



**SÍNTESE DE CICLODEXTRINAS PENTAFLUORPROPIONILADAS E SUAS
APLICAÇÕES COMO FASES ESTACIONÁRIAS QUIRAIS EM CROMATOGRÁFIA
GASOSA ENANTIOSELETIVA**

por

ANDERSON STOFFELS MALLMANN

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria, como requisito parcial para obtenção do grau de DOUTOR EM QUÍMICA.

Santa Maria, RS – BRASIL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A comissão organizadora, abaixo assinada, aprova a Tese intitulada

**SÍNTESE DE CICLODEXTRINAS PENTAFLUORPROPIONILADAS E SUAS
APLICAÇÕES COMO FASES ESTACIONÁRIAS QUIRAIS EM
CROMATOGRAFIA GASOSA ENANTIOSSELETIVA**

elaborada por

ANDERSON STOFFELS MALLMANN

Como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química**

COMISSÃO EXAMINADORA:



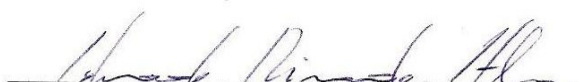
Prof. Dr. Ademir Farias Morel –
Orientador – UFSM



Prof. Dra. Mariá da Graça Nascimento –
UFSC



Prof. Dra. Mara E. Fortes Braibante –
UFSM



Prof. Dr. Eduardo Miranda Ethur –
Univates



Prof. Dr. Ubiratan Flores da Silva –
UFSM

Aos meus pais, Hilmar e Geni, e aos meus irmãos Evandro e Aline.

Por todo esforço e incentivo na busca pela minha educação e pela minha formação profissional. Pelo exemplo de luta e perseverança diante das dificuldades, fica aqui o meu agradecimento. Este trabalho também é seu, pois sem o apoio que recebi da minha família ele não seria possível. Muito obrigado.

À minha namorada Vanessa da Silva Reichert.

Obrigado por estar ao meu lado, me apoiando diante das frustrações e dividindo a
alegria das conquistas.

Ao Prof. Dr. Ademir Farias Morel.

Obrigado pela oportunidade e pela orientação. Por mostrar que um verdadeiro mestre não mostra apenas o caminho para o conhecimento, mas deixa um exemplo a ser seguido. Obrigado pela amizade, pela paciência e pelos “puxões-de-orelha” nestes 12 anos de convivência.

Ao Prof. Dr. Ubiratan Flores da Silva,

meu co-orientador extra-oficial, deixo registrados aqui meus sinceros
agradecimentos pela amizade, pela conversa franca e pelos relevantes conselhos a
respeito deste trabalho.

À Profa. Dra. Mara E. Fortes Braibante, meus agradecimentos pela disponibilidade em ser minha co-orientadora e pelos valiosos conselhos na estruturação deste trabalho.

Aos demais membros da banca examinadora, muito obrigado pelos excelentes conselhos e pela disponibilidade e atenção prestados na correção desta tese.

Aos funcionários do Departamento de Pós-Graduação em Química, Valéria e Ademir, muito obrigado pela ajuda, por estarem sempre atentos às minhas obrigações em relação aos trâmites burocráticos e pela sincera amizade.

Aos colegas do Laboratório do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais: Juliano Medeiros Rios, Paulo Muraro, Vinícius Ilha, Gilvan de Oliveira Dias, Euclésio Simionatto, Wellington de Abreu Gonzaga (*in memorian*), Graciela Maldaner, Carla Porto, Caroline Ziegler Stüker, Vanessa Gressler, Carolina Quatrin Oliveira, Ilmar Graebner, Enrique Larghi, Marcelo Pedroso, Graciane Zanon, Irene Alles e Luciane Ribeiro Viana meu agradecimento pelo coleguismo e amizade.

Às professoras Ionara Irion Dalcol e Emília Carolina Dessooy (*in memorian*), pela amizade, apoio e orientações prestados.

Aos órgãos fomentadores de pesquisa científica: CNPq, Capes e FAPERGS, nosso agradecimento pelo apoio financeiro, fundamental para a realização desta pesquisa.

Ao meu querido e Imortal Tricolor, Grêmio aguerrido dos pampas, que sirvam tuas façanhas, de modelo a toda terra.

Por fim, aos meus amigos, que me acompanharam e continuarão acompanhando, seja na lembrança ou na convivência, muito obrigado pelos momentos memoráveis, pelo apoio, pelos conselhos e pela parceria nos momentos bons e nos ruins.

“For those about to rock, we salute you”

RESUMO

TÍTULO: “SÍNTESE DE CICLODEXTRINAS PENTAFLUORPROPIONILADAS E SUAS APLICAÇÕES COMO FASES ESTACIONÁRIAS QUIRAIS EM CROMATOGRAFIA GASOSA ENANTIOSSELETIVA”

AUTOR: Anderson Stoffels Mallmann

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ademir Farias Morel

Três novos derivados de α -, β - e γ -ciclodextrinas foram sintetizados: Hexaquis-(2,6-di-O-pentil)- α -ciclodextrina, Heptaquis-(2,6-di-O-pentil)- β -ciclodextrina e Octaquis-(2,6-di-O-pentil)- γ -ciclodextrina.

Suas estruturas foram elucidadas utilizando-se técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C , COSY ^1H - ^1H e HMQC.

Foram confeccionadas três novas colunas cromatográficas quirais com as fases obtidas e com a fase aquiral OV 1701. Todas as colunas foram testadas frente a vários analitos racêmicos, mostrando-se eficientes na sua resolução estereosseletiva: álcoois, álcoois acetilados e trifluoracetilados, aminoácidos, ésteres de ácidos orgânicos, hidrocarbonetos monoterpênicos, cetonas, lactonas, fármacos como a anfetamina, compostos com enxofre, compostos com selênio e compostos halogenados.

A coluna confeccionada com a fase estacionária 2,6-Pe-3-PFP- α -CD/OV 1701 (1:1) apresentou os melhores resultados na separação enantiomérica do (+/-)-mentol-OAc e do (+/-)-borneol.

Muitos compostos foram testados e separados na coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). Os melhores resultados obtidos foram na separação estereosseletiva de: (+/-)-2-decanol-*O*-Ac, (+/-)-2-decanol-*O*-TFA, (+/-)-2-undecanol-*O*-Ac, (+/-)-2-undecanol-*O*-TFA, (+/-)-feniletanol-*O*-Ac, (+/-)-fenilpropanol-*O*-Ac, (+/-)-borneol-*O*-Ac, (+/-)-borneol-*O*-TFA, (+/-)-mentol-*O*-Ac, (+/-)-2-fenil-2-butanol-*O*-Ac, (+/-)-2-fenil-2-pentanol-*O*-Ac, D,L-alanina-*O*-etil, *R,S*-(*E*)-etil-2-(4-oxopent-2-en-2-ilamino)propanoate, (+/-)-ácido 2,3-bromopropiônico, (+/-)-ácido mandélico, (+/-)- α -pineno, (+/-)-cânfora, (+/-)-carvona, (+/-)- α -ionona, (+/-)-anfetamina, (+/-)-benzenosulfinato de ciclohexila, (+/-)-1-(etilsulfinil)benzeno, (+/-)-1-(metilsulfinil)benzeno, (+/-)-1-(metilsulfinil)-4-metil benzeno e (+/-)-1-(etilsulfinil)-4-metil benzeno.

A coluna 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1) apresentou bons resultados nas separações de: (+/-)-borneol, (+/-)-borneol-*O*-Ac, (+/-)-borneol-*O*-TFA, (+/-)-*neo*-mentol, (+/-)-mentol-*O*-Ac, (+/-)-2-decanol-*O*-Ac, (+/-)-2-undecanol-*O*-Ac, D,L-leucina, (+/-)- β -hidroxi-leucina, (+/-)- α -pineno, (+/-)-cânfora, (+/-)-carvona e (+/-)- α -ionona.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado em Química.

Santa Maria, 05 de Dezembro de 2008.

ABSTRACT

TÍTULO: "SYNTHESIS OF PENTAFLUOROPROPIONYLATED CYCLODEXTRINS AND ITS DEVELOPMENT AS CHIRAL STATIONARY PHASES IN ENANTIOSELECTIVE GAS CHROMATOGRAPHY"

AUTHOR: Anderson Stoffels Mallmann

ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Ademir Farias Morel

Three new α -, β - and γ -cyclodextrins derivatives were synthesized: hexakis-(2,6-di-O-pentyl)- α -cyclodextrin, heptakis-(2,6-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin and octakis-(2,6-di-O-pentyl)- γ -cyclodextrin.

The structures were elucidated using Nuclear Magnetic Resonance techniques such ^1H , ^{13}C , COSY ^1H - ^1H and HMQC.

Three new chiral chromatographic columns were prepared with the obtained chiral phases and the achiral phase OV 1701. All the columns were tested with various racemic compounds, showing efficiency in their chiral resolution such as: alcohols, acetylated alcohols, trifluoroacetylated alcohols, aminoacids, organic acids esters, monoterpene hydrocarbons, ketones, lactones, drugs, sulphur compounds, selenium compounds and halogenated compounds.

The column confectionated with the stationary phase 2,6-Pe-3-PFP- α -CD/OV 1701 (1:1) showed better results on the separation of (+/-)-menthol-OAc and (+/-)-borneol.

Many compounds were tested and separated by the chiral column 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). Good results were obtained on the stereoselective separation of (+/-)-2-decanol-*O*-Ac, (+/-)-2-decanol-*O*-TFA, (+/-)-2-undecanol-*O*-Ac, (+/-)-2-undecanol-*O*-TFA, (+/-)-phenylethanol-*O*-Ac, (+/-)-phenylpropanol-*O*-Ac, (+/-)-borneol-*O*-Ac, (+/-)-borneol-*O*-TFA, (+/-)-menthol-*O*-Ac, (+/-)-2-phenyl-2-butanol-*O*-Ac, (+/-)-2-phenyl-2-pentanol-*O*-Ac, D,L-alanine-*O*-ethyl, *R,S*-(*E*)-ethyl-2-(4-oxopent-2-en-2-ylamino)propanoate, (+/-)-2,3-bromopropionic acid, (+/-)-mandelic acid, (+/-)- α -pinene, (+/-)-camphor, (+/-)-carvone, (+/-)- α -ionone, (+/-)-amphetamine, (+/-)-cyclohexyl benzenesulfinate, (+/-)-1-(ethylsulfinyl)benzene, (+/-)-1-(methylsulfinyl)benzene, (+/-)-1-(methylsulfinyl)-4-methyl benzene and (+/-)-1-(ethylsulfinyl)-4-methyl benzene.

The columns with 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1) showed good results on the separations of (+/-)-borneol, (+/-)-borneol-*O*-Ac, (+/-)-borneol-*O*-TFA, (+/-)-*neo*-menthol, (+/-)-menthol-*O*-Ac, (+/-)-2-decanol-*O*-Ac, (+/-)-2-undecanol-*O*-Ac, D,L-leucine, (+/-)- β -hydroxy-leucine, (+/-)- α -pinene, (+/-)-camphor, (+/-)-carvone and (+/-)- α -ionone.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

GRADUATED PROGRAM IN CHEMISTRY

Doctoral Tesis in Chemistry.

Santa Maria, Dezember 05th, 2008.

ÍNDICE

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	iii
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ESQUEMAS.....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xv
I – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
II – REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1 – EVOLUÇÃO DA CROMATOGRAFIA GASOSA.....	3
2.2 – EVOLUÇÃO DAS CICLODEXTRINAS.....	6
2.3 - FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO.....	7
2.4 - RECENTES AVANÇOS EM CROMATOGRAFIA GASOSA.....	9
2.5 - REATIVIDADE DAS CICLODEXTRINAS.....	15
2.6 – CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS DE CICLODEXTRINA.....	18
2.6.1 - Cromatografia de camada delgada (CCD).....	18
2.6.2 - Espectroscopia de RMN.....	19
III - SÍNTESE DAS FASES ESTACIONÁRIA QUIRAIS.....	22
3.1 - Obtenção das fases 2,6-di- <i>O</i> -Pe-3- <i>O</i> -PFP- α -CD(1a), 2,6-di- <i>O</i> -Pe-3- <i>O</i> -PFP- β -CD(1b), 2,6-di- <i>O</i> -Pe-3- <i>O</i> -PFP- γ -CD(1g).....	22
3.2 - Obtenção das fases 2,3,6-tri- <i>O</i> -PFP- α -CD(2a), 2,3,6-tri- <i>O</i> -PFP- β -CD(2b), 2,3,6-tri- <i>O</i> -PFP- γ -CD(2g).....	26
3.3 - Obtenção das fases 2,3-di- <i>O</i> -Pe-6- <i>O</i> -PFP- α -CD(3a), 2,3-di- <i>O</i> -Pe-6- <i>O</i> -PFP- β -CD(3b), 2,3-di- <i>O</i> -Pe-6- <i>O</i> -PFP- γ -CD(3g).....	26

IV - BIO-REDUÇÃO.....	28
V – TRATAMENTO E EMPACOTAMENTO DAS COLUNAS.....	29
VI - RESULTADOS OBTIDOS COM AS FASES SINTETIZADAS.....	31
6.1 - Coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- α -CD/ OV 1701 (1:1).....	34
6.1.1 – Álcoois.....	35
6.2 - Coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	38
6.2.1 – Álcoois.....	40
6.2.2 – Aminoácidos.....	50
6.2.3 - Ácidos Orgânicos.....	53
6.2.4 – Hidrocarbonetos Terpênicos.....	56
6.2.5 – Cetonas.....	58
6.2.6 – Anfetaminas.....	62
6.2.7 – Sulfinatos quirais.....	64
6.2.8 – Halogenados.....	69
6.3 - Coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	70
6.3.1 – Álcoois.....	70
6.3.2 – Aminoácidos.....	76
6.3.3 – Hidrocarbonetos.....	78
6.3.4 – Cetonas.....	78
VII - PARTE EXPERIMENTAL.....	81
7.1 Aparelho de Cromatografia Gasosa.....	81
7.2 Ressonância Magnética Nuclear.....	81
7.3 Aparelho de Ponto de Fusão.....	81
7.4 Técnicas cromatográficas.....	81
7.4.1 Cromatografia de coluna (CC).....	81
7.4.2 Cromatografia de camada delgada (CCD).....	82
7.5 Pré-tratamento dos capilares de sílica fundida.....	82
7.5.1 Lixívia.....	82
7.5.2 Desativação da superfície interna.....	83
7.6 Confecção das colunas capilares.....	83
7.7 - Síntese das Fases Estacionárias Quirais.....	84
7.7.1 - Síntese da Hexaquis-(2,6-di-O-pentil)- α -ciclodextrina.....	84
7.7.2 - Síntese da Heptaquis-(2,6-di-O-pentil)- β -ciclodextrina.....	85

7.7.3 - Síntese da Octaquis-(2,6-di-O-pentil)- γ -ciclodextrina.....	86
7.7.4 - Síntese da Hexaquis-(3-O-pentafluorpropionil-2,6-di-O-pentil)- α -ciclodextrina.....	87
7.7.5 - Síntese da Heptaquis-(3-O-pentafluorpropionil-2,6-di-O-pentil)- β -ciclodextrina.....	88
7.7.6 - Síntese da Octaquis-(3-O-pentafluorpropionil-2,6-di-O-pentil)- γ -ciclodextrina.....	89
7.7.7 - Heptaquis-(6-O- <i>t</i> -butildimetilsilil)- β -ciclodextrina.....	90
7.7.8 - Octaquis-(6-O- <i>t</i> -butildimetilsilil)- γ -ciclodextrina.....	92
7.7.9-Heptaquis-(2,3-di-O-Pentil-6-O- <i>t</i> -butildimetilsilil)- β -ciclodextrina.....	93
7.7.10 - Octaquis-(2,3-di-O-Pentil-6-O- <i>t</i> -butildimetilsilil)- γ -ciclodextrina.....	94
7.7.11 - Heptaquis-(2,3-di-O-Pentil)- β -ciclodextrina.....	95
7.7.12 - Octaquis-(2,3-di-O-Pentil)- γ -ciclodextrina.....	96
7.8 – Bio-Reduções.....	97
7.8.1 – Redução quimioenzimática da Cânfora.....	97
7.8.2 – Redução quimioenzimática da 2-decanona.....	97
7.9 – Derivatizações dos Analitos Utilizados em Cromatografia Gasosa	98
7.9.1 – Derivatização de Aminoácidos.....	98
7.9.2 – Acetilação e trifluoracetilação dos analitos.....	98
VIII – CONCLUSÃO.....	99
APÊNDICE : Espectros de Ressonância Magnética Nuclear.....	101

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 - Dados característicos das ciclodextrinas.....	16
TABELA 02: Analitos utilizados para as separações cromatográficas.....	31
TABELA 03: Programas de temperatura (T) utilizados nas separações cromatográficas.....	34
TABELA 04: Coluna quiral 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- α -ciclodextrina...	35
TABELA 05: Coluna quiral 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- β -ciclodextrina...	39
TABELA 06: Coluna quiral 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- γ -ciclodextrina....	70

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01- Interação entre analito e fase estacionária através de ligações de Hidrogênio.....	04
FIGURA 02 – Representação esquemática da Chirasil-Val.....	05
FIGURA 03 – Chirasil- Ni(II) bis[(3-heptafluorbutanoil)-(1 <i>R</i>)-canforato].....	06
FIGURA 04 – Representação das ciclodextrinas.....	06
FIGURA 05 – Representação esquemática da β-ciclodextrina.....	08
FIGURA 06 - Representação da fase estacionária Chirasil-Calixval-Dex.....	11
FIGURA 07 – Representações das fases: a) Heptaquis(2,3-di- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildimetilsilil)-β-ciclodextrina e b) octaquis(6- <i>O</i> -methyl-2,3-di- <i>O</i> -pentyl)-γ-ciclodextrina (Lipodex G).....	12
FIGURA 08 - Enantio-GC×GC–FID do óleo essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i>	15
FIGURA 09 - Estrutura e geometria das CDs.....	17
FIGURA 10 - Comparação dos espectros RMN ¹ H de uma amostra: a) simetricamente substituída e b) com uma de substituição não-uniforme.....	20
FIGURA 11 - Comparação dos espectros RMN ¹³ C de uma amostra: a) simetricamente substituída e b) com uma substituição não-uniforme.....	21
FIGURA 12: Lipodex E.....	22
FIGURA 13: Representação do reagente silanizante 1,3-di-fenil-1,1,3,3-tetrametilidisilazano.....	29
FIGURA 14: Separação enantiomérica de (+/-) mentol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP-α-CD/ OV 1701 (1:1).....	36
FIGURA 15: Separação enantiomérica de (+/-)-isoborneol em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP-α-CD/ OV 1701 (1:1).....	36
FIGURA 16: Separação enantiomérica de (+/-)-borneol em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP-α-CD/ OV 1701 (1:1).....	38
FIGURA 17: Separação enantiomérica de (+/-)-borneol em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP-β-CD/ OV 1701 (1:1).....	40

FIGURA 18: Separação enantiomérica de (+/-)-borneol- <i>O</i> -TFA em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	41
FIGURA 19: Separação enantiomérica de (+/-)-borneol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	41
FIGURA 20: Separação enantiomérica de (+/-)-3-octanol em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	42
FIGURA 21: Separação enantiomérica de (+/-)-mentol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	43
FIGURA 22: Separação enantiomérica de (+/-)-2-decanol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	44
FIGURA 23: Separação enantiomérica de (+/-)-2-decanol- <i>O</i> -TFA em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	45
FIGURA 24: Separação enantiomérica de (+/-)-2-undecanol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	46
FIGURA 25: Separação enantiomérica de (+/-)-2-undecanol- <i>O</i> -TFA em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	47
FIGURA 26: Separação enantiomérica de (+/-)-feniletanol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	48
FIGURA 27: Separação enantiomérica de (+/-)-1-fenilpropanol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	49
FIGURA 28: Separação enantiomérica de (+/-)-2-fenil-2-butanol- <i>O</i> -Ac, (+/-)-2-fenil-2-pentanol- <i>O</i> -Ac e (+/-)-2-fenil-2-hexanol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	50
FIGURA 29: Separação enantiomérica de D,L-alanina- <i>O</i> -etil em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	51
FIGURA 30: Separação enantiomérica de <i>R,S</i> -(<i>E</i>)-etil-2-(4-oxopent-2-en-2-ilamino)propanoate em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	52
FIGURA 31: Separação enantiomérica de D,L-metionina- <i>O</i> -metil- <i>N</i> -TFA em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	52
FIGURA 32: Separação enantiomérica de (+/-)-ácido 2,3-bromopropiônico em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	54

FIGURA 33: Separação enantiomérica de (+/-)-ácido mandélico em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	55
FIGURA 34: Separação enantiomérica de (+/-)-ácido 2-fenilbutírico em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	55
FIGURA 35: Separação enantiomérica de (+/-)- α -pineno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	57
FIGURA 36: Separação enantiomérica de (+/-)-limoneno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	58
FIGURA 37: Separação enantiomérica de (+/-)-cânfora em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	59
FIGURA 38: Separação enantiomérica de (+/-)-carvona em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	60
FIGURA 39: Separação enantiomérica de (+/-)- α -ionona em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	61
FIGURA 40: Separação enantiomérica de (+/-)- γ -decalactona em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	62
FIGURA 41: Representação dos derivados da anfetamina	63
FIGURA 42: Separação enantiomérica de (+/-)-anfetamina em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	64
FIGURA 43: Separação enantiomérica de (+/-)-1-cloro-3-(etilsulfinil)benzeno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	66
FIGURA 44: Separação enantiomérica de (+/-)-benzenosulfonato de ciclohexila em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	66
FIGURA 45: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(etilsulfinil)benzeno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	67
FIGURA 46: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(metilsulfinil)benzeno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	67
FIGURA 47: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(metilsulfinil)-4-metil benzeno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	68
FIGURA 48: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(etilsulfinil)-4-metil benzeno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	68
FIGURA 49: Separação enantiomérica de (+/-)-1,1,3-tricloropropan-2-ol em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).....	69

FIGURA 50: Separação enantiomérica de (+/-)-borneol em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	71
FIGURA 51: Separação enantiomérica de (+/-)-borneol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	71
FIGURA 52: Separação enantiomérica de (+/-)-borneol- <i>O</i> -TFA em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	72
FIGURA 53: Separação enantiomérica de (+/-)- <i>neo</i> -mentol em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	73
FIGURA 54: Separação enantiomérica de (+/-)-mentol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	74
FIGURA 55: Separação enantiomérica de (+/-)-2-decanol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	75
FIGURA 56: Separação enantiomérica de (+/-)-2-undecanol- <i>O</i> -Ac em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	75
FIGURA 57: Separação enantiomérica de D,L-leucina em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	76
FIGURA 58: Separação enantiomérica de (+/-)- β -hidroxi-leucina em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	77
FIGURA 59: Separação enantiomérica de (+/-)- α -pineno em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	78
FIGURA 60: Separação enantiomérica de (+/-)-cânfora em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	79
FIGURA 61: Separação enantiomérica de (+/-)-carvona em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	79
FIGURA 62: Separação enantiomérica de (+/-)- α -ionona em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).....	80
FIGURA 63: Espectros de RMN de ^1H (a) e ^{13}C (b) da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.....	102
FIGURA 64: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.....	103
FIGURA 65: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.....	104
FIGURA 66: Expansão dos espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.....	105

FIGURA 67: Expansão dos espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.....	106
FIGURA 68: Espectros de RMN de ^1H (a) e ^{13}C (b) da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.....	107
FIGURA 69: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.....	108
FIGURA 70: Expansão dos espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.....	109
FIGURA 71: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.....	110
FIGURA 72: Expansão dos espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.....	111
FIGURA 73: Expansão dos espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.....	112
FIGURA 74: Espectros de RMN de ^1H (a) e ^{13}C (b) da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.....	113
FIGURA 75: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.....	114
FIGURA 76: Expansão dos espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.....	115
FIGURA 77: Expansão dos espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.....	116
FIGURA 78: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.....	117
FIGURA 79: Expansão dos espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.....	118
FIGURA 80: Expansão dos espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.....	119

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 01 – Representação esquemática das CDs.....	18
ESQUEMA 02 - Estratégia para a obtenção dos derivados 3a , 3b , 3g , 4a , 4b e 4g	24
ESQUEMA 03 - Estratégia para a obtenção dos derivados 8b e 8g	27
ESQUEMA 04 – Redução da cânfora.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APFP	Anidrido Pentafluorpropiónico
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
CCD	Cromatografia em camada delgada
CD	Ciclodextrina
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CSPs	Chiral Stationary Phase
COSY	Correlated spectroscopy
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-amino-piridina
DMSO	Dimetil-sulfóxido
ee	Excesso enantiomérico
FAB	Fast atom bombardment
HMQC	Heteronuclear multiple-bond correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento

m	Multiplete
°C	Grau Celsius
Pág.	Página
PFP	Pentafluorpropionil
ppm	Parte por milhão
R _f	Fator de retenção
s	singleto
SF	Sílica fundida
t	Triplete
TBDMS	<i>tert</i> -Butil-dimetil-silil
TBDMSCl	Cloreto de <i>tert</i> -butil-dimetil-silil
TG	Termogravimetria
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
p/v	Peso/volume
v/v	Volume/volume

I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Sabe-se que as interações entre duas substâncias enantioméricas e um organismo vivo possuem uma relação energeticamente desigual. Portanto, esta relação pode ser facilitada ou dificultada dependendo da configuração absoluta de cada composto e, como consequência, diferentes efeitos surtirão sobre o organismo vivo.

Através desta constatação, novos regulamentos e legislações são criados por governos e órgãos fiscalizadores ao redor de todo o mundo. A razão destes, por sua vez, é que seja mantido um grau mínimo de qualidade em todos os setores, principalmente nas indústrias químicas e farmacêuticas. Estes setores da indústria devem demonstrar e investigar a estrutura configuracional e pureza enantiomérica de produtos naturais, medicamentos, defensivos agrícolas e produtos de síntese assimétrica ou de biotransformação.

Existem vários métodos analíticos empregados para que se possa realizar a análise de uma determinada amostra: cromatografia gasosa (CG), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de ultravioleta (UV), espectroscopia de infravermelho (IV), raios-X, além de vários métodos analíticos tradicionais.

Em muitas análises cromatográficas, são necessárias derivatizações, pois as substâncias submetidas às análises, devido à sua natureza química, não podem ser analisadas por apresentarem vários problemas durante o processo. Entre eles, podemos citar a baixa volatilidade, essencial para uma análise em cromatografia gasosa. As principais derivatizações moleculares empregadas são: a metilação e a acilação. Deste modo, podemos citar, como principais modificações a acetilação, a trifluoracetilação, que são mais usuais e, também, a pentafluorpropionilação.^{1,2}

Através das derivatizações, em ciclodextrinas, podemos aumentar ou até diminuir a especificidade das CDs frente aos analitos. Para isso, precisamos

¹ D. Enders, R. Hoffmann, *Chem. i. u. Zeit*, 19, **1985**, 177.

² V. Schurig, *Ang. Chem.*, 96, **1984**, 733.

entender a influência das interações intermoleculares (ligações de hidrogênio, polaridade e interações iônicas) entre as CDs e o analito.^{3,4,5}

A afinidade entre ciclodextrinas modificadas e muitos compostos deve-se à presença de grupos acil nas ciclodextrinas e nas próprias moléculas a serem analisadas.⁶

Observando esse quadro geral, foram traçados os seguintes objetivos:

Síntese de novos derivados de α , β e γ -ciclodextrina com o mesmo padrão de substituição.

Tendo em vista que o grupamento pentafluorpropionil é utilizado como grupo protetor na síntese de oligomanosídeos e suporta bem condições ácidas; também é utilizado como agente derivatizante de aminoácidos em CG e os grupos acil conferem, em muitos casos, boas características quanto à esterosseletividade das fases estacionárias quando utilizados como substituintes da CDs, um dos objetivos traçados é a utilização do grupo pentafluorpropionil como substituinte nas ciclodextrinas.

Confecção de colunas capilares com as fases obtidas para utilização em cromatografia gasosa enantiosseletiva.

Avaliação da capacidade de separação enantiomérica frente à analitos sintéticos e naturais pertencentes a diversas classes de compostos tais como hidrocarbonetos, cetonas, álcoois, entre outros.

³ E. Schneiderman, A. Stalcup, *J. Chromatogr. B*; 745, **2000**, 83.

⁴ M. Nie, L. Zhou, X. Liu, Q. Wang, D. Zhu, *Anal. Chim. Acta*, 408, **2000**, 279–284

⁵ W. Amelung, X. Zhang, *Soil Biol. & Biochem.*, 33, **2001**, 553-562

⁶ X.Y. Shi, Y.Q. Zhang, R.N. Fu, *Anal. Chim. Acta*, 424, **2000**, 271–277

II - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 – EVOLUÇÕES DA CROMATOGRAFIA GASOSA

O termo “quiralidade” foi introduzido por *Kelvin*, em 1904, definindo-o como moléculas que não podem ser sobrepostas à sua imagem “no espelho”. Entretanto, as primeiras descobertas relativas à assimetria molecular foram feitas por *Biot* no início do século XIX, em seu estudo sobre moléculas opticamente ativas quando submetidas à luz polarizada. Porém, o conceito de assimetria recebeu maior importância quando *Luiz Pasteur*, em 1848, demonstrou que cristais de tartarato de sódio e amônio, durante a fermentação do vinho, cristalizavam em duas formas diferentes. Estes cristais eram facilmente distinguíveis no microscópio e desviavam a luz polarizada na mesma magnitude, mas em direções opostas.⁷

A cromatografia gasosa (CG) é uma poderosa ferramenta em análises que requerem separações quirais. Ela oferece muitas vantagens, entre elas, a alta resolução, superior eficiência da coluna (levando em conta a quantidade de amostra necessária para uma análise) se comparada a outras técnicas, e utilização de uma fase móvel simples.⁸

A separação de enantiômeros pode ser realizada de duas maneiras: pelo método indireto, no qual o par enantiomérico é convertido, através de derivatização, em diastereoisômeros; ou pelo método direto, que consiste na utilização de uma fase estacionária quiral.

Os primeiros trabalhos envolvendo cromatografia gasosa foram realizados por *Gil-Av*, no final da década de 60. Em suas palavras:

“When we started this work in 1964, this topic was in a ‘state of frustration’. Nobody believed it could be done. In fact, people were convinced that there could not possibly be a large enough difference in the interaction between the D- and L-solute with an

⁷ I. Reddy, R. Mehvar, *Chirality in Drug Design and Development*. Marcel Dekker, New York, **1994**.

⁸ Y. Zhang, W. Dauh-Rurng, D. Wang-Iverson, A. Tymiak, *Discov. Anal. Sci.*, 10, 2005, Number 8

asymmetric solvent. This was the feeling people had, even those known as unorthodox thinkers. This view had also some experimental basis, because a number of communications had been published, in which it was claimed that such resolutions could be effected, but nobody was able to reproduce these results, and some of them were shown to be definitely wrong”, podemos entender, um pouco, o grau de dificuldade encontrado na época.⁹

Gil-Av separou, com sucesso, ésteres de aminoácidos *N*-trifluoroacetilados utilizando uma coluna de vidro empacotada com éster laurílico de *N*-trifluoroacetil-*L*-leucina. Ele observou, em estudos subsequentes utilizando um dipeptídeo como fase estacionária, que o reconhecimento quiral não acontecia apenas através do carbono terminal do aminoácido, mas que o grupo amino também era essencial para a formação de ligações de hidrogênio (Figura 01).

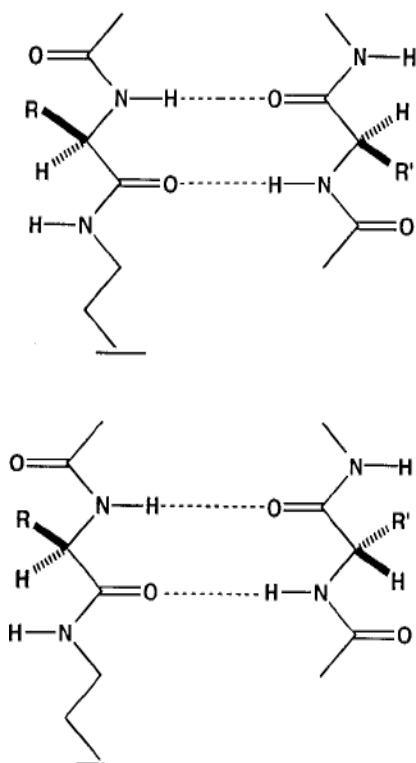


FIGURA 01- Interação entre analito e fase estacionária através de ligações de hidrogênio.

⁹ E. Gil-Av, *J.Mol. Evol.*, 6, 1975, 131

Posteriormente, *Frank et al.* sintetizaram uma fase estacionária do tipo Chirasil, ou seja, químicamente ligada à um suporte sólido. Eles ligaram a diamida ao copolímero estático a base de dimetilsiloxano e (2-carboxipropil)siloxano pela função amina da molécula. O resultado foi a fase estacionária polimérica Chirasil-Val que apresenta excelentes resultados frente a uma determinada classe de compostos. Além disso, apresenta estabilidade térmica em temperaturas até 250 °C.¹⁰

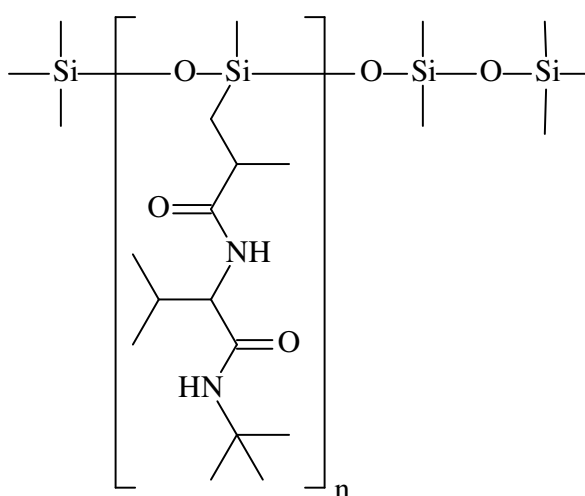


FIGURA 02 – Representação esquemática da Chirasil-Val

As fases estacionárias anteriores baseavam suas interações intermoleculares (fase estacionária-soluto) apenas na formação de ligações de hidrogênio. Outro tipo de interação é a formação de compostos de coordenação.

Como primeiro exemplo de discriminação enantiomérica por cromatografia gasosa de complexação, podemos citar o 3-trifluoracetil-(1*R*)-canforato de dicarbonilródio(I) que foi utilizado para a separação do alceno quiral 3-metilciclopenteno. Esta metodologia foi, mais tarde, estendida para analitos contendo oxigênio, enxofre e nitrogênio utilizando manganês(II), níquel(II) e cobalto(II) bis[(3-heptafluorbutanoil)-(1*R*)-canforato]¹¹. O fator limitante para

¹⁰ E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1009.

¹¹ V. Shurig, W. Bürkle,, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, **1982**, 7573

utilização destas fases é sua baixa temperatura de operação, que vai de 25 à 120 °C. Este problema foi resolvido imobilizando o complexo metálico em um polímero, como pode ser observado na Figura 03.

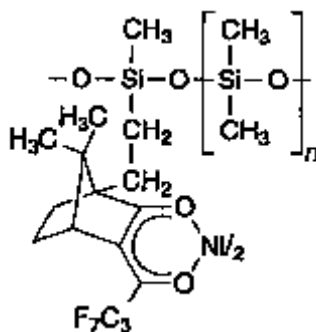


FIGURA 03 – Chirasil- Ni(II) bis[(3-heptafluorobutanoil)-(1R)-canforato]

2.2 – EVOLUÇÕES DAS CICLODEXTRINAS

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos constituídos de seis, α -ciclodextrina, sete, β -ciclodextrina e oito, γ -ciclodextrina ou mais unidades de glicose unidas por ligações do tipo α -(1,4)¹² conforme a Figura 04.

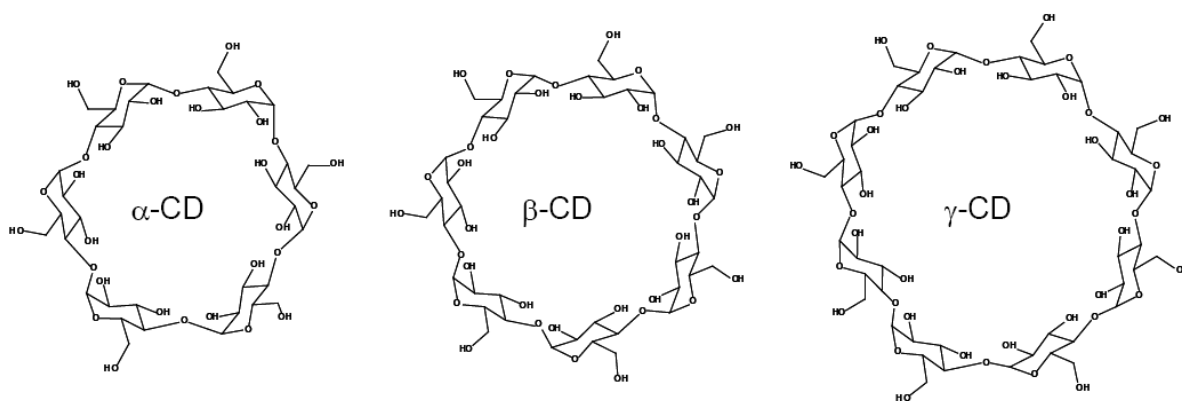


FIGURA 04 – Representação das ciclodextrinas

Elas também são conhecidas como ciclomaltozes, cicloamiloses e dextrinas de Schardinger. As CDs são produtos de uma reação de transglicosilação

¹²S. Eastburn, B. Tao, *Biotechnol Adv*, 12, 1994, 325–39

intramolecular resultado da degradação do amido pela enzima ciclodextrina glucanosiltransferase (CGTase).^{13,14}

A descoberta das CDs ocorreu em 1891, quando *Villiers* obteve pequenos cristais quando fazia a degradação do amido com *Bacillus amilobacter*. Provavelmente, ele utilizou uma cultura impura e as CDs foram produzidas pela contaminação com *Bacillus macerans*. *Villiers* denominou estes cristais como celulosinas.

Em 1904, *Schardinger* isolou um novo microorganismo capaz de produzir acetona e álcool etílico a partir do açúcar. Em 1911, ele descreveu esta bactéria e nomeou-a como *Bacillus macerans*. Elas também produzem de 20 a 30% de cristais de dextrina a partir do amido.

Freundenberg, em 1936, postulou sobre a estrutura cíclica das CDs.¹⁵ Contudo, as estruturas destes compostos não haviam sido determinadas até que em 1942, as estruturas da α -ciclodextrina e da β -ciclodextrina foram determinadas por cristalografia de raios-X.¹⁶ Mais tarde, em 1948, a estrutura química da γ -ciclodextrina também foi determinada por raios-X. Em 1961, as estruturas de δ - ζ - ϵ - e até η -ciclodextrina (9-12 membros) foram descobertas como resíduos da produção das α - β - e γ -ciclodextrinas.¹⁷

2.3 – FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO

A principal característica das ciclodextrinas é sua habilidade de formação de complexos de inclusão. Devido, à sua característica estrutural, na forma de um tronco de cone oco (Figura 05), com a superfície externa polar e interna apolar, elas complexam moléculas orgânicas em seu interior.¹⁸ Este complexo

¹³ A. Villiers, *Compt Rendu*, 112, **1891**, 536

¹⁴ J. Szejtli, *Chem Rev* 98, **1998**, 1743–53

¹⁵ K. Freudenberg, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 69, **1936**, 1258

¹⁶ H. Buschmann, E. Schollmeyer, *J Cosmet Sci*, 53, **2002**, 575–92.

¹⁷ T. Hirose, Y. Yamamoto, *Japanese Patent JP 55480*, **2001**.

¹⁸ S. Muñoz-Botella, B. Castillo, M. Martyn, *Ars Pharm*, 35, **1995**, 187–98

ocorre na forma hópede-hospedeiro (host-guest). O interior apolar das CDs propicia um microambiente no qual moléculas apolares, ou a parte apolar que possuem, de tamanho apropriado, possam entrar e formar o complexo de inclusão.¹⁹ O mecanismo de formação do complexo hópede-hospedeiro pode ser explicado através das teorias “ligação de três pontos”²⁰ e “chave-fechadura”.²¹

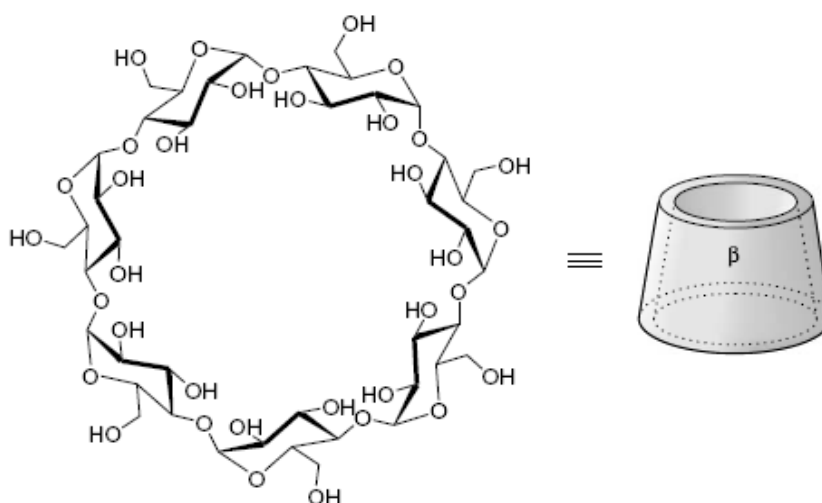


FIGURA 05 – Representação esquemática da β -ciclodextrina

Além disso, as CDs são quirais por natureza, apresentando cinco centros estereogênicos em cada monômero. Elas têm a capacidade de formar complexos diastereoisoméricos com pares enantioméricos. Quando a estabilidade do complexo formado com um enantiômero é maior em relação ao outro, pode-se dizer que houve diferenciação quiral. A diferença entre as estabilidades dos complexos formados é que vai determinar a eficiência do processo de discriminação estereosseletiva.

A formação de complexos de inclusão afeta profundamente as características físico-químicas das moléculas incluídas proporcionando a estas

¹⁹ T. Loftsson, M. Brewster. *J. Pharm Sci*, 85, **1996**, 1017–25

²⁰ A. Ogston, *Nature*, 162, **1948**, 963

²¹ J. Behr, *The Lock and Key principle. The State of Art – 100 years on*, Wiley: Chichester, **1994**, Vol. 1

moléculas características benéficas não alcançadas por outros meios.²² Estas características são: aumento da solubilidade de moléculas altamente insolúveis, estabilização de moléculas frente aos efeitos adversos do calor, da luz visível e UV, controle da volatilidade e da sublimação, separações cromatográficas, melhora nas propriedades organolépticas mascarando os odores indesejáveis e controle na liberação de odores e medicamentos em determinados meios. Por estes motivos, as CDs são utilizadas em alimentos²³, fármacos²⁴, cosméticos²⁵, bioconversões²⁶, indústria textil²⁷ e cromatografia de fase quiral²⁸, entre outros.

2.4 - RECENTES AVANÇOS EM CROMATOGRAFIA GASOSA

Dependendo do método e do equipamento cromatográfico utilizado, a síntese das fases estacionárias e a confecção das colunas podem requerer alguns características especiais. É imprescindível que a fase estacionária seja insolúvel na fase móvel, ou que não sofra nenhuma espécie de lixívia causada pela passagem da fase móvel. Neste contexto podemos citar a CLAE, onde a fase móvel é líquida e as ciclodextrinas utilizadas são quimicamente ligadas às partículas de sílica na fase estacionária. A fase Chirasil- γ -Dex - (poli(dimetilsiloxano)-ligado à octaquis(3-*O*-butanoil-2,6-di-*O*-pentil)- γ -ciclodextrina (Lipodex E) pode ser utilizada tanto em CLAE quanto em cromatografia gasosa. Esta fase estacionaria também esta sendo usada como ferramenta para determinação da quiralidade de hidrocarbonetos no ambiente

²² E. Schneiderman, A. Stalcup, *J Chromatogr B*, 745, **2000**, 83–102

²³ N. Fujishima, K. Kusaka, T. Umino, T. Urushinata, K. Terumi, *Japanese Patent, JP 136,898*, **2001**.

²⁴ R. Bhardwaj, R. Dorr, J. Blanchard, *J Pharm Sci Technol*, 54, **2000**, 233.

²⁵ L. Holland, G. Rizzi, P. Malton, *US Patent WO 67,716*, **1999**.

²⁶ L. Dufosse, I. Souchonl, G. Feron, A. Latrassé, H. Spinnler, *Biotechnol Prog*, 15, **1999**, 135.

²⁷ R. Hedges, *Chem Rev*, 98, **1998**, 2035–44.

²⁸ D. Schumacher, C. Mitchell, T. Xiao, R. Rozhkov, R. Larock, D. Armstrong, *J. of Chromatogr. A*, 1011, **2003**, 37-47

extraterreno. Ela será usada para avaliar se os hidrocarbonetos no planeta saturno estão na forma racêmica ou enantioméricamente enriquecidos.²⁹

Não só as CDs têm a capacidade de formação de complexos de inclusão. Os calixarenos também possuem esta habilidade, mas só são capazes de realizar uma separação enantiomérica se derivatizados com algum grupo químico que lhe confira quiralidade, pois sua estrutura nativa é aquiral. No trabalho descrito por *Shurig et al.*,³⁰ consta a utilização de uma mistura de duas fases ligadas, Chirasil- β -Dex e Chirasil-Calixval, na mesma fase estacionária. O efeito sinérgico entre elas resolve as dificuldades encontradas, na separação de derivados de aminoácidos, quando utilizadas separadamente. A Figura 06 mostra a nova fase estacionária, Chirasil-Calixval-Dex, resultado da união das duas fases estacionárias mencionadas anteriormente.

Os calixarenos aparecem, também, em conjunto com as CDs, ligados quimicamente. Ou seja, o calixareno aparece como substituinte da ciclodextrina. O [4]areno-[3-(2-*O*- β -ciclodextrina)-2-hidroxiopropoxi]propilsilil- ligado em partículas de sílica foi sintetizado e utilizado com fase estacionária quiral para separar fármacos quirais em CLAE. Este novo tipo de fase estacionária quiral possui o reconhecimento quiral através de dois sítios: calix[4]areno e β -CD. O, assim denominado, C4CD-HPS, mostrou excelente seletividade na separação de isômeros de posição de compostos aromáticos e de enantiômeros de compostos aromáticos quirais.³¹

²⁹ D. Kreidler, H. Czesla, V. Schurig, *J. of Chromatogr. B*, 875, **2008**, 208–216

³⁰ V. Schurig, A. Ruderisch, J. Pfeiffer, *J. of Chromatogr. A*; 994, **2003**, 127-135

³¹ S. Chelvi, E. Yonga, Y., *J. of Chromatogr. A*, 1203, **2008**, 54–58

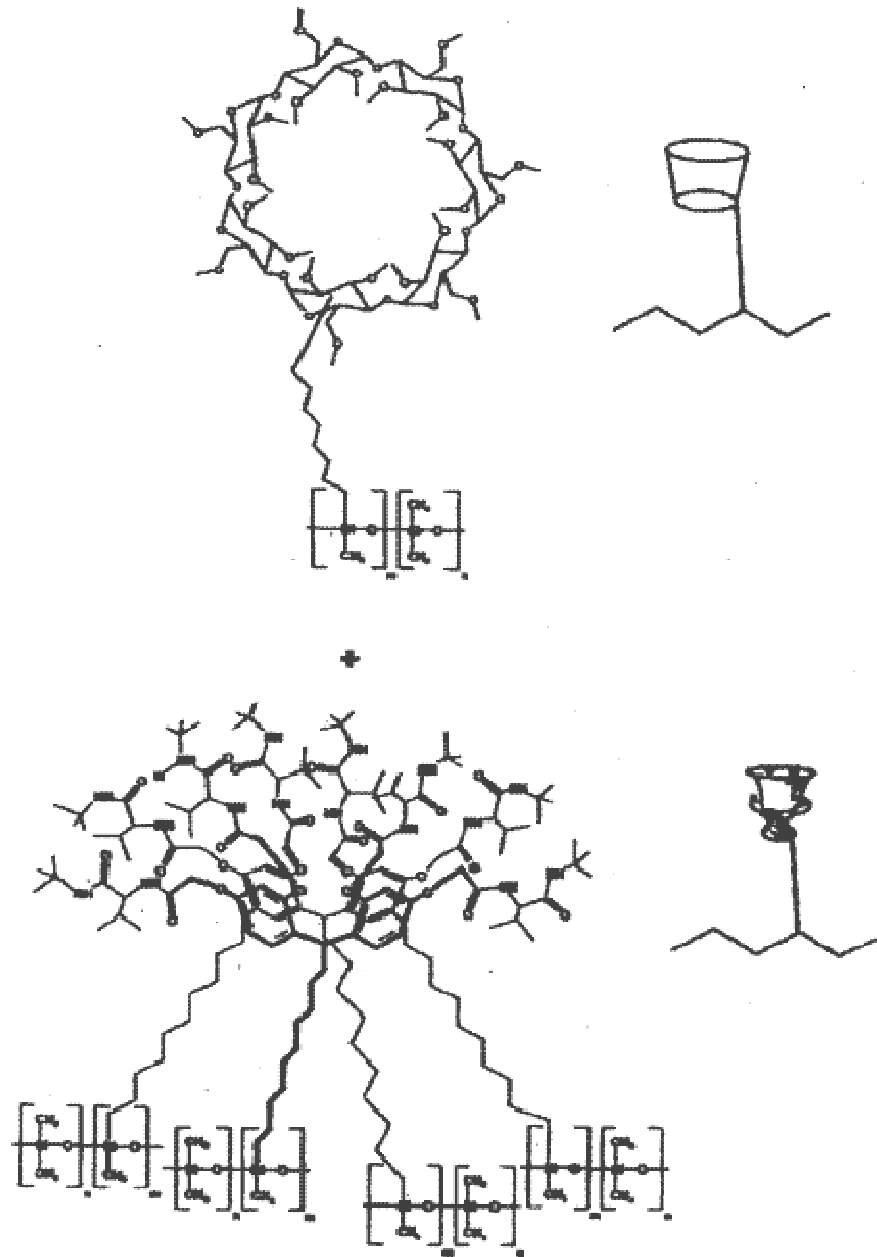


FIGURA 06 - Representação da fase estacionária Chiralasil-Calixval-Dex.

Colunas quirais também podem ser preparadas utilizando-se uma mistura de duas fases estacionárias quirais com o intuito de obter-se um efeito sinérgico entre elas aumentando a eficiência cromatográfica. *Yuan* descreve a utilização da mistura de: a) Heptaquis(2,3-di-*O*-metil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil)- β -

ciclodextrina³² e b) octaquís(6-*O*-metil-2,3-di-*O*-pentil)- γ -ciclodextrina (Lipodex G)³³ para a separação, em cromatografia gasosa, de ésteres alquílicos de aminoácidos *N*-(*O,S*)-Trifluoracetilados, como mostra a Figura 07.³⁴

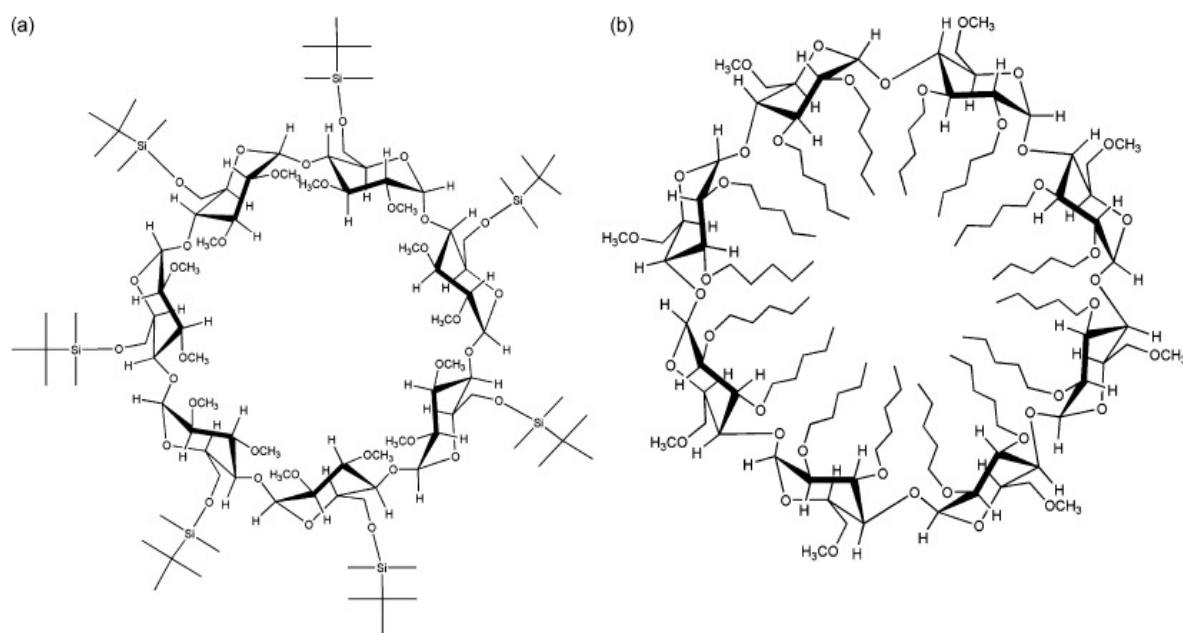


FIGURA 07 – Representação das fases a) Heptaquis(2,3-di-*O*-metil-6-*O*-*tert*-butildimetilsilil)- β -ciclodextrina e b) octaquís(6-*O*-metil-2,3-di-*O*-pentil)- γ -ciclodextrina (Lipodex G).

Outra maneira de obter-se uma separação enantiomérica é a adição de um aditivo na fase móvel como, por exemplo, a heptaquis(2,3,6-tri-*O*-metil)- β -ciclodextrina. A presença de CDs na fase móvel altera o equilíbrio cromatográfico e induz a um segundo equilíbrio químico que está associado ao equilíbrio cromatográfico em CLAE. A formação de um complexo diastereoisomérico atribui diferentes interações entre o par enantiomérico e a fase estacionária aquiral.

³² K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura, *Carbohydr. Res.*, 187, **1989**, 203.

³³ W. König, *J. High Resolut. Chromatogr.*, 16, **1993**, 313

³⁴ S. Thamarai Chelvi *et al.*, *J. Chromatogr. A*, 1203, **2008**, 54–58

Eventualmente, para melhorar a eficiência de fases estacionárias quirais, esta metodologia também pode ser aplicada.³⁵

Na última década, a cromatografia gasosa bidimensional, tornou-se uma ferramenta eficaz frente a amostras com composição complexa e de difícil separação. A cromatografia gasosa bidimensional, quando comparada a outras técnicas cromatográficas, pode apresentar o maior número de picos em um único cromatograma. Este número pode chegar de 100 á 150 picos.

Se misturas altamente complexas precisam ser analisadas, duas colunas independentes podem ser acopladas através de uma interface. Neste caso, temos a cromatografia gasosa multidimensional (MDGC ou CG-CG). A principal limitação é desta técnica é o método “corta-coração” (heart-cutting) que consiste em pequenas frações selecionadas na saída da primeira coluna para posterior separação na segunda coluna.³⁶ Outro fator limitante, é a necessidade de que o tempo de análise da segunda coluna seja menor que o da primeira coluna para que não aconteça sobreposição dos picos ou os analitos se juntem novamente. Alguns dispositivos foram desenvolvidos para evitar este inconveniente: resfriamento da extremidade final da primeira coluna (primeira dimensão), controle do fluxo de saída dos analitos da primeira coluna e aumento da pressão da fase móvel na segunda coluna (segunda dimensão).³⁷

No emprego da MDGC, acima descrita, também há grande interesse na utilização de ciclodextrinas. Com o intuito de testar esta técnica, *Shellie et al.* separaram, com sucesso, vários pares enantioméricos de vários monoterpenos no óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (Figura 08).^{38, 39}

³⁵ L. Yuan, *Separ. and Purific. Technol.*, 63, **2008**, 701–705

³⁶ M. Zakaria, M. Gonnord, G. Guiochon, *J. Chromatogr.*, 271, **1983**, 127.

³⁷ W. Bertsch, *J. High Resolut. Chromatogr.*, 22, **1999**, 647

³⁸ R. Shellie, P. Marriott, *Anal. Chem.*, 74, **2002**, 5426

³⁹ R. Shellie, P. Marriott, C. Cornwell, *J. Sep. Sci.*, 24, **2001**, 823

Combinada a esta técnica, pode-se selecionar o tipo de detector utilizado na detecção dos analitos. Os detectores podem ser FID (detector de ionização em chama)⁴⁰, ECD (detector de captura de elétrons)⁴¹, AED (detector de emissão atômica)⁴², SCD (detector de quimioluminescência de enxofre)⁴³, NCD (detector de quimioluminescência de nitrogênio)⁴⁴, NPD (detector de fósforo e nitrogênio)⁴⁵ e o mais utilizado EM (espectrometria de massas)⁴⁶.

⁴⁰ B. Winniford, K. Sun, J. Griffith, J. Luong, *J. Sep. Sci.*, 29, **2006**, 664.

⁴¹ E. Kristenson, P. Korytár, C. Danielsson, M. Kallio, M. Brandt, J. Makela, R. Vreuls, J. Beens, U. Brinkman, *J. Chromatogr. A*, 1019, **2003**, 65.

⁴² L. van Stee, J. Beens, R. Vreuls, U. Brinkman, *J. Chromatogr. A*, 1019, **2003**, 89.

⁴³ R. Hua, Y. Li, W. Liu, J. Zheng, H. Wei, J. Wang, X. Lu, H. Kong, G. Xu, *J. Chromatogr. A*, 1019, **2003**, 101.

⁴⁴ F. Adam, F. Bertocini, N. Brodusch, E. Durand, D. Thiébaud, D. Espinat, M. Hennion, *J. Chromatogr. A*, 1148, **2007**, 55.

⁴⁵ D. Ryan, P. Marriott, *J. Sep. Sci.*, 29, **2006**, 2375

⁴⁶ J. Dalluge, L. van Stee, X. Xu, J. Williams, J. Beens, R. Vreuls, U. Brinkman, *J. Chromatogr. A*, 974, **2002**, 169.

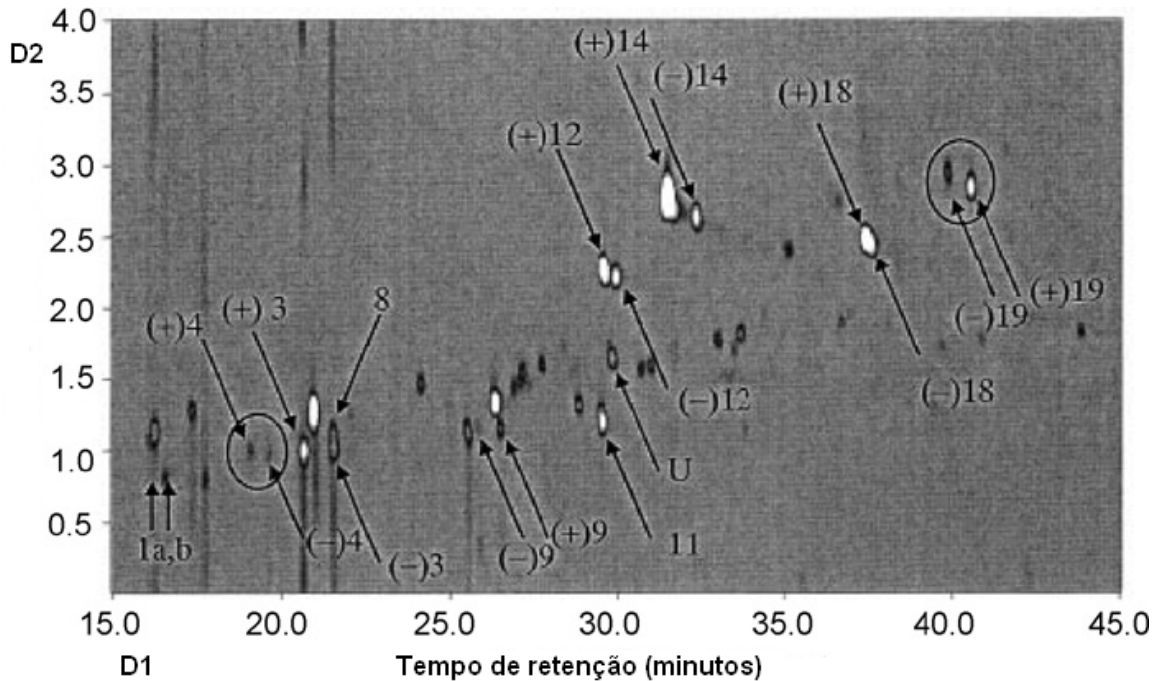


FIGURA 08 - Enantio-GC×GC–FID do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*. Picos: (1) α -tujeno; (3) sabineno; (4) β -pineno; (8) *p*-cymeno; (9) limoneno; (11) γ -terpineno; (12) hidrato *trans*-sabineno; (14) hidrato *cis*-sabineno; (18) terpinen-4-ol; (19) α -terpineol; (U) componente não identificado. Cada isômero individual é indicado pelos sinais (+) ou (-), ou (a e b) quando o isômero não foi identificado.

2.5 - REATIVIDADE DAS CICLODEXTRINAS

Tendo em vista, a grande disponibilidade de hidroxilas para serem modificadas, se expande a abrangência em que as CDs podem ser usadas.

As principais propriedades físicas das CDs estão relacionadas na Tabela 01 e pode-se perceber grandes diferenças proporcionadas principalmente pelo diferente número de monômeros de glicose α -, β - e γ -CD.⁴⁷

⁴⁷ Firmenschrift Wacker-Chemie GmbH, München (1990).

TABELA 01 - Dados característicos das ciclodextrinas.

	α	β	γ
Número de monômeros de glicose	6	7	8
Peso molecular (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidade em água (g/100ml , 25° C)	14,5	1,85	23,2
Rotação óptica específica	+150 \pm 0,5	+162,5 \pm 0,5	+177,4 \pm 0,5
Diâmetro da cavidade (Å)	4,7 - 5,3	6,0 - 6,5	7,5 - 8,3
Altura do cone (Å)	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1
Diâmetro da periferia (Å)	14,6 \pm 0,4	15,4 \pm 0,4	17,5 \pm 0,4
Volume da cavidade (aprox.) (Å ³)	174	262	472
Volume da cavidade (aprox.):			
-por mol de ciclodextrina (ml)	104	157	256
-por grama de ciclodextrina (ml)	0,10	0,14	0,20
Água de cristalização (%)	10,2	13,2 - 14,5	8,13 -17,7

Cada molécula de CD possui um grande número de centros estereogênicos (30, 35 ou 40, para α -, β - ou γ -CD, respectivamente). Desta forma, surge a possibilidade da inclusão estereosseletiva.

As geometrias das CDs são semelhantes a um tronco de cone ocorrendo que a altura é igual para todas mas o volume da cavidade interna aumenta de acordo com o aumento das unidades glicosídicas das CDs (Figura 09). A hidroxila da posição 6 fica situada na abertura estreita do cone enquanto que as hidroxilas das posições 2 e 3 ficam na abertura mais larga.

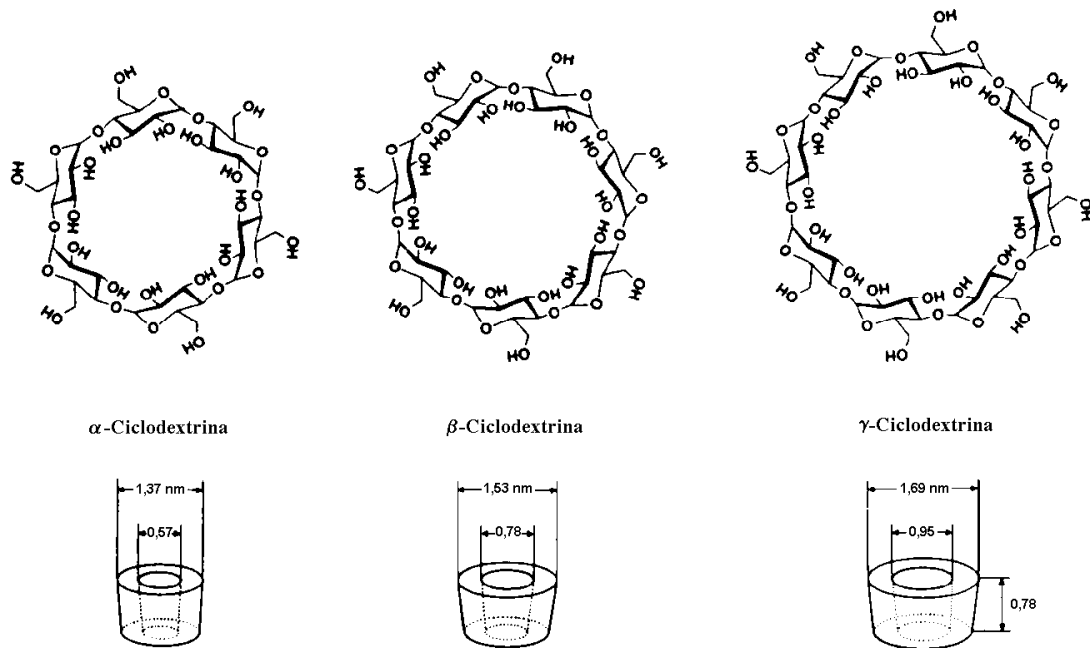


FIGURA 09 - Estrutura e geometria das CDs.

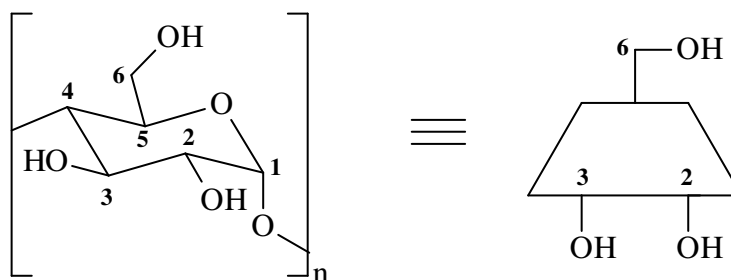
Propriedades muito particulares destas macro-moléculas lhes são conferidas por terem suas hidroxilas assim distribuídas. Enquanto que periferia é extremamente polar e hidrofílica, a cavidade interna é apolar, apresentando propriedades hidrofóbicas (resultantes da presença dos H-3 e H-5, os quais estão voltados para o interior do cone) responsáveis pela habilidade de formação dos complexos de inclusão.⁴⁸

As CDs possuem três hidroxilas livres em cada molécula de glicose, sendo que estas permanecem livres após a formação das ligações glicosídicas α -(1-4) e conferem características nucleofílicas às CDs. Isto devido à pré-disposição para formarem alcóxidos e pelo grande número de hidroxilas presentes em cada macro-ciclo. Por exemplo, no caso β -CD, formada pela polimerização de sete unidades monoméricas, existem vinte e um centros nucleofílicos. Devido a este elevado número de centros reativos, disponíveis numa molécula de CD, geralmente ocorre a formação de complexas misturas de produtos. Nestes sistemas, a seletividade e/ou

⁴⁸ H. Dodziuk, *J. Mol. Struct.*, 614, 2002, 33

o rendimento das reações de derivatização são determinados tanto por fatores estéricos (químicos) quanto por estatísticos⁴⁹.

A derivatização seletiva é viabilizada pela diferença de reatividade existente entre as hidroxilas primárias (6) e as secundárias (2 e 3). Assim, em função da estratégia sintética a ser seguida, duas classes distintas de derivados de CDs podem ser obtidas: a) as resultantes de um padrão de substituição **direto** e b) os que apresentam um modelo de substituição **inverso**. O Esquema 01 mostra a representação esquemática de uma ciclodextrina onde a hidroxila 6 aparece na abertura menor da estrutura do macro-ciclo e as hidroxilas das posições 2 e 3 na abertura maior.



ESQUEMA 01 – Representação esquemática das CDs

2.6 – CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS DE CICLODEXTRINA

No que se refere à determinação estrutural dos derivados das CD, estas moléculas também apresentam algumas singulares particularidades. Dentre a variedade de métodos rotineiros de análise, os que mais se adequam à caracterização destes compostos são: cromatografia em camada delgada (CCD) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

2.6.1 - Cromatografia de camada delgada (CCD)

A CCD é a técnica mais utilizada para monitorar a síntese e purificação de CDs. Mesmo não fornecendo informações estruturais sobre as CDs, se

⁴⁹k. Takeo, K. Uemura, H. Mitoh, *J. Carbohydr. Chem.*, 7, 1988, 293

dispostos de padrões previamente identificados pode-se, com grande grau de precisão determinar, indiretamente, a formação de um derivado. E através de sucessivos cromatogramas, o tempo de reação ideal, para um rendimento maximizado.

2.6.2 - Espectroscopia de RMN

As ferramentas mais poderosas para a caracterização dos derivados das ciclodextrinas são os métodos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear uni- e bidimensionais.

A pureza e simetria de uma derivatização podem ser evidenciadas, em RMN de ^1H e ^{13}C , através do sinal relativo ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1). No caso específico da γ -CD, a obtenção de um derivado “puro”, corresponde àquele que apresenta as oito unidades constitutivas com o mesmo modelo de substituição. Pelo fato de H-1 estar ligado ao carbono da função acetal, ele absorve numa região bem característica do espectro ($\delta \sim 5,0$ ppm), livre de interferências causadas pela absorção de outros núcleos. Basta apenas um dos monômeros não apresentar o padrão de substituição correto, para que a simetria do espectro seja perdida. Neste caso, o sinal de ^1H do H-1 perde a sua aparência característica, sendo observada uma mistura de outros sinais no lugar do dubleto característico. Para fins de exemplificação, a Figura 10 mostra a comparação entre dois espectros nos quais podemos observar, principalmente, as diferenças no sinal correspondente ao hidrogênio anomérico de um derivado simétrico e um não simétrico. No composto (a), simetricamente substituído, podemos observar claramente o dubleto característico do hidrogênio anomérico. Porém, no composto (b), produto secundário na obtenção de **5g** (Esquema 3), o grupo TBDMS é incorporado pelas oito hidroxilas primárias. Mas, a hidroxila da posição 2, de apenas uma das unidades glicosídicas da CD, também é silanizada. Dessa forma, a derivatização deixa de ser uniforme, e o sinal de H-1 fica distorcido. A única limitação do método está relacionada à sua sensibilidade. A detecção de impurezas, relativas a derivados de CD não simétricos, só é possível, a partir de concentrações que correspondam a mais de 5%, em relação ao composto perfeitamente simétrico.

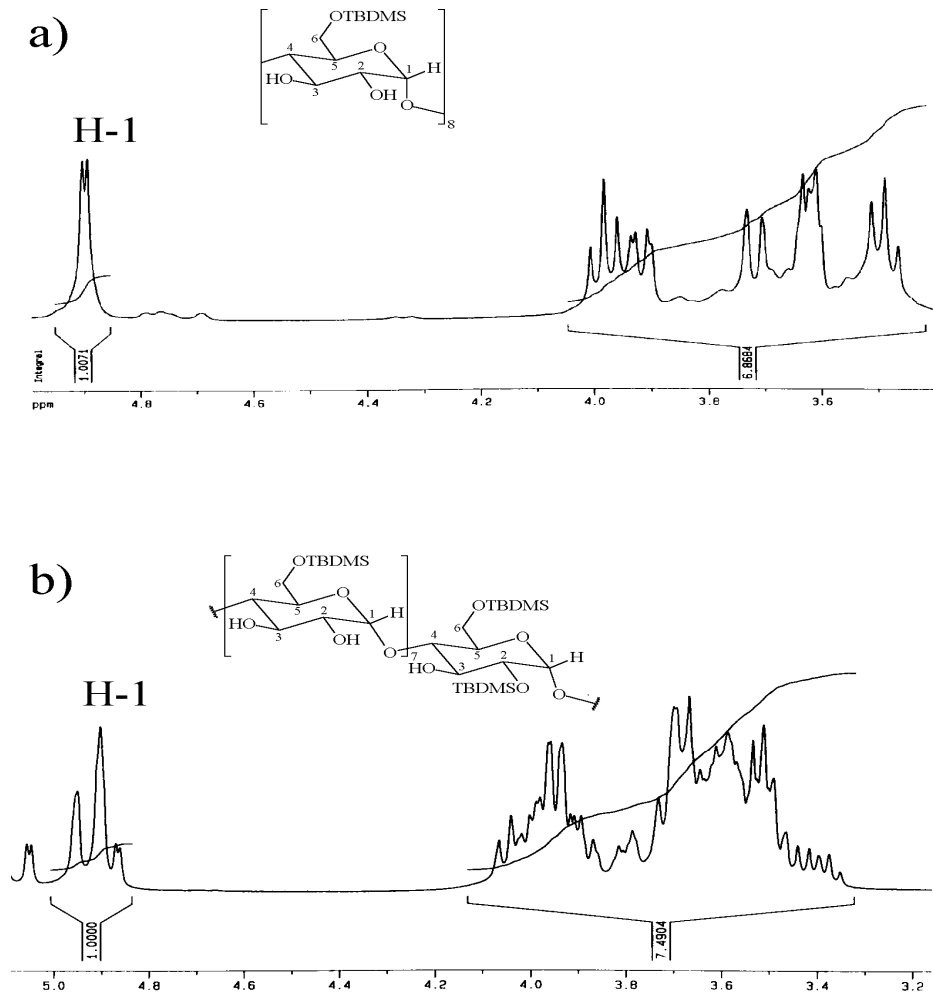


FIGURA 10 - Comparação dos espectros RMN ^1H de uma amostra: a) simetricamente substituída e b) com uma de substituição não-uniforme.

No espectro de RMN ^{13}C , somente seis sinais de ressonância, correspondentes à molécula de glicose, são observados, no caso de uma substituição uniforme. Quando a relação sinal/ruído for grande ($> 20/1$), a inexistência de sinais não atribuíveis, nesta região característica, é o indicativo de um alto grau de pureza⁵⁰. Na Figura 11, são mostrados os espectros de RMN ^{13}C dos correspondentes derivados de γ -CD, mostrados no espectro de RMN ^1H da figura anterior.

⁵⁰ W. König, S.Lutz, G. Wenz, E. von der Bey, HRC&CC, 11, 1988, 506.

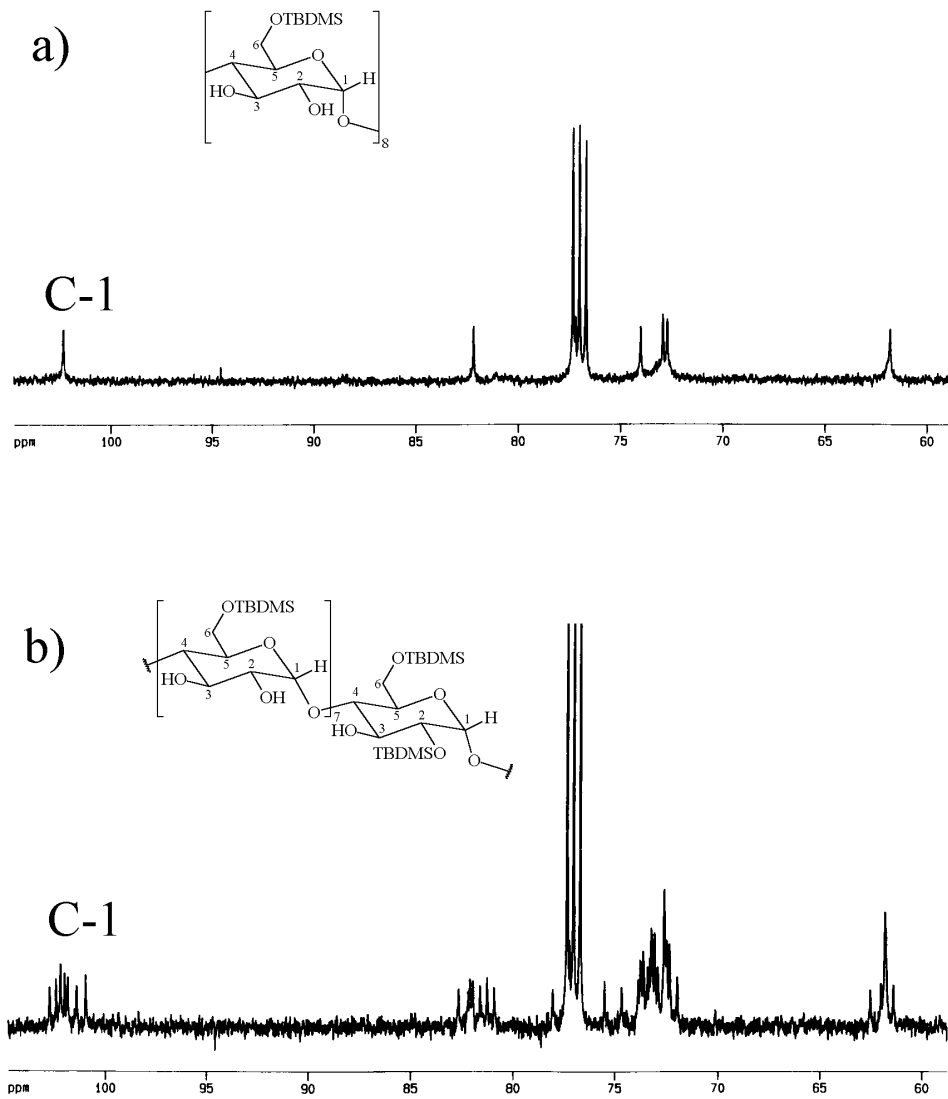


FIGURA 11 - Comparação dos espectros RMN ^{13}C de uma amostra: a) simetricamente substituída e b) com uma substituição não-uniforme.

III - SÍNTESE DAS FASES ESTACIONÁRIA QUIRAIS

3.1 - Obtenção das fases 2,6-di-O-Pe-3-O-PFP- α -CD(1a), 2,6-di-O-Pe-3-O-PFP- β -CD(1b), 2,6-di-O-Pe-3-O-PFP- γ -CD(1g).

Atualmente, quando se discute sobre síntese e utilização de ciclodextrinas em cromatografia gasosa, aparece, sempre, a fase estacionária Lipodex E (Figura 12). Ela é a fase estacionária mais versátil, pois é altamente estereosseletiva e abrange a separação quiral de um grande número de classes de compostos.⁵¹ Esta fase estacionária aparece com o padrão de substituição direto, ou seja, com a mesma modificação nas posições mais reativas, 2 e 6, e uma nova modificação na posição 3

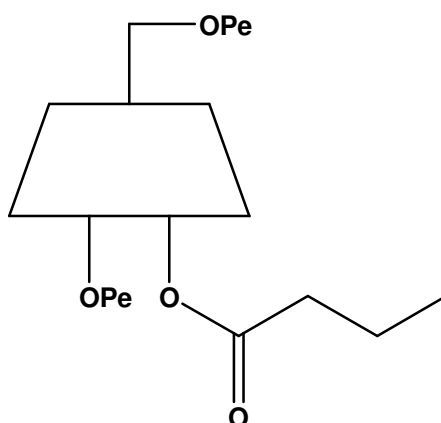


FIGURA 12: Lipodex E

Várias fases estacionárias com esse padrão de substituição foram sintetizadas. Algumas apresentaram bons resultados em cromatografia gasosa enantiosseletiva como, por exemplo, 3-O-acil(trifluoracetil, propionil e butiril)-2,6-di-O-pentil derivados de α -, β - e γ -ciclodextrina.⁵²

Takatani, Mastuo e Ito, em seu trabalho de síntese de oligomanosídeos, utilizaram os grupos trifluoracetil (TFA) e pentafluorpropionil (PFP) como grupos protetores temporários de hidroxilas. Eles são estáveis em condições de glicosilação (presença de HBr, ácido acético e anidrido acético) e sua síntese

⁵¹ W. A. König, R Krebber, *J. High Resol. Chromatogr., Chromatogr. Commun.*, 12, **1989**, 732

⁵² I. Spanik et al., *J. Chromatogr. A*, 1071, **2005**, 59

produz bons rendimentos. Entretanto, podem ser removidos sob condições brandas utilizando NaHCO_3 em dioxano aquoso ou piridina em etanol.

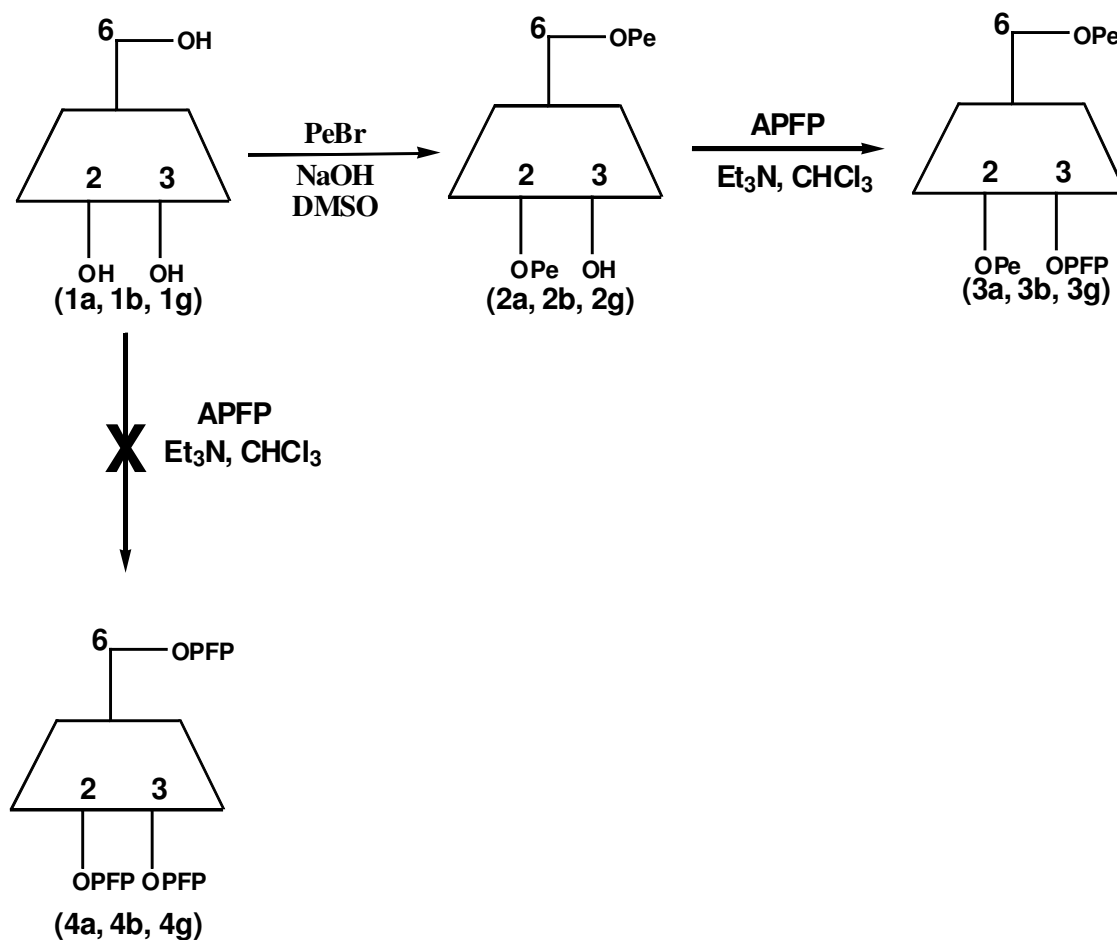
Com base nessas informações, propôs-se a síntese de ciclodextrinas para serem utilizadas como fases estacionárias com o grupamento pentafluorpropionil na posição 3 (Esquema 02).

A primeira etapa da síntese envolve a pentilação das posições 2 e 6. Para tal, utilizou-se o método empregado por *König*,⁵³ no qual é empregado NaOH como base ao invés de NaH. A utilização de uma base mais fraca evita que ocorra a pentilação de todas as hidroxilas, especialmente as da posição 3.

O método utilizado para a síntese, na etapa de modificação da posição 3, foi o mesmo descrito por *Takatani* e colaboradores.⁵⁴ O tempo de reação de acilação é relativamente curto (1 hora) e, através de CCD, pôde-se observar a completa conversão do reagente no produto final. No balão reacional formou-se um sólido branco o qual não corresponde ao produto, mas ao sal quaternário formado pelo ácido pentafluorpropiónico e a trietilamina.

⁵³ W. A. König, *Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins*, Hüthig Verlag, Heidelberg, Germany, **1992**

⁵⁴ M. Takatani, I. Matsuo, Y. Ito, *Carbohydr. Res.*, 338, **2003**, 1073



ESQUEMA 02: Estratégia para a obtenção dos derivados **3a**, **3b**, **3g**, **4a**, **4b** e **4g**.

Para a elucidação estrutural dos produtos **3a**, **3b** e **3g** utilizou-se o experimento de RMN de ^1H e ^{13}C . Através dos resultados obtidos de **3a** podemos observar, no espectro de RMN de ^1H na Figura 63 (pág 102), a presença de um dublete agudo em 4,92 ppm correspondente ao hidrogênio anomérico, H-1; o que caracteriza a simetria de derivatização e a pureza da fase obtida. Além disso, pode-se observar em 4,09 ppm um tripleto correspondente ao H-3. Esse tripleto aparece desblindado por estar em posição α ao grupo pentafluoropropionil. Na fase heptaquis(2,6-di-O-pentil- β -ciclodextrina, onde não há substituição na hidroxila da posição 3, o H-3 apresenta deslocamento de aproximadamente 3,80 ppm. Os átomos de carbono dos grupamentos carbonila, através do efeito indutivo causado

pela seu caráter parcialmente eletropositivo, deslocam o sinal do H-3 para campo mais baixo.

O espectro de ^{13}C apresenta sinais característicos da obtenção desta fase estacionária. Na região de 13 a 30 ppm aparecem os sinais relativos aos carbonos β , γ , δ e ϵ dos grupos pentila. O carbono anomérico C-1 é facilmente reconhecido em 101,29 ppm. O grupo pentafluorpropionil apresenta sinais singulares devido à presença de flúor na sua estrutura. Esses átomos de flúor acoplam com os carbonos aos quais estão ligados e aos carbonos em posição β aos átomos de flúor sendo suas constantes de acoplamento são relativamente altas. Em 103,99 aparece um tripleto de quartetos respectivo ao CF_2 e em 117,65 aparece um quarteto de tripletos correspondente ao CF_3 . O sinal da carbonila também aparece desdobrado em um tripleto em 159,11 ppm pois está em posição α ao CF_2 . (Figura 63, pág 102)

Para observarmos os sistemas de spins da fase, procedeu-se o experimento de COSY (Figura 64, pág 103) e a correlação dos sinais dos hidrogênios com seus respectivos carbonos foi realizada pelo experimento de HMQC (Figuras 65, 66 e 67; páginas 104, 105 e 106, respectivamente).

O espectro de RMN de ^1H da fase **3b** apresentou, em 5,37 ppm, o tripleto correspondente ao H-3, enquanto que sua pureza e simetria puderam ser verificadas pelo dubleto agudo em 5,01 ppm, característico do H-1 (Figura 68, pág 107). Em todos os espectros, esse sinal também é importante para verificar o sistema de spins no anel glicosílico, em espectros de COSY.

No espectro do produto **3b**, assim como no produto **3a**, de 13 à 30 ppm aparecem os sinais respectivos aos carbonos β , γ , δ e ϵ . Em 97,98 ppm aparece o sinal respectivo ao C-1 do produto **3b**. Em 105,87 ppm, 117,71 ppm e 156,49 ppm aparecem, respectivamente, CF_2 (tripleto de quarteto), CF_3 (quarteto de tripleto) e carbonila (tripleto). (Figura 68).

Os espectros de COSY (Figuras 69 e 70, páginas 1108 e 109) e HMQC (Figuras 71, 72 e 73, páginas 110, 111 e 112) foram importantes para a atribuição dos sinais, elucidação estrutural e conseqüente confirmação da obtenção de **3b**. Através deles foi possível averiguar os sistemas de acoplamento spins da fase e a atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono ligados entre si.

A Figura 74 (pág 113) apresenta os sinais de ^1H e ^{13}C do produto **3g**. No espectro de ^1H , pode-se observar o efeito de desblindagem no H-3 ocasionado pelo grupo pentafluorpropionil através de seu sinal correspondente em 5,32 ppm desdobrado em um tripleto. A confirmação da pureza e simetria de **3g**, é registrada pela presença de um dubleto agudo em 5,05 ppm respectivo ao H-1.

Novamente os sinais esperados relativos aos carbonos β , γ , δ e ϵ aparecem de 13 a 30 ppm e em 97,89 pode ser observado o sinal referente ao C-1. Os sinais correspondentes ao CF_2 , CF_3 e carbonila aparecem, respectivamente em 105,87 ppm, 117,81 ppm e 156,74 ppm, todos com seus desdobramentos peculiares.

3.2 - Obtenção das fases 2,3,6-tri-O-PFP- α -CD(2a), 2,3,6-tri-O-PFP- β -CD(2b), 2,3,6-tri-O-PFP- γ -CD(2g).

Ciente da alta reatividade entre as ciclodextrinas e o reagente derivatizante, propôs-se a síntese, ainda através do método direto, de uma fase estacionária com todas as hidroxilas da ciclodextrina modificadas com o grupo pentafluorpropionil. Como pode ser observada no Esquema 02, a estratégia de síntese envolve apenas uma etapa reacional. A reação com anidrido pentafluorpropionico, CHCl_3 e trietilamina segue análoga às reações do item 3.1. Após uma hora de reação, observou-se, através de CCD, o consumo total da ciclodextrina de partida. Efetuou-se a extração do produto e, através de CCD ainda observou-se a presença de um composto praticamente puro. Entretanto, durante a purificação em cromatografia em coluna e em placa preparativa, ocorreu a degradação do composto, demonstrando sua instabilidade.

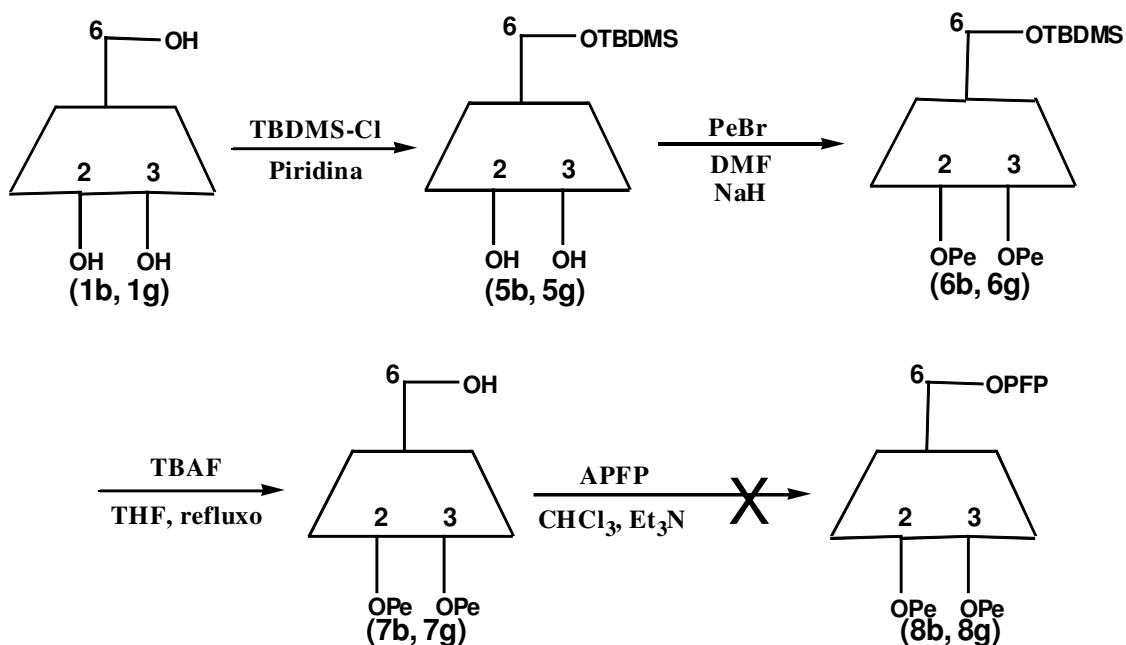
3.3 - Obtenção das fases 2,3-di-O-Pe-6-O-PFP- α -CD(3a), 2,3-di-O-Pe-6-O-PFP- β -CD(3b), 2,3-di-O-Pe-6-O-PFP- γ -CD(3g).

O Esquema 03 apresenta a rota sinética pra a obtenção dos produtos 2,3-di-O-Pe-6-O-PFP- β -CD (**3b**) e 2,3-di-O-Pe-6-O-PFP- γ -CD (**3g**). Esta rota é

denominada como método indireto, pois envolve a proteção de uma das posições para sua modificação em uma etapa posterior.

Para a proteção da posição 6, foi empregado o grupamento *tert*-butildimetilsilil (TBDMS). A utilização deste grupo protetor deve-se ao seu grande volume molecular, o que torna a reação altamente seletiva para a posição 6, uma vez que as posições 2 e 3 são estéricamente mais impedidas.

O passo seguinte é a pentilação das posições 2 e 3. Como a hidroxila da posição 6 está protegida, não há necessidade de seletividade na reação de alquilação. A técnica foi adaptada dos estudos de *Icheln*⁵⁵, que obteve bons resultados utilizando uma base forte, combinada a um eletrófilo reativo. Para isso empregamos NaH como base forte e brometo de pentila como reagente alquilante.



ESQUEMA 03: Estratégia para a obtenção dos derivados **8b** e **8g**

Para realizar a remoção de grupos protetores a base de silício, geralmente é empregado um reagente contendo flúor em sua estrutura. A afinidade entre flúor e silício é maior se comparada à afinidade entre flúor e oxigênio. Nesta

⁵⁵ D. Icheln, *Tese de Doutorado*, Hamburgo, 1993

etapa reacional, utilizamos fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) para a remoção do TBDMS. Esta técnica foi introduzida por *Corey e Venkateswarlu*.⁵⁶

A última etapa de síntese envolve a inserção do grupo pentafluoropropionil na posição 6. O mesmo método empregado no item 3.1 foi utilizado nesta etapa. Novamente, assim como no item 3.2, observou-se, através de CCD, o consumo do reagente de partida e a formação de um produto. Entretanto, na etapa de purificação do produto em coluna cromatográfica, ocorreu a degradação do composto obtido.

IV - BIO-REDUÇÃO

Durante as análises cromatográficas, foi possível a separação de várias misturas racêmicas. Entretanto, sentiu-se a necessidade de determinar a ordem de eluição do par enantiomérico de alguns alcoóis quirais com a finalidade de disponibilizar as colunas confeccionadas como uma ferramenta analítica eficaz.

Na literatura científica encontram-se vários exemplos de enriquecimento enantiomérico de uma determinada substância utilizando reações quimioenzimáticas.

Neste caso, utilizou-se um microorganismo bastante disponível no mercado. A *Saccharomyces cerevisiae* é utilizada para redução catalítica, em química assimétrica, de vários compostos.

Carlquist M. Utilizou este microorganismo para a resolução enantiomérica da biciclo[3.3.1]nonano-2,6-diona.⁵⁷

Tosa M. descreveu a utilidade de um procedimento quimioenzimático para a síntese de (*R*)- e (*S*)-heteroaril álcoois, ambos enantioméricamente muito enriquecidos. O autor utilizou, como substratos, cetonas pró-quirais.⁵⁸

Do mesmo modo, *Podea P. et al.*, valeu-se desta técnica para obter (*R*)- e (*S*)-heteroaril-etano-1,2-diols enantioméricamente enriquecidos utilizando *Saccharomyces cerevisiae*.⁵⁹

⁵⁶ E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 6190

⁵⁷ M. Carlquist, C. Wallentin, K. Wärnmark, M. Gorwa-Grauslund, *Asymmetry*, 19, **2008**, 2293–2295

⁵⁸ M. I. Tosa, P. V. Podea, C. Paizs, F. D. Irimie, *Asymmetry*, 19, **2008**, 2068–2071

Tendo em vista que seria possível o enriquecimento de alguns enantiômeros, realizou-se a bio-redução da 2-decanona e da cânfora.

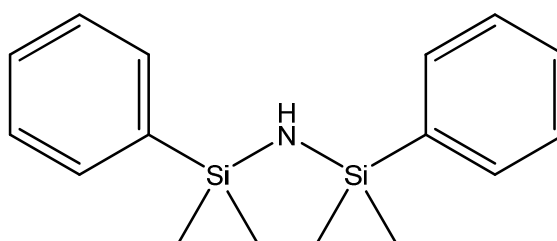
A técnica é relativamente simples. Consiste em criar um meio de cultura para que os microorganismos se desenvolvam. O substrato utilizado foi da 2-decanona e a cânfora e o microorganismo foi o *Saccharomyces cerevisiae*. Os produtos obtidos foram o borneol e o 2-decanol enriquecidos com o enantiômero (-).

V – TRATAMENTO E EMPACOTAMENTO DAS COLUNAS

Para realizar a confecção das novas colunas, foi preciso seguir alguns passos importantes.

Inicialmente, foi necessária a desativação da superfície interna do capilar para evitar interferências no processo de separação cromatográfica. Entre os interferentes estão os metais que fazem parte da composição da sílica do tubo capilar. Esses metais causam o fenômeno denominado “tailing”. Este fenômeno produz uma assimetria nos picos do cromatograma, alargando a parte posterior do mesmo como se houvesse uma cauda. Os metais são eliminados através da lixívia ácida à qual a coluna é submetida.

Outro interferente presente na superfície interna do capilar é a presença de hidroxilas livres, as quais podem afetar a polaridade da fase estacionária ou interagir com certos analitos. Para contornar esse inconveniente, é realizada a derivatização dessas hidroxilas com um agente silanizante, o 1,3-difenil-1,1,3,3-tetrametildisilazano, exemplificado na Figura 13.



1,3-di-fenil-1,1,3,3-tetrametildisilazano

FIGURA 13 – Representação do reagente silanizante

Para produzir uma nova fase estacionária é necessário o emprego de um componente aquiral e um quiral.

O componente aquiral exerce duas funções. Uma é solubilizar o componente quiral caso ele seja sólido. Caso contrário não seria possível a formação de um filme no interior do capilar. A segunda é conferir a característica de polaridade pela qual a coluna vai separar os analitos. O componente aquiral utilizado para a confecção das colunas capilares é a OV 1701. Este polímero possui polaridade média, se comparado a outros polímeros e é amplamente utilizado para esse fim. Sua composição é 7% ciano propil-, 7% fenil-, 86%metil-polisiloxano.

O componente quiral vai realizar a separação enantiomérica propriamente dita. É ele quem vai diferenciar um estereoisômero do outro e é composto pelas ciclodextrinas derivatizadas.

Para conhecermos até que temperatura as colunas são termicamente estáveis, seria necessário a utilização da termogravimetria (TG). Em uma análise termogravimétrica, a massa de uma amostra em uma atmosfera controlada é registrada continuamente como uma função da temperatura ou do tempo à medida que a temperatura da amostra aumenta. Através desse processo podemos obter a curva de decomposição térmica e os valores de estabilidade térmica para as colunas.⁶⁰

⁶⁰ C. M. Earnest, *Anal. Chem.*, 56, **1984**, 1471A

VI - RESULTADOS OBTIDOS COM AS FASES SINTETIZADAS

As colunas cromatográficas empacotadas com as 2,6-di-*O*-Pe-3-*O*-PFP- α , - β - e γ -ciclodextrinas foram testadas utilizando-se as mais variadas classes de compostos, como demonstra a Tabela 02.

TABELA 02: Analitos utilizados para as separações cromatográficas.

Analitos	α	β	γ
Alcoois			
(+/-)-2-decanol	TN	TN	TN
(+/-)-2-undecanol	X	TN	X
(+/-)-linalol	TN	TN	TN
(+/-)-citronelol	TN	TN	X
(+/-)-borneol	TS	TS	TS
(+/-)-mentol	X	TN	TN
(+/-)-neo-mentol	TN	TN	TS
(+/-)-cis/trans-nerolidol	X	TS	TN
(+/-)-terpineol	X	TN	TN
(+/-)-citronelol	X	TN	TN
(+/-)-feniletanol	X	TN	TN
(+/-)-fenilpropanol	X	TN	TN
(+/-)-fenilbutanol	X	TN	X
(+/-)-fenilpentanol	X	TN	X
(+/-)-fenilhexanol	X	TN	X
(+/-)-3-octanol	X	TS	TN
(+/-)-1-penten-3-ol	X	TN	TN
(+/-)-1-octen-3-ol	X	TN	X
(+/-)-terpinen-4-ol	TN	TN	TN
(+/-)-2-metil-ciclohexanol	X	TN	TN
(+/-)-2,2-dimetil-ciclohexan-1,3-diol	X	TN	X
Alcoois-O-Ac			
(+/-)-mentol-O-Ac	TS	TS	TS
(+/-)-borneol-O-Ac	X	TS	TS
(+/-)-4-nonanol-O-Ac	X	TN	X
(+/-)-2-decanol-O-Ac	TN	TS	TS
(+/-)-2-undecanol-O-Ac	X	TS	TS
(+/-)-feniletanol-O-Ac	X	TS	TN
(+/-)-fenilpropanol-O-Ac	X	TS	TN
(+/-)-2-fenil-2-butanol-O-Ac	X	TS	TN
(+/-)-2-fenil-2-pentanol-O-Ac	X	TS	TN
(+/-)-2-fenil-2-hexanol-O-Ac	X	TS	TN
(+/-)-2-fenil-2-heptanol-O-Ac	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-hexanol-O-Ac	X	TN	TN

(+/-)-2-metil-3-pentanol-O-Ac	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-hexanol-O-Ac	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-heptanol-O-Ac	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-octanol-O-Ac	X	TN	TN
Álcoois-O-TFA			
(+/-)-mentol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-borneol-O-TFA	X	TS	TS
(+/-)-2-decanol-O-TFA	X	TS	X
(+/-)-2-undecanol-O-TFA	X	TS	X
(+/-)-feniletanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-fenilpropanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-fenil-2-butanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-fenil-2-pentanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-fenil-2-hexanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-fenil-2-heptanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-hexanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-pentanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-hexanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-heptanol-O-TFA	X	TN	TN
(+/-)-2-metil-3-octanol-O-TFA	X	TN	TN
Aminoácidos			
D,L-leucina	X	TN	TS
D,L-fenilserina	X	TN	TN
D,L-triptofano	X	TN	TN
D,L-alanina	X	TN	TN
D,L-N,N'-dimetil-fenilalanina	X	TN	X
D,L-alanina-O-etil	X	TS	X
<i>R,S-(E)</i> -etil-2-(4-oxopent-2-en-2-ilamino)propanoato	X	TS	X
D,L-fenilalanina	X	TN	X
D,L-metionina	X	TS	X
D,L-isoleucina	X	TN	TN
D,L-valina		TN	TN
(+/-)- <i>treo</i> -fenilserina	X	TN	X
(+/-)- <i>eritro</i> -fenilserina	X	TN	X
(+/-)-β-hidroxi-leucina	X	TN	TS
Ácidos Orgânicos			
(+/-)-ácido-2-Cl-propiónico	X	TN	TN
(+/-)-ácido-2,3-Br-propiónico	X	TS	TN
(+/-)-ácido mandélico	X	TS	TN
(+/-)-ácido 2-fenil-butírico	X	TS	TN
(+/-)-ácido málico	X	TN	TN
(+/-)-ácido metoxi(trifluormetil)fenilacético	X	TN	TN
Hidrocarbonetos			
(+/-)-α-pineno	TN	TS	TS
(+/-)-β-pineno	TN	TN	TN

(+/-)- α -tujeno	X	TN	TN
(+/-)-limoneno	X	TS	TN
(+/-)-2-careno	X	TN	X
Cetonas			
(+/-)-mentona	TN	TN	TN
(+/-)-cânfora	TN	TS	TS
(+/-)-carvona	TN	TS	TS
(+/-)-citronelal	X	TN	TN
(+/-)-fenchona	X	TN	TN
(+/-)- α -ionona	X	TS	TS
Lactonas			
(+/-)- γ -decalactona	X	TS	TN
Fármacos			
(+/-)-anfetamina	X	TS	TN
(+/-)- α -endossulfan	X	TN	TN
(+/-)- α -tocoferol	X	TN	X
(+/-)-bromacil	X	TN	X
(+/-)-propiconazol	X	TN	X
(+/-)-acefato	X	TN	TN
Compostos com Enxofre			
(+/-)-2-(fenilsulfinil)acetato de metila	X	TN	X
(+/-)-1-cloro-3-(etilsulfinil)benzeno	X	TS	TN
(+/-)-1-metil-4-(metilsulfinil)benzeno	X	TN	X
(+/-)-benzenosulfonato de ciclohexila	X	TS	TN
(+/-)-1-(etilsulfinil)benzeno	X	TS	TN
(+/-)-1-(metilsulfinil)benzeno	X	TS	TN
(+/-)-1-(etilsulfinil)-4-metil benzeno	X	TS	TN
Compostos com Selênio			
(+/-)-hexahidro-6a-3-(fenilselanil)benzofuran-2(3H)-ona	X	TN	X
(+/-)-hexahidro-6a-metil-3-(fenilselanil)ciclopenta[b]furan-2-ona	X	TN	X
Halogenados			
(+/-)-1,1,3-tricloro-propan-2-ona	X	TS	X
(+/-)-2-bromo-1-fenilpropeno	X	TN	X

X = Não testado nesta coluna

TN = Testado sem separação enantiomérica

TS = Testado com separação enantiomérica

Para cada composto analisado foi utilizado mais de um programa de aquecimento e pressão, a fim de aperfeiçoar as separações cromatográficas obtidas. A Tabela 03 apresenta a legenda correspondente às melhores condições nas quais foram possíveis as separações quirais.

TABELA 03: Programas de temperatura (T) utilizados nas separações cromatográficas.

Programa de Temperatura (T)	Legenda
30 °C (10 min.) → 180 °C (1 %/min.)	A
30 °C (15min.) → 180 °C (1 %/min.)	B
30 °C (20min.) → 180 °C (1 %/min.)	C
30 °C → 180 °C (1 %/min.)	D
30 °C → 180 °C (2 %/min.)	E
35 °C (20min.) → 180 °C (1 %/min.)	F
35 °C → 180 °C (1 %/min.)	G
40 °C (10 min.) → 180 °C (1 %/min.)	H
40 °C → 180 °C (1 %/min.)	I
40 °C → 180 °C (2 %/min.)	J
40 °C → 180 °C (3 %/min.)	K
40 °C → 180 °C (5 %/min.)	L
50 °C (10 min.) → 180 °C (1 %/min.)	M
50 °C → 180 °C (1 %/min.)	N
50 °C → 180 °C (1,5 %/min.)	O
50 °C → 180 °C (2 %/min.)	P
50 °C → 180 °C (3 %/min.)	Q
50 °C (10 min.) → 180 °C (4 %/min.)	R
50 °C → 180 °C (4 %/min.)	S

6.1 - Coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- α -CD/ OV 1701 (1:1).

Cada fase quiral será denominada de uma maneira abreviada, de acordo com a ciclodextrina correspondente. Por exemplo, a fase 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- α -ciclodextrina será denominada como 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.

A α -ciclodextrina, por apresentar menor cavidade interna em comparação com β - e γ -ciclodextrinas, não forma o complexo de inclusão com certos analitos que possuem maior volume molecular, resultando numa interação menos efetiva. Entretanto, dois importantes compostos foram separados na fase estacionária quiral 2,6-Pe-3-PFP- α -CD: o mentol e o borneol (Tabela 04).

TABELA 04: Analitos analisados com a coluna quiral 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- α -ciclodextrina

2,6-Pe-3-PFP- α -CD				
Analitos	α	t_1	t_2	T
(+/-)-mentol-O-Ac	1,057	37.550	39.707	J
(+/-)-borneol	1,021	19.202	19.618	J

α = coeficiente de separação dos enantiômeros

t_1 = tempo de retenção do enantiômero que elui antes

t_2 = tempo de retenção do enantiômero que elui depois

T = Programa de temperatura utilizado

6.1.1 - Álcoois

Os álcoois constituem uma das mais importantes classes de compostos em química, sendo utilizados nas mais variadas áreas da indústria. Podem ser encontrados na natureza ou obtidos através de transformações químicas e biológicas.

O mentol é utilizado para várias finalidades. Dentre elas, ele é utilizado como agente refrescante ou analgésico tópico na indústria farmacêutica⁶¹. Pode ser obtido naturalmente, através da extração do óleo essencial da *Mentha arvensis*⁶² ou sinteticamente⁶³. O cromatograma da Figura 14 mostra a eficiência desta fase no reconhecimento de ambos enantiômeros do mentol derivatizado na forma de acetato.

Durante os testes das três colunas observou-se que para alguns álcoois, como mentol e 2-decanol, a interação entre a fase estacionária e o analito resulta em picos alargados sem nenhuma separação. Mas, derivatizando os álcoois em seus ésteres metílicos obtemos excelentes separações, como no cromatograma da Figura 14 que apresenta uma amostra do (+/-)-acetato de mentila enriquecido com o enantiômero (-)-acetato de mentila.

⁶¹ R. Eccles, *J. Pharm. Pharmacol.* 46, 1994, 618

⁶² *Pesq. agropec. bras.* vol.39 no.9 Brasília Set. 2004

⁶³ A. F. Trasarti, A. J. Marchi and C. R. Apesteguía *J. Catalys.*, 224, 2004, 484

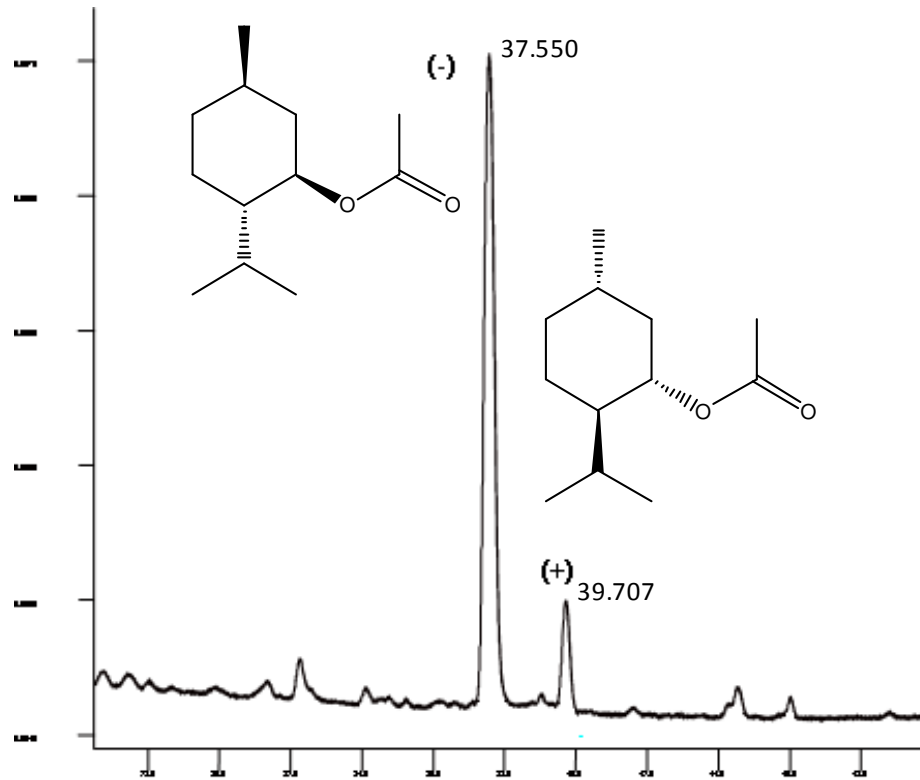


FIGURA 14: Separação enantiomérica de (+/-) mentol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- α -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (2%/min)

Outro álcool, o borneol, também teve seu reconhecimento quiral nesta fase. Trata-se de um monoterpene bicíclico, com o grupamento hidroxila posicionado na posição *endo*. Seu estereoisômero *exo* trata-se do álcool conhecido como isoborneol (Figura 15).

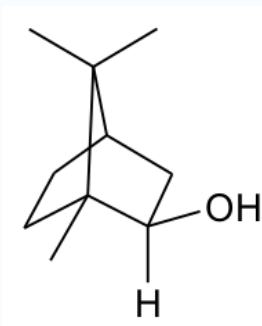
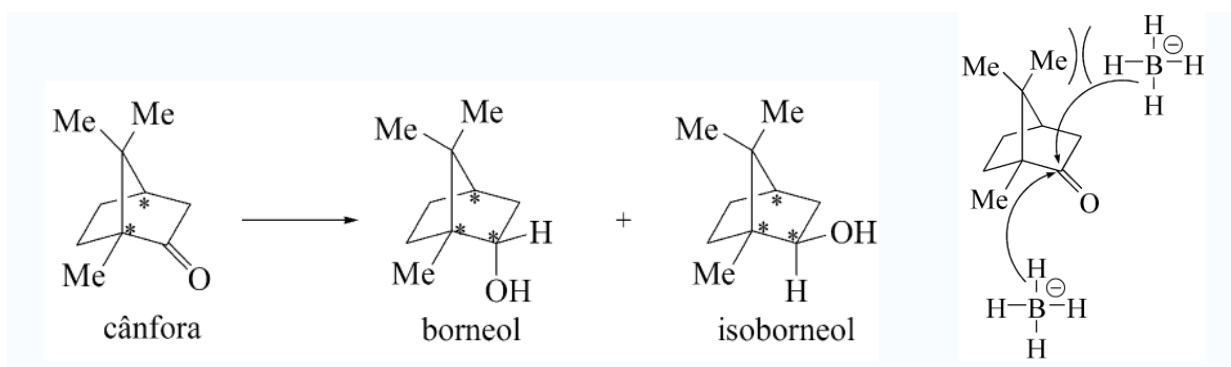


FIGURA 15: isoborneol.

O borneol pode ser facilmente obtido da cânfora através da reação de redução de Meerwein-Ponndorf-Verley. Utilizando-se borohidreto de sódio, pode-se obter o isoborneol como produto de controle cinético. O maior impedimento estereoquímico de uma das faces da molécula, a que possui a ponte metilênica com dois grupos metila substituintes, condiciona a aproximação do agente redutor por esta face, favorecendo a aproximação pela outra, conduzindo assim à formação preferencial de isoborneol (Esquema 04)⁶⁴. O borneol pode ser facilmente encontrado em várias espécies de *Artemisia* e *Dipterocarpacea* em países orientais e é utilizado popularmente na medicina chinesa como “Moxa” que consiste em queimar a planta que contem o borneol ao lado do corpo em tratamento. Também é usado nas pontas das agulhas de acupuntura.⁶⁵



Esquema 04 – Redução da Cânfora com borohidreto de sódio

Para obter novos analitos para serem utilizados nos testes das novas fases estacionárias, e, já tendo obtido a separação enantiomérica da cânfora, resolveu-se obter, através de uma reação de bio-redução, o borneol. Para esta reação foi utilizada uma mistura racêmica da cânfora. Desta reação resultou o par enantiomérico do borneol com excesso enantiomérico do enantiômero (-)-borneol que pode ser observado através dos cromatogramas das três novas colunas quirais.

A Figura 16 apresenta a separação enantiomérica da mistura racêmica do borneol.

⁶⁴ Alexander R. Surrey, Name Reactions in Organic Chemistry, 2nd Edition, Academic Press, 1961.

⁶⁵ Ko R and Au A, 1997-1998 Compendium of Asian Patent Medicines, 1998 California Department of Health Services, Sacramento, CA.

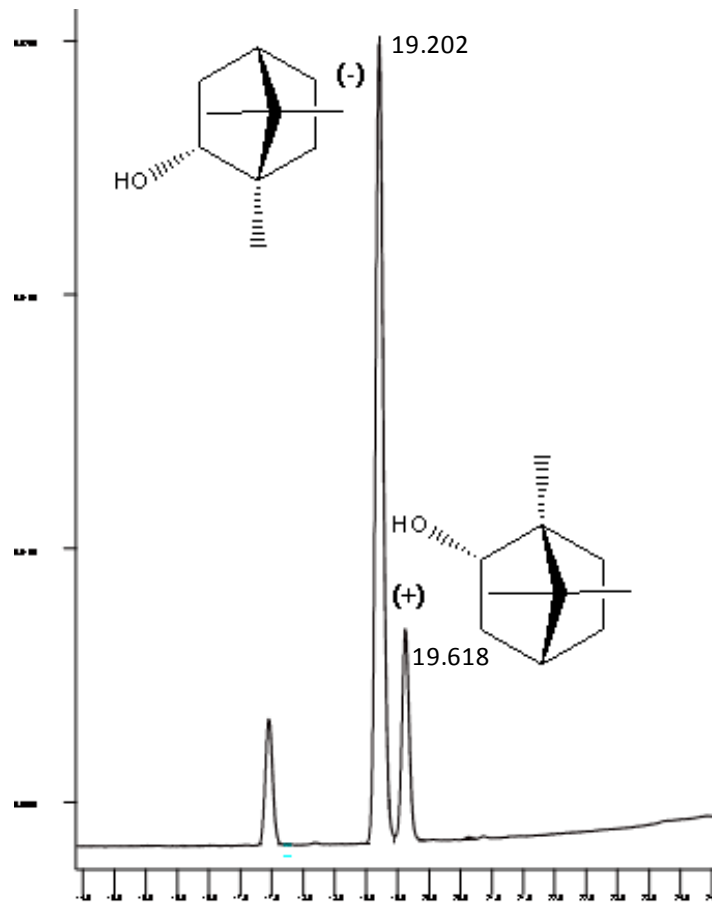


FIGURA 16: Separação enantiomérica de (+/-) Borneol em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- α -CD/ OV 1701 (1:1)..

7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (5%/min)

6.2 - Coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

A coluna 2,6-Pe-3-PFP- β -CD, também chamada AM- β -CD é a coluna que foi submetida ao maior número de testes e a que apresentou o maior número de separações quirais. Na Tabela 05 estão relacionadas às substâncias utilizadas para testar a eficiência desta coluna.

TABELA 05: Analitos analisados com a coluna quiral 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- β -ciclodextrina.

2,6-Pe-3-PFP-β-CD				
Analitos	α	t₁	t₂	T
(+/-)-borneol	1.054	12.286	12.946	J
(+/-)-3-octanol	1.018	40.257	40.972	F
(+/-)-mentol-O-Ac	1.035	49.545	51.278	G
(+/-)-borneol-O-Ac	1.028	36.432	37.480	J
(+/-)-2-decanol-O-Ac	1.025	18.379	18.847	S
(+/-)-2-undecanol-O-Ac	1.008	70.779	71.352	D
(+/-)-feniletanol-O-Ac	1.005	62.393	62.702	F
(+/-)-fenilpropanol-O-Ac	1.018	17.510	17.830	K
(+/-)-2-fenil-2-butanol-O-Ac	1.009	62.742	63.293	A
(+/-)-2-fenil-2-pentanol-O-Ac	1.007	72.676	73.190	A
(+/-)-2-fenil-2-hexanol-O-Ac	1.011	82.924	83.271	A
(+/-)-borneol-O-TFA	1.071	26.150	27.998	J
(+/-)-2-decanol-O-TFA	1.007	20.529	20.678	R
(+/-)-2-undecanol-O-TFA	1.010	45.804	46.278	I
D,L-alanina-O-etil	1.074	16.801	18.045	O
R,S-(E)-etil-2-(4-oxopent-2-en-2-ilamino)propanoate	1.004	55.804	56.037	O
D,L-metionina	1.003	43.055	43.196	J
(+/-)ácido-2,3-Br-propiónico	1.018	33.530	34.136	I
(+/-)ácido mandélico	1.015	61.269	62.190	I
(+/-)ácido 2-fenil-butírico	1.006	34.939	35.160	E
(+/-)- α -pineno	1.057	15.064	15.927	C
(+/-)-limoneno	1.016	16.171	16.430	G
(+/-)-cânfora	1.013	22.423	22.708	J
(+/-)-carvona	1.018	19.260	19.600	N
(+/-)- α -ionona	1.008	69.124	69.691	I
(+/-)- γ -decalactona	1.005	59.896	60.221	J
(+/-)-anfetamina	1.005	37.293	37.472	P
(+/-)-1-cloro-3-(etilsulfinil)benzeno	1.005	52.606	52.859	J
(+/-)-benzenosulfonato de ciclohexila	1.013	61.332	62.113	G
(+/-)-1-(metilsulfinil)benzeno	1.009	84.975	85.736	G
(+/-)-1-(etilsulfinil)benzeno	1.008	94.273	95.042	G
(+/-)-1-(metilsulfinil)-4-metil benzeno	1.009	49.276	49.733	J
(+/-)-1-(etilsulfinil)-4-metil benzeno	1.008	52.200	52.596	J
(+/-)-1,1,3-tricloro-propan-2-ol	1.017	48.972	49.799	H

α = coeficiente de separação dos enantiômeros

t₁ = tempo de retenção do enantiômero que elui antes

t₂ = tempo de retenção do enantiômero que elui depois

T = Programa de temperatura utilizado

6.2.1 - Álcoois

A utilização do borneol já foi descrita anteriormente. Nesta coluna ele é separado com e sem derivatizações. Entretanto, quando é feita a derivatização no oxigênio com anidrido trifluoracético, a ordem de eluição aparece de maneira inversa, ou seja, o enantiômero (+)-borneol aparece com o tempo de retenção menor do que o enantiômero (-)-borneol (Figuras 17, 18 e 19).

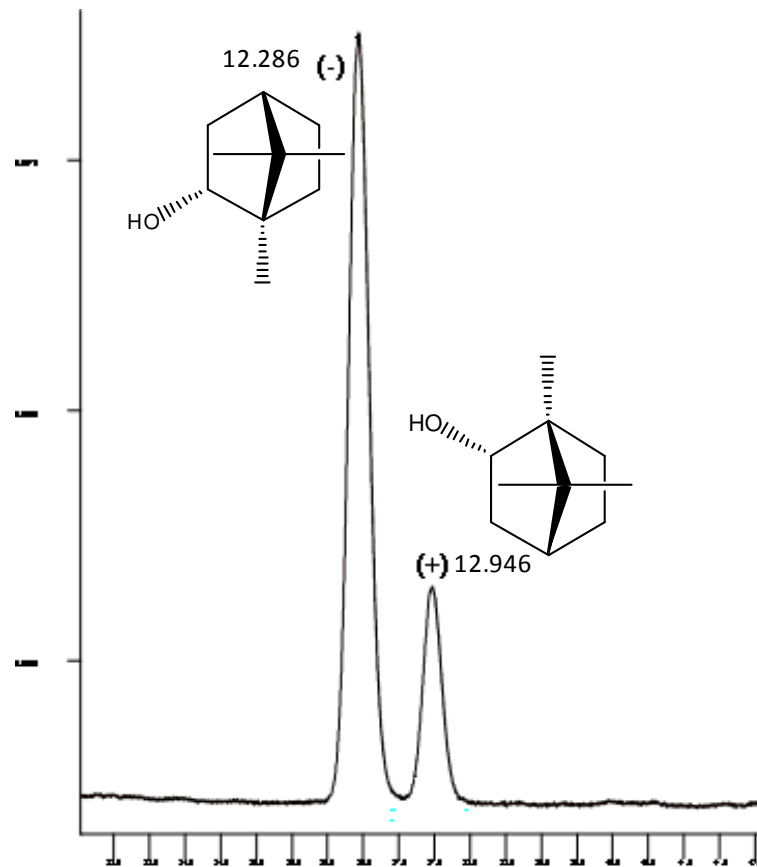


FIGURA 17: Separação enantiomérica de (+/-)-Borneol em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2%/min)

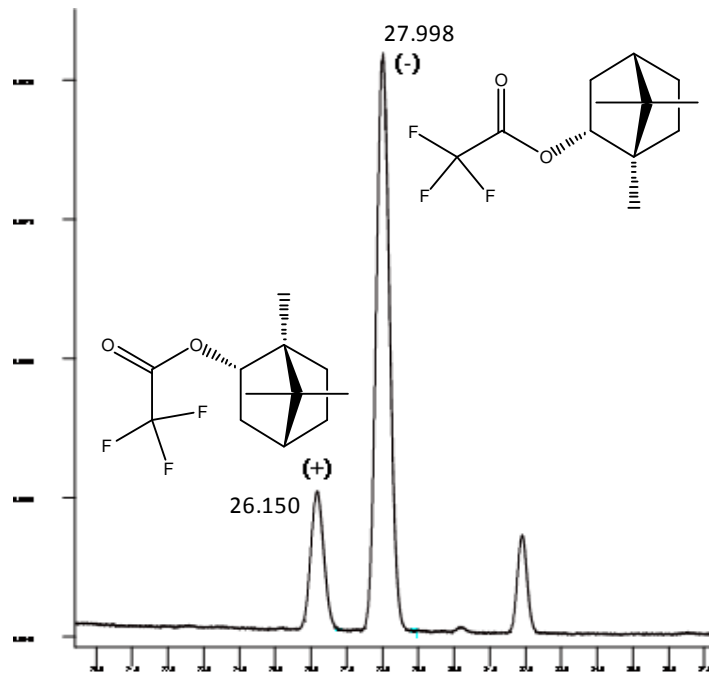


FIGURA 18: Separação enantiomérica de (+/-)-Borneol-*O*-TFA em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (2°/min)

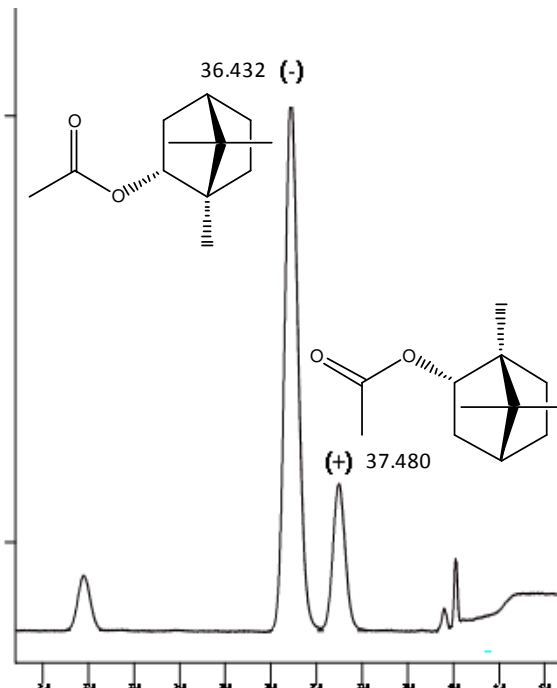


FIGURA 19: Separação enantiomérica de (+/-)-Borneol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (2°/min).

O álcool 3-octanol é um feromônio natural que pode ser produzido por plantas ou insetos.⁶⁶ Ele aparece na composição do óleo essencial de *Mentha x gracilis* Sole na proporção de 11%.⁶⁷ A análise de uma amostra deste álcool com esta coluna, mostra um excesso enantiomérico de um dos enantiômeros. Como não possuíamos um padrão puro de configuração conhecida, a ordem de eluição poderia ser definida através da determinação do ee através de sua rotação ótica. Infelizmente, a quantidade de amostra disponível não possibilitou esta análise.

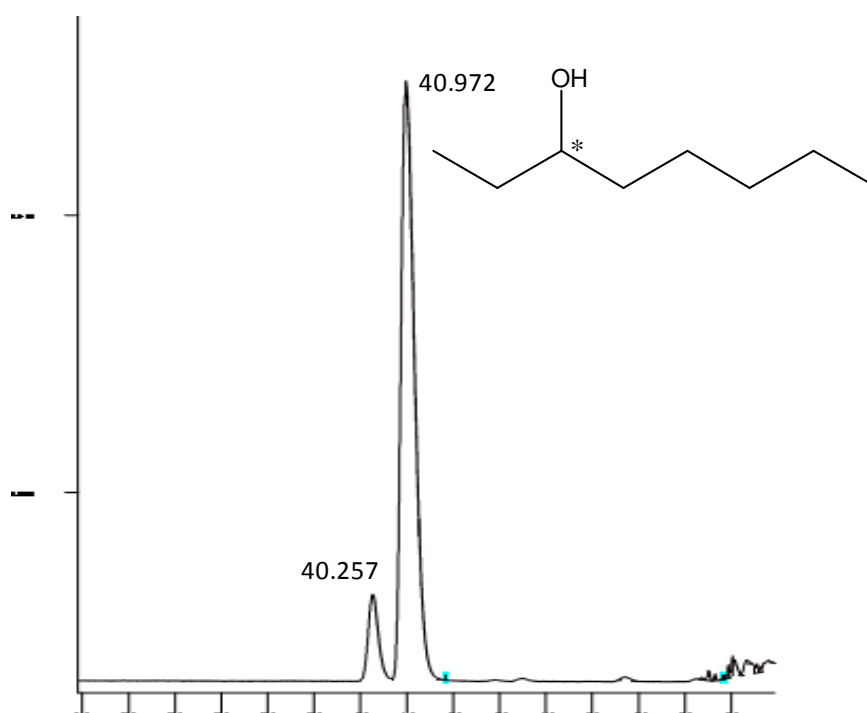


FIGURA 20: Separação enantiomérica de (+/-)-3-octanol em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 35 °C (20 min.) \rightarrow 180 °C (1 %/min).

O mentol também foi analisado nesta coluna, porém, como na maioria dos álcoois analisados, apenas para o seu derivado *O*-acetil foi passível a separação. Assim como para muitos álcoois, esta fase estacionária apresenta um grau de efetividade na estereosseletividade maior para álcoois derivatizados. A interação entre o grupo pentafluoropropionil e os grupos acetil e trifluoracetil deve ser

⁶⁶ E. Hallem, J. Carlson, *Neuron*, 42, **2004**,359

⁶⁷ T. M. B. Garlet; O. S. dos Santos; M. A. Apel; R. F. Ver. *Brasil. de Biociênc.*, **2007**, 114

maior ou mais eficaz se comparada à interação entre o grupamento pentafluoropropionil e a hidroxila. Outra característica desta coluna é que os enantiômeros testados com sinal negativo na sua rotação ótica eluem antes em relação aos com sinal positivo.

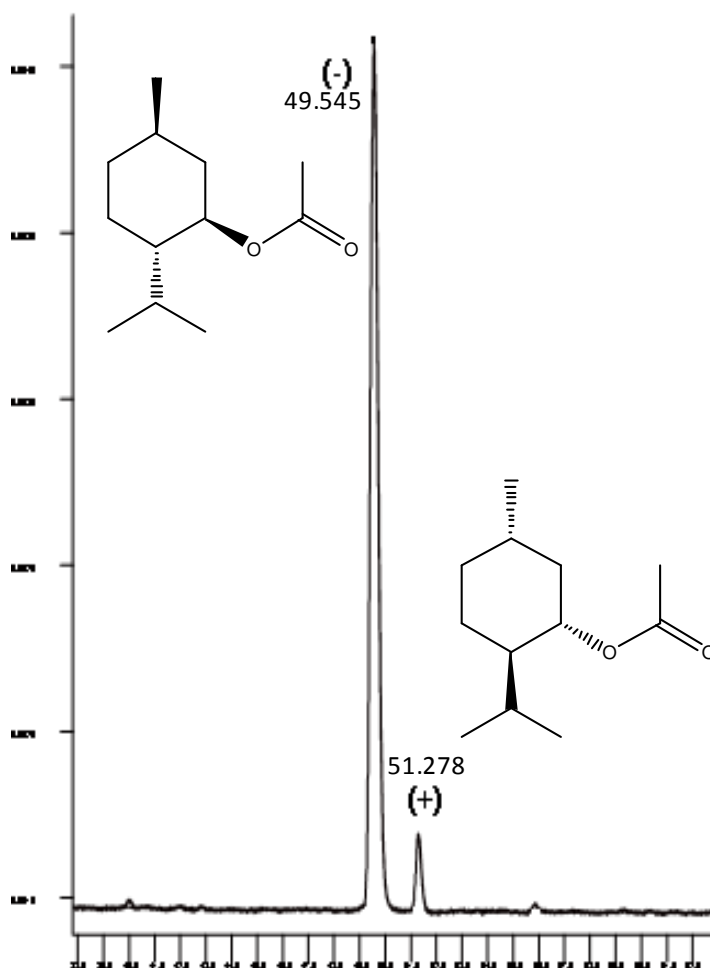


FIGURA 21: Separação enantiomérica de (+/-)-Mentol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 35 °C → 180 °C (1 %/min).

Outro representante dos álcoois, o 2-decanol, é um álcool que possui várias aplicações na indústria químico-farmacêutica. Dentre elas, ele é utilizado para esterificação de ácidos graxos⁶⁸, ou como precursor para a síntese estereosseletiva de feromônios. Justificando a identificação de seus enantiômeros por CG

⁶⁸ K. Mantri, R. Nakamura, K. Komura, Y. Sugi, *Chem. Lett.* 34, **2005**, 1502.

enantiosseletiva.⁶⁹ A obtenção da mistura racêmica do 2-decanol ocorreu através da redução química da 2-decanona. Para definirmos a ordem de eluição, submeteu-se a 2-decanona à reação de redução biológica e, após a verificação do sinal da rotação ótica do produto obtido, e do cromatograma realizado (Figura 21), verificamos a obtenção do par enantiomérico com excesso do enantiômero (-)-2-decanol.

O (+/-)-2-decanol-*O*-Ac é um dos compostos analisados que apresentou excelentes resultados cromatográficos. Assim como o mentol, houve a necessidade de fazer a derivatização, pois a análise do álcool puro não resultou em separação estereosseletiva, mas o surgimento de um pico alargado. Em contrapartida, o derivado *O*-acetil pode ser analisado utilizando-se uma taxa de aquecimento da coluna relativamente alta (4 °C/min), resultando em picos muito simétricos, estreitos e separados até a linha de ruído (Figura 22).

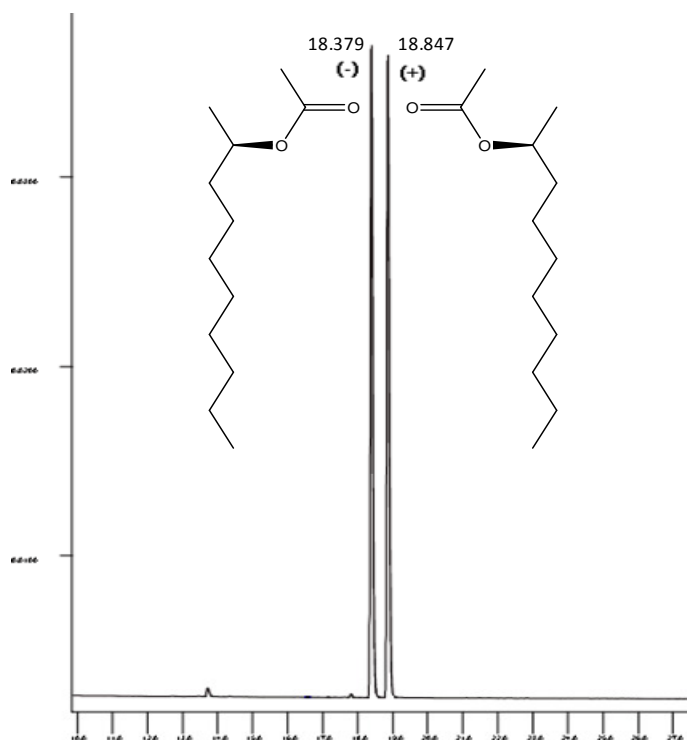


FIGURA 22: Separação enantiomérica de (+/-)-2-decanol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

7 psi de H₂, 50 °C → 180 °C (4°/min).

⁶⁹ F. Simonelli, *J. Chem. Ecology*, 10, 2005, 1123.

A mistura racêmica do álcool (+/-)-2-decanol foi analisada posteriormente na forma de seu derivado trifluoracetilado, utilizando-se as mesmas condições do decanol acetilado. O cromatograma não apresentou resultados excelentes quanto o anterior, mas, mesmo assim obteve-se um resultado satisfatório. Essas análises indicam que, para o 2-decanol, a separação do derivado com o grupamento acetil é mais eficaz em relação àquela com o grupamento trifluoracetil (Figura 23).

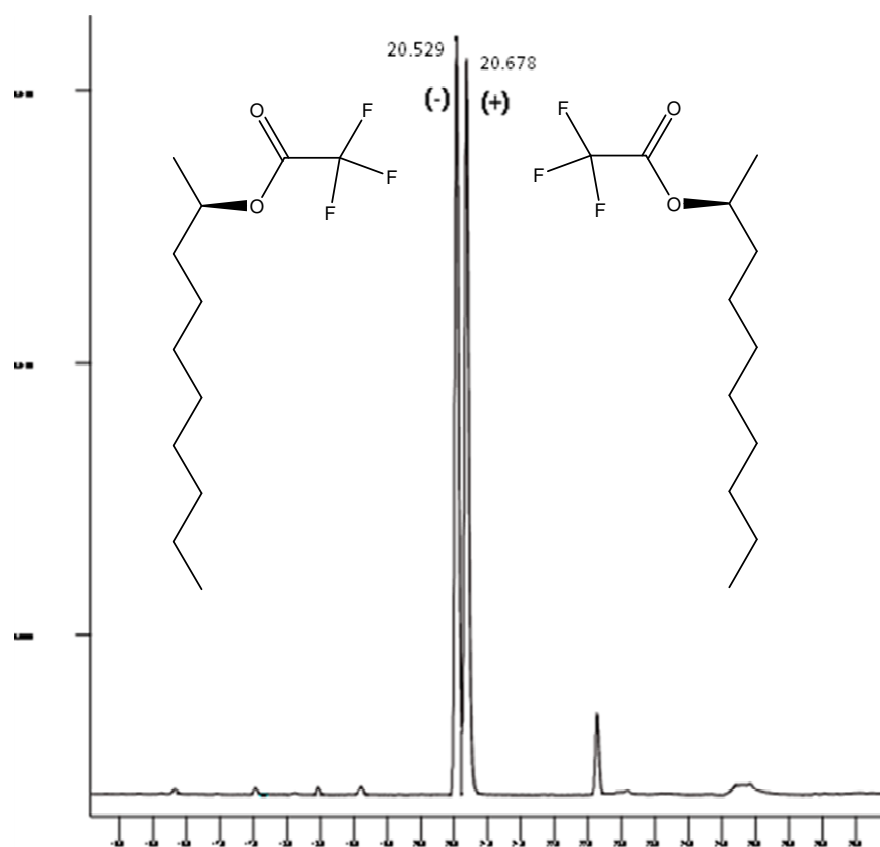


FIGURA 23: Separação enantiomérica de (+/-)-2-decanol-O-TFA em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

7 psi de H₂, 50 °C (10 min.) → 180 °C (4%/min).

Outro álcool analisado, o 2-undecanol é um importante feromônio da fêmea da espécie *Resseliella theobaldi*. Esse inseto é uma praga que ataca as plantações de framboesa no continente europeu causando prejuízos aos

agricultores. Por isso ele é utilizado em armadilhas para os machos da espécie.⁷⁰ Também pode ser utilizado como aromatizante em alimentos industrializados.

O mesmo processo, utilizando uma amostra com excesso enantiomérico para ser comparada, foi utilizado para obtermos a ordem de eluição do 2-undecanol.

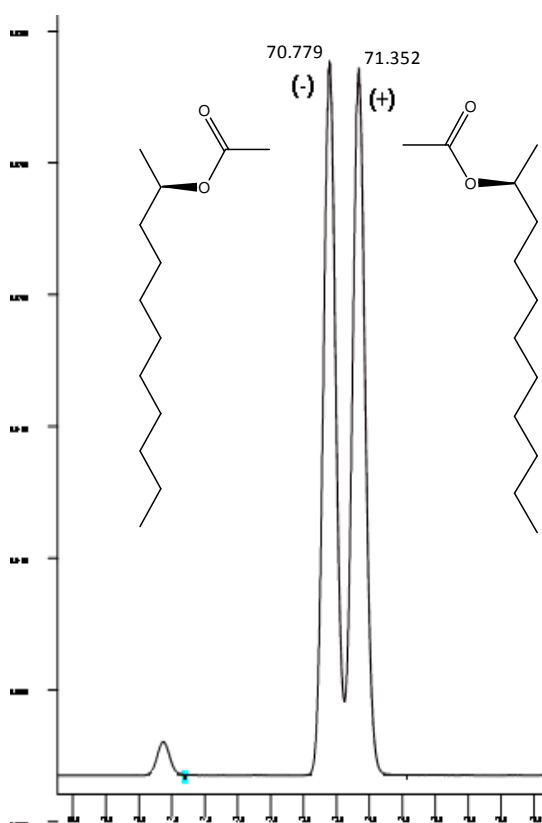


FIGURA 24: Separação enantiomérica de (+/-)-2-undecanol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

7 psi de H₂, 30 °C → 180 °C(1%/min).

No cromatograma do derivado acetilado podemos observar a mistura racêmica do 2-undecanol. Já no cromatograma do derivado trifluoracetilado, observamos o produto da bio-redução com predominância do enantiômero (-)-2-undecanol e seu menor tempo de retenção.

⁷⁰ <http://www.nri.org/research/chemicalecology-projects-raspberry.htm> acessado em julho de 2008.

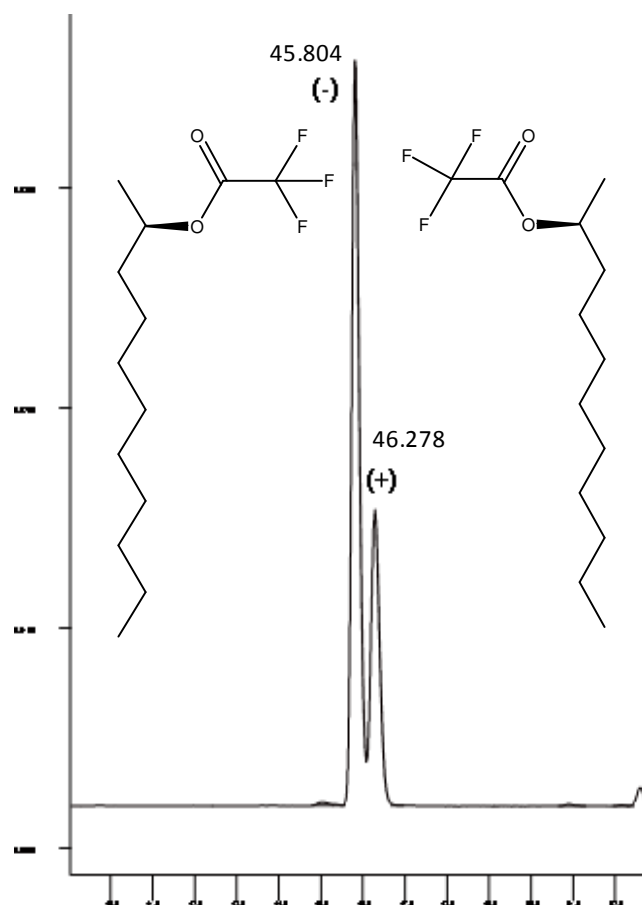


FIGURA 25: Separação enantiomérica de (+/-)-2-undecanol-O-TFA em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). 7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C(1%/min).

Os três cromatogramas a seguir, mostram a eficiência da fase na separação de álcoois benzílicos secundários e terciários, na forma de seus derivados acetilados. Nestas análises, apenas misturas racêmicas estavam disponíveis, portanto não foi possível determinar a ordem de eluição dos álcoois. Neste caso, os álcoois livres e seus derivados trifluoroacetílicos não foram separados. Um dos álcoois, o 1-feniletanol é um dos componentes majoritários de óleos essenciais de rosas e também de uvas tintas. Ele é um dos principais componentes dos aromas de vinhos.^{71, 72}

⁷¹ Cabaroğlu et al. *Am. J. Enol. Vitic.*, **2002**; 53: 64-68

⁷² D. H. Grayson, *Nat. Prod. Rep.*, **7**, **1990**, 327

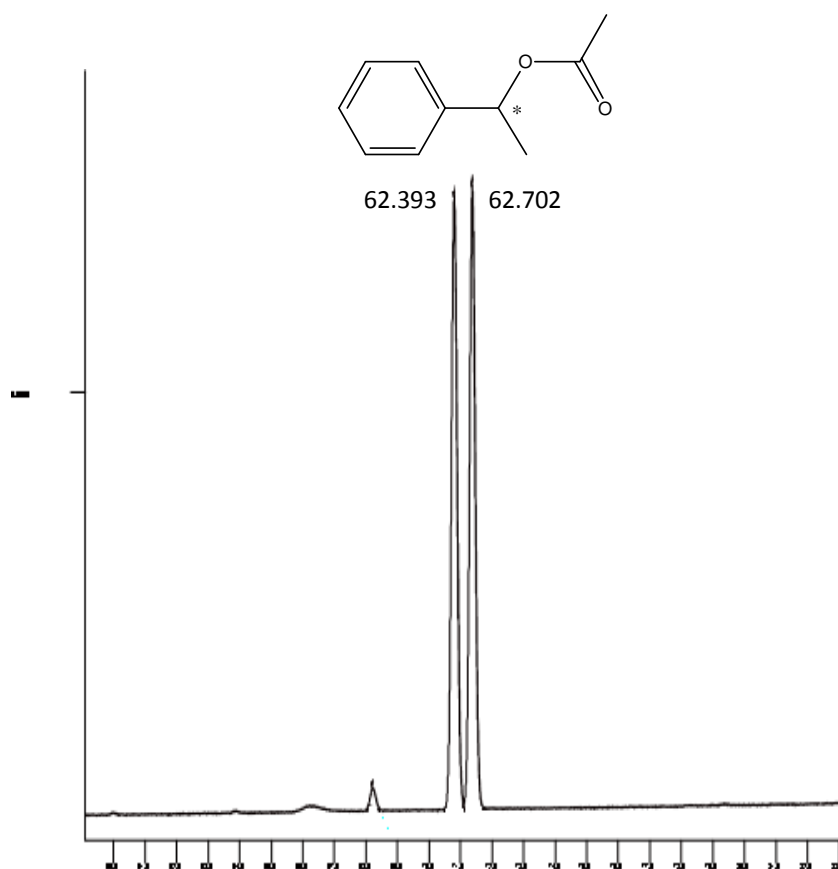


FIGURA 26: Separação enantiomérica de (+/-)-feniletanol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 35 °C (20 min.) \rightarrow 180 °C (1 %/min).

O 1-fenilpropanol (Figura 26) é um precursor para a síntese de vários fármacos importantes como, por exemplo, da Fluoxetina (Prozac),⁷³ e da efedrina e seus derivados,⁷⁴ inclusive de drogas ilícitas como a metanfetamina⁷⁵.

⁷³ D. M. Perrine, N. R. Sabanayagam, K. J. Reynolds, *J. of Chem. Edu.*, 75, **1998**, 1266.

⁷⁴ F. W. Hoover, H. B. Hass, *J. Org. Chem*, **1947**, 506

⁷⁵ Y. Qi, I. D. Evans, A. McCluskey, *Forensic Science International*, 164, **2006**, 201

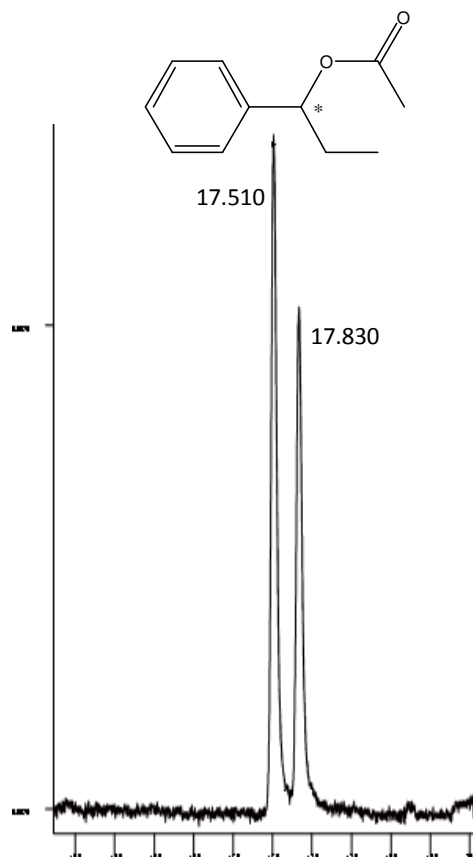


FIGURA 27: Separação enantiomérica de (+/-)-1-fenilpropanol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1), 7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (3°/min).

No cromatograma da Figura 28, aparecem as separações enantioméricas de (+/-)-2-fenil-2-butanol-*O*-Ac, (+/-)-2-fenil-2-pentanol-*O*-Ac e (+/-)-2-fenil-2-hexanol-*O*-Ac e um quarto pico correspondente ao (+/-)-2-fenil-2-heptanol-*O*-Ac. Esses compostos são muito utilizados em síntese assimétrica como parte da estrutura de catalisadores quirais e, na química de organometálicos.⁷⁶ Esta série de análises mostra nitidamente o efeito do tamanho do analito em relação à capacidade de formação do complexo do tipo hóspede-hospedeiro da ciclodextrina. Este exemplo mostrou que quanto maior o tamanho da cadeia alifática, maior será o volume do analito, dificultando a formação do complexo de inclusão. A estereosseletividade desta fase estacionária é excelente quando um dos ligantes do

⁷⁶ A. C. Blanc, D. J. Macquarrie, S. Valle, G. Renard, C. R. Quinn, D. Brunel, *Green Chem.*, 2, **2000**, 283

centro quiral é o grupo etila e vai diminuindo com o aumento da cadeia até se tornar nula para o grupo heptila.

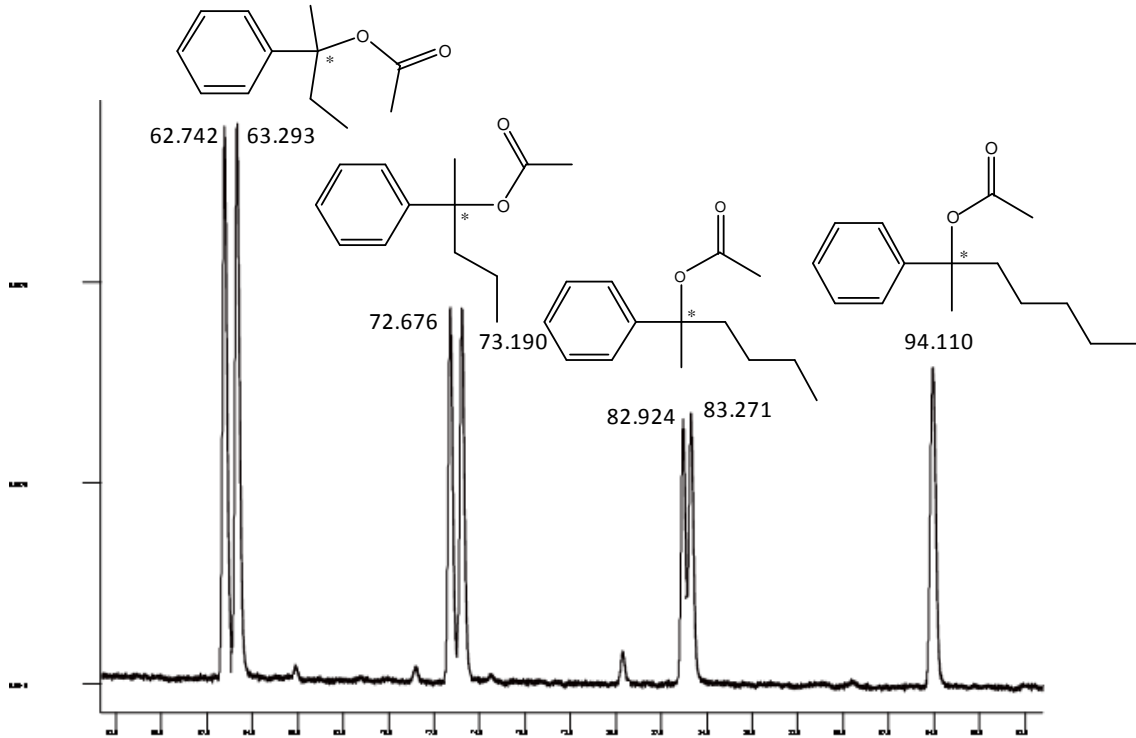


FIGURA 28: Separação enantiomérica de (+/-)-2-fenil-2-butanol-*O*-Ac, (+/-)-2-fenil-2-pentanol-*O*-Ac e (+/-)-2-fenil-2-hexanol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1), 7 psi de H₂, 30 °C (10 min.) \rightarrow 180 °C (1 %/min).

6.2.2 - Aminoácidos

Os vegetais têm a capacidade de fabricar os vinte aminoácidos necessários para a produção de suas proteínas. O organismo humano não tem a capacidade de sintetizar todos os aminoácidos, sendo necessária a aquisição de alguns deles através dos alimentos. Esses aminoácidos são denominados essenciais, já que sem eles a síntese de proteínas pela célula humana sofreria perturbações.

Na coluna 3-*O*-PFP-2,6-di-*O*-pentil- β -CD foram testados vários aminoácidos como pode ser observado na Tabela 2, sendo que todos eles tiveram o nitrogênio derivatizado com o grupamento trifluoracetil e o oxigênio metilado.

A alanina é um α -aminoácido não essencial. Ela possui uma metila na posição α , o que a constitui no aminoácido quiral de estrutura molecular mais simples. Ela também faz parte da estrutura da vitamina A (ácido pantotênico) e de vários outros compostos sendo utilizados nos mais variados campos da ciência.

Para auxiliar o monitoramento de reações de síntese do trabalho desenvolvido no doutorado de C. C. Costa⁷⁷, esta coluna foi utilizada para a análise quiral de alanina-*O*-etil e de *R,S*-(*E*)-etil-2-(4-oxopent-2-en-2-ilamino)propanoato. A diferença de interação entre os enantiômeros D- e L-alanina com a fase estacionária fica evidente observando-se os dois cromatogramas das Figuras 29 e 30.

Levando em conta que não houve separação dos aminoácidos *N*-TFA-*O*-Me analisados nestas colunas (exceto a metionina), o aumento da cadeia carbônica na derivatização do oxigênio com o grupo etila foi de suma importância para as duas separações. Além disso, no cromatograma da Figura 30 o novo substituinte do nitrogênio também contribuiu para a separação enantiomérica, com a exibição de picos mais estreitos em relação ao cromatograma da Figura 29.

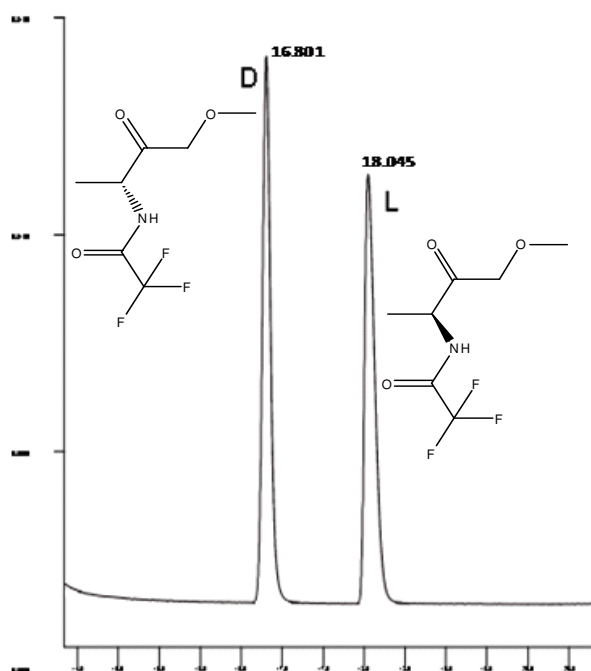


FIGURA 29: Separação enantiomérica de D,L-alanina-*O*-etil em CCSF de 25m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1) 7 psi de H₂, 50 °C \rightarrow 180 °C (1,5%/min).

⁷⁷ C. C., Costa, *TESE DE DOUTORADO*, 2007, UFSM.

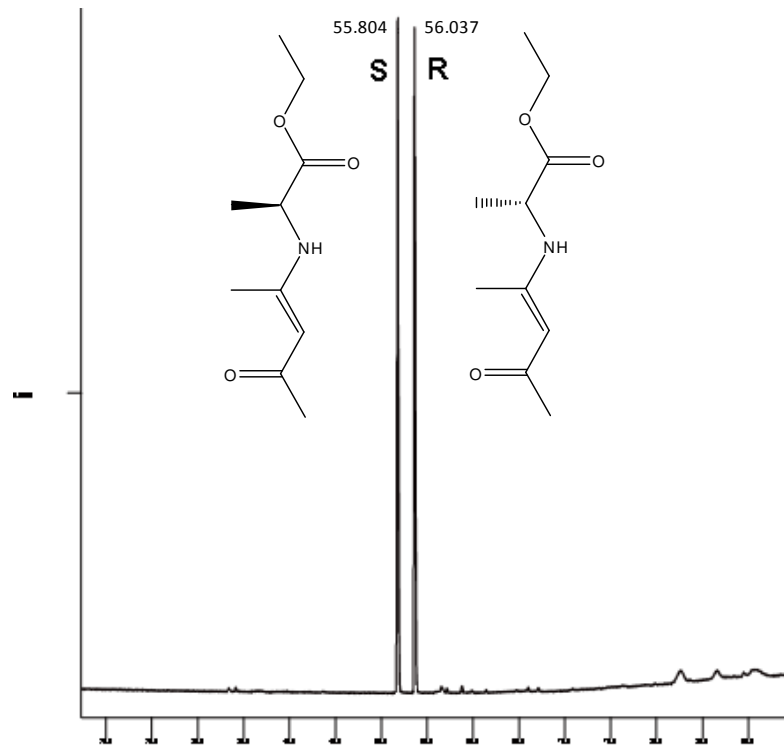


FIGURA 30: Separação enantiomérica de propanoato de *R,S*-(*E*)-etil-2-(4-oxopent-2-en-2-ilamino) em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). 7 psi de H₂, 50 °C \rightarrow 180 °C (1,5%/min).

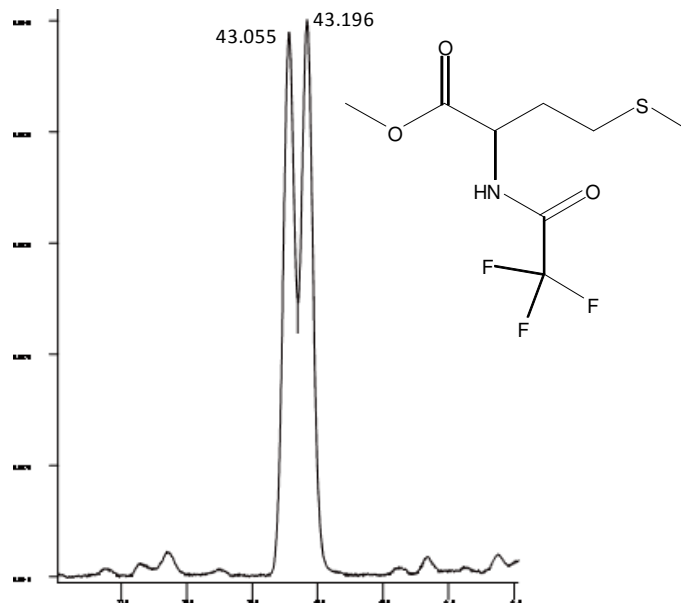


FIGURA 31: Separação enantiomérica de D,L-metionina-*O*-metil-*N*-TFA em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). 7 psi de H₂, 50 °C \rightarrow 180 °C (2%/min).

A Figura 31 apresenta a separação da mistura racêmica da metionina.

6.2.3 - Ácidos Orgânicos

Os ácidos orgânicos são empregados nos mais variados campos da pesquisa. Pode-se destacar o uso do ácido 2,3-dibromo-propiónico que é utilizado para realizar-se estudos de ressonância magnética devido ao seu sistema de *spins*.⁷⁸

A única separação enantiomérica do ácido 2,3-dibromo-propiónico que aparece na literatura foi realizada pelo Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais da UFSM. Esta separação foi alcançada utilizando-se como fase estacionária a coluna 6-Et-2,3-Pe- β -CD.⁷⁹ Novamente nosso grupo conseguiu esta separação através do uso desta coluna. Para serem analisados em cromatografia gasosa todos os ácidos a seguir foram derivatizados aos seus respectivos ésteres metílicos.

⁷⁸ R. Freeman , K. A. McLauchlan , J. I. Musher, K. G. R. Pachi, *Mol. Phys.*, **5**, **1962**, 321

⁷⁹ M. A. Dessoy, J. J. Moreira, E. M. Ethur, E. C. M. Dessoy, A. F. Morel, *J. of High Resol. Chromatogr.*, **22**, **1999**, 242

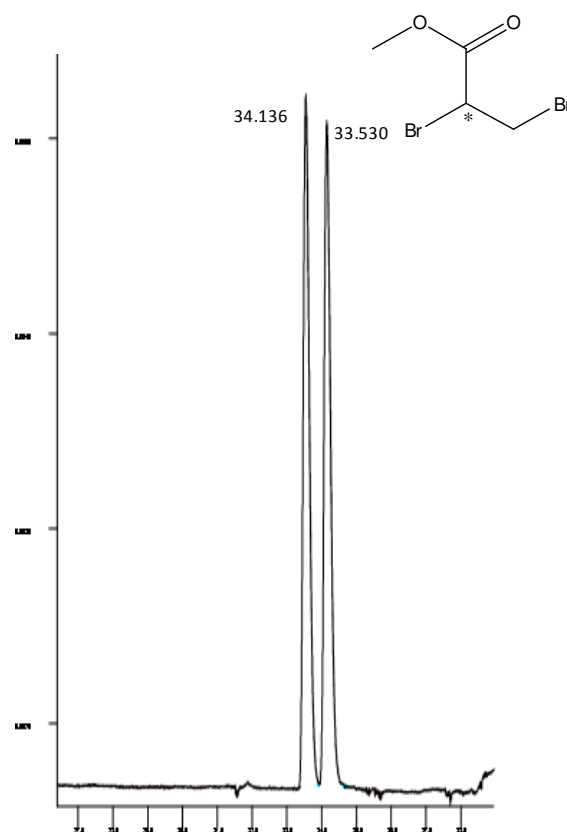


FIGURA 32: Separação enantiomérica de (+/-)-ácido 2,3-bromopropiônico em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (1 °/min).

Os cromatogramas apresentados nas Figuras 33 e 34 mostram as separações enantioméricas dos ésteres metílicos dos ácidos mandélico e 2-fenilbutírico, respectivamente. Os dois compostos são utilizados como agentes derivatizadores quirais para determinação da configuração absoluta e da pureza enantiomérica de determinados analitos.

O ácido mandélico é utilizado em técnicas de RMN de ¹H e ¹⁹F como auxiliar quiral transformando uma mistura enantiomérica em diastereoisomérica. No espectro de RMN, aparecem sinais com pequenas variações de deslocamento. A partir da integração desses sinais, sendo cada sinal referente ao átomo equivalente em cada molécula, podemos determinar a composição enantiomérica da mistura.⁸⁰

⁸⁰ D. Parker, *Chem. Rev*, 91, 1991, 1441

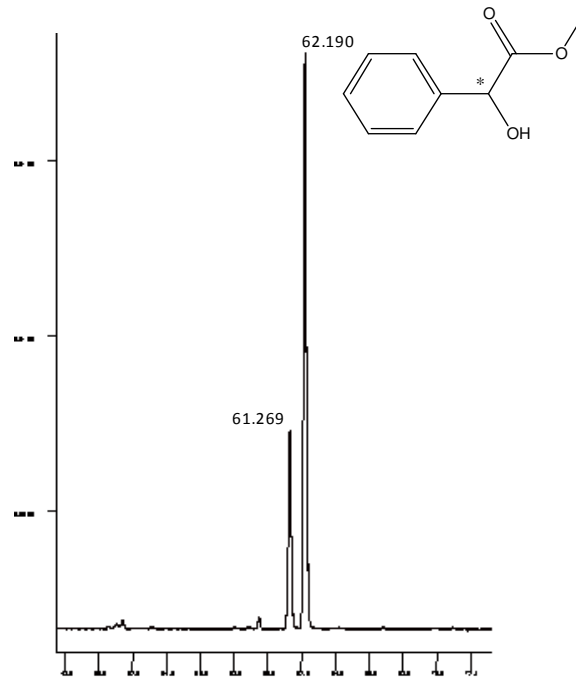


FIGURA 33: Separação enantiomérica de (+/-)-ácido mandélico em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (1°/min).



FIGURA 34: Separação enantiomérica de (+/-)-ácido 2-fenilbutírico em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 30 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

O ácido 2-fenilbutírico é utilizado para a determinação da configuração absoluta de álcoois secundários e de amins primárias, através do método de Horeau. Neste método, a mistura enantiomérica a ser analisada reage com excesso de ácido 2-fenilbutírico racêmico. De acordo com Horeau, a configuração absoluta do álcool pode ser derivada da rotação ótica do ácido 2-fenilbutírico que sobrou da reação. Facilitando ainda mais a técnica, a configuração e o excesso do enantiômero do ácido (na forma de seu éster metílico) puderam ser verificados por cromatografia gasosa enantiosseletiva.⁸¹

6.2.4 – Hidrocarbonetos Terpênicos

Dos hidrocarbonetos testados nesta coluna, apenas os enantiômeros dos monoterpenos α -pineno e limoneno foram diferenciados enantiomericamente.

O α -pineno é um monoterpeno bicíclico, encontrado em resinas de coníferas e nas mais variadas espécies de plantas. Também é utilizado por insetos em seu sistema químico de comunicação.⁸² Seu isômero, o β -pineno, não foi separado. Estruturalmente, pode-se observar que o β -pineno possui um centro assimétrico a menos em relação ao α -pineno. Esta diferença na estrutura de moléculas tem um papel determinante na capacidade de separação da coluna (Figura 35).

⁸¹ W. A. König, B. Gehrcke, G. Weseloh, *Chirality*, 6, **2004**, 141

⁸² J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, *Nat. Prod.*, **1994**, 309

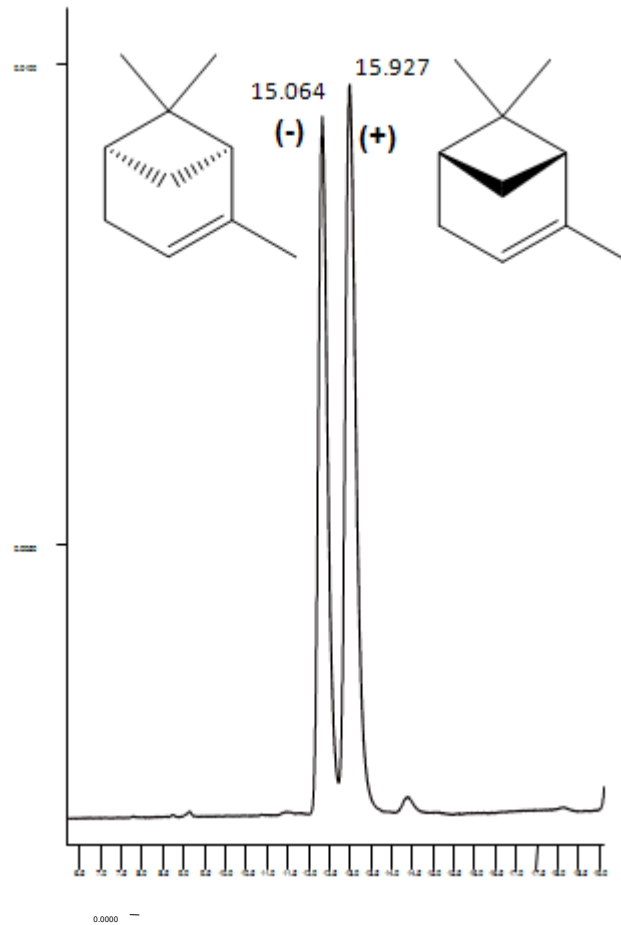


FIGURA 35: Separação enantiomérica de (+/-)- α -pineno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 30 °C (20 min.) \rightarrow 180 °C(1%/min).

Outro monoterpeno, o limoneno, foi analisado nesta coluna e seus enantiômeros separados. O limoneno apresenta-se na forma de um líquido incolor com o odor característico de laranjas. Sendo encontrado em grande quantidade nas cascas de limões, laranjas e outras frutas cítricas (plantas da família das *Rutaceas*). Sua utilização vai desde produtos de limpeza até cosméticos. Os dois enantiômeros se diferenciam pelo odor. O odor do enantiômero (*S*) é mais parecido com o cheiro de laranja, já o enantiômero (*R*) possui odor mais parecido com cheiro de pinheiros.⁸³

⁸³ M. Matura *et al.*, *J. Am. Acad. Dermatol*, 33, 2002, 126

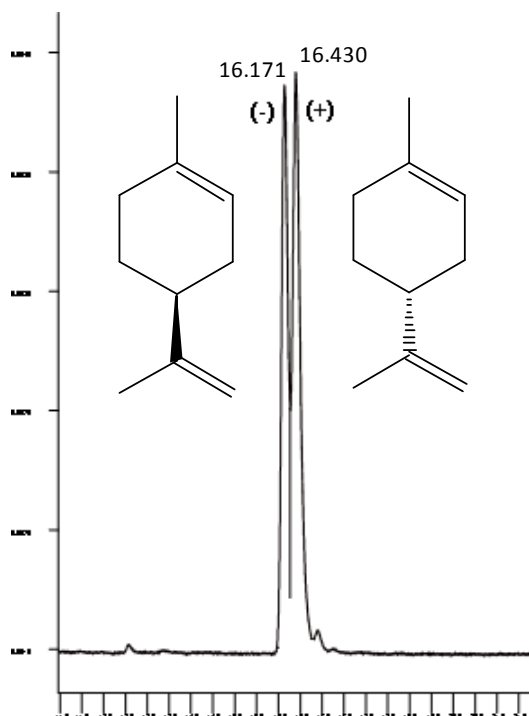


FIGURA 36: Separação enantiomérica de (+/-)-limoneno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 35 °C \rightarrow 180 °C (1 °/min).

6.2.5 – Cetonas

Várias cetonas componentes de óleos essenciais e de valor comercial foram analisadas nesta coluna, como a cânfora, carvona, α -ionona. As Figuras 37, 38, 39 e 40, mostram a eficiência desta fase quiral no reconhecimento desta classe de compostos.

A cânfora é um terpenóide com forte odor, encontrado no óleo essencial da planta *Cinnamomum camphora*. Ela produz o mesmo efeito refrescante que o mentol e é utilizado na medicina como anestésico local, antimicrobiano e descongestionante nasal. Ela também é utilizada para tratamentos do coração e fadiga.⁸⁴

Neste trabalho, a cânfora foi isolada de um óleo de *Cinnamomum camphora*, cultivada no RS, através do extrator de Clevenger modificado. O óleo que

⁸⁴ J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, *Nat. Prod.*, **1994**, 309

é constituído quase 100% de cânfora. A análise da rotação ótica mostrou que o óleo é constituído exclusivamente pelo isômero (-)-cânfora. Com conseqüente co-injeção deste enantiômero com a mistura racêmica determinou-se a ordem de eluição da cânfora na coluna.

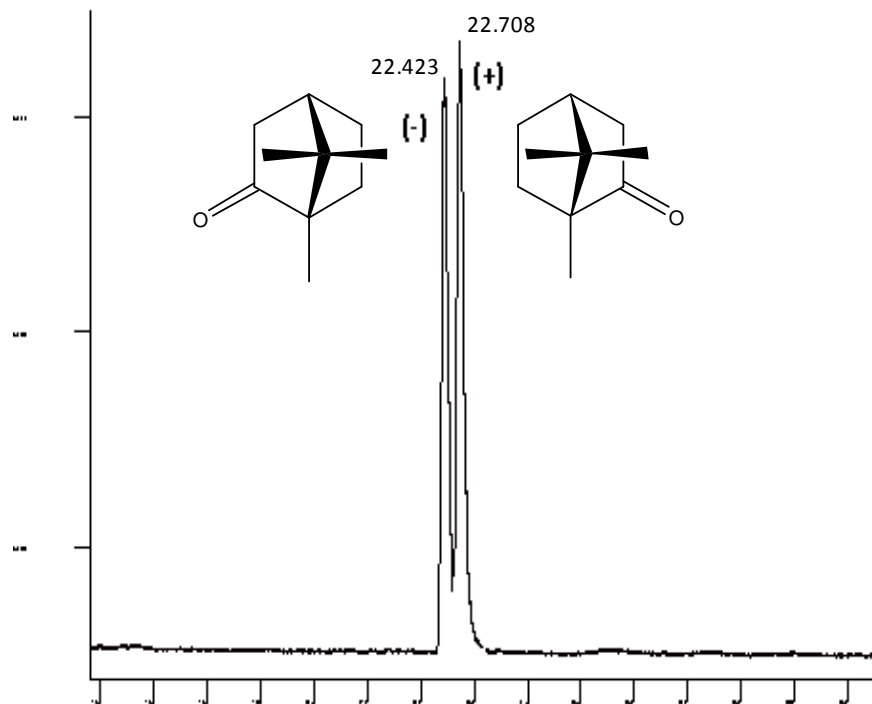


FIGURA 37: Separação enantiomérica de (+/-)-cânfora em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

A carvona possui o par de enantiômeros, cada um com características interessantes para o ser humano. Enquanto o enantiômero *S*(+)-carvona tem cheiro de cominho (*Carum carvi*), o enantiômero *R*(-)-carvona tem cheiro de hortelã. O fato de dois enantiômeros possuírem diferentes aromas prova que os receptores olfativos dos seres humanos possuem grupos quirais, o que justifica a diferença na percepção entre os dois enantiômeros. Nem todos os pares enantioméricos podem ser distinguidos pelo olfato. Mas a carvona e o limoneno são exemplos clássicos.^{85,86}

⁸⁵ Laska, M.; Liesen, A.; Teubner, P. *Am. J. of Physiol.- Regul. Integr. and Compar. Physiol.*, 277, **1999**, 1098

⁸⁶ K. McBride, B. Slotnick, *The J. of Neurosci.*, 26, **2006**, 9892

Porto⁸⁷, em sua dissertação de mestrado, determinou a estereoquímica da carvona, componente do óleo essencial de *Poeretia latifolia*, utilizando esta mesma coluna. Na Figura 38 pode ser observada separação cromatográfica e a ordem de eluição do par enantiomérico da carvona.

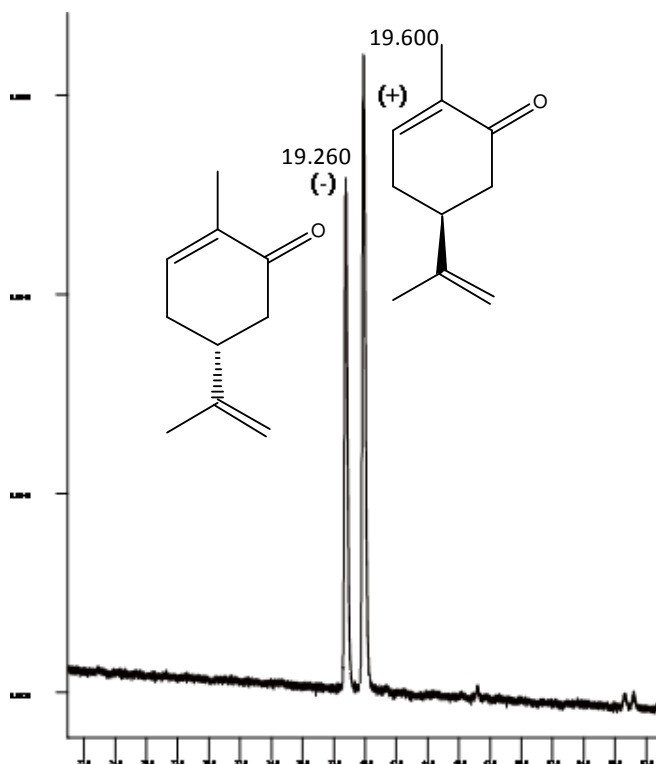


FIGURA 38: Separação enantiomérica de (+/-)-carvona em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 50 °C \rightarrow 180 °C (1 °/min).

A α -ionona, composto presente em muitas formulações de perfumes e desodorantes,⁸⁸ pode ser encontrada em vários óleos essenciais. Ela também é utilizada como precursor químico do retinol.⁸⁹

Na Figura 39, pode-se observar a separação da mistura racêmica da (+/-)- α -ionona.

⁸⁷ C. Porto, Dissertação de Mestrado, UFSM, 2005

⁸⁸ United States Patent 20030180238

⁸⁹ A. Zeb S. Mehmood, *Pakist. J. of Nutri.*, 3, 2004, 199

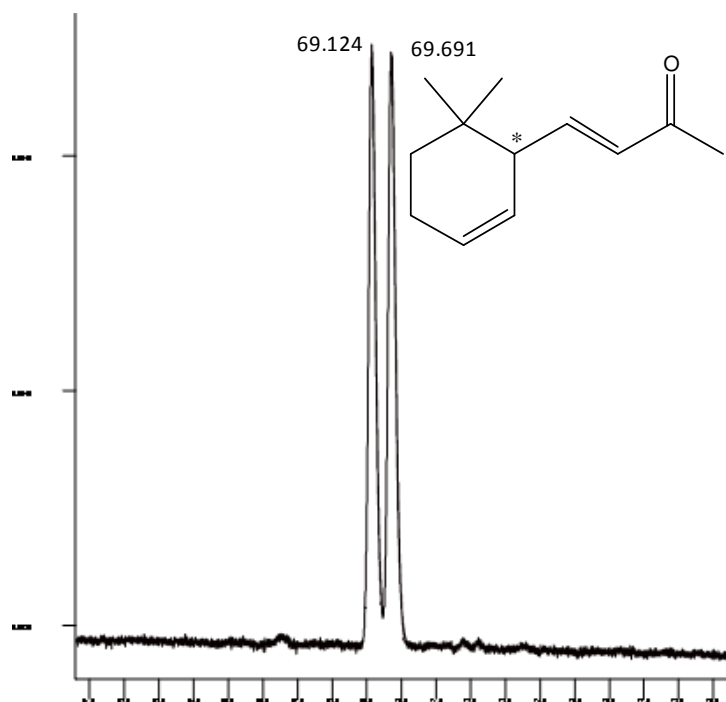


FIGURA 39: Separação enantiomérica de (+/-)- α -ionona em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
6 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (1 °/min).

A (+/-)- γ -decalactona é um exemplo de separação quiral de lactonas na coluna. Ela pode ser encontrada no óleo essencial de *Gardenia jasminoides* (Rubiaceae). Devidos ao seu aroma, essa lactona é ingrediente de muitas fragrâncias.^{90,91}

A Figura 40 apresenta a separação da mistura racêmica deste agente flavorizante.

⁹⁰ United States Patent 20060165622

⁹¹ Valim, M. F., R. L. Rouseff, et al., *J. Agric. Food Chem*, **2003**, 51, 1010

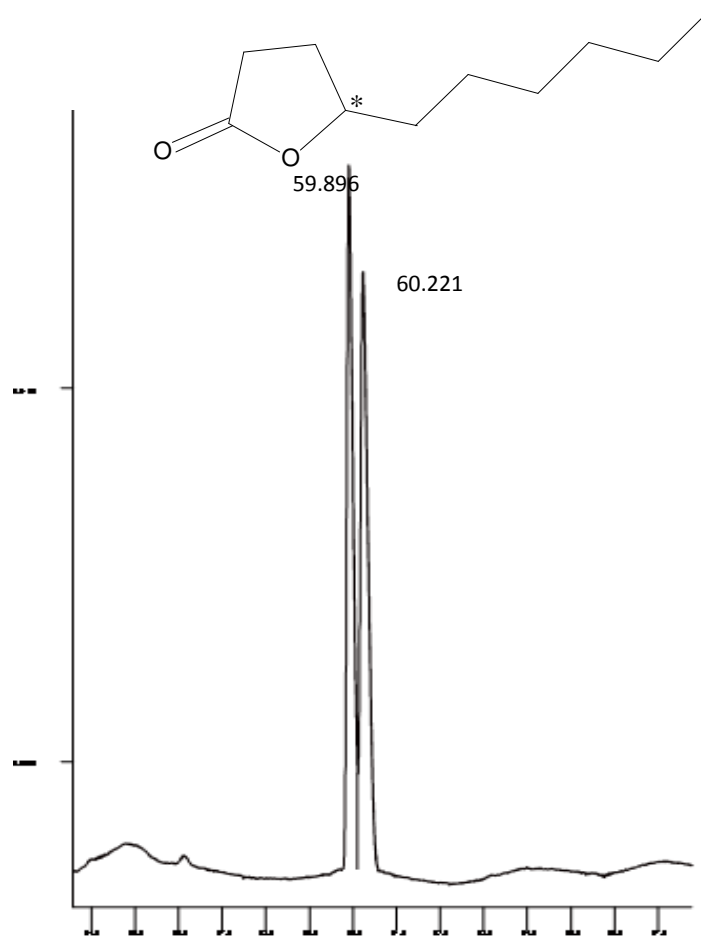


FIGURA 40: Separação enantiomérica de (+/-)- γ -decalactona em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). 7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

6.2.6 – Anfetaminas

Com relação às anfetaminas, referem-se à classe de compostos que possuem a anfetamina em sua estrutura molecular ou são derivadas dela como, por exemplo, metanfetamina que possui uma metila ligada ao nitrogênio.

A anfetamina também é conhecida como benzedrina e β -fenil-isopropilamina.

Na medicina, as anfetaminas são medicamentos usualmente prescritos para o tratamento de déficit de atenção, no tratamento de lesões no cérebro e

síndrome de fadiga crônica. Por outro lado, a anfetamina e seus derivados são considerados psicotrópicos, sendo usados ilegalmente como drogas psicoativas levando a dependência física e psicológica.⁹²

A Figura 41 mostra alguns derivados da anfetamina que são utilizados como fármacos ou drogas ilícitas.

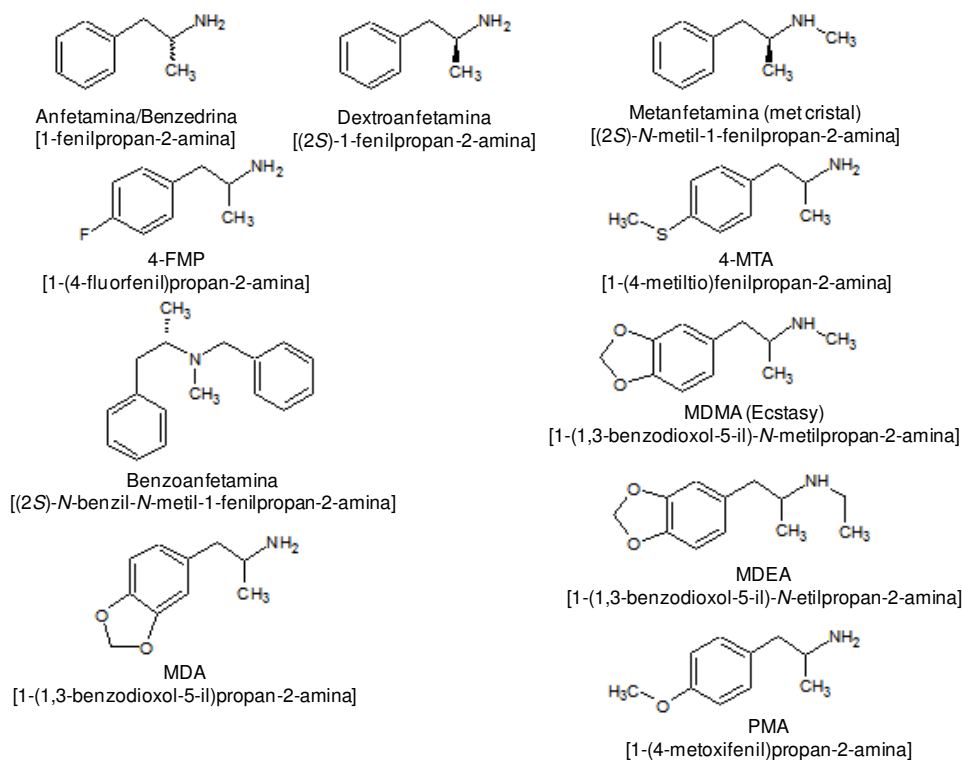


Figura 41: Derivados da anfetamina

A separação dos estereoisômeros da anfetamina (Figura 42) foi realizada sem a necessidade de nenhuma derivatização da mesma. Nas análises periciais, tanto de cabelo quanto de sangue, a determinação da presença da anfetamina, após a sua extração, requer derivatização com anidrido pentafluoropropiônico. O mesmo anidrido foi utilizado para modificar a posição 3 desta fase estacionária. A coluna 3-O-PFP-2,6-di-O-pentil- β -CD pode ser utilizada nessas análises requerendo uma etapa a menos no processo de preparação da

⁹² International Narcotics Control Board, acessado em Novembro de 2005.

amostra fornecendo, ainda, informações importantes sobre a estereoquímica da amostra.^{93,94,95}

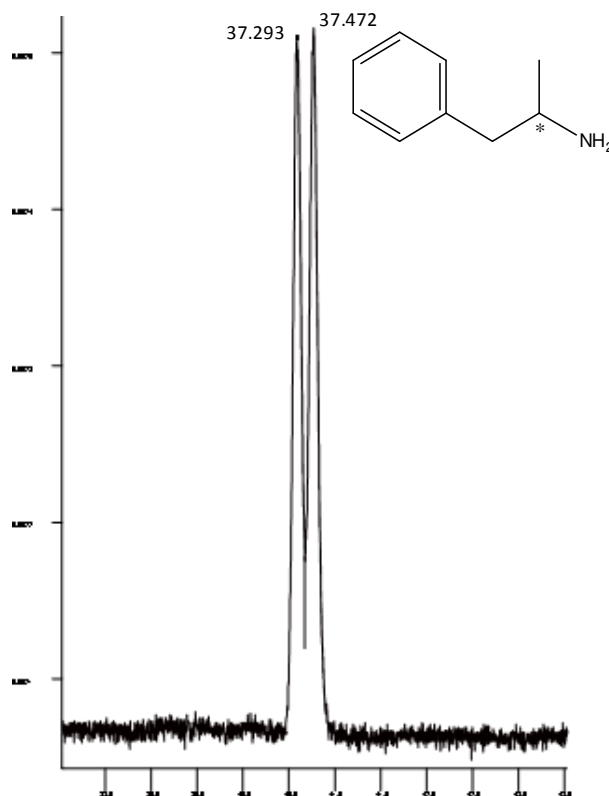


FIGURA 42: Separação enantiomérica de (+/-)-anfetamina em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). 7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

6.2.7 – Sulfinatos quirais

Uma classe interessante de compostos que foram submetidos às análises cromatográficas nesta coluna foram os sulfinatos quirais. São compostos em que o centro quiral da molécula é o enxofre. O enxofre, nestas estruturas, é o centro estereogênico, pois sua estrutura geométrica não é trigonal plana, mas algo semelhante à tetraédrica, sendo que um orbital do enxofre com um par de elétrons

⁹³ T. Kumazawa, C. Hasegawa, X. P. Lee, K. Hara, H. Seno, O. Suzuki, K. Sato, *J Pharm Biomed Anal.*, 24, **2007**, 602

⁹⁴ A. Namera, *Forensic Sci. Internat.*, 109, **2000**, 215

⁹⁵ G. E. Miranda, M. Sordo, A. M. Salazar, C. Contreras, L. Bautista, A. E. Rojas García, P.J. Ostrosky-Wegman, *J Anal Toxicol.* 31, **2007**, 31

atua como se fosse um substituinte. Pelos resultados obtidos, a capacidade de diferenciação quiral da coluna frente a esses compostos é muito promissora, tendo em vista que existem muitos compostos desta classe. Daqueles que foram analisados, quase todos foram separados.

Cabe, ainda, ressaltar que, muitos dos compostos químicos que foram passíveis de diferenciação estereosseletiva apresentaram um centro assimétrico na posição α ou β à uma fenila. Para esta fase estacionária, o grupamento fenil agrega uma contribuição positiva para o processo de separação enantiomérica.

Nas Figuras 43, 44, 45, 46, 47 e 48 pode-se observar a separação dos pares enantioméricos dos sulfinatos, os quais apresentam as mais diversas utilizações, como antioxidantes, inseticidas⁹⁶ ou como precursores de pesticidas⁹⁷. Infelizmente, não foi possível a determinação da ordem de eluição para esta classe de compostos, por serem obtidos de forma racêmica.

⁹⁶ U. S. Patent number: 4089972

⁹⁷ U. S. Patent number: 6015910

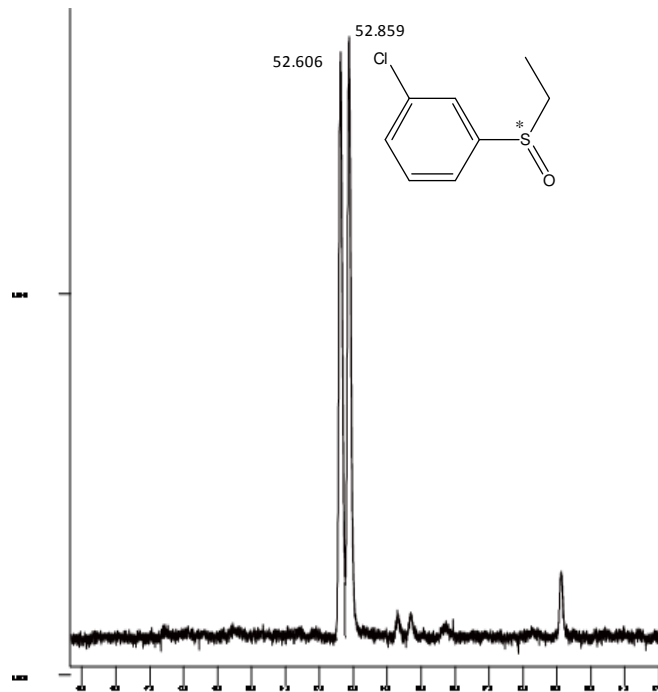


FIGURA 43: Separação enantiomérica de (+/-)-1-cloro-3-(etilsulfinil)benzeno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

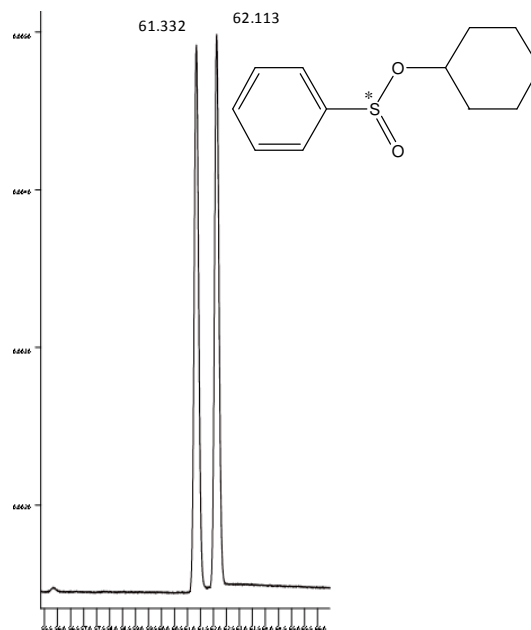


FIGURA 44: Separação enantiomérica de (+/-)-benzenosulfinato de ciclohexila em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 35 °C \rightarrow 180 °C (1°/min).

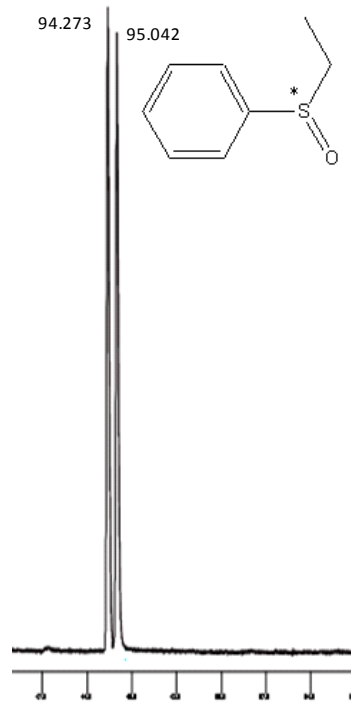


FIGURA 45: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(etilsulfinil)benzeno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 35 °C \rightarrow 180 °C (1 °/min).

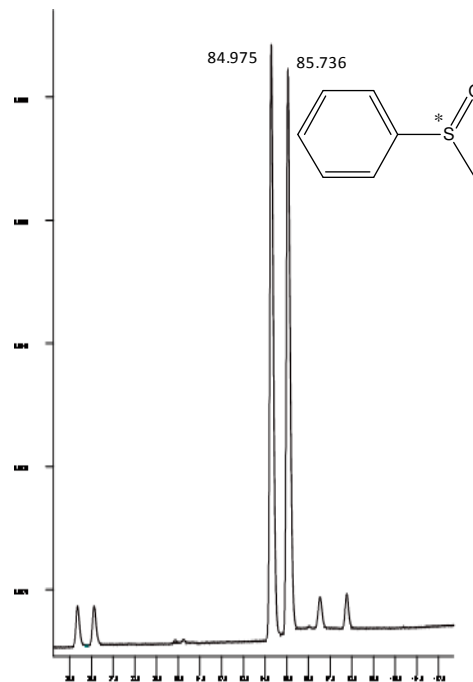


FIGURA 46: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(metilsulfinil)benzeno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 35 °C \rightarrow 180 °C (1 °/min).

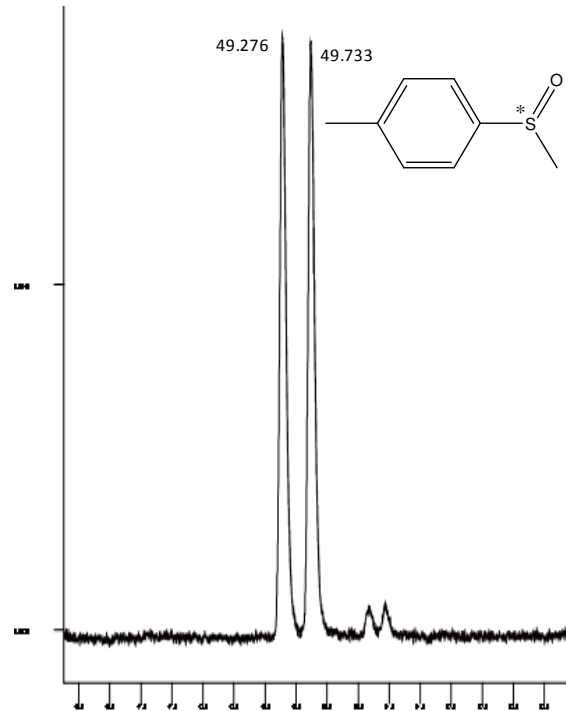


FIGURA 47: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(metilsulfinil)-4-metil benzeno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).



FIGURA 48: Separação enantiomérica de (+/-)-1-(etilsulfinil)-4-metil benzeno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

6.2.8 – Compostos Halogenados

Os compostos halogenados têm um grande papel na indústria química, principalmente na indústria de celulose e de defensivos agrícolas. Devido à sua grande reatividade, eles podem constituir um grande perigo à saúde humana e ao meio ambiente quando são descartados na natureza sem o devido tratamento.

A Figura 49 apresenta o cromatograma de um composto da classe dos halogenados. O (+/-)-1,1,3-tricloropropan-2-ol é produto da oxidação química da acetona.

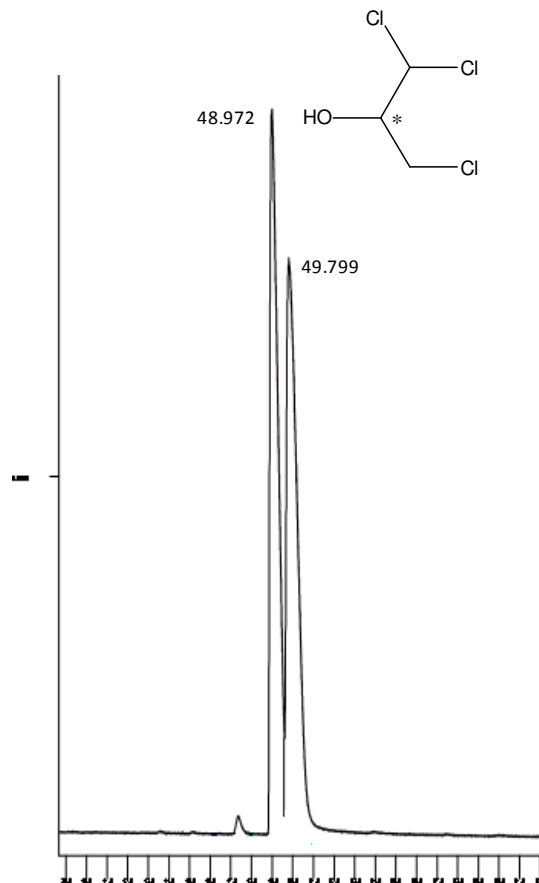


FIGURA 49: Separação enantiomérica de (+/-)-1,1,3-tricloropropan-2-ol em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C (10 min.) → 180 °C (1 %/min).

6.3 - Coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).

A coluna 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- γ -ciclodextrina também mostrou eficiência em algumas separações quirais. Diferentemente das separações obtidas nas outras colunas, somente esta fase estacionária separou D,L-Leucina e (+/-)- β -hidroxi-leucina, provavelmente devido ao maior volume da cavidade interna da γ -ciclodextrina. Foram separados, também, álcoois e cetonas cíclicas. Seguem, abaixo, os resultados obtidos com a utilização desta coluna em cromatografia gasosa quiral.

TABELA 06: Analitos analisados com a coluna quiral 2,6-di-O-pentil-3-O-pentafluorpropionil- γ -ciclodextrina.

2,6-Pe-3-PFP- γ -CD				
Analitos	α	t_1	t_2	T
(+/-)-borneol	1.046	30.892	32.339	J
(+/-)-neo-mentol	1.024	26.162	26.795	N
(+/-)-mentol-O-Ac	1.025	42.583	43.652	J
(+/-)-borneol-O-Ac	1.032	31.196	32.211	J
(+/-)-2-decanol-O-Ac	1.035	8.612	8.915	J
(+/-)-2-undecanol-O-Ac	1.006	17.732	17.845	S
(+/-)-borneol-O-TFA	1.101	14.848	16.351	J
D,L-leucina	1.043	20.670	21.560	K
(+/-)- β -hidroxi-leucina	1.050	35.005	36.771	P
(+/-)- α -pineno	1.032	11.435	11.802	C
(+/-)-cânfora	1.025	30.837	31.619	M
(+/-)-carvona	1.013	17.759	17.996	N
(+/-)- α -ionona	1.013	61.240	62.010	I

α = coeficiente de separação dos enantiômeros

t_1 = tempo de retenção do enantiômero que elui antes

t_2 = tempo de retenção do enantiômero que elui depois

T = Programa de temperatura utilizado

6.3.1 – Álcoois

Nos cromatogramas das Figuras 50, 51 e 52 são apresentados, consecutivamente, as separações cromatográficas dos pares enantioméricos (+/-)-borneol, (+/-)-borneol-O-Ac e (+/-)-borneol-O-TFA. A relevância química desses compostos foi discutida no item 3.1. Observa-se, através dos cromatogramas que, embora os álcoois tenham sido separados, os picos são alargados, com exceção do

derivado trifluoracetilado. Este derivado mostrou uma inversão na retenção de seus enantiômeros.

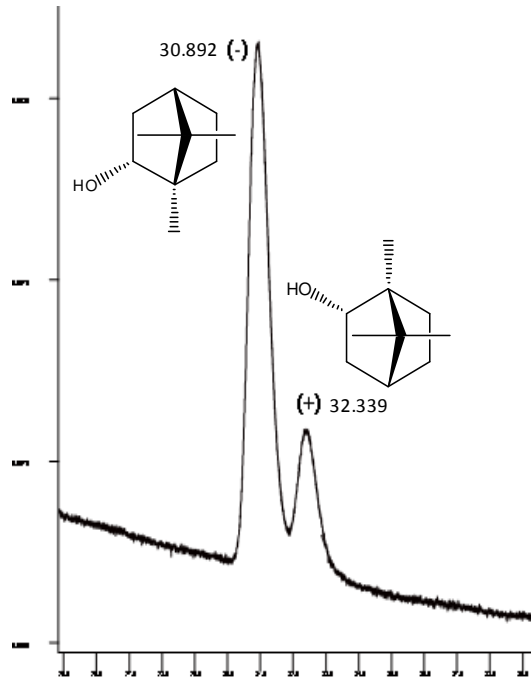


FIGURA 50: Separação enantiomérica de (+/-)-Borneol em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (2°/min).

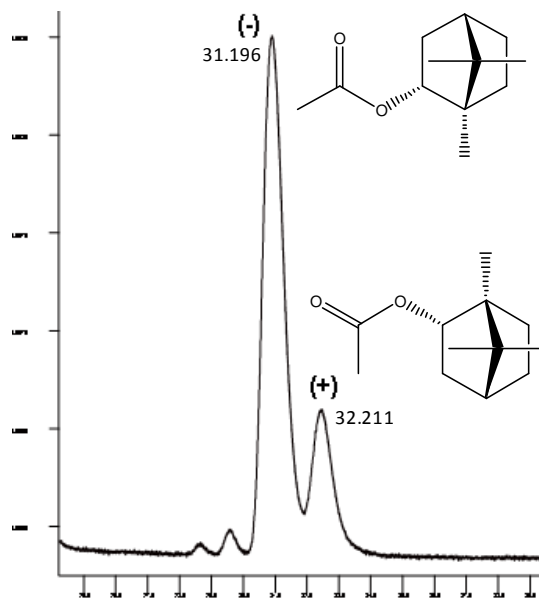


FIGURA 51: Separação enantiomérica de (+/-)-Borneol-O-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (2°/min).

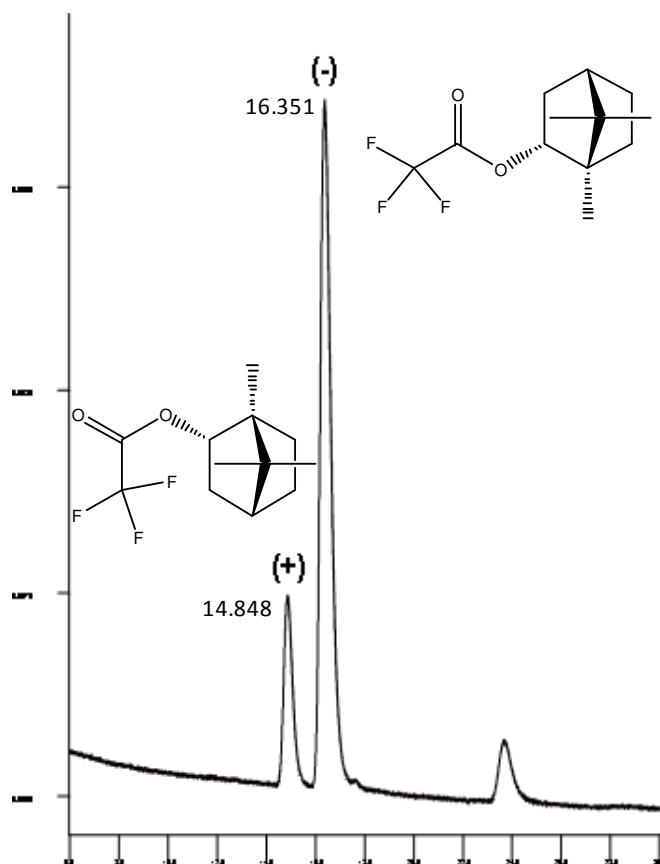


FIGURA 52: Separação enantiomérica de (+/-)-Borneol-O-TFA em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

O neo-mentol é diastereoisômero do mentol. Ele possui configuração absoluta (1S,2S,5R)-(+)- ou (1R,2R,5,S)-(-)-neo-mentol. Na literatura sua separação é realizada utilizando-se a coluna com fase quimicamente ligada Chirasil-Dex⁹⁸, a qual foi eficiente na separação de seus enantiômeros.

⁹⁸ V. Schurig, D. Schmalzing, U. Mühleck, M. Jung, M. Schleimer, P. Mussche, C. Duvekot, J. C. Buyten, *Journal of High Resolution Chromatography*, 13, **2005**, 713

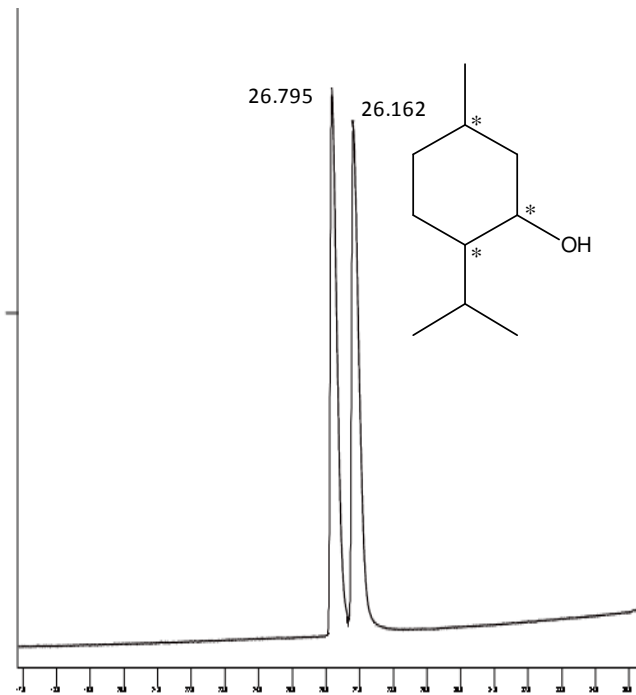


FIGURA 53: Separação enantiomérica de (+/-)-*neo*-mentol em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 50 °C \rightarrow 180 °C (1 °/min).

A Figura 54 mostra a separação do (+/-)-mentol. Tendo base na excelente separação do mentol e do neo-mentol, constatou-se que a coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1) pode ser de grande utilidade como ferramenta para a identificação destes álcoois em óleos essenciais de plantas do gênero *Mentha*.

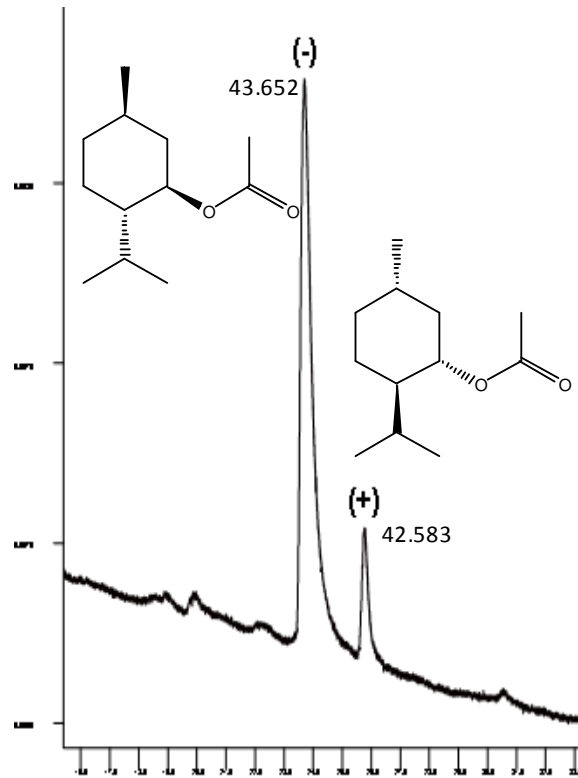


FIGURA 54: Separação enantiomérica de (+/-)-mentol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (2°/min).

Os enantiômeros do (+/-)-2-decanol e (+/-)-2-undecanol acetilados foram separados nesta coluna, o que não ocorreu com os derivados trifluoracetilados.

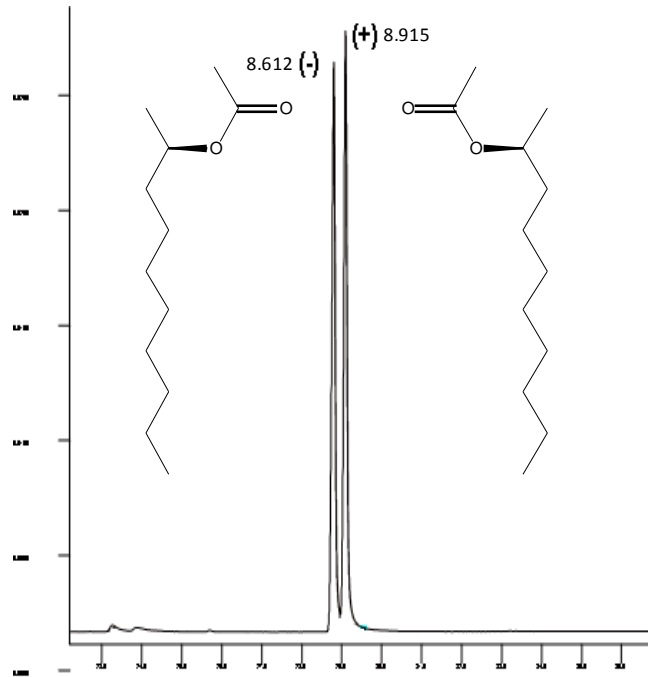


FIGURA 55: Separação enantiomérica de (+/-)-2-decanol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 50 °C → 180 °C (2°/min).

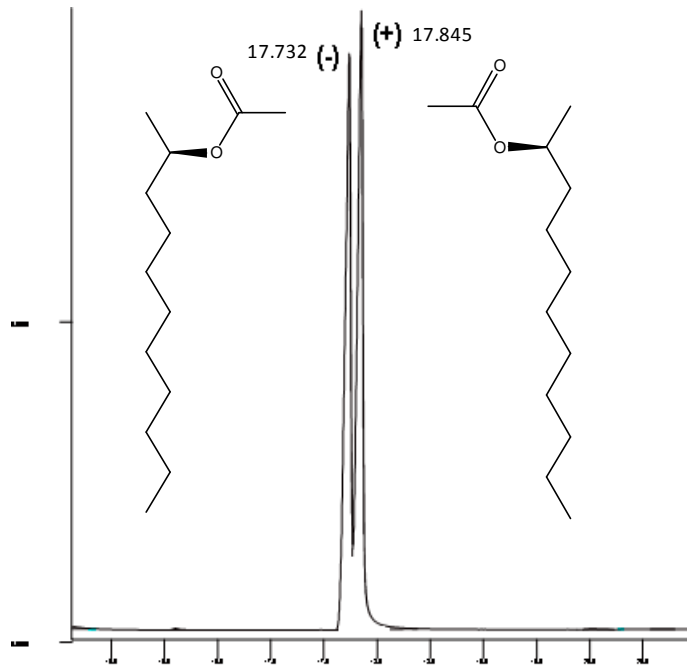


FIGURA 56: Separação enantiomérica de (+/-)-2-undecanol-*O*-Ac em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 50 °C → 180 °C (4°/min).

6.3.2 - Aminoácidos

A leucina é um aminoácido essencial, o que significa que o organismo humano não consegue sintetizar, mas é necessário para o seu funcionamento. Ela é um precursor sintético de proteínas, alcalóides e várias outras classes de compostos. Ela beneficia a pele, os ossos e atua no aumento da produção de hormônios⁹⁹. A Figura 57 apresenta a excelente separação enantiomérica da mistura racêmica da D,L-leucina derivatizada.

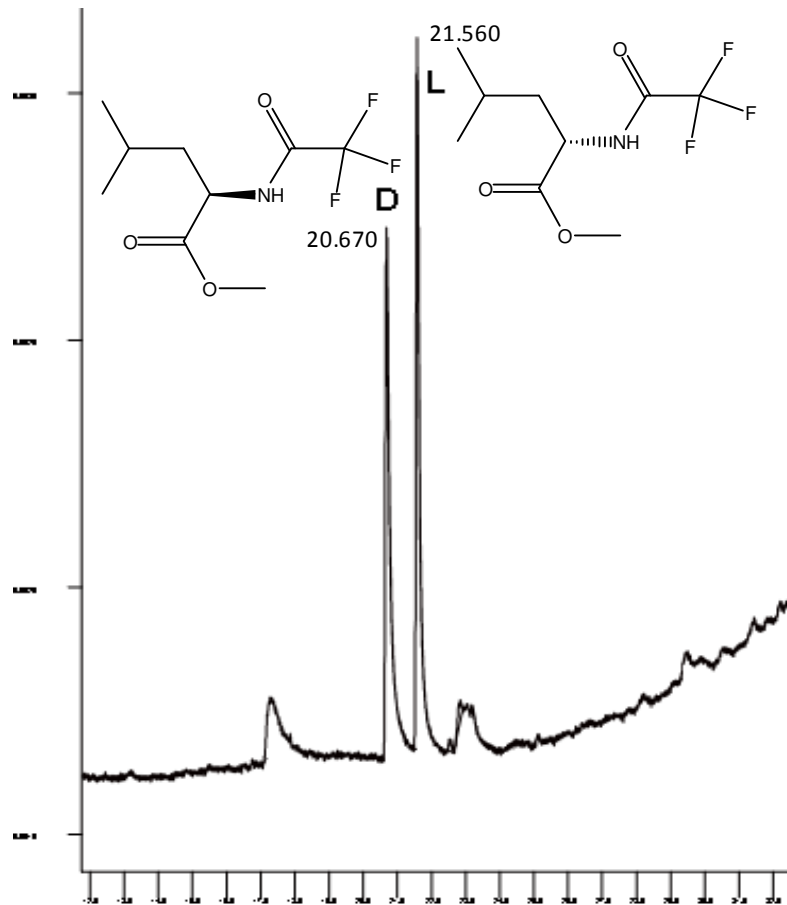


FIGURA 57: Separação enantiomérica de D,L-leucina derivatizada em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 40 °C → 180 °C (3%/min).

⁹⁹ P. J. Garlick, *J. Nutr*, 135, 2005, 1553

A (+/-)- β -hidroxi-leucina é um dos componentes da estrutura do novo alcalóide ciclopeptídico isolado da fração clorofórmica de *Melochia chamaedrys* denominado Chamaedrina. Esse alcalóide foi isolado pelo Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais da UFSM¹⁰⁰. No cromatograma da Figura 58 pode-se observar a separação do par enantiomérico da β -hidroxi-leucina derivatizada.

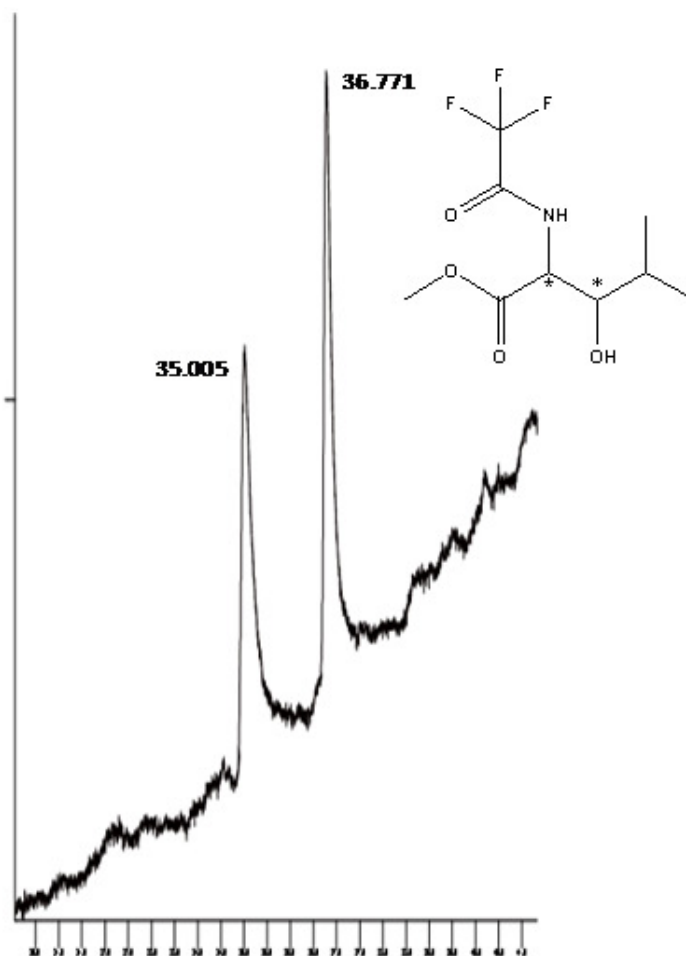


FIGURA 58: Separação enantiomérica de (+/-)- β -hidroxi-leucina derivatizada em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1). 7 psi de H₂, 50 °C \rightarrow 180 °C (2°/min).

¹⁰⁰V. Gressler, DISSERTAÇÃO DE MESTRADO, 2006, UFSM

6.3.3 - Hidrocarbonetos

A relevância química do (+/-)- α -pineno foi discutida no item 6.2.4 e sua separação enantiomérica nesta coluna é demonstrada na Figura 59. Nesta coluna, obteve-se uma excelente separação da mistura racêmica do α -pineno. Entretanto, a mistura racêmica de seu estereoisômero β -pineno não foi separada nesta coluna.

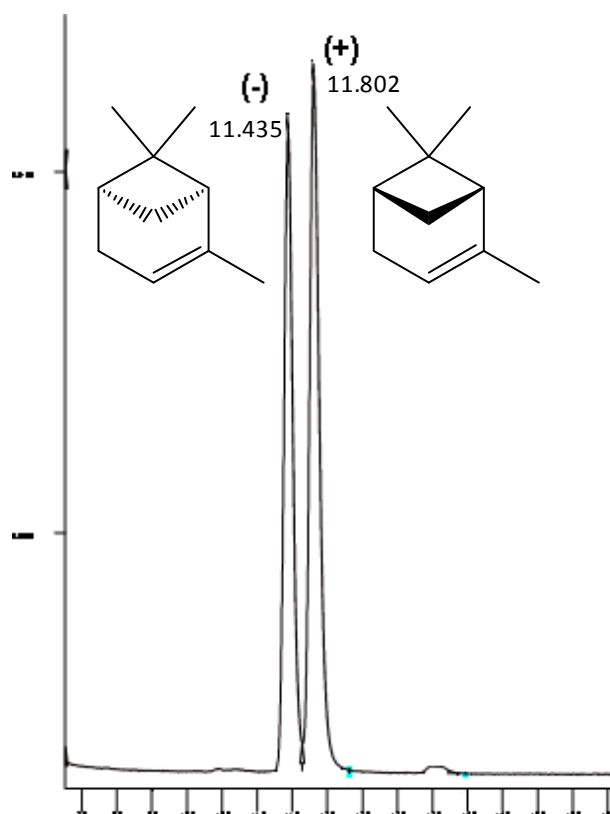


FIGURA 59: Separação enantiomérica de (+/-)- α -pineno em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
5 psi de H₂, 30 °C (20 min.) \rightarrow 180 °C (2%/min).

6.3.4 - Cetonas

As Figuras 60, 61 e 62 apresentam as separações de (+/-)-cânfora, (+/-)-carvona e (+/-)- α -ionona, consecutivamente. Os dois compostos são cetonas cíclicas e seus respectivos cromatogramas apresentaram ótima separação dos pares enantioméricos.

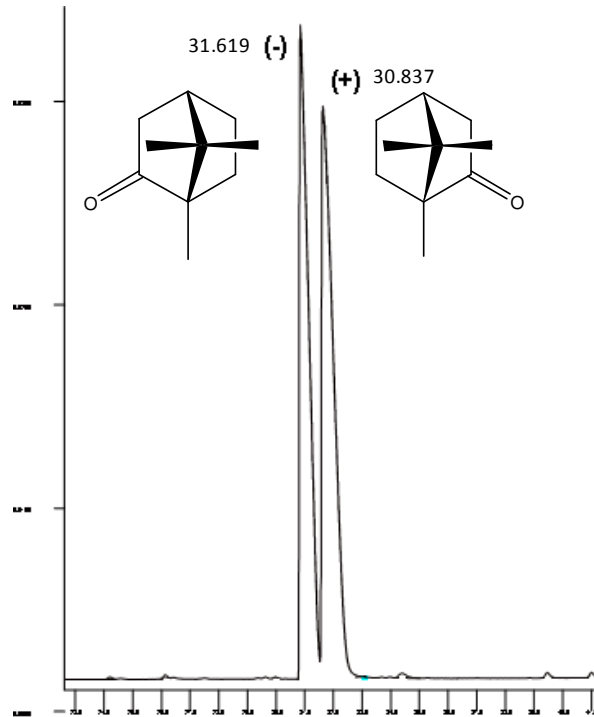


FIGURA 60: Separação enantiomérica de (+/-)-cânfora em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 50 °C (10 min.) \rightarrow 180 °C (1 %/min).

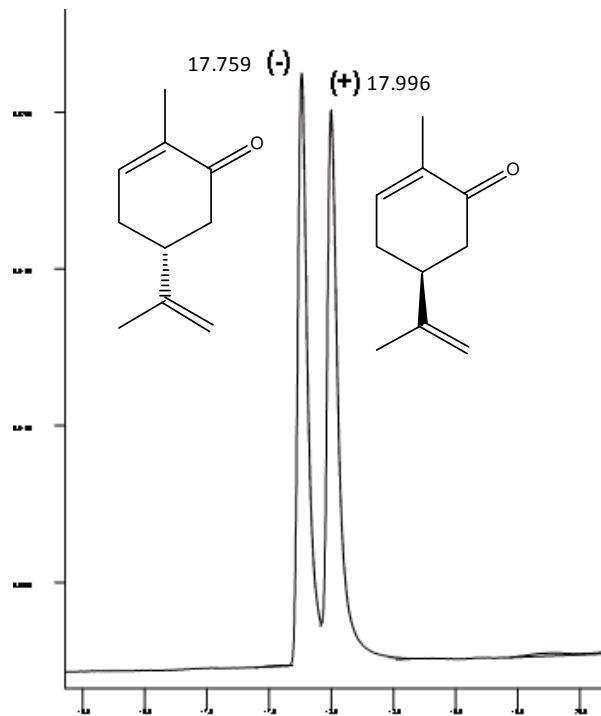


FIGURA 61: Separação enantiomérica de (+/-)-carvona em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
7 psi de H₂, 50 °C \rightarrow 180 °C (1 %/min).

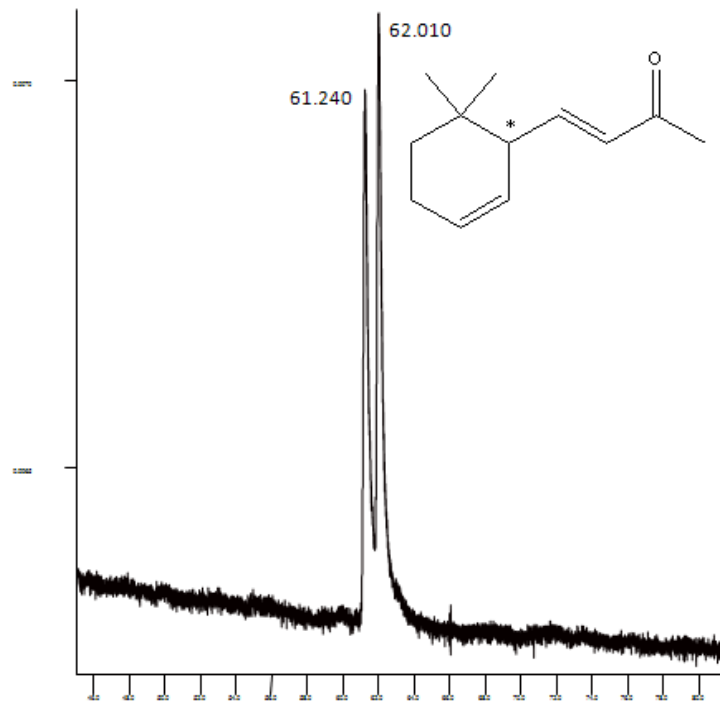


FIGURA 62: Separação enantiomérica de (+/-)- α -ionona em CCSF de 25 m recoberta com 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1).
6 psi de H₂, 40 °C \rightarrow 180 °C (1 °/min).

VII - PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Aparelho de Cromatografia Gasosa

Os experimentos em CG foram executados em aparelho Varian 3800 CP, com detector de ionização em chama (FID).

7.2 Ressonância Magnética Nuclear

Os experimentos de RMN foram registrados em um Espectrômetro BRUCKER DPX-400, do Departamento de Química, da Universidade Federal de Santa Maria, que opera a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , em tubos de 5 mm, utilizando como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em "ppm", em relação ao TMS ($\delta = 0,00$). Para as amostras derivatizadas com TBDMS, os experimentos foram calibrados em relação ao CDCl_3 ($\delta = 7,24$).

Além destes, foram feitos, também, outros experimentos bi-dimensionais (COSY ^1H - ^1H e HMQC) que auxiliaram na elucidação das estruturas obtidas.

7.3 Aparelho de Ponto de Fusão

Os pontos de fusão dos compostos obtidos foram determinados em um aparelho MQAPF-301 Digital da Micro Química, com termômetro não aferido.

7.4 Técnicas cromatográficas

7.4.1 Cromatografia de coluna (CC)

Utilizou-se sílica-gel, da marca Merk, como fase estacionária nos processos de purificação cromatográfica: a sílica-gel 60 (230 - 400 mesh). As fases móveis empregadas correspondem a mais variadas misturas de solventes, específicas para cada caso.

7.4.2 Cromatografia de camada delgada (CCD)

Foram utilizadas placas de sílica gel 60 F₂₅₄ sobre alumínio, marca Merck, como fase estacionária. As fases móveis correspondem as mais variada misturas de solventes, descritas na literatura, ou criadas no decorrer deste trabalho, para a adequação a problemas específicos. A revelação foi realizada com luz UV ($\lambda = 254$ nm) e, como é comum para carboidratos, através da borrifação com solução etanólica de H₂SO₄ a 10%, seguida de tratamento térmico.

7.5 Pré-tratamento dos capilares de sílica fundida

7.5.1 Lixívia

Este procedimento constitui-se:

- Lavagem com 2 mL de solução de HCl 5%, em água.
- Vedação das extremidades do capilar umedecido pela solução ácida (gotículas no interior do capilar) com chama de Butano/O₂.
- Tratamento térmico a 200 °C por 2 h.
- Abertura das extremidades, seguida da lavagem com outros 2 mL de solução aquosa de HCl, a 5%.
- Lavagem com 2 mL de metanol.
- Lavagem com 2 mL de éter etílico.
- Passagem de fluxo de nitrogênio, a 0,5 bar, por 30 min.

7.5.2 Desativação da superfície interna

A metodologia para a desativação da superfície interna do capilar de sílica fundida foi desenvolvida por Grob¹⁰¹ segue a seguinte rotina:

- Passagem de 0,2 mL de uma mistura *n*-pentano/1,3-difenil-1,1,3,3-tetrametildisilazano 1:1 (V/V).
- Aquecimento a 330 °C por 6 horas, após selagem das extremidades do capilar (chama butano/O₂).
- Abertura das extremidades, lavagem com 0,5 mL de MeOH, lavagem com 0,5 mL de éter etílico e secagem com corrente de nitrogênio.

7.6 Confeção das colunas capilares

A superfície interna do capilar foi recoberta segundo o método estático, desenvolvido por Bouche e Verzele¹⁰² 1,0 mL da solução a 2% (P/V) da fase estacionária quiral (derivado da ciclodextrina) em CH₂Cl₂ é misturado a 1,0 mL da solução a 2% (P/V) da fase estacionária aquiral OV 1701 (7% cianopropil-, 7% fenil-, 86% metil-polisiloxano), em *n*-pentano. A mistura é homogeneizada num recipiente especial, que é, então, conectado a uma linha de nitrogênio. Através de um septo de borracha, uma das extremidades do capilar é mergulhada na solução contendo a mistura componente da fase estacionária. A pressurização do recipiente força a passagem da solução pelo interior do capilar, enchendo-o. Quando isto acontece, a extremidade oposta do capilar é mergulhada numa solução de silicato de sódio (água de vidro). A pressão é, então, rapidamente aliviada e à extremidade da coluna, antes mergulhada na solução da fase estacionária, é aplicado um leve vácuo. O vácuo faz com que o silicato de sódio entre pela cavidade do capilar, vedando esta extremidade. O vácuo é cortado, e a extremidade com a gota de sílica é colocada sob vapor de HCl para pré-desidratação e o capilar é mantido imóvel por 12 h, para secagem do silicato de sódio. A extremidade aberta é conectada a uma

¹⁰¹K. Grob, *Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography*, Dr. A. Hüthing Verlag, Heidelberg, 1986.

¹⁰² J.Bouche; M. Verzele; *J. Gas Chromatogr.* 6, 1968, 501

bomba de vácuo por 20 h. Desta forma, o solvente é evaporado e a fase estacionária fica aderida á superfície interna do capilar, formando um filme. Após o recobrimento da parede interna do capilar, a coluna é instalada num cromatógrafo para acondicionamento. Com fluxo de hidrogênio pelo interior da coluna, a mesma é aquecida a 60 °C, por 1 h. Em seguida, o mesmo tempo a 80 °C e depois a 100 °C. Na etapa final de acondicionamento, a coluna é aquecida de 100 a 180 °C, seguindo um programa em que a temperatura é aumentada a uma razão de 2 °C/min, permanecendo a mesma constante, por 20 minutos, a cada variação de 10 °C.

7.7 - Sínteses das Fases Estacionárias Quirais

7.7.1 - Síntese da hexakis-(2,6-di-O-pentil)- α -ciclodextrina

3,00 g (3,08 mmol) de α -ciclodextrina e 5,5 g (140 mmol) de NaOH finamente pulverizado foram dissolvidos em 50 mL de DMSO anidro. Após 15 minutos de agitação, adicionou-se 15 mL (18,02 g 112,52 mmol) de PeBr e deixa-se agitando por 20 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se água e o produto da reação foi tranferido para um funil de separação e extraído com éter diisopropílico (3 x 100 mL), lavado com água (2 x 50 mL), solução concentrada de cloreto de sódio (2 x 50 mL), e água (2 x 100 mL) novamente. A solução foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador, obtendo-se um óleo viscoso amarelado que foi cromatografado em coluna de vidro com 350 g de sílica gel, utilizando como sistema de solvente uma mistura hexano/acetato de etila 90:10 v/v.

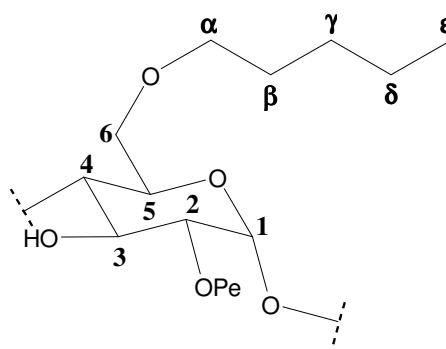
Rendimento: 2,55 g = 45,63%

C₉₆H₁₈₀O₃₀, M = 1814,16 g.mol⁻¹

CCD: hexano/acetato de Etila 80:20 (v:v) R_f = 0,56

Aspecto Físico: resina branca

Espectros de RMN:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 0,80-0,92 [m, 6H, 6H- ϵ]; 1,19-1,49 [m, 8H, 4H- δ ; 4H- γ]; 1,48-1,66 [m, 4H, 4H- β]; 3,34-3,45 [m, 3H, H- α ; H-2; H-4]; 3,46-3,80 [m, 5H, 3H- α' , H-5, H-6,]; 3,91-4,02 [m, 2H, 1H-6', H-3]; 4,99 [d, 1H, $J_{1-2} = 3.6$ Hz; H-1]; 5,11 [s, 1H, OH-3]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 13,99, 14,00 [2 x ϵ - CH_3]; 22,33, 22,46 [2 x δ - CH_2]; 27,88, 28,30 [2 x γ - CH_2]; 29,33, 29,39 [2 x β - CH_2]; 69,25 [C-6]; 70,57 [C-5]; 71,40, 72,76 [2 x α - CH_2]; 73,66 [C-2]; 80,24 [C-3]; 83,36 [C-4]; 101,90 [C-1]

7.7.2 - Síntese da heptaquis-(2,6-di-O-pentil)- β -ciclodextrina

Foi utilizado o mesmo procedimento do item 4.7.1 utilizando 3,20 g de β -ciclodextrina (2,82 mmol), 5 g de NaOH (125 mmol) e 12 mL de PeBr (92,02 mmol).

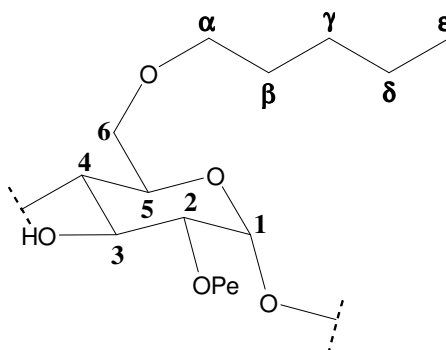
Rendimento: 2,40 g = 40,2%

$\text{C}_{112}\text{H}_{210}\text{O}_{35}$, $\text{M} = 2117,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

CCD: hexano/acetato de Etila 80:20 (v:v) $R_f = 0,56$

Aspecto Físico: resina (branca)

Espectros de RMN:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 0,75-0,95 [m, 6H, 6H- ϵ]; 1,15-1,40 [m, 8H, 4H- δ ; 4H- γ]; 1,45-1,65 [m, 4H, 4H- β]; 3,27 [dd, 1H, H-2, $J_{2-3} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2-1} = 3.6\text{Hz}$]; 3,30-3,44 [m, 3H, 2H- α ; H-4]; 3,47-3,70 [m, 4H, 2H- α' , H-5, H-6,]; 3,80-3,93[m, 2H, 1H-6', H-3]; 4,83[d, 1H, $J_{1-2} = 3,6\text{ Hz}$; H-1]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 14,00, 14,02 [2 x ϵ - CH_3]; 22,41, 22,51 [2 x δ - CH_2]; 27,89, 28,27 [2 x γ - CH_2]; 29,32, 29,37 [2 x β - CH_2]; 69,10 [C-6]; 70,48 [C-5]; 71,55, 72,99 [2 x α - CH_2]; 73,46 [C-2]; 80,44 [C-3]; 83,55 [C-4]; 101,86 [C-1]; 5,00 [s, 1H, OH-3]

7.7.3 - Síntese da octaquis-(2,6-di-O-pentil)- γ -ciclodextrina

Foi utilizado o mesmo procedimento do item 7.7.1 utilizando 3,60 g de γ -ciclodextrina (2,78 mmol), 5 g de NaOH (125mmol) e 12 mL de PeBr (92,02 mmol).

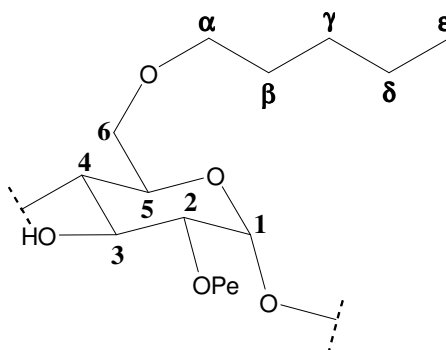
Rendimento: 2,87 g = 42,8%

$\text{C}_{128}\text{H}_{240}\text{O}_{40}$, $\text{M} = 2419,28\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

CCD: hexano/acetato de Etila 80:20 (v:v) $R_f = 0,56$

Aspecto Físico: resina (branca)

Espectros de RMN:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 0,85-0,95 [m, 6H, 6H- ϵ]; 1,20-1,48 [m, 8H, 4H- δ ; 4H- γ]; 1,50-1,69 [m, 4H, 4H- β]; 3,35-3,46 [m, 3H, H- α ; H-2; H-4]; 3,36-3,79 [m, 5H, 3H- α' , H-5, H-6,]; 3,94-4,04 [m, 2H, 1H-6', H-3]; 4,97 [d, 1H, $J_{1-2} = 3,6$ Hz; H-1]; 5,16 [s, 1H, OH-3]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 14,00, 14,02 [2 x ϵ - CH_3]; 22,41, 22,51 [2 x δ - CH_2]; 27,89, 28,27 [2 x γ - CH_2]; 29,32, 29,37 [2 x β - CH_2]; 69,10 [C-6]; 70,48 [C-5]; 71,55, 72,99 [2 x α - CH_2]; 73,46 [C-2]; 80,44 [C-3]; 83,55 [C-4]; 101,86 [C-1]

7.7.4 - Síntese da hexakis-(3-O-pentafluoropropionil-2,6-di-O-pentil)- α -ciclodextrina

Em balão de vidro de 5 mL e sob atmosfera de argônio, 100 mg de 2,6-di-O-Pe- α -CD (102,80 μmol) e 4,0 mg de DMAP foram dissolvidos em 3,0 mL de CHCl_3 (seco sob P_2O_5) e 1,0 mL de trietilamina (TEA, seca sob KOH) e a mistura foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, 318,73 mg de anidrido pentafluoropropiônico (APFP, 1,03 mmol) foram adicionados à reação à temperatura ambiente. Após agitar por aproximadamente 1 hora, 100mL de água gelada foram adicionadas à reação e foi realizada a extração do produto obtido com diclorometano (DCM). A fase orgânica foi lavada duas vezes com 50 mL de solução de HCl 5%, duas vezes com 50mL de NaHCO_3 saturado e 50 mL de água. A fração orgânica foi seca sob sulfato de sódio e concentrada em rota-evaporador sem aquecimento. O produto obtido foi purificado em sílica gel através de cromatografia em coluna utilizando-se o sistema de solventes acetato de etila/hexano 1:9 (v/v).

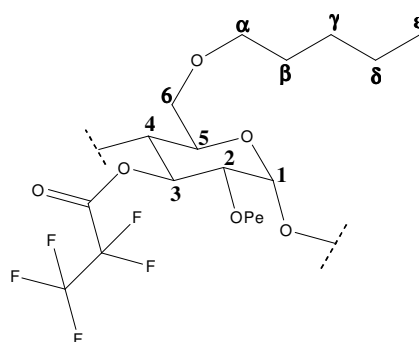
Rendimento: 136 mg = 49%

C₁₁₄H₁₇₄F₃₀O₃₆, M = 2689,14 g.mol⁻¹

CCD: hexano/acetato de Etila 90:10 (v:v) R_f = 0,69

Aspecto Físico: óleo viscoso amarelo

Espectros de RMN:



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 0,89 [t, 6H, J = 5,92 Hz; 6H-ε]; 1,26-1,31 [m, 8H, 4H-δ; 4H-γ]; 1,54-1,63 [m, 4H, 4H-β]; 3,37 [dd, 1H, H-2, J₂₋₃ = 9,68Hz, J₂₋₁ = 3,2Hz]; 3,44-3,55 [m, 3H, 2H-α; H-4]; 3,64-3,72 [m, 2H, 1H-α', H-6,]; 3,85-3,92[m, 2H, 1H-α', H-5]; 4,09-4,13[t, 1H, H-3, J = 9,32Hz]; 4,92[d, 1H, J₁₋₂ = 3,28 Hz; H-1]

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 13,88, 13,94 [2 x ε-CH₃]; 22,34, 22,48 [2 x δ-CH₂]; 27,81, 27,87 [2 x γ-CH₂]; 29,25, 29,33 [2 x β-CH₂]; 69,31 [C-6]; 70,57 [α-CH₂]; 71,91 [C-5]; 71,96 [α-CH₂']; 73,85 [C-3]; 79,83 [C-2]; 83,28 [C-4]; 101,29 [C-1]; 103,99 [CF₂, J¹ = 301,40 Hz, J³ = 39,40 Hz]; 117,65 [CF₃, J¹ = 284,50 Hz, J³ = 34,01 Hz]; 159,11 [C=O, J³ = 28,50 Hz]

7.7.5 - Síntese da heptaquis-(3-O-pentafluorpropionil-2,6-di-O-pentil)-β-ciclodextrina

Foi utilizado o mesmo procedimento do item 7.7.4 utilizando 100 mg de 2,6-di-O-Pe-β-CD (47,25μmol) e 146,46 mg de APFP(47,3mmol).

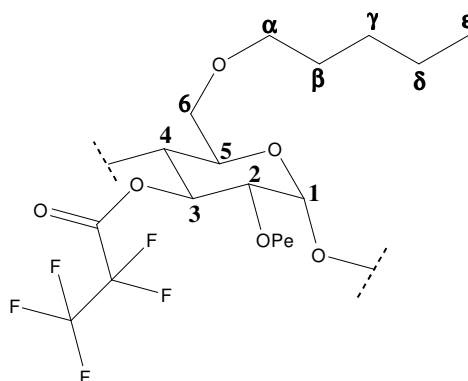
Rendimento: 116 mg = 78%

C₁₃₃H₂₀₃F₃₅O₄₂, M = 3137,33 g.mol⁻¹

CCD: hexano/acetato de etila 90:10 (v:v) Rf = 0,69

Aspecto Físico: óleo viscoso amarelo

Espectros de RMN:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 0,86 [t, 6H, $J = 6,36$ Hz; 2 x $\epsilon\text{-CH}_3$]; 1,17-1,30 [m, 8H, 2 x $\delta\text{-CH}_2$; 2 x $\gamma\text{-CH}_2$]; 1,44-1,57 [m, 4H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$]; 3,33-3,47 [m, 6H, H-2, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$; H-6']; 3,87-3,99 [m, 3H, H-4, H-5, H-6]; 5,01[d, 1H, $J = 2,80$ Hz; H-1]; 5,37 [t, 1H, $J = 8,24$ Hz; H-3]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 13,74, 13,94 [2 x $\epsilon\text{-CH}_3$]; 22,33, 22,50 [2 x $\delta\text{-CH}_2$]; 27,61, 27,92 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$]; 28,37, 29,10 [2 x $\beta\text{-CH}_2$]; 69,10 [C-6]; 71,22 [C-5]; 71,80, 71,96 [2 x $\alpha\text{-CH}_2$]; 75,90 [C-4]; 76,68 [C-3]; 77,45 [C-2]; 97,98 [C-1]; 105,87 [CF₂, $J^1 = 264,90$ Hz, $J^3 = 38,40$ Hz]; 117,71 [CF₃, $J^1 = 285,30$ Hz, $J^3 = 34,20$ Hz]; 156,49 [C=O, $J^3 = 29,10$ Hz]

7.7.6 - Síntese da octakis-(3-O-pentafluoropropionil-2,6-di-O-pentil)- γ -ciclodextrina

Foi utilizado o mesmo procedimento do item 7.7.4 utilizando 100 mg de 2,6-di-O-Pe- γ -CD (41,31 μ mol) e 128,06 mg de APFP (41,3mmol).

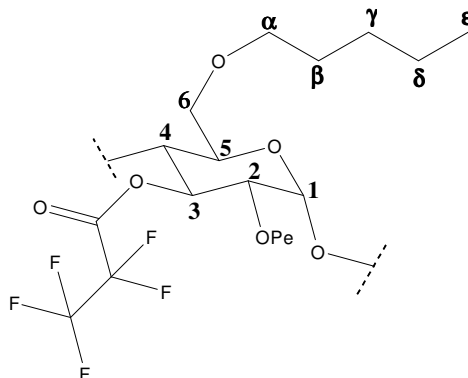
Rendimento: 120 mg = 81%

C₁₅₂H₂₃₂F₄₀O₄₈, M = 3585,32 g.mol⁻¹

CCD: hexano/acetato de Etila 90:10 (v:v) Rf = 0,69

Aspecto Físico: óleo viscoso amarelo

Espectros de RMN:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 0,83-0,90 [m, 6H, 6H- ϵ]; 1,16-1,32 [m, 8H, 4H- δ ; 4H- γ]; 1,45 [q, 2H, 2H- β , $J_{\beta-\gamma, \beta-\alpha} = 7,60\text{Hz}$] 1,56 [q, 2H, 2H- β' , $J_{\beta'-\gamma', \beta'-\alpha'} = 6,36\text{ Hz}$]; 3,34-3,49 [m, 6H, H-2, 4H- α , H-6]; 3,91-4,00 [m, 3H, H-4, H-5, H-6']; 5,05 [d, 1H, H-1, $J_{1-2} = 3,08\text{Hz}$]; 5,32 [t, 1H, H-3, $J_{3-2, 3-4} = 8,8\text{Hz}$]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 13,80, 13,99 [2 x ϵ - CH_3]; 22,34, 22,51 [2 x δ - CH_2]; 27,65, 28,38 [2 x γ - CH_2]; 29,40, 30,09 [2 x β - CH_2]; 68,86 [C-6]; 71,26 [C-4]; 71,68, 71,86 [2 x α - CH_2]; 75,61 [C-5]; 76,80 [C-3] 77,80 [C-2]; 97,89 [C-1]; 105,87 [CF_2 , $J^1 = 319,70\text{ Hz}$, $J^3 = 38,30\text{ Hz}$]; 117,71 [CF_3 , $J^1 = 285,00\text{ Hz}$, $J^3 = 33,70\text{ Hz}$]; 156,74 [C=O, $J^3 = 28,90\text{ Hz}$]

7.7.7 - heptaquis-(6-O-*t*-butildimetilsilil)- β -ciclodextrina

4,0 g (3,52 mmoles) de β -ciclodextrina (seca sob P_2O_5 a 100°C , em pistola de secagem) foram agitados por 5 minutos em um balão de 250 mL sob atmosfera de N_2 (o equipamento foi previamente flambado). Adicionou-se 100 mL de piridina (seca sob NaH e destilada) e a solução foi resfriada a -10°C . Após o resfriamento, 4,5 g (27,13 mmoles) de cloreto de *tert*-butildimetilsilil foram adicionados mantendo-se a reação a -10°C por 30 minutos, e elevou-se à temperatura ambiente. Adicionou-se mais 1,0 g de Cloreto de *tert*-butildimetilsilil depois de 48 horas de reação. O tempo total de reação foi de 5 dias sendo esta monitorada por CCD utilizando-se o sistema butanona/butanol/ H_2O 7:1:1 até que o produto de maior R_f passou a ser o produto principal da mistura reacional. Foram

adicionados 200 mL de água gelada formando-se um precipitado branco que foi filtrado a vácuo, lavado novamente com água gelada. O sólido resultante foi dissolvido com clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. O clorofórmio foi removido em rota-vapor formando um sólido que foi cromatografado em 450 g de sílica-gel 230-400 mesh com um sistema de solvente clorofórmio/metanol 9:1 aumentando até 8:2.

Rendimento: 4,75g = 60 %

C₈₄H₁₆₈O₃₅Si₇, **M** = 1.934,83 g.mol⁻¹

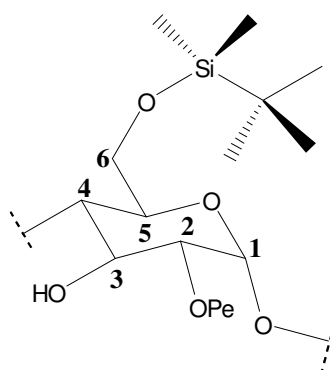
CCD: (CHCl₃/MeOH 5:2), R_f=0,31

(butanona/butanol/H₂O 7:1:1), R_f=0,48

Aspecto Físico: sólido branco

PF: 300-303 ° C

RMN:



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 0,00; 0,03 [2s, 6H ,6-O-Si(CH₃)₂]; 0,87 [s, 9H, 6-O-Si-C(CH₃)₃]; 3,56 [t(largo), 1H, J_{4,5} = 8,8 Hz, H-4]; 3,63 [dd, 1H, J_{2,3} = 10 Hz, H-2]; 3,71 [d(largo), 1H, H-5]; 3,90 [d(largo), 1H, H-6B]; 3,91 [d(largo), 1H, H-6_a]; 4,03 [t(largo), 1H, J_{3,4} = 8,8Hz, H-3]; 4,90 [d, 1H, J_{1,2} = 3,6Hz, H-1]; 5,26 [s, 1H, OH-2]; 6,69 [s, 1H, OH-3]

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): -5,20; -5,36 [6-O-Si(C_H₃)₂]; 18,26 [6-O-Si-C(CH₃)₃]; 25,89 [6-O-SiC(CH₃)₃]; 61,63 [C-6]; 72,54 [C-2]; 73,41 [C-5]; 73,58 [C-3]; 81,73 [C-4]; 102,00 [C-1]

7.7.8 - octaquis-(6-O-*t*-butildimetilsilil)- γ -ciclodextrina

Foi utilizado o mesmo procedimento do item 4.7.7 utilizando 5,20 g (4,01mmol) de γ -CD, 7,00 g (46,34mmol) de TBDMS-Cl e 150 mL de piridina.

Rendimento: 5,81 g = 65,6 %

C₉₆H₁₉₂O₄₀Si₈, M = 2211,34 g.mol⁻¹

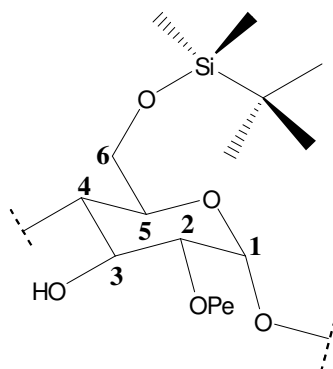
CCD: (CHCl₃/MeOH 5:2), Rf=0,31

(butanona/butanol/H₂O 7:1:1), Rf=0,48

Aspecto Físico: sólido branco

PF: 300-303 ° C

RMN:



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 0,08; 0,19 [2s, 6H ,6Si(CH₃)₂]; 0,85 [s, 9H, 6-O-Si-C(CH₃)₃]; 3,49 [t, 1H, J_{4,5} = 9,2Hz, H-4]; 3,60-3,70 [m, 2 H, H-2, H-5]; 3,72 [dd, 1H, J_{6,6'} = 11Hz, H-6']; 3,90 [d(largo), 1H, H-6B]; 3,92 [dd, 1 H, J₆₋₅ = 3,2 Hz, J_{6-6'} = 11 Hz, H-6]; 3,98 [t, 1H, J_{3,4} = 9,2Hz, H-3]; 4,90 [d, 1H, J_{1,2} = 3,6Hz, H-1]; 5,30 [s, 1H, OH-2]; 6,78 [s, 1H, OH-3]

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): -5,16; -5,00 [6-O-Si(C_H3)₂]; 18,26 [6-O-Si-C(CH₃)₃]; 25,95 [6-O-SiC(C_H3)₃]; 61,80 [C-6]; 72,69 [C-2]; 72,90 [C-5]; 73,99 [C-3]; 81,17 [C-4]; 102,36 [C-1]

7.7.9 - heptaquis-(2,3-di-O-pentil-6-O-*t*-butildimetilsilil)- β -ciclodextrina

1,50 g (0,678 mmols) de heptaquis(6-O-*tert*-butildimetilsilil)- β -ciclodextrina foram lentamente adicionados a uma mistura de 50 mL de DMF e 2,58 g (108 mmols) de NaH em um balão de 250 mL sob banho de gelo (0 °C) durante 5 minutos. Em seguida, adicionou-se 15 mL de Iodeto de Pentila (22,70g; 115 mmoles). Após 30 minutos de agitação a 0 °C a reação foi colocada a temperatura ambiente. A reação foi agitada por 4 dias sob exclusão de luz (o balão foi envolto em papel escuro). O excesso de NaH foi destruído com MeOH. O produto da reação foi diluído com 200 mL de H₂O e extraído 3 vezes com 100 mL de CH₂Cl₂. As frações orgânicas foram juntadas e lavadas com 100 mL de solução saturada de NaHPO₄ e novamente lavado com 100 mL de H₂O. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo. O produto foi cromatografado com 240 g de sílica-gel 230-400 mesh com um sistema de solventes hexano/CH₂Cl₂ 8:2.

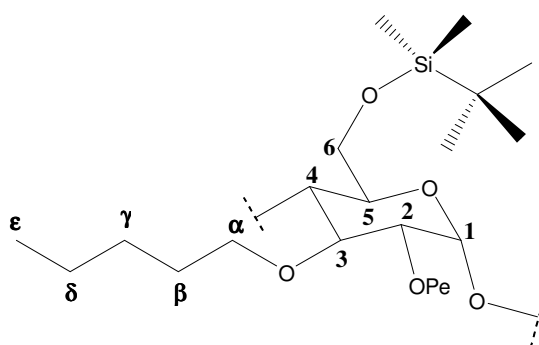
Rendimento: 1,62g = 71,68%

C₁₅₄H₃₀₅O₃₅Si₇, M = 2.946,72 g.mol⁻¹

CCD: (Hexano/ CH₂Cl₂ 2:1), R_f=0,25

Aspeito físico: óleo amarelado

RMN:



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): -0,02; 0,01 [2s, 6H ,6-O-Si(CH₃)₂]; 0,85 [s, 9H, 6-O-Si-C(CH₃)₃]; 1,25-1,23 [m, 8H, 2 x γ -CH₂]; 1,53-1,60 [m, 4H, 2 x β -CH₂]; 3,06 [dd, 1H, J_{1,2} = 3,6Hz, J_{2,3} = 10Hz, H-2]; 3,36 [t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 6,8Hz, H-3]; 3,51 [m, 5H, α -CH₂, H-5, H-6b]; 3,77 [t, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 9,2Hz, H-4]; 3,95 [q, 2H, α -CH₂]; 4,15 [d(largo), 1H, J_{6a,6b} = 10Hz, H-6a]; 5,18 [d, 1H, J_{1,2} = 3,6Hz, H-1]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): -5,18; -4,75 [6-O-Si($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂]; 14,03 [2 X ϵ -CH₃]; 18,27 [6-O-Si- $\underline{\text{C}}$ (CH₃)₃]; 22,64; 22,87 [2 x δ -CH₂]; 25,95 [6-O-SiC($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃]; 28,23; 28,40 [γ -CH₂]; 29,97; 30,29 [2 x β -CH₂]; 62,35 [C-6]; 70,96 [α -CH₂]; 71,43 [C-5]; 72,28 [α -CH₂]; 74,02; 80,38; 80,53 [C-2,3,4]; 97,76 [C-1]

7.7.10 - octaquis-(2,3-di-O-Pentil-6-O-*t*-butildimetilsilil)- γ -ciclodextrina

Foi utilizado o mesmo procedimento do item 7.7.9 utilizando 3,0 g (1,36 mmol) de 6-O-*t*-butildimetil-silil)- γ -ciclodextrina, 5,18 g (215mmol) de NaH e 45,40 g (229,24 mmol) de iodeto de pentila.

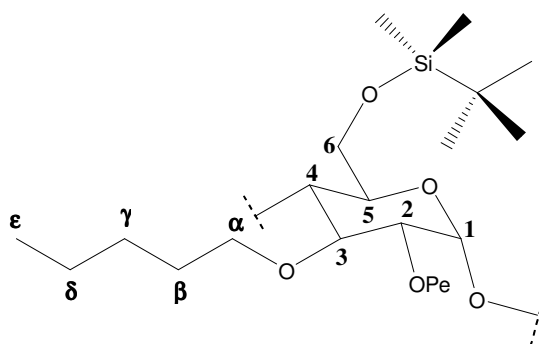
Rendimento: 1,62g = 71,68%

$\text{C}_{176}\text{H}_{352}\text{O}_{340}\text{Si}_8$, M = 3334,00 g.mol⁻¹

CCD: (hexano/ CH_2Cl_2 2:1), Rf=0,25

Aspesto físico: resina

RMN:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): -0,03; 0,02 [2s, 6H ,6-O-Si(CH₃)₂]; 0,80-0,90 [m, 15H, 6-O-Si-C(CH₃)₃, 2 x ϵ -CH₃]; 1,20-1,40 [m, 8H, 2 x γ -CH₂]; 1,50-1,70 [m, 4H, 2 x β -CH₂]; 3,06 [dd, 1H, $J_{1,2} = 3,6\text{Hz}$, $J_{2,3} = 10\text{Hz}$, H-2]; 3,50-3,72 [m, 7H, 3 H- α , H-3,H-5, H-4, H-6]; 3,97 [2t, 1H, H- α]; 4,15 [d, 1H, $J_{6'-6} = 11,4\text{Hz}$, H-6']; 5,23 [d, 1H, $J_{1,2} = 3,6\text{Hz}$, H-1]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): -5,24; -4,78 [6-O-Si($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂]; 14,06, 14,09 [2 X ϵ -CH₃]; 18,29 [6-O-Si- $\underline{\text{C}}$ (CH₃)₃]; 22,65; 22,87 [2 x δ -CH₂]; 25,94 [6-O-SiC($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃]; 28,22; 28,52 [2 x γ -CH₂]; 29,94; 30,27 [2 x β -CH₂]; 62,49 [C-6]; 71,72

[C-3]; 72,39 [C-5]; 73,96 [α -CH₂]; 77,76 [C-4]; 80,16 [α -CH₂]; 80,84 [C-2]; 97,98 [C-1]

7.7.11 - heptaquis-(2,3-di-O-Pentil)- β -ciclodextrina

Em um balão de 50 mL 1,1380 g (0,3414 mmols) de heptaquis(6-O-tert-butildimetilsilil-2,3-di-O-Pentil)- β -ciclodextrina foram dissolvidos em 13 mL de THF. Adicionou-se 6 mL de solução de fluoreto de tetrabutilamônio 1M em THF. A mistura foi refluxada por 6 dias. O THF foi removido à vácuo. O produto resultante foi diluído com 50 mL de CH₂Cl₂ e lavado 2 vezes com 15 mL de H₂O. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada novamente à vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando 80 g de silica-gel 230-400 mesh e um sistema de solventes CH₂Cl₂/MeOH 9:1.

Rendimento: 412 mg = 90%

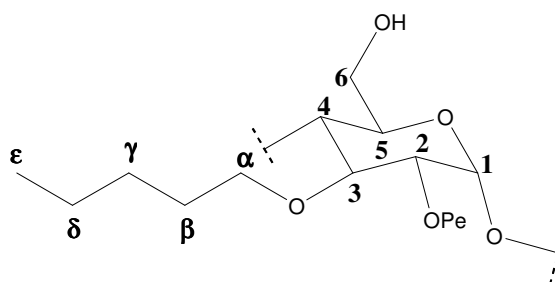
C₁₁₂H₂₁₀O₃₅, M = 2.116,16 g.mol⁻¹

CCD: (acetato de etila/MeOH 9:1), Rf=0,7

Aspecto físico: sólido amarelado

PF: 214,7 - 215,0° C

RMN:



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 0,91 [m, 6H, 2 x ϵ -CH₂]; 1,26-1,33 [m, 8H, 2 x γ -CH₂, 2 X δ -CH₂]; 1,58-1,60 [m, 4H, 2 X β -CH₂]; 3,22 [dd, 1H, J_{1,2} = 3,6Hz, J_{2,3} = 9,2Hz, H-2]; 3,50-3,55[m, 2H, H-3, H-4]; 3,57-3,61 [m, 1H, α -CH₂]; 3,64-3,68 [m, 1H, H-5]; 3,75 [d(largo), 1H, J_{6b,6a} = 10Hz, H-6b]; 3,98 [dd(largo), 1H, J_{6a,6b} = 10Hz, H-6a]; 4,40 [1H, 6-OH]; 5,10[d, 1H, J_{1,2} = 3,2Hz, H-1]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 14,05 [$\epsilon\text{-CH}_3$]; 22,60; 22,75 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$]; 28,20; 28,30 [$\delta\text{-CH}_2$]; 29,91; 30,13 [2 x $\beta\text{-CH}_2$]; 61,70 [C-6]; 71,58 [$\alpha\text{-CH}_2$]; 72,64 [C-5]; 73,92 [$\alpha\text{-CH}_2$]; 78,72; 79,90; 80,41 [C-2,3,4]; 97,80 [C-1]

7.7.12 - octaquis-(2,3-di-O-Pentil)- γ -ciclodextrina

Foi utilizado o mesmo procedimento do item 7.7.11 utilizando 2,54 g (0,7618 mmol) de octaquis(6-O-tert-butildimetilsilil-2,3-di-O-Pentil)- γ -ciclodextrina.

Rendimento: 1,47 g = 79,9%

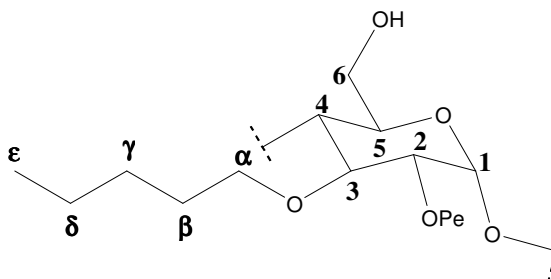
$\text{C}_{112}\text{H}_{210}\text{O}_{35}$, $M = 2419,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

CCD: (acetato de etila/MeOH 9:1), $R_f=0,7$

Aspecto físico: sólido amarelado

PF: 179-6-181,1 °C

RMN:



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 0,85-0,95 [m, 6H, 2 x $\epsilon\text{-CH}_2$]; 1,20-1,40 [m, 8H, 2 x $\gamma\text{-CH}_2$, 2 X $\delta\text{-CH}_2$]; 1,50-1,65 [m, 4H, 2 X $\beta\text{-CH}_2$]; 3,26 [dd, 1H, $J_{1,2} = 3,3\text{Hz}$, $J_{2,3} = 8,4 \text{ Hz}$, H-2]; 3,52-3,70 [m, 6H, H-3, H-4, 2 x H- α , H-5, H-6]; 3,70-3,78 [m, 1H, H- α]; 3,78-3,94 [m, 2H, H- α , H-6']; 5,00 [s (largo), 1 H, OH-6]; 5,13 [d, 1H, $J_{1,2} = 3,3\text{Hz}$, H-1]

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 14,04 [$\epsilon\text{-CH}_3$]; 22,60; 22,76 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$]; 28,21; 28,34 [$\delta\text{-CH}_2$]; 29,93; 30,21 [2 x $\beta\text{-CH}_2$]; 61,06 [C-6]; 71,82 [$\alpha\text{-CH}_2$]; 72,41 [C-5]; 73,36 [$\alpha\text{-CH}_2$]; 77,20 [C-4]; 79,77 [C-2]; 80,66 [C-3]; 97,83 [C-1]

7.8 – Bio-Reduções

7.8.1 – Redução quimioenzimática da Cânfora

Adicionou-se 5 g de *Saccharomyces cerevisiae* (fermento biológico marca Fleischmann) a uma solução contendo 200 mL de água e 10 g de glicose, em balão volumétrico de 500 mL.

A mistura reacional foi agitada a 30 °C por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 100 mg de cânfora e a agitação seguiu-se por 24 horas. Pequenas quantidades foram extraídas durante a reação para acompanhamento em cromatografia gasosa até o total consumo da cânfora ser observado. O produto final foi extraído em diclorometano e cromatografado em placa preparativa. A medida de rotação ótica foi efetuada em clorofórmio, com lâmpada de sódio e célula com 10 dm de comprimento.

Rendimento: 70 mg = 70%

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -22,5$$

7.8.2 – Redução quimioenzimática da 2-decanona

Adicionou-se 5 g de *Saccharomyces cerevisiae* (fermento biológico marca Fleischmann) a uma solução contendo 200 mL de água e 10 g de glicose, em balão volumétrico de 500 mL.

A mistura reacional foi agitada por 30 °C por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 100 mg de 2-decanona e a agitação seguiu-se por 24 horas. Pequenas quantidades foram extraídas durante a reação para acompanhamento em cromatografia gasosa até o total consumo da 2-decanona ser observado. O produto final foi extraído em diclorometano e cromatografado em placa preparativa. A medida de rotação ótica foi efetuada em cloroformio, com lâmpada de sódio e célula com 10 dm de comprimento.

Rendimento: 86 mg = 86%

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -12,8$$

7.9 – Derivatizações dos Analitos Utilizados em Cromatografia Gasosa

A metodologia aplicada para as derivatizações dos analitos segue os mesmos métodos utilizados na rotina do Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais.

7.9.1 – Derivatização de Aminoácidos

5,0 mg de aminoácido foram colocados em um recipiente de vidro com tampa e dissolvidos em 500 μL de CH_2Cl_2 . Adicionou-se 3 gotas de diazometano deixando reagir por 5 minutos. Em seguida adicionou-se 3 gotas de anidrido trifluoracético. Deixou-se reagir por 30 minutos e o produto foi seco sob fluxo de nitrogênio.

7.9.2 – Acetilação e trifluoracetilação dos analitos

5,0 mg do analito foram colocados em um recipiente de vidro com tampa e dissolvidos em 500 μL de CH_2Cl_2 . Em seguida adicionou-se 3 gotas de anidrido trifluoracético ou anidrido acético. Nos dois casos, deixou-se reagir por 30 minutos, mas, no caso da acetilação, a temperatura reacional deve ser de 70°C . O produto obtido foi seco sob fluxo de nitrogênio para eliminar o excesso de reagente.

VIII – CONCLUSÃO

Três novos derivados de α -, β - e γ -ciclodextrinas foram sintetizados: hexaquis-(2,6-di-O-pentil)- α -ciclodextrina, heptaquis-(2,6-di-O-pentil)- β -ciclodextrina e octaquis-(2,6-di-O-pentil)- γ -ciclodextrina.

A Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C , COSY ^1H - ^1H e HMQC foi suficiente para a determinação das estruturas dos derivados obtidos.

Três novas colunas cromatográficas quirais foram confeccionadas com as fases obtidas e com a fase aquiral OV 1701. Todas as colunas apresentaram a capacidade de separar compostos quirais, sendo que a natureza da cyclodextrina seja ela α , β ou γ , influenciou no tipo de compostos passíveis de separação.

O uso de *Saccharomyces cerevisiae* para a obtenção de padrões enantiomericamente enriquecidos foi de grande utilidade, e é uma técnica de baixo custo que pode ser mais explorada em laboratórios de síntese orgânica.

A coluna confeccionada com a fase estacionária 2,6-Pe-3-PFP- α -CD/OV 1701 (1:1) apresentou os melhores resultados na separação do (+/-)-mentol-Oac e do (+/-)-borneol.

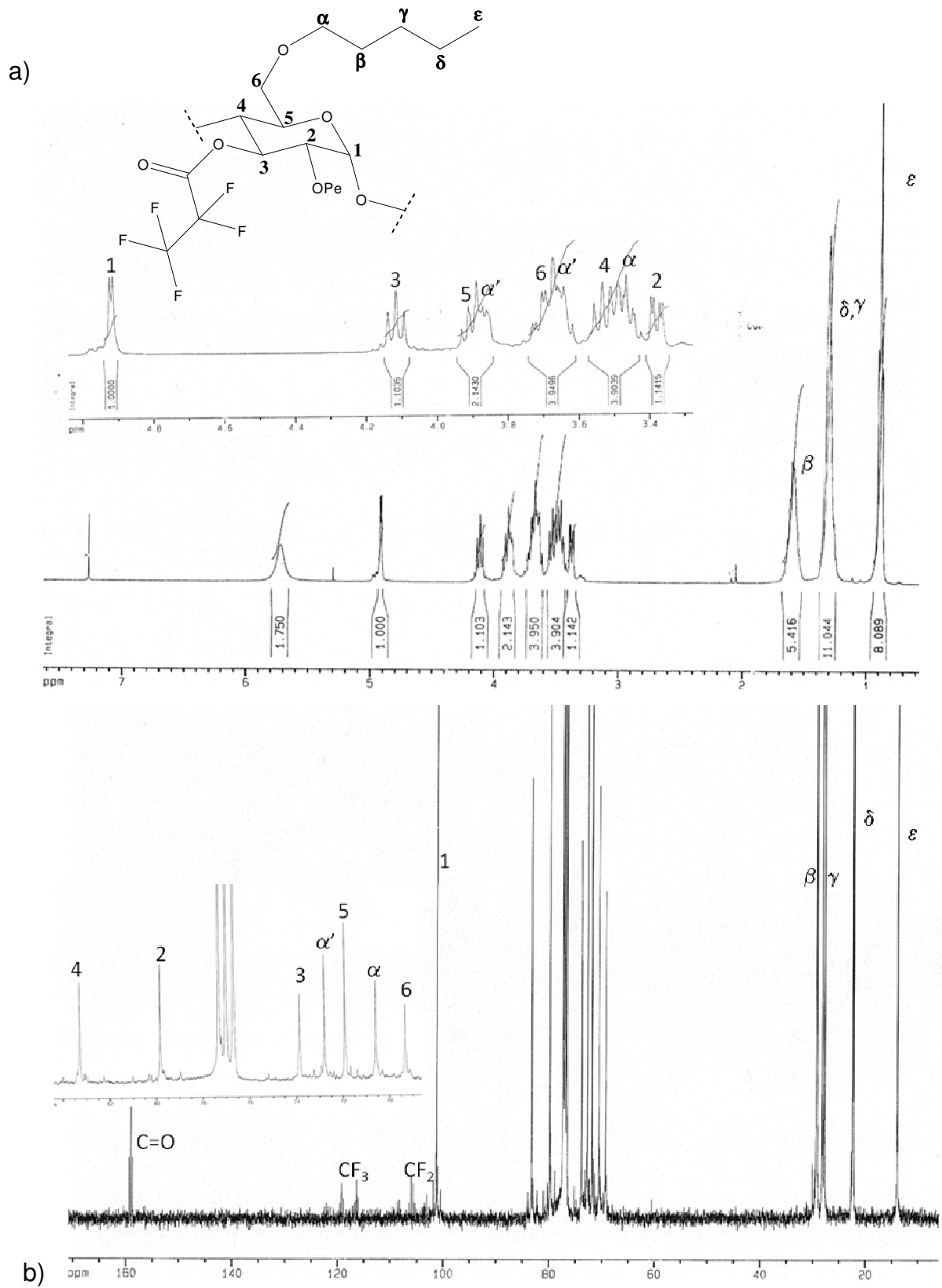
Muitos compostos foram testados e separados na coluna quiral 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1). Os melhores resultados obtidos foram na separação estereosseletiva de: (+/-)-2-decanol-O-Ac, (+/-)-2-decanol-O-TFA, (+/-)-2-undecanol-O-Ac, (+/-)-2-undecanol-O-TFA, (+/-)-feniletanol-O-Ac, (+/-)-fenilpropanol-O-Ac, (+/-)-borneol-O-Ac, (+/-)-borneol-O-TFA, (+/-)-mentol-O-Ac, (+/-)-2-fenil-2-butanol-O-Ac, (+/-)-2-fenil-2-pentanol-O-Ac, D,L-alanina-O-etil, *R,S*-(*E*)-etil-2-(4-oxopent-2-en-2-ilamino)propanoate, (+/-)-ácido 2,3-bromopropiônico, (+/-)-ácido mandélico, (+/-)- α -pineno, (+/-)-cânfora, (+/-)-carvona, (+/-)- α -ionona, (+/-)-anfetamina, (+/-)-benzenosulfinato de ciclohexila, (+/-)-1-(etilsulfinil)benzeno, (+/-)-1-(metilsulfinil)benzeno, (+/-)-1-(metilsulfinil)-4-metil benzeno e (+/-)-1-(etilsulfinil)-4-metil benzeno.

A coluna 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD/ OV 1701 (1:1) apresentou bons resultados nas separações de: (+/-)-Borneol, (+/-)-Borneol-*O*-Ac, (+/-)-Borneol-*O*-TFA, (+/-)-*neo*-mentol, (+/-)-mentol-*O*-Ac, (+/-)-2-decanol-*O*-Ac, (+/-)-2-undecanol-*O*-Ac, D,L-leucina, (+/-)- β -hidroxi-leucina, (+/-)- α -pineno, (+/-)-cânfora, (+/-)-carvona e (+/-)- α -ionona.

Portanto, entre as três colunas testadas, a que apresentou a capacidade de separação e que separou o maior número de compostos foi a coluna 2,6-Pe-3-PFP- β -CD/ OV 1701 (1:1).

As três colunas quirais foram testadas com vários compostos de diferentes espécies químicas. Entretanto, há uma gama muito grande de compostos que ainda não foram testados e que podem apresentar separação estereosseletiva frente a estas colunas quirais, tendo em vista os excelentes resultados obtidos até o presente momento.

APÊNDICE :**Espectros de Ressonância Magnética Nuclear**



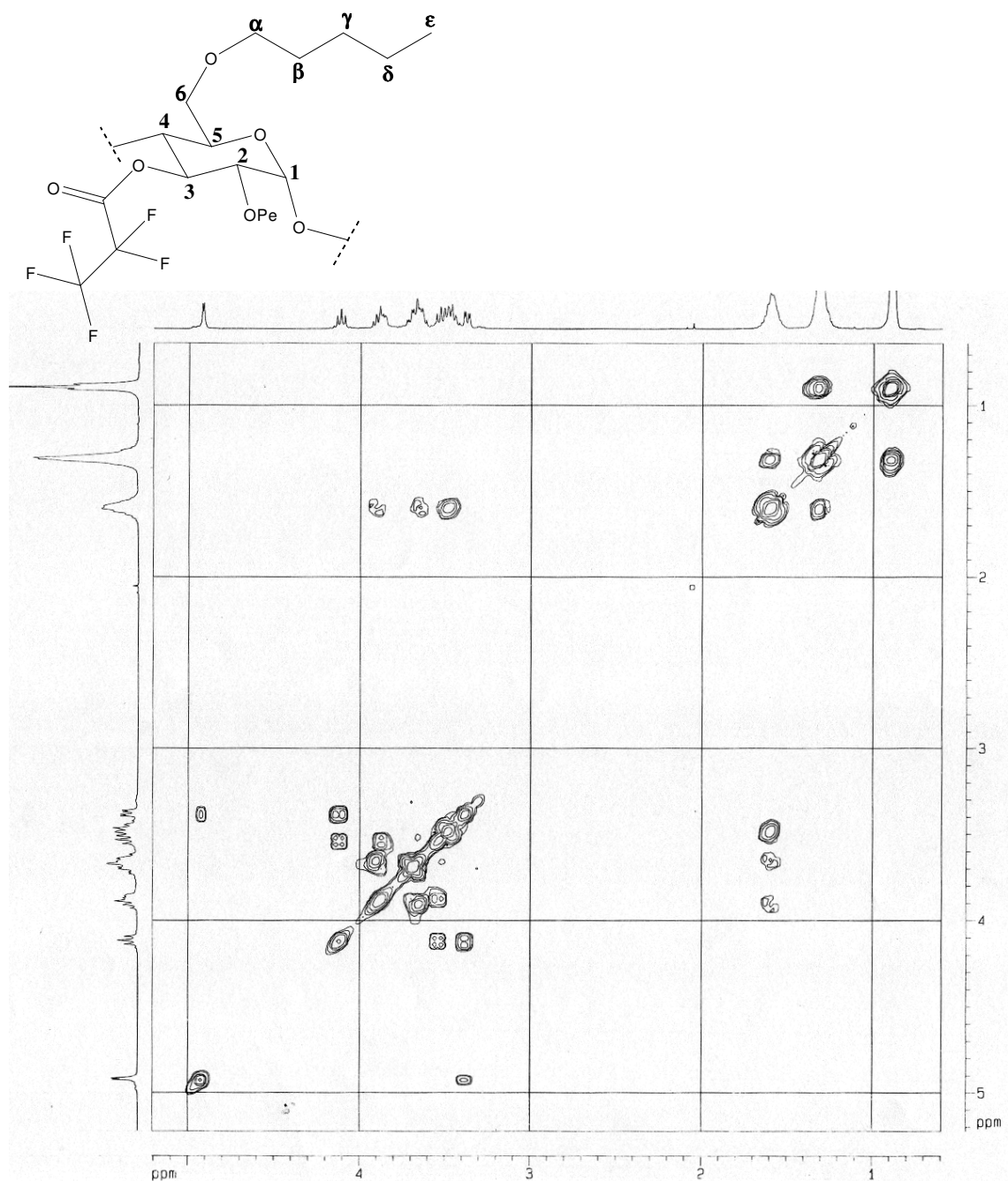


FIGURA 64: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.

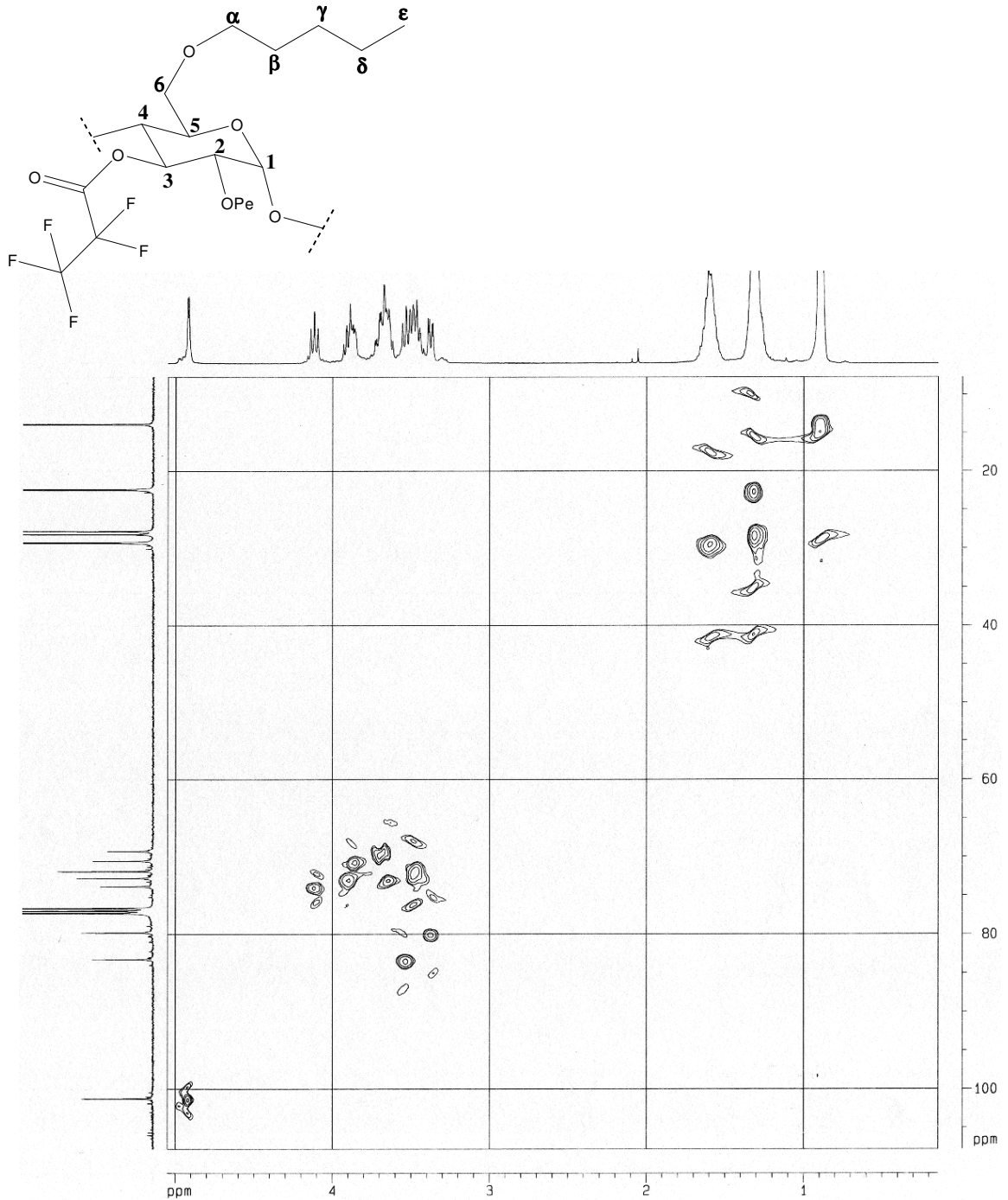
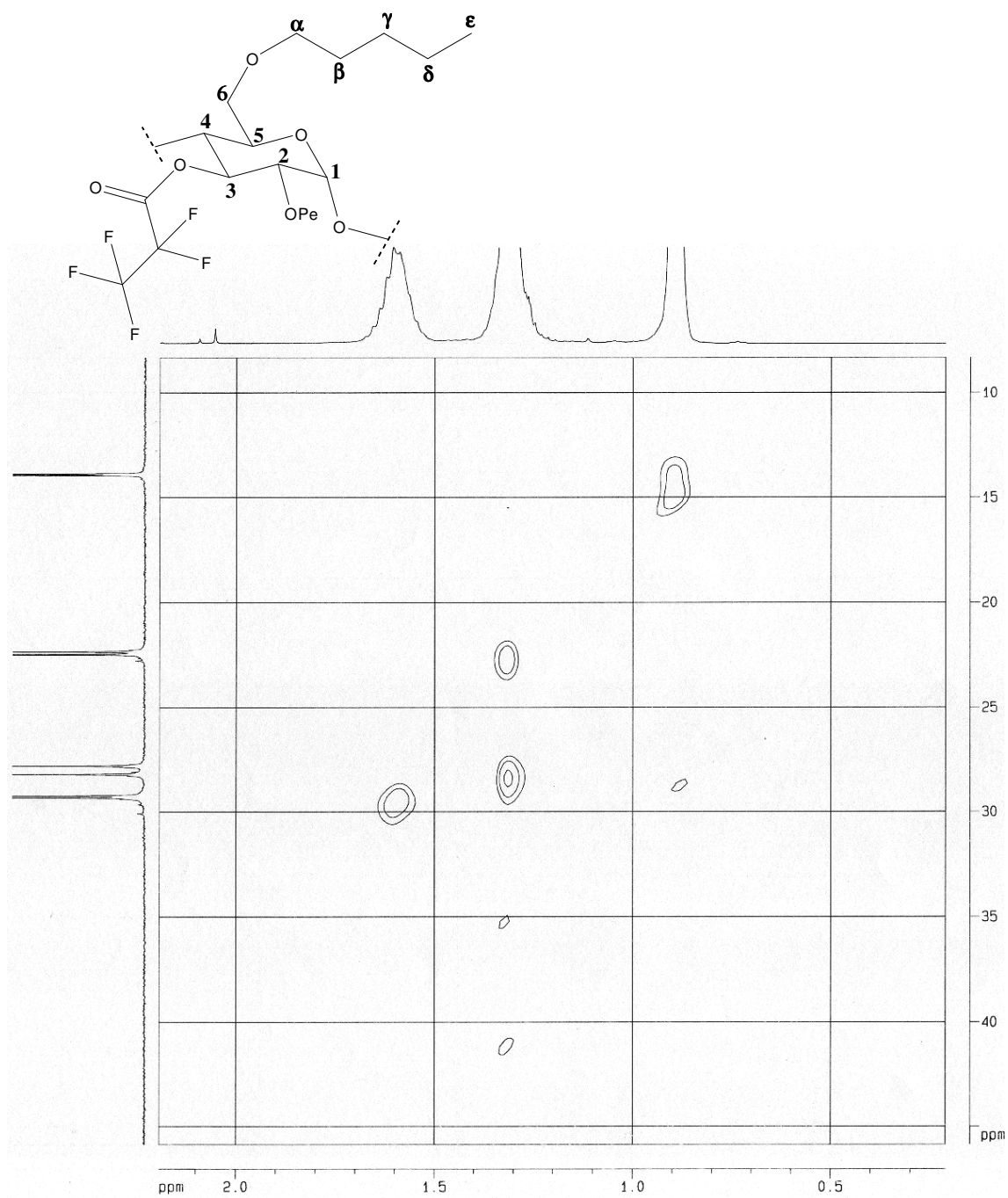


FIGURA 65: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.

FIGURA 66: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.

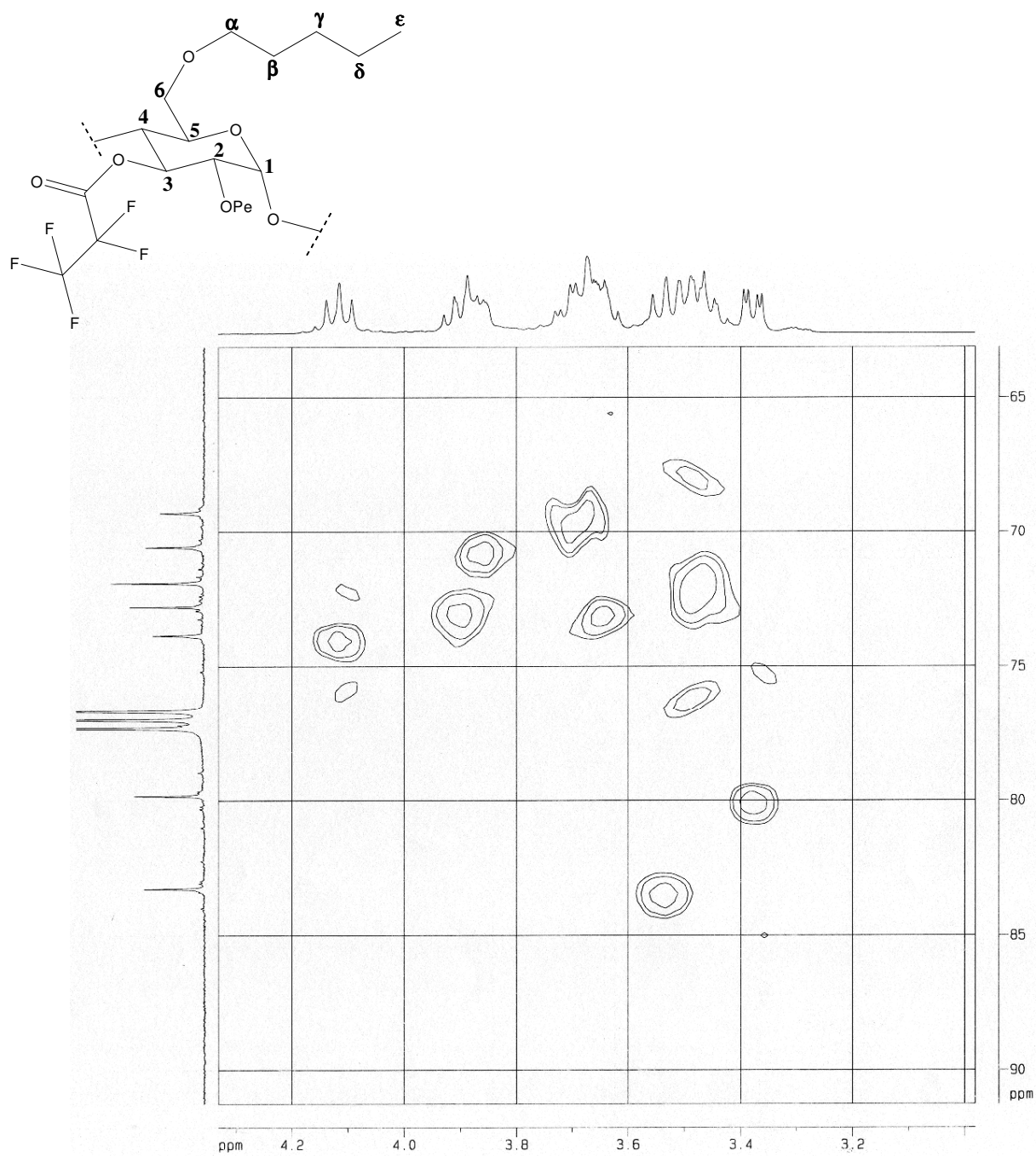


FIGURA 67: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- α -CD.

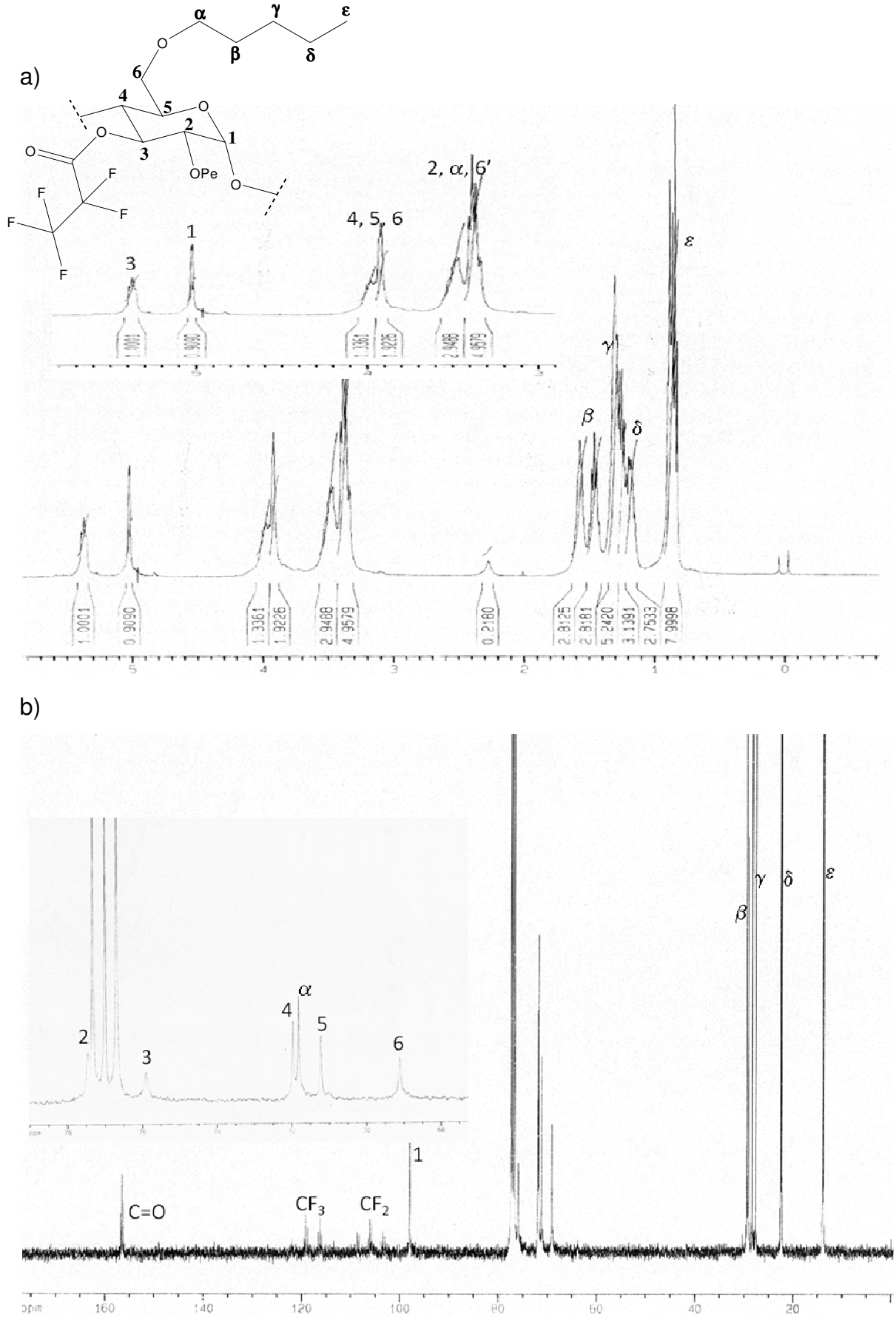


FIGURA 68: Espectros de RMN de ^1H (a) e ^{13}C (b) da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.

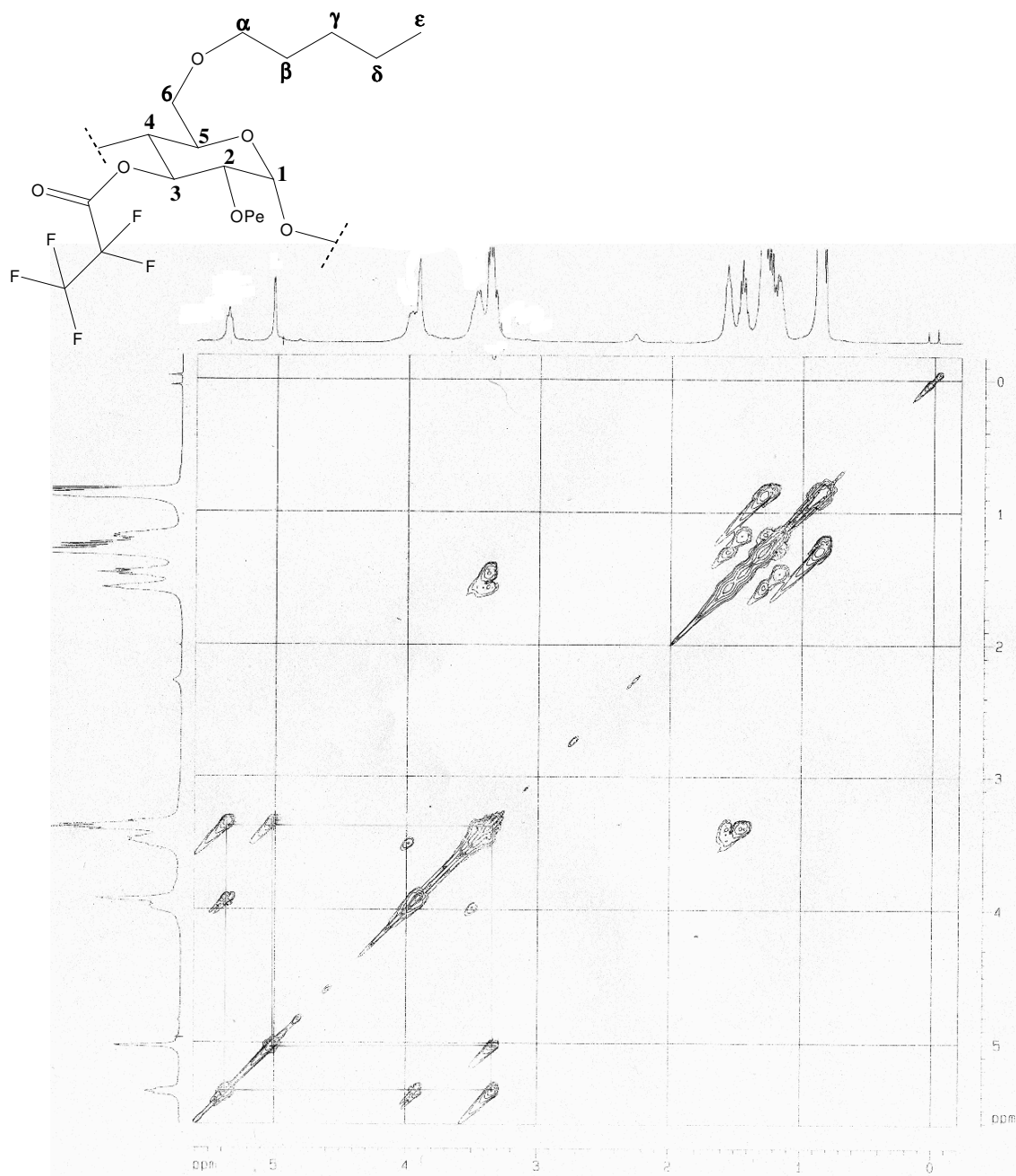


FIGURA 69: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.

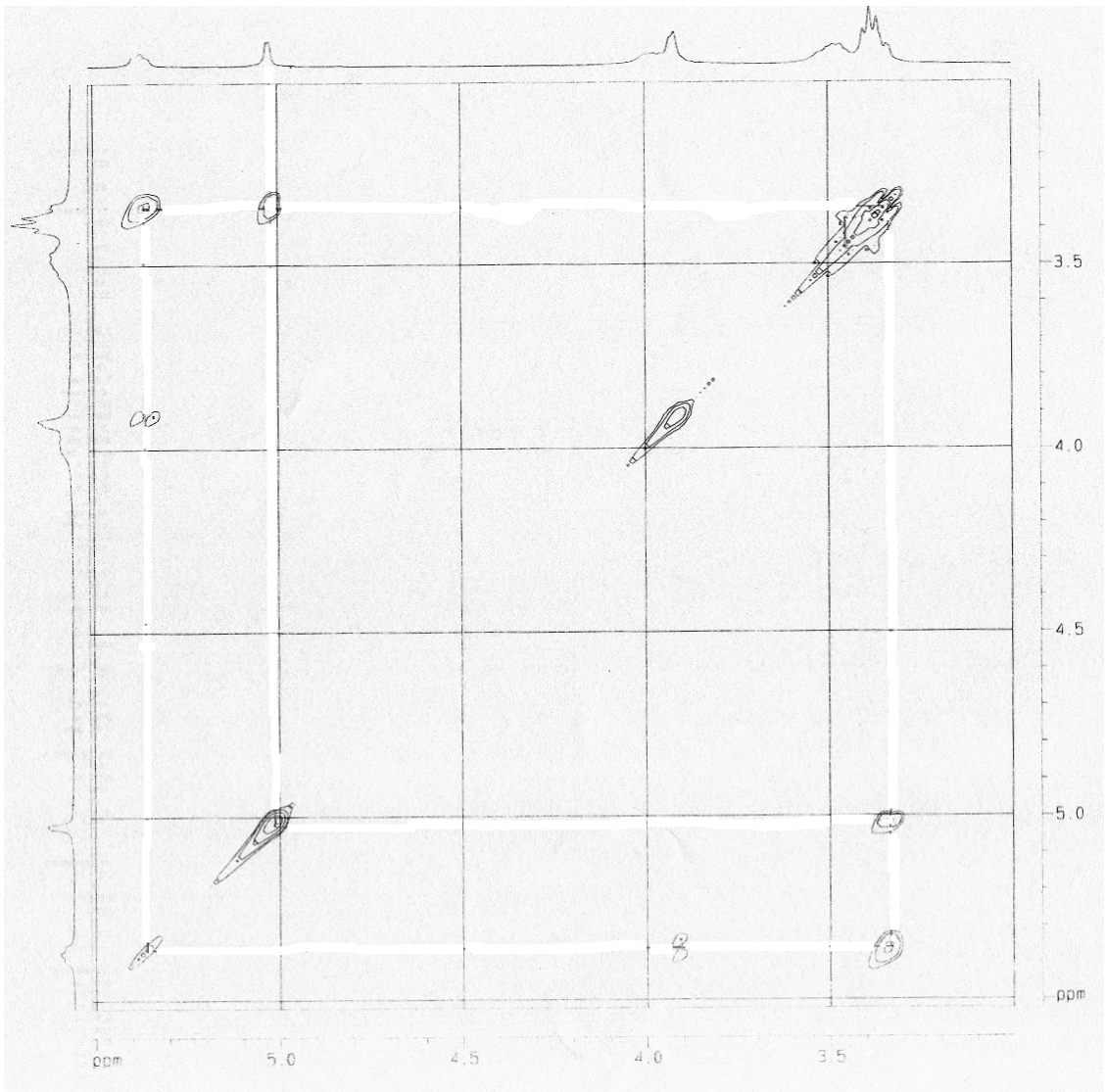
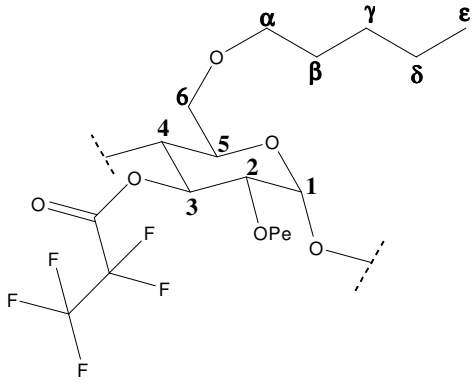


FIGURA 70: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.

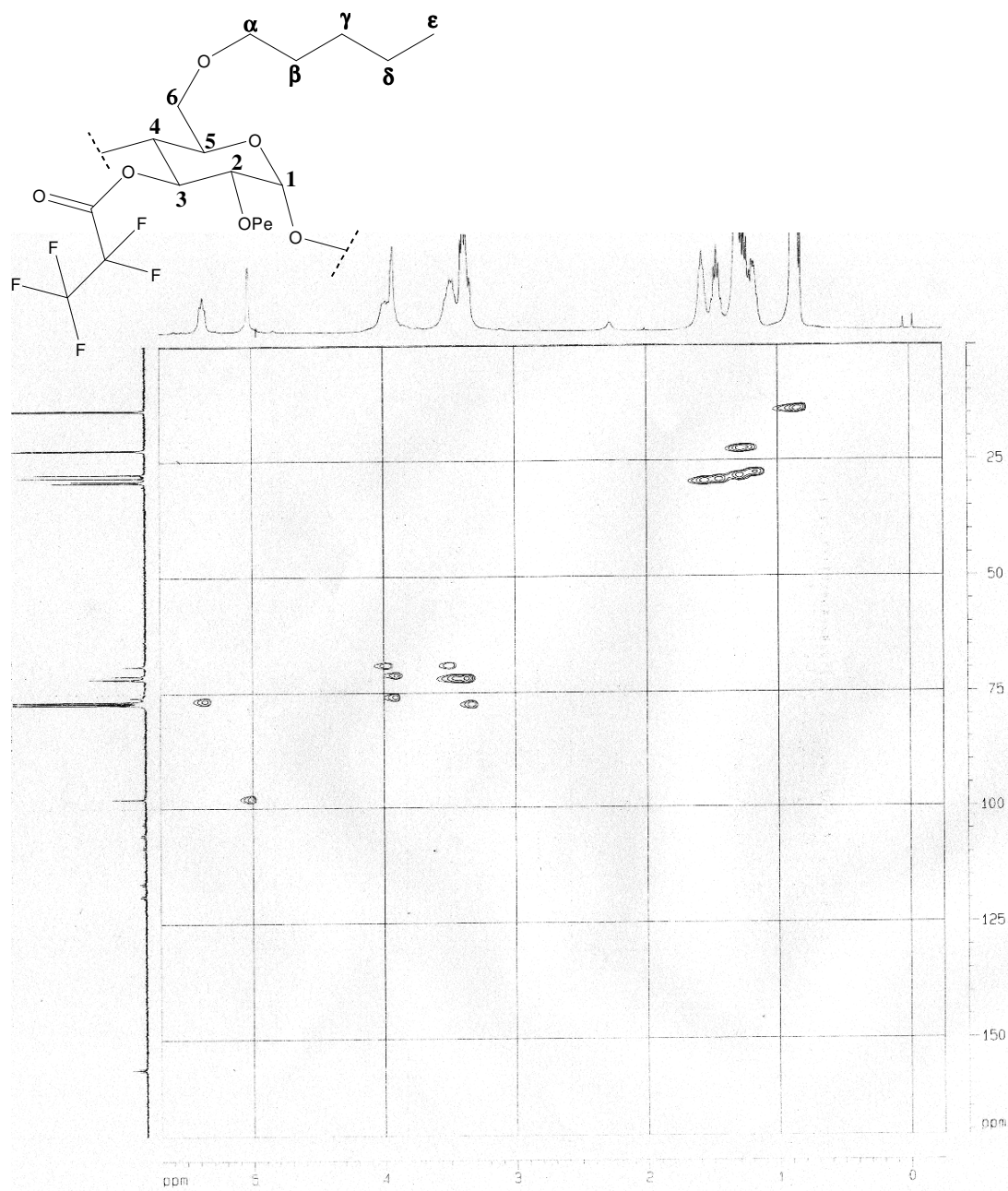


FIGURA 71: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.

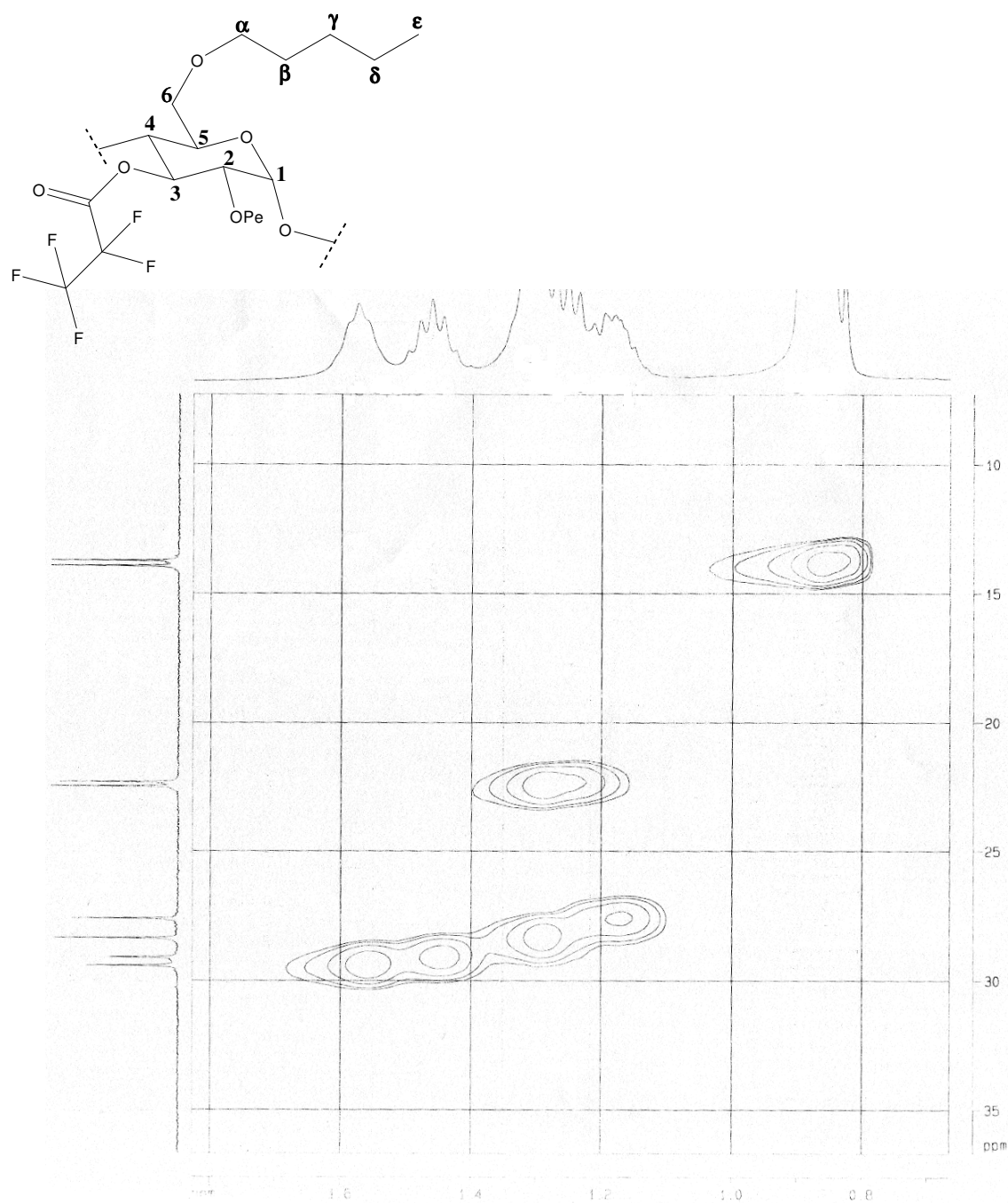


FIGURA 72: Espectros de RMN de HMQC ¹H-¹³C da 2,6-Pe-3-PFP-β-CD.

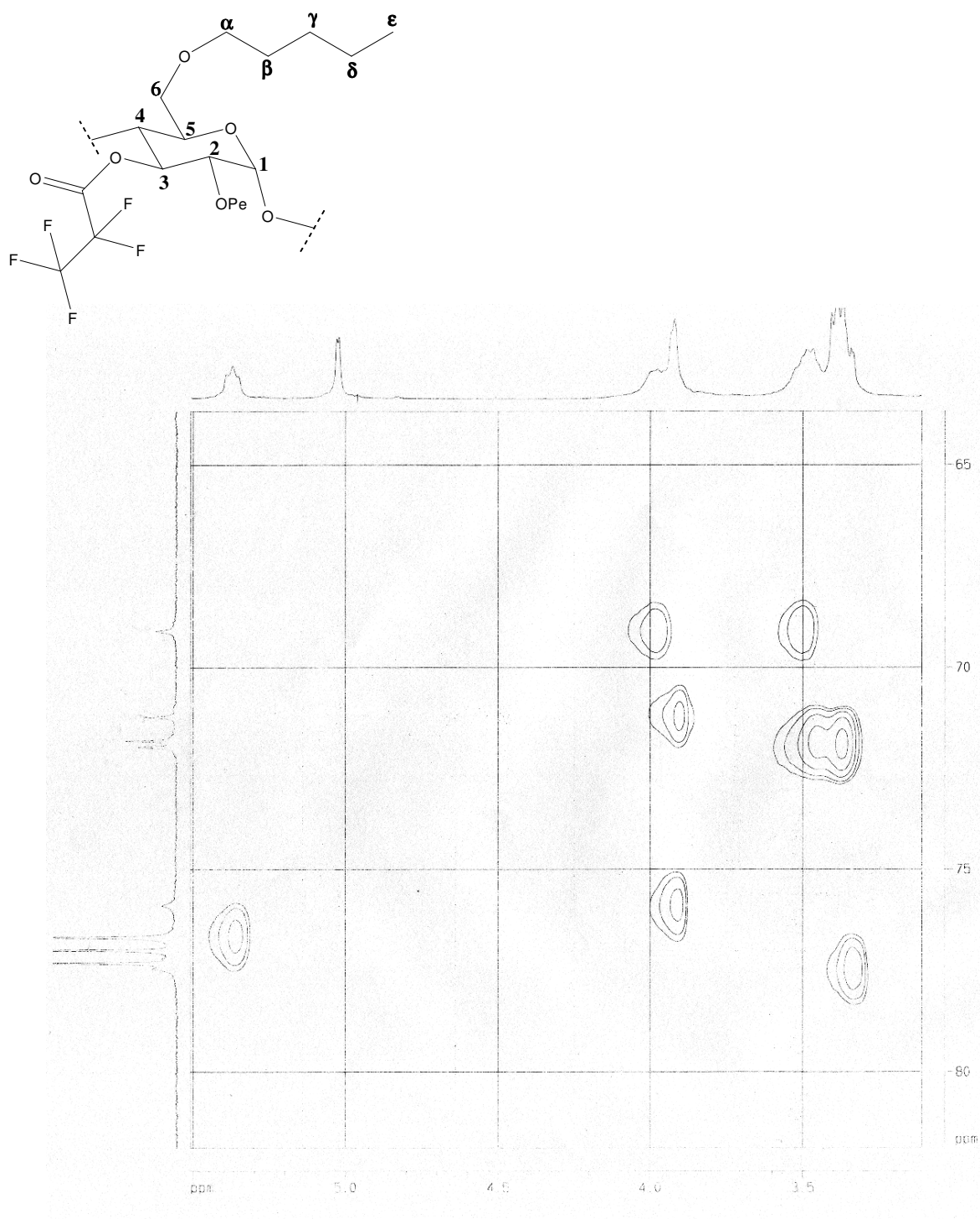


FIGURA 73: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- β -CD.

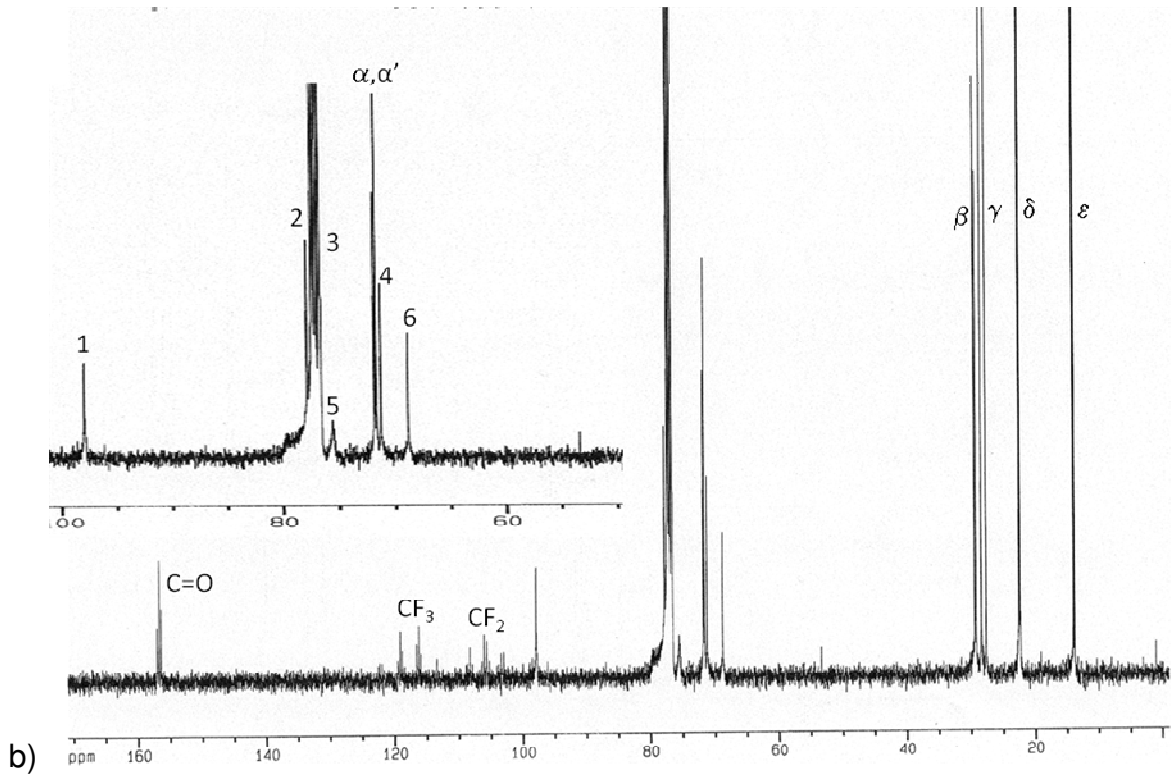
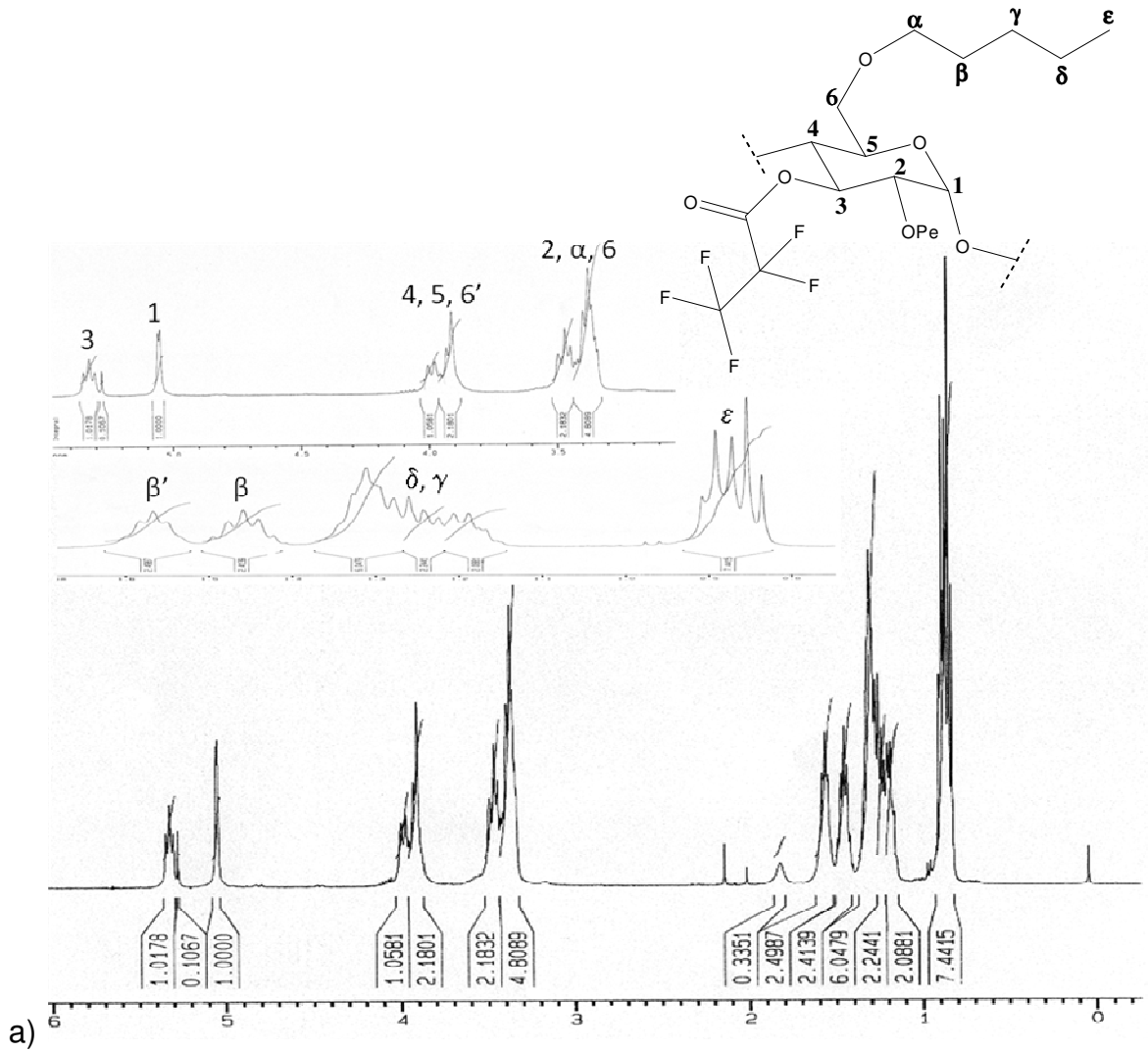


FIGURA 74: Espectros de RMN de ¹H (a) e ¹³C (b) da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.

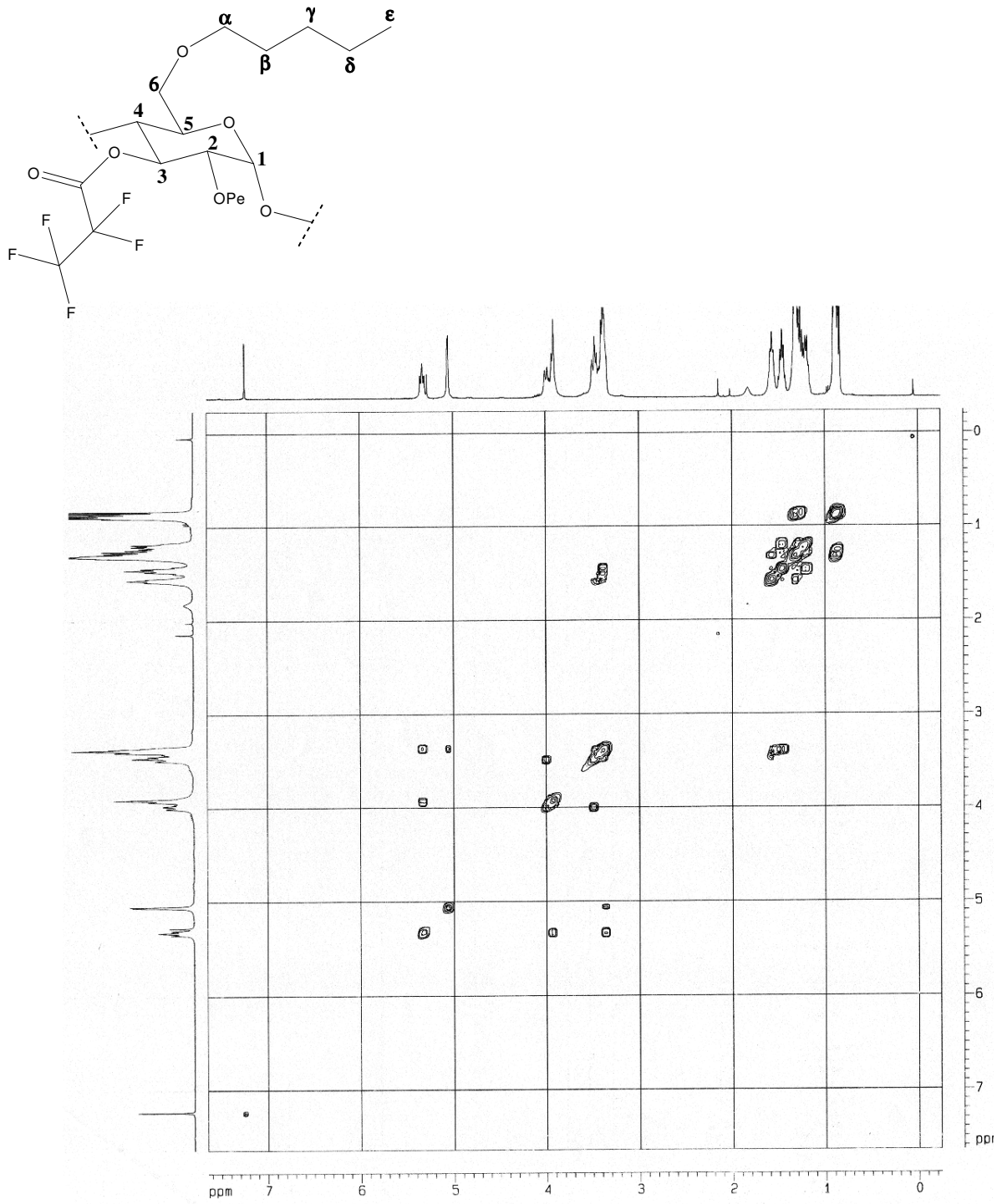
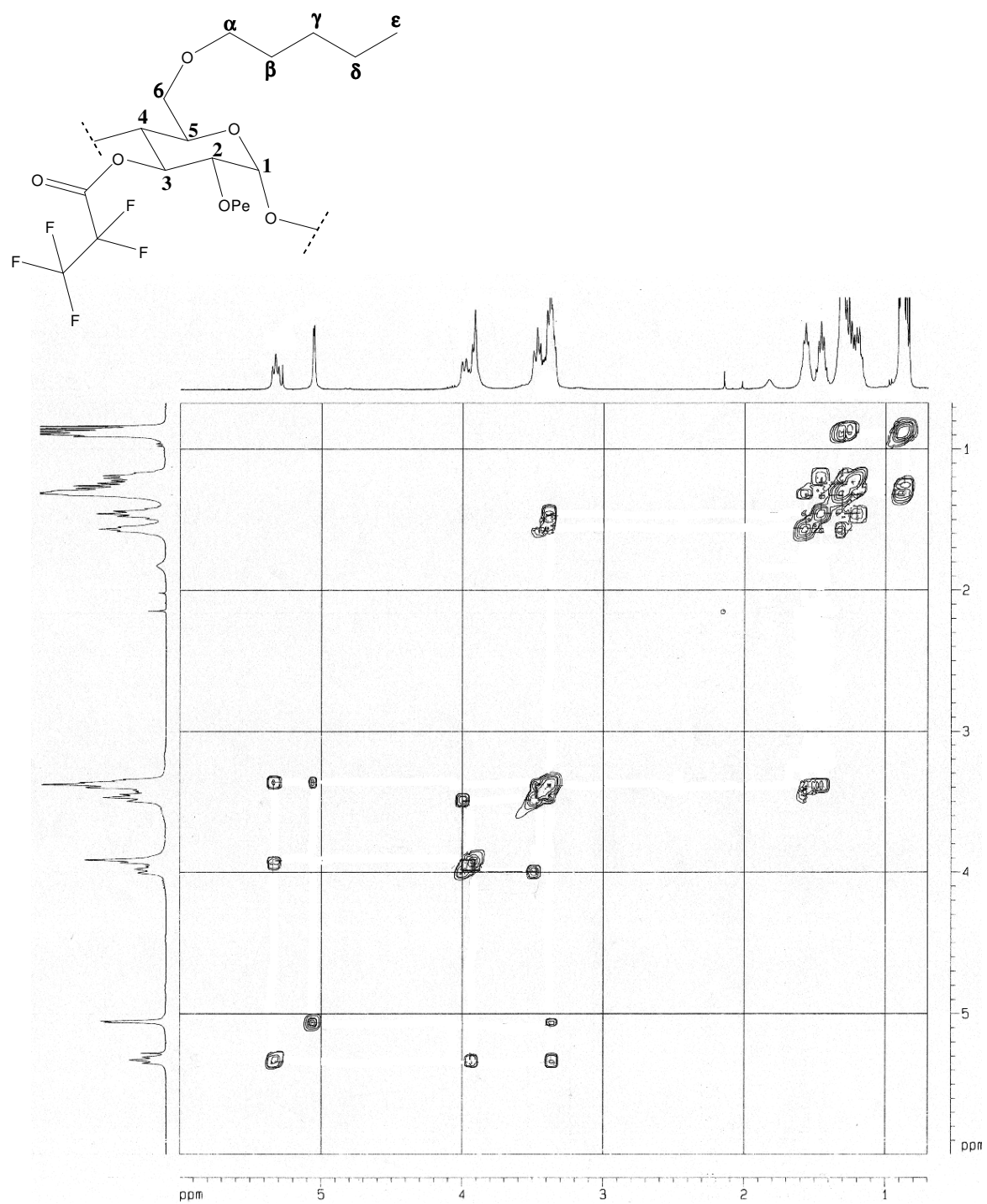


FIGURA 75: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.

FIGURA 76: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.

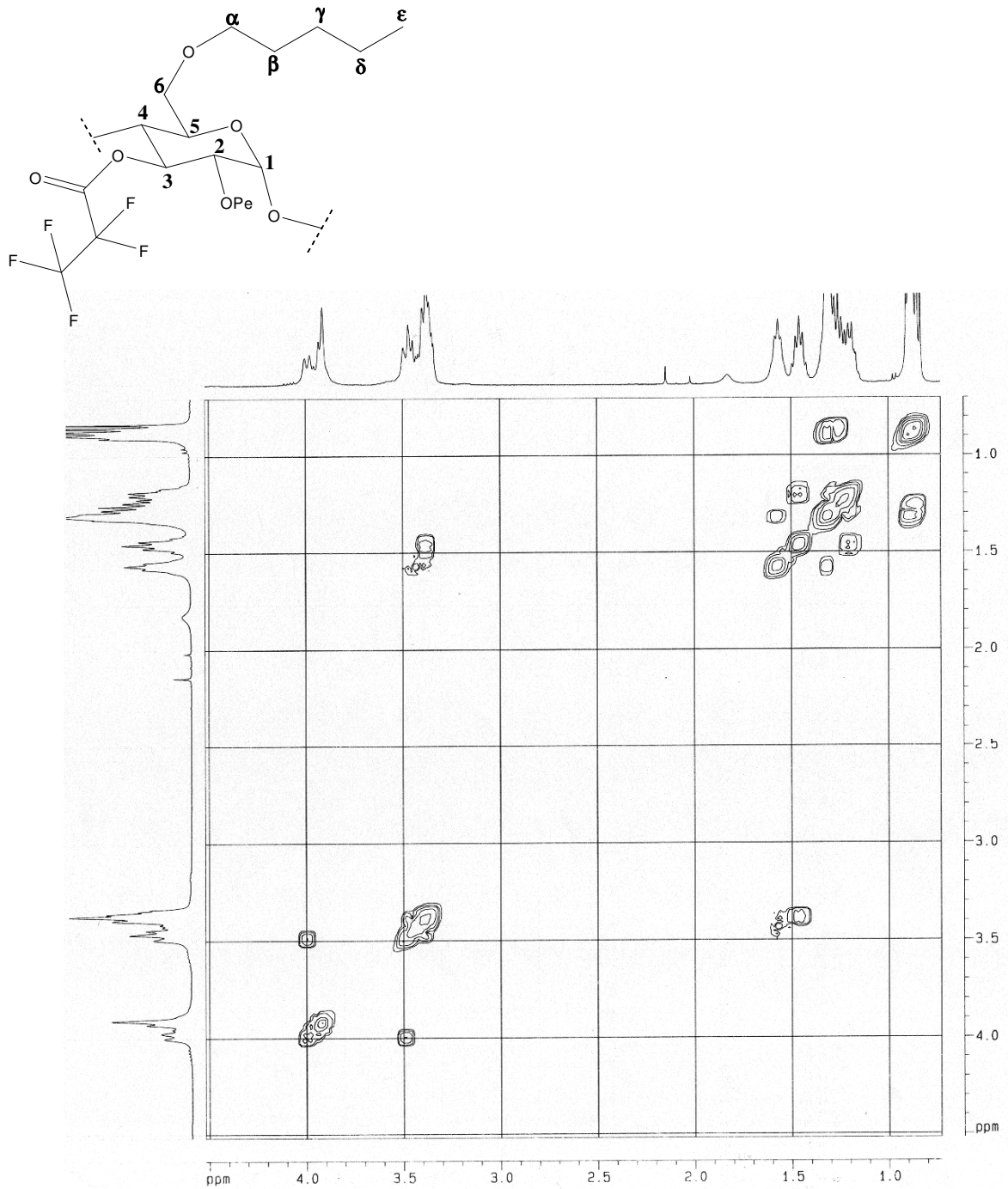


FIGURA 77: Espectros de RMN de COSY ^1H - ^1H da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.

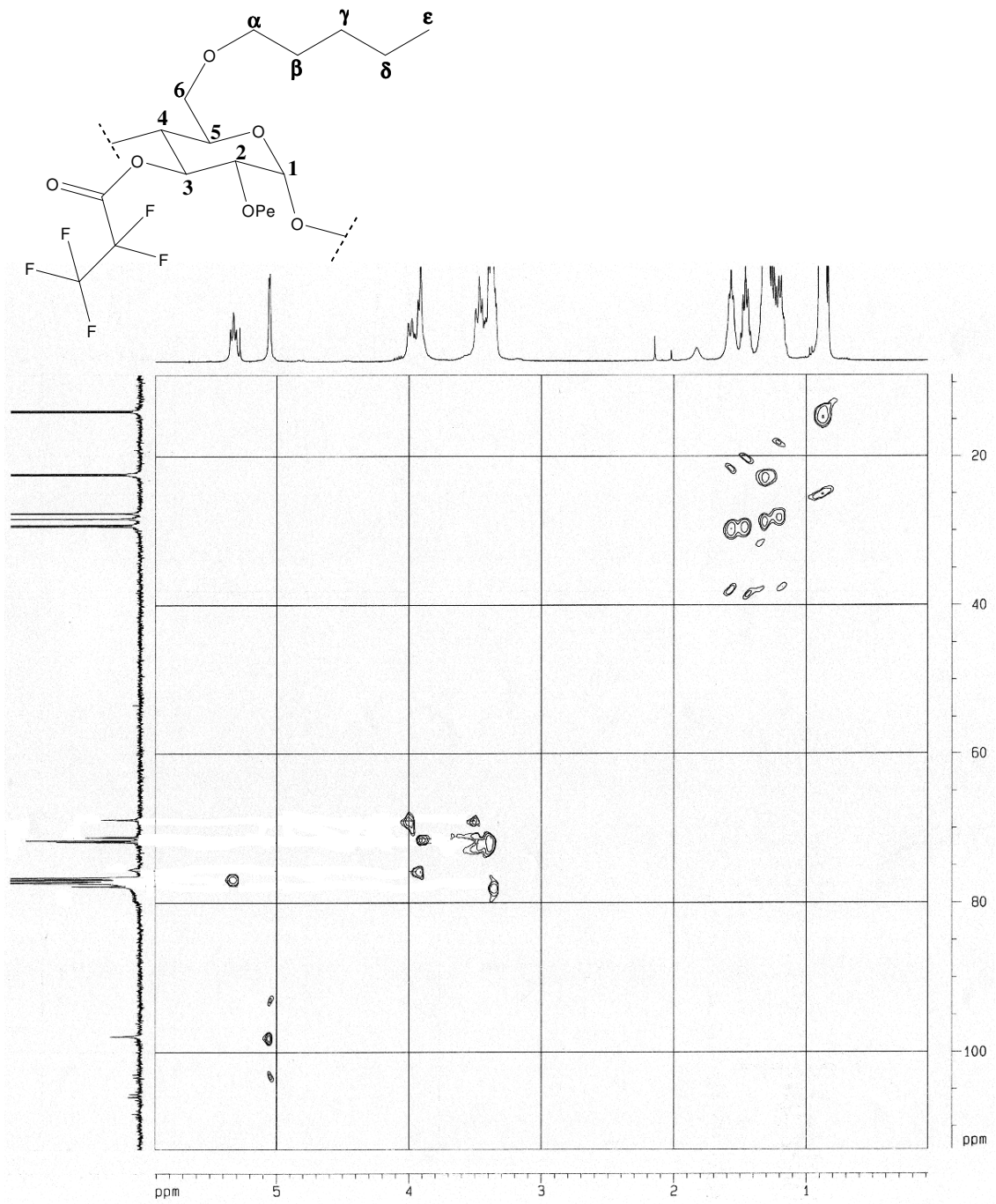


FIGURA 78: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.

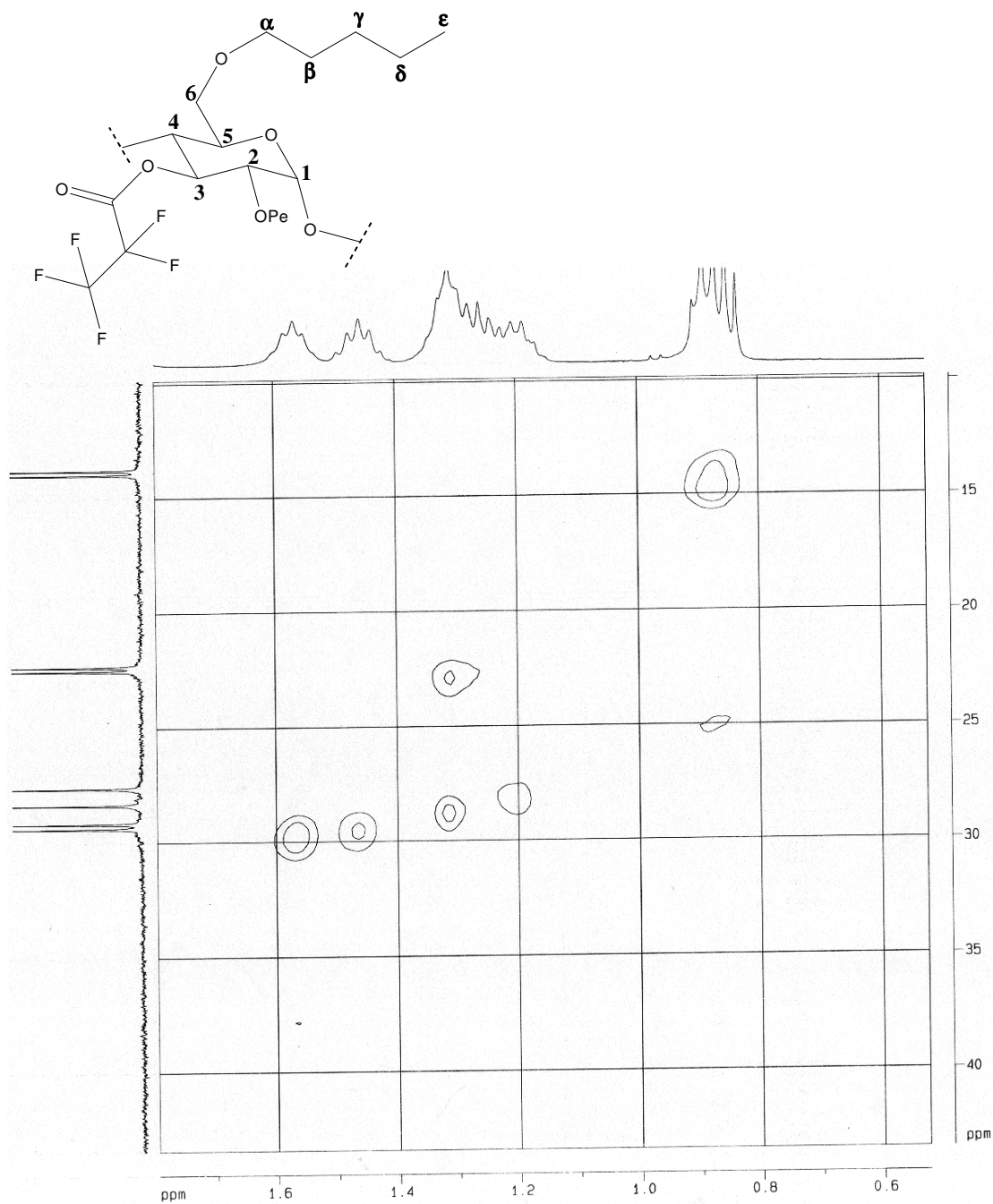


FIGURA 79: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.

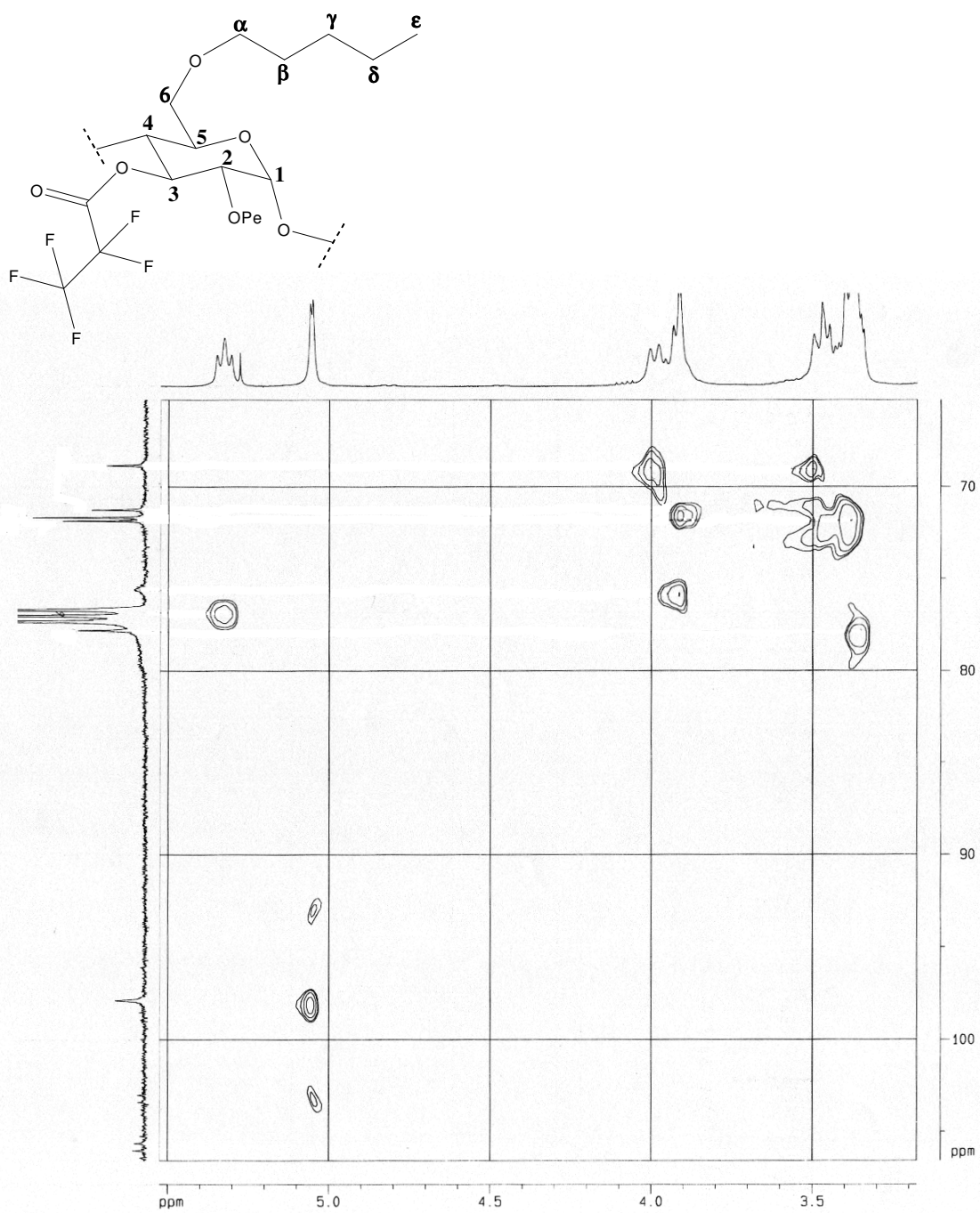


FIGURA 80: Espectros de RMN de HMQC ^1H - ^{13}C da 2,6-Pe-3-PFP- γ -CD.