



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2013

**MÓNICA RAQUEL
CASEIRO FERNANDES**

**SÍNTESE DE CALIX[4]PIRRÓIS
SULFONADOS E COMPLEXAÇÃO COM
ANIÕES**



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2013

**MÓNICA RAQUEL
CASEIRO FERNANDES**

**SÍNTESE DE CALIX[4]PIRRÓIS
SULFONADOS E COMPLEXAÇÃO COM
ANIÕES**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção de grau de Mestre em Química, ramo de Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Augusto Tomé, Professor Associado com Agregação do Departamento de Química, e coorientação da Doutora Andreia Farinha.

*“A imaginação é mais importante que o conhecimento.
Conhecimento auxilia por fora, mas só o amor socorre por
dentro.*

Conhecimento vem, mas a sabedoria tarda.”

Albert Einstein

Aos meu pais, Dinis e Antónia,
Não só por tudo o que me deram,
Mas também por tudo o que são.
Obrigada.

o júri
presidente

Professor Doutor Artur Manuel Soares da Silva
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Professor Doutor Augusto Costa Tomé
Professor associado com agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Andreia Sofia Filipe Farinha
Bolsista de Pós-doutoramento do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Ana Margarida Gomes da Silva
Investigadora auxiliar do Requite da Faculdade de Ciência da Universidade do Porto

agradecimentos

É deste modo, que terminada esta etapa da minha vida académica, quero agradecer a todos que de alguma maneira dividiram uma parte do seu tempo comigo:

Ao Doutor Augusto Tomé pela oportunidade de desenvolver este trabalho, pela orientação e pelos conselhos;

À Doutora Andreia Farinha pela orientação, pela sabedoria transmitida, pelo acompanhamento, pela dedicação, por nunca me deixar desistir e acima de tudo pela paciência infinita;

A todos os meus professores desde dos do ensino pré-primário até aos do secundário que me educaram e me fizeram crescer no conhecimento, em particular as duas amigas muito queridas a Professora Doutora Fernanda Vicente e Professora Lurdes Benigno que foram exemplo de dedicação e perseverança;

A todos os professores que nesta grande academia me transmitiram todas as ferramentas que levo comigo para a vida sempre com paciência, disponibilidade e até algumas gargalhadas;

A todos os meus colegas de laboratório em especial à Joana Costa e ao João Rodrigues por me cederem uns miligramas do seu trabalho, ao Nuno Moura por me chatear o juízo, ao Flávio por estar sempre disponível para me ajudar e à Carla por me aturar e alinhar comigo na parvoíce característica;

Aos meus amigos da terrinha Paulo, Ró, Samu, Miguel, Ana Lu, Daniela e as minhas companheiras de cusquite e desabafo Joana e Tânia, que me permitiram crescer, sorrir e experimentar todas as turbulências da adolescência do seu lado e, ainda assim, me permitem hoje, mesmo com as distâncias, continuar a chama-los de amigos;

Aos amigos que a academia me deu Rita, Samuel, Rui da Carla, Nuno, Sara, Luísa, os meus três mosqueteiros (Rui, Tiago e André) e Andreia Catarina com quem dividi tristezas e alegrias, bebidas e brincadeiras, lágrimas e gargalhadas, e com quem partilhei o que me ia na alma; um agradecimento especial à Catarina e ao Orlando que durante este último ano estiveram sempre lá;

Aos irmãos que escolhi ao longo deste caminho pelo companheirismo e atenção: à minha Taninha, que me provou de que duas pessoas completamente diferentes depois de muita discussão podem ser grandes amigas, a Mafalda que foi, é e continuará a ser presença indispensável, a minha Carlita que está sempre perto principalmente naqueles momentos e com aquela palavra de que mais preciso ('Carpe diem'), e por fim mas não menos importante o meu epóxido muito reativo mas com um equilíbrio exemplar, sem vocês as duas isto não teria sido nem um décimo do que foi;

A todas a minha família em especial ao Bruno, à Muriel, ao Zé, ao Tio Gualter, aos avós e à avó Ilda que me permitem gozar do estatuto de ser a mais nova e, literalmente, a mais pequena da casa e recolher todas as regalias que daí advêm;

À minha irmã Liliana por absolutamente tudo que sou incapaz de descrever e que foi um estímulo e um exemplo que sempre segui, principalmente, ao longo destes cinco anos e a quem espero não desiludir a partir do momento em que começar a andar sozinha;

Ao António Gedeão porque "o sonho comanda a vida", ao Camões, ao Pessoa, ao Eça e a sua Lisboa, à Jane Austen, ao Doutor Walter Bishop, ao Tyrion Lannister, ao Harry Potter, ao Darcy, ao Jack Sparrow e à Jane Porter porque sem eles eu não teria conseguido.

palavras-chave

Calix[4]pirrol, dipirrometano, sensor de aniões, diformilação de Vilsmeier, 4-acetilbenzenossulfonamidas

resumo

O trabalho apresentado ao longo desta dissertação teve como objetivo a síntese de novos calix[4]pirróis contendo grupos sulfonamida de modo a torná-los mais seletivos na complexação com aniões. Esta dissertação está dividida em três capítulos essenciais. O primeiro apresenta uma breve introdução focando as características, métodos de síntese e funcionalização bem como as aplicações dos calix[4]pirróis. No capítulo que se segue encontra-se descrito o trabalho de síntese, purificação e caracterização de novos compostos, tais como dipirrometano, calix[4]pirróis e calix[4]firinas. A caracterização dos compostos obtidos foi realizada recorrendo a espectroscopia de ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa. Nesta parte também são descritos e apresentados os estudos onde se verifica a capacidade dos calix[4]pirróis e dos dipirrometanos sintetizados atuarem como sensores de aniões. Esta detecção é feita recorrendo à leitura da absorvância das soluções na zona do visível e utilizando o método indireto. No último capítulo descreve-se, pormenorizadamente, os métodos de síntese e de purificação e caracterização estrutural dos compostos sintetizados.

keywords

Calix[4]pyrroles, dipyrromethane, anion sensors, Vilsmeier diformilation, 4-acetylbenzenesulfonamides

abstract

The work presented in this dissertation lays on the synthesis of new calix[4]pyrroles with sulfonamide groups aiming to obtain novel selective sensors for anion binding applications. This dissertation is the combination of three essential chapters. The first one introducing the subjects of characterization, synthetic routes and functionalization, as well as the applications of calix[4]pyrroles. The following chapter describes the synthesis implemented for the proposed work, purification and characterization of the new compounds, such as dipyrromethanes, calix[4]pyrroles and calix[4]phyrines. The compounds were characterized by nuclear magnetic resonance (^1H NMR, ^{13}C NMR, and bidimensional techniques when required) and mass spectrometry techniques. It is also presented the anion binding tests using compounds **31**, **35a**, **35b**, **37a** and **37b**. The ability of such compounds to act as anion sensor was followed by UV-Vis spectroscopy using the indirect method. The last chapter describes the experimental procedures and the structural characterization of synthesized compounds.

Índice

Capítulo 1: Introdução	1
1.1. Caracterização estrutural e conformacional	7
1.2. Síntese de CPs modificados.....	10
1.2.1. CPs modificados nas posições meso	11
1.2.1.1. Síntese de calix[4]pirróis partindo de um dipirrometano	17
1.2.1.2. Síntese de CPs partindo de um bis-dipirrometano	18
1.2.2. CP modificados nas posições β -pirrónicas	21
1.3. Efeitos do solvente e do contra-catião na complexação do CP	23
1.4. Outras aplicações.....	25
Capítulo 2: Resultados e discussão.....	33
2.1. Síntese de sulfonamidas.....	34
2.2. Síntese de calix[4]pirróis	40
2.3. Síntese de calix[4]pirróis por intermédio de um dipirrometano.....	54
2.3.1. Síntese de dipirrometanos e de calix[4]pirróis mistos.....	55
2.4. Síntese de calix[4]firinas	61
2.5. Diformilação de Vilsmeier	64
2.6. Testes com aniões	68
2.6.1. Constante de afinidade	68
2.6.2. Dedução da equação	69
2.6.3. Formação do sensor	71
2.6.4. Agregados porfirínicos	76
2.6.5. Aplicação dos agregados como sensores de aniões.....	78
2.7. Conclusão	84
Capítulo 3: Procedimento experimental e caracterização dos compostos sintetizados	87
3.1. Síntese das 4-acetilbenzenossulfonamidas	88
3.2. Síntese de calix[4]pirróis	90
3.3. Síntese de dipirrometanos.....	91
3.3.1. Síntese de calix[4]pirróis por intermédio de um dipirrometano.....	94
3.3.2. Síntese de calix[4]firinas por intermédio de um dipirrometano	95
3.3.3. Diformilação de Vilsmeier	96
Referências	99

Abreviaturas

A	Absorvância
AcO ⁻	Íão acetato
b	Largura da célula
C	Concentração
CAC	Concentração de Agregação Crítica
Cbz	Carbamato de benzilo
CF	Calix[4]firina
COSY	Espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear
CP	Calix[4]pirrol
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DDQ	2,3-Diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido dimetílico
DPM	Dipirrometano
Eq.	Equivalentes
Et	Etilo
EtOH	Etanol
HETCOR	Correlação espectrocópica heteronuclear
HSQC	Correlação espectrocópica heteronuclear
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>K</i> _a	Constante de afinidade
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
MALDI	Ionização por desorção por laser assistida por matriz
Me	Metilo
MS	Espectrometria de massa
MS-ESI	Espectrometria de massa com ionização por eletrospray

OEt ₂	Éter dietílico
OMCP	<i>meso</i> -Octametilcalix[4]pirrol
Ph	Grupo fenilo
POPC	1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
R _f	Factor de retardamento
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de protão
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Tripleto
TBA	Tetrabutilamónio
TEA	Tetraetilamónio
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografia em camada fina
triton B	Hidróxido de benziltrimetilamónio
UV-Vis	Espectroscopia de ultravioleta-visível
δ	Desvio químico
ΔA	Varição da absorvância
ε	Absortividade molar
λ	Comprimento de onda

Capítulo 1

Introdução

Vivemos num mundo em que o Homem não procura apenas e só solucionar os seus problemas de saúde e de bem-estar, mas também os problemas do planeta que, sendo ou não provocados por ele, o afetam de alguma maneira. A química, à semelhança de outras ciências, também tem desempenhado um papel nesta busca. A produção de novos compostos capazes de intervir no desenrolar da mãe natureza e ao mesmo tempo junto do ser humano é a meta para que se alcance uma melhoria da qualidade de vida.

A presença de pequenas moléculas em concentrações distintas das desejadas, que foram sofrendo processos de acumulação em diferentes habitats e ciclos naturais, é um dos fatores causadores de inúmeras alterações [1, 2]. Com o aumento da população mundial e a conseqüente necessidade de uma maior produção de alimentos e energia, é cada vez maior a contribuição que o Homem dá para a acumulação de resíduos poluentes. Tome-se, por exemplo, os fertilizantes (com aniões fosfato e nitrato) e o lixo radioativo (com o anião pertecnetato) que são responsáveis por muitos fenómenos de degradação ambiental como a eutrofização dos cursos de água e contaminação por resíduos radioativos, respetivamente [3] [4]. Além de envolvidos em problemas ambientes, os aniões também são peças fundamentais em diversas doenças de que padece o ser humano. É sabido que um distúrbio, ainda que pequeno, envolvendo por exemplo processos enzimáticos que ocorram na presença de aniões ou comprometendo o funcionamento dos canais iónicos, pode conduzir a uma enorme variedade de patologias. É o caso da osteoporose (onde o fluoreto tem um papel essencial na proliferação dos osteoblastos) [5], a doença de Alzheimer (cujo desenvolvimento está associado a um aumento de espécies reativas de oxigénio) [6], a doença de Dent (relacionada com problemas na síntese e distribuição subcelular de um tipo de canal de Cl^-) [7], a síndrome de Pendred (doença genética que afeta o gene que codifica a produção da proteína responsável pelo transporte de Cl^- e I^-) [8] e a fibrose cística (associada a um funcionamento anormal dos canais de Cl^-) [9].

Na procura de soluções para combater os problemas trazidos pela concentração inadequada de aniões, vários grupos de investigação têm vindo a centrar a sua pesquisa neste campo: desenhando e sintetizando novos compostos capazes de atuarem como sensores seletivos de aniões. Estes novos sensores podem ser classificados mediante a sua resposta: sensores óticos (onde a interação entre sensor e o anião provoca alterações nos espectros de absorvância e/ou fluorescência) [10], eletroquímicos (em que a interação do sensor com o anião submetida a uma diferença de potencial produz um fluxo de eletrões que é proporcional

à concentração do composto) [11], piezoelétricos (onde a interação entre sensor e o anião provoca variações de massa no sensor) [12] entre outros. No decorrer deste trabalho será dado maior ênfase a sensores óticos que são dos sensores mais referenciados na literatura [13-16].

Geralmente a sua preparação passa pela ligação de um grupo cromóforo ou fluoróforo à parte da molécula que vai estabelecer uma interação com o anião. Esta alteração estrutural implica que, tratando-se de um sensor eficaz, a absorvância ou a fluorescência da solução vai ser diferente após a adição do anião (Figura 1). Esta mudança de absorvância ou de fluorescência da solução poderá permitir detetar e quantificar um anião específico.

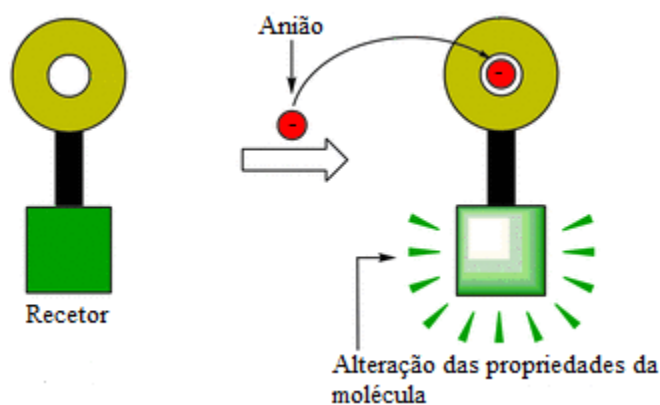


Figura 1: Esquematização de interação de um anião e um sensor que contenha um grupo cromóforo ou fluoróforo.

Quando não existe a possibilidade de funcionalizar os sensores com grupos cromóforos, outros métodos podem ser adotados no sentido de transformar a molécula num sensor ótico [17]. Para tal utiliza-se um anião ou outro composto capaz de interagir com a molécula sensível que apresente por si só um espectro de absorvância característico. Este é posteriormente complexado com o sensor sendo o espectro do complexo distinto do apresentado para o anião. Esta alteração permite verificar que o complexo se formou. Será este complexo que funcionará como sensor ótico e não apenas a molécula sensível capaz de interagir com o anião. Quando este for colocado em contacto com um anião que apresente maior afinidade que aquele que está a formar o complexo, será promovida a troca entre aniões no local de ligação. Assim, é possível de verificar a quantidade de anião libertado por

espectroscopia de absorvância uma vez que já se conhecem as suas características (Figura 2).

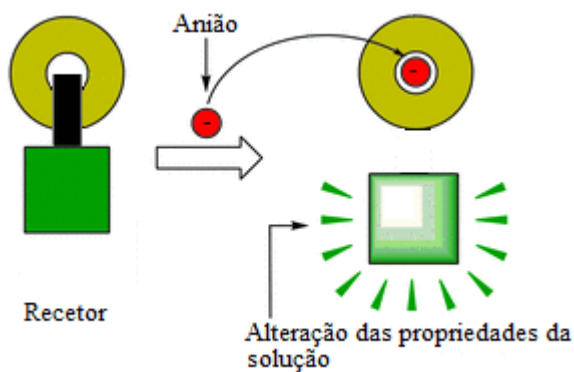


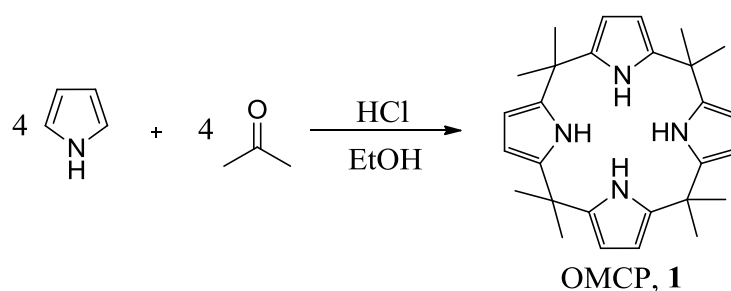
Figura 2: Esquemática da ligação de um anião à cavidade do recetor, por deslocamento competitivo.

Conhecendo as potencialidades que os sensores óticos apresentam, várias foram as famílias de compostos a ser utilizadas para este fim ao longo dos anos, de onde se destacam os compostos que têm como base amidas [18, 19], pirróis [20-22], indóis [23, 24], imidazóis [25, 26] e triazóis [27]. Uma das famílias de compostos mais estudadas como sensores de aniões é a família dos calix[4]pirróis (CP) [12, 14, 17].

Apesar da vasta pesquisa até agora desenvolvida tendo como base este tipo de compostos ainda há muito por explorar. Faz então todo o sentido continuar a investigá-los e a aperfeiçoá-los para se conseguir encontrar recetores mais específicos, que funcionem em meios mais competitivos (meios aquosos, por exemplo) e mais económicos (síntese em poucos passos e com bons rendimentos).

Calix[4]pirróis

Os CPs foram descobertos em 1886, quando Baeyer efetuou a condensação em meio ácido de pirrol com acetona e obteve o octa-metilcalix[4]pirrol (OMCP, **1**). Com o passar dos anos, esta síntese foi sendo refinada por vários grupos de investigadores com o objetivo de otimizar o processo, o trabalho desenvolvido por Rothermund e os seus colaboradores em 1955 é exemplo disso [28]. Trata-se de uma reação simples que apresenta excelentes rendimentos sem a necessidade de grandes procedimentos de purificação o que, nos primórdios da investigação utilizando este macrociclo, levou à sua introdução como moléculas de síntese fácil, rápida e rentável [29]. Estes compostos foram integrados no campo do reconhecimento molecular de aniões [15, 30, 31] e pequenas moléculas neutras [32].



Esquema 1

Numa síntese deste género também se podem formar calix[4]pirróis N-confusos que são isómeros de CP em que um dos seus pirróis se encontra numa posição invertida, que são igualmente capazes de complexar aniões. Este está ligado aos carbonos *meso* por uma posição α e por outra β do pirrol, ou seja, em vez de ter dois hidrogénios β livres, tem um β e um α (Figura 3). Um estudo apresentado por Depraetere e os seus colaboradores provou que, na síntese de CPs, o rendimento da fração contendo o CP N-confuso está dependente do solvente e do ácido (catalisador) utilizado [33].

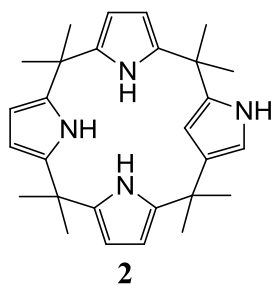
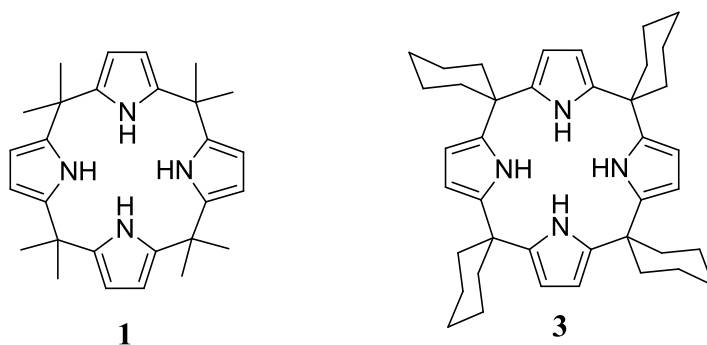


Figura 3: OMCP N-confuso.

No que respeita à sua funcionalização a única diferença em relação ao seu isómero é que tem um hidrogénio α livre que pode ser substituído com o mesmo propósito que é atribuído às outras substituições: facilitar as interações para aumentar a seletividade e afinidade ao anião [34].

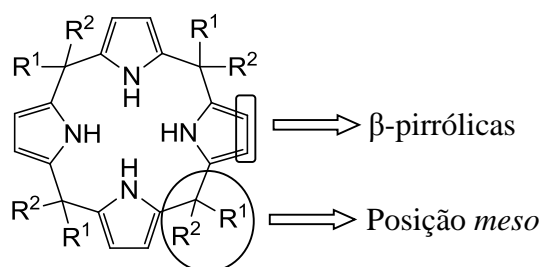
Antes de Sessler, Gale e os seus colaboradores terem voltado as suas atenções para os CPs, eles eram chamados de porfirinogénios dada a semelhança com os precursores de porfirinas. No entanto, não se tratando estes de bons precursores de porfirinas - uma vez que nas suas posições *meso* não têm hidrogénios e por isso não são passíveis de sofrer aromatização - fazia todo o sentido que fossem renomeados. Assim e em analogia com os calixarenos – macrociclos que combinam unidades de benzeno substituídas (arenos) por ligação a um carbono com hibridação sp^3 e que têm um grupo capaz de estabelecer interações com espécies carregadas positivamente - estes compostos foram denominados de calix[4]pirróis [35].

Os primeiros estudos de complexação com aniões utilizando CPs datam de 1996 quando Sessler e os seus colaboradores verificaram que o CP **1** e **3** (tetra(espiro-ciclohexil)calix[4]pirrol) complexavam através de interações de hidrogénio com aniões como o cloreto, fluoreto e di-hidrogenofosfato [31]. Mais tarde, através da funcionalização dos CPs novas propriedades foram conhecidas, nomeadamente a sua ação como sensor ótico [30].



1.1. Caracterização estrutural e conformacional

CPs são macromoléculas com uma estrutura comum polar e sem carga cuja possibilidade de estabelecer múltiplas pontes de hidrogénio, lhes confere uma grande estabilidade quando complexado [36]. É constituído por quatro unidades de pirrol ligados entre si pelas suas posições α por um carbono com hibridização sp^3 . A funcionalização deste macrociclo faz-se alterando os grupos funcionais presentes nas posições meso e β -pirrónicas, cujas variações provocadas se podem manifestar de diferentes formas como por exemplo alteração da cor ou aumento da afinidade de ligação de aniões se comparando com a molécula que lhe deu origem. Exemplos destas alterações vão ser descritos à frente.



Este género de recetores é considerado estruturalmente versátil devido às rotações que é capaz de fazer nas suas ligações interpirrónicas. Há quatro conformações que podem adotar: 1,3-alternada (em que os grupos NH de resíduos de pirrol oposto estão voltados para o mesmo lado do plano e os outros dois para o lado oposto), 1,2-alternada (em que os grupos NH de resíduos de pirrol adjacentes estão voltados para o mesmo lado do plano e os outros dois para o lado oposto), cone parcial (em que três grupos NH estão voltados para o mesmo lado do plano e o outro grupo para o lado oposto) e cone (em que os grupos NH dos resíduos de pirrol estão todos voltados para o mesmo lado do plano) (Figura 4). A predominância de cada conformação vai depender de vários fatores entre eles se o CP está livre ou complexado, que grupos estão presentes nas posições meso e β -pirrónicas, em que solvente o macrociclo se encontra e qual o estado físico da amostra [36, 37].

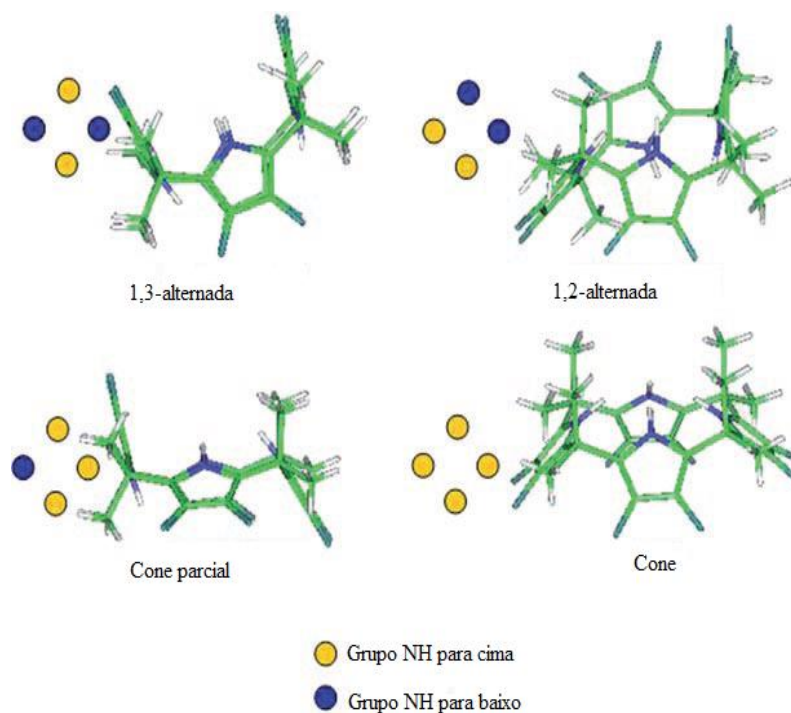


Figura 4: Representação em três dimensões das conformações que um CP pode assumir [37].

A conformação 1,3-alternada é a conformação mais estável para a forma livre do CP no estado sólido e em alguns solventes apolares [38]. Por outro lado, é a conformação em cone que está sempre associada à forma complexada do macrociclo [31, 32, 36, 37]. A primeira beneficia do alinhamento antiparalelo dos dipolos dos fragmentos de pirrol adjacentes, enquanto a segunda apresenta um alinhamento dos dipolos paralelo e uma grande proximidade dos hidrogénios dos grupos NH do pirrol, fator que a desfavorece dadas as interações de van der Waals que se estabelecem [37]. Um estudo realizado por Hoorn e Jorgensen mostra que o CP é um composto suficientemente flexível para posicionar os quatro pirróis na posição ideal para receber o anião [39] pelo que também prova que não está pré-organizado para acolher um substrato uma vez que não apresenta a mesma forma estando livre ou complexado. Esta reorganização conformacional aquando da ligação de um substrato tem um custo energético (16 Kcal.mol^{-1} para o OMCP, por exemplo) que representa um impedimento à complexação [37].

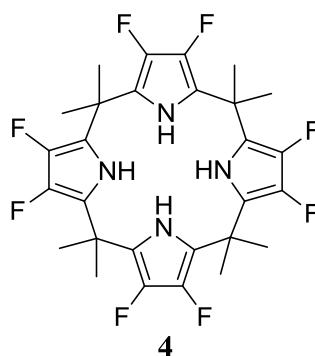
Analisando a presença das outras duas conformações referidas, estudos teóricos indicaram que a conformação em cone parcial é a segunda mais favorável no estado gasoso para o OMCP, sendo ligeiramente menos estável que a 1,3-alternada ($4,8 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ de

diferença entre as suas energias livres). No entanto esta conformação ainda não foi verificada experimentalmente. A forma 1,2-alternada é encontrada em solventes mais polares e torna-se uma conformação mais comum na presença de ligando neutros [37].

Blas e os seus colaboradores apuraram a abundância conformacional do OMCP e do CP **4** em DMSO, diclorometano, acetonitrilo e metanol, recorrendo a métodos computacionais.

Para o OMCP verificou-se que a percentagem da conformação 1,3-alternada como conformação predominante diminuía à medida que a polaridade do solvente aumentava (80% em diclorometano > 76% em acetonitrilo > 73% metanol > 61% em DMSO) [37]. Interações entre os dois últimos solventes e os átomos de hidrogénio do pirrol podem estar na origem de uma maior dificuldade de solvatação.

Analisando a Figura 4 que apresenta o mesmo tipo de estudo para o CP **4**, que tem todas as suas posições β -pirrónicas substituídas com um átomo de flúor (sacador de eletrões quando comparado com o H), comprova-se que as alterações na posição β -pirrónica vão influenciar significativamente as conformações maioritárias assumidas na forma livre do complexo: 1,3-alternada (67%), 1,2-alternada (60%) e cone (77%) em diclorometano, metanol e DMSO, respetivamente [37].



Verifica-se deste modo que as preferências conformacionais dos derivados de CPs são alteradas conforme as suas substituições químicas e os solventes escolhidos.

1.2. Síntese de CPs modificados

A funcionalização de CPs é baseada em alterações ao nível das posições *meso* e/ou β -pirrólicas [40], que servem não só para aperfeiçoar as suas características de complexação como também para isolar do local de interação do substrato, afastando as moléculas de solvente. Deste modo promove-se o aumento da afinidade do substrato reduzindo as interações (substrato-solvente e substrato-contracatião), a síntese de cavidades para albergar substratos capazes de fazer uma pré-triagem baseada no seu tamanho e ainda, em muitos casos, a manutenção forçada da conformação em cone, ideal para o ajuste do substrato à cavidade de ligação (resulta numa maior energia livre de Gibbs uma vez que não há o preço energético incumbido à alteração conformacional) [41].

Podem ser descritos três tipos de sistemas essenciais contendo derivados de CPs: CP com braço (Figura 5a), CP com cavidade alongada (Figura 5b) e CP com asa (Figura 5c) [41].

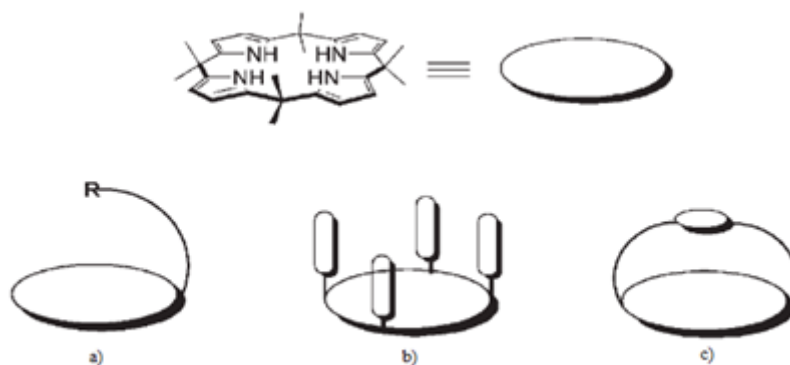


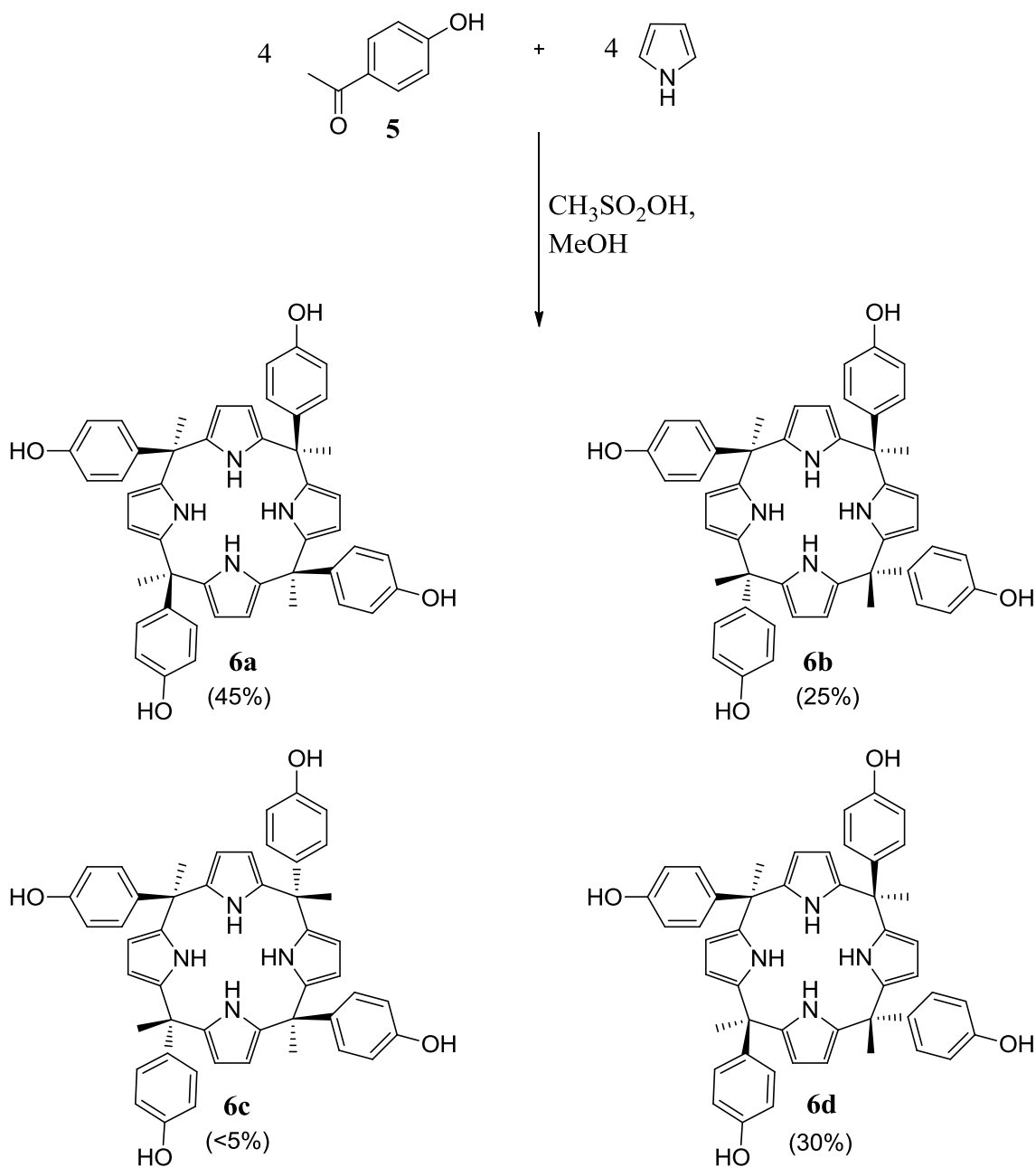
Figura 5: Tipos de CPs existentes agrupados dependendo do tipo de cavidade que formam.

Inicialmente previa-se que a diminuição de interações com o solvente conduziria a um aumento drástico da seletividade e da afinidade dos compostos, no entanto, embora essas propriedades tenham sido melhoradas, não se verificaram variações tão acentuadas [41].

1.2.1. CPs modificados nas posições *meso*

Com a exploração contínua da síntese deste género de compostos, outros mais complexos foram surgindo, como os exemplos de CPs que se seguem. O seu processo de síntese é em tudo semelhante à condensação já reportada para o OMCP, no entanto em vez de se utilizar uma cetona simples e simétrica como a acetona, usam-se outras com grupos funcionais mais elaborados que atribuem não só novas características ao macrociclo como também possibilitam a execução de novas reações.

No que respeita às modificações nas posições *meso* podem-se formar CPs mono-, di-, tri- e tetra- funcionalizados dependendo da quantidade de cada cetona a ser adicionada à mistura reacional. Um exemplo de síntese de um CP tetra-*meso*-funcionalizado foi reportado em 1999 por Bonomo e os seus colaboradores [38] (Esquema 2). A preparação de CP deste género é muito comum e aliciante dada a procura por locais de interação extra e uma vez que a sua introdução no macrociclo se trata de um processo simples conseguido num único passo reacional.



Esquema 2

No exemplo apresentado os locais de interação introduzidos são conseguidos à custa do anel aromático e do grupo hidroxilo ligado a ele. A presença deste último grupo permite que o composto, em DMF ou ácido acético, estabeleça pontes de hidrogénio intermoleculares a que se somam aquelas que o CP é capaz de estabelecer na sua cavidade. Este conjunto de interações – CP—CP e CP—solvente - leva a que este composto assumira a conformação em cone como a de menor energia, ou seja, a mais estável. Análises de difração

de raios X mostram que o CP **6** tem uma tendência para se associar em dímeros e trímeros, dependendo se o solvente é DMF ou ácido acético, respectivamente. Quando em EtOH a capacidade de estabelecer interações intermoleculares já não se verifica [38] (Figura 6).

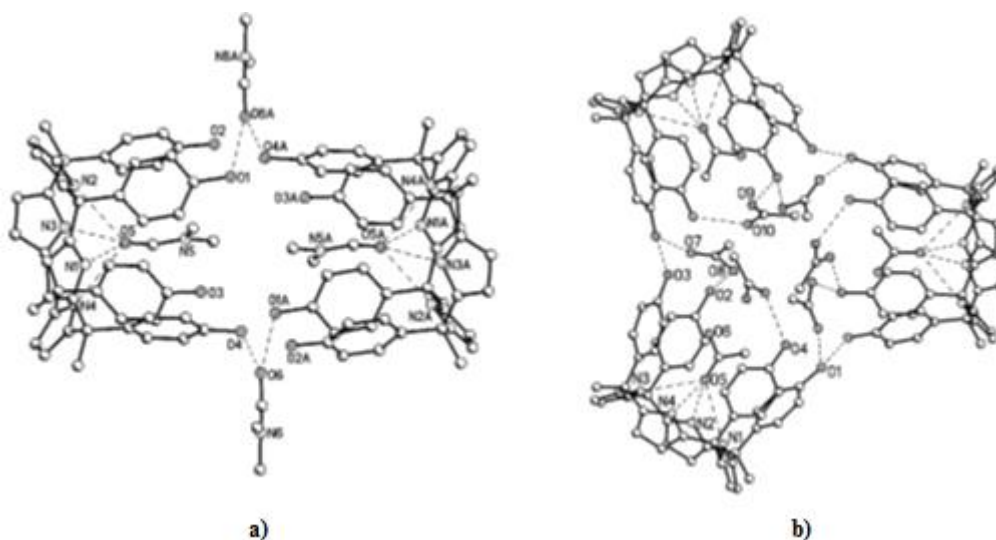


Figura 6: (a) Associação do CP **6** em dímeros na presença de DMF e (b) associação do CP **6** em trímeros na presença de ácido acético [38].

No que às suas propriedades ligantes diz respeito é claro que este composto é capaz de acomodar nas suas cavidades alguns aniões (F^- , Cl^- , $H_2PO_4^-$) sendo estas interações controladas por alterações provocadas nos espectros de RMN de próton após a adição de anião [29] (Tabela 1).

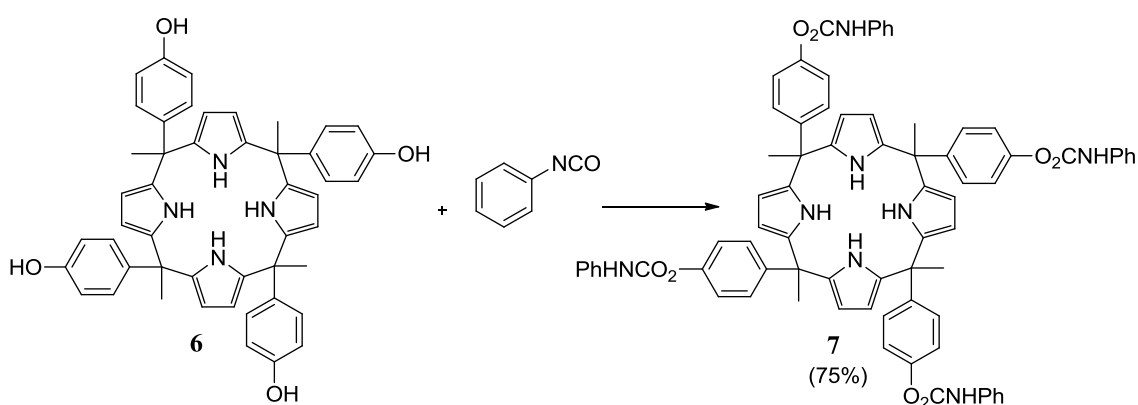
Tabela 1: Constante de afinidade dos aniões para os diferentes isómeros do CP **6** comparados com a apresentada pelo **1** [29].

	1	6a	6b	6d
Fluoreto	>10000	>10000	>10000	5000
Cloreto	>5000	320	1400	260
Di-hidrogenofosfato	1300	500	520	230

Dos três isómeros estudados todos mostraram uma afinidade para acomodar aniões sendo que foi o isómero **6b** que obteve melhores resultados [29], embora continuem aquém dos resultados apresentado pelo OMCP. É relevante salientar que no caso do isómero **6a** a

elevada afinidade para o fluoreto é devida a um segundo local de interação entre o anião e os grupos OH [38].

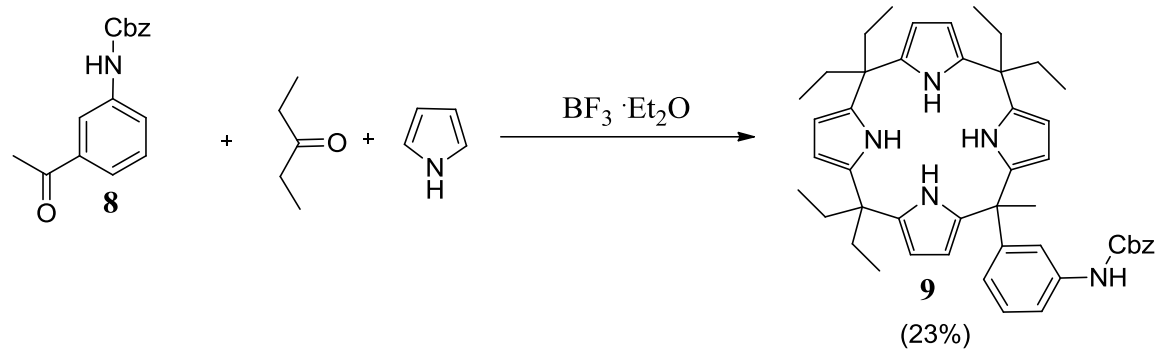
A presença do grupo hidroxilo é ainda uma mais-valia se considerarmos a possibilidade de aumento da cavidade do CP **6** pois trata-se de um grupo facilmente funcionalizável, como a sua reação com o fenilisocianato pode comprovar [38] (Esquema 3). Com a funcionalização deste grupo hidroxilo é possível melhorar a sua afinidade e seletividade para aniões e pequenas moléculas, colocando mais locais passíveis de interagir ao alongar a cavidade de ligação.



Esquema 3

Apesar de aparentemente este tipo de compostos apresentarem maior seletividade do que o OMCP, trazem consigo uma desvantagem ao nível da eficácia de síntese. Isto porque enquanto o OMCP, sendo simples, apresenta rendimentos superiores a 80%, com este tipo de compostos isso nem sempre acontece. O facto de estarem envolvidas cetonas mais complexas leva a que a reatividade destas seja muito diferente e por conseguinte tenham um comportamento reacional distinto aquando da condensação com o pirrol em meio ácido [42].

Outro exemplo de um composto mono *meso*-substituído é o CP **9** (Esquema 4) sintetizado a partir de duas cetonas diferentes: a pentan-3-ona e a 3-aminosulfonamida **8** Cbz-protégida [43]. Trata-se igualmente de uma condensação com o pirrol catalisada pelo complexo BF₃·OEt₂ (catalisador de Lewis).



A partir do composto **9** em que a amina está protegida com o grupo carbamato de benzilo, sintetizam-se os CPs **10**, **11** e **12** (Figura 7). Esta nova funcionalização contribui dramaticamente para a alteração das propriedades óticas do CP **9** uma vez que as soluções destes novos sensores apresentam fluorescência [43].

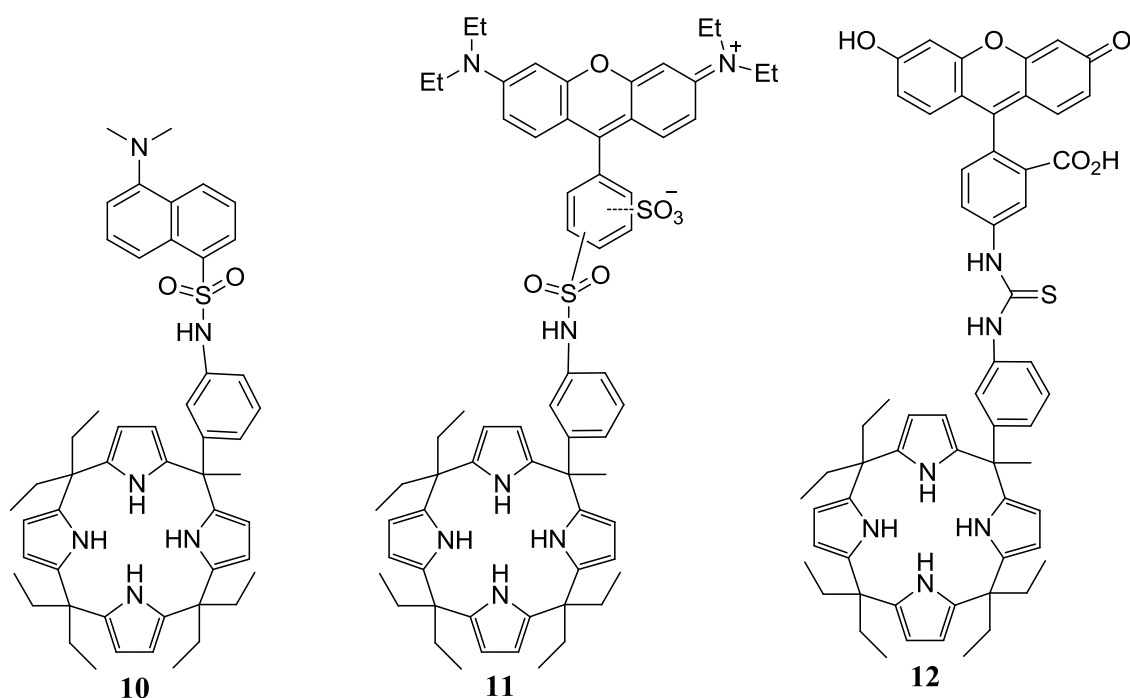


Figura 7: CPs **10**, **11** e **12** sintetizados a partir do CP **9**.

Dada a emissão de fluorescência já enunciada, estes compostos transformam-se em sensores de aniões perfeitos caso se verifique alterações significativas no aspeto da solução

quando se adiciona o anião. Exemplo deste fenómeno é o decréscimo na emissão de fluorescência do CP **11** quando se adiciona à solução um sal de fluoreto de tetrabutílamónio [43] (Figura 8).

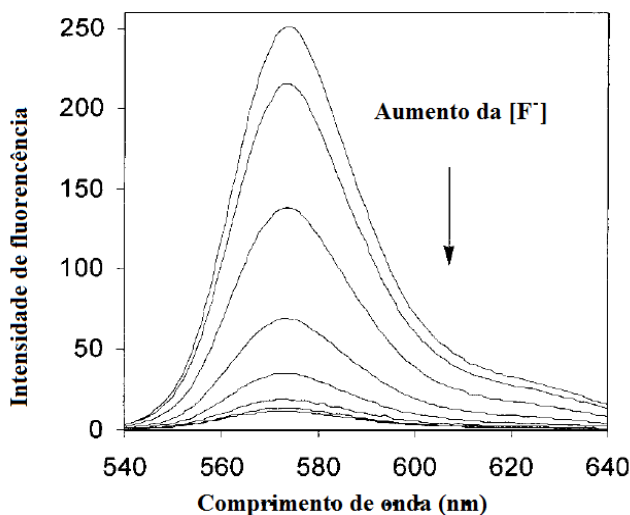


Figura 8: Gráfico representativo do decréscimo da fluorescência emitida pela solução de CP **11** com a crescente adição de F⁻ [43].

As constantes de afinidade (K_a) foram determinadas para os aniões F⁻, Cl⁻, H₂PO₄⁻ e HP₂O₇³⁻, sendo que apenas os valores para o di-hidrogenofosfato e o pirofosfato mostraram ser mais relevantes, dada a sua elevada afinidade (Tabela 2).

Tabela 2 - Constantes de afinidade (mol⁻¹) para os sensores **10**, **11** e **12** e respetivo substrato anionico.

	10 (5 x 10 ⁻⁶ M)	11 (1 x 10 ⁻⁶ M)	12 (5 x 10 ⁻⁶ M)
H ₂ PO ₄ ⁻	168300	446000	682000
HP ₂ O ₇ ³⁻	131000	170000	>2000000

Na interpretação das constantes de afinidade apresentadas para estes dois aniões explica-se os elevados valores com as pontes de hidrogénio extra que os aniões estabelecem com os grupos substituintes na posição *meso* (NH) conseguidas através da modulação do braço do CP [43] (Figura 9).

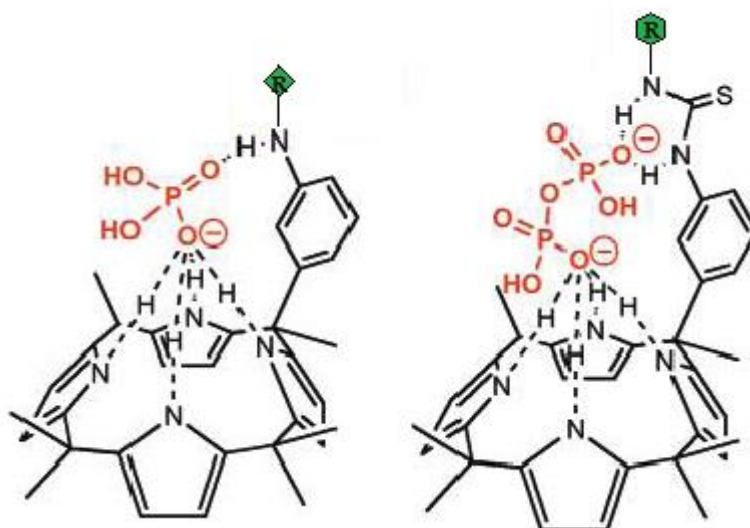


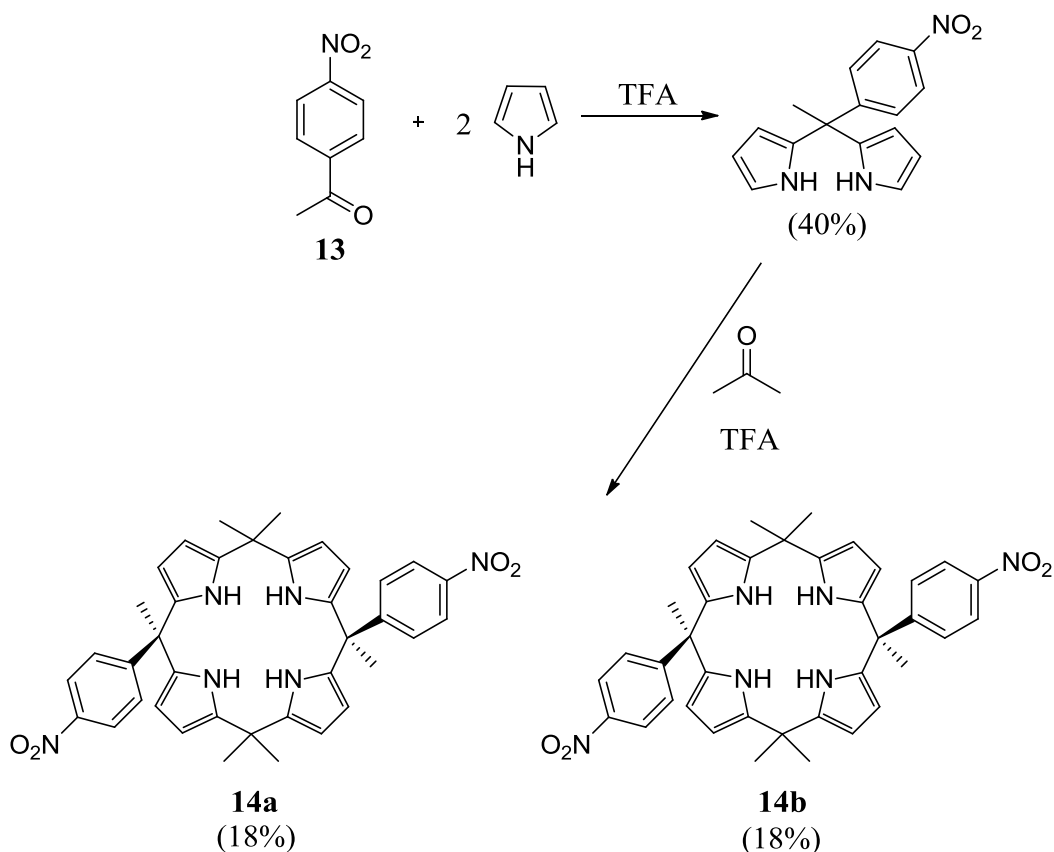
Figura 9: Esquemática das interações de hidrogénio que os aniões podem estabelecer com os sensores **10**, **11** e **12** [43].

Este estudo foi apresentado por Anzenbacher e os seus colaboradores em 2000 [43] e foi particularmente interessante pois até á data ainda não tinha sido reportados sensores baseados em CPs com grupos substituintes capazes de estabelecer novas pontes de hidrogénio com os aniões, neste caso essa faculdade ficou a cargo dos grupos sulfonamida.

Dada a importância que os grupos sulfonamida apresentam no desenvolvimento deste trabalho, as suas propriedades integradas em moléculas sensíveis a aniões vão ser discutidas mais adiante.

1.2.1.1. Síntese de calix[4]pirrois partindo de um dipirrometano

Os dipirrometanos (DPM) são moléculas com dois pirróis ligados por um carbono com hibridação sp^2 ou sp^3 . Estes são excelentes precursores na síntese de CP difuncionalizados nas posições *meso* opostas, sendo que por este meio se consegue obter uma macromolécula com simetria e com um menor número de estereoisómeros [41] (Esquema 5).



Esquema 5

No que respeita à reatividade na utilização de diferentes cetonas com diferentes grupos funcionais, o comportamento em síntese dos DPMs é semelhante. Dependendo da natureza dos grupos presentes na posição *meso* do dipirrometano, o comportamento deste em síntese também vai variar. Sabendo que, na presença de grupos substituintes sacadores de elétrões, o CP a ser formado vai apresentar uma maior capacidade de se ligar a aniões quando comparado com o OMCP [44], foi escolhido por Bruno e os seus colaboradores para a síntese apresentada no Esquema 5 a 4-nitroacetofenona, **13** [42]. O estudo mostrou que a constante de afinidade de ambos os isómeros é 10^5 vezes superior à manifestada pelo OMCP para o fluoreto.

1.2.1.2. Síntese de CPs partindo de um bis-dipirrometano

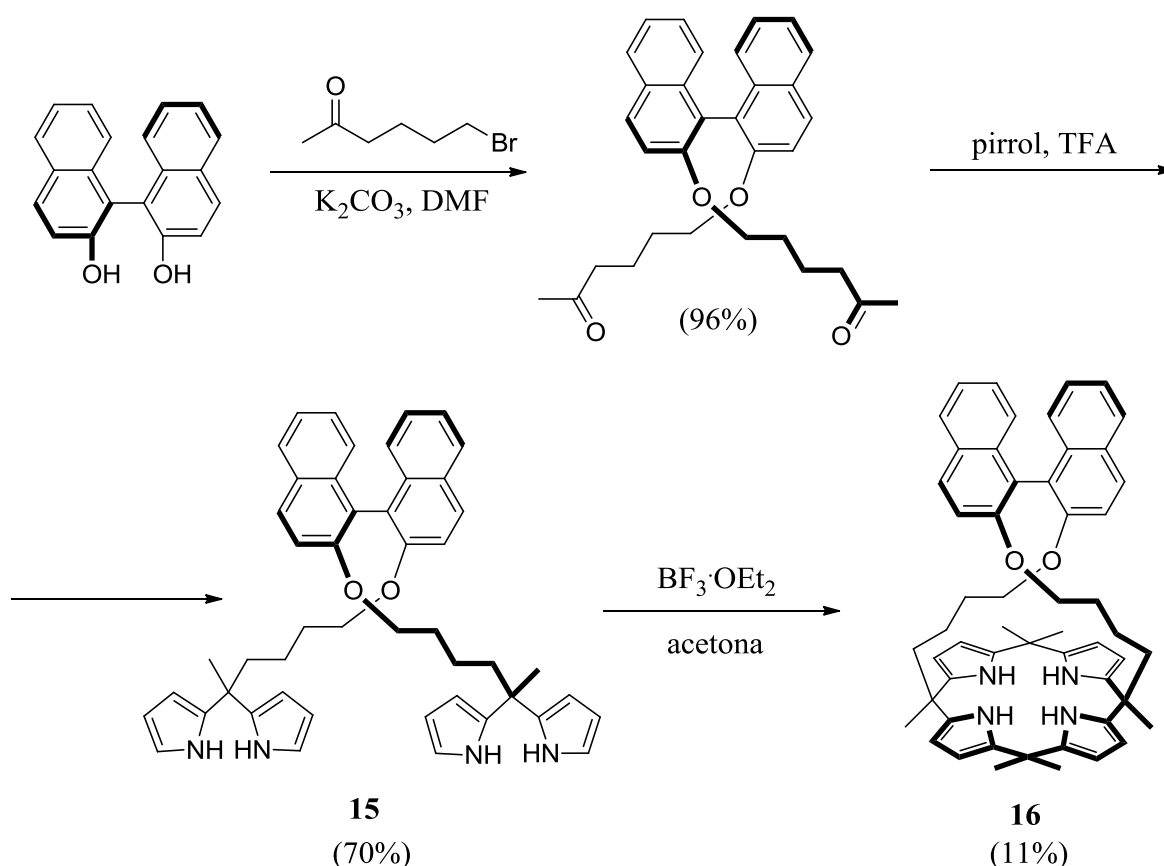
A procura de compostos mais seletivos e eficazes é uma constante na química evolutiva dos CPs, em 2002, Yoon e os seus colaboradores encontraram uma nova forma de

conseguir estas interações extra e ao mesmo tempo encapsular o substrato construindo CPs com asa [45]: síntese a partir de um bis-dipirrometano.

A projeção deste tipo de CP apareceu com um objetivo comum de conseguir um maior número de interações com o anião em um composto com uma afinidade mais característica. Para estes exemplos de CPs as diferentes afinidades podem ser conseguidas alterando o tamanho das asas – formação de uma cavidade maior ou menor permitindo uma seleção por tamanho – ou através de inserção de diferentes grupos funcionais - interações com o substrato diferentes e específicas [41]. O resultado final é uma relação entre estrutura, tamanho e afinidade de ligação do substrato.

A síntese de um bis-dipirrometano segue maioritariamente dois caminhos reacionais: tendo um DPM como intermediário [45] ou sintetizando inicialmente a asa, como apresentado no Esquema 6.

A síntese do CP **16**, apresentado por Miyagi e os seus colaboradores, teve como objeto de estudo o reconhecimento dos enantiómeros (S ou R) de aniões carboxilato [46].



Esquema 6

Os estudos de distinção enantiomérica foram realizados com os compostos **17S** e **17R** (Figura 10).

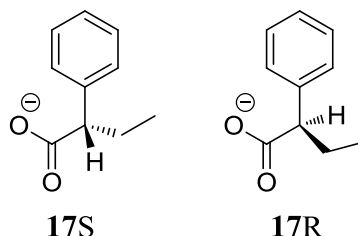


Figura 10: Enantiomeros envolvidos nos testes da capacidade de distinção enantiomérica pelo CP **16**.

Análises de RMN de protão mostraram que o **16** interage com o enantiomero S mais fortemente quando comparada com o enantiomero R. Concluíram isto após a adição de um equivalente de **17S** a uma solução contendo o **16** em que se registaram alteração no seu espectro de RMN. Por outro lado nos testes com o **17R** foi necessária a adição de três equivalentes do enantiomero a solução contendo o CP para que as alterações se tornassem visíveis no espectro de RMN de protão [46].

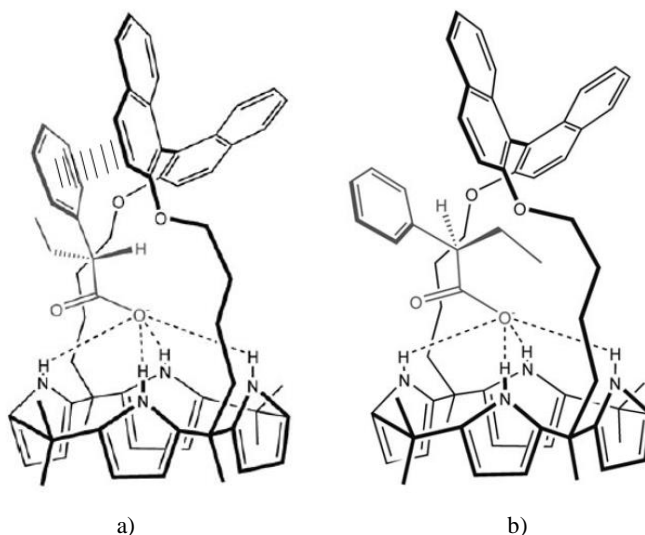
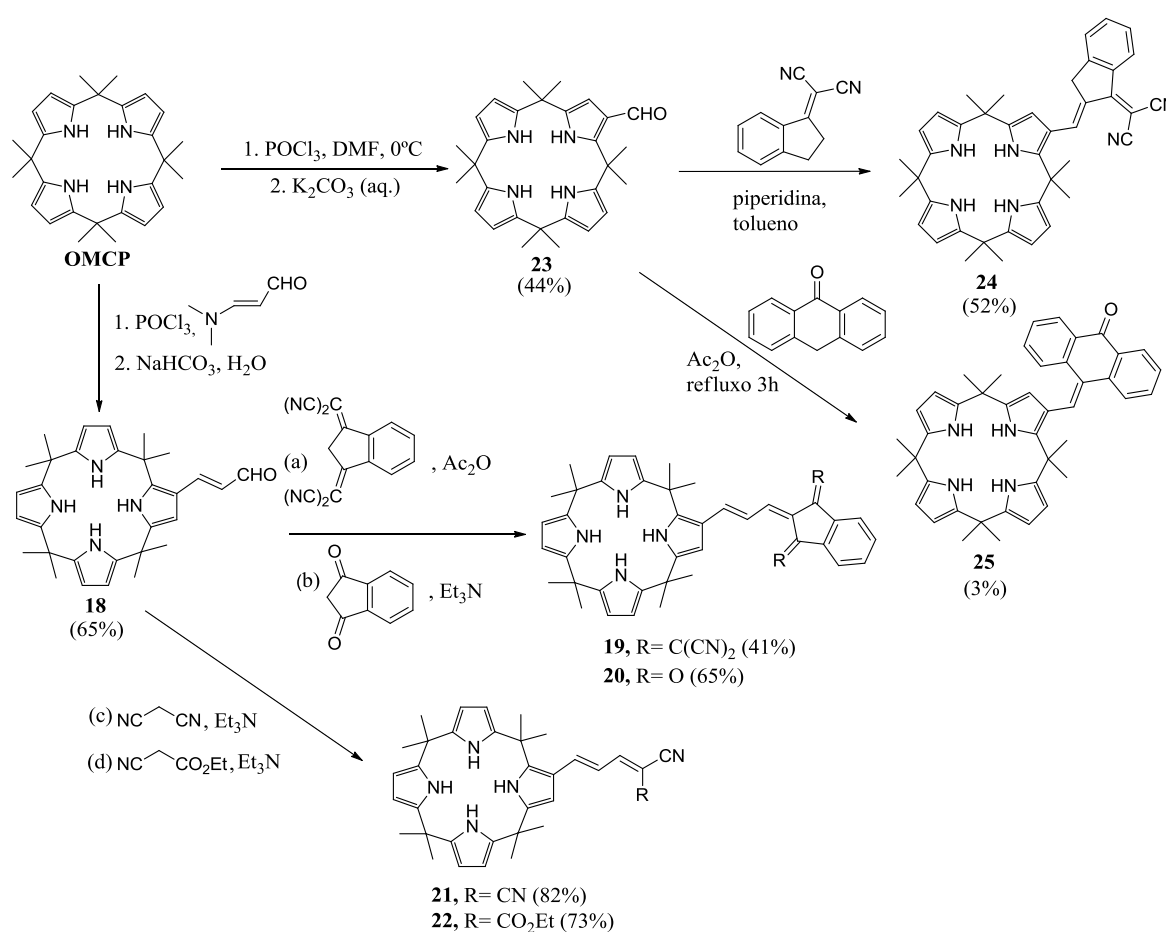


Figura 11: Esquematização da interação entre CP **16** e os enantiomeros **17S** (a) e **17R** (b) [46].

Como se pode verificar pelas estruturas apresentadas, a maior afinidade para com o **17S** está no facto de este estabelecer interações π - π com o sensor, o que não acontece com o **17R** [46] (Figura 11).

1.2.2. CP modificados nas posições β -pirrólicas

A funcionalização nas posições β -pirrólicas é um meio igualmente comum para conseguir derivados de CPs diferentes e com propriedades ligantes mais seletivas. Alguns exemplos de compostos deste tipo foram apresentados nos estudos que se seguem: o primeiro desenvolvido por Nishiyabu e os seus colaboradores [47] e o segundo desenvolvido pelo grupo de investigação da Universidade de Aveiro [30]. Nestes trabalhos o objetivo é obter um CP com um grupo formilo, que atua como intermediário na posterior obtenção de compostos corados.



Esquema 7

Nestes trabalhos são apresentados os CPs **23** e **18** cuja síntese é executada a partir da formilação e formiletenilação, respetivamente, de um dos seus resíduos de pirrol do OMCP após a adição de POCl_3 e dimetilformamida (DMF) e 3-(dimetilamino)propenal,

respetivamente. Após a hidrólise do intermediário da reação obtém-se o CP final com um rendimento de 44% para o **23** [47] e 65% para o **18** [30] (Esquema 7).

A presença de grupos formilo abre novos caminhos para a funcionalização destes compostos que reagindo com compostos corados se convertem a potenciais sensores cromogénicos de aniões. Das novas funcionalizações resultam os CPs **19** (41%), **20** (65%), **21** (82%), **22** (73%), **24** (52%) e o **25** (3%) [30,47].

Os testes a que estes CPs foram sujeitos evidenciam não só a complexação com os aniões em estudo (F^- , Cl^- , AcO^- , $H_2PO_4^-$ e ainda o $HP_2O_7^{3-}$ para os derivados do **23**) como também a sua capacidade como sensores cromogénicos (Figura 12).



Figura 12: Alteração de cor sofrida pelos CPs **19** – **22**, **24** e **25** quando complexados com os aniões assinalados [30,47].

De entre estes sensores há a salientar o sensor **25** cuja alteração de cor é substancial apenas para o $HP_2O_7^{3-}$, ou seja, este CP é muito seletivo para o pirofosfato.

1.3. Efeitos do solvente e do contra-catião na complexação do CP

À medida que as propriedades destes compostos na forma livre e complexada começaram a ser estudados, muitas foram as discrepâncias encontradas no mesmo tipo de estudos e com compostos do mesmo género. Uma análise levada a cabo por Sessler e os seus colaboradores em 2006 [48] concluiu que deveria haver uma dependência do solvente, da escolha do contra-catião e da força de interação do recetor com o anião.

Nesse estudo foi analisada a interação do OMCP com o Cl^- em diferentes solventes e com diferentes contra-catiões. Em acetonitrilo e nitrometano não se registaram diferenças significativas no que respeita aos sais usados – TEA-Cl (cloreto de tetraetilamónio) e TBA-Cl (cloreto de tetrabutilamónio) – apresentando valores de K_a de $2,2 \times 10^5$ e $2,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ para o TEA-Cl e TBA-Cl, respetivamente, em acetonitrilo e de $1,9 \times 10^4$ e $2,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ para o TEA-Cl e TBA-Cl, respetivamente, em nitrometano. Por outro lado estes mesmos valores mostram que há uma diferença muito acentuada entre solventes, sendo que a constante de afinidade em nitrometano é dez vezes menor que a constante de afinidade em acetonitrilo [48].

Por outro lado, em diclorometano há uma clara discrepância nos valores de K_a para os dois sais em teste já referidos, mostrando que aqui a afinidade de ligação é dependente do contra-catião. Usando o TEA-Cl tem-se uma constante de afinidade de $3,6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ enquanto que usando o TBA-Cl a constante é de $4,3 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$. Analisando os resultados consideraram que a diferença era devida à interação do sal com o OMCP que ligava ambos como um par iónico (Figura 13) [48].



Figura 13: Estrutura obtida por difração de raio X para o complexo formado pelo OMCP com o TEA-Cl (à esquerda) e com TBA-Cl (à direita). (As moléculas do solvente foram apagadas da figura.) [48]

Este conjunto de interações que se formam vai interferir com a complexação do cloreto com o CP num estado inicial, pois reduz o número de aniões livres. Presumivelmente neste solvente a densidade de carga e o tamanho do contra-catião vão afetar substancialmente a estabilidade do complexo, pois o catião vai interagir com os locais ricos em eletrões da base do CP. Com esta interação tornou-se evidente que a ligação de um anião a um CP não é tão simples e linear como se pensava até então.

Por último, em DMSO, não se registaram quaisquer alterações a nível dos efeitos do contra-catião sendo que os valores das constantes de afinidade para os diferentes sais são bastante idênticos. Por outro lado, verificou-se que neste solvente a energia livre de Gibbs era mais elevada (-4,17 kcal/mol) se comparada com a energia livre calculada para os outros solventes em testes (variava entre os -5,68 e os -7,29 kcal/mol). Estes resultados são devidos a valores elevados do fator entrópico que neste meio se manifestam. Isto significa que não há uma pré-organização da molécula que leva a uma penalização energética aquando da alteração conformacional para complexar com o anião. Daqui também se concluiu que no caso dos outros solventes esta pré-organização para albergar o anião existe [48].

Em suma, na maioria dos solventes o efeito do contra-catião é nulo, no entanto no caso do diclorometano, por exemplo, deve-se sempre ter em consideração este efeito pois é um tanto ou quanto significativo ao nível da afinidade do composto para o anião.

Um estudo teórico levado a cabo por Blas e os seus colaboradores [36] notou ainda que havia uma diferença sistemática entre os valores de energia livre de ligação que estavam a ser obtidos em estudos teóricos e os valores experimentais mesmo tendo em conta os efeitos do contra-catião e do solvente. Este efeito acentuava-se na ligação do fluoreto. Analisando o protocolo experimental chegaram a conclusão que o fluoreto de tetrabutílamónio estava tri-hidratado (Figura 14). Isto significa que, por cada átomo de F^- que se adicionava a um meio contendo diclorometano (meio polar aprótico) adicionavam-se três moléculas de água (solvente polar prótico) que iam depois afetar o cálculo das constantes de afinidade [36].

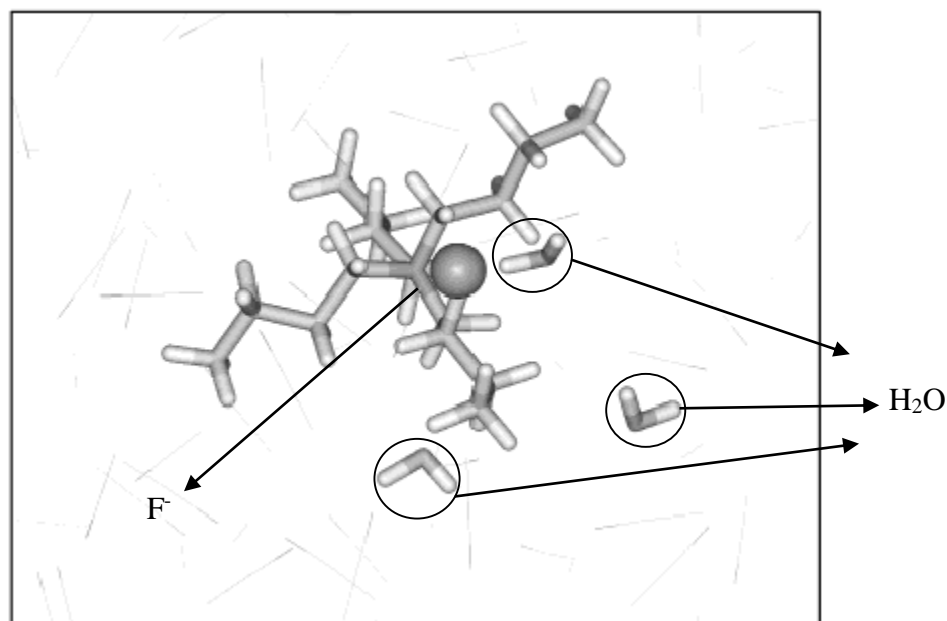


Figura 14: Fluoreto de tetrabutilamonio tri-hidratado [36].

Jorgensen e os seus colaboradores mostraram que a presença de água, mesmo em pequenas quantidades, ia interferir na ligação do anião ao CP [39]. Isto porque cada duas moléculas de água presentes ligam-se a um átomo de F^- e assim impedem que este se ligue ao CP. Logo fora encontrado o motivo da discrepância ao nível das constantes de afinidade entre o teórico e o real.

1.4. Outras aplicações

Estudos mais recentes mostraram que os CPs são estruturas com um excelente potencial não só para ligar aniões como também cátions em simultâneo. Estas características atribuem-lhe um carácter favorecido no que respeita à manutenção da função e da estrutura se considerarmos o contacto com complexos biomoleculares, como por exemplo moléculas bifuncionais como esteroides ou aminoácidos, que requerem hospedeiros com duas áreas de interação química [36]. Isto acontece porque após a ligação do anião a conformação em cone que se forma para o albergar acaba por formar outra cavidade de ligação na parte inferior do CP que vai receber o contra-catião. Exemplo deste tipo de interações é o reportado por Custelcean e os seus colaboradores em 2005 que mostra o OMCP (**1**) como um recetor de

sais de céσιο [49]. No entanto outros compostos mais complexos manifestaram igualmente estas capacidades [50].

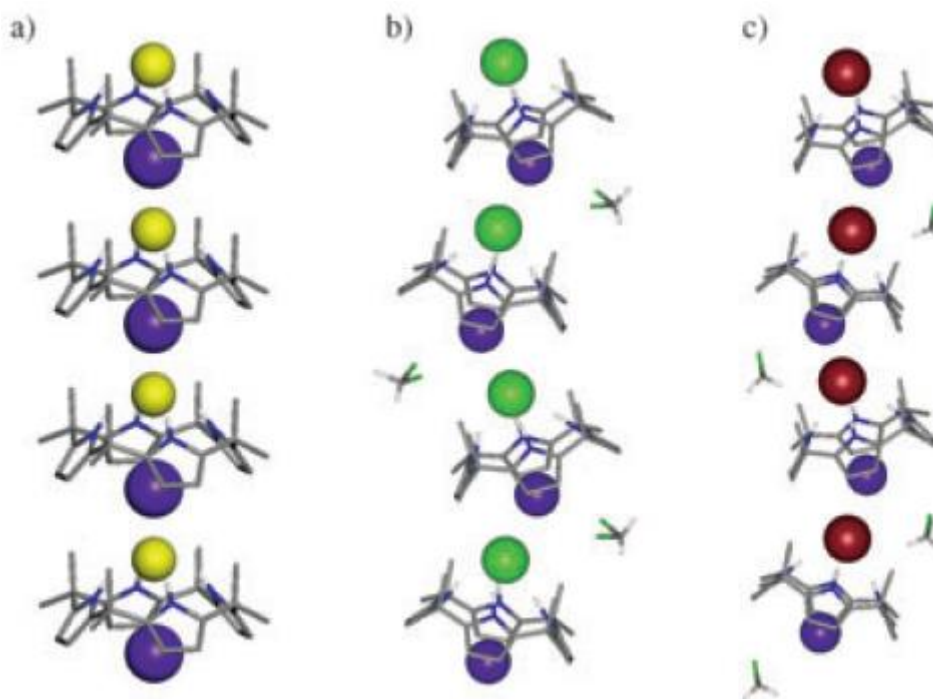


Figura 15: Estruturas obtidas por difração de raios X da complexação de **1** com (a) CsF, (b) CsCl e (c) CsBr [49].

Após terem sido atribuídas as propriedades de transportadores de pares iónicos aos CPs, cedo se começou a pensar em aplicações no ramo da medicina, nomeadamente a simulando de funções biológicas em doenças associadas com canais transportadores de aniões que não funcionem em pleno. Por exemplo o canal de sódio, potássio e cloreto que transporta um átomo de sódio, outro de potássio e dois de cloreto. Vendo o balanço de cargas resultante conclui-se que a carga total transportada é 0, assim como é neutro o complexo formado por um CP+anião+catião.

O primeiro exemplo de uma tentativa de transporte deste tipo foi conduzido por Christine Tong e os seus colaboradores em 2008 [51]. Para tal utilizaram vesículas de POPC e POPC-colesterol que continham no interior o sal (CsCl) e mediram o efluxo de cloreto após a adição do CP ao meio (Figura 16).

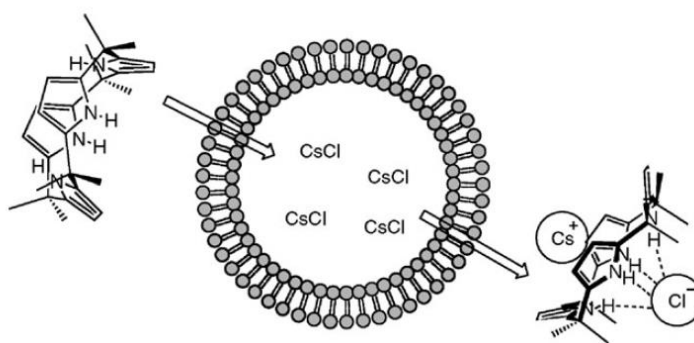
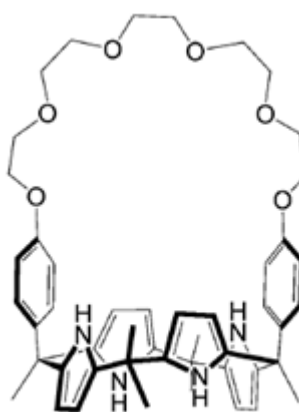


Figura 16: Transporte transmembranar de CsCl levado a cabo pelo OMCP [51].

O procedimento foi efetuado com vários CPs e concluíram que à medida que se aumenta o volume dos grupos presentes na posição *meso*, a permeabilidade do composto através da bicamada fosfolipídica diminuiu. O OMCP foi o que obteve melhores resultados., associados a uma diminuição da solubilidade que influenciou em último grau a permeabilidade dos CPs mais volumosos [51]. Neste estudo, em que é registado o transporte do cloreto, foi exibida uma maior seletividade do anião para ser transportado com o céσιο.

Na exploração da seletividade catiónica concluíram que com os sais NaCl, KCl e RbCl não há qualquer atividade pois não foi registado nenhum fluxo de Cl⁻. O cloreto mostra seletividade em ser transportado tendo como par iónico o Cs⁺.

Tendo estas potencialidades em mente, Park e os seus colaboradores começaram o seu projeto com o objetivo de sintetizar um híbrido com um local de ligação catiónico e outro local de ligação aniónico [52]. Sintetizaram o CP **26** cuja asa contém um oligoéter.



26

As propriedades do CP 26 como transportador foi testada para os sais NaCl, KCl, RbCl e CsCl. Ao contrário do que tinha acontecido com o OMCP, registou-se com este transportador membranar algum efluxo de Cl⁻ para os sais NaCl, KCl e RbCl através das membranas de vesículas POPC. No entanto, em comparação com o cloreto de cézio a velocidade de efluxo registada é muito baixa, sendo que é maior a libertação de cloreto, fazendo par com este catião [52] (Figura 17).

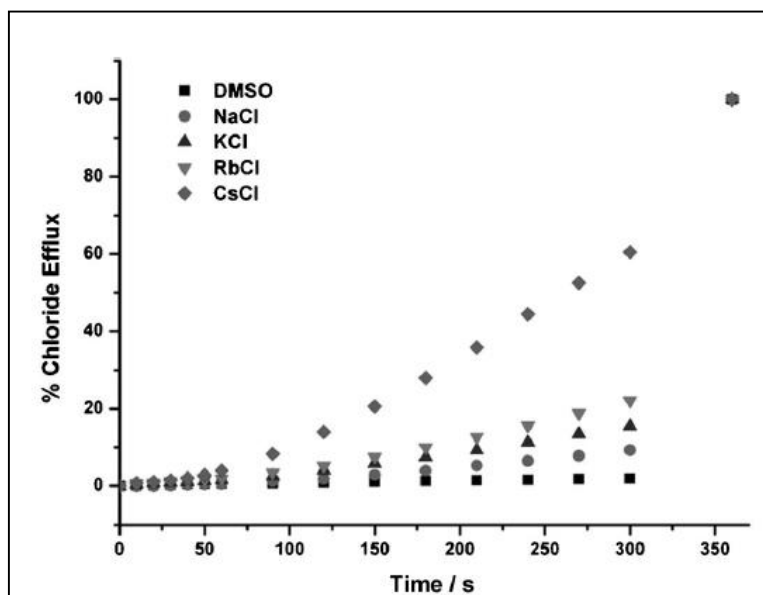


Figura 17: Gráfico representativo do efluxo de cloreto transportado através das membranas das vesículas de POPC tendo como transportador o CP 26 [52].

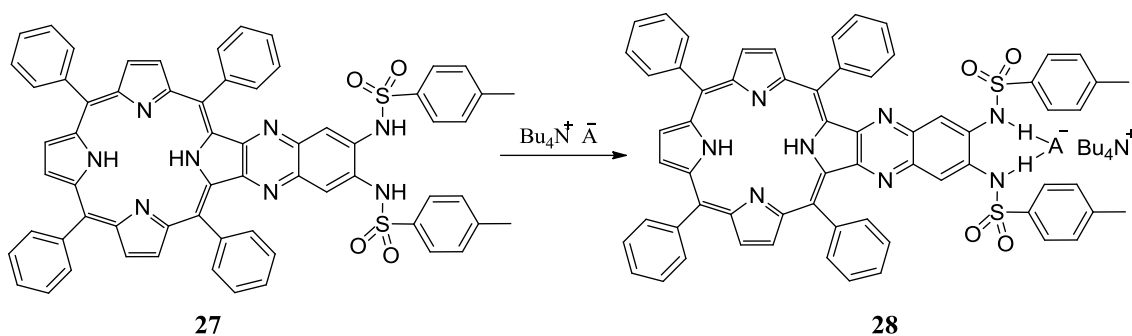
A vantagem de ter um recetor deste tipo é que as suas propriedades de reconhecimento iónico podem ser moduladas pela escolha apropriada quer do anião quer do catião.

1.5. Formação de sensores com compostos de partida contendo um grupo sulfonamida

No desenvolvimento do trabalho prático apresentado nesta dissertação a presença de grupos sulfonamida em síntese é uma constante. Assim torna-se essencial um estudo mais

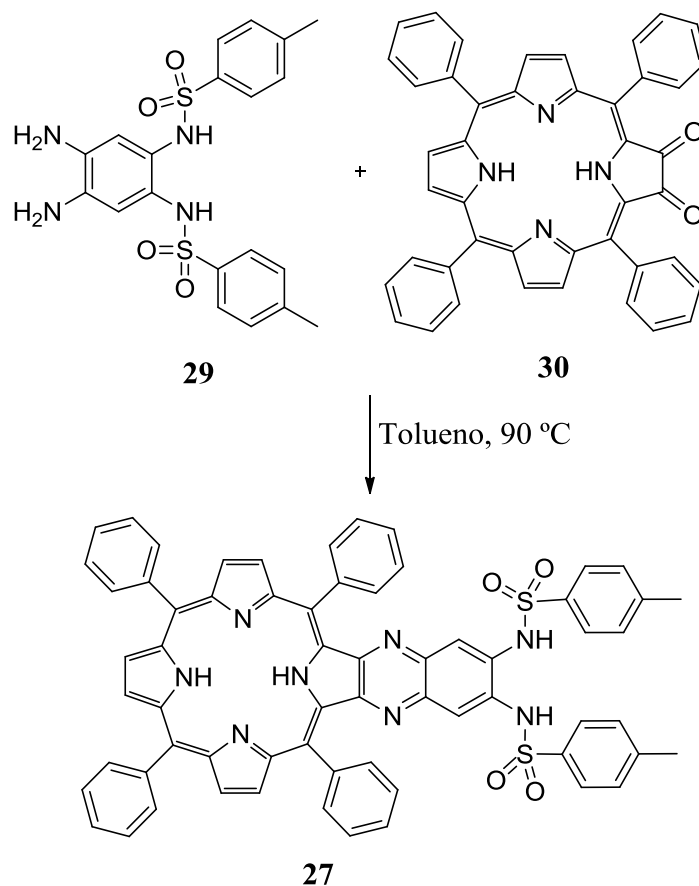
aprofundado das suas propriedades quando introduzidas num composto sensível a molécula com carga negativa.

O principal propósito a inserção de um local de ligação extra, isto é, este grupo provou ter a capacidade de estabelecer pontes de hidrogénio com os substratos aniónicos [53, 54]. Miguel López e os seus colaboradores sintetizaram e testaram um sensor derivados de iminas que contem dois grupos sulfonamida. Estes exemplos de sensores com estas características já testadas são os apresentados por Stephan Starnes e os seus colaboradores em 2002 [53]. Trata-se de um derivado de porfirina cuja β -funcionalização permitiu a formação de um complexo aniónico cujo local de interação com o anião não era a cavidade do macrociclo tetrapirrólico, como acontece para os CPs, mas sim os prótons pertencentes ao grupo sulfonamida [53] (Esquema 8).



Esquema 8

Este derivado de cor púrpura foi obtido com um rendimento de 72% fazendo reagir a orto-diamina **29** funcionalizada com dois grupos sulfonamida com a tetrafenilporfirina-2,3-diona **30** [53] (Esquema 9).



Esquema 9

A capacidade desta molécula interagir com aniões foi avaliada por espectroscopia de UV-Visível. Os autores verificaram que esta macromolécula é capaz de estabelecer pontes de hidrogénio com o Cl^- , HSO_4^- , Br^- , I^- , F^- , H_2PO_4^- e CH_3CO_2^- . A adição de anião a uma solução contendo o composto **27** provoca alterações no seu espectro de Uv-Vis, tal como pode ser observado na Figura 18. O tratamento dos dados experimentais das titulações do composto **27** com os aniões F^- , H_2PO_4^- e CH_3CO_2^- permitiu apurar que este composto apresenta a capacidade de interagir com dois aniões. Apesar de não se verificarem alterações muito significativas ao nível da absorvância, registou-se uma variação de 16 nm aquando da formação do complexo do derivado de porfirina **27** com o fluoreto [53].

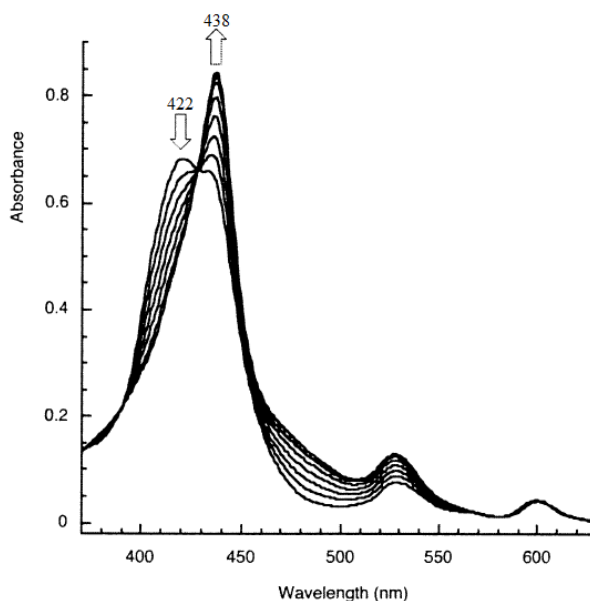


Figura 18 – Titulação do composto **27** com o fluoreto [53].

No sentido de perceber como é que estes aniões complexavam com macrociclo, análises de difração de raios X mostraram que não há uma interação específica com o anião por parte do grupo sulfonamida, ou seja, não se assiste à formação de uma cavidade propositadamente para acolher o anião embora ambos os grupos o consigam acolher. No entanto, a interação com os aniões que o composto **27** estabelece é preferencialmente no grupo sulfonamida. A principal alteração no espectro de ^1H -RMN do composto **27**, quando se adiciona o anião, é ao nível do próton pertencente a este grupo que se desloca para uma zona mais desprotegida do espectro permitindo verificar que ocorre uma interação por ponte de hidrogénio com este anião e não uma desprotonação [53] (Figura 19).

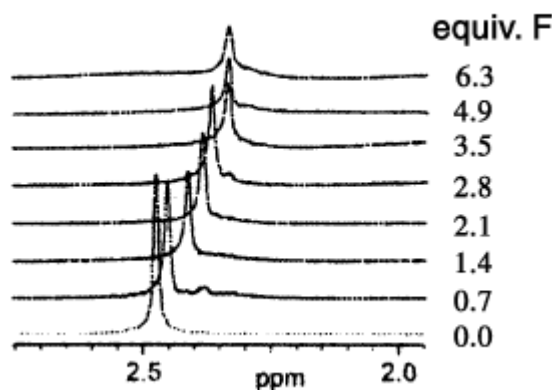


Figura 19: Alteração do espectro de RMN de próton na parte correspondente ao próton do grupo sulfonamida após a complexação com fluoreto [53].

Capítulo 2

Resultados e discussão

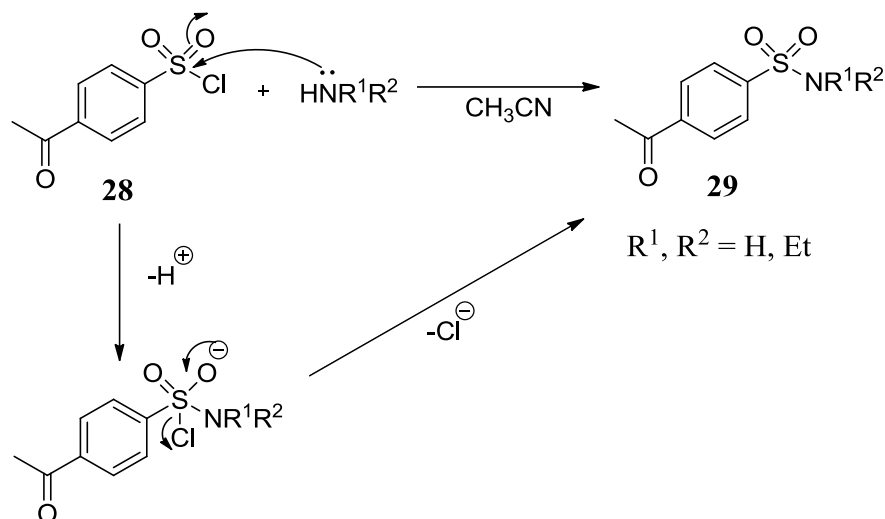
Após uma intensa pesquisa e vistas as potencialidades que os CPs têm, é apropriado dizer que está justificada a motivação para o desenvolvimento de novos calix[4]pirróis durante o decorrer desta tese de mestrado.

À semelhança do que está a acontecer com outros grupos de investigação pelo mundo fora, o objetivo da funcionalização deste macrociclo tetrapirrólico é encontrar novos locais de ligação capazes de interagir com os compostos que se ligam à cavidade do CP através de pontes de hidrogénio. Assim, após a síntese dos reagentes de partida, o objetivo foi sintetizar novos CPs e DPMs cuja capacidade de complexar com aniões e moléculas neutras foi testada. Na execução destes estudos os substratos aniónicos testados foram o F^- , o Cl^- , o $H_2PO_4^-$, o AcO^- (na forma de sais de tetrabutilamónio). Sempre que se verificou alteração do espetro de visível aquando a adição do anião, foi apresentada uma afinidade relativa do anião para com o composto sintetizado utilizando o método indireto (Figura 2, Capítulo1).

A caracterização estrutural dos compostos foi realizada recorrendo a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (de protão, de carbono, e bidimensional sempre que necessário no decorrer do trabalho) e espectrometria de massa.

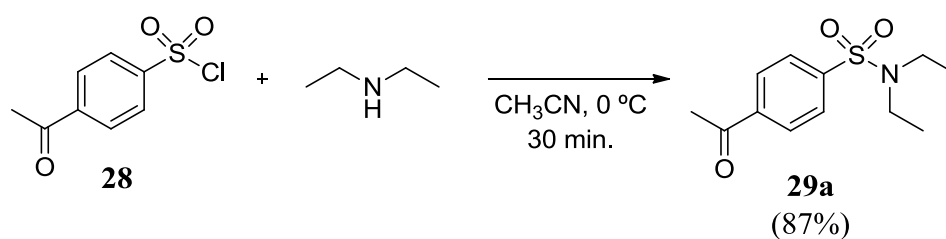
2.1. Síntese de sulfonamidas

As sulfonamidas, que serão posteriormente utilizadas na síntese de novos CPs, foram obtidas por reação de um cloreto de sulfonilo comercial (cloreto de 4-acetilbenzenossulfonilo, **28**) com diversas aminas em acetonitrilo a 0 °C (Esquema 10).



Esquema 10

No sentido de estabelecer o procedimento mais adequado para a formação das sulfonamidas, optou-se por iniciar o processo com uma amina secundária: a dietilamina. Seguindo o procedimento já indicado, juntou-se o cloreto de sulfonilo **28** com a amina secundária em acetonitrilo a 0 °C e, passada meia hora, formou-se um precipitado branco. A reação foi terminada com a adição de gelo à mistura reacional para auxiliar a precipitação do restante produto (Esquema 11).



Esquema 11

O precipitado foi filtrado sob vácuo e lavado com pequenas porções de éter de petróleo. Recorrendo a uma cromatografia em camada fina (TLC) verificou-se a presença de apenas uma mancha e, portanto, não foi necessário recorrer a nenhum processo de purificação. Análises de RMN de próton e de MALDI mostraram que o precipitado era efetivamente a sulfonamida **29a**, que foi obtida com um rendimento de 87%. No espectro de RMN de ^1H do composto **29a** destaca-se o sinal correspondente à ressonância dos prótons

do anel benzénico dissustituído sob a forma de dois dupletos a δ 7,90 ppm e 8,07 ppm, com constante de acoplamento de 8,58 Hz. Ainda se identifica um triplo a δ 1,12 ppm ($J= 7,15$ Hz), correspondente à ressonância dos protões dos CH₃ do grupo etilo, um singlete a δ 2,65 ppm que corresponde à ressonância do grupo acetilo, e ainda um quarteto a δ 3,24 ppm ($J= 7,15$) referente à ressonância dos quatro protões do CH₂ do grupo etilo (Figura 20).

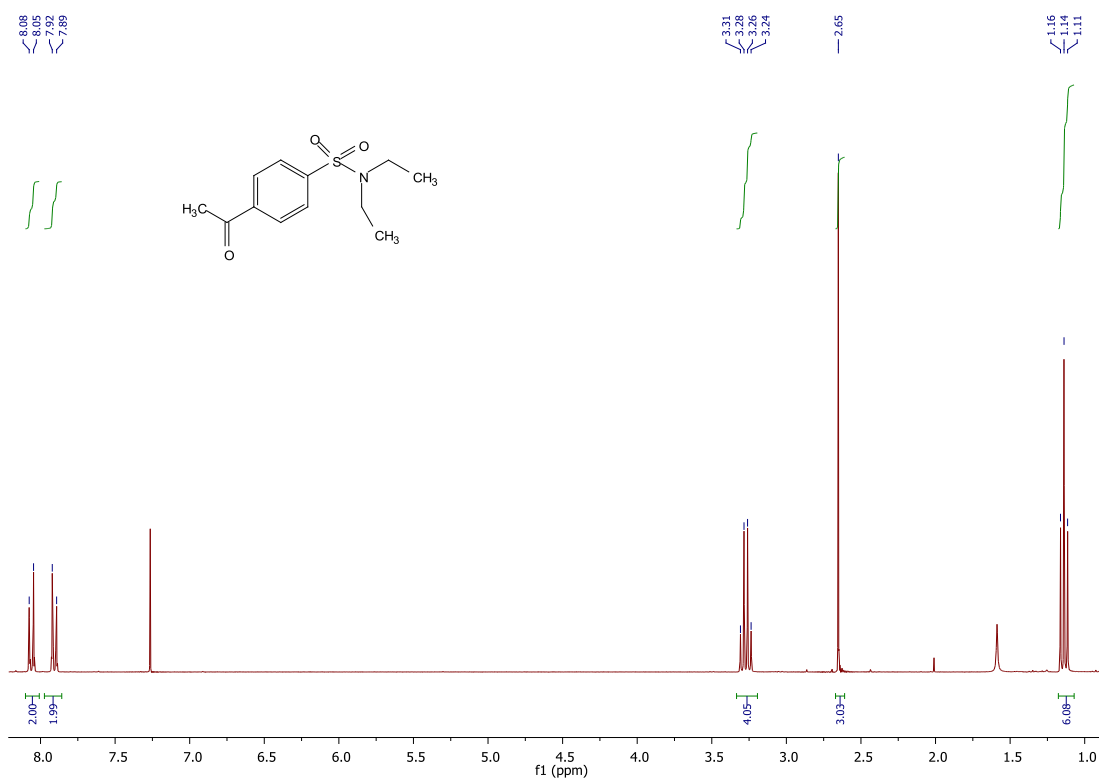
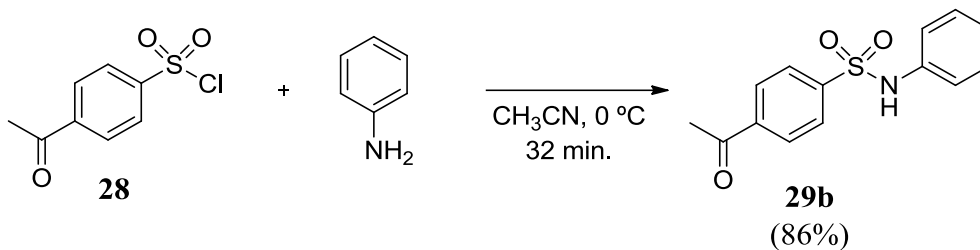


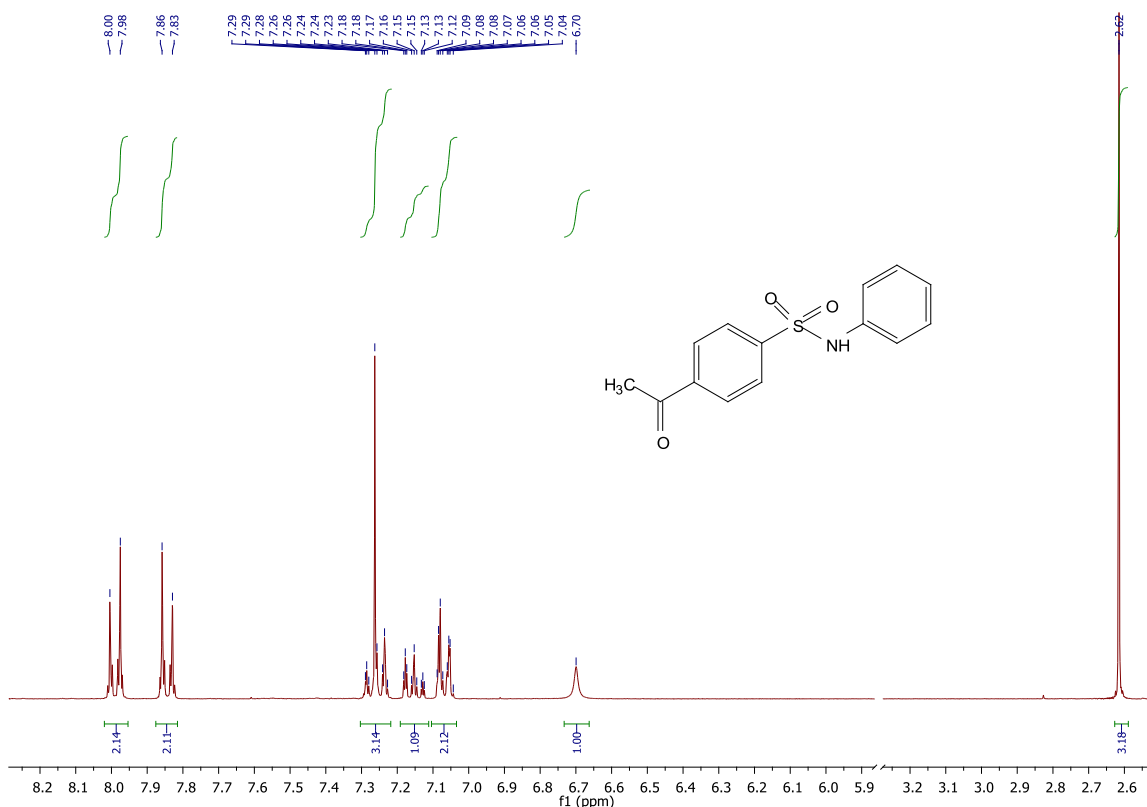
Figura 20: Espectro de RMN de ¹H da sulfonamida **29a**.

A segunda amina a ser utilizada foi a anilina. O procedimento utilizado foi em tudo semelhante ao já descrito anteriormente, tendo-se verificado também neste caso a formação de um precipitado branco após meia hora de reação. Após a precipitação, filtração e secagem do sólido obtido verificou-se que corresponde ao composto pretendido, **29b** (Esquema 12).



Esquema 12

No espectro de RMN de próton do composto **29b** há um singlete a δ 2,62 ppm correspondente à ressonância dos prótons do grupo acetilo e outro a δ 6,70 ppm correspondente à ressonância do próton ligado ao átomo de azoto. Este espectro também apresenta três sinais com diferentes multiplicidades entre os δ 7,05 e os δ 7,29 ppm referentes à ressonância dos cinco prótons do anel aromático monossustituído. Há ainda dois dupletos entre os δ 7,83 e os 8,00 ppm que correspondem à ressonância dos prótons do anel benzênico dissubstituído (Figura 21).

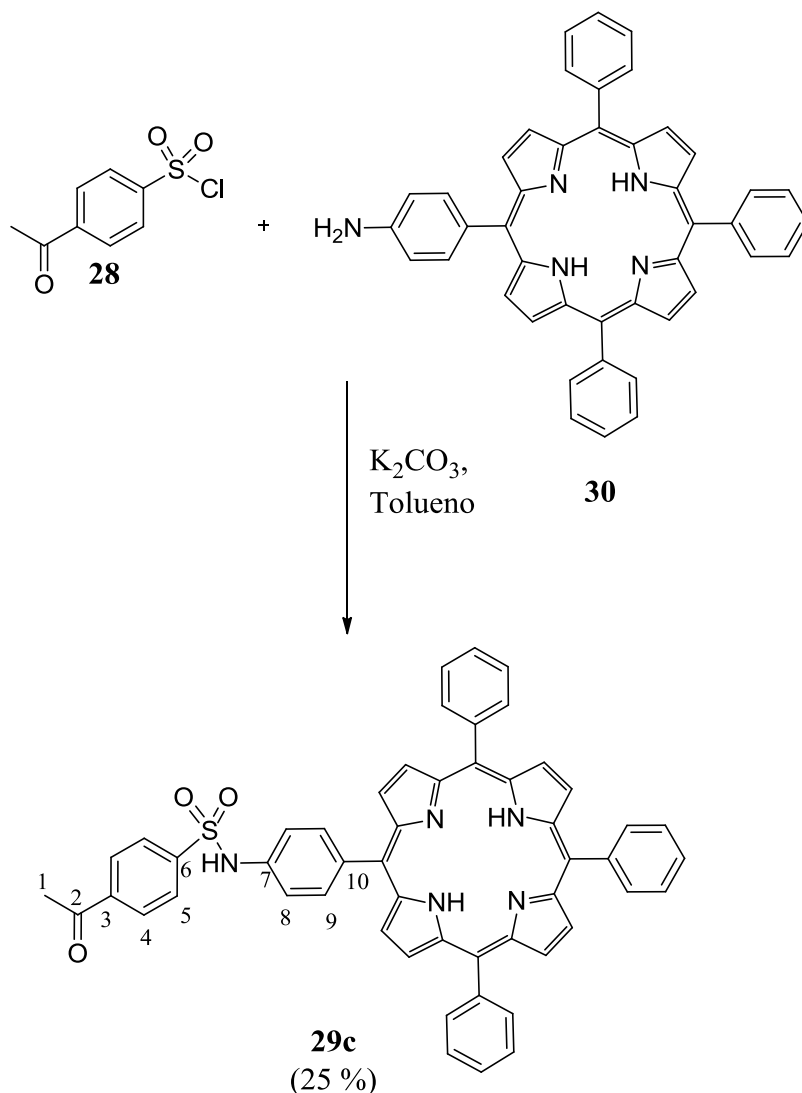
Figura 21: Parte do espectro de RMN de ^1H da sulfonamida **29b**.

A primeira tentativa de síntese das sulfonamidas **29** foi realizada em pequena escala

de modo a verificar a formação dos compostos pretendidos assim como as dificuldades do processo. Como as reações se revelaram um sucesso apresentando rendimentos elevados, com 87% para a **29a** e 86% para a **29b**, foi com este estímulo que passamos para a etapa seguinte: aumento da escala de síntese de mg para g. Infelizmente, para ambas as reações, o processo de *scale up* foi desvantajoso uma vez que os rendimentos sofreram um decréscimo acentuado. No caso da sulfonamida **29a** o rendimento desceu para 74% enquanto no caso da **29b** desceu para 78%. Este facto leva-nos a concluir que o aumento da quantidade de reagentes em solução não favorece a formação da sulfonamida.

Uma vez preparados os compostos **29a** e **29b**, passou-se para aminas mais complexas. Fez-se reagir a 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**30**¹) com o cloreto de sulfonilo **28** (Esquema 13). Uma vez que esta amina é pouco solúvel em acetonitrilo, foi necessário alterar o solvente para tolueno e deixou-se à temperatura ambiente, sob agitação e com atmosfera inerte.

¹ Este composto foi sintetizado e caracterizado por uma colega de laboratório pelo que a sua preparação e caracterização não será aqui discutida.



Esquema 13

Nesta reação não ocorreu a formação de precipitado pois o solvente utilizado também é capaz de o solubilizar. A reação foi terminada por evaporação do solvente a pressão reduzida. Dado que não houve precipitação foi necessário recorrer a métodos cromatográficos para purificar o produto, nomeadamente a utilização de placas cromatográficas tendo como eluente éter de petróleo e acetato de etilo numa razão de 4 : 1. A caracterização deste composto foi feita recorrendo à espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C e à espectrometria de massa utilizando a técnica de MALDI ($821,2 [\text{M}+\text{H}]^+$). O rendimento desta reação foi de 25%, revelando-se bastante inferior ao das outras sulfonamidas. O grupo amino da porfirina demonstra assim pouca reatividade, quando

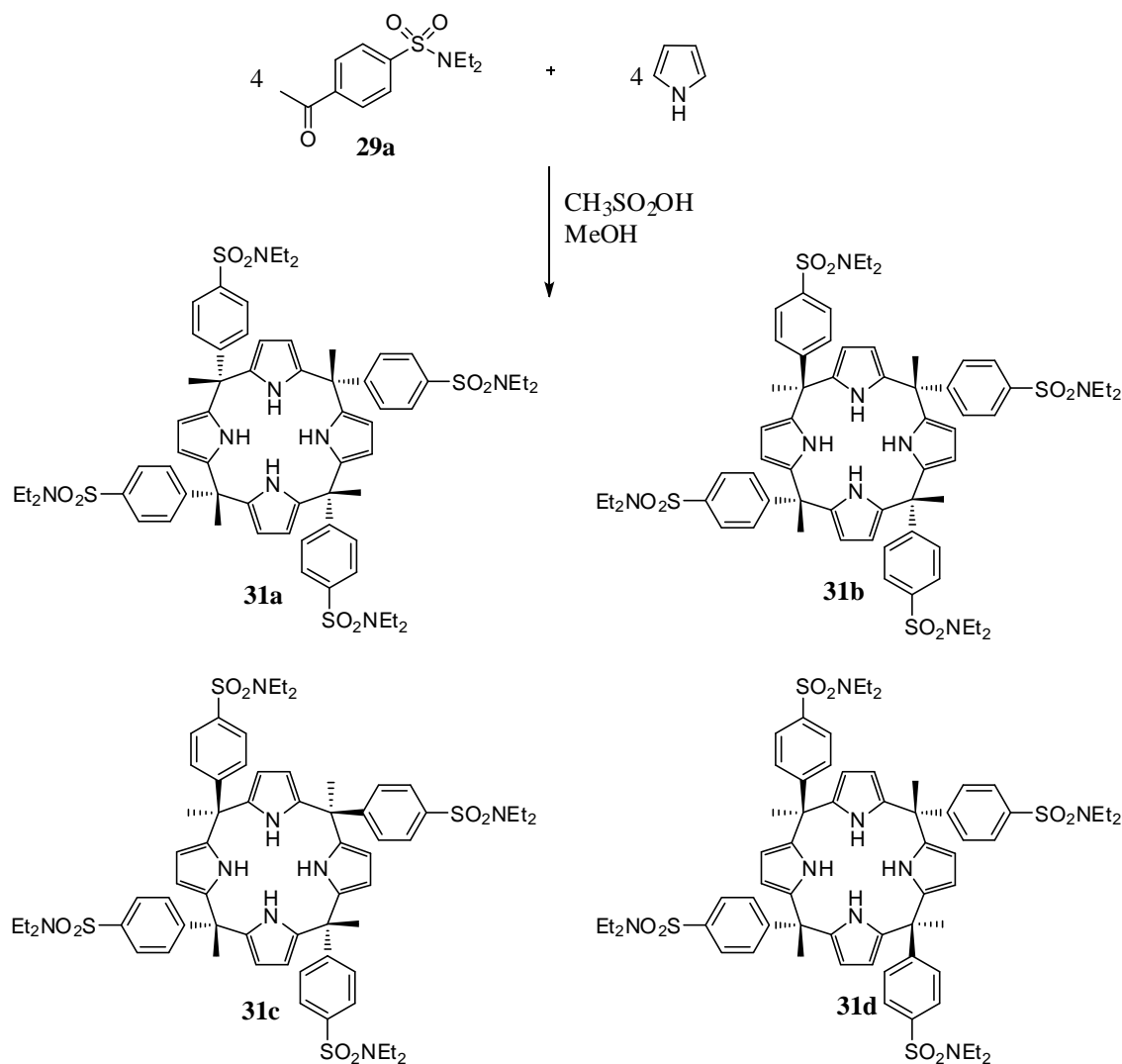
comparado com as outras aminas utilizadas, uma vez que ultrapassados os problemas de solubilidade ainda foi recuperada amina de partida por reagir.

Também foi tentada a reação utilizando a mesma porfirina mas complexada com zinco. O motivo da utilização da porfirina metalada deve-se ao facto de que com o zinco se tem mais um possível local de interação do sensor com o anião. O comportamento da reação foi semelhante ao da reação anterior e a purificação também se fez recorrendo a placas cromatográficas usando como eluente apenas diclorometano. O espectro de RMN de próton traçado após a purificação apresentava múltiplos sinais acrescentados ao do composto que era indicativo da rápida degradação do produto. Dada a quantidade obtida ter sido muito reduzida não foi possível repurificar a amostra para que se conseguisse uma boa caracterização.

Uma vez que algumas sulfonamidas foram preparadas com sucesso, foi então iniciada a síntese de CPs.

2.2. Síntese de calix[4]pirróis

Com o objetivo de sintetizar calix[4]pirróis de cavidade alongada com as 4-acetilbenzenossulfonamidas anteriormente descritas, juntou-se, em metanol, quantidades estequiométricas da sulfonamida **29a** e de pirrol. A reação teve início após a adição de ácido metanossulfónico (Esquema 14). Três horas passadas, já não havia composto de partida em solução, pelo que se terminou a reação. Após a neutralização utilizando uma solução de carbonato de potássio, adicionou-se água para que os produtos precipitassem na mistura reacional.



Esquema 14

A purificação da mistura reacional foi executada por TLC uma vez que se tratava de uma quantidade reduzida de produto. Utilizando como eluente 95% de clorofórmio e 5% de acetato de etilo, a escolha deste tipo de cromatografia deveu-se não só a uma tentativa de aumento da eficiência e seletividade cromatográfica como também ao facto de tornar o processo mais rápido se comparado com uma coluna cromatográfica que exigia um início de separação com uma polaridade mais reduzida a acrescentar à possibilidade de ocorrer mistura de frações e a certeza de um aumento do tempo de separação.

Foram obtidas três frações distintas que se caracterizaram por RMN de próton. A análise dos espectros de RMN de ^1H permitiu verificar que a reação que ocorreu não foi a esperada, pois o produto maioritário ($\eta = 33\%$) não era um CP mas sim o dipirrometano

(DPM) **32a** (Figura 22). Na análise do espectro deste composto identifica-se numa zona mais protegida se comparado com o espectro da sulfonamida **29a**, os prótons correspondentes à ressonância dos prótons do anel aromático, a δ 7,22 e 7,68 ppm ($J=8,36$ Hz). Também os sinais dos grupos etilo e do metilo estão presentes a valores de δ próximos dos valores do composto de partida, δ 1,14 ppm, 2,05 ppm e 3,23 ppm que correspondem respetivamente aos prótons dos carbonos 12, 10 e 11. O que alertou para o facto de se tratar de um DPM e não de um CP foi a multiplicidade dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos pirróis. Entre δ 5.93 ppm e δ 6.70 ppm estão definidos três sinais em que cada corresponde à ressonância de dois prótons: singleto a δ 5.93 ppm, quarteto a δ 6.17-6.18 ppm ($J=2,80$ Hz) e duplete a δ 6.70 ppm ($J=1,33$ Hz). Caso fosse um CP, nesta zona deveriam estar representados sinais correspondentes à ressonância de oito prótons, sendo todos eles β pirrólicos, ou seja, sendo três sinais não poderiam ser equivalentes na sua integração. A identificação dos três sinais do espectro enumerados anteriormente foi feita recorrendo a RMN 2D (COSY, HETCOR, HMQC). Inicialmente a identificação dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons do composto indicado foi feita recorrendo ao espectro de RMN de próton. Foram identificados a maioria dos picos já descritos tendo em conta a sua integração e comparando com o espectro da sulfonamida **32a** (Figura 22). A dúvida residia na identificação do sinal correspondente à ressonância dos prótons α e β pirrólicos.

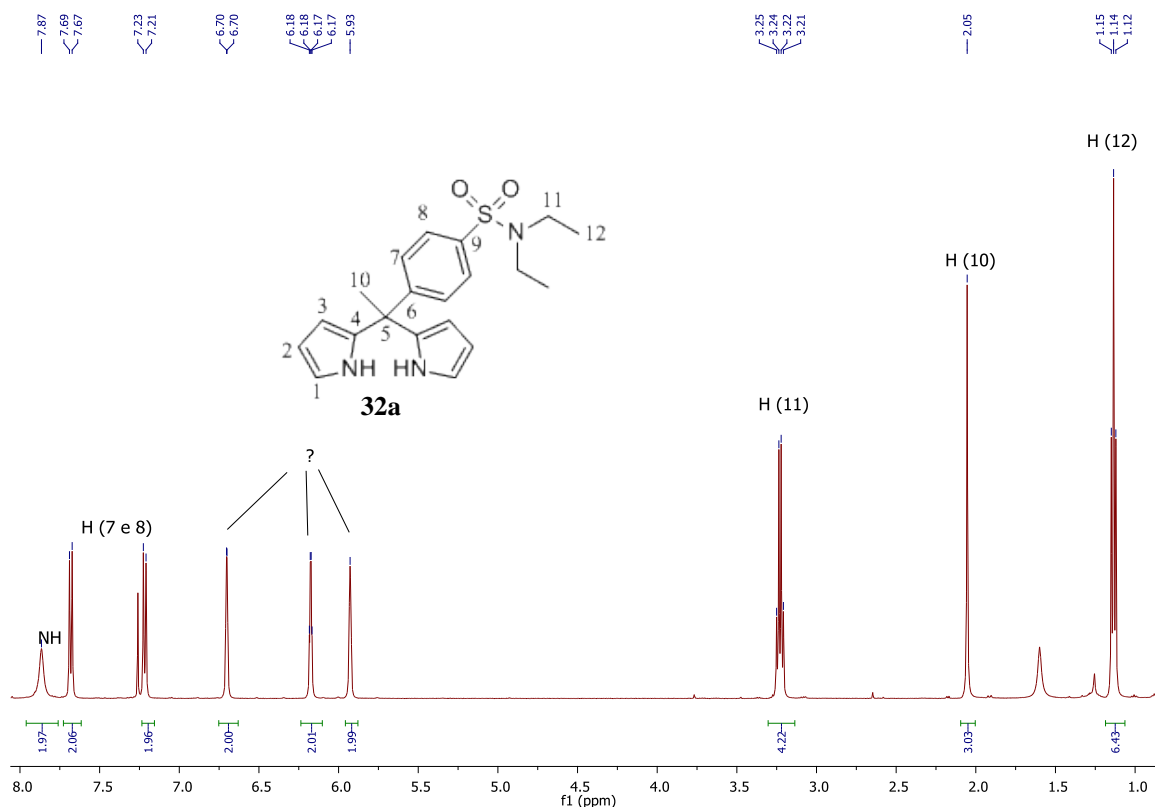


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do DPM **32a**.

O passo seguinte foi a análise de um espectro de RMN 2D que representa o acoplamento em 1J dos prótons com os carbonos. O objetivo era identificar a que sinal da ressonância dos carbonos correspondia o sinal da ressonância dos prótons, o que permitiu identificar de imediato o sinal correspondente à ressonância dos carbonos 10, 11 e 12 a 28,55 ppm, 42,13 ppm e a 14,27 ppm, respectivamente.

Para a identificação do sinal da ressonância dos prótons α e β foi necessária a análise conjunta dos espectros de 2D HSQC e COSY. Sabendo que os prótons H_2 , H_3 e H_{10} acoplavam com o carbono 4, o primeiro passo foi identificar este carbono pois o próton α , ao contrário dos prótons β , não acopla com este carbono em 2J ou 3J (Figura 23).

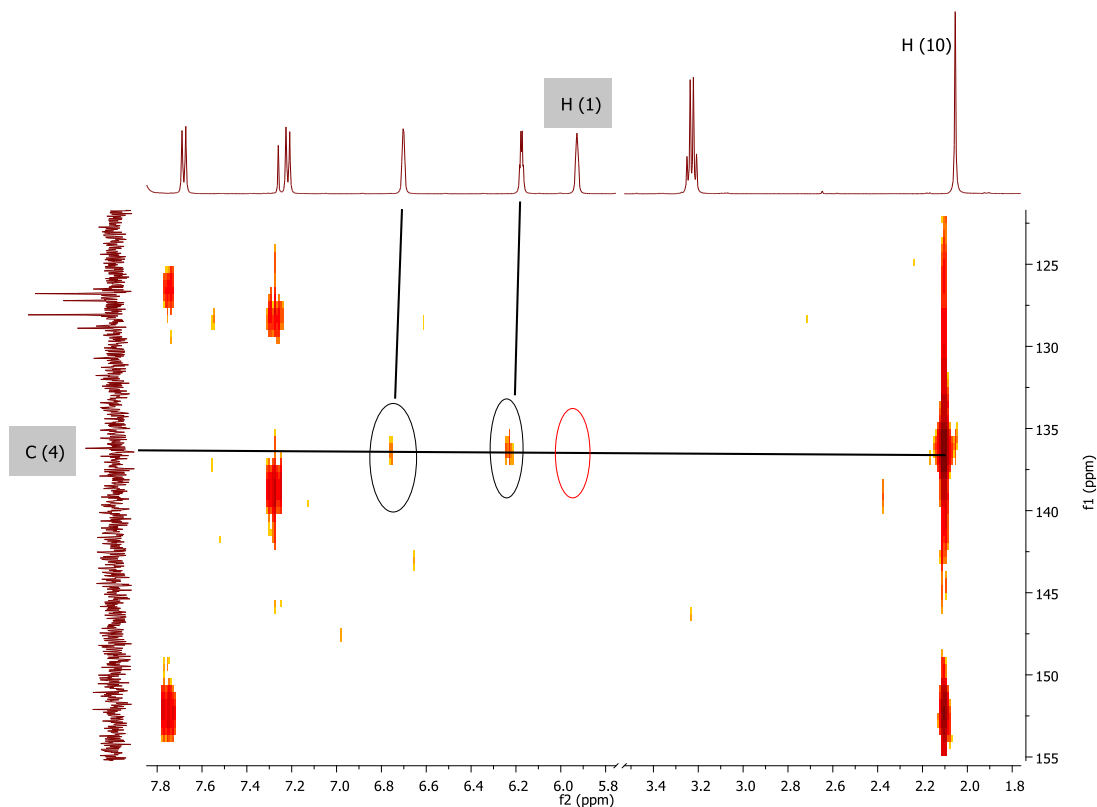


Figura 23: Parte do espectro de HSQC do DPM **32a** e esquematização da identificação do sinal correspondente à ressonância do próton α (H_1).

Estando identificado o sinal correspondente à ressonância do próton α , o passo seguinte é, através de um espectro de COSY, em que há o acoplamento até 3J de próton-próton, verificar com qual dos dois sinais correspondentes à ressonância dos prótons 2 e 3 acopla o sinal da ressonância de H_1 (Figura 24). Deste modo, será possível distingui-los sendo que aquele que acoplar com o próton α é o próton β_2 (H_2).

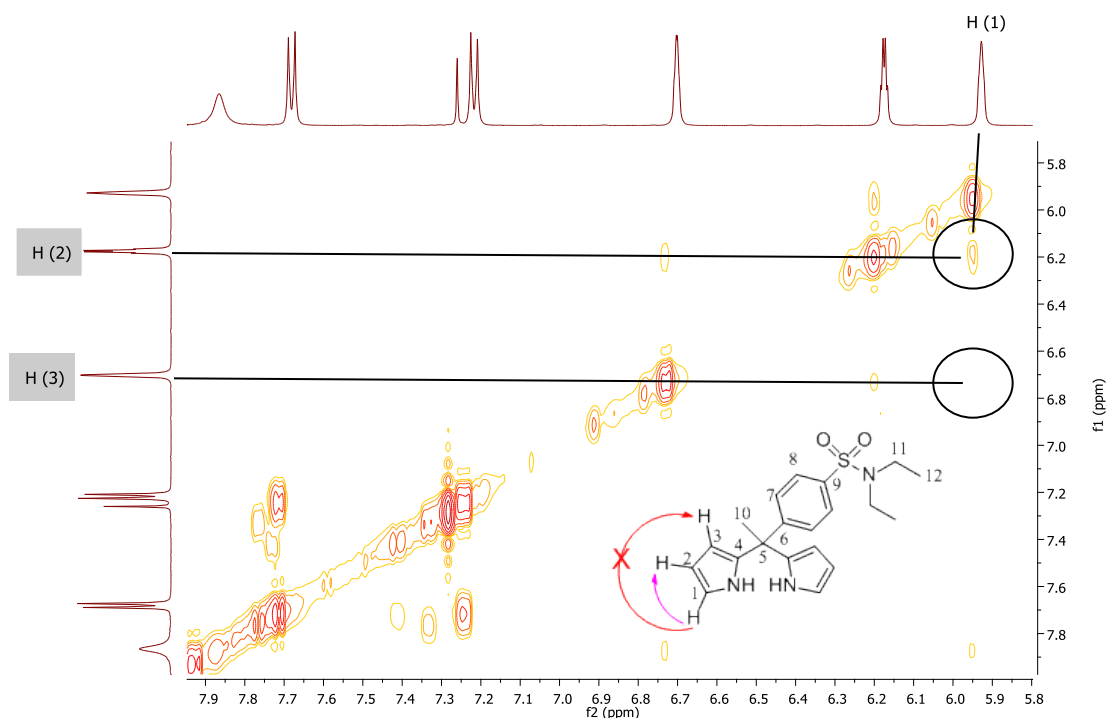


Figura 24: Parte do espectro de COSY do DPM **32a** e esquematização da identificação do sinal correspondente à ressonância dos prótons β pirrólicos.

Da reação descrita anteriormente resultaram outros dois produtos que foram sujeitos a uma segunda separação utilizando uma cromatografia de camada fina com indicador. Com o eluente utilizado na separação anterior (mistura de 95% de diclorometano para 5% de acetato de etilo), estes dois compostos não ficavam totalmente separados, pois apresentam R_{fS} semelhantes. Assim, a segunda separação foi efetuada com um eluente menos polar: 99% de diclorometano e 1% de acetato de etilo.

A análise por RMN de próton só permitiu identificar uma das frações pois a outra, apesar de ter sido separada, está presente em quantidades tão pequenas que não permitiu a sua análise. Após a análise do espectro da segunda fração conclui-se que não é um CP mas sim o tripirrometano **33** (Figura 25).

Analisando o espectro do tripirrometano verifica-se que a ressonância dos prótons α e β pirrólicos localizados entre os δ 5,77 e os δ 6,69 ppm com multiplicidade variada, correspondem a uma integração de dois prótons cada, resultados que poderiam indicar que se tratava de CP **31**. No entanto é a integração dos outros sinais indica que não se trata de um CP. A ressonância dos prótons do carbono 6' (Figura 25), localizada na zona mais

protegida do espectro com δ 1,10-1,15 ppm, tem uma integração que não corresponde aos vinte e quatro prótons que seriam esperados para um CP, mas sim a doze prótons. Por outro lado o sinal correspondente às ressonâncias dos prótons do carbono 1'', que se encontra entre δ 1,95-1,98 ppm, apresenta uma integração de seis prótons em vez de doze. À semelhança do que acontecia para os outros sinais também aquele que corresponde à ressonância dos prótons do carbono 5', localizado entre δ 3,18-3,25 ppm, também não coincide com os esperados dezasseis prótons, apresentando uma integração de apenas oito prótons. As integrações dos prótons 6', 1'' e 5' correspondem a metade dos prótons esperados o que poderia ser indicativo da presença de um CP simétrico. No entanto, isto não acontece pois os sinais devidos à ressonância dos prótons pirrólicos que aparecem na zona entre os δ 5,77 e os 6,69 ppm (12H), não batem certo apresentando sinais com uma integração de 8 prótons e não de 4 (Figura 26).

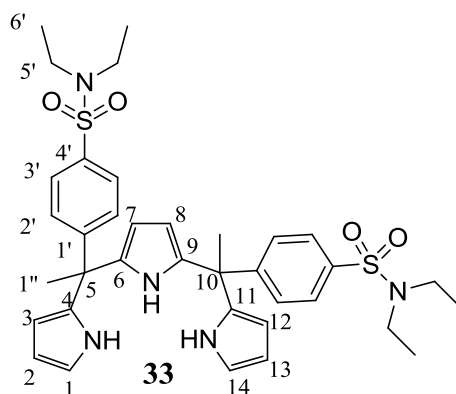


Figura 25: Tripirrometano **33**.

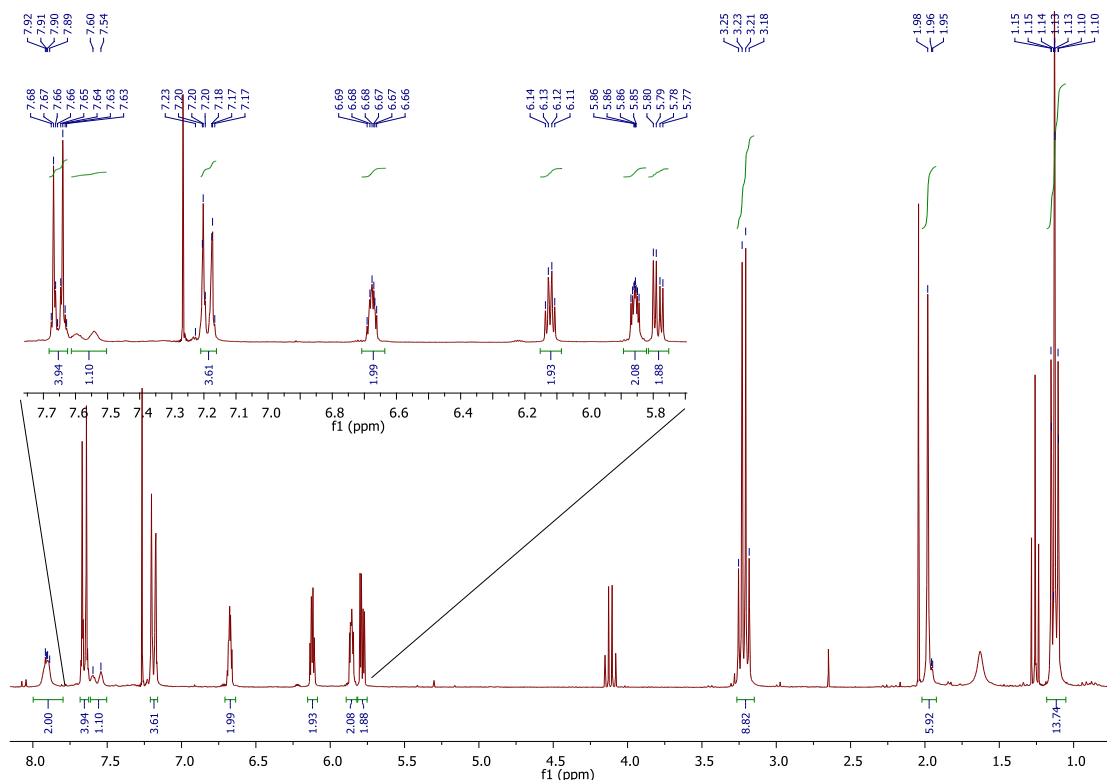


Figura 26: Espectro de RMN de ¹H do tripirrometano **33**.

Atendendo a que na síntese de DPMs se usa um excesso de pirrol, a reação descrita anteriormente foi repetida diminuindo a quantidade de pirrol adicionado. Esta foi a primeira alternativa tentada pois refeitos os cálculos do número de moles de pirrol por cada mole de sulfonamida **29a**, concluiu-se que não tinha sido cometida qualquer imprecisão. Assim, adicionou-se o volume de pirrol com uma micropipeta em vez de uma seringa de 1 mL.

Os resultados, após esta alteração no instrumento de medida, foram diferentes. Na TLC de controlo da reação eram visíveis quatro frações, ou seja, quatro produtos com polaridades diferentes. Novamente havia um deles que se destacava pela elevada concentração na mistura reacional. No sentido de perceber se os resultados eram efetivamente distintos com a alteração do objeto de medição de pirrol, foram comparados com o composto **32a** utilizando novamente uma TLC com indicador. Concluiu-se assim que este composto não estava presente na mistura reacional uma vez que apresentava um R_f diferente se comparado com as outras quatro frações. A purificação da mistura reacional foi feita por cromatografia de camada fina (sílica com indicador), utilizando 98% de diclorometano e 2% de acetato de etilo como eluente.

Após a purificação conseguiu-se isolar apenas duas frações das quatro que se identificaram inicialmente na TLC de controlo da reação. As outras duas estavam presentes em quantidades vestigiais pelo que não foi possível isolá-las e quantificá-las. Após a separação, os compostos foram retirados da sílica usando acetona. Seguiu-se uma evaporação a pressão reduzida, obtendo-se um sólido. Uma vez que não se espera um composto corado, o facto de o sólido obtido não ser branco levantou algumas dúvidas no que respeita à sua pureza. A análise por espectrometria de massa revelou que o composto **31** estava puro pois o pico correspondente a uma relação massa/carga (m/z) de 1239.5 $[M+Na]^+$ é largamente maioritário, sendo que os restantes sinais presentes no espectro correspondem ao composto **31** apresentando carga múltipla ($631.3 [M+2Na]^{2+}$). A análise por RMN de 1H mostrou que a fração maioritária correspondia ao composto **31** (Figura 27). O rendimento desta fração foi de 11%. Analisando o seu espectro de RMN de protão verifica-se algumas semelhanças em relação ao espectro do DPM **32a**. Sendo que a diferença reside entre os δ 5.50 e os δ 6.00 ppm nos sinais que correspondem à ressonância dos protões β e α pirrólicos. Enquanto o espectro do **32a** apresentava nitidamente três sinais nesta zona do espectro, neste identificou-se um multiplete com uma integração que corresponde aos oito protões β . Estes mostravam uma ressonância distinta uns dos outros no entanto tinham δ muito próximo que torna difícil distinguir os sinais. O facto de estes sinais serem distinguíveis entre si evidencia tratar-se de um isómero do CP **31** em que os protões β não sejam equivalentes entre si.

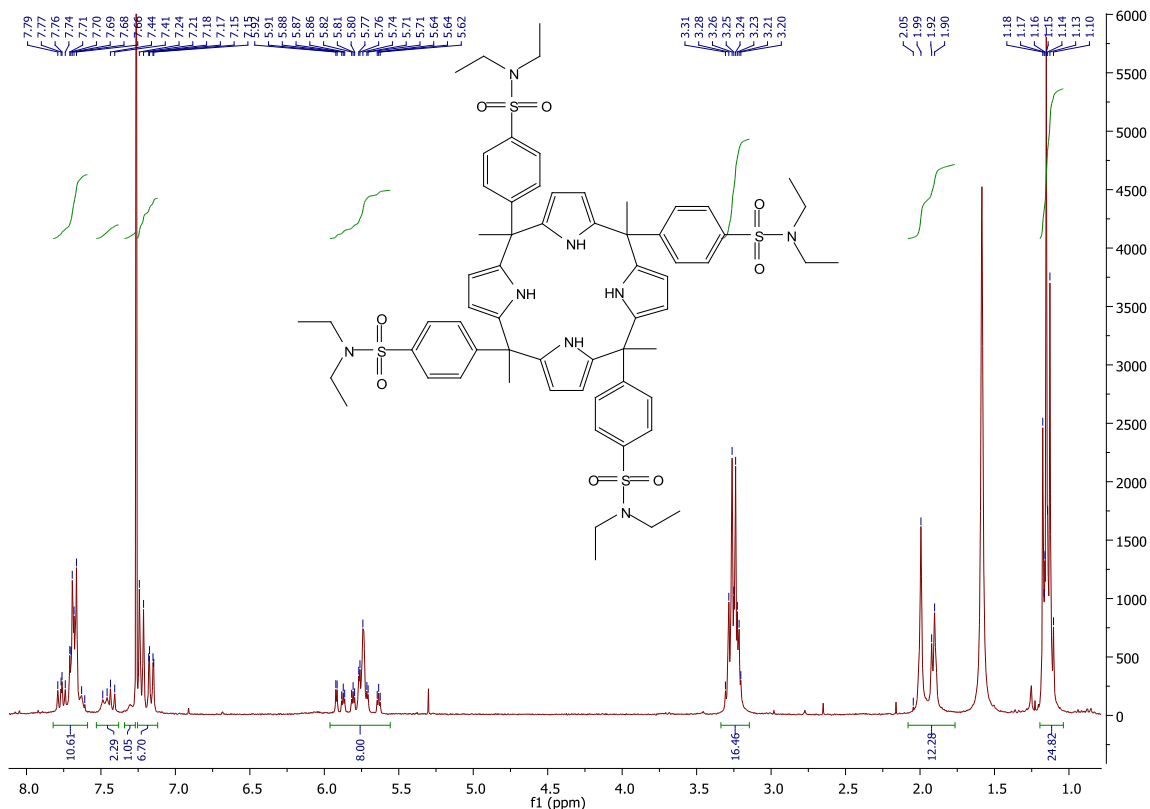


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H do CP 31.

No que respeita à segunda fração a quantidade obtida foi tão diminuta que não permitiu análise de RMN. Os baixos rendimentos podem dever-se ao facto de durante a reação se ter formado um precipitado avermelhado que impediu a agitação contínua da solução e que por conseguinte levou à degradação de alguns compostos formados uma vez que no ponto de aplicação da TLC aparecia uma mancha fluorescente que não eluiu.

Uma vez que se verificou a formação de um precipitado escuro ao fim de um determinado tempo de reação, pensou-se que acelerando a síntese isto poderia ser evitado e ao mesmo tempo prevenir a degradação dos compostos em solução. A reação foi repetida e sujeita a um aumento de temperatura (40 °C). Ao fim de duas horas a reação foi dada como terminada, não porque já não havia reagentes de partida mas porque se formou igualmente um precipitado viscoso que bloqueou o agitador magnético. Como não se conseguiu dissolver o precipitado, analisou-se apenas a fração em solução. Utilizando um eluente que continha 90% de diclorometano e 10% de acetato de etilo foi possível separar duas frações, sendo que uma delas (a segunda com maior polaridade) se tratava de quantidades vestigiais

de composto e não foi possível analisá-la. A primeira fração era simplesmente o reagente de partida (sulfonamida **29a**).

Uma vez que não ocorreu a alteração de cor imediata de um amarelo leve para um avermelhado escuro (cor semelhante à do precipitado viscoso), após a adição do ácido metanossulfónico à solução, optou-se, numa primeira abordagem, por alterar o ácido. O catalisador da reação escolhido foi o ácido trifluoroacético (TFA). Ao fim de duas horas, uma TLC de controlo da reação mostrava que o progresso desta era em tudo semelhante ao da reação anterior, no entanto não se verificou a presença de nenhum precipitado. A reação com este ácido mostrou ser mais lenta do que as anteriores. Ao fim de 17 horas, verificou-se a presença de um precipitado branco. Procedeu-se à sua filtração e o que ainda ficou em solução precipitou igualmente após a adição de água destilada. Este precipitado foi dissolvido em etanol a quente e cristalizado em gelo.

O precipitado que se formou ainda durante a reação foi comparado com uma amostra do CP **31** através de uma cromatografia. Verificou-se que os compostos eram diferentes pois apresentavam R_f s distintos. Comparando o composto obtido com a sulfonamida de partida (**29a**) verificou-se que tinham o mesmo R_f . Análises de RMN de próton vieram a confirmar que eram o mesmo composto.

Na mistura reacional que não precipitou, verificou-se a presença de várias frações com valores de R_f muito semelhantes. A mistura foi aplicada numa coluna de sílica e usou-se como eluente inicial apenas diclorometano. À medida que as frações iam saindo da coluna começou a aumentar-se gradualmente a polaridade do eluente adicionando acetato de etilo até uma percentagem final de 10% para 90% de CH_2Cl_2 .

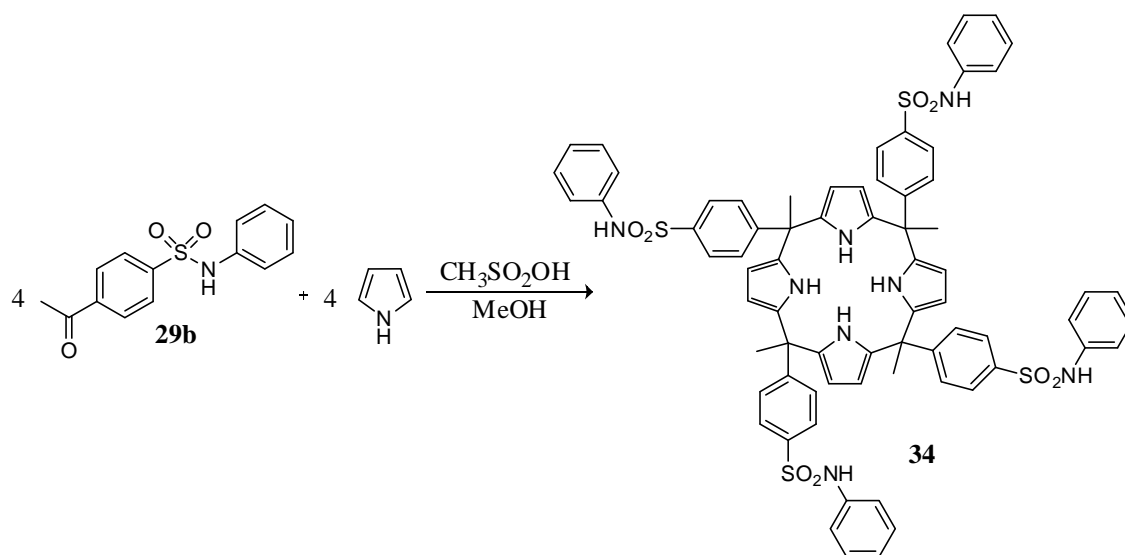
Foram separadas três frações. Análises de RMN permitiram mostrar que se tratavam de, por ordem de saída, sulfonamida **29a**, dipirrometano **32a** e tripirrometano **33**.

Após todas estas tentativas, conclui-se que a síntese do CP **31** não é simples, apresentando diversos obstáculos. O primeiro é o facto de se formar continuamente um precipitado viscoso após uma hora de reação. Este precipitado impede que a reação siga como esperado, pois na maior parte dos casos impede a agitação. Também afeta os rendimentos uma vez que parte dos reagentes adicionados acaba por ser destruída. O problema seguinte, e que advém do anterior, é o facto de se recuperar composto de partida, ou porque a reação fica sem agitação ou porque este precipita naturalmente. Por fim, a formação não desejada do dipirrometano **32a** ou do tripirrometano **33** complementa a ideia

de que a reação não foi integral. Este último ponto também levanta algumas questões no que respeita à reatividade e estabilidade dos compostos formados e daqueles que se pretendem obter com a reação. Neste sentido, verifica-se que após a formação do DPM **32a** o composto perde capacidade de continuar a reagir, ou seja, a sua reatividade diminui. Esta conclusão é reforçada pela presença do TPM **39** em solução que também pára de reagir. Estes compostos mostram grande estabilidade não só em solução como também na sua forma sólida, pois não se verifica degradação destes produtos.

O procedimento para a síntese de um CP partindo da sulfonamida **29b** foi bastante semelhante ao apresentado para a síntese do CP **33**. A sulfonamida **29b** foi dissolvida em metanol a quente, seguida da adição de pirrol numa quantidade estequiométrica idêntica e ácido metanossulfónico como catalisador (Esquema 15). Mecanicamente trata-se de uma condensação em meio ácido entre o pirrol e o grupo carbonilo da sulfonamida.

Quando na TLC de controlo da reação já não se verifica a presença de composto de partida, a reação é terminada com a adição de uma solução de carbonato de potássio na quantidade necessária para neutralizar a solução. A separação e purificação dos produtos é feita por métodos cromatográficos: cromatografia de coluna (sílica) ou TLC dependendo da quantidade de produtos bem como da sua polaridade.



Esquema 15

Na primeira tentativa de síntese do composto **34**, a reação foi terminada pois não se verificava evolução na conversão do reagente de partida em outro produto. Após a purificação da sulfonamida **29b**, concluiu-se que o composto isolado não era o reagente inicial. A utilização de vanilina para revelar a TLC permitiu distingui-los uma vez que o produto aparece como uma mancha corada enquanto o reagente continua a apresentar-se incolor. Deste modo, conclui-se que a reação ocorre e que a sulfonamida inicial e o produto eluem com velocidades semelhantes.

Repetindo a TLC de controlo eram visíveis três frações. Dado o elevado tempo de reação (cerca de 48 horas) a mistura reacional apresentava uma cor avermelhada muito mais escura que a cor que a solução adquiriu inicialmente após a adição do ácido. O que quer que dava essa tonalidade à solução ficava no local de aplicação da TLC e não eluía. A separação destas frações foi feita por cromatografia de camada fina de sílica com indicador e foi usado um eluente com 95% de clorofórmio e 5% de acetato de etilo. Após a eluição, ficou claro que grande parte do composto estava depositado na base que não eluía, pois a quantidade retirada das outras frações ficava muito aquém das expectativas.

Sabendo que o reagente **29b** e um dos produtos resultantes da reação eluem com a mesma velocidade, repetiu-se a reação tendo em conta a necessidade de o revelar em vanilina para perceber quando a reação terminaria. Esta repetição mostrou que eram necessárias apenas 4 horas para se esgotar a sulfonamida **29b**. A reação foi neutralizada e adicionou-se água destilada para que os produtos precipitassem. Foram separadas duas frações maioritárias, sendo que as outras estavam presentes em quantidades vestigiais.

À semelhança do que já tinha acontecido na reação utilizando a sulfonamida **29a**, também aqui o produto maioritário era o DPM **32b**. Esta conclusão advém da análise do espectro de RMN de protão do composto (Figura 28).

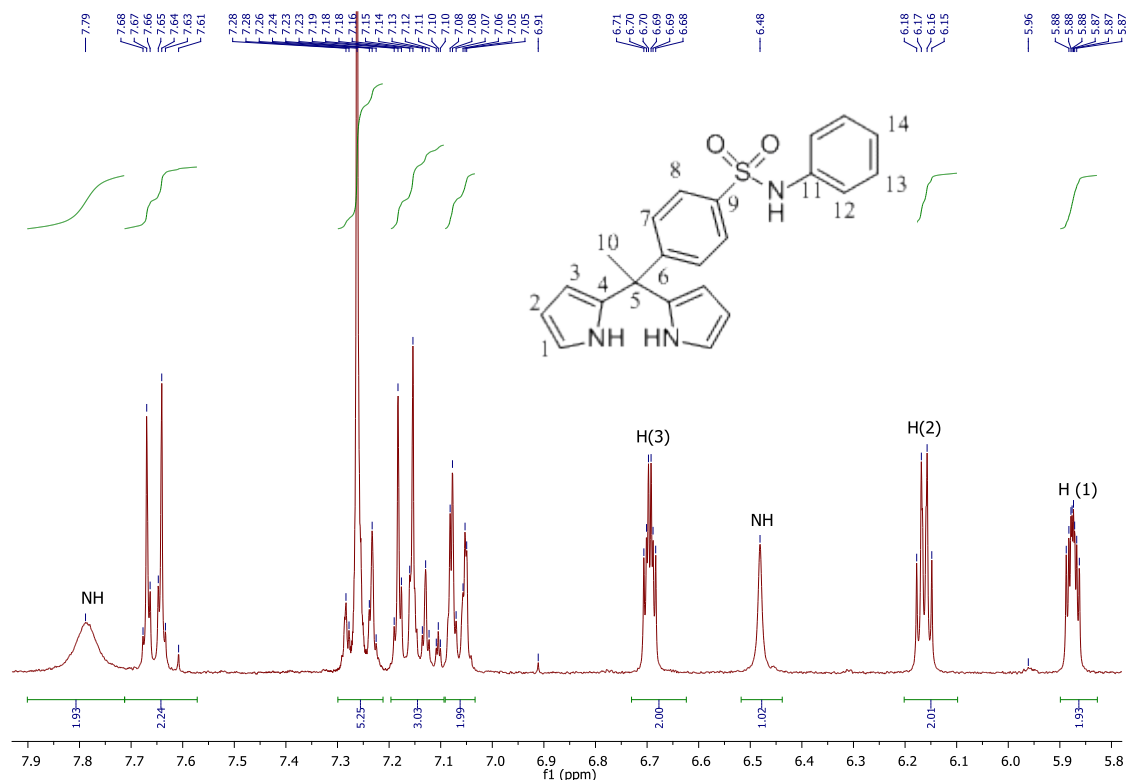


Figura 28: Parte do espectro de RMN de ^1H do dipirrometano **32b**.

O espectro mostra que os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel benzênico dissubstituído se deslocaram ligeiramente para campos mais elevados (δ 7,21-7,26 ppm e δ 7,61-7,67 ppm), comprando estes com o sinal manifestado no RMN de próton do produto de partida (δ 7,83-7,86 ppm e δ 7,98-8,00 ppm). Já o sinal correspondente à ressonância dos prótons do grupo fenilo apresenta-se sob a forma de um multipeto entre δ 7,04 e 7,18 ppm (zona do espectro semelhante à que ocupava no espectro do composto de partida). Os integrais dos sinais devidos às ressonâncias dos prótons α e β pirrólicos, entre os δ 5,85 e os 6,69 ppm, levam a concluir que o composto se tratava de um dipirrometano e não de um calix[4]pirrol, pois alertava para a presença de um próton α . Mesmo tendo um tempo de reação menor, continuou a formar-se nesta reação uma base muito escura que não sofreu qualquer processo de arrastamento durante a eluição.

Outro procedimento ainda testado foi substituir a neutralização com carbonato de potássio por adição apenas de água destilada, mantendo a solução sob agitação. O resultado foi a formação de um precipitado branco que depois foi extraído. O precipitado continha três frações: as duas menos polares têm R_f s muito próximos. Por este motivo o tipo de

cromatografia escolhido foi a cromatografia em coluna utilizando sílica de *flash*. Esta sílica foi escolhida pois tem uma menor granulometria que a sílica normal pelo que permitia uma melhor separação. O eluente inicialmente continha 95% de diclorometano e 5% de acetato de etilo. Após a saída da primeira fração, a polaridade do eluente foi crescendo gradualmente através do aumento da percentagem de acetato de etilo até completar um total de nove partes de CH₂Cl₂ por uma parte de acetato de etilo. Após analisar os espectros de RMN de próton da fração maioritária resultante desta separação conclui-se que se trata novamente do DPM **32b**.

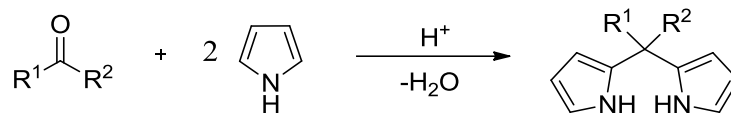
A formação de dipirrometanos em ambas as tentativas de síntese dos dois CPs (**31** e **34**) pode ser devida à grande estabilidade que estes compostos apresentam. Uma vez que a quantidade de CP conseguida nestas sínteses é muito diminuta, pois os que foram obtidos apresentavam um rendimento muito baixo, presume-se que aquando da sua síntese este caminho sintético não seja o favorecido levando também ao aparecimento de uma base na reação.

Identificado este problema, alterou-se um pouco a metodologia de síntese a ser aplicada. Em vez que CPs simétricos, preparados diretamente através da simples condensação entre o pirrol e a sulfonamida, optou-se por realizar primeiramente a síntese de um DPM dada a estabilidade que estes compostos apresentaram.

2.3. Síntese de calix[4]pirróis por intermédio de um dipirrometano

Os dipirrometanos (DPMs) são excelentes precursores de CPs. Também estes compostos por si só apresentam a capacidade de ligar aniões pelo estabelecimento de pontes de hidrogénio entre estes e os dois NH pirrólicos, sem esquecer outros possíveis locais de interação associados a diferentes substituintes presentes no DPM, seja na sua posição *meso* ou nas α e β pirrólicas. Estes grupos adicionais de interação podem ser de grande valor permitindo que a ligação seja, por exemplo, mais seletiva.

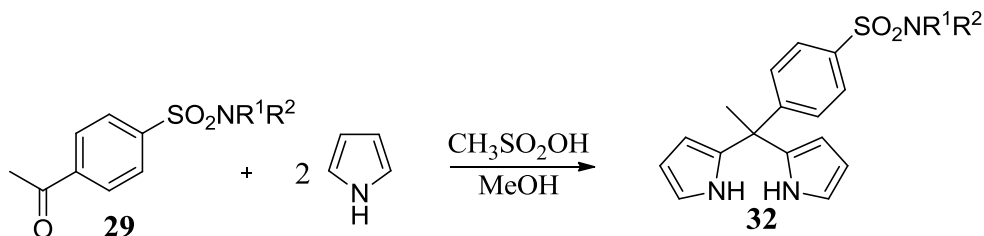
Mecanicamente esta síntese é descrita como uma condensação entre um dos carbonos α do pirrol e um grupo carbonilo, na presença de um ácido que funciona como catalisador da reação (Esquema 16).



Esquema 16

2.3.1. Síntese de dipirrometanos e de calix[4]pirróis mistos

A reação que conduz à síntese de DPM é em tudo semelhante à que leva à síntese de CPs: condensação da cetona com o pirrol em meio ácido. Assim sendo, e uma vez que se verificou anteriormente a presença de DPM, o meio reacional preparado foi em tudo semelhante ao já utilizado. A cetona foi dissolvida em metanol quente, sendo posteriormente adicionado pirrol e ácido metanossulfônico deixando-se reagir durante aproximadamente duas horas (Esquema 17). A reação foi terminada recorrendo à adição de água destilada para precipitar os compostos. A mistura é seca a pressão reduzida e segue-se a separação e purificação das diferentes frações recorrendo a meios cromatográficos (TLC com indicador ou cromatografia de coluna).



32a: $R^1 = R^2 = \text{Et}$

32b: $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{Ph}$

Esquema 17

Para a purificação do composto **32a** utilizou-se como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etilo numa razão de 95/5. A mistura reacional que continha o composto **32b** também foi purificada recorrendo à mesma mistura de solventes.

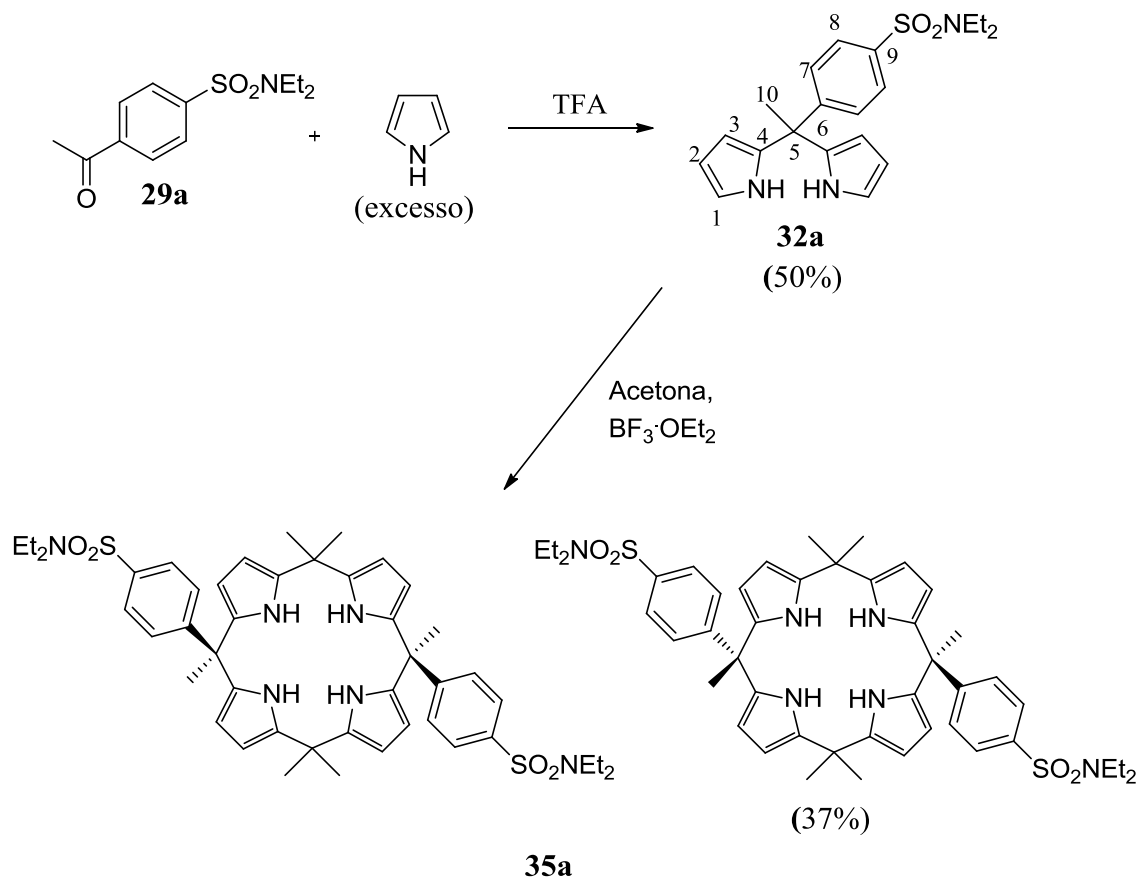
A análise dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **32a** e **32b** permitiram observar várias semelhanças. Nomeadamente um singlete próximo de 2 ppm (δ 2,06 ppm para **32a** e δ 2,02 para **32b**) a que corresponde a ressonância dos prótons do grupo metilo ligado ao carbono quaternário, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons α e β pirrólicos que

se apresentam como três sinais com integração semelhante (compreendidos entre δ 5,93 e 6,70 ppm para **32a** e δ 5,86 e 6,71 ppm para **32b**) e ainda a ressonância dos prótons aromáticos pertencentes ao anel benzénico dissubstituído (a δ 7,21 e 7,68 ppm para **32a** e a δ 7,06 e 7,65 ppm para **32b**).

O DPM **32a** foi obtido com um rendimento de 32% enquanto que o DPM **32b** foi obtido com um rendimento de 51%. Estes compostos mostraram ser bastante estáveis e cristalizam facilmente numa mistura de diclorometano/hexano.

No sentido de rentabilizar mais a síntese de DPMs foi experimentado um outro procedimento muito comum na literatura para a obtenção deste tipo de compostos. A grande diferença neste procedimento, é que o pirrol assume também o papel de solvente da solução e não apenas de reagente. Assim, à mistura contendo pirrol e a sulfonamida respetiva adiciona-se TFA para catalisar a condensação. Terminada a reação neutraliza-se esta com uma solução de carbonato de potássio e extrai-se os produtos com pequenas alíquotas de diclorometano. Após a secagem da fase orgânica utilizando o sulfato de sódio anidro, procede-se à separação da mistura utilizando uma coluna de cromatografia tendo como fase estacionária sílica *flash* e como móvel uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (95/5). A síntese de produtos secundários é praticamente inexistente, porque embora seja visível mais um produto da reação, após a separação verifica-se que se trata de uma quantidade vestigial difícil de identificar. Depois de obtido o produto maioritário puro fez-se a sua dissolução em metanol a quente seguida de cristalização em gelo. Os rendimentos dos compostos foram de 50% e de 60% para o produto **32a** e **32b**, respetivamente. Avaliando o resultados este segundo procedimento mostrou efetivamente ser mais rentável do que o primeiro.

Para a síntese do CP **35a**, foram usados dois equivalentes do dipirrometano **32a** que reagiu com um excesso de acetona após a adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador (Esquema 18). Terminada a reação, esta foi neutralizada com uma solução saturada de carbonato de potássio, seca a pressão reduzida e purificada através de métodos cromatográficos.



Esquema 18

Na primeira vez que a reação foi realizada, o rendimento do produto obtido foi consistente com os apresentados na literatura (16%). No sentido de explorar a reatividade deste composto na reação com acetona, experimentou-se a secagem prévia da acetona, de modo a verificar se possíveis vestígios de H_2O interferiam com a reação. Posto isto, a reação foi repetida com acetona previamente seca com sulfato de sódio anidro (deixado na estufa a 60°C durante 12 horas antes da adição da acetona). Após a repetição da reação com a acetona anidra, o rendimento do CP **35a** foi de 37%, comprovando assim que os vestígios de água que a acetona possa conter influenciam o rendimento da reação.

O método de purificação utilizado em ambos os processos foi uma separação cromatográfica recorrendo a cromatografia em camada fina utilizando sílica com indicador. O eluente utilizado foi uma mistura de 98 partes de diclorometano por 2 partes de acetato de etilo.

Foi isolada apenas uma de duas frações, dado que a outra se tratava apenas de uma quantidade vestigial de produto. Na Figura 29 está apresentado o espectro de RMN de ^1H do composto maioritário, o CP **35a**.

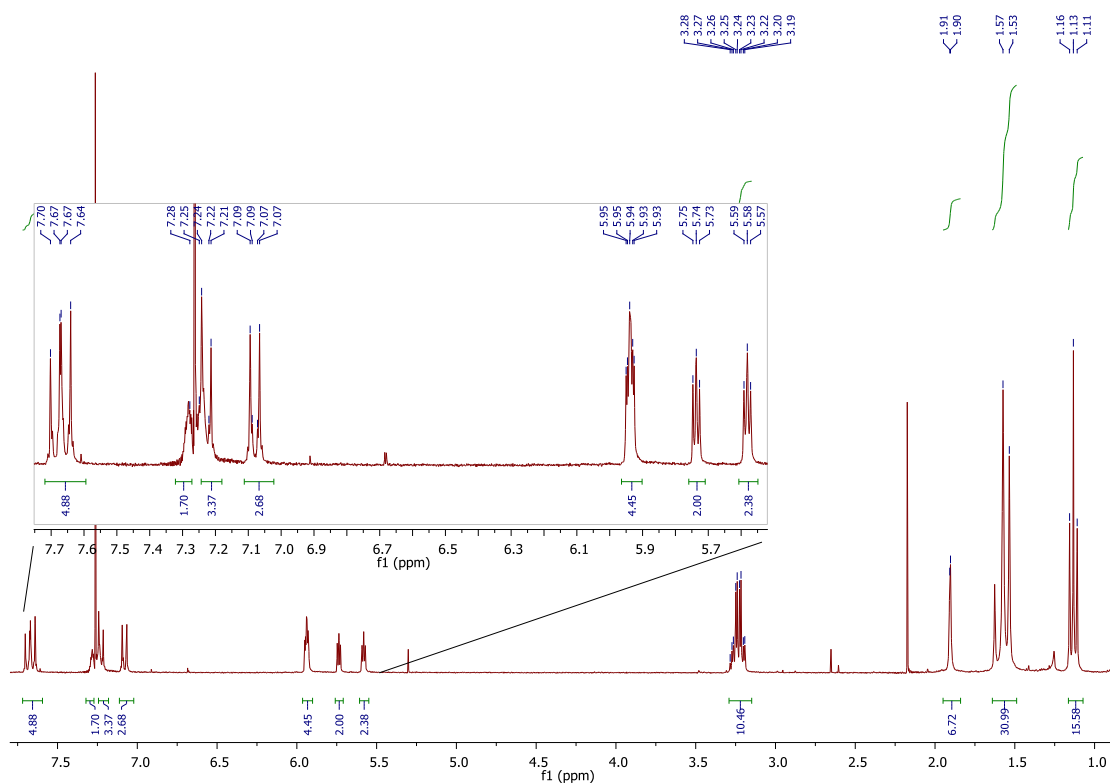
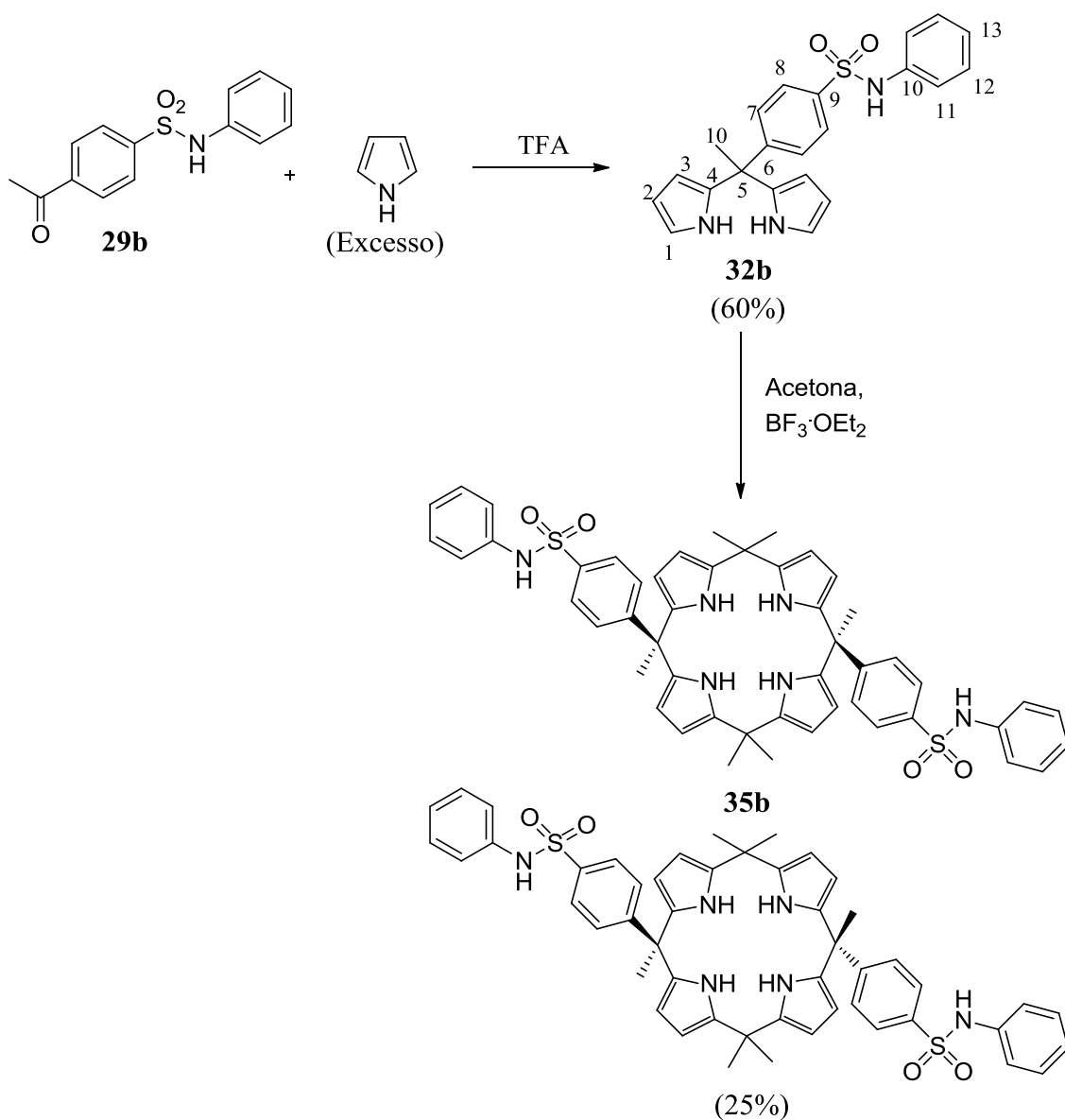


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do CP **35a**.

Comparando este espectro com o do DPM **32a** que deu origem a este CP, a diferença mais significativa está nos sinais devidos à ressonância dos prótons β pirrólicos assim como o desaparecimento do sinal devido à ressonância dos prótons α . Estes sinais localizam-se numa zona mais protegida do espectro, entre os δ 5,57 ppm e os δ 5,95 ppm e trata-se de três sinais bastante próximos entre si, o que indica que há alguma equivalência entre os prótons. A integração destes sinais mostra que alguns dos prótons β pirrólicos são equivalentes sendo que um dos sinais corresponde a quatro prótons e os outros dois à ressonância de dois prótons cada. Estas características do espectro alertam para o facto de se tratar de uma molécula com alguma simetria. A análise por espectrometria de massa confirma que se trata do composto indicado ($823,3 [\text{M}+\text{H}]^+$). O espectro de RMN de próton é consistente com a presença do isómero *trans*, em que os sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos metilo (a δ 1,53-1,63 e 1,90-1,91 ppm com uma integração de 12 e 6 prótons, respetivamente)

aparecem com uma intensidade de 1:2 [42, 57-60]. No caso de se tratar do isômero *cis*, segundo o que está descrito na literatura, apareceriam três sinais de igual intensidade em que cada um corresponderia a seis prótons.

A síntese do CP **35b** foi em tudo semelhante à do **35a**: DPM **32b** dissolvido em acetona seca, adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para catalisar e neutralização da mistura reacional recorrendo a carbonato de potássio (Esquema 19).



Esquema 19

Após a realização de uma TLC, verificou-se que a mistura reacional era constituída por duas frações, sendo uma delas visivelmente maioritária, que apresentavam velocidades

de eluição muito semelhantes sendo difícil separá-las totalmente. Após a realização de vários TLCs para aferir qual o melhor eluente a utilizar em uma separação recorrendo a métodos cromatográficos, verificou-se que efetivamente as polaridades de ambas as frações eram muito semelhantes. Uma vez que não se conseguia a separação por métodos cromatográficos, a obtenção de uma destas frações pura passou por um processo de cristalização fracionada. A mistura foi redissolvida em etanol a quente e à medida que a solução ia arrefecendo foi-se formando um sólido branco que depois foi separado por filtração da solução.

Após a análise por espectroscopia de RMN de ^1H concluiu-se que precipitou apenas um composto que corresponde ao CP esperado (Figura 30).

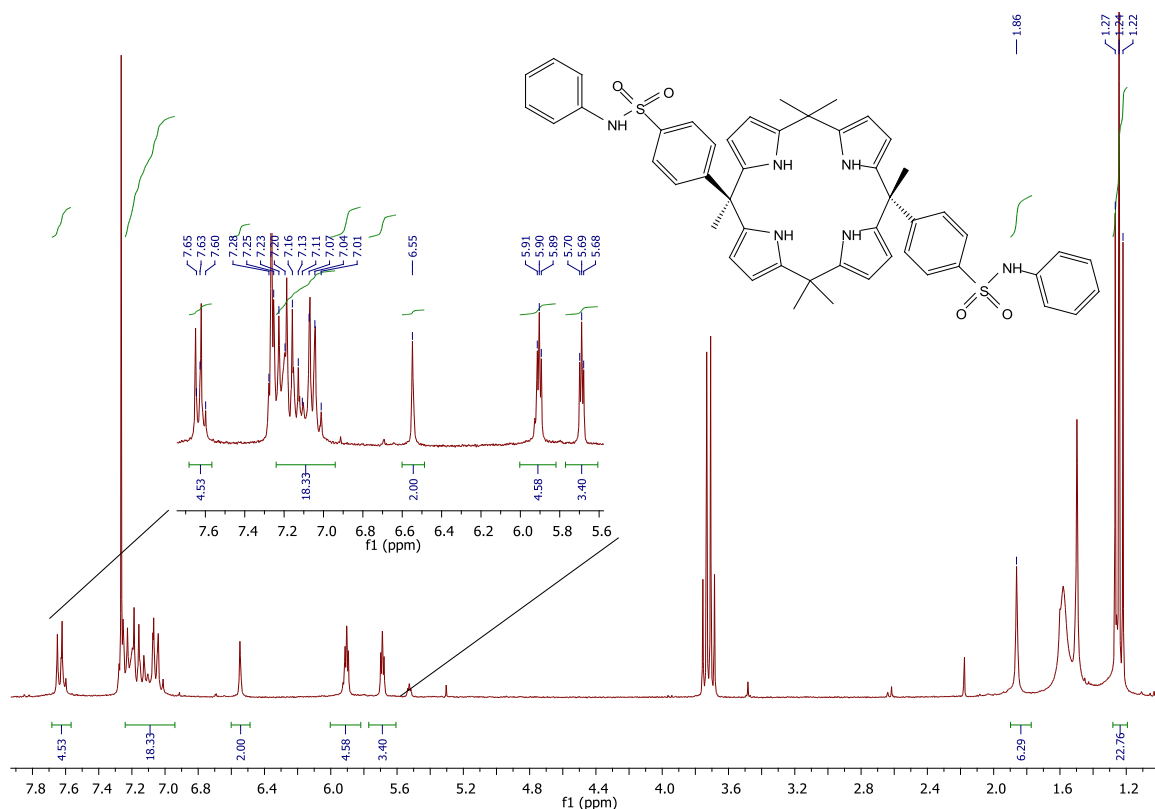


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H do CP 35b.

Estabelecendo uma comparação entre este espectro e o espectro do DPM 32b (Figura 29), a principal alteração regista-se ao nível da ressonância dos prótons β -pirrólicos. Com o desaparecimento do sinal correspondente à ressonância dos prótons α , sobra apenas nessa

zona do espectro três sinais: dois tripletos correspondentes à ressonância dos prótons β -pirrólicos que se deslocaram para uma zona mais protegida do espectro (entre os 5,68 e os 5,91 ppm com uma constante de acoplamento de 3.0 Hz) e um singlete largo correspondente à ressonância do próton ligado ao nitrogênio do grupo sulfonamida a 6,55 ppm.

Analisados os sinais da ressonância dos prótons dos grupos metilo ligados aos carbonos das posições *meso* e tendo em consideração a sua integração conclui-se que a fração maioritária isolada é o *trans*-CP **35b**. À semelhança do que aconteceu para o isómero *trans*-**35a**, também aqui se verifica uma intensidade de 1:2 destes sinais: o multiplete entre δ 1,22-1,27 ppm corresponde à ressonância de 12 prótons (H_h , Esquema 18) e o singlete a δ 1,86 ppm corresponde à ressonância de 6 prótons (H_g , Esquema 18) [42, 57-60]. Este composto foi obtido com um rendimento de 25%.

2.4. Síntese de calix[4]firinas

A síntese do composto **32a** abriu caminho não só à síntese de calix[4]pirróis como também à síntese de calix[4]firinas (CF). As CF são igualmente porfirinogénios mas têm pelo menos um carbono na posição *meso* com hibridação sp^2 . Estes compostos podem ser divididos em três grupos dependendo do número de carbonos que têm hibridação sp^3 , sendo apelidados de porfometenos (*porphomethenes*), porfodimetenos (*porphodimethenes*) e porfotrimetenos (*porphotrimethenes*) se tiverem respetivamente um, dois ou três carbonos com essa hibridação (Figura 31). A primeira síntese de CF foi descrita por Sessler e os seus colaboradores em 2000 [55], através da condensação de um dipirrometeno monofuncionalizado na sua posição *meso* (hibridação sp^2) com acetona em meio ácido obtendo um porfotrimeteno. O interesse na síntese deste género de compostos está igualmente nas suas propriedades de interação com aniões ou a sua coordenação com metais. Um dos exemplos de aplicação destes compostos é o trabalho reportado por Rosenthal e os seus colaboradores em 2012 [56] em que mostra que a CF sintetizada por eles apresenta não só propriedades fotofísicas e redox interessantes como também é capaz de ligar reversivelmente dois equivalentes de fluoreto.

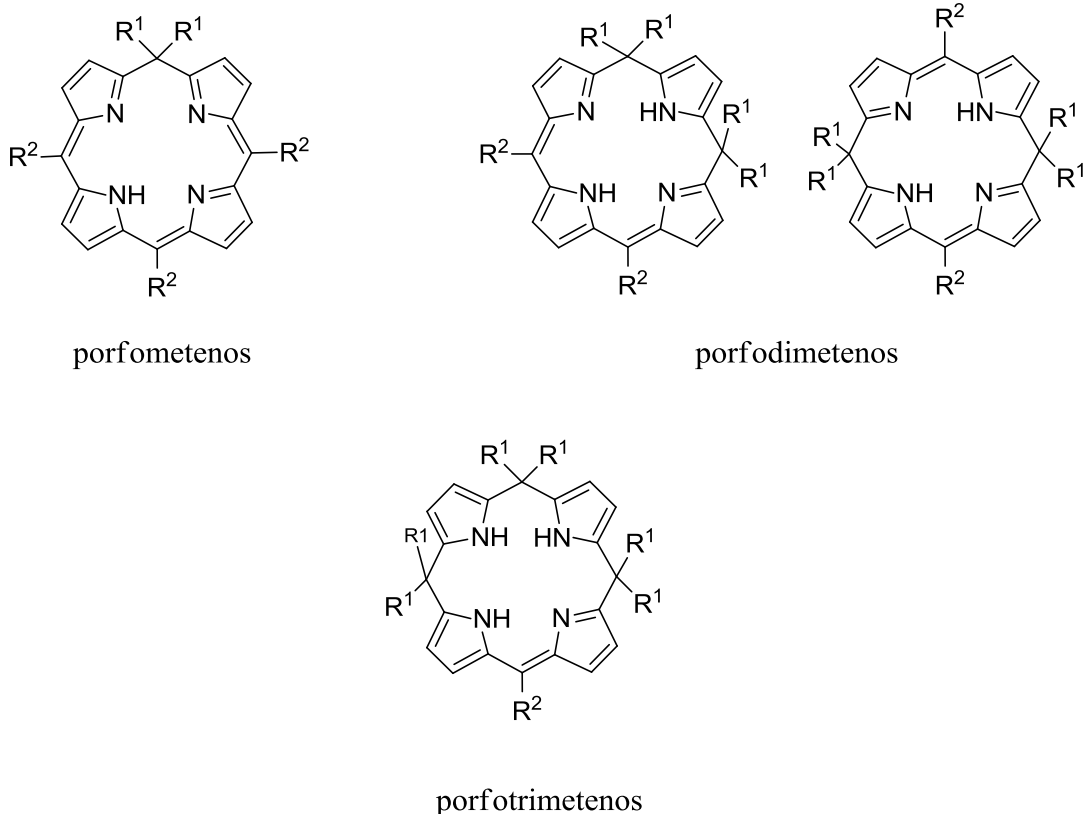
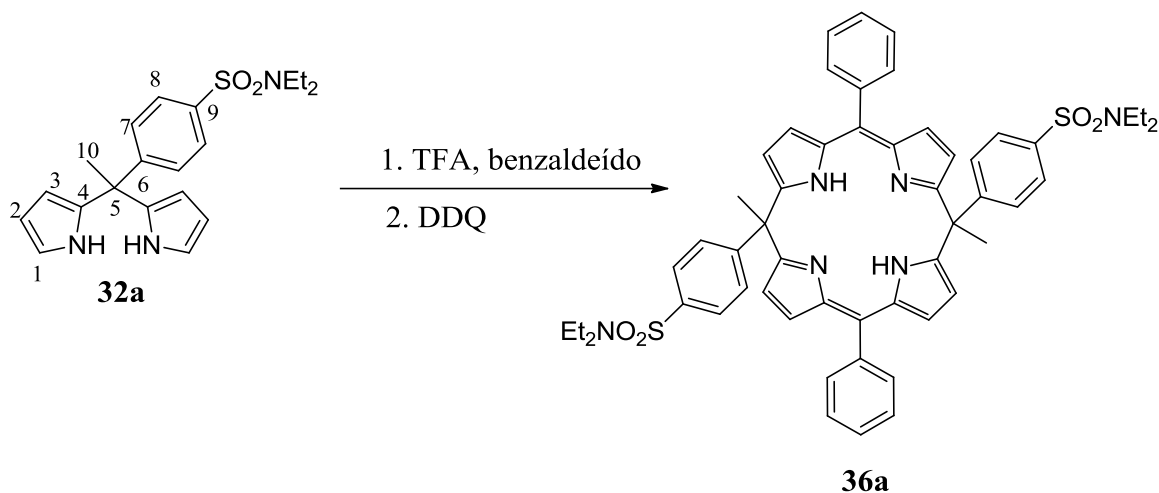


Figura 31: Diferentes calix[4]firinas que se podem sintetizar.

Atendendo ao potencial das CF como sensores de aniões, e tendo nós DPM disponíveis, decidiu-se explorar também este tipo de compostos. Assim, partindo do DPM **32a**, realizou-se a síntese de uma nova CF. O procedimento utilizado passou pela reação em meio ácido (TFA) do DPM com benzaldeído e posterior oxidação utilizando a DDQ (Esquema 20). Escolheu-se este aldeído por se tratar de uma molécula de grande simplicidade e de reatividade conhecida ao nível da síntese de porfirinas, características que o tornaram ideal para estabelecer o melhor protocolo a ser utilizado nesta síntese.

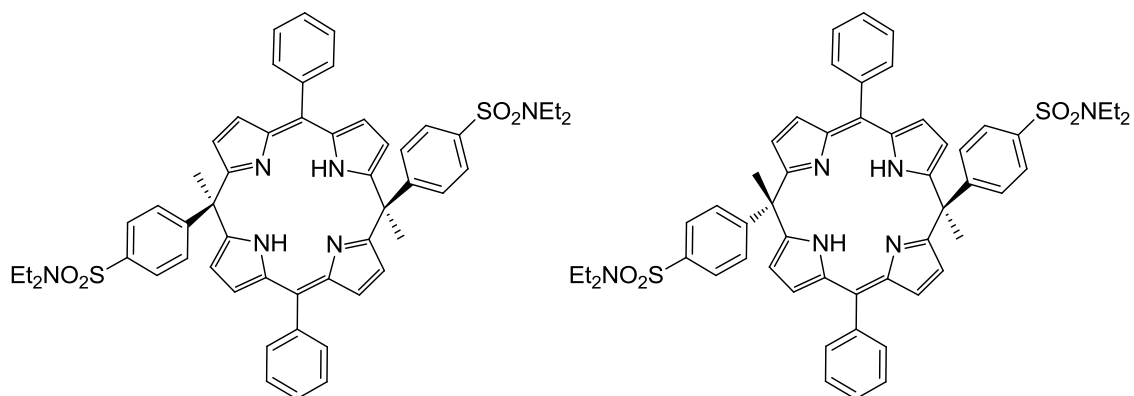


Esquema 20

Após terminada a reação, foi necessário efetuar uma pré-coluna com alumina de modo a separar os produtos da reação de uma base escura gerada pela utilização da DDQ. O eluente utilizado foi o diclorometano.

Após a eluição dos compostos na pré-coluna de alumina, eles foram separados por uma cromatografia de camada fina usando diclorometano como eluente. Após a eluição eram visíveis a olho nu sete bandas distintas. A fração de cor amarela, que na TLC aparecia como maioritária, era afinal composta por duas frações que eluíam muito próximas. Para as separar foi necessária uma segunda cromatografia utilizando o mesmo método de separação e eluente. Foi usado o mesmo eluente porque, depois de testados outros eluentes com polaridades distintas, a separação não foi igualmente bem conseguida. No entanto, usando o CH_2Cl_2 , depois de percorrem grande parte da placa, a distância entre as duas frações era suficiente para permitir a sua separação.

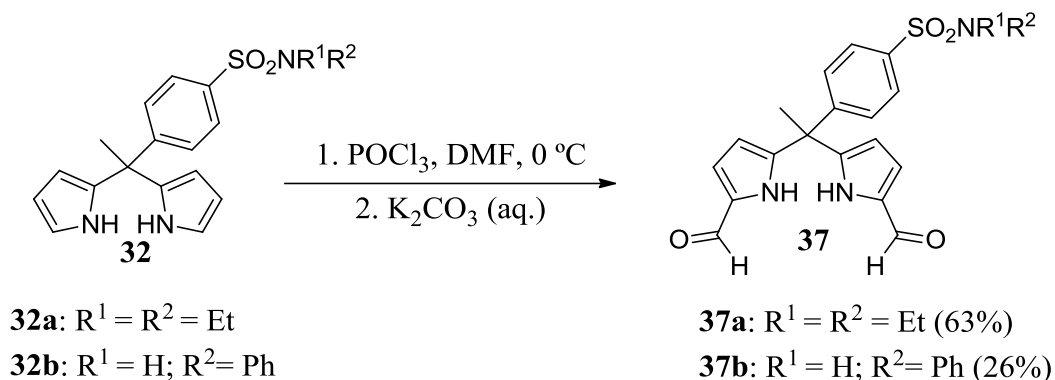
Os espectros de RMN de próton das duas frações não permitiram identificar o composto que procurávamos, pois não havia em solução a concentração necessária de produto para a análise ser possível. Dada a quantidade reduzida obtida foi a análise por espectrometria de massa que permitiu identificar os compostos. As amostras apresentavam a massa prevista para a CF **36a** 915,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Como são duas frações que mostraram ter polaridades semelhantes e tendo ambas a mesma massa molecular, conclui-se que provavelmente se tratam dos isómeros *cis* e *trans* da mesma CF **36a** (Figura 32). Os rendimentos destas duas frações foram de 1,4% e 0,6%.

Figura 32: Isómeros da CF **36a**.

2.5. Diformilação de Vilsmeier

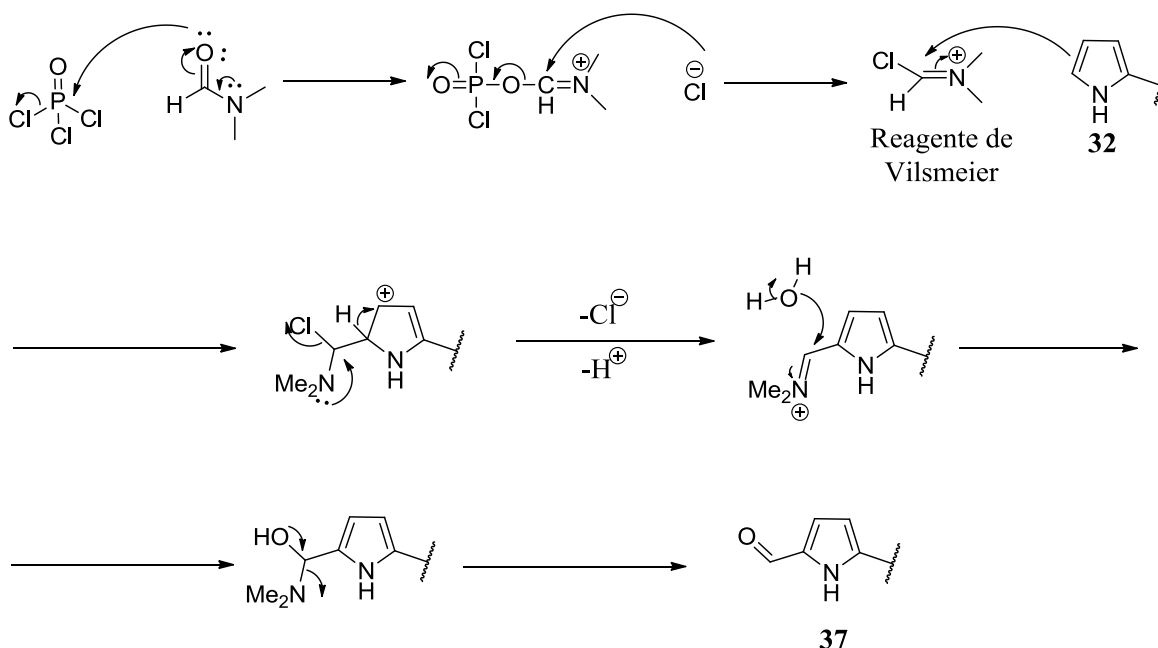
O rendimento extremamente baixo de formação da calixfirina **36a** levou-nos a considerar outras reações de funcionalização dos DPMs **32a** e **32b**, os quais são sintetizados com bons rendimentos. Uma das reações estudadas foi a diformilação das posições α livres. O objetivo não era sintetizar CPs, mas sim um intermediário para a formação de compostos corados que também apresentassem a capacidade de se ligarem a aniões. Tendo um composto diformilado, e após uma reação de Knoevenagel com reagentes como o malononitrilo e a indano-1,3-diona, isto passa a ser possível.

O procedimento utilizado para a obtenção destes compostos passa por dissolver o DPM em diclorometano e adicionar em simultâneo, sob agitação e atmosfera inerte dois equivalentes de cloreto de fosforilo (POCl_3) e de dimetilformamida (DMF) por cada equivalente de DPM. Esta reação é chamada de formilação de Vilsmeier (Esquema 21).



Esquema 21

Mecanicamente, o primeiro passo desta reação ocorre através da formação de um intermediário chamado de reagente de Vilsmeier que é o produto da reação do POCl_3 com DMF (Esquema 22). É este reagente que depois vai ser atacado pela dupla ligação do pirrol do dipirrometano e que após a hidrólise, utilizando uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio, dá origem ao novo grupo carbonilo.



Esquema 22

Após terminada a reação de diformilação, fez-se uma extração líquido-líquido da fase orgânica. A mistura orgânica foi de seguida lavada com uma solução aquosa de cloreto de sódio e com água destilada. Depois recorreu-se aos processos cromatográficos para a separação e purificação dos diferentes produtos. Devido tratar-se de quantidades pequenas, o método de separação utilizado foi uma cromatografia de camada fina com sílica com indicador e usando como eluente uma mistura que continha 55% de acetato de etilo e 45% de éter de petróleo.

A análise dos espectros de RMN de ^1H mostra que os produtos maioritários obtidos foram os compostos diformilados pretendidos. No caso da reação que originou o DPM **37a** o rendimento conseguido foi de 63%. Comparando este espectro com o do DPM **32a**, as grandes diferenças são o desaparecimento do sinal correspondente à ressonância dos prótons α , que no espectro do reagente se encontrava a δ 5,93 ppm, e o aparecimento de um singlete com uma integração de 2H a δ 9,16 ppm correspondente à ressonância dos prótons dos grupos formilo. Um dos sinais correspondente à ressonância dos prótons β pirrólicos deslocou-se para uma zona mais desprotegida do espectro (δ 6,88 – 6,90 ppm) dado o efeito sacador do grupo carbonilo que está próximo. Ainda devido a esta proximidade e a este efeito também o sinal que corresponde à ressonância dos prótons do grupo NH se deslocou para uma zona mais desprotegida do espectro (δ 10,95 ppm).

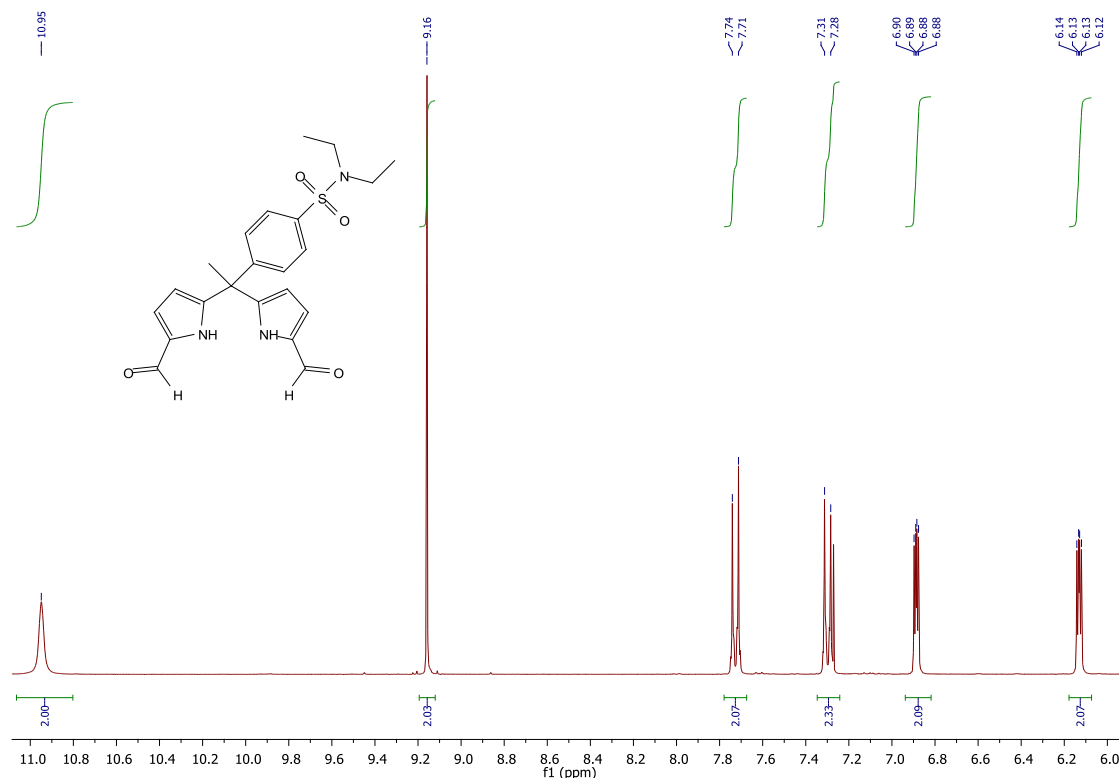


Figura 33: Parte do espectro de RMN de ^1H do DPM **37a**.

No caso da reação de formilação do DPM **32b**, a TLC de controlo da reação mostrou que além do produto pretendido, havia mais duas frações em quantidades vestigiais.

Análises de RMN de protão comprovaram que o produto maioritário era o DPM diformilado **37b** (Figura 34) que foi obtido com um rendimento de 26%. Também neste espectro, se comparado com o espectro do DPM que lhe deu origem, as diferenças registam-se entre os δ 6 e os 10,5 ppm. Fora desta gama há apenas um singlete a δ 2,08 ppm que corresponde às ressonâncias dos protões do grupo metilo que está na posição meso e que no espectro do **32b** aparecia a δ 2,62 ppm. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões β pirrólicos aparecem sob a forma de dois dupletos a δ 6,13-6,15 ppm e a δ 6,90-6,92 ppm, com uma constante de acoplamento de 6,86 Hz. Também aqui um dos sinais está numa zona do espectro mais protegida se comparado com o outro devido à proximidade deste último do grupo carbonilo sofrendo assim o seu poder sacador. O mesmo acontece com os protões dos grupos NH do pirrol cujo sinal da sua ressonância aparece a 10,41 ppm. Dentro dos sinais correspondentes à ressonância dos protões do anel benzénico dissustituído um deles é facilmente identificado entre os δ 7,55-7,58 ppm enquanto o outro

o sinal está sobreposto à ressonância dos prótons do grupo fenilo num multiplete entre os δ 7,04-7,23 ppm. Neste espectro apareceu um novo sinal (se comparado com o do DPM que lhe deu origem) a δ 9.31 ppm que corresponde à ressonância dos prótons dos grupos formilo.

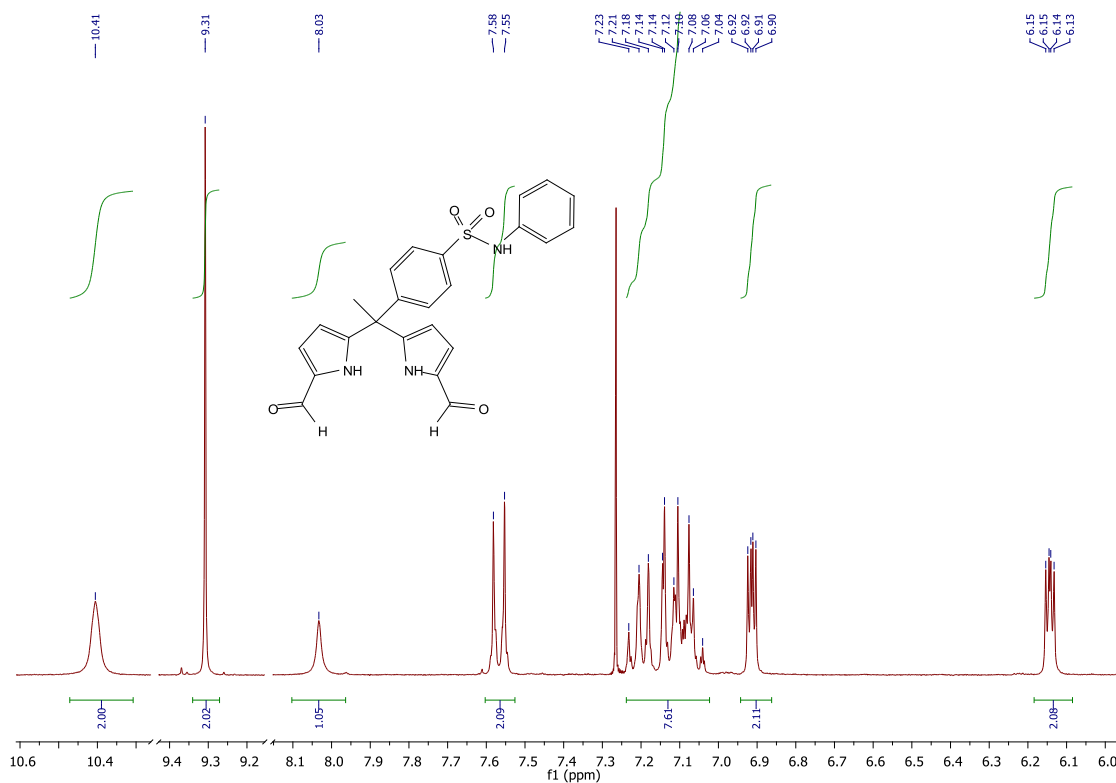


Figura 34: Parte do espectro de RMN de ^1H do DPM **37b**.

2.6. Testes com aniões

2.6.1. Constante de afinidade

A capacidade de duas moléculas interagirem entre si é expressa pela sua constante de afinidade (K). Para a determinar vários são os métodos a que se pode recorrer sendo a espectroscopia ótica um dos mais utilizados. O requisito obrigatório para a utilização deste método é a alteração significativa do espectro de uma das espécies aquando da formação do complexo [62].

Nos testes realizados no âmbito deste trabalho, foi utilizada a variação de absorvância das espécies na zona do UV-Visível para verificar a capacidade de interação entre as espécies. Uma vez que os compostos em estudo *per se* não absorvem na zona do visível, foi necessário complexá-los com um composto corado [62]. Deste modo, a determinação da afinidade do sensor com o anião será determinada pelo método indireto (ou deslocamento competitivo) descrito anteriormente (Fig. 2, Capítulo 1).

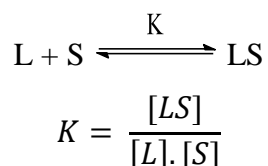
2.6.2. Dedução da equação

Para se conseguir obter um valor para K é necessário deduzir previamente a equação que permite o seu cálculo:

$$\frac{\Delta A}{b} = \frac{[L]_t \cdot K \cdot \Delta \varepsilon_{PS} \cdot [S]}{1 + K \cdot [S]}$$

em que ΔA é a variação da absorvância, b a largura da célula, $[L]_t$ a concentração total do *composto corado* e $[S]$ a concentração do composto sensível [62].

Numa situação de equilíbrio de 1:1 das espécies complexadas, temos que:



Uma vez que nos encontramos a utilizar a absorvância das espécies vamos realizar a dedução da equação de equilíbrio utilizando a lei de Lambert-Beer.

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot C,$$

em que A é a absorvância, C a concentração da espécie em solução e ε o coeficiente de absorvidade molar que é específico para cada espécie e um dado solvente. Assumindo que a concentração inicial de composto corado é $[L]_t$, temos que

$$A_0 = \varepsilon_0 \cdot b \cdot [L]_t .$$

Após a adição da molécula sensível, a absorvância da solução no equilíbrio vai ser igual à soma das absorvâncias de todas as espécies em solução a um dado λ .

$$A = \varepsilon_L \cdot b \cdot [L] + \varepsilon_S \cdot b \cdot [S] + \varepsilon_{LS} \cdot b \cdot [LS]$$

Tendo em atenção os balanços mássicos de ambas as espécies iniciais

$$[L]_t = [L] + [LS]$$

$$[S]_t = [S] + [LS],$$

e substituindo na equação anterior as concentrações de [L] e [S] obtém-se a equação que permite verificar a absorvância a um dado comprimento de onda:

$$A = \varepsilon_L \cdot b \cdot [L]_t + \varepsilon_S \cdot b \cdot [S]_t + \Delta\varepsilon_{LS} \cdot b \cdot [LS],$$

em que $\Delta\varepsilon_{LS} = \varepsilon_{LS} - \varepsilon_L - \varepsilon_S$.

Uma vez que a molécula sensível não absorve na zona do visível é possível retirar esta parcela da equação.

$$A = \varepsilon_L \cdot b \cdot [L]_t + \Delta\varepsilon_{LS} \cdot b \cdot [LS]$$

A variação da absorvância vai depender apenas da concentração do composto corado livre e da concentração do complexo no equilíbrio. Logo, à absorvância a um dado comprimento de onda (λ), vai-se subtrair a absorvância da espécie L livre a esse comprimento de onda.

$$\begin{aligned} \Delta A &= A_\lambda - A_L = \varepsilon_L \cdot b \cdot [L]_t + \Delta\varepsilon_{LS} \cdot b \cdot [LS] - \varepsilon_L \cdot b \cdot [L]_t = \\ &= \Delta\varepsilon_{LS} \cdot b \cdot [LS] \end{aligned}$$

Sabendo que $[LS] = K \cdot [L] \cdot [S]$, temos que a

$$\Delta A = \Delta \varepsilon_{LS} \cdot b \cdot K \cdot [L] \cdot [S].$$

Por fim, substituindo a concentração do sensor ($[S]$) por $\frac{[S]_t}{1+K \cdot [L]}$ resultante da substituição de $[LS]$ na equação de balanço de massa de S, temos

$$\Delta A = \Delta \varepsilon_{LS} \cdot b \cdot K \cdot [L] \cdot \frac{[S]_t}{1 + K \cdot [L]} \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \frac{\Delta A}{b} = \frac{[L] \cdot \Delta \varepsilon_{LS} \cdot K \cdot [S]_t}{1 + K \cdot [L]}$$

2.6.3. Formação do sensor

Na realização deste estudo decidiu-se utilizar o *p*-nitrofenolato como a espécie corada, que complexará com a macromolécula sensível a aniões (CP ou DPM) formando o sensor [17] (Figura 35).

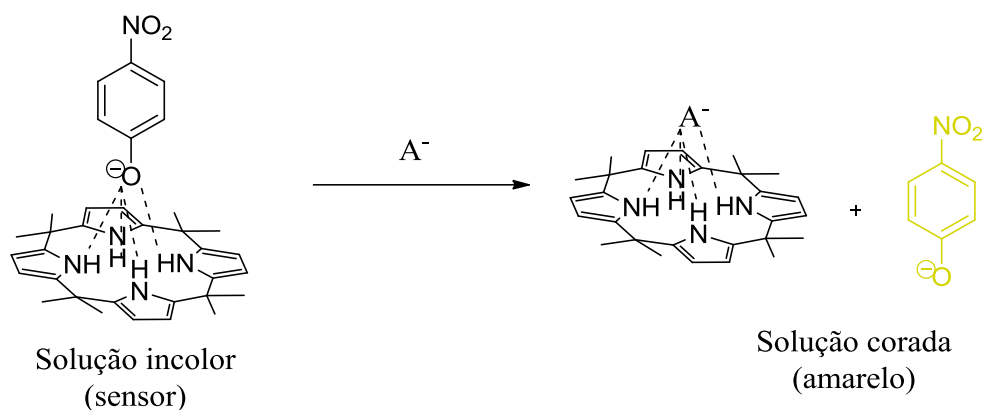
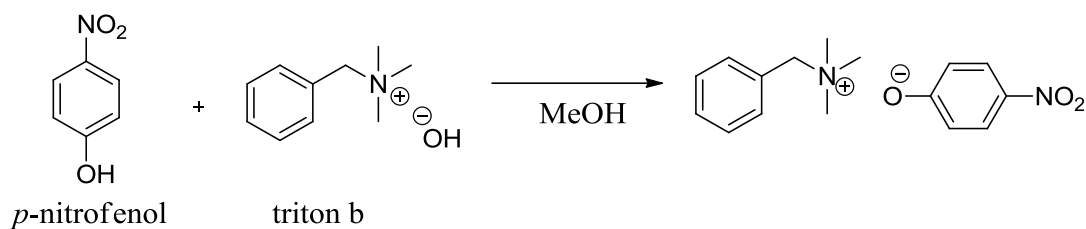


Figura 35: Alteração da cor da solução por libertação do *p*-nitrofenolato, quando o anião adicionado tem maior afinidade para o CP do que este.

O *p*-nitrofenolato é obtido pela reação do *p*-nitrofenol com hidróxido de benziltrimetilamónio (triton b) em metanol (Esquema 23). Após terminar a reação, remove-se o solvente a pressão reduzida, lava-se o composto com éter dietílico e filtra-se o sólido.



Esquema 23

Quando se procedeu à síntese deste composto verificou-se através da TLC de controlo da reação que depois de seis horas o produto pretendido não se estava a formar, dado que a única fração visível correspondia ao *p*-nitrofenol (a avaliar pelos R_f s). Uma análise de espectroscopia de RMN de protão veio confirmar este facto. Depois de verificar o estado dos reagentes, constatou-se que o triton b se encontrava em muito mau estado de conservação pelo que não foi possível levar a cabo a desprotonação do grupo hidroxilo do *p*-nitrofenol. A utilização de triton b, e não de outra base, deve-se ao facto de o composto resultante desta reação ser um sal solúvel em solventes orgânicos.

Como não foi possível obter o *p*-nitrofenolato, foi necessário encontrar uma nova espécie corada capaz de interagir com a cavidade da macromolécula de modo a formar o sensor para a determinação das afinidades relativas dos aniões em estudo. Uma vez que a investigação no grupo de química orgânica da Universidade de Aveiro está fortemente ligada à síntese de porfirinas, e estas são moléculas coradas, optou-se por realizar o estudo com uma porfirina, a 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trifenilporfirina² (**38**). Esta possui um ácido carboxílico que poderá estabelecer interações de hidrogénio com os protões da cavidade do macrociclo (Figura 36).

² Este composto foi sintetizado e caracterizado por um colega de laboratório pelo que a sua preparação e caracterização não será aqui discutida.

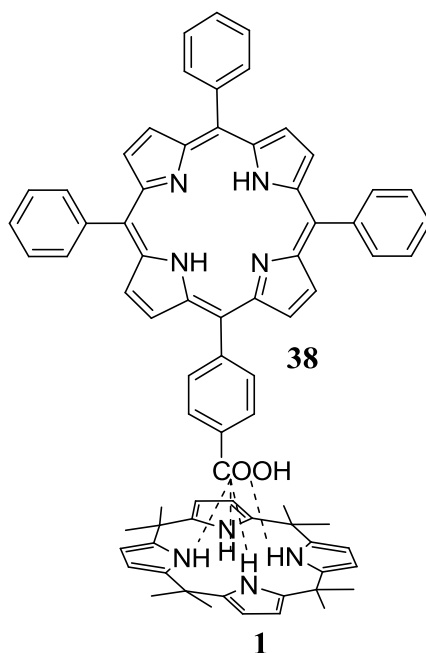


Figura 36: Ligação que se previa ver estabelecida entre a cavidade do CP **1** e a porfirina **38**.

Além da possibilidade de formação de pontes de hidrogénio, as porfirinas trazem consigo a vantagem de apresentarem um espectro de absorção característico e conhecido (Figura 37). Deste modo espera-se que a adição de uma molécula sensível à porfirina provoque uma alteração significativa no espectro UV-Vis assim como uma alteração na cor da solução, visível a olho nu.

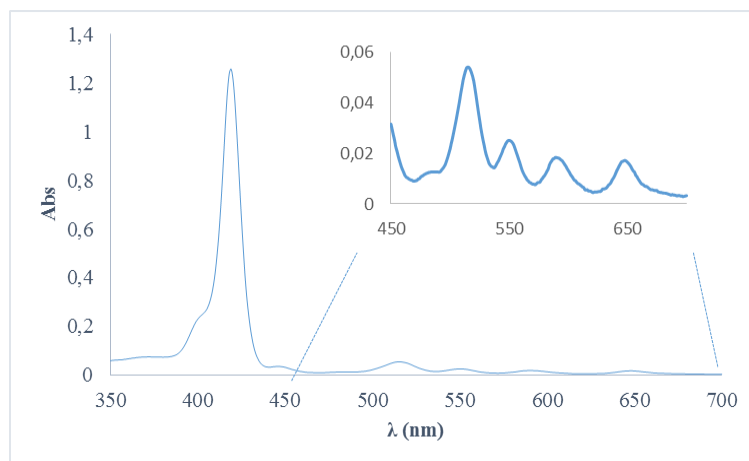


Figura 37: Espectro da absorção da porfirina **38** livre em clorofórmio, com ampliação das bandas Q.

Para iniciar o estudo foi necessário verificar a que concentração poderíamos ter a solução da porfirina **38**, uma vez que para realizar os estudos por UV-Vis e utilizar a lei de Lambert-Beer temos de trabalhar respeitando a linearidade (abs máxima até 1,5).

Depois de fixada a concentração de porfirina a utilizar, fomos verificar se ocorria alguma alteração no espectro da porfirina **38** se esta estivesse na forma aniónica, uma vez que com a adição dos aniões poderia ocorrer a sua desprotonação. Assim, a porfirina foi lavada com uma solução de hidróxido de sódio e traçamos novamente o seu espectro. Verificou-se que ocorria a deslocação da banda Soret (banda de elevada absorção característica das porfirinas localizada na região dos 400 nm, que reflete a presença dos 18 eletrões π deslocalizados responsáveis pela cor do macrociclo) para um comprimento de onda máximo de 447 nm e ainda se destacava uma banda Q com um comprimento de onda máximo a 611 nm. Estes resultados vieram ao encontro ao que era expectável uma vez que um estudo levado a cabo por Sílvia Costa e os seus colaboradores em 2010 [63] mostrou que a um pH básico (pH=12), uma porfirina semelhante à **38** mas com dois grupos carboxílicos, ocorria a deslocação da banda Soret para um comprimento de onda máximo de 446 nm e também aparecia uma banda Q a 611 nm.

Por fim faltava verificar se a adição dos aniões cuja interação com os compostos sintetizados iria ser testada (F^- , Cl^- , AcO^- e $H_2PO_4^-$) promovia alteração do espectro da porfirina **38**. Depois de traçar os espectros correspondentes de cada ião mencionado verificou-se que o espectro da porfirina **38** não sofre alterações. No entanto, para o fluoreto verificou-se um decréscimo na altura da banda Soret do monómero de porfirina.

Após verificarmos que a porfirina não interagia com os aniões testados iniciou-se o estudo da interação entre esta molécula e os diferentes compostos preparados. Após traçar o espectro da porfirina ($2,0 \times 10^{-6}$ M), procedeu-se à titulação adicionando alíquotas de molécula sensível (CP ou DPM) e registando a alteração provocada no espectro inicial. Este procedimento foi repetido para os cinco compostos sintetizados: CP **31** (Figura 38), **35a** e **35b** e DPM **32a** e **32b**.

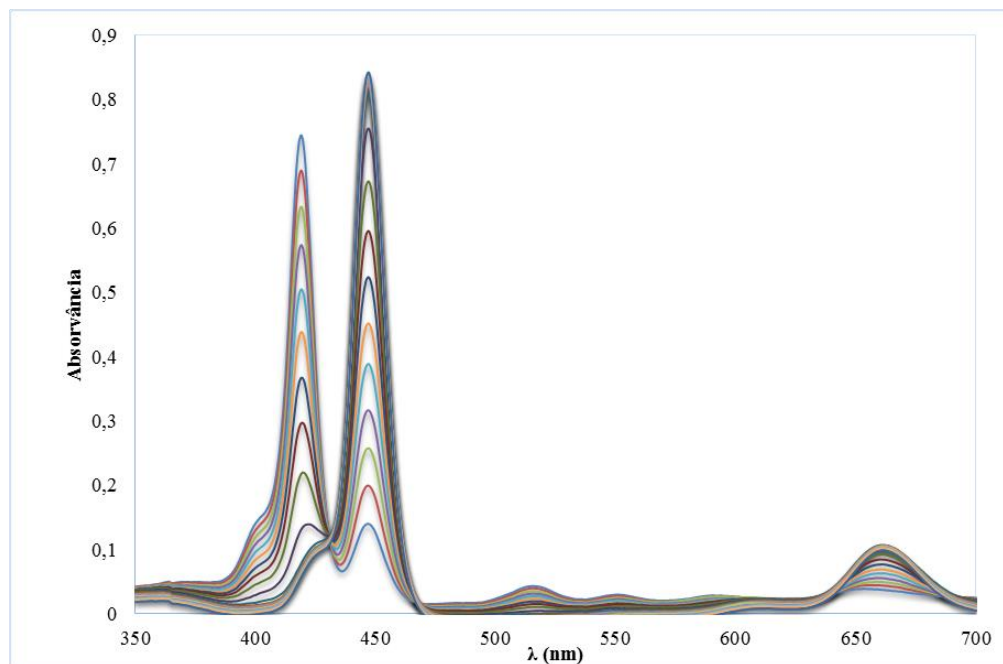


Figura 38: Representação gráfica da variação da absorção de radiação de uma solução contendo **38** ($2,0 \times 10^{-6}$ M) com a titulação de uma solução contendo o CP **31** ($1,5 \times 10^{-5}$ M).

Verificou-se que a adição das moléculas sensíveis provocou alterações drásticas no espectro inicial da porfirina **38**. Ao observar estas alterações no espectro da porfirina com a adição dos compostos sintetizados, suspeitámos que o fenómeno que estava a ocorrer se tratava da formação de um agregado, uma vez que estudos de agregação já descritos com moléculas semelhantes exibiam alterações semelhantes nos espectros de UV-Vis.

Ao traçar o gráfico de ΔA vs concentração da molécula sensível verificámos que este, em vez de apresentar uma curva característica de equilíbrio apresentava duas zonas lineares (Figura 39). Assim a determinação das constantes de afinidade pela equação anteriormente deduzida não é possível (uma curva de equilíbrio não compreende em si a presença de duas retas).

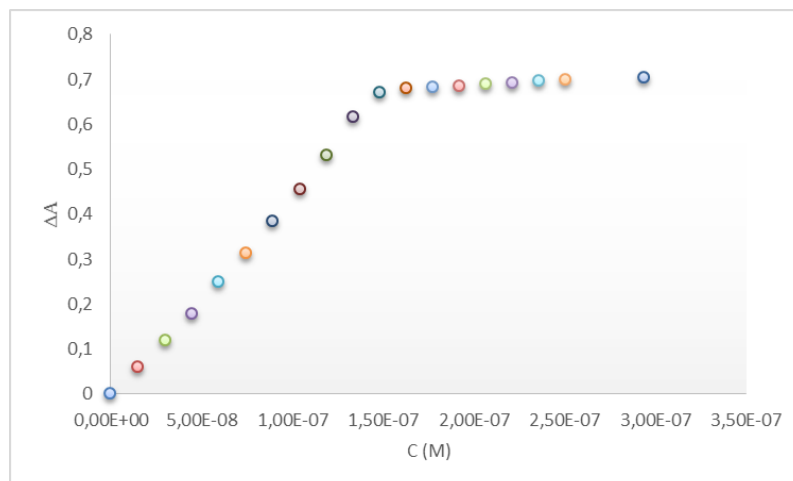


Figura 39: Representação gráfica da variação da absorvância registada a 447 nm em função do aumento da concentração de CP 31.

2.6.4. Agregados porfirínicos

Por definição é considerado agregado um conjunto de moléculas que interagem entre si através de ligações não covalentes, tendo outro tipo de forças envolvidas na sua formação, como é o caso de forças eletrostáticas e/ou de Van der Waals, interações π - π , pontes de hidrogénio ou efeitos hidrofóbicos. Estes conjuntos de moléculas organizadas apresentam um elevado potencial estando já descrita a sua utilização no desenvolvimento de sensores, dispositivos nanoelétricos e sistemas fotoquímicos para conversão de energia [64].

As porfirinas manifestam uma grande tendência para a formação de agregados dada a sua nuvem eletrónica constituída por eletrões π deslocalizados ao longo do seu esqueleto central que se traduz em baixas energias de ligação dadas as interações do tipo Van der Waals. Deste modo estas estruturas podem formar três tipos de agregados: tipo J, tipo H e tipo JH. No primeiro as moléculas estão dispostas lado-a-lado, no segundo estão face-a-face e no último há igualmente um contacto face-a-face que não é completo [64] (Figura 40). Os agregados mais comuns para as porfirinas são os do tipo J; a alteração no seu espectro está representada na Figura 41 [65].

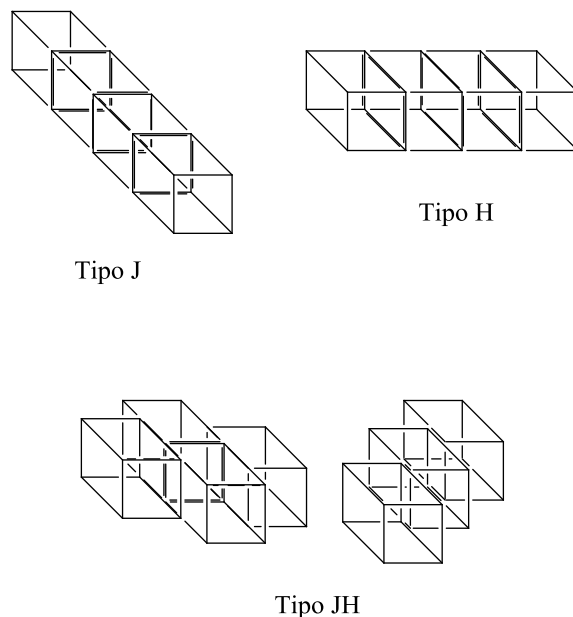


Figura 40: Representação esquemática dos tipos de agregados que se podem formar, em que cada bloco corresponde a uma molécula.

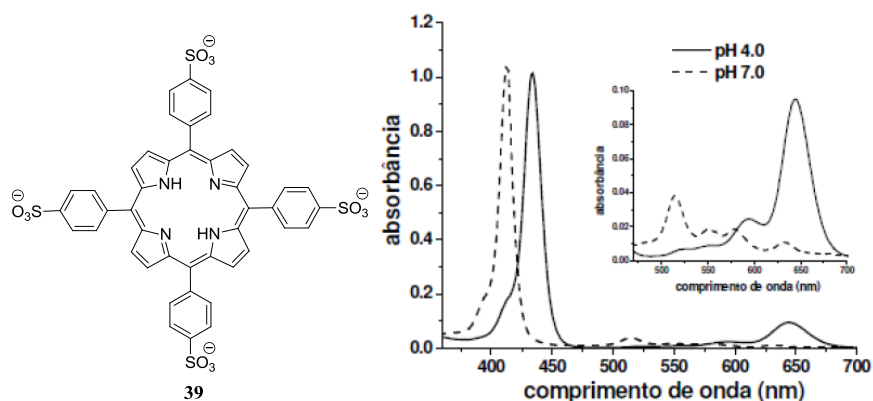


Figura 41: Exemplo das alterações do espectro da porfirina **39** quando se forma o agregado porfírico tipo J por uma alteração do pH da solução [65].

O método mais utilizado para verificar a presença de agregados numa determinada amostra de porfirina é a leitura da radiação absorvida, pois as propriedades óticas e eletrónicas dos agregados diferem das do monómero. Nos espectros traçados as diferenças entre o monómero e o agregado estão na variação do comprimento de onda máximo assim como no aparecimento de outras bandas de absorção. Quando se está na presença de agregados dos tipo J, a banda Soret aparece a um comprimento de onda maior, enquanto que na presença de agregados do tipo H a banda aparece a comprimentos de onda inferiores.

A formação destes agregados pode ser devida a causas intrínsecas da molécula ou a outras relacionadas com o seu meio envolvente. No que respeita às características intrínsecas da molécula que podem afetar a organização das porfirinas está a presença ou ausência de iões no seu núcleo, a natureza dos grupos substituintes que a constituem e ainda a posição onde estas funcionalizações ocorreram. Por outro lado alterações de pH, do solvente utilizado e/ou da concentração da porfirina são causas externas que podem conduzir à formação de agregados.

2.6.5. Aplicação dos agregados como sensores de aniões

Dadas as conclusões retiradas dos primeiros espectros foi necessário compreender se os grupos sulfonamida com que os compostos sintetizados tinham sido funcionalizados eram a particularidade causadora da agregação. Para tal, fez-se uma titulação semelhante àquela realizada para os compostos sintetizados utilizando o OMCP. Este foi o calix[4]pirrol escolhido por se tratar de um composto simples sem grupos funcionais capazes de estabelecer outras interações além daquelas que são proporcionadas pela cavidade comum. O espectro resultante da titulação foi em tudo semelhante ao já traçado para o CP **31** (Figura 42).

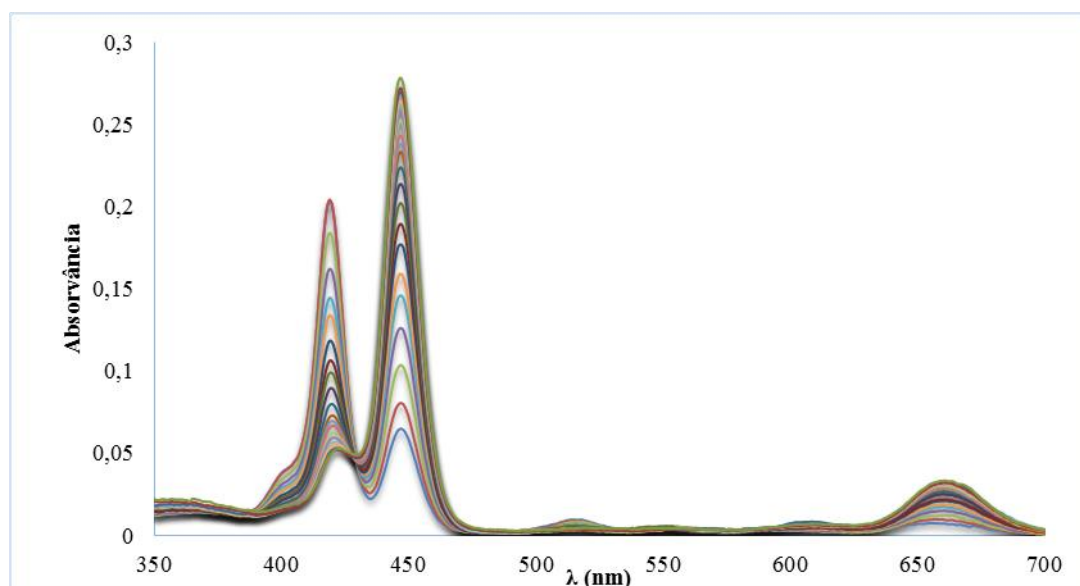


Figura 42: Representação gráfica da variação da absorção de radiação de uma solução contendo **38** ($9,4 \times 10^{-7}$ M) com a titulação de uma solução contendo o OMCP ($6,0 \times 10^{-3}$ M).

Uma vez que é o agregado que se forma entre a porfirina **38** e o CP/DPM que vai funcionar como o sensor de aniões, torna-se primordial definir uma zona em que a concentração de ambos os compostos garanta a formação das estruturas moleculares organizadas, ou seja, temos sempre que trabalhar em concentrações superiores à concentração de agregação crítica (CAC). A CAC é a concentração mínima a partir da qual a solução não é só constituída por monómeros, ou seja, é a concentração a partir da qual começa a existir agregação. Em concentrações superiores a esta a concentração ou o tamanho dos agregados começa a aumentar e a concentração de monómeros a diminuir.

A CAC é dada pela interseção das equações das duas retas traçadas linearmente que se obtém quando se faz o gráfico da variação da absorvância a 447 nm (máximo da banda Soret do agregado) em função da concentração de CP/DPM adicionado.

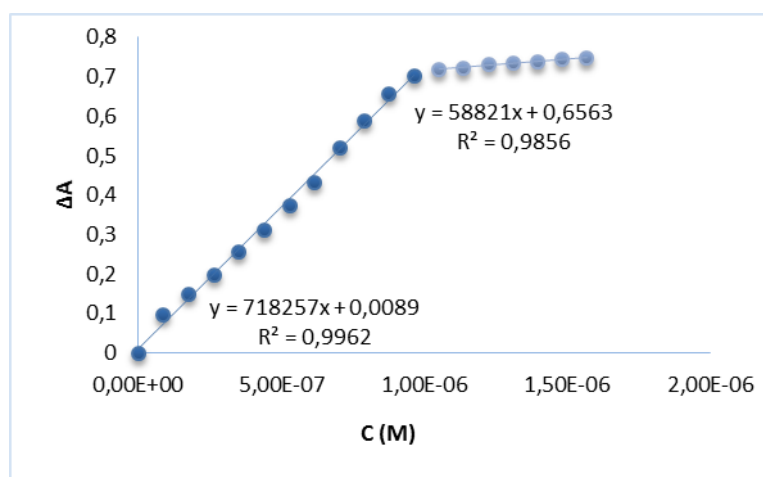


Figura 43: Representação gráfica da variação da absorvância registada a 447 nm em função do aumento da concentração de DPM **32a**.

Por exemplo para o DPM **32a** as duas equações das retas traçadas são (Figura 59):

$$y = 718257x + 0,0089$$

$$y = 58821x + 0,6563$$

Sabendo que na interceção o valor de x e y é igual na duas equações, podemos dizer que:

$$718257x + 0,0089 = 58821x + 0,6563 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow 718257x - 58821x = 0,6563 - 0,0089 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow x = \frac{0,6474}{659436} \Leftrightarrow x = 9,82 * 10^{-7} M$$

Calculou-se a CAC para todos os compostos que demonstraram um comportamento compatível com a existência do fenómeno de agregação. Os valores obtidos encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Cálculo da CAC para os compostos sintetizados.

<i>Composto</i>	<i>CAC</i>
31	1,38E-07
32a	9,82E-07
35a	2,88E-07
32b	1,73E-05
35b	1,32E-04

Depois de ter o valor da CAC, preparam-se as soluções necessárias para se verificar a influência da adição de aniões na agregação tal como está indicado na Figura 44. É importante salientar que, como já foi explicado anteriormente, a concentração de CP/DPM utilizada terá de ser superior à CAC pois queremos trabalhar numa zona em que haja a presença de agregação.

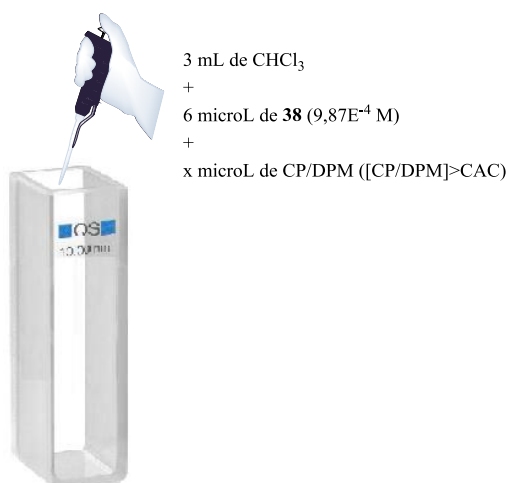


Figura 44: Esquema indicativo do volume a adicionar de cada solução de modo a garantir que ocorre a formação de agregados entre a porfirina **38** e o respetivo CP/DPM.

Para determinar a quantidade de cada anião que se deve adicionar, temos que saber quantas moles de porfirina **38** são necessárias para formar a estrutura organizada de CP/DPM. O cálculo da estequiometria correta para cada caso foi levado a cabo utilizando o Método de Job. Este método consiste na junção de diferentes volumes de duas soluções distintas mas com igual concentração, de modo a que o número de moles total resultante da soma do número de moles das duas soluções seja sempre o mesmo. Deste modo, determinou-se que na maioria dos casos a estequiometria é de 1:1 (Figura 45), no entanto para o DPM **32a** esta é de 1 mole de **38** para 9 moles de **32a**.

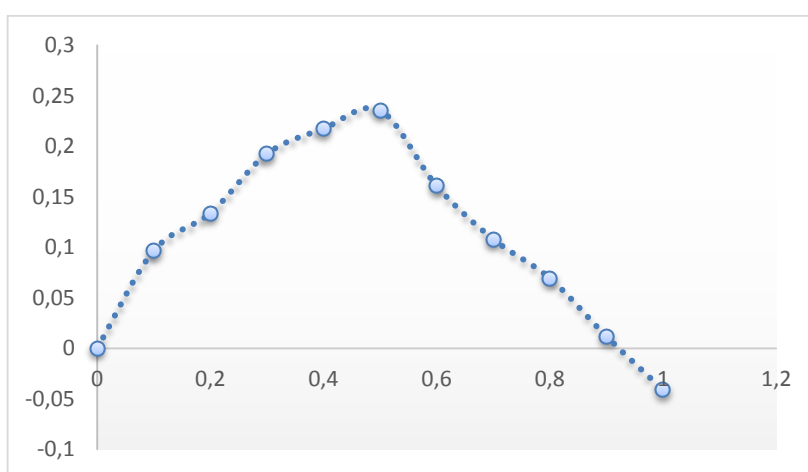


Figura 45: Gráfico da variação da absorvância em função do aumento de concentração do CP **29a**.

Foram traçados os espectros das soluções com a CAC superior à calculada e o respetivo anião, cujo número de moles adicionado deste último era igual ao número de moles do CP/DPM em teste (Figura 46). Os estudos foram executados deste modo porque o objetivo é verificar se ocorre ou não a desagregação da estrutura organizada criada entre o composto sintetizado e a porfirina **38** com a adição do anião por interação deste com o CP/DPM. Aqui, embora não se consiga atribuir uma afinidade específica do anião para com o CP/DPM, é-nos permitido estabelecer uma afinidade relativa entre os aniões em teste (F^- , Cl^- , AcO^- e $H_2PO_4^-$), pois o que provocar mais desagregação será o que se liga mais fortemente ao CP/DPM deixando as moléculas de porfirina livres em solução.

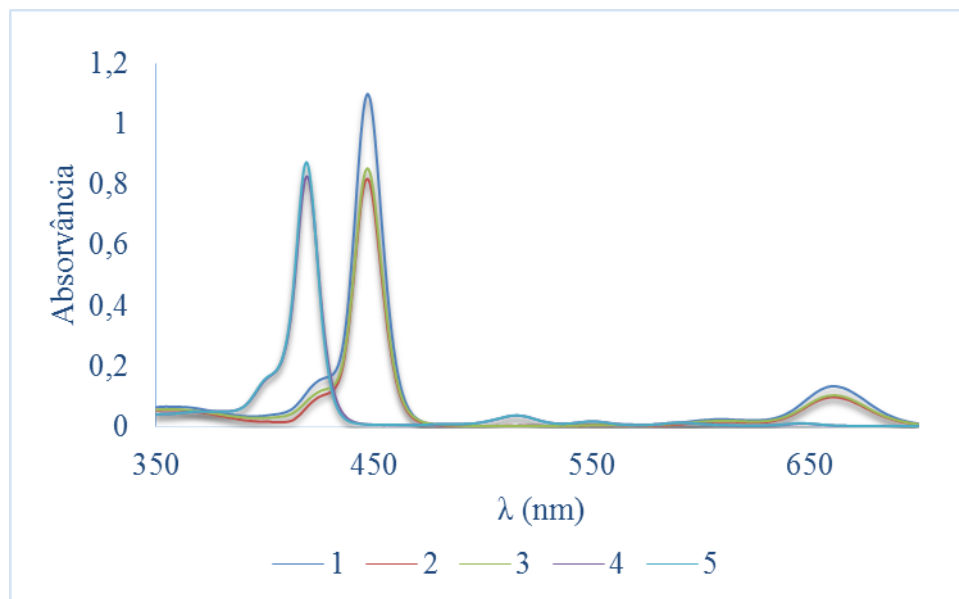


Figura 46: Gráfico com o registo da variação da absorvância quando se titula uma solução contendo um agregado formado pela porfirina **38** e o CP **31** (1), F⁻ (2), Cl⁻ (3), AcO⁻ (4) e o H₂PO₄⁻ (5) com os aniões assinalados.

Para se conseguir avaliar melhor a percentagem de porfirina que permanece na estrutura agregada com a adição de cada anião, conseguiu-se o gráfico de barras apresentado na Figura 47.

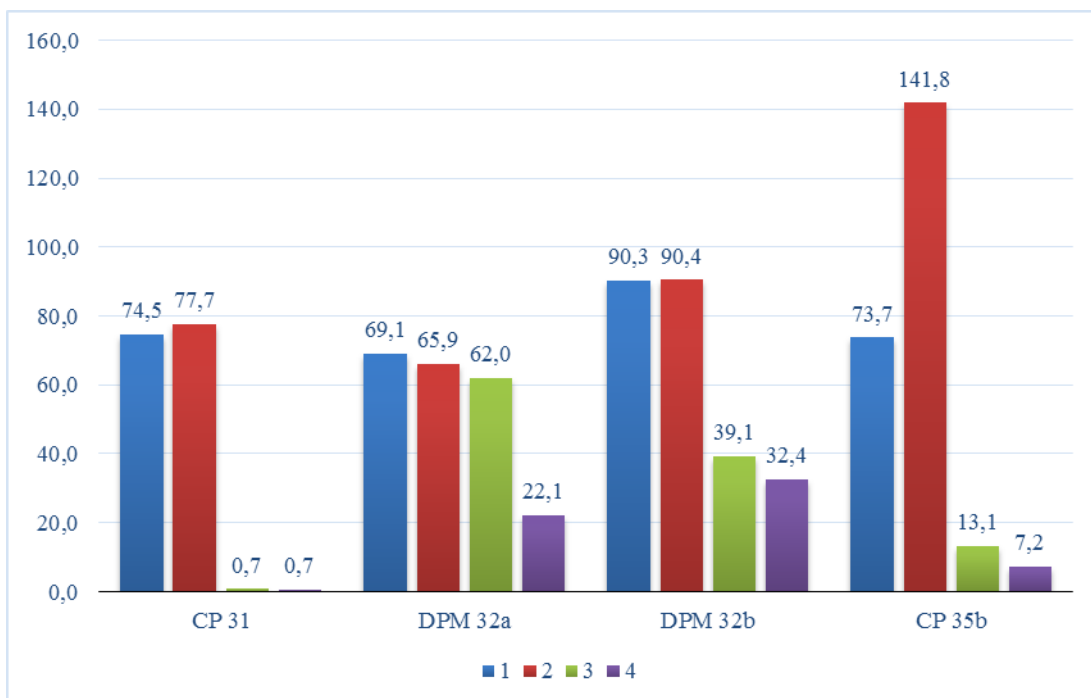


Figura 47: Gráfico representativo da percentagem de agregação que se mantém aquando da adição de F⁻ (1), Cl⁻ (2), AcO⁻ (3) e H₂PO₄⁻ (4) às soluções com os diferentes agregados.

Os resultados para o CP **35a** não estão representados pois a adição dos aniões em estudo às soluções contendo os agregados, não provocou qualquer alteração na estabilidade dos mesmos, ou seja, não ocorreu desagregação.

Avaliando os resultados, conclui-se que o anião com uma maior propensão para destabilizar os agregados que se formam é o di-hidrogenofosfato, uma vez que, em todos os casos é o anião onde se verifica a maior quantidade de porfirina em forma de monómero. A este segue-se o anião acetato onde se verifica a segunda menor permanência de agregação das moléculas, sendo em alguns dos casos mais significativa (**31**, **32b** e **35b**) do que em outros (**32a**).

Há a salientar um aumento na percentagem de agregação do sensor CP **35b** quando à solução é adicionado o anião cloreto. Para os outros três compostos cujas percentagem de agregação estão representadas, a adição deste anião veio atuar como um agente causador de destabilização das estruturas moleculares organizadas, no então para este caso em particular pode-se concluir que este anião se vai coordenar com o agregado já formado auxiliando à sua estabilização.

A interação do anião com o agregado é efetivamente visível a olho nu, como comprova as soluções abaixo representadas que contêm a porfirina **38** e o DPM **32b**, com os aniões assinalados. É possível observar pela Figura 48 que comparando as soluções contendo os aniões fluoreto e cloreto com a solução só com o agregado, não se verificam alterações. O mesmo já não acontece para as soluções contendo os aniões acetato e o di-hidrogenofosfato que promovem a desagregação, como está representado no gráfico da Figura 47, voltando à cor da porfirina livre. Os outros agregados formados com os compostos sintetizados apresentam um comportamento semelhante.

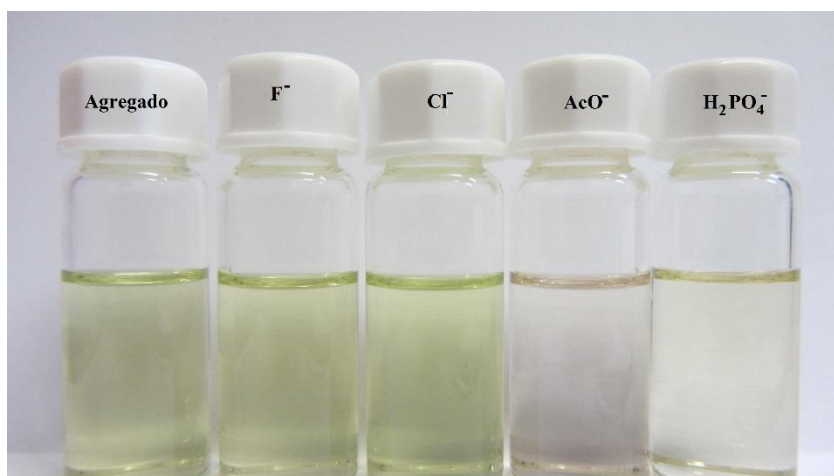


Figura 48: Alteração ou manutenção da cor dos agregados de [**38+32b**] causada pela adição de aniões.

2.7. Conclusão

Inicialmente foram sintetizadas três sulfonamidas com um grupo cetónico para serem utilizadas nas sínteses de CPs: **29a** (87%), **29b** (86%) e **29c** (25%). Como os rendimentos foram satisfatórios iniciamos a síntese de CPs sendo que esta não mostrou ser eficaz uma vez que, em ambos os casos tentados, se verificava uma grande incidência de degradação de reagentes e produtos. Só foi obtido por este método o CP **31** com um rendimento de 11%. Os resultados obtidos levam-nos a acreditar que a estrutura tetrapirrólica cíclica é pouco estável, uma vez que das diversas tentativas de síntese dos CPs com a adição do pirrol e da sulfonamida em igual quantidade, além da visível degradação dos produtos, resultaram na formação de dipirrometanos (**32a** e **32b**) e, em um dos casos, de tripirrometanos (**33**).

Como os DPMs foram os compostos obtidos em maior quantidade e ainda beneficiavam de posições α livres, o trabalho teve continuidade pela utilização deste composto como intermediários de outras reações. O primeiro passo foi a síntese de CPs conseguida com a condensação com a acetona de que resultaram dois novos compostos: **35a** (37%) e o **35b** (25%), tratando-se em ambos os casos do isómeros *trans*. De seguida experimentou-se a síntese de calix[4]firinas cujo rendimento de reação foi medíocre e por isso vimo-nos obrigados a abandonar este caminho.

Por fim, a formilação destes compostos, aproveitando a reatividade das suas posições α , foi bem sucedida. Da diformilação de Vilsmeier que executámos resultaram dois produtos com rendimentos razoáveis: **37a** (63%) e **37b** (26%).

Os dois dipirrometanos e os três novos CPs sintetizados foram testados pelo método de deteção indireta utilizando uma porfirina (**38**). Verificou-se que a presença destes compostos leva a porfirina a estruturar-se formando agregados. Estes agregados com a adição de acetato ou di-hidrogenofosfato desorganizam-se voltando a ser observado o espectro do monómero e a solução passa de um esverdeado claro a um rosa translucido (cor da solução da porfirina **38** na forma monomérica).

Num trabalho futuro, seria interessante continuar a síntese do DPM e dos seus derivados partindo da acetofenona **35c** e ainda aproveitar o potencial dos compostos diformilados funcionalizando-os com grupos capazes de lhes atribuírem cor como é o caso

do malononitrilo ou do indano-1,3-diona. Um exemplo deste tipo de funcionalização já foi apresentado no capítulo 1 (Esquema 7).

A nível dos testes elaborados com os aniões, é ainda necessário testar a formação dos agregados em condições diferentes às aquelas que foram experimentadas fazendo alterar o solvente, a temperatura ou utilizando uma porfirina com a presença de iões no seu núcleo, por exemplo. Para se perceber inteiramente o potencial da organização estabelecida entre as duas macromoléculas assim como a presença ou ausência de desorganização aquando da adição de um dado anião para uma utilização futura destas estruturas como sensores de aniões é ainda necessário elaborar outros estudos mais aprofundados que permitam saber, por exemplo, que tipo de interações são estabelecidas entre as macromoléculas.

Capítulo 3

Procedimento Experimental e Caracterização dos compostos sintetizados

3.1. Síntese das 4-acetilbenzenossulfonamidas

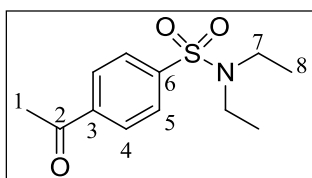
A síntese das sulfonamidas **29a** e **29b** foi realizada de acordo com o procedimento típico de uma reação entre um cloreto de sulfonilo e uma amina [66, 67], enquanto que para síntese da sulfonamida **29c** foram necessárias alterações do meio reacional dados problemas de solubilidade.

Reação entre um cloreto de sulfonilo e uma amina

Síntese de 29a

A síntese desta sulfonamida iniciou-se com a adição de dietilamina (2,95 mmol, 2 eq.) à solução contendo o cloreto de sulfonilo **28** (1,47 mmol, 1 eq.) e acetonitrilo (4 mL). A reação foi terminada, passados 22 minutos, com adição de gelo (150 g). O precipitado foi filtrado sob vácuo e lavado com éter de petróleo (2x5 mL).

O que ficou na solução aquosa foi extraído com CH₂Cl₂ (2x25 mL), seco com sulfato de sódio anidro e removeu-se o solvente a pressão reduzida. O sólido foi redissolvido em EtOH a quente (50 mL) e colocado em gelo para favorecer a cristalização. A filtração dos cristais seguiu o procedimento já descrito no parágrafo anterior.



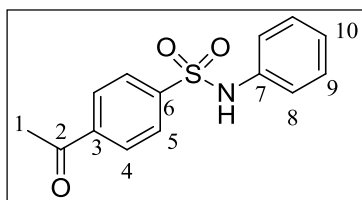
P.f.: 80,6-82,9 °C **RMN de ¹H** (300,132 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 1,14 (t, *J*=7,15 Hz, 6H, H₈), 2,65 (s, 3H, H₁), 3,27 (q, *J*=7,15 Hz, 4H, H₇), 7,91 (d, *J*=8,56 Hz, 2H, H_{Ar(4)}), 8,07 (d, *J*=8,56 Hz, 2H, H_{Ar(5)}). **RMN de ¹³C** (75,47 MHz; CDCl₃): δ(ppm) 14,1; 26,8; 42,0; 127,2; 128,9; 139,6; 144,5; 196,9 (C=O). **MS-ESI:** 256,1 [M+H]⁺; 278,1 [M+Na]⁺.

Síntese de 29b

A síntese desta sulfonamida iniciou-se com a adição de anilina (2,78 mmol, 2 eq.) à solução contendo o cloreto de sulfonilo **28** (1,39 mmol, 1 eq.) e acetonitrilo (3,5 mL). A reação foi terminada, passados 32 minutos, com adição de gelo (140 g) e o precipitado formado foi filtrado sob vácuo e lavado com porções de éter de petróleo (2x5 mL).

O que ficou na solução aquosa foi extraído com CH₂Cl₂ (2x25 mL), seco com sulfato de sódio anidro e removeu-se o solvente a pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado em

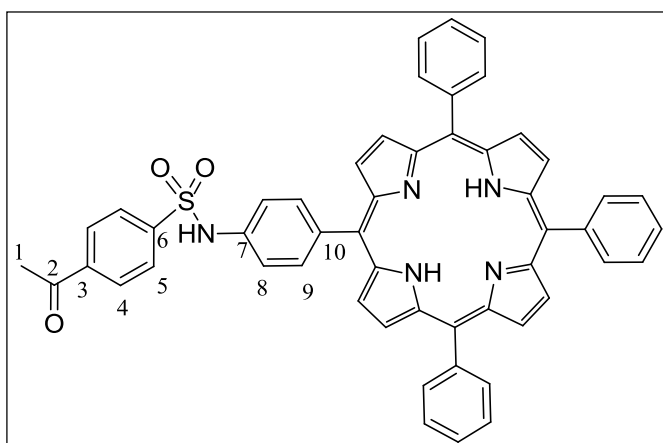
diclorometano e hexano (5 mL e 20 mL, respectivamente). A filtração dos cristais seguiu o procedimento já descrito no parágrafo anterior.



P.f.: 103,3-106,1 °C **RMN de ^1H** (300,132 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 2,62 (s, 3H, H_1), 6,70 (sl, 1H, NH), 7,05 – 7,08 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}8}$), 7,12 – 7,18 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}10}$), 7,23 – 7,29 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}9}$), 7,84 (dt, $J = 1,86$ e $8,52$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}4}$), 7,99 (dt, $J = 1,85$ e $8,60$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}5}$). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 26,8; 122,1; 126,0; 127,5; 128,8; 129,5; 135,75; 140,2; 142,8; 196,8 (C=O). **MS-ESI:** 298,1[M+Na] $^+$.

Síntese de 29c

A síntese desta sulfonamida contendo um resíduo porfirínico tem início com a preparação de uma solução contendo o cloreto de sulfonilo **28** ($1,59 \times 10^{-2}$ mmol, 2 eq.) e K_2CO_3 ($7,95 \times 10^{-3}$ mmol, 1 eq.) em tolueno (3 mL), à qual se adiciona a porfirina **36** ($7,95 \times 10^{-3}$ mmol, 1 eq.). Deixa-se reagir durante 4 horas e 20 minutos à temperatura ambiente, sob agitação e com atmosfera inerte. A mistura reacional é seca a pressão reduzida e o resíduo é novamente dissolvido em diclorometano para ser purificado. A purificação é feita recorrendo a uma coluna de cromatografia e tendo como eluente uma mistura de éter de petróleo: acetato de etilo (4:1). Foram separadas duas frações: composto **36** (recuperado, 0,7 mg) e o composto **35c** (1,4 mg, $1,73 \times 10^{-3}$ mmol, rendimento de 25%).



RMN de ^1H (300,132 MHz; CDCl_3): δ (ppm) -2,82 (sl, 2H, $\text{NH}_{\text{porfirina}}$); 2,69 (s, 3H, H_1); 6,92 (sl, 1H, NH); 7,42-7,45 (m, 2H, H_4); 7,72-7,79 (m, 4H, $\text{H}_{8/9}$); 8,09-8,21 (m, 15H, H_{Ar}), 8,69-8,71 (m, 2H, H_5); 8,85 (d, $J = 2,24$ Hz, 8H, H_β). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 14,2; 21,06; 26,9; 29,7; 31,9; 32,8; 60,4; 76,3; 92,3; 94,8; 119,9; 120,3; 126,7; 127,8; 129,0; 134,5; 135,4; 135,6; 139,9; 142,0; 166,7; 196,7; 202,4 (C=O). **MS-MALDI:** 812.2 [M+H] $^+$.

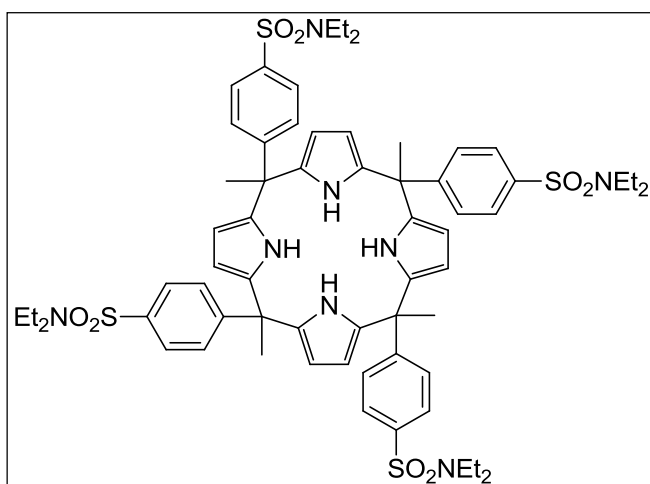
3.2. Síntese de calix[4]pirróis

A síntese dos CPs foi realizada seguindo um protocolo descrito na literatura, nomeadamente por Anzenbacher e Floriani e os respectivos colaboradores [29, 38].

Reação de condensação em meio ácidoSíntese de 31

O ácido metanossulfónico (1 gota, 0,29 mmol, 2 eq.) foi adicionado a uma solução contendo a sulfonamida **29a** (0,58 mmol, 4 eq.), pirrol (0,58 mmol, 4 eq.) e MeOH (2,2 mL). A reação permaneceu 3 horas e 20 minutos à temperatura ambiente, sob agitação e com atmosfera inerte. Ao fim deste tempo, a reação foi terminada com a adição de algumas gotas de uma solução de K_2CO_3 , necessárias para a sua neutralização, e seca a pressão reduzida.

A reação foi purificada recorrendo a uma cromatografia de camada fina utilizando sílica com indicador e tendo como eluente uma mistura de CH_2Cl_2 : acetato de etilo (98 : 2). Apenas se conseguiu isolar em quantidade uma fração que corresponde ao composto **31** (20,1 mg, 0,0165 mmol, com rendimento de 11%).



P.f.: >162 °C **RMN de 1H** (300,132 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm) 1,10-1,18 (m, 24H, CH_3); 1,90-1,99 (m, 12H, H_1); 3,22-3,28 (m, 16H, CH_2); 5,63-5,92 (m, 8H, H_B); 7,15-7,26 (m, 8H, H_{Ar}), 7,41-7,49 (m(l), 3H, NH); 7,63 (sl, 1H, NH); 7,66-7,78 (m, 8H, H_{Ar}). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm) 14,1; 14,2; 14,3; 14,3; 42,2; 42,2; 44,8;

44,9; 77,9; 106,7; 106,9; 126,5; 126,7; 126,9; 127,2; 127,8; 127,9; 128,0; 128,9; 135,6; 135,8; 136,0; 138,9. **MS-ESI:** 1239,5 $[M+Na]^+$; 631,3 $[2M+2Na]^{2+}$.

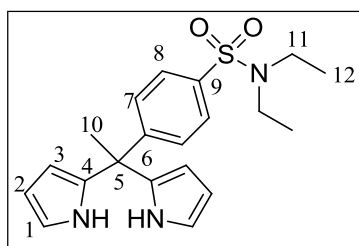
3.3. Síntese de dipirrometanos

A síntese dos DPMs foi realizada seguindo dois métodos descritos na literatura, um reportado por Gale e os seus colaboradores em 2003 [68], e outro descrito por Nicolò e os seus colaboradores em 2007 [42].

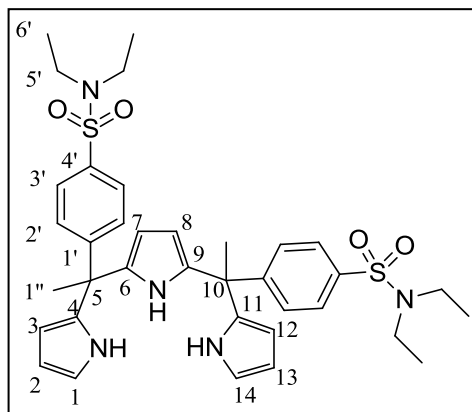
Síntese de 32a

A síntese deste DPM segundo realizou-se adicionando, a uma solução contendo o composto **29a** (0.79 mmol, 1 eq.) em MeOH (3 mL), um excesso de pirrol (3,95 mmol, 5 eq.) e ácido metanossulfónico (1 gota, 0,40 mmol, ½ eq.). Deixou-se reagir durante 4 horas e 25 minutos, à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera inerte. Ao fim deste tempo adicionou-se algumas gotas de solução saturada de carbonato de potássio necessárias para neutralizar a reação.

A purificação e separação das diferentes frações foi feita recorrendo a uma cromatografia de camada fina usando sílica com indicador e tendo como eluente uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (95 : 5). Foram separadas duas frações: o composto **32a** (95,5 mg, 0,27 mmol, rendimento de 33%) e uma mistura de compostos que precisava de uma segunda separação. Esta segunda separação foi feita utilizando o mesmo método cromatográfico e tendo como eluente uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (99 : 1). Obteve-se uma nova fração correspondente ao composto **33** (14 mg, rendimento de 9%).



P.f.: 131,2-133,6 °C **RMN de ¹H** (500,133 MHz; CDCl₃): **δ** (ppm) 1,14 (t, *J*= 7,13 Hz, 6H, H₁₂), 2,05 (s, 3H, H₁₀), 3,23 (q, *J*= 7,14 Hz, 4H, H₁₁), 5,93 (s, 2H, H₁), 6,18 (q, *J*= 2,80, 2H, H₂), 6,70 (d, *J*= 1,33 Hz, 2H, H₃), 7,21 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H, H₇), 7,68 (d, *J*= 8,41 Hz, 2H, H₈), 7,87 (sl, 2H, NH). **RMN de ¹³C** (75,47 MHz; CDCl₃): **δ** (ppm) 14,3; 28,6; 42,1; 44,9; 106,7; 108,4; 117,5; 126,8; 128,1; 136,2; 138,6; 152,1. **MS-ESI:** 372,2 [M+H]⁺; 394,2 [M+Na]⁺.

Composto **33**

RMN de ^1H (300,132 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 1,10 – 1,15 (m, 12H, H_6'), 1,95 – 1,98 (m, 6H, $\text{H}_{1''}$), 3,18 – 3,25 (m, 8H, $\text{H}_{5'}$), 5,77 – 5,80 (m, 2H, H_7), 5,85 – 5,86 (m, 2H, $\text{H}_{2/3}$), 6,11 – 6,14 (m, 2H, H_1), 6,66 – 6,69 (m, 2H, $\text{H}_{2/3}$), 7,17 – 7,23 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7,54 (sl, 1H, NH), 7,63 – 6,68 (m, 2H, H_3'), 7,89 – 7,92 (m, 2H, NH). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 14,2; 28,3; 42,1; 44,8; 106,6; 106,6; 108,3; 117,6; 126,7; 126,8; 127,9; 135,9; 136,0; 136,3; 138,5; 151,9. **MS-ESI:** 698,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

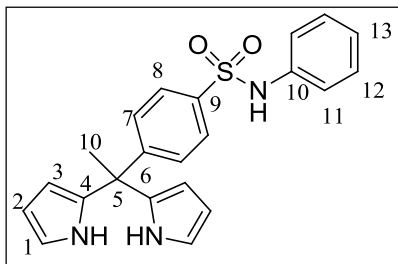
A síntese do DPM **32a** segundo outro protocolo aplicado, teve início com a adição de TFA (2,80 mmol, 3 eq.) a 0 °C, a uma solução contendo o composto **29a** (0,93 mmol, 1 eq.) e um excesso de pirrol (23,5 mmol, 25 eq.). Deixou-se reagir durante 4 horas à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera inerte. A solução foi neutralizada com uma solução saturada de carbonato de potássio utilizando o volume necessário até o pH atingir um valor neutro (controle com papel indicador). Os produtos são extraídos com pequenas porções de diclorometano (2 x 25 mL), a fase orgânica é seca utilizando sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida.

O óleo formado foi purificado através de uma coluna cromatográfica utilizando como eluente um mistura de diclorometano: acetato de etilo (95:5). A fração separada era largamente maioritária e correspondia ao composto **32a** obtido com um rendimento de 50 %.

Síntese de **32b**

A síntese deste DPM realizou-se adicionando, a uma solução contendo o composto **29b** (1,47 mmol, 1 eq.) em MeOH (5 mL), um excesso de pirrol (8,80 mmol, 6 eq.) e ácido metanossulfónico (1 gota). Deixou-se reagir durante 2 horas e 50 minutos, à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera inerte. Ao fim deste tempo adicionou-se algumas gotas de solução saturada de carbonato de potássio necessárias para neutralizar a reação.

A purificação e separação das diferentes frações foi executada recorrendo a uma cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e tendo como eluente uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (95 : 5). Foram separadas duas frações: o composto **32b** (292,3 mg, 0,75 mmol, rendimento de 51%) e uma mistura de compostos em quantidade reduzida.



RMN de ^1H (300,132 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 1,57 (s, 3H, H_{10}), 5,87 – 5,88 (m, 2H, H_1), 6,17 (q, $J= 3,00$, 2H, H_2), 6,48 (s, 1H, NH), 6,68 – 6,71 (m, 2H, H_3), 7,05 – 7,19 (m, 5H, H_{Ph}), 7,23 – 7,28 (m, 2H, H_7), 7,61 – 7,68 (m, 2H, H_8), 7,79 (sl, 2H, $\text{NH}_{\text{pirr\u00f3lico}}$). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 28,4; 44,9; 53,4; 106,8; 108,4; 117,5; 121,5; 125,5; 127,0; 128,1; 129,4; 136,0; 136,3; 153,0. **MS-ESI:** 414,1 $[\text{M}-\text{Na}]^+$.

A síntese do DPM **32b** segundo outro protocolo aplicado, teve início com a adição de TFA (2,27 mmol, 3 eq.) a 0 °C, a uma solução contendo o composto **29b** (0,76 mmol, 1 eq.) e um excesso de pirrol (19,0 mmol, 25 eq.), TFA. Deixou-se reagir durante 4 horas à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera inerte. A solução foi neutralizada com uma solução saturada de carbonato de potássio utilizando o volume necessário até o pH atingir um valor neutro (controle com papel indicador). Os produtos foram extraídos com pequenas porções de diclorometano (2x 25 mL), a fase orgânica foi seca utilizando sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida.

O óleo formado foi purificado através de uma coluna cromatográfica utilizando como eluente uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (95: 5). A fração separada era largamente maioritária e correspondia ao composto **32b** obtido com um rendimento de 60,2 %.

3.3.1. Síntese de calix[4]pirróis por intermédio de um dipirrometano

Síntese do CP 35

A síntese de um CP tendo como intermediário um DPM foi realizada seguindo um método descrito por Park e os seus colaboradores em 2012 [52], embora outros métodos diferentes estejam também reportados na literatura [42, 68, 69].

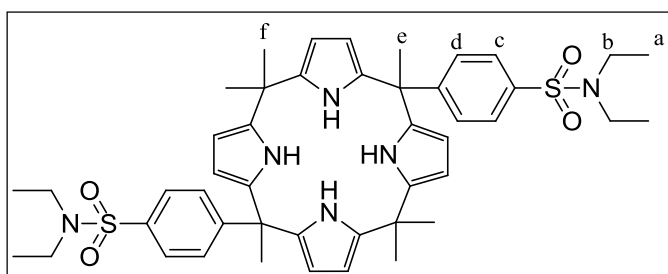
Secagem da acetona:

Colocar sulfato de sódio anidro (10 g) na estufa a 60° C durante a noite. Adicionar ao agente anidro a acetona (20 mL) e deixar a mistura sob agitação e atmosfera inerte durante 1 hora.

Síntese do CP 35a:

A uma solução contendo o composto **32a** ($5,25 \times 10^{-2}$ mmol, 2 eq.) dissolvido em acetona seca (13,6 mL), adiciona-se o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ($1,50 \times 10^{-2}$ mmol, $\frac{1}{2}$ eq.). Deixa-se reagir durante 18 horas e 30 minutos, à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera inerte. Terminada a reação adicionaram-se algumas gotas de uma solução saturada de carbonato de potássio, controlando o pH da solução com papel indicador até atingir um valor neutro. Seca-se a mistura reacional a pressão reduzida e redissolve-se o resíduo em CH_2Cl_2 .

A purificação dos produtos é feita recorrendo a uma cromatografia de camada fina com sílica com indicador tendo como eluente uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (98: 2). Conseguiram-se isolar duas frações sendo que só uma delas se tratava do composto **35a** (8,0 mg, 0,00973 mmol, rendimento de 37%).



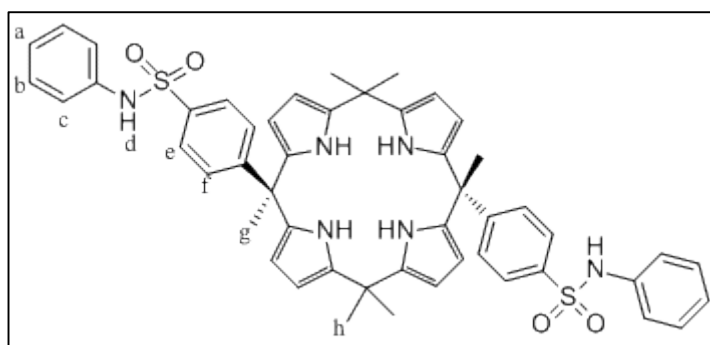
RMN de ^1H (300,132 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 1,14 (t, $J= 7,13$ Hz, 12H, H_a); 1,53-1,63 (m, 12H, H_f); 1,90-1,91 (m, 6H, H_e); 3,19-3,27 (m, 8H, H_b); 5,58 (t, $J= 2,99$ Hz, 2H, H_β); 5,74 (t, $J= 3,02$ Hz, 2H, H_β); 5,93-5,95 (m, 4H, H_β); 7,08 (t, $J= 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{c/d}$); 7,24 (t, $J= 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{c/d}$); 7,28 (sl, 4H, NH); 7,64-7,70 (m, 4H, $\text{H}_{c/d}$). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 14,1; 14,2; 14,3; 27,5; 27,8; 29,2; 30,9; 35,1; 42,1; 44,8; 103,4; 106,1; 106,2; 126,4;

126,6; 127,2; 127,98; 128,01; 128,9; 135,4; 135,6; 138,4; 138,8; 138,9. **MS-MALDI:** 823,3 [M+H]⁺.

Síntese do CP 35b:

A uma solução contendo o composto **32b** (0.174 mmol, 2 eq.) dissolvido em acetona seca (45,0 mL), adiciona-se o BF₃·OEt₂ (4,95 x 10⁻² mmol). Deixa-se reagir durante 18 horas e 30 minutos, à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera inerte. Terminada a reação adicionaram-se algumas gotas de uma solução saturada de carbonato de potássio, controlando o pH da solução com papel indicador até atingir um valor neutro. Seca-se a mistura reacional a pressão reduzida e redissolve-se o resíduo em CH₂Cl₂.

A purificação dos produtos é feita recorrendo à precipitação do composto maioritário. Dissolve-se o sólido resultante da mistura reacional em EtOH a quente e deixa-se precipitar à temperatura ambiente. Após a precipitação filtrou-se o sólido sob vácuo. O precipitado era o composto **35b** (18,7 mg, 0,0217 mmol, rendimento de 25%).



P.f.: >255 °C **RMN de ¹H** (300,132 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 1,22-1,26 (m, 12H, H_h); 1,85 (s, 6H, H_g); 5,69 (t, J= 3Hz, 4H, H_β-pirrólico); 5,90 (t, J= 3Hz, 4H, H_β-pirrólico); 6,55 (s, 2H, H_d); 7,01-7,23 (m, 18H, H_{f/e+a,b,c+NH}); 7,60-7,65

(m, 4H, H_{e/f}). **MS-MALDI:** 885,3 [M+Na]⁺.

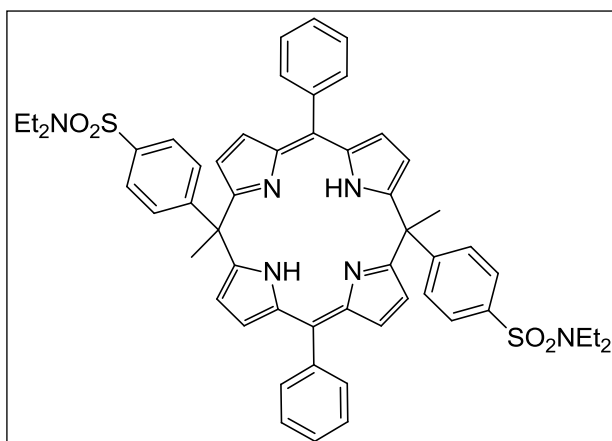
3.3.2. *Síntese de calix[4]firinas por intermédio de um dipirrometano*

A síntese de calixfirinas foi realizada segundo método descrito na literatura, nomeadamente por Sessler e os seus colaboradores em 2000 [55] ou por Ramakrishnan e os seus colaboradores mais recentemente (2012) [61].

Síntese de 36a

A uma solução contendo o composto **32a** (0,11 mmol, 2 eq.) e o benzaldeído (0,11 mmol, 2 eq.) dissolvidos em diclorometano (1 mL), adicionou-se TFA (1 gota, 0.2 eq.) para iniciar a reação. Deixou-se reagir durante 4 horas e 45 minutos à temperatura ambiente, sob agitação e com atmosfera inerte. Posteriormente adiciona-se a DDQ (0,11 mmol, 2 eq.) e deixou-se a mistura reacional sob agitação durante 1 hora. A solução foi colocada numa pré-coluna de alumina utilizando como eluente diclorometano, e os produtos obtidos foram secos a pressão reduzida.

A purificação da reação foi feita recorrendo uma cromatografia de camada fina utilizando como eluente uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (95: 5). Foi separada a fração maioritária que era uma mistura de dois compostos e por isso exigia uma segunda separação. Fez-se novamente uma cromatografia de camada fina e usou-se como eluente apenas diclorometano. Analisados os compostos concluiu-se que, ambas as frações, se tratavam da CF **36a** (rendimento total de 2%).



MS-ESI: 915,3 [M+H]⁺.

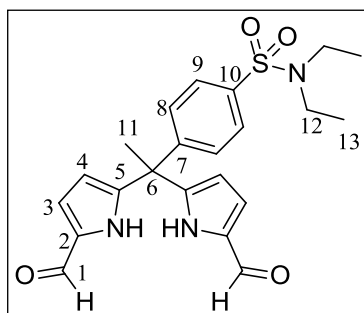
3.3.3. Diformilação de Vilsmeier

Síntese de 37a

A solução contendo o composto **32a** (0,13 mmol, 1 eq.) dissolvido em CH₂Cl₂ (11,5 mL) foi colocada em gelo, sob agitação e com atmosfera inerte. De seguida, adicionou-se a dimetilformamida (0,33 mmol, 2,5 eq.) e o POCl₃ (0,33 mmol, 2,5 eq.) em simultâneo e deixou-se reagir durante 1 hora e 45 minutos. Terminada a reação adicionou-se a mistura a uma solução saturada de K₂CO₃ e deixou durante a noite sob agitação.

Após a hidrólise, lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl (25 mL) e de seguida lavou-se com água destilada (25 mL). A solução foi seca recorrendo a sulfato de sódio anidro e depois foi concentrada a pressão reduzida.

A purificação dos produtos foi feita recorrendo a uma cromatografia em camada fina utilizando sílica com indicador e tendo como eluente uma mistura de éter de petróleo: acetato de etilo (45: 55). Após a purificação foi isolada a fração maioritária que é o composto **37a** (36,0 mg, 0,0843 mmol, 63%).



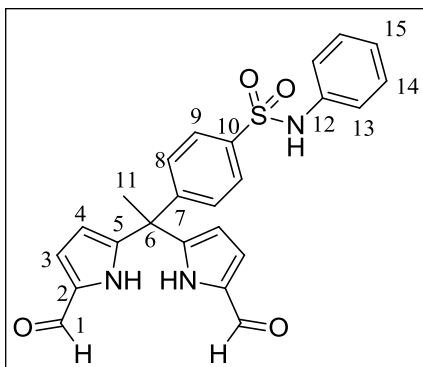
P.f.: 177,2-178,8 °C **RMN de ^1H** (300,132 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 1,13 (t, $J= 7,14$ Hz, 6H, H_{13}), 2,14 (s, 3H, H_{11}), 3,23 (q, $J= 7,14$ Hz, 4H, H_{12}), 6,12 – 6,14 (m, 2H, H_4), 6,88 – 6,90 (m, 2H, H_3), 7,30 (d, $J= 9,00$ Hz, 2H, H_8), 7,73 (d, $J= 9,00$ Hz, 2H, H_9), 9,16 (s, 2H, H_1), 10,95 (sl, 2H, NH). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 14,2; 28,4; 40,4; 42,1; 45,6; 110,7; 122,0; 127,1; 127,9; 132,9; 139,2; 145,1; 149,5; 179,1 (C=O). **MS-ESI:** 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntese do 37b

A solução contendo o composto **32b** (0,19 mmol, 1 eq.) dissolvido em CH_2Cl_2 (17 mL) foi colocada em gelo, sob agitação e com atmosfera inerte. De seguida, adicionou-se a dimetilformamida (0,48 mmol, 2,5 eq.) e o POCl_3 (0,48 mmol, 2,5 eq.) em simultâneo e deixou-se reagir durante 3 hora e 30 minutos. Terminada a reação adicionou-se a mistura a uma solução saturada de K_2CO_3 e deixou durante a noite sob agitação.

Após a hidrólise, lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl (25 mL) e de seguida lavou-se com água destilada (25 mL). A solução foi seca recorrendo a sulfato de sódio anidro e depois foi concentrada a pressão reduzida.

A purificação dos produtos foi feita recorrendo a uma cromatografia em camada fina utilizando sílica com indicador e tendo como eluente uma mistura de éter de petróleo: acetato de etilo (45: 55). Após a purificação foi isolada a fração maioritária que é o composto **43b** (22,3 mg, 0,0499 mmol, 26%).



P.f.: 109,2-111,8 °C **RMN de ^1H** (300,132 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 2,08 (s, 3H, H_{11}), 6,13 – 6,15 (m, 2H, H_4), 6,90 – 6,92 (m, 2H, H_3), 7,04 – 7,23 (m, 7H, $\text{H}_{8/\text{Ph}}$), 7,57 (d, $J=9,00$ Hz, 2H, H_9), 8,03 (sl, 1H, NH), 9,31 (s, 2H, H_1), 10,41 (sl, 2H, $\text{NH}_{\text{pirr6licos}}$). **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 28,2; 29,2; 31,7; 45,6; 53,7; 69,5; 110,7; 121,3; 122,0; 125,2; 127,3; 127,9; 129,3; 133,1;

136,5; 137,8; 144,6; 150,2; 179,4 (C=O). **MS-ESI:** 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. Referências

1. Malm, O., Branches, F.J.P., Akagi, H., Castro, M.B., Pfeiffer, W.C., Harada, M., Bastos, W.R., e Kato, H., Mercury And Methylmercury In Fish And Human Hair From The Tapajos River Basin, Brazil. *Sci. Total Environ.*, 1995. **175**(2): p. 141-150.
2. Woodcock, A., The President Speaks: Prevention Is Best: Lessons From Protecting The Ozone Layer. *Thorax*, 2012. **67**(12): p. 1028-1031.
3. Boyd, C.E., *Water Quality: An introduction*. Phosphorus. 2000: Springer US. 344.
4. Farinha, A.S.F., Carvalho, C.M.B., e Tome, J.P.C., Reconhecimento Supramolecular De Ânions Por Macrociclos Tetrapirrólicos. *Revista Virtual de Química*, 2009. **1**(2): p. 170-180.
5. Pak, C.Y.C., Sakhaee, K., Adamshuet, B., Piziak, V., Peterson, R.D., e Poindexter, J.R., Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Slow-release Sodium-fluoride. *Ann. Intern. Med.*, 1995. **123**(6): p. 401-408.
6. Markesbery, W.R., Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Bio. Med.*, 1997. **23**(1): p. 134-147.
7. Devuyt, O., Christie, P.T., Courtoy, P.J., Beauwens, R., e Thakker, R.V., Intra-Renal And Subcellular Distribution Of The Human Chloride Channel, CLC-5, reveals a pathophysiological basis for Dent's disease. *Hum. Mol. Genet.*, 1999. **8**(2): p. 247-257.
8. Rutishauser, J. e Kopp, P., Surprising News: A Putative Sulfate Transporter Is Defective In Pendred's Syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 1998. **138**(6): p. 623-624.
9. Berger, H.A., Anderson, M.P., Gregory, R.J., Thompson, S., Howard, P.W., Maurer, R.A., Mulligan, R., Smith, A.E., e Welsh, M.J., Identification and Regulation of the Cystic-Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Generated Chloride Channel. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1991. **88**(4): p. 1422-1431.
10. Kim, S.K., Bok, J.H., Bartsch, R.A., Lee, J.Y., e Kim, J.S., A Fluoride-Selective PCT Chemosensor Based On Formation Of A Static Pyrene Excimer. *Org. Lett.*, 2005. **7**(22): p. 4839-4842.
11. Gupta, V.K., Jain, A.K., Pal, M.K., e Bharti, A.K., Comparative Study Of Fluoride Selective PVC Based Electrochemical Sensors. *Electrochimica Acta*, 2012. **80**: p. 316-325.
12. Valente, N.I.P., Muteto, P.V., Farinha, A.S.F., Tomé, A.C., Oliveira, J.A.B.P., e Gomes, M.T.S.R., An Acoustic Wave Sensor For The Hydrophilic Fluoride. *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 2011. **157**(2): p. 594-599.
13. Anzenbacher, P., Try, A.C., Miyaji, H., Jursikova, K., Lynch, V.M., Marquez, M., e Sessler, J.L., Fluorinated Calix[4]Pyrrole And Dipyrrolylquinoxaline: Neutral Anion Receptors With Augmented Affinities And Enhanced Selectivities. *JACS*, 2000. **122**(42): p. 10268-10272.
14. Farinha, A.S.F., Tome, A.C., e Cavaleiro, J.A.S., Synthesis Of New Calix[4]Pyrrole Derivatives Via 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron*, 2010. **66**(38): p. 7595-7599.

15. Miyaji, H., Anzenbacher, P., Sessler, J.L., Bleasdale, E.R., e Gale, P.A., Anthracene-Linked Calix[4]Pyrroles: Fluorescent Chemosensors For Anions. *Chem. Commun.*, 1999(17): p. 1723-1724.
16. Nishiyabu, R. e Anzenbacher, P., 1,3-Indane-Based Chromogenic Calixpyrroles With Push-Pull Chromophores: Synthesis And Anion Sensing. *Org. Lett.*, 2006. **8**(3): p. 359-362.
17. Gale, P.A., Twyman, L.J., Handlin, C.I., e Sessler, J.L., A Colourimetric Calix 4 Pyrrole-4-Nitrophenolate Based Anion Sensor. *Chem. Commun.*, 1999(18): p. 1851-1852.
18. Gross, D.E., Mikkilineni, V., Lynch, V.M., e Sessler, J.L., Bis-Amidopyrrolyl Receptors Based On Anthracene And Carbazole. *Supramol. Chem.*, 2010. **22**(2): p. 135-141.
19. McConnell, A.J., Serpell, C.J., Thompson, A.L., Allan, D.R., e Beer, P.D., Calix 4 arene-Based Rotaxane Host Systems for Anion Recognition. *Chem. Eur. J.*, 2010. **16**(4): p. 1256-1264.
20. Buda, M., Iordache, A., Bucher, C., Moutet, J.-C., Royal, G., Saint-Aman, E., e Sessler, J.L., Electrochemical Syntheses of Cyclo n pyrrole. *Chem. Eur. J.*, 2010. **16**(23): p. 6810-6819.
21. Mani, G., Guchhait, T., Kumar, R., e Kumar, S., Macrocyclic and Acyclic Molecules Synthesized from Dipyrrolylmethanes: Receptors for Anions. *Org. Lett.*, 2010. **12**(17): p. 3910-3913.
22. Mroczkiewicz, M., Pietrzak, M., Gorski, L., e Malinowska, E., Optical Acetylcholine Sensor Based On Free Base Porphyrin As A Chromoionophore. *Analyst*, 2011. **136**(18): p. 3770-3776.
23. Wang, T., Bai, Y., Ma, L., e Yan, X.P., Synthesis And Characterization Of Indolocarbazole-Quinoxalines With Flat Rigid Structure For Sensing Fluoride And Acetate Anions. *Org. Biomol. Chem.*, 2008. **6**(10): p. 1751-1755.
24. Wang, T. e Yan, X.P., Pyrazino 2,3-g quinoxaline-Bridged Indole-Based Building Blocks: Design, Synthesis, Anion-Binding Properties, and Phosphate-Directed Assembly in the Solid State. *Chem. Eur. J.*, 2010. **16**(15): p. 4639-4649.
25. Gong, H.Y., Rambo, B.M., Karnas, E., Lynch, V.M., e Sessler, J.L., A 'Texas-Sized' Molecular Box That Forms An Anion-Induced Supramolecular Necklace. *Nat. Chem.*, 2010. **2**(5): p. 406-409.
26. Yang, L., Qin, S., Su, X.Y., Yang, F., You, J.S., Hu, C.W., Xie, R.G., e Lan, J.B., 1,1'-Binaphthyl-Based Imidazolium Chemosensors For Highly Selective Recognition Of Tryptophan In Aqueous Solutions. *Org. Biomol. Chem.*, 2010. **8**(2): p. 339-348.
27. Schulze, B., Friebe, C., Hager, M.D., Gunther, W., Kohn, U., Jahn, B.O., Gorls, H., e Schubert, U.S., Anion Complexation by Triazolium "Ligands": Mono- and Bis-tridentate Complexes of Sulfate. *Org. Lett.*, 2010. **12**(12): p. 2710-2713.
28. Rothmund, P. e Gage, C.L., Concerning The Structure Of Acetonepyrrole. *JACS*, 1955. **77**(12): p. 3340-3342.
29. Anzenbacher, P., Jursikova, K., Lynch, V.M., Gale, P.A., e Sessler, J.L., Calix[4]Pyrroles Containing Deep Cavities And Fixed Walls. Synthesis, Structural Studies, And Anion Binding Properties Of The Isomeric Products Derived From The Condensation Of P-Hydroxyacetophenone And Pyrrole. *JACS*, 1999. **121**(47): p. 11020-11021.

30. Farinha, A.S.F., Tome, A.C., e Cavaleiro, J.A.S., (E)-3-(Meso-Octamethylcalix[4]Pyrrol-2-Yl)Propenal: A Versatile Precursor For Calix[4]Pyrrole-Based Chromogenic Anion Sensors. *Tetrahedron Letters*, 2010. **51**(16): p. 2184-2187.
31. Gale, P.A., Sessler, J.L., Kral, V., e Lynch, V., Calix[4]pyrroles: Old yet new anion-binding agents. *JACS*, 1996. **118**(21): p. 5140-5141.
32. Allen, W.E., Gale, P.A., Brown, C.T., Lynch, V.M., e Sessler, J.L., Binding Of Neutral Substrates By Calix[4]Pyrroles. *JACS*, 1996. **118**(49): p. 12471-12472.
33. Depraetere, S., Smet, M., e Dehaen, W., N-Confused Calix[4]Pyrroles. *Angew. Chem.-Inter. Ed.*, 1999. **38**(22): p. 3359-3361.
34. Nishiyabu, R., Palacios, M.A., Dehaen, W., e Anzenbacher, P., Synthesis, Structure, Anion Binding, And Sensing By Calix[4] Pyrrole Isomers. *JACS*, 2006. **128**(35): p. 11496-11504.
35. Sessler, J.L., Andrievsky, A., Gale, P.A., e Lynch, V., Anion Binding: Self-Assembly Of Polypyrrolic Macrocycles. *Angew. Chem.-Inter. Ed. Eng.*, 1996. **35**(23-24): p. 2782-2785.
36. Blas, J.R., Marquez, M., Sessler, J.L., Luque, F.J., e Orozco, M., Theoretical Study Of Anion Binding To Calix[4]Pyrrole: The Effects Of Solvent, Fluorine Substitution, Cosolute, And Water Traces. *JACS*, 2002. **124**(43): p. 12796-12805.
37. Blas, J.R., Lopez-Bes, J.M., Marquez, M., Sessler, J.L., Luque, F.J., e Orozco, M., Exploring The Dynamics Of Calix[4]Pyrrole: Effect Of Solvent And Fluorine Substitution. *Chem. Eur. J.*, 2007. **13**(4): p. 1108-1116.
38. Bonomo, L., Solari, E., Toraman, G., Scopelliti, R., Latronico, M., e Floriani, C., A Cylindrical Cavity With Two Different Hydrogen-Binding Boundaries: The Calix[4]Arene Skeleton Screwed Onto The Meso-Positions Of The Calix[4]Pyrrole. *Chem. Commun.*, 1999(23): p. 2413-2414.
39. van Hoorn, W.P. e Jorgensen, W.L., Selective Anion Complexation By A Calix[4]Pyrrole Investigated By Monte Carlo Simulations. *J. Org. Chem.*, 1999. **64**(20): p. 7439-7444.
40. Kim, S.K., Yeon, Y., Gross, D.E., e Sessler, J.L., Hydrofuran Ring-Fused Calix[4]Pyrrole: Synthesis And Ion-Binding Studies. *Supramol. Chem.*, 2012. **24**(7): p. 481-486.
41. Lee, C.H., Miyaji, H., Yoon, D.W., e Sessler, J.L., Strapped And Other Topographically Nonplanar Calixpyrrole Analogues. Improved Anion Receptors. *Chem. Commun.*, 2008(1): p. 24-34..
42. Bruno, G., Cafeo, G., Kohnke, F.H., e Nicolo, F., Tuning The Anion Binding Properties Of Calixpyrroles By Means Of P-Nitrophenyl Substituents At Their Meso-Positions. *Tetrahedron*, 2007. **63**(40): p. 10003-10010
43. Anzenbacher, P., Jursikova, K., e Sessler, J.L., Second generation calixpyrrole anion sensors. *JACS*, 2000. **122**(38): p. 9350-9351.
44. Sessler, J.L., Anzenbacher, P., Miyaji, H., Jursíková, K., Bleasdale, E.R., e Gale, P.A., Modified Calix[4]pyrrols, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2000. **39** (10): p. 3471-3478.
45. Yoon, D.W., Hwang, H., e Lee, C.H., Synthesis Of A Strapped Calix[4]Pyrrole: Structure And Anion Binding Properties. *Angew. Chem.-Inter. Ed.*, 2002. **41**(10): p. 1757-+.
46. Miyaji, H., Hong, S.J., Jeong, S.D., Yoon, D.W., Na, H.K., Hong, J., Horn, S., Sessler, J.L., e Lee, C.H., A Binol-strapped Calix[4]pyrrole as a Model Chirogeric

- Receptor for the Enantioselective Recognition of Carboxylate Anions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007. **46**: p.2508-8271.
47. Nishiyabu, R., e Anzenbach, P., Sensing of Antipyretic Carboxylates by Simple Chromogenic Calix[4]pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005. **127**: p.8270-8271.
 48. Sessler, J.L., Gross, D.E., Cho, W.S., Lynch, V.M., Schmidtchen, F.P., Bates, G.W., Light, M.E., e Gale, P.A., Calix[4]Pyrrole As A Chloride Anion Receptor: Solvent And Counteraction Effects. *JACS*, 2006. **128**(37): p. 12281-12288.
 49. Custelcean, R., Delmau, L.H., Moyer, B.A., Sessler, J.L., Cho, W.S., Gross, D., Bates, G.W., Brooks, S.J., Light, M.E., e Gale, P.A., Calix[4]pyrrole: An old yet new ion-pair receptor. *Angew. Chem.-Inter. Ed.*, 2005. **44**(17): p. 2537-2542.
 50. Kim, S.K., Sessler, J.L., Gross, D.E., Lee, C.H., Kim, J.S., Lynch, V.M., Delmau, L.H., e Hay, B.P., A Calix[4]arene Strapped Calix[4]pyrrole: An Ion-Pair Receptor Displaying Three Different Cesium Cation Recognition Modes. *JACS*, 2010. **132**(16): p. 5827-5836.
 51. Tong, C.C., Quesada, R., Sessler, J.L., e Gale, P.A., meso-Octamethylcalix[4]Pyrrole: An Old Yet New Transmembrane Ion-Pair Transporter. *Chem. Commun.*, 2008(47): p. 6321-6323.
 52. Park, I.W., Yoo, J., Kim, B., Adhikari, S., Kim, S.K., Yeon, Y., Haynes, C.J.E., Sutton, J.L., Tong, C.C., Lynch, V.M., Sessler, J.L., Gale, P.A., e Lee, C.H., Oligoether-Strapped Calix[4]pyrrole: An Ion-Pair Receptor Displaying Cation-Dependent Chloride Anion Transport. *Chem. Eur. J.*, 2012. **18**(9): p. 2514-2523.
 53. Starnes, S.D., Arungundram, S., e Saunders, C.H., Anion Sensors Based On Beta,Beta '-Disubstituted Porphyrin Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2002. **43**(43): p. 7785-7788.
 54. Yuksel, F., Gurek, A.G., Lebrun, C., e Ahsen, V., Synthesis And Solvent Effects On The Spectroscopic Properties Of Octatosylamido Phthalocyanines. *New J. Chem.*, 2005. **29**(5): p. 726-732.
 55. Bucher, C., Seidel, D., Lynch, V., Kral, V., e Sessler, J.L., Novel synthesis of hybrid calixphyrin macrocycles. *Org. Lett.*, 2000. **2**(20): p. 3103-3106.
 56. Pistner, A.J., Yap, G.P.A., e Rosenthal, J., A Tetrapyrrole Macrocycle Displaying a Multielectron Redox Chemistry and Tunable Absorbance Profile. *J. Physical Chem. C*, 2012. **116**(32): p. 16918-16924.
 57. Sokkalingam, P., Yoo, J., Hwang, H., Lee, P.H., Jung, Y.M. e Lee, C.-H., Salt (LiF) Regulated Fluorecence Switching. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011. **16**: p. 2911-2015.
 58. Barattucci, A., Bonaccorsi, P., Cafeo, G., Kohnke, F.H. e Papalia T., Synthesis And Structural Features Os Suffur-Substituted Calix[4]Pyrrole For A Bottom-Up Control Of The Substrate-Directed Self-Assembly Of Supramolecular Atructures. *Tetrahedron*, 2011. **67**: p. 7548-7556.
 59. Yoo, J., Park, I., Kim, T.-Y. e Lee, C.-H., Calix[4]pyrroles Bearing Pyrene-pickets at Diametrical Meso-positions with Amide Linkage. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2010. **31**(3): p. 630-634.
 60. Mahanta, S.P., Kumar, B.S. e Panda, P.K., meso-Diacylated Calix[4]Pyrrole: Structural Diversities And Enhanced Binding Towards Dihydrogenphosphate Ion. *Chem. Commun.*, 2011. **47**: p. 4496-4498.
 61. Ramakrishnan, S., Anju, K.S., Thomas, A.P., Sreedevi, K.C.G., Salini, P.S., Holaday, M.G.D., Suresh, E., e Srinivasan, A., ansa-Ferrocene-Incorporated Calixpyrroles and Calixphyrins: Syntheses and Spectral/Structural Characterization. *Organometallics*, 2012. **31**(11): p. 4166-4173.

62. Connors, A.K., **Binding constantes**: The Measurement of Molecular Complex Stability, 1^a Ed., E.U.A.: John Wiley & Sons, 1987, p.141-160.
63. Serra, V.V., Andrade, S.M., Neves, M.G.P.M.S., Cavaleiro, J.A.S., e Costa, S.M.B., J-aggregateformation in bis-(4-carboxyphenyl)porphyrins in water: pH and counterion dependence. *New J. Chem.*, 2010. **34**: p. 2757-2765.
64. Rodrigues, J., *Sistemas Supramoleculares Baseados em Porfirinas: Síntese e Propriedades*. Universidade de Aveiro, 2010, p. 18-33.
65. Ribó, J.M., Crusats, J., Farrera, J.A., e Valero, M., Aggregation in Water Solutions of Tetrasodium Diprotonated meso-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrin. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994. **6**: p. 681.
66. Carvalho, E.F.A., Calvete, M.J.F., Tome, A.C., e Cavaleiro, J.A.S., Synthesis of sulfonamide-substituted phthalocyanines. *Tetrahedron Lett.*, 2009. **50**(49): p. 6882-6885.
67. Tome, A.C., Cavaleiro, J.A.S., Domingues, F.M.J., e Cremlyn, R.J., Chlorosulfonation of N-Arylmaleimides. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 1993. **79**(1-4): p. 187-194.
68. Warriner, C.N., Gale, P.A., Light, M.E., e Hursthouse, M.B., Pentapyrrolic calix[4]pyrrole. *Chem. Commun.*, 2003(15): p. 1810-1811.
69. Park, I.W., Yoo, J., Adhikari, S., Park, J.S., Sessler, J.L., e Lee, C.H., Calix[4]pyrrole-Based Heteroditopic Ion-Pair Receptor That Displays Anion-Modulated, Cation-Binding Behavior. *Chem. Eur. J.*, 2012. **18**(47): p. 15073-15078.