de ciclodextrinas para a resolução de misturas racêmicas.

Para mimetizar as condições de RMN, realizamos testes em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) variando as fases quirais, ora a fase estacionária ora a fase móvel.

3.6.1. FASE ESTACIONÁRIA QUIRAL

Nos primeiros experimentos empregou-se uma coluna quiral com γ -CD como fase estacionária.³⁴ As análises com esta coluna quiral foram realizadas à temperatura baixa (mantendo a coluna sob um banho de gelo) e à 30 ± 1 °C (como em RMN). Os tempos de retenção (t_1 e t_2 , min.) obtidos nestas análises encontram-se na **Tabela 28**, enquanto os cromatogramas estão em anexo (C01-C06).

Como pode-se verificar, dos três compostos avaliados com esta coluna, apenas (\pm)-3 apresentou leve discriminação quiral. De certa forma, este resultado vem de encontro com aqueles observados em RMN, pois foi justamente (\pm)-3 quem apresentou melhor desempenho na presença de γ -CD, tanto em ROESY1D quanto em RMN de ^{13}C ($\Sigma\Delta\delta/n_{\text{C}} = 3,4$ Hz contra 1,9 Hz e 0,6 Hz dos outros dois compostos; **Tabelas 27, 26 e 25**, respectivamente), com exceção da análise de difusão, onde (\pm)-2 mostrou melhor resultado ($46,8 \pm 1,4$ % contra $43,4 \pm 2,7$ % de população complexada de (\pm)-3 com γ -CD, **Tabela 23**).

Tabela 28: Enantiosseparações de 1, 2 e 3 em CLAE quiral com coluna de γ -CD.

Compostos ^a	t_1 (min) ^b	t_2 (min) ^b	α^c	cromatogramas
(+)-1 ^d	9,20	--	--	C01
(+)-2 ^d	19,52	--	--	C02
(+)-3 ^d	16,87 (+)	17,45 (-)	1,03	C03
(+)-1 ^e	27,84	--	--	C04
(+)-2 ^e	35,36	--	--	C05
(+)-3 ^e	36,80 (+)	38,30 (-)	1,04	C06

(a) ee \approx 33%; (b) t_1 e t_2 são os tempos de retenção dos enantiômeros; (c) $\alpha = t_2/t_1$; (d) T = 30 ± 1 °C; (e) temperatura baixa (3-8°C)

Com relação às temperaturas empregadas, as análises à baixa temperatura não levaram a uma melhor separação dos enantiômeros, apenas retardaram a eluição aumentando o tempo de retenção dos compostos na coluna.

3.6.2. FASE MÓVEL QUIRAL

As análises empregando fases móveis quirais (soluções de α -, β - e γ -CD [15 mmol L⁻¹]) foram realizadas utilizando uma coluna de fase reversa C-18 como fase estacionária. Os valores dos tempos de retenção dos enantiômeros (t_1 e t_2) encontram-se relacionados na **Tabela 29** (cromatogramas em anexo: C07-C12). Os resultados mostraram que tanto (\pm)-2 quanto (\pm)-3 foram discriminados com solução de β -CD (15 mmol.L⁻¹). No entanto, (\pm)-2 apresentou melhor desempenho conforme os valores de α e R_s calculados (ver experimental, tópico 9.2). Estes resultados corroboram com aqueles observados por RMN (constantes de associação, RMN de ¹³C e DOSY), os quais indicavam que, dos compostos avaliados, (\pm)-2 provavelmente seria o que apresentaria melhor discriminação, e esta ocorreria na presença de β -CD.

Tabela 29. Enantiosseparações de 1, 2 e 3 em CLAE com coluna de fase reversa e fase móvel quiral.

Fase móvel ^a	compostos	t_1 (min) ^b	t_2 (min) ^b	$\alpha_{rel.}$ ^c	R_s ^d	cromatog.
β -CD	(+)-1 ^e	13,69	-	-	-	C07
β -CD	(+)-2 ^e	9,27 (+) ^f	11,57 (-) ^f	1,33	1,10	C08
α -CD	(\pm)-3	62,40	-	-	-	C10
β -CD	(+)-3 ^e	23,19 (-) ^f	24,76 (+) ^f	1,08	0,86	C09
γ -CD	(\pm)-3	30,99	-	-	-	C12

(a) (15 mmol L⁻¹) (b) t_1 e t_2 são os tempos de retenção dos enantiômeros; (c) $\alpha_{rel.} = t_2/t_1$; (d) Fator de Resolução dos enantiômeros; (e) ee \approx 33%; (f) sinal do enantiômero discriminado.

Com relação à eluição dos enantiômeros discriminados, verificou-se que o enantiômero (+)-2 (ee \approx 33%) apresentou tempo de retenção menor que (-)-2, isso

significa que (+)-2 estaria mais fortemente associado à β -CD do que seu antípoda, por isso eluiu primeiro. Verificando as constantes de associação calculadas por RMN de ^1H (titulação), observou-se que justamente o enantiômero (+)-2 apresentou $K_{\text{ap}(+)} > K_{\text{ap}(-)}$, corroborando assim com o resultado obtido por CLAE. Da mesma maneira, o enantiômero (-)-3, que apresentou tempo de retenção menor do que (+)-3, possui maior constante de associação ($K_{\text{ap}(-)} > K_{\text{ap}(+)}$), justificando assim novamente a ordem de eluição dos enantiômeros.

Apesar da coerência dos valores das constantes de associação médias ($K_{\text{ap}(-)}$ e $K_{\text{ap}(+)}$) calculadas por RMN de ^1H em relação à ordem de eluição dos enantiômeros, os valores correspondentes à enantiosseletividade (α) não foram tão coerentes assim. Com relação ao substrato (\pm)-2, os valores de α avaliados tanto por RMN quanto por CLAE foram muito próximos (1,31 (K_{ap}) e 1,33 (CLAE)). Entretanto, para (\pm)-3 foram muito diferentes (1,25 (K_{ap}) e 1,08 (CLAE)). Isto torna questionável a utilização do coeficiente de enantiosseparação obtido por RMN para inferir sobre a escolha de fase quiral para CLAE.

Por outro lado, correlacionando os valores médios de $\Sigma \Delta\delta_{\text{C}}$ e percentagem de população complexada, provavelmente chegar-se-ia a uma relação mais confiável. Colocando isso em prática, ou seja, extrapolando os resultados de RMN de ^{13}C e HR-DOSY para um gráfico, teríamos o diagrama da **Figura 55**.

Confrontando os resultados cromatográficos obtidos com os mesmos correlacionados no diagrama, observou-se que o reconhecimento enantiomérico ocorreu apenas em situações onde a população complexada foi maior que 65% e a diferença média de discriminação por RMN de ^{13}C foi superior a 4,5 Hz. Assim, o substrato (\pm)-1, que apresentou $\Sigma \Delta\delta_{\text{C}}/n_{\text{C}}$ próximo ao mínimo estipulado (4,6 Hz) e abaixo de 60%, não foi separado. No caso em que (\pm)-3 foi eluído com fase móvel quiral de α -CD (15 mmol L $^{-1}$) também não houve separação, apesar do complexo α -CD/(\pm)-3 apresentar ótima discriminação quiral em RMN de ^{13}C ($\Sigma \Delta\delta_{\text{C}}/n_{\text{C}} = 9,1$ Hz), sua complexação (28,6 % e $K_{\text{ap}} = 37,4 \text{ M}^{-1}$) foi muito baixa, razão pela qual não fora

separado por CLAE nestas condições. Estes resultados levaram a manter a faixa de valores de $\Sigma \Delta\delta_C/n_C$ e percentual de população complexada estipulada anteriormente, pois uma coisa parece certa, ambos os parâmetros devem ser expressivos, ou seja, não basta que apenas um deles seja igual ou superior ao valor estipulado.

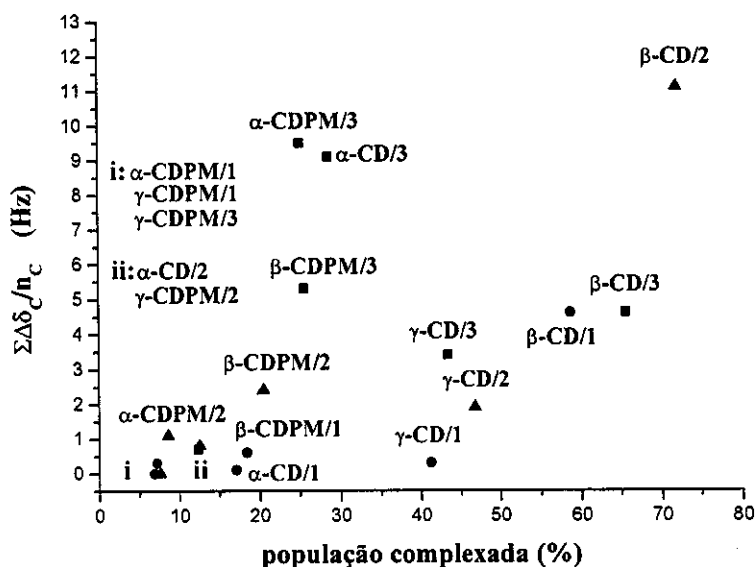


Figura 55: Diagrama da diferença média dos deslocamentos químicos de ^{13}C entre ambas as espécies diastereoisoméricas complexadas ($\Delta\delta_C/n_C$) como uma função da população complexada. Complexos: (•) CD(PM)/1; (σ) CD(PM)/2; (v) CD(PM)/3.

4. CONCLUSÕES

Todo o esforço deste trabalho foi concentrado na obtenção de dados de RMN que servissem de parâmetros para inferir qual seria o melhor seletor quiral em uma análise de discriminação de misturas racêmicas ou enantiomericamente enriquecidas a ser aplicado à cromatografia.

Os resultados obtidos isoladamente por uma ou outra técnica de RMN não levariam a concretizar estes objetivos, pois cada experimento forneceu informações importantes, mas nada que pudesse ser tomado como um parâmetro padrão único. O retrospecto dos resultados obtidos levaram a algumas observações com relação à escolha dos melhores parâmetros de RMN. A primeira delas foi que os dados de discriminação quiral por RMN de ^1H foram muito tímidos. Adicionalmente, constatou-se que ROESY forneceu excelentes informações sobre a inclusão, inclusive confirmando-a, mas nada sobre discriminação ou inclusão diferenciado de um enantiômero em relação ao seu antípoda. Por outro lado, as constantes de associação aparentes (K_{ap}) permitiram a obtenção de α , um fator de discriminação correlacionado com a razão entre as constantes aparentes médias dos enantiômeros envolvidos. Entretanto, como estas constantes foram calculadas baseando-se apenas nos deslocamentos químicos de alguns sinais de hidrogênio discriminados, as mesmas não representam um valor global. Mesmo assim, trata-se de um parâmetro importante, mas que deve ser encarado como restrito e não conclusivo. Quanto aos dados obtidos através de HR-DOSY, eles foram muito importantes do ponto de vista da complexação em si, pois deram uma noção do percentual das espécies envolvidas no processo. Encarando a premissa de que, quanto maior a complexação, maior a discriminação, este parâmetro seria o ideal. No entanto, complexação e discriminação não estão necessariamente correlacionadas entre si, embora possa haver grande afinidade entre ambas. Já as constantes calculadas a partir dos coeficientes de difusão são importantes do ponto de vista que representam as espécies como um todo, mas em relação à discriminação quiral, ficam muito aquém do esperado, pois não foi possível verificar a

difusão diferenciada dos complexos diastereoisoméricos. Considerando apenas a discriminação quiral, os resultados observados por RMN de ^{13}C foram os mais importantes, principalmente quando todas os $\Delta\delta_{\text{C}}$ da mesma espécie foram correlacionadas para a obtenção de um único parâmetro: $\Sigma \Delta\delta_{\text{C}}/n_{\text{C}}$. Este parâmetro poderia então ser empregado juntamente com outro(s) para a predição de seletores quirais convenientes para uma separação enantiosseletiva em cromatografia.

Associando os dados de $\Sigma \Delta\delta_{\text{C}}$ e coeficientes de difusão de misturas enantioméricas na presença de CDs, estabeleceu-se valores mínimos para a escolha de seletores quirais nas análises cromatográficas: valores de $\Sigma \Delta\delta_{\text{C}}$ médios superiores a 4,5 Hz e população complexada superior a 65%.

Embora todo nosso trabalho de previsão de fases quirais por RMN tenha sido direcionado para a cromatografia líquida de alta eficiência, a mesma filosofia certamente poderá ser estendida a outros sistemas de separação, como eletroforese capilar, desde que as condições do sistema investigado por RMN (seletor quiral, solubilidade, temperatura, pH, etc.) sejam mimetizadas.

PARTE II

OBTENÇÃO DE EXCESSOS ENANTIOMÉRICOS DE DERIVADOS DE FÓSFORO POR RMN DE ^{31}P

5. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A segunda parte deste trabalho foi dedicada à obtenção de excessos enantioméricos através de espectroscopia de RMN.

Até meados de 1960, o excesso enantiomérico de um composto era exclusivamente avaliado através de métodos quiróticos, envolvendo medidas de rotação ótica empregando um polarímetro sob condições definidas de temperatura, solvente e concentração para um dado comprimento de luz incidente plano polarizada.^{4a} Esta medida era então comparada com a rotação conhecida de uma amostra enantiomericamente pura do mesmo composto, medida sob condições idênticas, e equacionada para a obtenção do excesso enantiomérico. No entanto, há dois grandes problemas que limitam este método de análise: pureza ótica e excesso enantiomérico não são necessariamente equivalentes, pois a rotação ótica nem sempre varia linearmente com a composição enantiomérica;¹⁰⁰ e a literatura está infestada com muitos exemplos de rotação ótica incorretos.^{4d} Além disso, a utilização da rotação ótica para a determinação de excessos enantioméricos está sujeita à incertezas sobre contaminação com uma impureza opticamente ativa. Isto é particularmente sério se as impurezas tiverem alta rotação ou rotação de sinal oposto daquele do substrato analisado.^{4a} Dadas estas limitações, há a necessidade de se empregar metodologias independentes que realmente assegurem a pureza enantiomérica. Embora nos últimos anos tenham ocorrido progressos rápidos em relação ao desenvolvimento de métodos de análises cromatográficas quirais (CG, CLAE) sensíveis e acuradas, muitos químicos orgânicos utilizam métodos de RMN para determinar excessos enantioméricos.

Como já foi mencionado anteriormente, esta determinação através de RMN requer a utilização de um auxiliar quiral que converta uma mistura enantiomérica em diastereoisomérica. Contanto que haja um deslocamento químico não equivalente grande o bastante para dar resolução à linha base dos sinais apropriados da composição diastereoisomérica, a composição enantiomérica da mistura original pode ser relatada diretamente. Basicamente, há três tipos de auxiliares quirais: lantanídeos

quirais como reagentes de deslocamento químico, agentes quirais de solvatação e agentes quirais de derivação.⁴ Os dois primeiros formam complexos *in situ* com substratos enantioméricos e podem ser utilizados diretamente.

Os reagentes de deslocamento químico a base de lantanídeos se complexam reversivelmente com compostos orgânicos de tal forma que os hidrogênios da vizinhança do centro de ligação sofrem deslocamentos de *pseudo* contato que podem chegar a alguns ppm. Os principais lantanídeos quirais são derivados de cânfora natural (**Figura 56**), sendo muitos dos quais disponíveis comercialmente.^{4a} A base de utilização destes reagentes de deslocamento depende das diferenças nas constantes de estabilidade dos complexos diastereoisoméricos formados com os enantiômeros (+) e (–) dos substratos, que levam a diferentes deslocamentos químicos entre as ressonâncias dos antípodas correspondentes. É paradoxal que avanços técnicos em RMN tenham militado contra a aplicação do que, há um tempo, era considerado uma promessa para as análises quirais. Isto decorre devido ao fato que, efeitos de alargamento de linha dos lantanídeos (um resultado da relaxação paramagnética) são observados em campos magnéticos maiores, uma vez que a resolução é geralmente menor em espectros adquiridos acima de 100 MHz.^{4c} Sob condições de troca rápida, as quais normalmente prevalecem, o alargamento de linha é proporcional a B_0^2 e para substratos que mostram deslocamentos químicos induzidos grandes (álcoois, por exemplo) é preferível adquirir espectros sob campos de 100 MHz do que 500 MHz, onde o alargamento de linha deverá ser 25 vezes maior.^{4a}

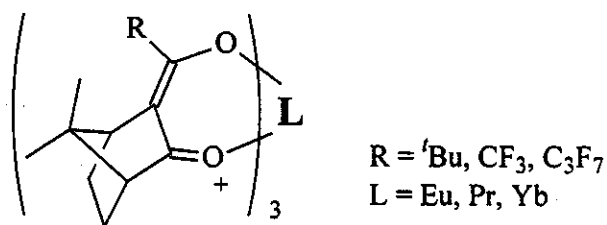


Figura 56: Alguns exemplos de reagentes quirais de deslocamento a base de lantanídeos.

Os agentes quirais de solvatação formam complexos diastereoisoméricos de solvatação com enantiômeros via um equilíbrio rapidamente reversível em competição com o solvente. A troca entre solvatantes quirais e aquirais é rápida para a escala de tempo da RMN e os sinais de ressonância observados para cada enantiômero $\delta_{(+)}$ e $\delta_{(-)}$ representam deslocamentos químicos para as médias ponderadas das espécies em equilíbrio.^{4d}

Os principais tipos de agentes quirais de solvatação utilizados em RMN são uma série de perfluoroarilcarbinóis e alquilarilaminas (**Figura 57**). As ciclodextrinas e seus derivados em geral também atuam como agentes quirais de solvatação devido a sua capacidade de formar complexos diastereoisoméricos de inclusão com misturas enantioméricas (tema exclusivamente abordado na primeira parte deste trabalho). Solventes quirais também podem ser utilizados como agentes quirais de solvatação, promovendo a discriminação de racematos.^{4a,d}

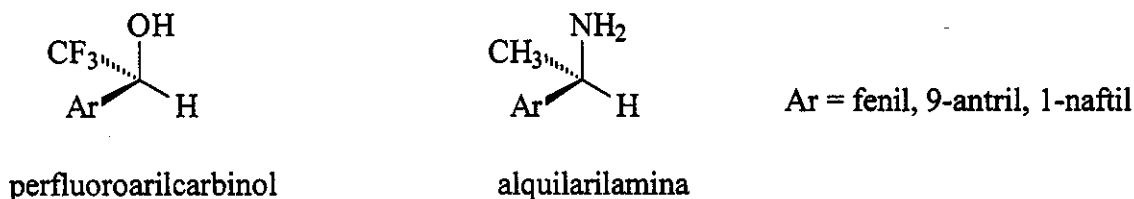


Figura 57: Alguns exemplos de agentes quirais de solvatação.

As vantagens deste método sobre os outros são a simplicidade e a rapidez com que se preparam as amostras, sem problemas de resolução cinética ou racemização. A principal desvantagem é que os valores de $\Delta\delta$ tendem a ser pequenos, o que pode ser driblado utilizando instrumentação de RMN de alta resolução.^{4a,d}

Uma alternativa aos reagentes de deslocamento e agentes de solvatação são os reagentes quirais de derivação, os quais reagem com enantiômeros para formar produtos diastereoisoméricos que exibam propriedades físicas e espectrais diferentes. Os derivados diastereoisoméricos chegam a apresentar $\Delta\delta$ até cinco vezes maior que um complexo diastereoisomérico de solvatação.^{4a} Um cuidado importante que deve ser tomado é a formação de diastereoisômeros sob condições nas quais se exclua a

possibilidade de racemização ou resolução cinética devido às reações diferenciadas dos enantiômeros.^{4d} Estes fatores levariam à descaracterização da análise.

Um dos agentes derivatizantes mais conhecidos é o ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético (MTPA), mais conhecido como reagente de Mosher.⁴ Este reagente se encontra disponível comercialmente como ácido ou cloreto de ácido enantiomericamente puro e reage facilmente com álcoois primários e secundários ou aminas quirais formando ésteres ou amidas diastereoisoméricas, os quais podem ser analisados tanto por RMN de ^1H quanto de ^{19}F . Este e outros reagentes quirais de derivação, normalmente empregados para avaliação de configuração absoluta e excessos enantioméricos, podem ser visualizados na **Figura 58**.

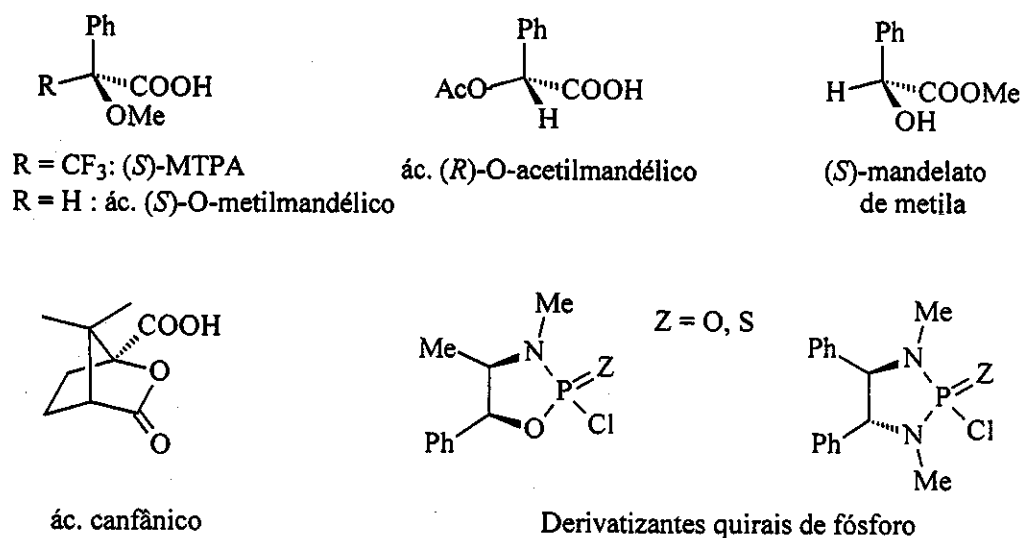


Figura 58: Alguns exemplos de agentes quirais de derivação.

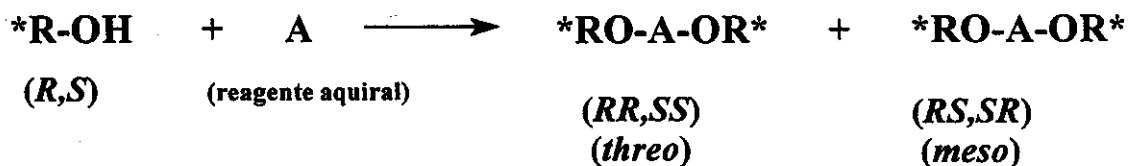
Reagentes de derivação como cloretos de fosforila ou tiofosforila quirais fornecem derivados diastereoisoméricos que podem ser analisados por RMN de ^{31}P (acoplado ou desacoplado), através de espectros simples com sinais dispersos numa faixa ampla de deslocamentos químicos.^{4a}

Dentro deste contexto de derivação com reagentes quirais de fósforo surgiu uma proposta original de análise: a utilização de reagentes de derivação aquirais de fósforo, cujo acoplamento com dois enantiômeros resulta na formação de um par de

enantiômeros e um par aquiral de diastereoisômeros (*meso*), sendo que a quantidade relativa dos mesmos permite o cálculo do excesso enantiomérico.^{4a} Esta proposta foi implementada por Feringa¹⁰¹ como veremos no tópico a seguir.

5.1. MÉTODO DE FERINGA

O conceito do uso de derivados aquirais para determinar o excesso enantiomérico por cromatografia e RMN foi introduzido primeiramente por Horeau.¹⁰² Ele reconheceu o potencial da utilização de diferenças intrínsecas na quiralidade de uma substância enantiomericamente pura ou enriquecida para a determinação de excessos enantioméricos. O método depende basicamente do acoplamento dos enantiômeros *via* um agente aquiral, resultando num par de diastereoisômeros *meso* e *threo* (Esquema 2). Assim, pela derivação de álcoois racêmicos com agentes de derivação aquirais, Horeau observou, tanto por cromatografia gasosa como por RMN de ^1H , que a razão entre os derivados obtidos (carbonatos, alcoxissilanos, ftalatos, malonatos) era proporcional ao excesso enantiomérico.¹⁰²



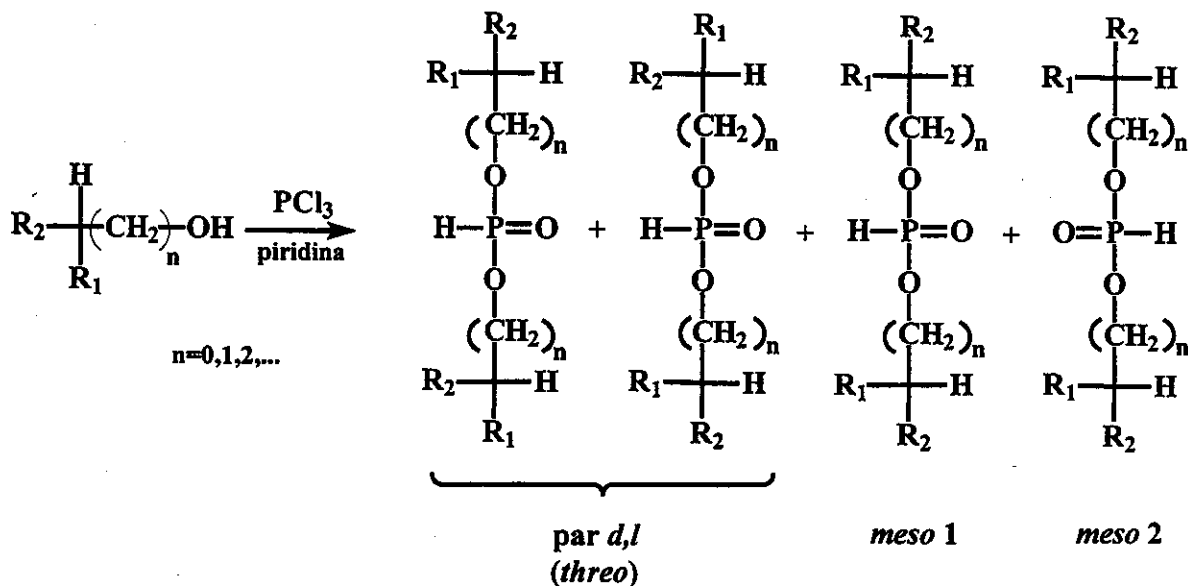
Esquema 2: Formação dos derivados de álcool *meso* e *threo* usando reagentes aquirais.

Este conceito foi então adaptado por Feringa¹⁰¹ para experimentos de RMN de ^{31}P . Utilizando PCl_3 ou POCl_3 como agentes de dimerização, álcoois quirais foram convertidos em fosfonatos em uma reação rápida e quantitativa, resultando numa mistura de diastereoisômeros: um par enantiomérico (*R,R* e *S,S*) e dois compostos *meso* (*R,S* e *S,R*), numa razão de 2:1:1, respectivamente (Esquema 3). Estes diastereoisômeros foram detectados por RMN de ^{31}P como três sinais distintos na

região espectral de 0-10 ppm. A aplicação da equação de Houreau¹⁰² (Equação 24) permitiu o cálculo da pureza ótica^{103#} de misturas.

$$p^2 = (K-1)/(K+1) \quad (\text{Eq. 24})$$

onde $K = (\text{área do pico } \textit{threo} / \text{área do pico } \textit{meso 1} + \textit{meso 2})$ e p é a pureza ótica.



Esquema 3: Diastereoisômeros obtidos pela derivação de misturas enantioméricas de álcoois com tricloreto de fósforo.

Enfim, este método proporciona um caminho fácil para se determinar excessos enantioméricos fazendo uso de RMN de ^{31}P , tendo a praticidade como principal vantagem. Embora tenha uma baixa sensibilidade de detecção em relação ao ^1H ($6.63 \cdot 10^{-2}$), o núcleo de ^{31}P apresenta abundância de 100%.¹⁰⁴ Outro fator que torna a metodologia extremamente atraente é a possibilidade de avaliar o excesso enantiomérico da mistura reacional bruta, sem nenhuma purificação prévia, uma vez que apenas os sinais de ^{31}P são observados, simplificando muito a análise. Desta forma, o método de Feringa é especialmente indicado para compostos quirais que

#Em deferência ao termo "pureza ótica" empregado originalmente na equação sugerida por Horeau¹⁰² (Eq. 21) ter se tornado obsoleto,¹⁰⁵ o mesmo foi substituído por excesso enantiomérico e a equação foi adequada tornando-se então $ee = [(K-1)/(K+1)]^{1/2} \times 100$.

apresentem espectros de RMN ^1H e ^{13}C complexos. Ainda, segundo Feringa,⁹⁵ o método também tolera grandes variações estruturais dos álcoois, isto é, álcoois benzílicos primários e secundários, álcoois alílicos, α -hidróxi ésteres e α -hidróxi amidas. Feringa ainda examinou outros reagentes aquirais de fósforo¹⁰⁵ para a derivação e estendeu esta metodologia para o estudo de aminas¹⁰⁶ e tióis^{105a,107} quirais.

Outra alternativa a esta técnica foi proposta por Welch.¹⁰⁸ Empregando o mesmo raciocínio da formação de diastereoisômeros *via* derivação de álcoois quirais com reagente aquiral de fósforo, ele simplesmente modificou as condições reacionais. Submetendo a reação de derivação com PCl_3 em condições de atmosfera inerte, ele observou a formação de fosfitos, cujos sinais recaem sobre a região de 140-180 ppm, e através da multiplicidade dos sinais de RMN de ^{31}P acoplado, pôde atribuí-los aos derivados de triésteres de fosfitos e, conseqüentemente, determinar o excesso enantiomérico das misturas.

6. OBJETIVOS

A necessidade de metodologias eficazes para a determinação de excessos enantioméricos é hoje uma realidade constante dentro da química orgânica. Diante de tal perspectiva, foi traçado como objetivo a implementação de uma metodologia simples e de baixo custo, aplicando a RMN de ^{31}P para a determinação de excessos enantioméricos de álcoois através de derivados de fósforo.

7. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dentro das reações enantiosseletivas realizadas no laboratório, foi observado que o excesso enantiomérico de alguns álcoois (1, 5-7, **Figura 59**) era dificilmente avaliado por CG e CLAE quiral devido à baixa discriminação enantiomérica dos mesmos, o que levou então a investigação de outros métodos, através de RMN, para

avaliar o ee de misturas enantiomericamente enriquecidas. Desta forma, como a proposta de análise pelo Método de Feringa¹⁰¹ era atraente, principalmente devido à sua simplicidade (derivação rápida *in situ*, sem necessidade de purificação prévia; espectros de RMN de ^{31}P mais simples que os de ^1H e ^{13}C) e ao baixo custo do mesmo, esta metodologia foi escolhida para determinação de excessos enantioméricos destes álcoois.

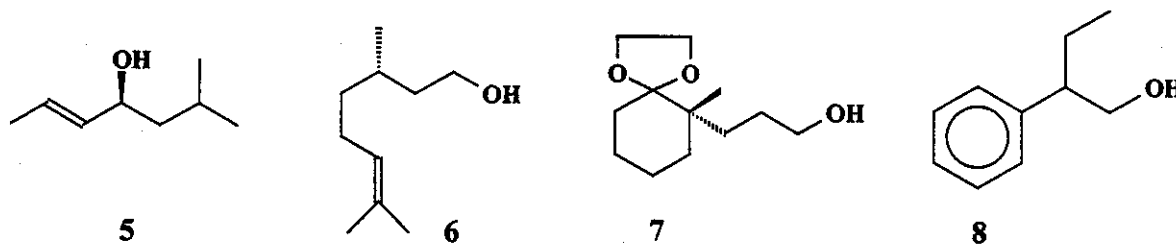


Figura 59: Álcoois avaliados pelo Método de Feringa.

O composto (+)-1, obtido *via* redução enantiosseletiva usando *Saccharomyces cerevisiae*,⁹⁴ teve o excesso enantiomérico inferido somente por rotação ótica específica, através de comparação com a literatura. Aplicando o método de Feringa ao material racêmico (Figura 60), observou-se três sinais no espectro desacoplado de RMN de ^{31}P dos derivados dialquilfosfonatos do racemato (Espectros E116b e E116c, em anexo), com valor de K (Eq. 24) próximo a 1 (Tabela 30), indicando que o reconhecimento quiral foi negligenciável durante a reação de acoplamento, enquanto que o excesso enantiomérico pôde ser obtido via a razão dos diastereoisômeros *threo* e *meso* (foi aplicado um procedimento de desconvolução ao espectro E116c, em anexo, para melhorar a proposta de integração). Os deslocamentos químicos dos derivados dialquilfosfonatos foram confirmados pelo espectro acoplado de RMN de ^{31}P (E116a, em anexo), através da análise da multiplicidade dos sinais (Tabela 30).

Procedimento idêntico foi aplicado ao composto enantiomericamente enriquecido (+)-1 para a avaliação de sua pureza enantiomérica. O excesso enantiomérico obtido pelo método de Feringa foi de 97,0%, assumindo que a razão *meso* 1/*meso* 2 no espectro (E116d) seguiu o mesmo valor observado para a mistura

racêmica (Tabela 30, E116c). Esta estratégia foi necessária porque o sinal do *meso* 2, neste espectro em particular, está encoberto pelo sinal do derivado monoalquilfosfonato (Tabela 30, espectros E116d e E116e, em anexo). Este resultado foi compatível com o excesso enantiomérico obtido por comparação com a rotação ótica específica e a literatura⁹⁴ (excesso calculado de 97 %). Embora menos exato que os métodos de CLAE/UV ou CG/FID, o excesso enantiomérico foi estimado sem o uso de reagentes ou colunas quirais. Numa tentativa de melhorar a precisão da determinação do excesso enantiomérico e inspirados pelo trabalho pioneiro de Horeau, o derivado fosfonado bruto de (\pm)-1 foi analisado por CG/FID e CG/EM. A análise cromatográfica revelou que a mistura era muito complexa e, portanto, o excesso enantiomérico muito difícil de ser determinado. Tentativas empregando POCl_3 como agente de derivação não foram bem sucedidas (espectros de RMN de ^{31}P mostraram ausência de diastereoisômeros).

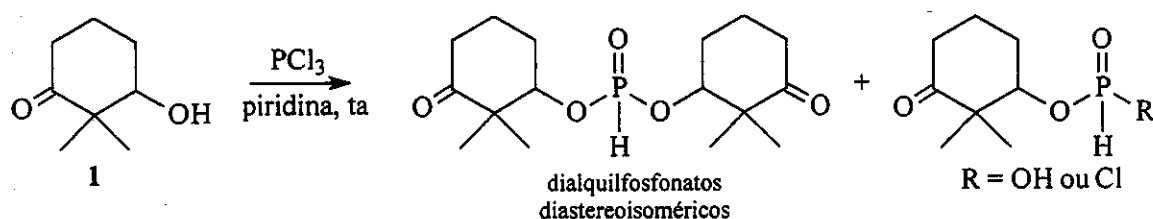


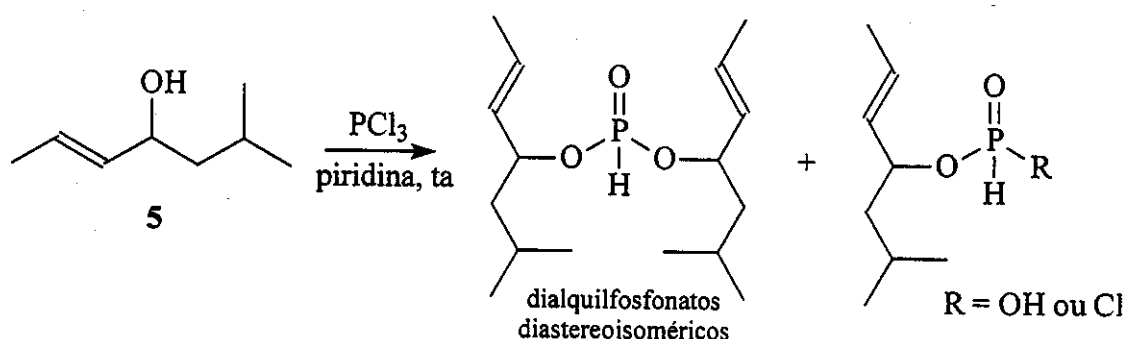
Figura 60: Derivação do álcool 1 com formação de mono e dialquilfosfonatos diastereoisoméricos.

A aplicação da mesma metodologia para o álcool (\pm)-5 forneceu vários sinais no espectro de RMN de ^{31}P (E117, em anexo) devido à presença de derivados mono e dialquilfosfonatos na mistura reacional (Figura 61). A utilização da multiplicidade esperada do fósforo para derivados dialquilfosfonatos em um espectro acoplado com hidrogênio, permitiu o reconhecimento dos três sinais anisócronos corretos, os quais foram integrados no espectro desacoplado, fornecendo $K \sim 1$ (Eq. 24, Tabela 30). Diante deste resultado concluiu-se que o método foi válido para a aplicação geral da determinação de excesso enantiomérico de (\pm)-5.

Tabela 30: Dados de RMN ^{31}P dos derivados fosfonatos obtidos da reação entre álcoois e PCl_3 .

álcool	$\delta_{\text{par } d,l}^a$	$\delta_{\text{meso } 1}^a$	$\delta_{\text{meso } 2}^a$	razão ^b
(±)-1	6,75 (dt, 703,5 e 9,0; 805,5)	7,74 (dt, 703,0 e 9,0; 553,2)	4,80 (dt, 704,0 e 9,0; 262,2)	50,3:49,7
(+)-1	6,75 (dt, 703,5 e 9,0; 8004,3)	7,74 (dt, 704,0 e 9,0; 165,0)	4,80 (dt, 703,0 e 9,0; 78,2)	ee = 97,0% ^c
(±)-4	5,89 (dt, 692, 8,0 e 2,2; 370,9)	6,27 (dt, 692, 8,0 e 2,2; 180,6)	5,46 (dt, 692, 8,0 e 2,2; 166,8)	49,4:50,6
(±)-6	8,37 (dqint.; 691,0 e 9,0)	8,37 (dqint.; 691,0 e 9,0)	8,37 (dqint.; 691,0 e 9,0)	d
(-)-6	8,37 (dqint.; 690,0 e 9,0)	8,37 (dqint.; 690,0 e 9,0)	8,37 (dqint.; 690,0 e 9,0)	d
(±)-7	8,40 (dqint.; 689,0 e 8,7)	8,40 (dqint.; 689,0 e 8,7)	8,40 (dqint.; 689,0 e 8,7)	d
(-)-7	8,40 (dqint.; 690,0 e 8,7)	8,40 (dqint.; 690,0 e 8,7)	8,40 (dqint.; 690,0 e 8,7)	d

(a) δ (multiplicidade, $^{\circ}\text{J}_{\text{PH}}$ em Hz; área do pico); (b) razão *meso* (1 + 2) : *threo*; (c) o excesso enantiomérico (ee) foi calculado a partir das áreas dos picos integrados do isômero *threo* (par *d,l*) e dos isômeros *meso*, respectivamente, utilizando a fórmula de Horeau modificada $ee = [(K-1)/(K+1)]^{1/2} \times 100$, onde $K = (\text{área do pico } \textit{threo} / \text{áreas dos picos } \textit{meso } 1 + \textit{meso } 2)$; (d) não avaliado devido aos deslocamentos químicos de ^{31}P dos diastereoisômeros serem isócronos.

**Figura 61:** Derivação do álcool **5** com formação de mono e dialquifosfonatos diastereoisoméricos.

A versatilidade desta metodologia não apresentava limite aparente, mas álcoois primários sempre foram conhecidos como substratos de difícil discriminação por cromatografia quiral, embora Feringa reportasse a aplicação com sucesso desse método para o álcool (±)-**8** (Figura 59).⁹⁵ Então, foram selecionados para o teste final os álcoois primários (±)-**6** e (±)-**7** (Figura 59), que apresentam dois e três grupos metilenos, respectivamente, entre o grupo hidroxila e o centro estereogênico e que, também, não mostraram separação em cromatografia quiral. Em ambos os casos, os

sinais de fósforo dos derivados dialquilfosfonatos (**Figura 62**) foram isócronos (espectros **E118** e **E119**, em anexo). Desta forma, a discriminação não efetiva dos sinais mostrou que o método de Feringa é principalmente limitado para os álcoois primários possuindo mais de um grupo metileno posicionado entre a hidroxila e o centro estereogênico.

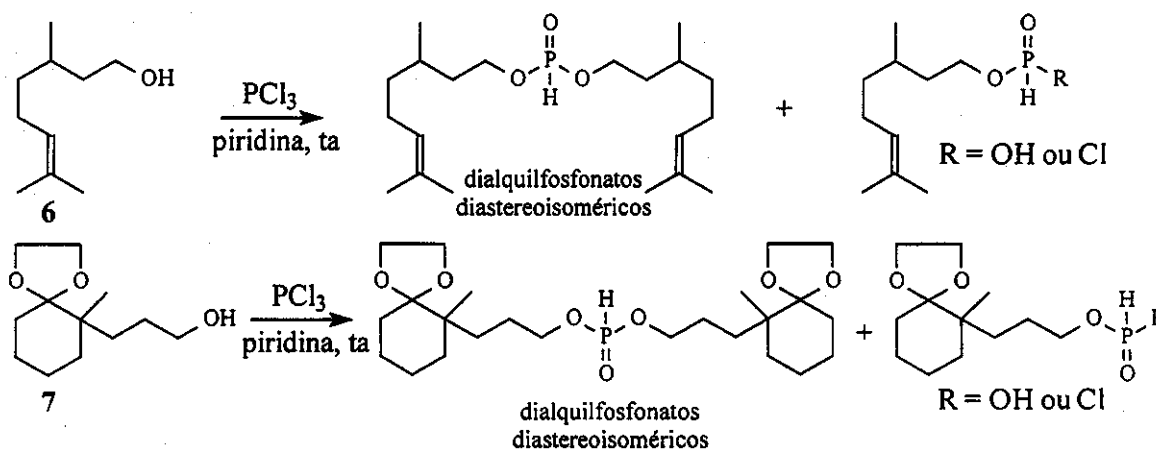


Figura 62: Derivação dos álcoois 6 e 7 com formação de mono- e dialquilfosfonatos diastereoisoméricos.

8. CONCLUSÕES

A utilização do método de Feringa para a determinação do excesso enantiomérico de álcoois se mostrou muito atrativa devido sua simplicidade. No entanto, a partir dos resultados observados aqui foi proposto que o emprego do mesmo é recomendado quando:

- a cromatografia quiral não é eficiente;
- houver disponibilidade de álcool em quantidades de 20 e 30 mg (caso seja menor, maior tempo para aquisição deverá ser empregado);
- e finalmente, houver a proximidade do grupo hidroxila e o centro estereogênico de, no máximo, uma unidade metilênica.

Observou-se adicionalmente, que foi importante obter os espectros acoplados e desacoplados para a correta certificação dos picos correspondentes aos derivados dialquilfosfonatos.

Outros elementos estereogênicos não foram testados nem por Feringa nem por nosso grupo de pesquisa.

PARTE III

EXPERIMENTAL

9. INSTRUMENTAÇÃO E CONDIÇÕES

9.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Todos os experimentos uni e bidimensionais de RMN foram realizados em um espectrômetro VARIAN INOVA-500 ($B_0 = 11$ T), operando a 499,885 MHz para ^1H , 202.135 MHz para ^{31}P e 125.695 MHz para ^{13}C , e equipado com sondas de 5 mm para detecção direta e indireta (ambas com acessórios de gradiente de campo retangulares localizados na coordenada z), formatador de pulsos e estações de trabalho *Sun* para processamento de espectros via rede. Para desacoplamentos de ^1H em faixa larga, foram utilizados métodos de pulsos compostos (seqüências WALTZ, GARP).^{56,103}

Todos os experimentos uni e bidimensionais de RMN foram adquiridos a $30,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$, com exceção dos experimentos de RMN de ^{31}P , realizados a $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Os deslocamentos químicos observados nestes experimentos foram dados em ppm, com exceção dos experimentos de difusão, dados em Hz, e as constantes de acoplamento (J) também em Hz. Os deslocamentos químicos de ^1H foram referenciados internamente através do sinal de ressonância de HOD residual (δ 4,67) ou externamente com CCl_4/TMS 0,5% (δ_{TMS} 0,0)[#] e ^{13}C foi referenciado com o mesmo padrão externo, CCl_4/TMS 0,5% (δ_{CCl_4} 96,00). Os deslocamentos químicos de ^{31}P foram referenciados externamente através do sinal de ressonância de H_3PO_4 (δ 0,0). A multiplicidade dos sinais de ressonância foi caracterizada como: s = singleto; d = dubleto; t = tripleto; q = quarteto; quint. = quinteto; m = multipletto; dd = duplo dubleto; ddd = duplo dubleto de dubleto; dddd = duplo dubleto de dubleto de dubleto; dt = duplo tripleto; dqint. = duplo quinteto; dtd = duplo tripleto de dubleto; dtt = duplo tripleto de tripleto. As amostras foram analisadas em tubos de ressonância de 5 mm de diâmetro.

[#] O padrão externo usado em RMN normalmente é um capilar de vidro selado contendo um solvente, o qual apresenta deslocamento conhecido e serve para referenciar o experimento.

Os experimentos uni e bidimensionais foram adquiridos utilizando *softwares* padrões *Varian* sob condições típicas, como seguem. Os espectros foram processados nas estações de dados utilizando o programa VNMR do equipamento.

9.1.1. TÉCNICAS UNIDIMENSIONAIS

RMN de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H foram adquiridos com pulsos de 30° (duração: 2,5-4,0 μs), largura de varredura de 8 KHz (número de dados de 32K pontos), tempos de aquisição (at) e espera de reciclagem (d1) de 4,0 s e 1,0 s, respectivamente. Foram acumulados cerca de 32-64 transientes, cuja resolução digital média foi de 0,25 Hz/ponto.

Os experimentos de titulação (métodos de Job e Benesi-Hildebrand modificado) foram adquiridos empregando recurso de pré saturação do sinal de HOD.

CYCLENONE

Os espectros CYCLENONE⁹⁸ foram obtidos com largura espectral de 8 KHz (número de dados: 64K pontos), tempos de aquisição e de reciclagem de 4 e 3 s, respectivamente. Foram adquiridos entre 256 e 512 transientes. Os FIDs foram apodizados para diminuição da razão sinal/ruído através de multiplicação exponencial ($lb = 3,0$), antes do processamento por transformada de Fourier.

ROESY1D

Os experimentos de ROESY1D[#] foram obtidos subtraindo os FIDs aplicando uma seqüência de pulsos $180^\circ_{\text{sel.}} - 90^\circ_{\text{f. sel.}}$ -trancagem de spin-FID, com tempo de mistura de 500 ms, de FIDs adquiridos através da seqüência de pulsos $90^\circ_{\text{f. sel.}}$ -trancagem de spin-FID. Os pulsos seletivos foram gerados por um modulador de

[#] Esta seqüência de pulsos foi adaptada pelo Dr. Bruce Adans (VARIAN Associates) a partir do experimento de ROESY bidimensional.

pulsos, o qual automaticamente atenuou a potência e a duração do pulso para obter a seletividade requerida. Os parâmetros e condições utilizados seguem abaixo: $at = 2,0$ s; largura de varredura (sw) = 4 KHz; $d1 = 3,0$ s; $nt = 256-512$ scans; alargamento de linha (lb) = 3,0 Hz. As amostras não foram desgaseificadas.

RMN de ^{13}C

Os espectros de RMN de ^{13}C foram adquiridos com pulsos de 45° (duração: 4-6 μs), empregando desacoplamento de ^1H em faixa larga (seqüência de WALTZ),¹⁰³ sob uma janela espectral de 32 KHz, com varredura de 64 K pontos (tempo de aquisição: 1,024 s) e tempo de espera para reciclagem ($d1$) de 2,0 s. Nestes experimentos foram acumulados entre 15-20K transientes, com resolução digital média de 0,5 Hz/ponto. Antes da transformação por Fourier dos FIDs, eles foram preenchidos com zeros (até 128K). Eventualmente, alguns espectros sofreram apodização com funções exponenciais (alargamento de linha), ou gaussianas e/ou "sine-bell" (seno sino) antes do processamento, visando exclusivamente a leitura de informações, principalmente sinais levemente discriminados ($\Delta\delta_{\text{C}} \approx 1,0$ Hz), que porventura não tenham sido evidenciados no processamento normal.

DEPT

A diferenciação entre os carbonos metílicos, metilênicos, metínicos e carbonos não ligados a hidrogênio, foi estabelecida via a aquisição de espectros de DEPT¹⁰⁴. Os parâmetros empregados na aquisição dos espectros de DEPT foram praticamente os mesmos de RMN de ^{13}C , com exceção do número de transientes ($nt = 7-10\text{K scans}$). A resolução digital média foi de 1,0 Hz/ponto, para um número de dados de cerca de 30K pontos.

RMN de ^{31}P

Os experimentos de RMN de ^{31}P foram adquiridos com pulsos de 45° (duração: 4,5 μs), sob uma janela espectral de 5,25 KHz, com tempos de aquisição e espera de

reciclagem de 0,5 e 2,0 s, respectivamente. Foram acumulados cerca de 512 transientes por espectro. Os espectros desacoplados foram obtidos empregando sequência de WALTZ¹⁰³ (desacoplamento de ^1H em faixa larga).

9.1.2. TÉCNICAS BIDIMENSIONAIS

g-COSY

Os experimentos de g-COSY¹⁰⁵ foram adquiridos com uma sequência de pulsos padrão 90°-90° e gradientes de campo pulsados. Os espectros foram obtidos sob janela espectral de 4 KHz em ambas as dimensões, com um conjunto de pontos de 1K e 128 incrementos (FIDs). Foram adquiridos entre 16 e 32 transientes para cada bloco de 128 FIDs, com tempos de aquisição e espera para reciclagem de 0,1-0,2 e 1,0 s, respectivamente. Antes da transformada de Fourier, ambos domínios (F_1 e F_2) foram multiplicados por uma função seno seno e preenchidos com zeros para 1K, produzindo uma matriz quadrada de dados (1K x 1K). A transformada de Fourier foi aplicada e os dados transformados foram então simetrizados.

ROESY

O experimento de ROESY¹⁰⁶ foi realizado com uma largura espectral de 4KHz (número de dados: 1K pontos), com blocos de 200 incrementos e um conjunto de 16 transientes para cada FID. Os tempos de aquisição e reciclagem foram de 0,13 e 3,0 s, respectivamente. A largura do pulso de 90° foi de 12,4 μs e o tempo de mistura de 0,5s. Antes do processamento dos dados através da transformada de Fourier, os mesmos sofreram previsão linear, foram multiplicados por uma função gaussiana e preenchidos com zeros, resultando numa matriz de dados 2K x 2K.

g-HSQC

Os experimentos de correlações heteronucleares foram obtidos através da sequência de g-HSQC¹⁰⁷ com auxílio de gradientes de campo pulsados. O desacoplamento dos átomos de carbono durante a aquisição foi realizado com uma

seqüência GARP.¹⁰³ Os sinais de hidrogênios ligados a ^{13}C foram filtrados (separados) daqueles ligados a ^{12}C através da seqüência TANGO.¹⁰⁸ O tempo de mistura para a transferência de polarização foi calculado a partir de $^1J_{\text{C,H}} = 140$ Hz. Foram empregadas larguras espectrais de 4 KHz em F_2 (número de dados: 1K pontos) e 14 KHz em F_1 . Para cada bloco de 128 incrementos foram adquiridos entre 48 e 64 transientes. Os tempos de aquisição e espera para reciclagem foram de 0,15-0,20 e 1,5 s, respectivamente. Antes de aplicar a transformada de Fourier, os dados foram multiplicados em ambas dimensões por uma função do tipo seno seno e sofreram previsão linear em F_1 para 256 pontos, seguida de preenchimento com zeros para 1K pontos.

9.1.3. TÉCNICAS DE DIFUSÃO

Os coeficientes de difusão foram extraídos de uma série de espectros de ^1H como função da amplitude do gradiente, empregando ambas as seqüências de pulsos BPPSTE⁷⁸ e GCSTESL.⁷⁷ Em todas as análises foram utilizados 25 diferentes amplitudes de gradiente de pulsos para cada experimento. As amplitudes dos gradientes variaram entre 0,068 e 0,35 Tm^{-1} , com uma diminuição na intensidade de ressonância de aproximadamente 100% nos gradientes de maior amplitude. Os experimentos foram realizados sob uma janela espectral média de 8 KHz (número de dados: 1 K pontos), com tempos de aquisição e reciclagem de 4 e 1,5 s, respectivamente. Foram adquiridos entre 32 e 64 transientes. As linhas de base de todos os espectros de cada experimento foram corrigidas antes do processamento dos dados. O programa de processamento de dados (macro DOSY no espectrômetro VARIAN) envolve a determinação da altura dos picos de todos os sinais previamente selecionados para a análise, onde cada pico apresenta um decaimento exponencial específico. Os coeficientes calculados para cada sinal selecionado foram listados, juntamente com os respectivos desvios padrão. O valor do coeficiente de difusão e do desvio padrão de cada espécie envolvida na análise foi dado através da média aritmética de todos os coeficientes da mesma espécie. Coeficientes com valores

diferentes daqueles apresentados pela maioria de uma mesma espécie foram descartados.

9.1.4. PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

9.1.4.1. COMPLEXOS COM CICLODEXTRINAS

Os complexos entre as ciclodextrinas nativas (α -CD, β -CD e γ -CD) e os solutos em questão (compostos 1-3, nas formas racêmica e enantiomericamente enriquecidas - ee ~ 33%) foram preparados solubilizando quantidades equimolares (15 mmol L^{-1}) dos mesmos em 0,6 mL de água deuterada. Os complexos equimolares com ciclodextrinas permetiladas (CDPMs) foram preparados da mesma maneira, apenas alterando levemente a concentração ($12,0 \text{ mmol L}^{-1}$) das amostras.

Os complexos formados foram transferidos para tubos de ressonância de 5,0 mm e analisados.

9.1.4.2. EXPERIMENTOS DE TITULAÇÃO

ESTEQUIOMETRIA

Método de variação contínua de um dos componentes

As soluções aquosas para a titulação foram preparadas mantendo sempre as concentrações de CD (15 mmol L^{-1}) e CDPM (12 mmol L^{-1}) constantes e variando as do substrato, de tal maneira que se mantivesse as seguintes razões molares: 0,0; 0,2; 0,4;...1,0 para os complexos com α -CD e α -CDPM; e 0,0; 0,3; 0,7; 1,0; 1,2; 1,5 para os complexos com β -CD e β -CDPM.

As amostras foram tituladas por RMN de ^1H e os espectros referenciados pelo sinal interno de HOD (δ 4,67). Os dados de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ para o H-3 das CDs foram correlacionados com a razão molar das respectivas frações tituladas através de gráficos ($\Delta\delta_{\text{obs}}$ versus razão molar).

Método de Job

As soluções a serem tituladas foram preparadas a partir de soluções estoques de β -CD (22,5 mmol L⁻¹) e dos solutos 1-3 (22,5 mmol L⁻¹), diluindo-as através da variação contínua das concentrações das espécies, de tal forma que a soma das concentrações das mesmas se mantivesse constante ($[\beta\text{-CD}] + [\text{soluto}] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$), conforme Tabela 31 que segue:

Tabela 31: Diluições para preparação das soluções para titulação

Razão molar (mol L ⁻¹)	V _{β-CD (22,5 mM)} (mL)	V _{substrato (22,5 mM)} (mL)	V _{D₂O} (mL)
15:0	0,0	0,40	0,20
12:3	0,08	0,32	0,20
9:6	0,16	0,24	0,20
7,5:7,5	0,20	0,20	0,20
6:9	0,24	0,16	0,20
3:12	0,32	0,08	0,20

Todas as soluções foram preparadas com o auxílio de micropipeta volumétrica (Gilson Medical Electronics P1000) para evitar ao máximo possíveis erros de diluição. Os espectros das amostras tituladas por RMN de ¹H foram referenciados com o mesmo padrão externo (capilar contendo TMS). Os valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$ de alguns sinais dos solutos foram correlacionados com as concentrações das espécies tituladas através de gráficos ($\Delta\delta_{\text{obs}} [\text{soluto}]/([\beta\text{-CD}] + [\text{soluto}])$ *versus* $[\text{soluto}]/([\beta\text{-CD}] + [\text{soluto}])$).

Determinação das constantes de associação

As amostras foram preparadas a partir de soluções aquosas estoques dos substratos e β -CD (22,5 mmol L⁻¹). Alíquotas dessas soluções (medidas com micropipeta) foram reunidas mantendo concentração do substrato sempre constante ($[1] = [3] = 3 \text{ mmol L}^{-1}$; $[2] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$) enquanto a concentração de β -CD variou crescentemente (3, 6, ...15 mmol L⁻¹). O conjunto de soluções obtidas foi titulado por RMN de ¹H (referência externa - TMS) e a partir dos valores de $\Delta\delta_{\text{obs}}$, os dados foram correlacionados em gráficos ($[\beta\text{-CD}]/\Delta\delta_{\text{obs}}$ *versus* $[\beta\text{-CD}]$).

9.2. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

As análises de CLAE foram realizadas em cromatógrafo líquido Hewlett Packard, modelo 1090, série II/M HPLC, equipado com detetor por arranjos de diodos, utilizando uma coluna quiral LiChroCART 250-4 Chira-Dex GAMMA (5 μ m, 250 mm x 4mm i.d) eluída com água deionizada ou uma coluna de fase reversa Waters Nova Pack ODS (4 μ m, 150 mm x 3,9 mm i.d) eluída com fase móvel quiral (soluções de α -, β - e γ -CD (15 mmol L⁻¹) respectivamente), com um fluxo de 0,4 ml min⁻¹ e temperatura de coluna de 30 \pm 1 °C.

A seletividade relativa da enantioseparação (α_{rel}) foi calculada através da razão $\alpha_{rel} = k_2/k_1$, onde $k_n = (t_n - t_M) (t_M)^{-1}$, sendo que t_n corresponde aos tempos de retenção (t_1 e t_2) dos respectivos enantiômeros e t_M é o tempo de análise de um componente não retido.¹⁰⁹ A resolução dos enantiômeros (R_s) para cada análise foi dada aplicando a equação $R_s = 1,177(t_2 - t_1) (w_{h1} + w_{h2})^{-1}$, onde w_{hn} corresponde à largura do pico de cada enantiômero n à meia altura.¹⁰⁹

9.3. CROMATOGRAFIA GASOSA CONJUGADA COM ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As análises por CG/EM foram realizadas em cromatógrafo a gás Hewlett Packard - VCD 5990 conectado a espectrômetro de massas Hewlett Packard 5970-MSD. No cromatógrafo, equipado com coluna capilar de sílica fundida DB-5 J & W Scientific (25 m X 0,2 mm X 0,33 μ m), as temperaturas para injeção foram programadas para início em 60 °C, aumentando gradativamente até 240 °C (3 °C/min). As temperaturas do injetor e detetor foram 220° e 250 °C, respectivamente, para um fluxo de 1,16 mL/min. As soluções (10 mg/mL em acetato de etila) foram injetadas em alíquotas de 0,2 μ L. A fase móvel utilizada foi o gás hélio (gás de arraste). Os espectros de massas foram adquiridos a 70eV, com velocidade de 0,84 scan/s para uma faixa de m/z de 40 a 550.

9.4. CROMATOGRAFIA GASOSA

As análises por CG foram realizadas em cromatógrafo a gás Hewlet Packard - VCD 5890 A, equipado com detector de ionização de chama (FID), utilizando uma coluna capilar quiral heptakis-(2,6-dimetil-3-pentil)- β -CD (25 m x 0,25 mm x 0,25 μ m), com temperaturas programadas: 90°C(5 min)-3°C/min-180°C(5 min). As temperaturas do injetor e detetor foram mantidas em 200°C. As soluções (10 mg/mL em acetato de etila) foram injetadas em alíquotas de 0,2 μ L. O hidrogênio foi utilizado como gás de arraste.

9.5. CROMATOGRAFIA EM COLUNA E CAMADA DELGADA

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merck, com granulometria 70-230 *mesh* e gradientes de solventes purificados como eluentes. As frações coletadas foram controladas por cromatografia em placa delgada (CCD), utilizando placas prontas de sílica sobre alumínio (Merck). A visualização dos compostos em CCD foi verificada após irradiação de luz ultravioleta (UV) no comprimento de onda 254 nm e, ou pulverização com revelador de terpenos (*p*-anisalaldeído/H₂SO₄/HOAc (0,5 : 1,0 : 0,5)), seguida de aquecimento.

9.6. ROTAÇÃO ÓTICA ESPECÍFICA

Os valores de rotação ótica foram determinados em um polarímetro LEP A2 (Carlzeiss), equipado com lâmpada de sódio (precisão de 0,005°), empregando-se clorofórmio como solvente, em temperatura ambiente. A rotação ótica específica, em função da raia D do sódio, foi obtida conforme as seguintes conversões recomendadas pelo fabricante, e expressas como $[\alpha]_D$ (concentrações *c* em gramas/100 mL, solvente):

- conversão da temperatura (*T*) para 20 °C:

$\alpha^{20} = \alpha^T / [1 + 0,000143(T - 20)]$, onde α^T corresponde à rotação observada a temperatura ambiente.

- rotação ótica específica:

$$[\alpha]_D^{20} = \alpha^{20} / \text{comprimento da cela (dm)} \times \text{concentração (g/mL)}$$

10. SOLVENTES E REAGENTES

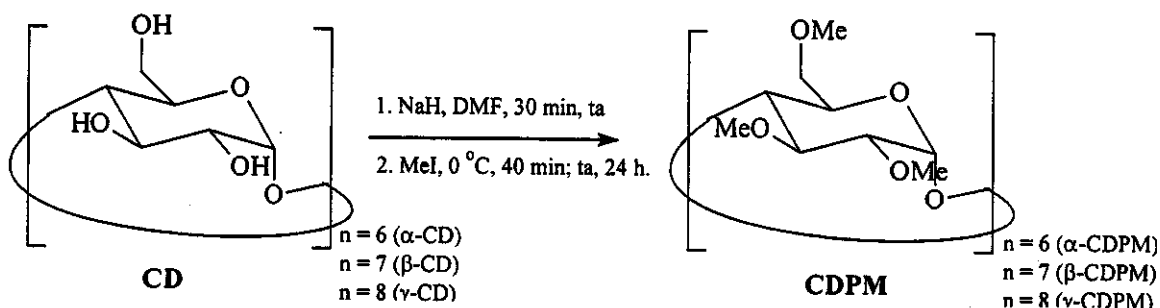
Todos os reagentes foram utilizados como adquiridos e os solventes purificados conforme procedimentos da literatura.¹¹⁰ As ciclodextrinas empregadas como agentes quirais de solvatação foram adquiridas comercialmente (α -CD: Acros Organics (98%); β -CD: Merck (98%); γ -CD: Wacker Chemicals). Como as ciclodextrinas são muito hidratadas, o material cristalino passou por um processo de secagem prévia, permanecendo 3 horas sob aquecimento em banho de areia ($\sim 100^\circ\text{C}$) e vácuo (1,5 mmHg), seguido de liofilização por 24 horas. Após este processo de secagem, as amostras foram mantidas em dissecadores contendo sílica anidra.

A maior parte dos substratos empregados neste trabalho de RMN estava disponível em nosso laboratório ((\pm)-3-hidroxi-2,2-dimetilcicloexan-1-ona, (\pm)-1; (*S*)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetilcicloexan-1-ona, (+)-1; (\pm)-3-hidroxi-2-metil-2(2-propinil)-cicloexan-1-ona, (\pm)-3; (\pm)-2-metil-5-hepten-4-ol, (\pm)-5;[#] cetal de (\pm)-2-metil-2(3-propanol)cicloexan-1-ona, (\pm)-6; cetal de (*R*)-(-)-2-metil-2(3-propanol)cicloexan-1-ona, (-)-6). Os demais foram adquiridos ou comercialmente ((*R*)-(+)-citronelol (Aldrich, 98%) e (*S*)-(-)-citronelol, (Aldrich, 95%)) ou através de modificações químicas ((\pm)-3-acetoxi-2,2-dimetilcicloexan-1-ona; (*S*)-(+)-3-acetoxi-2,2-dimetilcicloexan-1-ona; (*S,S*)-(+)-3-hidroxi-2-metil-2(2-propinil)cicloexan-1-ona.

[#] Composto sintetizado no laboratório do Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli.

10.1. MODIFICAÇÕES QUÍMICAS DOS SUBSTRATOS

10.1.1. PERMETILAÇÃO DAS CICLODEXTRINAS⁸³



À uma solução anidra de β-CD (0,916 g; 8,0 mmol) em DMF destilada e anidra (25,0 ml) foi adicionado hidreto de sódio (2,12 g, 60 %), permanecendo sob agitação magnética por 30 min, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e tratada lentamente com MeI (6,75 mL) por 40 min. Após este período, a solução retornou a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação magnética por mais 20 horas. O excesso de hidreto de sódio foi então decomposto, pela adição de metanol (15,0 mL). À mistura foi adicionado gelo picado e a fase aquosa extraída com clorofórmio (2 X 50,0 mL). Adicionou-se um secante (Na₂SO₄ anidro) à fase orgânica, que em seguida foi filtrada e concentrada em aparelho rotavaporador e, mantida sob vácuo (1,5 mmHg), por 3 horas, até completa secagem, resultando num resíduo amarelo. Este resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel, inicialmente com eluição de diclorometano, seguida do aumento gradativo da polaridade da fase móvel com metanol. Ao final do processo foram isolados 910 mg de β-CDPM (6,37 mmol), com um rendimento final de 79,6%.

Tanto a α-CD como a γ-CD foram permetiladas de maneira análoga à β-CD, apresentando rendimentos finais de 80,1% e 77,8%, respectivamente.

Dados espectroscópicos:

α -CDPM: RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; HOD): δ_{H} (integração, multiplicidade, cte. acoplamento (Hz), atribuição); 3,272 (1H, dd, 9,7 e 3,4, H-2); 3,360 (3H, s, OMe-6); 3,457 (3H, s, OMe-2); 3,580 (3H, s, OMe-3); 3,670 (1H, dd, 9,0, H-4), 3,68 (1H, enc., H-3), --(1H, enc, H-6a); 3,804 (H-6b, dd, 12,8 e 4,3, 1H); 3,82 (1H, enc., H-5); 5,172 (1H, d, 3,4, H-1).

RMN de ^{13}C (125 MHz; D_2O ; CCl_4): δ_{C} (atribuição); 57,495 (OMe-2); 58,133 (OMe-6); 59,697 (OMe-3); 70,389 (C-5); 70,789 (C-6), 78,956 (C-4), 79,745 (C-2); 80,547 (C-3); 97,471 (C-1).

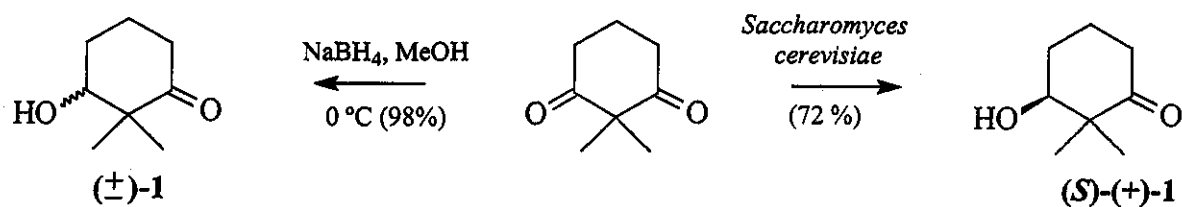
β -CDPM: RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; HOD): δ_{H} (integração, multiplicidade, cte acoplamento (Hz), atribuição); 3,316 (1H, dd, 9,6 e 3,5, H-2); 3,349 (3H, s, OMe-6); 3,482 (3H, s, OMe-2); 3,572 (3H, s, OMe-3); 3,620 (1H, 12,3 e 2,2, H-6a); 3,652 (1H, dd, 9,5, H-3), 3,711 (1H, dd, 9,2, H-4), 3,812 (1H, dd, 12,3 e 3,9 Hz, H-6b); 3,830 (1H, enc., H-5); 5,247 (1H, d, 3,5, H-1).

RMN de ^{13}C (125 MHz; D_2O ; CCl_4): δ_{C} (atribuição); 57,803 (OMe-2); 58,102 (OMe-6); 59,367 (OMe-3); 70,097 (C-5); 70,521 (C-6), 76,648 (C-4), 79,741 (C-2); 80,652 (C-3); 96,689 (C-1).

γ -CDPM: RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; HOD): δ_{H} (integração, multiplicidade, cte acoplamento (Hz), atribuição); 3,332 (1H, dd, 9,7 e 3,6, H-2); 3,350 (3H, s, OMe-6); 3,501 (3H, s, OMe-2); 3,526 (3H, s, OMe-3); 3,644 (1H, dd, 11,7 e 2,2, H-6a); 3,684 (1H, dd, 9,0, H-3), 3,694 (1H, enc., H-6b); 3,722 (1H, dd, 8,9, H-4), 3,888 (1H, ddd, 9,5; 3,9 e 2,2, H-5); 5,336 (1H, d, 3,6, H-1).

RMN de ^{13}C (125 MHz; D_2O ; CCl_4): δ_{C} (atribuição); 58,192 (OMe-2); 57,733 (OMe-3); 58,227 (OMe-6); 69,221 (C-5); 70,486 (C-6), 73,867 (C-4), 80,002 (C-2); 80,274 (C-3); 95,362 (C-1).

10.1.2. REDUÇÕES REGIOSSELETIVAS: SÍNTESE DO 3-HIDRÓXI-2,2-DIMETILCICLOEXAN-1-ONA, 1



Tanto o racemato quanto a espécie enantiomericamente pura $(S)\text{-}(+)\text{-1}$ estavam disponíveis em nosso laboratório de síntese. Ambos já tinham sido preparados por outros pós-graduandos como parte de seus respectivos trabalhos de síntese.^{88,89}

Dados sobre 1:

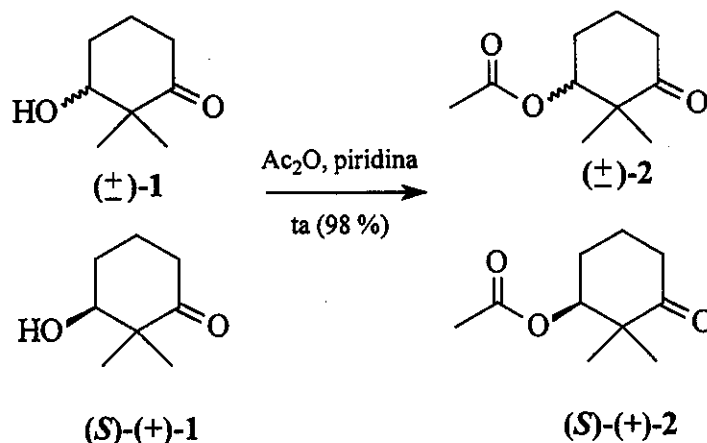
IV(filme) ν_{max} (cm^{-1}): 3440, 2974, 1700, 1122, 1057, 986;

EM m/z (%): 142 (M^+ , 6), 124 (6), 98 (16), 82 (54), 71 (52), 43 (87), 41(100%);

RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; HOD): δ_{H} (integração, multiplicidade, cte acoplamento (Hz), atribuição); 1,036 (3H, s, Me_{ax}); 1,106 (3H, s, Me_{eq}); 1,683 (1H, m, H-5_{ax}); 1,788 (1H, m, H-4_{ax}); 1,920 (1H, m, H-5_{eq}); 2,049 (1H, m, H-4_{eq}); 2,394 (1H, ddd, J 5,8, 7,6 e 14,8, H-6_{ax}); 2,456 (1H, ddd, J 5,8, 8,0 e 14,8, H-6_{eq}); 3,752 (1H, dd, J 3,4 e 7,4, H-3).

RMN de ^{13}C (125 MHz; D_2O ; CCl_4): δ_{C} (atribuição); 19,024 (Me_{ax}); 19,987 (C-5); 22,147 (Me_{eq}); 27,392 (C-4); 36,783 (C-6); 50,872 (C-2); 77,289 (C-3); 221,770 (C-1).

10.1.3. REAÇÃO DE ACETILAÇÃO: SÍNTESE DO 3-ACETÓXI-2,2-DIMETILCICLOEXAN-1-ONA, 2



Ao racemato **1** (30,0 mg; 0,16 mmol) foram adicionados piridina anidra (0,5 mL) e anidrido acético (0,5 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 20 horas, à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi neutralizada com solução de HCl (10 %) e extraída com diclorometano (2 X 25 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução de bicarbonato de sódio 5 % (25 mL), seguida de lavagem com água destilada (25 mL). A fase orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 anidro e finalmente evaporada. O resíduo obtido foi analisado em CCD e cromatografado em CC, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (10:1), seguida do aumento gradativo da polaridade da mesma com o acréscimo de acetato de etila. O produto final puro (38,0 mg) foi concentrado, apresentando um rendimento total de 98 %. Procedimento idêntico foi utilizado para a obtenção do composto **(S)-(+)-2**, a partir de **(S)-(+)-1**, com rendimento final de 98%.

Dados sobre **(+)-2**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10,7$ (c 1,87, CHCl_3);

IV(filme) ν_{max} (cm^{-1}): 2952, 1740, 1713, 1374, 1240, 1045, 988;

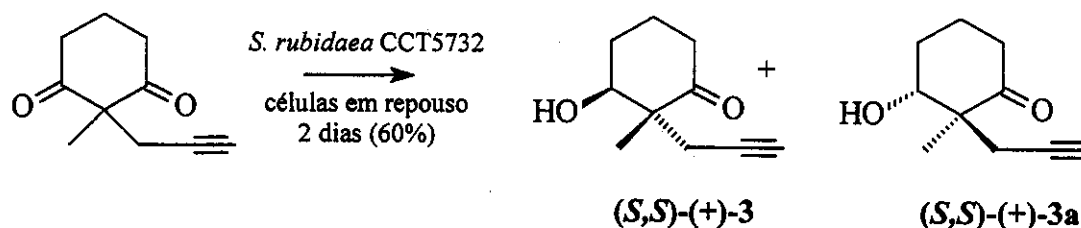
EM m/z (%): 184 (M^+ , 8), 142 (12), 124 (20), 82 (45), 55 (22), 43 (100);

RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; HOD): δ_{H} (integração, multiplicidade, cte acoplamento (Hz), atribuição); 1,027 (3H, s, Me_{ax}); 1,169 (3H, s, Me_{eq}); 1,80 (1H, m, H-5_{ax}); 1,86 (1H, m, H-4_{ax}); 1,92 (1H, m, H-5_{eq}); 2,055 (3H, s, Me_{Ac}); 2,109 (1H, m,

4_{eq}); 2,376 (1H, dtd, *J* 1,2, 5,7 e 15,1, H-6_{ax}); 2,601 (1H, ddd, *J* 6,1, 9,8 e 15,1, H-6_{eq}); 4,944 (1H, dd, *J* 3,1 e 6,0, H-3).

RMN de ¹³C (125 MHz; D₂O; CCl₄): δ_C (atribuição); 19,314 (Me_{ax}); 20,103 (Me_{Ac}); 20,143 (C-5); 22,488 (Me_{eq}); 24,578 (C-4); 36,724 (C-6); 49,135 (C-2); 80,547 (C-3); 173,453 (CO_{Ac}); 220,341 (C-1).

10.1.4. REDUÇÃO ENZIMÁTICA: SÍNTESE DO 3-HIDRÓXI-2-METIL-2(2-PROPINIL)CICLOEXAN-1-ONA, 3



Foram preparadas culturas da bactéria *Serratia rubidea* CCT5732, que cresceram num meio apropriado (caldo nutriente), em erlemmeyers estéreis (125 mL) dispostos em agitador rotatório (48h/28°C/120 rpm). As células da bactéria foram colhidas por centrifugação (3000 rpm) e lavadas duas vezes com solução estéril de tampão de fosfato (pH 7,0). A redução enzimática da 2-metil-2(2-propinil)cicloexano-1,3-diona foi realizada em frascos estéreis (125 mL) dispostos em agitador rotatório (120 rpm). Aos frascos contendo solução tampão de fosfato estéril a pH 7,0 (Na_2HPO_4 e KH_2PO_4 , 0,07 mol L^{-1} , 20 mL) e células íntegras do microrganismo previamente lavadas (350 mg, peso úmido), adicionou-se a diona (60 mg, 0,36 mmol). A suspensão resultante foi agitada (120 rpm), mantendo-se a temperatura em 28 °C. As reações foram monitoradas periodicamente através de CG/FID com coluna quiral. Após a conversão enzimática, as células foram removidas por filtração e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 X 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi analisado em CCD e cromatografado em CC, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1). O resultado final foi a separação de dois diastereoisômeros: (S,S)-(+)-3-hidroxi-2-metil-2(2-propinil)cicloexan-1-ona (+)-3 (18 mg, 27% rendimento) e (R,S)-(+)-3-hidroxi-2-metil-2(2-propinil)cicloexan-1-ona (+)-3a (21 mg; 32% rendimento).

Dados sobre (S,S)-(+)-3:

$$[\alpha]_D^{20} = + 7.2 (c 6.0, \text{CHCl}_3)^{95}$$

IV (filme) ν_{max} (cm^{-1}): 3442, 3290, 2945, 2114, 1704, 1456, 1125, 1068, 995;

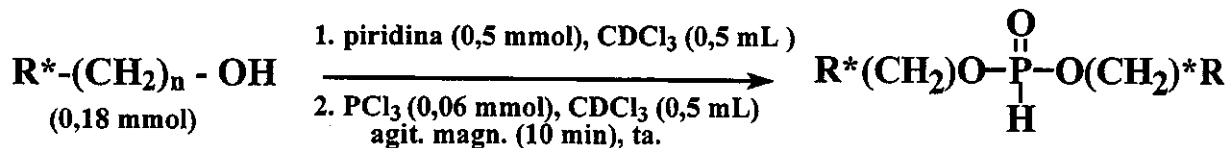
EM m/z (%): 166 (M^+ , 8), 122 (14), 109 (80), 95 (50), 91 (55), 55 (47), 43 (100), 41 (95).

RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; HOD): δ_{H} (integração, multiplicidade, cte acoplamento (Hz), atribuição); 1,255 (3H, s, Me_{ax}); 1,78 (1H, m, H-5_{ax}); 1,81 (1H, m, H-4_{ax}); 1,932 (1H, m, H-5_{eq}); 2,102 (1H, m, 4_{eq}); 2,325 (1H, dtd, J 1,5, 5,4 e 14,6, H-6_{ax}); 2,346 (1H, t, J 2,7, H-9); 2,432 (1H, dd, J 2,7 e 17,0, H-7a); 2,543 (1H, dd, J 2,7 e 17,0, H-7b); 2,593 (1H, ddd, J 5,9, 10,1 e 14,7, H-6_{eq}); 4,049 (1H, dd, J 2,9 e 5,8, H-3).

RMN de ^{13}C (125 MHz; D_2O ; CCl_4): δ_{C} (atribuição); 19,700 (Me_{ax}); 20,206 (C-5); 22,151 (C-7); 26,982 (C-4); 37,106 (C-6); 52,982 (C-2); 71,445 (C-9); 75,394 (C-3); 81,254 (C-8); 218,952 (C-1).

O composto (\pm)-3 estava disponível em nosso laboratório de síntese.⁹⁵

10.1.5. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS FOSFONADOS DE ÁLCOOIS.



A uma solução de álcool (0,18 mmol) e piridina (0,5mmol) em de clorofórmio deuterado (0,5 mL), sob agitação magnética, foi adicionado uma solução de PCl₃ (0,06 mmol), previamente destilado, em clorofórmio deuterado (0,5 mL). Após 10 min. de agitação, a mistura reacional foi transferida para um tubo de RMN (5mm) para análise.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos de RMN empreendidos neste trabalho de pesquisa, levaram-nos a resultados bastante satisfatórios e em conformidade com nossos objetivos iniciais.

Primeiramente, foram investigadas as interações intermoleculares entre substrato-CD resultantes da formação de complexos de inclusão. Constatou-se que a correlação de alguns parâmetros de RMN, como população complexada (coeficientes de difusão - HR-DOSY) e discriminação enantiomérica ($\Sigma\Delta\delta_C/n_C$ - RMN de ^{13}C), podem levar à previsão do seletor quiral mais apropriado para uma análise cromatográfica. Dessa forma, sob as mesmas condições de RMN, alguns dos substratos avaliados foram discriminados quando uma solução de β -CD (15 mmol L^{-1}) foi utilizada em CLAE como fase móvel quiral, conforme previsto por RMN.

Outro objetivo idealizado neste trabalho foi a implementação de técnica de RMN para avaliação de excessos enantioméricos de álcoois quirais, o qual foi alcançado aplicando a metodologia de Feringa. Os produtos da derivação de álcoois quirais com reagentes de fósforo analisados por RMN de ^{31}P proporcionaram a obtenção de ee de álcoois secundários. Constatou-se, porém, que esta metodologia é limitada para álcoois primários contendo mais de um grupo metileno entre a hidroxila e o elemento estereogênico.

Por fim, a espectroscopia de RMN mostrou ser uma ferramenta eficiente quando aplicada em estudos de discriminação enantiomérica, via complexos supramoleculares, e obtenção de excessos enantioméricos.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Grant., D.M.; Harris, R.K. (ed.) *Encyclopedia of NMR*, John Wiley & Sons: New York, 1996, vol. 1.
- 2- Parella, T. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 467-495.
- 3- Thunhorst, M.; Holzgrabe, U. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 211-216.
- 4- (a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441-1457. (b) Casy, A. F. *Trends Anal. Chem.* **1993**, 12, 185-189. (c) Aboul-Eneim, H.Y. *Anal. Lett.* **1988**, 2155-2163.
- 5- Chankvetadze, B.; Schult, G.; Berghenthal, D.; Blaschke, G. *J. Chromatog. A* **1998**, 798, 315-323.
- 6- Lehn, J.-M. *Science* **1985**, 227, 849-856.
- 7- Vogtle, F. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1991, p135s.
- 8- Szejtli, J. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press: Oxford, 1996, vol. 3, cap. 2.
- 9- Lichtenthaler, F. V.; Immel, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 2045-2060.
- 10- Para revisão ver: Szejtli, J. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 3, cap. 1
- 11- Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.
- 12- Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 344-362.
- 13- Freudenberg, K.; Blomqvist, G.; Ewald, L.; Soff, K. *Chem. Abst.* **30**:5567⁸ (ref. orig.: *Ber.* **1936**, 69B, 1258-1266).
- 14- Cramer, F.; Dietsche, W. *Chem. Abst.* **53**:12195i (ref. orig.: *Chem. & Ind.* (London) **1958**, 892-893).
- 15- Cramer, F.; Dietsche, W. *Chem. Abst.* **53**:11245h (ref. orig.: *Chem. Ber.* **1959**, 92, 378-384).
- 16- Cramer, F.; Dietsche, W. *Chem. Abst.* **54**:4485b (ref. orig.: *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1739-1347).
- 17- Freudenberg, K.; Cramer, F.; Plieminger, H. *Chem. Abst.* **54**:4485b (ref. orig.: Ger. Patent 895,769 (1953)).

- 18- Wenz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 803-814.
- 19- Chankvetadze, B.; Endresz, G.; Blashke, G. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 141.
- 20- Li, S.; Purly, W.C. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1457-1470.
- 21- Silva, E. F.; Ramos, M. C. K. V.; Aquino Neto, F. R. *Química Nova* **1996**, 19, 473-479.
- 22- Connors, K. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325-1357.
- 23- a) Croft, A. P.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1417-1474. b) Jicsinszky, L.; Fenyvesi, E.; Hashimoto, H.; Ueno, A. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, 1996, Vol. 3, cap. 4. c) Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V.T. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1977-1996.
- 24- Schmid, G. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, 1996, Vol. 3, cap. 3.
- 25- (a) Takahashi, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 277-296. (b) *ibid*, **1987**, 169, 127-149. c) Gattuso, G.; Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1919-1958.
- 26- Entzeroth, M.; Moore, R. E.; Niemczura, W. P.; Patterson, G. M. L. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5307-5310.
- 27- Snopek, J.; Smolková-Keulemanová, E.; Cserhádi, T.; Gahm, K. H.; Stalcup, A. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, 1996, Vol. 3, cap. 18.
- 28- Para revisão ver: (a) Breslow, R., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 146-153. (b) Breslow, R.; Dong, S.D. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997-2011.
- 29- (a) Komiyama, M.; Shigekawa, H. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, 1996, Vol. 3, cap. 12. (b) Tabushi, I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 66-72. (c) Easton, C. J.; Lincoln, S. F. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 163-170.
- 30- Para revisão ver: Hedges, A. R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035-2044.

- 31- Para revisão ver: (a) Coxon, J. M.; Halton, B. *Organic Photochemistry* 2ed., Cambridge University Press: Cambridge, 1987, pp. 10-11; (b) Cowan, D. O.; Drisko, R. L. *Elements of Organic Photochemistry*, Plenum Press: New York, 1976, pp. 8-9; (c) Neckers, D. C. *Mechanistic Organic Photochemistry*, Reinhold Publishing Corporation: New York, 1967, pp. 23-24.
- 32- Cramer, F.; Saenger, W.; Spatz, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14-32.
- 33- (a) Ramig, K.; Krishnaswami, A.; Rozov, L. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 319-330. (b) Köhler, J. E. H.; Hohla, M.; Richters, M.; König, E. *Trends in Analytical Chemistry* **1993**, *12*, 130-137. (c) König, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1992**, *31*, 319-320. (d) Schurig, V.; Nowontny, H.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1990**, *29*, 939-957.
- 34- (a) Furuta, R.; Nakazawa, H. *Chromatographia* **1993**, *35*, 555-559. (b) Armonstrong, D. W.; DeMond, W.; Alak, A.; Hinze, W. L.; Riehl, T. E.; Bui, K. H. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 234-237. (c) Hinze, W. L.; Riehl, T. E.; Armonstrong, D. W.; DeMond, W.; Alak, A. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 237-242.
- 35- (a) Zukowski, J. *J. High Resol. Chrom.* **1991**, *14*, 361-362. (b) Mularz, E. A.; Cline-Love, L. J.; Petersheim, M. *Anal. Chem.* **1988**, *60*, 2751-2755. (c) Debowski, J.; Sybilska, D.; Jurczak, J. *J. Chromatog.* **1982**, *237*, 303-306.
- 36- (a) Liu, J.; Coffey, H.; Detlefsen, D.J.; Li, Y.; Lee, M.S. *J. Chrom. A* **1997**, *763*, 261-269. (b) Atuaki, Z.; Desiderio, C.; Mannina, L.; Fanali, S. *J. Chromatog. A* **1998**, *817*, 91-104. (c) Lelièvre, F.; Gareil, F.; Jardy, A. *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 385-392.
- 37- (a) Endresz, G.; Chankvetadze, B.; Berghenthal, D.; Blashke, G. *J. Chrom. A* **1995**, *717*, 245-253. (b) Endresz, G.; Chankvetadze, B.; Berghenthal, D.; Blashke, G. *J. Chrom. A* **1996**, *732*, 133-142; (c) Chankvetadze, B.; Endresz, G.; Schulte, G.; Berghenthal, D.; Blashke, G. *J. Chrom. A* **1996**, *732*, 143-150.
- 38- Breslow, R.; Kohn, H.; Siegel, B. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *20*, 1645-1646.
- 39- Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7817-7818.
- 40- Breslow, R.; Zhang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7893-7894.

- 41- Breslow, R.; Kool, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 29, 1635-1638.
- 42- (a) Breslow, R.; Hammond, M.; Lauer, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 421-422. (b) Breslow, R.; Canary, J. W.; Varney, M.; Waddell, S. T.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5212-5219.
- 43- Breslow, R.; Duggan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3982-3983.
- 44- (a) Breslow, R.; Graff, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10988-10989. (b) Breslow, R.; Desper, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12081-12082.
- 45- (a) Nagai, T.; Ueda, H. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, **1996**, Vol. 3, cap. 14. (b) Uekama, K.; Irie, T. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, **1996**, Vol. 3, cap.15.
- 46- Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045-2076.
- 47- Hashimoto, H. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, **1996**, Vol. 3, cap. 16.
- 48- Szente, L.; Szejtli, J. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 3, cap. 17.
- 49- Szejtli, J. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:Oxford, **1996**, Vol. 3, cap. 13.
- 50- Para revisão ver: Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rüdiger, V.; Ikeda, H. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1755-1785.
- 51- Thakkar, A. L.; Demarco, P. V. *J. Pharm. Sc.* **1971**, 60, 652-653.
- 52- Harata, K.; Uekama, K.; Otagiri, M.; Hirayama, F. *J. Inclusion Phenom.* **1984**, 1, 279.
- 53- Greatbanks, D.; Pickford, R. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, 25, 208-215.
- 54- Ucello-Barreta, G.; Balzano, F.; Menicagli, R.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 363-365.
- 55- Para revisão ver: Mo, H.; Pochapsky, T. C. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1997**, 30, 1-38.

- 56- Para revisão ver: (a) Günther, H. *NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons: Chichester, 2ed., 1994, cap. 6 e 10; (b) Sanders, J. K. M.; Hunter, B. K. *Modern NMR Spectroscopy – a Guide for Chemists*, Oxford University Press: Oxford, 2ed., 1994, cap.4, 6 e 8.
- 57- Bax, A.; Grzesiek, S. *Encyclopedia of NMR*, John Wiley & Sons: New York, Grant., D.M.; Harris, R.K. (ed.), 1996, vol. 5, p. 4157.
- 58- (a) Botsi, A.; Yannakopoulou, K.; Perly, B.; Hadjoudis, E. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4017-4023; (b) Botsi, A.; Perly, B.; Hadjoudis, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1997, 89-94.
- 59- Job, P. *Ann. Chim.* 1928, 9, 113-134.
- 60- Djedaïni, F.; Lin, S. Z.; Perly, B.; Wouessidjewe, D. *J. Pharm. Sc.* 1990, 79, 643-646.
- 61- Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2703-2707.
- 62- Scott, R. L. *Recueil* 1956, 75, 787-789.
- 63- Para revisão ver: Stilbs, P. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 1987, 19, 1-45.
- 64- Para revisão ver: Johnson, C. S., Jr. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 1999, 34, 203-256.
- 65- Gafni, A.; Cohen, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 120-125.
- 66- Gafni, A.; Cohen, Y.; Katakya, R.; Palmer, S.; Parker, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1998, 19-23.
- 67- Rymdén, R.; Carlfors, J.; Stilbs, P. *J. Incl. Phenom.* 1983, 1, 159-167.
- 68- Lin, M.; Jayawickrama, D. A.; Rose, R. A.; DeViscio, J. A.; Larive, C. K. *Anal. Chim. Acta* 1995, 307, 449-457.
- 69- Gil, V. M. S.; Geraldès, C. F. G. C. *Ressonância Magnética Nuclear*, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1987, p-549-552.
- 70- Para revisão ver: Johnson, C. S., Jr., *Encyclopedia of NMR*, John Wiley & Sons: New York, Grant., D.M.; Harris, R.K. (ed.), 1996, vol. 3, p. 1626-1644.
- 71- Gounarides, J. S.; Chen, A.; Shapiro, M. J. ; *J. Chromat. B* 1999, 725, 79-.
- 72- Hahn, E. L. *Phys. Rev.* 1950, 80, 580.

- 73- McCall, D. W.; Douglass, D. C., Anderson, E. W. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 366.
- 74- Stejskal, E. D.; Tanner, J. E. *J. Chem Phys.* **1965**, *42*, 288-292.
- 75- Stilbs, P.; Moseley, M. E. *Chem. Script.* **1980**, *15*, 176.
- 76- Morris, K. F.; Johnson, C. S., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139-3141.
- 77- Hinton, D. P.; Johnson, C. S., Jr.; *Chem. Phys. Lipids* **1994**, *69*, 175.
- 78- Morris, K. F.; Stilbs, P.; Johnson, C. S., Jr. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 211-215.
- 79- Wu, D.; Chen, A.; Johnson, C. S., Jr., *J. Magn. Reson. A* **1995**, *115*, 123-126.
- 80- Chen, A.; Wu, D.; Johnson, C. S., Jr. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 828-834.
- 81- Morris, K. F.; Johnson, C. S., Jr.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4291-.
- 82- Pelta, M. D.; Barjat, H.; Morris, G. A.; Davis, A. L.; Hammond, S. J. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 706-714.
- 83- Wu, D.; Chen, A.; Johnson, C. S., Jr.; *J. Magn. Reson. A* **1995**, *115*, 260-.
- 84- Wu, D.; Chen, A.; Johnson, C. S., Jr.; *J. Magn. Reson. A* **1996**, *121*, 88-.
- 85- Gozansky, E. K.; Gorenstein, D. G.; *J. Magn. Reson. B* **1996**, *111*, 94-.
- 86- Birlirakis, N.; Guittet, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13083-.
- 87- Barjat, H.; Morris, G. A.; Swanson, A. G.; *J. Magn. Reson.* **1998**, *131*, 131-.
- 88- (a) Berg, H.; Gustavsson, M.; Åström, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2114-2115. (b) Hartzell, C.J.; Mente, S.R.; Eastman, N.L.; Beckett, J.L. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4887-4890. (c) Yonemura, H.; Kasahara, M.; Saito, H.; Nakamura, H.; Matsuo, T. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 5765-5770.
- 89- Szejtli, J.; Lipták, A.; Jodál, I.; Fügedi, P.; Nánási, P.; Neszmélyi, A. *Starch/Stärke* **1980**, *32*, 165-169.
- 90- Johnson, J. R.; Shankland, N.; Sadler, I. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3147-3152.
- 91- Wood, D. J.; Hruska, F. E.; Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1735-1740.
- 92- Streefkerk, D. G.; de Bie, M. J. A.; Vliegthart, J. F. G. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 833-844.
- 93- Kanda, Y.; Yamamoto, Y.; Inoue, Y.; Chûjô, R.; Kobayashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2002-2008.

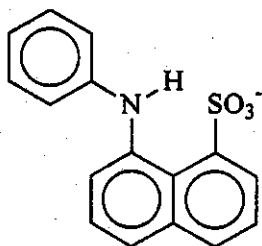
- 94- Miranda, D. S. Tese de Doutorado - UNICAMP - **1999**
- 95- Conceição, G. J. A., Tese de Doutorado - UNICAMP - **2000**.
- 96- (a) Mori, K.; Mori, H. *Org. Synth.* **1989**, 68, 56-59; (b) Brooks, D. W.; Mazdiyasni, H.; Grothaus, P. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 52, 3223-3232.
- 97- Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J. *Analytical Chemistry - An Introduction*, 1ed., Saunders College Publishing: Orlando, **1998**, p. 97
- 98- Welch, J. (ed. téc.) *VNMR 6.1B – User Guide: Liquids NMR*, VARIAN Associates Inc.: Boca Raton, **1998**, p. 57, 134.
- 99- Schneider, H.-J.; Blatter, T.; Simova, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1996-2000.
- 100- Horeau, A.; Guette, J. P. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1923.
- 101- Feringa, B. L.; Smaardijk, A.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4798-4799.
- 102- Vigneron, J.P.; Dhaeneus, M.; Horeau, A. *Tetrahedron* **1973**, 29, 1055-1059.
- 103- Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons: New York, **1994**, p.1203.
- 104- Veloso, D. V.; Seidel, P. R.; Menezes, S. M. C. *Química Nova*, **1999**, 21, 622-629.
- 105- (a) Feringa, B. L.; Smaardijk, A. A.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 997-1000. (b) Feringa, B. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 695-696.
- 106- Feringa, B. L.; Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5484-5486.
- 107- Strijtveen, B.; Feringa, B.L.; Kellogg, R.M. *Tetrahedron* **1987**, 45, 123-130.
- 108- Welch, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1127-1132.
- 109- Brawn, S.; Kalinowski, H. -O.; Berger, S. 150 and more Basic NMR Experiments - a practical course, 2ed., 1998, Wiley-VCH Verlag: Weinheim, cap 6. 10 e 12.
- 110- (a) Bendall, M. R.; Dodrell, D. M.; Pegg, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4603-4605. (b) Doddrell, D. M.; Pegg, D. T.; Bendall, M. R. *J. Magn. Reson.* **1982**, 48, 323-327.
- 111- (a) Hurd, R. E. *J. Magn. Reson.* **1990**, 87, 422-428. (b) Kienlin, M.; Moonen, C. T. W.; Torn, A. *J. Magn. Reson.* **1991**, 93, 423-429.

- 112- (a) Bothner, By, A. A.; Stephens, R. L.; Lee, J.-M., Warren, C. D.; Jeanloz, R. *W. J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 811-813. (b) Bax, A.; Davis, D. G. *J. Magn. Reson.* **1985**, *63*, 207-213.
- 113- (a) Bodenhausen, G.; Ruben, D. J. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *69*, 185-188. (b) Kay, E. L.; Keifer, P. Saarinen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10663-10665.
- 114- Wimperis, S.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1984**, *58*, 348-353.
- 115- Collins, C. H.; Braga, G. L.; Bonato, P. S. *Introdução a Métodos Cromatográficos*, Editora da UNICAMP: Campinas, **1990**, cap. 1.
- 116- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ed.; Pergamon Press: New York, **1988**.

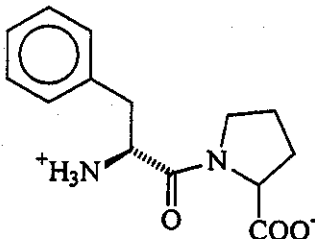
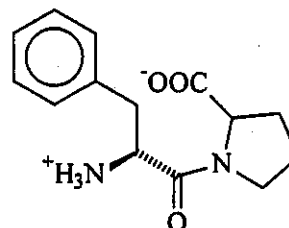
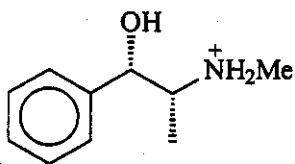
ANEXOS

13. ANEXOS

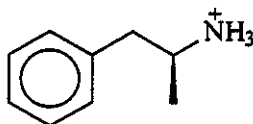
13.1. ESTRUTURAS



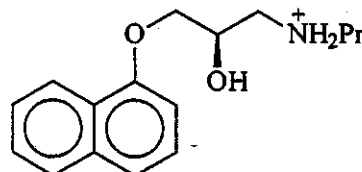
1-anilino-naftaleno-8-sulfonato

*trans*-fenilalanilprolina*cis*-fenilalanilprolina

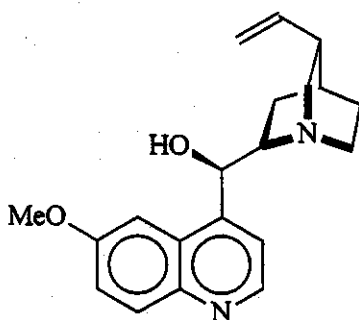
(+) - efedrina



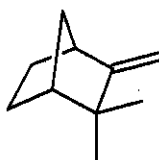
(+) - anfetamina



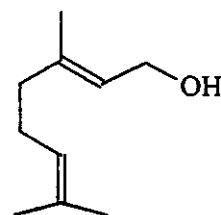
(+) - propanolol



quinina



canfeno

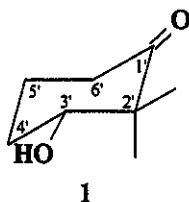


geraniol

Estruturas de alguns compostos que apareceram no texto.

13.2. TABELAS

13.2.1. Complexos do composto 1 com ciclodextrinas e derivados.

Tabela A1: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\alpha\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$.

H	$(\pm)\text{-1}$ (15 mmol L $^{-1}$)				$\alpha\text{-CD}$ (15 mmol L $^{-1}$)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	221,579	5,012	3,5	d	101,065
2	---	---	---	50,866	3,593	10,0 e 3,5	dd	71,704
3	3,760	7,5 e 3,4	dd	77,279	3,936	10,0 e 8,7	dd	72,988
4 _{ax}	1,799	---	m	27,392	3,542	9,1	t	80,901
				27,384				
4 _{eq}	2,059	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	1,692	---	m	20,002	3,792	9,7; 4,7 e 2,1	ddd	71,369
5 _{eq}	1,932	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	~ 2,46	---	m	36,798	3,873 ^b	-12,4 e 2,1	dd	60,102
6 _{eq}	~ 2,40	---	m	---	3,850 ^c	-12,4 e 4,7	dd	---
Me _{ax}	1,052	---	s	19,084	---	---	---	---
Me _{eq}	1,121	---	s	22,200	---	---	---	---

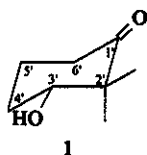
a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b.

Tabela A2: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\alpha\text{-CDPM}/(\pm)\text{-1}$.

H	$(\pm)\text{-1}$ (12 mmol L $^{-1}$)				$\alpha\text{-CDPM}$ (12 mmol L $^{-1}$)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	221,583	5,170	3,4	d	97,548
				221,571				
2	---	---	---	50,870	3,268	9,9 e 3,4	dd	79,773
3	3,755	7,5 e 3,4	dd	77,267	3,666	9,6	t	80,543
4 _{ax}	1,796	---	m	27,410	3,677	8,8	t	79,084
4 _{eq}	2,056	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	1,686	---	m	20,002	~ 3,80	#	ddd	70,396
5 _{eq}	1,927	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	~ 2,45	---	m	36,798	~ 3,80 ^b	#	dd	70,804
6 _{eq}	~ 2,33	---	m	---	3,665 ^c	-12,8 e 4,4	dd	---
Me _{ax}	1,048	---	s	19,084	---	---	---	---
Me _{eq}	1,116	---	s	22,182	---	---	---	---
				22,176				
OMe-2	---	---	---	---	3,465	---	s	57,476
OMe-3	---	---	---	---	3,580	---	s	59,725
OMe-6	---	---	---	---	3,360	---	s	58,126

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b;

sinais encobertos

Tabela A3: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\beta\text{-CD}/(+)\text{-1}$.

H	$(+)\text{-1}^*$ (15 mmol L^{-1})				$\beta\text{-CD}$ (15 mmol L^{-1})			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	219,785* 219,750	5,033	3,7	d	102,270
2	---	---	---	50,979* 50,941	3,612	9,9 e 3,7	dd	72,229
3	3,704 3,714*	7,5 e 3,4	dd	77,236 77,193*	3,879	9,5	t	73,348
4 _{ax}	1,870	---	m	27,784 27,753*	3,540	9,5	t	81,563
4 _{eq}	2,112	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	1,682	---	m	20,248* 20,218	3,767	10,0; 4,4 e 2,2	ddd	72,089
5 _{eq}	2,018	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,456	6,9	t	36,788* 36,750	3,857 ^b	-12,5 e 2,2	dd	60,382
6 _{eq}	2,456	6,9	t	---	3,817 ^c	-12,5 e 4,4	dd	---
Me _{ax}	1,126* 1,128	---	s	19,583* 19,545	---	---	---	---
Me _{eq}	1,182	---	s	22,681* 22,628	---	---	---	---

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b;

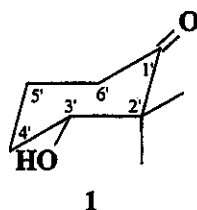
* (S)-(+)-1 enriquecido (2:1).

Tabela A4: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\beta\text{-CDPM}/(\pm)\text{-1}$.

H	$(\pm)\text{-1}$ (12 mmol L^{-1})				$\beta\text{-CDPM}$ (12 mmol L^{-1})			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	221,384	5,236	3,6	d	96,926
2	---	---	---	50,885	3,306	9,7 e 3,6	dd	79,827
3	3,749	7,5 e 3,4	dd	77,236	3,635	9,7 e 8,5	dd	80,671
4 _{ax}	1,80	---	m	27,449 27,429	3,700	9,0 e 8,5	dd	77,053
4 _{eq}	2,058	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	1,69	---	m	20,037 20,026	~ 3,82	#	---	70,147
5 _{eq}	1,945	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	~2,43	---	m	36,802	3,624 ^b	-12,2 e 2,2	dd	70,501
6 _{eq}	~2,43	---	m	---	3,810 ^c	-12,2 e 4,0	dd	---
Me _{ax}	1,062	---	s	19,139 19,127	---	---	---	---
Me _{eq}	1,127	---	s	22,247	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,477	---	s	57,799
OMe-3	---	---	---	---	3,571	---	s	59,499
OMe-6	---	---	---	---	3,347	---	s	58,098

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b;

sinal encoberto.

Tabela A5: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\gamma\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$.

H	Cetol (15 mmol L ⁻¹)				$\gamma\text{-CD}$ (15 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	220,734	4,971	3,9	d	101,365
2	---	---	---	50,908 50,901	3,520	9,9 e 3,9	dd	71,980
3	3,642	7,5 e 3,4	dd	77,193	3,783	9,7	t	72,641
4 _{ax}	1,706	---	m	27,554	3,456	9,4	t	80,150
4 _{eq}	1,966	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	1,606	---	m	20,135	3,698	9,7; 3,6 e 2,0	ddd	71,636
5 _{eq}	1,855	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	~ 2,37	---	m	36,748	3,751 ^b	-12,3 e 2,0	dd	59,884
6 _{eq}	~ 2,28	---	m	---	3,723 ^c	-12,3 e 3,6	dd	---
Me _{ax}	0,958	---	s	19,267	---	---	---	---
Me _{eq}	1,027	---	s	22,407 22,396	---	---	---	---

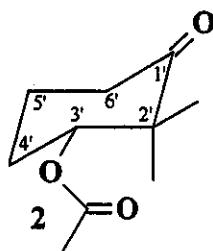
a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b.

Tabela A6: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\gamma\text{-CDPM}/(\pm)\text{-1}$.

H	$(\pm)\text{-1}$ (12 mmol L ⁻¹)				$\gamma\text{-CDPM}$ (12 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	221,680	5,333	3,6	d	95,393
2	---	---	---	50,878	3,332	9,6 e 3,6	dd	80,010
3	3,748	7,5 e 3,4	dd	77,267	3,720 ^{&}	9,0	t	80,286
4 _{ax}	1,788	---	m	27,383	3,681 ^{&}	9,0	t	73,925
4 _{eq}	2,048	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	1,680	---	m	19,998	3,884	9,5; 3,6 e 2,0	ddd	69,241
5 _{eq}	1,920	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	~ 2,45	---	m	36,786	3,694 ^b	-11,2 e 2,0	dd	70,490
6 _{eq}	~ 2,39	---	m	---	3,644 ^c	-11,2 e 3,6	dd	---
Me _{ax}	1,041	---	s	19,045	---	---	---	---
Me _{eq}	1,110	---	s	22,162	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,500	---	s	57,768
OMe-3	---	---	---	---	3,525	---	s	58,227
OMe-6	---	---	---	---	3,348	---	s	58,192

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b; & sinais podem estar trocados.

13.2.2. Complexos do composto 2 com ciclodextrinas e derivados

Tabela A7: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\alpha\text{-CD}/(\pm)\text{-2}$.

H	$(\pm)\text{-2}$ (15 mmol L $^{-1}$)				$\alpha\text{-CD}$ (15 mmol L $^{-1}$)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	220,190 220,178	5,010	3,5	d	101,100
2	---	---	---	49,166	3,593	10,0 e 3,5	dd	71,711
3	4,954	6,2 e 3,0	dd	80,450 80,442	3,933	10,0 e 8,7	dd	73,015
4 _{ax}	~ 1,87	---	m	24,675 24,667	3,540	9,4 e 8,7	dd	80,948
4 _{eq}	2,112	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,82	---	m	20,189 20,174	3,791	9,8; 4,6 e 2,3	ddd	71,373
5 _{eq}	~ 1,93	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,597	15,1; 9,7 e 6,0	ddd	36,720	3,873 ^b	-12,2 e 2,3	dd	60,094
6 _{eq}	2,391	15,1; 5,9 e 1,2	dtd	---	3,818 ^c	-12,2 e 4,6	dd	---
Me _{ax}	1,042	---	s	19,415 19,403	---	---	---	---
Me _{eq}	1,174	---	s	22,485	---	---	---	---
C=O	---	---	---	173,106 173,099	---	---	---	---
Me	2,059	---	s	20,158	---	---	---	---

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b.

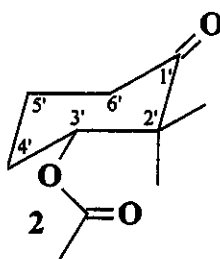


Tabela A8: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CDPM/(+)-2.

H	(+) -2* (12 mmol L ⁻¹)				α -CDPM (12 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	219,984 219,968*	5,162	3,4	d	97,622
2	---	---	---	49,142	3,256	9,9 e 3,4	dd	79,831
3	4,938	6,2 e 3,0	dd	80,432 80,422*	3,658	9,3	t	80,599
4 _{ax}	~ 1,86	---	m	24,660	3,658	9,3	t	79,222
4 _{eq}	2,106	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,80	---	m	20,182	~ 3,80	#	---	70,400
5 _{eq}	~ 1,93	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,592	15,1; 9,8 e 5,9	ddd	36,709 36,699*	3,667 ^b	-12,8 e 2,5	dd	70,756
6 _{eq}	2,375	15,1; 5,9 e 1,3	dtd	---	~ 3,80 ^c	#	---	---
Me _{ax}	1,029	---	s	19,408* 19,397	---	---	---	---
Me _{eq}	1,165	---	s	22,532* 22,522	---	---	---	---
C=O	---	---	---	173,236 173,209*	---	---	---	---
Me	2,051	---	s	20,178	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,460	---	s	57,453
OMe-3	---	---	---	---	3,574	---	s	59,828
OMe-6	---	---	---	---	3,355	---	s	58,114

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b; # sinais encobertos; * (S)-(+)-2 enriquecido (2:1).

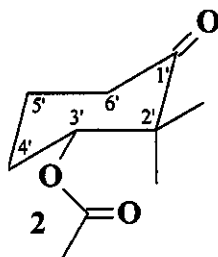
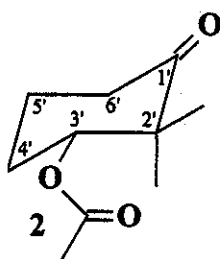


Tabela A9: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\beta\text{-CD}/(+)\text{-2}$.

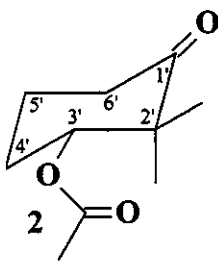
H	(+)-2* (15 mmol L ⁻¹)				$\beta\text{-CD}$ (15 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	217,670*	5,025	3,7	d	101,838
				217,630				
2	---	---	---	49,150	3,618	9,9 e 3,7	dd	71,737
				49,043*				
3	4,944*	7,3 e 3,4	dd	80,144*	3,861	9,5	t	72,926
	4,942			79,991				
4 _{ax}	~ 1,95	---	m	25,213*	3,548	9,4	t	81,079
				25,200				
4 _{eq}	2,106	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,90	---	m	20,665*	3,714	10,0; 4,2 e 2,5	ddd	71,636
				20,395				
5 _{eq}	~ 2,01	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,658*	15,1; 9,7 e 5,9	ddd	36,528*	~ 3,83 ^b	#	---	59,831
	2,634			36,450				
6 _{eq}	2,481*	15,1 e 5,7	dt	---	3,813 ^c	-12,5 e 4,2	dd	---
	2,483							
Me _{ax}	1,135	---	s	20,501 *	---	---	---	---
				20,389				
Me _{eq}	1,244*	---	s	23,337*	---	---	---	---
	1,231			23,252				
C=O	---	---	---	172,638	---	---	---	---
				172,585*				
Me	2,036	---	s	20,121	---	---	---	---
	2,029*			20,110*				

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b; # sinal encoberto; * (S)-(+)-2 enriquecido (2:1).

Tabela A10: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CDPM/(+)-2.

H	(+)-2* (12 mmol L ⁻¹)				β -CDPM (12 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	220,113 220,047*	5,225	3,6	d	97,097
2	---	---	---	49,711 49,692*	3,294	9,7 e 3,6	dd	79,858
3	4,938	6,0 e 2,8	dd	80,349* 80,333	3,610	9,0	t	80,644
4 _{ax}	~ 1,88	---	m	25,299	3,689	9,0	t	77,329
4 _{eq}	~ 2,12	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,83	---	m	20,767* 20,751	~ 3,8	#	---	70,175
5 _{eq}	~ 1,92	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,592* 2,588	15,5; 9,8 e 6,0	ddd	37,256* 37,248	3,620 ^b	-12,7 e 3,1	dd	70,474
6 _{eq}	2,395 2,392*	15,5 e 6,0	dt	---	3,804 ^c	-12,7 e 4,0	dd	---
Me _{ax}	1,062	---	s	20,136* 20,101	---	---	---	---
Me _{eq}	1,127	---	s	23,249* 23,229	---	---	---	---
C=O	---	---	---	173,776* 173,761	---	---	---	---
Me	2,045	---	s	20,638	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,477	---	s	57,776
OMe-3	---	---	---	---	3,571	---	s	59,569
OMe-6	---	---	---	---	3,347	---	s	58,087

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b; # sinal encoberto; * (S)-(+)-2 enriquecido (2:1).

Tabela A11: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\gamma\text{-CD}/(+)\text{-2}$.

H	(+)-2* (15 mmol L ⁻¹)				$\gamma\text{-CD}$ (15 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	218,763 218,718*	5,057	3,9	d	101,486
2	---	---	---	49,100* 49,080	3,614	9,7 e 3,9	dd	71,990
3	4,929 4,923*	6,6 e 2,9	dd	# 80,25	3,843	9,7	t	72,702
4 _{ax}	~ 1,85	---	m	24,807* 24,790	3,546	9,4	t	80,236
4 _{eq}	~ 2,12	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,81	---	m	20,384* 20,374	3,748	9,9; 3,7 e 2,7	ddd	71,616
5 _{eq}	~ 1,93	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,617	15,5; 9,8 e 6,1	ddd	36,732 36,720*	3,839 ^b	-12,4 e 2,7	dd	59,822
6 _{eq}	~ 2,36	15,5 e 5,8	dt	---	3,810 ^c	-12,4 e 3,7	dd	---
Me _{ax}	1,019	---	s	19,664	---	---	---	---
Me _{eq}	1,180	---	s	22,835 22,804*	---	---	---	---
C=O	---	---	---	172,859 172,849*	---	---	---	---
Me	2,061	---	s	20,131	---	---	---	---

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b; # sinal encoberto; * (*S*)-(+)-2 enriquecido (2:1).

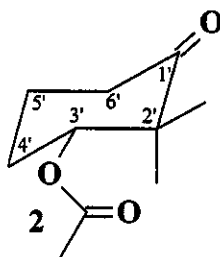
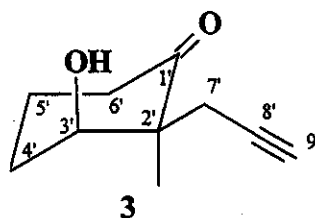


Tabela A12: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CDPM/(\pm)-2.

H	(\pm)-2 (12 mmol L $^{-1}$)				γ -CDPM (12 mmol L $^{-1}$)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	220,217	5,332	3,6	d	95,416
2	---	---	---	49,130	3,328	9,6 e 3,6	dd	80,016
3	4,939	5,7 e 2,7	dd	80,517	3,719 ^{&}	9,1	t	80,288
4 _{ax}	~ 1,86	---	m	24,594	3,679 ^{&}	9,1	t	73,968
4 _{eq}	2,107	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,80	---	m	20,158	3,883	9,5; 3,9 e 2,2	ddd	69,253
5 _{eq}	~ 1,93	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,597	15,2; 9,8 e 6,1	ddd	36,726	3,694 ^b	-11,2 e 2,2	dd	70,478
6 _{eq}	2,453	15,2; 5,9 e 1,4	dtd	---	3,644 ^c	-11,2 e 3,9	dd	---
Me _{ax}	1,025	---	s	19,345	---	---	---	---
Me _{eq}	1,167	---	s	22,512	---	---	---	---
C=O	---	---	---	173,421	---	---	---	---
Me	2,051	---	s	20,112	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,500	---	s	57,797
OMe-3	---	---	---	---	3,526	---	s	58,219
OMe-6	---	---	---	---	3,349	---	s	58,184

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2^a ordem; b) H-6a; c) H-6b;
[&] sinais podem estar trocados.

13.2.3. Complexos do composto 3 com ciclodextrinas e derivados

Tabela A13: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\alpha\text{-CD}/(+)\text{-3}$.

H	(+)-3 (15 mmol L ⁻¹)				$\alpha\text{-CD}$ (15 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	218,361 218,050*	5,008	3,5	d	101,209
2	---	---	---	52,908 52,889*	3,586	10,0 e 3,5	dd	71,412
3	4,093* 4,080	6,2 e 3,0	dd	75,232* 75,201	3,955	10,0 e 8,7	dd	73,058
4 _{ax}	~1,84	---	m	27,087* 27,017	3,547	9,2	t	80,936
4 _{eq}	~2,13	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~1,80	---	m	20,201 20,185*	3,809	10,0; 4,5 e 2,0	ddd	71,684
5 _{eq}	~1,98	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,618	14,7; 10,4 e 6,0	ddd	37,086 37,031*	3,874 ^b	-12,4 e 2,0	dd	60,044
6 _{eq}	2,346	14,7; 5,5 e 2,0	dtd	---	3,826 ^c	-12,4 e 4,5	dd	---
7 _a	2,514* 2,502	17,0 e 2,7	dd	22,321* 22,263	---	---	---	---
7 _b	2,606* 2,594	17,0 e 2,7	dd	---	---	---	---	---
8	---	---	---	81,084* 81,056	---	---	---	---
9	2,391* 2,385	2,7	t	71,560* 71,536	---	---	---	---
Me	1,310* 1,307	---	s	20,088* 20,030	---	---	---	---

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b;
 * (*S,S*)-(+)-3 enriquecido (2:1).

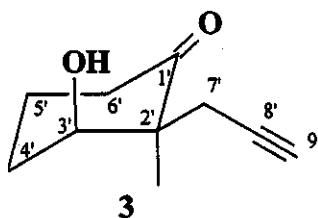
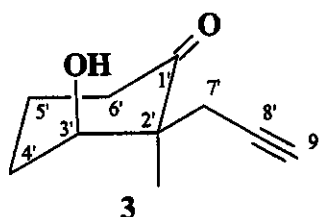


Tabela A14: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de α -CDPM/(+)-3.

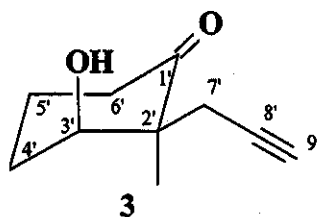
H	(+)-3* (12 mmol L ⁻¹)				α -CDPM (12 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	218,540 218,500*	5,171	3,4	d	98,012
2	---	---	---	52,873 52,823*	3,258	9,9 e 3,4	dd	79,903
3	4,089* 4,083	5,8 e 2,9	dd	75,176 75,102*	3,647	9,0	t	80,448
4 _{ax}	~ 1,83	---	m	27,127 27,034*	3,667	9,5	t	79,596
4 _{eq}	2,125	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,81	---	m	20,221 20,182*	3,834	9,5; 4,1 e -	---	70,371
5 _{eq}	1,962	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,592	---	---	37,057 37,010*	~ 3,67 ^b	#	---	70,783
6 _{eq}	2,375	---	---	---	3,815 ^c	-12,8 e 4,1	dd	---
7 _a	2,542* 2,512	17,0 e 2,7	dd	22,322* 22,298	---	---	---	---
7 _b	2,609 2,590*	17,0 e 2,7	dd	---	---	---	---	---
8	---	---	---	81,656* 81,527	---	---	---	---
9	2,370 2,368*	2,7	t	71,592* 71,569	---	---	---	---
Me	1,321* 1,303	---	s	20,322* 20,143	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,460	---	s	57,321
OMe-3	---	---	---	---	3,574	---	s	59,869
OMe-6	---	---	---	---	3,355	---	s	58,087

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2^a ordem; b) H-6a; c) H-6b;
sinal encoberto; * (S,S)-(+)-3 enriquecido (2:1).

Tabela A15: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\beta\text{-CD}/(+)\text{-3}$.

H	(+)-3* (15 mmol L ⁻¹)				$\beta\text{-CD}$ (15 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	216,750* 216,688	5,025	3,7	d	101,844
2	---	---	---	52,881* 52,870	3,618	9,9 e 3,7	dd	71,797
3	4,028 4,023*	5,8 e 2,9	dd	75,104* 75,034	3,861	9,9 e 9,3	dd	72,906
4 _{ax}	~ 1,89	---	m	27,460 27,414*	3,548	9,3	t	81,111
4 _{eq}	~ 2,14	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,84	---	m	20,302* 20,267	3,714	9,2; 3,9 e 2,4	ddd	71,532
5 _{eq}	2,032	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,631* 2,623	14,7; 10,1 e 5,9	ddd	37,082* 37,078	3,874 ^b	-12,1 e 2,4	dd	59,869
6 _{eq}	2,380* 2,369	14,7; 5,4 e 1,2	dtd	---	3,826 ^c	-12,1 e 3,9	dd	---
7 _a	2,518 2,502*	17,0 e 2,7	dd	22,516* 22,485	---	---	---	---
7 _b	2,563* 2,558	17,0 e 2,7	dd	---	---	---	---	---
8	---	---	---	# ~ 81,07	---	---	---	---
9	2,421 2,416*	2,7	t	71,995 71,957*	---	---	---	---
Me	1,316* 1,313	---	s	20,419 20,407*	---	---	---	---

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b; # sinal encoberto por CD; * (*S,S*)-(+)-3 enriquecido (2:1).

Tabela A16: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de β -CDPM/(+)-3.

H	(+)-3* (12 mmol L ⁻¹)				β -CDPM (12 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	217,894* 217,781	5,227	3,6	d	97,245
2	---	---	---	53,083 52,982*	3,297	9,7 e 3,6	dd	79,907
3	4,025* 4,013	6,1 e 2,9	dd	75,238	3,623	9,7 e 8,7	dd	80,619
4 _{ax}	~ 1,82	---	m	27,263* 27,242	3,694	9,1	t	77,596
4 _{eq}	2,111	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,79	---	m	20,201	3,832	9,1; 4,0 e 1,7	ddd	70,141
5 _{eq}	1,974	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	~ 2,60	14,7; 10,0 e 6,0	ddd	37,131	3,616 ^b	-10,7 e 1,7	dd	70,452
6 _{eq}	2,336	14,7; 5,3 e 1,2	dtd	---	3,815 ^c	-10,7 e 4,0	dd	---
7 _a	2,480	17,0 e 2,7	dd	22,330* 22,311	---	---	---	---
7 _b	2,566	17,0 e 2,7	dd	---	---	---	---	---
8	---	---	---	81,230* 81,180	---	---	---	---
9	2,375	2,7	t	71,693 71,674*	---	---	---	---
Me	1,282* 1,279	---	s	19,983* 19,890	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,474	---	s	57,764
OMe-3	---	---	---	---	3,571	---	s	59,632
OMe-6	---	---	---	---	3,345	---	s	58,083

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b;

* (S,S)-(+)-3 enriquecido (2:1).

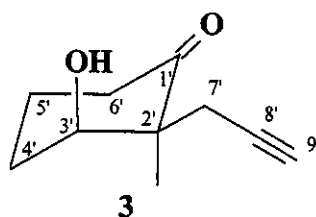


Tabela A17: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de $\gamma\text{-CD}/(+)\text{-3}$.

H	(+)-3* (15 mmol L ⁻¹)				$\gamma\text{-CD}$ (15 mmol L ⁻¹)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	217,752* 217,707	5,061	3,9	d	101,443
2	---	---	---	53,021* 52,990	3,614	9,9 e 3,9	dd	71,999
3	4,002	6,0 e 3,0	dd	75,030* 74,999	3,873	9,7	t	72,692
4 _{ax}	~ 1,80	---	m	27,316* 27,296	3,547	9,3	t	80,197
4 _{eq}	~ 2,08	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,78	---	m	20,365 20,334*	~ 3,79	#	---	71,567
5 _{eq}	~ 1,98	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,631* 2,552	14,7; 10,0 e 5,9	ddd	37,144* 37,128	~ 3,80-3,82 ^b	---	---	59,845
6 _{eq}	2,345* 2,327	14,7; 5,4 e 1,5	dtd	---	~ 3,80-3,82 ^c	---	---	---
7 _a	2,441 2,435*	17,0 e 2,7	dd	22,309 22,286*	---	---	---	---
7 _b	2,511* 2,500	17,0 e 2,7	dd	---	---	---	---	---
8	---	---	---	80,971* 80,963	---	---	---	---
9	2,398 2,391*	2,7	t	71,719 71,684*	---	---	---	---
Me _{ax}	1,244	---	s	19,932 19,909*	---	---	---	---

a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2ª ordem; b) H-6a; c) H-6b; # sinal encoberto; * (*S,S*)-(+)-3 enriquecido (2:1).

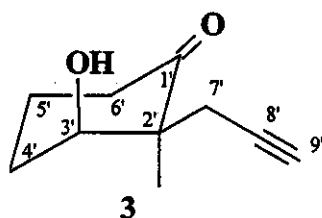


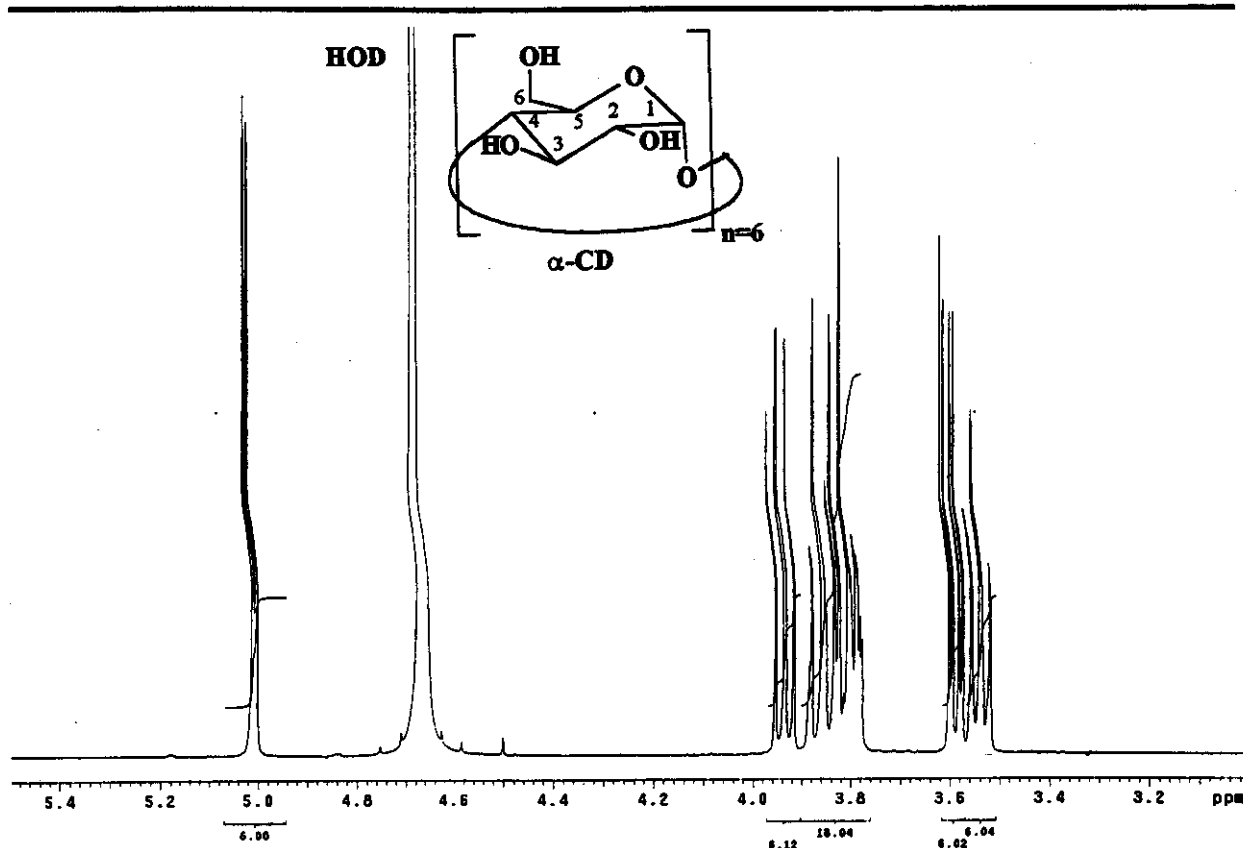
Tabela A18: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de γ -CDPM/(\pm)-3.

H	(\pm)-3 (12 mmol L $^{-1}$)				γ -CDPM (12 mmol L $^{-1}$)			
	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m^a	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	m	δ_{C} (ppm)
1	---	---	---	218,770 218,762	5,332	3,6	d	95,428
2	---	---	---	52,998 52,990	3,330	9,6 e 3,6	dd	80,016
3	4,044	5,9 e 3,0	dd	75,363 75,347	3,721 ^{&}	9,0	t	80,292
4 _{ax}	~ 1,80	---	m	27,030	3,681 ^{&}	9,0	t	73,985
4 _{eq}	2,102	---	m	---	---	---	---	---
5 _{ax}	~ 1,78	---	m	20,236	3,885	9,5; 3,8 e 2,0	ddd	69,254
5 _{eq}	~ 1,94	---	m	---	---	---	---	---
6 _{ax}	2,590	14,7; 10,4; 6,0	ddd	37,115	3,698 ^b	-11,2 e 2,0	dd	70,483
6 _{eq}	2,325	14,7; 5,4 e 1,5	dtd	---	3,643 ^c	-11,2 e 3,8	dd	---
7 _a	2,437	17,0 e 2,7	dd	22,193 22,182	---	---	---	---
7 _b	2,544	17,0 e 2,7	dd	---	---	---	---	---
8	---	---	---	81,250	---	---	---	---
9	2,354	2,7	t	71,503	---	---	---	---
Me	1,257	---	s	19,730 19,719	---	---	---	---
OMe-2	---	---	---	---	3,500	---	s	57,803
OMe-3	---	---	---	---	3,526	---	s	58,223
OMe-6	---	---	---	---	3,349	---	s	58,177

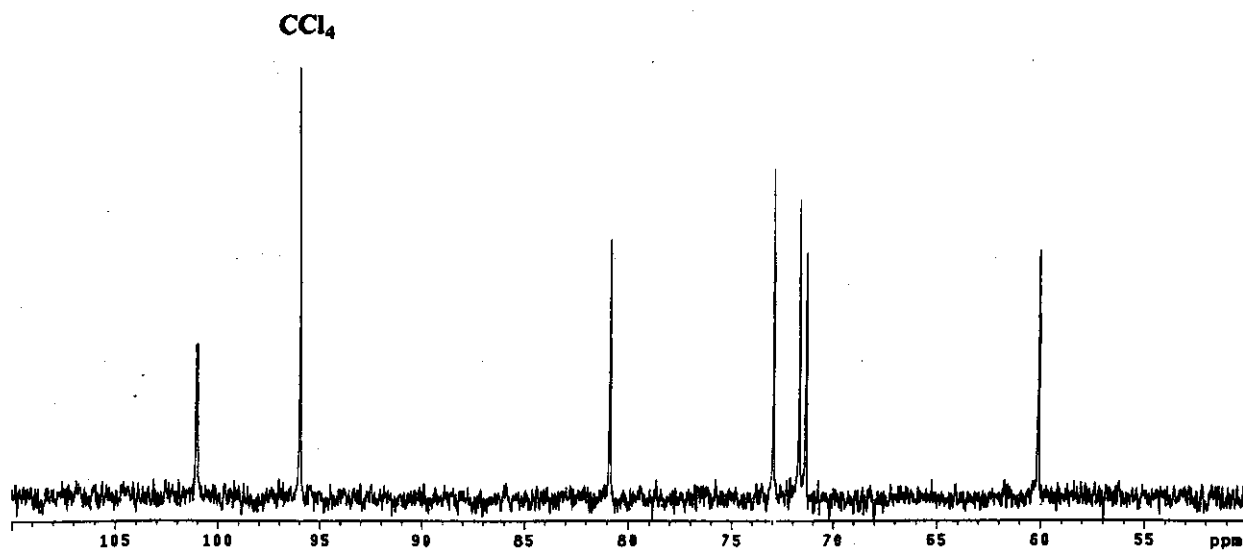
a) muitos multipletos apresentaram multiplicidade complexa, alguns com sinais de 2^a ordem; b) H-6a; c) H-6b; [&] sinais podem estar trocados.

13.3. ESPECTROS DE RMN

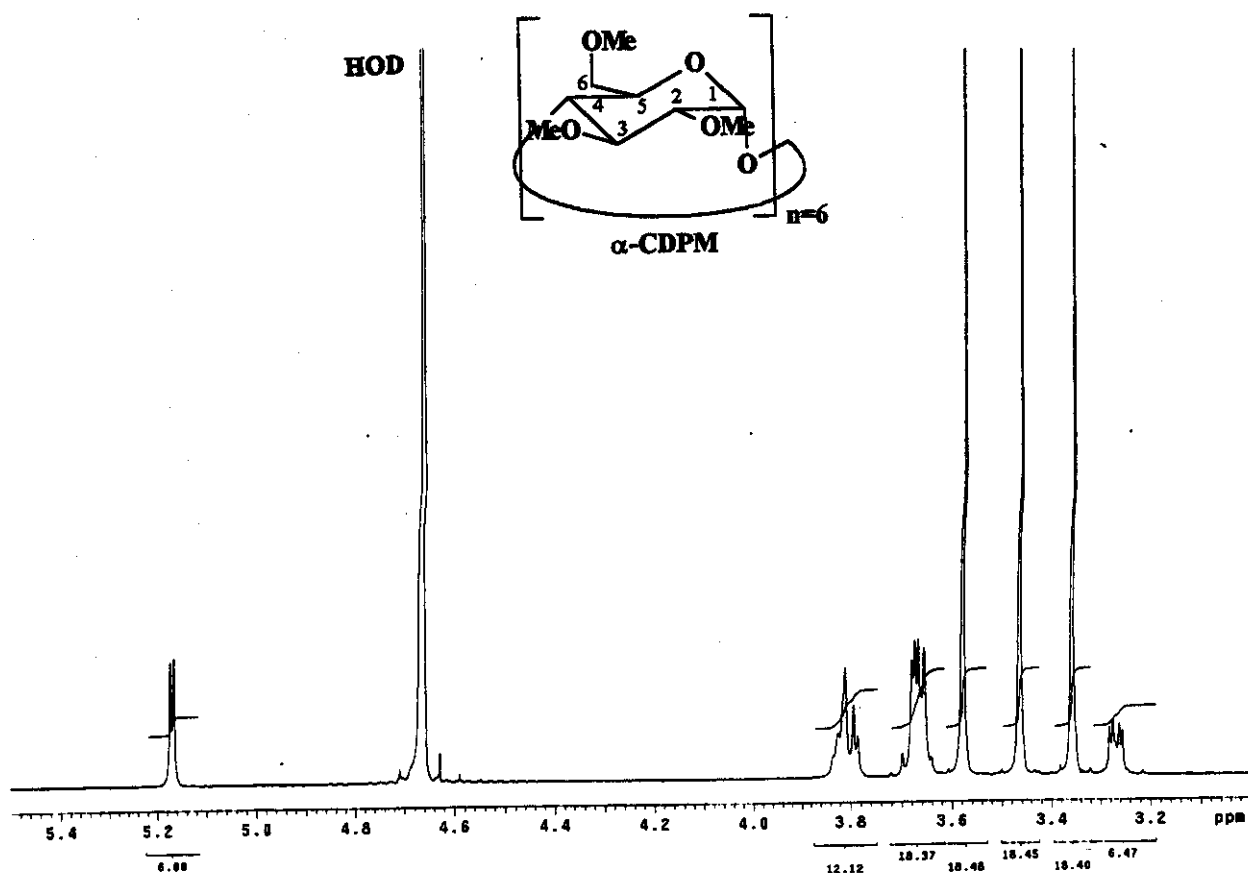
13.3.1. CICLODEXTRINAS E DERIVADOS



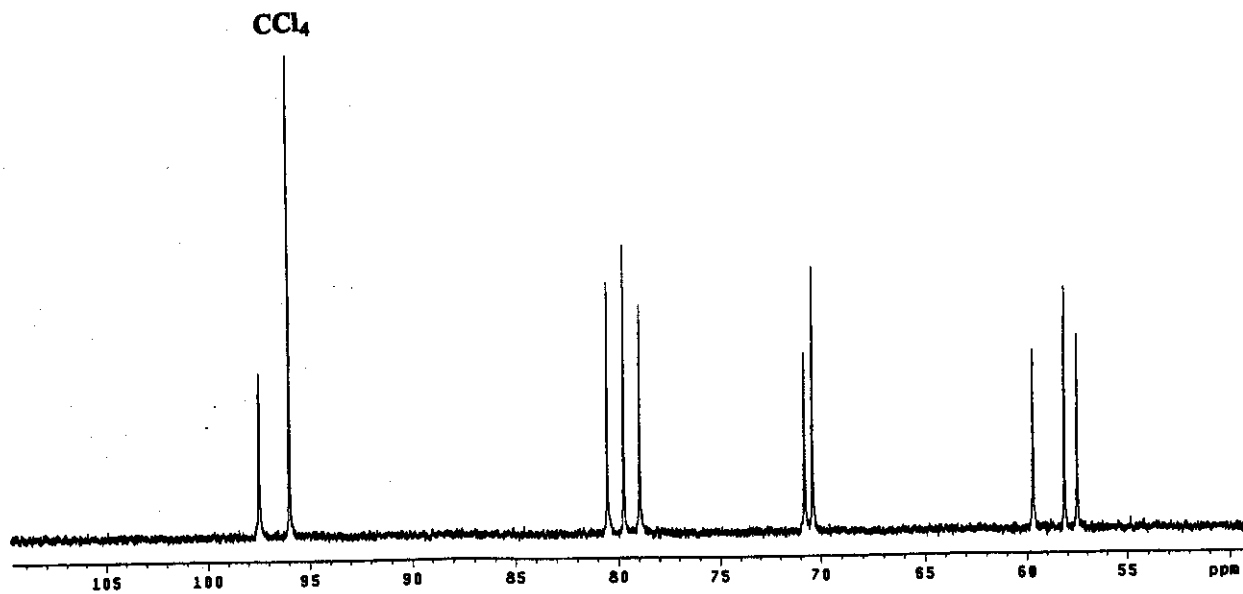
E001: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da α -CD (15 mmol L^{-1}).



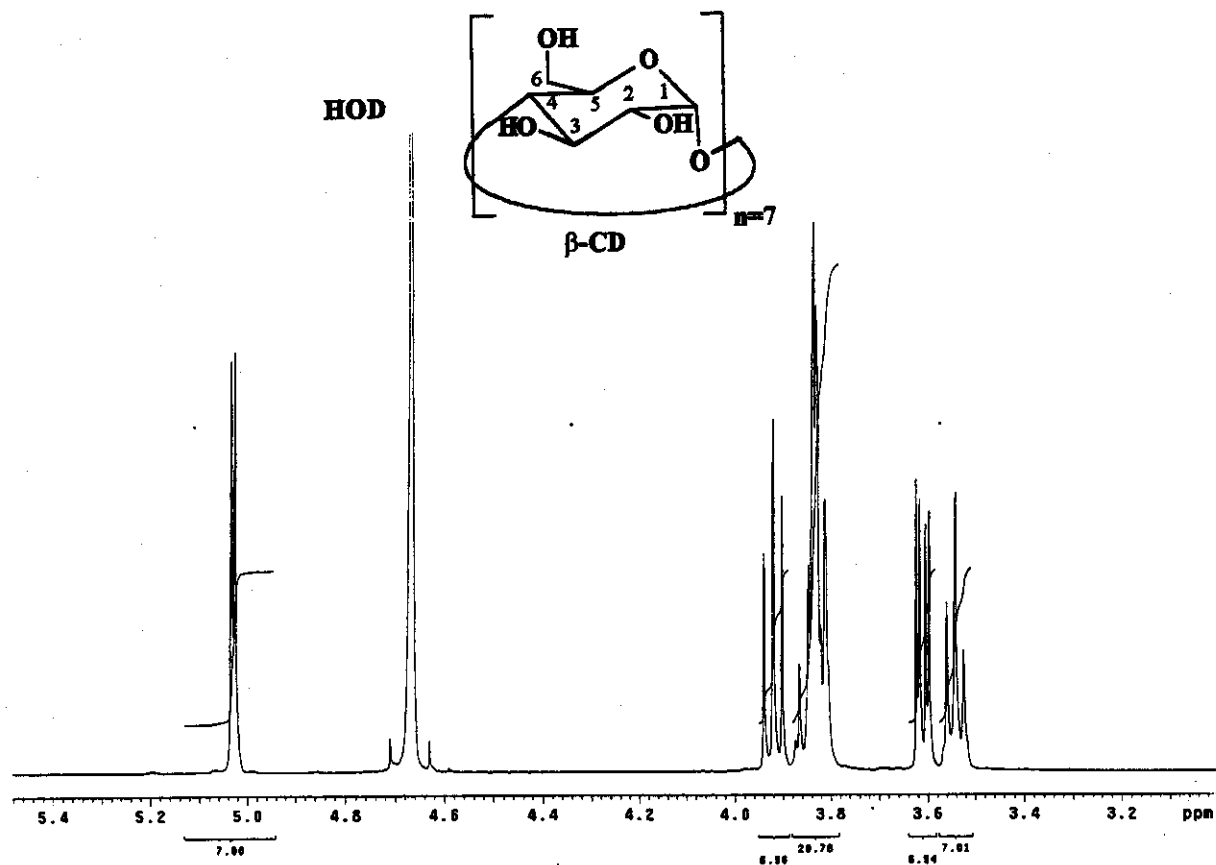
E002: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da α -CD (15 mmol L^{-1}).



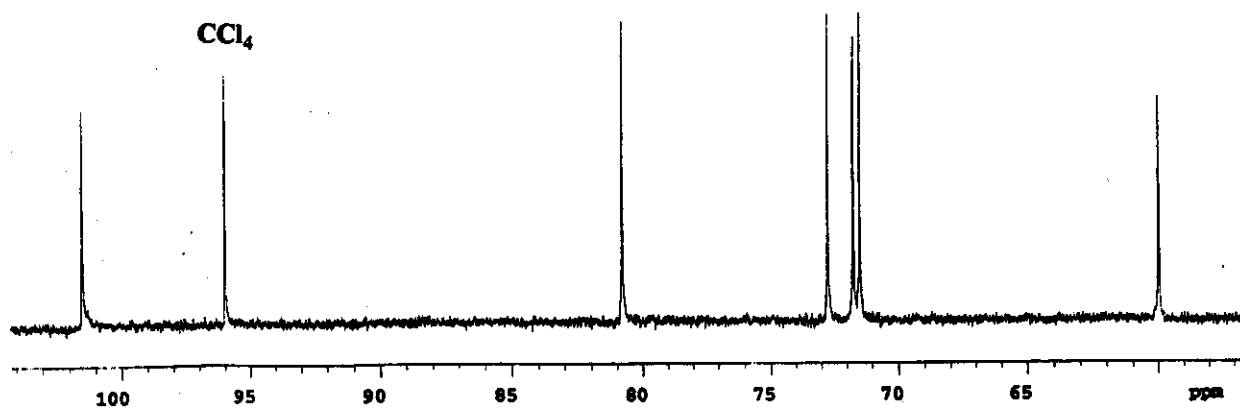
E003: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da α -CDPM (12 mmol L^{-1}).



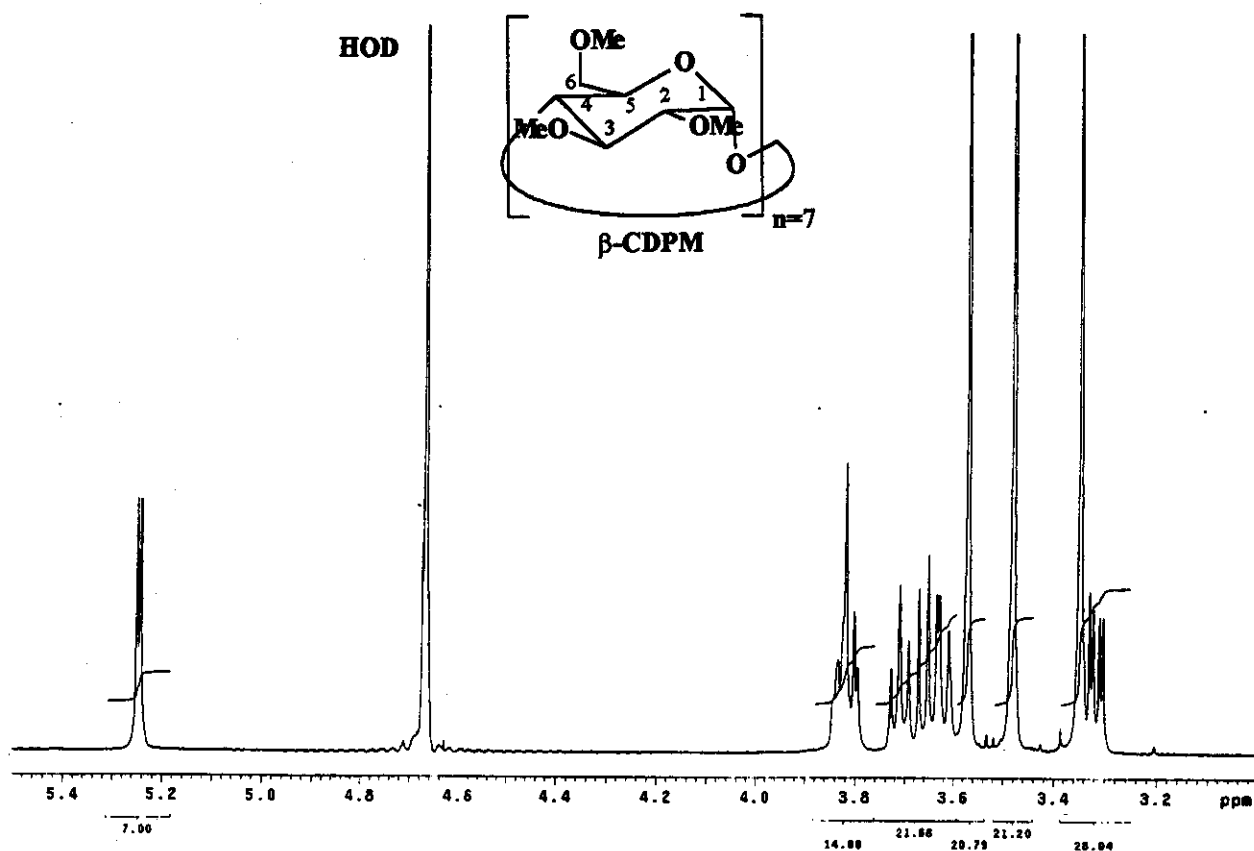
E004: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da α -CDPM (12 mmol L^{-1})



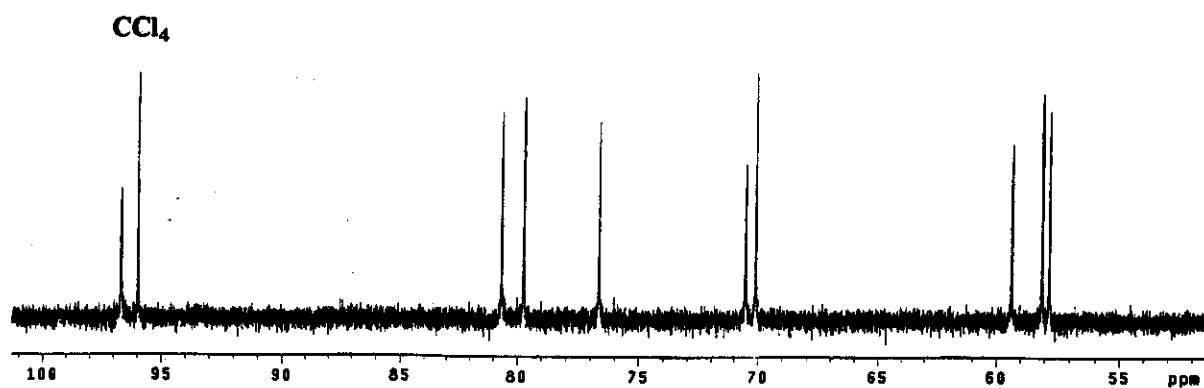
E005: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da β -CD (15 mmol L^{-1}).



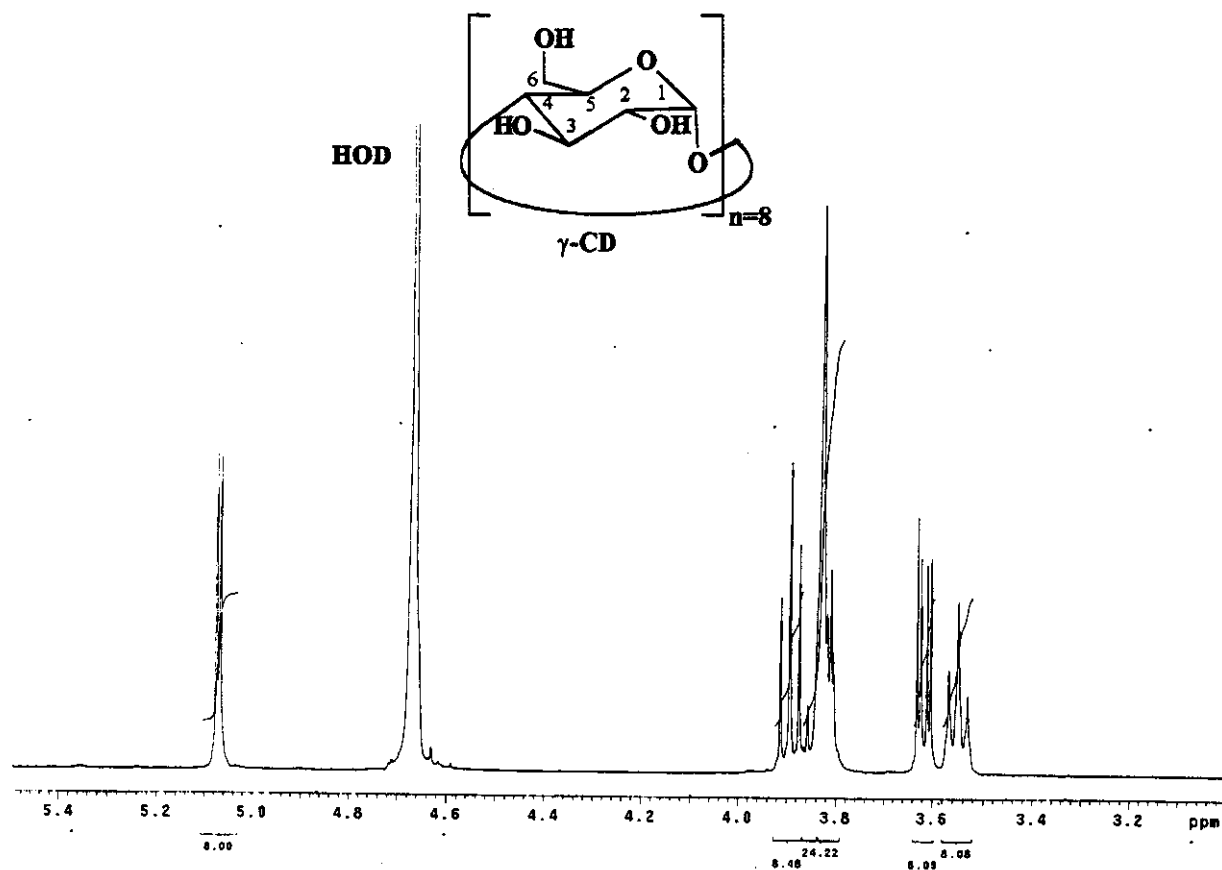
E006: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da β -CD (15 mmol L^{-1}).



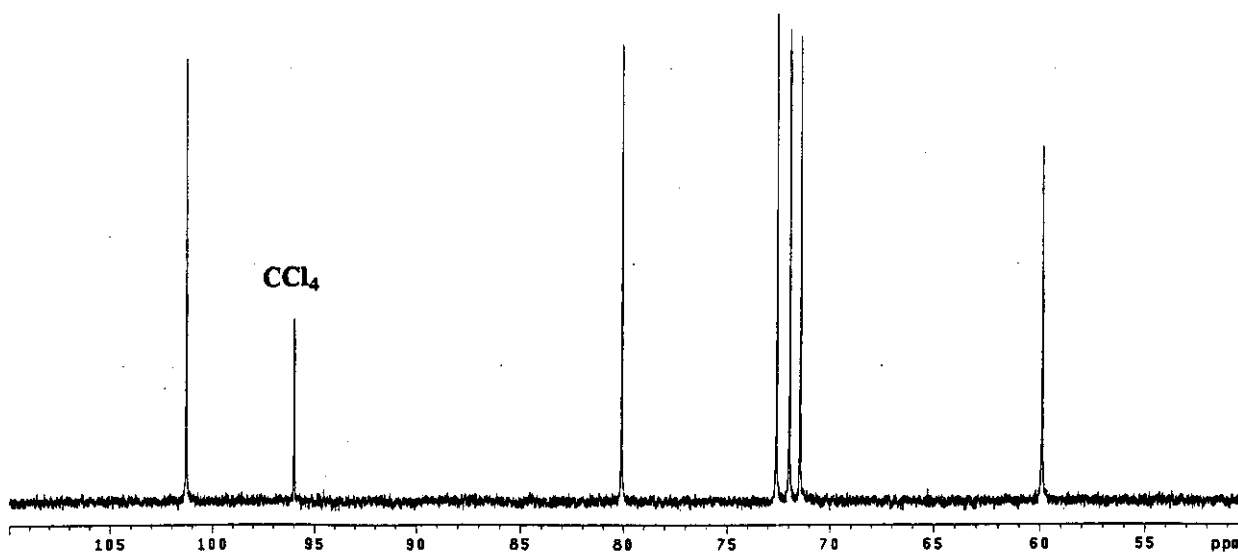
E007: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da β -CDPM (12 mmol L^{-1}).



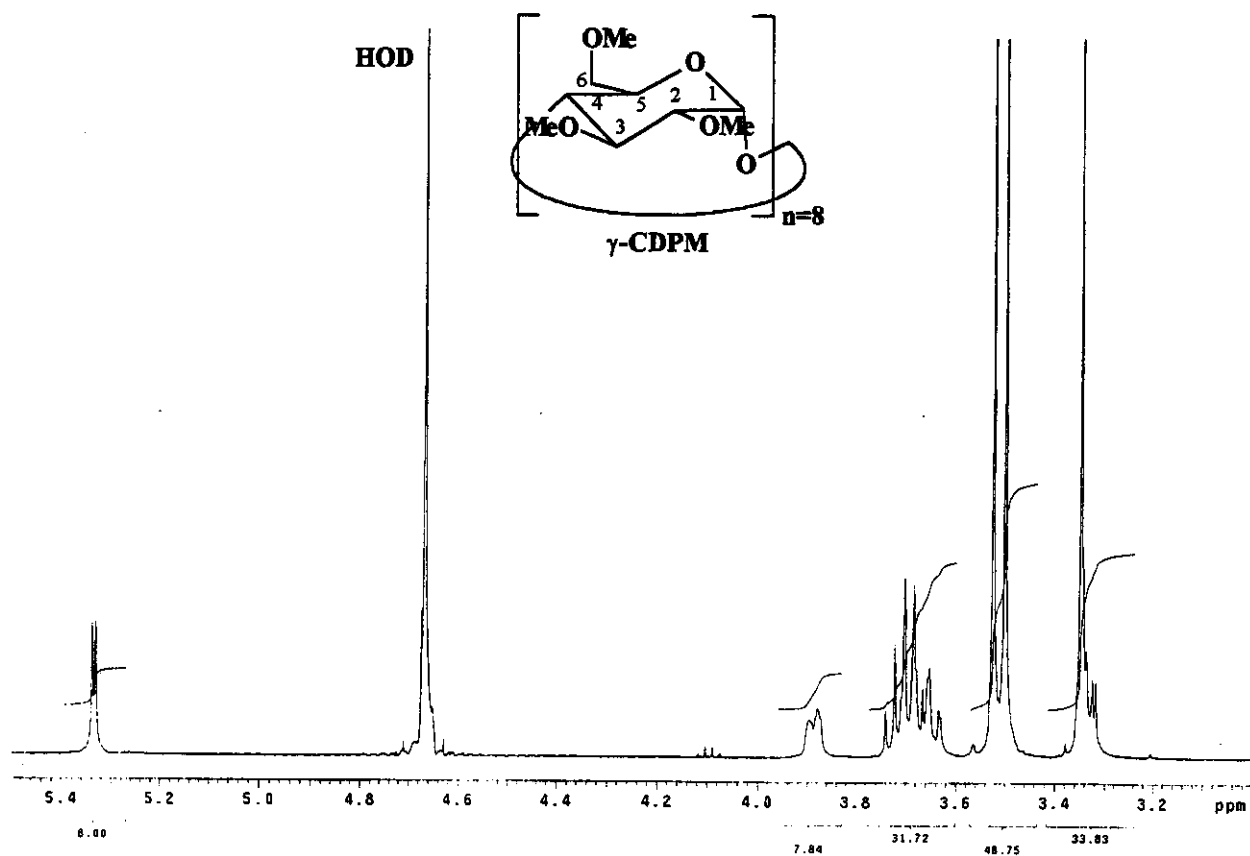
E008: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da β -CDPM (12 mmol L^{-1}).



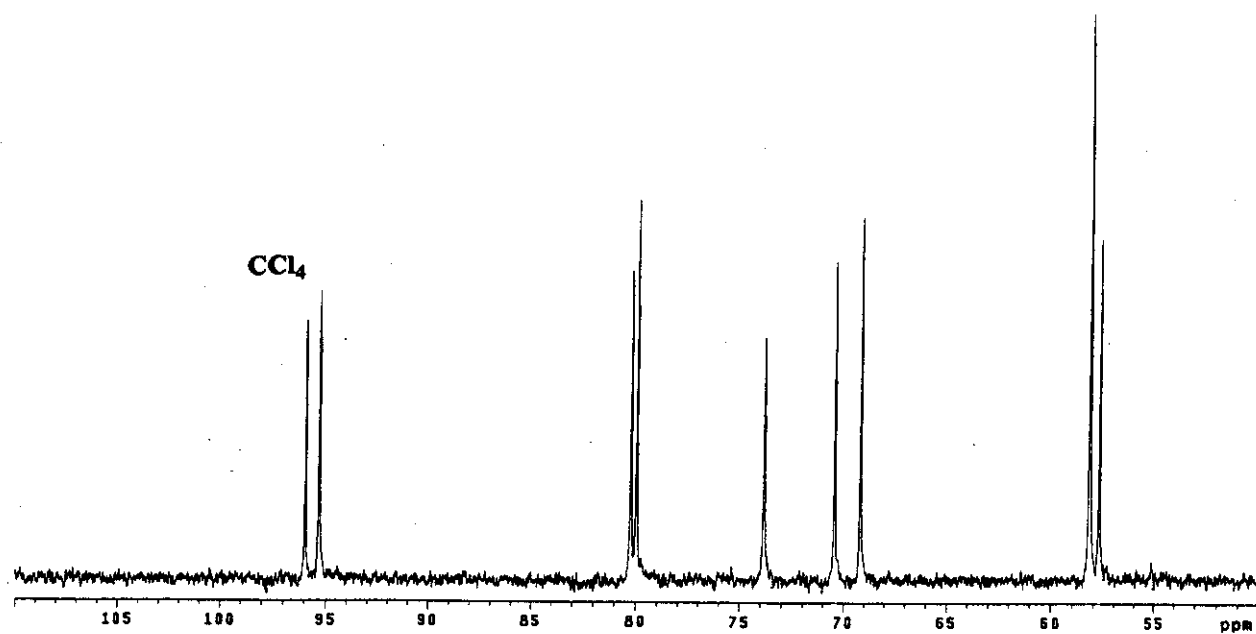
E009: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da γ -CD (15 mmol L^{-1}).



E010: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da γ -CD (15 mmol L^{-1}).

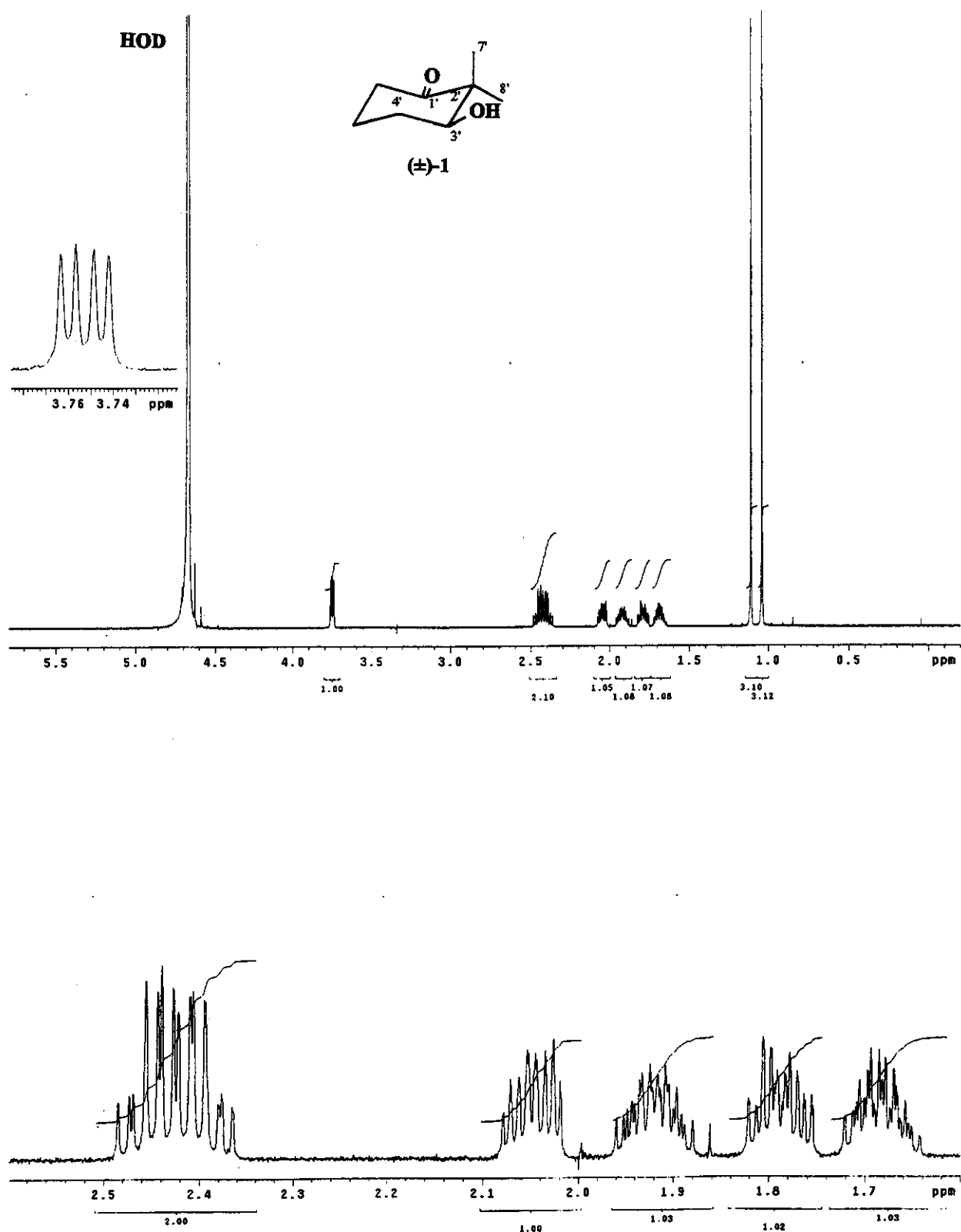


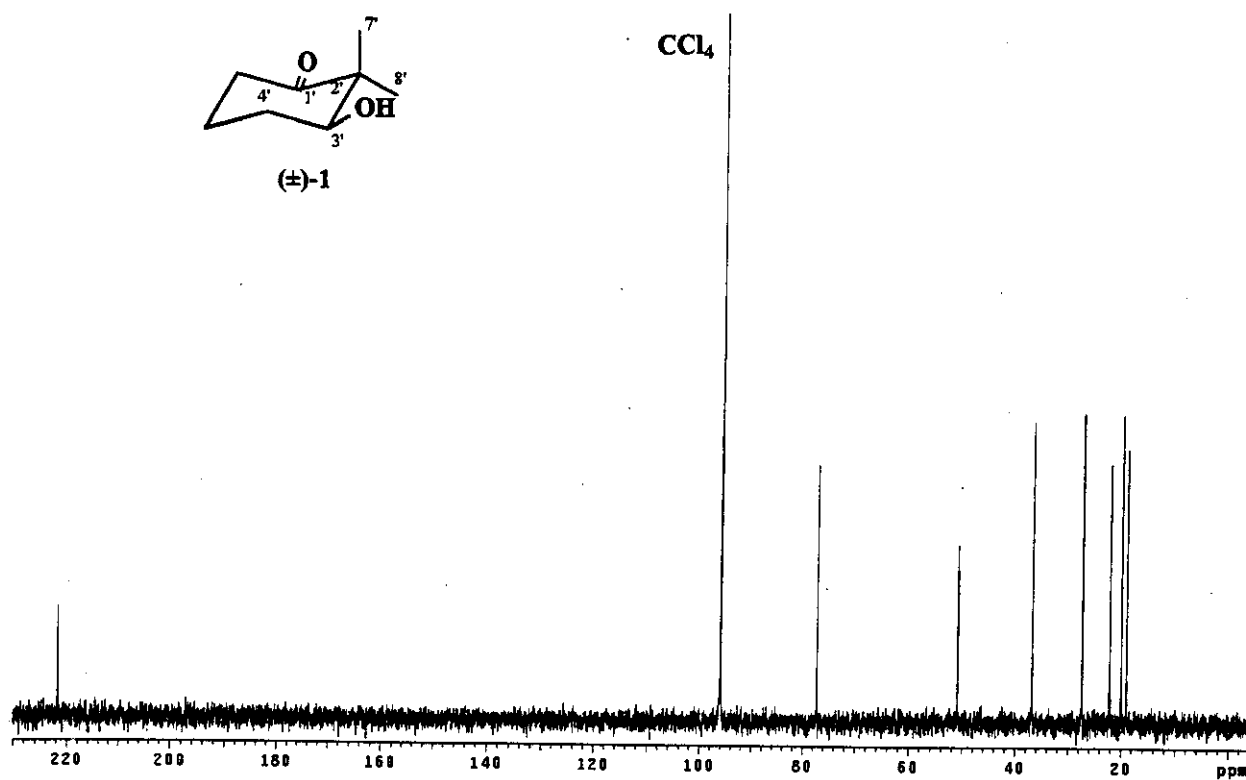
E011: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da γ -CDPM (12 mmol L^{-1}).



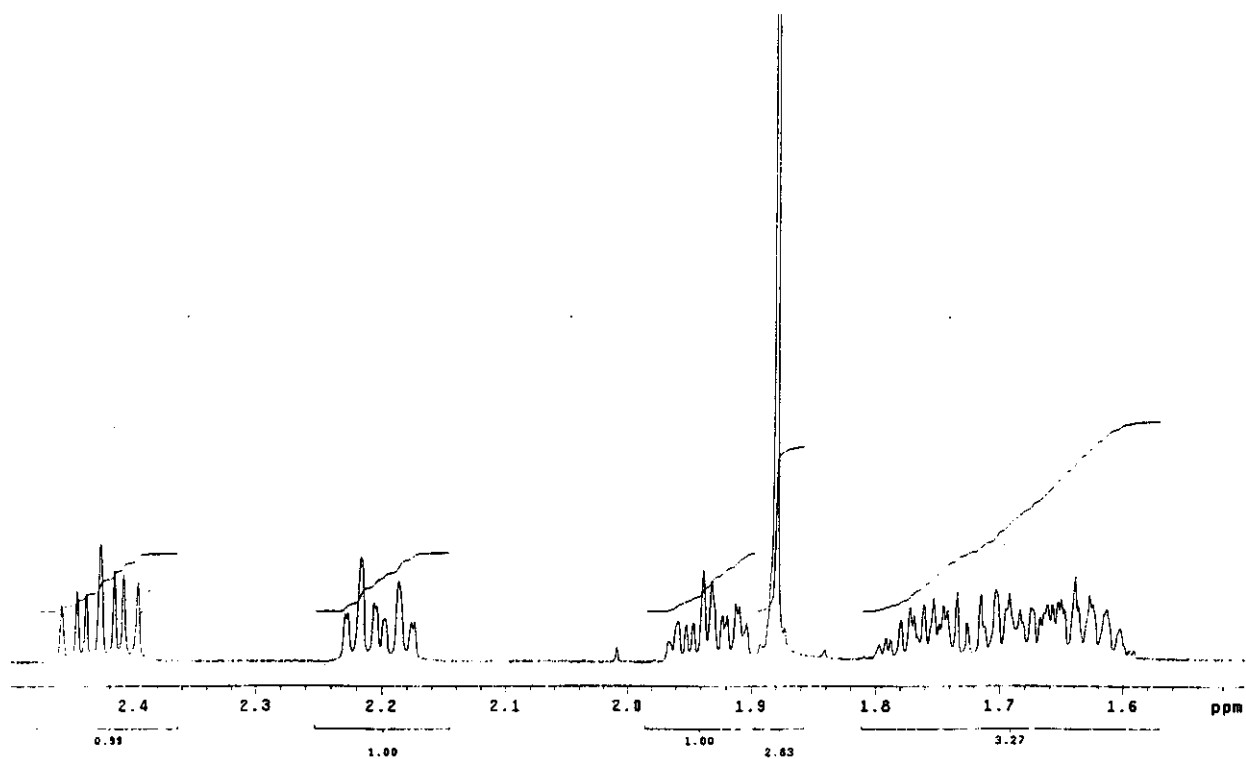
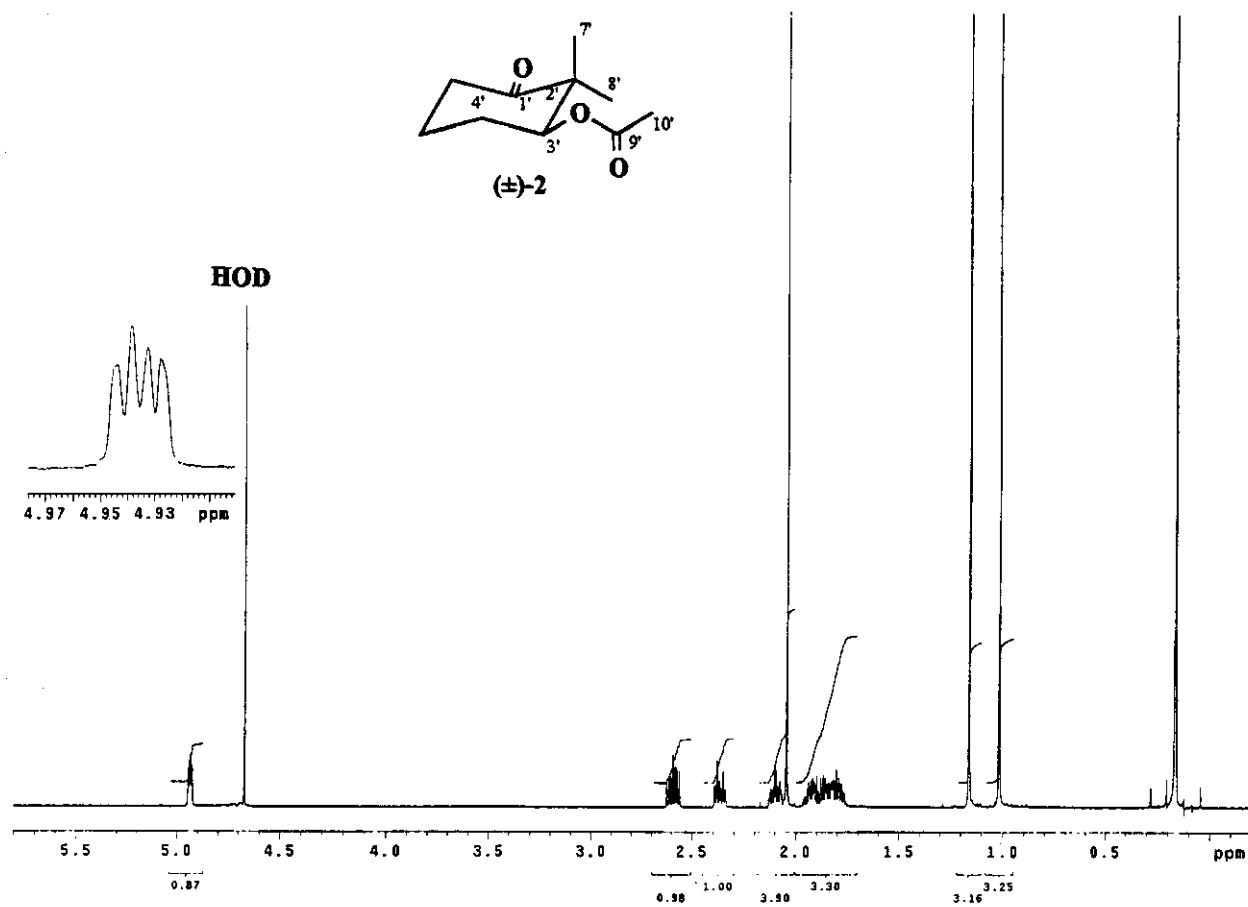
E012: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da γ -CDPM (12 mmol L^{-1}).

13.3.2. SUBSTRATOS

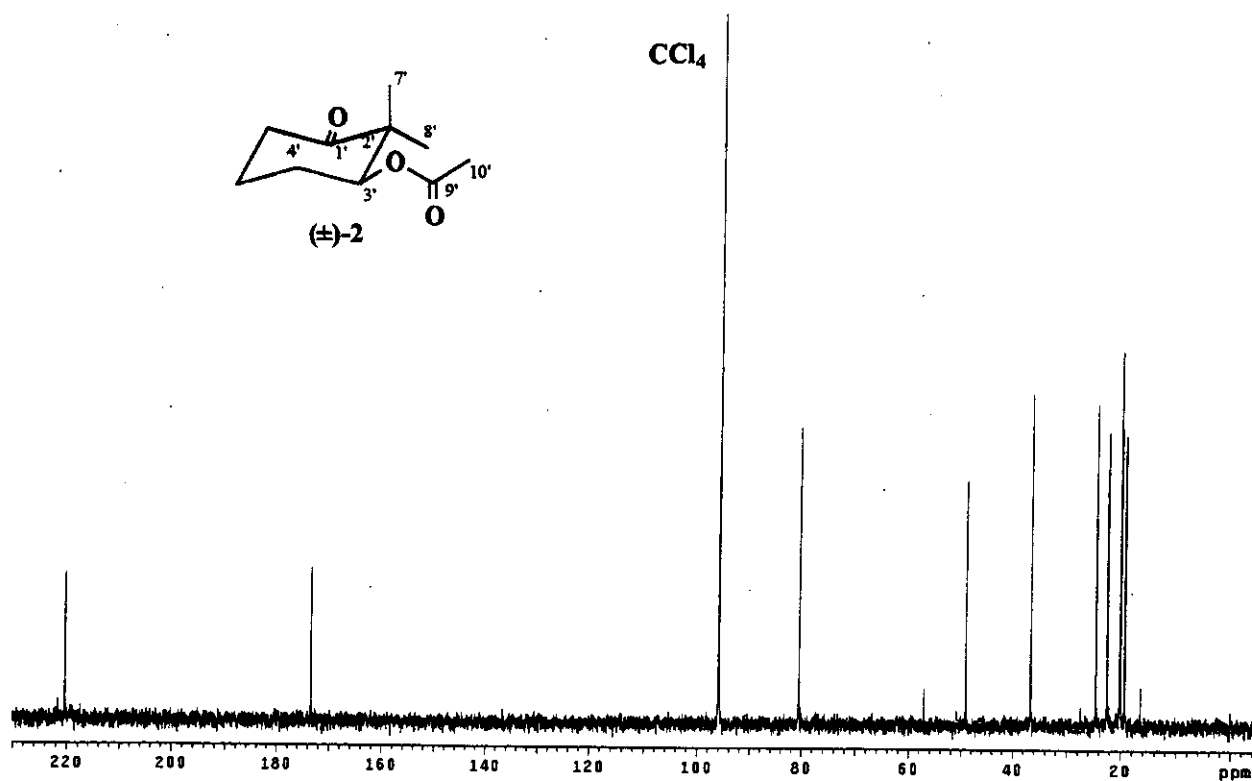
E013: Espectros a) total e b) parcial de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de (±)-1 (15 mmol L^{-1}).



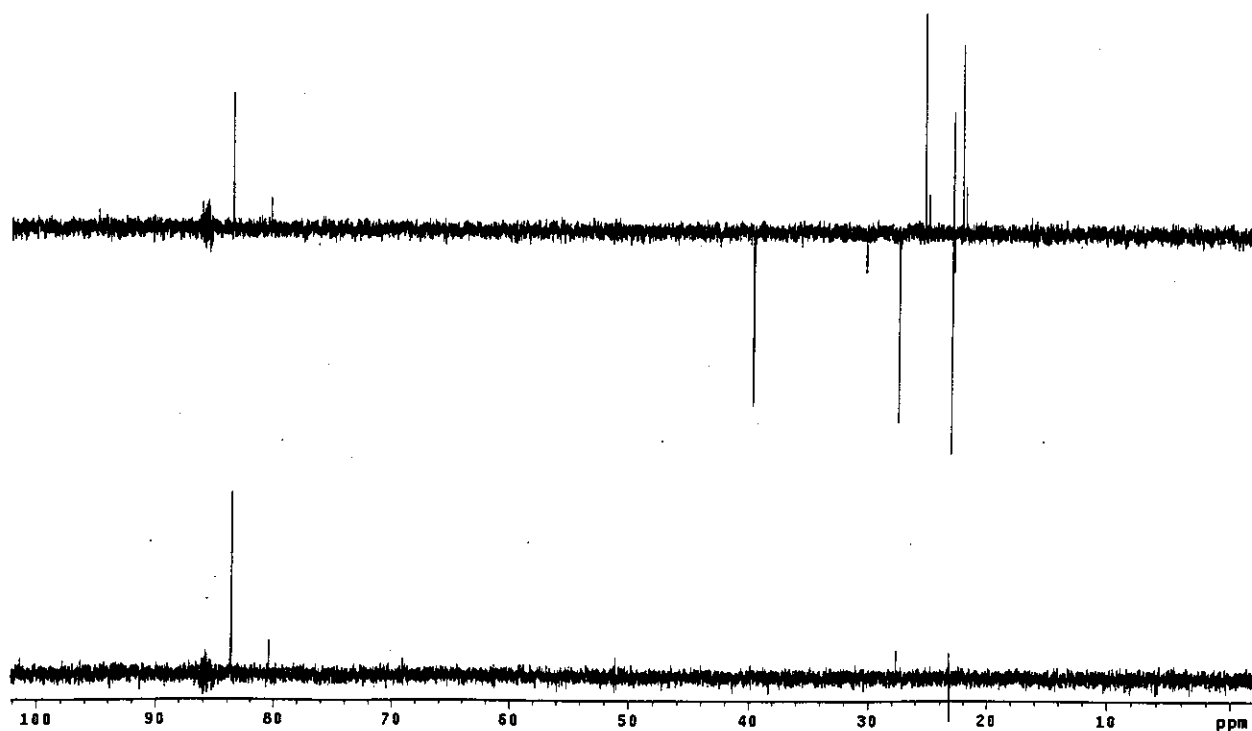
E014: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) de (\pm)-1 (15 mmol L^{-1}).



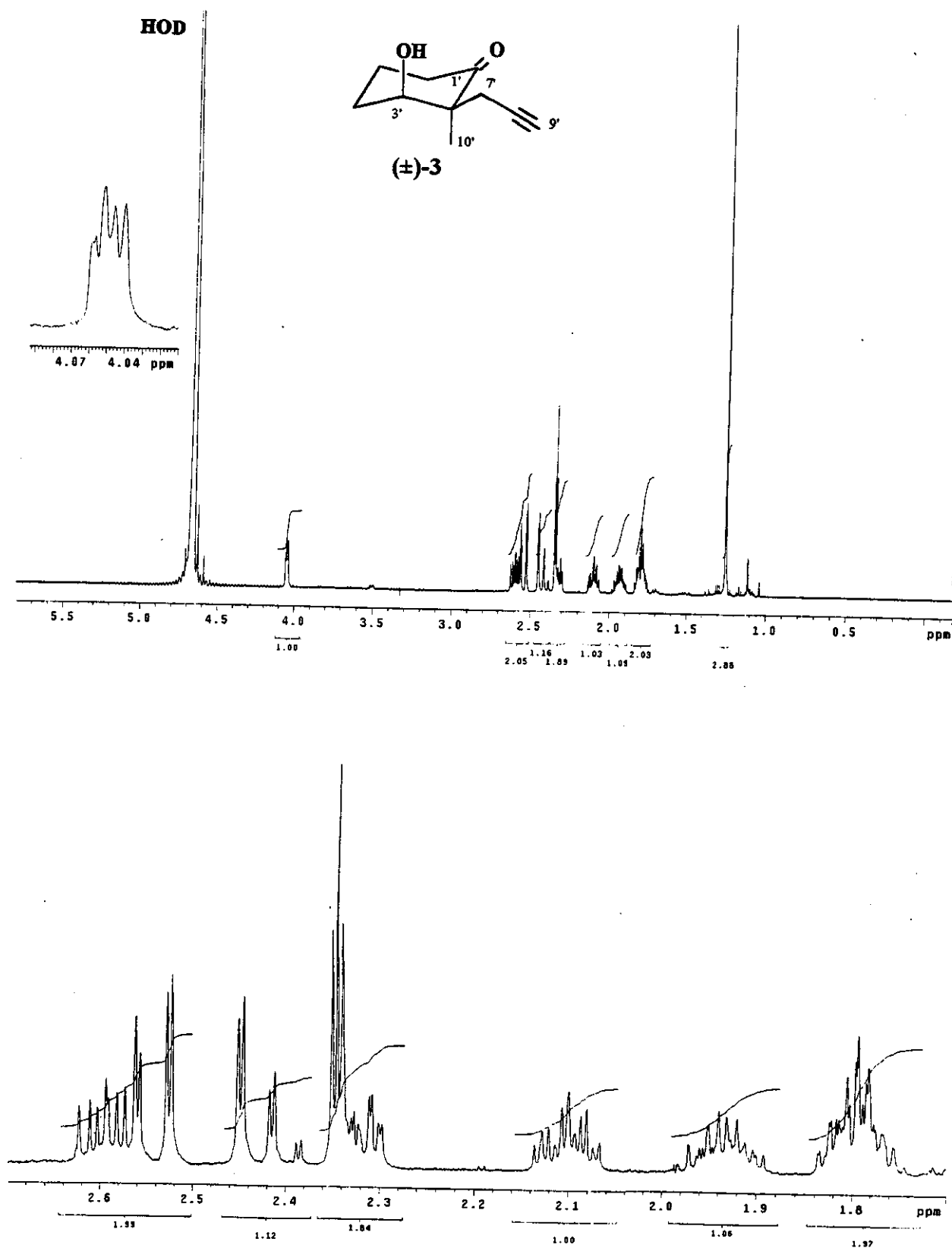
E015: Espectro a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de $(\pm)\text{-2}$ (15 mmol L^{-1}).



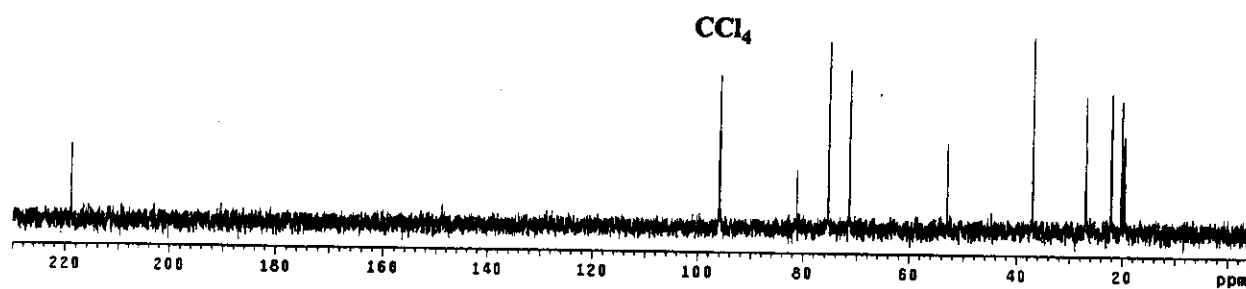
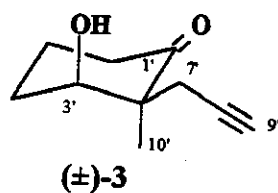
E016: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) de (\pm) -2 (15 mmol L^{-1}).



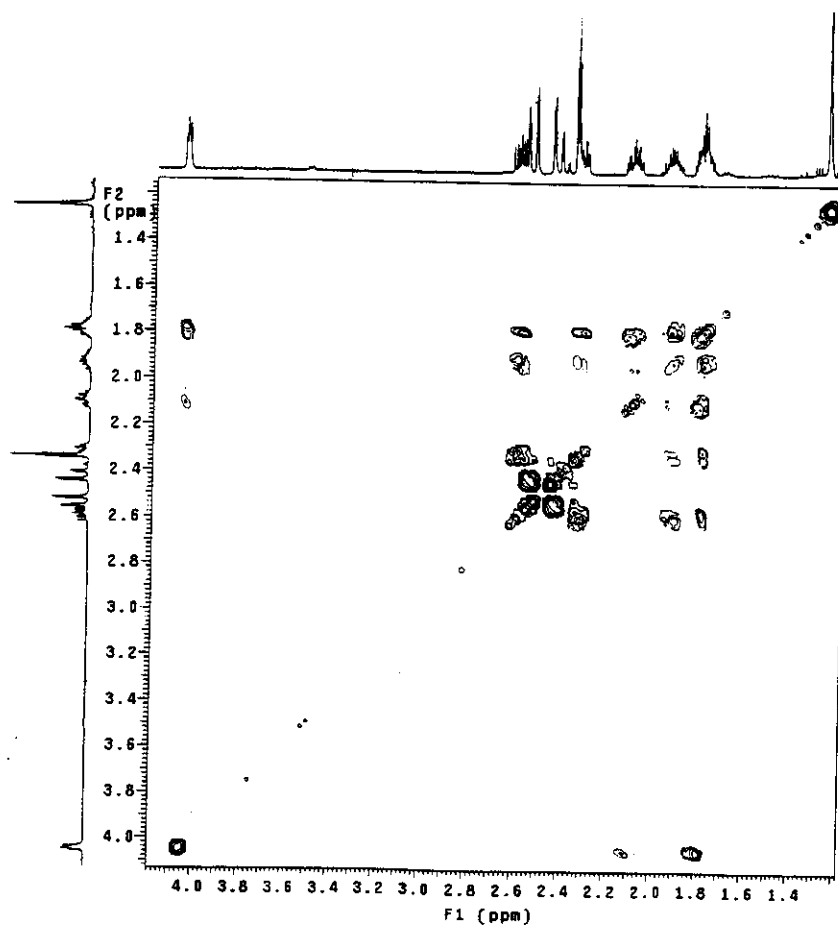
E017: Espectro de DEPT (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) de (\pm) -2 (15 mmol L^{-1}).



E018: Espectro a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de **(±)-3** (15 mmol L^{-1}).

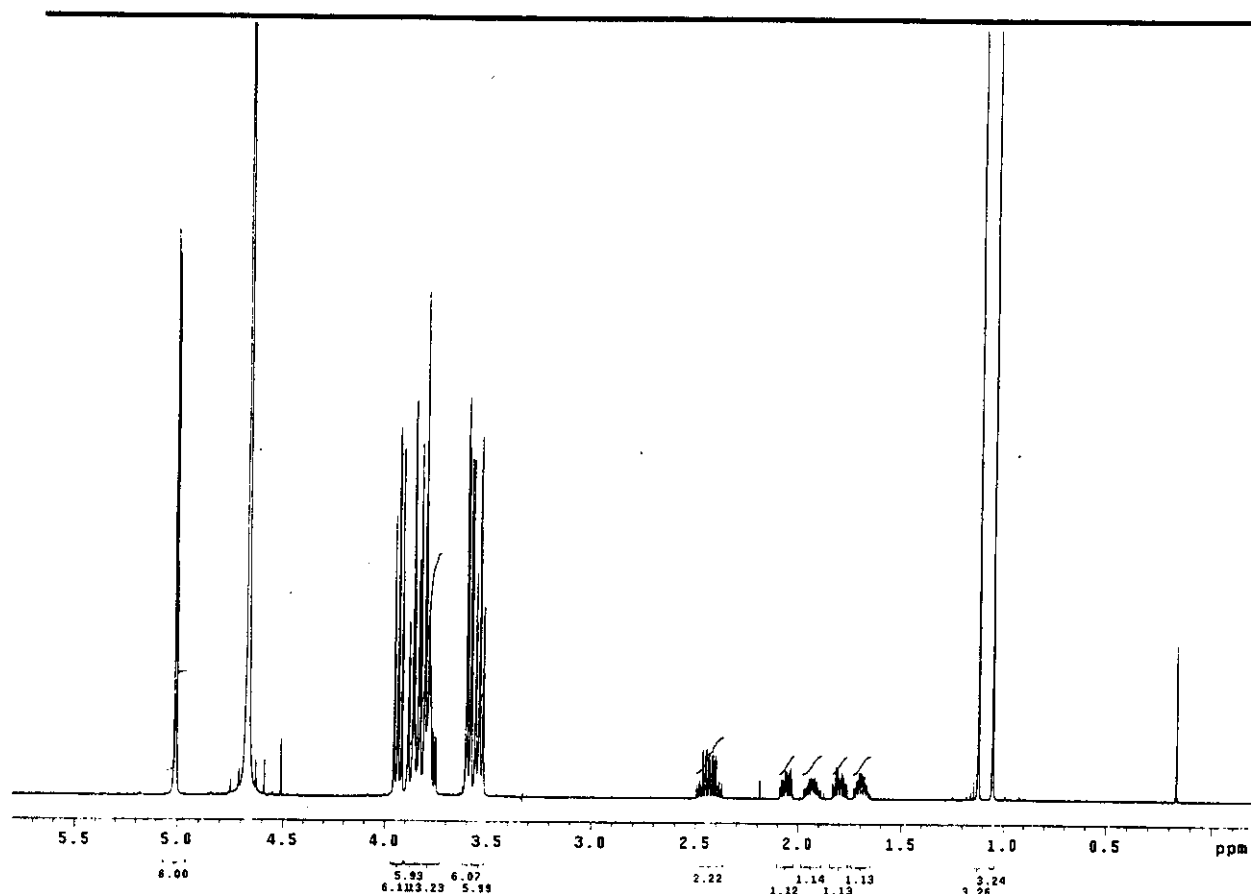


E019: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) de (±)-3 (15 mmol L^{-1}).

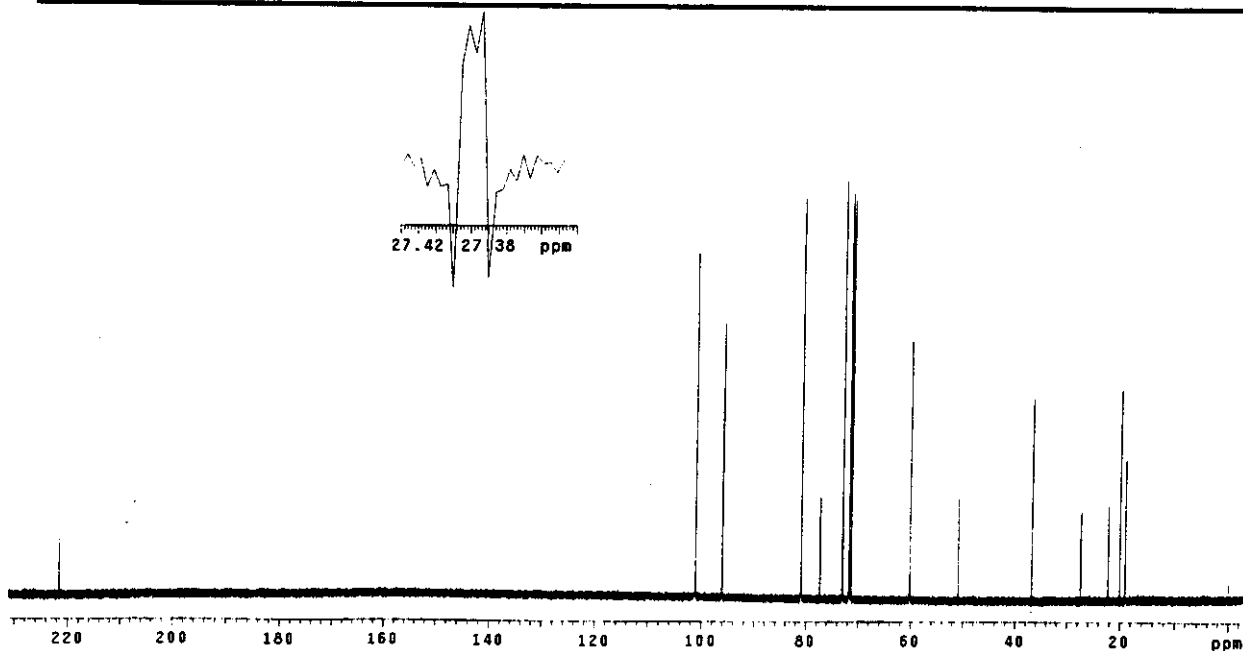


E020: Espectro de g-COSY (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) de (±)-3 (15 mmol L^{-1}).

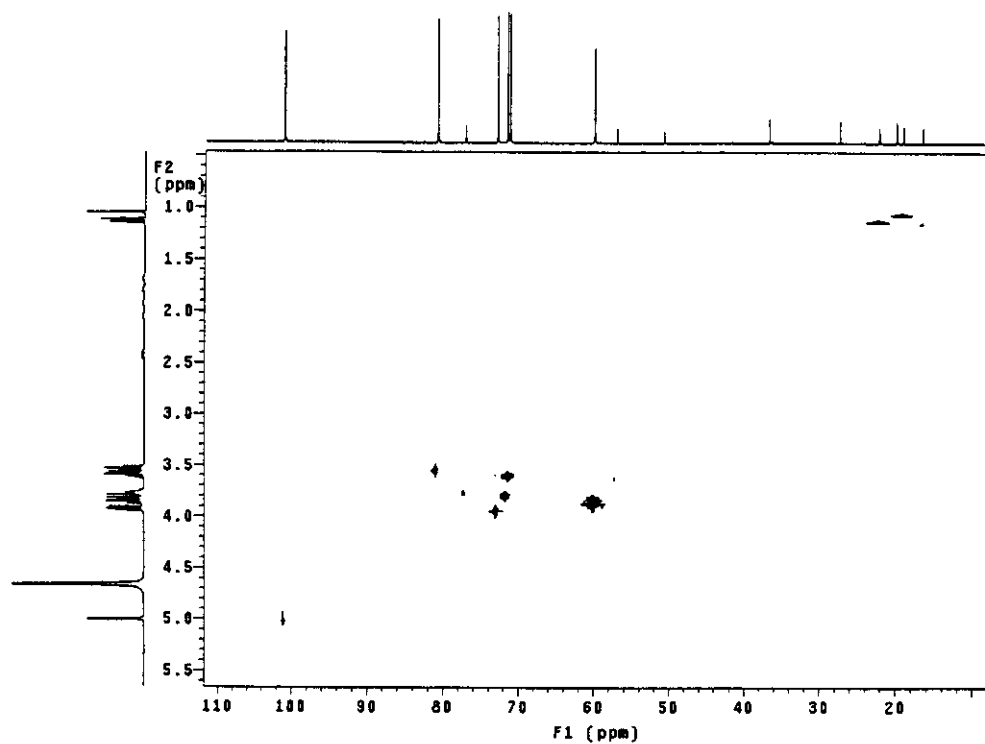
13.3.3. COMPLEXOS



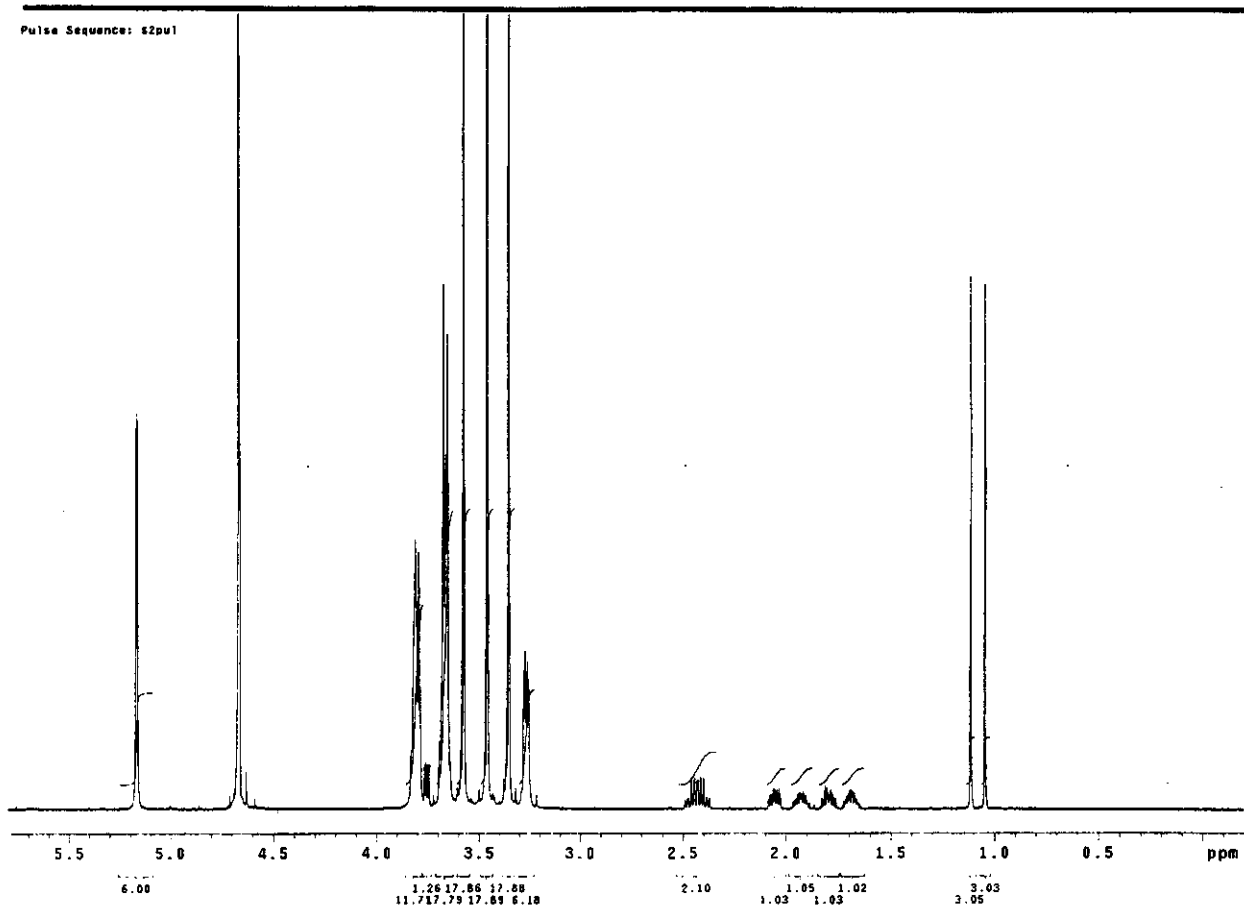
E021: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\alpha\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-1}$



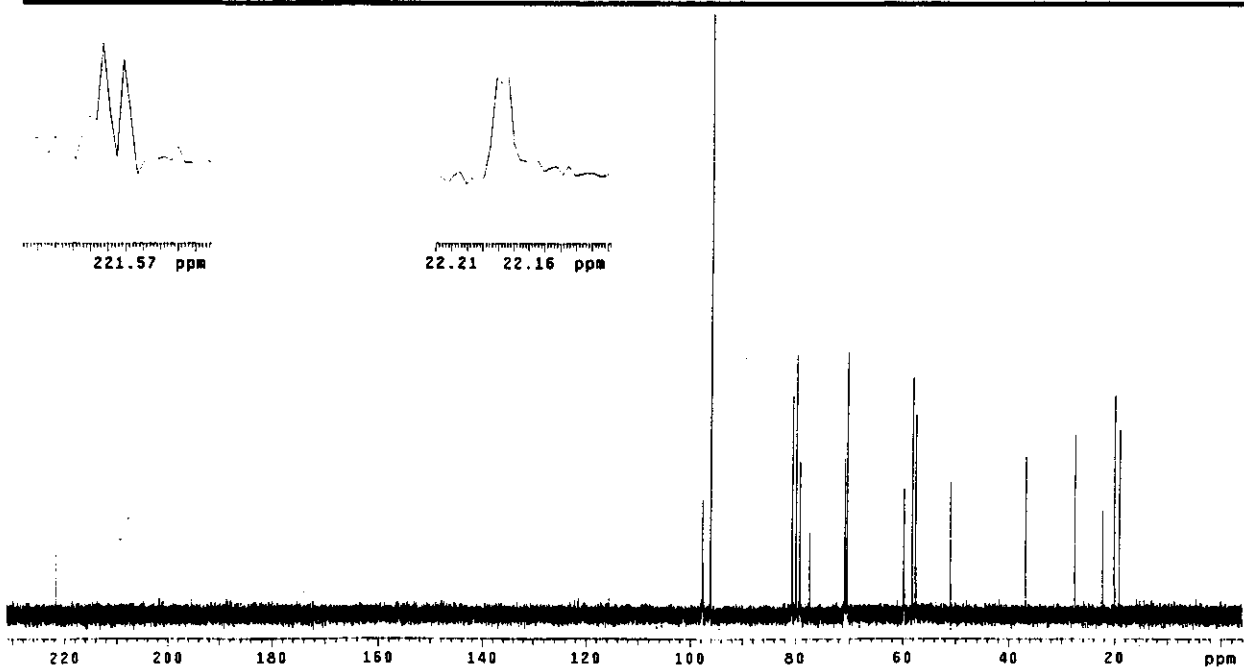
E022: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\alpha\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-1}$.



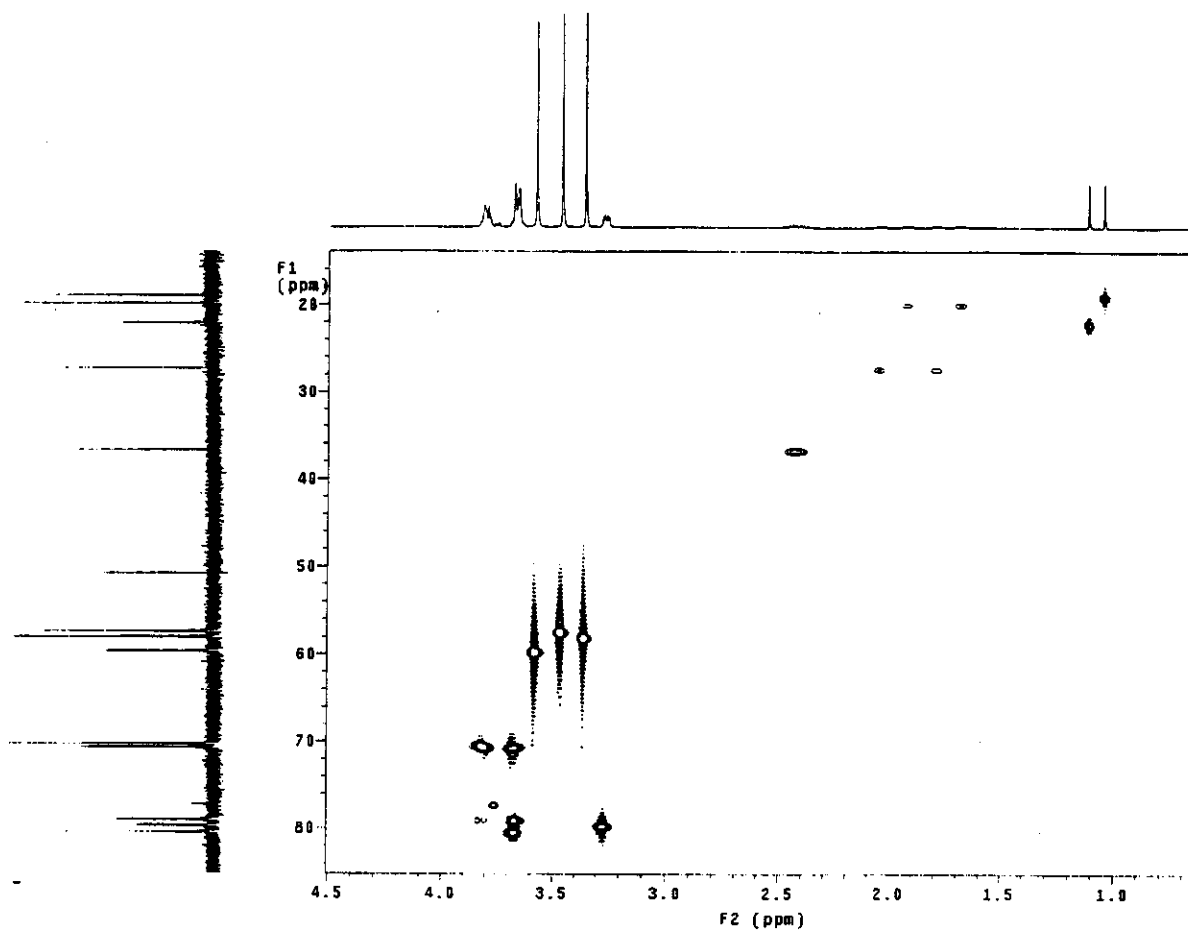
E023: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\alpha\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-1}$.



E024: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-1.

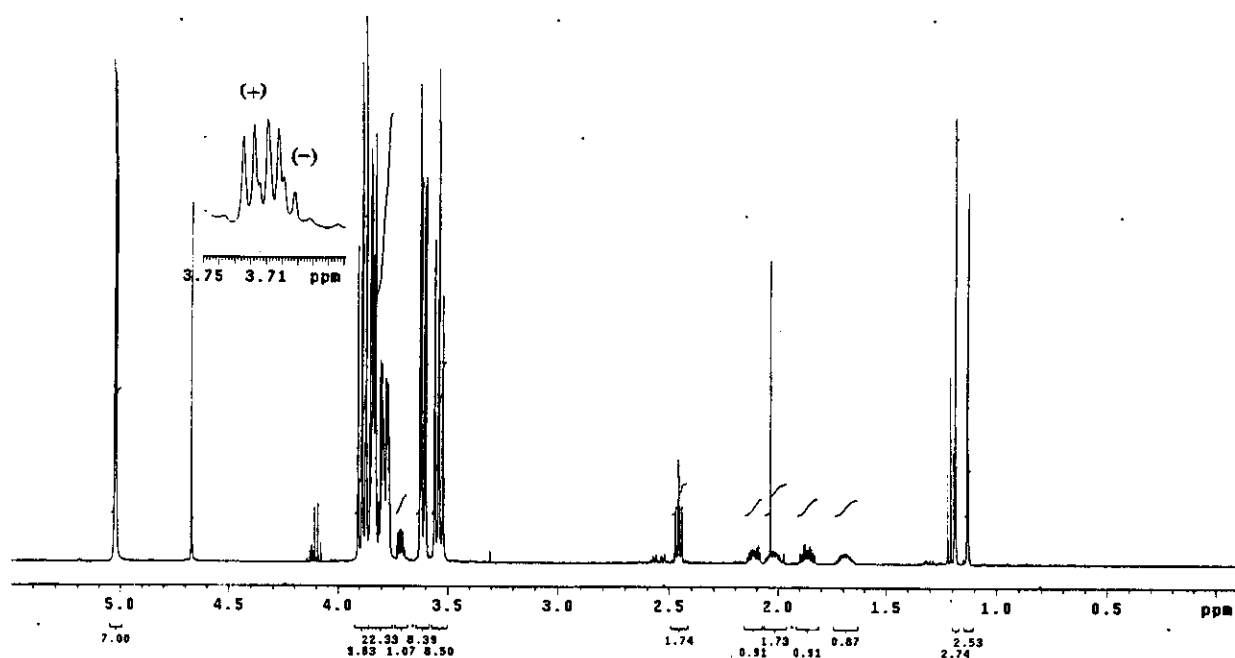


E025: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-1.

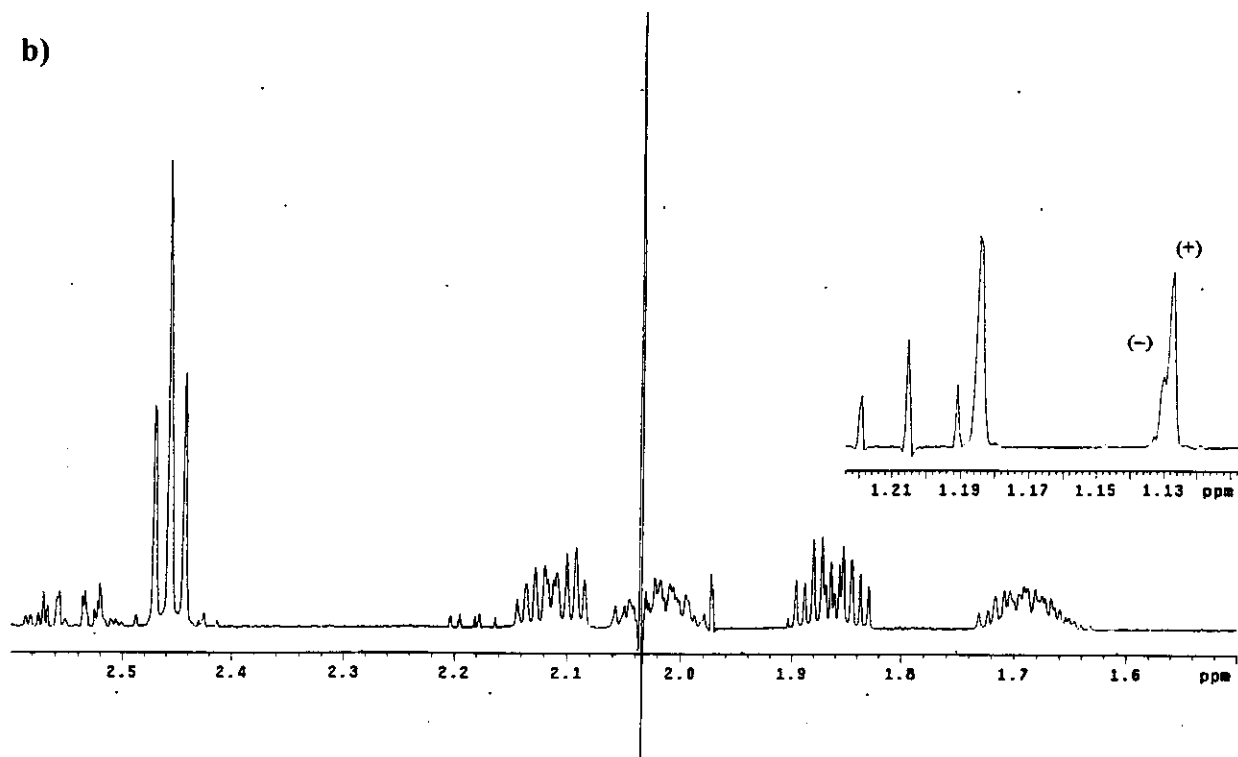


E026: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-1.

a)

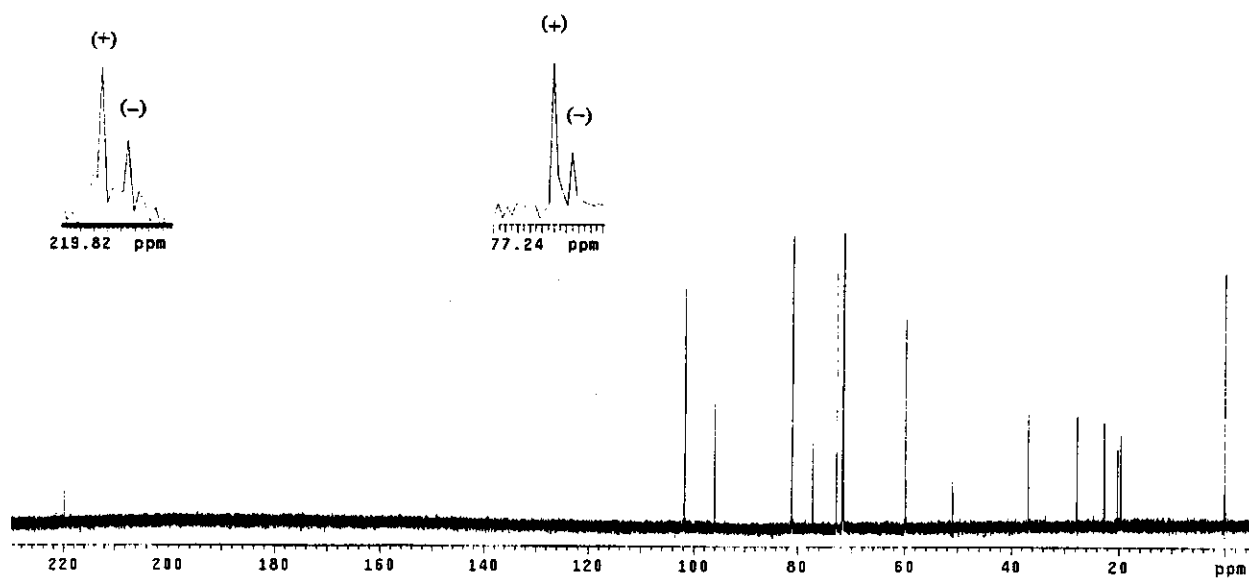


b)

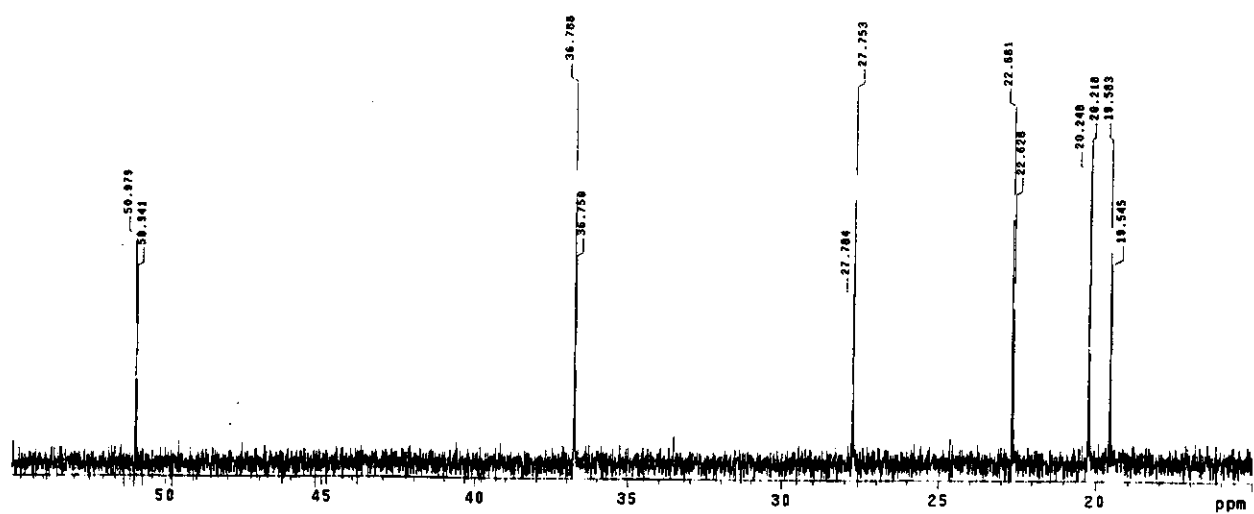


E027: Espectros a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-1 (ee ~ 33%).

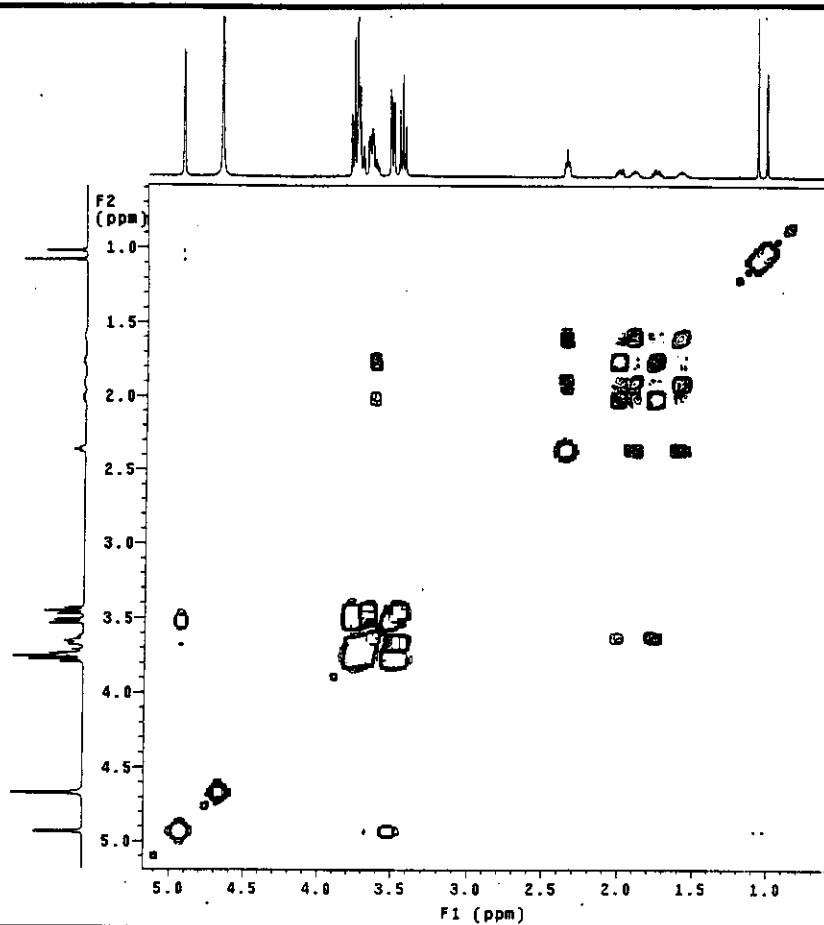
a)



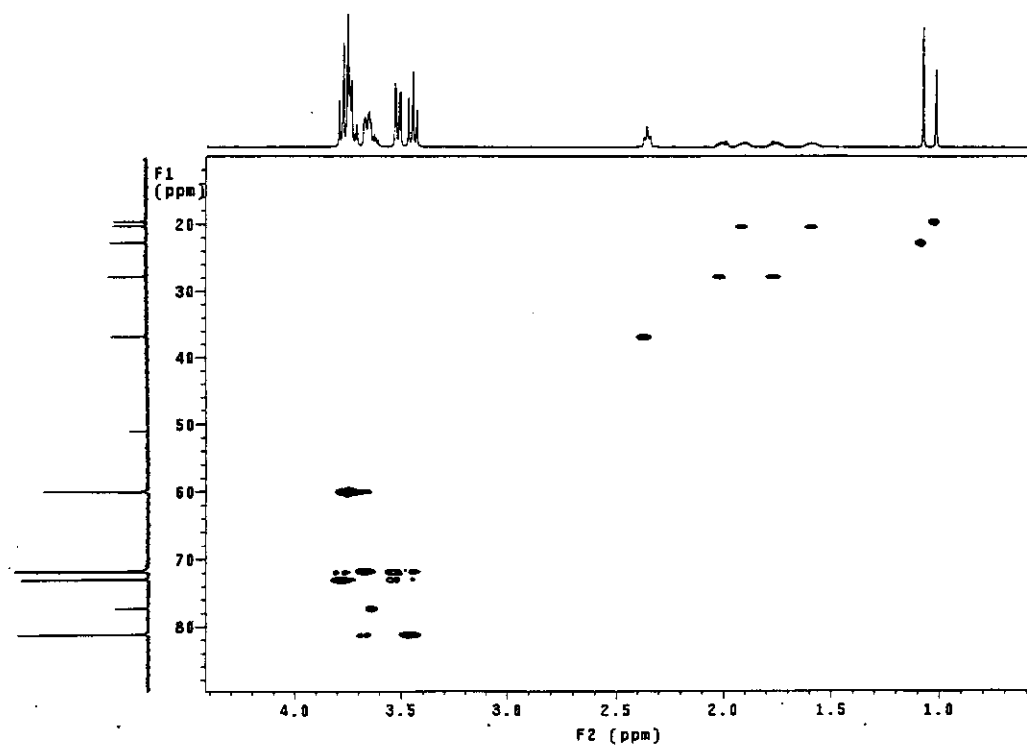
b)



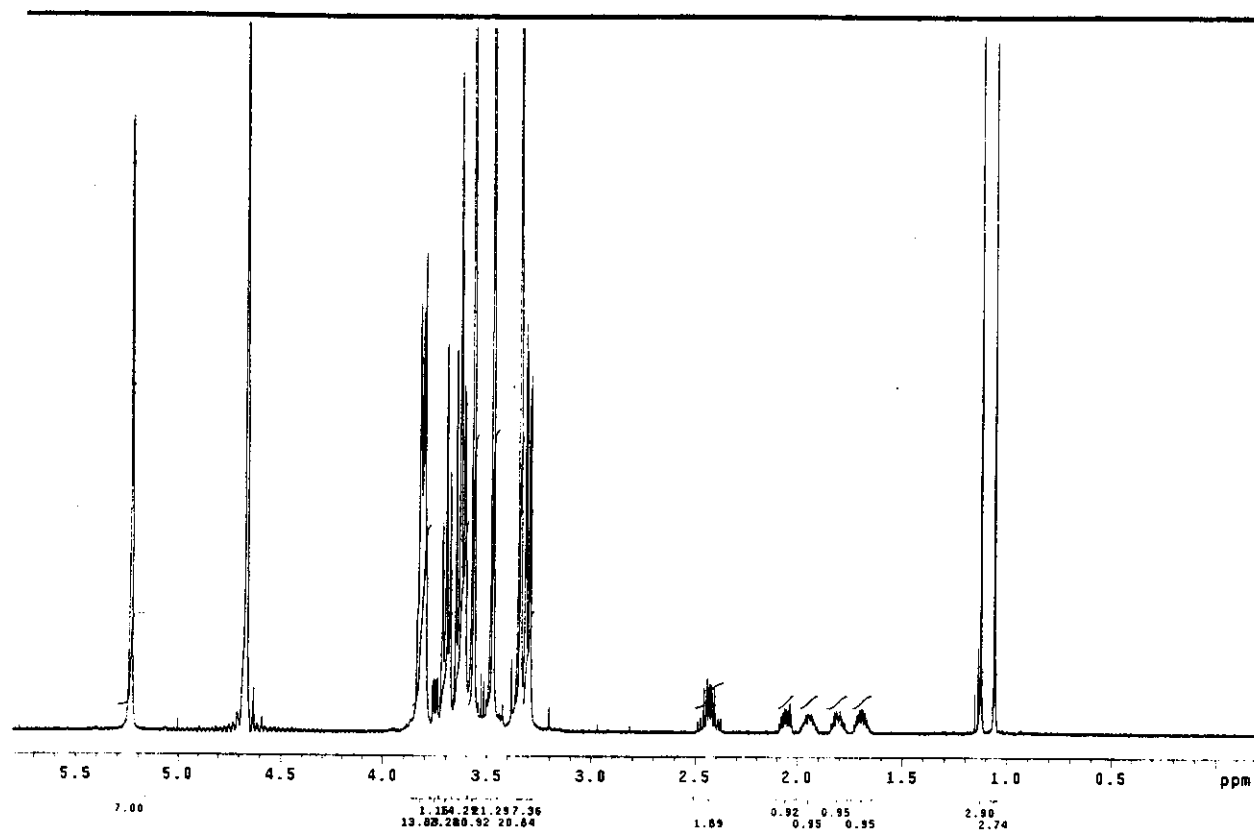
E028: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-1 (ee ~ 33%).



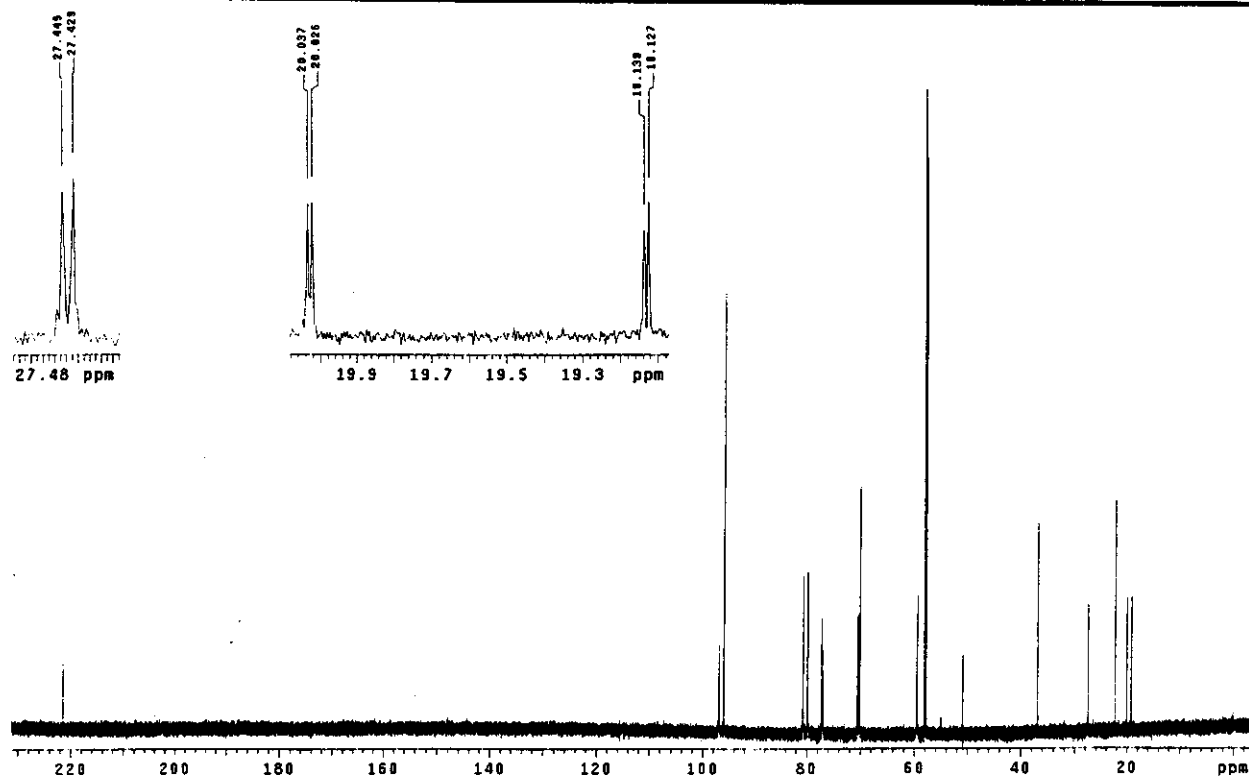
E029: Espectro de g-COSY (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de β -CD e (\pm)-1.



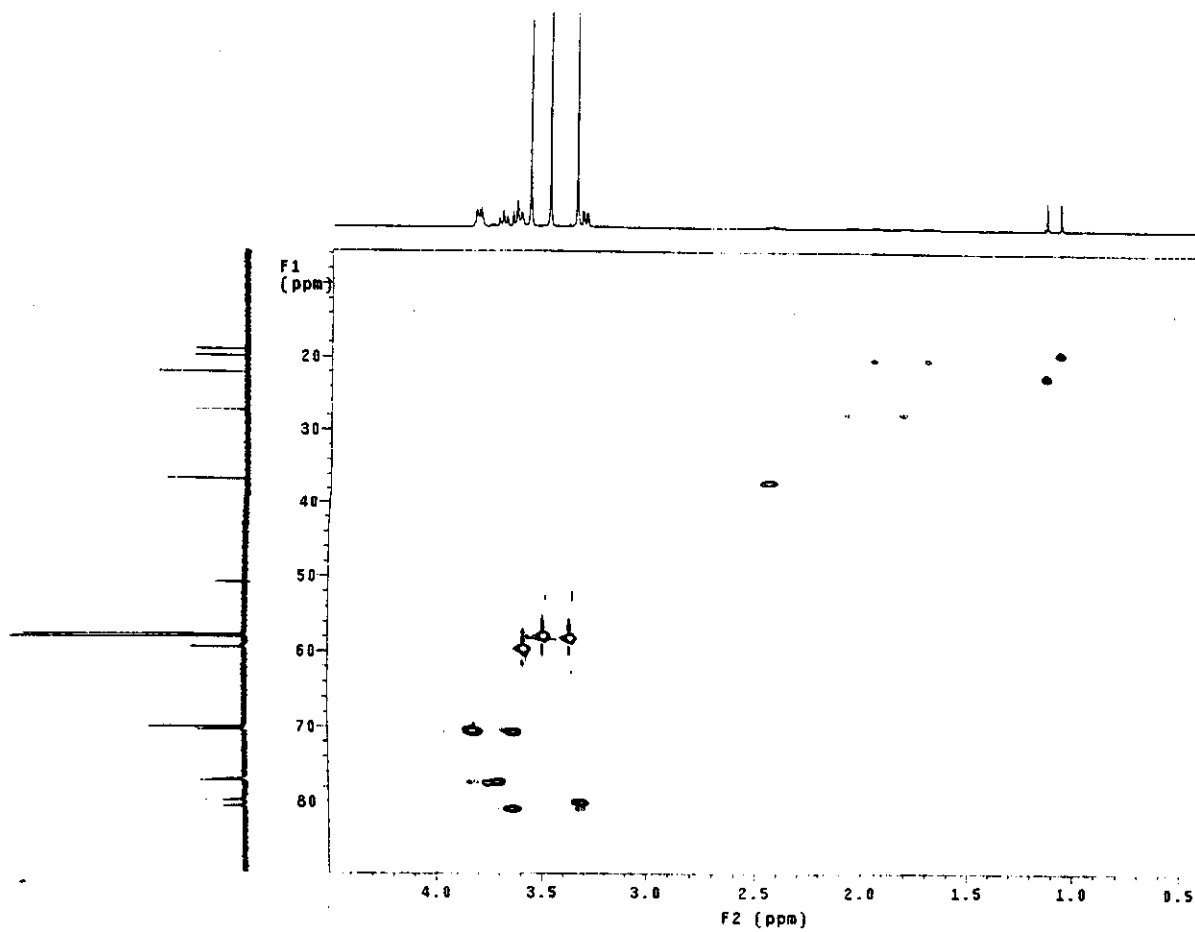
E030: Espectro de HSQC (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de β -CD e (\pm)-1.



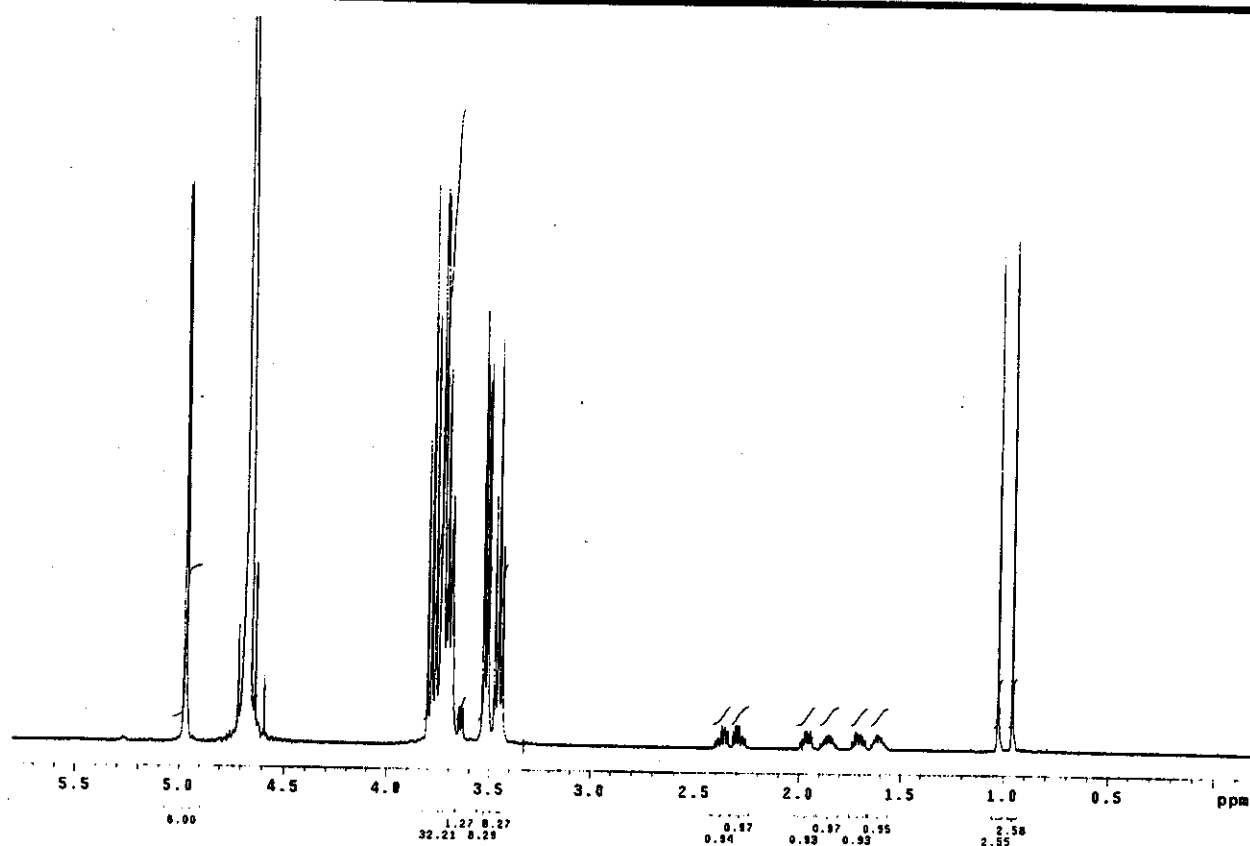
E031: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-1.



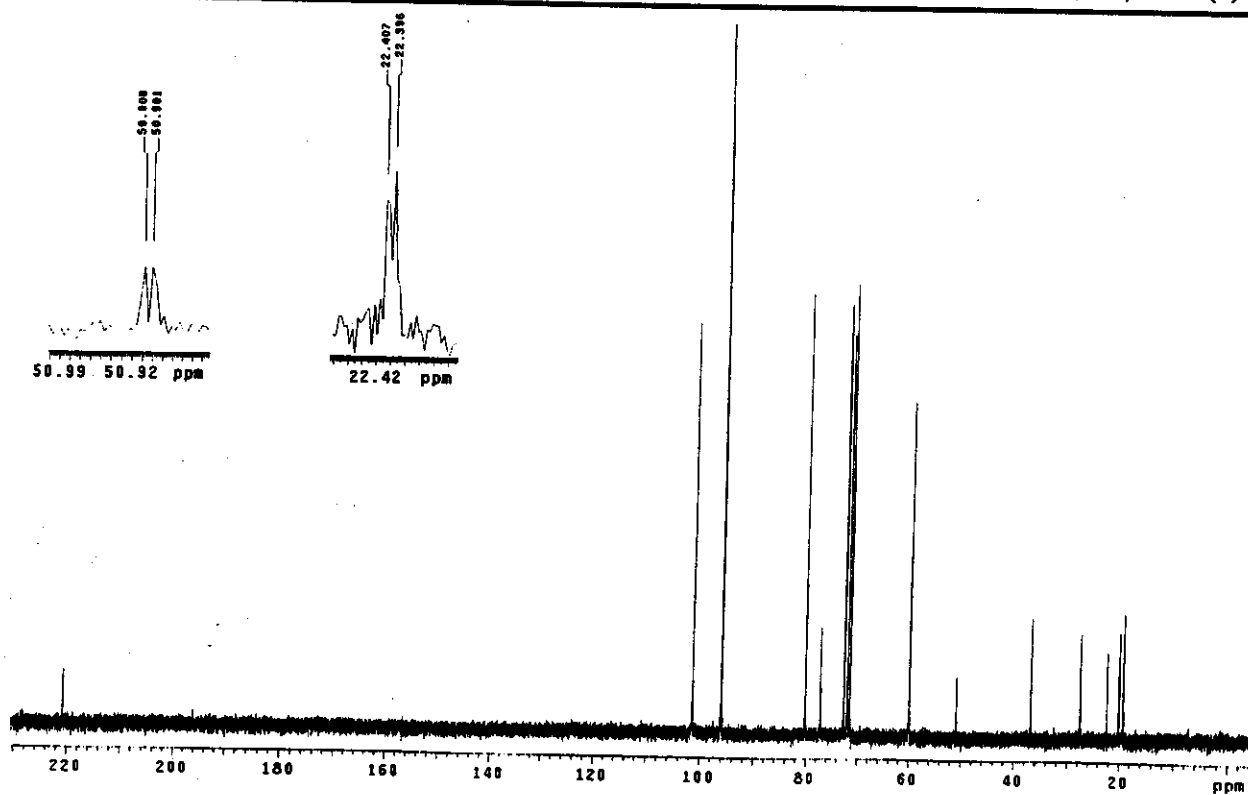
E032: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-1.



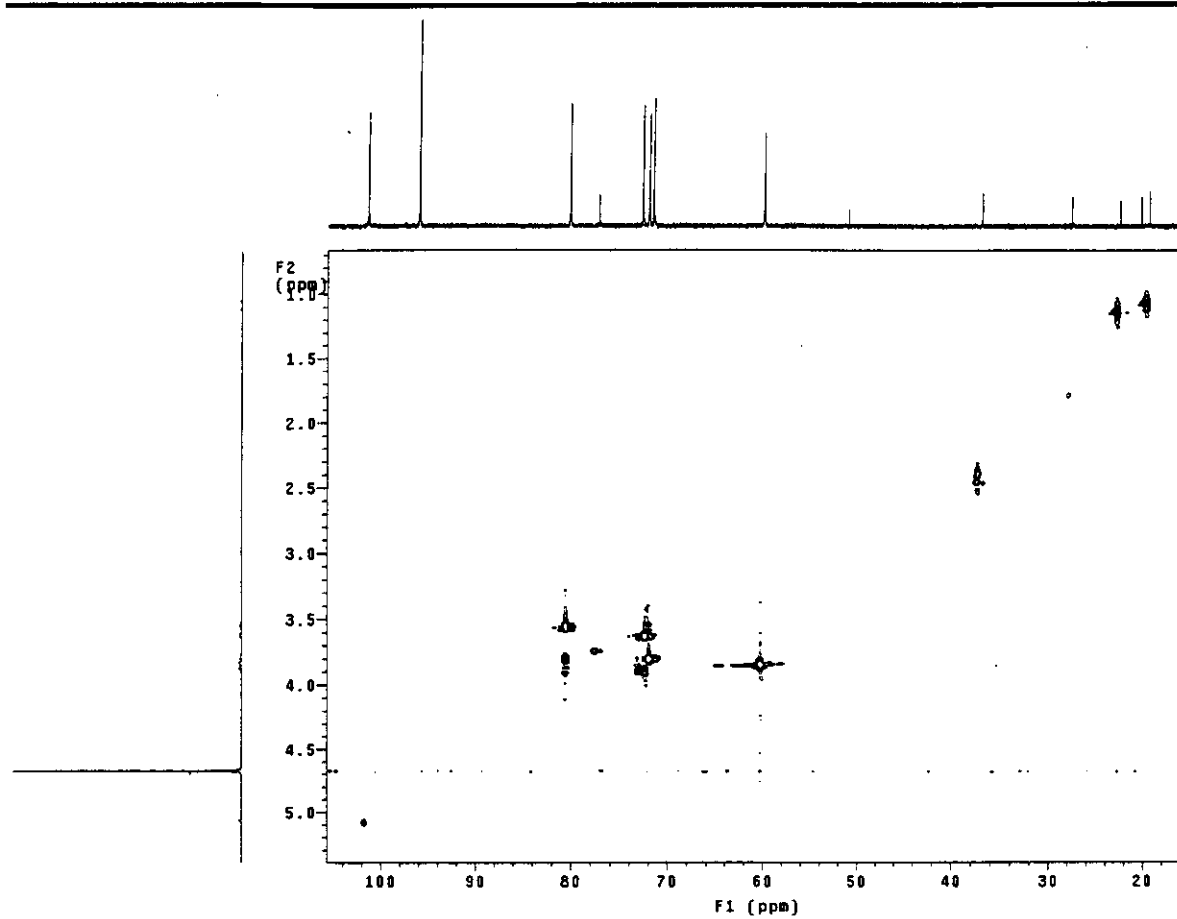
E033: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-1.



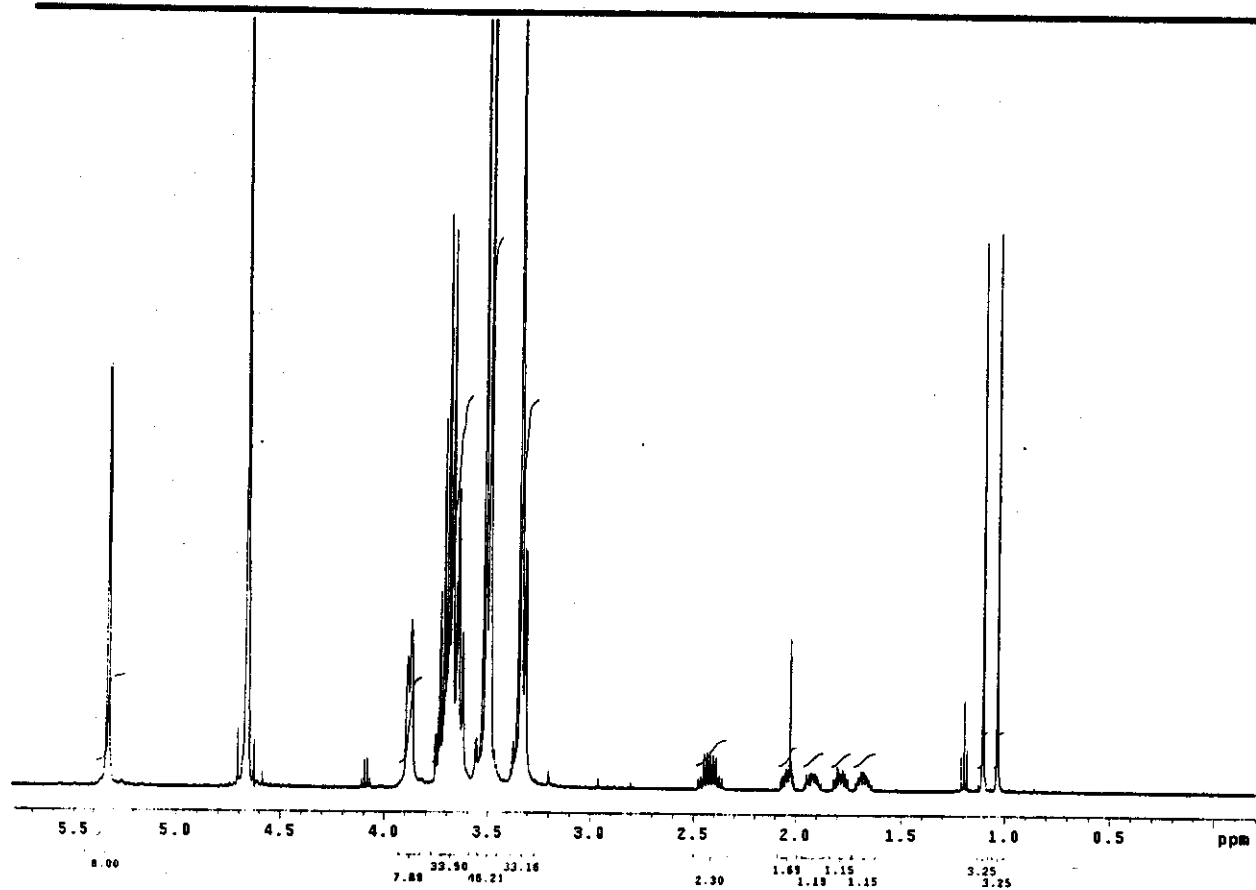
E034: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\gamma\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-1}$



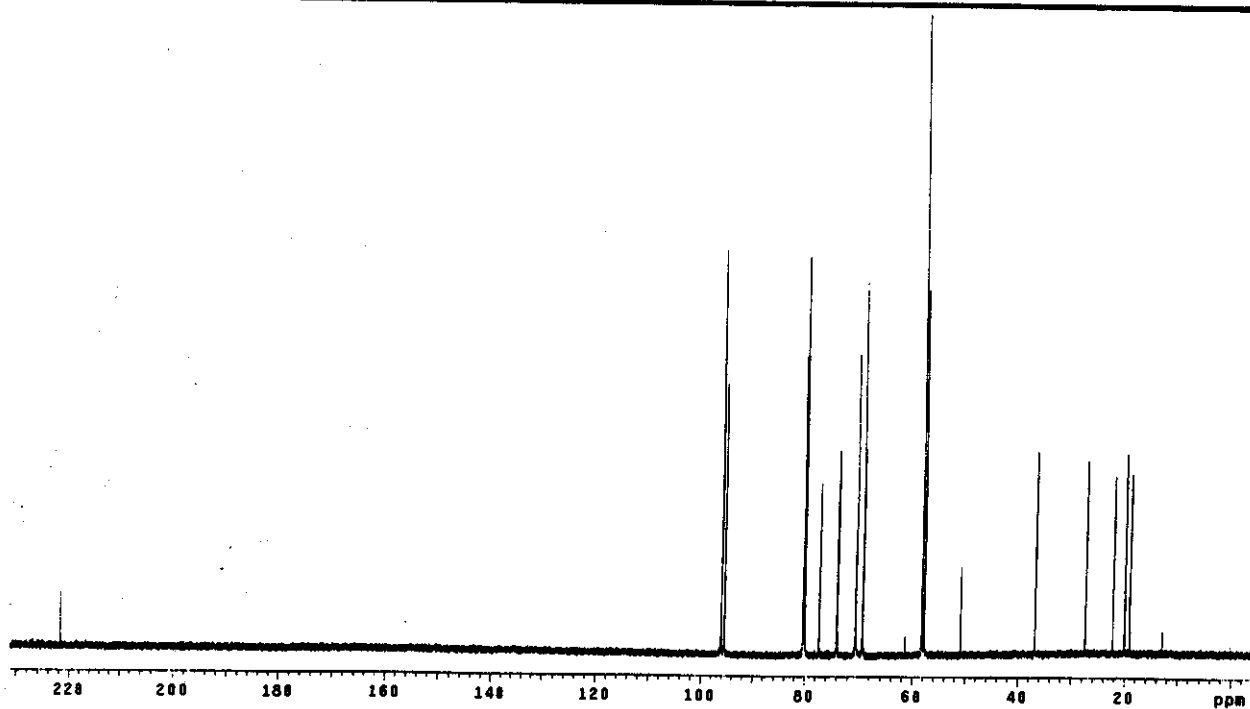
E035: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{OCCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\gamma\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-1}$.



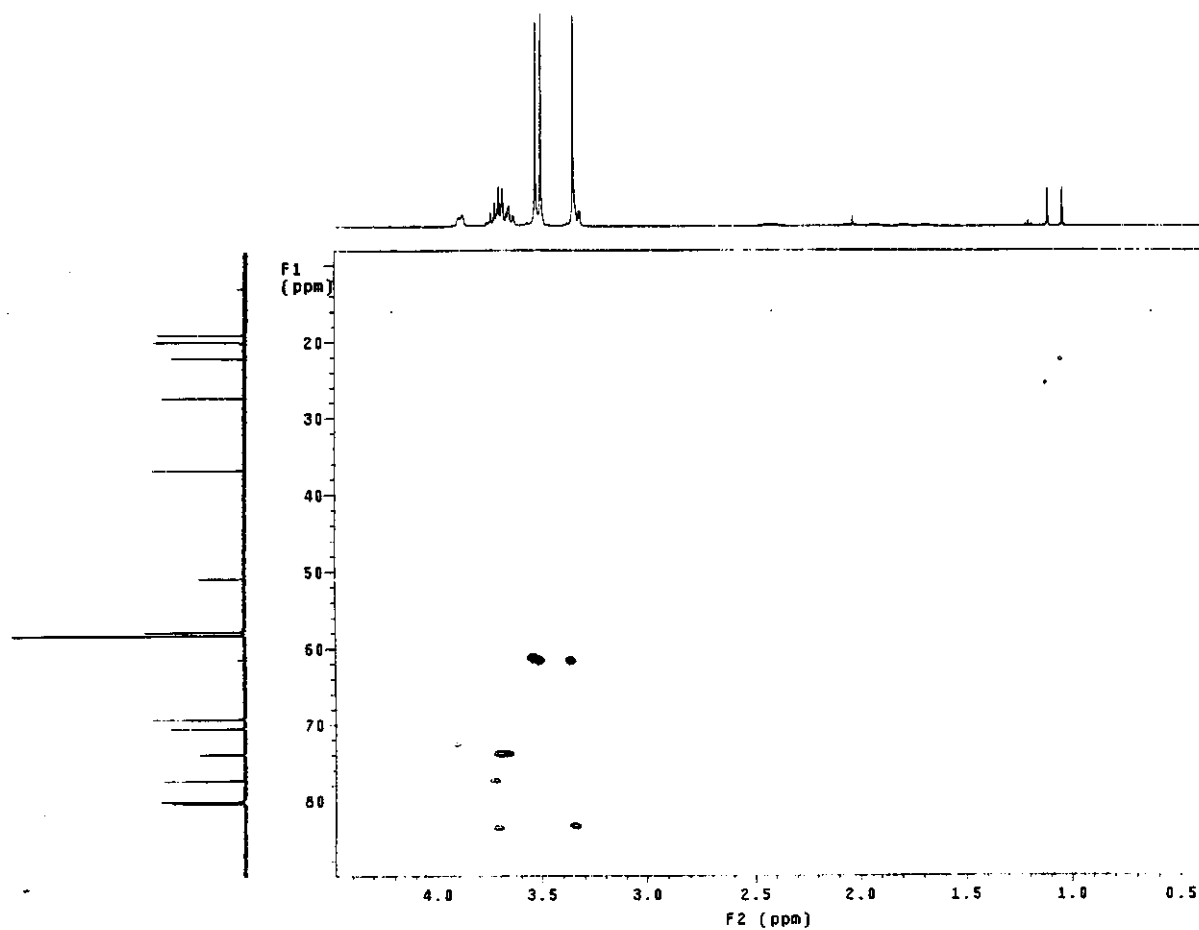
E036: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O , δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\gamma\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-1}$.



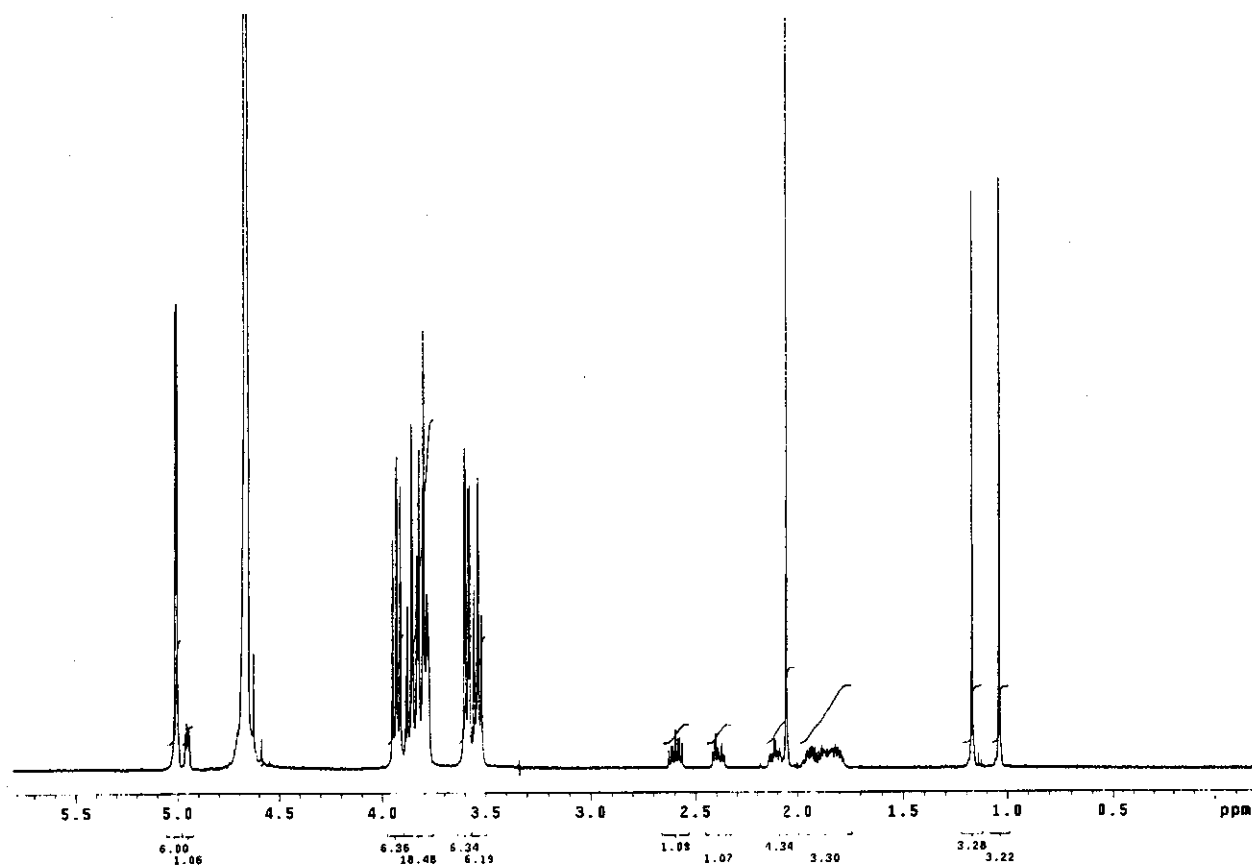
E037: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-1.



E038: Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-1.

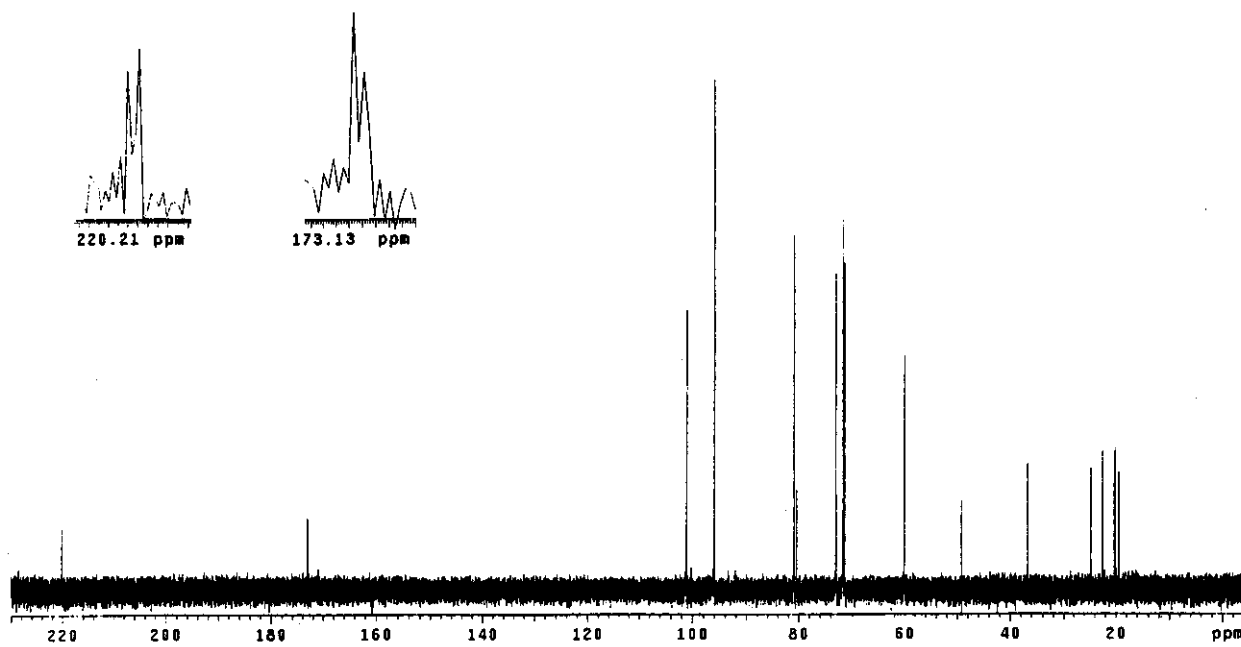


E039: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-1.

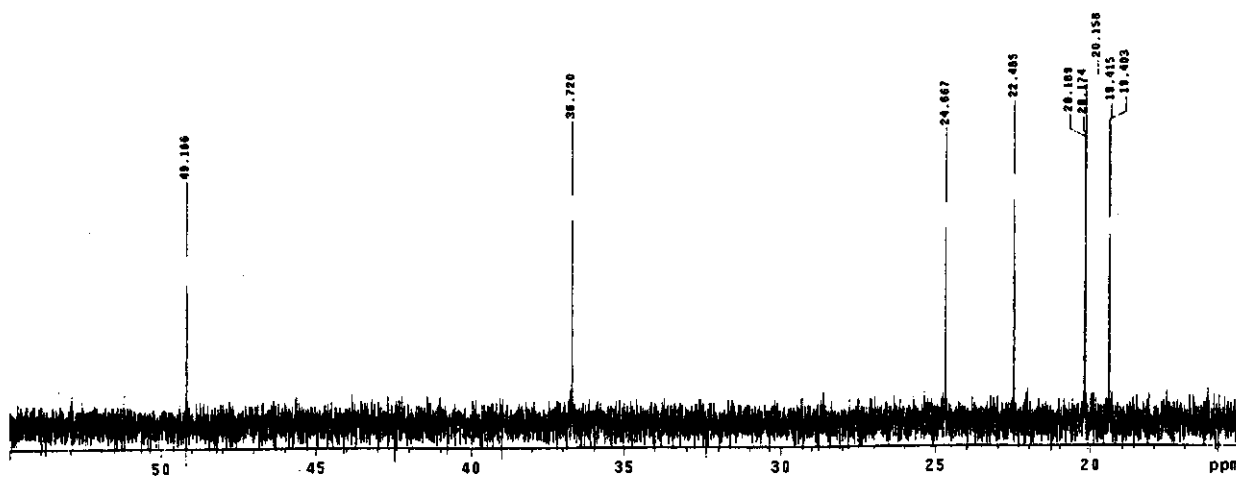


E040: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\alpha\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-2}$

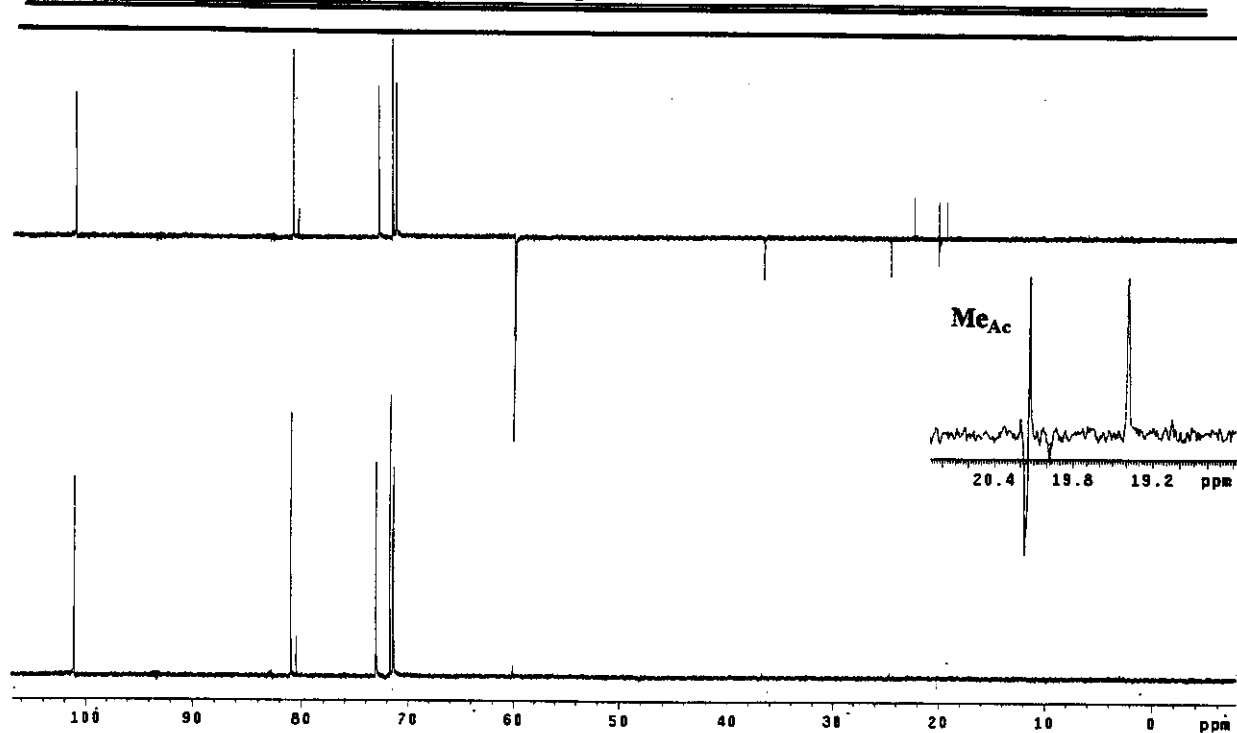
a)



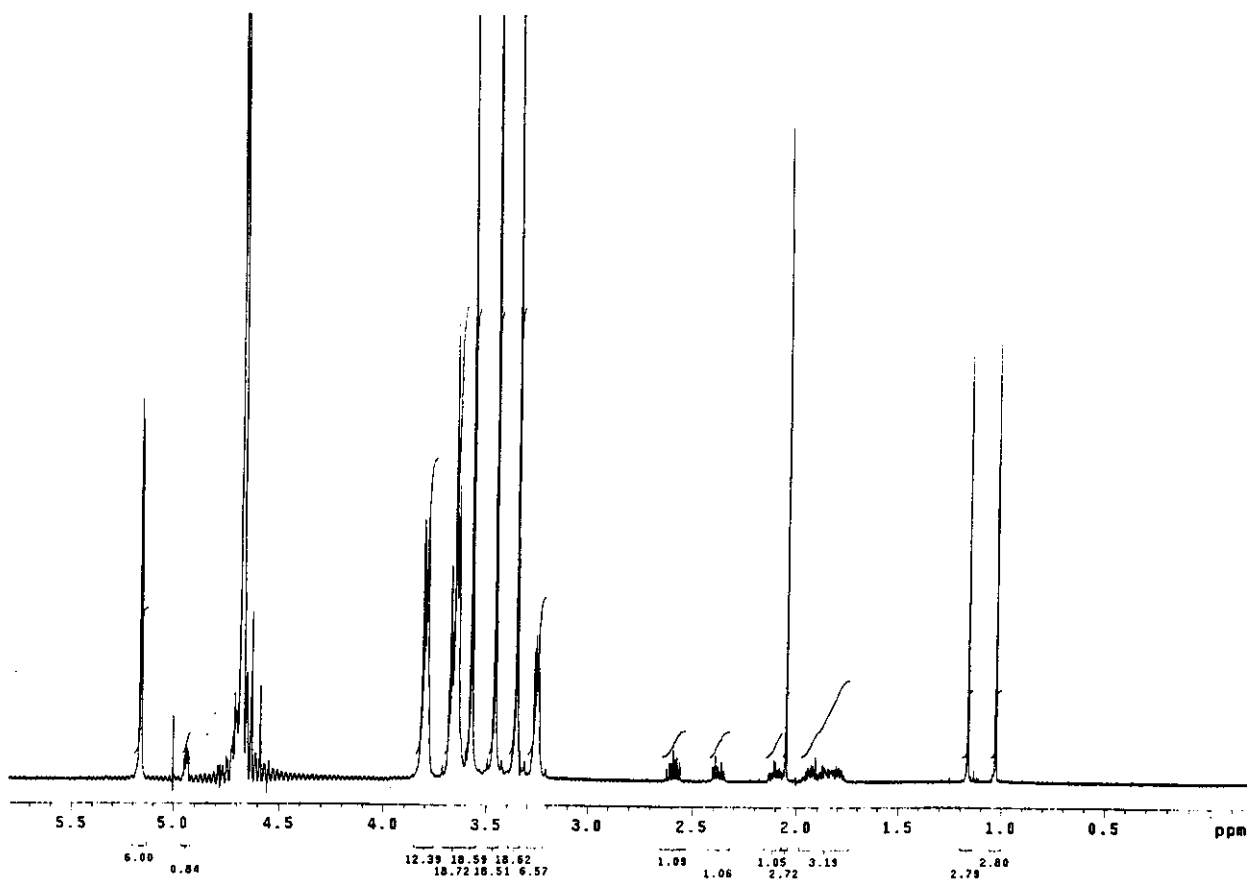
b)



E041: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\alpha\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-2}$.

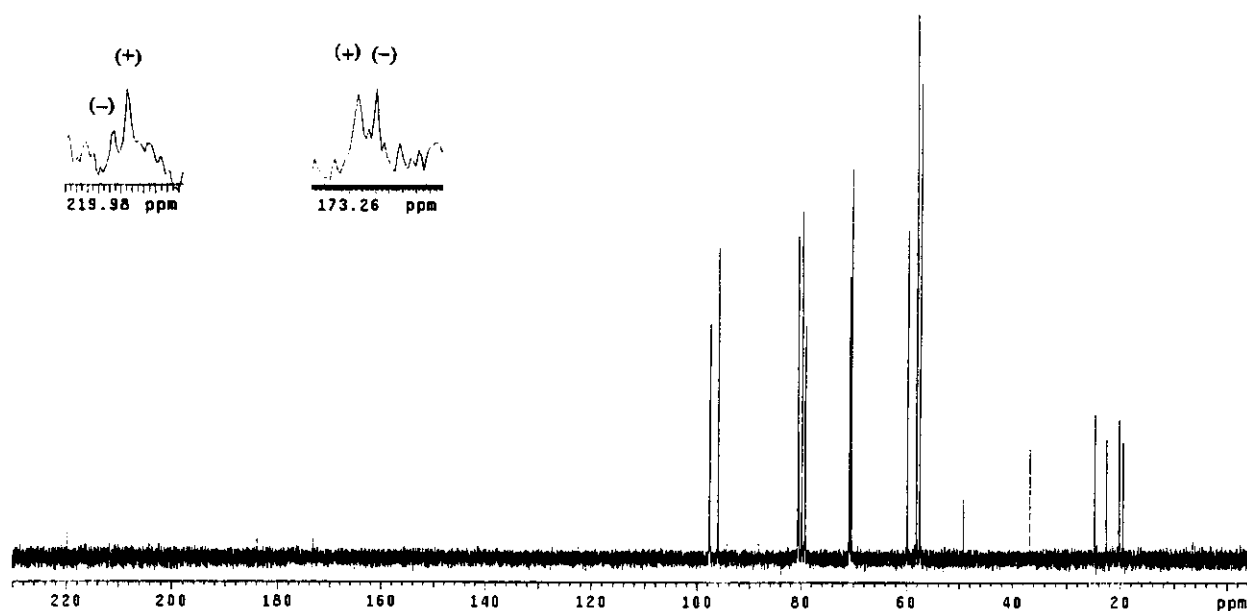


E042: Espectro de DEPT (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-2.

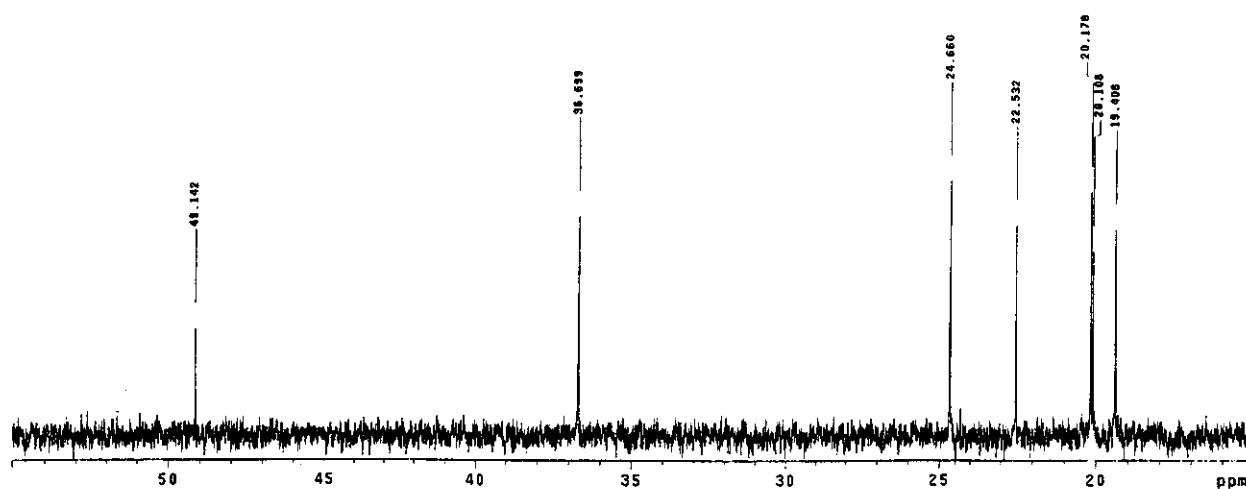


E043: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-2 (ee $\sim 33\%$).

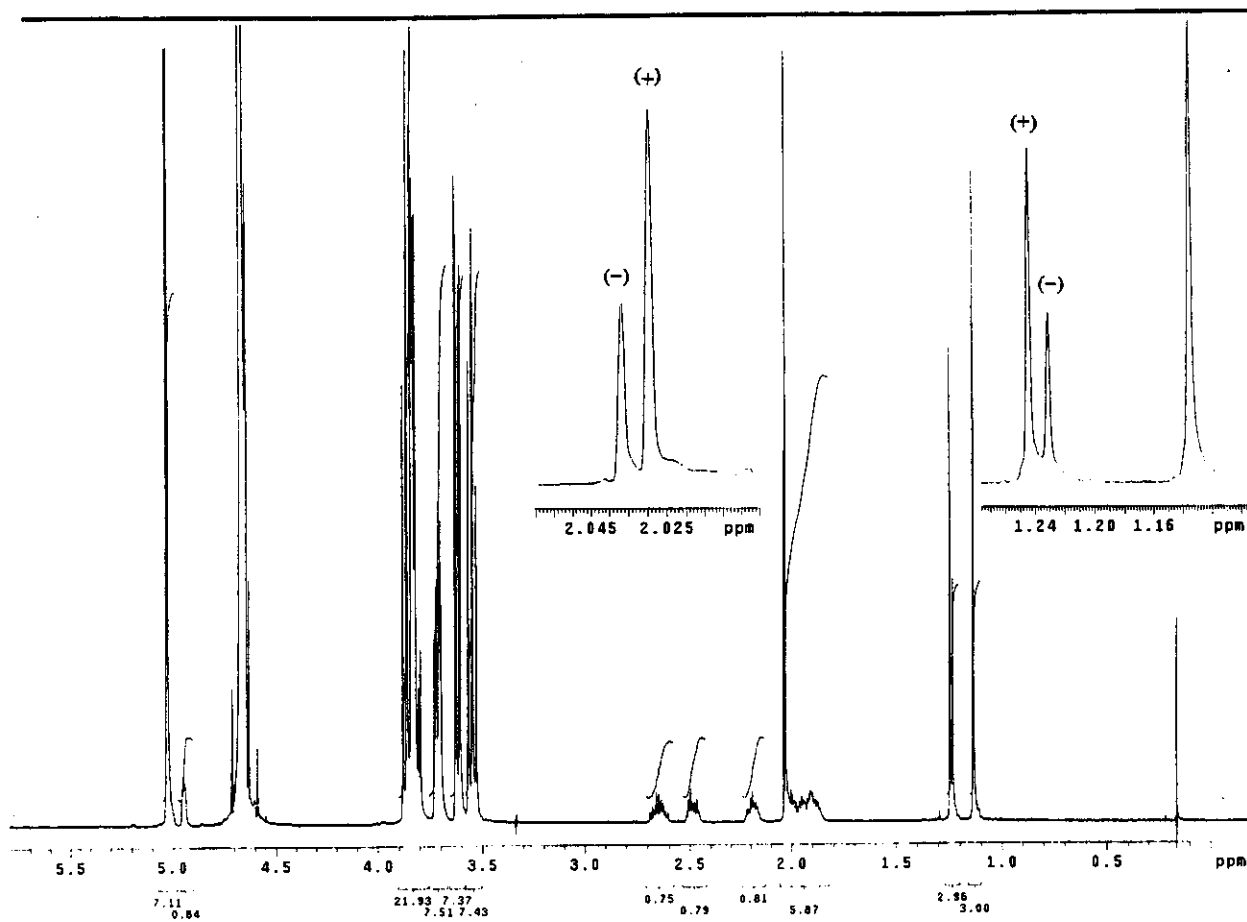
a)



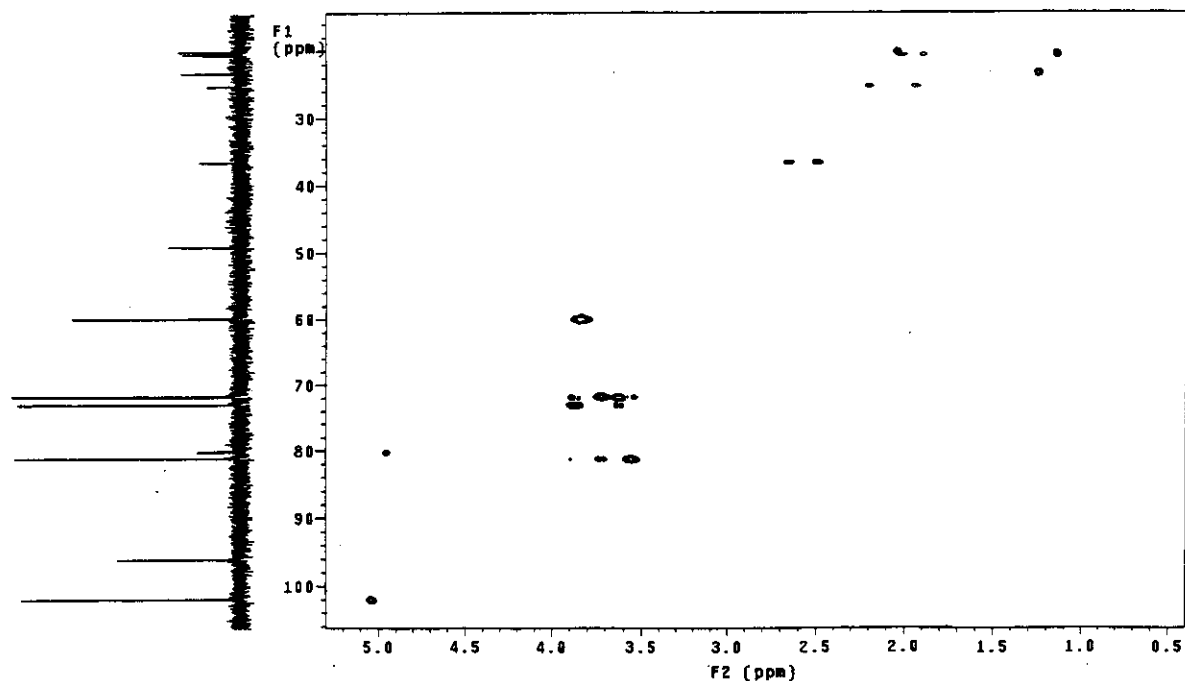
b)



E044: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-2 (ee $\sim 33\%$).

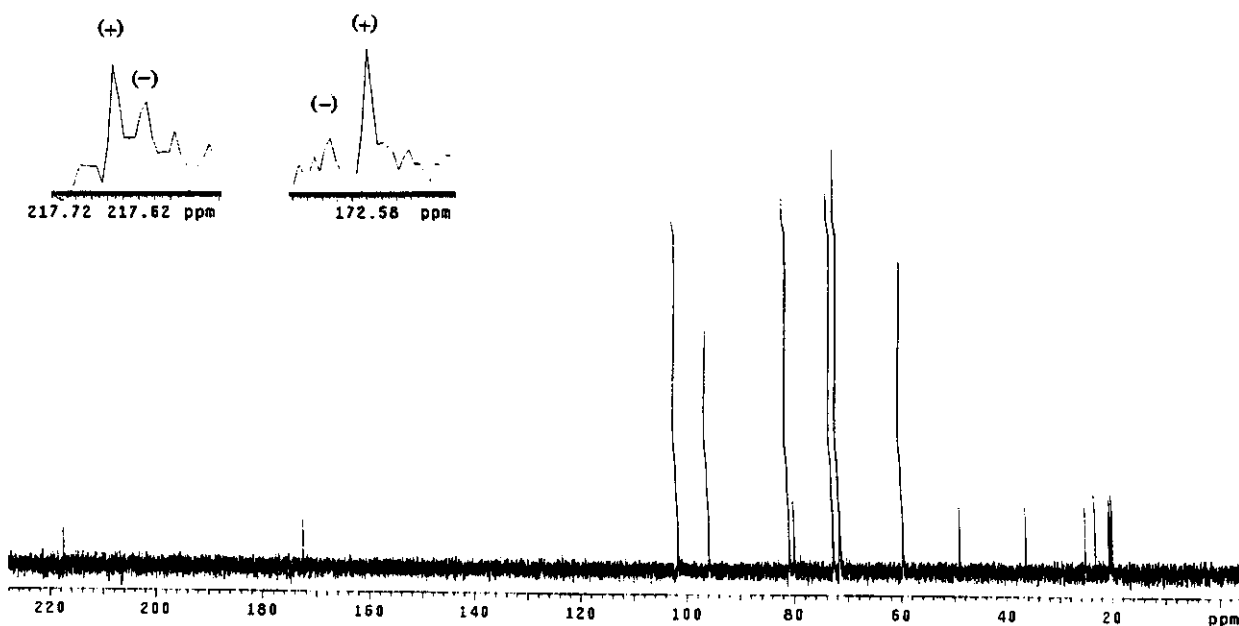


E045: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\beta\text{-CD}$ e (+)-2 (ee $\sim 33\%$).

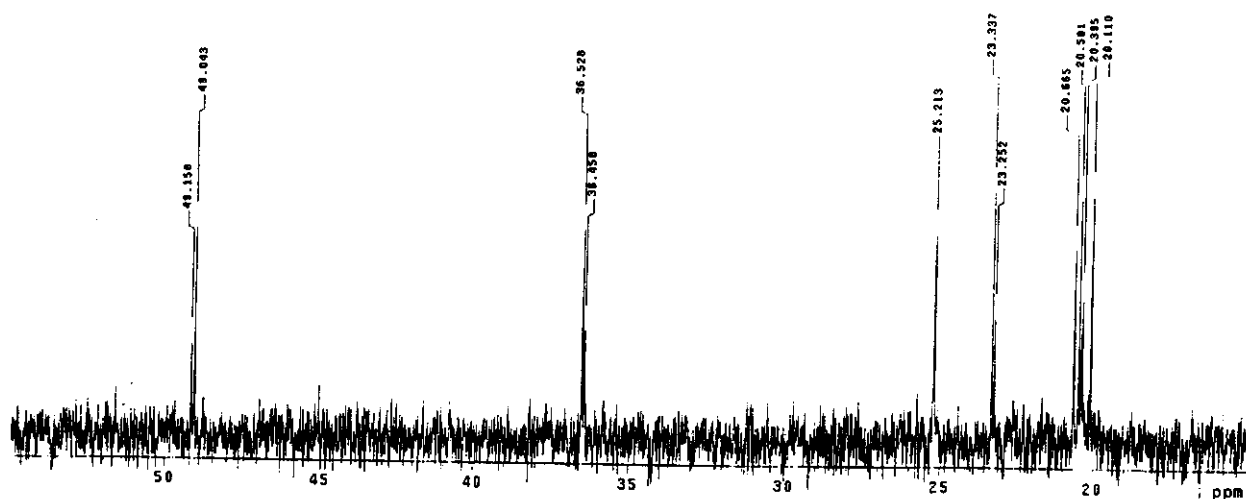


E047: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\beta\text{-CD}$ e (\pm)-2.

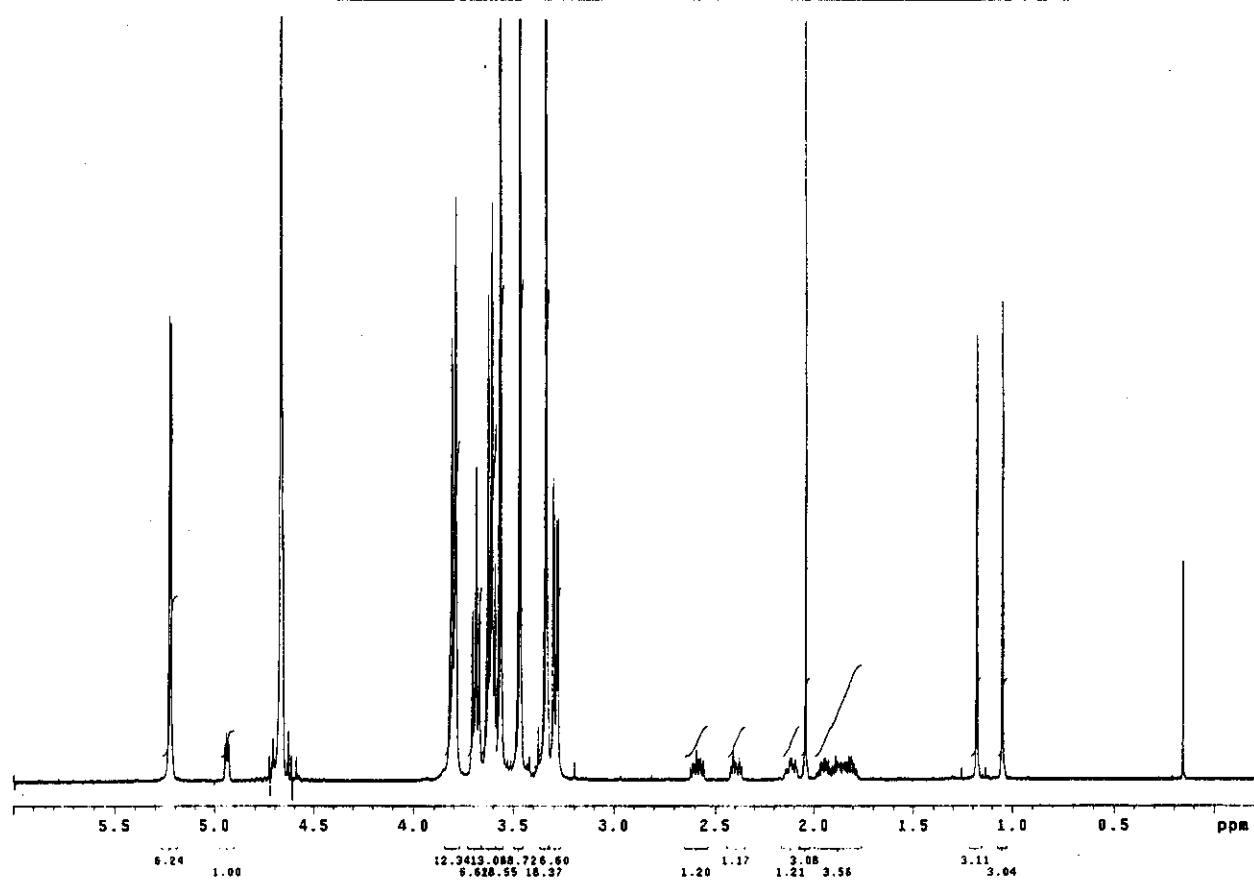
a)



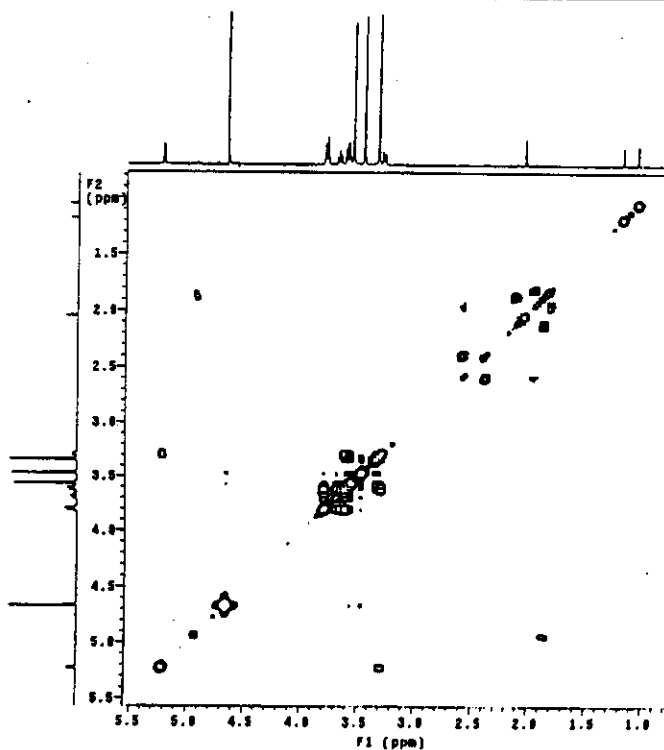
b)



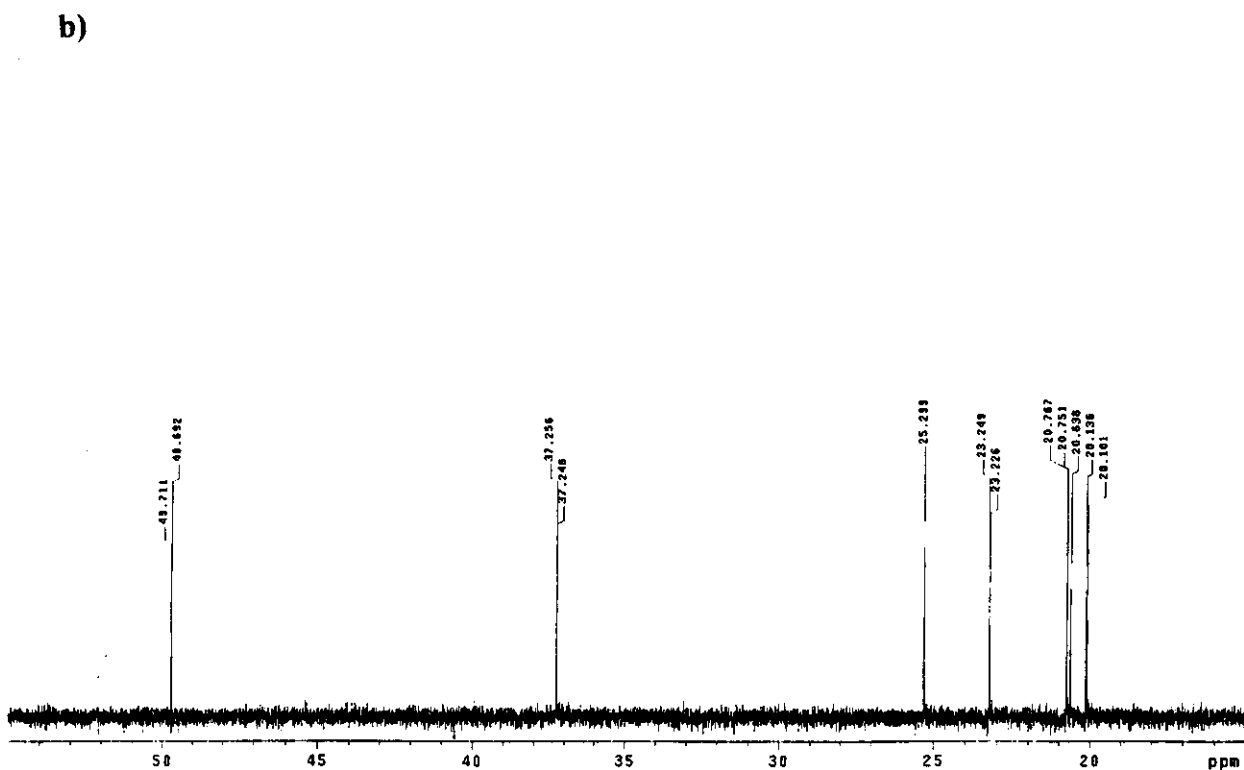
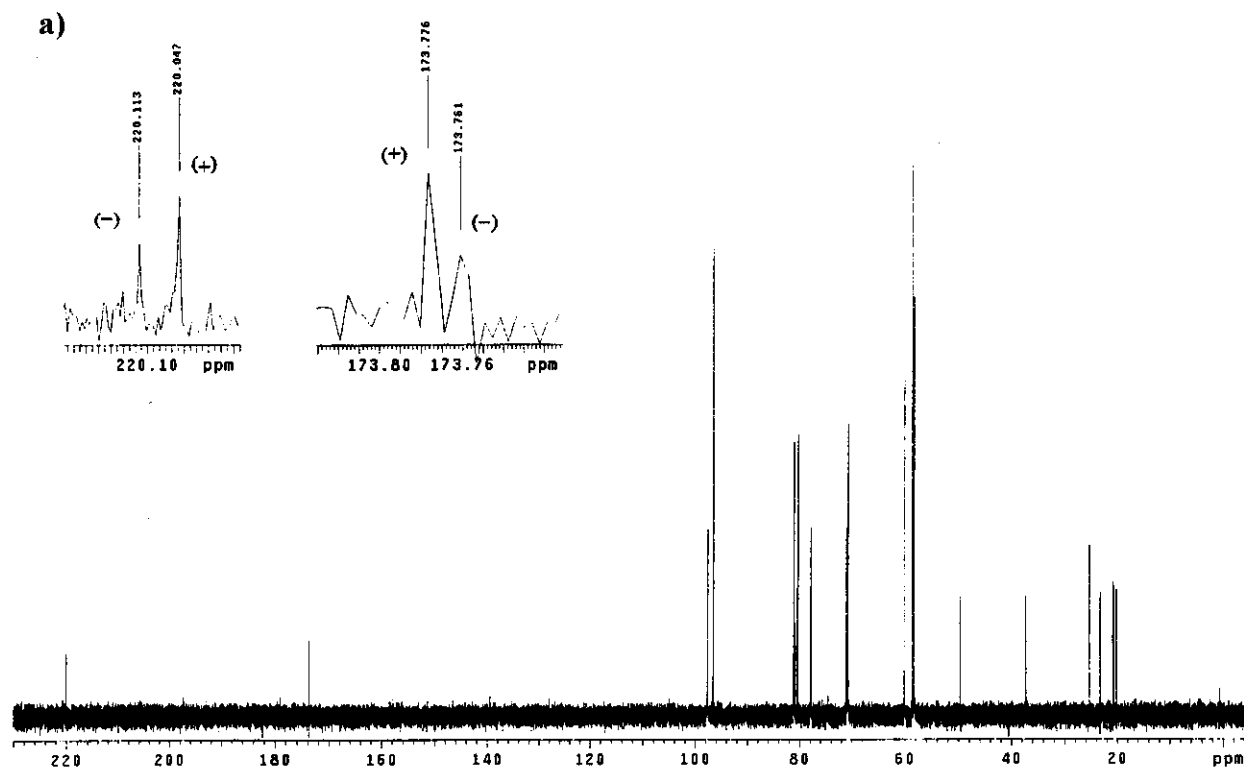
E046: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de β -CD e (+)-2 (ee ~ 33%).



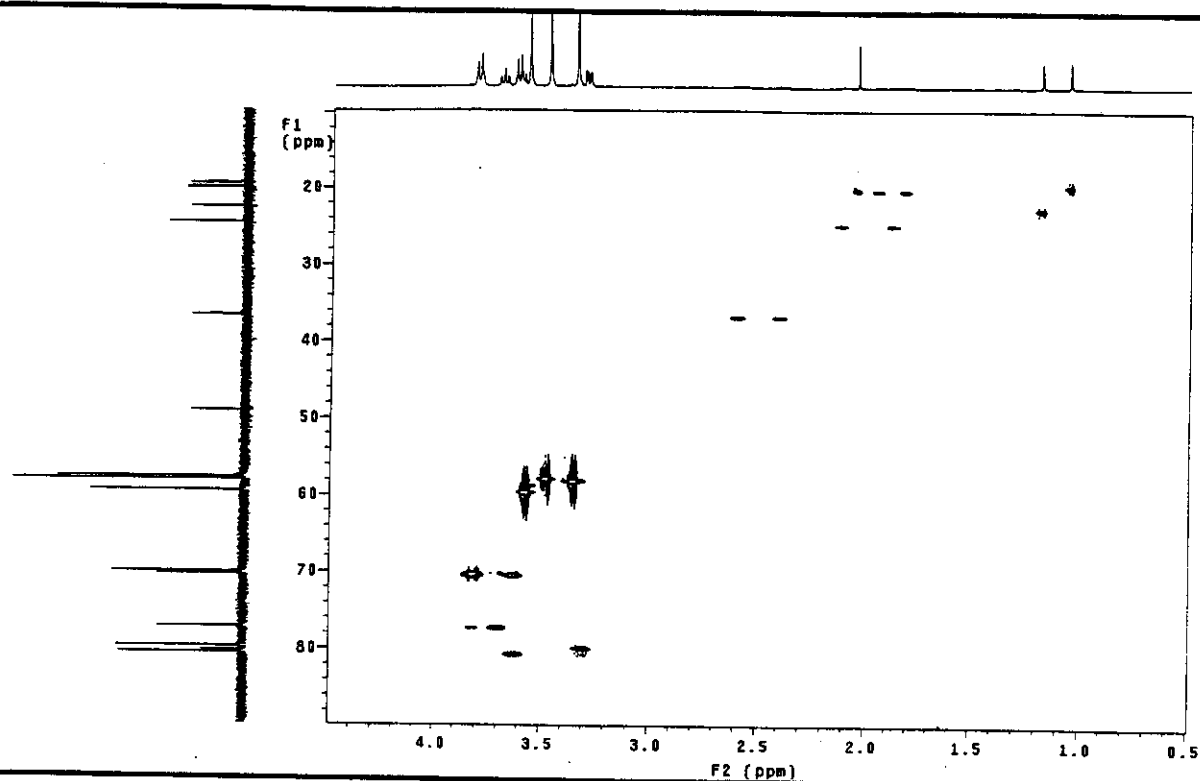
E048: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (+)-2 (ee $\sim 33\%$).



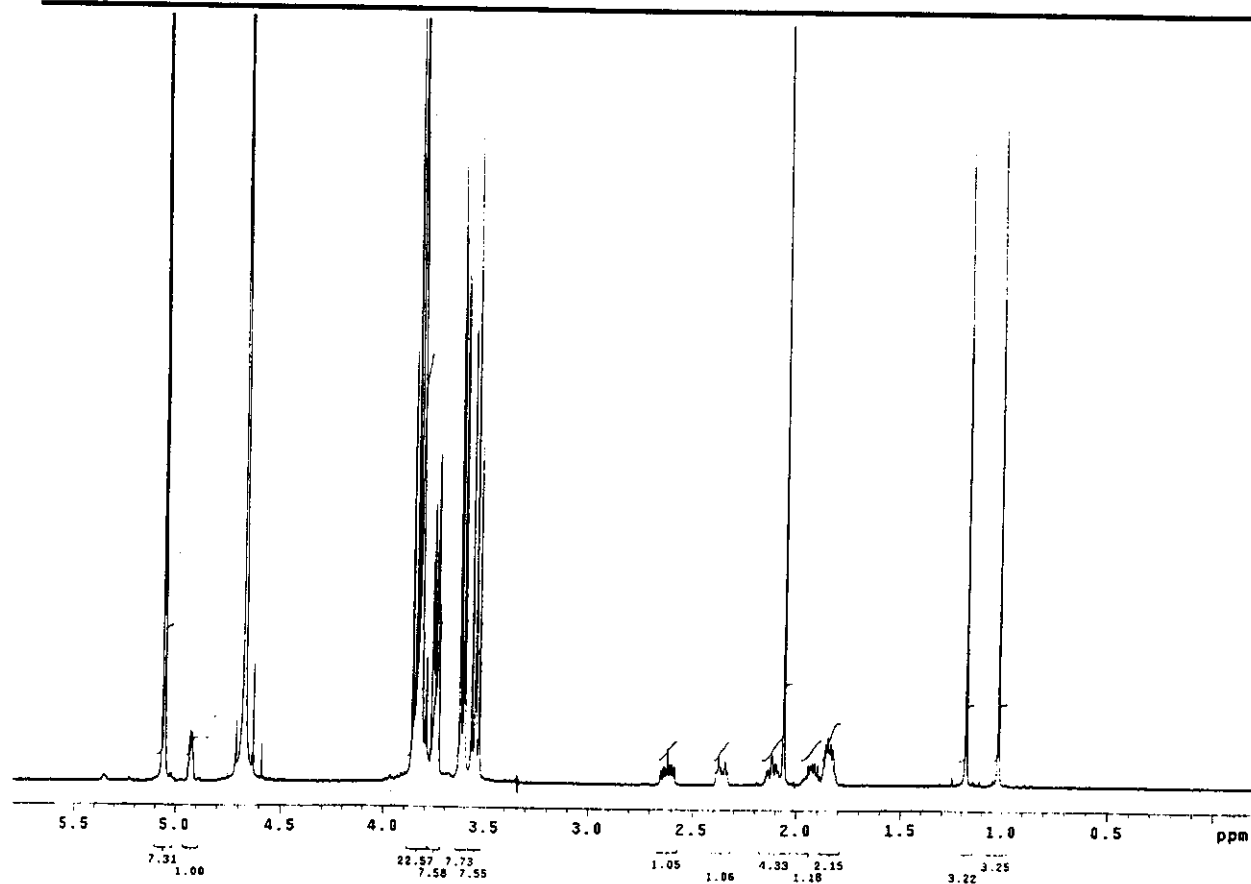
E050: Espectro de gCOSY (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (\pm)-2



E049: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (+)-2 (ee ~ 33%).

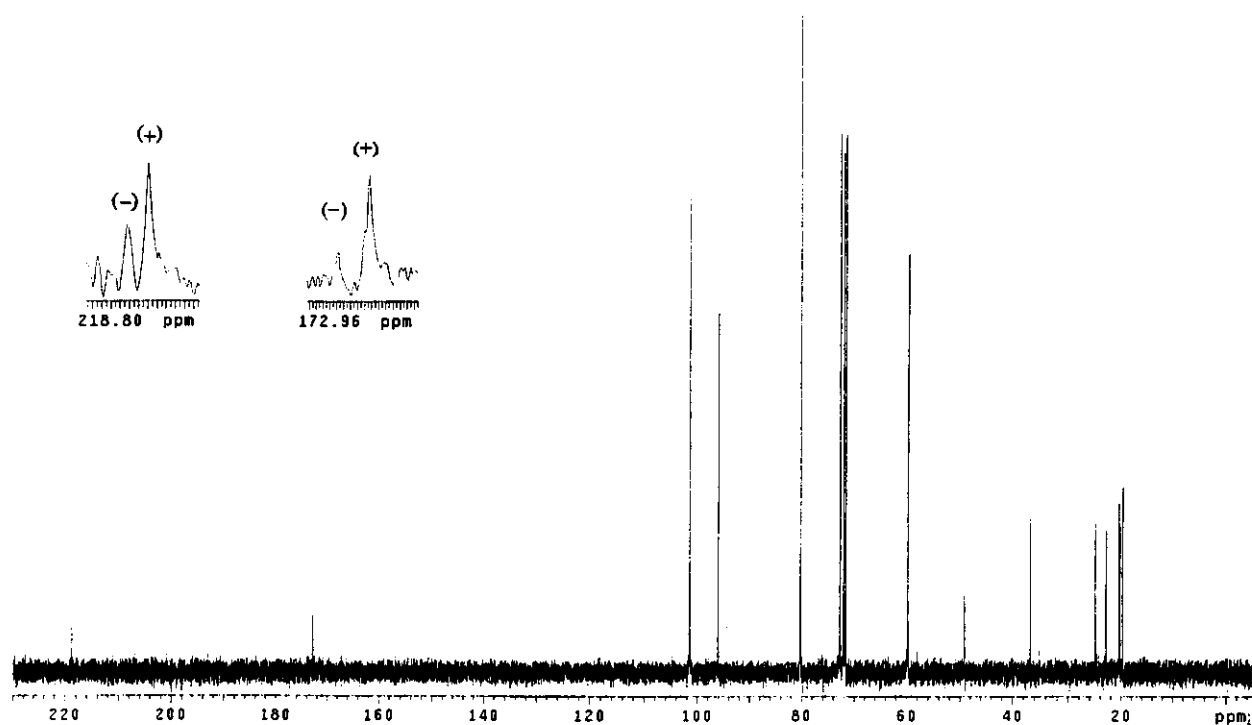


E051: Espectro de HSQC (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de β -CDPM e (\pm)-2.

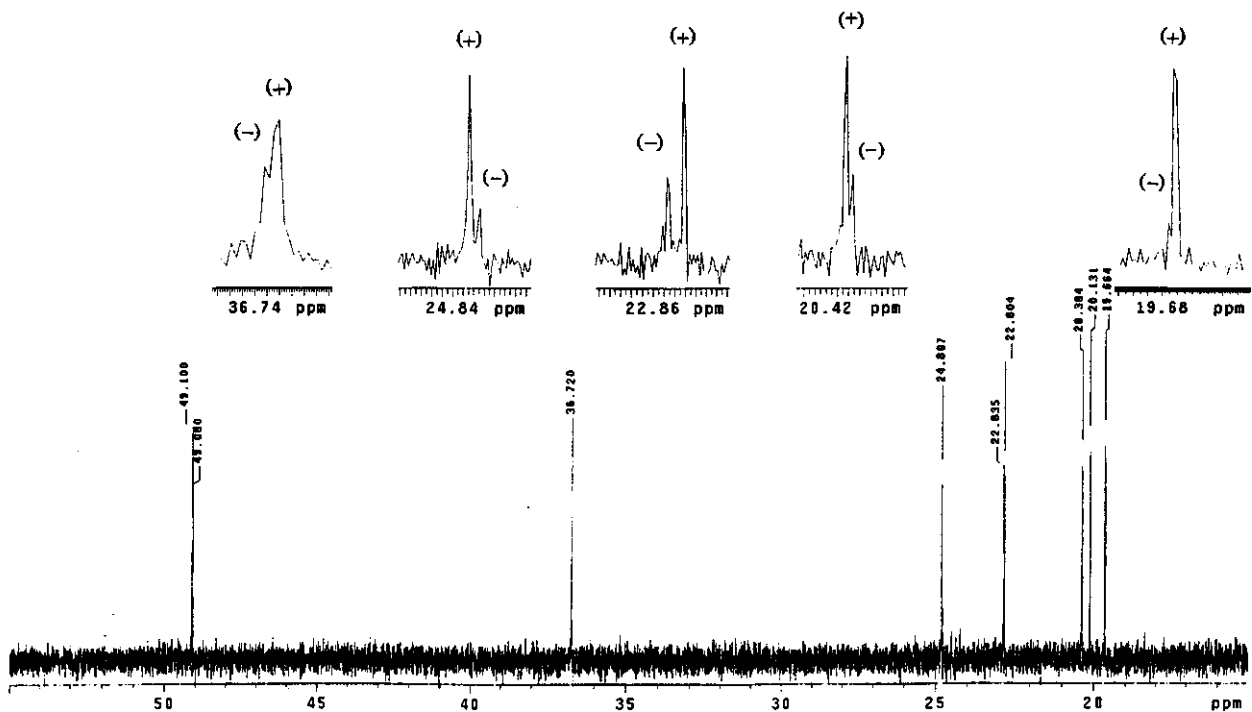


E052: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de γ -CD e (+)-2 (ee ~ 33%).

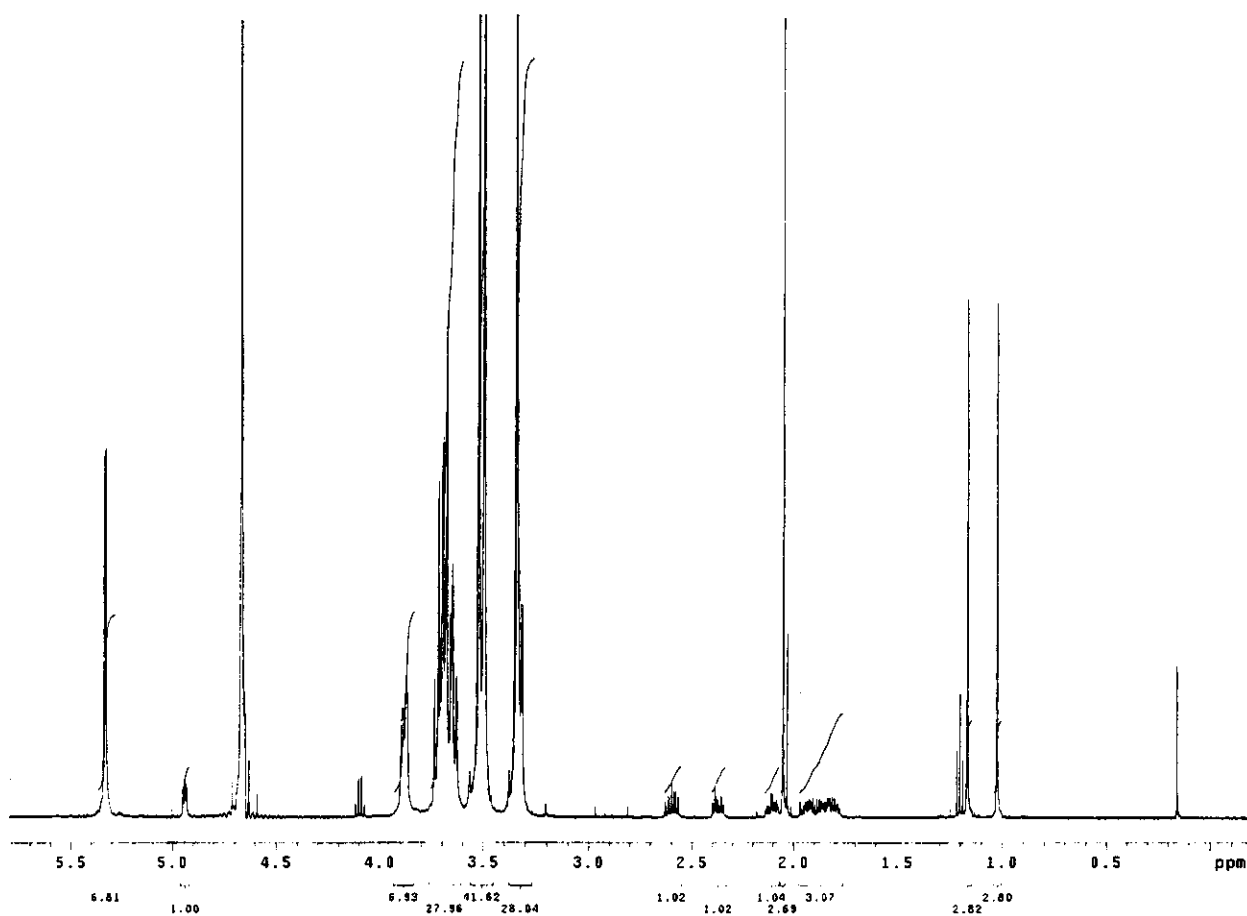
a)



b)

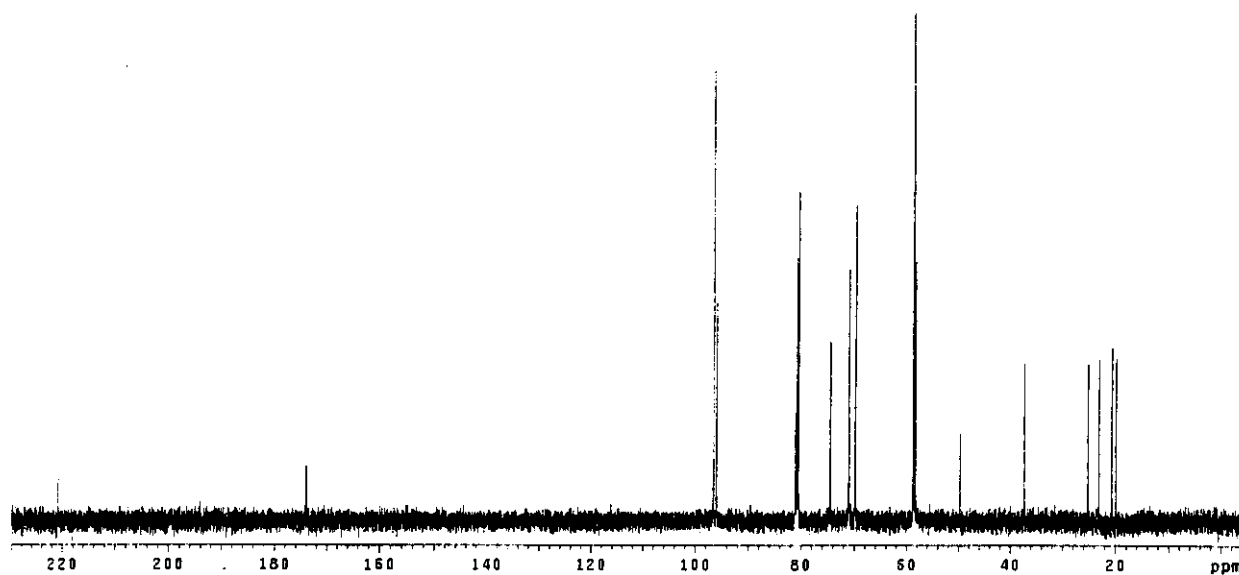


E053: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O , δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\gamma\text{-CD}$ e (+)-2 (ee ~ 33%).

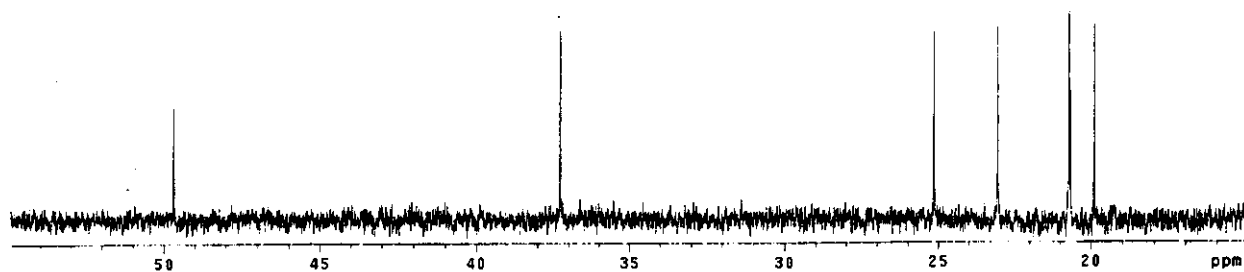


E054: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-2.

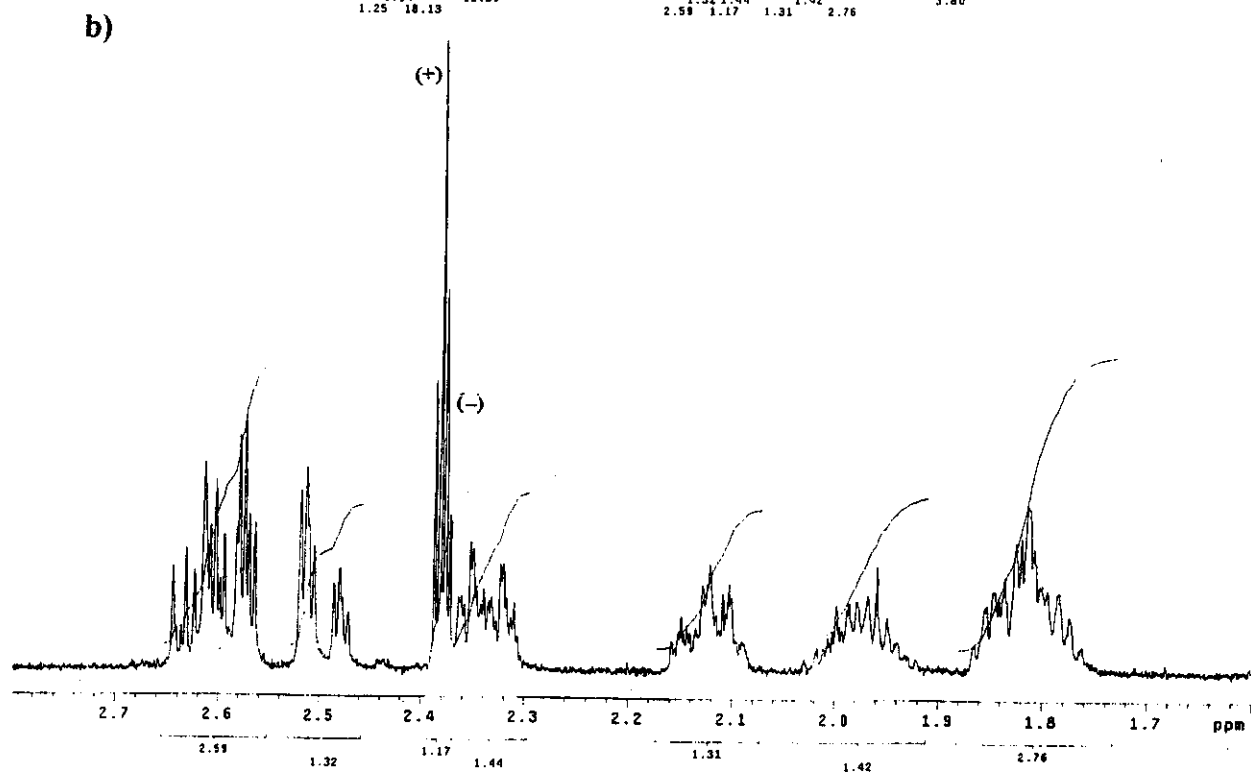
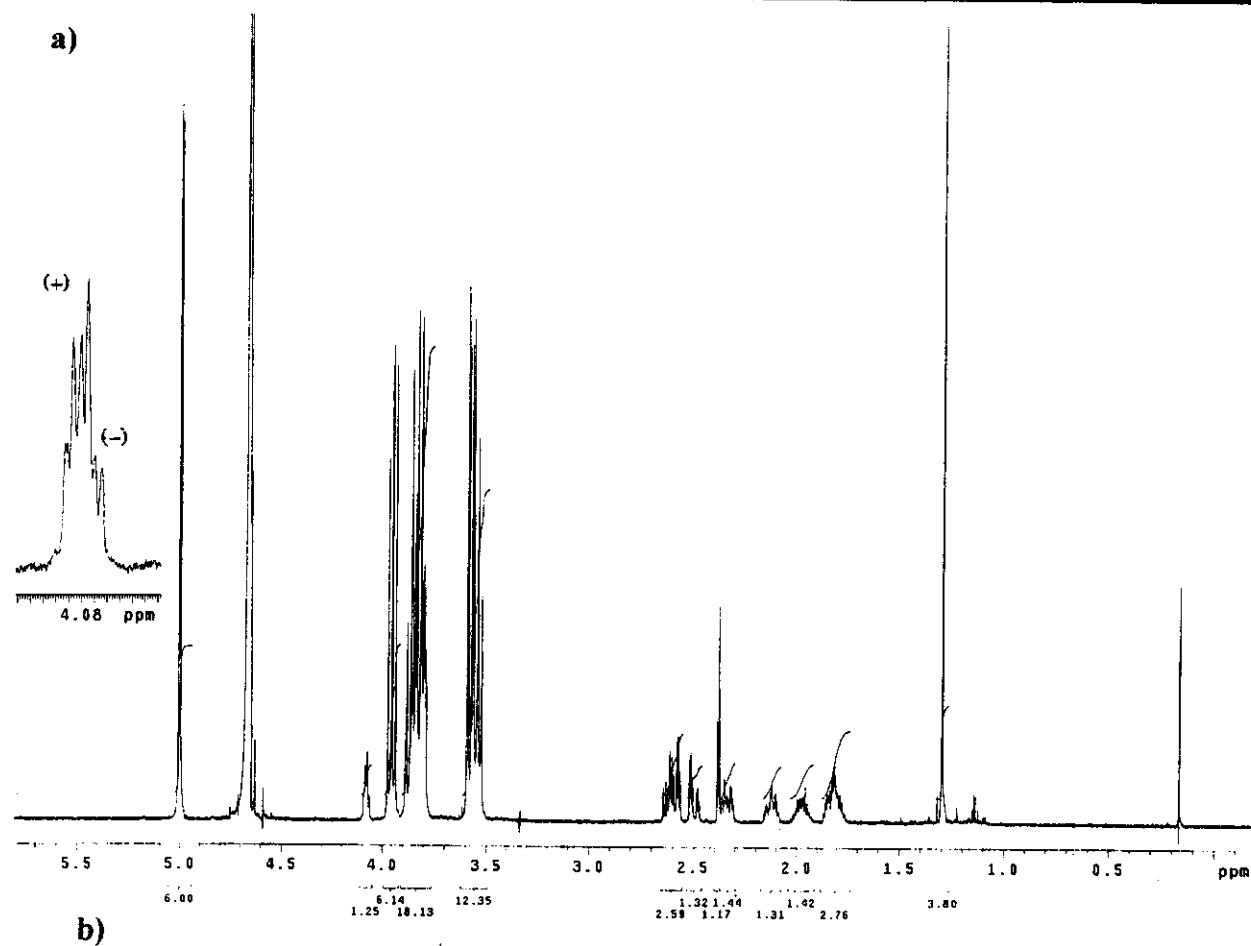
a)



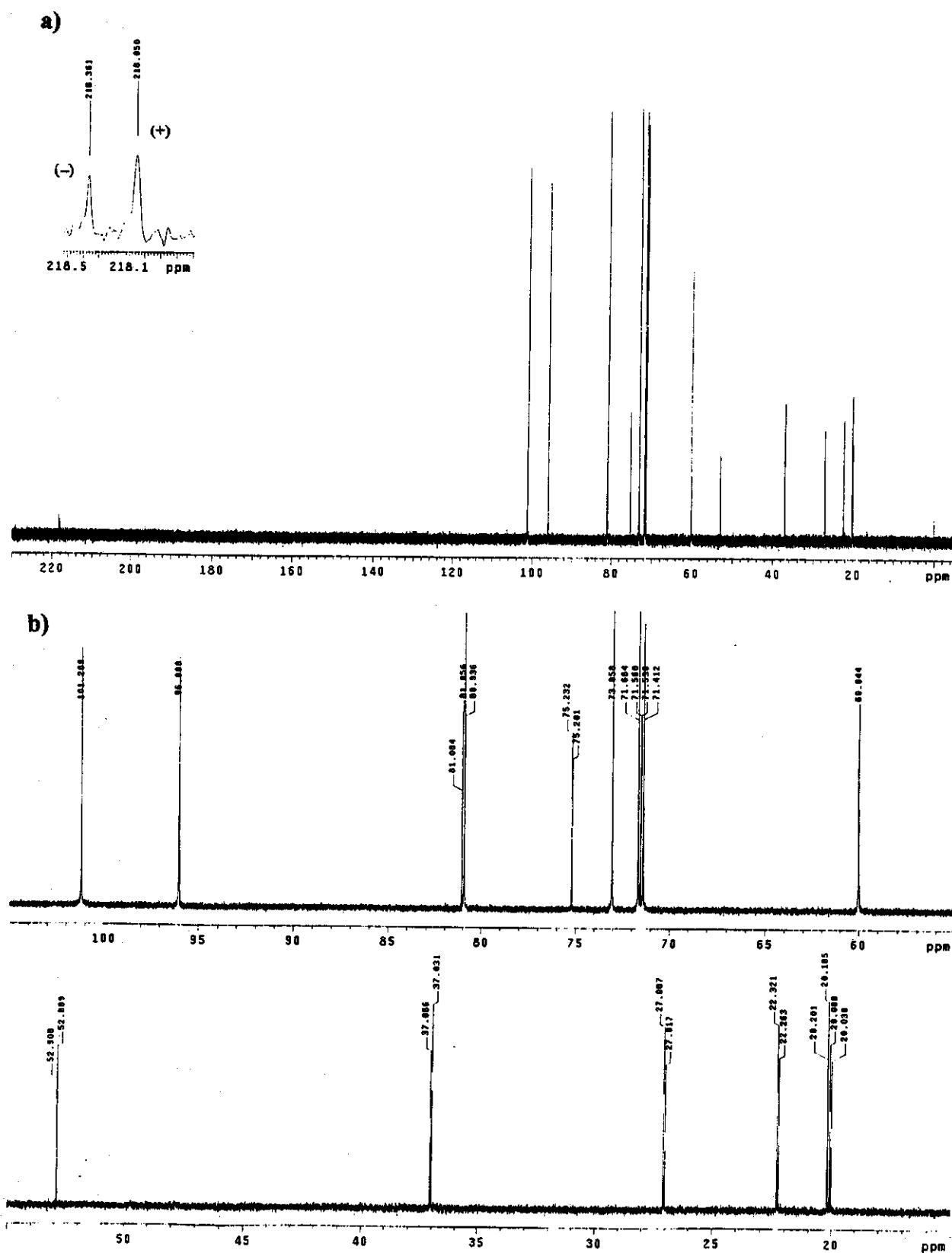
b)



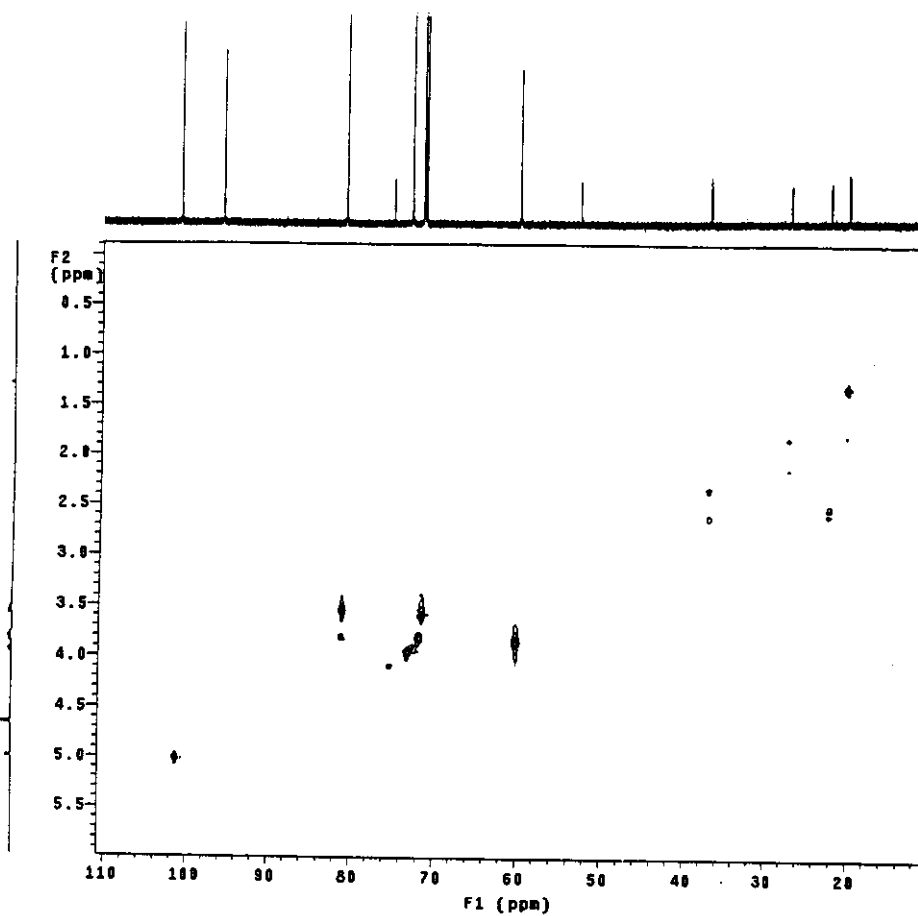
E055: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-2.



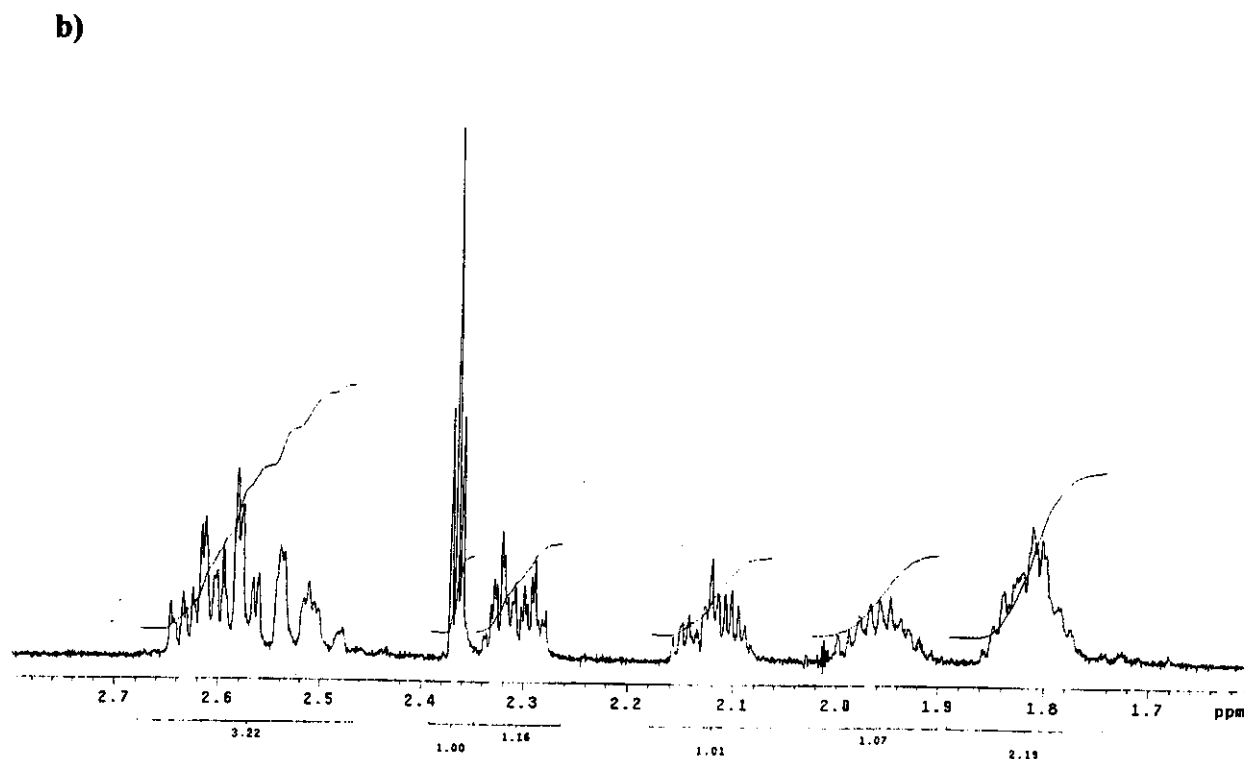
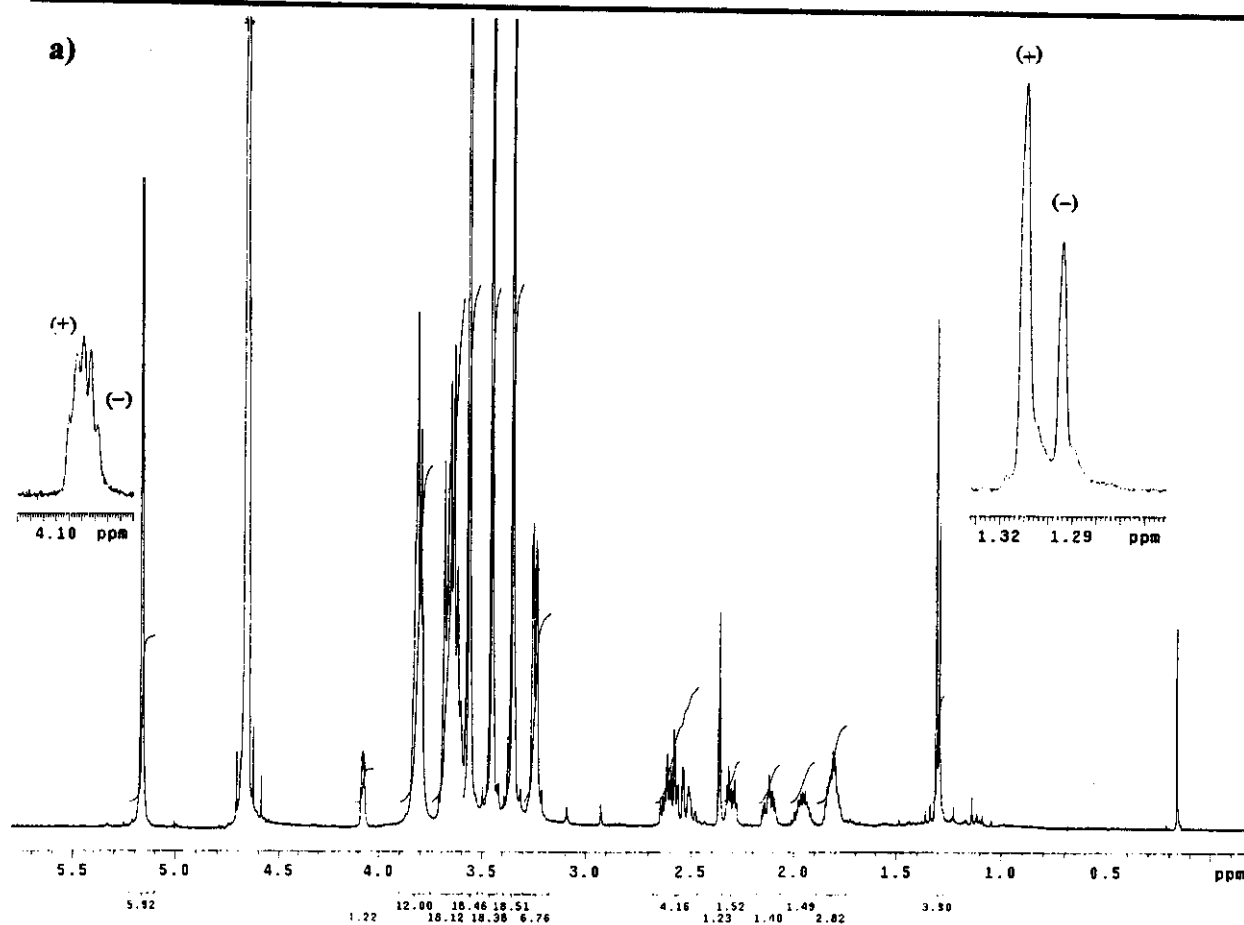
E056: Espectros a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\alpha\text{-CD}$ e (+)-3 (ee ~ 33%).



E057: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O , δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\alpha\text{-CD}$ e (+)-3 (ee ~ 33%).

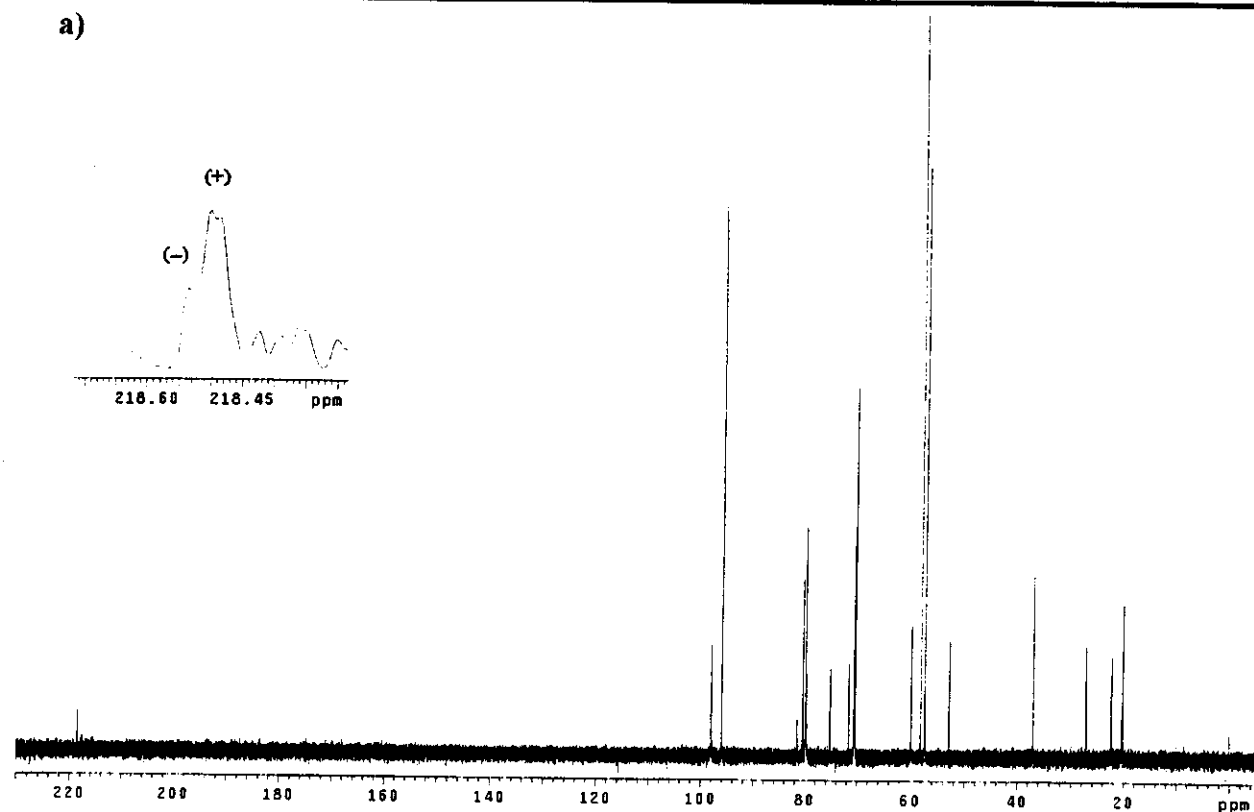


E058: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de α -CD e (\pm)-3.

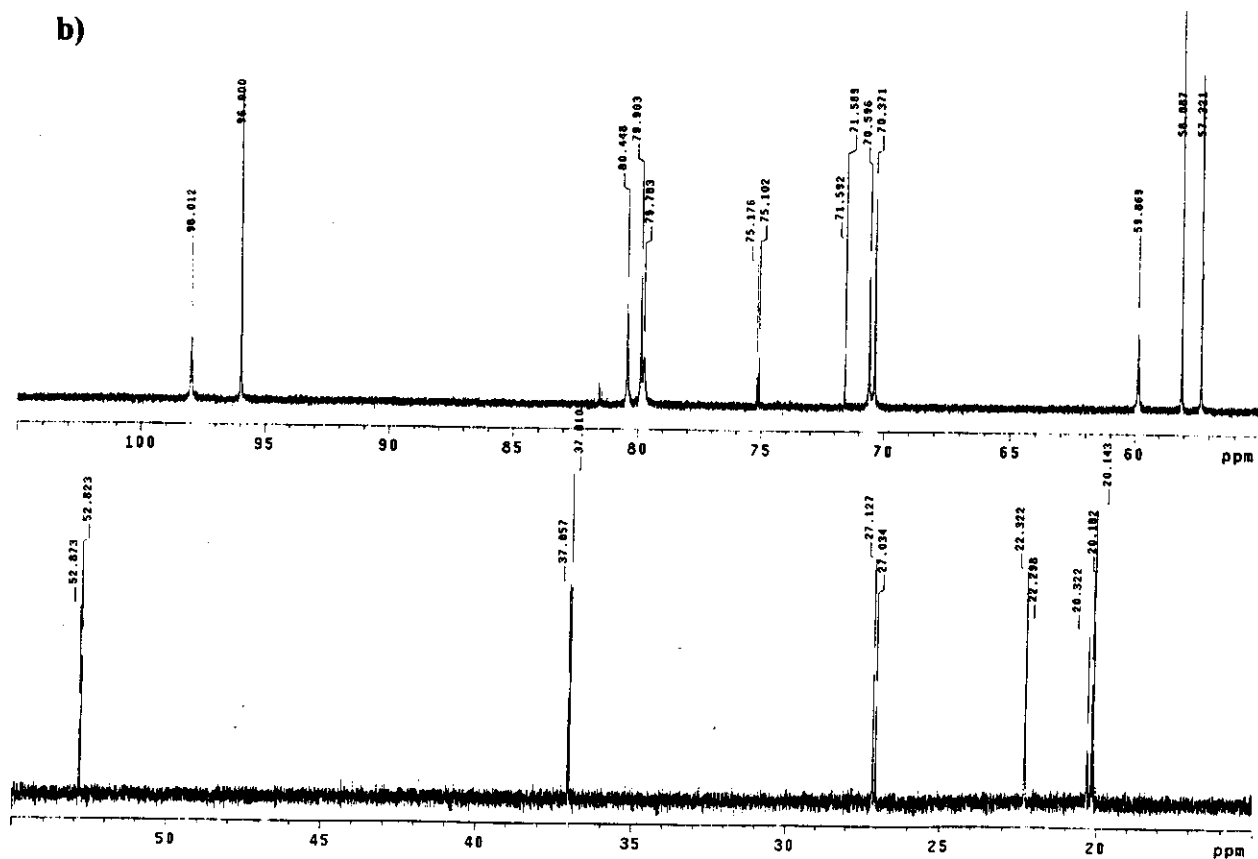


E059: Espectros a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-3 (ee ~ 33%).

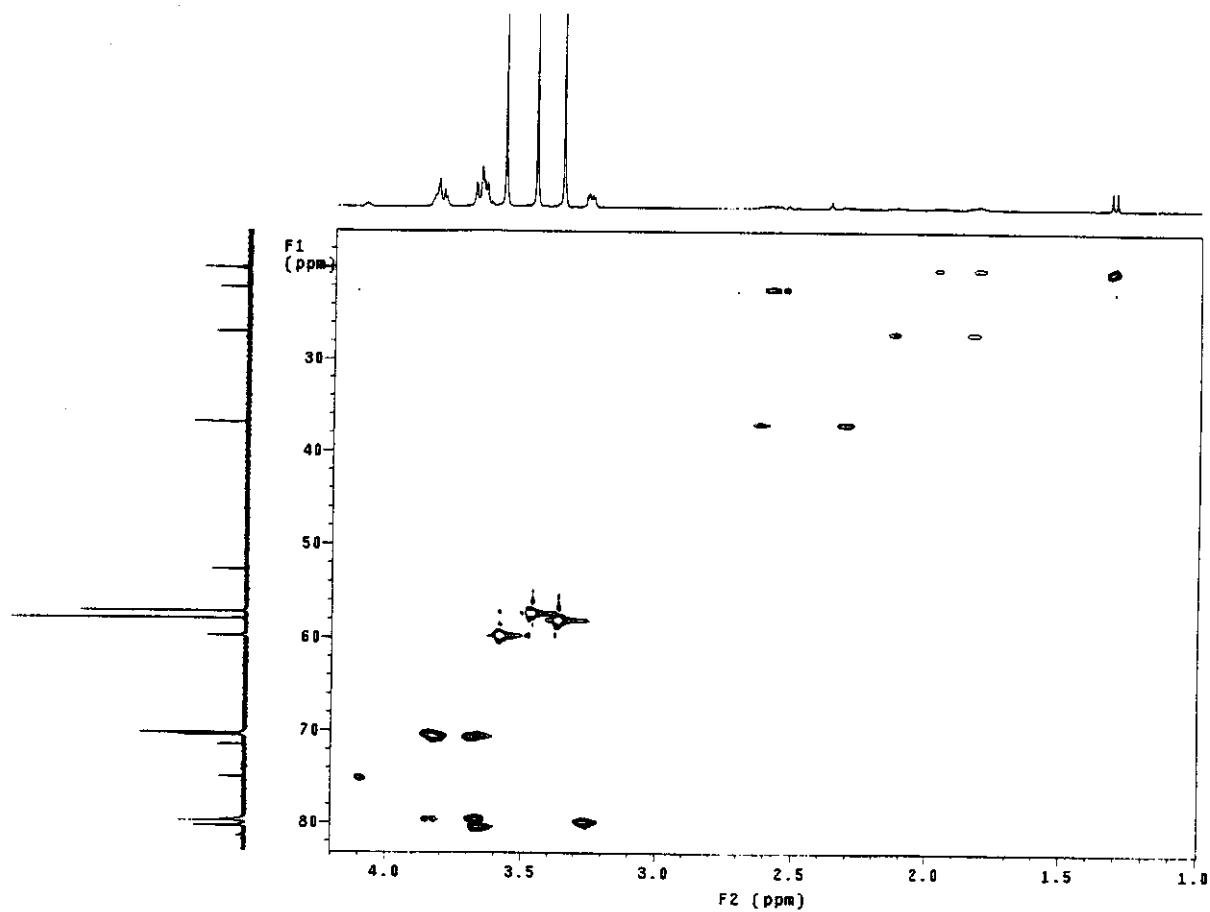
a)



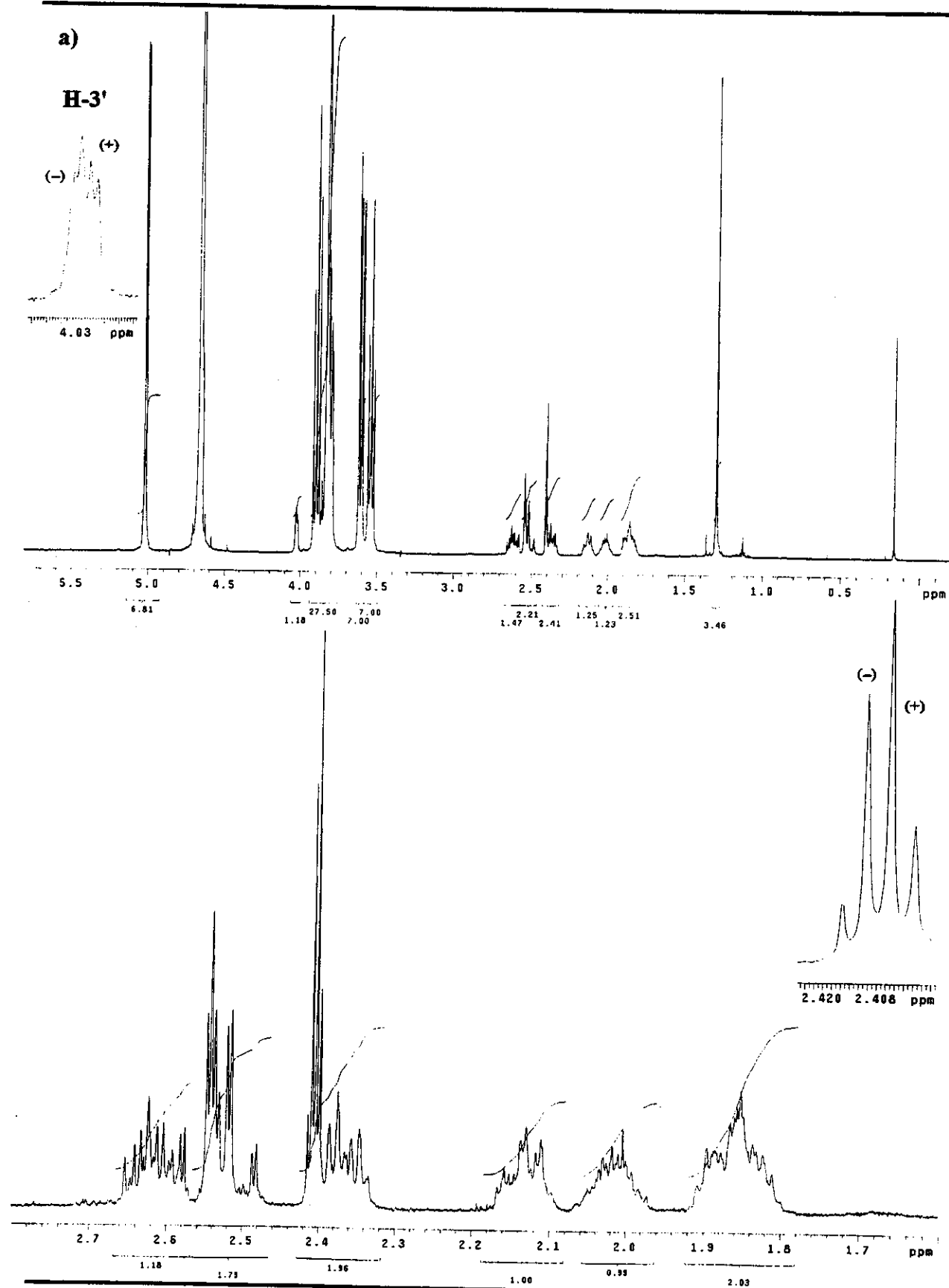
b)



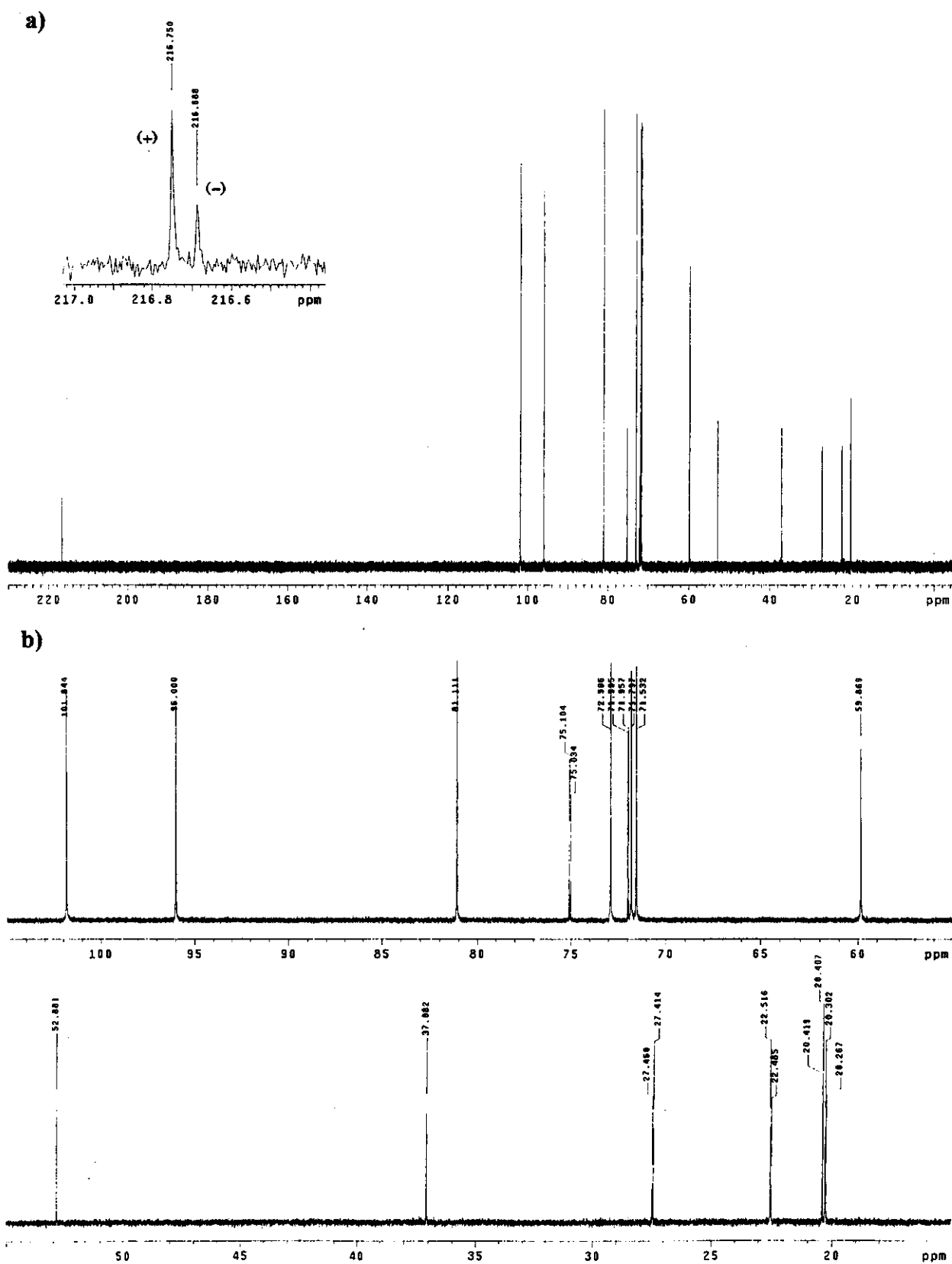
E060: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (+)-3 (ee ~ 33%).



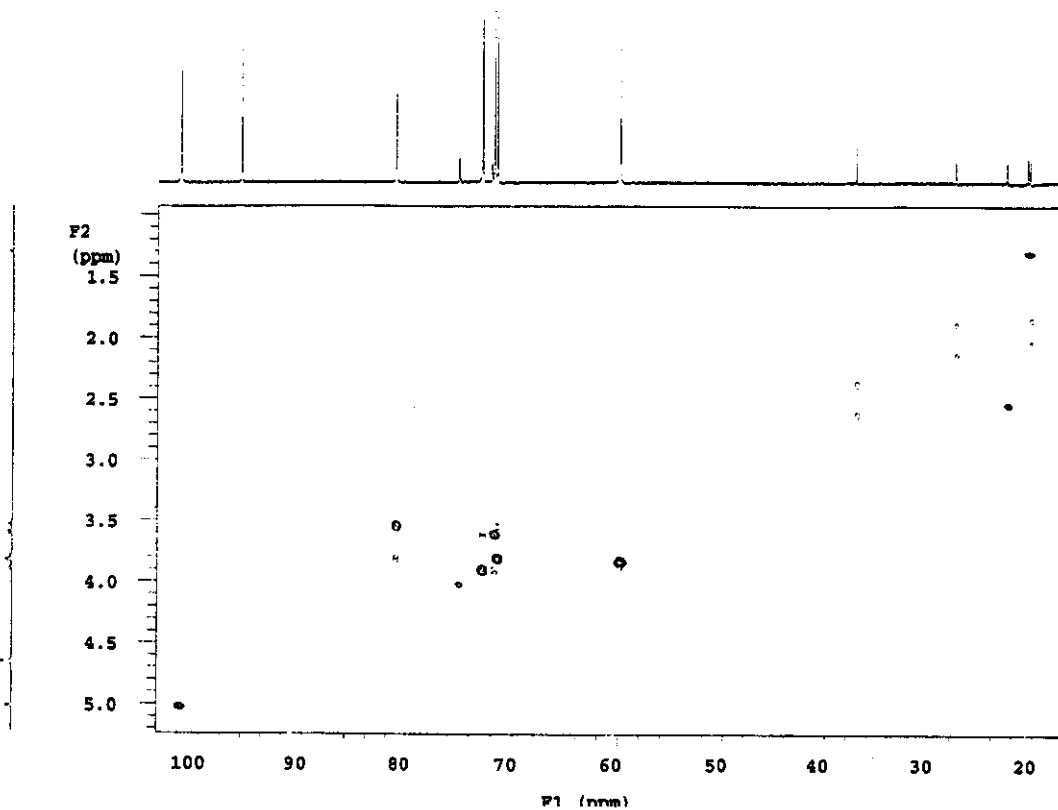
E061: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de α -CDPM e (\pm)-3.



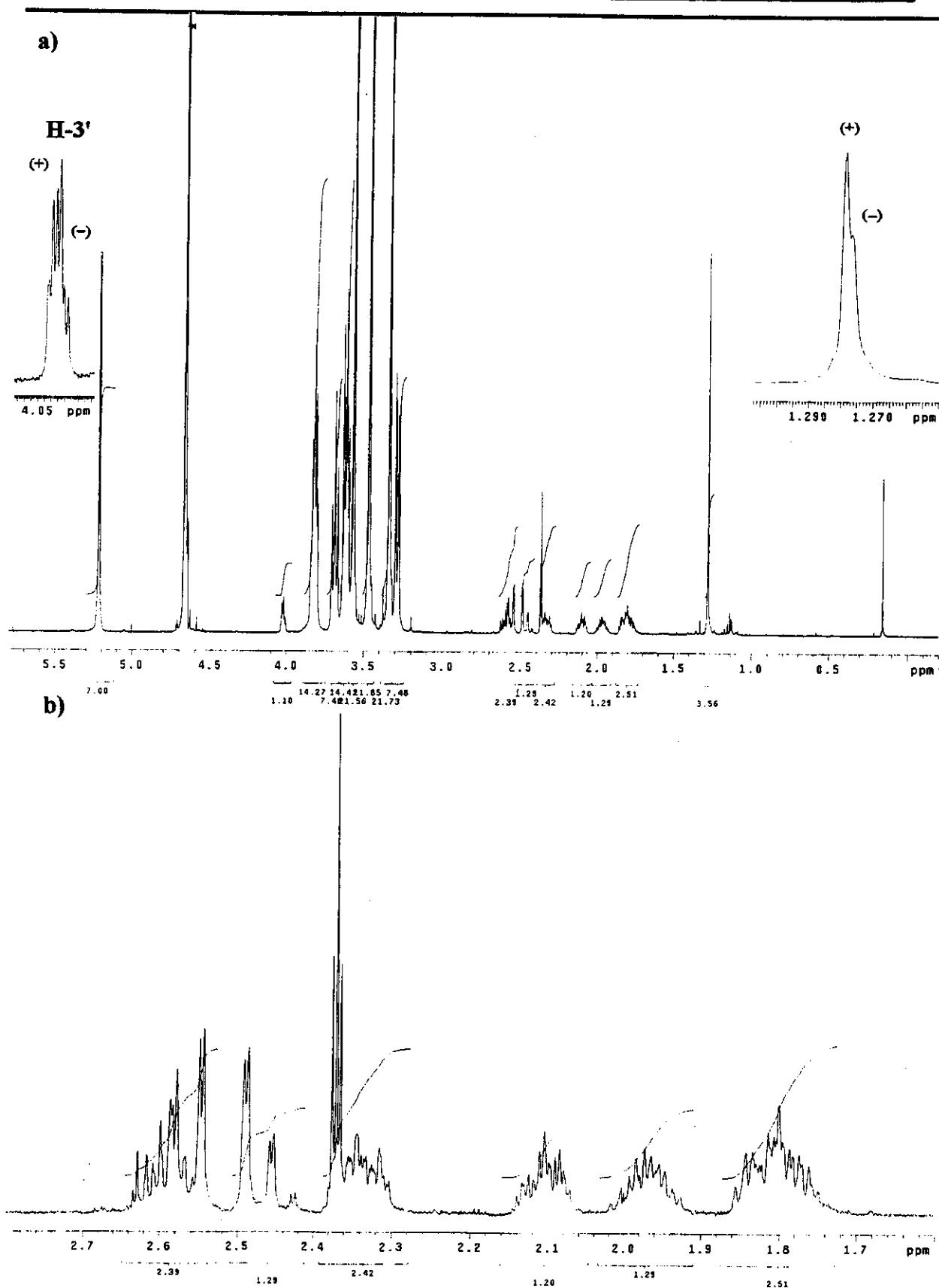
E062: Espectros a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\beta\text{-CD}$ e (+)-3 (ee ~ 33%).



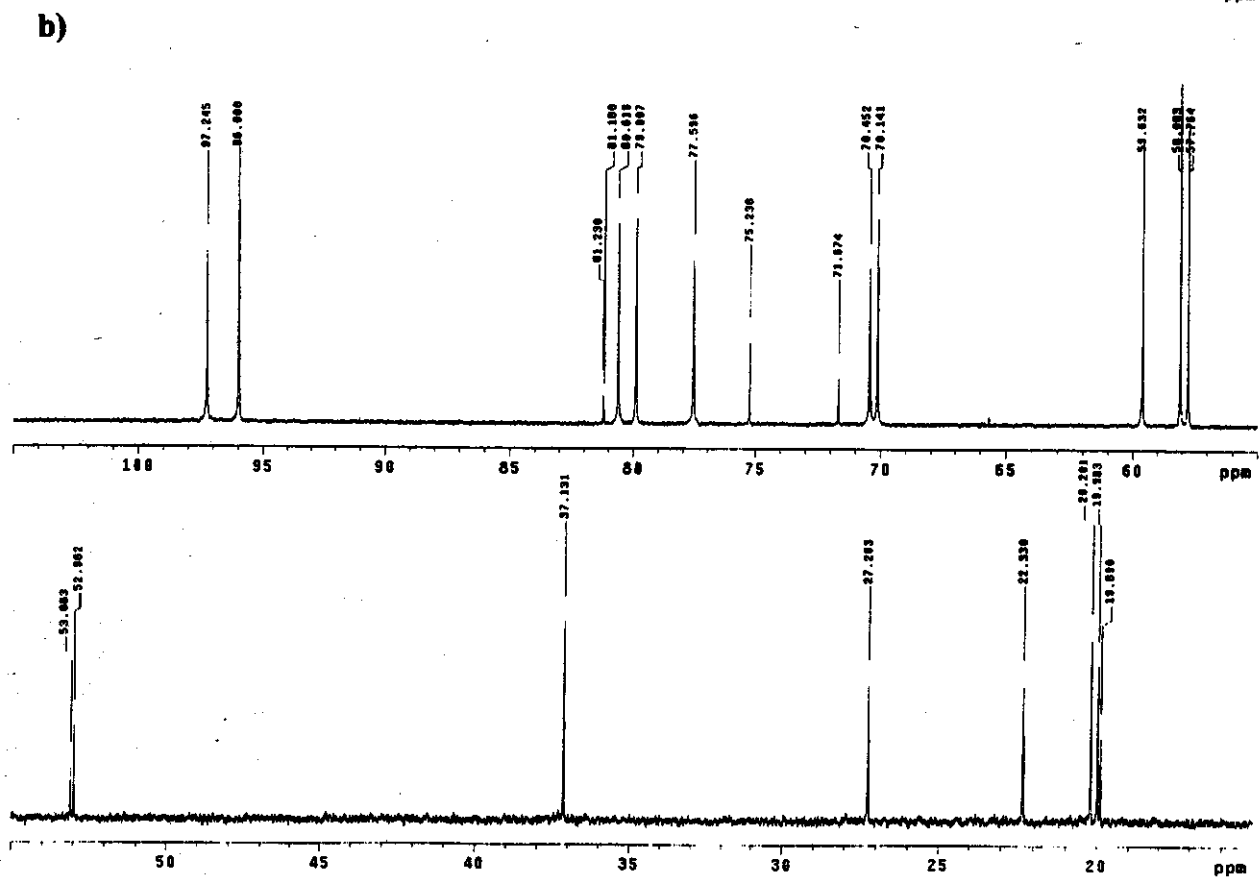
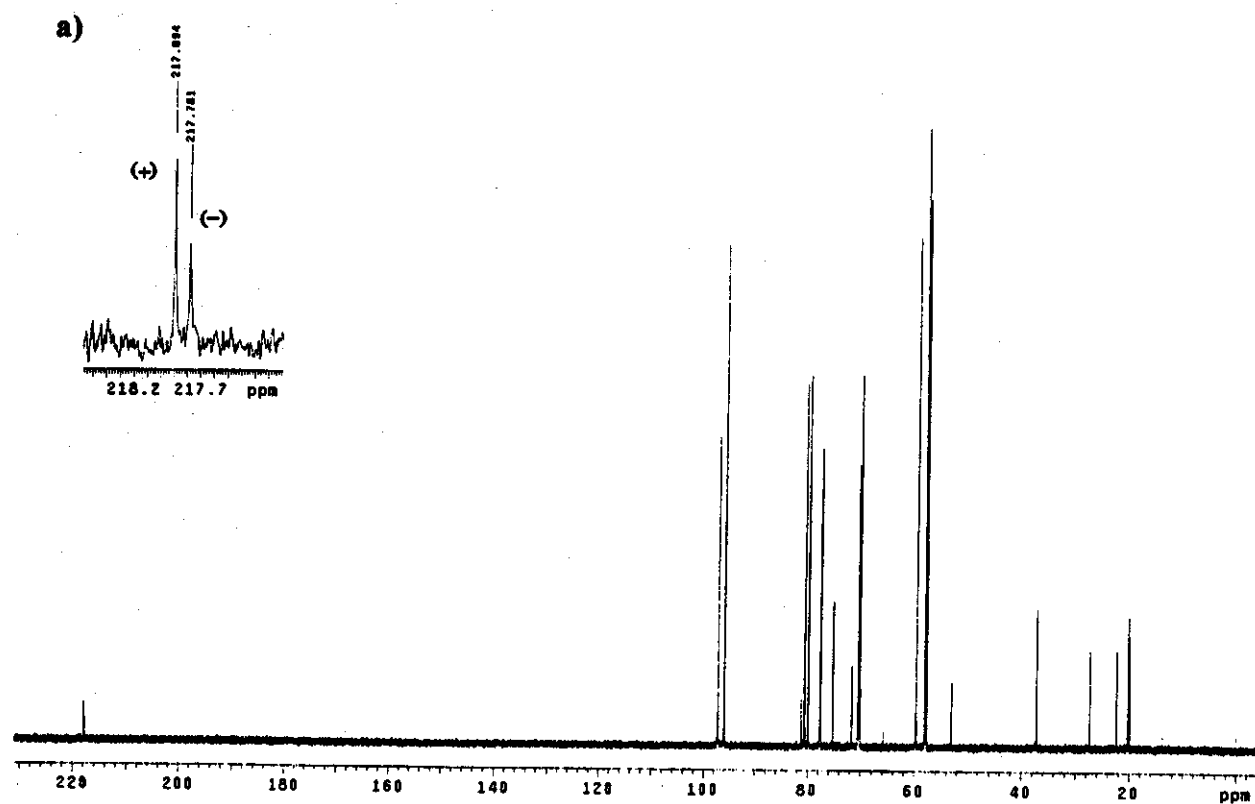
E063: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\beta\text{-CD}$ e (+)-3 (ee ~ 33%).



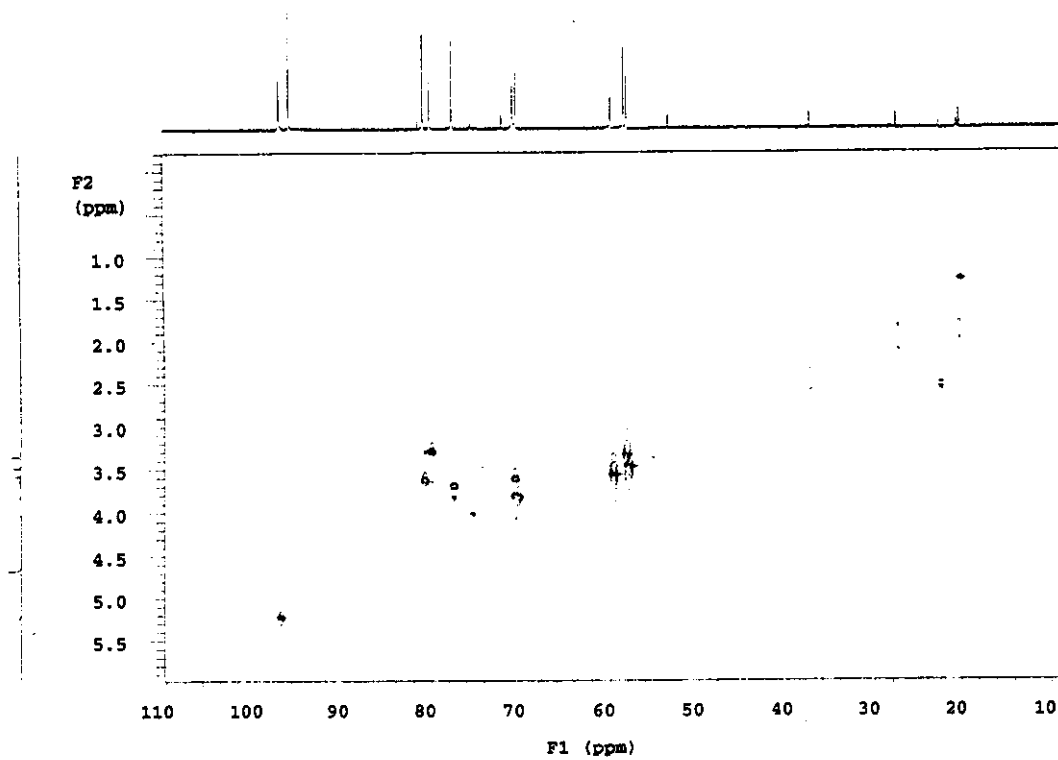
E064: Espectro de HSQC (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\beta\text{-CD}$ e $(\pm)\text{-3}$.



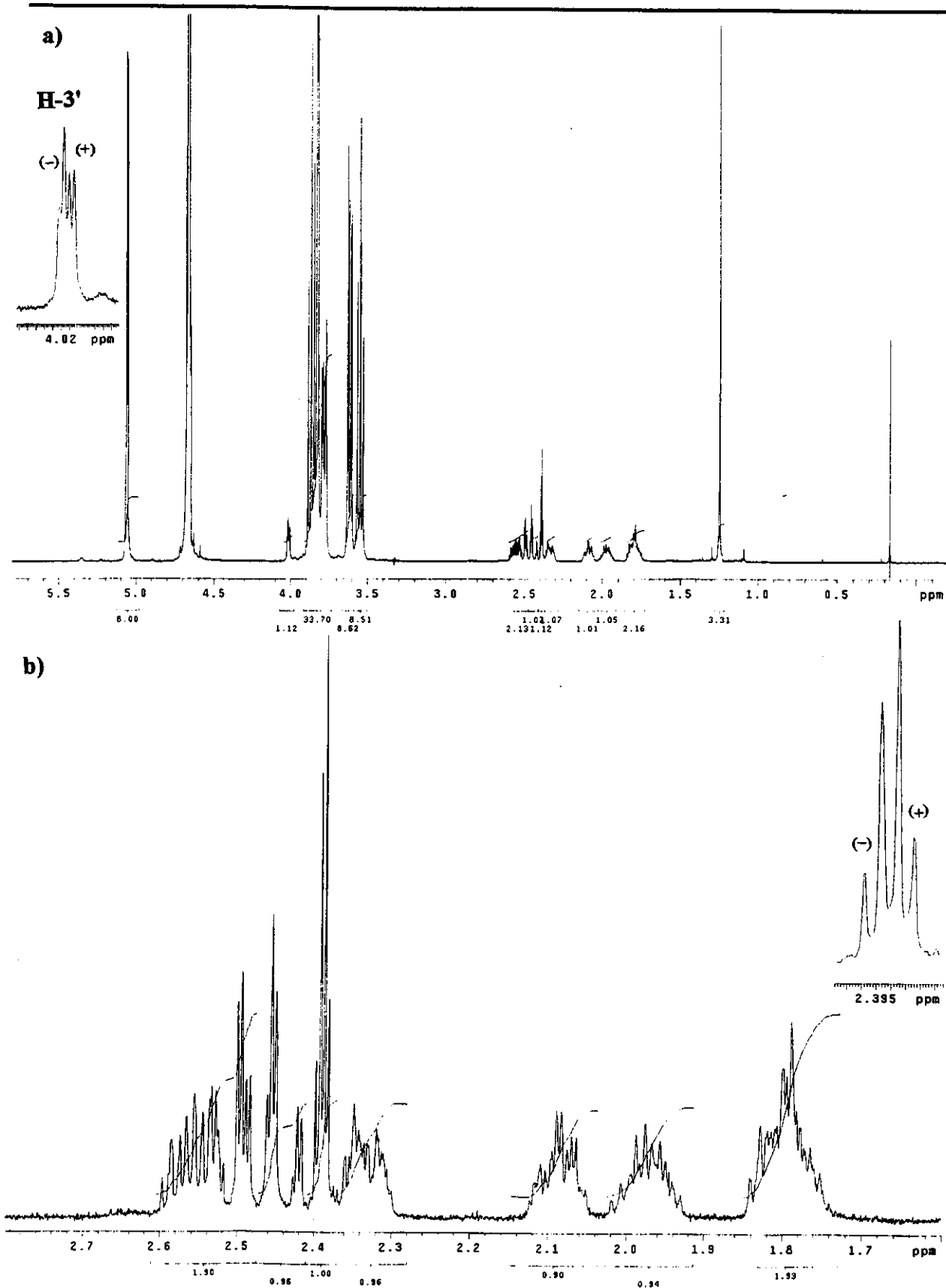
E065: Espectros a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (+)-3 (ce $\sim 33\%$).



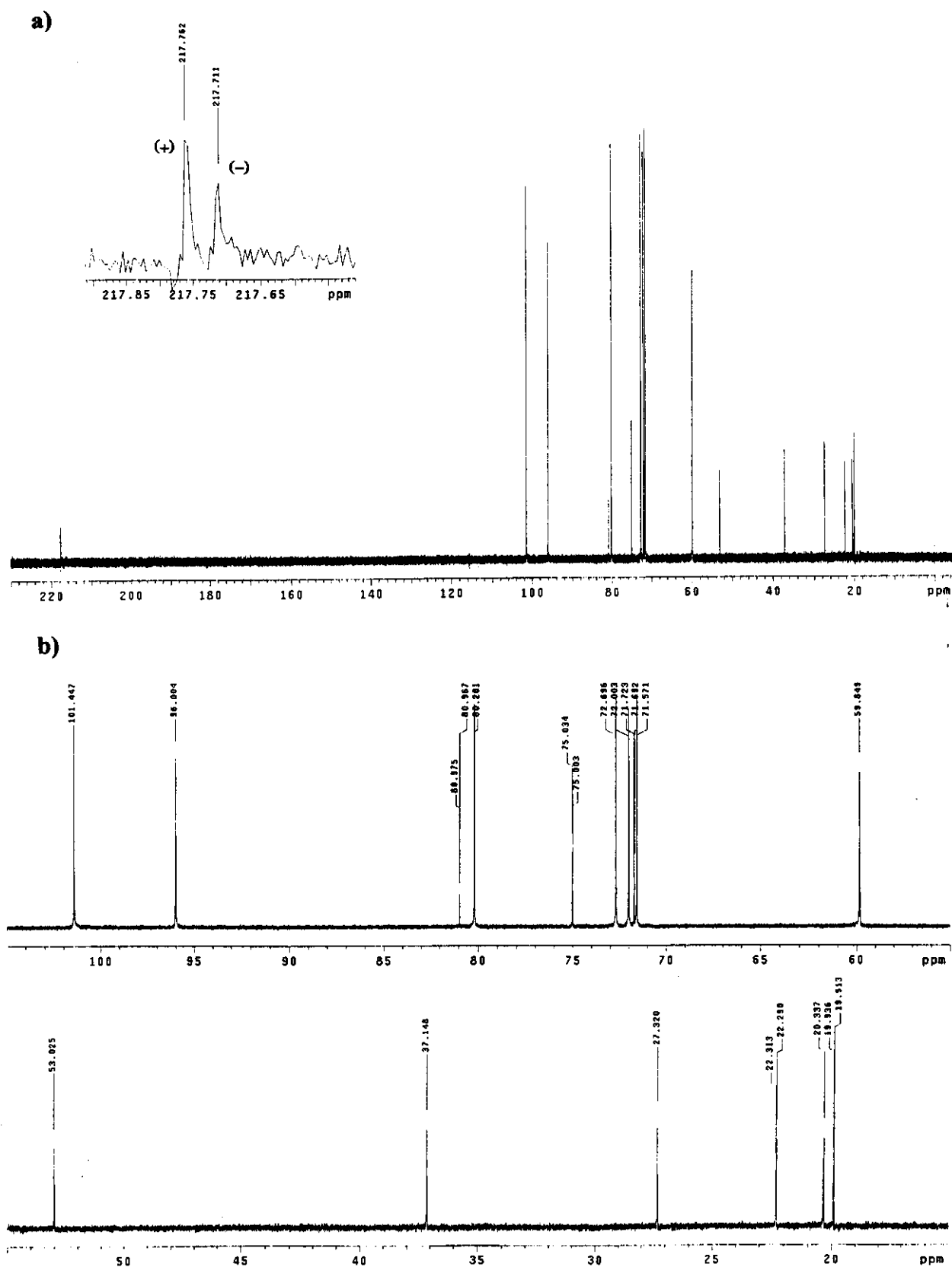
E066: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de β -CDPM e (+)-3 (cc ~ 33%).



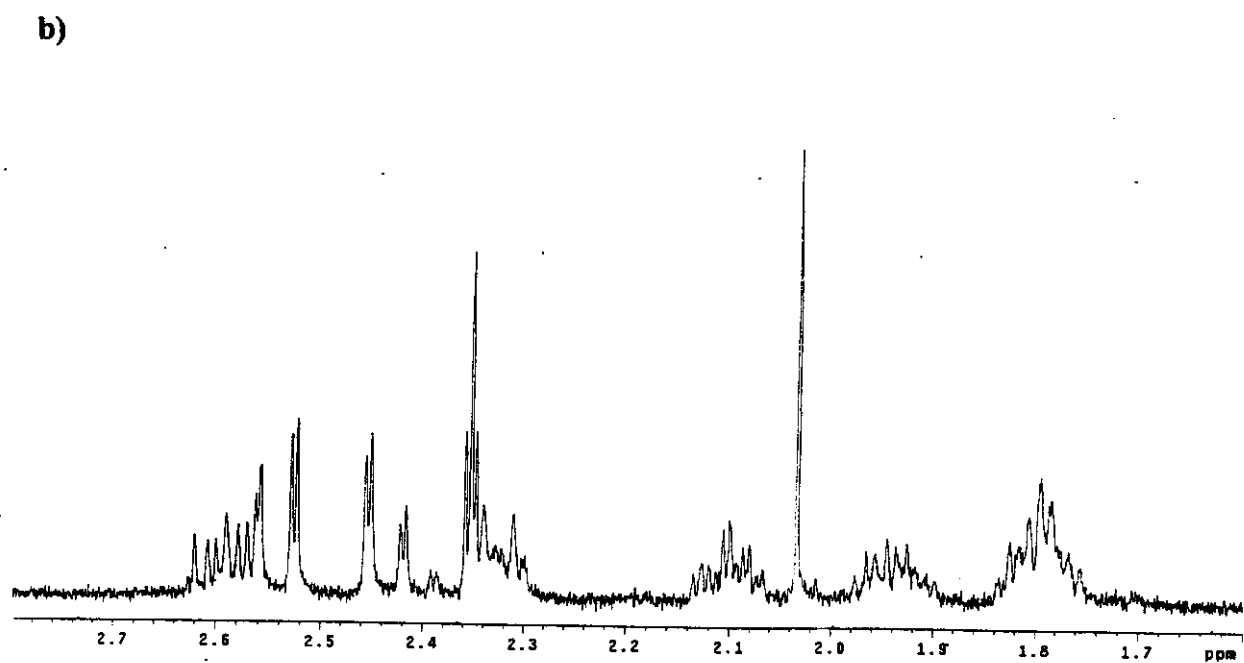
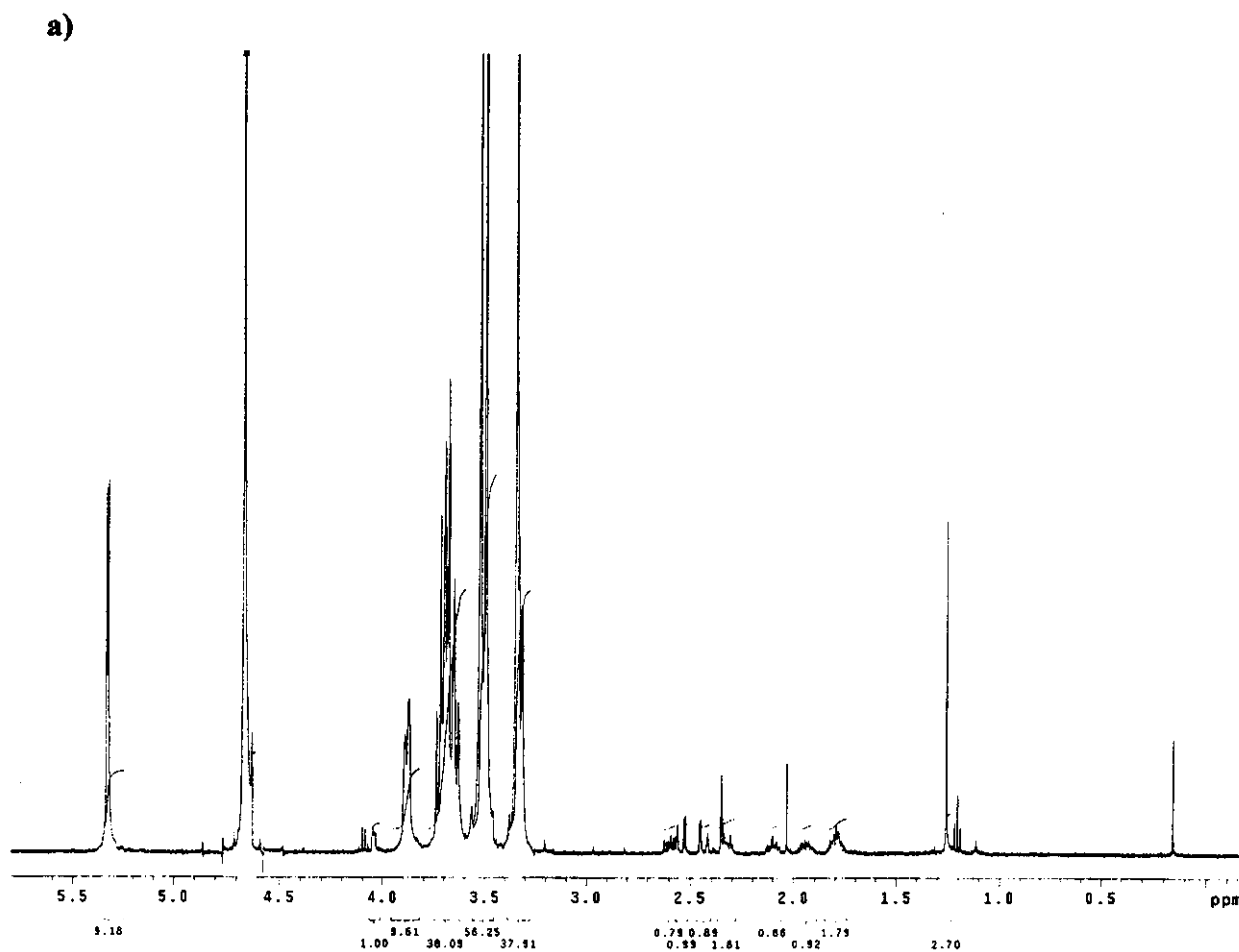
E067: Espectro de HSQC (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de β -CDPM e (\pm)-3.



E068: Espectros a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\gamma\text{-CD}$ e (+)-3 (ee $\sim 33\%$).

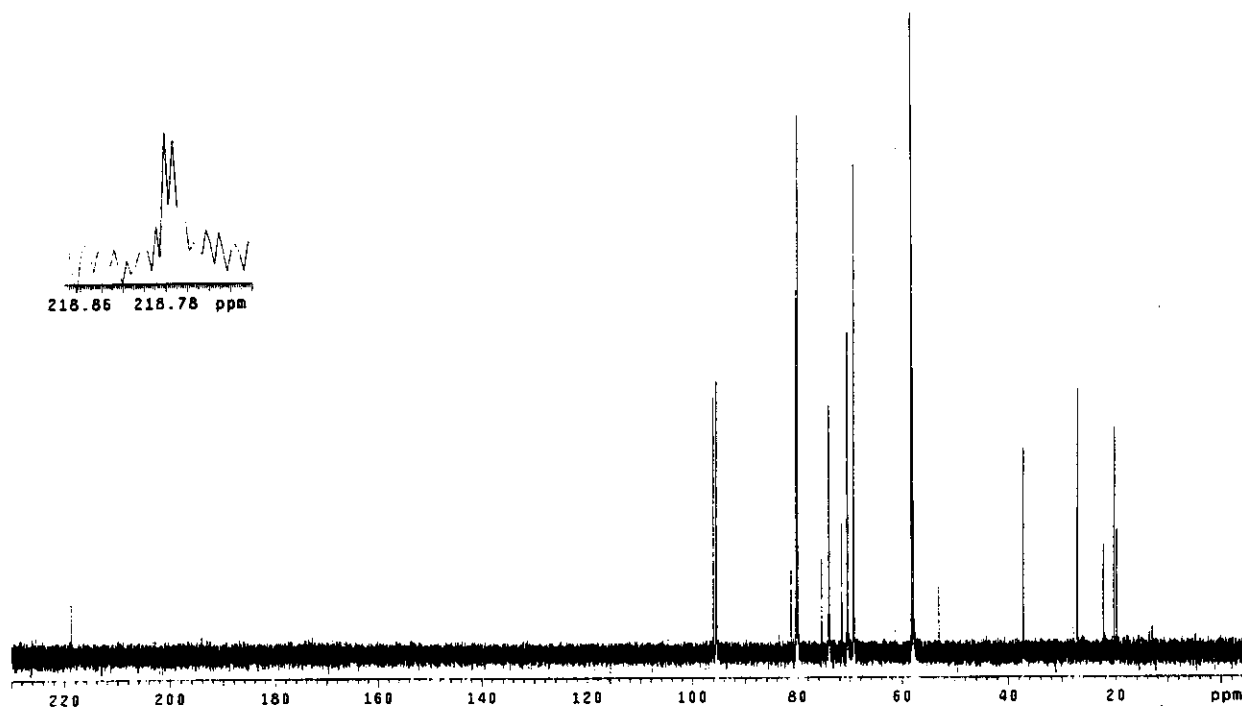


E069: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CCl_4} 96,00) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) de $\gamma\text{-CD}$ e (+)-3 (ee ~ 33%).

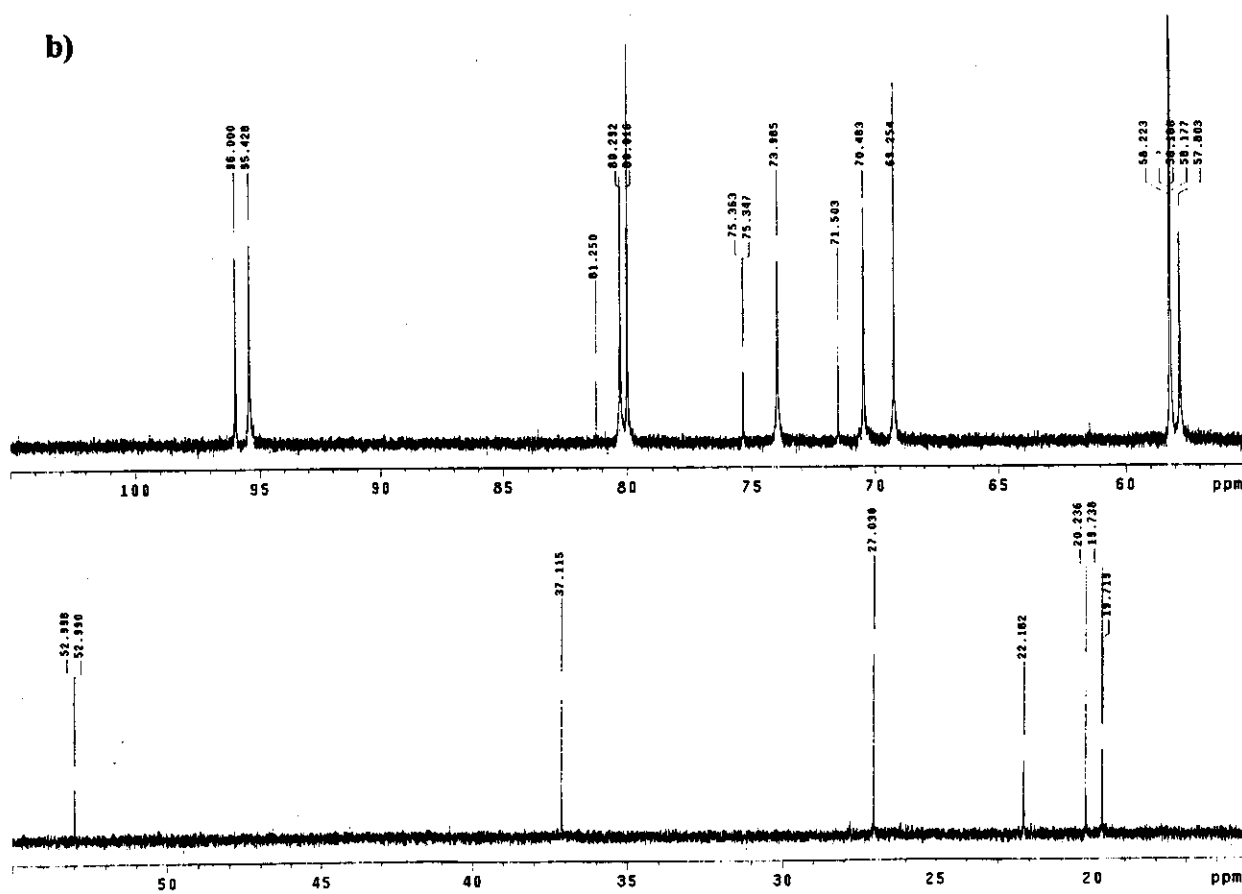


E070: Espectros a) total e b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-3.

a)

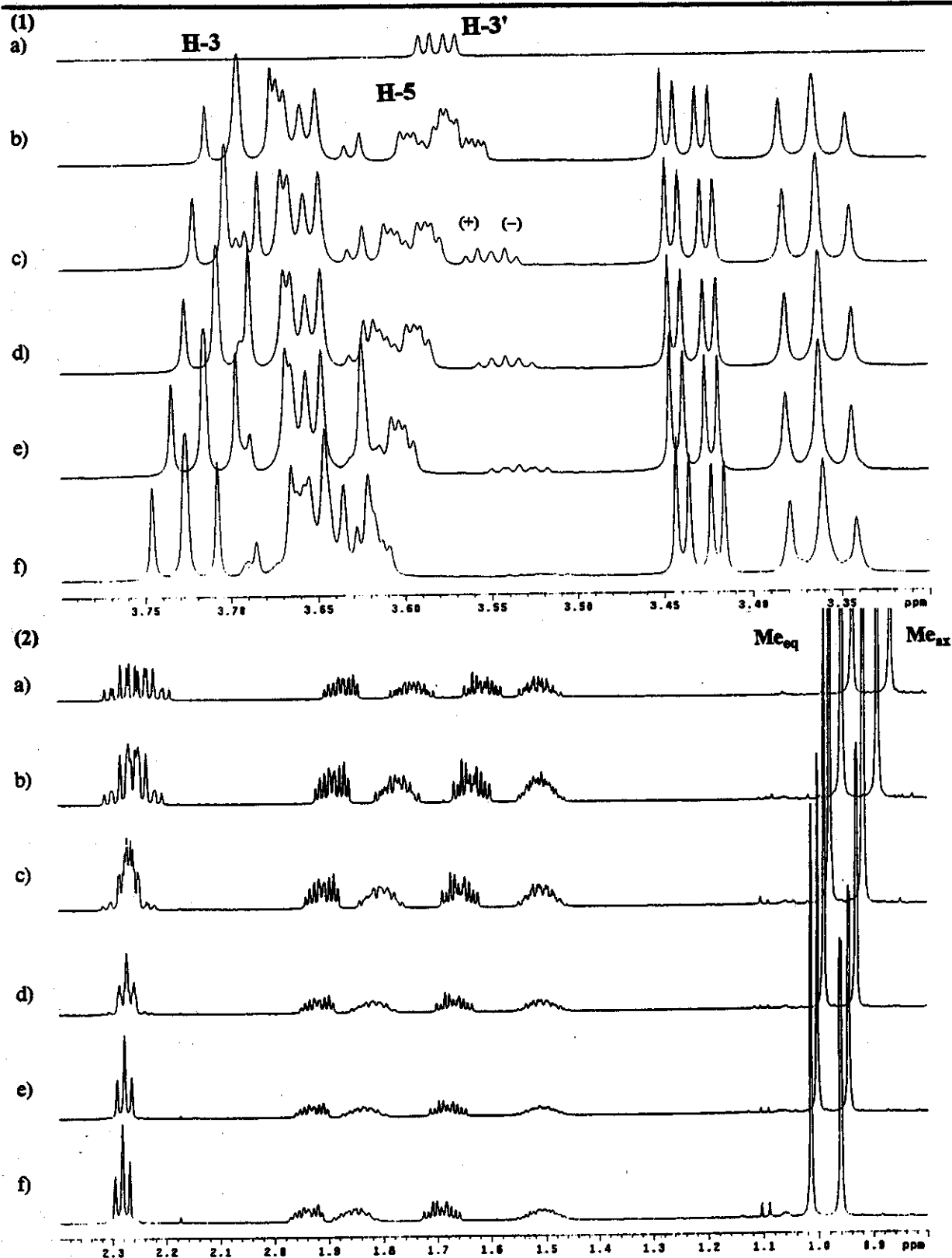


b)

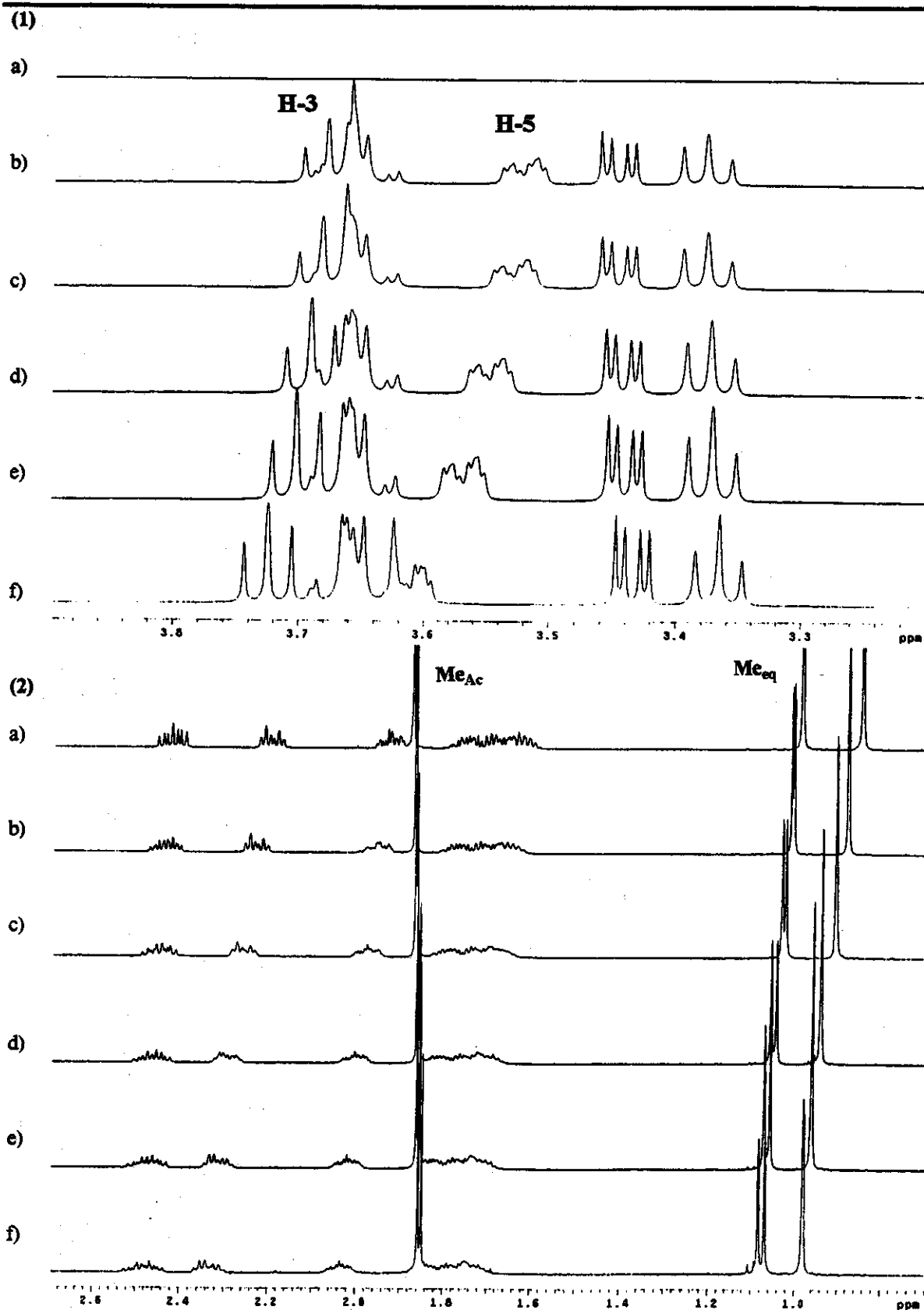


E071: Espectros a) total e b) de RMN de ^{13}C (125,5 MHz; D_2O ; δ_{CDCl_3} 96,00) da mistura equimolar (12 mmol L^{-1}) de γ -CDPM e (\pm)-3.

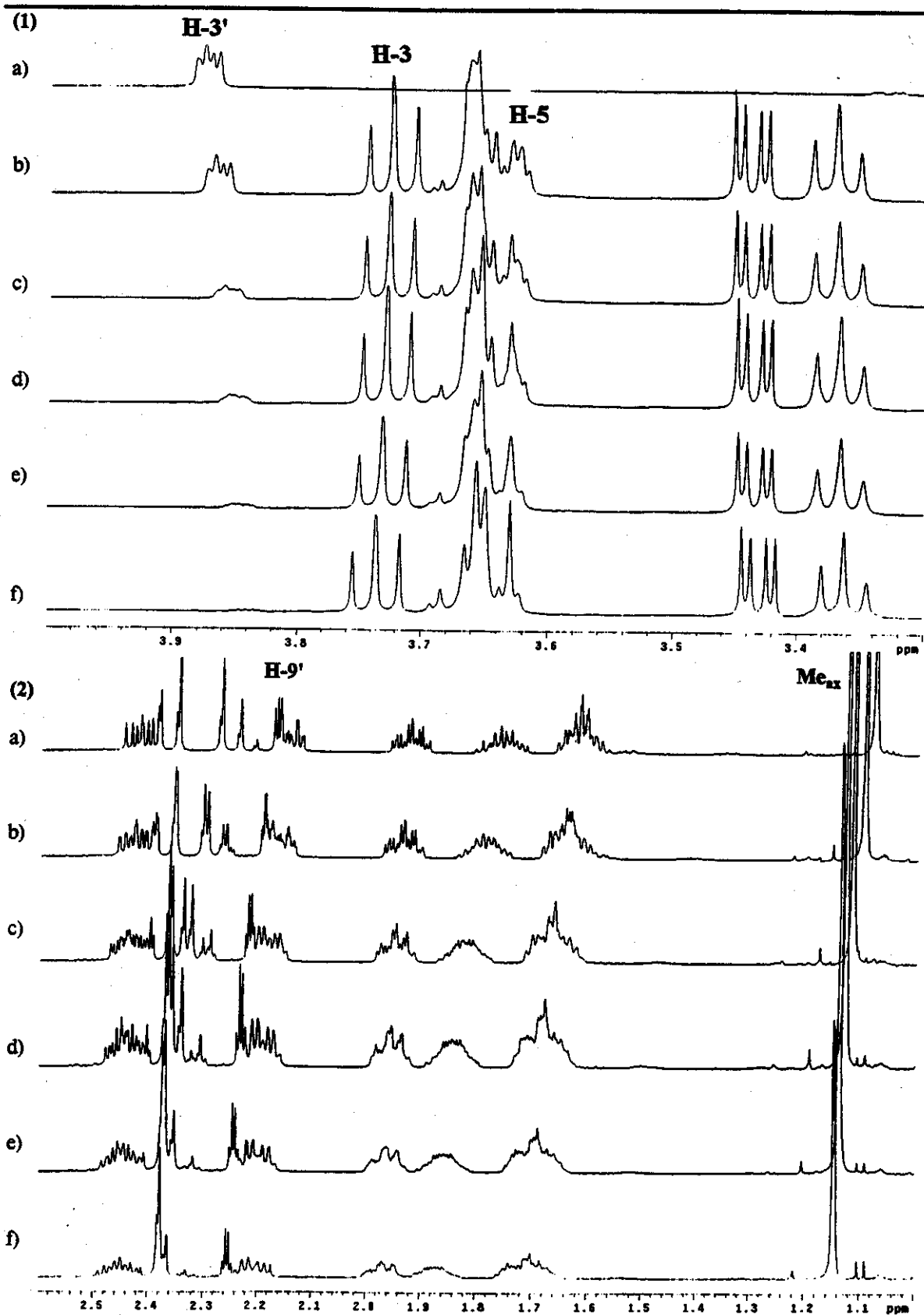
13.3.4. Titulação



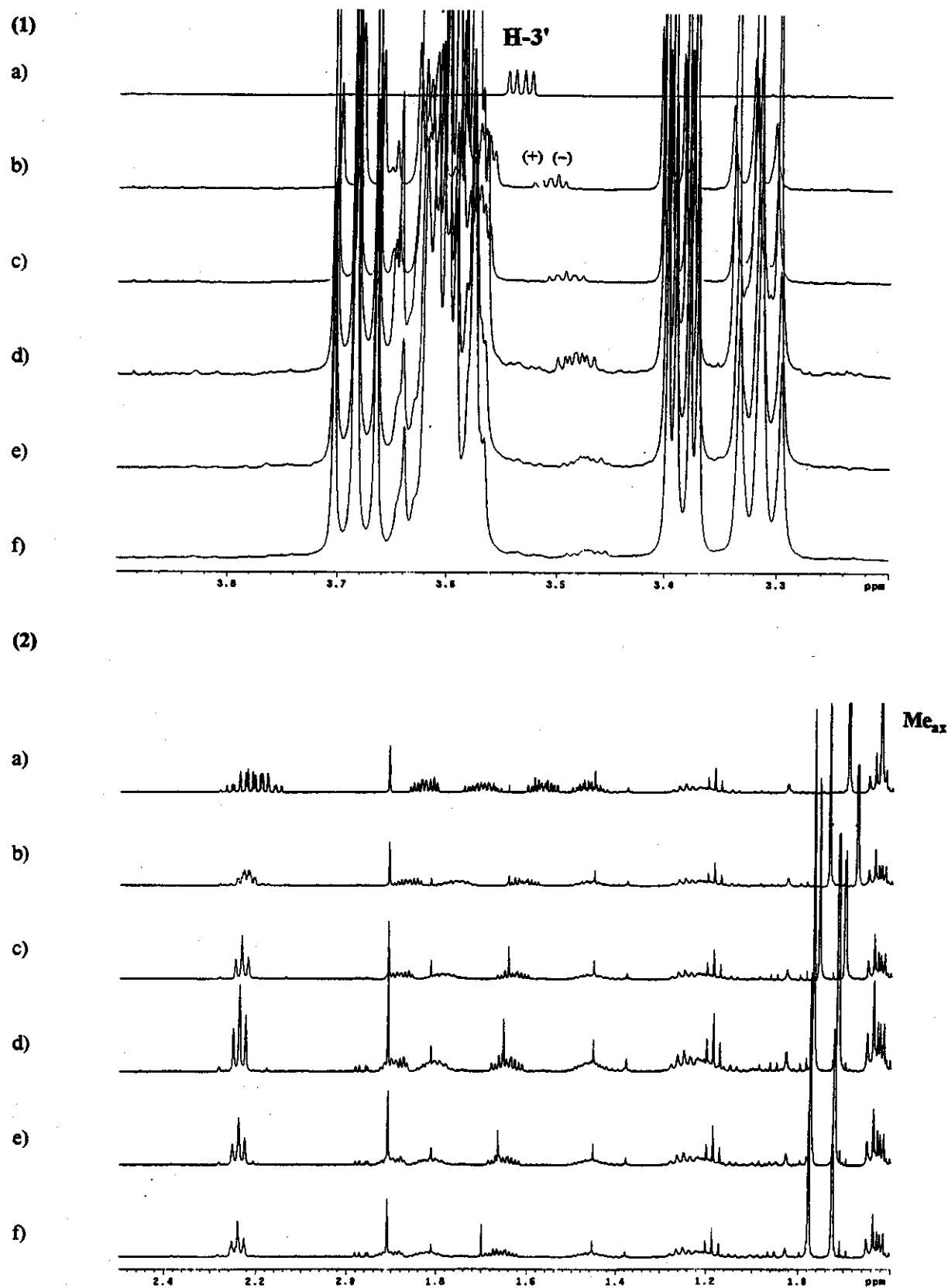
E072: Titulação (Método de Job): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) $(\pm)\text{-1}$ (15 mmolL^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$ nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3. {1: região do seletor, 2: região do substrato}



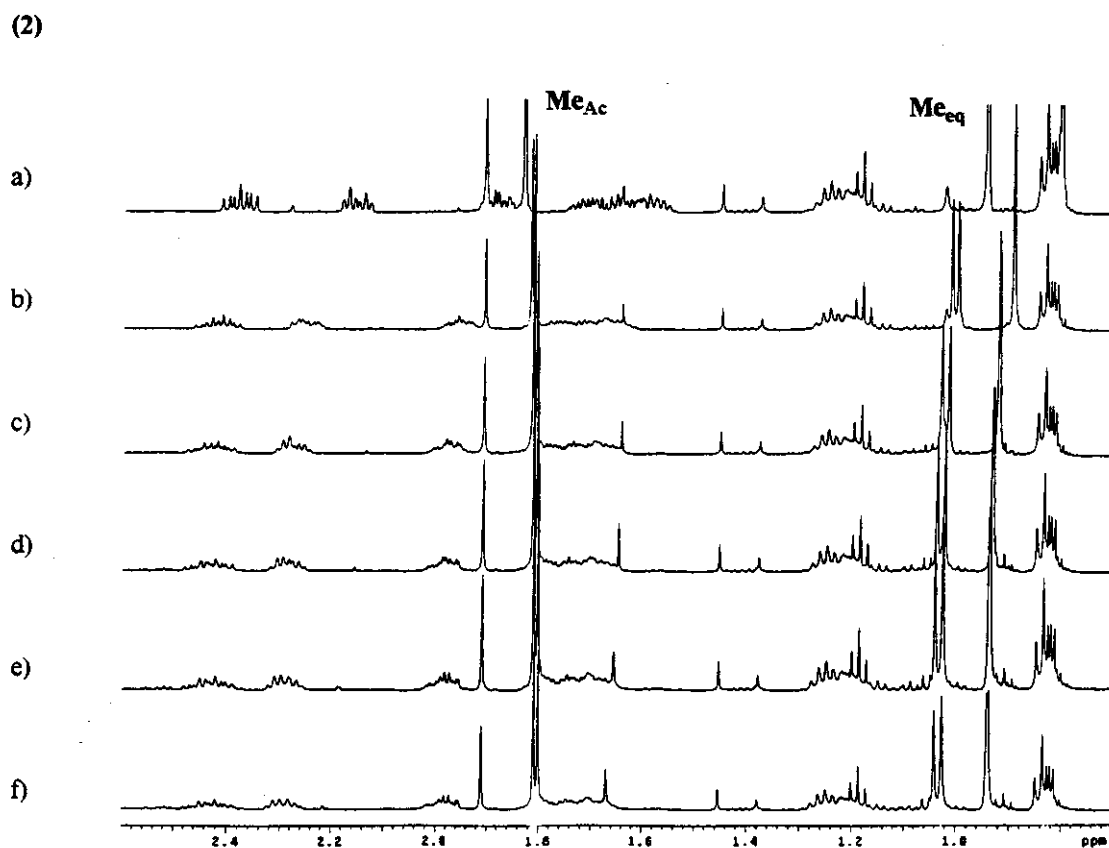
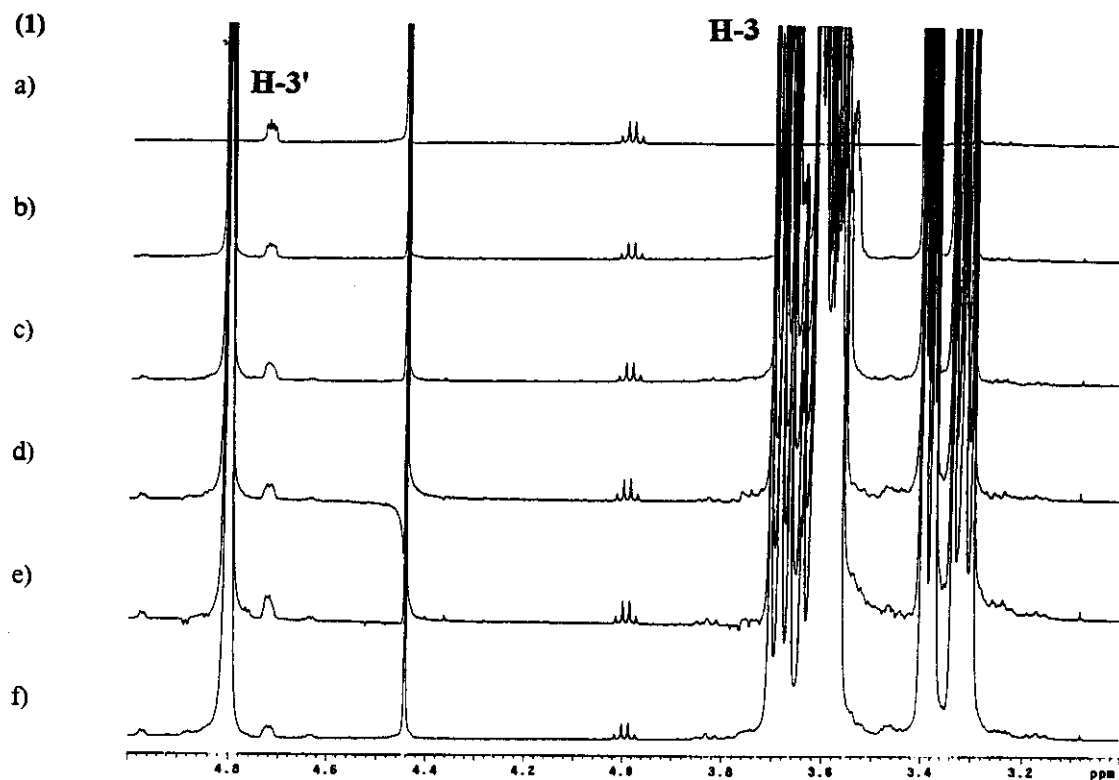
E073: Titulação (Método de Job): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) $(\pm)\text{-2}$ (15 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-2}$ nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3. {1: região do seletor, 2: região do substrato}



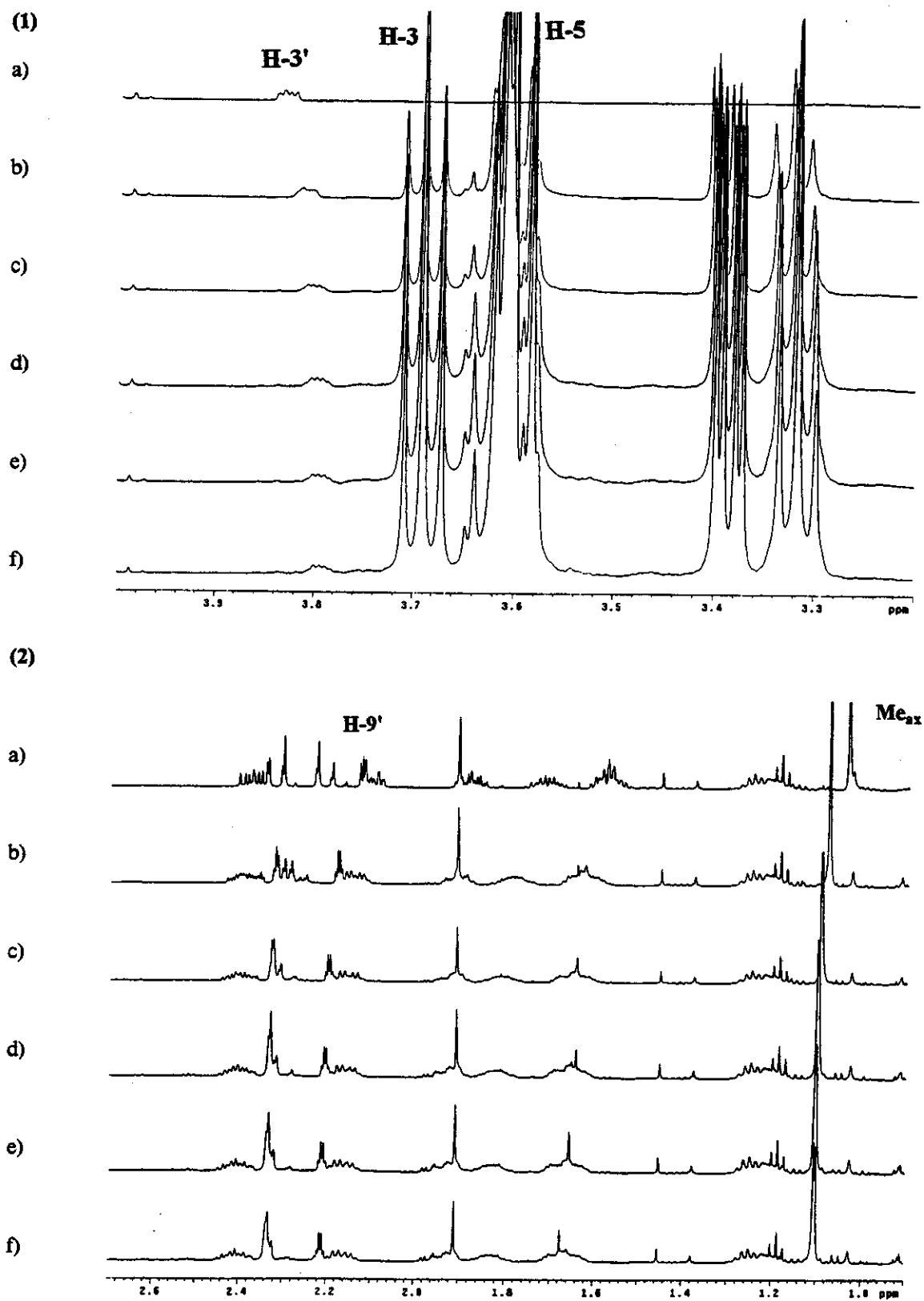
E074: Titulação (Método de Job): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) $(\pm)\text{-3}$ (15 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$ nas razões (b) 3:12; (c) 6:9; (d) 7,5:7,5; (e) 9:6; (f) 12:3. {1: região do seletor, 2: região do substrato}.



E075: Titulação (Método de Scott): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) $(\pm)\text{-1}$ (3 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$ nas razões (b) 3:3; (c) 6:3; (d) 9:3; (e) 12:3; (f) 15:3. {1: região do seletor; 2: região do substrato}

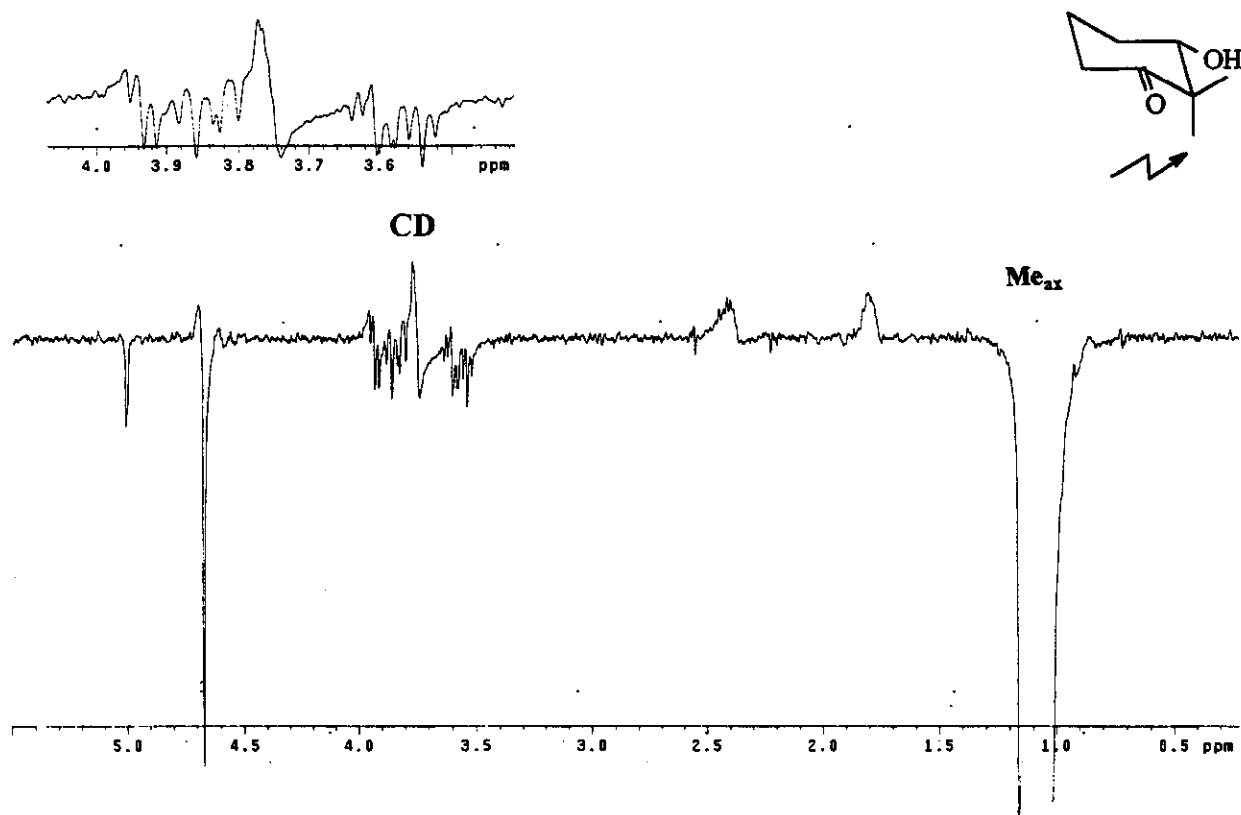
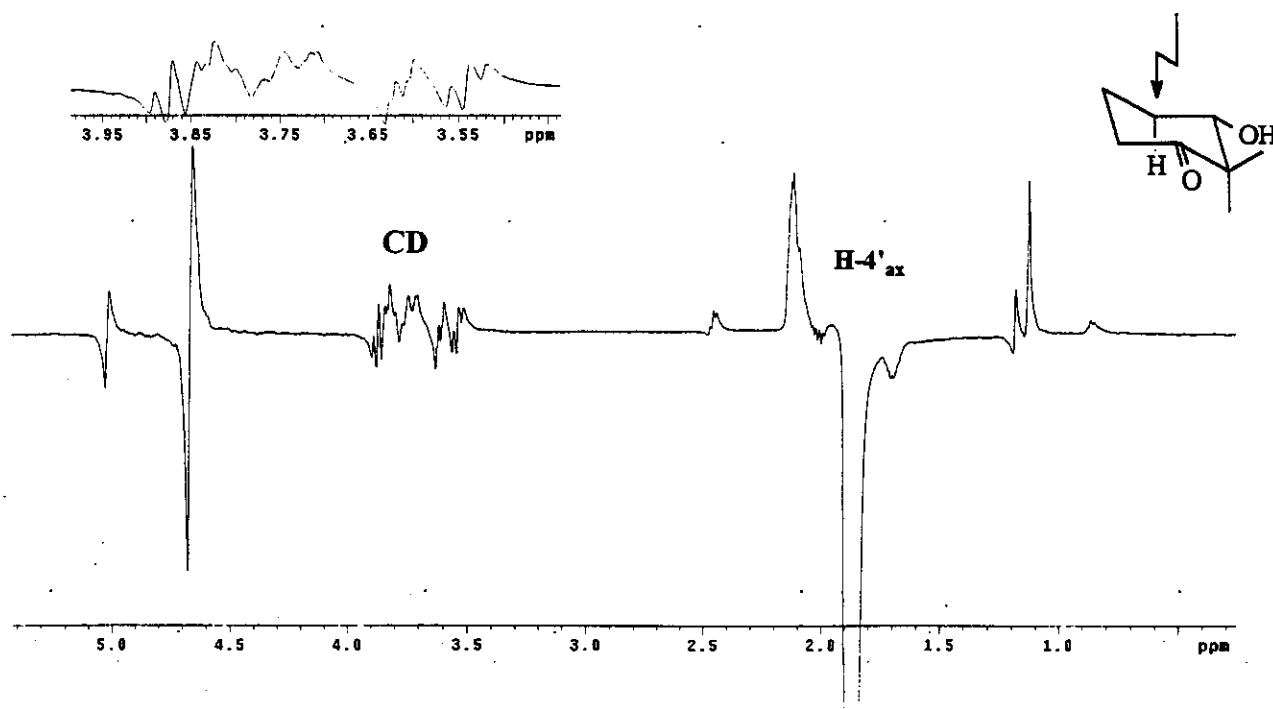


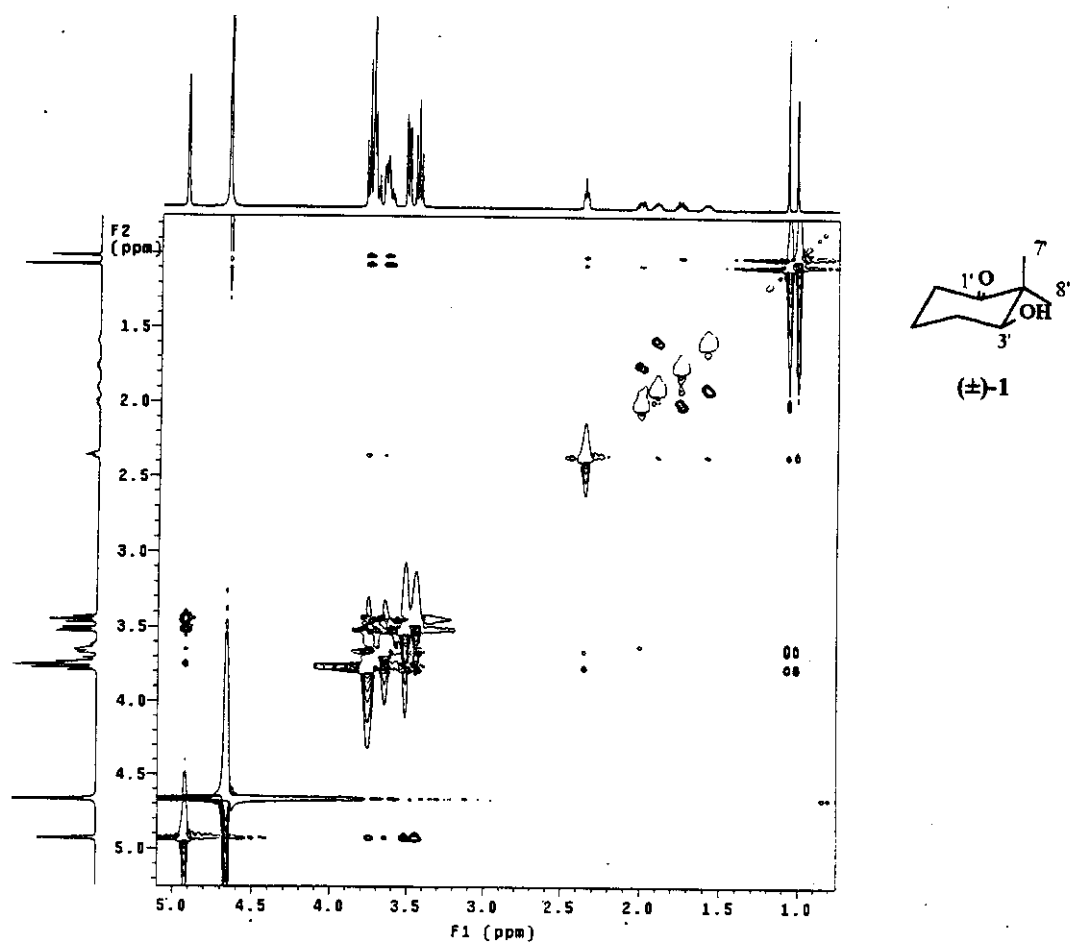
E076: Titulação (Método de Scott): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) $(\pm)\text{-2}$ (2 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-2}$ nas razões (b) 3:2; (c) 6:2; (d) 9:2; (e) 12:2; (f) 15:2. {1: região do seletor, 2: região do substrato}



E077: Titulação (Método de Scott): espectros parciais de RMN de ^1H de (a) $(\pm)\text{-3}$ (15 mmol L^{-1}) e dos complexos $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$ nas razões (b) 3:3; (c) 6:3; (d) 9:3; (e) 12:3; (f) 15:3. {1: região do seletor; 2: região do substrato}.

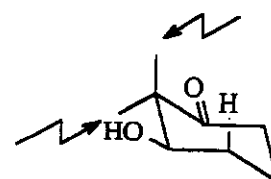
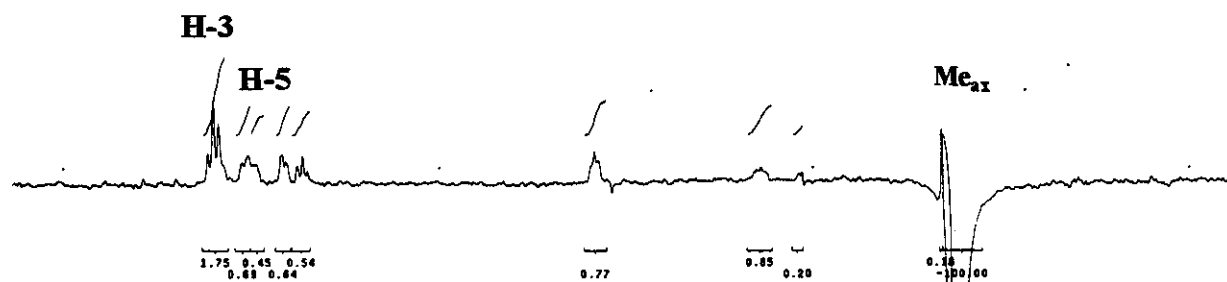
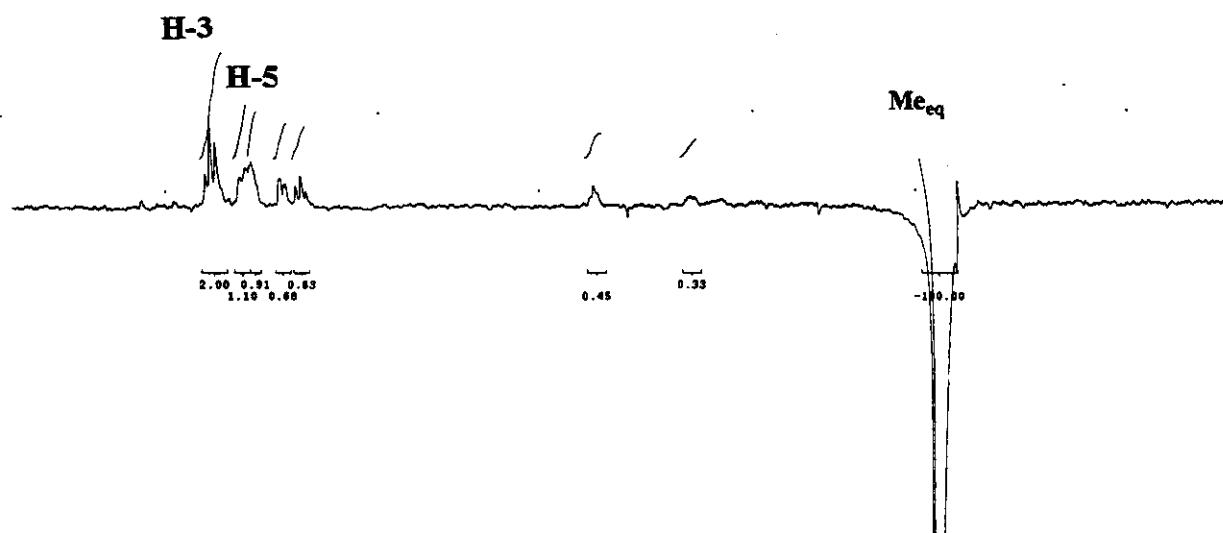
13.3.5. Espectros de diferença de nOe

**E078a:** Espectro de CYCLENONE (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) α -CD e (\pm)-1**E078b:** Espectro de CYCLENONE (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L^{-1}) β -CD e (\pm)-1

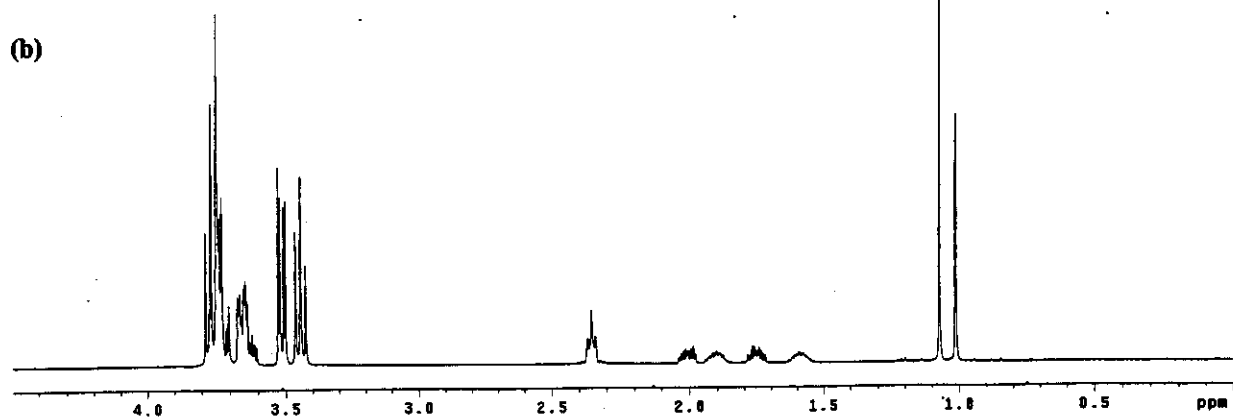


E079: Espectro de ROESY (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de β -CD e (±)-1.

(a)

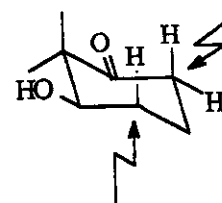
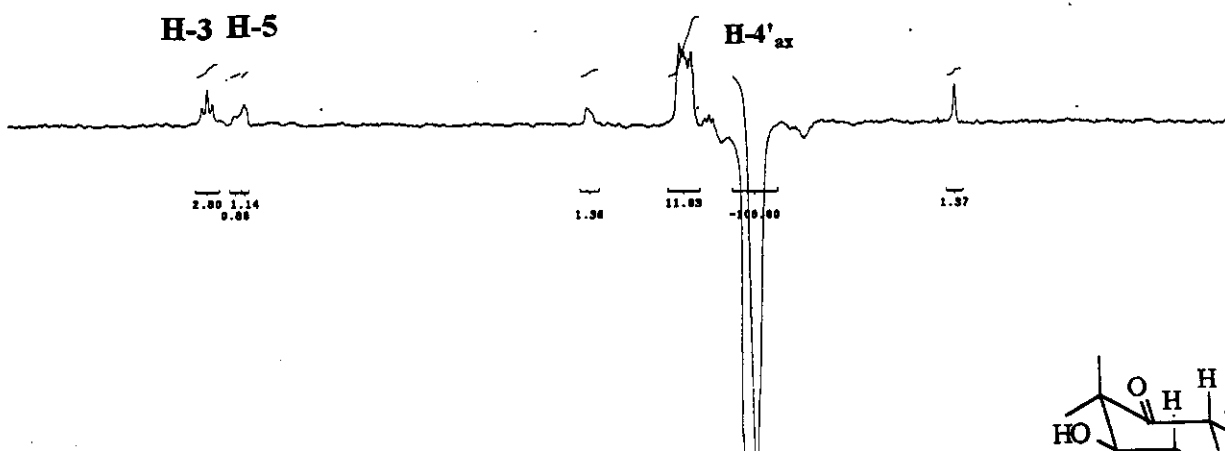
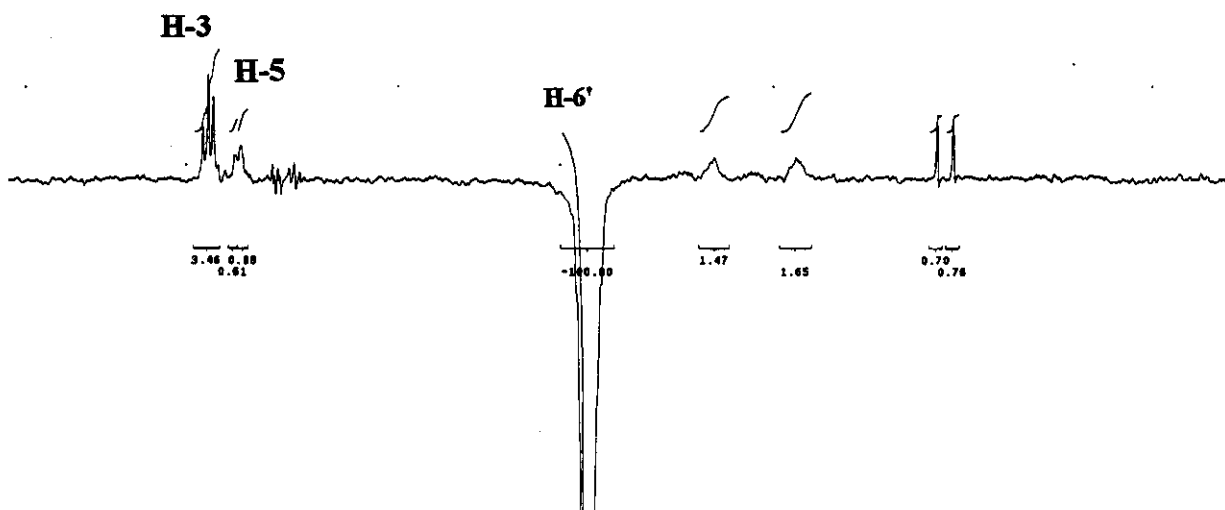


(b)

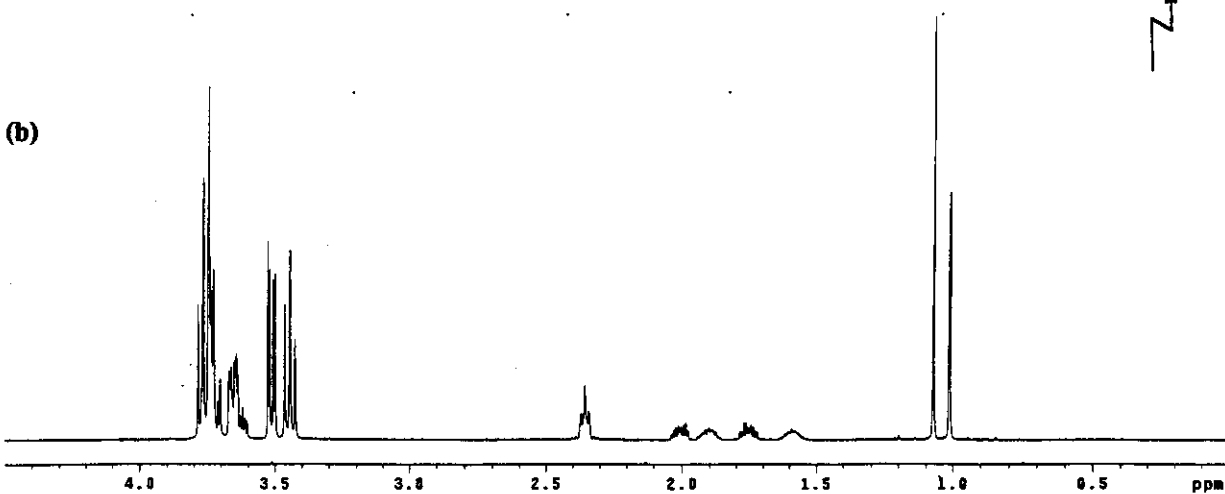


E080: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-1 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).

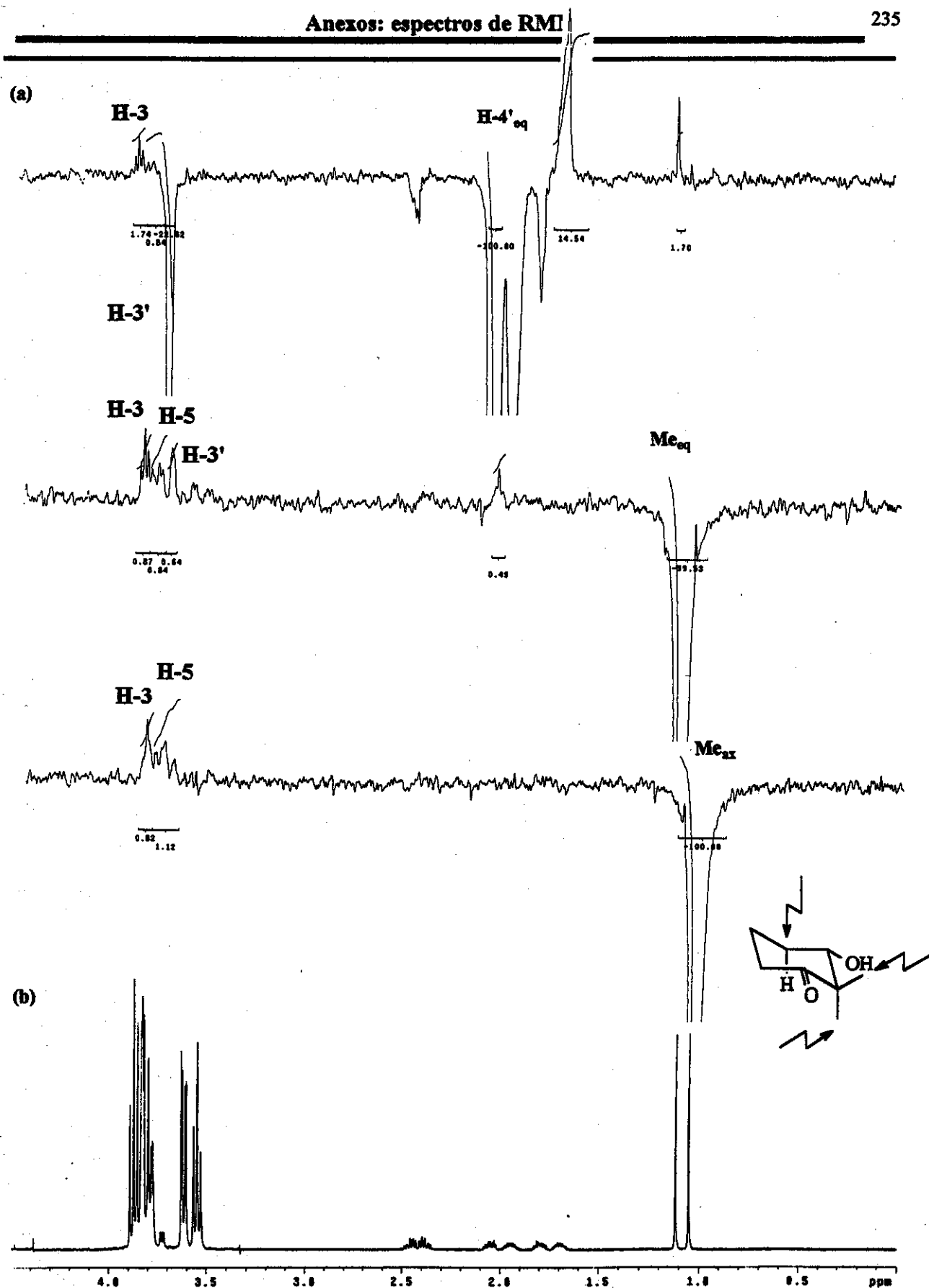
(a)



(b)

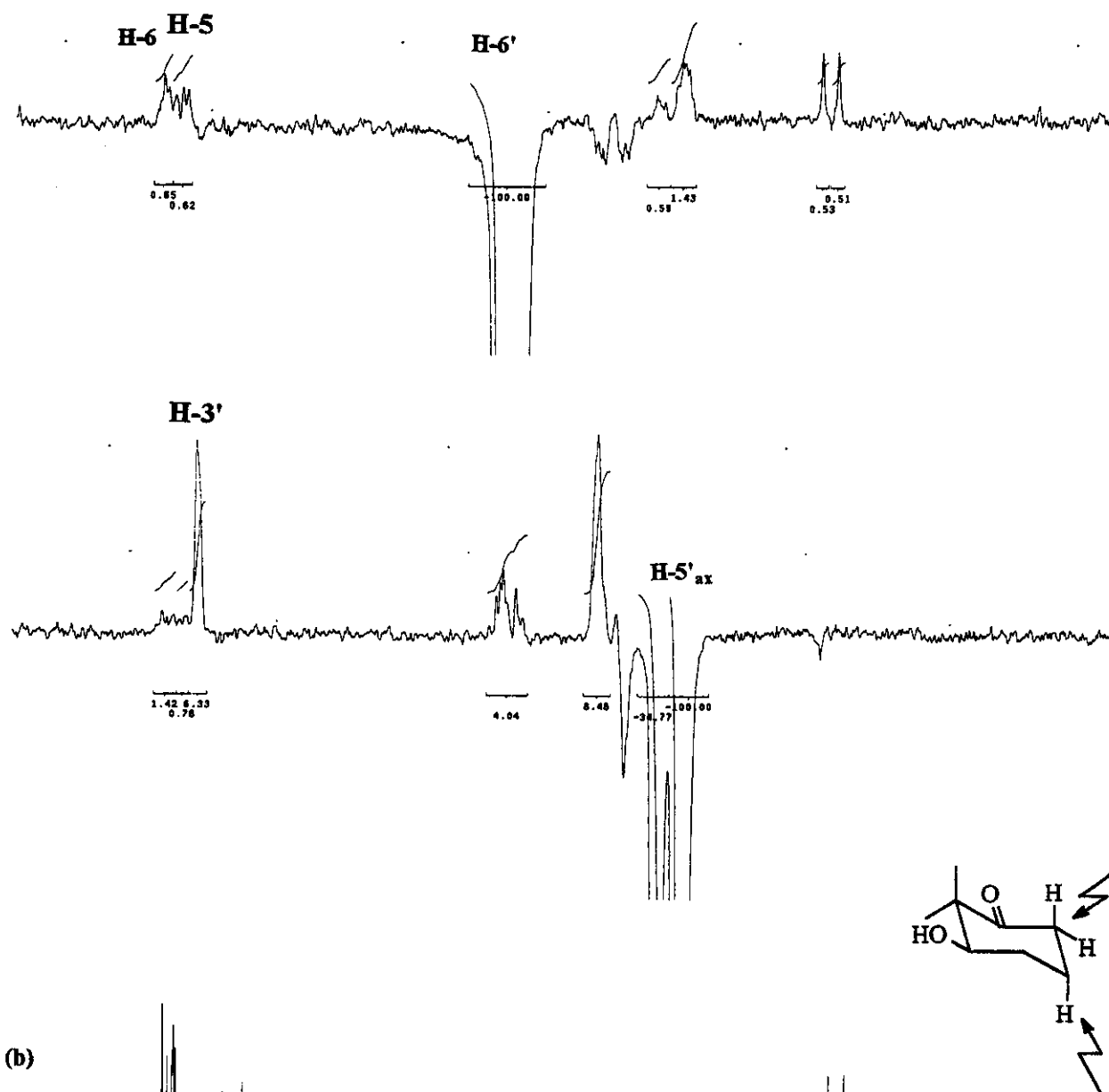


E081: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-1 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).

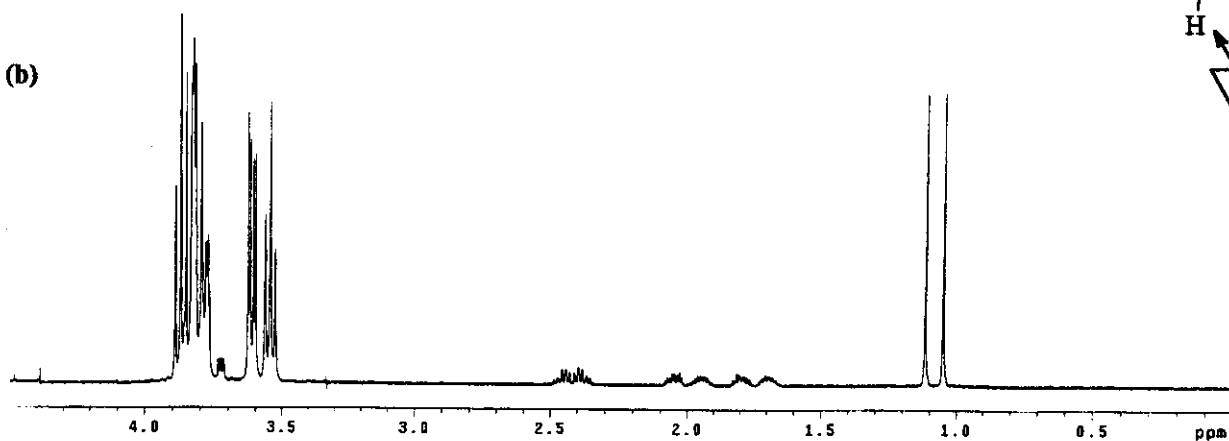


E082: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-1 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).

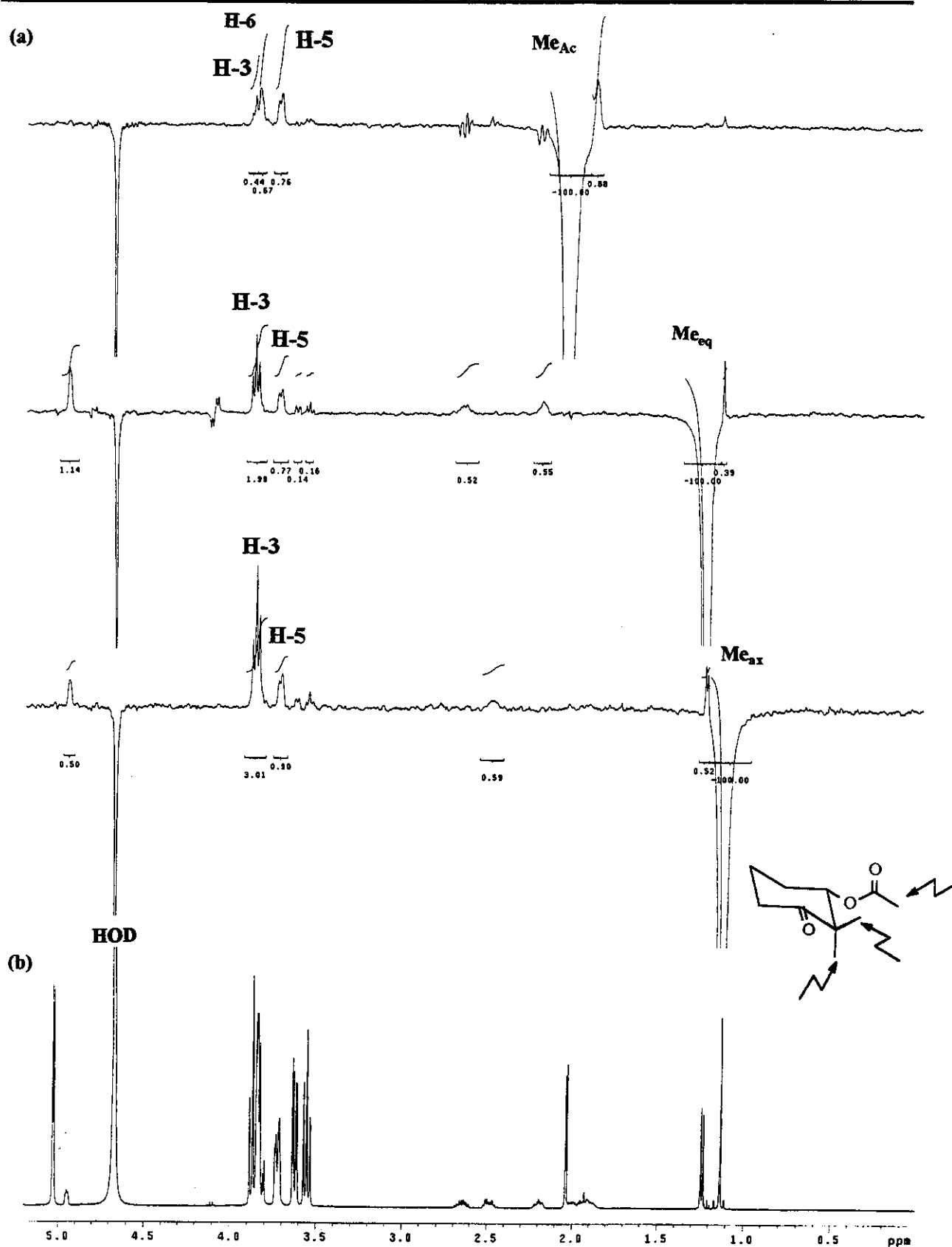
(a)



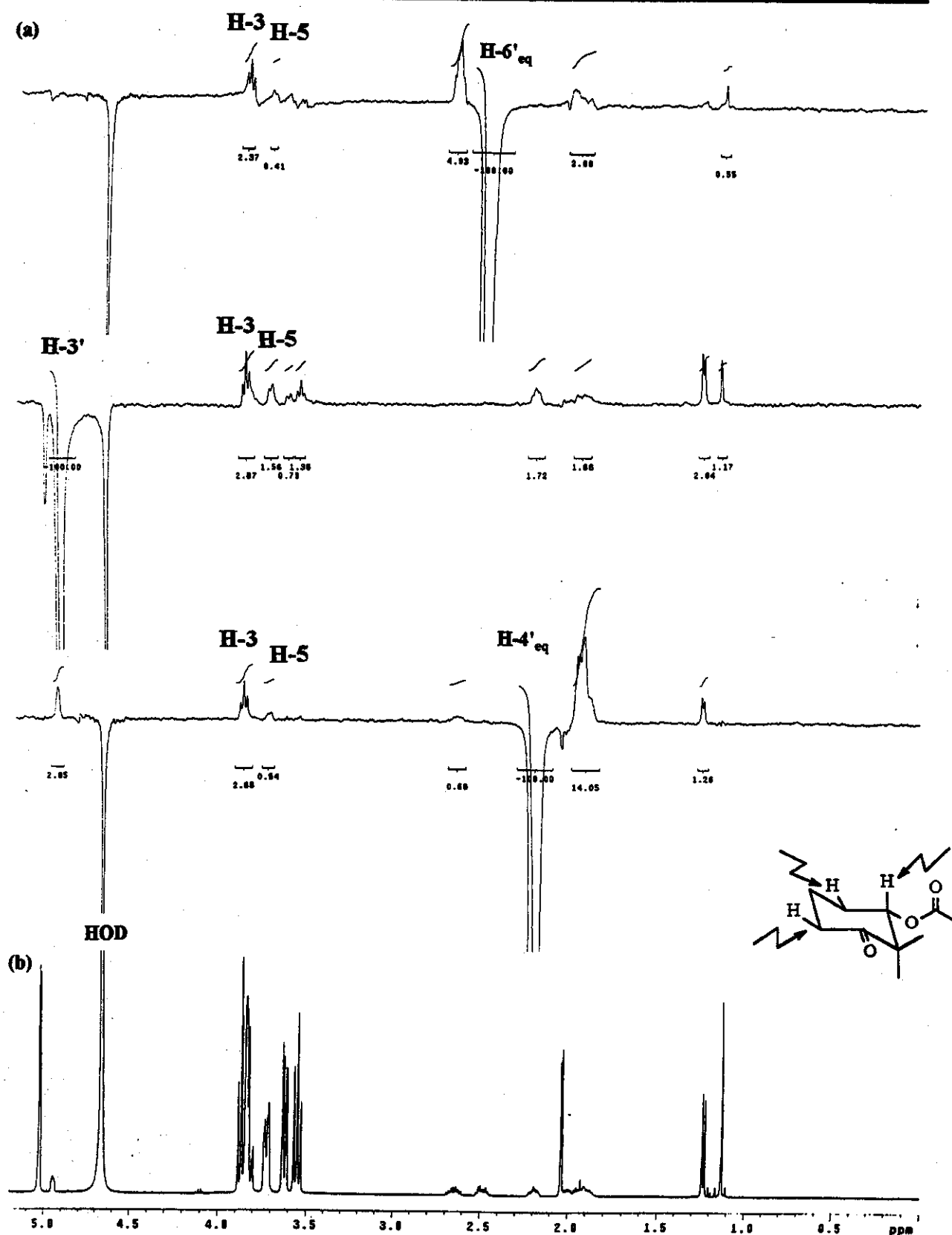
(b)



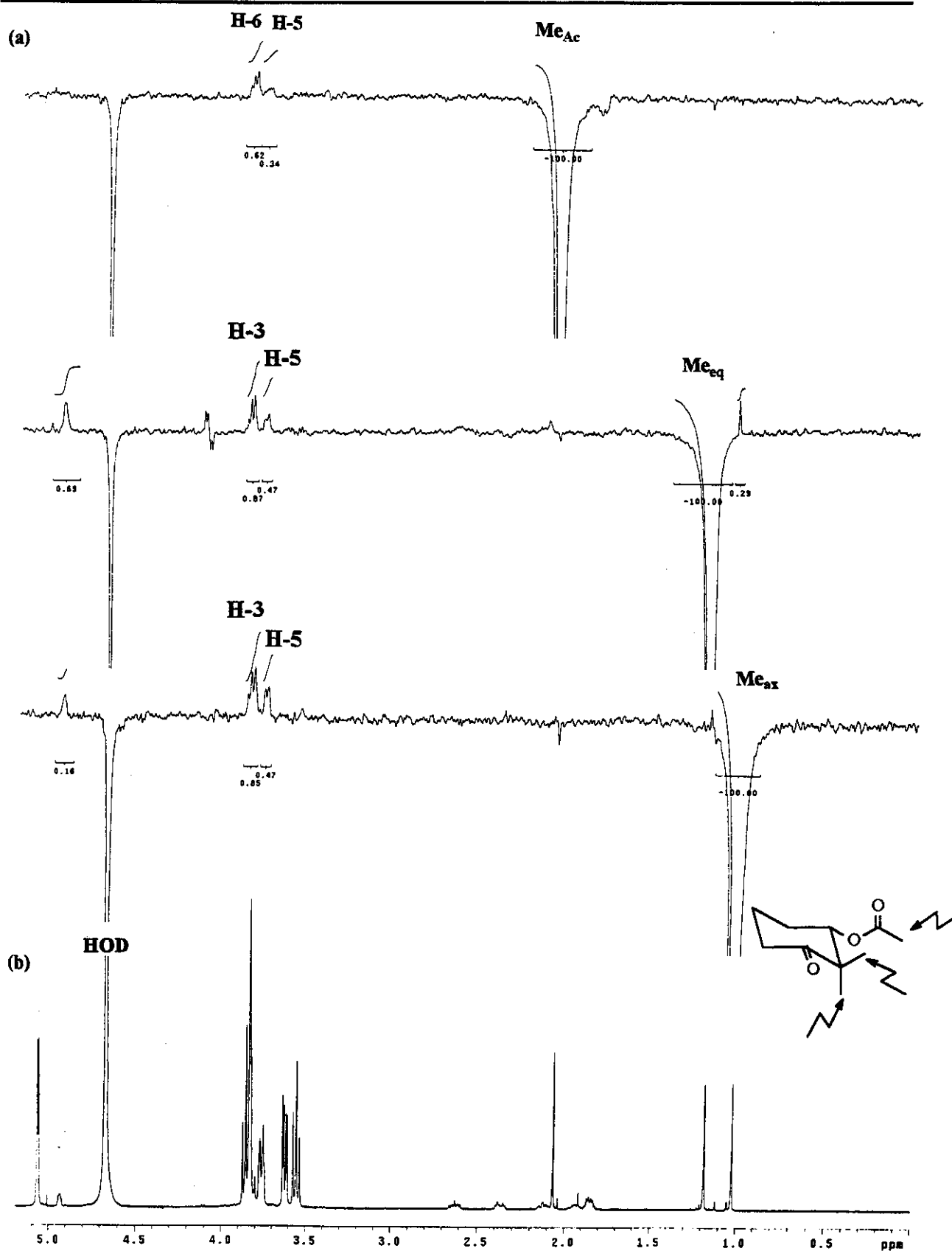
E083: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar $\gamma\text{-CD}/(\pm)\text{-1}$ (15 mmol L^{-1}) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).



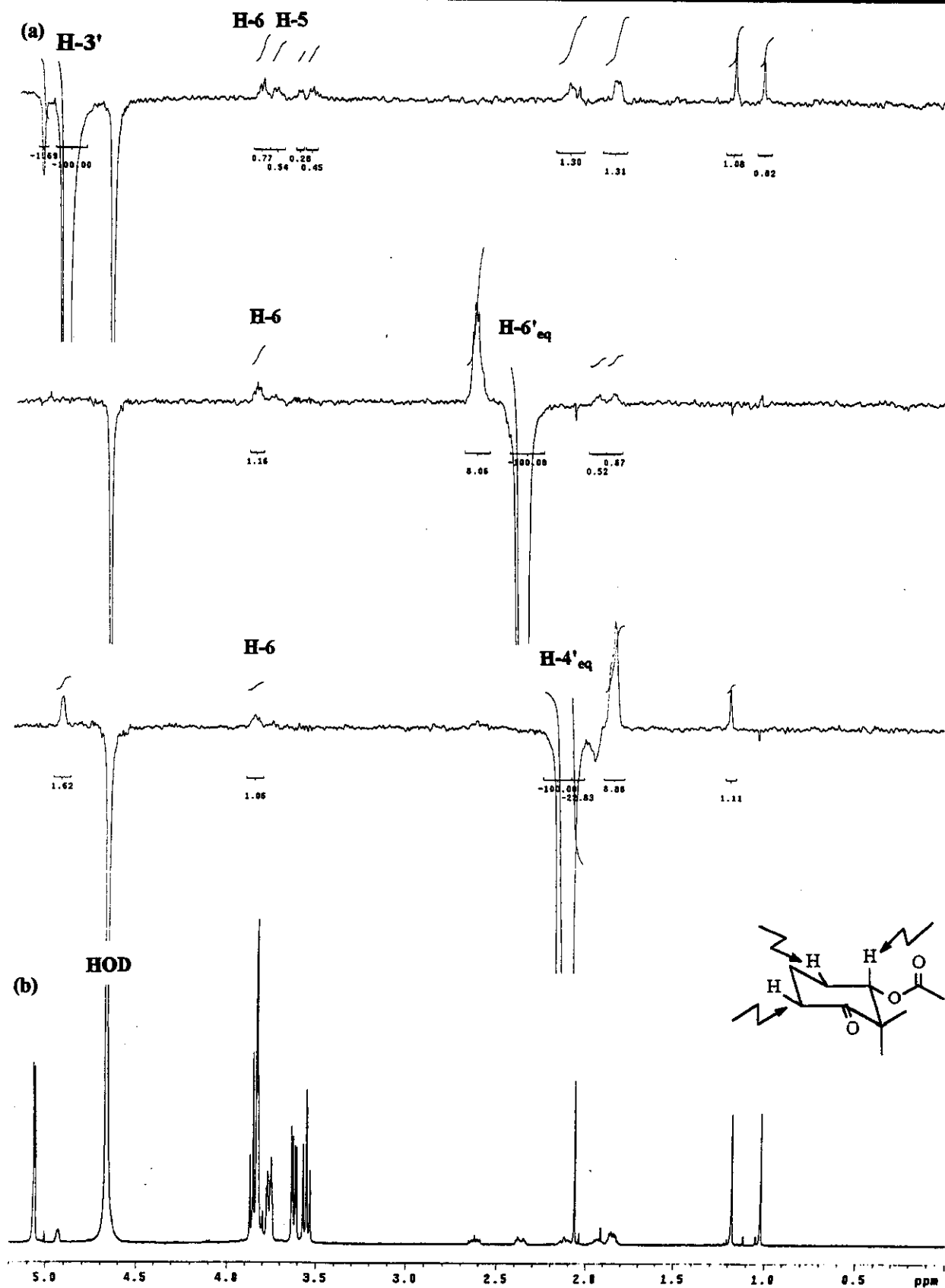
E084: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-2 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).



E085: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(+)-2 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).

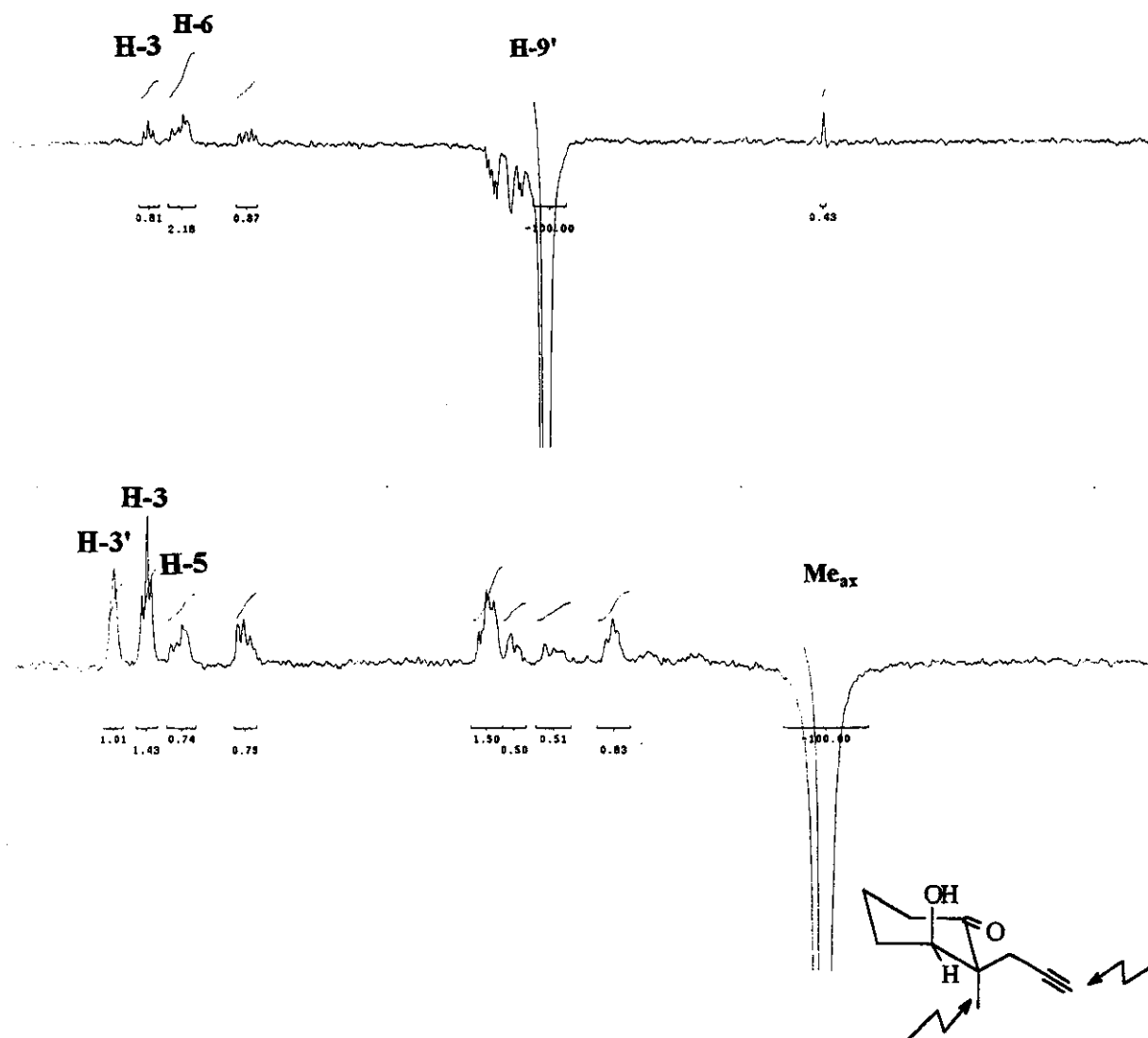


E086: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-2 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).

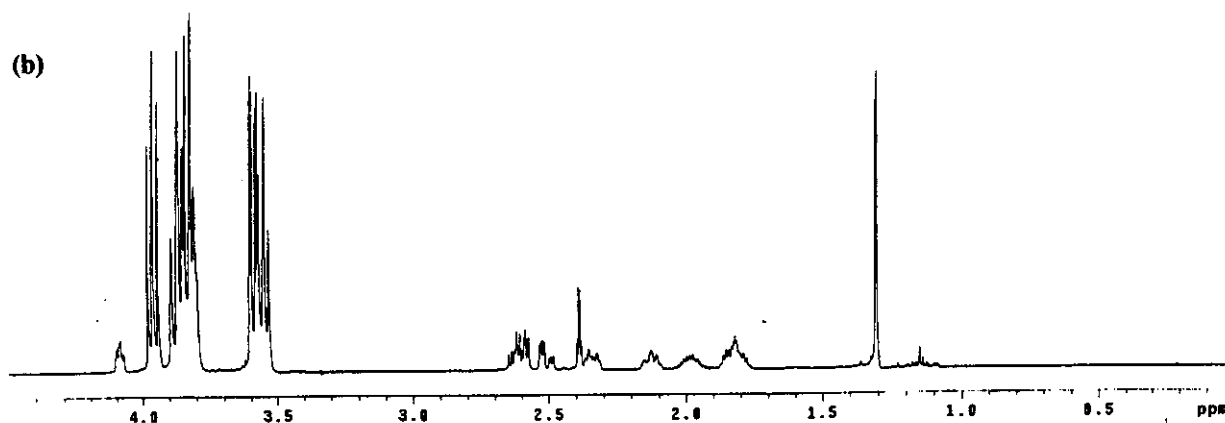


E087: Espectros de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-2 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).

(a)

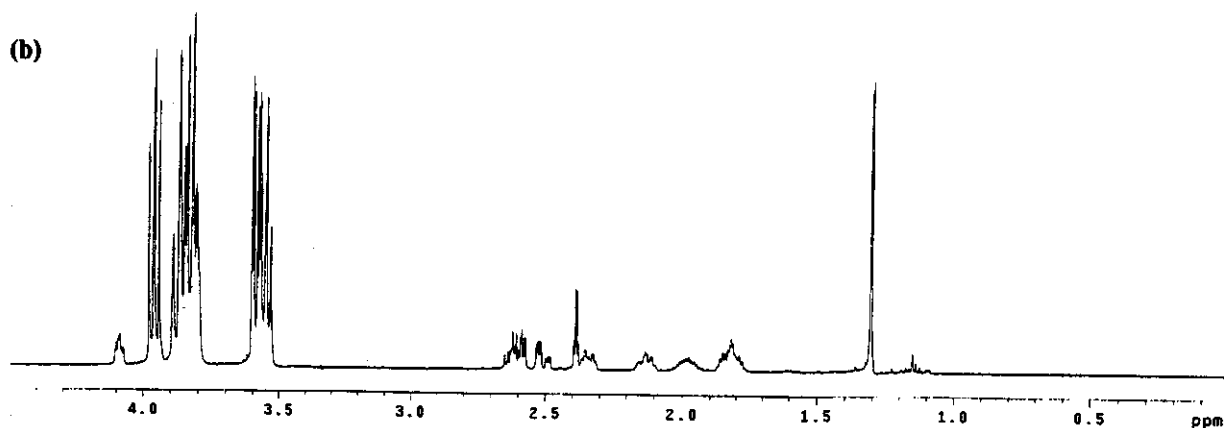
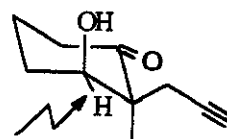
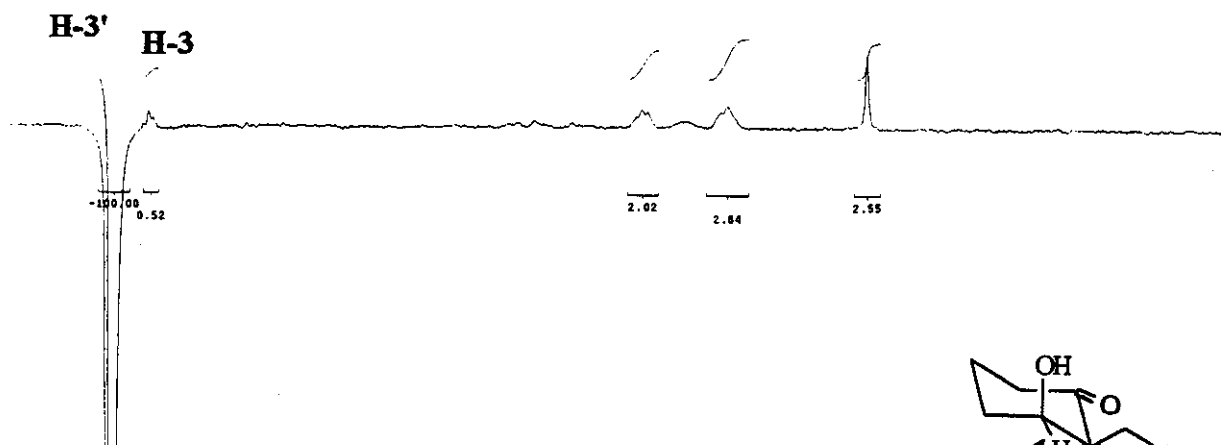
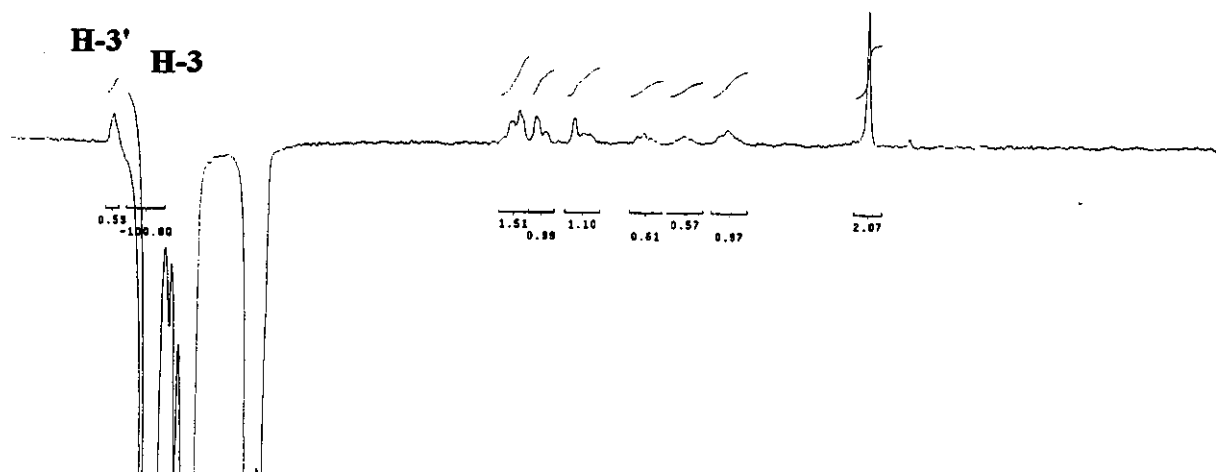


(b)

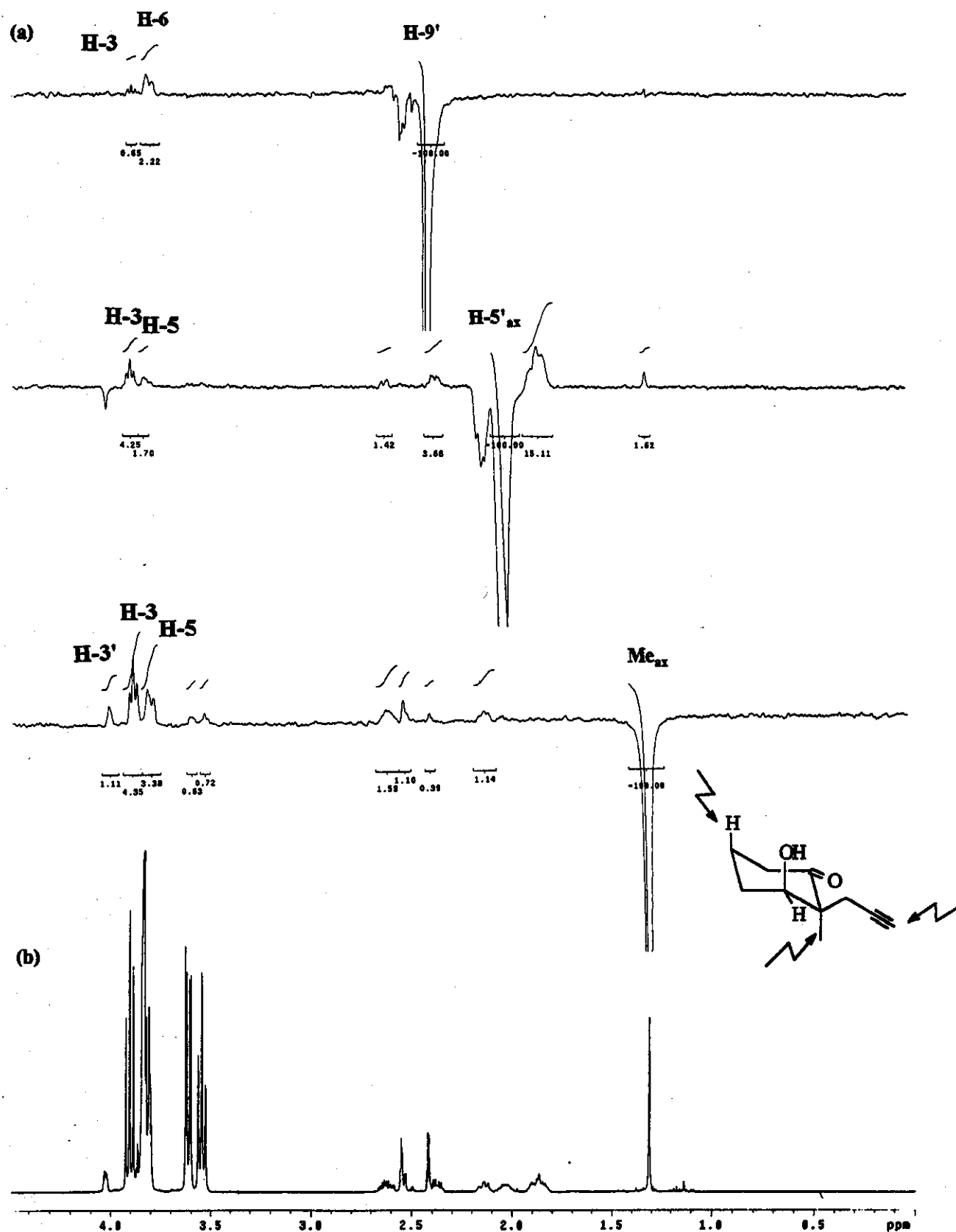


E088: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar $\alpha\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$ (15 mmol L^{-1}) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).

(a)

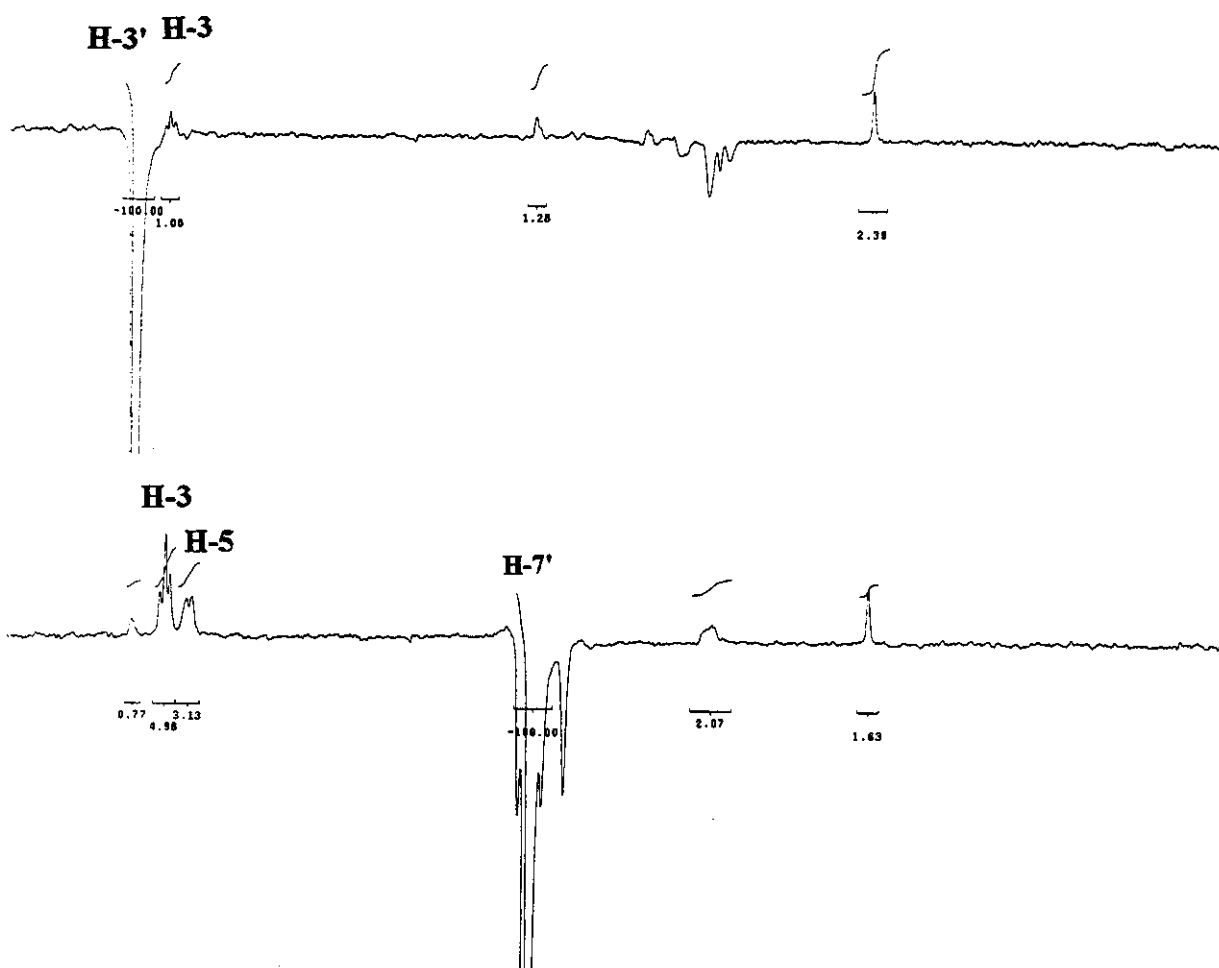


E089: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar α -CD/(\pm)-3 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).

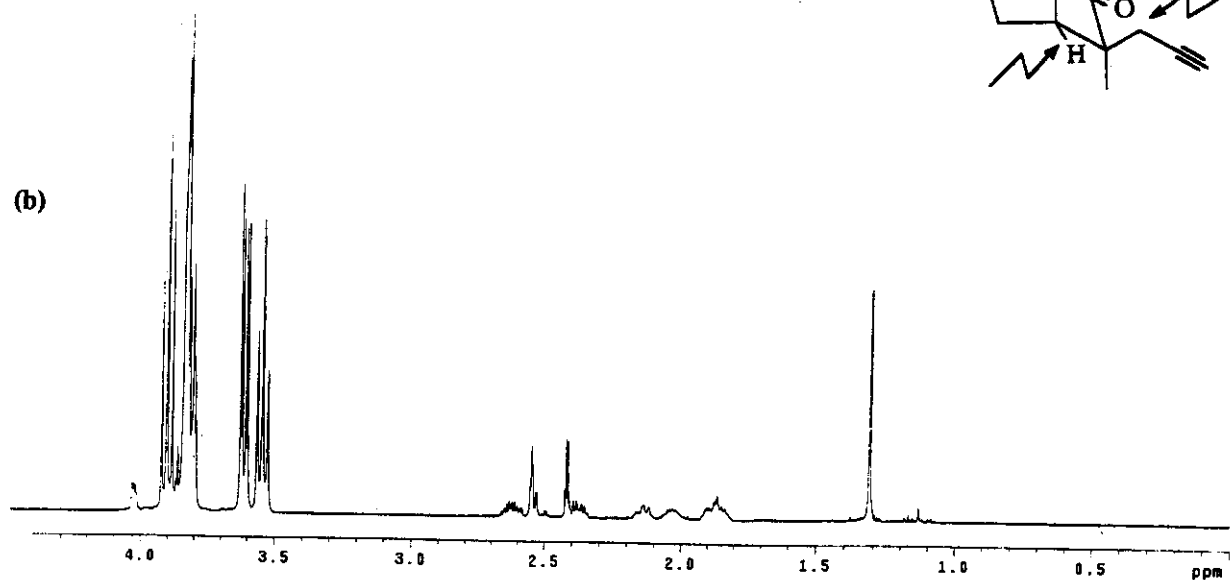


E090: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar β -CD/(\pm)-3 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ¹H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).

(a)

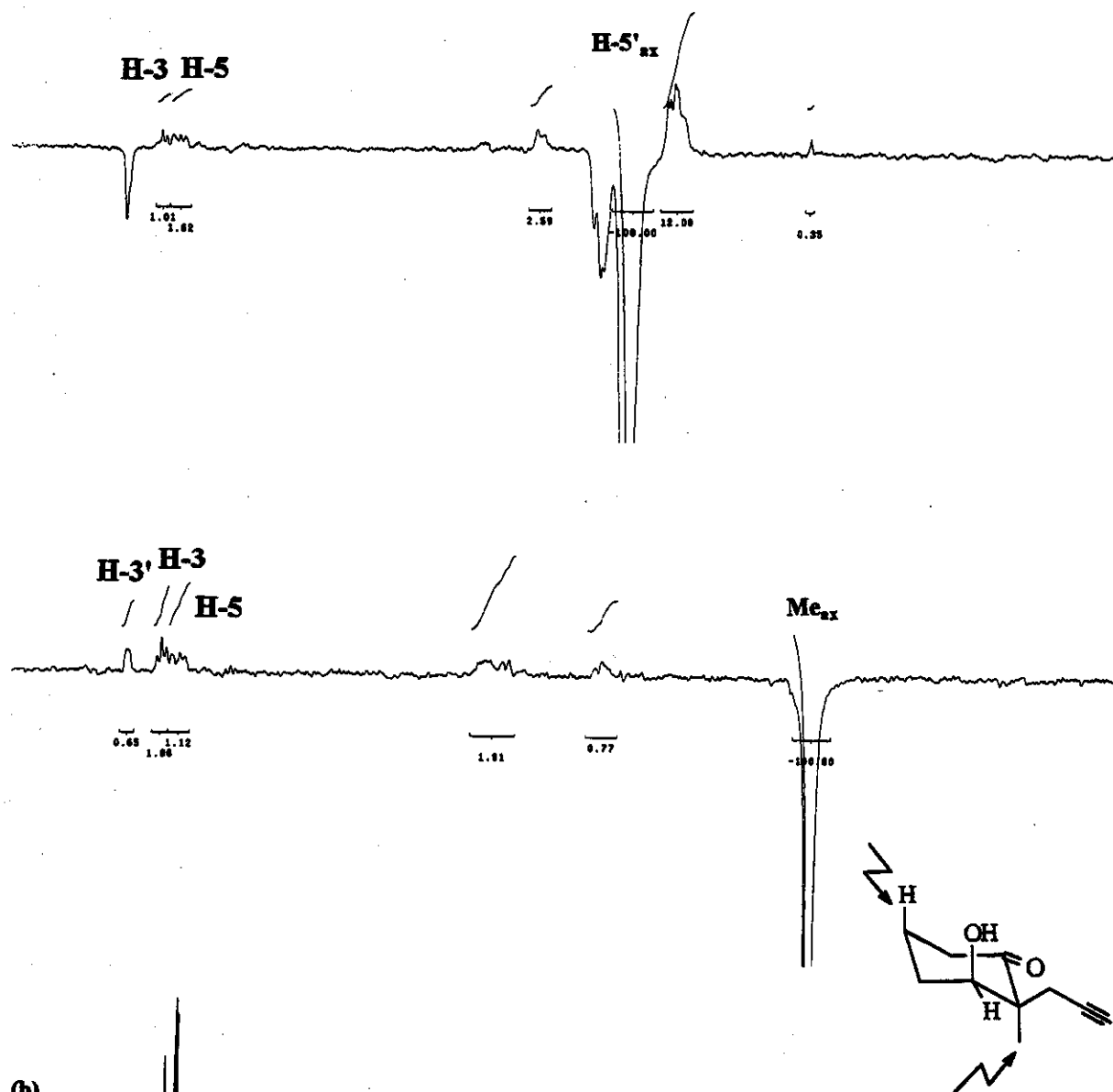


(b)

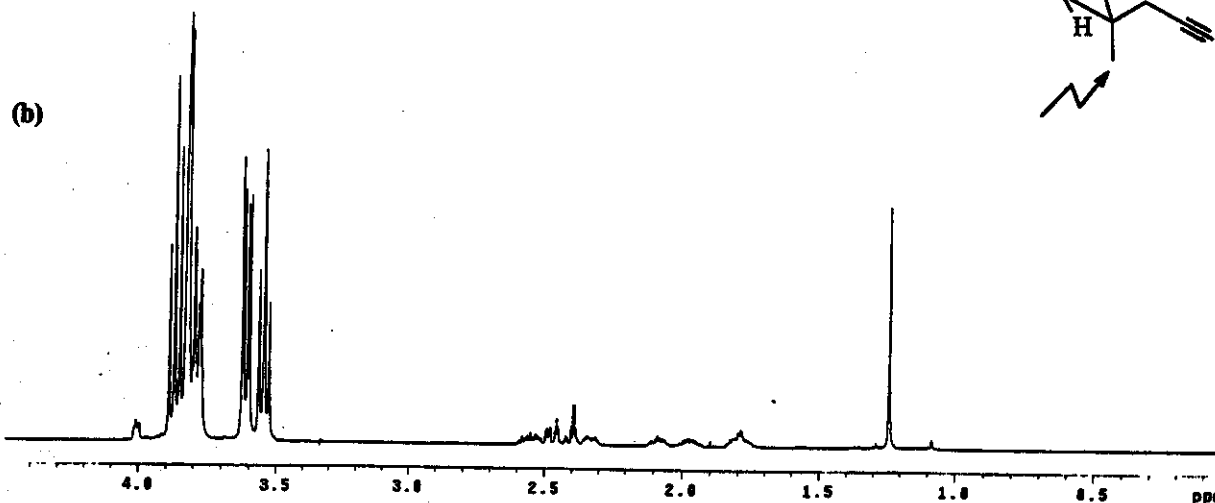


E091: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar $\beta\text{-CD}/(\pm)\text{-3}$ (15 mmol L^{-1}) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D_2O ; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).

(a)

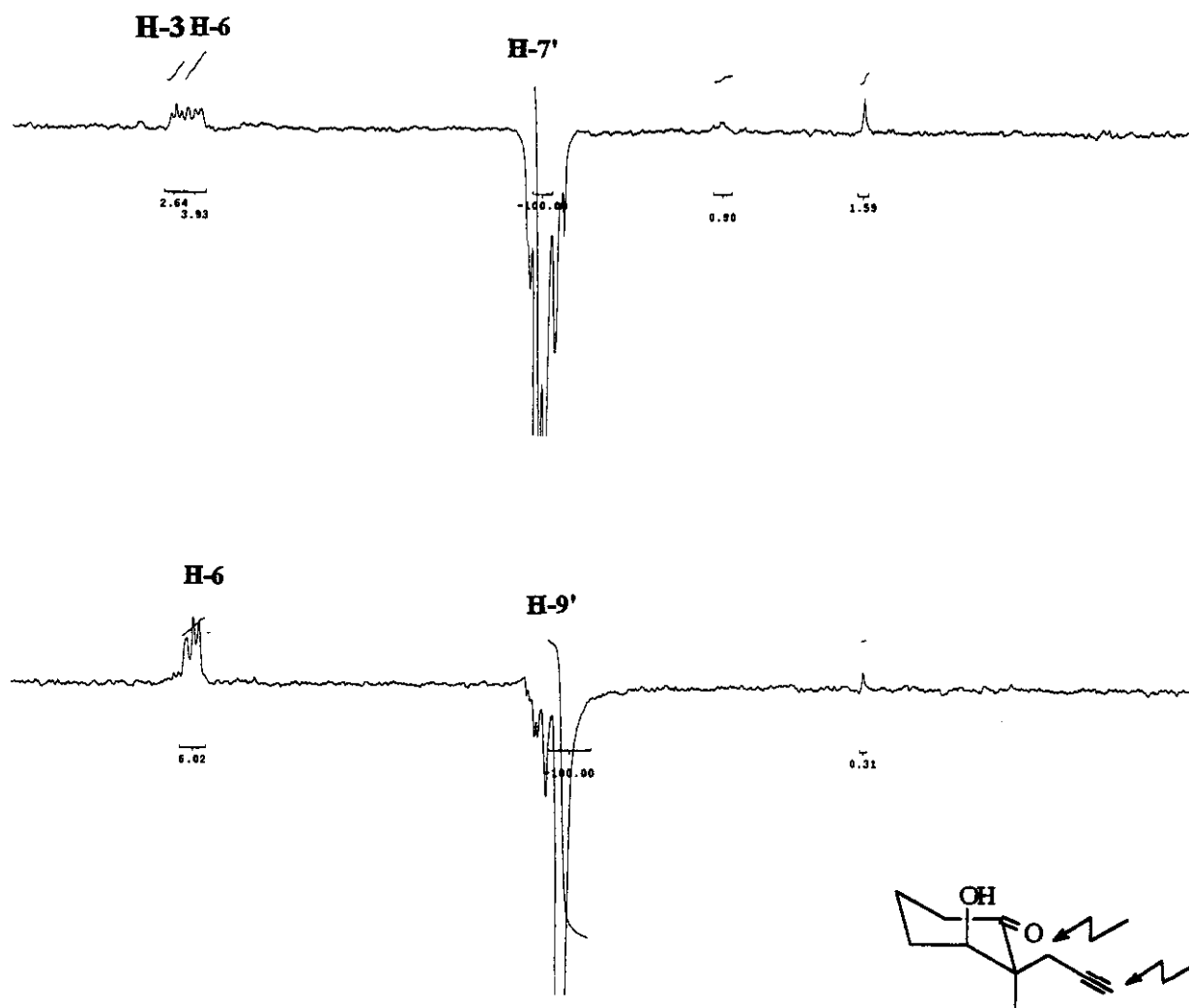


(b)

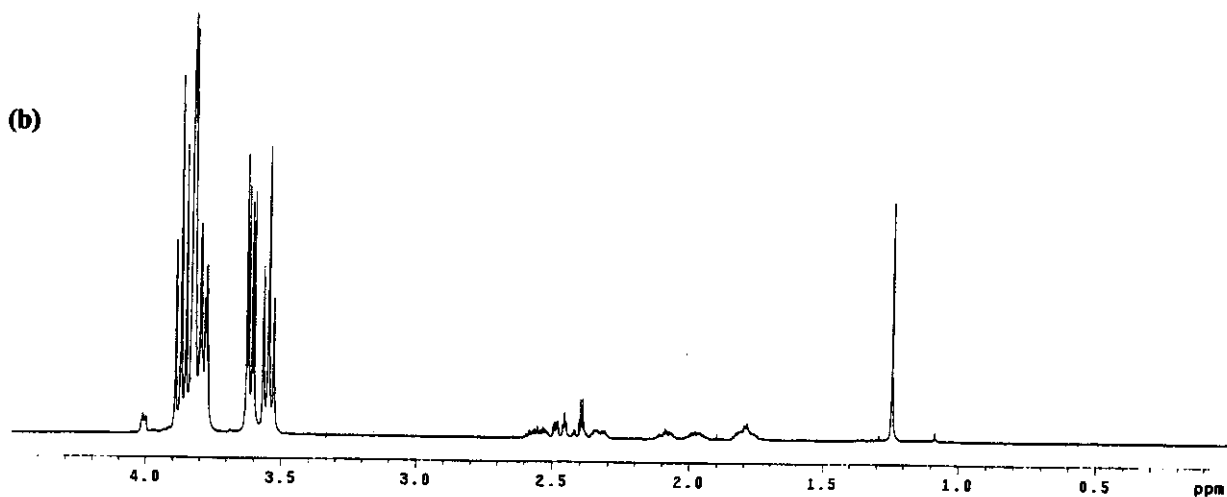


E092: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-3 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de ^1H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (primeira parte).

(a)

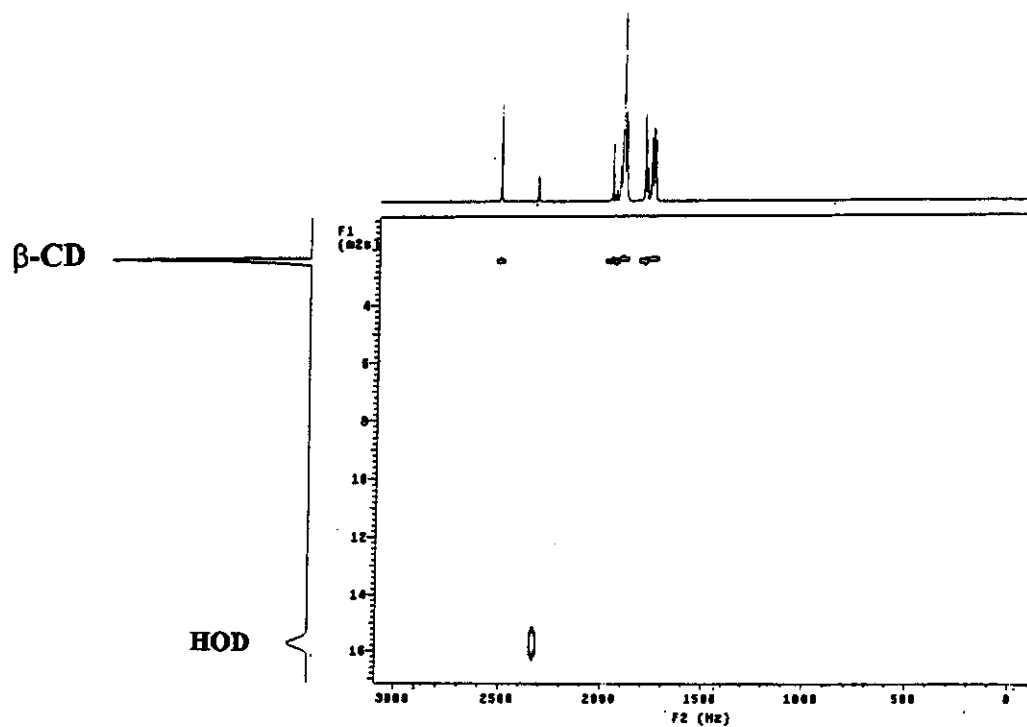
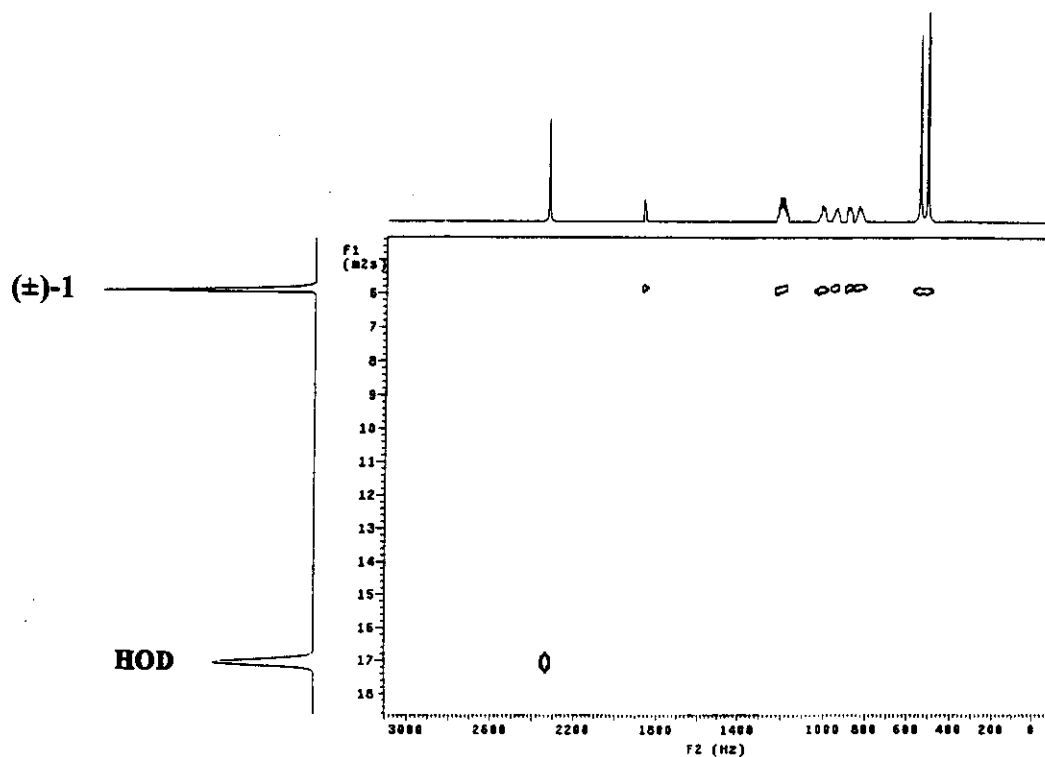


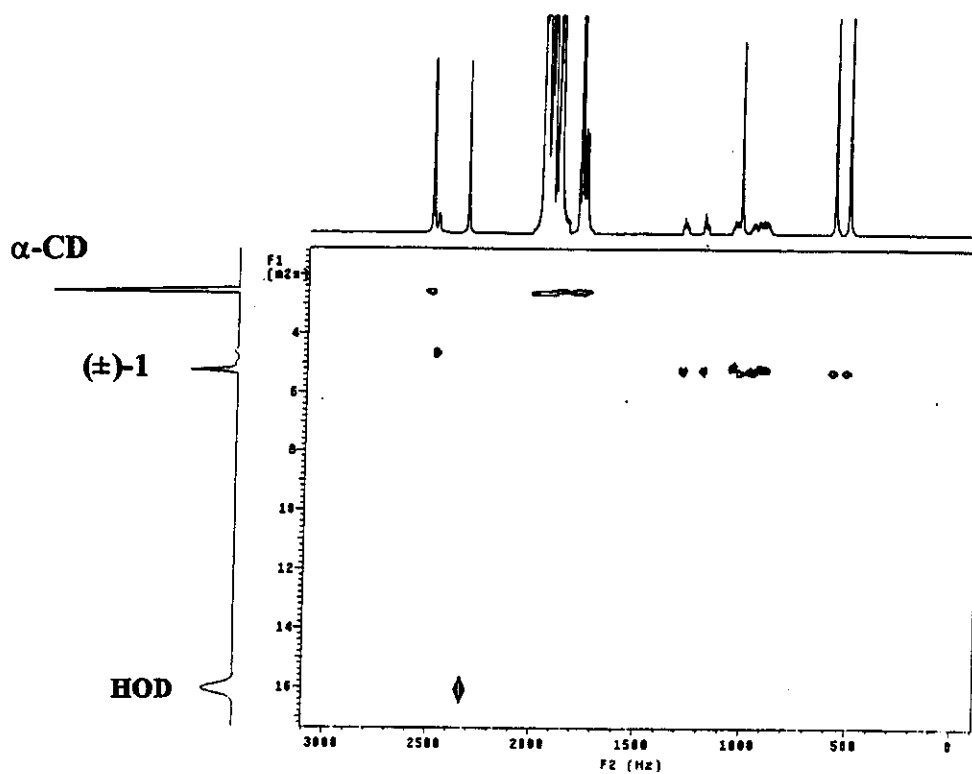
(b)



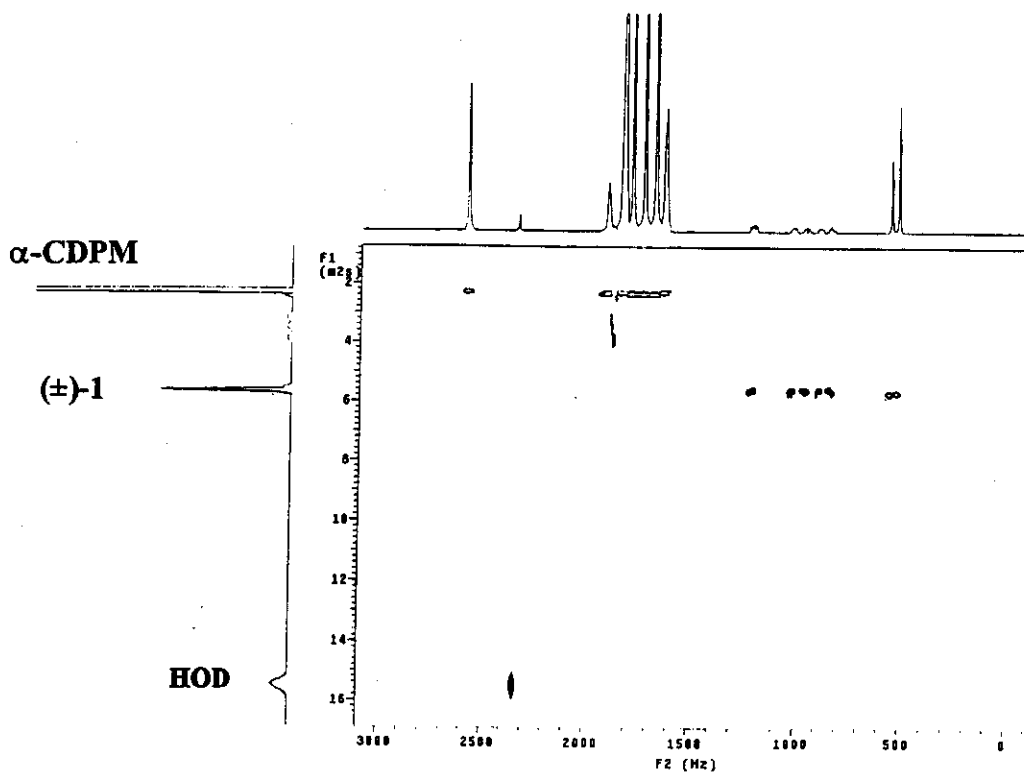
E093: Espectros parciais de (a) ROESY1D da mistura equimolar γ -CD/(\pm)-3 (15 mmol L⁻¹) (espectros superiores) e (b) de RMN de 1H (500 MHz; D₂O; δ_{HOD} 4,67) da mesma (segunda parte).

13.3.6. Difusão: HR-DOSY

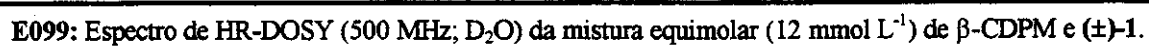
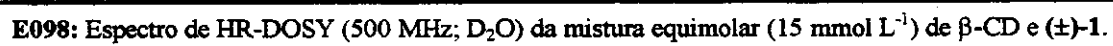
E094: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D_2O) da β -CD (15 mmol L^{-1}).E095: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D_2O) de (\pm) -1 (12 mmol L^{-1}).

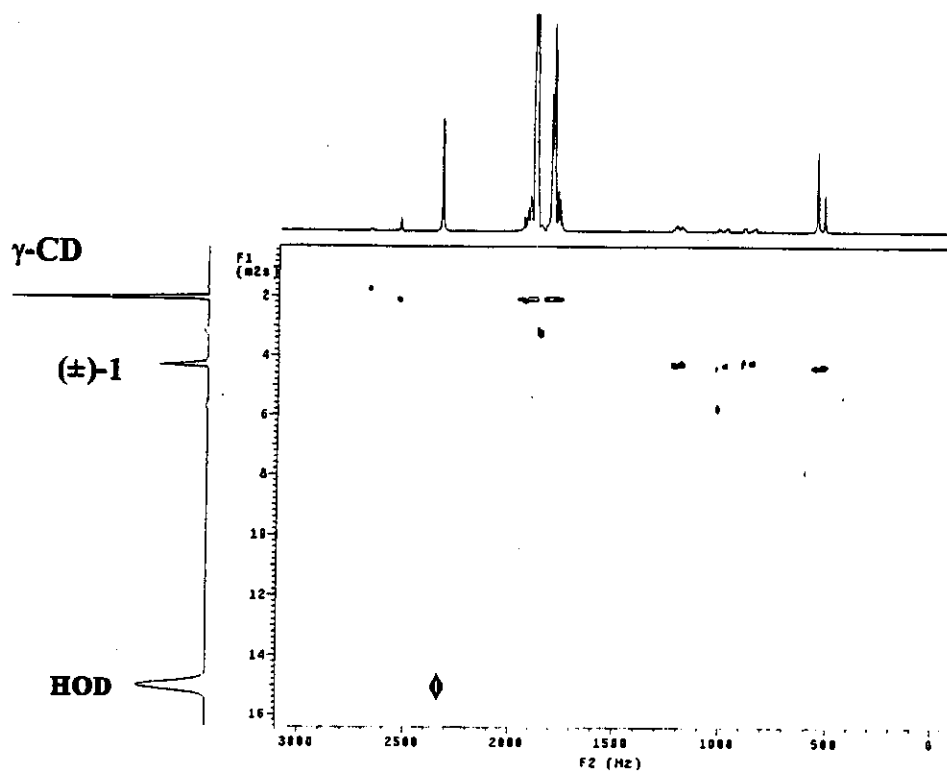


E096: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de α -CD e (\pm)-1.

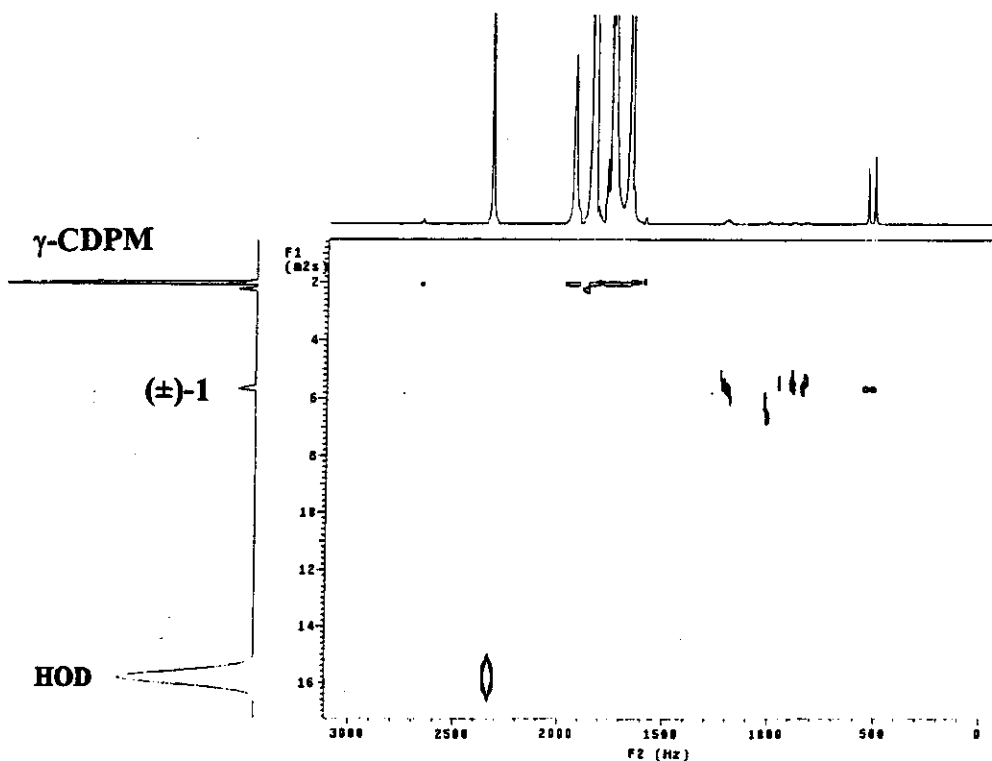


E097: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de α -CDPM e (\pm)-1.

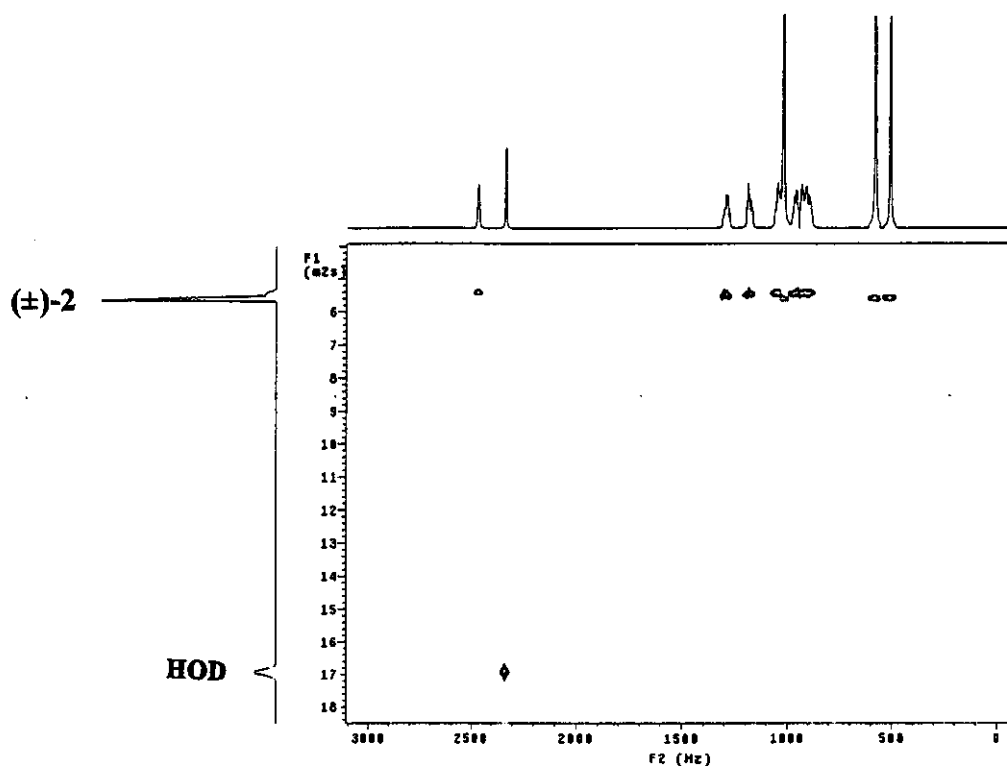




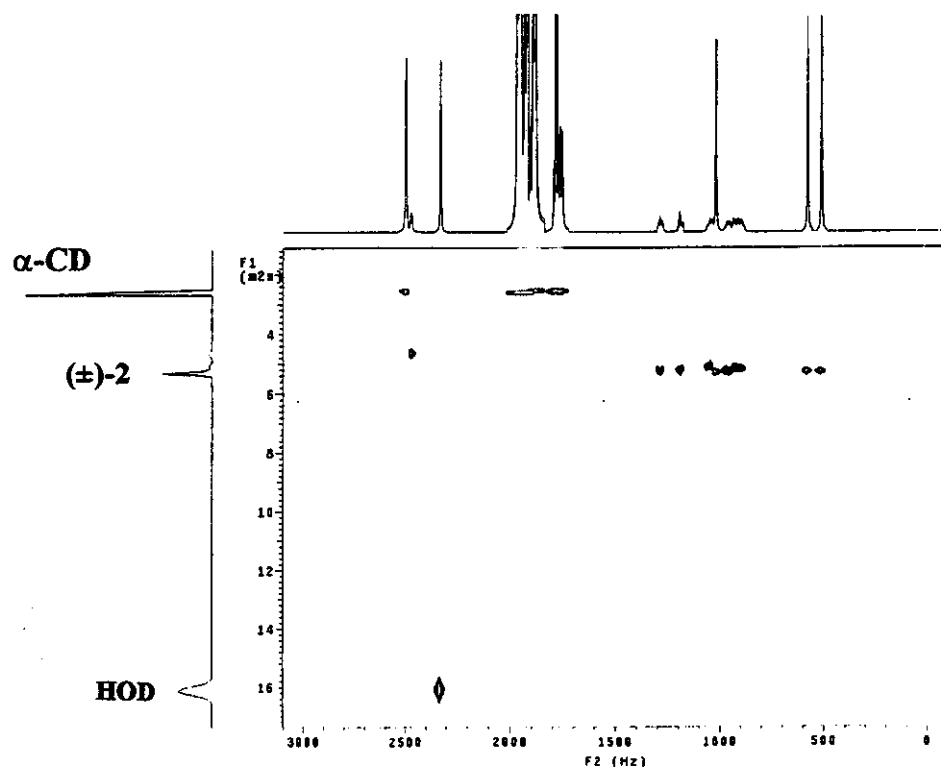
E100: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de γ -CD e (\pm)-1.



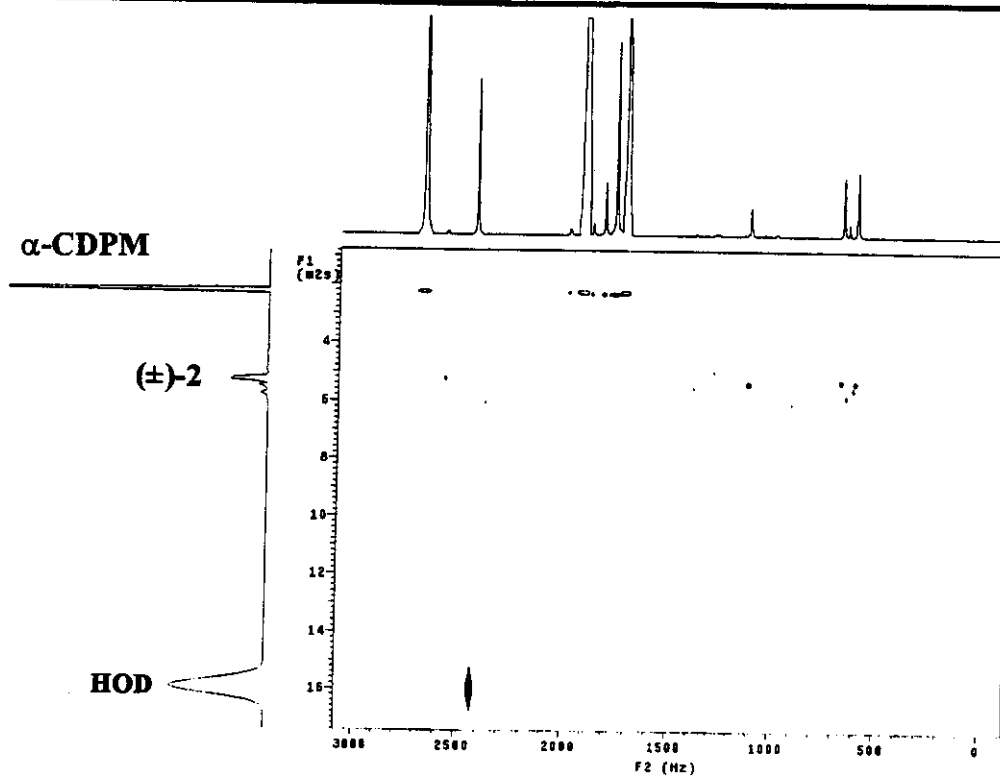
E101: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de γ -CDPM e (\pm)-1.



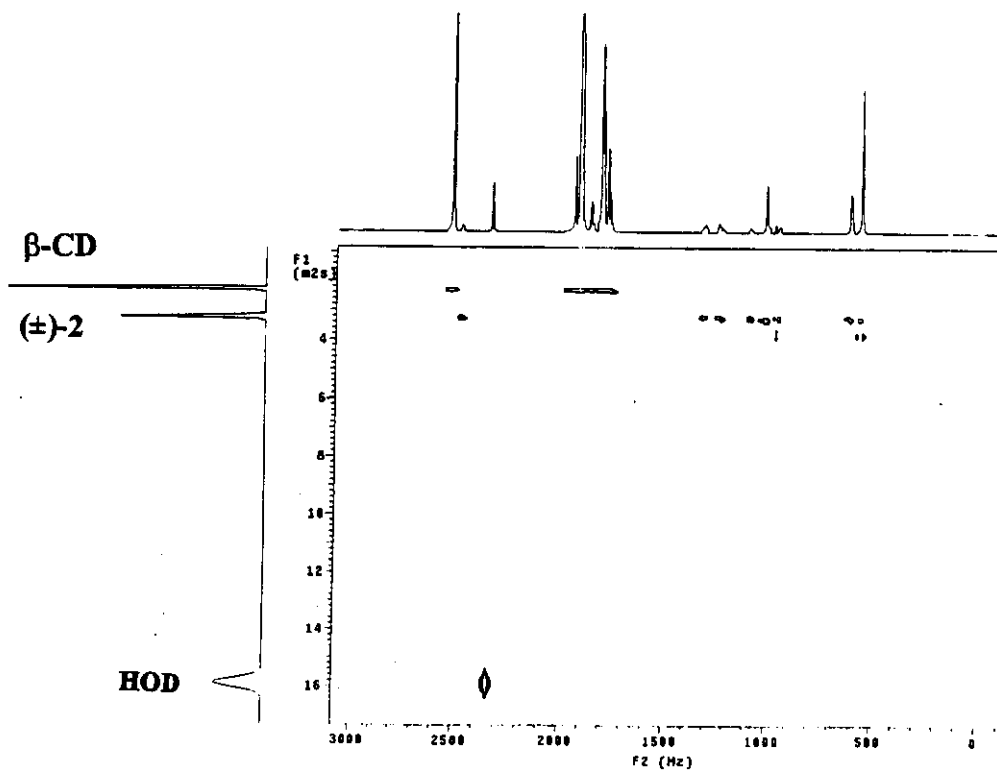
E102: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) de (±)-2 (15 mmol L⁻¹).



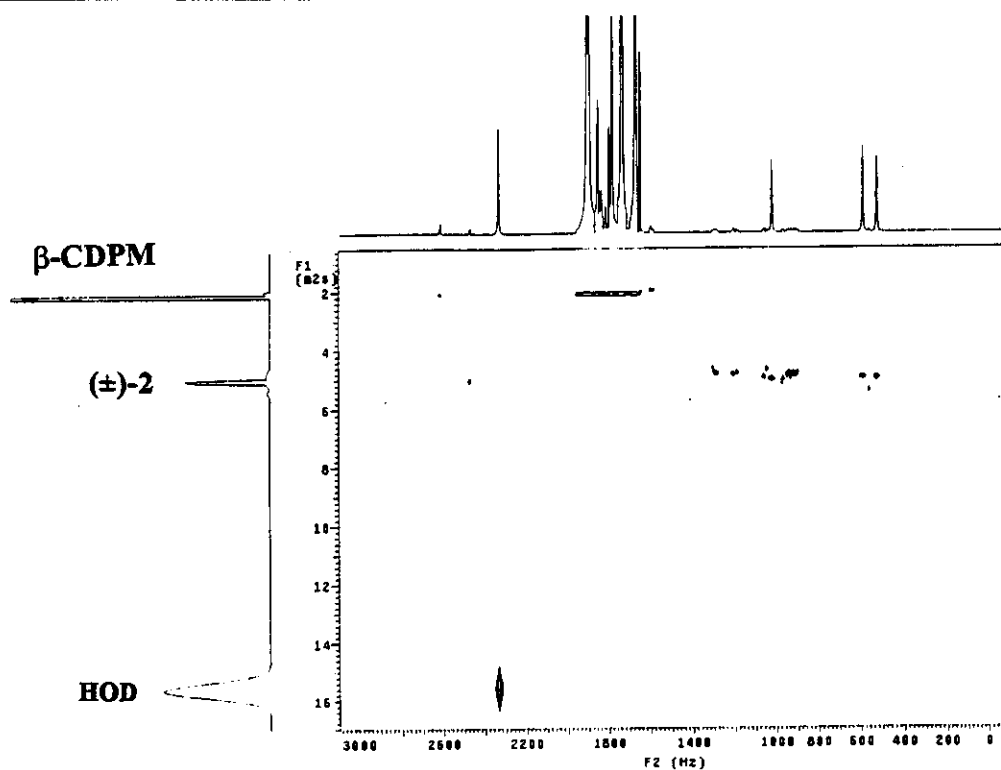
E103: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de α-CD e (±)-2.



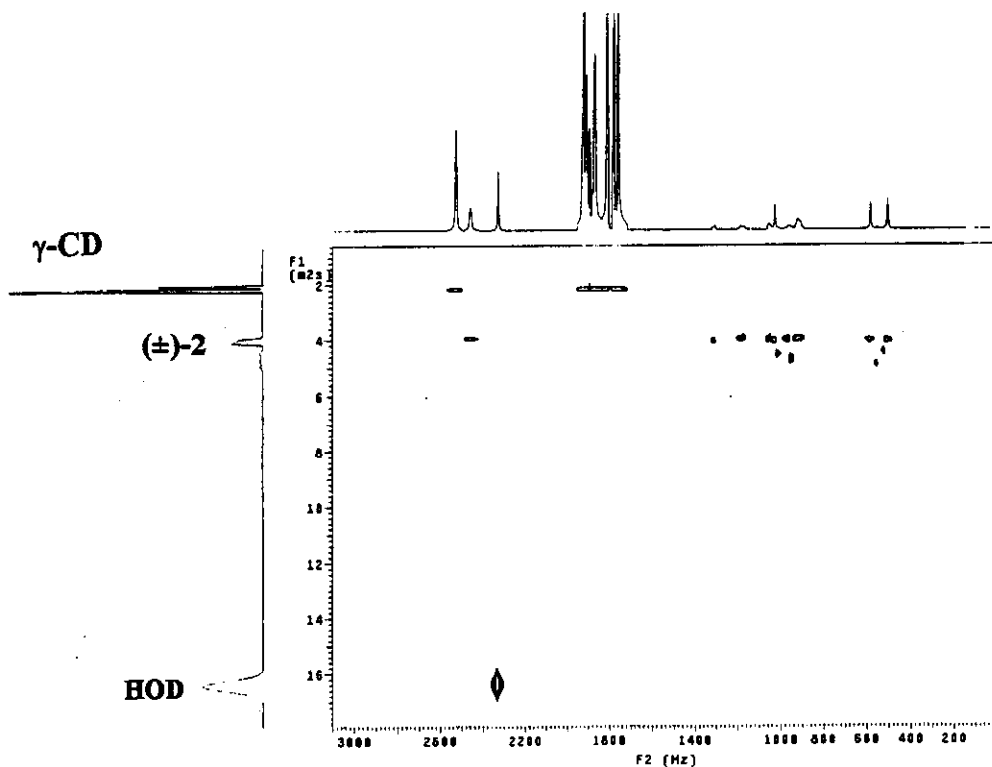
E104: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de α -CDPM e (\pm)-2.



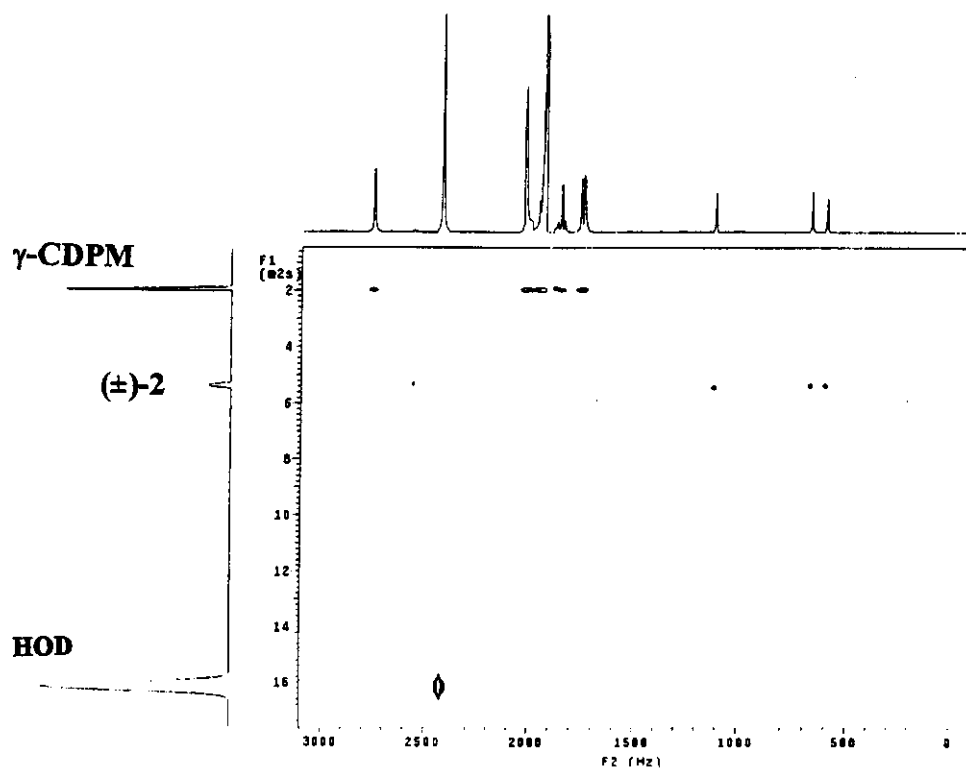
E105: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de β -CD e (\pm)-2.



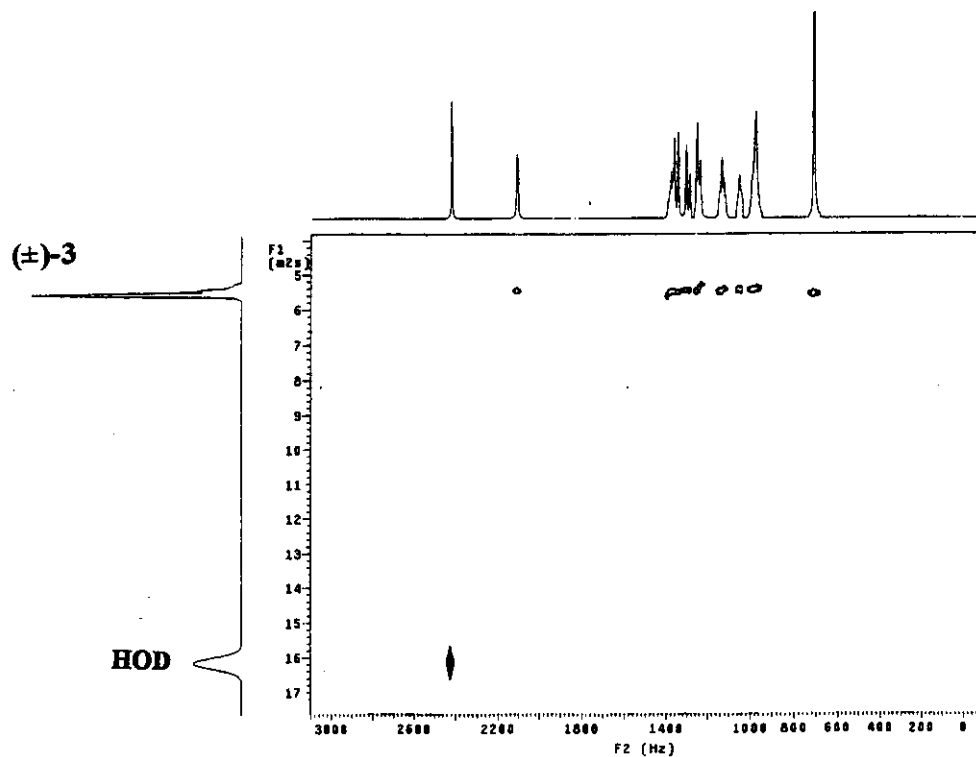
E106: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de β -CDPM e (\pm)-2.



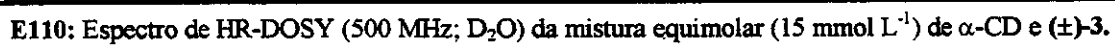
E107: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de γ -CD e (\pm)-2.

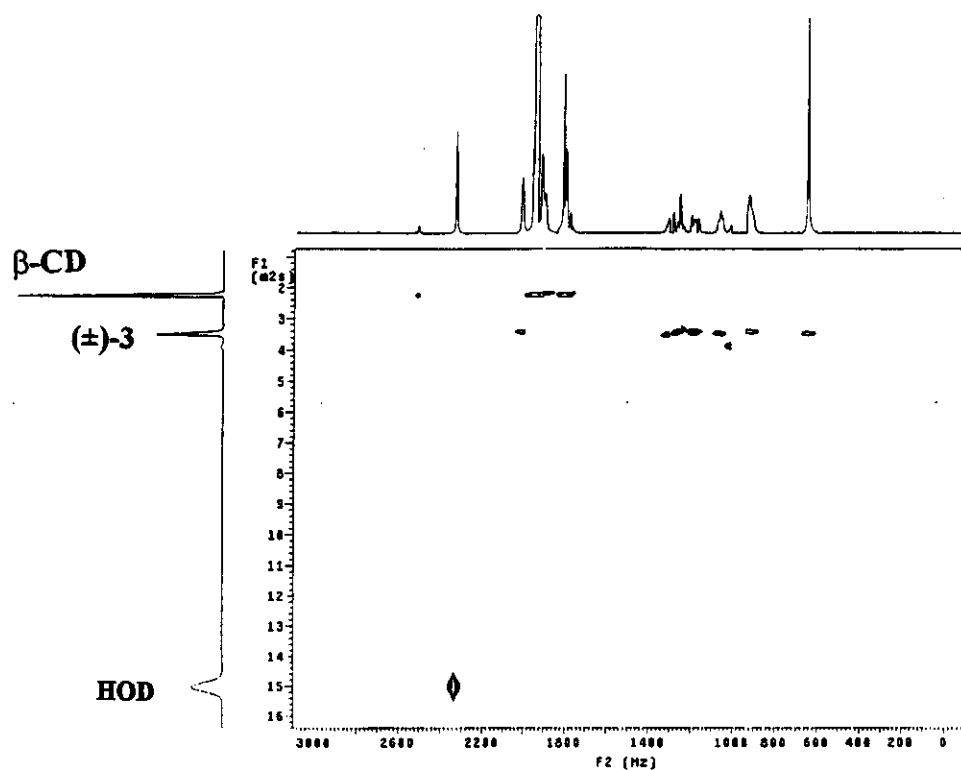


E108: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de γ-CDPM e (±)-2.

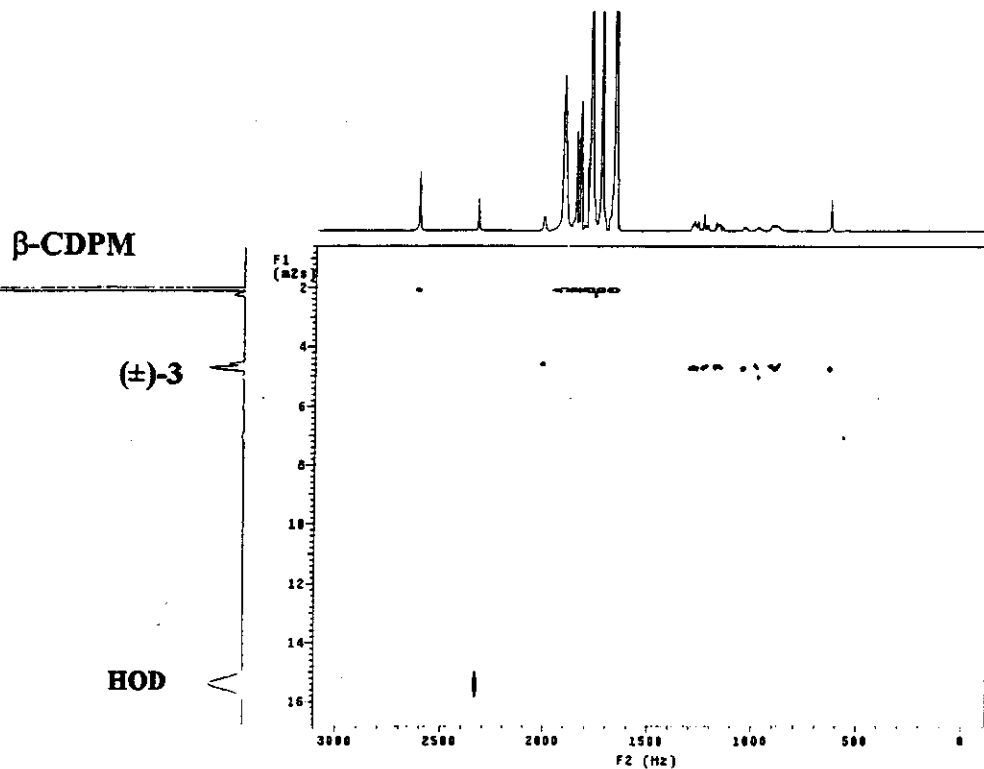


E109: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) de (±)-3 (15 mmol L⁻¹).

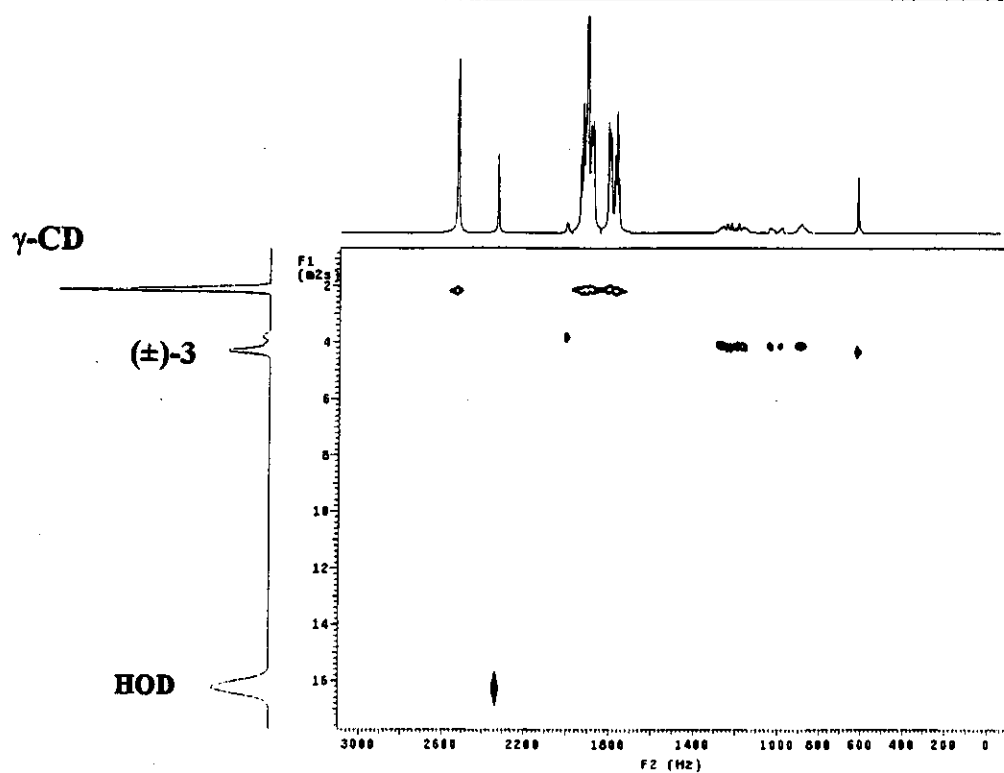




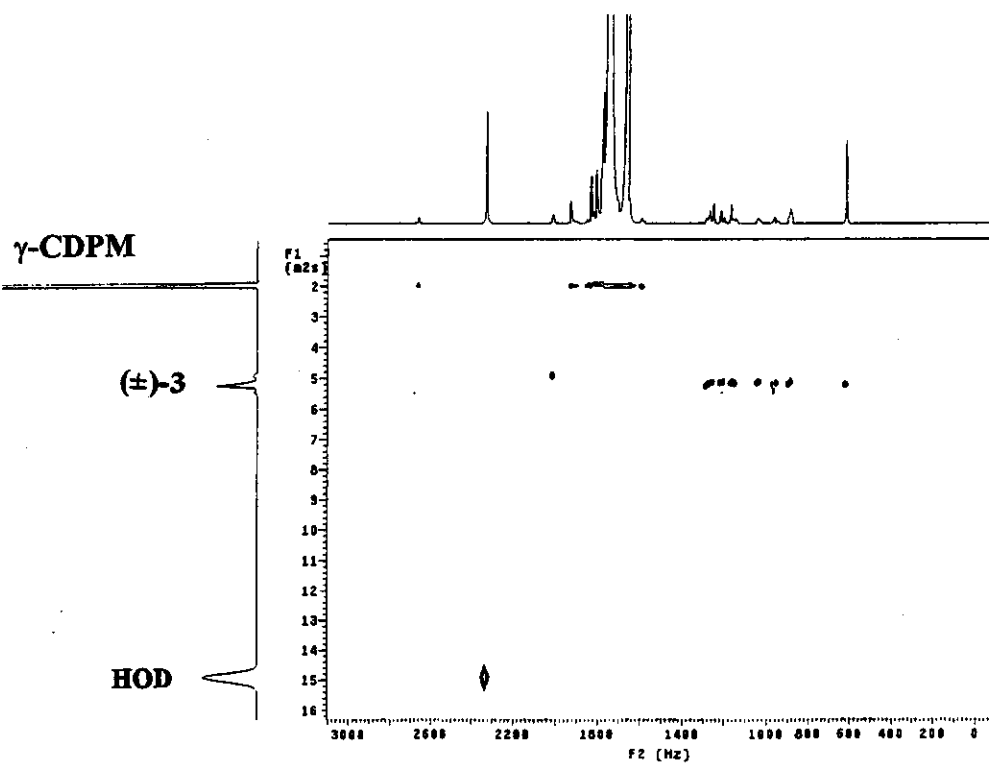
E112: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de β-CD e (±)-3.



E113: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de β-CDPM e (±)-2.

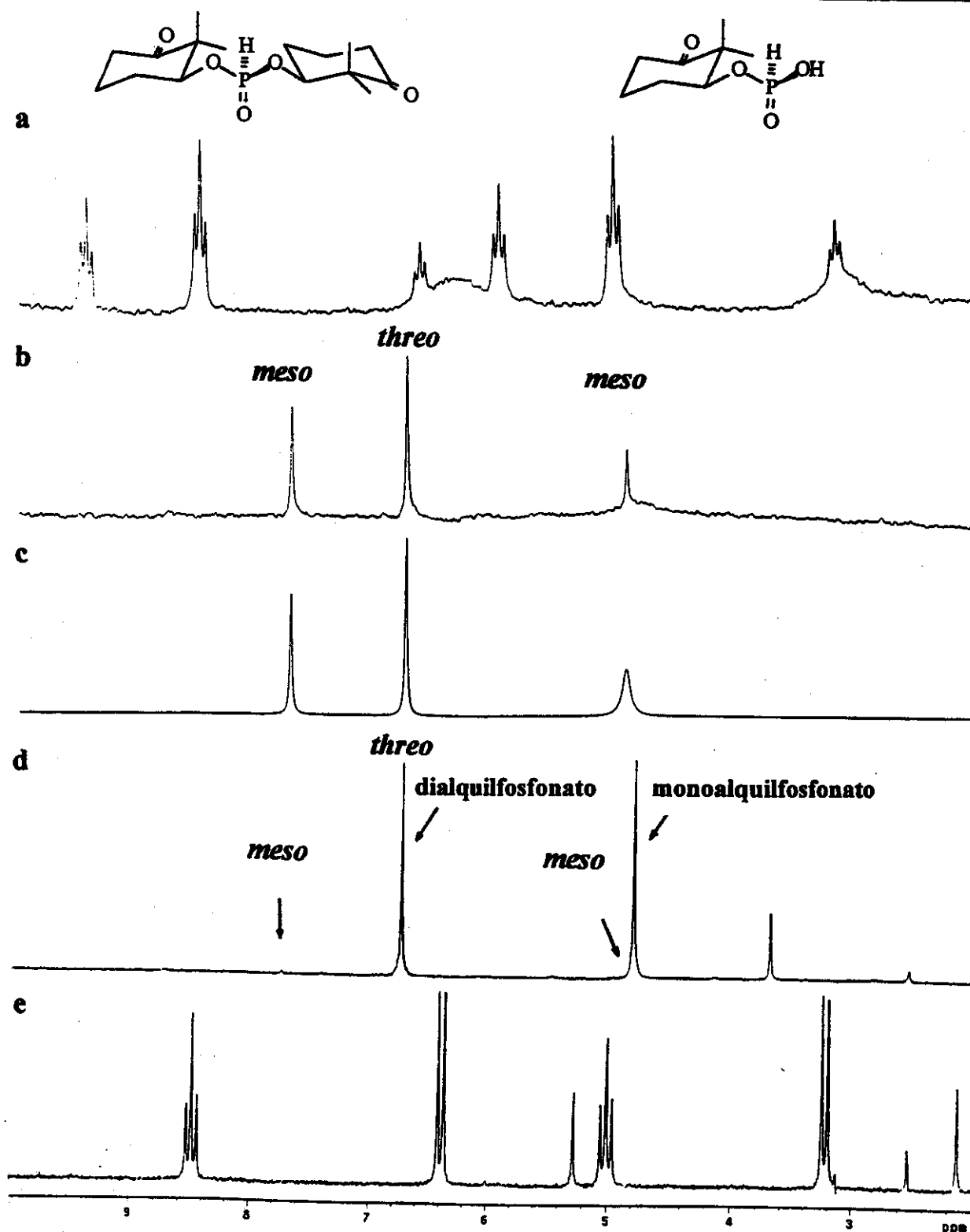


E114: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (15 mmol L⁻¹) de γ -CD e (\pm)-3.



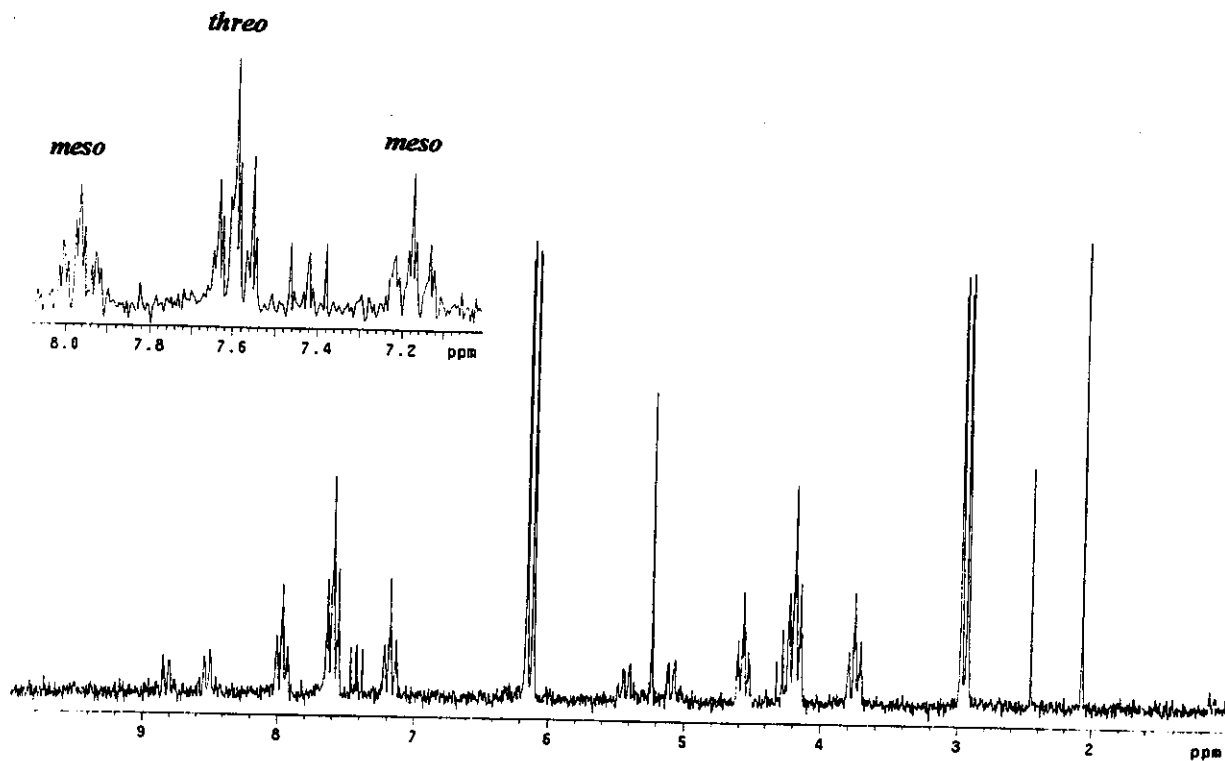
E115: Espectro de HR-DOSY (500 MHz; D₂O) da mistura equimolar (12 mmol L⁻¹) de γ -CDPM e (\pm)-3.

13.3.7. Derivados fosfonados de álcoois

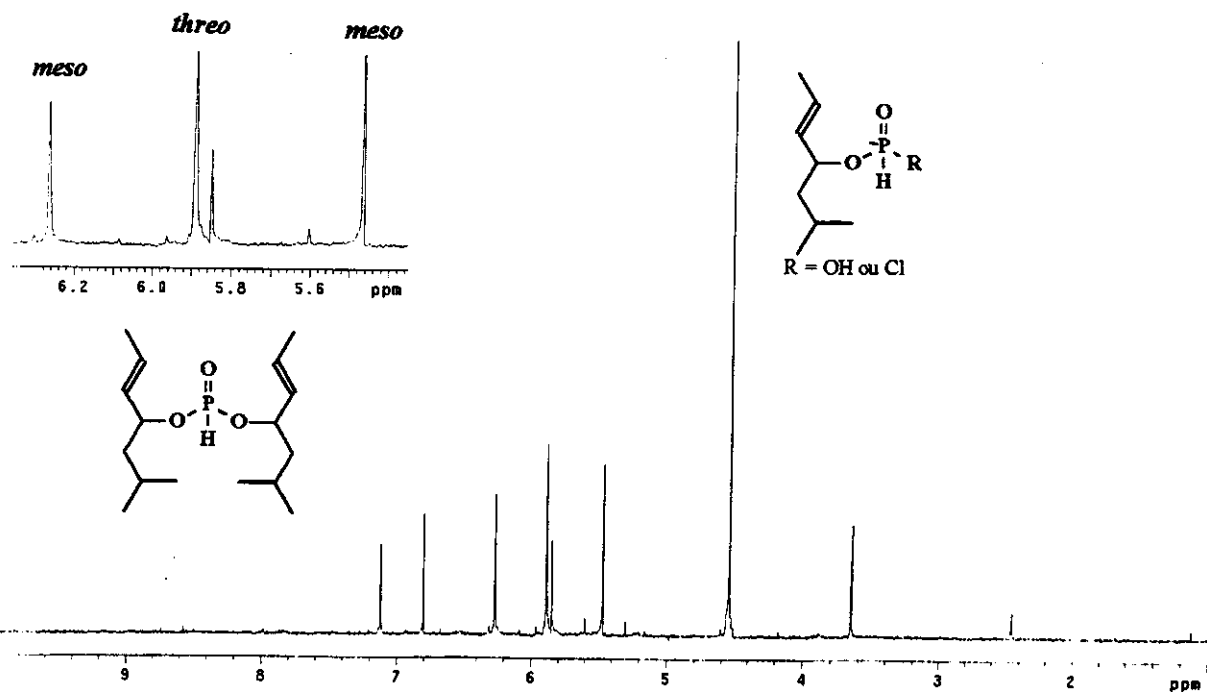


E116: Espectros de RMN de ^{31}P (202 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{H}_3\text{PO}_4}$ 0,0, 25 °C): (a) de (\pm) -1 com hidrogênio acoplado; (b) de (\pm) -1 com hidrogênio desacoplado; (c) de (\pm) -1 com hidrogênio desacoplado - aplicação de desconvolução ao espectro de RMN ^{31}P ; (d) de (+)-1 enantiomericamente enriquecido (2:1) com hidrogênio desacoplado; (e) de (+)-1 enantiomericamente enriquecido (2:1) com hidrogênio acoplado.

a)

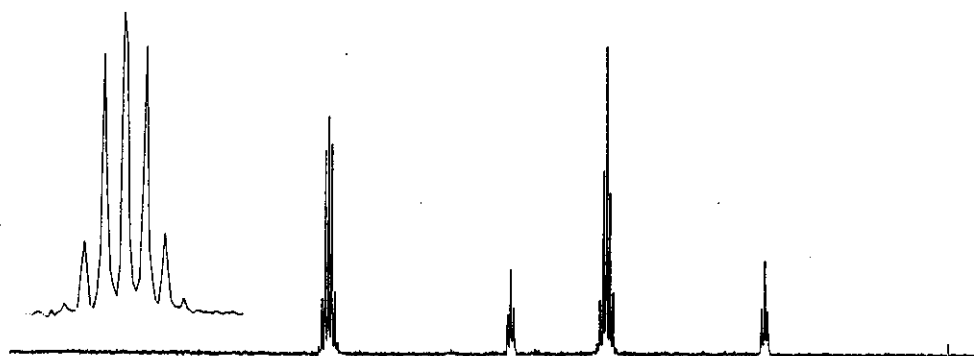


b)



E117: Espectros de RMN de ^{31}P (202 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{H}_3\text{PO}_4}$ 0,0, 25 °C): (a) de (\pm)-5 com hidrogênio acoplado; (b) de (\pm)-5 com hidrogênio desacoplado.

a)

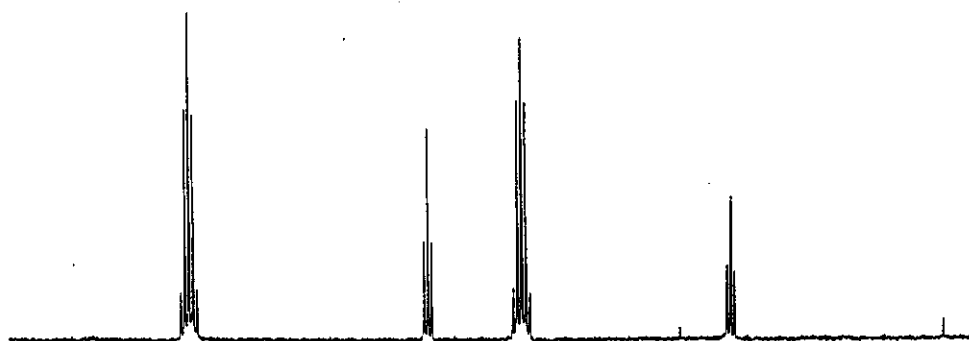


b)

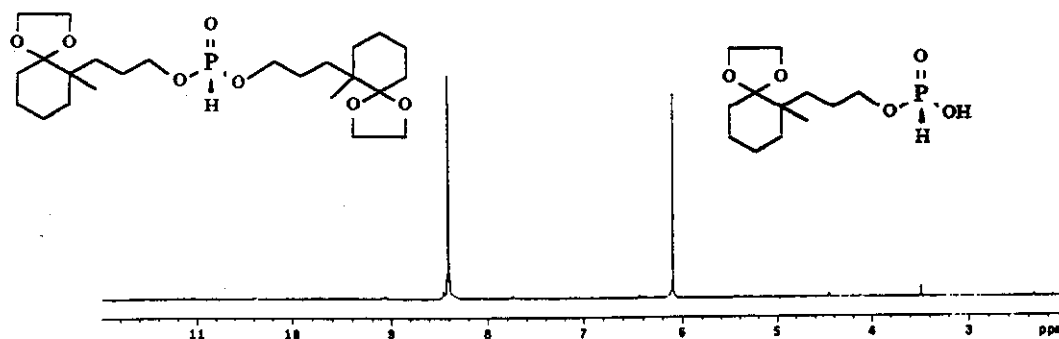


E118: Espectros de RMN de ^{31}P (202 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{H}_3\text{PO}_4}$ 0,0, 25 °C): (a) de (±)-6 com hidrogênio acoplado; (b) de (±)-6 com hidrogênio desacoplado.

a)

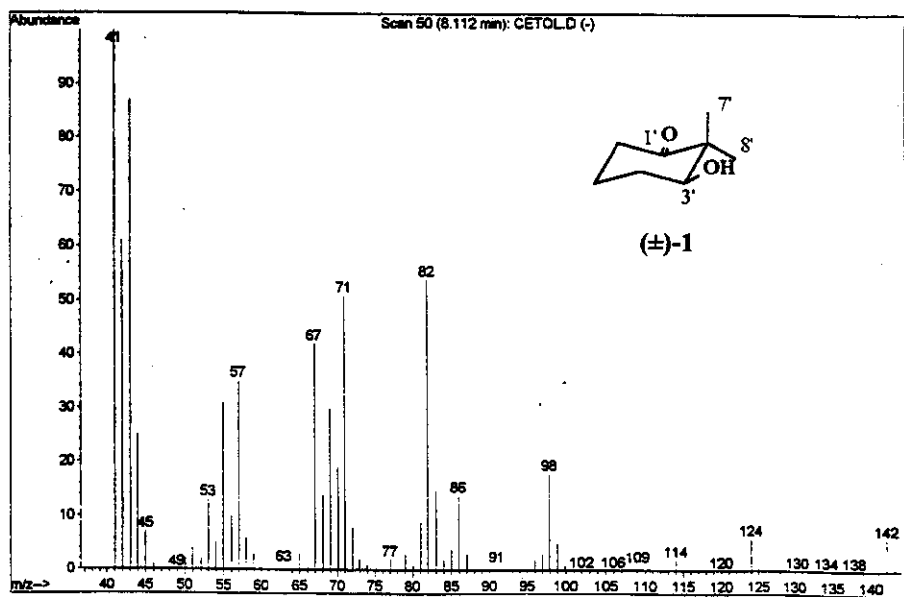


b)

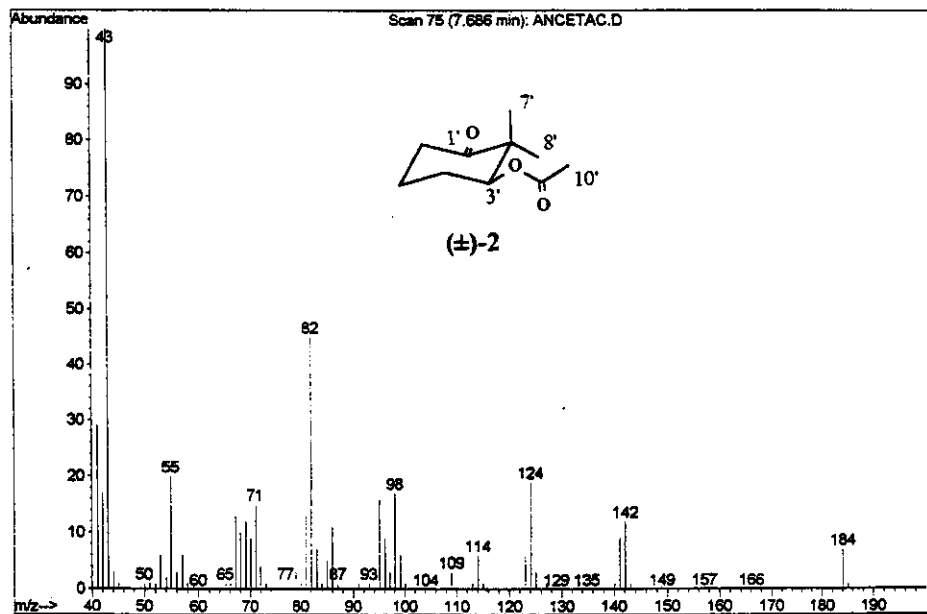


E119: Espectros de RMN de ^{31}P (202 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{H}_3\text{PO}_4}$ 0,0, 25 °C): (a) de (±)-7 com hidrogênio acoplado; (b) de (±)-7 com hidrogênio desacoplado.

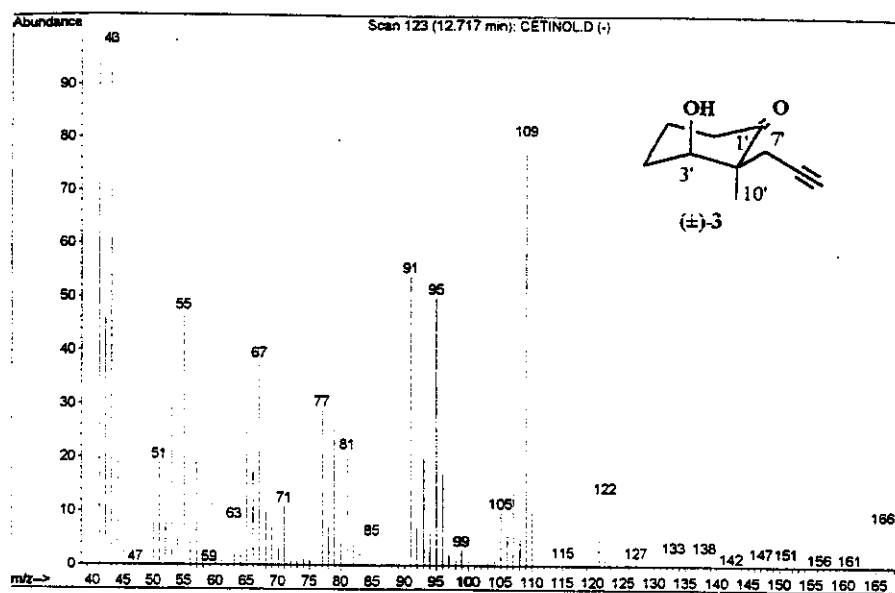
13.4. Espectros de massas



E120: Espectro de massas de (±)-1.

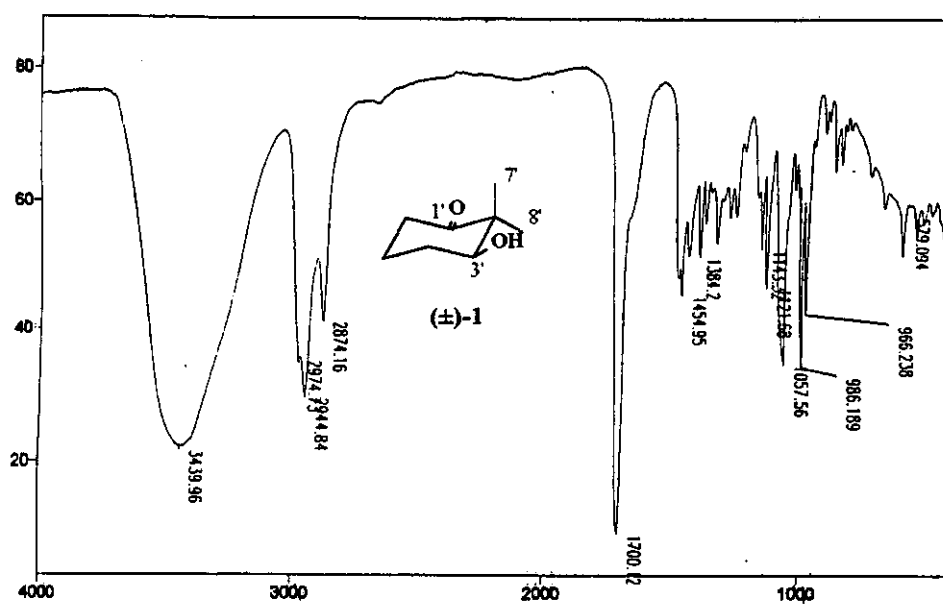


E121: Espectro de massas de (±)-2.

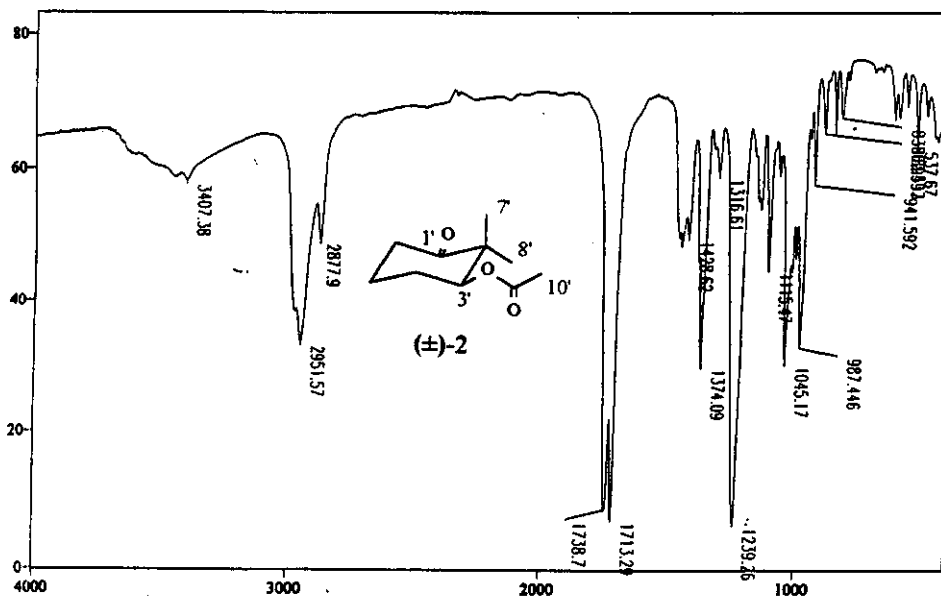


E122: Espectro de massas de (±)-3.

13.5. Espectros de infravermelho

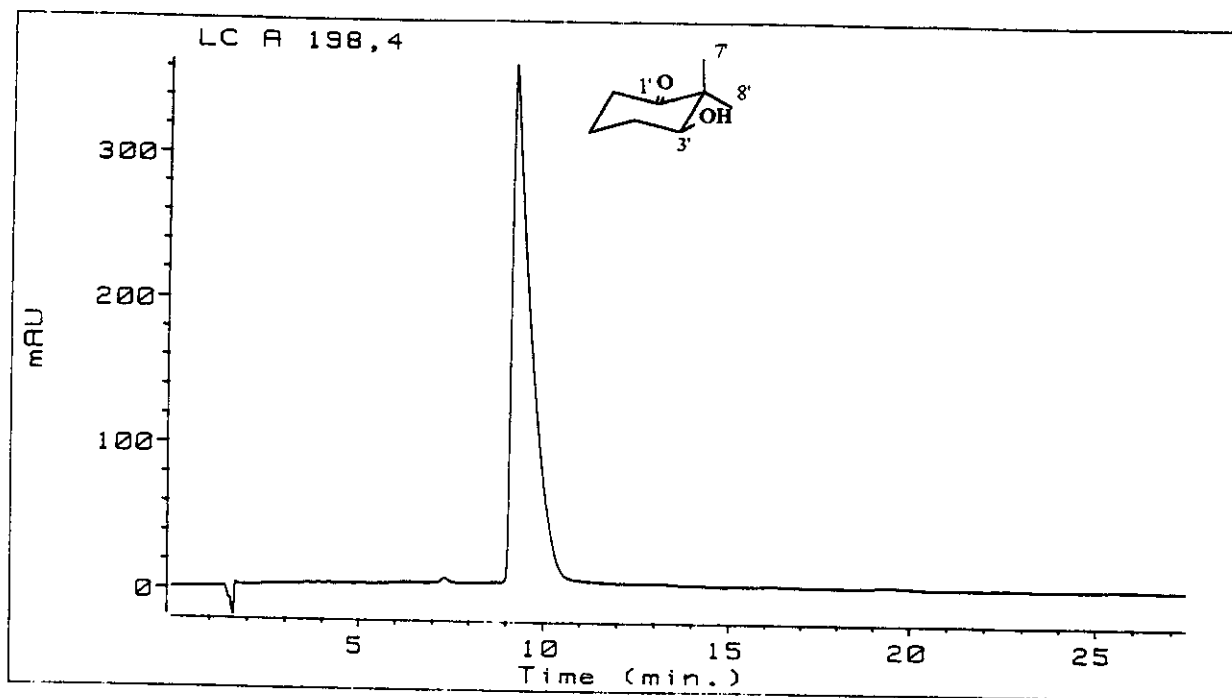


E123: Espectro de infravermelho de (±)-1.

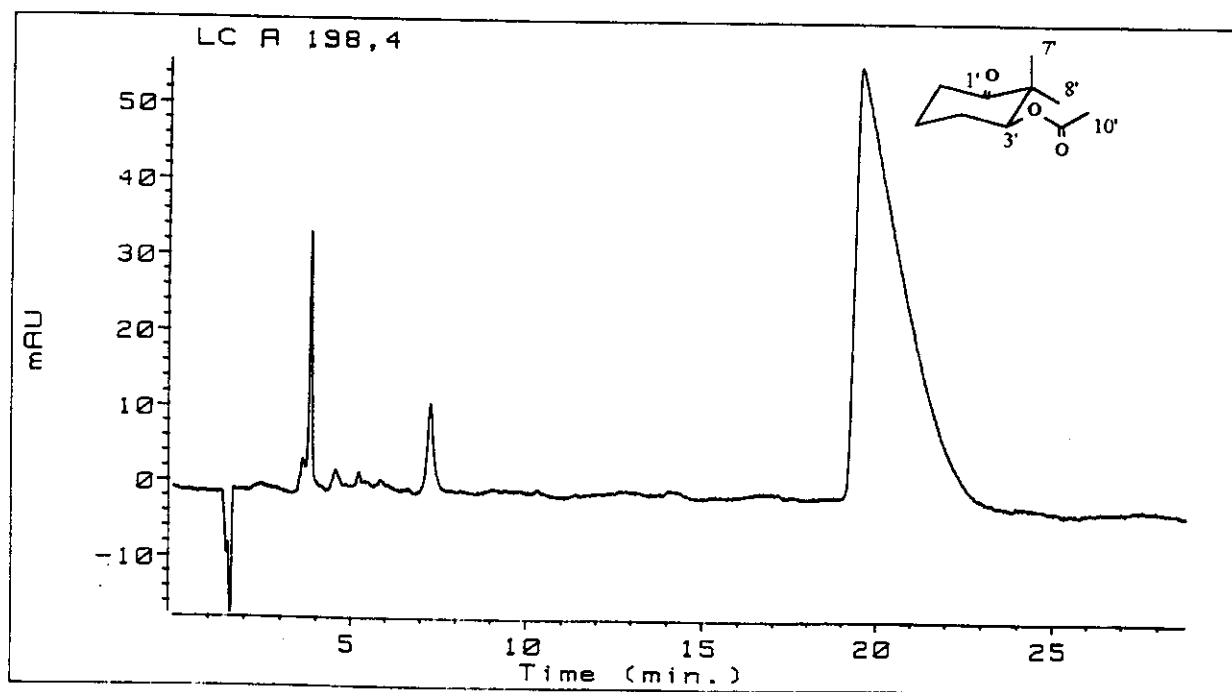


E124: Espectro de infravermelho de (±)-2.

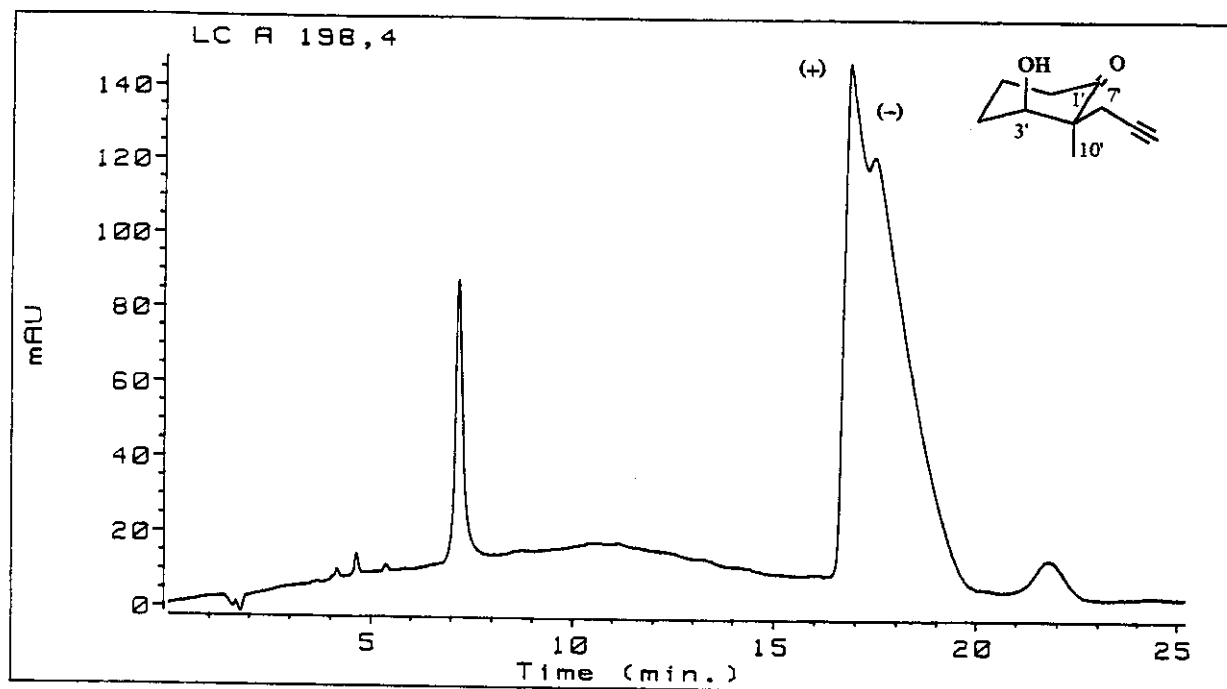
13.6. Cromatogramas



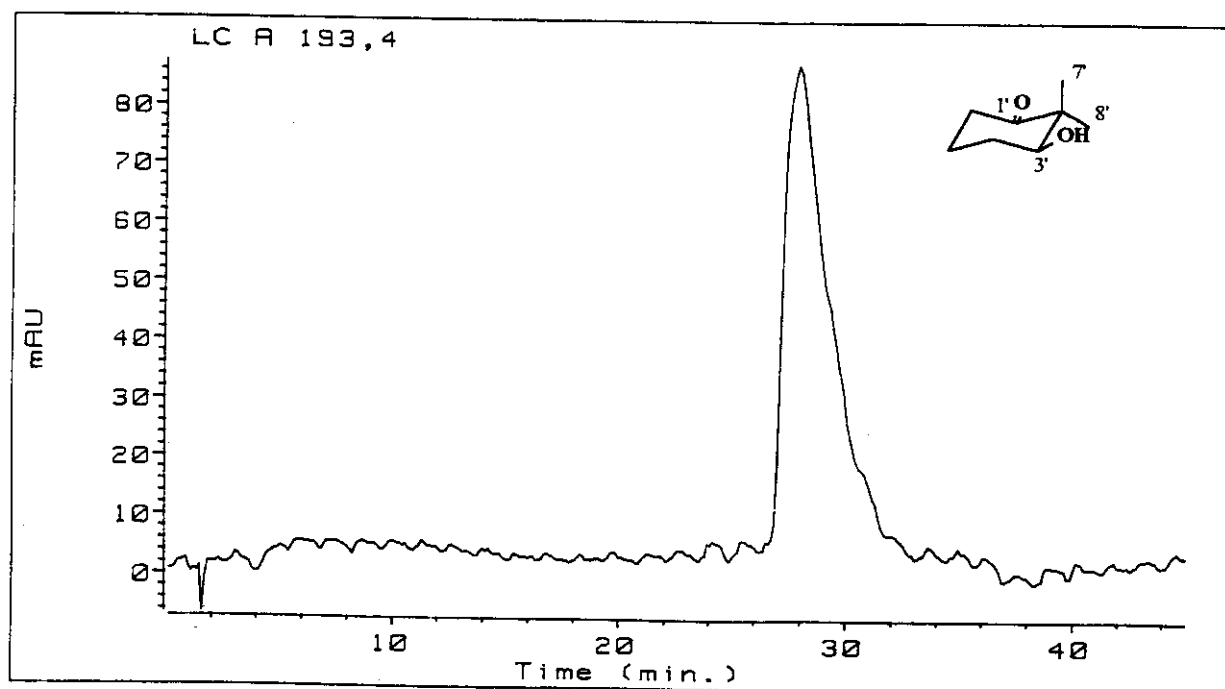
C01: Cromatograma de CLAE de (+)-1 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



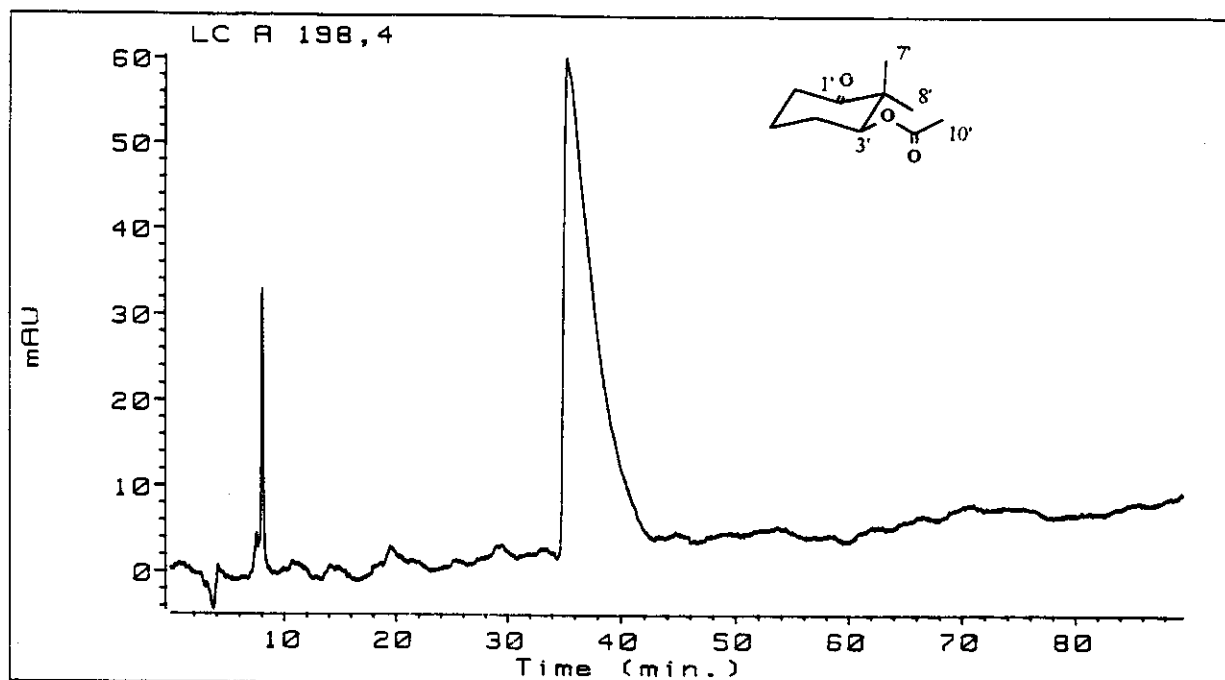
C02: Cromatograma de CLAE de (+)-2 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



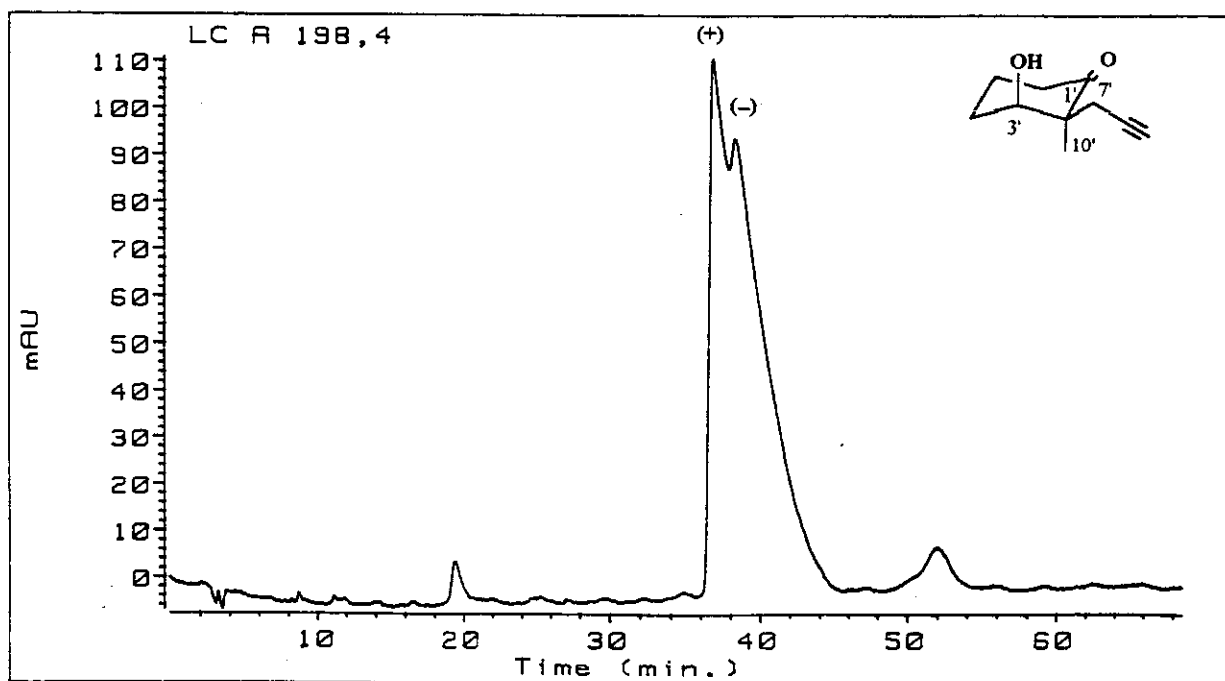
C03: Cromatograma de CLAE de (+)-3 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



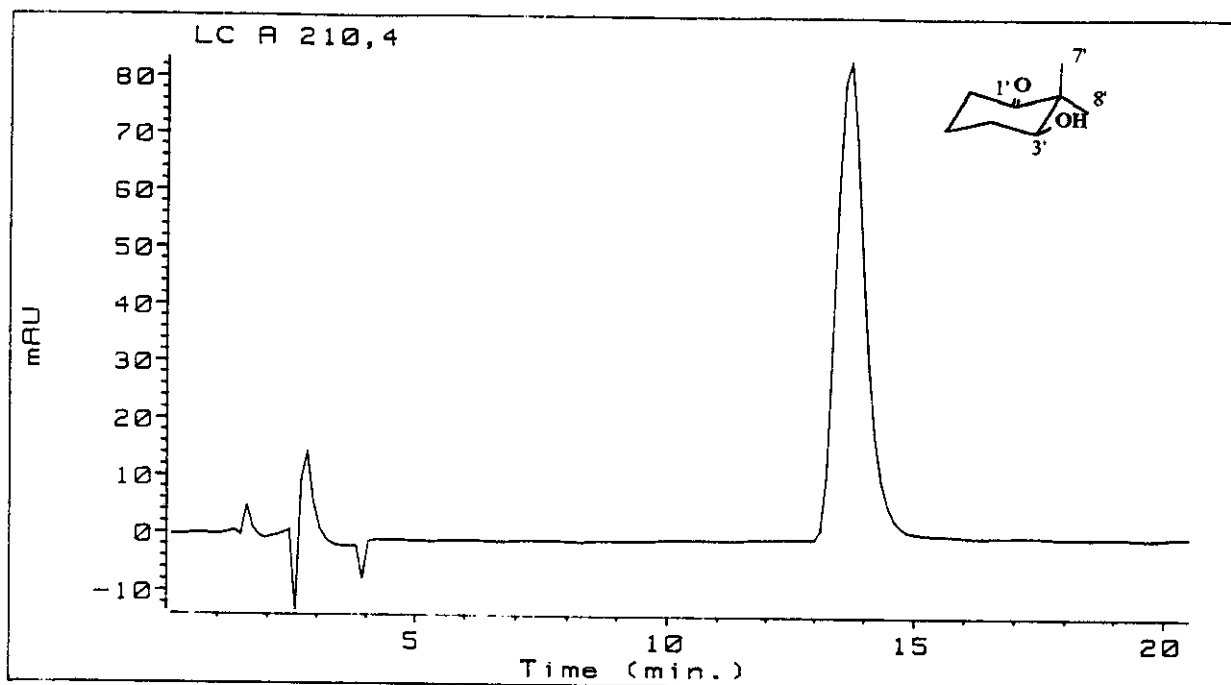
C04: Cromatograma de CLAE de (+)-1 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) à baixa temperatura.



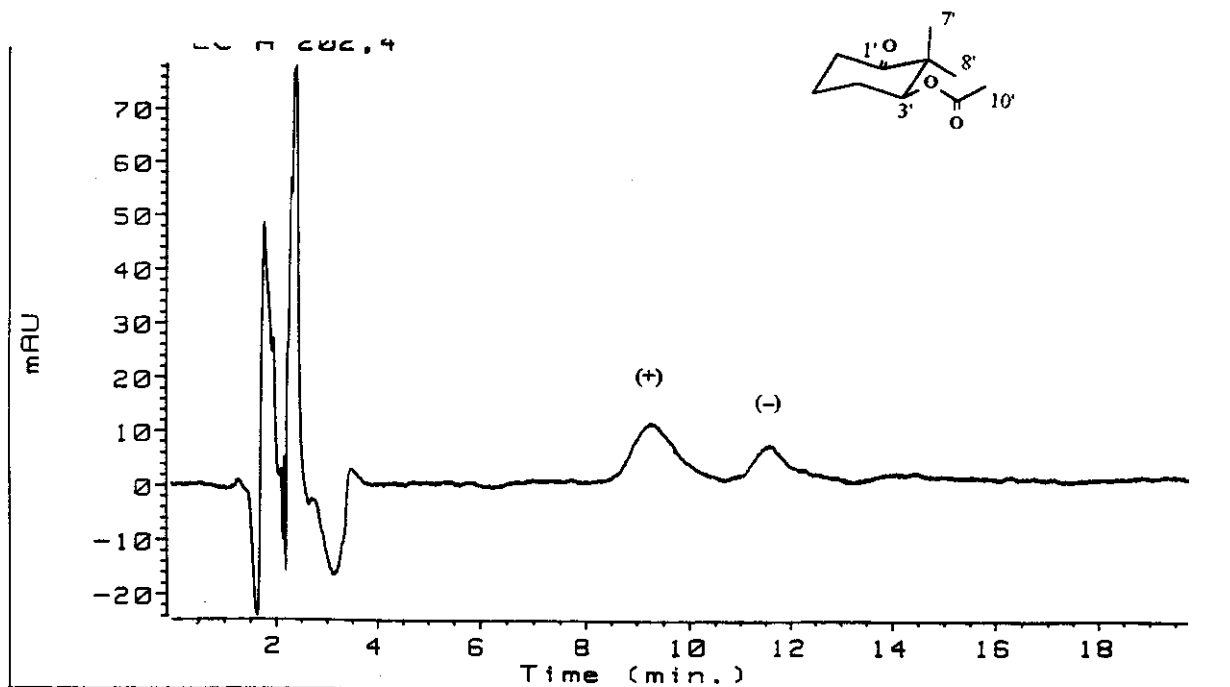
C05: Cromatograma de CLAE de (+)-2 (ee \approx 33%) utilizando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) à baixa temperatura.



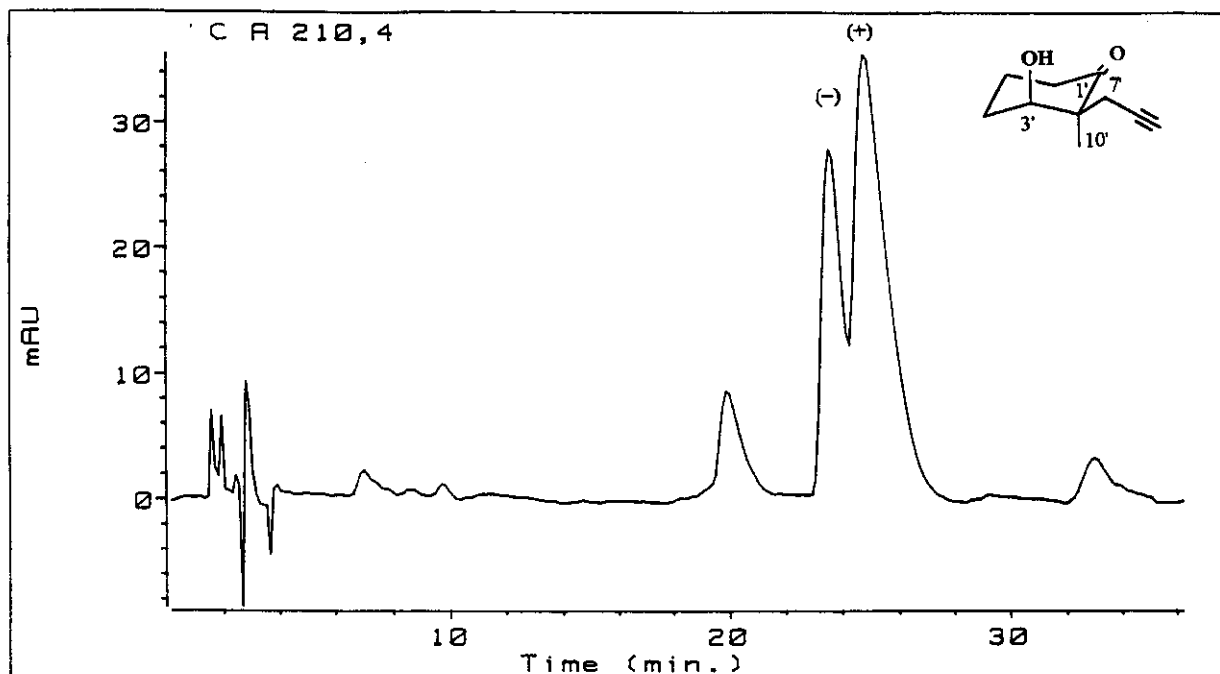
C06: Cromatograma de CLAE de (+)-3 (ee \approx 33%) empregando fase estacionária quiral (coluna γ -CD) à baixa temperatura.



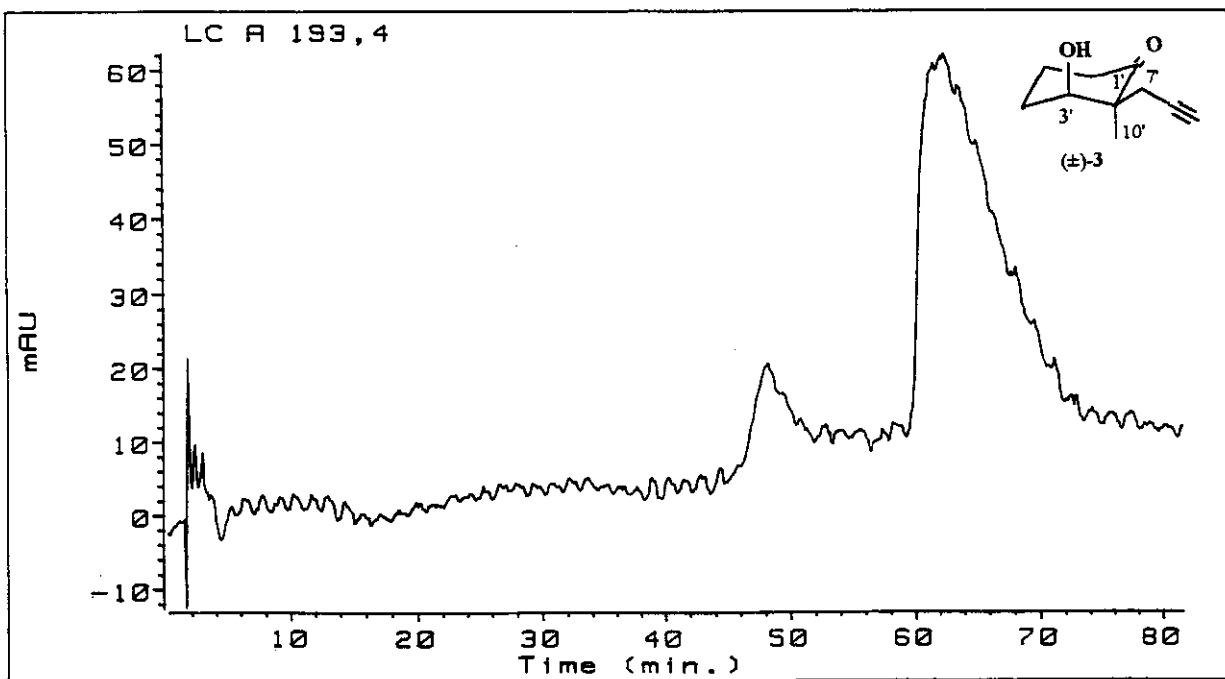
C07: Cromatograma de CLAE de (+)-1 (ee \approx 33%) utilizando fase móvel quirál (β -CD (15 mmol L⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



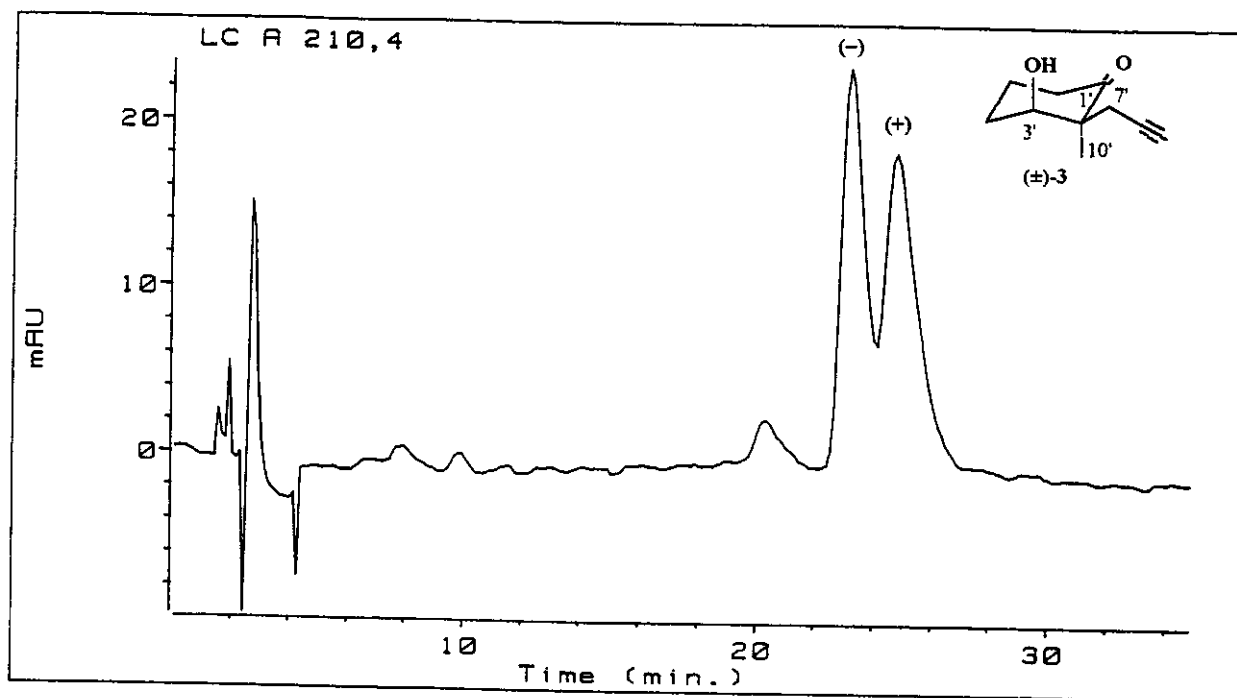
C08: Cromatograma de CLAE de (+)-2 (ee \approx 33%) utilizando fase móvel quirál (β -CD (15 mmol L⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



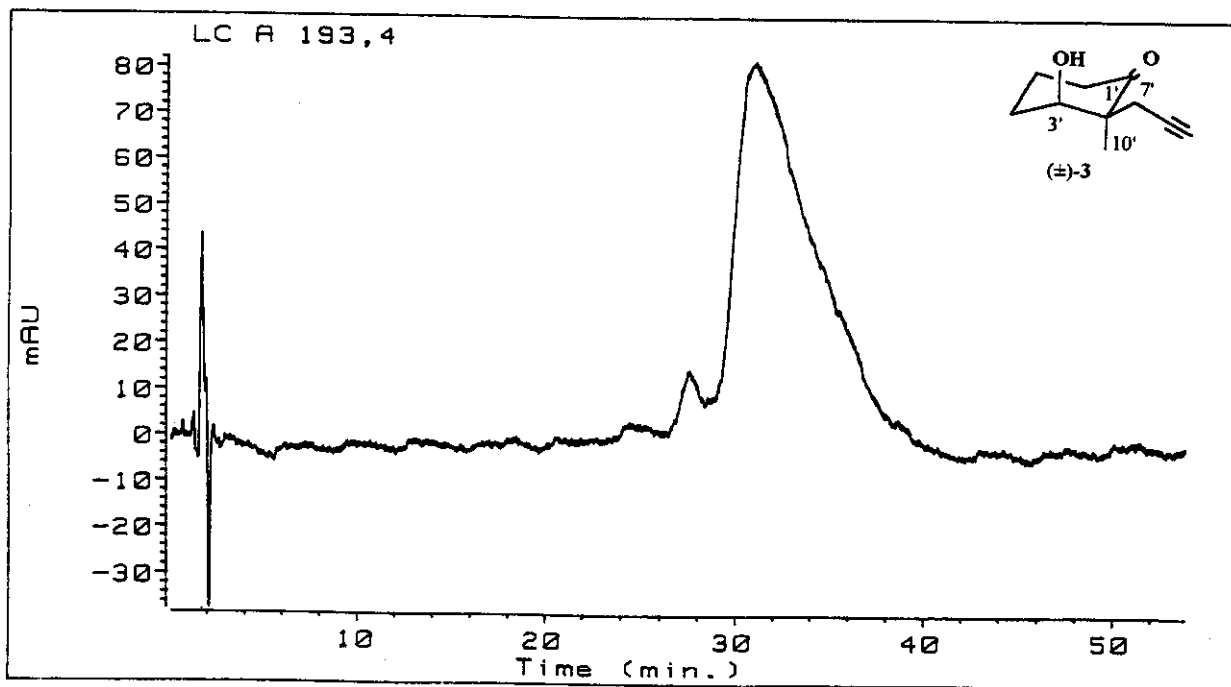
C09: Cromatograma de CLAE de (+)-3 (ee \approx 33%) utilizando fase móvel quiral (β -CD (15 mmol L⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



C10: Cromatograma de CLAE de (±)-3 utilizando fase móvel quiral (α -CD (15 mmol L⁻¹)) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



C11: Cromatograma de CLAE de (±)-3 utilizando fase móvel quiral (β -CD (15 mmol L^{-1})) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.



C12: Cromatograma de CLAE de (±)-3 utilizando fase móvel quiral (γ -CD (15 mmol L^{-1})) e coluna de fase reversa C-18, a $30 \pm 1^\circ\text{C}$.