



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

**Discriminação Quiral por RMN de ^{77}Se ,
Caracterização da Transição Sol-Gel por DOSY ^{31}P
e Extensão da DOSY para ^{77}Se e ^{125}Te**

Ricardo Oliveira da Silva

Recife-PE Brasil

Fevereiro de 2004



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

**Discriminação Quiral por RMN de ^{77}Se ,
Caracterização da Transição Sol-Gel por DOSY ^{31}P
e Extensão da DOSY para ^{77}Se e ^{125}Te**

Dissertação apresentada ao
programa de pós-graduação em
química da Universidade Federal
de Pernambuco, como parte dos
requisitos para a obtenção do
título de Mestre em Química.

Ricardo Oliveira da Silva

Orientador: Prof^o Alfredo Mayall Simas

Co-orientadores: Prof^o Paulo Henrique Menezes

Prof^o André Galembeck

Recife-PE Brasil

Fevereiro de 2004

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

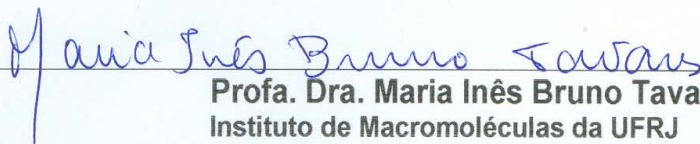
Aprovada:



Prof. Dr. Alfredo Mayall Simas
Departamento de Química Fundamental da UFPE
(Orientador)



Prof. Dr. Ricardo Luiz Longo
Departamento de Química Fundamental da UFPE



Profa. Dra. Maria Inês Bruno Tavares
Instituto de Macromoléculas da UFRJ

**“Discriminação Quiral por RMN de ^{77}Se , Caracterização da
Transição Sol – Gel por DOSY ^{31}P e Extensão de DOSY para
 ^{77}Se e ^{125}Te ”**

por

RICARDO OLIVEIRA DA SILVA

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
27 de fevereiro de 2004

Resumo

Discriminação Quiral por RMN de ^{77}Se , Caracterização da Transição Sol-Gel por DOSY ^{31}P e Extensão da DOSY para ^{77}Se e ^{125}Te

Nos anos 60, os métodos quirópticos eram muito utilizados para a determinação de pureza enantiomérica. Porém, hoje, esses métodos não são mais utilizados, uma vez que pureza enantiomérica não equivale, necessariamente, à pureza ótica. Com isso, cada vez mais se faz necessário o desenvolvimento de métodos não-quirópticos para determinação de pureza enantiomérica.

Nesta dissertação, é apresentado um estudo que utiliza a RMN ^{77}Se para discriminação enantiomérica. Foi utilizada uma série com α , β e γ selenoácidos racêmicos, que foram tratados num tubo de RMN, separadamente, com os agentes de solvatação quiral MBA – Metil Benzil Amina ou N-Metil Efedrina, enantiomericamente puros. Os espectros de RMN ^1H e ^{77}Se evidenciaram a formação de diastereoisômeros, no entanto a anisocronia e, portanto, a discriminação quiral no espectro de ^{77}Se se mostrou mais eficiente do que nos espectros de ^1H , com separações da ordem de 56 Hz, para a MBA, e 83 Hz, no caso da N-metil efedrina, com campo de 7 T.

A espectroscopia de RMN ordenada por difusão – DOSY foi desenvolvida no início dos anos 90. Essa técnica utiliza ecos de spins na presença de campo magnético pulsado para medir o coeficiente de difusão dos componentes de uma dada mistura. Com isso, é possível, por meio de uma técnica não-invasiva, distinguir e caracterizar os componentes da mesma. Em princípio, esta técnica poderia ser utilizada para qualquer núcleo que possa ser observado via ressonância magnética nuclear. Até o momento, entretanto, existem poucos trabalhos na literatura que utilizam heteronúcleos.

Nesta dissertação, a técnica DOSY é aplicada aos núcleos de ^{125}Te , ^{77}Se e ^{31}P . A vantagem da utilização desses núcleos está no fato de que em muitos casos o espectro DOSY ^1H é inviável, devido à sobreposição dos sinais ou à ausência dos mesmos, além do fato de que as janelas espectrais para esses núcleos são bem maiores do que as observadas para o núcleo ^1H , possibilitando uma melhor separação dos sinais.

A técnica DOSY ^{31}P foi utilizada para estudar a transição sol-gel a partir da complexação de trifosfato de sódio, pirofosfato de sódio e fosfato monobásico de sódio

com o íon alumínio. A importância desse trabalho está no fato de que os estudos da transição sol-gel descritos na literatura fundamentam-se em propriedades macroscópicas do sistema, tais como variação de viscosidade e surgimento de turvação. Através da DOSY ^{31}P , acompanhou-se esse processo, observando propriedades microscópicas do sistema, como o raio hidrodinâmico das espécies formadas durante o processo de complexação, sendo possível caracterizá-las e propor um “ponto crítico”, a partir do qual seja possível prever a formação do gel. Esse “ponto crítico” é o momento em que todas as espécies envolvidas no processo de complexação possuem o mesmo coeficiente de difusão. Foram realizados também experimentos de RMN ^{27}Al e COSY ^{31}P - ^{31}P do sistema em estudo, a fim de caracterizar as misturas e atribuir todos os sinais observados nos espectros.

A técnica DOSY ^{77}Se e ^{125}Te é uma extensão da espectroscopia de RMN ordenada por difusão para esses núcleos, uma vez que não há registros na literatura de trabalhos nesse sentido. A RMN ^{77}Se e ^{125}Te é uma valiosa ferramenta no estudo de intermediários importantes na síntese de compostos de interesse biológico e farmacêutico, portanto, a técnica DOSY desses núcleos pode ser de grande valia no estudo dessas reações.

A técnica DOSY ^{77}Se foi utilizada no estudo de uma solução contendo difenil disseleneto e selenofeno em CDCl_3 . Os resultados obtidos foram comparados com os obtidos com a DOSY ^1H , evidenciando que a DOSY ^{77}Se é uma técnica eficiente e que pode ser utilizada nos casos em que a DOSY ^1H seja inviável ou apresente resultados não-confiáveis.

Finalmente, a DOSY ^{125}Te foi utilizada no estudo de uma mistura contendo difenil ditelureto e dibutil ditelureto; e de uma mistura contendo difenil ditelureto e difenil disseleneto. Esses sistemas apresentam equilíbrios dinâmicos, fazendo surgir novas espécies na solução. Ou seja: butil fenil ditelureto, na primeira mistura, e fenil-telúrio-selênio-fenil, na segunda mistura. Os resultados obtidos comprovam a existência do equilíbrio, possibilitam distinguir os diferentes raios hidrodinâmicos das espécies e estudar o efeito da polaridade do solvente sobre o raio hidrodinâmico das mesmas.

Abstract

^{77}Se NMR Chiral Discrimination, ^{31}P DOSY Characterization of the Sol-Gel Transition, and Extension of DOSY to ^{77}Se e ^{125}Te

In the sixties, chiroptical methods were often used for the determination of enantiomeric purity. Nowadays, however, these methods are no longer used, since enantiomeric purity does not necessarily equals optical purity. Consequently, it has become increasingly necessary to develop non-chiroptical methods for the determination of enantiomeric purity.

In this dissertation, use of ^{77}Se NMR for enantiomeric discrimination, is presented. A series formed by an α , β and γ racemic selenoacids were treated with the enantiomeric pure chiral solvating agents, either MBA – methyl-benzyl-amine, or N-methyl-ephedrine. The ^1H and ^{77}Se NMR spectra unveiled the formation of diastereoisomers. However, the anisochrony and, therefore, the chiral discrimination in the ^{77}Se spectrum, was more efficient than in ^1H spectra, with separations of the order of 56 Hz for MBA, and 83 Hz for N-methyl-ephedrine, in a magnetic field of the order of 7 T.

The diffusion ordered NMR spectroscopy was developed in the beginning of the nineties. Such technique uses spin echoes in the presence of pulsed magnetic field to measure the diffusion coefficient of the components of a given mixture. As such, it is possible by means of a non-invasive technique, to distinguish and characterize its components. In principle, this technique could be applied to any nucleus, which could be observed via nuclear magnetic resonance. So far, however, there are very few works in the literature which use heteronuclei.

In this dissertation, DOSY technique is applied to the nuclei ^{125}Te , ^{77}Se and ^{31}P . The advantage of the use of these nuclei lies in the fact that, in many cases, the DOSY ^1H spectrum is unfeasible, either due to the superimposition of signals, or to their absence. Moreover, the spectral windows for these nuclei are much larger than the observed ones for ^1H , allowing for a better signals separation.

^{31}P DOSY technique was used to study the sol-gel transition, starting with the complexation of sodium triphosphate, sodium pyrophosphate, and monobasic sodium

phosphate with aluminum ion. The importance of this work lies in the fact that studies of sol-gel transition, present in the literature, are based on macroscopic properties of the system, such as, viscosity variation and the appearance of blurring. Through ^{31}P DOSY, this process was followed, observing the macroscopic properties of the system, such as hydrodynamic radii of the formed species during the complexation process. As such, the sol-gel transition was characterized and a critical point could be postulated. This critical point is the instant in which all species involved in the complexation process possess the same diffusion coefficient. Besides, NMR ^{27}Al and COSY ^{31}P - ^{31}P experiments were carried out on the system under consideration in order to characterize the mixtures and perform all signals attribution properly.

^{77}Se and ^{125}Te DOSY are original extensions of the NMR diffusion ordered spectroscopy for these nuclei. ^{77}Se and ^{125}Te NMR are a valuable tools for the study of important intermediaries in the synthesis of compounds of biological and pharmaceutical interest. Therefore, these nuclei DOSY techniques may be of great value for the study of these reactions. ^{77}Se DOSY was used in the study of a solution containing diphenyl diselenide and selenophen in CDCl_3 . The obtained results were compared with those from ^1H DOSY, a comparison which revealed that ^{77}Se DOSY is an efficient technique and can be used in cases in which ^1H DOSY is not feasible or yields non-trustworthy results.

Finally, DOSY ^{125}Te was used in the study of a mixture containing diphenyl ditelluride and dibutyl ditelluride; and of a mixture containing diphenyl ditelluride and diphenyl diselenide. These systems display dynamic equilibria, yielding new species in solution. That is: butyl-phenyl-ditelluride, in the first mixture, and phenyl-tellurium-selenium-phenyl, in the second mixture. The obtained results attest the existence of the equilibrium, making it possible to distinguish among the different hydrodynamic ratios of the species and study the effect of polarity of the solvent over the hydrodynamic radii of the species.

Sumário

	Pág.
Resumo	i
Abstract	iii
Sumário	v
Agradecimentos	vii
Siglas e Abreviações	ix
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
Capítulo I – RMN e DOSY ^{31}P , ^{77}Se e ^{125}Te	1
I.1 Introdução	1
I.2 Ressonância Magnética Multinuclear	1
I.2.1 Propriedades Magnéticas do ^{125}Te , ^{77}Se e ^{31}P	3
I.3 Relaxação Longitudinal e Transversal	4
I.3.1 Medidas do Tempo de Relaxação Longitudinal – T_1	6
I.4 Espectroscopia de RMN Ordenada por Difusão – DOSY	6
I.5 DOSY Multinuclear	11
Capítulo II – Discriminação Quiral e Ressonância Magnética Nuclear	13
II.1 Objetivos	18
II.2 Procedimentos Experimentais	18
II.3 Resultados e Discussões	20
Capítulo III – Estudo da Transição Sol-Gel de Fosfatos de Alumínio Através da Espectroscopia de RMN Ordenada por Difusão – DOSY ^{31}P	32
III.1 Objetivo	35
III.2 Procedimentos Experimentais	35
III.3 Resultados e Discussões	37
Capítulo IV – Extensão da Espectroscopia de RMN Ordenada por Difusão – DOSY Para os Núcleos de ^{77}Se e ^{125}Te	63
IV.1 Objetivo	63

	Pág.
IV.2 Procedimentos Experimentais	63
IV.2.1 DOSY ^{77}Se	63
IV.2.2 DOSY ^{125}Te	64
IV.3 Resultados e Discussões.....	65
IV.3.1 DOSY ^{77}Se	65
IV.3.2 DOSY ^{125}Te	66
Capítulo V Conclusões e Perspectivas	73
V.1 RMN ^{77}Se – <i>Uma ferramenta para discriminação quiral</i>	73
V.2 DOSY ^{31}P – <i>Monitorizando a transição sol-gel</i>	73
V.3 DOSY ^{77}Se e ^{125}Te – <i>Novos horizontes</i>	74
Anexo I – Espectros de RMN ^{77}Se das soluções de α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA em CDCl_3	75
Anexo II – Espectros de RMN ^{77}Se das soluções de α -seleno fenil propanóico e (+)-N-metil efedrina em CDCl_3	76
Anexo III – Espectros de RMN ^{77}Se das soluções de β -seleno fenil butanóico e (+)-MBA em CDCl_3	78
Anexo IV – Espectros de RMN ^{77}Se das soluções de β -seleno fenil butanóico e (+)-N-metil efedrina em CDCl_3	80
Anexo V – Espectros de RMN ^{31}P da misturas contendo grupos fosfatos e íon alumínio em água.	81
Anexo VI – Artigo publicado na <i>Organic Letters</i> , 5 (10), 1601, 2003: <i>Efficient Chiral Discrimination by ^{77}Se NMR</i>	85
Referências Bibliográficas	86

Agradecimentos

Para que fosse possível concluir este trabalho, algumas pessoas foram essenciais, e não posso deixar de mostrar-lhe toda minha gratidão. Assim sendo, quero agradecer ao **Prof. Alfredo Simas**, não apenas pela orientação neste trabalho, mas também pelo fato de, mesmo antes de ingressar no programa de pós-graduação do DQF, ter permitido minha integração ao seu grupo de pesquisa; ao **Prof. Paulo Menezes**, pela co-orientação e todo trabalho advindo dessa co-orientação; ao **Prof. André Galembeck**, por acreditar no trabalho e pela predisposição em orientar-me na parte que envolveu DOSY ^{31}P ; à **Profa. Simone Gonçalves** pelas discussões, sugestões e incentivos dados durante todo o período que estou no DQF; ao **Prof. Lothar Bieber**, que sempre esteve a disposição para discussões e foi de grande valia no desenvolvimento deste trabalho; ao meu colega de pós-graduação **Fernando Hallwass**, que iniciou-me na espectroscopia de ressonância magnética nuclear e teve papel fundamental na minha formação.

Agradeço também aos meus colegas da Central Analítica, pela abnegação e esforços para suprir as minhas ausências. Sei, e agradeço, toda a dedicação de **Eliete Barros**, que se desdobrou, trabalhando com n aparelhos, facilitando minha vida na pós-graduação, para que pudéssemos aqui chegar; o mesmo se deu com a **Juliana Manso**, que sempre fez o possível pra me ajudar; a **Lúcio Costa**, que nunca perdeu uma oportunidade de me incentivar e orientar-me a partir da sua experiência no serviço público; à **Érida Pequeno**, que, apesar de está passando por momentos difíceis, colaborou sempre, seja em ações ou com palavras e torce por mim; ao **Prof. Manfred Schwartz**, gerente da Central Analítica, que a todo momento atuou no sentido de facilitar o andamento do trabalho.

Aos companheiros de trabalho do DQF, que conhecendo as nossas dificuldades, atuaram para minimizá-las na medida do possível. E alguns nem imaginam como foram importantes neste processo. Às vezes até por uma ou outra palavra dita, mesmo num corredor... Portanto, meus sinceros agradecimentos a **Maurílio Souza**, **Carlos Alberto (Carlão)**, **Dayse Valéria**, **Marta Lusana**, **D. Dirce**, **Severino Ramos**, **Celso Luis**, **Maria da Conceição**, **Sr. Wellington**, **D. Dora** e **Silene**.

Aos colegas de pós-graduação, **Andréa Monteiro**, **Rogério**, **João Carlos** e **Clécio Gomes**, pela convivência e experiências trocadas; à **Sidicléia Bezerra**, por sua fundamental ajuda na preparação das amostras para análises DOSY ^{31}P ; a **João Carlos**

Souza, técnico da VARIAN, que ajudou-me sempre que tive problemas com o espectrômetro.

Aos meus pais, **Sr. Fernando e D. Preta**, que mesmo sem ter a real dimensão de um curso de pós-graduação, nunca mediram esforços para que seus filhos pudessem ter a melhor formação possível. Ao meu irmão, **Rinaldo Bola**, pois se fosse possível escolher um irmão, ele seria o escolhido. Obrigado por sermos verdadeiramente uma família.

Falta-me palavras para demonstrar toda a minha gratidão a minha esposa, pois para ter um desempenho satisfatório no curso, deixei de compartilhar com ela momentos importantes da vida do nosso filho, **Pedro Henrique – PH**. Deixamos de vivenciar momentos importantes na vida de um casal. Sei o quanto a **Luziana** se permitiu para que pudéssemos chegar nesse momento, e espero poder retribuir da melhor maneira possível. Essa dedicação tem nome, chama-se: *AMOR*. Obrigado!!!

Obrigado a todos!!!!

Ricardo Oliveira da Silva

Siglas e Abreviações

1D	Uma dimensão
2D	Duas dimensões
CDA	Agente de derivatização quiral
COSY	Espectroscopia de correlação homonuclear
CSA	Agente de solvatação quiral
CSR	Reagente de deslocamento químico quiral
D	Coeficiente de difusão
DGCSTESL	<i>DOSY Gradient Compensated Stimulated Echo Spin Lock</i>
DMSO-d ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
DOSY	Espectroscopia ordenada por difusão
FID	Decaimento livre da indução
GC	Cromatógrafo de fase gasosa
HPLC	Cromatógrafo líquido de alta performance
MAS	<i>Magic Angle Spinning</i>
MBA	Metil benzil amina
MTPA	Reagente de Mosher – Ácido α -metoxi- α -trifluórmethyl fenil acético
ppm	Parte por milhão
RF	Rádio-frequência
R _h	Raio hidrodinâmico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SE	Spin Eco
STE	Spin Eco Estimulado
T	Temperatura absoluta
T ₁	Tempo de relaxação longitudinal
T ₂	Tempo de relaxação transversal
δ	Deslocamento químico
γ	Constante magnetogírica
η	Viscosidade

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 – Representação vetorial do processo de relaxação após pulso de RF de α°_x	5
Figura 2 – Sequência de Pulsos para Medida de T_1	6
Figura 3 – Sequência de Pulsos <i>Spin-Eco</i>	7
Figura 4 – Sequência de Pulsos <i>Spin-Eco</i> Estimulado	8
Figura 5 – Sequência de pulso DGCSTESL fornecida pela VARIAN	9
Figura 6 – Espectro DOSY ^{31}P de uma mistura de trifosfato de sódio e fosfato monobásico de sódio com nitrato de alumínio. Em F2 tem-se o espectro de RMN ^{31}P (em ppm) e em F1 tem-se o coeficiente de difusão – D (em $10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	10
Figura 7 – RMN ^1H do ácido α -seleno fenil propanóico	20
Figura 8 – RMN ^{77}Se do ácido α -seleno fenil propanóico	20
Figura 9 – Espectro de RMN ^{77}Se da solução com fração molar igual 0,56 (ácido α -seleno fenil propanóico + MBA)	23
Figura 10 – Espectro de RMN ^1H da solução com fração molar igual 0,56 (ácido α -seleno fenil propanóico + MBA). São apresentadas também as expansões das regiões em que estão os grupos metilas ($\sim 1,5$ ppm) e metinos ($\sim 3,5$ ppm)	24
Figura 11 – Fosfatos presentes na mistura 1.	37
Figura 12 – Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura de NaH_2PO_4 e $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$, que contém $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ como impureza (Mistura 1)	38
Figura 13 – Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 2 (Mistura 1 + 0,5 mL Al^{3+} 1M)	38
Figura 14 – Espectros de RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) da misturas de fosfatos (A) sem Al^{3+} ; e (B), (C), (D), (E), (F), (G) e (H) com quantidades crescentes de Al^{3+} , mantendo-se constante a concentração de fósforo.	40
Figura 15 – Espectro de RMN ^{31}P MAS do sólido formado a partir da mistura 8	46
Figura 16 – Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 1. Em F2, o espectros de RMN ^{31}P (δ em ppm) e em F1 tem-se o coeficiente de difusão – D ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	47
Figura 17–Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 2, δ (ppm) e D ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	48
Figura 18–Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 3, δ (ppm) e D ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	49
Figura 19–Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 4, δ (ppm) e D ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	50
Figura 20–Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 5, δ (ppm) e D ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	51
Figura 21–Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 6, δ (ppm) e D ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	52
Figura 22–Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 7, δ (ppm) e D ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	53

	Pág.
Figura 23–Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 8, δ (ppm) e D ($10^{-10}\text{m}^2\text{s}^{-1}$)	54
Figura 24 – COSY ^{31}P - ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 6	58
Figura 25 – Espectros RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) da solução de $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 0,1 M sem Al^{3+} (A), e com razões molares P/Al iguais a 6,7 (B); 4,0 (C); 2,8 (D); e 2,2 (E)	59
Figura 26 – Espectros RMN ^{27}Al (78 MHz, H_2O) das misturas de pirofosfato com o íon alumínio.	60
Figura 27 – Espectros de RMN ^{27}Al (78 MHz, H_2O) das misturas de 2 a 8	61
Figura 28 – Espectros DOSY da mistura de selenofeno e difenil disseleneto	66
Figura 29 – Espectros de RMN ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) das soluções de difenil ditelureto, dibutil ditelureto e da mistura destes dois diteluretos.	67
Figura 30 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de diteluretos.	67
Figura 31 – Espectro DOSY ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) da mistura de diteluretos.	68
Figura 32 – Espectro RMN ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) de solução com $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhS})_2$	69
Figura 33 - Espectro RMN ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) de solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$	70
Figura 34 – Espectro RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$	70
Figura 35 – Espectro DOSY ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) da solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$, δ (em ppm) e $D/10^{-10}\text{m}^2\text{s}^{-1}$.	71
Figura 36 – Espectro DOSY ^{125}Te (94,66 MHz, C_6D_6) da solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$, δ (em ppm) e $D/10^{-10}\text{m}^2\text{s}^{-1}$	71
Figura 37 – Espectro RMN ^{77}Se (57,21MHz, CDCl_3) de solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$	72

Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1. Algumas propriedades magnéticas dos núcleos ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{77}Se , ^{123}Te e ^{125}Te .	3
Tabela 2. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA em CDCl_3 .	22
Tabela 3. Variação do deslocamento químico em função da razão molar dos solutos (complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA) em CDCl_3 .	23
Tabela 4. Efeito da polaridade do solvente (DMSO e benzeno) sobre a anisocronia nos sinais dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA.	24
Tabela 5. Efeito da temperatura sobre a anisocronia nos sinais dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA.	24
Tabela 6. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido β -seleno fenil butanóico e (+)-MBA.	25
Tabela 7. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-N-Metil Efedrina.	27
Tabela 8. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido β -seleno fenil butanóico e (+)-N-Metil Efedrina.	27
Tabela 9. Definição das misturas de soluções de trifosfato de sódio, ortofosfato de sódio e nitrato de alumínio utilizadas nesta dissertação.	27
Tabela 10. Variação do pH das misturas de fosfatos com a variação da concentração de Al^{3+}	38
Tabela 11. Quantidade em mmols dos constituintes de cada mistura contendo grupos fosfatos e íon alumínio.	39
Tabela 12. Atribuição dos espectros apresentados na figura 14. Misturas contendo grupos fosfatos e íon alumínio.	41
Tabela 13. Coeficientes de difusão das espécies em cada mistura contendo grupos fosfatos com íons alumínio.	52

Capítulo I

RMN e DOSY ^{31}P , ^{77}Se e ^{125}Te

I.1 Introdução

Nesta dissertação utilizou-se técnicas espectroscópicas especiais em ressonância magnética multinuclear, abordando:

- ✓ Discriminação quiral e ressonância magnética nuclear;
- ✓ Estudo da transição sol-gel de fosfatos de alumínio através da espectroscopia de RMN ordenada por difusão – DOSY ^{31}P ;
- ✓ Extensão da espectroscopia de RMN ordenada por difusão – DOSY para os núcleos de ^{77}Se e ^{125}Te .

Antes de iniciar a apresentação dos trabalhos, é necessário apresentar e discutir alguns tópicos e conceitos que fundamentam os estudos realizados, tais como:

- ✓ Ressonância magnética multinuclear;
- ✓ Relaxação longitudinal e transversal;
- ✓ Espectroscopia de RMN ordenada por difusão – DOSY;

I.2 Ressonância Magnética Multinuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear é praticamente dominada pela RMN ^1H . Isso ocorre devido às excelentes propriedades apresentadas por esse núcleo, tais como: alto valor de sua constante magnetogírica, γ ,¹ momento magnético de spin igual a 1/2 e abundância isotópica de quase 100%; além do hidrogênio se fazer presente em quase todas as moléculas de interesse. No entanto, com o desenvolvimento dos espectrômetros de RMN, tornou-se possível estudar outros núcleos através da RMN. A predominância da RMN ^1H é tamanha que normalmente utiliza-se o termo *heteronúcleo* para designar aqueles que não são ^1H . O termo *heteronúcleo* é utilizado mesmo não sendo o mais adequado, haja vista que o conceito de *heteroátomo* usado na Química Orgânica não é completamente compatível com o conceito de *heteronúcleo*.²

Há um conjunto de fatores que dificultam o estudo da ressonância magnética multinuclear. Dentre esses fatores, pode-se destacar: os, em geral, longos tempos de

relaxação; a perda de resolução do sinal devido à presença de momento quadrupolar de núcleos que apresentam spin maior que 1/2; a baixa relação sinal/ruído por conta do reduzido momento magnético; e/ou a baixa abundância isotópica do núcleo magneticamente ativo.³

A baixa abundância isotópica, em algumas situações é uma vantagem, uma vez que acoplamentos homonucleares, apesar de existirem, não são observados, como na RMN ^{13}C . Em outras situações, pode-se enriquecer artificialmente a amostra com o núcleo de interesse.

O momento quadrupolar é um complicador importante para o desenvolvimento da ressonância magnética multinuclear, pois a eficiência da relaxação quadrupolar, em geral, alarga o sinal de ressonância, gerando dificuldades para a extração de informações com respeito à vizinhança e à conectividade do núcleo.⁴

Por outro lado, a ressonância magnética multinuclear é amplamente favorecida porque, normalmente, as janelas espectrais dos heteronúcleos são bem maiores do que a janela espectral do ^1H , o que permite uma clara distinção e atribuição dos sinais. Além do que, por se apresentarem em menor número do que o hidrogênio, os espectros dos heteronúcleos são mais simples.

Foram realizados experimentos com os núcleos de ^{31}P , ^{77}Se e ^{125}Te . Por isso, será dada ênfase às propriedades magnéticas desses núcleos em comparação com as propriedades dos núcleos de ^1H e ^{13}C , que são os núcleos normalmente estudados pelos químicos orgânicos.

I.2.1 Propriedades Magnéticas do ^{125}Te , ^{77}Se e ^{31}P

A tabela 1 apresenta algumas propriedades magnéticas dos núcleos ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{77}Se , ^{123}Te e ^{125}Te .

Tabela 1. Algumas propriedades magnéticas dos núcleos ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{77}Se , ^{123}Te e ^{125}Te .

Núcleo	Spin	Abundância Natural (%)	Constante magnetogírica, γ ($10^7 \text{ rad.T}^{-1}.\text{s}^{-1}$)	Sensitividade Relativa	Frequência de Ressonância (MHz) num campo de 7 T
^1H	1/2	99,98	26,75	1	300,00
^{13}C	1/2	1,11	6,73	$1,6.10^{-2}$	75,43
^{31}P	1/2	100	10,83	$6,6.10^{-2}$	121,44
^{77}Se	1/2	7,58	5,10	7.10^{-3}	57,21
^{123}Te	1/2	0,87	- 7,01	$1,8.10^{-2}$	78,63
^{125}Te	1/2	6,99	- 8,45	$3,2.10^{-2}$	94,66

De acordo com a tabela 1, os núcleos ^{31}P , ^{77}Se , ^{123}Te e ^{125}Te possuem spin 1/2, ou seja, não possuem momento quadrupolar. Essa é uma característica importante, uma vez que possibilita a obtenção de espectros bem resolvidos, com larguras de linhas discretas.

A partir dos anos 80, com o desenvolvimento da química orgânica do selênio, em reações estereosseletivas e regioseletivas, a espectroscopia de RMN ^{77}Se ganhou importância, sobretudo por conta de as propriedades magnéticas desse núcleo serem bastante semelhantes às propriedades magnéticas do ^{13}C , com a vantagem de o mesmo ser bem mais abundante (ver tabela 1).⁵

Compostos contendo telúrio são utilizados na síntese de outros compostos de interesse biológico e farmacológico, e a RMN é uma valiosa ferramenta no estudo dessa química. O elemento telúrio apresenta dois isótopos que podem ser estudados por RMN. No entanto, o ^{125}Te é o mais utilizado por conta de sua maior abundância natural e também porque não há grandes diferenças entre os deslocamentos químicos dos dois isótopos. O ^{123}Te só é utilizado quando há mais de um átomo de telúrio na molécula e deseja-se verificar a constante de acoplamento ^{123}Te - ^{125}Te . Os deslocamentos químicos de ^{77}Se e ^{125}Te são bastante sensíveis a variações de temperatura, solventes e mudanças

na vizinhança, seja ela química ou estereoquímica; os seus tempos de relaxação longitudinal (T_1) variam na maioria dos casos de 1 a 30 segundos.⁶ Esses valores de T_1 , como será visto mais adiante, credenciam esses núcleos para o estudo de difusão.

A RMN ^{31}P é uma área bem desenvolvida por conta das propriedades magnéticas desse núcleo e da presença do mesmo em sistemas biológicos, o que faz da RMN ^{31}P um valioso instrumento para estudo desses sistemas. Assim como ^{77}Se e ^{125}Te , o ^{31}P também possui valores de T_1 moderados⁷, possibilitando o estudo por DOSY.

I.3 Relaxação Longitudinal e Transversal

Os núcleos com momento magnético de spin (μ) igual a $1/2$, quando na presença de campo magnético externo, apresentam-se orientados de maneira paralela ou antiparalela ao campo magnético.⁸ Essas orientações são denominadas de α (paralela) e β (antiparalela) e a diferença de energia entre esses dois estados é dependente do campo magnético externo

$$\Delta E = 2\mu B_0, \quad (1)$$

onde ΔE é a diferença de energia entre os estados α e β ; μ é o momento magnético de spin; e B_0 é o campo magnético externo.

O número de spins em cada estado é dado pela distribuição de Boltzmann:

$$N_\beta/N_\alpha = \exp(-2\mu B_0/k_B T), \quad (2)$$

onde N_α e N_β são os números de spins nos estados α e β , respectivamente; k_B é a constante de Boltzmann; e T é a temperatura absoluta do sistema.

O número de spins em α , estado de menor energia, é um pouco maior do que o número de spins em β , estado de maior energia. Com isso, a soma vetorial de todos os momentos magnéticos resulta num vetor magnetização M_0 paralelo ao eixo z , (considerando-se que o B_0 está orientado em z). Quando um pulso de radiofrequência é aplicado, para realizar um experimento qualquer de RMN, perturba-se o equilíbrio populacional entre α e β . Após o pulso de radiofrequência, o equilíbrio tende a ser restabelecido e a energia absorvida no processo é dissipada, seja na forma de movimentos moleculares ou de calor. Esse processo é chamado de relaxação.⁹

O processo de relaxação pode ser estudado do ponto de vista longitudinal ou transversal, daí os termos *Relaxação Longitudinal* e *Relaxação Transversal*. Para compreender esses termos, considere a aplicação de um pulso de radiofrequência de α° no eixo x . Esse pulso faz com que o vetor magnetização passe do eixo z para o plano xy . Dessa forma, pode-se decompor esse vetor em duas componentes. Uma no eixo z e outra no plano xy . Após o pulso de radiofrequência, o equilíbrio será restabelecido, com a componente do plano xy tendendo a zero e a componente no eixo z reorientando-se em $+z$. O tempo necessário para a reorientação da componente do eixo z é denominado T_1 – Tempo de Relaxação Longitudinal, enquanto que o tempo necessário para que a componente do plano xy retorne a zero é chamado de T_2 – Tempo de Relaxação Transversal.

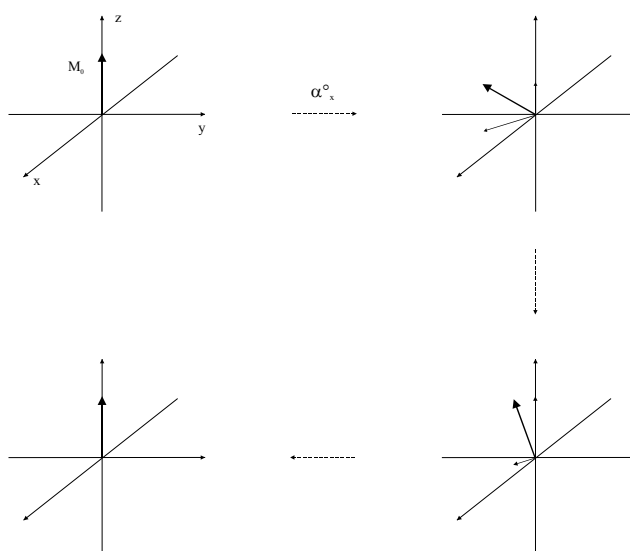


Figura 1 – Representação vetorial do processo de relaxação após pulso de RF de α° .

Uma consideração importante é que o T_1 é o tempo necessário para a reorientação do vetor magnetização, mas o tempo necessário para que todos os spins retomem a condição inicial é cerca de 5 (cinco) vezes o T_1 , daí porque nos experimentos de DOSY e nos experimentos nos quais seja necessário que as áreas de integração do espectro correspondam à relação molar entre as espécies presentes no meio, utiliza-se um tempo de espera de 5 (cinco) vezes o T_1 .¹⁰

Neste trabalho, foram realizadas medidas de T_1 , a fim de otimizar a sequência utilizada nos experimentos de DOSY, por isso será brevemente descrito o princípio utilizado para essas medidas.

I.3.1 Medidas do Tempo de Relaxação Longitudinal – T_1

Para medir o tempo de relaxação longitudinal (T_1), utiliza-se a seqüência de pulsos¹¹ representada na figura 2:

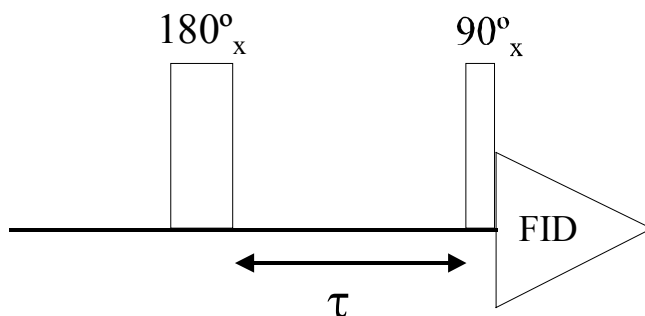


Figura 2 – Seqüência de Pulsos para Medidas de T_1

A seqüência consiste na utilização de dois pulsos de radiofrequência no eixo x . Um primeiro pulso de 180°_x e, após um tempo τ , um segundo pulso, dessa vez de 90°_x , seguido do FID (Decaimento Livre da Indução). O experimento fundamenta-se no fato de que logo após o pulso de 180°_x o vetor magnetização está no eixo $-z$ e, com o passar do tempo, retorna à sua condição inicial ($+z$), passando pela origem do sistema de coordenadas. Se τ for igual a zero, tem-se a aplicação de um pulso de 270° ($180^\circ + 90^\circ$) e o vetor magnetização teria intensidade máxima em $+y$, resultando num sinal negativo. Variando-se progressivamente o valor de τ , a magnetização diminui, passa pelo zero e quando τ for suficientemente longo, ocorrerá a completa relaxação e, conseqüentemente, ter-se-á um sinal de intensidade máxima.

O valor de T_1 é obtido através da equação (3).

$$T_1 = 1,44 \cdot \tau_{\text{null}}, \quad (3)$$

onde τ_{null} é o valor de τ que anula o sinal de ressonância.

I.4 Espectroscopia de RMN Ordenada por Difusão – DOSY

O coeficiente de difusão translacional é um dado importante para a determinação do tamanho e forma das moléculas e/ou agregados moleculares, além de sua importância para os processos físicos, químicos e biológicos, tais como: circulação e performance dos fluidos corporais, funcionamento das células vivas, comportamento de sistemas macromoleculares, dentre outros.¹² Os experimentos de ressonância magnética nuclear

na presença de gradiente de campo magnético para a determinação do coeficiente de difusão tornaram-se, nos últimos anos, um poderoso instrumento para esse fim.^{13,14,15}

A base para os experimentos de RMN que visam determinar o coeficiente de difusão translacional é o experimento de *spin-eco*, que envolve refocagem da magnetização em campos magnéticos não homogêneos (figura 3).¹⁶ Utilizando a sequência de pulsos de spin eco [$90^\circ_x - \tau - 180^\circ_y - \text{eco}$], Hahn estudou, dentre outras coisas, o efeito da difusão molecular sobre as amplitudes dos ecos de spin.¹⁷ Para determinar o coeficiente de difusão de uma determinada espécie, o que se faz é aplicar pulsos de gradiente linear de campo magnético e relacionar a amplitude do eco de spin com esse gradiente (intensidade e tempo de duração).

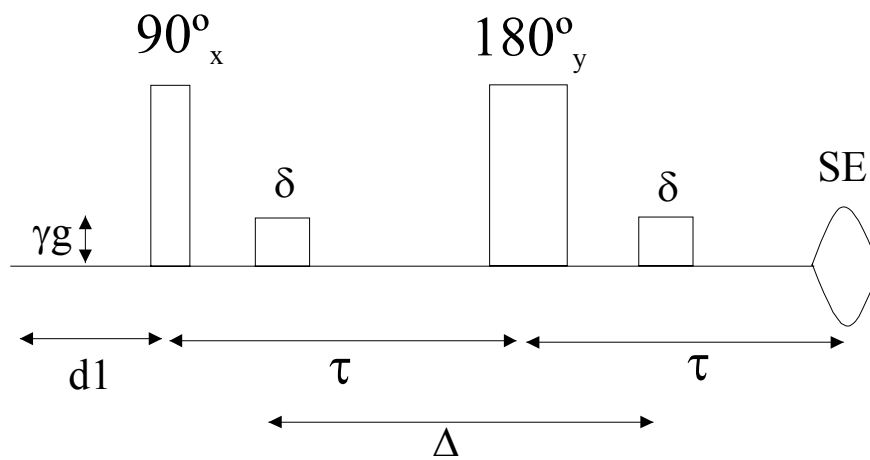


Figura 3 – Sequência de Pulsos *Spin-Eco*

A sequência de *spin-eco* começa com um pulso de rádio-freqüência de 90°_x . Considerando-se um sistema de coordenadas (x, y, z) e que o campo magnético externo (B_0) esteja orientado na direção do eixo z , esse pulso faz com que os spins se orientem na direção do eixo y e comecem a precessar no plano xy , com uma freqüência que depende do campo magnético local:

$$\nu_L = \gamma B_r \quad (4)$$

onde ν_L é a freqüência de Larmor; γ é a constante magnetogirica do núcleo; e B_r é o campo magnético local.

Após um tempo τ , aplica-se um pulso de rádio-freqüência de 180°_y e gera-se o eco de spin. Na ausência de gradiente de campo magnético, o decaimento da magnetização é determinado pelo tempo de relaxação transversal (T_2); na presença de um gradiente de campo magnético, esse decaimento é atenuado também pelo coeficiente de difusão, conforme equações 5 e 6:

$$I = M_0 \exp(-2\tau/T_2) \exp[-D \gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)] \quad (5)$$

$$\ln(I/I_0) = -D \gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3), \quad (6)$$

onde M_0 é a magnetização inicial, logo após o pulso de 90°_x ; I é a intensidade do sinal na presença do gradiente de campo magnético; I_0 é a intensidade desse sinal na ausência do gradiente de campo magnético; D é o coeficiente de difusão; g é a intensidade do gradiente de campo magnético aplicado; δ é o intervalo de tempo em que o gradiente de campo magnético é aplicado; e Δ é o intervalo de tempo entre os dois pulsos de gradiente de campo magnético.

O inconveniente do uso dessa sequência, para determinação do coeficiente de difusão, está no fato de que a magnetização é dependente da relaxação transversal e do efeito da modulação do acoplamento escalar. Para núcleos com tempo de relaxação transversal muito pequeno, a intensidade do eco praticamente não é observada; enquanto que a modulação do acoplamento escalar impede a completa refocagem da magnetização do núcleo de interesse.¹⁸ Esse é um dos motivos porque a sequência normalmente utilizada para medidas de difusão é a *Spin-Eco Estimado* (STE), que consiste de três pulsos de rf de 90° no eixo x , conforme representado abaixo:

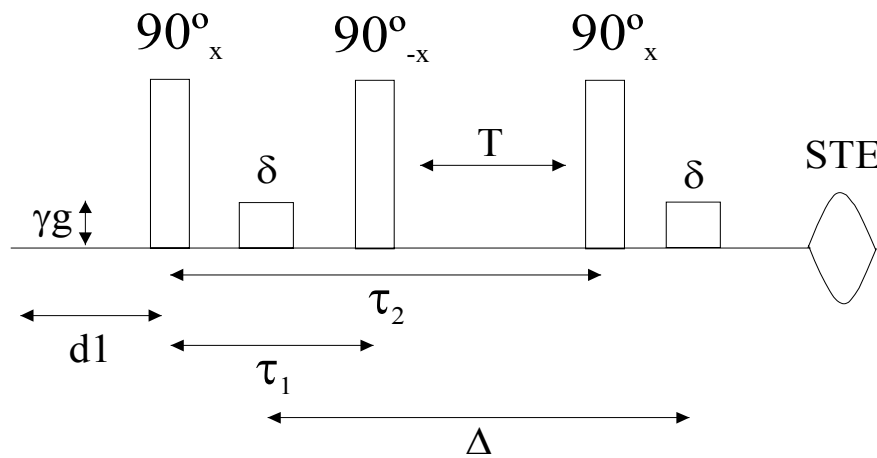


Figura 4 – Sequência de Pulsos *Spin-Eco Estimado*

Nesse caso, a intensidade do eco é atenuada também pelo tempo de relaxação longitudinal (T_1), conforme equações 7 e 8:

$$I = (M_0/2) \exp(-2\tau_1/T_2 - T/T_1) \exp[-D \gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)] \quad (7)$$

$$\ln(I/I_0) = -D \gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (8)$$

A maior desvantagem na utilização da sequência de spin eco estimulado é que a intensidade do eco é reduzida por um fator de 2 (dois), se T_1 for igual a T_2 . Portanto, um fator fundamental para tornar possível o estudo de difusão por essa metodologia é a

necessidade do núcleo em questão possuir tempos de relaxação longitudinal moderados, da ordem de alguns segundos. Por outro lado, a utilização do spin eco estimulado minimiza o efeito da modulação do sinal devido à constante de acoplamento, minimizando os erros da medida.¹⁹

A principal dificuldade no uso de pulsos de gradiente de campo magnético em ressonância magnética de alta resolução é o surgimento de distorções de campo provocado pelas *eddy currents* geradas nos componentes metálicos da sonda de RMN, nos momentos em que os pulsos de gradientes são ligados e desligados. Para eliminar esse problema, comumente utilizam-se seqüências de pulsos que compensam as *eddy currents* e utilizam-se sondas com bobinas de blindagem ativa.²⁰ Essas bobinas geram um campo magnético que compensam o campo produzido pelas *eddy currents*. A figura 5 apresenta a seqüência DGCSTESL (*DOSY Gradient Compensated Stimulated Echo Spin Lock*) que é utilizada para obter espectros DOSY. Essa seqüência é uma variação da seqüência de *spin-eco* estimulado, em que foram acrescentados pulsos de gradiente bipolares antes e depois do segundo e terceiro pulso de 90°. Além disso, a seqüência apresenta um pulso no canal do observador, antes do FID. Esse pulso (*prgtime*) é utilizado para minimizar os efeitos de dispersão provocados por acoplamentos *spin-spin* (*Spin Lock*). A utilização de pulsos de gradiente bipolares minimiza possíveis distorções de fase no espectro.²⁰ A seqüência apresentada na figura 5 foi utilizada para obter espectros DOSY de ^{31}P .

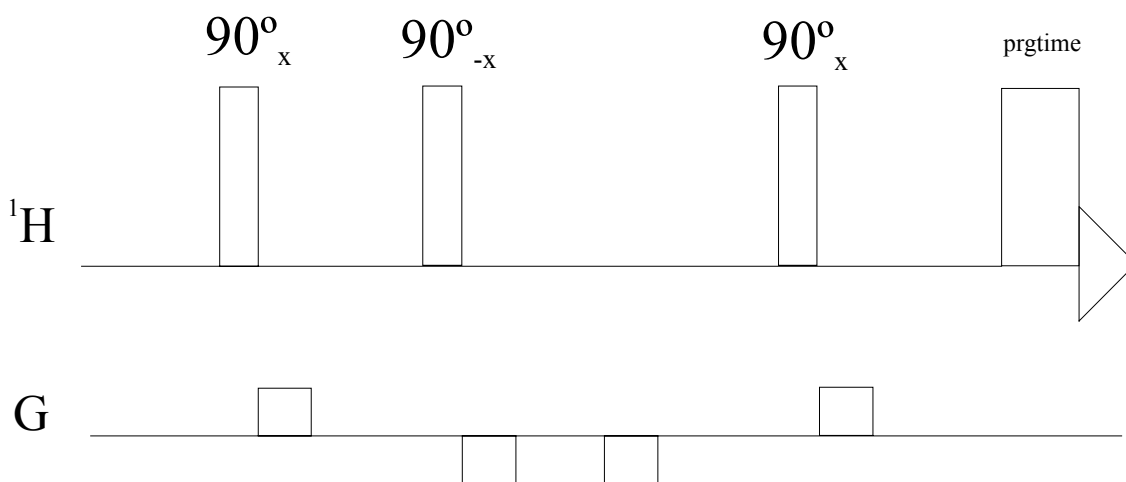


Figura 5 –Seqüência de pulso DGCSTESL fornecida pela VARIAN.

O coeficiente angular do gráfico de $\ln(I/I_0)$ versus g^2 é numericamente igual ao coeficiente de difusão da espécie analisada. Pois os valores de γ , δ e Δ são conhecidos, g é a variável e I é a resposta obtida no experimento. Para se caracterizar os coeficientes

de difusão, normalmente adquire-se diversos espectros, mudando apenas a intensidade do gradiente de campo empregado. Com isso, torna-se possível calcular o coeficiente de difusão dos diversos componentes de uma mistura, podendo também utilizar esses dados para gerar um pseudo-espectro de 2D, tendo numa das dimensões o deslocamento químico e na outra o coeficiente de difusão. Dessa forma, os espectros de 1D dos componentes da mistura podem ser ordenados de acordo com os coeficientes de difusão de cada espécie, desenhando-se um gráfico relacionando espectro de RMN *versus* coeficientes de difusão – DOSY, ou mesmo separar os espectros de RMN de acordo com o coeficiente de difusão.

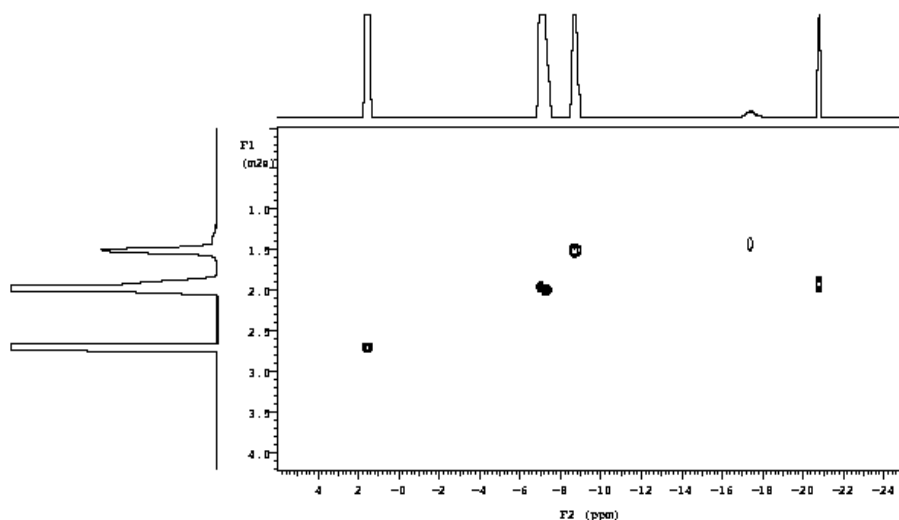


Figura 6 – Espectro DOSY ^{31}P de uma mistura de trifosfato de sódio e fosfato monobásico de sódio com nitrato de alumínio. Na dimensão F2 tem-se o espectro de RMN ^{31}P (em ppm) e, na dimensão F1, tem-se o coeficiente de difusão – D (em $10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$)

O espectro DOSY ^{31}P reproduzido na figura 6 apresenta 03 (três) espécies com coeficientes de difusão distintos. A atribuição desses sinais e a discussão desse espectro serão feitas mais adiante.

A DOSY é uma técnica utilizada para análises de misturas complexas, pois é possível separar os espectros de RMN 1D de acordo com o coeficiente de difusão de cada componente da mistura. Dessa forma, pode-se afirmar que a DOSY seria uma “cromatografia num tubo de RMN”, com a vantagem de não ser uma técnica invasiva e não ser necessário utilizar padrões para identificar os componentes da mistura, uma vez que a técnica disponibiliza o espectro de cada componente individualmente. Essa técnica pode ser utilizada rotineiramente nos estudos de interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio ou formações de conglomerados iônicos e na determinação do

raio hidrodinâmico das espécies em solução, usando a relação proposta por Stokes-Einstein (equação 9).²¹

$$D = k_B T / f, \quad (9)$$

onde D é o coeficiente de difusão, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta do sistema e f é o fator de fricção. Para espécies esféricas com raio hidrodinâmico R_h , imersas num fluido de viscosidade η , essa expressão é escrita da seguinte maneira:

$$D = k_B T / 6\pi\eta R_h \quad (10)$$

Caso a espécie em estudo não seja esférica, há outras expressões que podem ser utilizadas.

Por outro lado, a sobreposição de sinais é um complicador para os experimentos de DOSY, uma vez que se a razão entre os coeficientes de difusão das espécies que apresentam sinais sobrepostos for menor do que 2 (dois), o espectro de DOSY apresentará apenas um sinal na dimensão da difusão. E esse sinal será uma média ponderada dos coeficientes de difusão das duas espécies.²²

I.5 DOSY Multinuclear

O desenvolvimento da espectroscopia de RMN ordenada por difusão se deu, fundamentalmente, usando a RMN ^1H . No entanto, há alguns artigos publicados com DOSY de ^7Li ²³, ^{13}C ²⁴, ^{19}F ²⁵, ^{29}Si ²⁶ e ^{31}P ²⁷. O número limitado de artigos e as grandes dificuldades em obter espectros DOSY multinuclear estão associadas à baixa incidência desses núcleos nos compostos de interesse e, principalmente, aos altos tempos de relaxação que, em geral, esses núcleos apresentam quando comparados aos tempos de relaxação do ^1H . Além de, na maioria dos casos, o isótopo magneticamente ativo ser menos abundante. Esses fatores fazem com que o tempo necessário para obter um espectro DOSY multinuclear, via de regra, seja maior do que o tempo para obter espectros DOSY ^1H . A exceção fica por conta do ^{19}F , que tem propriedades magnéticas semelhantes às do ^1H , e do ^{31}P , que é 100% abundante e tem propriedades magnéticas que favorecem a espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Como já mencionado, a sobreposição de sinais é um complicador para os experimentos de DOSY, uma vez que se a razão entre os coeficientes de difusão das espécies que apresentam sinais sobrepostos for menor do que 2 (dois), o espectro de

DOSY apresentará apenas um sinal na dimensão da difusão. E esse sinal será uma média ponderada dos coeficientes de difusão das duas espécies. Como os heteronúcleos têm menor incidência e, em geral, janelas espectrais maiores, a possibilidade de sobreposição de sinais é bem menor. Portanto, nos casos em que a obtenção de espectros de DOSY ^1H seja difícil por conta da sobreposição de sinais, pode-se utilizar a DOSY multinuclear.

Alguns artifícios podem ser utilizados na obtenção de espectros DOSY multinuclear. Para facilitar a obtenção do espectro DOSY de ^{13}C , Berger e colaboradores²⁴ utilizaram amostras concentradas, na presença de um agente de relaxação. A técnica foi utilizada para analisar uma mistura de hidrocarbonetos, a fim de propor que a mesma possa ser utilizada na análise de combustíveis. É importante salientar que o espectro de RMN ^{13}C apresenta melhor separação dos sinais do que o espectro RMN ^1H .

A DOSY ^{19}F foi utilizada na análise de impurezas do fármaco propionato de fruticasona. Esse fármaco contém átomos de flúor em sua estrutura, assim como as impurezas que são espécies dimerizadas do propionato. Como as impurezas têm raios hidrodinâmicos maiores do que o composto desejado, elas apresentam coeficientes de difusão diferentes, podendo ser analisados através da técnica DOSY. Segundo os autores, a utilização da DOSY ^{19}F justifica-se à medida que o espectro de RMN ^1H apresenta muitos sinais sobrepostos.

No caso da DOSY ^{29}Si , os autores utilizam a técnica para estudar silicatos em meio aquoso. E o espectro só poderia ser feito usando o ^{29}Si , pois havia interesse em estudar as diferentes espécies com Si presentes no meio.

A DOSY ^{31}P foi utilizada no estudo de ligações de hidrogênio. Foi utilizada uma mistura contendo óxido de trifenil fosfina, dibutil fosfito, óxido de trietil fosfina e trimetil fosfato, observando-se o comportamento do coeficiente de difusão na presença e na ausência de trietanol amina. A DOSY ^{31}P justifica-se porque o espectro de RMN ^1H apresenta sobreposição de sinais na região alifática, fato que não ocorre no espectro de RMN ^{31}P .

Portanto, são duas as principais razões para utilização da técnica DOSY multinuclear: A eliminação do efeito da sobreposição dos sinais e/ou a ausência de prótons para serem analisados. A segunda alternativa ocorre normalmente quando o sistema em estudo é inorgânico.

Capítulo II

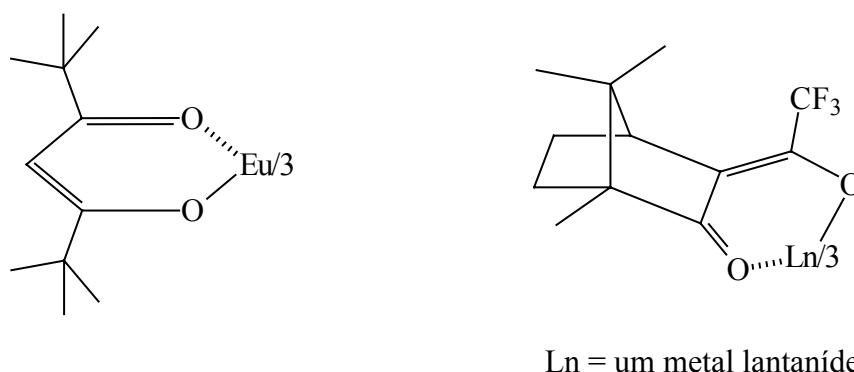
Discriminação Quiral e Ressonância Magnética Nuclear

É comum em síntese orgânica a produção de racematos ou de misturas contendo algum excesso enantiomérico e a caracterização dessas misturas racêmicas ou a determinação do excesso enantiomérico exige a utilização de técnicas especiais. Nos anos 60, os métodos quirópticos eram muito utilizados para a determinação de pureza enantiomérica. Esses métodos consistiam da realização de medidas, sob condições rigorosamente controladas, da rotação ótica da amostra, com um polarímetro apropriadamente calibrado. No entanto não há correlação direta entre pureza enantiomérica e rotação ótica e esses métodos, portanto, não são mais utilizados para esse fim.²⁸ Com isso, foram desenvolvidos diversos métodos não-quirópticos baseados em cromatografia (GC e HPLC)^{29,30} e RMN.^{31,32,33} para a determinação de pureza enantiomérica.

Os métodos de RMN para esse tipo de determinação fundamentam-se no princípio denominado de diastereotopicidade, ou seja, partem do princípio de que diastereoisômeros possuem sinais de ressonância diferentes (sinais anisócronos ou anisocronia).^{34,35,36}

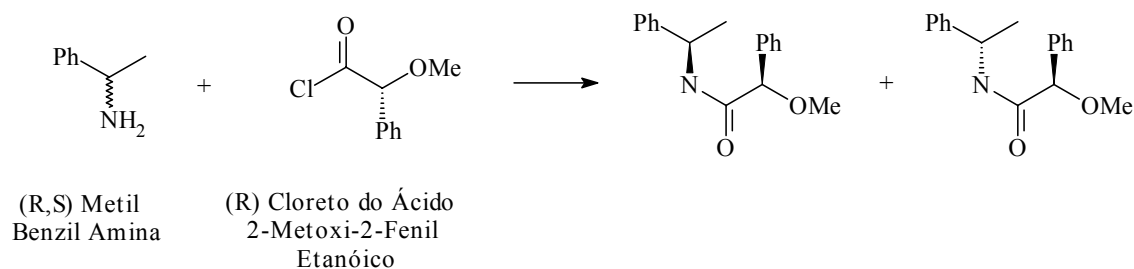
Os principais métodos de discriminação enantiomérica por RMN são: (i) os que utilizam os agentes de solvatação quiral (CSA), (ii) os que utilizam os agentes de derivatização quiral (CDA) e (iii) os que utilizam os reagentes de deslocamento químico quiral (CSR).

Os “Reagentes de Deslocamento Químico Quiral” (CSR) são o caso dos “Reagentes de Deslocamento Químico de Lantanídeos”. Os CSR’s são compostos preparados a partir da reação de sais de certos metais lantanídeos (Eu, Pr ou Yb) com β -dicetonas quirais. Há reagentes de deslocamento químico de lantanídeos que não são quirais, como pode ser visto no esquema 1, no entanto, vamos voltar nossa atenção para os quirais.

Esquema 1

Como pode ser visto no esquema 1, esses reagentes são triquelatos com número de coordenação 6 (seis) e são ácidos de Lewis. Em meio apolar, eles facilmente combinam com bases de Lewis, tais como: aminas, amidas, ésteres, cetonas e sulfóxidos, através da expansão da esfera de coordenação do metal, que é paramagnético.³⁷ Com isso, os núcleos dos compostos em estudo sofrem mudanças nos seus ambientes magnéticos e, conseqüentemente, mudam os seus deslocamentos químicos. A magnitude da mudança de deslocamento químico depende da força do complexo e da orientação espacial do núcleo em questão relativa ao átomo paramagnético. Dessa forma, quando ocorre a interação do CSR com os enantiômeros em estudo, há a formação de complexos diastereoisoméricos, com a anisocronia sendo potencializada pelo paramagnetismo do metal lantanídeo.

Os CDA's são compostos quirais, enantiomericamente puros, que ao reagir com enantiômeros formam uma mistura de diastereoisômeros, que podem ser analisados por RMN. Os primeiros trabalhos nesse sentido baseavam-se na formação de diastereoisômeros de aminas ou álcoois contendo centros assimétricos a partir da reação com um derivado de um ácido carboxílico quiral^{38,39} (esquema 2).

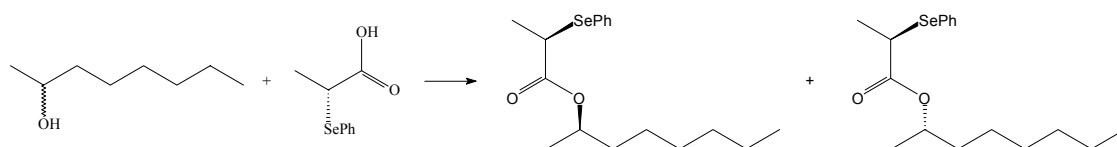
Esquema 2

Sem dúvida, o método mais utilizado atualmente para a determinação de excesso enantiomérico é baseado no Reagente de Mosher, o ácido α -metoxi- α -trifluormetil fenil

acético (MTPA). As grandes vantagens na utilização desse ácido estão associadas aos seguintes fatos: o mesmo não possui um hidrogênio no carbono α , o que possibilitaria um processo de epimerização e uma conseqüente racemização do reagente; o mesmo possui um grupo CF_3 , permitindo a análise através da RMN de ^{19}F , que é um núcleo que possui uma janela espectral bem maior do que o ^1H ; a possibilidade de sobreposição de sinais ser bem menor do que no espectro de ^1H ; e, finalmente, o ^{19}F apresentar abundância natural de 100%.⁴⁰

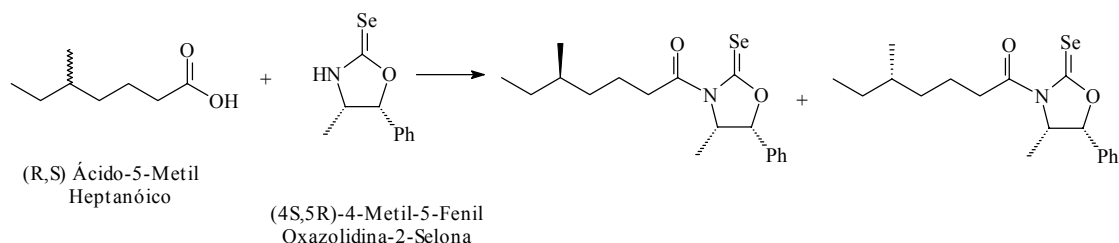
A redução de sobreposição de sinais e uma maior janela espectral é uma vantagem que pode ser explorada utilizando-se CDA's que contenham pelo menos um heteronúcleo que possua propriedades magnéticas que permitam obter espectros de RMN de forma relativamente fácil. Com isso, há relatos da utilização de CDA's que contém átomos de fósforo,⁴¹ silício,⁴² flúor⁴³ e selênio⁴⁴. Gronowitz⁴⁴ e colaboradores foram os primeiros a relatarem a utilização da RMN ^{77}Se para discriminação enantiomérica. Os autores obtiveram dois sinais de ressonância para o produto formado na reação do (*R,S*)-2-octanol com o (*R*)-ácido-2-fenil seleno propiônico, usando o seleneto como CDA. O produto formado é uma mistura dos diastereoisômeros dos ésteres *R,S* e *R,R* (esquema 3).

Esquema 3



O primeiro CDA contendo selênio, (*4S,5R*)-4-Metil-5-Fenil Oxazolidina-2-selona, foi proposto por Dunlap e colaboradores, em 1990.⁴⁵ A partir da reação do CDA com a mistura racêmica do ácido 5-Metil heptanóico (esquema 4).

Esquema 4



Os autores demonstraram que o espectro de RMN ^{77}Se do produto obtido apresenta duas linhas de ressonância separadas por 5,3 Hz (campo externo de 7 T), correspondentes aos diastereoisômeros formados. A discriminação quiral foi observada mesmo com o centro quiral estando 7 (sete) ligações distantes do átomo de selênio. Isso demonstra a alta sensibilidade que o deslocamento químico do ^{77}Se apresenta a mudanças na sua vizinhança.

Um ponto importante a ser ressaltado é que a utilização de CDA para determinação de excessos enantioméricos requer que o CDA tenha pureza enantiomérica garantida, sob risco de obter falsos resultados. Ao utilizar um CDA enantiomericamente impuro, o enantiômero que está em menor quantidade formará, com os enantiômeros a serem analisados, uma mistura de diastereoisômeros que é igual à mistura de diastereoisômeros formados pelo enantiômero majoritário e a mistura a ser analisada. Dessa forma, a confiabilidade do método estaria comprometida.

Os CSA's são moléculas quirais que são capazes de formar complexos diastereoisoméricos com os enantiômeros presentes numa mistura. Com isso, pode-se caracterizar a presença de enantiômeros numa dada amostra, porque os núcleos estão em ambientes magnéticos diferentes e, portanto, possuem deslocamentos químicos diferentes. No entanto, essa diferença de deslocamento químico depende de uma série de fatores, tais como: sensibilidade magnética do núcleo que está sendo observado; polaridade do solvente utilizado; razão molar entre o CSA e os enantiômeros; distância do núcleo observado em relação ao centro quiral; e temperatura do sistema. Diferentemente dos CDA's, os CSA's não formam ligações químicas "formais", o que ocorre é a formação de interações dipolares ou iônicas, que dão estabilidade aos complexos formados.

Uma vantagem na utilização dos CSA em comparação com os CDA é que os CSA's não têm a obrigatoriedade de serem enantiomericamente puros. Isso se deve ao fato de que, em geral, métodos analíticos que envolvem formação de transientes diastereoisoméricos ou sistemas diastereoisoméricos dinâmicos (pares de íons, complexos de transferência de carga, solvatados e complexos com reagentes de deslocamento) em que os integrantes do sistema diastereoisomérico sofrem troca rápida, não requerem que o agente de detecção quiral seja enantiomericamente puro. Na ausência da completa pureza enantiomérica, a anisocronia observada é simplesmente atenuada. Se o CSA for racêmico, a diferença de deslocamento químico (anisocronia) simplesmente desaparece.⁴⁶

A metil benzil amina (MBA) é um agente de derivatização quirál que é utilizada quando se pretende resolver misturas de ácidos ou álcoois quirais.^{47,48,49} Nesse caso, a caracterização é feita através dos diferentes deslocamentos químicos dos diastereoisômeros no espectro de RMN ^1H . No entanto, essa diferença de deslocamentos químicos é discreta e, dependendo do número de sinais de ressonância presentes e do sistema de spins, pode-se ter um espectro muito confuso e de difícil interpretação. Além do fato de que, via de regra, quanto mais distantes estiverem os centros quirais, mais discreta será a separação.

A sensibilidade magnética do núcleo em estudo é importante para observar mudanças na sua vizinhança, uma vez que quanto mais sensível for o núcleo, maior será a diferença de deslocamento químico observada. Essa é uma vantagem na utilização do ^{77}Se para esse fim quando comparado com o ^1H , por exemplo, uma vez que esse núcleo possui uma janela espectral bem maior do que a do ^1H .

Com respeito à polaridade do solvente utilizado no experimento, tem-se observado que a associação entre o CSA e os enantiômeros é potencializada na presença de solventes não-polares e, com isso, as diferenças entre os deslocamentos químicos são maximizadas. Normalmente, a utilização de solventes polares como dimetil sulfoxido (DMSO-d_6) e metanol (CD_3OD) interfere significativamente na formação do complexo diastereoisomérico, minimizando a diferença de deslocamento químico.⁵⁰

Tem-se observado também que a diferença de deslocamento químico é dependente da concentração do CSA em relação aos enantiômeros, e da temperatura do sistema. Com relação à distância do centro quirál, há um outro fator favorável à utilização de ^{77}Se . Esse núcleo é muito mais sensível do que o ^1H e, como normalmente há poucos átomos de Se na molécula, uma mesma separação (em Hz) nos espectros de ^{77}Se e ^1H pode ser melhor observada no espectro de ^{77}Se , devido à ausência de outros sinais na região de interesse, o que poderia complicar a interpretação do espectro.

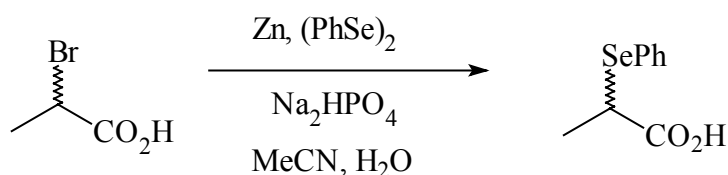
II.1 Objetivos

Em 2001, Bieber e colaboradores⁵¹ propuseram uma nova metodologia para sintetizar selenetos usando zinco comercial em meio aquoso. Os autores descreveram dois mecanismos possíveis para a reação. No presente trabalho, utilizou-se a RMN ⁷⁷Se para determinar se a metodologia proposta pelos autores apresenta alguma estereoespecificidade ou estereosseletividade. Para isso, preparou-se uma série de selenoácidos quirais e foram realizados experimentos de RMN com a adição de metil benzil amina (MBA) ou N-metil efedrina, como agentes de solvatação quiral. Além disso, este trabalho pretende utilizar a RMN ⁷⁷Se na discriminação quiral de misturas racêmicas de ácidos carboxílicos quirais, observar o efeito da quiralidade do agente de solvatação quiral – CSA sobre a anisocronia e propor a utilização de selenoácidos quirais como CSA para aminas quirais.

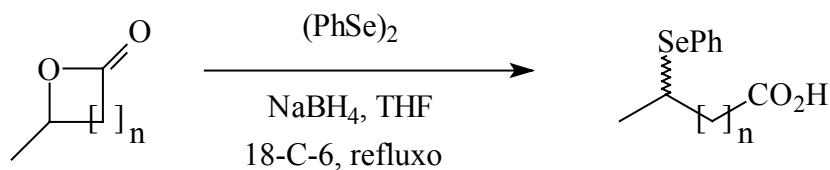
II.2 Procedimentos Experimentais

Foi sintetizada no Laboratório de Química Orgânica Aplicada do DQF/UFPE, uma série de selenoácidos – ácido α -seleno fenil propanóico, ácido β -seleno fenil butanóico e ácido γ -seleno fenil pentanóico, conforme esquemas 5 e 6. Esses compostos foram sintetizados segundo a metodologia descrita por Liotta e colaboradores.⁵² Os mesmos foram purificados via coluna cromatográfica com sílica-gel Merck (230-430 mesh), conforme método descrito por Still e colaboradores.⁵³

Esquema 5



Esquema 6



Obteve-se os espectros de RMN ^1H e ^{77}Se de cada um dos ácidos em CDCl_3 e os deslocamentos químicos estão em relação ao sinal do TMS ($\delta = 0$), para o espectro de RMN ^1H , e difenil disseleneto ($\delta = 463$), que foi utilizado como padrão externo, para o espectro de RMN ^{77}Se .

Os espectros foram obtidos na frequência de 300 MHz e 57,21 MHz, para os espectros de ^1H e ^{77}Se , respectivamente. Foram utilizados pulsos de 45° em ambos os casos e 16 transientes para ^1H e 64 transientes para ^{77}Se . No caso da RMN ^{77}Se , utilizou-se janela espectral igual a 17 KHz e tempo de aquisição igual a 2,3 s; os espectros de RMN ^1H foram obtidos com janela espectral igual 4 KHz e tempo de aquisição igual a 3,7 s.

Objetivando determinar se a síntese desses selenoácidos ocorre por uma rota enantiosseletiva, preparou-se uma solução com 0,165 mmols do ácido α -seleno fenil propanóico em 1 mL de CDCl_3 , à temperatura ambiente (25°C). Adicionou-se a esta solução quantidades crescentes de (+) Metil benzil amina (Aldrich) – (+)-MBA e acompanhou-se as modificações nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se .

Realizou-se experimentos a fim de observar o efeito da polaridade do solvente sobre a anisocronia, adicionando-se 4 μL e 8 μL de DMSO-d_6 na amostra com razão molar $[\text{MBA}]/[\alpha\text{-selenoácido}]$ igual a 0,56 e obtendo-se espectros de RMN ^1H e ^{77}Se ; obteve-se também um espectro em C_6D_6 (benzeno- d_6) com uma razão molar de 0,52, que foi a razão molar na qual observou-se a maior anisocronia em CDCl_3 ; foi obtido também um espectro em DMSO-d_6 com uma razão molar igual a 0,56.

Observou-se o efeito da temperatura sobre a anisocronia. Para isso, utilizou-se o mesmo sistema, em CDCl_3 e variou-se a temperatura de -25°C até 40°C , obtendo espectros de RMN ^1H e ^{77}Se . Esse experimento foi realizado numa sonda de detecção direta, com 5 mm de diâmetro, sem canal de gradiente.

Realizou-se também experimento semelhante com o β -selenoácido e γ -selenoácido, com as amostras sendo preparadas em CDCl_3 e adicionando-se (+) MBA em quantidades crescentes.

Os mesmos experimentos foram realizados usando a (1S,2R) (+)-N-Metil Efedrina (Aldrich) como agente de solvatação quiral (CSA). Isso foi feito a fim de observar o efeito do CSA sobre a anisocronia.

II.3 Resultados e Discussões

Nas figuras 7 e 8 tem-se os espectros de RMN ^1H e ^{77}Se do ácido α -fenilseleno propanóico. No espectro de ^1H , observa-se a presença de um dubleto em 1,55 ppm (integral = 3), um quarteto em 3,75 ppm (integral = 1), dois multipletos nas regiões entre 7,27 ppm e 7,40 ppm e 7,60 ppm e 7,67 ppm (integral igual a 3 e 2, respectivamente) e um sinal largo entre 8,3 ppm e 9,6 ppm (integral = 1). Esses sinais são atribuídos à metila (CH_3), ao metino (CH), aos hidrogênios do anel aromático e ao hidrogênio ácido, respectivamente. E no espectro de ^{77}Se há um sinal em 462,7 ppm.

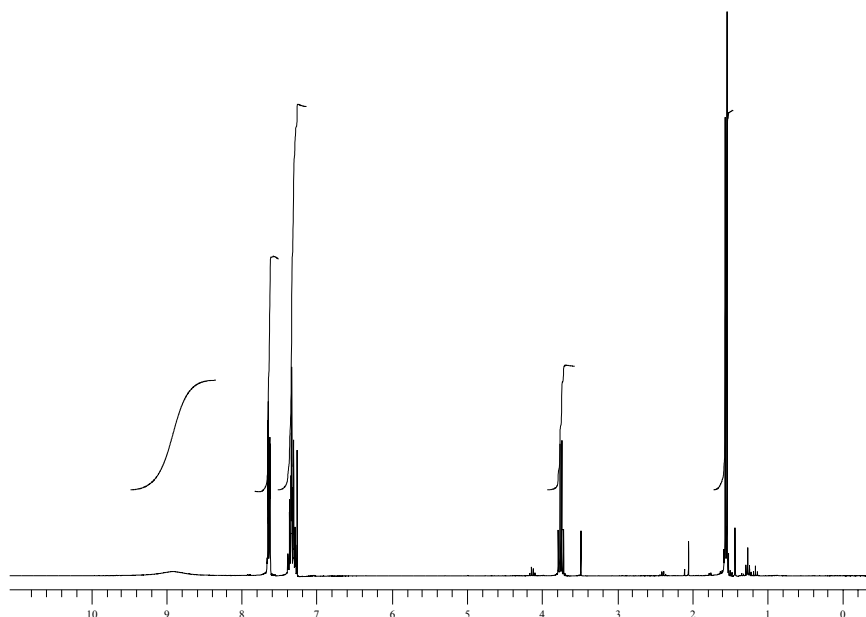


Figura 7 – RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido α -seleno fenil propanóico

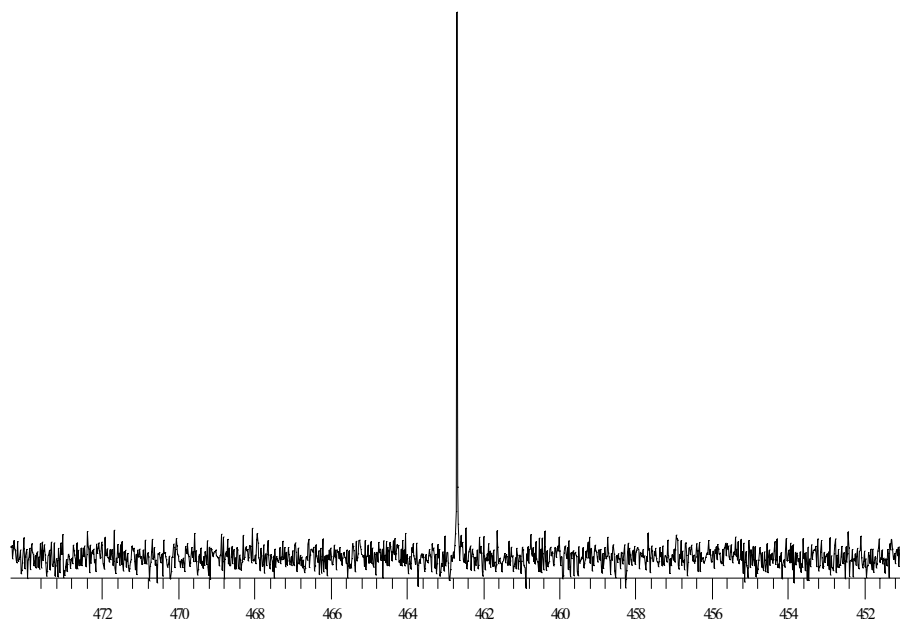
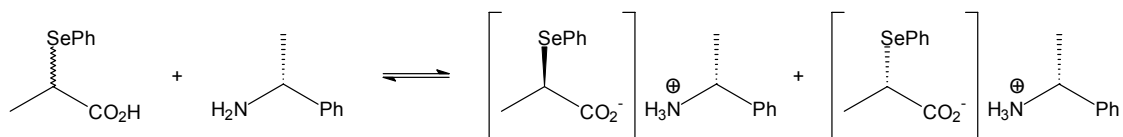


Figura 8 – RMN ^{77}Se (57,21 MHz, CDCl_3) do ácido α -seleno fenil propanóico

A adição de (+)-metil benzil amina à solução contendo o racemato do ácido α -fenilselênio propanóico poderia levar à formação de dois complexos diastereoisoméricos, conforme representado no esquema 7.

Esquema 7



O mesmo acontece com os ácidos β -selênio fenil butanóico e γ -selênio fenil pentanóico na presença de (+)-MBA.

A tabela 2 apresenta a diferença de deslocamento químico - $\Delta\delta$ (anisocronia) entre os sinais dos complexos formados pelos enantiômeros *R* e *S* com a (+)-MBA. Considerou-se os deslocamentos químicos dos hidrogênios da metila e do metino, e o deslocamento químico do selênio. Para efeitos de comparação, usou-se a fração molar dos solutos.

Os resultados apresentados na tabela 2 indicam que o aumento da fração molar dos solutos faz aumentar a anisocronia. E os resultados da tabela 3 mostram que o aumento da concentração de (+)-MBA em relação ao ácido faz com que os sinais de ^{77}Se tenham deslocamentos químicos menores. Isso é um indicativo de que o sinal que está sendo observado é uma média ponderada dos deslocamentos químicos das espécies complexadas e livres, segundo a equação:

$$\delta = (\mathbf{n}_l \cdot \delta_l + \mathbf{n}_c \cdot \delta_c) / (\mathbf{n}_l + \mathbf{n}_c) , \quad (11)$$

onde $\mathbf{n}_l$ e $\mathbf{n}_c$ são os números de mols das espécies livres (não-coordenadas) e coordenadas, respectivamente; δ é o deslocamento químico observado no espectro e δ_l e δ_c são os deslocamentos químicos das espécies livres (não-coordenadas) e coordenadas, respectivamente.

Dessa forma, à medida que a concentração de (+)-MBA aumenta e, por conseguinte, aumenta a concentração das espécies coordenadas, o deslocamento químico observado se aproxima mais do deslocamento das espécies coordenadas. No entanto, quando há um aumento significativo da concentração de (+)-MBA, observa-se uma inversão no sentido do deslocamento químico. Essa inversão, provavelmente, se dá porque com o aumento da concentração de (+)-MBA passa a ocorrer a formação de

amida e água. Com isso, tem-se a adição de um solvente polar (água) ao sistema, o que reduz a anisocronia, como pode ser observado no experimento descrito na tabela 4.

Tabela 2. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA em CDCl_3 .

Item	Fração Molar (X_{MBA}) (+)-MBA e ácido α -seleno fenil propanóico em CDCl_3 , a 25 °C	$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^1H		$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^{77}Se
		CH_3	CH	
1	0,00	0,0	0,0	0,0
2	0,11	0,0	0,0	0,0
3	0,19	0,0	0,0	0,0
4	0,26	0,9	0,6	0,0
5	0,32	1,8	3,0	0,0
6	0,37	3,6	7,2	9,2
7	0,41	5,1	10,5	14,9
8	0,45	6,9	14,0	22,3
9	0,48	8,1	19,5	33,2
10	0,50	9,0	21,6	36,0
11	0,52	9,3	21,6	36,6
12	0,56	9,3	21,9	36,6

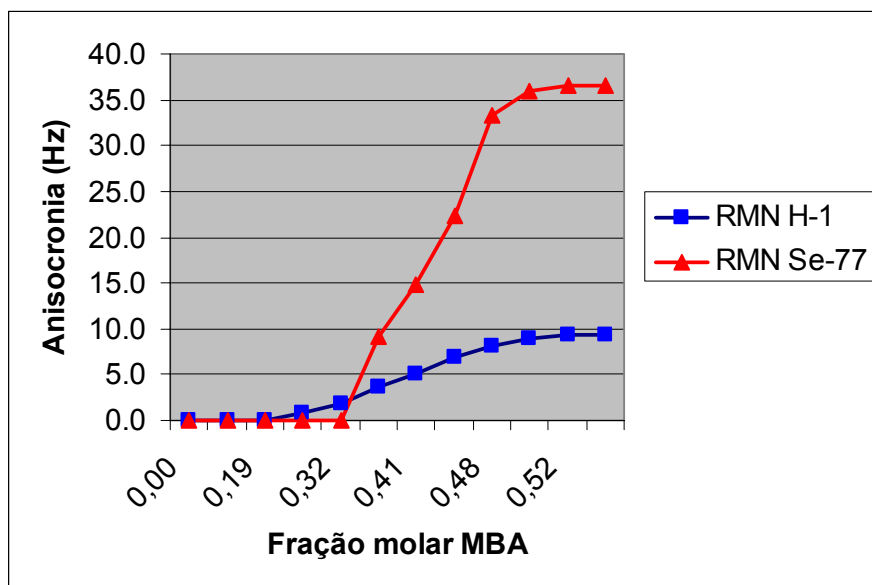


Gráfico 1 – Comparação da anisocronia nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se (Reação do α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA).

Tabela 3. Variação do deslocamento químico em função da razão molar dos solutos (complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA) em CDCl_3 .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X_{MBA}	0,00	0,11	0,19	0,26	0,32	0,37	0,41	0,45	0,48	0,50	0,52	0,56
δ_{Se} (ppm)	462,9	455,6	448,8	442,3	436,2	430,1 430,2	424,4 424,6	418,8 419,2	413,3 413,8	411,2 411,8	410,7 411,3	410,5 411,1

Outra informação importante que é possível extrair da tabela 2, e gráfico 1, é que a anisocronia, em Hz, observada no espectro de ^{77}Se é maior do que a observada no espectro de ^1H . Além disso, quando se visualiza os espectros de RMN ^{77}Se e ^1H do item 12, onde se observa a maior anisocronia, percebe-se que no espectro de RMN ^{77}Se é possível integrar os sinais e determinar a composição enantiomérica⁵⁴ da amostra inicial, enquanto que no espectro de RMN ^1H não é possível fazer uma simples integração dos sinais - seria necessário deconvoluir o espectro para obter a informação desejada. Isso ocorre devido à sobreposição dos sinais (ver figuras 9 e 10).

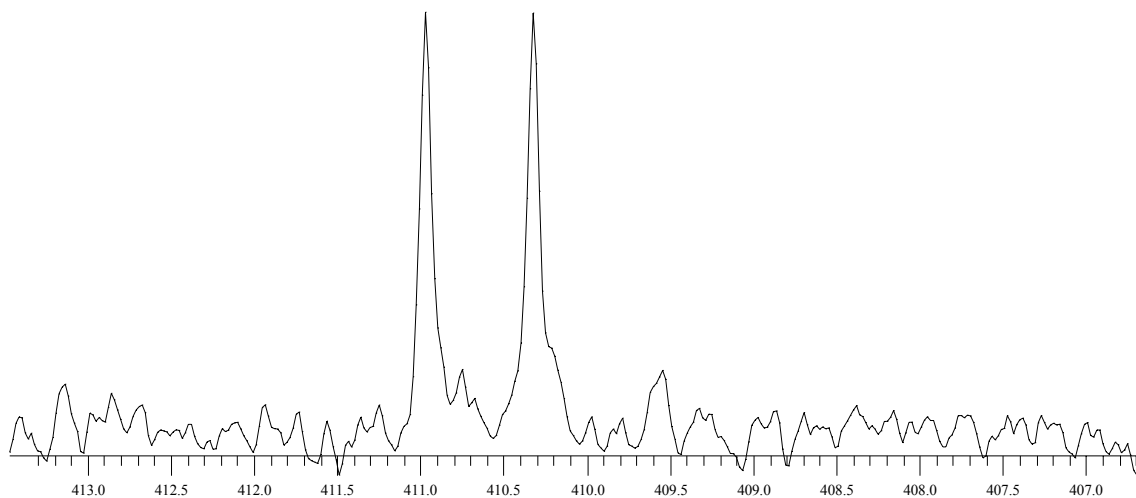


Figura 9 – Espectro de RMN ^{77}Se (57,21 MHz, CDCl_3) da solução com fração molar igual 0,56 (ácido α -seleno fenil propanóico + MBA)

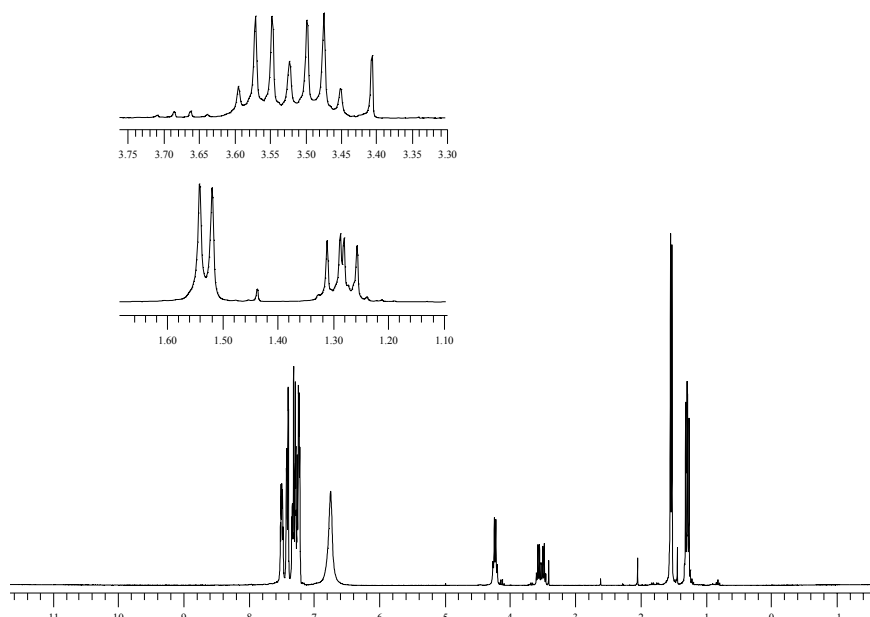


Figura 10 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da solução com fração molar igual 0,56 (ácido α -seleno fenil propanóico + MBA). São apresentadas também as expansões das regiões em que estão os grupos metilas (~1,5 ppm) e metinos (~3,5 ppm).

A adição de um solvente polar (Dimetil sulfóxido – DMSO-d_6) à solução diminuiu a anisocronia observada, conforme descrito na tabela 4 e gráfico 2. Isso acontece por conta da solvatação das espécies iônicas presentes no meio, ou seja, o processo de solvatação compete com a formação dos complexos diastereoisoméricos, diminuindo a eficiência da anisocronia. Por outro lado, quando a formação dos complexos diastereoisoméricos se dá num meio apolar (benzeno – C_6D_6), observa-se uma maximização da anisocronia.

Tabela 4. Efeito da polaridade do solvente (DMSO e benzeno) sobre a anisocronia nos sinais dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA.

Item	Fração Molar (X_{MBA}) (+)-MBA e ácido α -seleno fenil propanóico [Condições]	$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^1H		$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^{77}Se
		CH_3	CH	
1	0,56 [25 °C, CDCl_3]	9,3	21,9	36,6
2	0,56 [25 °C, CDCl_3 + 4 μL DMSO-d_6]	5,4	14,1	26,3
3	0,56 [25 °C, CDCl_3 + 8 μL DMSO-d_6]	2,4	7,2	16,6
4	0,56 [25 °C, DMSO-d_6]	0,0	0,0	0,0
5	0,53 [25 °C, C_6D_6]	7,2	21,6	56,6

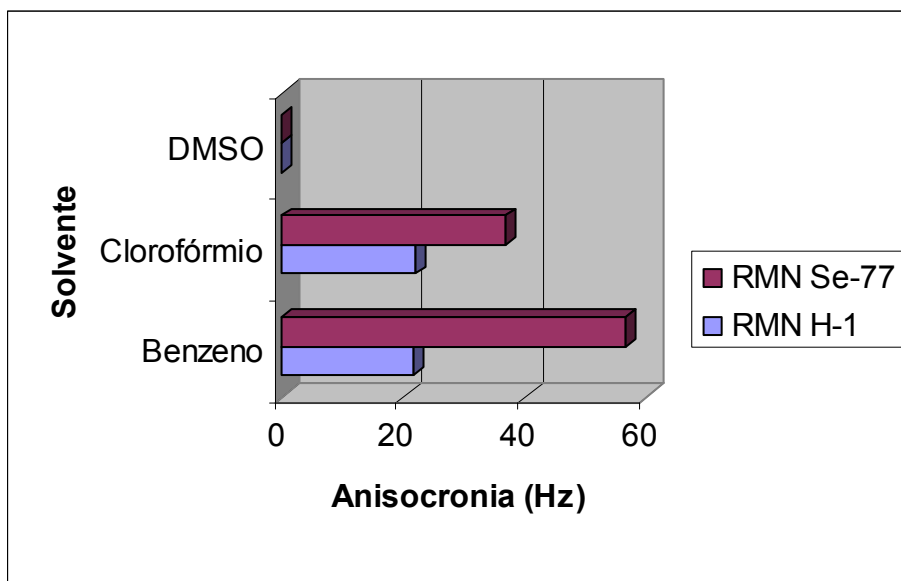


Gráfico 2 – Efeito da polaridade do solvente sobre a anisocronia nos sinais dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA.

A tabela 5 apresenta os resultados obtidos quando se estuda o efeito da temperatura sobre a anisocronia. Os resultados indicam que o aumento da temperatura faz com que a anisocronia seja diminuída. Isso sugere que a formação dos complexos diastereoisoméricos é um processo exotérmico, uma vez que a “adição de calor” faz o equilíbrio deslocar-se no sentido das espécies livres.

Tabela 5. Efeito da temperatura sobre a anisocronia nos sinais dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA.

Item	Temperatura (°C)	$\Delta\delta_{R,S}$ (Hz) RMN ^1H		$\Delta\delta_{R,S}$ (Hz) RMN ^{77}Se
		CH_3	CH	
1	- 40	19,5	26,4	16,0
2	- 25	15,9	24,0	27,5
3	- 10	13,2	21,9	26,3
4	5	10,5	19,5	22,8
5	25	6,9	14,1	23,5
6	40	6,0	13,8	16,6

Espectros obtidos em CDCl_3 , com fração molar entre (+)-MBA e ácido α -seleno fenil propanóico = 0,44

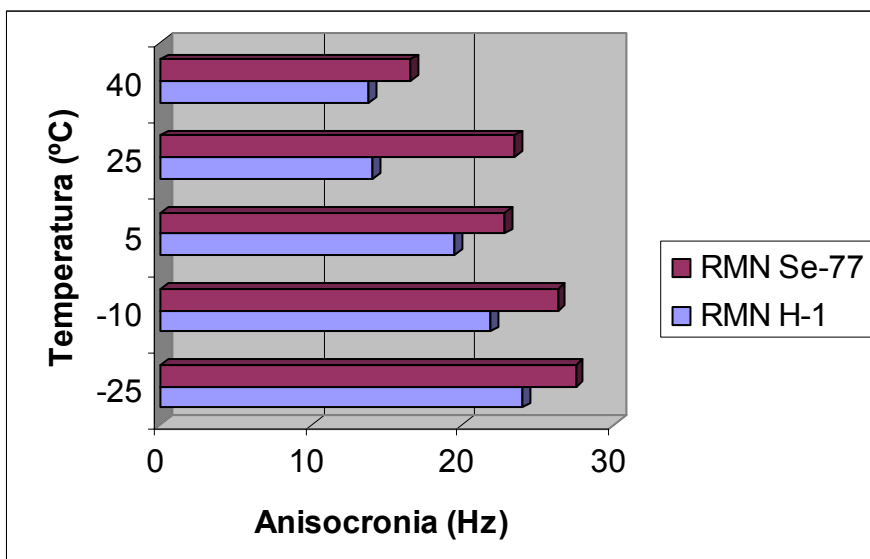


Gráfico 3 – Efeito da temperatura sobre a anisocronia nos sinais dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA.

A tabela 6 apresenta os resultados obtidos quando utilizou-se o ácido β -seleno fenil butanóico. É importante notar que nesse caso o selênio está a 6 (seis) ligações do centro quiral da MBA, no complexo, e a 7 (sete) ligações do anel benzênico da MBA; enquanto que no caso do ácido α -seleno fenil propanóico, o selênio está a 5 (cinco) ligações do centro quiral da MBA, e a 6 (seis) ligações do anel benzênico da MBA. Com isso, era de se esperar que a anisocronia fosse atenuada. A atenuação esperada é observada no espectro de ^1H e a redução da anisocronia é da ordem de 73%, considerando-se os sinais dos metinos. No entanto, no espectro de ^{77}Se a anisocronia é cerca de 15% maior do que a observada no experimento anterior. Isso se dá porque nessa situação o efeito da anisotropia do anel benzênico da MBA sobre o átomo de selênio é mais eficiente do que no caso do ácido α -seleno fenil propanóico.

Tabela 6. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido β -seleno fenil butanóico e (+)-MBA.

Item	Fração Molar (X_{MBA}) (+)-MBA e ácido β - seleno fenil butanóico em CDCl_3 , a 25 °C	$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^1H		$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^{77}Se
		CH_3	CH	
1	0,00	0,0	0,0	0,0
2	0,21	0,0	0,0	0,0
3	0,30	1,8	0,0	8,0
4	0,37	3,3	1,2	17,2
5	0,40	4,2	1,8	24,6
6	0,44	5,1	2,4	32,0
7	0,47	5,7	2,4	37,2
8	0,51	6,0	3,0	41,2
9	0,54	6,0	3,0	42,3

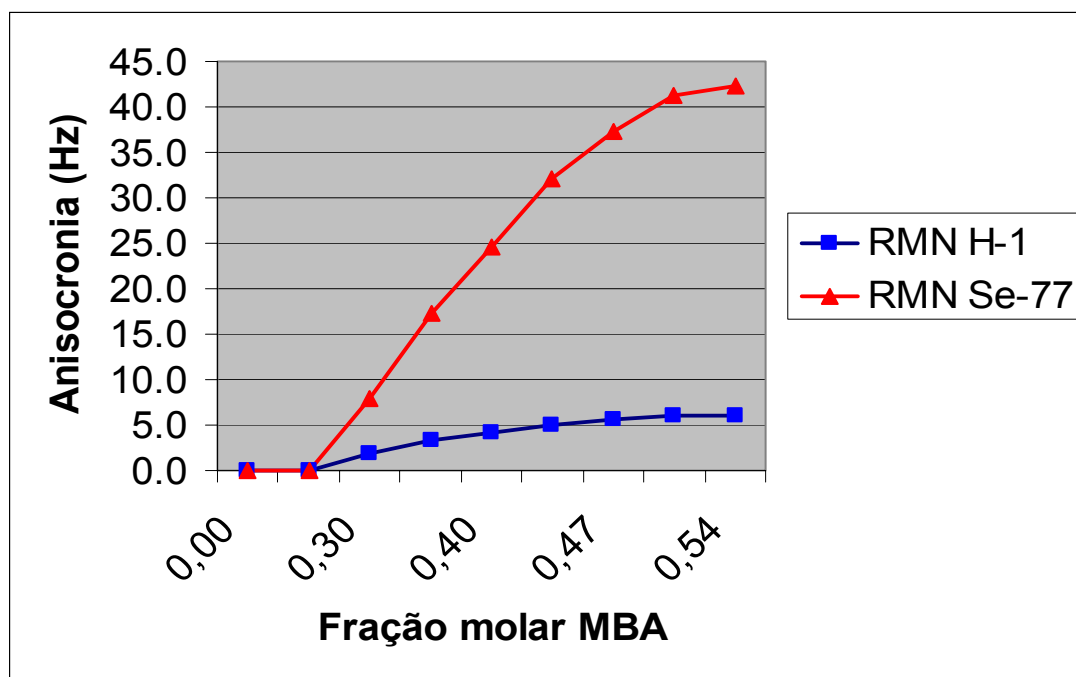
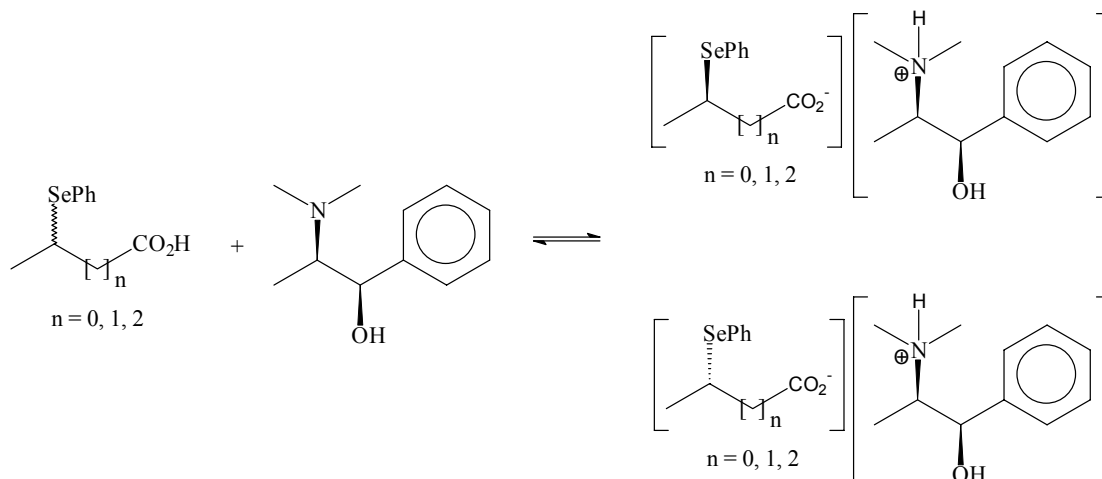


Gráfico 4 – Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido β -seleno fenil butanóico e (+)-MBA.

O aumento da anisocronia quando o selênio está a 7 (sete) ligações do anel aromático da amina também é observado nos experimentos com a N-metil efedrina (ver tabelas 7 e 8). Porém na ordem inversa da observada com a MBA, uma vez que no caso da N-metil efedrina, com o ácido α -seleno fenil propanóico, o selênio fica a 7 (sete)

ligações do anel aromático da amina; enquanto que com o β -seleno fenil butanóico, o selênio fica a 8 (oito) ligações do anel aromático da amina. (esquema 8)

Esquema 8



O que se observa, portanto, é que a discriminação quiral do ácido α -seleno fenil propanóico é melhor resolvida com a N-metil efedrina do que a discriminação quiral do ácido β -seleno fenil butanóico com essa mesma amina.

Para efeitos de comparação, usou-se o deslocamento químico do grupo metino da N-metil efedrina na análise da anisocronia e observou-se que a anisocronia do grupo metino da N-metil efedrina se manifesta primeiro do que nos grupos metila e metino do ácido, e, na condição de equilíbrio (item 11 e 12), a magnitude da anisocronia do grupo metino da amina é cerca de 50% da observada para os grupos metila e metino do ácido.

Tabela 7. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-N-Metil Efedrina.

Item	Fração Molar (X_{EFED}) (+)-N-Metil Efedrina e ácido α -seleno fenil propanóico em CDCl_3 , a 25 °C	$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^1H			$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^{77}Se
		CH_3	CH	CH Efedrina	
1	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,08	0,0	0,0	0,0	2,9
3	0,14	0,0	0,0	0,0	5,8
4	0,17	0,0	0,0	0,0	8,4
5	0,21	0,0	0,0	0,0	11,7
6	0,24	0,0	0,0	0,0	15,1
7	0,28	0,0	0,0	1,8	19,3
8	0,30	0,0	0,6	1,8	24,3
9	0,33	0,0	0,6	1,8	28,9
10	0,40	0,0	2,4	2,1	43,6
11	0,48	3,3	4,2	2,4	71,3
12	0,50	3,6	4,2	2,1	76,0
13	0,55	4,8	5,1	2,4	83,1
14	0,59	5,1	4,8	2,1	81,8

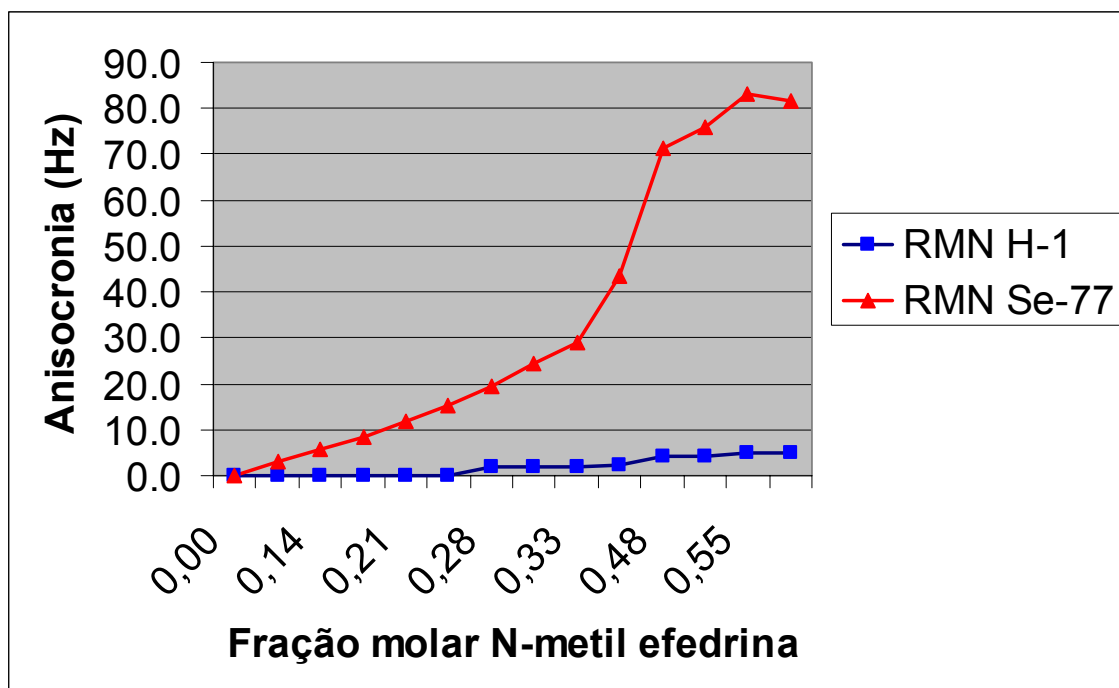


Gráfico 5 – Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido α -seleno fenil propanóico e (+)-N-Metil Efedrina.

Tabela 8. Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido β -seleno fenil butanóico e (+)-N-Metil Efedrina.

Item	Fração Molar (X_{EFED}) (+)-N-Metil eferdrina e ácido β -seleno fenil butanóico em CDCl_3 , a 25 °C	$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^1H		$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) RMN ^{77}Se
		CH_3	CH	
1	0,00	0,0	0,0	0,0
2	0,12	0,0	0,0	0,0
3	0,22	1,5	2,1	3,8
4	0,30	1,8	2,1	6,7
5	0,32	1,5	2,1	7,1
6	0,42	0,0	1,8	10,9
7	0,48	0,0	1,8	12,2
8	0,56	0,0	1,8	12,2
9	0,59	0,0	1,8	11,8
10	0,62	0,0	1,8	11,7
11	0,65	0,0	1,8	11,3
12	0,67	0,0	1,8	10,9

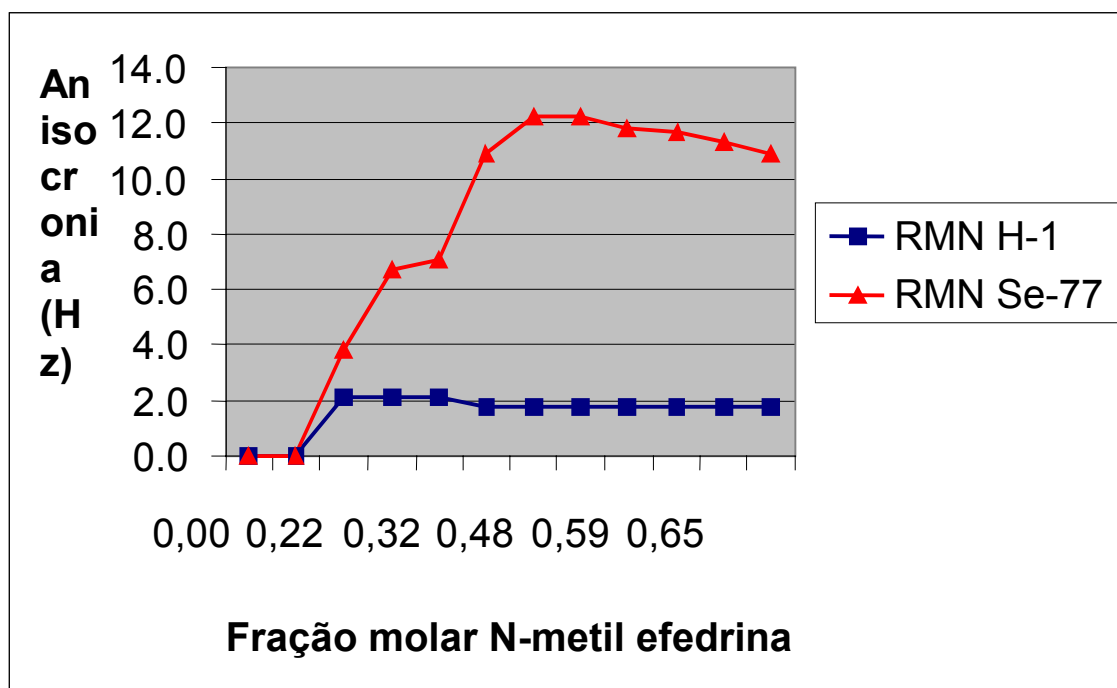
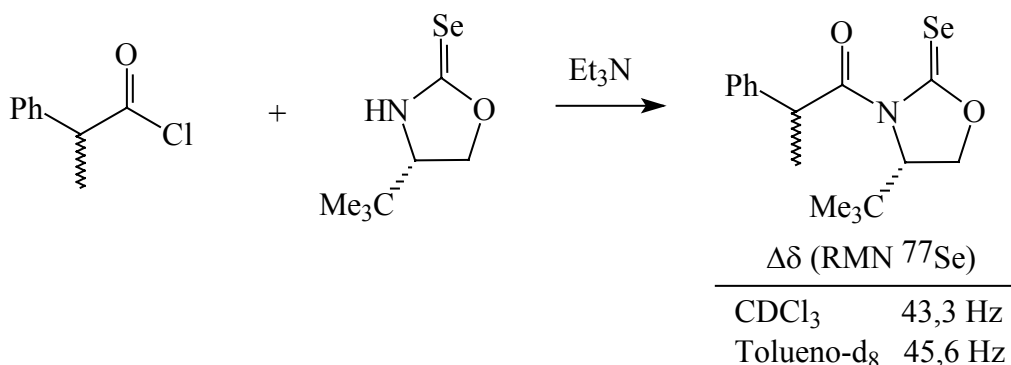


Gráfico 6 – Anisocronia, em Hz, nos espectros de RMN ^1H e ^{77}Se dos complexos formados pelo ácido β -seleno fenil butanóico e (+)-N-Metil Efedrina.

Comparando-se os resultados obtidos neste trabalho com os resultados obtidos por Silks e colaboradores,⁵⁵ verifica-se que a eficiência da discriminação quiral (a anisocronia) é bem maior no estudo aqui apresentado do que nos estudos feitos por esses autores. No trabalho citado, utilizou-se uma série de selonas quirais como agente de

derivatização quiral. Os autores promoveram a reação entre as selonas e uma mistura de enantiômeros do cloridrato de 2-fenil propanoíla, e obtiveram o espectro de RMN ^{77}Se , observando diferentes deslocamentos químicos para os diastereoisômeros formados. A melhor anisocronia observada pelos autores está representada no esquema 9, e foi de 45,6 Hz, num meio apolar.

Esquema 9



A diferença fundamental desses dois estudos é que enquanto Silks e colaboradores tiveram que promover uma reação química, com todas as dificuldades associadas, como condições adequadas, tempo, etc., para no final obter uma separação da ordem de 46 Hz, no trabalho aqui exposto, a complexação foi obtida no próprio tubo de RMN, bastando agitar o mesmo e colocá-lo no magneto a fim de obter o espectro, tendo, no final, separações da ordem de 83 Hz (tabela 7) e 56 Hz (tabela 4).

Essa separação permite integrar, precisamente, as áreas sob as frequências de ressonância correspondentes a cada um dos diastereoisômeros, possibilitando determinar o excesso enantiomérico, se houver, como foi feito no trabalho citado.

Visando observar o efeito da distância entre os centros quirais sobre o $\Delta\delta$, realizou-se experimento semelhante com o ácido γ -fenilseleno pentanóico e não foram observados sinais anisócronos. Acredita-se que isso ocorre devido ao fato de os centros quirais estarem muito distantes um do outro e, portanto, a diferenciação ser muito discreta.

Capítulo III

Estudo da Transição Sol-Gel de Fosfatos de Alumínio Através da Espectroscopia de RMN Ordenada por Difusão – DOSY ³¹P

Segundo a IUPAC,⁵⁶ colóides podem ser definidos da seguinte maneira:

“O termo colóide refere-se a estados de subdivisão, implicando que as moléculas ou partículas polimoleculares dispersas no meio tenham, pelo menos em uma direção, uma dimensão compreendida entre 1 nm e 1 μm, ou que num sistema não-contínuo sejam encontradas distâncias dessa ordem. Não é necessário que as três dimensões estejam na faixa coloidal: fibras em que apenas duas dimensões estão nesta faixa e filmes que possuem uma dimensão nesta faixa, também podem ser classificados como colóides. Não é necessário que a unidade de um sistema coloidal seja discreta: redes de estruturas contínuas, em que a unidade básica seja da dimensão coloidal também são incluídas nesta classe (por exemplo: sólidos porosos, géis e espumas). (...)”

Gel é um termo utilizado para classificar um grande número de substâncias com as mais variadas composições e estruturas, podendo considerá-lo como a condição coloidal que é mais fácil de reconhecer do que definir.

Atkins⁵⁷ define gel como “uma massa semi-rígida de um sol liofílico em que o meio de dispersão foi aprisionado pelas partículas do sol”. Enquanto que sol é definido pelo mesmo autor como sendo “uma dispersão de um sólido num líquido ou de um sólido num sólido”.

Neste trabalho, utiliza-se uma definição mais geral e abrangente, adotada por Hench e West⁵⁸, segundo a qual: *Sol* são dispersões de partículas coloidais num líquido; e *géis* são sistemas coloidais em que o dispersante é constituído por uma fase sólida e a fase dispersa é líquida, mantidas por diferentes características de estruturas supramoleculares, tais como: interações covalentes ou iônicas entre as cadeias, associação e separação de elementos das cadeias e uma forte atração ou repulsão entre as partículas. Uma característica comum aos processos em que ocorre a transição sol-gel é

a redução da mobilidade dos elementos da rede. Nesta parte do trabalho foi dada total ênfase à transição sol-gel, uma vez que há um interesse de estudar, numa perspectiva molecular, as interações que ocorrem nesse processo.

Os géis são muito utilizados na indústria alimentícia, como alimentos ou como agentes espessantes; na indústria farmacêutica, eles são utilizados como matrizes para algumas enzimas, cuja atividade pode ser controlada pelo estado do gel, ou como veículos para medicamentos; em cromatografia são utilizados como membranas e peneiras moleculares; também são utilizados como lentes de contato graças à permeabilidade que alguns géis apresentam em relação à água e ao oxigênio; dentre outros usos. O estudo da formação dos géis é importante uma vez que nem todos os géis têm a mesma arquitetura molecular ou se formam da mesma maneira.

Normalmente, a transição de um sol para gel é determinada através da observação visual do comportamento da solução (ocorrência de turvação) ou medindo a viscosidade da mesma.⁵⁹ Nas duas situações, são observadas características macroscópicas do sistema. Segundo Hench e West, o ponto de gelatinização de um sistema é fácil de observar qualitativamente e fácil de definir em termos abstratos, mas extremamente difícil de medir analiticamente. Segundo esses autores, a transição ocorre quando o sistema pode, elasticamente, suportar tensões. Isso é definido como ponto de gelatinização. Na verdade, não há uma energia de ativação que possa ser medida – a transição é gradual, à medida que mais e mais partículas são interconectadas.

Uma forma usual de acompanhar o processo de transição sol-gel é verificar o comportamento da viscosidade da solução com o tempo. Sabe-se que a viscosidade de um sistema que está sofrendo hidrólise e policondensação, por exemplo, é dependente do tempo e está relacionada ao tamanho das partículas. Então, qualquer variação nos parâmetros do processo que induza um aumento no tamanho aparente das partículas, aumentará a viscosidade do sistema e isso pode ser medido. Dessa forma, tem-se, de maneira indireta, um indicativo do estágio em que se encontra o sistema. No caso da transição sol-gel, o ponto de gelatinização é caracterizado por um aumento brusco na viscosidade.

Outra característica importante, e que é utilizada para acompanhar a transição de sol para gel, é que com o aumento do tamanho das partículas torna-se possível acompanhar a gelatinização através da técnica de espalhamento de luz.⁶⁰ A técnica consiste em submeter o sistema em estudo a um feixe de luz e detectar a luz espalhada com um detector posicionado a um ângulo fixo em relação à fonte de luz. Enquanto o

sistema é uma solução “verdadeira”, não há espalhamento de luz e nenhum sinal é detectado; a partir do momento em que há um aumento das partículas, tem-se o espalhamento de luz e a detecção. Quanto maior o tamanho das partículas, maior a intensidade do espalhamento.⁶¹ Assim sendo, também de forma indireta, tem-se um indicativo do estágio em que se encontra o sistema.

Como visto nas duas situações, medidas de viscosidade e de espalhamento de luz, que são propriedades macroscópicas do sistema, são utilizadas para estudar a transição sol-gel. Há alguns trabalhos na literatura que usam a ressonância magnética nuclear de ^{31}P e ^{27}Al no estudo de vidros de fosfatos de alumínio e de seus precursores sol-gel termicamente reversíveis⁶², ou a conectividade alumínio/fósforo em vidros de fosfatos de alumínio.⁶³ No entanto, esses trabalhos geralmente focam as atenções ora para o sólido, ora para a solução precursora. Com isso, há uma necessidade de estudar, em termos moleculares (ou supramoleculares), passo-a-passo a transição de sol para gel.

Como a transição sol-gel provoca um aumento na viscosidade do sistema, isso implica dizer que há alteração nos coeficientes de difusão das espécies envolvidas nesse sistema. Portanto, a técnica DOSY pode ser utilizada para estudar o “comportamento” do coeficiente de difusão das diferentes espécies envolvidas no processo. Com isso, abre-se a possibilidade de estudar, numa escala microscópica, a transição sol-gel.

Os géis e vidros de polifosfatos são muito utilizados em implantes de ossos e dentes, como fibras óticas na região do ultravioleta, no encapsulamento de material radioativo, entre outras aplicações.⁶⁴ A formação desses vidros e géis ocorre através da complexação do polifosfato com cátions, como o Ca^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Al^{3+} , Sn^{2+} , dentre outros.^{65,66}

O processo de formação de géis de polifosfatos de alumínio a partir da transição sol-gel é estudado por RMN ^{31}P e ^{27}Al , e a literatura traz relatos de mudanças de deslocamentos químico devido a complexação dos fosfatos com o íon alumínio⁶⁷, além de apresentar a atribuição dos sinais no espectro. No entanto, não há uma relação direta entre o surgimento ou desaparecimento de um sinal no espectro de RMN ^{31}P e/ou RMN ^{27}Al e a formação do gel.

III.1 Objetivo

Estudar a formação de gel de fosfatos de alumínio, acompanhando o processo de transição sol-gel, usando a Espectroscopia de RMN Ordenada por Difusão – DOSY ^{31}P , observando o comportamento do coeficiente de difusão das espécies do sistema durante o processo.

A importância desse estudo preenche dois requisitos fundamentais:

- I. Não há relatos de associação de espécies contendo fósforo por DOSY ^{31}P ;
- II. Não existe técnica capaz de acompanhar a gelatinização numa escala molecular.

Com isso, o trabalho torna-se pioneiro nessas duas frentes.

III.2 Procedimentos Experimentais

Utilizou-se uma mistura equimolar de trifosfato de sódio e fosfato monobásico de sódio. A essa solução foram adicionadas quantidades crescentes de íon alumínio (Al^{3+}), de forma a atingir uma concentração de íons alumínio em que fosse observada a formação do gel.

Foram preparadas as seguintes soluções aquosas:

- ✓ NaH_2PO_4 0,2 M;
- ✓ $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ 0,2 M;
- ✓ $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 1 M; e
- ✓ $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 0,1 M.

Foram preparadas 8 (oito) misturas contendo 5,0 mL da solução de NaH_2PO_4 , 5,0 mL da solução de $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$, as quais foram adicionadas quantidades diferentes da solução de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, conforme tabela 9.

Tabela 9. Definição das misturas de soluções de trifosfato de sódio, ortofosfato de sódio e nitrato de alumínio utilizadas nesta dissertação.

	NaH_2PO_4 0,2 M	$\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ 0,2 M	$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 1 M
Mistura 1	5,0 mL	5,0 mL	0,00 mL
Mistura 2	5,0 mL	5,0 mL	0,50 mL
Mistura 3	5,0 mL	5,0 mL	0,75 mL
Mistura 4	5,0 mL	5,0 mL	1,00 mL
Mistura 5	5,0 mL	5,0 mL	1,25 mL
Mistura 6	5,0 mL	5,0 mL	1,50 mL
Mistura 7	5,0 mL	5,0 mL	1,75 mL
Mistura 8	5,0 mL	5,0 mL	2,00 mL

A adição da solução de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ foi feita sob agitação, ficando a amostra nesta condição por pelo menos 1 hora, para as misturas de 1 a 7, e 5 horas para a Mistura 8.

Foram obtidos espectros de RMN ^{31}P e ^{27}Al , determinados os tempos de relaxação longitudinal (T_1) dos núcleos de ^{31}P e os espectros DOSY ^{31}P de cada uma das misturas. Os espectros RMN ^{31}P foram obtidos com janela espectral igual a 5,1 KHz, tempo de aquisição igual a 1,6 s, tempo de espera igual a 25,9 s, utilizando-se 16 transientes em cada experimento e temperatura igual a 25°C; as medidas dos tempo de relaxação longitudinal dos núcleos de ^{31}P foram feitas utilizando a sequência de pulsos apresentada na página 6, variando o tempo τ , entre os pulso de 180° e 90°, segundo uma progressão geométrica de 10 termos e razão igual a 2, iniciando com 125 ms e terminando com 64 s. Tempo de espera igual a 40 s, tempo de aquisição igual a 1,6 s, janela espectral igual a 5,1 KHz e temperatura igual a 25°C; o espectro COSY ^{31}P foi obtido com tempo de espera igual 1 s, tempo de aquisição igual 0,2 s, com 16 transientes para cada um dos 64 incrementos utilizados; os espectros DOSY ^{31}P foi obtido usando a sequência de pulsos DGCSTESL, usando uma janela espectral igual 5,1 KHz, tempo de aquisição igual a 3,1 s, 128 transientes para cada um dos 18 valores diferentes de gradiente de campo magnético utilizados. Esses valores variaram de 0,7 G/cm até 44,4 G/cm. O intervalo de difusão (Δ) utilizado foi igual a 200 ms e cada pulso de gradiente durou 3 ms. Os espectros COSY e DOSY ^{31}P foram obtidos com a amostra parada.

Os espectros de RMN ^{27}Al foram obtidos com janela espectral igual a 6 KHz, tempo de aquisição igual a 3,7 s e temperatura igual a 25°C.

A adição de íon alumínio fez com que o tempo de relaxação longitudinal (T_1) diminuísse, como o tempo de espera para iniciar a sequência deve ser igual a 5 vezes o valor do maior T_1 determinado, o valor do tempo de espera também variou. Sendo que o maior tempo de esperado utilizado foi para a mistura 1, 40 s, enquanto que na mistura 8 esse valor foi igual a 27,5 s, menor valor utilizado. Utilizou-se 2 transientes como *steady-state*. O tempo total de aquisição também variou de experimento para experimento. Nas misturas iniciais o tempo de aquisição foi da ordem de 2 horas, enquanto que o DOSY da Mistura 8 durou 18 horas.

A solução contendo trifosfato apresenta uma quantidade residual de pirofosfato. Portanto, visando compreender como ocorre a coordenação do pirofosfato com o íon alumínio, utilizou-se a solução de pirofosfato de sódio num experimento a parte. Para isso, adicionou-se quantidades crescentes de íons alumínio a 10,0 mL da solução de pirofosfato sob agitação. Em seguida foram obtidos os espectros de RMN ^{31}P . Assim

como nos experimentos anteriores, o sinal do *lock* foi conseguido com um capilar contendo D₂O. No entanto, no experimento em questão, foi adicionado uma gota de H₃PO₄ 85% à D₂O para que fosse utilizado como padrão externo de deslocamento químico.

Obteve-se também o espectro COSY ³¹P-³¹P da mistura 6, e todos os experimentos foram realizados à temperatura de 25°C.

III.3 Resultados e Discussões

Durante a discussão dos espectros de RMN ³¹P, utiliza-se a terminologia Q^n , onde Q representa o átomo de fósforo em questão e n é o número de átomos de oxigênio ligados a outro átomo de fósforo.⁶⁸

As figuras 12 e 13 apresentam os espectros de RMN ³¹P das misturas 1 e 2 de fosfatos que foram preparadas conforme descrito na tabela 1. O sinal de *lock* foi conseguido utilizando-se um capilar contendo D₂O. A figura 11 apresenta a estrutura dos fosfatos presentes na mistura inicial (mistura 1).

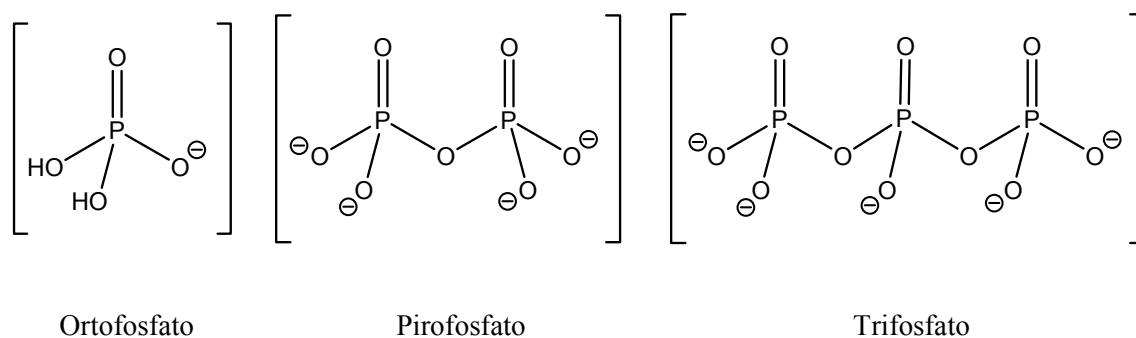


Figura 11 – Fosfatos presentes na mistura 1: fosfato monobásico de sódio, trifosfato de sódio e pirofosfato de sódio. Os cátions não estão representados.

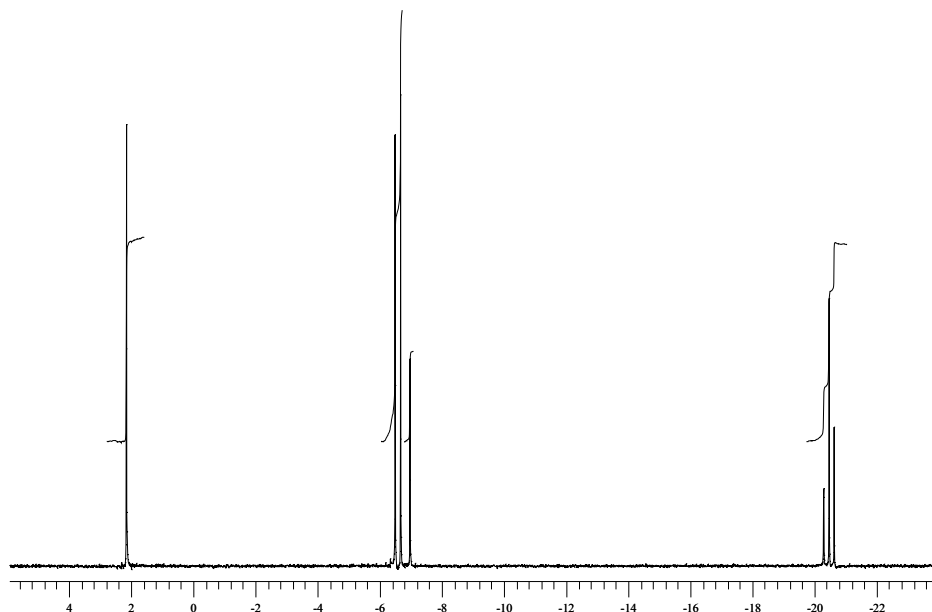


Figura 12 – Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura de NaH_2PO_4 e $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$, que contém $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ como impureza (Mistura 1).

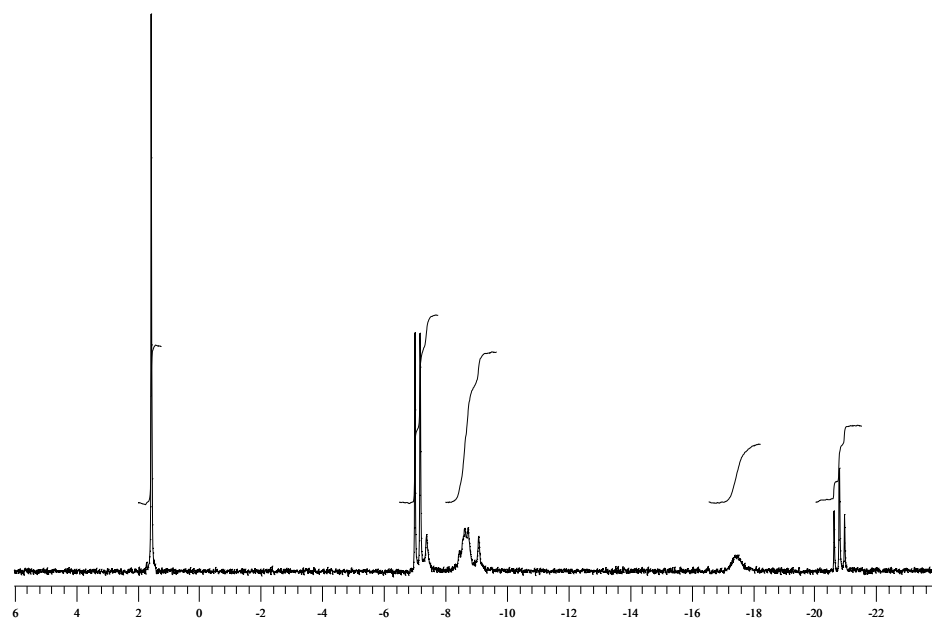


Figura 13 – Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 2 (Mistura 1 + 0,5 mL Al^{3+} 1M).

Sabe-se, por exemplo, que, dependendo do pH da solução, pode-se ter diferentes espécies de ortofosfatos.⁶⁹ Porém, os δ dessas espécies estão compreendidos na região dos núcleos Q^0 e podem ser tratados como sendo uma única espécie. Portanto, quando diz-se fosfato monobásico, na verdade, é uma referência à fonte de espécies que contém apenas um átomo de fósforo.

O singlete em $\delta = 2,0$ no espectro da mistura 1 é atribuído ao átomo de fósforo do fosfato monobásico de sódio (NaH_2PO_4) – Q^0 ; o duplete em $\delta = -6,6$ é atribuído aos átomos de fósforo terminais da cadeia do trifosfato de sódio – Q^1 , os quais estão

acoplando com o átomo de fósforo de meio de cadeia – Q^2 , que aparece no espectro como um tripleto em $\delta = -20,5$; e o singlete em $\delta = -7,0$ é atribuído ao pirofosfato de sódio ($Na_4P_2O_7$) – Q^1 .

O espectro da mistura 2, à qual adicionou-se 0,5 mL da solução de $Al(NO_3)_3$, apresenta alguns sinais adicionais comparados ao espectro da mistura 1. Esses sinais correspondem aos fosfatos que estão coordenados com o íon alumínio. Os sinais que aparecem na região entre $\delta = -8$ e $\delta = -10$ correspondem aos átomos de fósforo que estão acoplando com um outro átomo de fósforo (Q^1), ou seja, são fósforos terminais de trifosfatos e de pirofosfatos coordenados com o íon alumínio; enquanto que os sinais na região entre $\delta = -16$ e $\delta = -18$ correspondem aos átomos de fósforo que estão acoplando com dois átomos de fósforo (Q^2), que são átomos de fósforo do meio de cadeia dos trifosfatos coordenados com o íon alumínio. Essa atribuição é condizente com o que é observado na figura 14, onde é possível acompanhar o aumento da intensidade desses sinais com o aumento da concentração do íon alumínio.

Por outro lado, observa-se que os fósforos terminais, do trifosfato coordenado com alumínio, têm deslocamentos químicos em campo alto quando comparados ao trifosfato não-coordenado; enquanto que o fósforo de meio de cadeia, do trifosfato coordenado, tem deslocamento químico em campo baixo comparado ao fósforo equivalente do trifosfato não-coordenado. A coordenação com o íon alumínio atua no deslocamento químico dos núcleos de fósforo de duas formas: o grupo fosfato, que está diretamente coordenado ao íon alumínio, tem um aumento na sua densidade eletrônica e, portanto, tem deslocamento químico menor do que o grupo fosfato equivalente de uma espécie não-coordenada. Por outro lado, a aproximação do íon alumínio exerce um efeito de desblindagem eletrônica no grupo fosfato, vizinho ao outro grupo fosfato diretamente coordenado com o íon alumínio, com o conseqüente aumento no deslocamento químico. Com isso, pode-se concluir que, na mistura 2, a coordenação com o íon alumínio se dá, preferencialmente, de forma bidentada com os grupos fosfatos terminais coordenados diretamente ao íon alumínio, daí o porquê da redução de deslocamento químico observada; enquanto que o fósforo de meio de cadeia da espécie coordenada tem deslocamento químico maior, pois sofre apenas o efeito da desblindagem eletrônica.⁶⁷

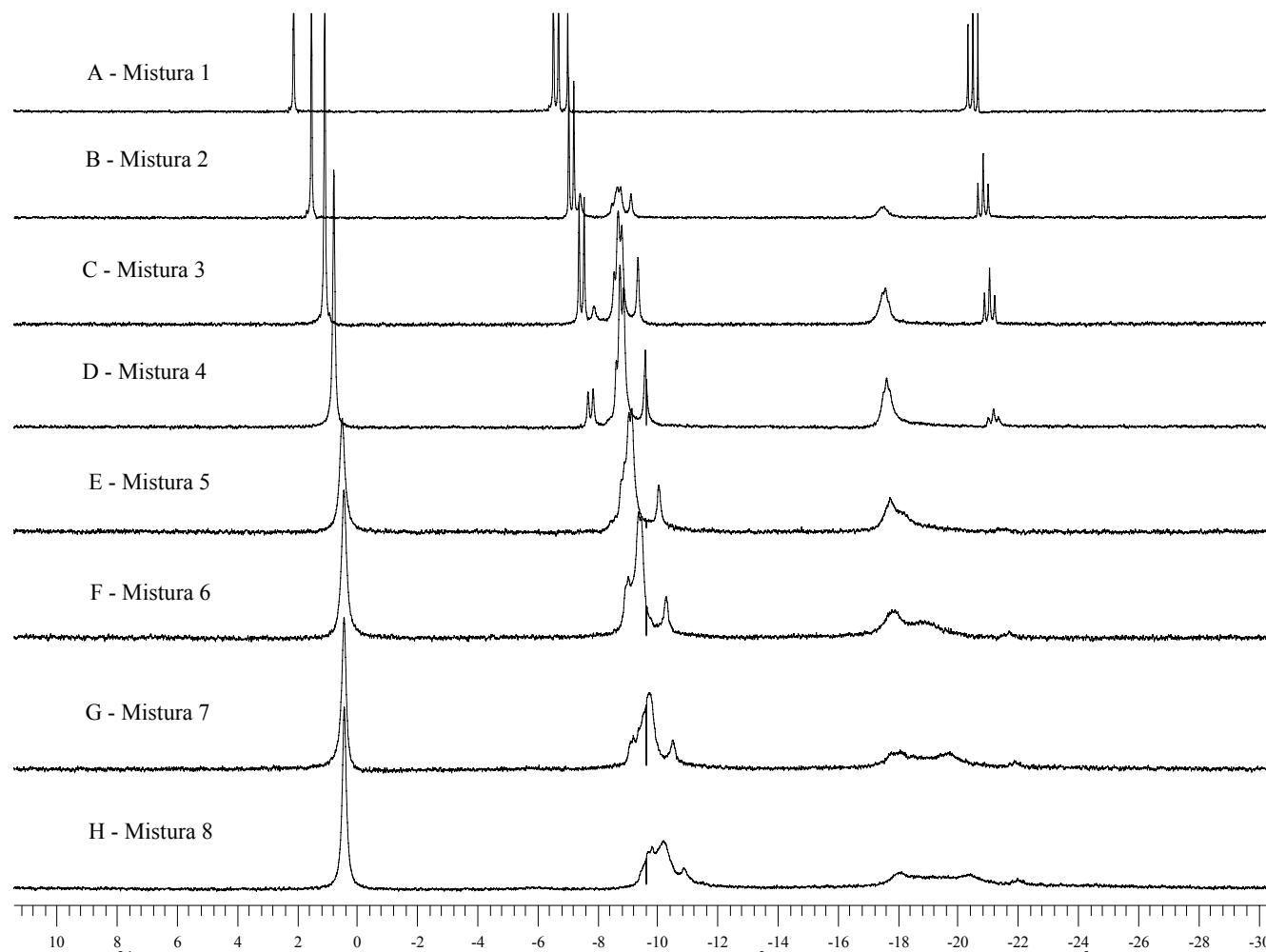


Figura 14 – Espectros de RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) das misturas de fosfatos (A) sem Al^{3+} ; (B) com 0,50 mmol de Al^{3+} ; (C) com 0,75 mmol de Al^{3+} ; (D) com 1,00 mmol de Al^{3+} ; (E) com 1,25 mmol de Al^{3+} ; (F) com 1,50 mmol de Al^{3+} ; (G) com 1,75 mmol de Al^{3+} e (H) com 2,0 mmol de Al^{3+} , mantendo-se constante a concentração de fósforo.

O deslocamento químico ^{31}P é muito sensível a variações de pH.⁷⁰ A adição de íon alumínio a uma solução aquosa reduz o pH do meio, por isso que se observa, na figura 14, uma mudança nos deslocamentos químicos em função da concentração de íons Al^{3+} . Via de regra, no caso de fosfatos, quanto mais ácido for o meio, menor o deslocamento químico. A tabela 10 apresenta o pH de cada uma das soluções estudadas.

Tabela 10. Variação do pH das misturas de fosfatos com a variação da concentração de Al^{3+}

Amostra	Nº de mmols de Al^{3+}	pH
Mistura 1	0,00	6,8
Mistura 2	0,50	6,4
Mistura 3	0,75	6,3
Mistura 4	1,00	5,6
Mistura 5	1,25	5,3
Mistura 6	1,50	4,6
Mistura 7	1,75	4,5
Mistura 8	2,00	4,2

As misturas de 2 a 6 turvam durante a adição de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, mas, sob agitação, tornam-se transparente; a mistura 1 é totalmente transparente; enquanto que as misturas 7 e 8, mesmo sob agitação, continuam turvas. As misturas 7 e 8 formam um gel semelhante aos géis formados por polifosfatos de alumínio e, após alguns dias, transformam-se num sólido branco e quebradiço. No entanto, não é objetivo deste trabalho estudar esse gel.

Os espectros de RMN ^{31}P foram obtidos a temperatura constante (25°C), com um tempo de espera igual a 40 s, que é cerca de 5 (cinco) vezes o T_1 medido para o núcleo do fósforo do fosfato monobásico de sódio ($\delta_P \sim 2$), pois esse foi o maior T_1 observado. A adição do íon alumínio fez com que o valor numérico de T_1 diminuísse. No entanto, utilizou-se o mesmo tempo de espera em todas as aquisições. Com isso, é garantido que as áreas de integração dos espectros são diretamente proporcionais às relações molares das espécies presentes no sistema.

Dessa forma, a relação molar encontrada na mistura 1 é a seguinte:

1 mol de P_1 (NaH_2PO_4) : 0,22 mol de P_2 ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) : 0,85 mol de P_3 ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$)

Considerando-se que na preparação da mistura 1 foram adicionados 2 mmols de P_1 , tem-se, portanto, na mistura 1: **2 mmol de P_1 , 0,44 mmol de P_2 e 1,70 mmol de P_3 .**

O mesmo raciocínio pode ser utilizado para determinar a quantidade em mmols de cada espécie que há em cada uma das misturas analisadas. A tabela 11 apresenta um resumo dessas informações. A título de convenção, $P_3(Al)$ são trifosfatos coordenados; $P_2(Al)$ são pirofosfatos coordenados; $P_1(Al)$ são ortofosfatos coordenados; P / Al é razão entre o nº de mols total de fósforo e o nº de mols de Al^{3+} ; enquanto que $P(Al) / Al$ é a razão entre o nº de mols de fósforo coordenado e o nº de mols de Al^{3+} e Espécies P / Al é a razão entre o nº de mols de espécies contendo P e o nº de mols de Al^{3+} .

Para efeitos de cálculos, considerou-se que o somatório das áreas de integração do espectro corresponde a 7,98 mmol de átomos de fósforo, que é o nº de mols de átomos de fósforo presente na mistura 1 (2 mmol + 0,88 mmol + 5,1 mmol). Assim sendo, nas misturas 5, 6, 7 e 8 onde é possível distinguir com clareza os sinais dos fósforos coordenados com Al^{3+} dos fósforos não-coordenados, mas não é possível atribuir e quantificar com a mesma clareza esses sinais, pode-se saber o teor de fósforos coordenados e o teor de fósforos não-coordenados.

Tabela 11. Quantidade em mmols dos constituintes de cada mistura contendo grupos fosfatos e íon alumínio.

Mist.	Al^{3+}	P_1	P_2	P_3	$P_1(Al)$	$P_2(Al)$	$P_3(Al)$	P / Al	$P(Al)/Al$	Espécies P / Al
1	0,00	2,00	0,44	1,70	0,00	0,00	0,00	-	-	-
2	0,50	2,00	0,24	0,95	0,00	0,27	0,70	16,0	5,3	8,28
3	0,75	2,03	0,15	0,52	0,00	0,41	1,08	10,6	5,4	5,52
4	1,00	2,02	0,02	0,26	0,00	0,48	1,39	8,0	5,1	4,14
5	1,25	2,00	0,00	0,00	0,00	-	-	6,4	4,8	3,31
6	1,50	1,80	0,00	0,00	0,16	-	-	5,3	4,1	2,76
7	1,75	1,95	0,00	0,00	0,17	-	-	4,6	3,4	2,37
8	2,00	1,83	0,00	0,00	0,33	-	-	4,0	3,0	2,07

A partir dos resultados apresentados na tabela 11, pode-se afirmar que:

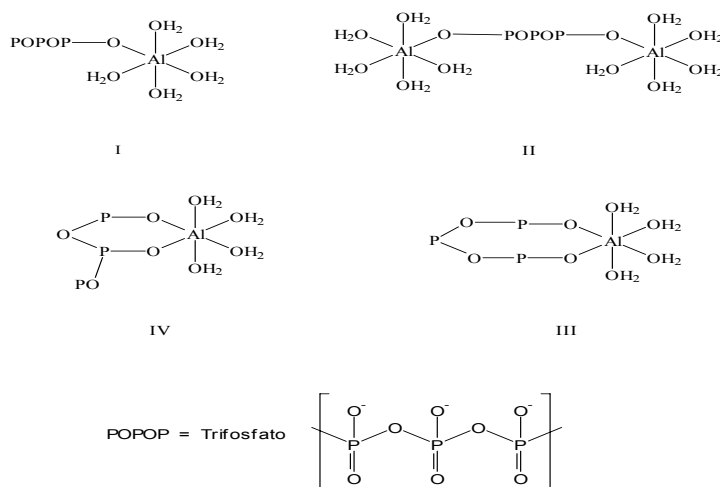
- ✓ Na mistura 2, 42,4% do trifosfato e 52,9% do pirofosfato presentes estão coordenados com o íon alumínio;

- ✓ Na mistura 3, 67,5% do trifosfato e 73,2% do pirofosfato presentes estão coordenados com o íon alumínio; e
- ✓ Na mistura 4, 84,2% do trifosfato e 95,9% do pirofosfato presentes estão coordenados com o íon alumínio.

Apesar de, nas misturas 5, 6, 7 e 8, todo trifosfato e pirofosfato estarem coordenados, não foi possível determinar a quantidade de matéria de cada espécie no meio, por conta do efeito de hidrólise que altera a quantidade de cada uma dessas espécies. Porém, a informação é importante uma vez que demonstra que preferencialmente ocorre a coordenação dos íons alumínio com os pirofosfatos e trifosfatos para só então ocorrer a coordenação do Al^{3+} com o ortofosfato (P_1). Além disso, a coordenação se dá através dos átomos de fósforo terminais, uma vez que o deslocamento químico do núcleo de fósforo que está diretamente coordenado com o Al^{3+} é deslocado para campo alto, devido ao forte efeito de blindagem exercido pelo íon alumínio. Analisando os espectros das amostras que contém Al^{3+} , observa-se que os sinais referentes aos fósforos terminais das espécies coordenadas com o alumínio apresentam esse comportamento (campo mais alto em relação aos mesmos núcleos de espécies não-coordenadas), evidenciando claramente que a coordenação com o alumínio acontece nesse ponto. No caso dos fósforos de meio de cadeia, observa-se que os deslocamentos químicos das espécies coordenadas com alumínio se apresentam em campo baixo relativo às mesmas espécies não-coordenadas.⁷¹ Com isso, conclui-se que a coordenação se dá preferencialmente com os fósforos de fim de cadeia. Os trifosfatos e pirofosfatos coordenados com alumínio podem se coordenar de maneira monodentada ou bidentada. No caso do trifosfato, se a coordenação se der de maneira monodentada (espécie I, esquema 10), o espectro de RMN ^{31}P deve apresentar três sinais distintos. Ou seja: um duplete referente ao fósforo terminal coordenado, um duplete referente ao fósforo terminal não-coordenado, e um duplete de duplete referente ao fósforo de meio de cadeia não-coordenado. Esse duplete de duplete pode se apresentar como um tripleto, dependendo da largura de linha dos sinais; caso a coordenação seja bidentada e ocorrendo através dos fósforos terminais (espécie II ou III, esquema 10), o espectro apresentaria dois sinais: um duplete referente aos fósforos terminais coordenados e um tripleto referente ao fósforo de meio de cadeia não-coordenado. O mesmo raciocínio pode ser utilizado no caso do pirofosfato. Se a espécie coordenada for monodentada, tem-se dois sinais distintos no espectro; se a espécie coordenada for bidentada, tem-se

apenas um sinal no espectro. No esquema 10, tem-se as possíveis espécies de trifosfato coordenado com alumínio presentes nas misturas.

Esquema 10



Os espectros (B) e (C) apresentados na figura 14 indicam que há apenas um sinal para o pirofosfato coordenado e dois sinais para o trifosfato coordenado. A multiplicidade desses sinais não está bem definida por conta do alargamento dos sinais devido ao momento quadrupolar do núcleo de alumínio, mas o sinal atribuído aos fósforos terminais se apresenta como um dubleto. A atribuição desses sinais foi feita considerando-se os deslocamentos químicos, as relações entre as áreas de integração e os coeficientes de difusão medidos no experimento de DOSY (figura 18).

Tabela 12. Atribuição dos espectros apresentados na figura 14. Misturas contendo grupos fosfatos e íon alumínio.

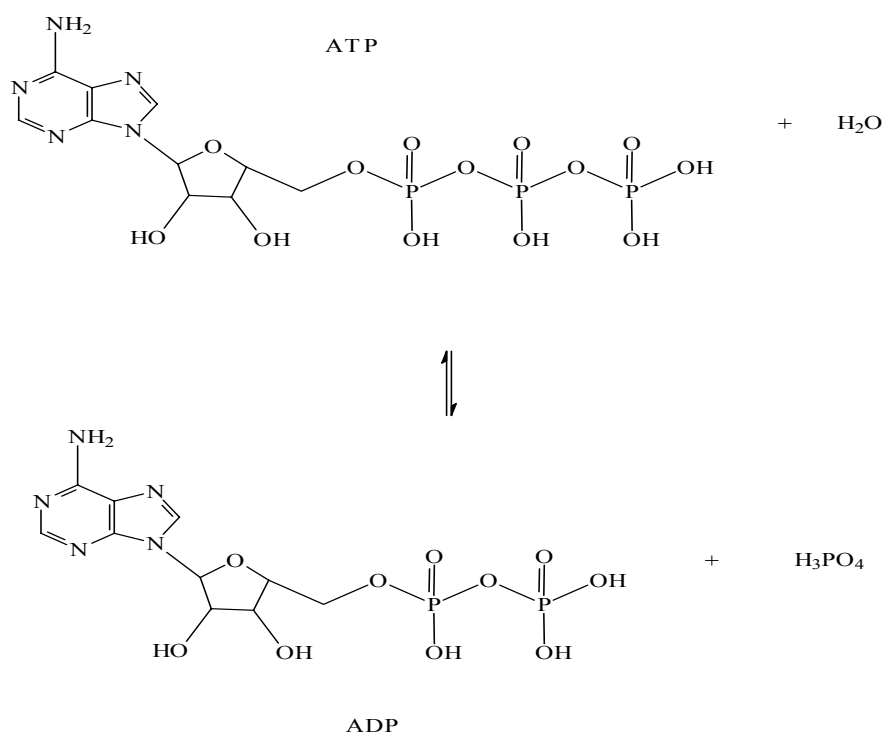
Mistura	Deslocamento Químico (δ) – em ppm						
	P ₁	P ₂	P ₃		P ₂ (Al)	P ₃ (Al)	
			Q ¹	Q ²		Q ¹	Q ²
1	2	- 7	- 6,5	- 20,4	-	-	-
2	1,6	- 7,3	- 6,9	- 20,8	- 8,9	- 8,5	- 17,5
3	1,1	- 7,7	- 7,3	- 21,0	- 9,2	- 8,5	- 17,6
4	1,0	-	- 7,7	- 21,2	- 9,6	- 8,7	-17,6
5	0,6	-	-	-	- 10,0 *	- 9,0	- 17,6
						- 8,7 **	- 18,1 **
6	0,5	-	-	-	- 10,2 *	- 9,3	- 17,7
						- 8,8 **	-18,8 **
7	0,5	-	-	-	- 10,4 *	- 9,6	- 17,9
						- 9,1 **	-19,6 **
8	0,5	-	-	-	- 10,9 *	- 10,4	- 18,0
						- 9,6 **	- 20,4 **

* Nessas misturas há sinais de P₂(Al) sobrepostos por sinais Q¹ de P₃(Al);
 ** Espécie na qual a coordenação com Al³⁺ se dá através do Q².

A literatura descreve que trifosfatos, em presença do íon alumínio, sofrem hidrólise produzindo pirofosfato e ortofosfato⁷². Por isso, nas mistura 3 e 4 observa-se uma maior quantidade de P_1 do que a que foi introduzida na mistura inicial.

Os espectros (E), (F), (G) e (H) na figura 14 apresentam alguns sinais adicionais em relação aos espectros com menor quantidade de Al^{3+} [(A), (B), (C) e (D)]. Os sinais atribuídos aos fósforos Q^2 (meio de cadeia) coordenados apresentam-se alargados e, nos espectros (E) e (F), apresentam pelo menos dois sinais, sendo que o sinal adicional apresenta-se em campo mais alto (ver tabela 12). Além disso, a relação entre as áreas de integração dos sinais de Q^2 e Q^1 coordenados não obedece à relação esperada de 1:2. Isso é um indicativo de que houve mudanças no sistema. O fato de o sinal adicional apresentar-se em campo mais alto sugere que a partir desse momento, devido à maior disponibilidade de íons Al^{3+} , tem-se coordenação através de fósforo de meio de cadeia. Isso deveria provocar uma mudança nos sinais atribuídos aos fósforos Q^1 , com o surgimento de um sinal em campo mais baixo, semelhante ao observado no sinal de Q^2 vizinho ao fósforo terminal e coordenado (espectro B). E é exatamente isso que ocorre, há o surgimento de um sinal em campo mais baixo, que aumenta de intensidade relativa com o aumento da concentração de Al^{3+} [de (E) para (H)].

A quantidade de $P_1(Al)$ nas misturas 6, 7 e 8 foi calculada usando-se a área de integração do sinal atribuído a essa espécie. O mesmo apresenta-se como um sinal alargado em $\delta = -5,9$.⁷³ Na figura 14, por conta da apresentação dos espectros, não é possível observar esse sinal, no entanto, nos espectros individuais (anexo V) observa-se claramente esses sinais. Vale observar que nas misturas 7 e 8 há mais ortofosfatos (2,12 mmols e 2,16 mmols, respectivamente) do que a quantidade de ortofosfatos na mistura inicial (2,00 mmols), comprovando que ocorreu hidrólise. Esse é um fenômeno semelhante ao que ocorre nos sistemas biológicos com a transformação de ATP – Trifosfato de Adenosina, em ADP – Difosfato de Adenosina (esquema 11).

Esquema 11

A figura 15 apresenta o espectro de RMN ^{31}P MAS do sólido formado a partir da mistura 8, sendo possível identificar três regiões bem distintas: grupos Q^0 não-coordenados com alumínio – δ em torno de 2 ppm; grupos Q^1 coordenados com alumínio – δ em torno de - 12 ppm; e grupos Q^2 coordenados com alumínio – δ em torno de - 20 ppm.⁷⁴

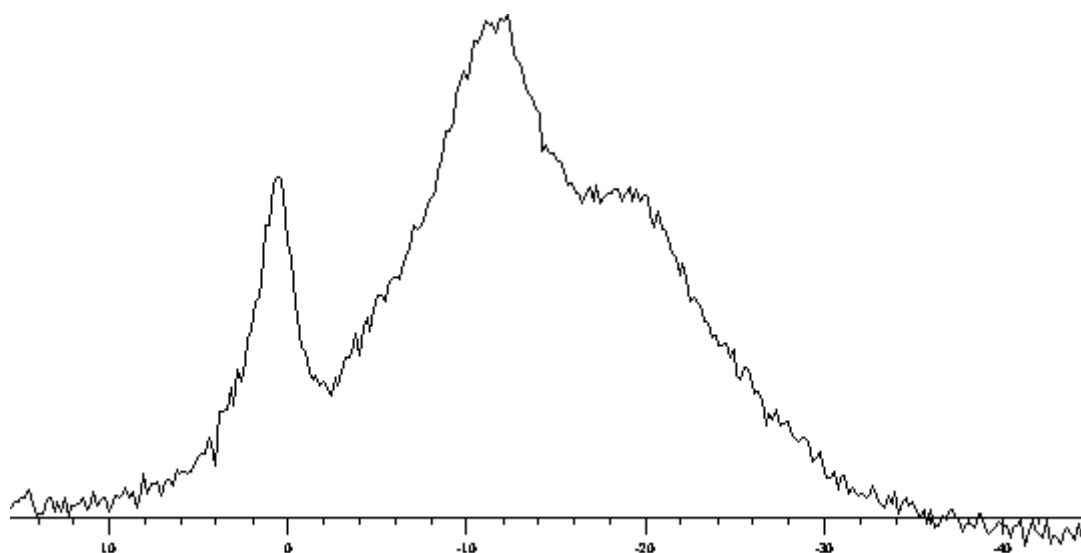


Figura 15 – Espectro de RMN ^{31}P MAS do sólido formado a partir da mistura 8.

As figuras de 16 a 23 apresentam os espectros de DOSY ^{31}P das misturas de 1 a 8, obtidos à temperatura de 25°C.

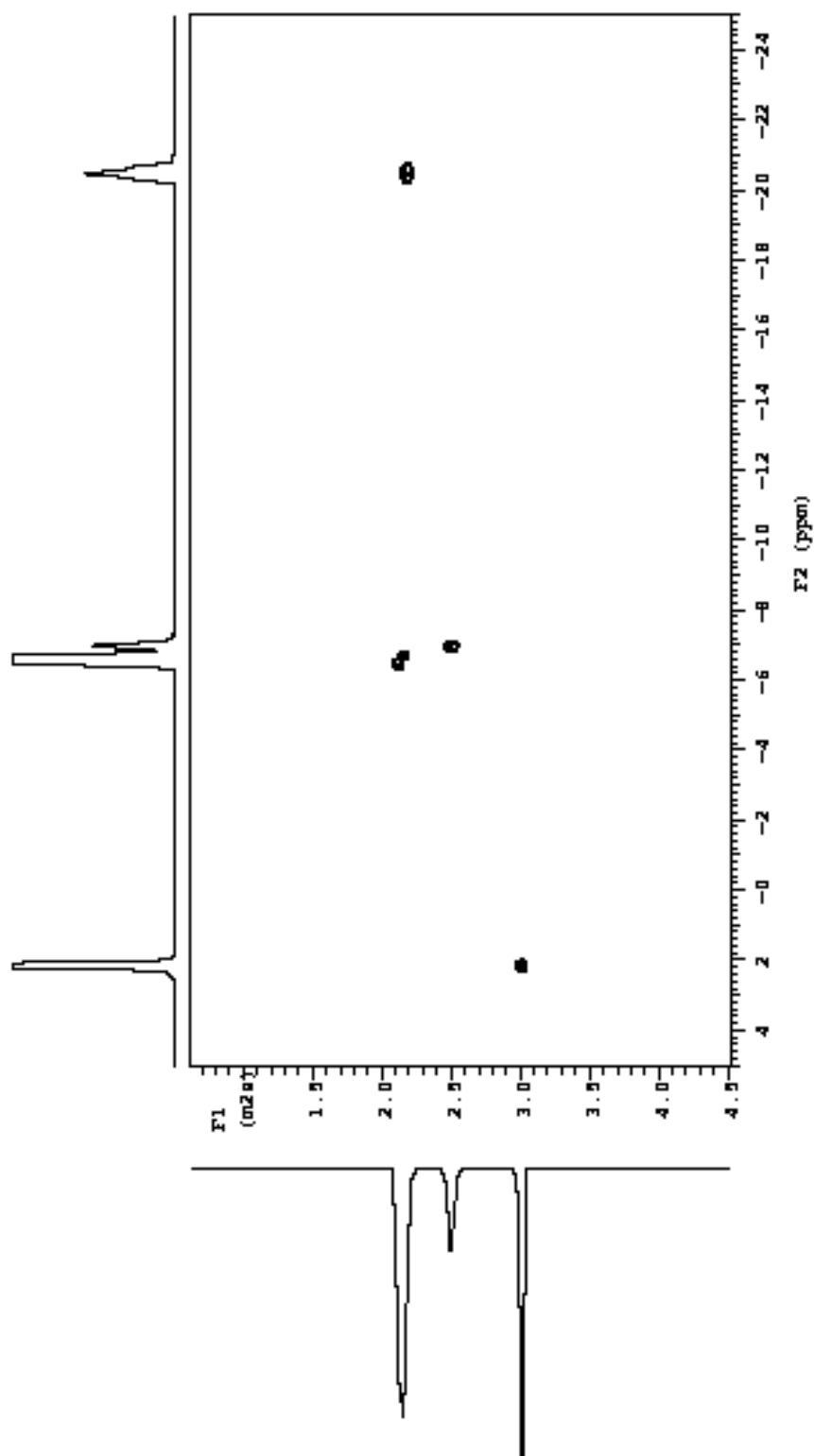


Figura 16 – Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 1, $\text{D}/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

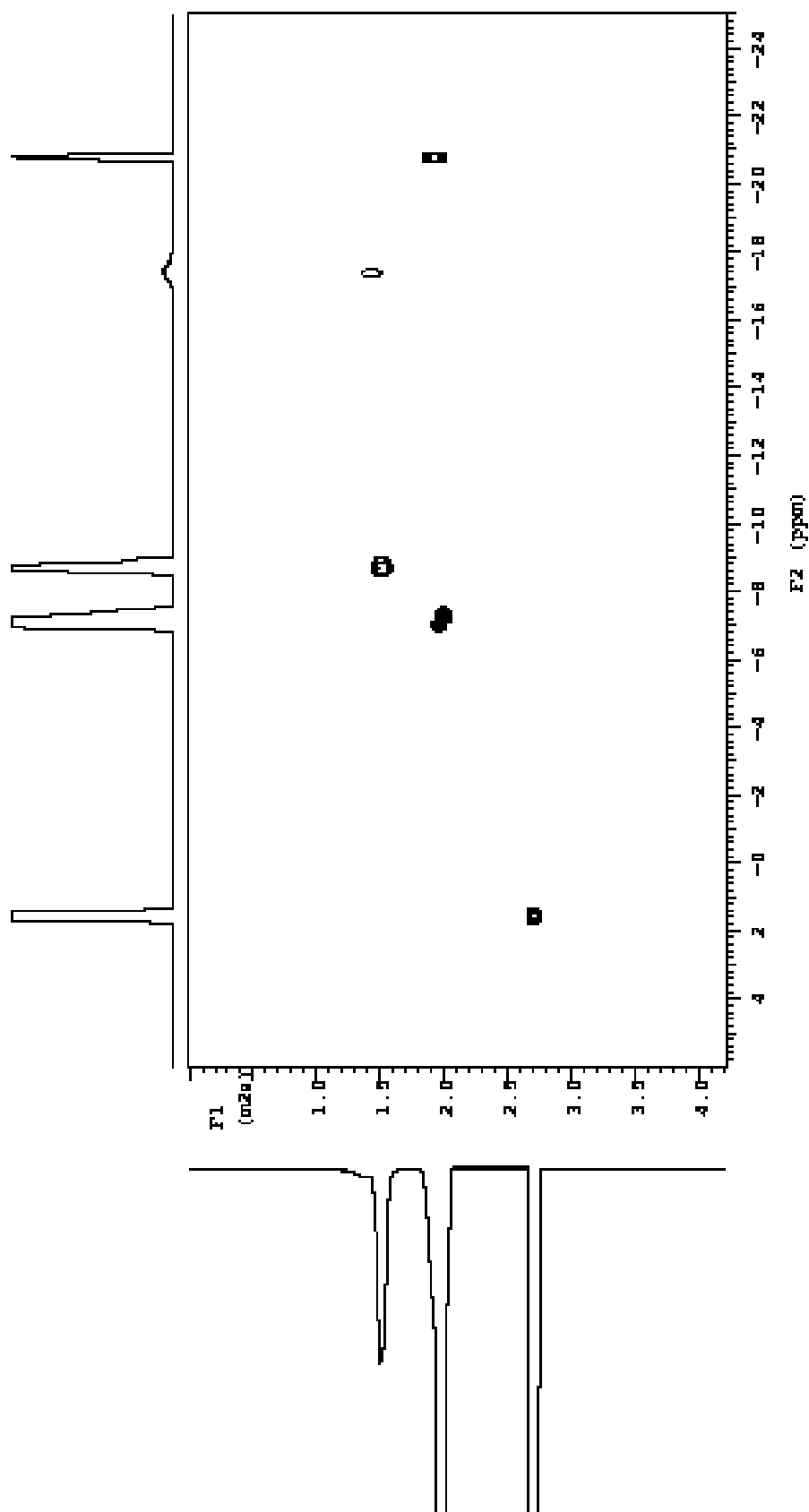


Figura 17 – Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 2, $\text{D}/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

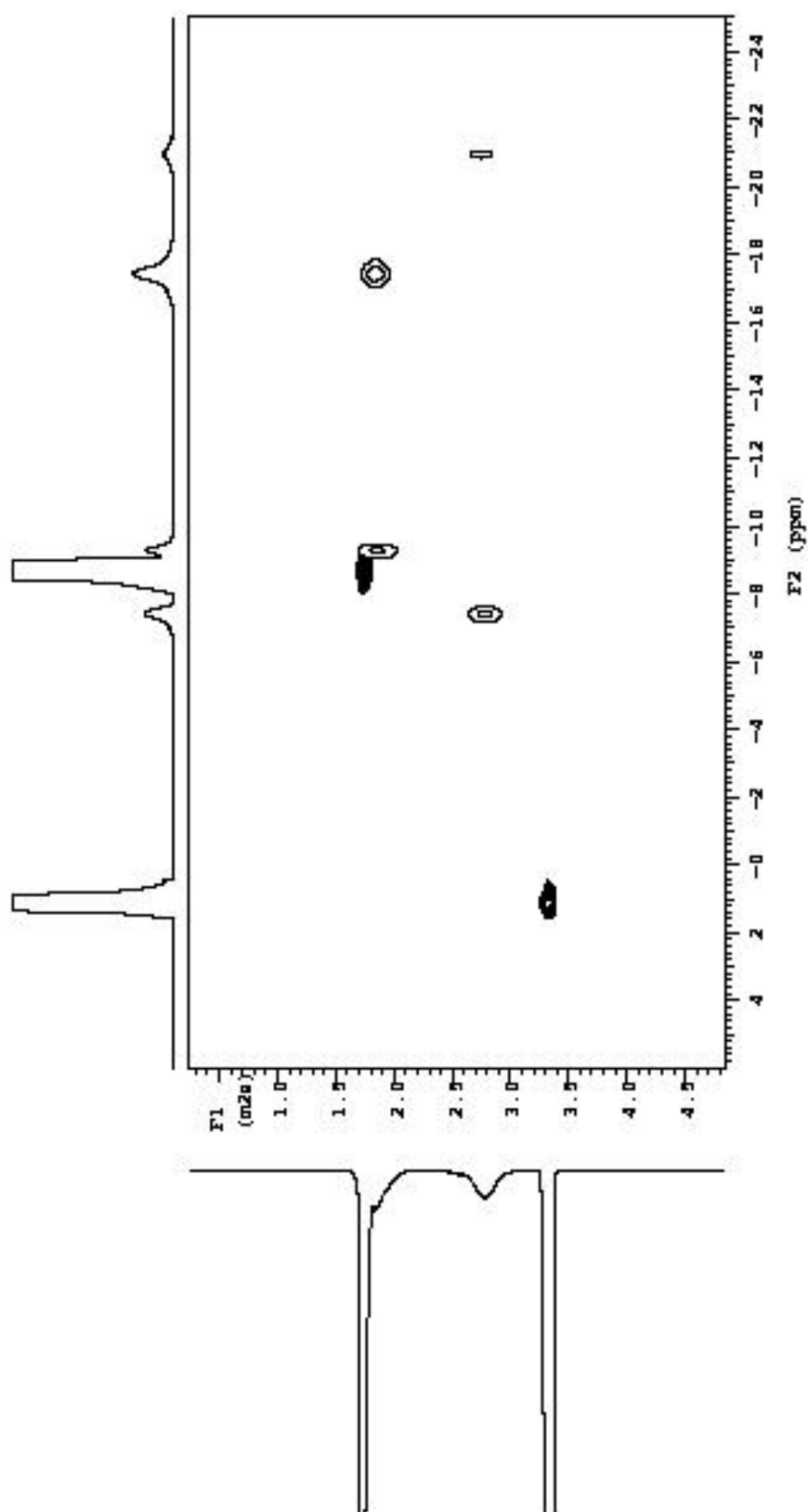


Figura 18 – Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 3, $\text{D}/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

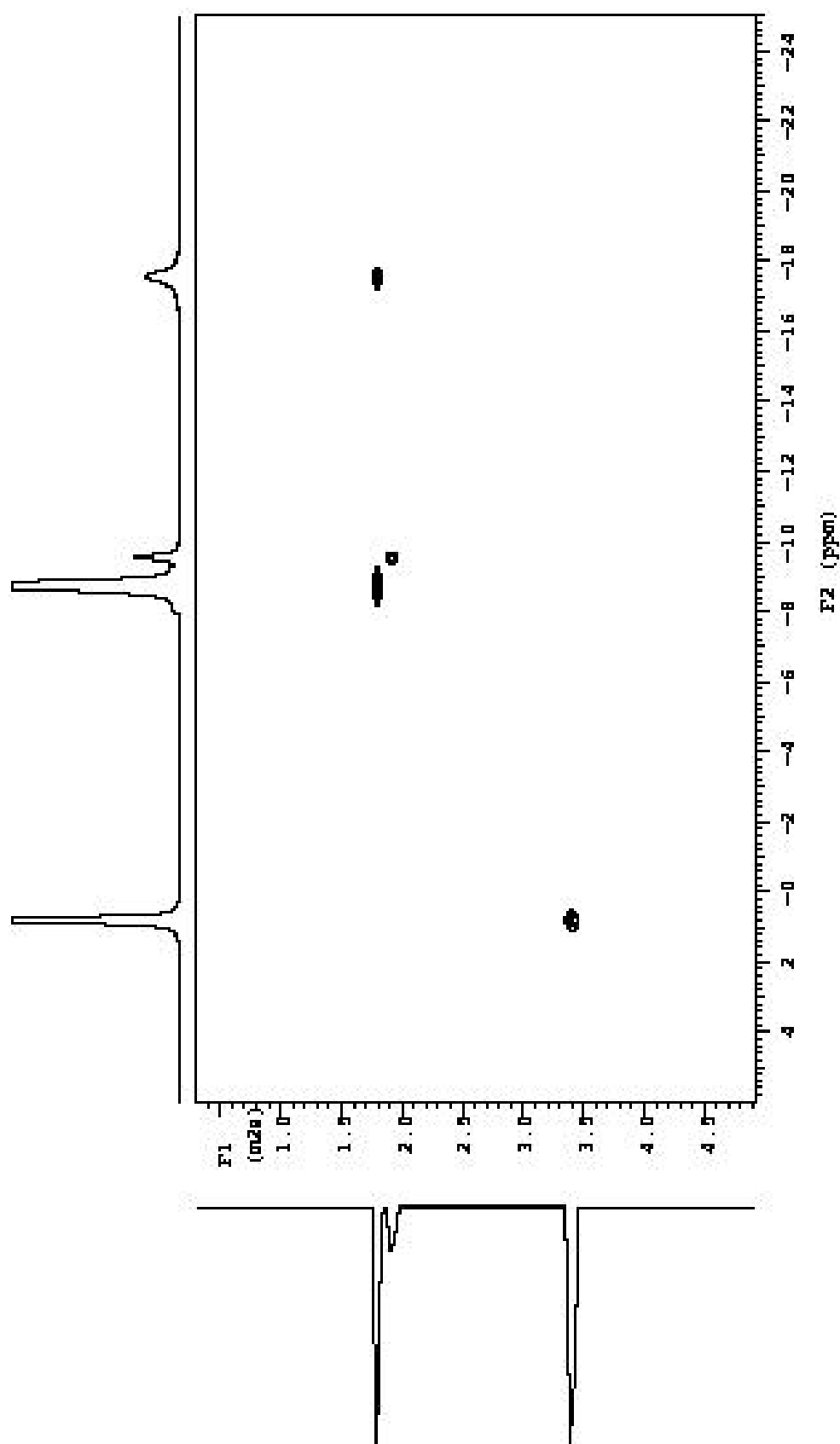


Figura 19 – Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 4, $\text{D}/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

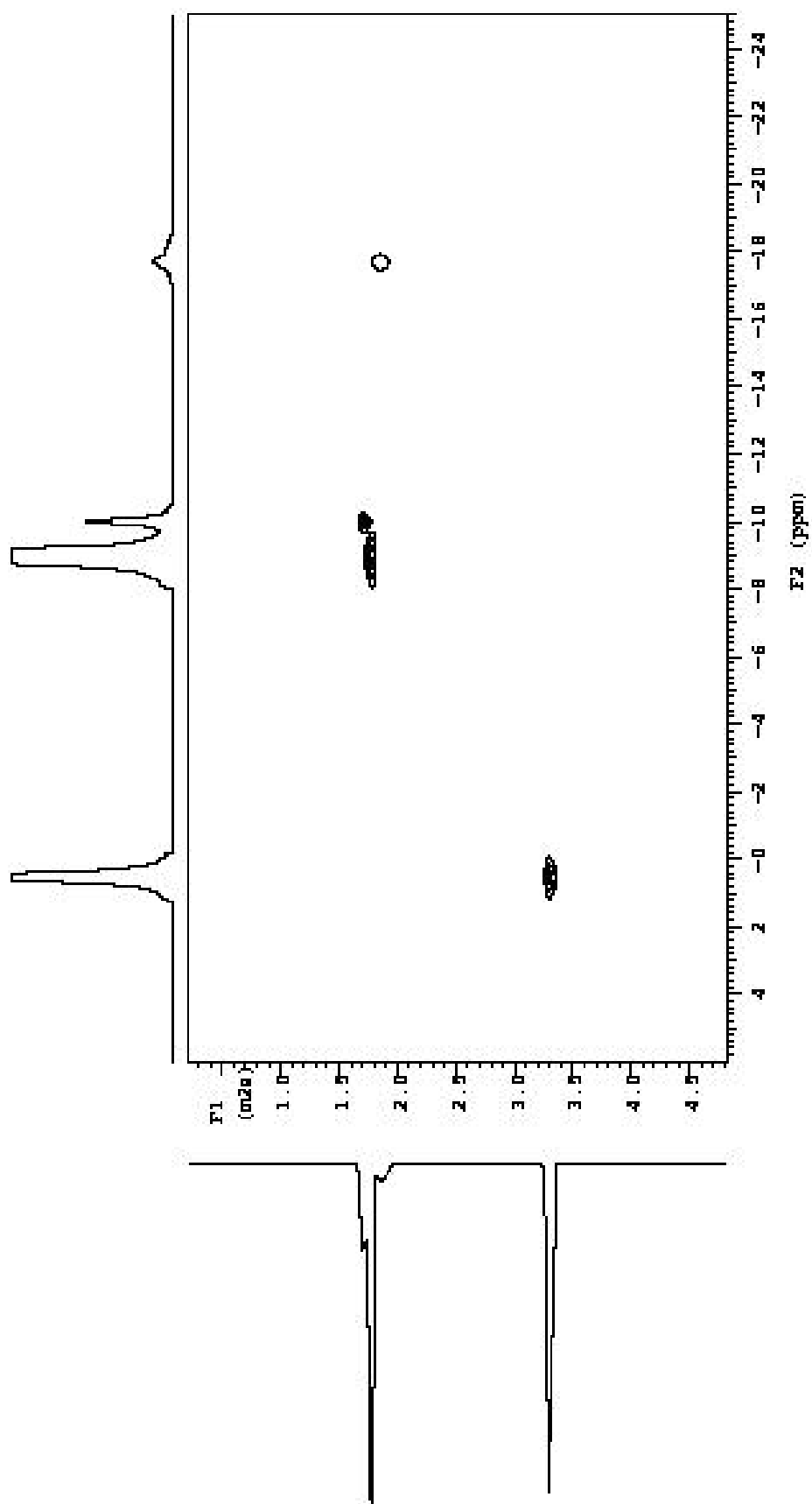


Figura 20 – Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 5, $D/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

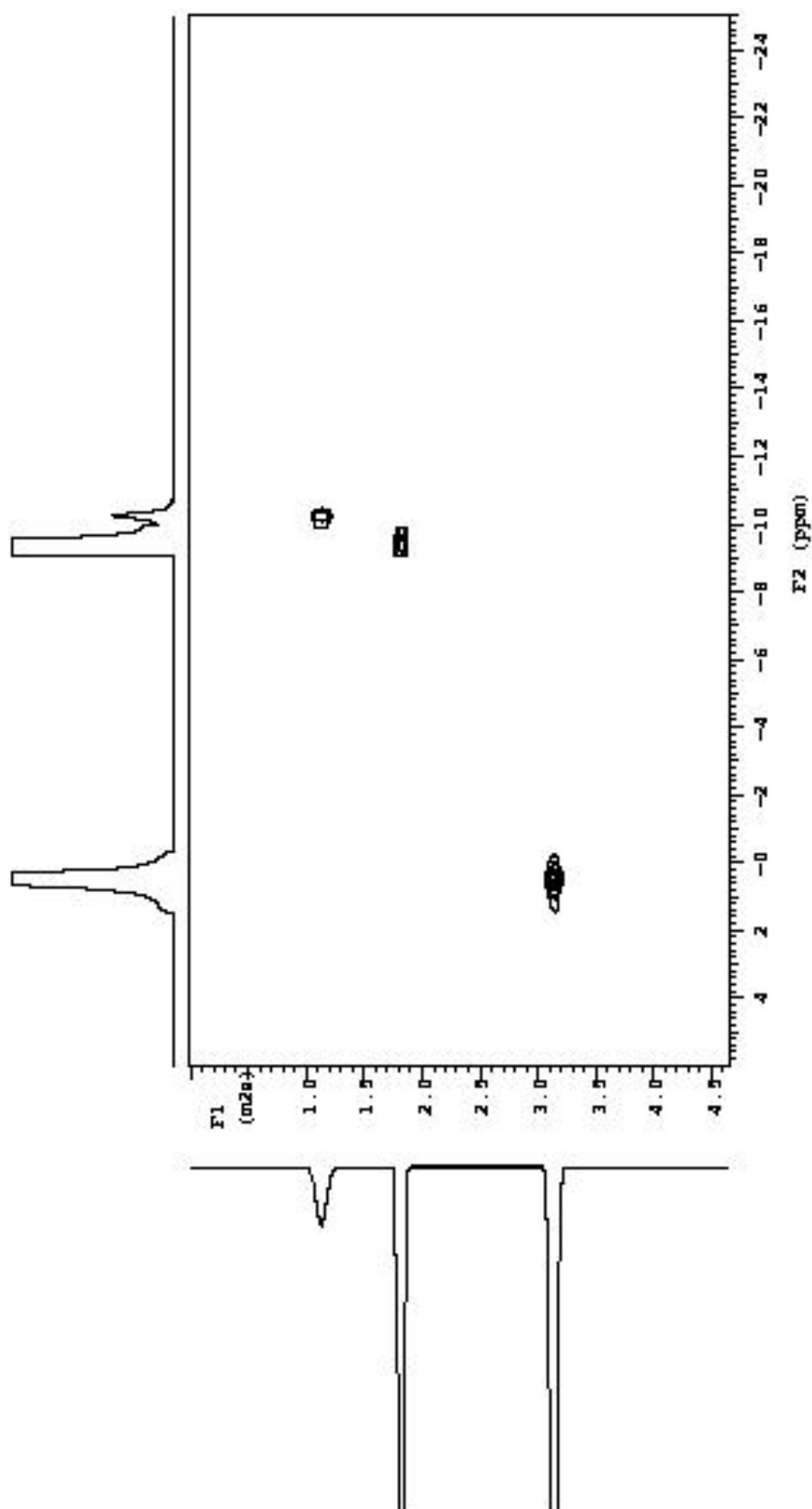


Figura 21 – Espectro DOSY ^3P (121 MHz, H_2O) da mistura 6, $D/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

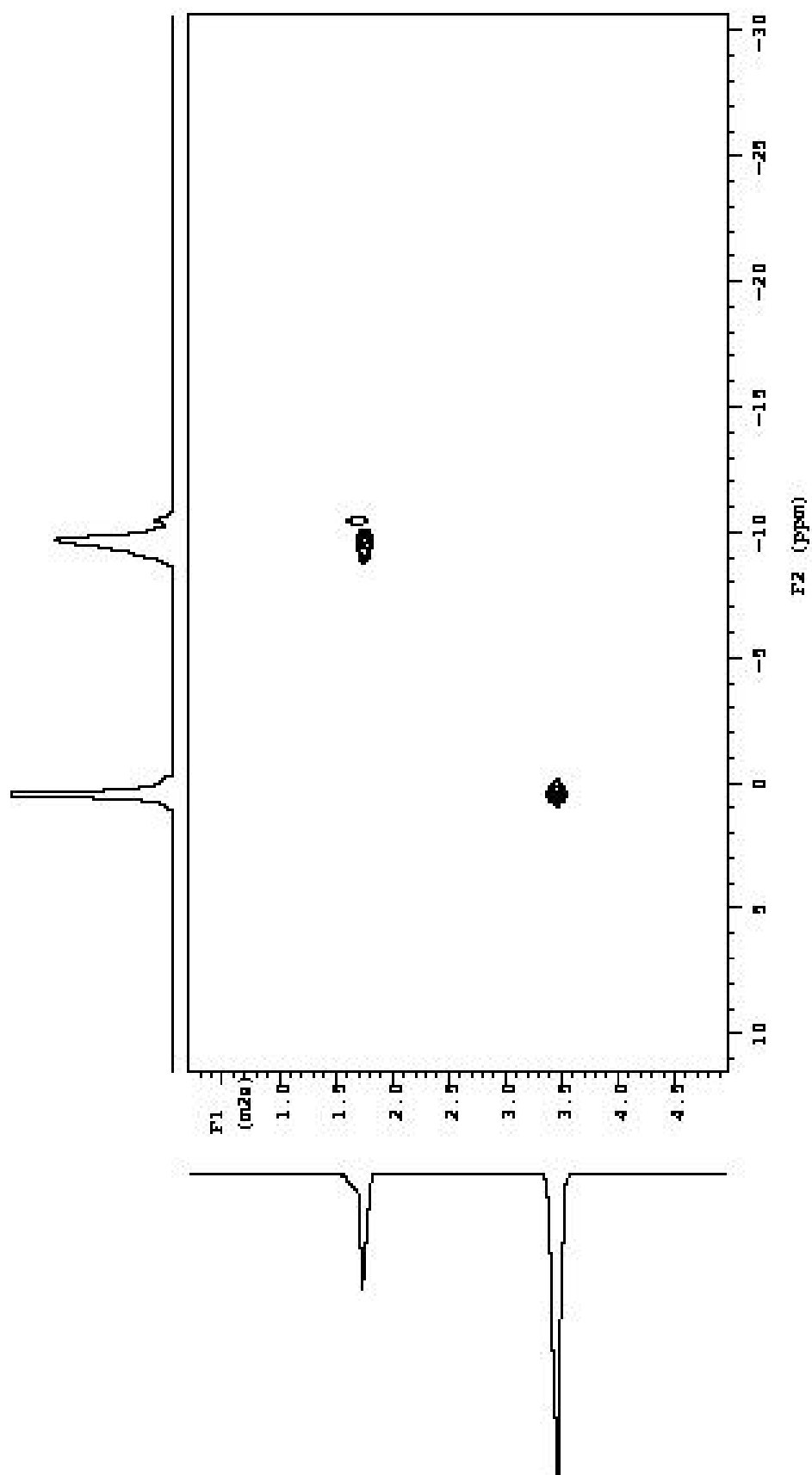


Figura 22 – Espectro DOSY ^{31}P (121 MHz, H_2O) da mistura 7, $\text{D}/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

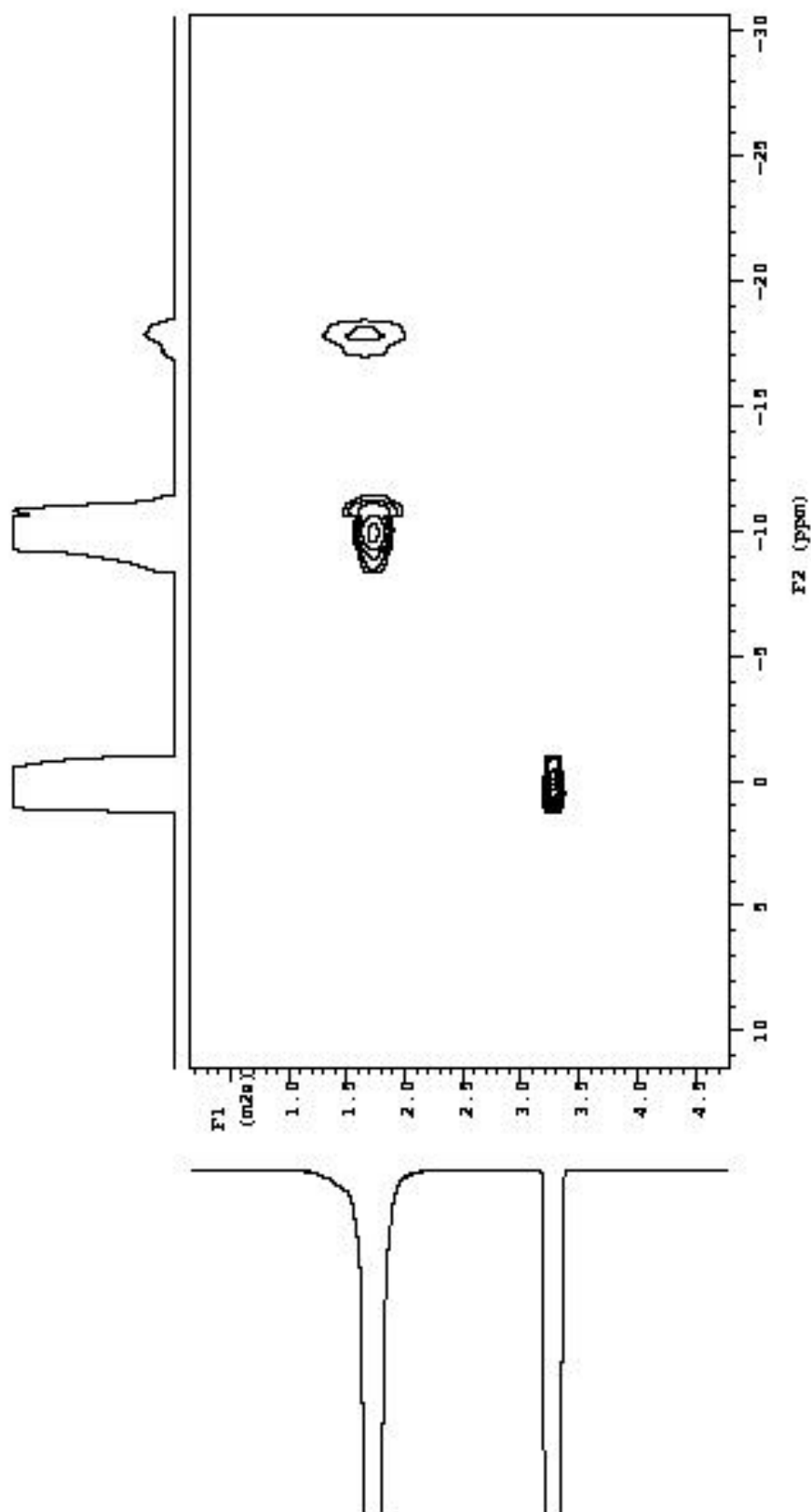


Figura 23 – Espectro DOSY ^3P (121 MHz, H_2O) da mistura 8, $\text{D}/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

A tabela 13 apresenta de maneira resumida os coeficientes de difusão (D) das espécies presentes em cada uma das misturas. Os valores de D estão expressos em $10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ e foram extraídos dos experimentos de DOSY ^{31}P .

É importante frisar que a comparação entre os coeficientes de difusão de uma dada espécie em diferentes misturas não é um bom parâmetro de avaliação, uma vez que há duas variáveis que estão atuando e alterando a viscosidade do sistema e, conseqüentemente, o coeficiente de difusão das espécies envolvidas no mesmo. A adição de solução de nitrato de alumínio dilui o sistema, provocando uma redução na viscosidade e um aumento no coeficiente de difusão das espécies; por outro lado, a coordenação dos fosfatos com o íon alumínio provoca um aumento na viscosidade do sistema e redução no coeficiente de difusão. Dessa forma, preferiu-se comparar os coeficientes de difusão das espécies contidas numa mesma mistura, eliminando-se o efeito da viscosidade.

Por outro lado, a variação da viscosidade de uma situação para outra pode ser acompanhada pela variação do coeficiente de difusão do ortofosfato não-coordenado, pois essa espécie não sofre alteração durante o processo, podendo ser utilizada para esse fim, de maneira semelhante ao trabalho de Berger e Cabrita⁷⁵ com o TMS. Por exemplo, comparando-se os coeficientes de difusão do ortofosfato não-coordenado (P_1) nas misturas 1 e 2 (tabela 13), observa-se que houve uma redução, o que implica em dizer que o fator diluição foi menos importante nessa transição; no entanto, se a comparação for feita entre as misturas 2 e 3, observa-se que, nesse caso, o fator complexação é menos importante do que o fator diluição.

Tabela 13. Coeficientes de difusão das espécies em cada mistura contendo grupos fosfatos com íons alumínio.

	Coeficiente de Difusão – $D/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$				
	P_1	P_2	P_3	$\text{P}_2(\text{Al})$	$\text{P}_3(\text{Al})$
Mistura 1	3,01 +/- 0,01	2,52 +/- 0,03	2,15 +/- 0,01	-	-
Mistura 2	2,71 +/- 0,01	-	1,95 +/- 0,04	-	1,48 +/- 0,12
Mistura 3	3,34 +/- 0,03	-	2,79 +/- 0,19	1,84 +/- 0,13	1,78 +/- 0,06
Mistura 4	3,40 +/- 0,03	-	-	1,93 +/- 0,03	1,81 +/- 0,02
Mistura 5	3,31 +/- 0,02	-	-	1,74 +/- 0,02	1,86 +/- 0,07
Mistura 6	3,15 +/- 0,02	-	-	1,15 +/- 0,05	1,83 +/- 0,02
Mistura 7	3,48 +/- 0,02	-	-	1,75 +/- 0,04	1,67 +/- 0,12
Mistura 8	3,28 +/- 0,03	-	-	1,74 +/- 0,11	1,67 +/- 0,30

Na mistura 1 (figura 16), observa-se claramente a separação dos componentes da mistura de acordo com os seus coeficientes de difusão (D). O trifosfato apresenta coeficiente de difusão menor do que o pirofosfato, que por sua vez possui coeficiente de difusão menor que o ortofosfato.

Na mistura 2 (figura 17), verifica-se que o coeficiente de difusão do trifosfato coordenado com alumínio [$P_3(Al)$] é menor do que o coeficiente de difusão do trifosfato não-coordenado [P_3]. Isso é consistente com a hipótese de que o $P_3(Al)$ tem raio hidrodinâmico maior do que o P_3 .

Na mistura 3 (figura 18), pode-se distinguir 4 (quatro) espécies, são elas: O fosfato Q^0 não-coordenado, com $D = 3,33 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$; o trifosfato não-coordenado, com $D = 2,77 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$; o trifosfato coordenado, com $D = 1,80 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$; e o pirofosfato coordenado, com $D = 1,86 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. O coeficiente de difusão do pirofosfato não-coordenado não foi detectado porque o mesmo se apresenta em pequena quantidade na mistura (ver tabela 11 – 0,15 mmol).

No espectro apresentado na figura 19 (mistura 4), não é possível observar o coeficiente de difusão do trifosfato não-coordenado por causa da reduzida concentração dessa espécie na mistura (ver tabela 11 – 0,26 mmol de P_3). Nessa mistura, o coeficiente de difusão do fosfato Q^0 não-coordenado é igual a $2,81 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$; o trifosfato coordenado tem $D = 1,50 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$; e o pirofosfato coordenado tem $D = 1,60 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$.

A partir da mistura 5, os espectros tornaram-se um pouco mais complexos e de difícil interpretação. Os valores de D que foram atribuídos a $P_3(Al)$, nessas misturas são médias ponderadas dos coeficientes de difusão das espécies que têm seus sinais sobrepostos no espectro de RMN ^{31}P .

Na figura 20, é possível observar três espécies: o fosfato Q^0 não-coordenado apresenta coeficiente de difusão igual a $3,31 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ e o trifosfato coordenado apresenta coeficiente de difusão igual a $1,82 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$; há uma outra espécie (Q^1) com coeficiente de difusão igual a $1,73 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. Essa espécie (Q^1) só poderia ser atribuída a pirofosfato coordenado ou trifosfato coordenado, como não há sinais na região de Q^2 (entre -15 ppm e -21 ppm) com o mesmo coeficiente de difusão, conclui-se que se trata de pirofosfato coordenado. No entanto, o coeficiente de difusão dessa espécie (Q^1) é menor do que o coeficiente do trifosfato coordenado. O que, em princípio, não seria coerente, uma vez que o trifosfato coordenado deveria ter um coeficiente de difusão

menor do que o pirofosfato, como visto nos casos anteriores. Considerando-se que essa espécie (Q^1) trata-se de pirofosfato coordenado e há apenas um sinal atribuído à mesma, com deslocamento em campo mais alto, forçoso é admitir que esse pirofosfato está coordenado com dois íons alumínio, o que aumentaria o efeito de blindagem sobre cada núcleo de fósforo. Além disso, cada um desses íons alumínio estaria coordenado a outros grupos fosfatos. Isso faria com que essa espécie tivesse um raio hidrodinâmico maior do que o raio hidrodinâmico do trifosfato coordenado e, por consequência, um coeficiente de difusão menor. Isso pode ser um indicativo que uma macroestrutura estaria sendo produzida. Esse efeito deveria ser potencializado à medida que aumenta a disponibilidade de íons alumínio. E efetivamente é isso que se observa, uma vez que no espectro apresentado na figura 21 há uma grande diferença entre o coeficiente de difusão – ΔD desse pirofosfato e o coeficiente de difusão dos Q^1 coordenados, comparados com o observado no espectro apresentado na figura 20 (a mistura 5 apresenta $\Delta D = 9,0 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, enquanto que na mistura 6, $\Delta D = 4,4 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$). A diferença sugere que o pirofosfato do espectro apresentado na figura 21 pertence a uma espécie com raio hidrodinâmico bem maior do que a apresentada na figura 20. Esse é um indicativo de que um sistema supramolecular está sendo formado com o aumento da concentração de Al^{3+} .

Visando confirmar (ou desmentir) essa suposição, foi obtido o espectro de COSY ^{31}P - ^{31}P , reproduzido na figura 24. A questão é: se o Q^1 ($\delta = -10$) for um trifosfato, o espectro COSY deve apresentar uma correlação desse núcleo com um núcleo Q^2 ; se o Q^1 em estudo for um pirofosfato, o espectro COSY não deve apresentar correlação com núcleo Q^2 . No entanto, se os núcleos Q^1 do pirofosfato forem magneticamente equivalentes, será observado, no espectro COSY, apenas o sinal correspondente a esses núcleos na diagonal principal. Porém, se não forem magneticamente equivalentes, observar-se-á dois sinais no espectro de 1D e a correspondente correlação no espectro COSY.

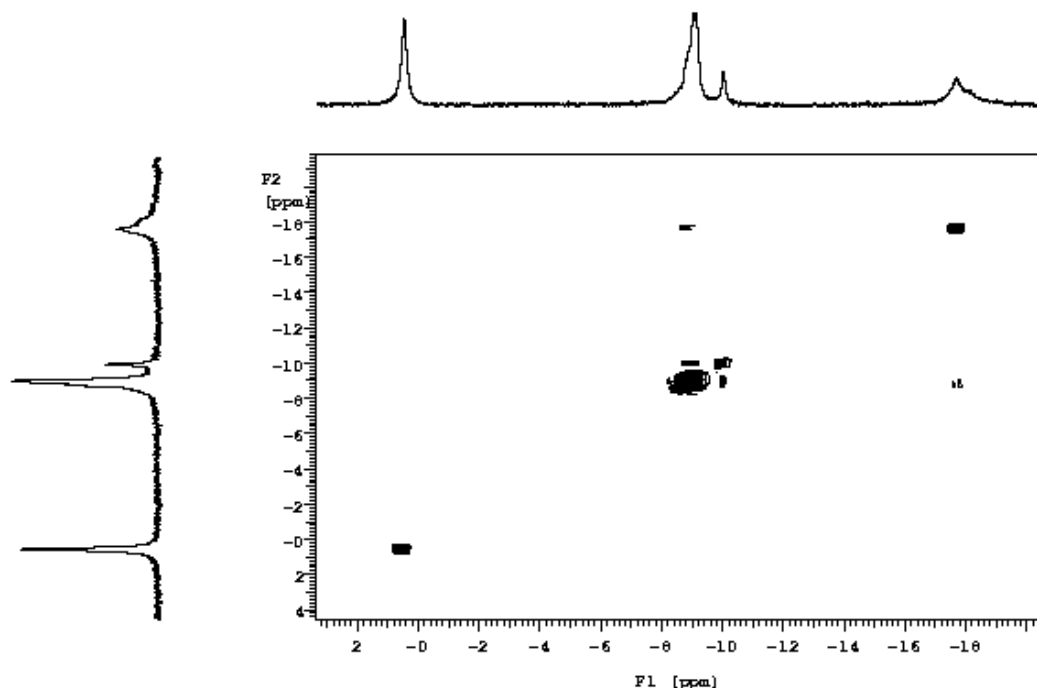


Figura 24 – COSY ^{31}P - ^{31}P (121 MHz, H_2O) da Mistura 6.

No espectro COSY ^{31}P - ^{31}P observa-se a correlação dos núcleos Q^2 ($\delta = -17$) e Q^1 ($\delta = -9$) referente aos trifosfatos coordenados com alumínio; os núcleos Q^1 ($\delta = -10$) não apresentam correlação com núcleos Q^2 , o que comprova se tratar de pirofosfato.⁷⁶ No entanto, os mesmos correlacionam-se com núcleos Q^1 ($\delta = -9$). Isso implica em dizer que o pirofosfato em questão possui núcleos de fósforo magneticamente não-equivalentes e, como o mesmo apresenta coeficiente de difusão bem menor do que as outras espécies presentes – espectro DOSY ^{31}P (figura 21), conclui-se que esse pirofosfato está inserido numa espécie com maior raio hidrodinâmico, servindo como ponte na formação do sistema supramolecular.

Para comprovar a possibilidade de que o pirofosfato possa se coordenar com dois íons alumínio, à medida que aumenta a disponibilidade desse cátion, realizaram-se os experimentos em separado com pirofosfato. A figura 25 apresenta os espectros de RMN ^{31}P dessas soluções. No espectro B, observa-se dois sinais, sendo atribuídos ao pirofosfato não-coordenado ($\delta \sim -6$) e ao pirofosfato coordenado com o íon alumínio de forma bidentada ($\delta \sim -9$) – espécies I e II, esquema 11; no espectro C, há um sinal entre os sinais do pirofosfato livre e coordenado. Esse sinal corresponde ao núcleo Q^1 , da espécie coordenada de forma monodentada, que não está diretamente coordenado com o

íon alumínio – espécie III. O outro núcleo Q^I dessa espécie apresenta sinal de ressonância sobreposto ao sinal da espécie coordenada de forma bidentada. Isso confirma as interpretações feitas a partir do espectro COSY da mistura 6; no espectro D, observa-se que todo pirofosfato está coordenado, de forma bidentada, com o íon alumínio; e no espectro E, há o surgimento de um sinal alargado em campo alto, atribuídos às espécies de pirofosfatos coordenados com mais de um íon alumínio – espécies V e VI.⁷⁷ O esquema 12 apresenta as possíveis espécies de pirofosfato coordenados com alumínio presentes nas amostras.

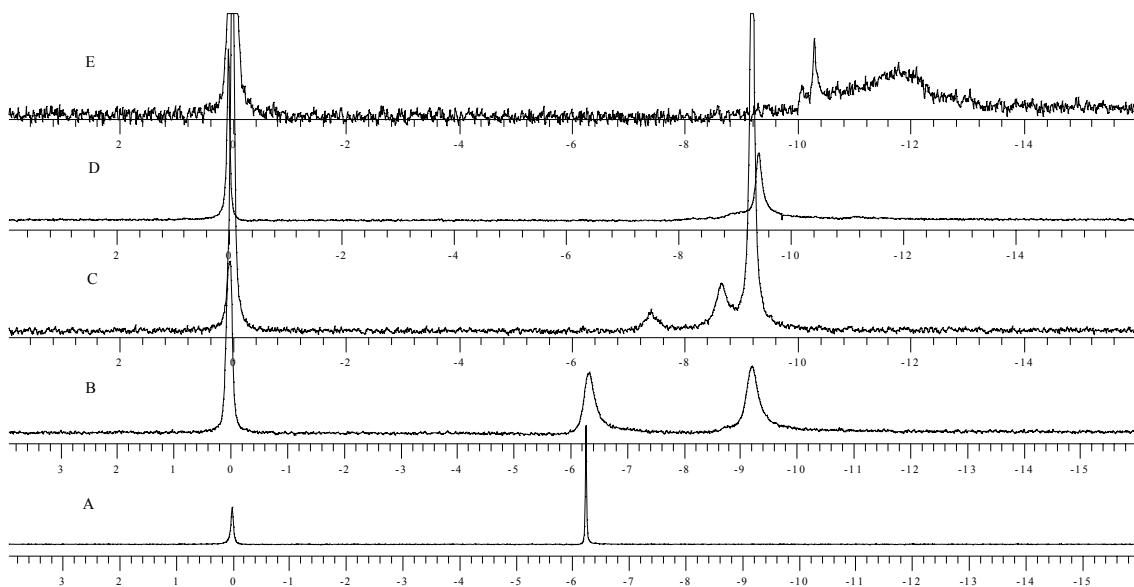
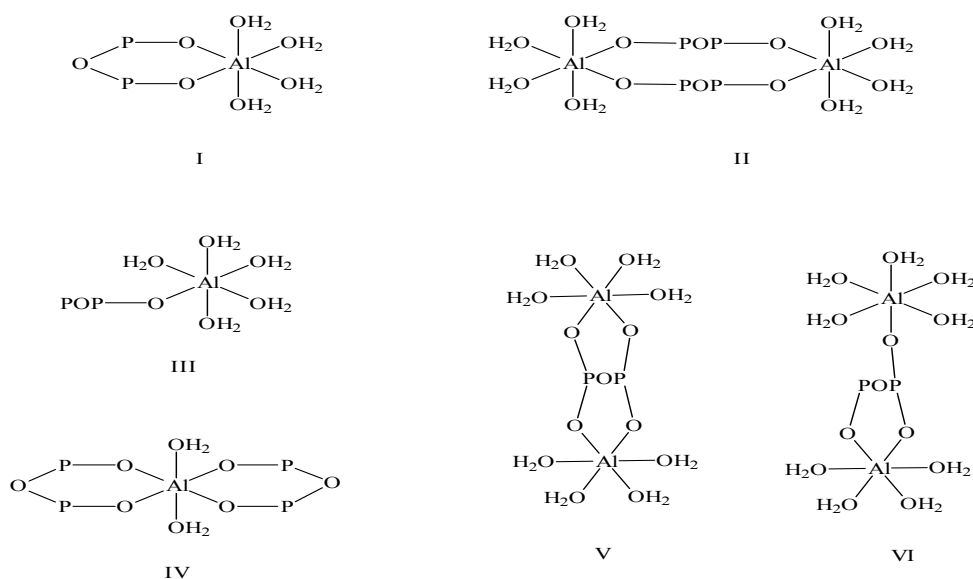


Figura 25 – Espectros RMN ^{31}P (121 MHz, H_2O) da solução de $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 0,1 M sem Al^{3+} (A), e com razões molares P/Al iguais a 6,7 (B); 4,0 (C); 2,8 (D); e 2,2 (E).

Esquema 12



Os espectros de RMN ^{27}Al das misturas de pirofosfato com alumínio ajudam a compreender o processo de complexação (figura 26). Inicialmente, têm-se apenas espécies com alumínio livre ou coordenado a um grupo pirofosfato (δ entre 0 e -2). Com o aumento da disponibilidade de íons alumínio, observa-se o surgimento de espécies em que o alumínio está coordenado com dois pirofosfatos ($\delta \sim -5$) e na mistura E tem-se alumínio coordenado a três pirofosfatos (acima de -10 ppm).

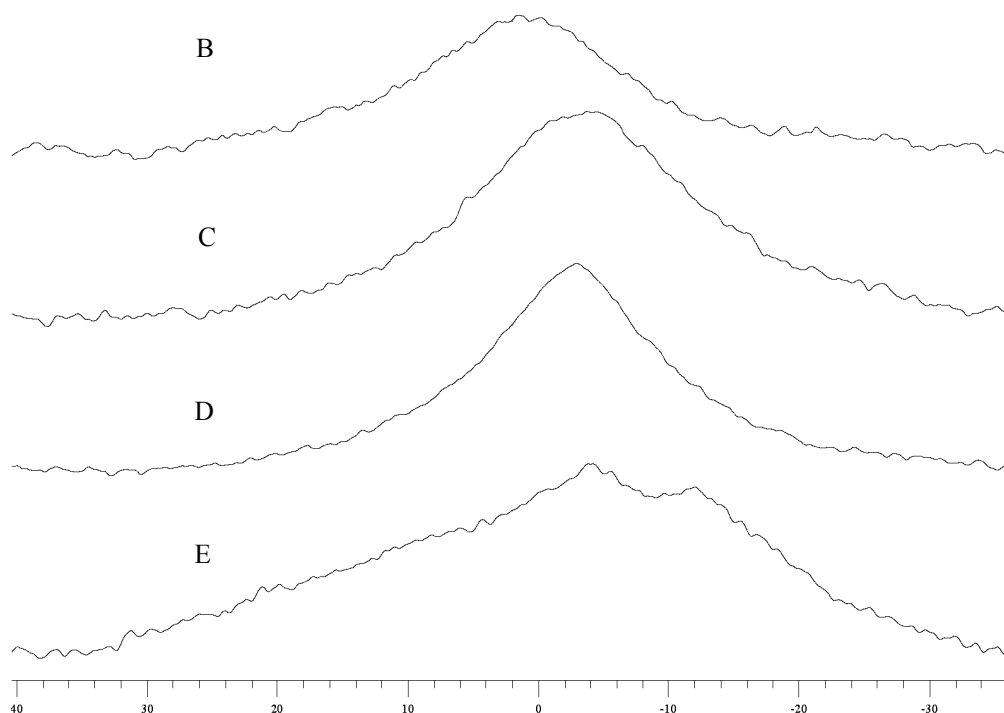


Figura 26 – Espectros RMN ^{27}Al (78 MHz, H_2O) das misturas de pirofosfato com o íon alumínio, com razões molares P/Al iguais a 6,7 (B); 4,0 (C); 2,8 (D); e 2,2 (E).

Obteve-se também espectros de RMN ^{27}Al de cada uma das misturas de fosfatos e Al^{3+} , além da solução de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 1 M. O cátion Al^{3+} na solução aquosa de nitrato se apresenta hexaidratado⁷⁸ – $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ e seu espectro de RMN ^{27}Al se apresenta bem resolvido com $\delta = 0$. A coordenação do cátion alumínio com os ânions fosfatos acontece através da substituição de uma, duas ou três moléculas de água por grupos fosfatos. Os grupos fosfatos exercem um efeito de blindagem sobre o núcleo de ^{27}Al e esse efeito é cumulativo, ou seja: quanto maior for o número de fosfatos coordenados, mais blindado estará o núcleo de ^{27}Al e, por conseguinte, menor o deslocamento químico desse núcleo.⁷⁹ Quando o alumínio está coordenado com um grupo fosfato, o mesmo apresenta deslocamento químico entre -2 e -4 ppm; o alumínio coordenado com dois

grupos fosfatos apresenta deslocamento químico entre -5 e -7 ppm; enquanto que o coordenado a três grupos fosfato tem deslocamento químico entre -8 e -10 ppm.⁸⁰

Os espectros de RMN ^{27}Al indicam que, inicialmente, nas misturas em que há uma menor quantidade de íons alumínio, tem-se uma predominância de espécies com alumínio coordenado com dois grupos fosfatos, uma vez que os espectros apresentam um sinal com deslocamento químico entre -8 e -9 ppm; à medida que aumenta a disponibilidade de íons alumínio, observa-se uma mudança no deslocamento químico para -7 ppm, o surgimento de uma assimetria no espectro e o aparecimento de um sinal com deslocamento químico da ordem de -3 ppm. Isso indica que para razões P/Al muito altas tem-se espécies com alumínio coordenado a dois grupos fosfatos; e com a diminuição da razão P/Al passa a ter, predominantemente, na mistura espécies com alumínio coordenado a um e dois grupos fosfatos.

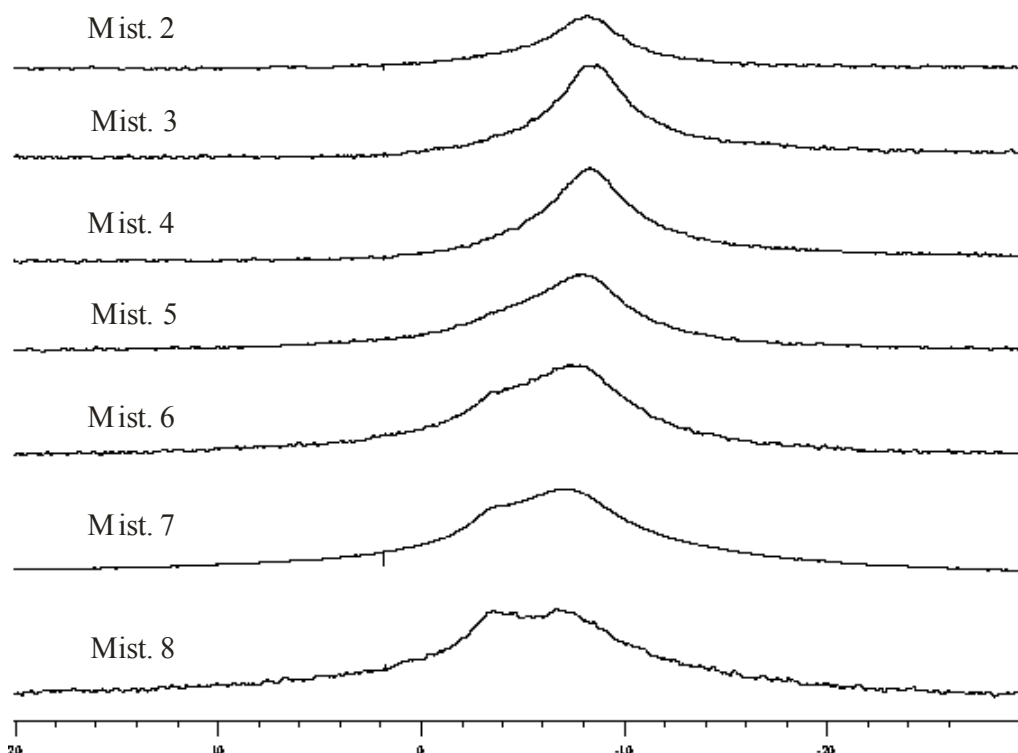


Figura 27 – Espectros de RMN ^{27}Al (78 MHz, H_2O) das misturas de 2 a 8. A razão P/Al diminui de cima para baixo.

Voltando à discussão dos espectros DOSY ^{31}P , observa-se na figura 23, mistura 8, que todas as espécies coordenadas com alumínio têm praticamente o mesmo coeficiente de difusão ($1,74 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$), enquanto que o fosfato Q^0 não-coordenado tem $D = 3,28 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. O espectro de RMN ^{31}P apresenta um pequeno sinal com $\delta = -5,9$.

Esse sinal é atribuído ao fosfato Q^0 coordenado com alumínio. No entanto, a quantidade dessa espécie é muito pequena na mistura e, portanto, não foi possível observar seu coeficiente de difusão. Interessante notar também que o coeficiente de difusão do fosfato Q^0 não-coordenado nas misturas 5 e 8 praticamente não se alteram ($3,31 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ e $3,28 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, respectivamente) e o coeficiente de difusão das espécies coordenadas com alumínio na mistura 8 é exatamente igual ao coeficiente de difusão da espécie Q^1 coordenada (pirofosfato coordenado) da mistura 5. Ou seja, os pirofosfatos coordenados, que possuíam coeficientes de difusão maiores, com o aumento da concentração de Al^{3+} , passaram a ter coeficientes de difusão menores. Com isso, a suposição de que uma macroestrutura estaria sendo produzida a partir da mistura 5 ganha consistência, uma vez que as misturas 7 e 8 são as únicas que dão origem ao gel.

Em suma, o pirofosfato coordena-se com o íon alumínio e logo se acopla à estrutura macromolecular que está sendo produzida, por isso tem seu coeficiente de difusão reduzido de imediato. O trifosfato, com o aumento da concentração de íons alumínio, vai se integrando pouco-a-pouco a essa estrutura e, conseqüentemente, o seu coeficiente de difusão vai se aproximando do coeficiente de difusão do pirofosfato que já está incluso nessa estrutura, até a situação em que todas as espécies coordenadas com o íon alumínio constituam uma única rede macromolecular e, portanto, possuam o mesmo coeficiente de difusão.

O processo de gelatinização pode ser compreendido a partir da teoria da percolação. A transição sol-gel ocorre quando as unidades sólidas, contidas no sol, se interconectam (percolam) formando uma rede, aprisionando o constituinte líquido desse sol.⁸¹ Essa concepção é totalmente compatível com a explicação proposta para o sistema em estudo, uma vez que os constituintes dessa rede (os grupos fosfatos, no caso) devem ter o mesmo coeficiente de difusão. Essa evidência experimental é observada, tendo em vista que as misturas que evoluíram a gel foram aquelas em que as espécies com alumínio possuíam o mesmo coeficiente de difusão.

Capítulo IV

Extensão da Espectroscopia de RMN Ordenada por Difusão – DOSY Para os Núcleos de ^{77}Se e ^{125}Te

IV.1 Objetivo

Estender a espectroscopia de RMN ordenada por difusão para os núcleos de ^{77}Se e ^{125}Te , possibilitando a utilização desta técnica em estudos de interações moleculares, ligações de hidrogênio, etc. que envolvam compostos que contenham átomos de selênio ou telúrio.

IV.2 Procedimentos Experimentais

Foram realizados dois experimentos. O primeiro com compostos contendo átomos de selênio; e o segundo experimento com compostos contendo átomos de telúrio. Utilizou-se compostos de selênio que não possuem sinais sobrepostos no espectro de RMN ^1H para que fosse possível obter também o espectro DOSY ^1H e comparar os resultados com os obtidos com o espectro DOSY ^{77}Se . No caso do telúrio, utilizou-se misturas de diteluretos, em princípio distinguíveis por RMN ^1H , e misturas de ditelureto com dissulfeto e de ditelureto com disseleneto, a fim de observar o espectro DOSY ^{125}Te dessas amostras.

IV.2.1 DOSY ^{77}Se

Foi preparada uma solução equimolar com 0,125 mmol de selenofeno e difenil disseleneto em 0,7 mL de CDCl_3 , contendo tetrametilsilano (TMS) como referência interna de deslocamento químico. Foram obtidos os espectros de DOSY ^1H e ^{77}Se dessa solução, com temperatura de 25°C. O selenofeno e o difenil disseleneto foram fornecidos pela Aldrich.

Foram obtidos espectros de RMN ^{77}Se e ^1H , determinados os tempos de relaxação longitudinal (T_1) dos núcleos de ^{77}Se e ^1H , e os espectros DOSY ^{77}Se e ^1H da solução. No espectro de RMN ^1H , utilizou-se o TMS como referência interna ($\delta = 0$);

enquanto que no espectro de RMN ^{77}Se tomou-se o deslocamento químico do difenil disseleneto ($\delta = 463$ ppm) como referência.⁵

O DOSY ^{77}Se foi obtido usando a seqüência de pulsos DGCSTESL com 64 transientes para cada um dos 20 valores diferentes de gradiente de campo magnético utilizados. Esses valores variaram de 1 G/cm até 45 G/cm. O intervalo de difusão (Δ) utilizado foi igual a 2,5 s e cada pulso de gradiente durou 2,1 ms. Utilizou-se a frequência de 57,21 MHz para observar o sinal de ressonância do ^{77}Se e o tempo de espera (d1) igual a 45 s (cinco vezes o T_1 mais alto).

O espectro DOSY ^1H também foi obtido com a seqüência de pulsos DGCSTESL, usando 20 valores de gradientes de campo magnético e 16 transientes em cada experimento. A intensidade do gradiente de campo magnético variou de 5 a 23 G/cm, o intervalo de difusão foi igual a 100 ms e a duração de cada pulso de gradiente foi igual a 2 ms. Os experimentos foram realizados com frequência igual a 300 MHz, com um tempo de espera (d1) igual a 40 s (cinco vezes o maior valor de T_1 medido).

IV.2.2 DOSY ^{125}Te

Foi preparada uma solução equimolar com 0,2 mmol de dibutil ditelureto e difenil ditelureto em 0,7 mL de CDCl_3 , contendo tetrametilsilano (TMS) como referência interna de deslocamento químico. Foram obtidos os espectros de DOSY ^1H e ^{125}Te dessa solução, com temperatura de 25°C (figuras 29 e 30). O dibutil ditelureto e o difenil ditelureto foram fornecidos pela Aldrich.

Foram obtidos espectros de RMN ^{125}Te e ^1H , determinados os tempos de relaxação longitudinal (T_1) dos núcleos de ^{125}Te e ^1H , e os espectros DOSY ^{125}Te e ^1H da solução. Foram obtidos também os espectros de RMN ^{125}Te e ^1H do dibutil ditelureto e do difenil disseleneto, separadamente.

O DOSY ^{125}Te da mistura de diteluretos foi obtido usando a seqüência de pulsos DGCSTESL com 32 transientes para cada um dos 16 valores diferentes de gradiente de campo magnético utilizados. Esses valores variaram de 0,67 G/cm até 44,4 G/cm. O intervalo de difusão (Δ) utilizado foi igual a 100 ms e cada pulso de gradiente durou 3,0 ms. Utilizou-se a frequência de 94,66 MHz para observar o sinal de ressonância do ^{77}Te com um tempo de espera (d1) igual a 5 s (cinco vezes o T_1). O desacoplador esteve ligado durante a aquisição do sinal. Durante o processamento, utilizou-se alargamento de linha igual a 10 Hz; O DOSY ^{125}Te da mistura de ditelureto com disseleneto, também

equimolar – 0,2 mmol de (PhTe)₂ e (PhSe)₂ em 0,7 mL de CDCl₃, foi obtido com a sequência DBPPSTE,²² usando 256 transientes para cada um dos 16 valores diferentes de gradiente de campo magnético utilizados. Esses valores variaram de 1,11 G/cm até 26,6 G/cm. O intervalo de difusão (Δ) utilizado foi igual a 150 ms e cada pulso de gradiente durou 2,0 ms. Utilizou-se a frequência de 94,66 MHz para observar o sinal de ressonância do ⁷⁷Te com um tempo de espera (d1) igual a 8 s (cinco vezes o T_1) e tempo de aquisição igual a 640 ms. O desacoplador esteve desligado durante a aquisição do sinal. O processamento foi feito com alargamento de linha igual a 50 Hz. Visando observar o efeito da polaridade do solvente sobre os coeficientes de difusão das espécies presentes na mistura, repetiu-se esse experimento em benzeno-d₆. Essa solução foi preparada com 0,2 mmol de (PhTe)₂ e (PhSe)₂ em 0,5 mL de benzeno-d₆.

IV.3 Resultados e Discussões

IV.3.1 DOSY ⁷⁷Se

O espectro de RMN ⁷⁷Se apresenta dois sinais com deslocamentos químicos iguais a 463 ppm, referente ao difenil disseleneto, e 611 ppm, atribuído ao selenofeno. No eixo da difusão, observam-se dois sinais. O difenil disseleneto apresenta coeficiente de difusão igual a $(1,78 \pm 0,06) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, enquanto que o selenofeno apresenta coeficiente de difusão igual a $(2,13 \pm 0,07) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. A diferença observada nos coeficientes de difusão deve-se à diferença entre os raios hidrodinâmicos das espécies presentes na mistura, conforme a equação de Stokes-Einstein (equação 10). Como o selenofeno possui raio hidrodinâmico menor do que o difenil disseleneto, observa-se que o selenofeno tem um coeficiente de difusão maior.

O mesmo é observado quando se analisa o DOSY ¹H dessa amostra. O espectro de RMN ¹H apresenta os sinais com deslocamentos químicos iguais a 7,15 ppm e 7,55 ppm, atribuídos aos prótons do difenil disseleneto, e 7,28 ppm e 7,93 ppm, atribuídos aos prótons do selenofeno, além sinal do TMS ($\delta = 0$). Os prótons atribuídos ao difenil disseleneto apresentam coeficiente de difusão igual a $(1,78 \pm 0,02) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$; enquanto que os prótons atribuídos ao selenofeno apresentam coeficiente de difusão igual a $(2,13 \pm 0,02) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. O TMS, na amostra, tem coeficiente de difusão igual a $(2,08 \pm 0,02) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

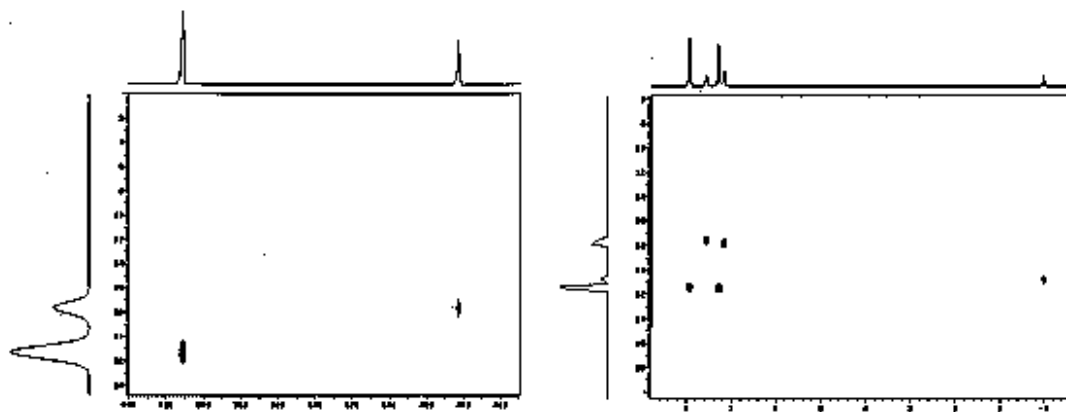
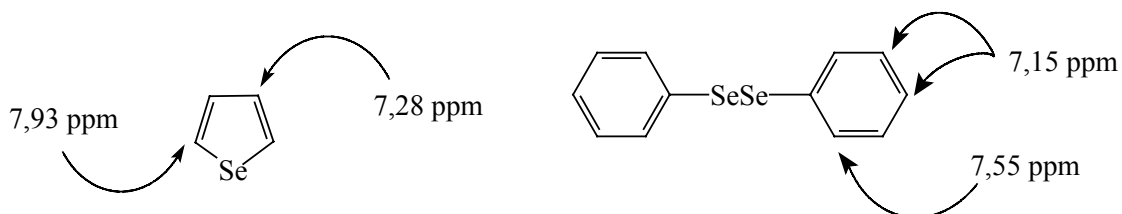


Figura 28 – Espectros DOSY da mistura de selenofeno e difenil disseleneto (CDCl_3). À esquerda tem-se o DOSY ^{77}Se (57,21 MHz) e à direita tem-se o DOSY ^1H (300 MHz).

Esquema 13



Os resultados obtidos credenciam a DOSY ^{77}Se como uma importante ferramenta no estudo de formação de agregados com compostos de selênio e na investigação de mecanismo de reação na química do selênio, desde que o intermediário em estudo tenha tempo de vida suficiente para ser analisado por esta técnica e não seja viável a análise via DOSY ^1H .

IV.3.2 DOSY ^{125}Te

Inicialmente, esperava-se que o espectro de RMN ^{125}Te da mistura de diteluretos apresentasse apenas dois sinais de ressonância referentes ao difenil ditelureto e ao dibutil ditelureto. No entanto, o espectro apresentou quatro sinais de ressonância, sendo o sinal com deslocamento químico igual a 422 ppm assinalado para o difenil ditelureto e o sinal com deslocamento químico igual 116 ppm assinalado para o dibutil ditelureto. Os outros dois sinais, $\delta = 305$ e $\delta = 256$, inicialmente não foram atribuídos.

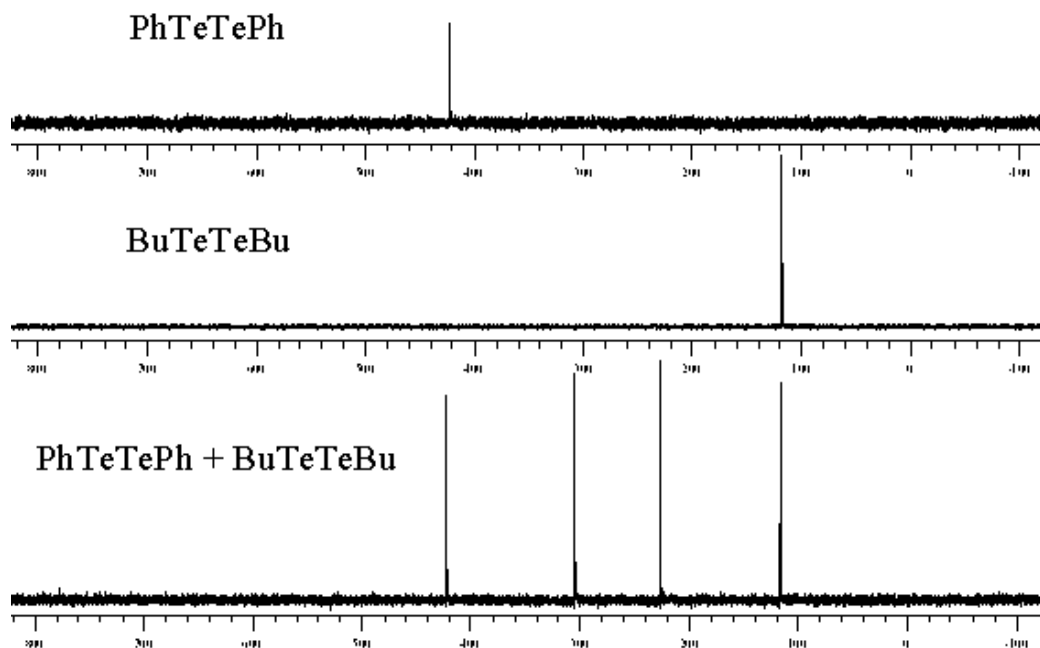


Figura 29 – Espectros de RMN ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) das soluções de difenil ditelureto, dibutil ditelureto e da mistura destes dois diteluretos.

No espectro de RMN ^1H da mesma mistura, observam-se dois tripletos entre $\delta = 3,0$ e $\delta = 3,4$, onde seria esperado apenas um triplete, semelhante ao observado no espectro da solução de dibutil ditelureto. O mesmo acontece com o sinal das metilas do dibutil ditelureto, que deveriam apresentar-se como um triplete e, no entanto, apresentam-se como dois tripletos sobrepostos (figura 30).

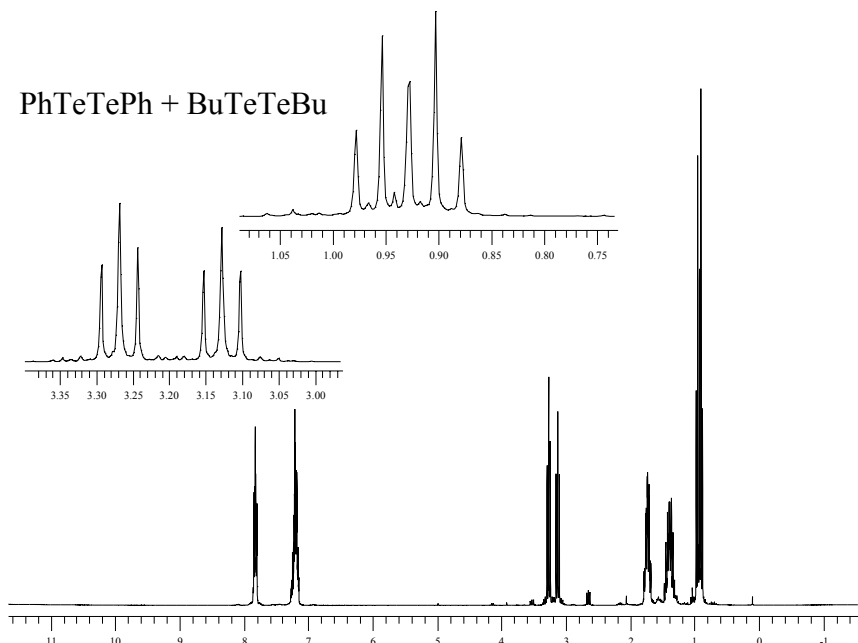


Figura 30 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de diteluretos. No detalhe, expansão das regiões correspondentes aos sinais das metilas (de 0,75 a 1,05 ppm) e dos grupos CH_2 diretamente ligados ao telúrio (de 3,00 a 3,35 ppm).

Os sinais observados são evidências que ocorre o equilíbrio proposto por Dance⁸² (esquema 13). A DOSY ^{125}Te comprova essa proposição, uma vez que os sinais com $\delta = 305$ e $\delta = 226$ têm coeficiente de difusão igual $(7,72 \pm 0,21) \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, enquanto que o sinal atribuído ao difenil ditelureto tem coeficiente de difusão igual a $(8,29 \pm 0,62) \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ e ao dibutil ditelureto tem coeficiente de difusão igual a $(7,31 \pm 0,29) \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, sugerindo a presença de três espécies no meio.

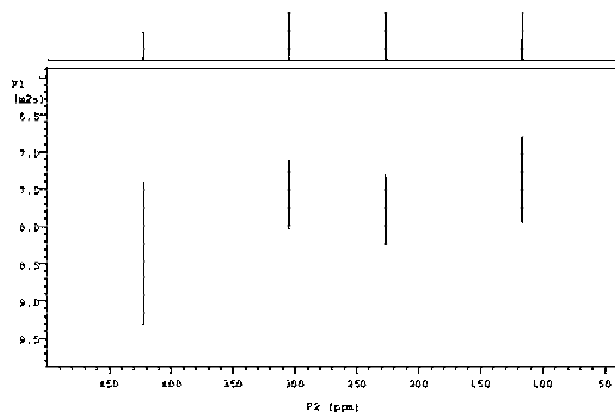
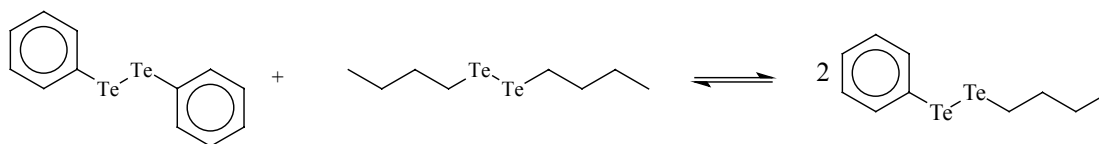


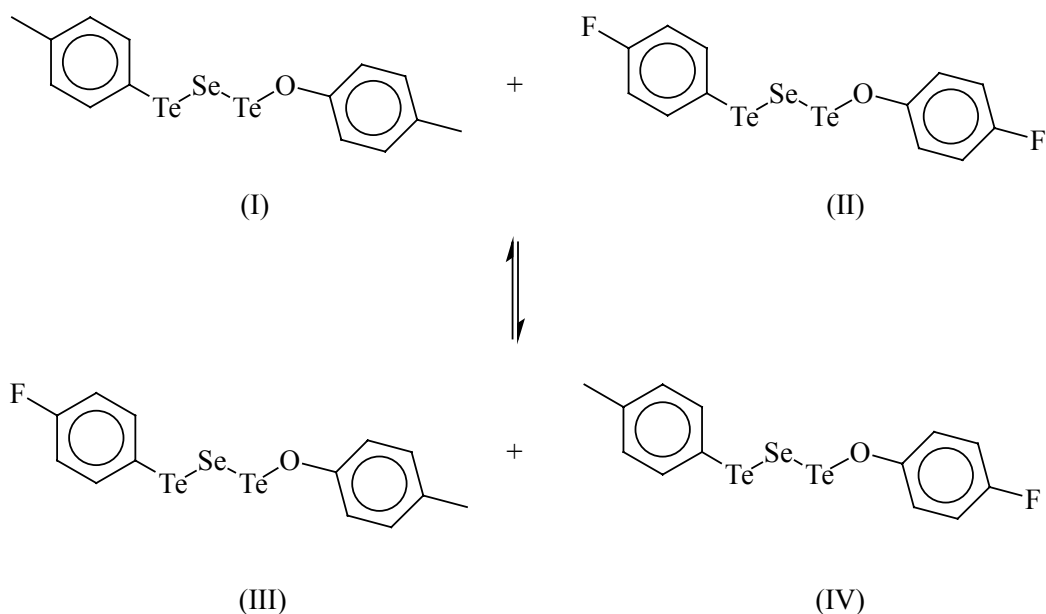
Figura 31 – Espectro DOSY ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) da mistura de diteluretos, δ (em ppm) e $D/10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$.

Esquema 14



O equilíbrio representado no esquema 14 explica a sobreposição de sinais observada no espectro de RMN ^1H . Portanto, observa-se a sobreposição dos sinais na região de prótons aromáticos (entre 7 e 8 ppm), por conta dos sinais do difenil ditelureto e dos sinais do fenil butil ditelureto; bem como a sobreposição na região de prótons alifáticos, pelo mesmo motivo. Essas sobreposições inviabilizam a utilização da DOSY ^1H . Com isso, justifica-se a utilização da DOSY ^{125}Te para comprovar a proposição apresentada.

No início da década de 1980, Zingaro e colaboradores⁸³ relataram a ocorrência do equilíbrio apresentado no esquema 15. Os autores observaram oito sinais no espectro de RMN ^{125}Te da mistura dos compostos I e II, quando dever-se-ia observar quatro sinais. Os quatro sinais inesperados foram atribuídos às espécies formadas no equilíbrio.

Esquema 15

Com o objetivo de observar se equilíbrio semelhante ocorre quando disselenetos ou dissulfetos estão na presença de diteluretos, obteve-se espectros de RMN ^{125}Te das misturas: a) difenil ditelureto + difenil dissulfeto e b) difenil ditelureto + difenil disseleneto. Os espectros são apresentados nas figura 32 e 33.

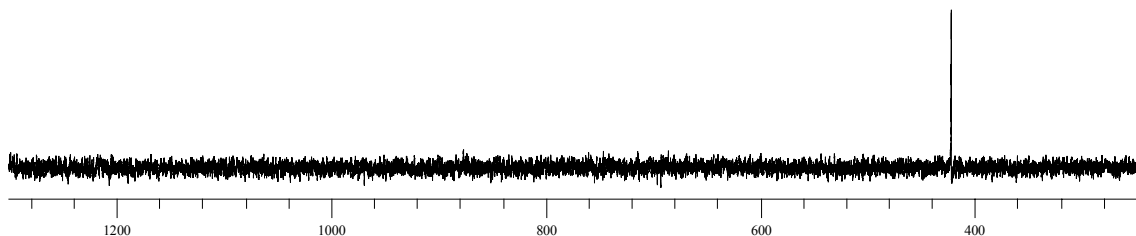


Figura 32 – Espectro RMN ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) de solução com $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhS})_2$

O equilíbrio não ocorre na solução que contém $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhS})_2$, uma vez que observa-se apenas um sinal no espectro de RMN ^{125}Te , atribuído ao $(\text{PhTe})_2$ – $\delta = 422$. Variou-se a temperatura, de 25°C para 60°C, e nenhuma mudança foi observada.

No caso da mistura contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$, observa-se dois sinais no espectro de RMN ^{125}Te – $\delta = 422$ e $\delta = 840$, atribuídos ao $(\text{PhTe})_2$ e ao PhTeSePh , respectivamente, conforme esquema 16.

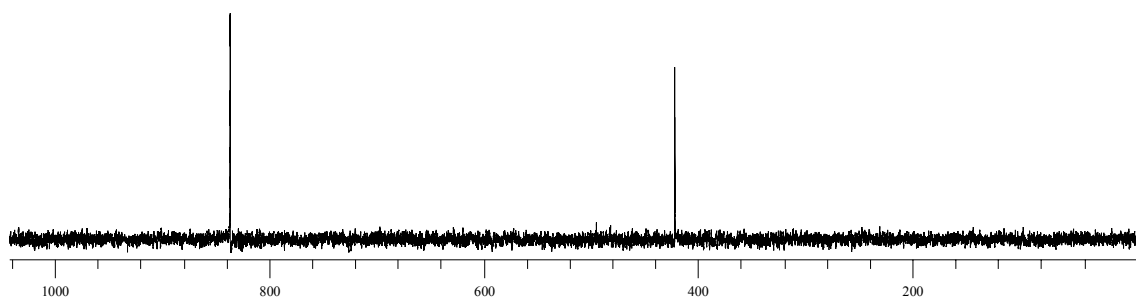


Figura 33 - Espectro RMN ^{125}Te (94,66 MHz, CDCl_3) de solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$

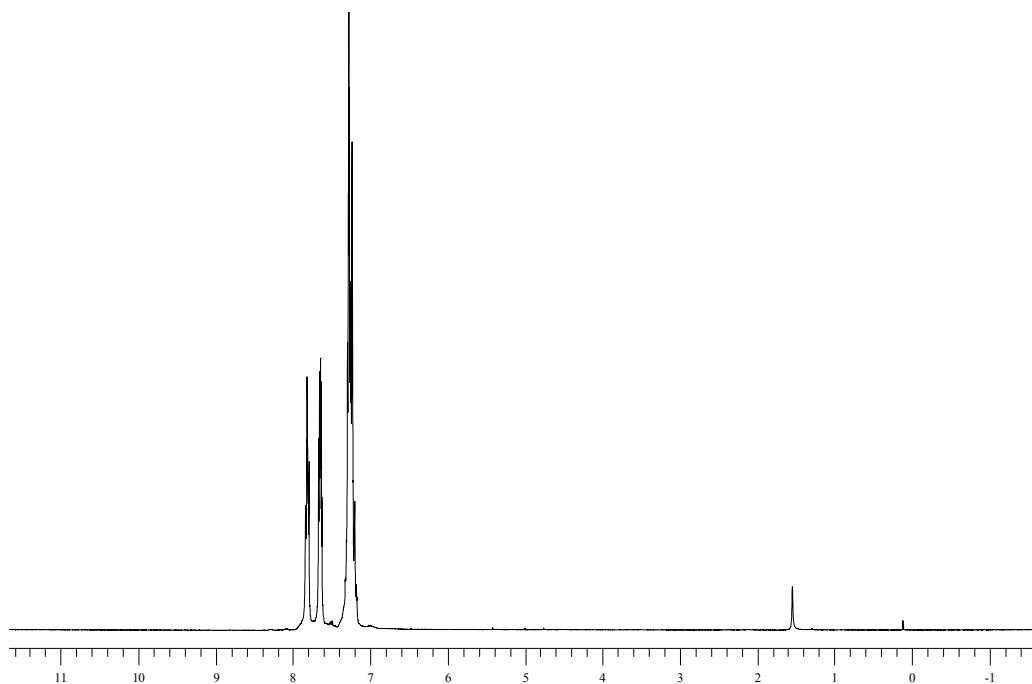
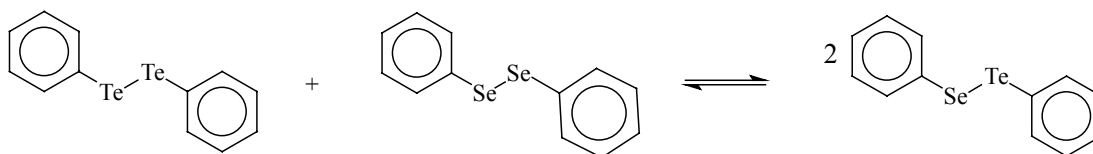


Figura 34 – Espectro RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$

Esquema 16



O espectro DOSY ^{125}Te dessa solução (figura 35) confirma a existência do equilíbrio, pois a espécie não-simétrica ($\delta = 840$) formada apresenta coeficiente de difusão igual a $(1,463 \pm 0,028) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, enquanto que o difenil ditelureto apresenta coeficiente de difusão igual a $(2,148 \pm 0,084) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Esses valores, em princípio, podem parecer estranhos tendo em vista que o PhTeTePh (409,41 g/mol) é mais volumoso do que o PhTeSePh (360,77 g/mol). Então, dever-se-ia esperar que o ditelureto difundisse mais lentamente. No entanto, há de considerar-se o efeito das

interações intermoleculares sobre o raio hidrodinâmico.^{27,75} No caso, o ditelureto é apolar, enquanto que o PhTeSePh é polar, como o meio é polar (CDCl₃), a interação do PhTeSePh com o solvente é mais intensa do que a interação do PhTeTePh com o CDCl₃, fazendo com que o PhTeSePh tenha maior raio hidrodinâmico, nesse meio, do que o PhTeTePh e, conseqüentemente, menor coeficiente de difusão.

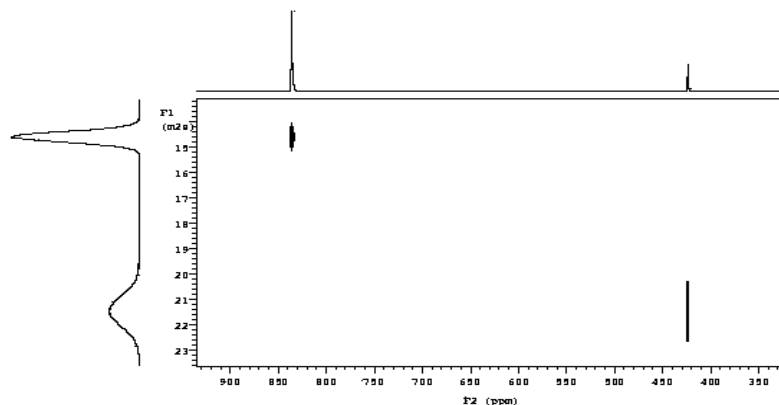


Figura 35 – Espectro DOSY ¹²⁵Te (94,66 MHz, CDCl₃) da solução contendo (PhTe)₂ e (PhSe)₂, δ (em ppm) e $D/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

Essa explicação é condizente com o observado no espectro DOSY ¹²⁵Te dessa mesma mistura em benzeno-d₆. Observa-se uma grande redução na diferença entre os coeficientes de difusão das espécies. A comparação entre valores de coeficientes de difusão obtidos de amostras diferentes não é recomendada, no entanto, é perfeitamente razoável comparar a razão entre os coeficientes de difusão de espécies que estão juntas em soluções diferentes, como descrito por Berger e Cabrita.⁷⁵ Dessa forma, elimina-se, na equação 10, a dependência da viscosidade, relacionando-se os raios hidrodinâmicos das espécies, o que possibilita observar se ocorrem mudanças nos mesmos.

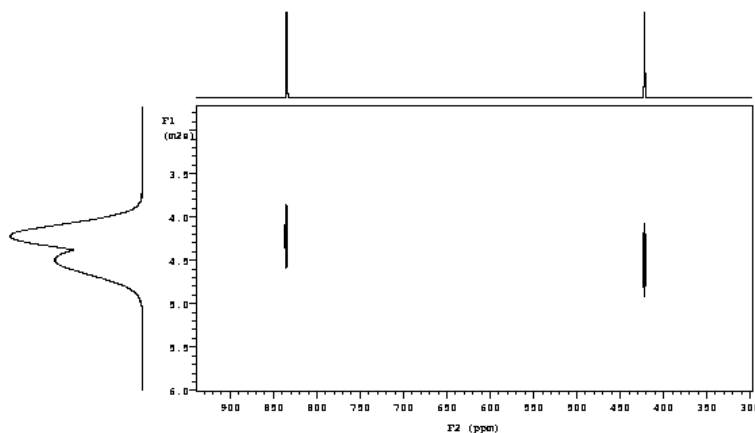


Figura 36 – Espectro DOSY ¹²⁵Te (94,66 MHz, C₆D₆) da solução contendo (PhTe)₂ e (PhSe)₂, δ (em ppm) e $D/10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

No espectro DOSY ^{125}Te da solução em benzeno- d_6 , figura 36, o PhTeSePh apresenta coeficiente de difusão igual $(4,225 \pm 0,191) \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, enquanto que o $(\text{PhTe})_2$ apresenta coeficiente de difusão igual a $(4,500 \pm 0,238) \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. A razão entre o coeficiente de difusão do $(\text{PhTe})_2$ e o coeficiente de difusão do PhTeSePh é igual a 1,065, nesta solução; enquanto que na solução em CDCl_3 , a razão entre esses coeficientes de difusão é igual 1,468. Isso indica que, em clorofórmio, o PhTeSePh tem um raio hidrodinâmico bem maior do que em benzeno, e isso só pode ser creditado à polaridade do meio.

A ocorrência do equilíbrio só pode ser observada via RMN ^{125}Te (figura 33) ou ^{77}Se (figura 37), uma vez que o espectro de RMN ^1H sugere que há apenas uma mistura de difenil ditelureto e difenil disseleneto (figura 34). Enquanto que a confirmação espectroscópica de que uma nova espécie foi formada é feita usando a técnica DOSY multinuclear.

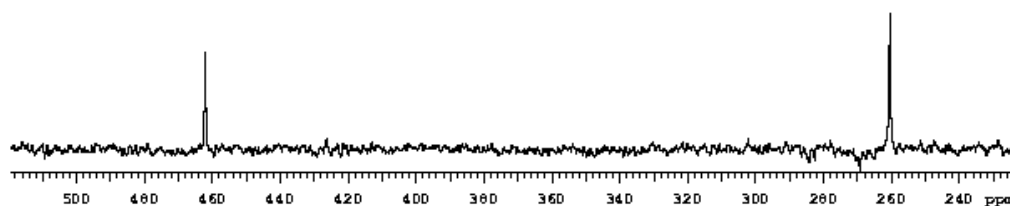


Figura 37 – Espectro RMN ^{77}Se (57,21 MHz, CDCl_3) de solução contendo $(\text{PhTe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$

O espectro de RMN ^{77}Se (figura 37) confirma o equilíbrio proposto, uma vez que apresenta um sinal, $\delta = 463$, atribuído ao difenil disseleneto, e outro sinal, $\delta = 260$, atribuído ao PhTeSePh .⁸³

Capítulo V

Conclusões e Perspectivas

Esta dissertação trata fundamentalmente do estudo e da aplicação de técnicas de ressonância magnética multinuclear. Trabalhou-se com RMN de ^{31}P , ^{77}Se e ^{125}Te , chegando-se a resultados interessantes, que propiciam novos estudos, conforme descrito abaixo:

V.1 *RMN ^{77}Se – Uma ferramenta para discriminação quiral*

A espectroscopia de RMN ^{77}Se mostrou-se uma valiosa ferramenta para discriminação enantiomérica, tendo em vista que a anisocronia observada nos espectros de RMN ^{77}Se é bem maior do que a observada no espectro de RMN ^1H para o mesmo sistema. Essa anisocronia permite, inclusive, utilizar as áreas de integração sob os sinais de ressonância para determinação de excesso enantiomérico, quando houver. O mesmo não poderia ser feito utilizando o espectro de RMN ^1H , por conta da sobreposição dos sinais, o que exigiria a utilização de técnicas de deconvolução para a obtenção do excesso enantiomérico.

A técnica é simples, rápida e fácil de operacionalizar, podendo ser utilizada em procedimentos de rotina na discriminação e determinação de excessos enantioméricos de ácidos carboxílicos quirais.

Nos experimentos apresentados, utilizou-se metil benzil amina e N-metil efedrina como agentes de solvatação quiral na formação de complexos diastereoisoméricos com selenoácidos racêmicos. No entanto, o inverso pode ser feito. Ou seja, utilizar selenoácidos quirais, enantiomericamente puros (ou com um excesso enantiomérico) como agentes de solvatação quiral na discriminação quiral de aminas.

V.2 *DOSY ^{31}P – Monitorizando a transição sol-gel*

A espectroscopia de RMN ^{31}P ordenada por difusão – DOSY ^{31}P revelou-se uma importante ferramenta no estudo da transição sol-gel de fosfatos de alumínio, uma vez que é possível acompanhar a variação do coeficiente de difusão das diversas espécies que constituem o sistema e constatar um “ponto crítico” do sistema, a partir do qual dar-

se-á a formação do gel. Esse “ponto crítico” é o momento em que todas as espécies coordenadas com alumínio possuem o mesmo coeficiente de difusão, caracterizando a formação de uma única rede, a formação de um sistema macromolecular.

Esse estudo abre caminhos para que outros sistemas possam ser estudados, como a formação de géis de polifosfatos de alumínio e géis de polifosfatos com outros cátions. Além de que a técnica pode ser utilizada para estudos de sistemas de interesse biológico, como o processo de complexação do ATP – trifosfato de adenosina com diferentes cátions,⁸⁴ por exemplo. Além disso, como o “ponto crítico” da transição sol-gel foi caracterizado em função do coeficiente de difusão das espécies envolvidas no processo, pode-se propor o estudo de outros sistemas que evoluem de sol para gel, utilizando DOSY de outros heteronúcleos. Por exemplo, seria possível estudar a transição sol-gel com a DOSY ^{29}Si , em sistemas que contenha diferentes espécies desse núcleo participando do processo.

V.3 *DOSY ^{77}Se e ^{125}Te – Novos horizontes*

A técnica DOSY ^{77}Se e ^{125}Te mostrou-se ser eficiente e de fácil interpretação, podendo ser utilizada como uma excelente ferramenta nos casos em que os sinais de RMN ^1H se sobreponham, dificultando a análise, induzindo a uma interpretação dúbia.

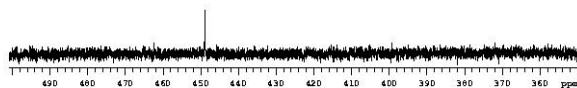
A DOSY ^{125}Te , por ser o ^{125}Te mais abundante e apresentar propriedades magnéticas mais favoráveis do que o ^{77}Se , é uma técnica mais fácil de ser operacionalizada e, portanto, pode ser utilizada com mais frequência. Por outro lado, compostos com selênio, via de regra, são mais estáveis do que similares com telúrio, o que torna a técnica DOSY ^{77}Se mais atrativa. Em todo caso, as duas técnicas são mais simples do que a DOSY ^{13}C e pode substituí-la, quando for o caso.

A DOSY ^{77}Se pode ser utilizada no estudo *in vitro* das interações da seleno-metionina e da seleno-cisteína, que são aminoácidos encontrados nas seleno-proteínas e são importantes no tratamento e prevenção de alguns tipos de câncer.⁸⁵

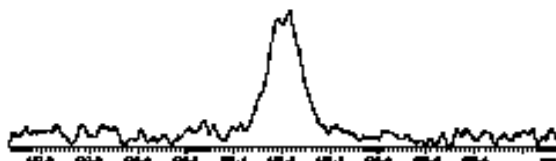
Anexo I – Espectros de RMN ^{77}Se das soluções de α -seleno fenil propanóico e (+)-MBA em CDCl_3



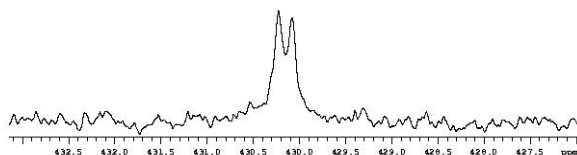
Espectro RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) da solução contendo α -seleno fenil propanóico



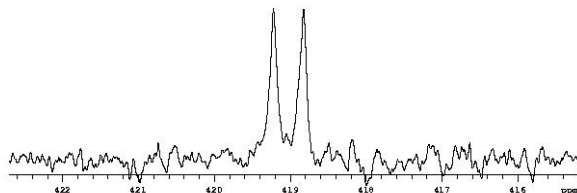
Espectro RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) – α -seleno fenil propanóico + (+)-MBA – fração molar = 0,19



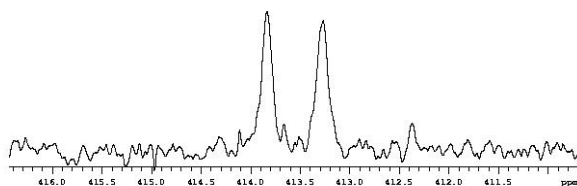
Espectro RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) – α -seleno fenil propanóico + (+)-MBA – fração molar = 0,32



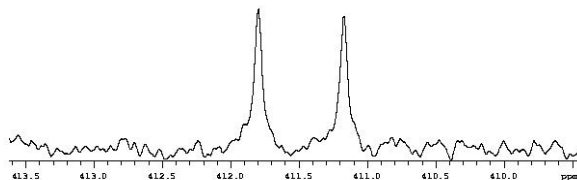
Espectro RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) – α -seleno fenil propanóico + (+)-MBA – fração molar = 0,37



Espectro RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) – α -seleno fenil propanóico + (+)-MBA – fração molar = 0,45

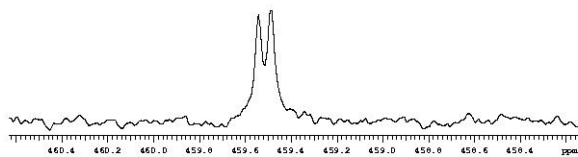


Espectro RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) – α -seleno fenil propanóico + (+)-MBA – fração molar = 0,48

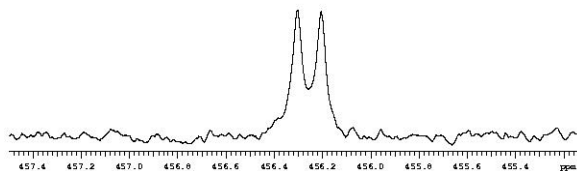


Espectro RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) – α -seleno fenil propanóico + (+)-MBA – fração molar = 0,50

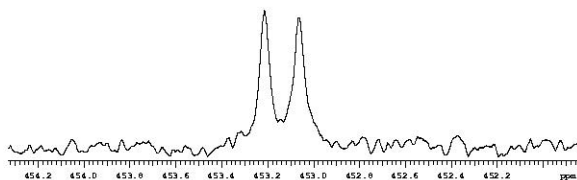
Anexo II – Espectros de RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) das soluções de α -seleno fenil propanóico e (+)-N-metil efedrina



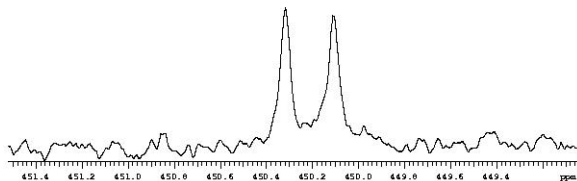
Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar¹ = 0,08



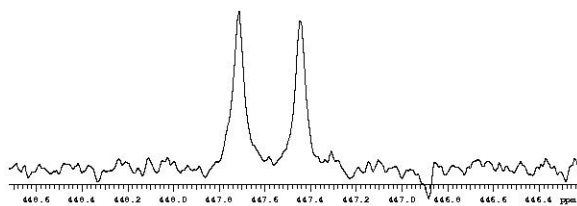
Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,14



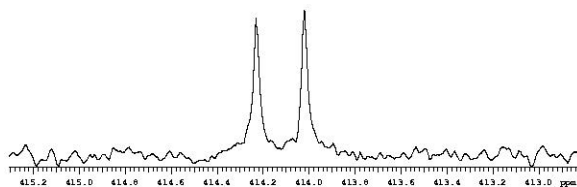
Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,17



Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,21

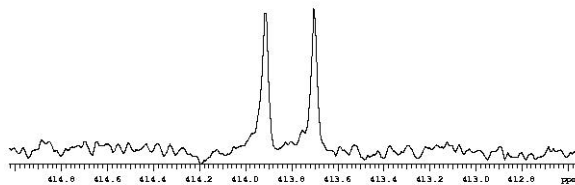
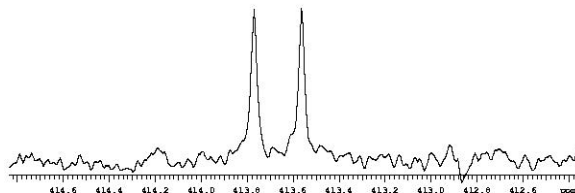
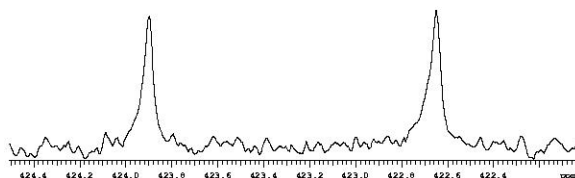
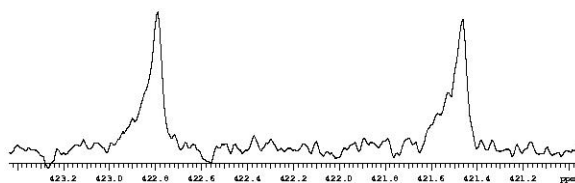
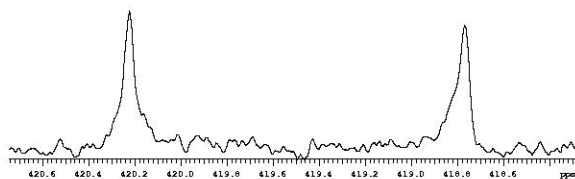
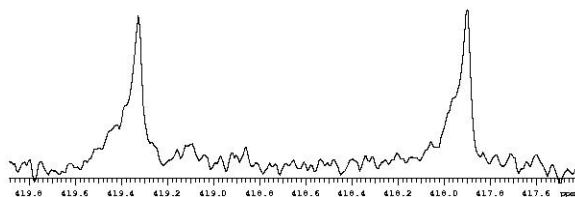


Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,24

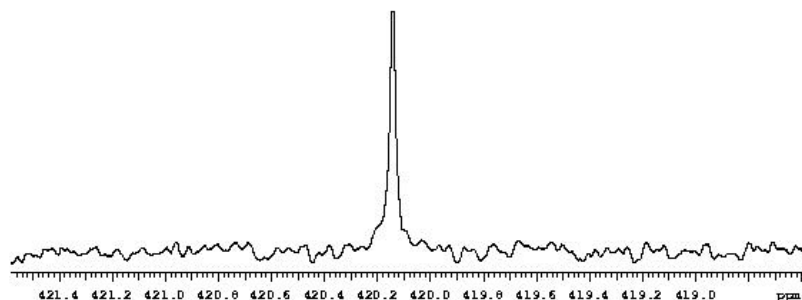


Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,30

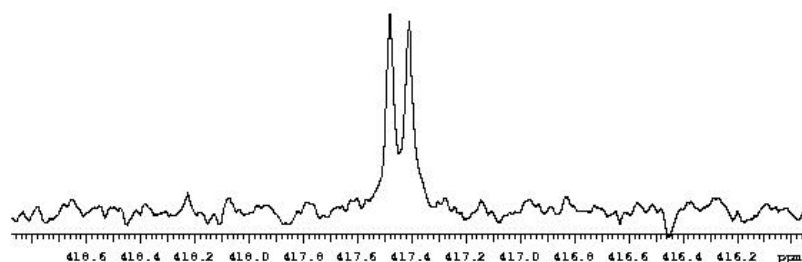
¹ Considerou-se, nesse caso, a fração molar da N-metil efedrina, desprezando-se o solvente. Ou seja: tem-se a razão entre a quantidade de matéria de N-metil efedrina e a quantidade de matéria total de solutos (α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina).

Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,33Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,40Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,48Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,50Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,55Espectro de RMN ^{77}Se – α -seleno fenil propanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,59

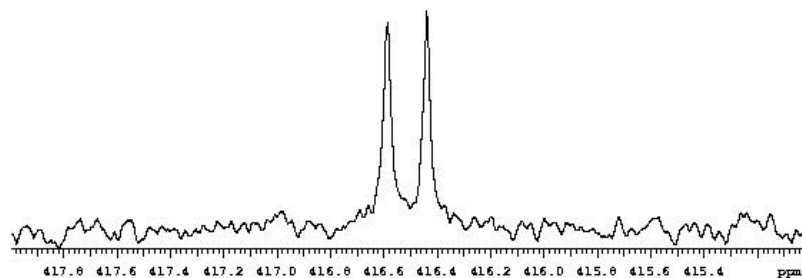
Anexo III – Espectros de RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) das soluções de β -seleno fenil butanóico e (+)-MBA



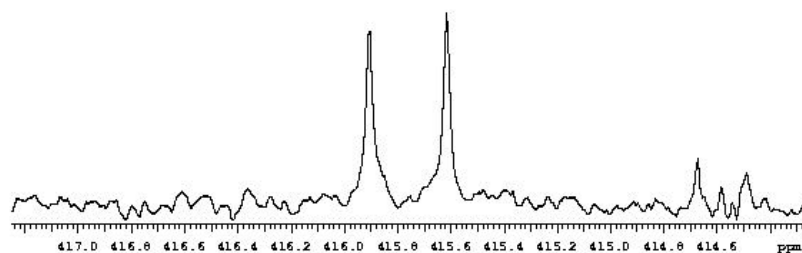
Espectro de RMN ^{77}Se do ácido β -seleno fenil butanóico



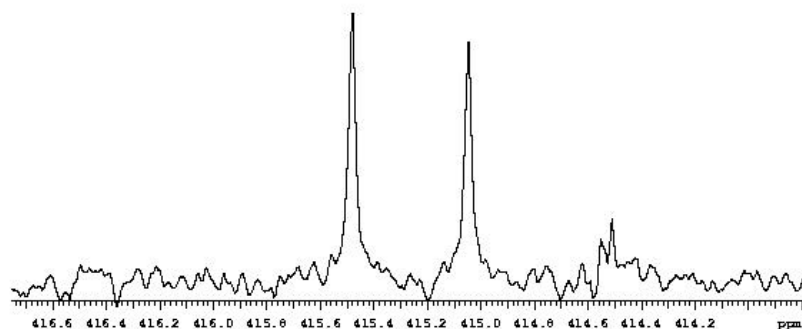
Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + MBA – fração molar = 0,21



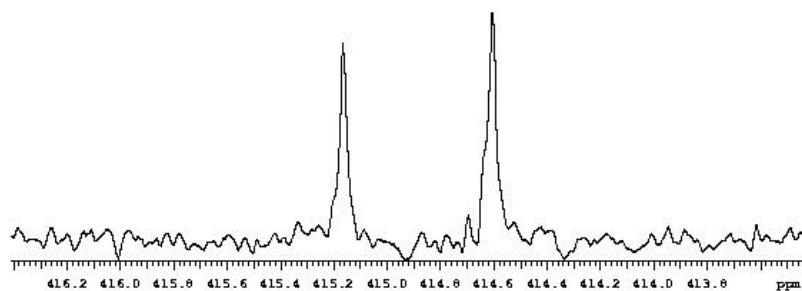
Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + MBA – fração molar = 0,30



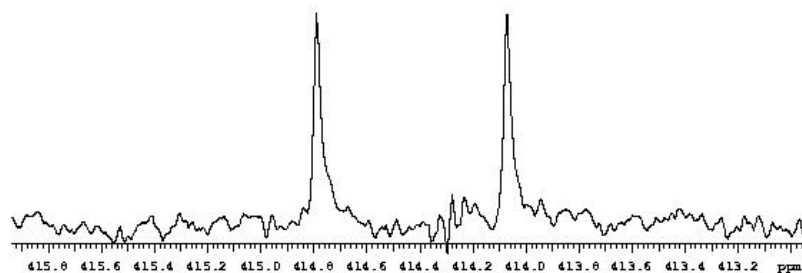
Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + MBA – fração molar = 0,37



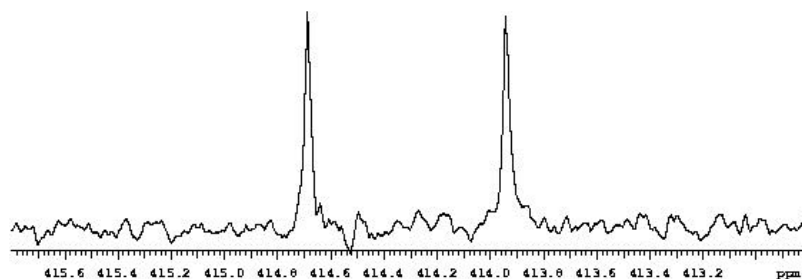
Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + MBA – fração molar = 0,40



Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + MBA – fração molar = 0,44

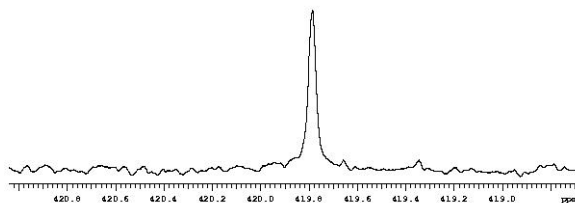


Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + MBA – fração molar = 0,47

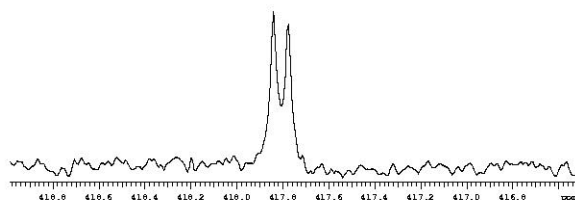


Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + MBA – fração molar = 0,54

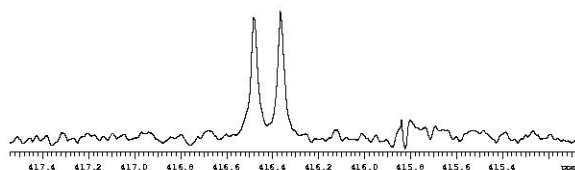
Anexo IV – Espectros de RMN ^{77}Se (78 MHz, CDCl_3) das soluções de β -seleno fenil butanóico e (+)-N-metil efedrina



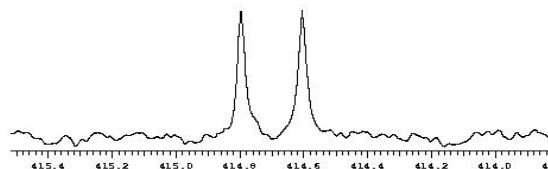
Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,22



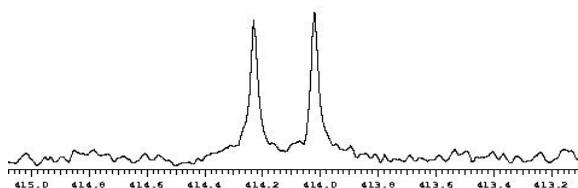
Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,30



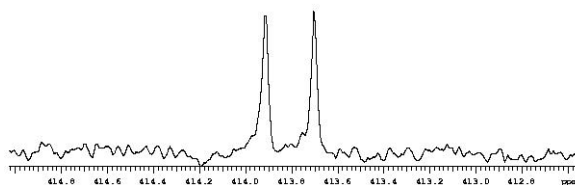
Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,32



Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,48

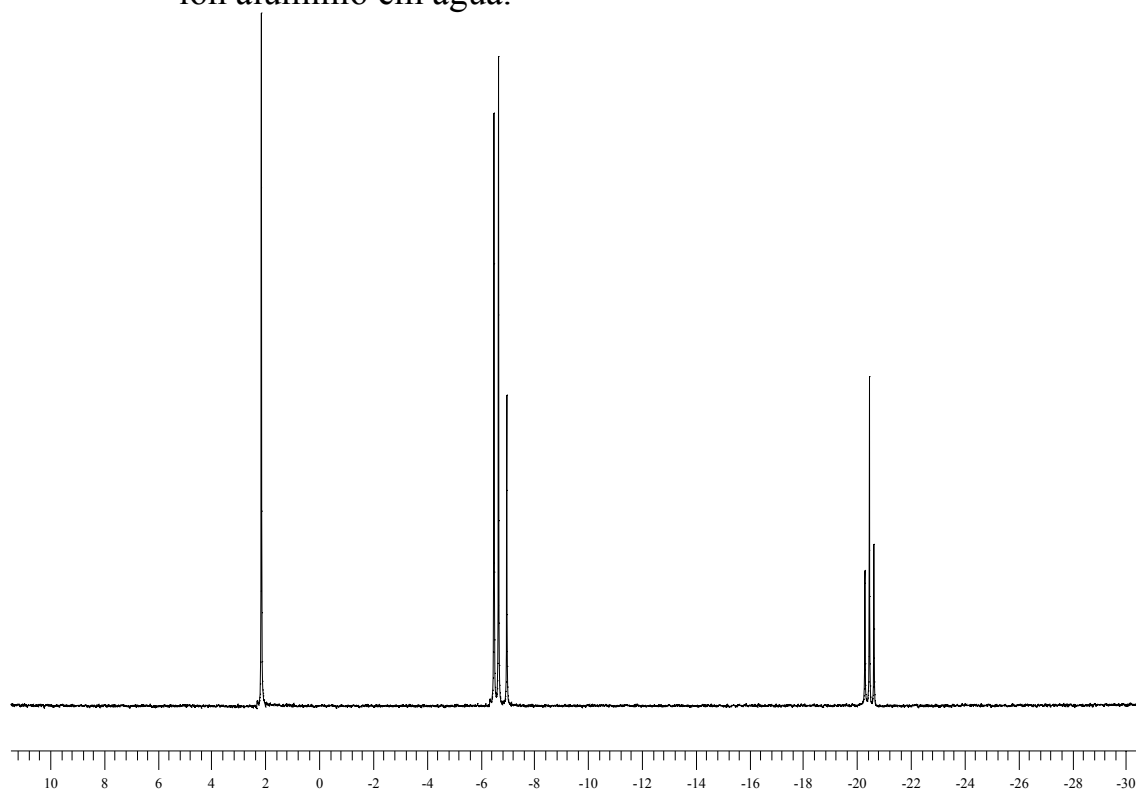


Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,56

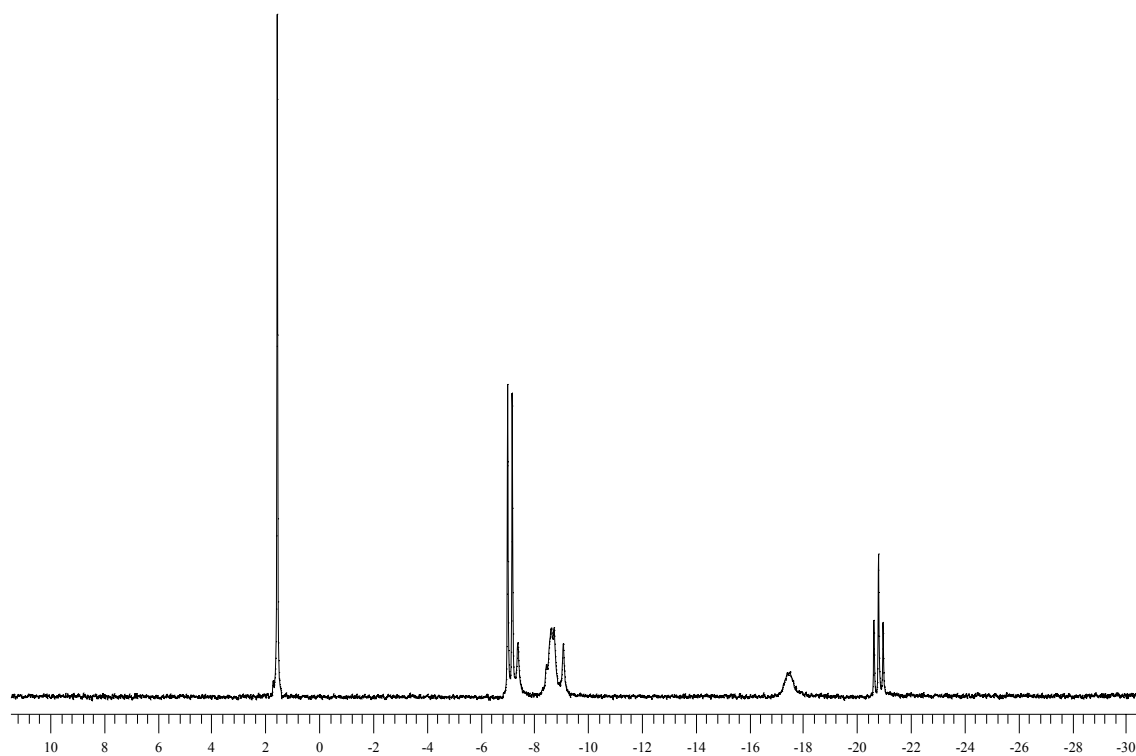


Espectro de RMN ^{77}Se – β -seleno fenil butanóico + N-metil efedrina – fração molar = 0,59

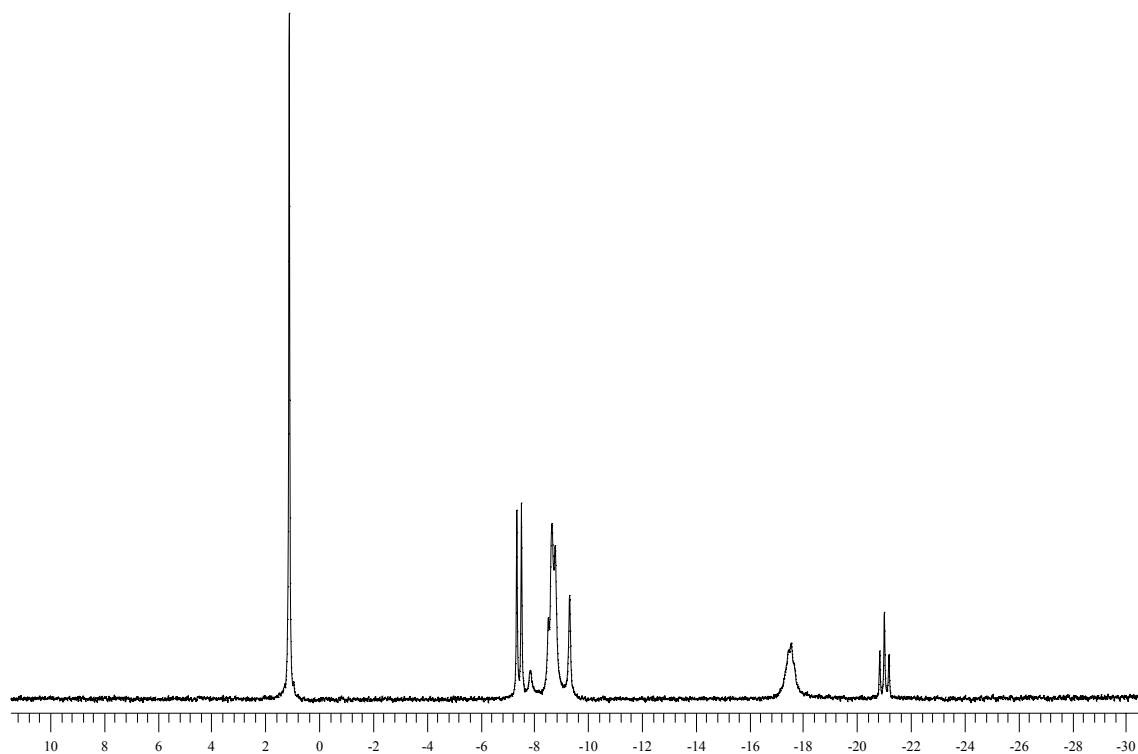
Anexo V – Espectros de RMN ^{31}P da misturas contendo grupos fosfatos e íon alumínio em água.



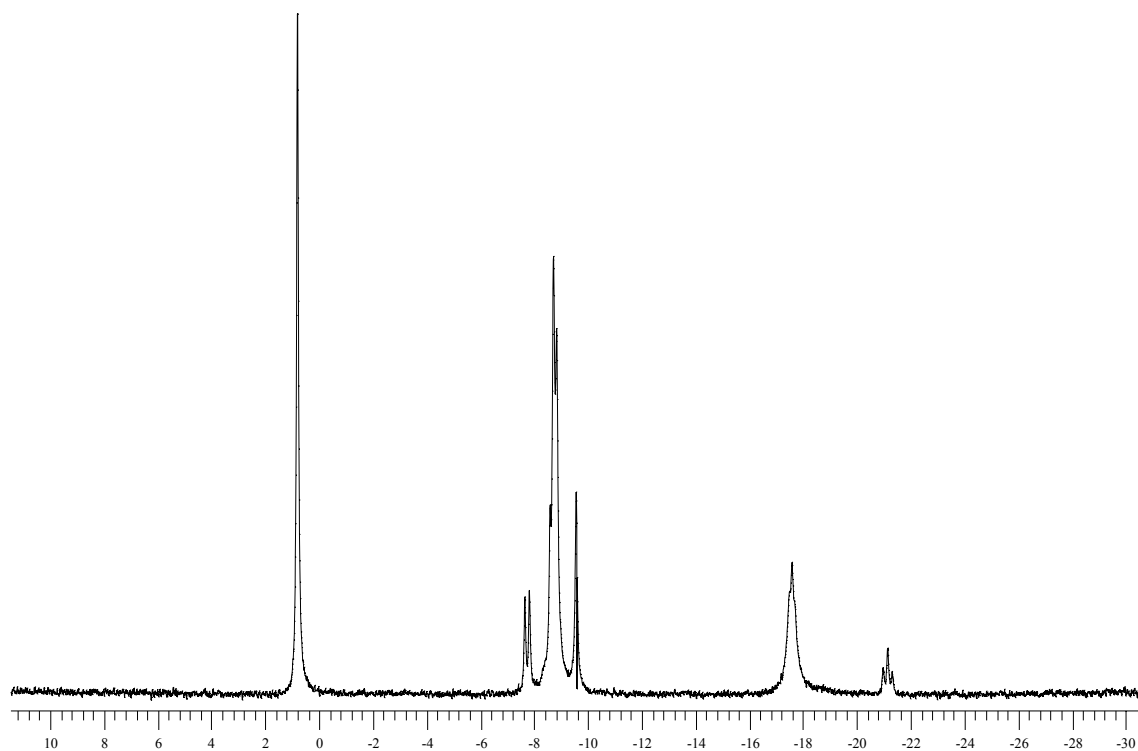
Mistura 1 – Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio.



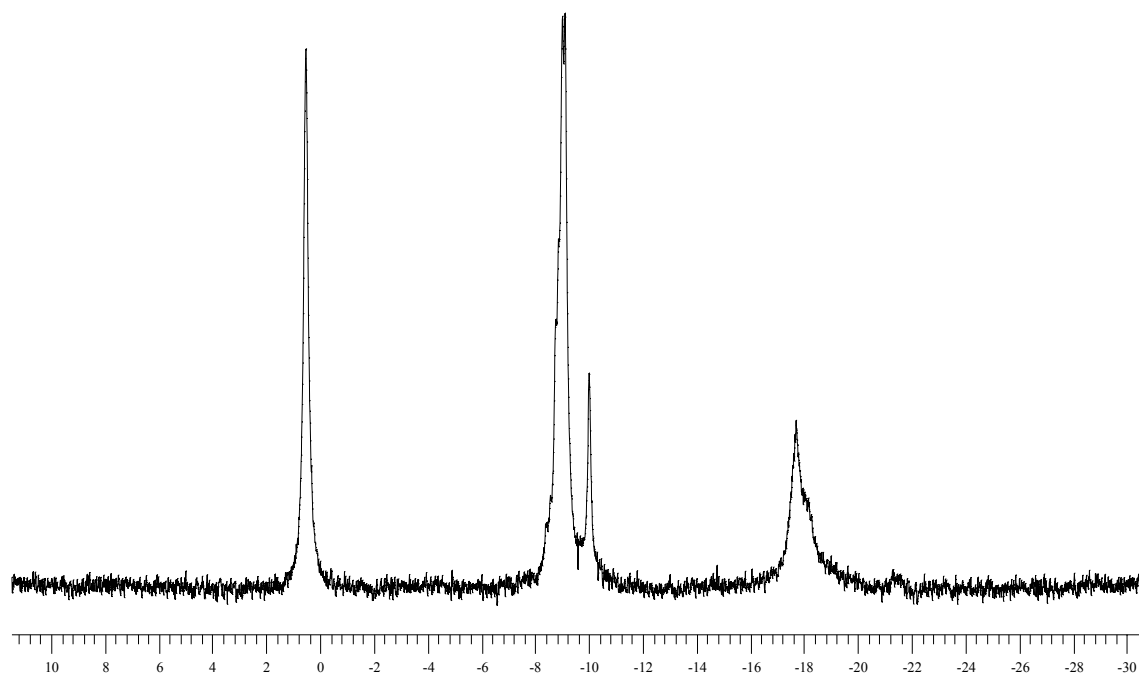
Mistura 2 – (Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio) + Al^{3+} - $\text{P} / \text{Al} = 16,0$



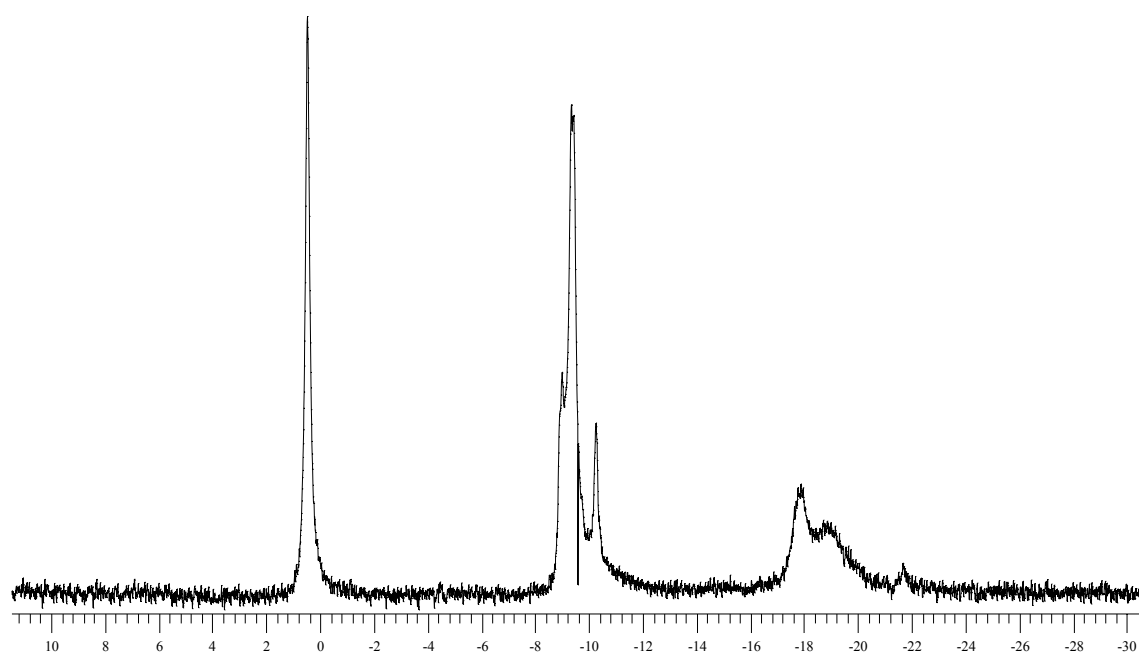
Mistura 3 – (Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio) + Al^{3+} - P / Al = 10,6



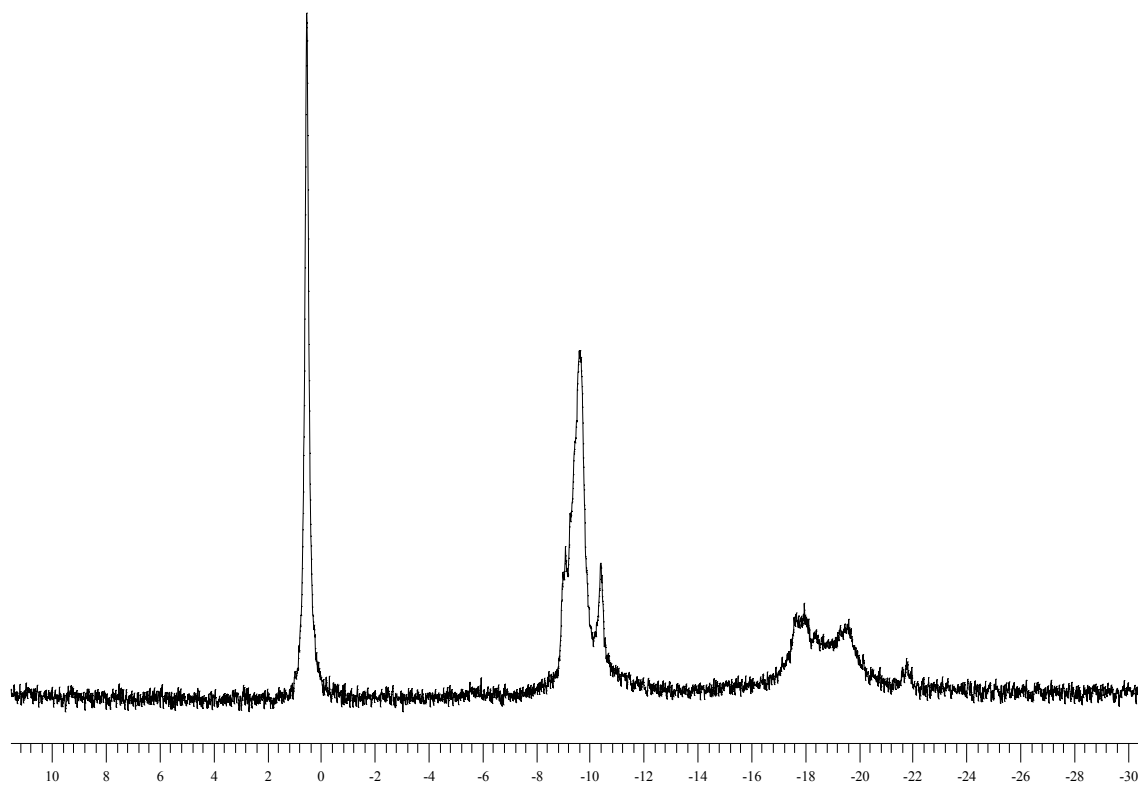
Mistura 4 – (Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio) + Al^{3+} - P / Al = 8,0



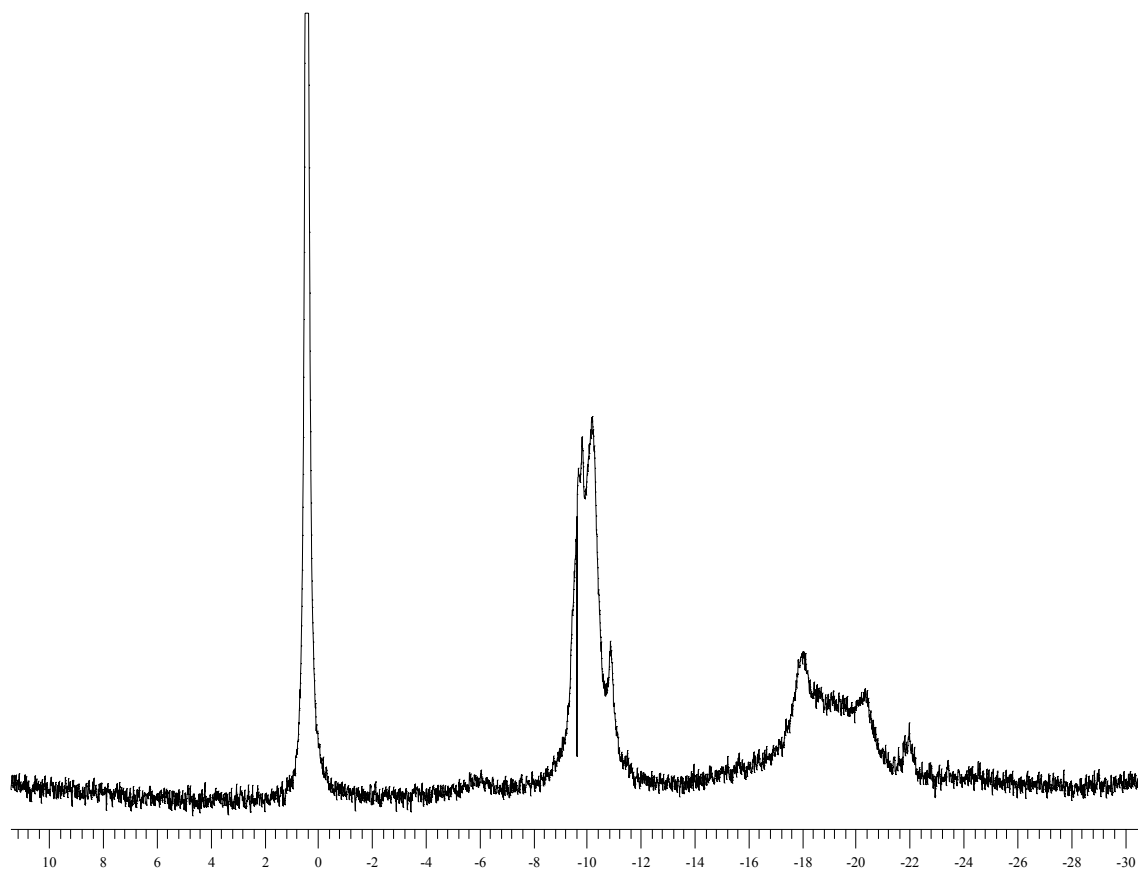
Mistura 5 – (Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio) + Al^{3+} - P / Al = 6,4



Mistura 6 – (Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio) + Al^{3+} - P / Al = 5,3



Mistura 7 – (Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio) + Al^{3+} - $\text{P} / \text{Al} = 4,6$



Mistura 8 – (Ortofosfato, pirofosfato e trifosfato de sódio) + Al^{3+} - $\text{P} / \text{Al} = 4,0$

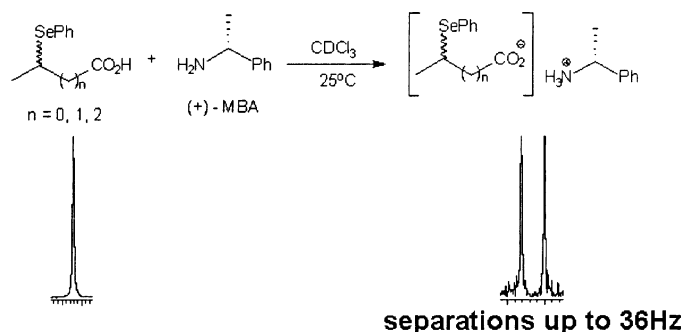
Anexo VI – Artigo publicado na *Organic Letters*, 5 (10), 1601, 2003:
Efficient Chiral Discrimination by ^{77}Se NMR

Efficient Chiral Discrimination by ^{77}Se
NMRPaulo H. Menezes,* Simone M. C. Gonçalves, Fernando Hallwass,
Ricardo O. Silva, Lothar W. Bieber, and Alfredo M. SimasDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco,
50670-901 Recife, PE, Brazil

pmenezes@ufpe.br

Received January 27, 2003 (Revised Manuscript Received March 28, 2003)

ABSTRACT



Several ^{77}Se NMR experiments were performed by titrating a sample of selenides with the chiral shift reagent methylbenzylamine (MBA), followed by acquisition of ^{77}Se NMR spectra. Eventually, we observed the appearance of two anisochronous resonances, with a relatively large separation, from 37 to 56 Hz, corresponding to the formation of the diastereomeric complexes. This methodology avoids derivatization processes, and the studied compound can be easily recovered from the NMR tube.

Recent advances in stereoselective synthesis and asymmetric catalysis have created an increasing demand for more accurate and convenient methods of measuring enantiomeric purity.¹

In the mid-1960s, the chiroptical methods were the most used techniques for the determination of enantiomeric purity.² They involved measurement of the optical rotation of the sample, under rigorously controlled conditions, with a properly calibrated polarimeter. This method, however, is not entirely accurate, since optical and enantiomeric purities are not necessarily equivalent.³

Nowadays, most nonchiroptical methods for the determination of enantiomeric purity are indirect. Indeed, recent progress in GC-,⁴ HPLC-,⁵ and NMR-based methods⁶ has made them widely used.

Chiral derivatizing agents⁷ (CDAs) for NMR spectroscopy are commonly used for the determination of enantiomeric purity, the standard reagents for the determination of enantiomeric excesses of alcohols and amines being α -methoxy- α -(trifluoromethyl) phenylacetic acids (MTPA, Mosher's esters).⁸

Techniques have already been described for the determination of enantiomeric excesses via ^{77}Se NMR spectroscopy,

(4) Allenmark, S. G. In *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*; Ellis Horwood: Chichester, UK, 1988.

(5) Krstulovic, A. M. In *Chiral Separations by HPLC*; Ellis Horwood: Chichester, UK, 1989.

(6) (a) Barreta-Uccello, G.; Bernardini, R.; Lazzaroni, R.; Salvadori, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1795. (b) Hulst, R.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 115. (c) Kim, H. C.; Choi, S.; Kim, H.; Ahn, K.-H.; Koh, J. H.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3959. (d) Anaya de Parrodi, C.; Moreno, G. E.; Quintero, L.; Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2093. (e) Parve, O.; Aidnik, M.; Lille, U.; Martin, I.; Vallikivi, I.; Vares, L.; Pehk, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 885. (f) Costa, V. E. U.; Art, M. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34, 929. (g) Sweeting, L. M.; Crans, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2273.

(7) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441.

(1) Yamaguchi, S. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: London, 1983; Vol. 1, 125.

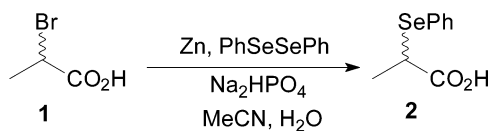
(2) Raban, M.; Mislou, K. *Top. Stereochem.* **1967**, 2, 199.

(3) Horeau, A.; Guette, J. P. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1923. (b) Jurczak, J.; Zamosskii, A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 1505.

more specifically for the assignment of absolute configurations of acids and acid chlorides,⁹ amino acids,¹⁰ and alcohols.¹¹ Indeed, there are definite advantages in using ⁷⁷Se as opposed to using ¹³C. By comparison, while the sensitivity of the ⁷⁷Se nucleus is three times higher than that of ¹³C, its natural abundance is 7.5% (the natural abundance of ¹³C is 1.10%). Additionally, selenium is very sensitive to its electronic environment and possesses a large chemical shift range (approximately 3400 ppm). These characteristics make selenium an excellent nucleus for NMR research.¹²

Recently, we described an efficient methodology for the preparation of selenides **2** from the corresponding halides **1**, promoted by zinc in aqueous media (Scheme 1).¹³

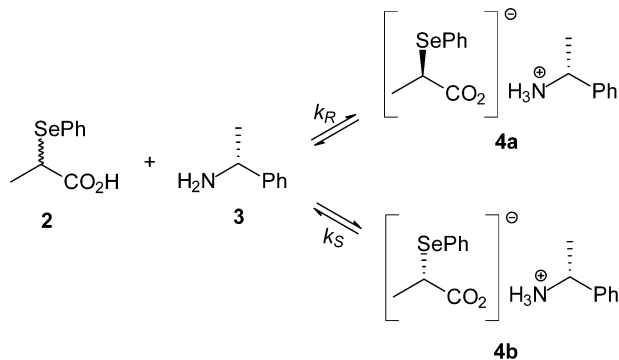
Scheme 1



However, the reaction mechanism is yet to be determined.

To accurately determine if the reaction proceeded via an enantioselective pathway, we turned our attention to analyzing the enantiomeric composition of the obtained selenides. Our strategy was based on the formation of diastereomeric complexes as shown in Scheme 2, each yielding a different

Scheme 2



NMR signal, the signal separation being dependent on the sizes of the diastereomeric complexation constants, K_R and K_S .

(8) (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. Numerous other derivatives have been proposed: (b) Seco, J. M.; Latypov, Sh.; Quinoa, E.; Riguer, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 107. (c) Kusumi, T.; Takahashi, H.; Xu, P.; Fukushima, T.; Asakawa, Y.; Hashimoto, T.; Kan, Y.; Inouye, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4397. (d) Kobayashi, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10987. (e) Trujillo, M.; Morales, E. Q.; Vazquez, J. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6637.

(9) (a) Silks, L. A.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4979. (b) Silks, L. A.; Peng, J.; Odom, J. D.; Dunlap, R. B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2494. (c) Silks, L. A.; Peng, J.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6733. (d) Peng, J.; Barr, M. E.; Ashburn, D. A.; Odom, J. D.; Dunlap, R. B.; Silks, L. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4977. (e) Salvatore, B. A.; Smith, A. B. III. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1329. (f) Hedenstrom, E.; Nguyen, Ba-Vu; Silks, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 352.

Several ⁷⁷Se NMR experiments were attempted with (+)-methylbenzylamine [(+)-MBA] as a chiral solvating agent (CSA). These were performed by titrating a sample of racemic **2** with the chiral base followed by the acquisition of ⁷⁷Se NMR spectra. Figure 1 shows the ⁷⁷Se NMR spectra

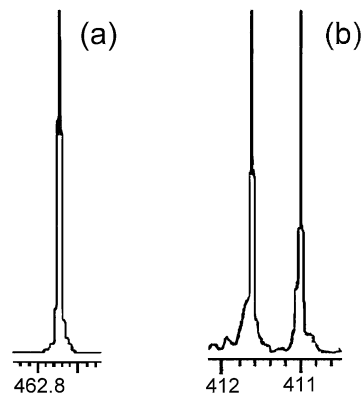


Figure 1. ⁷⁷Se NMR spectra (57.21 MHz, CDCl₃, parts) of compound **2** (a) neat in CDCl₃ and (b) after addition of 1.23 equiv of (+)-MBA.

of compound **2** in CDCl₃ at 25 °C in two different experimental conditions: before and after the addition of the CSA. Racemic **2** appeared as a single peak at 462.8 ppm (spectrum 1a) before the addition of (+)-MBA. After the addition of increasing amounts of (+)-MBA to a solution of **2**, two separate anisochronous resonances at 411.1 and 410.5 ppm, corresponding to a separation of 37 Hz, were obtained from the formation of the diastereomeric complexes. Results from experiments involving (+)-MBA and the racemic mixture of **2** are shown in Table 1. No separation was observed until 0.47 equiv of (+)-MBA was added to the NMR tube containing a solution of **2** in CDCl₃ (Table 1, entries 1–5). However, further additional amounts of (+)-MBA to the NMR tube did result in the signal separations of the corresponding diastereomeric salt complexes in solution.

This stoichiometry dependence suggests that the formation of a significant amount of 1:1 complex is required to maximize $\Delta\delta_{R,S}$. Beyond the 1:1 ratio, further additions of (+)-MBA do not substantially increase the signal resolution (Table 1, entries 10–12). A subsequent experiment using (–)-MBA instead of (+)-MBA yielded equivalent results, indicating that either CSA may be used.

This nonequivalent behavior was also observed in the ¹H NMR spectra. However, this time, the resonances corresponding to the methyl and methylene groups were not sufficiently resolved to allow an accurate integration.

(10) Peng, J.; Odom, J. D.; Dunlap, R. B.; Silks, L. A., III. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1627.

(11) (a) Wu, R.; Odom, J. D.; Dunlap, R. B.; Silks, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 833–834. (b) Michelsen, P.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1984**, *24*, 251.

(12) Duddeck, H. *Prog. NMR Spectrosc.* **1995**, *27*, 1.

Table 1. Observed Nonequivalence of Selenides **2** in the Presence of (+)-Methylbenzylamine [(+)-MBA] in Different Solvents and Conditions

entry	molar fraction of (+)-MBA and 2 [conditions]	δ (ppm) ^{77}Se NMR	$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) ^{77}Se NMR
1	0.00 [CDCl_3 , 25 °C]	462.9	0.0
2	0.11 [CDCl_3 , 25 °C]	455.6	0.0
3	0.19 [CDCl_3 , 25 °C]	448.8	0.0
4	0.26 [CDCl_3 , 25 °C]	442.3	0.0
5	0.32 [CDCl_3 , 25 °C]	436.2	0.0
6	0.37 [CDCl_3 , 25 °C]	430.1 and 430.2	9.2
7	0.41 [CDCl_3 , 25 °C]	424.4 and 424.6	14.9
8	0.45 [CDCl_3 , 25 °C]	418.8 and 419.2	22.3
9	0.48 [CDCl_3 , 25 °C]	413.3 and 413.8	33.2
10	0.50 [CDCl_3 , 25 °C]	411.2 and 411.8	36.0
11	0.52 [CDCl_3 , 25 °C]	410.7 and 411.3	36.6
12	0.56 [CDCl_3 , 25 °C]	410.5 and 411.1	36.6
13	0.56 [CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ (4 μL), 25 °C]	409.8 and 410.3	26.3
14	0.56 [CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ (8 μL), 25 °C]	408.7 and 409.0	16.6
15	0.53 [C_6D_6 , 25 °C]	411.5 and 412.5	56.6
16	0.44 [CDCl_3 , -40 °C]	408.4 and 408.7	16.0
17	0.44 [CDCl_3 , -25 °C]	410.2 and 410.7	27.5
18	0.44 [CDCl_3 , -10 °C]	412.2 and 412.7	26.3
19	0.44 [CDCl_3 , 5 °C]	414.3 and 414.7	22.8
20	0.44 [CDCl_3 , 25 °C]	417.8 and 418.2	23.5
21	0.44 [CDCl_3 , 40 °C]	420.7 and 421.0	16.6

We confirmed the observation that nonpolar solvents tend to increase the observed anisochrony, while polar solvents decrease the anisochrony by solvating the diastereomeric complexes to a point that $\Delta\delta_{\text{R,S}}$ tends toward zero.¹⁴ As such, the addition of even a small amount of a polar solvent (e.g., 8.0 μL of dimethyl sulfoxide- d_6) to the NMR tube containing a solution of **2** and 1.23 equiv of (+)-MBA in CDCl_3 at 25 °C resulted in a severe reduction of the signal separation, from 37 to 16 Hz (Table 1, entries 12–14), that is, 21 Hz.

On the other hand, dissolving **2** in benzene- d_6 , a nonpolar solvent, increased the separation between the two enantiomer signals by 19 Hz, in comparison to CDCl_3 (Table 1, entry 15).

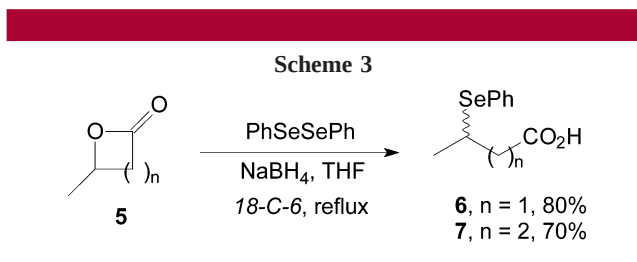
We also studied the effect of the variation of temperature, from -25 to 40 °C, on $\Delta\delta_{\text{R,S}}$. Raising the temperature decreases the signal separation, which we interpret as a displacement of the diastereomeric complexation equilibrium toward the reacting species, indicating an exothermic process¹⁵ (Table 1, entries 16–21).

The existence of the complex dissociation equilibria should be taken into consideration when measuring enantiomeric

purity by NMR spectroscopy. Clearly, dissociation can reduce the signals separation.

Moreover, since both diastereomeric dissociation constants need to be equal, the magnitude of the signal separation can change with variations in the enantiomeric purity. This phenomenon was observed in other diastereomeric salt systems.¹⁶

The efficiency of the present methodology for the detection of remote chiral centers was also evaluated. Compounds **6** and **7** were synthesized following a described procedure (Scheme 3).¹⁷



To analyze its usefulness, the same methodology employed in the determination of the signal separation of **2** was used to determine the enantiomeric purity of selenium compounds when the carboxylic group, which reacts with (+)-MBA, is placed more and more distant from the chiral center.

Likewise, results from our experiments involving (+)-MBA and the racemic mixture of **6** are shown in Table 2. No separation was again observed until 0.47 equiv of

Table 2. Observed Nonequivalence of Selenide **6** in the Presence of (+)-Methylbenzylamine [(+)-MBA] in Different Solvents and Conditions

entry	molar fraction of (+)-MBA and 6 [conditions]	δ (ppm) ^{77}Se NMR	$\Delta\delta_{\text{R,S}}$ (Hz) ^{77}Se NMR
1	0.0 [CDCl_3 , 25 °C]	420.1	0.0
2	0.21 [CDCl_3 , 25 °C]	417.5	0.0
3	0.30 [CDCl_3 , 25 °C]	416.4 and 416.6	8.0
4	0.37 [CDCl_3 , 25 °C]	415.6 and 415.9	17.2
5	0.40 [CDCl_3 , 25 °C]	415.0 and 415.5	24.6
6	0.44 [CDCl_3 , 25 °C]	414.6 and 415.2	32.0
7	0.47 [CDCl_3 , 25 °C]	414.3 and 414.9	37.2
8	0.51 [CDCl_3 , 25 °C]	414.1 and 414.8	41.2
9	0.54 [CDCl_3 , 25 °C]	413.9 and 414.7	42.3

(+)-MBA was added to the NMR tube containing a solution of **6** in CDCl_3 (Table 2). Further additions of (+)-MBA to the NMR tube led to larger separations of signals when compared to the results obtained for compound **2**. When the same experiment was repeated with compound **7**, no signal

(13) Bieber, L. W.; de Sá, A. C. P. F.; Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4597.

(14) Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. In *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L., Allinger, N. L., Wilen, S. H., Eds.; Wiley-Interscience: New York, **1982**, 13, 264 and references therein.

(15) (a) Villani, F. J., Jr.; Costanzo, M. J.; Inners, R. R.; Mutter, M. S.; McClure, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3715. (b) Jochims, J. C.; Taigel, G.; Seeliger, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1901. (c) Anet, F. A. L.; Sweeting, L. M.; Whitney, T. A.; Cram, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2617. (d) Pirkle, W. H.; Beare, S. D.; Muntz, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2295.

(16) (a) Mikolajczyk, M.; Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 721. (b) Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 725.

(17) (a) Liotta, D.; Sunay, U.; Santiesteban, H.; Markiewicz, W. J. *Org. Chem.* **1981**, 46, 2605–2610. (b) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 28.

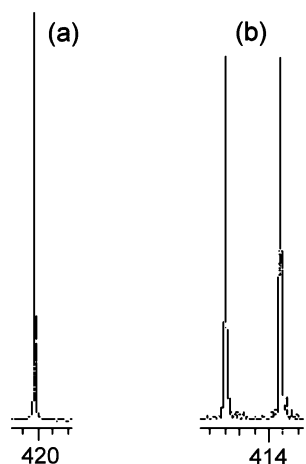


Figure 2. ^{77}Se NMR spectra (57.21 MHz, CDCl_3 , parts) of compound **6** (a) neat in CDCl_3 and (b) after addition of 1.15 equiv of (+)-MBA.

separation was observed, but only a single peak appeared. This effect is similar to one previously described^{9a} where, after six covalent bonds from the chiral center, the selenium NMR signal is unable to differentiate between the diastereoisomers. Our results show that such behavior is also true for salts, where bonds other than covalent bonds are present.

Indeed, in compound **7**, the amine chiral center is seven bonds away from the selenium atom.

In summary, we have demonstrated on a racemic selenide a potential alternative method for the enantiomeric analysis of selenides. The methodology can be done in situ in an NMR tube and avoids derivatization processes and the compound under investigation can be easily recovered. Furthermore, either (+)-MBA or (–)-MBA can be used as a CSA. Moreover, the signal separations observed were relatively large, from 37 to 56 Hz, allowing for a clean diastereomeric signal resolution.

Acknowledgment. We gratefully acknowledge support from CNPq (463336/00-3), CNPq/PROFIX (54045/01-4), and the Millenium Institute for Complex Materials, CNPq. P.H.M is also grateful to Dr. Wallace Fragoso (UFPE) for his assistance.

Supporting Information Available: Typical ^{77}Se NMR spectra of the obtained compounds, before and after the addition of increasing amounts of (+)-MBA, and tables comparing the signal separation between ^1H and ^{77}Se NMR, showing that the ^{77}Se separation is much larger and resolvable than the corresponding ^1H ones. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL034152L

Referências Bibliográficas

1. AUREMN – Associação dos Usuários de Ressonância Magnética Nuclear, *Parâmetros e símbolos a serem utilizados em RMN*. <http://www.auremn.org.br>. Acessado em 08.01.04.
2. Grant, D. M. e Harris, R. K. em *Encyclopedia of NMR*, ed: Grant, D. M. e Harris, R. K., 1, 69, Chichester – Inglaterra, 1996.
3. Braun, S., Kalinowski, H.-O. e Berger, S. em *100 and more basic NMR experiments: a practical course*, cap. 9, VCH publishers, Nova Iorque, EUA, 1996.
4. Laszlo, P. em *Encyclopedia of NMR*, ed: Grant, D. M. e Harris, R. K., 6, 3858, Chichester – Inglaterra, 1996.
5. Duddeck, H., *Prog. NMR Spectrosc.*, 27, 1, 1995.
6. Duddeck, H. em *Encyclopedia of NMR*, ed: Grant, D. M. e Harris, R. K., 7, 4623, Chichester – Inglaterra, 1996.
7. Gorenstein, D. G., *Prog. NMR Spectrosc.*, 16, 1, 1983.
8. Silverstein, R. M., Bassler, G. C. e Morrill, T. C. em *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5ª edição, Singapura, 1991.
9. Traficante, D. D. em *Encyclopedia of NMR*, ed: Grant, D. M. e Harris, R. K., 6, 3988, Chichester – Inglaterra, 1996.
10. Gelan, J. M., Rego, R., Adriaenssens, P. J. e Carleer, R. A., *Polymer*, 45, 33, 2004.
11. *VNMR System Operation Manual*, Varian Associates Inc., pub. n. 87-190100-03 Rev. A1296, pag. 297, Palo Alto, Califórnia, EUA, 1996.
12. Johnson, C.S. Jr., em *Encyclopedia of NMR* (ed. Grant, D. M. e Harris, R. K.), 3, 1626, Chichester – Inglaterra, 1996.
13. Hallwass, F., Engelsberg, M. e Simas, A.M., *J. Phys. Chem. A*, 106, 589, 2002.
14. Larive, C.K., Lin, M., Jayawickrama, D.A., Rose, R.A., DelViscio, J.A., *Analytica Chimica Acta*, 307, 449, 1995.
15. Norinaga, K., Wargardalam, V.J., Takasugi, S., Iino, M. e Matsukawa, S., *Energy & Fuels*, 15, 1317, 2001.
16. Avent, A. G. em *Encyclopedia of NMR*, ed: Grant, D. M. e Harris, R. K., 7, 4524, Chichester – Inglaterra, 1996.
17. Hahn, E.L., *Phys. Rev.*, 80, 580, 1950.
18. Johnson, C.S. Jr., *Prog. NMR Spectrosc.*, 34, 203, 1999.

-
19. Morris, G. A., Pelta, M. D., Barjat, H., Davis, A. L. e Hammond, S. J., *Magn. Reson. Chem.*, 36, 706, 1998.
 20. Lindon, J.C., Liu, M. e Nicholson, J.K., *Rev. Analytical Chem.*, 18, 1-2, 23, 1999.
 21. Souza, A. A. e Laverde Jr., A., *Quim. Nova*, 25, 6, 1022, 2002.
 22. Johnson, C.S.Jr., Wu, D., Chen, A., *J. Magn. Reson. Ser. A*, 115, 123, 1995.
 23. Keresztes, I., Williard, P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 10228, 2000.
 24. Berger, S., Kapur, G.S. e Findeisein, M., *Fuel*, 79, 1347, 2000.
 25. Lindon, J. C., Mistry, N., Ismail, I. M., Farrant, R. D., Liu, M. e Nicholson, J. K., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 19, 511, 1999.
 26. Harris, R.K., Kinnear, K.A., Morris, G.A., Stchedroff, M.J., Abdolraouf, A.-M. e Azizi, N., *Chem. Commun.*, 2422, 2001.
 27. Berger, S., Kapur, G.S. e Cabrita, E.J., *Tetrahedron Lett.*, 41, 7181, 2000.
 28. Parker, D., *Chem. Rev.*, 91, 1441-1457, 1991.
 29. Allenmark, S.G. em *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, Ellis Horwood, UK, 1988.
 30. Krstulovic, A.M. em *Chiral Separations by HPLC*, Ellis Horwood, UK, 1989.
 31. Raban, M. e Mislow, K. *Tetrahedron Lett.*, 4249, 1965.
 32. Anderson, R.C. e Shapiro, M.J., *J. Org. Chem.*, 49, 1304, 1984.
 33. Chan, T.H., Peng, Q.-J., Wang, D. e Guo, J.A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 325, 1987.
 34. Mislow, K. e Raban, M., *Top. Stereochem.*, 1, 1, 1967.
 35. Siddall, T. H. e Stewart, W. E., *Proc. Nucl. Mag. Reson. Spectrosc.*, 5, 33, 1969.
 36. Jennings, W. B., *Chem. Rev.*, 75, 307, 1975.
 37. Eliel, E. L., Wilen, S. H. e Mander, L. N. em *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, NY, USA, 1993.
 38. Raban, M. e Jacobus, J., *J. Chem. Educ.*, 46, 351, 1969.
 39. Jacobus, J. e Jones, T.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 4583, 1970.
 40. Mosher, H.S. e Dale, J.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3732, 1968.
 41. Alexakis, A., Mutti, S. e Mangeney, P., *J. Org. Chem.*, 57, 1224, 1992.
 42. Terunuma, D., Kato, M., Kamei, M., Uchida, H. e Nohira, H., *Chem. Lett.*, 13, 1985.
 43. Cuvinot, D., Mangeney, P., Alexakis, A., Normant, J.-F. e Lellouche, J.-P., *J. Org. Chem.*, 54, 2420, 1989.

-
44. Gronowitz, S., Michelsen, P. E Annby, U., *Chem. Scr.*, 24, 251, 1984.
 45. Dunlap, R.B., Silks, L.A. e Odom, J.D., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 4979, 1990.
 46. Sullivan, G.R., *Top. Stereochem.*, 10, 287, 1978.
 47. Mamlok, L., Marquet, A. e Lacombe, L., *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1524, 1973.
 48. Paquette, L.A., Ley, S.V. e Farnham, W.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 312, 1974.
 49. Rosen, T., Watanabe, M. e Heathcoch, C.H., *J. Org. Chem.*, 49, 3657, 1984.
 50. Kalyanam, N., *J. Chem. Educ.*, 60, 635, 1983.
 51. Bieber, L.W., de Sá, A.C.P., Menezes, P.H. e Gonçalves, S.M.C., *Tetrahedron Lett.*, 42, 4597, 2001.
 52. Liotta, D., Sunay, U., Santiesteban, H. e Markiewicz, W., *J. Org. Chem.*, 46, 2605, 1981.
 53. Still, W. C., Kahn, M. e Mitra, A., *J. Org. Chem.*, 43, 2923, 1975.
 54. Menezes, P. H., Stefani, H. A., Costa, I. M. e Silva, D. O., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 172, 159, 2001.
 55. Silks, L.A., Dunlap, R.B., Odom, J.D. e Peng, J., *J. Org. Chem.*, 56, 6733, 1991.
 56. http://www.iupac.org/reports/2001/colloid_2001/manual_of_s_and_t/node33.html
Acessado em 02/11/03.
 57. Atkins, P. W. em *Physical Chemistry*, 5ª edição, Nova Iorque, 1995.
 58. Hench, L.L. e West, J.K., *Chem. Rev.*, 90, 33, 1990.
 59. Zheng, H., Jiang, K., Zhang, Q. e Wang, J., *Chem. Phys.*, 211, 507, 1996.
 60. Yamamoto, T., Mukai, S. R., Endo, A., Nakaiwa, M. e Tamon, H., *J. Colloid Interface Sci.*, 264, 532, 2003.
 61. Yamamoto, T., Yoshida, T., Suzuki, T., Mukai, S. R. e Tamon, H., *J. Colloid Interface Sci.*, 245, 391, 2002.
 62. Vega, A. J. e Harmer M. A., *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 5, 35, 1995.
 63. Mueller, K. T., Egan, J. M. e Wenslow, R. M., *J. Non-Cryst. Sol.*, 261, 115, 2000.
 64. Brow, R. K., *J. Non-Cryst. Sol.*, 263 & 264, 1, 2000.
 65. Mesnaoui, M., El Hadrami, A., Maazaz, M. e Videau, J.-J., *J. Non-Cryst. Sol.*, 331 (1-3), 228, 2003.
 66. Montagne, L. Palavit, G., El Hezzat, M., Et-tabirou, M., Bekaert, E., Mazzah, A. e Dhamelincourt, P., *Materials Letters*, 58 (1-2), 60, 2004.
 67. Montagne, L., Palavit, G. e Draoui, M., *J. Non-Cryst. Sol.*, 155, 115, 1993.
 68. Scherer, G. W., *J. Non-Cryst. Sol.*, 100, 77, 1988.

-
69. Bell, A. T., Mortlock, R. F. e Radke, C. J., *J. Phys. Chem.*, 97, 767, 1993.
70. Bell, A. T., Mortlock, R. F. e Radke, C. J., *J. Phys. Chem.*, 97, 775, 1993.
71. Miyajima, T. e Kakehashi, R., *Phosphorus Res. Bull*, 1, 101, 1991.
72. Kura, G., Miyazaki, Y. e Sakamoto, J., *Polyhedron*, 17, 1907, 1998.
73. Eichhorn, G. L., Karlik, S. J. e Elgavish, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 602, 1983.
74. Galembeck, A. *J. Braz. Chem. Soc.*, 14, 6, 930, 2003.
75. Berger, S. e Cabrita, E. J., *Magn. Reson. Chem.*, 39, S142, 2001.
76. Pruski, M., Wiench, J.W., Tischendorf, B. e Otaigbe, J.U., *J. Mol. Structure*, 602-603, 145, 2002.
77. Morat, C., Martinez, E. J., Girardet, J.-L. e Maerschalk, C., *Inorg. Chem.*, 38, 4765, 1999.
78. Akitt, J. W., *Prog. NMR Spectrosc.*, 21, 1, 1989.
79. Delpuech, J. J., Khaddar, M. R., Peguy, A. A. e Rubini, P. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 12, 3373, 1975.
80. Galembeck, F., Lima, E. C. O., Fujiwara, F. Y. e Neto, J. M. M., *J. Colloid. Interface Sci.*, 176, 388, 1995.
81. Munch, J. P., Adam, M. e Delsanti, M., *Physica A*, 163, 85, 1990.
82. Dance, N. S., McWhinnie, W. R. e Jones, C. W. H., *J. Organomet. Chem.*, 125, 291, 1977.
83. Zingaro, R. A., Dereu, N. L. M. e Meyers, E. A., *Organometallics*, 1, 111, 1982.
84. Mao, X-A., Huang, H. e Liu, M., *Spectrochimica Acta Part A*, 54, 999, 1998.
85. Rayman, M. P., *Lancet*, 356, 233, 2000.