

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**COMPOSTOS DE INCLUSÃO DE
β-CICLODEXTRINA COM CONVIDADOS
ORGÂNICOS E ORGANOMETÁLICOS**

GIÁCOMA FRASSON MANHÃES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADOR: PROF. DR. OSWALDO LUIZ ALVES

Novembro de 1998

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

200306606

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

Manhães, Giácoma Frasson.
M314c Compostos de inclusão de β -ciclodextrina com convidados orgânicos e organometálicos / Giácoma Frasson Manhães – Campinas, [SP : s.n.], 1998.

Orientador: Oswaldo Luiz Alves.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

I. Hospedeiro convidado. 2. Sistemas supramoleculares. I. Alves, Oswaldo Luiz. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

UNIDADE	80
Nº CHAMADA	UNICAMP
	M314c
V	EX
TOMBO BC/	52491
PROC.	124103
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	
Nº CPD	

CM00180287-7

Bibid. 309781

Dedico este trabalho à memória de meu pai,

Eurico,

uma das pessoas mais sensíveis que já conheci;

e à minha mãe,

Emilia,

minha melhor amiga e meu maior exemplo

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Oswaldo Luiz Alves, pela sugestão do tema e pelo seu estímulo e compreensão no decorrer deste trabalho.

À Aracruz Celulose S.A., por prover condições para a finalização do trabalho e especialmente ao Dr. Ergilio Claudio-da-Silva, Jr., pelo incentivo constante.

Ao CNPq, pela bolsa de estudos concedida.

A Ellen C. Lautenschläger dos Santos, pelo suporte logístico e profunda amizade.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional: emocional, afetivo e financeiro.

Aos meus amigos.

COMPOSTOS DE INCLUSÃO DE β -CICLODEXTRINA COM CONVIDADOS ORGÂNICOS E ORGANOMETÁLICOS

Giácoma Frasson Manhães e Oswaldo Luiz Alves (orientador)

Palavras-chave: β -ciclodextrina, inclusão, interação hospedeiro/convidado, espectroscopia infra-vermelho, difratometria de raios-X, comportamento térmico

RESUMO

Este trabalho foi realizado com a finalidade de contribuir para com o estudo dos compostos de inclusão de β -ciclodextrina. Abordam-se as questões que cercam a formação e caracterização destes compostos de inclusão, levando em conta suas características químicas e estruturais.

São apresentados alguns métodos de síntese de compostos de inclusão para Ferroceno, Acetil-ferroceno, Difetilacetileno e 2-fluorobifenila em β -ciclodextrina. Os produtos obtidos são comparados às misturas de composição equivalente, com o objetivo de se determinar as alterações introduzidas pelo fenômeno de inclusão, bem como caracterizar os compostos de inclusão.

Discute-se o emprego da Espectroscopia Infravermelho e da Difratometria de Raios-X na caracterização destes compostos, bem como sua utilidade na identificação das interações Hospedeiro/Convidado.

O comportamento térmico dos reagentes, dos compostos de inclusão e das misturas é avaliado a partir do cotejo dos resultados de Análise Elementar e Termogravimetria. No caso dos sistemas que não contêm metal, o estudo do comportamento térmico foi complementado por Calorimetria Diferencial de Varredura. O uso destas técnicas permitiu a proposição de um quadro do mecanismo de liberação da substância incluída, bem como verificar a alteração das propriedades térmicas do convidado, comprovando a ocorrência de inclusão.

β-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUNDS WITH ORGANIC AND ORGANOMETALLIC GUESTS

Giácoma Frasson Manhães and Oswaldo Luiz Alves (supervisor)

Keywords: β-cyclodextrin, inclusion, host/guest interaction, infrared spectroscopy, X-ray diffractometry, thermal behavior

ABSTRACT

This work has been carried out in order to contribute to the study of the inclusion compounds of β-cyclodextrin. The formation and characterization of these inclusion compounds and some questions concerning its chemical and structural features are pointed out.

Several methods for the synthesis of inclusion compounds with β-cyclodextrin are shown, for Ferrocene, Acetyl-ferrocene, Diphenylacetylene and 2-fluorobiphenyl. The resulting products are compared to physical mixtures with equivalent composition, in order to settle the modifications achieved with inclusion, thus establishing a methodology for the characterization of these compounds.

The role of Infrared Spectroscopy and Powder X-ray Diffractometry in characterizing inclusion compounds is discussed, as their usefulness in identifying Host/Guest interactions.

The thermal behavior of reagents, inclusion compounds and mixtures is appreciated from crossing Thermogravimetric and Element Analysis results. Those systems that do not comprise metal were also studied by Differential Scanning Calorimetry. Crossing these techniques provided a picture of the releasing mechanism of the guest molecules. That brings on the possibility to verify the modifications on the thermal properties of the included molecule, thus establishing that inclusion occurs.

GIÁCOMA FRASSON MANHÃES

CURRICULUM VITAE

Data de nascimento: 16/10/68

Estado civil: solteira

Naturalidade: Vitória (ES)

E-mail: giacoma@pobox.com

Telefone: (027) 229-0905

R. Luiza Grinalda, 377 - Vila Velha, ES CEP 29100-240

1. Formação Acadêmica

1.1. Mestrado em Química

Orientador: Prof. Dr. Oswaldo Luiz Alves

Área de pesquisa: Química de Materiais - agosto/90 a janeiro/94; conclusão: novembro/98

Instituição: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

1.2. Pós-graduação *lato sensu* em Administração

Área de estudo: Desenvolvimento Gerencial, janeiro/95 a dezembro/96

Instituição: Fundação Instituto de Administração, Universidade de São Paulo - USP

1.3. Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas

Período: janeiro/86 a dezembro/89

Instituição: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

2. Experiência Profissional

2.1. Aracruz Celulose S.A.

Posição: Pesquisadora, fevereiro/94 até o momento.

2.2. Dow Produtos Químicos Ltda.

Estágio na divisão R&D (Research and Development), novembro/89 a janeiro/90.

2.3. Laboratório de Cromatografia e Radioquímica - UNICAMP

Iniciação Científica, agosto/88 a agosto/89.

3. Educação continuada - participação em cursos e congressos

3.1. 3rd International Conference on Environmental Fate and Effects of Pulp and Paper Mill Effluents - Rotorua (Nova Zelândia)

New Zealand Forest Research Institute, novembro/97

3.2. The Fundamentals of Papermaking Materials - Cambridge (Inglaterra)

Pira International, setembro/97

3.3. 9th International Symposium on Wood and Pulp Chemistry - Montreal, QC (Canadá)

Technical Section, CPPA - Canadian Pulp and Paper Association, junho/97

3.4. Papermaking Technology - Albany, GA (EUA)

Procter & Gamble Co., outubro/96

3.5. Desenvolvendo Habilidades de Gestão e Liderança - Vitória, ES (Brasil)

Trígono Consultores, agosto/96

3.6. Progress in Paper Physics: A Seminar - Estocolmo (Suécia)

STFI - Skogsindustrins Tekniska Forskningsinstitut, junho/96

3.7. 28º Congresso Anual de Celulose e Papel - São Paulo, SP (Brasil)

Associação Brasileira Técnica de Celulose e Papel, novembro/95

- 3.8. TECH 95 - Wet End Chemistry Course - Toronto, ON (Canadá)**
 Technical Section, Canadian Pulp and Paper Association, setembro/95
- 3.9. GROUP 95 – 3o Congresso Nacional sobre a Tecnologia de Groupware /Workgrouping Computing - São Paulo, SP (Brasil)**
 MMIBrasil - Mantel Marketing International, maio/95
- 3.10. Introduction to Paper Properties Short Course - New Orleans, LA (EUA)**
 Technical Association of the Pulp and Paper Industry, março/95
- 3.11. 3rd International Refining Conference and Exhibition - Atlanta, GA (EUA)**
 Pira International, Institute of Paper Science and Technology, março/95
- 3.12. 2nd International Conference on Environmental fate and Effects of Bleached Pulp Mill Effluents - Vancouver, BC (Canadá)**
 TAPPI, CPPA, University of British Columbia, novembro/94
- 3.13. 1o Congresso Latino-americano de Deslignificação – Vitória, ES (Brasil)**
 ABTCP - Associação Brasileira Técnica de Celulose e Papel, agosto/94
- 3.14. Clínica de Refinação da Pasta Celulósica - Guaíba, RS (Brasil)**
 Associação Brasileira Técnica de Celulose e Papel, julho/94

4. Trabalhos Apresentados

- 4.1. "Steps Towards Selecting a New Bleaching Sequence"**
 Co-autores: Alfredo Mokfienski, Braz J. Demuner, Paulo H. Y. Cesena, Guilherme A. T. de Araújo, Reinaldo G. Neves (Aracruz Celulose S.A.)
 1998 International Pulp Bleaching Conference, Helsinki (Finlândia), junho/98.
- 4.2. "Compostos de Inclusão de Difenilacetileno e 2-fluorobifenila com β -ciclodextrina"**
 Co-autor: Oswaldo Luiz Alves (IQ-UNICAMP)
 15ª Reunião Anual da SBQ (Sociedade Brasileira de Química), Caxambu, maio/92.
- 4.3. "Estudo do Dosímetro de Dicromato"**
 Co-autor: Kenneth Elmer Collins (IQ-UNICAMP).
 X Congresso Brasileiro de Química, São Paulo, outubro/89.
 II Jornada Brasileira de Iniciação Científica em Química, São Paulo, outubro/89.
TRABALHO PREMIADO.
- 4.4. "Perfil Geoquímico da Região do Rio do Peixe - Socorro (SP)"**
 Co-autores: Sérgio H. Pezzin, Marcelo M. Santos, Fernanda C. Vieira, Ângela S. M. Maluf, Carol H. Collins (IQ-UNICAMP) e Jacinta Enzweiler (IG-UNICAMP).
 X Congresso Brasileiro de Química, São Paulo, outubro/89.
 V ENQA (Encontro Nacional de Química Analítica), Salvador, setembro/89.

5. Informações complementares

- 5.1. Atividades didáticas** - auxiliar didático junto ao Instituto de Geociências, UNICAMP (agosto/89 a janeiro/90) e ao Instituto de Química - UNICAMP (agosto/87 a janeiro/88).
- 5.2. Idiomas** - inglês fluente, curso de 520 horas do Instituto Brasil-Estados Unidos de Vitória; conhecimentos de francês e alemão, cursos de 360 horas do Instituto de Estudos da Linguagem - UNICAMP.

ÍNDICE ANALÍTICO

	Página
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE TABELAS	xvii
Capítulo 1: INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - Propriedades das Ciclodextrinas	3
1.1.1- Estrutura Química.....	3
1.1.2 - Estrutura Cristalina	7
1.2 - Do Fenômeno de Inclusão.....	16
1.2.1 - Forças que Governam a Inclusão.....	16
1.2.2 - Termodinâmica do Processo de Inclusão	18
1.3 - Aplicações das Ciclodextrinas	21
1.4 - Dos Convidados	24
Capítulo 2: OBJETIVOS.....	28
Capítulo 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	30
3.1 - Preparação dos Compostos	30
3.1.1 - Métodos de Inclusão	31
3.1.2 - Métodos de Obtenção de Mistura Mecânica	34
3.2 - Caracterização	35
3.2.1 - Difractometria de Raios-X	35

3.2.2 - Espectroscopia Infravermelho	35
3.2.3 - Análise Elementar.....	35
3.2.4 - Comportamento Térmico.....	36
Capítulo 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1 - Métodos de Inclusão	37
4.2 - Difractometria de Raios-X.....	41
4.3 - Espectroscopia Infravermelho.....	54
4.3.1 - Compostos de Inclusão X Misturas Mecânicas	55
4.3.2 - β -CD/Ferroceno	62
4.3.3 - β -CD/Acetil-ferroceno	66
4.3.4 - β -CD/2-fluorobifenila.....	70
4.3.5 - β -CD/Difenilacetileno.....	73
4.3.6 - β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico	77
4.4 – Comportamento Térmico.....	80
4.4.1 - β -Ciclodextrina	84
4.4.2 - Sistema β -CD/Ferroceno	85
4.4.3 - Sistema β -CD/Acetil-ferroceno	89
4.4.4 - Sistema β -CD/2-fluorobifenila	93
4.4.5 - Sistema β -CD/Difenilacetileno	98
4.4.6 - Sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico	103
Capítulo 5: CONCLUSÃO.....	105
Capítulo 6: TRABALHOS FUTUROS.....	106

Referências.....	107
Apêndice: Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas dos difratogramas obtidos	120

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ATG: análise termogravimétrica

BDPA-ID: produto obtido pela reação entre β -ciclodextrina e Difenilacetileno, segundo método de inclusão "D" (ver Capítulo 3)

BDPA-MM: mistura mecânica de β -ciclodextrina e Difenilacetileno

BFA-IC : produto obtido pela reação entre β -ciclodextrina e Acetil-ferroceno, segundo método de inclusão "C" (ver Capítulo 3)

BFA-MA: mistura mecânica de β -ciclodextrina e Acetil-ferroceno

BFBP-ID: produto obtido pela reação entre β -ciclodextrina e 2-fluorobifenila, segundo método de inclusão "D" (ver Capítulo 3)

BFBP-MM: mistura mecânica de β -ciclodextrina e 2-fluorobifenila

BFDC-IB: produto obtido pela reação entre β -ciclodextrina e Ácido Ferroceno Dicarboxílico, segundo método de inclusão "B" (ver Capítulo 3)

BFDC-MM: mistura mecânica de β -ciclodextrina e Ácido Ferroceno Dicarboxílico

BFH-IA : produto obtido pela reação entre β -ciclodextrina e Ferroceno, segundo método de inclusão "A" (ver Capítulo 3)

BFH-MA: mistura mecânica de β -ciclodextrina e Ferroceno

CD: ciclodextrina

CDV: calorimetria diferencial de varredura

°C: graus Celsius

DPA: Difenilacetileno

f: intensidade fraca

F: intensidade forte

FA: Acetil-ferroceno

FBP: 2-fluorobifenila

FDC: Ácido Ferroceno Dicarboxílico

ff: intensidade muito fraca

FF: intensidade muito forte

FH: Ferroceno

FTIR: espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier

g: grama

h: hora

IV: infravermelho

J: joule

kV: kilovolt

m: intensidade média

mA: miliampère

min: minuto

ml: mililitro

mmol: milimol

NLO: óptica não-linear (*non linear optics*)

NMR¹⁹F/MAS: ressonância magnética nuclear de ¹⁹F com rotação em ângulo mágico (*nuclear magnetic resonance with magical angle spin*)

pm: picometro

s: segundo

sk vib: vibração do esqueleto da β-ciclodextrina

TGA-MS: análise termogravimétrica acoplada a espectrometria de massa (*thermogravimetric analysis with mass spectrometry*)

TGA-IR: análise termogravimétrica acoplada a espectroscopia infravermelho (*thermogravimetric analysis with infrared spectroscopy*)

Å: angström

β-CD: β-ciclodextrina

δ: deformação

ΔG: variação da energia livre de Gibbs relacionada a uma reação química.

ΔH: variação da entalpia relacionada a uma reação química.

ΔM: perda de massa

ΔS: variação da entropia relacionada a uma reação química.

ΔT: variação de temperatura

v: estiramento

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Estrutura química da β -ciclodextrina.....	4
Figura 1.2. D-glicose em conformação cadeira; (a) O(6)H em orientação (-)- <i>gauche</i> , (b) O(6)H em orientação (+)- <i>gauche</i>	5
Figura 1.3. Vista espacial do hidrato de β -CD. Unidades de glicose 2 e 4: O(6)H em orientação (+)- <i>gauche</i> ; unidade 1: O(6)H desordenado; O(6)H (-)- <i>gauche</i> nas demais unidades.....	5
Figura 1.4. Representação esquemática da β -ciclodextrina	6
Figura 1.5. Pontes de hidrogênio <i>flip-flop</i> O-H...H-O como observado em β -CD, e a deconvolução em dois estados (I e II) com pontes de hidrogênio normais O-H...O. Os fatores ocupacionais dos átomos H são indicados em <i>itálico</i> . Flechas curvas indicam a rotação dos grupos O-H, passando do estado I para o estado II e vice-versa.....	10
Figura 1.6. Molécula de β -CD. Pontes de hidrogênio <i>flip-flop</i> do tipo O-H...H-O entre glicoses adjacentes são indicadas por flechas e . As posições A e B dos átomos de H não podem ser ocupadas simultaneamente, apresentando um fator de ocupação $\sim 0,5$	11
Figura 1.7. Esquema do heptágono definido pelas ligações glicosídicas da β -CD, indicando as distâncias interatômicas em pm.....	12
Figura 1.8. Duas vistas da cadeia <i>flip-flop</i> composta de uma molécula de H ₂ O e grupos hidroxila O(3)7 e O(2)6, indicados como 1, 37 e 26, seguindo a operação do eixo 2 ₁ em $a = c = \frac{1}{2}$	13
Figura 1.9. Esquemas gerais de empacotamento de moléculas de ciclodextrinas em retículos cristalinos: (a) canais; (b) gaiola <i>herringbone</i> ; (c) gaiola <i>brick</i>	15
Figura 1.10. Fórmulas estruturais dos convidados.....	27
Figura 4.1. Difratoograma da β -CD.....	43
Figura 4.2. Difratoogramas do sistema β -CD/Ferroceno. (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) produto de inclusão BFH-IA	44
Figura 4.3. Difratoogramas do sistema β -CD/Acetil-ferroceno. (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) produto de inclusão BFA-IC.. ..	45

Figura 4.4. Difratomogramas do sistema β -CD/Difenilacetileno. (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) produto de inclusão BDPA-ID.	46
Figura 4.5. Difratomogramas do sistema β -CD/2-fluorobifenila. (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) produto de inclusão BFBP-ID.	47
Figura 4.6. Difratomogramas do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico. (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MM; (d) produto de inclusão BFDC-IB.	48
Figura 4.7. Difratomogramas dos PRODUTOS DE INCLUSÃO para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IB; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID; (f) β -CD.	52
Figura 4.8. Difratomogramas das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM; (f) β -CD.	53
Figura 4.9. Espectros IV em Fluorolube dos PRODUTOS DE INCLUSÃO para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IB; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID.	56
Figura 4.10. Espectros IV em Fluorolube das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM.	57
Figura 4.11. Comparação da região ν OH dos espectros IV de β -CD e seu composto de inclusão com cobre (II), feita por Egyed e Weiszfeiler. (a) curva experimental – a linha contínua refere-se à β -CD, e a tracejada ao composto de inclusão; (b) componentes da banda de β -CD; (c) componentes da banda do composto de inclusão.	58
Figura 4.12. Espectros IV em Nujol dos PRODUTOS DE INCLUSÃO para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IB; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID.	60
Figura 4.13. Espectros IV em Nujol das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM.	61
Figura 4.14. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Ferroceno. (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) produto de inclusão BFH-IA.	64
Figura 4.15. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Ferroceno. (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) produto de inclusão BFH-IA.	65
Figura 4.16. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Acetil-ferroceno. (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) produto de inclusão BFA-IC.	68

Figura 4.17. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Acetil-ferroceno. (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) produto de inclusão BFA-IC.....	69
Figura 4.18. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/2-fluorobifenila. (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) produto de inclusão BFBP-ID.....	71
Figura 4.19. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/2-fluorobifenila. (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) produto de inclusão BFBP-ID.....	72
Figura 4.20. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Difenilacetileno. (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) produto de inclusão BDPA-ID.....	75
Figura 4.21. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Difenilacetileno. (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) produto de inclusão BDPA-ID.....	76
Figura 4.22. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico. (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MM; (d) produto de inclusão BFDC-IB.....	78
Figura 4.23. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico. (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MM; (d) produto de inclusão BFDC-IB.....	79
Figura 4.24. Curvas de ATG das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM.....	82
Figura 4.25. Curvas de ATG dos PRODUTOS DE INCLUSÃO para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IC; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID..	83
Figura 4.26. Curva de ATG da β -CD.....	84
Figura 4.27. Curvas de ATG do sistema β -CD/Ferroceno: (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) composto de inclusão BFH-IA.....	88
Figura 4.28. Curvas de ATG do sistema β -CD/Acetil-ferroceno: (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) composto de inclusão BFA-IB.	92
Figura 4.29. Curvas de ATG do sistema β -CD/2-fluorobifenila: (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) composto de inclusão BFBP-ID.....	96
Figura 4.30. Curvas de CDV do sistema β -CD/2-fluorobifenila. : (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) composto de inclusão BFBP-ID.....	97

Figura 4.31. Curvas de ATG do sistema β -CD/Difenilacetileno: (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) composto de inclusão BDPA-ID.101

Figura 4.32. Curvas de CDV do sistema β -CD/Difenilacetileno: (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) composto de inclusão BDPA-ID.....102

Figura 4.33. Curvas de ATG do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico: (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MA; (d) composto de inclusão BFDC-IB.....104

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1. Ciclodextrinas mais comuns.....	4
Tabela 1.2. Dados Cristalográficos para o Hidrato de β -CD, grupo espacial $P2_1$, sistema monoclinico.....	7
Tabela 1.3. Parâmetros termodinâmicos para alguns compostos de inclusão de β -CD a 25 °C.....	20
Tabela 3.1. Condições de reação de β -CD e convidados (G).....	32
Tabela 4.1. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FH, BFH-MA e BFH-IA.....	62
Tabela 4.2. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FA, BFA-MA e BFA-IC.....	66
Tabela 4.3. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FBP, BFBP-MM e BFBP-ID.....	70
Tabela 4.4. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, DPA, BDPA-MM e BDPA-ID.....	73
Tabela 4.5. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FDC, BFDC-MA e BFDC-IB.....	77
Tabela 4.6. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para β -CD.....	84
Tabela 4.7. Análise Elementar da β -CD.....	85
Tabela 4.8. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Ferroceno.....	86
Tabela 4.9. Análise Elementar do sistema β -CD/Ferroceno.....	86
Tabela 4.10. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Acetil-ferroceno.....	89
Tabela 4.11. Análise Elementar do sistema β -CD/Acetil-ferroceno.	90
Tabela 4.12. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/2-fluorobifenila.....	93
Tabela 4.13. Análise Elementar do sistema β -CD/2-fluorobifenila.....	94

Tabela 4.14. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Difenilacetileno.	98
Tabela 4.15. Análise Elementar do sistema β -CD/Difenilacetileno.....	98
Tabela 4.16. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico.....	103

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

Algumas estruturas moleculares ou cristalinas apresentam espaços “vazios” com dimensões suficientemente grandes para abrigar outras moléculas. Essas estruturas são chamadas “Sistemas Hospedeiros”, e as espécies químicas que se alojam em seu interior são chamadas “Convidados”. Os compostos que resultam dessa interação Hospedeiro/Convidado têm como principal característica o fato de não apresentarem ligações formais entre a espécie hospedeira e a convidada. Ou seja, ao invés de uma reação entre as espécies, ocorre uma inclusão do convidado pelo sistema hospedeiro, daí os compostos assim obtidos serem denominados “Compostos de Inclusão”.

A grande importância tecnológica dos compostos de inclusão de β -ciclodextrina é espelhada pelas inúmeras patentes e publicações que cobrem o assunto, e que são provenientes de praticamente todas as partes do mundo em que se desenvolve pesquisa básica ou aplicada, em áreas tão diversas que vão desde a farmacologia até a telecomunicação, como veremos ao longo deste Capítulo.

Todas as possibilidades de aplicação da β -ciclodextrina e seus derivados tornam o seu estudo não apenas instigante do ponto de vista científico, como também uma necessidade premente para qualquer grupo de pesquisa que se volte para a área de materiais estratégicos e que queira estar em dia com os grandes avanços tecnológicos da atualidade.

As ciclodextrinas foram isoladas pela primeira vez em 1891 por *Villiers*, como produtos da degradação de amido. Somente em 1904 elas foram caracterizadas como oligossacarídeos cíclicos por *Schardinger*, e por esta razão as ciclodextrinas ou cicloamiloses são também conhecidas como dextrinas de Schardinger.¹

A estrutura química das ciclodextrinas² e sua capacidade de formar compostos de inclusão foram reportadas por *Freudenberg et al.*, na década de 40. Ainda nesta época, um grupo liderado por *French* pesquisou processos de obtenção de ciclodextrina pura.³ Nas décadas seguintes, *Cramer* e seus colaboradores estudaram sistematicamente a formação de seus complexos de inclusão.⁴ *Cramer* também descobriu outras propriedades das ciclodextrinas: ação catalítica em algumas reações,⁵ capacidade de separar racematos⁶ e aplicabilidade na modelagem da ação enzimática.⁷

A partir daí, muitos grupos passaram a se dedicar ao estudo das ciclodextrinas em diferentes vertentes: estudos estruturais^{8,9} e morfológicos¹⁰ dos compostos de inclusão; cinética e termodinâmica de formação de complexos;¹¹ catálise;^{12,13} métodos analíticos;¹⁴ estudo da ação de enzimas.^{15,16}

Em 1982 deu-se início aos Simpósios Internacionais sobre Ciclodextrinas, evento de caráter bienal. Nessa década a estrutura cristalina da β -ciclodextrina foi elucidada por *Saenger et al.*,¹⁷ e desde então centenas de patentes sobre métodos de obtenção¹⁸⁻²⁸ ou aplicações de ciclodextrinas²⁹⁻⁴⁶ foram requeridas. Entre os temas mais explorados, estão a complexação de substâncias com propriedades farmacológicas, e o uso de ciclodextrinas como coadjuvantes em processos enzimáticos.

No começo dos anos 90, paralelamente ao desenvolvimento no campo tecnológico, foram retomados os estudos das características químicas fundamentais da ciclodextrina. Isto ocorre provavelmente em função dos avanços da informática

no campo da química, que possibilitam o estudo da configuração de moléculas complexas como as ciclodextrinas através da modelagem molecular.⁴⁷⁻⁵⁰

Em suma, a descrição da estrutura e das propriedades das ciclodextrinas, bem como de suas aplicações, foi objeto de alguns livros,⁵¹⁻⁵⁵ artigos de revisão^{1, 12, 14, 56-59} e inúmeros trabalhos.

Ao longo deste Capítulo serão sumarizados alguns desses trabalhos, apresentando aspectos físico-químicos e estruturais da β -ciclodextrina e de seu processo de inclusão que permitam a discussão dos resultados obtidos com os sistemas estudados. Neste Capítulo será dado ainda um especial destaque às aplicações das ciclodextrinas, em função da abrangência das áreas em que estas e seus compostos de inclusão podem ser empregados. Finalmente, serão vistos alguns aspectos das espécies convidadas que motivaram sua escolha para este trabalho.

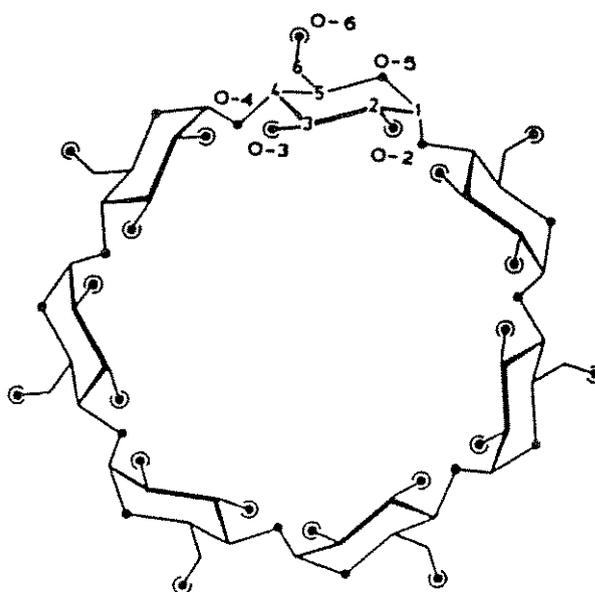
1.1 - PROPRIEDADES DAS CICLODEXTRINAS

1.1.1- ESTRUTURA QUÍMICA

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, formados por unidades de glicose com ligações α (1 \rightarrow 4) entre si (Fig. 1.1). O número de unidades de glicose que compõem o anel pode variar de 6 até 12, porém destacam-se como objeto de estudo os ciclos com 6, 7 e 8 unidades, respectivamente α , β e γ -ciclodextrina, cujas características são apresentadas na tabela 1.1.

Tabela 1.1. Ciclodextrinas mais comuns¹

	Unidades de glicose	Peso Molecular	Solubilidade em água (g/100 ml)	Diâmetro da Cavidade (Å)	
				interno	externo
α -CD	6	973	14,50	4,7-5,2	14,6
β -CD	7	1135	1,85	6,0-6,4	15,4
γ -CD	8	1297	23,20	7,5-8,3	17,5

**Figura 1.1.** Estrutura química da β -ciclodextrina.¹

Nas ciclodextrinas, todas as unidades monoméricas são de D-glicose em conformação cadeira C1. Na β -CD, o ângulo de torção O(5)-C(5)-C(6)-O(6) de cada unidade pode assumir a configuração (-)-*gauche* ou (+)-*gauche* (Fig. 1.2)⁶⁰, ou seja, a ligação C(6)-O(6) pode estar voltada para fora do centro do anel ou para dentro. Como a rotação desta ligação é livre, a orientação preferencial é (-)-*gauche*, ou seja, a hidroxila primária apontando para fora, em função do “efeito *gauche*”: a tendência

de adotar o máximo de interações *gauche* na presença de pares de elétrons adjacentes e/ou ligações polares.⁶¹

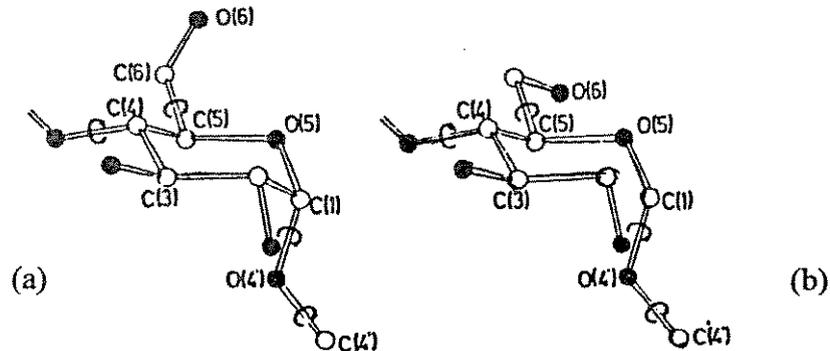


Figura 1.2. D-glicose em conformação cadeira; (a) O(6)H em orientação (-)-*gauche*, (b) O(6)H em orientação (+)-*gauche*.⁶⁰

No hidrato de β -CD o ângulo de torção O(5)-C(5)-C(6)-O(6) é (+)-*gauche* para dois dos sete grupos O(6)H, que interagem com as moléculas de H₂O no interior da cavidade por meio de pontes de hidrogênio. Um dos grupos O(6)H está desordenado entre as duas orientações e todos os demais grupos O(6)H apresentam orientação (-)-*gauche* (Fig. 1.3).¹⁷

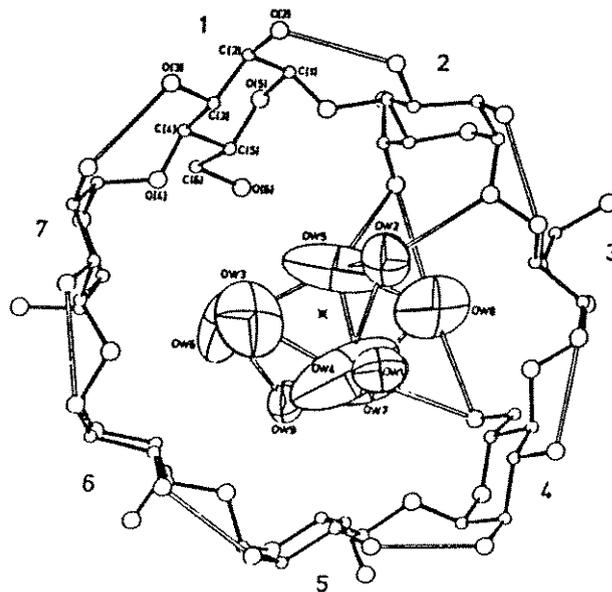


Figura 1.3. Vista espacial do hidrato de β -CD. Unidades de glicose 2 e 4: O(6)H em orientação (+)-*gauche*; unidade 1: O(6)H desordenado; O(6)H (-)-*gauche* nas demais unidades.⁶⁰

A estrutura das ciclodextrinas pode ser representada esquematicamente por um cone truncado, em cuja borda mais larga estão as hidroxilas secundárias O(2)H e O(3)H, e na mais estreita estão as hidroxilas primárias O(6)H (Fig. 1.4).

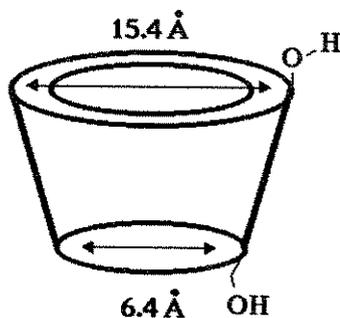


Figura 1.4. Representação esquemática da β -ciclodextrina.

A presença de hidroxilas nas bordas do cone confere solubilidade em água às ciclodextrinas. Por outro lado, o interior da cavidade, onde se alinham os hidrogênios C(3)-H e C(5)-H e os oxigênios em ligação éter, tem caráter hidrofóbico. Em solução, portanto, estas cavidades fornecem matrizes hidrofóbicas em meio hidrofílico, podendo ser descritas como um "**ambiente microheterogêneo**". Esta característica distingue as ciclodextrinas da maioria dos sistemas hospedeiros, os quais em geral requerem cristalização em um dado retículo a fim de fornecer uma matriz adequada à inclusão. Em função disto, as ciclodextrinas podem ser empregadas para o confinamento quântico a nível molecular de substâncias que expressam comportamento fotoquímico ou fotofísico de interesse (*quantum dots* e *quantum well*), como reportado por Wu e colaboradores⁶².

As hidroxilas nas bordas das ciclodextrinas, além de lhes conferirem solubilidade em água, desempenham um papel fundamental no que tange à estabilidade desta estrutura. Isto se deve à formação de um grande número de pontes de hidrogênio em equilíbrio dinâmico como veremos adiante.

1.1.2 - ESTRUTURA CRISTALINA

Os primeiros estudos para a determinação da estrutura cristalina do hidrato de β -CD por difratometria de raios-X o descrevia como $C_{42}H_{70}O_{35} \cdot 12H_2O$.¹⁷ Em 1984 a investigação do hidrato de β -CD por difração de nêutrons revelou pequenas discrepâncias quanto às constantes de cela da estrutura anteriormente determinada por raios-X (Tab. 1.2), sendo, porém, mais significativa a diferença no número de moléculas de água associadas: $12 \pm 0,5$ e $11 \pm 0,5 H_2O$. Também é significativa a diferença do volume da cela unitária, e conseqüentemente, de sua densidade quando a baixas temperaturas, indicando que, nesta situação, há maior empacotamento cristalino, uma vez que as constantes de cela se mantêm inalteradas.

Tabela 1.2. Dados Cristalográficos para o Hidrato de β -CD, grupo espacial $P2_1$, sistema monoclinico.

	Temperatura ambiente (293 K)			Baixa temperatura (120 K)
	raios-X ¹⁷	nêutrons ⁶⁴	nêutrons ⁶³	nêutrons ⁶³
<i>a</i> , Å	21,29 (2)	21,261 (6)	21,261 (11)	21,617 (4)
<i>b</i> , Å	10,33 (1)	10,306 (3)	10,314 (6)	10,026 (2)
<i>c</i> , Å	15,10 (2)	15,123 (4)	15,082 (8)	14,891 (4)
β , °	112,3 (5)	112,3 (5)	112,40 (3)	112,52 (2)
<i>V</i> , Å ³	3072,5	3065,8	3067,5	2981,3
<i>d</i> , g/cm ³	1,43	1,462	1,462	1,505
<i>nH</i> ₂ O	$12 \pm 0,5$	$11 \pm 0,5$	$11 \pm 0,5$	11
<i>R</i> , %	7,3	6,8	6,8	4,9

Por se tratar de um sistema altamente desordenado, como apontado pelos valores de R, a discrepância no número de moléculas de H₂O associadas ao hidrato de β-CD observada entre as determinações estruturais foi inicialmente atribuída à dificuldade na determinação da estrutura, causada pela ocupação apenas parcial da maior parte dos sítios de água à temperatura ambiente,⁶⁴ em oposição à hipótese de existência de duas diferentes formas cristalinas à mesma temperatura, em especial devido à similaridade das constantes de cela nos diferentes estudos.

Trabalhos posteriores, no entanto, indicam que o número de moléculas de H₂O associadas no hidrato de β-CD pode variar de 9,4 a 12,3; de forma reversível e termodinamicamente estável. Confirmando os resultados anteriores, as alterações do grau de hidratação não estão associadas à ocorrência de mudança estrutural.⁶⁵⁻⁶⁷ Conquanto a forma de preparação⁶⁸ e estocagem⁶⁹ do hidrato de β-CD possam alterar o número de moléculas de água associadas, alguns autores continuam a se referir à β-CD "vazia" como dodecahidrato ou undecahidrato. Neste trabalho consideraremos a forma não-estequiométrica β-CD.nH₂O, descrevendo-a simplesmente como β-CD, como tem sido adotado por Marini *et al.*^{70,71}.

A presença de moléculas de H₂O associadas à β-CD é muito importante para a estabilização de sua estrutura, em função de seu papel no sistema de pontes de hidrogênio, como veremos a seguir.

1.1.2.1 - O Sistema de Pontes de Hidrogênio

Na β-CD.11H₂O, as 11 moléculas de água estão distribuídas estatisticamente em 16 sítios. No interior da cavidade existem 8 sítios que são ocupados por 6,13 moléculas de água, enquanto 4,88 moléculas de água ocupam os 8 sítios intersticiais.

Em cada unidade assimétrica de β -CD.11H₂O há 53 pontes de hidrogênio, das quais 18 são do tipo O-H...H-O. Estudos de raios-X mostraram que a separação entre os átomos de hidrogênio nesta situação é muito curta (~1 Å) se comparada à soma dos raios de van der Waals de dois átomos de H (2,4 Å). Assim, os átomos de H estariam assumindo posições intercambiáveis com fator ocupacional < 1 (Fig. 1.5 e 1.6), sugerindo um equilíbrio dinâmico:



Estas cadeias de pontes de hidrogênio envolvidas em um movimento cooperativo foram denominadas pontes de hidrogênio *flip-flop*⁷² (Fig. 1.5), e seu caráter dinâmico foi comprovado por experimentos a baixa temperatura.⁶³

Refinamentos desses estudos foram feitos, confirmando que as curtas distâncias O...O nas ciclodextrinas podem ser atribuídas a pontes de hidrogênio, independente dos ângulos de coordenação C-O...O assumidos.^{73,74}

Todas as unidades de glicose que compõem a molécula de β -ciclodextrina estão interligadas por pontes de hidrogênio *flip-flop* entre os grupos O(2)H...O(3)H de unidades de glicose adjacentes (Fig. 1.6). Elas estabilizam a estrutura arredondada do macrociclo, fazendo com que o heptágono definido pelos átomos de oxigênio em ligação glicosídica seja quase planar, com um desvio do plano médio menor que 0,25 Å.⁶⁰

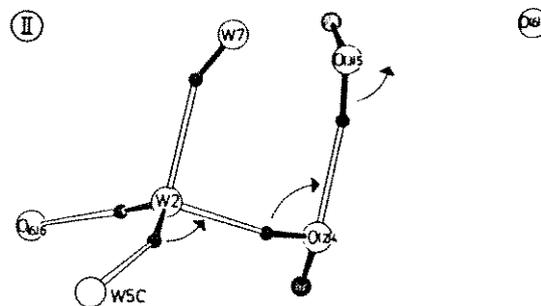
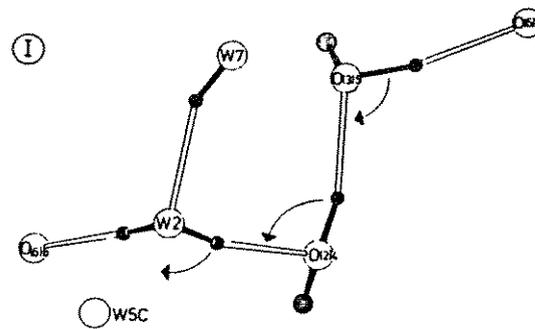
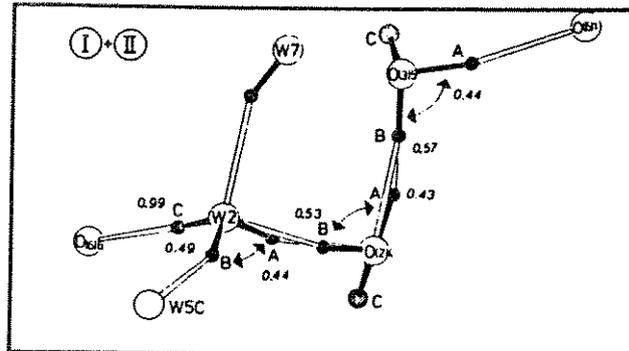


Figura 1.5. Pontes de hidrogênio *flip-flop* O-H...H-O (acima) como observado em β -CD, e a deconvolução em dois estados (I e II) com pontes de hidrogênio normais O-H...O. Os fatores ocupacionais dos átomos H são indicados em itálico. Flechas curvas indicam a rotação dos grupos O-H, passando do estado I para o estado II e vice-versa.⁷²

Na β -CD, os ângulos $O(4)\cdots O(4')\cdots O(4'')$ ficam em torno de 128° ,⁶⁰ enquanto que para um heptágono regular o ângulo equivalente seria de 129° (Fig. 1.7). Esta regularidade na geometria da β -CD foi identificada também em compostos de inclusão estudados por modelagem molecular⁵⁰, indicando que a rigidez do macrociclo se mantém mesmo com a inclusão de convidados em sua cavidade.

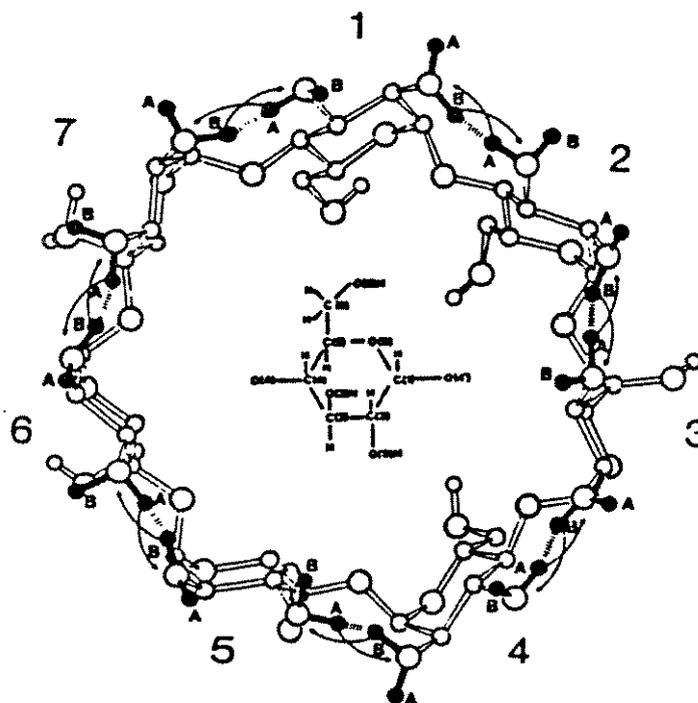


Figura 1.6. Molécula de β -CD. Pontes de hidrogênio *flip-flop* do tipo O-H...H-O entre glicoses adjacentes são indicadas por flechas e |||||. As posições A e B dos átomos de H não podem ser ocupadas simultaneamente, apresentando um fator de ocupação $\sim 0,5$.⁶⁴

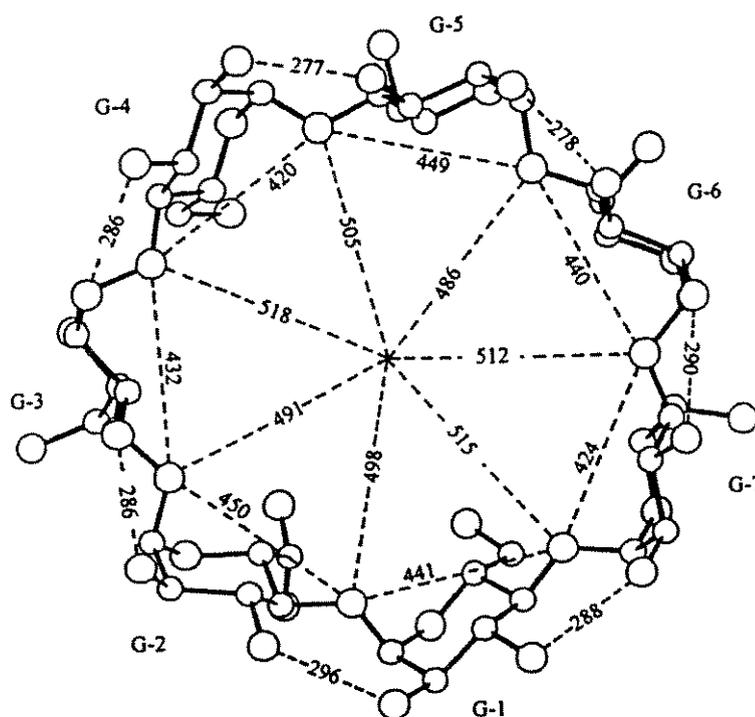


Figura 1.7. Esquema do heptágono definido pelas ligações glicosídicas da β -CD, indicando as distâncias interatômicas em pm.⁷⁵

Outra característica estrutural da ocorrência de pontes *flip-flop* se deve à sua capacidade de interconexão, formando sistemas maiores. Na β -CD. n H₂O, formam-se grandes cadeias do tipo *flip-flop*, sendo a maior delas uma cadeia infinita que percorre helicoidalmente a estrutura do cristal, seguindo a operação parafuso 2_1 em $a = c = \frac{1}{2}$ (Fig. 1.8).⁷²

Estudos de mecânica molecular da molécula de β -CD apontaram que, no vácuo, há quebra de simetria em função da distorção da molécula, que apresentaria flexibilidade nestas circunstâncias, ou ainda em fase gasosa.^{47,50} Estes resultados indicam que a rigidez da β -CD, evidenciada nas determinações de sua estrutura cristalina, dá-se em função das cadeias de ponte de hidrogênio intra e intermoleculares, sendo que nestas a água de hidratação desempenha um papel fundamental.

Sabendo-se que a inclusão de convidados na cavidade da β -CD geralmente leva a uma redução da simetria cristalina, passando para grupos de simetria mais baixa como C_2 e mesmo C_1 ,⁷⁶ é de se esperar que a cadeia infinita de pontes de hidrogênio *flip-flop* apresentada na figura 1.8 não ocorra nos compostos de inclusão. Este fato pode ser decorrente de rearranjo estrutural em função de inclusão parcial no caso de convidados de grandes dimensões, ou de diferenças entre o grau de hidratação do composto de inclusão e a β -CD vazia, uma vez que a molécula de H_2O contribui para a formação desta cadeia.

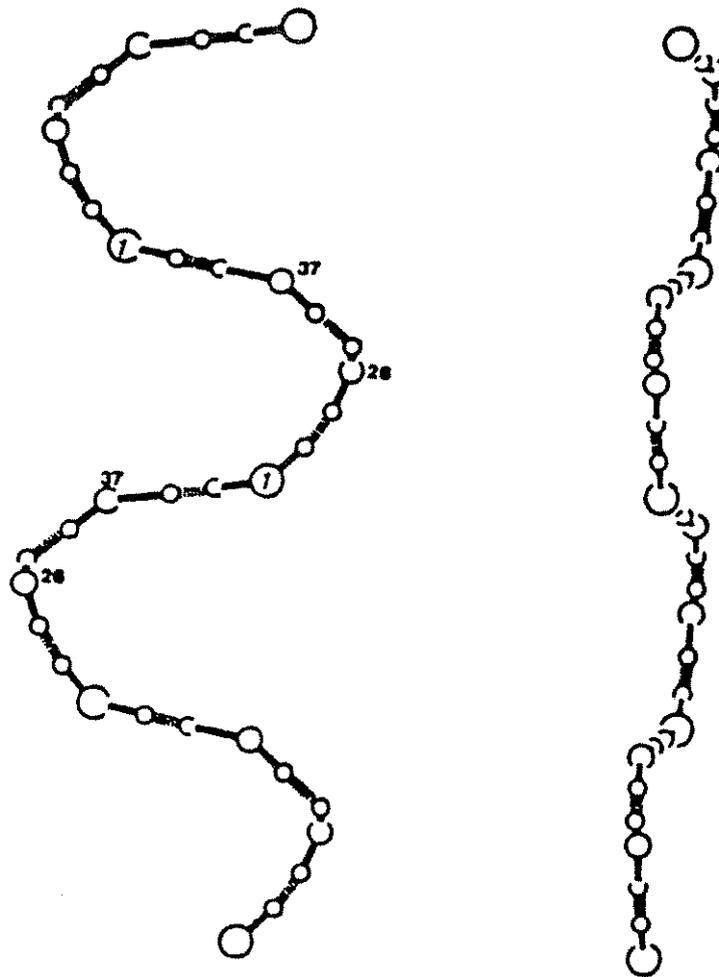


Figura 1.8. Duas vistas da cadeia *flip-flop* composta de uma molécula de H_2O e grupos hidroxila O(3)7 e O(2)6, indicados como 1, 37 e 26, seguindo a operação do eixo 2_1 em $a = c = \frac{1}{2}$.⁶⁴

1.1.2.2 - Padrões de Empacotamento Cristalino ⁸

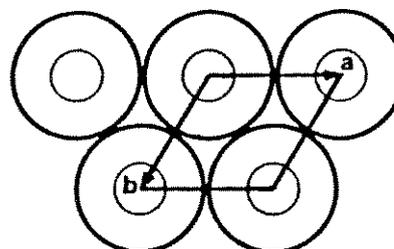
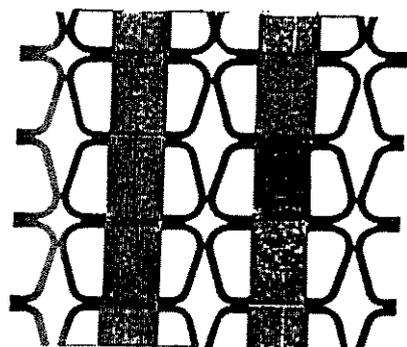
Conhecidas as principais características estruturais da molécula de β -CD, veremos brevemente neste item os padrões de empacotamento cristalino assumidos pelos sistemas formados com este hospedeiro.

Os complexos de inclusão de CD's cristalizam em basicamente dois padrões diferentes: gaiola e canal.

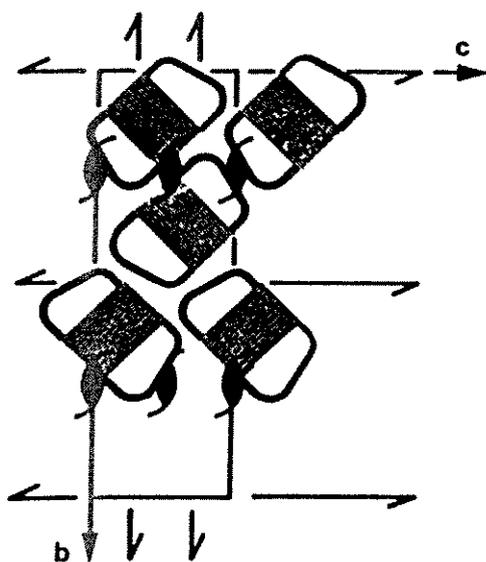
O tipo **gaiola** ocorre quando CD's estão empacotadas de maneira cruzada (*herringbone* – “espinha de arenque”), ou então, se estão empacotadas lado a lado, quando as camadas adjacentes estão dispostas com uma defasagem de meia molécula (*brick* – “tijolo”). Em ambos os casos a cavidade interna da CD está fechada dos dois lados pelas CD's vizinhas.

No tipo **canal**, ao contrário, as CD's estão dispostas como moedas numa pilha, de modo que o alinhamento de suas cavidades forma canais. Neste caso, as CD's podem estar dispostas “cabeça-a-cabeça” (HH) ou “cabeça-a-cauda” (HT) (Fig. 1.9).

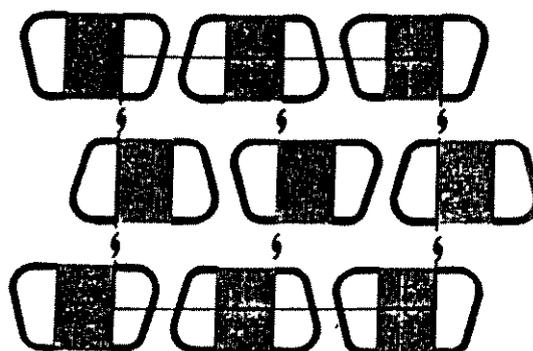
Compostos de inclusão de β -CD com convidados pequenos, como metanol e etanol, cristalizam em geral com a estrutura gaiola tipo *herringbone*, mesma estrutura assumida pela β -CD “vazia”. Em se tratando de convidados maiores, o padrão de cristalização mais comum é a estrutura canal HH, formando-se dímeros estabilizados por pontes de hidrogênio.



(a)



(b)



(c)

Figura 1.9. Esquemas gerais de empacotamento de moléculas de ciclodextrinas em retículos cristalinos: (a) canais; (b) gaiola *herringbone*; (c) gaiola *brick*.⁶⁰

1.2 - DO FENÔMENO DE INCLUSÃO

A característica mais marcante do fenômeno de inclusão é o fato de que uma espécie "hospedeira" admite em seu interior uma espécie "convidada" sem que haja a formação de ligações covalentes.

Entre os sistemas hospedeiros mais comuns podemos citar, além das ciclodextrinas, também grafite, zeólitas, montmorilonitas, calcogenetos de metais de transição, clatratos em geral, hidroquinona, uréia e éter "coroa".

Todos os sistemas citados, apesar de muito diferentes entre si, guardam um ponto em comum: a dependência espacial para a formação do composto de inclusão. Uma espécie hospedeira deve apresentar espaços livres em sua estrutura com dimensões suficientemente grandes para abrigar possíveis convidados, e esta compatibilidade entre hospedeiro e convidado é o mais forte determinante da inclusão.

No caso das ciclodextrinas, há uma grande variedade de moléculas convidadas que podem se alojar em suas cavidades, desde gases nobres até moléculas orgânicas bastante complexas e volumosas,⁷⁷ passando por compostos inorgânicos, neutros ou não. O requisito básico para que ocorra a inclusão é que a molécula convidada encaixe na cavidade, mesmo que apenas parcialmente. A seguir serão expostos alguns dos aspectos físico-químicos deste processo.

1.2.1 - FORÇAS QUE GOVERNAM A INCLUSÃO¹

Algumas interações intermoleculares são responsáveis pela formação do complexo de inclusão. As proposições mais aceitas para a inclusão em β -CD são: (i) interações de van der Waals; (ii) pontes de hidrogênio; (iii) interações

hidrofóbicas; (iv) liberação de energia de tensão do anel; (v) liberação de água "ativada".

As interações de van der Waals são forças de atração fracas, cuja energia é proporcional à polarizabilidade das moléculas envolvidas. São as interações que predominam entre as ciclodextrinas e seus convidados.

Convidados com características adequadas podem formar pontes de hidrogênio com a ciclodextrina, preferencialmente com os grupos hidroxila O(6)H, que podem passar da orientação (-)-*gauche* para (+)-*gauche* a fim de estabelecer esta interação. Pontes de hidrogênio entre o convidado e as hidroxilas secundárias da β -CD não são esperadas, já que estas estão envolvidas numa cadeia de pontes H *flip-flop*, altamente estáveis.

As interações hidrofóbicas entre ciclodextrina e convidado se refletem na necessidade de perda da esfera de hidratação por parte do convidado. Pode-se dizer que são bastante significativas com base no fato de que o fenômeno de inclusão, em geral, exige meio aquoso, e, portanto, o convidado (apolar) se apresenta cercado por moléculas de água que o repelem. As interações entre os convidados e as moléculas de H₂O ao seu redor fazem com que este busque uma situação de menor energia, que é encontrada no ambiente hidrofóbico da cavidade da β -CD.

Estas forças podem agir simultaneamente em um dado sistema, e a contribuição de cada uma depende da natureza do convidado envolvido. Entretanto, como a inclusão em ciclodextrinas é eminentemente independente das propriedades químicas do convidado, as mais significativas forças propulsoras deste processo são inerentes ao próprio hospedeiro.

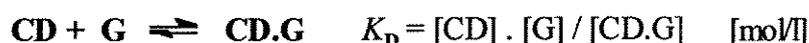
Uma mudança conformacional acompanha a inclusão no caso da α -CD. O hidrato de α -CD apresenta uma estrutura destorcida, com um sistema de pontes de hidrogênio colapsado e sob tensão estérica. A presença de um convidado restabelece

o anel de pontes de hidrogênio, diminuindo a tensão da estrutura. A liberação de energia associada a esta alteração é significativa para a inclusão em α -CD, mas não é observada para β -CD, cuja estrutura é bastante rígida.

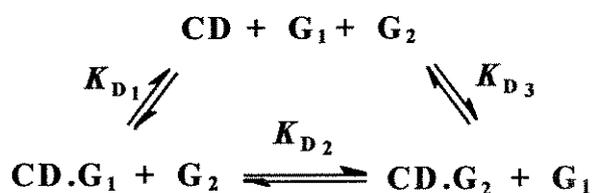
A água contida na cavidade da ciclodextrina, como já vimos, é bastante “rica em entalpia”. Isto ocorre porque seu potencial tetraédrico de pontes de hidrogênio não é totalmente satisfeito pelo ambiente hidrofóbico que o circunda, e pode ser considerada “ativada”. Esta água ativada favorece a formação do complexo de inclusão, constituindo uma força que contribui para este processo independente do convidado em questão.

1.2.2 - TERMODINÂMICA DO PROCESSO DE INCLUSÃO

A formação do complexo de inclusão é um processo de equilíbrio dinâmico que pode ser ilustrado pela seguinte equação, onde CD é ciclodextrina; G é o convidado; e CD.G, o complexo de inclusão:



A estabilidade do complexo pode ser quantitativamente descrita pela constante de dissociação, K_D , que pode ser determinada indiretamente. Se moléculas de dois convidados diferentes, G_1 e G_2 , se apresentam simultaneamente à molécula de ciclodextrina, há uma competição pelo hospedeiro:



Valendo-se desse esquema, K_D pode ser determinada por métodos espectrofotométricos.⁷⁸ Isso pode ser feito, por exemplo, com uso de fenolftaleína como competidor (G1): a fenolftaleína em meio alcalino é púrpura, e forma um complexo incolor com β -CD. Com a adição gradativa de outro convidado (G2) à solução incolor de β -CD.G1, a formação de β -CD.G2 leva à liberação de fenolftaleína (púrpura), aumentando a absorvância da solução, que pode então ser acompanhada por espectroscopia.⁷⁹ De maneira análoga, K_D também pode ser determinada conduzindo-se a inclusão em uma solução aquosa tamponada, com acompanhamento potenciométrico dos desvios de pH que acompanham a complexação das espécies do par ácido-base do tampão, em competição com o convidado estudado.⁸⁰

Tal esquema pode ser empregado para obter a K_D de equilíbrios cujas constantes não podem ser medidas diretamente. As ciclodextrinas se comportam como enzimas, que podem se associar competitivamente a substratos e inibidores em seus sítios ativos. A associação preferencial a um ou outro componente é determinada pela extensão de suas constantes de dissociação.

A estabilidade dos compostos de inclusão obtidos varia, entre outras coisas, em função dos tamanhos relativos do hospedeiro e do convidado.¹¹ É importante observar que não há uma correlação direta entre as propriedades químicas (grupos funcionais) do convidado e o valor de K_D . De uma maneira geral, estes valores são da ordem de 10^{-3} mol/l para os complexos de inclusão de ciclodextrinas, caracterizando interações fracas entre hospedeiro e convidado. Valores de K_D para alguns complexos de inclusão de β -CD são apresentados na Tabela 1.3. Os parâmetros termodinâmicos entalpia (ΔH) e entropia (ΔS) podem ser obtidos da relação entre K_D e a temperatura.

Tabela 1.3. Parâmetros termodinâmicos para alguns compostos de inclusão de β -CD a 25 °C.⁷⁸⁻⁸²

	K_D $\times 10^{-3}$ (mol/l)	$\Delta G(a)$ (kcal/mol)	$\Delta H(a)$ (kcal/mol)	$\Delta S(a)$ (cal/mol.K)
Acetato de m-clorofenila ⁷⁸	3,5	-3,4	-1	8
Acetato de 3,4,5-trimetil-fenila ⁷⁸	5,0	-3,1	-2,5	2
Acetato de m-etil-fenila ⁷⁸	2,2	-3,6	-4,6	-3
1-butanol ⁸¹	60,2	-1,7	0,7	8
1-pentanol ⁸¹	15,8	-2,5	1,1	12
1-hexanol ⁸¹	4,6	-3,2	0,1	11
2,2-dimetil-1-propanol ⁸¹	1,7	-3,7	-2,1	5
Ciclohexanol ⁸¹	2,0	-3,7	-2,4	4
Carboxilato de Adamanteno ⁸²	0,52	-4,4	-4,7	-1

(a) Parâmetros relacionados à formação do complexo de inclusão

A água desempenha um papel fundamental neste processo. Neste sentido é importante observar que a formação de complexos de inclusão de ciclodextrina ocorre quase exclusivamente em solução aquosa.¹²

A mudança favorável ou desfavorável de entropia com a inclusão está relacionada ao balanço entre a diminuição de graus de liberdade do convidado e o ganho entrópico pela perda de sua esfera de hidratação e pela liberação das moléculas de água contidas na cavidade do hospedeiro. Além disto, a água na cavidade da ciclodextrina “vazia” pode ser considerada “rica em entalpia”, por se encontrar em ambiente hidrofóbico. A passagem desta água com alta energia potencial para um ambiente hidrofílico contribui para uma diminuição da entalpia do sistema, e assim a inclusão em ciclodextrinas apresenta, em sua maior parte, $\Delta H < 0$.

1.3 - APLICAÇÕES DAS CICLODEXTRINAS

As aplicações da β -ciclodextrina e seus derivados são muito amplas, e atendem a interesses tanto industriais quanto de pesquisa básica. Derivados de ciclodextrinas podem ser obtidos pela funcionalização de suas bordas, por meio de reações com as hidroxilas primárias ou secundárias. Embora a literatura ofereça bastante material sobre a funcionalização das ciclodextrinas, uma discussão aprofundada do assunto está fora do escopo deste trabalho. Entretanto, é importante apontar que, de maneira geral, a funcionalização potencializa as propriedades do macrociclo, ampliando seu espectro de aplicação. Assim, serão tratadas as aplicações dos sistemas de ciclodextrinas, compreendendo indistintamente a β -ciclodextrina e seus derivados, uma vez que as aplicações a serem discutidas se dão por mecanismos similares.

Tais aplicações das ciclodextrinas e derivados se devem, principalmente, a uma peculiaridade dos seus complexos de inclusão: ao contrário dos clatratos clássicos, existem em solução aquosa. Em função disso, substâncias pouco solúveis em água tornam-se mais solúveis, ou passam a ser mais facilmente emulsificadas pela adição de ciclodextrina.

Essa característica das ciclodextrinas, aliada à sua baixa toxicidade¹, possibilita a formulação de **fármacos com maior biodisponibilidade de princípios ativos insolúveis**⁸³⁻⁸⁸. Isto impacta fortemente toda a indústria farmacêutica, uma vez que pode-se traduzir esse resultado como redução de custos dos fármacos, que passam a envolver uma quantidade menor de princípio ativo em função da maior eficiência de ação das drogas. Em última análise, isso representa também melhora na qualidade de vida dos usuários de alguns desses medicamentos, que passam a contar com tratamentos menos agressivos.^{89,90}

Ainda de particular interesse para a indústria farmacêutica é a possibilidade de se controlar a liberação do princípio ativo do fármaco no organismo. Tem-se avaliado a inclusão em β -CD como ferramenta para a liberação gradativa ou mesmo controlada do convidado,⁹¹⁻⁹³ permitindo a aplicação de um menor número de doses devido ao efeito mais prolongado do medicamento, ou ainda proteção do princípio ativo até que alcance a área adequada de atuação no organismo, aumentando sua tolerabilidade.^{89,90,94}

De fato, são amplas as pesquisas dedicadas à aplicação de sistemas de ciclodextrinas à indústria farmacêutica,⁹⁵⁻¹⁰⁴ entre as quais destaca-se, em função das características drásticas do tratamento convencional e do grande potencial de benefício que representa, a inclusão de agentes anti-tumorais¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, já objeto de depósito de patente em 66 países.¹⁰⁹

O confinamento de uma molécula por meio de inclusão total ou parcial em um sistema hospedeiro, também chamado **microencapsulamento**¹, confere à molécula convidada alterações apreciáveis do ponto de vista físico-químico. Além do controle de liberação de princípios ativos, como já mencionado, sua aplicação industrial pode ser feita objetivando-se uma série de benefícios, tais como a estabilização de substâncias sensíveis à luz, à temperatura ou à presença de oxigênio, permitindo aumento da vida útil ou redução de custos com cuidados especiais de manuseio ou estocagem; redução do risco nas misturas de substâncias reativas, ou ainda na manipulação de substâncias tóxicas, que ficam protegidas com a inclusão.

O microencapsulamento em ciclodextrina, por se dar ao nível molecular e se manter em solução aquosa, tem ainda um grande potencial para o desenvolvimento de rotas de síntese, onde a ciclodextrina “protege” grupos funcionais reativos da molécula convidada, inibindo ou promovendo reações específicas. Essa natureza seletiva do processo de inclusão propicia o uso de ciclodextrinas em **catálise**,^{1,7,12,78,110} um campo de grande importância industrial.

Outra característica singular das ciclodextrinas é a cavidade de dimensões bem definidas, com caráter hidrofóbico. Isto permite sua aplicação ao estudo de interações apolares, em especial mecanismos regidos pela geometria das espécies consideradas, tais como “chave-fechadura”, de grande interesse em sistemas biológicos. Assim, os sistemas Hospedeiro/Convidado com ciclodextrina têm sido empregados com grande êxito na **modelagem da ação enzimática**,^{7,15,78,110-113} um dos pontos chave da biotecnologia para o desenvolvimento de enzimas artificiais, o que expande a aplicabilidade desses sistemas ao estudo de uma infinidade de processos fisiológicos de natureza animal ou vegetal. Destacam-se neste campo as pesquisas com ciclodextrina dedicadas ao controle da reprodução do vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency virus, HIV).^{114,115}

Nas ciclodextrinas, todos os monômeros são do tipo D-glucose, conferindo a estes sistemas um caráter homoquiral. Esta característica possibilita o reconhecimento estereo-específico de outras substâncias, ou seja: na interação com compostos quirais, as ciclodextrinas apresentam comportamento seletivo. Uma das utilidades disso é a possibilidade de serem usadas na obtenção preferencial de um isômero quiral durante uma reação de síntese. Além disso, muitos processos para **separação de racematos**^{6,116-121} usando ciclodextrina foram reportados, sendo a maior parte deles por meio de **cromatografia**¹²²⁻¹²⁵, onde a ciclodextrina pode ser usada tanto como fase estacionária como fase móvel.

O uso de ciclodextrinas em cromatografia é muito disseminado, indo muito além da separação de racematos. Isto se deve à sua capacidade de **reconhecimento molecular**¹²²⁻¹³⁵, que se manifesta em função da cavidade bem definida e pela formação de um ambiente microheterogêneo.

A capacidade de reconhecimento molecular pelas ciclodextrinas pode ser ilustrada por suas aplicações em **sensoramento**¹²⁷⁻¹³⁵: a inclusão de um convidado faz com que sua vizinhança seja alterada; assim, quando este convidado apresenta

um grupo sensível, a alteração da vizinhança pode ser percebida por métodos físico-químicos, permitindo a identificação (reconhecimento) do convidado em questão. Por exemplo, no caso de um grupo fluorescente, a inclusão impede que a fluorescência sofra “*quenching*” pela água; isso permite que o efeito de fluorescência se manifeste em extensão suficiente para o reconhecimento da molécula analisada¹³⁰.

Analogamente, com a inclusão de um grupo cromóforo, espera-se uma alteração da cor¹²⁹, expandindo a aplicabilidade das ciclodextrinas a pigmentos. Em especial no caso de pigmentos cosméticos, que exigem alta tolerância pelo organismo, as ciclodextrinas podem ser extremamente úteis. Muitas incursões na cosmetologia já foram feitas, com o microencapsulamento de fragrâncias a fim de garantir maior duração de perfumes ou mesmo suprimir odores desagradáveis.¹³⁶

Uma das mais novas aplicações da β -CD é em telecomunicações, e merece destaque o interesse despertado pelos seus complexos de inclusão na área de Materiais para Óptica Não-Linear. A possibilidade de se quebrar a simetria de cristais centro-simétricos com a inclusão permite que a **geração de segundo harmônico** por parte de certas moléculas orgânicas seja **conservada em fase cristalina** como propriedade do *bulk* do cristal. Esta matéria tem sido objeto de patentes,^{137,138} e está sendo tratada em outros projetos do grupo de pesquisa do Laboratório de Química do Estado Sólido - UNICAMP.

1.4 - DOS CONVIDADOS

Sendo nossa proposta de trabalho o estudo das interações Hospedeiro/Convidado da β -ciclodextrina, elencamos potenciais convidados que nos permitissem obter o composto de inclusão a fim de efetuarmos este estudo. Em

linhas gerais, a **compatibilidade dimensional** é a chave para a inclusão em ciclodextrinas, e isto se constituiu numa premissa básica em nossa escolha.

Outros critérios adotados foram a **baixa polaridade**, uma vez que, conforme exposto anteriormente, a força-motriz do processo de inclusão é a substituição das moléculas de água “ativadas” pelo ambiente hidrofóbico no interior da ciclodextrina. Também foi considerado o **interesse tecnológico** dos convidados, visando futuras aplicações dos sistemas formados.

Com base neste critérios, escolhemos inicialmente o **Ferroceno** como um potencial convidado. O composto de inclusão de β -CD.Ferroceno foi investigado em trabalhos anteriores, portanto a literatura apresenta material de referência suficiente para respaldar a incursão neste campo. Isto nos permitiu traçar um experimental básico e balizar os resultados de nossos experimentos com os registros existentes.

Além disso, o Ferroceno é um composto tecnologicamente interessante, com vasta aplicação em catálise e em biosensores. Também tem sido reportado o emprego de derivados de Ferroceno na obtenção de compostos para óptica não-linear (NLO), na formação de sistemas conjugados doador-aceptor, com grande eficiência em geração de segundo harmônico (SHG).^{139,140,141} Sabendo-se que para a manifestação de SHG o material deve cristalizar em um grupo espacial que não apresente centro de simetria, a inclusão de Ferroceno em β -CD pode trazer uma contribuição para o desenvolvimento de materiais para NLO.

A fim de analisarmos as interações entre a β -CD e esse convidado, optamos por investigar outros compostos similares ao Ferroceno que apresentassem grupos funcionais passíveis de interagir com o sistema hospedeiro. Desta forma, selecionamos os derivados **Acetil-ferroceno** e **Ácido Ferroceno Dicarboxílico**, que, apresentando grupamentos eletronegativos, têm potencial para a formação de pontes de hidrogênio com as hidroxilas da borda da ciclodextrina, bem como com as moléculas de H₂O do sistema.

Escolhemos ainda outro composto com potencial para a aplicação em materiais para óptica não-linear. Os derivados de Difenilacetileno assimetricamente substituídos, graças à transferência de carga intramolecular pelo sistema conjugado de elétrons π e à ausência de simetria dos cristais formados, têm sido reportados como materiais com atividade em geração de segundo harmônico.^{142,143} Em tese, a cristalização em grupo não centro-simétrico do Difenilacetileno pode levar aos mesmos resultados que seus derivados substituídos. Espera-se que o composto de inclusão β -CD.Difenilacetileno possa ter este comportamento, visto que o sistema de elétrons π é conservado, e a cristalização deste complexo deve apresentar baixa simetria. Desta forma, escolhemos **Difenilacetileno** como um dos convidados a serem avaliados.

Por fim, selecionamos o composto **2-fluorobifenila**, que também apresenta dimensão adequada para inclusão em β -CD, e que conta com a presença de um heteroátomo, podendo trazer informações interessantes para o estudo das interações Hospedeiro/Convidado neste sistema.

Uma característica comum a quase todos os compostos selecionados é a sensibilidade à temperatura. Uma vez que o encapsulamento leva ao aumento da estabilidade térmica, esta propriedade auxilia na confirmação da ocorrência de inclusão.

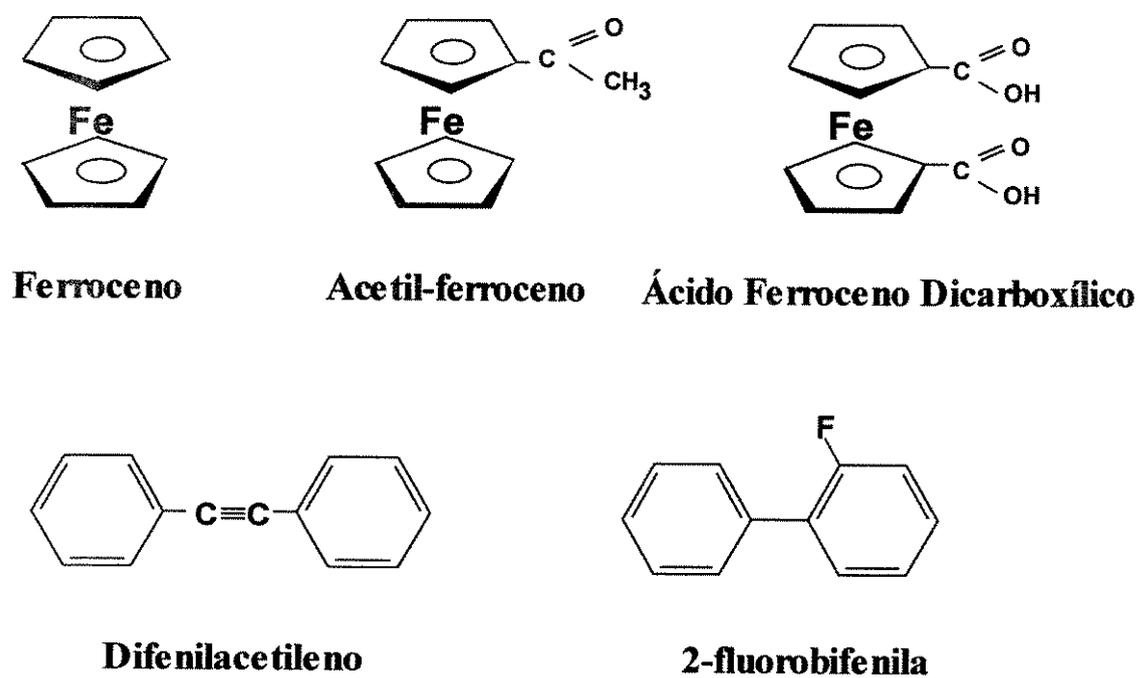


Figura 1.10. Fórmulas estruturais dos convidados.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Este trabalho foi desenvolvido para atender objetivos específicos, contribuindo para o estudo dos compostos de inclusão da ciclodextrina, bem como objetivos gerais do Laboratório de Química do Estado Sólido (LQES).

O grupo de pesquisa do LQES vem trabalhando no estudo de materiais, em especial sistemas Hospedeiro/Convidado. A inclusão ao nível de *bulk*, usando-se vidros porosos; e de estrutura cristalina, por meio de compostos lamelares; fazem parte de sua cultura corrente. O estudo de ciclodextrinas, que envolve inclusão ao nível molecular, complementa esse conhecimento já consolidado, que hoje avança ainda na obtenção de nanocompósitos, retratando a atuação deste Laboratório no estudo de materiais de grande interesse científico e tecnológico.

Nesse contexto, e ainda visando complementar projetos em andamento no LQES que tratam da obtenção de materiais para aplicação em óptica não-linear, foi desenvolvido este trabalho, que tem como objetivos específicos:

- I. obter compostos de inclusão de β -ciclodextrina;
- II. desenvolver uma metodologia de caracterização destes compostos, que permita:
 - a. estabelecer a ocorrência de inclusão;
 - b. analisar possíveis alterações das propriedades dos convidados decorrentes de sua inclusão em β -ciclodextrina.

Para a consecução destes objetivos, serão formuladas rotas de reação de inclusão de diferentes convidados em β -ciclodextrina. As condições de reação serão

baseadas em rotas já descritas por trabalhos anteriores, ou definidas em função do mecanismo de inclusão descrito no Capítulo 1.

Para evidenciar a ocorrência de inclusão, a caracterização dos compostos obtidos será feita por espectroscopia infravermelho, difratometria de raios-X e análise térmica.

A análise espectroscópica tem por objetivo verificar a ocorrência ou supressão de modos vibracionais nos produtos obtidos; com a difração de raios-X pretende-se identificar a ocorrência de uma nova fase cristalina associada aos produtos de inclusão; enquanto a análise térmica tem por finalidade apontar diferenças no comportamento térmico dos produtos obtidos, uma vez que os convidados são termicamente sensíveis.

Como “prova em branco” para a ocorrência da inclusão, serão feitas misturas simples de cada convidado com β -ciclodextrina. Desta forma pretende-se isolar o efeito da interação hospedeiro-convidado, subtraindo-se da avaliação outras formas de interação entre as espécies em questão.

CAPÍTULO 3

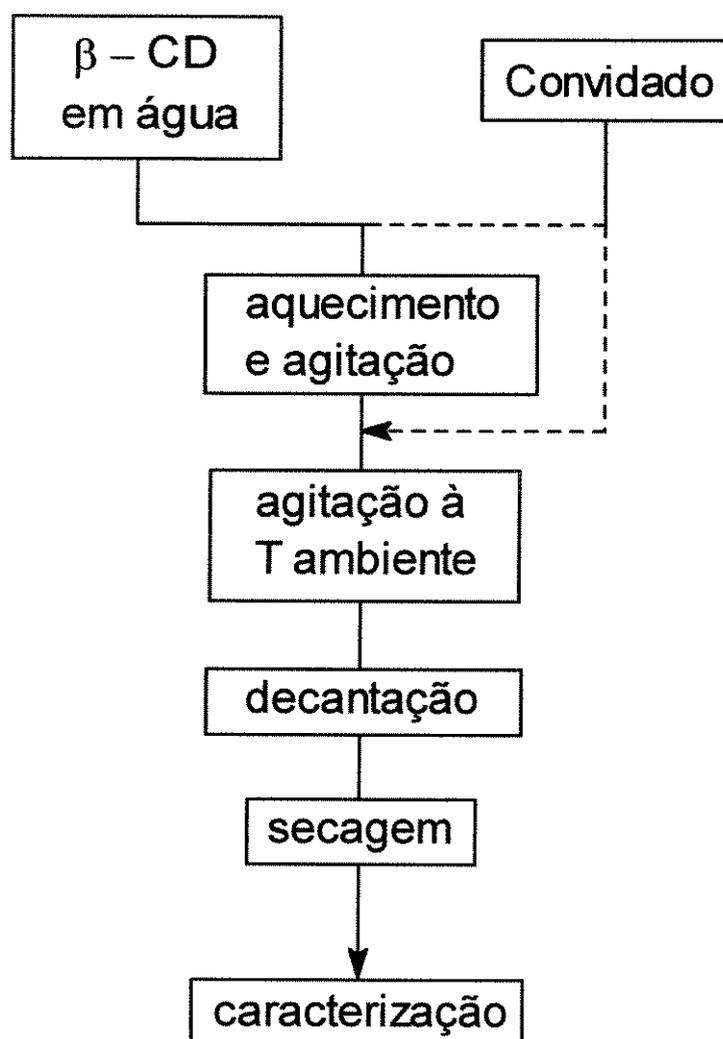
PARTE EXPERIMENTAL

3.1 - PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

Foram empregados β -ciclodextrina hidratada, Acetil-ferroceno, Ácido Ferroceno Dicarboxílico, Difenilacetileno e 2-fluorobifenila, todos de marca Aldrich®. Ferroceno foi preparado segundo descrito na literatura,¹⁴⁴ gentilmente cedido pela Prof. Dra. Inês Valéria Pagotto Yoshida e purificado por sublimação. Os reagentes foram previamente secos sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

As reações visando a inclusão de cada convidado em β -ciclodextrina foram realizadas considerando as características físico-químicas de cada reagente. De maneira geral, foi realizada co-precipitação de β -CD com cada convidado. As condições específicas sob as quais foram conduzidos estes experimentos estão sumarizadas na Tabela 3.1. O procedimento geral para a obtenção dos compostos de inclusão é apresentado no fluxograma da página 31.

Foram preparadas misturas de cada convidado com β -CD na proporção 1:1. Estas misturas foram chamadas "misturas mecânicas" porque, em princípio, não são fornecidas condições de reação química entre seus componentes. Cada mistura mecânica, admitindo-se que não haja inclusão, funciona como "branco" na avaliação das propriedades dos compostos de inclusão obtidos.

FLUXOGRAMA GERAL DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS DE INCLUSÃO

3.1.1 - MÉTODOS DE INCLUSÃO

Baseamo-nos em métodos previamente descritos para a inclusão de metalocenos, com algumas modificações.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ As condições empregadas e o procedimento seguido estão sumarizados na Tabela 3.1.

Tabela 3.1. Condições de reação de β -CD e convidados (G)

G	G : β -CD	moles β -CD ($\times 10^{-4}$)	solvente	t (h) ^(a)	T(°C) ^(b)	lavagem	produto
FH	1 : 1	3,3	10 ml EtOH 35 ml H ₂ O	3	60	EtOH	BFH-IA
FDC	1 : 1	2,5	10 ml H ₂ O	26	50	EtOH	BFDC-IB
FA	1 : 1	2,5	70 ml H ₂ O	25	70	EtOH	BFA-IC
DPA	1 : 1	7,5	30 ml H ₂ O	42	61	Et ₂ O H ₂ O	BDPA-ID
FBP	1 : 1	5,00	15 ml H ₂ O	26	75	EtOH H ₂ O	BFBP-ID

(a) tempo decorrido entre a adição do convidado e a filtração do produto.

(b) temperatura do meio reacional no momento da adição do convidado.

3.1.1.1 - Ferroceno (FH)

Foi feita uma solução de 0,07 g de Ferroceno (0,4 mmol) em 10 ml de etanol, à qual foi adicionada, sob agitação, uma solução de 0,44 g de β -CD (0,3 mmol) em 35 ml de água. No momento da adição, a solução de Ferroceno, inicialmente límpida e de cor alaranjada, tornou-se uma suspensão amarela. O sistema foi aquecido a 60°C por 3 h, sob agitação, convertendo-se em uma solução amarela límpida. Após resfriamento lento até a temperatura ambiente, o precipitado amarelo obtido foi

filtrado, lavado com etanol e seco sob pressão reduzida. A este produto chamaremos BFH-IA, por seguir o método de inclusão A.

3.1.1.2 - Ácido Ferroceno Dicarboxílico (FDC)

Foi feita uma suspensão de 0,33 g de β -CD (0,3 mmol) em 10 ml de água, a qual foi aquecida a 50°C formando uma solução incolor. Neste ponto foram adicionados 0,08 g de Ácido Ferroceno Dicarboxílico (0,3 mmol) e desligado o aquecimento. Após 24 h de agitação, o sistema foi deixado em repouso por 2 h, filtrado e lavado com etanol. O produto obtido, BFDC-IB (método B), foi seco sob pressão reduzida.

3.1.1.3 - Acetil-ferroceno (FA)

Adicionou-se 0,33 g de β -CD (0,3 mmol) a 70 ml de água. A suspensão obtida foi aquecida a 70°C sob agitação, tornando-se uma solução incolor. A este sistema foi adicionado 0,07 g de Acetil-ferroceno (0,03 mmol), formando uma solução alaranjada. Após 24 h sob 70°C e agitação constante, o sistema se mostrava como uma suspensão de cor marrom. Esta suspensão foi lentamente resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O produto obtido foi seco sob pressão reduzida e denominado BFA-IC (método C).

3.1.1.4 - Difenilacetileno (DPA)

Em um balão de 125 ml, foi aquecido 0,14 g de Difenilacetileno (0,8 mmol) a 61°C, fundindo completamente. Em outro balão, 1,0 g de β -CD (0,8 mmol) em 30 ml de água foi aquecido a ~ 60°C, solubilizando-se completamente. Esta solução quente de β -CD foi adicionada ao DPA fundido. Após 18 h sob aquecimento a 60°C, o sistema foi resfriado lentamente sob agitação e deixado posteriormente em repouso à

temperatura ambiente. Foi feita filtração lavando-se o precipitado com água quente e éter etílico. O produto obtido, BDPA-ID (método D), foi seco sob pressão reduzida.

3.1.1.5 - 2-fluorobifenila (FBP)

Dois sistemas foram aquecidos simultaneamente a 75°C: 0,09 g de 2-fluorobifenila (0,5 mmol) e 0,67 g de β -CD (0,5 mmol) em 15 ml de água. A solução de β -CD foi então adicionada ao FBP, mantendo-se o aquecimento e a agitação por 15 min. Este sistema foi mantido sob agitação por 2 h, atingindo lentamente a temperatura ambiente. Neste ponto foi desligada a agitação e a suspensão resultante permaneceu em repouso por 24 h, sendo então filtrada. O produto obtido, BFBP-ID (método D), foi lavado com etanol e água, e posteriormente seco sob pressão reduzida.

Outras condições de tempo e temperatura, bem como diferentes métodos de inclusão e relação G/ β -CD 2:1 foram testados para cada um dos convidados. Entretanto, os resultados mais significativos, inclusive sob o aspecto de pureza dos produtos, foram obtidos segundo as condições acima.

3.1.2 - MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE MISTURA MECÂNICA

Método A (MA)

β -CD e convidado são triturados juntos (proporção 1:1) com o auxílio de bolinhas de vidro, no interior de um balão de vidro conectado a um rotaevaporador, girando com um ângulo de 60° com a horizontal durante 2 horas.

Método M (MM)

β -CD e convidado são triturados separadamente em almofariz e depois misturados na proporção 1:1, sem trituração posterior.

3.2 - CARACTERIZAÇÃO

3.2.1 - DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X

A Difractometria de Raios-X foi feita com um aparelho Shimadzu modelo XD-3A, empregando-se o método do pó, radiação Cu-K α (1,5418 Å) e filtro de Ni. A região estudada foi de $2\theta = 55^\circ$ a $2\theta = 5^\circ$, com o aparelho nas condições de 30 kV, 20 mA, 10 kcps e $t_c = 0,5$ s. A calibração em 2θ foi feita com padrão de Si.

3.2.2 - ESPECTROSCOPIA INFRAVERMELHO

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos num aparelho Perkin Elmer modelo 1600 FTIR, com resolução de 4 cm^{-1} e 8 acumulações. Foi utilizada dispersão em Nujol para a região entre 1500 e 400 cm^{-1} , e dispersão em Fluorolube para a região entre 4000 e 1500 cm^{-1} , empregando-se janelas de haletos de metais alcalinos.

3.2.3 - ANÁLISE ELEMENTAR

A determinação de Carbono e Hidrogênio foi realizada em um aparelho de análise elementar CHN Perkin Elmer, modelo 2400.

3.2.4 - COMPORTAMENTO TÉRMICO

3.2.4.1 - Análise Termogravimétrica

Os termogramas foram obtidos na faixa de 20 a 1.000°C, com uma taxa de aquecimento de 5°C/min, sob fluxo de N₂. Utilizou-se um aparelho DuPont modelo 9900 e software DuPont General V2.2.

3.2.4.2 - Calorimetria Diferencial de Varredura

Este estudo foi feito exclusivamente para os sistemas β-CD/Difenilacetileno e β-CD/2-fluorobifenila, a fim se evitarem danos ao equipamento devido à sublimação dos compostos organometálicos. Os termogramas foram obtidos na faixa de 20 a 650°C, com uma taxa de aquecimento de 5°C/min, sob fluxo de N₂. Ao termoanalisador DuPont modelo 9900 foi acoplado um calorímetro diferencial de varredura modelo 910 e os resultados foram processados pelo software DuPont General V2.2.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este Capítulo apresenta os resultados dos experimentos conduzidos, iniciando com a discussão dos métodos de inclusão empregados, e a seguir agrupando os resultados de caracterização segundo as técnicas utilizadas.

Na discussão da caracterização dos compostos obtidos, é feita uma análise comparativa do comportamento de Hospedeiro, Convidado, Mistura Mecânica e Produto de Inclusão para cada um dos seguintes sistemas: β -CD/Ferroceno, β -CD/Acetil-ferroceno, β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico, β -CD/Difenilacetileno e β -CD/2-fluorobifenila.

A expressão "produtos de inclusão" será usada para designar os produtos obtidos segundo os métodos de inclusão descritos no Capítulo 4, independente destes produtos corresponderem a compostos de inclusão ou não, fato que será discutido ao longo da apresentação dos resultados.

4.1 - MÉTODOS DE INCLUSÃO

A preparação de complexos de inclusão em ciclodextrinas é geralmente um procedimento simples. Entretanto, as condições de reação devem ser estabelecidas caso a caso, de forma muito específica para cada convidado, em função de suas características físico-químicas. Assim, é muito pouco provável que se estabeleça

uma metodologia única que se aplique a qualquer tipo de convidado, embora algumas rotas principais possam ser indicadas.

A **complexação em solução** é, provavelmente, a rota mais difundida. Faz-se uma solução comum de ciclodextrina e do convidado, que pode empregar co-solventes para a solubilização do convidado, ou ainda alteração da temperatura para que haja co-precipitação, e posteriormente remove-se o solvente, por meio de filtração, evaporação ou congelamento a seco. A **adição do convidado gota-a-gota** é um procedimento semelhante ao anterior, porém, neste caso, a solução do convidado é feita separadamente, e adicionada gradualmente à solução de ciclodextrina. Também pode ser feita **complexação em suspensão**, dispersando-se a ciclodextrina em água à temperatura ambiente e adicionando-se o convidado, que tanto pode estar dissolvido em um solvente apropriado quanto ser adicionado diretamente, em fase líquida ou cristalina.

Embora para a complexação em ciclodextrinas geralmente haja necessidade de água, que provê um meio adequado para que hospedeiro e convidado alcancem condição termodinamicamente favorável para a ocorrência da inclusão, como visto no Capítulo 1, há alguns métodos de inclusão considerados “secos”, embora já se tenha relatado que o grau de umidade dos reagentes envolvidos tem um papel importante na inclusão.

Entre os métodos “secos”, sem dúvida a **moagem conjunta ou cogrinding** é o mais difundido. Neste caso, mistura-se a ciclodextrina em fase cristalina a um convidado, que pode estar em fase líquida ou cristalina, submetendo-se o conjunto a uma trituração severa. No entanto, para que ocorra a inclusão com rendimento apreciável, é necessário que seja fornecida ao sistema a energia adequada, bem como um teor mínimo de umidade. O método de inclusão por **kneading**, que consiste na trituração intensa de uma pasta de ciclodextrina em água na presença do convidado, pode ser interpretado como **cogrinding** com alto teor de umidade. Há ainda

processos de inclusão que se baseiam no **aquecimento em recipiente fechado**, que é um procedimento similar ao *cogrinding*, exceto pelo fato de que, ao invés de trituração, a energia é transmitida ao sistema exclusivamente por aquecimento em um sistema confinado. Também neste caso é necessária a presença de água em algum grau para que ocorra a inclusão.

Outros métodos também usados, porém voltados a situações mais específicas, são a **complexação por fusão**, em que o convidado em fase cristalina é aquecido até fundir-se, e então misturado à ciclodextrina finamente pulverizada; também pode ser feita **aglomeração esférica**, processo através do qual se usa um sistema de solventes para provocar o contato entre hospedeiro e convidado, levando à formação de compostos de inclusão na forma de pastilhas; e ainda a **complexação por percolação**, em que a inclusão é usada para a extração de substâncias presentes em plantas cujo tecido é submetido à percolação por uma solução de ciclodextrina.

A preparação de complexos de ciclodextrina foi objeto de uma revisão recente, onde podem ser encontrados maiores detalhes sobre os diferentes métodos empregados.¹⁴⁸

Neste trabalho usamos rotas diferentes para obtenção dos compostos de inclusão em função das propriedades físico-químicas dos convidados, embora em todos os casos a β -CD tenha sido solubilizada em água, com aumento de temperatura, conforme reportado no Capítulo 3.

A inclusão de Ferroceno foi feita em solução, com o uso de etanol como co-solvente, devido à sua solubilidade neste meio. A inclusão ocorre rapidamente, e é possível acompanhar o fenômeno visualmente, uma vez que o convidado livre absorve no visível apresentando coloração alaranjada, enquanto o composto de inclusão tem coloração amarela. A separação do solvente por filtração foi simples, tendo-se usado etanol na lavagem para se eliminar quaisquer traços de Ferroceno que não tivesse reagido.

Os derivados de Ferroceno, Acetil-ferroceno e Ácido Ferroceno Dicarboxílico, também reagiram com β -CD em solução. Nestes sistemas, o uso de um co-solvente dificultou a recuperação do precipitado, assim, optou-se pela adição direta de cristais do convidado sobre uma solução de β -CD em água, tal como descrito por Harada e Takahashi.¹⁴⁶ Para garantir contato suficiente entre os reagentes, foi prolongado o tempo de reação, mantendo-se a agitação do sistema por 24h. Por se decompor facilmente, o Ácido Ferroceno Dicarboxílico não foi submetido a temperaturas maiores que 30°C, alta apenas para aumentar a solubilidade da β -CD em água a fim de se obter uma solução límpida antes da adição do convidado.

Para a inclusão de 2-fluorobifenila e de Difenilacetileno foi feita complexação por fusão, porém diferentemente dos trabalhos anteriormente descritos, em que se descreve um processo “seco”, manteve-se β -CD em solução aquosa. Neste caso, lançou-se mão da fusão dos convidados a fim de se evitar um sistema complexo de solventes. Isto foi possível porque estes compostos fundem a temperaturas relativamente baixas, suficientes para se obter β -CD em solução aquosa.

Em todos os casos foi feita uma co-precipitação lenta de β -CD e convidado, seguida de repouso e separação por filtração. A lavagem foi feita com solventes apropriados para a remoção dos reagentes usados, visando-se máxima pureza dos produtos. Não foi feita determinação das condições de reação mínimas ou ideais para a ocorrência da inclusão, visto que a finalidade da obtenção desses produtos é o estudo da interação hospedeiro/convidado, e não a elaboração de rotas de síntese.

4.2 - DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X

A difratometria de raios-X é hoje uma técnica amplamente empregada para a determinação da estrutura de compostos cristalinos.¹⁴⁹ Para uma determinação precisa, emprega-se o método de monocristal, que pode permitir até a determinação do modo de inclusão, no caso de sistemas hospedeiro/convidado. No entanto, tal método exige monocristais de alta qualidade, e sua obtenção em sistemas contendo ciclodextrinas é muito difícil.¹⁵⁰

Além dessa dificuldade de ordem prática, particularmente expressiva no sistema em questão, a desordem dos complexos de ciclodextrinas torna a determinação de sua estrutura cristalina bastante complexa. Isto se reflete nos fatores R obtidos para os sistemas β -CD.Convidado.

“Fator R” ou “valor R” é um índice que dá uma medida aproximada da exatidão da estrutura encontrada e da qualidade dos dados usados na determinação. De maneira geral, R em torno de 2 % pode ser considerado muito bom, podendo-se mesmo considerar aceitável $R < 6\%$; enquanto $R \sim 80\%$ ou $\sim 60\%$, respectivamente para estruturas centro-simétricas e não centro-simétricas, indicam átomos em posições aleatórias na cela unitária.¹⁵¹

Para os sistemas β -CD.Convidado cujas estruturas cristalinas foram determinadas, os fatores R têm sido apenas razoáveis, se comparados aos fatores R obtidos para sistemas cristalinos ordenados.¹⁵² Em casos de estruturas complexas, a determinação de estrutura geralmente pode ser feita lançando-se mão de mapas de Patterson, também chamados função de Patterson¹⁵¹: são mapas que indicam todos os possíveis vetores interatômicos em uma estrutura cristalina. Para isso usam-se átomos pesados, que, substituindo os átomos leves, permitem que sua localização seja mais facilmente definida. Porém, mesmo este recurso tem sido de pouca valia para sistemas de β -CD, devido à sua desordem intrínseca.

Um exemplo da dificuldade em se determinar precisamente a estrutura desses complexos está em seu próprio hidrato, que pode ser considerado um complexo de inclusão de água em β -CD. Como visto no Capítulo 1, a estrutura cristalina resolvida a partir da difratometria de raios-X de monocristal de β -CD localizou 12 moléculas de H_2O distribuídas estatisticamente por 16 sítios ($R = 7,3\%$),¹⁷ enquanto, a partir da difração de nêutrons, foram localizadas 11 moléculas de H_2O ($R = 6,8\%$).⁶³

Com tal panorama, não há neste trabalho a pretensão de uma determinação da estrutura assumida pelos compostos obtidos, mas sim de se extrair da técnica empregada - difratometria pelo método do pó,¹⁵³ que traz uma média das reflexões que ocorrem na amostra - o máximo de informações no sentido de identificar a ocorrência da inclusão, respeitando-se suas limitações.

O método do pó tem sido usado como indicativo da formação de complexos de inclusão, mostrando-se uma técnica especialmente útil no caso de convidados gasosos ou líquidos. Como convidados deste tipo não causam difração dos raios-X, qualquer alteração no difratograma do produto obtido em comparação ao da β -CD original indica a ocorrência da inclusão.¹⁵⁰ No caso de convidados no estado sólido é necessária uma comparação entre o difratograma do produto obtido e o difratograma de uma mistura mecânica do convidado com a β -CD, como tem sido reportado em alguns estudos.^{105,106,154}

No entanto, conforme discutido anteriormente, há evidências da ocorrência de inclusão em ciclodextrinas no estado sólido pela moagem em conjunto com o convidado (*cogrinding*). Este processo é muito interessante para a obtenção comercial de compostos de inclusão, e tem sido particularmente avaliada para a fabricação de drogas.^{155,156} Por outro lado, esse fenômeno é extremamente indesejável quando o objetivo é identificar interações hospedeiro/convidado usando-se misturas mecânicas como parâmetro de comparação. Dessa forma, mesmo que o *cogrinding* convencional envolva transferência de energia ao sistema que garanta a

inclusão - e isso não foi feito na obtenção das misturas usadas neste estudo - é importante que seja verificada a ocorrência de inclusão por esse processo, mesmo que em pequena extensão, pois isso inviabilizaria o uso de tais misturas para o propósito a que se destinam neste trabalho.

Assim, emprega-se aqui a difratometria de raios-X com duas finalidades básicas: (a) identificar a ocorrência de mudança de fase cristalina que indique a ocorrência de inclusão dos convidados, (b) verificar se as misturas mecânicas podem realmente ser tratadas como um “branco” para o estudo das interações hospedeiro/convidado dos compostos de inclusão obtidos.

Portanto, foi obtido o difratograma da β -CD (Fig. 4.1), cujo padrão mostrou-se coerente com demais trabalhos de literatura em que foi utilizado o mesmo método.^{105,106,154,157}

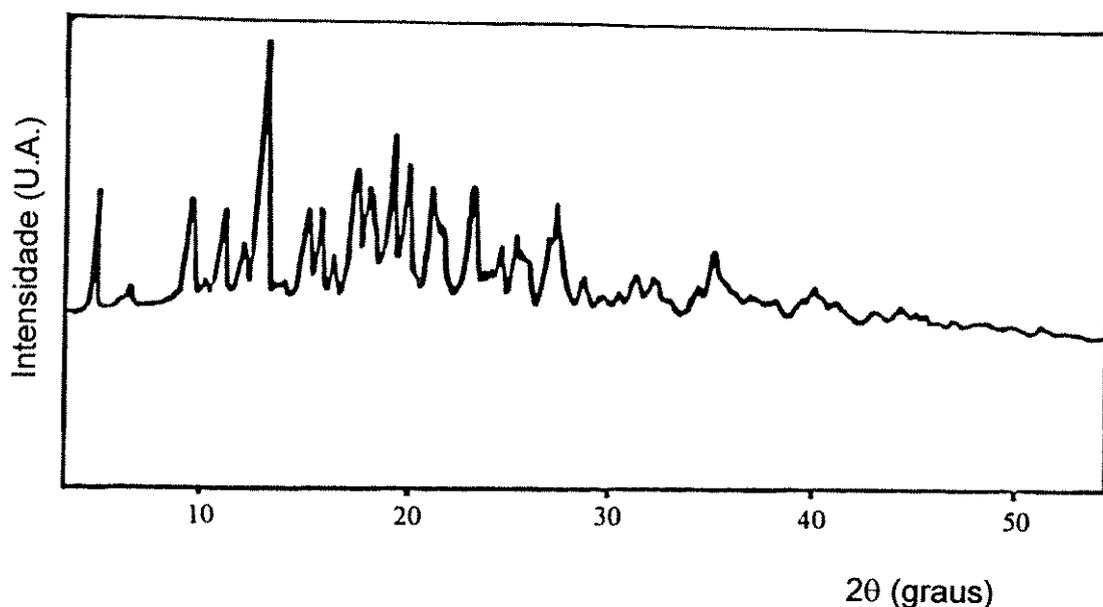


Figura 4.1. Difratograma da β -CD.

As Figuras 4.2 a 4.6 apresentam o conjunto de difratogramas para cada sistema estudado, compreendendo os resultados obtidos para β -CD, convidado livre,

mistura mecânica entre β -CD e convidado, e produto de inclusão (tentativa). A listagem das reflexões de todos os difratogramas apresentados encontra-se no Apêndice I, Tabelas A.1 a A.6.

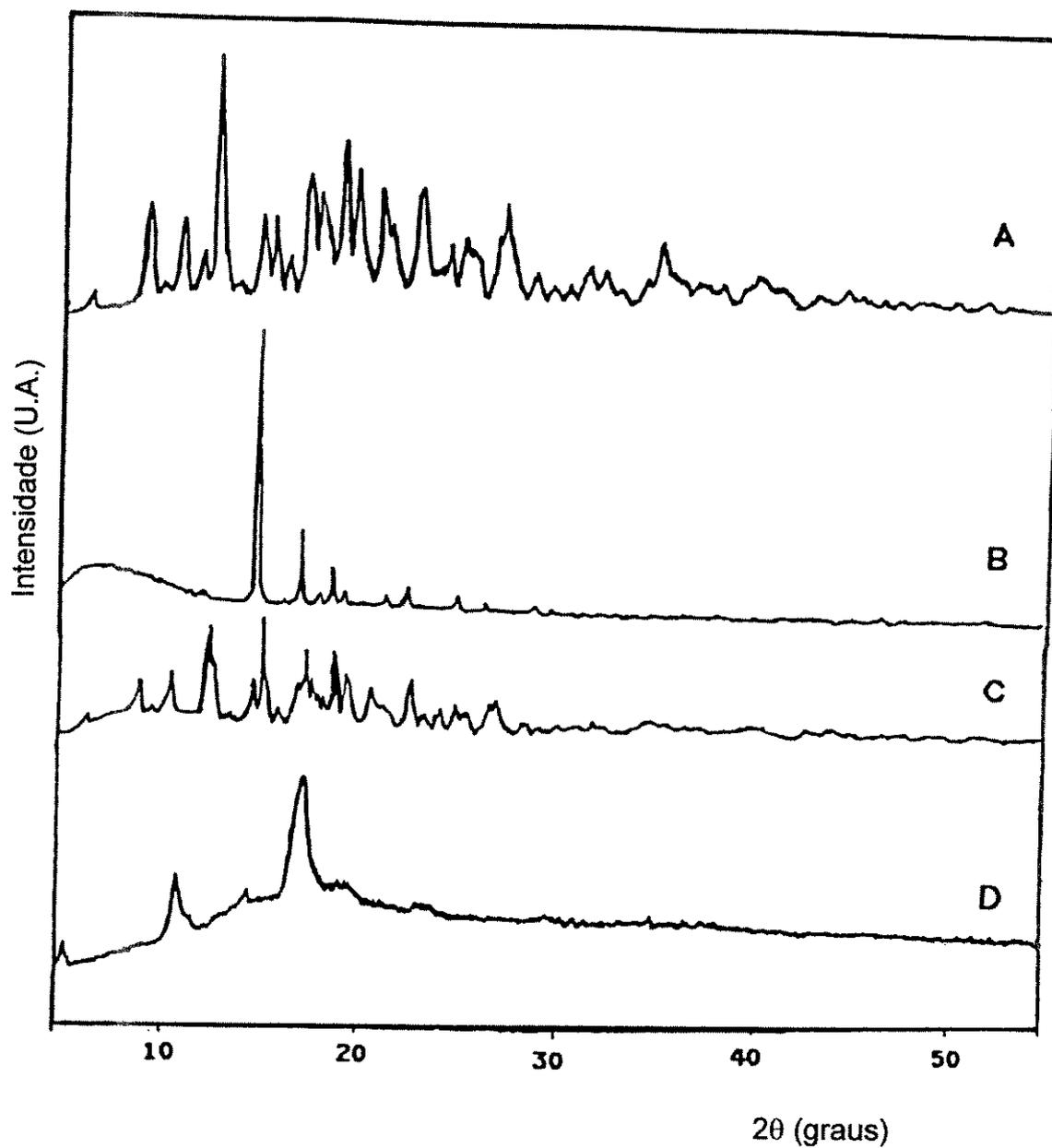


Figura 4.2. Difratogramas do sistema β -CD/Ferroceno. (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) produto de inclusão BFH-IA.

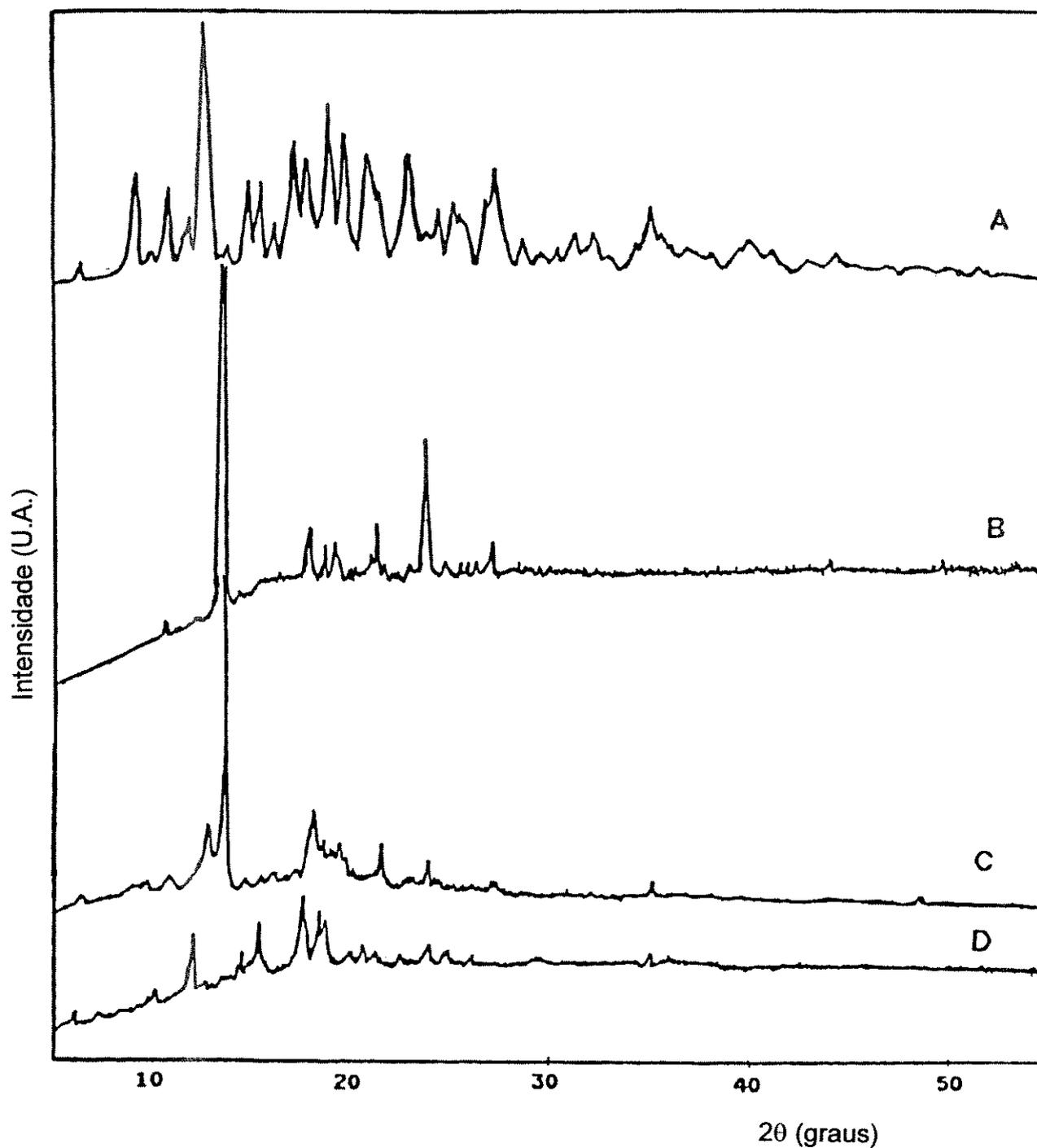


Figura 4.3. Difractogramas do sistema β -CD/Acetil-ferroceno. (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) produto de inclusão BFA-IC.

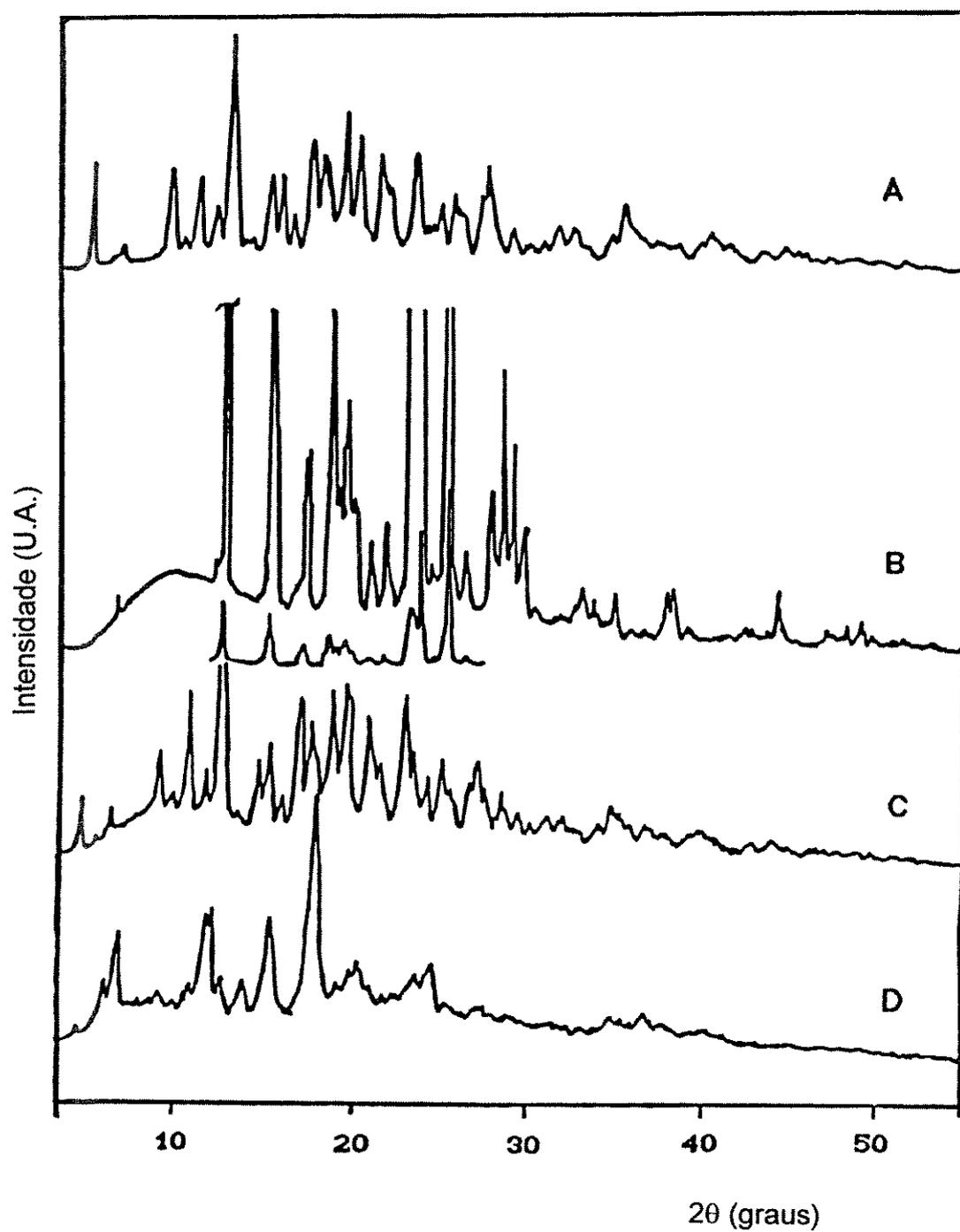


Figura 4.4. Difratoogramas do sistema β -CD/Difenilacetileno. (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) produto de inclusão BDPA-ID.

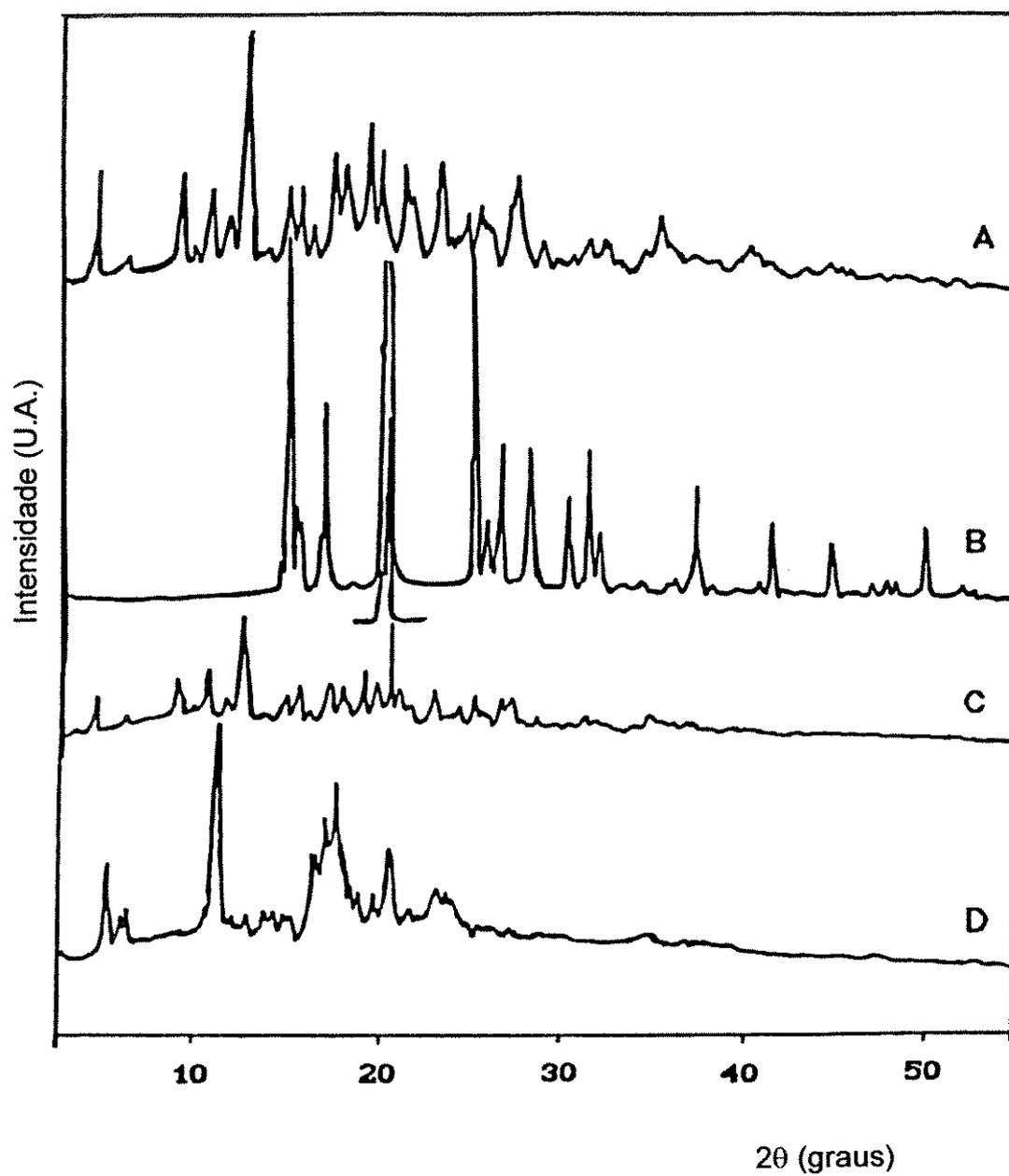


Figura 4.5. Difractogramas do sistema β -CD/2-fluorobifenila. (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) produto de inclusão BFBP-ID.

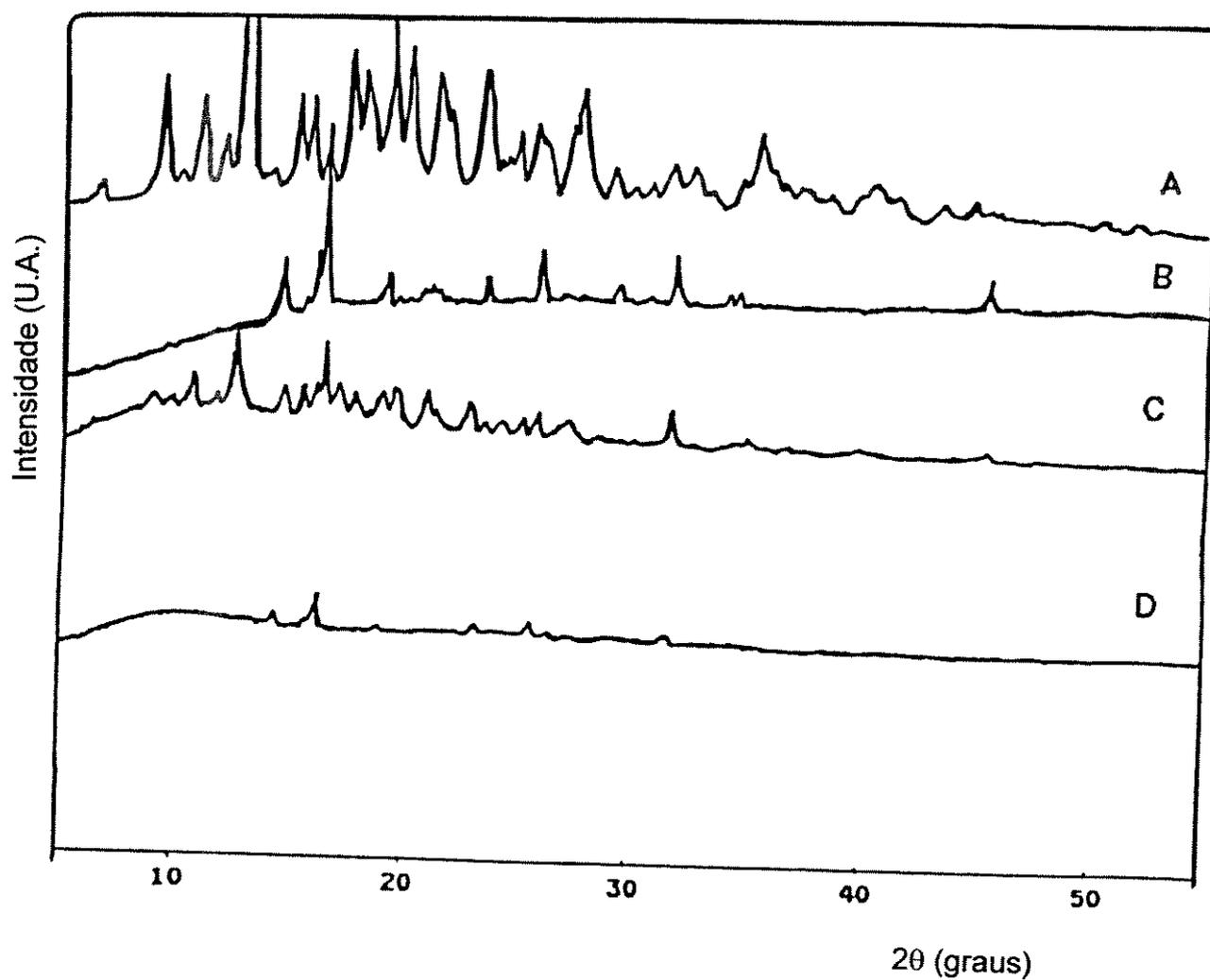


Figura 4.6. Difractogramas do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico. (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MM; (d) produto de inclusão BFDC-IB.

Comparando-se os difratogramas em cada sistema estudado, pode-se perceber uma diminuição das intensidades dos picos tanto das misturas mecânicas quanto dos produtos de inclusão, em relação aos difratogramas da β -CD e do convidado correspondente. Tal diminuição de intensidade sugere uma redução da cristalinidade,^{153,158} e ocorre em todos os sistemas estudados neste trabalho.

Os produtos de inclusão, além da redução da cristalinidade, apresentam uma alteração de seu perfil se comparado à β -CD e ao convidado em questão. Esta alteração se dá tanto por supressão de grande parte dos picos quanto por deslocamento de alguns deles. Tal comportamento foi observado para todos os produtos, com exceção daquele obtido a partir de Ácido Ferroceno Dicarboxílico (BFDC-IB). Estes resultados indicam que a co-precipitação de β -CD com os convidados Ferroceno, Acetil-ferroceno, Difenilacetileno e 2-fluorobifenila levou à formação de uma nova fase cristalina.

A literatura indica que as alterações estruturais decorrentes da inclusão são profundas, embora o sistema hospedeiro em questão seja relativamente rígido, e o diâmetro da cavidade interna da β -CD não se altere com este fenômeno.⁶⁰ Conclui-se, portanto, frente aos resultados obtidos, que as diferenças estruturais entre a nova fase cristalina estabelecida e a β -CD livre estejam relacionadas a uma diferença na disposição das unidades cíclicas, provavelmente decorrente das interações intermoleculares induzidas pela presença do convidado na cavidade.

Esta conclusão se baseia ainda em resultados reportados por Hamilton *et al.*, observando que a inclusão em β -CD é freqüentemente acompanhada de abaixamento da simetria cristalina, passando-se de simetria $P2_1$ (β -CD. nH_2O) para grupos de simetria mais baixa como C_2 , e mesmo C_1 para os compostos de inclusão.⁷⁶

A fim de identificar características estruturais comuns aos produtos de inclusão obtidos, agrupamos os difratogramas correspondentes para os diferentes

convidados (Fig. 4.7). Embora se tenha baixa definição dos picos, é possível a identificação da formação da nova fase, podendo-se ainda notar o deslocamento do pico de maior intensidade na β -CD ($d_0 = 7,11 \text{ \AA}$; $2\theta = 12,45^\circ$) para picos na região de $2\theta = 11,80 - 11,85^\circ$ nos difratogramas dos produtos de inclusão.

Embora não haja evidências quanto à natureza desse deslocamento, é possível que esteja ligado à formação de dímeros num arranjo em canal HH para o composto de inclusão, de tal forma que os convidados volumosos tenham espaço para se acomodarem na cavidade, enquanto o hidrato de β -CD cristaliza com um arranjo gaiola tipo *herringbone*, em função do menor volume das moléculas de H_2O . O rearranjo estrutural dos compostos de inclusão formando canais foi reportado em vários trabalhos,^{60,159,160} porém a determinação desta estrutura exige, conforme relatado anteriormente, a técnica de difração de monocristal, e não há trabalhos que relacionem o arranjo estrutural dos compostos de inclusão em ciclodextrinas assim determinados e as reflexões médias observadas com o método do pó que consubstanciem essa inferência.

Como mencionado anteriormente, o produto obtido com o convidado Ácido Ferroceno Dicarboxílico teve comportamento diverso dos demais produtos de inclusão, não apresentando o pico característico em $2\theta = 11,80^\circ$, bem como muitos outros referentes à β -CD. Comparando o difratograma do produto BFDC-IB com o do Ácido Ferroceno Dicarboxílico (FDC) livre (Fig. 4.6), nota-se que os pequenos picos observados para o chamado produto de inclusão estão na mesma posição que os picos mais intensos do FDC. Isto sugere que não houve inclusão, e que na verdade trata-se de uma mesma fase, FDC e BFDC-IB, mesmo que BFDC-IB tenha sofrido uma drástica redução de cristalinidade em comparação a FDC.

Quanto às misturas mecânicas, em todos os sistemas estudados observa-se que, apesar da redução da cristalinidade, o padrão do difratograma corresponde aproximadamente à sobreposição dos padrões da β -CD e do convidado livre.

Assim, os difratogramas das misturas mecânicas sugerem que as duas fases que as compõem permanecem com seus perfis originais, logo, com a mesma estrutura. A Fig. 4.8 compara todos os padrões de mistura mecânica obtidos com o da β -CD, onde se pode observar que os picos originais do convidado não sofrem deslocamento, ao contrário do observado para os produtos de inclusão.

Dessa forma, em função dos resultados obtidos com a difratometria de raios-X, foi possível identificar a ocorrência de mudança de fase cristalina da β -CD em relação aos seus produtos com Ferroceno, Acetil-ferroceno, Difenilacetileno e 2-fluorobifenila, o que pode estar associado à inclusão desses convidados. Também foi verificado que as misturas mecânicas obtidas neste trabalho podem realmente ser tratadas como um “branco” para o estudo das interações hospedeiro/convidado, não se observando alteração estrutural para essas misturas no estado sólido.

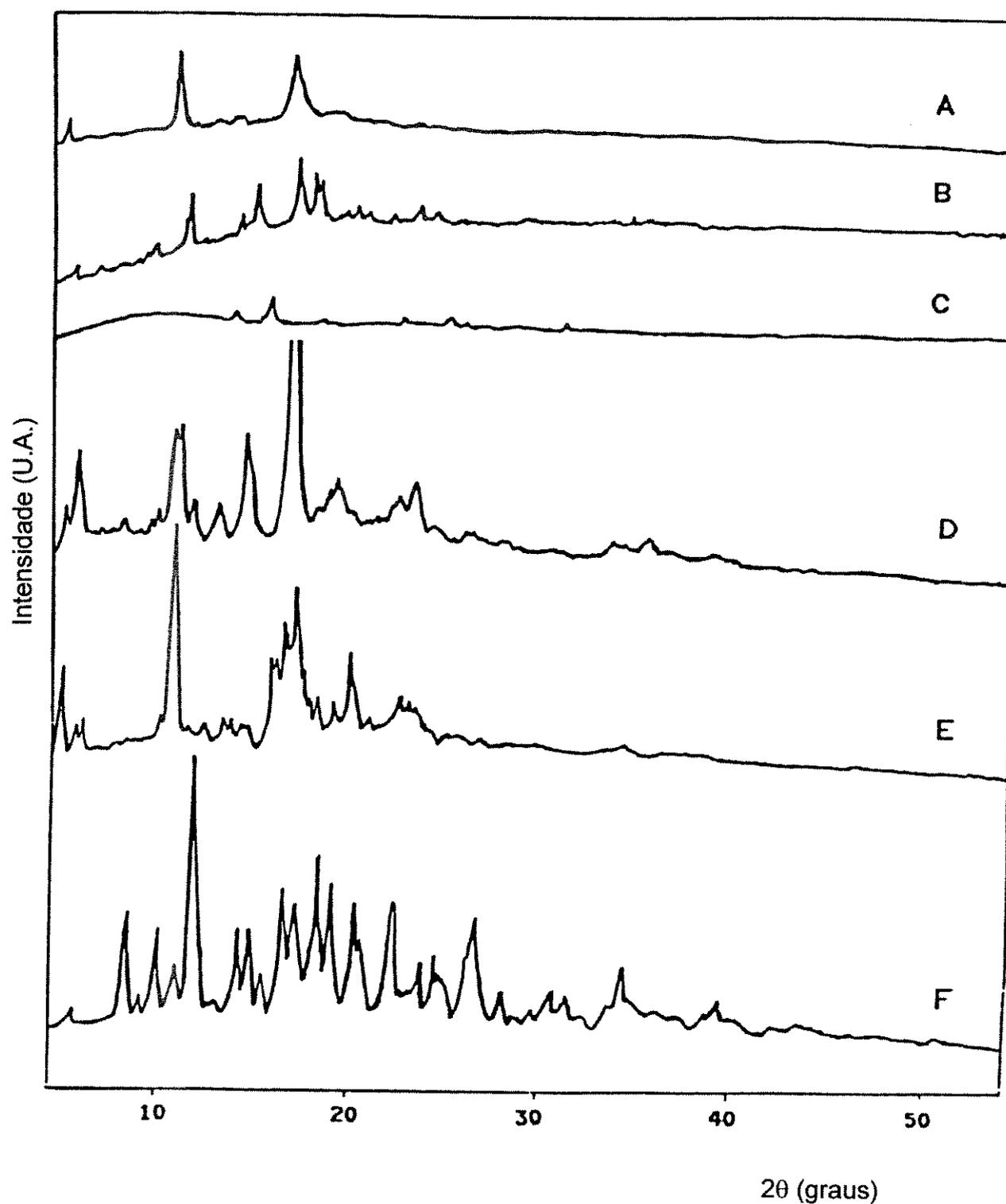


Figura 4.7. Difratoogramas dos **PRODUTOS DE INCLUSÃO** para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IB; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID; (f) β -CD.

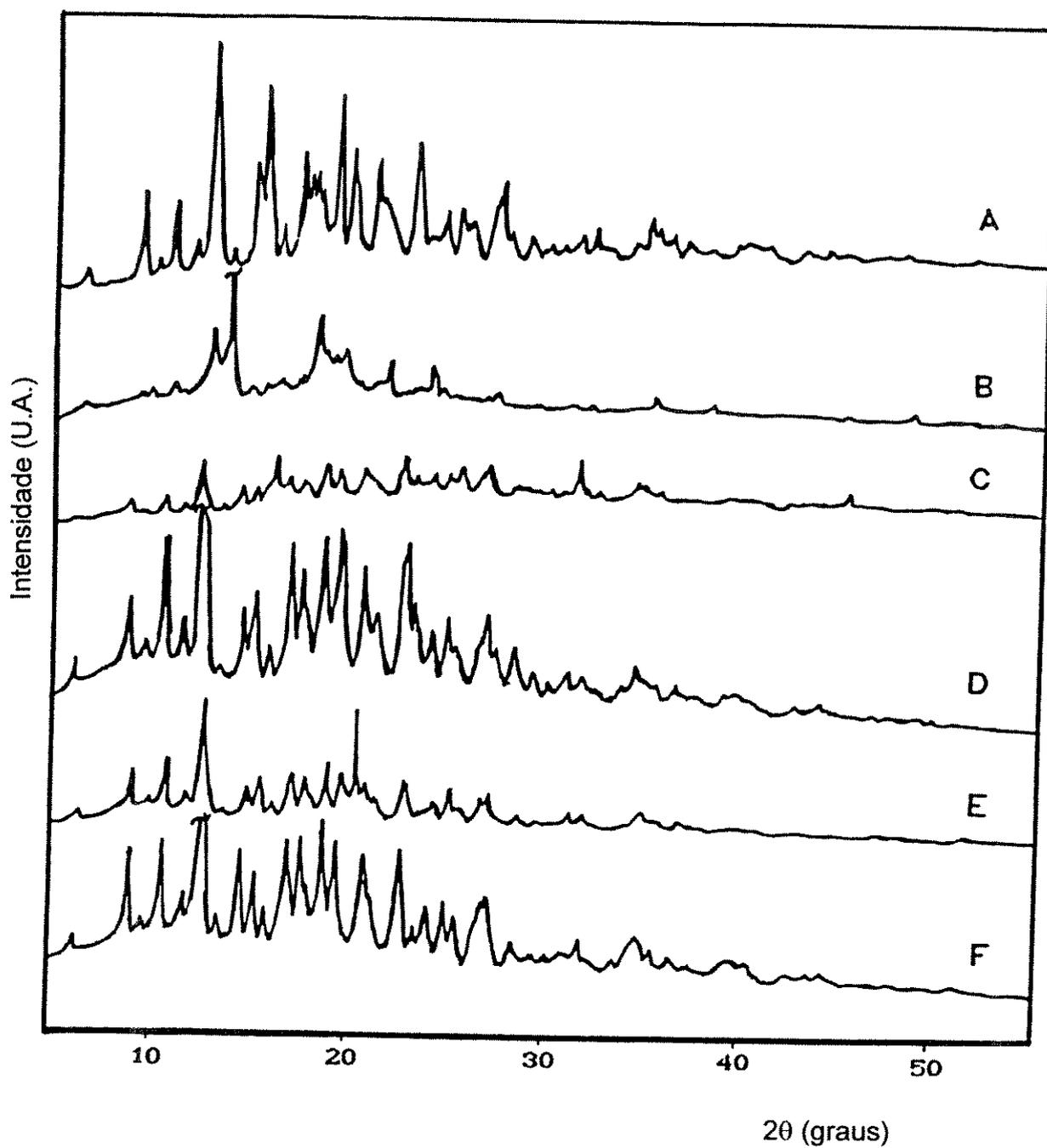


Figura 4.8. Difratoqramas das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM; (f) β -CD.

4.3 - ESPECTROSCOPIA INFRAVERMELHO

A literatura básica sobre compostos de inclusão de β -CD não indica a espectroscopia vibracional - em especial a espectroscopia infravermelho - como uma das ferramentas mais úteis no seu estudo.^{1,150} Uma vez que não há ligações formais entre β -CD e convidado, apenas interações fracas como pontes de hidrogênio e forças de van der Waals, não são esperadas modificações profundas no espectro do composto de inclusão (tais como deslocamentos e desdobramentos de bandas) se comparado ao da β -CD. Além disto, a fração do convidado contida no complexo é baixa (em geral não mais que 25% em massa) e bandas que poderiam ser atribuídas a vibrações do convidado são facilmente mascaradas por bandas da β -CD.

Apesar desses aspectos limitantes, a espectroscopia infravermelho foi usada no início da década de 80 para a caracterização de alguns compostos de inclusão,^{161,162} e ganhou maior impulso a partir de 1989, com os trabalhos de Russel e McNamara¹⁶³, que aprofundaram o estudo das interações hospedeiro/convidado em β -CD através da conjugação de espectroscopia infravermelho e Raman.

Assim, essa técnica foi usada nos presentes sistemas com a finalidade básica de identificar as vibrações que se manifestam nas misturas mecânicas, mas sofrem supressão ou grande redução de intensidade nos espectros IV dos compostos de inclusão, devido à restrição ao interior da cavidade hospedeira. Verificamos com isto que a espectroscopia infravermelho permite, a princípio, que tenhamos algumas indicações sobre a posição do convidado incluído, através das vibrações daqueles grupos funcionais que estão na borda da β -CD e que não sofrem supressão.

A análise é feita por comparação dos espectros dos compostos de inclusão, das misturas mecânicas e dos convidados livres com o da β -CD. Não foram trabalhados espectros de diferença devido à incerteza desta técnica quando aplicada a amostras sólidas.¹⁶⁴

4.3.1 - COMPOSTOS DE INCLUSÃO X MISTURAS MECÂNICAS

Analisando a região de **4000 a 1500 cm⁻¹** (Fig. 4.9 - 4.10), observamos a presença de bandas largas que aparecem na região de 3100 a 3600 cm⁻¹ para a β-CD, misturas mecânicas e compostos de inclusão, associadas ao estiramento O-H de grupos hidroxila provenientes da própria β-CD e de moléculas de H₂O. A posição e a largura destas absorções são típicas de sistemas com presença de fortes pontes de hidrogênio, o que é bastante coerente com a literatura. Conforme abordado na introdução deste trabalho, os dados de raios-X¹⁷ mostram que na β-CD temos pontes de hidrogênio intramoleculares não só entre as hidroxilas O(2)H e O(3)H de unidades de glicose adjacentes, mas também entre O(6)H da β-CD e moléculas de H₂O na cavidade.

Nos sistemas estudados neste trabalho foi observado pouco ou nenhum deslocamento do mínimo de absorção da banda de β-CD a 3334 cm⁻¹ quando esta se encontra em mistura (3332-3320 cm⁻¹), porém deslocamentos pronunciados foram observados nos compostos de inclusão (3268-3265 cm⁻¹):

$$\nu\text{OH}(\beta\text{-CD}) \sim \nu\text{OH}(\text{mistura mecânica}) > \nu\text{OH}(\text{comp. inclusão})$$

onde νOH é o mínimo de absorção da banda de estiramento da ligação O-H na hidroxila.

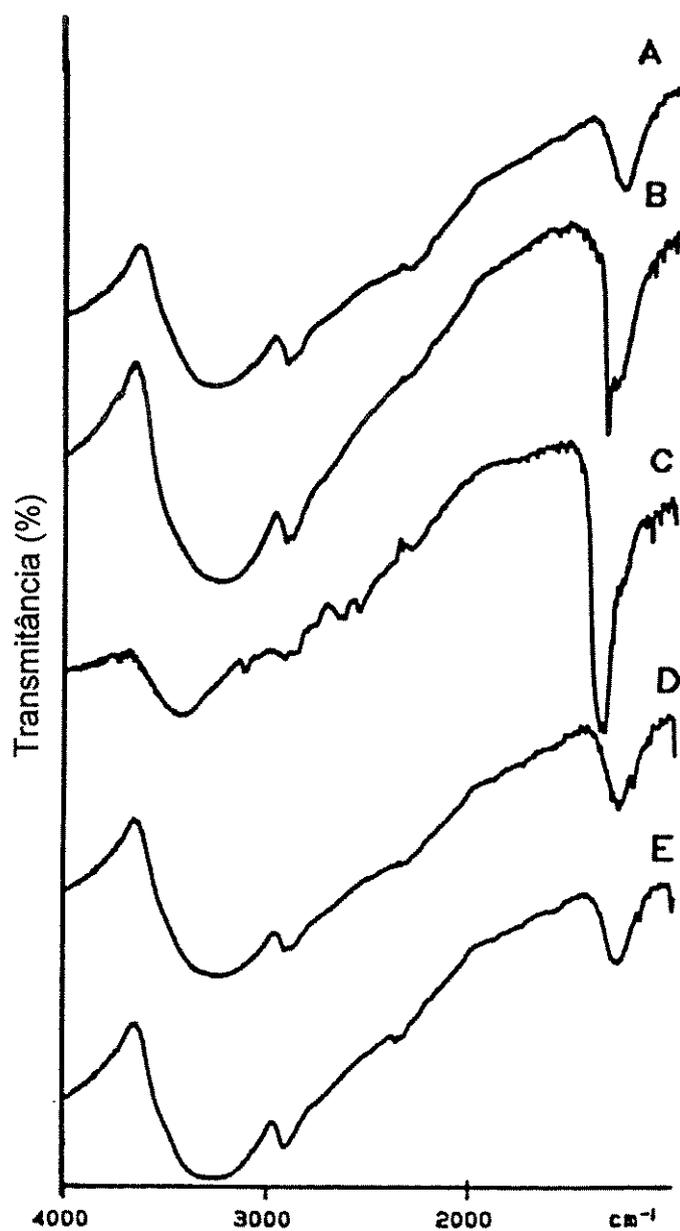


Figura 4.9. Espectros IV em Fluorolube dos **PRODUTOS DE INCLUSÃO** para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IB; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID.

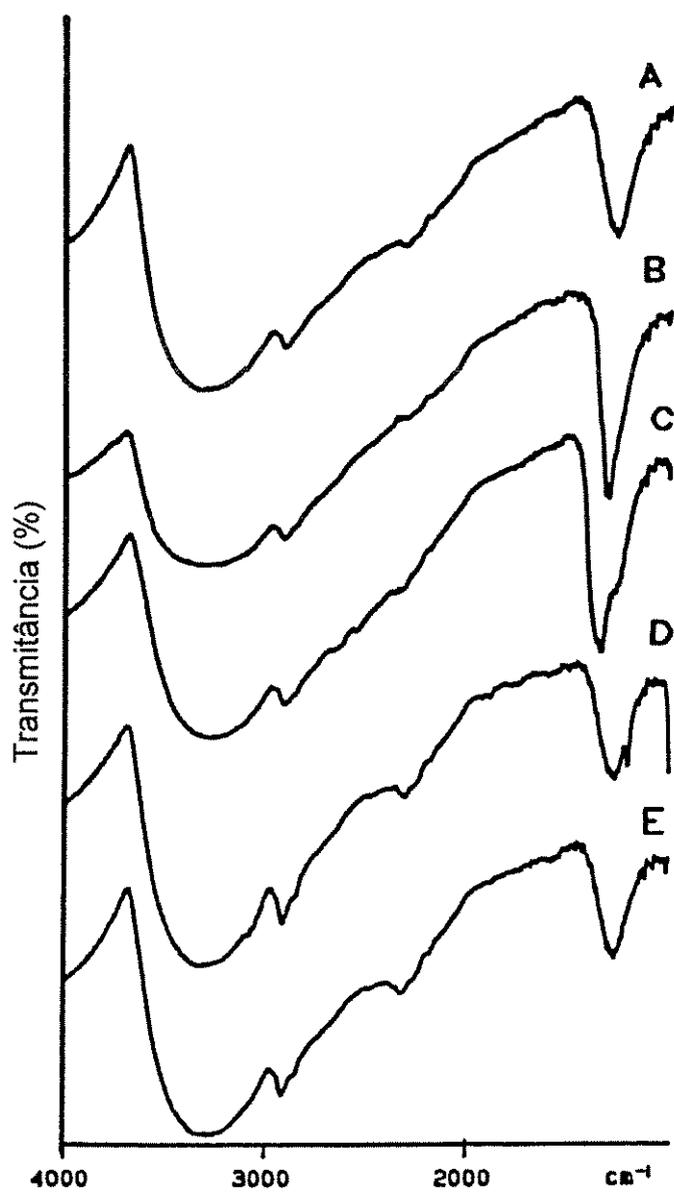


Figura 4.10. Espectros IV em Fluorolube das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM.

Egyed e Weiszfeizsler também observaram o deslocamento do mínimo da banda referente ao estiramento da ligação O-H com a ocorrência de inclusão.¹⁶⁴ A partir de um estudo de deconvolução identificaram 4 componentes principais: uma delas a 3512 cm^{-1} , à qual atribuíram o estiramento O-H de hidroxilas primárias de H_2O na cavidade da $\beta\text{-CD}$; esta absorção se deslocou para 3462 cm^{-1} no composto de inclusão, sendo então atribuída ao estiramento O-H de hidroxilas primárias em pontes de hidrogênio intermoleculares. As demais componentes, a 3342 , 3197 e 3108 cm^{-1} , foram atribuídas ao estiramento O-H de hidroxilas secundárias em diferentes tipos de ponte de hidrogênio, sofrendo pouco deslocamento mas forte alteração de intensidade em função da inclusão, levando ao deslocamento da banda observada como um todo (Fig. 4.11).

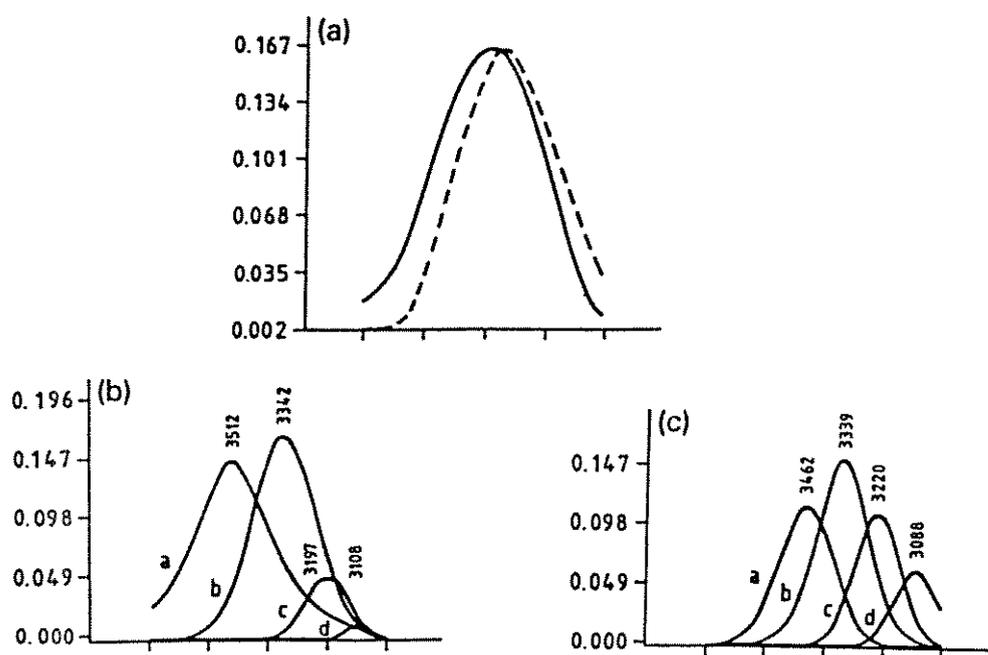


Figura 4.11. Comparação da região νOH dos espectros IV de $\beta\text{-CD}$ e seu composto de inclusão com cobre (II), feita por Egyed e Weiszfeiler. (a) curva experimental – a linha contínua refere-se à $\beta\text{-CD}$, e a tracejada ao composto de inclusão; (b) componentes da banda de $\beta\text{-CD}$; (c) componentes da banda do composto de inclusão.¹⁶⁴

Os dados obtidos neste trabalho corroboram as observações de Egyed e Weiszfeiler, e sugerem que se pode considerar desprezível a alteração do ambiente

introduzida pela presença física dos convidados na mistura mecânica com β -CD comparada àquelas observadas nos compostos de inclusão. De maneira geral, à exceção da região de estiramento OH, os compostos de inclusão e as misturas mecânicas dos sistemas estudados se comportam de maneira muito semelhante de 4000 a 1500 cm^{-1} . Vale ainda notar que os compostos de inclusão não são anidros, como sugere a presença da banda característica de moléculas de água associadas na região de 1630-1650 cm^{-1} .

O sistema de estudo compreendendo Ácido Ferroceno Dicarboxílico comportou-se de maneira diversa aos demais, conforme discutiremos posteriormente.

Na região de **1500 a 400 cm^{-1}** , observamos que tanto o espectro das misturas mecânicas quanto o dos compostos de inclusão são bastante semelhantes ao da β -CD (Fig. 4.12 - 4.13). Entretanto, uma análise mais cuidadosa revela algumas diferenças na manifestação de absorções do convidado, embora, em ambos os casos, haja supressão de um grande número de bandas deste. Dessa forma, cada sistema será analisado separadamente nos próximos itens, a fim de se determinar quais são as vibrações realmente afetadas pela inclusão, e de que forma este conhecimento pode contribuir para o entendimento das relações hospedeiro/convidado.

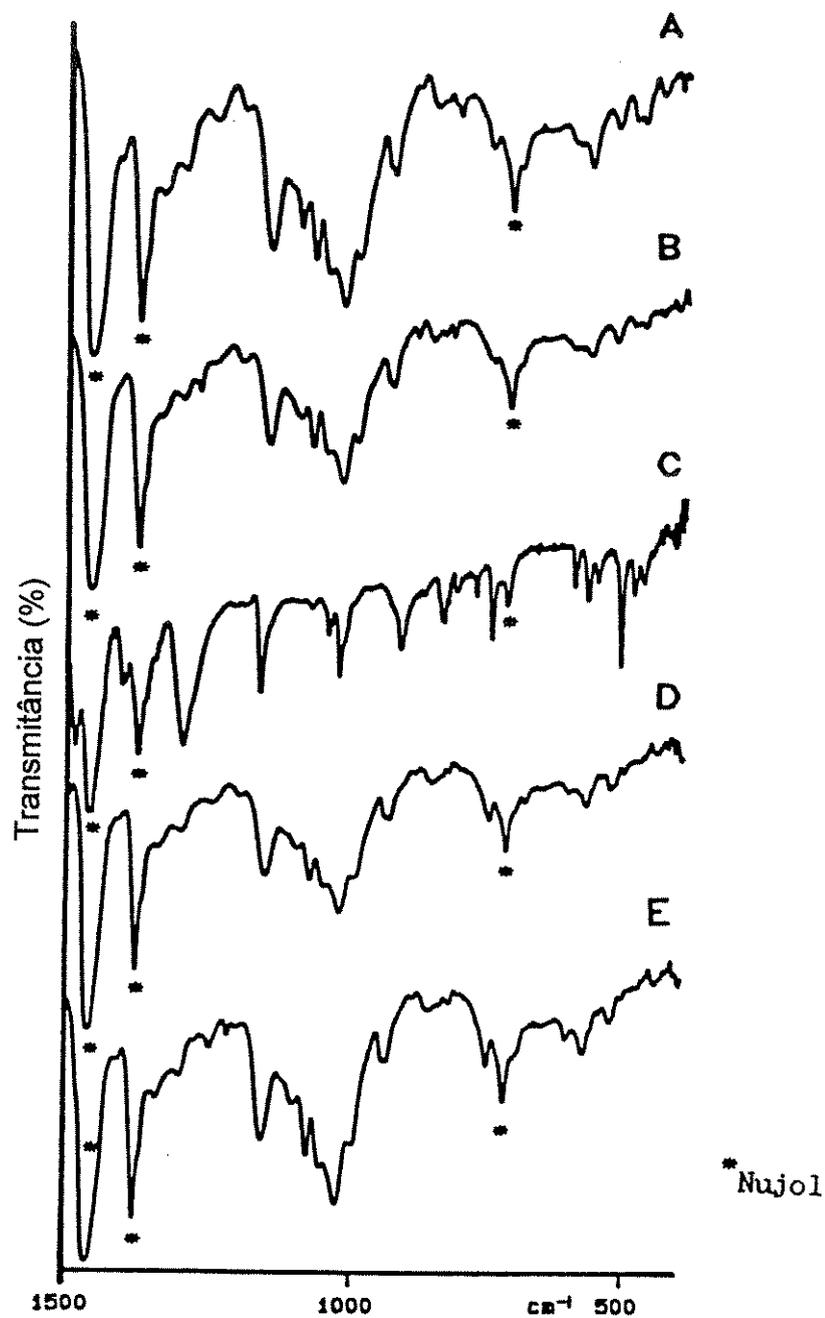


Figura 4.12. Espectros IV em Nujol dos **PRODUTOS DE INCLUSÃO** para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IB; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID.

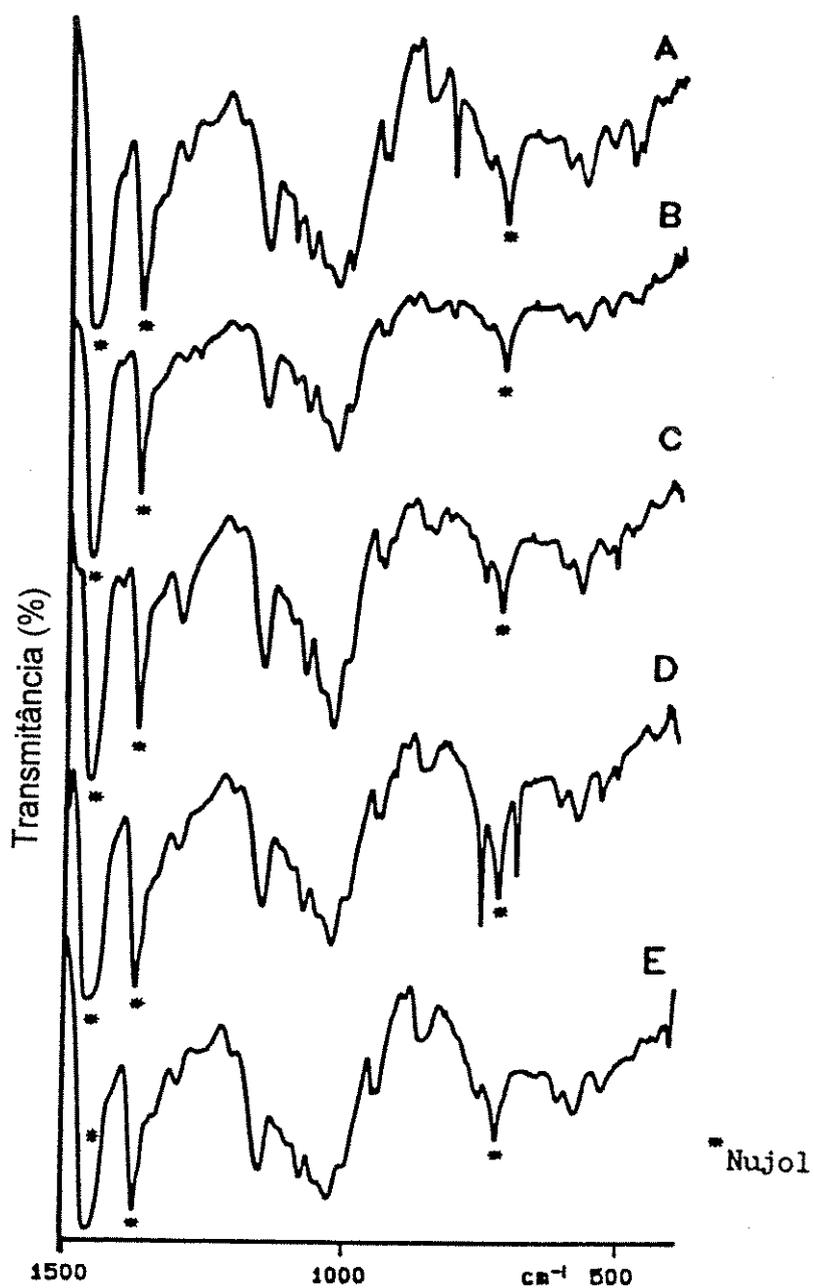


Figura 4.13. Espectros IV em Nujol das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM.

4.3.2 – β -CD/FERROCENO

Na série de espectros do sistema β -CD/Ferroceno (Fig. 4.14 – 4.15), observa-se que o espectro da mistura mecânica (BFH-MA) mantém a banda a 815 cm^{-1} relacionada à deformação C-H perpendicular ao plano dos anéis ciclopentadienila, bem como as bandas a 477 e 494 cm^{-1} (476 e 491 cm^{-1} no Ferroceno livre) relacionadas respectivamente ao estiramento C_5H_5 -Fe antissimétrico e ao *tilt* antissimétrico dos anéis C_5H_5 . Estas vibrações estão presentes também no espectro do composto de inclusão (BFH-IA) a 818; 479 e 494 cm^{-1} , porém se manifestam com menor intensidade (Tab. 4.1).

Tabela 4.1. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FH, BFH-MA e BFH-IA

β -CD	FH	BFH-MA	BFH-IA	Atribuições tentativas ¹⁶³⁻¹⁶⁶
	476 F	477 f	479 ff	$\nu\text{C}_5\text{H}_5$ -Fe antissimétrico
	491 F	494 f	494 ff	<i>tilt</i> C_5H_5 antissimétrico
577 m		578 F	576 F	<i>sk vib</i> (β -CD)
	815 F	815 F	818 ff	$\delta\text{CH} (\perp)$ (FH)
862 f		863 f		δCCH , νCO , νCC anomérica
937 m		937 m	937 m	<i>sk vib</i> α (1 \rightarrow 4)
	1001 F	1002 F	1002 F	$\delta\text{CH} (\parallel)$ (FH)
1028 FF		1028 FF	1028 FF	νCC , δOCH , δCCH , δCCO
	1106 m	1107 m	1106 m	<i>breathing</i> C_5H_5 antissimétrico
1156 FF		1156 FF	1157 FF	νCO , νCC , δCOH (piranose)
1650 m		1636 m	1636 m	H_2O associada, νCO (C-OH)
3334 FF		3332 FF	3268 FF	νOH (ponte H)

(ff = muito fraca, f = fraca, m = média, F = forte, FF = muito forte, ν = estiramento, δ = deformação, *sk vib* = vibração do esqueleto, (\perp) = perpendicular ao plano C_5H_5 , (\parallel) = paralela ao plano C_5H_5)

A intensidade da absorção no infravermelho está relacionada à eficiência com a qual a energia do fóton pode ser transferida à molécula, a qual depende da troca de dipolo que ocorre durante sua vibração.¹⁶⁷ Se há menor amplitude para que a

vibração ocorra, a troca de dipolo ocorrerá de forma restrita e, conseqüentemente, a intensidade de absorção será menor. Assim, a redução de intensidade observada para as vibrações do convidado, especialmente a deformação C-H perpendicular aos anéis C_5H_5 , sugere que esta espécie se encontra restrita ao interior da cavidade hospedeira, consistindo, portanto, em um forte indício da inclusão (Tab. 4.7). Vale notar que essa diminuição de intensidade não se deve a efeitos de quantidade do convidado, uma vez que a relação β -CD:Ferroceno é a mesma para o composto de inclusão e para a mistura mecânica. Assim, esta diminuição ocorre graças a efeitos da interação hospedeiro/convidado.

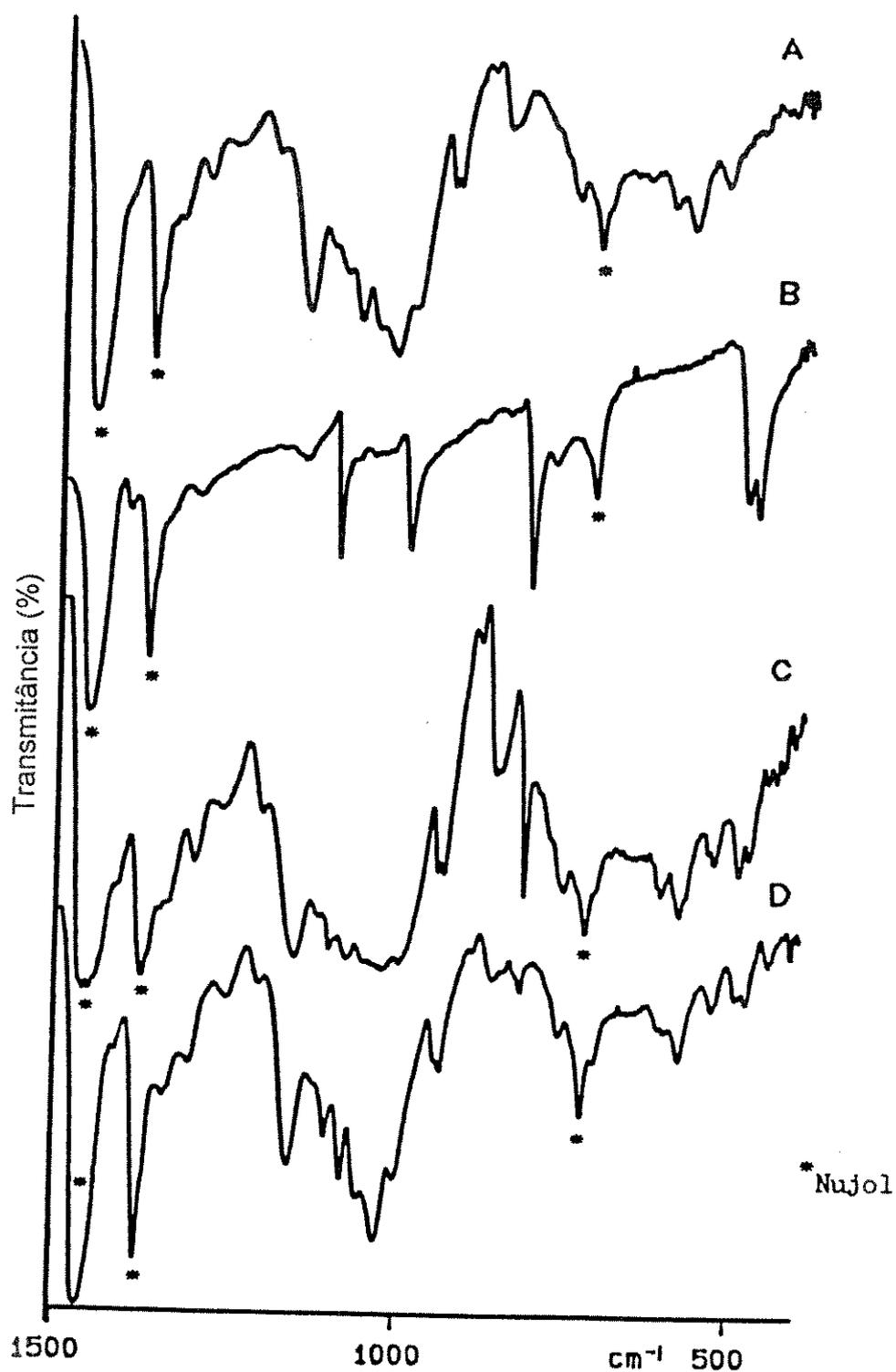


Figura 4.14 Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Ferroceno. (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) produto de inclusão BFH-IA.

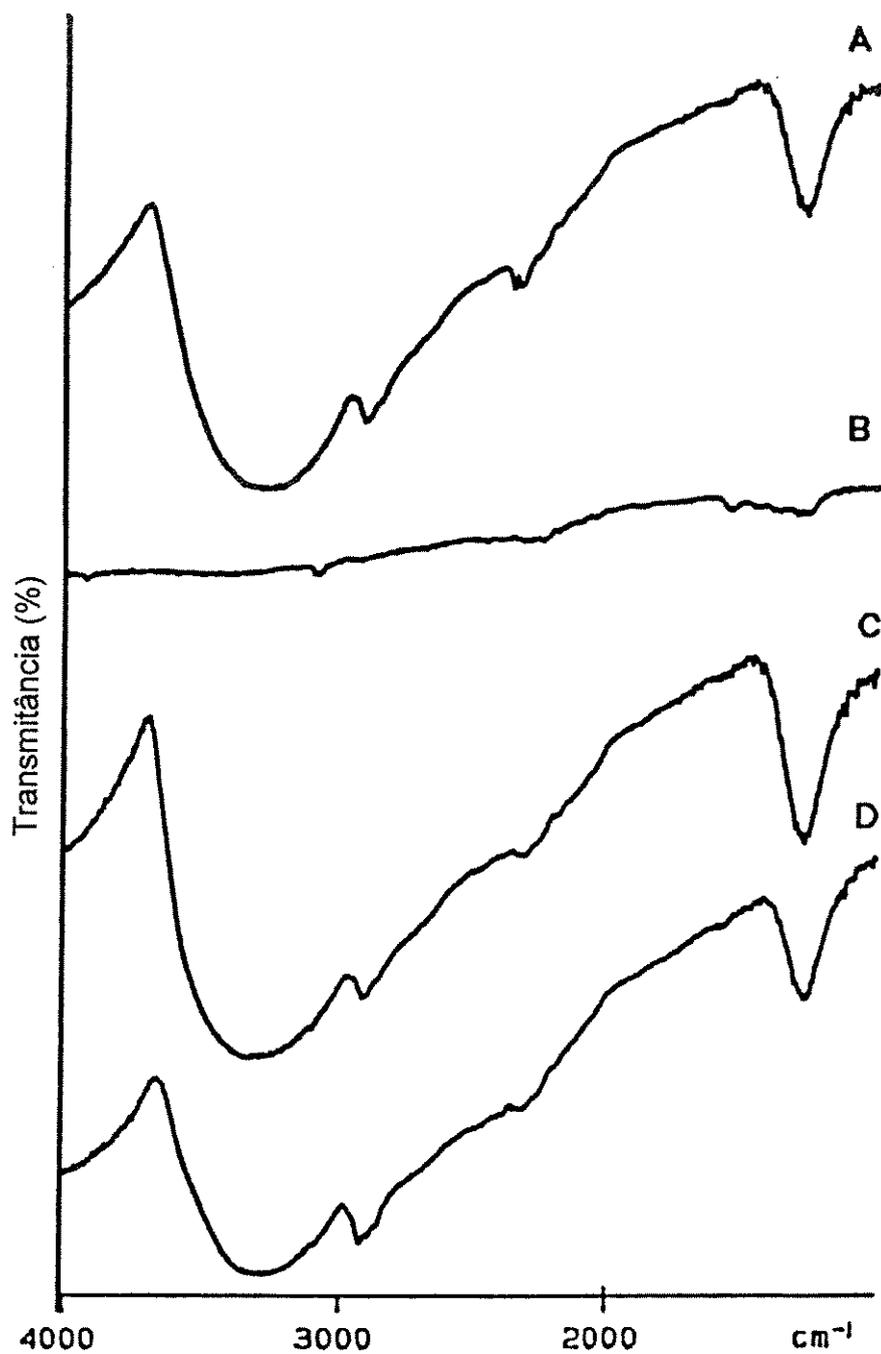


Figura 4.15. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Ferroceno. (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) produto de inclusão BFH-IA.

4.3.3 - β -CD/ACETIL-FERROCENO

Para o sistema β -CD/Acetil-ferroceno (Fig. 4.16), não são observadas diferenças significativas entre os espectros da mistura mecânica (BFA-MA) e do composto de inclusão (BFA-IC) na região de 1500 - 400 cm^{-1} , ambos se apresentando fortemente dominados pelas vibrações da β -CD (Tab. 4.2).

Tabela 4.2. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FA, BFA-MA e BFA-IC

β -CD	FA	BFA-MA	BFA-IC	Atribuições tentativas ^{163-166,168,169}
	483 m		476 f	$\nu\text{C}_5\text{H}_5\text{-Fe}$ antissimétrico
	500 m			<i>tilt</i> C_5H_5 antissimétrico
	533 m	531 ff	528 m	
577 m		579 f	574 m	<i>sk vib</i> (β -CD)
	815 m	815 F	818 ff	$\delta\text{CH} (\perp)$ (FA)
862 f				δCCH , νCO , νCC anomérica
	892 f		891 ff	
937 m			937 m	<i>sk vib</i> α (1 \rightarrow 4)
	1005 F			$\delta\text{CH} (\parallel)$ (FA)
1028 FF		1028 FF	1030 FF	νCC , δOCH , δCCH , δCCO
	1102 f			<i>breathing</i> C_5H_5 antissimétrico
1156 FF		1156 F	1157 F	νCO , νCC , δCOH (piranose)
	1280 FF		1275 m	δCH simétrico (CH_3)
1650 m	1650 FF	1650 FF	1650 F	H_2O associada, νCO (C-OH)
	1652 FF	1652 FF	1680 F	$\nu\text{C=O}$
3334 FF		3332 FF	3268 FF	νOH (ponte H)

(ff = muito fraca, f = fraca, m = média, F = forte, FF = muito forte, ν = estiramento, δ = deformação, *sk vib* = vibração do esqueleto, (\perp) = perpendicular ao plano C_5H_5 , (\parallel) = paralela ao plano C_5H_5)

Na região de 4000 a 1500 cm^{-1} (Fig. 4.17), entretanto, observa-se o deslocamento da banda referente ao estiramento da carbonila, que no convidado livre e na mistura mecânica se manifesta a 1652 cm^{-1} , enquanto no composto de inclusão aparece a 1680 cm^{-1} .

Sabe-se que a ocorrência de ponte de hidrogênio leva a uma delocalização dos elétrons da carbonila, reduzindo a constante de força da ligação C=O, e, conseqüentemente, reduzindo o número de onda da absorção.¹⁶⁷ Desta forma, pode-se considerar que a absorção da carbonila em Acetil-ferroceno livre ocorra a um número de onda relativamente baixo não somente por efeito indutivo do grupo ciclopentadienila, que contribui para a conjugação de C=O, mas também pela ocorrência de pontes H intermoleculares. No composto de inclusão, o deslocamento dessa freqüência sugere que a formação de pontes H intermoleculares pela C=O do Acetil-ferroceno fica impedida, provavelmente porque esta se encontra no interior da cavidade de β -CD.

É possível, ainda, que haja formação de pontes H entre a carbonila do convidado e moléculas de água, ou mesmo com uma das hidroxilas primárias O(6)H da β -CD no composto de inclusão. Ainda assim seria esperado, como observado, um aumento da freqüência de estiramento de C=O, uma vez que as pontes H entre moléculas de Acetil-ferroceno contribuem para uma conjugação maior da carbonila que pontes H desta com O(6)H ou H₂O, levando a uma redução “extra” da freqüência de absorção por efeito mesomérico.

Assim, o deslocamento observado é um forte indício da ocorrência de inclusão, e deriva da interação hospedeiro/convidado.

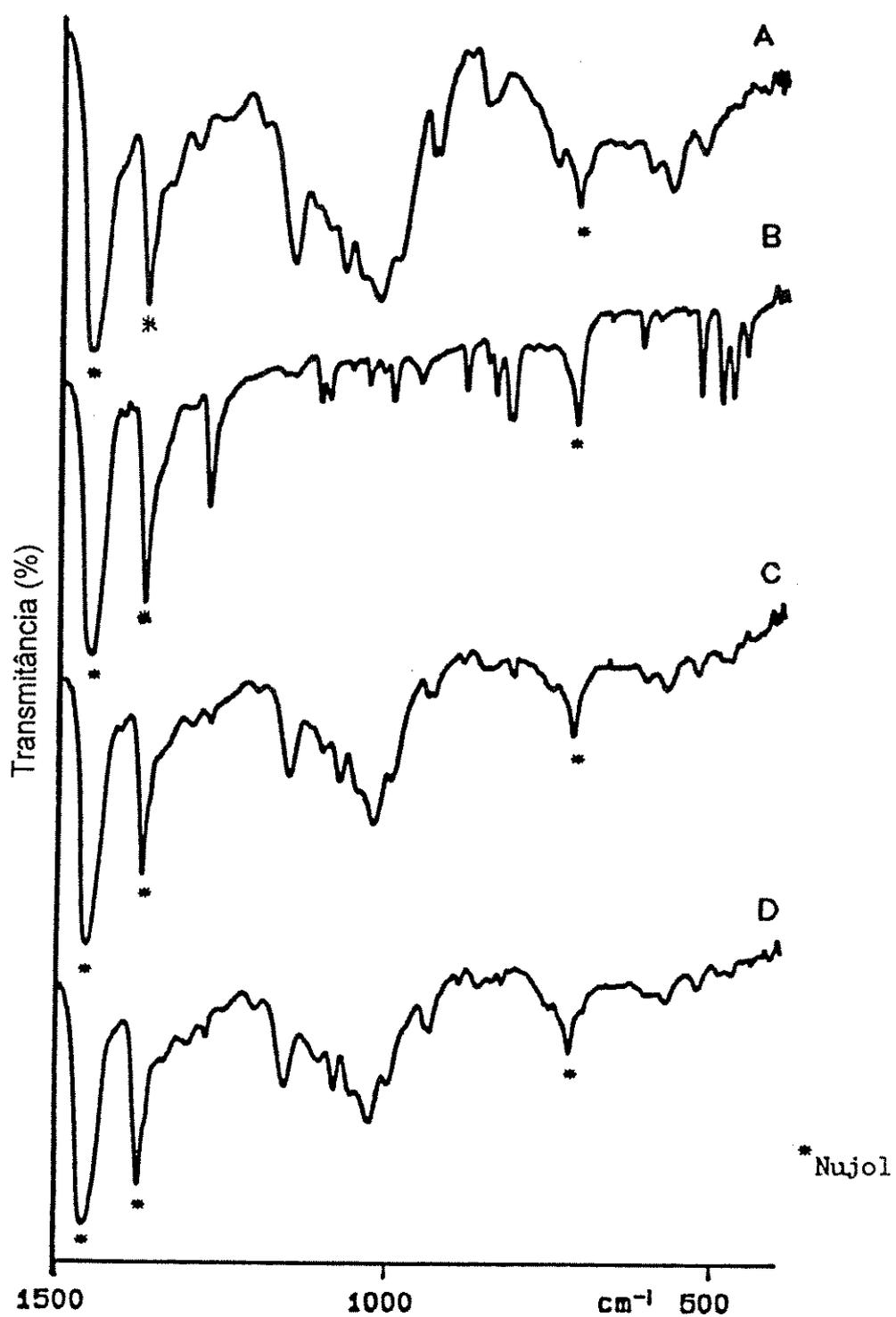


Figura 4.16. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Acetil-ferroceno. (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) produto de inclusão BFA-IC.

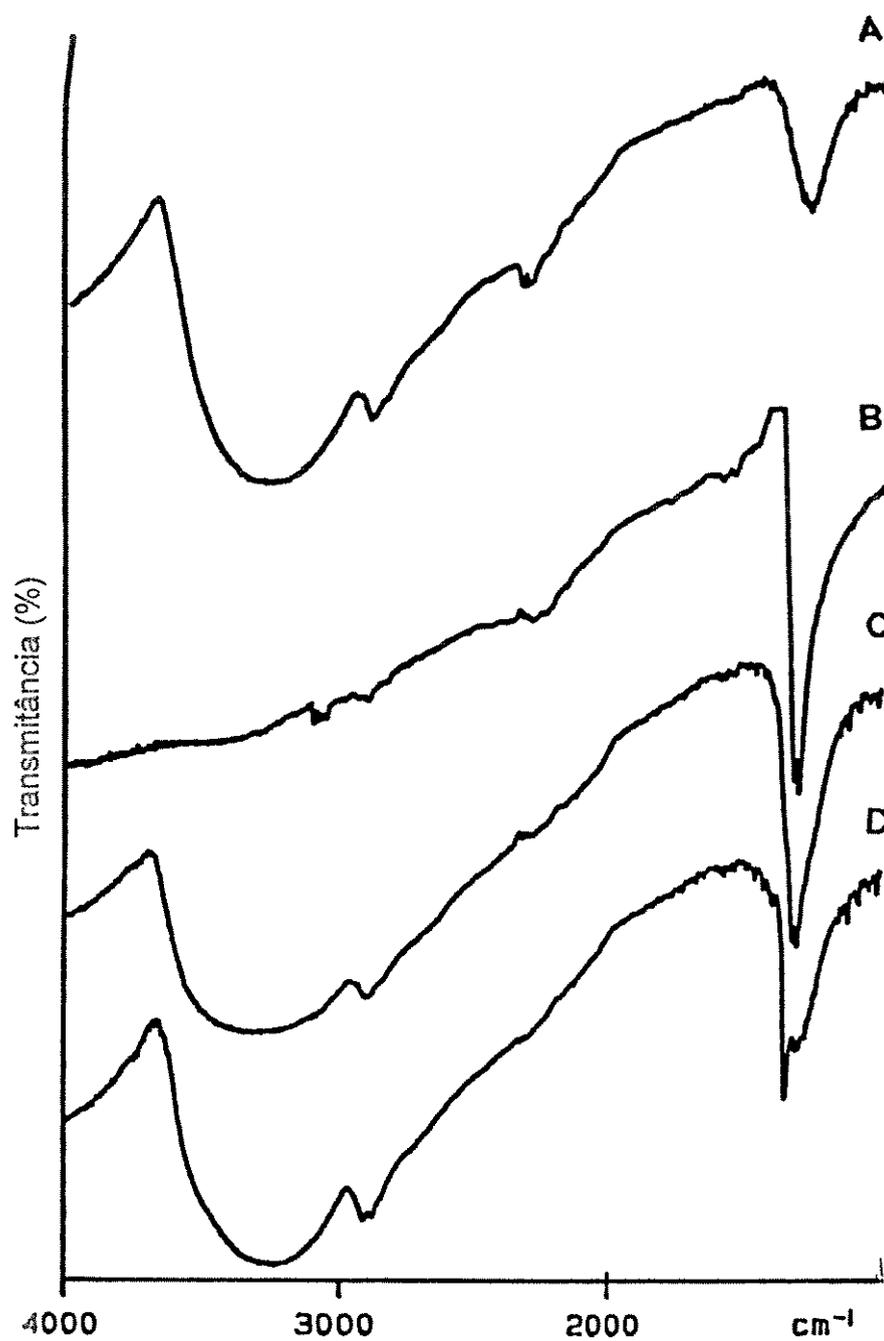


Figura 4.17. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Acetil-ferroceno. (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) produto de inclusão BFA-IC.

4.3.4 - β -CD /2-FLUOROBIFENILA

O sistema β -CD/2-fluorobifenila (Fig. 4.18 – 4.19) comportou-se de maneira atípica, se comparado aos demais sistemas estudados. Neste caso, duas bandas características do convidado se manifestam (embora fracamente) somente no composto de inclusão, a 1250 e 1218 cm^{-1} , não se apresentando no espectro da mistura mecânica (Tab. 4.3).

Tabela 4.3. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FBP, BFBP-MM e BFBP-ID

β -CD	FBP	BFBP-MM	BFBP-ID	Atribuições tentativas ^{163-165,168-170}
577 m	564 m		576 m	δ CH fora do plano <i>sk vib</i> (β -CD)
	696 F	696 m		} δ CH fora do plano <i>puckering</i> do anel fenila } δ CH (α C-F) fora do plano
	753 FF	752 F		
862 f		856 f	860 f	δ CCH, ν CO, ν CC anomérica
937 m		938 m	938 m	<i>sk vib</i> α (1 \rightarrow 4)
1028 FF		1028 FF	1028 FF	ν CC, δ OCH, δ CCH, δ CCO
	1069 F			δ CH no plano do anel fenila
1080 FF		1080 FF	1080 F	ν CO, δ COH, ν CC
1156 FF		1156 F	1158 F	ν CO, ν CC, δ COH (piranose)
	1248 F		1228 ff	} CF
	1250 F		1244 ff	
	1435 FF			
	1582 f			
1650 F		1639 m	1638 f	H_2O associada, ν CO (C-OH)
3334 FF		3320 FF	3265 FF	ν OH (ponte H)

(ff = muito fraca, f = fraca, m = média, F = forte, FF = muito forte, ν = estiramento, δ = deformação, *sk vib* = vibração do esqueleto)

A manifestação dessas bandas, relacionadas ao estiramento C-F, permitem a formulação de hipóteses quanto à disposição do 2-fluorobifenila na cavidade da β -CD. Uma vez que seria esperado um deslocamento deste pico no caso da formação de pontes de hidrogênio entre o flúor do convidado e os hidrogênios da β -CD, pode-se imaginar que o 2-fluorobifenila esteja disposto de forma que as distâncias

F...H(β -CD) sejam tais que esta interação não seja significativa. Naturalmente esta hipótese deve ser investigada por outras técnicas a fim de que se confirme.

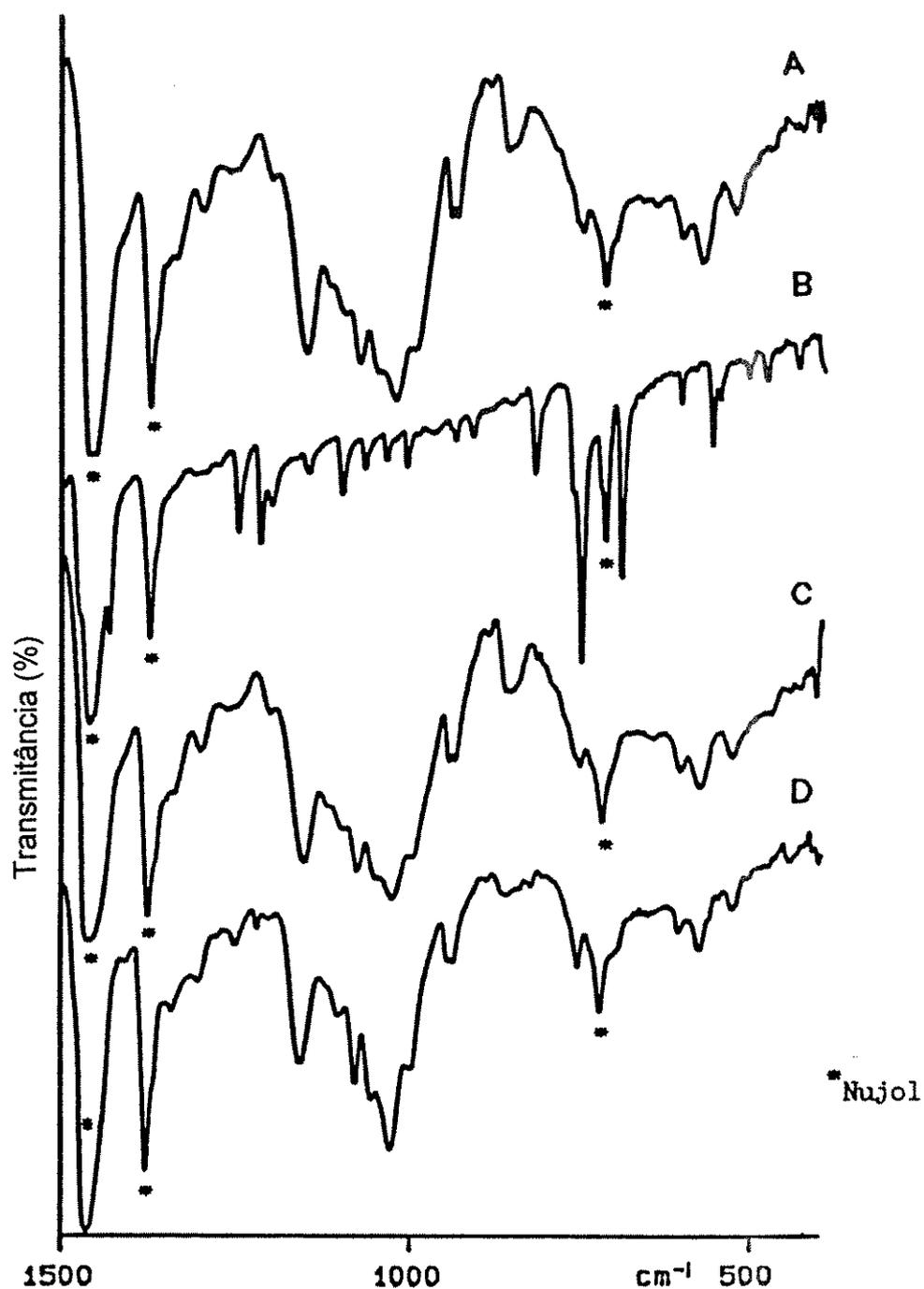


Figura 4.18. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/2-fluorobifenila. (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) produto de inclusão BFBP-ID.

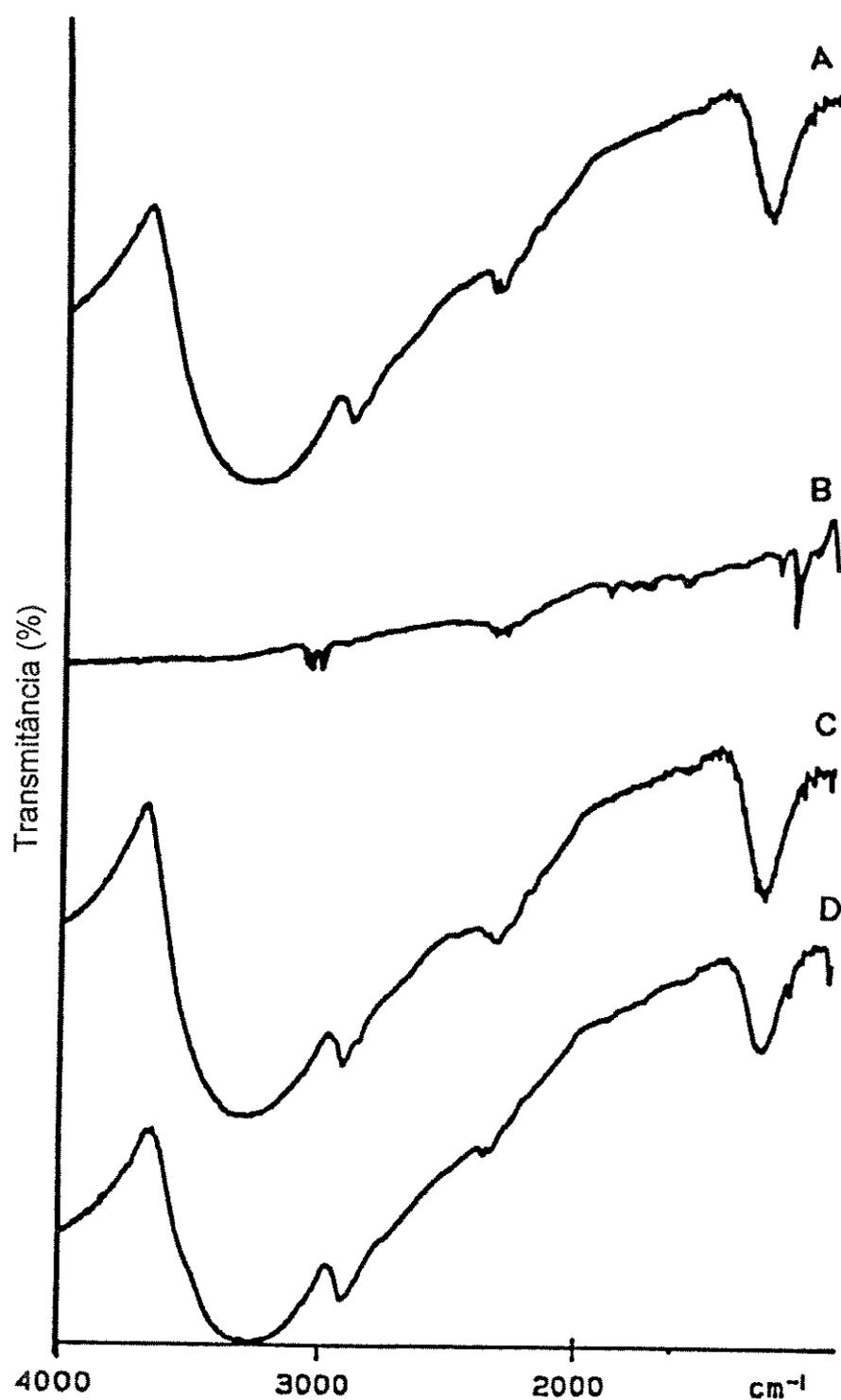


Figura 4.19. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/2-fluorobifenila. (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) produto de inclusão BFBP-ID.

4.3.5 - β -CD /DIFENILACETILENO

A série de espectros IV do sistema β -CD/Difenilacetileno (Fig. 4.20) apresenta indícios fortes de inclusão. O espectro da mistura mecânica (BDPA-MM) apresenta uma banda forte a 689 cm^{-1} , e outra muito forte a 754 cm^{-1} , provavelmente relacionadas à deformação C-H fora do plano e *puckering* do anel fenila, ambas características do Difenilacetileno (Tab. 4.4). O espectro do composto de inclusão (BDPA-ID) apresenta estas duas bandas com uma intensidade muito fraca, sugerindo a restrição destas vibrações graças à interação hospedeiro/convidado, conforme foi discutido para o sistema β -CD/ferroceno.

Tabela 4.4. Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, DPA, BDPA-MM e BDPA-ID

β -CD	DPA	BDPA-MM	BDPA-ID	Atribuições tentativas ^{163-165,168,189}
	465 m			} δ CH fora do plano do anel fenila
	508 F	536 f		
	536 F			
577 m		579 f	576 m	<i>sk vib</i> (β -CD)
	689 FF	689 F		} δ CH fora do plano <i>puckering</i> do anel fenila
	754 FF	754 FF	754 m	
862 f		858 f	860 f	δ CCCH, ν CO, ν CC anomérica
937 m		937 m	937 m	<i>sk vib</i> α (1 \rightarrow 4)
1028 FF	1026 m	1028 FF	1028 FF	ν CC, δ OCH, δ CCH, δ CCO
	1069 F			δ CH no plano do anel fenila
1080 FF		1080 FF	1080 F	ν CO, δ COH, ν CC
1156 FF		1156 FF	1157 F	ν CO, ν CC, δ COH (piranose)
	1499 F	1499 F		} ν CC (núcleo fenila)
	1599 FF	1604 m		
1650 F		1637 m	1637 m	H ₂ O associada, ν CO (C-OH)
3334 FF		3320 FF	3265 FF	ν OH (ponte H)

(ff = muito fraca, f = fraca, m = média, F = forte, FF = muito forte, ν = estiramento, δ = deformação, *sk vib* = vibração do esqueleto)

Sendo um centro de simetria perfeito, a ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ do Difenilacetileno não absorve no infravermelho. Caso a inclusão levasse a uma posição preferencial do convidado, cujos modos de vibração resultassem em assimetria em torno desta

ligação, poder-se-ia esperar a manifestação de uma banda entre 2100 e 2300 cm^{-1} . Tal banda não é observada, quer na mistura mecânica, quer no composto de inclusão (Fig. 4.21). Este fato, no entanto, não é *per se* um indício de que a simetria se mantém: a intensidade esperada seria pequena, e assim esta poderia ser facilmente mascarada pela β -CD em função da diferença de massa.

Vale lembrar que o interesse na quebra de simetria do Difenilacetileno para que se manifeste a geração de segundo harmônico refere-se, naturalmente, à simetria do cristal, e não à simetria molecular. Conforme observado nos resultados de difratometria de raios-X (Fig. 4.4), embora não se possa determinar a simetria adotada pelo composto de inclusão, o difratograma obtido apresenta padrão similar aos demais compostos de inclusão de β -CD, que classicamente adotam simetria cristalina muito baixa.

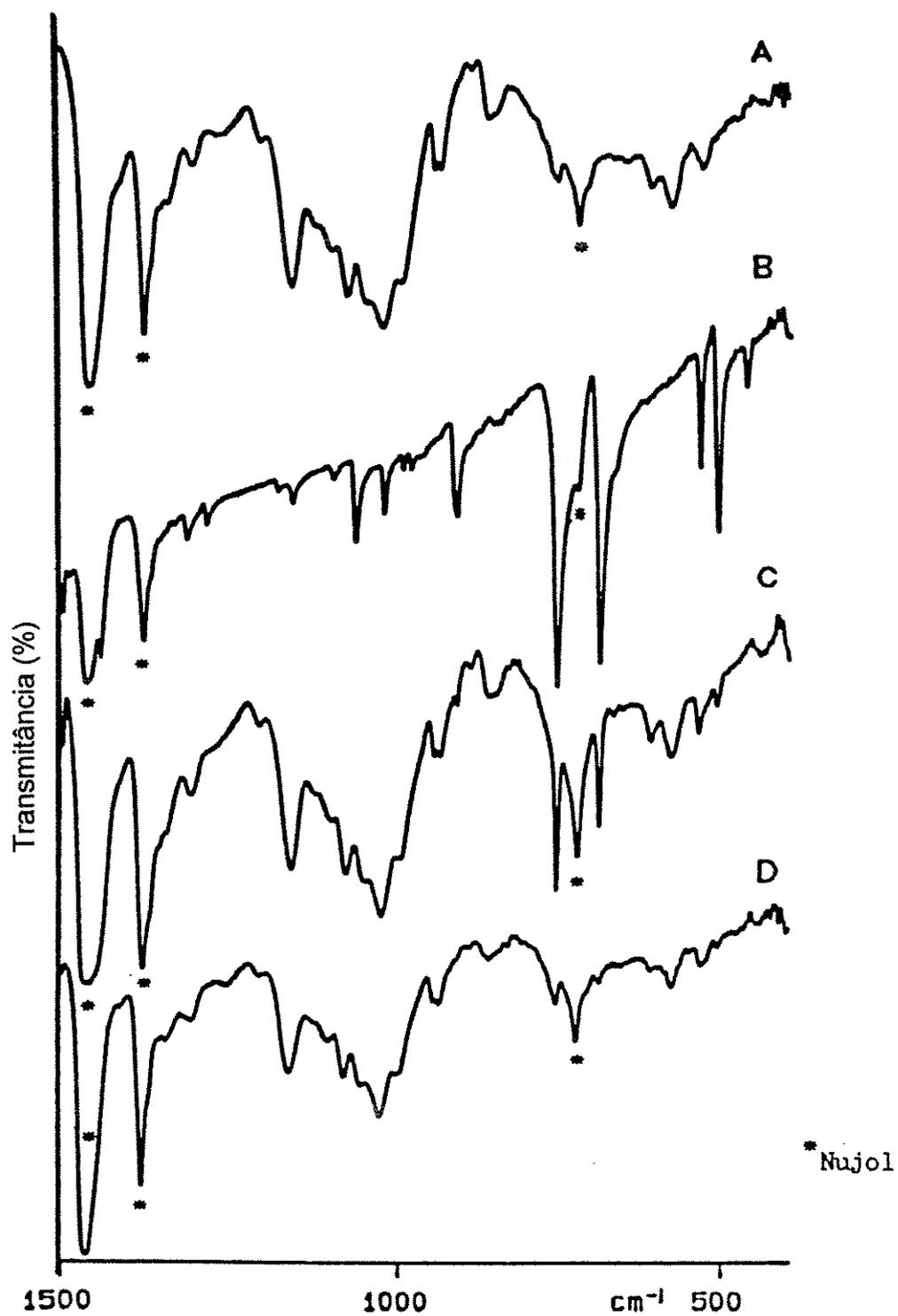


Figura 4.20. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Difenilacetileno. (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) produto de inclusão BDPA-ID.

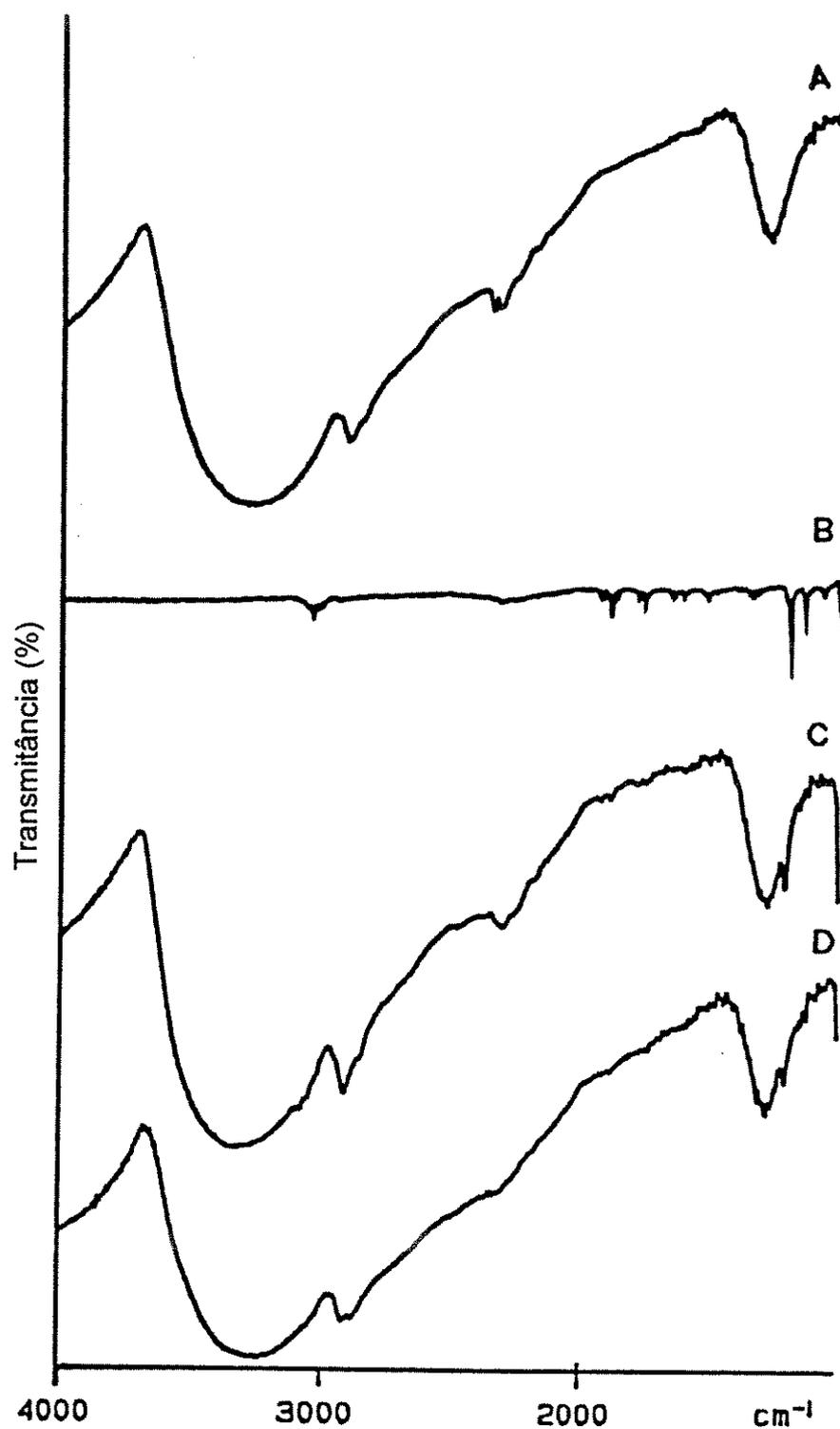


Figura 4.21. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Difenilacetileno. (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) produto de inclusão BDPA-ID.

4.3.6 - β -CD / ÁCIDO FERROCENO DICARBOXÍLICO**Tabela 4.5.** Números de onda (cm^{-1}) e atribuições tentativas para os espectros IV de β -CD, FDC, BFDC-MA e BFDC-IB

β -CD	FDC	BFDC-MA	BFDC-IB	Atribuições tentativas ^{163-166,168}
	475 F		472 m	$\nu\text{C}_5\text{H}_5\text{-Fe}$ antissimétrico
	489 F		491 m	<i>tilt</i> C_5H_5 antissimétrico
	515 FF	515 m	515 F	
	558 F		558 m	
577 m	575 F	577 m	576 f	<i>sk vib</i> (β -CD)
	601 F		601 f	
	752 F	753 m	753 m	
	781 m		781 f	
	819 m		817 f	$\delta\text{CH} (\perp)$ (FDC)
862 f	841 F	845 f	840 m	δCCH , νCO , νCC anomérica
	919 F		920 m	δOH fora do plano do dímero (FDC)
937 m		937 m	937 m	<i>sk vib</i> α (1 \rightarrow 4)
1028 FF		1028 FF		νCC , δOCH , δCCH , δCCO
	1032 F		1032 F	
	1052 m		1052 f	
1080 FF		1080 F		νCO , δCOH , νCC
1156 FF		1156 FF		νCO , νCC , δCOH (piranose)
	1169 FF		1169 F	} δOH no plano } νCO dímero
	1301 FF		1302 FF	
	1405 F		1405 m	
	1490 FF		1490 FF	
1650 F				H_2O associada, νCO (C-OH)
	1672 FF	1672 F	1684 FF	$\nu\text{C=O}$
3334 FF	3411 f	3333 FF	3411 f	νOH (ponte H)

(ff = muito fraca, f = fraca, m = média, F = forte, FF = muito forte, ν = estiramento, δ = deformação, *sk vib* = vibração do esqueleto, (\perp) = perpendicular ao plano C_5H_5 , (\parallel) = paralela ao plano C_5H_5)

No caso do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico, esta técnica foi conclusiva, permitindo-nos afirmar que os procedimentos de síntese levaram apenas ao isolamento do próprio convidado (FDC). Para tal conclusão, basta observar que os espectros de FDC e BFDC-IB são praticamente idênticos (Fig. 4.22 - 4.23). Esta observação é coerente com a indicação dos resultados da técnica de difratometria de raios-X, onde foi visto que não há diferenças em termos de fase cristalina entre FDC e BFDC, apenas menor cristalinidade de BFDC (Fig. 4.6).

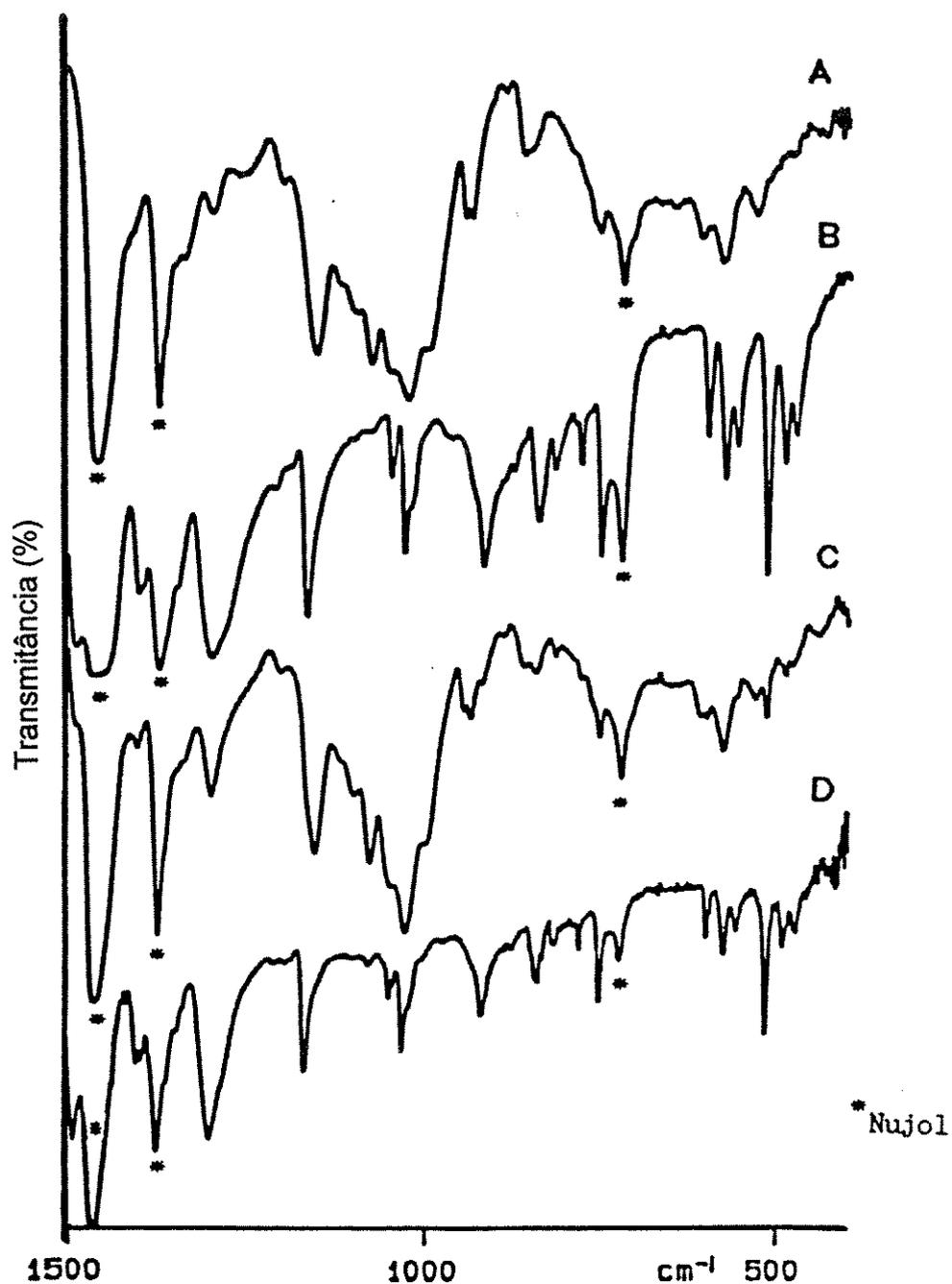


Figura 4.22. Espectros IV em Nujol do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico. (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MM; (d) produto de inclusão BFDC-IB.

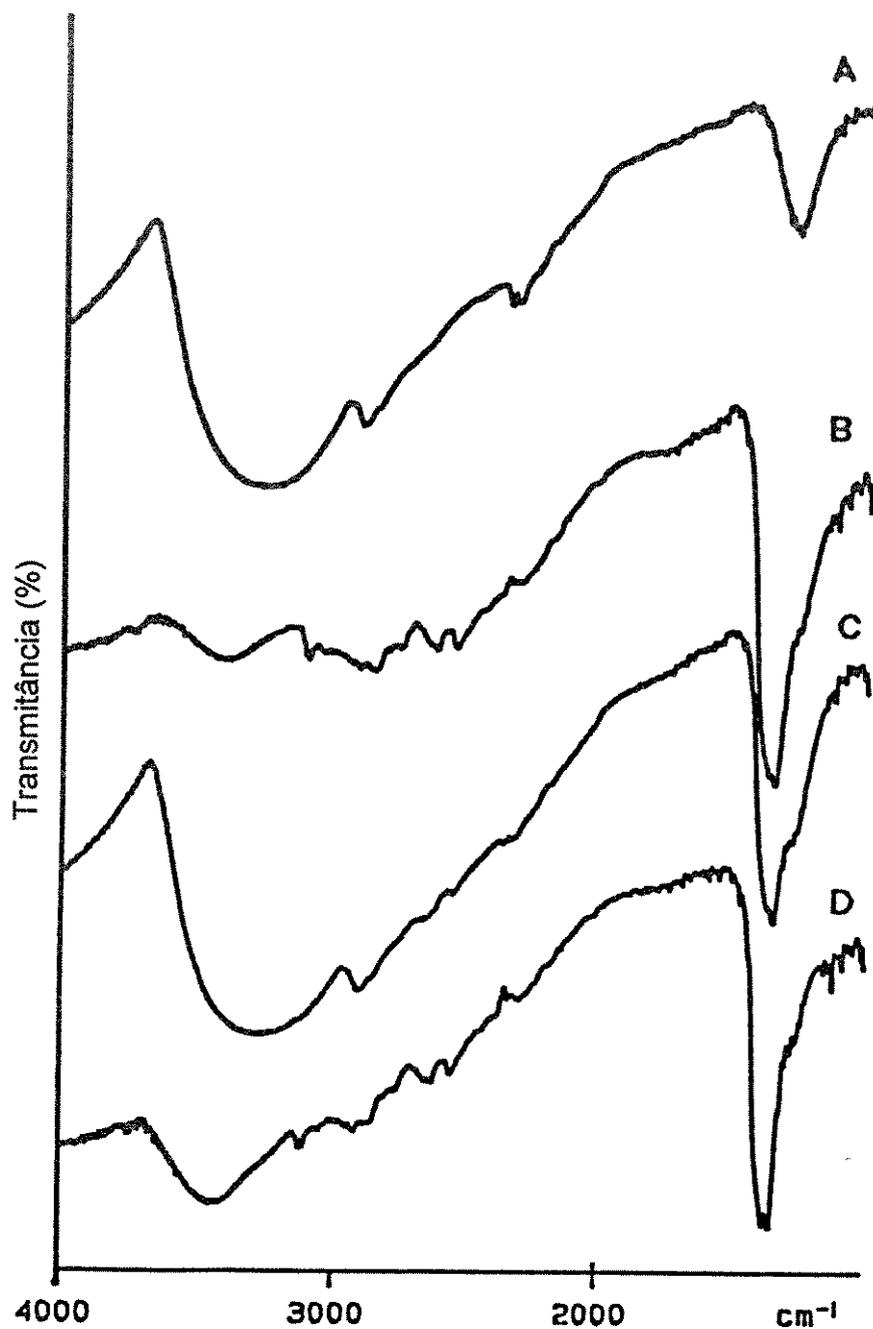


Figura 4.23. Espectros IV em Fluorolube do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico. (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MM; (d) produto de inclusão BFDC-IB.

4.4 – COMPORTAMENTO TÉRMICO

A análise do comportamento térmico dos produtos obtidos traz uma grande contribuição ao presente estudo, uma vez que todos os convidados escolhidos apresentam características físico-químicas importantes relacionadas a fenômenos térmicos, tais como a ocorrência de sublimação, fusão ou evaporação a temperaturas relativamente baixas.

Trabalhos anteriores já reportaram que a inclusão leva à alteração de propriedades físico-químicas dos convidados e, em se tratando de compostos termicamente sensíveis, espera-se maior estabilidade em seus compostos de inclusão frente à temperatura. Assim, buscou-se neste trabalho a comprovação da ocorrência de inclusão com o auxílio da termogravimetria, que consiste no monitoramento da perda de massa de um material em função do aumento de temperatura. Os resultados foram complementados com análise elementar e, nos sistemas sem metal, também com calorimetria diferencial de varredura. Neste caso procurou-se evidenciar fenômenos exotérmicos e endotérmicos nas amostras, medindo-se a troca de calor efetuada no sistema em função da temperatura.

A análise elementar cumpriu um papel de grande importância na avaliação dos resultados da análise termogravimétrica (ATG). O grau de hidratação dos compostos de inclusão de β -ciclodextrina não pode ser obtido diretamente dos termogramas, uma vez que o patamar de perda de massa até 100°C, geralmente atribuído à perda de água de hidratação, pode também estar associado à saída parcial ou total do convidado. A determinação da composição percentual em C, H e O de cada espécie analisada por termogravimetria permitiu a atribuição dos eventos assinalados nos termogramas, contribuindo ainda para uma maior diferenciação entre misturas mecânicas e compostos de inclusão.

De maneira genérica, os sistemas se comportam de modo semelhante. As misturas mecânicas apresentam em geral 3 etapas bem definidas de decomposição, que consistem em saída de água, saída do convidado (ou dos seus produtos de decomposição) e finalmente a saída dos produtos de decomposição da β -CD (Fig. 4.24).

Os termogramas dos produtos de inclusão apresentam um único patamar de decomposição. Este comportamento térmico confirma os resultados da Difractometria de Raios-X, estabelecendo a formação de uma nova fase cuja estabilidade térmica é superior àquela dos convidados livres (Fig. 4.25).

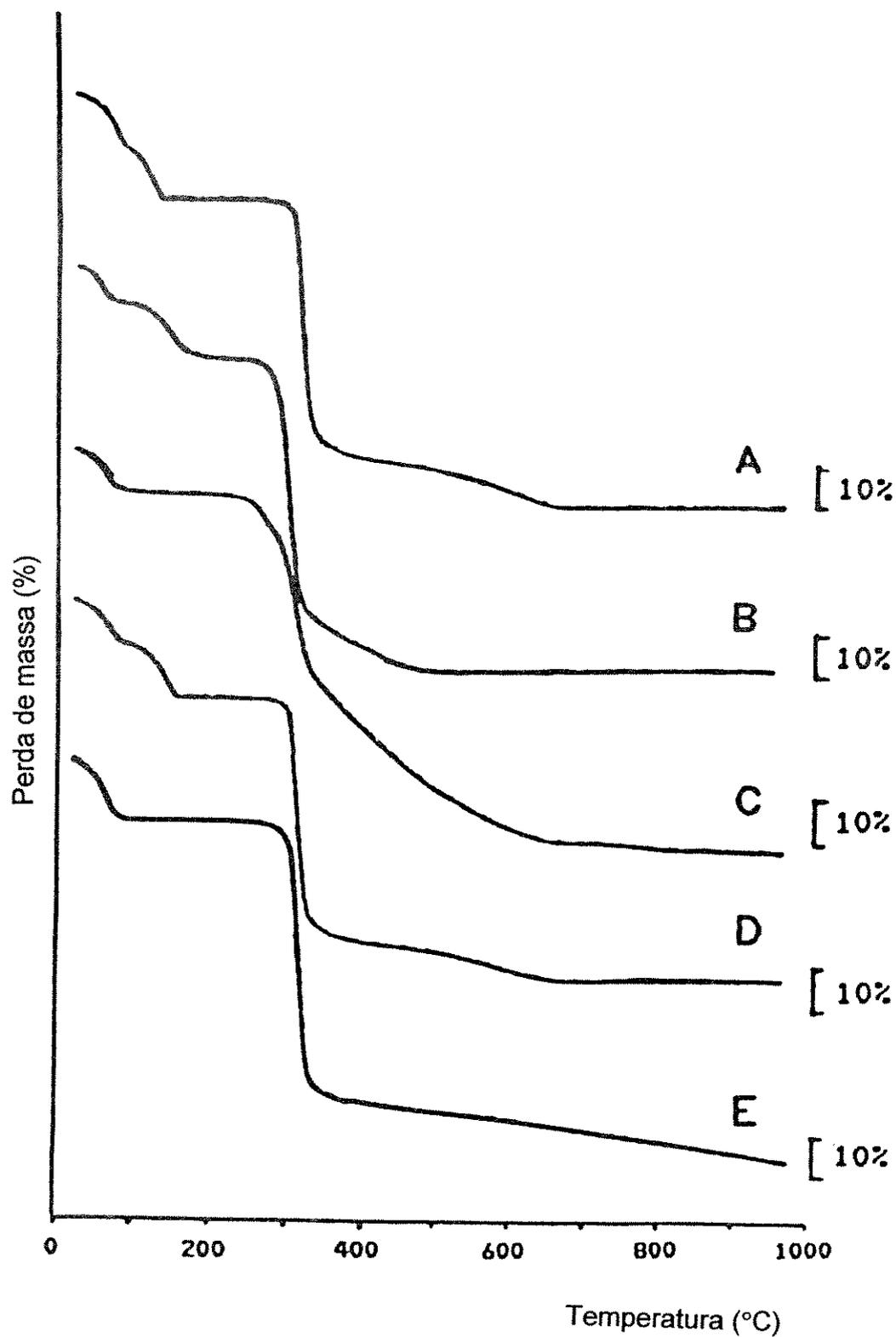


Figura 4.24. Curvas de ATG das MISTURAS MECÂNICAS para os diferentes convidados. (a) BFH-MA; (b) BFA-MA; (c) BFDC-MM; (d) BDPA-MM; (e) BFBP-MM.

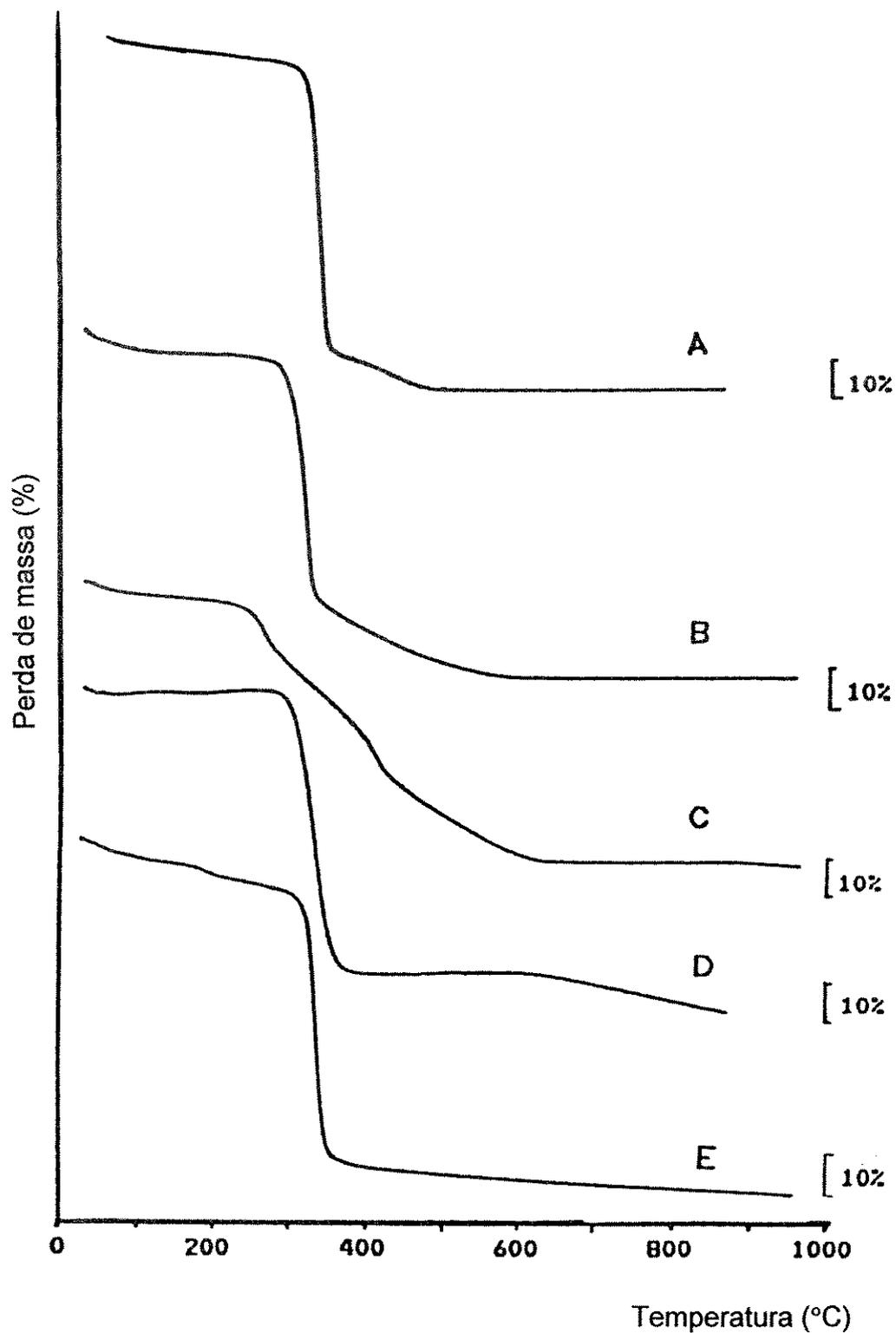


Figura 4.25. Curvas de ATG dos **PRODUTOS DE INCLUSÃO** para os diferentes convidados. (a) BFH-IA; (b) BFA-IC; (c) BFDC-IC; (d) BDPA-ID; (e) BFBP-ID.

4.4.1 - β -CICLODEXTRINA

A Figura 4.26 traz o termograma da β -ciclodextrina.

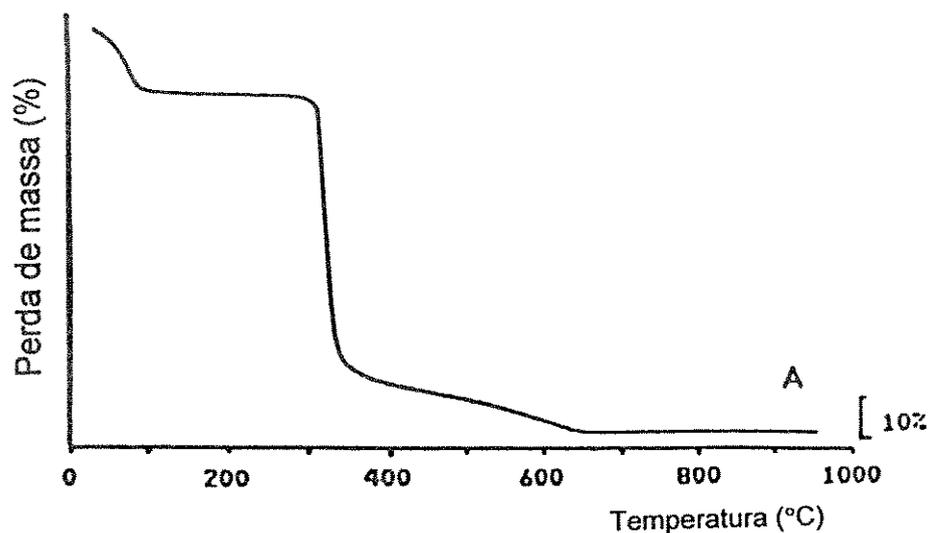


Figura 4.26. Curva de ATG da β -CD.

Os intervalos de temperatura em que ocorre perda de massa da β -CD, bem como a atribuição tentativa do fenômeno térmico associado estão na Tabela 4.6. Indicam-se os valores de perda de massa obtidos diretamente da curva de ATG, bem como o valor calculado da perda de massa associada à desidratação de β -CD, assumindo-se β -CD.11H₂O, conforme indicado pela análise elementar (Tab. 4.7).

Tabela 4.6. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para β -CD.

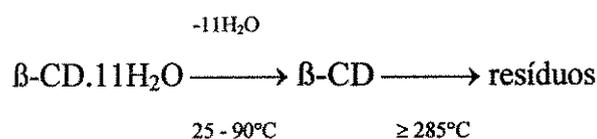
	ΔT (°C)	ΔM (%)		Atribuição Tentativa
		exp.	calc.	
β -CD	25 – 90	15	15	Saída de H ₂ O
	285 – 375	70	–	Decomposição da β -CD

A Tabela 4.7 apresenta os valores obtidos por análise elementar da amostra de β -CD usada nos experimentos, e a composição teórica em C, H e O de β -CD.11H₂O.

Tabela 4.7. Análise Elementar da β -CD.

	% C		% H		% O	
	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.
β -CD.11H ₂ O	38,7	37,8	5,5	7,0	54,0	55,2

Como se pode observar na Figura 4.26, o termograma da matriz hospedeira (hidratada) apresenta basicamente dois patamares:



A 285°C começa a decomposição da β -CD, e a 375°C já não há mais a entidade cíclica β -CD e sim seus primeiros produtos de decomposição. Neste ponto há um novo patamar e o processo de decomposição continua até ~ 630°C, quando praticamente toda a massa é perdida.

4.4.2 - SISTEMA β -CD /FERROCENO

A Tabela 4.8 apresenta os intervalos de temperatura em que ocorre perda de massa de Ferroceno, de sua mistura mecânica com β -CD, e do composto de inclusão de β -CD com Ferroceno. Apresenta também a atribuição tentativa do fenômenos térmicos associados, e os valores de perda de massa experimentais, obtidos

diretamente da curva de ATG; e teóricos, calculados de acordo com o mecanismo de perda de massa proposto para cada espécie, a seguir.

Tabela 4.8. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Ferroceno.

	ΔT (°C)	ΔM (%)		Atribuição Tentativa
		exp.	calc.	
FH	70 – 170	100	100	Sublimação do FH
BFH-MA	25 – 85	12	12	Saída de H ₂ O
	85 – 135	14	13	Sublimação do FH
	275 – 385	61	–	Decomposição da β -CD
BFH-IA	25 – 285	11	11	Saída de H ₂ O e EtOH
	285 – 345	75	–	Dec. β -CD / subl. FH

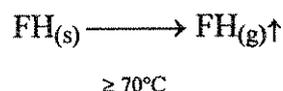
A Tabela 4.9 apresenta os resultados da análise elementar de Ferroceno, da mistura mecânica e do composto de inclusão deste convidado com β -CD, e os compara aos valores teóricos da composição elementar destas espécies, calculados em função do grau de hidratação indicado pela análise térmica, conforme mecanismos propostos a seguir.

Tabela 4.9. Análise Elementar do sistema β -CD/Ferroceno.

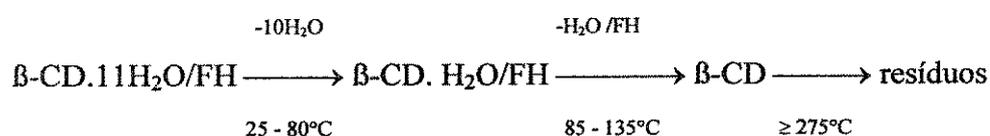
	% C		% H		% (Fe + O)	
	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.
FH	65,5	64,6	5,3	5,4	29,1	30,0
BFH-MA	40,8	41,1	6,9	6,8	52,3	52,1
BFH-IA	43,9	43,7	6,5	6,9	49,6	49,4

Podemos observar que o comportamento térmico do composto de inclusão é significativamente diferente daquele dos reagentes e da mistura mecânica correspondente (Fig. 4.27).

O Ferroceno apresenta apenas um patamar de decomposição, começando a sublimar a partir de 70°C e atingindo a situação de massa 0% a 170°C:

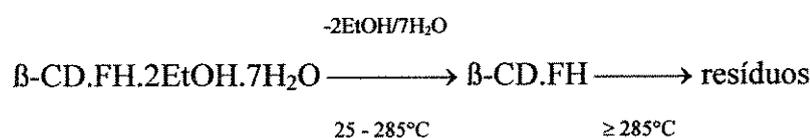


A mistura mecânica evidencia que β -CD e Ferroceno se comportam praticamente como fases separadas, apresentando patamares análogos aos descritos anteriormente :



O composto de inclusão apresenta somente um "patamar", que apresenta uma perda de massa gradativa, refletindo a desidratação de uma fase bastante homogênea. Desta forma, este "patamar" é, na verdade, uma rampa (V). Os resultados da análise elementar indicam que, além da água de hidratação, o álcool utilizado como solvente na obtenção deste produto também foi mantido em sua estrutura.

A ocorrência da inclusão de etanol quando usado como co-solvente já foi reportado em outros trabalhos, onde, além de proporcionar contato entre hospedeiro e convidado por meio da solubilização deste, o etanol pode atuar como "regulador de espaço", formando um sistema ternário com a ciclodextrina e o convidado principal.¹⁷¹



Pode-se inferir que a sublimação do Ferroceno, quando incluído, se dá simultaneamente ao início da decomposição do sistema hospedeiro, ou seja, a 285°C, indicando a estabilidade térmica que a β -CD confere a este convidado, que na sua forma livre sublima a partir de 70°C.

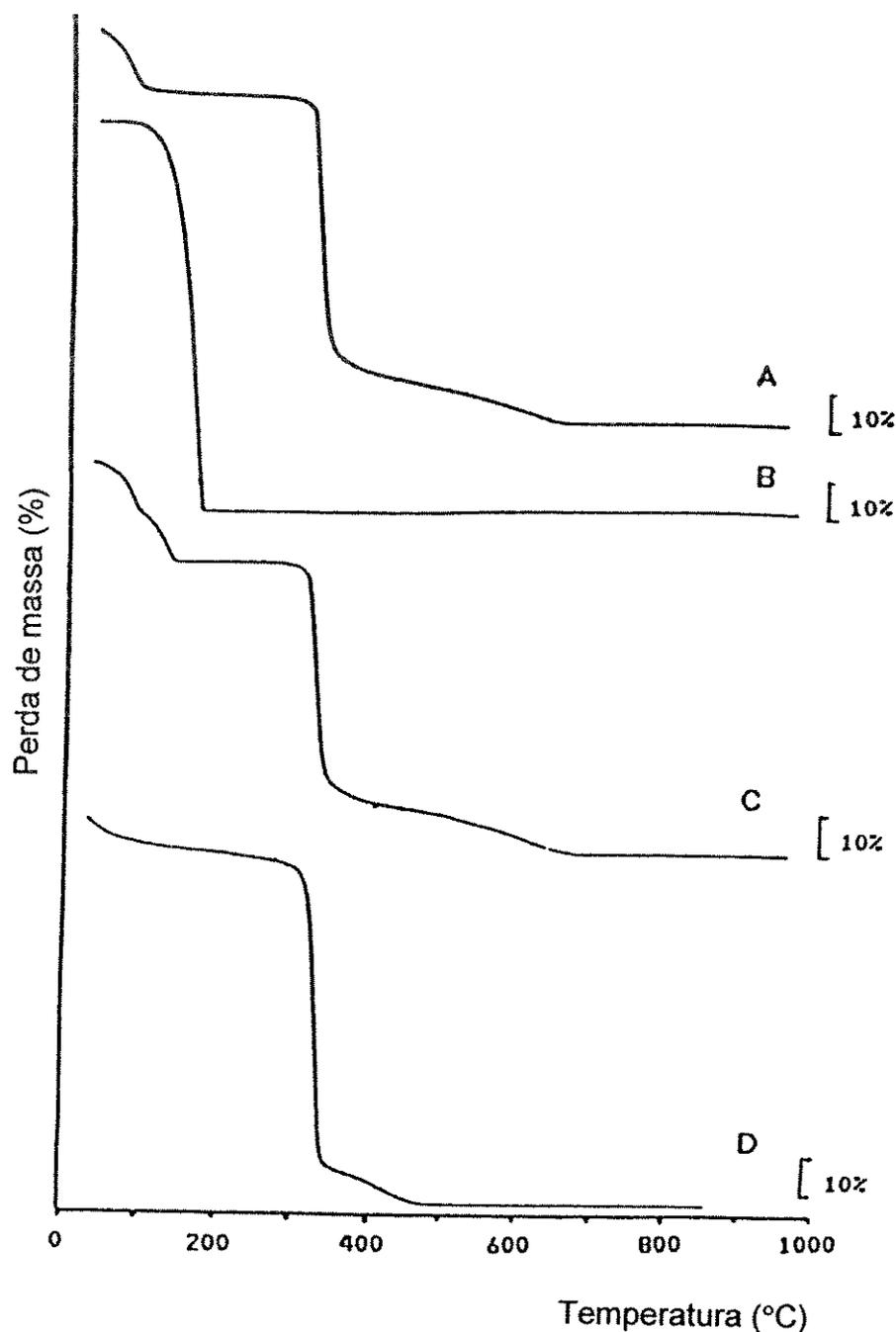


Figura 4.27. Curvas de ATG do sistema β -CD/Ferroceno: (a) β -CD; (b) Ferroceno; (c) mistura mecânica BFH-MA; (d) composto de inclusão BFH-IA.

4.4.3 - SISTEMA β -CD / ACETIL-FERROCENO

A Tabela 4.10 apresenta os intervalos de temperatura em que ocorre perda de massa de Acetil-ferroceno, de sua mistura mecânica com β -CD, e do composto de inclusão de β -CD com Acetil-ferroceno. Apresenta também a atribuição tentativa do fenômenos térmicos associados, e os valores de perda de massa experimentais, obtidos diretamente da curva de ATG; e teóricos, calculados de acordo com o mecanismo de perda de massa proposto para cada espécie, a seguir.

Tabela 4.10. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Acetil-ferroceno.

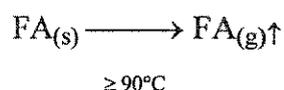
	ΔT (°C)	ΔM (%)		Atribuição Tentativa
		exp.	calc.	
FA	90 – 200	95	100	Sublimação do FA
BFA-MA	25 – 70	8	13	Saída de H ₂ O
	100 – 160	15	15	Sublimação do FA
	260 – 320	60	–	Decomposição da β -CD
BFA-IC	25 – 190	7	7	Saída de H ₂ O
	250 – 330	65	–	Dec. β -CD / subl. FA

A Tabela 4.11 apresenta os resultados da análise elementar de Acetil-ferroceno, da mistura mecânica e do composto de inclusão deste convidado com β -CD, e os compara aos valores teóricos da composição elementar destas espécies, calculados em função do grau de hidratação indicado pela análise térmica, conforme mecanismos propostos a seguir.

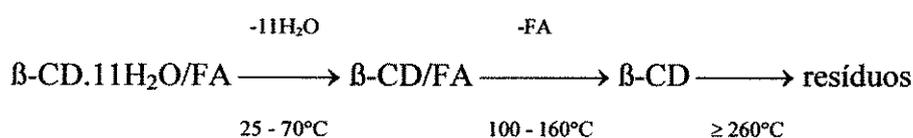
Tabela 4.11. Análise Elementar do sistema β -CD/Acetil-ferroceno.

	% C		% H		% (Fe+O)	
	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.
FA	64,0	63,2	5,1	5,3	30,9	31,5
BFA-MA	41,7	41,5	6,6	6,7	51,7	51,7
BFA-IC	41,3	41,5	6,1	6,7	52,6	51,7

O Acetil-ferroceno também apresenta um único patamar de decomposição, atingindo a situação de massa 0% a 200°C:

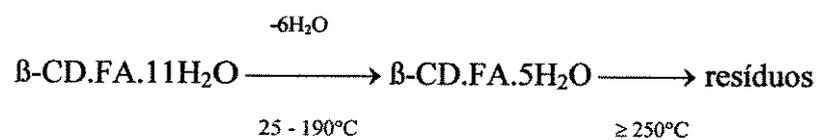


A mistura mecânica se comporta de forma semelhante à mistura mecânica com Ferroceno, em três patamares:



Nota-se que, apesar da mistura mecânica comportar-se termicamente como duas fases separadas - o que fica patente com a observação do padrão de seu termograma (Fig. 4.28), pode estar ocorrendo alguma interação entre as duas fases. Esta interação é indicada pelo abaixamento da temperatura em que se inicia a decomposição da β -CD, de 285°C para 260°C.

O composto de inclusão apresenta uma rampa de perda de massa de massa gradativa (VII), indicando que, tal como ocorre para o composto de inclusão com Ferroceno, tem-se uma fase única. A análise elementar indica a presença de 12 moléculas de H_2O nesta espécie :



O abaixamento da temperatura de decomposição de β -CD.FA em 35°C , se comparada à de β -CD, deixa claro que foi formada uma nova entidade, cujas propriedades não podem ser atribuídas nem a β -CD nem a FA isoladamente.

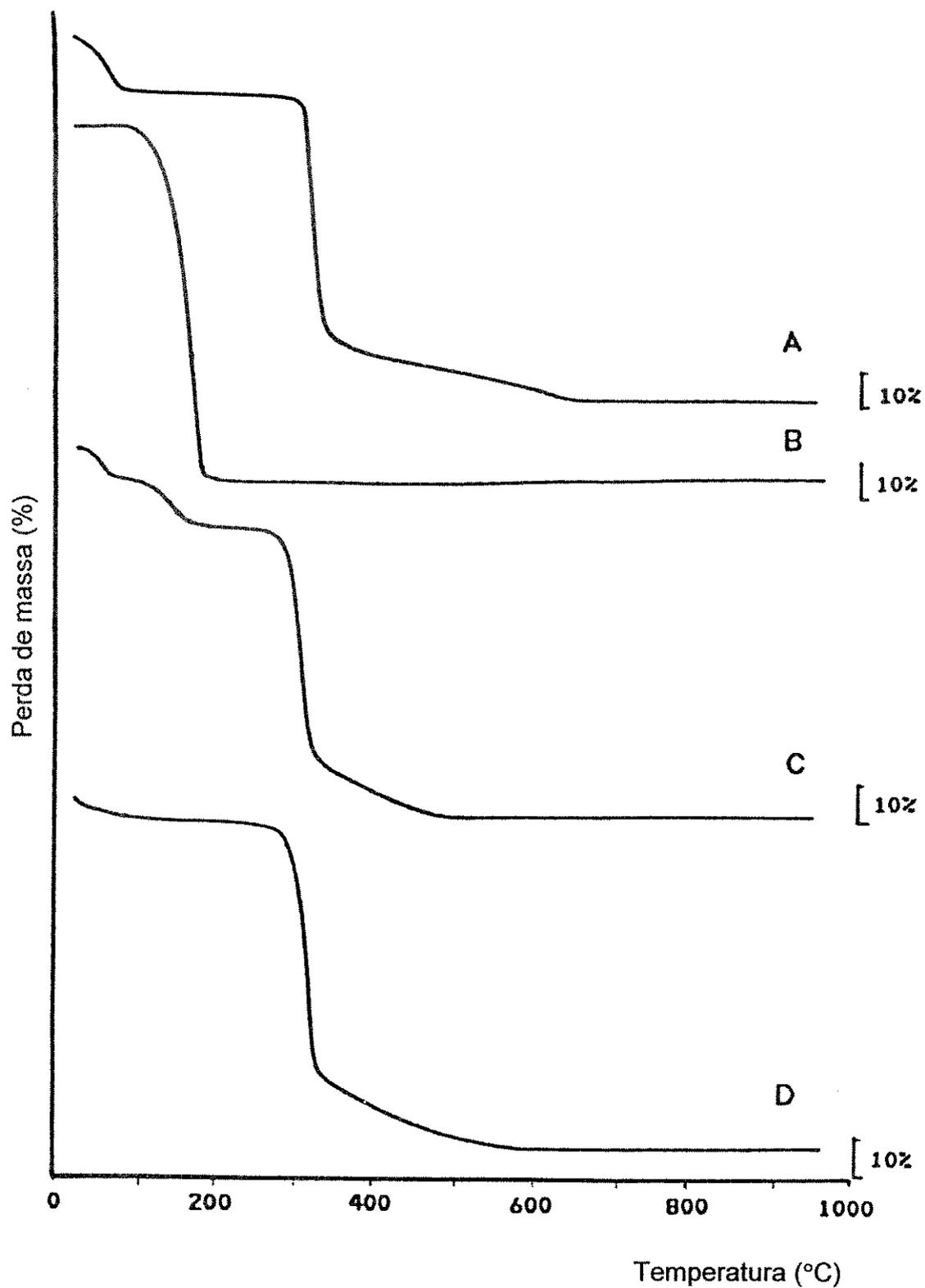


Figura 4.28. Curvas de ATG do sistema β -CD/Acetil-ferroceno: (a) β -CD; (b) Acetil-ferroceno; (c) mistura mecânica BFA-MA; (d) composto de inclusão BFA-IB.

4.4.4 - SISTEMA β -CD /2-FLUOROBIFENILA

A Tabela 4.12 apresenta os intervalos de temperatura em que ocorre perda de massa de 2-fluorobifenila, de sua mistura mecânica com β -CD, e do composto de inclusão de β -CD com este convidado. Apresenta também a atribuição tentativa do fenômenos térmicos associados, e os valores de perda de massa experimentais, obtidos diretamente da curva de ATG; e teóricos, calculados de acordo com o mecanismo de perda de massa proposto para cada espécie, a seguir.

Tabela 4.12. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/2-fluorobifenila.

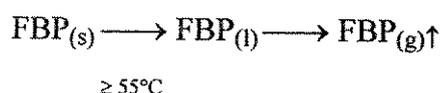
	ΔT (°C)	ΔM (%)		Atribuição Tentativa
		exp.	calc.	
FBP	55 – 145	100	100	saída de FBP
BFBP-MM	25 – 90	14	13	saída de H ₂ O
	275 – 365	70	–	decomposição da β -CD
BFBP-ID	25 – 280	11	6	saída de H ₂ O
	285 – 420	75	–	dec. β -CD / saída FBP

A Tabela 4.13 apresenta os resultados da análise elementar de 2-fluorobifenila, da mistura mecânica e do composto de inclusão deste convidado com β -CD, e os compara aos valores teóricos da composição elementar destas espécies, calculados em função do grau de hidratação indicado pela análise térmica, conforme mecanismos propostos a seguir.

Tabela 4.13. Análise Elementar do sistema β -CD/2-fluorobifenila.

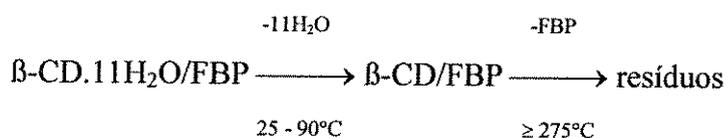
	% C		% H		% (F + O)	
	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.
FBP	84,0	83,7	5,0	5,3	11,0	11,0
BFBP-MM	41,3	43,1	6,7	6,8	52,0	50,2
BFBP-ID	46,6	46,4	6,1	6,4	47,3	47,2

Este sistema, bem como o β -CD/Difenilacetileno tiveram seu comportamento térmico analisado tanto por Análise Termogravimétrica (Fig. 4.29) quanto por Calorimetria Diferencial de Varredura (Fig. 4.30). Para 2-fluorobifenila, a curva de ATG apresenta apenas um patamar, com a situação de massa 0% a 145°C :



A curva de CDV para este composto apresenta um pico endotérmico muito fino a 75°C, temperatura em que ocorre sua fusão, como indica o pico característico. Um segundo pico endotérmico é observado, correspondendo à ebulição, com início a 135°C e máximo a 230°C.

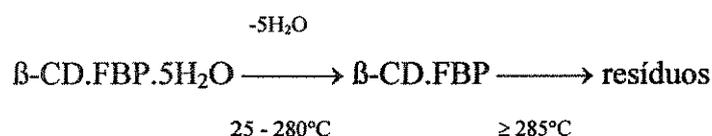
Para a mistura mecânica, a curva de ATG apresenta dois patamares, onde se pode assinalar apenas a saída de água:



A não identificação da saída de FBP antes da decomposição da matriz hospedeira, via ATG, está provavelmente relacionada a interações entre β -CD e FBP quando este se encontra fundido. A hipótese de termos apenas β -CD, devido à semelhança de seu comportamento térmico com o da mistura β -CD/FBP, fica

descartada com o resultado da CDV. A curva de CDV desta mistura mecânica apresenta um pico endotérmico fino a 75°C. Isto indica que, como observado para os demais sistemas apresentados, a mistura mecânica apresenta propriedades das duas espécies, praticamente como uma somatória de suas propriedades quando isolados.

O composto de inclusão tem comportamento térmico adverso. A curva de CDV, além de não apresentar o pico de fusão do convidado, também difere da curva de β -CD, que apresenta um largo pico endotérmico referente à desidratação. Os resultados de ATG sugerem o seguinte processo:



No termograma do composto de inclusão observa-se uma rampa de perda de massa até a decomposição do sistema cíclico. Nas curvas de CDV, observa-se que o pico endotérmico que indica esta decomposição na mistura mecânica e na β -CD livre é pouco definido, enquanto para o composto de inclusão observa-se um pico bem definido, cujo máximo ocorre a 285°C. Este resultado sugere a ocorrência simultânea da ebulição do convidado e da decomposição do sistema cíclico.

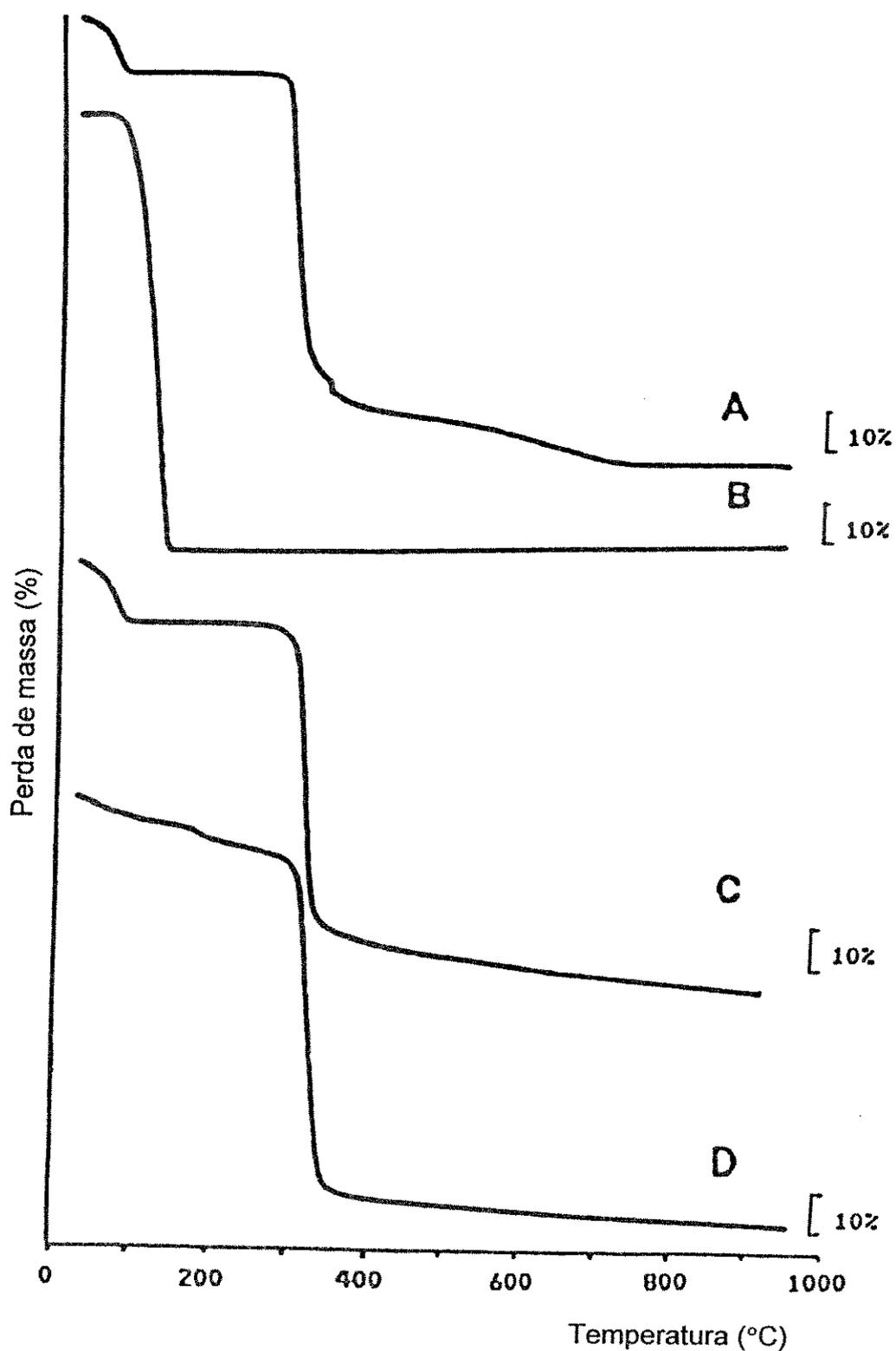


Figura 4.29. Curvas de ATG do sistema β -CD/2-fluorobifenila: (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) composto de inclusão BFBP-ID.

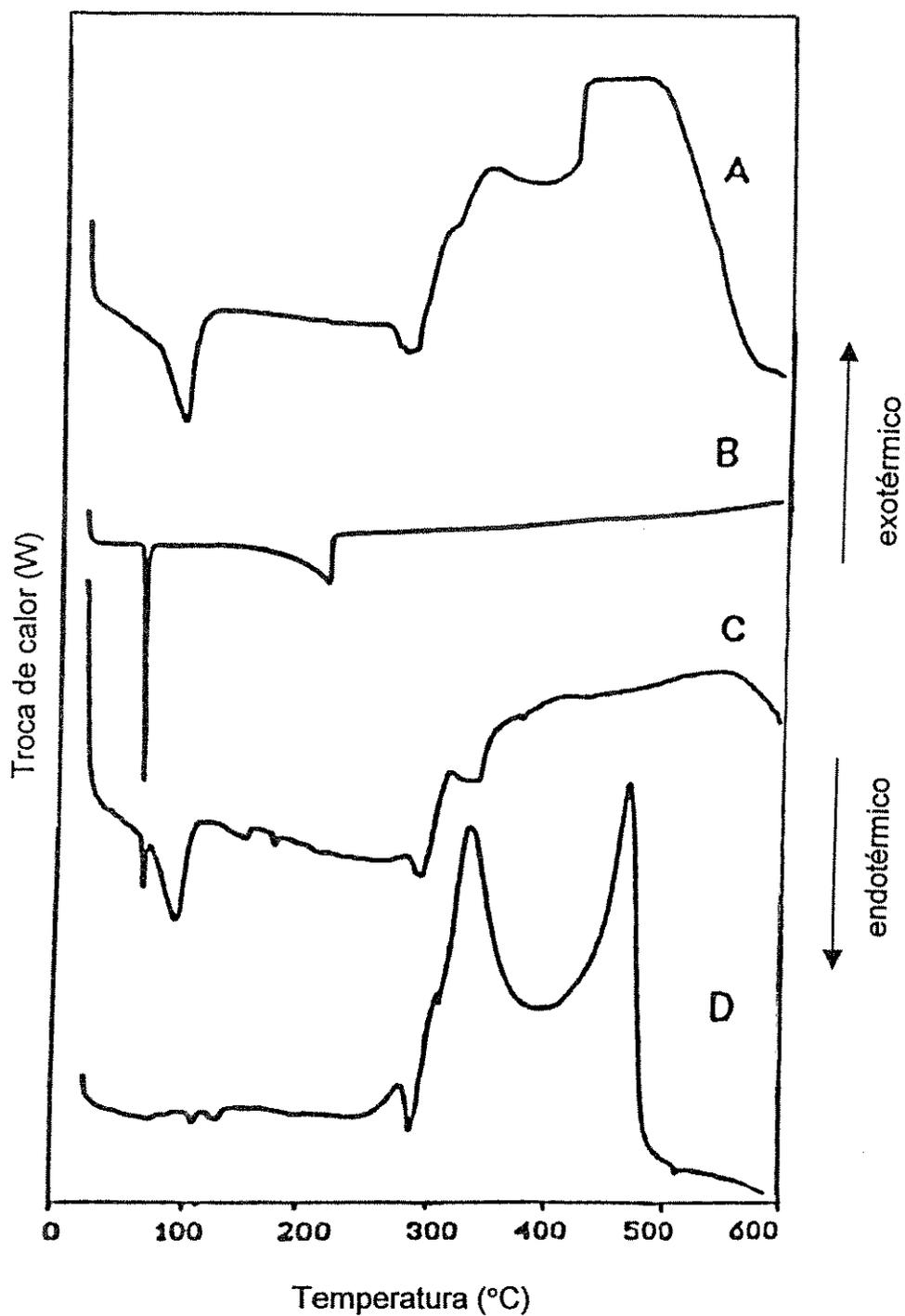


Figura 4.30. Curvas de CDV do sistema β -CD/2-fluorobifenila. : (a) β -CD; (b) 2-fluorobifenila; (c) mistura mecânica BFBP-MM; (d) composto de inclusão BFBP-ID.

4.4.5 - SISTEMA β -CD /DIFENILACETILENO

A Tabela 4.14 apresenta os intervalos de temperatura em que ocorre perda de massa de Difenilacetileno, de sua mistura mecânica com β -CD, e do composto de inclusão de β -CD com este convidado. Apresenta também a atribuição tentativa do fenômenos térmicos associados, e os valores de perda de massa experimentais e teóricos.

Tabela 4.14. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Difenilacetileno.

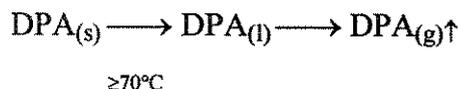
	ΔT (°C)	ΔM (%)		Atribuição Tentativa
		exp.	calc.	
DPA	95 – 185	100	100	saída de DPA
BDPA-MM	25 – 80	12	12	saída de H ₂ O
	80 – 150	16	14	saída de DPA
	280 – 340	65	–	decomposição da β -CD
BDPA-ID	275 – 380	70	–	dec. β -CD / saída DPA

A Tabela 4.15 apresenta os resultados da análise elementar de Difenilacetileno, da mistura mecânica e do composto de inclusão deste convidado com β -CD, e os compara aos valores teóricos da composição elementar destas espécies calculados em função do grau de hidratação indicado pela análise térmica, conforme mecanismos propostos a seguir.

Tabela 4.15. Análise Elementar do sistema β -CD/Difenilacetileno.

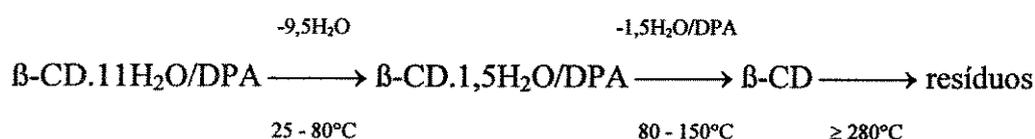
	% C		% H		% O	
	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.
DPA	95,0	94,3	5,6	5,7	–	–
BDPA-MM	47,1	44,5	6,7	6,8	46,2	48,7
BDPA-ID	47,1	47,3	6,4	6,7	46,5	46,2

O Difenilacetileno (DPA) apresenta uma única etapa de decomposição, não restando resíduos acima de 185°C (Fig. 4.31):



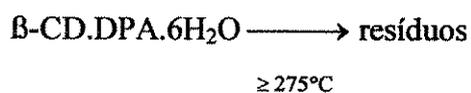
Os resultados de CDV refletem este processo, com a presença de um pico endotérmico muito fino, característico de fusão, a 60°C. A partir de 100°C, observa-se um outro pico endotérmico, referente à ebulição, mais largo e menos intenso, com máximo a 260°C (Fig. 4.32).

A análise termogravimétrica da mistura mecânica permite a identificação das perdas de massa correspondentes à saída de água da cavidade da β -CD e de DPA em separado. Como nos casos anteriores, podemos assinalar patamares análogos aos assinalados para β -CD e para DPA isoladamente:



Os resultados de CDV reforçam a idéia de que a mistura mecânica apresenta, em essência, a soma das propriedades de seus componentes. Assim, o pico de fusão de DPA está presente na curva de CDV da mistura mecânica. Também se observa o pico largo de desidratação da β -CD. Embora apresentando o mesmo perfil verificado na curva de CDV de DPA livre, o pico referente à ebulição desta espécie encontra-se deslocado na mistura mecânica. A diminuição de 50°C na ocorrência da ebulição pode ser explicada pelo efeito de diluição do DPA, causada pela presença (muito superior em massa) da β -CD.

O composto de inclusão apresenta somente um "patamar", no qual praticamente não se observa perda de massa. A correlação com os dados de análise elementar sugere o seguinte processo:



Novamente a técnica de CDV fornece informações importantes, que apontam na direção da inclusão. Ao contrário do que se observa para a mistura mecânica, o composto de inclusão não apresenta o pico de fusão do convidado. Além disto, observa-se, tal como para o sistema $\beta\text{-CD.FBP}$, que o pico de decomposição do sistema cíclico é praticamente coincidente com um pico fino, que pode ser atribuído à ebulição do convidado quando da destruição da cavidade hospedeira. Por outro lado, um pequeno pico endotérmico a 70°C - sem o correspondente na análise termogravimétrica - sugere que possamos estar frente a uma transição de fase ou a uma reacomodação da estrutura cristalina.

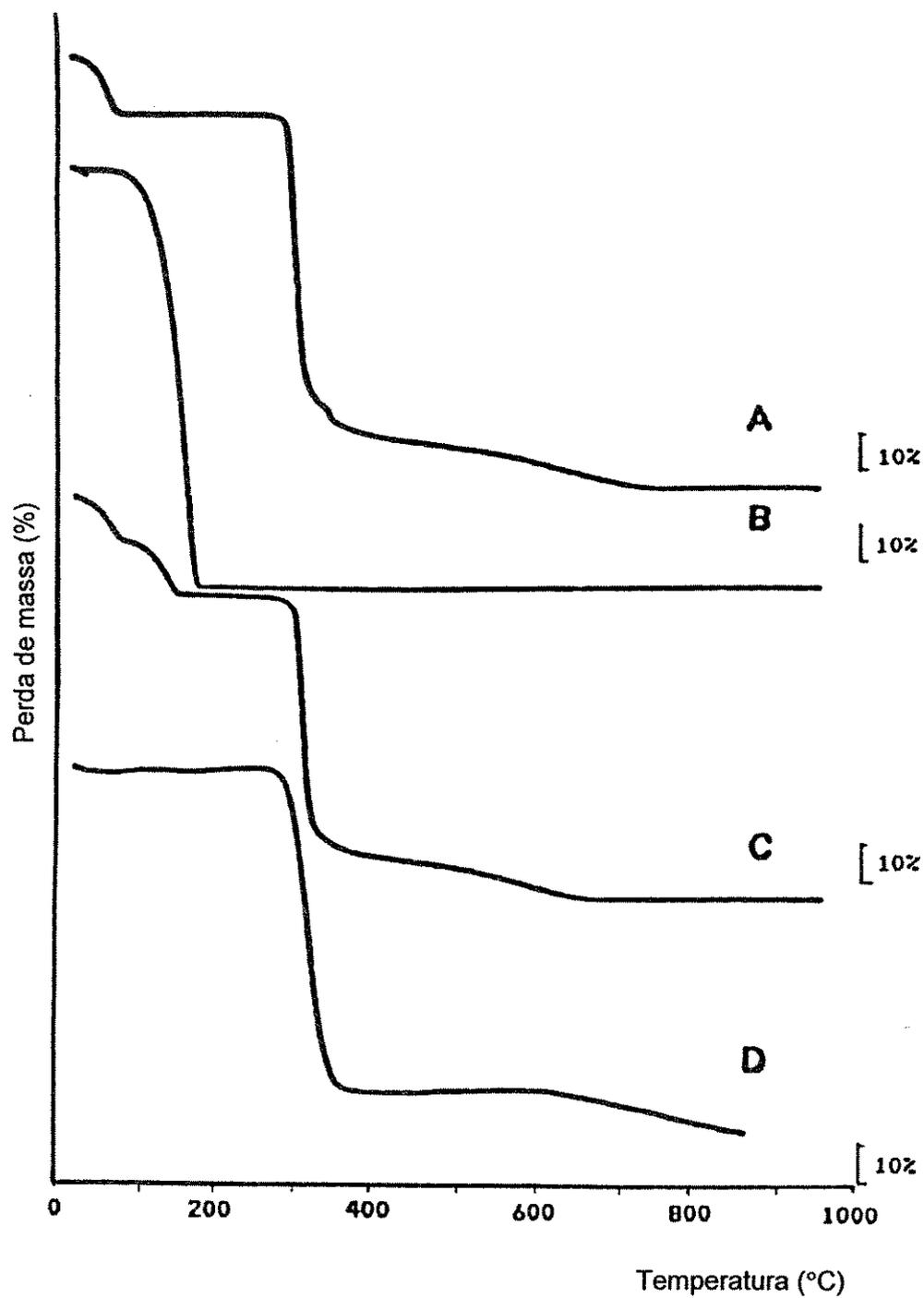


Figura 4.31. Curvas de ATG do sistema β -CD/Difenilacetileno: (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) composto de inclusão BDPA-ID.

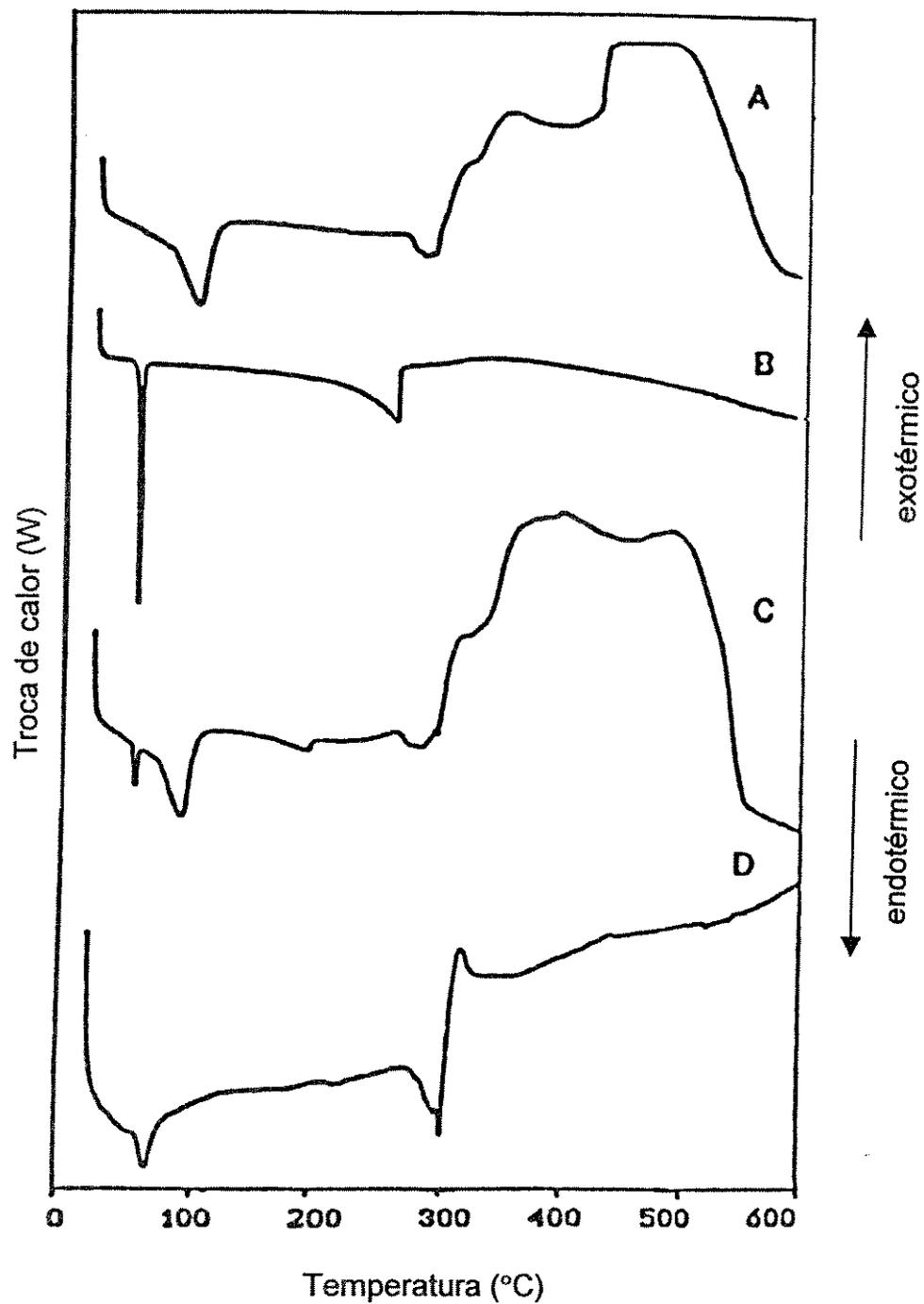


Figura 4.32. Curvas de CDV do sistema β -CD/Difenilacetileno: (a) β -CD; (b) Difenilacetileno; (c) mistura mecânica BDPA-MM; (d) composto de inclusão BDPA-ID.

4.4.6 - SISTEMA β -CD / ÁCIDO FERROCENO DICARBOXÍLICO

A Tabela 4.16 apresenta os intervalos de temperatura e respectivas perdas de massa observadas para o sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico, bem como a atribuição tentativa do fenômeno térmico associado.

Tabela 4.16. Perdas de massa e respectivos intervalos de temperatura e atribuições para o sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico.

	ΔT (°C)	ΔM (%)	Atribuição Tentativa
FDC	25 – 220	5	Saída de H ₂ O (grupos COOH)
	220 – 280	15	2ª etapa de dec. do FDC
	280 – 480	30	3ª etapa de dec. do FDC
BFDC-MM	25 – 85	10	Saída de H ₂ O
	240 – 280	10	2ª etapa de dec. do FDC
	280 – 660	75	Dec. β -CD / 3ª etapa dec. FDC
BFDC-IB	25 – 200	10	Saída de H ₂ O
	240 – 285	10	2ª etapa de dec. do FDC
	285 – 630	50	3ª etapa de dec. do FDC

Como já foi demonstrado anteriormente, a tentativa de inclusão de Ácido Ferroceno Dicarboxílico na cavidade da β -CD conduziu somente ao isolamento do próprio Ácido. Este resultado é confirmado pelo comportamento térmico, como se pode observar na Figura 4.33. As pequenas alterações no termograma da espécie BFDC-IB em relação ao convidado livre são significativas e podem ter sua causa no procedimento empregado na tentativa de inclusão. Desta forma, o comportamento térmico do produto obtido é bastante semelhante ao de FDC livre, como era esperado.

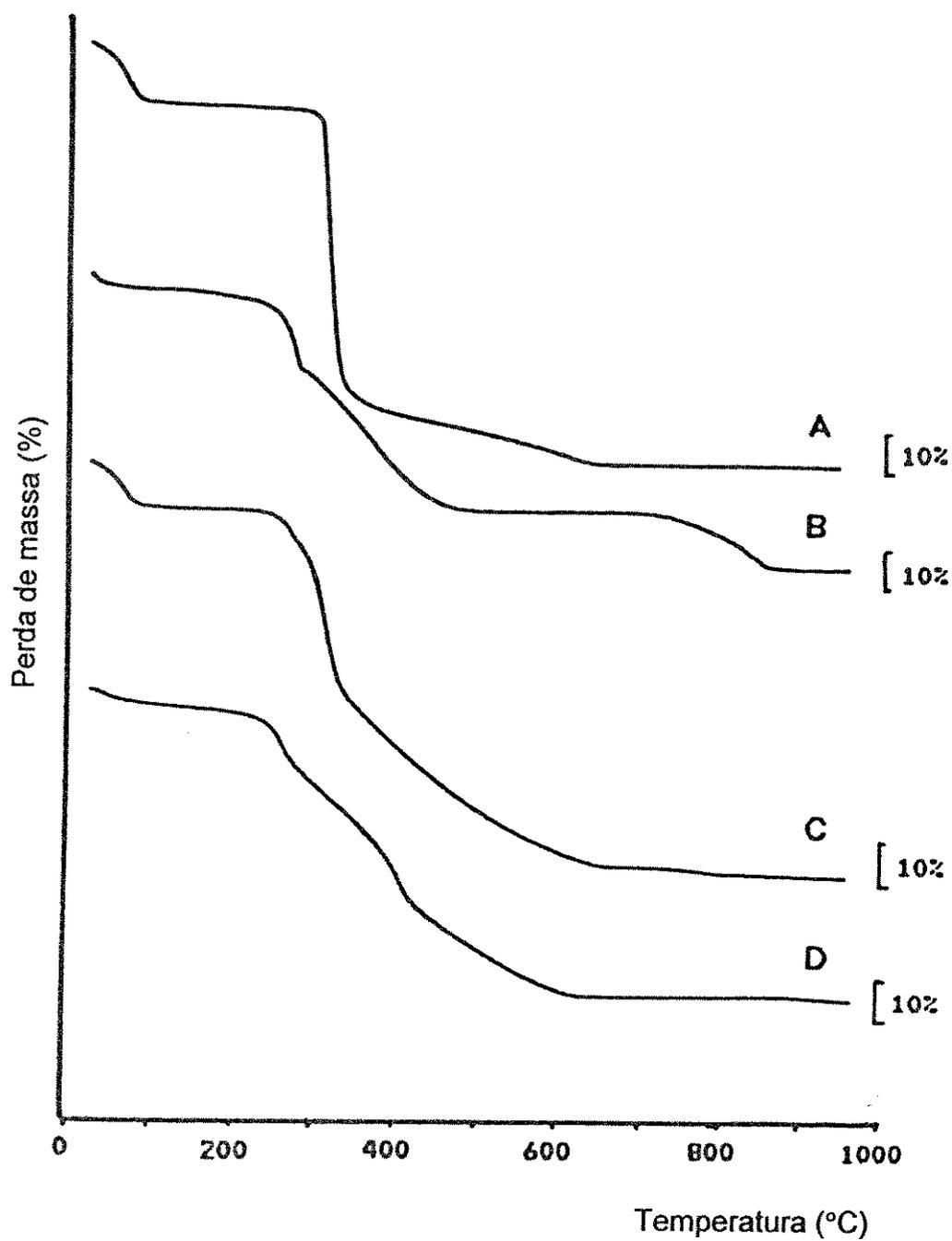


Figura 4.33. Curvas de ATG do sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico: (a) β -CD; (b) Ácido Ferroceno Dicarboxílico; (c) mistura mecânica BFDC-MA; (d) composto de inclusão BFDC-IB.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO

A Difractometria de Raios-X permitiu evidenciar a ocorrência de uma nova fase cristalina associada à inclusão, enquanto os difratogramas das misturas físicas apontam que não há alterações de estrutura dos reagentes em função de sua mistura no estado sólido.

Através da Espectroscopia Infravermelho foi possível verificar a supressão de modos vibracionais nos produtos obtidos, indicando confinamento dos convidados e consistindo em um forte indício de inclusão. No caso do convidado 2-fluorobifenila, a alteração em bandas de absorção específicas permitiu a formulação de hipóteses sobre sua posição na cavidade da β -CD.

A análise do comportamento térmico, complementada por Análise Elementar, possibilitou a proposição de um quadro do mecanismo de liberação da substância incluída, bem como verificar a alteração das propriedades térmicas do convidado.

O cruzamento das técnicas empregadas permitiu a caracterização da inclusão dos convidados Ferroceno, Acetil-ferroceno, 2-fluorobifenila e Difetilacetileno, e mostrou que não foi possível obter um composto de inclusão de Ácido Ferroceno Dicarboxílico em β -CD.

Foi, ainda, identificada forte interação entre β -CD e 2-fluorobifenila no estado sólido, embora a mesma não seja acompanhada de alteração da estrutura cristalina.

CAPÍTULO 6

TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho permite vários desdobramentos, através dos quais seria possível a construção de um cenário mais amplo para a compreensão dos sistemas estudados, ou ainda de sua aplicabilidade.

Sugere-se o prosseguimento desses estudos nas seguintes linhas:

- i.* avaliação dos sistemas estudados por espectrometria de massa e/ou espectroscopia infravermelho acoplada a análise termogravimétrica – TGA-MS e/ou TGA-IR, a fim de se investigarem os mecanismos de liberação propostos;
- ii.* medição da susceptibilidade óptica dos compostos de inclusão de β -CD com Difenilacetileno e 2-fluorobifenila, visando uma avaliação das propriedades ópticas não-lineares destes compostos.
- iii.* análise do sistema formado por β -CD e 2-fluorobifenila por ressonância magnética com rotação em ângulo mágico – RMN¹⁹F/MAS, para o entendimento da natureza da interação entre essas espécies e, para que se tenham indicações sobre a posição do convidado no composto de inclusão, através do estudo do micro-ambiente do átomo F;
- iv.* determinação dos parâmetros termodinâmicos associados à formação dos compostos de inclusão obtidos através de estudos calorimétricos.

REFERÊNCIAS

- ¹ W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **19**, 344 (1980).
- ² K. Freudenberg, E. Plankenhorn e H. Knauber, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **558**, 1 (1947).
- ³ D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur e E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 353 (1949).
- ⁴ F. Cramer e F. M. Henglein, *Chem. Ber.* **90**, 2561 (1957).
- ⁵ F. Cramer, *Chem. Ber.*, **86**, 1575 (1953).
- ⁶ F. Cramer e W. Dietsche, *Chem. Ber.*, **92**, 378 (1959).
- ⁷ F. Cramer e W. Kampe, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1115 (1965).
- ⁸ W. Saenger, *J. Inclusion Phenom.*, **2**, 445 (1984).
- ⁹ T. Steiner e W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7123 (1992).
- ¹⁰ K. Hódi, M. Kata, B. Selmezi, Lj. Tasic, M. Jovanovic e C. Djuric, *Starch/Stärke*, **43**, 186 (1991).
- ¹¹ R. J. Bergeron, em *Inclusion Compounds*, (ed. J. L. Atwood, J. E. D. Davies e D. D. MacNicol) Academic Press, Londres, v. 3, cap. 12 (1984).
- ¹² D. W. Griffiths e M. L. Bender, *Adv. Cat.*, **23**, 209 (1973).
- ¹³ H. Hirai, *J. Inclusion Phenom.*, **2**, 455 (1984).
- ¹⁴ S. Li e W. C. Purdy, *Chem. Rev.*, **92**, 1457 (1992).
- ¹⁵ V. T. D'Souza e M. L. Bender, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 146 (1987).

-
- ¹⁶ M. L. Bender, *J. Inclusion Phenom.*, **2**, 433 (1984).
- ¹⁷ W. Saenger e K. Lindner, *Carbohydr. Res.*, **99**, 103 (1982).
- ¹⁸ W. Shieh e A. Hedges (American Maize Products Co., Estados Unidos), Patente **WO 9.310.255** (1993).
- ¹⁹ W. Shieh e A. Hedges (American Maize Products Co., Estados Unidos), Patente **WO 9.307.285** (1993).
- ²⁰ P. Cami e D. Majou (Orsan, França), Patente **EP 481.903** (1992).
- ²¹ D. M. Stalker, C. K. Shewmaker e J. V. Oakes (Calgene Inc., Estados Unidos), Patente **WO 9.119.808** (1991).
- ²² R. L. Starnes (Novo Nordisk A/S, Dinamarca), Patente **WO 9.109.962** (1991).
- ²³ C.-P. Yang e C.-S. Su (Tatung Co., Taiwan), Patente **US 4.970.164** (1990).
- ²⁴ A. R. Kalfon (PB Ind. Plant Biotech Industries, Itália), Patente **EP 343.885** (1989).
- ²⁵ R. P. Rotubach e D. S. Scherl (UOP, Estados Unidos), Patente **US 4.865.976** (1989).
- ²⁶ J. Thiem, W. Treder, R. Keller e M. Schingmann (Hoechst, Alemanha), Patente **US 4.859.590** (1989).
- ²⁷ R. N. Ammeraal (American Maize Products Co., Estados Unidos), Patente **US 4.738.923** (1988).
- ²⁸ H. Hokse, F. S. Kaper e J. T. Wijpkema (AVERE, Holanda), Patente **US 4.477.568** (1984).

-
- ²⁹ E. L. Reinherz, Y.-J. Jin, L. K. Clayton, F. D. Howard, S. Koyasu e G. E. Tarr (Dana Farber Cancer Inst., Estados Unidos), Patente **WO 9.110.763** (1991).
- ³⁰ B. Wallner, G. T. Miller e M. D. Rosa (Biogen Inc., Estados Unidos), Patente **WO 9.216.622** (1992).
- ³¹ B. Seed, A. Aruffo e M. Amiot (General Hospital Corp., Estados Unidos), Patente **WO 9.119.808** (1991).
- ³² E. J. Arcuri, M. E. Brawner, M. J. Donovan, R. G. Gerber e J. A. Keller (Smithkline Beecham Corp., Estados Unidos), Patente **WO 9.206.175** (1992).
- ³³ M. E. Brawner, J. A. Fornwald e J. Arthos (Smithkline Beecham Corp., Estados Unidos), Patente **WO 9.200.985** (1992).
- ³⁴ Y. Suzuki, A. Imaizumi, H. Yamagushi, M. Kanesaki e S. Ono (Teijin, Japão) Patente **US 4.500.639** (1985).
- ³⁵ E. U. Nagy, I. Bartho, G. Hantos, M. Trimm, Z. Vida *et al.* (Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar e Chinoi Gyogyszere es Vegyeszeti Termekek Gyara, Hungria), Patente **US 4.528.271** (1985).
- ³⁶ S. Maruo, K. Miyazaki, N. Yamada e Y. Ezure (Nippon Shinyaku Co. Ltd., Japão), Patente **WO 9.106.640** (1991).
- ³⁷ V. T. D'Souza e D. Rong (Univ. of Missouri, Estados Unidos), Patente **WO 9.217.508** (1992).
- ³⁸ T. Suzuki, J. Okada e H. Sawada (Takeda Chemical Industries, Japão), Patente **US 4.480.033** (1984).
- ³⁹ S. D. Gorman, M. R. Clark, S. P. Cobbold e H Waldmann, Patente **WO 9.205.274** (1992).

-
- ⁴⁰ S.F. Schlossman e C. Morimoto (Coulter Corp., Estados Unidos), Patente **US 5.120.642** (1992).
- ⁴¹ J. M. Pesando (Biomembrane Inst., Estados Unidos), Patente **WO 9.113.974** (1991).
- ⁴² A. B. Endler-Jobst, S. Meuer, R. Wallich e P. Knolle (BASF AG, Alemanha), Patente **WO 9.204.463** (1992).
- ⁴³ S. D. Gorman, E. G. Routledge e H Waldmann, Patente **WO 9.206.193** (1992).
- ⁴⁴ S. A. Roth, P. B. Weisz, G. Farnbach, D. B. Weiner, M. I. Greene e W. V. Williams (Univ. of Pennsylvania, Estados Unidos), Patente **WO 9.000.596** (1990).
- ⁴⁵ N. L. Haigwood e C. J. Scandella (Chiron Corp., Estados Unidos), Patente **WO 9.113.906** (1991).
- ⁴⁶ L. C. Burkly, P. L. Chrisholm, D. W. Thomas e M. D. Rosa (Biogen Inc., Estados Unidos), Patente **WO 9.209.305** (1992).
- ⁴⁷ K. B. Lipkowitz, *J. Org. Chem.*, **56**, 6357 (1991).
- ⁴⁸ M. Prabhakaran, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **178**, 192 (1991).
- ⁴⁹ D. A. Wertz, C.-X. Shi e C. A. Venanzi, *J. Comp. Chem.*, **13** (1), 41 (1992).
- ⁵⁰ P. Ivanov e C. Jaime, *Journal of Molecular Structure*, **377**, 137 (1996).
- ⁵¹ J. L. Atwood, J. E. D. Davies e D. D. MacNicol (editores), *Inclusion Compounds*, Academic Press, Londres (1984).
- ⁵² M. L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer-Verlag, New York (1978).
- ⁵³ F. Cramer, *Einschlussverbindunge*, Springer, Berlin (1954).

-
- ⁵⁴ J. Szejtli, *Cyclodextrin and their Inclusion Complexes*, Akademiai Kiado, Budapest (1982).
- ⁵⁵ J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers, Boston (1988).
- ⁵⁶ D. French, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **12**, 189 (1957).
- ⁵⁷ S. G. Frank, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1585 (1975).
- ⁵⁸ R. J. Bergeron, *J. Chem. Educ.*, **54**, 204 (1977).
- ⁵⁹ E. Smolkova-Keulemansova, *J. Chromatogr.*, **251**, 17 (1982).
- ⁶⁰ W. Saenger, em *Inclusion Compounds*, (ed. J. L. Atwood, J. E. D. Davies e D. D. MacNicol) Academic Press, Londres, v. 2, cap. 8 (1984).
- ⁶¹ S. Wolfe, *Acc. Chem. Res.*, **87**, 1 (1980).
- ⁶² M. Wu, W. Gu, W. Li, X. Zhu, F. Wang e S. Zhao, *Chemical Physics Letters*, **224**, 557 (1994).
- ⁶³ V. Zabel, W. Saenger e S. A. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3664 (1986).
- ⁶⁴ C. Betzel, W. Saenger, B. Hingerty e G. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7545 (1984).
- ⁶⁵ P. Claudy, P. Germain, J. M. Letoffe, A. Bayol e B. Gonzales, *Thermochimica Acta*, **161**, 75 (1990).
- ⁶⁶ Th. Steiner e G. Koellner, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5122 (1994).
- ⁶⁷ Th. Steiner, G. Koellner, S. Ali, D. Zakin e W. Saenger, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **188**, 1060 (1992).
- ⁶⁸ K. K. Chacko e W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1708 (1981).

⁶⁹ T. Fujiwara, M. Yamazaki, Y. Tomizu, R. Tokuda, K.-I. Tomita, T. Matsuo, H. Suga e W. Saenger, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1983**, 181.

⁷⁰ A. Marini, V. Berbenni, G. Bruni, V. Massarotti e P. Mussarelli, *J. Chem. Phys.*, **103** (17), 7532 (1995).

⁷¹ A. Marini, V. Berbenni, G. Bruni, F. Giordano e M. Villa, *Thermochim. Acta*, **279**, 27 (1996).

⁷² W. Saenger, C. Betzel, B. Hingerty e G. M. Brown, *Nature*, **296**, 581 (1982).

⁷³ T. Steiner e W. Saenger, *Carbohydr. Res.*, **259**, 1 (1994).

⁷⁴ T. Steiner e W. Saenger, *Carbohydr. Res.*, **266**, 1 (1995).

⁷⁵ K. Harata, em *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, (ed. J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol e F. Vögtle) Elsevier Science Ltd., v.3 (ed. J. Szejtli e T. Osa), cap. 9 (1996).

⁷⁶ Hamilton, J. A.; Steinrauf, L. K.; VanEtten, R. L.; *Acta Cryst.*, **B24**, 1560 (1968).

⁷⁷ F. Cramer, W. Saenger e H. C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 14 (1967).

⁷⁸ R. L. VanEtten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes e M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 159 (1967).

⁷⁹ J. H. Park e T. H. Nah, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2**, 1359 (1994).

⁸⁰ R. I. Gelb e L. M. Schwartz, *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, **7**, 465 (1989).

⁸¹ Y. Matsui e K. Mochida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 2808 (1979).

⁸² M. Komiyama e M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2259 (1978).

-
- ⁸³ T. Järvinen, K. Järvinen, N. Schwarting e V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, **84**(3), 295, (1995).
- ⁸⁴ A. Capretta, R. B. Maharajh e R. A. Bell, *Carbohydr. Res.*, **267**, 49 (1995).
- ⁸⁵ A. Stadler-Szöke, M. Vikmon e J. Szejtli, *J. Incl. Phenom.*, **3**, 71 (1985).
- ⁸⁶ N. Nakanishi, T. Nadai, M. Masada e K. Miyajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **40** (5), 1252 (1992).
- ⁸⁷ T. Nagai, *J. Incl. Phenom.*, **5**, 29 (1987).
- ⁸⁸ J. Szejtli, em *Controlled Drug Bioavailability*, (ed. V. F. Smolen e L. A. Ball) Wiley, New York, v. 3, pp 365-420, (1985).
- ⁸⁹ T. Järvinen, K. Järvinen, A. Urtti, D. Thompson e V. J. Stella, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **11** (2), (1995).
- ⁹⁰ P. Jarho, K. Jarvinen, A. Urtti, V.J. Stella, T. Jarvinen, *J. Pharm. Pharmacology*, **48** (3), 263 (1996).
- ⁹¹ K. Minami, F. Hirayama e K. Uekama, *J. Pharm. Sci.*, **87** (6), 715, (1998).
- ⁹² R. Sutinen, M. Kekki, P. Paronen e A. Urtti, em *European Symposium on Formulation of Poorly-Available Drugs for Oral Administration* (ed. P. Couvreur, D. Duchêne e I. Kalles), 261, Editions de Santé, Paris (1996).
- ⁹³ A. Watanabe, T. Hanawa, M. Sugihara, K. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 1642 (1994).
- ⁹⁴ W. Loscher, D. Honack, A. Richter, H. U. Schulz, M. Schurer, R. Dusing, M. E. Brewster, *Epilepsia*, **36** (3), 255 (1995).
- ⁹⁵ G. Bettinetti, A. Gazzaniga, P. Mura, F. Giordano e M. Setti M, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18** (1), 39 (1992).

-
- ⁹⁶ B. W. Müller e E. Albers, *J. Pharm. Sci.*, **80** (6), 599 (1991).
- ⁹⁷ M. E. Brewster, W. R. Anderson, K. S. Estes e N. Bodor, *J. Pharm. Sci.*, **80** (4), 380 (1991).
- ⁹⁸ S. M. Ahmed, A. Naggi, M. Guerrini e B. Focher, *Int. J. Pharm.*, **77** (2-3), 247 (1991).
- ⁹⁹ S. Y. Lin e C. S. Lee, *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, **7**, 477 (1989).
- ¹⁰⁰ S. F. Lincoln, J. H. Coates, A. M. Hounslow, R. P. Villani, e R. L. Schiller, *J. Incl. Phenom.*, **6**, 183 (1988).
- ¹⁰¹ S. F. Lincoln, J. H. Coates, B. G. Doddridge e A. M. Hounslow, *J. Incl. Phenom.*, **5**, 49 (1987).
- ¹⁰² F. Hyraiyama, K. Uekama, M. Otagiri, Y. Otagiri e K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **26** (4), 1162 (1978).
- ¹⁰³ K. Uekama, M. Otagiri, T. Miyaji e K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **24** (6), 1146 (1976).
- ¹⁰⁴ F. Castelli, G. Pughsi, G. Giammona e C. A. Ventura, *Int. J. Pharm.*, **88** (1-3), 1 (1992).
- ¹⁰⁵ R. D. Sinisterra, R. Najjar, O. L. Alves, P. S. Santos, C. A. A. de Carvalho e A. L. C. da Silva, *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, **22**, 91 (1995).
- ¹⁰⁶ T. Cserhati, *Int. J. Pharm.*, **124** (2), 205 (1995).
- ¹⁰⁷ R. D. Sinisterra, R. Najjar, P. S. Santos, O. L. Alves, C. A. A. de Carvalho, E. Munson e K. Thakur, *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, aceito para publicação (1997).

-
- ¹⁰⁸ J. Defaye, C. O. Mellet, J. M. G. Fernadéz e S. Maciejewski, em *Anais do International Symposium on Molecular Recognition*, Lyon, 1996.
- ¹⁰⁹ G. W. Cuff e A. L. Thakkar (Eli Lilly and Company, Estados Unidos), Patente **WO 9.808.513**, 1998.
- ¹¹⁰ N. Henrich e F. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1121 (1965).
- ¹¹¹ H. Ikeda, S. Nishikawa, A. Ueno e F. Toda, em *Anais do International Symposium on Molecular Recognition*, Lyon, 1996.
- ¹¹² G. C. Dismukes, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 124 (1983).
- ¹¹³ T. Ikeda, R. Kojin, C.-j. Yoon, H. Ikeda, M. Iijima e F. Toda, *J. Incl. Phenom.*, **5**, 93 (1987).
- ¹¹⁴ T. Moriya, K. Matsumoto, H. Kurita, T. Otake, H. Mori, M. Morimoto, N. Ueba e N. Kunita, *J. Med. Chem.*, **34**, 2301 (1991).
- ¹¹⁵ T. Moriya, K. Saito, K. Matsumoto, H. Kurita, T. Otake, H. Mori, M. Morimoto, N. Ueba e N. Kunita, *J. Med. Chem.*, **36**, 1674 (1993).
- ¹¹⁶ K. Jaques, W. Buda, L. Dumortier, J. Vandereycken, A. Venema e P. Sandra, *J. High Resol. Chromatogr.*, **17** (2), 72 (1994).
- ¹¹⁷ J. Liu, H. Coffey, D. J. Detlefsen, Y. Li e M. S. Lee, *J. Chromatogr., A*, **763** (1/2), 261 (1997)
- ¹¹⁸ C. Bicchi, A. Damato, V. Manzin, A. Galli e M. Galli, *J. Microcolumn Separations*, **17** (4), 327 (1994).
- ¹¹⁹ A. Walhagen e L.-E. Edholm, *Chromatographia*, **32** (5/6), 215, (1991).
- ¹²⁰ T. Koscielski, D. Sybilska e J. Jurczak, *J. Inclusion Phenom.*, **5**, 6972 (1987).

-
- ¹²¹ M. Jung, D. Schmalzing e V. Schurig, *J. Chromatogr.*, **552**, 43 (1991).
- ¹²² A. Malik e K. Jinno, *Chromatographia*, **31**, 448 (1991).
- ¹²³ M. Jung, D. Schmalzing e V. Schurig, *J. Chromatogr.*, **552**, 43 (1991).
- ¹²⁴ J. H. Park, M. D. Jang e M. J. Shin, *J. Chromatogr.*, **595**, 45 (1992).
- ¹²⁵ Y. L. Loukas, *Anal. Chem.*, **70** (5), 966 (1998).
- ¹²⁶ H. Asanuma, M. Kakazu, M. Shibata, T. Hishiya, M. Ko miyama, *Chem. Commun.*, **20**, 1971 (1997).
- ¹²⁷ F. Hamada, Y. Kondo, K. Ishikawa, H. Ito, I. Suzuki, T. Osa e A. Ueno, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **17**, 267 (1994).
- ¹²⁸ J. H. T. Luong, *Chemosensors of Ion and Molecule Recognition, NATO ASI Series, Series C: v. 492*, p. 1, (ed. J.-P Desvergne e A. W. Czarnik) Kluwer Academic, Dordrecht, 1997.
- ¹²⁹ A. Ueno, *Anais do International Symposium on Molecular Recognition*, Lyon, 1996.
- ¹³⁰ A. Sadana, J. P. Alarie e T. Vo-Dinh, *Talanta*, **42**, 1567 (1995).
- ¹³¹ I. B. Swanson, J. Shi, S. Johnson e X. Yang, *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng., Methods for Ultrasensitive Detection*, **3270**, 25 (1998).
- ¹³² W. K. Hartmann, M. A. Mortellaro, Z. Pikramenou e D. G. Nocera, *Chemosensors of Ion and Molecule Recognition, NATO ASI Series, Series C: v. 492*, p. 159, (ed. J.-P Desvergne e A. W. Czarnik) Kluwer Academic, Dordrecht, 1997.
- ¹³³ M. A. Mortellaro e Daniel G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7414, (1996).

-
- ¹³⁴ M. A. Mortellaro, W. K. Hartmann e D. G. Nocera, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 1945 (1996).
- ¹³⁵ M. A. Mortellaro e D. G. Nocera, *ChemTech*, **26**, 17, (1996).
- ¹³⁶ H. Hashimoto, em *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, (ed. J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol e F. Vögtle) Elsevier Science Ltd., v.3 (ed. J. Szejtli e T. Osa), cap. 16 (1996).
- ¹³⁷ J. E. Trend, K. B. Rochford (Minnesota Mining and Manufacturing Company, Estados Unidos), Patente **US 4.941.996** (1990).
- ¹³⁸ D. F. Eaton e Y. Wang (E. I. Dupont de Nemours and Company, Estados Unidos) Patente **US 4.939.388** (1990).
- ¹³⁹ A. Togni e G. Rihs, *Organometallics*, **1993** (12), 3368.
- ¹⁴⁰ M. L. H. Green, S. R. Marder, M. E. Thompson, J. A. Bandy, D. Bloor, P. V. Kolinsky e R. J. Jones, *Nature*, **330**, 360 (1987).
- ¹⁴¹ M. E. Wright, E. G. Toplikar, H. S. Lackritz e J. T. Kerney, *Macromolecules*, **27**, 3016 (1994).
- ¹⁴² C. Dehu, F. Meyers e J. L. Brédas, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (14), 6198 (1993).
- ¹⁴³ K. Kondo, T. Fujitani e N. Ohnishi, *J. Mat. Chem.*, **7** (3), 429 (1997).
- ¹⁴⁴ T. J. Kealy e P. L. Pauson, *Nature*, **168**, 1309 (1951).
- ¹⁴⁵ A. Harada e S. Takahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 645 (1984).
- ¹⁴⁶ A. Harada e S. Takahashi, *J. Incl. Phenom.*, **2**, 791 (1984).
- ¹⁴⁷ A. Harada, Y. Hu, S. Yamamoto e S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 729 (1988).

-
- ¹⁴⁸ L. Szente, em *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, (ed. J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol e F. Vögtle) Elsevier Science Ltd., v.3 (ed. J. Szejtli e T. Osa), cap. 7 (1996).
- ¹⁴⁹ M. F. C. Ladd e R. A. Palmer, em *Structure Determination by X-Ray Crystallography*, 3^a ed., Plenum Press, New York (1994).
- ¹⁵⁰ L. Szente, em *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, (ed. J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol e F. Vögtle) Elsevier Science Ltd., v.3 (ed. J. Szejtli e T. Osa), v.3, cap. 8 (1996).
- ¹⁵¹ J. P. Glusker, M. Lewis e M. Rossi, em *Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists*, VHC Publishers, Inc., New York (1994).
- ¹⁵² Hamilton, J. A.; Sabesan, M. N.; Steinrauf, L. K.; Geddes, A.; *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **73**, 659 (1976).
- ¹⁵³ Lipson, H.; Steeple, H.; *Interpretation of X-Ray Powder Diffraction Patterns*, MacMillan, Londres (1980).
- ¹⁵⁴ Y.-I. Chang e G. A. Reineccius, *J. Food Sci.*, **55** (6), 1686 (1990).
- ¹⁵⁵ S.-Y. Lin e C.-S. Lee, *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, **7**, 477 (1989).
- ¹⁵⁶ S. Y. Lin, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 572 (1988).
- ¹⁵⁷ M. Fodor, Cs. Novák, R. Rákosa, K. Tomor, G. Pokol e S. Gál, *J. Therm. Anal.*, **48** (3), 515 (1997).
- ¹⁵⁸ Stout, G. H.; Jensen, L. H., em *X-Ray Structure Determination, A Practical Guide*, MacMillan Co., Londres (1968).
- ¹⁵⁹ B. Klingert e G. Rihs, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1991** (10), 2749.

-
- ¹⁶⁰ J. A. Hamilton, M. N. Sabesan e L. K. Steinrauf, *Carbohydr. Res.*, **89**, 33 (1981).
- ¹⁶¹ Y. Nakai, S.-I. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada e T. Konno, *Chem. Pharm. Bull.*, **26** (11), 3419 (1978)
- ¹⁶² Y. Nakai, S.-I. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada e T. Konno, *Chem. Pharm. Bull.*, **28** (2), 652 (1980)
- ¹⁶³ N. R. Russel e M. McNamara, *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, **7**, 455 (1989).
- ¹⁶⁴ O. Egyed e V. Weiszfeiler, *Vibr. Spectrosc.*, **7**, 73 (1994).
- ¹⁶⁵ O. Egyed, *Vibr. Spectrosc.*, **1**, 225 (1990).
- ¹⁶⁶ E. R. Lippincott e R. D. Nelson, *Spectrochim. Acta*, **10**, 307 (1958).
- ¹⁶⁷ N. B. Colthup, L. H. Daly e S. E. Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, Inc., 2^a edição, New York, 1975.
- ¹⁶⁸ K. Nakanishi e P. Solomon, *Infrared Absorption Spectroscopy*, Holden-Day, Inc., 2^a ed., San Francisco (1977).
- ¹⁶⁹ E. G. Brame, Jr. e J. G. Grasselli, *Infrared and Raman Spectroscopy*, Marcel Dekker, Inc., New York (1977).
- ¹⁷⁰ J. Cazest, *Appl. Spectrosc.*, **19** (1), 34 (1965).
- ¹⁷¹ A. Ueno, K. Takahashi, Y. Hino e T. Osa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 194.

APÊNDICE

Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas dos difratogramas obtidos

Tabela A.1. Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para β -CD.

2θ (graus)	d (Å)	I / I ₀
4,5	19,6	0,55
6,3	14,1	0,08
9,0	9,8	0,35
9,7	9,1	0,08
10,6	8,3	0,37
11,7	7,6	0,15
12,5	7,1	1,00
13,5	6,6	0,09
14,6	6,1	0,38
15,4	5,8	0,29
16,0	5,5	0,15
17,0	5,2	0,42
17,7	5,0	0,45
18,7	4,7	0,53
19,4	4,6	0,44
20,8	4,3	0,39
22,7	3,9	0,43
23,5	3,8	0,09
24,1	3,7	0,18
25,0	3,6	0,24
25,5	3,5	0,18
27,1	3,3	0,27

Tabela A.2. Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para o sistema β -CD/Ferroceno.

	2 θ (graus)	d (Å)	I / I ₀
FH	15,1	5,9	1,00
	17,3	5,1	0,25
	18,2	4,9	0,05
	18,8	4,7	0,12
	19,5	4,6	0,06
	21,7	4,1	0,04
	22,8	3,9	0,08
	25,3	3,5	0,06
BFH-MA	6,3	14,1	0,10
	8,9	9,9	0,32
	9,7	9,1	0,10
	10,6	8,3	0,34
	11,6	7,6	0,19
	12,5	7,1	0,88
	13,5	6,6	0,08
	14,6	6,1	0,39
	15,2	5,8	1,00
	16,0	5,5	0,17
	17,0	5,2	0,46
	17,4	5,1	0,85
	17,7	5,0	0,44
	18,0	4,9	0,29
	18,3	4,9	0,27
	18,8	4,7	0,73
19,5	4,6	0,49	
20,9	4,3	0,36	
22,7	3,9	0,46	
BFH-IA	5,5	16,1	0,28
	11,0	8,0	0,51
	17,5	5,1	1,00

Tabela A.3. Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para o sistema β -CD/Acetil-ferroceno.

	2θ (graus)	d (Å)	I / I_0
FA	13,4	6,6	1,00
	18,0	4,9	0,07
	18,7	4,7	0,05
	19,2	4,6	0,05
	19,4	4,6	0,05
	21,4	4,2	0,05
	23,9	3,7	0,16
	27,2	3,3	0,05
BFA-MA	6,3	14,0	0,03
	9,6	9,2	0,04
	10,7	8,3	0,05
	11,0	8,0	0,02
	12,6	7,0	0,21
	13,6	6,5	1,00
	14,7	6,0	0,03
	15,4	5,8	0,03
	16,2	5,5	0,05
	17,2	5,2	0,04
	18,1	4,9	0,23
	18,4	4,8	0,12
	18,9	4,7	0,10
	19,2	4,6	0,10
	19,4	4,6	0,12
	20,9	4,3	0,10
	21,6	4,1	0,04
23,0	3,9	0,03	
23,3	3,8	0,10	
23,8	3,7	0,05	
BFA-IC	5,9	15,0	0,21
	7,1	12,5	0,11
	10,0	8,9	0,18
	11,9	7,5	0,79
	14,4	6,2	0,34
	15,4	5,8	0,66
	17,5	5,1	1,00
	18,4	4,8	0,74
18,7	4,7	0,76	

Tabela A.4. Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para o sistema β -CD/Difenilacetileno.

	2 θ (graus)	d (Å)	I / I ₀
DPA	12,5	7,1	0,34
	15,2	5,8	0,27
	17,2	5,2	0,11
	18,2	4,9	0,06
	18,5	4,8	0,16
	18,9	4,7	0,11
	19,4	4,6	0,14
	19,7	4,5	0,06
	20,6	4,3	0,04
	21,5	4,1	0,05
	23,1	3,9	0,32
	23,5	3,8	0,77
	24,1	3,7	0,05
	25,1	3,6	1,00
	26,1	3,4	0,07
	27,7	3,2	0,16
	28,3	3,2	0,10
	28,8	3,1	0,05
29,4	3,0	0,06	
BDPA-MM	4,4	20,3	0,21
	6,1	14,6	0,10
	8,9	9,9	0,25
	9,5	9,3	0,08
	10,5	8,4	0,49
	11,5	7,7	0,19
	12,3	7,2	1,00
	14,5	6,1	0,27
	15,1	5,9	0,33
	15,9	5,6	0,12
	16,9	5,2	0,51
	17,5	5,1	0,41
	18,6	4,8	0,54
	19,4	4,6	0,56
	20,6	4,3	0,43
	21,3	4,2	0,24
	22,9	3,9	0,52
	23,2	3,8	0,29
24,1	3,7	0,20	
25,1	3,5	0,27	
26,9	3,3	0,28	
28,4	3,1	0,17	

Tabela A.4 (cont.). Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para o sistema β -CD/Difenilacetileno.

	2θ (graus)	d (Å)	I / I_0
BDPA-ID	4,5	19,6	0,04
	5,0	17,9	0,18
	6,6	13,4	0,36
	8,9	10,0	0,09
	10,7	8,3	0,13
	11,5	7,7	0,45
	11,9	7,5	0,49
	12,5	7,1	0,17
	13,7	6,5	0,15
	15,1	5,9	0,44
	17,5	5,1	1,00
	18,9	4,7	0,11
	19,5	4,6	0,16
	19,9	4,5	0,21
	23,2	3,8	0,15
	24,1	3,7	0,22

Tabela A.5. Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para o sistema β -CD/2-fluorobifenila.

	2 θ (graus)	d (Å)	I / I ₀
2FBP	14,9	5,9	0,36
	15,4	5,8	0,09
	16,9	5,2	0,19
	20,3	4,4	1,00
	25,1	3,5	0,33
	25,8	3,5	0,07
	26,5	3,4	0,14
	27,9	3,2	0,14
	30,1	3,0	0,10
	31,3	2,9	0,54
	31,8	2,8	0,06
	37,0	2,4	0,12
	41,2	2,2	0,07
	44,5	2,0	0,05
	49,7	1,8	0,07
B2FBP-MM	4,7	18,8	0,36
	6,4	13,8	0,08
	9,1	9,7	0,37
	10,8	8,2	0,44
	11,7	7,6	0,17
	12,6	7,0	1,02
	14,8	6,0	0,25
	15,6	5,7	0,37
	16,1	5,5	0,14
	17,2	5,2	0,41
	17,8	5,0	0,36
	18,9	4,7	0,51
	19,6	4,5	0,41
	20,4	4,4	1,00
	20,9	4,3	0,34
22,8	3,9	0,37	
25,1	3,5	0,32	
27,2	3,3	0,29	

Tabela A.5 (cont.). Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para o sistema β -CD/2-fluorobifenila.

	2 θ (graus)	d (Å)	I / I ₀
B2FBP-ID	5,6	15,8	0,41
	6,4	13,9	0,15
	6,7	13,2	0,17
	10,8	8,2	0,13
	11,4	7,8	1,00
	12,2	7,3	0,09
	13,0	6,8	0,10
	13,9	6,4	0,12
	14,4	6,2	0,12
	14,9	5,9	0,12
	15,2	5,8	0,12
	16,5	5,4	0,38
	16,8	5,3	0,38
	17,2	5,2	0,54
	17,7	5,0	0,69
	18,1	4,9	0,29
	18,4	4,8	0,16
	19,0	4,7	0,13
	12,7	7,0	0,12
	20,6	4,3	0,35
21,8	4,1	0,08	
23,3	3,8	0,19	
23,8	3,7	0,17	
24,2	3,7	0,16	

Tabela A.6. Principais reflexões, distâncias interplanares e intensidades relativas para o sistema β -CD/Ácido Ferroceno Dicarboxílico.

	2 θ (graus)	d (Å)	I / I ₀
FDC	14,4	6,2	0,32
	15,8	5,6	0,32
	16,3	5,4	1,00
	19,0	4,7	0,18
	23,3	3,8	0,14
	25,7	3,5	0,29
	29,1	3,1	0,11
	31,6	2,8	0,27
	45,4	2,0	0,19
BFDC-MM	8,95	9,9	0,22
	9,65	9,2	0,14
	10,4	8,5	0,44
	11,5	7,7	0,19
	12,4	7,1	1,00
	14,4	6,2	0,39
	15,4	5,8	0,36
	15,9	5,6	0,42
	16,3	5,4	0,94
	17,0	5,2	0,44
	17,7	5,0	0,36
	18,8	4,7	0,42
	19,4	4,6	0,50
	20,8	4,3	0,50
	21,3	4,2	0,31
	22,8	3,9	0,42
	23,4	3,8	0,17
	24,1	3,7	0,19
	25,1	3,6	0,25
25,7	3,5	0,33	
27,1	3,3	0,28	
31,6	2,8	0,47	
BFDC-IB	14,4	6,2	0,29
	15,7	5,6	0,38
	16,3	5,5	1,00
	23,1	3,9	0,26
	25,6	3,5	0,39
	31,6	2,8	0,22