



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA**

**RICARDO BATISTA BORGES**



**APLICAÇÃO DE RMN PARA INVESTIGAR  
ASSOCIAÇÕES SUPRAMOLECULARES E  
SÍNTESE DE UM AUXILIAR QUIRAL**

**Dissertação de mestrado**

**Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli**

*Orientadora*

**Campinas-SP**

**Novembro – 2001**

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL**

*Dedico este trabalho aos meus pais  
pelo carinho, apoio e incentivo  
durante este tempo de mestrado.*

## AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Anita J. Marsaioli pela orientação deste trabalho e pela sua conduta e amizade durante este período.

Ao Laverde pela colaboração quanto à utilização do espectrômetro, às discussões e pela sua amizade e incentivo.

Ao André, por gentilmente ter cedido amostras para serem analisadas e pela amizade.

Ao Sergio pela amizade e agradável convivência, especialmente na cantina da biologia, durante esse período de mestrado.

A todo o pessoal do grupo de pesquisa (antigos e novos): Bia, Bira, Cláudio, Denise, Domingos, Fernando, Gelson, Luís Antônio, Marcela, Marisa, Marizinha, Paulo, Regina, Samísia e Veruska pela agradável convivência e pela amizade durante estes anos.

Aos amigos e colegas dos laboratórios adjacentes e vizinhos: Ana Lúcia, Catarina, Celira, Cida, Inês, Lourdes, Maria Del Pilar, Mirian, Mary, Rosana, Valéria e Zeca pelo bom relacionamento e ajuda prestada.

A Sônia e a Soninha pela ajuda junto aos equipamentos e pela agradável convivência na sala de RMN.

A D. Maria, pela presteza e carinho com que sempre nos tratou.

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

A Capes pela bolsa e auxílios concedidos.

## RESUMO

### APLICAÇÃO DE RMN PARA INVESTIGAR ASSOCIAÇÕES SUPRAMOLECULARES E SÍNTESE DE UM AUXILIAR QUIRAL

*Mestrando: Ricardo Batista Borges*

*Orientadora: Prof. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli*

*Palavras-chave: ciclodextrinas, HR-DOSY, triol quiral*

O presente trabalho é dividido em duas partes, a aplicação de RMN para estudar associações supramoleculares e a síntese de um triol projetado para ser utilizado como auxiliar quiral.

A primeira parte focalizou a investigação do encapsulamento do fenil-etil-sulfóxido com  $\beta$ -ciclodextrina. Baseado nos deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  do fenil-etil-sulfóxido racêmico induzido por  $\beta$ -ciclodextrina, a estequiometria do complexo e as constantes de associação aparente foram obtidas. A técnica de ROESY 1D foi utilizada para obter informações da topologia do encapsulamento e dados de HR-DOSY foram utilizados para obter os coeficientes de difusão e a população relativa de  $\beta$ -ciclodextrina livre, sulfoxido livre e complexo. A avaliação simultânea da discriminação enantiomérica dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  do sulfóxido na presença de  $\beta$ -ciclodextrina e a população do complexo pode predizer a eficiência de discriminação da  $\beta$ -ciclodextrina em como fase quiral em CLAE.

A segunda parte do trabalho, visou à síntese de um triol quiral que possuísse as três hidroxilas orientadas para os vértices de um tetraedro, visando aplicações em síntese assimétrica. A síntese racêmica do (1*R*,2*r*,3*S*)-2-(2-hidroxiopropil)-2-metilcicloexano-1,3-diol a partir da 2-metilcicloexano-1,3-diona foi realizado com sucesso em cinco etapas com um rendimento total de 21%. A síntese enantiosseletiva do triol e a avaliação de sua aplicação em sínteses assimétricas serão realizadas em trabalhos futuros.

## ABSTRACTS

### INVESTIGATION OF SUPRAMOLECULAR INTERACTIONS BY NMR AND SYNTHESIS OF A CHIRAL AUXILIARY

*Student: Ricardo Batista Borges*

*Advisor: Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli*

*Keywords: cyclodextrin, HR-DOSY, tailored chiral triol template*

The work presented in this thesis is divided into two projects, the application of NMR to supramolecular interactions and synthesis of a tailored chiral triol template.

The first project aimed to investigate the encapsulation of phenyl-ethyl-sulfoxide with  $\beta$ -cyclodextrin. Based on the  $^1\text{H}$  NMR chemical shifts of the racemic phenyl-ethyl-sulfoxide induced by cyclodextrin, the stoichiometry of the complex and the apparent enantiomeric association constants were obtained. ROESY 1D experiments were used to access the encapsulation topology and HR-DOSY data were used to obtain the diffusion coefficients and the relative population of free cyclodextrin, free sulfoxide and complexed species. The simultaneous evaluation of the sulfoxide  $^{13}\text{C}$  NMR enantiomeric signals discrimination in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin and the population of the complexed species allowed the prediction of the discriminating efficiency of the  $\beta$ -CD in a HPLC.

The second project aimed to obtain a tailored chiral alcohol possessing three hydroxyl groups oriented to the vertices of a tetrahedron viewing asymmetric synthesis applications. The synthesis of the  $(\pm)$ -(1*R*,2*r*,3*S*)-2-(2-hydroxypropyl)-2-methylcyclohexane-1,3-diol from 2-methylcyclohexane-1,3-dione was successfully accomplished in 5 steps and 21% total yield. The enantiomerically pure triol and the evaluation of its asymmetric induction power will be assessed in future investigations.

## ***CURRICULUM VITAE***

**Ricardo Batista Borges**

Naturalidade: Santa Helena de Goiás – GO

Nacionalidade: brasileira

E-mail: ricardojb@yahoo.com

### **Formação acadêmica**

Graduação: Bacharelado em Química (16/04/99)

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

### **Publicações**

Borges, R. B.; Laverde, A., Jr.; Porto, A. L. M.; Marsaioli, A. J. “**HR-DOSY and sulfoxide enantiomeric discrimination by cyclodextrin**” *Spectroscopy* 2000, 14, 203-213

### **Apresentação de trabalhos em eventos científicos**

Borges, R. B.; Nogueira, M. A.; Laverde, A., Jr.; Marsaioli, A. J. “**Aplicação de ROESY-1D para justificar a redução enantiosseletiva de dibenzoilmetanos**” *VIII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear/I Encontro Luso-Brasileiro de Ressonância Magnética Nuclear*; Livro de resumos: pág. 173-174; 07-11/05/01; Mangaratiba – RJ

Fernandes, S. A.; Nachtigall, F. F.; Lazzarotto, M.; Borges, R. B.; Porto, A. L. M.; Marsaioli, A. J. **“Topologia do complexo calix[6]areno/S(-)-metilbenzilamina determina a discriminação enantiomérica de sulfóxidos”** *VIII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear/I Encontro Luso-Brasileiro de Ressonância Magnética Nuclear*; Livro de resumos: pág. 59-60; 07-11/05/01; Mangaratiba – RJ

Nogueira, M. A.; Borges, R. B.; Marsaioli, A. J. **“Sodium borohydride reduction debenzoylmethane derivatives encapsulated in beta-cyclodextrin”** *22nd IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products*; Abstract Publication: PSA-40; 03-08/09/00; São Carlos - SP

Borges, R. B.; Laverde, A., Jr.; Porto, A. L. M.; Marsaioli, A. J. **“Previsão de discriminação enantiomérica de sulfóxido com ciclodextrina por RMN de  $^1\text{H}$  e DOSY”** *VI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética*; Livro de resumos: pág. 153-154; 03-04/08/00; Belo Horizonte – MG.

Borges, R. B.; Muller-Junior, P.S.; Machado, A.E.H.; Ruggiero, R.; Ruggiero, S. G.; **“Ação do oxigênio singlete: oxidação da L-histidina”** *21ª Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química*; Livro de resumos: FT-004; 25-28/05/98; Poços de Caldas – MG

Lima, M. F.; Borges, R. B.; Muller, P.S.; Ruggiero, R.; Ruggiero, S. G.; Machado, A.E.H. **“Oxidação de biomoléculas induzida por ação do oxigênio singlete: papel do pH do meio”** *XI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química*; 06/11/97; Lavras – MG

# ÍNDICE

|  |       |
|--|-------|
| Lista de abreviaturas, símbolos e notas..... | xxi   |
| Lista de figuras .....                       | xxiii |
| Lista de tabelas .....                       | xxv   |
| Lista de esquemas.....                       | xxvii |
| Lista de espectros.....                      | xxix  |

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| <b>INTRODUÇÃO .....</b> | <b>1</b> |
|-------------------------|----------|

## **Parte I: Aplicação de RMN para investigar associações supramoleculares**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Considerações gerais .....</b>                                      | <b>5</b>  |
| 1.1 Ciclodextrinas .....  | 5         |
| 1.2 RMN e discriminação enantiomérica propiciada por ciclodextrinas ..... | 7         |
| <b>2. Objetivos.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>3. Resultados e discussões .....</b>                                   | <b>10</b> |
| 3.1 Síntese do substrato .....  | 10        |
| 3.2 Análise de RMN de $^1\text{H}$ .....                                  | 11        |
| 3.3 Determinação da estequiometria do complexo: gráfico de Job.....       | 16        |
| 3.4 Constantes de associação aparente .....                               | 20        |
| 3.5 Análise de RMN de $^{13}\text{C}$ .....                               | 24        |
| 3.6 Experimentos de ROESY-1D .....  | 27        |
| 3.7 Experimentos de difusão .....   | 29        |
| 3.8 Previsão de discriminação enantiomérica em CLAE .....                 | 36        |
| <b>4. Conclusões .....</b>  | <b>37</b> |



## Parte II: Síntese de um auxiliar quiral

|  |           |
|--|-----------|
| <b>5. Considerações gerais</b> .....   | <b>41</b> |
| <b>6. Objetivos</b> .....  | <b>41</b> |
| <b>7. Resultados e discussões</b> .....  | <b>43</b> |
| 7.1 Preparo da 2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diona (composto 2) .....   | 43        |
| 7.2 Redução da 2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diona (composto 2).....  | 44        |
| 7.3 Tentativa de epoxidação do (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol<br>(composto 5) .....                     | 48        |
| 7.4 Acetilação do (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5)<br>.....                                  | 49        |
| 7.5 Epoxidação do etanoato de (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila<br>(composto 9) .....                   | 49        |
| 7.6 Redução do (±)-etanoato de (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-metil-2-(oxiran-2-<br>ilmetil)-cicloexila (composto 12) ..... | 50        |
| 7.7 Planejamento para obtenção de 7 de forma enantiosseletiva .....  | 51        |
| <b>8. Conclusões</b> .....   | <b>52</b> |

## Parte III: Experimental

|   |           |
|---|-----------|
| <b>9. Instrumentação e condições</b> .....                                | <b>57</b> |
| 9.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....                  | 57        |
| 9.1.1 RMN de <sup>1</sup> H.....  | 57        |
| 9.1.2 RMN de <sup>13</sup> C .....  | 58        |
| 9.1.3 RMN de <sup>13</sup> C (DEPT).....                                  | 58        |
| 9.1.4 ROESY1D.....  | 59        |
| 9.1.5 Técnicas de difusão.....  | 59        |
| 9.1.6 Preparação das amostras: complexos de inclusão entre (±)-1 e β-CD60 |           |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 9.1.7      | Preparação das amostras: determinação da estequiometria (método de Job).....  | 60         |
| 9.1.8      | Preparação das amostras: determinação das constantes de associação  | 61         |
| 9.2        | Cromatografia líquida de alta eficiência.....   | 62         |
| 9.3        | Cromatografia gasosa conjugada com espectrometria de massas .....   | 62         |
| 9.4        | Espectroscopia no infravermelho .....   | 62         |
| 9.5        | Cromatografia em coluna e camada delgada.....   | 63         |
| <b>10.</b> | <b>Procedimento experimental das reações químicas.....</b>  | <b>63</b>  |
| 10.1       | Solventes e reagentes.....  | 63         |
| 10.2       | Síntese do etil-fenil-sulfóxido: racêmica e enantiosseletiva .....  | 64         |
| 10.3       | Preparo da 2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diona (composto 2) .....  | 65         |
| 10.4       | Redução da 2-metilcicloexano-1,3-diona, preparo dos diois 3, 4 e 5... 66  |            |
| 10.5       | Tentativa de epoxidação do (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5) .....   | 68         |
| 10.6       | Acetilação do (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5), preparo do etanoato de (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila (composto 9) .....                                | 69         |
| 10.7       | Epoxidação do etanoato de (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila (composto 9), preparo do etanoato de (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-metil-2-(oxiran-2-ilmetil)-cicloexila (composto 12) ..... | 70         |
| 10.8       | Redução do etanoato de (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-metil-2-(oxiran-2-ilmetil)-cicloexila (composto 12), preparo do (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-2-(2-hidroxiopropil)-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto (±)-7) ..... | 71         |
| 10.9       | Oxidação de Wacker do (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5) .....  | 73         |
| 10.10      | Oxidação de Wacker do etanoato de (1 <i>R</i> ,2 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila (composto 9), preparo do etanoato de (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(acetoxi)-2-metil-2-(2-oxipropil)-cicloexila (composto 15).....           | 74         |
| <b>11.</b> | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>   | <b>111</b> |

## Lista de abreviaturas, símbolos e notas

|                       |   |
|-----------------------|---|
| $\delta$              | deslocamento químico  |
| $\delta_{\text{obs}}$ | deslocamento químico observado  |
| $\Delta\delta$        | diferença de deslocamento químico entre dois núcleos  |
| $\delta_{\text{H}}$   | deslocamento químico de hidrogênio  |
| $\delta_{\text{C}}$   | deslocamento químico de carbono   |
| $\Sigma\Delta\delta$  | somatório das diferenças de deslocamentos químicos entre os mesmos núcleos de uma molécula  |
| Ac                    | grupo acetil  |
| CCD                   | cromatografia em camada delgada   |
| CD(s)                 | ciclodextrina(s)  |
| CG                    | cromatografia gasosa  |
| CG/EM                 | cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa   |
| CYCLENOE              | “cycled nOe difference experiment” (experimento para avaliar as diferenças de nOe)  |
| D                     | coeficiente de difusão  |
| d1                    | tempo de espera para reciclagem   |
| Da                    | Dalton  |
| DEPT                  | “distortionless enhancement by polarization transfer” (experimento de RMN empregado para distinguir os sinais de CH, CH <sub>2</sub> e CH <sub>3</sub> )                  |
| DOSY                  | “diffusion ordered spectroscopy” (experimento de RMN empregado para avaliar os coeficientes de difusão de espécies em solução através da ordenação dos sinais das mesmas) |
| ee                    | excesso enantiomérico   |
| EM                    | espectrometria de massas  |
| EV                    | elétons volt  |
| FID                   | “flame ionization detector”   |

|            |  |
|------------|--|
| GCSTESL    | “gradient compensated stimulated echo” (seqüência de pulsos de HR-DOSY empregada para avaliar coeficientes de difusão de espécies em solução)  |
| Hz         | hertz  |
| IV         | infravermelho  |
| <i>J</i>   | constante de acoplamento   |
| <i>m/z</i> | razão entre a massa do fragmento e sua perspectiva carga elétrica  |
| nOe        | “nuclear Overhauser effect”  |
| RMN        | ressonância magnética nuclear  |
| 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) |
| ROESY 1D   | “rotating frame Overhauser effect spectroscopy” (experimento unidimensional de RMN para avaliar os incrementos dos sinais devido ao efeito Overhauser nas coordenadas girantes)          |
| T          | tesla  |
| Ta         | temperatura ambiente   |
| TMS        | tetrametilsilano   |

## Lista de figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: Estrutura das ciclodextrinas e um modelo cilíndrico. ....  | 5  |
| Figura 2: Espectro parcial de RMN de $^1\text{H}$ de (a) $\beta$ -CD ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ ); (b) mistura equimolar ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ cada) de $(\pm)$ -1 e $\beta$ -CD. ....  | 12 |
| Figura 3: Espectro parcial de RMN de $^1\text{H}$ de (a) $(\pm)$ -1 ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ ); (b) mistura equimolar ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ cada) de $(-)$ -1 (ee = 33%) e $\beta$ -CD; (c) mistura equimolar ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ cada) de $(\pm)$ -1 e $\beta$ -CD. ....   | 14 |
| Figura 4: gráficos de Job (a) complexo 1:1 (b) complexo 1:2 (c) complexo 2:1. 17   |    |
| Figura 5: Espectros parciais de RMN de $^1\text{H}$ de soluções de $(\pm)$ -1 e $\beta$ -CD em diferentes proporções. ....   | 18 |
| Figura 6: Gráfico de Job para $(\pm)$ -1/ $\beta$ -CD. ....  | 19 |
| Figura 7: Gráfico de Scott para $(+)$ -1 (■) e $(-)$ -1 (▲) em soluções com $\beta$ -CD. 23  |    |
| Figura 8: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) mistura equimolar de $(-)$ -1 (ee 33%) e $\beta$ -CD; (b) $(\pm)$ -1 ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ ). ....  | 26 |
| Figura 9: Topologias propostas para os complexos de inclusão entre $(\pm)$ -1 e $\beta$ -CD. ....  | 29 |
| Figura 10: Sequência de ecos de spin de Hahn [ $90^\circ-\tau-180^\circ-\tau-(\text{eco})-]_n$ . (a) aplicação de um pulso R.F. de $90^\circ$ ao longo do eixo $x'$ gira a magnetização para o eixo $y'$ ; (b) desfocalização da magnetização durante o tempo $\tau$ ; (c) a aplicação de um novo pulso R.F. de $180^\circ$ gira os vetores que compõem a magnetização, em torno do eixo $x'$ ; (d) refocalização da magnetização após o tempo $\tau$ , levando ao eco de spin. .... | 30 |
| Figura 11: Espectros de HR-DOSY $(\pm)$ -1 em $\text{D}_2\text{O}$ ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ ) ....  | 34 |
| Figura 12: Espectros de HR-DOSY de $(\pm)$ -1/ $\beta$ -CD (1:1, $15 \text{ mmolL}^{-1}$ cada) ....  | 35 |
| Figura 13: Cromatograma de $(-)$ -1 (ee 33%) utilizando $\beta$ -CD ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ ) como fase móvel. ....  | 37 |

## Lista de tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1: Propriedades físicas e características das ciclodextrinas .....  | 6  |
| Tabela 2: : Deslocamento químico ( $\delta$ ) para hidrogênios da $\beta$ -CD pura e na presença de ( $\pm$ )-1 .....                | 11 |
| Tabela 3: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) para hidrogênios do sulfóxido ( $\pm$ )-1 puro e na presença de $\beta$ -CD .....      | 13 |
| Tabela 4: Constantes aparentes de associação ( $K_{ap}$ ), e $\alpha$ para os complexos (+)-1/ $\beta$ -CD e (-)-1/ $\beta$ -CD..... | 23 |
| Tabela 5: Variações de deslocamentos para a $\beta$ -CD .....  | 24 |
| Tabela 6: Variações de deslocamentos químico de $^{13}\text{C}$ para o sulfóxido ( $\pm$ )-1 na presença de $\beta$ -CD .....        | 25 |
| Tabela 7: Valores de incremento de rOe intermolecular .....  | 28 |
| Tabela 8: Coeficientes de difusão de ( $\pm$ )-1 livre e complexado com $\beta$ -CD obtidos por HR-DOSY .....                        | 32 |
| Tabela 9: Diluições para preparação das soluções para titulação .....  | 60 |
| Tabela 10: preparação das amostras para a determinação das constantes de associação aparente.....                                    | 61 |

## Lista de esquemas

|   |    |
|---|----|
| Esquema 1: Equilíbrio dinâmico entre CD e racemato, formação dos complexos diastereoisoméricos..... | 9  |
| Esquema 2: Síntese do etil-fenilsulfóxido. ....   | 10 |
| Esquema 3: Seqüência de reações para obtenção do triol racêmico ( $\pm$ )-7.....                    | 42 |
| Esquema 4: Alquilação da 2-metilcicloexan-1,3-diona .....   | 43 |
| Esquema 5: Redução de 2 .....   | 44 |
| Esquema 6: Equilíbrio entre os confôrmeros dos diois 4 e 5.....                                     | 46 |
| Esquema 7: Equilíbrio entre os confôrmeros dos diacetatos 8 e 9. ....                               | 47 |
| Esquema 8: tentativa de epoxidação de 5 .....   | 48 |
| Esquema 9: Acetilação de 5 .....  | 49 |
| Esquema 10: Epoxidação de 9 .....   | 50 |
| Esquema 11: Redução de ( $\pm$ )-12 .....   | 50 |
| Esquema 12: Seqüência de reações para obtenção enantiosseletiva do triol 7....                      | 51 |
| Esquema 13: Oxidação de Wacker do diol 5 .....  | 51 |
| Esquema 14: Oxidação de Wacker do diacetato 9.....  | 52 |

## Lista de espectros

|  |    |
|--|----|
| Espectro 1: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{D}_2\text{O}$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de ( $\pm$ )-1 .....                                      | 79 |
| Espectro 2: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125,5 MHz; $\text{CCl}_4$ ; $\delta_{\text{CCl}_4}$ 96,00) de ( $\pm$ )-1 .....                   | 79 |
| Espectro 3: Infravermelho (filme) de ( $\pm$ )-1.....  | 80 |
| Espectro 4: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{D}_2\text{O}$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) da mistura equimolar ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD.....        | 81 |
| Espectro 5: ROESY1D da mistura equimolar ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD; posição irradiada H-2' de ( $\pm$ )-1 .....   | 81 |
| Espectro 6: ROESY1D da mistura equimolar ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD; posição irradiada H-1'a de ( $\pm$ )-1 .....  | 82 |
| Espectro 7: ROESY1D da mistura equimolar ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD; posição irradiada H-1'b de ( $\pm$ )-1 .....  | 82 |
| Espectro 8: ROESY1D da mistura equimolar ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD; posição irradiada hidrogênios aromáticos de ( $\pm$ )-1 .....                       | 82 |
| Espectro 9: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 2.....  | 83 |
| Espectro 10: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de 2.....                           | 83 |
| Espectro 11: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135° de 2.....           | 84 |
| Espectro 12: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 284  |    |
| Espectro 13: Infravermelho (filme) de 2.....   | 85 |
| Espectro 14: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 3.....   | 85 |
| Espectro 15: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de ( $\pm$ )-3 .....                 | 86 |
| Espectro 16: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135° de ( $\pm$ )-3 ..... | 86 |
| Espectro 17: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 387  |    |
| Espectro 18: Infravermelho (filme) de 3.....   | 87 |



|  |    |
|--|----|
| Espectro 19: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 5.....   | 88 |
| Espectro 20: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de 5.....   | 88 |
| Espectro 21: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135°<br>de 5.....  | 89 |
| Espectro 22: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 589  |    |
| Espectro 23: Infravermelho (filme) de 5.....   | 90 |
| Espectro 24: RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 4.....   | 90 |
| Espectro 25: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de 4.....  | 91 |
| Espectro 26: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135°<br>de 4.....   | 91 |
| Espectro 27: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 492  |    |
| Espectro 28: Infravermelho (filme) de 4.....   | 92 |
| Espectro 29: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) da mistura de produtos<br>obtidos na tentativa de epoxidação de 5.....  | 93 |
| Espectro 30: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) da mistura de<br>produtos obtidos na tentativa de epoxidação de 5.....                | 93 |
| Espectro 31: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135°<br>da mistura de produtos obtidos na tentativa de epoxidação de 5..... | 94 |
| Espectro 32: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) do<br>produto com menor índice de retenção obtido na tentativa de epoxidação de 5<br>.....                                    | 94 |
| Espectro 33: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) do<br>produto com maior índice de retenção obtido na tentativa de epoxidação de 595   |    |
| Espectro 34: RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 9.....   | 96 |
| Espectro 35: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00). Experimento de diferença<br>de nOe (Cyclenoe) de 9.....  | 96 |
| Espectro 36: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de 9.....  | 97 |

|   |     |
|---|-----|
| Espectro 37: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135° de 9.....             | 97  |
| Espectro 38: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 998   |     |
| Espectro 39: Infravermelho (filme) de 9.....  | 98  |
| Espectro 40: RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 8.....  | 99  |
| Espectro 41: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00). Experimento de diferença de nOe (Cyclenoe) de 8 .....         | 99  |
| Espectro 42: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de 8.....                             | 100 |
| Espectro 43: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135° de 8.....             | 100 |
| Espectro 44: RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de ( $\pm$ )-12.....   | 101 |
| Espectro 45: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de ( $\pm$ )-12 ...                   | 101 |
| Espectro 46: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° E 135° de ( $\pm$ )-12 ..... | 102 |
| Espectro 47: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de ( $\pm$ )-12 .....  | 102 |
| Espectro 48: Infravermelho (filme) de ( $\pm$ )-12.....   | 103 |
| Espectro 49: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de ( $\pm$ )-7.....  | 103 |
| Espectro 50: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de ( $\pm$ )-7 ...                   | 104 |
| Espectro 51: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135° de ( $\pm$ )-7 .....  | 104 |
| Espectro 52: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de ( $\pm$ )-7 .....   | 105 |
| Espectro 53: Infravermelho (filme) de ( $\pm$ )-7.....  | 105 |
| Espectro 54: RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 14.....   | 106 |
| Espectro 55: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de 14.....                            | 106 |
| Espectro 56: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT 90° e 135° de 14.....            | 107 |

|   |     |
|---|-----|
| Espectro 57: RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{TMS}}$ 0,00) de 15.....   | 107 |
| Espectro 58: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) de 15.....                                  | 108 |
| Espectro 59: RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz; $\text{CDCl}_3$ ; $\delta_{\text{CDCl}_3}$ 77,00) DEPT $90^\circ$ e $135^\circ$<br>de 15..... | 108 |
| Espectro 60: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 15<br>.....   | 109 |
| Espectro 61: Infravermelho (filme) de 15.....   | 109 |

## INTRODUÇÃO

Atualmente a quiralidade é uma característica tão comum que não questionamos sua origem nem tampouco lembramos que essa pergunta intrigou Louis Pasteur há cento e cinquenta anos atrás e continua sem resposta.

Enantiômeros apresentam propriedades químicas e físicas idênticas na ausência de uma influência quiral externa, mas quando colocados em um ambiente não simétrico, eles podem exibir propriedades diferentes. O primeiro relato deste tipo de discriminação foi em 1857, quando Pasteur verificou o consumo preferencial da forma dextrorrotatória do ácido tartárico por fungos *Penicilium glaucum*.<sup>1</sup> De forma análoga os enantiômeros de uma determinada droga quiral podem interagir de formas diferentes com os receptores, resultando em atividades biológicas distintas. Existem inúmeros casos que indicam vantagens de se utilizar a forma enantiomericamente pura de um medicamento,<sup>2</sup> evitando que o enantiômero inativo ou pouco ativo venha a contribuir com efeitos colaterais indesejáveis. Diante destes conhecimentos, órgãos responsáveis como FDA (Food and Drug Administration) e CPMP (European Union Committee on Proprietary Medicinal Products), têm requerido das indústrias que a quiralidade da droga ou aditivo seja conhecido e que o enantiômero responsável pela atividade biológica seja identificado, além de apontar vantagens tais como a redução da dose e minimização de toxicidade no uso de substâncias enantiomericamente puras.<sup>3</sup>

Entre os vários aspectos da quiralidade destacam-se a resolução de misturas racêmicas, tanto no nível analítico quanto preparativo, e o desenvolvimento de metodologias para síntese enantiosseletiva.

Com base nesses fatos, esse trabalho focalizou o estudo da quiralidade sob dois pontos de vista distintos:

- Aplicação de ressonância magnética nuclear (RMN) para investigar associações supramoleculares (Parte I).
- Síntese de um auxiliar quiral (Parte II).

**PARTE I**

**APLICAÇÃO DE RMN PARA INVESTIGAR ASSOCIAÇÕES  
SUPRAMOLECULARES**

## 1. Considerações gerais

### 1.1 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos obtidos pela degradação enzimática do amido pelo microorganismo *Bacillus macerans* e são constituídas por unidades de *D*-glucopiranosose. As três principais representantes dessa classe de compostos são  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  CDs as quais são constituídas por 6, 7 e 8 unidades de *D*-glucopiranosose respectivamente, unidas através de ligação  $\alpha$  1-4<sup>4</sup> (Figura 1). Elas foram descobertas em 1891 por Villiers<sup>5</sup> e caracterizadas em 1903 por Scharfinger e Unters.<sup>6</sup>

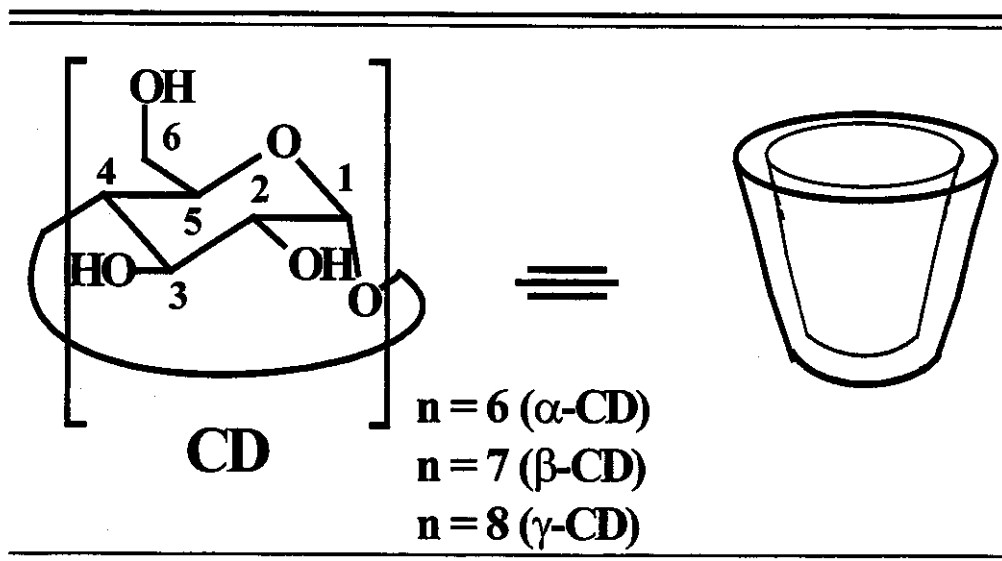


Figura 1: Estrutura das ciclodextrinas e um modelo cilíndrico.

Algumas das propriedades das CDs estão sumarizadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1: Propriedades físicas e características das ciclodextrinas**

| Propriedades                           | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|--|--------------|-------------|--------------|
| Nº de unidades de glicose              | 6            | 7           | 8            |
| Massa molecular                        | 972          | 1135        | 1297         |
| Solubilidade em água (g/100 mL, 25°C). | 14,5         | 1,85        | 23,2         |
| Diâmetro da cavidade (nm)              | 0,47-0,53    | 0,60-0,65   | 0,75-0,83    |
| Volume da cavidade (nm <sup>3</sup> )  | 0,176        | 0,346       | 0,510        |
| Ponto de fusão (°C)                    | 275          | 280         | 275          |

A conformação preferencial das CDs, tanto em solução quanto no estado sólido, proporciona a elas uma geometria semelhante a um cone cortado (**Figura 1**) sendo que na base em que o diâmetro da cavidade é maior estão situados as hidroxilas secundárias (C<sub>2</sub>OH e C<sub>3</sub>OH) e na outra base em que o diâmetro da cavidade é menor encontram-se as hidroxilas primárias (C<sub>6</sub>OH). Estas hidroxilas situadas nas extremidades do macrocíclico conferem as CDs a solubilidade em água e também uma certa rigidez na estrutura devido a ligações de hidrogênio intramolecular entre uma hidroxila do carbono 2 de uma unidade de D-glucopiranosose com uma hidroxila do carbono 3 da unidade de D-glucopiranosose adjacente. Na  $\beta$ -CD estas ligações de hidrogênio envolvem todo o macrocíclico e este fato deve ser provavelmente a explicação pela sua baixa solubilidade em água em relação às outras CDs.<sup>4</sup> As ligações de hidrogênio são incompletas na  $\alpha$ -CD porque uma unidade de D-glucopiranosose está em posição distorcida.<sup>7</sup> Conseqüentemente, das seis ligações de hidrogênio possíveis, somente quatro podem ser estabelecidas completamente, deixando duas hidroxilas livres, o que favorece uma maior solubilidade em água em relação a  $\beta$ -CD. A  $\gamma$ -CD não é



coplanar e possui uma estrutura mais flexível em relação à  $\alpha$  e a  $\beta$ -CD, então ela é a mais solúvel das três CDs.<sup>4</sup>

A cavidade das CDs é ocupada pelos átomos de hidrogênio H-3 e H-5 (**Figura 1**) e pelos átomos de oxigênio que formam a ligação glicosídica, portanto a cavidade é apolar e conseqüentemente hidrofóbica<sup>4</sup> e pode ser ocupada por uma grande variedade de moléculas hóspede (compostos orgânicos ou inorgânicos, de natureza neutra ou iônica) formando complexos de inclusão que são entidades que compreendem duas ou mais moléculas, em que uma das moléculas, a hospedeira, inclua, totalmente ou em parte, somente por forças físicas, ou seja sem ligações covalentes, uma molécula hóspede.

Praticamente todas as aplicações das CDs estão relacionadas a sua capacidade complexação e entre elas podemos destacar:

- Aplicações analíticas principalmente em separações cromatográficas e em eletroforese capilar.<sup>8</sup>
- Aplicações biomiméticas e catalíticas.<sup>9</sup>
- Aplicações na indústria sendo utilizada principalmente na alteração de propriedades de compostos hóspedes como solubilidade, estabilidade contra os efeitos da luz, calor e oxidação, mascaramento de efeitos fisiológicos não desejados, redução de volatilidade e outros.<sup>10</sup>

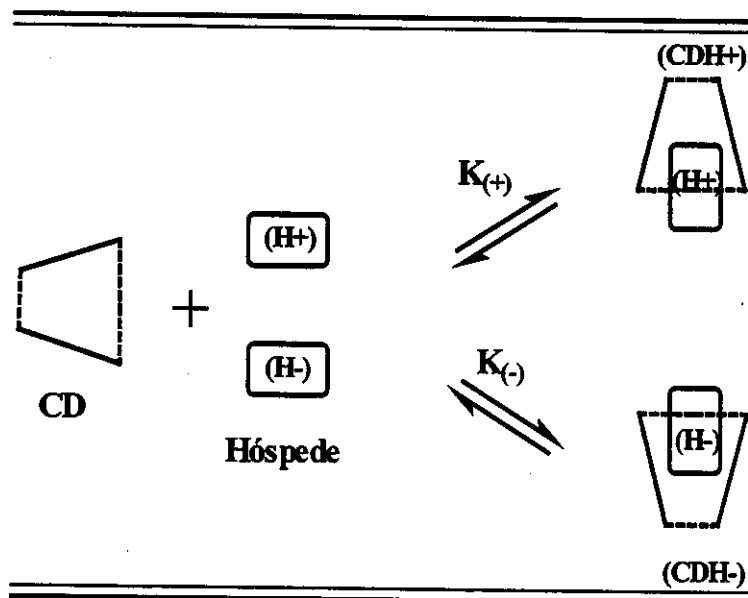
## **1.2 RMN e discriminação enantiomérica propiciada por ciclodextrinas**

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é hoje uma das ferramentas analíticas mais versáteis. Esta técnica contribui para investigações de estruturas no nível molecular, importantes na química e biologia modernas e também é utilizada 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*.<sup>11</sup>

Em RMN, os sinais dos enantiômeros são isócronos. Para que ocorra discriminação enantiomérica, ou seja, a separação dos sinais dos enantiômeros, é necessário converter a mistura enantiomérica numa mistura diastereoisomérica, portanto, para haver discriminação quiral nos sinais de RMN é necessário utilizar um auxiliar quiral. Basicamente, existem três tipos de auxiliares quirais: lantanídeos quirais como reagentes de deslocamento químico, agentes quirais de solvatação e agentes quirais de derivação.<sup>12</sup> As CDs são um exemplo de agentes quirais de solvatação e podem ser utilizadas para estudar discriminação quiral por RMN. As análises são realizadas, geralmente, utilizando água como solvente, pois em solução aquosa a cavidade da ciclodextrina é ocupada por moléculas de água, esta interação é energeticamente desfavorável, por se tratar de uma interação polar-apolar. Assim, na presença de outra substância menos polar que a água, existe a tendência destas moléculas ocuparem a posição das moléculas de água, formando complexos de inclusão. Esta habilidade de formar complexos de inclusão, associada a quiralidade natural das CDs confere às mesma a capacidade de formar complexos de inclusão diastereoisoméricos a partir de uma mistura racêmica de moléculas hospedeiras (**Esquema 1**). A formação desses complexos é um processo de equilíbrio. Em relação ao tempo de escala de RMN, este equilíbrio pode ser rápido ou lento. Para um equilíbrio rápido os sinais observados representam uma média entre os sinais das espécies livres e complexadas. Caso os complexos diastereoisoméricos possuam topologias distintas e/ou constantes de formação distintas, os sinais podem ser duplicados, por que iriam representar uma média entre os sinais dos complexos

diastereoisoméricos e os compostos livres. Para um equilíbrio lento poderíamos esperar um conjunto de quatro sinais representando as espécies livres e os complexos diastereoisoméricos.



Esquema 1: Equilíbrio dinâmico entre CD e racemato, formação dos complexos diastereoisoméricos.

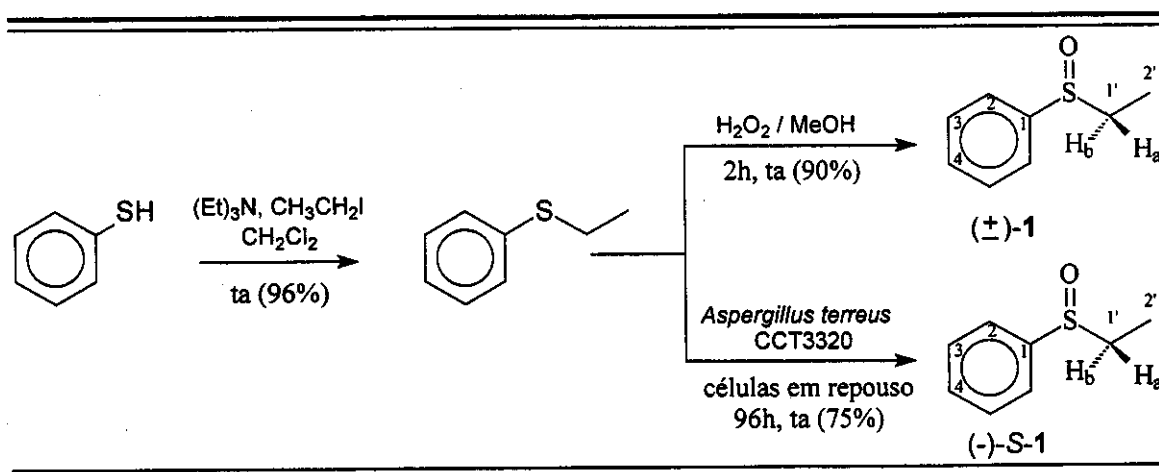
## 2. Objetivos

O nosso grupo de pesquisa tem se dedicado, entre outros projetos, ao desenvolvimento de rotas sintéticas e transformações biocatalíticas. A determinação da composição enantiomérica dos produtos resultantes dessas atividades tornou a cromatografia quiral uma técnica rotineira em nosso grupo. Desta forma, com o intuito de estabelecer as limitações do método de RMN recentemente publicado que prediz a eficiência de fases cromatográficas quirais a base de ciclodextrinas na discriminação enantiomérica de misturas racêmicas ou enantiomericamente enriquecidas<sup>13</sup>, realizamos novos experimentos com um sulfóxido quiral.

### 3. Resultados e discussões

#### 3.1 Síntese do substrato

O composto avaliado neste estudo de discriminação quiral foi o etil-fenil-sulfóxido. A escolha desse composto deve-se ao fato de que a síntese de sulfóxidos quirais é um dos interesses do nosso grupo de pesquisa e portanto trata-se de uma substância disponível em nosso laboratório, tanto na forma racêmica como enantiomericamente pura. A obtenção desse composto como racemato e de forma enantiosseletiva é resultado do projeto de trabalho de outro membro do nosso grupo de pesquisa<sup>14</sup> e foi gentilmente cedido para este estudo. A síntese do racemato foi realizada em duas etapas a partir do tiofenol comercial e a amostra quiral foi obtida através de oxidação microbiológica do etil-fenil-sulfeto por *Aspergillus terreus* CCT3320 (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese do etil-fenilsulfóxido.

A caracterização do etil-fenil-sulfóxido, o qual passaremos a referir como sulfóxido-1, foi realizada por espectrometria no infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (Espectro 1 ao 3 pág. 79).

### 3.2 Análise de RMN de $^1\text{H}$

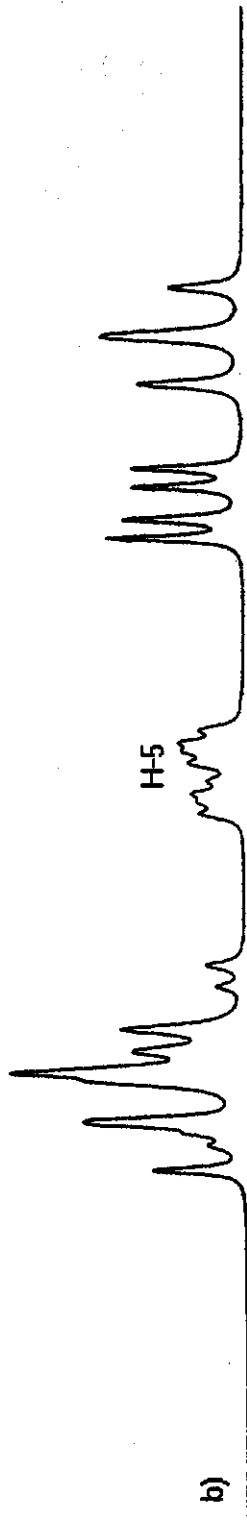
Os deslocamentos químicos dos hidrogênios da mistura  $\beta$ -CD e sulfóxido ( $\pm$ )-1 sofrem variações em relação às amostras puras dos mesmos. Este fato é atribuído à formação de complexos de inclusão, sendo que os valores observados representam uma média ponderada entre os valores para os compostos na sua forma livre e complexada. A formação de complexos de inclusão é um processo de equilíbrio. O equilíbrio para o sistema sulfóxido ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD é rápido para o tempo de escala de RMN, apresentando alguns sinais duplicados para o sulfóxido ( $\pm$ )-1 devido à discriminação quiral.

Podemos verificar que o H-3 da  $\beta$ -CD sofre uma variação de deslocamento químico considerável na presença do sulfóxido ( $\pm$ )-1 (**Tabela 2**), o sinal torna-se mais protegido, ocasionando sobreposição com os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-6a e H-6b (**Figura 2**). Este fato é justificável, pois este hidrogênio está localizado na cavidade e conseqüentemente é mais influenciado pela complexação. A análise do H-5, que também é localizado na cavidade, é dificultada pelo fato de que este sinal, para a  $\beta$ -CD pura, encontra-se sobreposto com os sinais referentes aos hidrogênios H-6a e H-6b (**Figura 2**). Apesar disto, podemos verificar que há uma variação considerável em seu deslocamento químico na presença do sulfóxido ( $\pm$ )-1 (**Tabela 2**), tanto que o sinal não se encontra mais sobreposto aos sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-6a e H-6b (**Figura 2**).

**Tabela 2:** Deslocamento químico ( $\delta$ ) para hidrogênios da  $\beta$ -CD pura e na presença de ( $\pm$ )-1

| Amostras   | Hidrogênios da $\beta$ -CD |      |      |      |           |
|--|----------------------------|------|------|------|-----------|
|  | H-1                        | H-2  | H-3  | H-4  | H-5       |
| $\delta$ para $\beta$ -CD ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ )                      | 4,85                       | 3,43 | 3,74 | 3,36 | 3,63-3,69 |
| $\delta$ para ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD (1:1, $15 \text{ mmolL}^{-1}$ cada) | 4,84                       | 3,42 | 3,66 | 3,35 | 3,51-3,54 |
| $\Delta\delta$   | 0,01                       | 0,01 | 0,08 | 0,01 | --        |

H-3, H-6a e H-6b



H-5, H-6a e H-6b

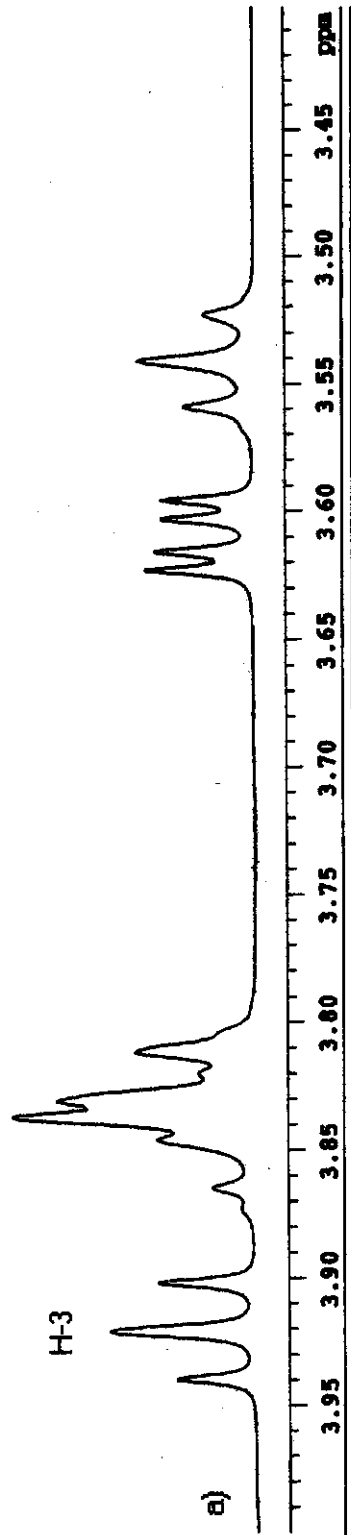
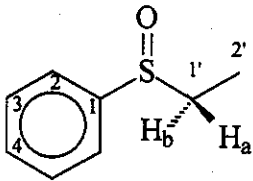


Figura 2: Espectro parcial de RMN de  $^1\text{H}$  de (a)  $\beta$ -CD (15 mmolL $^{-1}$ ); (b) mistura equimolar (15 mmolL $^{-1}$  cada) de  $(\pm)$ -1 e  $\beta$ -CD.

Para o sulfóxido ( $\pm$ )-1, as variações dos hidrogênios aromáticos não foram analisadas, pois eles formam um sistema de spin do tipo AA' BB' e na presença de  $\beta$ -CD essa região fica ainda mais complexa tornando inviável uma atribuição para esses sinais (Espectro 4. pág. 79). O sinal referente a metila torna-se mais protegido na presença de  $\beta$ -CD (Tabela 3), mas não ocorre discriminação quiral. Os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-1'a e H-1'b são alterados de forma distinta, enquanto que o H-1'a sofre proteção o H-1'b torna-se mais desprotegido, e devido a isto estes sinais não são mais sobrepostos como no espectro de ( $\pm$ )-1 puro (Figura 3, a e c). Os sinais referentes a esses hidrogênios são um duplo quarteto, devido ao acoplamento geminal e o acoplamento com a metila, no entanto na presença de  $\beta$ -CD observa-se uma duplicação destes sinais devido à discriminação quiral (Figura 3, c). A comprovação dessa afirmação e também a atribuição dos sinais referentes aos enantiômeros (+)-1 e (-)-1 são possíveis através dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  de uma amostra de (-)-1 (ee 33%) /  $\beta$ -CD (Figura 3, b).

Tabela 3: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) para hidrogênios do sulfóxido ( $\pm$ )-1 puro e na presença de  $\beta$ -CD

| <br>(+)-1 | H-2'                    | H-1'a |       | H-1'b |       |
|--|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
|  | $\delta$ de ( $\pm$ )-1 | 0,94  | 2,82  |       | 2,88  |
| $\delta$ de ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD   | 0,88                    | (+)-1 | (-)-1 | (+)-1 | (-)-1 |
|  |                         | 2,72  | 2,71  | 2,90  | 2,91  |
| $\Delta\delta$   | 0,06                    | 0,10  | 0,11  | 0,02  | 0,03  |

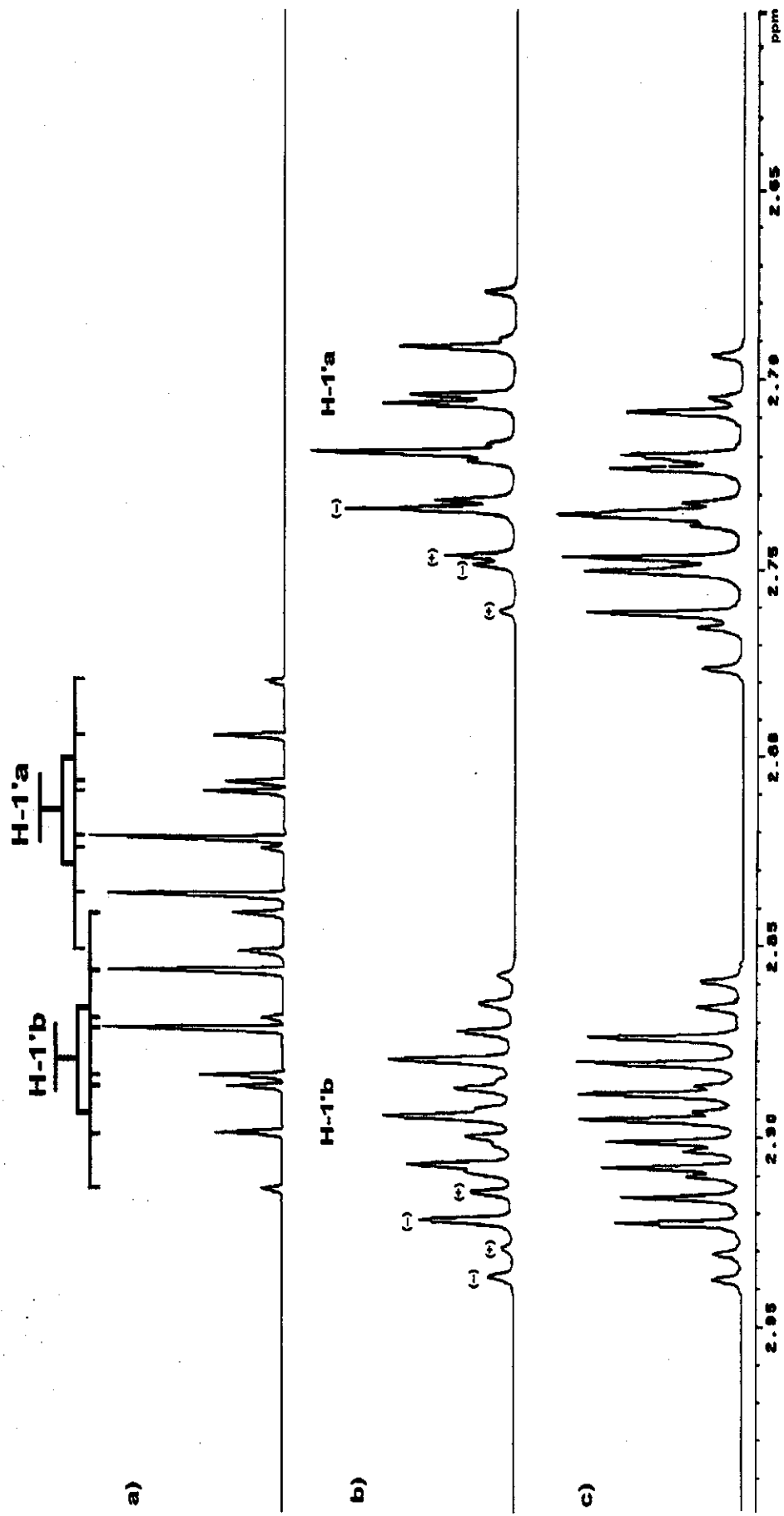


Figura 3: Espectro parcial de RMN de  $^1\text{H}$  de (a)  $(\pm)\text{-1}$  ( $15\text{mmolL}^{-1}$ ); (b) mistura equimolar ( $15\text{mmolL}^{-1}$  cada) de  $(-)\text{-1}$  ( $ee = 33\%$ ) e  $\beta\text{-CD}$ ; (c) mistura equimolar ( $15\text{mmolL}^{-1}$  cada) de  $(\pm)\text{-1}$  e  $\beta\text{-CD}$ .



É válido observar que tanto o efeito de proteção do H-1'a quanto a desproteção do H-1'b são mais pronunciados para (-)-1. Este fato indica que o enantiômero (-)-1 tem uma associação mais eficiente com a  $\beta$ -CD do que o enantiômero (+)-1.

Os valores de deslocamentos químicos observados podem ser racionalizados pela **Equação 1**, onde  $\delta_{\text{obs}}$  representa o deslocamento químico de um determinado núcleo do sulfóxido ( $\pm$ )-1 para a mistura sulfóxido ( $\pm$ )-1 /  $\beta$ -CD em equilíbrio dinâmico, sendo que  $\chi_1$  e  $\chi_{1/\beta\text{-CD}}$  representam a fração molar do sulfóxido ( $\pm$ )-1 e do complexo sulfóxido ( $\pm$ )-1 /  $\beta$ -CD respectivamente e  $\delta_1$  e  $\delta_{1/\beta\text{-CD}}$  representam os deslocamentos químicos para o sulfóxido ( $\pm$ )-1 livre e para o complexo sulfóxido ( $\pm$ )-1 /  $\beta$ -CD respectivamente.

$$\delta_{\text{obs}} = \chi_1 \delta_1 + \chi_{1/\beta\text{-CD}} \delta_{1/\beta\text{-CD}} \text{ (Eq. 1)}$$

Em um sistema com esse tipo de comportamento, pode se empregar titulação por RMN que consiste em medidas de variações de deslocamentos químicos em função de concentração.<sup>15</sup> Essa metodologia foi empregada para determinarmos a estequiometria do complexo e os valores de constantes de associação, tópicos que serão discutidos a seguir.

### 3.3 Determinação da estequiometria do complexo: gráfico de Job

A estequiometria dos complexos de inclusão é um fator importante que possibilita, conciliado com experimentos de nOe intermolecular, propor uma topologia para os complexos, além de ser um dado indispensável para o cálculo das constantes de associação aparente. Para tal propósito, utilizamos titulação por RMN. A metodologia empregada foi a de Job<sup>16</sup>, na qual as concentrações de ambos componentes (hóspede e hospedeiro) variam continuamente enquanto a soma das concentrações desses componentes permanece constante e a partir de dados racionalizados em gráfico observa-se o ponto estequiométrico. O gráfico é construído tendo no eixo x a fração molar do hóspede ( $\chi$ ) e no y  $\chi\Delta\delta_{\text{obs}}$  sendo que  $\Delta\delta_{\text{obs}}$  é a variação de deslocamento químico de um determinado hidrogênio do hóspede quando comparamos amostras do hóspede na ausência do hospedeiro e na presença do mesmo com uma determinada concentração. O ponto estequiométrico é atingido quando a variante y ( $\chi\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) atinge o valor máximo. A Figura 4 demonstra gráficos de Job, não experimentais, representando complexos com relação estequiométrica hóspede/hospedeiro 1:1; 1:2 e 2:1.

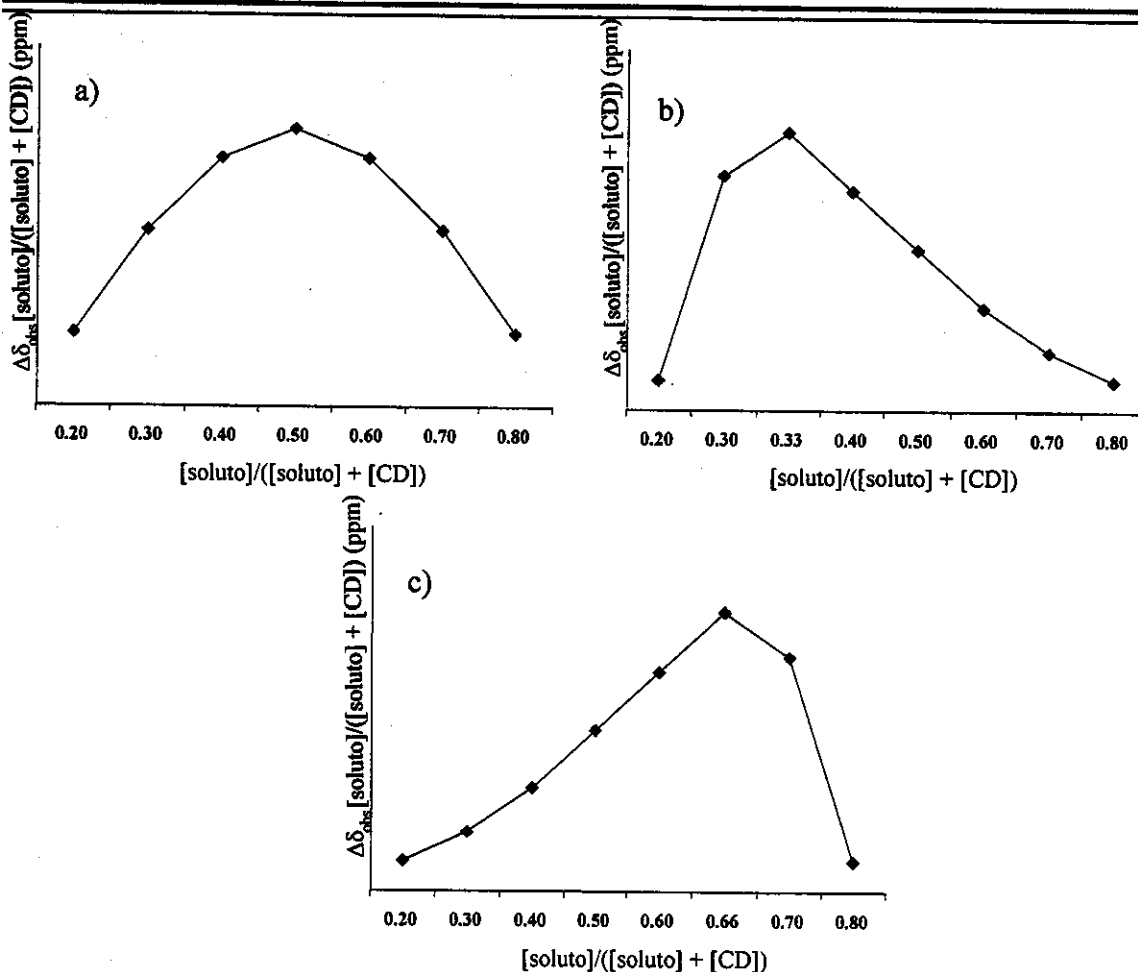


Figura 4: gráficos de Job (a) complexo 1:1 (b) complexo 1:2 (c) complexo 2:1.

Para determinação da estequiometria foram preparadas cinco amostras com diferentes relações de concentrações do sulfóxido ( $\pm$ )-1 e  $\beta$ -CD (detalhes na parte experimental, pág. 60). Verifica-se que os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-1'a e H-1'b do sulfóxido ( $\pm$ )-1 sofrem variações consideráveis nas diferentes amostras (Figura 5). Os sinais referentes a esse hidrogênios e também o referente a metila foram utilizados na construção do gráfico (Figura 6).

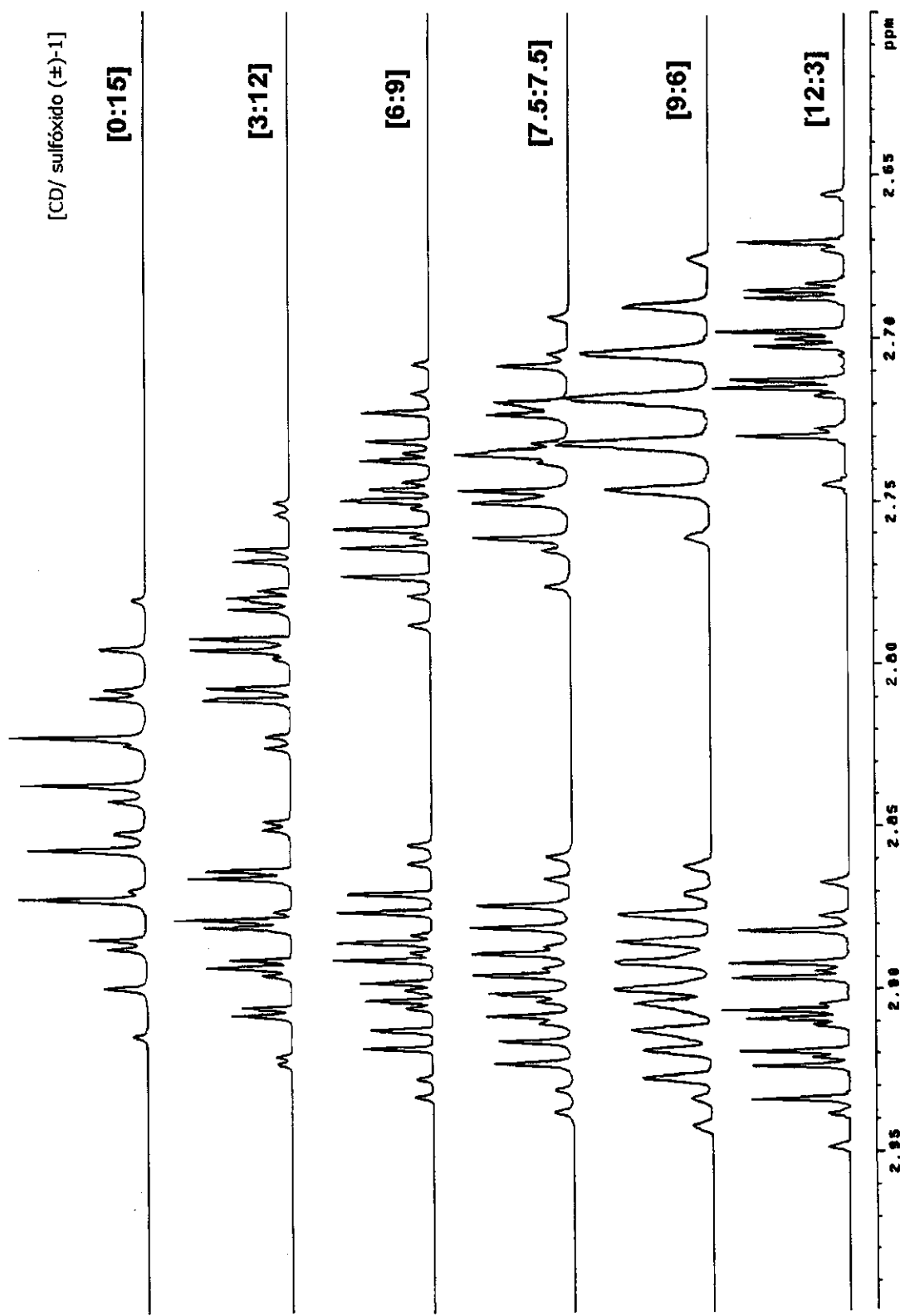


Figura 5: Espectros parciais de RMN de <sup>1</sup>H de soluções de (±)-1 e β-CD em diferentes proporções.

O gráfico de Job apresentou curvas aproximadamente simétricas. Quando se analisa a curva construída a partir das variações de deslocamentos químicos da metila e do H-1'b (Figura 6) o valor máximo no eixo y corresponde a uma fração molar do substrato igual a 0,5 (eixo x), isto leva-nos a concluir que o complexo de estequiometria 1:1 é predominante na solução. O gráfico construído a partir da variação de deslocamento químico de H-1'a apresentou-se de forma distinta. Fato que pode ser justificado se considerarmos que o H-1'a é o hidrogênio que sofre maior variação de deslocamento químico na presença de  $\beta$ -CD (Tabela 3, pág.13), portanto seria também o mais sensível a pequenos erros de concentração que pudessem vir a ocorrer nas amostras.

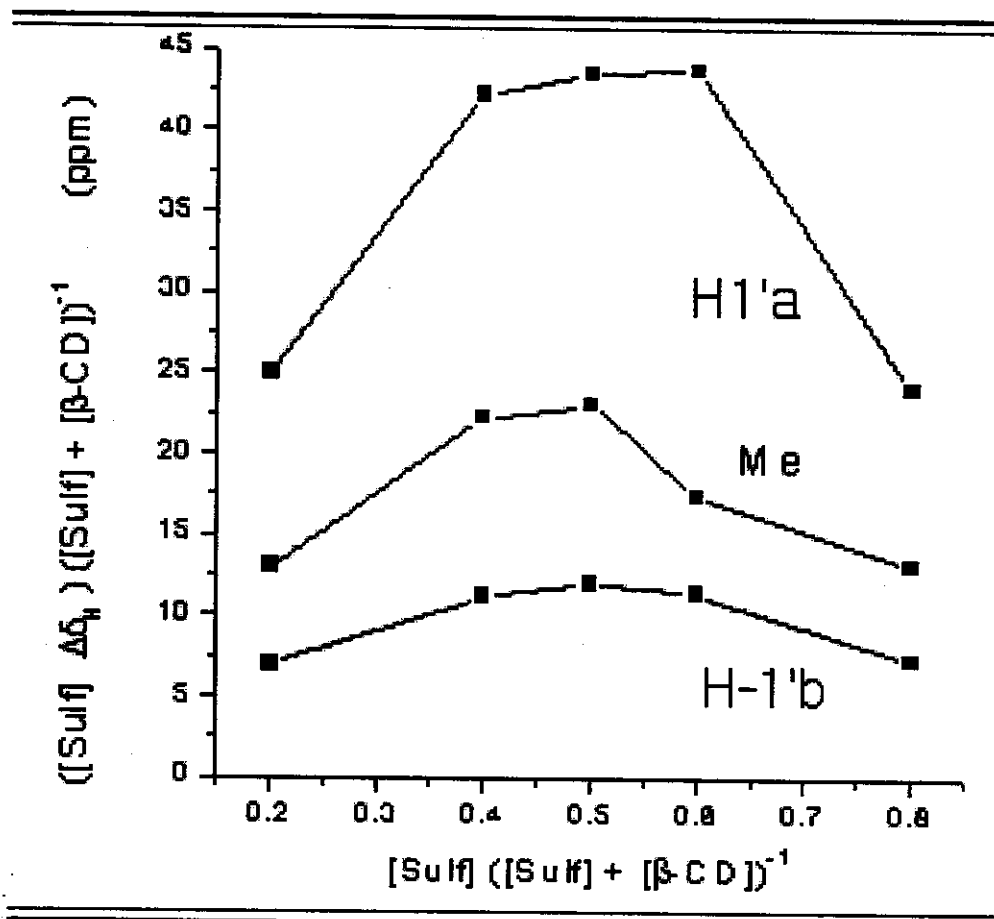


Figura 6: Gráfico de Job para (±)-1/β-CD.

### 3.4 Constantes de associação aparente

Após a determinação da estequiometria do complexo de inclusão formado entre o sulfóxido ( $\pm$ )-1 e a  $\beta$ -CD, partimos para o cálculo das constantes de associação. O método utilizado foi o de Benesi-Hildebrand<sup>17</sup> modificado por Scott<sup>18</sup> para complexos de estequiometria 1: 1.<sup>19</sup> A formação de um complexo de inclusão, com essa estequiometria, pode ser representada da seguinte forma:



A constante de associação (K) é determinada pela seguinte equação:

$$K = \frac{[AB]}{[A][B]} \quad (2)$$

Sendo que [A], [B] e [AB] representam, respectivamente, a concentração em molL<sup>-1</sup> da molécula hóspede, do seletor quiral e do complexo de inclusão formado. A concentração total de A e B (Ca e Cb, respectivamente) no equilíbrio é dada por:

$$Ca = [A] + [AB] \text{ e } Cb = [B] + [AB]$$

(3)

(4)

Se  $\delta_A$  e  $\delta_{AB}$  são os deslocamentos químicos do núcleo observado no composto A e no complexo AB respectivamente, então para um equilíbrio rápido na escala de tempo de RMN, o deslocamento químico ( $\delta$ ) obtido nesse sistema será dado por:

$$\delta = \frac{[A]}{C_A} \delta_A + \frac{[AB]}{C_A} \delta_{AB} \quad \text{ou} \quad \Delta\delta = \frac{[AB]}{C_A} \Delta\delta_0$$

(5)

(6)

Sendo que  $\Delta\delta_0$  é a diferença do deslocamento químico, de um determinado núcleo, entre A puro e o complexo AB puro e  $\Delta\delta$  é a diferença de deslocamento químico deste núcleo entre o A puro e o complexo AB em equilíbrio com A. Combinando as equações 3 e 6 obtemos:

$$[AB] = \frac{\Delta\delta}{\Delta\delta_0} C_A \quad [A] = C_A - \frac{\Delta\delta}{\Delta\delta_0} C_A$$

(7)

(8)

Considerando que o composto B está em grande excesso em relação a A, então  $[AB]$  será muito baixa em relação à  $[B]$ . Assim a Equação 4 pode ser escrita da seguinte forma:

$$[B] = C_B$$

(9)

Substituindo as equações 7, 8 e 9 na equação 2 obtemos:

$$\frac{C_B}{\Delta\delta} = \frac{C_B}{\Delta\delta_0} + \frac{1}{K\Delta\delta_0}$$

(10)

A equação 10 é a de Benesi-Hildebrand modificada por Scott e é do tipo  $y=ax+b$ , ou seja, de uma reta. Considerando que a variável  $y = C_B\Delta\delta^{-1}$  e  $x = C_B$ ,

então através de um gráfico de  $C_B \Delta\delta^{-1}$  em função de  $C_B$  determina-se o valor de  $K$ , pois o coeficiente angular da reta obtida é  $\Delta\delta_0^{-1}$  e o coeficiente linear é  $(K\Delta\delta_0)^{-1}$ .

Assim, para construirmos o gráfico, utilizamos cinco amostras nas quais as concentrações de  $\beta$ -CD ( $C_B$ ) eram variáveis, sendo de 3,6,9,12 e 15 mmolL<sup>-1</sup> e a concentração do sulfóxido ( $\pm$ )-1 de 1 mmolL<sup>-1</sup> em todas (detalhes na parte experimental pág.61). Os sinais de hidrogênios de ( $\pm$ )-1 escolhidos para observarmos a sua variação de deslocamento químico ( $\Delta\delta$ ) em função da concentração de  $\beta$ -CD foram os hidrogênios diastereotópicos H-1'a e H-1'b, pois ambos são discriminados na presença de  $\beta$ -CD. Desta forma, obtemos quatro retas, as quais são construídas a partir dos valores de  $\Delta\delta$  do H-1'a de (+)-1 e de (-)-1 e do H-1'b de (+)-1 e de (-)-1. Os valores de  $\Delta\delta_0$  obtidos (inverso do coeficiente angular da reta, Equação 10) não são exatos, pois para obtermos a Equação 10 fizemos a aproximação representada na Equação 9, portanto como existe um equilíbrio dinâmico de associação intermolecular entre ( $\pm$ )-1 e  $\beta$ -CD, isto implica que os valores de [ $\beta$ -CD] não são exatos. Por isso é necessário realizar a correção destes valores, o que é feito através do método de aproximações sucessivas<sup>20</sup>, empregando a seguinte equação:

$$[B]_c = C_B - \frac{\Delta\delta}{\Delta\delta_0} C_A$$

(11)

Sendo que  $[B]_c$  é a concentração de B corrigida. Portanto, um novo valor de  $\Delta\delta_0$  é obtido através de um gráfico de  $[B]_c \Delta\delta^{-1}$  em função de  $[B]_c$ , então através de um segundo gráfico de  $[B]_c \Delta\delta^{-1}$  em função de  $[B]_c$ , obtém-se um novo valor de  $\Delta\delta_0$  e se este for igual ou próximo ao valor obtido no gráfico anterior, pode-se então calcular  $K$ . Caso contrário, deve-se repetir o procedimento até que o valor de  $\Delta\delta_0$  se mantenha constante ou apresente pequena variação. No nosso caso, foi necessária



uma segunda correção do valor da concentração da  $\beta$ -CD. Após a organização deste novo gráfico (Figura 7), verificou-se que o valor de  $\Delta\delta_o$  corrigido era bem próximo ao da primeira correção, permitindo então o cálculo de K (Tabela 4). Procedeu-se dessa maneira para calcular os valores de K correspondentes aos quatro sinais (H-1'a e H-1'b de (+)-1; e H-1'a e H-1'b de (-)-1) (Tabela 4). A partir da média dos valores de K de cada enantiômero, obteve-se o valor das constantes para (+)-1 e (-)-1 (Tabela 4).

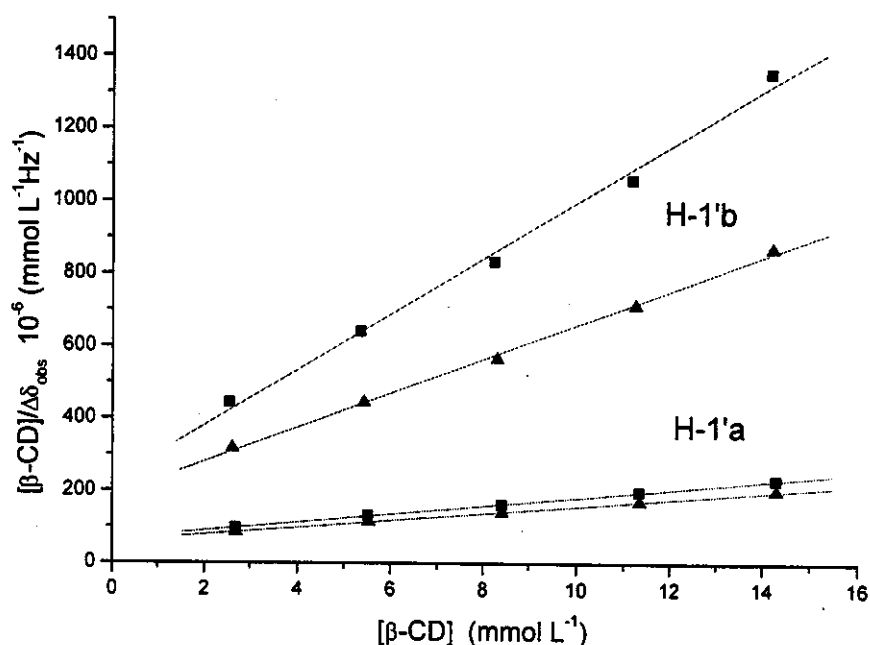


Figura 7: Gráfico de Scott para (+)-1 (■) e (-)-1 (▲) em soluções com  $\beta$ -CD.

Tabela 4: Constantes aparentes de associação ( $K_{ap}$ ), e  $\alpha$  para os complexos (+)-1/ $\beta$ -CD e (-)-1/ $\beta$ -CD

| Complexo           | $K_{ap(-)} (M^{-1})$ |       | $K_{ap(+)} (M^{-1})$ |       | $K_{ap(-) \text{ medio}} (M^{-1})$ | $K_{ap(+)} \text{ medio} (M^{-1})$ | $\alpha (K_{ap(-)}/K_{ap(+)})$ |
|--------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                    | H-1'a                | H-1'b | H-1'a                | H-1'b |                                    |                                    |                                |
|                    | (-)                  | (-)   | (+)                  | (+)   |                                    |                                    |                                |
| (±)-1/ $\beta$ -CD | 172.4                | 340.4 | 166.4                | 254.0 | 256.4                              | 210.2                              | 1.22                           |

### 3.5 Análise de RMN de $^{13}\text{C}$

A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  pode fornecer dados importantes para avaliar os complexos de inclusão diastereoisoméricos entre o sulfóxido ( $\pm$ )-1 e a  $\beta$ -CD, pois os átomos de  $^{13}\text{C}$  são muito sensíveis aos efeitos estereoeletrônicos.

A análise da variação de deslocamento químico dos átomos de  $^{13}\text{C}$  da  $\beta$ -CD na presença e ausência do sulfóxido ( $\pm$ )-1 apresentou variações pequenas (Tabela 5).

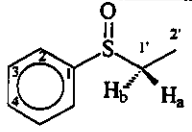
Tabela 5: Variações de deslocamentos para a  $\beta$ -CD

| Deslocamentos químicos               | C-1    | C-2   | C-3   | C-4   | C-5   | C-6   |
|--------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\delta$ de $\beta$ -CD              | 101,49 | 71,74 | 72,74 | 80,79 | 71,49 | 59,97 |
| $\delta$ de ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD | 101,59 | 71,70 | 72,86 | 80,73 | 71,59 | 59,79 |
| $\Delta\delta$                       | 0,10   | 0,04  | 0,12  | 0,06  | 0,10  | 0,18  |

O comportamento dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  do sulfóxido ( $\pm$ )-1 na presença de  $\beta$ -CD pode ser analisado não somente pela variação de deslocamento químico em relação a uma amostra pura mais também pela discriminação enantiomérica (Figura 8). Verificamos que somente os carbonos C-1, C-1' do sulfóxido ( $\pm$ )-1, os quais são adjacentes ao centro estereogênico, sofreram desproteção na presença de  $\beta$ -CD, ao passo que os sinais referentes aos outros carbonos foram protegidos (Tabela 6). Os carbonos C-1, C-4, C-1' e C-2' duplicaram devido a discriminação enantiomérica, a atribuição dos sinais referentes a (+)-1 e (-)-1 foi realizada através de uma amostra de (-)-1/ $\beta$ CD (ee 33%) (Figura 8b), observando-se que os sinais referentes ao enantiômero (-)-1 eram mais protegidos em relação ao enantiômero (+)-1.

**Parte I: Aplicação de RMN para investigar associações supramoleculares**

**Tabela 6: Variações de deslocamentos químico de  $^{13}\text{C}$  para o sulfóxido ( $\pm$ )-1 na presença de  $\beta$ -CD**

| <br>( $\pm$ )-1 | $\delta$ de ( $\pm$ )-1 | $\delta$ de (+)-1/ $\beta$ -CD | $\delta$ de (-)-1/ $\beta$ -CD |
|--|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| C-1  | 139,51                  | 139,77                         | 139,76                         |
| C-2 e C-6  | 124,46                  | 124,01                         | 124,01                         |
| C-3 e C-5  | 129,34                  | 129,22                         | 129,22                         |
| C-4  | 131,83                  | 131,83                         | 131,82                         |
| C-1'   | 48,54                   | 48,66                          | 48,60                          |
| C-2'   | 5,32                    | 4,70                           | 4,63                           |

Para obtenção de um parâmetro único, que representasse a molécula hóspede como um todo, correlacionamos o valor da discriminação de todos os sinais, obtendo assim um valor médio:  $(\Sigma\Delta\delta\text{C}/n\text{C})$ , sendo que  $\Sigma\Delta\delta\text{C}$  é a somatória da discriminação de todos os carbonos em Hz e  $n\text{C}$  é o número total de carbonos da molécula. Para o sistema sulfóxido ( $\pm$ )-1 / $\beta$ -CD o valor obtido foi de 2,7 Hz.

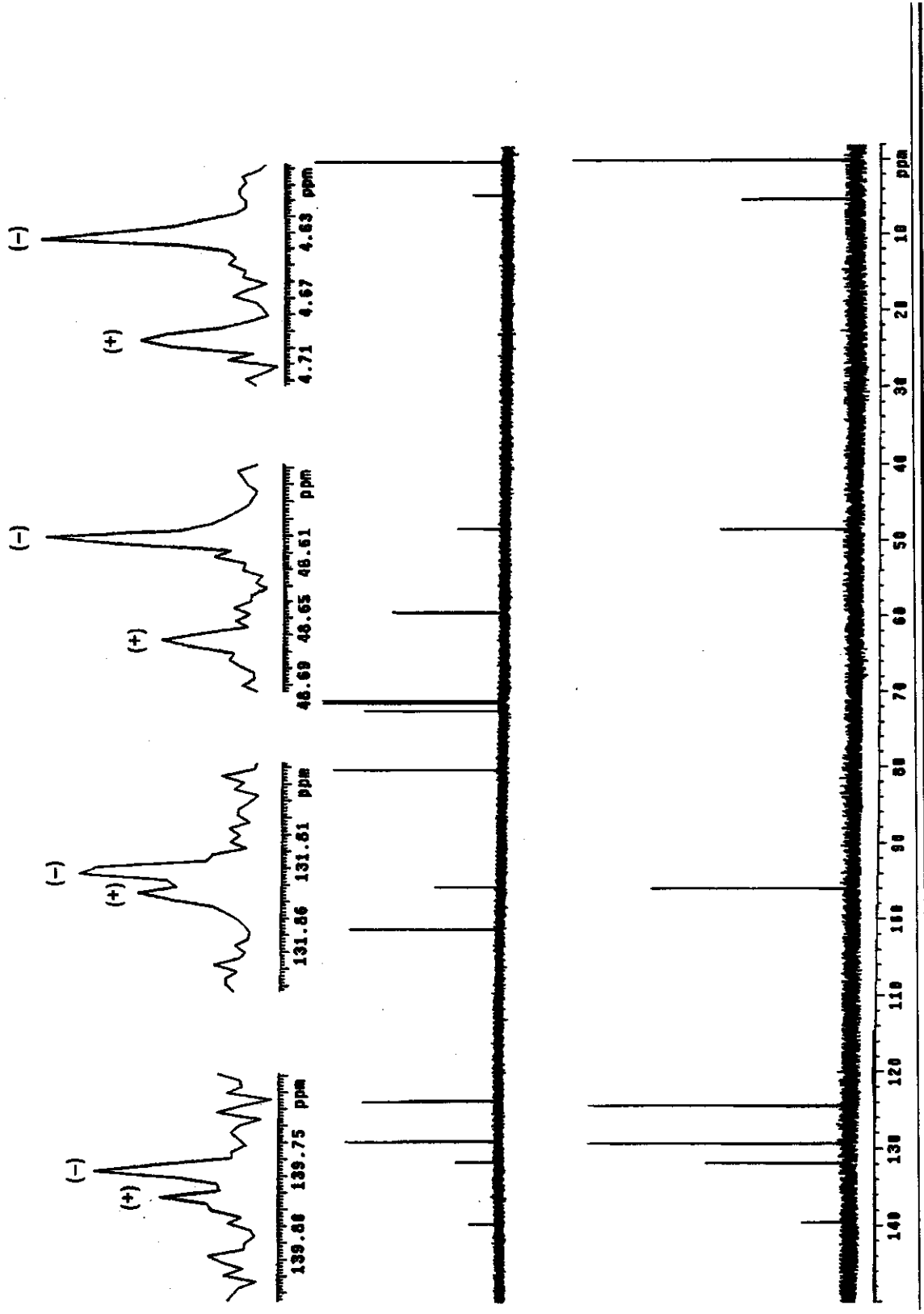


Figura 8: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) mistura equimolar de (-)-1 (ee 33%) e  $\beta$ -CD; (b) ( $\pm$ )-1 (15 mmolL $^{-1}$ ).

### 3.6 Experimentos de ROESY-1D

Os experimentos que envolvem medidas de nOe são um dos métodos mais elucidativos para a análise da formação de complexos de inclusão envolvendo CDs. Os valores de incremento de nOe intermolecular entre moléculas hóspedes e hospedeiras podem fornecer informações sobre a forma de inclusão da molécula hóspede e também a topologia do complexo de inclusão.<sup>21</sup> No entanto, a aplicação de métodos de diferença de nOe homonuclear convencionais é limitada, pois a razão de relaxação cruzada depende do produto de  $\tau_c$  (tempo de correlação para reorientação molecular) e  $\omega_0$  (frequência de Larmor do núcleo).<sup>22</sup> Quando o produto  $\omega_0\tau_c \cong 1$ , os efeitos de nOe são pequenos, praticamente nulos. Isso normalmente ocorre em situações onde as substâncias analisadas apresentam tamanhos intermediários (500 a 2000 Da) ou mesmo moléculas pequenas em líquidos viscosos.<sup>23</sup> No entanto, experimentos com trava de spin (*spin-lock*), tais como ROESY (*Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy*, uni e bidimensionais) transpõem esta barreira, pois a relaxação cruzada é positiva para todos os valores do tempo de correlação rotacional. Dessa forma, como as CDs apresentam o produto  $\omega_0\tau_c \cong 1$ , optamos por realizar a seqüência de pulso ROESY1-D.

Foram realizadas irradiações para todos os hidrogênios do sulfóxido ( $\pm$ )-1 (Espectro 5 ao Espectro 8, pág. 81). Os hidrogênios aromáticos não foram irradiados de forma seletiva devido à sobreposição dos sinais dos mesmos. A Tabela 7 mostra os valores de incrementos de rOe observado para os hidrogênios da  $\beta$ -CD ao irradiar-se os hidrogênios do sulfóxido ( $\pm$ )-1. Estes valores refletem as interações dipolares intermoleculares observados entre os hidrogênios da  $\beta$ -CD e do sulfóxido ( $\pm$ )-1.

**Parte I: Aplicação de RMN para investigar associações supramoleculares**

**Tabela 7: Valores de incremento de rOe intermolecular**

| Posição irradiada de ( $\pm$ )-1 | Incrementos de rOe para a $\beta$ -CD (%) |     |     |     |
|----------------------------------|---|-----|-----|-----|
|                                  | H-2                                       | H-3 | H-4 | H-5 |
| Metila                           | ---                                       | 1,0 | 0,3 | 0,5 |
| H-1'a                            | ---                                       | 0,8 | --- | 0,4 |
| H-1'b                            | ---                                       | 1,0 | --- | 0,5 |
| Hidrogênios Aromáticos           | 1,0                                       | 2,0 | 1,0 | 1,0 |

Os incrementos de rOe observados para o H-2 e H-4 da  $\beta$ -CD foram inesperados (Tabela 7) e podem ser atribuídos a uma possível associação externa a cavidade do seletor. Os hidrogênios H-3 e H-5 da  $\beta$ -CD sofreram incremento para todas as posições irradiadas do sulfóxido ( $\pm$ )-1, o que indica que a inclusão está ocorrendo tanto pela parte aromática quanto pelo grupo etil. O fato do incremento do H-3 ser maior que para o H-5 em todos os pontos irradiados do sulfóxido ( $\pm$ )-1 sugere uma inclusão parcial. Com base nesses resultados e também considerando que o complexo de inclusão possui uma estequiometria de 1:1, como já discutido anteriormente, pode-se propor topologias para os complexos (Figura 9). Inferir sobre qual topologia é predominante não é possível, pois apesar do incremento ser maior quando irradia-se a porção aromática, temos que levar em consideração que o número de hidrogênios irradiados nesse caso é maior. É importante salientar que todos os experimentos de ROESY1D foram realizados com ( $\pm$ )-1 então a figura da geometria do complexo é somente uma sugestão sem considerar as diferentes geometrias dos complexos diastereoisoméricos.

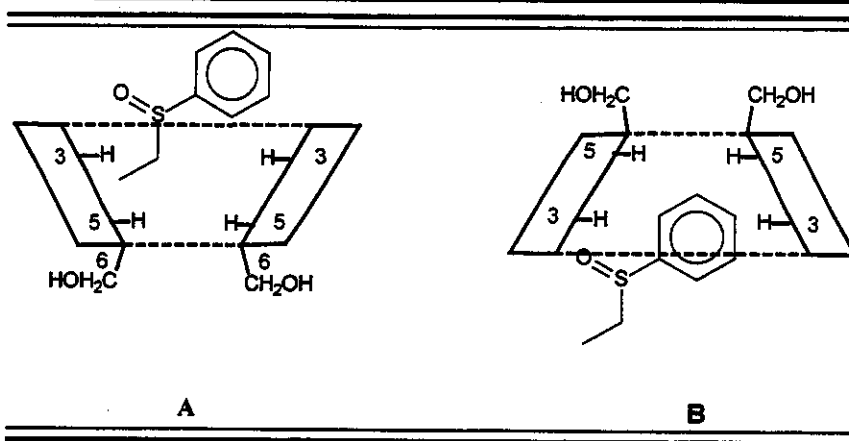


Figura 9: Topologias propostas para os complexos de inclusão entre (±)-1 e β-CD.

### 3.7 Experimentos de difusão

A difusão molecular consiste nos movimentos aleatórios (brownianos) das moléculas, os quais ocorrem devido à energia térmica do sistema.<sup>24</sup> A RMN é uma técnica que pode ser utilizada para realizar medidas de coeficientes de difusão em líquidos e vem sendo empregada para tal propósito desde a descoberta dos ecos de spin.<sup>25</sup> Na seqüência de ecos de spin de Hahn  $[90^\circ-\tau-180^\circ-\tau-(eco)-]_n$  (Figura 10) um pulso de rádio-freqüências (R.F.) de  $90^\circ$  é aplicado ao sistema de spins nucleares, na direção  $x'$  de um sistema de coordenadas girantes. Com isso, o vetor magnetização, inicialmente na direção  $z$ , gira para o eixo  $y'$ , conforme ilustrado (Figura 10a). Durante o tempo  $\tau$ , a falta de homogeneidade do campo magnético  $\vec{B}_0$  provoca a desfocalização da magnetização, no plano  $x'y'$  (Figura 10b). A aplicação de um novo pulso R.F. de  $180^\circ$  provoca a rotação dos vetores que compõem a magnetização, em torno do eixo  $x'$  (Figura 10c). Durante um novo tempo  $\tau$ , ocorre a refocalização da magnetização na direção  $-y'$ , como ilustrado (Figura 10d). O sinal, então medido, é denominado eco de spin e sua amplitude é atenuada pela relaxação transversal ( $T_2$ ) e pela difusão molecular.

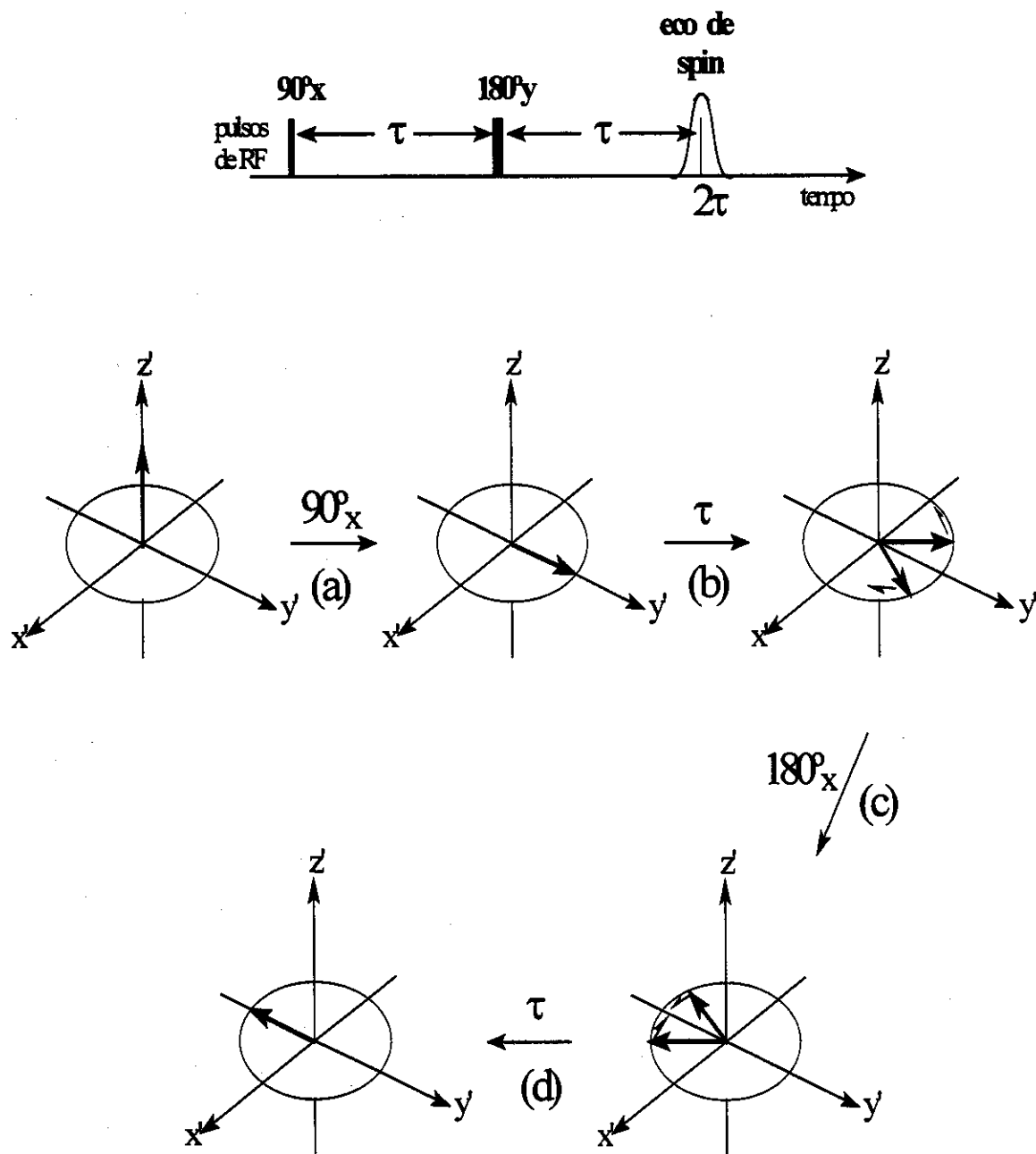


Figura 10: Seqüência de ecos de spin de Hahn  $[90^\circ-\tau-180^\circ-\tau-(\text{eco})-]_n$ . (a) aplicação de um pulso R.F. de  $90^\circ$  ao longo do eixo  $x'$  gira a magnetização para o eixo  $y'$ ; (b) desfocalização da magnetização durante o tempo  $\tau$ ; (c) a aplicação de um novo pulso R.F. de  $180^\circ$  gira os vetores que compõem a magnetização, em torno do eixo  $x'$ ; (d) refocalização da magnetização após o tempo  $\tau$ , levando ao eco de spin.

Na seqüência de ecos de spin de Hahn, a perfeita refocalização do vetor magnetização em  $-y'$ ,  $\tau$  segundos após o pulso de  $180^\circ$ , só ocorre se cada spin



nuclear se mantiver sob a ação de um campo magnético homogêneo, durante o tempo  $2\tau$ . Na prática, o campo magnético não é perfeitamente homogêneo e a difusão molecular provoca o movimento dos spins nucleares, através de um gradiente de campo magnético ( $G$ ). Portanto, a refocalização da magnetização não será perfeita e a amplitude  $A(2\tau)$  do eco de spin será reduzida, de acordo com a Eq.12, onde  $\gamma$  é a constante magnetogírica do núcleo e  $D$  é o coeficiente de difusão molecular.<sup>26</sup>

$$\frac{A(2\tau)}{A(0)} = \exp\left[-\left(\frac{2\tau}{T_2}\right) - \frac{2}{3}\gamma^2 G^2 D\tau^3\right]$$

(12)

A medida da difusão molecular pode ser feita, em princípio, pela seqüência de ecos de spin de Hahn, usando a Eq.12. Contudo, na prática é difícil separar os efeitos de atenuação do eco de spin, devido à relaxação longitudinal ( $T_2$ ) e à difusão ( $D$ ).

O experimento de ecos de spin foi aperfeiçoado significativamente na década de sessenta com a introdução de gradientes pulsados.<sup>27</sup> Com base nesse desenvolvimento, surgiu a técnica DOSY (do inglês, “Diffusion Ordered Spectroscopy”).<sup>28</sup> Os experimentos de DOSY foram projetados para adquirir automaticamente um conjunto de dados por RMN de alta resolução a partir de um conjunto de valores de áreas de gradientes exponencialmente espaçadas.<sup>28b</sup> 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  $q^2$  (área do gradiente de campo pulsado que correlaciona constante magnetogírica do núcleo, amplitude e largura do mesmo) para gerar os espectros bidimensionais de difusão.<sup>28c</sup> 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  $m^2s^{-1}$ ) é mostrado em outra dimensão. O espectro de difusão em particular, consiste de picos nos quais

posições e larguras indicam os coeficientes de difusão e seus erros estimados, respectivamente.<sup>28a</sup>

Para um sistema, formado por dois composto A e B, em que estes se encontram em equilíbrio entre as suas formas livres (A e B) e complexada (AB); a determinação dos coeficientes de difusão dos componentes envolvido no equilíbrio (A, B e AB) permite calcular a população do complexo AB presente na mistura. Em um equilíbrio rápido, para a escala de tempo de RMN, o coeficiente de difusão de uma molécula hóspede, que está em equilíbrio entre sua forma livre (A) e complexada (AB), será dado pela seguinte equação:

$$D_{A/AB} = \chi_A D_A + \chi_{AB} D_{AB} \text{ onde } \chi_A + \chi_{AB} = 1$$

(13)

(14)

Sendo  $D_{A/AB}$  a média do coeficiente de difusão observada para molécula hóspede no estado livre e complexada no equilíbrio.  $D_A$  é o coeficiente de difusão para a molécula hospede pura e  $D_{AB}$  o coeficiente de difusão do complexo puro.  $\chi_A$  e  $\chi_{AB}$  são as frações molares de A e AB no equilíbrio respectivamente.

Os valores dos coeficientes de difusão obtidos por espectros de HR-DOSY (Figuras 11 e 12) estão indicados na Tabela 8 abaixo:

**Tabela 8: Coeficientes de difusão de (±)-1 livre e complexado com β-CD obtidos por HR-DOSY**

| Composto | Coeficiente de difusão ( $10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ) |                            |
|----------|--|----------------------------|
|          | Livre  | Complexado                 |
| (±)-1    | $6.28 \pm 0.03 (D_A)$  | $3.81 \pm 0.02 (D_{A/AB})$ |
| β-CD     | $2.37 \pm 0.01 (D_B)$  | $2.31 \pm 0.01 (D_{B/AB})$ |

Sendo  $D_A$  e  $D_B$  o coeficiente de difusão de (±)-1 e β-CD respectivamente.  $D_{A/AB}$  a média do coeficiente de difusão entre o composto (±)-1 livre e o complexo de inclusão no equilíbrio.  $D_{B/AB}$  é a média do coeficiente de difusão entre a β-CD

## Parte I: Aplicação de RMN para investigar associações supramoleculares

livre e o complexo de inclusão no equilíbrio. como  $D_{B/AB}$  possui valor próximo a  $D_B$ , isto implica que  $D_{AB}$  possui valor próximo a  $D_B$  ou que  $\chi_{AB}$  é baixa. Esta última hipótese é descartada, pois isto implicaria que  $D_{A/AB}$  teria um valor próximo de  $D_A$  o que não é verificado experimentalmente. Portanto,  $D_B$  é próximo de  $D_{AB}$ , assim podemos fazer a seguinte aproximação:

$$D_{AB} \cong D_{B/AB} \quad (15)$$

Combinando as equações 13, 14 e 15 obtemos:

$$\chi_{AB} = \frac{D_{A/AB} - D_A}{D_{B/AB} - D_A} \quad (16)$$

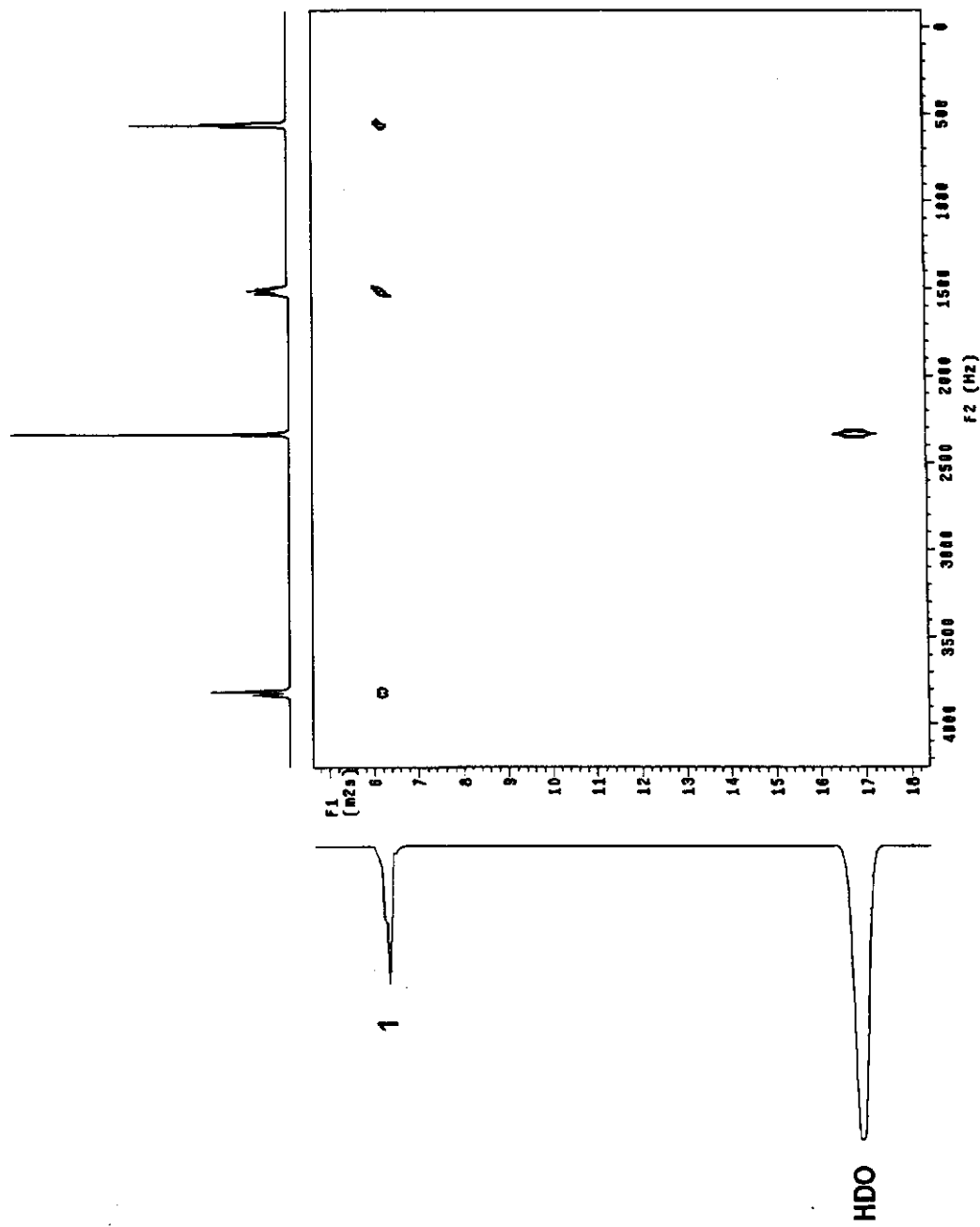


Figura 11: Espectros de HR-DOSY (±)-1 em D<sub>2</sub>O (15 mmolL<sup>-1</sup>)

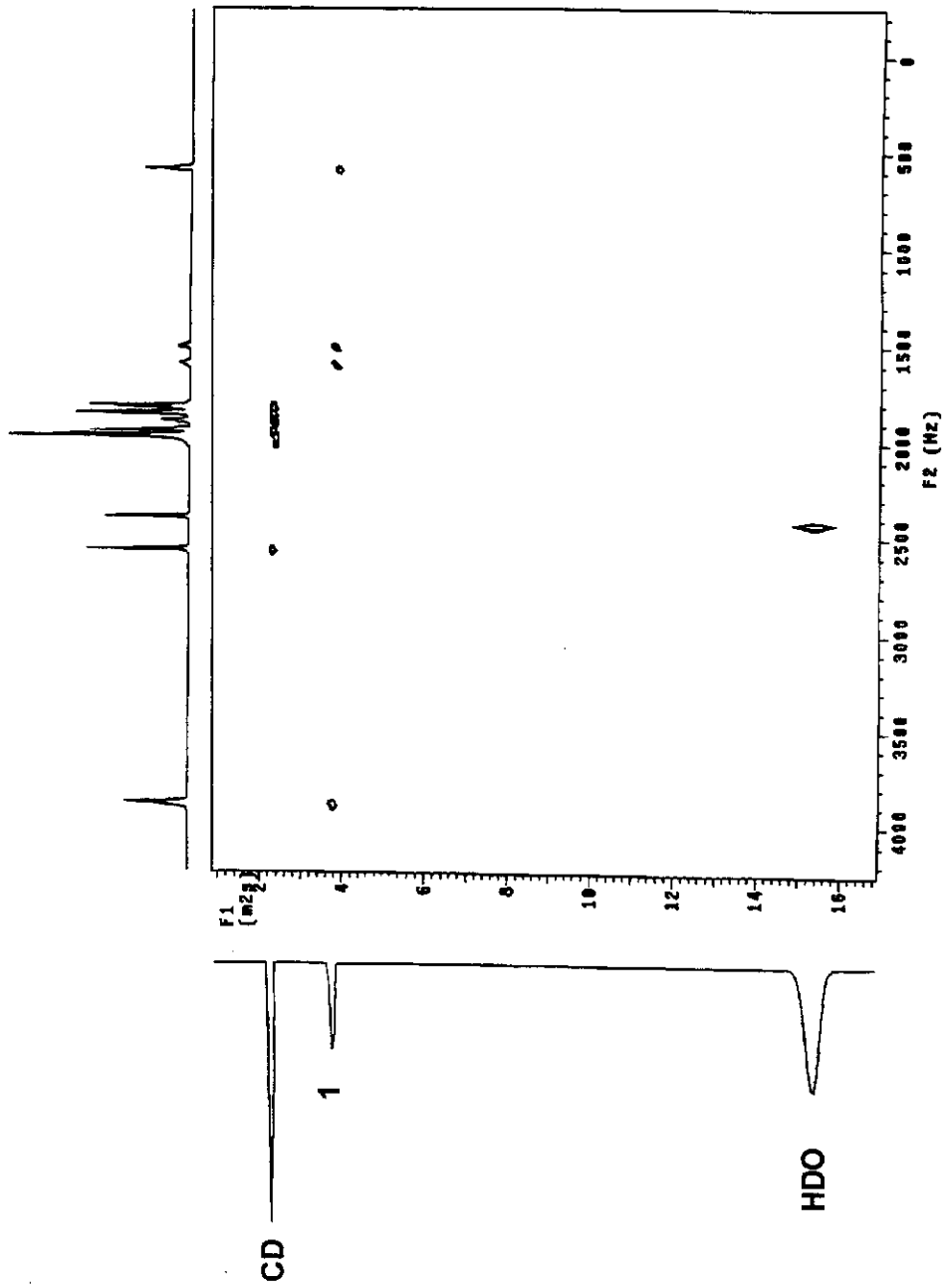


Figura 12: Espectros de HR-DOSY de (±)-1/β-CD (1:1,15 mmolL<sup>-1</sup> cada)

Substituindo na equação 16 os dados da Tabela 8 obteve-se que 62% da população de ( $\pm$ )-1 presente na solução está na forma de complexos de inclusão com a  $\beta$ -CD.

### **3.8 Previsão de discriminação enantiomérica em CLAE**

A espectroscopia de RMN é uma técnica bastante utilizada na investigação dos mecanismos de reconhecimento quiral em cromatografia líquida e eletroforese capilar<sup>29</sup>, que pode fornecer informações sobre a eficiência de seletores quirais para determinados compostos e também prever as melhores condições para enantioseparações. Com o intuito de correlacionar os dados de RMN obtidos para o sistema sulfóxido ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD com enantioseparação em cromatografia quiral, realizamos uma análise de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando uma solução de  $\beta$ -CD ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ ) como fase móvel quiral. No entanto, o sulfóxido ( $\pm$ )-1 não apresentou enantioseparação (**Figura 13**). Este resultado é condizente com os dados obtidos por RMN, pois em estudos anteriores realizados em nosso grupo de pesquisa<sup>13</sup> verificou-se que os principais parâmetros de RMN para inferir sobre a enantioseparação foram a porcentagem de população complexada obtida através dos experimentos de HR-DOSY e a média da separação dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Uma separação eficiente ocorre para uma população complexada superior a 65% e separação média dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  superior a 4,5 Hz.

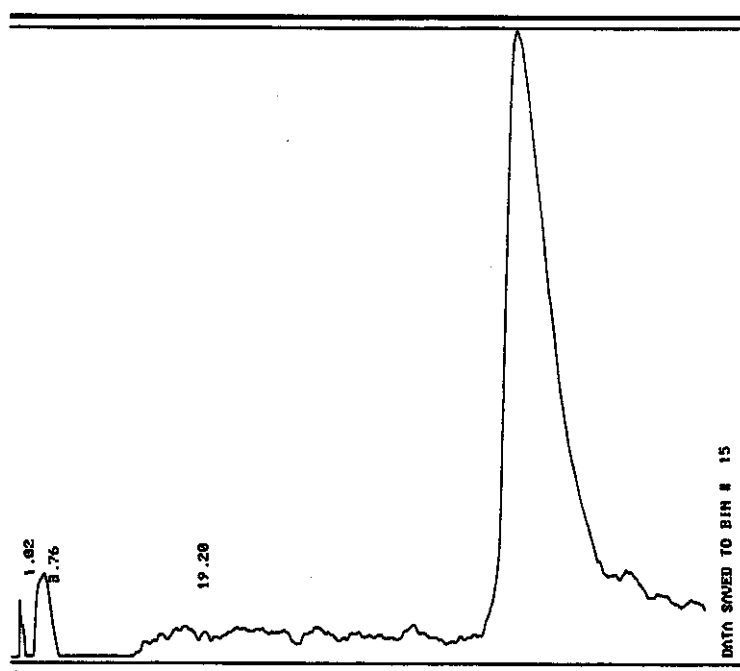


Figura 13: Cromatograma de (-)-1 (ee 33%) utilizando  $\beta$ -CD ( $15 \text{ mmolL}^{-1}$ ) como fase móvel.

#### 4. Conclusões

A RMN demonstrou ser uma técnica eficiente no estudo de complexos de inclusão entre ciclodextrinas e moléculas hóspedes. A técnica de ROESY1D, através de incrementos de rOe intermoleculares, fornece informações sobre a inclusão e subsídios para propor as possíveis topologias dos complexos formados. Os experimentos de difusão (HR-DOSY) permitiram estimar a população do sulfóxido ( $\pm$ )-1 complexada. A RMN de  $^1\text{H}$  permitiu através de experimentos de titulação determinar a estequiometria do complexo de inclusão e as constantes de associação aparente. A RMN de  $^{13}\text{C}$  forneceu informações importantes quanto à discriminação quiral e o nosso grupo de pesquisa tem proposto que valor médio dessa discriminação ( $\Sigma\Delta\delta\text{C}/n\text{C}$ ) conciliado com a porcentagem de população complexada obtido nos experimentos de difusão são parâmetros para prever a eficiência de um seletor quiral, utilizado em cromatografia, frente a uma determinada classe de compostos quirais.

**PARTE II**

**SÍNTESE DE UM AUXILIAR QUIRAL**



## 5. Considerações gerais

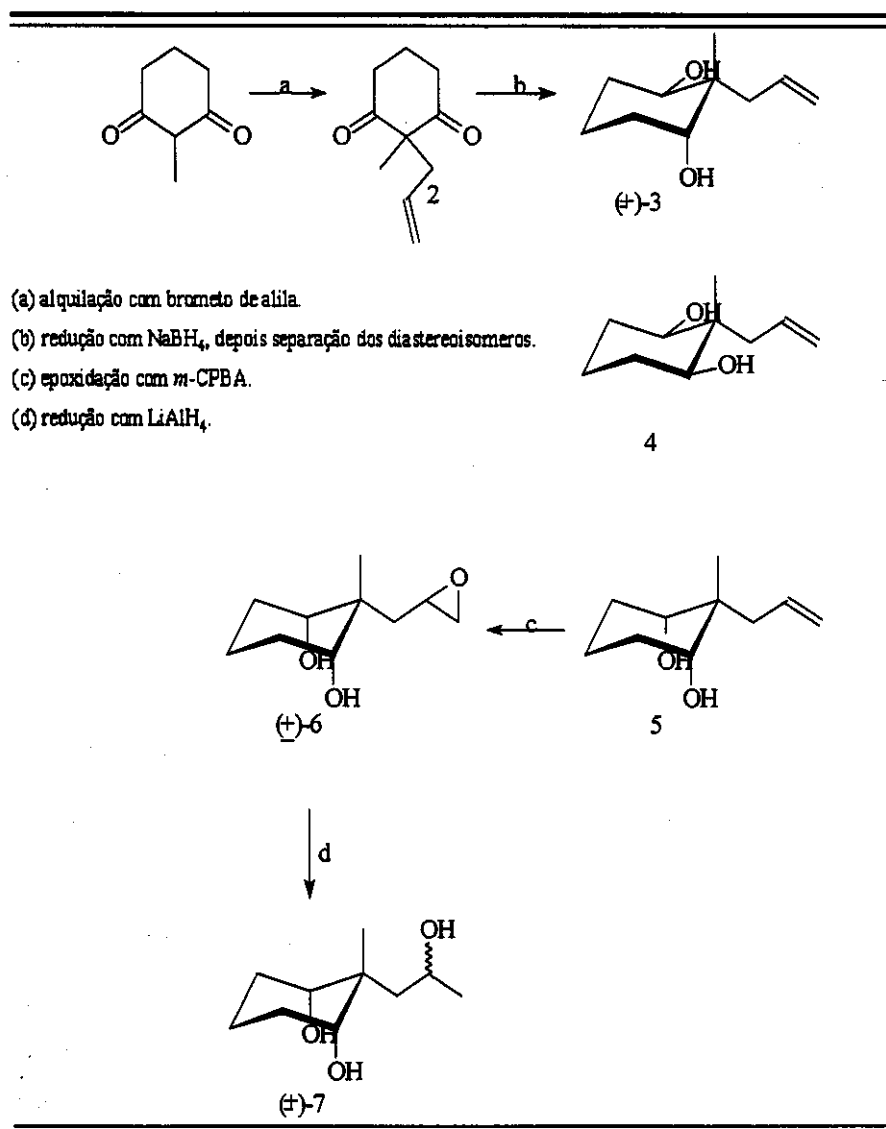
Algumas décadas atrás, a estereosseletividade de uma reação era na maioria das vezes de interesse apenas do ponto de vista do mecanismo e as reações que resultariam na formação de estereoisômeros eram consideradas um transtorno e evitadas ao máximo. Contudo, esta situação mudou nas últimas duas décadas, sendo que a síntese estereosseletiva tem se desenvolvido gerando metodologias apropriadas. Este desenvolvimento iniciou com modificações químicas de compostos quirais facilmente obtidos de fontes naturais. Mais recentemente tem ocorrido um grande progresso no desenvolvimento de reações, ou seqüência de reações, que produzem substâncias quirais não racêmicas a partir de compostos aquirais com o intermédio de compostos oticamente ativos. Uma grande parte dessas reações são realizadas utilizando auxiliares quirais que formam complexos com vários metais gerando reagentes organometálicos assimétricos.

## 6. Objetivos

Entre as inúmeras reações que geram centros estereogênicos e podem ser realizadas utilizando reagentes organometálicos quirais na tentativa de se realizar uma indução assimétrica, a obtenção de álcoois quirais é de nosso interesse, pois é uma das atividades do nosso grupo de pesquisa, a qual estamos dispensando grandes esforços. A tentativa de realizar indução assimétrica tem sido feita através de metodologias que empregam processos microbiológicos. Desta forma, surgiu o interesse de buscarmos também metodologias que empreguem reagentes químicos. Uma forma de se obter álcoois de maneira assimétrica é através de redução assimétrica de cetonas proquirais.<sup>30</sup> Com este propósito, agentes de redução simples, como hidreto de lítio e alumínio (LAH) e boridreto de sódio, têm sido modificados com vários auxiliares quirais.<sup>31</sup> O interesse nessa reação assimétrica motivaram-nos

a realizar a síntese de uma molécula que pudesse vir a ser utilizada como auxiliar quiral nessa reação, atuando como um ligante tridentado quiral. Desta forma, o propósito desta parte do nosso trabalho é realizar a síntese de um triol, na forma racêmica e enantiosseletiva, que possua configuração de tal maneira que as três hidroxilas estejam em posições favoráveis para a formação de complexos com átomos tetraédricos.

Visualizamos a rota sintética abaixo (Esquema 3) para obter o triol ( $\pm$ )-7.

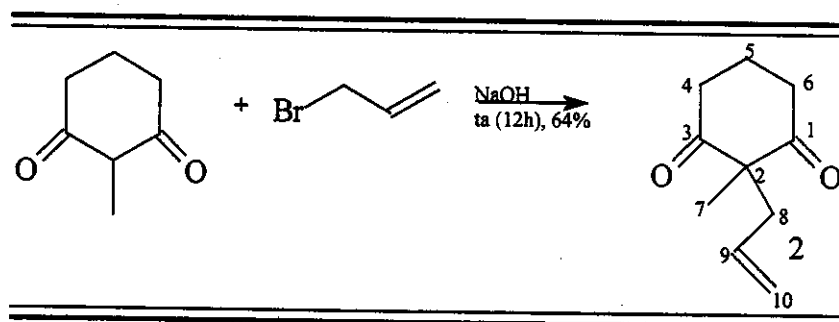


Esquema 3: Sequência de reações para obtenção do triol racêmico ( $\pm$ )-7

## 7. Resultados e discussões

### 7.1 Preparo da 2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diona (composto 2)

Para obtenção de **2** partimos da 2-metilcicloexano-1,3-diona comercial. Utilizamos NaOH como base e brometo de alila como substrato (**Esquema 4**).

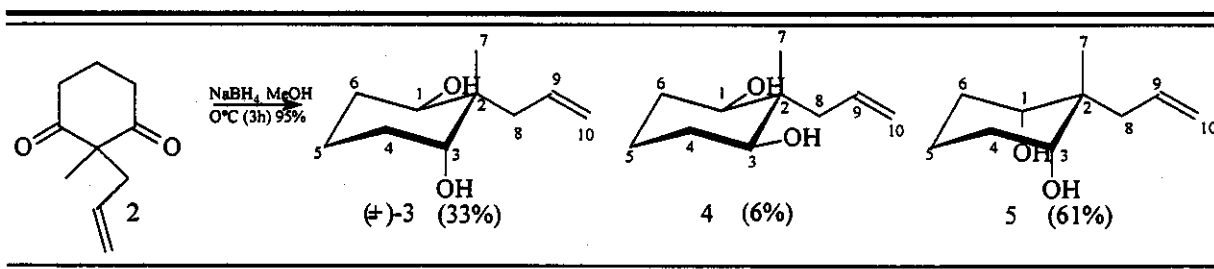


Esquema 4: Alquilação da 2-metilcicloexano-1,3-diona

A obtenção de **2** foi confirmada pela presença, no espectro de massas, do pico referente ao íon molecular de  $m/z$  166 e do íon referente ao cátion alila de  $m/z$  41 (Espectro 12, pág. 84). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 9 pág. 83) a ocorrência de um multipeto em  $\delta$  5,58 foi atribuída à ressonância do hidrogênio olefínico H-9. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 10 pág. 83) apresenta oito sinais, sendo que o grupo alil introduzido é caracterizado pelos sinais dos carbonos olefínicos com  $\delta$  119,0 e  $\delta$  132,1 referentes aos C-10 e C-9 respectivamente.

## 7.2 Redução da 2-allyl-2-metilcicloexano-1,3-diona (composto 2)

A dicetona 2 foi reduzida com NaBH<sub>4</sub> (Esquema 5).



Esquema 5: Redução de 2

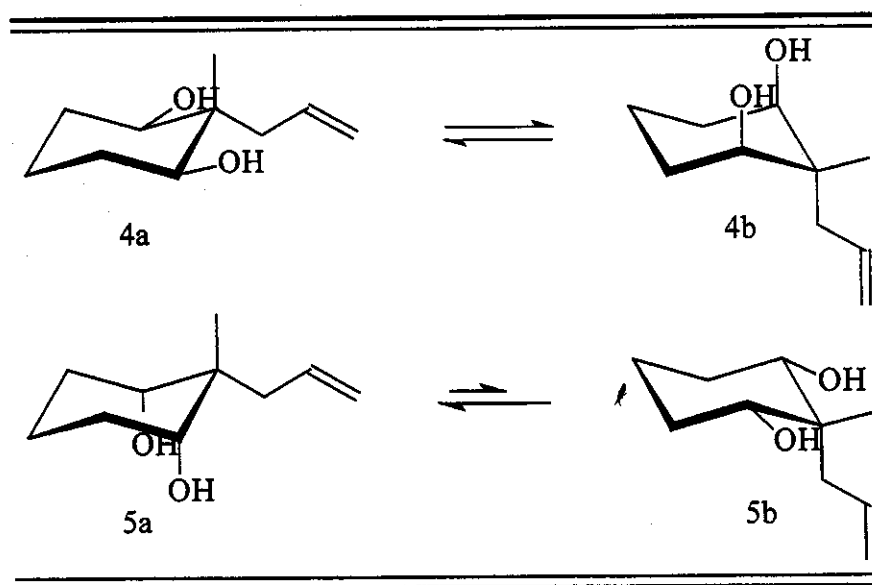
Esta reação produz três diastereoisômeros os quais foram isolados por cromatografia em coluna. Entre os diastereoisômeros produzidos, o composto (±)-3 possui dois centros estereogênicos (C-1 e C-3) e é obtido como uma mistura racêmica. Os compostos 4 e 5 são diastereoisômeros *meso*, possuem um plano de simetria, dois centros estereogênicos (C-1 e C-3) e um carbono pseudoassimétrico (C-2).

Os diastereoisômeros foram caracterizados por RMN. Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C dois compostos apresentaram 8 sinais (Espectro 20 pág. 88 e Espectro 25 pág.91), enquanto que o terceiro apresentou 10 sinais (Espectro 15 pág. 86) a este composto foi atribuída a estrutura 3. A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (±)-3 (Espectro 14 pág. 85 ) confirmou a estrutura sugerida, pois este composto foi o único, entre os três, que apresentou sinais não isócronos para os hidrogênios carbinólicos. Este fato confirma a falta de um plano de simetria para o composto. O hidrogênio que possui maior deslocamento químico δ 3,78 (dd, *J* 9,6 e 4,0 Hz) é o hidrogênio carbinólico na posição axial (H-1). Esta afirmação é feita com base na magnitude dos acoplamentos escalares entre hidrogênios carbinólicos e vizinhos localizados a três ligações de distância e na curva de Karplus.<sup>32</sup> A constante maior (*J* 9,6 Hz) é devido ao acoplamento axial-axial, enquanto a constante menor (*J* 4,0 Hz) surge do

acoplamento axial-equatorial. O hidrogênio carbinólico H-3 em  $\delta$  3,72 (dd,  $J$  4,9 e 2,2 Hz) está na posição equatorial. A constante de acoplamento maior ( $J$  4,9 Hz) é devido ao acoplamento axial-equatorial e a constante menor ( $J$  2,2 Hz) surge do acoplamento equatorial-equatorial.

A caracterização dos compostos **4** e **5** por RMN de  $^1\text{H}$  não foi tão óbvia quanto para o composto ( $\pm$ )-**3**. Os primeiros parâmetros analisados foram as constantes de acoplamento dos hidrogênios carbinólicos. O composto ao qual atribuímos a estrutura **5** apresentou para os hidrogênios carbinólicos (isócronos) um sinal simples largo com deslocamento químico em  $\delta$  3,56 (Espectro 19 pág. 88). O composto para o qual atribuímos a estrutura **4** apresenta os hidrogênios carbinólicos (isócronos) em  $\delta$  3,49 com um desdobramento pouco característico para um sistema de três spin de primeira ordem (Espectro 24 pág. 90). É importante observar que tanto **4** quanto **5** são compostos conformacionalmente dinâmicos. A conformação preferencial para o composto **5** deve ser aquela em que os hidrogênios carbinólicos estão na posição equatorial (conformação 5a, **Esquema 6**), pois possibilita uma ligação de hidrogênio intramolecular entre as hidroxilas na posição axial e ainda deixa o grupo alil, mais volumoso, na posição equatorial. Portanto, o composto **5** deveria apresentar constantes entre 0 e 5 Hz para os hidrogênios carbinólicos, pois são valores característicos de hidrogênios na posição equatorial, o que é coerente com o sinal simples largo observado em  $\delta$  3,56. Prever a predominância de uma conformação para **4** é mais difícil, pois a conformação 4a (**Esquema 6**) é estabilizada pelo maior número de substituintes na posição equatorial, enquanto a conformação 4b pode ser estabilizada por uma provável ligação de hidrogênio entre as duas hidroxilas. O equilíbrio conformacional dinâmico entre 4a e 4b sem predominância de um deles deve ser responsável pelo sinal complexo observado para os hidrogênios carbinólicos. O equilíbrio dinâmico poderia ter sido melhor investigado por RMN a temperaturas baixa onde ambos os confôrmeros seriam visualizados, entretanto optamos por confirmar a caracterização de **4** e **5** através de

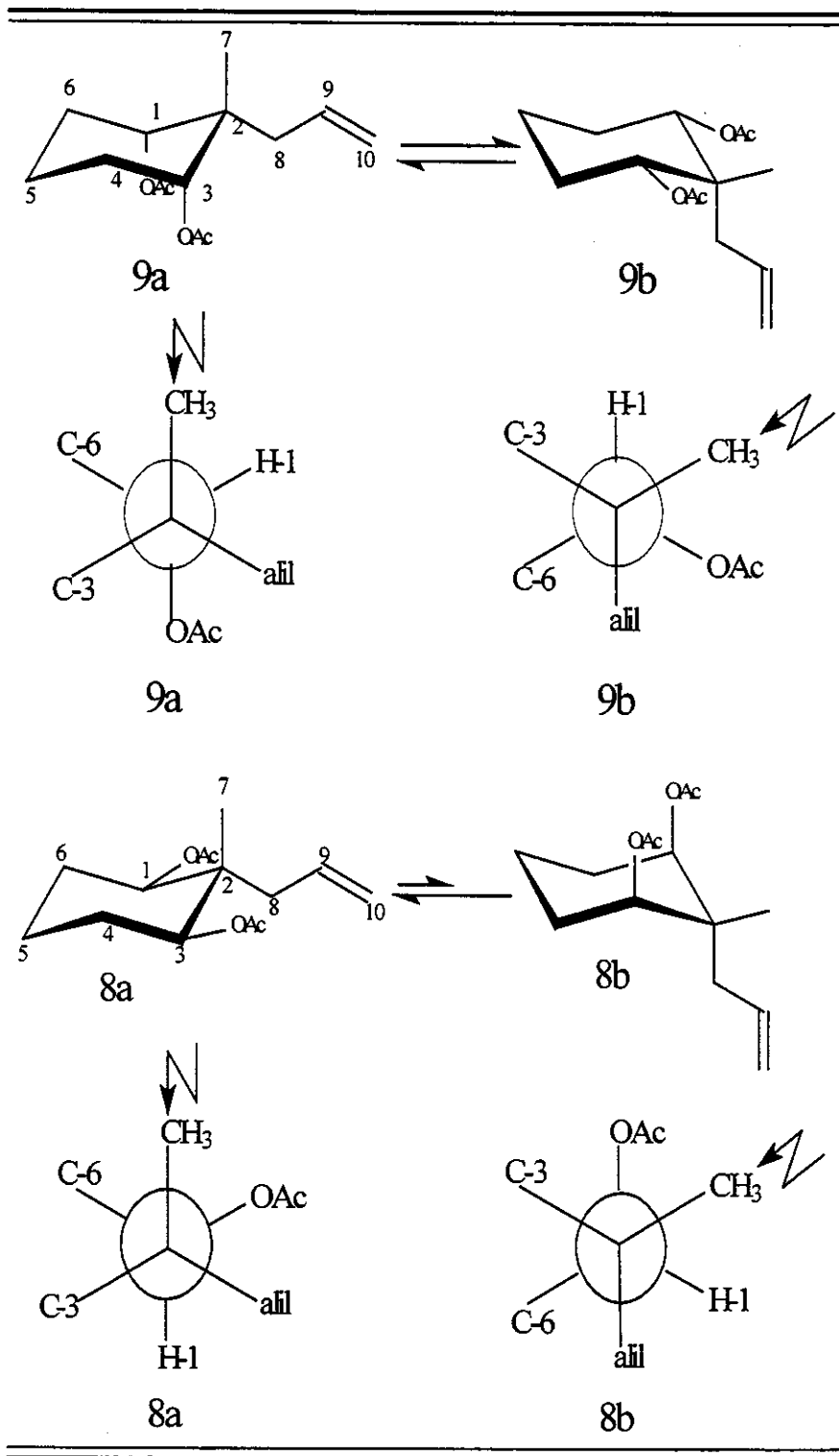
seus derivados diacetilados esperando uma maior predominância dos conformêros mais estáveis.



Esquema 6: Equilíbrio entre os conformêros dos diois 4 e 5.

O diacetato derivado do composto 5 (9) apresentou para os hidrogênios H-1 e H-3 (isócronos) um duplo dubleto com  $\delta$  4,66 (dd,  $J$  7,6 e 3,3 Hz), (Espectro 34 pág. 96), enquanto que o diacetato derivado do composto 4 (8) apresentou  $\delta$  4,63 (dd,  $J$  10,6 e 4,4 Hz) (Espectro 40 pág. 99). A análise dessas constantes foi conclusiva para a caracterização de 4, entretanto as constantes observadas para o composto 9 não permitiram concluir sobre a predominância conformacional 9a ou 9b (Esquema 7). Para confirmarmos as estruturas sugeridas utilizamos experimentos de nOe nesses derivados diacetilados (8 e 9). Foram irradiados os hidrogênios da metila (C-7), pois se apresentam como um sinal simples e de fácil atribuição. O diacetato 9 apresentou um incremento de 3,1% (Espectro 35 pág. 96) para H-1 e H-3. O fato de que em ambas as conformações para este composto (Esquema 7) a metila e os hidrogênios H-1 e H-3 estão com uma relação *cis* justifica esse incremento. Para o diacetato 8 houve um incremento de 0,3% (Espectro 41 pág. 99) o qual pode ser justificado se considerarmos que no equilíbrio rápido entre as duas

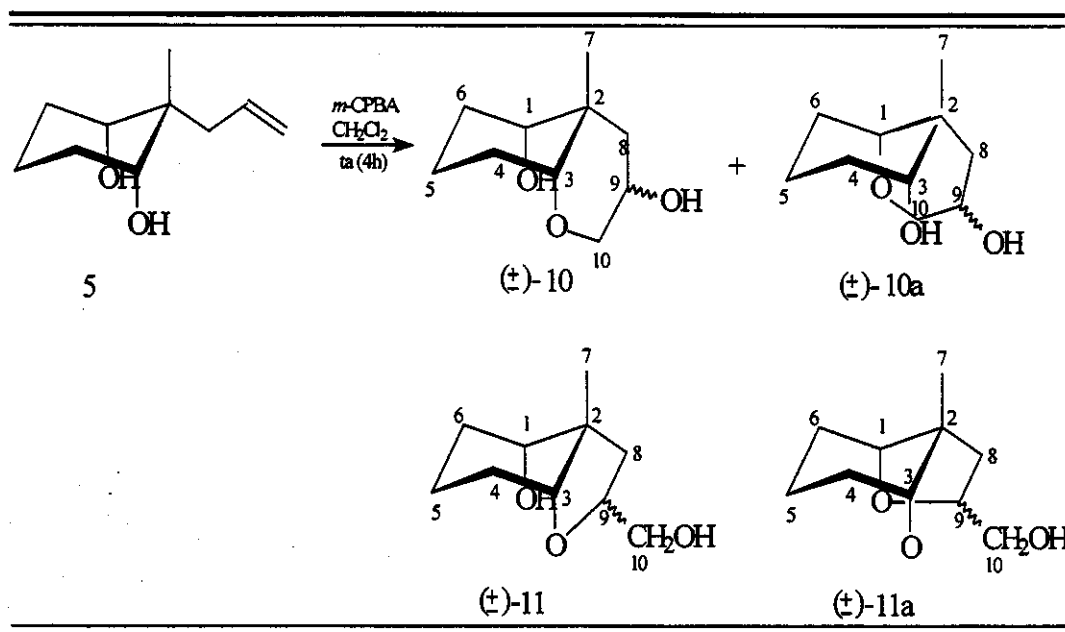
conformações há uma população minoritária, porém significativa do composto na conformação 8b (Esquema 7).



Esquema 7: Equilíbrio entre os conformeros dos diacetatos 8 e 9.

### 7.3 Tentativa de epoxidação do (1*R*,2*r*,3*S*)-2-álil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5)

Seguindo a rota sintética sugerida inicialmente (Esquema 3) a etapa seguinte envolveria a obtenção do epóxido ( $\pm$ )-6 a partir do diol 5. Em uma primeira tentativa tratamos 5 com ácido *m*-cloro perbenzóico (*m*-CPBA). A análise de CG-EM indicou a presença de dois isômeros os quais não foram isolados. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  estão de acordo com a formação de dois isômeros cujas estruturas poderiam ser duas das quatro representadas abaixo (Esquema 8). A obtenção destes compostos pode ser racionalizada se considerarmos a ocorrência de uma reação em cascata na qual após a formação do epóxido, o mesmo sofre ataque nucleofílico das hidroxilas 1 ou 3. Assim que o grupo epóxido é formado, o composto perde o plano de simetria, devido a criação de um novo centro estereogênico, o que torna as duas hidroxilas não equivalentes. Assim o grupo epóxido pode sofrer o ataque de ambas, fechando um novo anel de cinco ou seis membros, o que justifica a possibilidade de obter quatro isômeros. Esta reação, embora interessante, fugiu aos propósitos deste trabalho, sendo postergada a sua total elucidação. Para contornarmos este fato, as duas hidroxilas foram acetiladas para posteriormente realizarmos a epoxidação.

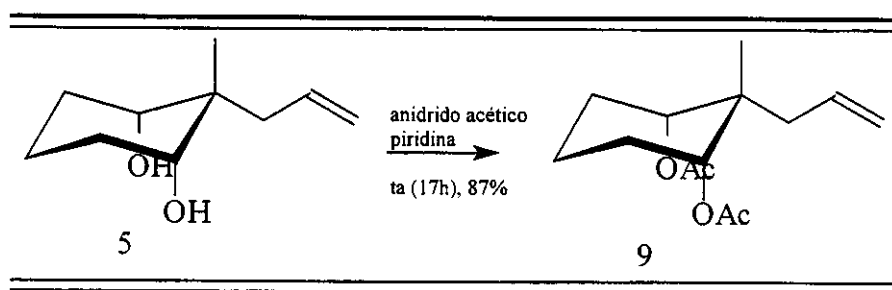


Esquema 8: tentativa de epoxidação de 5



#### 7.4 Acetilação do (1*R*,2*r*,3*S*)-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5)

A acetilação foi realizada utilizando anidrido acético e piridina (**Esquema 9**). A obtenção do diacetato **9** foi caracterizada pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 34 pág. 96) devido à ocorrência de um singlete em  $\delta$  2,07 o qual foi atribuído as metilas isócronas dos grupos acetatos e também pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 36 pág. 97) devido ao aparecimento de um sinal em  $\delta$  170,4 que foi atribuído as duas carbonilas dos grupos acetatos.

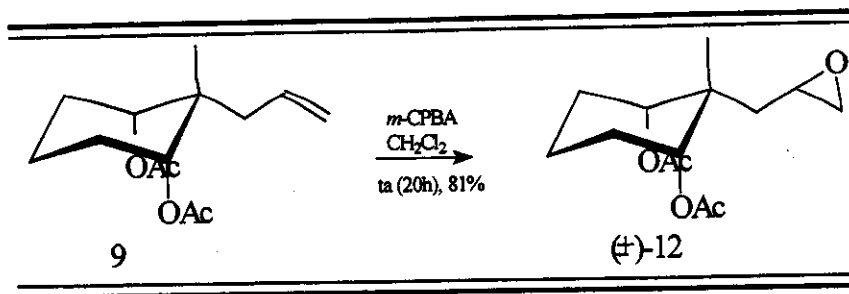


Esquema 9: Acetilação de 5

#### 7.5 Epoxidação do etanoato de (1*R*,2*r*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila (composto 9)

A partir do diacetato **9** para chegar até o triol desejado, partimos para uma reação de epoxidação (**Esquema 10**).

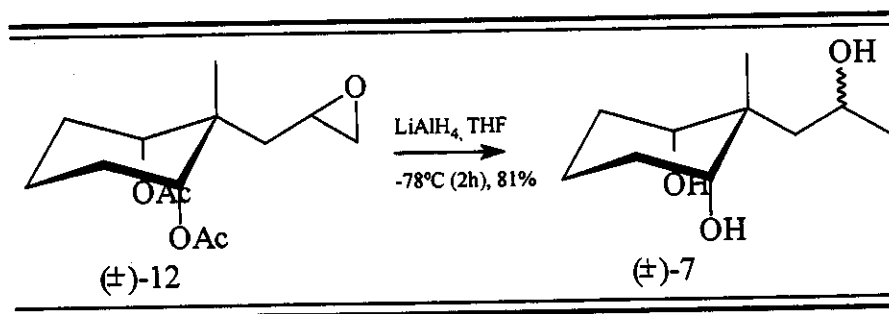
O epóxido ( $\pm$ )-**12** foi caracterizado pela observação da ausência dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos do substrato no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 44 pág. 101), e pelo aparecimento dos sinais atribuídos aos hidrogênios do anel oxirânico em  $\delta$  2,47 (dd,  $J$  5,2 e 2,6 Hz), 2,81 (t,  $J$  4,4 Hz) e 3,18 (m).



Esquema 10: Epoxidação de 9

### 7.6 Redução do (±)-etanoato de (1*R*,2*r*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-metil-2-(oxiran-2-ilmetil)-cicloexila (composto 12)

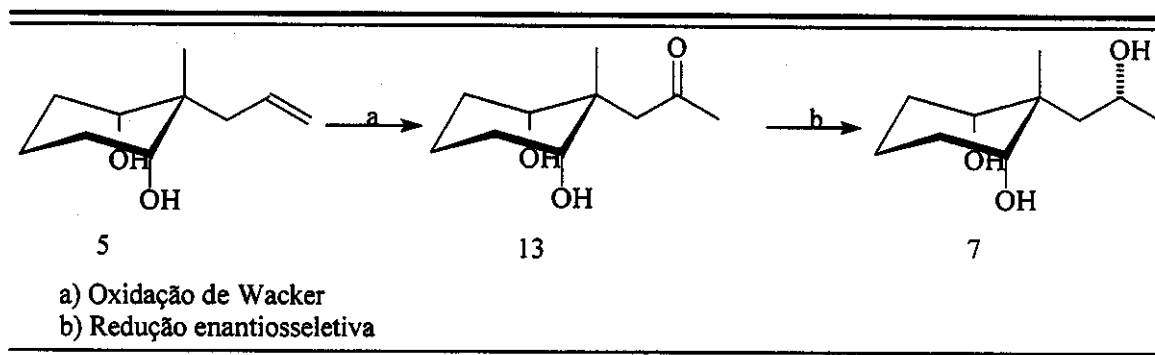
O composto (±)-12 foi reduzido com  $\text{LiAlH}_4$ , este reagente além de promover a abertura regioseletiva do epóxido gerando o álcool secundário reduz sequencialmente os dois grupos acetatos levando ao triol (±)-7 desejado (Esquema 11). O triol foi caracterizado pela ausência no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 49 pág. 103 ) dos sinais referentes aos hidrogênios do anel oxirânico e das metilas do grupo acetato e também pelo aparecimento de três hidrogênios carbinólicos em  $\delta$  4,05 (sexteto,  $J = 6,1$  Hz); 3,63 (s) e 3,38 (dd,  $J = 6,4$  e 2,7 Hz). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 50 pág. 104) há três sinais na região de carbonos carbinólicos em  $\delta$  64,13; 74,19 e 76,23.



Esquema 11: Redução de (±)-12

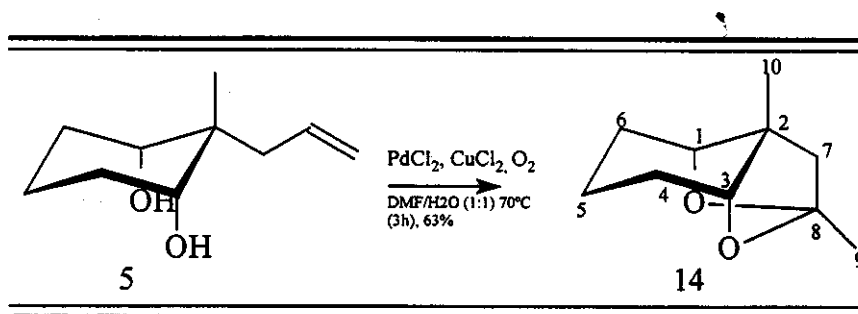
### 7.7 Planejamento para obtenção de 7 de forma enantiosseletiva

Na tentativa de obter 7 de forma assimétrica, visualizamos a rota sintética abaixo (Esquema 12).



Esquema 12: Sequência de reações para obtenção enantiosseletiva do triol 7.

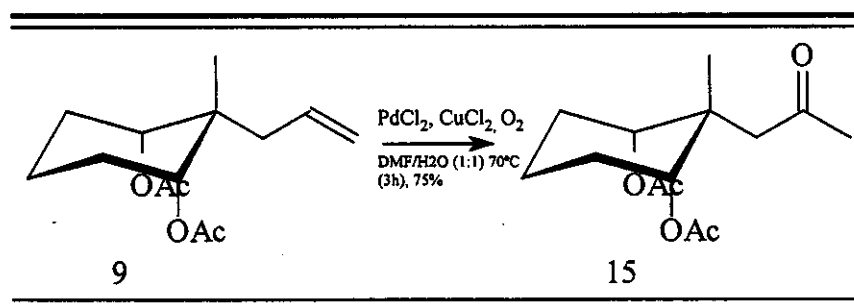
A oxidação de Wacker no diol 5 não produziu a cetona 13 como esperado, e sim o diéter 14 (Esquema 13), o qual foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Espectro 54 ao Espectro 56 pág.106). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  não verificamos o aparecimento de um sinal referente a carbonila. No entanto, o surgimento de um sinal em  $\delta$  106,5 caracterizou a presença de um carbono quaternário possivelmente ligado a dois oxigênios e foi atribuído ao carbono C-8 de 14.



Esquema 13: Oxidação de Wacker do diol 5

Devido ao insucesso da oxidação de Wacker em **5**, partimos para a realização dessa reação em **9** (Esquema 14).

A obtenção de **15** foi confirmada pela observação da ausência dos sinais referentes aos hidrogênios olefinicos do material de partida no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 57 pág.107), e pelo aparecimento de um singlete em  $\delta$  2,27 atribuído aos hidrogênios da metila alfa ao grupo carbonílico. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 58 pág. 108) apresenta um sinal em  $\delta$  208,1 que foi atribuído ao carbono da carbonila do grupo cetona.



Esquema 14: Oxidação de Wacker do diacetato **9**

Para obtermos **7** de forma enantiosseletiva testamos alguns microorganismos: *Serratia rubidea*, *Rhizopus oryzaea* e *Aspergillus terreus*; com o intuito de reduzir o grupo carbonílico de **15**, no entanto não obtivemos sucesso nessas tentativas de reduções microbiológicas.

## 8. Conclusões

A síntese racêmica do  $(\pm)$  (1*R*,2*r*,3*S*)-2-(2-hidroxiopropil)-2-metilcicloexano-1,3-diol a partir da 2-metilcicloexano-1,3-diona foi realizada com sucesso em cinco etapas e com um rendimento total de 21%. Este composto possui uma configuração relativa na qual as três hidroxilas estão orientadas para os vértices de um tetraedro, visando aplicação em síntese assimétrica. A síntese do triol enantiomericamente

puro e a avaliação de sua aplicação em sínteses assimétricas serão realizadas em trabalhos futuros.

**PARTE III**

**EXPERIMENTAL**

## 9. Instrumentação e condições

### 9.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Todos os experimentos unidimensionais de RMN foram realizados em espectrômetros Varian INOVA-500 ( $B_0 = 11$  T), operando a 499,885 MHz para  $^1\text{H}$  e 125,695 MHz para  $^{13}\text{C}$  ou Gemini 300P-Varian ( $B_0 = 7$  T), operando a 300,067 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,452 MHz para  $^{13}\text{C}$ . O espectrômetro Varian INOVA-500 ( $B_0 = 11$  T), é equipado com sondas de 5 mm para detecção direta e indireta (ambas com acessórios de gradiente de campo), pulso seletivo e estações de trabalho Sun para processamento de espectros via rede. Todos os espectros de RMN referentes à parte I deste trabalho foram adquiridos a  $30,0 \pm 0,1$  °C e os espectros referentes à parte II foram adquiridos a temperatura ambiente.

As amostras foram analisadas em tubos de ressonância de 5 mm de diâmetro. Os experimentos unidimensionais 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 RMN de $^1\text{H}$

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram adquiridos com pulsos de  $30^\circ$ -  $45^\circ$  (largura: 2,5-4,0  $\mu\text{s}$ ), largura de varredura de 8KHz (número de dados de 32K pontos), tempos de aquisição (at) e espera de reciclagem (d1) de 3,0 s e 1,0 s, respectivamente. Foram acumulados cerca de 32-64 transientes e a resolução digital foi de 0,25 Hz/ponto. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano 0,3% (TMS, 0,00 ppm). Os sinais obtidos foram caracterizados como: s = singleto, sl = singleto largo,

d = dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, m = multipleto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quarteto, ddt = duplo duplo tripleto, tdd = triplo duplo dubleto. As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram citadas em Hz.

### 9.1.2 RMN de $^{13}\text{C}$

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos com pulsos de  $45^\circ$  (largura: 4-6  $\mu\text{s}$ ), empregando desacoplamento em faixa larga (seqüência de WALTZ), sob uma janela de 32KHz, com um número de dados de 64K pontos (tempo de aquisição: 1,024 s) e tempo de espera para reciclagem (d1) de 2,0-3,0 s. Nestes experimentos foram acumulados entre 0,5-5K transientes, com resolução digital média de 1,0 Hz/ponto. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, 0,00),  $\text{CDCl}_3$  (77,00) ou  $\text{CCl}_4$  (96,00).

### 9.1.3 RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT)

A diferenciação entre os carbonos metílicos, metilênicos, metínicos e carbonos não ligados a hidrogênios, foi estabelecida via à aquisição de espectros de DEPT ( $90^\circ$  e  $135^\circ$ , onde  $\text{CH}_3 / \text{CH}$  = sinal positivo,  $\text{CH}_2$  = sinal negativo e  $\text{C}_0$  = ausente). Os parâmetros empregados na aquisição dos espectros de DEPT foram praticamente os mesmos de RMN de  $^{13}\text{C}$ , com exceção do número de transientes (nt = 0,2-2K *scans*). A resolução digital média foi de 1,0 Hz/ponto, para um número de dados de cerca de 30K pontos.



#### 9.1.4 ROESY1D

Os experimentos de ROESY1D foram obtidos subtraindo os FIDs aplicando uma seqüência de pulsos  $180^{\circ}_{\text{sel.}} - 90^{\circ}_{\text{n sel.}}$ -trancagem de spin-FID, com tempo de mistura de 500 ms, de FIDs adquiridos através da seqüência de pulsos  $90^{\circ}_{\text{n sel.}}$ -trancagem de spin-FID. Os pulsos seletivos foram gerados por um modulador de pulsos, o qual automaticamente atenuou a potência e a duração do pulso para obter a seletividade requerida. Os parâmetros e condições utilizados seguem abaixo:  $t = 2,0\text{s}$ ; largura de varredura (sw) = 4KHz/  $d1 = 3,0\text{ s}$  / nt-256-512 *scans*; alargamento de linha (lb) = 3,0 Hz.

#### 9.1.5 Técnicas de difusão

Os coeficientes de difusão foram extraídos de uma série de espectros de  $^1\text{H}$  como função da amplitude do gradiente, empregando a seqüência de pulsos GCSTESL. Foram utilizadas vinte e cinco diferentes amplitudes de gradiente de pulsos para cada experimento. Os experimentos foram realizados sob uma janela espectral média de 8 KHz (número de dados: 1K pontos), com tempos de aquisição e reciclagem de 4 e 1,5 s, respectivamente. Foram adquiridos 64 transientes. As linhas de base de todos os espectros 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.

#### 9.1.6 Preparação das amostras: complexos de inclusão entre ( $\pm$ )-1 e $\beta$ -CD

Os complexos entre a  $\beta$ -CD e o sulfóxido ( $\pm$ )-1 e (-)-1 (ee 33%) foram preparados solubilizando quantidades equimolares ( $15 \text{ mmol L}^{-1}$ ) dos mesmos em 0,6 mL de água deuterada. Os complexos formados foram transferidos para tubos de ressonância de 5,0 mm e analisados.

#### 9.1.7 Preparação das amostras: determinação da estequiometria (método de Job)

As soluções a serem tituladas foram preparadas a partir de soluções estoques de  $\beta$ -CD ( $22,5 \text{ mmol L}^{-1}$ ) e do sulfóxido ( $\pm$ )-1 ( $22,5 \text{ mmol L}^{-1}$ ), diluindo-as através da variação contínua das concentrações das espécies, de tal forma que a soma das concentrações das mesmas se mantivesse constante ( $[\beta\text{-CD}] + [(\pm)\text{-1}] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$ ), conforme **Tabela 9** que segue:

**Tabela 9: Diluições para preparação das soluções para titulação**

| Razão molar ( $\text{mmol L}^{-1}$ ) ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD | Volume de solução de ( $\pm$ )-1 ( $22,5 \text{ mmol L}^{-1}$ ) ( $\mu\text{L}$ ) | Volume de solução de $\beta$ -CD ( $22,5 \text{ mmol L}^{-1}$ ) ( $\mu\text{L}$ ) | Volume de $\text{D}_2\text{O}$ ( $\mu\text{L}$ ) |
|---|---|---|--|
| 15:0  | 400   | 0   | 200  |
| 12:3  | 320   | 80  | 200  |
| 09:6  | 240   | 160   | 200  |
| 7,5:7,5   | 200   | 200   | 200  |
| 06:09   | 160   | 240   | 200  |
| 03:12   | 80  | 320   | 200  |

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  $^1\text{H}$  foram referenciados com o mesmo padrão externo (capilar contendo TMS em  $\text{CCl}_4$ ). Os valores de  $\Delta\delta$  dos sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-1'a e H-1'b e da metila foram correlacionados com as concentrações das espécies tituladas através de gráficos  $\Delta\delta$   $\chi_1$  versus  $\chi_1$ , sendo que  $\chi_1$  é a fração molar do sulfóxido ( $\pm$ )-1.

#### 9.1.8 Preparação das amostras: determinação das constantes de associação

As amostras foram preparadas a partir de soluções estoques em  $\text{D}_2\text{O}$  do sulfóxido ( $\pm$ )-1 ( $[(\pm)\text{-1}] = 3 \text{ mmol L}^{-1}$ ) e  $\beta$ -CD ( $[\beta\text{-CD}] = 22,5 \text{ mmol L}^{-1}$ ). Aliquotas dessas soluções foram reunidas mantendo concentração do sulfóxido ( $\pm$ )-1 constante ( $[(\pm)\text{-1}] = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ ) enquanto a concentração da  $\beta$ -CD variou crescentemente (Tabela 10).

Tabela 10: preparação das amostras para a determinação das constantes de associação aparente

| Razão molar<br>( $\text{mmol L}^{-1}$ ) ( $\pm$ )-<br>1/ $\beta$ -CD | Volume de solução de<br>( $\pm$ )-1 ( $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$ )<br>( $\mu\text{L}$ ) | Volume de solução de<br>$\beta$ -CD ( $22,5 \text{ mmol L}^{-1}$ )<br>( $\mu\text{L}$ ) | Volume de<br>$\text{D}_2\text{O}$ ( $\mu\text{L}$ ) |
|--|--|---|---|
| 1:0  | 200  | 0   | 400   |
| 1:3  | 200  | 80  | 320   |
| 1:6  | 200  | 160   | 240   |
| 1:9  | 200  | 240   | 160   |
| 1:12   | 200  | 320   | 80  |

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  $^1\text{H}$  foram referenciados com o mesmo padrão externo (capilar contendo TMS em  $\text{CCl}_4$ ).

## 9.2 Cromatografia líquida de alta eficiência

As análises de CLAE foram realizadas em cromatógrafo líquido Varian 9050/9010 equipado com detector UV-visível com comprimento de onda variável, utilizando uma coluna de fase reversa Waters Nova Pack ODS (4 $\mu$ m, 150 mm x 3,9 mm i.d) eluída com fase móvel quiral (solução aquosa de  $\beta$ -CD 15 mmol L<sup>-1</sup>) com um fluxo de 0,5 mL min<sup>-1</sup> e temperatura de coluna de 30  $\pm$  1 °C. O sulfóxido ( $\pm$ )-1 foi monitorado com comprimento de onda de 234 nm.

## 9.3 Cromatografia gasosa conjugada com espectrometria de massas

As análises pr CG/EM foram realizadas em cromatógrafo a gás Hewlet Packard – VCD 5990 conectado a espectrômetro de massas Hewlet 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  $\mu$ m), as temperaturas para injeção foram programadas para início em 50 °C (com tempo inicial de dois minutos), aumentando gradativamente até 285 °C (10 °Cmin<sup>-1</sup>). As temperaturas do injetor e detector foram 280 °C e 285 °C, respectivamente, para um fluxo de 1,16 mL min<sup>-1</sup>. As solução (10mg mL<sup>-1</sup> em acetato de etila) foram injetadas em alíquotas de 0,5  $\mu$ L. A fase móvel utilizada foi o gás hélio (gás de arraste). Os espectros de massa foram adquiridos a 70eV, com velocidade de 0,84 scan/s para uma faixa de *m/z* de 40 a 550.

## 9.4 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr para líquidos (filmes), empregando-se um espectrofotômetro Perkin-Elmer

298 e 1660 FTIR. Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em  $1601\text{ cm}^{-1}$ , de um filme de poliestireno, fornecido pelo fabricante.

### 9.5 Cromatografia em coluna e camada delgada

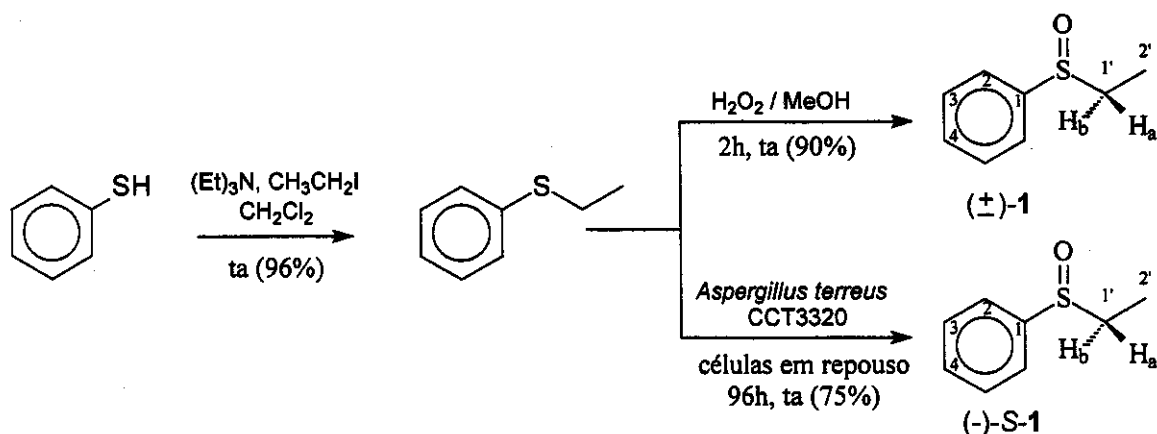
As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merck, com granulometria 70-230 *mesh* e gradientes de solventes purificados como eluentes. As frações coletadas foram controladas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas prontas de sílica sobre alumínio (Merck). A visualização dos compostos em CCD foi realizada após irradiação de luz ultravioleta (UV) no comprimento de onda 254 nm e, ou pulverização com revelador de terpenos (*p*-anisaldeído/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ /HOAc (0,5 : 1,0 : 0,5), seguida de aquecimento.

## 10. Procedimento experimental das reações químicas

### 10.1 Solventes e reagentes

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e /ou indicados pelos fabricantes para uso em síntese orgânica. Sempre que necessário os reagentes e solventes foram submetidos aos métodos gerais de purificação descritos na literatura.<sup>33</sup> Os procedimentos experimentais e os rendimentos das reações, aqui descritos, referem-se aos melhores resultados obtidos em laboratório. As reações sensíveis à umidade foram realizadas em atmosfera de nitrogênio seco. A secagem do nitrogênio foi realizada, passando o gás, inicialmente, por um condensador, resfriado a  $-78^\circ\text{C}$  e em seguida, através de quatro frascos de adsorção, conectados entre si, contendo: sílica gel ativada, cloreto de cálcio anidro, peneira molecular de 4 A (4-8 mesh) e peneira molecular de 4 A, respectivamente.

## 10.2 Síntese do etil-fenil-sulfóxido: racêmica e enantiosseletiva



Tanto o racemato quanto a espécie enantiomericamente pura (*S*)-(-)-1 estavam disponíveis em nosso laboratório. Ambos já tinha sido preparados por outro pós-graduando como parte de seu projeto de pesquisa.<sup>14</sup>

Dados espectroscópicos:

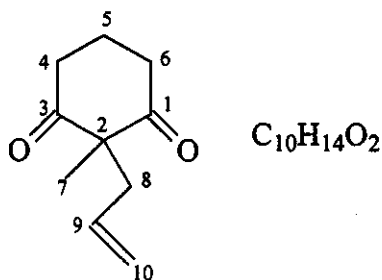
IV (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3460, 3058, 2979, 2935, 2875, 1720, 1657, 1478, 1444, 1376, 1307, 1255, 1146, 1087, 1044, 1021, 998, 742, 693.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 0,94 (3H, t, 7,5, H-2'); 2,82 (1H, dq, 13,6 e 7,5, H-1'a); 2,88 (1H, dq, 13,6 e 7,5, H-1'b); 7,42 – 7,49 (5H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (atribuição); 5,32 (C-2'), 48,54 (C-1'), 124,46 (C-2 e C-6), 129,34 (C-3 e C-5), 131,83 (C-4), 139,51 (C-1).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 154 ( $\text{M}^+$ , 13), 126 (46), 97 (14), 78 (100), 51 (38).

### 10.3 Preparo da 2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diona (composto 2)



A uma solução de 2-metilcicloexano-1,3-diona (0,7500 g; 5,945 mmol), em NaOH 1M (10,0 mL), adicionou-se brometo de alila (0,5 mL, 6,0 mmol). A mistura foi agitada por 12 horas à ta e, logo em seguida, extraída com acetato de etila (4 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre  $Na_2SO_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano/acetato 3 mL/1 mL) forneceu a diona 2 (0,6354g; 3,828 mmol), um líquido levemente amarelo com 64% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

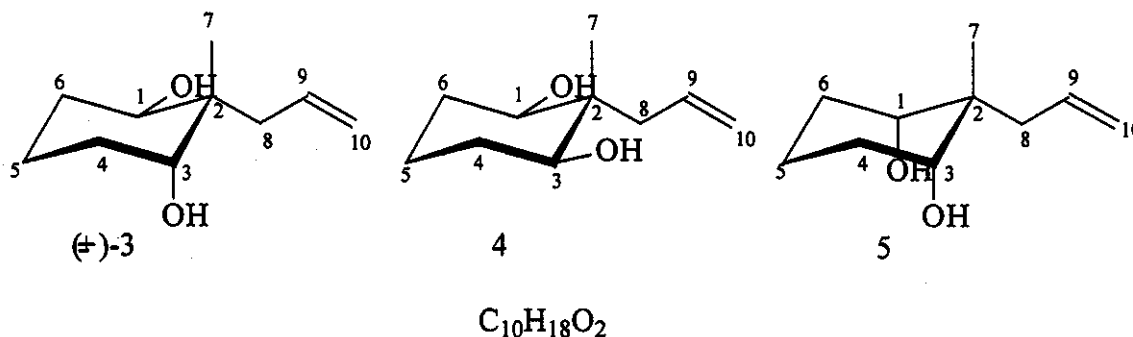
IV (filme)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3083, 2975, 2944, 1725, 1696, 1640, 1455, 1424, 1374, 1321, 1218, 1125, 1026, 922, 558.

RMN de  $^1H$  (500 MHz.  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 1,24 (3H, s, H-7); 1,85 – 2,06 (2H, m, H-5); 2,53 (2H, d, 7,3, H-8); 2,61 – 2,71 (4H, m, H-4 e H-6); 5,05 – 5,09 (2H, m, H-10); 5,58 (1H, m, H-9).

RMN de  $^{13}C$  (125 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 17,36 (C-5); 19,36 (C- 7); 38,01 (C-4 e C-6); 41,13 (C-8); 65,05 (C-2); 119,01 (C-10); 132,01 (C-9); 209,70 (C-1 e C-3);

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 166 ( $M^+$ , 2); 151 (2); 138 (10); 123 (18); 110 (56); 95 (60); 81 (12); 67 (46); 55 (68); 42 (100); 41 (96).

#### 10.4 Redução da 2-metilcicloexano-1,3-diona, preparo dos diois 3, 4 e 5



Em uma solução da dicetona 2 (0,3000 g; 1,807 mmol) em metanol (10mL) a 0°C foi adicionado  $NaBH_4$  (0,0340g; 0,9035 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação por 3h. Após adição de água (10 ml) a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre  $Na_2SO_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo os diois 6, 7 e 8 (0,2925mg) um líquido incolor viscoso com 95% de rendimento. Os diastereoisômeros foram isolados através de uma coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato 3mL/2mL). Desta forma, foram isolados os compostos ( $\pm$ )-3 (0,097g; 33%); 4 (0,018g; 6%) e 5 (0,1775; 61%).

Dados espectroscópicos do diol 3:

IV (filme)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3407, 3073, 2975, 2940, 2870, 1726, 1638, 1466, 1446, 1376, 1255, 1210, 1150, 1046, 996, 962, 911, 878, 850, 732, 664, 556.

RMN de  $^1H$  (500 MHz.  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 0,94 (3H, s, H-7); 1,47 – 1,75 (6H, m, H-4, H-5 e H-



6); 2,32 (2H, d, 7,6, H-8); 3,72 (1H, dd, 2,2 e 4,9 H-3); 3,78 (1H, dd, 9,6 e 4,0 H-1); 5,09 (1H, dl, 10,0 H-10 *cis* ao H-9); 5,14 (1H, dl, 17,0 H-10 *trans* ao H-9); 5,96 (1H, ddt, 17,0, 10,0 e 7,6 H-9).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 16,68 (C-7); 18,91 (C-5); 28,72 (C-4 ou C-6); 29,88 (C-4 ou C-6); 40,47 (C-8); 42,81 (C-2); 73,42 (C-1 ou C-3); 73,89 (C-1 ou C-3); 117,69 (C-10); 135,91 (C-9).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 152 (5); 137 (25); 128 (57); 123 (8); 111 (85); 93 (100); 83 (52); 77 (18); 67 (38); 55 (70); 43 (50).

Dados espectroscópicos do diol 4:

IV (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3363, 3075, 2977, 2939, 2867, 1726, 1638, 1470, 1451, 1376, 1256, 1071, 1046, 1018, 983, 915, 886, 848.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 0,99 (3H, s, H-7); 1,24 – 1,81 (6H, m, H-4, H-5 e H-6); 1,96 (2H, sl, OH); 2,25 (2H, dt, 7,5 e 1,2 H-8); 3,49 (2H, m, H-1 e H-3); 5,11 (1H, ddt, 10,0, 2,3 e 1,2, H-10 *cis* ao H-9); 5,14 (1H, ddt, 17,0, 2,3 e 1,2, H-10 *trans* ao H-9); 5,95 (1H, ddt, 17,0, 10,0 e 7,5 H-9).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 13,82 (C-7); 18,01 (C-5); 29,16 (C-4 e C-6); 41,20 (C-8); 43,51 (C-2); 73,62 (C-1 e C-3); 117,77 (C-10); 135,20 (C-9).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 152 (8); 137 (10); 128 (18); 123 (6); 111 (85); 93 (100); 83 (75); 77 (16); 67 (38); 55 (85); 43 (55).

Dados espectroscópicos do diol 5:

IV (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3361, 3077, 2942, 2877, 1718, 1639, 1445, 1378, 1252, 1162, 1101, 1044, 1000, 943, 912, 595.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 0,90 (3H, s, H-7); 1,36 – 1,42 (1H, m, H-5 axial); 1,65 – 1,70 (2H, m, H-4 e H-6 axial); 1,76 – 1,82 (2H, m, H-4 e H-6 equatorial); 1,89 – 1,98 (1H, m, H-5 equatorial); 2,39 (2H, dl, 7,6, H-8); 3,09 (2H, sl, OH); 3,56 (2H, sl, H-1 e H-3) 5,10 (1H, dt, 10,0 e 1,1, H-10 *cis* ao H-9); 5,14 (1H, dt, 16,9 e 1,1, H-10 *trans* ao H-9); 5,95 (1H, ddt, 16,9, 10,0 e 7,6, H-9).

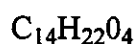
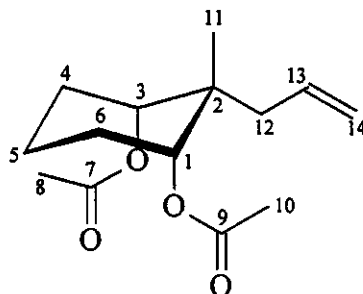
RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 14,50 (C-5); 20,88 (C-7); 28,76 (C-4 e C-6); 39,11 (C-8); 40,53 (C-2); 74,56 (C-1 e C-3); 117,74 (C-10); 135,15 (C-9).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 152 (8); 137 (15); 123 (10); 108 (46); 93 (100); 79 (25); 67 (26); 55 (34); 41 (24).

### 10.5 Tentativa de epoxidação do (1*R*,2*r*,3*S*)-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5)

Em uma solução de 5 (0,0400 g; 0,2352 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de ácido *m*-cloroperbenzoíco (0,0661 g; 0,3825 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 mL) a 0°C. A mistura reacional ficou sob agitação por 20h a temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada com solução de bissulfito de sódio (10%, 3 x 10 mL) e  $\text{NaHCO}_3$  (saturada, 3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada em um rotaevaporador a pressão reduzida fornecendo uma mistura de produtos, os quais não foram isolados.

**10.6 Acetilação do (1*R*,2*r*,3*S*)-2-alil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5), preparo do etanoato de (1*R*,2*r*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila (composto 9)**



Uma solução de 5 (0,0521g; 0,3065 mmol) em anidrido acético/ piridina (0,5 mL/0,2 mL) ficou sob agitação por 17h a ta. Após adição de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  (10 %; 10 mL), realizou-se uma extração com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com  $\text{CuSO}_4$  (3 x 10ml, para extrair a piridina) e posteriormente foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada em um rotaevaporador a pressão reduzida fornecendo 9 (0,0676 mg; 0,2661 mmol) um líquido levemente amarelo com 87% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

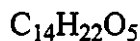
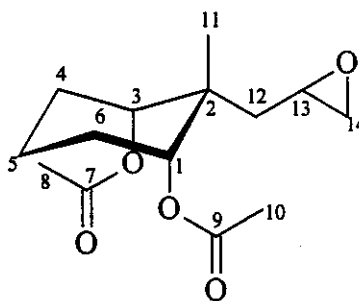
IV (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3062, 2927, 2856, 1740, 1726, 1460, 1376, 1266, 1243, 1209, 1029, 977, 739, 704.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 0,94 (3H, s, H-11); 1,36 – 1,48 (2H, m, H-5); 1,58 – 1,79 (4H, m, H-4 e H-6); 2,07 (6H, s, H-8 e H-10); 2,27 (2H, dl, 7,4, H-12); 4,66 (2H, dd, 3,3 e 7,6, H-1 e H-3); 4,98 – 5,04 (2H, m, H-14); 5,87 (1H, ddt, 15,5, 11,0 e 7,4, H-13).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 17,98 (C-5); 21,08 (C-11); 21,12 (C-8 e C-10); 26,03 (C-4 e C-6); 35,78 (C-12); 40,68 (C-2); 76,45 (C-1 e C-3); 117,03 (C-14), 135,04 (C-13); 170,44 (C-7 e C-9).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 134 (4); 119 (4); 111 (12); 93 (12); 83 (4); 67 (4); 55 (10); 43 (100).

**10.7 Epoxidação do etanoato de (1*R*,2*r*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila (composto 9), preparo do etanoato de (1*R*,2*r*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-metil-2-(oxiran-2-ilmetil)-cicloexila (composto 12)**



Em uma solução de 9 (0,0676 g; 0,2661 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionada uma solução de ácido *m*-cloroperbenzoico (0,0741 g; 0,4296 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura reacional ficou sob agitação por 20h a temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada com solução de bissulfito de sódio (10%, 3 x 10 mL) e  $\text{NaHCO}_3$  (saturada, 3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada em um rotaevaporador a pressão reduzida fornecendo 12 (0,0586g; 0,2170 mmol) de 12, um líquido levemente amarelo com 81% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

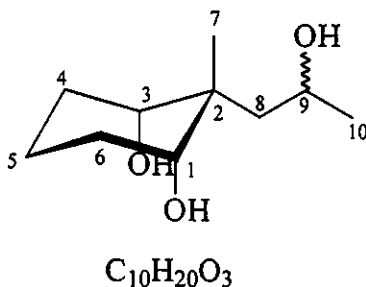
IV (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2851, 1742, 1459, 1375, 1240, 1208, 1043, 1029, 976, 738, 703.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz.  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 1,09 (3H, s, H-11); 1,41 – 1,94 (8H, m, H-4, H-5, H-6 e H-12); 2,06 (3H, s, H-8 ou H-10); 2,07 (3H, s, H-8 ou H-10); 2,47 (1H, dd, 2,6 e 5,1, H-14); 2,81 (1H, t, 5,1, H-14); 3,18 (1H, tdd, 2,6, 5,1 e 7,4, H-13);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 19,17 (C-5); 21,08 (C-8 e C-10); 21,23 (C-11); 25,95 (C-4 ou C-6); 26,05 (C-4 ou C-6); 33,02 (C-12); 41,32 (C-2); 47,91 (C-14); 49,63 (C-13), 77,31 (C-1 e C-3); 170,15 (C-7 ou C-9); 170,26 (C-7 ou C-9).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 134 (4); 119 (4); 111 (10); 93 (10); 79 (5); 67 (5); 55 (10); 43 (100).

**10.8 Redução do etanoato de (1*R*,2*r*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-metil-2-(oxiran-2-ilmetil)-cicloexila (composto 12), preparo do (1*R*,2*r*,3*S*)-2-(2-hidroxiopropil)-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto ( $\pm$ )-7)**



Em uma suspensão, em atmosfera de nitrogênio, de  $\text{LiAlH}_4$  (0,0220 g; 0,5795 mmol) em THF (5 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  foi adicionada uma solução de 12 (0,0046 g; 0,1704

mmol) em THF (3 mL). A mistura reacional ficou sob agitação por 2h. Após adição de acetato de etila (5 mL) para consumir o excesso de  $\text{LiAlH}_4$ , adicionou-se água. A mistura reacional foi filtrada e posteriormente realizou-se uma extração com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo ( $\pm$ )-7 (0,0258 g; 0,1372 mmol) um óleo incolor com 81% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

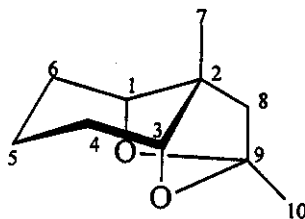
IV (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3290, 2917, 2851, 1450, 1372, 1347, 1264, 1130, 1058, 1016, 992, 928, 902, 800, 738, 703, 600.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 1,03 (3H, s, H-7); 1,25 (3H, d, 6,1, H-10); 1,32 – 1,40 (2H, m, H-5); 1,59 – 1,65 (1H, m, H-4axial ou H-6axial); 1,69 – 1,77 (3H, m, H-8 e H-4axial ou H-6axial); 1,81 – 1,87 (1H, m, H-4equatorial ou H-6equatorial); 2,18 (1H, m, H-4equatorial ou H-6equatorial); 3,38 (1H, dd, 2,7 e 6,4, H-1 ou H-3), 3,62 (1H, sl, H-1 ou H-3); 4,02 – 4,11 (1H, m, H-9).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 16,52 (C-5); 21,46 (C-7); 25,55 (C-10); 28,53 (C-4 ou C-6); 28,68 (C-4 ou C-6); 41,21 (C-8); 41,54 (C-2); 64,13 (C-9); 74,19 (C-1 ou C-3); 76,23 (C-1 ou C-3).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 158 (2); 152 (2); 144 (5); 137 (5); 126 (12); 119 (2); 108 (42); 99 (8); 93 (30); 82 (100); 73 (6); 67 (28); 55 (34); 43 (65).

**10.9 Oxidação de Wacker do (1*R*,2*r*,3*S*)-2-álil-2-metilcicloexano-1,3-diol (composto 5)**



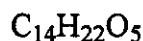
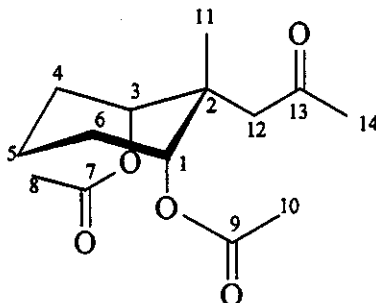
Uma mistura de  $PdCl_2$  (0,0073 g;  $4,136 \times 10^{-2}$  mmol);  $CuCl_2$  (0,0410 g; 0,3049 mmol) em DMF/água (3,0 mL; 1/1) foi agitada à 70°C, sob atmosfera de  $O_2$ . Após dez minutos adicionou-se uma solução do diol 5 (0,0600 g; 0,3529 mmol) em DMF/água (9,0 mL; 1/1). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 70°C por três horas. Posteriormente, realizou-se uma extração com acetato de etila (4 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre  $Na_2SO_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida fornecendo o composto 14 (0,0374 g; 0,2224 mmol), um óleo incolor com 63% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 1,11 (3H, s, H-7); 1,20 – 2,01 (6H, m, H-4, H-5 e H-6); 1,54 (3H, s, H-10); 1,79 (2H, s, H-8); 3,96 (2H, sl, H-1 e H-3).

RMN de  $^{13}C$  (125 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 13,28 (C-7); 13,35 (C-5); 18,03 (C-10); 24,46 (C-4 e C-6); 44,95 (C-2); 49,60 (C-8); 80,33 (C-1 e C-3); 106,48 (C-9).

**10.10 Oxidação de Wacker do etanoato de (1*R*,2*r*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-alil-2-metilcicloexila (composto 9), preparo do etanoato de (1*R*,3*S*)-3-(acetoxi)-2-metil-2-(2-oxipropil)-cicloexila (composto 15)**



Uma mistura de  $PdCl_2$  (0,0090 g;  $5,076 \times 10^{-2}$  mmol);  $CuCl_2$  (0,0580 g; 0,4314 mmol) em DMF/água (3,0 mL; 1/1) foi agitada à 70°C, sob atmosfera de  $O_2$ . Após dez minutos adicionou-se uma solução do diacetato 9 (0,1100 g; 0,4331 mmol) em DMF/água (9,0 mL; 1/1). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 70°C por três horas. Posteriormente, realizou-se uma extração com acetato de etila (4 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre  $Na_2SO_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 3 mL/2 mL) forneceu o composto 15 (0,0880g; 0,3259 mmol), um óleo levemente amarelo com 75% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

IV (filme)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2948, 2877, 1743, 1440, 1375, 1238, 1208, 1184, 1160, 1031, 1006, 977, 607, 485.



### Parte III: Experimental

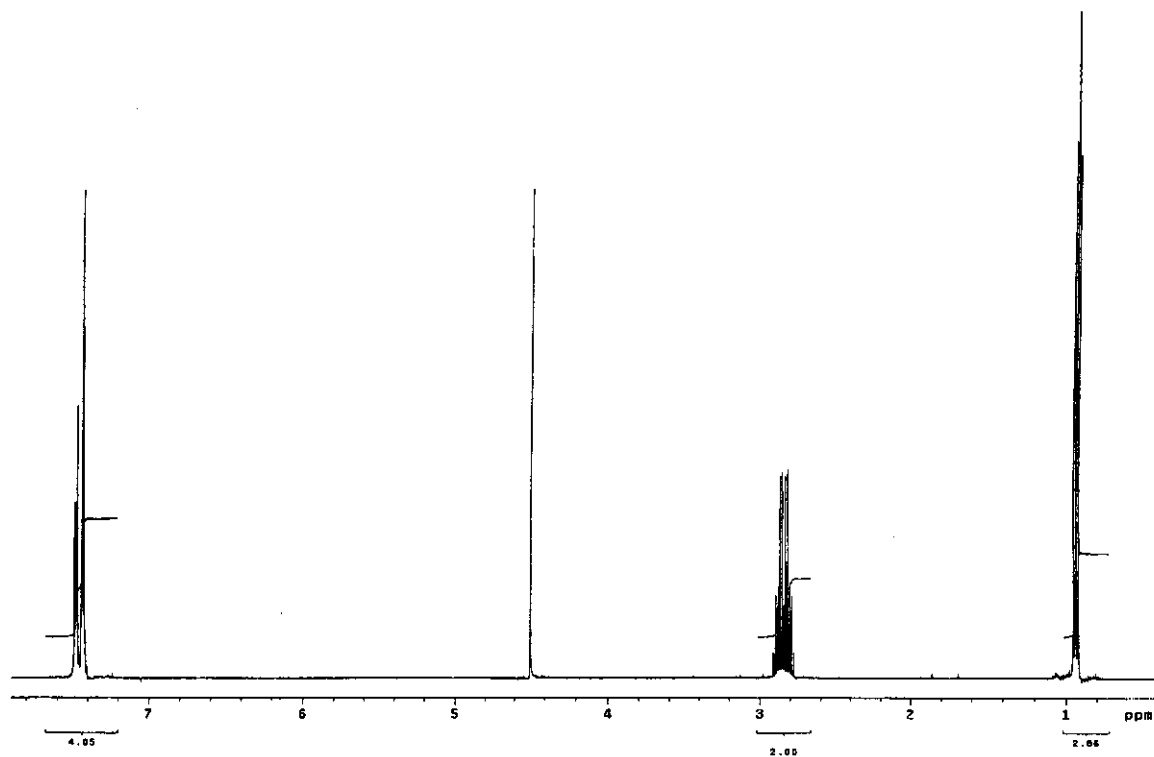
---

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), atribuição); 1,15 (3H, s, H-11); 1,35 – 1,86 (6H, m, H-4, H-5 e H-6); 2,03 (6H, s, H-8 e H-10); 2,27 (3H, s, H-14); 2,58 (2H, s, H-12); 4,66 (2H, dd, 10,3, 3,7, H-1 e H-3).

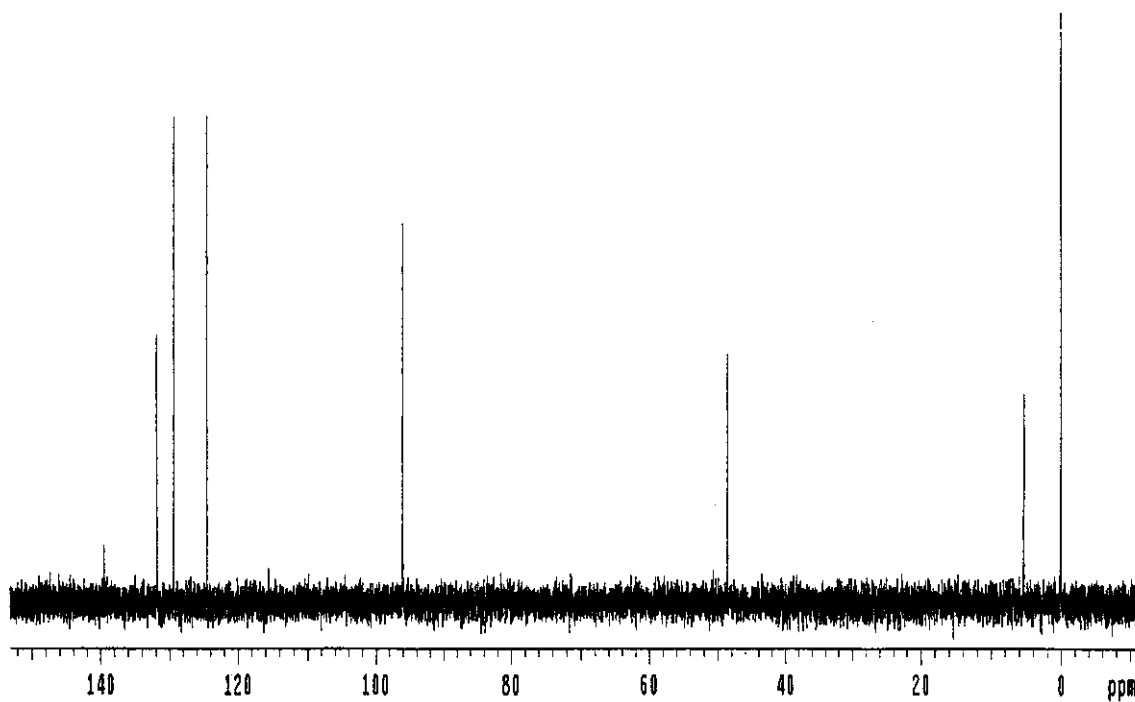
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição); 19,01 (C-5); 20,78 (C-8 e C-10); 21,65 (C-11); 25,99 (C-4 e C-6); 33,17 (C-14); 41,55 (C-12); 43,10 (C-2); 76,87 (C-1 e C-3), 169,84 (C-7 e C-9); 208,09 (C-13).

EM (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 168 (1); 153 (6); 135 (2); 124 (4); 110 (12); 93 (10); 82 (5); 67 (2); 55 (4); 43 (100).

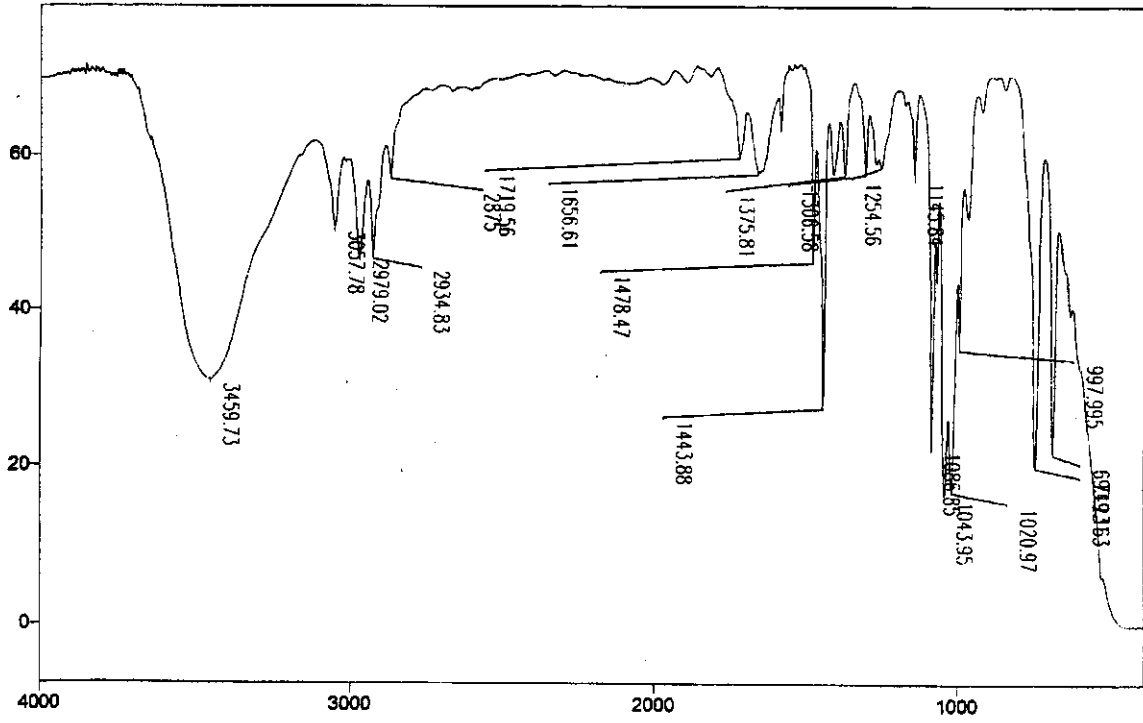
**ANEXOS**



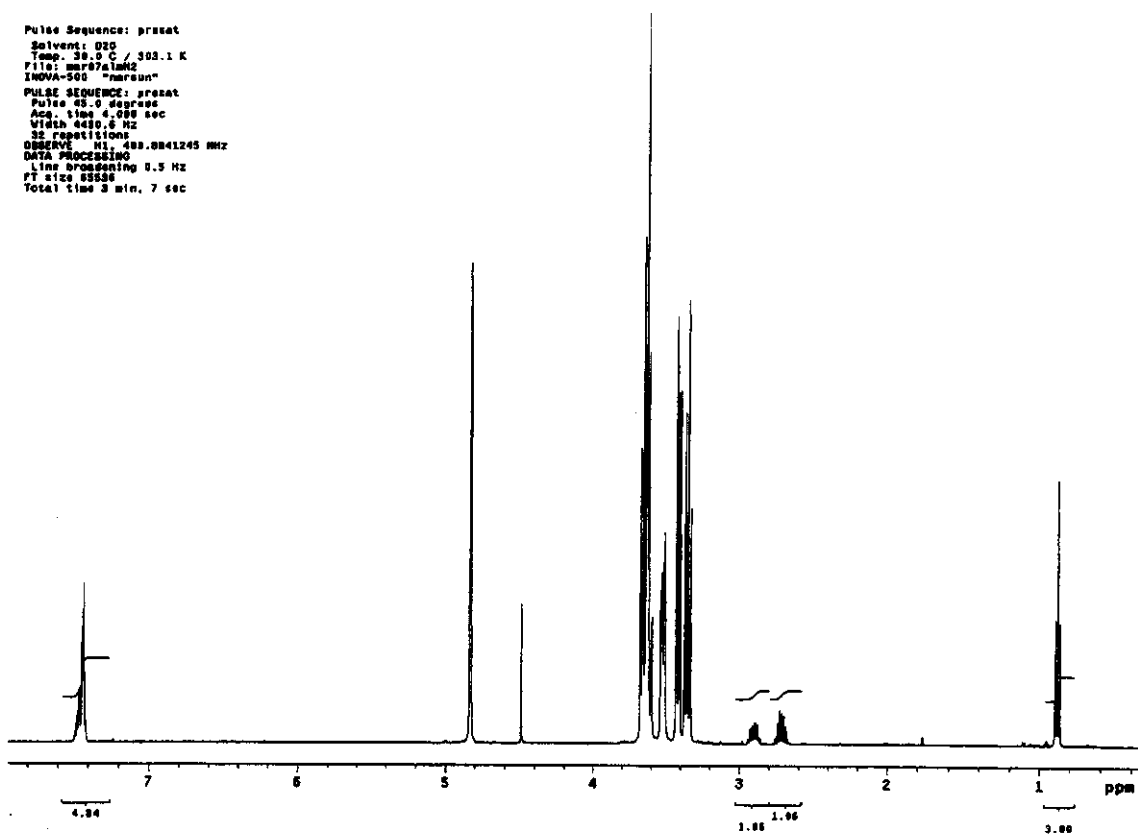
**Espectro 1: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) de ( $\pm$ )-1**



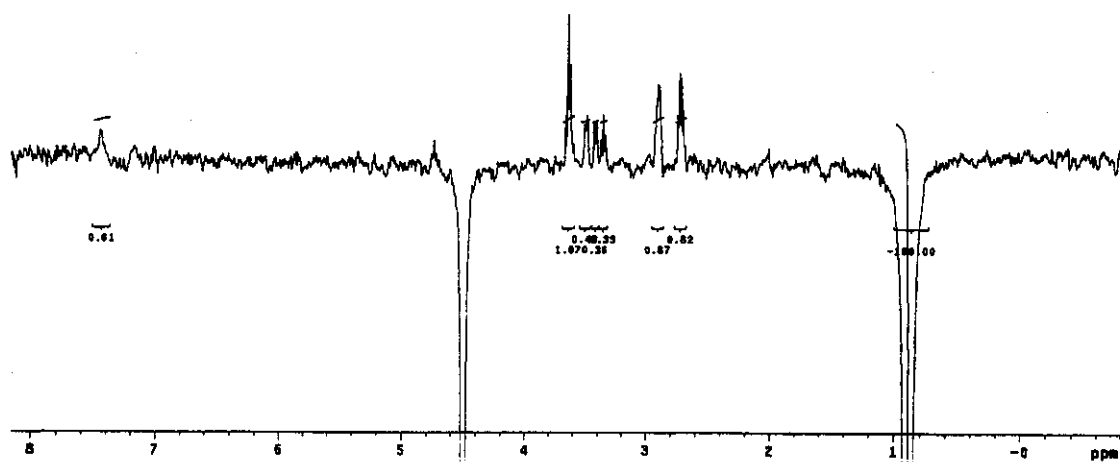
**Espectro 2: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125,5 MHz;  $\text{CCl}_4$ ;  $\delta_{\text{CCl}_4}$  96,00) de ( $\pm$ )-1**



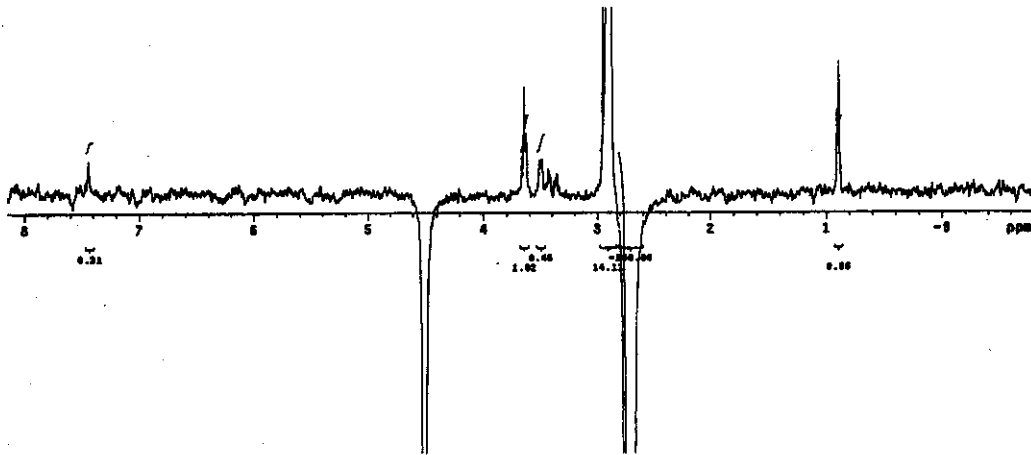
Espectro 3: Infravermelho (filme) de  $(\pm)$ -1



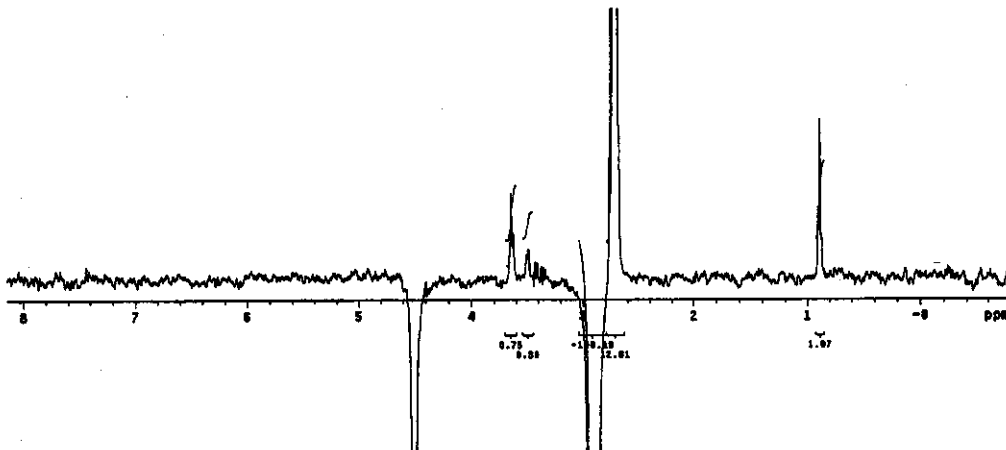
**Espectro 4: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) da mistura equimolar ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD**



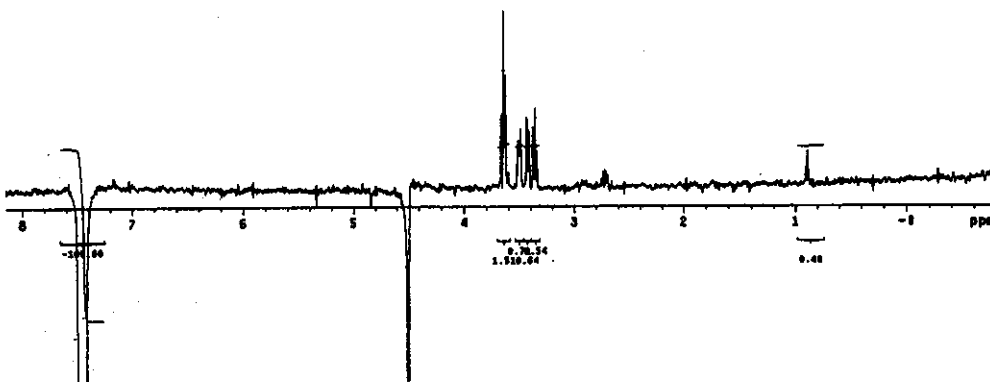
**Espectro 5: ROESY1D da mistura equimolar ( $\pm$ )-1/ $\beta$ -CD; posição irradiada H-2' de ( $\pm$ )-1**



**Espectro 6: ROESY1D da mistura equimolar (±)-1/β-CD; posição irradiada H-1'a de (±)-1**



**Espectro 7: ROESY1D da mistura equimolar (±)-1/β-CD; posição irradiada H-1'b de (±)-1**

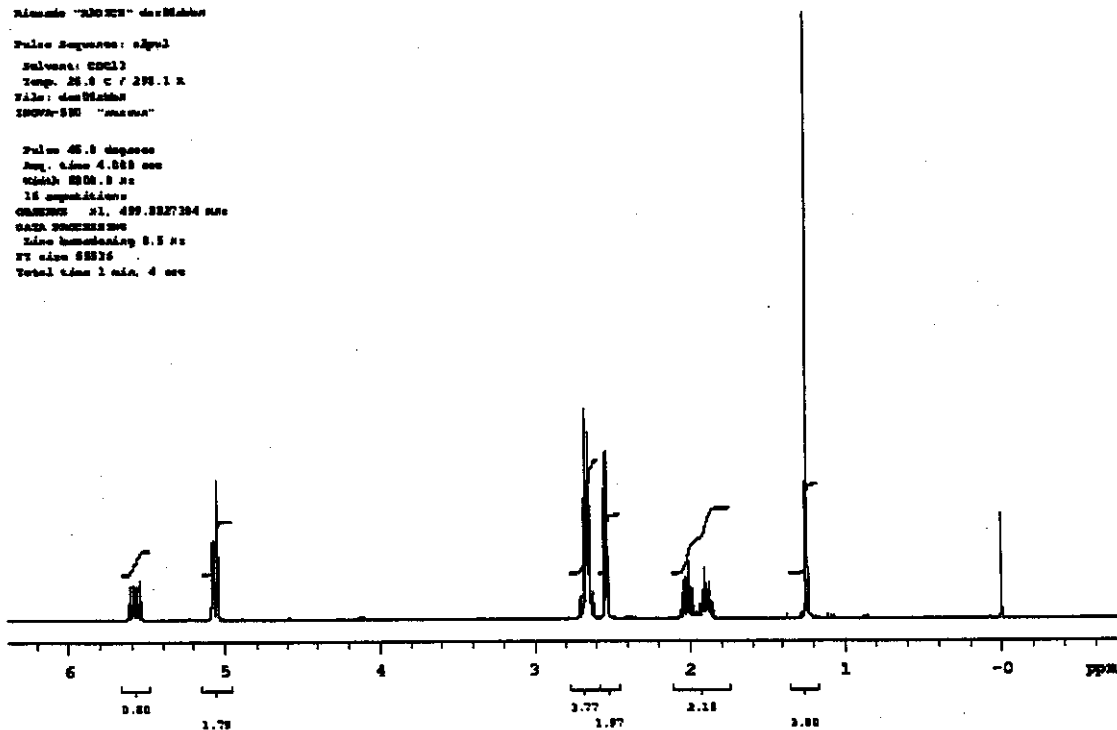


**Espectro 8: ROESY1D da mistura equimolar (±)-1/β-CD; posição irradiada hidrogênios aromáticos de (±)-1**

Nombre "20025" deMolab

Pulse Sequence: zgpg3  
 Solvent: CDCl3  
 Temp: 25.0 C / 298.1 K  
 File: deMolab  
 INSTR: 500 "magna"

Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 4.000 sec  
 Width 8000.0 Hz  
 16 acquisitions  
 CURRENT #1, 499.8827384 sec  
 DATA PROCESSING  
 Line homodyning 0.5 Hz  
 FT size 88216  
 Total time 1 min. 4 sec

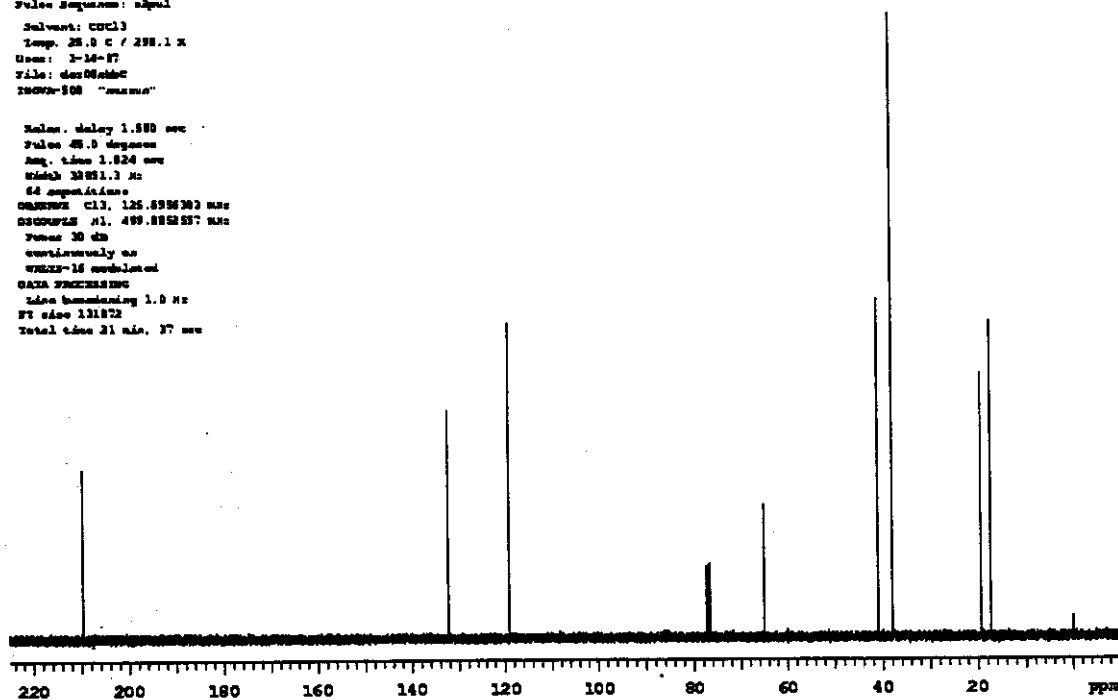


Espectro 9: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>TMS</sub> 0,00) de 2

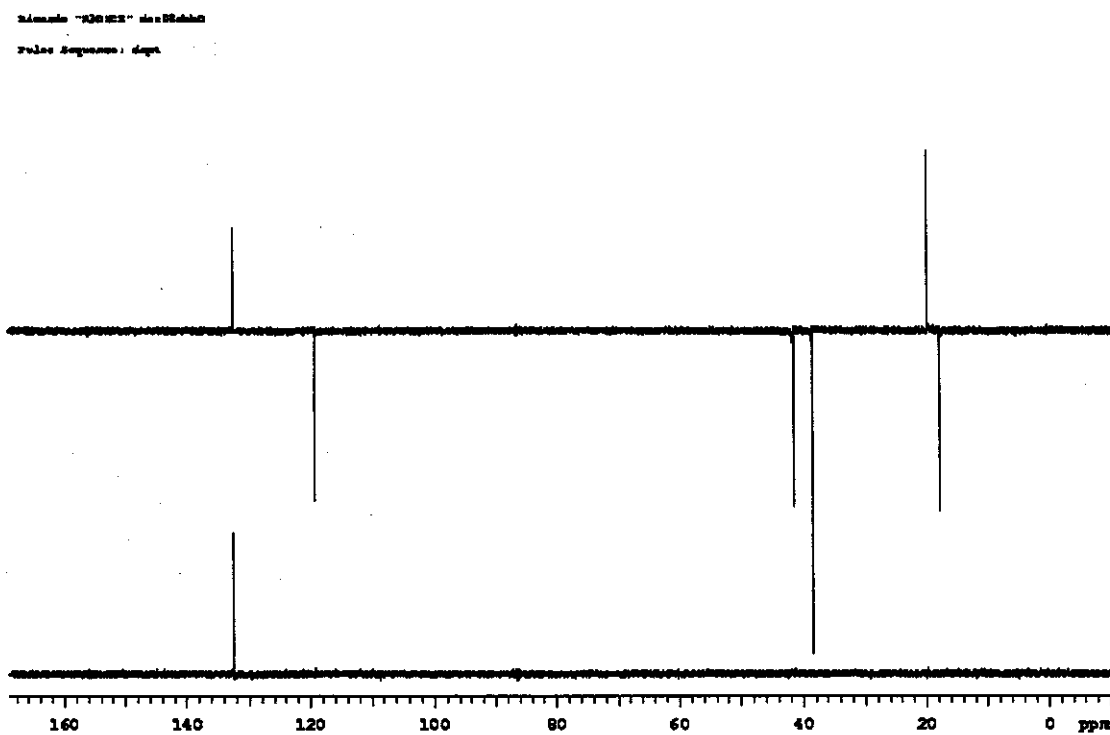
Nombre "20025" deMolab

Pulse Sequence: zgpg3  
 Solvent: CDCl3  
 Temp: 25.0 C / 298.1 K  
 Date: 3-16-97  
 File: deMolab  
 INSTR: 500 "magna"

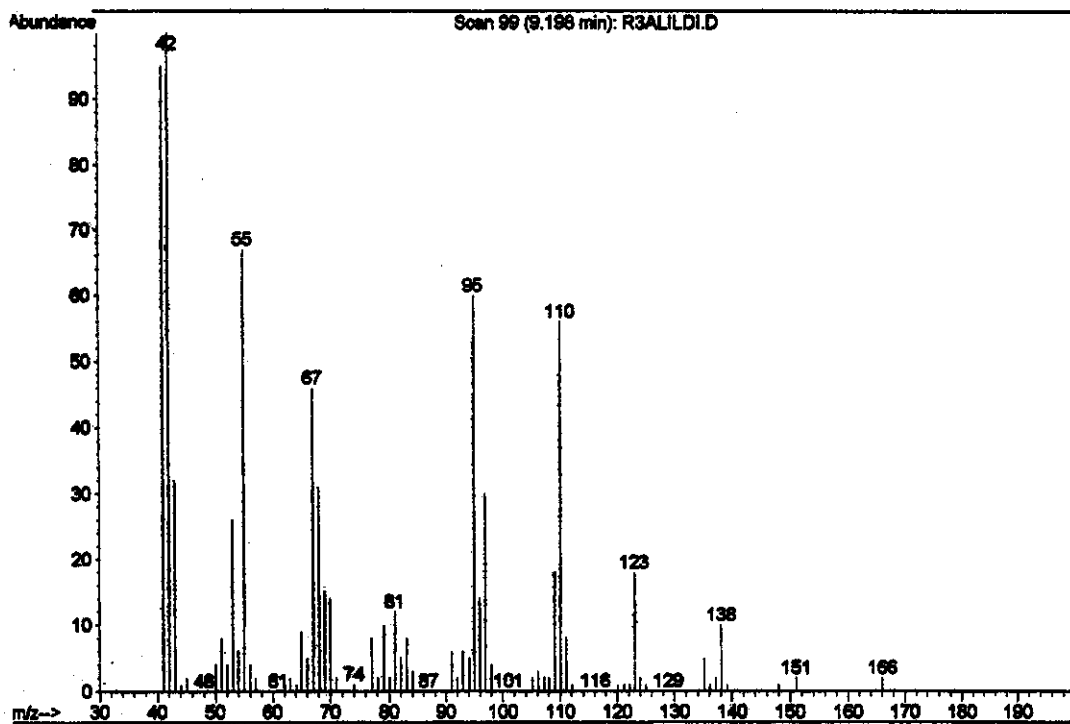
Pulse delay 1.500 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 1.824 sec  
 Width 30000.0 Hz  
 64 acquisitions  
 CURRENT #1, 125.6596383 sec  
 CURRENT #1, 499.882837 sec  
 Power 30 db  
 continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line homodyning 1.0 Hz  
 FT size 131872  
 Total time 21 min. 37 sec



Espectro 10: RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (125,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00) de 2

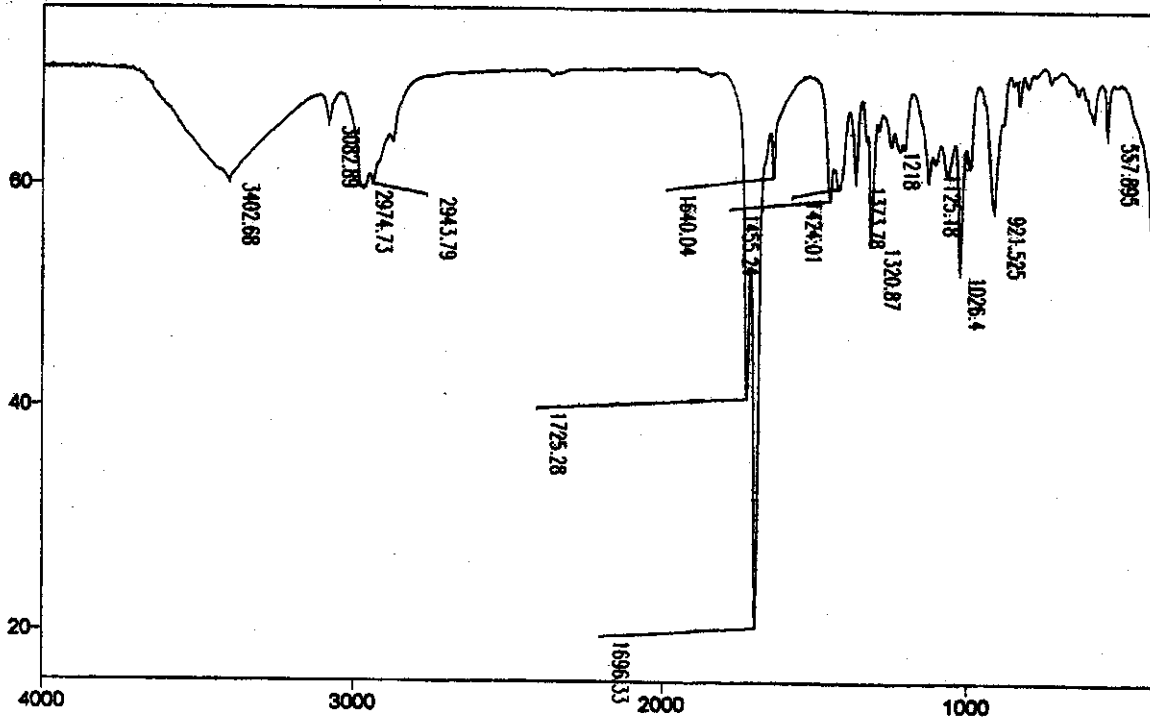


Espectro 11: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT  $90^\circ$  e  $135^\circ$  de 2



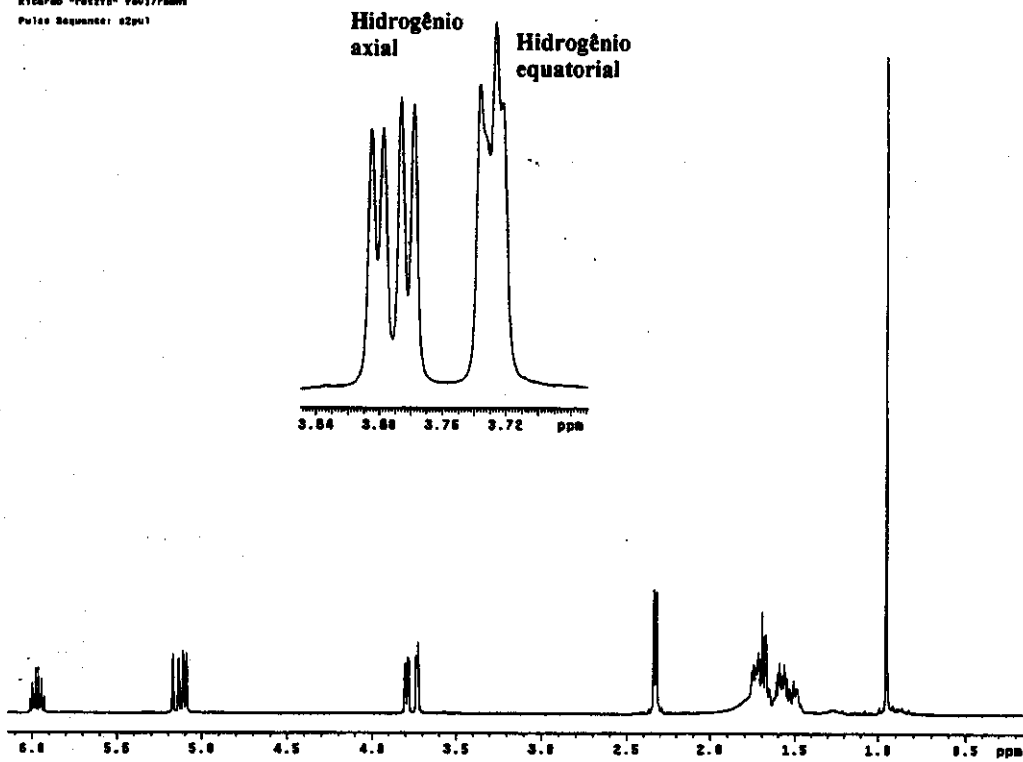
Espectro 12: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 2





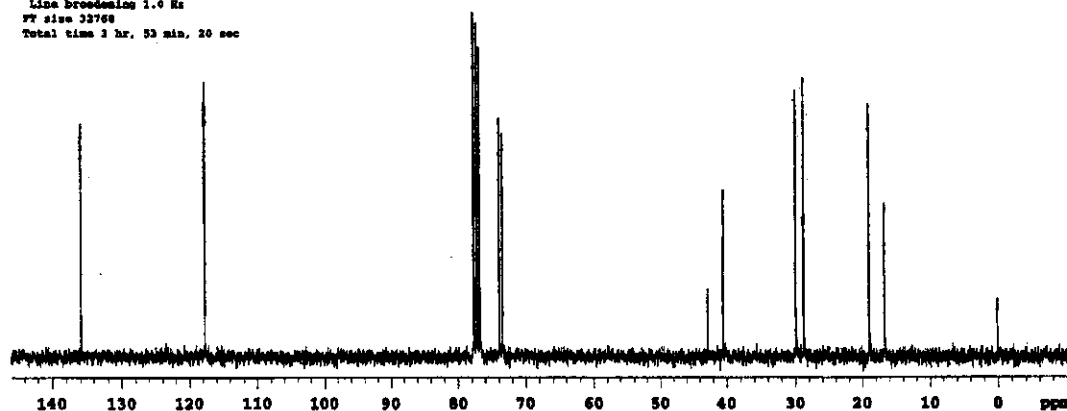
**Espectro 13: Infravermelho (filme) de 2**

Registro "05127d" 4017frames  
Pulse Sequence: 62pul



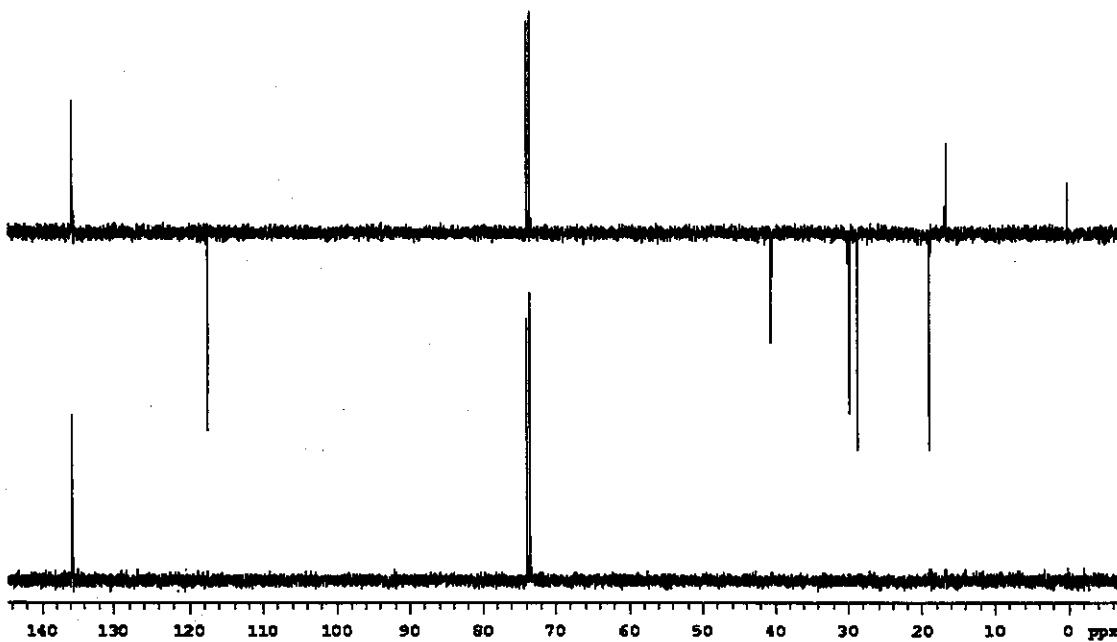
**Espectro 14: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>TMS</sub> 0,00) de 3**

Ricardo r0232-34/odcl3 jan30r0601  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: CDCl3  
Ambient Temperature  
GEMINI-30488 "gemin1"  
PULSE SEQUENCE  
Solen. delay 2.000 sec  
Pulse 45.4 degrees  
Acq. time 0.800 sec  
Width 20000.0 Hz  
328 repetitions  
OBSERVE C13, 75.4819762 MHz  
DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz  
Power 41 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 2 hr, 53 min, 20 sec

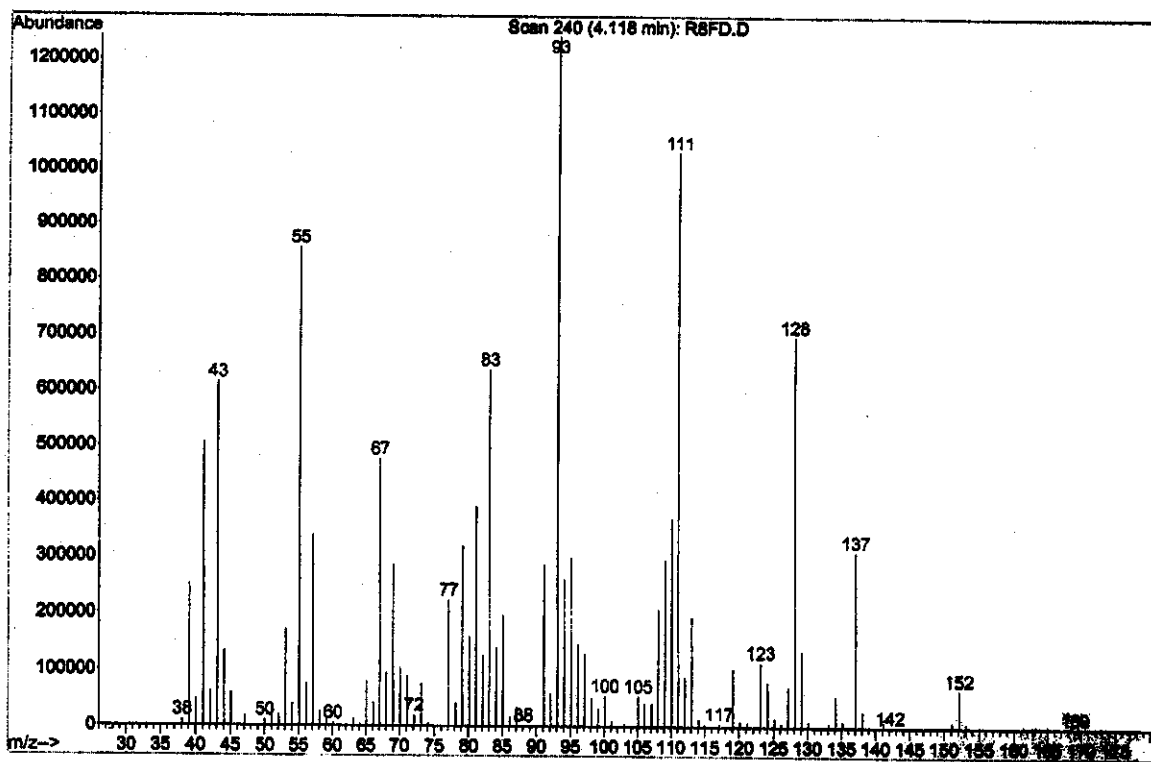


Espectro 15: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) de  $(\pm)$ -3

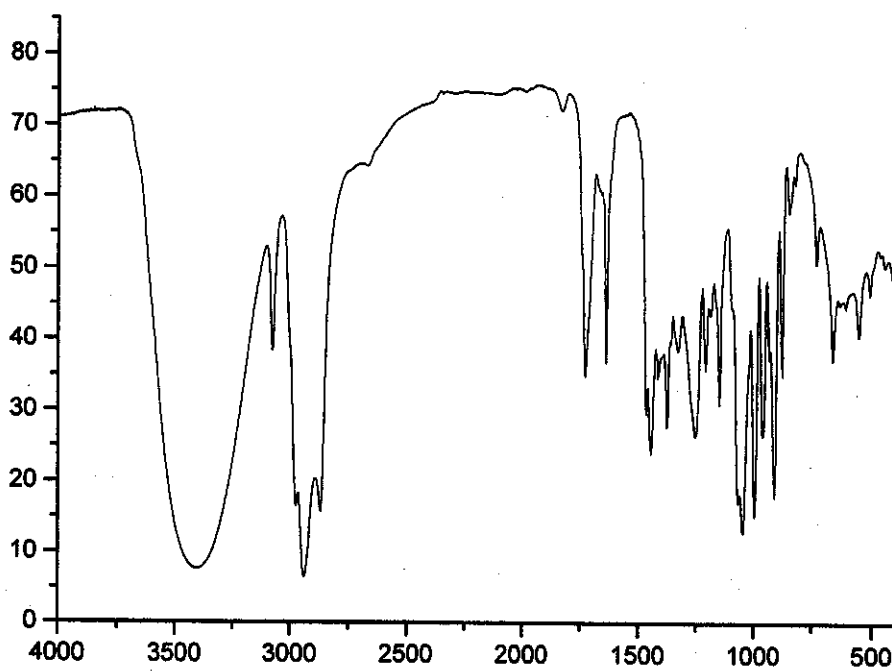
Ricardo r0232-34/mcl3 jan30r0601  
Pulse Sequence: dept



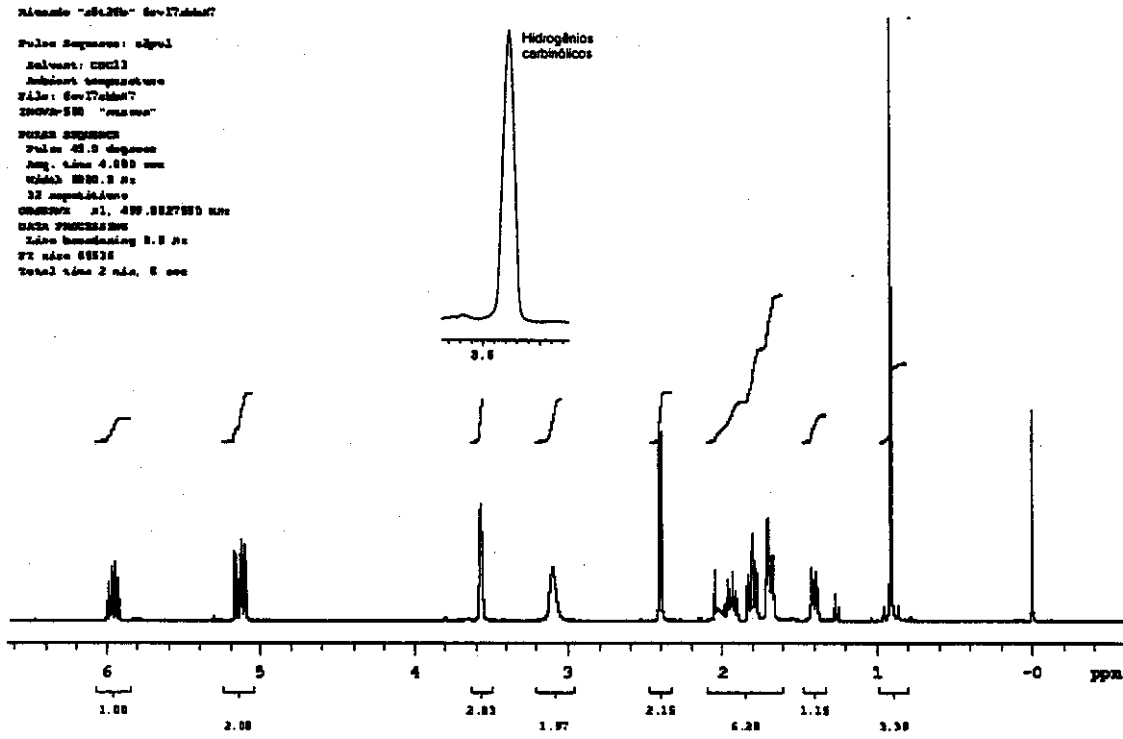
Espectro 16: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° e 135° de  $(\pm)$ -3



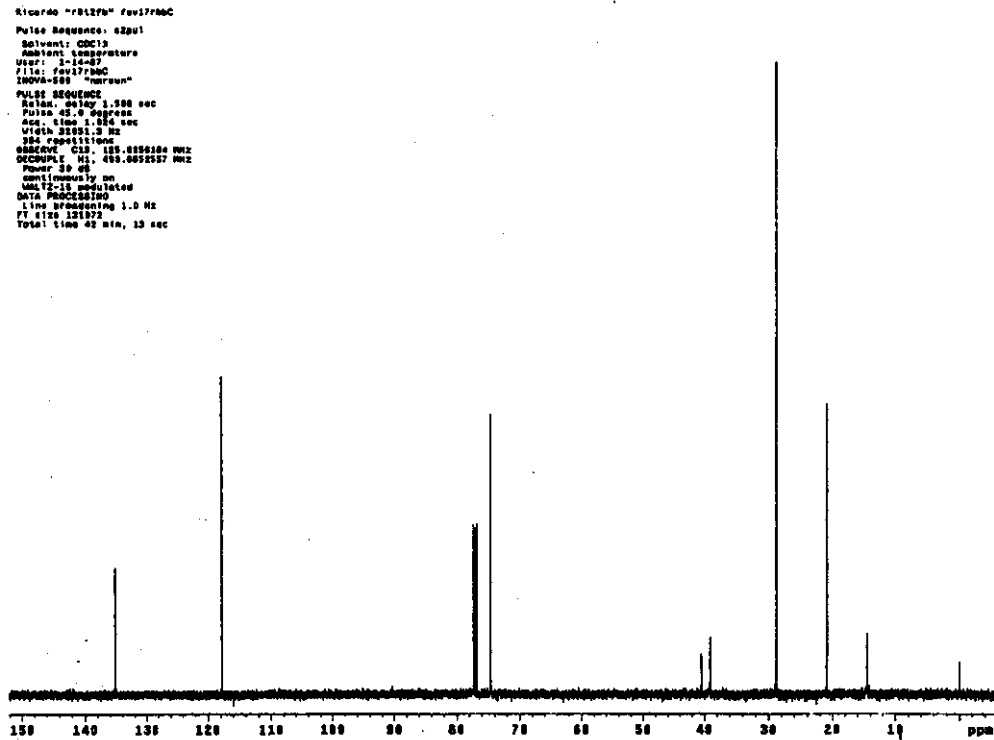
**Espectro 17: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 3**



**Espectro 18: Infravermelho (filme) de 3**



Espectro 19: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) de 5

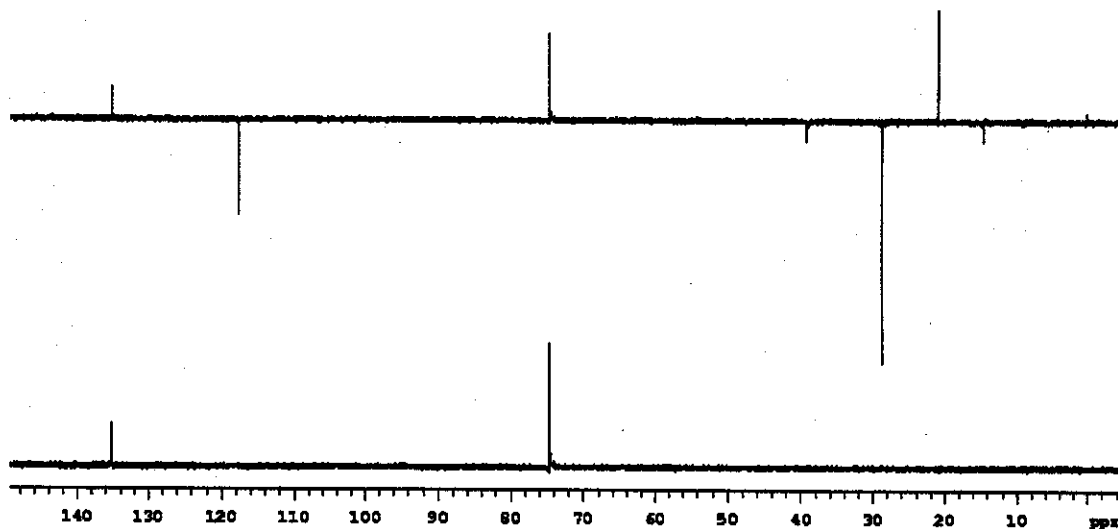


Espectro 20: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) de 5

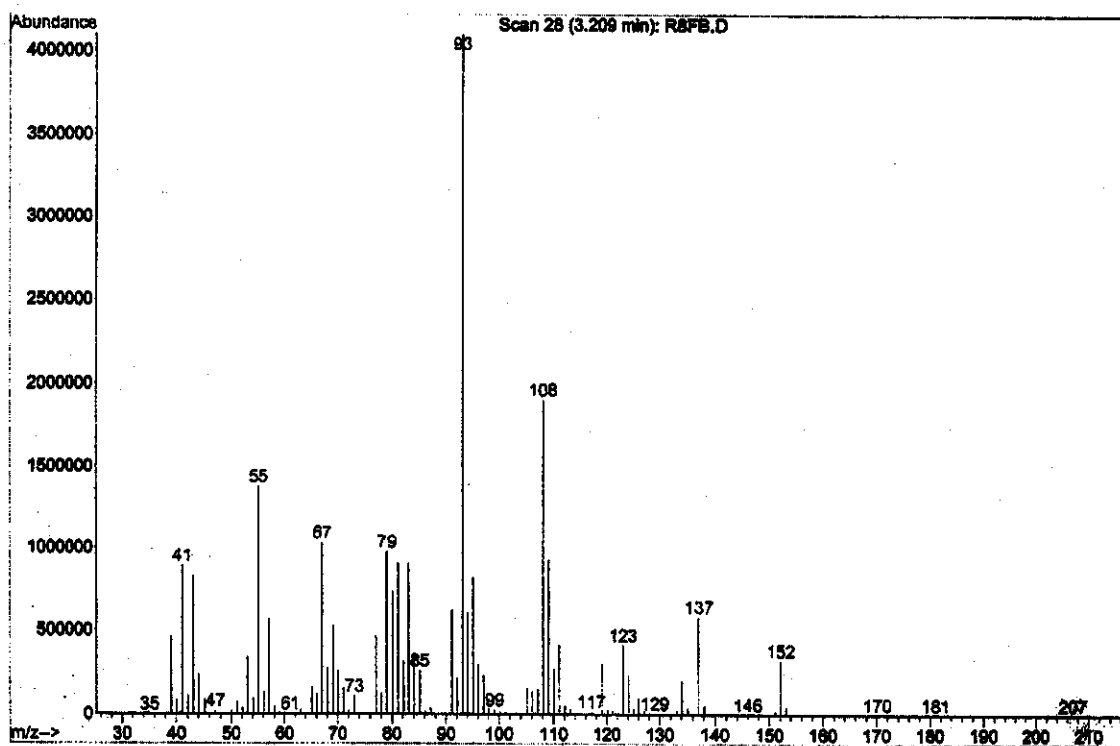
# Anexos

Experimento "04.20h" Rev.17/2010

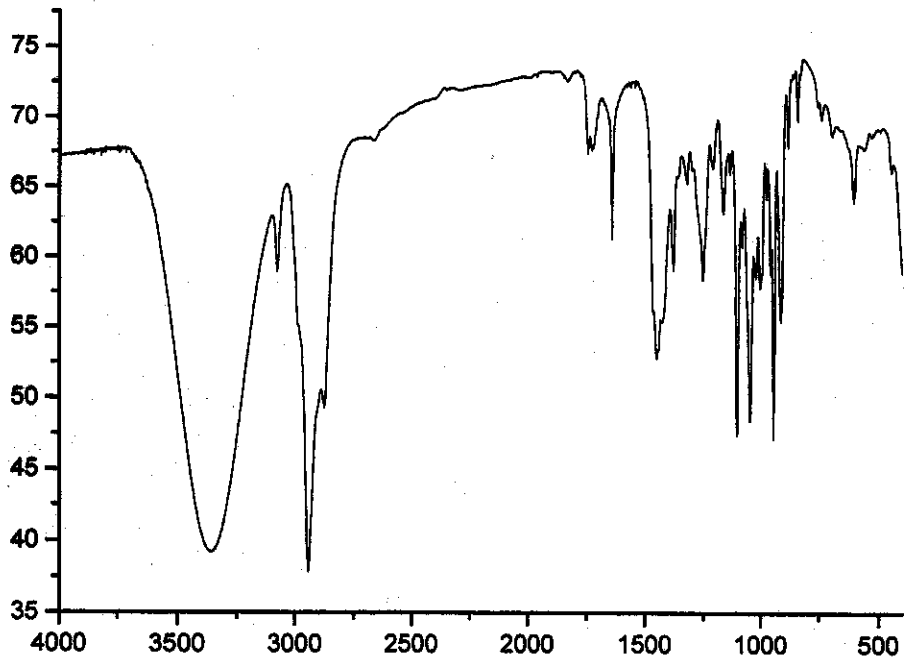
Pulso Sequencia: dept



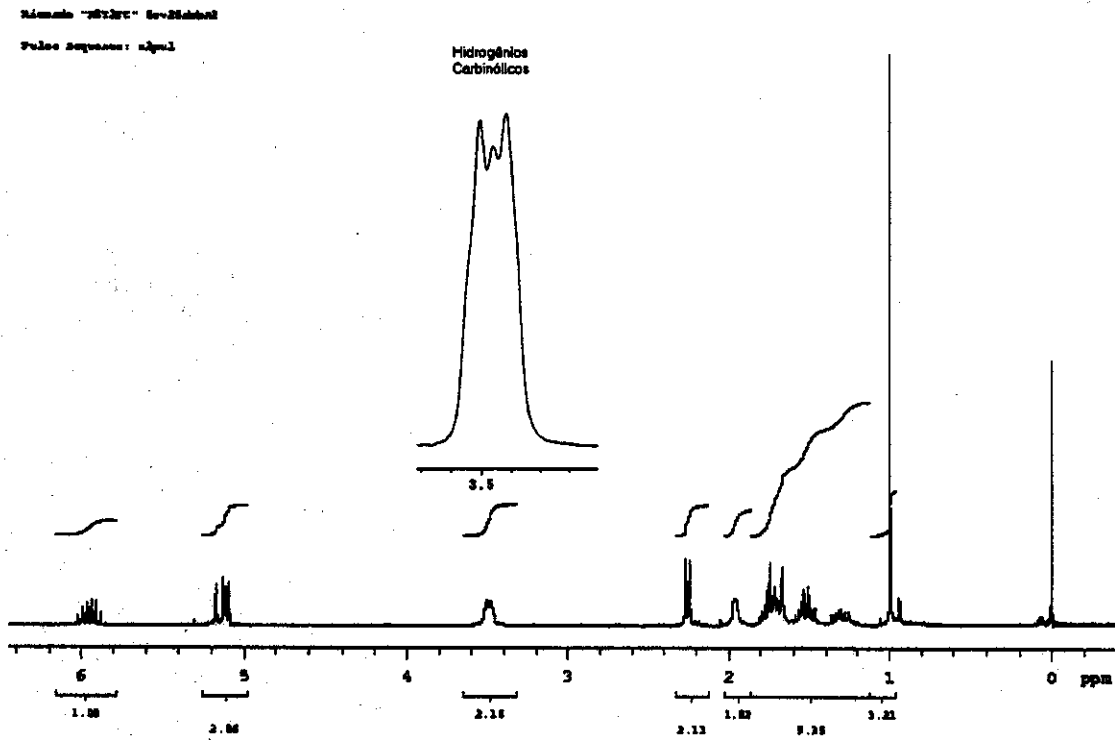
Espectro 21: RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) (125,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° e 135° de 5



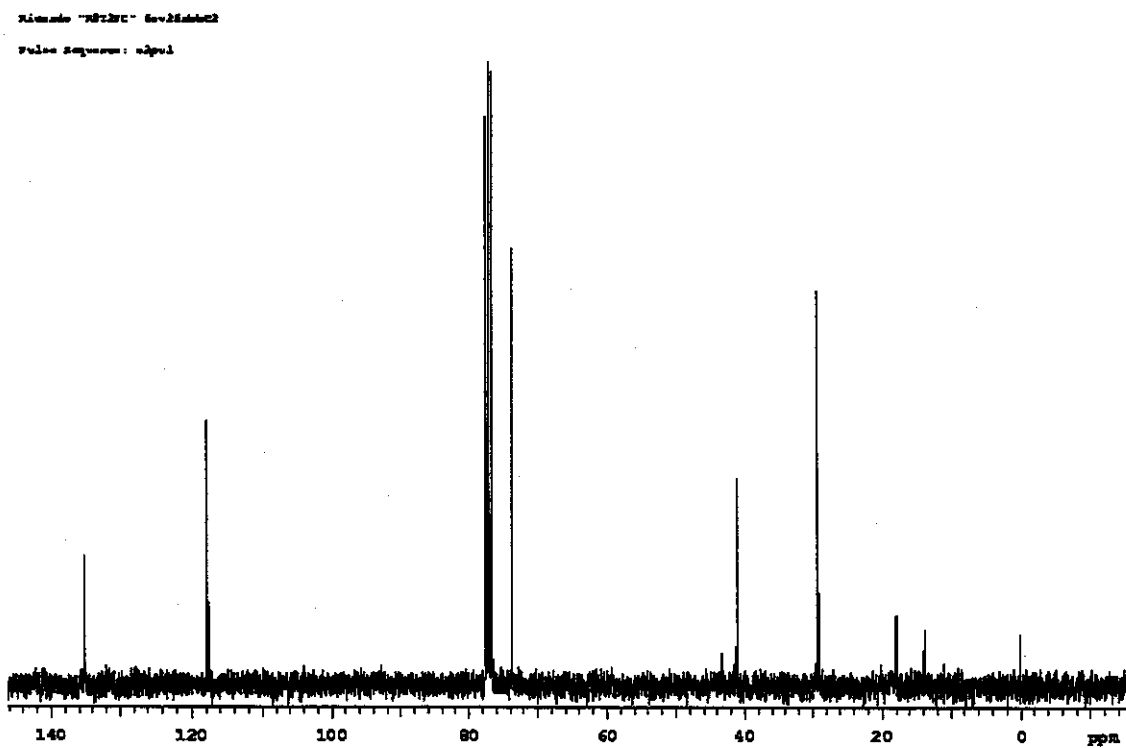
Espectro 22: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 5



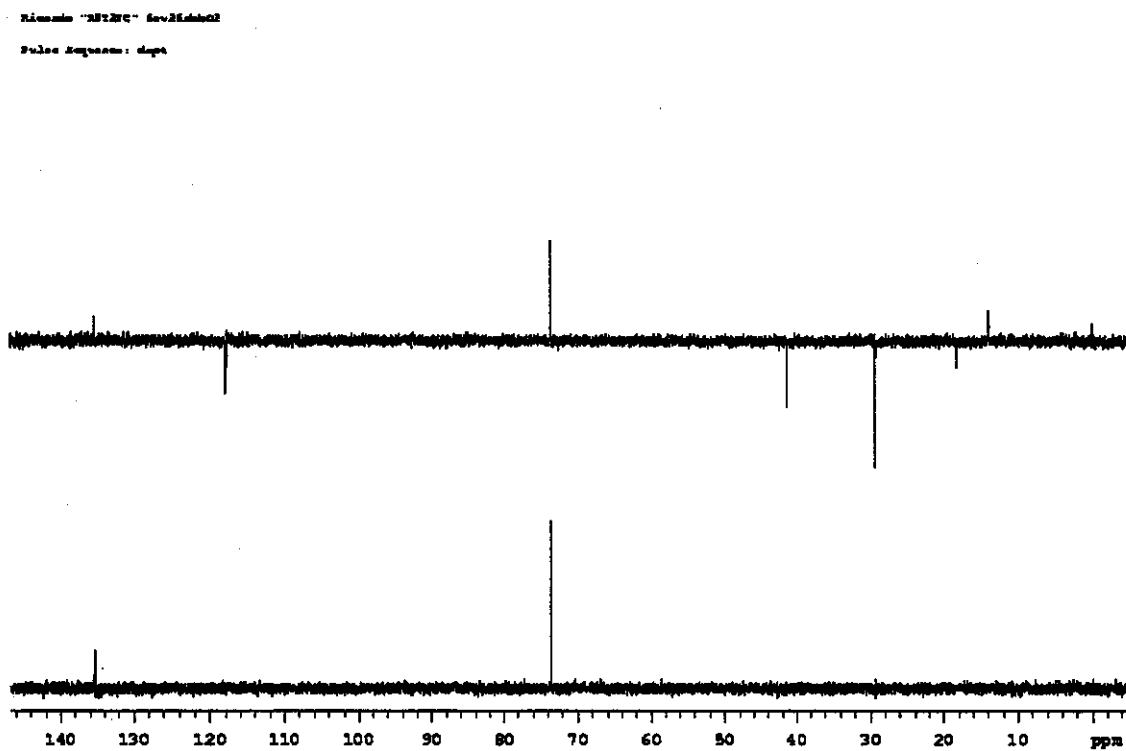
**Espectro 23: Infravermelho (filme) de 5**



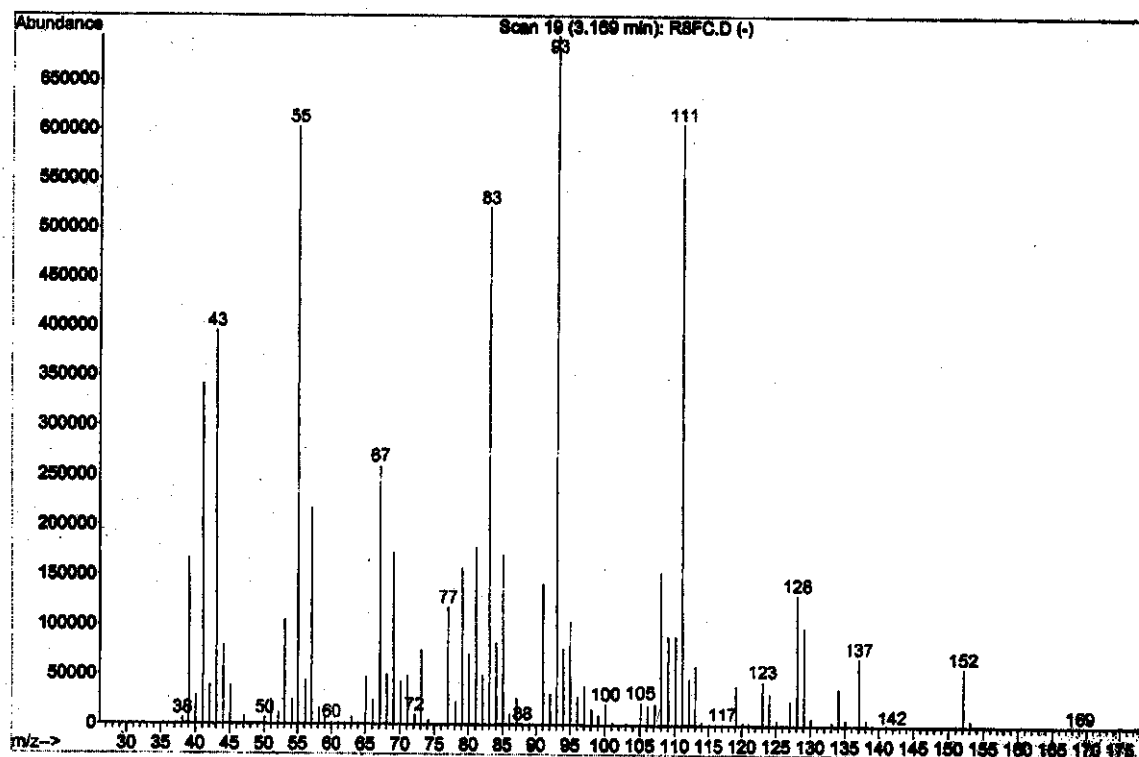
**Espectro 24: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) de 4**



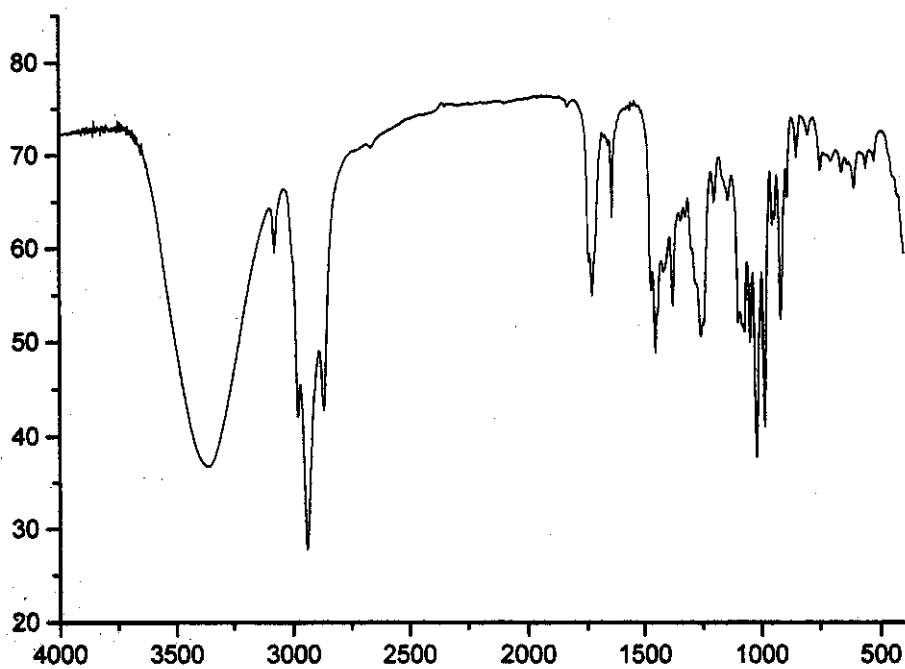
Espectro 25: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) de 4



Espectro 26: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° e 135° de 4

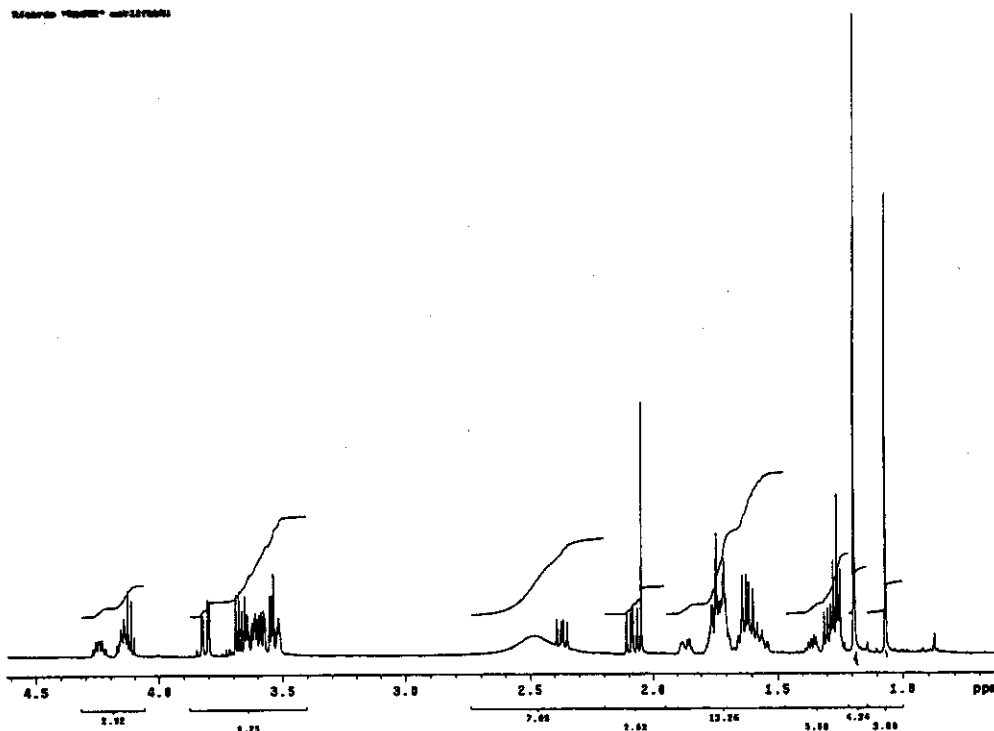


**Espectro 27: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 4**

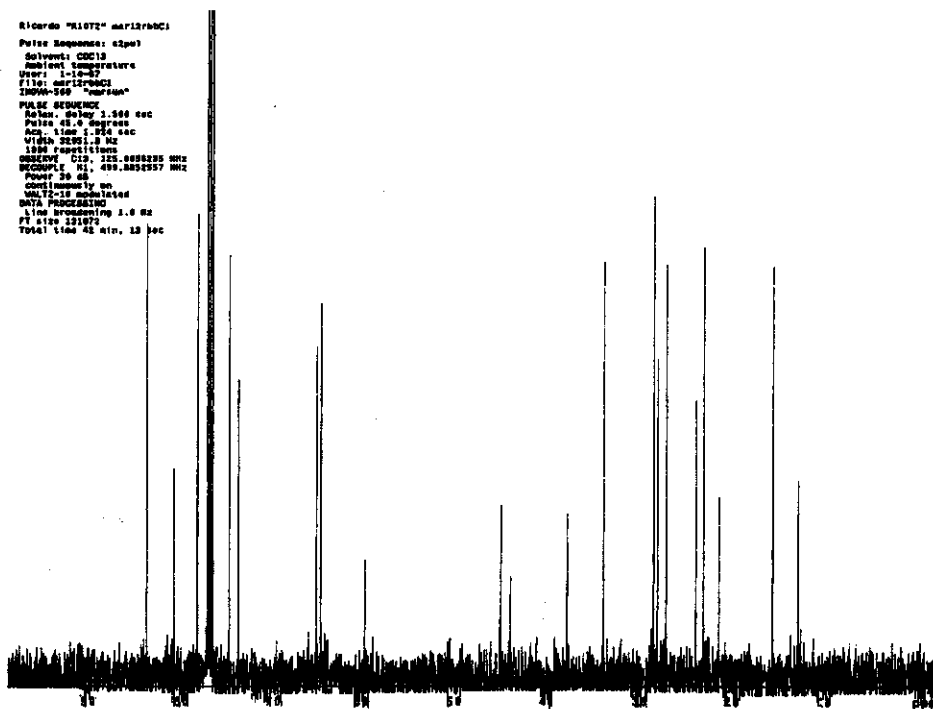


**Espectro 28: Infravermelho (filme) de 4**





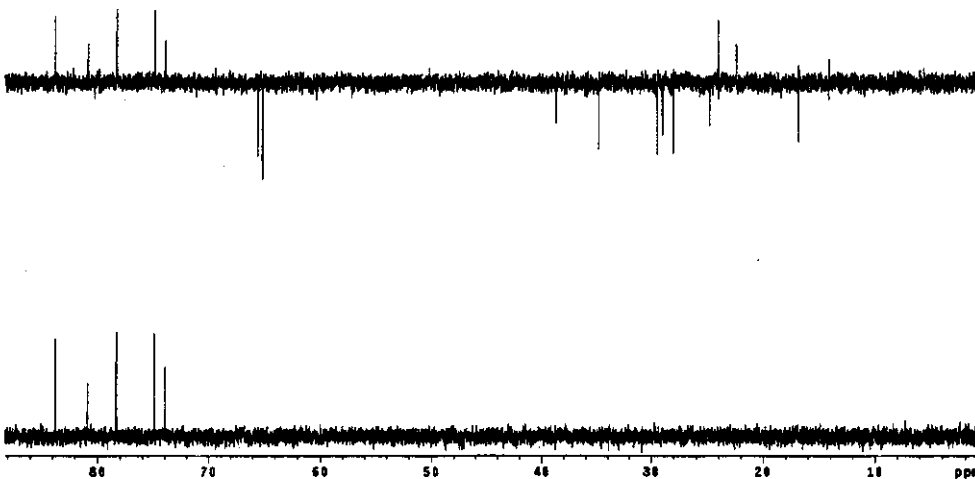
**Espectro 29: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) da mistura de produtos obtidos na tentativa de epoxidação de 5**



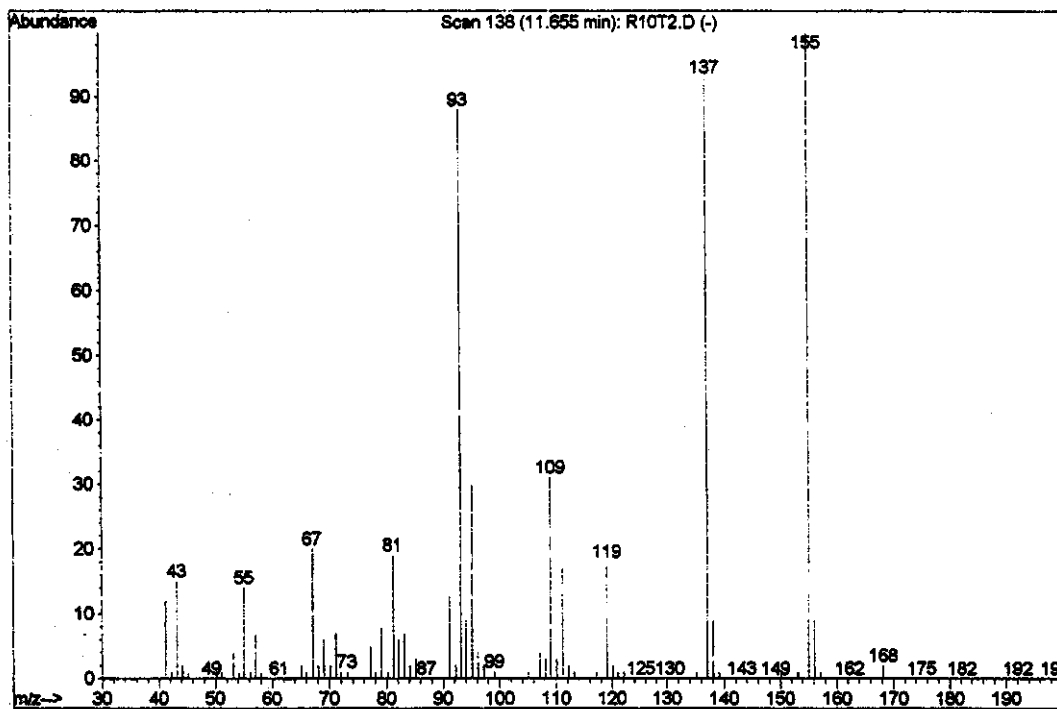
**Espectro 30: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) da mistura de produtos obtidos na tentativa de epoxidação de 5**

```

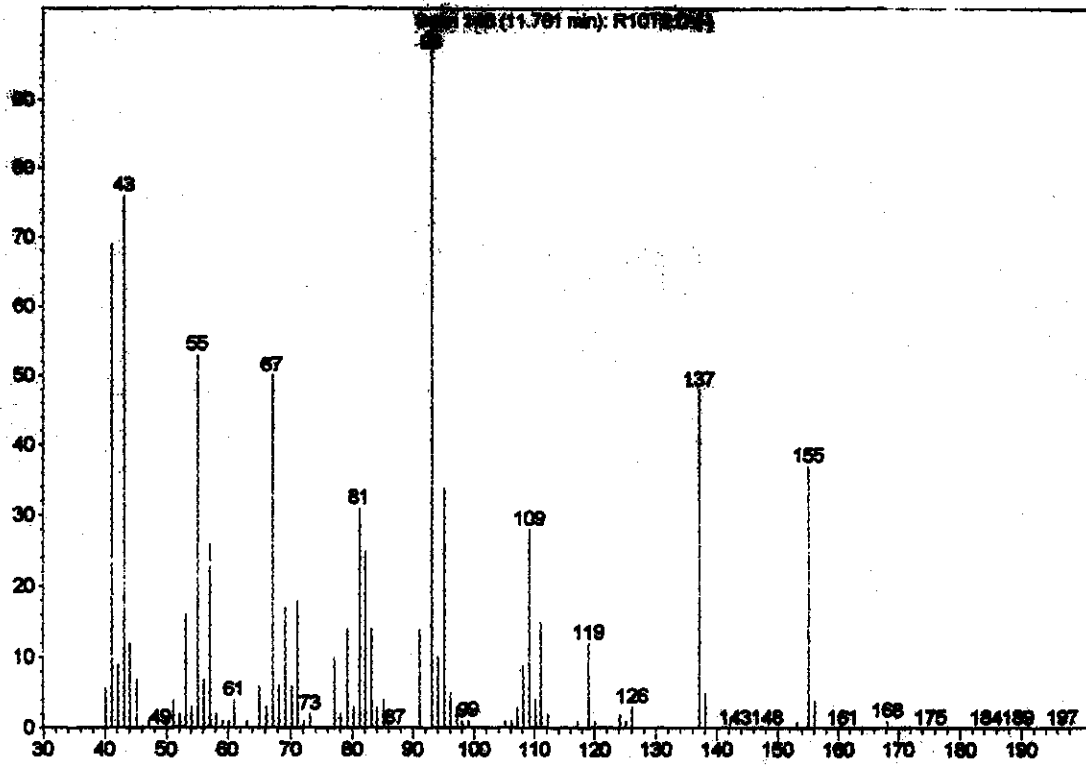
Name: "R10T2" acq1270000
Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient Temperature:
File: R10T2.D
INSTR: spect
PULSE SEQUENCE: dept
Date_ of_ Exp: 1.189 sec
Pulse Pr. 0 degrees
Acq. Time: 1.024 sec
Width: 20000.2 Hz
RG: 1024
RG FWHM:
RG RES: 19.51562500 MHz
RG COMPL: 91.487.8551557 MHz
Power: 20 dB
on during acquisition
off during delay
MULTI-16 channels
Data Processing:
Line Wandering: 1.0 Hz
VT Size: 65536
Total Time: 20 min, 35 sec
    
```



**Espectro 31: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° e 135° da mistura de produtos obtidos na tentativa de epoxidação de 5**

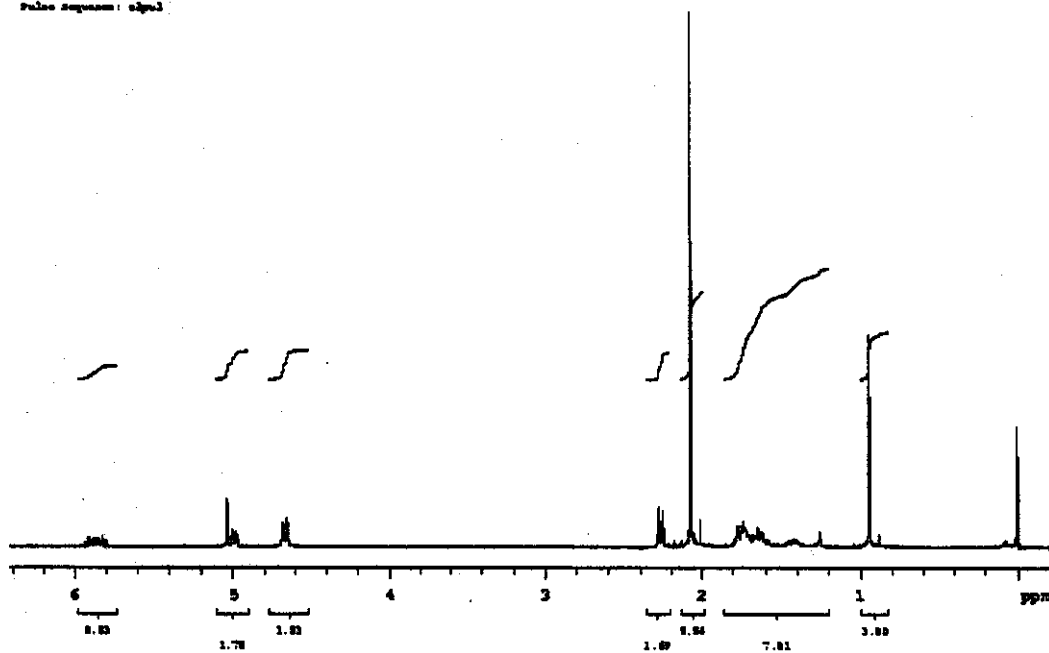


**Espectro 32: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) do produto com menor índice de retenção obtido na tentativa de epoxidação de 5**



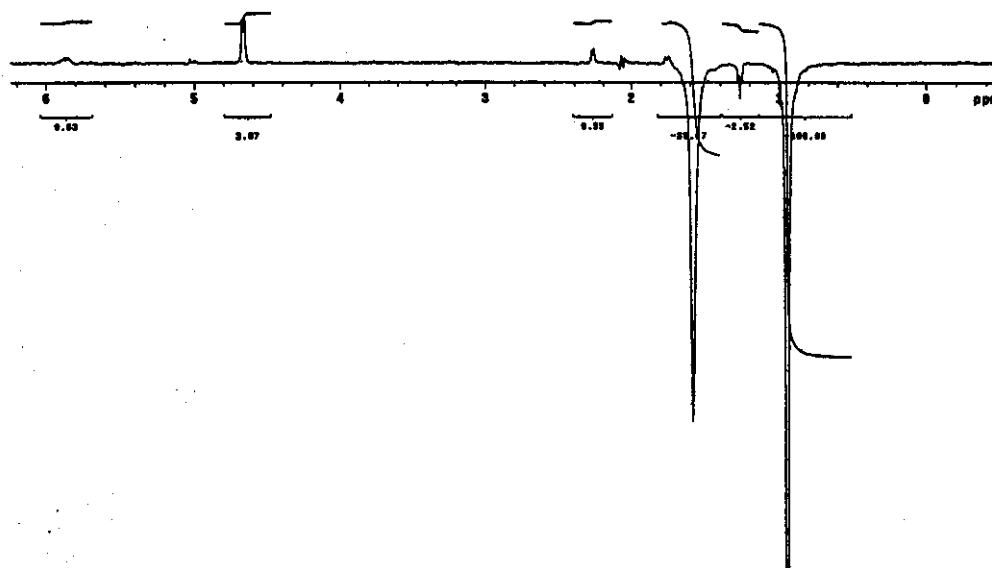
**Espectro 33: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) do produto com maior índice de retenção obtido na tentativa de epoxidação de 5**

Nomeado "A-11(RH278)" S=Hidrotal  
 Pulse Sequence: zgpg3



**Espectro 34: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>TMS</sub> 0,00) de 9**

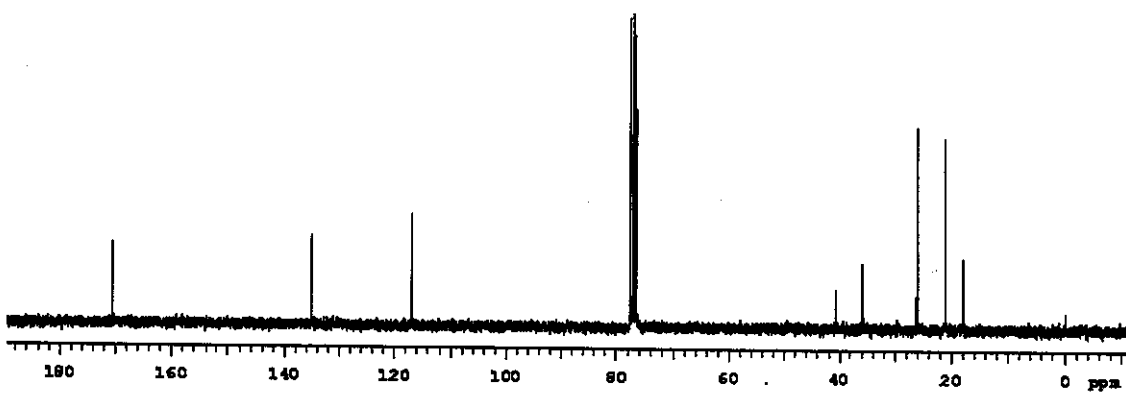
Nomeado "A-11(RH278)" Anilindrobenzeno  
 Pulse Sequence: cyclenoe  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient temperature  
 File: anilindrobenzeno  
 INOVA-S50 "nuclear"  
 PULSE SEQUENCE: cyclenoe  
 Relax. delay 2.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Mixing 0.000 sec  
 Acq. time 4.000 sec  
 Width 3000.0 Hz  
 SFO 500.136 MHz  
 QNP1H1 400.002777 MHz  
 Data Processing  
 Line broadening 2.0 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 50 min. 25 sec



**Espectro 35: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>TMS</sub> 0,00). Experimento de diferença de nOe (Cyclenoe) de 9**

Nome do "2D(1H/13C)" Se-2D(1h/13c)

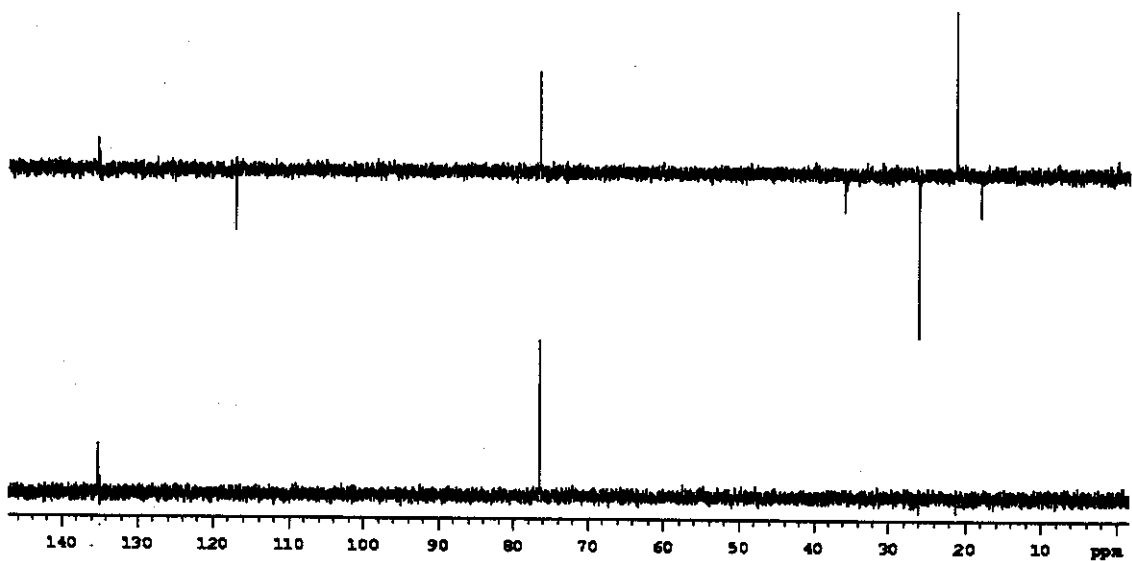
Pulse Sequence: zgpg30



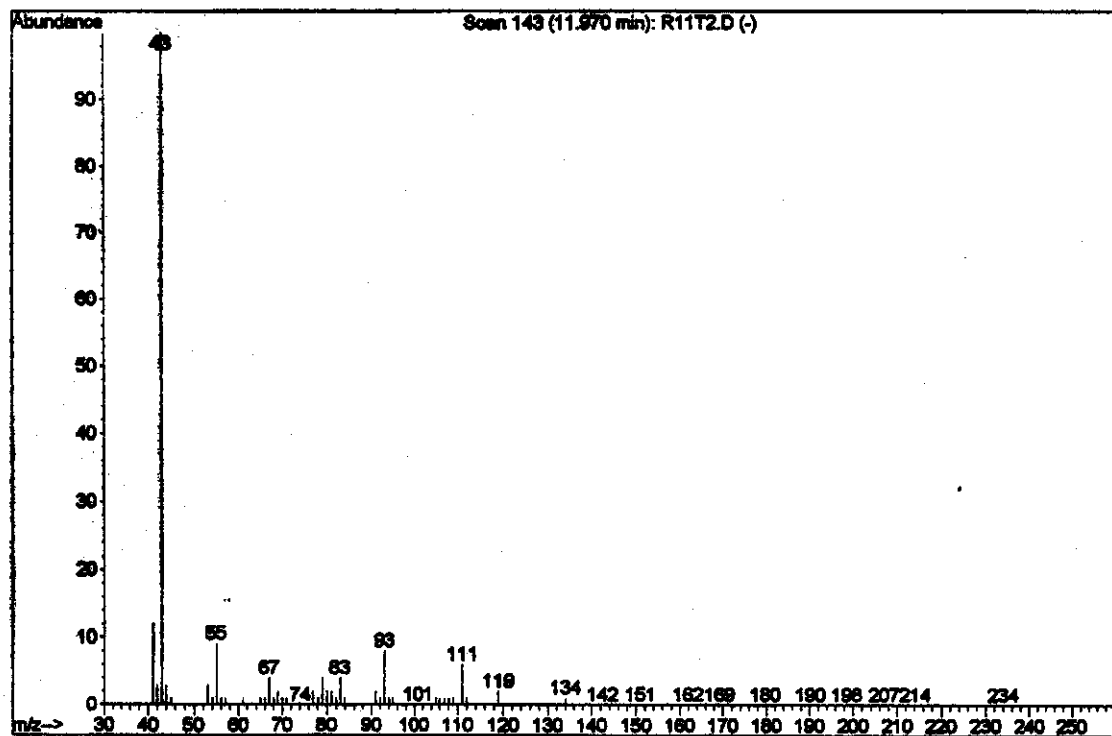
Espectro 36: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) de 9

Nome do "2D(1H/13C)" Se-2D(1h/13c)

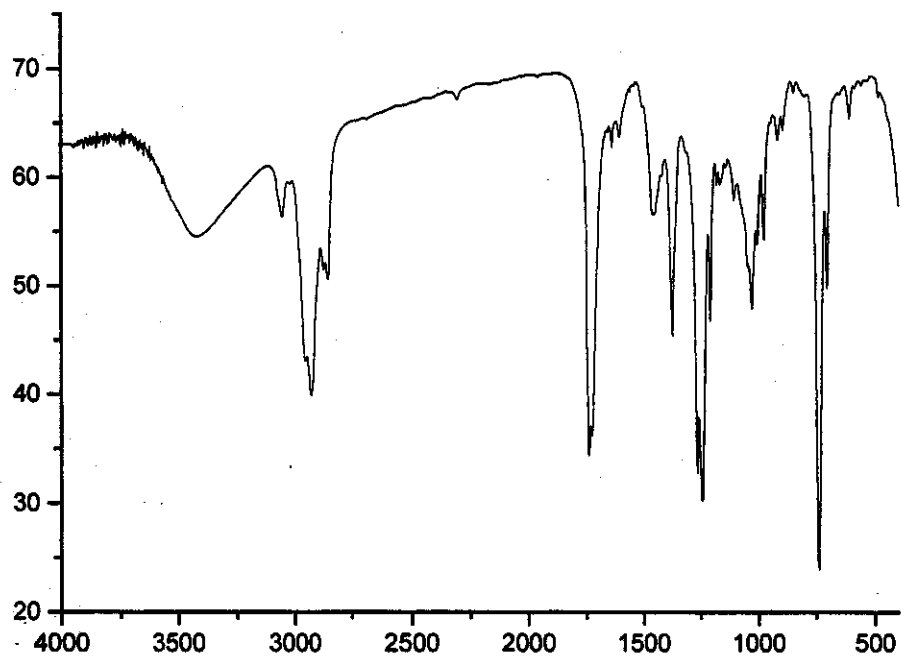
Pulse Sequence: dept



Espectro 37: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° e 135° de 9



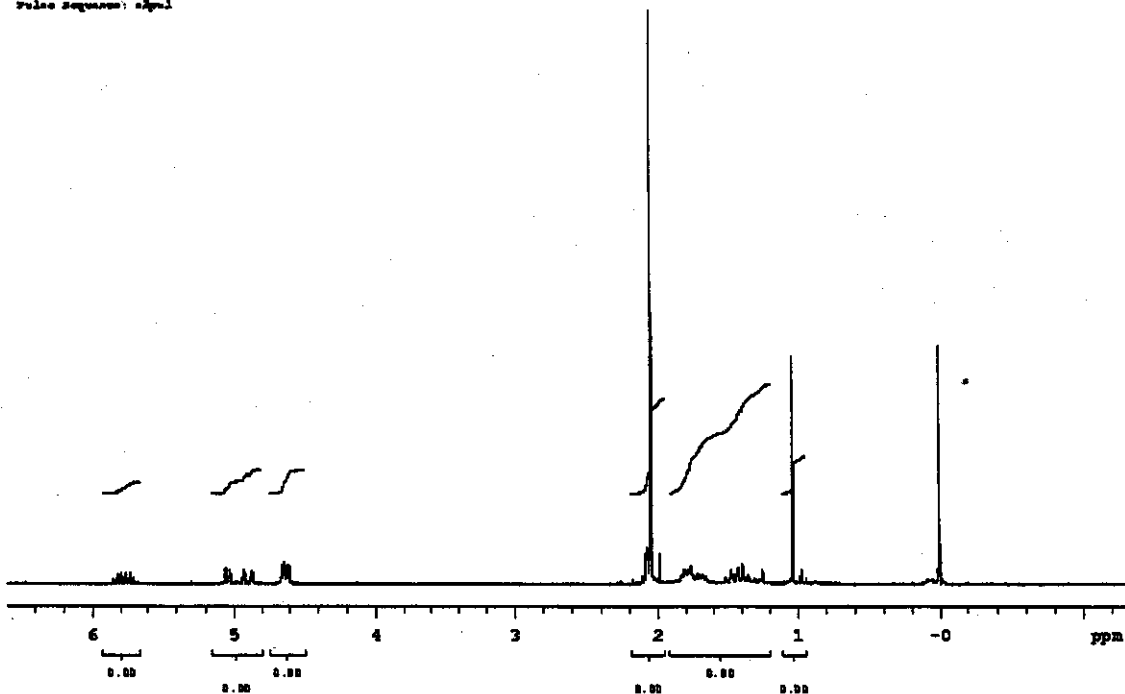
**Espectro 38: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 9**



**Espectro 39: Infravermelho (filme) de 9**

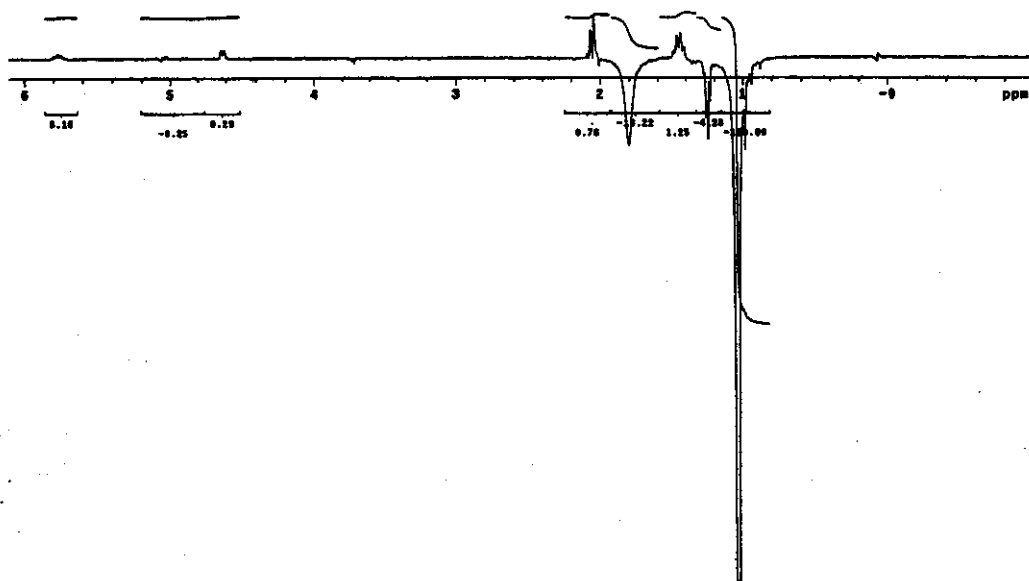
Nomeado "13 (012201)" Rev 26/06/03

Pulse Sequence: zgpg30



**Espectro 40: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) de 8**

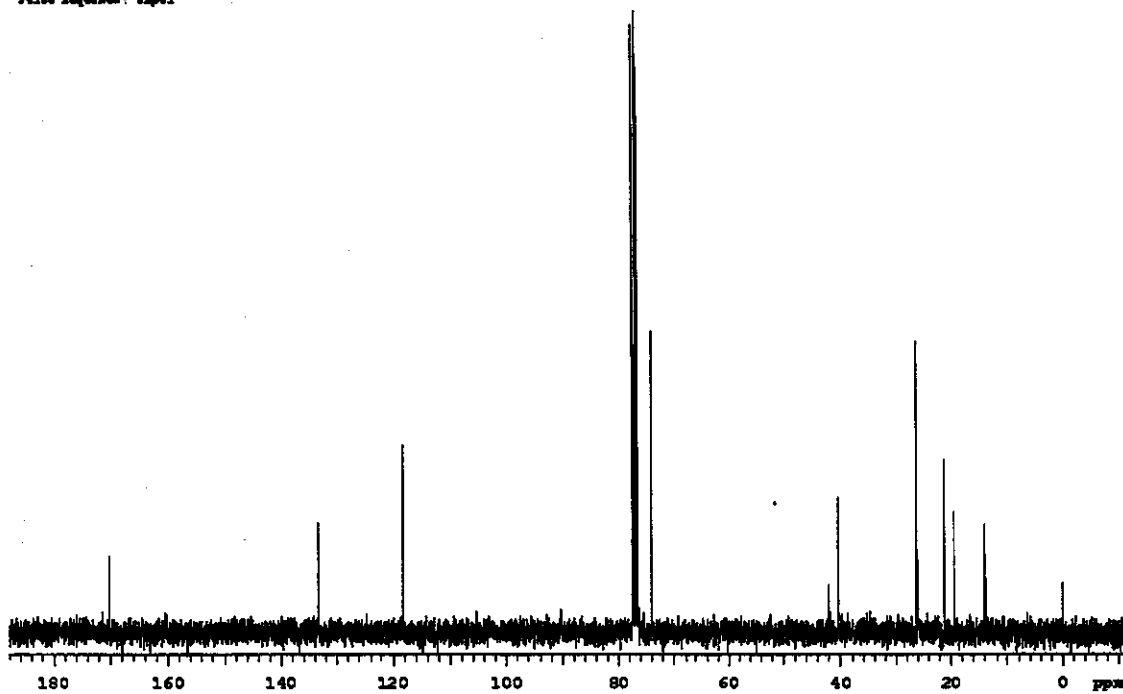
Solvent:  $\text{CDCl}_3$   
 Ambient Temperature  
 F1: zgpg30  
 INOVA-600 "nmr500"  
 PULSE SEQUENCE: zgpg30  
 Relax. delay 5.000 sec  
 Pulse 45.0 degree  
 Rfling 0.500 sec  
 Acq. time 4.000 sec  
 Width 8000.0 Hz  
 223 Freq/Points  
 OBSERVE F1: 499.6027575 MHz  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 3.0 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 51 min, 20 sec



**Espectro 41: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00). Experimento de diferença de nOe (Cyclenoe) de 8**

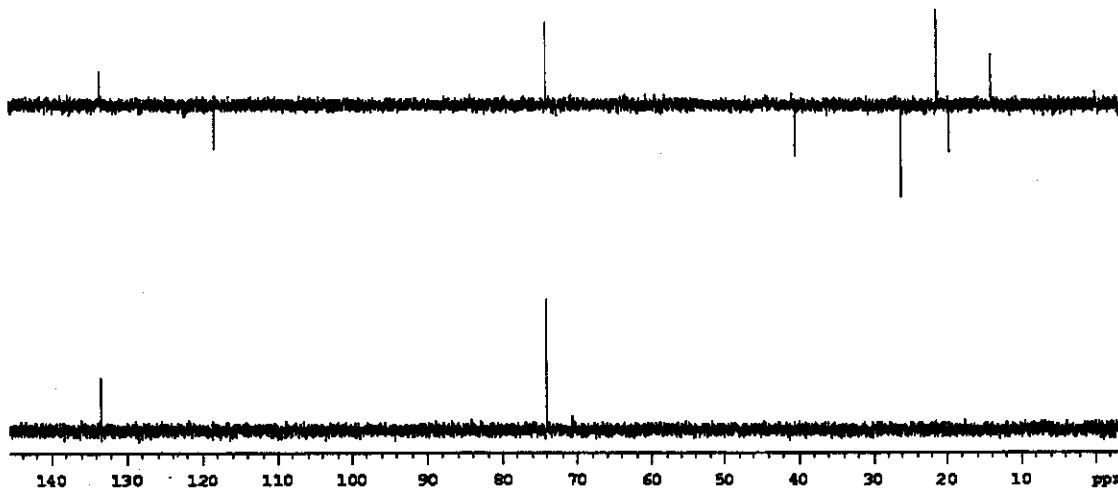
Nome do Arquivo: 8-25-03

Pulse Sequence: zgpg30

Espectro 42: RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00) de 8

Nome do Arquivo: 8-25-03

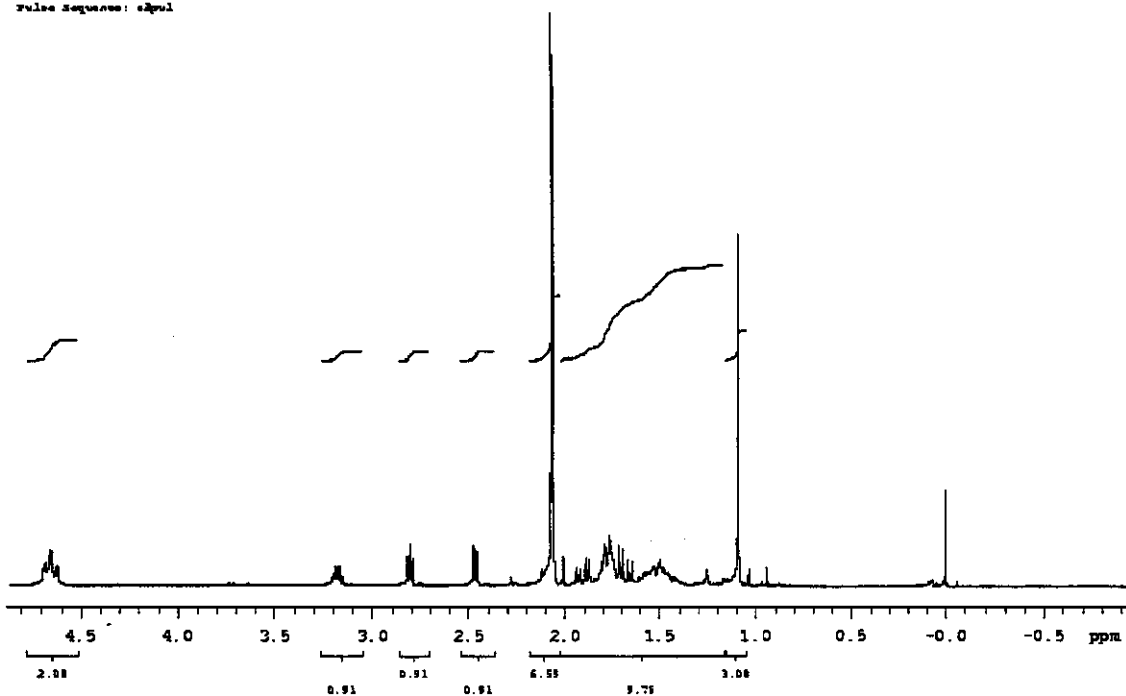
Pulse Sequence: zgpg30

Espectro 43: RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00) DEPT 90° e 135° de 8



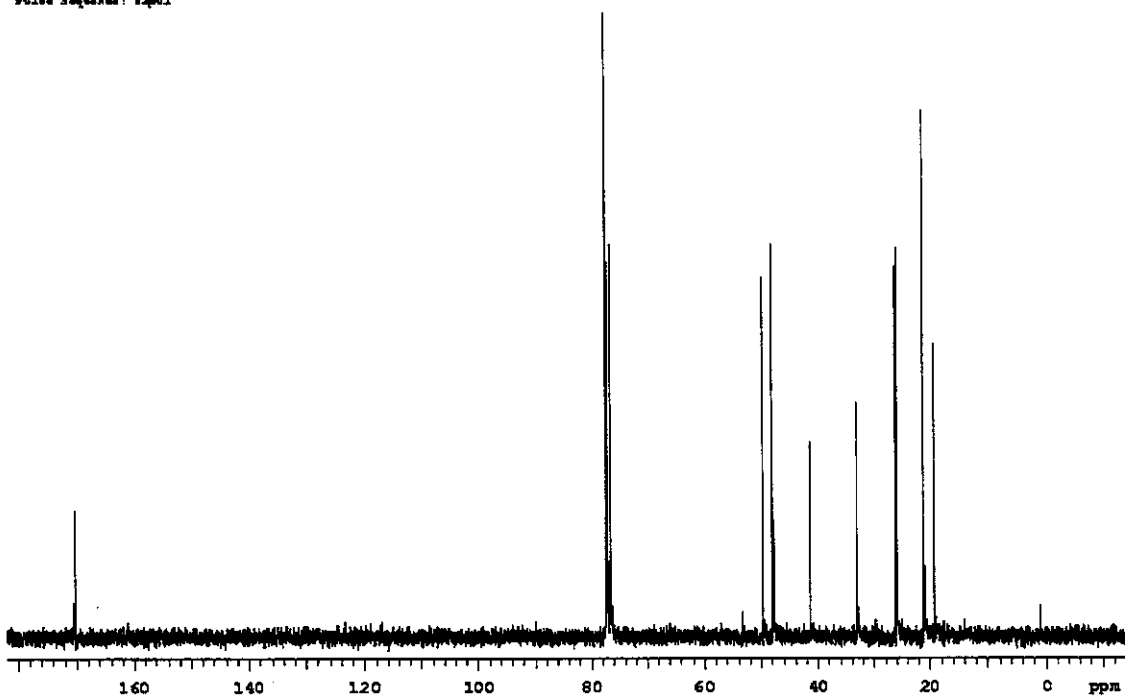
Aquisiçao "1H" em 03/10/04

Pulse Sequence: zgpg30

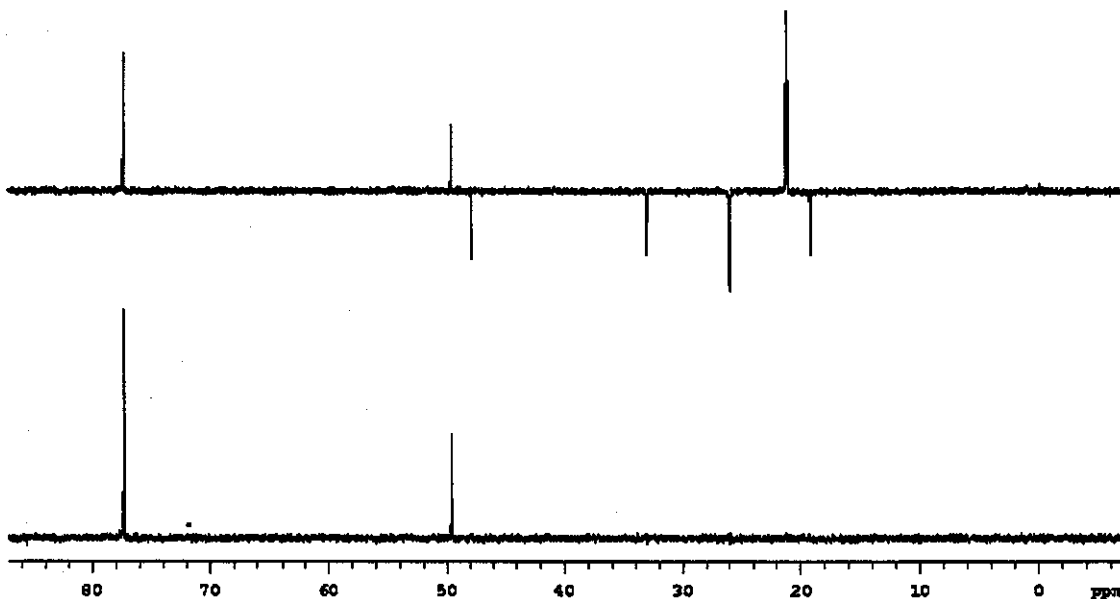
Espectro 44: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>TMS</sub> 0,00) de (±)-12

Aquisiçao "13C" em 03/10/04

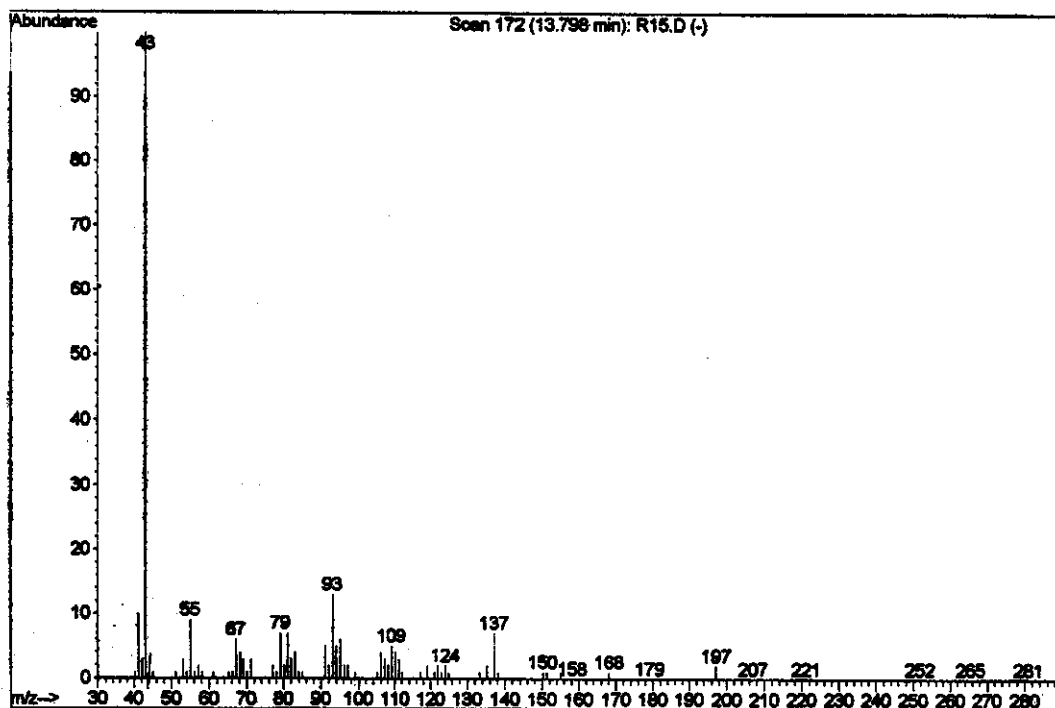
Pulse Sequence: zgpg30

Espectro 45: RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00) de (±)-12

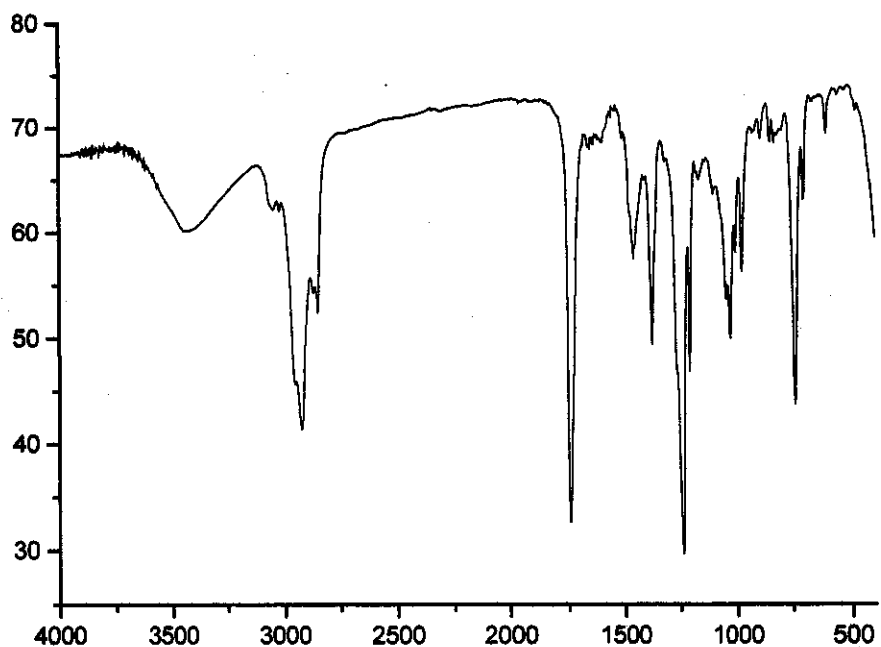
Nomeado "M1" - 04/11/2010  
 Pulse Sequence: dept



Espectro 46: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° E 135° de  $(\pm)$ -12



Espectro 47: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de  $(\pm)$ -12



Espectro 48: Infravermelho (filme) de (±)-12

Nome do Arquivo: 48-12-12-12-12-12

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Acidic temperature

File: 48-12-12-12-12-12

INSTRUMENT: spect

PROB: zgpg30

Pulse 48-12-12-12-12-12

Acq. time 3.277 sec

NUC1: 13C-125.0 MHz

128 acquisitions

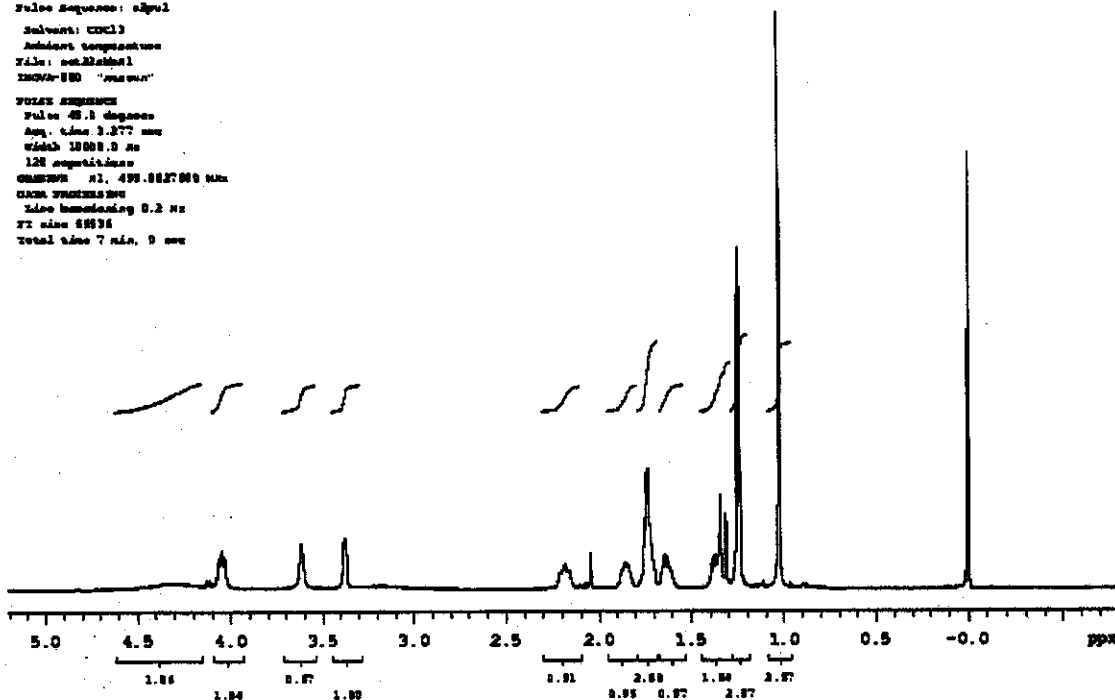
ORIGIN: 48-12-12-12-12-12

DATE: 12-12-12

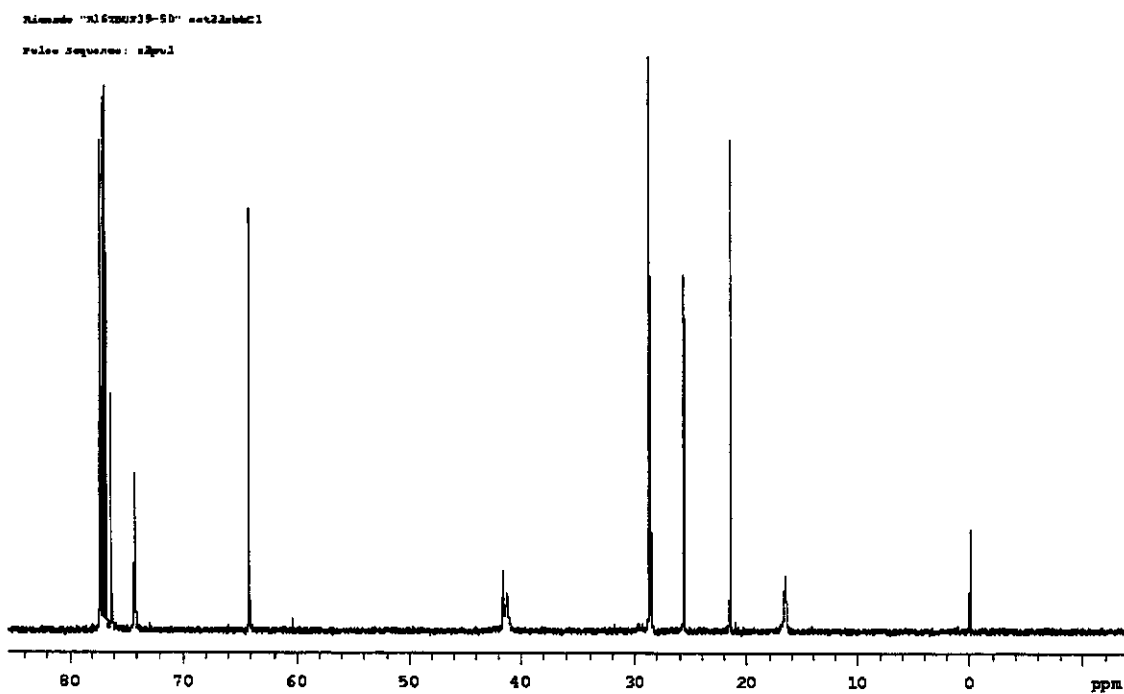
Time homospin 0.2 Hz

F2: 48-12-12-12-12-12

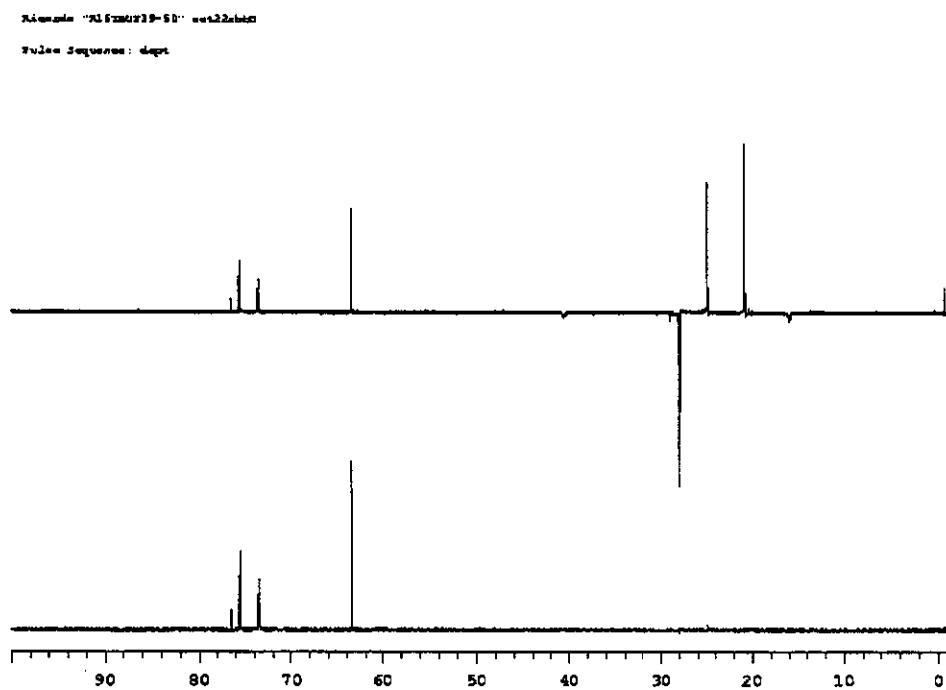
Total time 7 min, 9 sec



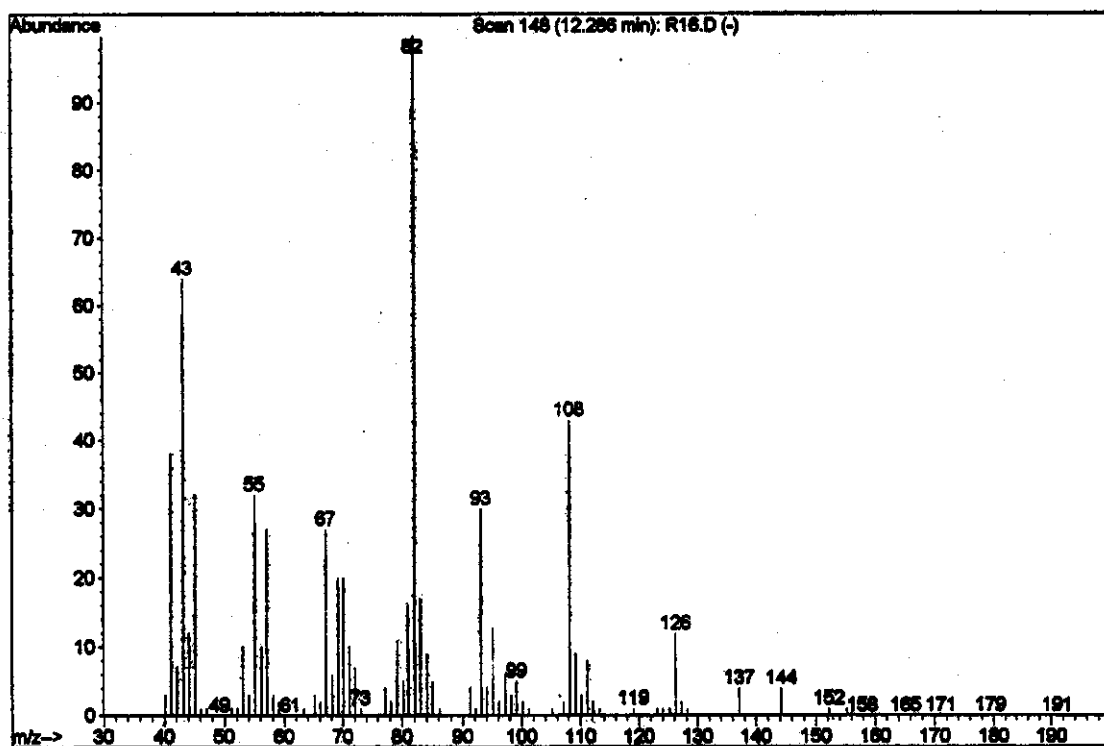
Espectro 49: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>TMS</sub> 0,00) de (±)-7



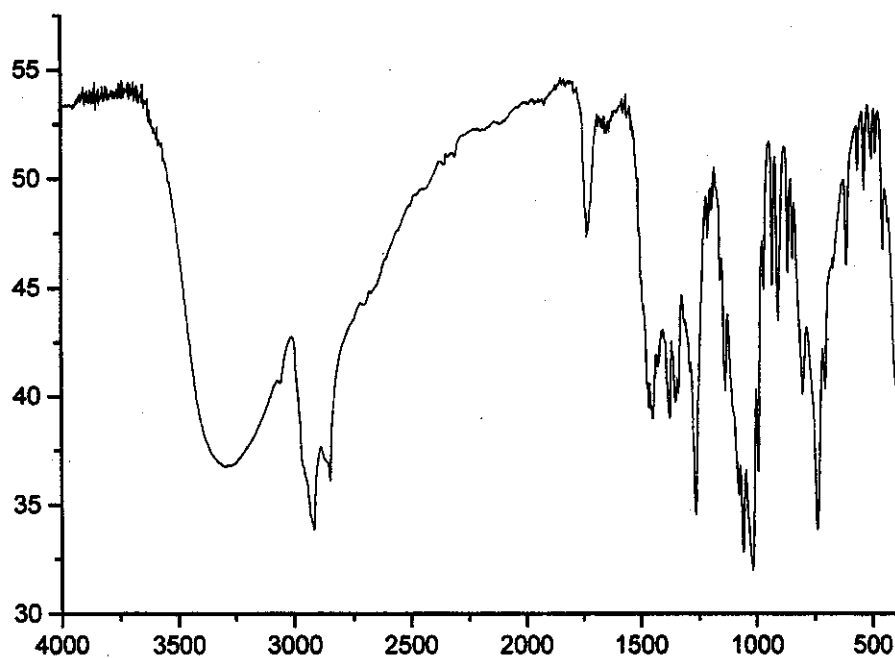
Espectro 50: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) de ( $\pm$ )-7



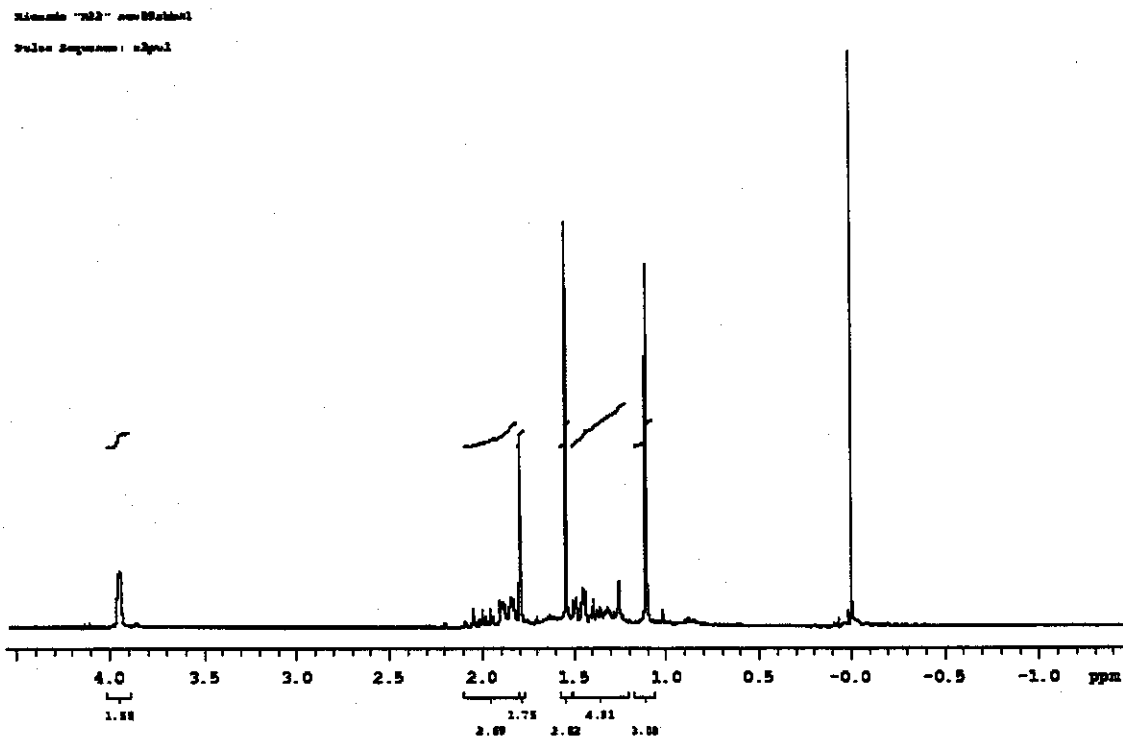
Espectro 51: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° e 135° de ( $\pm$ )-7



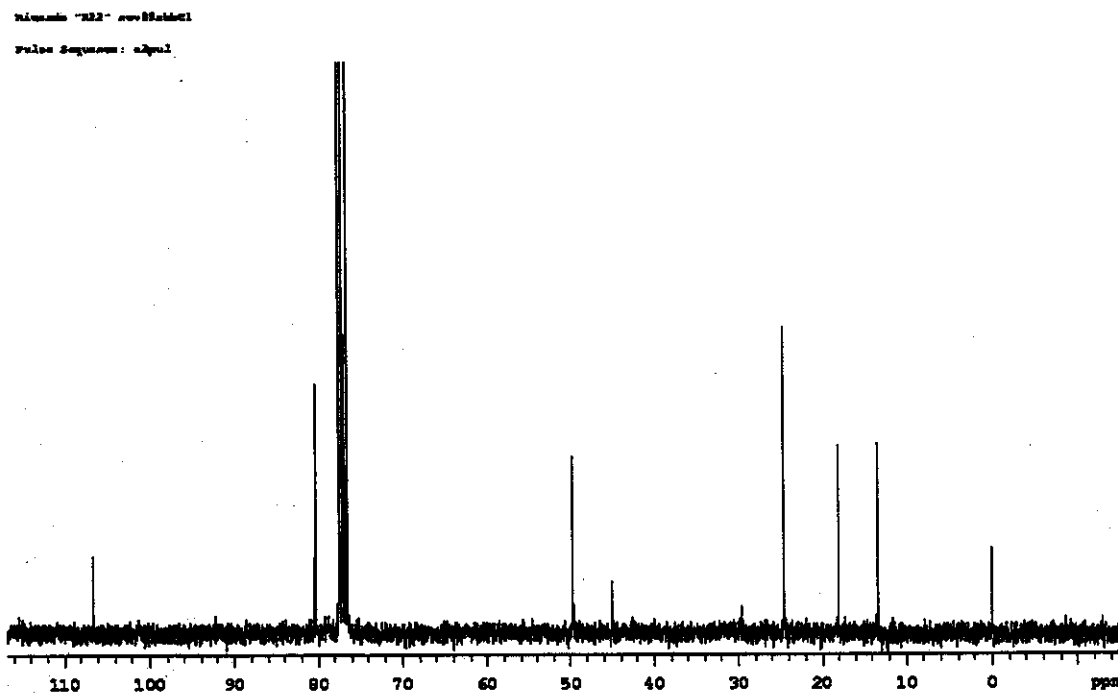
**Espectro 52: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de (±)-7**



**Espectro 53: Infravermelho (filme) de (±)-7**

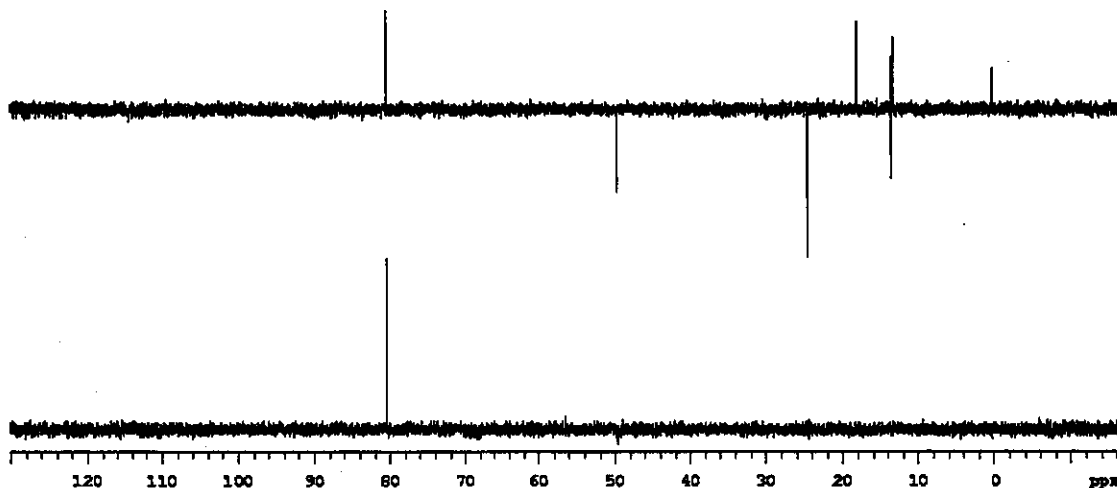


**Espectro 54: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) de 14**



**Espectro 55: RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) de 14**

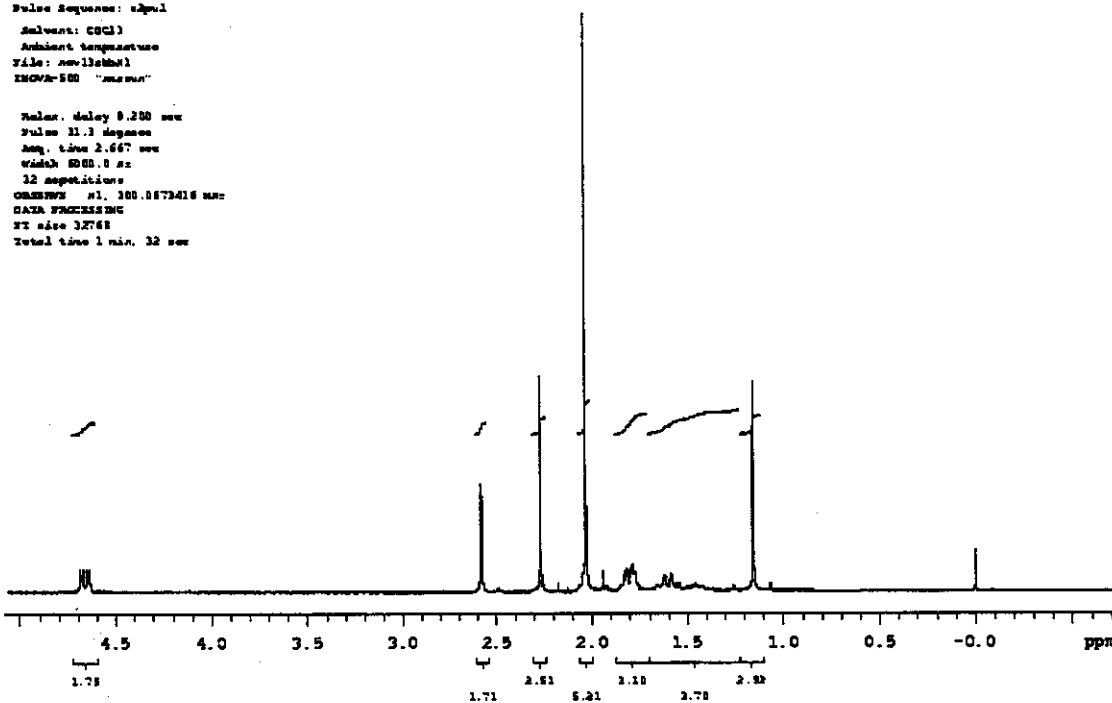
Nome do "t22" nov13ab02  
 Pulse Sequence: dept



Espectro 56: RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00) DEPT 90° e 135° de 14

Nome do "a20t2p" nov13ab01  
 Pulse Sequence: t2p1  
 Solvent:  $\text{CDCl}_3$   
 Ambient temperature  
 File: nov13ab01  
 INOVA-500 "anexo"

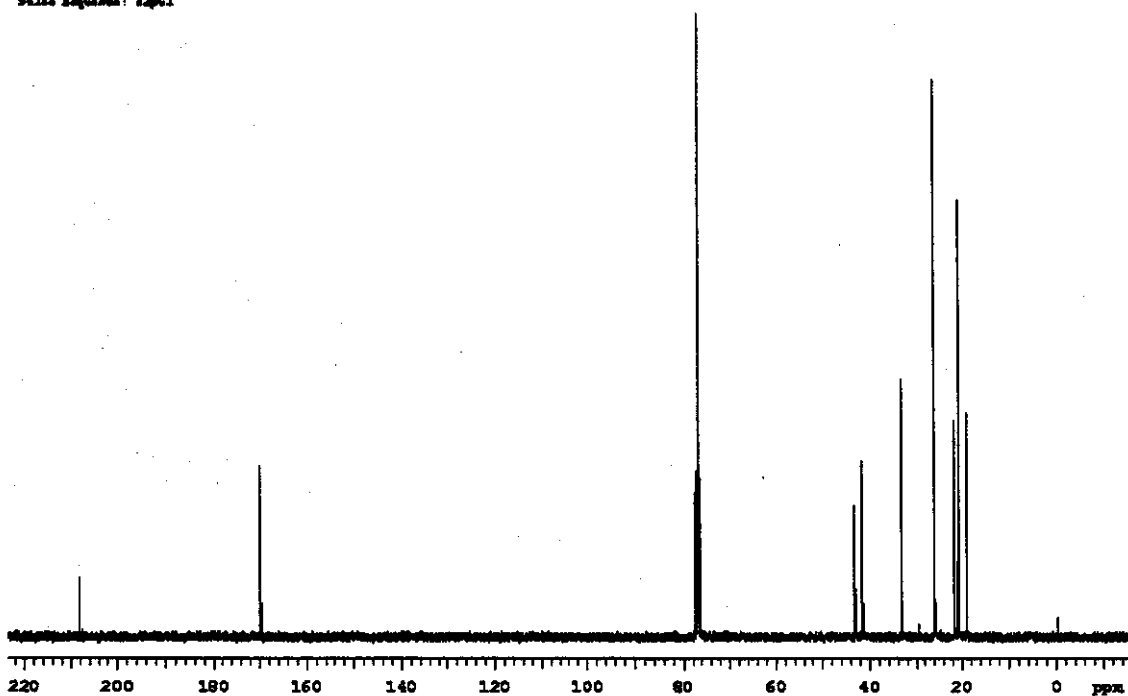
Pulse delay 9.250 sec  
 Pulse 11.7 degrees  
 Acq. time 2.667 sec  
 Width 6280.0 Hz  
 12 repetitions  
 OBSERVE F1 100.6273416 MHz  
 DATA PROCESSING  
 FT site 12768  
 Total time 1 min. 32 sec



Espectro 57: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$  0,00) de 15

Nome do arquivo: 01111111

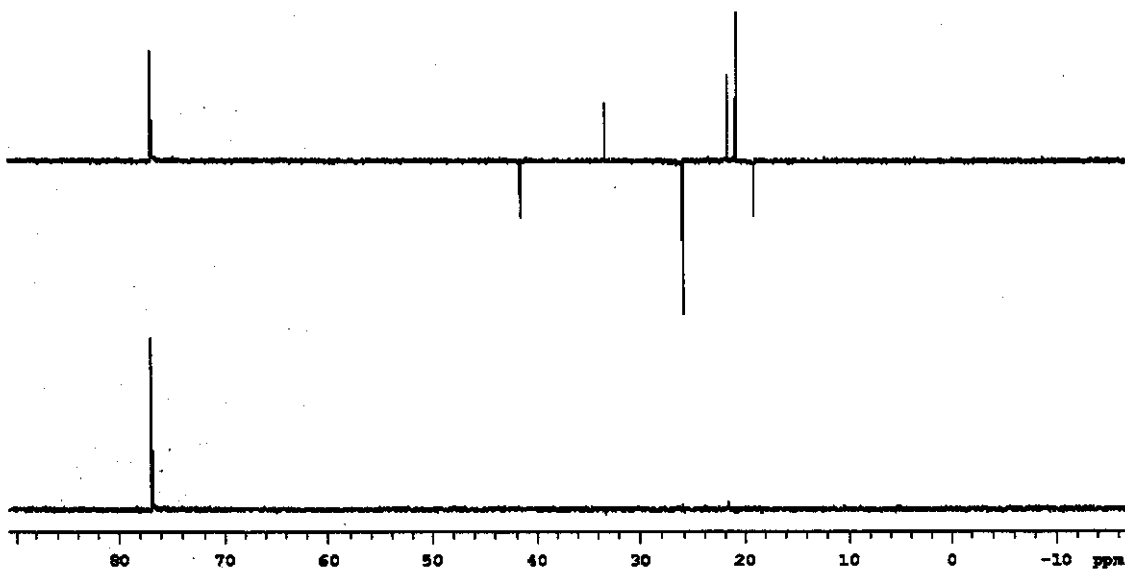
Pulse Sequence: zgpg30



Espectro 58: RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00) de 15

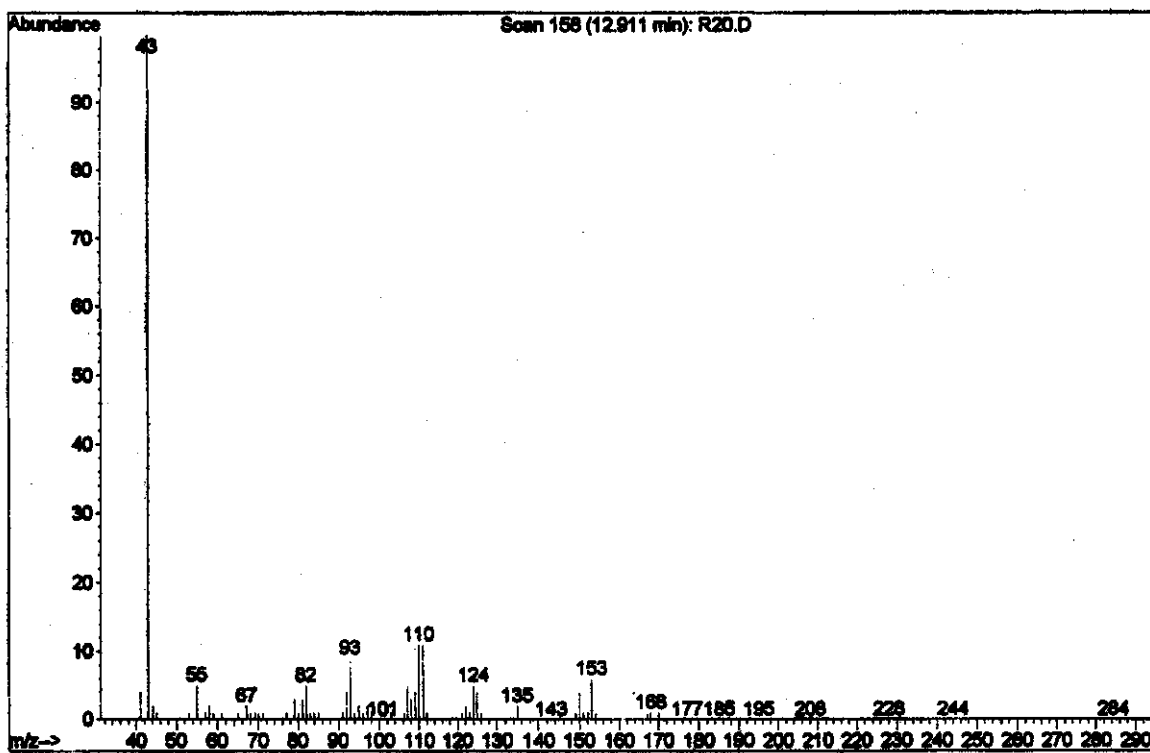
Nome do arquivo: 01111111

Pulse Sequence: dept

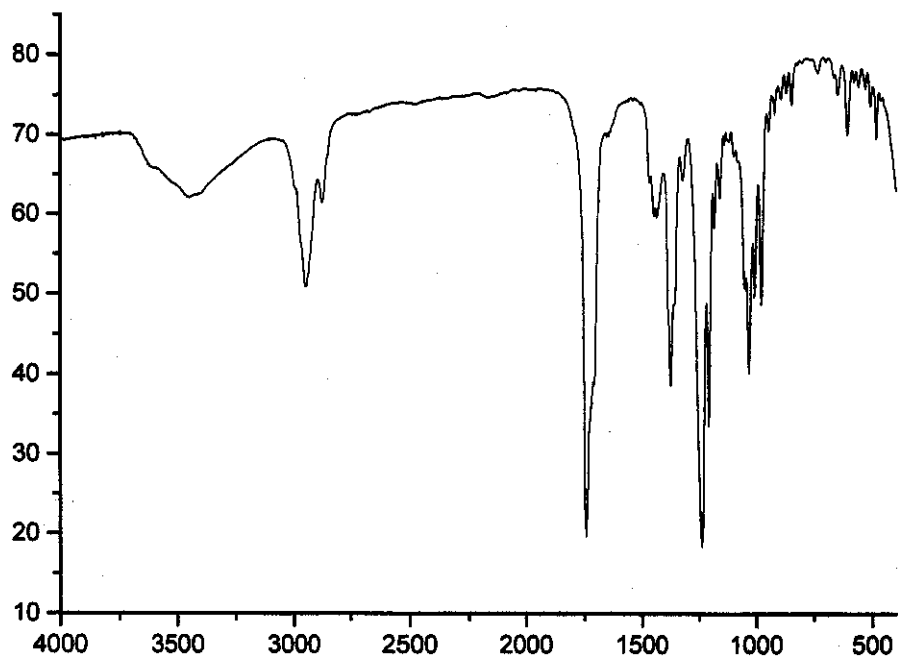


Espectro 59: RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00) DEPT 90° e 135° de 15





**Espectro 60: Espectro de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV) de 15**



**Espectro 61: Infravermelho (filme) de 15**

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Pasteur, L. *Researches on the molecular asymmetry of natural organic products*, Alembic Club Reprint, 14, Clay, Q. F, Edinburgh, UK, p.43.
- 2- (a) Knoche, B.; Blaschke, G. *J. Chrom.* **1993**, *244*, 244-255. (b) Nutt, J.G.; Woodward, W. R.; Hammerstad, J. P.; Carter, J. H.; Anderson, J. L. *N. Engl. J. Med.* **1984**, *310*, 483-488. (c) Walle, T.; Webb, J. G.; Bagwell, E. E.; Walle, U. K.; Daniell, G. B.; Gaffney, T. E. *Biochem. Pharmacol.*, **1988**, *37*, 115-124
- 3 - Thall, E. *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 481-484.
- 4- Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753.
- 5- Villiers, A. R. *Acad. Sci. Paris* **1891**, *112*, 1743.
- 6- Schardinger, F.; Unters, Z. *Nahr. Genussm.* **1903**, *6*, 685.
- 7- Gillet, B.; Nicole, D. J.; Delpuech, J. J. *Tetrahedron Letters*, **1982**, *23*, 65.
- 8 -(a) Ramig, K.; Krishnaswami, A.; Rozov, L. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 319-330. (b) Furuta, R.; Nakazawa, H. *Chromatographia* **1993**, *35*, 555-559. (c) Zukowski, J. *J. High Resol. Chrom.* **1991**, *14*, 361-362 (d) Atuaki, Z.; Desiderio, C.; Mannina, L.; Fanali, S. *J. Chromatog. A* **1998**, *817*, 91-104. (e) Endresz, G.; Chankvetadze, B.; Berghenthal, D.; Blaschke, G. *J. Chrom. A* **1996**, *732*, 133-142.
- 9- (a) Breslow, R.; Dong, S. D. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997-2011 (b) Komiyama, M.; Shigekawa, H. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press:oxford, **1996**, Vol. 3, cap. 12.
- 10- (a) Hedges, A. R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2035-2044 (b) Uekama, k; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045-2076
- 11 -Grant, D. M.; Harris, R. K. (ed) *Encyclopedia of NMR*, John Wiley & Sons: New York, **1996**, vol.1.
- 12 -Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
- 13 - Laverde Jr, A. Tese de Doutorado - UNICAMP – **2001**.

- 14- A.L.M. Porto Tese de Doutorado - UNICAMP -(em andamento)
- 15-Schneider, H.J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755-1785.
- 16-Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-134.
- 17-Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703-2707.
- 18-Scott, R.L. *Recueil* **1956**, *75*, 787-789.
- 19-Endresz, G.; Chankvetadze, B.; Schulte, G.; Berghenthal, D. Blaschke, G. *J. Chromatog. A* **1996**, *732*, 143-150.
- 20-Skoog, D.A.; West, D.M; Holler, F.J. *Analytical Chemistry – An introduction*, 1ed., Saunders College Publishing: Orlando, **1998**, P. 97.
- 21-(a) Schneider, H.J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755-1785. (b) Botse, A.; Yannakopoulou, K.; Perly, B.; Hadjoudis, E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4017-4023; (c) Botse, A.; Perly, B.; Hadjoudis, E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 89-94.
- 22-Mo, H.; Pochapsky, T. C. *prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1997**, *30*, 1-38.
- 23-Bax, A.; Grzesiek, S. *Encyclopedia of NMR*, John Wiley & Sons: New York, Grant., D. M.; Harris, R. K. (ed.), **1996**, vol. 5, p. 4157.
- 24-Jost,W.; Loebl, E. M., *Diffusion in Solids, Liquids and Gases*; Ed. Academic Press; New York, 1960.
- 25-Hahn, E. L.; *Phys. Rev.* **1950**, *80*, 580.
26. Gil, V. M. S.; Geraldés, C. F. G. C.; *Ressonância Magnética Nuclear - Fundamentos, Métodos e Aplicações*; Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa,1987.
- 27 (a) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E.; *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288. (b) Stilbs, P.; *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectr.* **1987**, *19*, 1.
- 28-(a) Johnson Jr., C. S.; *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectr.* **1999**, *34*, 203. (b) Morris, K. F.; Johnson Jr., C. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139. (c) Morris, K. F.; Stilbs, P.; Johnson Jr., C. S.; *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 211. (d) Pelta, M. D.;

- Barjat, H.; Morris, G. A.; Davis, A. L.; Hammond, S. J.; *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 706.
- 29-(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) Lelievre, F.; Gareil, F.; Jardy, A. *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 385-392. (d) Endresz, G.; Chankvetadze, B.; Berghenthal, D.; Blashke, G. *J. Chrom. A* **1995**, *717*, 245-253.
- 30-Midland, M. M.; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1553.
- 31-Trost, B. M.; Fleming, I.; In *Comprehensive Organic Synthesis*, Nishizawa, M.; Noyori, R., **1991**, *8*, , Ed. Pergamon Press, 155.
- 32-Karplus, M. *J. Chem. Phys.*, **1960**, *33*, 1842.
- 33 Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. E Perrin, D. R. - *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>th</sup> ed., Pergamon Press, New York, **1988**.