



**MIGUEL MAURÍCIO
MACHADO DOS
SANTOS**

**RECEPTORES DE ANIÕES BASEADOS EM
AZACALIX[4]ARENOS E ISOFTALAMIDAS**



**MIGUEL MAURÍCIO
MACHADO DOS
SANTOS**

**RECEPTORES DE ANIÕES BASEADOS EM
AZACALIX[4]ARENOS E ISOFTALAMIDAS**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Doutor Vítor Félix, Professor Associado com Agregação da Universidade de Aveiro, e co-orientação científica da Doutora Cristina Moiteiro, Investigadora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Apoio financeiro do QREN-FEDER, no âmbito do Programa Operacional Factores de Competitividade – COMPETE, e Fundos Nacionais através do projecto FCT PTDC / QUI-QUI / 101022 / 2008 e da bolsa SFRH / BD / 48490 / 2008.

As vitórias não se dedicam, partilham-se. Portanto, partilho este trabalho com os meus pais, irmão e, em especial, a minha noiva, pelo constante e incansável apoio.

o júri

presidente

Prof. Doutor Joaquim Arnaldo Carvalho Martins
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Vítor Manuel Sousa Félix
Professor Associado com Agregação da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor José Virgílio de Sousa Coelho Prata
Professor Coordenador do Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Prof^a. Doutora Maria José Neto Antunes Afonso Villa de Brito
Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Doutora Cristina Maria Martins Moiteiro
Investigadora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

agradecimentos

Em quatro anos de trabalho há seguramente muitas pessoas a quem agradecer.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus orientadores, Professor Vítor Félix e Doutora Cristina Moiteiro, por todos os ensinamentos a nível académico, mas também pessoal. Tanto no trabalho laboratorial, desde o planeamento à execução, como aquando da redacção desta tese, pude contar com os vossos conhecimentos e experiência científicos (e de vida) no sentido da sua melhor conclusão. Muito obrigado pela oportunidade de trabalhar nos vossos grupos.

Agradeço à Professora Maria José Calhorda pela oportunidade de integrar o grupo de Química Inorgânica e Teórica da FCUL após a saída do INETI, bem como a coordenação necessária ao bom funcionamento do laboratório.

Pela ajuda prestada no esclarecimento de dúvidas sobre RMN quero agradecer à Professora Maria José Brito.

Pela realização e ajuda na interpretação dos espectros de massa quero agradecer aos Doutores Paulo Madeira, Pedro Vaz, Rita Gomes da FCUL e aos Doutores Paula Branco e Luís Ramalho do LNEG.

À Doutora Sílvia Carvalho pela realização dos estudos de dinâmica molecular das associações estudadas.

Aos colegas de laboratório, nomeadamente Ana Isabel, Caio, Teresa, Marta, Maria, Paulo, Sara e Cristina, quero agradecer pela extrema boa disposição, partilha e insanidade vividas durante as longas horas de convivência num espaço tão exíguo. Um agradecimento muito especial vai para a Ana Isabel e para o Caio principalmente pela amizade e pelo apoio adicional na resolução dos massivos quebra-cabeças que apareceram ao longo do trabalho e na discussão de novas (e brilhantes) ideias. À Ana Isabel ainda por ter desbravado muito do caminho na área dos azacalixarenos. Uma palavra de apreço segue também pelos restantes membros do QIT.

Às minhas ex-colegas, mas sempre grandes amigas Ana Elisa e Catarina vai um profundo agradecimento por toda a amizade ao longo dos vários anos que nos conhecemos.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a execução desta tese, principalmente àquelas que me elevaram ao expoente máximo da loucura perante a pergunta “Então, essa tese já está?!”. Muito obrigado.

Aos meus pais que, ao longo dos últimos 30 anos, sem olhar a meios se dedicaram de alma e coração a proporcionar o melhor desenvolvimento possível da matéria (obra??) prima em questão, eu agradeço profundamente. A eles, e também ao meu irmão e cunhada, agradeço todo o amor, apoio, preocupação e afecto.

Por fim, e muito mais importante que alguém, agradeço à minha noiva por todo o amor, paixão, afecto, compreensão, dedicação, carinho e risos, principalmente quando eu não merecia. Por podes os teus objectivos de parte para que eu possa cumprir os meus, por todos os beijos e carícias, por todas as discussões necessárias, por todas as pazes feitas, por todos os momentos de amor. Tu mereces tudo. Obrigado por... tudo.

palavras-chave

receptores sintéticos, heteracalixarenos, tetraazacalix[2]areno[2]triazinas, isoftalamidas, grupos amida, grupos ureia, associações, reconhecimento molecular, aniões

resumo

Nesta tese, desenvolvida no âmbito do Programa Doutoral em Química da Universidade de Aveiro, foram desenvolvidos novos receptores sintéticos construídos a partir da plataforma macrocíclica tetraazacalix[2]areno[2]triazina ou do fragmento de isoftalamida. Ambas as unidades estruturais foram decoradas com grupos de reconhecimento molecular baseados em grupos amida e/ou ureia com o objectivo de actuarem como receptores selectivos de aniões com importância biológica ou farmacológica, incluindo acetato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, diglicolato, L- e D-NHBoc-alanina, (*S*)- e (*R*)-fenilpropanoato, (*S,S*)- e (*R,R*)-tartarato, fumarato, maleato, Cl⁻, HCO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻ e SO₄²⁻.

No Capítulo 1 é efectuada uma revisão bibliográfica dos desenvolvimentos recentes na síntese, caracterização estrutural e aplicações de receptores funcionais relacionados com os desenvolvidos no âmbito desta tese, com especial incidência para aqueles que foram estudados como receptores de aniões. Neste domínio, enquanto que receptores derivados da isoftalamida têm sido bastante estudados ao longo das últimas décadas, o desenvolvimento de receptores de aniões inspirados em heteracalix[2]areno[2]triazinas ainda se encontra a dar os primeiros passos.

No Capítulo 2 é apresentada a síntese de quatro novos macrociclos derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina incorporando um ou dois braços de L-alanina (**A**₁, **A**₂) ou de L-leucina (**L**₁, **L**₂) nos anéis benzénicos, e derivados com grupos amida como unidades de reconhecimento. Adicionalmente, são também apresentados dois novos azacalix[2]areno[2]triazinas contendo um (**U**₁) ou dois (**U**₂) braços com grupos ureia substituídos com um grupo (*S*)-metilbenzílico. Foram ainda preparados os macrociclos **A**₂**Me**₄ e **U**₂**Me**₄ por metilação dos átomos de azoto em ponte de **A**₂ e **U**₂, os quais foram posteriormente utilizados em estudos de associação. Os compostos sintetizados foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas, complementadas por difracção de raios X de cristal único no caso de **U**₂**Me**₄.

O Capítulo 3 contempla os estudos de reconhecimento molecular entre os macrociclos **A**₂**Me**₄ e **U**₂**Me**₄ e os aniões derivados de ácidos mono- e dicarboxílicos alifáticos, ácidos carboxílicos isoméricos (enantiómeros e isómeros geométricos), aminoácidos e polioxaniões acima referidos, excepto HCO₃⁻. Os estudos de associação foram realizados através de técnicas de titulação por RMN ¹H com determinação das respectivas constantes de afinidade. Todas as associações estudadas apresentaram uma estequiometria receptor-substrato 1:1 com excepção das associações formadas entre **A**₂**Me**₄ e **U**₂**Me**₄ com H₂PO₄⁻ (1:2). Os complexos **A**₂**Me**₄·SO₄²⁻ e **U**₂**Me**₄·(H₂PO₄⁻)₂ são os mais

estáveis com constantes de associação de $7,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ e superior a 10^5 M^{-2} , respectivamente. O reconhecimento dos dicarboxilatos ocorreu através dos dois braços do macrociclo, com os aniões com grupos carboxilato separados por cadeias alifáticas mais compridas (glutarato e diglicolato) apresentando um melhor ajuste aos braços de **A₂Me₄** e **U₂Me₄**. Não foi observado reconhecimento enantioselectivo de aniões. Em contraste, as constantes de afinidade para as associações com os aniões dos isómeros *cis* (maleato) e *trans* (fumarato) do ácido but-2-enodióico, de 89 e 4920 M^{-1} para **A₂Me₄** e 481 e 4007 M^{-1} para **U₂Me₄**, respectivamente, sugerem selectividade de ambos os receptores para o fumarato.

No Capítulo 4 é descrita a síntese de nove receptores acíclicos incorporando a unidade de isoftalamida (**Iso-1** a **Iso-9**) e braços laterais com grupos de reconhecimento de aniões. Enquanto que o receptor **Iso-1** possui como unidades de reconhecimento apenas grupos amida, os receptores **Iso-2**, **Iso-3**, **Iso-5**, **Iso-6**, **Iso-7** e **Iso-9** possuem grupos amida e ureia, e os derivados **Iso-4** e **Iso-8** grupos amida e sulfonilureia. Em cada um destes compostos, os grupos de reconhecimento estão separados por uma cadeia etilénica cuja flexibilidade confere um melhor ajuste com os aniões. Os derivados de isoftalamida preparados foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas.

No Capítulo 5 são apresentados os estudos de associação realizados por técnicas de titulação por RMN ¹H entre **Iso-1**, **Iso-2**, **Iso-4**, **Iso-6** e **Iso-8** com os aniões H_2PO_4^- , HCO_3^- , Cl^- e oxalato. Os receptores **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6** apresentaram maior afinidade para o dianião, com valores de K_{ass} de 6100, 7800 e 9800 M^{-1} respectivamente, e menor para Cl^- ($17 < K_{\text{ass}} < 19 \text{ M}^{-1}$). Foram sempre formadas associações mais estáveis com H_2PO_4^- ($294 < K_{\text{ass}} < 427 \text{ M}^{-1}$) comparativamente a HCO_3^- , sendo que a associação mais forte com este último foi determinada com **Iso-2** ($K_{\text{ass}} = 95 \text{ M}^{-1}$). As moléculas de **Iso-4** e **Iso-8** sofreram desprotonação dos grupos sulfonilureia na presença de todos os aniões excepto de Cl^- .

No Capítulo 6 apresentam-se as conclusões gerais e no Capítulo 7 descrevem-se os procedimentos experimentais e também os dados espectroscópicos dos produtos obtidos.

keywords

synthetic receptors, heterocalixarenes, tetraazacalix[2]arene[2]triazines, isophthalamides, amide, urea, molecular recognition, anions

abstract

In this thesis, developed within the PhD Program in Chemistry of the University of Aveiro, new synthetic receptors containing the macrocyclic platform tetraazacalix[2]arene[2]triazine or the isophthalamide scaffold were synthesized. Both structural units contain amide and urea as binding units for pharmacologically or biologically relevant anions, such as acetate, oxalate, malonate, succinate, glutarate, diglycolate, L- and D-alanine, (S)- and (R)-phenylpropanoate, (S,S)- and (R,R)-tartarate, fumarate, maleate, Cl⁻, HCO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻ and SO₄²⁻.

Chapter 1 is dedicated to the state of art in the synthesis, structural characterization and applications of functional receptors related with the synthetic molecules developed within the scope of this thesis, with special attention to the ones that have been studied as anion receptors. While isophthalamides have been quite exploited in the anion recognition chemistry throughout the last 20 years, receptors inspired in the azacalix[2]arene[2]triazine moiety are still giving their first steps.

In Chapter 2 is presented the synthesis of four new azacalix[2]arene[2]triazines bearing one or two L-alanine (**A**₁, **A**₂) or L-leucine (**L**₁, **L**₂) arms based in amide groups as recognition units, which are attached to the macrocyclic benzyl rings. Two other azacalix[2]arene[2]triazines containing one (**U**₁) or two (**U**₂) arms bearing urea groups, previously prepared by coupling (S)-methylbenzyl isocyanate and ethanolamine, are also presented. The bridging NH groups of azacalixarenes **A**₂ and **U**₂ were subsequently methylated, yielding **A**₂**Me**₄ and **U**₂**Me**₄. Only the anion affinity of these two molecules was investigated. The synthesized compounds were characterized through spectroscopic techniques, complemented by single crystal X ray diffraction in the case of **U**₂**Me**₄.

The 3rd Chapter comprises the molecular recognition studies between both macrocycles **A**₂**Me**₄ and **U**₂**Me**₄ and the anions derived from mono- and dicarboxylic aliphatic acids, isomeric carboxylic acids (enantiomers and geometrical isomers), amino acids and also polioxonions, except for HCO₃⁻. These studies were carried out through ¹H NMR titration techniques with determination of their binding constants. All associations presented a 1:1 receptor-substrate stoichiometry except for the ones between **A**₂**Me**₄ and **U**₂**Me**₄ with H₂PO₄⁻ (1:2). It was determined that the most stable complexes were **A**₂**Me**₄·SO₄²⁻ and **U**₂**Me**₄·(H₂PO₄⁻)₂, with stability constants of 7,4 × 10⁴ M⁻¹ and higher than 10⁵ M⁻², respectively. The recognition of the aliphatic dicarboxylates occurred through both arms of the macrocycle, with the carboxylate groups separated by the longest aliphatic chains (glutarate and diglycolate) yielding the best fine-tuned associations. No enantioselective recognition was observed with the studied chiral anions. In contrast, the affinity

constants for the associations with both the *cis* (maleate) and *trans* (fumarate) anionic isomers of but-2-enedioic acid, of 89 and 4920 M⁻¹ for **A₂Me₄** and 481 and 4007 M⁻¹ for **U₂Me₄**, respectively, suggest that both receptors show selectivity towards fumarate.

In Chapter 4 is described the synthesis of nine new acyclic isophthalamide receptors (**Iso-1** – **Iso-9**) bearing lateral arms with anion recognition groups. While **Iso-1** has recognition units based only on amide groups, **Iso-2**, **Iso-3**, **Iso-5**, **Iso-6**, **Iso-7** and **Iso-9** have both amide and urea units, and **Iso-4** and **Iso-8** have amide and sulfonylurea as binding units. All of these compounds contain a flexible ethylene spacer between the recognition groups of each arm, thus furnishing fine-tuned adjustments with the anions. The synthesized isophthalamide derivatives were characterized by spectroscopic techniques.

Chapter 5 covers the ¹H NMR association studies carried out between **Iso-1**, **Iso-2**, **Iso-4**, **Iso-6** and **Iso-8** with Cl⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻ and oxalate anions. **Iso-1**, **Iso-2** and **Iso-6** formed the strongest associations with oxalate, with association constants (K_{ass}) of 6100, 7800 and 9800 M⁻¹, respectively, and the weakest with Cl⁻ ($17 < K_{\text{ass}} < 19 \text{ M}^{-1}$). H₂PO₄⁻ always formed stronger associations ($294 < K_{\text{ass}} < 427 \text{ M}^{-1}$) than HCO₃⁻, with the latter assembling preferably with **Iso-2** ($K_{\text{ass}} = 95 \text{ M}^{-1}$). The sulfonylurea groups of **Iso-4** and **Iso-8** were deprotonated in the presence of all anions, apart from Cl⁻.

In Chapter 6, the main conclusions from this PhD research program are presented, and, at last, Chapter 7 describes all experimental procedures as well as the spectroscopic data of the synthesized compounds.

Abreviaturas e símbolos

Símbolos

$[\alpha]_D^{20}$	rotação específica a 589 nm e 20 °C
Å	angstrom
α	ângulo da célula unitária compreendido entre os eixos cristalográficos b e c
β	ângulo da célula unitária compreendido entre os eixos cristalográficos a e c
β_{ass}	constante de associação global
γ	ângulo da célula unitária compreendido entre os eixos cristalográficos a e b
δ	desvio químico
Δ	aquecimento
δ_{max}	desvio químico do sinal de um próton de uma espécie na forma associada
δ_{obs}	desvio químico observado
δ_R	desvio químico do sinal de um próton do receptor livre
$\Delta\delta$	variação de desvio químico
μ	coeficiente de absorção (cristalografia)
ν	frequência
°	grau
°C	grau centígrado
®	marca registrada

0-9

1D unidimensional

2D bidimensional

A

a dimensão da célula unitária segundo o eixo a (cristalografia)

A anião

$[A]_T$ concentração total de anião

AcO^- (anião) acetato

alif alifático

<i>alt</i>	(conformação) 1,3-alternada
AM1	“Austin Model 1”
<i>antiport</i>	(mecanismo de) troca iónica do tipo X ⁻ /Y ⁻
APT	“Attached Proton Test”
Ar	areno

B

<i>b</i>	dimensão da célula unitária segundo o eixo <i>b</i> (cristalografia)
B3LYP	“Becke 3-Parameter (Exchange), Lee, Yang and Parr”
Boc	grupo <i>terc</i> -butiloxilo
Bn	benzilo
btc ³⁻	(anião) 1,3,5-benzenotricarboxilato
Bu	butilo
bz ⁻	(anião) benzoato

C

<i>c</i>	concentração
<i>c</i>	dimensão da célula unitária segundo o eixo <i>c</i> (cristalografia)
c.c.f.	cromatografia em camada fina
CIB	cloroformato de isobutilo
COSY	“ <i>proton-proton Correlated Spectroscopy</i> ”
CuTC	tiofeno-2-carboxilato de cobre (I)

D

<i>d</i>	duplete
dba	dibenzilidenoacetona
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
<i>D_c</i>	densidade do cristal
DCM	diclorometano
dd	duplete duplete
DIPEA	diisopropiletilamina

dg ²⁻	(anião) diglicolato
dir.	direita
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DOPC	1,2-dioleoil- <i>sn</i> -glicero-3-fosfocolina
DRX	difracção de raios X

E

ed.	edição
EDA	etilenodiamina
en	etileno
equiv	equivalentes
ESI/MS	(espectrometria de massa) com ionização por electropulverização
ESI/MS ²	(espectro de massa da) primeira fragmentação de um anião precursor
esq.	esquerda
Et	etilo
EYPC	fosfatidilcolina da gema de ovo

F

FTICR	(espectrómetro de massas de) ressonância ciclométrica de iões com transformada de Fourier
fum ²⁻	(anião) fumarato

G

GAFF	<i>“general AMBER force field”</i>
glu ²⁻	(anião) glutarato

H

HF	Hartee-Fock
HMBC	<i>“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”</i>
HMQC	<i>“Heteronuclear Multiple Quantum Coherence”</i>

HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HR	“ <i>high resolution</i> ” / alta resolução
Hz	hertz
I	
I	spin nuclear
iph ²⁻	(anião) isoftalato
I _{rel}	intensidade relativa (espectrometria de massa)
IV	infravermelho
J	
ⁿ J	constante de acoplamento entre núcleos a <i>n</i> ligações de distância
K	
K ₁	primeira constante de associação
K ₂	segunda constante de associação
K _{ass}	constante de associação
L	
L-ala	L-alanina
L-arg	L-arginina
L-his	L-histidina
L-ile	L-isoleucina
L-leu	L-leucina
log P	variação logarítmica do coeficiente de partição octanol/água
M	
m	multiplete
M	molaridade
<i>m</i> -	(posição) <i>meta</i>
mal ²⁻	(anião) malonato
MALDI	ionização/dessorção a laser auxiliada por matriz

male ²⁻	(anião) maleato
MDCK	(células) “ <i>Madin-Darby canine kidney</i> ”
Me	metilo
<i>m/z</i>	razão massa/carga
N	
<hr/>	
n	número de moles
N	número total
<i>N</i> -Boc-ala ⁻	anião da alanina protegida sob a forma de carbamato <i>terc</i> -butílico
NC	não calculado
ns	nanossegundos
O	
<hr/>	
<i>o</i> -	(posição) <i>orto</i>
ox ²⁻	(anião) oxalato
P	
<hr/>	
<i>p</i> -	(posição) <i>para</i>
Ph	fenilo
ph ²⁻	(anião) ftalato
Ph-prop ⁻	(anião) fenilpropionato
PM3	“ <i>Parameterized Model number 3</i> ”
PMB	<i>p</i> -metoxibenzilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
POPC	palmitoil oleoil fosfatidilcolina
ppm	partes por milhão
py	piridina
Pyr	pirenilo
Q	
<hr/>	
q	quarteto
quantit.	(rendimento) quantitativo

quint quinteto

R

[R]₀ concentração inicial de receptor

[R]_T concentração total de receptor

R receptor

R factor residual (cristalografia)

RA associação receptor-substrato com estequiometria 1:1

RA₂ associação receptor-substrato com estequiometria 1:2

ref referência

relay (mecanismo de) retransmissão

RESP “*Restrained Electrostatic Potential*”

R_f factor de retenção

RMN (espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear

RMN ¹³C (espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H (espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Protão

RTFQ (canal de cloro) regulador da conductância transmembranar da fibrose quística

S

s singuleto

sl singuleto alargado

S_NAr substituição nucleofílica aromática

suc²⁻ (anião) succinato

symport (mecanismo de) co-transporte do tipo M⁺X⁻

T

t tripleto

T tesla

t- *terc-*

t.a. temperatura ambiente

tart ²⁻	(anião) tartarato
td	tripleto duplo
TEA	triethylamina
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
Tol	tolueno
tph ²⁻	(anião) tereftalato
Ts	tosilo
tt	tripleto triplo

U

U	volume da célula unitária (cristalografia)
u.m.a.	unidades de massa atómica
UV-Vis	(espectroscopia de) ultravioleta-visível

V

v _i	volume inicial
V _{ad}	volume adicionado

X

X	fracção molar
---	---------------

Z

Z	número de moléculas por célula unitária (cristalografia)
---	--

Índice

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	i
1. ESTADO DA ARTE.....	1
1.1 <i>Heteracalix[n]arenos</i>	7
1.1.1 Síntese de heteracalixarenos	8
1.1.2 Aspectos estruturais de heteracalix[2]areno[2]triazinas.....	17
1.1.3 Derivados de heteracalix[2]areno[2]triazinas como receptores de aniões...	19
1.2 <i>Isoftalamidas</i>	25
1.3 <i>Bibliografia</i>	42
2. SÍNTESE DE DERIVADOS DE AZACALIX[2]ARENO[2]TRIAZINA	51
2.1 <i>Síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços de L-alanina</i>	56
2.2 <i>Síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços de L-leucina</i>	84
2.3 <i>Tentativa de síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços de outros aminoácidos</i>	98
2.4 <i>Síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços quirais contendo ureias</i>	101
2.5 <i>Funcionalização de azacalix[2]areno[2]triazinas</i>	120
2.6 <i>Conclusões</i>	125
2.7 <i>Bibliografia</i>	127
3. RECONHECIMENTO MOLECULAR DE ANIÕES POR AZACALIX[2]ARENO[2]TRIAZINAS	131
3.1 <i>Estudos de associação com aniões derivados de carboxilatos</i>	138
3.1.1 A₂Me₄ e aniões carboxilato lineares.....	138
3.1.2 U₂Me₄ e aniões carboxilato lineares.....	146
3.2 <i>Estudos de associação com aniões isoméricos</i>	158
3.2.1 A₂Me₄ e aniões de enantiómeros.....	158
3.2.2 A₂Me₄ e aniões de isómeros geométricos	164
3.2.3 U₂Me₄ e aniões de enantiómeros	168
3.2.4 U₂Me₄ e aniões de isómeros geométricos	174
3.3 <i>Estudos de associação com aniões inorgânicos</i>	178

3.3.1 A₂Me₄ e polioxaniões	178
3.3.2 U₂Me₄ e polioxaniões	186
3.4 <i>Conclusões</i>	194
3.5 <i>Bibliografia</i>	196
4. SÍNTESE DE DERIVADOS DE ISOFTALAMIDA	199
4.1 <i>Síntese de derivados de isoftalamida com grupos amida</i>	202
4.1.1 Tentativas de síntese	215
4.2 <i>Síntese de derivados de isoftalamida contendo grupos amida e ureia</i>	217
4.3 <i>Conclusões</i>	234
4.4 <i>Bibliografia</i>	235
5. RECONHECIMENTO MOLECULAR DE ANIÕES POR ISOFTALAMIDAS	239
5.1 <i>Estudos de associação de Iso-1 com aniões</i>	242
5.2 <i>Estudos de associação de Iso-2 e Iso-6 com aniões</i>	247
5.3 <i>Estudos de associação de Iso-4 e Iso-8 com aniões</i>	254
5.4 <i>Conclusões</i>	260
5.5 <i>Bibliografia</i>	263
6. CONCLUSÕES	265
7. PARTE EXPERIMENTAL	274
7.1 <i>Equipamentos e procedimentos experimentais</i>	273
7.2 <i>Reagentes</i>	274
7.3 <i>Procedimentos experimentais e caracterização estrutural</i>	276
7.3.1 Síntese de plataformas de azacalix[2]areno[2]triazina	276
7.3.1.1 Ésteres de aminoácidos	276
7.3.1.2 Síntese de grupos amida <i>p</i> -fluorobenzénicos	277
7.3.1.3 Introdução do espaçador de etanolamina	284
7.3.1.4 Ésteres dinitroaromáticos	294
7.3.1.5 Hidrogenação catalítica dos grupos nitro	302
7.3.1.6 Trímeros	305

7.3.1.7	Macro ciclos dissubstituídos.....	310
7.3.1.8	Macro ciclos monossubstituídos	320
7.3.1.9	Macro ciclos metilados nos átomos de azoto em ponte	330
7.3.1.10	Macro ciclos substituídos nos anéis de triazina	338
7.3.1.11	Tentativas de síntese.....	338
7.3.2	Síntese de catalisadores.....	342
7.3.3	Síntese de isoftalamidas.....	342
7.3.3.1	Método A	342
7.3.3.2	Método B	346
7.3.3.3	Método C	350
7.3.3.4	Método D.....	353
7.3.3.5	Tentativas de síntese.....	395
7.4	<i>Cristalografia</i>	398
7.5	<i>Determinação de constantes de afinidade de associações receptor-substrato por espectroscopia de RMN ¹H.</i>	400
7.5.1	Reagentes e soluções.....	400
7.5.1.1	Soluções dos receptores e substratos.....	400
7.5.1.2	Preparação dos substratos na forma de sais de tetrabutílamónio ...	401
7.5.1.3	Procedimento experimental.....	401
7.5.2	HypNMR 2008 na determinação das constantes de associação por espectroscopia de RMN ¹ H.	402
7.5.3	Diagramas de Job ou método das variações contínuas.....	403
7.5.3.1	Preparação das soluções	403
7.5.3.2	Procedimento experimental.....	404
7.6	<i>Estudos de dinâmica molecular</i>	404
7.7	<i>Bibliografia</i>	405

Índice de Esquemas

Esquema 1.1	8
Esquema 1.2	9
Esquema 1.3	9
Esquema 1.4	16
Esquema 1.5	16
Esquema 1.6	17
Esquema 1.7	22
Esquema 1.8	25
Esquema 1.9	26
Esquema 1.10	27
Esquema 1.11	31
Esquema 1.12	34
Esquema 1.13	39
Esquema 2.1	55
Esquema 2.2	56
Esquema 2.3	57
Esquema 2.4	68
Esquema 2.5	73
Esquema 2.6	79
Esquema 2.7	80
Esquema 2.8	81
Esquema 2.9	81
Esquema 2.10	82
Esquema 2.11	84
Esquema 2.12	93
Esquema 2.13	98
Esquema 2.14	99
Esquema 2.15	99
Esquema 2.16	100
Esquema 2.17	101

Esquema 2.18	107
Esquema 2.19	117
Esquema 2.20	120
Esquema 4.1	203
Esquema 4.2	204
Esquema 4.3	207
Esquema 4.4	210
Esquema 4.5	212
Esquema 4.6	212
Esquema 4.7	215
Esquema 4.8	217
Esquema 4.9	220
Esquema 4.10	221
Esquema 4.11	223
Esquema 4.12	224
Esquema 4.13	226
Esquema 4.14	230
Esquema 4.15	231
Esquema 4.16	231
Esquema 4.17	232
Esquema 4.18	233

Índice de Figuras

Figura 1.1 Transporte de aniões (amarelo) realizado por carregadores (cor de laranja) e por canais transmembranares (azul) através de uma membrana lipídica (lilás)	4
Figura 1.2 Exemplos de receptores sintéticos que formam canais transmembranares de aniões (1 , 2 , 3-alt), que actuam como carregadores de aniões (3-cone , 4 , 5) e que actuam através de um mecanismo de retransmissão (6)	6
Figura 1.3 Azacalix[<i>n</i>]arenos (<i>n</i> = 3 - 8) 11-16 , 23-26 e azacalix[<i>n</i>]piridinas (<i>n</i> = 3 - 8) 17-22 sintetizados pela metodologia de auto-condensação intramolecular (método A)	10
Figura 1.4 Oxacalix[4]arenos 27-35 , oxacalix[2]areno[2]piridinas 36-43 , oxacalix[2]areno[2]pirimidinas 44-50 e oxacalix[2]areno[2]pirazinas 51-53	11
Figura 1.5 Azacalix[<i>n</i>]arenos (<i>n</i> = 4, 6 ou 8) 10 , 54-60 , azacalix[4]pirimidinas 61-64 e azacalix[<i>n</i>]piridinas (<i>n</i> = 4 ou 6) 65 e 66 sintetizados pela metodologia de condensação directa B	12
Figura 1.6 Tetraoxa- (67-76), azatrioxa- (77), diazadioxo- (78 , 79), triazoxa- (80 , 81) e tetraazacalix[2]areno[2]triazinas (82-92) obtidas pelo método C	13
Figura 1.7 Azacalix[4]pirimidinas (61-64 , 93-95), azacalix[2]areno[2]piridinas (96 , 97 , 99), azacalix[4]areno[4]piridina (98), azacalix[1]areno[3]piridinas (100-102), azacalix[8]piridina (103), azacalix[4]piridinas (65 , 104-108), tetraaza- (109-111 , 115 , 116) e diazadioxacalix[4]arenos (117-124) e azacalix[<i>n</i>]arenos (112 <i>n</i> = 6, 113 <i>n</i> = 8, 114 <i>n</i> = 10) obtidos pela metodologia de acoplamento por passos (método C)	14
Figura 1.8 Estruturas do tetraoxacalix[2]areno[2]triazina 67 e dos tetraazacalix[2]areno[2]triazinas 82 , 87 e 127 determinadas por difracção de raios X de cristal único	18
Figura 1.9 Estruturas de raios X das associações de 67 com a) {ClOH ₂ } ⁻ , b) {BrOH ₂ } ⁻ , c) NCS ⁻ , d) NO ₃ ⁻ , e) BF ₄ ⁻ e f) PF ₆ ⁻	21
Figura 1.10 Estruturas dos derivados oxacalix[2]areno[2]triazina 67 , 132 e 125	22
Figura 1.11 Estruturas de raios X das associações de 133 com a) {ClOH ₂ } ⁻ e b) {BrOH ₂ } ⁻ e Br ⁻	23
Figura 1.12 Confórmoros possíveis para derivados de isoftalamida (A – C) e análogos derivados de piridina-2,6-dicarboxamida (D)	25
Figura 1.13 Estrutura de raios X da associação 139 ·Br ⁻	29
Figura 1.14 Estruturas de raios X de a) 142 ·Cl ⁻ , b) (142) ₂ ·PF ₆ ⁻ , c) (144) ₂ ·(F ⁻) ₂	30
Figura 1.15 Estruturas de raios X de a) 5 e b) 149	31
Figura 1.16 Estrutura de raios X da associação (154) ₂ ·(F ⁻) ₂	33
Figura 1.17 Estruturas das associações de 155 com a) F ⁻ e b) Cl ⁻ determinadas por DRX ..	35

Figura 1.18 Estruturas de raios X das associações de 158 com a) bz^- e b) Cl^-	37
Figura 2.1 Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina sintetizados nesta tese	54
Figura 2.2 Espectro de RMN ^1H de 176 em CDCl_3 com ampliação da zona δ 7,90 – 7,00 ppm.....	59
Figura 2.3 Espectro de RMN ^{13}C APT de 176 em CDCl_3 com ampliação das zonas δ 167,0 – 163,0, 129,9 – 129,8 e 129,5 – 115,0 ppm.	60
Figura 2.4 Espectro de RMN ^1H de 178 em CD_3CN com ampliação da zona δ 3,55 – 3,20 ppm.....	61
Figura 2.5 Espectro de RMN ^1H de 180 em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 4,50 – 4,30 e 3,61 – 3,46 ppm	63
Figura 2.6 Espectro de RMN ^{13}C de 180 em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 173,0 – 172,6, 165,2 – 162,4 e 130,3 – 128,8 ppm	63
Figura 2.7 Secção δ 177,0 – 128,0 ppm // δ 9,20 – 1,20 ppm do espectro 2D de HMBC de 180 em DMSO-d_6	64
Figura 2.8 Espectro de RMN ^1H de 181 em CD_3OD	66
Figura 2.9 Secção δ 176,0 – 109,0 ppm // δ 11,20 – 1,12 ppm do espectro 2D de HMBC de 182 em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 165,3 – 162,5 e 131,9 – 130,0 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT e da zona δ 8,00 – 7,86 ppm do espectro de RMN ^1H de referência.....	67
Figura 2.10 Secção δ 176,0 – 114,0 ppm // δ 10,50 – 1,20 ppm do espectro 2D de HMBC de A₂ em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 165,2 – 162,5 e 131,0 – 130,0 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.....	70
Figura 2.11 Secção δ 176,8 – 112,0 ppm // δ 10,60 – 1,20 ppm do espectro 2D de HMBC de A₁ em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 165,2 – 162,5 e 131,0 – 130,0 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.....	71
Figura 2.12 Ampliação da região m/z 1050 – 1100 do espectro de ESI/MS da fracção contendo A₂Me₄ , A₂Me₅ e A₂Me₆	75
Figura 2.13 Espectro de RMN ^1H de A₂Me₄ em CDCl_3 com ampliação da zona δ 7,50 – 7,40 ppm.....	76
Figura 2.14 Espectro de RMN ^{13}C APT de A₂Me₄ em CDCl_3	77
Figura 2.15 Distribuição isotópica do macrociclo A₂Me₄ por HR-ESI/MS.	79
Figura 2.16 Espectro de RMN ^1H de 201 em CDCl_3 com ampliação das zonas	86
Figura 2.17 Espectro de RMN ^1H de 202 em CDCl_3 com ampliação das zonas	87
Figura 2.18 Espectro de RMN ^1H de 203 em DMSO-d_6 com ampliação da zona δ 0,90 – 0,76 ppm.....	89

Figura 2.19 Secção δ 175,2 – 108,0 ppm // δ 9,20 – 3,0 ppm do espectro 2D de HMBC de 203 em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 165,3 – 162,2 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.....	90
Figura 2.20 Espectro de RMN ^1H de 204 em CD_3OD	91
Figura 2.21 Espectro de RMN ^1H de 205 em DMSO- d_6	92
Figura 2.22 Secção δ 174,2 - 109,4 ppm // δ 10,3 – 0,2 ppm do espectro 2D de HMBC de L₂ em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 165,5 – 162,5 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.....	94
Figura 2.23 Secção δ 174,0 - 109,0 ppm // δ 10,50 – 0,25 ppm do espectro 2D de HMBC de L₁ em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 165,5 – 162,2 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.....	95
Figura 2.24 Espectro de RMN ^1H de 214 em CDCl_3 com ampliação das zonas δ 7,35 – 7,10, 3,55 – 3,49 e 3,23 – 3,07 ppm	102
Figura 2.25 Espectro de RMN ^{13}C APT de 214 em CDCl_3	103
Figura 2.26 Secção δ 168,0 – 118,0 ppm // δ 9,90 – 1,78 ppm do espectro 2D de HMBC de 215 em CDCl_3	104
Figura 2.27 Espectro de RMN ^1H de 216 em CD_3CN	106
Figura 2.28 Espectro de RMN ^1H de 217 em DMSO- d_6	107
Figura 2.29 Secção δ 175,0 – 113,0 ppm // δ 10,50 – 1,10 ppm do espectro 2D de HMBC de U₂ em DMSO- d_6	109
Figura 2.30 Secção δ 170,0 – 116,0 ppm // δ 10,20 – 1,00 ppm do espectro 2D de HMBC de U₁ em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 164,9 – 164,2 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.....	110
Figura 2.31 Secção δ 170,0 – 124,0 ppm // δ 7,80 – 1,30 ppm do espectro 2D de HMBC de U₂Me₄ em CDCl_3	113
Figura 2.32 Unidade assimétrica de U₂Me₄ com os átomos de carbono de cada uma das moléculas, A - D, representadas em cores diferentes: A em cinzento, B em amarelo, C em cor-de-laranja e D em azul-marinho. Os átomos de azoto, cloro e oxigénio encontram-se a azul, verde e vermelho respectivamente. Os átomos de hidrogénio foram omitidos com excepção dos pertencentes aos grupos ureia, os quais estão representados a branco. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se delineadas a cor de laranja.....	115
Figura 2.33 Perspectiva de cada uma das moléculas da unidade assimétrica de U₂Me₄ representadas individualmente. As quatro moléculas apresentam uma conformação 1,3-alternada diferindo na orientação dos braços	116
Figura 2.34 Visão espacial do empacotamento das quatro moléculas de U₂Me₄ mostrando as duas camadas (A+B e C+D) independentes dispostas obliquamente.	118

Figura 2.35 Ligações por ponte de hidrogénio (a cor de laranja) do tipo N-H···O entre as moléculas dos tipos A e B da mesma camada do empacotamento cristalino	118
Figura 2.36 Ligações por ponte de hidrogénio (a cor de laranja) do tipo N-H···O entre as moléculas dos tipos C e D da mesma camada do empacotamento cristalino.	119
Figura 2.37 Espectro de RMN ^1H de 220 em CDCl_3 com ampliação da zona δ 1,66 – 0,87 ppm.....	121
Figura 2.38 Espectro 2D de HMBC de 220 em CDCl_3	122
Figura 2.39 Espectro de RMN ^{13}C APT de 220 em CDCl_3	122
Figura 2.40 Secção δ 50,0 – 9,0 ppm // δ 3,45 – 0,82 ppm do espectro de HMBC de 220 em CDCl_3	123
Figura 3.1 Representação esquemática dos a) receptores e aniões b) carboxilatos lineares, c) isoméricos e d) inorgânicos utilizados nos estudos de associação por RMN ^1H	132
Figura 3.2 Curvas de titulação hipotéticas de sinais de dois protões de um sistema supramolecular em equilíbrio.	134
Figura 3.3 Secções δ 7,63 – 7,41, 4,41 – 4,05 e 3,62 – 3,33 ppm, com ampliação da região δ 3,42 – 3,33 ppm, dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U₂Me₄ livre e após adição de 3,3 equivalentes de AcO^-	135
Figura 3.4 Secções δ 8,17 – 6,76, 4,92 – 3,10 e 1,83 – 1,48 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de [A₂Me₄] = 4,00, 5,85, 7,96, 13,3 e $16,7 \times 10^{-3}$ M	137
Figura 3.5 Secção dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO^-	138
Figura 3.6 Secção δ 11,10 – 6,68 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de ox^{2-}	139
Figura 3.7 Secção δ 3,92 – 3,06 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de ox^{2-} com ampliação da zona δ 3,46 – 3,28 ppm.....	139
Figura 3.8 Secções δ 8,25 – 6,74 e 4,92 – 3,51 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de mal^{2-}	140
Figura 3.9 Secções δ 8,38 – 6,71 e 4,94 – 3,49 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de suc^{2-}	140
Figura 3.10 Secções δ 8,79 – 6,75 e 4,92 – 3,45 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de glu^{2-}	141
Figura 3.11 Secções δ 9,35 – 6,77 e 4,77 – 3,64 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de dg^{2-}	141

Figura 3.12 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de A₂Me₄ em função da quantidade relativa dos aniões AcO ⁻ , ox ²⁻ , mal ²⁻ , suc ²⁻ , glu ²⁻ e dg ²⁻ em CDCl ₃	142
Figura 3.13 Gráfico de Job para a associação A₂Me₄·ox²⁻ em CDCl ₃	143
Figura 3.14 Estruturas representativas (esq.) das associações de A₂Me₄ com os aniões a) ox ²⁻ , b) mal ²⁻ , c) suc ²⁻ e d) glu ²⁻ e os respectivos histogramas (dir., a roxo) construídos com as posições ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular	144
Figura 3.15 Secção δ 7,60 – 6,85 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO ⁻	147
Figura 3.16 Secção δ 6,81 – 4,85 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO ⁻	147
Figura 3.17 Secção δ 4,48 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO ⁻ , com ampliação da zona δ 3,43 – 3,34 ppm	148
Figura 3.18 Gráfico de Job para a associação U₂Me₄·AcO⁻ em CDCl ₃	149
Figura 3.19 Secções δ 7,49 – 6,75, 5,48 – 4,82, 4,36 – 4,07 e 3,68 – 3,29 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de ox ²⁻ com ampliação da zona δ 3,45 – 3,34 ppm	150
Figura 3.20 Secções δ 7,60 – 6,78, 5,40 – 4,78, 4,33 – 4,05 e 3,61 – 3,32 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de mal ²⁻ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,32 ppm	150
Figura 3.21 Secções δ 7,56 – 6,80, 5,40 – 4,81, 4,36 – 4,09 e 3,61 – 3,33 dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de suc ²⁻ com ampliação da zona δ 3,42 – 3,33 ppm	151
Figura 3.22 Secções δ 7,56 – 6,81, 5,59 – 4,82, 4,34 – 4,08 e 3,61 – 3,31 dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de glu ²⁻ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,31 ppm	151
Figura 3.23 Secções δ 7,63 – 6,82, 5,40 – 4,82, 4,33 – 3,87 e 3,62 – 3,31 dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de dg ²⁻ com ampliação da zona δ 3,42 – 3,31 ppm	152
Figura 3.24 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de U₂Me₄ em função da quantidade relativa dos aniões AcO ⁻ , ox ²⁻ , mal ²⁻ , suc ²⁻ , glu ²⁻ e dg ²⁻ em CDCl ₃	153
Figura 3.25 Variação do desvio químico dos sinais dos prótons H-1, H-2, H-3, H-5 e H-10 de U₂Me₄ em função da quantidade relativa de ox ²⁻ em CDCl ₃	153
Figura 3.26 Gráfico de Job para a associação entre U₂Me₄ e ox ²⁻ em CDCl ₃	154
Figura 3.27 Estruturas representativas das associações de U₂Me₄ com os aniões a) ox ²⁻ , b) mal ²⁻ , c) suc ²⁻ e d) glu ²⁻ e os respectivos histogramas (roxo) construídos com as posições	

ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular. A cor-de-laranja estão desenhadas as ligações do tipo N-H...O	155
Figura 3.28 Secções δ 8,70 – 6,61, 6,09 – 5,84, 4,83 – 3,21 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após a adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de (S)-N-Boc-ala $^-$ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,21 ppm	158
Figura 3.29 Secções δ 8,66 – 6,78, 6,03 – 5,90, 4,87 – 3,22 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de (R)-N-Boc-ala $^-$ com ampliação da zona δ 3,42 – 3,20 ppm	159
Figura 3.30 Secções δ 9,41 – 9,00, 8,41 – 6,77, 4,95 – 4,18 e 3,82 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 4,0 equivalentes de (S)-Ph-prop $^-$ e (R)-Ph-prop $^-$ com ampliação da zona δ 3,47 – 3,20 ppm	160
Figura 3.31 Variação do desvio químico de H-3 de A_2Me_4 em função da quantidade relativa de (S)-Ph-prop $^-$ e (R)-Ph-prop $^-$ em CDCl_3	161
Figura 3.32 Secções δ 9,52 – 9,22, 8,93 – 8,69, 8,21 – 6,77, 4,81 – 4,70, 4,43 – 4,20 e 3,82 – 3,32 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de (S,S)-tart $^{2-}$ e (R,R)-tart $^{2-}$ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,32 ppm	162
Figura 3.331 Representação gráfica da variação dos desvios químicos de H-3 de A_2Me_4 em função da concentração de (S,S)-tart $^{2-}$ e (R,R)-tart $^{2-}$ em CDCl_3	162
Figura 3.34 Cenários de ligação das associações de A_2Me_4 com os aniões a) (S,S)-tart $^{2-}$ e b) (R,R)-tart $^{2-}$ com os respectivos histogramas (roxo e azul, respectivamente) construídos com as posições ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular. A cor-de-laranja estão desenhadas as ligações do tipo N-H...O	163
Figura 3.35 Secções δ 10,00 – 9,62, 8,26 – 6,19, 4,75 – 4,51 e 3,81 – 3,29 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de fum $^{2-}$ e male $^{2-}$ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,18 ppm	164
Figura 3.36 Variação dos desvios químicos de H-3 de A_2Me_4 em função da quantidade relativa de fum $^{2-}$ e male $^{2-}$ em CDCl_3	165
Figura 3.37 Gráfico de Job para a associação A_2Me_4 ·fum $^{2-}$ em CDCl_3	165
Figura 3.38 Cenários de ligação representativos das simulações de dinâmica molecular (esq.) das associações A_2Me_4 com a) fum $^{2-}$ e b) male $^{2-}$, conjuntamente com os histogramas (dir.) construídos com as posições ocupadas sucessivamente pelos aniões durante 50 ns de simulação. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se representadas a cor de laranja	166
Figura 3.39 Secções δ 7,80 – 6,61, 6,19 – 5,52, 5,21 – 4,78 e 4,32 – 3,36 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de (S)-N-Boc-ala $^-$ com ampliação da zona δ 4,41 – 3,36 ppm	168

Figura 3.40 Secções δ 7,68 – 6,56, 6,14 – 4,80 e 4,34 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de $(R)\text{-N-Boc-ala}^-$, com ampliação da zona δ 3,41 – 3,35 ppm	168
Figura 3.41 Secções δ 7,80 – 6,75, 6,31 – 6,09, 5,28 – 4,79, 4,32 – 4,08 e 3,72 – 3,33 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de $(S)\text{-Ph-prop}^-$ e $(R)\text{-Ph-prop}^-$, com ampliação da zona δ 3,41 – 3,33 ppm.....	170
Figura 3.42 Variação dos desvios químicos de NH-6 de U_2Me_4 em função da concentração de $(S)\text{-Ph-prop}^-$ e $(R)\text{-Ph-prop}^-$ em CDCl_3	171
Figura 3.43 Secções δ 7,65 – 6,78, 5,31 – 4,87, 4,39 – 4,10 e 3,51 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $(R,R)\text{-tart}^{2-}$, com ampliação da zona δ 3,40 – 3,33 ppm	172
Figura 3.44 Variação dos desvios químicos de H-3 de U_2Me_4 em função da quantidade relativa de $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $(R,R)\text{-tart}^{2-}$ em CDCl_3	173
Figura 3.45 Estruturas representativas das associações de U_2Me_4 com os aniões a) $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e b) $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e os respectivos histogramas (respectivamente a roxo e azul) construídos com as posições ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular. A cor-de-laranja estão desenhadas as ligações por ponte de hidrogénio do tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}$	173
Figura 3.46 Secções δ 7,80 – 6,62, 6,30 – 6,05, 5,29 – 4,84, 4,33 – 4,12 e 3,62 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de fum^{2-} e male^{2-} , com ampliação da zona δ 3,41 – 3,35 ppm	174
Figura 3.47 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de U_2Me_4 em função da quantidade relativa de fum^{2-} e male^{2-} em CDCl_3	174
Figura 3.48 Cenários de ligação representativos das simulações de dinâmica molecular (esq.) das associações de U_2Me_4 com a) fum^{2-} e b) male^{2-} conjuntamente com os histogramas (dir., a roxo e azul, respectivamente) construídos com as posições ocupadas sucessivamente pelos aniões durante a simulação. As ligações $\text{NH}\cdots\text{O}$ encontram-se representadas a cor de laranja	175
Figura 3.49 Secções δ 10,35 – 9,85 e 8,96 – 6,74 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 equivalentes de SO_4^{2-}	178
Figura 3.50 Secções δ 4,92 – 4,72, 4,43 – 4,27 e 3,82 – 3,26 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 equivalentes de SO_4^{2-} , com ampliação da zona δ 3,49 – 3,26 ppm	179
Figura 3.51 Secções δ 8,04 – 6,81, 4,88 – 4,73, 4,44 – 4,29 e 3,82 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de HSO_4^- , com ampliação da zona δ 3,41 – 3,35 ppm	179

Figura 3.52 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de A₂Me₄ em função da quantidade relativa de SO ₄ ²⁻ e HSO ₄ ⁻ em CDCl ₃	180
Figura 3.53 Uma estrutura representativa da associação A₂Me₄·SO₄²⁻ extraída da simulação de dinâmica molecular (esq.) e histograma (roxo) construído com as posições ocupadas pelo anião (dir.). As ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H···O encontram-se desenhadas a cor-de-laranja	181
Figura 3.54 Secções δ10,00 – 9,03, 8,41 – 6,75, 4,98 – 4,21, 3,81 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de A₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de H ₂ PO ₄ ⁻ , com ampliação da zona δ 3,40 – 3,34 ppm	183
Figura 3.55 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de A₂Me₄ em função da concentração de H ₂ PO ₄ ⁻ em CDCl ₃	183
Figura 3.56 Gráfico de Job para a associação A₂Me₄·(H₂PO₄⁻)₂ em CDCl ₃	184
Figura 3.57 Estruturas representativas da associação A₂Me₄·(H₂PO₄⁻)₂ extraídas no a) início e no b) fim da simulação de dinâmica molecular conjuntamente com os c) histogramas (roxo e azul) construídos com as posições ocupadas pelos aniões ao longo dos 50 ns de simulação. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se representadas a cor-de-laranja	185
Figura 3.58 Evolução da distância entre os átomos de fósforo de dois aniões H ₂ PO ₄ ⁻ na associação com A₂Me₄ para 50 ns de simulação	185
Figura 3.59 Secções δ 8,85 – 8,29, 7,61 – 6,75, 5,28 – 4,85, 4,35 – 4,09 e 3,63 – 3,29 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de SO ₄ ²⁻ , com ampliação da zona δ 3,41 – 3,29 ppm	186
Figura 3.60 Secções δ 7,64 – 6,80, 5,27 – 4,83, 4,35 – 4,10 e 3,63 – 3,36 ppm dos espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de HSO ₄ ⁻ , com ampliação da zona δ 3,40 – 3,36 ppm	187
Figura 3.61 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de U₂Me₄ <i>versus</i> quantidade relativa de SO ₄ ²⁻ e HSO ₄ ⁻ em CDCl ₃	187
Figura 3.62 Variação dos desvios químicos dos protões H-2, H-3, H-5 e H-15 de U₂Me₄ em função da quantidade relativa de SO ₄ ²⁻ em CDCl ₃	188
Figura 3.63 Estrutura representativa da interação de U₂Me₄ com o anião sulfato (esq.) conjuntamente com o histograma (roxo) construído com as posições ocupadas pelo anião sulfato durante 50 ns de simulação (dir.). As ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H···O encontram-se desenhadas a cor-de-laranja	189
Figura 3.64 Secções δ 7,70 – 6,81, 6,46 – 5,64, 5,30 – 4,80, 4,34 – 4,08 e 3,64 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ¹ H de U₂Me₄ livre e após adição de 0,0, 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de H ₂ PO ₄ ⁻ , com ampliação da zona δ 3,41 – 3,34 ppm	191

Figura 3.65 Variação do desvio químico do próton H-3 de U₂Me₄ em função da quantidade relativa de H ₂ PO ₄ ⁻ em CDCl ₃	191
Figura 3.66 Duas estruturas representativas, a) e b), da associação U₂Me₄·(H₂PO₄⁻)₂ obtidas por simulações de dinâmica molecular, e os c) histogramas (roxo e azul) construídos com as posições ocupadas pelos aniões ao longo dos 50 ns de simulação. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se representadas a cor-de-laranja	192
Figura 3.67 Variação da distância entre os átomos de fósforo de dois aniões di-hidrogenofosfato na associação com U₂Me₄ ao longo de 50 ns de simulação	193
Figura 4.1 Derivados de isoftalamida Iso-1 a Iso-9 sintetizados.....	202
Figura 4.2 Secções δ 8,61 – 7,37 e 3,82 – 2,72 ppm do espectro de RMN ¹ H de 222 em CD ₃ OD.....	204
Figura 4.3 Secções δ 8,82 – 7,05 e 3,61 – 3,40 ppm do espectro de RMN ¹ H de Iso-1 em DMSO-d ₆	205
Figura 4.4 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-1 em DMSO-d ₆ com ampliação das zonas δ 131,3 – 128,0 e 40,4 – 38,5 ppm.	206
Figura 4.5 Secções δ 8,15 – 6,89 e 3,87 – 3,02 ppm do espectro de RMN ¹ H de 223 em CD ₃ OD.....	208
Figura 4.6 Espectro de RMN ¹³ C APT de 223 em CD ₃ OD.	209
Figura 4.7 Secções δ 8,21 – 3,20 e 1,62 – 1,20 ppm do espectro de RMN ¹ H de 224 em CDCl ₃	210
Figura 4.8 Espectro de RMN ¹³ C APT de 224 em CDCl ₃	211
Figura 4.9 Secções δ 8,42 – 7,15, 3,82 – 2,98 e 1,65 – 1,20 ppm do espectro de RMN ¹ H de 227 em CD ₃ OD	213
Figura 4.10 Espectro de RMN ¹³ C APT de 227 em CD ₃ OD.	214
Figura 4.11 Secções δ 8,84 – 5,95 e 4,42 – 3,10 ppm do espectro de RMN ¹ H de Iso-2 em DMSO-d ₆ com ampliação da zona δ 7,35 – 7,13 ppm.	219
Figura 4.12 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-2 em DMSO-d ₆ com ampliação das zonas δ 130,0 – 126,0 e 40,8 – 38,4 ppm.	219
Figura 4.13 Secções δ 9,00 – 8,22, 3,82 – 3,00 e 1,80 – 1,19 ppm do espectro de RMN ¹ H de 233 em CD ₃ OD.	227
Figura 4.14 Espectro de RMN ¹³ C APT de 233 em CD ₃ OD.	228
Figura 5.1 Representação esquemática dos a) receptores e b) aniões utilizados nos estudos de associação por RMN ¹ H.	240

Figura 5.2 Secções δ 11,14 - 6,49 e 3,53 - 3,09 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-8 em concentrações de $4,00 \times 10^{-3}$, $5,85 \times 10^{-3}$, $7,96 \times 10^{-3}$, $1,33 \times 10^{-2}$ e $1,92 \times 10^{-2}$ M em DMSO- d_6	241
Figura 5.3 Secções δ 9,02 – 7,10 e 3,65 – 3,36 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-1 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO- d_6	242
Figura 5.4 Secções δ 9,32 – 7,11 e 3,65 – 3,25 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-1 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO- d_6	242
Figura 5.5 Secções δ 10,20 – 7,05 e 4,10 – 3,36 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-1 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO- d_6	243
Figura 5.6 Secções δ 10,84 – 6,88 e 3,77 – 3,27 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-1 livre e na presença de 0,5, 0,9, 1,3 e 2,7 equivalentes de ox^{2-} em DMSO- d_6	243
Figura 5.7 Gráfico de Job para a associação Iso-1 · Cl^- em DMSO- d_6	244
Figura 5.8 Gráfico de Job para a associação Iso-1 · H_2PO_4^- em DMSO- d_6	245
Figura 5.9 Secções δ 8,85 – 6,07 e 4,31 – 4,03 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-2 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO- d_6	247
Figura 5.10 Secções δ 9,40 – 6,00 e 4,33 – 4,03 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-6 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO- d_6	248
Figura 5.11 Secções δ 9,31 – 6,01 e 4,83 – 4,00 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-2 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO- d_6	249
Figura 5.12 Secções δ 9,62 – 5,99 e 4,80 – 4,04 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-6 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO- d_6	249
Figura 5.13 Secções δ 9,92 – 5,97 e 4,83 – 3,92 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-2 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO- d_6	250
Figura 5.14 Secções δ 10,32 – 6,09 e 5,03 – 3,97 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-6 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO- d_6	250
Figura 5.15 Secções δ 10,62 – 6,00 e δ 4,31 – 3,89 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-2 livre e na presença de 0,5, 0,9, 1,3 e 2,7 equivalentes de ox^{2-} em DMSO- d_6	251
Figura 5.16 Secções δ 11,02 – 6,00 e 4,33 – 3,93 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-6 livre e na presença de 0,5, 0,9, 1,3 e 2,7 equivalentes de ox^{2-} em DMSO- d_6	251
Figura 5.17 Variação do desvio químico do sinal de H-4 de Iso-2 e Iso-6 na presença de HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} em DMSO- d_6	252
Figura 5.18 Gráficos de Job para as associações a) Iso-2 · HCO_3^- e b) Iso-6 · HCO_3^- em DMSO- d_6	253
Figura 5.19 Secções δ 11,20 – 10,33 e 8,90 - 6,48 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-4 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO- d_6	254

Figura 5.20 Secções δ 11,22 – 10,25 e 9,30 - 6,45 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-8 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO-d_6	255
Figura 5.21 Secções δ 11,50 – 10,29 e 9,05 – 5,88 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-4 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO-d_6	256
Figura 5.22 Secções δ 11,12 – 10,40 e 9,30 – 5,70 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-8 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO-d_6	256
Figura 5.23 Secções δ 11,22 – 10,32 e 9,00 - 6,15 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-4 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO-d_6	257
Figura 5.24 Secções δ 11,12 – 10,40 e 9,50 – 5,95 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-8 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO-d_6	257
Figura 5.25 Secções δ 11,35 – 10,40 e 9,10 – 5,85 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-4 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de ox^{2-} em DMSO-d_6	258
Figura 5.26 Secções δ 11,10 – 10,50, 9,70 – 6,40 e 6,05 – 5,90 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-8 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de ox^{2-} em DMSO-d_6	258
Figura 5.27 Variações dos desvios químicos dos sinais H-1, H-2, H-4, H-6, H-9, H-14 e H-15 de Iso-4 com quantidades crescentes de ox^{2-} em DMSO-d_6	259
Figura 5.28 Transporte de cloreto promovido por Iso-1 , Iso-2 , Iso-4 , Iso-6 e Iso-8 através de modelo membranar POPC.	261
Figura 7.1 Espectro 2D de HMQC de 176 em CDCl_3	278
Figura 7.2 Espectro 2D de HMBC de 176 em CDCl_3	279
Figura 7.3 Espectro de ESI/MS de 176	279
Figura 7.4 Espectro de RMN ^1H de 193 em $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$	280
Figura 7.5 Espectro de RMN ^{13}C APT de 201 em CDCl_3	281
Figura 7.6 Espectro de COSY de 201 em CDCl_3	282
Figura 7.7 Espectro de HMQC de 201 em CDCl_3	282
Figura 7.8 Espectro de HMBC de 201 em CDCl_3	283
Figura 7.9 Espectro de ESI/MS de 201	283
Figura 7.10 Espectro de RMN ^{13}C APT de 178 em CD_3CN	285
Figura 7.11 Espectro 2D de COSY de 178 em CD_3CN	285
Figura 7.12 Espectro 2D de HMQC de 178 em CD_3CN	286
Figura 7.13 Espectro 2D de HMBC de 178 em CD_3CN	286
Figura 7.14 Espectro de ESI/MS de 178	287
Figura 7.15 Espectro de RMN ^{13}C APT de 202 em CDCl_3	288
Figura 7.16 Espectro de COSY de 202 em CDCl_3	289

Figura 7.17 Espectro de NOESY de 202 em CDCl ₃	289
Figura 7.18 Espectro de HMQC de 202 em CDCl ₃	290
Figura 7.19 Espectro de HMBC de 202 em CDCl ₃	290
Figura 7.20 Espectro de ESI/MS de 202 em CDCl ₃	291
Figura 7.21 Espectro 2D de COSY de 214 em CDCl ₃	292
Figura 7.22 Espectro 2D de HMQC de 214 em CDCl ₃	292
Figura 7.23 Espectro 2D de HMBC de 214 em CDCl ₃	293
Figura 7.24 Espectro de ESI/MS de 214	293
Figura 7.25 Espectro 2D de HMQC de 180 em DMSO-d ₆	295
Figura 7.26 Espectro de ESI/MS de 180	295
Figura 7.27 Espectro de RMN ¹³ C APT de 203 em DMSO-d ₆	297
Figura 7.28 Espectro 2D de COSY de 203 em DMSO-d ₆	297
Figura 7.29 Espectro de HMQC de 203 em DMSO-d ₆	298
Figura 7.30 Espectro de ESI/MS de 203 em DMSO-d ₆	298
Figura 7.31 Espectro de RMN ¹ H de 215 em CDCl ₃	300
Figura 7.32 Espectro de RMN ¹³ C APT de 215 em CDCl ₃	300
Figura 7.33 Espectro 2D de COSY de 215 em CDCl ₃	301
Figura 7.34 Espectro 2D de HMQC de 215 em CDCl ₃	301
Figura 7.35 Espectro de ESI/MS de 215	302
Figura 7.36 Espectro de HR-ESI/MS de 181	303
Figura 7.37 Espectro de RMN ¹ H de 182 em DMSO-d ₆	306
Figura 7.38 Espectro de RMN ¹³ C de 182 em DMSO-d ₆	306
Figura 7.39 Espectro 2D de COSY de 182 em DMSO-d ₆	307
Figura 7.40 Espectro 2D de HMQC de 182 em DMSO-d ₆	307
Figura 7.41 Espectro de ESI/MS de 182	308
Figura 7.42 Espectro de RMN ¹ H do macrociclo A₂ em DMSO-d ₆	311
Figura 7.43 Espectro de RMN ¹³ C APT do macrociclo A₂ em DMSO-d ₆	312
Figura 7.44 Espectro 2D de HMQC do macrociclo A₂ em DMSO-d ₆	312
Figura 7.45 Espectro de ESI/MS do macrociclo A₂	313
Figura 7.46 Espectro de RMN ¹ H do macrociclo L₂ em DMSO-d ₆	314
Figura 7.47 Espectro de RMN ¹³ C APT do macrociclo L₂ em DMSO-d ₆	315
Figura 7.48 Espectro 2D de HMQC do macrociclo L₂ em DMSO-d ₆	315

Figura 7.49 Espectro de ESI/MS do macrociclo L₂	316
Figura 7.50 Espectro de RMN ¹ H do macrociclo U₂ em DMSO-d ₆	317
Figura 7.51 Espectro de RMN ¹³ C APT do macrociclo U₂ em DMSO-d ₆	318
Figura 7.52 Espectro 2D de HMQC do macrociclo U₂ em DMSO-d ₆	318
Figura 7.53 Espectro de HR-ESI/MS do macrociclo U₂	319
Figura 7.54 Distribuição isotópica do íon [M + H] ⁺ no espectro HR-ESI/MS do macrociclo U₂	319
Figura 7.55 Espectro de RMN ¹ H do macrociclo A₁	321
Figura 7.56 Espectro de RMN ¹³ C APT do macrociclo A₁	321
Figura 7.57 Espectro 2D de COSY do macrociclo A₁	322
Figura 7.58 Espectro 2D de HMQC do macrociclo A₁	322
Figura 7.59 Espectro de ESI/MS do macrociclo A₁	323
Figura 7.60 Espectro de RMN ¹ H do macrociclo L₁ em DMSO-d ₆	324
Figura 7.61 Espectro de RMN ¹³ C APT do macrociclo L₁ em DMSO-d ₆	325
Figura 7.62 Espectro 2D de COSY do macrociclo L₁ em DMSO-d ₆	325
Figura 7.63 Espectro 2D de HMQC do macrociclo L₁ em DMSO-d ₆	326
Figura 7.64 Espectro de ESI/MS do macrociclo L₁	326
Figura 7.65 Espectro de RMN ¹ H do macrociclo U₁ em DMSO-d ₆	328
Figura 7.66 Espectro de RMN ¹³ C APT do macrociclo U₁ em DMSO-d ₆	328
Figura 7.67 Espectro 2D de HMQC do macrociclo U₁ em DMSO-d ₆	329
Figura 7.68 Espectro de ESI/MS do macrociclo U₁	329
Figura 7.69 Espectro 2D de COSY do macrociclo A₂Me₄ em CDCl ₃	331
Figura 7.70 Espectro 2D de HMQC do macrociclo A₂Me₄ em CDCl ₃	332
Figura 7.71 Espectro 2D de HMBC do macrociclo A₂Me₄ em CDCl ₃	332
Figura 7.72 Espectro de ESI/MS do macrociclo A₂Me₄	333
Figura 7.73 Espectro de ESI/MS ² do íon [M + H] ⁺ do macrociclo A₂Me₄	333
Figura 7.74 Espectro de RMN ¹ H do macrociclo U₂Me₄ em CDCl ₃	335
Figura 7.75 Espectro de RMN ¹³ C do macrociclo U₂Me₄ em CDCl ₃	335
Figura 7.76 Espectro 2D de COSY do macrociclo U₂Me₄ em CDCl ₃	336
Figura 7.77 Espectro 2D de HMQC do macrociclo U₂Me₄ em CDCl ₃	336
Figura 7.78 Espectro de HR-ESI/MS do macrociclo U₂Me₄	337

Figura 7.79 Distribuição isotópica do ião $[M + H]^+$ no espectro HR-ESI/MS do macrociclo U₂Me₄	337
Figura 7.80 Espectro de RMN ¹ H de 192 em C ₃ D ₆ O.....	339
Figura 7.81 Espectro 2D de COSY de Iso-1 em DMSO-d ₆	344
Figura 7.82 Espectro 2D de HMQC de Iso-1 em DMSO-d ₆	344
Figura 7.83 Espectro 2D de HMBC de Iso-1 em DMSO-d ₆	345
Figura 7.84 Espectro de HR-ESI/MS de Iso-1	345
Figura 7.85 Espectro 2D de COSY de 223 em CD ₃ OD.....	346
Figura 7.86 Espectro 2D de HMQC de 223 em CD ₃ OD.....	347
Figura 7.87 Espectro 2D de HMBC de 223 em CD ₃ OD.....	347
Figura 7.88 Espectro de RMN ¹ H de 228 em CD ₃ OD.....	349
Figura 7.89 Espectro 2D de COSY de 228 em CD ₃ OD.....	349
Figura 7.90 Espectro 2D de COSY de 224 em CDCl ₃	350
Figura 7.91 Espectro 2D de HMQC de 224 em CDCl ₃	351
Figura 7.92 Espectro 2D de HMBC de 224 em CDCl ₃	351
Figura 7.93 Espectro 2D de COSY de 227 em CD ₃ OD.....	354
Figura 7.94 Espectro 2D de HMQC de 227 em CD ₃ OD.....	354
Figura 7.95 Espectro 2D de HMBC de 227 em CD ₃ OD.....	355
Figura 7.96 Espectro 2D de COSY de Iso-2 em DMSO-d ₆	357
Figura 7.97 Espectro 2D de HMQC de Iso-2 em DMSO-d ₆	358
Figura 7.98 Espectro 2D de HMBC de Iso-2 em DMSO-d ₆	358
Figura 7.99 Espectro de ESI/MS de Iso-2	359
Figura 7.100 Espectro de ESI/MS ² do ião $[M + Na]^+$ de Iso-2	359
Figura 7.101 Espectro de RMN ¹ H de Iso-3 em DMSO-d ₆	361
Figura 7.102 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-3 em DMSO-d ₆	361
Figura 7.103 Espectro 2D de COSY de Iso-3 em DMSO-d ₆	362
Figura 7.104 Espectro 2D de HMQC de Iso-3 em DMSO-d ₆	362
Figura 7.105 Espectro 2D de HMBC de Iso-3 em DMSO-d ₆	363
Figura 7.106 Espectro de ESI/MS de Iso-3	363
Figura 7.107 Espectro de ESI/MS ² do ião $[M + Na]^+$ de Iso-3	364
Figura 7.108 Espectro de RMN ¹ H de Iso-4 em DMSO-d ₆	365
Figura 7.109 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-4 em DMSO-d ₆	366

Figura 7.110 Espectro 2D de COSY de Iso-4 em DMSO-d ₆	366
Figura 7.111 Espectro 2D de HMQC de Iso-4 em DMSO-d ₆	367
Figura 7.112 Espectro 2D de HMBC de Iso-4 em DMSO-d ₆	367
Figura 7.113 Espectro de ESI/MS de Iso-4	368
Figura 7.114 Espectro de ESI/MS ² do ião [M + H] ⁺ de Iso-4	368
Figura 7.115 Espectro de ESI/MS ² do ião precursor a m/z 434 de Iso-4	369
Figura 7.116 Espectro de RMN ¹ H de Iso-5 em DMSO-d ₆	370
Figura 7.117 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-5 em DMSO-d ₆	371
Figura 7.118 Espectro 2D de COSY de Iso-5 em DMSO-d ₆	371
Figura 7.119 Espectro 2D de HMQC de Iso-5 em DMSO-d ₆	372
Figura 7.120 Espectro 2D de HMBC de Iso-5 em DMSO-d ₆	372
Figura 7.121 Espectro de ESI/MS de Iso-5	373
Figura 7.122 Espectro de ESI/MS ² do ião [M + Na] ⁺ de Iso-5	373
Figura 7.123 Espectro 2D de COSY de 233 em CD ₃ OD.....	375
Figura 7.124 Espectro 2D de HMQC de 233 em CD ₃ OD.....	375
Figura 7.125 Espectro 2D de HMBC de 233 em CD ₃ OD.....	376
Figura 7.126 Espectro de RMN ¹ H de Iso-6 em DMSO-d ₆	378
Figura 7.127 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-6 em DMSO-d ₆	378
Figura 7.128 Espectro 2D de COSY de Iso-6 em DMSO-d ₆	379
Figura 7.129 Espectro 2D de HMQC de Iso-6 em DMSO-d ₆	379
Figura 7.130 Espectro 2D de HMBC de Iso-6 em DMSO-d ₆	380
Figura 7.131 Espectro de ESI/MS de Iso-6	380
Figura 7.132 Espectro de ESI/MS ² do ião [M + Na] ⁺ de Iso-6	381
Figura 7.133 Espectro de RMN ¹ H de Iso-7 em DMSO-d ₆	382
Figura 7.134 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-7 em DMSO-d ₆	383
Figura 7.135 Espectro 2D de COSY de Iso-7 em DMSO-d ₆	383
Figura 7.136 Espectro 2D de HMQC de Iso-7 em DMSO-d ₆	384
Figura 7.137 Espectro 2D de HMBC de Iso-7 em DMSO-d ₆	384
Figura 7.138 Espectro de ESI/MS de Iso-7	385
Figura 7.139 Espectro de ESI/MS ² do ião [M + Na] ⁺ de Iso-7	385
Figura 7.140 Espectro de RMN ¹ H de Iso-8 em DMSO-d ₆	387
Figura 7.141 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-8 em DMSO-d ₆	387

Figura 7.142 Espectro 2D de COSY de Iso-8 em DMSO-d ₆	388
Figura 7.143 Espectro 2D de HMQC de Iso-8 em DMSO-d ₆	388
Figura 7.144 Espectro 2D de HMBC de Iso-8 em DMSO-d ₆	389
Figura 7.145 Espectro de ESI/MS de Iso-8	389
Figura 7.146 Espectro de ESI/MS ² do ião [M + Na] ⁺ de Iso-8	390
Figura 7.147 Espectro de RMN ¹ H de Iso-9 em DMSO-d ₆	391
Figura 7.148 Espectro de RMN ¹³ C APT de Iso-9 em DMSO-d ₆	392
Figura 7.149 Espectro 2D de COSY de Iso-9 em DMSO-d ₆	392
Figura 7.150 Espectro 2D de HMQC de Iso-9 em DMSO-d ₆	393
Figura 7.151 Espectro 2D de HMBC de Iso-9 em DMSO-d ₆	393
Figura 7.152 Espectro de ESI/MS de Iso-9	394
Figura 7.153 Espectro de ESI/MS ² do ião [M + Na] ⁺ de Iso-9	394

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 Intervalo de distâncias (Å) entre os heteroátomos em ponte (X = O, N) e os átomos de carbono dos anéis benzênicos (C _A) e dos anéis de triazina (C _D)	19
Tabela 1.2 Distâncias (Å) entre os anéis de triazina e os anéis benzênicos de 82 e 87	19
Tabela 1.3 Constantes de associação K_{ass} (M ⁻¹) obtidas por ensaios de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ no reconhecimento dos aniões bz ⁻ , ph ²⁻ , iph ²⁻ , tph ²⁻ e btc ³⁻ pelos receptores 89 , 90 e 128	24
Tabela 1.4 Constantes de associação K_{ass} (M ⁻¹) obtidas no reconhecimento de aniões por titulações de RMN ¹ H com 139 – 141 , 143 , 145 e 146	27
Tabela 1.5 Constantes de associação K_{ass} (M ⁻¹ , M ⁻² para K ₂) das associações de aniões com 139 , 145 , 152 – 154 determinadas por RMN ¹ H em DMSO-d ₆	33
Tabela 1.6 Constantes de associação K_{ass} (M ⁻¹ , M ⁻² para K ₂) obtidas no reconhecimento de aniões com 155 , 156 e 158 – 161 por RMN ¹ H em vários solventes (A – E)	36
Tabela 1.7 Constantes de associação K_{ass} (M ⁻¹) obtidas através de técnicas de UV-Vis e fluorescência (*) em MeCN no reconhecimento dos aniões AcO ⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻ , (EtO) ₂ PO ₂ ⁻ , HSO ₄ ⁻ e Cl ⁻ pelos receptores 162 – 167	40
Tabela 2.1 Distribuição isotópica dos picos [M ³⁵ Cl ₄ + H] ⁺ e [M ³⁵ Cl ₄ + Na] ⁺ de 182 com as respectivas intensidades relativas na gama das massas moleculares de cada grupo de picos	68
Tabela 2.2 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ¹ H e RMN ¹³ C APT de A₂ e A₁ em DMSO-d ₆ (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento)	72
Tabela 2.3 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ¹ H e RMN ¹³ C APT de A₂Me₄ em CDCl ₃ (desvio químico multiplicidade e constantes de acoplamento).78	78
Tabela 2.4 Atribuição dos sinais presentes nos espectros de RMN ¹ H e RMN ¹³ C APT de L₂ e L₁ em DMSO-d ₆ (incluindo multiplicidade e constantes de acoplamento, quando aplicável)	96
Tabela 2.5 Atribuição dos sinais de RMN ¹ H e RMN ¹³ C APT de U₂ e U₁ em DMSO-d ₆ (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento, quando aplicável)	111
Tabela 2.6 Atribuição dos sinais de RMN ¹ H e RMN ¹³ C APT de U₂Me₄ em CDCl ₃ (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento, quando aplicável)	114
Tabela 2.7 Distâncias (Å), ângulos de ligação e de torção (°) seleccionados para as quatro moléculas de U₂Me₄	117

Tabela 2.8 Dimensões médias das ligações (Å) por ponte de hidrogénio do tipo N-H···O e dos respectivos ângulos de ligação (°) para as quatro moléculas de U₂Me₄	119
Tabela 3.1 Valores de K_{ass} (M ⁻¹) para as associações de A₂Me₄ com AcO ⁻ , ox ²⁻ , mal ²⁻ , suc ²⁻ , glu ²⁻ e dg ²⁻ em CDCl ₃	143
Tabela 3.2 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O para os complexos de A₂Me₄ com os aniões ox ²⁻ , mal ²⁻ , suc ²⁻ e glu ²⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação. ..	145
Tabela 3.3 Protões cujos sinais foram utilizados no cálculo das constantes de associação e valor de K_{ass} (M ⁻¹) para as associações de U₂Me₄ com AcO ⁻ , ox ²⁻ , mal ²⁻ , suc ²⁻ , glu ²⁻ e dg ²⁻ em CDCl ₃	154
Tabela 3.4 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O dos complexos de U₂Me₄ com os aniões ox ²⁻ , mal ²⁻ , suc ²⁻ e glu ²⁻ monitorizadas durante 50 ns de simulação.	156
Tabela 3.5 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O para os complexos de A₂Me₄ com os aniões fum ²⁻ e male ²⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.	167
Tabela 3.6 Distâncias N···O médias das ligações por ponte de hidrogénio N-H···O entre A₂Me₄ e os aniões fum ²⁻ e male ²⁻ monitorizadas durante 50 ns de simulação.	167
Tabela 3.7 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O para os complexos de U₂Me₄ com os aniões fum ²⁻ e male ²⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.	176
Tabela 3.8 Distâncias N···O médias das ligações por ponte de hidrogénio N-H···O entre U₂Me₄ e os aniões fum ²⁻ e male ²⁻ monitorizadas durante 50 ns de simulação.	177
Tabela 3.9 Constantes de afinidade K_{ass} (M ⁻¹) determinadas para as associações de A₂Me₄ e U₂Me₄ com os aniões isoméricos estudados em CDCl ₃	177
Tabela 3.10 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O para o complexo de A₂Me₄ com o anião SO ₄ ²⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.	182
Tabela 3.11 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O para o complexo de A₂Me₄ com o anião H ₂ PO ₄ ⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.	186
Tabela 3.12 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O para o complexo de U₂Me₄ com o anião SO ₄ ²⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.	190
Tabela 3.13 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H···O para o complexo de U₂Me₄ com o anião H ₂ PO ₄ ⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.	192
Tabela 3.14 Constantes de afinidade K_{ass} (M ⁻¹ , ou M ⁻² para H ₂ PO ₄ ⁻) determinadas para as associações de A₂Me₄ e U₂Me₄ com polioxaniões em CDCl ₃	193
Tabela 4.1 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ¹ H de Iso-2 a Iso-5 em DMSO-d ₆ (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento).	225
Tabela 4.2 Atribuição das ressonâncias (desvio químico) presentes nos espectros de RMN ¹³ C APT de Iso-2 a Iso-5 em DMSO- d ₆	225

Tabela 4.3 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ^1H de Iso-6 – Iso-9 em DMSO- d_6 (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento).	229
Tabela 4.4 Atribuição das ressonâncias (desvio químico) presentes nos espectros de RMN ^{13}C APT de Iso-6 – Iso-9 em DMSO- d_6	229
Tabela 4.5 Frequência (cm^{-1}) das bandas de IV relativas ao estiramento das ligações C=O dos grupos carbonilo de Iso-6 a Iso-9	230
Tabela 5.1 Constantes de afinidade K_{ass} (M^{-1}) determinadas para as associações.	246
Tabela 5.2 Constantes de afinidade K_{ass} (M^{-1}) determinadas para as associações.	253
Tabela 5.3 Constantes de afinidade determinadas para as associações dos derivados de isoftalamida Iso-1 , Iso-2 , Iso-4 , Iso-6 e Iso-8 com Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} em DMSO- d_6	260
Tabela 7.1. Dados cristalográficos de parâmetros de refinamento seleccionados para o macrociclo U₂Me₄	399
Tabela 7.2 Quantidade relativa de anião em cada tubo de RMN após cada adição para cada tipo de receptor.	401

Índice de Equações

Equação 7.1	401
Equação 7.2	403
Equação 7.3	403
Equação 7.4	403
Equação 7.5	403
Equação 7.6	404
Equação 7.7	404
Equação 7.8	405

ESTADO DA ARTE

A Química Supramolecular é uma área interdisciplinar entre a Química e a Biologia que tem despertado bastante interesse ao longo das últimas quatro décadas. O conceito inerente deriva da Biologia e está relacionado com a formação de entidades complexas a partir de fragmentos relativamente simples, através do reconhecimento molecular.¹ Estes processos baseiam-se na complementaridade (de funcionalidade, geometria, tamanho, etc.) entre moléculas do receptor e outras espécies (designadas habitualmente como substratos ou ligandos, dependendo da área científica) como catiões, aniões ou moléculas neutras.¹ A associação supramolecular receptor-substrato é mediada através de inúmeras interacções não-covalentes, como por exemplo do tipo $X-H \cdots \pi$ ($X = N, O$ ou C), $C-H \cdots O$, $\pi \cdots \pi$ (face a face e face – vértice), $catião \cdots \pi$ e $anião \cdots \pi$, de van der Waals e efeitos hidrofóbicos, como ilustradas subsequentemente durante este capítulo. Adicionalmente, as moléculas de receptor podem reconhecer-se a elas próprias através de mecanismos denominados por auto-agregação. Estes mecanismos desempenham um papel fundamental na manutenção de muitos sistemas biológicos, como por exemplo na associação de duas camadas de fosfolípidos para formar membranas celulares.² Estas são compostas ainda por outras estruturas, nomeadamente lípidos, açúcares e proteínas.

Através do princípio da complementaridade, as estruturas membranares organizadas permitem a entrada de nutrientes necessários para o funcionamento da célula, bem como a saída de alguns produtos metabólicos. Mais precisamente, o transporte selectivo de aniões (por exemplo acetato, cloreto, bicarbonato, fosfato, sulfato, nitrato, piruvato, L-lactato e propionato) através das membranas biológicas é essencial na manutenção de inúmeras funções orgânicas bioenergéticas, de sinalização e de respiração, bem como catálise de reacções químicas e manutenção de estruturas biologicamente activas de biopolímeros, entre outras.³ A transferência de aniões entre ambientes polares aquosos (interior e exterior da célula) através da estrutura apolar das membranas fosfolipídicas pode ocorrer (a) por meio de ionóforos ou através da (b) activação de canais transmembranares (proteínas) portadores de filtros de selectividade que permitem a passagem de determinadas espécies (Figura 1.1).^{3,4} Este último, ao abrir uma passagem directa entre o interior e o exterior da célula, permite um transporte mais

eficiente de aniões relativamente ao primeiro, no qual o receptor se liga ao ião na fase aquosa, transportando-o através da membrana e libertando-o de seguida. Neste processo a molécula funciona como um carregador.

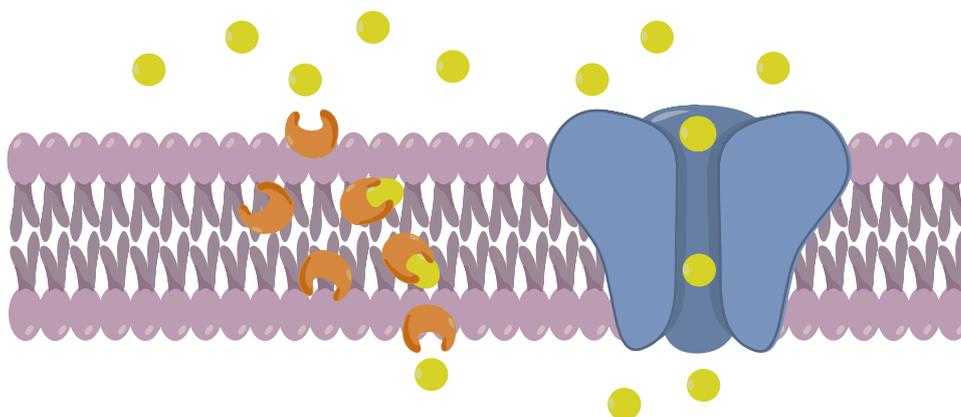


Figura 1.1 Transporte de aniões (amarelo) realizado por carregadores (cor de laranja) e por canais transmembranares (azul) através de uma membrana lipídica (lilás).

Recentemente tem sido associado um grande número de doenças a mutações genéticas nos canais proteicos de aniões, principalmente de cloreto.^{5,6} Alguns exemplos destas doenças (denominadas canalopatias) são a doença de Best (degeneração macular), síndrome de Angelman (distúrbios neurológicos), duas formas de miotonia (tensão muscular), nefrolitíase e fibrose quística, entre outras.^{6,7,8} Esta última é uma doença genética causada por mutações no denominado canal de cloro regulador da conductância transmembranar da fibrose quística (RTFQ),⁹ cujo funcionamento anormal impede o transporte de água e NaCl através do epitélio, bloqueando vias do corpo com muco. Consequentemente surgem sintomas de doenças pulmonares, falha pancreática exócrina, entre outros. Actualmente não existe cura para a fibrose quística e a esperança média de vida de um paciente com esta doença ronda os trinta e sete anos.¹⁰

Neste contexto tornam-se peremptórias a concepção e a síntese de moléculas que actuem como receptores e transportadores artificiais de aniões que mimetizem o transporte realizado pelos receptores biológicos, tendo em vista a sua utilização futura em terapias de substituição.¹¹ Estas moléculas terão de conter grupos de reconhecimento molecular que, à semelhança do observado frequentemente nos sistemas biológicos,

actúan por complementaridade com a estrutura dos substratos a transportar.¹² Muitas das vezes, estes grupos são compostos por funções amida, ureia, tiourea, hidroxilo, e/ou por anéis pirrole, indole, triazole, triazina e piridina. Na Figura 1.2 estão ilustrados alguns exemplos de receptores sintéticos que efectúan transporte de aniões através de sistemas membranares. A oligonaftalenodiimida **1**,¹³ o heptapéptido **2**¹⁴ e o calix[4]areno **3-alt**,¹⁵ (*alt* = conformação 1,3-alternada) são exemplos de receptores que formam canais transmembranares para a passagem de cloreto, mimetizando canais biológicos. O calix[4]areno **3**, adoptando uma conformação em cone (**3-cone**), efectua também o transporte de cloreto através de membranas, mas neste caso como carregador.¹⁶ Este mecanismo de transporte foi também observado para derivados de prodigiosina¹⁷ e de isoftalamida,¹⁸ exemplificados na Figura 1.2 pelas moléculas **4** e **5** respectivamente. Adicionalmente, o composto **6**,¹⁹ cuja estrutura foi inspirada num fosfolípido, efectua transporte transmembranar de cloreto através de um mecanismo de retransmissão (*relay*), o qual é mais complexo e não natural.

O transporte de aniões através destes mecanismos ocorre frequentemente em condições de electroneutralidade, nomeadamente por troca iónica do tipo X^-/Y^- (*antiport*) ou co-transporte do tipo M^+X^- (*symport*). Por exemplo, a isoftalamida **5**¹⁸ actua por troca iónica de Cl^-/NO_3^- ou Cl^-/HCO_3^- , enquanto que o derivado de prodigiosina **4**¹⁷ realiza co-transporte de H^+Cl^- . O co-transporte de HCl, observado para a prodigiosina e seus derivados,²⁰ promove a apoptose selectiva de células tumorais, sendo esta uma das características procuradas em possíveis agentes anticancerígenos. Estes mecanismos de transporte são habitualmente estudados com recurso a vesículas (EYPC, POPC, POPC-colesterol, DOPC, entre outras), as quais contêm ou são suspensas em meios ricos em iões (aniões e catiões para co-transporte, sob a forma de sais) a serem estudados (NaCl, NaHCO₃, NaNO₃, Na₂SO₄, entre outros). O transportador pode ser incorporado no interior, na parede ou no meio extravésicular. Subsequentemente, o transporte transmembranar é monitorizado utilizando corantes fluorescentes (piranina,²¹ lucigenina,²² safranina O,²³ entre outras) que respondem ao aparecimento ou desaparecimento dos iões em solução. Alternativamente podem ser utilizados eléctrodos selectivos de aniões²⁴ ou técnicas de RMN.²⁵

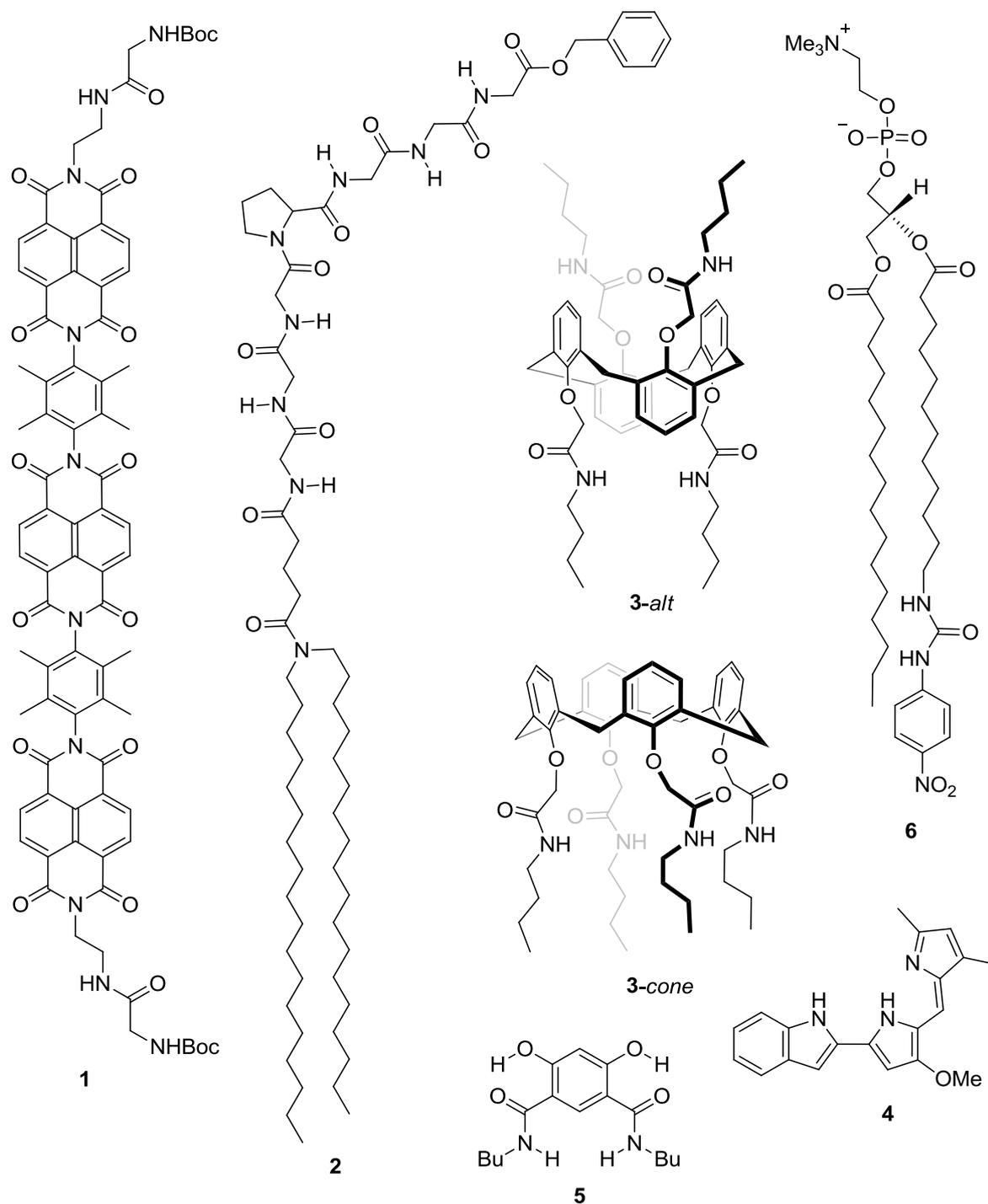


Figura 1.2 Exemplos de receptores sintéticos que formam canais transmembranares de aniões (1, 2, 3-alt), que actuam como carregadores de aniões (3-cone, 4, 5) e que actuam através de um mecanismo de retransmissão (6).

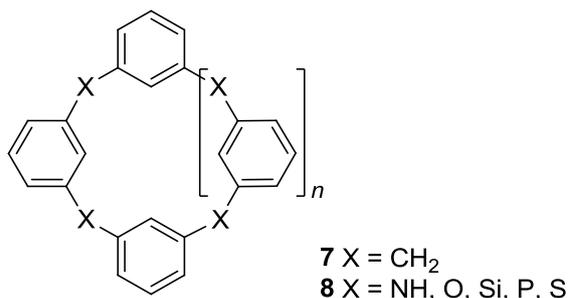
Deve salientar-se que um receptor de aniões não é necessariamente um bom transportador. Na verdade, a constante de afinidade para o anião deve de ser suficiente elevada para o receptor coordenar o anião em fase aquosa, mas não tão elevada que impeça o anião de ser libertado após o complexo ter atravessado a bicamada de fosfolípidos.

Para uma consulta bibliográfica sobre transporte de aniões por receptores sintéticos de várias famílias, o leitor é dirigido para os artigos de revisão recentes por P. A. Gale,²⁶ G. W. Gokel²⁷ e S. Matile.²⁸

Nos subcapítulos seguintes é apresentada uma revisão bibliográfica dos desenvolvimentos recentes na síntese, reconhecimento molecular e/ou transporte transmembranar de aniões por receptores sintéticos baseados nas estruturas de heteracalix[*n*]arenos, com especial atenção relativamente a aza- e oxacalix[4]arenos, e de isoftalamidas. De acordo com os estudos realizados no âmbito desta tese serão relatados preferencialmente exemplos envolvendo aniões halogeneto, aniões carboxilato lineares e/ou quirais e também polioxaniões.

1.1 Heteracalix[*n*]arenos

Os calix[*n*]arenos (**7**, Esquema 1.1), também denominados [1_{*n*}]metaciclofanos,²⁹ estão incluídos no leque de plataformas mais utilizadas na concepção de receptores sintéticos,³⁰⁻³³ no qual se incluem também éteres de coroa e criptandos, entre outros. Os calix[*n*]arenos possuem alguma flexibilidade conformacional e, sendo facilmente funcionalizados com uma grande variedade de substituintes, originam cavidades pré-organizadas com diferentes tamanhos e formas, as quais têm sido utilizadas extensivamente para o reconhecimento molecular de catiões, aniões, pares iónicos, e moléculas neutras.³²⁻³⁴ Receptores calixarénicos com arquitecturas mais ou menos sofisticadas têm sido sintetizados para aplicações diversas como, por exemplo, separação enantioselectiva de misturas racémicas³⁵ e transporte através de membranas de substratos com importância biológica, como referido anteriormente.^{33,36}



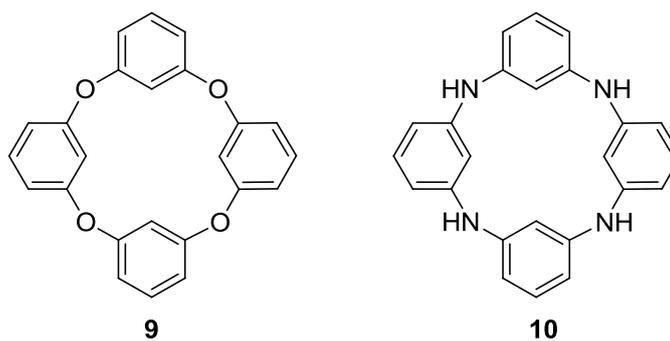
Esquema 1.1

1.1.1 Síntese de heteracalixarenos

Nas últimas duas décadas, um dos avanços mais interessantes na química dos calixarenos foi a substituição das pontes de metileno entre os anéis aromáticos por heteroátomos, nomeadamente átomos de azoto, oxigénio, silício, fósforo, enxofre e selénio, originando novas famílias de moléculas designadas genericamente por heteracalixarenos (**8**, Esquema 1.1).^{37,38} Frequentemente, as sub-unidades destes receptores são anéis pirrólicos, piridínicos ou outros fragmentos heteroarénicos em detrimento de anéis benzénicos. As propriedades electrónicas dos heteroátomos em ponte, por exemplo de átomos de azoto (os quais podem estar nos estados de hibridação sp^2 e/ou sp^3) em azacalix(hetero)arenos, determinam o grau de conjugação entre os anéis aromáticos, conferindo propriedades conformacionais únicas e regulando a forma e o tamanho da cavidade.³⁹

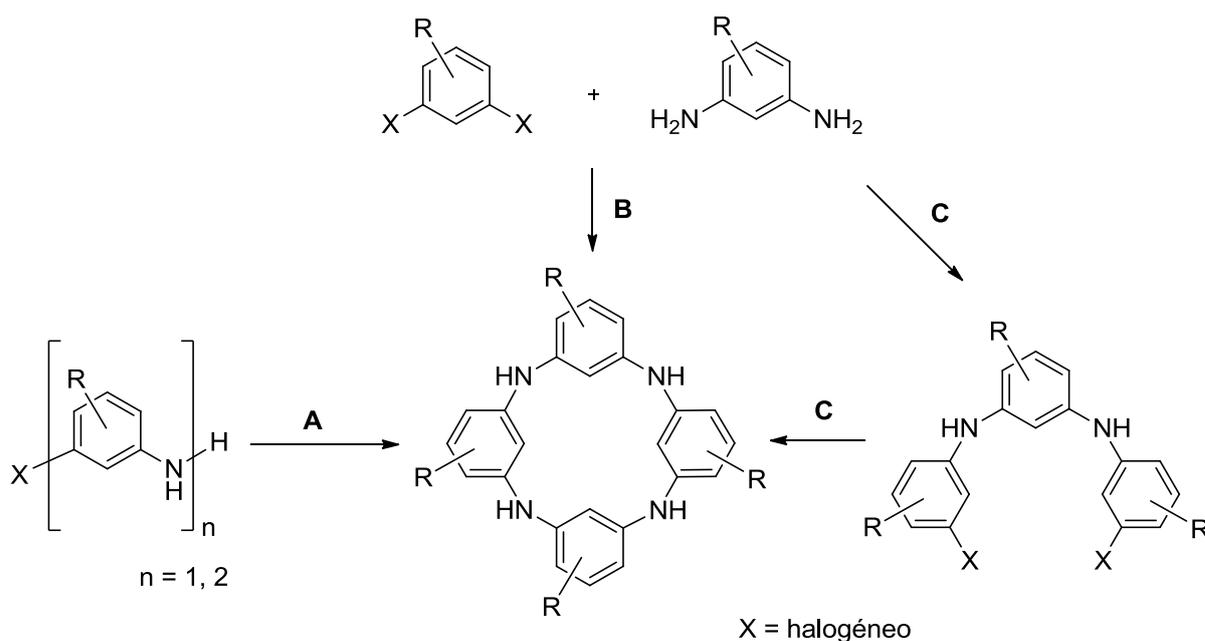
Na literatura encontra-se reportado um número muito significativo de heteracalix[n]arenos com um número variável de unidades heteroaromáticas, com n entre 3 e 20.⁴⁰ No entanto, no âmbito desta tese apenas serão abordados os desenvolvimentos recentes na química de heteracalix[4]arenos com pontes de azoto, oxigénio, ou pontes mistas destes dois elementos, desde a síntese ao reconhecimento de aniões, sendo que ambos ainda se encontram a dar os primeiros passos.

Os primeiros oxa-⁴¹ e azacalix[4]arenos⁴² (respectivamente **9** e **10**, Esquema 1.2) foram reportados na década de 1960, não tendo no entanto merecido grande atenção nos 40 anos subsequentes.



Esquema 1.2

Na última década foram desenvolvidas três estratégias de síntese deste tipo de moléculas, as quais se encontram delineadas a título de exemplo para um azacalix[4]areno genérico no Esquema 1.3 e identificadas como A, B e C.³⁸



Esquema 1.3

No método A ocorre auto-condensação intermolecular entre grupos nucleófilos, normalmente grupos NH, e átomos de carbono activados com átomos de halogéneo de quatro monómeros ou dois dímeros iguais, formando-se oligómeros lineares que, posteriormente, ciclizam para originar o macrociclo. Estas reacções são conduzidas em condições de Buchwald-Hartwig⁴³ utilizando catalisadores de paládio, $\text{PdCl}_2[\text{P}(o\text{-tolil})_3]_2$ ⁴⁴

ou $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,⁴⁵ tendo sido obtidos os azacalix[4]areno **12**⁴⁴ e azacalix[4]piridina **18**⁴⁵ representados na Figura 1.3. Contudo, com esta metodologia podem formar-se vários azacalix[*n*]arenos ou azacalix[*n*]piridinas (com *n* entre 3 e 8) de diferentes dimensões (**11**, **13-17**, **19-22**) com baixos rendimentos numa mesma reacção. Utilizando CuI ⁴⁵ ou DIPEA ^{46,47} como base foi possível obter selectivamente os azacalixarenos **17** e **23-26**, respectivamente (Figura 1.3).

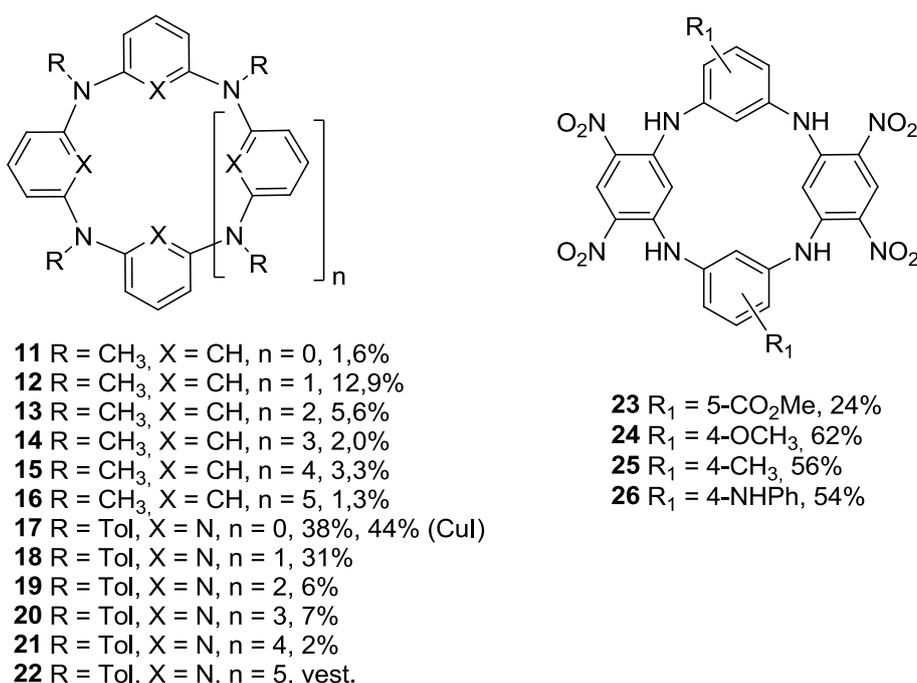
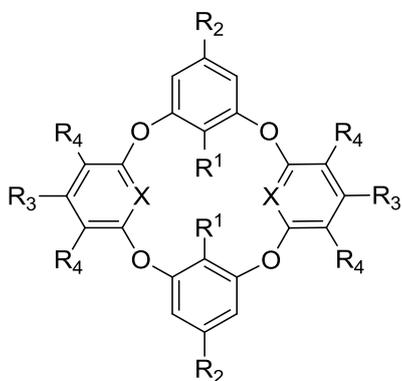
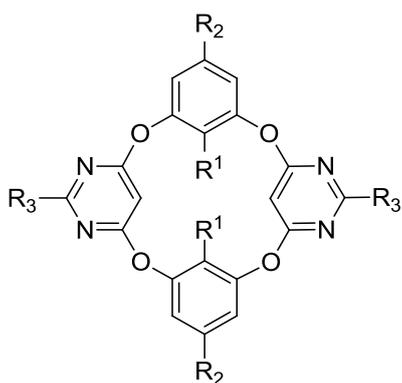


Figura 1.3 Azacalix[*n*]arenos (*n* = 3 - 8) **11-16**, **23-26** e azacalix[*n*]piridinas (*n* = 3 - 8) **17-22** sintetizados pela metodologia de auto-condensação intramolecular (método A).

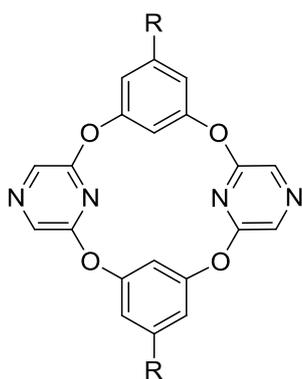
O método B consiste na condensação directa entre um di-halogeneto aromático e um dinucleófilo aromático, ambos habitualmente substituídos em posição *meta*. A sua eficiência é notória na síntese de heteracalixarenos com pontes de oxigénio, nomeadamente os oxacalix[4]arenos **27-35**,⁴⁸ oxacalix[2]areno[2]piridinas **36-43**,⁴⁹ oxacalix[2]areno[2]pirimidinas **44-50**^{40,49} e oxacalix[2]areno[2]pirazinas **51-53**⁴⁹ (Figura 1.4) utilizando K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 como base. Contudo, esta metodologia revelou ser pouco adequada para a síntese dos azacalix[4]arenos **10**, **54-57**,^{42,46,50-52} azacalix[4]pirimidinas **61-64**⁵³ e azacalix[4]piridina **65**⁵⁴ (Figura 1.5) em condições básicas (K_2CO_3 ,^{42,50,51} NaH ,⁵³ DIPEA ⁴⁶) ou na presença do catalisador de paládio (0) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,^{52,54} tendo inclusivamente ocorrido formação dos macrociclos **58-60** e **66** de maiores dimensões.



- 27 X = CH, R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = NO₂, 74%
 28 X = CH, R₁ = R₃ = H, R₂ = CO₂Me, R₄ = NO₂, 92%
 29 X = CH, R₁ = R₃ = H, R₂ = Me, R₄ = NO₂, 87%
 30 X = CH, R₁ = R₃ = H, R₂ = C₅H₁₁, R₄ = NO₂, 91%
 31 X = CH, R₁ = R₃ = H, R₂ = CHO, R₄ = NO₂, 75%
 32 X = CH, R₁ = OH, R₂ = R₃ = H, R₄ = NO₂, 88%
 33 X = CH, R₁ = OH, R₂ = *t*-Bu, R₃ = H, R₄ = NO₂, 89%
 34 X = CH, R₁ = OH, R₂ = CO₂Et, R₃ = H, R₄ = NO₂, 86%
 35 X = CH, R₁ = R₃ = H, R₂ = OH, R₄ = NO₂, 90%
 36 X = N, R₁ = R₃ = H, R₂ = CO₂Me, R₄ = CN, 95%
 37 X = N, R₁ = R₃ = H, R₂ = C₅H₁₁, R₄ = CN, 93%
 38 X = N, R₁ = OH, R₂ = CO₂Et, R₃ = H, R₄ = CN, 86%
 39 X = N, R₁ = OH, R₂ = *t*-Bu, R₃ = H, R₄ = CN, 84%
 40 X = N, R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = Et, R₄ = CN, 89%
 41 X = N, R₁ = OH, R₂ = CO₂Et, R₃ = Et, R₄ = CN, 84%
 42 X = N, R₁ = R₃ = H, R₂ = C₅H₁₁, R₄ = Cl, 88%
 43 X = N, R₁ = R₃ = H, R₂ = CO₂Me, R₄ = Cl, 70%



- 44 R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = Ph, 78%
 45 R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = SMe, 65%
 46 R₁ = R₂ = H, R₃ = Ph, 80%
 47 R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = Ph, 31%
 48 R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = H, 15%
 49 R₁ = R₃ = H, R₂ = CH₃, 91%
 50 R₁ = R₃ = H, R₂ = C₅H₁₁, 90%



- 51 R = CH₃, 87%
 52 R = CO₂Me, 81%
 53 R = C₅H₁₁, 91%

Figura 1.4 Oxcalix[4]arenos **27-35**, oxcalix[2]areno[2]piridinas **36-43**, oxcalix[2]areno[2]pirimidinas **44-50** e oxcalix[2]areno[2]pirazinas **51-53** sintetizados pela metodologia de condensação directa (método B).

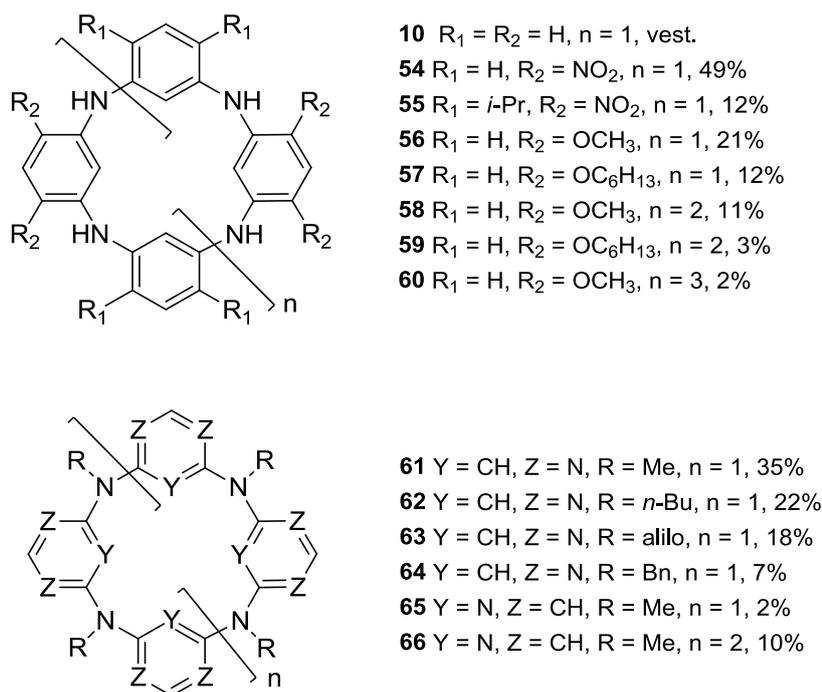


Figura 1.5 Azacalix[n]arenos ($n = 4, 6$ ou 8) **10, 54-60**, azacalix[4]pirimidinas **61-64** e azacalix[n]piridinas ($n = 4$ ou 6) **65** e **66** sintetizados pela metodologia de condensação directa B.

No método C ocorre em primeiro lugar a formação de um intermediário trimérico em condições básicas (KOT-Bu, DIPEA, K_2CO_3), por reacção entre um dinucleófilo aromático e duas unidades aromáticas reactivas, frequentemente derivadas de piridinas, pirimidinas ou triazinas (cloreto cianúrico), contendo pelo menos dois grupos electrodeficientes em posição *meta*. Este intermediário reage posteriormente com mais uma unidade aromática nucleofílica, igual ou diferente da inicial, para formar o heteracalixareno final em condições básicas. Esta metodologia, inicialmente desenvolvida por M.-X. Wang e colaboradores,^{39,55,56} apresenta como vantagem a formação controlada dos macrociclos alvo através de duas reacções S_NAr sucessivas, em que a reacção de macrociclização é realizada em condições de alta diluição, habitualmente em acetona ou acetonitrilo. Desta forma é promovida a formação de macrociclo-alvo reduzindo a percentagem de produtos de dimensões diferentes. Neste contexto, diversas tetraoxa- (**67-73, 75**), azatrioxa- (**77**), diazadioxa- (**78, 79**), triazaoxa- (**80, 81**) e tetraazacalix[2]areno[2]triazinas (**82-92**), representadas na Figura 1.6, já foram formadas através desta metodologia em condições básicas de DIPEA,^{39,47,55-61} K_2CO_3 ³⁹ ou $NaHCO_3$.^{62,63} Por sua vez, utilizando NaH como base foram obtidos azacalix[4]pirimidinas

(61-64, 93-95),⁵³ enquanto que azacalix[2]areno[2]piridinas (96, 97, 99), azacalix[1]areno[3]piridinas (100-102), azacalix[4]piridinas (65, 104-106) e tetraaza- (109-111, 115-116) e diazadioxacalix[4]areno (117-124), representados na Figura 1.7, foram sintetizados utilizando os catalisadores de paládio Pd(dba)₂^{64,65} e Pd₂(dba)₃.⁶⁶⁻⁷³

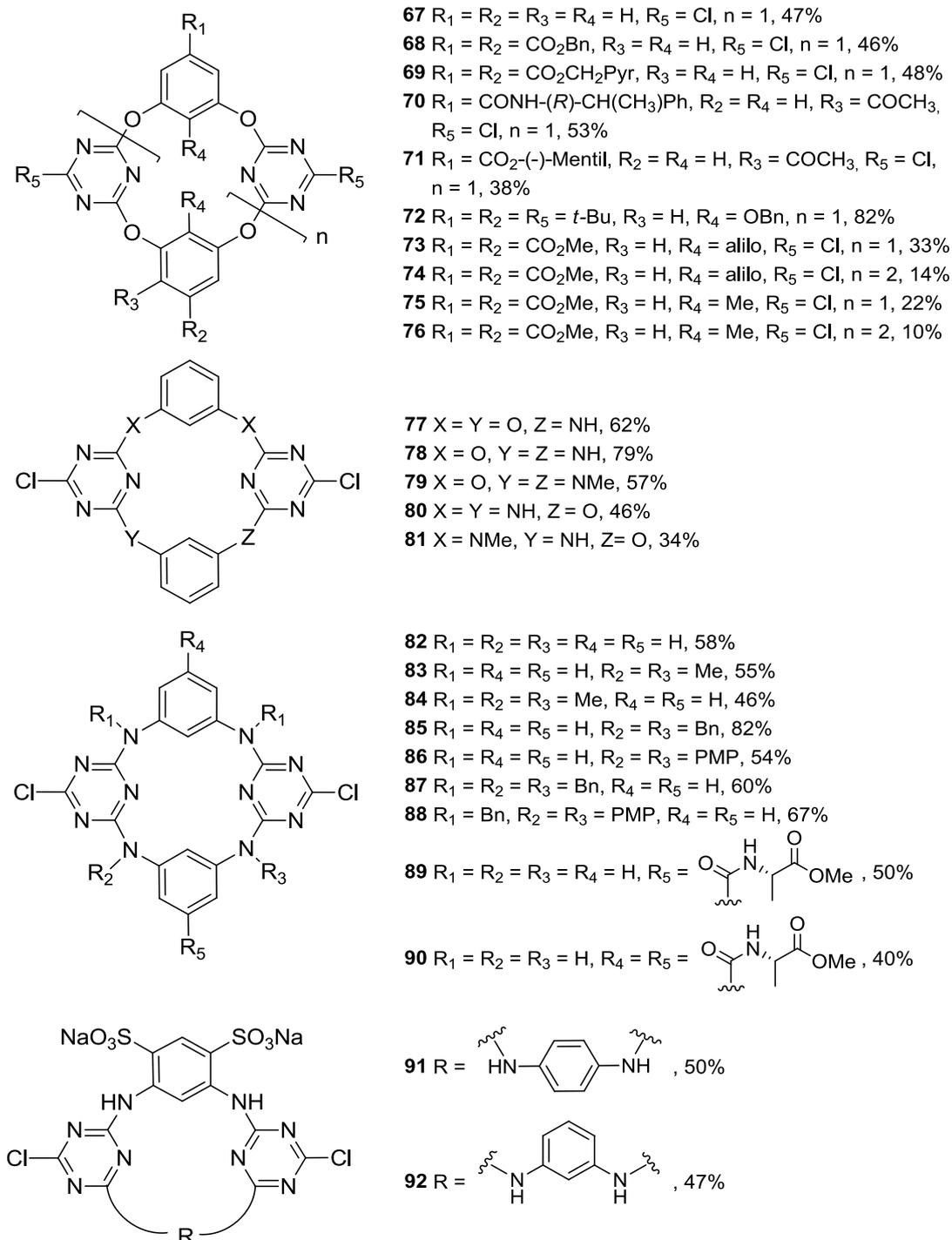


Figura 1.6 Tetraoxa- (67-76), azatrioxa- (77), diazadioxo- (78, 79), triazaoxa- (80, 81) e tetraazacalix[2]areno[2]triazinas (82-92) obtidas pelo método C.

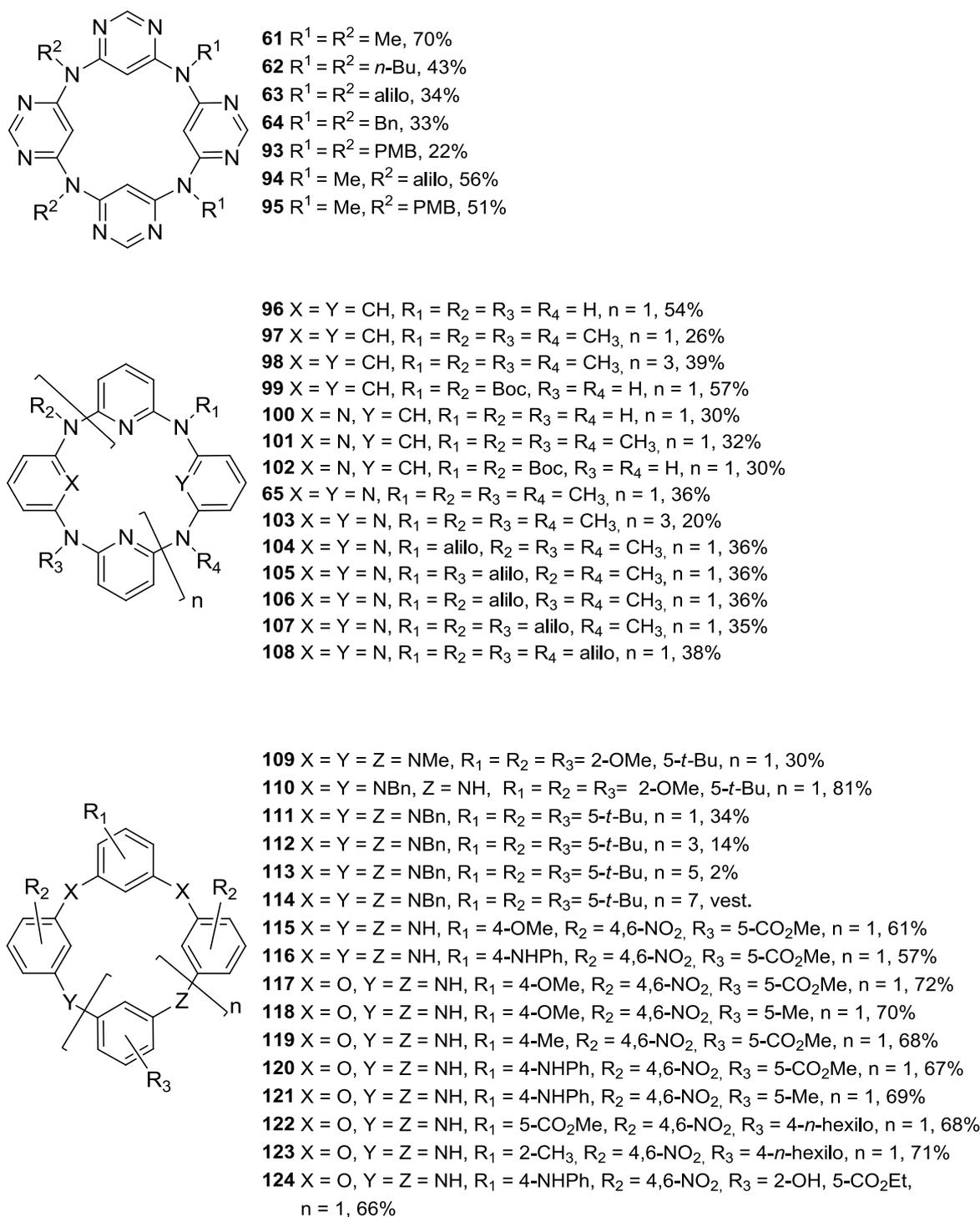
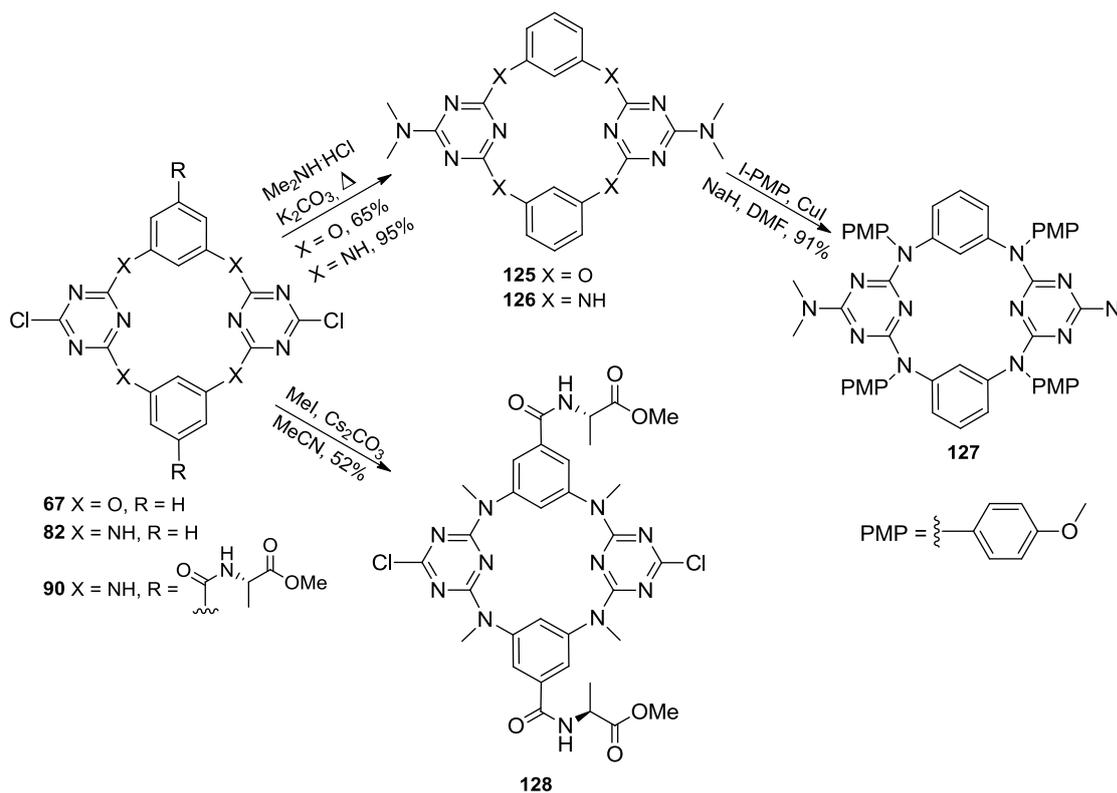


Figura 1.7 Azacalix[4]pirimidinas (**61-64**, **93-95**), azacalix[2]areno[2]piridinas (**96**, **97**, **99**), azacalix[4]areno[4]piridina (**98**), azacalix[1]areno[3]piridinas (**100-102**), azacalix[8]piridina (**103**), azacalix[4]piridinas (**65**, **104-108**), tetraaza- (**109-111**, **115**, **116**) e diazadioxacalix[4]arenos (**117-124**) e azacalix[n]arenos (**112** $n = 6$, **113** $n = 8$, **114** $n = 10$) obtidos pela metodologia de acoplamento por passos (método C).

Note-se que a síntese dos macrociclos **61-65** foi mais eficiente através do acoplamento por passos (método C) comparativamente à metodologia de condensação directa (método B) – ver página 12.

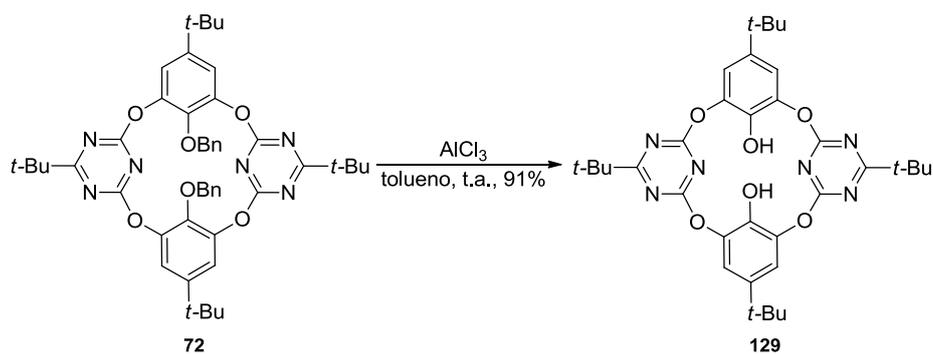
Como se pode constatar pelas estruturas esquematizadas nas figuras anteriores, a utilização de reagentes com grupos substituintes diversos permitiu sintetizar plataformas heteracalixarénicas com vários padrões de substituição, como por exemplo, as estruturas do oxacalix[2]areno[2]triazina **72**, substituído nos anéis aromáticos com grupos *tert*-butilo e benziloxilo,⁵⁹ e do azacalix[2]areno[2]triazina **90**, contendo grupos quirais derivados da estrutura da L-alanina ligados aos anéis benzénicos.⁶¹

A arquitectura heteracalix[2]areno[2]triazina é uma plataforma bastante versátil e acessível a transformações químicas tirando partido de posições reactivas, designadamente nos anéis aromáticos, principalmente por substituição dos átomos de cloro dos anéis de triazina^{57,74,75} (mas não exclusivamente⁵⁸), e também nas posições em ponte.^{57,61} Por exemplo, os átomos de cloro dos anéis de triazina do oxacalix[2]areno[2]triazina **67**⁷⁵ e do azacalix[2]areno[2]triazina **82**⁵⁷ foram substituídos eficientemente por grupos dimetilamina por S_NAr em THF e DMF, respectivamente, perto da temperatura de refluxo utilizando K₂CO₃ como base. Este processo originou os macrociclos **125** e **126** com rendimentos de 65% e 95%, respectivamente (Esquema 1.4). Subsequentemente, os átomos de azoto em ponte de **126** foram derivados com grupos *p*-metoxifenilo (PMP) na presença de sais de cobre e NaH em DMF quente com 91% de rendimento (**127**, Esquema 1.4).⁵⁷ A introdução de grupos metilo menos volumosos nos átomos de azoto em ponte do azacalix[2]areno[2]triazina quiral **90**, sintetizado no nosso laboratório, foi efectuada fazendo reagir este macrociclo com iodeto de metilo em acetonitrilo na presença de Cs₂CO₃.⁶¹ Esta transformação possibilitou a solubilização do macrociclo obtido (**128**, Esquema 1.4) em CDCl₃ para realização de estudos de reconhecimento de aniões por RMN ¹H (ver página 23).⁶¹



Esquema 1.4

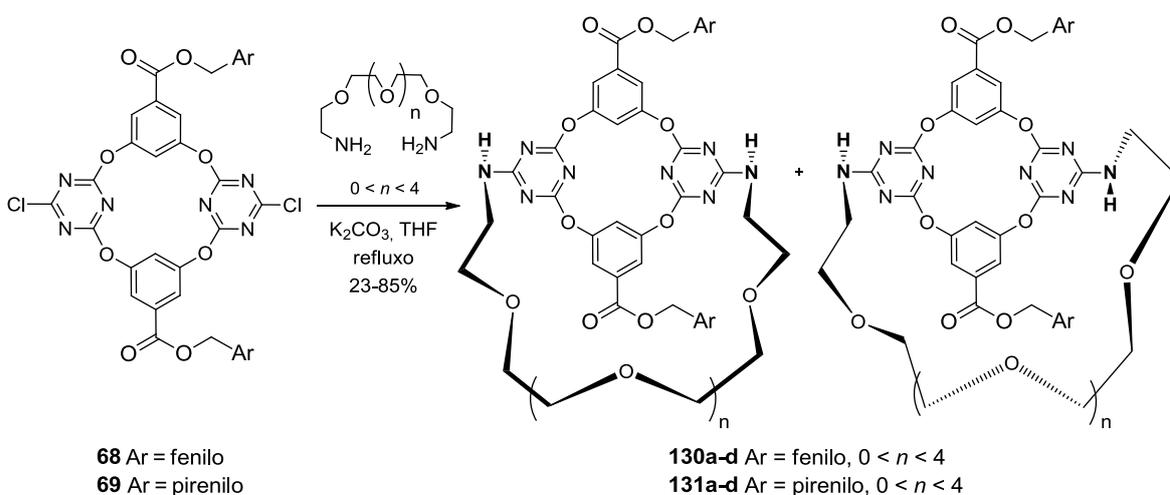
O tratamento do oxacalix[2]areno[2]triazina **72** com AlCl_3 em tolueno resulta na desprotecção selectiva e eficiente dos grupos benziloxilo (Esquema 1.5). Os grupos hidroxilo do macrociclo **129** actuam como dadores de ligações por ponte de hidrogénio com 1,10-fenantrolina, 4,4'-bipiridina e 2,2'-bipiridina.⁵⁸



Esquema 1.5

Tirando partido da reactividade dos átomos de cloro das unidades de triazina foram sintetizadas também estruturas bicíclicas^{55,56} e gaiolas moleculares.⁷⁶ Wang *et*

al.^{55,56} sintetizaram os éteres de coroa quirais **130a-d** e **131a-d** derivados dos oxalix[2]areno[2]triazinas pré-funcionalizados nos anéis benzênicos com grupos éster aromáticos **68** e **69**, respectivamente, por reacção com diaminas de cadeia polietérea ($0 < n < 4$) em presença de K_2CO_3 (Esquema 1.6). Diferentes conjugações dos grupos amina com os anéis de triazina levaram à formação de uma mistura de conformémeros *sin* e *anti* destas azacoroas. Os macrociclos **130a-d** foram estudados como receptores de aniões mono- e poliatômicos por fluorescência (ver página 23).^{55,56}



Esquema 1.6

1.1.2 Aspectos estruturais de heteracalix[2]areno[2]triazinas

Seguidamente discutem-se de forma sucinta os aspectos estruturais presentes em oxa- e azacalix[2]areno[2]triazinas quer na forma livre ou associados com aniões. Esta discussão poderia obviamente ser estendida a outros heteracalix[4]arenos com átomos de azoto e/ou de oxigénio em ponte, contudo encontrar-se-ia fora do enquadramento desta tese.

Os oxa- e azacalix[2]areno[2]triazinas apresentam geralmente uma conformação 1,3-alternada com simetria pontual aproximadamente C_{2v} . Esta conformação encontra-se ilustrada na Figura 1.8 com as estruturas cristalinas de **67**,³⁹ **82**,³⁹ **87**⁵⁷ (Figura 1.6) e **127**⁵⁷ (Esquema 1.4). Estas foram desenhadas com o código de cores descrito na legenda, e que foi utilizado em todas as figuras apresentadas nesta tese.

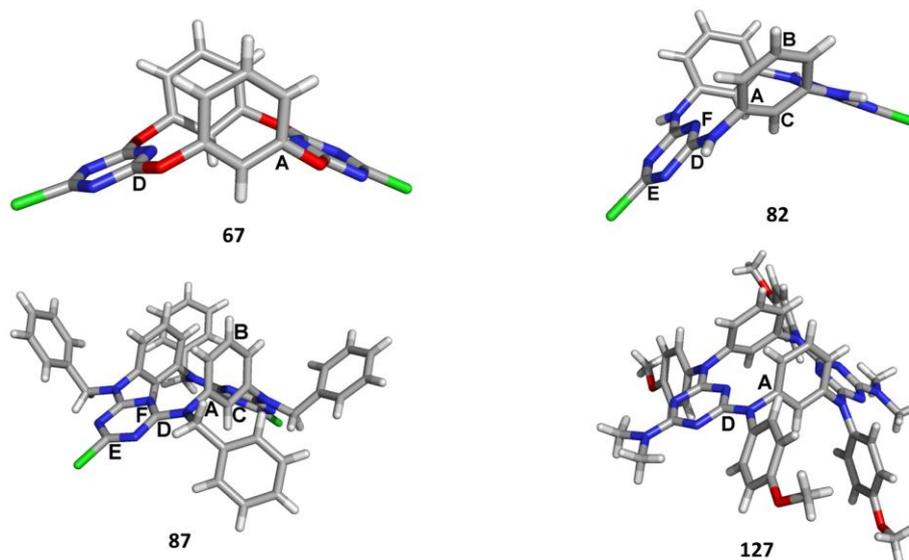


Figura 1.8 Estruturas do tetraoxacalix[2]areno[2]triazina **67**³⁹ e dos tetraazacalix[2]areno[2]triazinas **82**,³⁹ **87**⁵⁷ e **127**⁵⁷ determinadas por difracção de raios X de cristal único. Código de cores: carbono – cinzento, hidrogénio – branco, oxigénio – vermelho, azoto – azul, cloro – verde. A, B, C – átomos de carbono das posições 1, 2 e 5 dos anéis benzénicos; D, E – átomos de carbono das posições 1 e 5 dos anéis de triazina; F – átomo de azoto da posição 2 dos anéis de triazina.

Estas estruturas cristalinas de **67**, **82**, **87** e **127** apresentam diversos aspectos estruturais comuns a outros macrociclos análogos, que podem ser sumarizados do seguinte modo:

a) Os quatro heteroátomos em ponte formam um plano, com os substituintes direccionados para fora do macrociclo, como nos casos de **82**, **87** e **127**.

b) O bordo superior é constituído por dois anéis benzénicos aproximadamente perpendiculares ao plano macrocíclico definido em a), podendo em alguns casos apresentar uma disposição espacial praticamente paralela entre si, estabilizada eventualmente por interacções $\pi \cdots \pi$ face a face.

c) Os dois anéis de triazina definem o bordo inferior e encontram-se inclinados relativamente ao plano dos heteroátomos em ponte definido em a).

d) Os comprimentos de ligação entre os heteroátomos em ponte e os átomos de carbono adjacentes dos anéis de triazina são ligeira e sistematicamente mais curtos do

que os equivalentes para os anéis benzênicos, como se ilustra através das distâncias referidas na Tabela 1.1 para os macrociclos **67**, **82**, **87** e **127**. Este comportamento sugere que a conjugação entre os heteroátomos em ponte e os anéis de triazina é mais acentuada do que com os anéis benzênicos.

Tabela 1.1 Intervalo de distâncias (Å) entre os heteroátomos em ponte (X = O, N) e os átomos de carbono dos anéis benzênicos (C_A) e dos anéis de triazina (C_D) (ver Figura 1.8)

	67	82	87	127
X-C _A	1,419 – 1,428	1,423 – 1,428	1,441 – 1,454	1,442 – 1,448
X-C _D	1,336 – 1,345	1,336 – 1,340	1,351 – 1,359	1,373 – 1,396

As estruturas de raios X publicadas de azaoxa- e azacalix[2]areno[2]triazinas mostram que o tamanho da cavidade é afectada pela natureza dos grupos substituintes nos átomos de azoto em ponte, como é evidente quando se comparam as distâncias entre os anéis de triazina e entre os anéis benzênicos de **82** e **87** (Tabela 1.2).

Tabela 1.2 Distâncias (Å) entre os anéis de triazina e os anéis benzênicos de **82** e **87** (ver Figura 1.8)

	82	87
C _B ...C _B	7,392	4,031
C _C ...C _C	4,217	4,650
C _E ...C _E	9,050	9,344
N _F ...N _F	4,632	4,816

1.1.3 Derivados de heteracalix[2]areno[2]triazinas como receptores de aniões

A conformação 1,3-alternada assumida por aza- e oxacalix[2]areno[2]triazinas é suficientemente flexível para acomodar aniões^{55,61,75,77,78} ou substratos neutros⁵⁸ ao nível

da cavidade. Os átomos de cloro dos anéis de triazina retiram densidade electrónica dos anéis aromáticos, designadamente de triazina, reforçando as associações com substratos ricos em electrões como aniões através de interacções do tipo anião $\cdots\pi$. A existência destas interacções foi demonstrada por M.-X. Wang *et al.*^{75,77} em estudos de associação de oxacalix[2]areno[2]triazina **67** (Figura 1.8) com aniões (sais de tetraetilamónio) com diferentes geometrias, nomeadamente halogenetos (Cl^- , Br^-),⁷⁵ tiocinato (NCS^-), nitrato (NO_3^-), tetrafluoroborato (BF_4^-) e hexafluorofosfato (PF_6^-) (Figura 1.9),⁷⁷ de geometrias esférica, linear, triangular, tetraédrica e octaédrica, respectivamente. As estruturas de raios X destes complexos, apresentadas na Figura 1.9, mostram o anião mono- ou poliatómico localizado por cima dos anéis benzénicos a distâncias dos anéis de triazina consistentes com a formação de interacções anião $\cdots\pi$, as quais se encontram desenhadas a linha tracejada em cor de laranja (ver Figura 1.9). A associação **67**· PF_6^- (Figura 1.9.f) é estabilizada adicionalmente por duas ligações por ponte de hidrogénio com grupos CH aromáticos. Enquanto que os aniões poliatómicos formam complexos com **67** com uma estequiometria 1:1, os aniões cloreto e brometo, mais pequenos, estabelecem uma ligação por ponte de hidrogénio com uma molécula de água originando uma espécie $\text{X}\cdots\text{HOH}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$ ou Br^-), que interactua com o receptor. Os complexos de **67** com as espécies $\{\text{ClOH}_2\}^-$ e $\{\text{BrOH}_2\}^-$ têm estequiometrias 1:1 e 2:2 respectivamente, como ilustrado nas Figuras 1.9.a) e b).⁷⁵

A afinidade de **67** para os aniões Cl^- , F^- , NO_3^- , BF_4^- e PF_6^- foi quantificada por espectroscopia de fluorescência em acetonitrilo. As constantes de associação K_{ass} (M^{-1}) determinadas seguiram a ordem 16950 ± 847 (NO_3^-) > 4246 ± 83 (Cl^-) > 4036 ± 36 (F^-) > 673 ± 34 (BF_4^-) > 291 ± 15 (PF_6^-) > 239 ± 12 (NCS^-), mostrando que este receptor se liga preferencialmente ao ião nitrato.^{75,77}

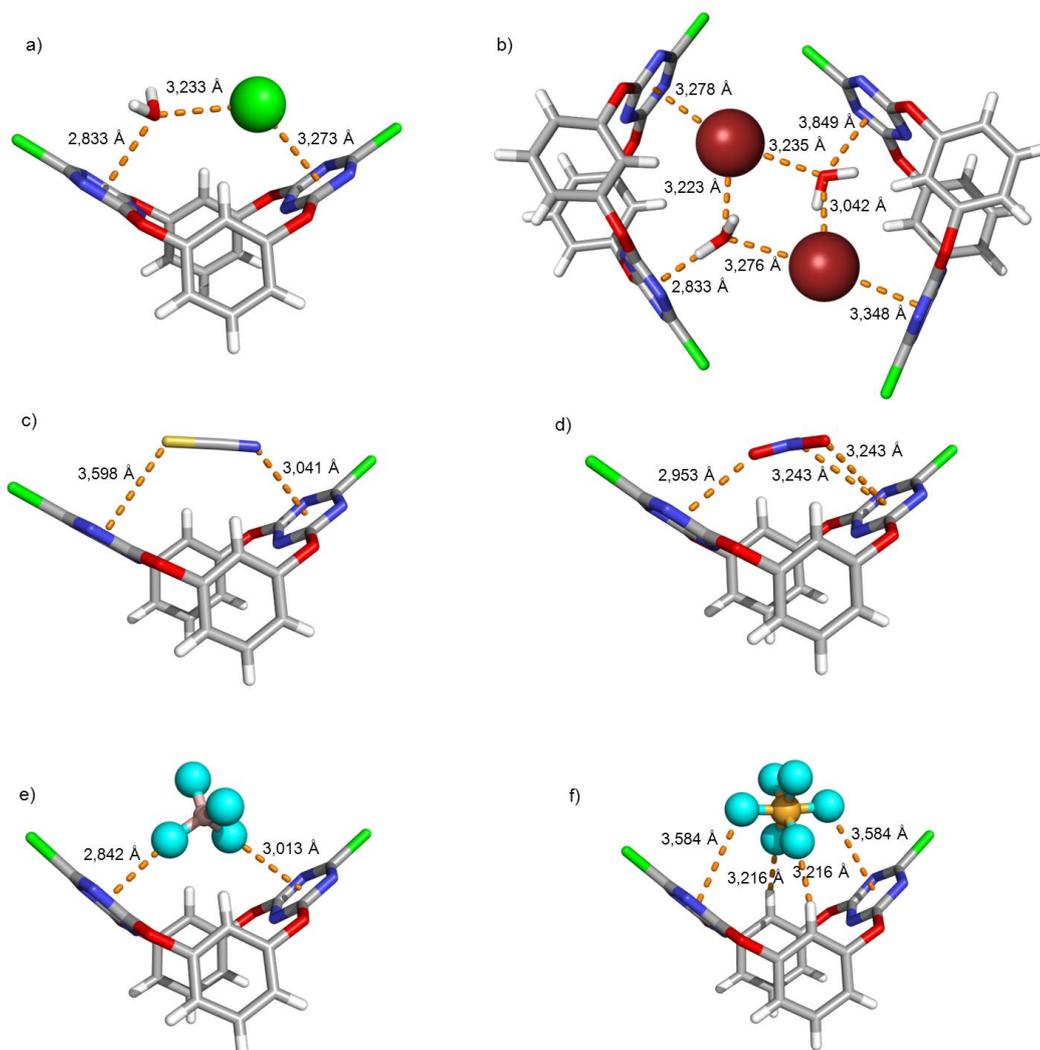


Figura 1.9 Estruturas de raios X das associações de **67** com a) $\{\text{ClO}_2\}^-$, b) $\{\text{BrO}_2\}^-$, c) NCS^- , d) NO_3^- , e) BF_4^- e f) PF_6^- .^{75,77} Código de cores dos átomos: bromo – vermelho escuro, boro – violeta, flúor – ciano, enxofre – amarelo, fósforo – cor de laranja claro. As interações intermoleculares estão representadas a tracejado cor de laranja.

Seguindo a mesma metodologia, o derivado **132** (Figura 1.10), obtido por redução catalítica de **67**,⁷⁵ formou uma associação fraca com F^- , com uma constante de associação de $K_{\text{ass}} = 68 (0) \text{ M}^{-1}$, enquanto que o macrociclo **125** (Figura 1.10) não complexou com nenhum destes aniões. Estes resultados mostram que o átomo de cloro ligado ao anel de triazina torna a cavidade oxacalix[2]areno[2]triazina deficiente em electrões, aumentando a sua afinidade para os aniões.

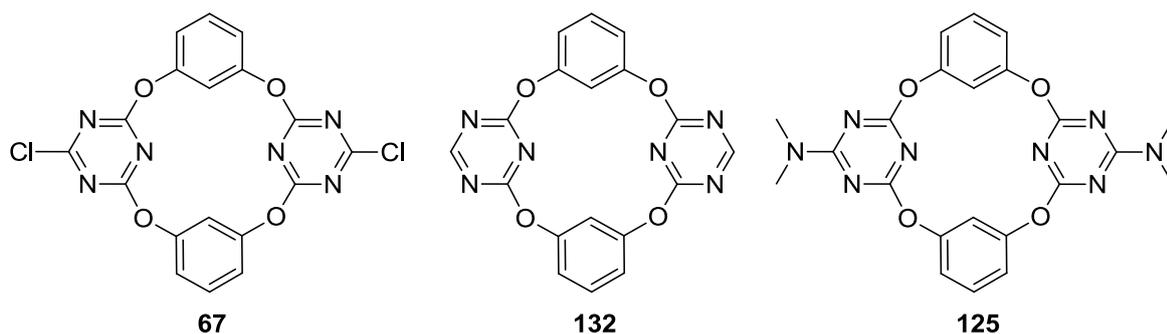
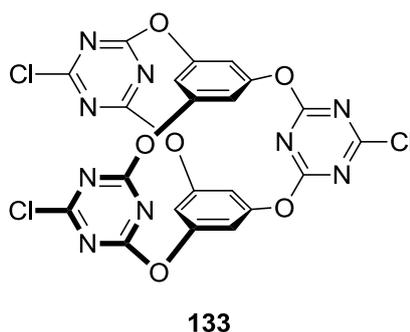


Figura 1.10 Estruturas dos derivados oxacalix[2]areno[2]triazina **67**, **132** e **125**.

O ácido cianúrico foi também utilizado na síntese de macrociclos com arquiteturas mais complexas como o criptando **133** (Esquema 1.7),⁷⁸ estruturalmente semelhante ao oxacalix[2]areno[2]triazina **67**, o qual foi estudado como receptor de Cl^- e Br^- .



Esquema 1.7

No estado sólido, **133** associa-se com Cl^- (Figura 1.11.a) e Br^- (Figura 1.11.b) sob a forma das espécies $\{\text{ClOH}_2\}^-$ e $\{\text{BrOH}_2\}^-$, respectivamente. As estruturas representadas na Figura 1.11 mostram que os complexos são estabilizados por interações das espécies $\{\text{XOH}_2\}^-$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$ ou Br^-) com os anéis de triazina complementadas por ligações $\text{C-H}\cdots\text{O}$ e $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ no caso da associação com cloreto. Na associação com brometo, um segundo íon Br^- cristalograficamente independente interacciona com **133** (ver Figura 1.11.b) originando uma estequiometria receptor-anião 1:2 no estado sólido.⁷⁸

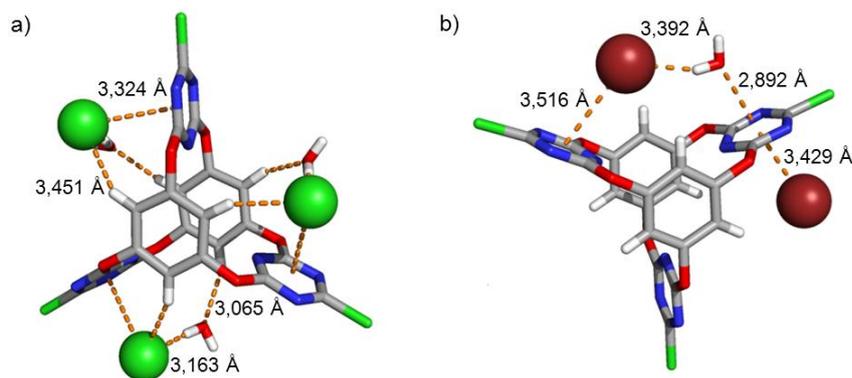


Figura 1.11 Estruturas de raios X das associações de **133** com a) $\{\text{ClOH}_2\}^-$ e b) $\{\text{BrOH}_2\}^-$ e Br^- .⁷⁸

A afinidade de **133** para os aniões F^- , Cl^- e Br^- foi avaliada em acetonitrilo por calorimetria de titulação isotérmica tendo sido obtidas constantes de associação de 361, 146 e 95 M^{-1} , respectivamente, e consistentes com uma estequiometria de 1:1.

Os oxacalix[2]areno[2]triazina bicíclicos **130a-d** (Esquema 1.6) foram estudados como receptores de mono- e polianiões por fluorescência numa solução de acetonitrilo-clorofórmio (95:5).⁵⁵ De entre os substratos estudados (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , CH_3COO^- , ClO_4^- , PF_6^-), apenas F^- formou associações com **130a-d**, tendo a associação mais estável ($K_{\text{ass}} = 490 \text{ M}^{-1}$) sido registada com o receptor contendo a azacoroa de maiores dimensões ($n = 4$).

Os macrociclos derivados de azacalix[2]areno[2]triazina incorporando braços de L-alanina nos anéis benzénicos **89**, **90** e **128** (Figura 1.6 e Esquema 1.4) foram estudados como receptores de aniões mono-, di- e tricarboxilato aromáticos (ver Tabela 1.3) por RMN ^1H em DMSO-d_6 .⁶¹ Estes macrociclos formaram associações relativamente fracas com uma estequiometria 1:1 em todos os casos. Adicionalmente, os dados estruturais de RMN ^1H , complementados por simulações de dinâmica molecular em DMSO , mostraram que as associações são estabilizadas por ligações do tipo $\text{O}\cdots\text{H-N}$ entre os grupos carboxilato dos aniões e os grupos NH dos braços de L-alanina e/ou os grupos NH dos átomos de azoto em ponte de **89** e **90**. Em contraste, **128**, com os átomos de azoto em ponte metilados, procede ao reconhecimento dos aniões carboxilato apenas através dos

braços de L-alanina e, conseqüentemente, as constantes de associação são mais baixas do que as correspondentes com **89** e **90** (apenas para iph²⁻).

Tabela 1.3 Constantes de associação K_{ass} (M^{-1}) obtidas por ensaios de RMN ¹H em DMSO-d₆ no reconhecimento dos aniões bz⁻, ph²⁻, iph²⁻, tph²⁻ e btc³⁻ pelos receptores **89**, **90** e **128**.⁶¹

Substratos	Receptores		
	89	90	128
bz ⁻	25	27	-
ph ²⁻	-	-	< 10
iph ²⁻	389	661	76
tph ²⁻	74	78	-
btc ³⁻	427	589	-

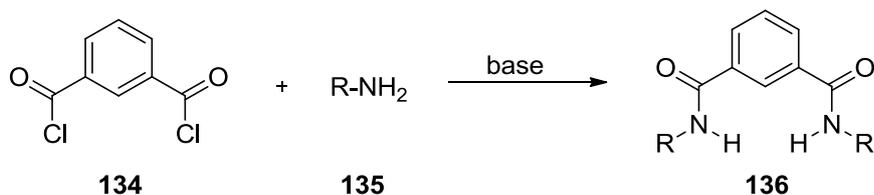
Esta revisão bibliográfica sucinta de associações de heteracalix[2]areno[2]triazinas mostra que estas plataformas, depauperadas de grupos de ligação específicos, são capazes de proceder ao reconhecimento de aniões através da cavidade deficiente em electrões devido à presença de átomos de cloro nos anéis de triazina. No caso específico de azacalix[2]areno[2]triazinas, o reconhecimento pode ocorrer também através dos grupos NH dos átomos de azoto em ponte. Por sua vez, os azacalix[2]areno[2]triazinas **89**, **90** e **128** associam-se com aniões derivados de ácidos carboxílicos também através dos grupos amida dos braços de L-alanina.

Saliente-se que a funcionalização de plataformas de heteracalix[2]areno[2]triazinas encontra-se ainda na infância, sendo os compostos **89**, **90** e **128** os primeiros exemplos de derivados de azacalix[2]areno[2]triazina incorporando braços com unidades de reconhecimento. Nesta linha de raciocínio, no âmbito desta tese foram desenvolvidas novas arquitecturas de azacalix[2]areno[2]triazinas mais complexas substituídas nas unidades arénicas com braços quirais mais flexíveis e constituídos por grupos amida mais acídicos, bem como por grupos ureia, esperando deste modo formar associações mais fortes com aniões. Estes estudos são apresentados nos capítulos 2 e 3.

1.2 Isoftalamidas

Durante a última década, a entidade de isoftalamida tem sido utilizada intensivamente na concepção de receptores de aniões e, numa menor extensão, de bases nucleotídicas,⁷⁹ barbituratos,⁸⁰ ácidos dicarboxílicos⁸¹ e péptidos.⁸² Apesar de a sua estrutura ter sido incorporada em macrociclos⁸³⁻⁹¹ e em plataformas interpenetradas como rotaxanos e catenanos⁹²⁻⁹⁴ para reconhecimento de substratos neutros,⁸³ aniónicos^{84,89,92-94} e pares^{85,88} ou tripletos iónicos,^{86,87} este capítulo, e no âmbito desta dissertação, incidirá apenas sobre receptores neutros acíclicos baseados no anel de isoftalamida reportados na literatura para o reconhecimento de aniões.

A síntese dos derivados de isoftalamida **136** é habitualmente efectuada por reacção entre o dicloreto de isoftaloílo (**134**) com uma amina primária **135** na presença de uma base, usualmente a trietilamina (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

Os derivados de isoftalamida podem assumir conformações *sin-sin* (**A**), *sin-anti* (**B**) e *anti-anti* (**C**) de acordo com a orientação relativa dos grupos amida ligados aos átomos de carbono 1 e 3 do anel central (Figura 1.12).

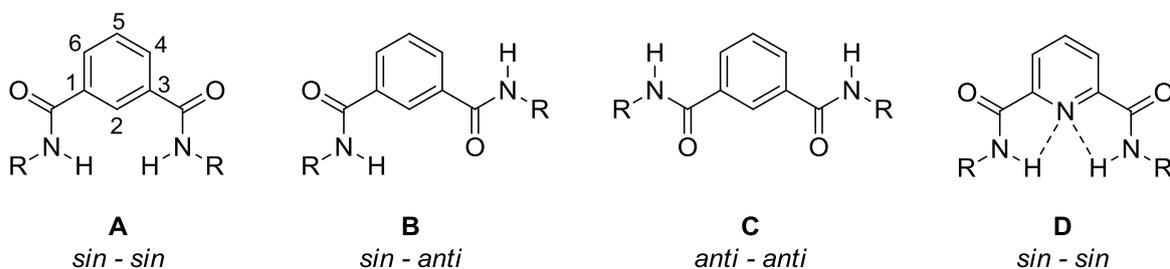
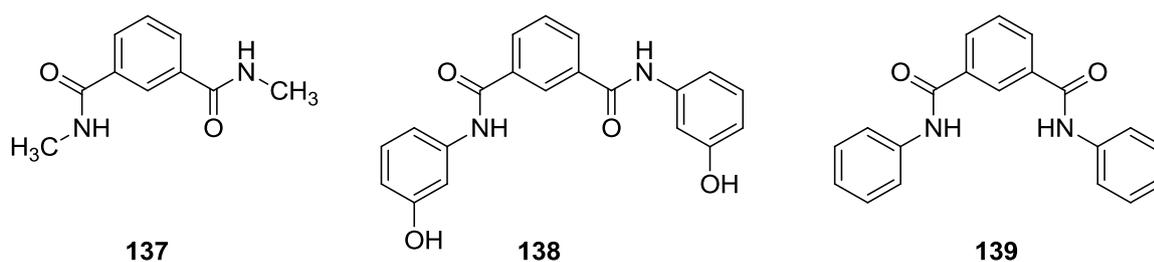


Figura 1.12 Confórmeros possíveis para derivados de isoftalamida (**A – C**) e análogos derivados de piridina-2,6-dicarboxamida (**D**).

As várias possibilidades conformacionais da entidade de isoftalamida estão relacionadas com a liberdade de rotação do grupo amida em torno da ligação C-C amida – areno. No caso da entidade relacionada piridina-2,6-dicarboxamida (**D**), a rotação em torno desta ligação é limitada por ligações por ponte de hidrogénio entre os átomos de hidrogénio dos grupos amida e o átomo de azoto heteroaromático pelo que, conseqüentemente, as moléculas com este fragmento adoptam a conformação *sin-sin*.⁹⁵

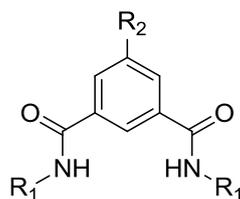
As preferências conformacionais dos derivados de isoftalamida **137** a **139** (Esquema 1.9), com diferentes grupos substituintes, foram estudadas por métodos computacionais.⁹⁶⁻⁹⁸ Através dos métodos quânticos B3LYP/6-31G+(d,p) e HF/6-31G+(d,p) foi demonstrado que a *N*¹,*N*³-dimetilisoftalamida (**137**) assume preferencialmente uma conformação *sin-anti*, a qual é mais estável do que a *sin-sin* por 4 ou 6 kJ.mol⁻¹ e do que a *anti-anti* por 7 ou 8 kJ.mol⁻¹.⁹⁶ Cálculos efectuados ao nível AM1 com a *N*¹,*N*³-bis(3-hidroxifenil)isoftalamida (**138**) demonstraram que a configuração *sin-anti* é também energeticamente favorecida relativamente à *sin-sin* por 8,9 kJ.mol⁻¹.⁹⁷ Em contraste, e utilizando o mesmo método semi-empírico, a *N*¹,*N*³-difenilisoftalamida (**139**, Esquema 1.9) adopta uma conformação *sin-sin*, que é estabilizada relativamente à *sin-anti* por 3,1 kJ.mol⁻¹.⁹⁸ As diferenças de energia calculadas sugerem que estas conformações são facilmente interconvertidas, podendo coexistir em equilíbrio quer em solução ou no estado sólido.



Esquema 1.9

A demonstrada liberdade rotacional dos substituintes em torno dos grupos de isoftalamida permite que este tipo de receptores mude facilmente a conformação de *sin-anti* para *sin-sin* de modo a procederem ao reconhecimento de substratos aniônicos através da formação de ligações por ponte de hidrogénio com os dois grupos amida. Desde os trabalhos pioneiros por Crabtree e colaboradores^{99,100} na aplicação dos

derivados de isoftalamida **139** e **140** (Esquema 1.10) no reconhecimento molecular de aniões (halogenetos e AcO^-), muitos outros receptores de aniões baseados na entidade de isoftalamida foram reportados na literatura. Os receptores **139-167** (Esquemas 1.10 a 1.13) foram estudados no reconhecimento de diversos aniões, principalmente halogenetos e polioxaniões (ver Tabelas 1.4 a 1.7). Alguns destes receptores foram ainda investigados como transportadores de iões através de sistemas miméticos de membranas lipídicas, como ilustrado subsequentemente.



- 139** $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$ **143** $R_1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{H}$
140 $R_1 = 4\text{-BuC}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{H}$ **144** $R_1 = 3,5\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R_2 = \text{H}$
141 $R_1 = 2,4,6\text{-(CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$, $R_2 = \text{H}$ **145** $R_1 = 3,5\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R_2 = \text{H}$
142 $R_1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{H}$ **146** $R_1 = 2,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R_2 = t\text{-Bu}$

Esquema 1.10

Na Tabela 1.4 encontram-se sumarizadas as constantes de associação em solução dos derivados de isoftalamida **139 – 141, 143, 145 e 146** (Esquema 1.10) com halogenetos e diversos aniões poliatômicos. Estas constantes correspondem a associações com uma estequiometria receptor-anião 1:1 determinadas através de técnicas de titulação por RMN ^1H em CD_2Cl_2 , DMSO-d_6 ou $\text{DMSO-d}_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$.⁹⁹⁻¹⁰⁶

Tabela 1.4 Constantes de associação K_{ass} (M^{-1}) obtidas no reconhecimento de aniões por titulações de RMN ^1H com **139 – 141, 143, 145 e 146**.

Anião	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	AcO^-	PF_6^-	H_2PO_4^-	bz^-	Solvente	Ref
139	-	16	-	-	110	-	-	-	DMSO-d_6	99,100,103
140	30000	61000	7100	460	19800	-	-	-	CD_2Cl_2	99,100
141	7500	5300	1400	220	2800	-	-	-	CD_2Cl_2	99,100
143	NC	42	NC	-	NC	-	NC	-	DMSO-d_6	103,104
145	-	20	-	-	-	-	120	42	$\text{DMSO-d}_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$	105
146	NC	NC	NC	NC	-	-	-	-	CD_2Cl_2	106

NC – K_{ass} não calculada.

Os dados de RMN ^1H mostraram que o reconhecimento molecular dos aniões ocorre principalmente através de ligações por ponte de hidrogénio destes com os grupos amida e, em alguns casos, também com o grupo C(2)-H do anel aromático central.

A afinidade de **140** para os aniões acetato e halogenetos é maior do que a de **141**, o que, como sugerido por Crabtree e colaboradores, está correlacionada com a maior acidez dos grupos amida e menor impedimento estereoquímico no primeiro comparativamente ao segundo. Por outro lado, enquanto que o reconhecimento de halogenetos por **141** seguiu uma tendência concordante com a densidade de carga do anião e inversamente proporcional ao raio iónico, **140** apresentou a ordem $\text{Cl}^- > \text{F}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$. A maior acidez dos grupos amida de **140** poderá estar relacionada com as diferenças na preferência de Cl^- sobre F^- , dado que o elevado carácter básico deste último poderá levar à desprotonação de receptores mais ácidos em vez de formar associações, como demonstrado para **143** por ESI/MS (ver abaixo).^{99,100}

A afinidade da N^1, N^3 -difenilisofalamida (**139**) para cloreto foi recentemente estudada por RMN ^1H em DMSO- d_6 por Gökel e colaboradores.¹⁰³ Devido à competição entre o anião e o solvente para **139**, o complexo **139**· Cl^- apresenta uma constante de associação bastante baixa comparativamente às registadas para **140** e **141**. Em condições experimentais idênticas foram também determinadas as constantes de associação de **143**¹⁰³ e de **145**¹⁰⁵ para Cl^- , cujos valores obtidos foram ligeiramente superiores comparativamente aos observados com **139** devido à maior acidez dos grupos amida provocada pelos grupos electroattractores nos anéis aromáticos.

Por ESI/MS, **143**¹⁰⁴ demonstrou um comportamento idêntico a **140** na presença de halogenetos (excepto I^-), com uma afinidade para Cl^- cerca de três vezes superior a F^- e sete vezes superior a Br^- , estimada pela intensidade dos respectivos picos no espectro correspondente. A preferência por Cl^- relativamente a F^- é devida à formação concorrente do produto desprotonado neste último caso, o qual apresenta uma concentração 5 vezes superior quando **143** é inicialmente colocado na presença de 10 equivalentes de F^- . Adicionalmente, o receptor **143** revelou ser um transportador eficiente de Cl^- através de vesículas unilamelares de DOPC contendo NaNO_3 imersas numa solução de NaCl com uma taxa de transporte de $\approx 85\%$ ao final de 600 s após adição de **143**.¹⁰³

O derivado de isoftalamida **145** forma associações mais estáveis com os aniões di-hidrogenofosfato e benzoato do que com cloreto.¹⁰⁵ A interação com bz^- poderá ser fortalecida por interações $\pi\cdots\pi$ com os anéis aromáticos do receptor.

Lüning e colaboradores¹⁰⁶ mostraram, tendo em conta apenas a variação observada nos desvios químicos dos prótons dos grupos amida (e sem determinação das respectivas constantes de associação), que **146** apresenta afinidade para halogenetos na ordem $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, semelhante a **141**. O receptor **146** promoveu o transporte de Cl^- através de vesículas unilamelares de POPC contendo NaCl e imersas numa solução de NaNO_3 passados 300 s sobre a adição de **146** com uma taxa de transporte bastante inferior à registada para **143**, nomeadamente cerca de 5%.

A formação de associações de **139** e **140** com Br^- foi evidenciada por espectroscopia de IV. Esta evidência advém do aparecimento de uma banda de baixa energia a ν 228 cm^{-1} relativa a ligações por ponte de hidrogénio do tipo $\text{N-H}\cdots\text{Br}^-$, bem como pelo desdobramento das respectivas frequências de vibração das ligações N-H dos receptores, consistentes com a presença de grupos NH ligados por pontes de hidrogénio.⁹⁹ A associação $\text{139}\cdot\text{Br}^-$ foi caracterizada no estado sólido por difracção de raios X.⁹⁹ Como se pode observar na Figura 1.13, o receptor **139** adopta uma conformação *sin-sin* estabilizada por ligações por ponte de hidrogénio entre os dois grupos amida e o ião brometo com distâncias $\text{N}\cdots\text{Br}$ de 3,44 Å e 3,64 Å.

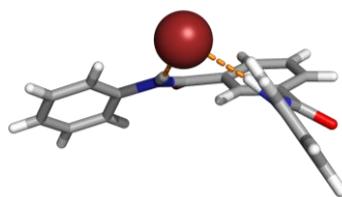


Figura 1.13 Estrutura de raios X da associação $\text{139}\cdot\text{Br}^-$.⁹⁹

Foi observada uma estrutura equivalente para a associação $\text{142}\cdot\text{Cl}^-$ (Figura 1.14.a), com distâncias $\text{N}\cdots\text{Cl}$ de 3,24 Å e 3,32 Å.¹⁰² Este receptor associa-se ainda com PF_6^- no estado sólido (Figura 1.14.b),¹⁰¹ cuja estrutura de raios X mostrou o átomo de fósforo do anião localizado num centro de inversão cristalográfico ligado a duas moléculas de **142** (estequiometria receptor-anião 2:1) através de seis ligações por ponte de hidrogénio

simples ou bifurcadas do tipo $N-H\cdots F^-$ com distâncias $N\cdots F$ compreendidas entre 2,806 e 3,186 Å. Por sua vez, a N^1,N^3 -bis(3,5-dinitrofenil)isofalamida (**144**) formou com F^- uma associação com estequiometria 2:2 (Figura 1.14.c).¹⁰¹ A sua estrutura cristalina revela a formação de uma dupla hélice composta por duas unidades de **144** à volta de dois iões fluoreto estabilizada através de ligações por ponte de hidrogénio $N-H\cdots F^-$ com distâncias $N\cdots F$ variando entre 2,590 e 2,684 Å e por interações $\pi\cdots\pi$ entre os anéis de nitrobenzeno terminais. A distância entre os dois aniões F^- é de 3,717 Å.

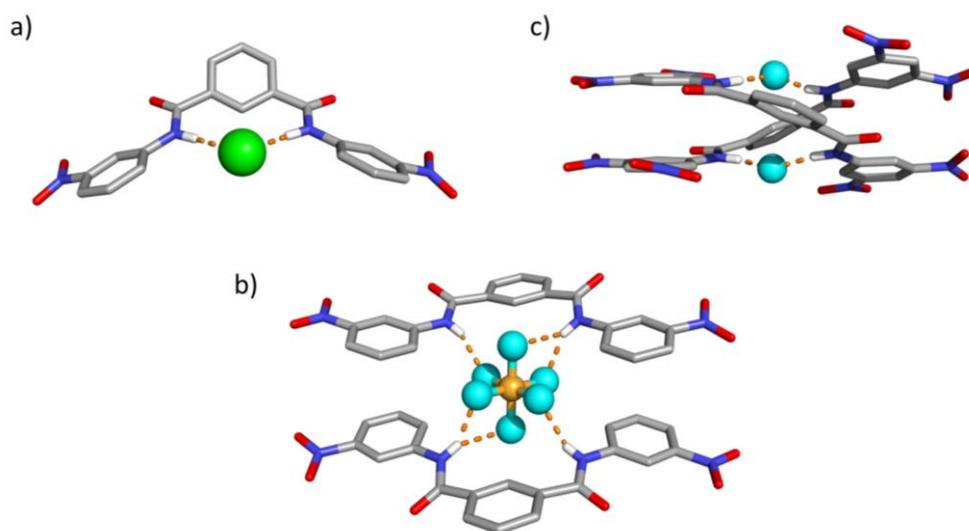
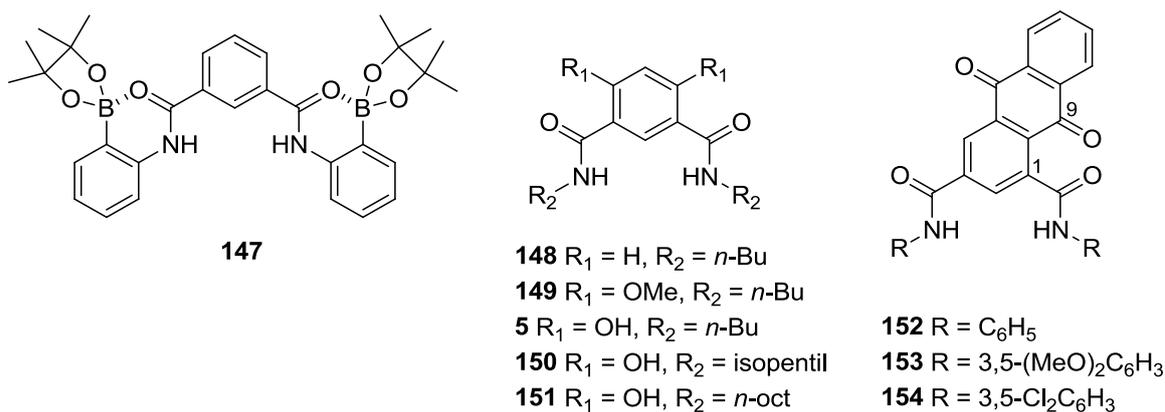


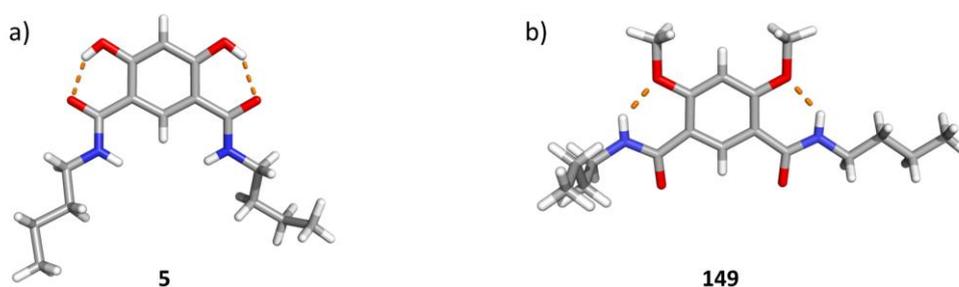
Figura 1.14 Estruturas de raios X de a) $142 \cdot Cl^-$,¹⁰² b) $(142)_2 \cdot PF_6^-$,¹⁰¹ c) $(144)_2 \cdot (F^-)_2$.¹⁰¹ Os átomos de hidrogénio não ligantes foram omitidos.

B. D. Smith¹⁰⁷ e colaboradores realizaram um estudo comparativo de reconhecimento do ião acetato pelos derivados de isofalamida **139** (Esquema 1.10) e **147** (Esquema 1.11) através de técnicas de titulação por RMN 1H em DMSO- d_6 . Comparativamente a **139**, **147** apresenta uma conformação *sin-sin* mais rígida devido à coordenação intramolecular dos dois grupos boronato aos átomos de oxigénio dos grupos amida (Esquema 1.11). Assim, a presença deste grupo ácido de Lewis resultou na formação da associação $147 \cdot AcO^-$ com uma constante ($K_{ass} = 2100 M^{-1}$) cerca de 20 vezes superior à de **139** ($K_{ass} = 110 M^{-1}$).



Esquema 1.11

Outra estratégia de estabilização da conformação de derivados de isoftalamida foi desenvolvida por Davis, Gale e Quesada^{18,25} através da introdução de grupos dadores ou aceitadores de prótons no anel de isoftalamida de **148** em posição *orto* relativamente aos grupos amida. Neste contexto, foram preparados os receptores **5** e **149** com dois grupos hidroxilo e dois grupos metoxilo respectivamente.¹⁸ No estado sólido, **5** assume uma conformação *sin-sin* estabilizada por duas ligações por ponte de hidrogénio intramoleculares do tipo $\text{O-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ entre os grupos hidroxilo e os átomos de oxigénio dos grupo amida com distâncias $\text{O}\cdots\text{O}$ entre 2,55 e 2,57 Å. Em contraste, **149** adota uma conformação *anti-anti* estabilizada por duas ligações por ponte de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{O-CH}_3$ entre os grupos amida e o átomo de oxigénio dos grupos metoxilo com distâncias $\text{N}\cdots\text{O}$ entre 2,67 e 2,68 Å. O aparecimento de apenas um conjunto de sinais nos espectros de RMN ¹H de **5** e **149** está de acordo com um comportamento não fluxional.¹⁸

Figura 1.15 Estruturas de raios X de a) **5** e b) **149**.

Como esperado, experiências de RMN ¹H em CD_3CN mostraram que **149** não realiza reconhecimento molecular de halogenetos, enquanto que a estrutura pré-

-organizada de **5** com dois grupos amida disponíveis para ligações de hidrogénio permite a formação de complexos com Cl^- , Br^- e I^- com estequiometria 1:1 e constantes de afinidade de 5230, 716 e 152 M^{-1} , respectivamente. As associações com estes aniões são bastante mais estáveis com **5** do que com o análogo **148** ($R_1 = \text{H}$, Esquema 1.11), de estrutura mais flexível, o qual complexa com os aniões Cl^- , Br^- e I^- com constantes de 195, 60 e 15 M^{-1} , respectivamente, nas mesmas condições.¹⁸ Estes receptores foram também estudados como transportadores de Cl^- através de lipossomas de EYPC contendo NaNO_3 a pH 6,4 imersos numa solução de NaCl . De acordo com os resultados obtidos nos estudos de associação, **148** e **149** não promoveram transporte transmembranar de cloreto enquanto que **5** efectuou um influxo total. A eficiência do transporte de cloreto por **5** é dependente do pH, chegando a ser anulada a pH 9,1, possivelmente devido à perda da estrutura pré-organizada *sin-sin* (acima descrita) por desprotonação dos grupos fenólicos ($\text{pK}_a \approx 8$).¹⁸

Em diferentes condições experimentais,²⁵ nomeadamente utilizando vesículas de POPC contendo NaCl e imersas em NaNO_3 a pH 7,2, o derivado de isoftalamida **5**, bem como os análogos **150** e **151** (Esquema 1.11), efectuaram transporte de Cl^- com taxas de eficiência seguindo a ordem **150** > **151** > **5** ao fim de 300s após adição do receptor correspondente. A capacidade de transporte de cloreto por **150** nestas condições é comparável à da prodigiosina, um eficaz receptor¹⁰⁸ e transportador natural¹⁰⁹ de Cl^- através de membranas. Estudos utilizando outros sais externos (Na_2SO_4 e NaHCO_3), complementados por estudos com $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$ por RMN ^{13}C , sugerem que estes receptores actuam por um mecanismo de troca iónica do tipo cloreto/nitrato ou cloreto/bicarbonato, mas não cloreto/sulfato.²⁵

Para proporcionar a formação de complexos com outras estequiometrias, Gale e colaboradores¹⁰⁵ desenvolveram as antraquinona-1,3-dicarboxamidas **152-154** (Esquema 1.11), sendo **152** e **153** análogas dos derivados de isoftalamida **139** e **145** (Esquema 1.10), respectivamente. A estrutura destes compostos foi idealizada para favorecer a conformação *sin-anti* através da repulsão esperada entre o grupo amida na posição 1 e o átomo de oxigénio da posição 9 (ver Esquema 1.11) do resíduo de antraquinona, como subsequentemente confirmado pelas estruturas cristalinas dos receptores livres **152** e

153.¹⁰⁵ Esta configuração foi também observada no estado sólido para **154** na presença de F⁻ através de difracção de raios X de cristal único (Figura 1.16). O complexo apresenta estequiometria 2:2 com os dois aniões F⁻ coordenados a duas moléculas de **154** por duas ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H...F⁻, com distâncias N...F compreendidas entre 2,58 e 2,62 Å, complementadas por ligações do tipo C-H...F⁻ com distâncias C...F entre 2,79 e 3,06 Å (não representadas na Figura 1.16). Os dois iões fluoreto estão separados de 5,37 Å.

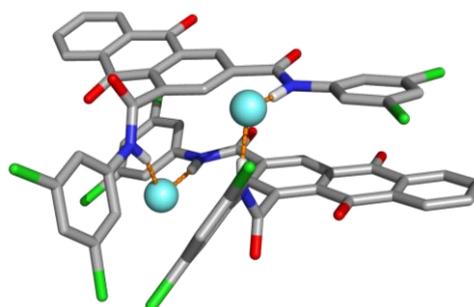


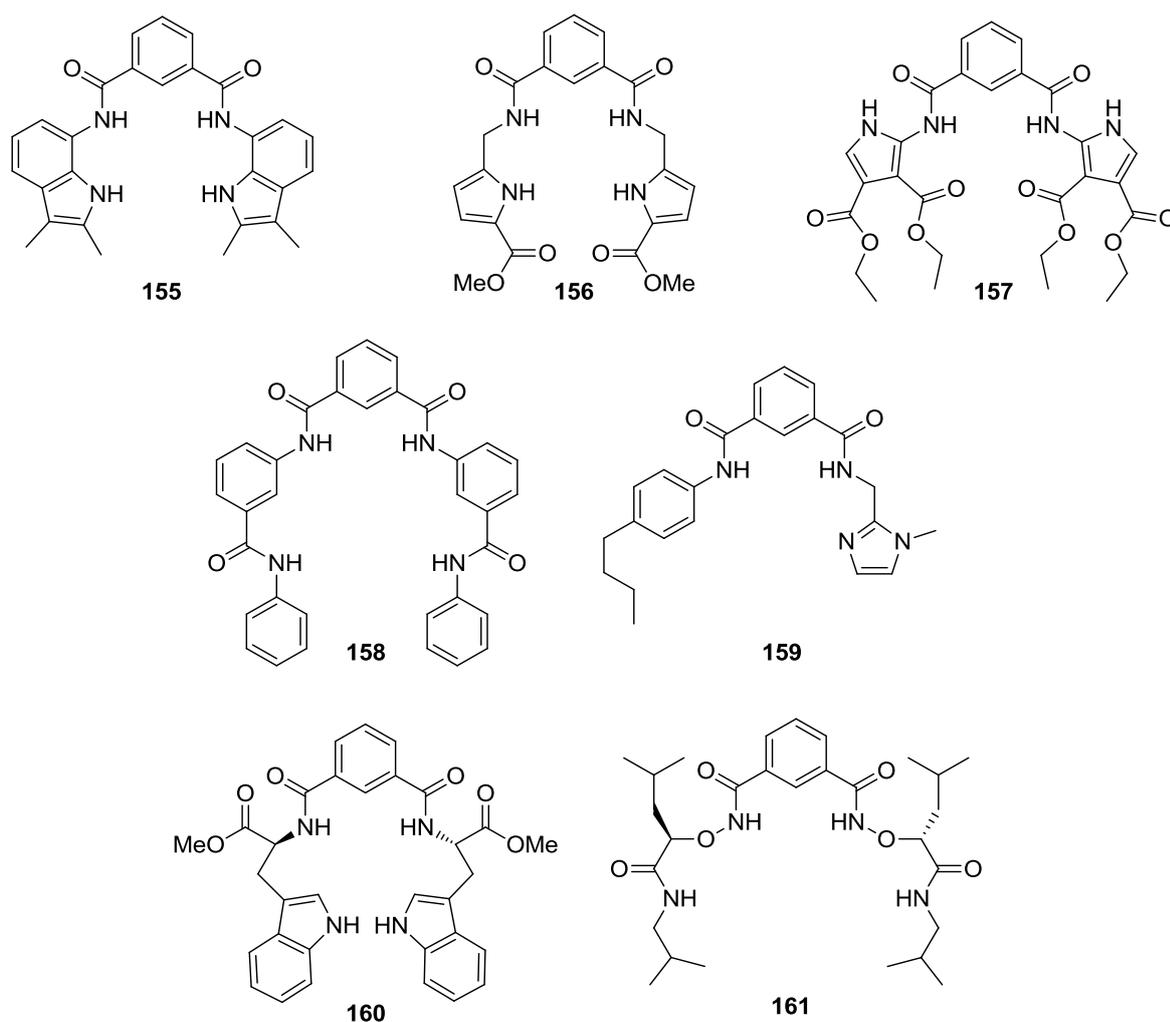
Figura 1.16 Estrutura de raios X da associação $(\mathbf{154})_2 \cdot (\text{F}^-)_2$.¹⁰⁵
Os átomos de hidrogénio não ligantes foram omitidos.

Os estudos de reconhecimento molecular realizados por RMN ¹H em DMSO-d₆/0,5% H₂O revelaram que **154** forma associações mais estáveis com Cl⁻, H₂PO₄⁻ e bz⁻ do que **152** e **153** (Tabela 1.5). Estes complexos apresentam uma estequiometria 1:1, com excepção da associação de **154** com H₂PO₄⁻ que apresenta uma estequiometria de receptor-anião 1:2.

Tabela 1.5 Constantes de associação K_{ass} (M⁻¹, M⁻² para K_2) das associações de aniões com **139**, **145**, **152** – **154** determinadas por RMN ¹H em DMSO-d₆.

Receptor	Cl ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	bz ⁻	Ref
139	16	-	-	103
145	20	120	42	105
152	-	198	17	105
153	-	214	26	105
154	13	1520 (K_1), 65 (K_2)	160	105

Até ao momento foram apresentados receptores que efectuam reconhecimento molecular de aniões através dos dois grupos amida da unidade de isoftalamida, por vezes complementados pelo grupo C(2)-H. Nos Esquemas 1.12 e 1.13 encontram-se derivados de isoftalamida com grupos de ligação adicionais que procedem ao reconhecimento de aniões, em alguns casos cooperativamente com a entidade de isoftalamida.



Esquema 1.12

No estado sólido, a isoftalamida com grupos indole **155** associa-se com os aniões F^- e Cl^- através de quatro ligações por ponte de hidrogénio com distâncias $N \cdots F$ entre 2,61 e 3,01 Å (Figura 1.17.a) e $N \cdots Cl$ entre 3,15 e 3,37 Å (Figura 1.17.b). Na associação com F^- estas são complementadas por ligações intermoleculares do tipo $C-H \cdots F^-$ com distâncias $C \cdots F$ de 2,94 Å.¹¹⁰

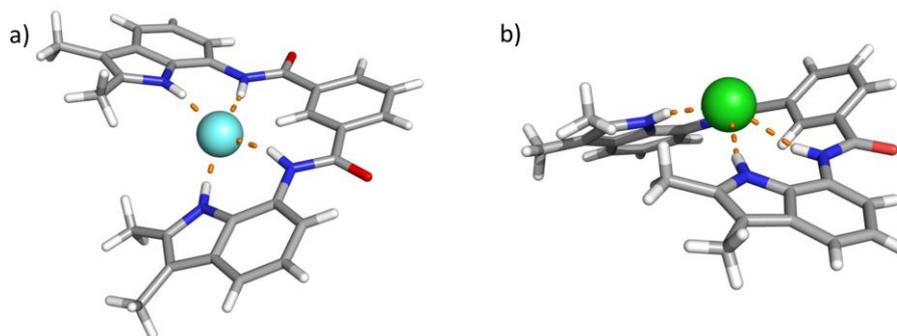


Figura 1.17 Estruturas das associações de **155** com a) F^- e b) Cl^- determinadas por DRX.¹¹⁰

Como se pode observar através das Figuras 1.17.a) e b), o anião F^- encontra-se no plano definido pelos quatro átomos de azoto de **155**, enquanto que Cl^- , com um raio iónico superior, está localizado acima deste plano.

A afinidade do receptor **155** para sais de halogenetos (F^- , Cl^- , Br^-), acetato, di-hidrogenofosfato e benzoato foi avaliada por RMN 1H num meio competitivo composto de DMSO- d_6 e 0,5% ou 5% de água. Como seria expectável, as constantes de associação diminuem com o aumento da quantidade de água no sistema (Tabela 1.6). Apesar de não ter sido possível ajustar a curva de titulação a um modelo receptor-substrato com estequiometria definida nos ensaios com F^- em DMSO- d_6 /0,5% H_2O , a curva de titulação obtida é concordante com a formação de uma associação **155**· F^- muito forte. Por sua vez, em DMSO- d_6 /5% H_2O foi determinada a formação de uma entidade bastante estável com estequiometria receptor-substrato 1:2 para este complexo. Neste meio parece existir uma selectividade de **155** para F^- relativamente a Cl^- .

O derivado de isoftalamida **156**, análogo de **155**, com um grupo éster metílico nos anéis pirrólicos, liga-se ao anião F^- através de quatro ligações por ponte de hidrogénio do tipo $N-H \cdots F^-$ complementadas por uma ligação $C-H \cdots F^-$ com o grupo C(2)-H do anel benzénico central.¹¹¹ Comparativamente com **155**, **156** forma associações mais fracas com F^- , Cl^- , AcO^- , $H_2PO_4^-$ e HSO_4^- (ver Tabela 1.6).

Tabela 1.6 Constantes de associação K_{ass} (M^{-1} , M^{-2} para K_2) obtidas no reconhecimento de aniões com **155**, **156** e **158 – 161** por RMN ^1H em vários solventes (A – D).

Receptor	155		156	158	159	160	161
Solvente	A	B	C	A	C	A	D
F^-	NC	940 (K_1) 21 (K_2)	138	-	-	NC ^a	-
Cl^-	17	15	75	38 (K_1) 10 (K_2)	<10	<10	>10 ⁵
Br^-	-	-	-	-	-	-	18000
I^-	-	-	-	-	-	-	1500
AcO^-	880	110	262	137	-	<10	-
H_2PO_4^-	1140	260	459	294	-	20	1400
bz^-	120	35	-	71	-	<10	-
HSO_4^-	-	-	<10	-	-	-	-
NO_3^-	-	-	-	-	-	-	1100
Ref	110		111	112	113	114	115

NC – K_{ass} não calculado; ^a é observada desprotonação do receptor; A - DMSO- d_6 /0,5% H_2O ; B - DMSO- d_6 /5% H_2O ; C - DMSO- d_6 ; D - CDCl_3 .

Por sua vez, o derivado de isoftalamida **157** demonstrou ser um receptor com pouca afinidade para aniões.¹¹⁶ Através de titulações por UV-Vis foi identificada a formação de complexos fracos com AcO^- , bz^- , CN^- e NO_2^- , contudo não foi possível ajustar os dados obtidos a associações com estequiometrias receptor-substrato 1:1, 1:2 ou 2:1. A possibilidade de formação de ligações intramoleculares entre os prótons dos grupos NH e os átomos de oxigénio carbonílicos poderá diminuir a disponibilidade dos primeiros para estabelecer ligações por ponte de hidrogénio com os aniões. Adicionalmente, estas interações intramoleculares poderão estabilizar **157** na conformação *sin-sin* com os dois grupos éster adoptando uma disposição espacial inconsistente com a aproximação dos aniões aos grupos de ligação.

O maior espaçamento entre os grupos NH no receptor **158** comparativamente ao apresentado por **155** poderá ser responsável pela formação de uma associação $\text{158} \cdot (\text{Cl}^-)_2$ ligeiramente mais forte do que **155** (o qual, recorde-se, forma complexos de 1:1).¹¹² Foram também observadas interações de **158** com os aniões AcO^- , H_2PO_4^- e bz^- , apesar

das associações serem mais fracas do que com **155** em condições experimentais equivalentes (Tabela 1.6). As associações com bz^- e Cl^- foram ainda caracterizadas no estado sólido através de DRX de cristal único (Figura 1.18).

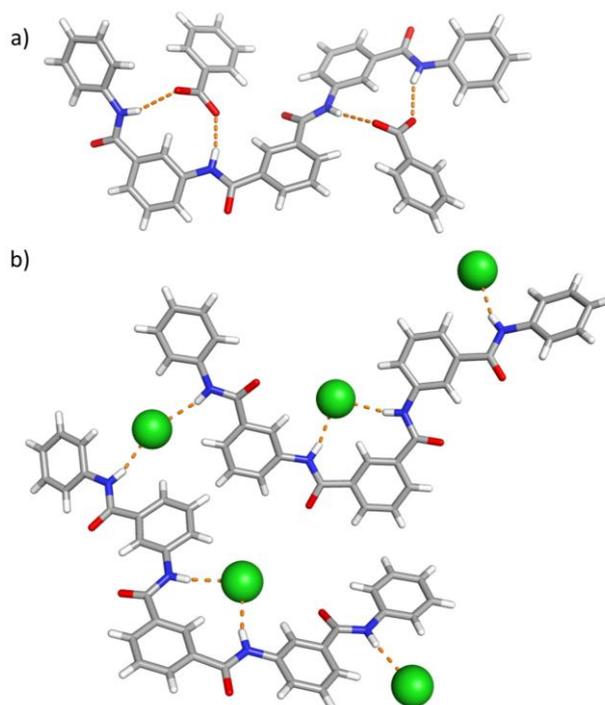


Figura 1.18 Estruturas de raios X das associações de **158** com a) bz^- e b) Cl^- .¹¹²

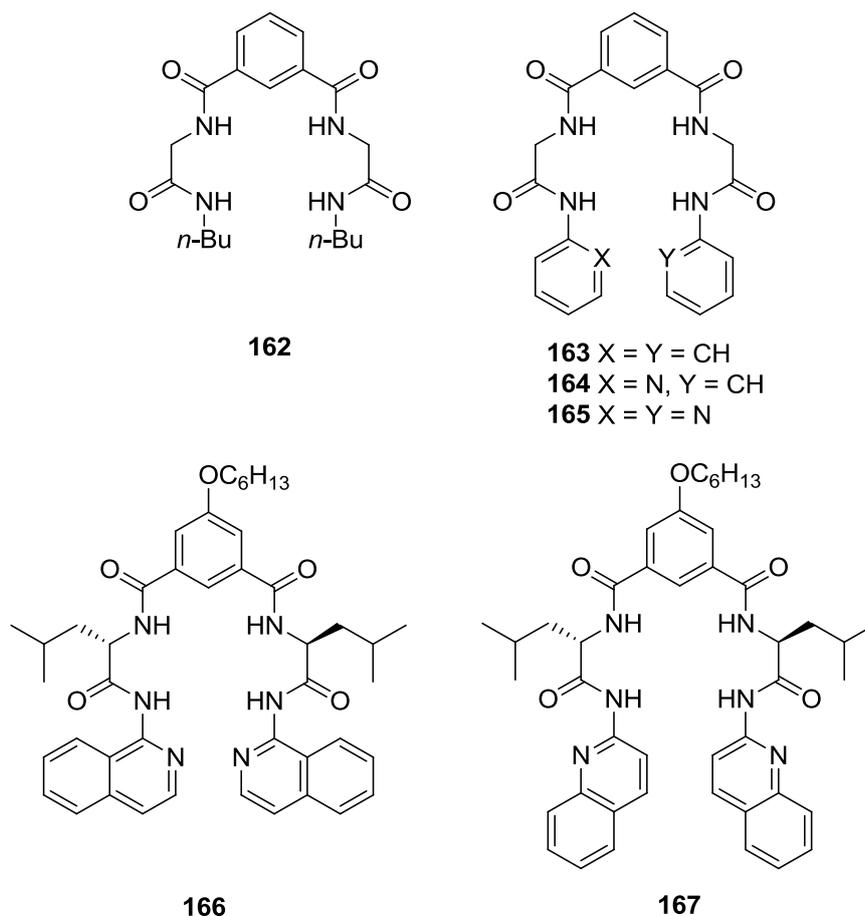
Em contraste com os dados obtidos por RMN ^1H , a estrutura cristalina de **158** com bz^- revelou uma associação discreta com estequiometria receptor-anião 1:2. Cada uma das duas unidades de isoftalamida numa conformação *sin-sin* liga-se a um anião benzoato por ligações por ponte de hidrogénio do tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}$ (Figura 1.18.a) com distâncias $\text{N}\cdots\text{O}$ compreendidas entre 2,79 e 3,02 Å. Na presença de Cl^- , o anel de isoftalamida central de **158** adopta uma conformação *sin-sin* formando uma associação $\mathbf{158}\cdot\text{Cl}^-$ estabilizada por duas ligações $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$ com distâncias $\text{N}\cdots\text{Cl}$ de 3,29 e 3,39 Å (Figura 1.18.b). Por sua vez, as espécies estão estabilizadas por ligações do tipo $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$ entre grupos amida terminais de moléculas adjacentes (distâncias $\text{N}\cdots\text{Cl}$ de 3,33 e 3,41 Å) originando deste modo uma estrutura 1D no estado sólido.

A inexistência de complementaridade entre os dois grupos substituintes diferentes nos braços do derivado de isoftalamida **159** levou à formação de uma associação muito

pouco estável ($K_{\text{ass}} < 10 \text{ M}^{-1}$) com Cl^- , que se manteve inalterada em condições ácidas após a adição de um equivalente de HPF_6 .¹¹³ De acordo com estes dados, este receptor revelou ser um transportador pouco eficiente de Cl^- (com uma taxa de transporte de $\approx 8\%$ passados 300s da adição de **159**) através de vesículas unilamelares de POPC ou de POPC-colesterol (7:3) contendo NaCl e imersas em NaNO_3 em condições neutras. Contudo, a taxa de transporte aumenta para cerca de 20% em condições ácidas (pH 4 no interior das vesículas) sugerindo que o mecanismo de acção é baseado em co-transporte de H^+/Cl^- .

Os derivados de isoftalamida **160** e **161** contêm grupos quirais aplicados no reconhecimento de aniões.^{114,115} Enquanto que **160** contém um grupo éster metílico do triptofano em cada braço, **161** tem dois grupos ácido α -aminoxilo. Devido ao superior carácter ácido dos protões NH destes grupos (do anel de isoftalamida), **161** forma complexos (todos com estequiometria 1:1) bastante mais estáveis do que **160**, apresentando inclusivamente selectividade para Cl^- (Tabela 1.6). Cálculos semi-empíricos ao nível PM3 indicaram que **160**, em presença de F^- ou Cl^- , assume preferencialmente uma conformação *sin-sin* bloqueada por ligações de hidrogénio N-H \cdots halogénio assistidas por ligações C-H \cdots halogénio. Estudos com lipossomas de EYPC-colesterol (10:1) e células MDCK demonstraram que **161** potencia o influxo de Cl^- ao formar automaticamente canais entre as duas camadas lipídicas. O seu mecanismo de acção baseia-se na modulação do potencial da membrana celular até ao potencial de equilíbrio de Cl^- .¹¹⁷ Estes canais sintéticos de Cl^- têm efeito nos canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem e na concentração intracelular de Ca^{2+} de células musculares lisas, e promovem também o vasorrelaxamento de anéis de artéria aorta pré-contraídos de rato através da modulação dos potenciais da membrana celular. Este mecanismo funcional é semelhante ao proposto para o funcionamento dos canais RTFQ de Cl^- no controlo da rigidez muscular, podendo estar também relacionado com a regulação da hipertensão.¹¹⁷

Os derivados de isoftalamida **162** – **167** (Esquema 1.13), desenvolvidos por Kondo e colaboradores foram investigados como receptores de vários polioxaniões e halogenetos (Tabela 1.7) através de métodos de RMN ^1H , UV-Vis, fluorescência e ESI/MS.^{118,119}



Esquema 1.13

Dados obtidos através de estudos preliminares de RMN ^1H em DMSO-d_6 com **162** e AcO^- são concordantes com a formação de ligações por ponte de hidrogénio entre os grupos amida e o anião.¹¹⁸ Por ESI/MS foi confirmado que o complexo formado apresenta uma estequiometria 1:1. As constantes de associação com AcO^- e H_2PO_4^- determinadas através de métodos de UV-Vis (Tabela 1.7) em 0,5% DMSO-MeCN (v/v) mostram que **163** é um receptor mais forte do que **162**, provavelmente devido à maior acidez dos grupos NH dos fragmentos acilanilida em comparação aos dos grupos alquilamida. Por sua vez, **165** formou associações mais fortes com H_2PO_4^- e HSO_4^- comparativamente a **163**, e também a **164**, mostrando que os dois grupos piridilo estão envolvidos na estabilização destes complexos através da formação de ligações do tipo $\text{N}\cdots\text{anião}$.¹¹⁸ A presença dos anéis de 1- e 2-quinolina em vez dos de piridina nos receptores **166** e **167** promove a estabilização das associações com AcO^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- e Cl^- , como se pode observar pelos dados de K_{ass} apresentados na Tabela 1.7 obtidos por UV-Vis e fluorescência em MeCN .¹¹⁹

A maior densidade electrónica destes grupos aromáticos comparativamente aos de piridina poderá potenciar as capacidades aceitadoras de ligações de hidrogénio dos seus átomos de azoto.

Tabela 1.7 Constantes de associação K_{ass} (M^{-1}) obtidas através de técnicas de UV-Vis e fluorescência (*) em MeCN no reconhecimento dos aniões AcO^- , H_2PO_4^- , $(\text{EtO})_2\text{PO}_2^-$, HSO_4^- e Cl^- pelos receptores **162** – **167**.¹¹⁹

Aniões	162	163	164	165	166	167
AcO^-	$8,75 \times 10^3$	$2,22 \times 10^4$	$1,83 \times 10^4$	$1,67 \times 10^4$	$1,42 \times 10^5$ $1,41 \times 10^5$ *	$1,16 \times 10^5$ $9,94 \times 10^4$ *
H_2PO_4^-	$9,56 \times 10^3$	$2,58 \times 10^4$	$5,64 \times 10^5$	$> 10^6$	$1,94 \times 10^6$ $2,51 \times 10^6$ *	$5,41 \times 10^6$ $2,76 \times 10^6$ *
$(\text{EtO})_2\text{PO}_2^-$	-	$6,84 \times 10^4$	$4,12 \times 10^4$	$1,71 \times 10^4$	-	-
HSO_4^-	< 100	< 100	< 100	$6,10 \times 10^2$	-	$3,17 \times 10^3$ *
Cl^-	-	-	-	-	$4,02 \times 10^3$ $7,04 \times 10^3$ *	$3,28 \times 10^3$ *

A estabilidade das associações entre estes receptores e H_2PO_4^- deve-se muito provavelmente à formação de quatro ligações por ponte de hidrogénio entre os grupos amida e os átomos de oxigénio (em ressonância) do anião, as quais são complementadas por uma ou duas ligações do tipo $\text{O-H}\cdots\text{N}$ entre os grupos hidroxilo do anião e os átomos de azoto dos anéis de piridina ou de quinolina de **164** a **167**.

Esta revisão bibliográfica mostra que os derivados neutros e acíclicos de isoftalamida são capazes de procederem ao reconhecimento de aniões através de ligações por ponte de hidrogénio do tipo $\text{N-H}\cdots\text{X}$ (X representa o átomo aceitador do anião e NH os protões do grupo de isoftalamida) complementadas eventualmente por ligações $\text{C-H}\cdots\text{X}$ entre o protão H-2 e o anião. Naturalmente, estas interacções poderão ainda ser reforçadas por outras a nível intermolecular entre o anião e grupos adicionais existentes na molécula. Esta revisão da literatura demonstra também que grupos ureia não foram ainda acoplados à unidade de isoftalamida em moléculas acíclicas simples, apesar da afinidade reconhecida destes grupos por aniões. Neste contexto, no âmbito

desta tese foram desenvolvidos novos derivados de isoftalamida contendo dois braços simétricos com dois grupos metileno flexíveis a separar grupos amida e ureia. Como meio de comparação foram também desenvolvidos receptores contendo grupos sulfonilureia e amida em vez dos grupos ureia. Os resultados desta investigação são apresentados nos capítulos 4 e 5.

1.3 Bibliografia

1. P. J. Cragg, *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, Reino Unido, **2005**.
2. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, 5ª ed., Garland Science: Nova Iorque, E.U.A., **2008**, pp. 620-621.
3. a) *Epithelial Anion Transport in Health and Disease: The Role of the SLC26 Transporters Family*, Novartis Foundation Symposium 273, John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, Reino Unido, **2006**; b) H. Lodish, A. Berk, C. A. Kaiser, M. Krieger, A. Bretscher, H. Ploegh, A. Amon, M. P. Scott, *Molecular Cell Biology*, 7ª ed., W. H. Freeman and Company: Nova Iorque, E.U.A., **2013**, pp. 473-511; c) A. Suzuki, S. A. Stern, O. Bozdagi, G. W. Huntley, R. H. Walker, P. J. Magistretti, C. M. Alberini, *Cell*, **2011**, *144*, 810-823; d) C. J. E. Haynes, S. N. Berry, J. Garric, J. Herniman, J. R. Hiscock, I. L. Kirby, M. E. Light, G. Perkes, P. A. Gale, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 246-248.
4. K. S. J. Iqbal, P. J. Cragg, *Dalton Trans.*, **2007**, 26-32.
5. T. J. Jentsch, T. Maritzen, A. A. Zdebik, *J. Clin. Invest.*, **2005**, *115*, 2039-2046.
6. F. J. Alvarez-Leefmans, E. Delpire, *Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System*, Academic Press: Oxford, Reino Unido, **2009**, p. 285.
7. K. Jurkat-Rott, F. Lehmann-Horn, *J. Clin. Invest.*, **2005**, *115*, 2000-2009.
8. H. C. Hartzell, Z. Qu, K. Yu, Q. Xiao, L.-T. Chien, *Physiol. Rev.*, **2008**, *88*, 639-672.
9. R. Mohammad-Panah, C. Ackerley, J. Rommens, M. Choudhury, Y. Wang, C. E. Bear, *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 1, 566-574.
10. W. B. Guggino, B. A. Stanton, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2006**, *7*, 426-436.
11. J. M. Tomich, U. Bukovnik, J. Layman, B. D. Schultz, *Cystic Fibrosis—Renewed Hopes Through Research*, InTech: Rijeka, Croatia, **2012**, pp. 291-332.

12. B. A. McNally, W. M. Leevy, B. D. Smith, *Supramolecular Chem.*, **2007**, *19*, 1, 29-37.
13. R. Pajewski, J. Pajewska, R. Li, M. M. Daschbach, E. A. Fowler, G. W. Gokel, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1960-1972.
14. V. Gorteau, G. Bollot, J. Mareda, A. Perez-Velasco, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14788-14789.
15. V. Sidorov, F. W. Kotch, G. Abdrakhmanova, R. Mizani, J. C. Fettinger, J. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2267-2278.
16. O. A. Okunola, J. L. Seganish, K. J. Salimian, P. Y. Zavalij, J. T. Davis, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10743-10750.
17. B. D. de Greñu, P. I. Hernández, M. Espona, D. Quiñonero, M. E. Light, T. Torroba, R. Pérez-Tomás, R. Quesada, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14074-14083.
18. P. V. Santacroce, J. T. Davis, M. E. Light, P. A. Gale, J. C. Iglesias-Sánchez, P. Prados, R. Quesada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1886-1887.
19. B. A. McNally, E. J. O'Neil, A. Nguyen, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17274-17275.
20. J. L. Sessler, L. R. Eller, W.-S. Cho, S. Nicolaou, A. Aguilar, J. T. Lee, V. M. Lynch, D. J. Magda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5989-5992.
21. N. R. Clement, J. M. Gould, *Biochemistry*, **1981**, *20*, 1534-1538.
22. J. Biwersi, B. Tulk, A. S. Verkman, *Anal. Biochem.*, **1994**, *219*, 139-143.
23. G. A. Woolley, M. K. Kapral, C. M. Deber, *FEBS Lett.*, **1987**, *224*, 337-342.
24. P. H. Schlesinger, R. Ferdani, J. Liu, J. Pajewska, R. Pajewski, M. Saito, H. Shabany, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1848-1849.
25. J. T. Davis, P. A. Gale, O. A. Okunola, P. Prados, J. C. Iglesias-Sánchez, T. Torroba, R. Quesada, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 138-144.
26. a) N. Busschaert, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *52*, 1374-1382; b) M. Wenzel, J. R. Hiscock, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 480-520; c) C. Haynes, P. A. Gale, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 8203-8209, d) P. A. Gale, *Chem. Commun.*, **2011**,

- 47, 82-86; e) P. A. Gale, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 216-226; f) P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3746-3771; g) C. Caltagirone, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 520-563.
27. a) G. W. Gokel, S. Negin, *Adv. Drug Del. Rev.*, **2012**, *64*, 784-796; b) G. W. Gokel, N. Barkey, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 947-963.
28. S. Matile, A. V. Jentzsch, J. Montenegro, A. Fin, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2453-2474.
29. <http://goldbook.iupac.org/C01504.html> (accedido a 09/07/2013)
30. *Calixarenes in Action*; L. Mandolini, R. Ungaro, Eds.; Imperial College Press: Londres, **2000**.
31. G. J. Lumetta, R. D. Rogers, A. S. Gopalan, *Calixarenes for Separation*; American Chemical Society Symposium Series: Washington DC, E.U.A., **2000**.
32. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens, M. Saadioui, Eds., Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Holanda, **2001**, pp. 1-25.
33. C. D. Gutsche, *Calixarenes – An Introduction*, 2^a ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, Reino Unido, **2008**.
34. M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K-M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Félix, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2248-2263.
35. a) K. H. Krawinkler, N.M. Maier, R. Ungaro, F. Sansone, A. Casnati, *Chirality*, **2003**, *15*, S17-S29; b) K. H. Krawinkler, N. M. Maier; E. Sajovic, W. Lindner, *J. Chromatogr. A*, **2004**, *1053*, 119-131.
36. I. Izzo, S. Licen, N. Maulucci, G. Autore, S. Marzocco, P. Tecilla, F. De Riccardis, *Chem. Commun.*, **2008**, *26*, 2986-2988.
37. J. Thomas, L. Dobrzańska, K. V. Hecke, M. P. Sonawane, K. Robeyns, L. V. Meervelt, K. Woźniak, M. Smet, W. Maes, W. Dehaen, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 6526-6536.

38. Artigos de revisão sobre heteracalixarenos: a) M.-X. Wang, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 2, 182-195; b) M.-X. Wang, *Chem. Commun.*, **2008**, 4541-4551; c) W. Maes, W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 2393-2402; d) H. Tsue, K. Ishibashi, R. Tamura, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2008**, *17*, 73-96; e) N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 5291-5316; f) B. König, M. H. Fonseca, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 2303-2310.
39. M.-X. Wang, H.-B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15412-15422.
40. W. Maes, W. V. Rossom, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, W. Dehaen, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4161-4164.
41. N. Sommer, H. A. Staab, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2837-2841.
42. G. W. Smith, *Nature*, **1963**, *198*, 879.
43. Artigos de revisão sobre a reacção de aminação de compostos aromáticos catalisada por paládio: a) M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1316-1317; b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 805-818; c) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 852-860; d) J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2046-2067; e) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.*, **2002**, *219*, 133-209.
44. A. Ito, Y. Ono, K. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8236-8241.
45. Y. Suzuki, T. Yanagi, T. Kanbara, T. Yamamoto, *Synlett*, **2005**, 263-265.
46. M. Touil, M. Lachkar, O. Siri, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 7250-7252.
47. Katz, J. L.; Tschaen, B. A., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4300-4303.
48. J. L. Katz, M. B. Feldman, R. R. Conry, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 91-94.
49. J. L. Katz, B. J. Geller, R. R. Conry, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2755-2758.
50. H. Konishi, S. Hashimoto, T. Sakakibara, S. Matsubara, Y. Yasukawa, O. Morikawa, K. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 620-623.
51. F. P. A. Lehmann, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 727-733.
52. W. Fukushima, T. Kanbara, T. Yamamoto, *Synlett*, **2005**, 2931-2934.

-
53. L.-X. Wang, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 741-747.
 54. Y. Miyazaki, T. Kanbara, T. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7945-7948.
 55. B.-Y. Hou, D.-X. Wang, H.-B. Yang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5218-5226.
 56. B.-Y. Hou, Q.-Y. Zheng, D.-X. Wang, M.-X. Wang, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10801-10808.
 57. Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, H.-W. Ma, M.-X. Wang, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5967-5970.
 58. Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, H.-B. Yang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 7265-7275.
 59. Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2847-2850.
 60. M. Touil, M. Elhabiri, M. Lachkar, O. Siri, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1914-1921.
 61. A. I. Vicente, J. M. Caio, J. Sardinha, C. Moiteiro, R. Delgado, V. Félix, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 670-680.
 62. J. Clayden, S. J. M. Rowbottom, M. G. Hutchings, W. J. Ebenezer, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3923-3925.
 63. J. Clayden, S. J. M. Rowbottom, W. J. Ebenezer, M. G. Hutchings, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4871-4880.
 64. H. Tsue, K. Ishibashi, H. Takahashi, R. Tamura, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 11, 2165-2168.
 65. K. Ishibashi, H. Tsue, H. Takahashi, R. Tamura, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 375-380.
 66. B. Yao, D.-X. Wang, H.-Y. Gong, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5361-5368.
 67. M.-X. Wang, X.-H. Zhang, Q.-Y. Zheng, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 838-842.
 68. H.-Y. Gong, X.-H. Zhang, D.-X. Wang, H.-W. Ma, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 9262-9275.
 69. S.-Q. Liu, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang, *Chem. Commun.*, **2007**, 3856-3858.

70. E.-X. Zheng, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2565-2568.
71. E.-X. Zhang, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8595-8603.
72. J.-C. Wu, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 7209-7212.
73. L.-X. Wang, L. Zhao, D.-X. Wang, M.-X. Wang, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9690-9692.
74. H.-B. Yang, D.-X. Wang, Q.-Q. Wang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3757-3763.
75. D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, Q.-Q. Wang, M.-X. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7485-7488.
76. B.-Y. Hou, Q.-Y. Zheng, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Chem. Commun.*, **2008**, 3864-3866.
77. D.-X. Wang, M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 892-897.
78. D.-X. Wang, Q.-Q. Wang, Y. Han, Y. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13053-13057.
79. A. D. Hamilton, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5035-5036.
80. S. K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7640-7645.
81. F. Garcia-Tellado, S. Goswami, S. K. Chang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7393-7394.
82. W. C. Still, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 155-163.
83. G. Joshi, A. P. Davis, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5760-5763.
84. S. O. Kang, V. W. Day, K. Bowman-James, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 277-283.
85. J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5847-5848.
86. J. Eckelmann, V. Saggiomo, F. D. Sönnichsen, U. Lüning, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 1247-1250.

-
87. K. Zhu, L. Wu, X. Yan, B. Zheng, M. Zhang, F. Huang, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 6088-6098.
 88. J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 24, 7617-7621.
 89. S. Shanmugaraju, A. K. Bar, K.-W. Chi, P. S. Mukherjee, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2971-2980.
 90. N. Bernier, S. Carvalho, F. Li, R. Delgado, V. Félix, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4819-4827.
 91. E. A. Katayev, G. D. Pantos, V. M. Lynch, J. L. Sessler, M. D. Reshetova, Y. A. Ustynyuka, *Russ. Chem. Bull., Int.Ed.*, **2005**, *54*, 1, 161-168.
 92. L. Zhao, K. M. Mullen, M. J. Chmielewski, A. Brown, N. Bampos, P. D. Beer, J. J. Davis, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 760-768.
 93. Y. Li, K. M. Mullen, J. Sardinha, V. Félix, P. D. Beer, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 12180-12190.
 94. K. M. Mullen, J. J. Davis, P. D. Beer, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 769-776.
 95. D. S. Marlin, M. M. Olmstead, P.K. Mascharak, *J. Mol. Struct.*, **2000**, *554*, 211-223.
 96. M. J. Chmielewski, J. Jurczak, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7652-7667.
 97. J. F. Malone, C. M. Murray, M. Nieuwenhuyzen, G. Stewart, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 334-338.
 98. J. F. Malone, C. M. Murray, G. M. Dolan, *Chem. Mater.*, **1997**, *9*, 2983-2989.
 99. K. Kavallieratos, S. R. de Gala, D. J. Austin, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2325-2326.
 100. K. Kavallieratos, C. M. Bertao, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1675-1683.
 101. S. J. Coles, J. G. Frey, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, M. E. Light, K. Navakhun, G. L. Thomas, *Chem. Commun.*, **2003**, 568-569.
 102. M. E. Light, P. A. Gale, K. Navakhun, *Acta Cryst.*, **2006**, *E62*, o1097-o1098.

103. C. R. Yamnitz, S. Negin, I. A. Carasel, R. K. Winter, G. W. Gokel, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2838-2840.
104. I. A. Carasel, C. R. Yamnitz, R. K. Winter, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8112-8116.
105. S. J. Brooks, L. S. Evans, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Chem. Commun.*, **2005**, 734-736.
106. J. Eckelmann, V. Saggiomo, S. Fischmann, U. Lüning, *Belstein J. Org. Chem.*, **2012**, 8, 111-117.
107. M. P. Hughes, B. D. Smith, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4492-4499.
108. J. L. Sessler, L. R. Eller, W. S. Cho, S. Nicolaou, A. Aguilar, J. T. Lee, V. M. Lynch, D. J. Magda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 5989-5992.
109. J. L. Seganish, J. D. Davis, *Chem. Commun.*, **2005**, 5781-5783.
110. G. W. Bates, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.*, **2007**, 2121-2123.
111. Y. Zhang, Z. Yin, Z. Li, J. He, J.-P. Cheng, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7560-7564.
112. S. J. Brooks, S. E. García-Garrido, M. E. Light, P. A. Cole, P. A. Gale, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 3320-3329.
113. P. A. Gale, J. Garric, M. E. Light, B. A. McNally, B. D. Smith, *Chem. Commun.*, **2007**, 1736-1738.
114. C. Caltagirone, C. Bazzicalupi, A. Bencini, F. Isaia, A. Garau, V. Lippolis, *Supramolecular Chem.*, **2012**, 24, 2, 95-100.
115. X. Li, B. Shen, X.-Q. Yao, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7264-7265.
116. J. L. Sessler, N. M. Barkey, G. D. Pantos, V. M. Lynch, *New. J. Chem.*, **2007**, 31, 646-654.
117. X. Li, B. Shen, X.-Q. Yao, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 13676-13680.
118. S.-I. Kondo, Y. Hiraoka, N. Kurumatani, Y. Yano, *Chem. Commun.*, **2005**, 1720-1722.
119. S.-I. Kondo, R. Takai, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 538-541.

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE
AZACALIX[2]ARENO[2]TRIAZINA**

Este capítulo contém a apresentação das metodologias de síntese utilizadas bem como os resultados obtidos na preparação de receptores quirais baseados na plataforma de azacalix[2]areno[2]triazina. Os macrociclos desenvolvidos foram estudados como receptores de aniões com importância biológica, como dicarboxilatos e polioxaniões. A quiralidade introduzida nos compostos foi valorizada através do reconhecimento enantioselectivo de aniões derivados de aminoácidos e de fármacos para posterior preparação de suportes sólidos para colunas quirais de HPLC aplicadas na separação de compostos racémicos, nomeadamente fármacos. Os ensaios de reconhecimento molecular de aniões foram realizados por técnicas de espectroscopia de RMN ^1H e os resultados obtidos são discutidos no capítulo 3.

Os tetraazacalix[2]areno[2]triazina quirais sintetizados estão representados na Figura 2.1. A sua estrutura contém grupos amida¹ e/ou ureia² ligados aos anéis benzénicos da estrutura do macrociclo através de um espaçador derivado da etanolamina funcionalizado com um grupo éster. Os grupos amida derivam do grupo ácido dos aminoácidos L-alanina e L-leucina com as suas posições *N*-terminais funcionalizadas sob a forma de amidas *p*-fluorobenzénicas. Devido ao seu poder electrotractor, e analogamente aos grupos nitro,³ o átomo de flúor do anel benzénico^{4,5} torna mais acídicos os átomos de hidrogénio NH dos grupos amida próximos, eventualmente potenciando a formação de associações mais estáveis com os substratos. Adicionalmente, é conhecido que o carácter lipofílico de receptores fluorados está relacionado com uma maior eficiência de transporte de aniões através de membranas.⁶

Os macrociclos sintetizados são substituídos nos dois anéis benzénicos com grupos ureia (**U₂**) ou com grupos amida derivados de L-alanina (**A₂**) ou L-leucina (**L₂**), ou apenas num dos anéis benzénicos com grupos idênticos (respectivamente **U₁**, **A₁** e **L₁**). É esperado que o reconhecimento molecular seja realizado principalmente por ligações por ponte de hidrogénio estabelecidas entre os grupos amida ou ureia dos receptores e as estruturas complementares dos substratos. Nos casos em que o macrociclo é dissubstituído espera-se que as associações formadas sejam mais estáveis devido ao efeito cooperativo entre os dois braços. Contudo, os quatro grupos amina em ponte constituem outro local de

reconhecimento molecular. Neste contexto, e tendo em conta ensaios anteriormente realizados no laboratório,⁷ estes grupos amina foram metilados, impedindo a formação de ligações do tipo N-H...anião. Esta estratégia foi apenas aplicada aos macrociclos dissustituídos com grupos ureia (**U₂Me₄**) ou grupos amida derivados da L-alanina (**A₂Me₄**) por forma a estudar a ocorrência de efeito cooperativo entre os dois braços dos receptores na presença de substratos.

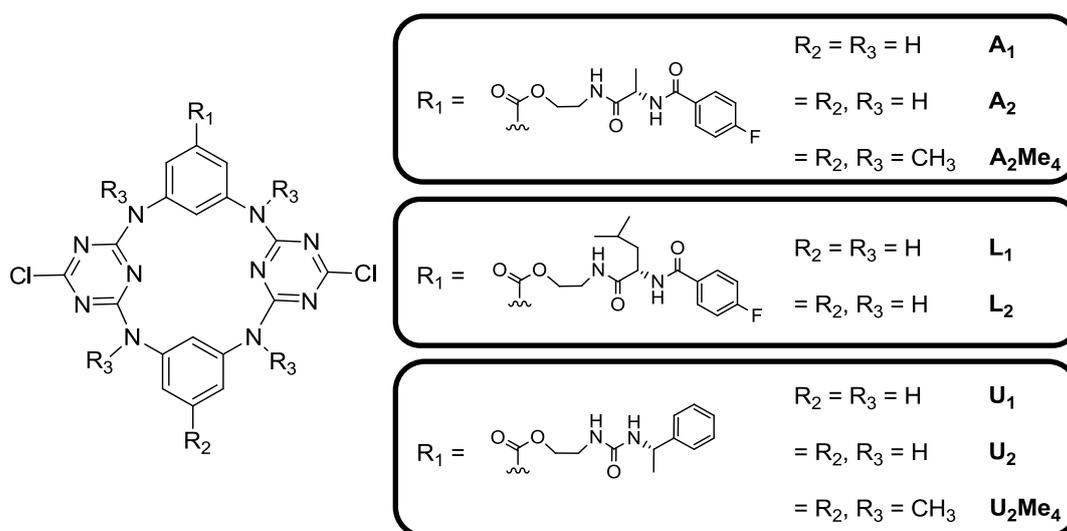
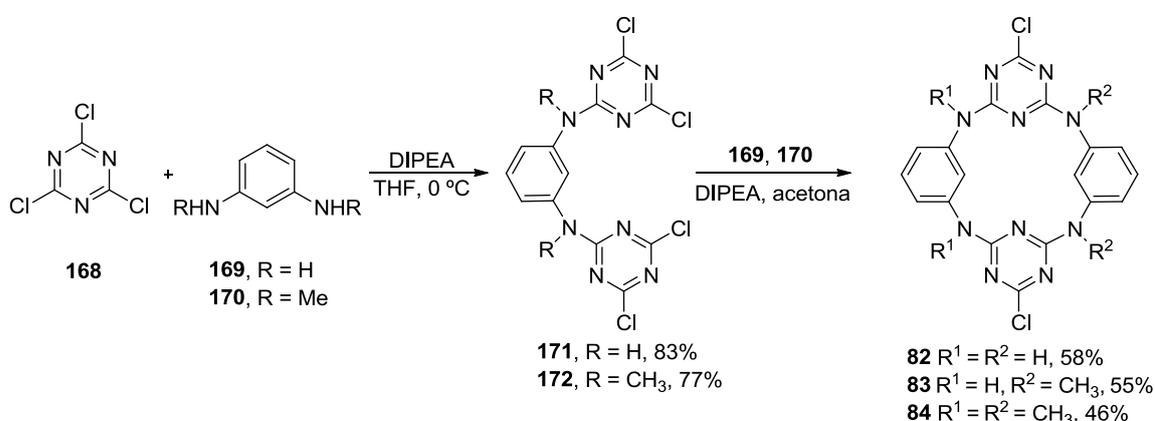


Figura 2.1 Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina sintetizados nesta tese.

Geralmente, os novos compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopias de IV e de RMN (¹H, ¹³C APT, COSY, HMQC, HMBC), ESI/MS, bem como através da determinação do ponto de fusão e rotação específica. Estas técnicas de caracterização foram complementadas pontualmente por ESI/MS², HR-ESI/MS ou difracção de raios X de cristal único.

Os macrociclos representados na Figura 2.1 foram sintetizados recorrendo ao método de acoplamento de fragmentos, com base numa metodologia desenvolvida por Wang *et al.* para a síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas (Esquema 2.1).⁸⁻¹¹ O primeiro passo desta estratégia consiste na reacção de S_NAr entre duas unidades de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**168**) com uma unidade de *m*-diamina aromática (p.e. **169**) para formar um trímero linear (por exemplo **171** ou **172**), o qual cicliza posteriormente com outra unidade de *m*-diamina aromática (**169**, **170** ou outra) para formar os

macrociclos pretendidos (**82-84** no exemplo do Esquema 2.1). Ambas as reacções são levadas a cabo na presença de uma amina terciária como base e em solventes com características físico-químicas (estrutura, reactividade, ponto de ebulição) adequadas à reactividade de **168**.¹² Mais concretamente, para evitar polissubstituições de **168**, a síntese do trímero é realizada em THF a 0 °C. Adicionalmente, o passo final de ciclização é realizado em acetona em condições de alta diluição, designadamente com uma concentração de reagentes de $1,1 \times 10^{-2}$ M, de forma a inibir a formação de oligómeros lineares.

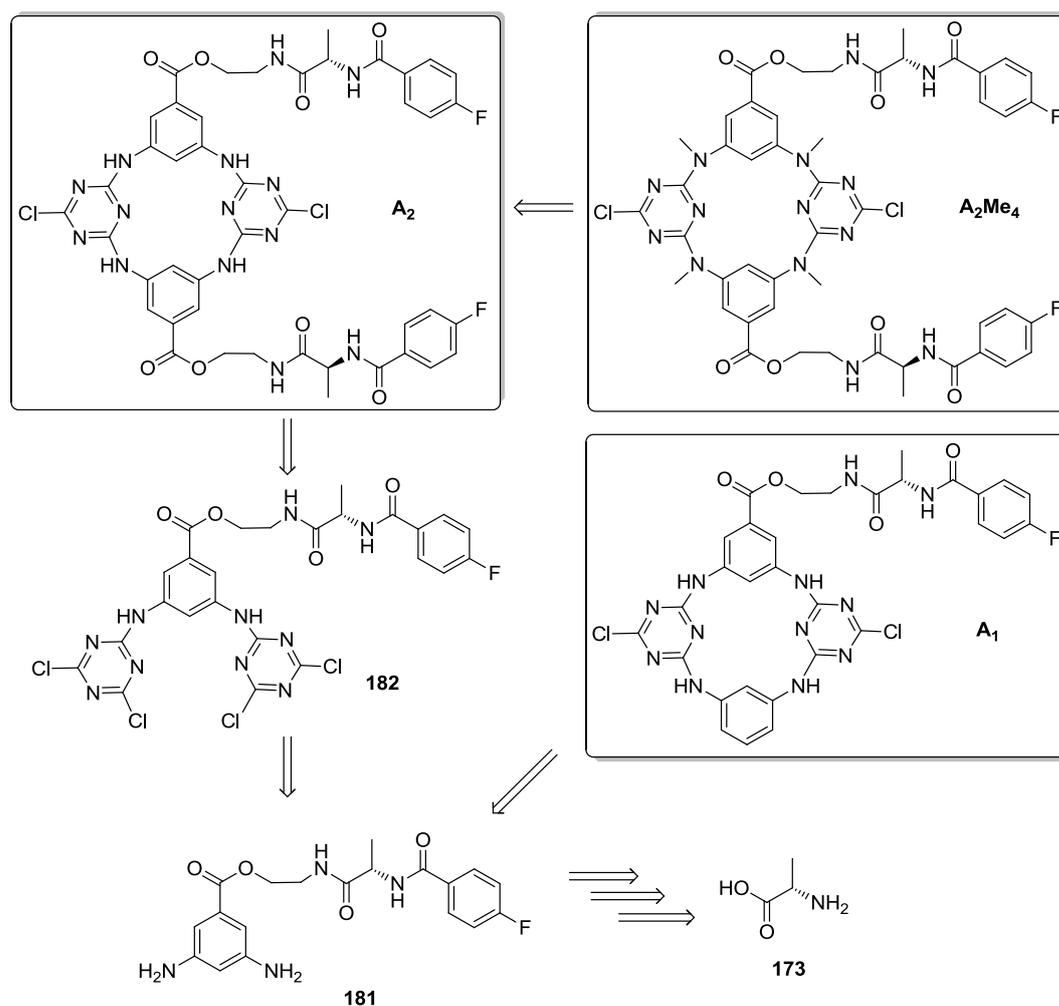


Esquema 2.1

Este capítulo contempla igualmente os resultados obtidos na síntese de **219** (página 120), obtido por substituição dos átomos de cloro das unidades de triazina do azacalix[2]areno[2]triazina **217**, sintetizado no laboratório, por unidades de di-hexilamina. Adicionalmente, são também apresentadas as tentativas falhadas de síntese de outros receptores quirais mono- e dissustituídos baseados na mesma arquitectura com braços semelhantes ligados aos anéis benzénicos através de um grupo éter em vez de éster, ou sem espaçador de etanolamina (ver página 80). Foi também investigada a síntese, sem sucesso, de macrociclos análogos cujos braços contêm outros aminoácidos, nomeadamente L-isoleucina, L-arginina e L-histidina (ver página 98).

2.1 Síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços de L-alanina

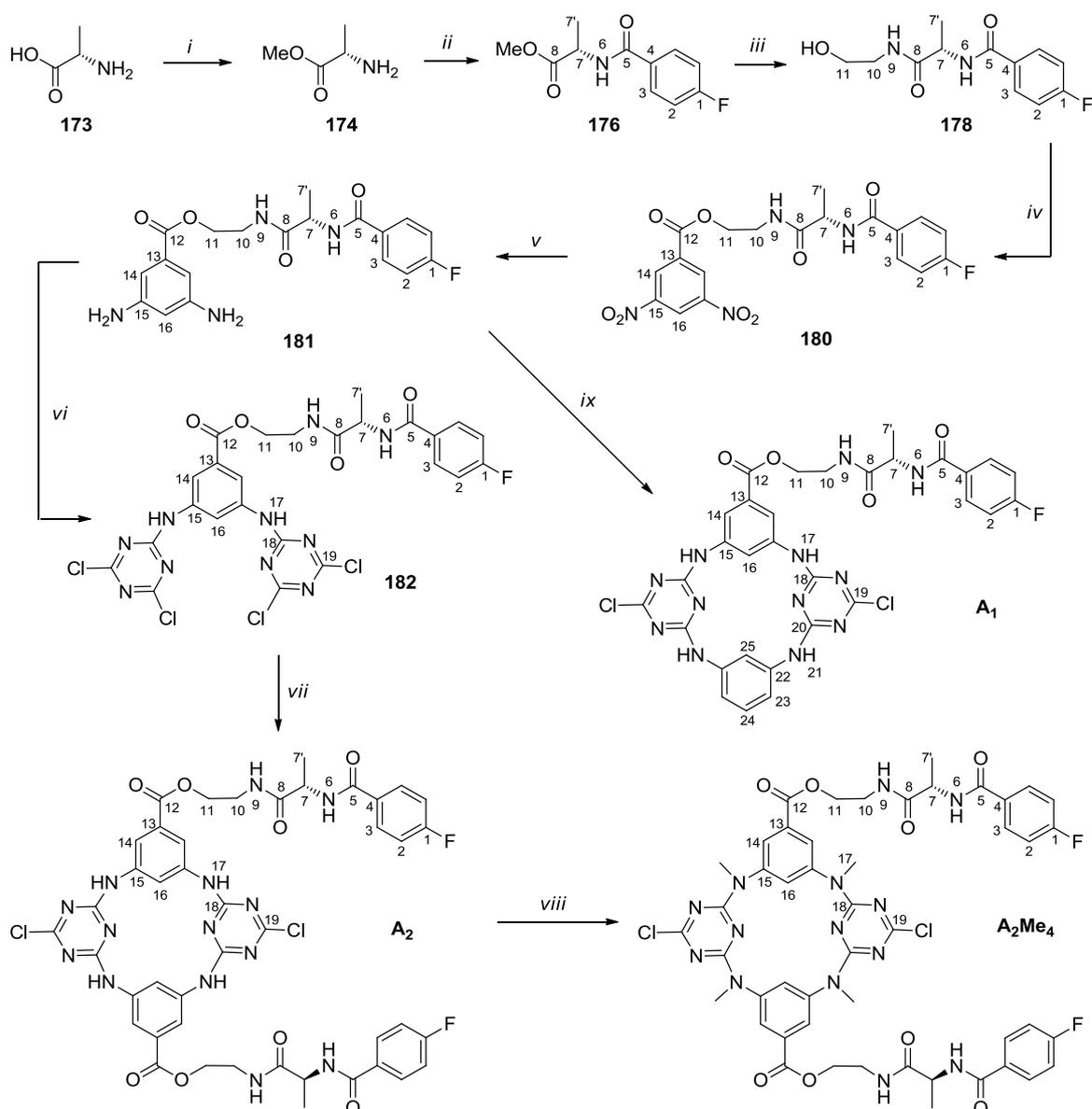
Os macrociclos **A**₁, **A**₂ e **A**₂Me₄ podem ser sintetizados a partir da L-alanina (**173**) de acordo com a análise retrossintética apresentada no Esquema 2.2.



Esquema 2.2

De acordo com o esquema geral de síntese (Esquema 2.3), a preparação dos receptores **A**₁, **A**₂ e **A**₂Me₄ iniciou-se com a esterificação do grupo ácido da L-alanina (**173**) e subsequente amidação do grupo *N*-terminal com um grupo *p*-fluorobenzénico (**176**). O grupo metoxilo do produto obtido foi derivado sob a forma de amida por introdução de um espaçador de etanolamina (**177**), tendo originado o composto **178**. Posterior reacção

de esterificação com o cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (**179**) produziu o éster **180**, cujos grupos nitro foram depois reduzidos cataliticamente para formar **181**. A partir deste produto foram formados os macrociclos **A₁** e **A₂** por reacção com os trimeros lineares **171** e **182**, respectivamente. Os grupos amina em ponte de **A₂** foram posteriormente derivados com grupos metilo, formando **A₂Me₄**.



Reagentes e condições: *i.* SOCl₂, MeOH, -20 °C → 65 °C → t.a., 73h, quantit.; *ii.* cloreto de *p*-fluorobenzoílo, C₃H₆O, CHCl₃, -20 °C → t.a., 18h, 95%; *iii.* etanolamina, MeOH, 65 °C, 48h, 79%; *iv.* cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo, THF, K₂CO₃, t.a., 18h, 60%; *v.* H₂, Pd/C(en) 10%, EtOH, ≈50 psi, t.a., 2h, quantit.; *vi.* cloreto cianúrico, DIPEA, THF, -20 °C → t.a., 2h, 78%; *vii.* **181**, DIPEA, acetona, 56 °C, 7 dias, 58%; *viii.* Mel, Cs₂CO₃, MeCN, t.a., 18h, 70%; *ix.* **171**, acetona, 56 °C, 7 dias, 38%.

Esquema 2.3

O éster metílico da L-alanina **174** foi preparado com rendimento quantitativo por reacção da L-alanina (**173**) com SOCl_2 em MeOH de acordo com as condições descritas na literatura.¹³ O produto **174** foi identificado por espectroscopia de RMN ^1H e por comparação com os dados publicados.¹³

Seguidamente, o cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) foi adicionado lentamente a uma solução arrefecida a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ de **174** em CHCl_3 em presença de óxido de propileno para produzir o éster **176** com 95% de rendimento.¹⁴ O espectro de IV de **176** apresenta duas bandas a 1743 e 1645 cm^{-1} , que são características do estiramento das ligações $\text{C}=\text{O}$ dos grupos éster e amida, respectivamente. O valor de rotação específica $[\alpha]_D^{20}$ de $3,49$ é consistente com a conservação da configuração (*S*) do centro estereogénico.

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.2) observa-se um quinteto com $^3J = 7,1\text{ Hz}$ a $\delta 4,78\text{ ppm}$ relativo ao protão ligado ao átomo de carbono quiral H-7. Este acopla com os protões dos grupos metilo $\text{CH}_3\text{-7'}$ a $\delta 1,51\text{ ppm}$ (duplete) e NH-6 a $\delta 6,92\text{ ppm}$ (duplete). Os protões do grupo metoxilo aparecem a $\delta 3,78\text{ ppm}$ como um singuleto. São também visíveis os sinais dos protões aromáticos H-3 e H-2 a $\delta 7,85 - 7,78$ e $7,13 - 7,04\text{ ppm}$, respectivamente, os quais surgem como multipletos característicos de sistemas aromáticos AA'BB' substituídos com um átomo de flúor em posição *para* (ver ampliação na Figura 2.2).¹⁵

Em geral, num sistema aromático ocorre acoplamento entre os sinais dos protões do anel com as seguintes constantes típicas: $^3J_{\text{H-H(orto)}} = 6,5 - 8,5\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H(meta)}} = 1,0 - 3,0\text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-H(para)}} = 0,0 - 1,0\text{ Hz}$.¹⁶ Na presença de átomos de flúor num sistema idêntico passam a realizar-se também acoplamentos entre estes átomos e os protões ($^3J_{\text{F-H(orto)}} = 6,2 - 10,3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{F-H(meta)}} = 3,7 - 8,3\text{ Hz}$, $^5J_{\text{F-H(para)}} = 0,0 - 2,5\text{ Hz}$) pois $I(^{19}\text{F}) = I(^1\text{H}) = \frac{1}{2}$.¹⁵ Desta forma, devido às interações H-F possíveis num anel aromático, ocorre um aumento da complexidade dos sinais dos protões do sistema que poderão ser visualizados na íntegra num espectro em condições que permitam obter uma boa resolução. Na verdade, o espectro de **176** permite apenas estimar que $^3J_{\text{F-H(orto)}} \approx \approx ^3J_{\text{H-H(orto)}} \approx 8,7\text{ Hz}$ e que $^4J_{\text{F-H(meta)}} \approx 5,3\text{ Hz}$.

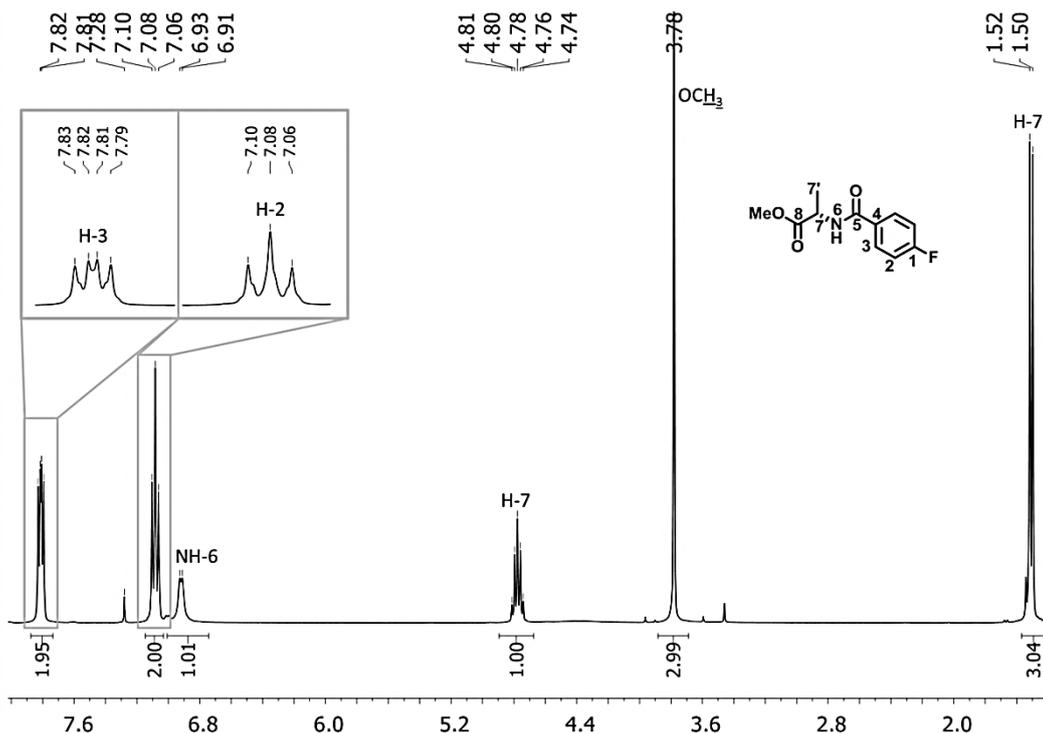


Figura 2.2 Espectro de RMN ^1H de **176** em CDCl_3 com ampliação da zona δ 7,90 – 7,00 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 2.3) de **176** estão presentes dois sinais relativos aos dois átomos de carbono carbonílicos a δ 173,7 (C-8) e 166,0 ppm (C-5), como confirmado pelas suas correlações HMBC (em anexo – Figura 7.2). Mais precisamente, o primeiro sinal correlaciona-se com os sinais dos prótons dos grupos CH_3 -7', metoxilo e H-7, enquanto que o segundo interacciona com os sinais do próton H-7 e do grupo amida NH-6, bem como com os prótons aromáticos H-3. Por sua vez, os sinais respeitantes aos átomos de carbono do anel aromático apresentam-se como dupletos por acoplamento com o átomo de flúor. A desblindagem dos átomos de carbono deste anel aromático, relacionada com a característica electroatractora do átomo de flúor, é mais sentida pelo átomo de carbono directamente ligado (C-1), seguida por aqueles que se encontram em posição *para* e *meta*, sendo os átomos de carbono em posição *orto* os menos influenciados. Por outro lado, a variação das constantes de acoplamento é inversamente proporcional ao número de ligações que distam os átomos de carbono e o átomo de flúor, sendo que para o fluorobenzeno $^1J_{\text{F-C(ipso)}} = 245,0$ Hz, $^2J_{\text{F-C(orto)}} = 21,0$ Hz, $^3J_{\text{F-C(meta)}} = 7,7$ Hz e $^4J_{\text{F-C(para)}} = 3,3$ Hz.¹⁶ Tendo esta informação em conta, a δ 165,8 ppm com $^1J = 252,4$ Hz encontra-se o sinal de C-1, a δ 129,9 ppm situa-se o sinal de C-4 com

$^4J = 2,2$ Hz, enquanto que os sinais de C-3 e C-2 localizam-se a δ 129,4 ppm com $^3J = 8,9$ Hz e a δ 115,5 ppm com $^2J = 21,9$ Hz, respectivamente (ver ampliações da Figura 2.3). Os sinais dos átomos de carbono do fragmento de L-alanina também se encontram presentes, nomeadamente a δ 52,5 ppm surge o sinal do átomo de carbono quiral C-7, confirmado por HMQC (em anexo – Figura 7.1), e a δ 48,5 e 18,3 ppm aparecem os sinais relativos aos átomos de carbono dos grupos metoxilo e metilo, respectivamente.

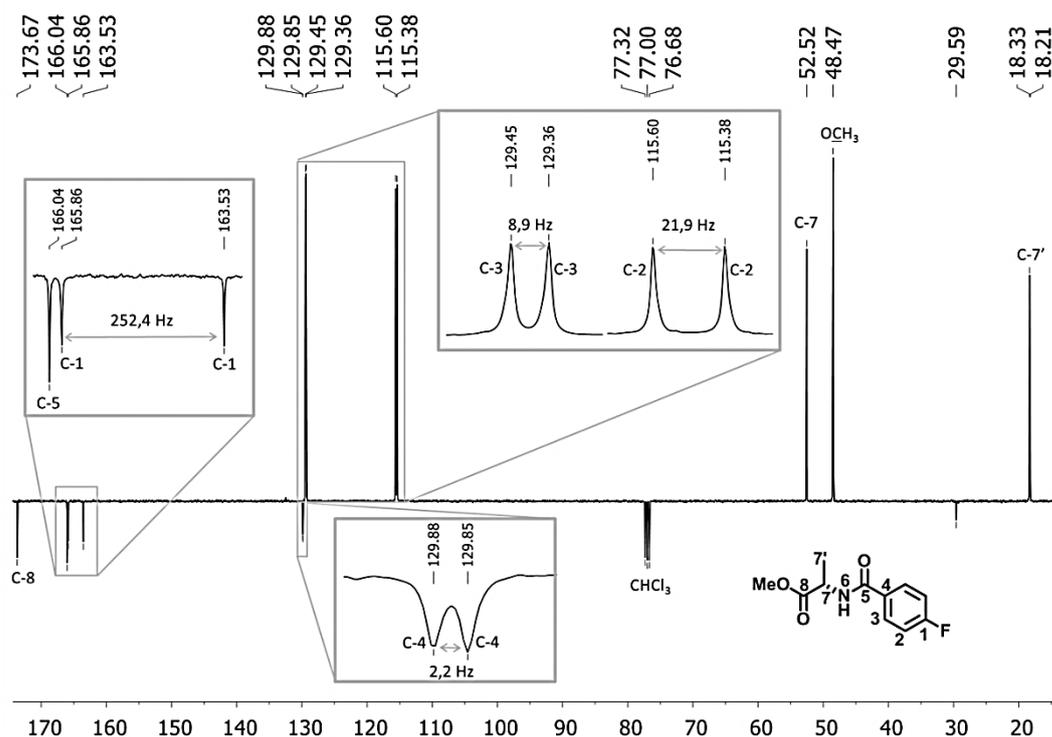


Figura 2.3 Espectro de RMN ^{13}C APT de **176** em CDCl_3 com ampliação das zonas δ 167,0 – 163,0, 129,9 – 129,8 e 129,5 – 115,0 ppm.

O espectro de massa ESI/MS de **176** (em anexo – Figura 7.3) mostra a formação extensiva dos picos correspondentes aos iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto sodiado $[\text{M} + \text{Na}]^+$ a m/z 226 e m/z 248, respectivamente. Adicionalmente, e de acordo com a técnica de ESI, observa-se fragmentação pouco representativa.

A amida **178** foi sintetizada com 79% de rendimento por reacção de **176** com seis equivalentes de etanolamina (**177**) em metanol, por adaptação de um procedimento da

literatura.¹⁷ O espectro de IV obtido confirma a presença dos dois grupos amida através da presença de duas bandas relativas a estiramentos das ligações C=O a 1666 e 1641 cm^{-1} .

Através do espectro de RMN ^1H (Figura 2.4) obtido foi possível confirmar a estrutura de **178** pois, para além de apresentar os sinais dos prótons do anel *p*-fluorobenzénico e do resíduo de L-alanina, contém dois sinais relativos aos prótons dos grupos CH_2 -10 e CH_2 -11 a δ 3,28 – 3,21 e 3,54 – 3,47 ppm, respectivamente. Como é visível na ampliação da Figura 2.4, estes sinais surgem como pseudo-quartetos com “efeito de telhado”.

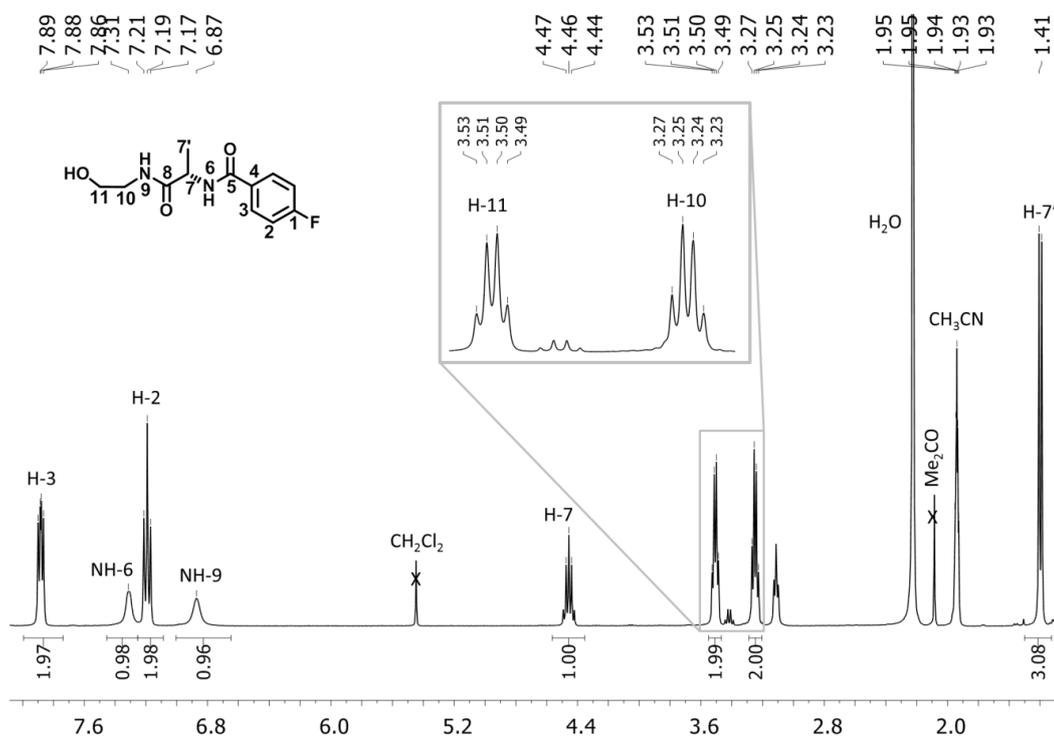


Figura 2.4 Espectro de RMN ^1H de **178** em CD_3CN com ampliação da zona δ 3,55 – 3,20 ppm.

No espectro de COSY (em anexo – Figura 7.11) confirma-se que os sinais destes grupos metileno realizam acoplamentos fortes apenas entre si, com uma correlação suplementar de baixa intensidade do sinal a δ 3,28 – 3,21 ppm com o sinal de NH-9 a δ 6,87 ppm (singuleto largo), confirmando-se que se trata da ressonância de H-10. Adicionalmente, o sinal do próton do grupo hidroxilo não é visível no espectro de RMN ^1H . Tendo esta informação em conta pode dizer-se que estamos perante quatro prótons magneticamente não equivalentes que são expressos por multipletos sob a forma de pseudo-quartetos devido à sobreposição de acoplamentos entre os seus sinais. Por RMN

^{13}C APT (em anexo – Figura 7.10), e com o auxílio da experiência de HMQC (em anexo – Figura 7.12), confirma-se que os sinais de C-10 e C-11 surgem, respectivamente, a δ 42,8 e 61,7 ppm.

No espectro de massa obtido por ESI/MS (em anexo – Figura 7.14) observa-se a formação abundante dos picos correspondentes aos iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e aducto de sódio $[\text{M} + \text{Na}]^+$ a m/z 255 e m/z 277, respectivamente, concordantes com a estrutura da amida **178**. No espectro obtido observa-se reduzida fragmentação, de acordo com a técnica de ionização usada.

Seguidamente foi sintetizado o éster **180** com 60% de rendimento por reacção da amida **178** com o cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (**179**) em THF na presença de K_2CO_3 . Apesar de o carbonato de potássio dificultar o tratamento final da reacção, foi a base, de entre as investigadas (óxido de propileno e DIPEA), que minimizou a formação de produtos secundários de substituição electrofílica aromática, caracterizados pela cor arroxeadada da mistura reaccional.¹⁸

O espectro de IV obtido comprova a formação do grupo éster pelo aparecimento de uma banda característica do estiramento da ligação C=O deste grupo a 1740 cm^{-1} .

Foi possível confirmar a introdução do grupo dinitrobenzénico através do aparecimento de dois singuletos alargados na zona aromática a δ 8,98 e 8,90 ppm no espectro de RMN ^1H (Figura 2.5), que integram respectivamente para um (H-16) e dois protões (H-14). Adicionalmente, são visíveis os sinais dos protões provenientes da estrutura parental. De acordo com o esperado, a formação do grupo éster provocou um aumento da desblindagem dos protões CH_2 -10 e CH_2 -11, sendo mais significativo para este último. A δ 4,48 – 4,33 ppm surge o multiplete que contém o sinal dos protões H-11 em conjunto com o de H-7 localizado no extremo direito do sinal, uma vez que existem correlações por HMQC (em anexo – Figura 7.25) com os sinais característicos destas posições a δ 65,1 e 49,3 ppm, respectivamente. O sinal de H-10 surge a δ 3,60 – 3,46 ppm, o qual se correlaciona a uma ligação com o sinal a δ 37,4 ppm.

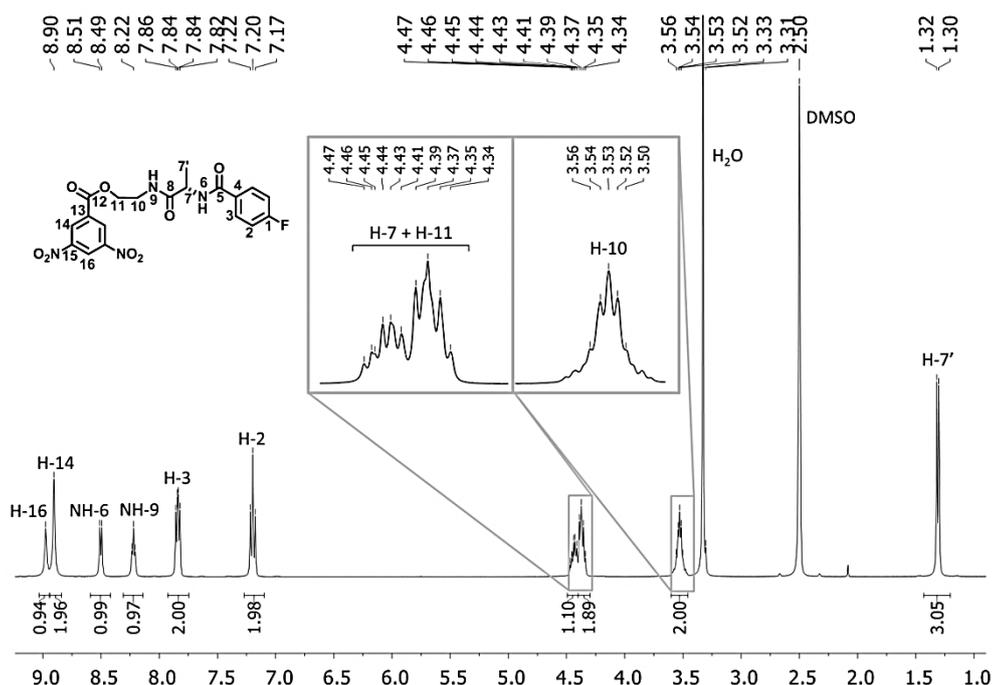


Figura 2.5 Espectro de RMN ^1H de **180** em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 4,50 – 4,30 e 3,61 – 3,46 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 2.6) aparecem sinais a δ 172,9, 165,1, 164,9, 162,6 ppm relativos a átomos de carbono quaternários cuja atribuição foi realizada recorrendo ao espectro 2D de HMBC (Figura 2.7).

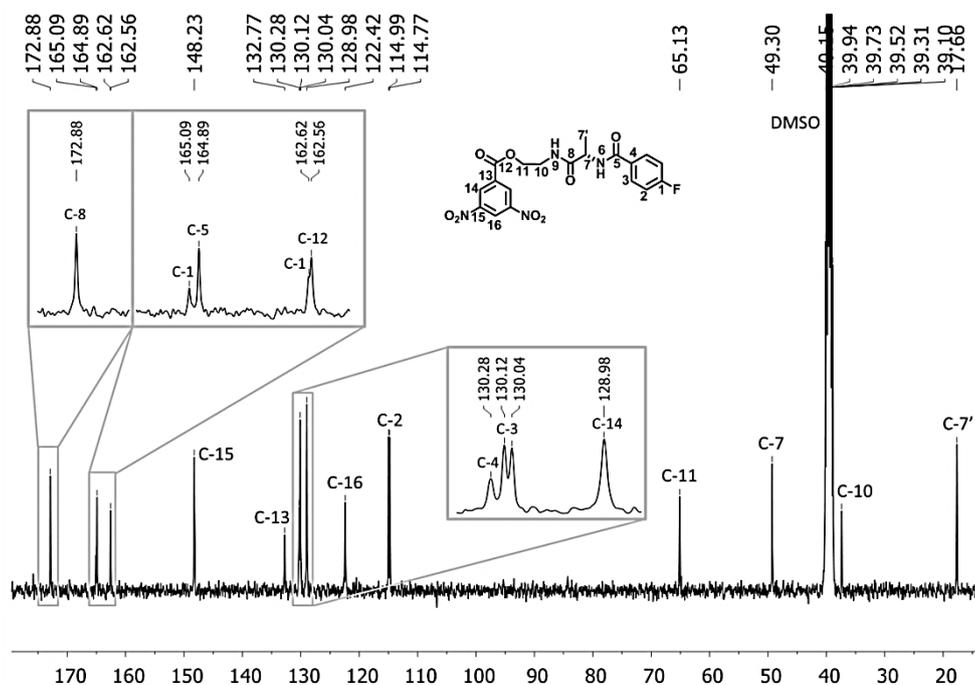


Figura 2.6 Espectro de RMN ^{13}C de **180** em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 173,0 – 172,6, 165,2 – 162,4 e 130,3 – 128,8 ppm.

A δ 162,6 ppm surgem dois sinais distintos. Um deles, com maior intensidade, é relativo a C-12 pois correlaciona-se a longa distância com as ressonâncias dos prótons H-14 e H-11. O outro sinal que surge ao mesmo desvio químico, mas de menor intensidade, apresenta correlações HMBC com as ressonâncias de H-2 e H-3 a δ 7,25 – 7,14 e 7,90 – 7,79 ppm, respectivamente. Estas correlações são partilhadas com o sinal a δ 165,1 ppm, pelo que ambos constituem o duplete proveniente de C-1 (o qual surge formalmente a δ 163,9 ppm com $^1J = 249,3$ Hz). Por sua vez, a ressonância a δ 172,9 ppm é proveniente de C-8 uma vez que no espectro de HMBC são visíveis correlações com os sinais de NH-9 (triplete a δ 8,22 ppm com $^3J = 5,9$ Hz), H-10, H-7 e CH₃-7' (duplete a δ 1,31 ppm com $^3J = 7,0$ Hz). Por fim, o sinal a δ 164,9 ppm é relativo a C-5 porque apresenta correlações com o sinal de NH-6 (duplete a δ 8,50 ppm com $^3J = 7,0$ Hz) bem como com o de H-7.

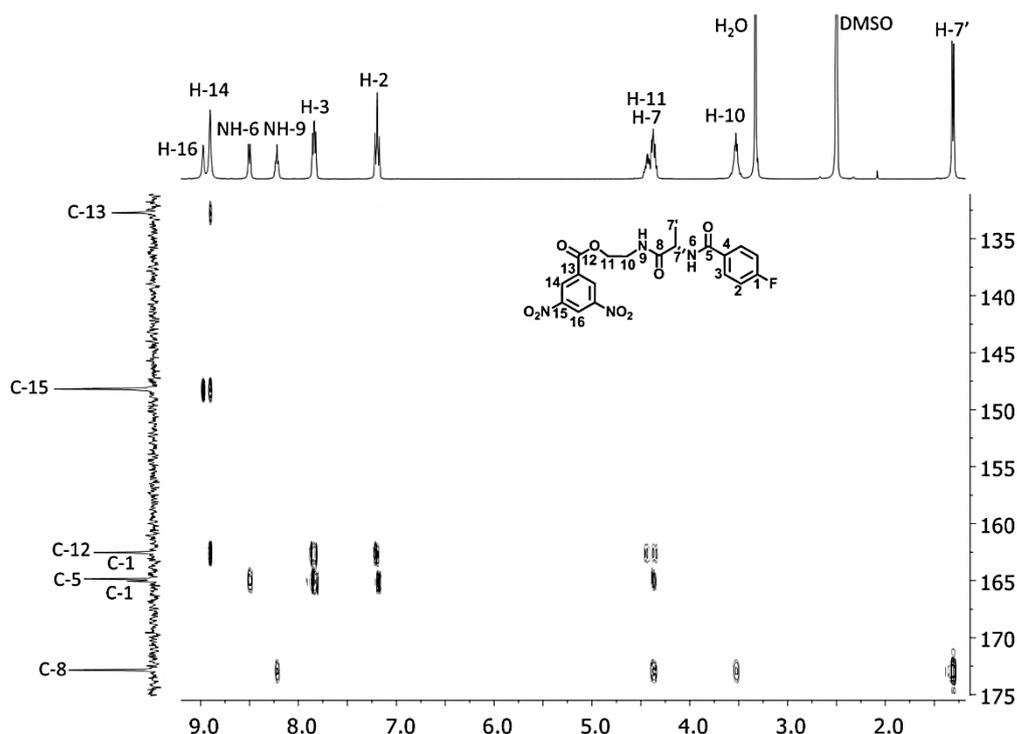


Figura 2.7 Seção δ 177,0 – 128,0 ppm // δ 9,20 – 1,20 ppm do espectro 2D de HMBC de **180** em DMSO- d_6 .

Através do espectro de HMQC verifica-se que os sinais de C-14 e C-16 surgem respectivamente a δ 129,0 e 122,4 ppm. Por HMBC constata-se que a ressonância que

aparece a δ 148,2 ppm se correlaciona com ambos os sinais dos prótons do anel dinitrobenzénico H-14 e H-16, enquanto que a que surge a δ 132,8 ppm se correlaciona apenas com o sinal de H-14. Com base nestas observações pode concluir-se que o sinal a δ 148,2 ppm é relativo a C-15 enquanto que o que surge a δ 132,8 ppm é proveniente de C-13.

O espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.26) obtido mostra a formação extensiva de picos consistentes com os iões da molécula protonada $[M + H]^+$ e do aducto de sódio $[M + Na]^+$ a m/z 449 e m/z 471, respectivamente, concordantes com a estrutura de **180**.

O passo seguinte consistiu na síntese do *m*-diaminobenzoato **181** por redução catalítica dos grupos nitro de **180**. Numa primeira tentativa utilizou-se como catalisador paládio adsorvido em carbono Pd/C 10% em etanol na presença de hidrogénio (\approx 50 psi).¹⁹ Estas condições experimentais levaram maioritariamente à hidrólise do grupo éster em detrimento da redução dos grupos nitro.

Consequentemente foi investigada uma forma alternativa de redução de **180**, nomeadamente utilizando o complexo de Pd/C(en) a 5%²⁰ ou 10%²¹ em etanol na presença de hidrogénio. O éster **181** foi obtido com rendimento quantitativo na presença de ambos os catalisadores, tendo sido utilizado no passo seguinte sem purificação prévia. A formação dos dois grupos amina de **181** foi confirmada por espectroscopia de RMN ¹H e HR-ESI/MS. No espectro de RMN ¹H (Figura 2.8) do composto **181** em CD₃OD, os sinais dos prótons do anel diaminobenzénico surgem a δ 6,76 e 6,31 ppm, notoriamente a campo mais alto em comparação com os do precursor **180** (δ 8,98 e 8,90 ppm). Recorde-se, contudo, que os espectros foram traçados em solventes diferentes. O sinal a δ 6,76 ppm apresenta-se como um duplete com $^4J = 2,0$ Hz, que integra para dois prótons (H-14), enquanto que o que surge a δ 6,31 ppm apresenta-se como um tripleto com J idêntico que integra para um próton, H-16. Verifica-se igualmente o desconvulsionamento do multiplete que continha os sinais de H-7 e de CH₂-11, principalmente devido a uma maior blindagem dos núcleos deste último. O sinal de CH₂-11 aparece agora como um multiplete a δ 4,36 – 4,26 ppm enquanto que o próton

H-7 surge como um quarteto a δ 4,54 ppm com $^3J = 7,2$ Hz por acoplar unicamente com o sinal de H-7' (duplete a δ 1,44 ppm) uma vez não é visível o sinal de NH-6. O sinal dos prótons H-10 encontra-se sob a forma de um multipeto a δ 3,62 – 3,54 ppm.

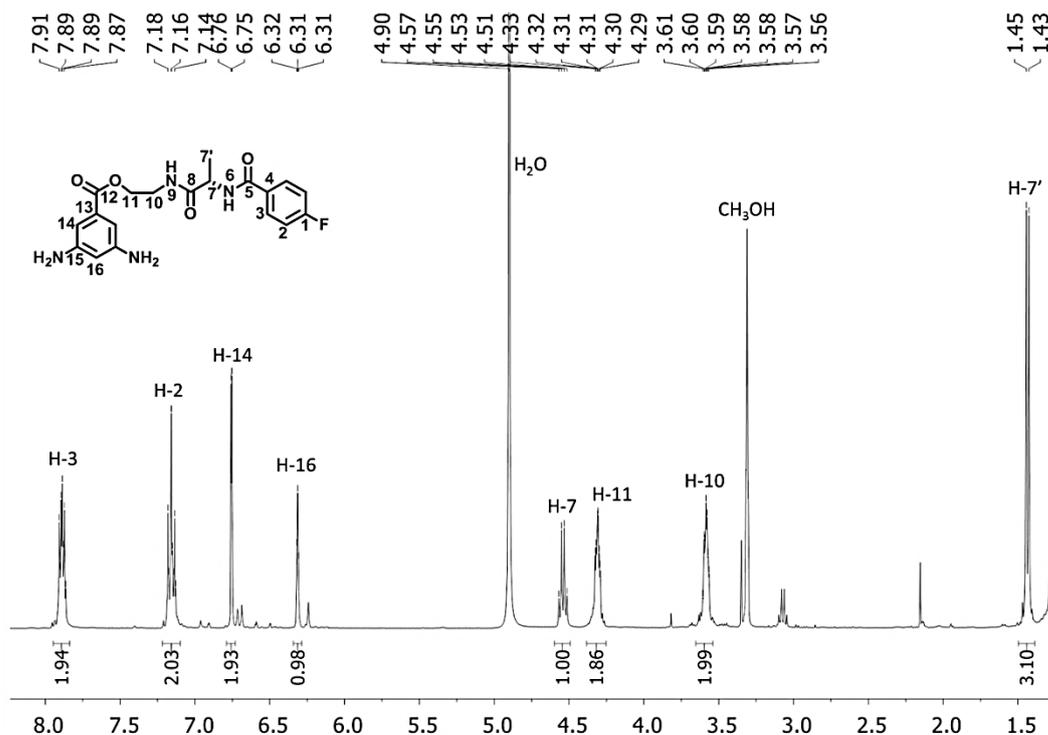


Figura 2.8 Espectro de RMN ^1H de **181** em CD_3OD .

O espectro de HR-ESI/MS (em anexo – Figura 7.36) apresenta o pico correspondente ao ião da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ a m/z 389,17, concordante com a formação do éster **181**.

A amostra contendo **181** foi colocada na presença de dois equivalentes de cloreto cianúrico para formar o trímero linear **182** de acordo com o procedimento descrito por Wang *et al.*⁸ A formação do trímero foi confirmada pelo espectro de RMN ^1H (na Figura 2.9 e em anexo – Figura 7.37) pois a ressonância das aminas em ponte surge a δ 11,06 ppm, de acordo com o observado tipicamente para este tipo de compostos.⁸ Como esperado, os sinais dos prótons do anel diaminobenzénico surgem a campo mais alto do que no precursor, nomeadamente a δ 7,90 (H-16) e 7,99 – 7,92 ppm (H-14), sendo que este último contém também o sinal de H-3. Os restantes sinais não apresentam variações significativas relativamente aos apresentados no espectro do precursor. No espectro de

HMBC (Figura 2.9) não se observam correlações entre os sinais dos prótons das aminas em ponte com os de átomos de carbono da molécula. Assim, e dada a localização dos anéis de triazina, pode dizer-se que os sinais a δ 154,0 e 150,0 ppm no espectro de RMN ^{13}C (na Figura 2.9 e em anexo – Figura 7.38) são relativos a C-18 e C-19. Uma vez que a ressonância a δ 154,0 ppm tem uma intensidade superior à que surge a δ 150,0 ppm, pode afirmar-se que a primeira é relativa a C-19 enquanto que a segunda corresponde a C-18.

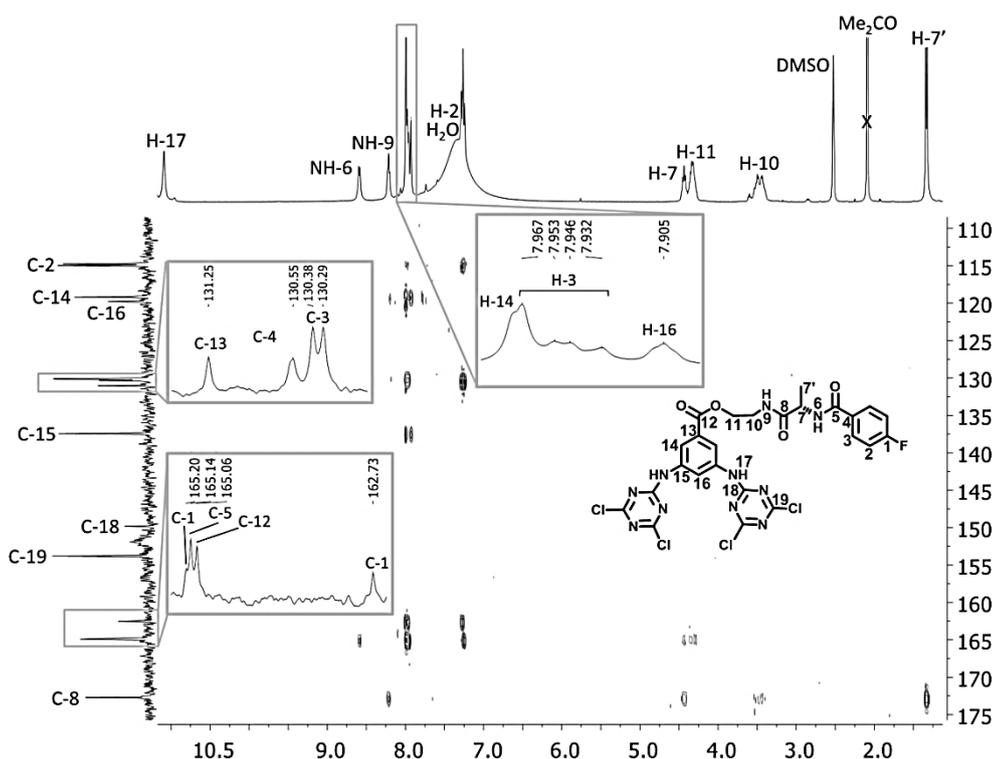


Figura 2.9 Secção δ 176,0 – 109,0 ppm // δ 11,20 – 1,12 ppm do espectro 2D de HMBC de **182** em DMSO- d_6 com ampliação das zonas δ 165,3 – 162,5 e 131,9 – 130,0 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT e da zona δ 8,00 – 7,86 ppm do espectro de RMN ^1H de referência.

De acordo com as atribuições efectuadas para as moléculas já discutidas, e através dos espectros de HMQC (em anexo – Figura 7.40) e HMBC obtidos, confirma-se que os sinais dos átomos de carbono do anel diaminobenzénico surgem a δ 131,3 (C-13), 119,4 (C-14), 137,6 (C-15) e 120,0 ppm (C-16).

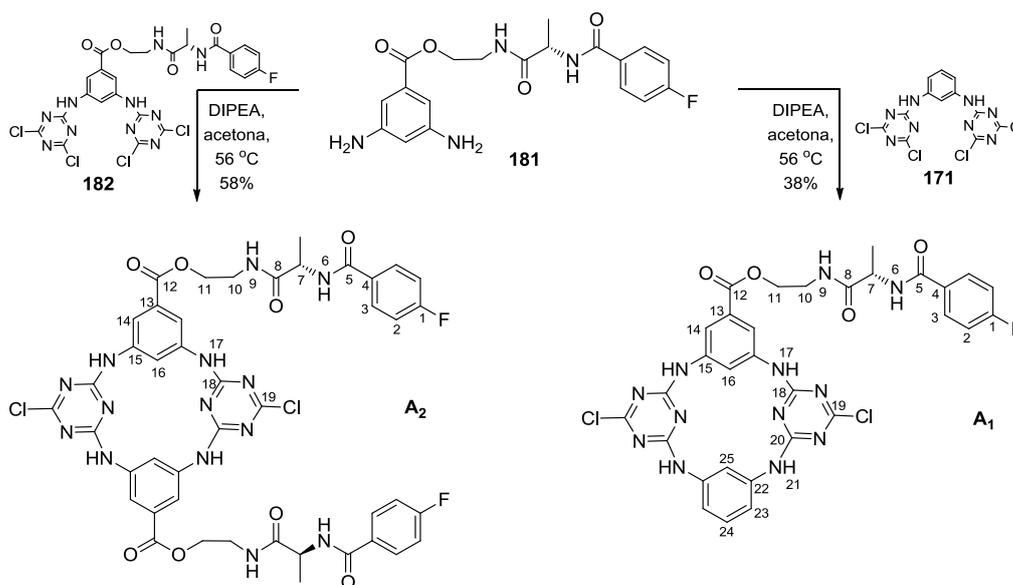
O espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.41) traçado apresenta picos concordantes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto sodiado $[\text{M} + \text{Na}]^+$ de **182** a m/z 683 e m/z 705, respectivamente. Ambos surgem com distribuição isotópica característica da presença de quatro átomos de cloro,²² a qual é apresentada na Tabela

2.1. No espectro obtido são visíveis picos relativos a fragmentações, provavelmente derivados da labilidade do trímero **182**. Contudo, não é possível determinar a estrutura destes íões uma vez que não foram realizadas experiências de ESI/MS².

Tabela 2.1 Distribuição isotópica dos picos $[M^{35}\text{Cl}_4 + \text{H}]^+$ e $[M^{35}\text{Cl}_4 + \text{Na}]^+$ de **182** com as respectivas intensidades relativas na gama das massas moleculares de cada grupo de picos.

Molécula	<i>m/z</i>	<i>I</i> _{rel}	Molécula	<i>m/z</i>	<i>I</i> _{rel}
$[M^{35}\text{Cl}_4 + \text{H}]^+$	683	73	$[M^{35}\text{Cl}_4 + \text{Na}]^+$	705	77
$[M^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$	685	100	$[M^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$	707	100
$[M^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$	687	58	$[M^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$	709	62
$[M^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3 + \text{H}]^+$	689	21	$[M^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3 + \text{Na}]^+$	711	28

Uma vez que o trímero **182** e o éster **181** foram sintetizados com sucesso, foi possível prosseguir no caminho reaccional inicialmente idealizado, ou seja, no sentido da formação dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina **A₁** e **A₂** (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

O macrociclo dissustituído **A₂** foi sintetizado com 58% de rendimento por reacção entre estes dois intermediários, enquanto que o macrociclo monossustituído **A₁** foi preparado com rendimento de 38% por reacção entre o *m*-diaminobenzoato **181** com dois grupos amina e o trímero não substituído **171** (Esquema 2.4), sintetizado previamente com 81% de rendimento de acordo com o procedimento de Wang *et al.*⁸ A síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **A₁** poderia ter sido investigada por reacção

entre o trímero **182** e *m*-fenilenodiamina (**169**). No entanto, por estudos anteriores,⁷ esta via de síntese mostrou ser menos vantajosa. Adicionalmente, a síntese do trímero **171** é bastante simples e realizável num passo a partir do cloreto cianúrico (**168**) e *m*-fenilenodiamina (**169**), comercialmente disponíveis.⁸ Ambas as reacções de ciclização foram realizadas adaptando o procedimento de acoplamento de fragmentos descrito por Wang *et al.*^{8,11} A diferença relativamente ao procedimento inicial é a realização da reacção à temperatura de refluxo da acetona.

Em primeiro lugar será apresentada a atribuição dos sinais de RMN ¹H e RMN ¹³C APT de **A₂** uma vez que são praticamente iguais aos dados provenientes da parte substituída de **A₁**. Nos espectros deste último acrescentam-se os sinais provenientes da parte não substituída da molécula. Os sinais de RMN ¹H e RMN ¹³C de ambos os compostos encontram-se resumidos na Tabela 2.2 (página 72).

No espectro de RMN ¹H (na Figura 2.10 e em anexo – Figura 7.42) de **A₂**, o sinal dos protões dos grupos amina em ponte NH-17 surge destacadamente a δ 10,17 ppm como um singuleto que integra para quatro protões, de acordo com os dados da literatura.⁸ Estes protões encontram-se mais blindados do que os análogos do trímero **182** provavelmente devido à elevada densidade electrónica do sistema aromático. Consequentemente, o sinal de H-16 surge a campo mais baixo do que o de H-14, nomeadamente a δ 7,98 e 7,41 ppm como um tripleto e um duplete, respectivamente, com ⁴*J* = 1,8 Hz. Os sinais dos restantes protões não registaram alterações significativas. No espectro 2D de HMBC (Figura 2.10) verifica-se que o sinal a δ 10,17 ppm se correlaciona fortemente com as ressonâncias a δ 119,8, 123,5, 138,3 e 164,5 ppm do espectro de RMN ¹³C (na Figura 2.10 e em anexo – Figura 7.43). Os dois primeiros são provenientes dos átomos de carbono C-14 e C-16, respectivamente, uma vez que se correlacionam directamente por HMQC (em anexo – Figura 7.44) com os sinais de H-14 e H-16. Por sua vez, estes interactuam a longa distância com o sinal de C-15 a δ 138,3 ppm. Por fim, o sinal a δ 164,5 ppm não apresenta correlação com sinais de outros protões da molécula, pelo que se trata do sinal do átomo de carbono quaternário C-18 do anel de triazina. O sinal dos protões das aminas das posições em ponte correlaciona-se, ainda que com fraca intensidade, com duas ressonâncias do espectro de RMN ¹³C APT. Uma delas é

a que surge a δ 130,6 ppm, que por sua vez interacciona a longa distância com os sinais de H-15 e H-16, pelo que é o sinal de C-13. A segunda é referente aos átomos de carbono C-19 a δ 168,3 ppm, a qual não apresenta correlação directa com sinais provenientes de prótons. A atribuição dos sinais dos restantes prótons e átomos de carbono de **A**₂ encontra-se na Tabela 2.2 (página 72).

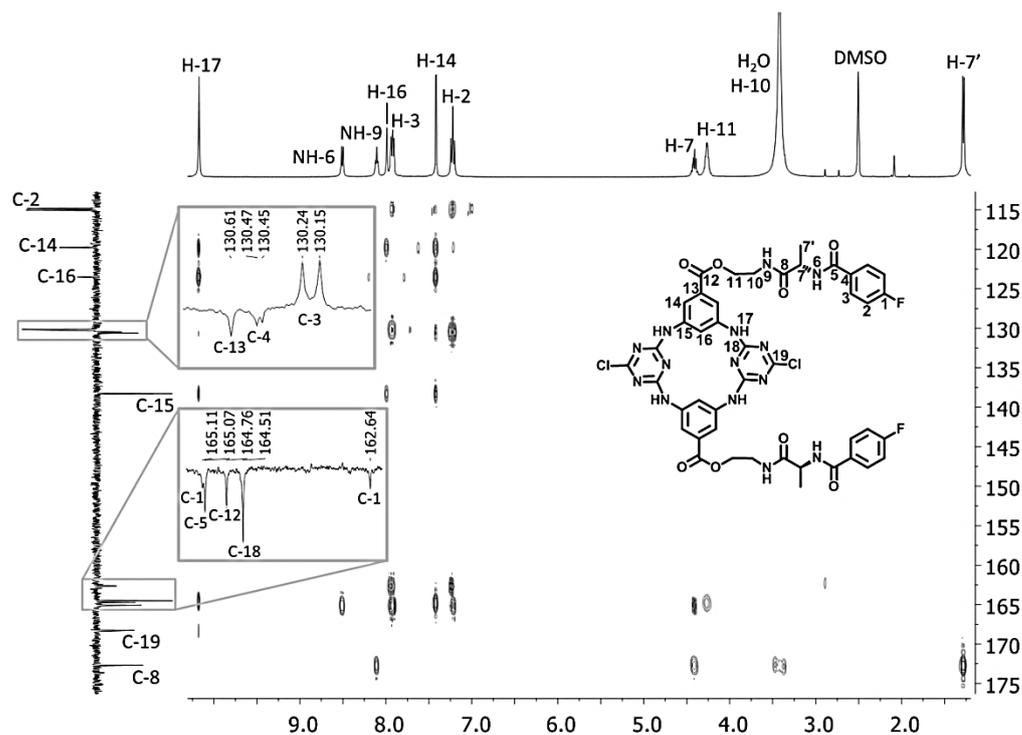


Figura 2.10 Secção δ 176,0 – 114,0 ppm // δ 10,50 – 1,20 ppm do espectro 2D de HMBC de **A**₂ em DMSO-*d*₆ com ampliação das zonas δ 165,2 – 162,5 e 131,0 – 130,0 ppm do espectro de RMN ¹³C APT de referência.

Após atribuição inequívoca dos sinais dos prótons e dos átomos de carbono do macrociclo dissustituído **A**₂ torna-se mais simples a análise dos espectros do análogo monossustituído **A**₁, os quais não apresentam diferenças significativas nos sinais dos átomos do anel diaminobenzénico sustituído. O espectro de RMN ¹H (na Figura 2.11 e em anexo – Figura 7.55) de **A**₁ é consistente com a existência de uma plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina monossustituída porque os prótons dos grupos amina em ponte geram dois singletos distintos a δ 10,11 e 10,04 ppm, em que cada um deles integra para um par de prótons. Por HMBC (Figura 2.11) verifica-se que a ressonância a δ 10,11 ppm se correlaciona com os sinais dos átomos de carbono do anel diaminobenzénico sustituído, tratando-se portanto do sinal de H-17.

Consequentemente, o sinal a δ 10,04 ppm é relativo a NH-21. É possível confirmar os valores dos desvios químicos dos prótons e átomos de carbono do anel diaminobenzénico não substituído analisando as suas correlações HMBC e HMQC da forma que se segue.

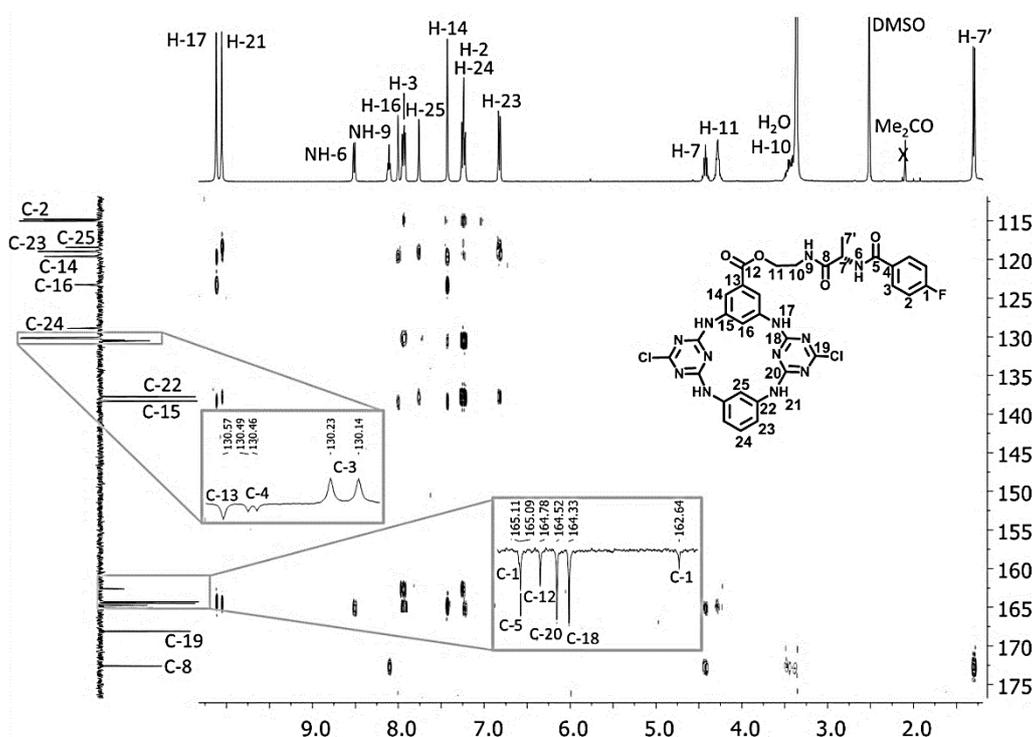


Figura 2.11 Secção δ 176,8 – 112,0 ppm // δ 10,60 – 1,20 ppm do espectro 2D de HMBC de **A₁** em DMSO-*d*₆ com ampliação das zonas δ 165,2 – 162,5 e 131,0 – 130,0 ppm do espectro de RMN ¹³C APT de referência.

O sinal a δ 10,04 ppm correlaciona-se por HMBC com os sinais que surgem a δ 118,5, 119,0, 137,8 e 164,5 ppm no espectro de RMN ¹³C (na Figura 2.11 e em anexo – Figura 7.56). Os dois primeiros sinais são relativos aos átomos de carbono do anel benzénico não substituído C-25 e C-23, respectivamente, dado que o primeiro se correlaciona por HMQC (em anexo – Figura 7.58) com o tripleto a δ 7,75 ppm com $^4J = 1,8$ Hz e o segundo com o duplete duplo a δ 6,81 ppm com $^3J = 7,9$ Hz e 4J idêntica à do tripleto anterior. Esta ressonância correlaciona-se ainda a longa distância com os sinais a δ 137,8 e 128,9 ppm, que são respectivamente relativos aos restantes átomos de carbono C-22 e C-24 do anel benzénico. Este último correlaciona-se directamente com o multiplete a δ 7,27 – 7,19 ppm, o qual contém o sinal de H-24, bem como de H-2. Os sinais dos restantes prótons e átomos de carbono encontram-se atribuídos na Tabela 2.2.

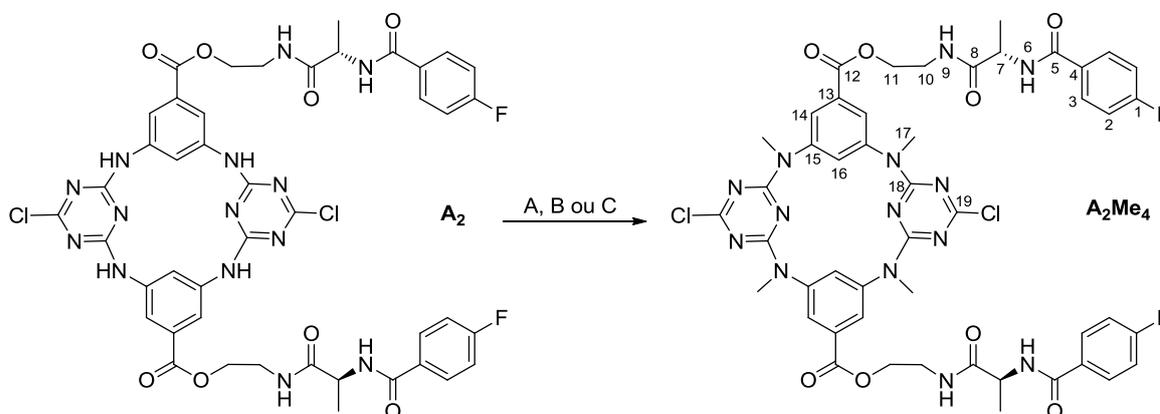
Tabela 2.2 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C APT de **A₂** e **A₁** em DMSO- d_6 (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento).

Posições	A₂		A₁	
	^1H δ (mult, J /Hz)	^{13}C δ (J /Hz)	^1H δ (mult, J /Hz)	^{13}C δ (J /Hz)
1	-	163,9 (248,6)	-	163,9 (248,5)
2	7,26 – 7,18 (m)	114,9 (21,7)	7,27 – 7,19 (m)	114,9 (21,7)
3	7,95 – 7,89 (m)	130,2 (9,0)	7,95 – 7,89 (m)	130,1 (9,0)
4	-	130,5 (2,9)	-	130,5 (2,8)
5	-	165,1	-	165,1
6	8,50 (d, 7,2)	-	8,50 (d, 7,3)	-
7	4,40 (quint, 7,2)	49,1	4,41 (quint, 7,3)	49,0
7'	1,28 (d, 7,2)	17,9	1,28 (d, 7,3)	17,9
8	-	172,7	-	172,7
9	8,10 (t, 5,7)	-	8,09 (t, 5,7)	-
10	3,53 – 3,30 (m)	37,7	3,50 – 3,30 (m)	37,7
11	4,32 – 4,21 (m)	63,4	4,32 – 4,21 (m)	63,4
12	-	164,8	-	164,8
13	-	130,6	-	130,6
14	7,41 (d, 1,8)	119,8	7,41 (d, 1,9)	119,6
15	-	138,3	-	138,4
16	7,98 (t, 1,8)	123,5	7,99 (t, 1,9)	123,3
17	10,17 (s)	-	10,11 (s)	-
18	-	164,5	-	164,3
19	-	168,3	-	168,1
20	-	-	-	164,5
21	-	-	10,04 (s)	-
22	-	-	-	137,8
23	-	-	6,81 (dd, 7,9, 1,8)	119,0
24	-	-	7,27 – 7,19 (m)	128,9
25	-	-	7,75 (t, 1,8)	118,5

Os espectros ESI/MS de **A₁** e **A₂** (em anexo – Figuras 7.59 e 7.45) mostram a presença abundante dos picos correspondentes aos iões das moléculas protonadas $[\text{M} + \text{H}]^+$, a m/z 719 e m/z 999, e dos aductos de sódio $[\text{M} + \text{Na}]^+$, a m/z 741 e m/z 1021, e

de potássio $[M + K]^+$, a m/z 757 e m/z 1037, respectivamente. Nos espectros traçados, estes picos têm distribuição isotópica concordante com a presença de dois átomos de cloro na molécula, em que a intensidade relativa dos picos dos iões $[M^{35}Cl_2 + H]^+$, $[M^{35}Cl^{37}Cl + H]^+$ e $[M^{37}Cl_2 + H]^+$ (e dos análogos sódicos) apresentam uma proporção, aproximada e respectivamente, de 10:6:1.²² O espectro obtido para **A**₁ contém também formação extensa dos iões dos aductos $[2M + H]^+$ e $[2M + Na]^+$ a m/z 1437 e m/z 1459, sendo que apenas o primeiro apresenta intensidade suficiente para confirmar a distribuição isotópica característica da presença de quatro átomos de cloro no total. Os aductos análogos de **A**₂ apresentariam valores de m/z muito próximos, e mesmo para além, do limite da gama de massas estudadas, pelo que não puderam ser observados. Contudo, a reduzida fragmentação que aparece a valores de m/z 1519, m/z 1579 e m/z 1895 sugere a formação dos iões destes aductos.

A estrutura do macrociclo **A**₂ foi idealizada para permitir o reconhecimento molecular de aniões através da interacção destes com os dois braços portadores de grupos amida em simultâneo. No entanto, e de acordo com outros estudos realizados no laboratório,⁷ os aniões também são reconhecidos pelos grupos amina em ponte em sinergia com a cavidade, o que contribuiu para o aumento da complexidade dos dados de RMN ¹H. De forma a dirigir o reconhecimento molecular para os braços foram introduzidos grupos metilo nos átomos de azoto em ponte de **A**₂, convertendo-os em aminas terciárias (Esquema 2.5). Para a síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina final **A**₂Me₄ foram investigadas três metodologias gerais de metilação de aminas.



Esquema 2.5

A: (MeO)₂CO, DBU, 90 °C

O macrociclo **A₂** foi aquecido a 90 °C na presença de carbonato dimetílico e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).²³ Por c.c.f. verificou-se o consumo de pouco material de partida e a formação de vários produtos, provavelmente por degradação dos reagentes.

B: Eschweiler–Clarke

O macrociclo **A₂** foi tratado com formaldeído e ácido fórmico a 80 °C. Esta reacção, conhecida por metilação de Eschweiler–Clarke,²⁴ formou um produto visível por c.c.f. ao fim de dois dias de reacção. Após neutralização do meio reaccional, o produto obtido foi analisado por espectroscopia de RMN ¹H, no qual eram apenas visíveis os sinais correspondentes aos prótons do braço do macrociclo de partida.

C: MeI, Cs₂CO₃, MeCN, 20 °C

O macrociclo **A₂** foi tratado com iodeto de metilo em presença de várias bases, nomeadamente Cs₂CO₃, K₂CO₃, KOH, DIPEA ou NaH, em vários solventes (DMF, MeCN, THF e Me₂CO) até à temperatura de 45 °C. De todas as bases utilizadas, Cs₂CO₃ foi a única que promoveu a formação do tetrametilazacalix[2]areno[2]triazina **A₂Me₄** foi o. No entanto, nunca foi registado o consumo total do macrociclo de partida. No sentido de aumentar o rendimento de conversão foram realizadas reacções contendo entre 13,4 e 80 equivalentes desta base, e variando a temperatura de reacção entre 0 e 45 °C, tendo sido determinado que a quantidade de base e temperatura mínimas para consumo máximo (45-50%) de **A₂** são 16 equivalentes e 20 °C, respectivamente. A duração da reacção foi igualmente estudada, tendo sido observada por c.c.f. a formação de produtos secundários em maior quantidade em reacções de duração superior a 20 horas. O acetonitrilo foi utilizado como solvente de eleição ao proporcionar a formação de menos produtos secundários em comparação com outros, como a DMF. A quantidade máxima de agente metilante que permite obter selectivamente o produto pretendido teve que ser determinada criteriosamente de forma a evitar a formação de produtos contendo mais do que quatro grupos *N*-metilo. Estes produtos apresentavam um R_f idêntico ao de **A₂Me₄** que tornava impossível a sua

separação por cromatografia em coluna. Por RMN ^1H é identificável a formação destes produtos na amostra contendo A_2Me_4 principalmente pela presença de vários sinais singletos próximos do sinal dos grupos N-Me em ponte a δ 3,37 ppm. A confirmação da formação destes produtos foi determinada por espectrometria de massa (ESI/MS). Como é visível na Figura 2.12, o pico do íão da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ surge a m/z 1055, contudo surgem também outros dois picos a m/z 1069 e m/z 1083 consistentes com a estrutura de macrociclos contendo mais um (A_2Me_5) e mais dois (A_2Me_6) grupos metilo, respectivamente. A m/z 1077 e m/z 1091 surgem os picos correspondentes aos aductos de sódio $[\text{A}_2\text{Me}_4 + \text{Na}]^+$ e $[\text{A}_2\text{Me}_5 + \text{Na}]^+$.

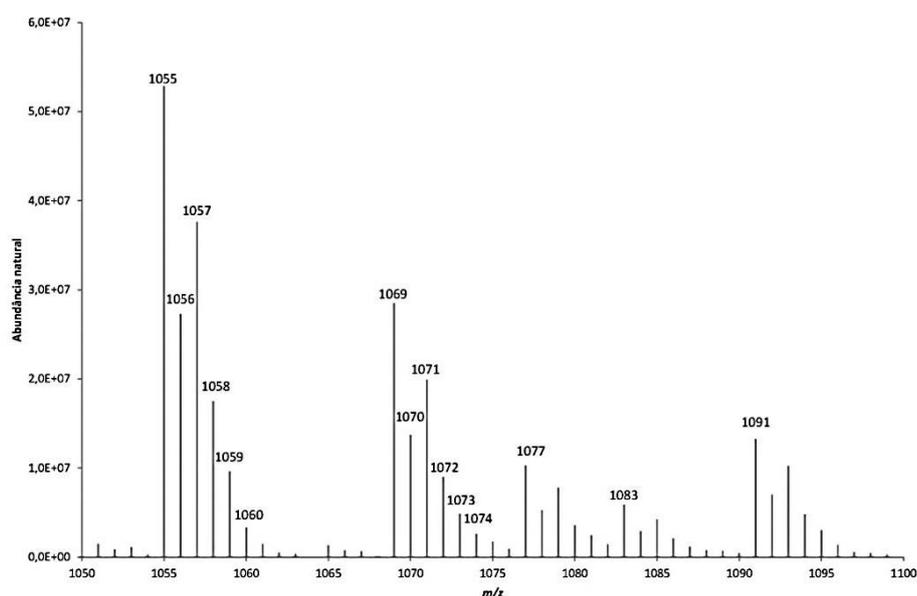


Figura 2.12 Ampliação da região m/z 1050 – 1100 do espectro de ESI/MS da fracção contendo A_2Me_4 , A_2Me_5 e A_2Me_6 .

A quantidade máxima de iodeto de metilo permitida no meio reaccional por forma a evitar a formação de produtos sobremetilados registou-se nos 4,2 equivalentes molares relativamente à quantidade inicial de macrociclo A_2 utilizado.

O macrociclo de partida que foi recuperado no final de cada reacção por filtração foi utilizado em reacções subsequentes, até um total de quatro. Os crudes obtidos foram reunidos para purificação por cromatografia em coluna, a qual foi possível devido à solubilidade destes em solventes de polaridade intermédia como clorofórmio

(ao contrário do macrociclo precursor). O tetrametilazacalix[2]areno[2]triazina **A₂Me₄** foi obtido com um rendimento total de 70%.

Comparando o espectro de RMN ¹H (Figura 2.13) do composto **A₂Me₄** com o do seu precursor, confirma-se a ausência do sinal relativo a NH-17 e a presença do sinal de CH₃-17 a δ 3,37 ppm sob a forma de singuleto, que integra para 12 prótons. O sinal de C-17 situa-se a δ 37,3 ppm no espectro de RMN ¹³C APT (Figura 2.14).

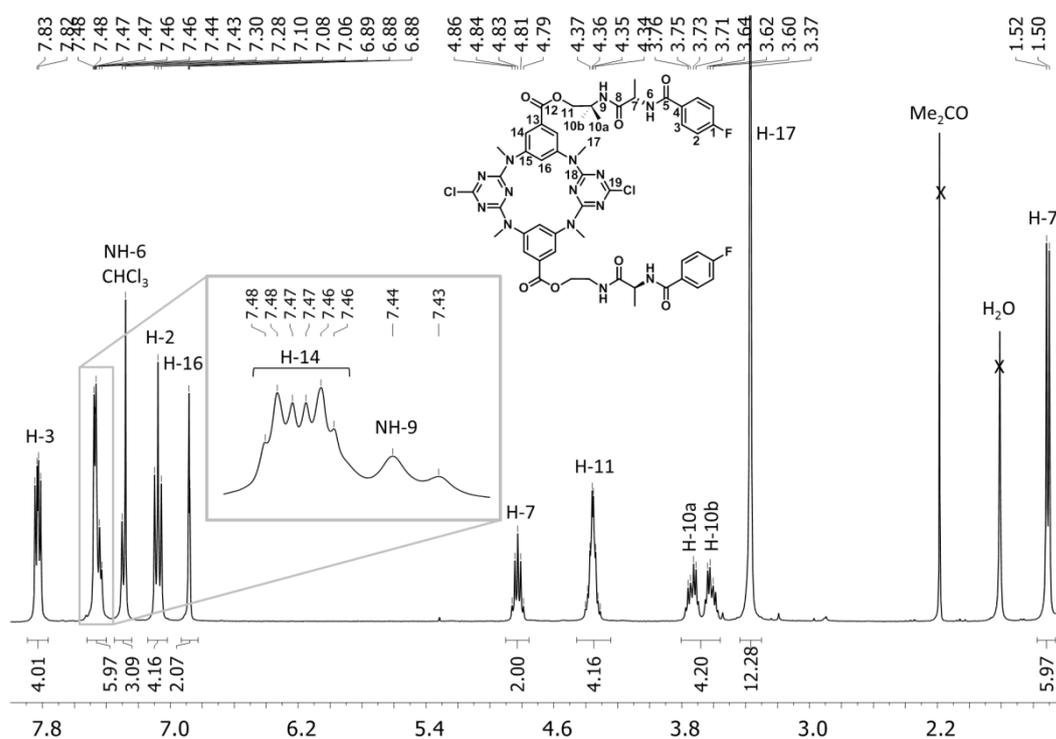


Figura 2.13 Espectro de RMN ¹H de **A₂Me₄** em CDCl₃ com ampliação da zona δ 7,50 – 7,40 ppm.

O sinal de CH₃-17 a δ 3,37 ppm correlaciona-se por HMBC (em anexo – Figura 7.71) com os sinais a δ 145,5 e 165,3 ppm. Através do espectro de HMBC não é possível distinguir se o sinal de CH₃-17 interactiva com o sinal a δ 165,2 ppm ou a δ 165,3 ppm. Contudo, sabe-se que um destes é imperativamente relativo a C-18. Nesta zona são visíveis correlações HMBC com H-14 bem como com H-11, pelo que o outro sinal diz respeito ao átomo de carbono carbonílico C-12. Como na molécula existem quatro átomos C-18 e dois C-12, e a intensidade do sinal a δ 165,3 ppm é aproximadamente dupla do que surge a δ 165,2 ppm, pode afirmar-se que este último diz respeito a C-12 e que o primeiro (δ 145,5 ppm) é relativo

a C-15 pois correlaciona-se a longa distância com o tripleto com $^4J = 1,9$ Hz a δ 6,88 ppm (H-16) e com o multiplete a δ 7,50 – 7,45 ppm (H-14), cujos prótons estão ligados directamente (espectro de HMQC em anexo – Figura 7.70) aos átomos de carbono que surgem a δ 131,7 e 128,1 ppm, respectivamente.

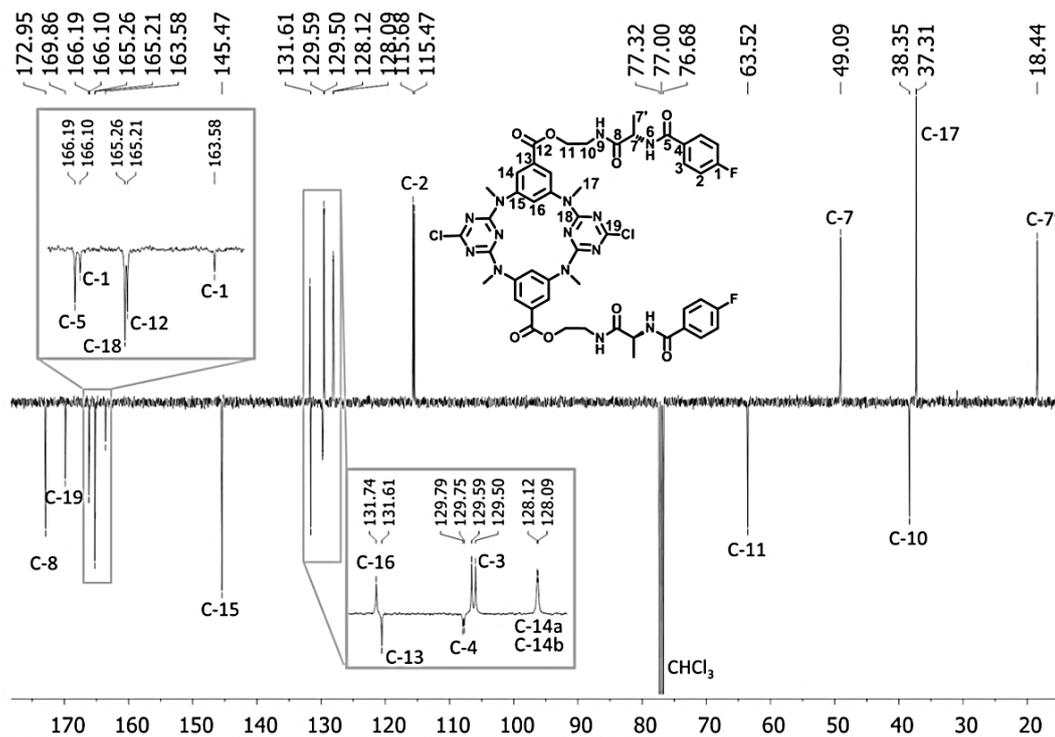


Figura 2.14 Espectro de RMN ^{13}C APT de A_2Me_4 em CDCl_3 .

É importante referir que se observam dois sinais de átomos de carbono a δ 128,1 ppm, bem como uma alteração de multiplicidade do sinal de H-14, que surge como um multiplete com aparência de dois pseudo-tripletos com “efeito de telhado” (ver ampliação da Figura 2.13). Estas observações são concordantes com uma ligeira torção da conformação 1,3-alternada assumida pelo macrociclo após introdução dos grupos metilo nos átomos de azoto em ponte, e está de acordo com o descrito para outros heteracalix[2]areno[2]triazinas contendo grupos NMe em ponte.⁸ Foram observadas alterações semelhantes nos espectros do tetrametilazacalix[2]areno[2]triazina dissubstituído com grupos ureia U_2Me_4 (página 113). A δ 131,6 ppm surge um sinal que poderia dificultar a atribuição do sinal de C-16 (δ 131,7 ppm). No entanto, como se apresenta na fase inversa a este, trata-se inequivocamente do sinal de um átomo de carbono CH_2 ou quaternário. Uma vez que a zona que contém estes dois sinais apenas

apresenta correlações HMBC com o sinal de H-14, a ressonância a δ 131,6 ppm só pode ser respeitante a C-13. A Tabela 2.3 contém a atribuição dos sinais dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C de **A₂Me₄**.

Tabela 2.3 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C APT de **A₂Me₄** em CDCl_3 (desvio químico multiplicidade e constantes de acoplamento).

Posições	^1H δ (mult, J /Hz)	^{13}C δ (J /Hz)
1	-	164,8 (252,4)
2	7,11 – 7,04 (m)	115,6 (21,9)
3	7,86 – 7,79 (m)	129,6 (8,9)
4	-	129,8 (3,3)
5	-	166,2
6	7,29 (d, 7,1)	-
7	4,83 (quint, 7,1)	49,1
7'	1,51 (d, 7,1)	18,4
8	-	173,0
9	7,44 (t, 5,7)	-
10a	3,79 – 3,68 (m)	38,4
10b	3,68 – 3,57 (m)	38,4
11	4,41 – 4,30 (m)	63,5
12	-	165,2
13	-	131,6
14	7,50 – 7,45 (m)	128,1
15	-	145,5
16	6,88 (t, 1,9)	131,7
17	3,37 (s)	37,3
18	-	165,3
19	-	169,9

O espectro de HR-ESI/MS (Figura 2.15) obtido apresenta o pico correspondente ao íão da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ a m/z 1055,29 com um erro absoluto de 10,8 ppm, concordante com a estrutura do macrociclo **A₂Me₄**. À semelhança do observado para **A₁** e **A₂**, a distribuição isotópica do pico $[\text{M} + \text{H}]^+$ é consistente com a presença dos dois átomos de cloro de **A₂Me₄**.

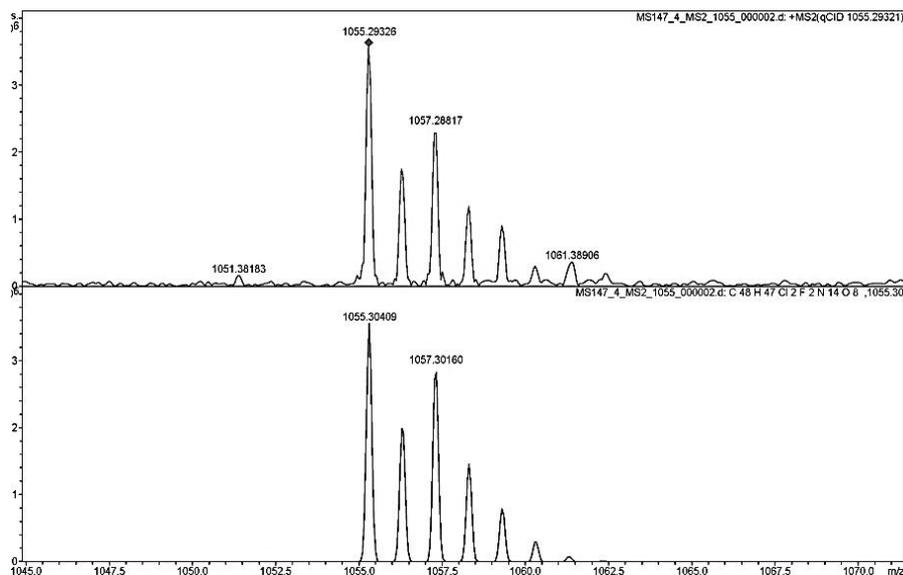
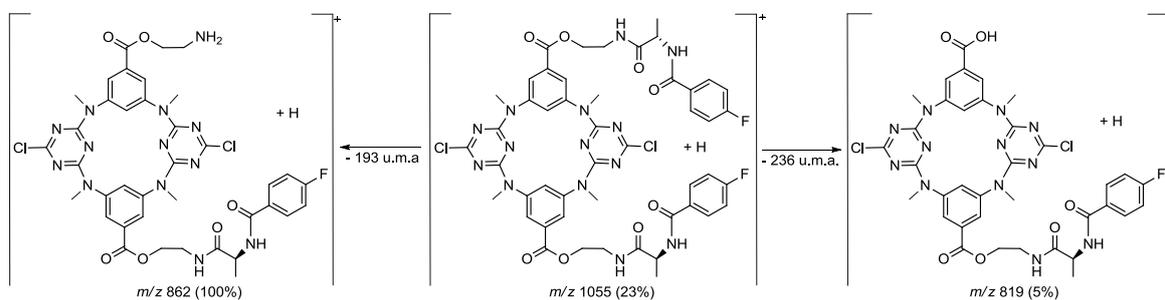


Figura 2.15 Distribuição isotópica do macrociclo A_2Me_4 por HR-ESI/MS.

O espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.72) de A_2Me_4 apresenta formação abundante dos picos relativos aos íões da molécula protonada $[M + H]^+$ e aducto sódico $[M + Na]^+$ a m/z 1055 e m/z 1077, respectivamente. De acordo com o esperado, o espectro traçado não apresenta fragmentação extensa. Por sua vez, no espectro de ESI/MS² de $[M + H]^+$ (em anexo – Figura 7.73) surgem dois picos a m/z 862 e m/z 819 relativos à perda de 193 e 236 unidades de massa atômica, respectivamente. Ambos os picos contêm valores de m/z concordantes com as espécies representadas no esquema hipotético de fragmentação do Esquema 2.6, obtidas por cisões ocorridas num dos braços do macrociclo.

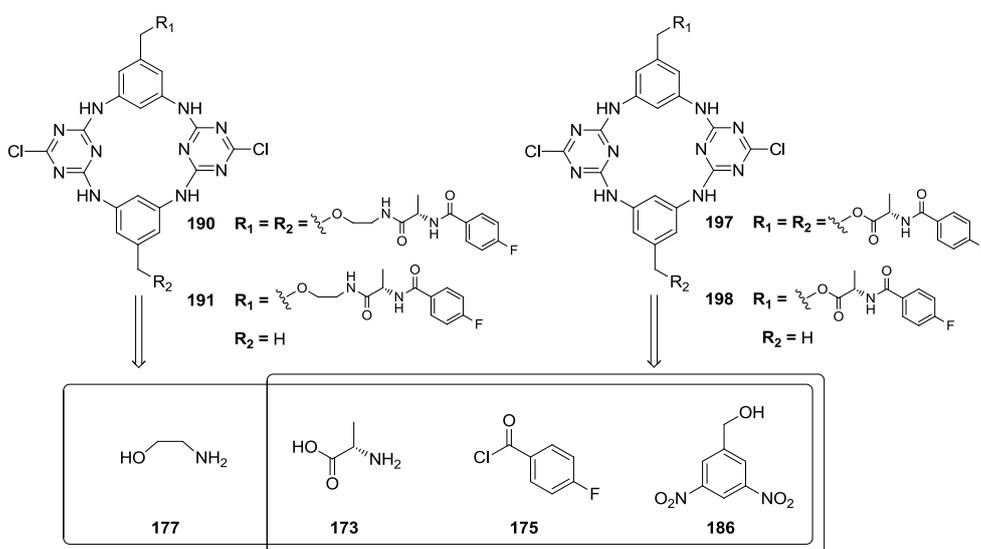


Esquema 2.6

O tetrametilazacalix[2]areno[2]triazina **A₂Me₄** foi estudado como receptor de vários substratos aniônicos, nomeadamente de derivados de carboxilatos quirais e aquirais e de polioxaniões. Os resultados obtidos através de técnicas de titulação por RMN ¹H são apresentados e discutidos no capítulo 3.

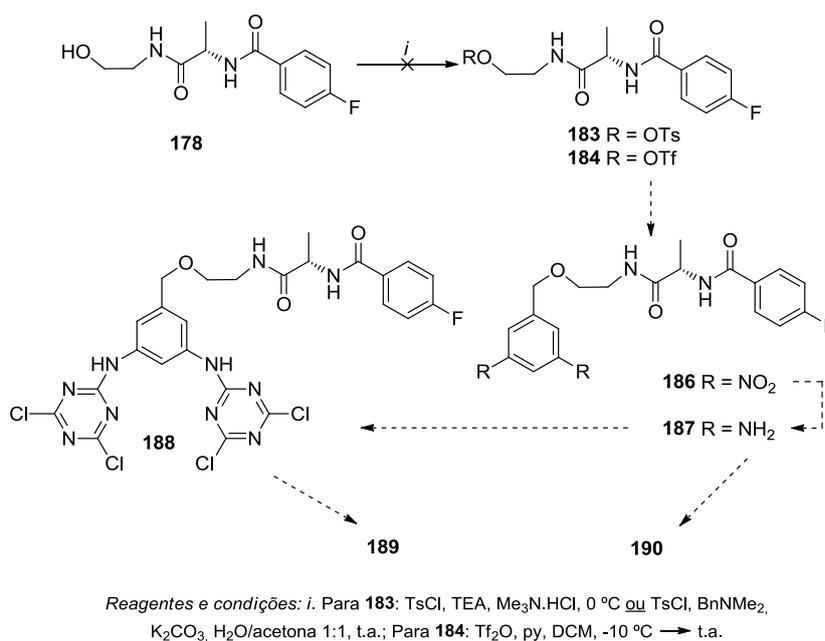
Como foi referido no início do capítulo, foi também investigada a síntese dos macrociclos **190**, **191**, **197** e **198** (Esquema 2.7), contudo sem sucesso. Uma vez que se espera que o reconhecimento molecular efectuado pelos receptores dissubstituídos derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina ocorra por cooperação entre os dois braços flexíveis, os macrociclos **190** e **191** foram idealizados tendo em mente uma maior flexibilidade dos braços comparativamente a **A₂** e **A₁** ao possuírem um grupo éter em vez de um grupo éster a fazer a ligação do braço ao anel benzénico do macrociclo. Adicionalmente, a não existência de um espaçador entre os anéis benzénicos e o(s) grupo(s) de L-alanina em **197** e **198** permitiria realizar um estudo sistemático relacionado com a distância dos grupos N-H à plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina.

De acordo com a análise retrossintética do Esquema 2.7, ambos os macrociclos poderiam ser sintetizados a partir do álcool 3,5-dinitrobenzílico (**186**) ao qual seriam ligados, directamente ou espaçados por uma unidade derivada da etanolamina (**177**), fragmentos de L-alanina (**173**) cujo grupo amina terminal estaria funcionalizado sob a forma de amida *p*-fluorobenzílica.



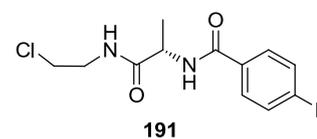
Esquema 2.7

A tentativa de síntese dos macrociclos **190** e **191** foi levada a cabo de acordo com o esquema reaccional delineado no Esquema 2.8. O primeiro passo consistiria na protecção do grupo hidroxilo do intermediário **178**, já sintetizado anteriormente (Esquema 2.3), sob a forma de tosilato (**183**) ou triflato (**184**), que seria subsequentemente substituído por reacção com o álcool 3,5-dinitrobenzílico (**185**) para formar **186**. De seguida, os grupos nitro seriam reduzidos e a benzamida formada (**187**), com um grupo *m*-diaminobenziloxilo, reagiria com a) cloreto cianúrico (**168**) para se obter o respectivo trímico (**188**), o qual ciclizaria por reacção com outra unidade de **187** para formar **189**, ou b) o trímico não substituído **171** (Esquema 2.4) para se obter o macrociclo monossustituído **190**.



Esquema 2.8

Como já foi referido, o primeiro passo consistiu na tentativa de tosilção do grupo hidroxilo de **178**. Foram investigadas duas metodologias distintas, ambas recorrendo ao cloreto de tosilo como agente tosilante. Numa primeira



Esquema 2.9

abordagem a amida **178** reagiu na presença de trietilamina e cloridrato de trimetilamina em acetonitrilo.²⁵ O material de partida foi consumido em 2 h, como observado por c.c.f.. Após cromatografia em coluna verificou-se por espectroscopia de RMN ¹H (em anexo – Figura 7.80) que se tinha formado selectivamente o composto **191** (Esquema 2.9),

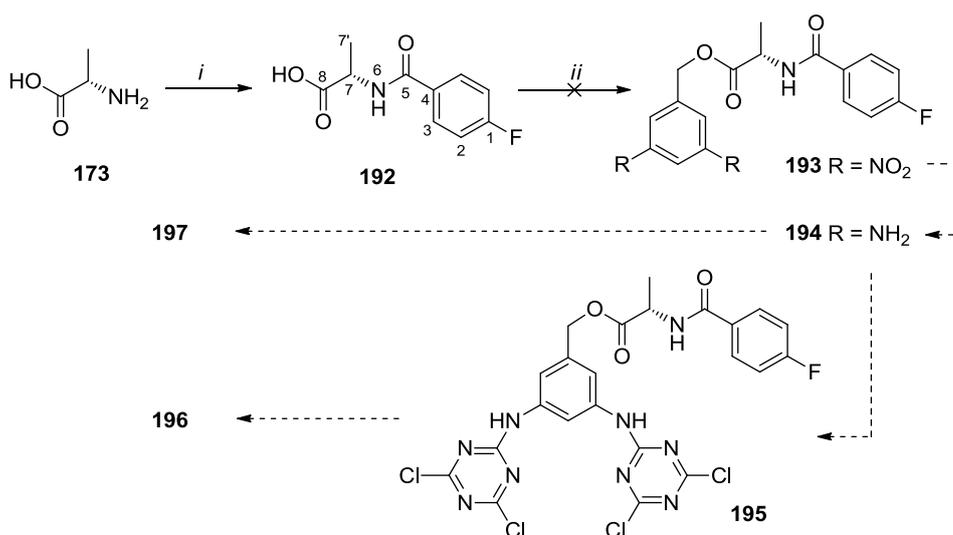
resultante da substituição do grupo tosilo por um átomo de cloro.²⁶ Na segunda metodologia foi adaptada uma metodologia desenvolvida por Tanabe *et al.*, onde se utilizou *N,N*-dimetilbenzilamina e carbonato de potássio numa mistura de água/acetona.²⁷ Nestas condições não foi observado consumo do material de partida.

Como alternativa foi investigada a síntese do análogo tríflico **185** de acordo com um procedimento descrito na literatura.²⁸ Porém, obteve-se uma mistura de produtos impossível de purificar por cromatografia em coluna ou por recristalização.

Face a estes resultados, a síntese dos macrociclos **189** e **190** foi abandonada.

Foi ainda investigada a síntese dos macrociclos **196** e **197**, os quais contêm, respectivamente, dois e um braços derivados da estrutura da L-alanina directamente ancorados aos anéis benzénicos da plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina.

A sua síntese iniciou-se com a formação da amida da L-alanina **192**, cujo grupo carboxilato terminal seria esterificado por reacção com o álcool 3,5-dinitrobenzílico (**185**) para formar o intermediário **193**, como delineado no Esquema 2.10. Os grupos nitro deste composto seriam consequentemente reduzidos para a) formar o trímero **195** e posterior ciclização para obter **196** ou b) sintetizar **197** por reacção com o trímero não substituído **171**.



Reagentes e condições: *i.* **175**, C₃H₆O, MeCN, -20 °C → t.a., 24h;
ii. a) TsCl, *N*-metilimidazole, DCM/Me₂CO, -40 °C, argon; b) **185**, DCM.

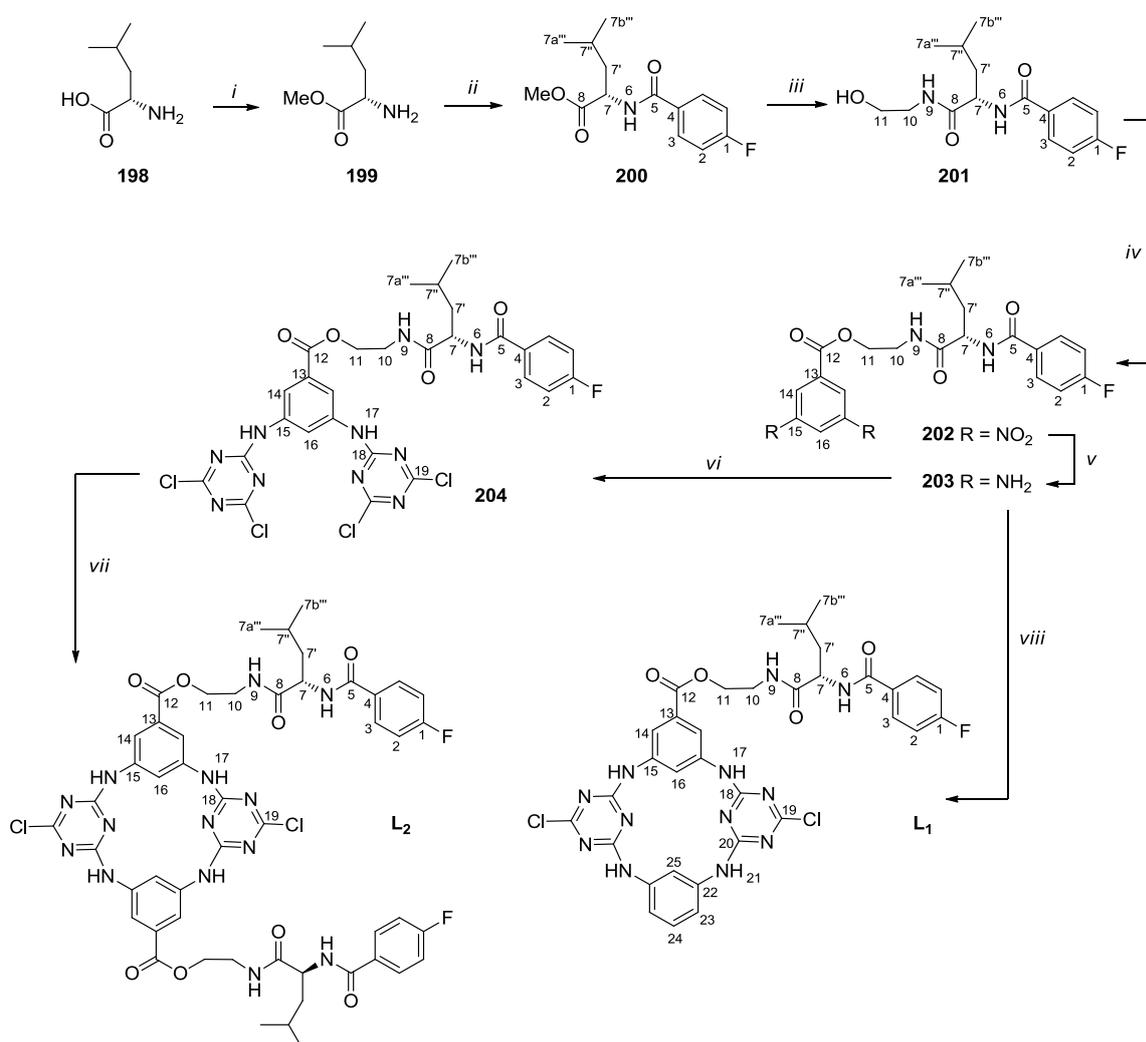
Esquema 2.10

De acordo com o Esquema 2.10, o primeiro composto a ser sintetizado foi a amida **192** por reacção da L-alanina (**173**) com cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) seguindo um procedimento análogo ao descrito anteriormente para a síntese de **176** (página 58). O produto obtido não foi purificado, tendo a formação de **192** sido confirmada por espectroscopia de RMN ^1H (em anexo – Figura 7.4). Neste espectro estão presentes sinais dos prótons provenientes do resíduo da L-alanina, nomeadamente de NH-6 a δ 8,12 – 8,07 ppm (multiplete), H-7 a δ 4,66 ppm (quarteto com $^3J = 8,0$ Hz) e H-7' a δ 1,50 ppm (duplete com $^3J = 8,0$ Hz), assim como os multipletos típicos dos prótons aromáticos H-2 e H-3 a δ 7,32 – 7,17 e 8,05 – 7,96 ppm.

O passo seguinte consistiu na tentativa de esterificação do grupo carboxilato terminal do composto **192**. O método empregue baseou-se na tosilção do grupo hidroxilo e a subsequente transesterificação com o álcool 3,5-dinitrobenzílico (**185**), seguindo o procedimento desenvolvido por Tanabe *et al.*²⁹ No entanto obteve-se uma mistura de produtos irresolúvel através de cromatografia em coluna e placa preparativa, pelo que a síntese dos macrociclos **196** e **197** foi abandonada.

2.2 Síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços de L-leucina

Segundo uma metodologia análoga à utilizada na síntese de **A**₁ e **A**₂ foram sintetizados os azacalix[2]areno[2]triazinas **L**₁ e **L**₂ que incorporam L-leucina na sua estrutura (Esquema 2.11). A cadeia lateral ramificada deste aminoácido tem como vantagem conferir melhor solubilidade aos produtos sintetizados.



Reagentes e condições: i. SOCl₂, MeOH, -20 °C → 65 °C → t.a., 73h, quantit.; ii. cloreto de *p*-fluorobenzoílo, C₃H₆O, CHCl₃, -20 °C → t.a., 45min, 82%; iii. etanolamina, MeOH, 65 °C, 5 dias, 96%; iv. cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo, THF, K₂CO₃, t.a., 18h, quantit.; v. H₂, Pd/C(en) 10%, EtOH, ≈50 psi, t.a., 2h, quantit.; vi. cloreto cianúrico, DIPEA, THF, -20 °C → t.a., 2h; vii. **203**, DIPEA, acetona, 56 °C, 7 dias, 41%; vii. **171**, DIPEA, acetona, 56 °C, 7 dias, 20%.

Esquema 2.11

O primeiro passo consistiu na transesterificação da L-leucina (**198**), utilizando SOCl_2 em metanol, para formar o éster **199**.¹³ Este produto foi obtido com rendimento quantitativo e a sua formação foi confirmada pela comparação dos dados do espectro de RMN ^1H com os da literatura.¹³

De seguida, o éster **199** reagiu com o cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) para formar o composto **200** com 82% de rendimento.¹⁴ A formação da ligação amida é confirmada pela presença de uma banda a 1638 cm^{-1} relativa ao estiramento da respectiva ligação C=O. É visível também a banda relativa ao estiramento da ligação C=O do grupo éster a 1748 cm^{-1} . A quiralidade do produto foi mantida uma vez que se obteve um valor de rotação específica de $[\alpha]_D^{20} +17,55$.

A formação da ligação amida é igualmente comprovada através do espectro de RMN ^1H (Figura 2.16) uma vez que o sinal de H-7 surge a desvios químicos mais elevados em comparação com o espectro homólogo do precursor **199**, nomeadamente a δ 4,91 – 4,78 ppm. Este sinal surge como um multiplete uma vez que os protões do grupo $\text{CH}_2\text{-7}'$ são diastereotópicos. Através do espectro de COSY (em anexo – Figura 7.6) confirma-se que o sinal destes últimos aparece sob a forma de um multiplete simétrico a δ 1,87 – 1,59 ppm, o qual contém também o sinal de $\text{CH-7}''$. Por sua vez, a ressonância do protão NH-6 da amida aparece a δ 6,60 ppm como um singuleto alargado e o sinal dos protões $\text{CH}_3\text{-7a}'''$ e $\text{CH}_3\text{-7b}'''$ surge como um multiplete a δ 1,05 – 0,95 ppm sob a forma aparente de um pseudo-triplete. Mais precisamente, este sinal contém dois dupletos parcialmente sobreponíveis dos quais não é possível medir a respectiva constante de acoplamento com rigor. A δ 7,17 – 7,06 e 7,89 – 7,76 ppm surgem os multipletos característicos dos protões H-2 e H-3, respectivamente.

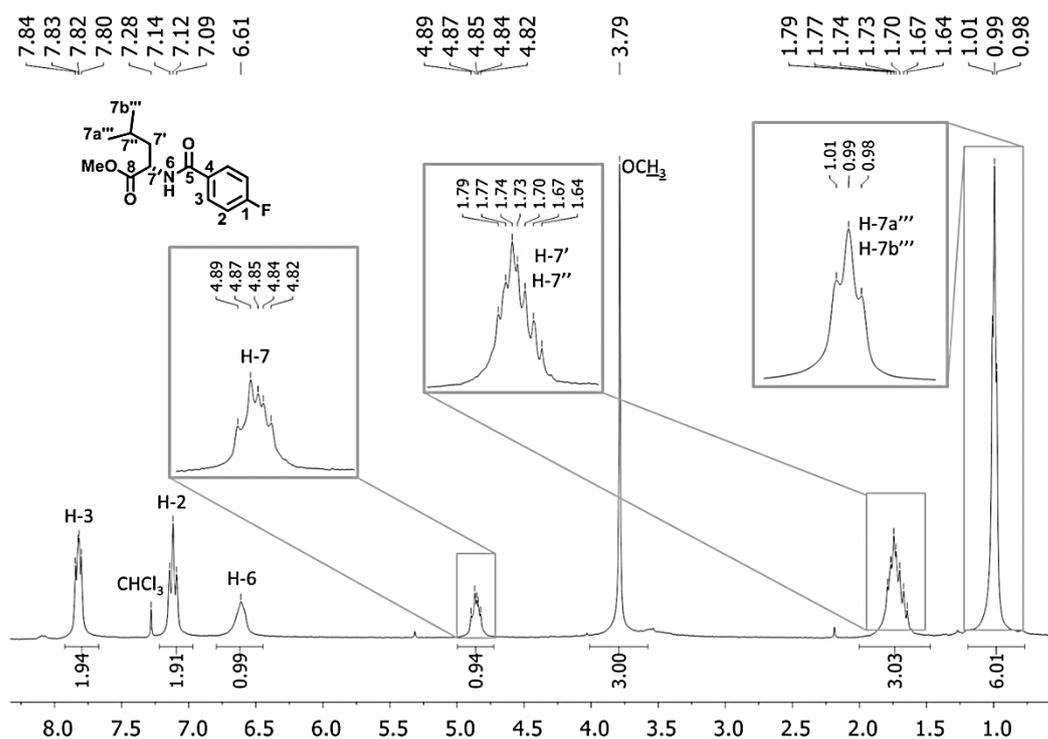


Figura 2.16 Espectro de RMN ^1H de **200** em CDCl_3 com ampliação das zonas δ 4,95 – 4,77, 1,83 – 1,60 e 1,05 – 0,94 ppm.

Por HMQC (em anexo – Figura 7.7) confirma-se que os sinais dos átomos de carbono de C-2 e C-3 surgem respectivamente a δ 115,5 ppm com $^2J = 21,9$ Hz e δ 129,4 ppm com $^3J = 9,0$ Hz no espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.5). Por HMBC (em anexo – Figura 7.8) verifica-se que os sinais dos restantes átomos de carbono do anel *p*-fluorobenzénico surgem a δ 129,9 ppm com $^4J = 2,9$ Hz (C-4) e δ 164,8 ppm com $^1J = 252,2$ Hz (C-1). Os sinais dos átomos de carbono carbonílicos C-5 e C-8 surgem respectivamente a δ 166,1 e 173,9 ppm pois ambos realizam acoplamentos com os sinais de H-7, e o segundo acopla também com os prótons do grupo metoxilo. Por HMQC confirma-se que os sinais dos restantes átomos de carbono de **200** aparecem a δ 51,1 (C-7), 52,4 (OMe), 41,6 (C-7'), 24,9 (C-7''), 22,8 e 21,9 ppm (C-7a''', C-7b''').

No espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.9) de **200** surgem extensivamente os picos a m/z 268 e m/z 290 consistentes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto de sódio $[\text{M} + \text{Na}]^+$, respectivamente, confirmando a estrutura do composto. O espectro traçado não apresenta picos de fragmentação relevantes, de acordo com a técnica de ionização ESI.

Seguidamente, a amida **201** foi sintetizada com 96% de rendimento a partir do éster **200** e etanolamina (**177**).¹⁷ O espectro de IV obtido sugere a presença de dois grupos amida na molécula pois apresenta uma banda alargada a 1632 cm^{-1} relativa ao estiramento das ligações C=O.

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.17) de **201** verifica-se que o sinal dos protões H-10 surge como um multipletto a δ 3,51 – 3,26 ppm porque realiza acoplamentos COSY (em anexo – Figura 7.16) com o sinal de NH-9, caracteristicamente a δ 7,51 ppm como um tripleto com $^3J = 5,6\text{ Hz}$. O sinal dos protões H-10 aparenta ser um quarteto de tripletos com “efeito de telhado” (ver ampliação da Figura 2.17), contudo apenas a constante de acoplamento geminal ($^2J = 14,1\text{ Hz}$) é fidedignamente mensurável. As restantes constantes de acoplamento variam entre $5,1\text{ Hz} < ^3J < 5,9\text{ Hz}$. Através do espectro de NOESY (em anexo – Figura 7.17) não foram visualizadas correlações espaciais distintas destes dois protões com, por exemplo, os protões H-11, que aparecem inseridos num multipletto a δ 3,76 – 3,61 ppm juntamente com o sinal do grupo hidroxilo, ou com os protões do grupo isopropilo da cadeia lateral.

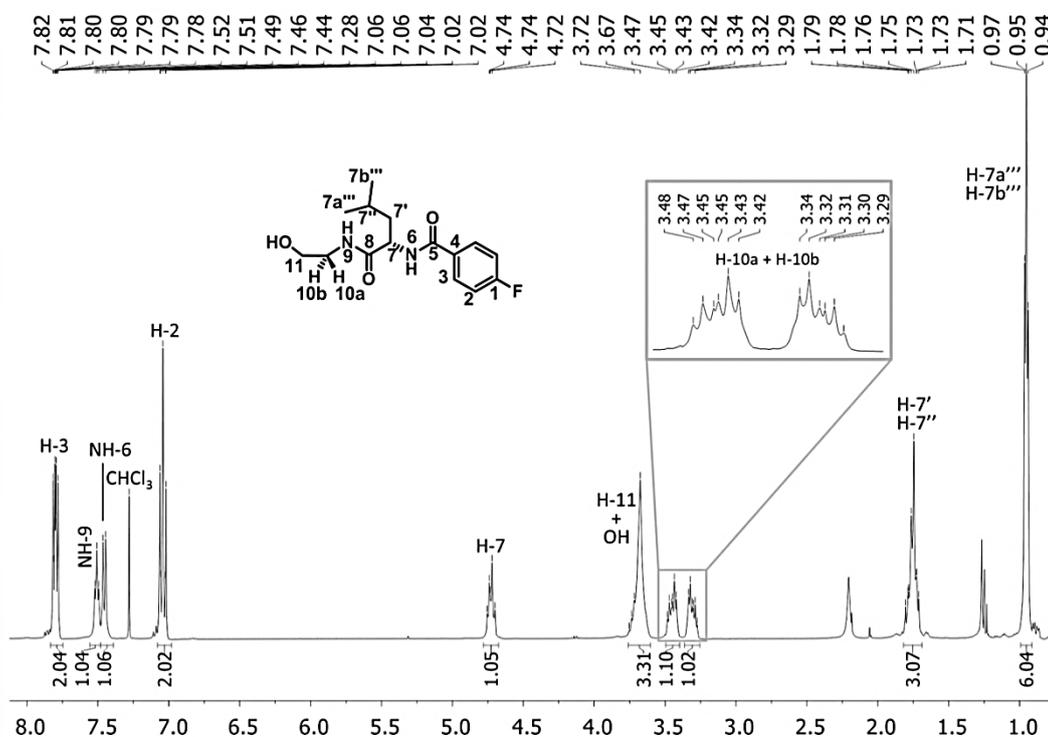


Figura 2.17 Espectro de RMN ^1H de **201** em CDCl_3 com ampliação das zonas δ 3,52 – 3,25 e 1,05 – 0,90 ppm.

Pelos espectros de RMN ^{13}C APT e de HMQC (em anexo – Figuras 7.15 e 7.18) verifica-se que as ressonâncias a δ 61,5 e 42,4 ppm se correlacionam directamente com os sinais de H-11 e H-10, pelo que se tratam dos sinais de C-11 e C-10, respectivamente. O sinal de H-10, juntamente com os sinais de NH-9 e H-7, correlacionam-se por HMBC (em anexo – Figura 7.19) com a ressonância de um átomo de carbono carbonílico que surge a δ 173,5 ppm, atribuível a C-8. Por sua vez, o sinal de C-5 surge a δ 166,8 ppm pois apresenta correlações com NH-6 e H-7.

A estrutura da amida **201** foi confirmada por ESI/MS (em anexo – Figura 7.20) ao surgirem os picos a m/z 297 e m/z 319, consistentes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e aducto de sódio $[\text{M} + \text{Na}]^+$, respectivamente. Não foram observados picos de fragmentação representativos.

O passo seguinte consistiu na síntese do éster **202** por reacção da amida **201** com o cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (**179**) em THF na presença de K_2CO_3 , sendo que o produto foi obtido com rendimento quantitativo. Como esperado, o espectro de IV obtido contém três bandas respeitantes a estiramentos de ligações C=O a 1731 (éster), 1660 e 1634 cm^{-1} (amidas).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.18) do composto **202**, os sinais dos protões do anel dinitrobenzénico aparecem caracteristicamente como dois singuletos alargados a δ 8,98 e 8,89 ppm, integrando respectivamente para um (H-16) e dois protões (H-14). De acordo com a formação do éster, os protões do grupo CH_2 -11 encontram-se mais desblindados do que no precursor **201**, surgindo como um multiplete a δ 4,49 – 4,33 ppm. Este sinal incorpora igualmente a ressonância de H-7, como confirmado pelas correlações COSY (em anexo – Figura 7.28) com os sinais dos protões do grupo CH_2 -10 (multiplete a δ 3,57 – 3,48 ppm), NH-6 (duplete a δ 8,44 ppm com $^3J = 7,7$ Hz) e CH_2 -7' e CH-7'' (ambos no multiplete a δ 1,70 – 1,45 ppm). A formação do grupo éster provocou uma maior diferença nas vizinhanças espaciais dos grupos metilo terminais H-7''' pois, neste caso, estes protões surgem como dois dupletos a δ 0,85 e 0,81 ppm com $^3J = 5,8$ Hz.

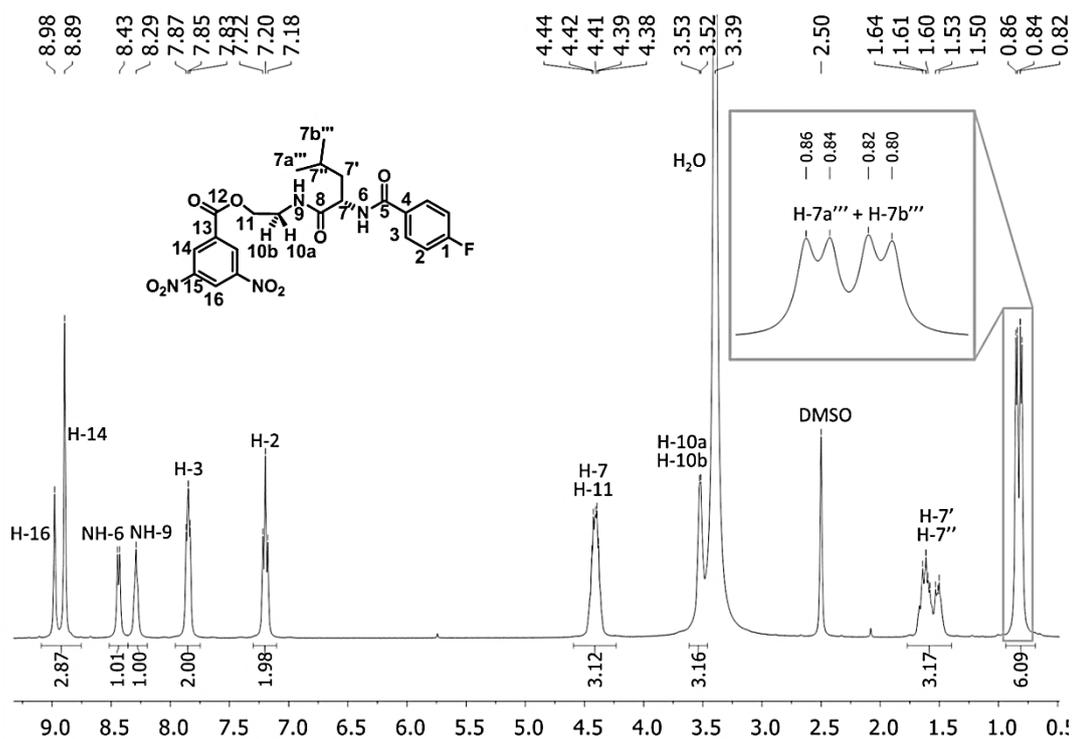


Figura 2.18 Espectro de RMN ^1H de **202** em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 0,90 – 0,76 ppm.

Os sinais dos átomos de carbono C-7a''' e C-7b''' também surgem mais espaçados entre si no espectro de RMN ^{13}C APT (na Figura 2.19 e em anexo – Figura 7.27), nomeadamente a δ 22,9 e 21,5 ppm. Neste espectro observam-se apenas quatro sinais relativos a átomos de carbono quaternários, nomeadamente a δ 172,7, 165,1, 162,7 e 162,6 ppm. À semelhança do determinado para o composto análogo derivado da L-alanina (**180**), o sinal a δ 172,7 ppm é relativo a C-8, tendo em conta que no espectro de HMBC (Figura 2.19) são visíveis correlações a longa distância com os sinais de NH-9 (triplete a δ 8,29 ppm com $^3J = 5,1$ Hz), H-10 e H-11/H-7. O sinal a δ 162,6 ppm é proveniente de C-12 pois apresenta correlações HMBC com as ressonâncias dos prótons H-14 e H-11. A ressonância a δ 165,1 ppm apresenta uma intensidade superior à dos restantes devido à sobreposição de dois sinais distintos. Por HMBC verifica-se que apresenta correlações com o sinal de NH-6 e com o multiplete que inclui os sinais de H-7 e H-11, bem como com as ressonâncias de H-2 e H-3. Deste modo pode concluir-se que esta ressonância engloba o sinal de C-5, bem como um dos de C-1. O outro sinal do duplete de C-1 surge a δ 162,7 ppm tendo em conta o valor característico da constante de acoplamento 1J de 249,7 Hz e também os acoplamentos HMBC observados.

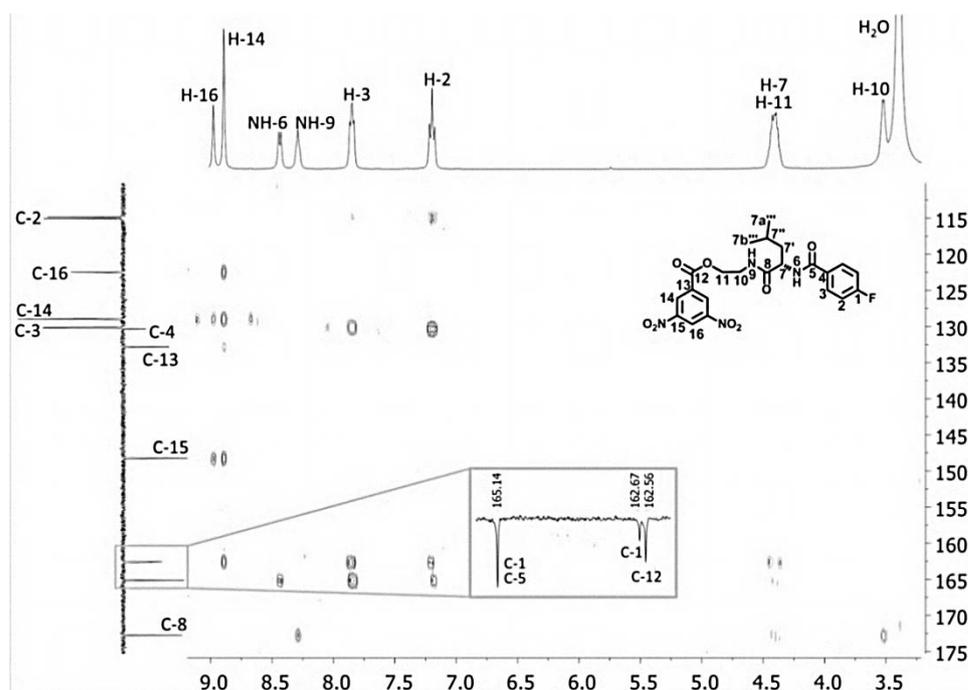


Figura 2.19 Secção δ 175,2 – 108,0 ppm // δ 9,20 – 3,0 ppm do espectro 2D de HMBC de **202** em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 165,3 – 162,2 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.

Através do espectro de HMQC (em anexo – Figura 7.29) verifica-se que a δ 129,0 e 122,5 ppm surgem os sinais correspondentes a C-14 e C-16, respectivamente. Por HMBC constata-se que a ressonância de C-15 surge a δ 148,3 ppm ao correlacionar-se com os sinais dos três prótons do anel dinitrobenzénico, enquanto que a de C-13 aparece a δ 132,8 ppm pois apresenta correlações apenas com a ressonância dos prótons H-14.

No espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.30) surgem os picos correspondentes aos iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto de sódio $[\text{M} + \text{Na}]^+$ a m/z 491 e m/z 513 concordantes com a estrutura do éster **202**. Não é observada fragmentação representativa no espectro traçado, de acordo com a técnica de ESI.

A redução dos grupos nitro de **202** foi realizada utilizando Pd/C(en) 10% como catalisador em etanol na presença de hidrogénio.²¹ O composto **203** foi obtido com rendimento quantitativo e a sua formação confirmada através de espectroscopia de RMN ^1H (Figura 2.20). No espectro de RMN ^1H os sinais dos prótons do anel diaminobenzénico surgem a desvios químicos mais baixos em comparação com o espectro homólogo do precursor **202**, designadamente a δ 6,72 e 6,13 ppm, confirmando a redução dos grupos nitro a amina. Enquanto que o primeiro surge como um duplete com $^4J = 1,5$ Hz, que integra para os dois prótons H-14, o segundo surge como um singuleto alargado que

integra para o próton H-16. À semelhança do observado no espectro de RMN ^1H de **181** (Figura 2.8), as ressonâncias de H-7 e de CH_2 -11 de **203** aparecem como dois multipletos distintos, nomeadamente a δ 4,84 – 4,71 e 4,36 – 4,23 ppm devido a um aumento da blindagem dos núcleos deste último.

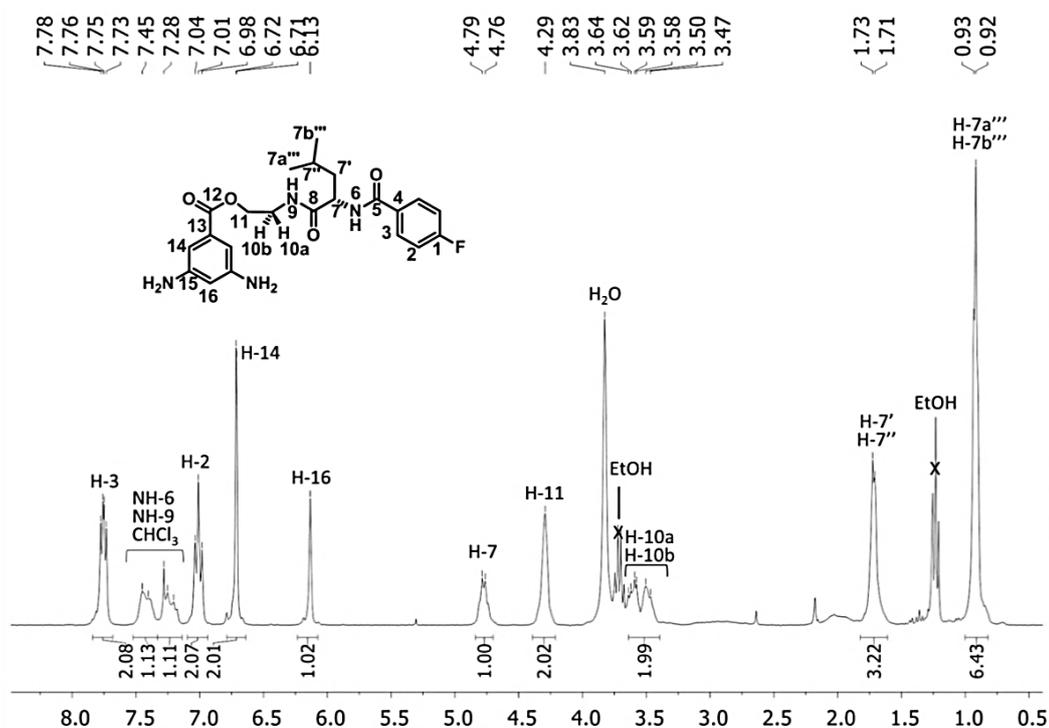


Figura 2.20 Espectro de RMN ^1H de **203** em CD_3OD .

O passo seguinte consistiu na formação do trímero linear **204** por reacção do éster **203** com cloreto cianúrico (**168**) usando uma metodologia equivalente à utilizada na síntese do trímero **182** substituído com um braço de L-alanina.⁸ Apesar de várias tentativas conducentes à purificação da mistura reaccional, nomeadamente cromatografia em coluna e recristalização, não foi possível obter o trímero **204** puro. Contudo, a sua formação foi confirmada pela presença da ressonância dos prótons das aminas em ponte a δ 11,44 ppm no espectro de RMN ^1H obtido (Figura 2.21). Os sinais dos prótons do anel diaminobenzénico surgem a desvios químicos superiores em comparação com os do precursor, nomeadamente a δ 8,20 – 8,13 e 8,10 ppm. Este último sinal surge como um duplete com $^4J = 1,6$ Hz e é relativo aos prótons H-14, ao passo que o multipletto anterior contém o sinal de H-16 em conjunto com o de NH-9. Os sinais dos restantes prótons da molécula estão presentes sem alterações significativas nas suas características relativamente aos observados no espectro de RMN ^1H do precursor.

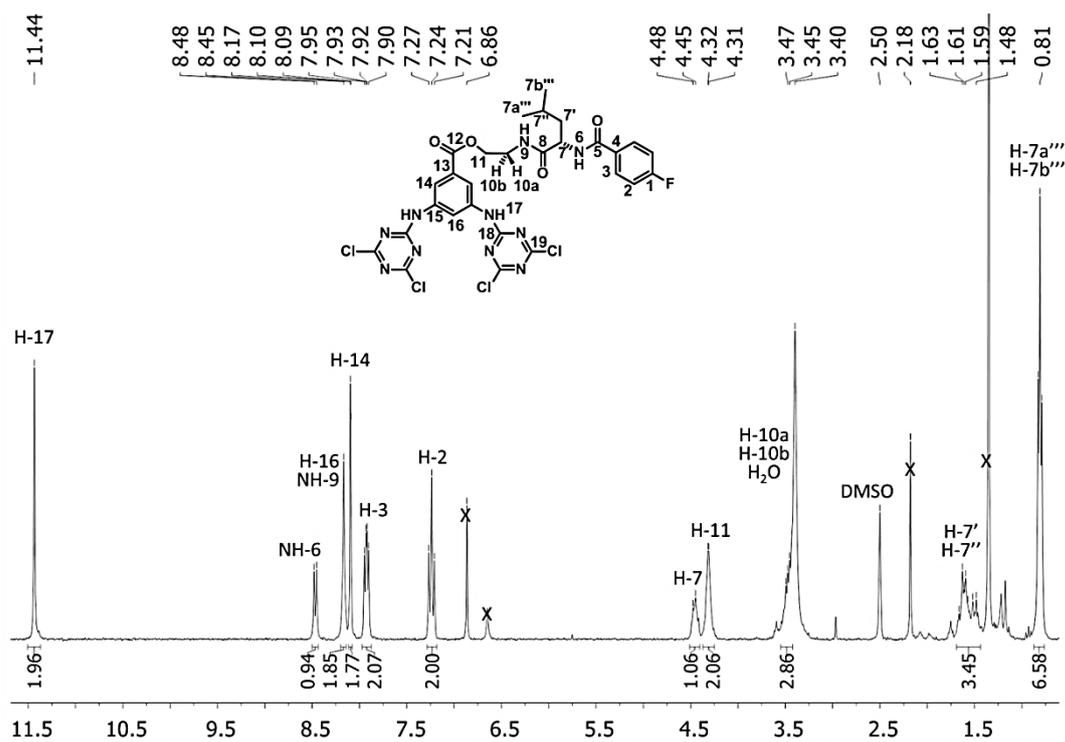
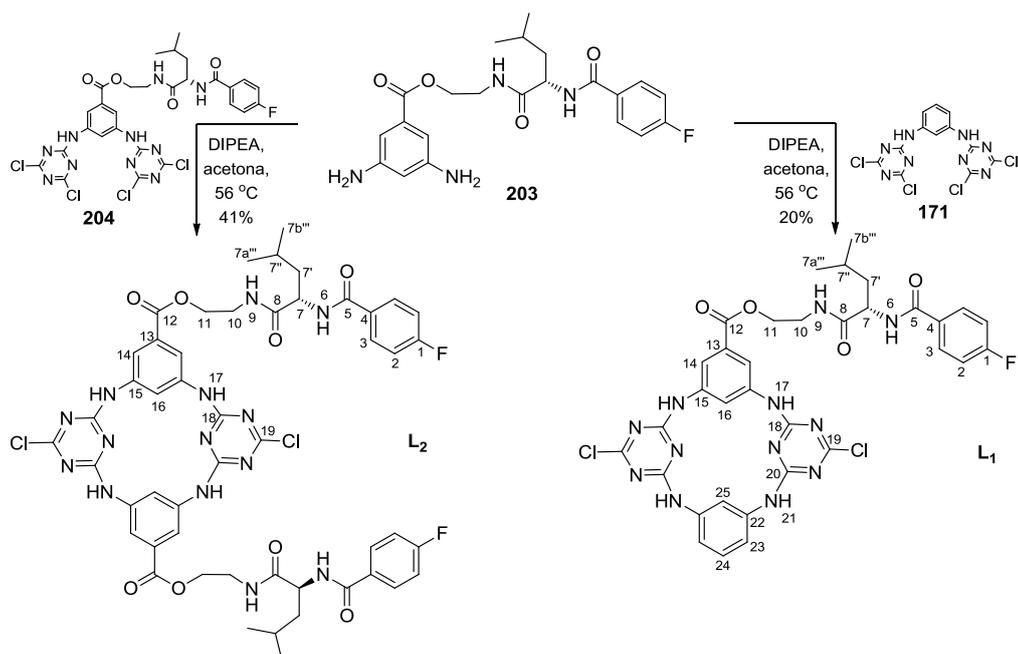


Figura 2.21 Espectro de RMN ^1H de **204** em DMSO-d_6 .

Apesar de não ter sido possível purificar o trímero **204** e o éster 3,5-diaminobenzóico **203**, prosseguiu-se para a síntese dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina **L₁** e **L₂** de acordo com o esquema reaccional delineado no Esquema 2.12 e seguindo a metodologia de acoplamento de fragmentos.^{8,11} O macrociclo dissubstituído **L₂** foi sintetizado com 41% de rendimento por reacção entre estes dois intermediários, enquanto que o macrociclo monossubstituído **L₁** foi preparado com um rendimento de 20% por reacção entre **203** e o trímero não substituído **171**. Ambos os macrociclos precipitaram do respectivo meio reaccional como um pó muito fino que obstruía os filtros de placa porosa utilizados nos processos de filtração. Alternativamente, as respectivas misturas reaccionais foram purificadas por recristalização usando uma mistura de DMF e acetona, mas o sólido formado era igualmente difícil de isolar. O melhor método investigado consistiu na remoção cuidadosa do solvente reaccional de um balão em bico após repouso do precipitado no seu fundo. O sólido obtido foi subsequentemente lavado com acetona de forma semelhante até conter os tetraazacalix[2]areno[2]triazina **L₁** e **L₂** com um nível de pureza aceitável.



Esquema 2.12

De seguida é discutida a atribuição dos sinais de RMN ^1H e RMN ^{13}C APT que comprovam a formação destes macrociclos. Dada a simetria de **L₂**, os seus dados serão discutidos em primeiro lugar. Os valores dos desvios químicos dos prótons do anel diaminobenzénico e respectivo braço são semelhantes entre as plataformas mono- e dissubstituídas, o que torna mais directa a análise subsequente dos dados dos espectros de **L₁**. Os sinais dos espectros de ambos os compostos estão resumidos na Tabela 2.4 (página 96).

O espectro de RMN ^1H (na Figura 2.22 e em anexo – Figura 7.46) de **L₂** apresenta o singuleto dos prótons das quatro aminas em ponte H-17 a δ 10,14 ppm. De acordo com o verificado para os macrociclos derivados da L-alanina, ocorreu igualmente um aumento da blindagem dos núcleos dos prótons H-14 e H-16 em comparação com os do trímero precursor **204**, surgindo respectivamente como um duplete a δ 7,40 ppm e um triplete a δ 7,98 ppm com $^4J = 1,8$ Hz. No espectro de HMBC (Figura 2.22) verifica-se que o sinal a δ 10,14 ppm se correlaciona apenas com o sinal a δ 123,6 ppm no espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.47), o qual é relativo a C-16. Por correlações HMBC de H-14 e H-16 conclui-se que os sinais dos restantes átomos de carbono do anel diaminobenzénico surgem a δ 130,5 (C-13), 119,8 (C-14) e 138,3 ppm (C-15). A δ 130,5 ppm aparece também a ressonância de C-4 pois exibe uma correlação a longa distância com as

ressonâncias dos prótons H-2 e H-3 (δ 7,25 – 7,17 e 7,94 – 7,88 ppm). Por HMQC (em anexo – Figura 7.48) estas correlacionam-se respectivamente com os sinais a δ 115,0 ppm, com $^2J = 21,2$ Hz, e a δ 130,2 ppm, com $^3J = 5,6$ Hz, e por HMBC com o sinal de C-1 a δ 163,9 ppm com $^1J = 248,8$ Hz.

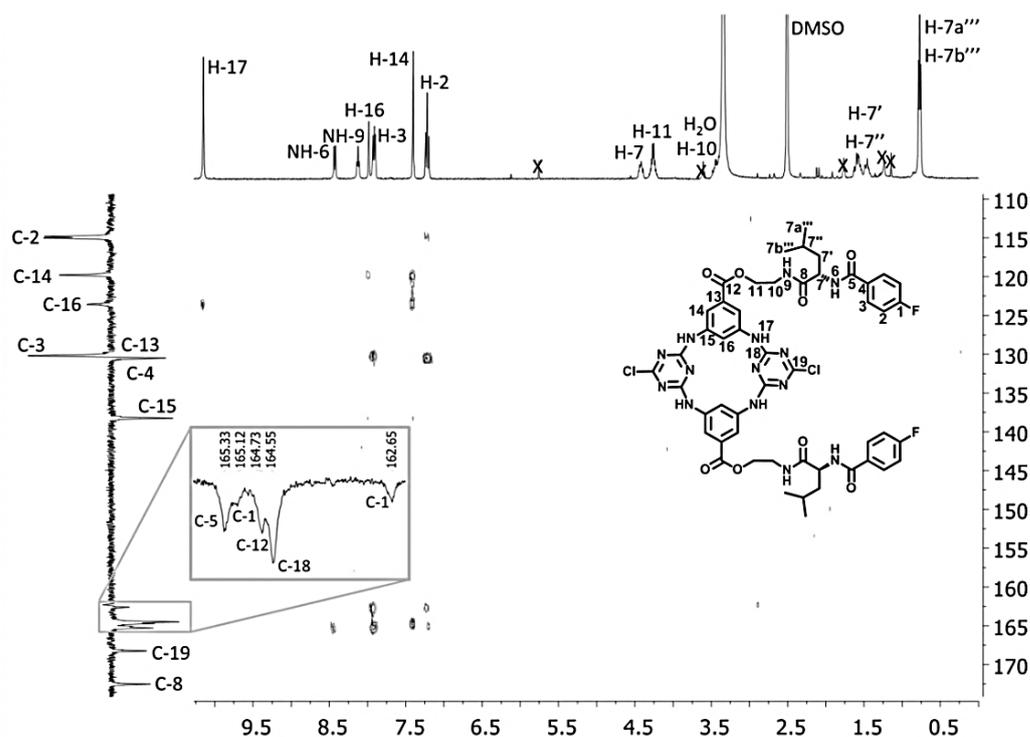


Figura 2.22 Secção δ 174,2 - 109,4 ppm // δ 10,3 – 0,2 ppm do espectro 2D de HMBC de L_2 em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 165,5 – 162,5 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.

A ressonância do átomo de carbono quaternário C-8 surge a δ 172,6 ppm enquanto que os sinais a δ 165,3 e 164,7 ppm são relativos a C-5 e C-12 pois correlacionam-se respectivamente com os sinais de NH-6 e H-14. Neste contexto, e à semelhança do determinado para o macrociclo A_2 , a ressonância C-18 surge a δ 164,6 ppm, enquanto que o do átomo de carbono da ligação C-Cl (C-19) aparece a δ 168,3 ppm, os quais não apresentam correlações com sinais de prótons da molécula. Os restantes sinais de RMN 1H e ^{13}C de L_2 encontram-se atribuídos na Tabela 2.4 (página 96).

Como esperado para a plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina monossubstituída L_1 , os sinais dos prótons NH em ponte surgem como dois singuletos distintos a δ 10,09 e 10,03 ppm no espectro de RMN 1H (na Figura 2.23 e em anexo – Figura 7.60). Através das correlações HMBC (Figura 2.23) estabelecidas com os sinais dos

átomos de carbono do anel diaminobenzênico substituído no espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.61) confirma-se que o sinal a δ 10,09 ppm é relativo a NH-17. Por sua vez, o sinal a δ 10,03 ppm correlaciona-se com as ressonâncias dos átomos de carbono do anel diaminobenzênico não substituído, pelo que se trata do sinal de NH-21.

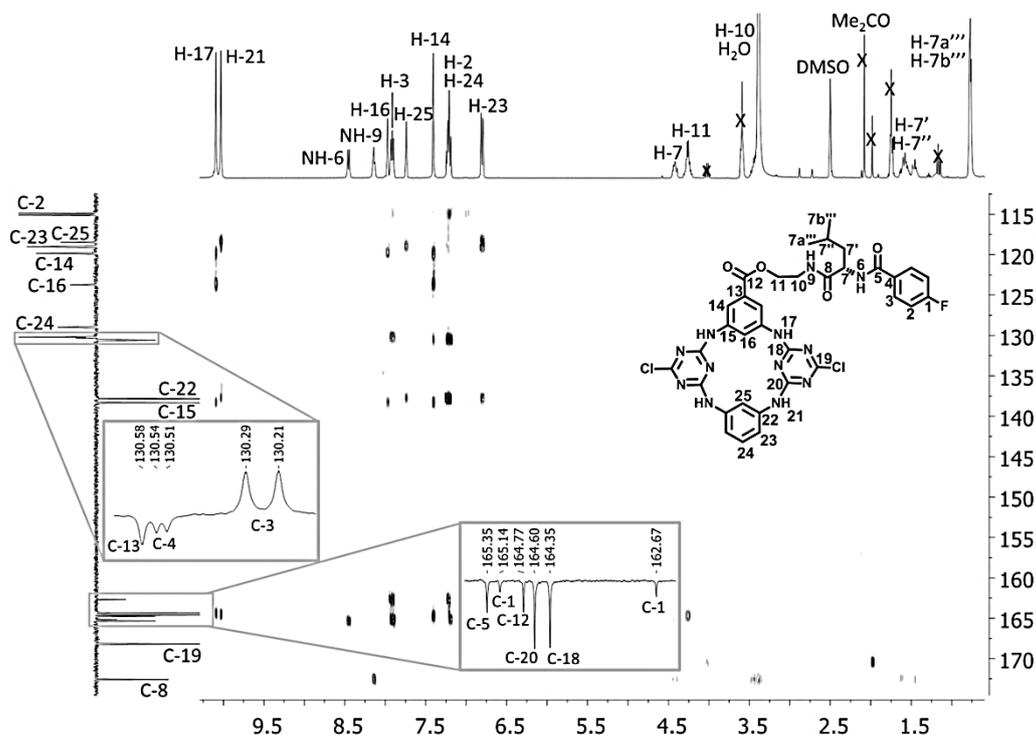


Figura 2.23 Secção δ 174,0 - 109,0 ppm // δ 10,50 – 0,25 ppm do espectro 2D de HMBC de L_1 em DMSO- d_6 com ampliação da zona δ 165,5 – 162,2 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.

Através do espectro de HMBC constata-se que o sinal de NH-21 realiza acoplamentos com as ressonâncias a δ 118,5, 119,0, 137,8 e 164,6 ppm. O primeiro sinal é relativo ao átomo de carbono C-25 ao se correlacionar por HMQC (em anexo – Figura 7.63) com o tripleto a δ 7,74 ppm com $^4J = 1,6$ Hz, enquanto que o segundo é relativo a C-23 porque apresenta correlações directas com o duplete duplo a δ 6,81 ppm com $^3J = 8,1$ Hz e $^4J = 1,6$ Hz. Este último correlaciona-se por COSY (em anexo – Figura 7.62) com o sinal de H-24, que surge no multiplete a δ 7,25 – 7,18 ppm, o qual inclui igualmente o sinal de H-2 do anel *p*-fluorobenzênico. O sinal de C-24 surge, por sua vez, a δ 129,0 ppm. O sinal a δ 137,8 ppm é relativo aos átomos de carbono quaternários C-22 e, por fim, a ressonância a δ 164,6 ppm é referente aos átomos de carbono quaternários C-20 dos anéis de triazina. A δ 168,2 ppm surge o sinal dos átomos de carbono C-Cl (C-19)

dos anéis de triazina pois não apresenta correlações com sinais de prótons da molécula, como já tinha sido detectado para **L**₂. A atribuição dos restantes sinais dos espectros de RMN ¹H e ¹³C encontra-se na Tabela 2.4.

Tabela 2.4 Atribuição dos sinais presentes nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C APT de **L**₂ e **L**₁ em DMSO-d₆ (incluindo multiplicidade e constantes de acoplamento, quando aplicável).

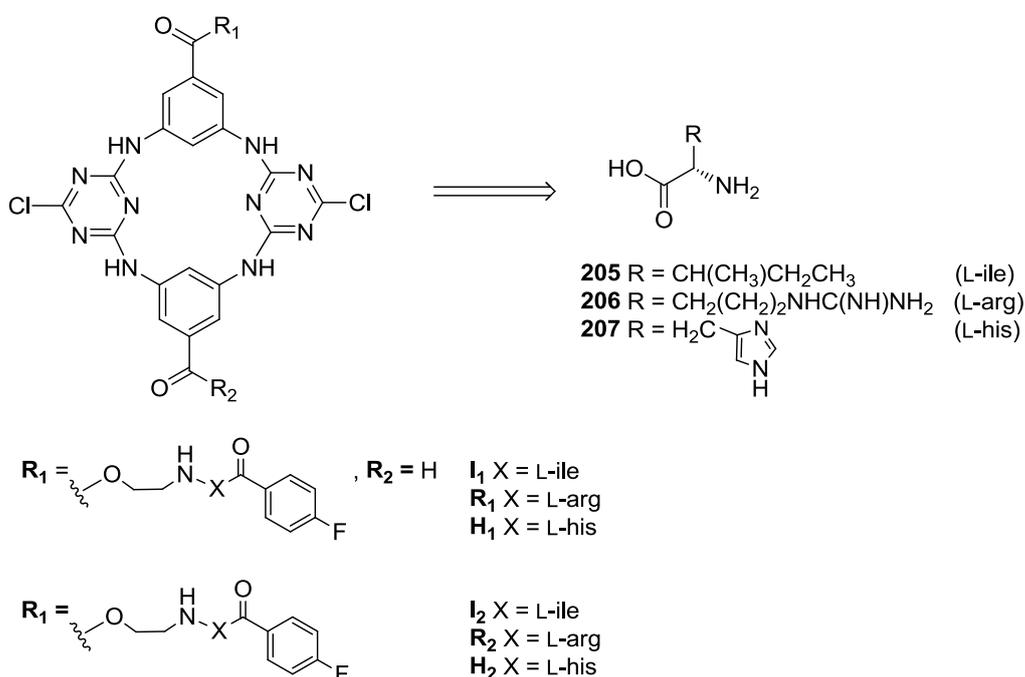
Posições	L ₂		L ₁	
	¹ H δ (mult, J /Hz)	¹³ C δ (J /Hz)	¹ H δ (mult, J /Hz)	¹³ C δ (J /Hz)
1	-	163,9 (248,8)	-	164,0 (248,5)
2	7,25 – 7,17 (m)	115,0 (21,2)	7,25 – 7,18 (m)	115,0 (21,7)
3	7,94 – 7,88 (m)	130,2 (6,9)	7,95 – 7,89 (m)	130,2 (9,0)
4	-	130,6 (2,7)	-	130,5 (2,8)
5	-	165,3	-	165,4
6	8,42 (d, 8,1)	-	8,45 (d, 8,1)	-
7	4,45 – 4,37 (m)	52,0	4,47 – 4,38 (m)	52,0
7'		40,4		40,4
7''	1,64 – 1,40 (m)	24,4	1,65 – 1,40 (m)	24,4
7a'''				
7b'''	0,81 – 0,72 (m)	22,8, 21,3	0,81 – 0,74 (m)	22,9, 21,3
8	-	172,6	-	172,6
9	8,12 (t, 5,6)	-	8,14 (t, 5,6)	-
10	3,48 – 3,27 (m)	37,6	3,50 – 3,30 (m)	37,7
11	4,32 – 4,20 (m)	63,4	4,32 – 4,20 (m)	63,4
12	-	164,7	-	164,8
13	-	130,5	-	130,6
14	7,40 (d, 1,8)	119,8	7,41 (d, 1,6)	119,8
15	-	138,3	-	138,4
16	7,98 (t, 1,8)	123,6	7,97 (t, 1,6)	123,7
17	10,14 (s)	-	10,09 (s)	-
18	-	164,6	-	164,4
19	-	168,3	-	168,2
20	-	-	-	164,6
21	-	-	10,03 (s)	-
22	-	-	-	137,8
23	-	-	6,81 (dd, 8,1, 1,6)	119,0
24	-	-	7,25 – 7,18 (m)	129,0
25	-	-	7,74 (t, 1,6)	118,5

Os espectros ESI/MS dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina **L₁** e **L₂** (em anexo – Figuras 7.64 e 7.49) apresentam formação abundante de picos correspondentes aos iões das moléculas protonadas $[M + H]^+$ a m/z 761 e m/z 1083, respectivamente, bem como dos iões dos aductos de sódio $[M + Na]^+$, a m/z 783 e m/z 1105, e de potássio $[M + K]^+$, a m/z 799 e m/z 1121 na mesma ordem. Estes picos apresentam distribuição isotópica concordante com a presença de dois átomos de cloro. À semelhança do observado para **A₁**, o espectro de **L₁** contém os picos concordantes com a formação dos iões dos aductos $[2M + H]^+$, $[2M + Na]^+$ e $[2M + K]^+$ a m/z 1521, m/z 1543 e m/z 1559, respectivamente, sendo que todos apresentam distribuição isotópica característica da presença de quatro átomos de cloro. No caso de **L₂**, a gama de valores de m/z analisada no espectro ESI/MS não é suficientemente abrangente para se observar os picos relativos aos iões dos dímeros. Contudo, a existência de picos a, por exemplo, m/z 1195 e m/z 1263 sugere fragmentações destas espécies. A fragmentação observada é, contudo, de baixa intensidade como esperado tendo em conta a técnica de ionização utilizada.

Ao contrário do realizado para o macrociclo análogo contendo L-alanina **A₂**, o passo subsequente de derivação das aminas em ponte do azacalix[2]areno[2]triazina **L₂** não foi concretizado dadas as dificuldades encontradas na purificação de **L₂** e consequentes baixos rendimentos na sua preparação, bem como dos seus intermediários. Estes factores tornam pouco sustentável a obtenção de quantidades suficientes deste receptor para realizar os estudos de reconhecimento molecular dos aniões seleccionados.

2.3 Tentativa de síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços de outros aminoácidos

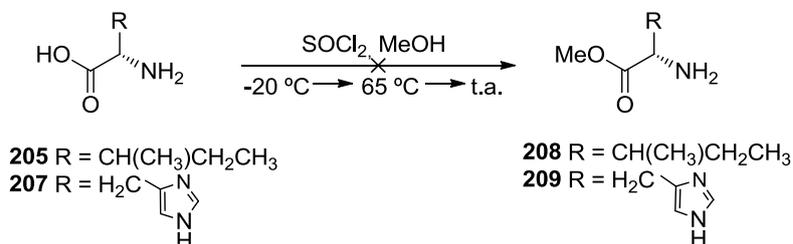
A tentativa de síntese das plataformas tetraazacalix[2]areno[2]triazina mono- (I_1 , R_1 , H_1) e dissubstituídas (I_2 , R_2 , H_2) contendo fragmentos de L-isoleucina (L-ile, **205**), L-arginina (L-arg, **206**) e L-histidina (L-his, **207**) cujas estruturas se encontram representadas no Esquema 2.13, foi também investigada. A L-isoleucina, ao possuir uma cadeia distintamente ramificada da L-leucina, poderia conferir diferente solubilidade aos respectivos intermediários e produtos finais, bem como inferir sobre a importância da cadeia lateral no reconhecimento molecular. Os receptores contendo L-histidina ou L-arginina possuiriam grupos dadores e/ou aceitadores de ligações de hidrogénio adicionais provenientes das estruturas parentais dos aminoácidos de partida, os quais também poderiam actuar como grupos de reconhecimento molecular.



Esquema 2.13

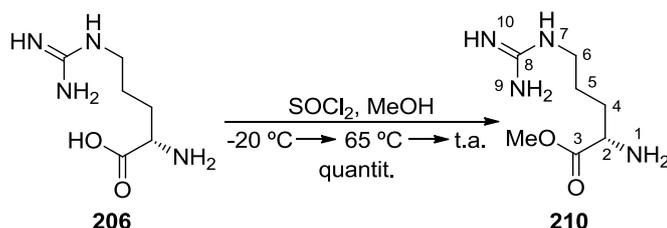
O plano de síntese destes macrociclos era análogo ao executado para a formação dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina derivados da L-alanina (**A₁**, **A₂**) e L-leucina (**L₁**, **L₂**), já apresentados.

Em condições idênticas às utilizadas na síntese dos ésteres metílicos anteriormente descritos, nomeadamente cloreto de tionilo em metanol,^{13a} não foi possível obter os ésteres metílicos da L-isoleucina e da L-histidina (respectivamente **208** e **209** no Esquema 2.14). Em ambos os casos, o aminoácido de partida foi consumido apenas parcialmente e foi obtido um resíduo negro impossível de separar por recristalização usando solventes comuns de laboratório.



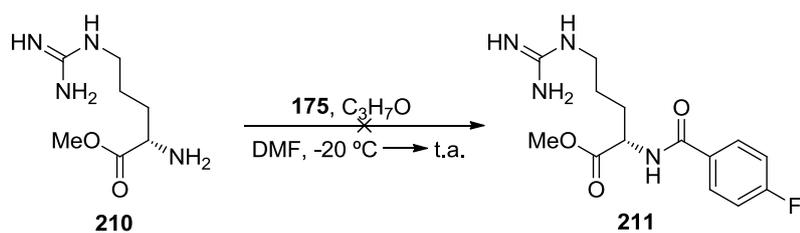
Esquema 2.14

Nas mesmas condições, o éster metílico da L-arginina (**210**) foi sintetizado com rendimento quantitativo (Esquema 2.15). A sua formação foi confirmada por comparação dos dados de espectroscopia de RMN ¹H com os publicados na literatura.³⁰



Esquema 2.15

Devido à baixa solubilidade de **210** em THF e MeCN, a sua reacção com o cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) para formar a função amida de **211** (Esquema 2.16) foi realizada em DMF entre -12 °C e a temperatura ambiente. Contudo, o éster de partida demonstrou fraca reactividade, mesmo na presença de 2,5 equivalentes de **175**.



Esquema 2.16

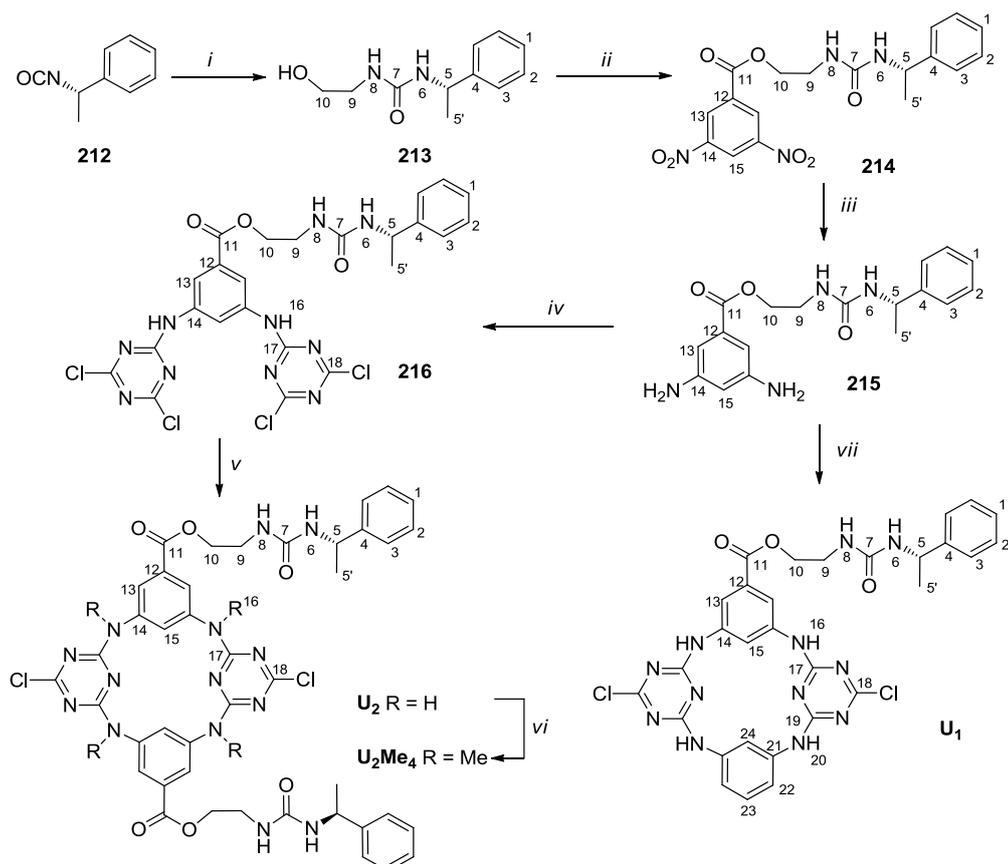
Face a estes resultados, a síntese dos macrociclos **I₁**, **R₁**, **H₁** e **I₂**, **R₂**, **H₂** foi abandonada.

Até este ponto foi apresentada e discutida a síntese de receptores baseados na estrutura de tetraazacalix[2]areno[2]triazina contendo grupos amida na sua estrutura. No subcapítulo seguinte encontra-se descrita a síntese de três novos macrociclos baseados na mesma plataforma e funcionalizados nos anéis benzilo com grupos quirais de reconhecimento molecular contendo funções ureia.

2.4 Síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas com braços quirais contendo ureias

Ao longo dos anos tem sido demonstrado que receptores contendo unidades de reconhecimento molecular baseados em grupos ureia formam associações muito estáveis com substratos aniônicos derivados de carboxilatos, bem como aniões de geometrias distintas como di-hidrogenofosfato ou halogenetos.²

Neste subcapítulo são apresentados os resultados obtidos na síntese dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina **U₁** e **U₂** (Esquema 2.17), os quais incorporam respectivamente um e dois grupos ureia substituídos com um grupo (S)-metilbenzilo. À semelhança dos demais receptores sintetizados apresentados neste capítulo, foi introduzido um espaçador derivado da etanolamina entre o anel benzilo do macrociclo e os grupos de reconhecimento molecular.



Reagentes e condições: i. etanolamina, CHCl₃, t.a., 20h, 93%; ii. cloreto de 3,5-dinitrobenzoilo, THF, K₂CO₃, t.a., 18h, 87%; iii. H₂, Pd/C(en) 10%, EtOH, ≈50 psi, t.a., 2h, quantit.; iv. cloreto cianúrico, DIPEA, THF, -20 °C → t.a., 2h; v. **215**, DIPEA, acetona, 56 °C, 7 dias, 51%; vi. MeI, Cs₂CO₃, MeCN, t.a., 18h, 73%; vii. **171**, DIPEA, acetona, 56 °C, 7 dias, 61%.

Esquema 2.17

Como se pode observar pelo percurso sintético do Esquema 2.17, sintetizou-se o derivado dissustituído **U₂Me₄** funcionalizado nos grupos amina em ponte com grupos metilo, o qual foi estudado como receptor de aniões (ver capítulo 3).

De acordo com o Esquema 2.17, a ureia **213** foi sintetizada com 93% de rendimento fazendo reagir o isocianato de (*S*)- α -metilbenzilo (**212**) com etanolamina em quantidades estequiométricas. A formação do grupo ureia é sugerida por espectroscopia de IV uma vez que se observa uma banda a 1628 cm⁻¹ relativa ao estiramento da respectiva ligação C=O.

No espectro de RMN ¹H obtido (Figura 2.24) surgem dois sinais a δ 5,51 (triplete com ³J = 5,4 Hz) e 5,73 ppm (duplete com ³J = 7,0 Hz) respectivamente relativos aos prótons NH-8 e NH-6, e consistentes com a formação do grupo ureia de **213**.

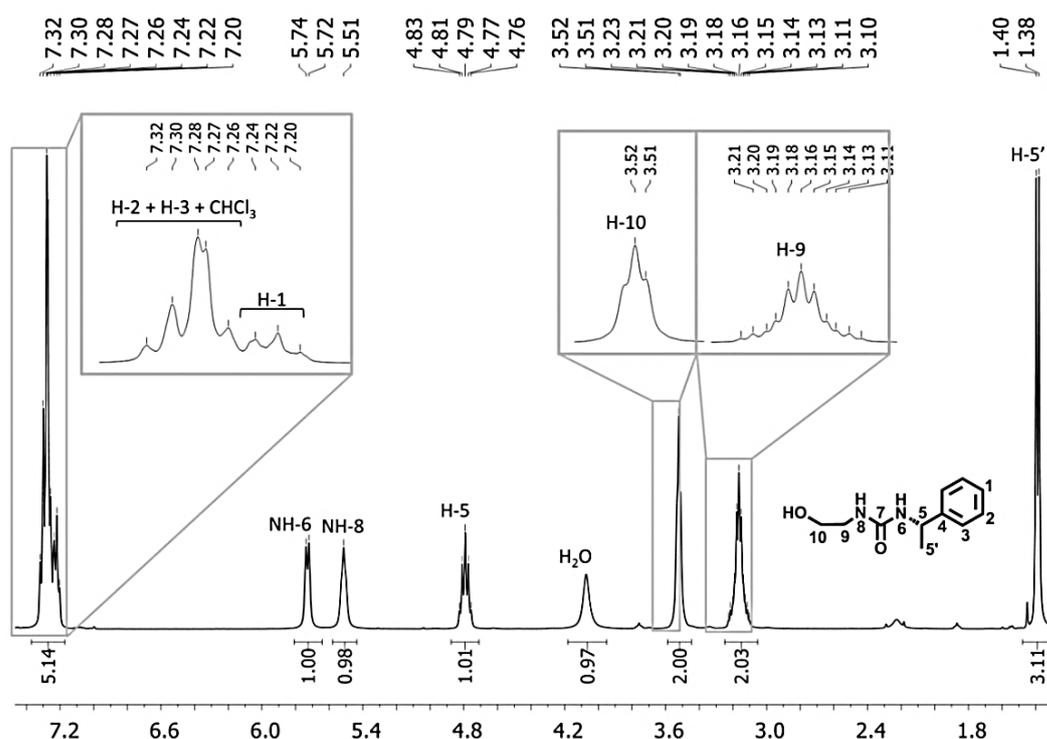
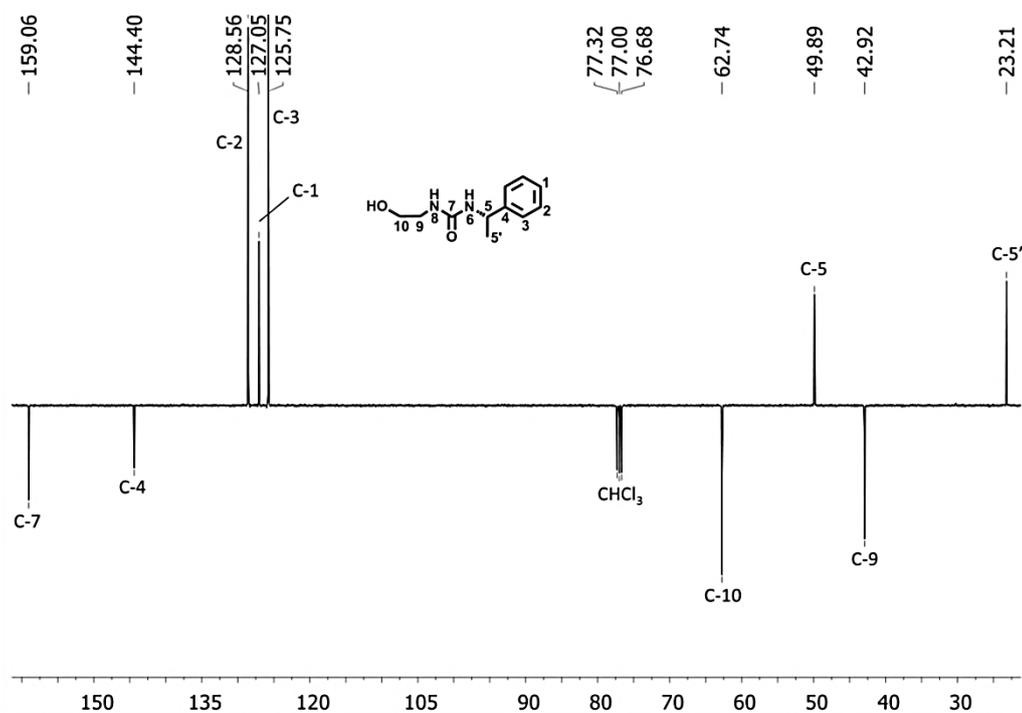


Figura 2.24 Espectro de RMN ¹H de **213** em CDCl₃ com ampliação das zonas δ 7,35 – 7,10, 3,55 – 3,49 e 3,23 – 3,07 ppm.

Por correlações COSY (em anexo – Figura 7.21) do sinal de NH-6 confirma-se que o sinal de H-5 surge caracteristicamente a δ 4,79 ppm como um quinteto com ³J = 7,0 Hz, o qual também acopla com o sinal dos prótons do grupo metilo CH₃-5', que aparece como um duplete a δ 1,39 ppm. Tal como nos casos descritos anteriormente, os prótons dos

grupos CH₂-9 e CH₂-10 são expressos através de dois multipletos a, respectivamente, δ 3,23 – 3,10 e 3,55 – 3,49 ppm. Por fim, as ressonâncias dos cinco prótons aromáticos surgem como um multipletto a δ 7,33 – 7,19 ppm, no qual está englobado o sinal do clorofórmio residual presente no clorofórmio deuterado. Através dos espectros de RMN ¹³C APT (Figura 2.25) e de HMQC (em anexo – Figura 7.22) de **213** verifica-se que o sinal do átomo de carbono quiral C-5 surge caracteristicamente a δ 49,9 ppm enquanto que a δ 23,2 ppm aparece o de CH₃-5'. Por sua vez, as ressonâncias de C-9 e C-10 surgem respectivamente a δ 42,9 e 62,7 ppm. Os sinais dos átomos de carbono pertencentes ao anel aromático surgem a δ 128,6, 127,1 e 125,8 ppm, em que o terceiro é relativo a C-3 pois apresenta correlação HMBC (em anexo – Figura 7.23) com o sinal de H-5. Tendo em conta que a intensidade do sinal a δ 128,6 ppm é cerca do dobro daquele que surge a δ 127,1 ppm, confirma-se que o primeiro é respeitante a C-2 enquanto que o segundo é relativo a C-1. A ressonância do átomo de carbono quaternário do anel aromático C-4 surge a δ 144,4 ppm e apresenta correlações a longa distância com os sinais de H-5 e CH₃-5'. Por fim, a δ 159,1 ppm aparece o sinal do átomo de carbono carbonílico C-7 que se correlaciona por HMBC com os sinais dos prótons do grupo ureia.



Por ESI/MS (em anexo – Figura 7.24) confirmou-se a presença da ureia **213** ao surgir o pico correspondente ao íão da molécula protonada $[M + H]^+$ a m/z 209. Como esperado, não são visíveis fragmentações representativas.

O passo seguinte consistiu na reacção da ureia **213** com o cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo em THF na presença de K_2CO_3 para formar o éster **214**, o qual foi obtido com 87% de rendimento. O espectro de IV obtido contém duas bandas relativas a estiramentos de ligações C=O a 1735 e 1628 cm^{-1} , as quais são provenientes dos grupos éster e ureia, respectivamente.

No espectro de RMN 1H (na Figura 2.26 e em anexo – Figura 7.31) de **214**, as ressonâncias dos átomos de carbono H-15 e H-13 surgem, respectivamente, como um tripleto a δ 9,21 ppm e como um duplete a δ 9,09 ppm, com $^4J = 1,8\text{ Hz}$. Este último apresenta correlações HMBC (Figura 2.26) com os sinais a δ 122,4, 129,5, 133,5, 148,5 e 162,5 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.32), sendo que os sinais a δ 129,5 e 148,5 ppm se correlacionam também com a ressonância de H-15.

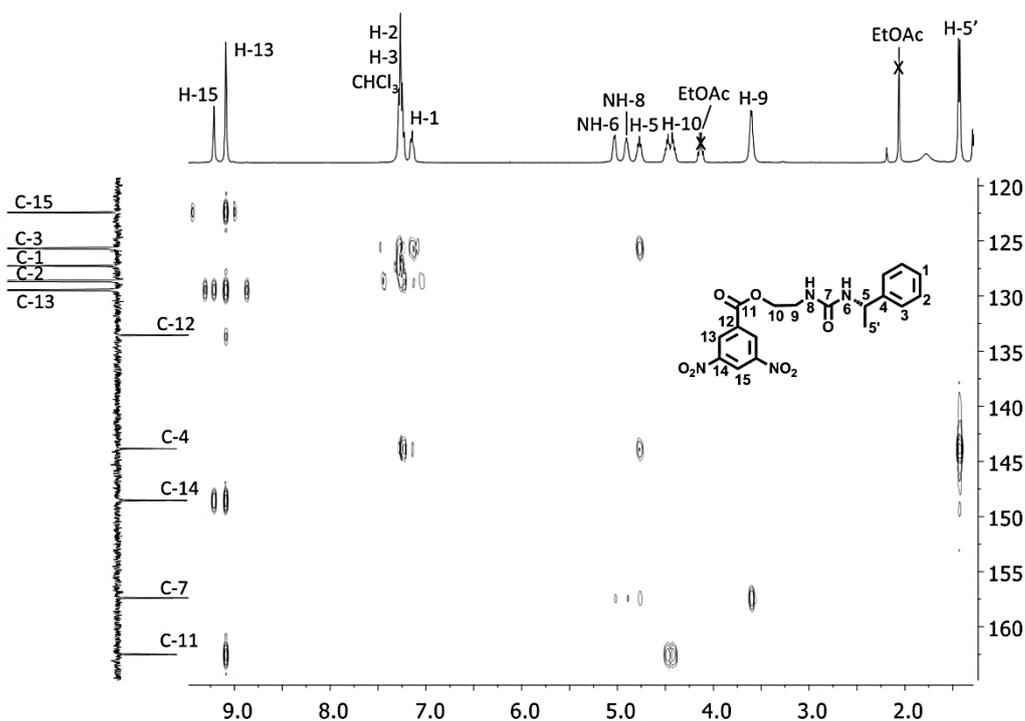


Figura 2.26 Secção δ 168,0 – 118,0 ppm // δ 9,90 – 1,78 ppm do espectro 2D de HMBC de **214** em $CDCl_3$.

Por HMQC (em anexo – Figura 7.71) confirma-se que as ressonâncias a δ 122,4 e 129,5 ppm são oriundas de C-15 e C-13, respectivamente. Ao não interagir com H-15, o sinal a δ 133,5 ppm apenas poderá ser relativo ao átomo de carbono quaternário C-12, enquanto que a ressonância de C-14 surge a δ 148,5 ppm pois correlaciona-se com todos os prótons do anel dinitrobenzénico. Por fim, o sinal a δ 162,5 ppm é respeitante a C-11, dadas as suas interações a longa distância com o sinal de H-10 (multiplete a δ 4,51 – 4,39 ppm). Como esperado, a formação do grupo éster provocou uma diminuição pronunciada da blindagem dos prótons H-10 quando comparados com os do precursor **213**. O sinal dos prótons H-9 encontra-se igualmente a campo mais baixo, mais precisamente a δ 3,65 – 3,56 ppm, como um multiplete.

A estrutura do éster **214** foi comprovada através do espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.35) obtido, no qual surgem picos concordantes com os iões da molécula protonada $[M + H]^+$ e do aducto de sódio $[M + Na]^+$ a m/z 403 e m/z 425, respectivamente. De acordo com a técnica de ESI/MS, não foi observada fragmentação representativa.

À imagem das sínteses descritas em 2.1 e 2.2, a redução dos grupos nitro de **214** a grupos amina foi realizada com sucesso utilizando os catalisadores Pd/C(en) 5%²⁰ ou Pd/C(en) 10%²¹ em etanol. Em ambos os casos, o produto obtido não foi purificado, tendo a formação do *m*-diaminobenzoato **215** sido confirmada por espectroscopia de RMN ¹H (Figura 2.29). No espectro de RMN ¹H da amostra contendo o composto **215**, os sinais dos prótons H-13 e H-15 surgem a desvios químicos mais baixos do que no espectro homólogo do precursor **214**, mais precisamente a δ 6,62 (duplete com ⁴*J* = 2,0 Hz) e 6,15 ppm (triplete), de forma consistente com a redução dos grupos nitro a grupos amina. Neste espectro surgem igualmente os sinais dos restantes prótons da molécula.

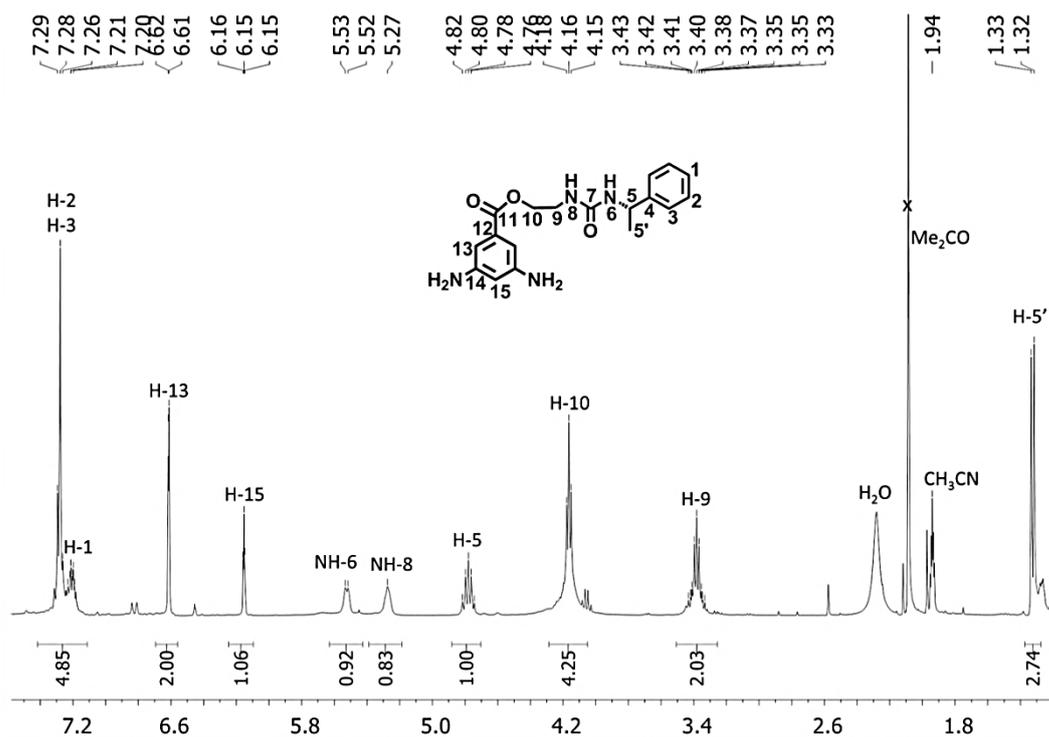


Figura 2.27 Espectro de RMN ¹H de **215** em CD₃CN.

O passo seguinte consistiu na formação do trímero linear **216** por reacção do *m*-diaminobenzoato **215** com cloreto cianúrico (**168**) usando uma metodologia equivalente à utilizada na síntese dos trímeros anteriores.⁸ Contudo, não foi possível obter este produto com um grau de pureza aceitável, uma vez que a sua purificação por cromatografia em coluna (utilizando como fase estacionária sílica ou alumina neutra) ou recristalização ocorria acompanhada de decomposição. Assim, a sua formação foi apenas confirmada por espectroscopia de RMN ¹H. No espectro de RMN ¹H (Figura 2.28) da amostra contendo o trímero **216** é visível um singuleto a δ 11,00 ppm, o qual, à semelhança do observado para os trímeros **182** e **204**, é característico dos prótons dos grupos amina em ponte. Os prótons do anel diaminobenzénico apresentam variações significativas na sua blindagem com a introdução das duas unidades de triazina. Como esperado, estes sinais surgem a campo mais baixo em comparação com o espectro do precursor, nomeadamente a δ 8,04 (H-13) e 7,90 ppm (H-15) como um duplete e um tripleto com ⁴J = 1,9 Hz, na mesma ordem.

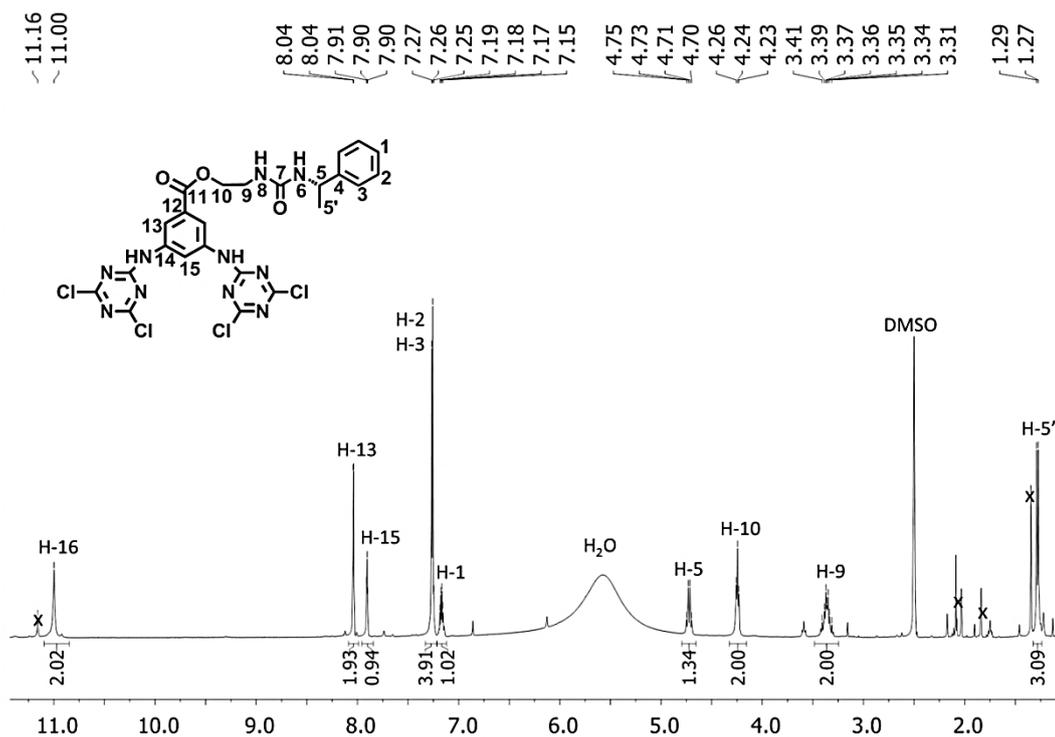
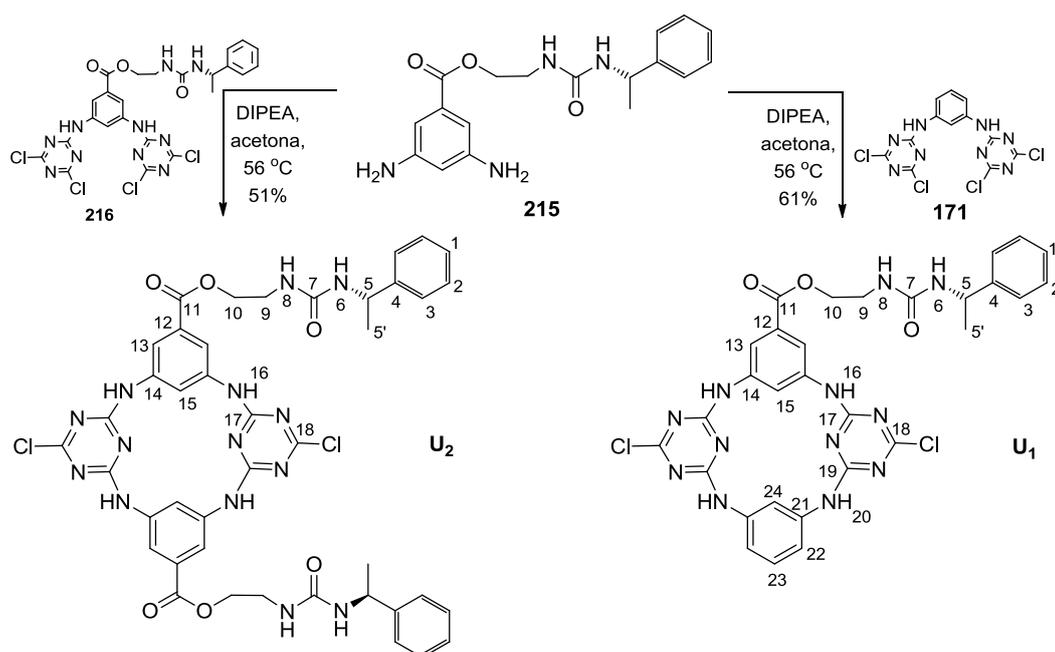


Figura 2.28 Espectro de RMN ^1H de **216** em DMSO- d_6 .

Apesar de o trímero **216** e o *m*-diaminobenzoato **215** não se encontrarem completamente puros prosseguiu-se para a síntese dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina **U₁** e **U₂** seguindo a metodologia de acoplamento de fragmentos por passos, já utilizada na síntese dos azacalix[2]areno[2]triazinas anteriores (Esquema 2.18).^{8,11}



Esquema 2.18

Neste contexto, os macrociclos mono- e dissustituídos **U**₁ e **U**₂ foram sintetizados com 61 e 51% de rendimento, respectivamente. Em primeiro lugar será discutida a atribuição dos dados de RMN para o macrociclo dissustituído, os quais servem de base para a atribuição inequívoca dos sinais provenientes das outras unidades do macrociclo monossustituído. Na Tabela 2.5 (página 111) encontra-se resumida a atribuição dos dados dos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C APT dos azacalix[2]areno[2]triazina **U**₁ e **U**₂.

O espectro de RMN ¹H (na Figura 2.29 e em anexo – Figura 7.50) de **U**₂ apresenta o sinal dos prótons dos quatro grupos amina em ponte sob a forma de um singuleto a δ 10,19 ppm. Tal como no caso dos macrociclos anteriormente descritos, os prótons H-13 e H-15 sofreram alterações na sua blindagem comparativamente aos do trímero precursor **216**, surgindo respectivamente como um singuleto a δ 7,41 ppm e um tripleto a δ 7,97 ppm, ambos com $^4J = 1,8$ Hz. No espectro de HMBC de **U**₂ (Figura 2.29) visualizam-se correlações entre o sinal dos prótons das aminas em ponte e os sinais que surgem a δ 119,9, 123,9, 138,3 e 164,6 ppm no espectro de RMN ¹³C APT (em anexo – Figura 7.51). Por HMQC (em anexo – Figura 7.52) constata-se que as duas primeiras ressonâncias são relativas aos átomos de carbono C-13 e C-15. Por sua vez, o terceiro sinal é respeitante aos átomos de carbono quaternários C-14 pois apresenta correlações HMBC adicionais apenas com os sinais dos prótons do anel diaminobenzénico. Por fim, o sinal a δ 164,6 ppm é relativo a C-17 pois não apresenta correlações com outros sinais dos espectros de RMN ¹H para além do de NH-16. A δ 164,7 ppm surge o sinal do átomo de carbono carbonílico C-11, o qual apresenta correlações a longa distância com os sinais de H-10 (multiplete a δ 4,24 – 4,16 ppm) e H-13. Sem apresentar correlação com o sinal a δ 10,19 ppm, a ressonância de C-12 surge caracteristicamente a δ 130,6 ppm. O sinal do átomo de carbono carbonílico do grupo ureia (C-7) surge a δ 157,2 ppm pois correlaciona-se por HMBC com o multiplete que surge a δ 3,45 – 3,24 ppm (que contém os sinais de H-9 e da água residual do DMSO-d₆), bem como com o tripleto a δ 5,95 ppm (H-8) e com o duplete a δ 6,40 ppm (H-6). Os sinais de H-5 e H-5' surgem caracteristicamente a δ 4,68 e 1,24 ppm como um quinteto e um duplete, respectivamente, com $^3J = 7,3$ Hz. Por HMQC determinou-se que as ressonâncias de C-5 e C-5' surgem, respectivamente, a δ 48,6 e 23,3 ppm. No espectro de RMN ¹H surgem ainda os sinais dos prótons do grupo

benzilo. Enquanto que o sinal de H-1 ocorre como um tripleto duplo a δ 7,14 ppm com $^3J = 6,9$ Hz e $^4J = 1,8$ Hz, os sinais de H-2 e H-3 aparecem como um multipletto a δ 7,26 – 7,18 ppm. Através das correlações HMQC e HMBC conclui-se que os sinais de C-1, C-2, C-3 e C-4 do anel benzénico surgem respectivamente a δ 126,4, 128,2, 125,7 e 145,7 ppm.

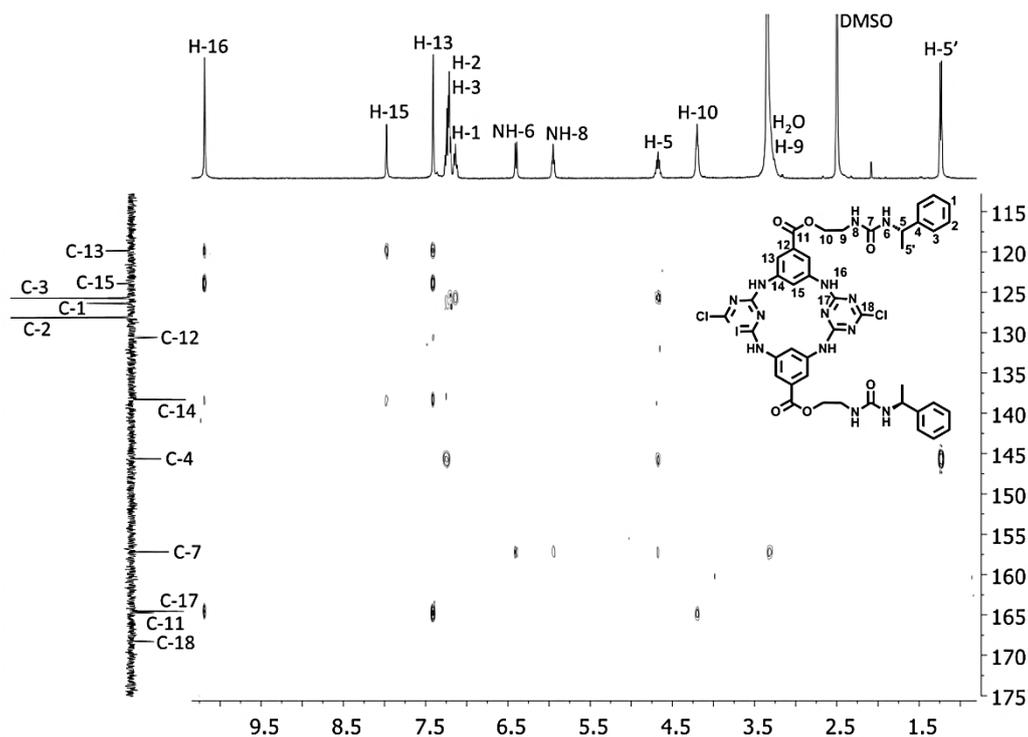


Figura 2.29 Secção δ 175,0 – 113,0 ppm // δ 10,50 – 1,10 ppm do espectro 2D de HMBC de **U₂** em DMSO-*d*₆.

Após atribuição inequívoca dos sinais dos protões e dos átomos de carbono do macrociclo dissustituído **U₂** proceder-se-à de seguida à atribuição dos sinais dos espectros do análogo monossustituído **U₁**, os quais não apresentam diferenças significativas nos sinais dos átomos do anel diaminobenzénico e respectivo braço (Tabela 2.5, página 111) comparativamente aos de **U₂**.

No espectro de RMN ¹H (na Figura 2.30 e em anexo – Figura 7.65) do macrociclo monossustituído **U₁** surgem dois singletos distintos a δ 10,13 e 10,04 ppm relativos aos protões dos grupos amina em ponte. Analisando as correlações HMBC (Figura 2.30) estabelecidas por estes sinais conclui-se que o sinal δ 10,13 ppm é relativo aos protões

NH-16, enquanto que a δ 10,04 ppm surge a ressonância de NH-20. Este sinal correlaciona-se com as ressonâncias a δ 118,5, 137,8 e 164,6 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.66). O primeiro sinal correlaciona-se por HMQC (em anexo – Figura 7.67) com o triploto com $^4J = 1,6$ Hz a δ 7,74 ppm proveniente de H-24. Este correlaciona-se por HMQC com a ressonância que surge a δ 118,5 ppm e por HMBC com os sinais de C-21 a δ 137,8 ppm e de C-22 a δ 119,0 ppm. O sinal de H-22 surge como um duplete duplo a δ 6,80 ppm com $^3J = 7,3$ Hz e $^4J = 1,6$ Hz que apresenta correlações a longa distância com a ressonância de C-23 a δ 129,0 ppm, a qual, por sua vez, interactua directamente com um sinal incluído no multiplete que surge a δ 7,29 – 7,18 ppm. Este multiplete integra para seis protões pois inclui também os sinais dos protões H-2 e H-3 do anel fenilo terminal. Por sua vez, o sinal a δ 164,6 ppm provém de C-19, enquanto que o sinal de C-18 surge a δ 168,2 ppm.

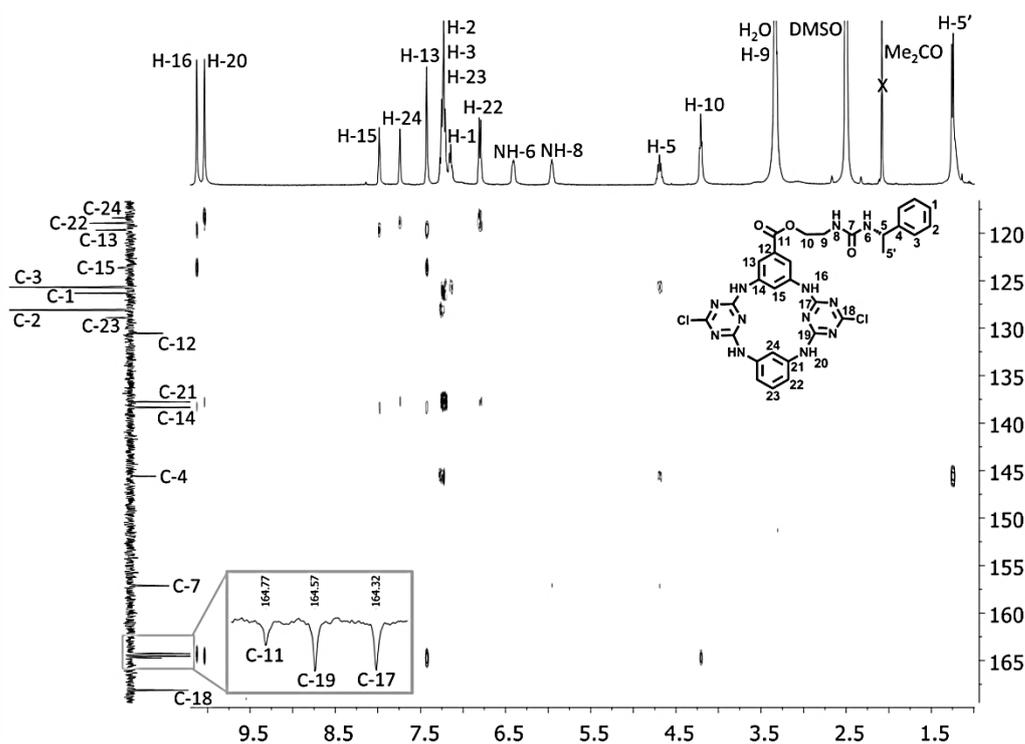


Figura 2.30 Secção δ 170,0 – 116,0 ppm // δ 10,20 – 1,00 ppm do espectro 2D de HMBC de U_1 em DMSO-d_6 com ampliação da zona δ 164,9 – 164,2 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT de referência.

Tabela 2.5 Atribuição dos sinais de RMN ^1H e RMN ^{13}C APT de U_2 e U_1 em DMSO- d_6 (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento, quando aplicável).

Posições	U_2		U_1	
	^1H δ (mult, J /Hz)	^{13}C δ (J /Hz)	^1H δ (mult, J /Hz)	^{13}C δ (J /Hz)
1	7,14 (td, 6,9, 1,8)	126,4	7,14 (td, 6,8, 1,7)	126,4
2	7,26 – 7,18 (m)	128,2	7,29 – 7,18 (m)	128,2
3	7,26 – 7,18 (m)	125,7	7,29 – 7,18 (m)	125,7
4	-	145,7	-	145,6
5	4,68 (quint, 7,3)	48,6	4,69 (quint, 7,2)	48,6
5'	1,24 (d, 7,3)	23,3	1,25 (d, 7,2)	23,2
6	6,40 (d, 7,3)	-	6,41 (d, 7,2)	-
7	-	157,2	-	157,2
8	5,95 (t, 5,7)	-	5,96 (t, 5,6)	-
9	3,41 – 3,27 (m)	38,3	3,41 – 3,27 (m)	38,3
10	4,24 – 4,16 (m)	64,7	4,25 – 4,17 (m)	64,6
11	-	164,7	-	164,8
12	-	130,6	-	130,6
13	7,41 (d, 1,8)	119,9	7,43 (sl)	119,7
14	-	138,3	-	138,4
15	7,97 (t, 1,8)	123,9	7,98 (sl)	123,7
16	10,19 (s)	-	10,13 (s)	-
17	-	164,6	-	164,3
18	-	168,3	-	168,2
19	-	-	-	164,6
20	-	-	10,04 (s)	-
21	-	-	-	137,8
22	-	-	6,80 (dd, 7,9, 1,6)	119,0
23	-	-	7,29 – 7,18 (m)	129,0
24	-	-	7,74 (t, 1,6)	118,5

A estrutura de ambos os macrociclos foi confirmada por espectrometria de massa. Os espectros de ESI/MS de **U₁** e de HR-ESI/MS de **U₂** (em anexo – Figuras 7.68 e 7.53/7.54) apresentam picos concordantes com os iões das respectivas moléculas protonadas $[M + H]^+$ a m/z 673 e m/z 907,27 (este último com um erro absoluto de 3,75 ppm), bem como dos iões dos aductos sódicos $[M + Na]^+$ a m/z 699 e m/z 929,25, respectivamente. O espectro de **U₁** apresenta ainda um pico a m/z 711 concordante com o ião do aducto de potássio $[M + K]^+$. Todos os picos referidos apresentam distribuição isotópica característica da presença de dois átomos de cloro na molécula. No espectro de **U₁** surgem picos a m/z 1345 e 1367 referentes aos iões dos aductos $[2M + H]^+$ e $[2M + Na]^+$, com distribuição isotópica concordante com a presença de quatro átomos de cloro. No espectro de **U₂**, o pico do ião do aducto $[2M + H]^+$ surge a m/z 1813,52 com intensidade muito baixa. De acordo com a técnica de ionização utilizada, observa-se fraca fragmentação nos espectros obtidos.

À semelhança do realizado com o macrociclo **A₂**, os grupos amina em ponte de **U₂** foram metilados de forma a promover a realização de reconhecimento molecular principalmente através dos braços do receptor. Neste contexto, os grupos amina em ponte de **U₂** foram metilados utilizando o método desenvolvido para a síntese de **A₂**, nomeadamente por reacção com 16,4 equivalentes de iodeto de metilo na presença de K_2CO_3 em acetonitrilo (Esquema 2.17). O produto **U₂Me₄** foi consumido totalmente após quatro reacções consecutivas em condições semelhantes, tendo sido obtido com 73% de rendimento global.

Como esperado, no espectro de RMN 1H (na Figura 2.31 e em anexo – Figura 7.74) de **U₂Me₄** em $CDCl_3$ surge o singuleto relativo aos protões dos grupos NMe a δ 3,38 ppm. Através do espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.75) e de HMQC (em anexo – Figura 7.77) constata-se que o sinal de C-16 surge a δ 37,4 ppm. Pelas correlações HMBC (Figura 2.31) de H-16 confirma-se que os sinais de C-17 e C-14 surgem respectivamente a δ 165,3 e 145,6 ppm. O sinal de C-14 correlaciona-se a longa distância com os sinais de H-15 e H-13 a δ 6,90 (triplete com $^4J = 1,7$ Hz) e 7,48 – 7,45 ppm, respectivamente. O sinal

de H-13 surge como um multipeto devido a uma alteração do plano de simetria da molécula induzida pela introdução dos grupos metilo. Esta observação está em consonância com o registado para o macrociclo **A₂Me₄**. Por HMQC verifica-se que C-13, e ao contrário do registado para os átomos de carbono análogos (C-14) de **A₂Me₄**, apenas apresentam um sinal, que surge a δ 128,0 ppm, e que poderá sugerir que a deformação da conformação não é tão acentuada como no macrociclo homólogo contendo L-alanina.

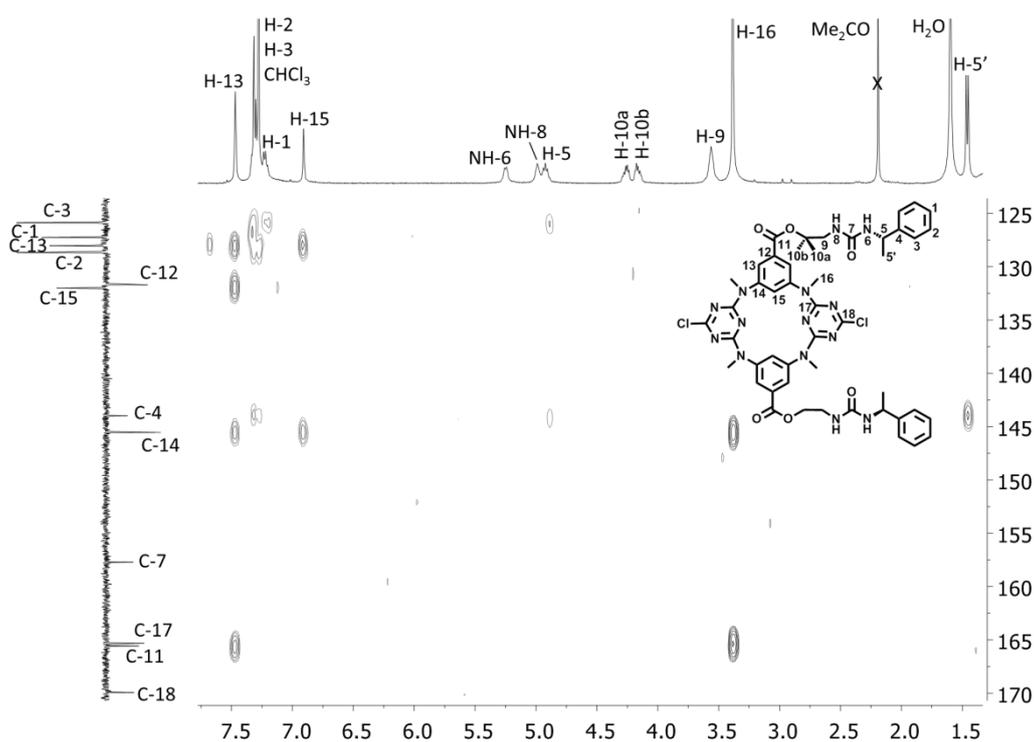


Figura 2.31 Secção δ 170,0 – 124,0 ppm // δ 7,80 – 1,30 ppm do espectro 2D de HMBC de **U₂Me₄** em CDCl₃.

Realizando uma análise idêntica à já descrita para os precursores de **U₂Me₄** foi possível identificar os sinais dos restantes prótons e átomos de carbono da molécula, os quais estão resumidos na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 Atribuição dos sinais de RMN ^1H e RMN ^{13}C APT de U_2Me_4 em CDCl_3 (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento, quando aplicável).

Posições	U_2Me_4	
	^1H δ (mult, J /Hz)	^{13}C δ (J /Hz)
1	7,14 (td, 7,0, 1,7)	127,3
2	7,36 – 7,25 (m)	128,7
3	7,36 – 7,25 (m)	125,9
4	-	144,0
5	4,92 (quint, 6,8)	50,0
5'	1,46 (d, 6,8)	23,1
6	5,25 (d, 6,8)	-
7	-	157,7
8	4,99 (t, 4,9)	-
9	3,60 – 3,52 (m)	39,1
10a	4,31 – 4,22 (m)	65,2
10b	4,22 – 4,12 (m)	65,2
11	-	165,6
12	-	131,7
13	7,48 – 7,45 (m)	128,0
14	-	145,6
15	6,90 (t, 1,7)	132,0
16	3,38 (s)	37,4
17	-	165,3
18	-	169,9

No espectro de HR-ESI/MS (em anexo – Figuras 7.78 e 7.79) do azacalix[2]areno[2]triazina U_2Me_4 surgem picos concordantes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto sódico $[\text{M} + \text{Na}]^+$ a m/z 963,33 e m/z 985,31, respectivamente, em que o primeiro apresenta um erro absoluto de 3,09 ppm. Enquanto que o pico referente a $[\text{M} + \text{H}]^+$ apresenta uma distribuição isotópica consistente com a presença de dois átomos de cloro, esta não é observável para o pico do ião sodiado pois

este possui intensidade relativa muito baixa. À semelhança do observado para o precursor U_2 ocorre reduzida formação dos iões dos dímeros. De acordo com a técnica de ESI observa-se fragmentação pouco representativa.

A estrutura do macrociclo U_2Me_4 foi ainda determinada por difracção de raios X de cristal único. O composto cristalizou no sistema cristalino triclínico, no grupo espacial $P1$, a partir de uma unidade assimétrica constituída por quatro moléculas independentes, como representado na Figura 2.32. Os detalhes experimentais respectivos encontram-se descritos no capítulo 7. Ao longo do texto estas moléculas serão designadas por A, B, C e D seguindo o código de cores enumerado na legenda da Figura 2.32.

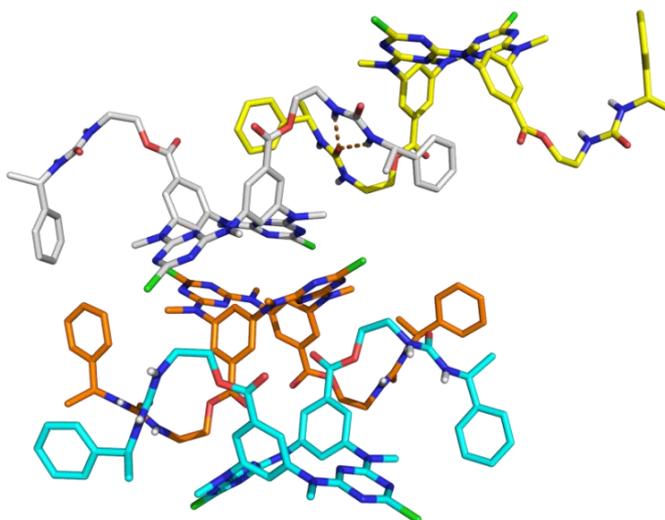


Figura 2.32 Unidade assimétrica de U_2Me_4 com os átomos de carbono de cada uma das moléculas, A - D, representadas em cores diferentes: A em cinzento, B em amarelo, C em cor-de-laranja e D em azul-marinho. Os átomos de azoto, cloro e oxigénio encontram-se a azul, verde e vermelho respectivamente. Os átomos de hidrogénio foram omitidos com exceção dos pertencentes aos grupos ureia, os quais estão representados a branco. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se delineadas a cor de laranja.

Como se pode observar na Figura 2.33, na qual cada uma das quatro moléculas cristalograficamente independentes está representada individualmente, todos os macrociclos adoptam uma conformação 1,3-alternada típica de azacalix[2]are-

no[2]triazina, como foi ilustrado ao longo do capítulo 1 através de estruturas reportadas na literatura.

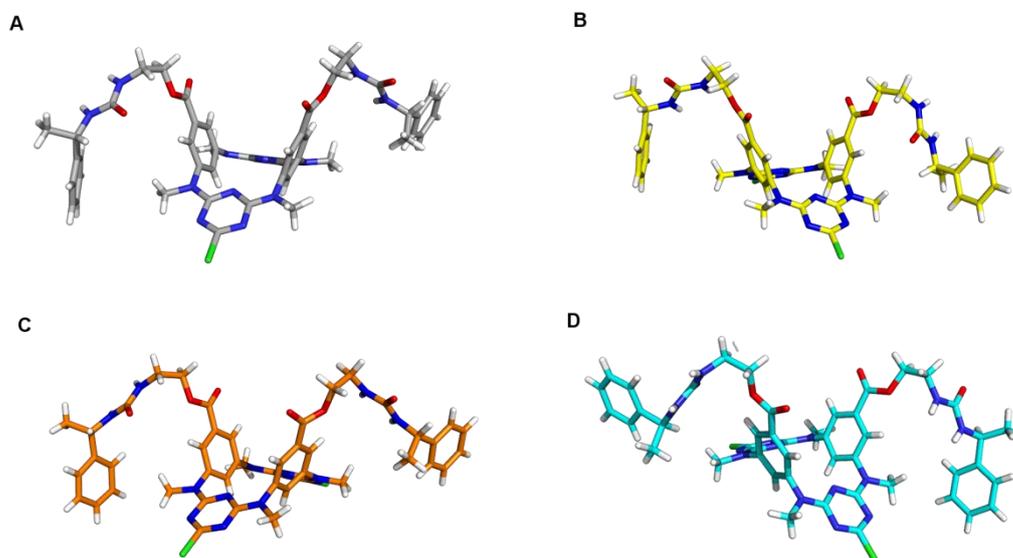


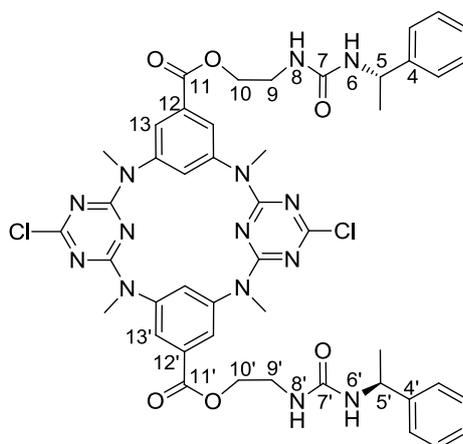
Figura 2.33 Perspectiva de cada uma das moléculas da unidade assimétrica de U_2Me_4 representadas individualmente. As quatro moléculas apresentam uma conformação 1,3-alternada diferindo na orientação dos braços.

Nesta figura é ainda visível que os braços de cada uma das quatro moléculas apresentam orientações espaciais diametralmente opostas com ângulos de torção definidos pelas ligações C=O dos grupos éster dos dois braços de 116,7, -115,7, 111,5 e -112,3° para as moléculas A, B, C e D, respectivamente. Na verdade, estas quatro moléculas diferem entre si devido à flexibilidade conformacional gerada pelos grupos etileno e a interações entre si, designadamente ligações de hidrogénio, presentes no empacotamento cristalino. Os valores dos ângulos de torção para os braços de cada uma das moléculas encontram-se na Tabela 2.7 conjuntamente com as distâncias C-N e ângulos de ligação C-N-C envolvendo os anéis benzénicos e os anéis de triazina. As distâncias C-N para os anéis benzénicos são sistematicamente mais longas do que as distâncias para os anéis de triazina seguindo o padrão normalmente observado para derivados de azacalix[2]areno[2]triazina (ver capítulo 1) e em consonância com um carácter intermédio entre sp^2 e sp^3 para os átomos de azoto em ponte.⁸

Tabela 2.7 Distâncias (Å), ângulos de ligação e de torção ($^{\circ}$) seleccionados para as quatro moléculas de U_2Me_4 .

	Molécula	A	B	C	D
Distância C-N _p (Å) ^{a),b)}	- Anéis de triazina	1,356(7)-1,340(7), 1,348(2)	1,367(6)-1,342(7), 1,350(9)	1,350(8)-1,336(8), 1,345(1)	1,354(8)-1,325(8), 1,344(5)
	- Anéis benzénicos	1,446(7)-1,421(7), 1,437(7)	1,443(8)-1,429(8), 1,436(5)	1,439(6)-1,427(7), 1,435(6)	1,445(6)-1,433(6), 1,437(9)
Ângulos C-N _p -C ($^{\circ}$) ^{a)}		121,6(4), 121,7(4), 122,5(4), 121,0(4)	122,2(4), 121,3(4), 122,8(4), 121,7(4)	122,0(5), 121,8(5), 121,0(5), 122,7(5)	121,2(5), 121,7(5), 121,0(5), 122,5(5)
	Ângulos de torção ($^{\circ}$) ^{c)}	12-11, 12'-11'	179,8(4), 171,0(4)	-179,7(4), 8,6(6)	176,3(5), -12,7(9)
	11-O, 11'-O'	-178,0(4), -172,4(4)	-168,3(4), -176,8(4)	-176,0(5), -172,0(5)	-171,7(5), 170,1(4)
	O-10, O'-10'	167,7(4), -172,1(4)	-168,3(4), 176,8(4)	169,0(5), -162,0(6)	-171,7(5), 171,9(5)
	10-9, 10'-9'	-69,5(6), -40,9(6)	63,7(5), 48,4(6)	-67,0(5), -42,8(7)	64,6(7), 42,6(7)
	9-8, 9'-8'	119,2(6), -69,7(6)	-98,0(6), 84,5(6)	122,9(5), -70,7(7)	-102,9(6), 85,8(7)
	8-7, 8'-7'	178,8(5), 175,0(5)	162,5(5), -174,1(5)	-178,2(4), 175,3(4)	160,5(6), -178,5(4)
	7-6, 7'-6'	-175,6(5), -179,5(5)	178,1(6), -178,6(5)	-164,2(5), -174,6(5)	178,8(6), -177,5(4)
	6-5, 6'-5'	-114,4(6), -147,9(5)	-74,1(7), -148,0(5)	-110,8(6), -154,9(5)	-75,5(8), -159,7(5)
	5-4, 5'-4'	159,7(5), 82,8(6)	169,4(5), -75,9(8)	-10,7(9), 80,4(7)	-10,5(9), -114,2(6)

a) N_p corresponde aos átomos de azoto em ponte; b) valores apresentados sob a forma de [intervalo, valor médio]; c) ângulos de torção dos braços centrados nos átomos indicados e seguindo o esquema de numeração apresentado no Esquema 2.19.

**Esquema 2.19**

As quatro moléculas independentes encontram-se organizadas em duas camadas segundo o plano cristalográfico [0,0,1], sendo uma camada constituída por moléculas de A e B e a outra por moléculas de C e D, como ilustrado na Figura 2.34. Adicionalmente, dentro das camadas, as moléculas de cada tipo estão organizadas em filas por simetria translacional. Filas de camadas diferentes apresentam uma disposição espacial oblíqua, sendo este aspecto particularmente evidente entre moléculas dos tipos A e C, em que o empacotamento sugere que estas se acomodam através dos seus bordos inferiores (Figura 2.34).

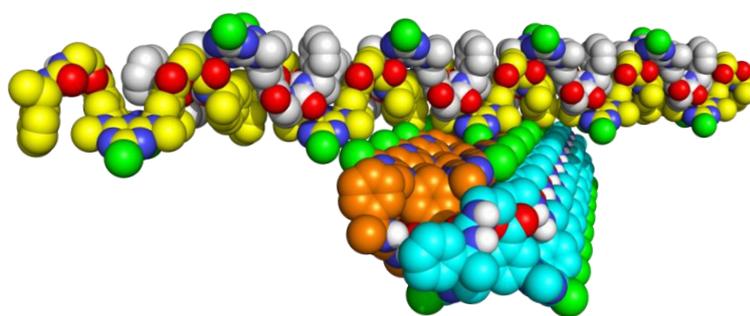


Figura 2.34 Visão espacial do empacotamento das quatro moléculas de U_2Me_4 mostrando as duas camadas (A+B e C+D) independentes dispostas oblíquamente.

Entre moléculas da mesma camada estabelecem-se três ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H \cdots O não equivalentes, em que uma ocorre entre moléculas do mesmo tipo e duas entre moléculas de outro tipo, como ilustrado nas Figuras 2.35 e 2.36.

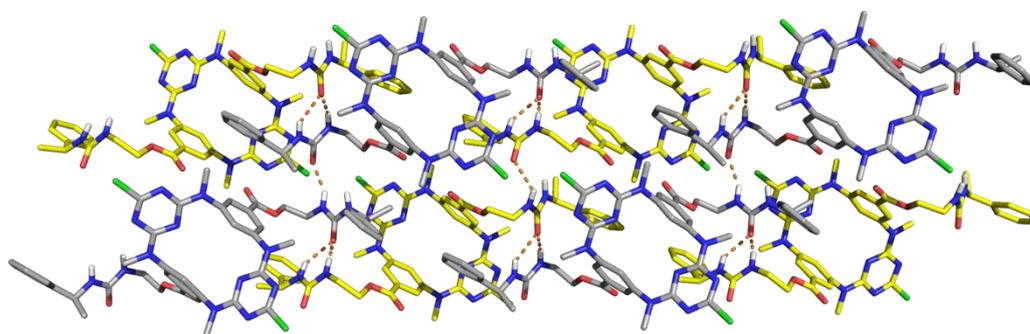


Figura 2.35 Ligações por ponte de hidrogénio (a cor de laranja) do tipo N-H \cdots O entre as moléculas dos tipos A e B da mesma camada do empacotamento cristalino.

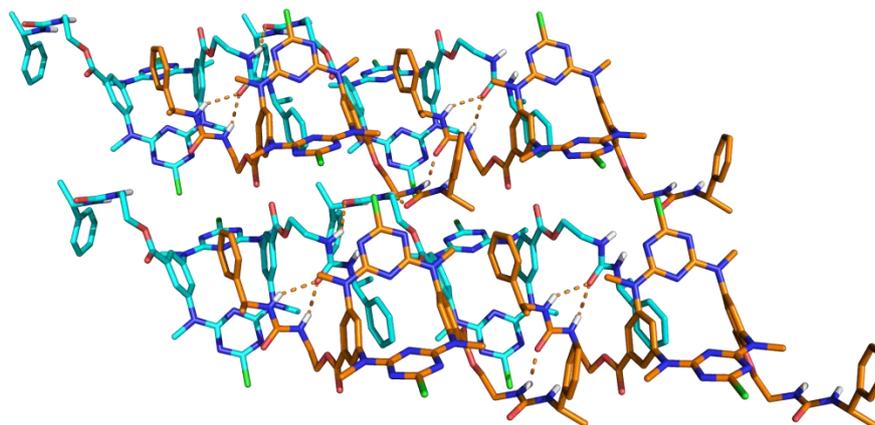


Figura 2.36 Ligações por ponte de hidrogénio (a cor de laranja) do tipo N-H...O entre as moléculas dos tipos C e D da mesma camada do empacotamento cristalino.

As dimensões das ligações de hidrogénio encontram-se na Tabela 2.8. Entre moléculas de camadas diferentes não foram observadas ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H...O.

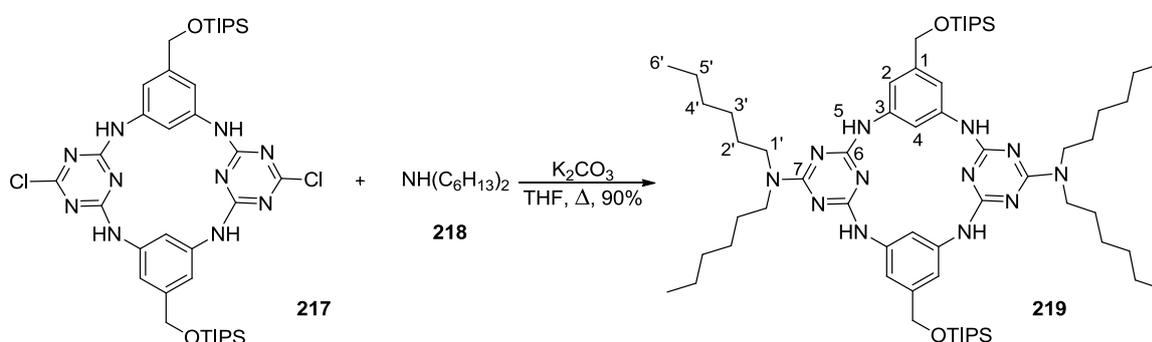
Tabela 2.8. Dimensões médias das ligações (Å) por ponte de hidrogénio do tipo N-H...O e dos respectivos ângulos de ligação (°) para as quatro moléculas de **U₂Me₄**.

Ligações [operações de simetria]	Distância média N-H...O=C (Å)	Distância média N...O (Å)	Ângulo médio de ligação N-H...O (°)
N-8(A)-H-8(A)...OC-7'(A) [x,-1+y,z]	2,06	2,825(6)	144
N-8(B)-H-8(B)...OC-7'(B) [x,-1+y,z]	2,23	2,845(6)	126
N-8(C)-H-8(C)...OC-7'(C) [-1+x,y,z]	2,02	2,821(5)	152
N-8(D)-H-8(D)...OC-7'(D) .	2,49	2,855(8)	103
N-8'(A)-H-8'(A)...OC-7(B) .	2,10	2,901(6)	151
N-8'(B)-H-8'(B)...OC-7(A) [1+x,1+y,z]	2,05	2,839(5)	149
N-8'(C)-H-8'(C)...OC-7(D) [1+x,y,z]	2,13	2,910(6)	148
N-8'(D)-H-8'(D)...OC-7(C) [x,1+y,z]	2,09	2,874(5)	149
N-6'(A)-H-6'(A)...OC-7(B) .	2,22	3,001(5)	148
N-6'(B)-H-6'(B)...OC-7(A) [1+x,1+y,z]	2,42	3,151(5)	141
N-6'(C)-H-6'(C)...OC-7(D) [1+x,y,z]	2,20	2,962(7)	145
N-6'(D)-H-6'(D)...OC-7(C) [x,1+y,z]	2,18	2,954(6)	147

O tetraazacalix[2]areno[2]triazina **U₂Me₄** foi estudado como receptor de aniões com importância biológica ou farmacológica por técnicas de titulação por espectroscopia de RMN ¹H. Os resultados obtidos são apresentados e discutidos no capítulo 3.

2.5 Funcionalização de azacalix[2]areno[2]triazinas

À semelhança da metilação dos grupos amina em ponte de **A**₂ e **U**₂, descrita neste capítulo, a alteração da solubilidade de azacalix[2]areno[2]triazinas sintetizados no laboratório foi estudada por introdução de cadeias alifáticas longas nos anéis de triazina por substituição dos átomos de cloro. Neste contexto, o azacalix[2]areno[2]triazina **219** foi sintetizado com 90% de rendimento por reacção de di-hexilamina (**218**) com o macrociclo **217**, numa proporção de 2:1, em THF na presença de K₂CO₃ (Esquema 2.20).³¹



Esquema 2.20

Através do espectro de RMN ¹H (Figura 2.37) de **219** constata-se que o sinal dos oito prótons H-1' dos grupos di-hexilamina surge a δ 3,49 ppm como um triplo com ³J = 7,9 Hz e que o dos oito prótons H-2' aparece a δ 1,60 ppm como um quinteto. Enquanto que a δ 0,92 ppm surge um triplo com ³J = 6,8 Hz referente aos 12 prótons dos grupos CH₃-6' terminais, as ressonâncias dos restantes prótons alifáticos das diaminas encontram-se num multipeto entre δ 1,37 – 1,30 ppm. Por sua vez, são visíveis dois multipetos a δ 1,22 – 1,12 e 1,11 – 1,07 ppm referentes, respectivamente, aos sinais dos prótons CH dos grupos isopropilsililo e aos respectivos grupos metilo. Os sinais dos restantes prótons da estrutura parental encontram-se presentes a δ 8,21 (H-4), 6,76 (NH-5), 6,54 (H-2) e 4,71 ppm (CH₂-O), apresentando-se todos sob a forma de singuletos.

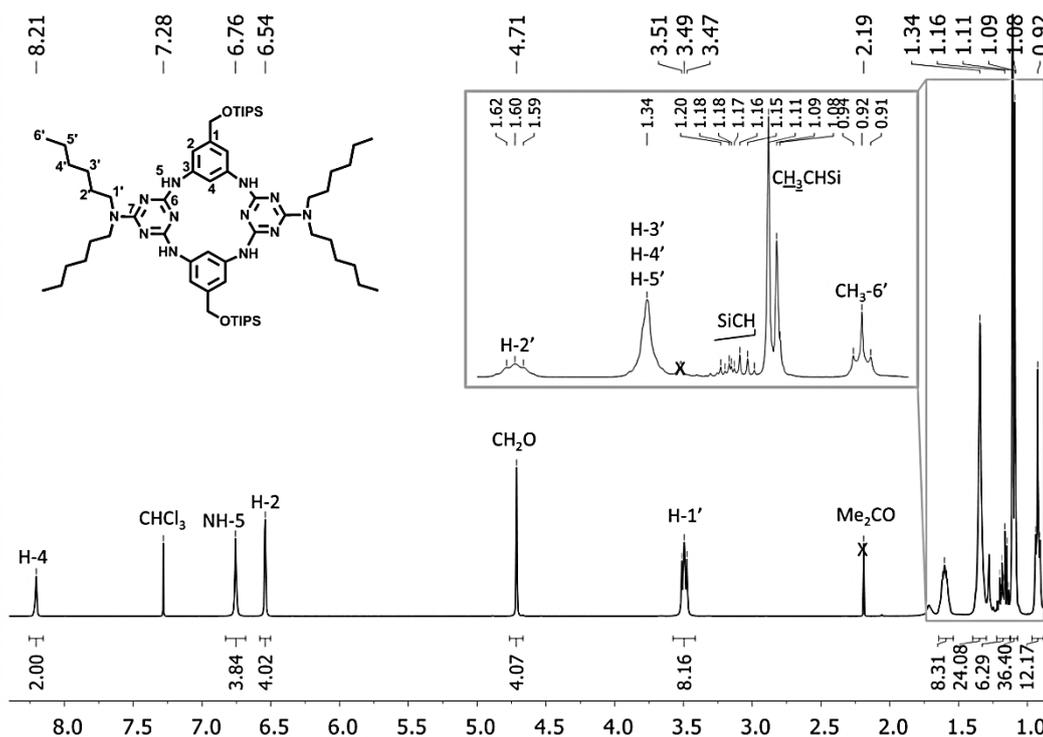


Figura 2.37 Espectro de RMN ¹H de **219** em CDCl₃ com ampliação da zona δ 1,66 – 0,87 ppm.

O sinal relativo aos prótons das aminas em ponte NH-5 apresenta correlações HMBC (Figura 2.38) com as ressonâncias a δ 165,2, 139,8, 112,7 e 112,6 ppm presentes no espectro de RMN ¹³C APT (Figura 2.39). As duas últimas ressonâncias são provenientes dos átomos de carbono CH do anel benzênico, sendo que, dada a sua intensidade, a δ 112,7 ppm surge o sinal de C-2 enquanto que a δ 112,6 ppm aparece o sinal relativo a C-4. Os sinais de ambos os prótons aromáticos correlacionam-se também com a ressonância que surge a δ 139,8 ppm, mas, no entanto, apenas a de H-2 se correlaciona com o sinal que aparece a δ 142,7 ppm, pelo que estes sinais são relativos, respectivamente, a C-3 e a C-1. Os sinais dos prótons aromáticos correlacionam-se ainda com a ressonância a δ 64,6 ppm relativa aos átomos de carbono do grupo CH₂-O. Por fim, o sinal a δ 165,2 ppm é proveniente dos átomos de carbono quaternários dos anéis de triazina C-6 pois apresenta correlações apenas com os sinais dos prótons NH-5 em ponte.

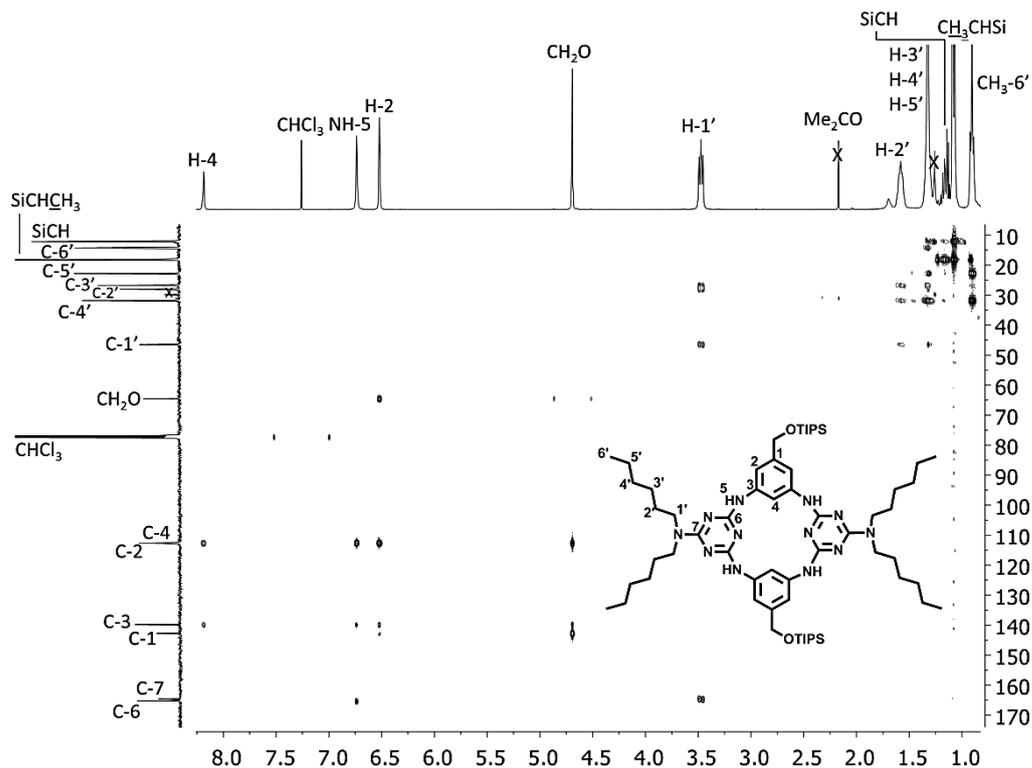


Figura 2.38 Espectro 2D de HMBC de **219** em CDCl_3 .

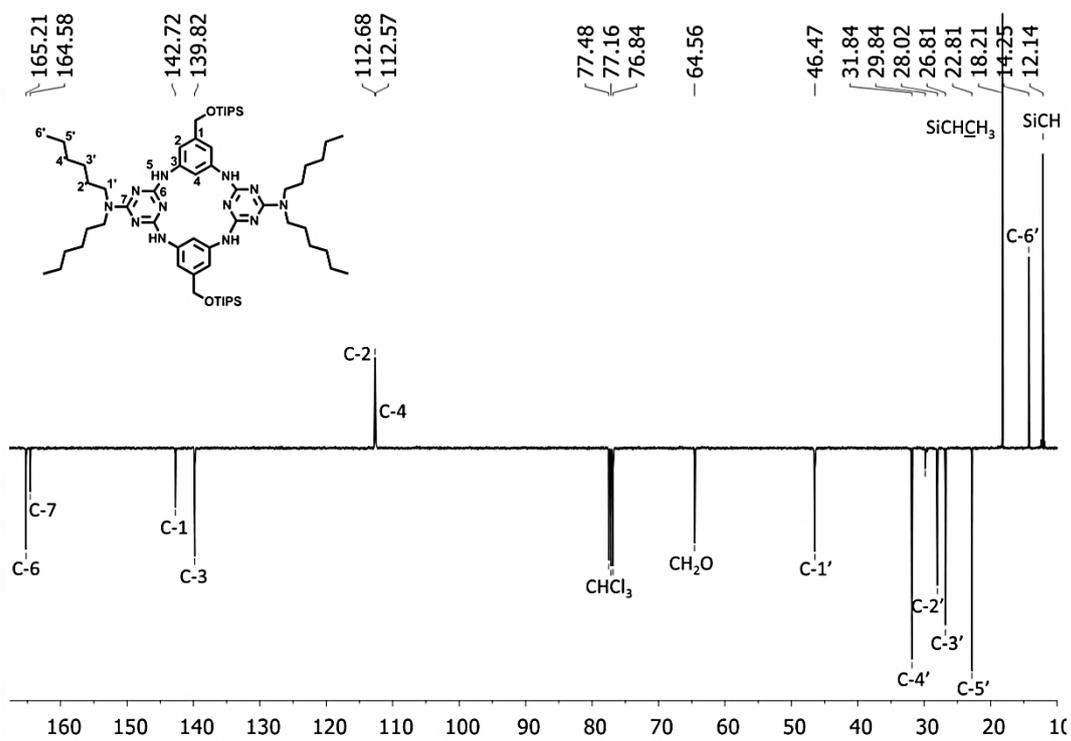


Figura 2.39 Espectro de RMN ^{13}C APT de **219** em CDCl_3 .

A δ 164,6 ppm surge o sinal relativo aos átomos de carbono quaternários dos anéis de triazina C-7 uma vez que se correlaciona com o sinal de C-1' a δ 46,5 ppm. No espectro de RMN ^{13}C APT observam-se mais quatro sinais provenientes dos grupos metileno das cadeias de di-hexilamina, nomeadamente a δ 31,8, 28,0, 26,8 e 22,8 ppm. O sinal de H-1' correlaciona-se por HMBC (ver ampliação do espectro na Figura 2.40) apenas com os que surgem a δ 28,0 e 26,8 ppm, pelo que são relativos a CH_2 -2' e CH_2 -3', respectivamente. Por consequência, os sinais de CH_2 -4' e CH_2 -5' aparecem a δ 31,8 e 22,8 ppm. No espectro de RMN ^{13}C APT surgem ainda três ressonâncias provenientes de grupos CH e/ou CH_3 , nomeadamente a δ 18,2, 14,3 e 12,1 ppm. É possível afirmar que o sinal dos grupos CH_3 -6' surge a δ 14,3 ppm uma vez que apresenta correlações com os sinais dos grupos CH_2 -4' e CH_2 -5' enquanto que as ressonâncias a δ 18,2 e 12,1 ppm são provenientes dos átomos de carbono dos grupos CH_3 e CH dos grupos trisopropilsililo, respectivamente. Enquanto que o primeiro se correlaciona com os sinais dos prótons de ambos os grupos CH e CH_3 , o segundo apresenta apenas correlações com o sinal proveniente dos prótons dos grupos metilo.

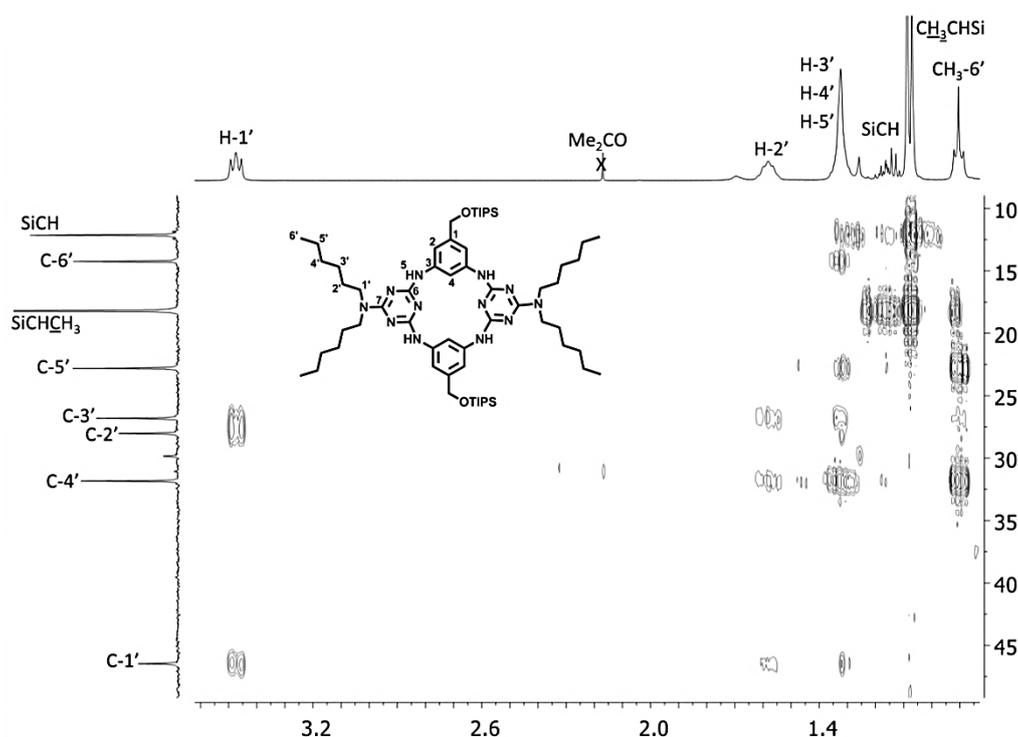


Figura 2.40 Secção δ 50,0 – 9,0 ppm // δ 3,45 – 0,82 ppm do espectro de HMBC de **219** em CDCl_3 .

Enquanto que o macrociclo precursor **217** era apenas solúvel em solventes com polaridade intermédia e elevada como THF, MeCN e DMF, o macrociclo **219**, com os dois grupos alifáticos nos anéis de triazina, é também solúvel em solventes orgânicos menos polares como éter de petróleo, éter etílico, diclorometano, clorofórmio e acetona, entre outros. Este torna-se, portanto, um método adicional para controlar a solubilidade de azacalix[2]areno[2]triazinas, distinto da introdução de grupos alquílicos nos átomos de azoto em ponte. A alteração significativa da solubilidade deste tipo de compostos por ligação de grupos alifáticos aos anéis de triazina poderá ser determinante na afinação de propriedades de receptores futuros.

2.6 Conclusões

Neste capítulo foram abordados os resultados obtidos durante este doutoramento na síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas. Partindo de reagentes quirais simples como a L-alanina (**173**) e L-leucina (**198**) foram preparadas as plataformas azacalixarénicas monossustituídas **A₁** e **L₁** e dissustituídas **A₂** e **L₂** com um ou dois braços ligados aos anéis benzénicos, respectivamente, cada um contendo dois grupos amida. Numa primeira etapa foram preparados os braços, os quais foram subsequentemente ligados por meio de grupos éster a anéis benzénicos que posteriormente formaram as plataformas dos azacalixarenos. De modo semelhante, e partindo do isocianato de (*S*)-metilbenzilo (**212**), foram também preparados os azacalix[2]areno[2]triazinas **U₁** e **U₂**, respectivamente mono- e dissustituídos nos anéis benzénicos com braços contendo um grupo ureia cada. As plataformas dissustituídas **A₂** e **U₂** foram subsequentemente derivadas nos átomos de azoto em ponte com a introdução de quatro grupos metilo de modo a aumentar a solubilidade destes compostos em solventes orgânicos. Esta transformação teve também como objectivo bloquear estas posições para dirigir o reconhecimento de aniões principalmente para os braços dos macrociclos **A₂Me₄** e **U₂Me₄**.

A síntese dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina mono- (**I₁**, **H₁**, **R₁**) e dissustituídos (**I₂**, **H₂**, **R₂**) contendo fragmentos de L-isoleucina (**205**), L-arginina (**206**) e L-histidina (**207**) nos braços ligados aos anéis fenilo foi investigada. Contudo, por motivos de solubilidade, não foi possível de ser concluída.

Partindo da L-alanina (**173**) foi também investigada a síntese, sem sucesso, dos azacalixarenos **189** e **190**, substituídos nos anéis fenilo com braços ligados por meio de uma função éter, e **196** e **197** com braços de L-alanina ancorados directamente aos anéis benzénicos, isto é, sem espaçador de etanolamina.

Por fim, foram introduzidos grupos di-hexilamina nas unidades de triazina do azacalix[2]areno[2]triazina **217**. Esta transformação conferiu propriedades de solubilidade em solventes orgânicos de polaridade baixa e intermédia ao macrociclo **219** obtido.

Como foi referido anteriormente, os tetrametilazacalix[2]areno[2]triazinas com braços nos anéis benzénicos **A₂Me₄** e **U₂Me₄** foram desenvolvidos para serem estudados

como receptores de aniões com interesse biológico ou farmacológico, nomeadamente dicarboxilatos e polioxaniões. A quiralidade introduzida nos braços foi valorizada através de estudos de reconhecimento enantiosselectivo de aniões para conseqüente preparação de suportes sólidos para colunas de HPLC na separação de compostos racémicos. Os resultados destes estudos são apresentados no capítulo 3.

2.7 Bibliografia

1. S. O. Kang, R. A. Begum, K. B. James, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7882-7894 (artigo de revisão sobre receptores baseados em amidas).
2. a) V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3889-3915; b) A.-F. Li, J.-H. Wang, F. Wang, Y.-B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3729-3745 (artigos de revisão sobre receptores baseados em ureias).
3. C. S. Wilcox, E. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 621-634.
4. D. H. Burns, K. C. Kawasaki, S. Kularatne, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2803-2807.
5. A. J. Lowe, G. A. Dyson, F. M. Pfeffer, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1343-1346.
6. N. Busschaert, M. Wenzel, M. E. Light, P. Iglesias-Hernández, R. Pérez-Tomás, P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 14136-14148.
7. A. I. Vicente, J. M. Caio, J. Sardinha, C. Moiteiro, R. Delgado, V. Félix, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 670-680.
8. M.-X. Wang, H.-B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15412-15422.
9. B.-Y. Hou, D.-X. Wang, H.-B. Yang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5218-5226.
10. B.-Y. Hou, Q.-Y. Zheng, D.-X. Wang, M.-X. Wang, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10801-10808.
11. Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, H.-W. Ma, M.-X. Wang, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5967-5970.
12. G. Giacomelli, A. Porcheddu, L. De Luca, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 1497-1519.
13. A. Dondoni, D. Perrone, T. Semola, *Synthesis*, **1995**, 181-186.
14. W. H. Pirkle, M. H. Hyun, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 17, 3043-3046.
15. S. A. Richards, J. C. Hollerton, *Essential Practical NMR for Organic Chemistry*, 1^a ed., John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, Reino Unido, **2011**, pp. 84-86.

16. E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*, 4^a ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2009**, p. 177.
17. O. W. Griffith, E. B. Campbell, W. H. Pirkle, A. Tsipouras, M. H. Hyun, *J. Chromatogr. A*, **1986**, 362, 345-352.
18. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 1^a ed., Oxford University Press: Oxford, Reino Unido, **2001**, p. 591.
19. E. T. Chernick, Q. Mi, R. F. Kelley, E. A. Weiss, B. A. Jones, T. J. Marks, M. A. Ratner, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 128, 4356-4364.
20. H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7990-7992.
21. K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5711-5714.
22. F. W. McLafferty, F. Tureček, *Interpretation of Mass Spectra*, 4^a ed., University Science Books: Sausalito, Califórnia, EUA, **1993**, p. 340.
23. W.-C. Shieh, S. Dell, O. Repic, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4279-4281.
24. R. N. Icke, B. B. Wisegarver, G. A. Alles, *Org. Synth., Coll. Vol. 3*, **1955**, 723.
25. Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2183-2192.
26. R. Ding, Y. He, X. Wang, J. Xu, Y. Chen, M. Feng, C. Qi, *Molecules*, **2011**, 16, 5665-5673.
27. J. Morita, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe, *Green Chem.*, **2005**, 7, 711-715.
28. J. C. McWilliams, F. J. Fleitz, N. Zheng, J. D. Armstrong, *Organic Syntheses, Coll. Vol.*, **2004**, 10, 147.
29. K. Wakasugi, A. Iida, T. Misaki, Y. Nishii, Y. Tanabe, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 1209-1214.
30. J. Li, Y. Sha, *Molecules*, **2008**, 13, 1111-1119.
31. H.-B. Yang, D.-X. Wang, Q.-Q. Wang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3757-3763.

**RECONHECIMENTO
MOLECULAR DE ANIÕES POR
AZACALIX[2]ARENO[2]TRIAZINA**

A aplicação de receptores baseados em esqueletos de tetraazacalix[2]areno[2]triazinas no reconhecimento molecular de aniões encontra-se ainda a dar os primeiros passos, como demonstrado no capítulo 1.¹ Neste capítulo serão descritos e discutidos os resultados obtidos nos estudos de associação de aniões pelos tetraazacalix[2]areno[2]triazinas **A₂Me₄** e **U₂Me₄**, descritos no capítulo 2, cujas estruturas se encontram delineadas na Figura 3.1. Estes macrociclos são estruturalmente semelhantes entre si, diferindo nas unidades de reconhecimento. Enquanto que em **A₂Me₄** cada braço contém dois grupos amida derivados da L-alanina, **U₂Me₄** possui um grupo ureia vicinal a um centro estereogénico com configuração (S) em cada braço. A estrutura cristalina de **U₂Me₄** obtida por difracção de raios X, apresentada na Figura 2.32 (página 115), mostra que o azacalixareno adopta uma conformação 1,3-alternada e, por consequência, os braços estão dispostos para o mesmo lado do plano definido pelos átomos de azoto em ponte. Deste modo, caso esta conformação seja mantida em solução, espera-se que ocorra o reconhecimento selectivo de substratos aniónicos por ambos os braços, formando-se associações fortes.

Na Figura 3.1 estão esquematizadas as estruturas dos aniões seleccionados para os estudos de reconhecimento molecular com **A₂Me₄** e **U₂Me₄**, nomeadamente aniões orgânicos derivados de carboxilatos (incluindo aminoácidos) e inorgânicos, com importância biológica^{2,3} e/ou ambiental.^{4,5} Deste modo, na família dos carboxilatos aquirais foi estudado o anião acetato (AcO⁻) bem como vários aniões com dois grupos carboxilato separados por cadeias alquílicas de tamanho variável ($2 < n < 5$), nomeadamente oxalato (ox²⁻, $n = 2$), malonato (mal²⁻, $n = 3$), succinato (suc²⁻, $n = 4$) e glutarato (glu²⁻, $n = 5$). Foi também estudado o dianião derivado do ácido diglicólico (dg²⁻), análogo de glu²⁻, que possui um átomo de oxigénio na posição 3 da cadeia linear. Este anião é reconhecido no estado sólido pela cavidade 1,3-alternada de um derivado de tetraazacalix[2]areno[2]triazina.⁶

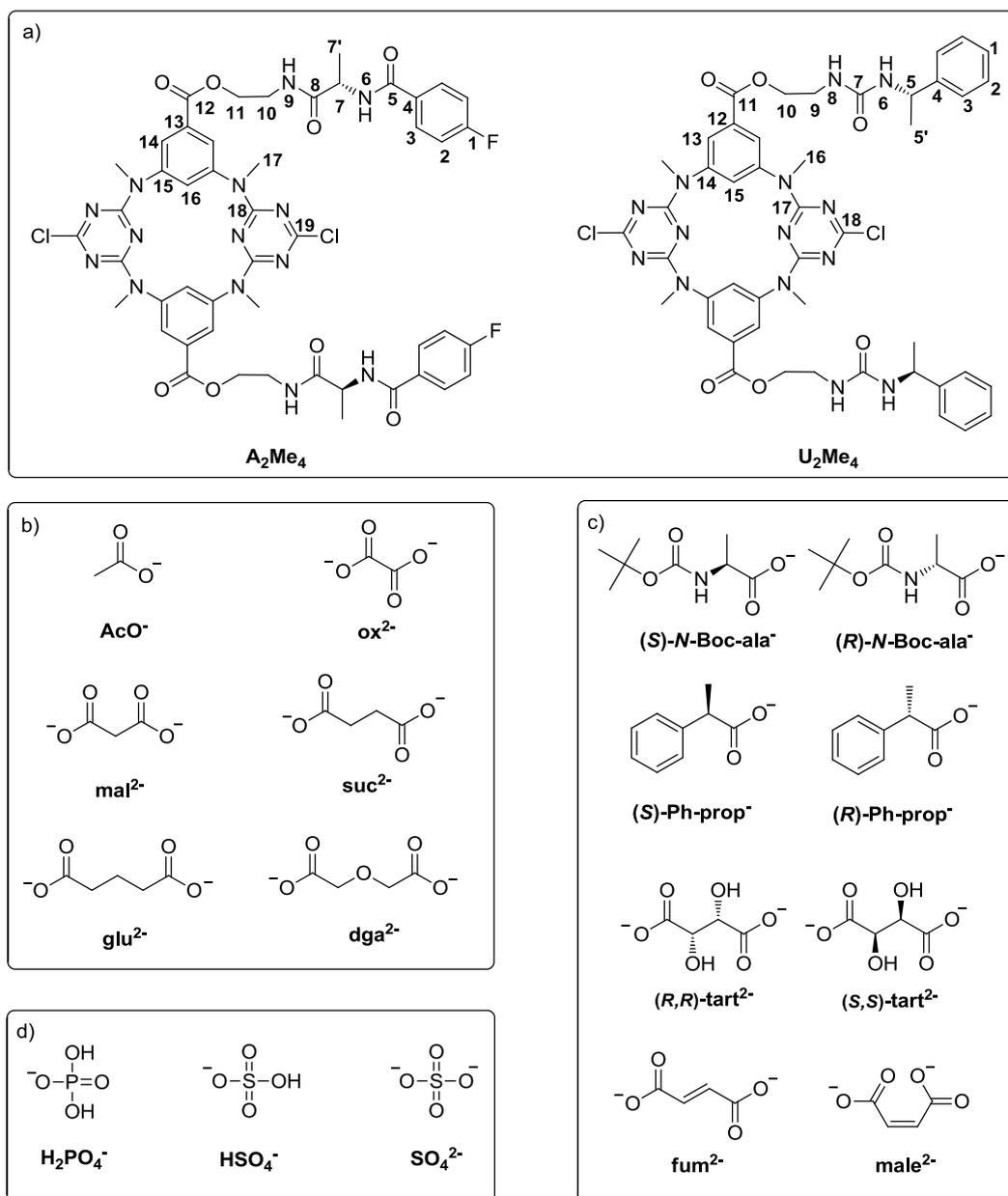


Figura 3.1 Representação esquemática dos a) receptores e aniões b) carboxilatos lineares, c) isoméricos e d) inorgânicos utilizados nos estudos de associação por RMN ¹H.

É conhecido que uma percentagem representativa da contaminação de ciclos de vida aquáticos provém do uso de carboxilatos na formulação de pesticidas e herbicidas, assim como na indústria, nomeadamente alimentar.^{4,5} Adicionalmente, os dicarboxilatos alifáticos succinato e fumarato são intermediários do ciclo de Krebs,² e o oxalato forma cálculos renais quando sob a forma de sal de cálcio.³ Neste contexto, o reconhecimento deste tipo de aniões torna-se bastante importante no desenvolvimento de, por exemplo, sistemas de purificação/extracção de águas e de terapias de substituição.

Com o objectivo futuro de utilizar estes receptores na resolução enantioselectiva de fármacos racémicos para produção de colunas quirais de HPLC foram também realizados estudos de reconhecimento dos enantiómeros [(*R*) e (*S*)] dos aniões da alanina protegida sob a forma de carbamato *terc*-butílico (*N*-Boc-ala⁻) e dos ácidos fenilpropanóico (Ph-prop⁻) e tartárico (tart²⁻), bem como dos aniões dos isómeros geométricos do ácido but-2-enodióico, fumarato (fum²⁻) e maleato (male²⁻).

Como substratos inorgânicos foram estudados os aniões di-hidrogenofosfato (H₂PO₄⁻), hidrogenossulfato (HSO₄⁻) e sulfato (SO₄²⁻). Enquanto estes aniões possuem uma geometria tetraédrica, os grupos carboxilato terminais possuem uma geometria trigonal plana. Estes aniões inorgânicos apresentam uma grande biodisponibilidade, estando envolvidos na regulação de vários processos metabólicos^{7,8} e também em várias doenças como hiperparatiroidismo e extracalcificações, entre outras.⁹⁻¹¹ A nível ambiental têm-se tornado poluentes responsáveis pela eutrofização de massas de água.^{12,13} Neste cenário, o seu reconhecimento eficiente poderá levar ao desenvolvimento de terapias de substituição ou, por outro lado, de métodos de identificação e/ou extracção. Todos os aniões investigados foram utilizados sob a forma de sais de tetrabutylamónio.

Seguidamente serão abordados aspectos transversais a todos os estudos de associação realizados antes de uma análise pormenorizada de cada uma das associações em particular.

Os estudos foram realizados por técnicas de titulação por espectroscopia de RMN ¹H em CDCl₃ a 298 K. Através dos espectros obtidos foi determinada a variação de desvio químico ($\Delta\delta$) dos sinais dos protões do receptor ($\Delta\delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{receptor livre}}$) com a adição de quantidades conhecidas de substrato (anião sob a forma de sal de tetrabutylamónio) em solução de CDCl₃, até ao máximo de 4 ou 5,4 (apenas nos ensaios com H₂PO₄⁻) equivalentes relativamente ao receptor. A variação de desvio químico dos sinais dos protões dos aniões, quando aplicável, foi mínima em quase todos os casos, pelo que não foi tida em conta excepto quando mencionado. A variação observada no desvio químico dos sinais está relacionada com a alteração da blindagem/densidade electrónica dos respectivos protões na presença dos aniões.¹⁴ A interacção directa dos protões do receptor com átomos ou espécies electronegativas, como aniões, reflecte-se geralmente

na variação dos respectivos sinais para campo mais baixo, isto é, para valores de desvio químico superiores relativamente ao observado para o receptor livre. Em contraste, os prótons do receptor que não interagem directamente com os substratos sofrem polarização através das ligações e, conseqüentemente, os seus sinais deslocam-se para campo mais alto.¹⁴ Assim, num sistema supramolecular em equilíbrio, as curvas de titulação correspondentes a estes dois tipos de prótons apresentam perfis opostos como ilustrado na Figura 3.2. Deste modo, o cálculo da constante de associação deve contemplar os dados dos sinais que se desviam em ambos os sentidos do espectro.^{15,16}

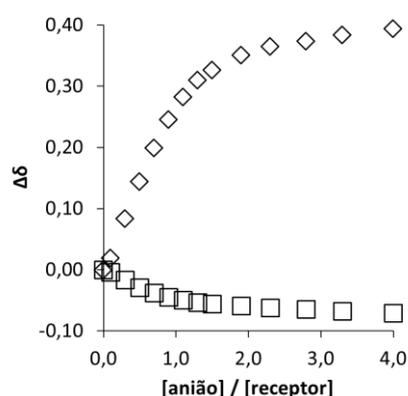


Figura 3.2 Curvas de titulação hipotéticas de sinais de dois prótons de um sistema supramolecular em equilíbrio.

Em todos os estudos de associação foi observado que os sinais dos prótons dos grupos amida de **A₂Me₄** (NH-6 e NH-9) e ureia de **U₂Me₄** (NH-6 e NH-8) apresentaram variação de desvios químicos para campo mais baixo, sugerindo que as associações com os aniões são formadas por ligações por ponte de hidrogénio com estes prótons. O sinal dos prótons H-3 do anel benzénico terminal também apresenta variações para campo mais baixo consistentes com reconhecimento molecular. De notar que, com o aumento da concentração de anião em solução, e principalmente em associações mais fortes, os sinais dos prótons NH perdem intensidade até, por último, se tornarem indistinguíveis do ruído de fundo. Deste modo, comparações entre ensaios com diferentes aniões serão maioritariamente apresentadas com base nos desvios químicos do sinal dos prótons H-3. O comportamento descrito anteriormente poderá estar relacionado com um equilíbrio lento entre as formas livre e associada do receptor na escala de tempo da experiência de RMN ¹H. Contudo, durante o decurso das experiências de associação entre **A₂Me₄** e

$\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$ e os aniões delineados na Figura 3.1 não houve formação de sinais novos, consistentes, por exemplo, com a formação de várias entidades diferentes.¹⁴

Os sinais relativos aos prótons dos grupos metileno do espaçador dos macrociclos (H-10 e H-11 em $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$, H-9 e H-10 em $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$) apresentaram alterações de multiplicidade na presença de todos os aniões estudados, como exemplificado na Figura 3.3 com secções dos espectros obtidos de $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$ livre e após a adição de 3,3 equivalentes de AcO^- . À exceção dos ensaios de associação entre $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ com AcO^- e os enantiómeros (*S*) e (*R*) de *N*-Boc-ala⁻, observou-se também desdobramento dos sinais dos prótons em posição *orto* do anel benzílico do macrociclo (H-14 em $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ e H-13 em $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$), com cada um dos sinais formados integrando para dois prótons (Figura 3.3).

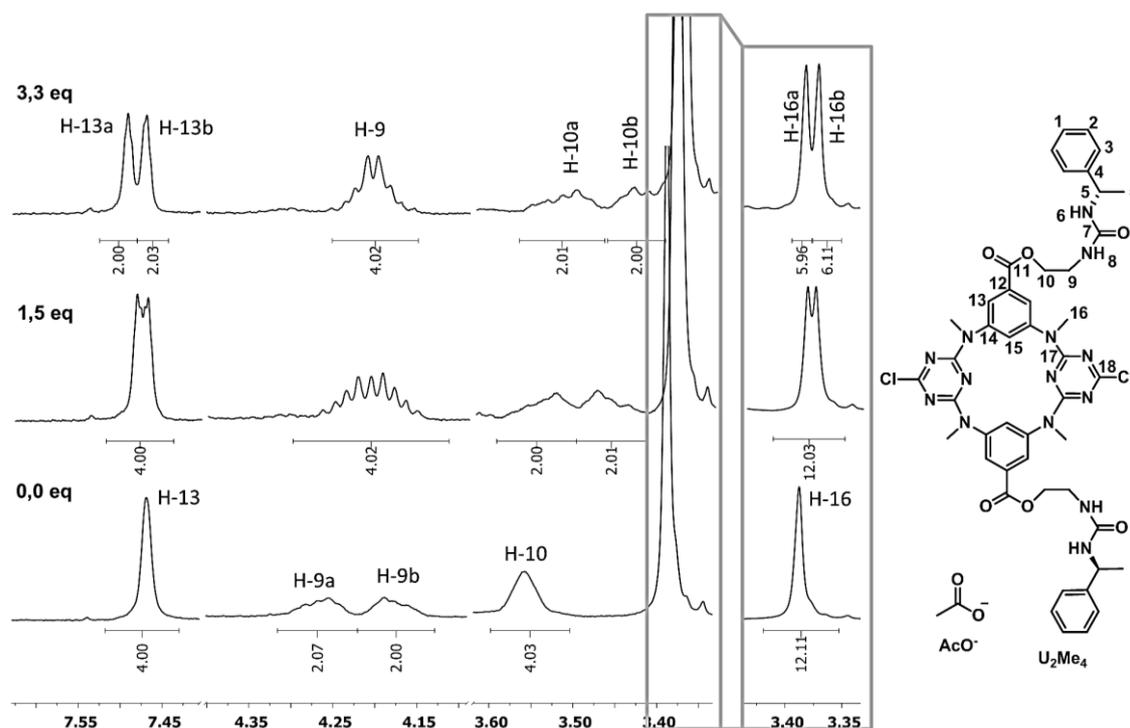


Figura 3.3 Secções δ 7,63 – 7,41, 4,41 – 4,05 e 3,62 – 3,33 ppm, com ampliação da região δ 3,42 – 3,33 ppm, dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$ livre e após adição de 3,3 equivalentes de AcO^- .

Simultaneamente foi observado um fenómeno idêntico para o sinal dos prótons dos grupos metilo dos átomos de azoto em ponte (H-17 em $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ e H-16 em $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$) ao desdobrarem-se em dois singuletos, com cada um dos novos sinais correspondendo a seis

protões (Figura 3.3). Frequentemente foi também observado que a variação do desvio químico do sinal dos protões em posição *para* do anel benzílico do macrociclo (H-16 em **A₂Me₄** e H-15 em **U₂Me₄**) apresenta um comportamento não sobreponível com os desvios dos sinais dos protões responsáveis pela interacção com o anião, como por exemplo H-3.

Estas alterações são bastante mais notórias na presença de dianiões que formam associações fortes com os receptores, como os dicarboxilatos ox^{2-} , glu^{2-} e dg^{2-} . Estes dados sugerem que o reconhecimento dos aniões ocorre por interacção cooperativa com ambos os braços do receptor, acompanhada por uma alteração da simetria pontual do macrociclo. Consequentemente, as variações observadas nos desvios químicos dos sinais dos protões H10, H-11, H-14 e H-17 de **A₂Me₄** e H-9, H-10, H-13 e H-16 de **U₂Me₄** apenas foram contempladas no cálculo das constantes de associação nos casos em que se verifica um comportamento semelhante ao observado para os restantes protões. Contudo, serão sempre considerados na discussão de cada caso para inferir sobre o grau de distorção da estrutura do macrociclo após associação com o anião.

A estequiometria dos complexos formados foi determinada através do método de Job^{17,18} e as respectivas constantes de associação foram calculadas utilizando o programa HypNMR 2008.¹⁹ A esta determinação está associada um erro, obtido através do desvio padrão, o qual é também calculado pelo programa HypNMR.

Estes estudos foram precedidos por ensaios de auto-agregação dos receptores **A₂Me₄** e **U₂Me₄** entre $4,00 \times 10^{-3}$ e $1,67 \times 10^{-2}$ M em condições experimentais idênticas às dos estudos de associação. Em nenhum dos casos foram observadas alterações significativas nos sinais dos protões dos receptores, sugerindo que não ocorrem interacções consideráveis entre as moléculas de receptor com o aumento da sua concentração em solução. A título de exemplo, na Figura 3.4 encontram-se algumas secções de alguns espectros obtidos no ensaio de auto-agregação de **A₂Me₄**.

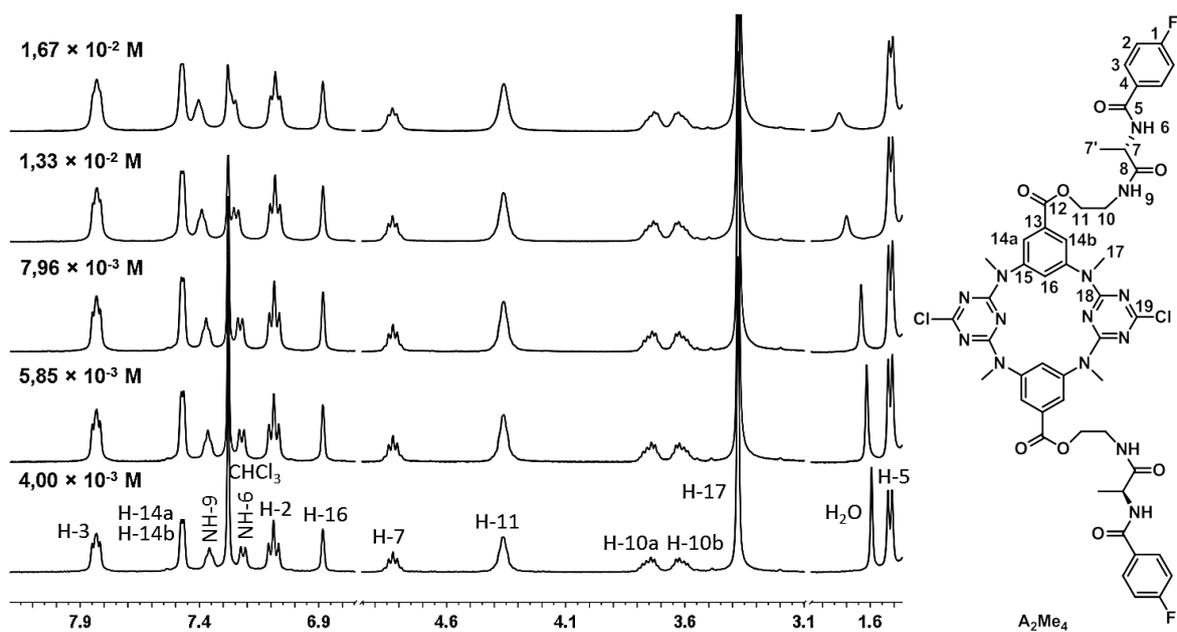


Figura 3.4 Secções δ 8,17 – 6,76, 4,92 – 3,10 e 1,83 – 1,48 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de $[\text{A}_2\text{Me}_4] = 4,00, 5,85, 7,96, 13,3$ e $16,7 \times 10^{-3}$ M.

Nos subcapítulos seguintes são discutidos os resultados obtidos nos estudos de reconhecimento molecular dos aniões referidos pelos macrociclos A_2Me_4 e U_2Me_4 .

3.1 Estudos de associação com aniões derivados de carboxilatos

3.1.1 A_2Me_4 e aniões carboxilato lineares

Na Figura 3.5 encontram-se secções dos espectros obtidos nos estudos de associação entre A_2Me_4 e AcO^- .

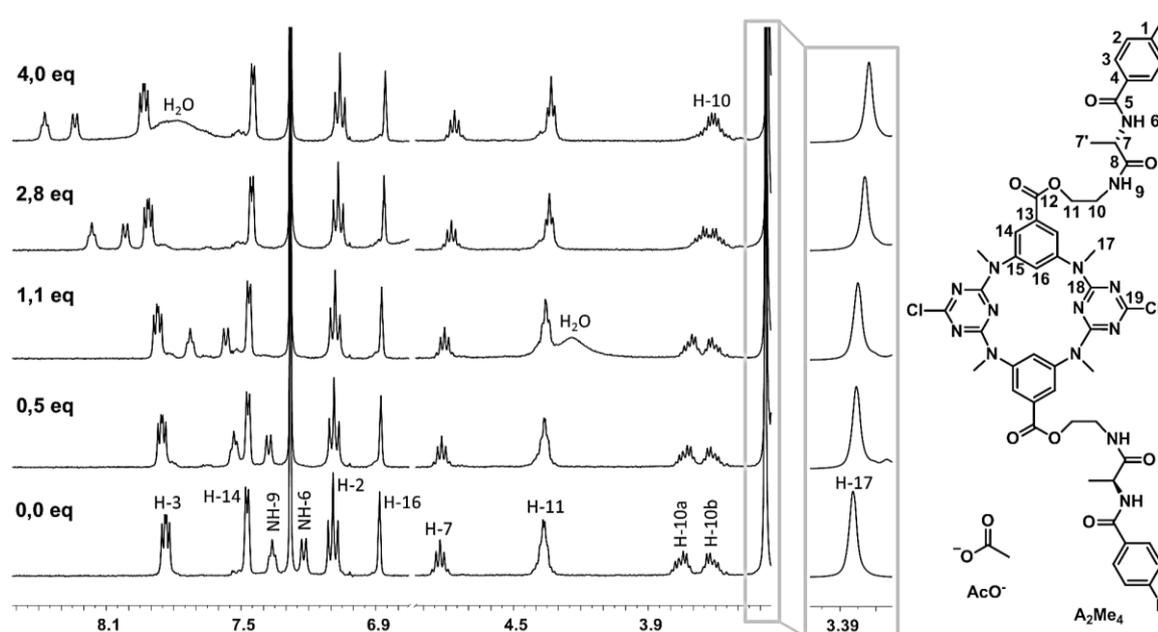


Figura 3.5 Secção dos espectros de RMN 1H em $CDCl_3$ de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO^- .

Analisando os espectros de RMN 1H dos ensaios de interacção de AcO^- com A_2Me_4 , representados parcialmente na Figura 3.5, verifica-se que apenas os sinais dos protões NH-6 e NH-9 dos grupos amida e de H-3 do anel aromático terminal se deslocam pronunciadamente para campo mais baixo, com $\Delta\delta_{NH-6} = 1,016$ ppm, $\Delta\delta_{NH-9} = 1,011$ ppm e $\Delta\delta_{H-3} = 0,094$ ppm até ao ponto termo da titulação. Estes dados indicam que o reconhecimento molecular dos aniões ocorre através de interacções com estes protões. Adicionalmente são observadas alterações na multiplicidade dos sinais referentes aos protões H-10 e H-11. No receptor livre, os protões H-10 exibem dois multipletos com efeito de telhado a δ 3,80 – 3,69 e 3,67 – 3,56 ppm, enquanto que na associação os dois multipletos coalescem em apenas um multipletos a δ 3,69 – 3,53 ppm. O sinal dos protões H-11 passa de um multipletos a δ 4,41 – 4,32 ppm no receptor livre para um triples a δ 4,33 ppm com $^3J = 6,3$ Hz na interacção com o anião. Como foi referido anteriormente, estas alterações sugerem a rotação dos grupos metileno dos braços na presença de

aniões até que, neste caso, os prótons H-11 se tornam magneticamente equivalentes no ponto termo da titulação com AcO^- . Estes fenômenos não são acompanhados de desdobramento dos sinais dos prótons H-14 e H-17.

Na presença dos aniões dicarboxilato ox^{2-} (Figuras 3.6 e 3.7), mal^{2-} (Figura 3.8), suc^{2-} (Figura 3.9), glu^{2-} (Figura 3.10) e dg^{2-} (Figura 3.11) foram registradas alterações mais notórias nos sinais dos prótons de **A₂Me₄** comparativamente à associação com AcO^- .

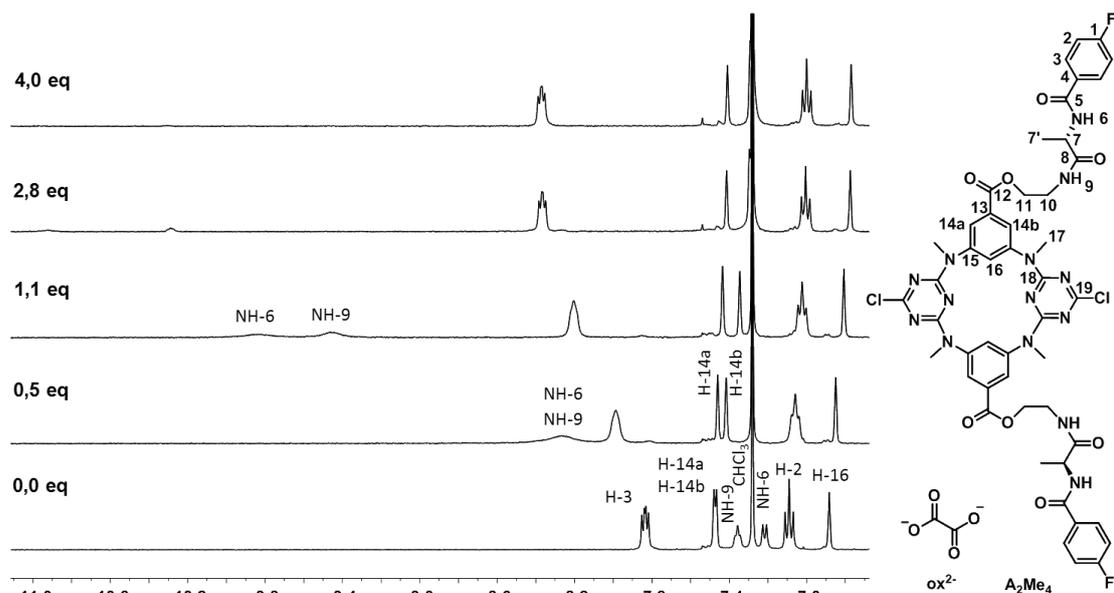


Figura 3.6 Seção δ 11,10 – 6,68 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de **A₂Me₄** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de ox^{2-} .

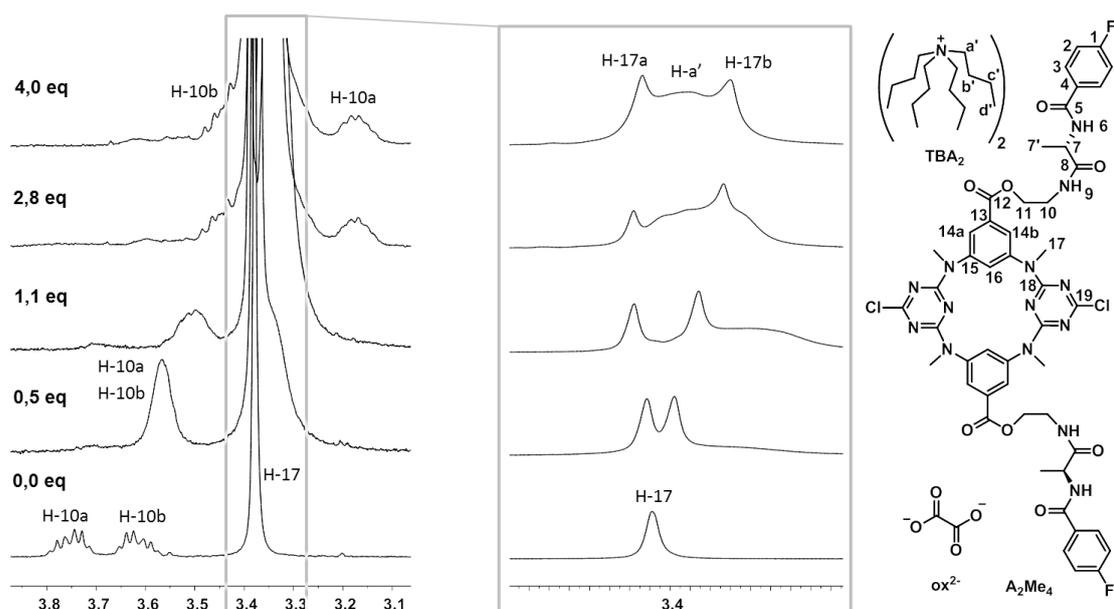


Figura 3.7 Seção δ 3,92 – 3,06 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de **A₂Me₄** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de ox^{2-} com ampliação da zona δ 3,46 – 3,28 ppm.

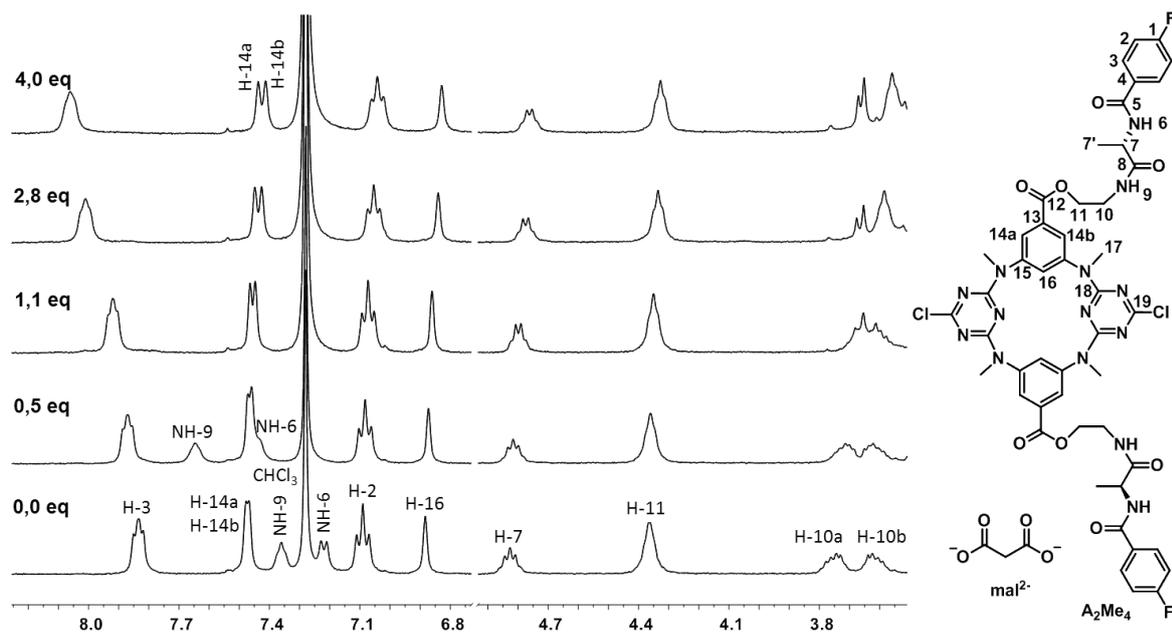


Figura 3.8 Secções δ 8,25 – 6,74 e 4,92 – 3,51 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de mal^{2-} .

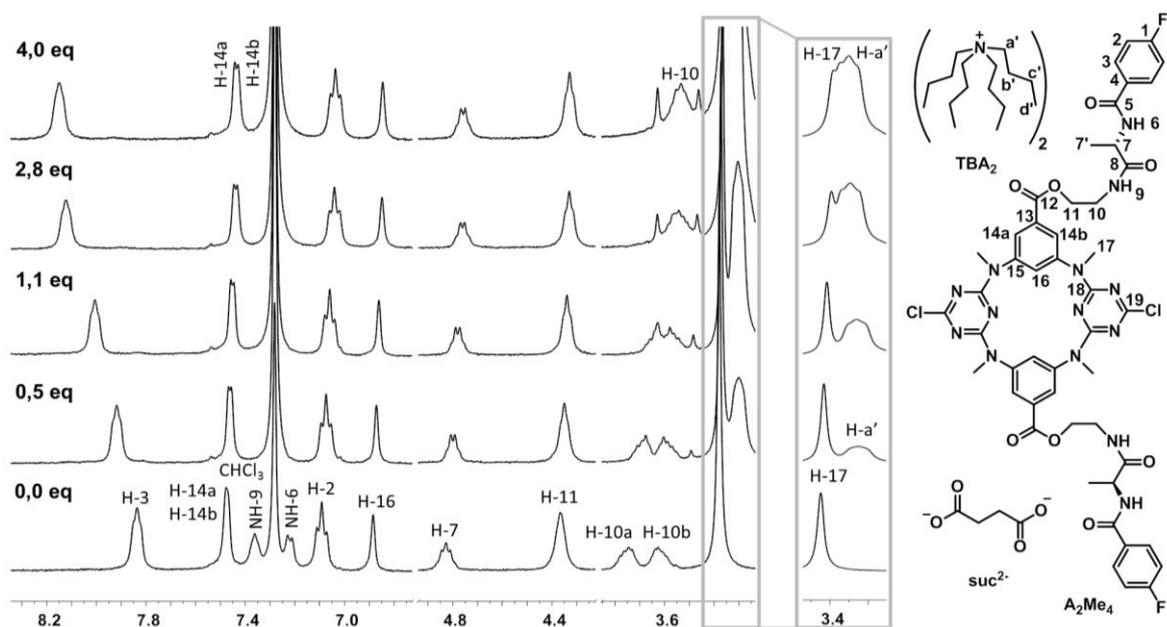


Figura 3.9 Secções δ 8,38 – 6,71 e 4,94 – 3,49 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de suc^{2-} .

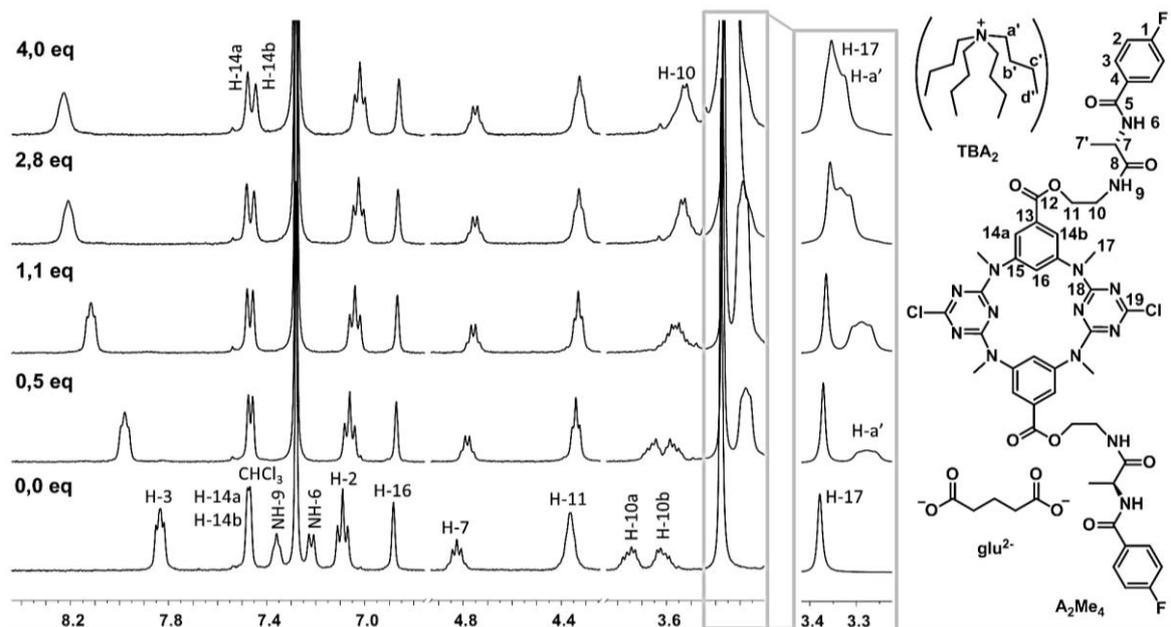


Figura 3.10 Secções δ 8,79 – 6,75 e 4,92 – 3,45 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de glu^{2-} .

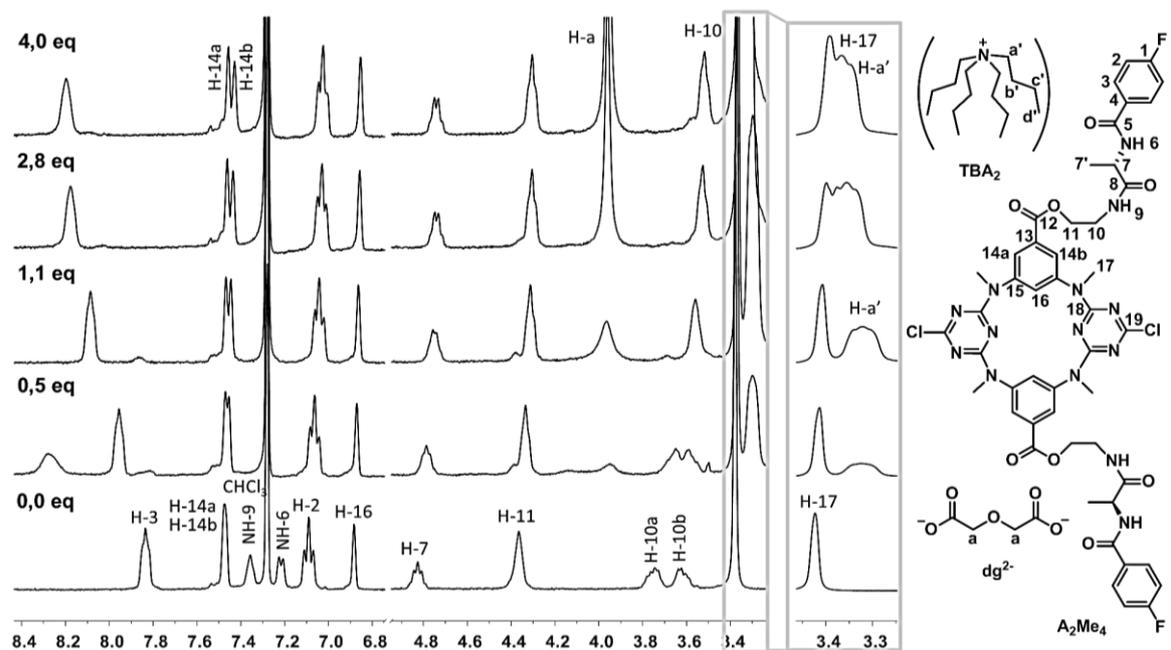


Figura 3.11 Secções δ 9,35 – 6,77 e 4,77 – 3,64 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de dg^{2-} .

Em todos os casos foram observadas alterações dos desvios químicos dos sinais de NH-6 e NH-9 dos grupos amida e H-3 do anel benzílico terminal para campo mais baixo

em comparação com o receptor livre, de acordo com a formação de ligações por ponte de hidrogénio com os aniões. Com o aumento da concentração de dicarboxilatos em solução, os sinais dos prótons amídicos diminuíram de intensidade até se tornarem indistinguíveis da linha de base do espectro.

A variação do desvio químico do sinal de H-3 na interacção com os aniões segue a ordem $ox^{2-} > glu^{2-} > dg^{2-} > suc^{2-} > mal^{2-}$, como se pode observar na Figura 3.12. Este gráfico inclui também a variação do mesmo sinal na presença de AcO^- .

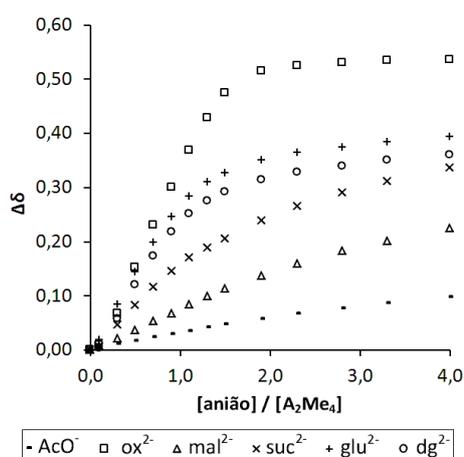


Figura 3.12 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de A_2Me_4 em função da quantidade relativa dos aniões AcO^- , ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} , glu^{2-} e dg^{2-} em $CDCl_3$.

Como se pode constatar através dos espectros das Figuras 3.6 a 3.11, em todas as experiências foi observado desdobramento do sinal de H-14, o qual foi mais pronunciado nos espectros da associação com ox^{2-} (Figuras 3.6 e 3.7). Adicionalmente, neste caso, o sinal dos prótons H-17 desdobrou-se em dois singuletos (ver Figura 3.7) e a parte “a” do sinal de H-10 deslocou-se para campo mais alto do que a respectiva parte “b”. Estes dados sugerem que os braços do receptor têm de sofrer uma alteração conformacional para reconhecerem em simultâneo os aniões, a qual poderá ser considerável na associação com ox^{2-} tendo em conta a menor distância entre os dois grupos carboxilato neste anião.

Os sinais relativos aos prótons H-2, H-7, H-7' (não representado nas Figuras 3.6 a 3.11) e H-16, bem como as ressonâncias provenientes dos prótons de todos os aniões, apresentam desvios pouco significativos para campo mais alto, concordantes com a existência de uma polarização através das ligações.

Em todos os casos foi determinada a formação de complexos com estequiometria 1:1 pelo método de Job, como ilustrado para a associação $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4 \cdot \text{ox}^{2-}$ na Figura 3.13 com os dados do sinal referente aos prótons H-3.

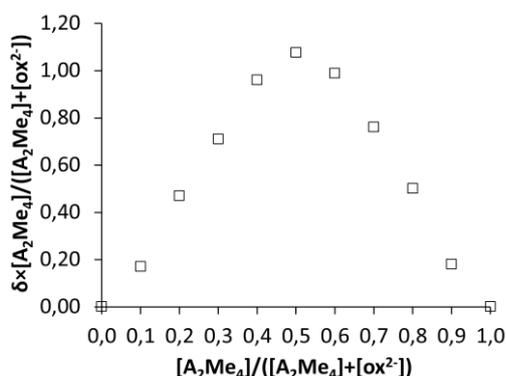


Figura 3.13 Gráfico de Job para a associação $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4 \cdot \text{ox}^{2-}$ em CDCl_3 .

Na Tabela 3.1 são apresentados os valores das constantes de associação para $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ e os aniões dicarboxilato. Estes foram determinados utilizando o programa HypNMR 2008, e tendo em conta a variação dos desvios químicos dos prótons H-2, H-3, NH-6, H-7, NH-9, H-10a, H-10b, H-11, H-14a, H-14b e H-16, com exceção de H-7 e de H-16 para ox^{2-} , H-10b para mal^{2-} , H-14 e H-14b para glu^{2-} e dg^{2-} , bem como H-16 para glu^{2-} devido a não apresentarem perfis idênticos aos restantes prótons. Nesta tabela encontra-se também o valor da associação com AcO^- , o qual foi calculado com base nos sinais de todos os prótons.

Tabela 3.1 Valores de K_{ass} (M^{-1}) para as associações de $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ com AcO^- , ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} , glu^{2-} e dg^{2-} em CDCl_3 .

Anião	$\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$					
	AcO^-	ox^{2-}	mal^{2-}	suc^{2-}	glu^{2-}	dg^{2-}
K_{ass} (M^{-1})	38 (1)	1100 (1)	52 (1)	170 (1)	1608 (1)	1634 (1)

Como esperado, as interações entre aniões dicarregados e os quatro grupos amida dadores de ligações por ponte de hidrogénio são mais fortes do que com aniões monocarregados, como AcO^- . Adicionalmente, ao longo da série formada pelos aniões mal^{2-} , suc^{2-} , glu^{2-} (ou dg^{2-}) verifica-se um aumento da constante de associação com o aumento da distância entre os grupos carboxilato. Os valores de K_{ass} determinados são

concordantes com a variação do desvio químico do sinal dos prótons H-3, apresentada na Figura 3.12, com exceção da associação com ox^{2-} . Neste caso, a variação apresentada poderá ter contributos provenientes da alteração da geometria do receptor.

Com o objectivo de compreender a interação a nível molecular de A_2Me_4 com os grupos carboxilato dos aniões ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} e glu^{2-} foram realizados estudos de dinâmica molecular em fase gasosa e posteriormente em solução de CHCl_3 à temperatura de 300 K durante 50 ns. Os detalhes computacionais destas simulações encontram-se descritos sucintamente na parte experimental (capítulo 7). Na Figura 3.14 encontram-se estruturas representativas de cada uma das simulações de A_2Me_4 com estes aniões conjuntamente com os histogramas construídos com as posições ocupadas por estes aniões ao longo das respectivas simulações.

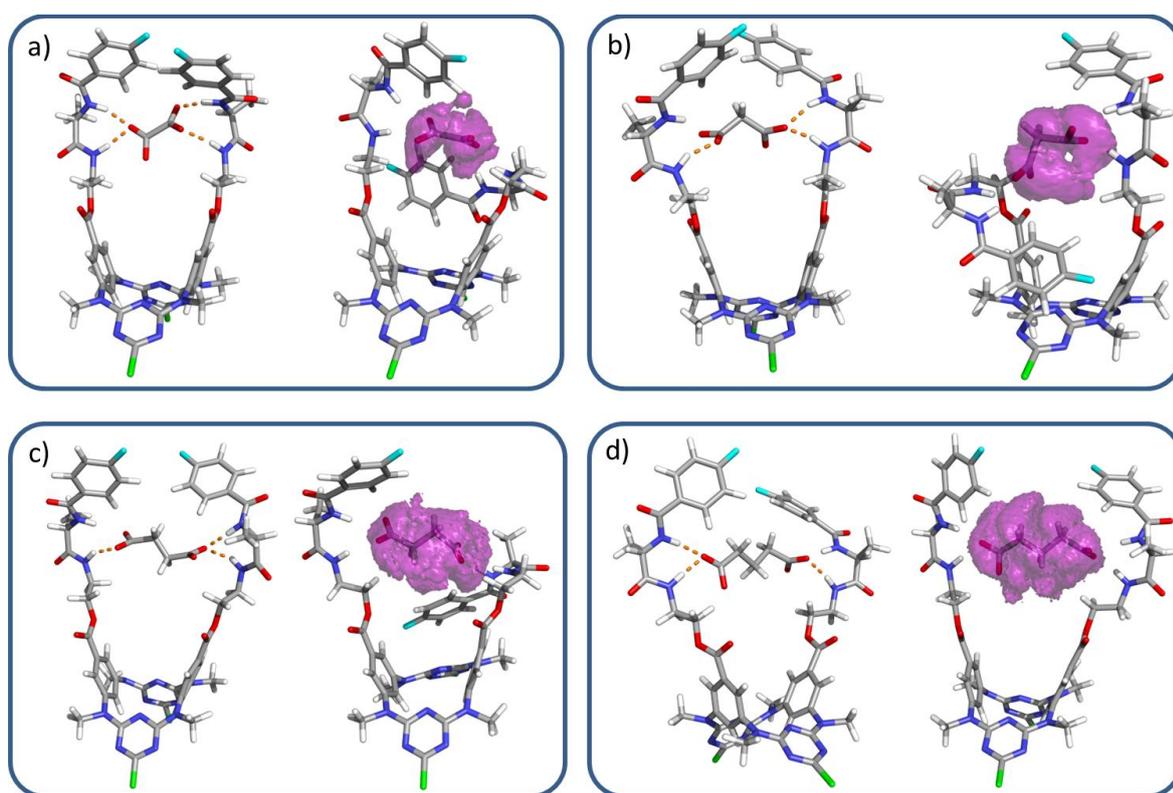


Figura 3.14 Estruturas representativas (esq.) das associações de A_2Me_4 com os aniões a) ox^{2-} , b) mal^{2-} , c) suc^{2-} e d) glu^{2-} e os respectivos histogramas (dir., a roxo) construídos com as posições ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular.

Em todas as associações, o anião permanece na zona de reconhecimento molecular do receptor com os dois grupos carboxilato formando pelo menos três ligações

por ponte de hidrogénio lineares ou bifurcadas com os quatro grupos amida dos dois braços (seguidamente designados aleatoriamente por A e B). Cada grupo carboxilato liga-se apenas a um dos braços do receptor de forma intermitente por ambos os átomos de oxigénio, como é evidente a partir dos factores de ocupação das ligações N-H...O apresentadas na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O para os complexos de A_2Me_4 com os aniões ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} e glu^{2-} monitorizadas para 50 ns de simulação.

ox^{2-}														
		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,52	N-2	O-1	0,42	0,94	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	0,94
	O-2	0,40		O-2	0,23	0,63		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,63
	O-3	0,00	O-3	0,00	0,00	O-3	0,56	O-3	0,39	0,95	0,95			
	O-4	0,00	O-4	0,00	0,00	O-4	0,45	O-4	0,39	0,84	0,84			
Total		0,92	0,65		1,57	1,01		0,78		1,79	3,36			
mal^{2-}														
		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,49	N-2	O-1	0,33	0,82	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	0,82
	O-2	0,43		O-2	0,28	0,71		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,71
	O-3	0,00	O-3	0,00	0,00	O-3	0,45	O-3	0,31	0,76	0,76			
	O-4	0,00	O-4	0,00	0,00	O-4	0,42	O-4	0,32	0,74	0,74			
Total		0,92	0,61		1,53	0,87		0,63		1,50	3,03			
suc^{2-}														
		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,45	N-2	O-1	0,28	0,73	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	0,73
	O-2	0,46		O-2	0,27	0,73		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,73
	O-3	0,00	O-3	0,00	0,00	O-3	0,22	O-3	0,32	0,54	0,54			
	O-4	0,00	O-4	0,00	0,00	O-4	0,47	O-4	0,38	0,85	0,85			
Total		0,91	0,55		1,46	0,69		0,70		1,39	2,85			
glu^{2-}														
		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,41	N-2	O-1	0,30	0,71	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	0,71
	O-2	0,44		O-2	0,36	0,80		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,80
	O-3	0,00	O-3	0,00	0,00	O-3	0,49	O-3	0,40	0,89	0,89			
	O-4	0,00	O-4	0,00	0,00	O-4	0,38	O-4	0,28	0,66	0,66			
Total		0,85	0,66		1,51	0,87		0,68		1,55	3,06			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

É importante salientar que o número médio de ligações estabelecidas pelo anião ox^{2-} (3,36) é ligeiramente superior ao observado para os outros aniões, reflectindo a elevada constante de afinidade determinada para este anião (1100 M^{-1}). Esta análise é contrariada pela associação com o anião glu^{2-} com um número médio de ligações por ponte de hidrogénio de 3,06 e uma constante de estabilidade de 1608 M^{-1} . As simulações de dinâmica molecular realizadas revelaram apenas os cenários de associação possíveis concordantes com os dados de RMN ^1H , não permitindo explicar os valores das constantes de estabilidade, as quais encerram também efeitos entrópicos e entálpicos não avaliados. No entanto, as simulações de dinâmica molecular mostram que os braços do receptor são suficientemente flexíveis para acomodar os aniões ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} e glu^{2-} , com dimensões diferentes, de modo equivalente. Adicionalmente, os cenários de ligação são consistentes com a variação do desvio químico registada para o sinal dos protões H-3, os quais se encontram espacialmente próximo dos aniões.

3.1.2 U_2Me_4 e aniões carboxilato lineares

De modo a tornar mais clara a discussão das associações entre U_2Me_4 e os dicarboxilatos ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} , glu^{2-} e dg^{2-} , em primeiro lugar serão discutidos os dados obtidos nos estudos de associação entre U_2Me_4 e AcO^- .

Na Figura 3.15 está representada a secção δ 7,61 – 6,84 ppm dos espectros do receptor livre e após adição de quantidades conhecidas de AcO^- . Após adição de apenas 0,1 equivalentes, o multipletto relativo aos protões aromáticos H-13 inicia um desdobramento em dois tripletos, atingindo uma separação de $\Delta\delta = 0,024$ ppm no ponto termo da titulação. No receptor livre, os protões H-2 e H-3 surgem como um multipletto a δ 7,35 – 7,27 ppm, parcialmente sobreposto com o sinal de CHCl_3 residual. Com a adição de AcO^- , o sinal de H-2 (tripleto) desvia-se de $\Delta\delta = -0,035$ ppm, para campo mais alto, enquanto que o de H-3 (dupletto) se desloca de $\Delta\delta = 0,012$ ppm para desvios químicos superiores. As ressonâncias de H-1 e H-15 deslocam-se para campo mais alto, com $\Delta\delta_{\text{H-1}} = -0,053$ ppm e $\Delta\delta_{\text{H-15}} = -0,040$ ppm no ponto termo da titulação.

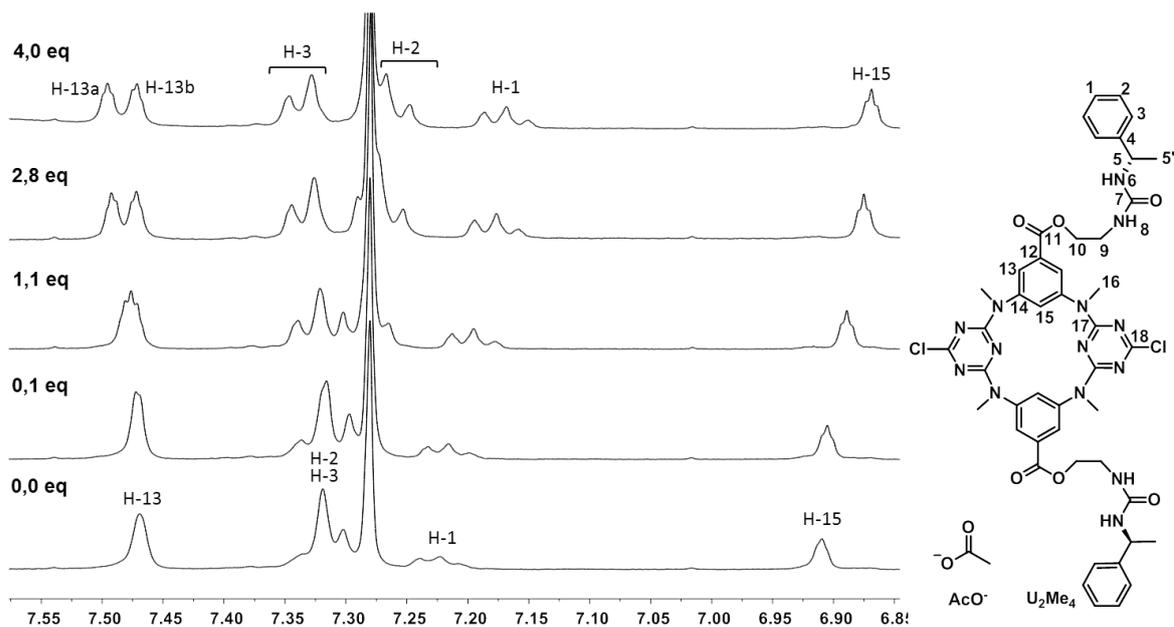


Figura 3.15 Secção δ 7,60 – 6,85 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO^- .

De acordo com o esperado, os sinais dos prótons NH-6 e NH-8 dos grupos ureia deslocam-se para campo mais baixo com o aumento da concentração de AcO^- , como se pode observar na Figura 3.16, atingindo uma variação total de $\Delta\delta_{\text{NH-6}} = 1,324$ ppm e $\Delta\delta_{\text{NH-8}} = 1,639$ ppm no ponto termo da titulação. Nesta figura observa-se ainda que o sinal do próton H-5 não apresenta variações consideráveis de desvio químico.

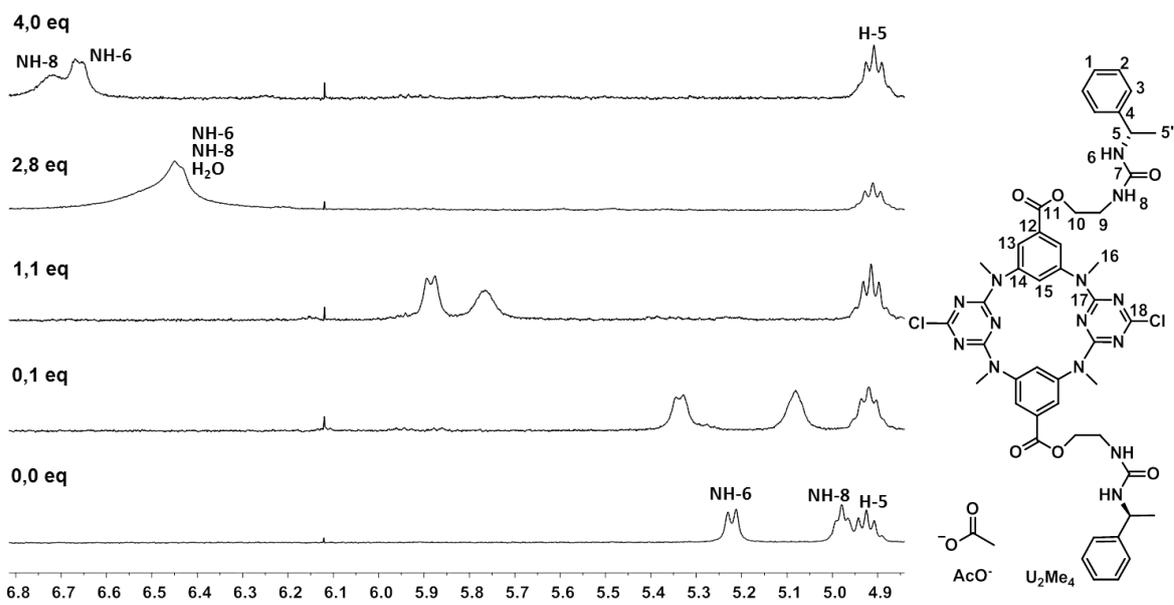


Figura 3.16 Secção δ 6,81 – 4,85 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO^- .

Por sua vez, o sinal de H-5' (não apresentado) fica sobreposto por sinais dos prótons alquílicos do catião tetrabutilamônio com o aumento da concentração desta espécie em solução, pelo que não foi mensurável a variação do seu desvio químico até ao ponto termo da titulação.

Nas secções dos espectros de RMN ^1H da Figura 3.17 observa-se que o sinal dos prótons CH_3 -16, inicialmente um singuleto, se desdobra em dois sinais de igual multiplicidade após adição de 0,9 equivalentes de AcO^- , com desvio para campo mais alto. Os sinais dos prótons H-9a e H-9b do grupo metileno mais próximo do grupo amida de U_2Me_4 coalescem gradualmente em apenas um sinal, indicando que estes prótons se tornam magneticamente equivalentes na presença de AcO^- . O comportamento oposto é observado para os prótons CH_2 -10 (grupo metileno adjacente ao grupo éster), cujo sinal, inicialmente um multipletto, se desdobra em dois multipletos pouco definidos com efeito de telhado após adição de 0,9 equivalentes de AcO^- . No ponto termo da titulação, estas ressonâncias encontram-se a desvios químicos mais baixos e parcialmente sobrepostos com os sinais dos prótons H-16.

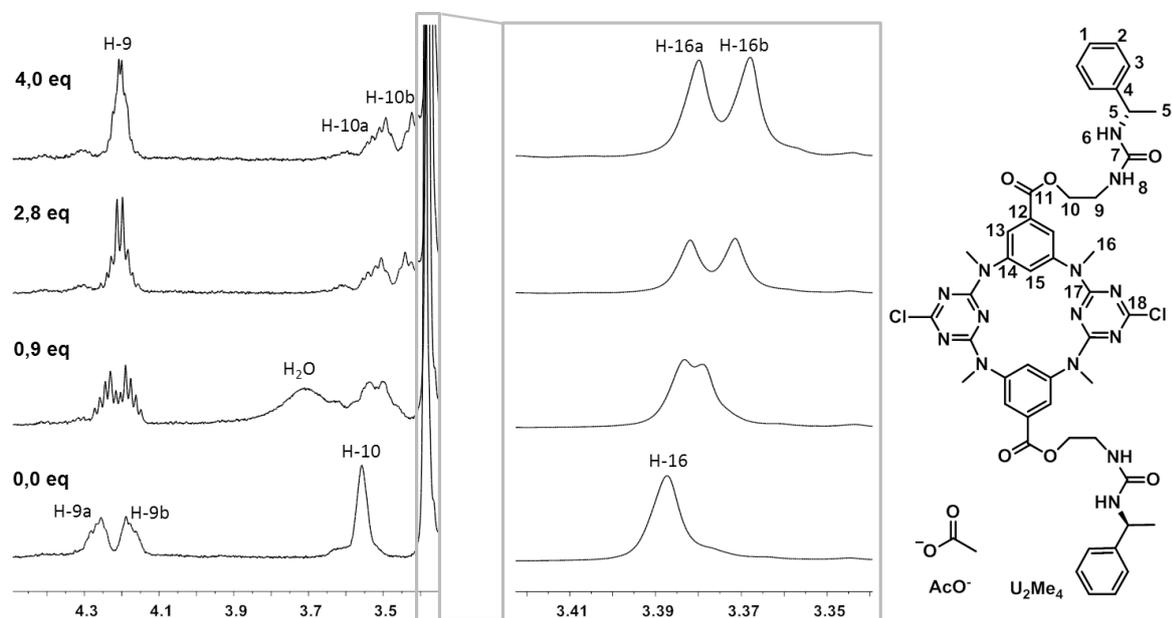


Figura 3.17 Secção δ 4,48 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de AcO^- , com ampliação da zona δ 3,43 – 3,34 ppm.

Estes dados sugerem que a associação entre $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$ e AcO^- ocorre através da formação de ligações por ponte de hidrogénio com os protões dos grupos ureia do receptor, em que a ligação mais forte é realizada com NH-8. Este reconhecimento é acompanhado de alteração da estrutura parental do macrociclo por perda de simetria entre os protões H-13 do anel benzílico substituído e entre os protões CH₃-16 ligados aos átomos de azoto em ponte. Adicionalmente, a liberdade rotacional dos grupos CH₂-9 e CH₂-10 dos braços do macrociclo é também evidenciada pela alteração das multiplicidades dos seus sinais. Neste contexto, a constante de afinidade de 94 (1) M^{-1} para a associação $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4 \cdot \text{AcO}^-$ foi determinada tendo em conta os sinais de todos os protões excepto os de H-5, H-5', H-13b, H-16a e H-16b. Pelo método de Job confirmou-se a formação de um complexo com estequiometria 1:1, cujo gráfico para o sinal de H-3 se encontra representado na Figura 3.18.

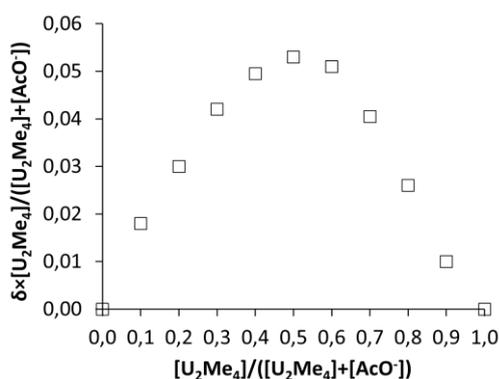


Figura 3.18 Gráfico de Job para a associação $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4 \cdot \text{AcO}^-$ em CDCl_3 .

Seguidamente apresentam-se as secções relevantes de espectros de RMN ^1H dos estudos de associação de $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$ com ox^{2-} (Figura 3.19), mal^{2-} (Figura 3.20), suc^{2-} (Figura 3.21), glu^{2-} (Figura 3.22) e dg^{2-} (Figura 3.23).

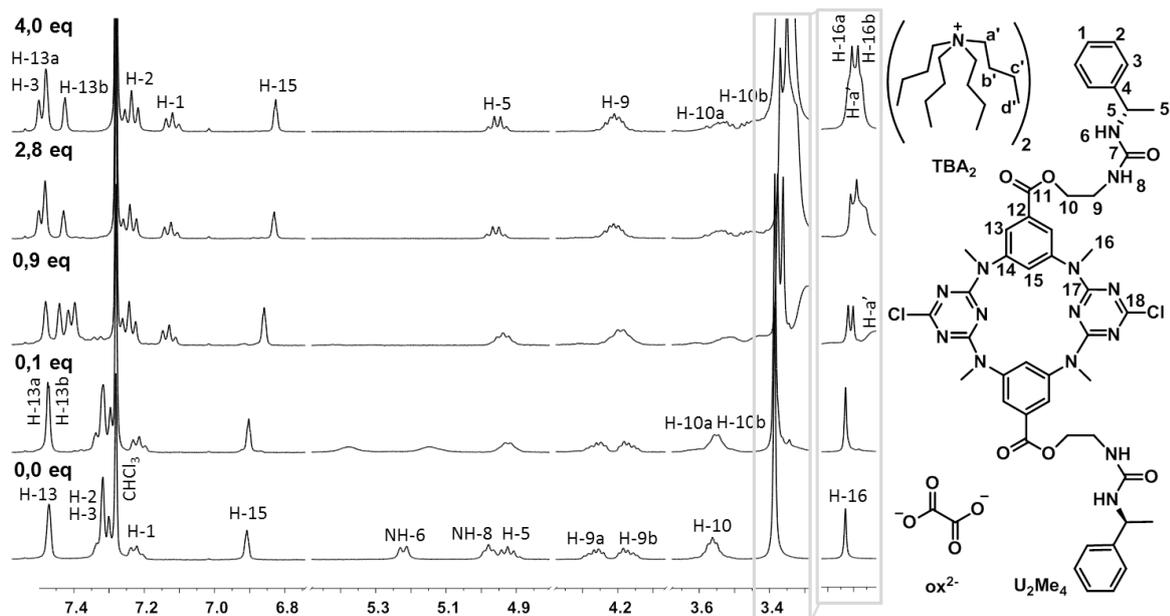


Figura 3.19 Secções δ 7,49 – 6,75, 5,48 – 4,82, 4,36 – 4,07 e 3,68 – 3,29 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de ox^{2-} com ampliação da zona δ 3,45 – 3,34 ppm.

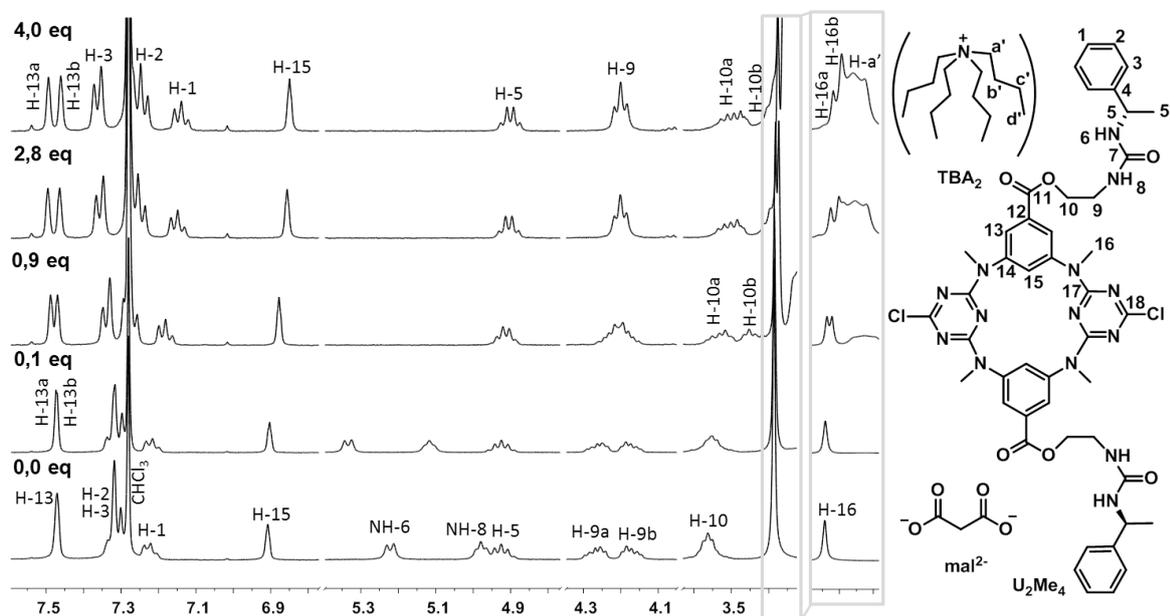


Figura 3.20 Secções δ 7,60 – 6,78, 5,40 – 4,78, 4,33 – 4,05 e 3,61 – 3,32 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de mal^{2-} com ampliação da zona δ 3,41 – 3,32 ppm.

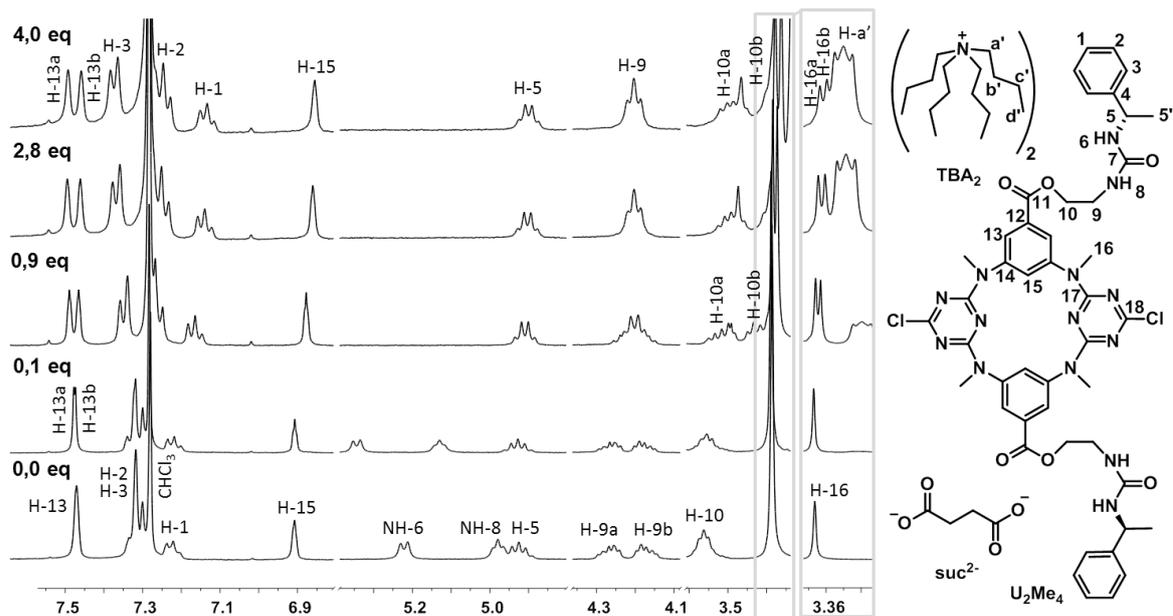


Figura 3.21 Secções δ 7,56 – 6,80, 5,40 – 4,81, 4,36 – 4,09 e 3,61 – 3,33 dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de suc^{2-} com ampliação da zona δ 3,42 – 3,33 ppm.

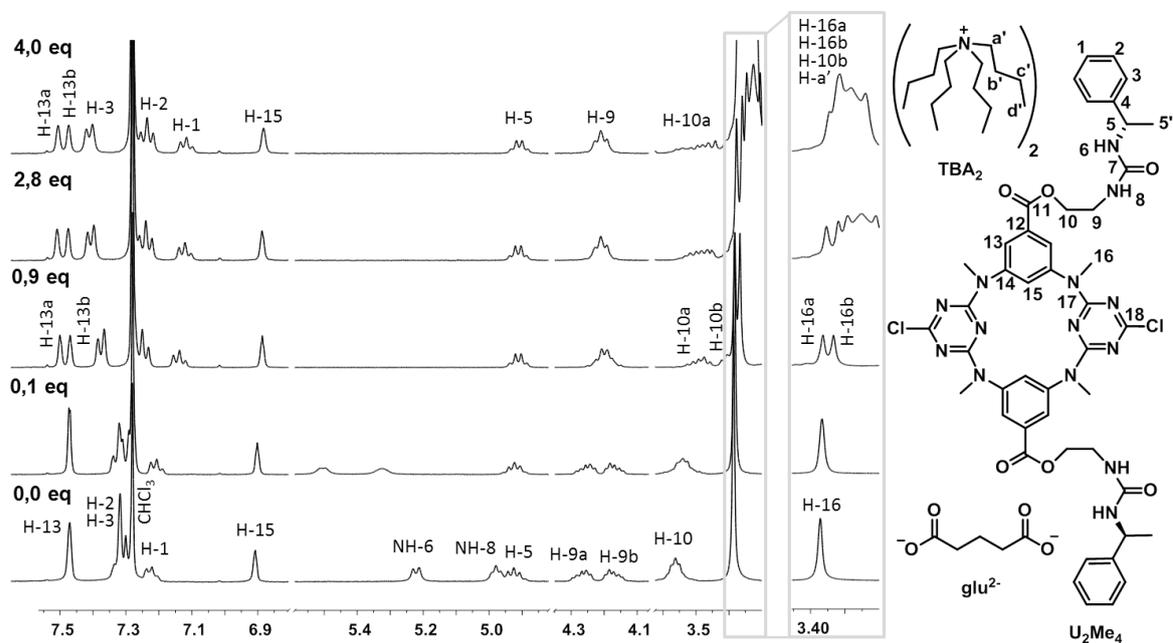


Figura 3.22 Secções δ 7,56 – 6,81, 5,59 – 4,82, 4,34 – 4,08 e 3,61 – 3,31 dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de glu^{2-} com ampliação da zona δ 3,41 – 3,31 ppm.

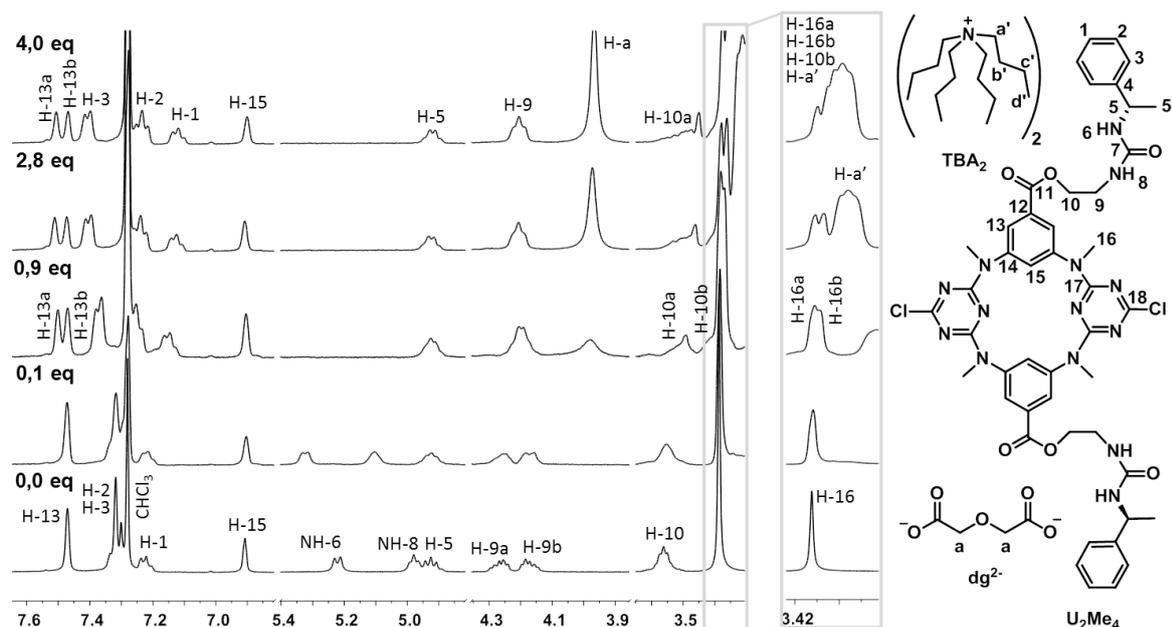


Figura 3.23 Secções δ 7,63 – 6,82, 5,40 – 4,82, 4,33 – 3,87 e 3,62 – 3,31 dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 0,9, 2,8 e 4,0 equivalentes de dg^{2-} com ampliação da zona δ 3,42 – 3,31 ppm.

Para todas as associações com esta série de aniões dicarboxilato foi observado abaulamento dos sinais dos protões NH-6 e NH-8 de U_2Me_4 , deixando de ser distinguíveis da linha de base dos espectros. Este abaulamento é principalmente incidente na associação com glu^{2-} , em que o sinal desaparece após a adição de 0,7 equivalentes de anião, pelo que o cálculo da respectiva constante não contemplou os desvios químicos destes sinais. De uma forma geral, a evolução dos sinais dos restantes protões é semelhante à observada no estudo de associação com AcO^- . Designadamente, o sinal de H-3 desloca-se para campo mais baixo, os sinais de H-10, H-13 e H-16 desdobram e ambas as partes do sinal de H-9 coalescem entre si. No gráfico da Figura 3.24 encontra-se a variação do desvio químico do sinal de H-3 em função da concentração dos aniões (AcO^- , ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} , glu^{2-} , dg^{2-}).

No caso da associação com ox^{2-} observa-se que os sinais dos protões H-1, H-2, H-5, H-5', H-9a, H-9b, H-10a, H-10b e H-13a apresentam uma concavidade na curva de titulação antes de ser alcançado o patamar respectivo, como ilustrado na Figura 3.25 para H-5, H-9a, H-9b, H-10a, H-10b e H-13a. Por um lado, este comportamento aparentemente anómalo poderá estar associado a uma alteração drástica da conformação do receptor, ou então à desprotonação dos grupos ureia e conseqüente deslocalização electrónica

através das ligações.²⁰ Esta análise está limitada pela insolubilidade do ácido oxálico em clorofórmio, que impede a determinação dos seus valores de pK_a . Contudo, a curva de titulação obtida com o sinal de H-3 (apresentado nas Figuras 3.24 e 3.25) apresenta um perfil típico de um comportamento associativo com o anião.

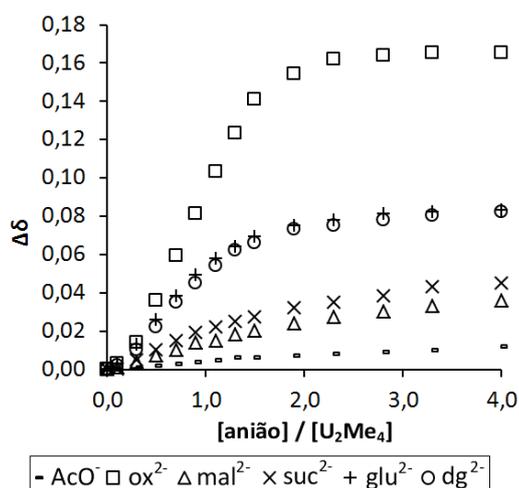


Figura 3.24 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de **U₂Me₄** em função da quantidade relativa dos aniões AcO⁻, ox²⁻, mal²⁻, suc²⁻, glu²⁻ e dg²⁻ em CDCl₃.

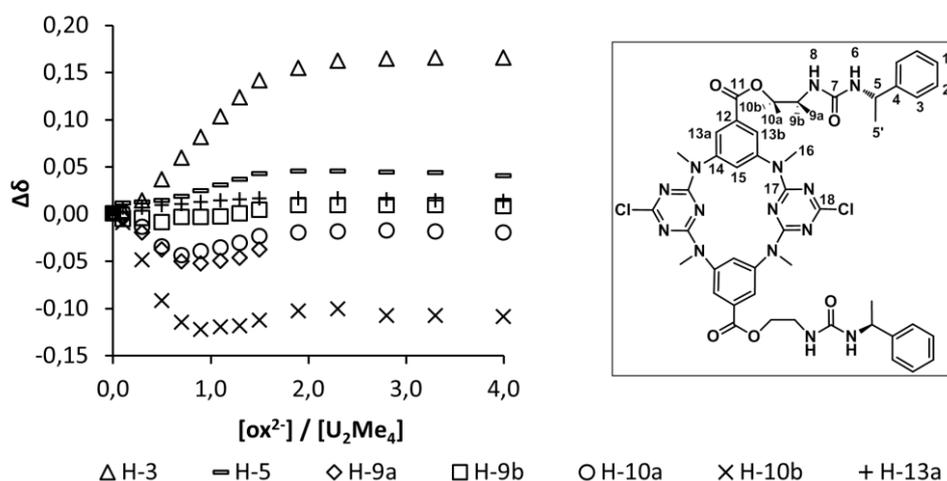


Figura 3.25 Variação do desvio químico dos sinais dos prótons H-1, H-2, H-3, H-5 e H-10 de **U₂Me₄** em função da quantidade relativa de ox²⁻ em CDCl₃.

Para todos os complexos estudados foi determinada uma estequiometria 1:1 pelo método de Job, ilustrado na Figura 3.26 para o próton H-3 na associação **U₂Me₄·ox²⁻**.

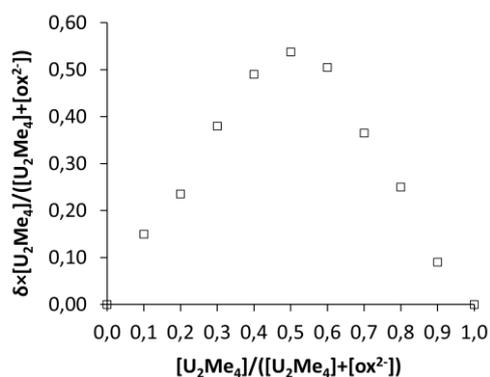


Figura 3.26 Gráfico de Job para a associação entre **U₂Me₄** e **ox²⁻** em CDCl₃.

Na Tabela 3.3 encontram-se sumarizados os valores de K_{ass} para as associações de **U₂Me₄** com os aniões derivados de ácidos carboxílicos, os quais foram calculados com base na variação dos desvios químicos dos prótons indicados na mesma Tabela.

Tabela 3.3 Prótons cujos sinais foram utilizados no cálculo das constantes de associação e valor de K_{ass} (M^{-1}) para as associações de **U₂Me₄** com **AcO⁻**, **ox²⁻**, **mal²⁻**, **suc²⁻**, **glu²⁻** e **dg²⁻** em CDCl₃.

anião	U₂Me₄					
	AcO ⁻	ox ²⁻	mal ²⁻	suc ²⁻	glu ²⁻	dg ²⁻
prótons	H-1	H-3	H-1	H-1	H-1	H-1
	H-2	NH-6	H-2	H-2	H-2	H-2
	H-3	NH-8	H-3	H-3	H-3	H-3
	NH-6	H-15	H-5	H-5	H-10a	NH-6
	NH-8		H-5'	H-5'		NH-8
	H-9a		NH-6	NH-6		H-10a
	H-9b		NH-8	NH-8		
	H-10a		H-10a	H-10a		
	H-10b		H-15	H-15		
	H-13a					
	H-15					
	K_{ass} (M^{-1})	94 (1)	1694 (1)	286 (1)	983 (1)	2898 (1)

As constantes de associação determinadas para os complexos de **U₂Me₄** com os aniões carboxilato são mais elevadas do que as equivalentes para **A₂Me₄** (Tabela 3.1), nas mesmas condições experimentais, e seguem a mesma ordem de afinidade, nomeadamente $\text{dg}^{2-} > \text{glu}^{2-} > \text{ox}^{2-} > \text{suc}^{2-} > \text{mal}^{2-} > \text{AcO}^-$. A diferença observada entre as constantes de associação dos dois receptores está provavelmente relacionada com o facto de os grupos de reconhecimento ureia em **U₂Me₄** se disporem numa geometria

trigonal planar, a qual poderá apresentar um ajustamento mais adequado à geometria de um grupo carboxilato.

À semelhança das associações de $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$, o comportamento dinâmico das associações de $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$ com os aniões ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} e glu^{2-} foi também investigado por dinâmica molecular em CDCl_3 . Na Figura 3.27 mostram-se as estruturas representativas de cada uma das associações conjuntamente com os histogramas construídos com as posições ocupadas pelos respectivos aniões ao longo de 50 ns de simulação.

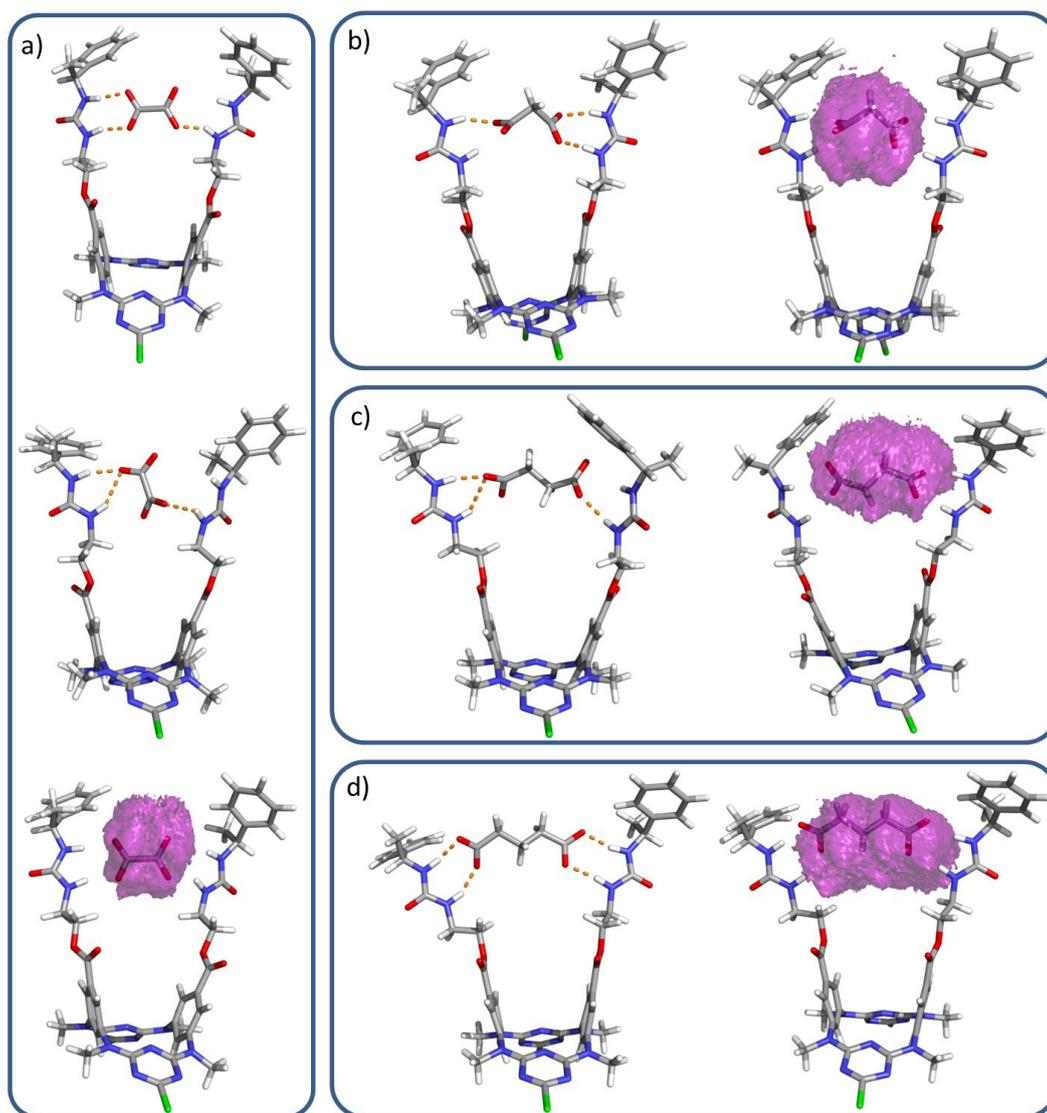


Figura 3.27 Estruturas representativas das associações de $\mathbf{U}_2\mathbf{Me}_4$ com os aniões a) ox^{2-} , b) mal^{2-} , c) suc^{2-} e d) glu^{2-} e os respectivos histogramas (roxo) construídos com as posições ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular. A cor-de-laranja estão desenhadas as ligações do tipo N-H...O.

Como é visível através das estruturas apresentadas na Figura 3.27, a plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazinas orienta os dois braços para uma disposição espacial consistente com o reconhecimento dos aniões pelos dois grupos ureia através de múltiplas ligações por ponte de hidrogénio estabelecidas com os dois grupos carboxilato. Estas ligações N-H...O são mantidas de modo intermitente como se pode concluir analisando a fracção de ligações por ponte de hidrogénio existentes entre os grupos N-H e os átomos de oxigénio do anião (Tabela 3.4) ao longo dos 50 ns de simulação.

Tabela 3.4 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O dos complexos de U_2Me_4 com os aniões ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} e glu^{2-} monitorizadas durante 50 ns de simulação.

ox^{2-}														
		Braço A			Total A			Braço B			Total B		Total	
N-1	O-1	0,11	N-2	O-1	0,01	0,12	N-3	O-1	0,38	N-4	O-1	0,13	0,51	0,63
	O-2	0,09		O-2	0,10	0,19		O-2	0,24		O-2	0,30	0,54	0,73
	O-3	0,33		O-3	0,16	0,49		O-3	0,10		O-3	0,07	0,17	0,66
	O-4	0,31		O-4	0,26	0,57		O-4	0,09		O-4	0,01	0,10	0,67
Total		0,84	0,53		1,37	0,81		0,51		1,32	2,69			
mal^{2-}														
		Braço A			Total A			Braço B			Total B		Total	
N-1	O-1	0,12	N-2	O-1	0,11	0,23	N-3	O-1	0,26	N-4	O-1	0,17	0,43	0,66
	O-2	0,13		O-2	0,09	0,22		O-2	0,24		O-2	0,12	0,36	0,58
	O-3	0,27		O-3	0,13	0,40		O-3	0,13		O-3	0,11	0,24	0,64
	O-4	0,26		O-4	0,15	0,41		O-4	0,16		O-4	0,10	0,26	0,67
Total		0,78	0,48		1,26	0,79		0,50		1,29	2,55			
suc^{2-}														
		Braço A			Total A			Braço B			Total B		Total	
N-1	O-1	0,11	N-2	O-1	0,08	0,19	N-3	O-1	0,24	N-4	O-1	0,13	0,37	0,56
	O-2	0,14		O-2	0,09	0,23		O-2	0,21		O-2	0,17	0,38	0,61
	O-3	0,16		O-3	0,14	0,30		O-3	0,14		O-3	0,08	0,22	0,52
	O-4	0,28		O-4	0,16	0,44		O-4	0,10		O-4	0,07	0,17	0,61
Total		0,69	0,47		1,16	0,69		0,45		1,14	2,30			
glu^{2-}														
		Braço A			Total A			Braço B			Total B		Total	
N-1	O-1	0,00	N-2	O-1	0,00	0,00	N-3	O-1	0,42	N-4	O-1	0,20	0,62	0,62
	O-2	0,00		O-2	0,00	0,00		O-2	0,36		O-2	0,23	0,59	0,59
	O-3	0,39		O-3	0,20	0,59		O-3	0,00		O-3	0,00	0,00	0,59
	O-4	0,32		O-4	0,24	0,56		O-4	0,00		O-4	0,00	0,00	0,56
Total		0,71	0,44		1,15	0,78		0,43		1,21	2,36			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

Com exceção da associação com glu^{2-} (o anião mais comprido da série glu^{2-} , suc^{2-} , mal^{2-} e ox^{2-}), existe uma permuta entre os átomos dos dois grupos carboxilato pelos quatro grupos N-H o que origina histogramas relativamente difusos com os aniões ox^{2-} , mal^{2-} e suc^{2-} por duas, três ou quatro ligações por ponte de hidrogénio simultâneas. O anião mais pequeno, ox^{2-} , adopta mesmo duas posições espaciais distintas bastante representativas relativamente aos braços de **U₂Me₄**, como se pode observar na Figura 3.27.a). Em contraste, cada um dos grupos carboxilato de glu^{2-} , o anião maior, permanece ligado preferencialmente a um grupo N-H de uma unidade de ureia, não sendo observada permuta de grupos carboxilato entre os dois braços. Esta análise sugere a existência de um ajuste entre o comprimento do anião glu^{2-} e a separação entre os dois grupos ureia de **U₂Me₄** de acordo com a constante de estabilidade elevada observada para este complexo, 2898 M^{-1} . No entanto, deve ser notado que o valor da constante reflecte necessariamente efeitos entrópicos e entálpicos, cuja análise está fora do âmbito desta tese.

De novo verificou-se que a flexibilidade dos braços do receptor permite acomodar os aniões ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} e glu^{2-} , com dimensões diferentes, de modo equivalente. Adicionalmente, as estruturas obtidas para as associações estudadas mostram uma proximidade espacial entre o anel fenilo terminal, nomeadamente os protões H-3, dos braços e os aniões, o que é consistente com a variação do desvio químico registada para o sinal destes protões.

3.2 Estudos de associação com aniões isoméricos

Com o objectivo de preparar suportes sólidos para colunas quirais de HPLC para separação de misturas racémicas de fármacos e/ou moléculas com importância biológica foram realizados ensaios de reconhecimento molecular por RMN ^1H de aniões dos enantiómeros [(*R*) e (*S*)] da alanina protegida sob a forma de carbamato *tert*-butílico (*N*-Boc-ala $^-$) e dos ácidos fenilpropanóico (Ph-prop $^-$) e tartárico (tart $^{2-}$). O segundo é um análogo do fármaco Ibuprofeno®, o qual é comercializado sob a forma racémica, sendo que apenas o enantiómero (*S*) apresenta actividade farmacológica. Adicionalmente foram também realizados estudos de reconhecimento dos aniões dos ácidos fumárico (fum $^{2-}$) e maleico (male $^{2-}$), os quais são isómeros geométricos.

3.2.1 A_2Me_4 e aniões de enantiómeros

Nas Figuras 3.28 e 3.29 encontram-se as secções relevantes de espectros obtidos nos estudos de reconhecimento de (*S*)-*N*-Boc-ala $^-$ e (*R*)-*N*-Boc-ala $^-$ por A_2Me_4 .

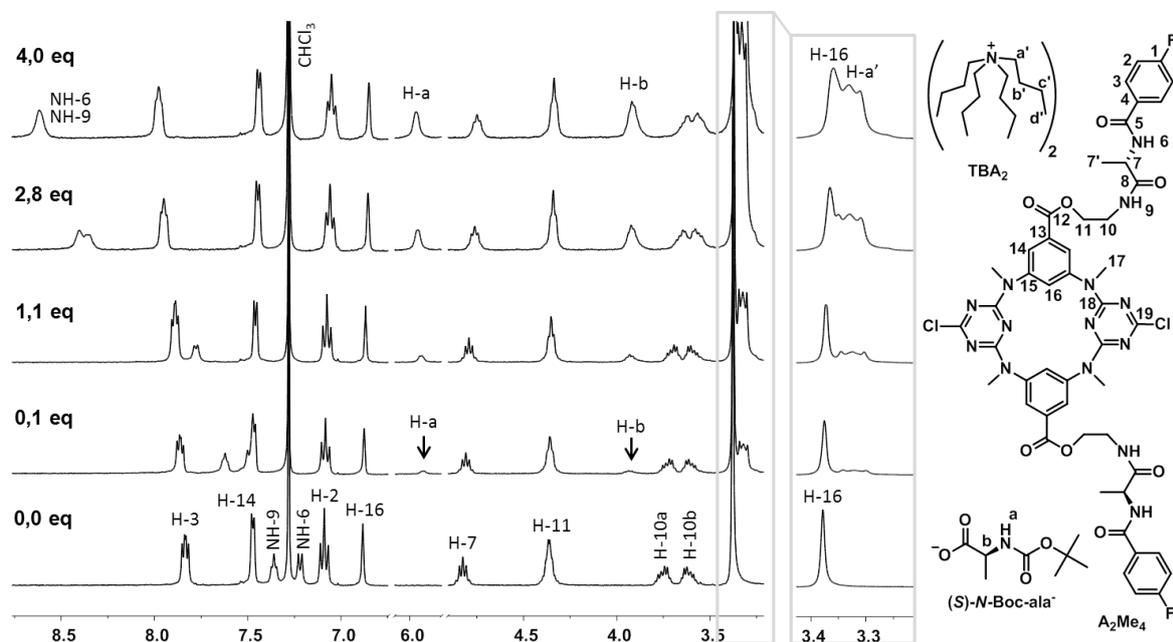


Figura 3.28 Secções δ 8,70 – 6,61, 6,09 – 5,84, 4,83 – 3,21 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após a adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de (*S*)-*N*-Boc-ala $^-$ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,21 ppm.

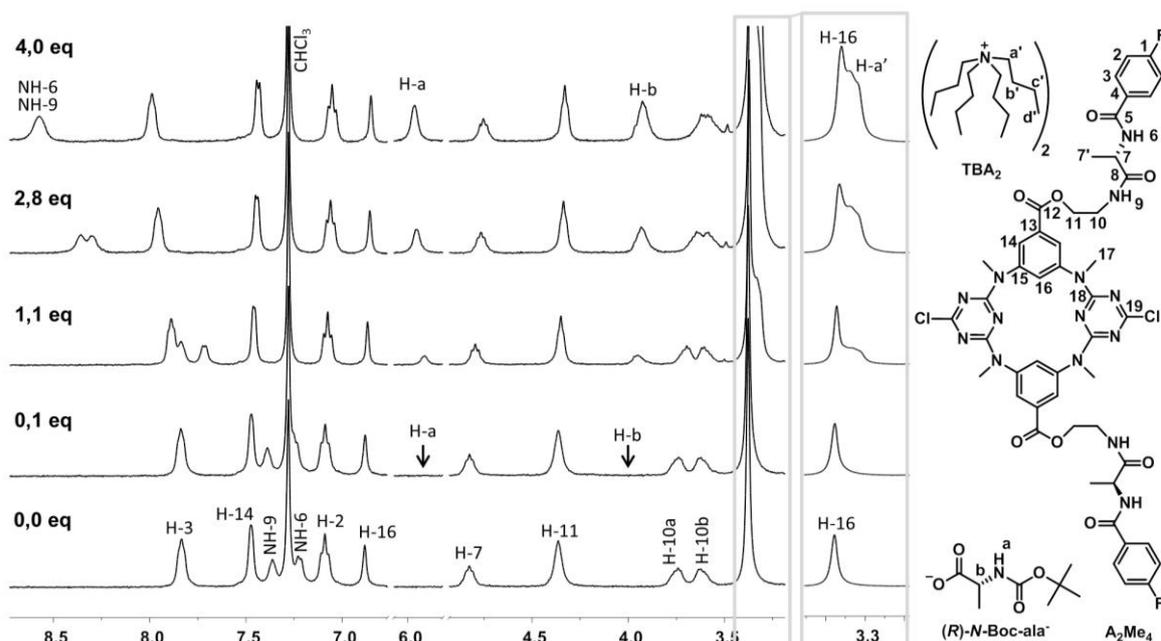


Figura 3.29 Secções δ 8,66 – 6,78, 6,03 – 5,90, 4,87 – 3,22 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,1, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de $(R)\text{-N-Boc-ala}^-$ com ampliação da zona δ 3,42 – 3,20 ppm.

A variação do desvio químico dos prótons de A_2Me_4 é lenta na presença dos enantiómeros de N-Boc-ala^- , sendo que $(S)\text{-N-Boc-ala}^-$ provocou variações nos desvios químicos um pouco superiores relativamente ao enantiómero (R) . Apenas os sinais de H-3, NH-6 e NH-9 apresentam desvios para campo mais baixo, sendo que NH-6 apresenta a maior variação de desvio químico para os dois enantiómeros ($\Delta\delta \approx 1,350$ ppm), seguida de NH-9 ($\Delta\delta \approx 1,250$ ppm) e de H-3 ($\Delta\delta \approx 0,150$ ppm), respectivamente. Os dois sinais referentes aos prótons $\text{CH}_2\text{-10}$ parecem ter tendência para coalescer. Contudo, esse fenómeno não foi verificado até ao ponto termo da titulação, como se pode observar pelos espectros das Figuras 3.28 e 3.29, e ao contrário do observado para a interacção com o outro anião monocarboxilato estudado, AcO^- . À semelhança do verificado para AcO^- , não é visível desdobraimento dos sinais de H-14 e de H-17. O próton NH-a dos aniões (S) - e $(R)\text{-N-Boc-ala}^-$ desviou-se ligeiramente para campo mais baixo, com $\Delta\delta \approx 0,060$ ppm, enquanto que H-b se desviou $\Delta\delta \approx -0,045$ ppm no sentido oposto, concordantes com interacções com A_2Me_4 .

Os dados apresentados são concordantes com a formação de complexos com estequiometria 1:1 (confirmada pelo método de Job), e com constantes de associação

baixas: $K_{ass}(\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4 \cdot (S)\text{-}N\text{-Boc-ala}^-) = 58 (1) \text{ M}^{-1}$ e $K_{ass}(\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4 \cdot (R)\text{-}N\text{-Boc-ala}^-) = 42 (1) \text{ M}^{-1}$, que foram calculadas com base nos desvios químicos de todos os prótons de $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ com exceção de H-5' e H-17, e também considerando os de NH-a e H-b dos aniões. Os valores determinados indicam que $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ não permite a separação dos enantiómeros (*S*) e (*R*) de *N*-Boc-ala⁻. As associações com estes enantiómeros aniônicos apresentam estabilidades comparáveis às obtidas com o anião carboxilato monocarregado AcO⁻.

Na Figura 3.30 estão condensadas secções relevantes dos espectros do receptor livre e após a adição de quantidades conhecidas de ambos os enantiómeros (*S*)- e (*R*)-Ph-prop⁻.

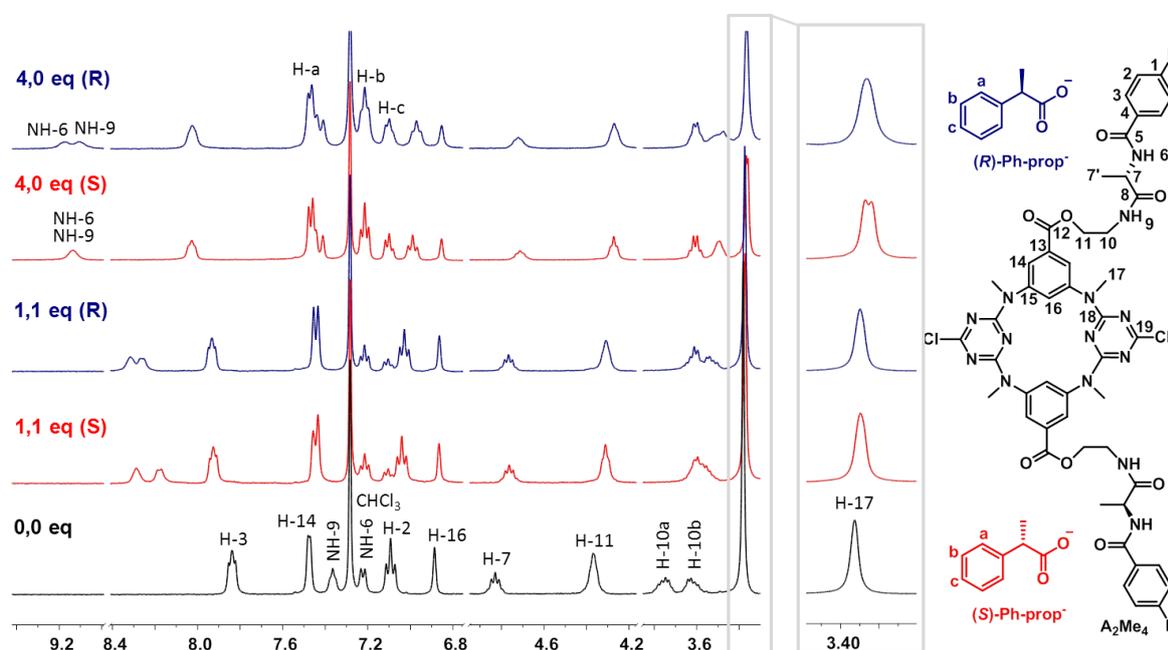


Figura 3.30 Secções δ 9,41 – 9,00, 8,41 – 6,77, 4,95 – 4,18 e 3,82 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ livre e após adição de 1,1 e 4,0 equivalentes de (*S*)-Ph-prop⁻ e (*R*)-Ph-prop⁻ com ampliação da zona δ 3,47 – 3,20 ppm.

Existem algumas diferenças na variação dos desvios químicos dos sinais dos prótons do receptor na presença dos diferentes enantiómeros. Como se pode observar na Figura 3.30, a variação dos desvios químicos dos sinais dos prótons NH-6 e NH-9 é ligeiramente mais pronunciada no caso do enantiómero (*R*). O sinal de H-3 apresenta desvios químicos ligeiramente superiores para campo mais baixo na presença do enantiómero (*R*)-Ph-prop⁻, sugerindo um favorecimento ténue deste complexo em

comparação com o complexo do enantiómero (*S*), como se pode constatar através do gráfico da Figura 3.31.

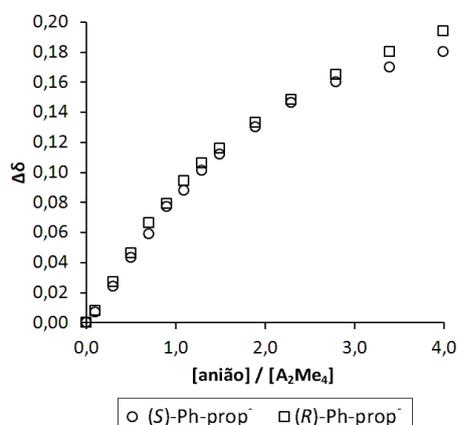


Figura 3.31 Variação do desvio químico de H-3 de **A₂Me₄** em função da quantidade relativa de (*S*)-Ph-prop⁻ e (*R*)-Ph-prop⁻ em CDCl₃.

Através dos espectros da Figura 3.30 pode ainda observar-se que existe uma ligeira distorção da estrutura do macrociclo sugerida pela ligeira separação do sinal dos prótons H-14. Contudo, esta não pode ser quantificada devido a sobreposição com o sinal dos prótons H-a dos aniões. Os sinais dos prótons H-a, H-b e H-c apresentam variações ligeiras ($-0,010 \text{ ppm} < \Delta\delta < -0,023 \text{ ppm}$) para campo mais alto, concordantes com a formação de associações com **A₂Me₄**.

Em ambos os casos há formação de complexos com estequiometria 1:1, como determinado pelo método de Job. Com base nas variações dos desvios observados para os prótons H-2, H-3, NH-6, H-7, NH-9, H-11, H-14b, H-16 e H-17a foram calculadas as constantes de associação K_{ass} de 204 (1) e 217 (1) M⁻¹ para **A₂Me₄**·(*S*)-Ph-prop⁻ e **A₂Me₄**·(*R*)-Ph-prop⁻, respectivamente. Os valores obtidos são comparáveis e estão de acordo com o esperado tendo em conta a ligeira diferença de desvios químicos apresentada na Figura 3.31 para o sinal de H-3 na presença de cada enantiómero.

O reconhecimento selectivo de (*S,S*)-tart²⁻ e do seu enantiómero (*R,R*) por **A₂Me₄** foi também estudado por RMN ¹H, encontrando-se representadas na Figura 3.32 as secções dos espectros correspondentes que contêm os sinais mais relevantes para a elucidação da associação.

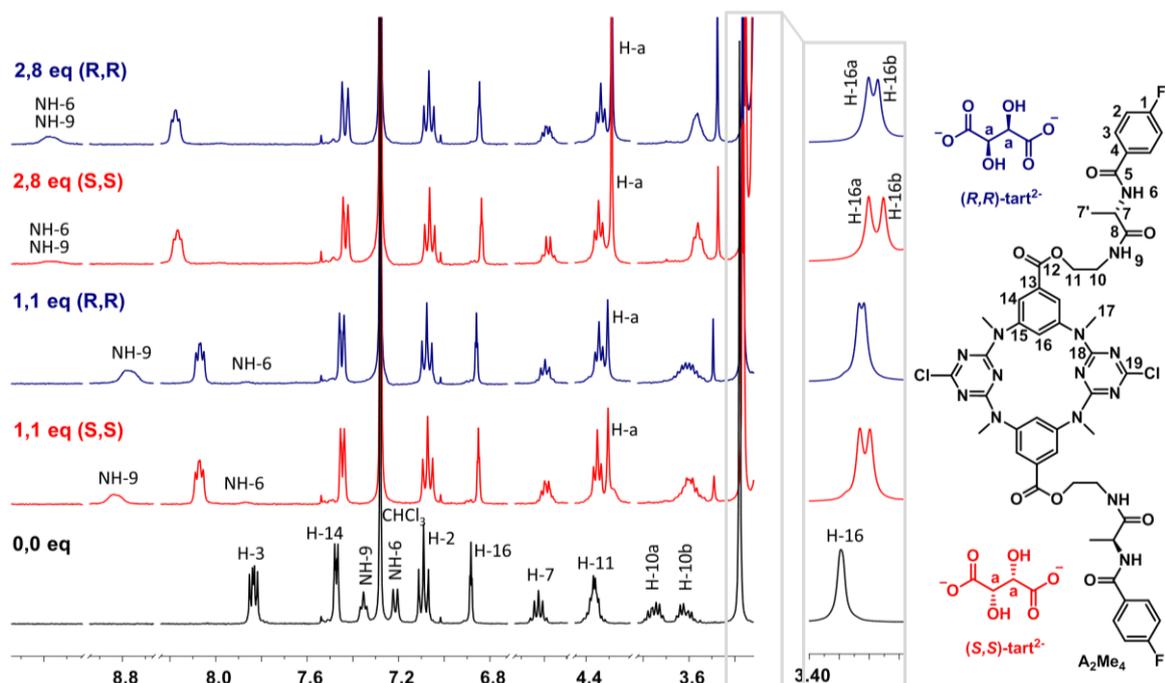


Figura 3.32 Secções δ 9,52 – 9,22, 8,93 – 8,69, 8,21 – 6,77, 4,81 – 4,70, 4,43 – 4,20 e 3,82 – 3,32 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $(R,R)\text{-tart}^{2-}$ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,32 ppm.

Através dos espectros obtidos foi possível verificar que os sinais dos prótons NH-6, NH-9 e H-3 apresentam uma cinética ligeiramente mais rápida na presença de $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ pois o declive das curvas obtidas para variação dos desvios químicos destes prótons em função da concentração de anião é um pouco mais acentuado comparativamente ao obtido para as curvas análogas traçadas na presença do seu enantiómero. Este facto encontra-se representado graficamente para H-3 na Figura 3.33, e sugere que a associação formada com o enantiómero (S,S) é ligeiramente mais estável.

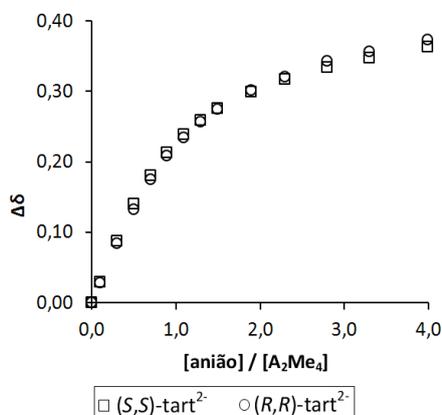


Figura 3.33 Representação gráfica da variação dos desvios químicos de H-3 de A_2Me_4 em função da concentração de $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $(R,R)\text{-tart}^{2-}$ em CDCl_3 .

À semelhança do observado para as associações de $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ com outros aniões, analisadas anteriormente, o sinal dos prótons H-11 coalescem entre si num tripleto, tornando-se magneticamente equivalentes após a adição de 1,1 equivalentes dos enantiómeros de tart^{2-} , como ilustrado na Figura 3.32. Nesta figura é também perceptível que os sinais referentes aos prótons H-a do anião se desviam ligeiramente ($\Delta\delta = -0,038$ ppm) para campo mais alto. A formação de complexos com estequiometria 1:1 entre $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ e ambos os enantiómeros de tart^{2-} foi confirmada pelo método de Job. Com base nas variações de desvio químico dos sinais de todos os prótons de $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$, com excepção de H-17, e também dos sinais de H-a de ambos os enantiómeros, determinaram-se constantes de afinidade de $1081 (1) \text{ M}^{-1}$ e $760 (1) \text{ M}^{-1}$ para as associações com $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $(R,R)\text{-tart}^{2-}$, respectivamente. Estes valores de K_{ass} são bastante superiores ao observado para a associação com suc^{2-} ($170 (1) \text{ M}^{-1}$), o dicarboxilato com o mesmo número de átomos de carbono. Simulações de dinâmica molecular das associações com os enantiómeros de tart^{2-} sugerem que o reconhecimento molecular de ambos os aniões ocorre de modo semelhante ao descrito anteriormente para os aniões dicarboxilato não quirais, nomeadamente através de ligações por ponte de hidrogénio do tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$ entre os grupos carboxilato e os prótons amida do receptor, como se observa nas Figuras 3.34.a) e b). Não existem evidências da intervenção dos grupos hidroxilo dos enantiómeros aniónicos na estabilização as associações, pelo que, muito provavelmente, a ligeira diferença nos valores de K_{ass} reflecte diferenças entálpicas e entrópicas entre os enantiómeros, e entre estes e suc^{2-} .

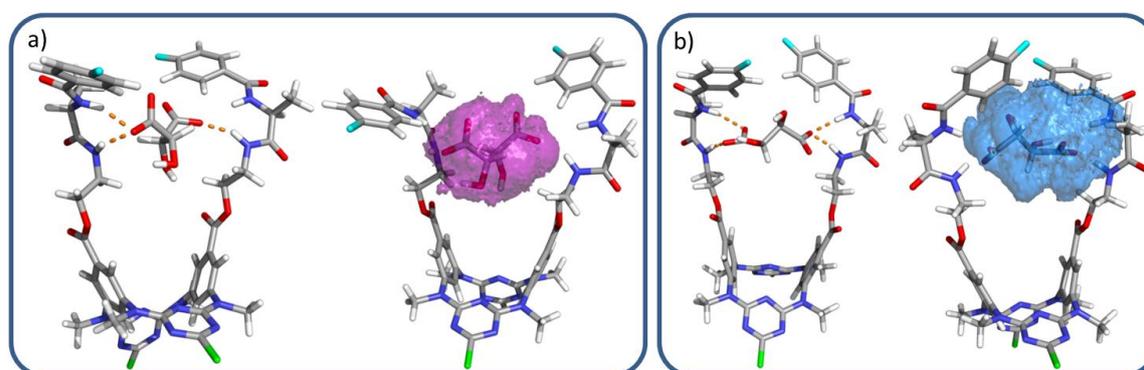


Figura 3.34 Cenários de ligação das associações de $\mathbf{A}_2\mathbf{Me}_4$ com os aniões a) $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e b) $(R,R)\text{-tart}^{2-}$ com os respectivos histogramas (roxo e azul, respectivamente) construídos com as posições ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular. A cor-de-laranja estão desenhadas as ligações do tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}$.

3.2.2 A_2Me_4 e aniões de isómeros geométricos

Na Figura 3.35 encontram-se secções relevantes dos espectros referentes à interacção de A_2Me_4 com os isómeros geométricos male²⁻ (*cis*) e fum²⁻ (*trans*).

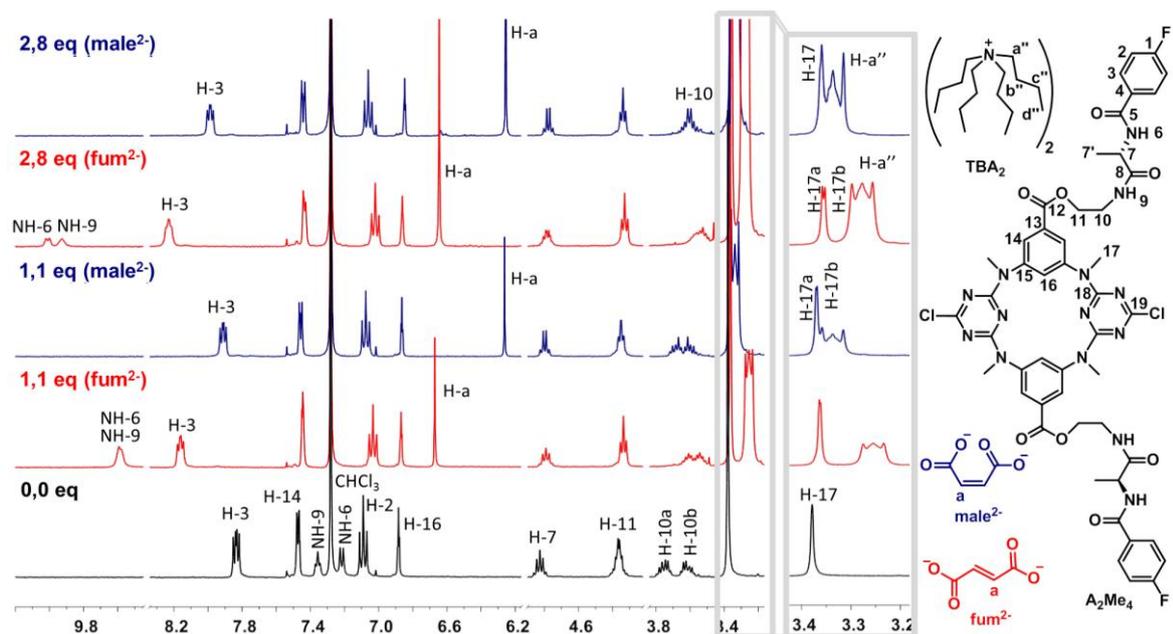


Figura 3.35 Secções δ 10,00 – 9,62, 8,26 – 6,19, 4,75 – 4,51 e 3,81 – 3,29 ppm dos espectros de RMN ¹H em CDCl₃ de A_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de fum²⁻ e male²⁻ com ampliação da zona δ 3,41 – 3,18 ppm.

Enquanto que no caso da associação com fum²⁻ os sinais dos prótons amídicos de A_2Me_4 sofrem uma diminuição considerável da sua intensidade ao longo da titulação até ao ponto termo, no caso do male²⁻ estes tornam-se indistinguíveis do ruído de fundo do espectro após a adição dos primeiros 1,1 equivalentes de anião. Este comportamento poderá estar relacionado com uma permuta dos prótons amídicos entre o átomo de azoto correspondente e os átomos de oxigénio dos grupos carboxilato, considerando que não se observa um deslocamento para campo mais baixo dos sinais destes prótons consistente com desprotonação dos grupos N-H.

Todos os sinais de A_2Me_4 apresentam variação de desvio químico bastante superiores na associação com fum²⁻ do que com male²⁻, como se pode constatar no gráfico da Figura 3.36 para o sinal de H-3. De forma concordante, o sinal dos prótons H-a de fum²⁻ e male²⁻ apresenta uma variação de desvio químico de -0,055 e -0,019 ppm, respectivamente.

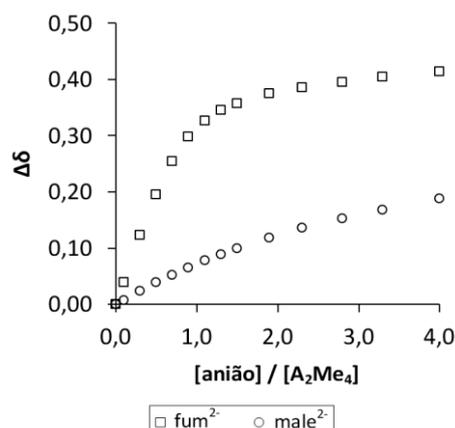


Figura 3.36 Variação dos desvios químicos de H-3 de **A₂Me₄** em função da quantidade relativa de fum²⁻ e male²⁻ em CDCl₃.

A separação dos sinais dos prótons H-14 é ligeiramente mais acentuada com male²⁻, mas a dos sinais de H-17 é mais notória com fum²⁻. Em ambos os casos, os sinais de H10 e H-11 coalescem.

Os dois complexos apresentam uma estequiometria 1:1, determinada a partir do método de Job, cuja representação gráfica para o sinal de H-3 se apresenta na Figura 3.37 para **A₂Me₄·fum²⁻**.

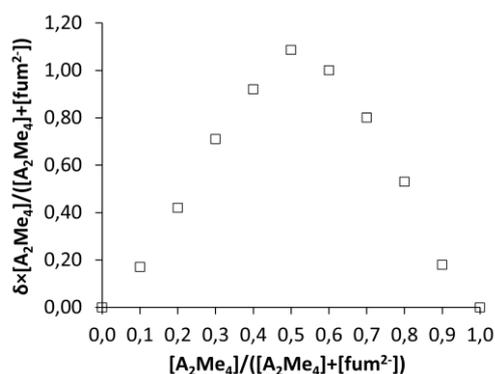


Figura 3.37 Gráfico de Job para a associação **A₂Me₄·fum²⁻** em CDCl₃.

Com base na variação de desvio químico dos prótons H-2, H-3, H-7, H-7', H-10b e H-11 de **A₂Me₄** e de H-a dos aniões foram determinados valores de K_{ass} de 4920 (1) M⁻¹ para **A₂Me₄·fum²⁻** e 89 (1) M⁻¹ para **A₂Me₄·male²⁻**, que correspondem a um factor de selectividade do receptor para fum²⁻ de 55 vezes.

Simulações de dinâmica molecular mostraram que, a nível molecular, ambos os aniões são reconhecidos de modo cooperativo pelos dois braços receptor como ilustrado na Figura 3.38. Um átomo de oxigénio de um grupo carboxilato estabelece simultaneamente duas ligações N-H...O com os grupos amida de um braço, não existindo permuta de grupos carboxilato entre braços de acordo com as fracções de ligações por ponte de hidrogénio (Tabela 3.5). Contudo, no caso do maleato, cada par de ligações bifurcadas é assegurado apenas por um átomo de oxigénio com distâncias médias N...O inferiores a 3.0 Å e desvios padrão relativamente pequenos (Tabela 3.6). Em contraste, no caso do fumarato, as duas ligações por ponte de hidrogénio estabelecidas por cada grupo carboxilato são asseguradas alternadamente pelos dois átomos de oxigénio, reflectindo-se em distâncias N...O e desvios padrão respectivos relativamente grandes (Tabela 3.6). As dimensões das ligações de hidrogénio para os aniões fum²⁻ e male²⁻ parecem ser contraditórias com os valores das respectivas constantes de estabilidade, sugerindo de novo que efeitos associados com as componentes entrópicas e entálpicas são cruciais na determinação da energia livre de associação.

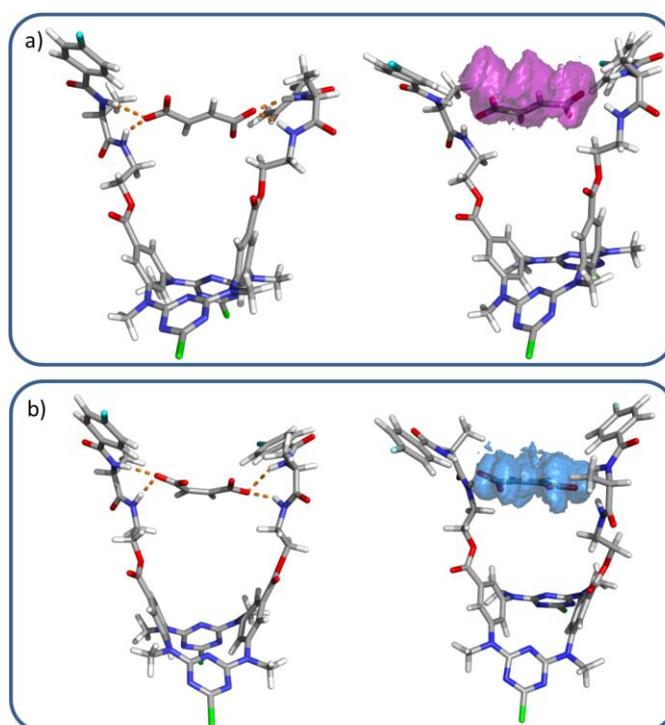


Figura 3.38 Cenários de ligação representativos das simulações de dinâmica molecular (esq.) das associações A_2Me_4 com a) fum²⁻ e b) male²⁻, conjuntamente com os histogramas (dir.) construídos com as posições ocupadas sucessivamente pelos aniões durante 50 ns de simulação. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se representadas a cor de laranja.

Tabela 3.5 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O para os complexos de **A₂Me₄** com os aniões fum²⁻ e male²⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.

fum²⁻														
		Braço A			Total A			Braço B			Total B		Total	
N-1	O-1	0,54	N-2	O-1	0,46	1,00	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	1,00
	O-2	0,28		O-2	0,28	0,56		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,56
	O-3	0,00		O-3	0,00	0,00		O-3	0,44		O-3	0,32	0,76	0,76
	O-4	0,00		O-4	0,00	0,00		O-4	0,45		O-4	0,29	0,74	0,74
<i>Total</i>		<i>0,82</i>		<i>0,74</i>	<i>1,56</i>		<i>0,89</i>		<i>0,61</i>	<i>1,50</i>	3,06			
male²⁻														
		Braço A			Total A			Braço B			Total B		Total	
N-1	O-1	0,88	N-2	O-1	0,59	1,47	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	1,47
	O-2	0,01		O-2	0,01	0,02		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,02
	O-3	0,00		O-3	0,00	0,00		O-3	0,03		O-3	0,02	0,05	0,05
	O-4	0,00		O-4	0,00	0,00		O-4	0,88		O-4	0,69	1,57	1,57
<i>Total</i>		<i>0,89</i>		<i>0,60</i>	<i>1,49</i>		<i>0,91</i>		<i>0,71</i>	<i>1,62</i>	3,11			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

Tabela 3.6 Distâncias N...O médias das ligações por ponte de hidrogénio N-H...O entre **A₂Me₄** e os aniões fum²⁻ e mal²⁻ monitorizadas durante 50 ns de simulação.

fum²⁻					
		Distância média N...O (Å)		σ	Intervalo de distâncias N...O (Å)
Braço A	N-1	O-1	3,26	0,61	[2,52 – 5,56]
		O-2	3,55	0,64	[2,56 – 5,33]
	N-2	O-1	3,42	0,69	[2,55 – 5,32]
		O-2	3,80	0,79	[2,55 – 5,70]
Braço B	N-3	O-3	3,72	0,97	[2,54 – 6,55]
		O-4	3,78	0,99	[2,54 – 5,81]
	N-4	O-3	3,72	0,97	[2,54 – 6,55]
		O-4	3,68	0,75	[2,55 – 5,48]
male²⁻					
		Distância média N...O (Å)		σ	Intervalo de distâncias N...O (Å)
Braço A	N-1	O-1	2,84	0,12	[2,49 – 4,34]
		O-2	3,68	0,40	[2,58 – 5,31]
	N-2	O-1	2,98	0,18	[2,57 – 4,61]
		O-2	3,88	0,48	[2,68 – 5,70]
Braço B	N-3	O-3	4,68	0,40	[2,61 – 5,67]
		O-4	2,84	0,18	[2,48 – 4,86]
	N-4	O-3	4,41	0,38	[2,58 – 5,54]
		O-4	2,97	0,26	[2,56 – 5,49]

Distâncias calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

3.2.3 U₂Me₄ e aniões de enantiómeros

Nas Figuras 3.39 e 3.40 encontram-se secções dos espectros de RMN ¹H resultantes dos estudos de (*S*)-*N*-Boc-ala⁻ e (*R*)-*N*-Boc-ala⁻ com U₂Me₄ relevantes para a compreensão destas interações.

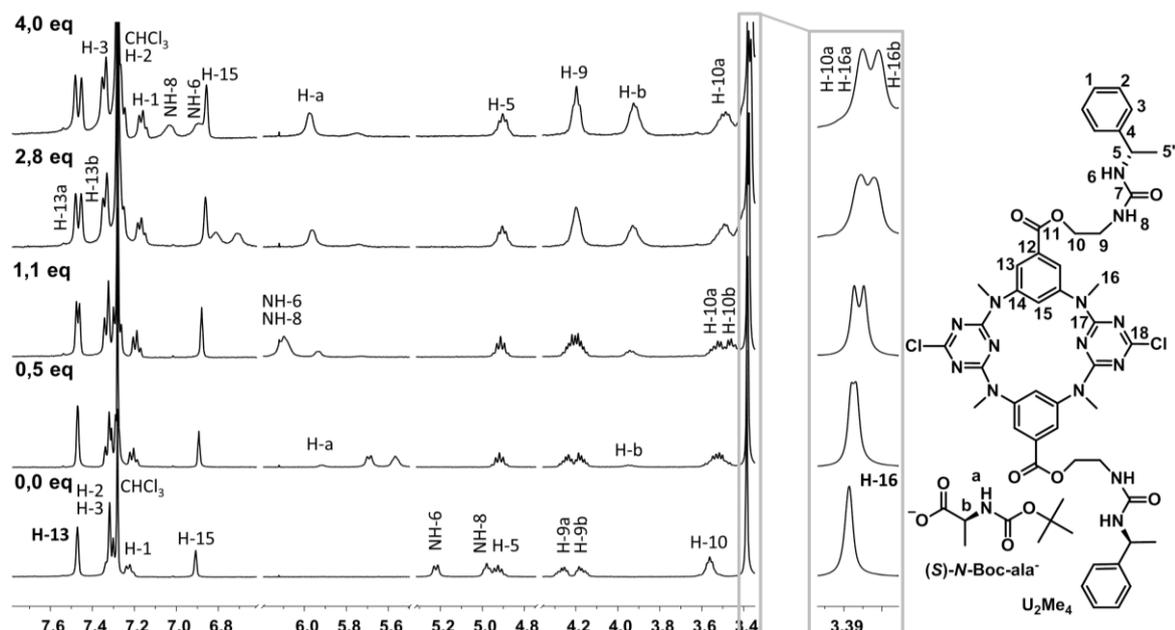


Figura 3.39 Secções δ 7,80 – 6,61, 6,19 – 5,52, 5,21 – 4,78 e 4,32 – 3,36 ppm dos espectros de RMN ¹H em CDCl₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de (*S*)-*N*-Boc-ala⁻ com ampliação da zona δ 4,41 – 3,36 ppm.

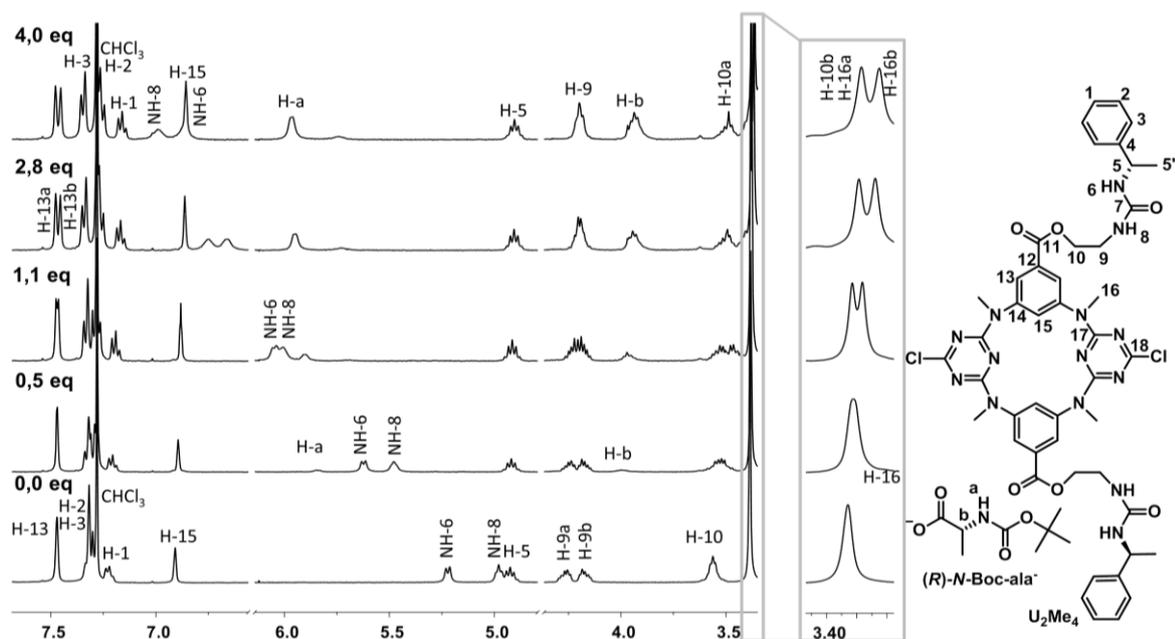


Figura 3.40 Secções δ 7,68 – 6,56, 6,14 – 4,80 e 4,34 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ¹H em CDCl₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de (*R*)-*N*-Boc-ala⁻, com ampliação da zona δ 3,41 – 3,35 ppm.

À semelhança do observado nos estudos de associação do macrociclo **A₂Me₄** com estes aniões, não existem diferenças significativas entre os dados obtidos no reconhecimento dos dois enantiómeros por **U₂Me₄**. Em ambos os estudos, o sinal dos prótons NH-8 apresenta a maior variação de desvio químico para campo mais baixo, seguida de NH-6 e H-3, sugerindo que se formam ligações por ponte de hidrogénio com o anião. Há perda de simetria por parte do receptor, caracterizada pelo desdobramento dos sinais dos prótons H-13 e H-16. Enquanto que os tripletos de H-13a e H-13b se deslocam nos espectros em sentidos opostos, os dois singuletos de H-16 desviam-se para campo mais alto. A flexibilidade dos grupos metileno CH₂-9 e CH₂-10 dos braços de **U₂Me₄** é evidenciada pela coalescência do sinal dos primeiros num tripleto, enquanto que o sinal dos segundos se desdobra em dois multipletos, H-10a e H-10b, parcialmente sobreponíveis com as ressonâncias de H-16.

À semelhança dos sinais dos prótons NH do receptor, os sinais dos prótons NH-a do grupo carbamato de ambos os enantiómeros também sofrem variações para campo mais baixo, na ordem de $\Delta\delta_{\text{H-a}} \approx 0,100$ ppm, sugerindo que se estabelecem interações fracas do tipo N-H...O. Por sua vez, os sinais dos prótons H-b sofrem um desvio para campo mais alto de $\Delta\delta_{\text{H-b}} = -0,050$ ppm para ambos os aniões.

Através do método de Job foi determinado que ambos os complexos apresentam uma estequiometria 1:1. Os valores de K_{ass} de $231 (1) \text{ M}^{-1}$ e $208 (1) \text{ M}^{-1}$ para as associações com (*S*)- e (*R*)-*N*-Boc-ala⁻, respectivamente, calculados com a variação de desvio químico dos prótons H-1, H-2, H-3, H-5, H-5', NH-6, NH-8, H-9a, H-10a, H-10b e H-15 do receptor e também dos prótons NH-a e H-b dos aniões, mostram que **U₂Me₄** não reconhece selectivamente estes aniões. Este resultado sugere que os braços do macrociclo são demasiado flexíveis para reconhecerem enantioselectivamente estes aniões. Por outro lado, as interações sugeridas pelo deslocamento do sinal referente aos prótons NH-a destes aniões poderão ser responsáveis pelas ligeiras diferenças na força destas associações quando comparadas com a formada entre **U₂Me₄** e o anião monocarboxilato AcO⁻ ($K_{\text{ass}} = 94 \text{ M}^{-1}$).

A Figura 3.41 mostra as secções dos espectros de RMN ^1H correspondentes às variações nos sinais de protões seleccionados de U_2Me_4 ocorridas ao longo das titulações com os aniões dos enantiómeros (*R*)- e (*S*)-Ph-prop $^-$.

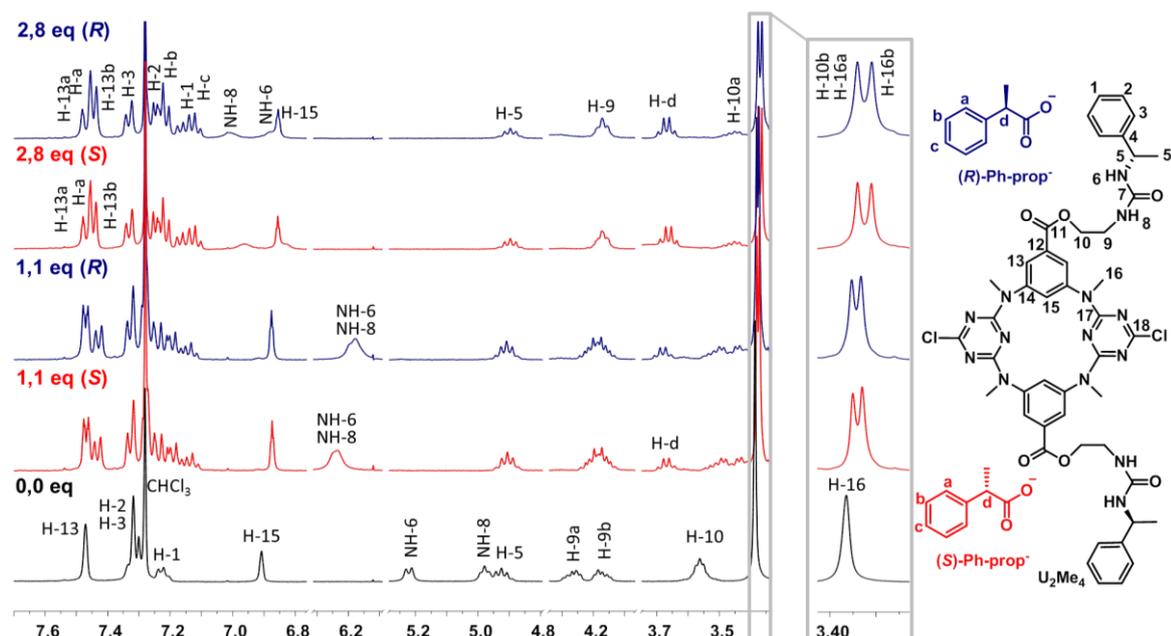


Figura 3.41 Secções δ 7,80 – 6,75, 6,31 – 6,09, 5,28 – 4,79, 4,32 – 4,08 e 3,72 – 3,33 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de (*S*)-Ph-prop $^-$ e (*R*)-Ph-prop $^-$, com ampliação da zona δ 3,41 – 3,33 ppm.

Existe um desvio mais pronunciado dos sinais dos protões NH, bem como dos de H-5 e de H-9 de U_2Me_4 , na presença de (*S*)-Ph-prop $^-$ comparativamente ao seu enantiómero. Os sinais dos protões dos aniões também apresentam variações distintas dos seus desvios químicos, como é visível para H-d nos espectros da Figura 3.41. Uma vez que os sinais de H-13a e H-13b ficam temporariamente sobrepostos com o sinal dos protões H-a no decorrer de ambas as titulações não foi possível observar com exactidão o percurso dos seus desvios químicos com a adição dos aniões. Contudo, os desvios químicos destes sinais no ponto termo da titulação não apresentam diferenças consideráveis. Por sua vez, o sinal de H-3 não apresentou variações significativas de desvio químico em ambos os casos, pelo que alternativamente é apresentada no gráfico

da Figura 3.42 a variação de desvio químico do sinal de NH-6, para campo mais alto, em função da concentração dos aniões.

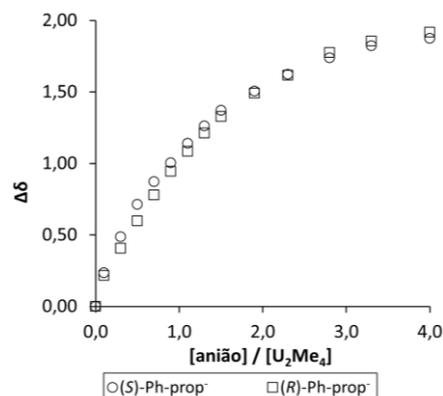


Figura 3.42 Variação dos desvios químicos de NH-6 de **U₂Me₄** em função da concentração de (*S*)-Ph-prop⁻ e (*R*)-Ph-prop⁻ em CDCl₃.

Os declives das curvas representadas na Figura 3.42 sugerem que os protões NH-6 de **U₂Me₄** sentem de forma mais acentuada o anião (*S*)-Ph-prop⁻ do que o seu enantiómero (*R*). Deste modo, e utilizando os desvios químicos dos protões H-1, H-2, H-5, NH-6, NH-8, H-9a, H-9b, H-10a e H-15, o valor de K_{ass} calculado para a associação de **U₂Me₄** com (*S*)-Ph-prop⁻ ($338 (1) \text{ M}^{-1}$) é superior ao da associação com (*R*)-Ph-prop⁻ ($207 (1) \text{ M}^{-1}$) para um modelo receptor/substrato 1:1 (confirmado pelo método de Job). Estas constantes de associação, relativamente baixas, são consistentes com o reconhecimento dos aniões por um único grupo carboxilato. A pequena diferença entre constantes indica que **U₂Me₄** não efectua reconhecimento enantiosselectivo destes aniões, possivelmente devido à flexibilidade dos braços.

Na Figura 3.43 encontram-se secções dos espectros de RMN ¹H dos estudos de associação de **U₂Me₄** com (*S,S*)-tart²⁻ e (*R,R*)-tart²⁻ relevantes para a compreensão do respectivo processo de reconhecimento molecular.

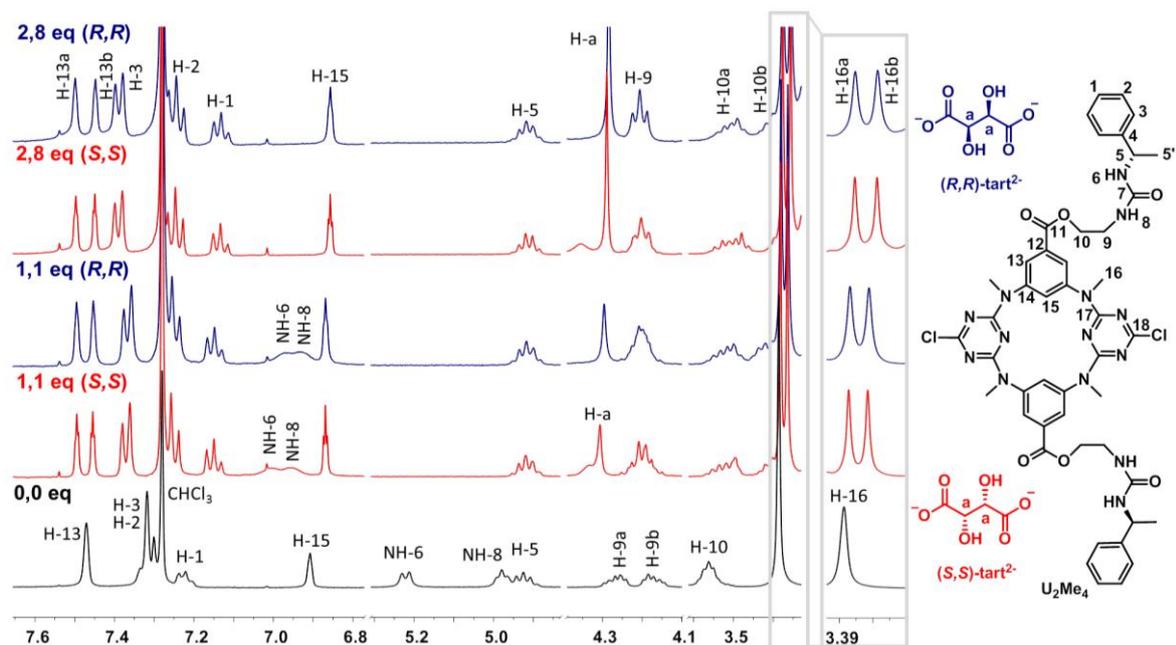


Figura 3.43 Secções δ 7,65 – 6,78, 5,31 – 4,87, 4,39 – 4,10 e 3,51 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $(R,R)\text{-tart}^{2-}$, com ampliação da zona δ 3,40 – 3,33 ppm.

Na presença de cada um destes enantiómeros observa-se o desdobramento dos sinais de H-13 e H-16 do receptor após a adição de apenas 0,3 equivalentes de anião, sugerindo uma alteração de geometria algo pronunciada. A partir da adição de 1,1 equivalentes de anião, os sinais dos prótons NH sobrepuseram-se com os sinais dos prótons aromáticos e de seguida tornaram-se indistinguíveis do ruído de fundo, pelo que não foi possível segui-los até ao final da titulação nem utilizá-los no cálculo das constantes de associação. Contudo, até este ponto, as variações de desvio químico observadas para estes sinais foram superiores na presença do enantiómero $(S,S)\text{-tart}^{2-}$. Esta interacção diferenciada foi também observada para os sinais dos prótons H-3 (Figura 3.44), H-2 e H-15, entre outros, e sugere a formação de uma associação ligeiramente mais forte com o enantiómero (S,S) comparativamente a (R,R) . Complementarmente, observa-se um deslocamento mais pronunciado para campo mais alto dos sinais dos prótons dos dois aniões, com $\Delta\delta = -0,022$ ppm para $(R,R)\text{-tart}^{2-}$ e $\Delta\delta = -0,049$ ppm para $(S,S)\text{-tart}^{2-}$. De forma consistente, e utilizando os dados relativos aos prótons H-1, H-2, H-3, H-5', H-9a, H-10a, H-13b, H-15 de U_2Me_4 , e de H-a dos aniões, foram determinados valores de K_{ass} de 2252 (1) e 2090 (1) M^{-1} para $\text{U}_2\text{Me}_4 \cdot (S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $\text{U}_2\text{Me}_4 \cdot (R,R)\text{-tart}^{2-}$, respectivamente. A estequiometria das associações foi determinada através do método de Job.

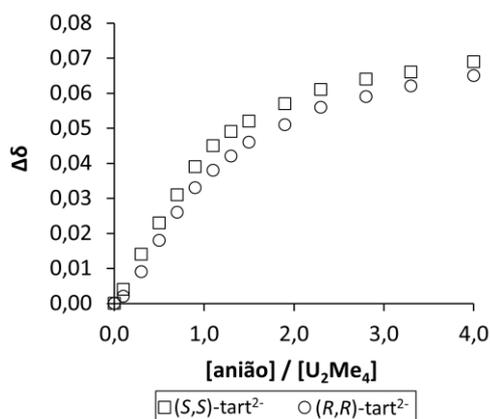


Figura 3.44 Variação dos desvios químicos de H-3 de U_2Me_4 em função da quantidade relativa de $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e $(R,R)\text{-tart}^{2-}$ em CDCl_3 .

As associações formadas em ambos os casos são mais fortes comparativamente à formada com o anião suc^{2-} ($K_{\text{ass}} = 983 \text{ M}^{-1}$), o qual possui uma cadeia alifática não substituída com o mesmo número de átomos de carbono. Por outro lado, nas simulações de dinâmica molecular entre U_2Me_4 e os dois enantiómeros, e à semelhança do observado com A_2Me_4 , o reconhecimento molecular de ambos os aniões ocorre através de ligações por ponte de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{O}$ estabelecidas fundamentalmente com os grupos carboxilato dos aniões. Ou seja, mais uma vez a estabilidade relativa das associações reflecte outros efeitos, como por exemplo, solvatações diferentes dos aniões. Este comportamento dinâmico encontra-se ilustrado na Figura 3.45, com estruturas ilustrativas das associações conjuntamente com os histogramas construídos com o espaço percorrido por cada um dos enantiómeros durante as respectivas simulações.

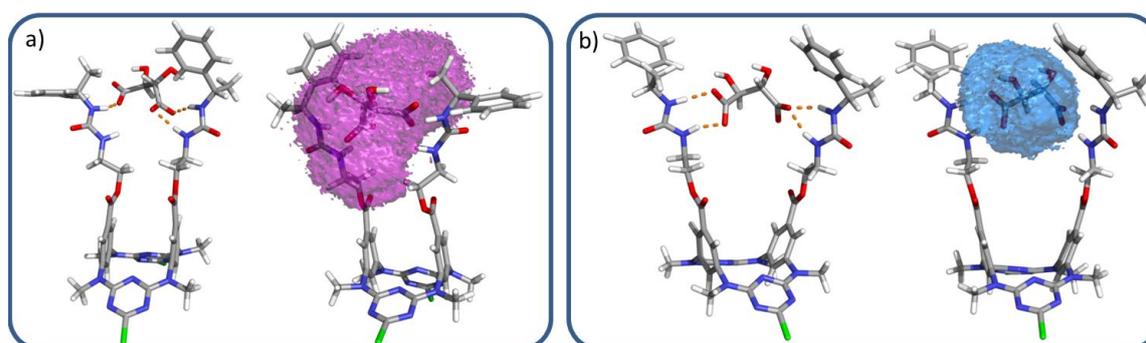


Figura 3.45 Estruturas representativas das associações de U_2Me_4 com os aniões a) $(S,S)\text{-tart}^{2-}$ e b) $(R,R)\text{-tart}^{2-}$ e os respectivos histogramas (respectivamente a roxo e azul) construídos com as posições ocupadas pelos aniões durante a simulação de dinâmica molecular. A cor-de-laranja estão desenhadas as ligações por ponte de hidrogénio do tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}$.

3.2.4 U₂Me₄ e aniões de isómeros geométricos

A Figura 3.46 contém secções relevantes dos espectros de RMN ¹H dos estudos de reconhecimento dos isómeros geométricos male²⁻ (*cis*) e fum²⁻ (*trans*) por U₂Me₄.

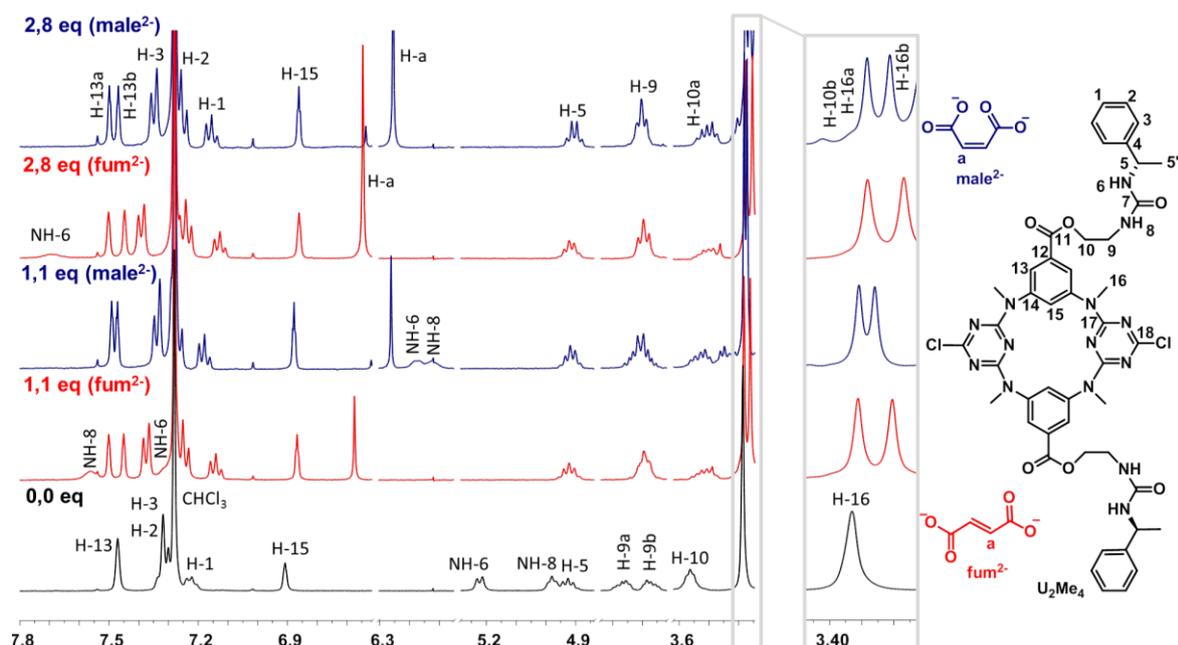


Figura 3.46 Secções δ 7,80 – 6,62, 6,30 – 6,05, 5,29 – 4,84, 4,33 – 4,12 e 3,62 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ¹H em CDCl₃ de U₂Me₄ livre e após adição de 1,1 e 2,8 equivalentes de fum²⁻ e male²⁻, com ampliação da zona δ 3,41 – 3,35 ppm.

Em geral, os sinais dos prótons de U₂Me₄ apresentam variações mais pronunciadas na presença do anião fum²⁻ comparativamente com ao isómero geométrico male²⁻. Este comportamento está representado graficamente para o sinal de H-3 na Figura 3.47.

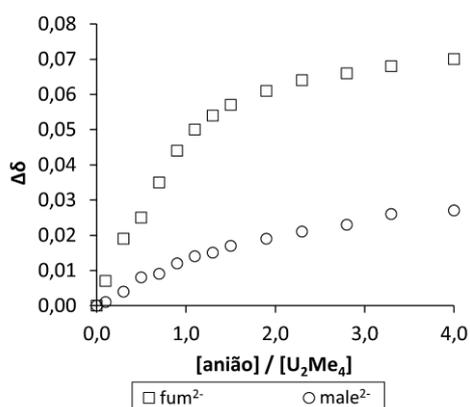


Figura 3.47 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de U₂Me₄ em função da quantidade relativa de fum²⁻ e male²⁻ em CDCl₃.

De modo semelhante ao observado para os estudos análogos com **A₂Me₄**, os prótons dos grupos ureia de **U₂Me₄** tornam-se indistinguíveis da linha de base do espectro na presença do anião male²⁻. Este fenómeno ocorre após a adição de 2,3 equivalentes de anião, e sugere que ocorre uma permuta destes prótons entre o átomo de azoto correspondente e os átomos de oxigénio dos grupos carboxilato. Adicionalmente, os sinais de H-13 e H-16 desdobram-se mais acentuadamente na associação com fum²⁻, consistentes com uma distorção mais pronunciada da estrutura do macrociclo. É também observado que os prótons H-a dos aniões se deslocam distintamente para campo mais alto, com $\Delta\delta = -0,097$ (fum²⁻) e $-0,012$ ppm (male²⁻).

De acordo com as variações dos desvios químicos acima descritas é esperado que as constantes de afinidade do receptor para os dois isómeros geométricos sejam bastante diferentes. De facto, os valores calculados de K_{ass} de $4007 (1) \text{ M}^{-1}$ e $481 (1) \text{ M}^{-1}$ para as associações 1:1 de **U₂Me₄** com fum²⁻ e male²⁻, respectivamente, indicam claramente que existe selectividade para o primeiro. De salientar que estes valores foram determinados com base na variação de desvio químico dos sinais de H-1, H-2, H-3, H-5', NH-6, NH-8, H-13b e H-15 de **U₂Me₄** e de H-a dos enantiómeros, complementados pelos de H-9a, H-9b, H-10a e H-10b para a associação com male²⁻.

À semelhança dos aniões dicarboxilato de cadeia alifática, os aniões fumarato e maleato encontram-se localizados entre os braços do receptor, como se pode constatar através das estruturas representativas das associações e histogramas dos respectivos aniões, obtidos por simulações de dinâmica molecular, na Figura 3.48. Em ambos os casos, cada um dos grupos ureia interactua com os átomos de oxigénio de um grupo carboxilato dos aniões estabelecendo ligações por ponte de hidrogénio.

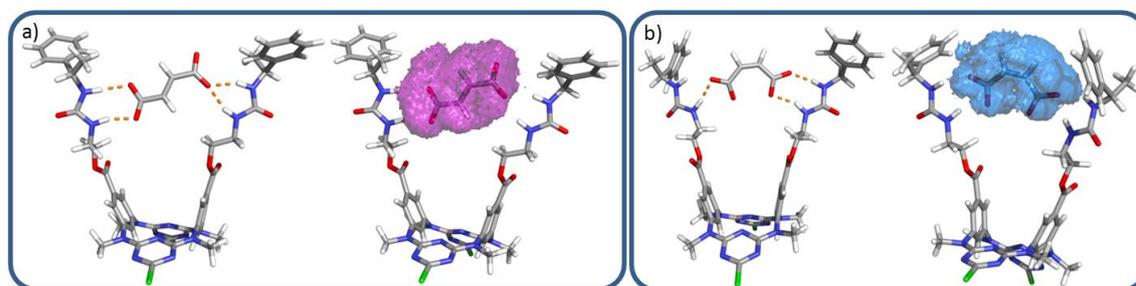


Figura 3.48 Cenários de ligação representativos das simulações de dinâmica molecular (esq.) das associações de **U₂Me₄** com a) fum²⁻ e b) male²⁻ conjuntamente com os histogramas (dir., a roxo e azul, respectivamente) construídos com as posições ocupadas sucessivamente pelos aniões durante a simulação. As ligações NH...O encontram-se representadas a cor de laranja.

No caso do fumarato, a associação é mantida em média por três ligações do tipo N-H...O lineares complementadas por ligações bifurcadas intermitentes, podendo o receptor estabelecer com o anião quatro (ver Figura 3.48) ou cinco ligações do mesmo tipo durante a simulação. O reconhecimento de maleato por U_2Me_4 ocorre de modo equivalente com um número médio de ligações por ponte de hidrogénio de 3 aumentando esporadicamente para 6 (duas lineares e quatro bifurcadas) durante períodos muito curtos de simulação. A fracção total de ligações por ponte de hidrogénio de U_2Me_4 com maleato (2,7) é ligeiramente superior à observada para a associação análoga com fumarato (2,5), não espelhando as respectivas constantes de estabilidade (Tabela 3.7). De forma consistente, as distâncias N...O para o complexo com $male^{2-}$ são mais curtas e os respectivos desvios padrão mais pequenos do que os observados para o complexo com fum^{2-} , como é evidente a partir dos dados da Tabela 3.8. Nestas condições, a afinidade preferencial do receptor para o anião fumarato parece estar em efeitos de solvatação e entrópicos, e não apenas com a força das interações N-H...O.

Tabela 3.7 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O para os complexos de U_2Me_4 com os aniões fum^{2-} e $male^{2-}$ monitorizadas para 50 ns de simulação.

fum^{2-}														
		Braço A			Total A		Braço B			Total B		Total		
N-1	O-1	0,62	N-2	O-1	0,12	0,74	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	0,74
	O-2	0,19		O-2	0,34	0,53		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,53
	O-3	0,00		O-3	0,00	0,00		O-3	0,06		O-3	0,20	0,26	0,26
	O-4	0,00		O-4	0,00	0,00		O-4	0,75		O-4	0,21	0,96	0,96
<i>Total</i>		<i>0,81</i>		<i>0,46</i>	<i>1,27</i>		<i>0,81</i>		<i>0,41</i>	<i>1,22</i>	2,49			

$male^{2-}$														
		Braço A			Total A		Braço B			Total B		Total		
N-1	O-1	0,54	N-2	O-1	0,03	0,57	N-3	O-1	0,00	N-4	O-1	0,00	0,00	0,57
	O-2	0,25		O-2	0,58	0,83		O-2	0,00		O-2	0,00	0,00	0,83
	O-3	0,00		O-3	0,00	0,00		O-3	0,43		O-3	0,01	0,44	0,44
	O-4	0,00		O-4	0,00	0,00		O-4	0,32		O-4	0,55	0,87	0,87
<i>Total</i>		<i>0,79</i>		<i>0,61</i>	<i>1,40</i>		<i>0,75</i>		<i>0,56</i>	<i>1,31</i>	2,71			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

Tabela 3.8 Distâncias N...O médias das ligações por ponte de hidrogénio N-H...O entre **U₂Me₄** e os aniões fum²⁻ e male²⁻ monitorizadas durante 50 ns de simulação.

		fum ²⁻		
		Distância média N...O (Å)	σ	Intervalo de distâncias N...O (Å)
N-1	O-1	2,94	0,19	[2,53 – 4,84]
	O-2	3,65	0,70	[2,60 – 6,39]
N-2	O-1	3,73	0,54	[2,59 – 6,08]
	O-2	3,33	0,55	[2,59 – 5,91]
N-3	O-3	4,30	0,63	[2,63 – 6,40]
	O-4	2,89	0,16	[2,55 – 4,57]
N-4	O-3	3,73	0,61	[2,54 – 6,23]
	O-4	3,26	0,42	[2,54 – 5,67]
		male ²⁻		
		Distância média N...O (Å)	σ	Intervalo de distâncias N...O (Å)
N-1	O-1	3,02	0,26	[2,57 – 5,40]
	O-2	3,29	0,43	[2,57 – 6,07]
N-2	O-1	3,95	0,44	[2,57 – 6,46]
	O-2	3,02	0,30	[2,55 – 5,23]
N-3	O-3	3,08	0,31	[2,50 – 6,38]
	O-4	3,19	0,35	[2,60 – 7,89]
N-4	O-3	4,04	0,43	[2,68 – 6,05]
	O-4	3,00	0,21	[2,55 – 7,10]

Distâncias calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

Na Tabela 3.9 encontram-se resumidos os valores das constantes de afinidade calculados para as associações formadas entre os azacalix[2]areno[2]triazinas **A₂Me₄** e **U₂Me₄** e os aniões isoméricos estudados. Com excepção do complexo **A₂Me₄·fum²⁻** formaram-se sempre associações mais fortes entre **U₂Me₄** e os aniões estudados. Apenas foi registada selectividade para as associações com os isómeros geométricos fum²⁻ e male²⁻ derivada da orientação espacial oposta dos grupos carboxilato.

Tabela 3.9 Constantes de afinidade K_{oss} (M⁻¹) determinadas para as associações de **A₂Me₄** e **U₂Me₄** com os aniões isoméricos estudados em CDCl₃.

Anião	N-Boc-ala ⁻		Ph-prop ⁻		tart ²⁻		fum ²⁻	male ²⁻
	(S)	(R)	(S)	(R)	(S,S)	(R,R)		
A₂Me₄	58 (1)	42 (1)	204 (1)	217 (1)	1081 (1)	760 (1)	4920 (1)	89 (1)
U₂Me₄	231 (1)	208 (1)	338 (1)	207 (1)	2252 (1)	2090 (1)	4007 (1)	481 (1)

3.3 Estudos de associação com aniões inorgânicos

Os receptores **A₂Me₄** e **U₂Me₄** foram estudados como receptores dos aniões inorgânicos SO_4^{2-} , HSO_4^- e H_2PO_4^- . O ambiente de coordenação destes aniões é inevitavelmente distinto do observado para os aniões com grupos carboxilato uma vez que possuem uma geometria tetraédrica em vez de uma geometria trigonal plana. Estes aniões estão implicados em processos biológicos, nomeadamente como reguladores de processos metabólicos^{7,8} e em doenças,⁹⁻¹¹ bem como a nível ambiental,^{12,13} pelo que o seu reconhecimento é essencial para o desenvolvimento de terapias de substituição e de processos de purificação de solos e águas.

3.3.1 A₂Me₄ e polioxaniões

Nas Figuras 3.49-3.51 e 3.54 encontram-se secções de espectros obtidos nos estudos de associação de **A₂Me₄** com os polioxaniões SO_4^{2-} , HSO_4^- e H_2PO_4^- .

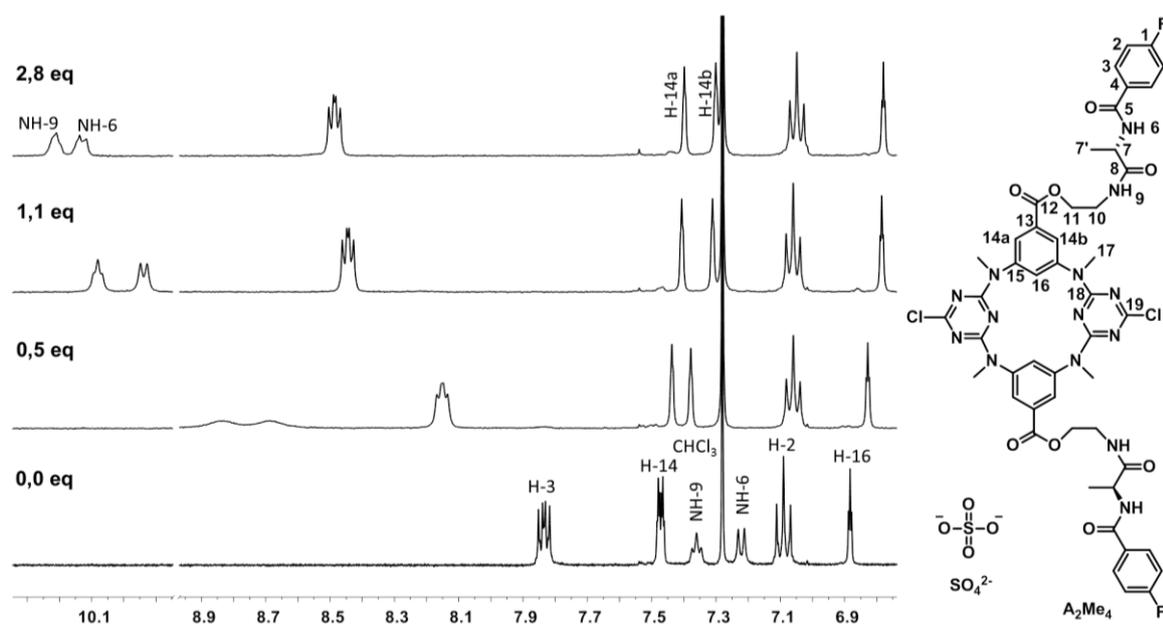


Figura 3.49 Secções δ 10,35 – 9,85 e 8,96 – 6,74 ppm dos espectros de RMN ¹H em CDCl_3 de **A₂Me₄** livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 equivalentes de SO_4^{2-} .

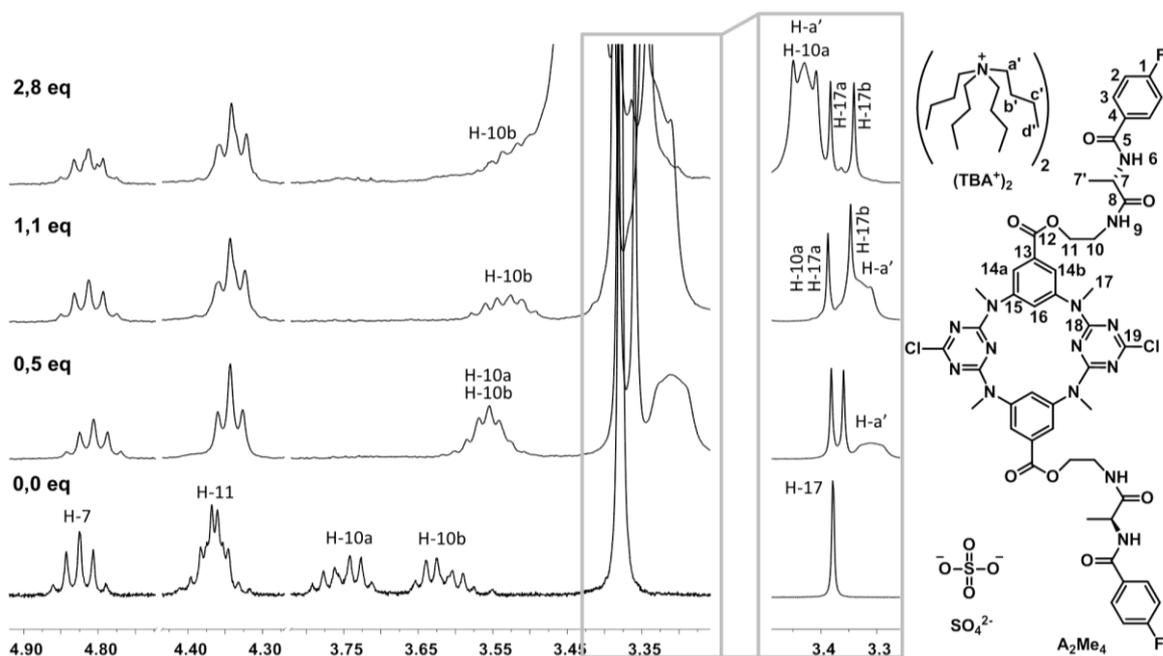


Figura 3.50 Seções δ 4,92 – 4,72, 4,43 – 4,27 e 3,82 – 3,26 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 equivalentes de SO_4^{2-} , com ampliação da zona δ 3,49 – 3,26 ppm.

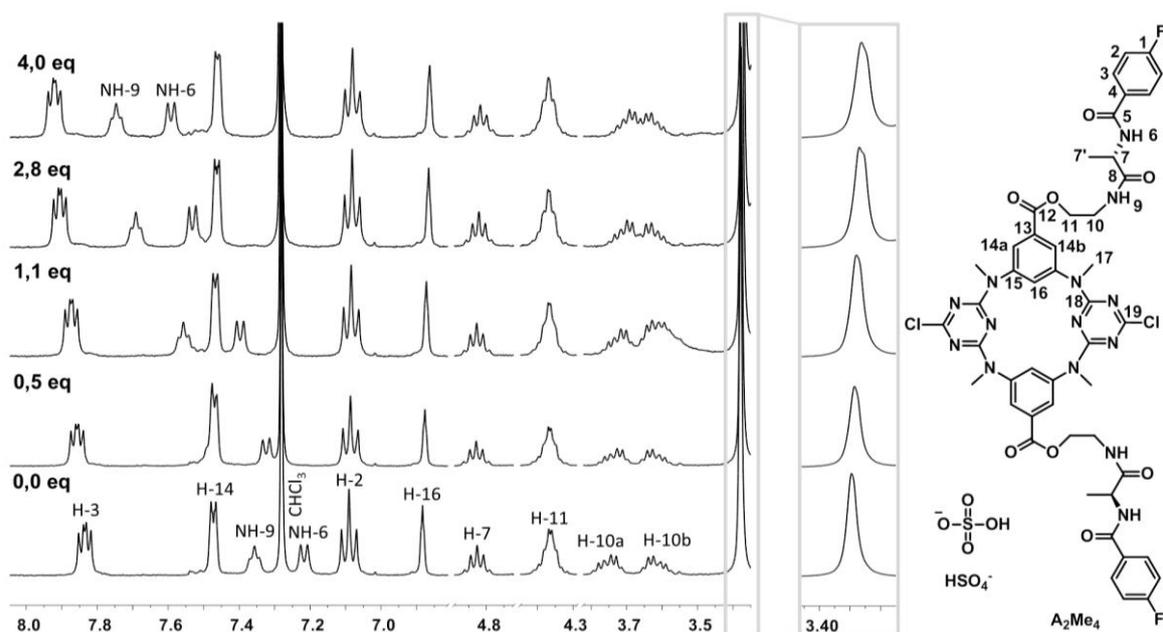


Figura 3.51 Seções δ 8,04 – 6,81, 4,88 – 4,73, 4,44 – 4,29 e 3,82 – 3,35 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de HSO_4^- , com ampliação da zona δ 3,41 – 3,35 ppm.

Nos estudos de associação de $\mathbf{A_2Me_4}$ com SO_4^{2-} e HSO_4^- verifica-se que os sinais dos prótons do receptor apresentam variações de desvios químicos com maior amplitude para a associação com o primeiro (Figuras 3.49 e 3.50) do que com o segundo (Figura 3.51). Os sinais dos prótons dos grupos amida (NH-6 e NH-9) e do próton H-3 do receptor deslocam-se para campo mais baixo em comparação com o receptor livre, com variações até ao ponto termo da titulação na ordem de $\Delta\delta_{\text{NH}} \approx 3$ ppm e $\Delta\delta_{\text{H-3}} = 0,678$ ppm na associação com SO_4^{2-} e $\Delta\delta_{\text{NH}} \approx 0,400$ ppm e $\Delta\delta_{\text{H-3}} = 0,090$ na associação com HSO_4^- . Na Figura 3.52 está representada a variação do desvio químico do próton H-3 em função da quantidade relativa dos aniões SO_4^{2-} e HSO_4^- .

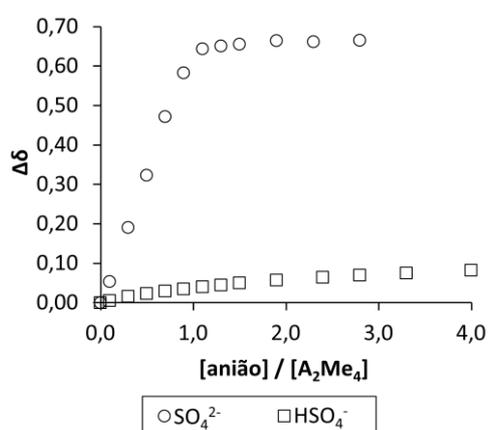


Figura 3.52 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de $\mathbf{A_2Me_4}$ em função da quantidade relativa de SO_4^{2-} e HSO_4^- em CDCl_3 .

A curva obtida para a variação do desvio químico de H-3 na presença de SO_4^{2-} (Figura 3.52) estabiliza rapidamente após a adição de 1,1 equivalentes de anião, sugerindo a formação de uma associação bastante forte com estequiometria 1:1, a qual foi confirmada posteriormente pelo método de Job. Adicionalmente, neste caso ocorre um desdobramento proeminente dos sinais dos prótons H-14 e H-17, bem como a coalescência do multipletto referente aos prótons H-11 num triplete. Os sinais correspondentes aos prótons H-10 apresentam um comportamento semelhante ao observado para a associação $\mathbf{A_2Me_4} \cdot \text{ox}^{2-}$, em que a parte “a” do multipletto se desloca notoriamente para campo mais alto comparativamente à parte “b”, como é evidente na Figura 3.50. Todos estes dados indicam claramente que o reconhecimento de SO_4^{2-}

acontece com distorção da conformação 1,3-alternada. Com base nos desvios químicos dos prótons H-2 (apenas para HSO_4^-) H-3, NH-6, H-7', NH-9, H-10a (apenas para HSO_4^-), H-10b, H-14a, H-14b e H-16 determinaram-se para as associações $\text{A}_2\text{Me}_4\cdot\text{SO}_4^{2-}$ e $\text{A}_2\text{Me}_4\cdot\text{HSO}_4^-$ valores de K_{ass} de $7,4 \times 10^4$ e 148 M^{-1} , respectivamente. A diferença entre os valores das constantes reflecte naturalmente a diferença de carga entre os dois aniões.

A associação $\text{A}_2\text{Me}_4\cdot\text{SO}_4^{2-}$ foi subsequentemente investigada por dinâmica molecular durante 50 ns. Uma estrutura representativa da simulação conjuntamente com o histograma construído com as posições ocupadas pelo anião sulfato durante o tempo de simulação são apresentados na Figura 3.53.

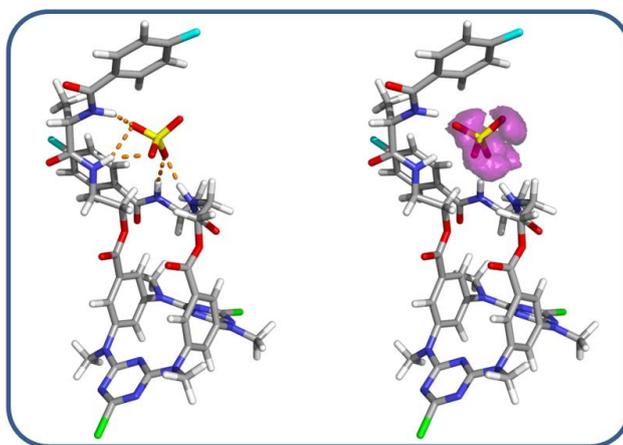


Figura 3.53 Uma estrutura representativa da associação $\text{A}_2\text{Me}_4\cdot\text{SO}_4^{2-}$ extraída da simulação de dinâmica molecular (esq.) e histograma (roxo) construído com as posições ocupadas pelo anião (dir.). As ligações por ponte de hidrogénio do tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}$ encontram-se desenhadas a cor-de-laranja.

O anião permanece ligado a ambos os braços do macrociclo através de múltiplas ligações por ponte de hidrogénio intermitentes, tipicamente cerca de 3, estabelecidas preferencialmente entre um grupo N-H de cada um dos braços e os quatro átomos de oxigénio do anião de acordo com as fracções de ligações $\text{N-H}\cdots\text{O}$ coligidas na Tabela 3.10. Para dois grupos N-H, um de cada braço, a fracção total de ligações por ponte de hidrogénio formadas com os quatro átomos de oxigénio é de 0,96 com distâncias médias $\text{N}\cdots\text{O}$ entre 2,77 e 2,86 Å, enquanto os dois grupos N-H restantes apresentam individualmente fracções de 0,65 e 0,59 com distâncias $\text{N}\cdots\text{O}$ de 2,85 e 2,88 Å,

ligeiramente mais longas. Estes valores estão em consonância com a distribuição pouco difusa do histograma do anião sulfato (Figura 3.53). Os quatro grupos amida de **A₂Me₄** definem aproximadamente um ambiente de coordenação tetraédrico favorável à coordenação do anião tetraédrico SO₄²⁻, existindo um ajuste entre os requisitos de coordenação do anião e o arranjo espacial dos grupos N-H do receptor. Este cenário é consistente com a elevada constante de estabilidade determinada experimentalmente para esta associação ($K_{ass} = 7,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$).

Tabela 3.10 Frações de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O para o complexo de **A₂Me₄** com o anião SO₄²⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.

SO ₄ ²⁻		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,29	N-2	O-1	0,19	N-3	O-1	0,19	N-4	O-1	0,13	0,32	0,80	
	O-2	0,22		O-2	0,13		0,35	O-2		0,23	O-2	0,12	0,35	0,70
	O-3	0,23		O-3	0,13		0,36	O-3		0,19	O-3	0,13	0,32	0,68
	O-4	0,22		O-4	0,14		0,36	O-4		0,35	O-4	0,28	0,63	0,99
<i>Total</i>		<i>0,96</i>		<i>0,59</i>	<i>1,55</i>		<i>0,96</i>		<i>0,66</i>	<i>1,62</i>	3,17			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

Nos estudos de reconhecimento de H₂PO₄⁻ por **A₂Me₄** verificou-se que os sinais dos protões dos grupos amida e H-3 também apresentam desvios bastante pronunciados para campo mais baixo, como se pode observar nas secções dos espectros de RMN ¹H da Figura 3.54. Ao contrário do reportado para o complexo de sulfato com **A₂Me₄**, observa-se uma equivalência magnética dos protões H-14 e também um desdobramento pouco pronunciado do sinal de H-17. Por sua vez, os sinais de H-10 coalescem entre si. Inclusivamente, os sinais dos protões H-10b e H-14, bem como de H-7, H-7' e H-16, apresentam variações idênticas às registadas para a associação entre **U₂Me₄** e ox²⁻ (ver Figura 3.25).

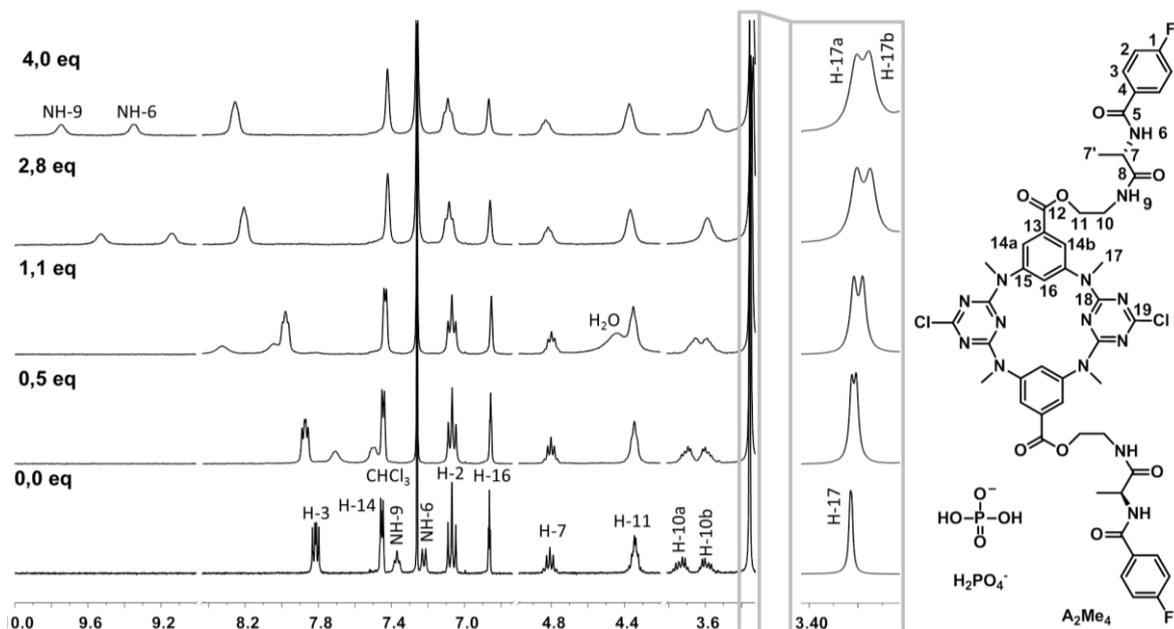


Figura 3.54 Secções δ 10,00 – 9,03, 8,41 – 6,75, 4,98 – 4,21, 3,81 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de A_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,8 e 4,0 equivalentes de H_2PO_4^- , com ampliação da zona δ 3,40 – 3,34 ppm.

Analisando as variações dos desvios químicos dos sinais de NH-6, NH-9 e H-3 com a adição de H_2PO_4^- verifica-se que se obtém uma curva sigmóide (Figura 3.55 para H-3), indicativa de uma estequiometria receptor/substrato 1:2, como se pode observar através do gráfico de Job da Figura 3.56. É conhecido que este anião forma frequentemente associações com esta estequiometria.²¹

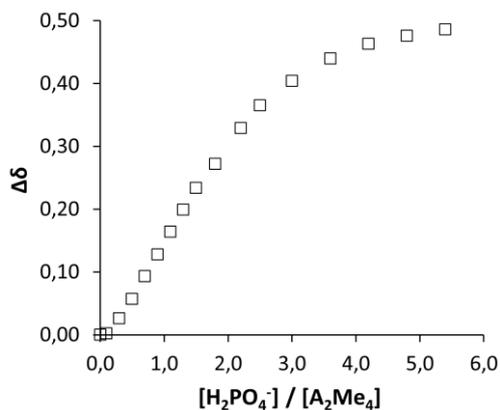


Figura 3.55 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de A_2Me_4 em função da concentração de H_2PO_4^- em CDCl_3 .

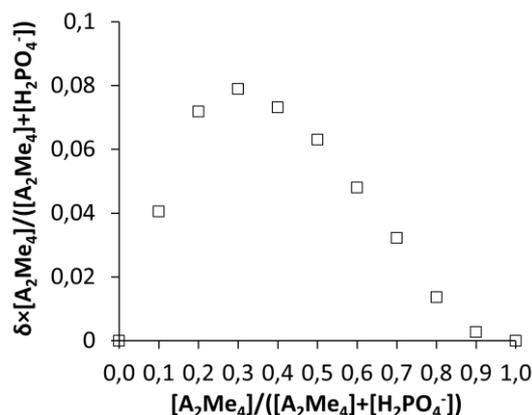


Figura 3.56 Gráfico de Job para a associação $A_2Me_4 \cdot (H_2PO_4^-)_2$ em $CDCl_3$.

Tendo em conta a variação dos prótons H-2, H-3, H-5', NH-6, NH-9, H-10a, H-17a, H-17b foi calculado um valor de β_{ass} de $6,0 \times 10^4 M^{-2}$.

Tendo como objectivo avaliar o comportamento dinâmico da associação de dois aniões $H_2PO_4^-$ e A_2Me_4 , e conseqüentemente estabelecer um estrutura provável para esta associação em $CHCl_3$, foram efectuadas simulações de dinâmica molecular em condições periódicas de fronteira neste solvente utilizando diversas estruturas de partida com cenários de ligação receptor-aniões diferentes. Estes cenários, como referido anteriormente, foram previamente determinados em fase gasosa de modo estocástico por dinâmica molecular. Um dos cenários utilizados nas simulações em solução encontra-se ilustrado na Figura 3.57.a) com um instantâneo tirado no início do período de recolha da simulação em $CHCl_3$. Nesta estrutura, cada um dos aniões di-hidrogenofosfato interactua apenas com os grupos amida de um braço através de duas ligações por ponte de hidrogénio bifurcadas intermitentes. Os aniões $H_2PO_4^-$ estão separados por uma distância P...P longa de 14,5 Å inconsistente com a existência de uma interacção entre si no início da simulação. Contudo, como se pode observar no gráfico da Figura 3.58, decorridos cerca de 8 ns de simulação, ambos os braços de A_2Me_4 sofrem um rearranjo conformacional adoptando uma disposição espacial aproximadamente perpendicular ao anel do macrociclo. Simultaneamente, os grupos fosfato aproximam-se e estabelecem duas ligações por ponte de hidrogénio entre si como mostrado na Figura 3.57.b). Este arranjo é mantido até ao final da simulação com os átomos de oxigénio de P=O e P-O-H

alternando na formação das ligações O-H...O e N-H...O, respectivamente, estabelecendo uma média de 3,11 ligações por ponte de hidrogénio simultâneas (Tabela 3.11). O movimento dos grupos fosfato ao longo da simulação é ilustrado pelos histogramas construídos com as posições ocupadas sucessivamente pelos dois aniões di-hidrogenofosfato, apresentados na Figura 3.57.c).

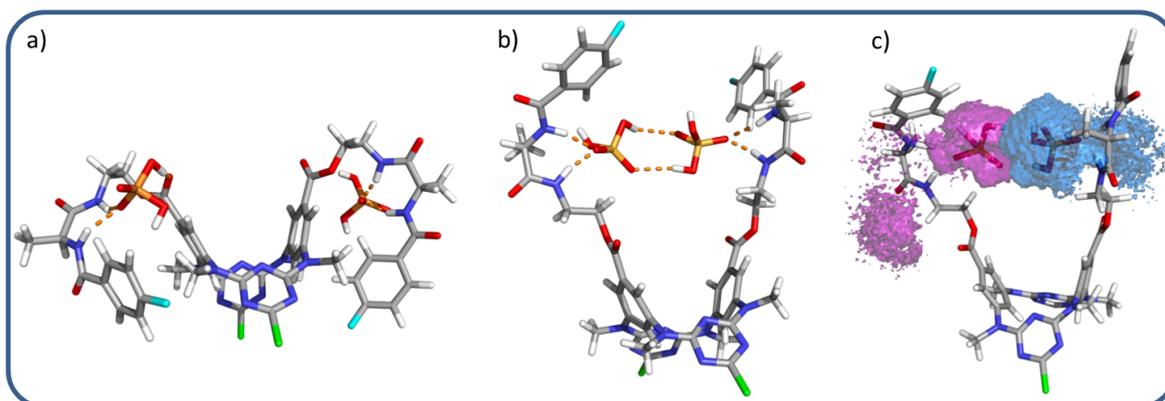


Figura 3.57 Estruturas representativas da associação $A_2Me_4 \cdot (H_2PO_4^-)_2$ extraídas no a) início e no b) fim da simulação de dinâmica molecular conjuntamente com os c) histogramas (roxo e azul) construídos com as posições ocupadas pelos aniões ao longo dos 50 ns de simulação. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se representadas a cor-de-laranja.

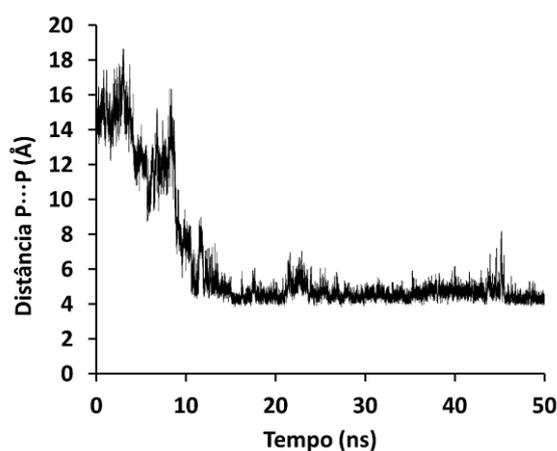


Figura 3.58 Evolução da distância entre os átomos de fósforo de dois aniões $H_2PO_4^-$ na associação com A_2Me_4 para 50 ns de simulação.

Tabela 3.11 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O para o complexo de **A₂Me₄** com o anião H₂PO₄⁻ monitorizadas para 50 ns de simulação.

H ₂ PO ₄ ⁻		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,51	O-1	0,43	0,94	O-1	0,35	O-1	0,30	0,65	1,59			
	O-2	0,00	O-2	0,00	0,00	O-2	0,00	O-2	0,00	0,00	0,00			
	O-3	0,33	N-2	O-3	0,28	0,61	N-3	O-3	0,48	N-4	O-3	0,43	0,91	1,52
	O-4	0,00	O-4	0,00	0,00	O-4	0,00	O-4	0,00	O-4	0,00	0,00	0,00	
Total		0,84	0,71		1,55	0,83		0,73		1,56	3,11			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

3.3.2 U₂Me₄ e polioxaniões

As Figuras 3.59, 3.60 e 3.64 mostram secções dos espectros de RMN ¹H do receptor obtidos na presença de quantidades crescentes de SO₄²⁻, HSO₄⁻ e H₂PO₄⁻, respectivamente, as quais são relevantes na compreensão das interações entre cada um dos aniões e **U₂Me₄**.

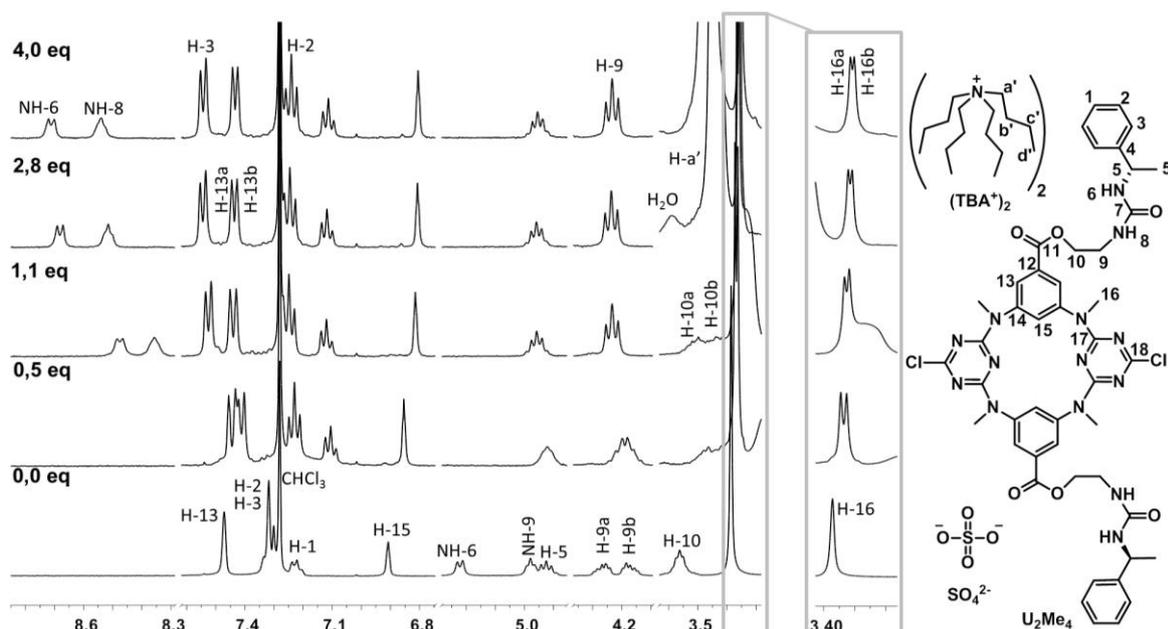


Figura 3.59 Secções δ 8,85 – 8,29, 7,61 – 6,75, 5,28 – 4,85, 4,35 – 4,09 e 3,63 – 3,29 ppm dos espectros de RMN ¹H em CDCl₃ de **U₂Me₄** livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de SO₄²⁻, com ampliação da zona δ 3,41 – 3,29 ppm.

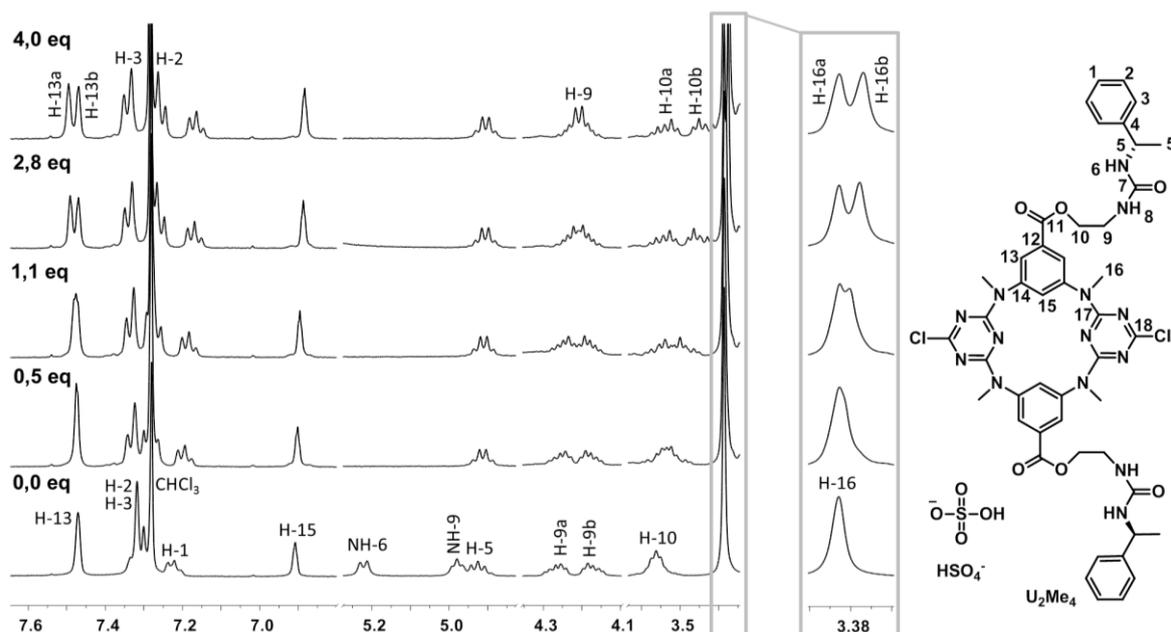


Figura 3.60 Secções δ 7,64 – 6,80, 5,27 – 4,83, 4,35 – 4,10 e 3,63 – 3,36 ppm dos espectros de RMN ^1H em CDCl_3 de U_2Me_4 livre e após adição de 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de HSO_4^- , com ampliação da zona δ 3,40 – 3,36 ppm.

A associação entre U_2Me_4 e o anião SO_4^{2-} é caracterizada por um desvio superior para campo mais baixo dos sinais dos prótons H-3 comparativamente ao observado para o anião HSO_4^- , à semelhança do observado para as associações análogas com A_2Me_4 . A variação dos desvios químicos de H-3 com a quantidade relativa dos aniões em solução está representada graficamente na Figura 3.61.

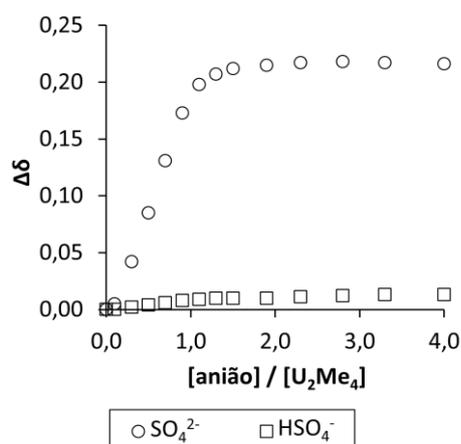


Figura 3.61 Variação do desvio químico do sinal de H-3 de U_2Me_4 versus quantidade relativa de SO_4^{2-} e HSO_4^- em CDCl_3 .

Na presença de HSO_4^- , os sinais dos prótons NH tornam-se indistinguíveis da linha de base do espectro apenas após 0,1 equivalentes de anião adicionado, enquanto que a adição de SO_4^{2-} a U_2Me_4 não provoca uma diminuição pronunciada da intensidade destes sinais. O reconhecimento do anião monocarregado ocorre com desdobramento mais pronunciado dos sinais dos prótons H-13 e H-16 do receptor comparativamente à associação com o anião com carga -2, o que evidencia uma maior distorção da estrutura parental. Por sua vez, na associação com este último anião todos os prótons apresentam curvas sinusoidais quando os seus desvios são representados em função de quantidades crescentes de anião em solução, sendo as únicas exceções a este comportamento os sinais de H-3, NH-6, NH-8 e H-15. Este comportamento encontra-se evidenciado na Figura 3.62 para os sinais de H-1, H-2, H-3, H-5, H-9a e H-9b. Esta variação dos desvios químicos ao longo da titulação pode estar associada a uma distorção significativa da conformação de U_2Me_4 apesar dos sinais de H-1, H-2, H-5, H-9a e H-9b apresentarem um comportamento típico de desprotonação, mas que não é compartilhado pelos sinais dos prótons N-H.²⁰ Estes últimos, contudo, não apresentam variações sobreponíveis entre si, nem com o registado para os prótons H-3 e H-15.

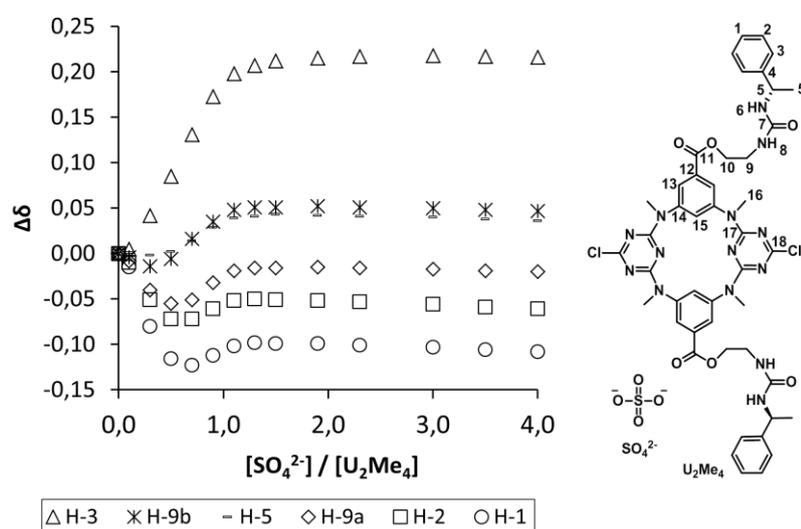


Figura 3.62 Variação dos desvios químicos dos prótons H-2, H-3, H-5 e H-15 de U_2Me_4 em função da quantidade relativa de SO_4^{2-} em CDCl_3 .

Deste modo, a constante de afinidade para as associações de U_2Me_4 com SO_4^{2-} foi calculada tendo em conta apenas as variações nos desvios químicos nos sinais dos

protões H-3 e H-15, enquanto que para a associação com HSO_4^- foram utilizados os dados relativos aos protões H-1, H-2, H-5, H-5', H-9a, H-10a, H-10b, H-13a e H-15. Os valores de K_{ass} assim determinados para as associações com SO_4^{2-} e HSO_4^- com uma estequiometria 1:1, confirmada pelo método de Job, são $1,2 \times 10^4$ e 214 M^{-1} , respectivamente. Estes valores mostram que **U₂Me₄** tem uma afinidade cerca de 56 vezes superior para sulfato em presença de hidrogenossulfato, sendo no entanto menos selectivo do que **A₂Me₄**, o qual apresenta um factor de selectividade de cerca de 500 vezes para SO_4^{2-} .

Na Figura 3.53 encontra-se uma estrutura representativa da simulação por dinâmica molecular da associação **U₂Me₄**· SO_4^{2-} conjuntamente com o histograma construído com as posições ocupadas pelo anião durante os 50 ns da simulação.

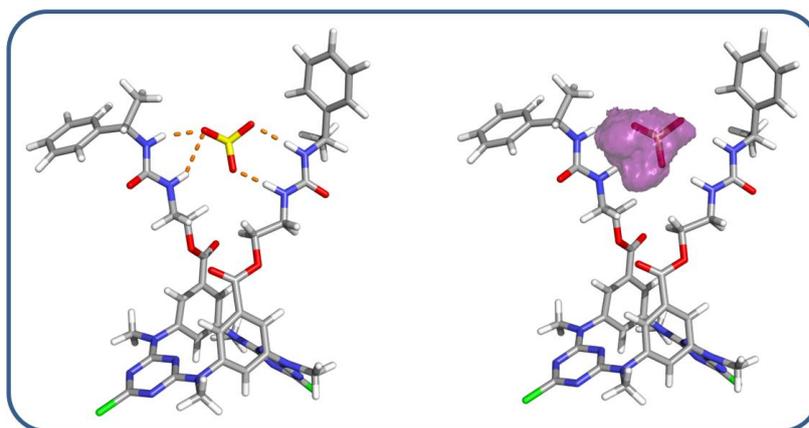


Figura 3.63 Estrutura representativa da interacção de **U₂Me₄** com o anião sulfato (esq.) conjuntamente com o histograma (roxo) construído com as posições ocupadas pelo anião sulfato durante 50 ns de simulação (dir.). As ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H···O encontram-se desenhadas a cor-de-laranja.

Como se pode observar na Figura 3.63, o reconhecimento do anião sulfato por **U₂Me₄** ocorre através dos dois grupos ureia com os quatro átomos de oxigénio a estabelecerem ligações N-H···O lineares ou bifurcadas de modo intermitente. Este cenário é consistente com fracções de ligações por ponte de hidrogénio para cada grupo N-H relativamente elevadas entre 0,61 e 0,77 (ver Tabela 3.12) e uma superfície pouco difusa para o histograma de SO_4^{2-} (Figura 3.63).

Tabela 3.12 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O para o complexo de $\mathbf{U_2Me_4}$ com o anião SO_4^{2-} monitorizadas para 50 ns de simulação.

SO_4^{2-}		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,23	N-2	O-1	0,16	0,39	N-3	O-1	0,24	N-4	O-1	0,15	0,39	0,78
	O-2	0,15		O-2	0,15	0,30		O-2	0,18		O-2	0,18	0,36	0,66
	O-3	0,17		O-3	0,21	0,38		O-3	0,15		O-3	0,12	0,27	0,65
	O-4	0,20		O-4	0,13	0,33		O-4	0,20		O-4	0,16	0,36	0,69
<i>Total</i>		<i>0,75</i>	<i>0,65</i>		<i>1,40</i>	<i>0,77</i>		<i>0,61</i>		<i>1,38</i>	2,78			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

Os valores médios das distâncias N...O para as ligações N-H...O variam entre 2,86 e 2,88 Å respectivamente. Quando comparados com os correspondentes para o complexo $\mathbf{A_2Me_4 \cdot SO_4^{2-}}$ (2,77 e 2,88 Å), este conjunto de parâmetros sugere que esta associação é mais fraca, o que está de acordo com as constantes de associação determinadas experimentalmente. O resultado estrutural reflecte o ajuste mais adequado entre a disposição aproximadamente tetraédrica dos quatro grupos N-H de $\mathbf{A_2Me_4}$ e a geometria tetraédrica do sulfato, enquanto que os grupos ureia fornecem dois grupos N-H com uma geometria aproximadamente trigonal planar.

No estudo de associação entre $\mathbf{U_2Me_4}$ e H_2PO_4^- por espectroscopia de RMN ^1H , os sinais dos protões dos grupos ureia sofrem alargamento basal e diminuição de intensidade drásticos (Figura 3.64), indicando que existe uma troca lenta destes protões entre o receptor e o anião. Os sinais dos protões H-10, H-13 e H-16 sofrem desdobramentos consideráveis com o aumento da concentração de anião em solução, enquanto que os sinais de H-9 coalescem num multiplete mal definido, sugerindo que o reconhecimento de H_2PO_4^- ocorre com distorção proeminente da estrutura de $\mathbf{U_2Me_4}$.

À semelhança do sinal dos protões H-3 (ver Figura 3.65), todos os sinais apresentam uma variação sigmóide dos desvios químicos em função da concentração de H_2PO_4^- , característica de uma associação receptor/substrato com estequiometria 1:2.

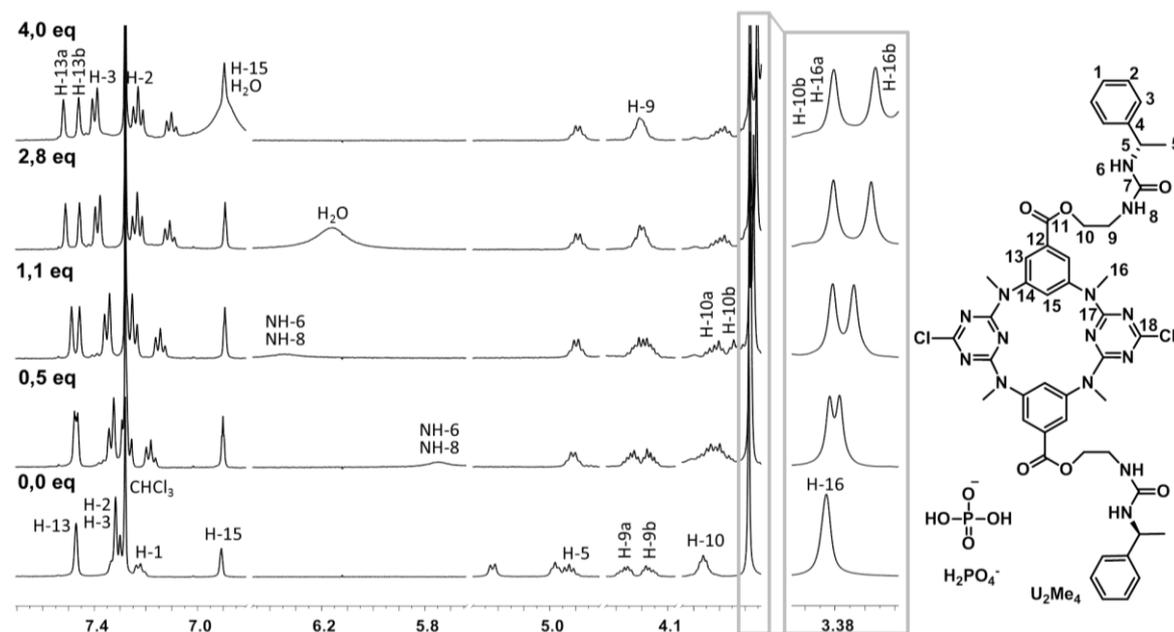


Figura 3.64 Secções δ 7,70 – 6,81, 6,46 – 5,64, 5,30 – 4,80, 4,34 – 4,08 e 3,64 – 3,34 ppm dos espectros de RMN ^1H de U_2Me_4 livre e após adição de 0,0, 0,5, 1,1 e 2,8 e 4,0 equivalentes de H_2PO_4^- , com ampliação da zona δ 3,41 – 3,34 ppm.

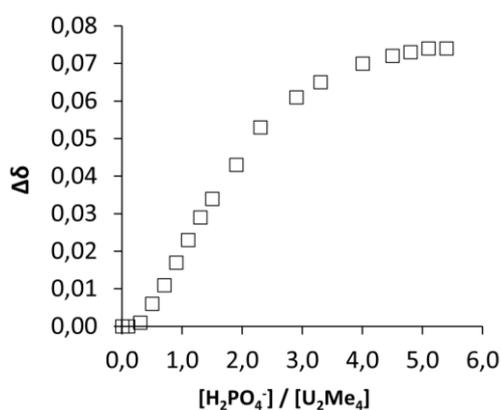


Figura 3.65 Variação do desvio químico do próton H-3 de U_2Me_4 em função da quantidade relativa de H_2PO_4^- em CDCl_3 .

Através do método de Job confirmou-se a formação de uma associação receptor/substrato com estequiometria 1:2. Utilizando os desvios químicos dos sinais de todos os prótons, com exceção de NH-6, NH-8 e H-10b, foi calculada uma constante de afinidade β_{ass} superior a 10^5 M^{-2} .

A associação entre dois aniões di-hidrogenofosfato e U_2Me_4 foi também investigada por métodos de dinâmica molecular. Na Figura 3.66 encontram-se duas

estruturas mostrando os cenários alternativos observados com maior frequência durante a simulação. A estrutura representada à esquerda (Figura 3.66.a)) mostra cada um dos aniões interagindo de forma independente com um grupo ureia através de ligações por ponte de hidrogénio. Em contraste, na estrutura central (Figura 3.66.b)), os grupos fosfato permanecem ligados aos grupos ureia mas agora formando entre si ligações por ponte de hidrogénio do tipo H-O...O=P. Na verdade, cada um dos grupos fosfato permanece apenas ligado a um grupo ureia durante a simulação, como é evidente no histograma calculado com as posições ocupadas pelos aniões di-hidrogenofosfato para os 50 ns de simulação, mostrado em baixo na Figura 3.66.c). Este modo de interacção é também perceptível através das fracções de ligações de hidrogénio calculadas durante a simulação, e que se encontram na Tabela 3.13.

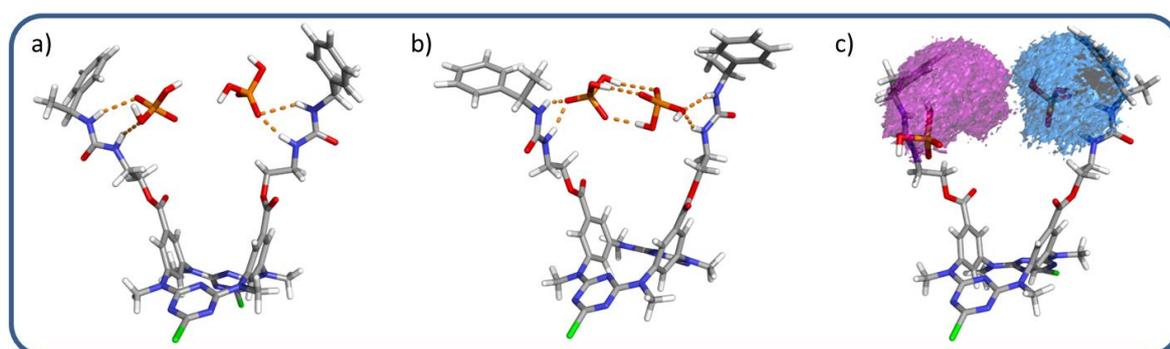


Figura 3.66 Duas estruturas representativas, a) e b), da associação $\text{U}_2\text{Me}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ obtidas por simulações de dinâmica molecular, e os c) histogramas (roxo e azul) construídos com as posições ocupadas pelos aniões ao longo dos 50 ns de simulação. As ligações por ponte de hidrogénio encontram-se representadas a cor-de-laranja.

Tabela 3.13 Fracções de ligações por ponte de hidrogénio N-H...O para o complexo de U_2Me_4 com o anião H_2PO_4^- monitorizadas para 50 ns de simulação.

H_2PO_4^-		Braço A		Total A		Braço B		Total B		Total				
N-1	O-1	0,28	N-2	O-1	0,13	N-3	O-1	0,30	N-4	O-1	0,16	0,46	0,87	
	O-2	0,02		O-2	0,02		0,04	O-2		0,02	O-2	0,03	0,05	0,09
	O-3	0,29		O-3	0,16		0,45	O-3		0,28	O-3	0,13	0,41	0,86
	O-4	0,01		O-4	0,03		0,04	O-4		0,02	O-4	0,03	0,05	0,09
Total		0,60	0,34		0,94	0,61		0,35		0,96	1,91			

Fracções calculadas para N = 50000 estruturas. Foram apenas consideradas ligações por ponte de hidrogénio N-H...O com distâncias N...O inferiores a 3,0 Å e ângulos N-H...O de 135 a 180°.

No decurso da simulação, a associação oscila alternadamente entre os dois cenários apresentados nas Figuras 3.66.a) e b), permanecendo aproximadamente em cada um deles durante períodos de tempo significativos (na escala dos nanossegundos). O gráfico da Figura 3.67 é elucidativo deste comportamento, no qual se mostra a evolução das distâncias entre os átomos de fósforo dos dois aniões ao longo da simulação.

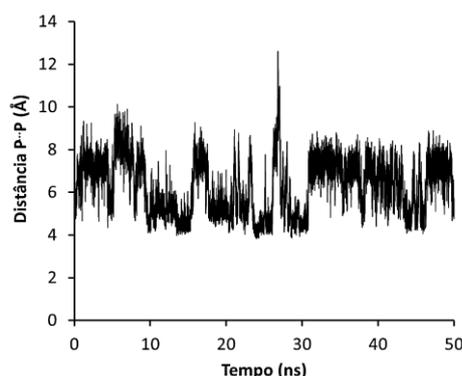


Figura 3.67 Variação da distância entre os átomos de fósforo de dois aniões di-hidrogenofosfato na associação com **U₂Me₄** ao longo de 50 ns de simulação.

Analisando comparativamente as simulações de **U₂Me₄** e **A₂Me₄** com H_2PO_4^- parece evidente que a estequiometria receptor:anião 1:2 deriva da possibilidade da formação de ligações de hidrogénio $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{P}$ entre os dois aniões quando se encontram entre os dois braços do receptor. Em contraste, com SO_4^{2-} , também com uma geometria de coordenação tetraédrica, esta possibilidade não existe, e as associações formadas com ambos os receptores apresentam experimentalmente uma estequiometria de 1:1.

Na Tabela 3.14 são comparados os valores das constantes de afinidade para as associações formadas entre os azacalix[2]areno[2]triazinas **A₂Me₄** e **U₂Me₄** e os aniões inorgânicos. O anião SO_4^{2-} associou-se mais fortemente com o receptor com grupos amida **A₂Me₄** enquanto que **U₂Me₄** formou associações mais fortes com H_2PO_4^- .

Tabela 3.14 Constantes de afinidade K_{ass} (M^{-1} , ou M^{-2} para H_2PO_4^-) determinadas para as associações de **A₂Me₄** e **U₂Me₄** com polioxaniões em CDCl_3 .

Anião	SO_4^{2-}	HSO_4^-	H_2PO_4^-
A₂Me₄	$7,4 \times 10^4$	148 (1)	$6,0 \times 10^4$
U₂Me₄	$1,2 \times 10^4$	214 (1)	$> 10^5$

3.4 Conclusões

Os resultados dos estudos de associação descritos neste capítulo são indicativos de que o reconhecimento dos aniões é realizado exclusivamente, ou quase, pelos braços contendo grupos amida ou ureia. Neste cenário, a unidade macrocíclica azacalix[2]areno[2]triazina actua como uma plataforma pouco flexível e orientadora dos grupos de reconhecimento molecular amida em **A₂Me₄** e ureia em **U₂Me₄**. À excepção da associação com H₂PO₄⁻, todas as entidades receptor/substrato formadas apresentaram uma estequiometria 1:1.

As associações mais estáveis entre uma molécula de anião dicarboxilato e uma molécula de receptor foram registadas para os casos de glu²⁻ e dg²⁻ (ver Tabelas 3.1 e 3.3), sugerindo que a distância entre os dois grupos carboxilato do anião é adequada à distância entre os dois braços do macrociclo. Por sua vez, o reconhecimento de ox²⁻, o dicarboxilato mais pequeno, ocorre acompanhado por uma distorção pronunciada da estrutura do azacalixareno, mas com valores de *K_{ass}* também elevados (ver Tabelas 3.1 e 3.3). Nenhum dos receptores realizou reconhecimento enantioselectivo demarcado de nenhum dos substratos estudados possivelmente devido à flexibilidade dos braços ligados ao azacalixareno. Ambos os receptores apresentaram maior afinidade para o anião fum²⁻ em detrimento do seu isómero geométrico male²⁻ (Tabela 3.9) devido a uma maior disponibilidade dos grupos carboxilato do primeiro.

As associações mais estáveis foram registadas para **A₂Me₄** com SO₄²⁻ e **U₂Me₄** com H₂PO₄⁻ (Tabela 3.14), o que sugere um ajuste espacial mais adequado entre os grupos amida e o primeiro anião e entre os grupos ureia com o segundo anião.

Em suma, os estudos descritos neste capítulo demonstram que os azacalix[2]areno[2]triazinas funcionalizados com unidades quirais sintetizados neste doutoramento reconhecem eficientemente vários substratos aniónicos por interacção com os braços, em que cada um destes está funcionalizado com dois grupos NH provenientes de dois grupos amida (**A₂Me₄**) ou de um grupo ureia (**U₂Me₄**). O número de grupos de reconhecimento e a sua localização no braço são fundamentais na formação de associações estáveis com os substratos aniónicos, por comparação com os azacalix[2]areno[2]triazinas **15** e **16** sintetizados previamente no nosso laboratório.¹

Adicionalmente, a existência destes grupos direcciona o reconhecimento dos substratos para os braços, não havendo sinais de interacção com a cavidade, como é verificado exclusivamente pelos heteracalixarenos desenvolvidos até ao momento por outros grupos e apresentados no capítulo 1.

3.5 Bibliografia

1. A. I. Vicente, J. M. Caio, J. Sardinha, C. Moiteiro, R. Delgado, V. Félix, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 670-680.
2. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, 5ª ed., Garland Science: Nova Iorque, EUA, **2008**, pp. 122, 620-621.
3. M. Çalişkan, *Turk. J. Zool.*, **2000**, *24*, 103-106.
4. R. Celis, C. Hermosín, L. Cornejo, J. Carrizosa, J. Cornejo, *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, **2010**, *82*, 503-517.
5. C. M. Gonçalves, J. C. G. E. Silva, M. F. Alpendurada, *J. Agric. Food. Chem.*, **2007**, *55*, 6227-6235.
6. J. M. Caio, C. Moiteiro, V. Félix, resultados não publicados.
7. N. A. Campbell, J. B. Reece, *Biology*, 7ª ed., Benjamin Cummings: São Francisco, EUA, **2011**, p. 66 e seguintes.
8. W. N. Lipscomb, N. Sträter, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 2375-2433.
9. E. W. Young, J. M. Albert, S. Satayatham, D. A. Goodkin, R. L. Pisoni, T. Akiba, T. Akizawa, K. Kurokawa, J. Boer, L. Piera, F. K. Port, *Kidney Int.*, **2005**, *67*, 1179-1189.
10. R. Dhingra, L. M. Sullivan, C. S. Fox, T. J. Wang, R. B. D'Agostino, J. M. Gaziano, R. S. Vasan, *Arch. Intern. Med.*, **2007**, *167*, 879-886.
11. J. de Ruijter, L. Ijlst, W. Kulik, H. van Lenthe, T. Wagemans, N. van Vlies, F. A. Wijburg, *J. Inherit. Metab. Dis.*, **2013**, *36*, 271-279.
12. R. Semiat, *Phosphate and organic contaminants removal from polluted water and tertiary treated wastewater - Final report to the water authority*, **2011**, Grand Water Research Institute, Israel.
13. D. S. Baldwin, M. Fraser, *J. Environ. Manag.*, **2009**, *91*, 311-319.
14. L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6151-6170.
15. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1305-1323.

16. K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macroc. Chem.*, **2001**, *39*, 193-209.
17. Z. D. Hill, P. MacCarthy, *J. Chem Education*, **1986**, *63*, 162-167.
18. E. J. Olson, P. Bühlmann, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 8406-8412
19. C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.*, **1995**, *231*, 374-382.
20. S. Camiolo, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, M. E. Light, A. J. Shi, *Chem. Commun.*, **2002**, 758-759.
21. V. Blažek, N. Bregović, K. M.-Majerski, N. Basarić, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3846-3857.

**SÍNTESIS DE
DERIVADOS DE
ISOFTALAMIDA**

Neste capítulo são discutidas as metodologias adoptadas e os resultados obtidos na síntese de derivados de isoftalamidas, os quais foram estudados como receptores de substratos aniónicos de interesse biológico como cloreto, di-hidrogenofosfato, hidrogenocarbonato e oxalato (ver capítulo 5). Estes compostos serão posteriormente estudados como transportadores de aniões através de sistemas miméticos de membranas, em colaboração com o Professor Philip Gale da Universidade de Southampton.

Os derivados de isoftalamida sintetizados **Iso-1** a **Iso-9** contêm dois braços laterais simétricos, semelhantes aos introduzidos nos derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina, e encontram-se esquematizados na Figura 4.1. Cada braço destes compostos contém dois grupos amida¹ (**Iso-1**), um grupo amida e um grupo ureia² (**Iso-2**, **Iso-3**, **Iso-5**, **Iso-6**, **Iso-7** e **Iso-9**), ou um grupo amida e um grupo sulfonilureia³ (**Iso-4** e **Iso-8**) espaçados entre si por uma cadeia etilénica. Os grupos terminais são constituídos por unidades aromáticas (*p*-fluorobenzeno, benzeno) ou alifáticas (*n*-hexilo). As estruturas dos compostos **Iso-2** a **Iso-5** são análogas às de **Iso-6** a **Iso-9**, diferindo apenas na substituição do átomo de carbono C-5 no anel de isoftalamida. Mais precisamente, esta posição não está substituída nos compostos **Iso-2** a **Iso-5** e em **Iso-6** a **Iso-9** tem ligado um grupo nitro. Em geral, os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopias de IV e de RMN (¹H, ¹³C APT, COSY, HMQC, HMBC), ESI/MS de alta ou baixa resolução, bem como pela determinação do ponto de fusão. Nos casos de **Iso-3** e **Iso-7** procedeu-se também à determinação dos respectivos valores de rotação específica.

Espera-se que estes receptores reconheçam aniões ao estabelecer ligações por ponte de hidrogénio de forma cooperativa entre os grupos amida e ureia ou sulfonilureia dos dois braços e as estruturas complementares dos substratos. Devido ao efeito electroatractor do grupo nitro nos compostos **Iso-6** a **Iso-9**, os átomos de hidrogénio NH dos grupos isoftalamida tornam-se mais ácidos, pelo que se espera que estes receptores formem associações mais estáveis com os aniões comparativamente a **Iso-2** – **Iso-5**.⁴ A distância entre os dois braços tem dimensões adequadas para acolher aniões pouco volumosos,⁵ como é o caso de cloreto, di-hidrogenofosfato, hidrogenocarbonato e

oxalato. Consequentemente, e como ilustrado ao longo do capítulo 1 para outros receptores baseados no anel de isoftalamida, espera-se que **Iso-1** a **Iso-9** possam ser utilizados no transporte transmembranar destes aniões, nomeadamente de cloreto.

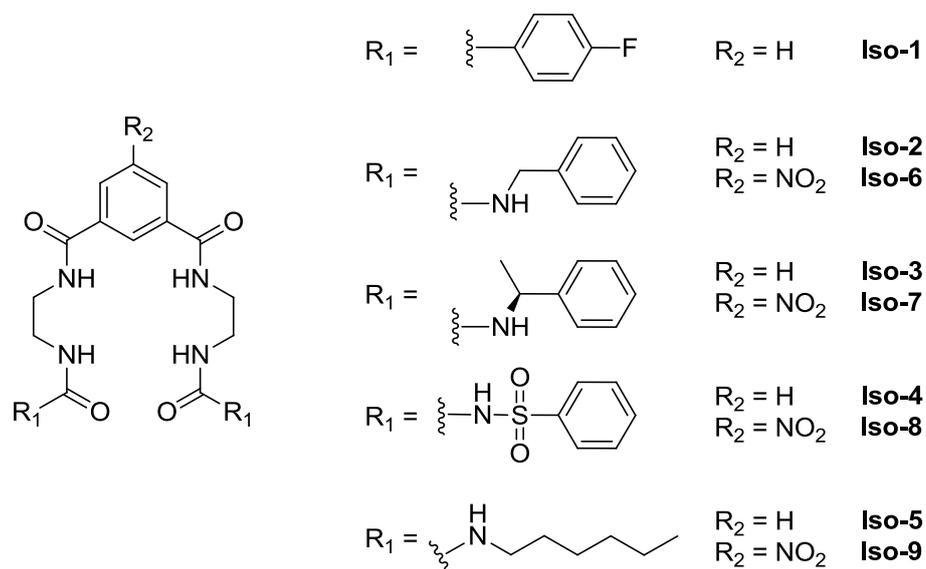


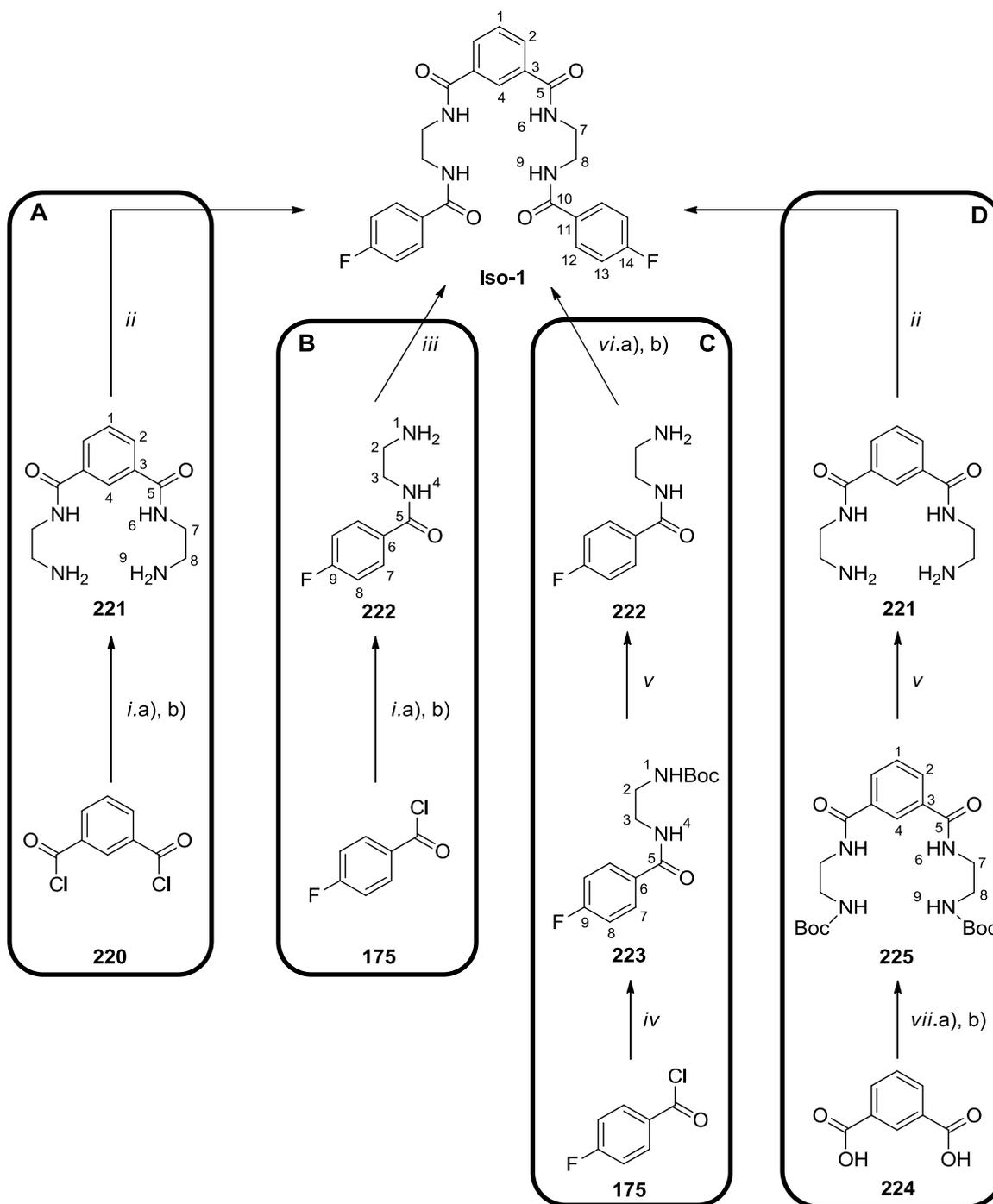
Figura 4.1 Derivados de isoftalamida **Iso-1** a **Iso-9** sintetizados.

Neste capítulo são também apresentados os resultados obtidos nas tentativas de síntese dos isoftalatos **228** (página 215) e **234** (página 233), cujos braços seriam formados pelos sintões **178** e **213** utilizados na síntese dos tetraazacalix[2]areno[2]triazina **A₁**, **A₂**, **A₂Me₄**, **U₁**, **U₂** e **U₂Me₄**. Foi também investigada a síntese da isoftalamida análoga **229** (página 215), contudo sem sucesso.

4.1 Síntese de derivados de isoftalamida com grupos amida

A síntese do derivado de isoftalamida **Iso-1** foi investigada seguindo as metodologias A-D representadas no Esquema 4.1. Através das vias A e D, a síntese de **Iso-1** foi estudada a partir do anel de isoftalamida (sob a forma de dicloreto de acilo ou diácido carboxílico, respectivamente) e passando pela isoftalamida com dois grupos amina terminais **221**. Por sua vez, com os métodos B e C, em primeiro lugar foram

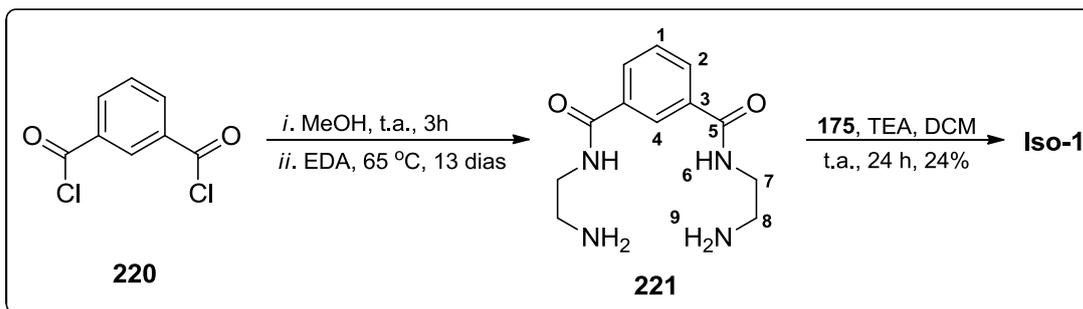
preparados os braços de **Iso-1** a partir do cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**), o qual foi subsequentemente derivado com etilenodiamina (EDA) diferentemente funcionalizada.



Reagentes e condições: *i.* a) MeOH, t.a., 3h, b) EDA, 65 °C, 13 dias; *ii.* cloreto de *p*-fluorobenzoílo, TEA, DCM, t.a., 24 - 72h, 24 - 46%; *iii.* **221**, TEA, DCM, t.a., 48h, 28%; *iv.* *N*-Boc-EDA, TEA, DCM, t.a., 20 min, 98%; *v.* TFA/DCM (1:1), 5 min, quantit.; *vi.* a) **225**, CIB, TEA, THF, 0 °C, 1h; b) **223**, THF, 0 °C, 90 min, 31%; *vii.* a) CIB, TEA, THF, 0 °C, 1h; b) *N*-Boc-EDA, THF, 0 °C, 90min, 77%.

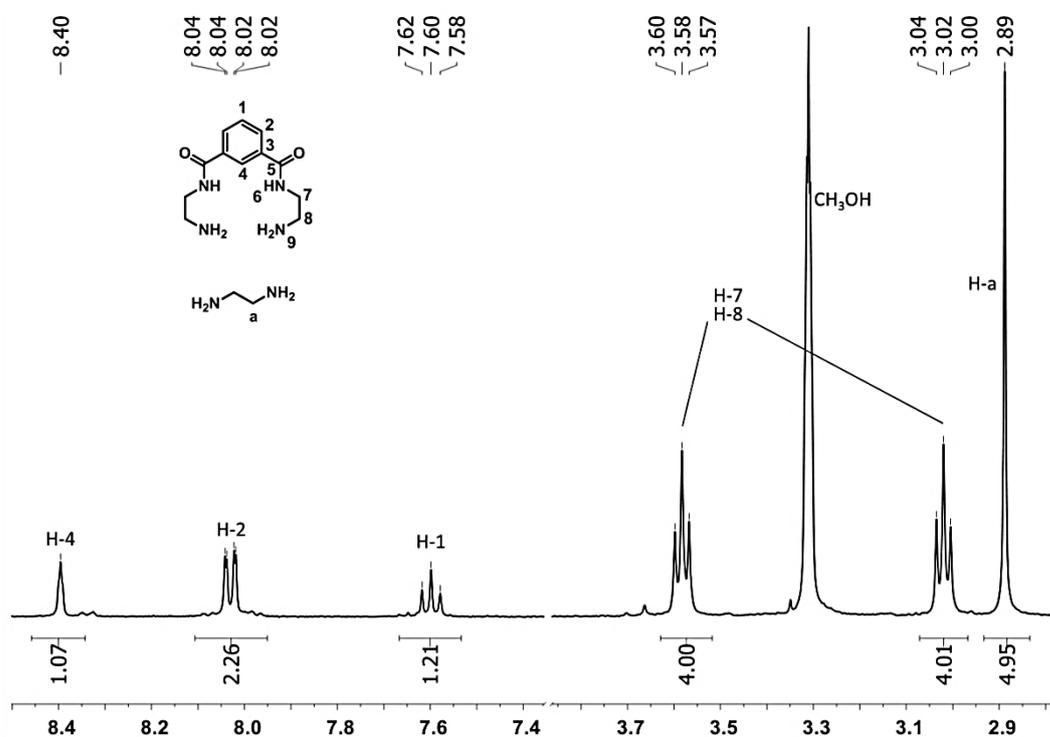
Esquema 4.1

Método A



Esquema 4.2

Este método consistiu na reacção do cloreto de isoftaloílo (**220**) com metanol durante 3 h até formação do respectivo éster metílico, o qual reagiu *in situ* com excesso de etilenodiamina (seis equivalentes por cada grupo éster) durante treze dias para formar a isoftalamida com dois grupos amina terminais **221** (Esquema 4.2). De facto, o resíduo obtido após evaporação sob alto vácuo continha o composto **221**, mas também etilenodiamina residual, como verificado por espectroscopia de RMN ^1H (Figura 4.2).

Figura 4.2 Secções δ 8,61 – 7,37 e 3,82 – 2,72 ppm do espectro de RMN ^1H de **221** em CD_3OD .

Neste espectro, realizado em CD₃OD, os sinais de H-1, H-2 e H-4 surgem respectivamente a δ 7,60 ppm (triplete com $^3J = 7,9$ Hz), 8,03 (duplete duplo com 3J idêntico ao anterior e $^4J = 1,6$ Hz) e 8,40 ppm (triplete com 4J igual ao anterior). A δ 3,58 e 3,02 ppm surgem os sinais de H-7 e H-8 sob a forma de tripletos com $^3J = 6,1$ Hz. A δ 2,89 ppm surge um singuleto proveniente da etilenodiamina residual.

Apesar de insolúvel em diclorometano, o resíduo contendo o composto **221** reagiu durante 24h com o cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) para formar o derivado de isoftalamida **Iso-1** (Esquema 4.2). Este precipitou do meio reaccional, tendo sido isolado com 24% de rendimento após filtração e lavagem com acetona, diclorometano e éter etílico. No espectro de RMN ¹H de **Iso-1** (Figura 4.3) confirma-se a presença dos multipletos característicos dos prótons H-12 e H-13 do anel *p*-fluorobenzénico (de acordo com o descrito na página 58 para o intermediário **176**) a δ 7,94 – 7,88 e 7,33 – 7,26 ppm, respectivamente.

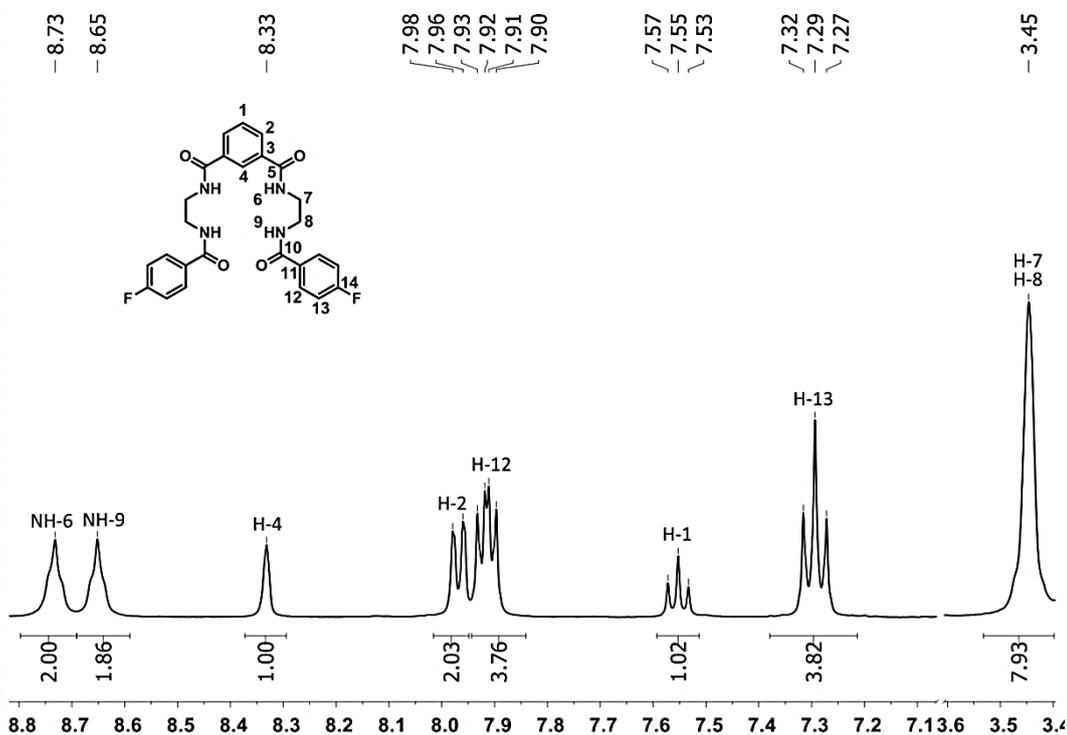


Figura 4.3 Secções δ 8,82 – 7,05 e 3,61 – 3,40 ppm do espectro de RMN ¹H de **Iso-1** em DMSO-d₆.

Por HMQC (em anexo – Figura 7.82) confirma-se que a δ 129,8 e 115,1 ppm no espectro de RMN ¹³C APT (Figura 4.4) surgem os sinais relativos a C-12 e a C-13, os quais

se apresentam como dupletos com $^3J = 8,9$ Hz e $^2J = 21,6$ Hz, respectivamente, devido a acoplamentos com o átomo de flúor (ver página 59). São também visíveis os dupletos relativos a C-11 e C-14, respectivamente a δ 131,0 ppm com $^4J = 2,8$ Hz e a δ 163,8 ppm com $^1J = 246,6$ Hz. Por HMBC (em anexo – Figura 7.83) confirma-se que o sinal do átomo de carbono carbonílico C-10 aparece a δ 165,4 ppm e que, por sua vez, os sinais de NH-9 e H-8 surgem respectivamente como um tripleto com $^3J = 4,7$ Hz a δ 8,65 ppm e como um multipletto a δ 3,48 – 3,41 ppm. Este sinal, ao integrar para oito prótons, inclui também o de H-7. Este correlaciona-se directamente com o sinal a δ 39,1 ppm, o qual, por sua vez, realiza acoplamentos a longa distância com o tripleto com $^3J = 4,4$ Hz a δ 8,73 ppm, de NH-6.

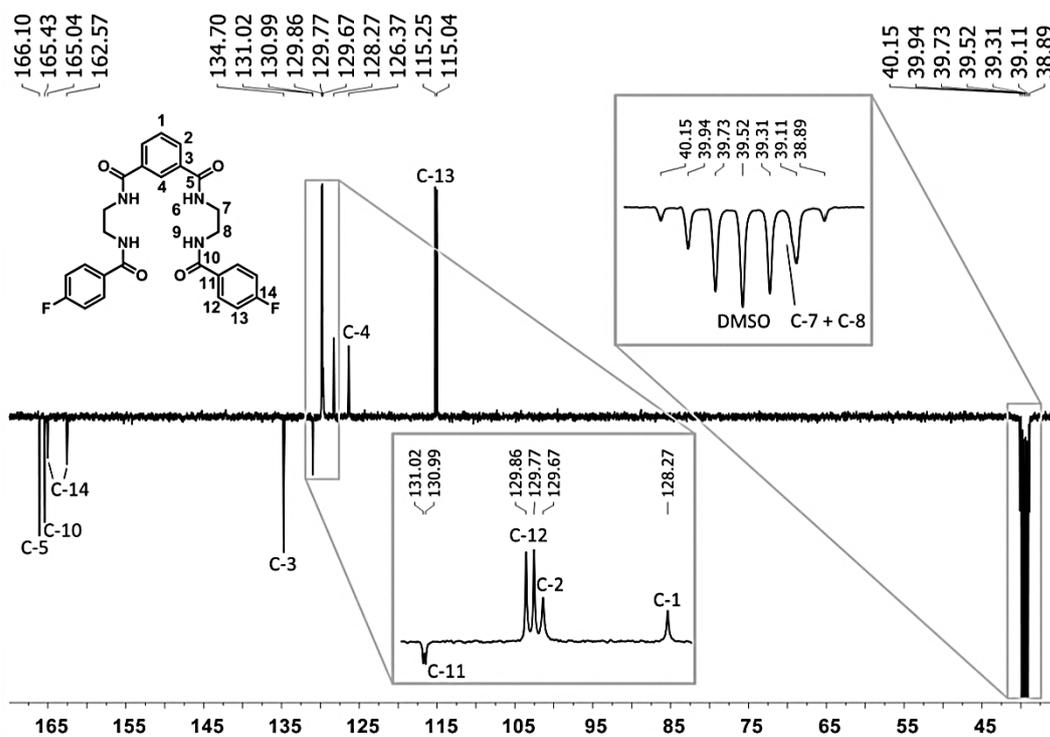


Figura 4.4 Espectro de RMN ^{13}C APT de **Iso-1** em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 131,3 – 128,0 e 40,4 – 38,5 ppm.

O sinal do átomo de carbono carbonílico C-5 surge a δ 166,1 ppm, e através das correlações HMBC deste pode confirmar-se que os sinais dos prótons H-2 e H-4 do anel de isoftalamida surgem respectivamente a δ 7,97 (dupletto duplo com $^3J = 7,8$ Hz e

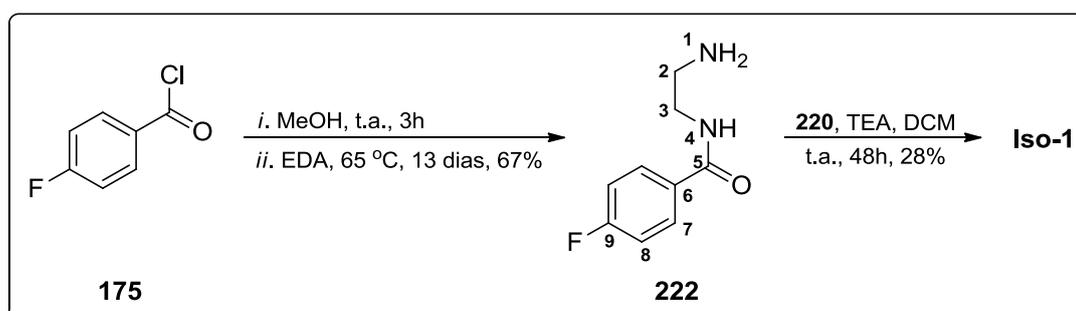
$^4J = 1,0$ Hz) e 8,33 ppm (triplete com $^4J = 1,0$ Hz). Adicionalmente, o sinal de H-1 aparece a δ 7,55 ppm como um triplete com 3J igual à anterior. Por fim, os sinais de C-1 a C-4 surgem respectivamente a δ 128,3, 129,7, 134,7 e 126,4 ppm.

No espectro de IV de **Iso-1** é apenas observável uma banda relativa ao estiramento das ligações C=O a 1637 cm^{-1} .

No espectro de HR-ESI/MS (em anexo – Figura 7.84) obtido surgem dois picos a m/z 495,18 e m/z 517,17 consistentes com os iões da molécula protonada $[M + H]^+$ e do aducto de sódio $[M + Na]^+$ de **Iso-1**, sendo que o primeiro apresenta um erro absoluto de 1,54 ppm.

Nesta reacção foi observada por c.c.f. a formação de outros produtos em quantidades maioritárias, possivelmente decorrentes da monossustituição de **221** com uma unidade *p*-fluorobenzénica, bem como da reacção de **175** com a etilenodiamina residual (existente no resíduo contendo **221**). Dada a dificuldade de purificação da diamina intermediária **221**, e consequente diminuição do rendimento do derivado de isoftalamida **Iso-1**, foram investigadas as metodologias que se descrevem de seguida.

Método B



Esquema 4.3

Partindo do cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) foram sintetizados o respectivo éster metílico e, conseqüentemente, a amida **222**, em condições análogas às descritas para a síntese de **221** (Esquema 4.3). Após secagem do resíduo obtido sob alto vácuo, **222** foi obtido sem resíduos de etilenodiamina e com 67% de rendimento. No seu espectro de RMN ^1H (Figura 4.5) em CD_3OD são visíveis os multipletos característicos de H-7 e H-8 do

anel *p*-fluorobenzoílo a δ 8,00 – 7,90 e 7,28 – 7,15 ppm, respectivamente. Os prótons H-2 e H-3 surgem ambos como tripletos com $^3J = 5,9$ Hz a δ 3,16 e 3,66 ppm. Através das correlações HMBC (em anexo – Figura 7.87) destes sinais foi possível atribuir inequivocamente o sinal a δ 3,66 ppm a H-3 e o sinal a δ 3,16 ppm a H-2 pois apenas o primeiro apresenta correlação com o sinal de C-5, que surge caracteristicamente a δ 169,9 ppm no espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 4.6). Por HMQC (em anexo – Figura 7.86) confirma-se que as ressonâncias de C-2 e C-3 surgem a δ 41,1 e 39,0 ppm, respectivamente.

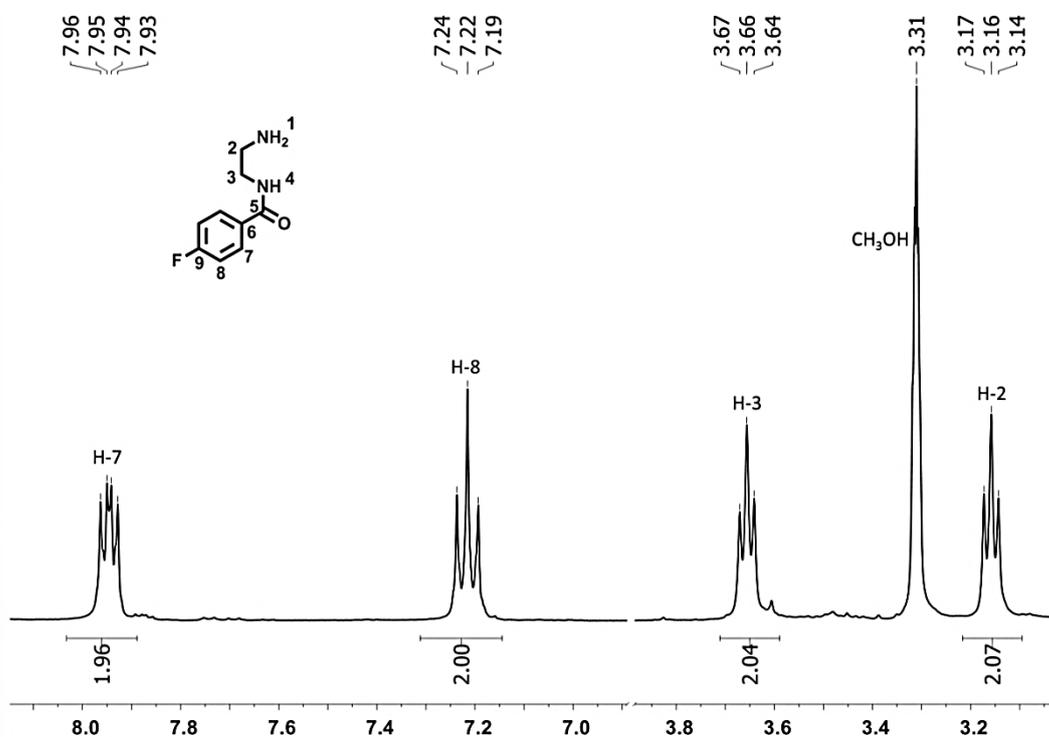


Figura 4.5 Secções δ 8,15 – 6,89 e 3,87 – 3,02 ppm do espectro de RMN ^1H de **222** em CD_3OD .

No espectro de RMN ^{13}C APT observam-se ainda os sinais característicos dos átomos de carbono do anel *p*-fluorobenzénico a δ 166,4 (d, $^1J = 250,8$ Hz, C-9), 131,3 (d, $^4J = 3,2$ Hz, C-6), 131,1 (d, $^3J = 9,1$ Hz, C-7) e 116,4 ppm (d, $^2J = 22,2$ Hz, C-8).

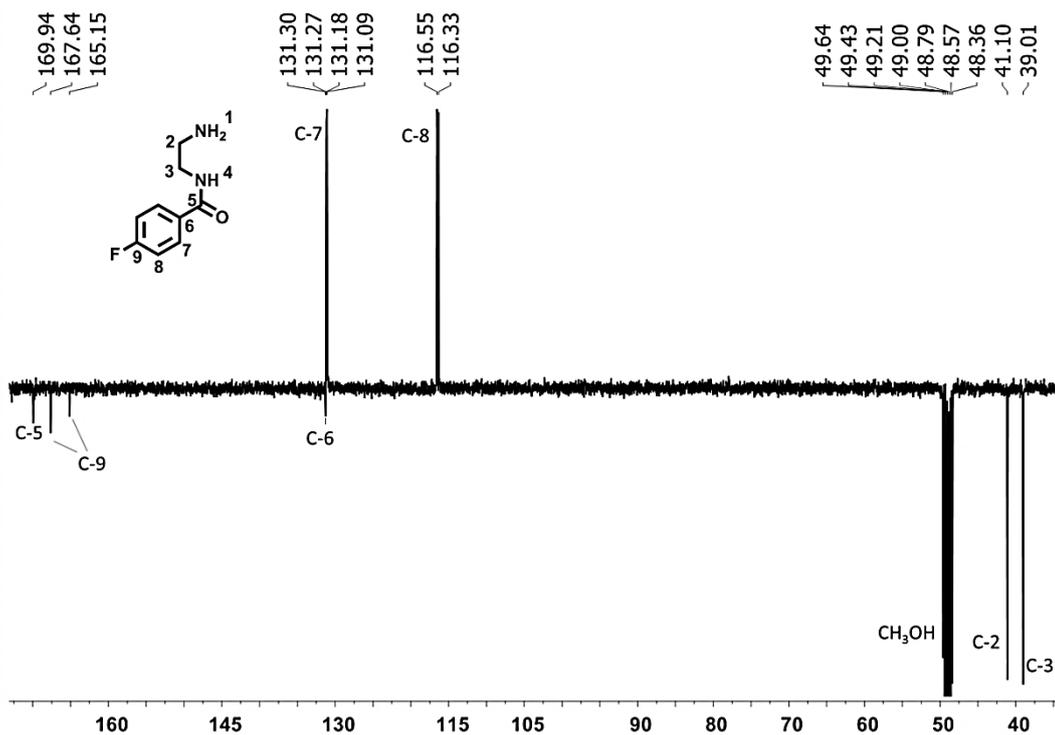
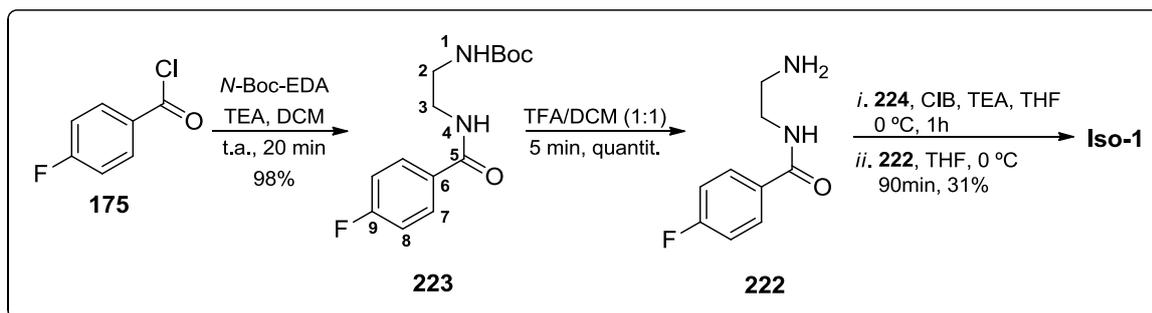


Figura 4.6 Espectro de RMN ^{13}C APT de **222** em CD_3OD .

Este produto reagiu com o cloreto de isoftaloílo (**220**) em diclorometano na presença de trietilamina, tendo formado **Iso-1** com 28% de rendimento. Por c.c.f. foi observada a presença de outros produtos no meio reaccional em quantidades maioritárias. A síntese **Iso-1** foi ainda executada em condições reaccionais distintas das referidas acima, nomeadamente em acetonitrilo ou THF a refluxo e na presença de bases mais volumosas como DMAP, contudo não surtiram um aumento do rendimento geral da reacção.

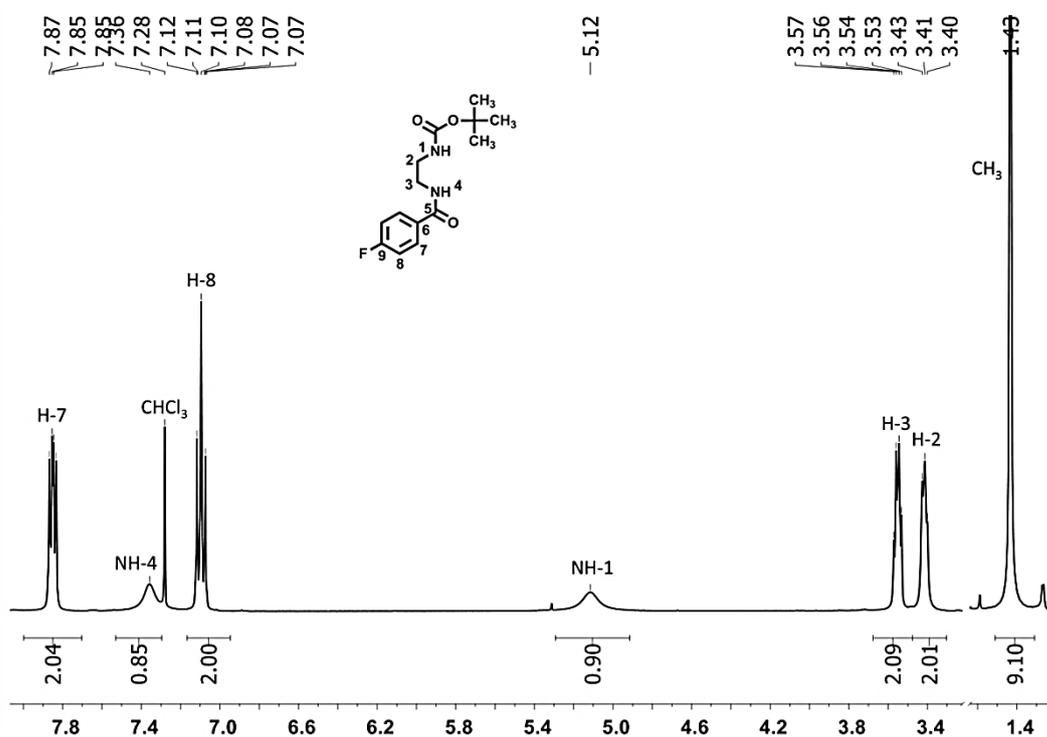
Apesar de este método possibilitar a formação de **Iso-1** com rendimento ligeiramente superior ao registado pelo Método A, a sua obtenção foi bastante lenta devido à formação e purificação do intermediário **222**. O Método C, descrito de seguida, foi desenvolvido como uma alternativa mais rápida e mais eficiente para a síntese de **Iso-1**.

Método C



Esquema 4.4

Na primeira etapa deste método foi formado o intermediário **223** por reacção do cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) com a *N*-Boc-etilenodiamina na presença de TEA. O produto pretendido foi obtido com 98% de rendimento ao fim de 20 minutos de reacção. O espectro de RMN ^1H (Figura 4.7) de **223** contém o singuleto dos nove protões metílicos do grupo carbamato *tert*-butílico a δ 1,43 ppm, para além dos sinais característicos dos restantes protões, atribuídos de forma semelhante à descrita para **222**.

Figura 4.7 Secções δ 8,21 – 3,20 e 1,62 – 1,20 ppm do espectro de RMN ^1H de **223** em CDCl_3 .

Por correlações HMBC (em anexo – Figura 7.92) do sinal a δ 1,43 ppm confirmou-se que os sinais dos átomos de carbono carbonílico, quaternário e metílicos que constituem o grupo Boc surgem respectivamente a δ 157,7, 80,1 e 28,3 ppm no espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 4.8). Este espectro contém também os sinais característicos dos restantes átomos de carbono de **223**.

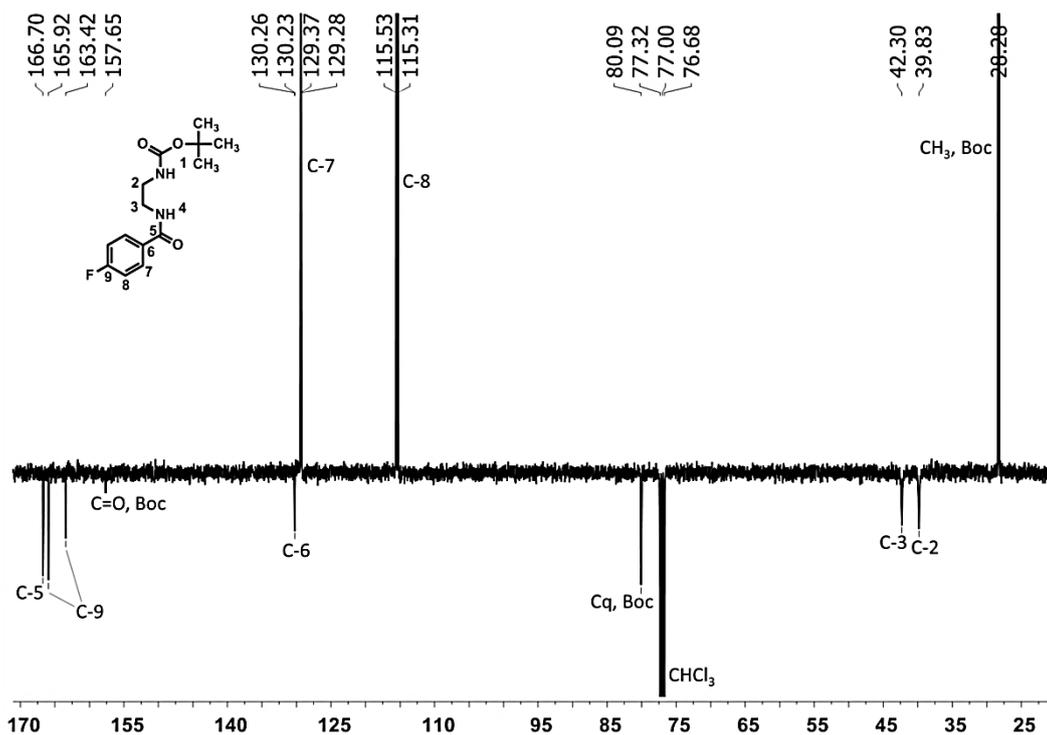
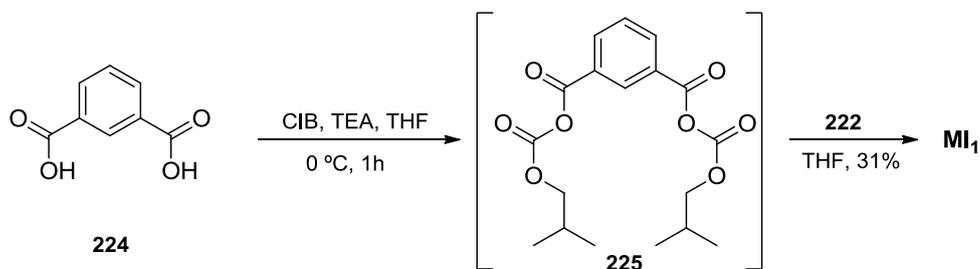


Figura 4.8 Espectro de RMN ^{13}C APT de **223** em CDCl_3 .

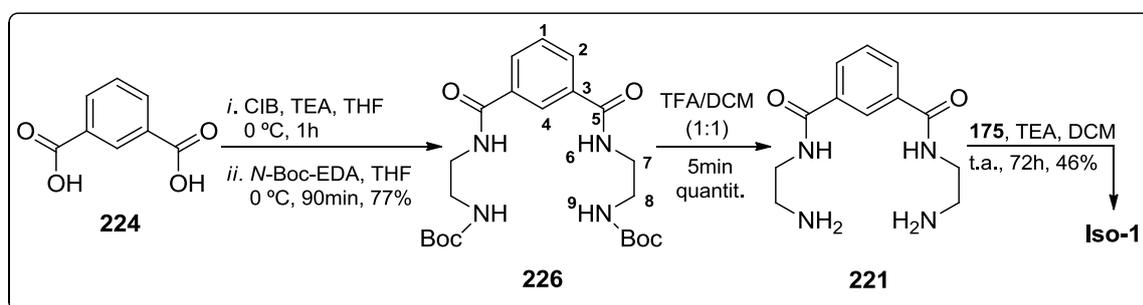
No passo seguinte procedeu-se à remoção do grupo Boc de **223** em condições ácidas, nomeadamente em TFA/DCM (1:1). A evolução da reacção foi controlada por c.c.f. e pela libertação de CO_2 do meio reaccional. O resíduo obtido após evaporação do solvente foi neutralizado por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seguindo-se extracção com acetato de etilo. Após filtração, secagem e concentração da fase orgânica foi obtida a amida **222**, a qual foi usada no passo seguinte sem purificação prévia.

O passo final consistiu na reacção da amida **222** com o anidrido misto **225**, preparado *in situ* por reacção do ácido isoftálico (**224**) com clorofornato de isobutilo (CIB), de acordo com um procedimento adaptado da literatura^{6,7} (Esquema 4.5). Nestas condições, o derivado de isoftalamida **Iso-1** foi obtido com 31% de rendimento.



Através deste método, o rendimento de síntese de **Iso-1** foi superior aos obtidos utilizando os métodos A e B, contudo é ainda baixo. A diminuta eficiência da reacção de dissustituição obtida através dos métodos B e C está provavelmente relacionada com o impedimento estereoquímico provocado pelo anel aromático da amina **222** na aproximação ao intermediário monossustituído. Tirando partido do intermediário reactivo **225** foi desenvolvido o Método D, através do qual os braços laterais são preparados por passos a partir do anel de isoftalamida.

Método D



Através deste método, o anidrido misto **225**, formado *in situ* a partir do ácido isoftálico (**224**), reagiu com a *N*-Boc-etilenodiamina de acordo com o Esquema 4.6 para

formar o composto **226** com 77% de rendimento. O espectro de IV de **226** é consistente com a presença de grupos amida e carbamato ao exibir duas bandas a 1648 e 1686 cm^{-1} , respectivamente. No espectro de RMN ^1H (Figura 4.9) do dicarbamato **226** realizado em CD_3OD surgem os sinais característicos de H-1, H-2 e H-4 a δ 7,55 (triplete, $^3J = 7,8$ Hz), 7,97 (duplete duplo, $^3J = 7,8$ Hz e $^4J = 1,1$ Hz) e 8,28 ppm (triplete, $^4J = 1,1$ Hz), respectivamente, bem como os tripletos relativos a H-7 e H-8 a δ 3,47 e 3,28 ppm (ambos com $^3J = 6,1$ Hz), respectivamente. Por fim, a δ 1,41 ppm surge o singuleto proveniente dos prótons dos grupos *N*-Boc.

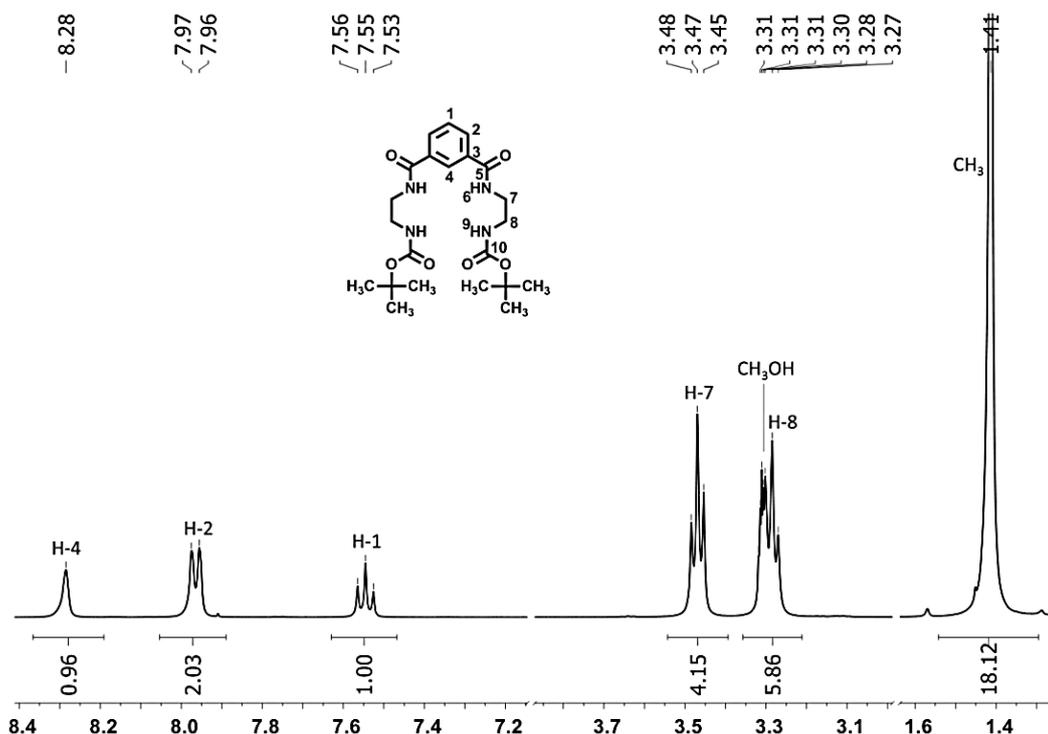


Figura 4.9 Secções δ 8,42 – 7,15, 3,82 – 2,98 e 1,65 – 1,20 ppm do espectro de RMN ^1H de **226** em CD_3OD

No espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 4.10) aparecem caracteristicamente os sinais δ 169,6 (C-5), δ 158,7 (C-10), 136,1 (C-3), 131,2 (C-2), 129,8 (C-1), 127,4 (C-4), 80,2 (C_q , Boc), 41,4 (C-7), 40,8 (C-8) e 28,7 ppm (CH_3 , Boc), os quais foram atribuídos analisando os espectros de HMQC e HMBC (em anexo – Figuras 7.94 e 7.95) de forma semelhante à já discutida ao longo deste capítulo.

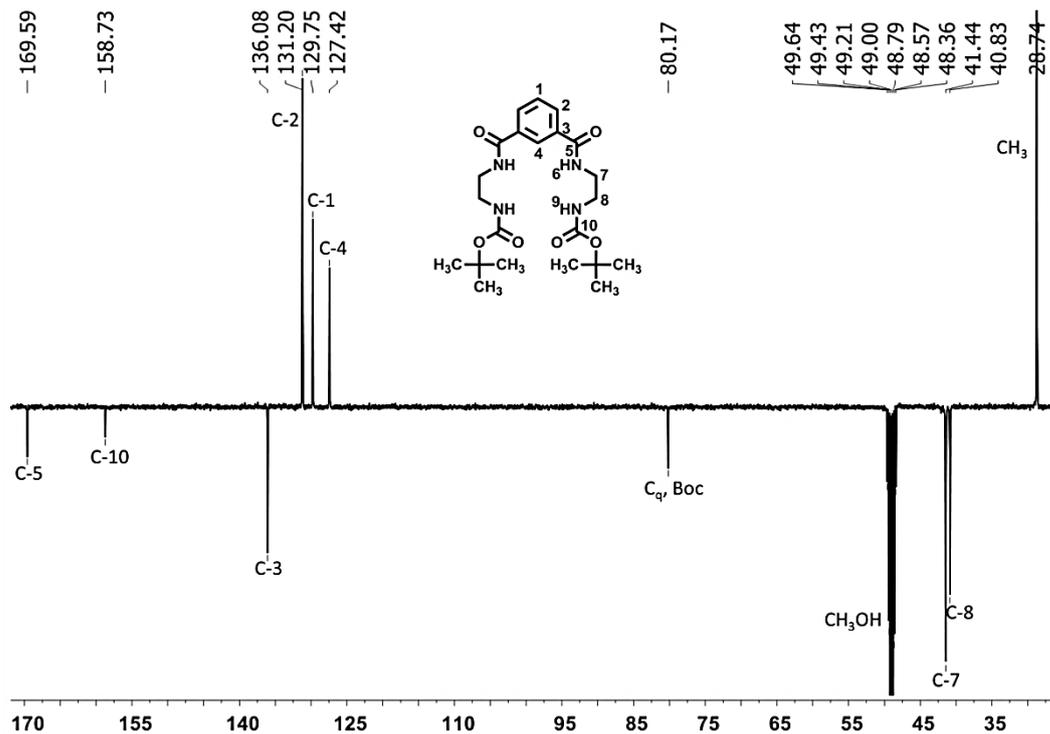


Figura 4.10 Espectro de RMN ^{13}C APT de **226** em CD_3OD .

Seguidamente, o composto **226** foi submetido a condições ácidas para desprotecção dos grupos carbamato *tert*-butílicos, de forma semelhante à apresentada anteriormente para **223** (ver página 211), tendo sido obtida a isoftalamida com dois grupos amina terminais **221**. Esta foi utilizada no passo seguinte sem purificação prévia.

O último passo para a síntese de **Iso-1** consistiu na reacção de **221** com o cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) em condições idênticas às descritas no Método A. Como esperado **Iso-1** foi formado maioritariamente, como confirmado por c.c.f., devido à ausência de resíduos de etilenodiamina na amostra contendo o intermediário **221**. Adicionalmente, comparativamente ao Método A, o tempo de reacção foi aumentado de um para três dias o que provavelmente fez aumentar ainda mais o rendimento da síntese de **Iso-1**, que atingiu os 46%. Nestas condições, o derivado de isoftalamida **Iso-1** foi obtido com um rendimento global de 35%.

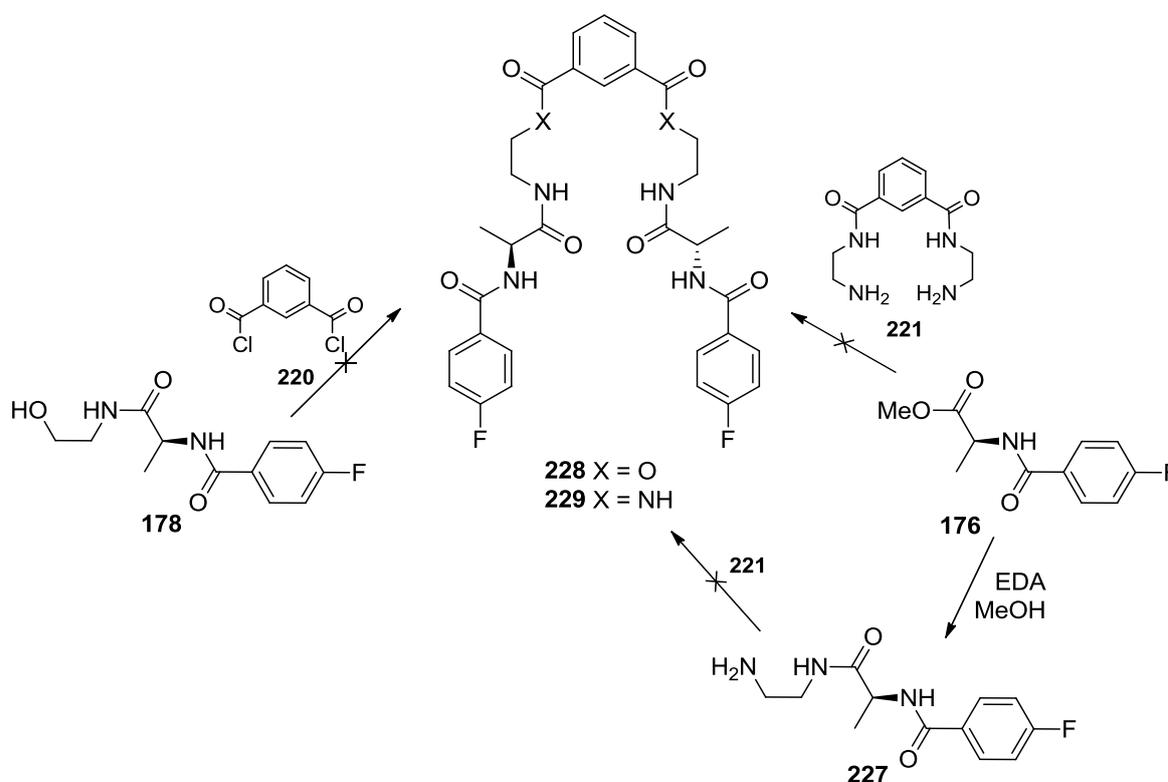
Em suma, através deste estudo sistemático conclui-se que o Método D é o que permite uma síntese mais rápida, limpa e eficiente do derivado de isoftalamida **Iso-1** comparativamente aos outros métodos investigados. Nas condições acima descritas, em

curto espaço de tempo é sintetizado o intermediário estável **226**, cujos grupos NHBoc são facilmente desprotegidos formando dois grupos amina primários reactivos para sintetizar os derivados de isoftalamida alvo. Esta metodologia foi aplicada na síntese dos derivados de isoftalamida **Iso-2** a **Iso-9**, descrita subsequentemente no ponto 4.2.

O derivado de isoftalamida **Iso-1** foi estudado através de técnicas de titulação por RMN ^1H como receptor de aniões com importância biológica, nomeadamente cloreto, hidrogenocarbonato, di-hidrogenofosfato e oxalato. Os resultados obtidos nestes estudos encontram-se descritos no capítulo 5.

4.1.1 Tentativas de síntese

Neste subcapítulo serão descritos os esforços realizados no sentido de sintetizar o isoftalato **228** e a isoftalamida **229** contendo grupos de reconhecimento molecular baseados em grupos amida, cujas estruturas se encontram delineadas no Esquema 4.7.



Esquema 4.7

O isoftalato **228** seria obtido num passo por reacção entre o cloreto de isoftaloílo (**220**) com o sintão **178**, o qual foi anteriormente preparado para incorporar os azacalix[2]areno[2]triazinas **A₁**, **A₂** e **A₂Me₄** (página 61). Apesar de terem sido investigadas diversas condições experimentais, nomeadamente várias bases (TEA, DMAP, K₂CO₃, NaH), solventes (CHCl₃, THF, MeCN, DMF), temperaturas e tempos de reacção (até sete dias), nunca foi verificado o consumo dos reagentes por c.c.f.. Os produtos maioritários formados nestas reacções foram isolados por cromatografia em placa preparativa e analisados por espectroscopia de RMN ¹H. Contudo, nunca foi identificado o produto pretendido.

A síntese do derivado de isoftalamida **229** foi investigada partindo da amina **227**, preparada previamente a partir de **176** por reacção com etilenodiamina em metanol. Este produto não foi purificado, tendo a sua formação sido identificada por espectroscopias de RMN ¹H e COSY (em anexo – Figuras 7.88 e 7.89). A amostra contendo a amina **227** foi posteriormente submetida às condições do Método B apresentadas na página 207 (**220**, TEA, clorofórmio, t.a. e temperatura de refluxo, 48h) e verificou-se por c.c.f. falta de reactividade dos reagentes, bem como a formação de uma mistura de produtos minoritários inseparáveis por cromatografia em coluna.

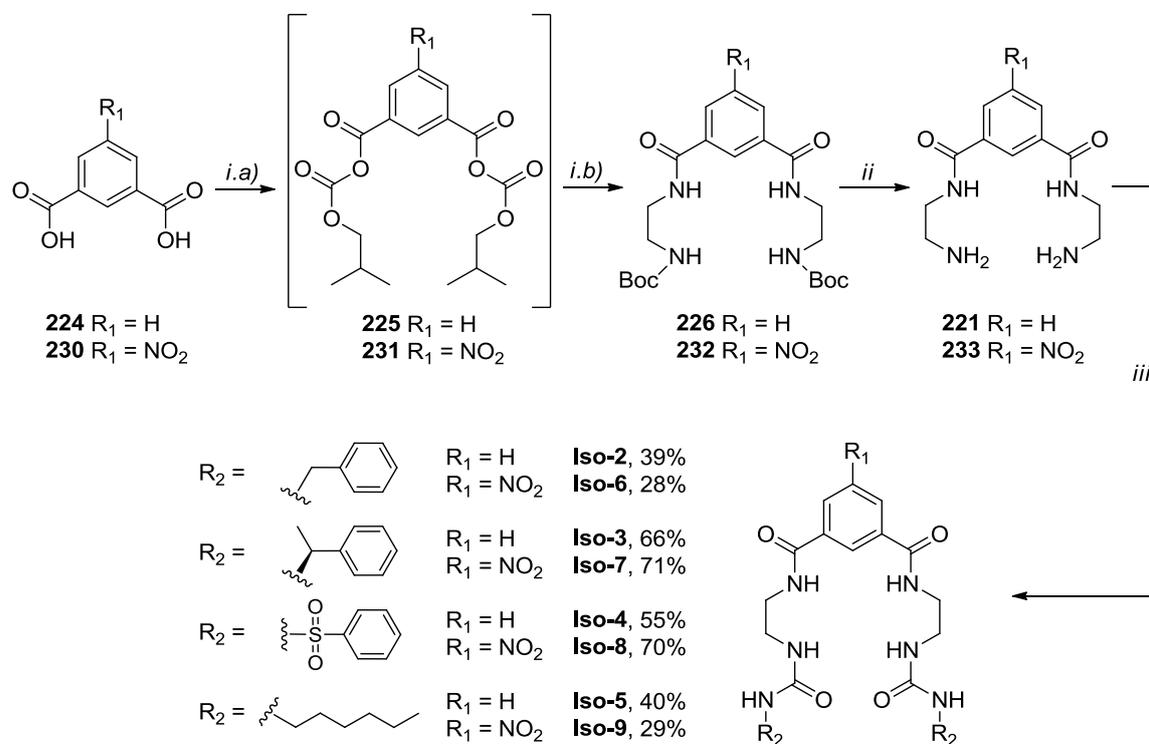
Fazendo reagir o éster **176** com a diamina **221**, preparada segundo o procedimento utilizado no Método D (página 212), em metanol durante vinte dias sob aquecimento também não foi possível obter a isoftalamida **229**. À semelhança das tentativas descritas no parágrafo anterior, não ocorreu consumo dos reagentes.

O insucesso destas reacções poderá estar relacionado com o impedimento estereoquímico na aproximação dos sintões com anéis aromáticos aos intermediários monossubstituídos, pelo que a sua síntese foi abandonada.

4.2 Síntese de derivados de isoftalamida contendo grupos amida e ureia

Nesta secção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese dos derivados de isoftalamida **Iso-2** a **Iso-9**.

A síntese dos derivados de isoftalamida **Iso-2** a **Iso-9** seguiu a metodologia apresentada no Esquema 4.8. Os passos *i* e *ii* são comuns com o Método D apresentado no subcapítulo 4.1 (página 212), sendo que o passo final *iii* consiste na reacção entre as isoftalamidas com grupos amina terminais **221** ou **233** e o isocianato correspondente para seguidamente formar os compostos **Iso-2** a **Iso-9**.



Reagentes e condições: *i.* a) CIB, TEA, THF, 0 °C, 1h; b) *N*-Boc-EDA, THF, 0 °C, 90min, 77 - 79%; *ii.* TFA/DCM (1:1), 5 min, quantit.; *iii.* R₂NCO, MeCN, t.a., 72h, 35 - 90%.

Esquema 4.8

O anel de isoftalamida nos derivados **Iso-2** a **Iso-5** não é substituído em posição *meta* enquanto que em **Iso-6** – **Iso-9** contém um grupo nitro. Deste modo, o primeiro e segundo passos reaccionais conducentes à formação dos derivados de isoftalamida **Iso-2** a **Iso-5** são idênticos aos descritos no subcapítulo 4.1 (página 212) para a síntese de **Iso-1**. O passo final para a formação destes derivados de isoftalamida consistiu na reacção entre

o intermediário **221** e os isocianatos de benzilo, (*S*)-metilbenzilo, benzenossulfonilo e hexilo, respectivamente, com rendimentos compreendidos entre 51% e 86%. Através desta metodologia, **Iso-2** a **Iso-5** foram sintetizados com 39, 66, 55 e 40% de rendimento global, respectivamente. Comparando as suas estruturas verifica-se que são idênticos desde o anel de isoftalamida até ao grupo ureia, variando apenas no substituinte terminal. Neste contexto irá ser descrita a atribuição dos sinais dos prótons e átomos de carbono numerados de 1 a 11 tendo como base os dados espectroscópicos de RMN ^1H e ^{13}C de **Iso-2**, procedendo-se de seguida à análise individualizada dos respectivos dados para os restantes prótons e átomos de carbono de cada um destes derivados de isoftalamida. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C APT destes compostos, bem como as correlações COSY, HMQC e HMBC, encontram-se em anexo, no capítulo 7. Nas Tabelas 4.1 e 4.2 estão resumidos os dados espectroscópicos de RMN dos derivados de isoftalamida **Iso-2** a **Iso-5**. Os resultados obtidos por IV e ESI/MS serão também analisados em detalhe para cada caso. Saliente-se que em todos os espectros de ESI/MS de baixa resolução traçados surge como mais intenso o pico relativo ao íão do aducto de sódio $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Neste contexto, no espectro de RMN ^1H (Figura 4.11) de **Iso-2**, os sinais característicos dos prótons H-1, H-2 e H-4 surgem a δ 7,54 (triplete, $^3J = 7,8$ Hz), 7,95 (duplete duplo, $^3J = 7,8$ Hz e $^4J = 1,4$ Hz) e 8,33 ppm (triplete, $^4J = 1,4$ Hz). Estes sinais correlacionam-se por HMQC (em anexo – Figura 7.97) com as ressonâncias a δ 128,3 (C-1), 129,6 (C-2) e 126,4 ppm (C-4), e por HMBC (em anexo – Figura 7.98) com o sinal de C-3 a δ 134,7 ppm e com a ressonância de C-5 a δ 166,0 ppm no espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 4.12). Por sua vez, este último correlaciona-se a longa distância com o sinal de NH-6, que surge como um triplete com $^3J = 5,2$ Hz a δ 8,62 ppm. Por COSY (em anexo – Figura 7.96) confirma-se que o sinal dos prótons H-7 surge sobreposto com o sinal da água residual contida no DMSO- d_6 a δ 3,41 – 3,28 ppm e que, por conseguinte, H-8 e NH-9 aparecem respectivamente a δ 3,23 ppm (quarteto) e a δ 6,12 ppm (triplete), ambos com $^3J = 5,7$ Hz. Por HMQC confirma-se que os sinais de C-7 e C-8 surgem respectivamente a δ 40,4 e 39,0 ppm, e, por HMBC, que C-10 e NH-11 aparecem a δ 158,3 e 6,46 ppm (triplete com $^3J = 5,9$ Hz), respectivamente.

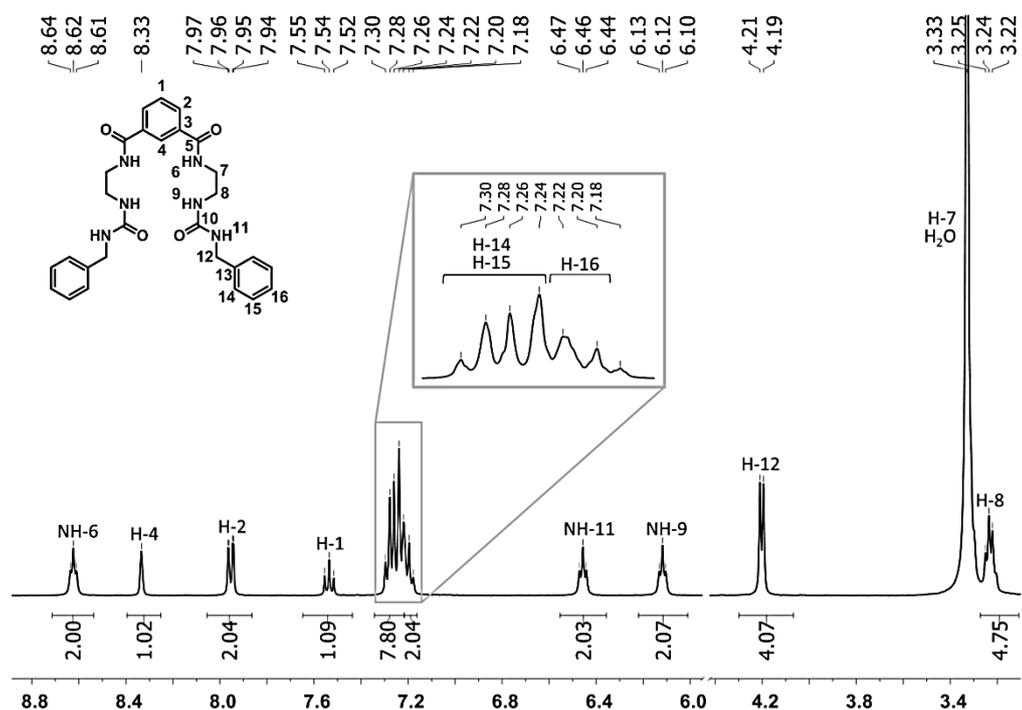


Figura 4.11 Secções δ 8,84 – 5,95 e 4,42 – 3,10 ppm do espectro de RMN ^1H de *Iso-2* em DMSO-d_6 com ampliação da zona δ 7,35 – 7,13 ppm.

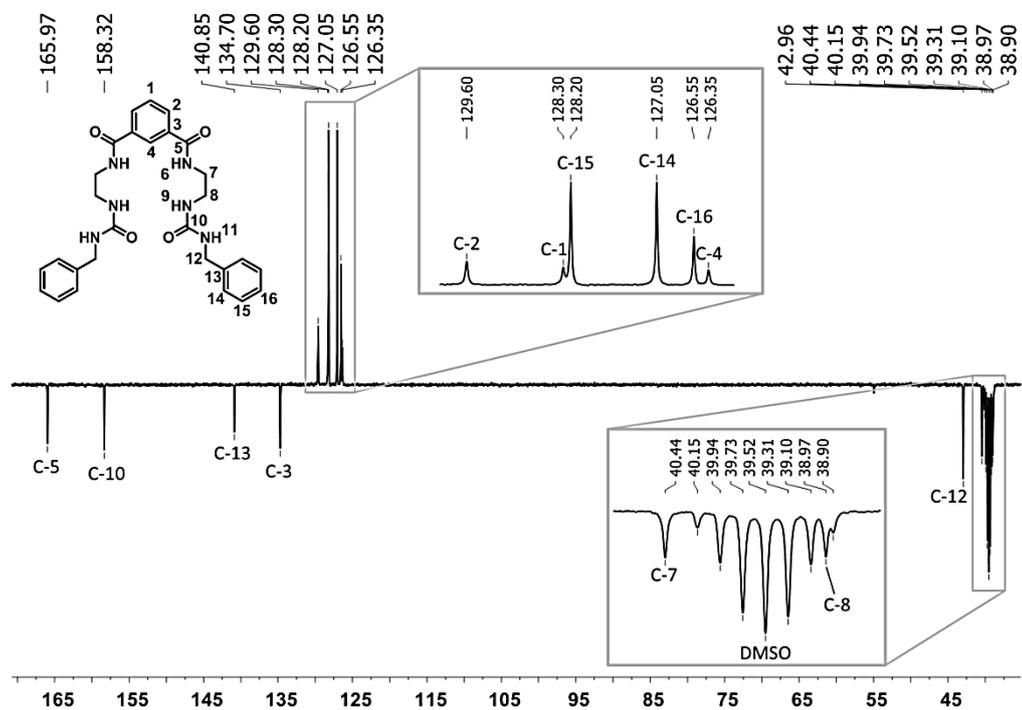


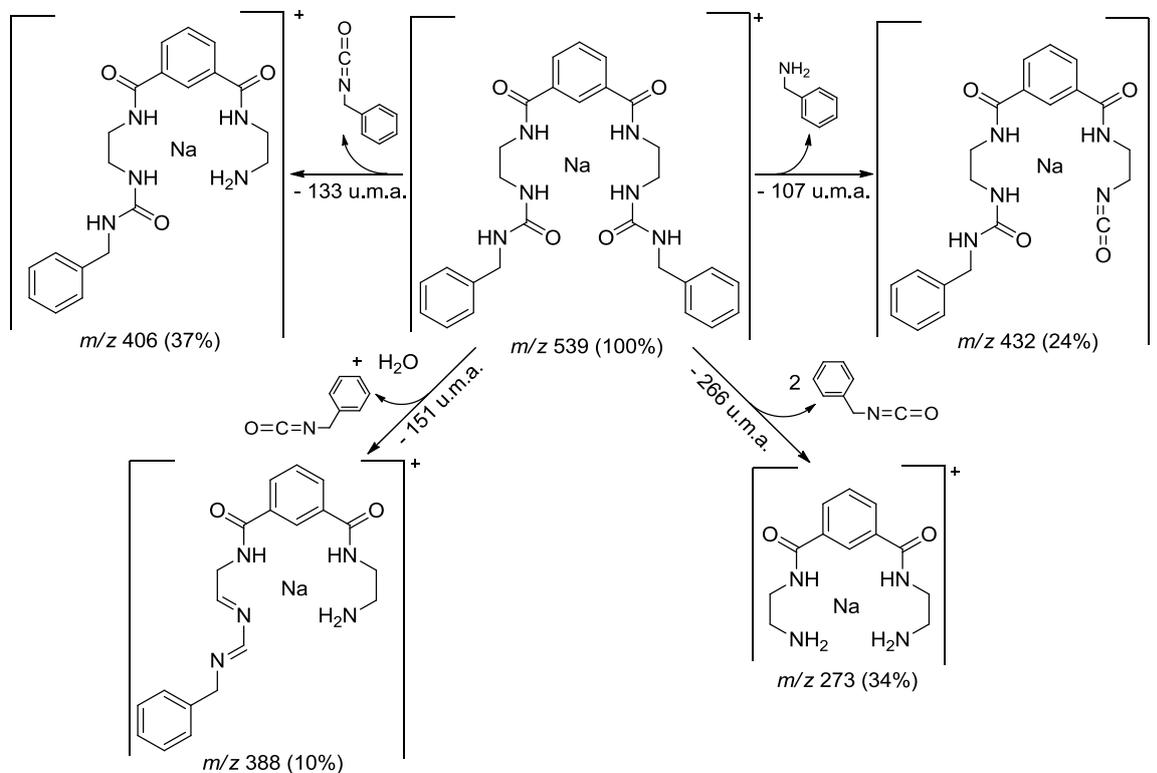
Figura 4.12 Espectro de RMN ^{13}C APT de *Iso-2* em DMSO-d_6 com ampliação das zonas δ 130,0 – 126,0 e 40,8 – 38,4 ppm.

- Iso-2

No espectro de RMN ^1H (Figura 4.11) de **Iso-2**, o sinal dos prótons do grupo $\text{CH}_2\text{-12}$ benzílico surge caracteristicamente a δ 4,20 ppm como um duplete com $^3J = 5,9$ Hz, que se correlaciona directamente com o sinal a δ 43,0 ppm, e a longa distância com os sinais a δ 140,9 (C-13) e 127,1 ppm (C-14). Este último correlaciona-se por HMQC com o multiplete a δ 7,31 – 7,22 ppm que integra para os oito prótons H-14 e H-15. Por exclusão, o sinal de C-15 surge a δ 128,2 ppm. Por fim, C-16 e H-16 aparecem respectivamente a δ 126,6 e 7,20 ppm (triplete triplo com $^3J = 6,9$ Hz e $^4J = 1,5$ Hz).

No espectro de IV de **Iso-2** observa-se apenas uma banda alargada a 1635 cm^{-1} relativa ao estiramento das ligações $\text{C}=\text{O}$ dos grupos amida e ureia.

O espectro de ESI/MS de **Iso-2** (em anexo – Figura 7.99) obtido contém picos concordantes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto sódico $[\text{M} + \text{Na}]^+$ a m/z 517 e m/z 539, respectivamente, e fragmentação pouco representativa. No espectro ESI/MS 2 do ião $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (em anexo – Figura 7.100) surgem picos consistentes com o esquema de fragmentação hipotético apresentado no Esquema 4.9.

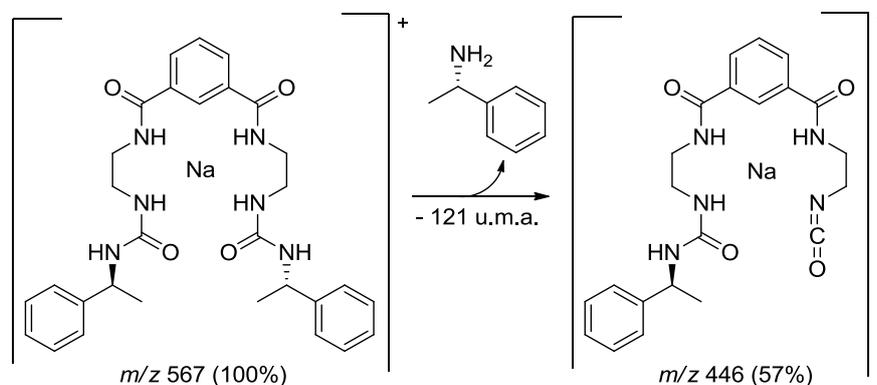


- **Iso-3**

O espectro de RMN ^1H (em anexo – Figura 7.101) de **Iso-3** contém o sinal de H-12 caracteristicamente a δ 4,74 ppm como um quinteto com $^3J = 7,4$ Hz, o qual está ligado ao átomo de carbono quiral que aparece a δ 48,6 ppm no espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.102). Por sua vez, este está substituído com o grupo metilo $\text{CH}_3\text{-12}'$, cujos prótons surgem como um duplete a δ 1,29 ppm e o respectivo átomo de carbono, de acordo com o espectro de HMQC (em anexo – Figura 7.104), aparece a δ 23,2 ppm no espectro de RMN ^{13}C APT. Ambos os sinais de H-12 e H-12' se correlacionam por HMBC (em anexo – Figura 7.105) com o sinal do átomo de carbono quaternário C-13 a δ 145,7 ppm, o qual se correlaciona por sua vez com o multiplete a δ 7,31 – 7,25 ppm que contém os sinais de H-14 e H-15. Este multiplete correlaciona-se directamente com as ressonâncias a δ 128,1 e 125,7 ppm, sendo que este último apresenta uma correlação HMBC com o sinal de H-12, pelo que é proveniente de C-14. Por consequência, o sinal a δ 128,1 ppm é relativo a C-15. Por fim, H-16 surge como um multiplete a δ 7,22 – 7,16 ppm e C-16 a δ 126,3 ppm.

No espectro de IV de **Iso-3** surge uma banda forte e ligeiramente alargada relativa ao estiramento das ligações $\text{C}=\text{O}$ dos grupos amida e ureia a 1633 cm^{-1} .

A estrutura de **Iso-3** foi confirmada por ESI/MS (em anexo – Figura 7.106) uma vez que o espectro obtido contém picos a m/z 545, m/z 567 e m/z 583 consistentes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e dos aductos de sódio $[\text{M} + \text{Na}]^+$ e de potássio $[\text{M} + \text{K}]^+$, respectivamente. De acordo com a técnica de ESI, não foi observada fragmentação considerável. No espectro de ESI/MS² do ião $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (em anexo – Figura 7.107) surge um pico a m/z 446, cuja estrutura provável está delineada no Esquema 4.10.



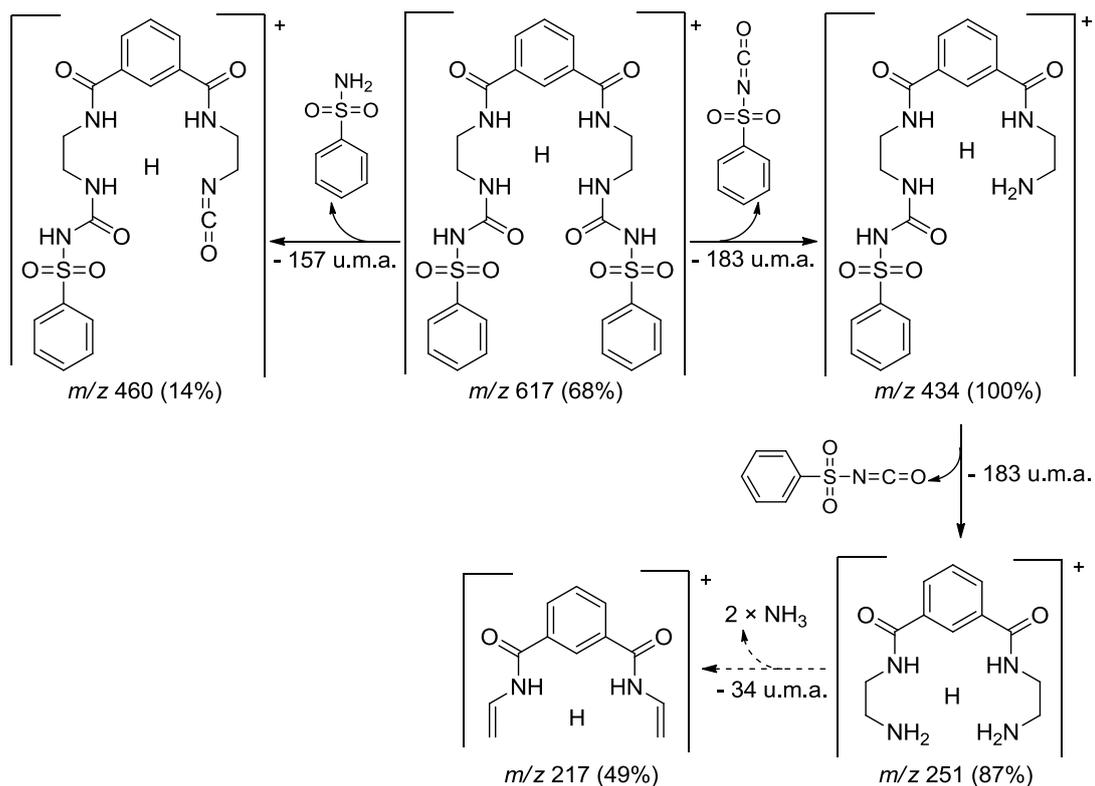
Esquema 4.10

- **Iso-4**

No espectro de RMN ^1H (em anexo – Figura 7.108) de **Iso-4** surge um tripleto com $^3J = 7,4$ Hz a δ 7,63 ppm que integra para dois prótons. Por COSY (em anexo – Figura 7.110) verifica-se que este sinal se correlaciona com o multiplete a δ 7,57 – 7,51 ppm, o qual, por sua vez, se correlaciona com o duplete a δ 7,88 ppm. Estes são, portanto, os sinais dos prótons H-16, H-15 e H-14, respectivamente. Contudo, o multiplete referido acima integra para cinco prótons, e, por sua vez, apresenta também correlações COSY com o duplete duplo com $^3J = 7,8$ Hz e $^4J = 1,3$ Hz a δ 7,93 ppm, caracteristicamente o sinal de H-2. Portanto, o multiplete a δ 7,57 – 7,51 ppm contém também o sinal de H-1. Os sinais dos prótons dos grupos benzenossulfonilo correlacionam-se por HMQC (em anexo – Figura 7.111) com os sinais a 127,0 (C-14), 128,9 (C-15) e 132,9 (C-16) do espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.109), e por HMBC (em anexo – Figura 7.112) com o sinal de C-13 a δ 140,7 ppm. Distintamente dos derivados de isoftalamida descritos ao longo deste capítulo, o sinal de NH-11 surge a δ 10,74 ppm como um singuleto bastante alargado. Por sua vez, o sinal dos átomos de carbono carbonílicos dos grupos sulfonilureia, que surge a δ 152,1 ppm, foi atribuído tendo como base a correlação com o sinal dos prótons do grupo CH_2 -8 no espectro de HMBC. Estes prótons aparecem caracteristicamente como um quarteto com $^3J = 5,6$ Hz a δ 3,17 ppm.

No espectro de IV de **Iso-4** são visíveis duas bandas relativas ao estiramento das ligações C=O dos grupos sulfonilureia e amida a 1658 e 1639 cm^{-1} .

No espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.113) de **Iso-4** são visíveis picos a m/z 617 e m/z 639 concordantes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto sódico $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Neste espectro surge também um pico de fragmentação a m/z 434, que provém da fragmentação do ião $[\text{M} + \text{H}]^+$, como verificado através de experiências de ESI/MS² (em anexo – Figura 7.114). Por sua vez, as fragmentações do ião que surge a m/z 434 foram igualmente analisadas por ESI/MS² (em anexo – Figura 7.115), para as quais se propõe no Esquema 4.11 um esquema de fragmentação possível.



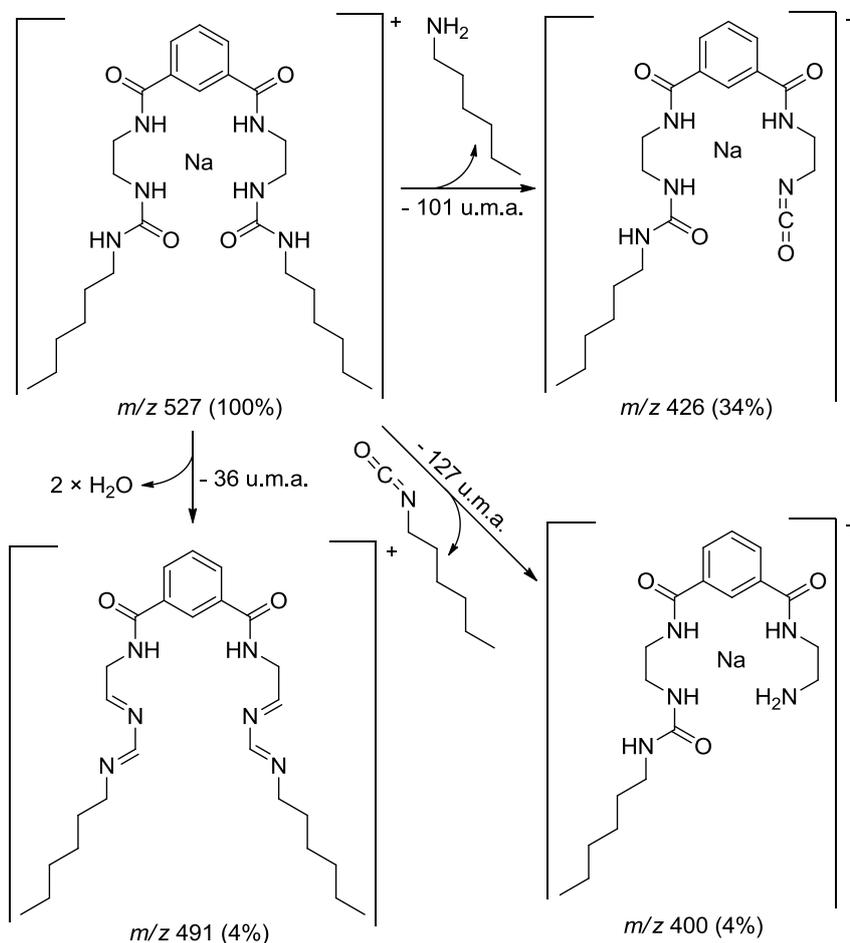
Esquema 4.11

- Iso-5

O espectro de RMN ^1H (em anexo – Figura 7.116) de Iso-5 apresenta o sinal de NH-11 caracteristicamente a δ 5,92 ppm. Realizando correlações COSY (em anexo – Figura 7.118) sucessivas a partir deste sinal conclui-se que H-12 surge a δ 2,96 ppm como um quarteto com $^3J = 6,0$ Hz, H-13 aparece a δ 1,33 ppm como um quinteto, H-14, H-15 e H-16 aparecem inseridos num multipletto a δ 1,28 – 1,16 ppm e, por fim, H-17 surge como um tripleto com $^3J = 6,8$ Hz a δ 0,84 ppm. Através do espectro de HMQC (em anexo – Figura 7.119) confirma-se que os sinais a δ 39,3, 29,9 e 13,9 ppm do espectro de RMN ^{13}C APT (em anexo – Figura 7.117) são relativos a C-12, C-13 e C-17, respectivamente. Adicionalmente, o multipletto a δ 1,27 – 1,16 ppm correlaciona-se directamente com as ressonâncias a δ 31,0, 26,1 e 22,1 ppm, as quais são atribuíveis inequívoca e respectivamente a C-15, C-14 e C-16 analisando o espectro de HMBC (em anexo – Figura 7.120) da seguinte forma: o sinal de H-12 correlaciona-se com C-13 e C-14, H-13 com C-14 e C-15 e, por fim, H-17 com C-16 e C-15.

No espectro de IV de **Iso-5** observa-se apenas uma banda alargada a 1634 cm^{-1} relativa ao estiramento das ligações C=O dos grupos amida e ureia.

O espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.121) de **Iso-5** permite confirmar a estrutura do composto uma vez que contém picos concordantes com os iões da molécula protonada $[M + H]^+$ e do aducto de sódio $[M + Na]^+$ a m/z 505 e m/z 527, respectivamente. São também observados picos pouco intensos relativos a fragmentações. No espectro de ESI/MS² (em anexo – Figura 7.122) do ião $[M + Na]^+$ surgem picos a m/z 491, m/z 426 e m/z 400 que sugerem as fragmentações delineadas no Esquema 4.12.



Esquema 4.12

Nas Tabelas 4.1 e 4.2 é apresentada a atribuição dos sinais dos espectros de RMN 1H e ^{13}C APT dos derivados de isoftalamida **Iso-2** a **Iso-5**.

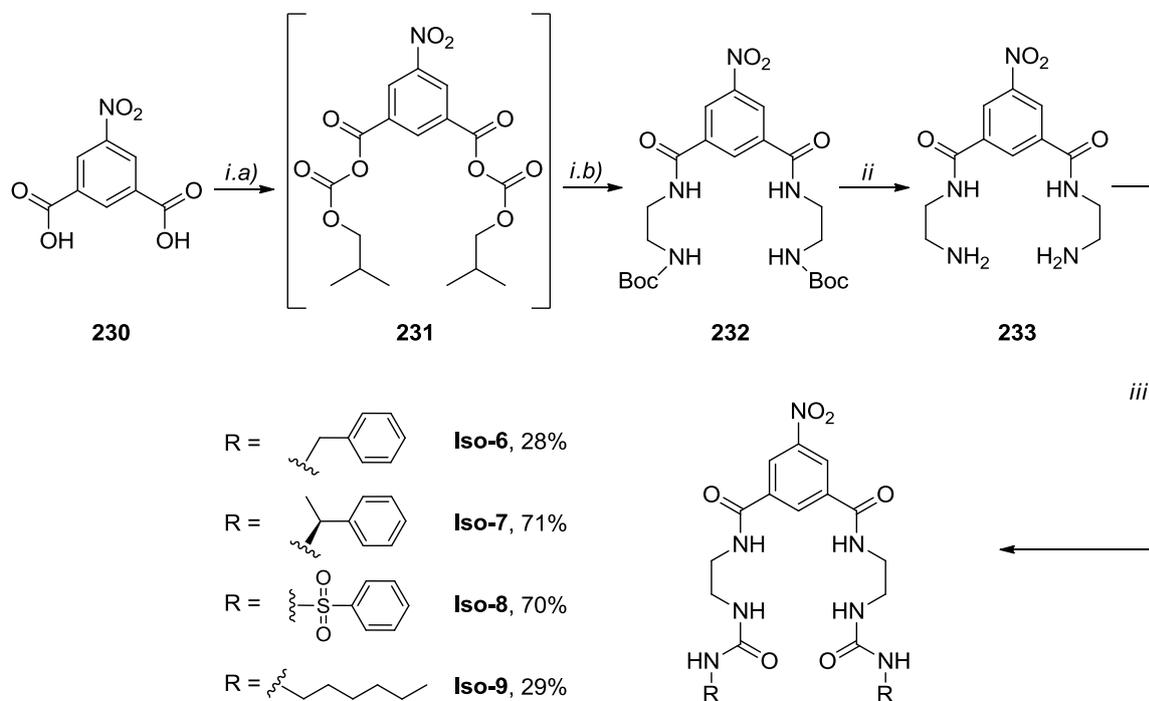
Tabela 4.1 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ¹H de Iso-2 a Iso-5 em DMSO-d₆ (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento).

δ RMN ¹ H (ppm) (multiplicidade, J (Hz))				
Posição	Iso-2	Iso-3	Iso-4	Iso-5
1	7,54 (t, 7,8)	7,52 (t, 7,8)	7,57 – 7,51 (m)	7,54 (t, 7,7)
2	7,95 (dd, 7,8, 1,4)	7,93 (dd, 7,8, 1,5)	7,93 (dd, 7,8, 1,3)	7,95 (dd, 7,7, 1,3)
4	8,33 (t, 1,4)	8,32 (t, 1,5)	8,27 (t, 1,3)	8,32 (t, 1,3)
6	8,62 (t, 5,2)	8,62 (t, 5,5)	8,58 (t, 4,5)	8,61 (t, 5,1)
7	3,41 – 3,28 (m)	3,29 (q, 5,5)	3,28 (q, 5,6)	3,29 (q, 5,6)
8	3,23 (q, 5,7)	3,19 (q, 5,6)	3,17 (q, 5,6)	3,19 (q, 5,6)
9	6,12 (t, 5,7)	5,98 (t, 5,6)	6,65 (t, 5,6)	5,96 (t, 5,6)
11	6,46 (t, 5,9)	6,47 (t, 7,4)	10,74 (sl)	5,92 (t, 6,0)
12	4,20 (d, 5,9)	4,74 (quint, 7,4)	-	2,96 (q, 6,0)
12'	-	1,29 (d, 7,4)	-	-
13	-	-	-	1,33 (quint, 6,0)
14	7,31 – 7,22 (m)	7,31 – 7,25 (m)	7,88 (d, 7,4)	1,28 – 1,16 (m)
15	7,31 – 7,22 (m)	7,31 – 7,25 (m)	7,57 – 7,51 (m)	1,28 – 1,16 (m)
16	7,20 (tt, 6,9, 1,5)	7,22 – 7,16 (m)	7,63 (t, 7,4)	1,28 – 1,16 (m)
17	-	-	-	0,84 (t, 6,8)

Tabela 4.2 Atribuição das ressonâncias (desvio químico) presentes nos espectros de RMN ¹³C APT de Iso-2 a Iso-5 em DMSO-d₆.

δ RMN ¹³ C (ppm)				
Posição	Iso-2	Iso-3	Iso-4	Iso-5
1	128,3	128,2	128,3	128,2
2	129,6	129,5	129,7	129,5
3	134,7	134,6	134,6	134,7
4	126,4	126,2	126,2	126,3
5	166,0	165,9	166,1	165,9
7	40,4	40,4	39,4	40,5
8	39,0	38,7	38,9	38,8
10	158,3	157,5	152,1	158,3
12	43,0	48,6	-	39,3
12'	-	23,2	-	-
13	140,9	145,7	140,7	29,9
14	127,1	125,7	127,0	26,1
15	128,2	128,1	128,9	31,0
16	126,6	126,3	132,9	22,1
17	-	-	-	13,9

De acordo com o Esquema 4.13, os derivados de isoftalamida **Iso-6** a **Iso-9** foram sintetizados seguindo uma metodologia análoga à descrita anteriormente para a preparação de **Iso-2** a **Iso-5**.



Reagentes e condições: i. a) CIB, TEA, THF, 0 °C, 1h; b) *N*-Boc-EDA, THF, t.a., 90min, 79%; ii. TFA/DCM (1:1), 5 min, quantit.; iii. R₂NCO, MeCN, t.a., 72h, 35 - 90%.

Esquema 4.13

O primeiro passo consistiu na síntese do intermediário **232**, via formação *in situ* do anidrido isobutílico derivado do ácido 5-nitroisoftálico (**231**), com 79% de rendimento. O espectro de IV de **232** apresenta duas bandas relativas ao estiramento das ligações C=O dos grupos amida e carbamato a 1633 e 1666 cm⁻¹.

No espectro de RMN ¹H (Figura 4.13) do dicarbamato **232** em CD₃OD surgem dois singletos alargados a δ 8,67 e 8,82 ppm que integram respectivamente para um (H-4) e dois (H-2) prótons.

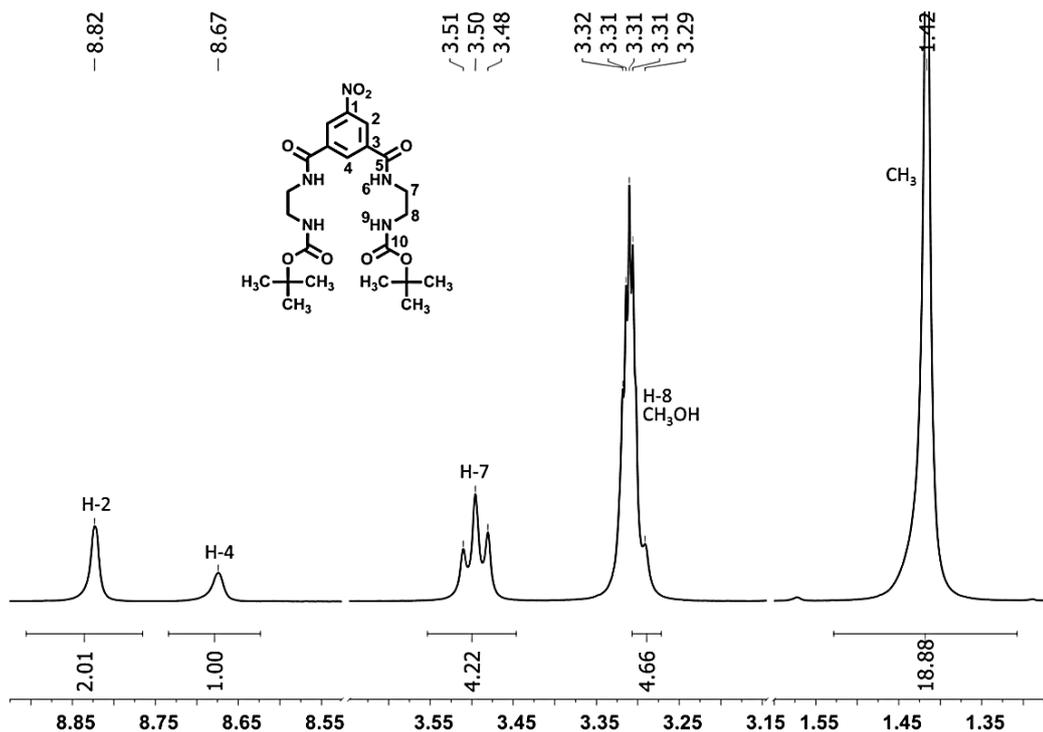


Figura 4.13 Secções δ 9,00 – 8,22, 3,82 – 3,00 e 1,80 – 1,19 ppm do espectro de RMN ^1H de **232** em CD_3OD .

As ressonâncias de H-2 e H-4 interactuam por HMQC (em anexo – Figura 7.124) com os sinais a δ 125,6 (C-2) e 133,1 ppm (C-4) do espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 4.14) e por HMBC (em anexo – Figura 7.125) com o sinal de C-5 que surge a δ 167,2 ppm. São ainda visíveis dois sinais a δ 149,7 e 137,9 ppm relativos a átomos de carbono quaternários do anel de isoftalamida. Contudo, as suas correlações HMBC não permitem uma atribuição inequívoca. De acordo com o efeito electroatractor do substituinte nitro nos sinais dos átomos de carbono aromáticos⁸ pode afirmar-se que o sinal a δ 149,7 ppm é relativo a C-1 enquanto que C-3 aparece a δ 137,9 ppm. Através dos acoplamentos HMBC de C-5 confirma-se que o sinal de H-7 surge a δ 3,50 ppm como um tripleto com $^3J = 6,0$ Hz, o qual, por sua vez, interactua por HMQC com o sinal a δ 41,7 ppm e por HMBC com o sinal de C-8 a δ 40,7 ppm. A ressonância de H-8 encontra-se sobreposta com a do solvente a δ 3,33 – 3,28 ppm, e interactua com o sinal do átomo de carbono carbonílico do grupo carbamato *tert*-butílico C-10 a δ 158,8 ppm. Os sinais dos restantes átomos de carbono do grupo Boc surgem a δ 80,2 (C_q) e 28,7 ppm (CH₃), enquanto que a δ 1,42 ppm no espectro de RMN ^1H aparece o singuleto dos grupos metilo terminais.

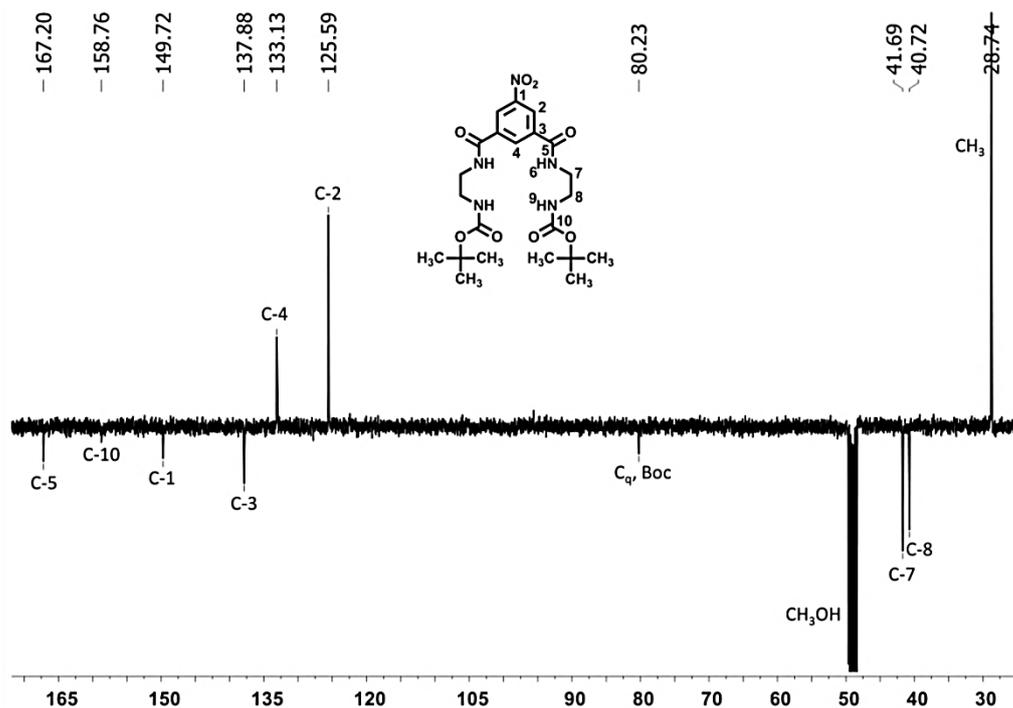


Figura 4.14 Espectro de RMN ^{13}C APT de **232** em CD_3OD .

O passo seguinte consistiu na remoção dos grupos Boc sob condições ácidas, designadamente TFA/DCM (1:1), com rendimento quantitativo. Após neutralização do meio reaccional e extracção com acetato de etilo, a isoftalamida com dois grupos amina terminais **233** reagiu com os isocianatos de benzilo, (*S*)-metilbenzilo, benzenossulfonilo e *n*-hexilo, formando os derivados de isoftalamida **Iso-6** a **Iso-9** com rendimentos compreendidos entre 35% e 90% (ver Esquema 4.13). Após os três passos reaccionais, os compostos **Iso-6** – **Iso-9** foram obtidos com 28, 71, 70 e 29% de rendimento global.

Comparando os dados de RMN dos derivados de isoftalamida **Iso-6** a **Iso-9** com os de **Iso-2** a **Iso-5** constata-se que apenas ocorrem diferenças significativas nos sinais dos átomos do anel central. Neste contexto, de forma a proporcionar uma leitura mais fluida, não será realizada uma discussão exaustiva dos dados de RMN de **Iso-6** a **Iso-9**, remetendo-se o leitor para o resumo dos mesmos incluídos nas Tabelas 4.3 e 4.4 (os espectros de RMN ^1H e ^{13}C APT destes compostos encontram-se no capítulo 7).

Tabela 4.3 Atribuição das ressonâncias presentes nos espectros de RMN ¹H de Iso-6 – Iso-9 em DMSO-d₆ (desvio químico, multiplicidade e constantes de acoplamento).

δ RMN ¹ H (ppm) (multiplicidade, J (Hz))				
Posição	Iso-6	Iso-7	Iso-8	Iso-9
2	8,81 (d, 1,4)	8,79 (d, 1,0)	8,78 (d, 1,1)	8,81 (d, 1,5)
4	8,77 (t, 1,4)	8,75 (t, 1,0)	8,71 (t, 1,1)	8,76 (t, 1,5)
6	9,02 (t, 5,6)	9,00 (t, 5,0)	8,98 (t, 5,1)	9,01 (t, 5,3)
7	3,58 (q, 5,7)	3,39 – 3,28 (m)	3,40 – 3,27 (m)	3,36 – 3,29 (m)
8	3,25 (q, 5,7)	3,22 (q, 5,6)	3,20 (q, 5,5)	3,21 (q, 5,9)
9	6,12 (t, 5,7)	5,96 (t, 5,6)	6,65 (t, 5,5)	5,96 (t, 5,9)
11	6,45 (t, 5,9)	6,43 (d, 7,4)	10,78 (sl)	5,91 (d, 6,0)
12	4,20 (d, 5,9)	4,75 (quint, 7,4)	-	2,96 (q, 6,0)
12'	-	1,29 (d, 7,4)	-	-
13	-	-	-	1,32 (quint, 6,0)
14	7,30 – 7,20 (m)	7,29 – 7,24 (m)	7,88 (d, 7,4)	1,27 – 1,16 (m)
15	7,30 – 7,20 (m)	7,29 – 7,24 (m)	7,54 (t, 7,4)	1,27 – 1,16 (m)
16	7,19 (tt, 7,0, 1,7)	7,20 – 7,14 (m)	7,63 (t, 7,4)	1,27 – 1,16 (m)
17	-	-	-	0,84 (t, 6,8)

Tabela 4.4 Atribuição das ressonâncias (desvio químico) presentes nos espectros de RMN ¹³C APT de Iso-6 – Iso-9 em DMSO-d₆.

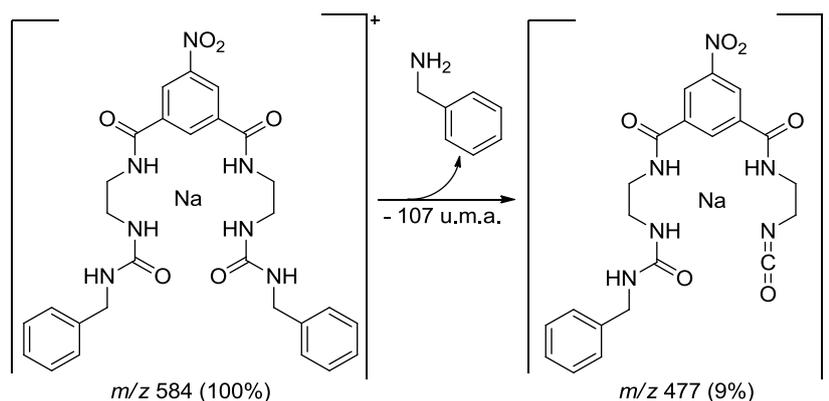
δ RMN ¹³ C (ppm)				
Posição	Iso-6	Iso-7	Iso-8	Iso-9
1	147,8	147,8	147,8	147,8
2	124,1	124,1	124,2	124,0
3	136,2	136,2	136,0	136,2
4	132,4	132,4	132,4	132,4
5	163,8	163,8	163,9	163,8
7	40,6	40,6	39,5	40,7
8	38,8	38,6	38,7	38,7
10	158,2	157,5	151,7	158,3
12	42,9	48,6	-	39,3
12'	-	23,3	-	-
13	140,8	145,7	140,3	29,9
14	127,0	125,8	127,1	26,1
15	128,1	128,1	128,9	31,0
16	126,5	126,4	133,1	22,1
17	-	-	-	13,9

Comparativamente a **Iso-2** a **Iso-5**, os espectros de IV dos derivados de isoftalamida **Iso-6** a **Iso-9** apresentam sempre mais do que uma banda relativa ao estiramento das ligações C=O dos grupos amida e ureia (Tabela 4.5). Esta característica está relacionada com a presença do grupo nitro no anel de isoftalamida que provavelmente, devido ao seu carácter electroatractor, proporciona uma maior diferença de densidade electrónica nas ligações carbonílicas de ambos os grupos.

Tabela 4.5 Frequência (cm^{-1}) das bandas de IV relativas ao estiramento das ligações C=O dos grupos carbonilo de **Iso-6** a **Iso-9**.

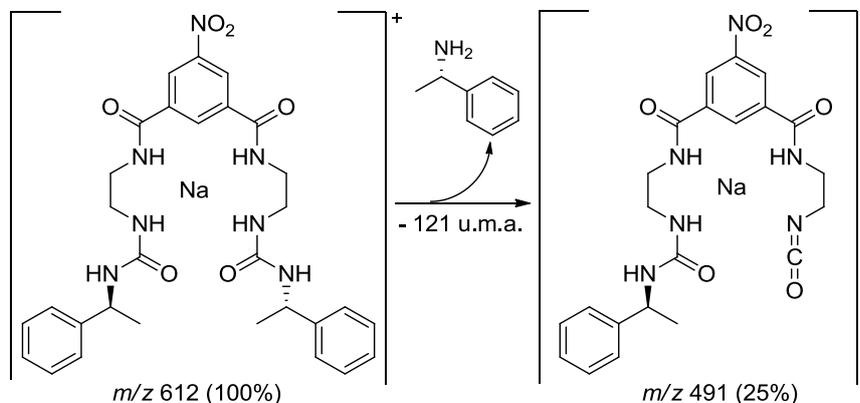
$\nu (\text{C}=\text{O}) (\text{cm}^{-1})$			
Iso-6	Iso-7	Iso-8	Iso-9
1647; 1630	1656; 1638	1673; 1645	1665; 1621

Os espectros ESI/MS obtidos, apresentados em anexo, são concordantes com a formação dos derivados de isoftalamida **Iso-6** a **Iso-9**. O espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.131) obtido para **Iso-6** apresentou picos a m/z 562 e m/z 584 concordantes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e do aducto sódico $[\text{M} + \text{Na}]^+$, respectivamente. O ião $[\text{M} + \text{Na}]^+$ foi fragmentado, surgindo no respectivo espectro de ESI/MS² (em anexo – Figura 7.132) um pico a m/z 477 cuja estrutura possível está delineada no Esquema 4.14.



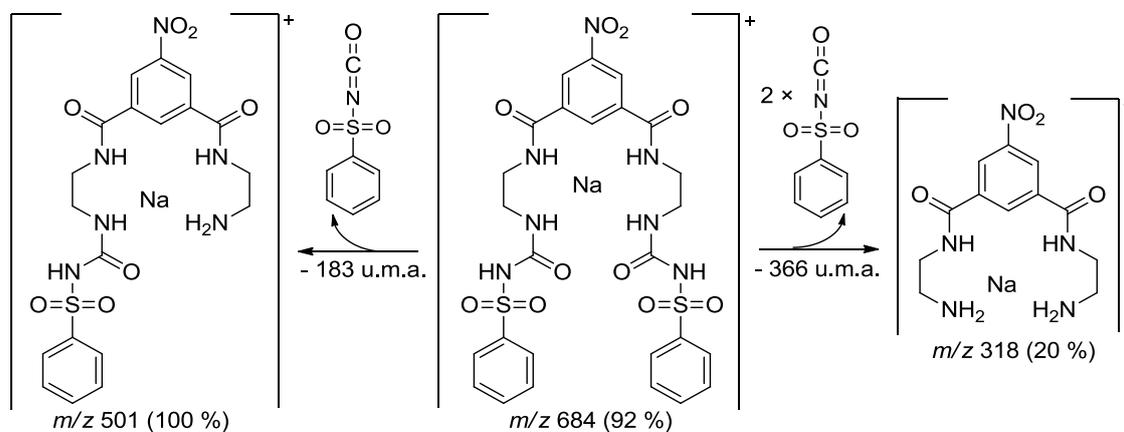
No espectro de ESI/MS de **Iso-7** (em anexo – Figura 7.138) são encontrados picos a m/z 590 e m/z 612 consistentes com os iões da molécula protonada $[\text{M} + \text{H}]^+$ e aducto sódico $[\text{M} + \text{Na}]^+$, respectivamente. O espectro de ESI/MS² do ião $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (em anexo –

Figura 7.139) apresenta um pico a m/z 491 relativo à perda de 121 unidades de massa atômica, cujo valor de m/z é concordante com a estrutura delineada no Esquema 4.15.



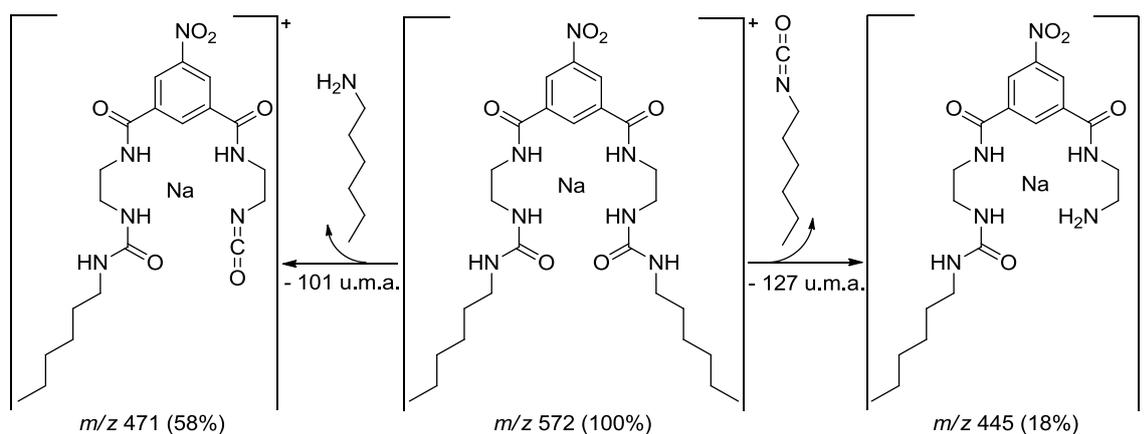
Esquema 4.15

O espectro de ESI/MS de **Iso-8** (em anexo – Figura 7.145) apresenta a formação extensiva de picos a m/z 662, m/z 684 e m/z 700 concordantes com os íões da molécula protonada $[M + H]^+$ e dos aductos de sódio $[M + Na]^+$ e potássio $[M + K]^+$, respectivamente. Neste espectro estão também presentes picos com baixa intensidade relativos a fragmentações. No espectro de ESI/MS² do íão $[M + Na]^+$ (em anexo – Figura 7.146) surgem picos a m/z 501 e m/z 318 relativos a íões formados por perda provável de um e dois grupos isocianato de benzenossulfonilo, respectivamente (Esquema 4.16). Neste espectro aparecem ainda picos a m/z 522 e 339, que diferem dos anteriores por 21 unidades de massa atômica, cuja estrutura provável não foi possível atribuir.



Esquema 4.16

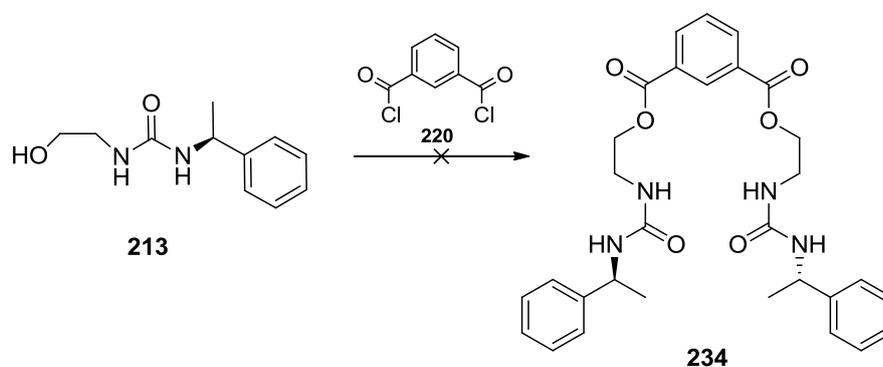
Por fim, **Iso-9** apresenta um espectro de ESI/MS (em anexo – Figura 7.152) em que se observam dois picos a m/z 550 e m/z 572 relativos aos iões da molécula protonada $[M + H]^+$ e do aducto de sódio $[M + Na]^+$, respectivamente, bem como fragmentação desprezível. No espectro de ESI/MS² do ião $[M + Na]^+$ (em anexo – Figura 7.153) surgem dois picos a m/z 471 e m/z 445, relativos à perda de 101 e 127 unidades de massa atómica, cujas estruturas prováveis estão delineadas no Esquema 4.17.



Esquema 4.17

Os derivados de isoftalamida **Iso-1** a **Iso-9** contêm grupos de reconhecimento molecular baseados em funções amida, ureia e sulfonilureia, idealizados para reconhecerem aniões de pequenas dimensões como cloreto, hidrogenocarbonato, di-hidrogenofosfato e oxalato através de ligações por ponte de hidrogénio. Dos derivados de isoftalamida **Iso-1** a **Iso-9** foram estudados apenas **Iso-1**, apenas com grupos amida, **Iso-2** e **Iso-6**, com grupos amida e ureia, e também **Iso-4** e **Iso-8**, com grupos amida e benzenossulfonilo. Os restantes diferem destes apenas no grupo terminal dos braços laterais. Com esta selecção espera-se estabelecer um racional relativo aos grupos de reconhecimento, bem como a influência de um grupo electroattractor, como o grupo nitro, na estabilidade das associações. Os resultados obtidos nestes estudos encontram-se descritos no capítulo 5. Perante os resultados obtidos será avaliada a viabilidade destes derivados de isoftalamida como transportadores de aniões através de modelos de membranas lipídicas.

Foi ainda investigada a síntese do isoftalato **234** por reacção do cloreto de isoftaloílo com o sintão **213** (Esquema 4.18), o qual incorporou os azacalix[2]areno[2]triazinas com grupos ureia U_1 , U_2 e U_2Me_4 .



Esquema 4.18

Foram investigadas várias condições reaccionais, nomeadamente várias bases (TEA, DMAP e K_2CO_3), solventes ($CHCl_3$, DMF), temperaturas e tempos de reacção, não tendo sido observado o consumo dos reagentes por c.c.f.. Alguns dos produtos obtidos nestas reacções foram separados por cromatografia em placa preparativa e analisados por espectroscopia de RMN 1H . Contudo, em nenhum caso foi identificado o produto pretendido, tendo a síntese de **234** sido abandonada.

4.3 Conclusões

Neste capítulo foram descritas as investigações realizadas durante este doutoramento conducentes à formação de novos derivados de isoftalamida para reconhecimento e possível transporte transmembranar de aniões com importância biológica. Neste sentido foram investigadas quatro vias distintas para a síntese do derivado de isoftalamida **Iso-1** partindo do cloreto de isoftaloílo (**220**, Método A), do cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, Métodos B e C) e do ácido isoftálico (**224**, Método D). Foram obtidos melhores resultados através desta última via, em que ocorre formação *in situ* do anidrido isobutílico misto **225**, um intermediário reactivo da reacção de amidação do anel de isoftalamida com *N*-Boc-etilenodiamina. Após desprotecção dos grupos Boc, os grupos amina terminais do intermediário **221** foram acoplados com o cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**), formando **Iso-1** com 35% de rendimento global. Esta metodologia foi aplicada na síntese dos derivados de isoftalamida **Iso-2** a **Iso-9**, em que o último passo consistiu na reacção entre os derivados de isoftalamida com dois grupos amina terminais **221** e **233** (este último com um grupo nitro na posição *meta* do anel de isoftalamida) e os isocianatos de benzilo, (*S*)-metilbenzilo, benzenossulfonilo e *n*-hexilo com rendimentos globais compreendidos entre 28 e 71%. De que tenhamos conhecimento, estes são os primeiros derivados acíclicos de isoftalamida que contêm simultaneamente funções amida e ureia ou sulfonilureia.

Estes compostos possuem entre quatro e seis grupos N-H disponíveis para reconhecer, em modo cooperativo, aniões de pequenas dimensões, como cloreto, hidrogenocarbonato, di-hidrogenofosfato e oxalato. Espera-se que o reconhecimento ocorra através da formação de ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H...anião. No caso de **Iso-6** a **Iso-9** é expectável que, devido ao efeito electroattractor do grupo nitro em C-5 do anel de isoftalamida, as associações sejam mais fortes do que com **Iso-1** a **Iso-5**. Os resultados destes estudos são discutidos no capítulo 5.

Foram também abordadas as tentativas de síntese dos isoftalatos **228** e **234** substituídos com braços compostos pelos sintões **178** e **213** utilizados na síntese dos azacalix[2]areno[2]triazinas **A₁**, **A₂**, **A₂Me₄** e **U₁**, **U₂**, **U₂Me₄**. A síntese da isoftalamida **229**, análoga de **228**, foi também investigada, mas sem sucesso.

4.4 Bibliografia

1. Artigo de revisão sobre receptores baseados em amidas: S. O. Kang, R. A. Begum, K. B. James, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7882-7894.
2. Artigos de revisão sobre receptores baseados em ureias: a) V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3889-3915; b) A.-F. Li, J.-H. Wang, F. Wang, Y.-B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3729-3745.
3. Compostos contendo grupos sulfonilureia estimulam a produção de insulina das células β do pâncreas: P. Proks, Frank Reimann, N. Green, F. Gribble, F. Ashcroft, *Diabetes*, **2002**, *51*, S368-S376.
4. C. S. Wilcox, E. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 621-634.
5. Por exemplo: a) Y. Zhang, Z. Yin, Z. Li, J. He, J.-P. Cheng, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7560-7564; b) X. Li, B. Shen, X.-Q. Yao, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7264-7265; c) S.-I. Kondo, R. Takai, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 538-541.
6. A. Chaudhary, M. Girgis, M. Prashad, B. Hu, D. Har, O. Repič, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5543-5546.
7. F. M. F. Chen, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 619-625.
8. E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*, 4^a ed., Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **2009**, pp. 94-97.

**RECONHECIMENTO
MOLECULAR DE ANIÕES
POR DERIVADOS DE
ISOFTALAMIDA**

Como foi referido no capítulo 1 (páginas 25 a 41), os derivados de isoftalamida têm sido estudados como receptores de aniões, e, mais recentemente, como transportadores de aniões com interesse biológico através de modelos de membranas celulares. Os derivados de isoftalamida neutros e de baixo peso molecular sintetizados durante este Doutoramento em Química (Figura 4.1, página 203) possuem dois braços laterais simétricos contendo quatro grupos de reconhecimento molecular baseados em funções amida, ureia e sulfonilureia, separados entre si por um grupo etileno. Dos nove receptores preparados, foram seleccionados cinco (Figura 5.1.a) contendo apenas grupos amida (**Iso-1**), grupos amida e ureia (**Iso-2** e **Iso-6**) e grupos amida e sulfonilureia (**Iso-4** e **Iso-8**). Deste modo, à excepção de **Iso-1**, existem nestas moléculas seis grupos NH disponíveis para o reconhecimento dos aniões representados na Figura 5.1.b). Nesta fase, os compostos **Iso-3**, **Iso-5**, **Iso-7** e **Iso-9** não foram estudados como receptores (nem como transportadores) de aniões dado diferirem de **Iso-2** ou **Iso-6** nos substituintes terminais dos grupos ureia. Com os estudos realizados pensa-se racionalizar os resultados obtidos de acordo com os grupos de reconhecimento molecular do receptor. Será ainda discutida a influência do grupo nitro na acidez dos protões do grupo amida da entidade isoftalamida, e consequentemente nos valores das constantes de associação, comparando os resultados obtidos entre **Iso-2** e **Iso-6**, e **Iso-4** e **Iso-8**.

Como substratos foram seleccionados quatro aniões, de importância biológica já referida, de diferentes classes e geometrias. Mais concretamente foram investigadas as associações com o halogeneto Cl^- , esférico, e os aniões poliatómicos H_2PO_4^- , com geometria tetraédrica, HCO_3^- e ox^{2-} , ambos com geometria trigonal plana (Figura 5.1.b). Todos os aniões foram utilizados sob a forma de sais de tetrabutílamónio à excepção do HCO_3^- , o qual foi utilizado como sal de tetraetilamónio.

Os estudos foram realizados por espectroscopia de RMN ^1H . Devido à baixa solubilidade dos derivados de isoftalamida sintetizados em solventes orgânicos e água, os ensaios foram levados a cabo em DMSO- d_6 a 298 K. Foi calculada a alteração dos desvios químicos dos sinais dos protões do receptor ($\Delta\delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{receptor livre}}$) com a adição de quantidades conhecidas de substrato aniónico em solução de DMSO- d_6 , até ao máximo

de cinco equivalentes relativamente ao receptor. Em geral, os espectros obtidos apenas mostraram variações de desvio químico nos sinais dos prótons dos receptores, concordantes com uma estabilização rápida das associações na escala de tempo de RMN. As únicas exceções foram observadas para algumas associações com os aniões carbonato, di-hidrogenofosfato e oxalato, nas quais apareceram novas ressonâncias eventualmente derivadas da perda de simetria do receptor na presença dos substratos aniônicos. Os sinais desdobrados nos espectros respectivos estão assinalados com um asterisco e não foram contemplados no cálculo das constantes de associação.

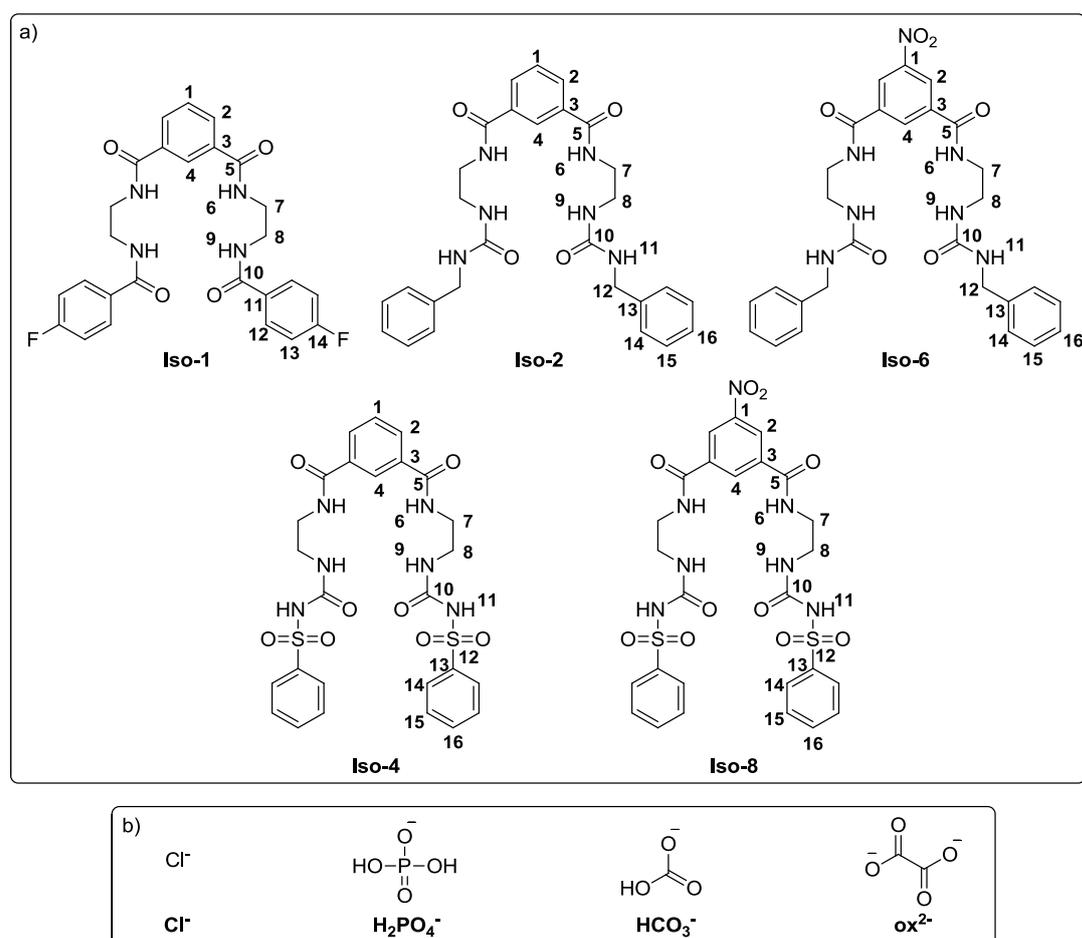


Figura 5.1 Representação esquemática dos a) receptores e b) aniões utilizados nos estudos de associação por RMN ¹H.

À excepção dos ensaios de associação com Cl⁻, as maiores variações de desvio químico, designadamente para campo mais baixo, foram observadas para os sinais dos prótons NH dos grupos amida (NH-6), ureia (NH-9 e NH-11) e sulfonilureia (NH-9), bem como do próton em posição *orto* (H-4) do anel de isoftalamida, localizado na área de

reconhecimento molecular. Nas associações com Cl^- foi o sinal de H-4 que apresentou maior variação de desvio químico. Os prótons NH-11 dos grupos sulfonilureia deslocam-se para campos mais baixo mas tornam-se indistinguíveis do ruído de fundo dos espectros logo após a adição de pequenas quantidades de anião. As variações de desvio químico acima referidas são indicativas da existência de interacções com os aniões. À semelhança do descrito no capítulo 3, o cálculo das constantes de associação com o programa HypNMR 2008¹ contemplou os sinais dos prótons cujas variações de desvio químico, para campo mais baixo e mais alto, seguem uma tendência igual à apresentada pelos sinais dos prótons NH e/ou H-4. Estes encontram-se indicados ao longo do texto subsequente.

Os estudos de associação foram precedidos por ensaios de auto-agregação dos receptores entre $4,00 \times 10^{-3}$ e $1,92 \times 10^{-2}$ M, os quais foram realizados em condições experimentais idênticas às utilizadas na presença dos aniões. Os dados obtidos revelam que não ocorre interacção significativa entre as moléculas de receptor com o aumento da sua concentração em solução. A título de exemplo, na Figura 5.2 encontram-se as secções compreendidas entre δ 11,14 – 6,49 e 3,53 – 3,09 ppm de espectros seleccionados relativos ao ensaio de auto-agregação de **Iso-8**.

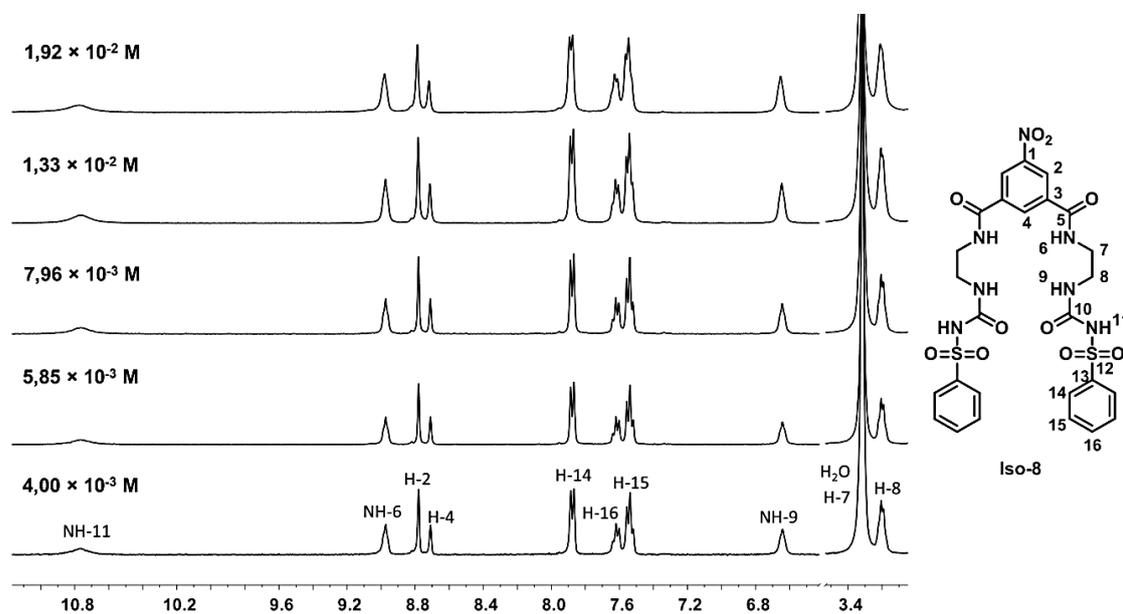


Figura 5.2 Secções δ 11,14 - 6,49 e 3,53 - 3,09 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-8** em concentrações de $4,00 \times 10^{-3}$, $5,85 \times 10^{-3}$, $7,96 \times 10^{-3}$, $1,33 \times 10^{-2}$ e $1,92 \times 10^{-2}$ M em $\text{DMSO}-d_6$.

De seguida são apresentados os resultados obtidos para as associações com os aniões em estudo.

5.1 Estudos de associação de Iso-1 com aniões

Nas Figuras 5.3 a 5.6 são apresentadas secções relevantes de espectros de RMN ^1H elucidativos mostrando a interação do derivado de isoftalamida **Iso-1** com Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} , no decurso das respectivas titulações.

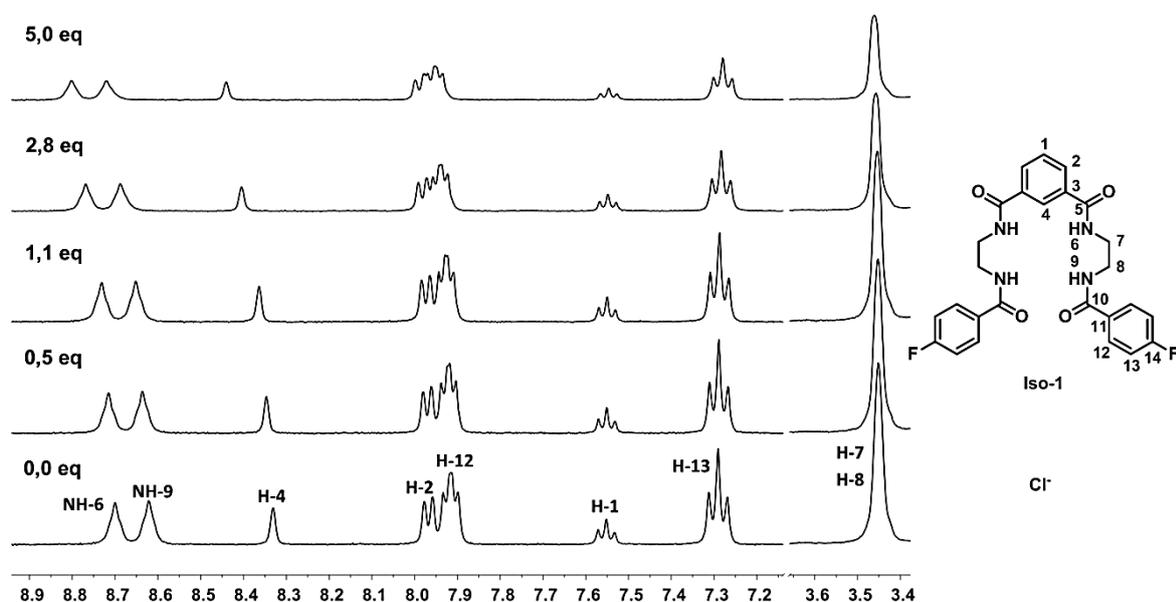


Figura 5.3 Secções δ 9,02 – 7,10 e 3,65 – 3,36 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-1** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO-d_6 .

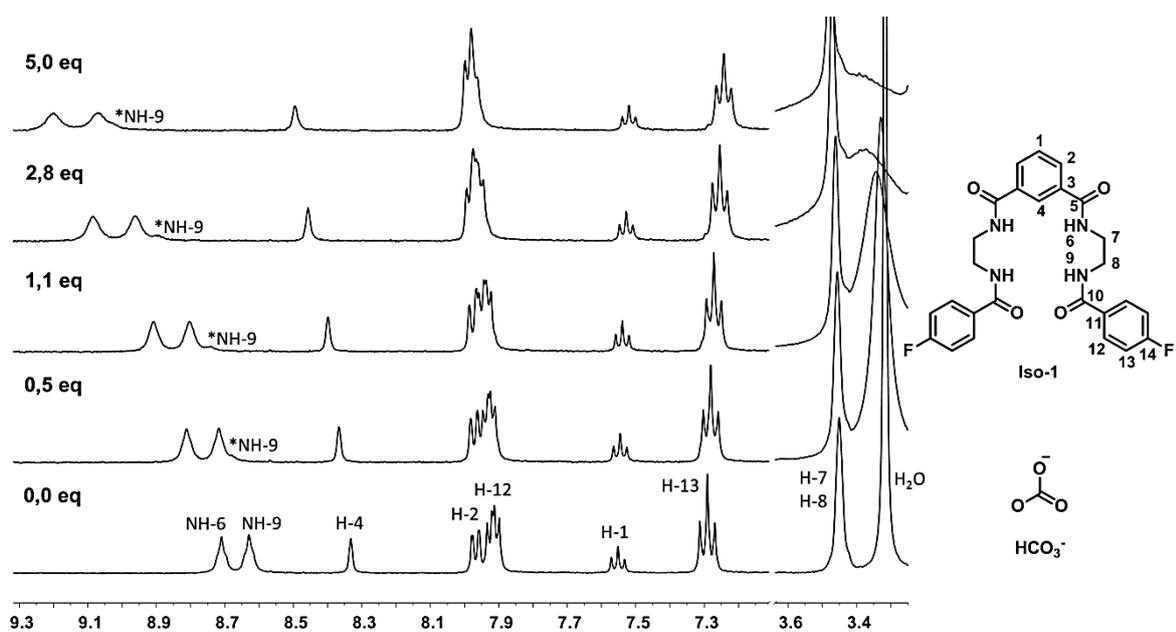


Figura 5.4 Secções δ 9,32 – 7,11 e 3,65 – 3,25 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-1** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO-d_6 .

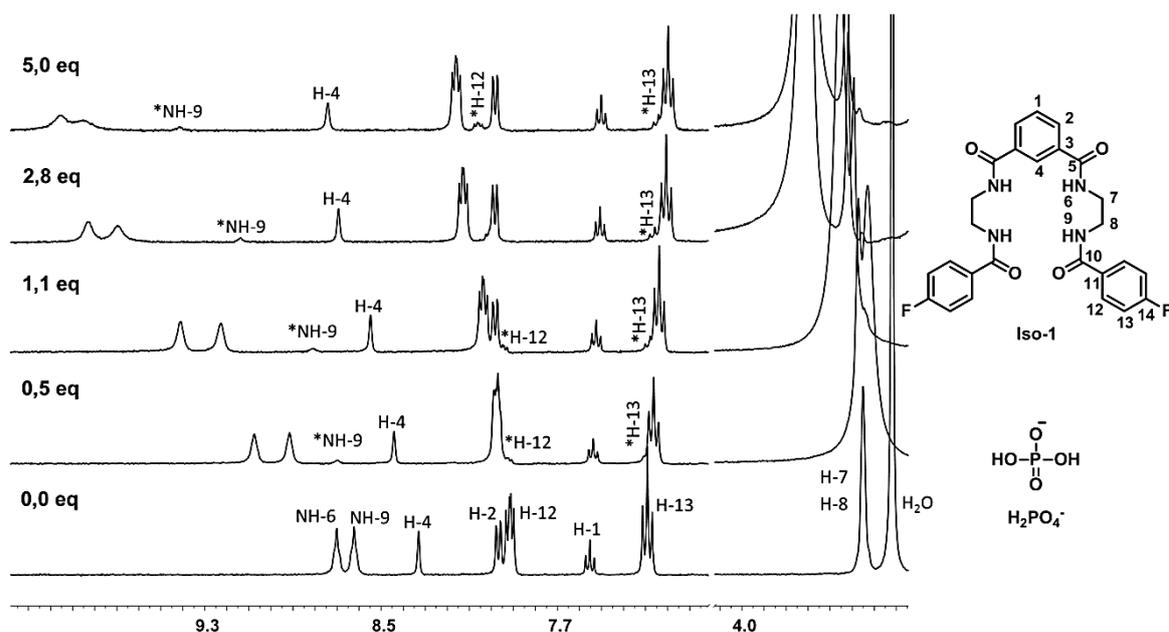


Figura 5.5 Secções δ 10,20 – 7,05 e 4,10 – 3,36 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-1** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO-d_6 .

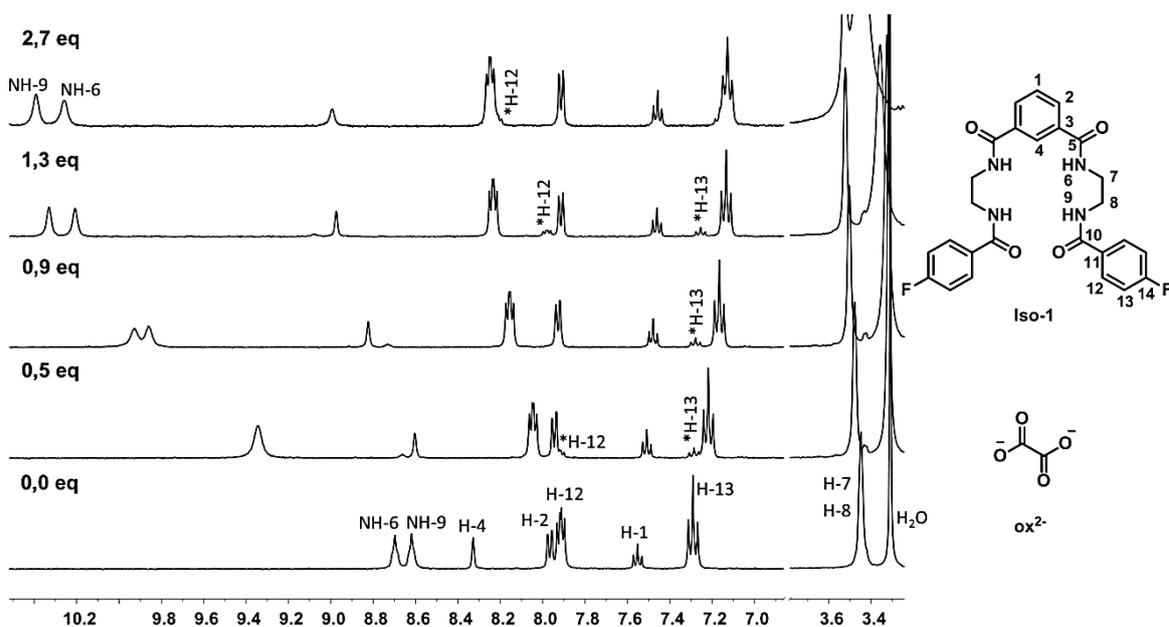


Figura 5.6 Secções δ 10,84 – 6,88 e 3,77 – 3,27 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-1** livre e na presença de 0,5, 0,9, 1,3 e 2,7 equivalentes de ox^{2-} em DMSO-d_6 .

Pelos espectros obtidos no estudo de associação de **Iso-1** com Cl^- verificou-se que todos os sinais sofrem variações contínuas e pouco significativas de desvio químico, concordantes com a formação de uma associação fraca.² À exceção dos sinais de H-1 e H-13, todos os sinais se deslocam para campo mais baixo. O sinal de H-4 sofre a maior

variação de desvio químico até ao ponto termo da titulação ($\Delta\delta = 0,109$ ppm), seguida dos sinais relativos a NH-6 e NH-9, com $\Delta\delta = 0,101$ e $0,098$ ppm, respectivamente, indicando que o anião se encontra na região delimitada pelos quatro grupos NH. Contudo, devido ao grande raio iónico e elevada densidade de carga de Cl^- , este anião deverá estar localizado acima do plano definido pelos quatro grupos amida como descrito no capítulo 1 para a associação **155**· Cl^- (ver página 35).³ De acordo com o método das variações contínuas, ou de Job, forma-se uma associação receptor-substrato com estequiometria 1:1 (Figura 5.7). A constante de afinidade para esta associação, calculada utilizando os protões H-2, H-4, H-12 e H-13, é fraca com $K_{\text{ass}} = 17 (1) \text{ M}^{-1}$.

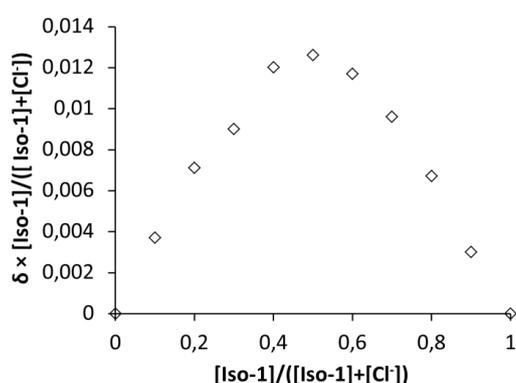


Figura 5.7 Gráfico de Job para a associação **Iso-1**· Cl^- em DMSO-d_6 .

O receptor **Iso-1** apresenta maior afinidade para os aniões HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} do que para Cl^- . Nos espectros de RMN ^1H obtidos (Figuras 5.4 a 5.6, respectivamente) para as associações com estes três aniões poliatómicos observa-se uma redução da intensidade dos sinais dos protões NH com o aumento da concentração de anião em solução, principalmente para H_2PO_4^- . Saliente-se ainda que no caso de **Iso-1**· ox^{2-} , os sinais de NH-6 e NH-9 voltam a aumentar de intensidade após a adição de 1,3 equivalentes de anião, de acordo com a formação de uma associação forte.⁴ Por sua vez, nos espectros dos estudos de associação de **Iso-1** com H_2PO_4^- e HCO_3^- , o sinal de NH-9 desdobra-se com o decorrer da titulação, encontrando-se este novo sinal assinalado por um asterisco. Foi observado um comportamento idêntico para os sinais de H-12 e H-13 do anel *p*-fluorobenzílico terminal na interacção de **Iso-1** com H_2PO_4^- , bem como com ox^{2-} . Uma vez que estes receptores não são estruturalmente rígidos, o aparecimento de novos sinais

com a adição de anião poderá estar eventualmente relacionada com uma alteração da conformação do receptor, como por exemplo de *sin-sin* para *sin-anti* (ver capítulo 1).⁵

À excepção dos sinais de H-1, H-13 e H-2 (este último apenas para a associação **Iso-1**·ox²⁻), todos os sinais se deslocam para campo mais baixo, sendo as ressonâncias de NH-6, NH-9 e H-4 as mais influenciadas. Na presença dos aniões H₂PO₄⁻, HCO₃⁻ e ox²⁻, o sinal de H-4 apresenta variações significativas de desvio químico de 0,413, 0,162 e 0,673 ppm, respectivamente, enquanto que o de H-2 desloca-se muito pouco ($\Delta\delta_{H-2} = 0,016, 0,023$ e $-0,051$ ppm, na mesma ordem). Estes desvios sugerem que o reconhecimento destes aniões é realizado principalmente pelos braços do derivado de isoftalamida **Iso-1** através de ligações por ponte de hidrogénio do tipo N-H...anião, por parte de NH-6 e NH-9, com uma contribuição considerável do protão H-4. O desvio do sinal de H-2 para campo mais alto na associação com ox²⁻ poderá estar relacionada com uma deslocalização mais forte dos electrões do anel de isoftalamida originada pela formação de uma associação mais forte.

Através do método de Job foi confirmado que **Iso-1** forma associações com estequiometria 1:1 com todos os aniões, como mostrado na Figura 5.8 para o protão H-4 na associação **Iso-1**·H₂PO₄⁻.

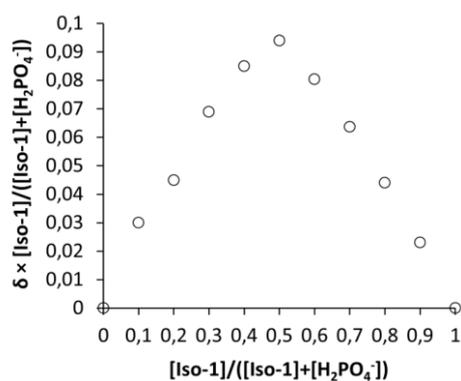


Figura 5.8 Gráfico de Job para a associação **Iso-1**·H₂PO₄⁻ em DMSO-d₆.

Os valores de K_{ass} para as associações de **Iso-1** com HCO₃⁻, H₂PO₄⁻ e ox²⁻, determinados com o *software* HypNMR, encontram-se resumidos na Tabela 5.1 conjuntamente com o valor para a associação **Iso-1**·Cl⁻.

Tabela 5.1 Constantes de afinidade K_{ass} (M^{-1}) determinadas para as associações de **Iso-1** com Cl^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$ e ox^{2-} em DMSO- d_6 .

Receptor	K_{ass} (M^{-1})			
	Cl^-	HCO_3^-	$H_2PO_4^-$	ox^{2-}
Iso-1	17 (1)	88 (1)	294 (1)	$6,1 \times 10^3$ (1)

Como seria esperado, por efeito de carga, a constante de afinidade mais elevada foi observada para a associação com ox^{2-} . Os valores de K_{ass} determinados sugerem que este receptor poderá ser utilizado para o reconhecimento selectivo de ox^{2-} . Por outro lado, ao formar associações fracas com HCO_3^- e Cl^- , o receptor **Iso-1** é um potencial candidato a transportador destes aniões através de membranas.²

5.2 Estudos de associação de Iso-2 e Iso-6 com aniões

Os derivados de isoftalamida **Iso-2** e **Iso-6** possuem grupos benzilo terminais nos braços laterais. Adicionalmente, **Iso-6** apresenta um grupo nitro em posição *meta* no anel de isoftalamida. Como foi mencionado anteriormente, o carácter electroatractor deste grupo deverá aumentar a acidez dos grupos NH da isoftalamida pelo que, conseqüentemente, é esperado um aumento da afinidade deste receptor para os aniões caso os grupos amida estejam directamente envolvidos no reconhecimento. Nas Figuras 5.9 a 5.16 são apresentadas secções relevantes de espectros de RMN ^1H seleccionados das titulações de **Iso-2** e **Iso-6** com Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} .

Nos estudos realizados verificou-se que todos os sinais se deslocam para campo mais baixo à excepção de H-12 e de H-16. Foram ainda observadas variações para desvios químicos mais baixos para os sinais de H-1 de **Iso-2** e de H-2 em **Iso-6**. Com o decorrer das titulações, os sinais dos protões dos grupos tetrabutylamónio do catião ou das moléculas residuais de água sobrepuseram-se parcial ou totalmente aos sinais dos protões H-7 e H-8, pelo que não foi possível determinar os seus desvios químicos. Nos espectros das titulações com HCO_3^- surgiram ainda novos sinais (assinalados por asteriscos) com a adição de anião que estarão provavelmente relacionados com alterações conformacionais dos receptores **Iso-2** e **Iso-6**.⁵

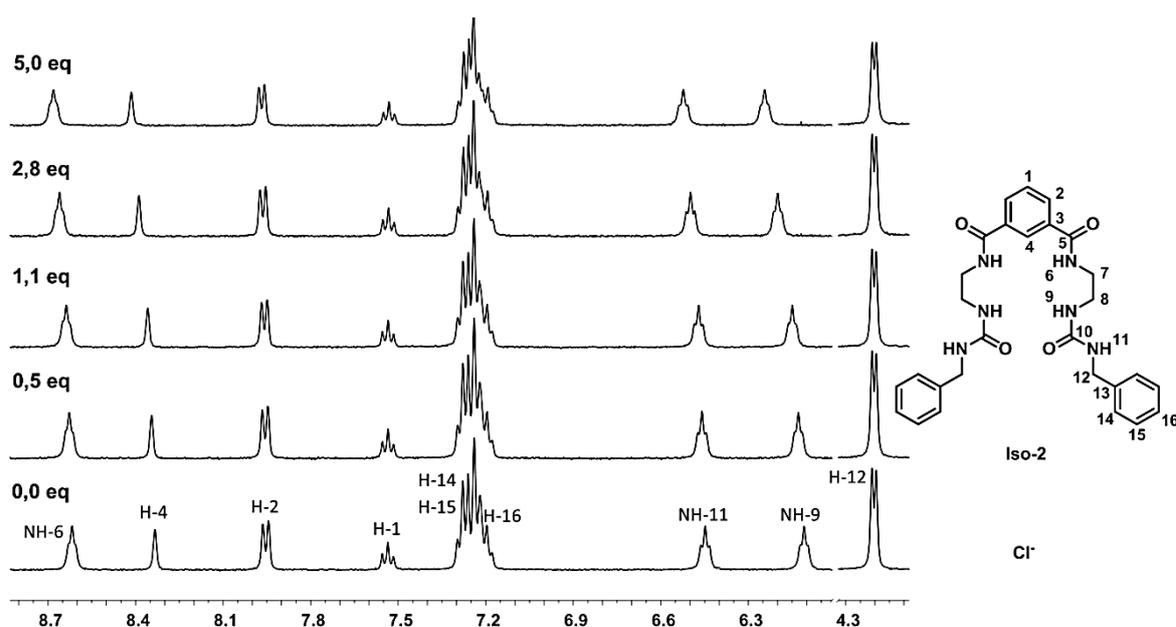


Figura 5.9 Secções δ 8,85 – 6,07 e 4,31 – 4,03 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-2** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO-d_6 .

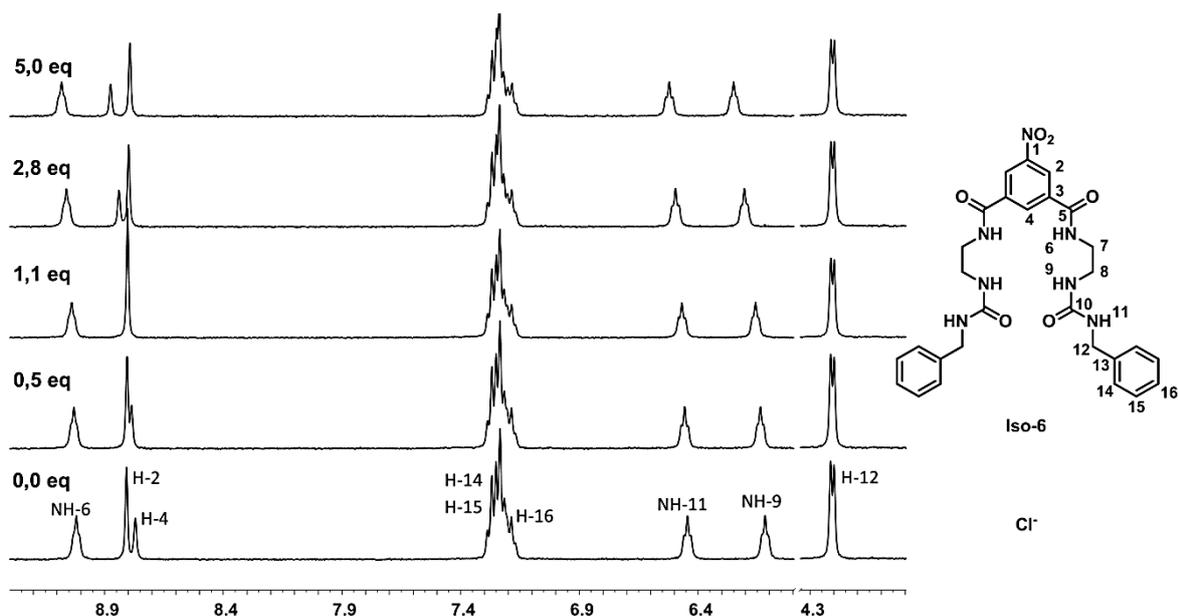


Figura 5.10 Secções δ 9,40 – 6,00 e 4,33 – 4,03 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-6** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO-d_6 .

À semelhança do observado nos estudos de associação de **Iso-1** com Cl^- , tanto **Iso-2** como **Iso-6** formaram complexos fracos com este halogeneto. Em ambos os casos foi o sinal de NH-9 que sofreu maior variação de desvio químico, seguido de H-4, NH-11, NH-6 e H-2, como se pode observar nas Figuras 5.9 e 5.10. O carácter electroatractor do grupo nitro em C-1 de **Iso-6** tornou o protão H-4 mais ácido, tendo o seu sinal variado de 0,105 ppm em **Iso-6** enquanto que em **Iso-2** a variação foi de apenas 0,080 ppm até ao ponto termo da titulação. No entanto, as constantes calculadas para as associações **Iso-2**· Cl^- ($17(1) \text{ M}^{-1}$) e **Iso-6**· Cl^- ($19(1) \text{ M}^{-1}$), tendo em conta a variação de desvio químico dos sinais de H-2, H-4, NH-6, NH-9 e NH-11, são comparáveis, indicando que o grupo nitro parece ter um efeito marginal na sua estabilização. Por outras palavras, o reconhecimento através de ligações $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$ ocorre preferencialmente com os grupos ureia, e menos extensivamente com os grupos amida. A estequiometria destes complexos foi determinada pelo método das variações contínuas.

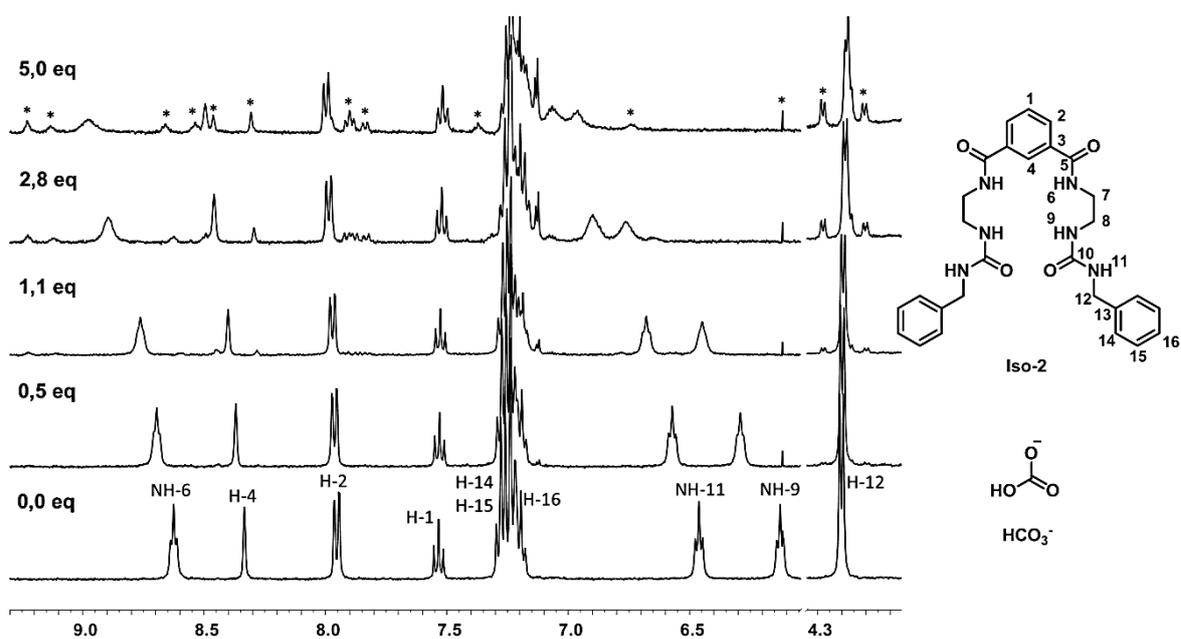


Figura 5.11 Secções δ 9,31 – 6,01 e 4,83 – 4,00 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-2 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO-d_6 .

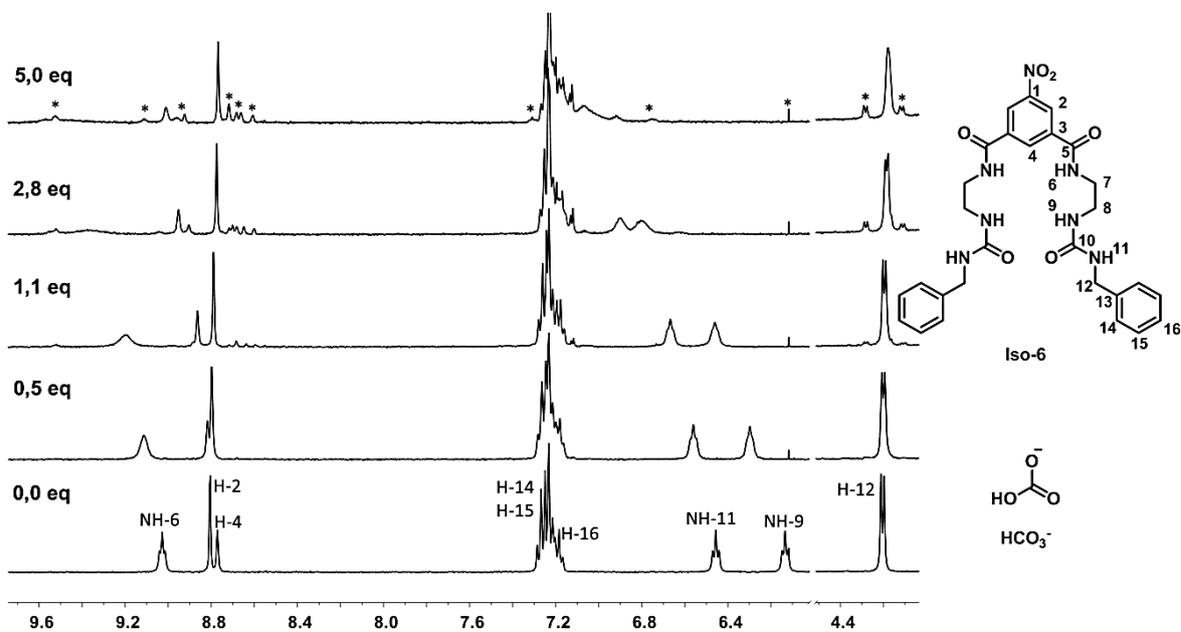


Figura 5.12 Secções δ 9,62 – 5,99 e 4,80 – 4,04 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-6 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO-d_6 .

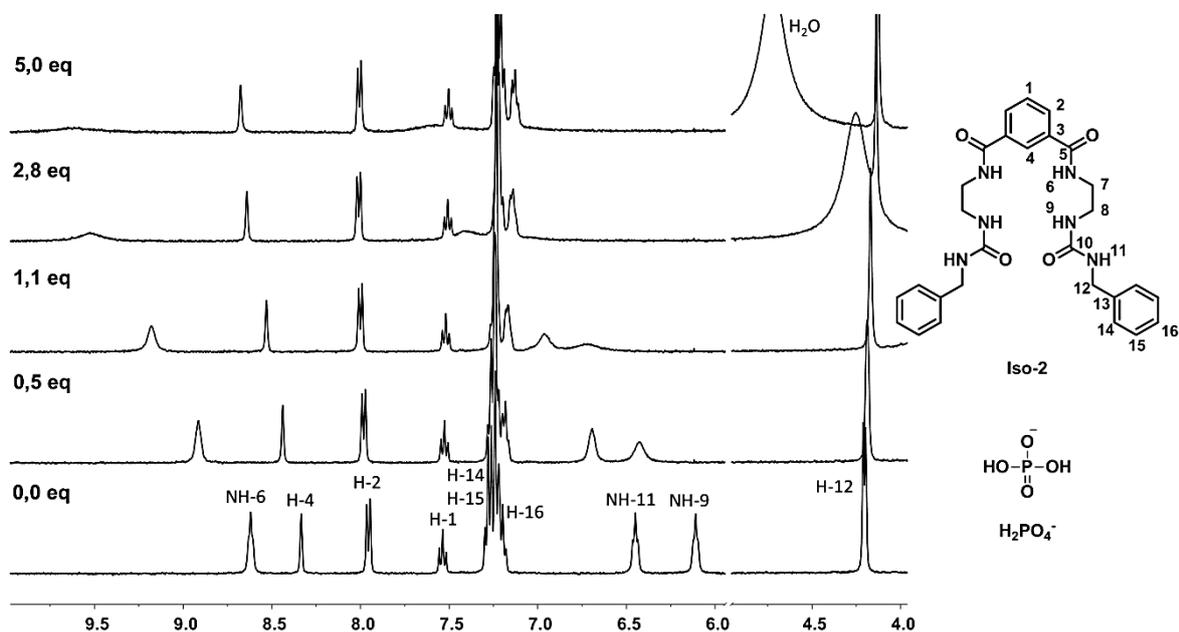


Figura 5.13 Secções δ 9,92 – 5,97 e 4,83 – 3,92 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-2 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO-d_6 .

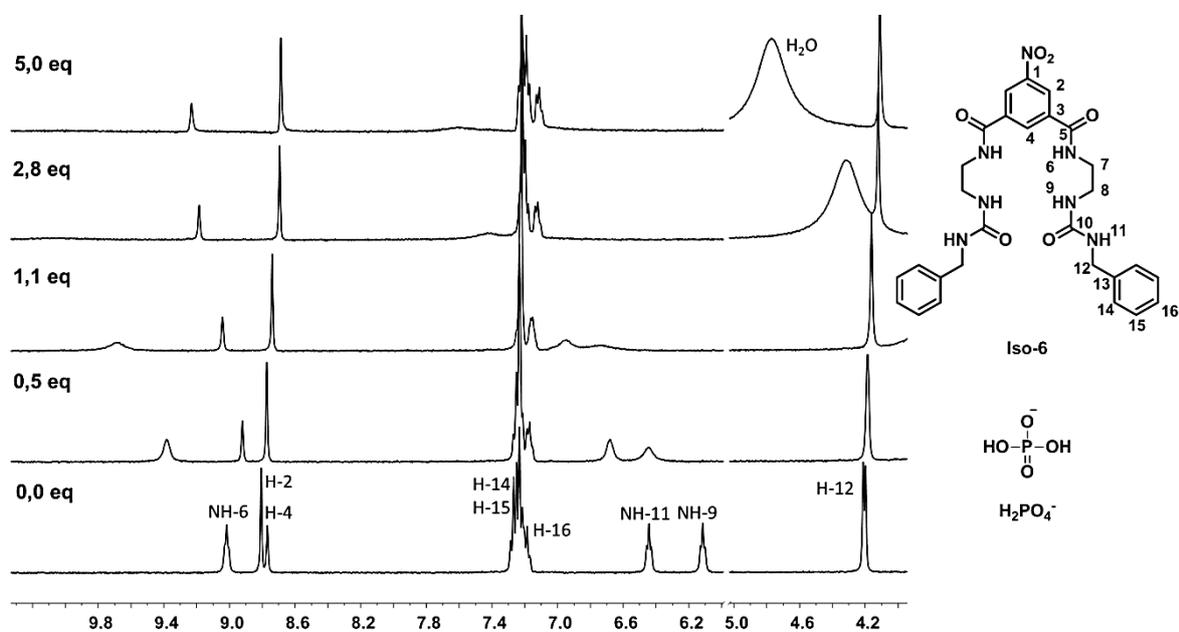


Figura 5.14 Secções δ 10,32 – 6,09 e 5,03 – 3,97 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-6 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO-d_6 .

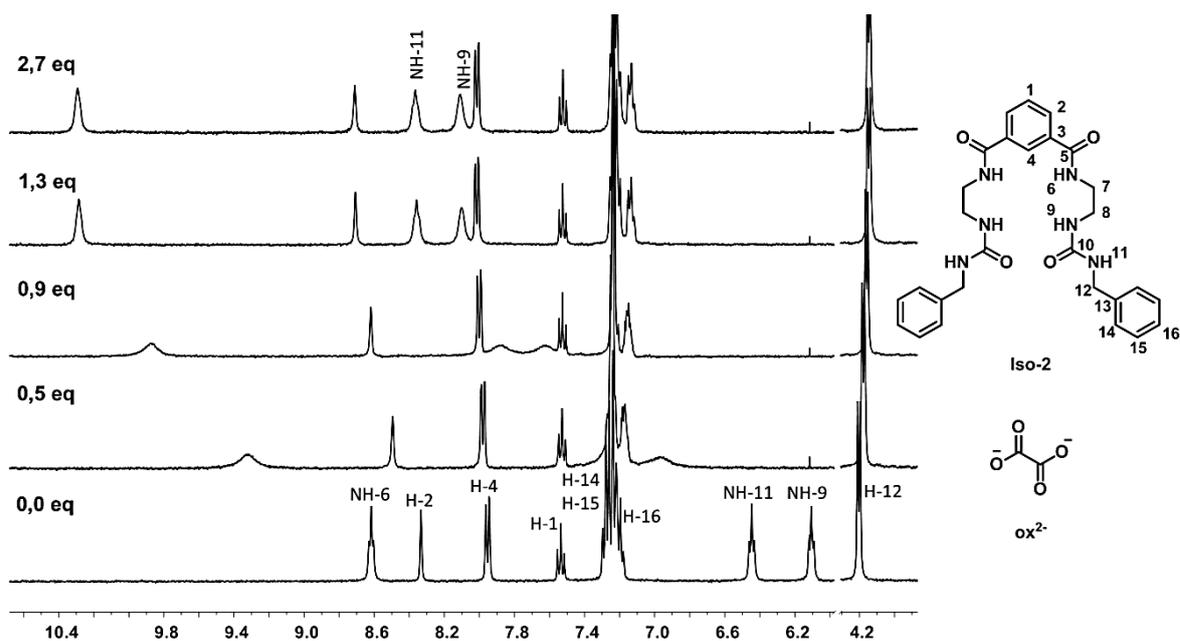


Figura 5.15 Secções δ 10,62 – 6,00 e δ 4,31 – 3,89 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-2 livre e na presença de 0,5, 0,9, 1,3 e 2,7 equivalentes de ox^{2-} em DMSO-d_6 .

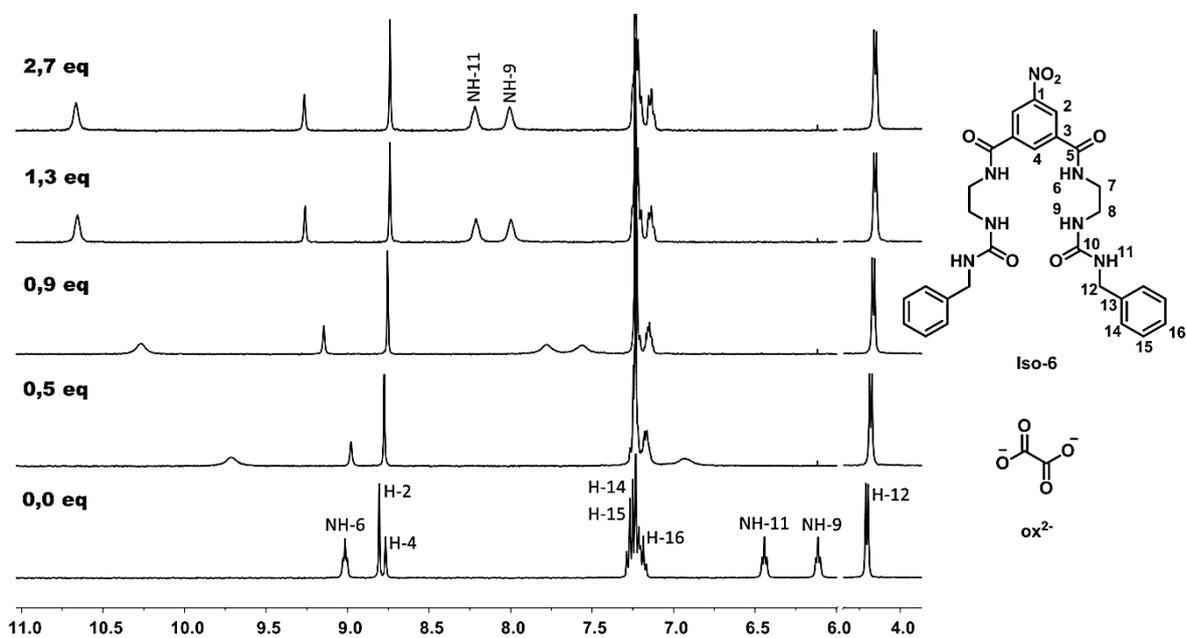


Figura 5.16 Secções δ 11,02 – 6,00 e 4,33 – 3,93 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-6 livre e na presença de 0,5, 0,9, 1,3 e 2,7 equivalentes de ox^{2-} em DMSO-d_6 .

Nos espectros das titulações dos aniões HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} com **Iso-2** e **Iso-6** (Figuras 5.11 a 5.16) observa-se um desvio pronunciado para campo mais baixo dos sinais dos prótons NH e H-4, com $\Delta\delta_{\text{NH-9}} > \Delta\delta_{\text{NH-11}} > \Delta\delta_{\text{NH-6}} > \Delta\delta_{\text{H-4}}$, o que sugere uma interação mais intensa dos aniões com os grupos ureia. É visível a diminuição de intensidade dos sinais dos prótons NH, a qual é mais acentuada nas associações com os aniões H_2PO_4^- e ox^{2-} do que com HCO_3^- . Nas associações com ox^{2-} , a intensidade voltou a aumentar após a adição de 1,1 equivalentes de anião, sugerindo a formação de associações fortes.⁴ O gráfico da Figura 5.17 mostra a comparação da variação do desvio químico do sinal de H-4 para as associações estudadas neste subcapítulo.

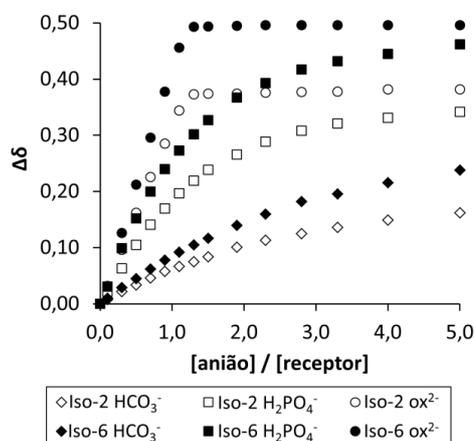
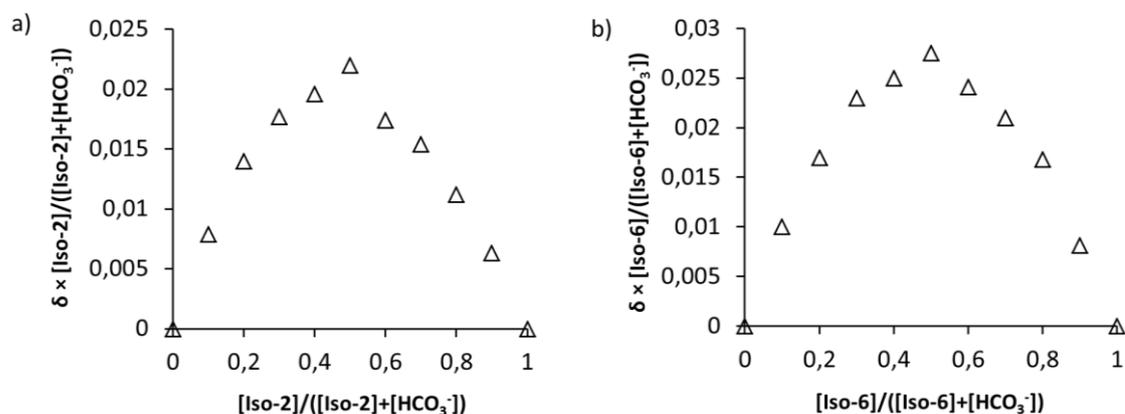


Figura 5.17 Variação do desvio químico do sinal de H-4 de **Iso-2** e **Iso-6** na presença de HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} em DMSO-d_6 .

Através da Figura 5.17 observa-se de forma clara que o sinal de H-4 apresenta uma maior variação de desvio químico nas associações com **Iso-6** comparativamente a **Iso-2**. Adicionalmente, as associações com **Iso-2** são igualmente caracterizadas pelo desvio do sinal de H-2 para campo mais baixo enquanto que o sinal relativo a este próton em **Iso-6** desloca-se para campo mais alto. O comportamento diferenciado dos sinais destes prótons sugere, mais uma vez, que a presença do grupo nitro no anel de isoftalamida tem efeito na formação das associações com os aniões.

Através do método de Job foi determinado que em todos os casos há formação de associações com estequiometria 1:1. Na Figura 5.18 encontram-se os gráficos correspondentes às associações de **Iso-2** e **Iso-6** com HCO_3^- .



Utilizando os sinais dos prótons H-1 (apenas para **Iso-2**), H-2, H-4, NH-6, NH-9, NH-11, H-12 e H-16 foram calculadas as constantes de afinidade presentes na Tabela 5.2 para as associações entre **Iso-2** e **Iso-6** e os aniões HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} . Nesta tabela são ainda apresentados os valores de K_{ass} para as associações com Cl^- .

Tabela 5.2 Constantes de afinidade K_{ass} (M^{-1}) determinadas para as associações de **Iso-2** e **Iso-6** com Cl^- , H_2PO_4^- , HCO_3^- e ox^{2-} em DMSO-d₆.

Receptores	K_{ass} (M^{-1})			
	Cl^-	HCO_3^-	H_2PO_4^-	ox^{2-}
Iso-2	17 (1)	95 (1)	390 (1)	$7,8 \times 10^3$ (1)
Iso-6	19 (1)	73 (1)	427 (1)	$9,8 \times 10^3$ (1)

Como esperado, os derivados de isoftalamida **Iso-2** e **Iso-6** demonstraram maior afinidade para o anião ox^{2-} . Por outro lado, verifica-se que o grupo nitro de **Iso-6** potencia a formação de associações mais fortes, à exceção de HCO_3^- . O aparecimento de novos sinais nas titulações de HCO_3^- com **Iso-2** ou **Iso-6**, como já reportado, pode estar relacionado com esta exceção.

5.3 Estudos de associação de Iso-4 e Iso-8 com aniões

Os derivados de isoftalamida **Iso-4** e **Iso-8** possuem dois grupos amida e dois grupos sulfonilureia, sendo que estes últimos estão substituídos com um grupo benzilo terminal. À semelhança de **Iso-6** e **Iso-2**, **Iso-8** contém um grupo nitro em posição *meta* do anel de isoftalamida enquanto que **Iso-4** não tem esta posição substituída.

Em geral, grupos sulfonilureia possuem um pK_a entre 3 e 5 em H_2O ,⁶ encontrando-se desprotonados a pH neutro. Este valor tende a aumentar em DMSO.⁷ No caso dos receptores livres **Iso-4** e **Iso-8**, os espectros de RMN 1H em DMSO- d_6 , apresentados em anexo (Figuras 7.108 e 7.140, respectivamente), mostram que o grupo NH-11 se encontra parcialmente desprotonado.

Nas Figuras 5.19 a 5.26 são apresentados espectros de RMN 1H mostrando as variações nos desvios químicos observadas nas titulações dos derivados de isoftalamida **Iso-4** e **Iso-8** com Cl^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$ e ox^{2-} . Nas Figuras 5.19 e 5.20 são apresentadas secções de espectros de RMN 1H seleccionados dos estudos de associação de Cl^- com **Iso-4** e **Iso-8**, respectivamente.

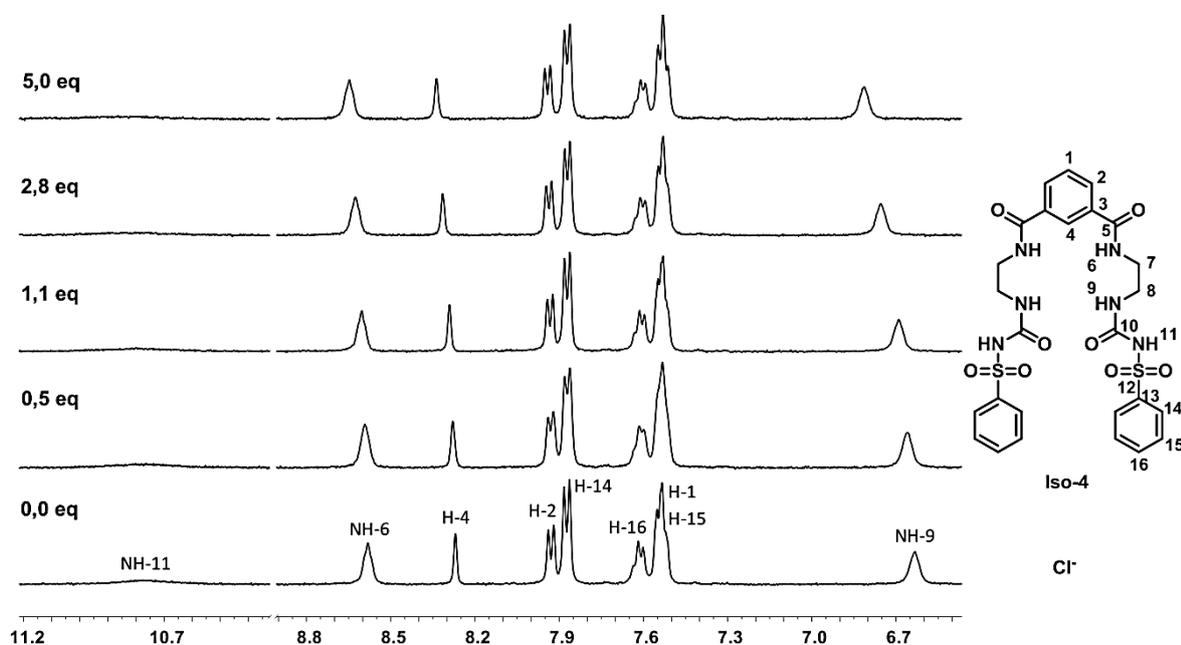


Figura 5.19 Secções δ 11,20 – 10,33 e 8,90 – 6,48 ppm de espectros de RMN 1H de **Iso-4** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO- d_6 .

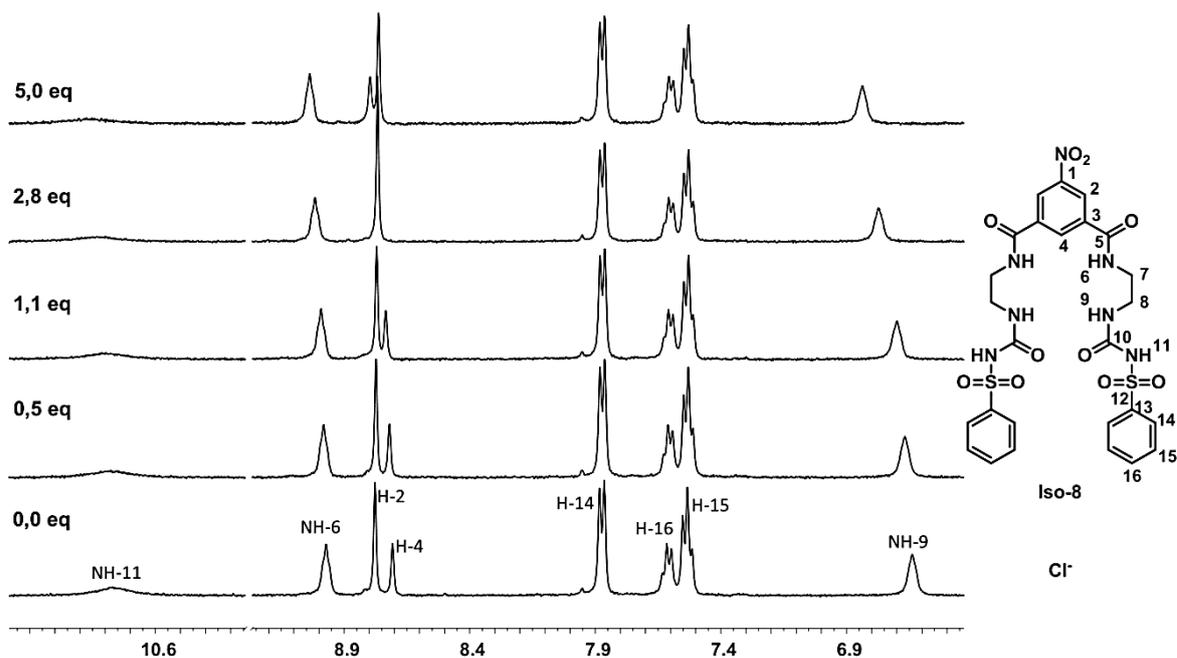


Figura 5.20 Secções δ 11,22 – 10,25 e 9,30 - 6,45 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-8** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de Cl^- em DMSO-d_6 .

À semelhança do observado com os restantes derivados de isoftalamida estudados, tanto **Iso-4** como **Iso-8** formaram associações fracas com Cl^- . Em ambos os casos, o sinal que sofreu maior variação de desvio químico é relativo a NH-9, seguido de H-4, NH-6 e H-2. O sinal dos protões NH-11 dos grupos sulfonilureia são praticamente indiscerníveis do ruído de fundo, alargando e perdendo intensidade após adição de pequenas quantidades de anião.

De novo, o carácter electroatractor do grupo nitro em C-1 de **Iso-8** fez-se sentir mais fortemente no sinal de H-4, cujo sinal variou de 0,089 ppm neste derivado de isoftalamida e apenas de 0,066 ppm em **Iso-4** até ao ponto termo da titulação. Apesar desta diferença, ambos os complexos **Iso-4**· Cl^- e **Iso-8**· Cl^- têm estabilidades comparáveis, pois apresentam valores de K_{ass} de 22 (1) e 27 (1) M^{-1} , respectivamente, calculados com base nas variações dos sinais dos protões H-2, H-4, NH-6 e NH-9. A estequiometria das associações foi determinada pelo método de Job.

Nas Figuras 5.21 a 5.26 são apresentadas secções de espectros seleccionados das titulações de HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} por **Iso-4** e **Iso-8**.

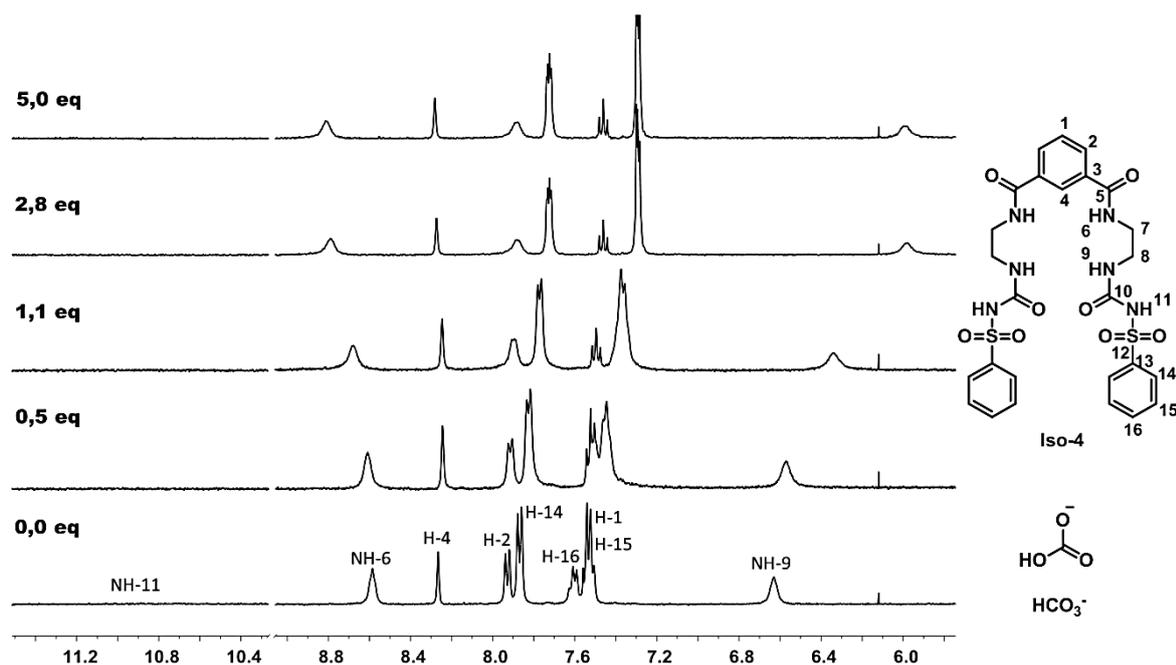


Figura 5.21 Secções δ 11,50 – 10,29 e 9,05 – 5,88 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-4 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO- d_6 .

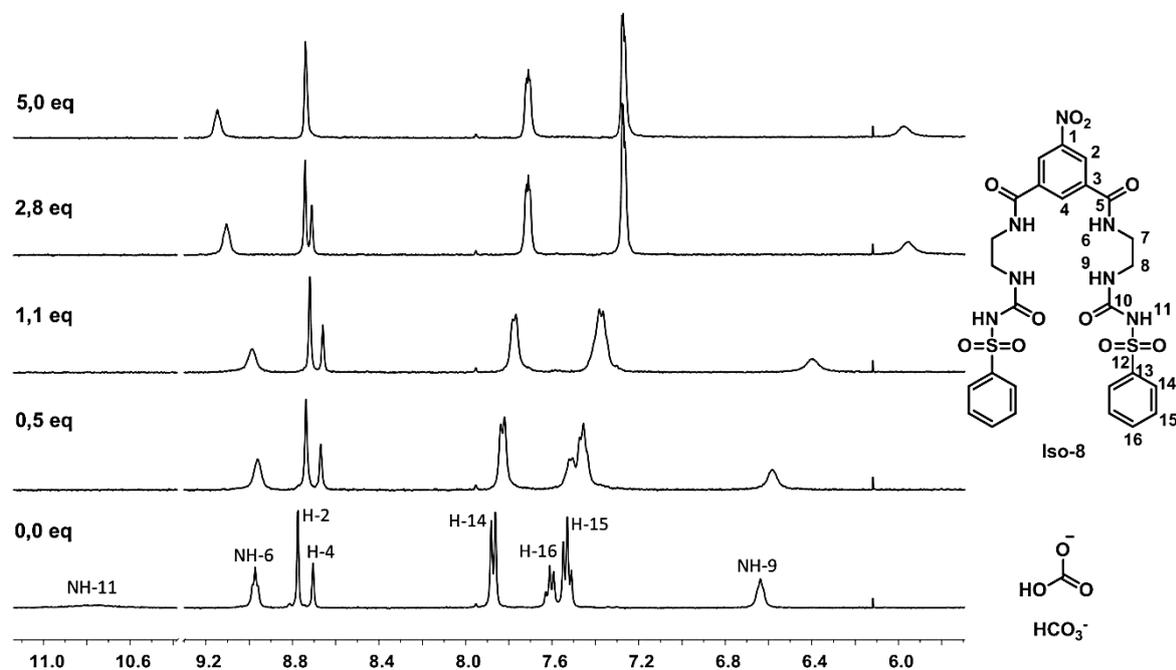


Figura 5.22 Secções δ 11,12 – 10,40 e 9,30 – 5,70 ppm de espectros de RMN ^1H de Iso-8 livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de HCO_3^- em DMSO- d_6 .

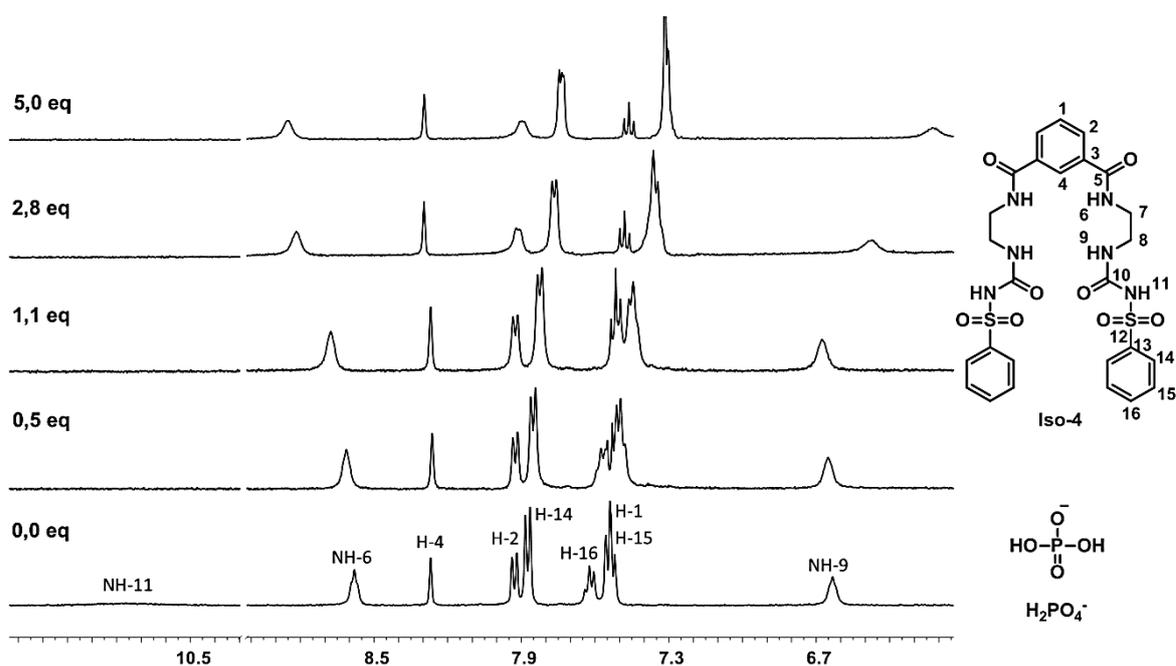


Figura 5.23 Secções δ 11,22 – 10,32 e 9,00 - 6,15 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-4** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO-d_6 .

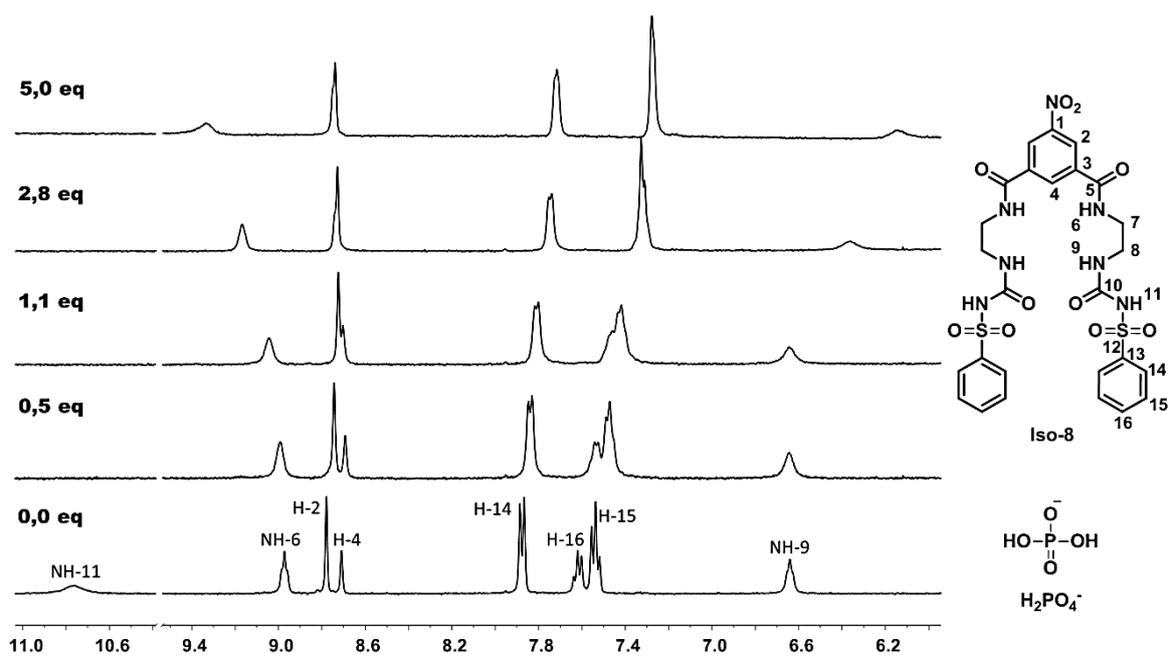


Figura 5.24 Secções δ 11,12 – 10,40 e 9,50 – 5,95 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-8** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de H_2PO_4^- em DMSO-d_6 .

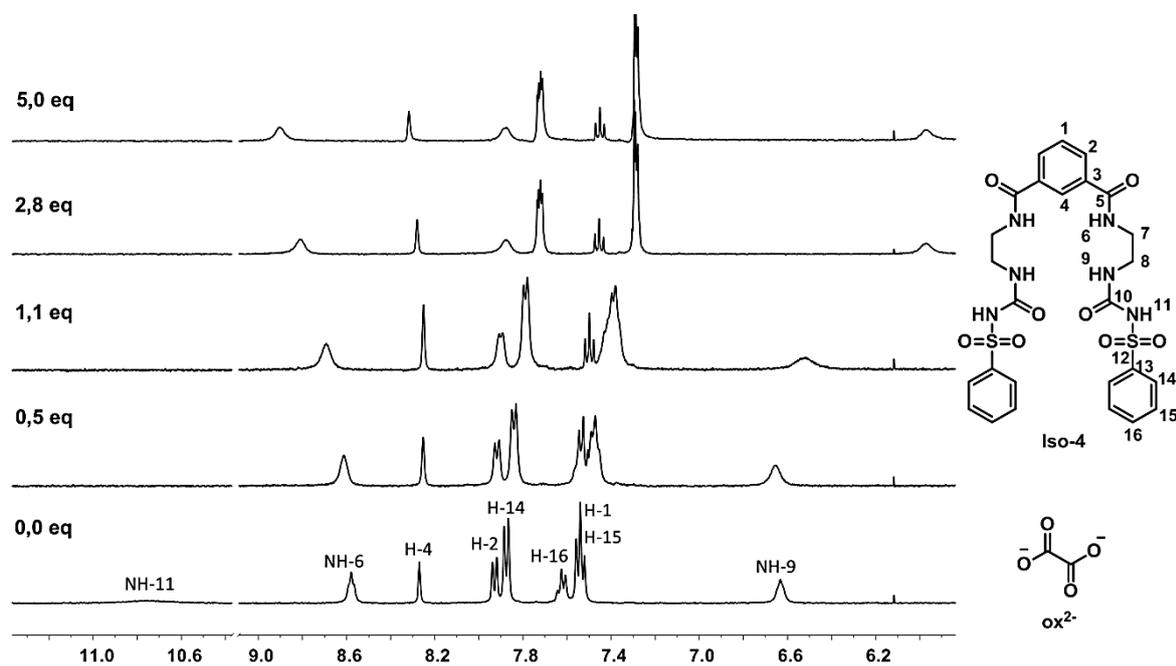


Figura 5.25 Secções δ 11,35 – 10,40 e 9,10 – 5,85 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-4** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de ox^{2-} em DMSO-d_6 .

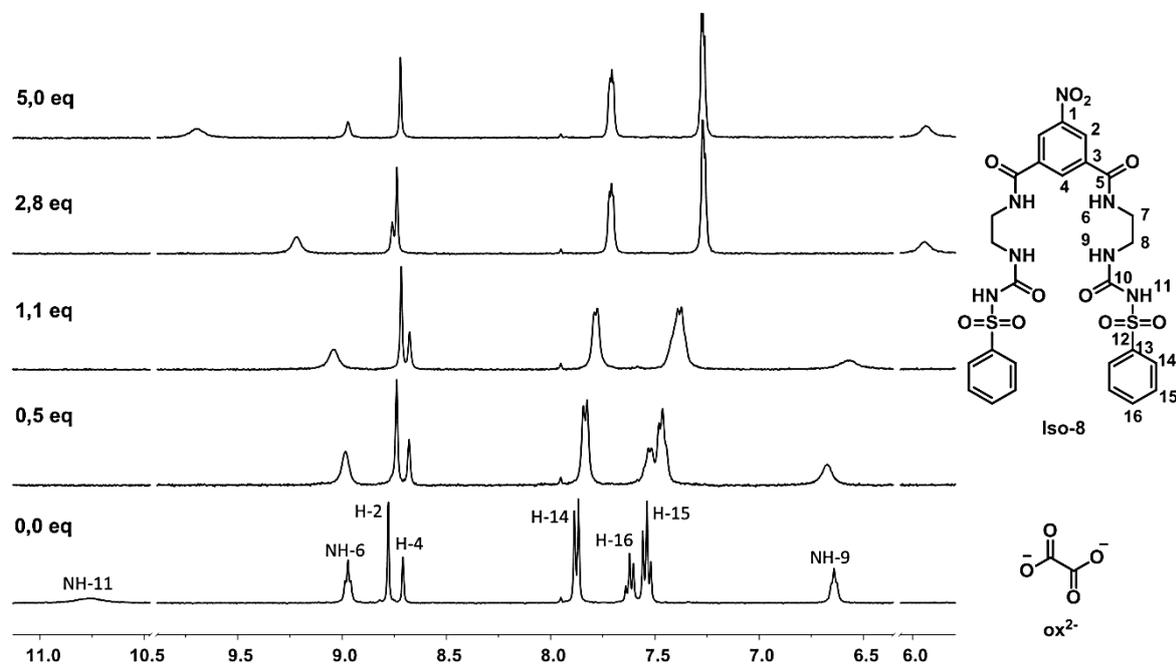


Figura 5.26 Secções δ 11,10 – 10,50, 9,70 – 6,40 e 6,05 – 5,90 ppm de espectros de RMN ^1H de **Iso-8** livre e na presença de 0,5, 1,1, 2,8 e 5,0 equivalentes de ox^{2-} em DMSO-d_6 .

Em todos os casos observa-se um comportamento distinto do esperado para a formação de associações. Alguns sinais apresentam pontos de inflexão na variação dos seus desvios químicos, a qual ocorre principalmente para campo mais alto, estabilizando muito repentinamente, como ilustrado na Figura 5.27 para protões seleccionados de **Iso-4** na interacção com ox^{2-} . No exemplo em questão, que é transversal aos restantes, o protão NH-9 apresenta um comportamento típico de desprotonação após a adição de 0,5 equivalentes de sal de anião. Esta desprotonação, conjuntamente com a de NH-11, determina as variações nos desvios químicos dos sinais dos restantes protões mostrados na Figura 5.27. Contrariamente, a variação no sinal dos protões NH-6 sugere que os grupos amida do derivado de isoftalamida se encontram na sua forma protonada durante o decurso da titulação e, portanto, disponíveis para reconhecer o anião através de interacções do tipo $\text{N-H}\cdots\text{O}^-$. A eventual associação com os grupos ureia através de ligações de hidrogénio será do tipo $\text{N}^-\cdots\text{H-O}$.

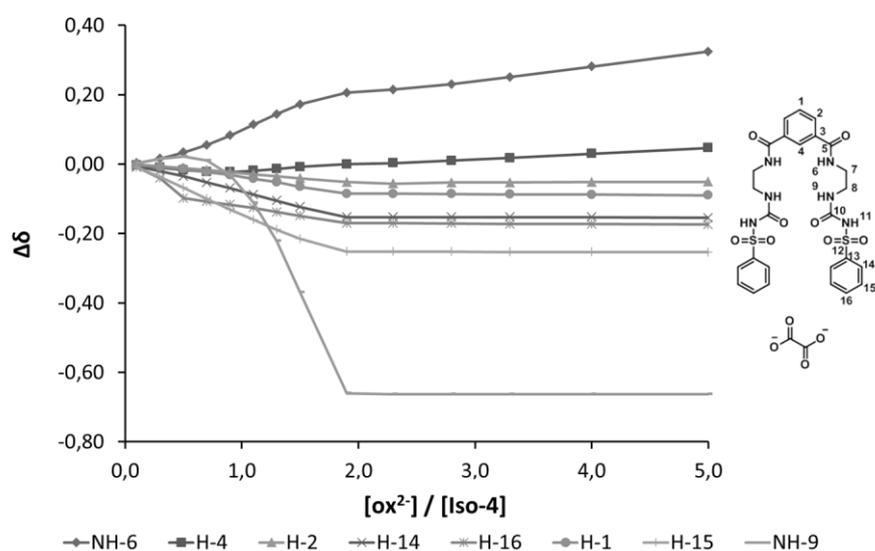


Figura 5.27 Variações dos desvios químicos dos sinais H-1, H-2, H-4, H-6, H-9, H-14 e H-15 de **Iso-4** com quantidades crescentes de ox^{2-} em DMSO-d_6 .

Neste contexto, as constantes de associação de **Iso-4** e **Iso-8** com os aniões poliatómicos HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} não foram determinadas.

5.4 Conclusões

A Tabela 5.3 resume os valores das constantes de afinidade determinadas por RMN ^1H em DMSO- d_6 para as associações formadas entre os derivados de isoftalamida **Iso-1**, **Iso-2**, **Iso-4**, **Iso-6** e **Iso-8** e os aniões Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} .

Tabela 5.3 Constantes de afinidade determinadas para as associações dos derivados de isoftalamida **Iso-1**, **Iso-2**, **Iso-4**, **Iso-6** e **Iso-8** com Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- e ox^{2-} em DMSO- d_6 .

Receptores	K_{ass} (M^{-1})			
	Cl^-	HCO_3^-	H_2PO_4^-	ox^{2-}
Iso-1	17 (1)	88 (1)	294 (1)	$6,1 \times 10^3$ (1)
Iso-2	17 (1)	95 (1)	390 (1)	$7,8 \times 10^3$ (1)
Iso-6	19 (1)	73 (1)	427 (1)	$9,8 \times 10^3$ (1)
Iso-4	22 (1)	NC	NC	NC
Iso-8	27 (1)	NC	NC	NC

NC - não calculado

Como seria expectável, por efeito de carga, o anião ox^{2-} forma complexos muito estáveis com **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6**, com constantes de associação superiores a 6100 M^{-1} . Este valor está de acordo com o esperado tendo em conta que estes derivados de isoftalamida contêm quatro ou seis protões NH de grupos amina e/ou ureia. De salientar que entre os receptores estudados, **Iso-6**, com um grupo nitro em posição *meta* no anel de isoftalamida, formou associações mais estáveis com os aniões H_2PO_4^- e ox^{2-} . Muito provavelmente, a menor constante de afinidade determinada para a associação **Iso-6**· HCO_3^- é devida a alterações na conformação do receptor. As associações com H_2PO_4^- são sempre mais estáveis do que aquelas com HCO_3^- , sendo que este último anião formou a associação mais estável com **Iso-2**, que contém grupos amida e ureia.

As constantes de associação registadas entre os cinco receptores estudados e cloreto são baixas, tendo as mais estáveis sido calculadas com os derivados de isoftalamida que possuem grupos sulfonilureia **Iso-4** e **Iso-8**. As constantes de associação entre os cinco receptores e cloreto sugerem que estas moléculas podem mediar o transporte deste anião através de modelos de membranas celulares. As constantes de

afinidade para as associações de **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6** com H_2PO_4^- e HCO_3^- indicam também que estes dois receptores podem promover o transporte transmembranar destes aniões.

Estudos preliminares em modelos de membranas POPC com recurso a um eléctrodo de cloreto mostraram que estes receptores não promovem o transporte de cloreto através de um mecanismo de troca iónica (*antiport*) com NO_3^- (ver Figura 5.28).

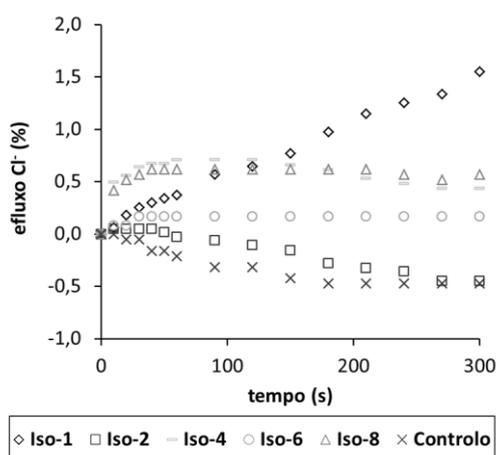


Figura 5.28 Transporte de cloreto promovido por **Iso-1**, **Iso-2**, **Iso-4**, **Iso-6** e **Iso-8** através de modelo membranar POPC.

Através deste mecanismo, o complexo receptor- Cl^- atravessaria a bicamada de fosfolípidos, sendo libertado na fase aquosa, enquanto que o anião NO_3^- entraria na membrana na forma livre ou associada devido a um efeito de contrabalanço de carga. Estes resultados não significam necessariamente que estes receptores não sejam capazes de promover o transporte de cloreto, ou de outros aniões, tendo em conta os pesos moleculares de **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6** e os coeficientes de partição octanol/água respectivos ($\log P$). De facto, é conhecido que receptores com uma capacidade débil de transporte de cloreto para o exterior da membrana podem promover o transporte de outros aniões, como NO_3^- ,⁸ do interior para o exterior da célula ou vice-versa através de mecanismos de co-transporte (*symport*) e/ou troca iónica. Neste caso, a actividade de transporte de aniões é necessariamente medida por outra técnica, como espectroscopia de fluorescência.

Existem também comunicações que relatam que o transporte de cloreto do interior para o exterior da célula por um mecanismo de *antiport* pode aumentar significativamente quando o anião NO_3^- colocado no exterior da célula é trocado por

aniões mais hidrofóbicos como por exemplo HCO_3^- , propionato ou piruvato.⁹ Com base nestes factos recentemente reportados e considerando as constantes sumarizadas na Tabela 5.3 para **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6** com H_2PO_4^- e HCO_3^- , é expectável que os três receptores possam mediar o transporte destes aniões.

Relativamente aos compostos **Iso-4** e **Iso-8**, é conhecido que fármacos com grupos sulfonilureia atravessam rapidamente a membrana celular,¹⁰ sendo utilizados no tratamento da diabetes do tipo 2 por estimulação de produção de insulina das células β do pâncreas.¹¹ No domínio da química medicinal poderá encontrar-se aqui uma potencial aplicação para estes derivados de isoftalamida.

5.5 Bibliografia

1. C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.*, **1995**, *231*, 374-382.
2. Por exemplo, C. R. Yamnitz, S. Negin, I. A. Carasel, R. K. Winter, G. W. Gokel, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2838-2840.
3. G. W. Bates, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.*, **2007**, 2121-2123.
4. K. Kavallieratos, S. R. de Gala, D. J. Austin, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2325-2326.
5. a) M. J. Chmielewski, J. Jurczak, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7652-7667; b) J. F. Malone, C. M. Murray, M. Nieuwenhuyzen, G. Stewart, *Chem. Mater.*, **1997**, *9*, 334-338; c) J. F. Malone, C. M. Murray, G. M. Dolan, *Chem. Mater.*, **1997**, *9*, 2983-2989.
6. R. A. Larson, E. J. Weber, *Reaction Mechanisms in Environmental Organic Chemistry*, CRC Press LLC: Boca Raton, Florida, **1994**, pp. 135-136.
7. F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 456-463.
8. L. Adriaenssens, C. Estarellas, A. V. Jentsch, M. M. Belmonte, S. Matile, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8324-8330.
9. C. J. E. Haynes, S. N. Berry, J. Garric, J. Herniman, J. R. Hiscock, I. L. Kirby, M. E. Light, G. Perkes, P. A. Gale, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 246-248.
10. F. Kamp, N. Kizilbash, B. E. Corkey, P.-O. Berggren, J. A. Hamilton, *Diabetes*, **2003**, *52*, 2526-2531.
11. P. Proks, Frank Reimann, N. Green, F. Gribble, F. Ashcroft, *Diabetes*, **2002**, *51*, S368-S376.

CONCLUSÕES

Nesta tese foram apresentados os resultados obtidos durante este doutoramento na síntese de receptores sintéticos derivados de azacalix[2]areno[2]triazina e nos estudos de reconhecimento de aniões por espectroscopia de RMN ^1H . Os azacalixarenos preparados são substituídos nos anéis benzénicos com um ou dois braços contendo grupos amida derivados de aminoácidos, nomeadamente L-alanina (**A₁** e **A₂**) e L-leucina (**L₁** e **L₂**). A ciclização seguiu um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ com 38 e 20 % de rendimento para os macrociclos monossustituídos **A₁** e **L₁** e 58 e 41 % para os dissustituídos **A₂** e **L₂**, respectivamente. Foram também preparados azacalix[2]areno[2]triazinas com um (**U₁**) e dois (**U₂**) braços contendo grupos ureia com um resíduo quiral (*S*)-metilbenzílico, com rendimentos de ciclização de 61 e 51 %, respectivamente.

Os estudos de reconhecimento de aniões foram realizados com os azacalix[2]areno[2]triazinas dissustituídos com grupos amida **A₂Me₄** e com grupos ureia **U₂Me₄**, preparados respectivamente a partir de **A₂** e **U₂** por metilação dos átomos de azoto em ponte com 70 e 73 % de rendimento, respectivamente. Como elucidado por simulações de dinâmica molecular, esta transformação permitiu que o reconhecimento dos aniões fosse realizado através dos braços, com o esqueleto de azacalixareno a actuar como uma plataforma pouco flexível e orientadora dos grupos de reconhecimento molecular. Por espectroscopia de RMN ^1H em CDCl_3 , nomeadamente pelo método de Job, confirmou-se que as associações formadas entre os receptores **A₂Me₄** e **U₂Me₄** e todos os aniões estudados tinham uma estequiometria 1:1, com excepção das associações com H_2PO_4^- , para as quais a estequiometria receptor-substrato é de 1:2. **U₂Me₄** formou a associação mais estável com este anião ($K_{\text{ass}} > 10^5 \text{ M}^{-2}$), enquanto que **A₂Me₄** associou-se mais fortemente com SO_4^{2-} ($K_{\text{ass}} = 7,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$), o que sugere um bom ajuste espacial entre os grupos ureia ou amida e estes polioxaniões. A distância entre os dois braços nos receptores **U₂Me₄** e **A₂Me₄** e a sua flexibilidade permitiram o reconhecimento de dicarboxilatos lineares com cinco átomos de carbono (glu^{2-} e dg^{2-}) ou com dois átomos de carbono (ox^{2-}), com valores de K_{ass} de 1608, 1634 e 1100 M^{-1} para **A₂Me₄** e de 2898, 3104 e 1694 M^{-1} para **U₂Me₄**, respectivamente.

Ambos os receptores apresentaram selectividade para o anião fum²⁻ em detrimento do seu isómero geométrico male²⁻, com valores de K_{ass} de 4920 e 89 M⁻¹ para **A₂Me₄** e 4007 e 481 M⁻¹ para **U₂Me₄**, respectivamente. Esta diferença notória poderá ser devida a uma orientação mais apropriada dos grupos carboxilato do fumarato para o reconhecimento pelos braços dos macrociclos. Apesar da presença de grupos quirais nos braços, a sua flexibilidade não permitiu o reconhecimento enantioselectivo de nenhum dos substratos estudados, nomeadamente de aniões dos enantiómeros da alanina protegida sob a forma de carbamato *terc*-butílico (*N*-Boc-ala⁻) e dos ácidos fenilpropanóico (Ph-prop⁻) e tartárico (tart²⁻). No futuro, o reconhecimento de aniões de substratos enantioméricos poderá ser melhorada desenvolvendo braços quirais mais rígidos ligados à plataforma de azacalix[2]areno[2]triazina. Tendo em conta os resultados apresentados nesta tese, é reconhecido que esta plataforma adopta uma conformação 1,3-alternada com os braços correctamente orientados para o reconhecimento cooperativo de substratos, pelo que poderá ser utilizada futuramente na ligação à sílica para desenvolver fases estacionárias quirais para colunas de HPLC.

Nesta tese foram também apresentados novos receptores acíclicos derivados de isoftalamida com dois braços laterais com grupos amida (**Iso-1**), grupos amida e ureia (**Iso-2**, **Iso-3**, **Iso-5** a **Iso-7** e **Iso-9**) e grupos amida e sulfonilureia (**Iso-4** e **Iso-8**). A metodologia mais adequada para a síntese dos derivados de isoftalamida **Iso-1** a **Iso-9** consistiu, numa primeira etapa, na formação de grupos amida por reacção dos ácidos isoftálico e 5-nitroisoftálico com *N*-Boc-etilenodiamina, via anidridos isobutílicos mistos preparados *in situ*. Seguidamente, os grupos amina formados por desprotecção dos grupos Boc foram acoplados com o cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**) e com os isocianatos de benzilo, (*S*)-metilbenzilo, benzenossulfonilo e *n*-hexilo para formar os receptores **Iso-1** a **Iso-9** com rendimentos globais compreendidos entre 28 e 71 %.

Por espectroscopia de RMN ¹H em DMSO-d₆ verificou-se que os receptores **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6** formaram complexos 1:1 com os aniões Cl⁻, HCO₃⁻, H₂PO₄⁻ e ox²⁻, enquanto que as isoftalamidas **Iso-4** e **Iso-8** sofreram desprotonação na presença de todos os aniões excepto de Cl⁻. As constantes de associação K_{ass} de **Iso-4** e **Iso-8** com este anião têm valores baixos de 22 e 27 M⁻¹, respectivamente. As associações mais fortes

envolvendo **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6** foram obtidas com ox^{2-} , com valores de K_{ass} de 6100, 7800 e 9800 M^{-1} respectivamente, e as mais fracas com Cl^- ($17 < K_{ass} < 19 \text{ M}^{-1}$). Foi sempre observada a formação de associações mais estáveis com di-hidrogenofosfato ($294 < K_{ass} < 427 \text{ M}^{-1}$) comparativamente a hidrogenocarbonato, sendo que a associação mais forte com este último anião foi determinada com **Iso-2** ($K_{ass} = 95 \text{ M}^{-1}$), com grupos amida e ureia. Comparativamente a **Iso-2**, a formação de associações mais estáveis por **Iso-6** com todos os aniões, à exceção de HCO_3^- devido a possíveis rearranjos conformacionais, está de acordo com a presença do grupo nitro electroattractor no anel de isoftalamida.

As constantes de afinidade determinadas para as associações com Cl^- levam a crer que as isoftalamidas estudadas possam proceder ao transporte transmembranar deste anião. Contudo, estudos preliminares de transporte de Cl^- em modelos membranares de POPC mostraram que este anião não é transportado por um mecanismo de troca iónica com NO_3^- . No entanto, alterando o anião extracelular por aniões mais hidrofóbicos como HCO_3^- ou H_2PO_4^- , e tendo em conta as constantes de afinidade determinadas entre **Iso-1**, **Iso-2** e **Iso-6** e estes aniões, estas isoftalamidas poderão mediar o transporte de Cl^- , ou até de HCO_3^- e H_2PO_4^- .

PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Equipamentos e procedimentos experimentais

Os solventes orgânicos utilizados nas reacções de síntese foram secos e destilados previamente por métodos correntes.¹ Todas as reacções levadas a cabo em solventes orgânicos foram realizadas com recurso a agitação magnética e sob atmosfera de azoto, excepto quando indicado. A evolução das reacções foi seguida por cromatografia em camada fina (c.c.f.) usando placas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck e Macherey Nagel) com 0,2 mm de espessura. As placas foram observadas à luz ultravioleta nos comprimentos de onda 254 e/ou 366 nm e/ou reveladas com uma solução de ninidrina (0,100 g ninidrina + 0,5 mL ácido acético glacial + 100 mL acetona) posteriormente aquecida.

A cromatografia em coluna foi realizada com recurso a sílica gel Merck 60 230-400 mesh (0,04-0,063 mm) ou Scharlau 60 230-400 mesh (0,04-0,06 mm) em colunas de vidro equipadas com placa porosa P₂ ou P₃ e efectuadas com arrastamento sob pressão de azoto ou ar comprimido.² Os solventes utilizados em cromatografia em coluna foram previamente purificados por destilação fraccionada.

Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados num microscópio binocular de platina aquecida Reichert Thermovar e não foram corrigidos.

Os espectros no infravermelho (IV) foram registados num espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR. Os dados obtidos de cada espectro são apresentados na seguinte ordem: preparação da amostra – KBr (em pastilha de brometo de potássio); número de onda do máximo de uma banda de absorção – $\nu_{\text{máx}}$ (em cm^{-1}); atribuição a uma ligação entre átomos na molécula.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registados a 300,13 MHz (¹H) num espectrómetro Bruker APX 300, e a 400,13 MHz (¹H) e 100,61 MHz (¹³C) num espectrómetro Bruker Avance 400, todos a 298 K em solventes deuterados. Os desvios químicos (δ) são reportados em partes por milhão (ppm) a campos mais baixos relativamente ao tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (ⁿJ) entre núcleos a *n* ligações de distância são expressos em Hz. A área relativa (integração) de cada sinal é expressa em número de átomos. A numeração dos átomos para efeitos de

RMN é sempre representada na estrutura molecular de cada composto e não é baseada em regras da IUPAC. Os dados de RMN ^1H são apresentados na seguinte ordem: frequência, solvente, δ , multiplicidade, J , integração, identificação do próton. Os sinais de RMN ^{13}C apresentam-se sempre como singuletos excepto aqueles que realizam acoplamentos com átomos de flúor, surgindo como dupletos. No primeiro caso, os dados são apresentados na seguinte ordem: frequência, solvente, desvio químico, identificação do átomo de carbono, enquanto que no segundo são apresentados na ordem: frequência, solvente, desvio químico, multiplicidade, constante de acoplamento, identificação do átomo de carbono.

Os espectros de ESI/MS foram obtidos em modo positivo num espectrómetro Bruker Esquire 3000 com fonte de ionização de electronebulização (ESI)/MALDI. Os espectros de HR-ESI/MS foram adquiridos em modo positivo num espectrómetro de massa ApexQe FTICR da Bruker Daltonics equipado com um combinado de Apollo II com uma fonte de ionização ESI/MALDI e um magneto supercondutor blindado de 7T. As amostras foram dissolvidas em DMSO e/ou MeCN com 0,1% (v/v) de ácido fórmico. Os dados obtidos são indicados na seguinte ordem: razão massa carga (m/z), intensidade relativa, atribuição a um ião.

Os valores de rotação específica foram determinados num polarímetro Perkin-Elmer 241 a 20 °C em células de 1,0 cm de espessura. As concentrações (c) são dadas em g/100 mL e os valores de $[\alpha]_D^{20}$ são referidos em unidades de $10^{-1} \text{ }^\circ \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

7.2 Reagentes

As sínteses descritas nesta tese foram realizadas utilizando os seguintes reagentes sem purificação prévia: álcool 3,5-dinitrobenzílico (Aldrich, 98%), ácido trifluoroacético (Carlo Erba, 98%), ácido acético glacial (Sigma-Aldrich), L-alanina (Sigma, $\geq 98\%$), L-leucina (Merck, $\geq 98\%$), L-isoleucina (Aldrich, $\geq 98\%$), L-arginina (Aldrich, 99%), L-histidina (Aldrich, 98%), isocianato de (*S*)-metilbenzilo (Sigma, 99%), isocianato de benzilo (Aldrich, 99%), isocianato de benzenossulfonilo (Aldrich, 95%), isocianato de hexilo (Aldrich, 97%), cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$), cloreto de *p*-fluorobenzoílo (Aldrich,

98%), carbonato de céσιο (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$), carbonato de potássio (Sigma-Aldrich, 99%), cloreto de isoftaloílo (Fluka, $\geq 98\%$), ácido isoftálico (Aldrich, 99%), ácido 5-nitroisoftálico (Aldrich, 98%), etanolamina (Sigma-Aldrich, 99%), etilenodiamina (Fluka, 99,0%), *N*-Boc-etilenodiamina (Alfa Aesar, 98%), hidrazina mono-hidratada (Alfa Aesar, $\geq 98\%$), cloroformato de isobutilo (Aldrich, 98%), trietilamina (Aldrich, 99%), cloridrato de trimetilamina (Aldrich, 98%), cloreto de tionilo (Fluka, 98%), óxido de propileno (Sigma-Aldrich, 98%), cloreto de tosilo (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$), piridina (Carlo Erba, RPE), anidrido trifluorometanossulfônico (Fluka $\geq 98\%$), *N*-metilimidazole (Alfa Aesar, 99%), Pd/C 10% (Aldrich), Pd/C 5% (Aldrich), *N,N*-diisopropiletilamina (Sigma-Aldrich, 99%), 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (Aldrich, 99%), *m*-fenilenodiamina (Aldrich, $\geq 99\%$), iodeto de metilo (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$), cloreto de amônio (Fluka, 99,5%), di-hexilamina (Aldrich, 98%), bicarbonato de sódio (Sigma-Aldrich, $\geq 99,5\%$), cloreto de sódio (BDH, 98%), hidróxido de tetrabutilamônio (Sigma-Aldrich, 1M MeOH), acetato de tetrabutilamônio (Alfa Aesar, 97%), ácido oxálico dihidratado (Merck, 99,5%), ácido malônico (Merck, $>99\%$), ácido succínico (Merck), ácido glutárico (Aldrich, 99%), ácido diglicólico (Aldrich, 98%), ácido (*R*)-fenilpropiónico (Aldrich, 97%), ácido (*S*)-fenilpropiónico (Aldrich, 97%), L-Boc-alanina (Merck, 99%), D-Boc-alanina (Merck, 99%), ácido (*R*)-tartárico (Alfa Aesar, 99%), ácido (*S*)-tartárico (Alfa Aesar, 99%), ácido fumárico (Alfa Aesar, 99%), ácido maléico (Sigma-Aldrich, 99%), cloreto de tetrabutilamônio (Alfa Aesar, $\geq 97\%$), di-hidrogenofosfato de tetrabutilamônio (Fluka, $\geq 99\%$), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$).

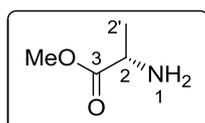
Em espectroscopia de RMN foram utilizados os solventes deuterados CDCl_3 , CD_3OD , CD_3CN , $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ e DMSO-d_6 da marca Cambridge Isotope Laboratories, Inc.. No caso do CDCl_3 foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como referência.

O hidróxido de tetrabutilamônio apresentava uma concentração de 1,27 M em MeOH como determinado por titulação.

7.3 Procedimentos experimentais e caracterização estrutural

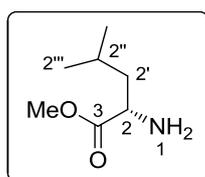
7.3.1 Síntese de plataformas de azacalix[2]areno[2]triazina

7.3.1.1 ÉSTERES DE AMINOÁCIDOS



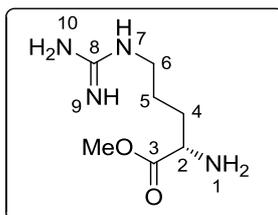
(S)-2-Aminopropanoato de metilo (174).³ A uma solução de L-alanina (**173**, 3,00 g, 33,6 mmol) em MeOH (27 mL) a -12 °C foi adicionado SOCl₂ (12,3 mL, 168,6 mmol) gota-a-gota. Finda a adição colocou-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 3 h e de seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente, à qual reagiu durante mais 70 h. Após evaporação do solvente, o resíduo obtido foi co-evaporado com tolueno seco e de seguida colocado sob alto vácuo. O composto **174** foi obtido como um sólido branco (3,46 g) com rendimento quantitativo.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (sl, 2H, NH₂-1), 4,03 (q, ³J = 7,1 Hz, 1H, H-2), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 1,42 (d, ³J = 7,1 Hz, 3H, H-2').



(S)-2-Amino-4-metilpentanoato de metilo (199).³ Seguindo um procedimento idêntico à síntese de **174** preparou-se uma solução em MeOH (6 mL) de L-leucina (**198**, 1,00 g, 7,62 mmol) à qual se adicionou SOCl₂ (2,8 mL, 38,2 mmol). O composto **199** foi obtido como um sólido branco (1,07 g) com rendimento quantitativo.

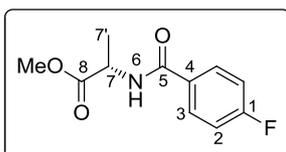
RMN ¹H (400,13 MHz, CHCl₃): δ 8,85 (sl, 2H, NH₂-1), 4,11 (q, ³J = 6,0 Hz, 1H, H-2), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 2,06 – 1,81 (m, 3H, H-2', H-2''), 1,01 (d, ³J = 6,0 Hz, 3H, H-2''').



(S)-2-Amino-5-guanidinopentanoato de metilo (210).³ Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **208** adicionou-se SOCl_2 (0,17 mL, 2,28 mmol) a uma dispersão de L-arginina (**206**, 100 mg, 0,57 mmol) em MeOH (0,46 mL) a $-12\text{ }^\circ\text{C}$. Finda a adição obteve-se uma solução límpida que foi aquecida a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, seguida de 60 h à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente o resíduo obtido foi co-evaporado com tolueno seco e de seguida colocado sob alto vácuo. O éster **210** foi obtido como um sólido branco (109 mg) com rendimento quantitativo.

RMN ^1H (300,13 MHz, D_2O): δ 4,19 (t, $^3J = 6,3$ Hz, 1H, H-2), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (t, $^3J = 6,3$ Hz, 2H, H-6), 2,06 – 1,91 (m, 2H, H-4), 1,80 – 1,62 (m, 2H, H-5).

7.3.1.2 SÍNTESE DE GRUPOS AMIDA *P*-FLUOROBENZÉNICOS



(S)-2-(4-Fluorobenzamido)propanoato de metilo (176).⁴ Cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, 4,8 mL, 40,3 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma mistura de **174** (3,46 g, 33,6 mmol) e óxido de propileno (7,0 mL, 100,8 mmol) em CHCl_3 (20 mL) a $-12\text{ }^\circ\text{C}$ sob agitação magnética. A reacção progrediu com aumento gradual da temperatura até à temperatura ambiente, à qual permaneceu durante 16 h. O sólido amarelo obtido após evaporação do solvente e secagem sob alto vácuo foi lavado com éter de petróleo, tendo **176** sido obtido como um sólido branco (7,19 g) com um rendimento de 95%.

$[\alpha]_D^{20}$ +3,49 (c = 0,019; CHCl₃); **p.f.** = 189 °C; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3303 (NH), 3076 (CH Ar), 2991, 2956 (CH alif), 1743 (C=O éster), 1645 (C=O amida), 1605, 1504 (CC Ar), 1545 (NH e NC amida), 1456 (CC alif), 1232 (CF), 1162 (C-O éster), 851 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN ¹H** (400,13 MHz, CDCl₃): δ 7,85 – 7,78 (m, 2H, H-3), 7,13 – 7,04 (m, 2H, H-2), 6,92 (d, ³J = 7,1 Hz, 1H, NH-6), 4,78 (quint, ³J = 7,1 Hz, 1H, H-7), 3,78 (s, 3H, OMe), 1,51 (d, ³J = 7,1 Hz, 3H, H-7'); **RMN ¹³C** (100,61 MHz, CDCl₃): δ 173,7 (C-8), 166,0 (C-5), 165,8 (d, ¹J_{F-C(ipso)} = 252,4 Hz, C-1), 129,9 (d, ⁴J_{F-C(para)} = 2,2 Hz, C-4), 129,4 (d, ³J_{F-C(meta)} = 8,9 Hz, C-3), 115,5 (d, ²J_{F-C(orto)} = 21,9 Hz, C-2), 52,5 (C-7), 48,5 (OCH₃), 18,3 (C-7'); **ESI/MS** m/z (%): 226 (100) [M + H]⁺, 248 (61) [M + Na]⁺.

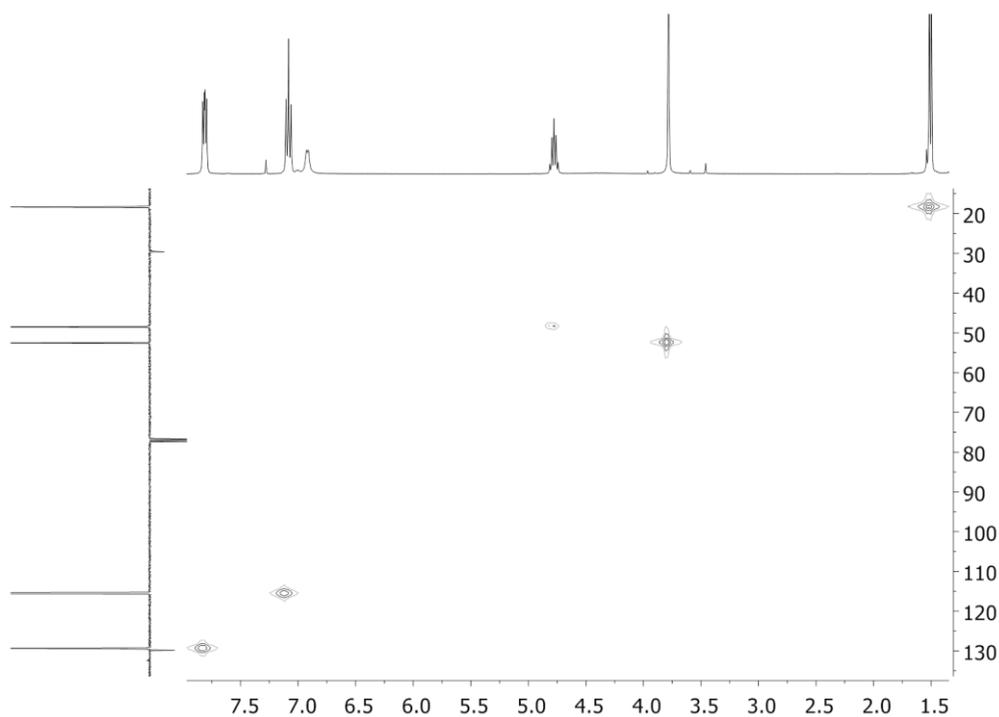


Figura 7.1 Espectro 2D de HMQC de **176** em CDCl₃.

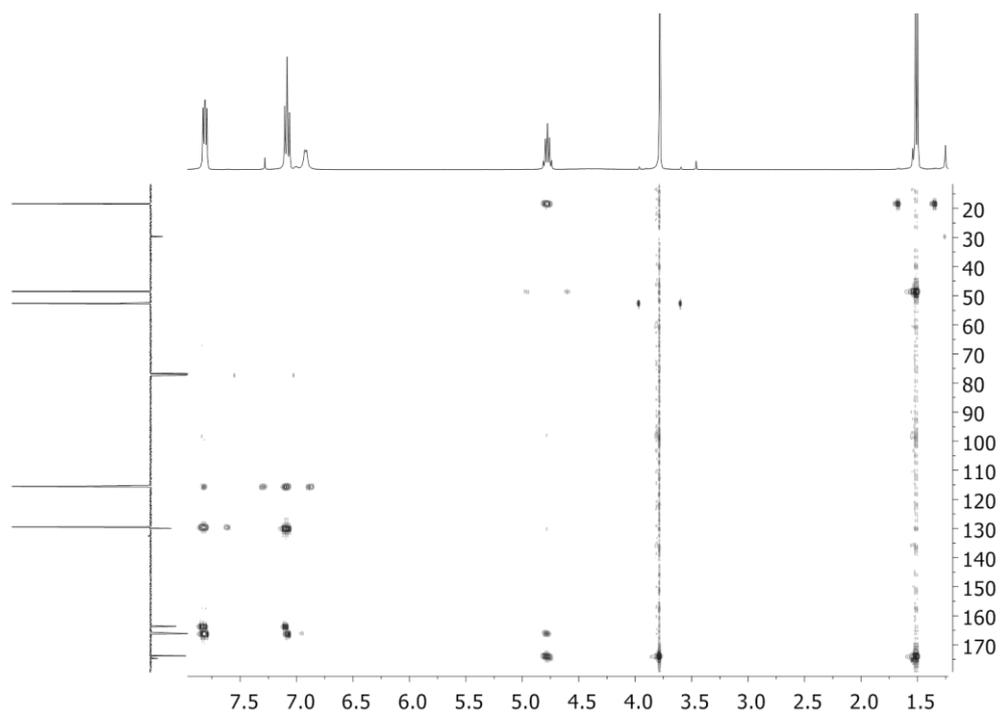


Figura 7.2 Espectro 2D de HMBC de **176** em CDCl_3 .

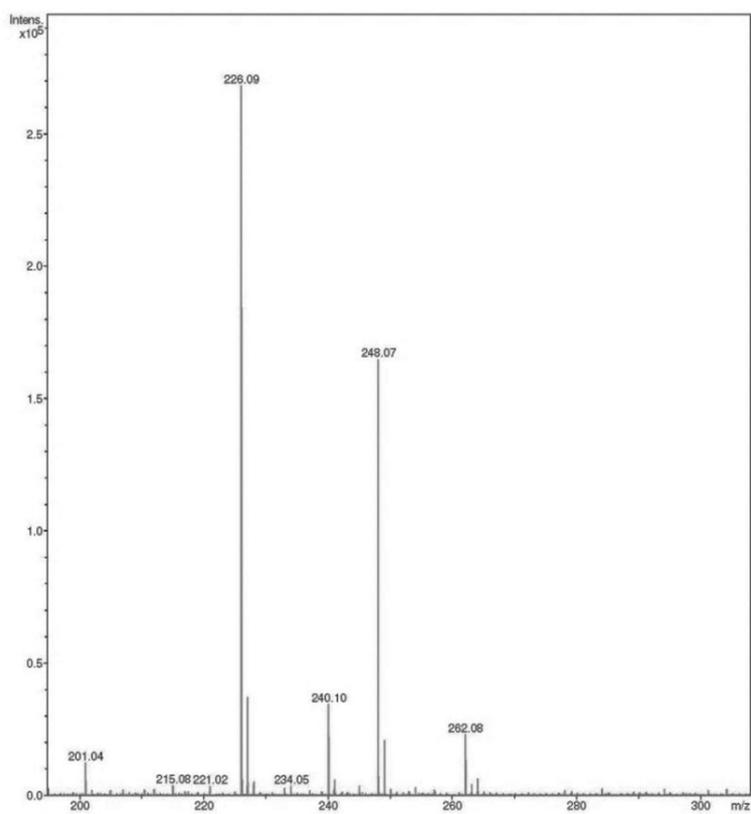
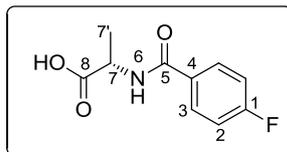


Figura 7.3 Espectro de ESI/MS de **176**.



Ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)propanóico (192).⁴ Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **176** adicionou-se cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, 0,13 mL, 1,10 mmol) a uma mistura de L-alanina (**173**, 100 mg, 1,10 mmol), óxido de propileno (0,23 mL, 3,30 mmol) e MeCN (0,6 mL). O composto **192** não foi purificado.

RMN ¹H (300,13 MHz, C₃D₆O): δ 8,12 – 8,07 (m, 1H, NH-6), 8,05 – 7,96 (m, 2H, H-3), 7,32 – 7,17 (m, 2H, H-2), 4,66 (quint, ³J = 6,0 Hz, 1H, H-7), 1,50 (d, ³J = 6,0 Hz, 3H, H-7').

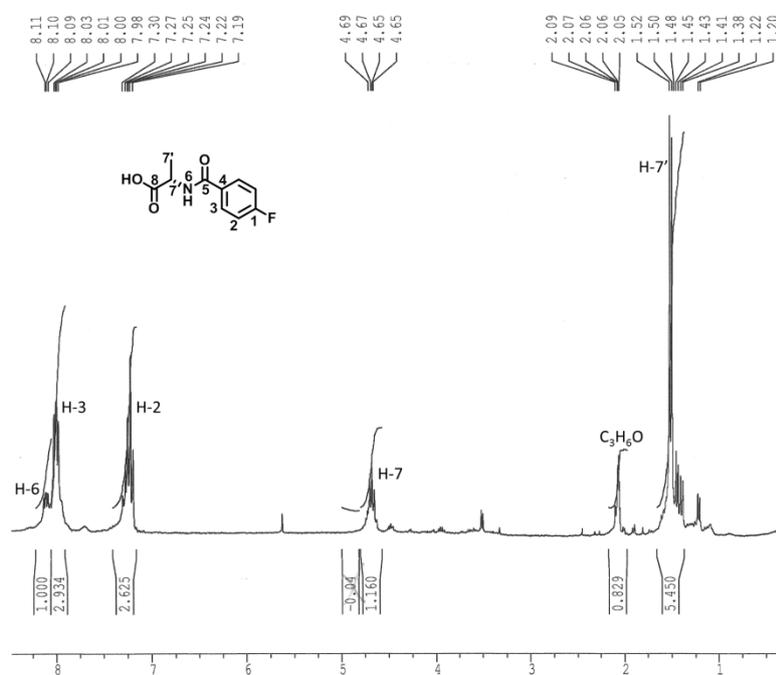
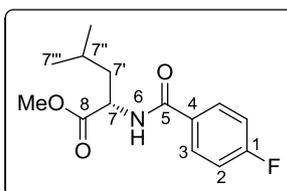


Figura 7.4 Espectro de RMN ¹H de **192** em C₃D₆O.



(S)-2-(4-Fluorobenzamido)-4-metilpentanoato de metilo (200).⁴ Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **176** adicionou-se cloreto de

p-fluorobenzoílo (**175**, 1,05 mL, 8,84 mmol) a uma mistura de **199** (1,07 g, 7,37 mmol), óxido de propileno (1,54 mL, 22,8 mmol) e CHCl₃ (4,4 mL). O composto **200** (1,62 g) foi obtido com um rendimento de 82% sob a forma de um sólido branco.

$[\alpha]_D^{20} +17,55$ (c = 0,020; CHCl₃); **p.f.** = 156 °C; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3452 (NH), 2965 (CH alif), 1748 (C=O éster), 1638 (C=O amida), 1606, 1506 (CC Ar), 1558 (NH e NC amida), 1237 (CF), 1162 (C-O éster), 852 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN** ¹H (400,13 MHz, CDCl₃): δ 7,89 – 7,76 (m, 2H, H-3), 7,17 – 7,06 (m, 2H, H-2), 6,61 (sl, 1H, NH-6), 4,91 – 4,78 (m, 1H, H-7), 3,79 (s, 3H, OMe), 1,87 – 1,59 (m, 3H, H-2'', H-2'''), 1,05 – 0,95 (m, 6H, H-7a', H-7b'); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, CDCl₃): δ 173,9 (C-8), 166,1 (C-5), 164,8 (d, ¹J_{F-C(ípsa)} = 252,2 Hz, C-1), 129,9 (d, ⁴J_{F-C(para)} = 2,9 Hz, C-4), 129,4 (d, ³J_{F-C(meta)} = 9,0 Hz, C-3), 115,5 (d, ²J_{F-C(orto)} = 21,9 Hz, C-2), 52,4 (OCH₃), 51,1 (C-7), 41,6 (C-7'), 24,9 (C-7''), 22,8, 21,9 (C-7a'', C-7b''); **ESI/MS** *m/z* (%): 268 (100) [M + H]⁺, 290 (62) [M + Na]⁺.

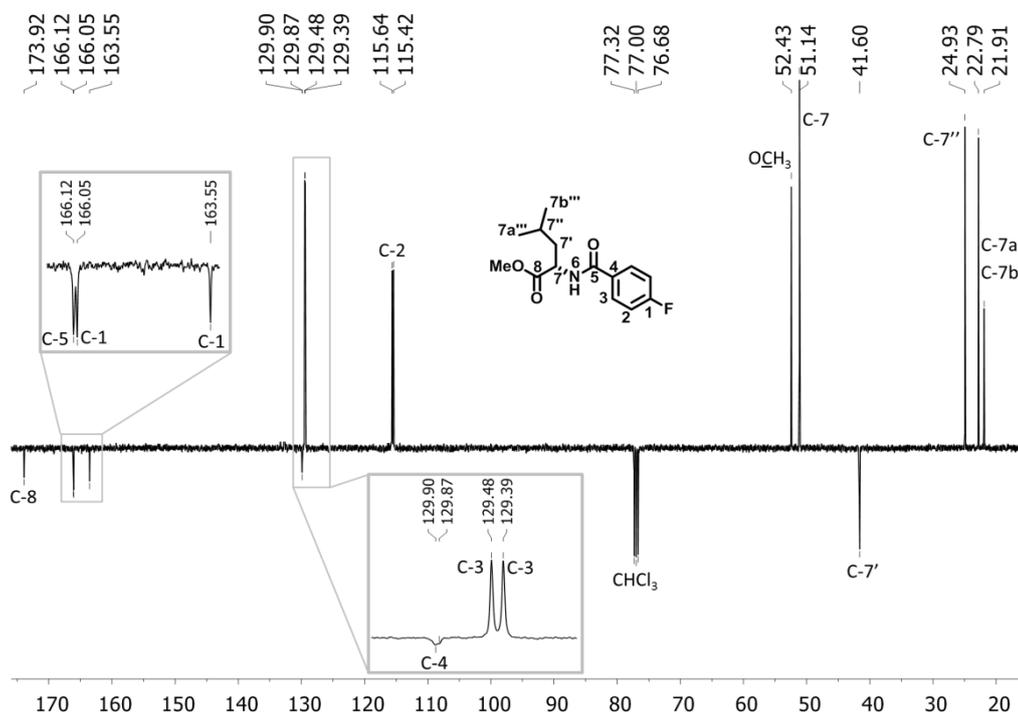


Figura 7.5 Espectro de RMN ¹³C APT de **200** em CDCl₃.

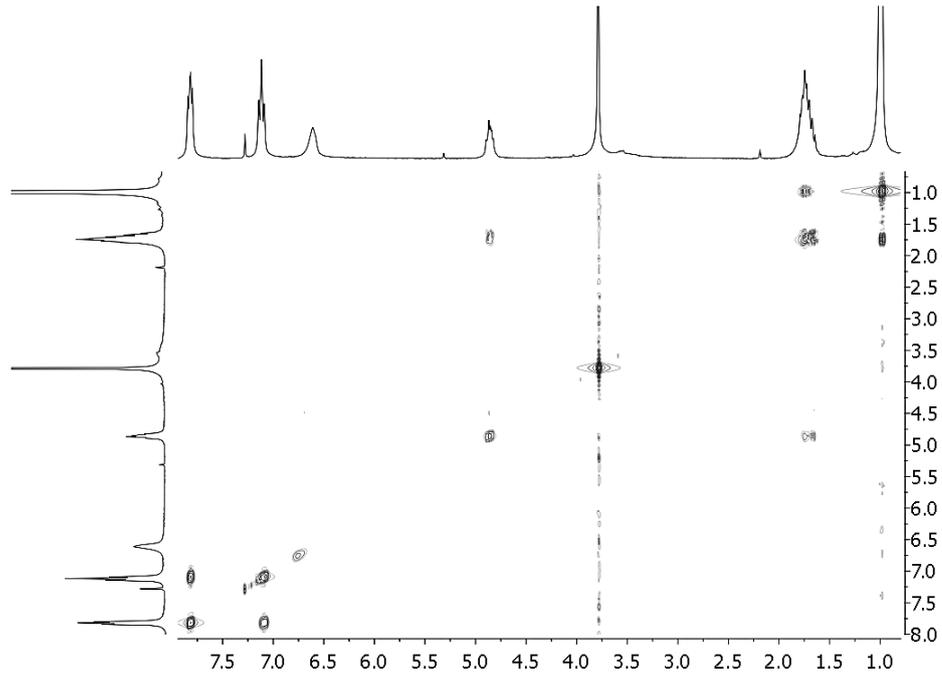


Figura 7.6 Espectro de COSY de **200** em CDCl_3 .

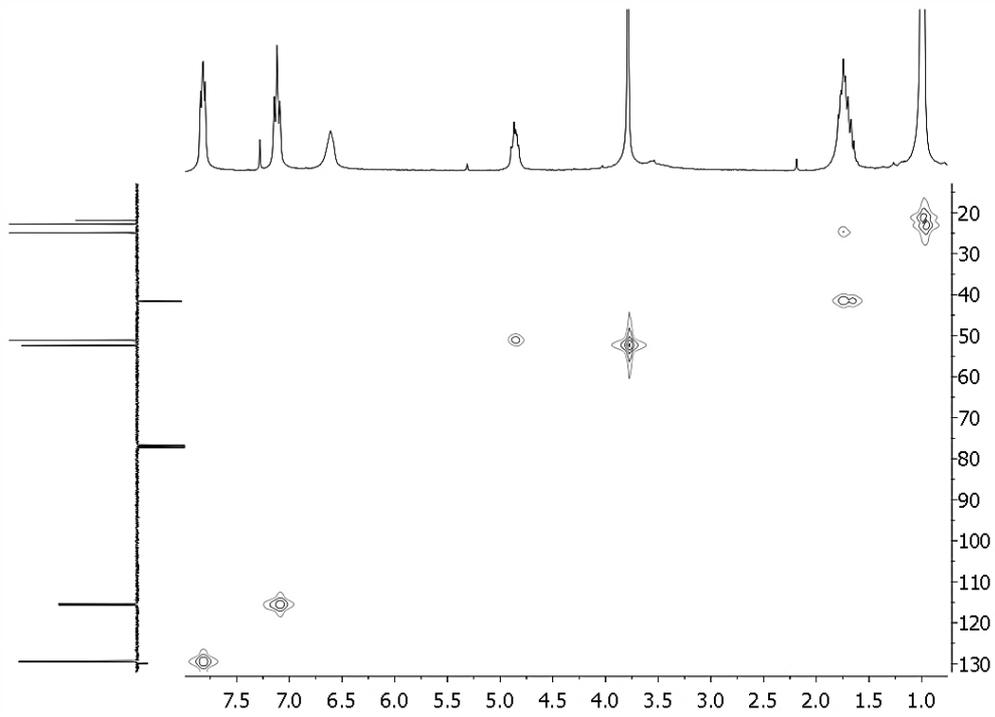


Figura 7.7 Espectro de HMQC de **200** em CDCl_3 .

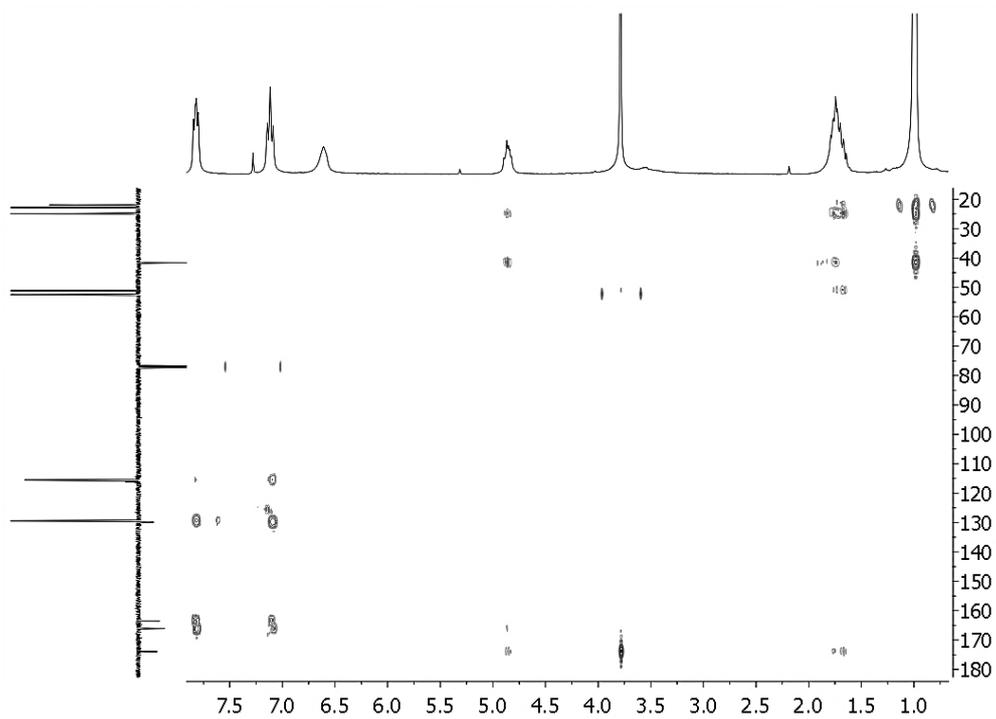


Figura 7.8 Espectro de HMBC de **200** em CDCl₃.

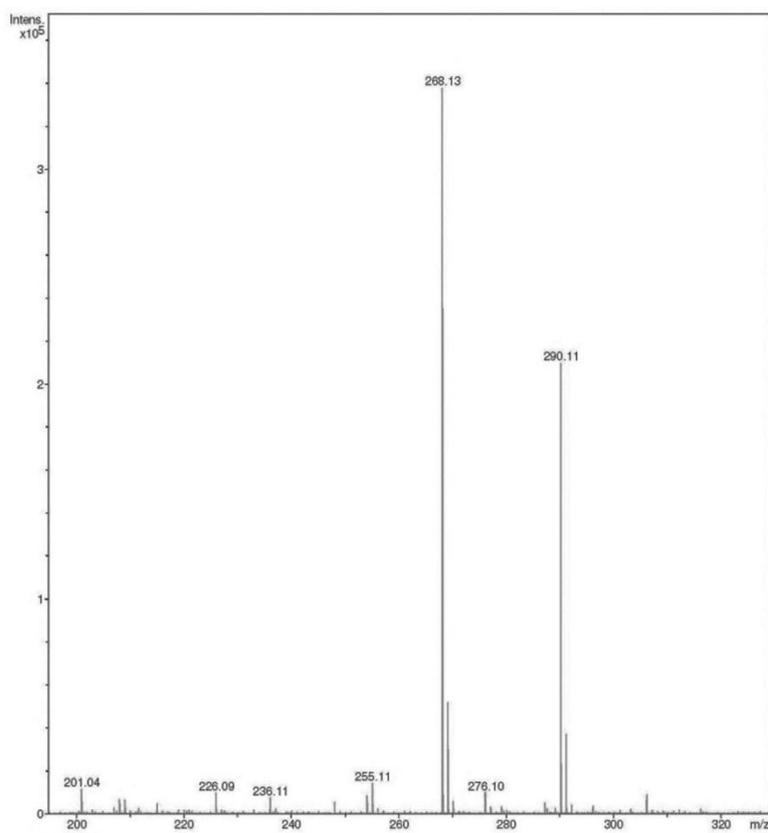
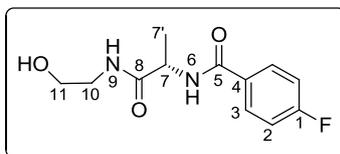


Figura 7.9 Espectro de ESI/MS de **200**.

7.3.1.3 INTRODUÇÃO DO ESPAÇADOR DE ETANOLAMINA



(S)-4-Fluoro-N-(1-((2-hidroxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)benzamida (178). A uma solução de **176** (6,92 g, 29,9 mmol) em MeOH (323 mL) foi adicionada etanolamina (**177**, 10,8 mL, 179,1 mmol). A reacção foi levada a cabo à temperatura de refluxo durante 3 dias. Após evaporação do solvente a pressão reduzida obteve-se um xarope do qual precipitou um sólido por adição de diclorometano. Após filtração e secagem sob alto vácuo foi obtido **178** (6,01 g) sob a forma de um sólido branco com 79% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} +19,05$ ($c = 0,021$; acetona); **p.f.** = 208 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3309 (NH), 3089 (CH Ar), 2966, 2934, 2882 (CH alif), 1666, 1641 (C=O amida), 1607, 1505 (CC Ar), 1561, 1541 (NH e NC amida), 1464, 1448 (CC alif), 1242 (CF), 1060, 1045 (C-O álcool), 846 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN** ^1H (400,13 MHz, CD_3CN): δ 7,92 – 7,84 (m, 2H, H-3), 7,23 – 7,15 (m, 2H, H-2), 7,31 (sl, 1H, NH-6), 6,87 (sl, 1H, NH-9), 4,47 (quint, $^3J = 7,1$ Hz, 1H, H-7), 3,54 – 3,47 (m, 2H, H-11), 3,28 – 3,21 (m, 2H, H-10), 1,40 (d, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, H-7'); **RMN** ^{13}C (100,61 MHz, CD_3CN): δ 173,9 (C-8), 166,8 (C-5), 165,6 (d, $^1J_{\text{F-C(ipso)}} = 246,3$ Hz, C-1), 131,5 (d, $^4J_{\text{F-C(para)}} = 3,4$ Hz, C-4), 130,9 (d, $^3J_{\text{F-C(meta)}} = 9,0$ Hz, C-3), 116,2 (d, $^2J_{\text{F-C(orto)}} = 21,9$ Hz, C-2), 61,7 (C-11), 50,8 (C-7), 42,8 (C-10), 18,3 (C-7'); **ESI/MS** m/z (%): 255 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 277 (82) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

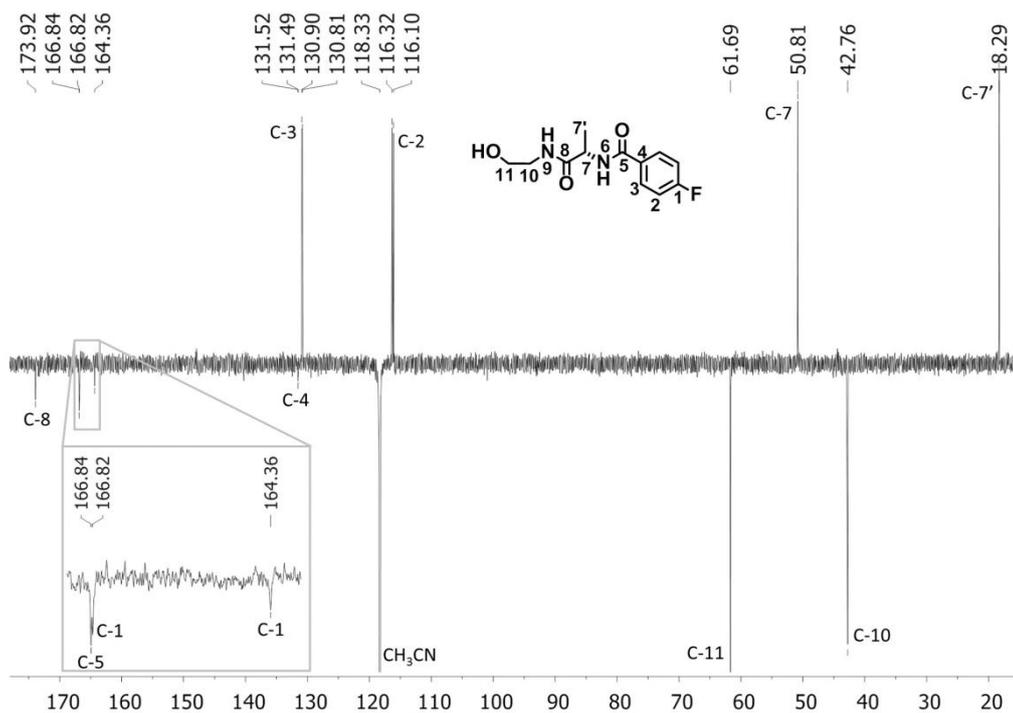


Figura 7.10 Espectro de RMN ¹³C APT de **178** em CD₃CN.

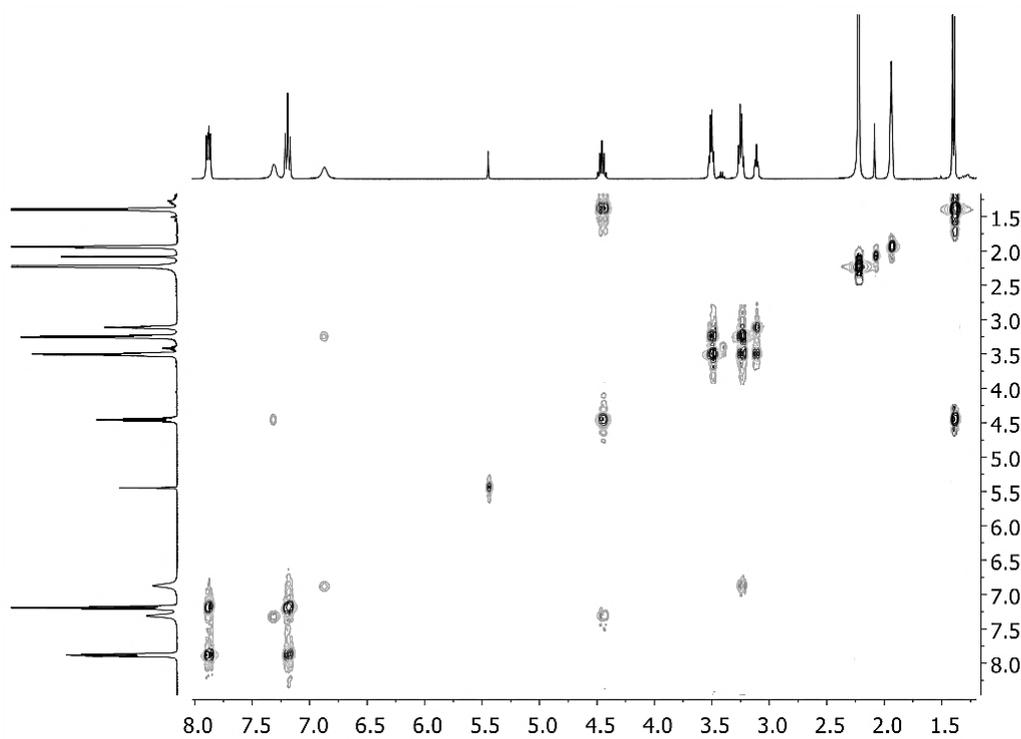
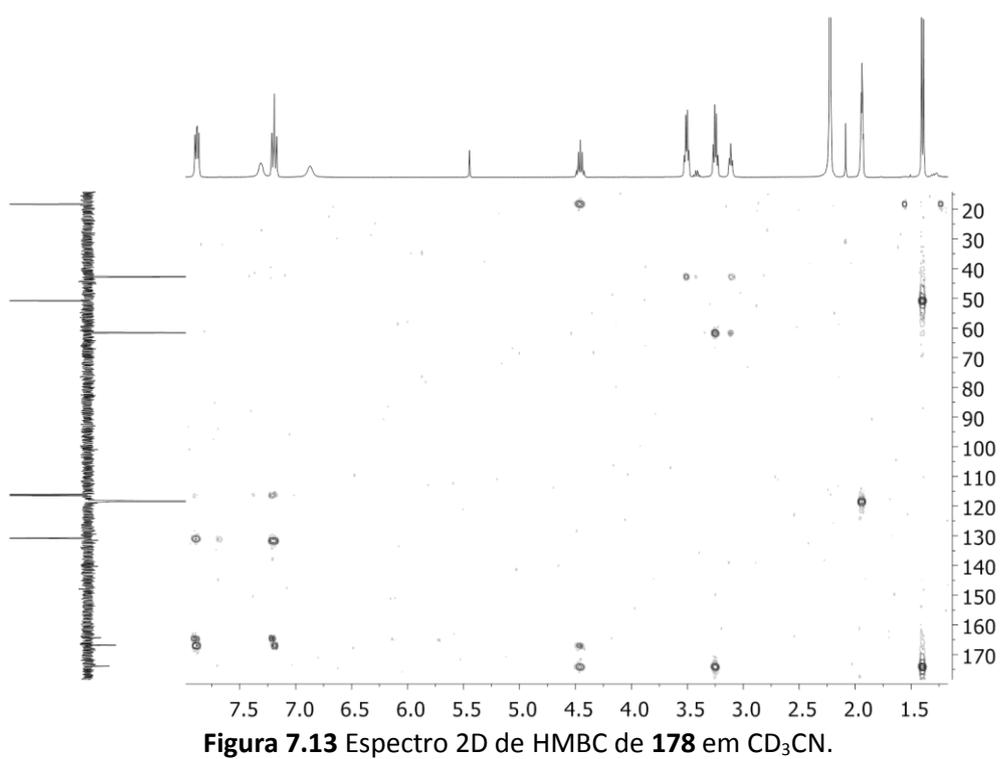
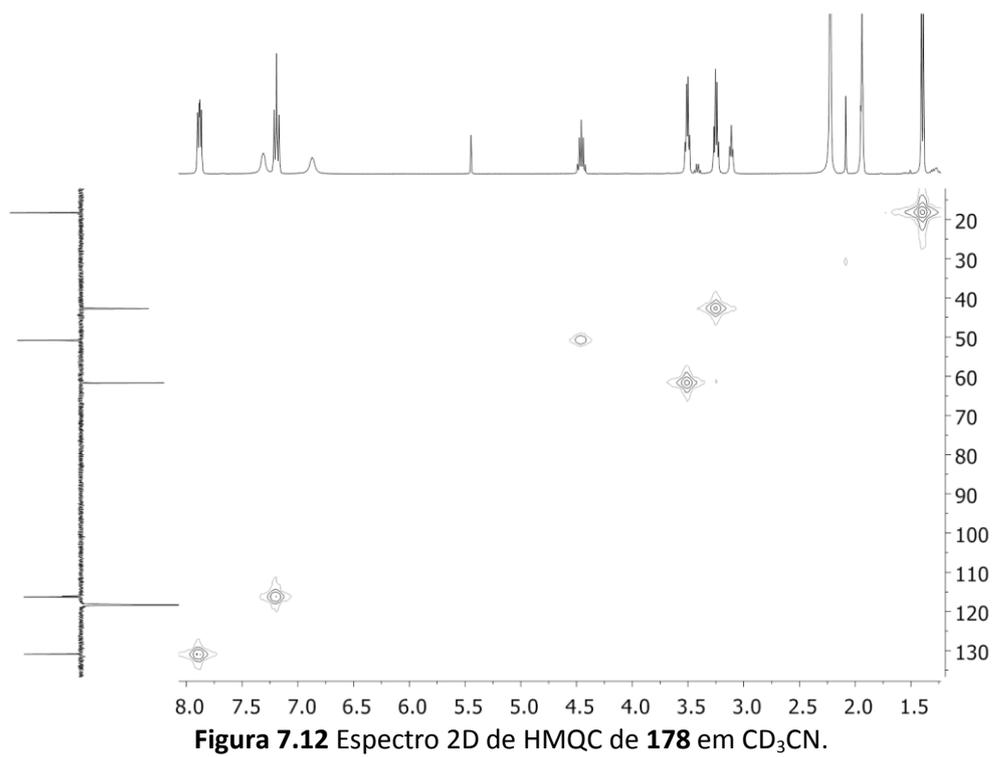


Figura 7.11 Espectro 2D de COSY de **178** em CD₃CN.



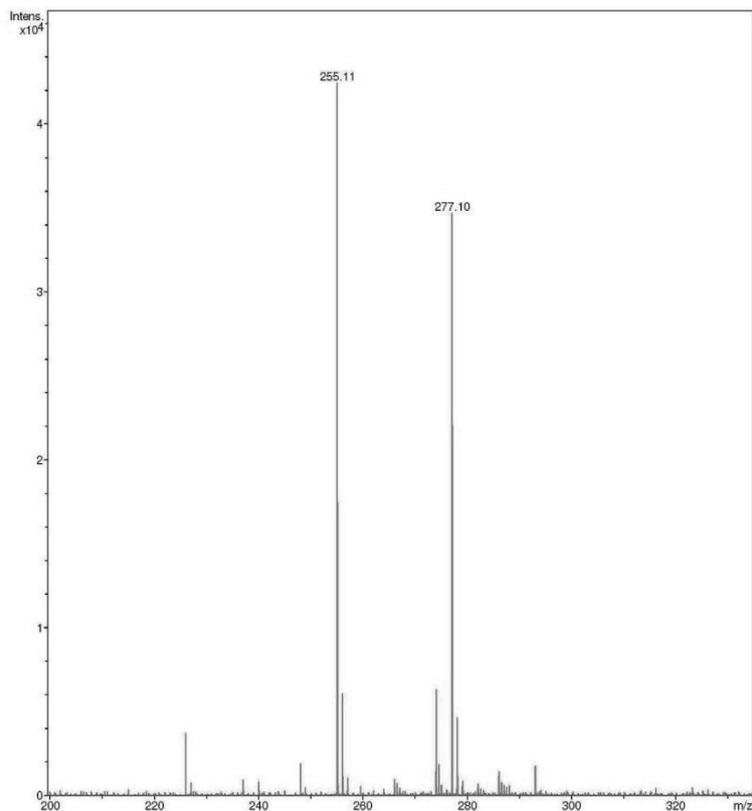
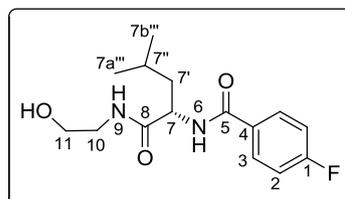


Figura 7.14 Espectro de ESI/MS de **178**.



(S)-4-Fluoro-N-(1-((2-hidroxietyl)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida (201). Foi preparada uma solução de **200** (1,07 g, 4,02 mmol) em MeOH (50 mL), à qual se adicionou etanolamina (1,45 mL, 24,12 mmol). Após quatro dias à temperatura de refluxo o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (30 mL) e lavado com água (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. Obteve-se **201** (1,14 g) sob a forma de um sólido branco com 96% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} +1,87$ ($c = 0,020$; CHCl_3); **p.f.** = $257\text{ }^\circ\text{C}$ com decomposição; **IV** (KBr , cm^{-1}): ν 3422, 3284 (NH), 2957 (CH alif), 1631 (C=O amida), 1503 (CC Ar), 1541 (NH e NC amida), 1224 (CF), 1055 (C-O álcool), 847 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN ^1H** (400,13 MHz, CDCl_3): δ 7,83–7,77 (m, 2H, H-3), 7,51 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, NH-9), 7,45 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H, NH-6), 7,08–7,00 (m, 2H, H-2), 4,79–4,67 (m, 1H, H-7), 3,76–3,61 (m, 3H, H-11, OH), 3,51–3,26 (m, 2H, H-10), 1,83–1,66 (m, 3H, H-7', H-7''), 1,01–0,89 (m, 6H, H-7a''', H-7b'''); **RMN ^{13}C** (100,61 MHz, CDCl_3): δ 173,5 (C-8), 166,8 (C-5), 164,9 (d, $^1J_{\text{F-C(ipso)}} = 252,8$ Hz, C-1), 129,6 (C-4), 129,6 (d, $^3J_{\text{F-C(meta)}} = 9,1$ Hz, C-3), 115,5 (d, $^2J_{\text{F-C(orto)}} = 21,9$ Hz, C-2), 61,5 (C-11), 52,7 (C-7), 42,4 (C-10), 41,2 (C-7'), 24,9 (C-7''), 22,8, 22,1 (C-7a''', C-7b'''); **ESI/MS m/z** (%): 297 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 319 (91) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

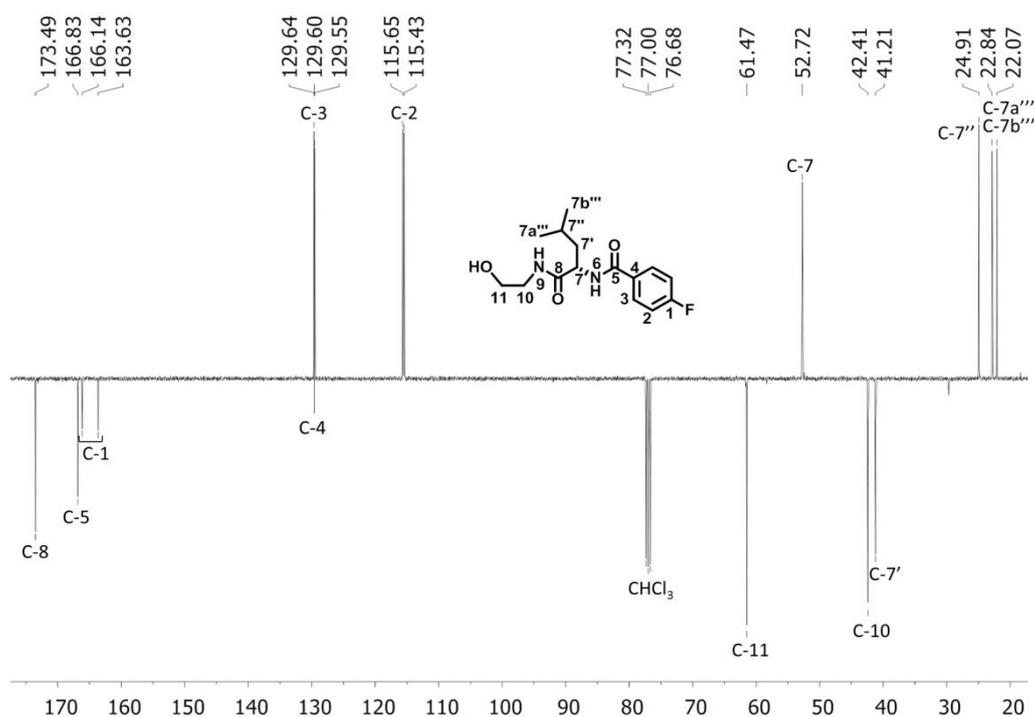


Figura 7.15 Espectro de RMN ^{13}C APT de **201** em CDCl_3 .

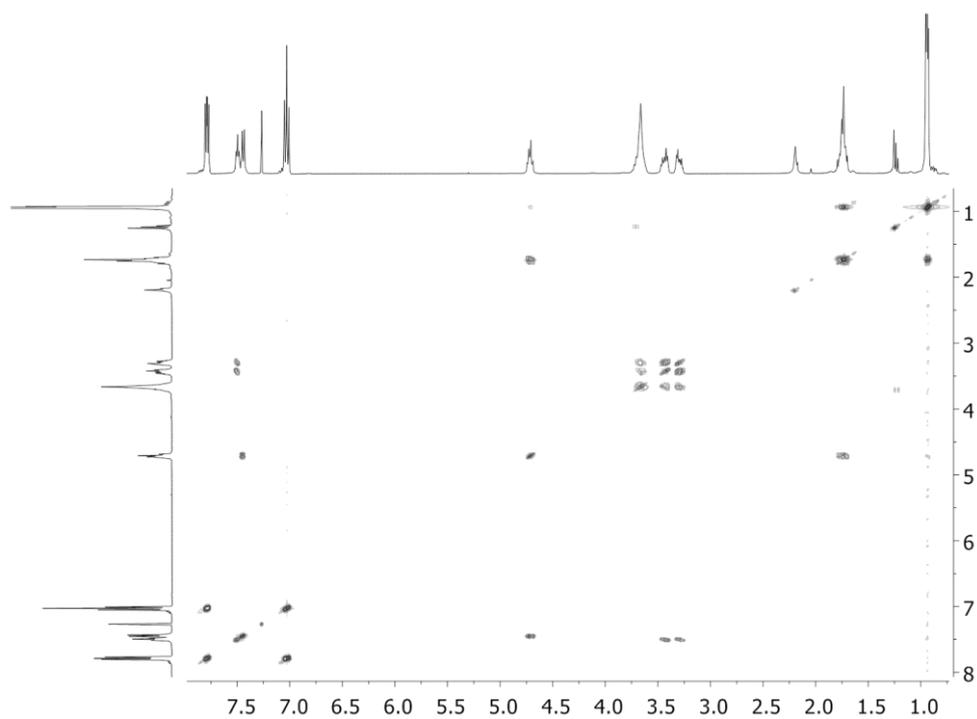


Figura 7.16 Espectro de COSY de **201** em CDCl_3 .

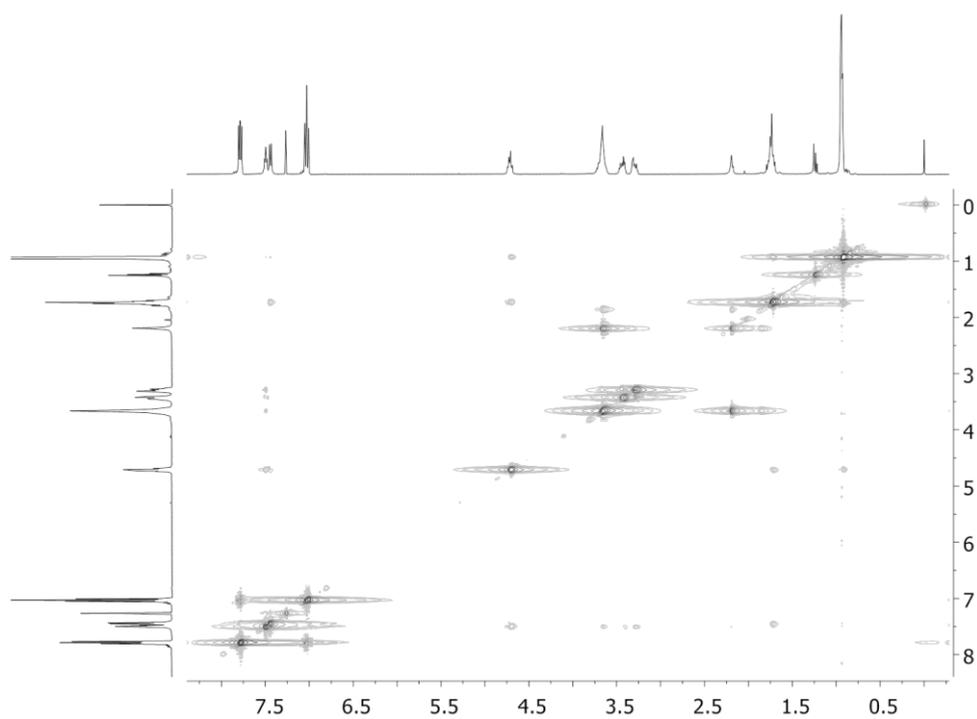


Figura 7.17 Espectro de NOESY de **201** em CDCl_3 .

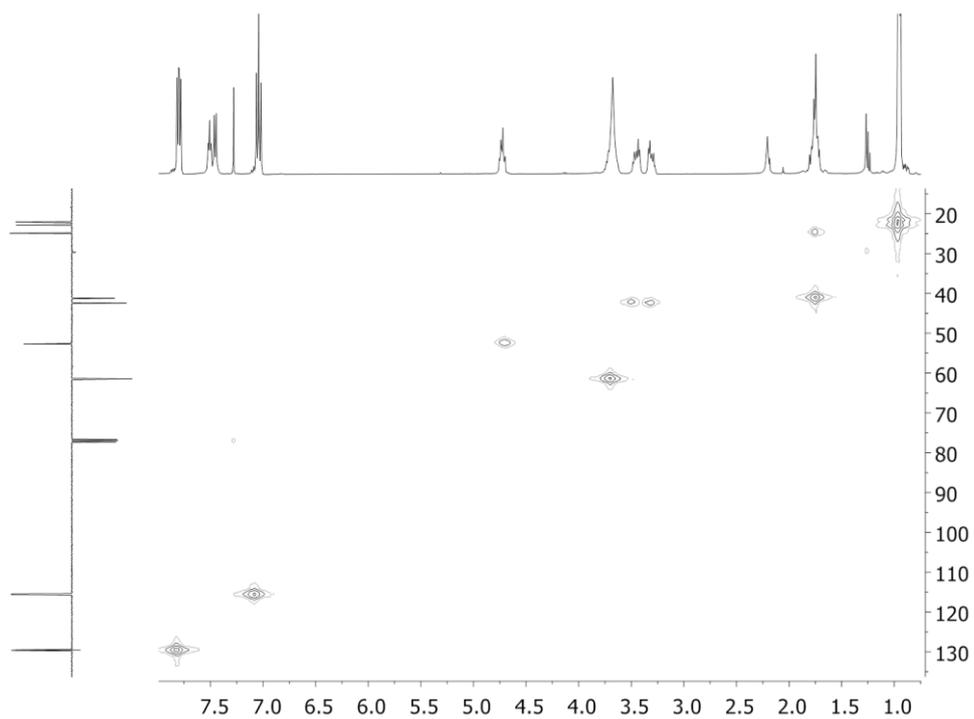


Figura 7.18 Espectro de HMQC de **201** em CDCl_3 .

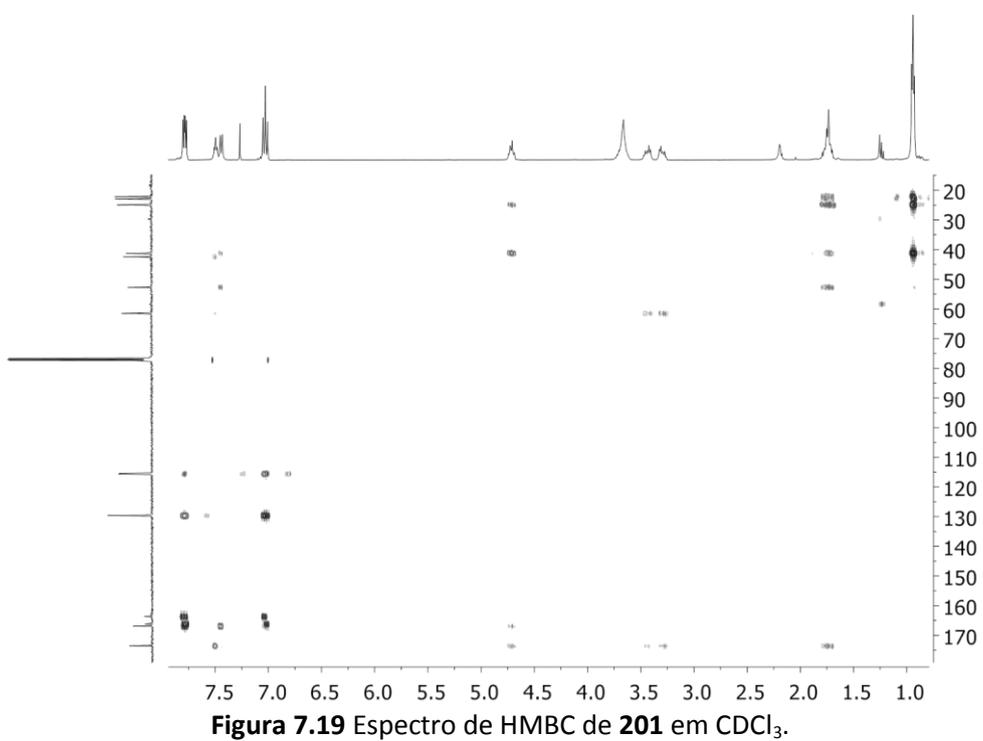


Figura 7.19 Espectro de HMBC de **201** em CDCl_3 .

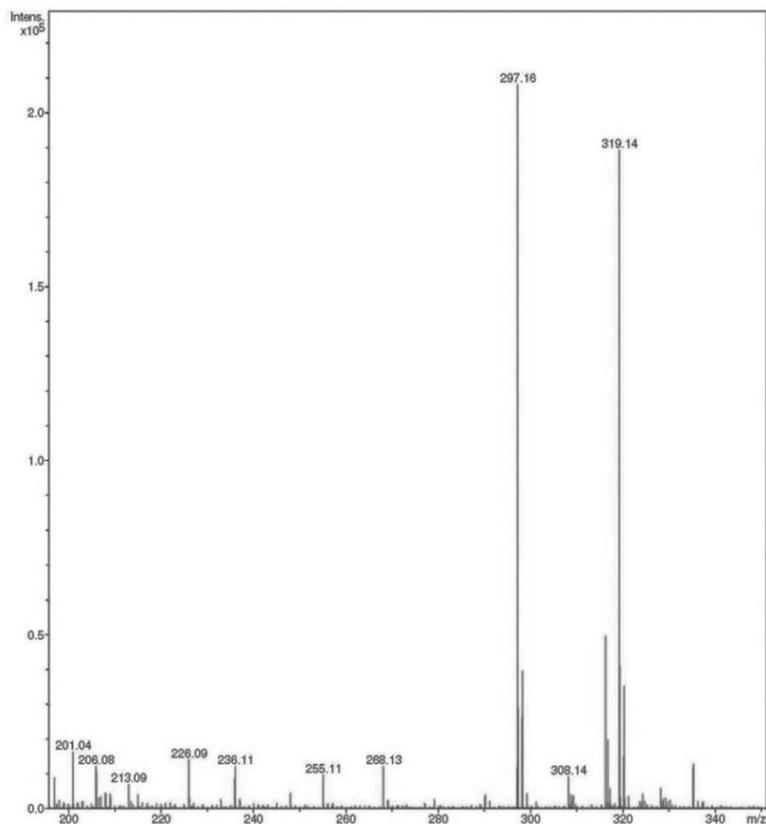
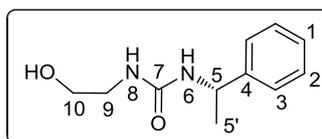


Figura 7.20 Espectro de ESI/MS de **201** em CDCl_3 .



(S)-1-(2-Hidroxietil)-3-(1-feniletil)ureia (213). A uma solução de isocianato **212** (0,523 g, 3,55 mmol) em CHCl_3 (15 mL) à temperatura ambiente foi adicionada etanolamina (**177**, 0,428 mL, 7,10 mmol) em CHCl_3 (15 mL). Ao fim de 19 h o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o sólido amarelo obtido foi recristalizado de acetato de etilo. A ureia **213** (686 mg) foi obtida sob a forma de um sólido branco com 93% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} +13,99$ ($c = 0,022$; CHCl_3); **p.f.** = 147 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3334 (NH), 3054, 3034 (C-H Ar), 2965, 2932 (CH alif), 1628 (C=O ureia), 1589, 1578, 1538 (C-N-H ureia), 1493 (CC Ar), 1463, 1443 (CC alif), 1262 (C-N), 1054, 1030 (C-O álcool), 747, 699 (C-H Ar monossustituído); **RMN** ^1H (400,13 MHz, CDCl_3): δ 7,08 – 7,00 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 5,73 (d, $^3J = 7,0$ Hz, 1H, NH-6), 5,51 (t, $^3J = 5,4$ Hz, 1H, NH-8), 4,79 (quint, $^3J = 7,0$ Hz, 1H,

H-5), 3,55 – 3,49 (m, 2H, H-10), 3,23 – 3,10 (m, 2H, H-9), 1,39 (d, $^3J = 7,0$ Hz, 3H, H-5');
RMN ^{13}C (100,61 MHz, CDCl_3): δ 159,1 (C-7), 144,4 (C-4), 128,6 (C-2), 127,1 (C-1), 125,8
 (C-3), 62,7 (C-10), 49,9 (C-5), 42,9 (C-9), 23,2 (C-5'); **ESI/MS** m/z (%): 209 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

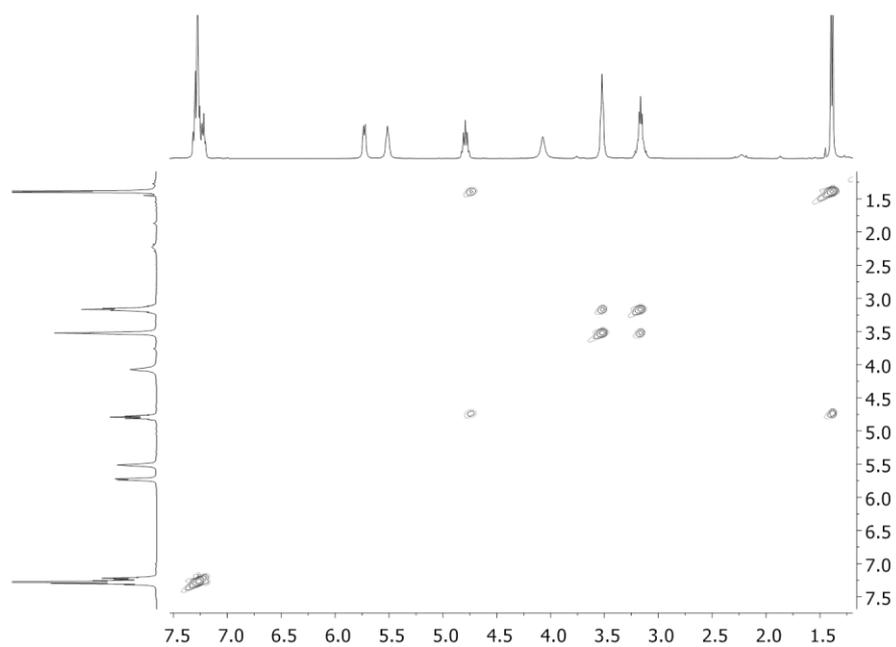


Figura 7.21 Espectro 2D de COSY de **213** em CDCl_3 .

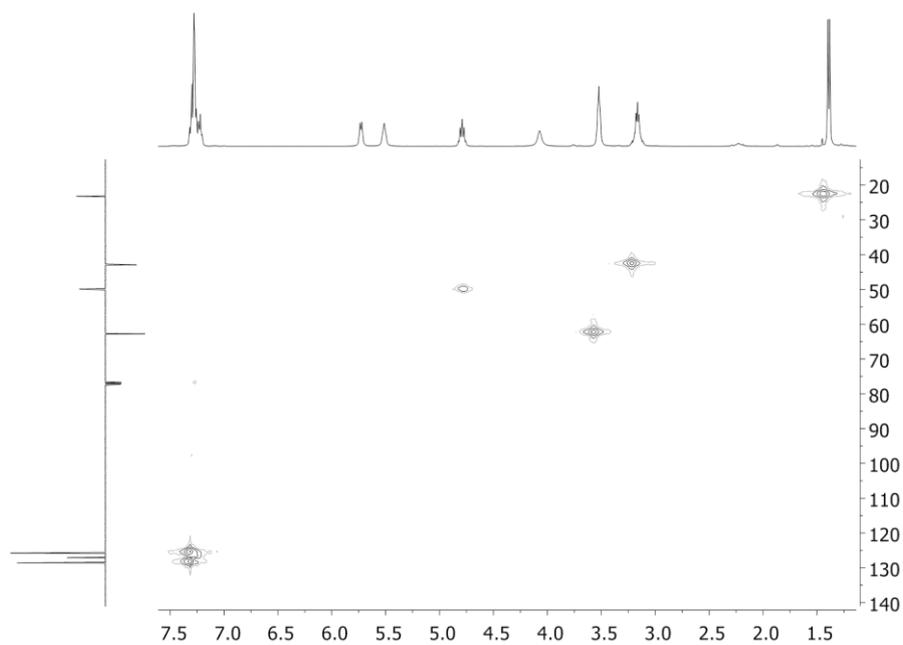


Figura 7.22 Espectro 2D de HMQC de **213** em CDCl_3 .

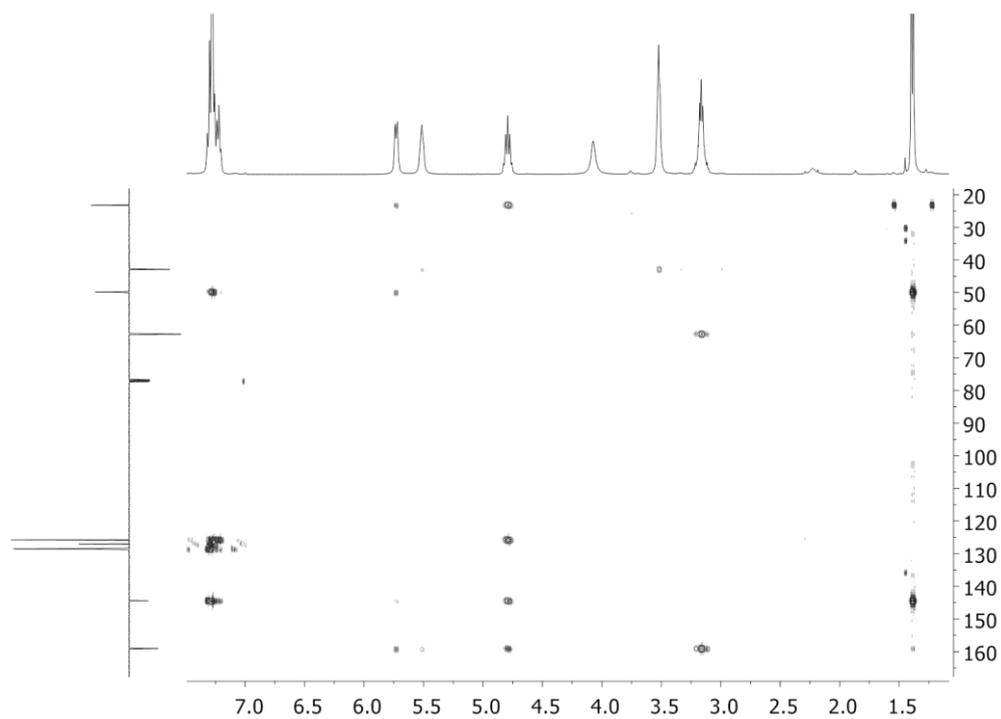


Figura 7.23 Espectro 2D de HMBC de **213** em CDCl_3 .

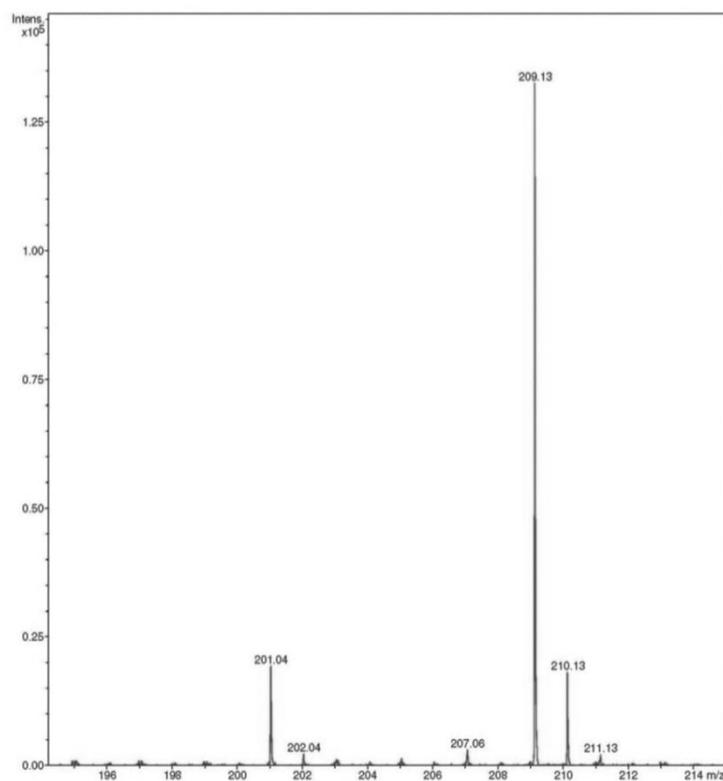
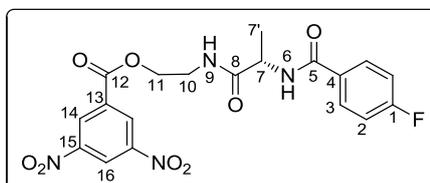


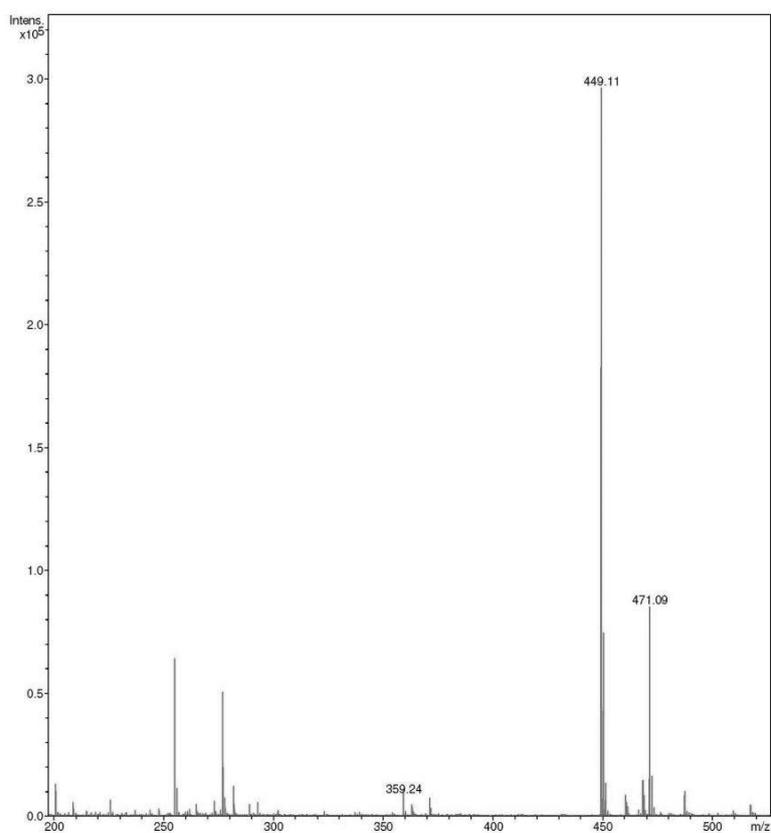
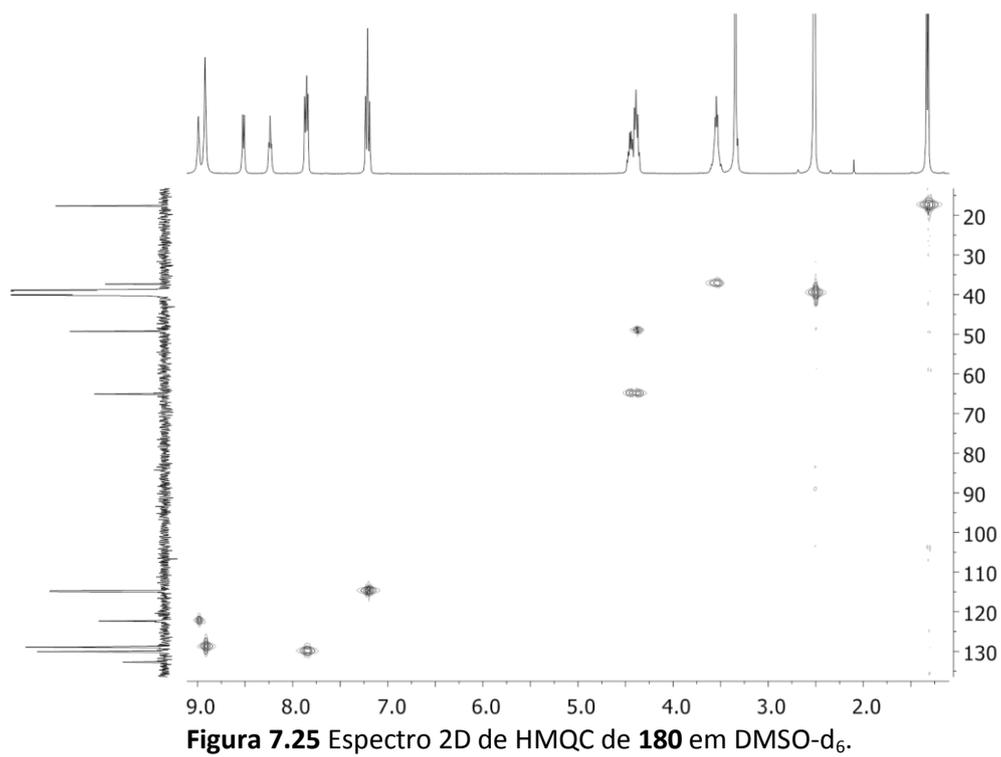
Figura 7.24 Espectro de ESI/MS de **213**.

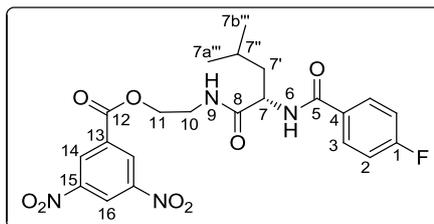
7.3.1.4 ÉSTERES DINITROAROMÁTICOS



3,5-Dinitrobenzoato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo (180). Cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (**179**, 0,934 g, 4,05 mmol) em THF (11 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de **178** (1,03 g, 4,05 mmol) em THF (25 mL) na presença de K_2CO_3 (1,68 g, 12,15 mmol). A mistura reaccional permaneceu sob agitação durante 18h, tendo-se procedido de seguida à decantação da solução. Após evaporação do solvente, o resíduo obtido foi dispersado em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada a pressão reduzida, tendo-se obtido um sólido amarelo que foi purificado por recristalização de acetato de etilo e cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetona 2:1). O produto **180** foi obtido sob a forma de um sólido branco (1,09 g) com 60% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} +54,76$ ($c = 0,022$; acetona); **p.f.** = 276 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3320 (NH), 3099, 3065 (CH Ar), 2997, 2983, 2939 (CH alif), 1740 (C=O éster), 1682, 1637 (C=O amida), 1602, 1502 (CC Ar), 1537 (NH e NC amida), 1466 (CC alif), 1342 (NO_2), 1284 (NC amida), 1228 (CF), 868 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN** 1H (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,98 (sl, 1H, H-16), 8,90 (sl, 2H, H-14), 8,50 (d, $^3J = 7,0$ Hz, 1H, NH-6), 8,22 (t, $^3J = 5,8$ Hz, 1H, NH-9), 7,88 – 7,80 (m, 2H, H-3), 7,25 – 7,15 (m, 2H, H-2), 4,48 – 4,33 (m, 3H, H-7, H-11), 3,60 – 3,46 (m, 2H, H-10), 1,31 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, H-7'); **RMN** ^{13}C (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 172,9 (C-8), 164,9 (C-5), 163,9 (d, $^1J_{F-C(ipso)} = 249,3$ Hz, C-1), 162,6 (C-12), 148,2 (C-15), 132,8 (C-13), 130,3 (C-4), 130,1 (d, $^3J_{F-C(meta)} = 8,8$ Hz, C-3), 129,0 (C-14), 122,4 (C-16), 114,9 (d, $^2J_{F-C(orto)} = 21,8$ Hz, C-2), 65,1 (C-11), 49,3 (C-7), 37,4 (C-10), 17,7 (C-7'); **ESI/MS** m/z (%): 449 (100) $[M + H]^+$, 471 (29) $[M + Na]^+$.





3,5-Dinitrobenzoato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)-4-metilpentanamido)etilo (202). A uma solução de **201** (1,295 g, 4,359 mmol) em THF (27 mL) adicionou-se K_2CO_3 (1,805 g, 13,077 mmol) e de seguida cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (1,005 g, 4,359 mmol) em THF (11 mL). Após 42 h de reacção sob agitação magnética a mistura reaccional foi decantada e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi dispersado em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada a pressão reduzida, obtendo-se um sólido ligeiramente cor-de-rosa que foi purificado por recristalização de acetona e por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetona 3:1). O composto **202** (2,143 g) foi obtido sob a forma de um sólido branco com rendimento quantitativo.

$[\alpha]_D^{20}$ +110,22 ($c = 0,020$; acetona); **p.f.** = 243 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3447, 3290 (NH), 3097, 3080 (CH Ar), 2961 (CH alif), 1731 (C=O éster), 1660, 1635 (C=O amida), 1607, 1508 (CC Ar), 1543 (NH e NC amida), 1459 (CC alif), 1347 (NO_2), 1286 (NC amida), 1239 (CF), 1081 (C-O éster), 848 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN** 1H (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,98 (sl, 1H, H-16), 8,89 (sl, 2H, H-14), 8,44 (d, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, NH-6), 8,29 (t, $^3J = 5,1$ Hz, 1H, NH-6), 7,91 – 7,79 (m, 2H, H-3), 7,51 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, NH-9), 7,26 – 7,13 (m, 2H, H-2), 4,49 – 4,33 (m, 3H, H-7, H-11), 3,60 – 3,48 (m, 3H, H-10, H_2O), 1,70 – 1,45 (m, 3H, H-7', H-7''), 0,85 (d, $^3J = 5,8$ Hz, 3H, H-7a'''), 0,81 (d, $^3J = 5,8$ Hz, 3H, H-7b'''); **RMN** ^{13}C (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 172,7 (C-8), 165,1 (C-5), 163,1 (d, $^1J_{F-C(ipso)} = 249,7$ Hz, C-1), 162,6 (C-12), 148,3 (C-15), 132,8 (C-13), 130,3 (d, $^4J_{F-C(para)} = 2,9$ Hz, C-4), 130,1 (d, $^3J_{F-C(meta)} = 9,1$ Hz, C-3), 129,0 (C-14), 122,5 (C-16), 114,9 (d, $^2J_{F-C(orto)} = 21,4$ Hz, C-2), 65,1 (C-11), 52,1 (C-7), 40,3 (C-7'), 37,4 (C-10), 24,4 (C-7''), 22,9, 21,5 (C-7a''', C-7b'''); **ESI/MS** m/z (%): 491 (32) $[M + H]^+$, 513 (100) $[M + Na]^+$.

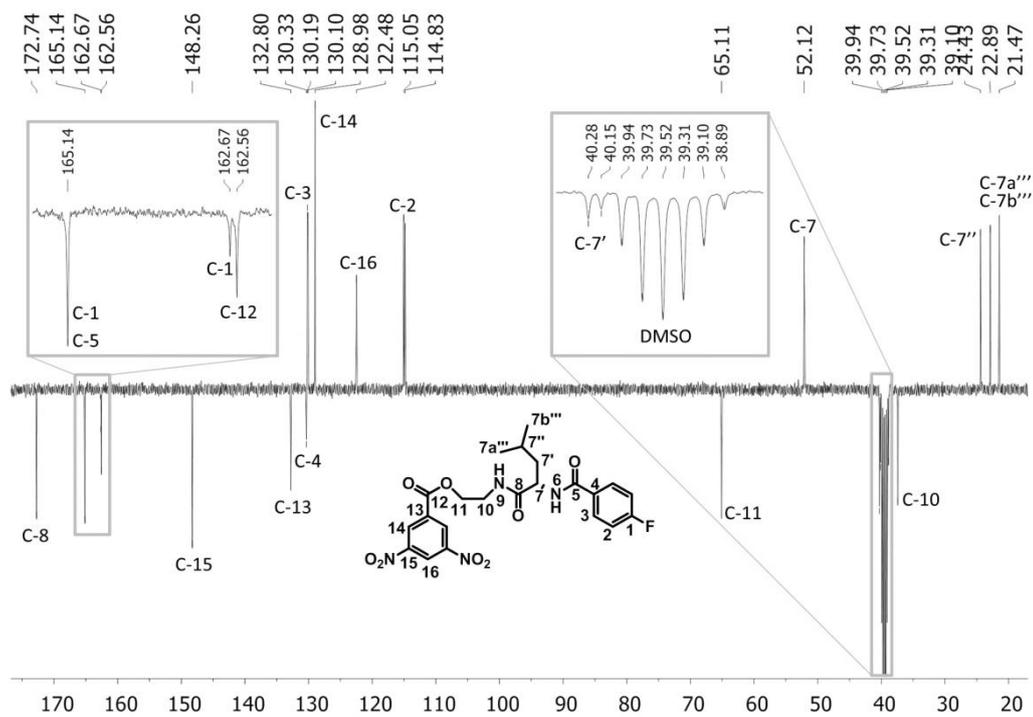


Figura 7.27 Espectro de RMN ^{13}C APT de **202** em DMSO- d_6 .

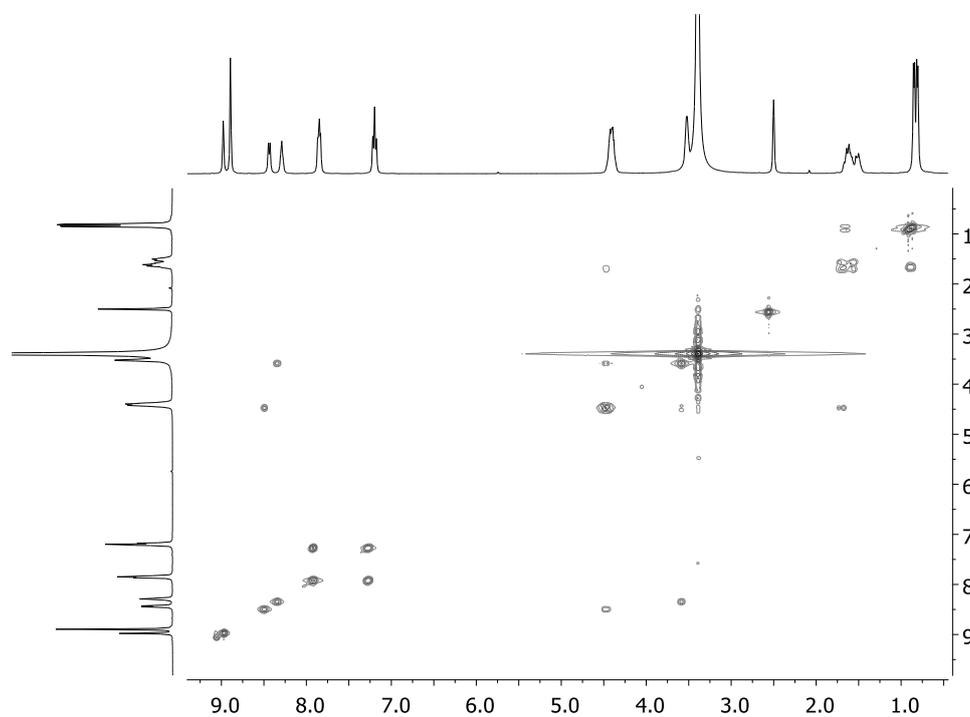


Figura 7.28 Espectro 2D de COSY de **202** em DMSO- d_6 .

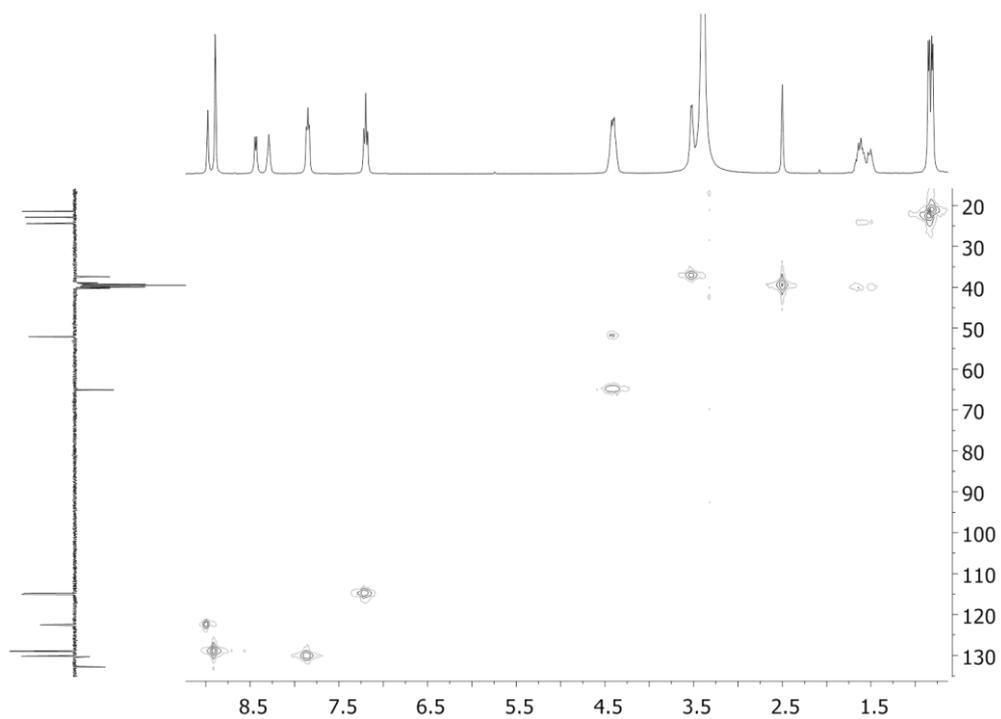


Figura 7.29 Espectro de HMQC de **202** em DMSO-d₆.

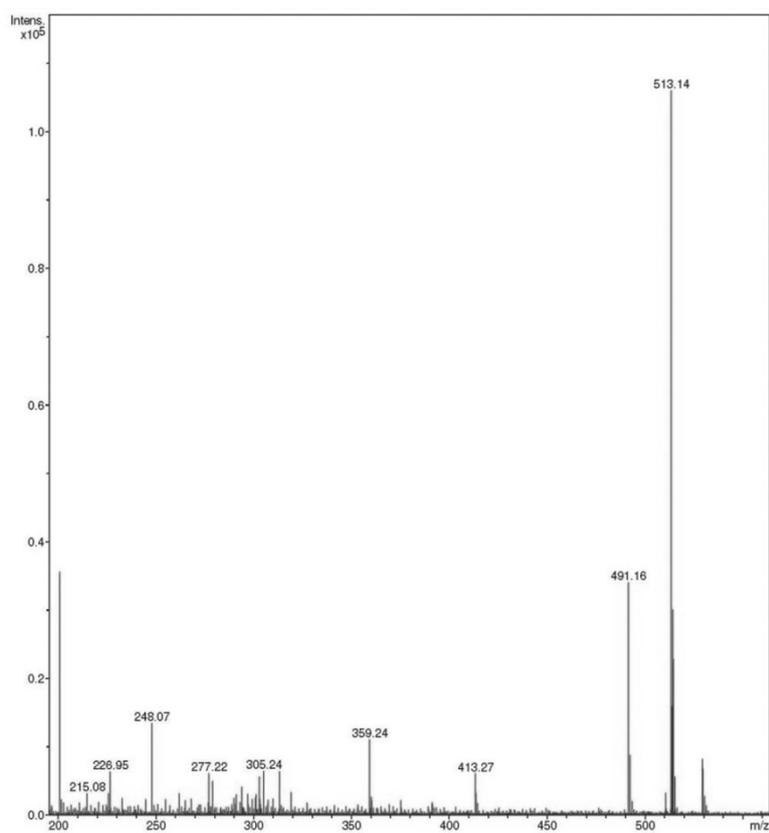
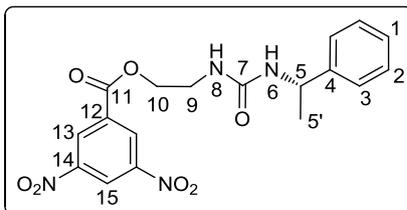


Figura 7.30 Espectro de ESI/MS de **202** em DMSO-d₆.



3,5-Dinitrobenzoato de (S)-2-(3-(1-feniletil)ureído)etilo (214). Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado na síntese de **180** preparou-se uma solução de ureia **213** (450 mg, 2,16 mmol) em THF (13 mL) e adicionou-se K_2CO_3 (894 mg, 6,48 mmol) e de seguida cloreto de dinitrobenzoílo (**179**, 498 mg, 2,16 mmol) em THF (5,6 mL). O sólido obtido após tratamento foi recristalizado de acetato de etilo e **214** (756 mg) foi obtido como um sólido branco com rendimento de 87%.

$[\alpha]_D^{20} +101,70$ ($c = 0,020$; $CHCl_3$); **p.f.** = 269 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3355, 3299 (NH), 3100, 3080 (C-H Ar), 2966, 2927 (CH alif), 1735 (C=O éster), 1628 (C=O ureia), 1570, 1547 (C-N-H ureia), 1493 (CC Ar), 1451 (CC alif), 1346 (NO_2), 1279 (C-N), 1076 (C-O éster), 731, 721 (C-H Ar monossustituído); **RMN 1H** (400,13 MHz, $CDCl_3$): δ 9,21 (t, $^4J = 1,8$ Hz, 1H, H-15), 9,09 (d, $^4J = 1,8$ Hz, 2H, H-13), 7,34 – 7,20 (m, 4H, H-2, H-3), 7,14 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 1H, H-1), 5,04 (d, $^3J = 6,1$ Hz, 1H, NH-6), 4,91 (sl, 1H, NH-8), 4,77 (quint, $^3J = 6,7$ Hz, 1H, H-5), 4,54 – 4,36 (m, 2H, H-10), 3,66 – 3,54 (m, 2H, H-9), 1,43 (d, $^3J = 6,7$ Hz, 3H, H-5'); **RMN ^{13}C** (100,61 MHz, $CDCl_3$): δ 162,5 (C-11), 157,4 (C-7), 148,5 (C-14), 143,9 (C-4), 133,5 (C-12), 129,5 (C-13), 128,7 (C-2), 127,3 (C-1), 125,7 (C-3), 122,4 (C-15), 66,3 (C-10), 50,4 (C-5), 39,1 (C-9), 23,5 (C-5'); **ESI/MS** m/z (%): 403 (100) $[M + H]^+$, 425 (44) $[M + Na]^+$.

Parte experimental

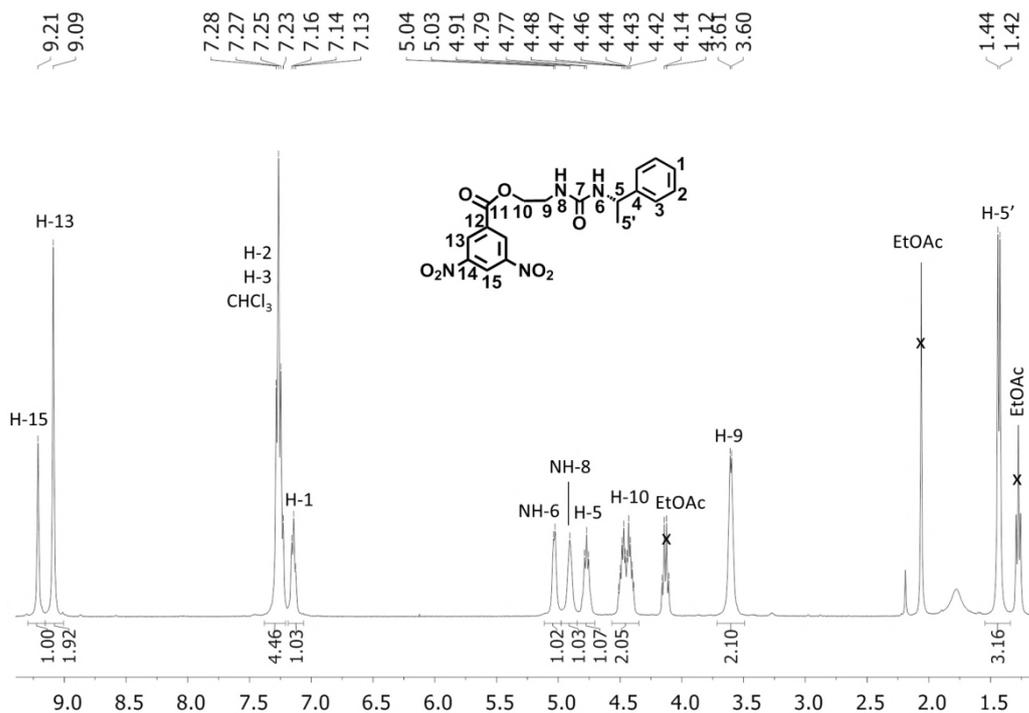


Figura 7.31 Espectro de RMN ^1H de **214** em CDCl_3 .

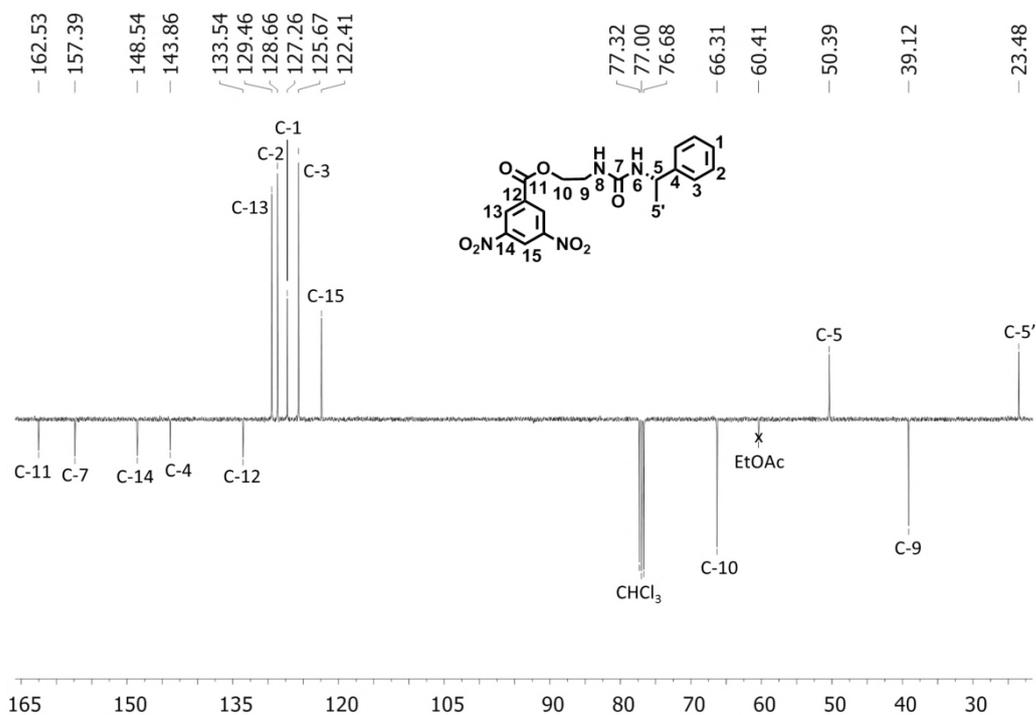


Figura 7.32 Espectro de RMN ^{13}C APT de **214** em CDCl_3 .

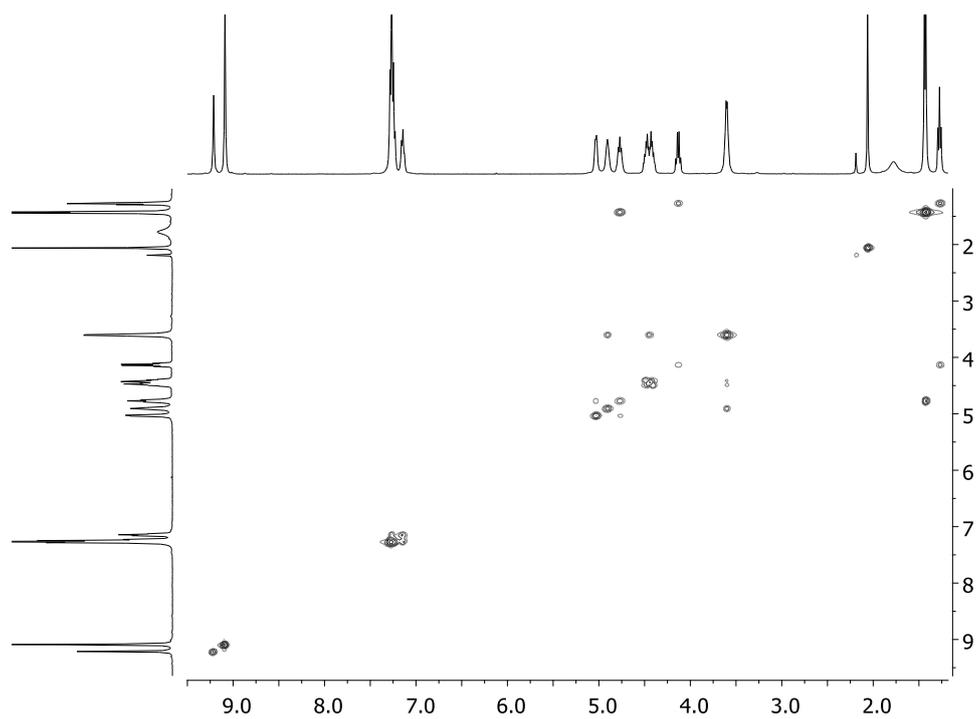


Figura 7.33 Espectro 2D de COSY de **214** em CDCl_3 .

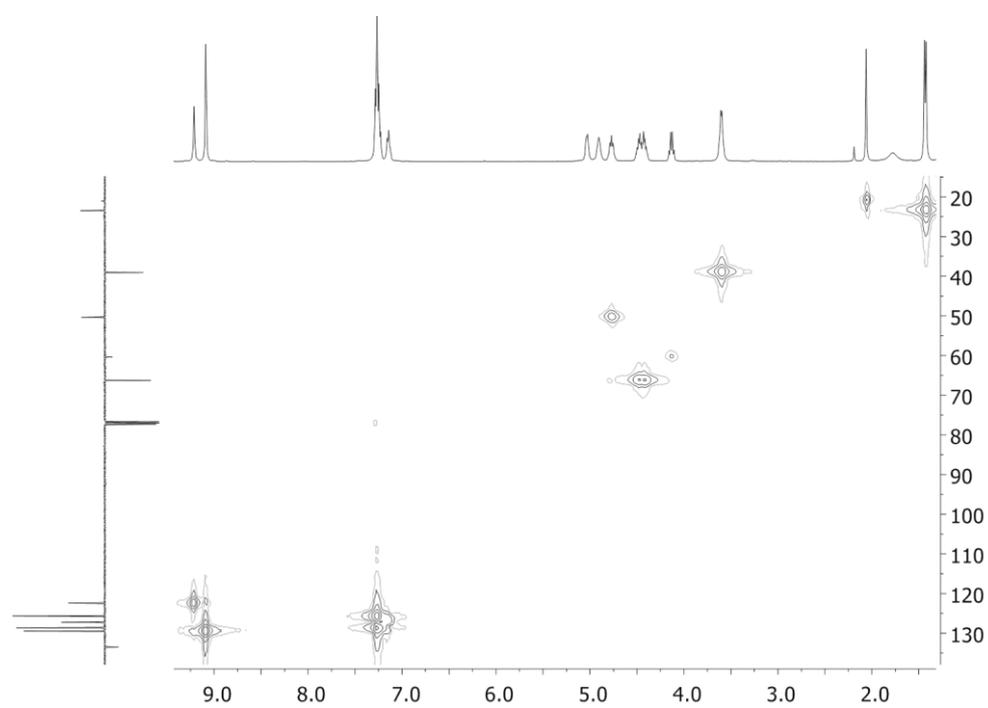


Figura 7.34 Espectro 2D de HMQC de **214** em CDCl_3 .

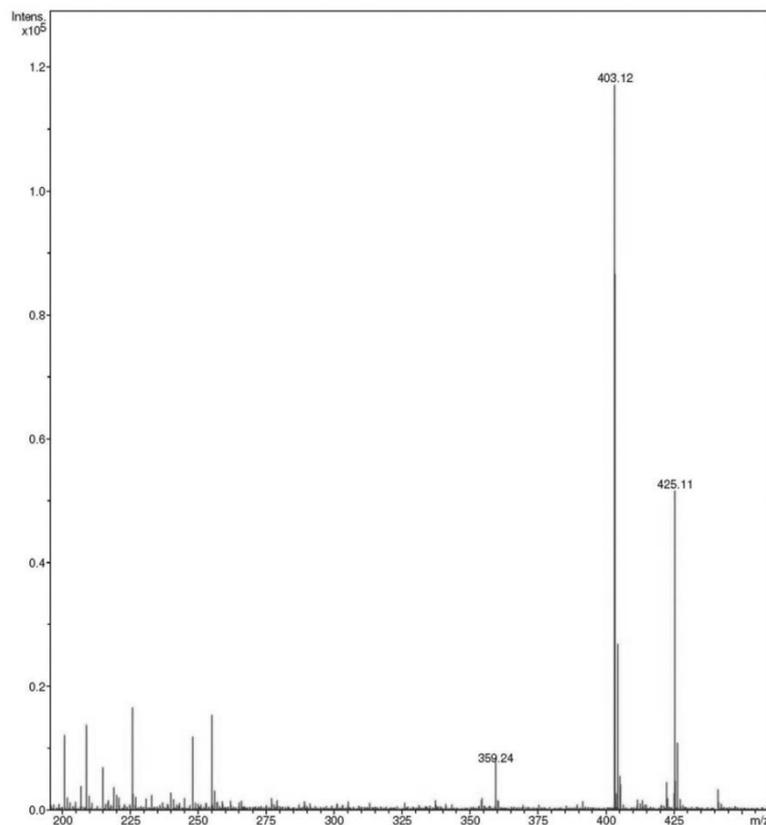
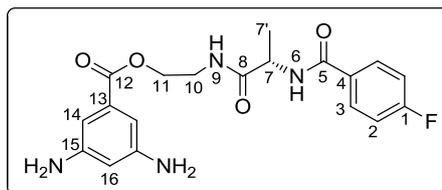


Figura 7.35 Espectro de ESI/MS de **214**.

7.3.1.5 HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DOS GRUPOS NITRO



3,5-Diaminobenzoato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo (181).⁵ O composto **180** (500 mg, 1,12 mmol) e Pd/C (50,0 mg) em EtOH (25 mL) foram agitados mecanicamente num reactor parr sob atmosfera de H₂ a ≈50 psi durante 2 h. Finda a reacção, confirmado por cromatografia em camada fina, a mistura foi vertida através de um filtro de celite e o solvente evaporado a pressão reduzida, tendo-se obtido um sólido laranja. Os dados espectroscópicos obtidos sugerem a cisão da ligação éster.

3,5-Diaminobenzoato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo (181).^{6,7} O composto **180** (500 mg, 1,12 mmol) e Pd/C(en) 5% ou 10% (m/m) (50,0 mg) em EtOH (25 mL) foram agitados mecanicamente num reactor parr sob atmosfera de H₂ a ≈50 psi durante 2 h. Finda a reacção, confirmado por cromatografia em camada fina, a mistura foi vertida através de um filtro de celite e o solvente evaporado a pressão reduzida, tendo-se obtido uma espuma amarela escura (432 mg) com rendimento quantitativo.

RMN ¹H (400,13 MHz, CD₃OD): δ 7,92 – 7,84 (m, 2H, H-3), 7,20 – 7,11 (m, 2H, H-2), 6,76 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 2H, H-14), 6,31 (t, ⁴J = 2,0 Hz, 1H, H-16), 4,54 (quint, ³J = 7,2 Hz, 1H, H-7), 4,36 – 4,26 (m, 2H, H-11), 3,62 – 3,54 (m, 2H, H-10), 1,44 (d, ³J = 7,2 Hz, 3H, H-7’); **HR-ESI/MS** *m/z* (%): calculado para [C₁₉H₂₁N₄O₄F + H]⁺, 389,15468; observado, 389,17291; |erro| = 47,0 ppm.

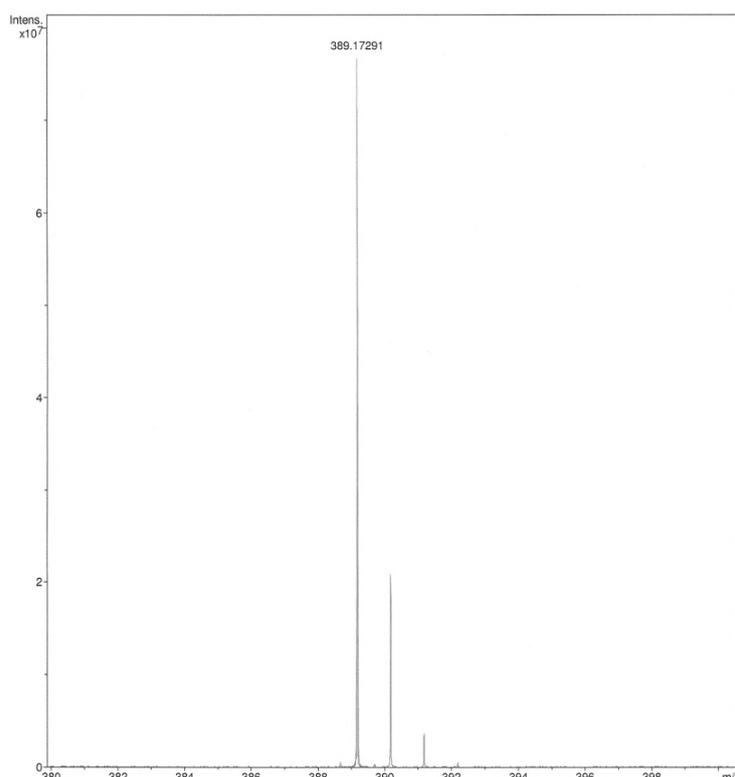
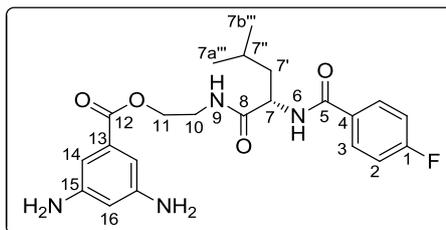


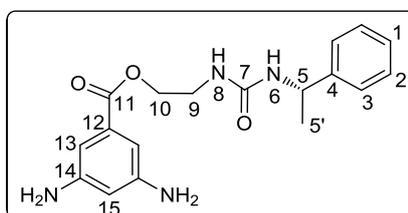
Figura 7.36 Espectro de HR-ESI/MS de **181**.



3,5-Diaminobenzoato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)-4-metilpentanamido)etilo (203).⁷

Seguindo um procedimento idêntico para a síntese de **181** adicionou-se Pd/C(en) 10% (m/m) (20 mg) a uma solução de **202** (200 mg, 0,41 mmol) em EtOH (10 mL). O éster **203** (174 mg) foi obtido como uma espuma amarela com rendimento quantitativo.

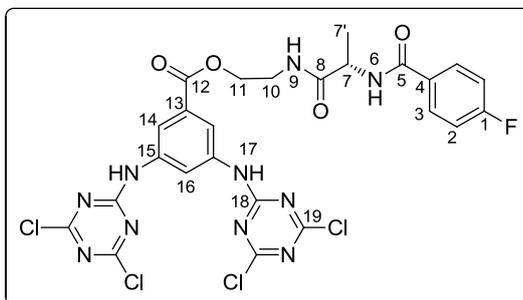
RMN ¹H (400,13 MHz, CD₃OD): δ 7,81 – 7,71 (m, 2H, H-3), 7,52 – 7,14 (m, 2H, NH-6, NH-9), 7,08 – 6,94 (m, 2H, H-2), 6,72 (d, ⁴J = 1,5 Hz, 2H, H-14), 6,13 (sl, 1H, H-16), 4,84 – 4,71 (m, 1H, H-7), 4,36 – 4,23 (m, 2H, H-11), 3,65 – 3,40 (m, 2H, H-10), 1,81 – 1,63 (m, 3H, H-7', H-7''), 0,99 – 0,80 (m, 3H, H-7a''', H-7b''').



3,5-Diaminobenzoato de (S)-2-(3-(1-feniletil)ureído)etilo (215).⁷ Seguindo um procedimento idêntico para a síntese de **181** adicionou-se Pd/C(en) 5% ou 10% (m/m) (84 mg) a uma solução de **214** (840 mg, 2,09 mmol) em EtOH (40 mL). O composto **215** (713 mg) foi obtido com rendimento quantitativo.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃): δ 7,33 – 7,24 (m, 4H, H-2, H-3), 7,23 – 7,16 (m, 1H, H-1), 6,62 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 2H, H-13), 6,15 (t, ⁴J = 2,0 Hz, 1H, H-15), 5,53 (d, ³J = 7,0 Hz, 1H, NH-6), 5,27 (t, ³J = 5,5 Hz, 1H, NH-8), 4,78 (quint, ³J = 7,0 Hz, 1H, H-5), 4,22 – 4,09 (m, 2H, H-10), 3,46 – 3,30 (m, 2H, H-9), 1,33 (d, ³J = 7,0 Hz, 3H, H-5').

7.3.1.6 TRÍMEROS



3,5-bis((4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzoato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo (182).⁸ Uma mistura de **181** (400 mg, 1,03 mmol) e DIPEA (0,45 mL, 2,58 mmol) em THF (4,0 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de cloreto cianúrico (**168**, 379 mg, 2,06 mmol) em THF (10,8 mL) a -12 °C sob agitação magnética. A reacção decorreu durante 2h sem controlo da temperatura, tendo-se procedido de seguida à remoção do sal de DIPEA formado por filtração, e consequente evaporação do solvente a pressão reduzida. O sólido amarelo obtido foi lavado com acetona (2 × 5 mL) e diclorometano (2 × 5 mL), tendo **182** sido obtido sob a forma de um sólido branco (550 g) com um rendimento de 78%.

$[\alpha]_D^{20}$ +17,60 (c = 0,020; DMSO); **p.f.** = 289 °C com decomposição; **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 2H, H-17), 8,56 (d, ³J = 6,9 Hz, 1H, NH-6), 8,19 (t, ³J = 5,3 Hz, 2H, NH-9), 7,99 – 7,92 (m, 4H, H-3, H-14), 7,90 (sl, 1H, H-16), 7,72 – 6,99 (m, H₂O, H-2), 4,48 – 4,22 (m, 3H, H-7, H-11), 3,55 – 3,33 (m, 2H, H-10), 1,31 (d, ³J = 7,1 Hz, 3H, H-7'); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆): δ 172,9 (C-8), 165,1 (C-5), 165,1 (C-12), 164,0 (d, ¹J_{F-C(ipso)} = 248,0 Hz, C-1), 154,0 (C-19), 150,0 (C-18), 137,6 (C-15), 131,3 (C-13), 130,6 (C-4), 130,3 (d, ³J_{F-C(meta)} = 9,0 Hz, C-3), 120,0 (C-16), 119,4 (C-14), 115,1 (d, ²J_{F-C(orto)} = 21,7 Hz, C-2), 63,7 (C-11), 49,3 (C-7), 37,8 (C-10), 18,0 (C-7'); **ESI/MS** m/z (%): 683 (11) [M³⁵Cl₄ + H]⁺, 685 (16) [M³⁵Cl₃³⁷Cl + H]⁺, 687 (9) [M³⁵Cl₂³⁷Cl₂ + H]⁺, 689 (3) [M³⁵Cl³⁷Cl₃ + H]⁺, 705 (12) [M³⁵Cl₄ + Na]⁺, 707 (16) [M³⁵Cl₃³⁷Cl + Na]⁺, 709 (10) [M³⁵Cl₂³⁷Cl₂ + Na]⁺, 711 (4) [M³⁵Cl³⁷Cl₃ + Na]⁺.

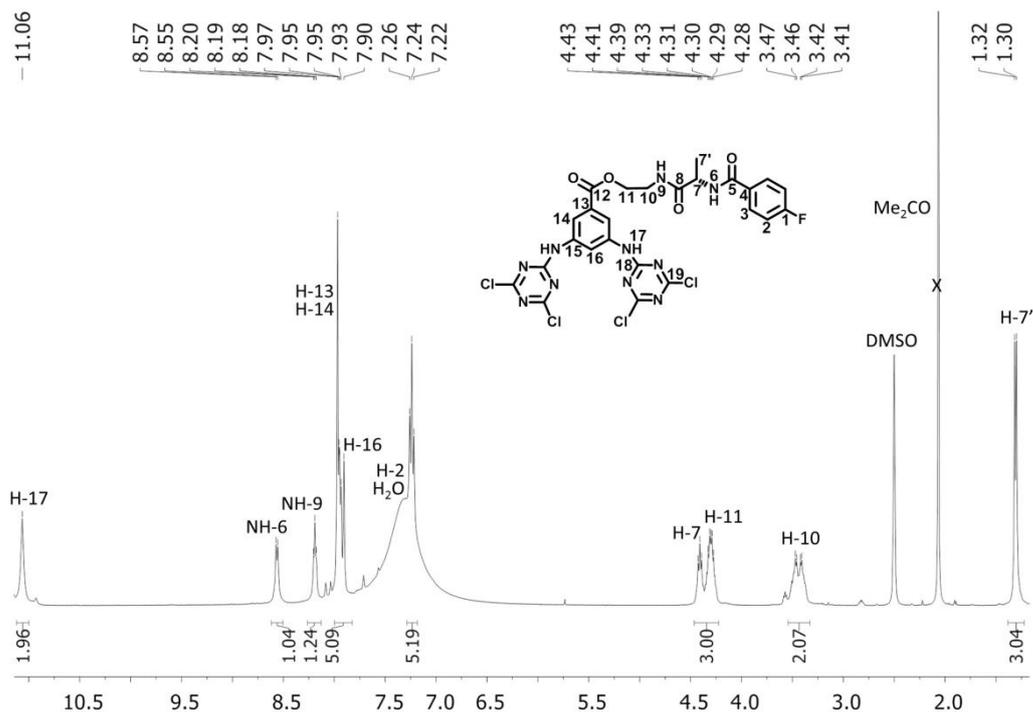


Figura 7.37 Espectro de RMN ^1H de **182** em DMSO-d_6 .

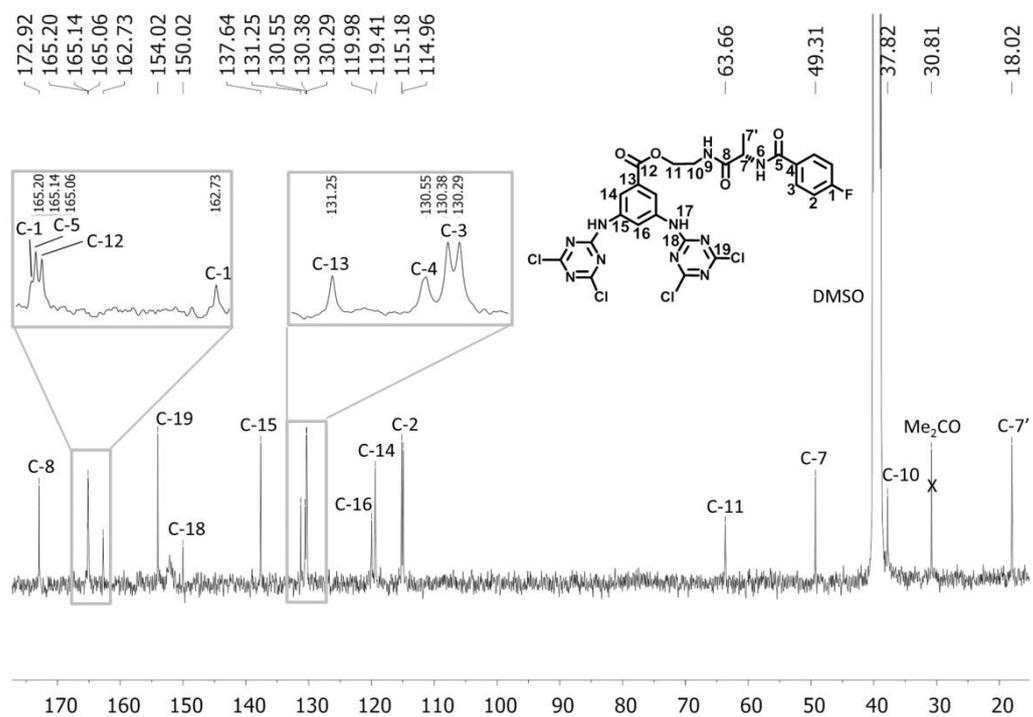


Figura 7.38 Espectro de RMN ^{13}C de **182** em DMSO-d_6 .

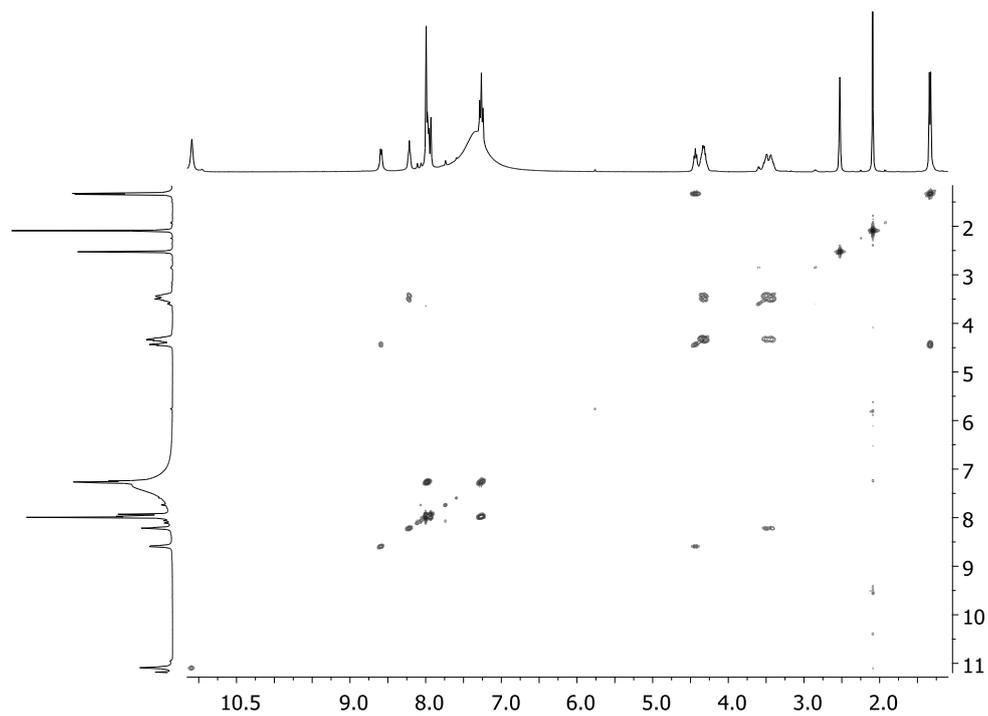


Figura 7.39 Espectro 2D de COSY de **182** em DMSO-d₆.

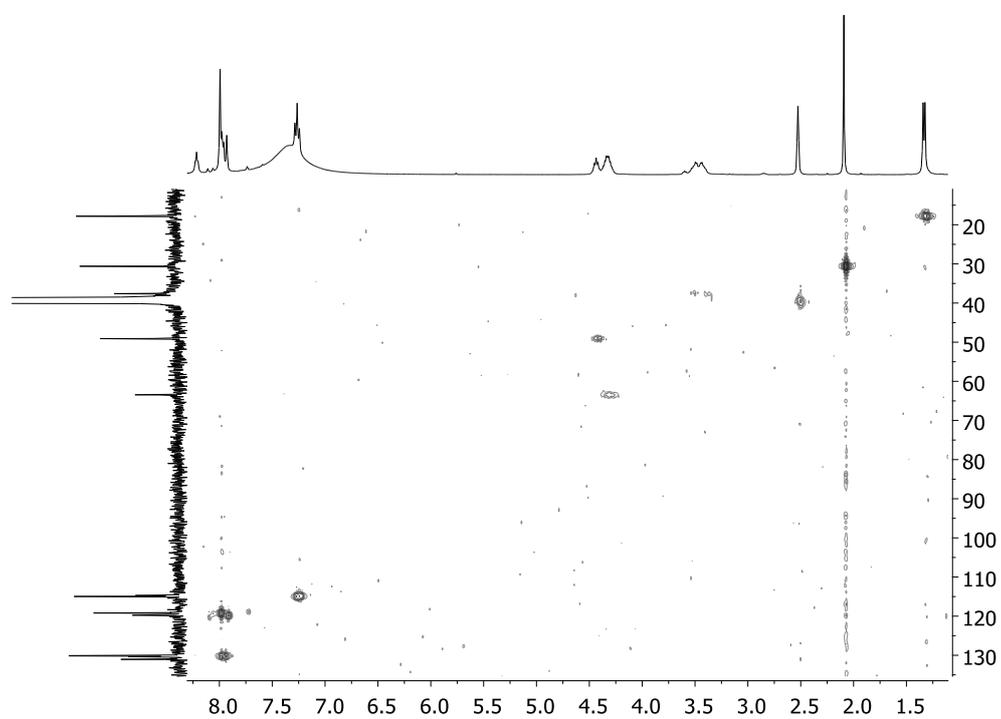


Figura 7.40 Espectro 2D de HMQC de **182** em DMSO-d₆.

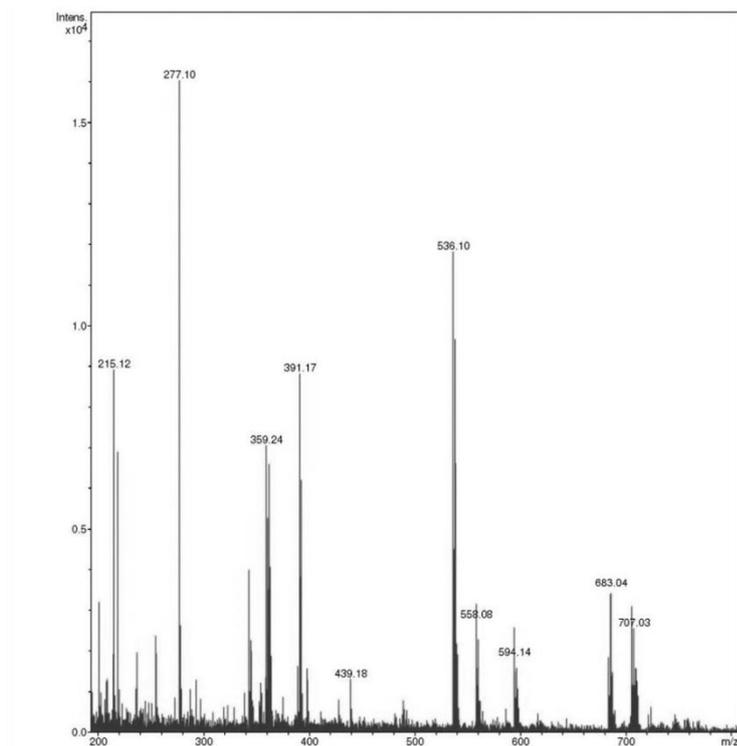
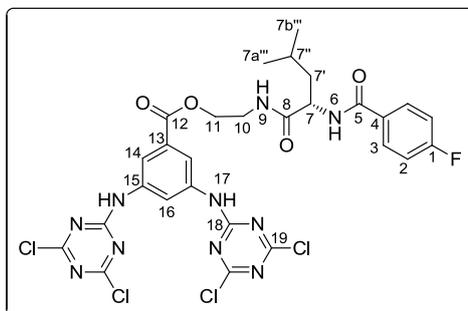


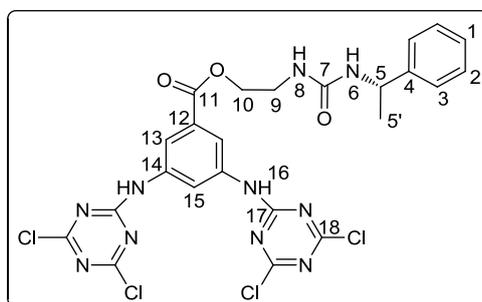
Figura 7.41 Espectro de ESI/MS de **182**.



3,5-bis((4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzoato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)-4-metilpentanamido)etilo (204).⁸ Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **182** adicionou-se cloreto cianúrico **168** (261 mg, 1,42 mmol) em THF (7,2 mL) a uma mistura de **203** (307 mg, 0,71 mmol) e DIPEA (0,31 mL, 1,79 mmol) em THF (2,7 mL). Tentou-se purificar o resíduo obtido por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura *n*-hexano/acetato de etilo/(metanol-NH₄OH 9:1) 30:20:1, tendo sido recuperado um sólido impuro que foi lavado e recristalizado com uma mistura de

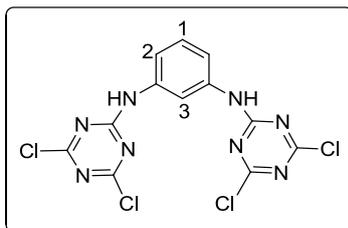
acetona, diclorometano, éter etílico e *n*-hexano em várias proporções. O produto **204** não foi obtido puro.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 11,44 (s, 2H, NH-17), 8,47 (d, ³J = 7,9 Hz, 1H, NH-6), 8,20 – 8,13 (m, 2H, H-16, NH-9), 8,10 (d, ⁴J = 1,6 Hz, 2H, H-14), 7,96 – 7,88 (m, 2H, H-3), 7,28 – 7,19 (m, 2H, H-2), 4,51 – 4,50 (m, 1H, H-7), 4,37 – 4,24 (m, 2H, H-11), 3,54 – 3,31 (m, H-10, H₂O), 1,69 – 1,44 (m, 3H, H-7', H-7''), 0,87 – 0,74 (m, 3H, H-7a''', H-7b''').



3,5-bis((4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzoato de (S)-2-(3-(1-feniletil)ureído)etilo (216).⁸ Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para as sínteses de **182** e **204** adicionou-se cloreto cianúrico **168** (751 mg, 4,10 mmol) em THF (21,7 mL) a uma mistura de **215** (702 mg, 2,05 mmol) e DIPEA (0,89 mL, 5,13 mmol) em THF (8,0 mL). Tentou-se purificar o resíduo obtido por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura *n*-hexano/acetato de etilo/(metanol-NH₄OH 9:1) 30:10:1, tendo sido recuperado um sólido impuro que foi lavado e recristalizado com uma mistura de acetona e diclorometano em várias proporções. O produto **216** não foi obtido puro.

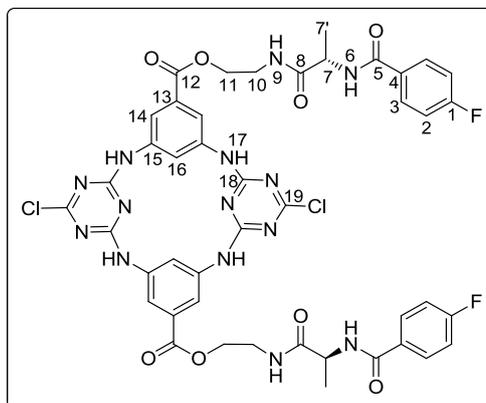
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 2H, NH-16), 8,04 (d, ⁴J = 1,9 Hz, 2H, H-13), 7,90 (t, ⁴J = 1,9 Hz, 1H, H-15), 7,31 – 7,22 (m, 4H, H-2, H-3), 7,20 – 7,13 (m, 1H, H-1), 4,72 (q, ³J = 7,0 Hz, 1H, H-5), 4,30 – 4,20 (m, 2H, H-10), 3,44 – 3,28 (m, 2H, H-9), 1,28 (d, ³J = 7,0 Hz, 3H, H-5').



***N*¹,*N*³-bis(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina (171).**⁸ Seguindo o procedimento utilizado para o trímero **182**, adicionou-se uma solução de benzeno-1,3-diamina (**169**, 1,00 g, 9,25 mmol) e DIPEA (4,0 mL, 23,11 mmol) em THF (46 mL) a uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**168**, 3,41g, 18,5 mmol) em THF (62 mL) O produto foi purificado por cromatografia em coluna eluída com gradiente de uma mistura de ciclohexano/acetona 4:1 (v/v) a acetona, seguido de recristalização de acetona e *n*-hexano. **171** (2,99 g) foi obtido com um rendimento de 81% sob a forma de um sólido branco.

¹H RMN (400,13 MHz, C₃D₆O): δ 8,18 (t, ⁴J = 2,2 Hz, 1H, H-3), 7,62 (dd, ³J = 8,0 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, 2H, H-2), 7,48 (t, ³J = 8,0 Hz, 1H, H-1).

7.3.1.7 MACROCICLOS DISSUBSTITUÍDOS



Macrociclo A₂. A uma solução de DIPEA (0,63 mL, 3,62 mmol) em acetona (307 mL) à temperatura de refluxo foram adicionadas em simultâneo, através de ampolas isobáricas, soluções de **181** (581 mg, 1,50 mmol) e de **182** (1025 mg, 1,50 mmol) em acetona (134 mL cada) durante 14 h. Após sete dias de reação evaporou-se o solvente a pressão reduzida até cerca de 1/3 do volume inicial, filtrando-se de seguida o sólido em suspensão, o qual

foi lavado subsequentemente com acetona fria (23 mL). O macrociclo **A**₂ (868 mg) foi obtido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo com um rendimento de 58%.

$[\alpha]_D^{20} +1,65$ ($c = 0,020$; DMSO); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3452 (NH), 1716 (C=O éster), 1636 (C=O amida), 1558 (NH e NC amida), 1506 (CC Ar), 1457 (CC alif), 1232 (CF), 798 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,17 (s, 4H, H-17), 8,50 (d, ³*J* = 7,2 Hz, 2H, NH-6), 8,10 (t, ³*J* = 5,7 Hz, 2H, NH-9), 7,98 (d, ⁴*J* = 1,8 Hz, 4H, H-14), 7,95 – 7,89 (m, 4H, H-3), 7,41 (t, ⁴*J* = 1,8 Hz, 2H, H-16), 7,26 – 7,18 (m, 4H, H-2), 4,40 (quint, ⁴*J* = 7,2 Hz, 2H, H-7), 4,32 – 4,21 (m, 4H, H-11), 3,53 – 3,30 (m, 4H, H-10), 1,28 (d, ³*J* = 7,2 Hz, 6H, H-7'); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172,7 (C-8), 168,3 (C-19), 165,1 (C-5), 164,8 (C-12), 164,5 (C-18), 163,9 (d, ¹*J*_{F-C(ipso)} = 248,6 Hz, C-1), 138,3 (C-15), 130,6 (C-13), 130,5 (d, ⁴*J*_{F-C(para)} = 2,9 Hz, C-4), 130,2 (d, ³*J*_{F-C(meta)} = 9,0 Hz, C-3), 123,5 (C-16), 119,8 (C-14), 114,9 (d, ²*J*_{F-C(orto)} = 21,7 Hz, C-2), 63,4 (C-11), 49,1 (C-7), 37,7 (C-10), 17,9 (C-7'); **ESI/MS** *m/z* (%): 999 (100) [M³⁵Cl₂ + H]⁺, 1001 (65) [M³⁵Cl³⁷Cl + H]⁺, 1003 (12) [M³⁷Cl₂ + H]⁺, 1021 (36) [M³⁵Cl₂ + Na]⁺, 1023 (25) [M³⁵Cl³⁷Cl + Na]⁺, 1027 (4) [M³⁷Cl₂ + Na]⁺, 1037 (18) [M³⁵Cl₂ + K]⁺, 1039 (8) [M³⁵Cl³⁷Cl + K]⁺, 1041 (2) [M³⁷Cl₂ + K]⁺.

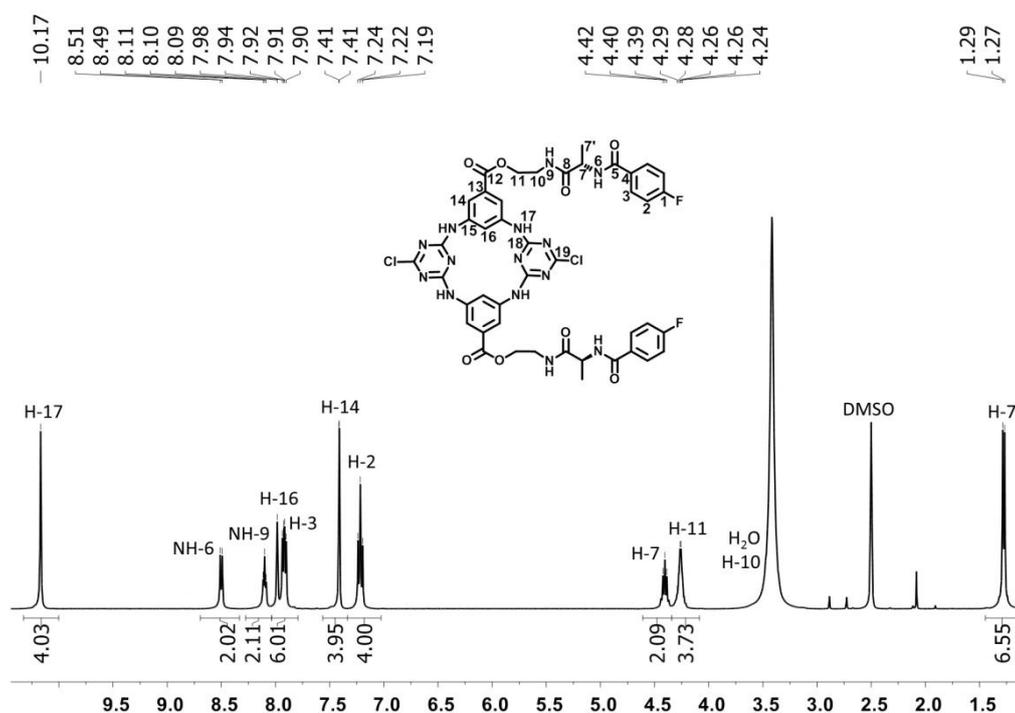


Figura 7.42 Espectro de RMN ¹H do macrociclo **A**₂ em DMSO-*d*₆.

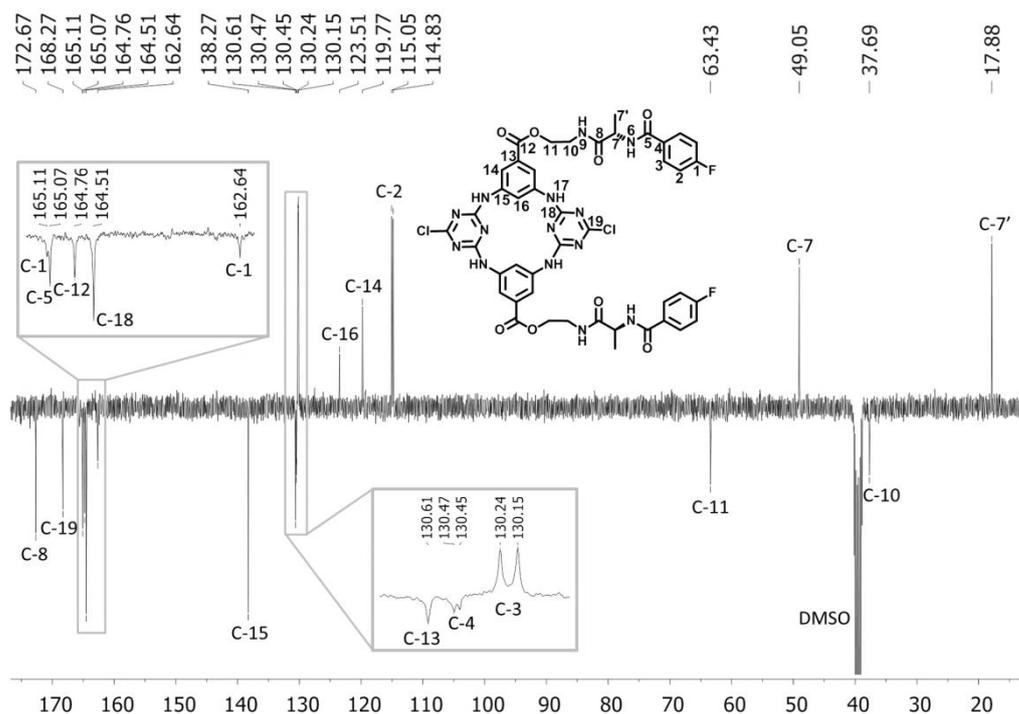


Figura 7.43 Espectro de RMN ^{13}C APT do macrociclo A_2 em DMSO-d_6 .

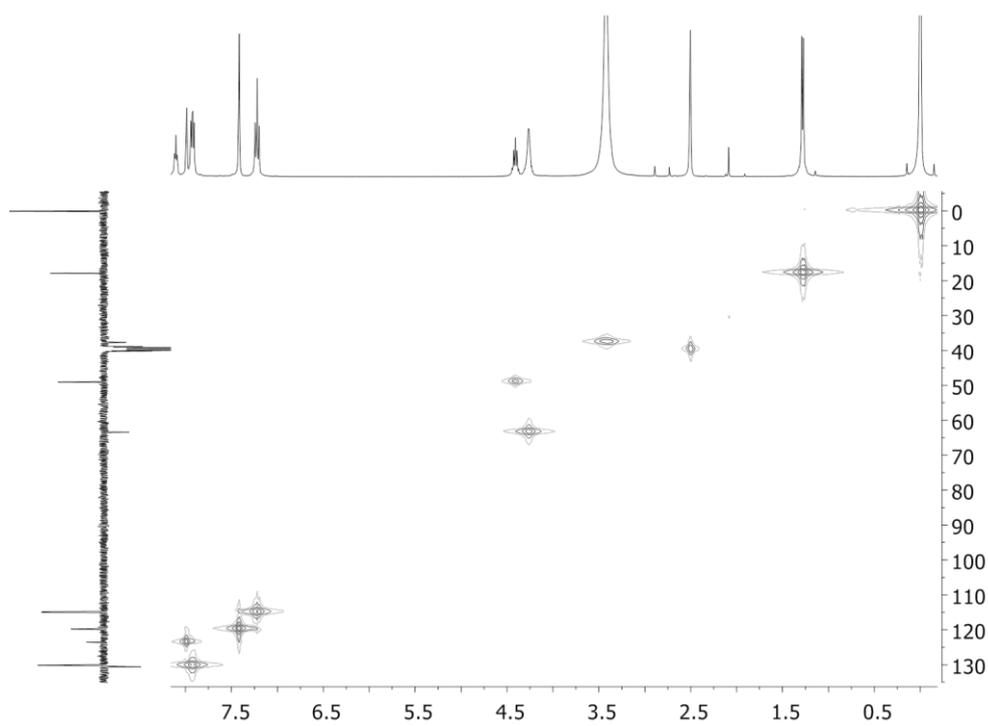


Figura 7.44 Espectro 2D de HMQC do macrociclo A_2 em DMSO-d_6 .

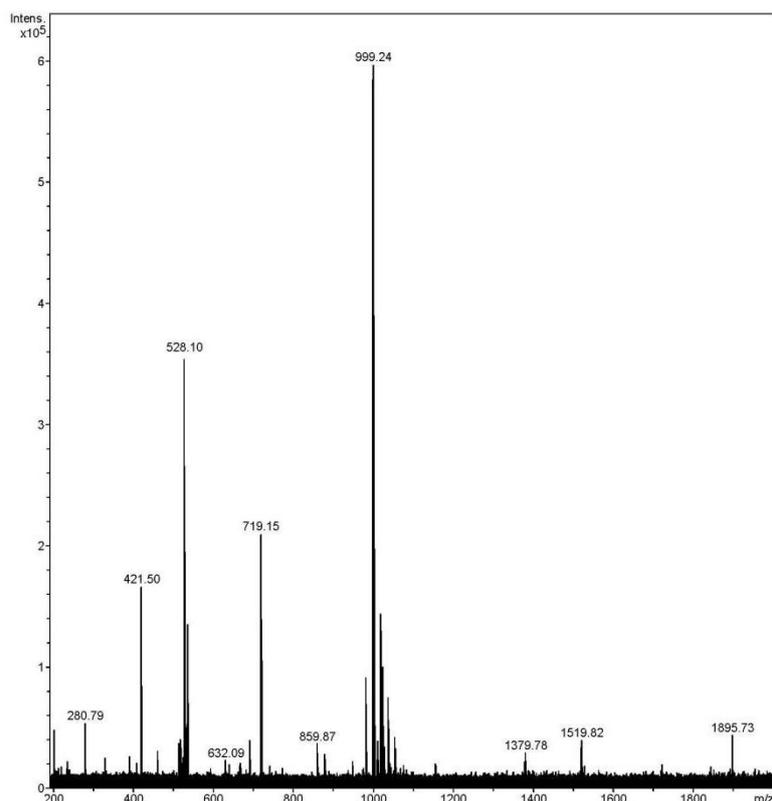
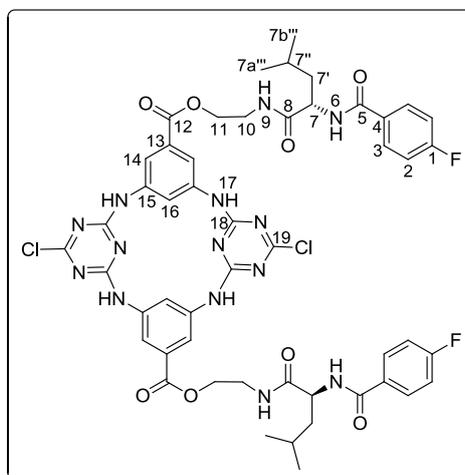


Figura 7.45 Espectro de ESI/MS do macrociclo A₂.



Macrociclo L₂. Seguindo um procedimento idêntico para a síntese do macrociclo A₂ foram adicionadas simultaneamente soluções de **203** (139 mg, 0,32 mmol) e **204** (235 mg, 0,32 mmol) em acetona (28 mL) a uma solução de DIPEA (0,14 mL, 0,80 mmol) em acetona (65 mL). Após filtração e lavagem com acetona fria obteve-se um sólido amarelo que foi recristalizado de dimetilformamida e acetona. Da solução precipitou um sólido

branco extremamente fino que foi recolhido por decantação cuidadosa do solvente com o auxílio de uma pipeta. O macrociclo **L**₂ (137 mg) foi obtido com um rendimento de 41%.

$[\alpha]_D^{20} +27,51$ ($c = 0,019$; DMSO); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3414, 3237 (NH), 3077 (CH Ar), 2955 (CH alif), 1725 (C=O éster), 1636 (C=O amida), 1617, 1501 (CC Ar), 1541 (NH e NC amida), 1457 (CC alif), 1223 (CF), 806 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,14 (s, 4H, H-17), 8,42 (d, ³*J* = 8,1 Hz, 2H, NH-6), 8,12 (t, ³*J* = 5,6 Hz, 2H, NH-9), 7,98 (d, ⁴*J* = 1,8 Hz, 4H, H-14), 7,94 – 7,88 (m, 4H, H-3), 7,40 (t, ⁴*J* = 1,8 Hz, 2H, H-16), 7,25 – 7,17 (m, 4H, H-2), 4,45 – 4,37 (m, 2H, H-7), 4,32 – 4,20 (m, 4H, H-11), 3,48 – 3,27 (m, 4H, H-10), 1,64 – 1,40 (m, 6H, H-7', H7''), 0,81 – 0,72 (m, 12H, H-7a''', H-7b'''); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172,6 (C-8), 168,3 (C-19), 165,3 (C-5), 164,7 (C-12), 164,6 (C-18), 163,9 (d, ¹*J*_{F-C(ipso)} = 248,8 Hz, C-1), 138,3 (C-15), 130,6 (d, ⁴*J*_{F-C(para)} = 2,7 Hz, C-4), 130,5 (C-13), 130,2 (d, ³*J*_{F-C(meta)} = 6,9 Hz, C-3), 123,6 (C-16), 119,8 (C-14), 115,0 (d, ²*J*_{F-C(orto)} = 21,2 Hz, C-2), 63,4 (C-11), 52,0 (C-7), 40,4 (C-7'), 37,6 (C-10), 24,4 (C-7''), 22,8, 21,3 (C-7a''', C-7b'''); **ESI/MS** *m/z* (%): 1083 (46) [M³⁵Cl₂ + H]⁺, 1085 (28) [M³⁵Cl³⁷Cl + H]⁺, 1087 (6) [M³⁷Cl₂ + H]⁺, 1105 (100) [M³⁵Cl₂ + Na]⁺, 1107 (66) [M³⁵Cl³⁷Cl + Na]⁺, 1109 (5) [M³⁷Cl₂ + Na]⁺, 1121 (27) [M³⁵Cl₂ + K]⁺, 1123 (13) [M³⁵Cl³⁷Cl + K]⁺, 1125 (4) [M³⁷Cl₂ + K]⁺.

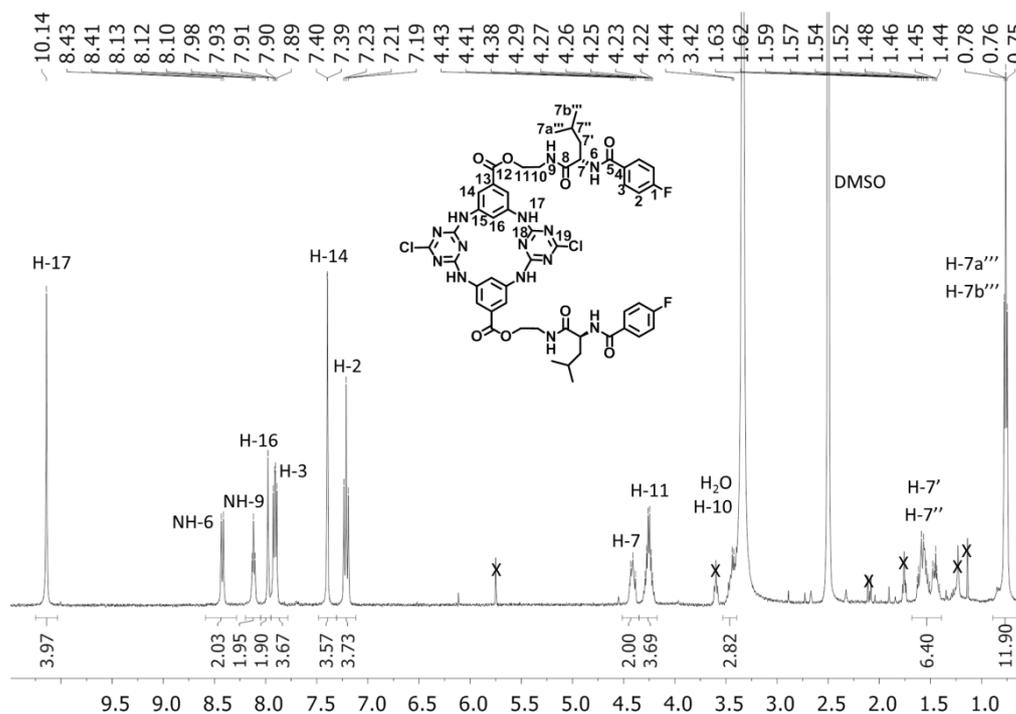


Figura 7.46 Espectro de RMN ¹H do macrociclo **L**₂ em DMSO-*d*₆.

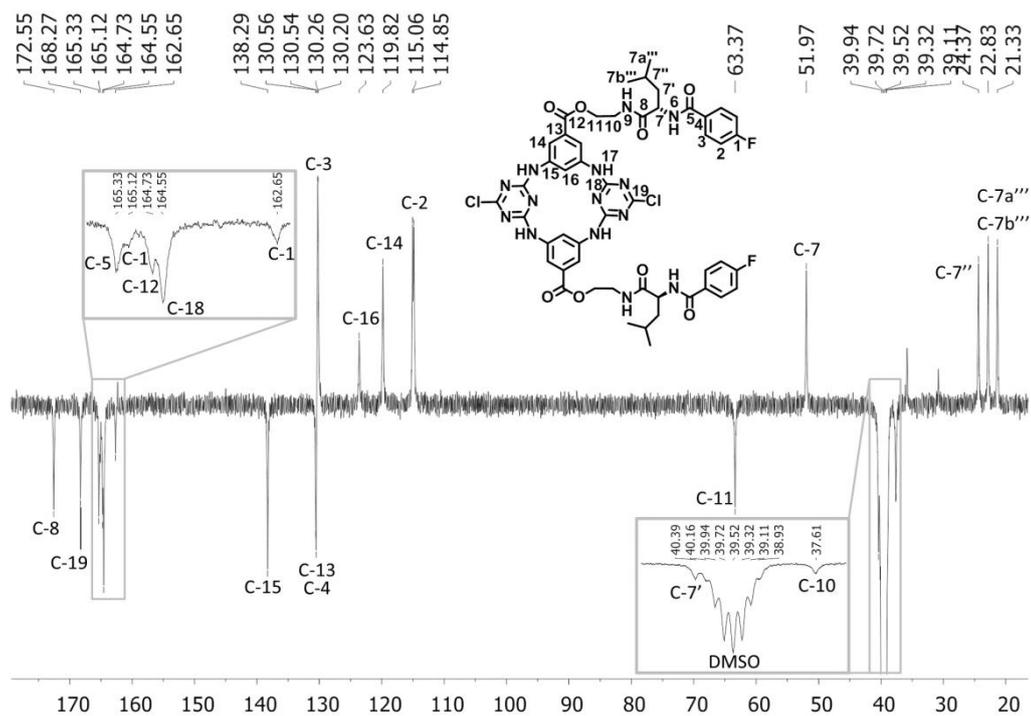


Figura 7.47 Espectro de RMN ^{13}C APT do macrociclo L_2 em DMSO-d_6 .

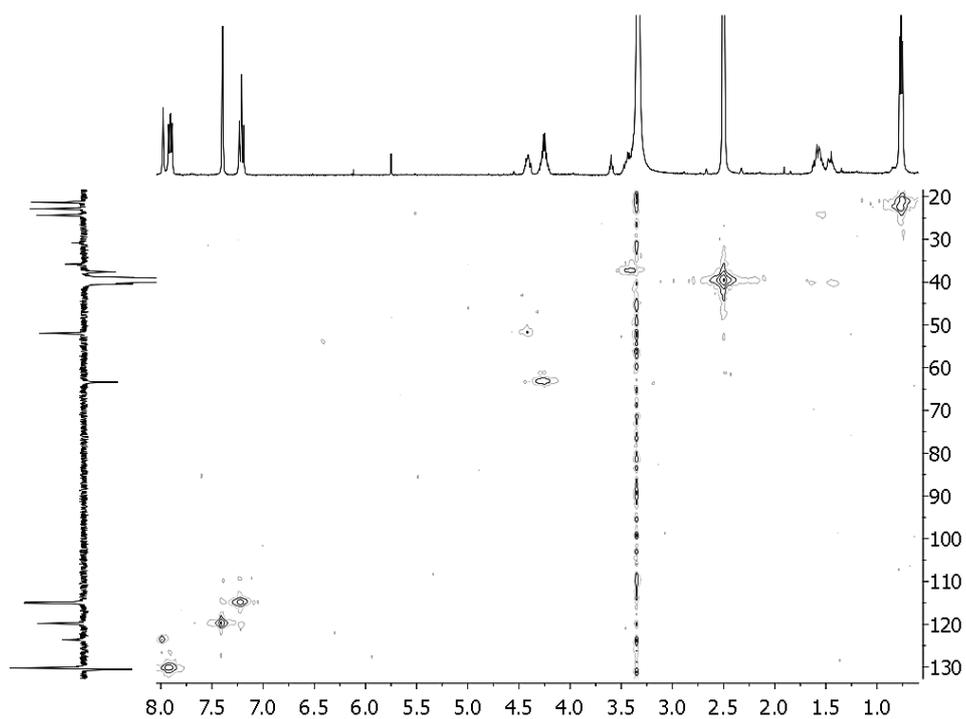


Figura 7.48 Espectro 2D de HMQC do macrociclo L_2 em DMSO-d_6 .

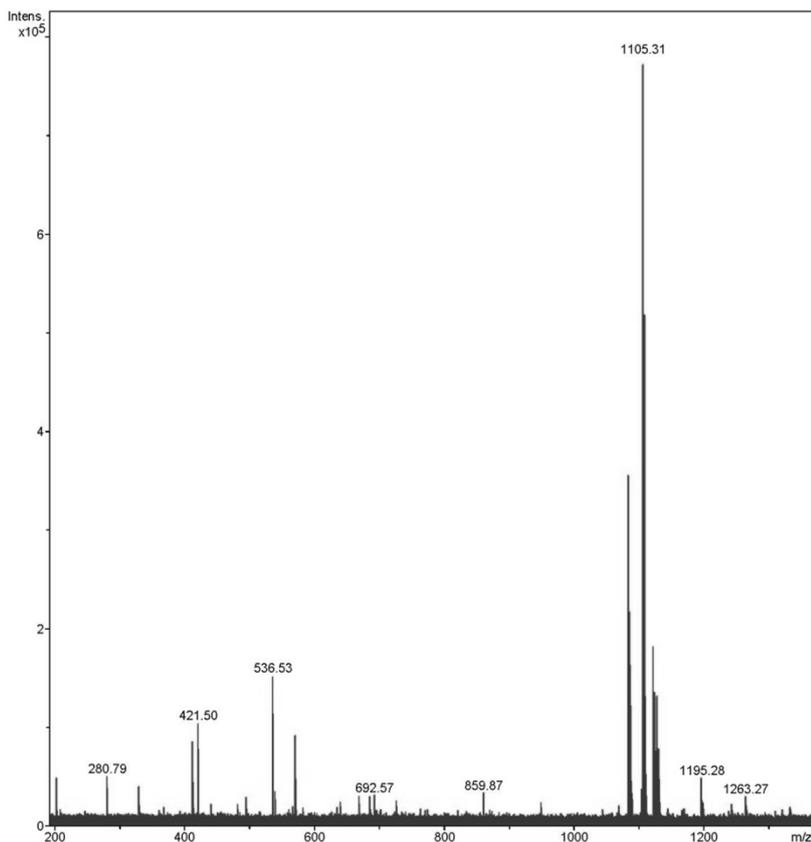
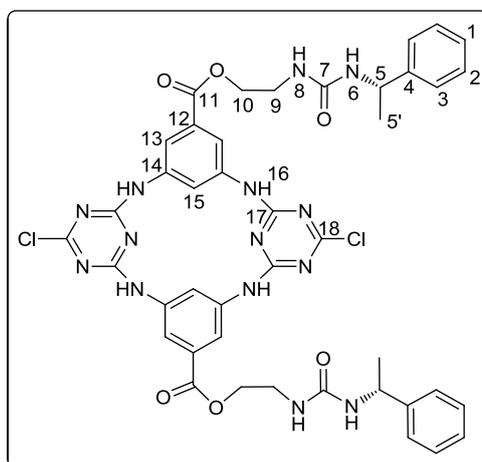


Figura 7.49 Espectro de ESI/MS do macrociclo L₂.



Macrociclo U₂. Seguindo um procedimento idêntico para a síntese do macrociclo **A₂** foram adicionadas soluções de **215** (113 mg, 0,33 mmol) e **216** (211 mg, 0,33 mmol) em acetona (28 mL) a uma solução de DIPEA (0,144 mL, 0,83 mmol) em acetona (66 mL). O macrociclo **U₂** foi isolado com 51 % rendimento após filtração e lavagem com acetona.

$[\alpha]_D^{20} +98,76$ ($c = 0,018$; DMSO); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3308 (NH), 3087, 3028 (C-H Ar), 2974 (CH alif), 1719 (C=O éster), 1622 (C=O ureia), 1557 (C-N-H ureia), 1444 (CC alif), 1227 (C-N), 1025 (C-O éster), 883, 801, 768, 701 (C-H Ar); **RMN ^1H** (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 10,19 (s, 4H, H-16), 7,97 (t, $^4J = 1,8$ Hz, 2H, H-15), 7,41 (d, $^4J = 1,8$ Hz, 4H, H-13), 7,26 – 7,18 (m, 8H, H-2, H-3), 7,14 (td, $^3J = 6,9$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, 2H, H-1), 6,40 (d, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, NH-6), 5,95 (t, $^3J = 5,7$ Hz, 2H, NH-8), 4,68 (quint, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, H-5), 4,24 – 4,16 (m, 4H, H-10), 3,41 – 3,27 (m, 4H, H-9), 1,24 (d, $^3J = 7,3$ Hz, 6H, H-5'); **RMN ^{13}C** (100,61 MHz, CDCl_3): δ 168,3 (C-18), 164,7 (C-11), 164,6 (C-17), 157,2 (C-7), 145,7 (C-4), 138,3 (C-14), 130,6 (C-12), 128,2 (C-2), 126,4 (C-1), 125,7 (C-3), 123,9 (C-15), 119,9 (C-13), 64,7 (C-10), 48,6 (C-5), 38,3 (C-9), 23,3 (C-5'); **HR-ESI/MS** m/z : calculado para $[\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_6 + \text{H}]^+$, 907,27051; observado, 907,26710; $|\text{erro}| = 3,75$ ppm; 907,27 (100) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 909,27 (76) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 911,26 (16) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 929,25 (9) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 931,25 (6) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$, 933,26 (3) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 1813,52 (2) $[\text{2M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$.

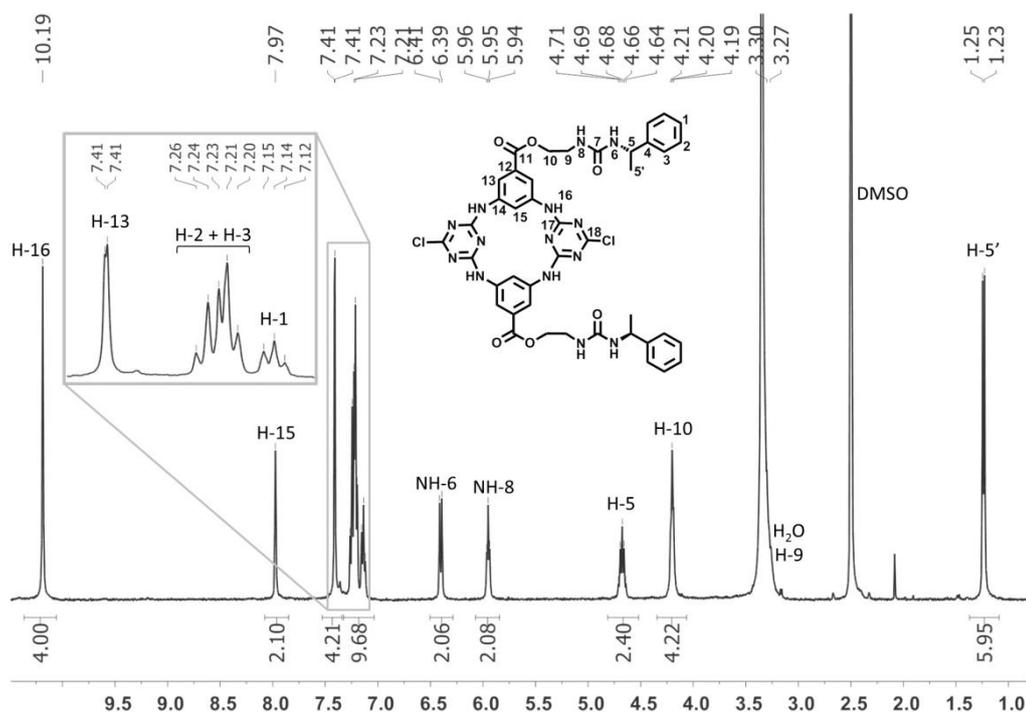


Figura 7.50 Espectro de RMN ^1H do macrociclo **U₂** em DMSO- d_6 .

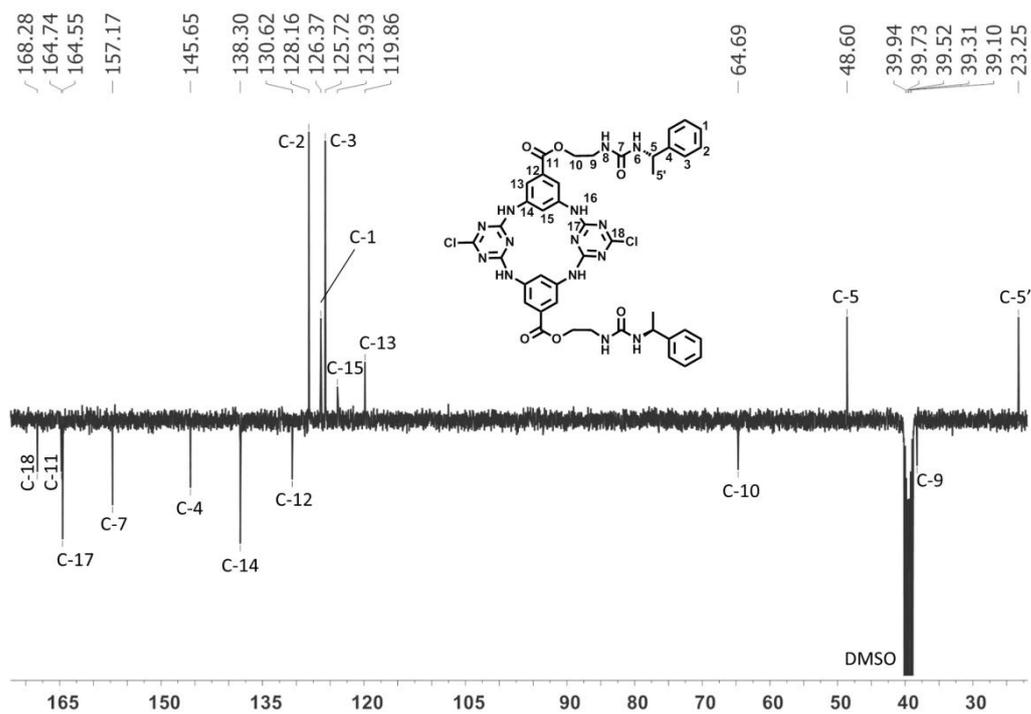


Figura 7.51 Espectro de RMN ¹³C APT do macrociclo **U₂** em DMSO-d₆.

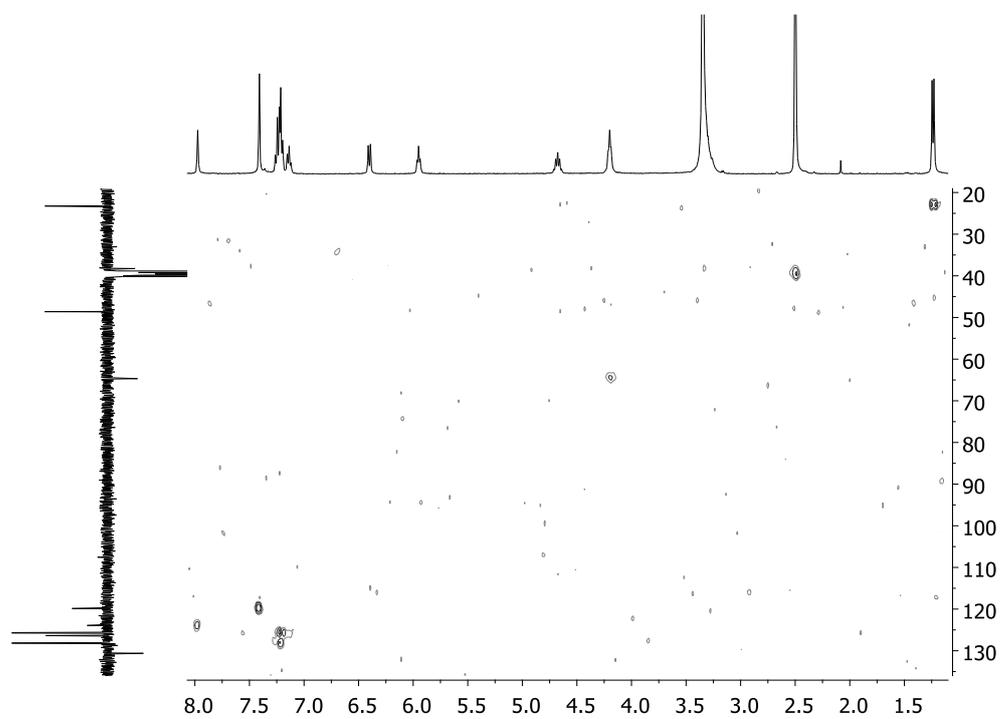


Figura 7.52 Espectro 2D de HMQC do macrociclo **U₂** em DMSO-d₆.

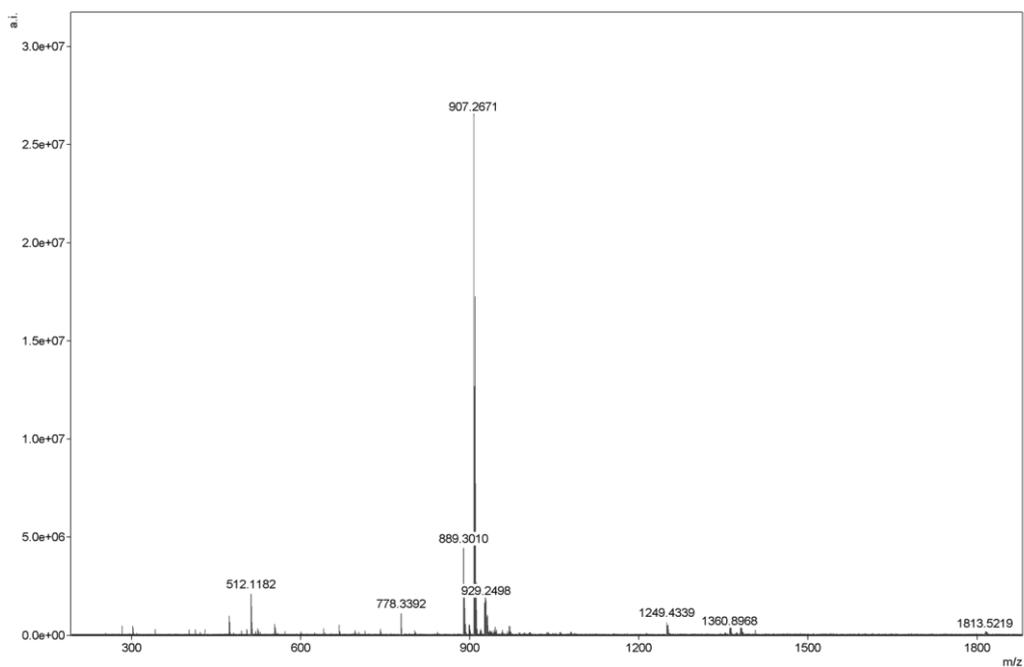


Figura 7.53 Espectro de HR-ESI/MS do macrociclo U_2 .

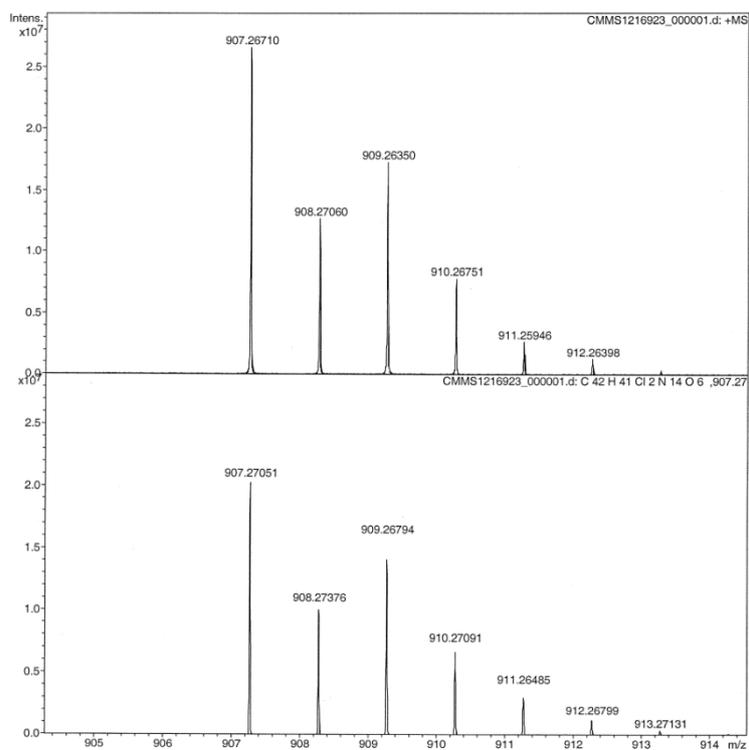
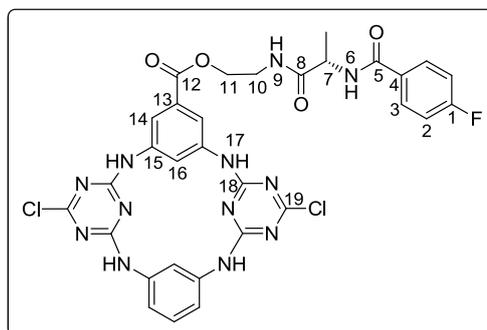


Figura 7.54 Distribuição isotópica do íon $[M + H]^+$ no espectro HR-ESI/MS do macrociclo U_2 .

7.3.1.8 MACROCICLOS MONOSSUBSTITUÍDOS



Macrociclo A₁. Seguindo um procedimento idêntico ao descrito para a síntese do macrociclo **A₂**, foram adicionadas soluções de **181** (324 mg, 0,83 mmol) e **171** (336 mg, 0,83 mmol) ambas em acetona (73 mL cada), a uma solução de DIPEA (0,35 mL, 2,08 mmol) em acetona (168 mL) durante 3 h. O sólido em suspensão do macrociclo **A₁** foi filtrado após 7 dias de reacção, tendo sido obtido com 38 % de rendimento (227 mg) sob a forma de um sólido branco.

$[\alpha]_D^{20} +3,78$ ($c = 0,022$; DMSO); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3233 (NH), 3076 (CH Ar), 2976 (CH alif), 1722 (C=O éster), 1630 (C=O amida), 1590, 1500 (CC Ar), 1544 (NH e NC amida), 1456 (CC alif), 1289 (NC amida), 1223 (CF), 806 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN ¹H** (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 10,11 (s, 2H, H-17), 10,04 (s, 2H, H-21), 8,50 (d, $^3J = 7,3$ Hz, 1H, NH-6), 8,09 (t, $^3J = 5,7$ Hz, 1H, NH-9), 7,99 (d, $^4J = 1,9$ Hz, 2H, H-14), 7,95 – 7,89 (m, 2H, H-3), 7,75 (t, $^4J = 1,8$ Hz, 1H, H-25), 7,41 (t, $^4J = 1,9$ Hz, 1H, H-16), 7,27 – 7,19 (m, 3H, H-2, H-24), 6,81 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, 2H, H-23), 4,41 (quint, $^4J = 7,3$ Hz, 1H, H-7), 4,32 – 4,21 (m, 2H, H-11), 3,50 – 3,30 (m, 2H, H-10), 1,28 (d, $^3J = 7,3$ Hz, 3H, H-7'); **RMN ¹³C** (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 172,7 (C-8), 168,1 (C-19), 164,8 (C-12), 164,5 (C-20), 164,3 (C-18), 163,9 (d, $^1J_{F-C(\text{ipso})} = 248,5$ Hz, C-1), 138,4 (C-15), 137,8 (C-22), 130,6 (C-13), 130,5 (d, $^4J_{F-C(\text{para})} = 2,8$ Hz, C-4), 130,1 (d, $^3J_{F-C(\text{meta})} = 9,0$ Hz, C-3), 128,9 (C-24), 123,3 (C-16), 119,6 (C-14), 119,0 (C-23), 118,5 (C-25), 114,9 (d, $^2J_{F-C(\text{orto})} = 21,7$ Hz, C-2), 63,4 (C-11), 49,0 (C-7), 37,7 (C-10), 17,9 (C-7'); **ESI/MS** m/z (%): 719 (100) $[M^{35}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 721 (54) $[M^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 723 (6) $[M^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 741 (8) $[M^{35}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 743 (4) $[M^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$, 745 (2) $[M^{37}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 757 (5) $[M^{35}\text{Cl}_2 + \text{K}]^+$, 759 (3) $[M^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{K}]^+$, 761 (1) $[M^{37}\text{Cl}_2 + \text{K}]^+$,

1437 (10) $[2M^{35}Cl_4 + H]^+$, 1439 (15) $[2M^{35}Cl_3^{37}Cl + H]^+$, 1441 (9) $[2M^{35}Cl_2^{37}Cl_2 + H]^+$, 1443 (3) $[2M^{35}Cl^{37}Cl_3 + H]^+$, 1459 (8) $[2M^{35}Cl_4 + Na]^+$.

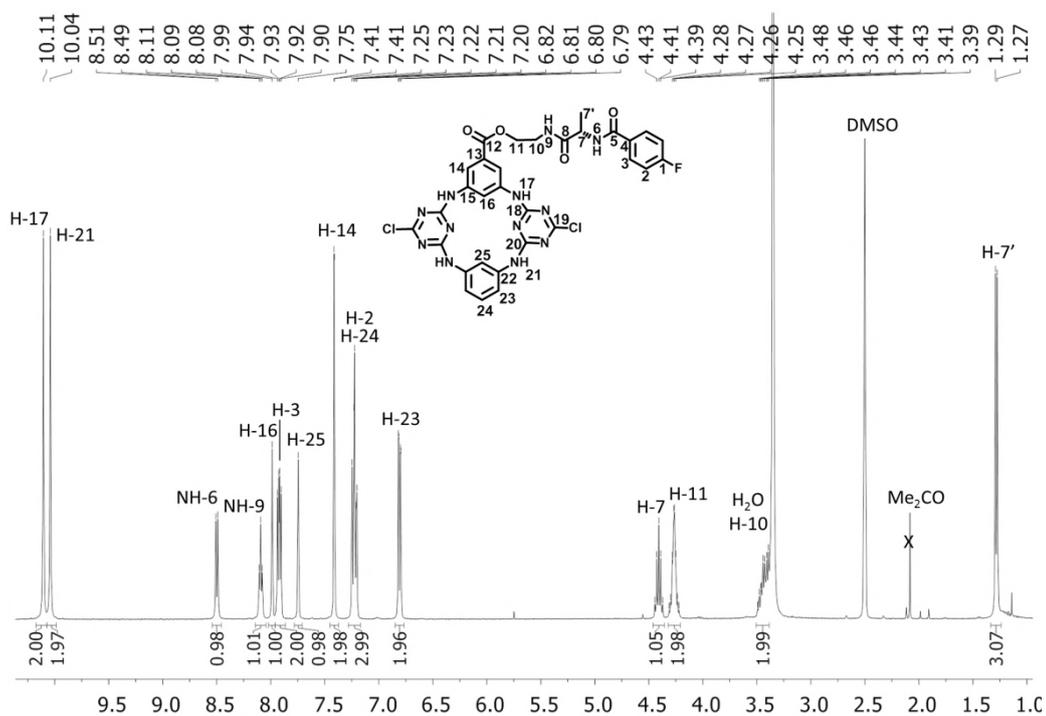


Figura 7.55 Espectro de RMN 1H do macrociclo A_1 .

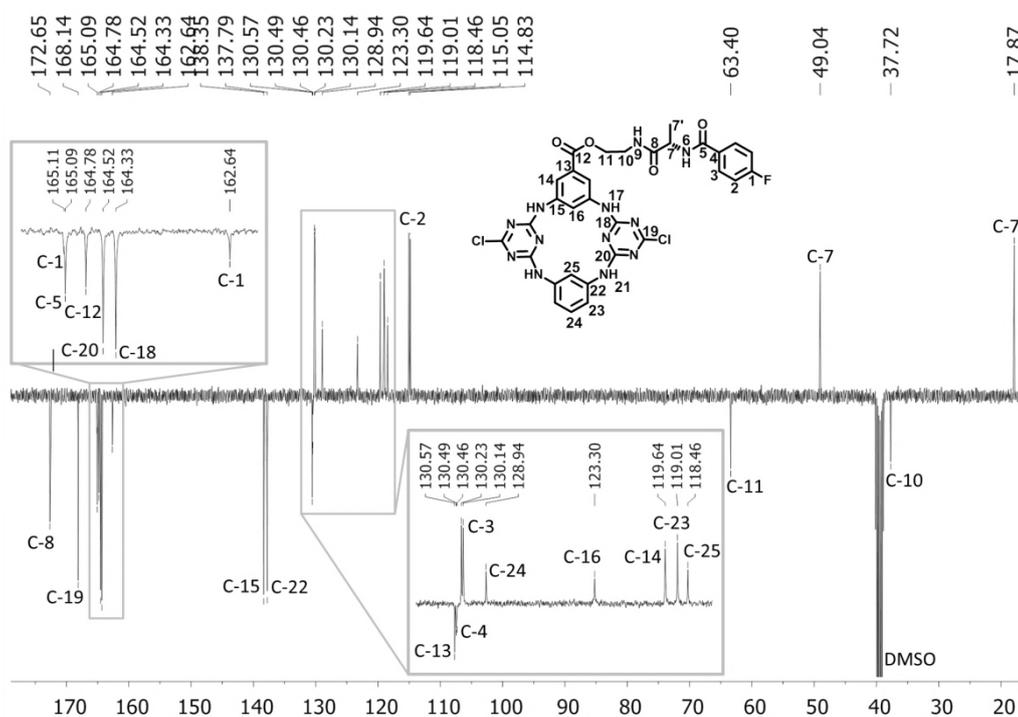


Figura 7.56 Espectro de RMN ^{13}C APT do macrociclo A_1 .

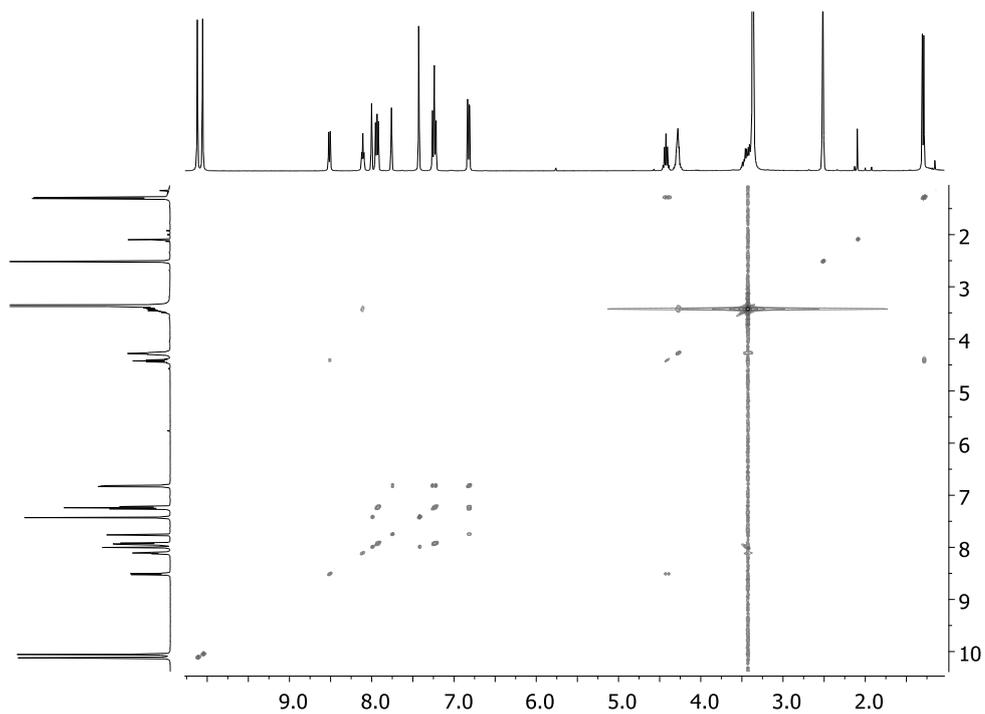


Figura 7.57 Espectro 2D de COSY do macrociclo A_1 .

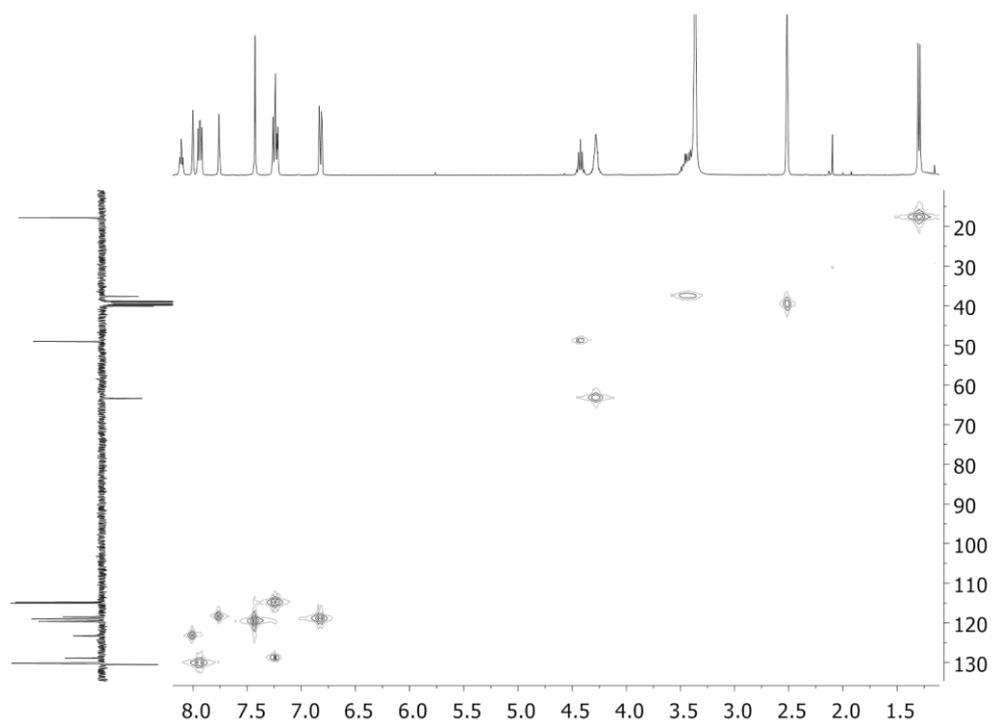


Figura 7.58 Espectro 2D de HMQC do macrociclo A_1 .

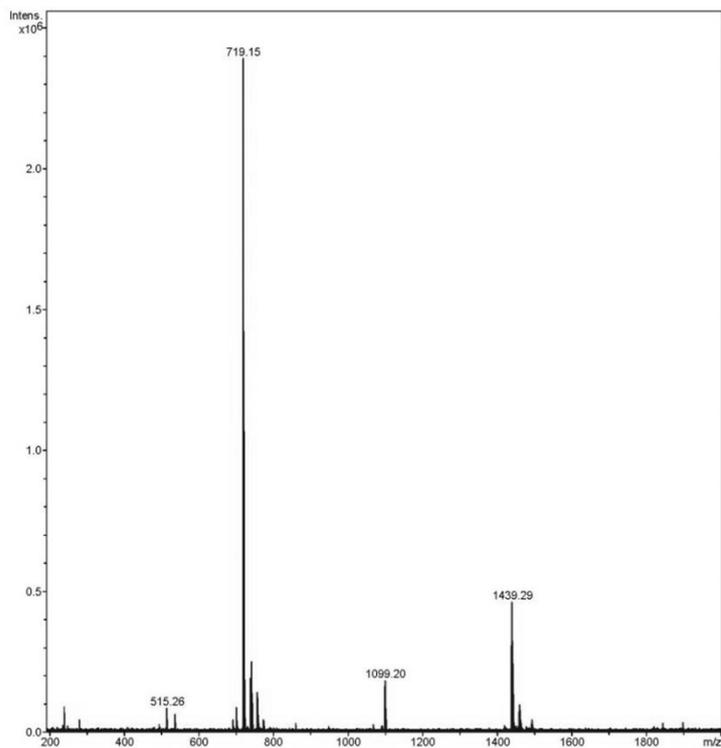
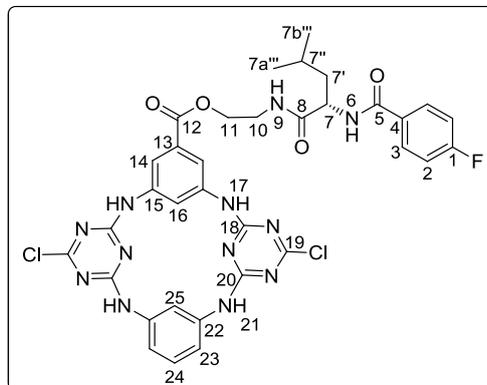


Figura 7.59 Espectro de ESI/MS do macrociclo **A₁**.



Macrociclo L₁. Seguindo um procedimento idêntico para a síntese do macrociclo **A₂** foram adicionadas soluções de **203** (196 mg, 0,46 mmol) e **171** (186 mg, 0,46 mmol) em acetona (40 mL) a uma solução de DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol) em acetona (93 mL). Após precipitação do produto por evaporação do solvente até 1/3 do volume inicial, o restante solvente foi decantado cuidadosamente uma vez que o sólido entupia os filtros de placa porosa. O sólido branco foi lavado com acetona e o processo de decantação foi repetido. **L₁** foi obtido como um sólido branco extremamente fino com um rendimento de 20%.

$[\alpha]_D^{20} +61,09$ ($c = 0,019$; DMSO); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3403, 3301 (NH), 1716 (C=O éster), 1670 (C=O amida), 1587, 1495 (CC Ar), 1557 (NH e NC amida), 1466 (CC alif), 1229 (CF), 797 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN ^1H** (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 10,09 (s, 2H, H-17), 10,03 (s, 2H, H-21), 8,45 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, NH-6), 8,14 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, NH-9), 7,97 (d, $^4J = 1,6$ Hz, 2H, H-14), 7,95 – 7,89 (m, 2H, H-3), 7,74 (t, $^3J = 1,6$ Hz, 1H, H-25), 7,41 (t, $^4J = 1,6$ Hz, 1H, H-16), 7,25 – 7,18 (m, 3H, H-2, H-24), 6,81 (dd, $^3J = 8,1$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 2H, H-23), 4,47 – 4,38 (m, 1H, H-7), 4,32 – 4,20 (m, 2H, H-11), 3,50 – 3,30 (m, 2H, H-10), 1,65 – 1,40 (m, 3H, H-7', H7''), 0,81 – 0,74 (m, 6H, H-7a''', H-7b'''); **RMN ^{13}C** (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 172,6 (C-8), 168,2 (C-19), 165,4 (C-5), 164,8 (C-12), 164,6 (C-20), 164,4 (C-18), 164,0 (d, $^1J_{\text{F-C(ipso)}} = 248,5$ Hz, C-1), 138,4 (C-15), 137,8 (C-22), 130,6 (C-13), 130,5 (d, $^4J_{\text{F-C(para)}} = 2,8$ Hz, C-4), 130,2 (d, $^3J_{\text{F-C(meta)}} = 9,0$ Hz, C-3), 129,0 (C-24), 123,7 (C-16), 119,8 (C-14), 119,0 (C-23), 118,5 (C-25), 115,0 (d, $^2J_{\text{F-C(orto)}} = 21,7$ Hz, C-2), 63,4 (C-11), 52,0 (C-7), 40,4 (C-7'), 37,7 (C-10), 24,4 (C-7''), 22,9, 21,3 (C-7a''', C-7b'''); **ESI/MS m/z** (%): 761 (100) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 763 (60) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 765 (9) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 783 (97) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 785 (64) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$, 799 (86) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{K}]^+$, 801 (67) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{K}]^+$, 803 (14) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{K}]^+$, 1521 (7) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_4 + \text{H}]^+$, 1523 (10) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 1525 (6) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 1527 (3) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3 + \text{H}]^+$, 1543 (9) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_4 + \text{Na}]^+$, 1545 (12) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$, 1547 (8) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 1549 (4) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3 + \text{Na}]^+$, 1559 (3) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_4 + \text{K}]^+$, 1561 (5) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl} + \text{K}]^+$, 1563 (3) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2 + \text{K}]^+$.

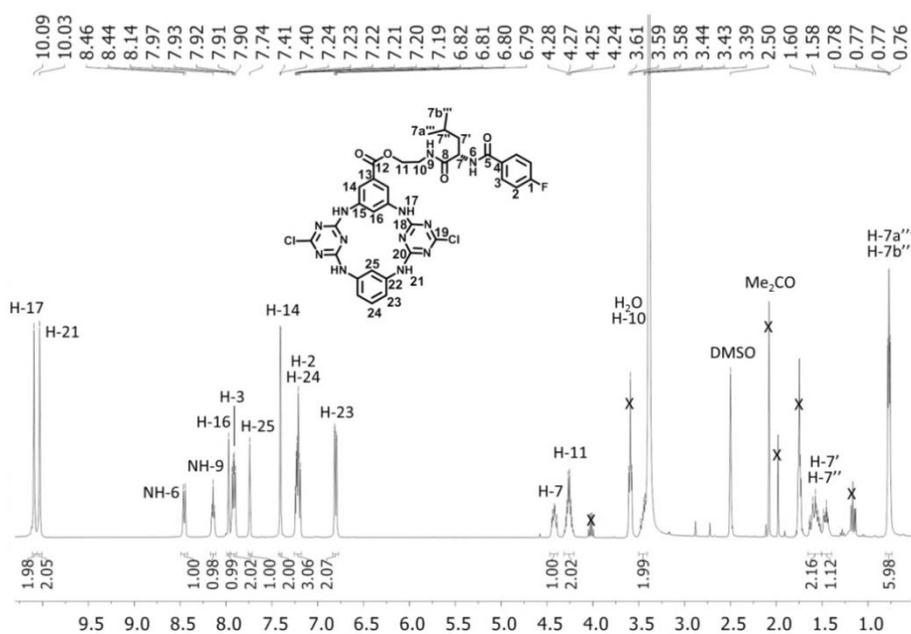


Figura 7.60 Espectro de RMN ^1H do macrociclo L_1 em DMSO- d_6 .

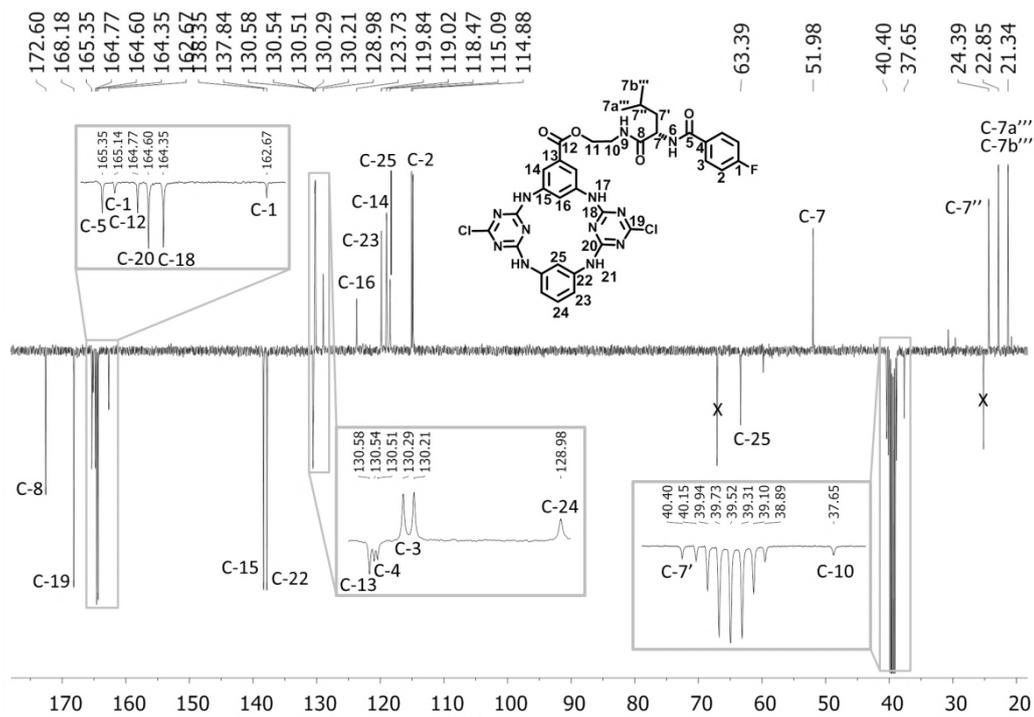


Figura 7.61 Espectro de RMN ^{13}C APT do macrociclo **L1** em DMSO-d_6 .

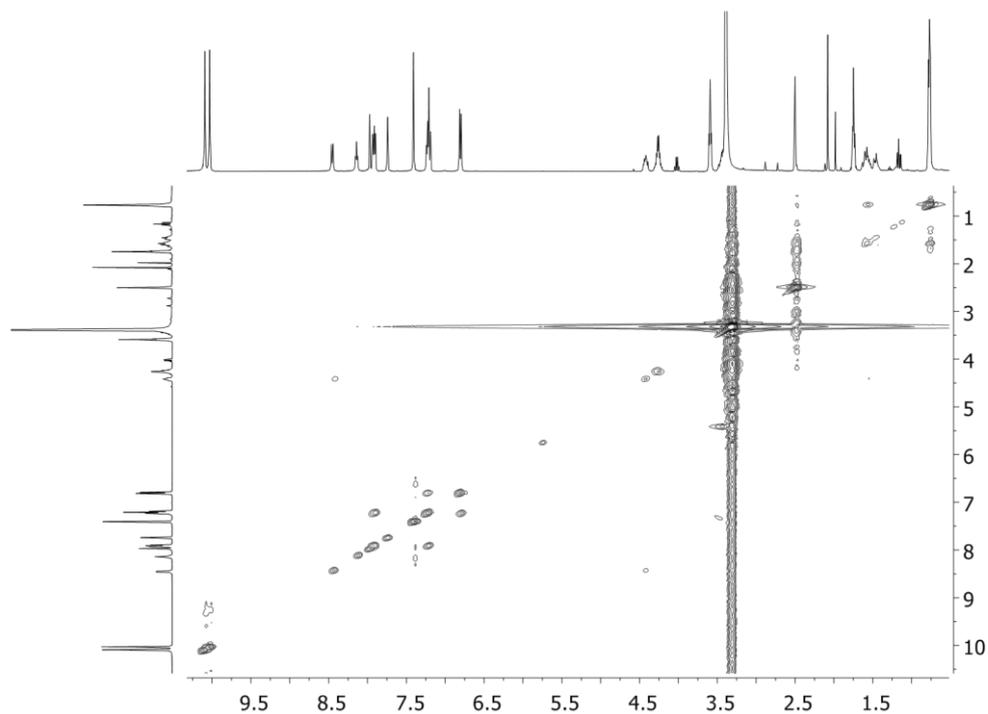


Figura 7.62 Espectro 2D de COSY do macrociclo **L1** em DMSO-d_6 .

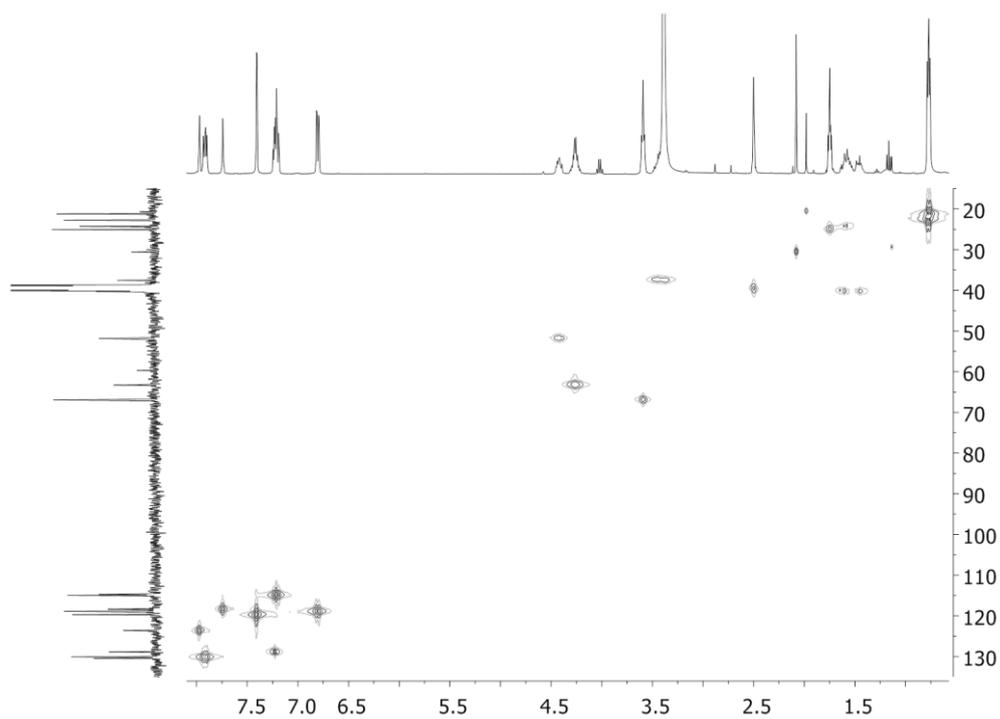


Figura 7.63 Espectro 2D de HMQC do macrociclo L_1 em $DMSO-d_6$.

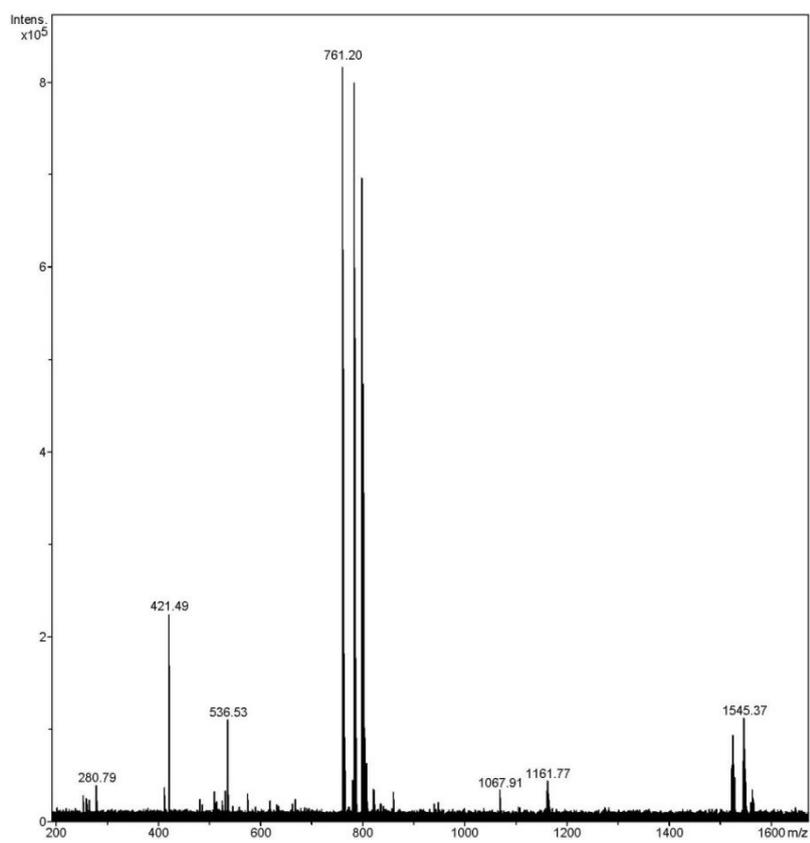
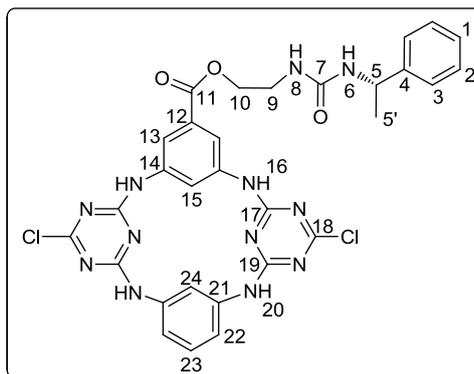


Figura 7.64 Espectro de ESI/MS do macrociclo L_1 .



Macrociclo U₁. Seguindo um procedimento idêntico para a síntese do macrociclo **A₂** foram adicionadas soluções de **215** (216 mg, 0,63 mmol) e **171** (254 mg, 0,63 mmol) em acetona (55 mL) a uma solução de DIPEA (0,275 mL, 1,58 mmol) em acetona (128 mL). O macrociclo **U₁** (259 mg) foi isolado por filtração e lavado com acetona com um rendimento de 61%.

$[\alpha]_D^{20} +65,34$ ($c = 0,019$; DMSO); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3306 (NH), 3087 (C-H Ar), 2968, 2928 (CH alif), 1721 (C=O éster), 1621 (C=O ureia), 1590, 1495 (CC Ar), 1558 (C-N-H ureia), 1467 (CC alif), 1234 (C-N), 1029 (C-O éster), 880, 800, 768, 701 (C-H Ar); **RMN ¹H** (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 10,13 (s, 2H, H-16), 10,04 (s, 2H, H-20), 7,98 (sl, 1H, H-15), 7,74 (t, $^4J = 1,6$ Hz, 1H, H-24), 7,43 (sl, 2H, H-13), 7,29 – 7,18 (m, 5H, H-2, H-3, H-23), 7,14 (td, $^3J = 6,8$ Hz, $^4J = 1,7$ Hz, 1H, H-1), 6,80 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H, H-22), 6,41 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, NH-6), 5,96 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, NH-8), 4,69 (quint, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, H-5), 4,25 – 4,17 (m, 2H, H-10), 3,41 – 3,27 (m, 2H, H-9), 1,25 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, H-5'); **RMN ¹³C** (100,61 MHz, CDCl_3): δ 168,2 (C-18), 164,8 (C-11), 164,6 (C-19), 164,3 (C-17), 157,2 (C-7), 145,6 (C-4), 138,4 (C-14), 137,8 (C-21), 130,6 (C-12), 129,0 (C-23), 128,2 (C-2), 126,4 (C-1), 125,7 (C-3), 123,7 (C-15), 119,7 (C-13), 119,0 (C-22), 118,5 (C-24), 64,6 (C-10), 48,6 (C-5), 38,3 (C-9), 23,2 (C-5'); **ESI/MS** m/z (%): 673 (100) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 675 (61) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 677 (10) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 695 (36) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 697 (22) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$, 699 (5) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 711 (9) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{K}]^+$, 713 (5) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{K}]^+$, 1345 (39) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_4 + \text{H}]^+$, 1347 (46) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 1349 (30) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 1351 (7) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3 + \text{H}]^+$, 1367 (13) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_4 + \text{Na}]^+$, 1369 (17) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$, 1371 (11) $[2\text{M}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$.

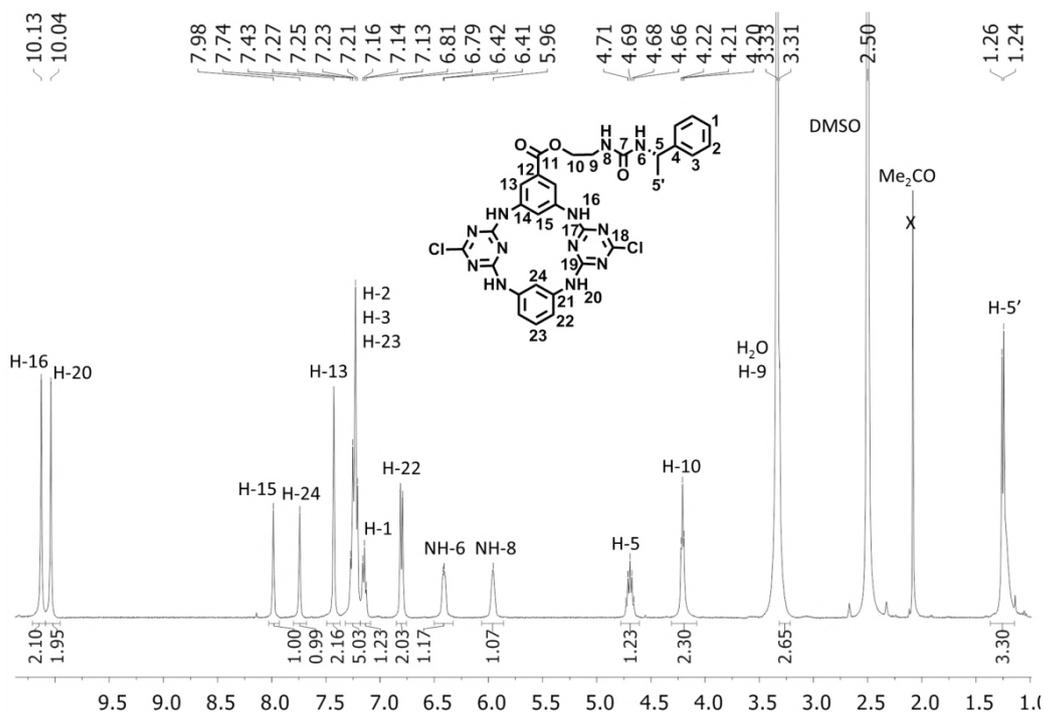


Figura 7.65 Espectro de RMN ¹H do macrociclo **U₁** em DMSO-d₆.

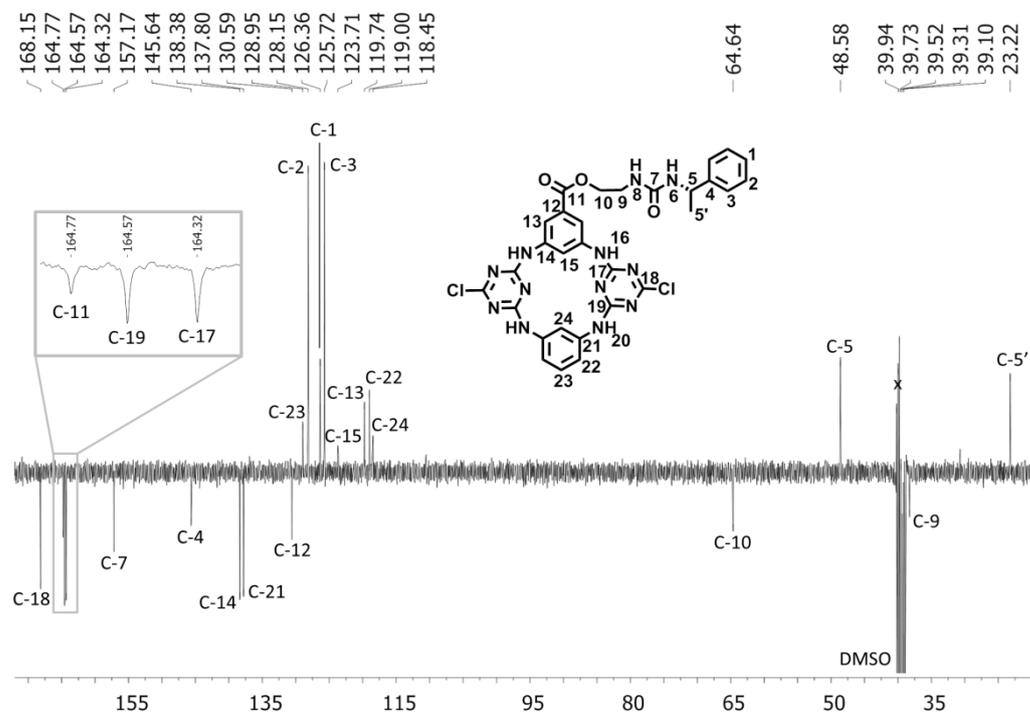


Figura 7.66 Espectro de RMN ¹³C APT do macrociclo **U₁** em DMSO-d₆.

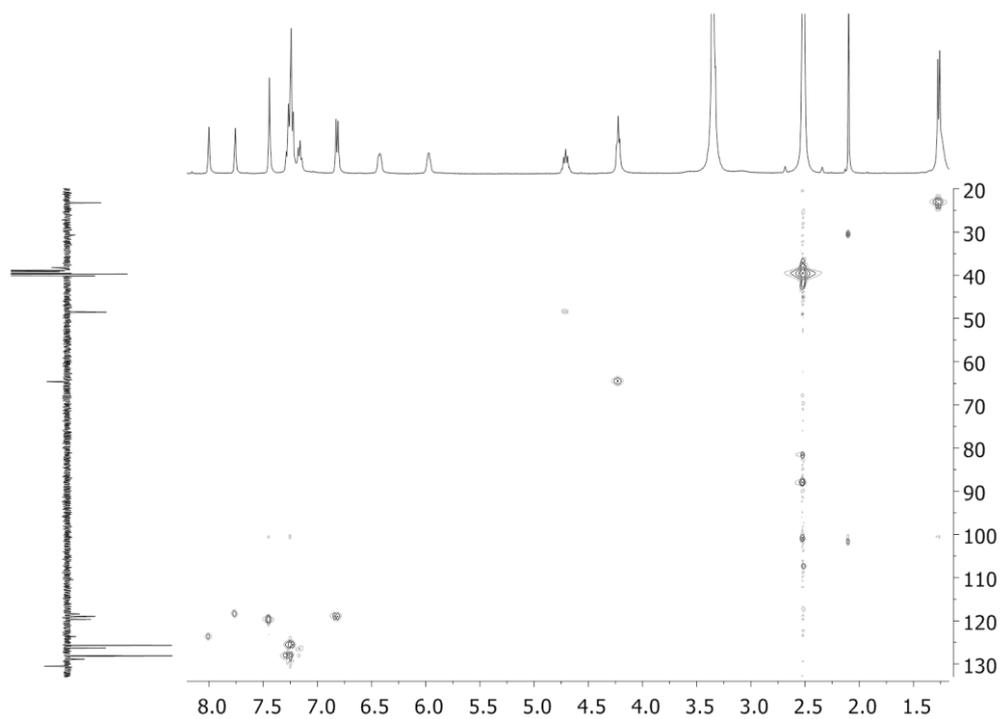


Figura 7.67 Espectro 2D de HMQC do macrociclo U_1 em $DMSO-d_6$.

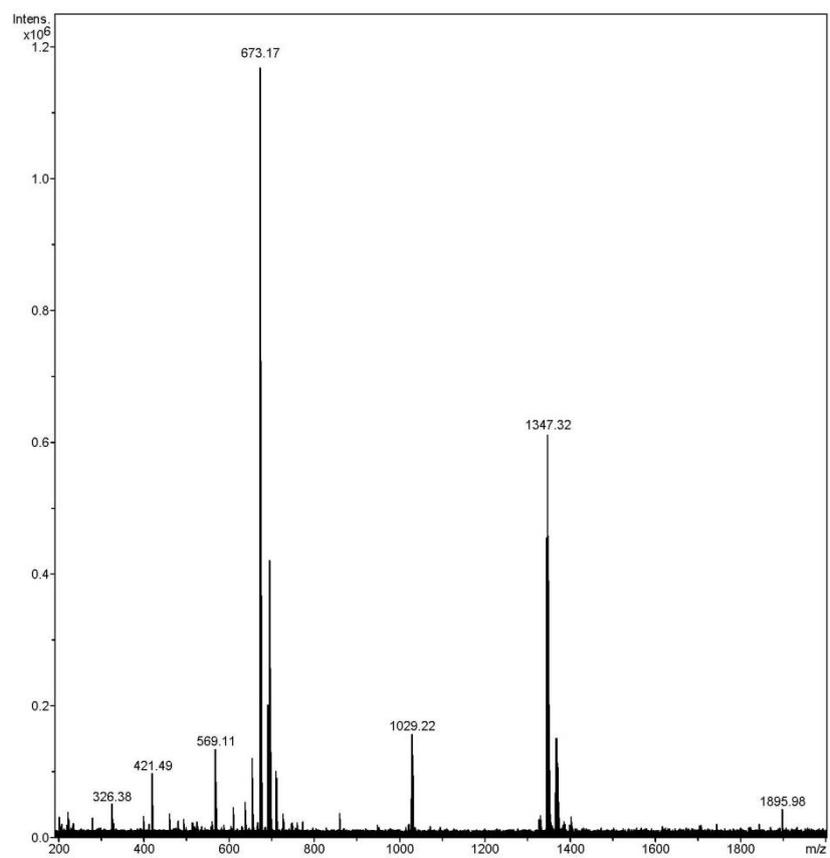
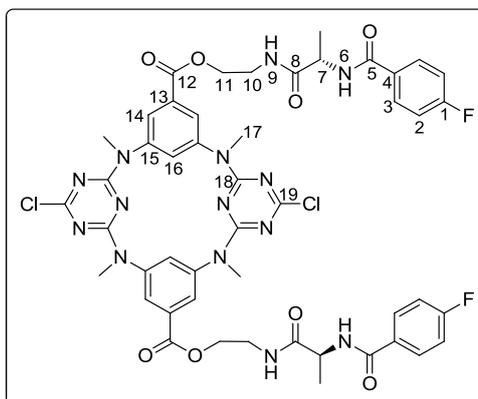


Figura 7.68 Espectro de ESI/MS do macrociclo U_1 .

7.3.1.9 MACROCICLOS METILADOS NOS ÁTOMOS DE AZOTO EM PONTE



Macrociclo A₂Me₄. *Método A:* O macrociclo A₂ (25 mg, 0,025 mmol) foi dissolvido numa mistura de dimetilcarbonato (1,0 mL, 11,88 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,015 mL, 0,10 mmol). Após 24 h sob agitação verificou-se por c.c.f. falta de reactividade dos reagentes nestas condições.

Macrociclo A₂Me₄. *Método B:* O macrociclo A₂ (25 mg, 0,025 mmol) foi dissolvido numa mistura de formaldeído 37% (0,018 mL, 0,301 mmol) e ácido fórmico (0,019 mL, 0,501 mmol). Após dois dias sob agitação a 80 °C, a solução foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio e seguidamente lavado com uma solução aquosa de NaOH a 10%. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada, tendo-se formado um sólido amarelo inidentificável.

Macrociclo A₂Me₄. *Método C:* A uma dispersão do macrociclo A₂ (312 mg, 0,313 mmol) e Cs₂CO₃ (1,632 g, 5,01 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi adicionado MeI (82 µL, 1,32 mmol). Após 20 h à temperatura ambiente foi adicionada uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (5 mL) e deixou-se sob agitação durante 15 minutos. O acetonitrilo foi evaporado a pressão reduzida e o produto subsequentemente extraído com CH₂Cl₂. O macrociclo de partida A₂ não reagido (155 mg) foi recuperado por filtração das fases orgânica e aquosa e feito reagir de novo nas mesmas condições. O crude obtido no fim das reacções em série (quatro) foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de ciclo-hexano/acetona 3:2 (v/v), tendo sido obtido 231 mg do macrociclo A₂Me₄, com um rendimento de 70%, sob a forma de um sólido branco.

$[\alpha]_D^{20} +7,98$ ($c = 0,021$; CHCl_3); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr , cm^{-1}): ν 3411 (NH), 3078 (CH Ar), 2930 (CH alif), 1726 (C=O éster), 1642 (C=O amida), 1605, 1498 (CC Ar), 1566 (NH e NC amida), 1458 (CC alif), 1273 (NC amida), 1229 (CF), 1030 (CCl), 852 (C-H Ar *p*-substituído); **RMN** ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6): δ 7,86 – 7,79 (m, 4H, H-3), 7,50 – 7,45 (m, 4H, H-14), 7,44 (t, $^3J = 5,7$ Hz, 2H, NH-9), 7,29 (d, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, NH-6), 7,11 – 7,04 (m, 4H, H-2), 6,88 (t, $^4J = 1,9$ Hz, 2H, H-16), 4,83 (quint, $^4J = 7,1$ Hz, 2H, H-7), 4,41 – 4,30 (m, 4H, H-11), 3,79 – 3,68 (m, 2H, H-10a), 3,68 – 3,57 (m, 2H, H-10b), 3,37 (s, 12H, CH_3 -17), 1,51 (d, $^3J = 7,1$ Hz, 6H, H-7'); **RMN** ^{13}C (100,61 MHz, DMSO-d_6): δ 173,0 (C-8), 169,9 (C-19), 166,2 (C-5), 165,3 (C-18), 165,2 (C-12), 164,8 (d, $^1J_{\text{F-C(ipsa)}} = 252,4$ Hz, C-1), 145,5 (C-15), 131,7 (C-16), 131,6 (C-13), 129,8 (d, $^4J_{\text{F-C(para)}} = 3,3$ Hz, C-4), 129,6 (d, $^3J_{\text{F-C(meta)}} = 8,9$ Hz, C-3), 128,1 (C-14a), 128,1 (C-14b), 115,6 (d, $^2J_{\text{F-C(orto)}} = 21,9$ Hz, C-2), 63,5 (C-11), 49,1 (C-7), 38,4 (C-10), 37,3 (C-17), 18,4 (C-7'); **HR-ESI/MS** m/z : calculado para $[\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_{14}\text{O}_8 + \text{H}]^+$, 1055,30464; observado, 1055,29326; |erro| = 10,8 ppm; **ESI/MS** m/z (%): 1055 (100) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 1057 (75) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 1059 (19) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{H}]^+$, 1077 (27) $[\text{M}^{35}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$, 1079 (20) $[\text{M}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} + \text{Na}]^+$, 1081 (2) $[\text{M}^{37}\text{Cl}_2 + \text{Na}]^+$; **ESI/MS²** (m/z 1055) m/z (%): 819 (5), 862 (100).

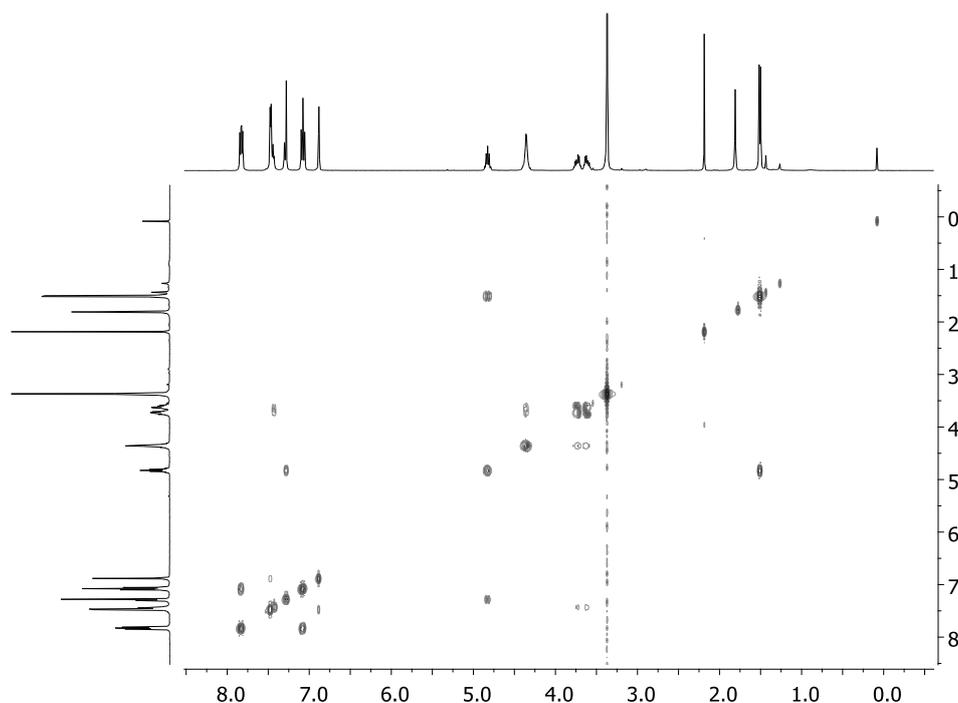


Figura 7.69 Espectro 2D de COSY do macrociclo **A₂Me₄** em CDCl_3 .

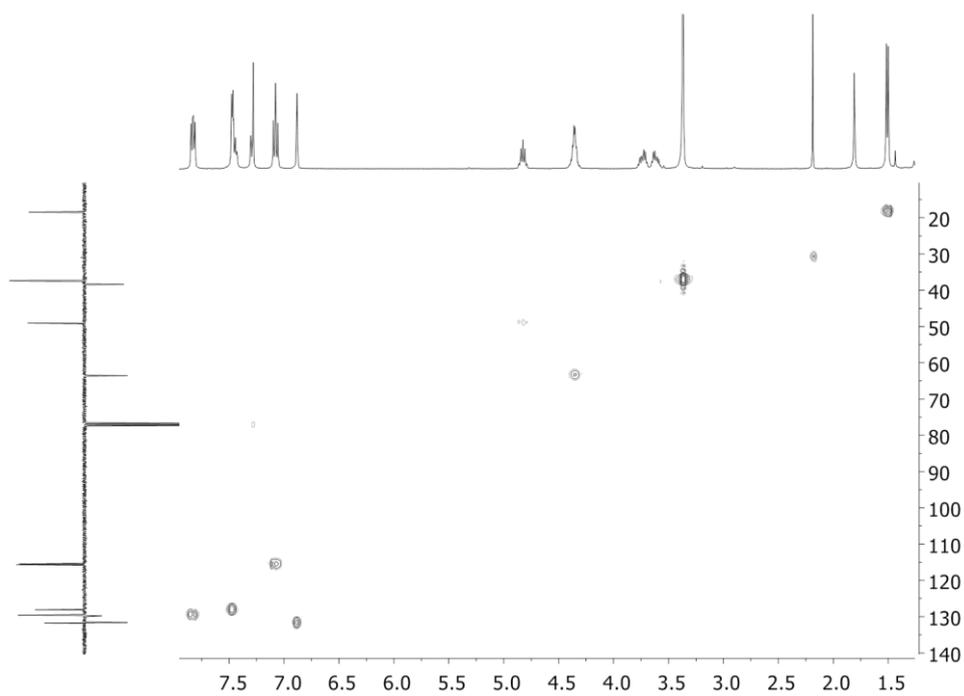


Figura 7.70 Espectro 2D de HMQC do macrociclo A_2Me_4 em $CDCl_3$.

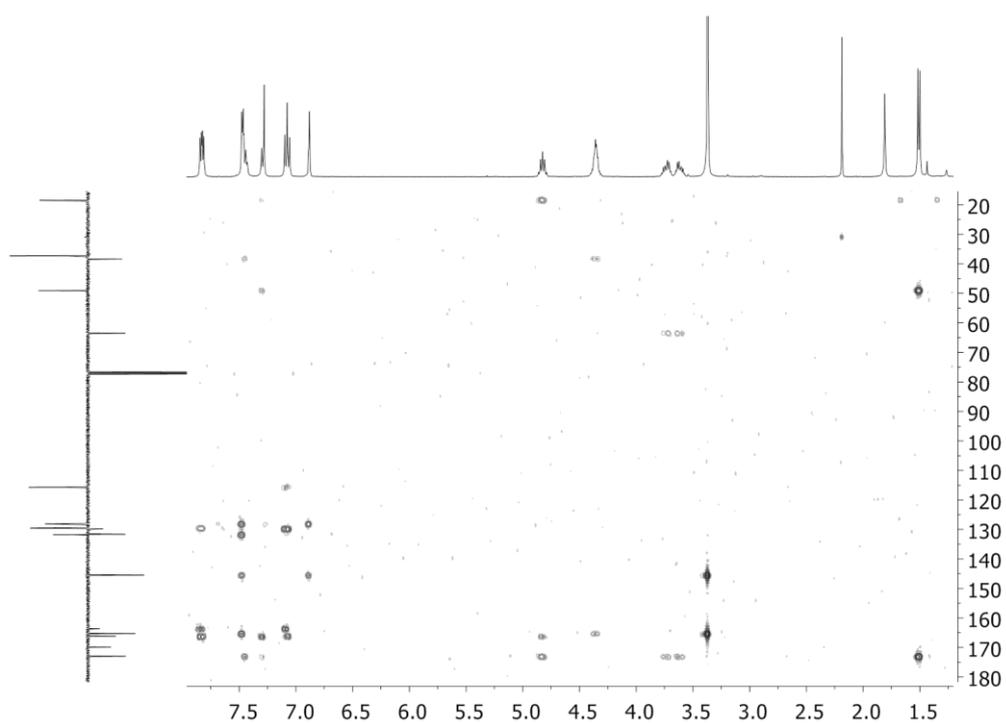


Figura 7.71 Espectro 2D de HMBC do macrociclo A_2Me_4 em $CDCl_3$.

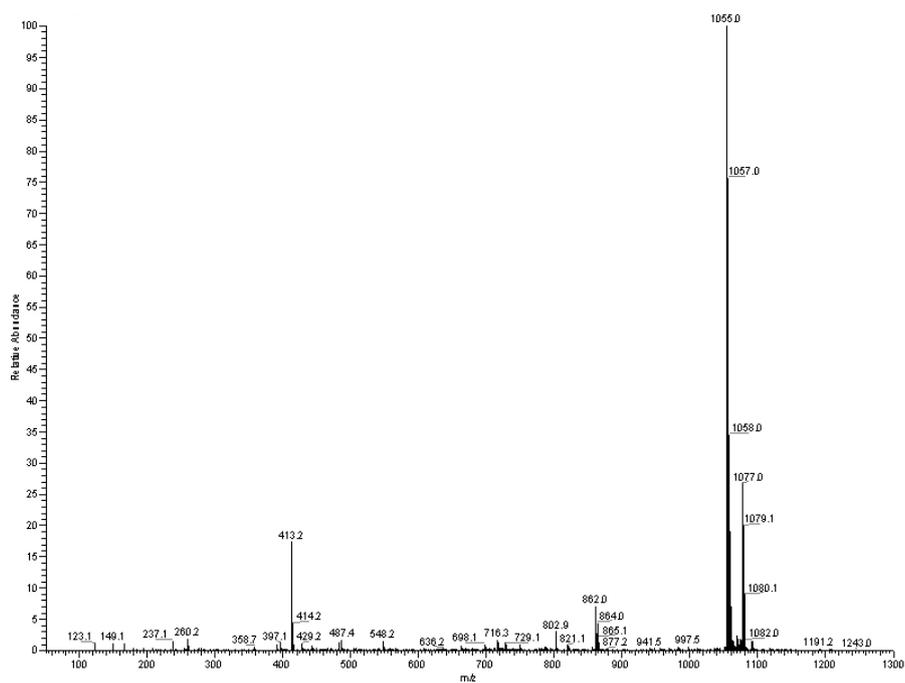


Figura 7.72 Espectro de ESI/MS do macrociclo A_2Me_4 .

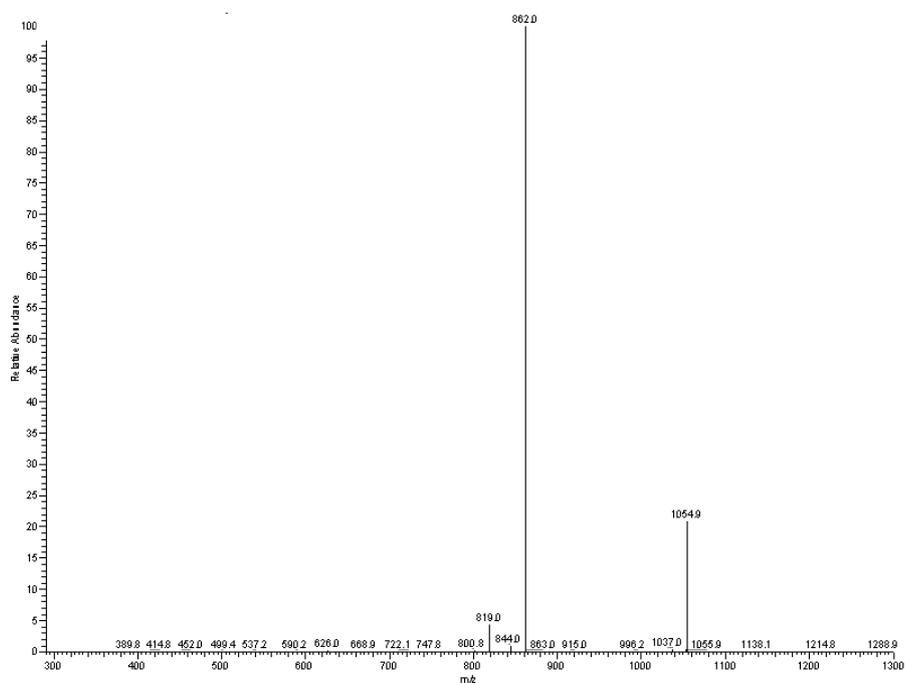
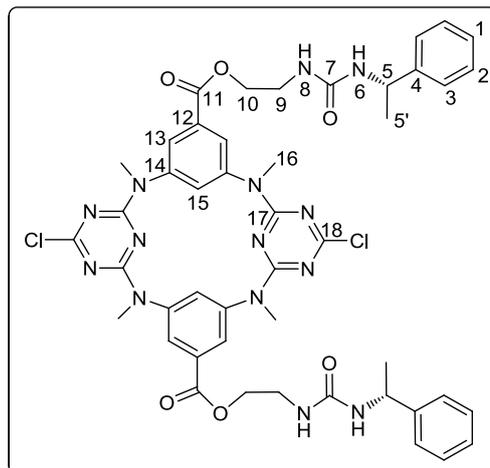


Figura 7.73 Espectro de ESI/MS² do ião $[M + H]^+$ do macrociclo A_2Me_4 .



Macrociclo U₂Me₄. Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **A₂Me₄** preparou-se uma dispersão de macrociclo **U₂** (314 mg, 0,346 mmol) e Cs₂CO₃ (1,803 g, 5,54 mmol) em acetonitrilo (11 mL) à qual foi adicionado MeI (90 µL, 1,453 mmol). O crude obtido ao fim das reacções em série (quatro) foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de ciclo-hexano/acetona 2:1 (v/v), tendo sido obtido 243 mg de macrociclo **U₂Me₄**, com um rendimento de 73%, sob a forma de um sólido branco. **U₂Me₄** cristalizou sob a forma de agulhas por evaporação lenta de uma mistura de tolueno/diclorometano/metanol/água/isopropanol.

[α]_D²⁰ +122,62 (c = 0,018; CHCl₃); **p.f.** > 350 °C; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3366 (NH), 3076, 3030 (C-H Ar), 2970, 2930 (CH alif), 1727 (C=O éster), 1637 (C=O ureia), 1568 (C-N-H ureia), 1492 (CC Ar), 1452, 1403 (CC alif), 1235 (C-N), 1026 (C-O éster), 857, 802, 700 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, CDCl₃): δ 7,48 – 7,45 (m, 4H, H-13), 7,36 – 7,25 (m, 8H, H-2, H-3), 7,14 (td, ³J = 7,0 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, 2H, H-1), 6,90 (t, ⁴J = 1,7 Hz, 2H, H-15), 5,25 (d, ³J = 6,8 Hz, 2H, NH-6), 4,99 (t, ³J = 4,9 Hz, 2H, NH-8), 4,92 (quint, ³J = 6,8 Hz, 2H, H-5), 4,31 – 4,22 (m, 2H, H-10a), 4,22 – 4,12 (m, 2H, H-10b), 3,60 – 3,52 (m, 4H, H-9), 3,38 (s, 12H, H-16), 1,46 (d, ³J = 6,8 Hz, 6H, H-5'); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, CDCl₃): δ 169,9 (C-18), 165,6 (C-11), 165,3 (C-17), 157,7 (C-7), 145,6 (C-14), 144,0 (C-4), 132,0 (C-15), 131,7 (C-12), 128,7 (C-2), 128,0 (C-13), 127,3 (C-1), 125,9 (C-3), 65,2 (C-10), 50,0 (C-5), 39,1 (C-9), 37,4 (C-16), 23,1 (C-5'); **HR-ESI/MS** m/z: calculado para [C₄₂H₄₁Cl₂N₁₄O₆ + H]⁺, 963,33311; observado, 963,33013; |erro| = 3,09 ppm; 963,33 (100) [M³⁵Cl₂ + H]⁺, 965,33 (69) [M³⁵Cl³⁷Cl + H]⁺, 967,32 (10) [M³⁷Cl₂ + H]⁺, 985,31 (4) [M³⁵Cl₂ + Na]⁺; 1925,65 (1) [2M³⁵Cl₄ + H]⁺.

Parte experimental

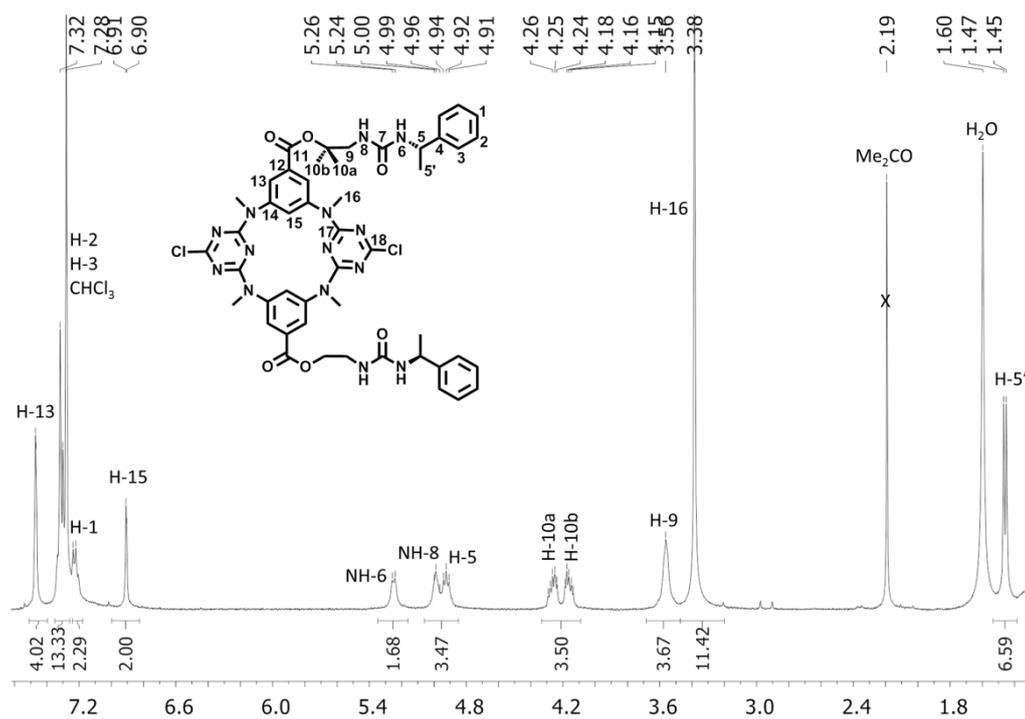


Figura 7.74 Espectro de RMN 1H do macrociclo U_2Me_4 em $CDCl_3$.

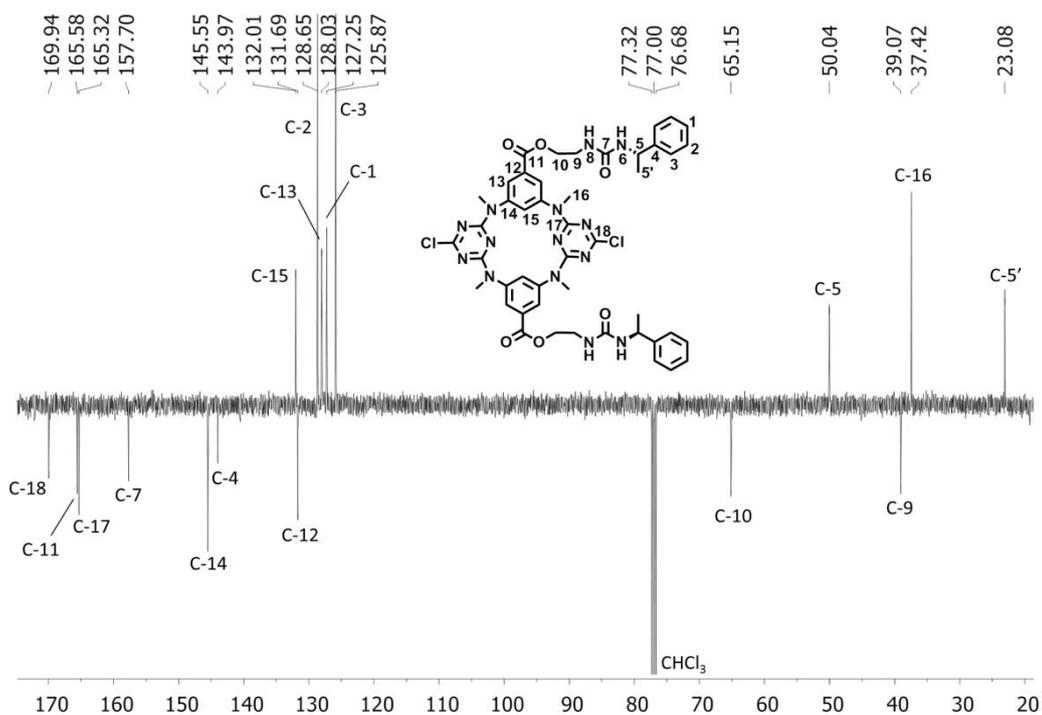


Figura 7.75 Espectro de RMN ^{13}C do macrociclo U_2Me_4 em $CDCl_3$.

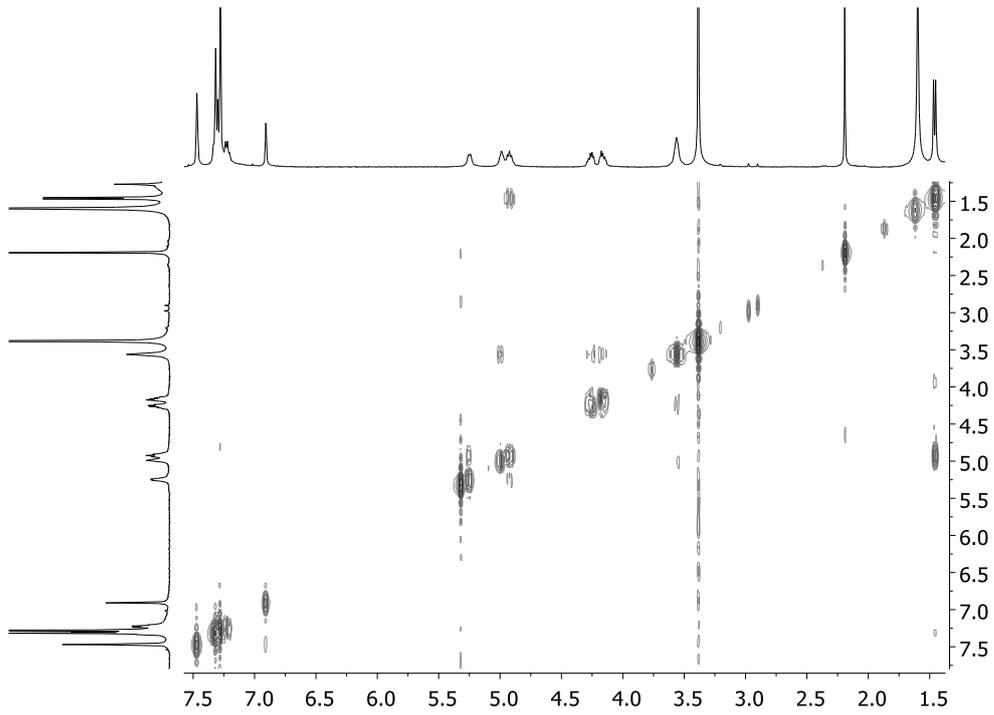


Figura 7.76 Espectro 2D de COSY do macrociclo U_2Me_4 em $CDCl_3$.

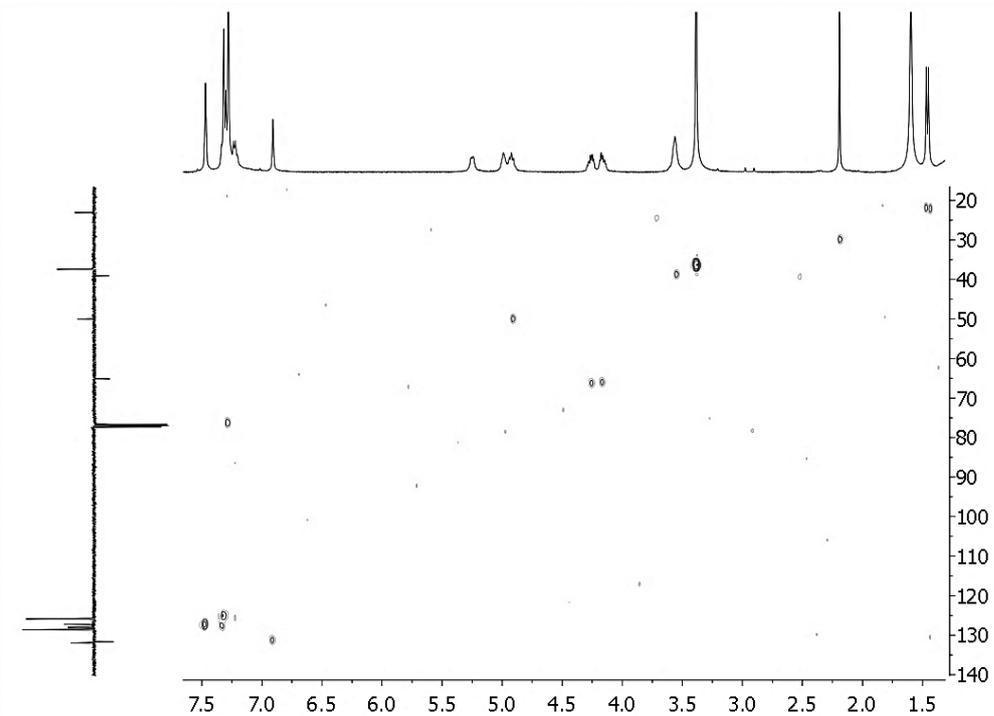


Figura 7.77 Espectro 2D de HMQC do macrociclo U_2Me_4 em $CDCl_3$.

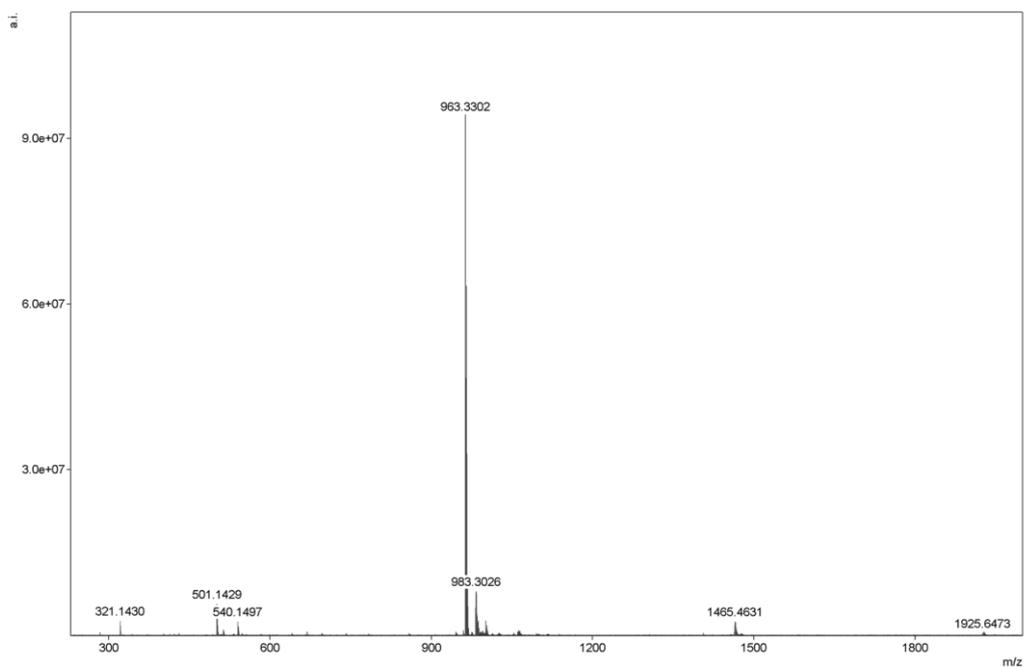


Figura 7.78 Espectro de HR-ESI/MS do macrociclo U_2Me_4 .

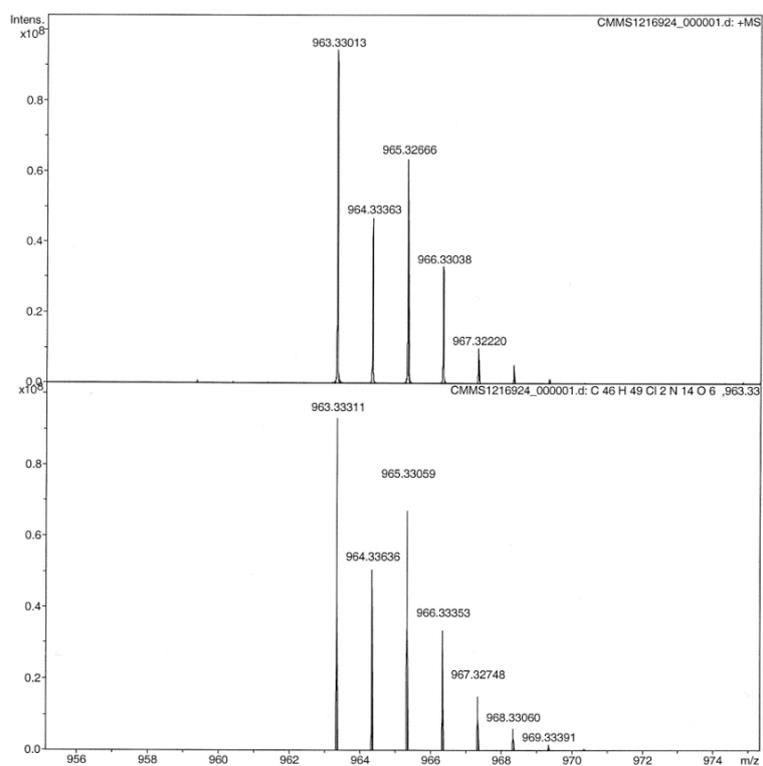
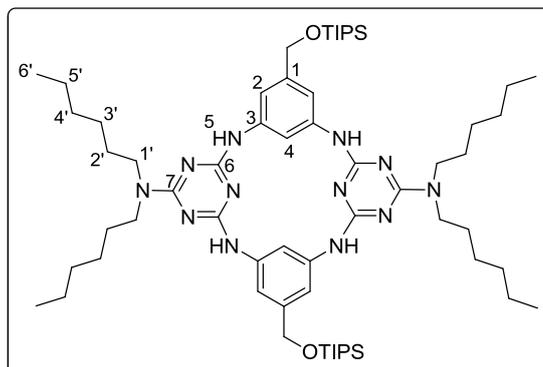


Figura 7.79 Distribuição isotópica do íon $[M + H]^+$ no espectro de HR-ESI/MS do macrociclo U_2Me_4 .

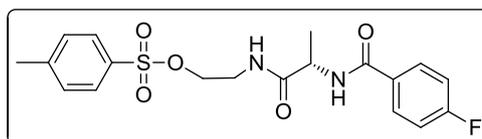
7.3.1.10 MACROCICLOS SUBSTITUÍDOS NOS ANÉIS DE TRIAZINA



Macrociclo 220. A uma solução de macrociclo **217** (100 mg, 0,123 mmol) em THF (2,7 mL) na presença de K_2CO_3 (102 mg, 0,738 mmol) foi adicionada di-hexilamina (**218**, 0,06 mL, 0,246 mmol). Após 4 dias de agitação à temperatura de refluxo a solução foi filtrada e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetona 20:1. Obteve-se o macrociclo **219** como um sólido branco (123 mg) com 90% de rendimento.

RMN 1H (400,13 MHz, $CDCl_3$): δ 8,21 (s, 2H, H-4), 6,76 (s, 4H, NH-5), 6,54 (s, 4H, H-2), 4,71 (s, 4H, CH_2-O), 3,49 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 8H, H-1'), 1,60 (quint, $^3J = 7,3$ Hz, 8H, H-2'), 1,37 – 1,30 (m, 24H, H-3', H-4', H-5'), 1,22 – 1,12 (m, 6H, SiCH), 1,11 – 1,07 (m, 36H, SiCH $\underline{C}H_3$), 0,92 (t, $^3J = 6,8$ Hz, 12H, H-6'); **RMN ^{13}C** (100,61 MHz, $CDCl_3$): δ 165,2 (C-6), 164,6 (C-7), 142,7 (C-1), 139,8 (C-3), 112,7 (C-2), 112,6 (C-4), 64,6 (CH_2O), 46,5 (C-1'), 31,8 (C-4'), 29,8 (C-2'), 28,0 (C-3'), 22,8 (C-5'), 18,2 (SiCH $\underline{C}H_3$), 14,3 (C-6'), 12,1 (SiCH).

7.3.1.11 TENTATIVAS DE SÍNTESE



4-Metilbenzenossulfonato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo (183).⁹ A uma solução de álcool **178** (50 mg, 0,20 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,50 mmol) e $Me_3N \cdot HCl$ (19 mg, 0,20 mmol) em acetonitrilo (1 mL) a 0 - 5 °C foi adicionado lentamente

cloreto de tosilo (76 mg, 0,40 mmol) em acetonitrilo (0,2 mL). Após 2h sob agitação à mesma temperatura adicionou-se água à mistura e extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e solução concentrada de cloreto de sódio, e de seguida seca, filtrada e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente éter de petróleo/acetona 3:1. Foi obtido um sólido branco cuja análise estrutural sugere a formação do cloreto **191**.

RMN ¹H (300,13 MHz, C₃D₆O): δ 8,02 – 7,94 (m, 2H, H-3), 7,91 (sl, 1H, NH-6), 7,71 (sl, 1H, NH-9), 7,25 – 7,15 (m, 2H, H-2), 4,63 (quint, ³J = 6,9 Hz, 1H, H-7), 3,65 – 3,50 (m, 4H, H-10, H-11), 1,41 (d, ³J = 6,9 Hz, 3H, H-7').

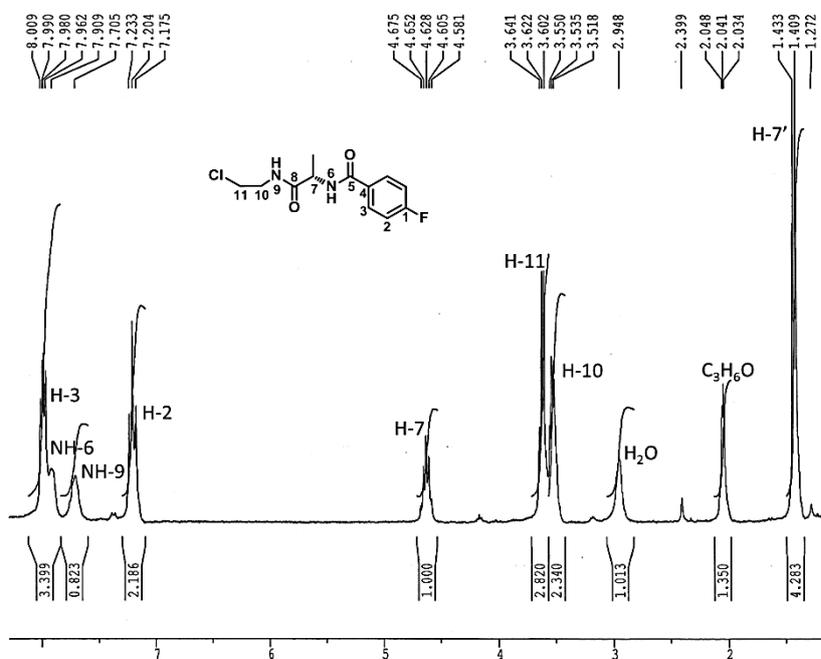
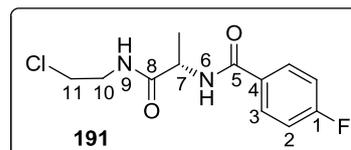
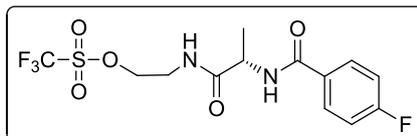
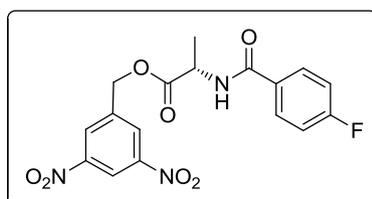


Figura 7.80 Espectro de RMN ¹H de **191** em C₃D₆O.

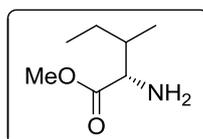
4-Metilbenzenossulfonato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo (183).¹⁰ A uma suspensão de álcool **178** (50 mg, 0,20 mmol), carbonato de potássio (41 mg, 0,30 mmol) e *N,N*-dimetilbenzilamina (1 gota) em água/acetona 1:1 (1,0 mL) à temperatura ambiente foi adicionado cloreto de tosilo (56 mg, 0,30 mmol) ao longo de 1 h. A mistura foi agitada durante 24 h não tendo havido alterações de pH, facto consistente com falta de reactividade, como verificado por c.c.f..



Trifluorometanossulfonato de (S)-2-(2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo (184).¹¹ O álcool **178** (20 mg, 0,079 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1,0 mL) e piridina (0,022 mL, 0,271 mmol) a -10 °C e de seguida foi adicionado anidrido trifluorometanossulfónico (0,020 mL, 0,118 mmol). Após 3h de reacção a -10 °C adicionou-se diclorometano (5 mL) e efectuou-se uma lavagem com solução aquosa de HCl a 10% e de seguida com uma solução saturada de NaHCO₃. Através de c.c.f. verificou-se a formação de vários produtos inseparáveis por cromatografia em coluna.

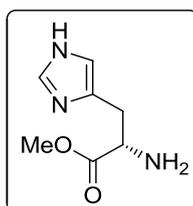


(S)-2-(4-Fluorobenzamido)propanoato de 3,5-dinitrobenzilo (193).¹² Uma solução de cloreto de tosilo (68 mg, 0,36 mmol) em diclorometano (0,24 mL) foi adicionada a uma solução de amida **192** (50 mg, 0,24 mmol) e *N*-metilimidazole (0,056 mL, 0,71 mmol) em diclorometano/acetona 1:1 (0,24 mL). Após 1 h sob agitação a -40 °C sob atmosfera de argón foi adicionado álcool dinitrobenzílico (**185**, 48 mg, 0,24 mmol) sob a forma de solução de diclorometano/acetona 1:1 (0,24 mL). Por c.c.f. confirmou-se a formação de vários compostos inseparáveis por cromatografia em coluna.

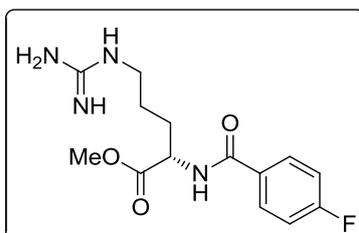


(2S)-2-Amino-3-metilpentanoato de metilo (208).³ A uma solução de L-isoleucina (**205**, 100 mg, 0,76 mmol) em MeOH (0,60 mL) a -12 °C foi adicionado SOCl₂ (0,08 mL, 1,14 mmol) gota-a-gota. Após a adição colocou-se a mistura reaccional à temperatura de

refluxo durante 3 h e de seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente, à qual reagiu durante mais 70 h. Através de c.c.f. verificou-se que não ocorreu consumo completo de L-isoleucina, e obteve-se um resíduo negro após evaporação do solvente impossível de purificar por recristalização.



(S)-2-Amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (209).³ Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **208** adicionou-se SOCl_2 (0,19 mL, 2,58 mmol) a uma dispersão de L-histidina (**207**, 100 mg, 0,65 mmol) em MeOH (0,53 mL) a $-12\text{ }^\circ\text{C}$. Após 73 h de reacção verificou-se por c.c.f. que não ocorreu consumo completo da L-histidina, tendo-se obtido um resíduo negro após evaporação do solvente impossível de purificar por recristalização.



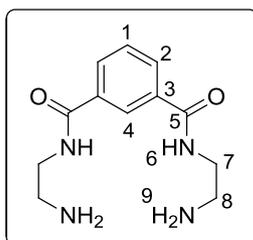
(S)-2-(4-Fluorobenzamido)-5-guanidinopentanoato de metilo (211).³ Cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, 0,017 mL, 0,15 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma mistura de **210** (25 mg, 0,13 mmol) e óxido de propileno (0,027 mL, 0,39 mmol) em DMF (0,5 mL) a $-12\text{ }^\circ\text{C}$ sob agitação magnética. A reacção progrediu com aumento gradual da temperatura até à temperatura ambiente, à qual permaneceu durante 5 h. Por c.c.f. verificou-se falta de reactividade tendo sido adicionado mais **175** (0,020 mL, 0,017 mmol), contudo não se verificou a formação da amida **211**.

7.3.2 Síntese de catalisadores

Pd/C(en) 5% ou 10%.^{6,7} A uma suspensão de Pd/C 5% ou Pd/C 10% (1,77 g) em MeOH (15 mL), sob azoto, foi adicionado um largo excesso de etilenodiamina (3,9 mL, 58,21 mmol) relativamente ao teor de Pd no catalisador e deixou-se a agitar durante 48 h. A fase sólida foi filtrada e lavada vigorosamente com MeOH e éter etílico e subsequentemente seca sob alto vácuo durante 48 h.

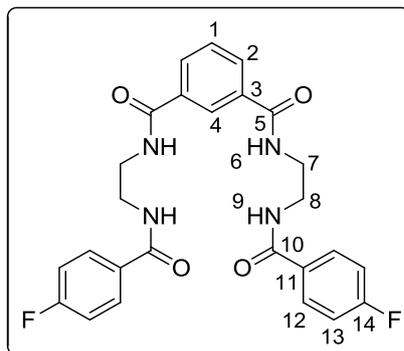
7.3.3 Síntese de isoftalamidas

7.3.3.1 MÉTODO A



***N*¹,*N*³-bis(2-Aminoetil)isoftalamida (221).**¹³ Uma solução de cloreto de isoftaloílo (**220**, 100 mg, 0,493 mmol) em metanol (5 mL) foi agitada magneticamente à temperatura ambiente. Após confirmação por c.c.f. do consumo de **220** (3 h) adicionou-se etilenodiamina (0,40 mL, 5,911 mmol) e levou-se a mistura a 65 °C. Após 13 dias o solvente foi evaporado e o resíduo foi seco sob alto vácuo. A isoftalamida com dois grupos amina terminais **221** foi obtida com resíduos de etilenodiamina, pelo que não foi caracterizada.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (t, ⁴*J* = 1,6 Hz, 1H, H-4), 8,03 (dd, ³*J* = 7,9 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz, 2H, H-2), 7,60 (t, ³*J* = 7,9 Hz, 1H, H-1), 3,58 (t, ³*J* = 6,1 Hz, 4H, H-7), 3,02 (t, ³*J* = 6,1 Hz, 4H, H-8), 2,89 (s, -CH₂ da EDA).



***N*¹,*N*³-bis(2-(4-Fluorobenzamido)etil)isoftalamida (Iso-1).** Cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, 1,20 mL, 9,852 mmol) foi adicionado a uma dispersão de isoftalamida **221** contaminada com etilenodiamina (1,23 g, 4,926 mmol) e trietilamina (2,14 mL, 10,837 mmol) em diclorometano (50 mL). Ao fim de 24 h à temperatura ambiente o precipitado formado foi filtrado e lavado com metanol, acetona, diclorometano, água e éter etílico, tendo **Iso-1** (585 mg) sido obtido como um sólido branco com 24% de rendimento.

p.f. = 220 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3290 (NH), 3078 (C-H Ar), 2942 (CH alif), 1637 (C=O amida), 1607, 1506 (CC Ar), 1548 (N-C-H amida), 1446 (CC alif), 1239 (CF), 851, 810, 767 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 8,73 (t, ³*J* = 4,4 Hz, 2H, NH-6), 8,65 (t, ³*J* = 4,7 Hz, 2H, NH-9), 8,33 (t, ⁴*J* = 1,0 Hz, 1H, H-4), 7,97 (dd, ³*J* = 7,8 Hz, ⁴*J* = 1,0 Hz, 2H, H-2), 7,94 – 7,88 (m, 4H, H-12), 7,55 (t, ³*J* = 7,8 Hz, 1H, H-1), 7,33 – 7,26 (m, 4H, H-13), 3,48 – 3,41 (m, 8H, H-7, H-8); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆): δ 166,1 (C-5), 165,4 (C-10), 163,8 (d, ¹*J*_{F-C(ipso)} = 246,6 Hz, C-14), 134,7 (C-3), 131,0 (d, ⁴*J*_{F-C(para)} = 2,8 Hz, C-11), 129,8 (d, ³*J*_{F-C(meta)} = 8,9 Hz, C-12), 129,7 (C-2), 128,3 (C-1), 126,4 (C-4), 115,1 (d, ²*J*_{F-C(orto)} = 21,6 Hz, C-13), 39,1 (C-7, C-8); **HR-ESI/MS** *m/z*: calculado para [C₂₆H₂₅F₂N₄O₄ + H]⁺, 495,18384; observado, 485,18307; |erro| = 1,54 ppm.

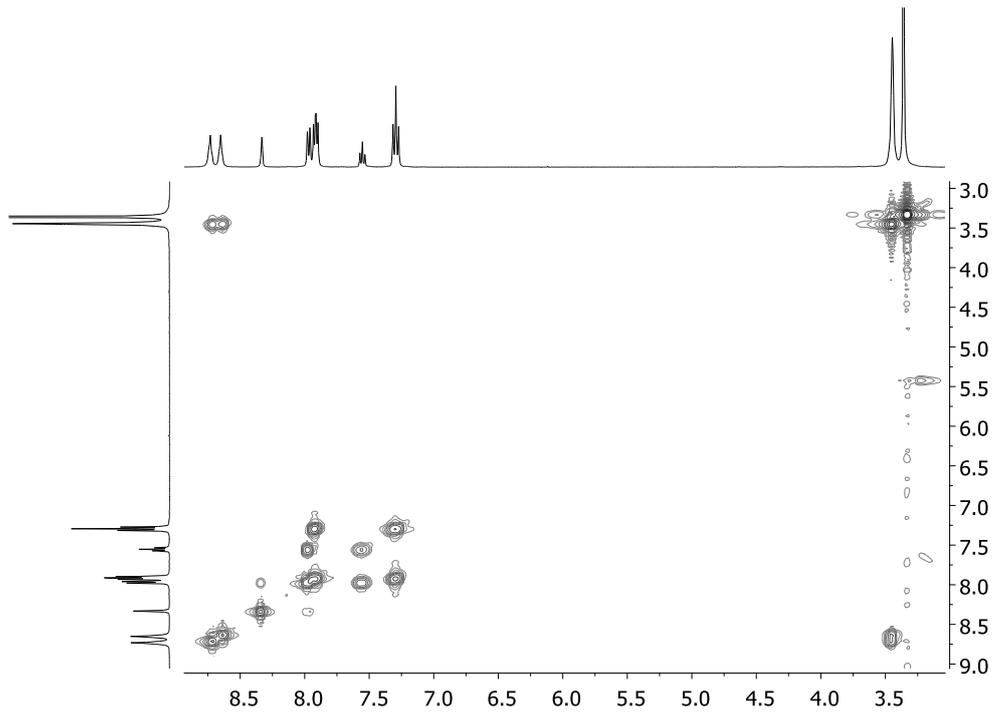


Figura 7.81 Espectro 2D de COSY de Iso-1 em DMSO-d₆.

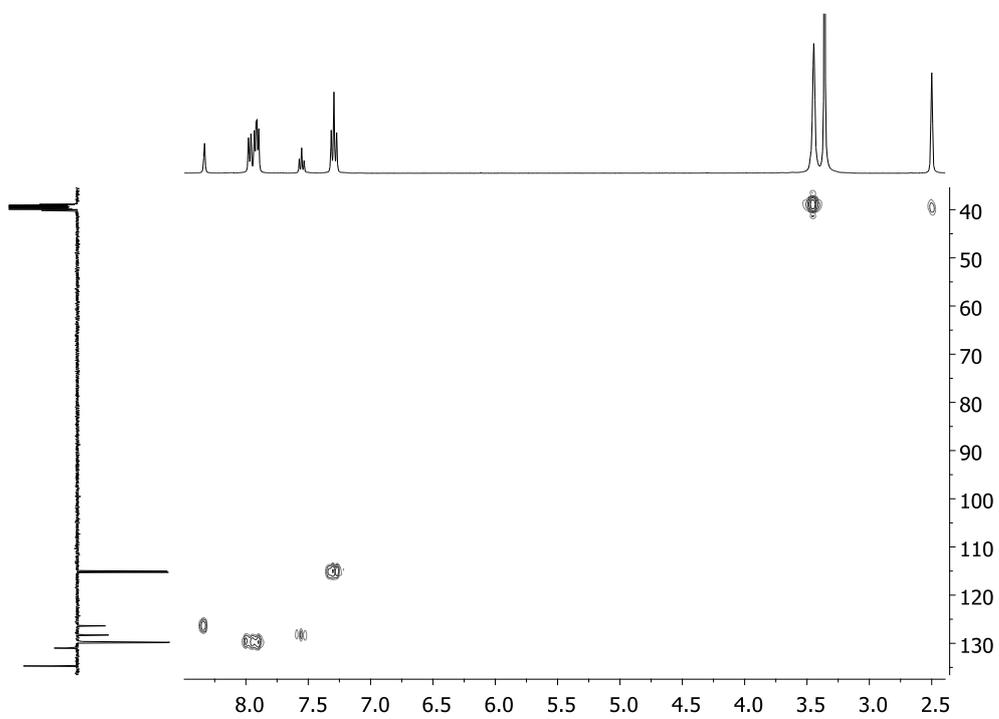


Figura 7.82 Espectro 2D de HMQC de Iso-1 em DMSO-d₆.

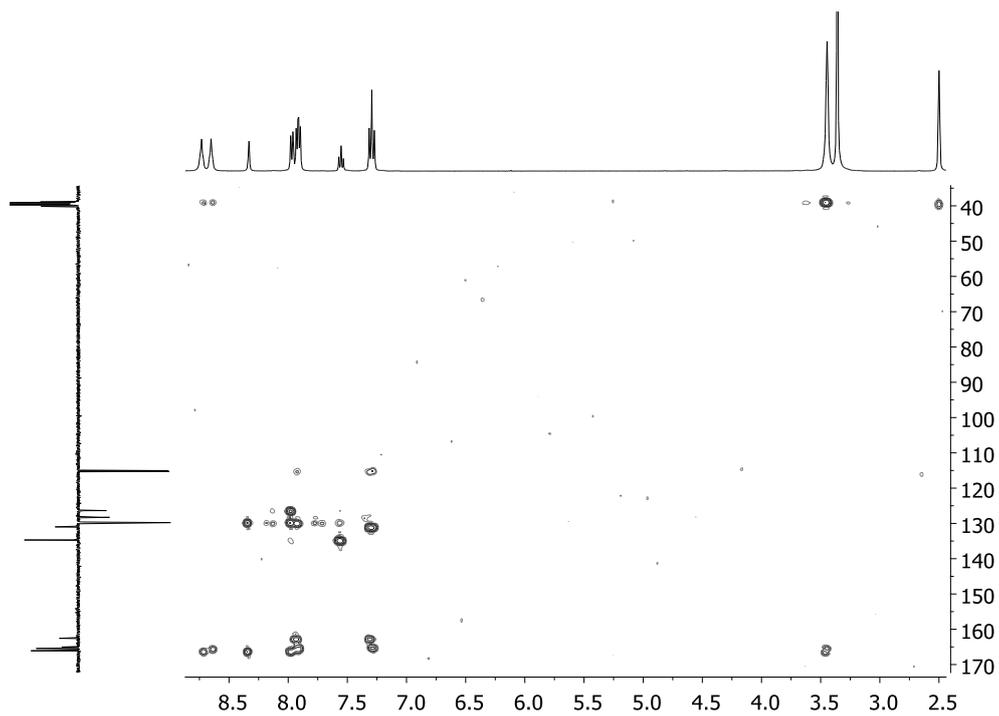


Figura 7.83 Espectro 2D de HMBC de Iso-1 em DMSO-d₆.

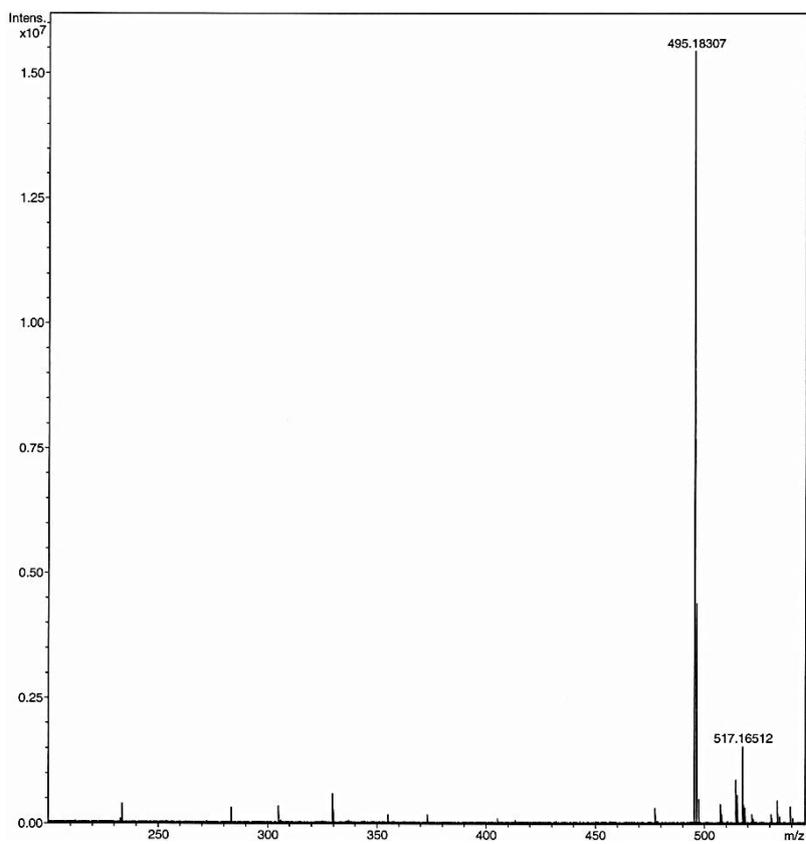
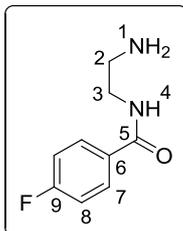


Figura 7.84 Espectro de HR-ESI/MS de Iso-1.

7.3.3.2 MÉTODO B



***N*-(2-Aminoetil)-4-fluorobenzamida (222)**. Uma solução de cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, 0,080 mL, 0,667 mmol) em metanol (8 mL) foi agitada magneticamente à temperatura ambiente. Após confirmação por c.c.f. do consumo de **175** (3 h) adicionou-se etilenodiamina (0,27 mL, 4,00 mmol) e levou-se a mistura a 65 °C. Após 13 dias o solvente foi evaporado e o resíduo foi seco sob alto vácuo. A amida **222** (82 mg) foi obtida sob a forma de uma espuma com 67% de rendimento.

RMN ¹H (400,13 MHz, CD₃OD): δ 8,00 – 7,90 (m, 2H, H-7), 7,28 – 7,15 (m, 2H, H-8), 3,66 (t, ³*J* = 5,9 Hz, 2H, H-3), 3,16 (t, ³*J* = 5,9 Hz, 2H, H-2); **RMN ¹³C** (100,61 MHz, CD₃OD): δ 169,9 (C-5), 166,4 (d, ¹*J* = 250,8 Hz, C-9), 131,3 (d, ⁴*J* = 3,2 Hz, C-6), 131,1 (d, ³*J* = 9,1 Hz, C-7), 116,4 (d, ²*J* = 22,2 Hz, C-8), 41,1 (C-2), 39,0 ppm (C-3).

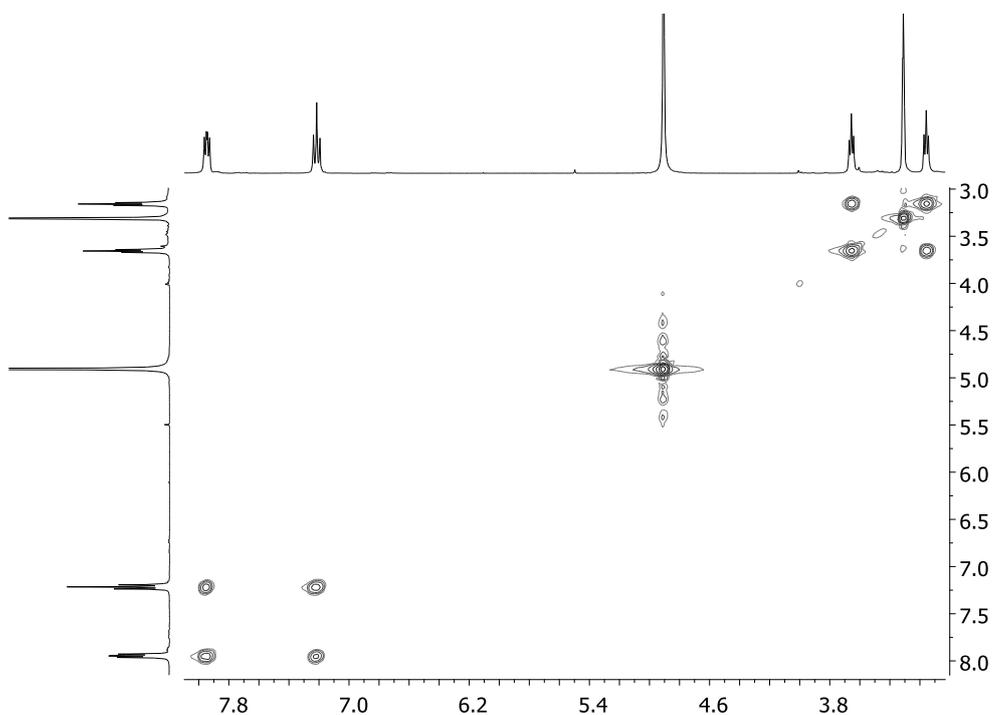
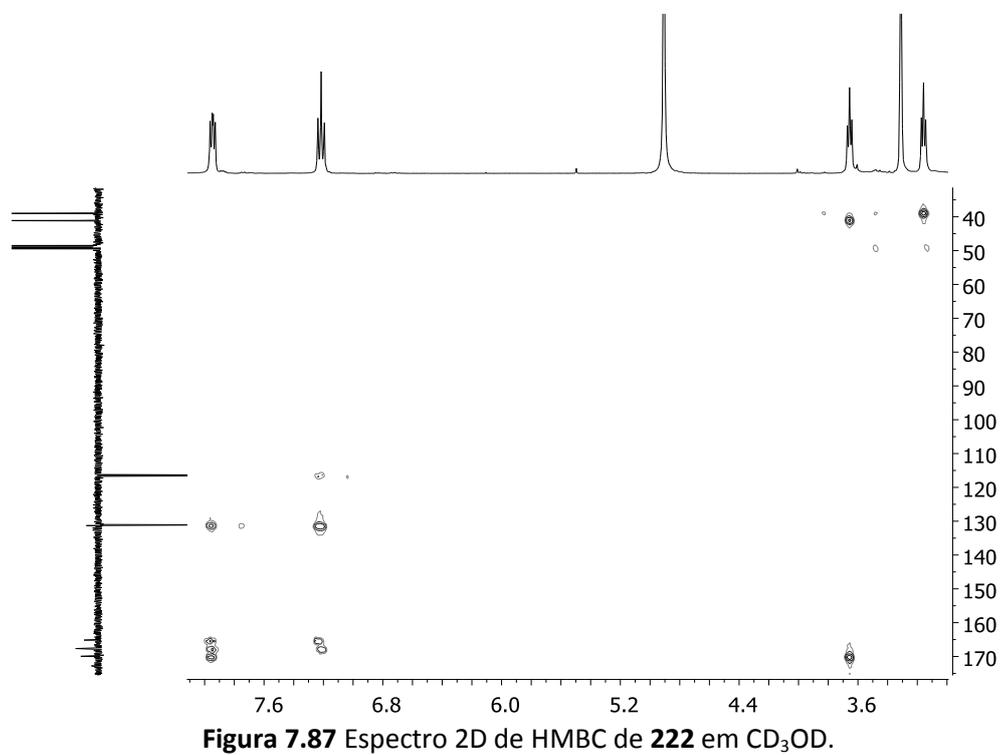
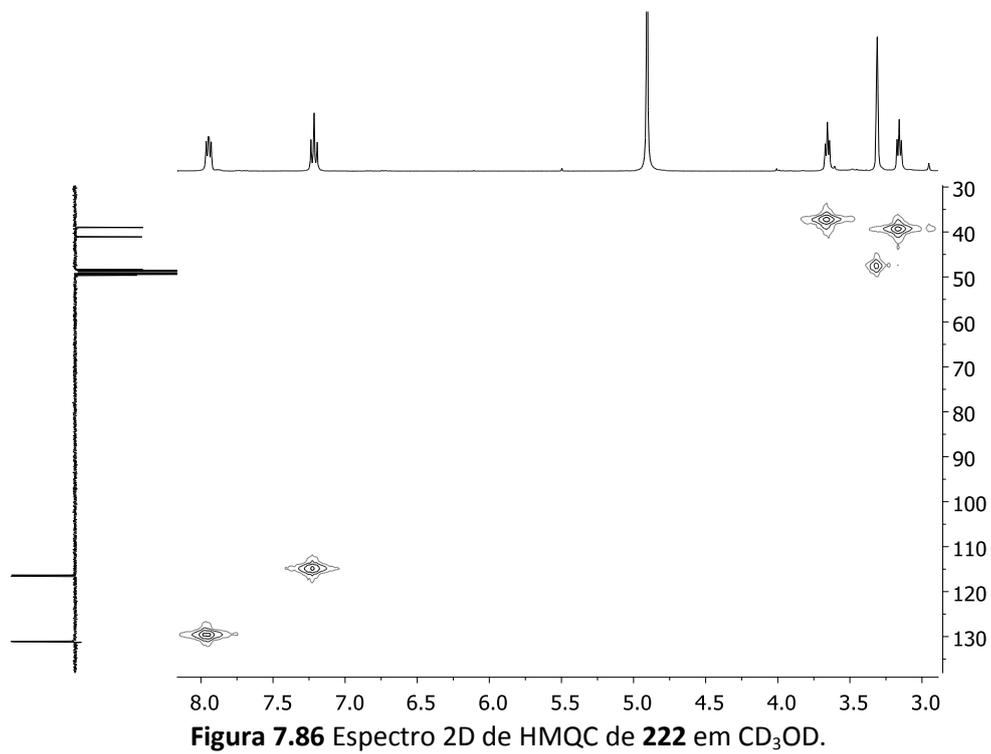
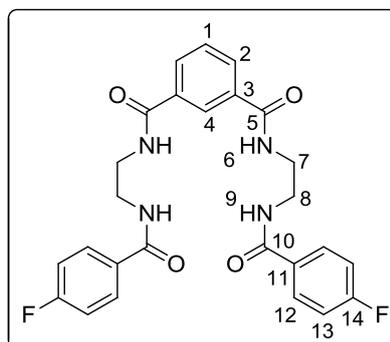
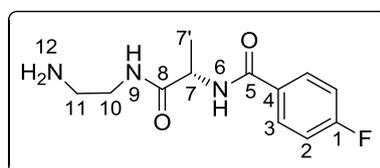


Figura 7.85 Espectro 2D de COSY de **222** em CD₃OD.





***N*¹,*N*³-bis(2-(4-Fluorobenzamido)etil)isoftalamida (Iso-1).** Cloreto de isoftaloílo (**220**, 30 mg, 0,148 mmol) foi adicionado a uma dispersão de amina **222** (54 mg, 0,296 mmol) em diclorometano (1,5 mL) com trietilamina (0,087 mL, 0,622 mmol). Ao fim de 48 h à temperatura ambiente, o precipitado formado foi filtrado e lavado com metanol, acetona, diclorometano, água e éter etílico, tendo **Iso-1** (21 mg) sido obtido como um sólido branco com 28% de rendimento.



(*S*)-*N*-(1-((2-Aminoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-fluorobenzamida (227). A uma solução da amida **176** (50 mg, 0,222 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionada etilenodiamina (0,09 mL, 1,332 mmol) à 65 °C. Após 7 dias sob agitação a solução foi concentrada, tendo-se obtido um resíduo amarelo que se tentou recristalizar de etanol e diclorometano sem sucesso.

RMN ¹H (400,13 MHz, CD₃OD): δ 8,00 – 7,89 (m, 2H, H-3), 7,25 – 7,13 (m, 2H, H-2), 4,48 (q, ³*J* = 7,1 Hz, 1H, H-7), 3,37 – 3,20 (m, 2H, H-10), 2,78 – 2,70 (m, 2H, H-11), 1,47 (d, ³*J* = 7,1 Hz, 3H, H-7').

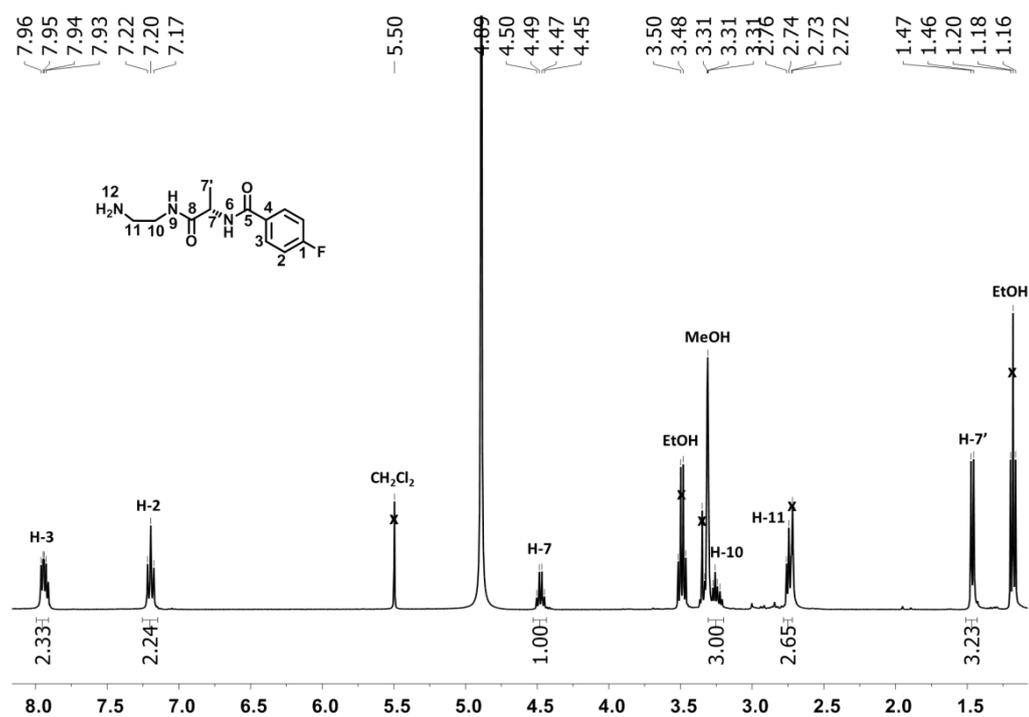


Figura 7.88 Espectro de RMN ¹H de **227** em CD₃OD.

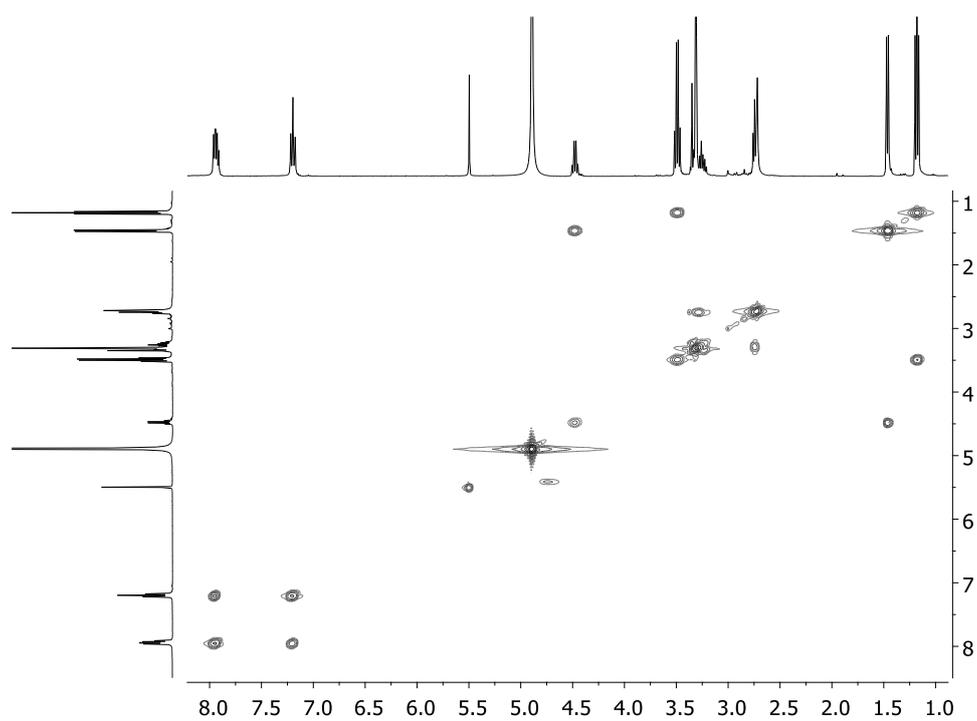
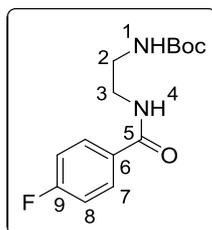


Figura 7.89 Espectro 2D de COSY de **227** em CD₃OD.

7.3.3.3 MÉTODO C



(2-(4-Fluorobenzamido)etil)carbamato *terc*-butílico (223). A uma solução de cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, 0,29 mL, 2,410 mmol) e trietilamina (0,37 mL, 2,651 mmol) em diclorometano (8 mL) foi adicionada *N*-Boc-etilenodiamina (0,40 mL, 2,410 mmol) à temperatura ambiente. Após 20 minutos sob agitação o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura ciclo-hexano/acetona 3:1 como eluente. O carbamato **223** (667 mg) foi isolado como um sólido ligeiramente amarelo com 98% de rendimento.

p.f. = 139 °C com decomposição; **RMN** ¹H (400,13 MHz, CDCl₃): δ 7,89 – 7,81 (m, 2H, H-7), 7,13 – 7,05 (m, 2H, H-8), 7,36 (sl, 1H, H-4), 5,12 (sl, 1H, H-1), 3,58 – 3,52 (m, 2H, H-3), 3,44 – 3,38 (m, 2H, H-2), 1,43 (s, 9H, CH₃); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, CDCl₃): δ 166,7 (C-5), 164,7 (d, ¹J = 251,9 Hz, C-9), 157,7 (C=O, Boc), 130,2 (d, ⁴J = 3,1 Hz, C-6), 129,3 (d, ³J = 8,8 Hz, C-7), 115,4 (d, ²J = 21,8 Hz, C-8), 80,1 (C_q, Boc), 42,3 (C-3), 39,8 ppm (C-2), 28,3 (CH₃, Boc).

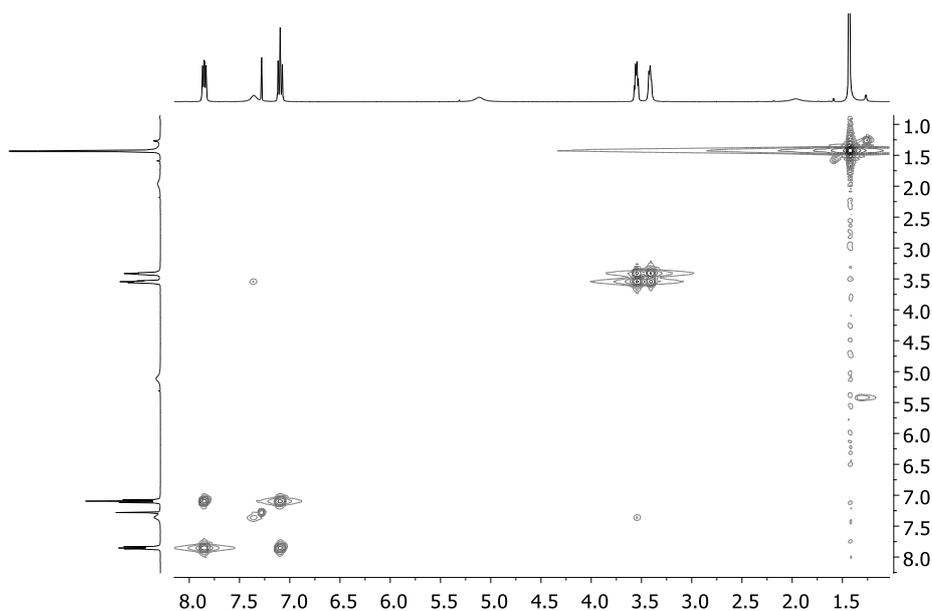


Figura 7.90 Espectro 2D de COSY de **223** em CDCl₃.

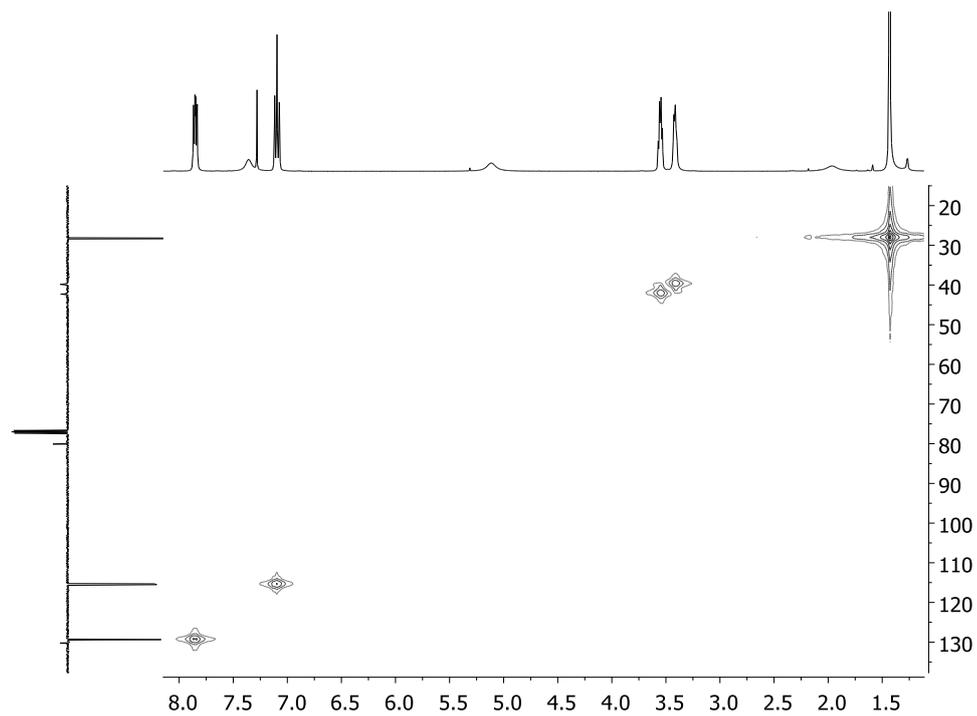


Figura 7.91 Espectro 2D de HMQC de **223** em CDCl_3 .

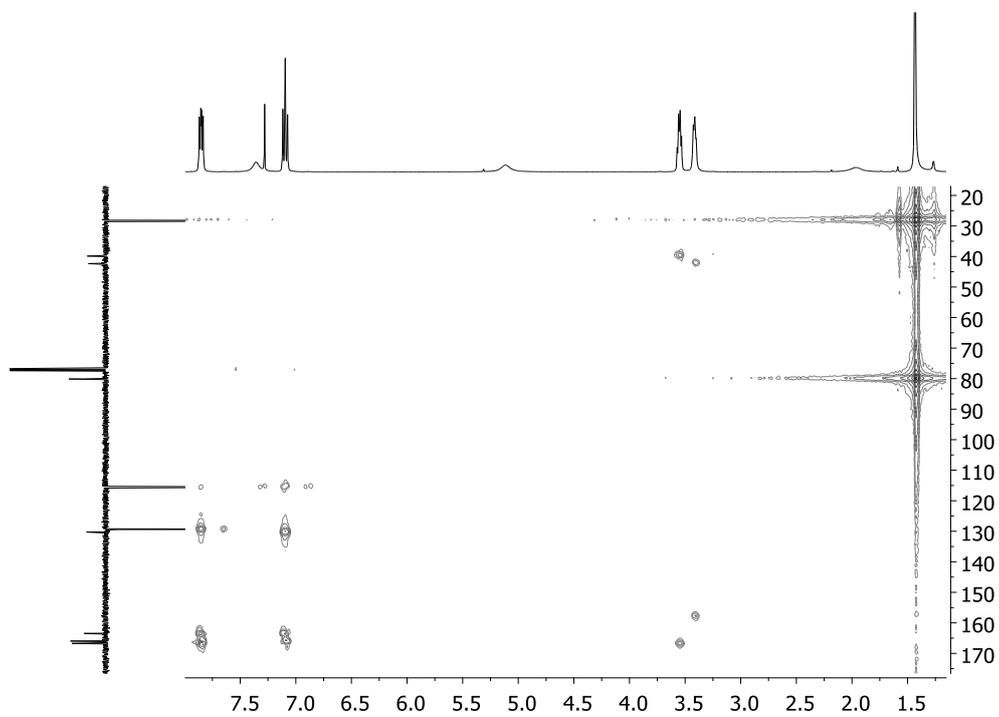
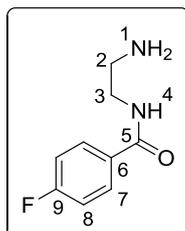
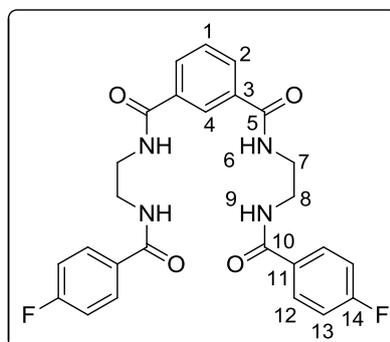


Figura 7.92 Espectro 2D de HMBC de **223** em CDCl_3 .

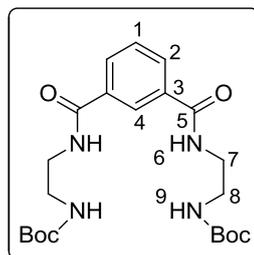


***N*-(2-Aminoetil)-4-fluorobenzamida (222).** O carbamato **223** (370 mg, 1,311 mmol) foi dissolvido numa mistura de diclorometano/ácido trifluoroacético 1:1 (3,8 mL) que permaneceu sob agitação durante 5 minutos à temperatura ambiente. Após cessar a evolução de CO₂, o solvente foi evaporado e neutralizou-se o resíduo obtido adicionando cerca de 1 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. Após extração com acetato de etilo (3 × 8 mL), a fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada a pressão reduzida, tendo-se obtido a amida **222** (240 mg). Esta foi utilizada no passo seguinte sem purificação prévia.



***N*¹,*N*³-bis(2-(4-Fluorobenzamido)etil)isofthalamida (Iso-1).** A uma solução de ácido isoftálico (**224**, 50 mg, 0,30 mmol) e trietilamina (0,10 mL, 0,72 mmol) em THF (5 mL) a 0 °C foi adicionado gota-a-gota clorofornato de isobutilo (0,091 mL, 0,72 mmol) em THF (4 mL). A temperatura foi mantida a 0 °C e após consumo do material de partida (1 h) adicionou-se gota-a-gota **222** (120 mg, 0,66 mmol) em THF (2 mL). Ao fim de 2 h de reacção a 0 °C o precipitado formado foi filtrado e subsequentemente lavado com metanol, acetona, diclorometano, água e éter etílico. **Iso-1** (46 mg) foi obtido como um sólido branco com 31% de rendimento.

7.3.3.4 MÉTODO D



((Isoftaloílbis(azanedii))bis(ethane-2,1-diil))dicarbamato di-terc-butílico (226).¹⁴ A uma solução de ácido isoftálico (**224**, 1,00 g, 6,02 mmol) e trietilamina (2,01 mL, 14,45 mmol) em THF (110 mL) a 0 °C foi adicionado gota-a-gota clorofornato de isobutilo (1,87 mL, 14,45 mmol) em THF (80 mL). A temperatura foi mantida a 0 °C e após consumo do material de partida (1 h) adicionou-se gota-a-gota *N*-Boc-etilenodiamina (2,09 mL, 13,24 mmol) em THF (80 mL). Ao fim de 2 h de reacção a 0 °C, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o sólido obtido foi dissolvido em diclorometano (100 mL). Após lavagem com solução saturada de NaHCO₃ (15 mL), água (15 mL) e solução saturada de NaCl (15 mL) secou-se a fase orgânica, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. O sólido obtido foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano/acetona 3:2. O composto **226** (2,09 g) foi obtido com 77% de rendimento como um sólido branco.

p.f. = 237 °C; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3327, 3312 (NH), 2988, 2976, 2939 (CH alif), 1686 (C=O Boc), 1648 (C=O amida), 1609 (CC Ar), 1537 (N-C-H amida), 1448 (CC alif), 1284 (C-N), 1174 (C-O Boc), 846, 697 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, CD₃OD): δ 8,28 (t, ³J = 7,8 Hz, 1H, H-4), 7,97 (dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 2H, H-2), 7,55 (t, ³J = 7,8 Hz, 1H, H-1), 3,47 (t, ³J = 6,1 Hz, 4H, H-7), 3,28 (t, ³J = 6,1 Hz, 4H, H-8), 1,41 (s, 18H, CH₃, Boc); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, CD₃OD): δ 169,6 (C-5), δ 158,7 (C-10), 136,1 (C-3), 131,2 (C-2), 129,8 (C-1), 127,4 (C-4), 80,2 (C_q, Boc), 41,4 (C-7), 40,8 (C-8), 28,7 (CH₃, Boc).

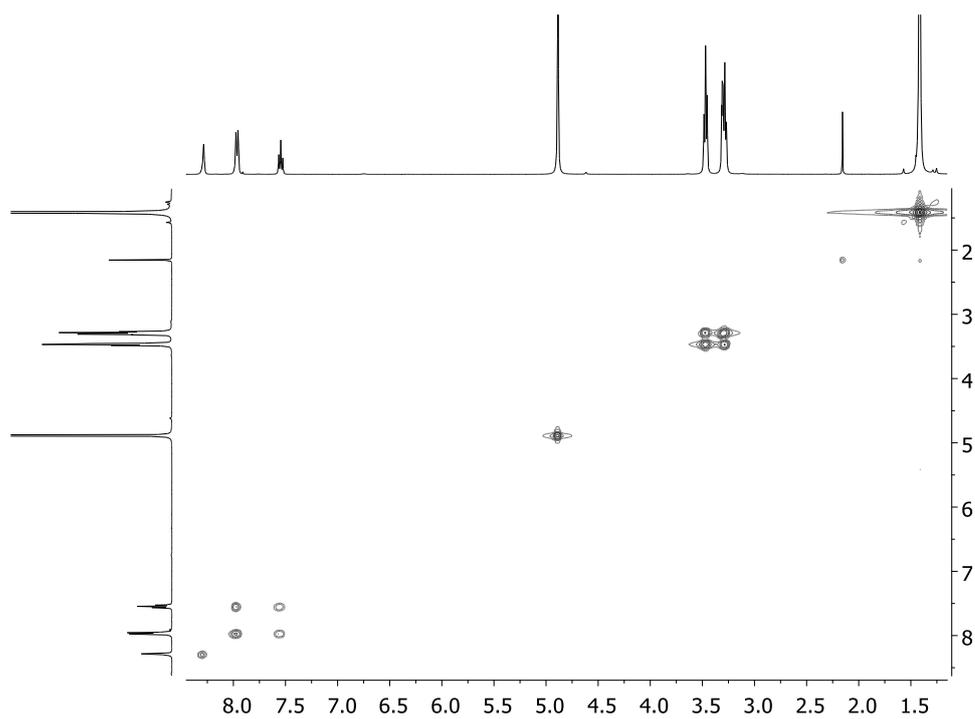


Figura 7.93 Espectro 2D de COSY de **226** em CD_3OD .

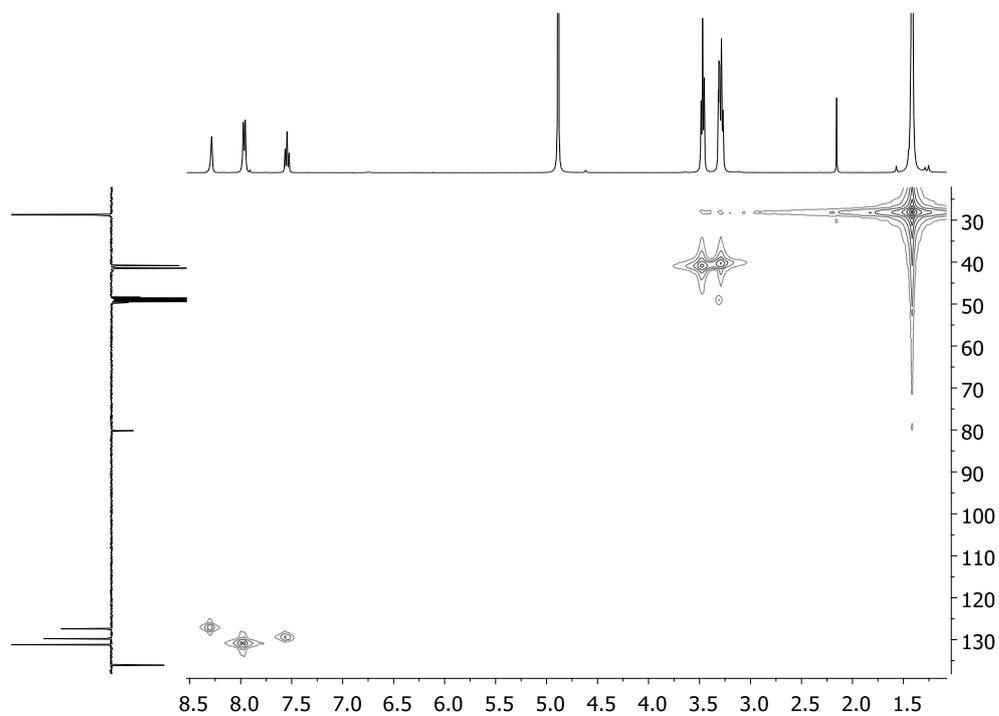


Figura 7.94 Espectro 2D de HMQC de **226** em CD_3OD .

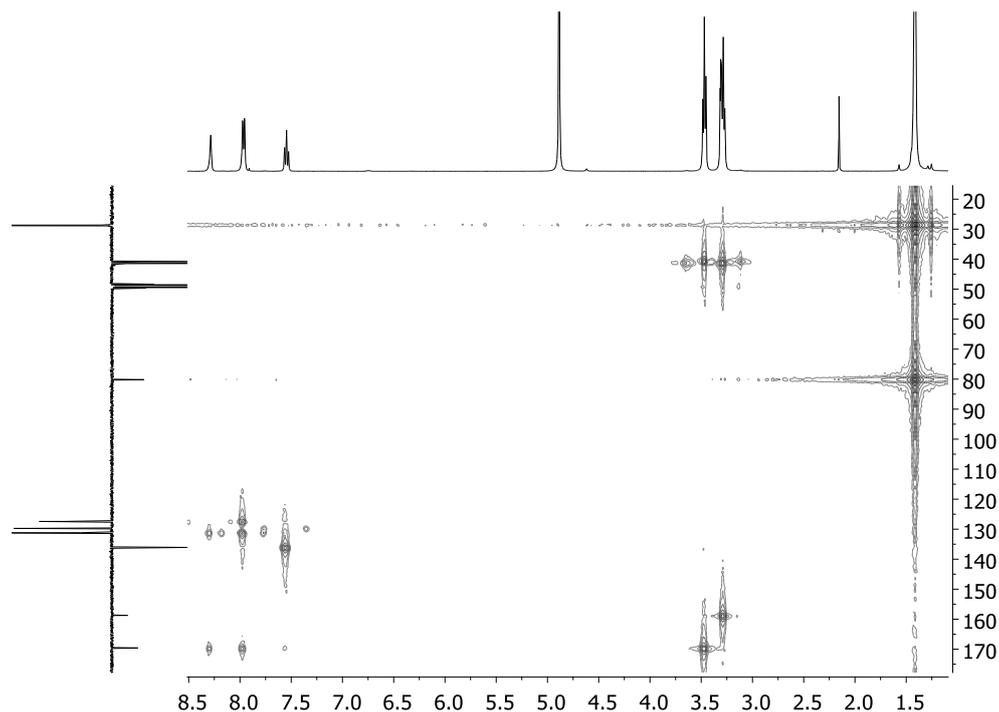
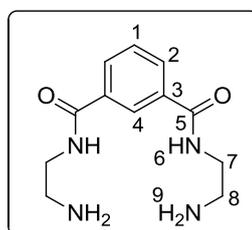
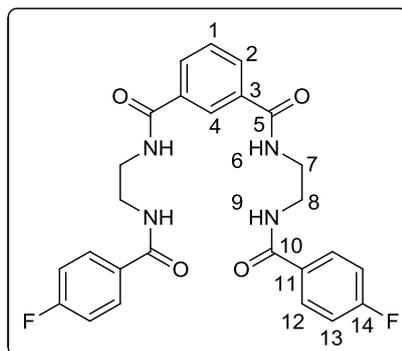


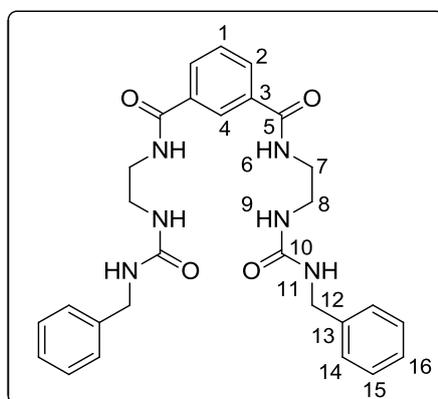
Figura 7.95 Espectro 2D de HMBC de **226** em CD₃OD.



***N*¹,*N*³-bis(2-Aminoetil)isofthalamida (221).**¹⁵ O dicarbamato **226** (1,63 g, 3,61 mmol) foi dissolvido numa mistura de diclorometano/ácido trifluoroacético 1:1 (22,2 mL) que permaneceu sob agitação durante 5 minutos à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida após cessar a evolução de CO₂ e confirmação por c.c.f. do consumo total do material de partida. O resíduo obtido foi neutralizado adicionando cerca de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e de seguida extraído com acetato de etilo (3 × 50 mL), tendo a fase orgânica sido seca, filtrada e concentrada a pressão reduzida. A isofthalamida com dois grupos amina terminais **221** (1,89 g) foi obtida, e foi utilizada no passo seguinte sem purificação prévia.



***N*¹,*N*³-bis(2-(4-Fluorobenzamido)etil)isoftalamida (Iso-1).** Seguindo um procedimento idêntico ao descrito para o Método A adicionou-se cloreto de *p*-fluorobenzoílo (**175**, 0,22 mL, 1,802 mmol) a uma dispersão de diamina **221** (225 mg, 0,899 mmol) e trietilamina (0,39 mL, 1,978 mmol) em diclorometano (10 mL). Ao fim de 72 h a reacção foi tratada e **Iso-1** (204 mg) foi obtido como um sólido branco com 46% de rendimento.



***N*¹,*N*³-bis(2-(3-Benzilureído)etil)isoftalamida (Iso-2).** A uma dispersão de diamina **221** (113 mg, 0,449 mmol) em acetonitrilo (4,5 mL) foi adicionado isocianato de benzilo (0,23 mL, 1,886 mmol) lentamente. Ao fim de 72 h sob agitação à temperatura ambiente procedeu-se à filtração do precipitado formado, o qual foi lavado com éter etílico, metanol, diclorometano e água. O sólido obtido foi recristalizado de metanol/éter etílico tendo sido obtido **Iso-2** (118 mg) como um sólido branco com 51% de rendimento.

p.f. = 278 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3323, 3239 (NH), 3064, 3031 (C-H Ar), 2978, 2925 (CH alif), 1635 (C=O), 1607, 1506 (CC Ar), 1575, 1541 (N-C-H amida), 1450 (CC alif), 1265 (C-N), 734, 695 (C-H Ar); **RMN ^1H** (400,13 MHz, DMSO-d_6): δ 8,62 (t, $^3J = 5,2$ Hz, 2H, NH-6), 8,33 (t, $^4J = 1,4$ Hz, 1H, H-4), 7,95 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 2H, H-2), 7,54 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 1H, H-1), 7,31 – 7,22 (m, 8H, H-14, H-15), 7,20 (tt, $^3J = 6,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 2H, H-16), 6,46 (t, $^3J = 5,9$ Hz, 2H, NH-11), 6,12 (t, $^3J = 5,7$ Hz, 2H, NH-9), 4,20 (d, $^3J = 5,9$ Hz, 4H, H-12), 3,41 – 3,28 (m, H-7, H_2O), 3,23 (q, $^3J = 5,7$ Hz, 4H, H-8); **RMN ^{13}C** (100,61 MHz, DMSO-d_6): δ 166,0 (C-5), 158,3 (C-10), 140,9 (C-13), 134,7 (C-3), 129,6 (C-2), 128,3 (C-1), 128,2 (C-15), 127,1 (C-14), 126,6 (C-16), 126,4 (C-4), 43,0 (C-12), 40,4 (C-7), 39,0 (C-8); **ESI/MS** m/z (%): 517 (21) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 539 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$; **ESI/MS 2** (m/z 539) m/z (%): 273 (34), 388 (10), 406 (37), 432 (24), 539 (100).

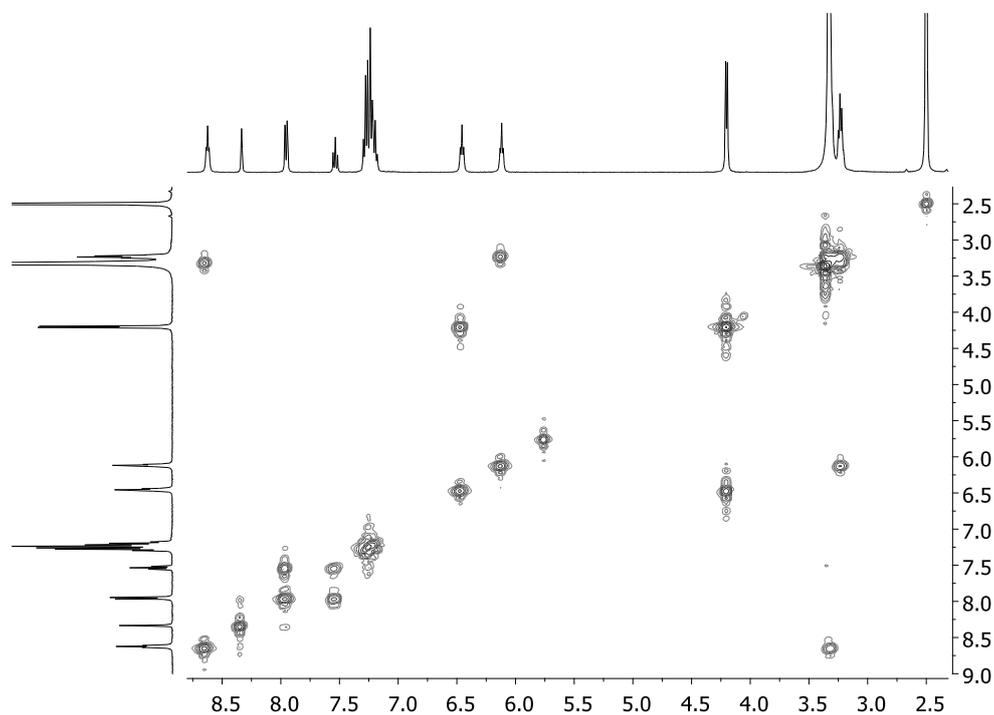


Figura 7.96 Espectro 2D de COSY de Iso-2 em DMSO-d_6 .

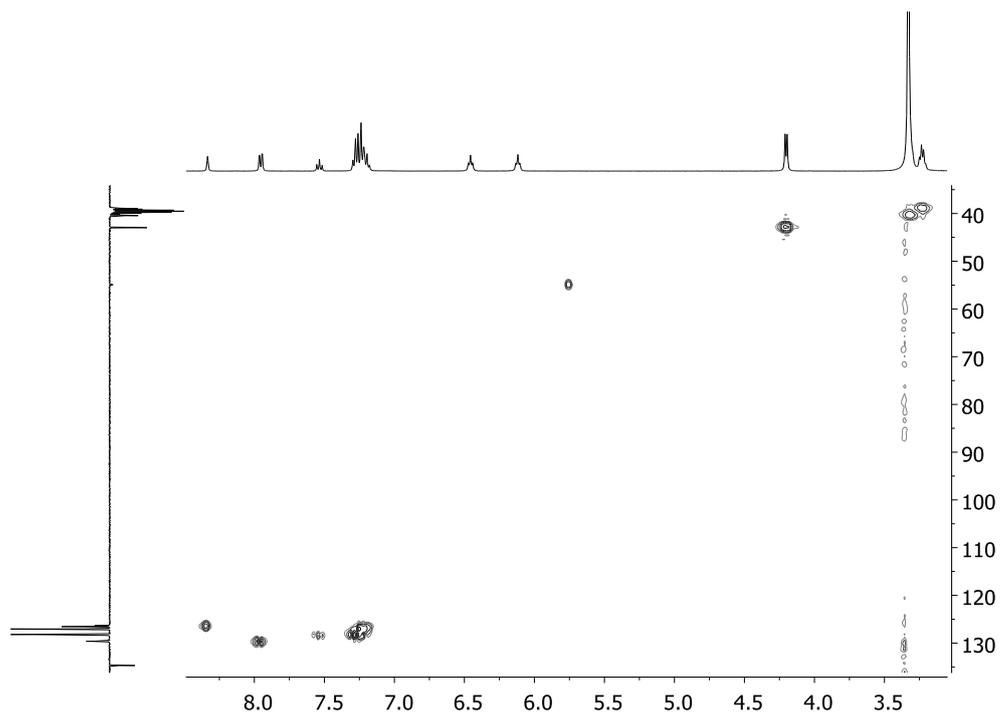


Figura 7.97 Espectro 2D de HMQC de Iso-2 em DMSO-d₆.

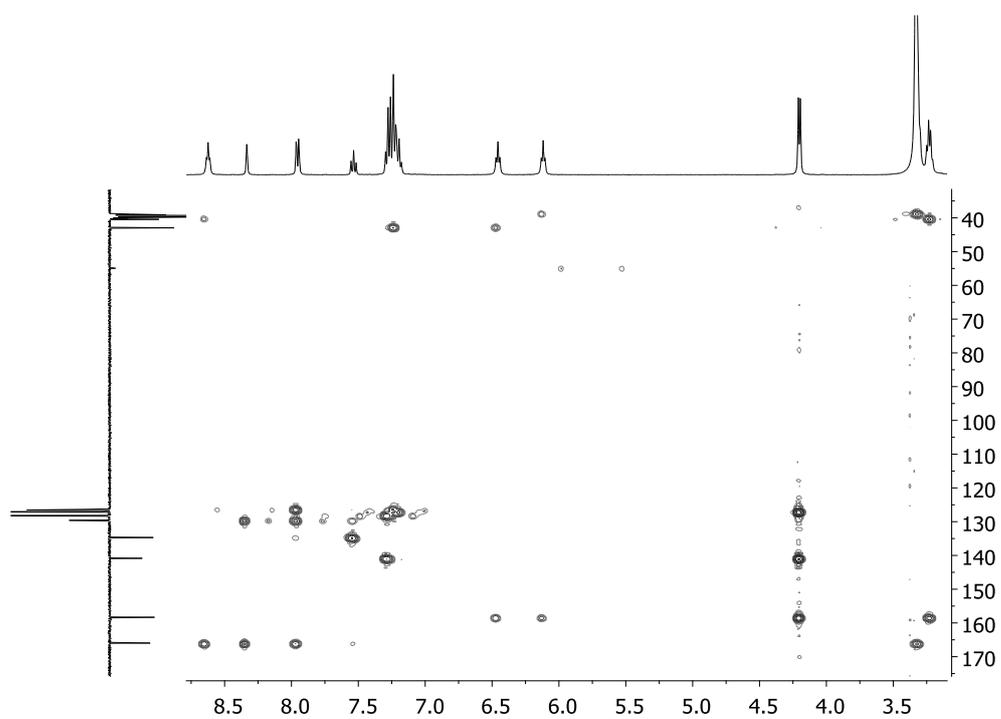


Figura 7.98 Espectro 2D de HMBC de Iso-2 em DMSO-d₆.

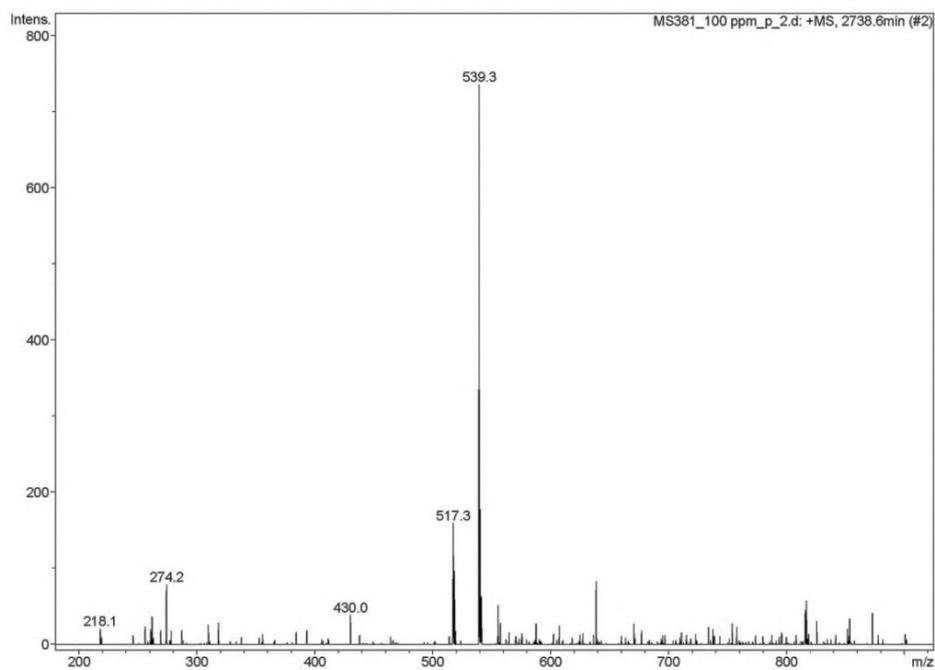


Figura 7.99 Espectro de ESI/MS de Iso-2.

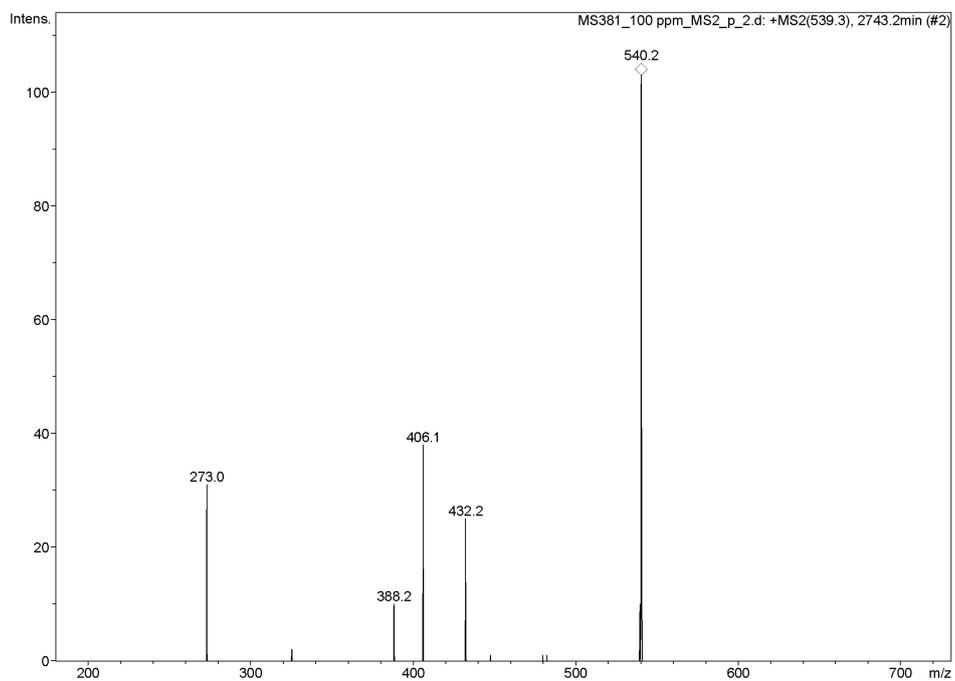
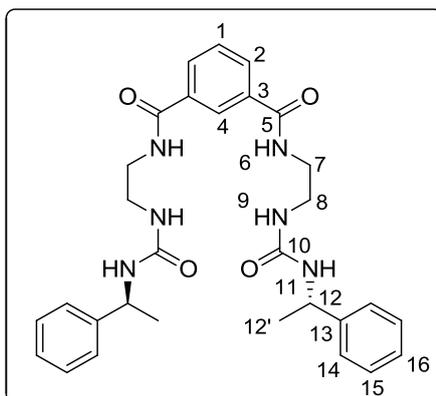


Figura 7.100 Espectro de ESI/MS² do ião [M + Na]⁺ de Iso-2.



***N*¹,*N*³-bis(2-(3-((*S*)-1-Feniletil)ureído)etil)isofaltamida (Iso-3).** Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **Iso-2** foi adicionado isocianato de (*S*)-metilbenzilo (0,53 mL, 3,775 mmol) a uma dispersão de **221** (225 mg, 0,899 mmol) em acetonitrilo (9,0 mL). **Iso-3** (419 mg) foi obtido como um sólido branco com 86% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} +14,99$ ($c = 0,022$; DMSO); **p.f.** = 234 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3323, 3249 (NH), 3087, 3065 (C-H Ar), 2973, 2930 (CH alif), 1633 (C=O), 1587, 1553 (N-C-H amida), 1450 (CC alif), 1255 (C-N), 744, 698 (C-H Ar); **RMN ¹H** (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,62 (t, $^3J = 5,5$ Hz, 2H, NH-6), 8,32 (t, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, H-4), 7,93 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 2H, H-2), 7,52 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 1H, H-1), 7,31 – 7,25 (m, 8H, H-14, H-15), 7,22 – 7,16 (m, 2H, H-16), 6,47 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, NH-11), 5,98 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 2H, NH-9), 4,74 (quint, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, H-12), 3,29 (q, $^3J = 5,5$ Hz, 4H, H-7), 3,19 (q, $^3J = 5,6$ Hz, 4H, H-8), 1,29 (d, $^3J = 7,4$ Hz, 6H, H-12'); **RMN ¹³C** (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 165,9 (C-5), 157,5 (C-10), 145,7 (C-13), 134,6 (C-3), 129,5 (C-2), 128,2 (C-1), 128,1 (C-15), 126,3 (C-16), 126,2 (C-4), 125,7 (C-14), 48,6 (C-12), 40,4 (C-7), 38,7 (C-8), 23,2 (C-12'); **ESI/MS *m/z*** (%): 545 (25) [M + H]⁺, 567 (100) [M + Na]⁺, 583 (32) [M + K]⁺; **ESI/MS² (*m/z* 567) *m/z*** (%): 446 (57), 567 (100).

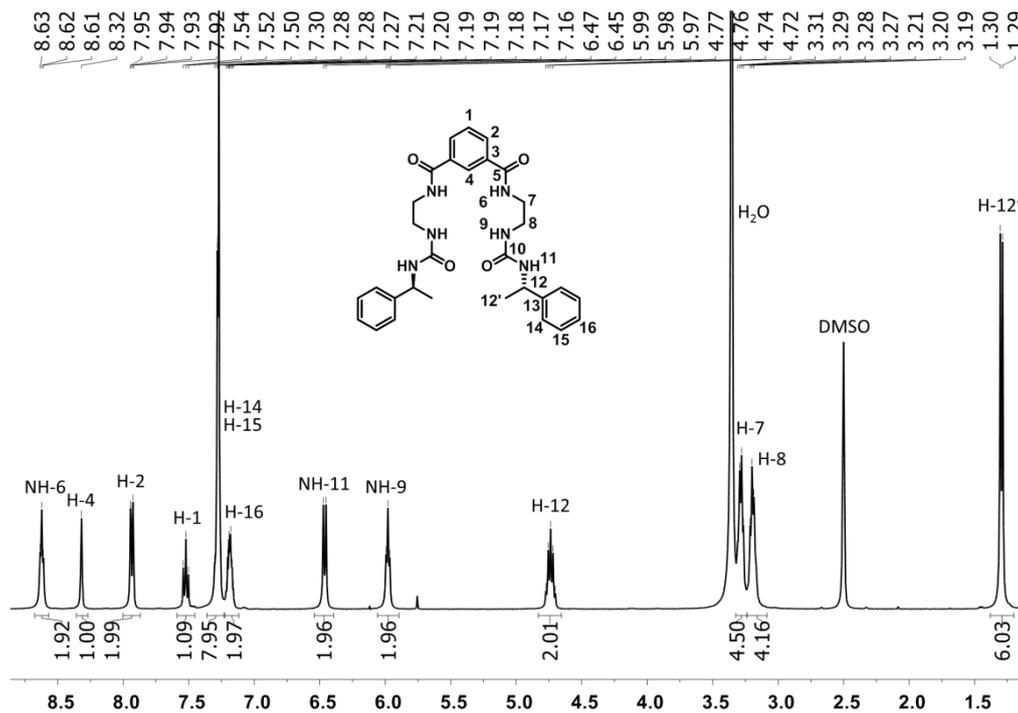


Figura 7.101 Espectro de RMN ^1H de Iso-3 em DMSO- d_6 .

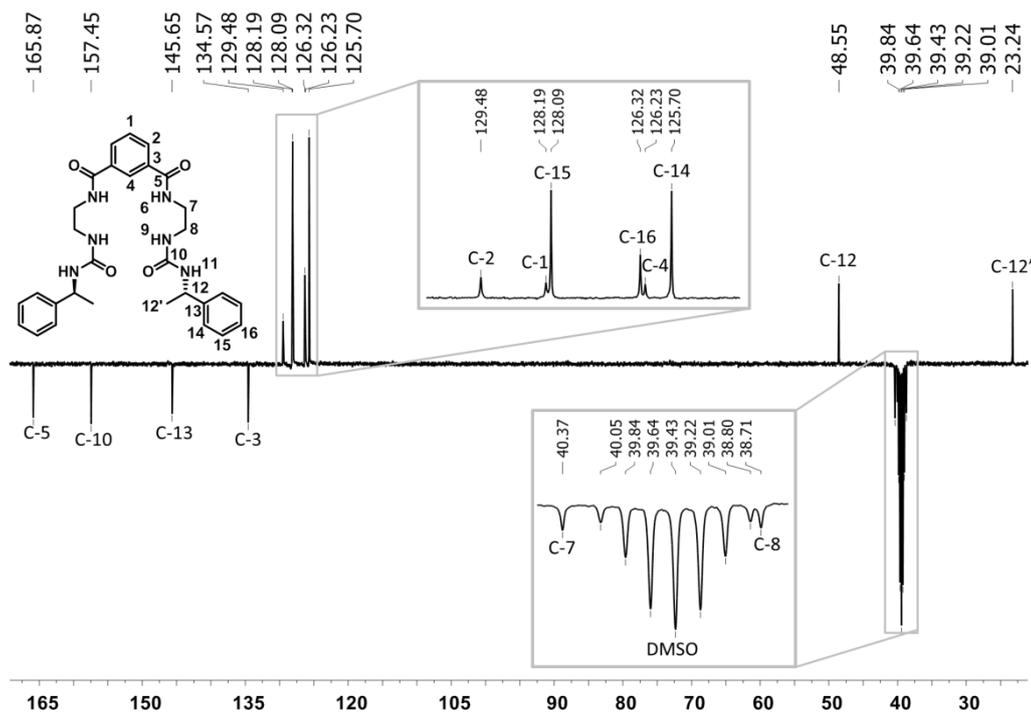


Figura 7.102 Espectro de RMN ^{13}C APT de Iso-3 em DMSO- d_6 .

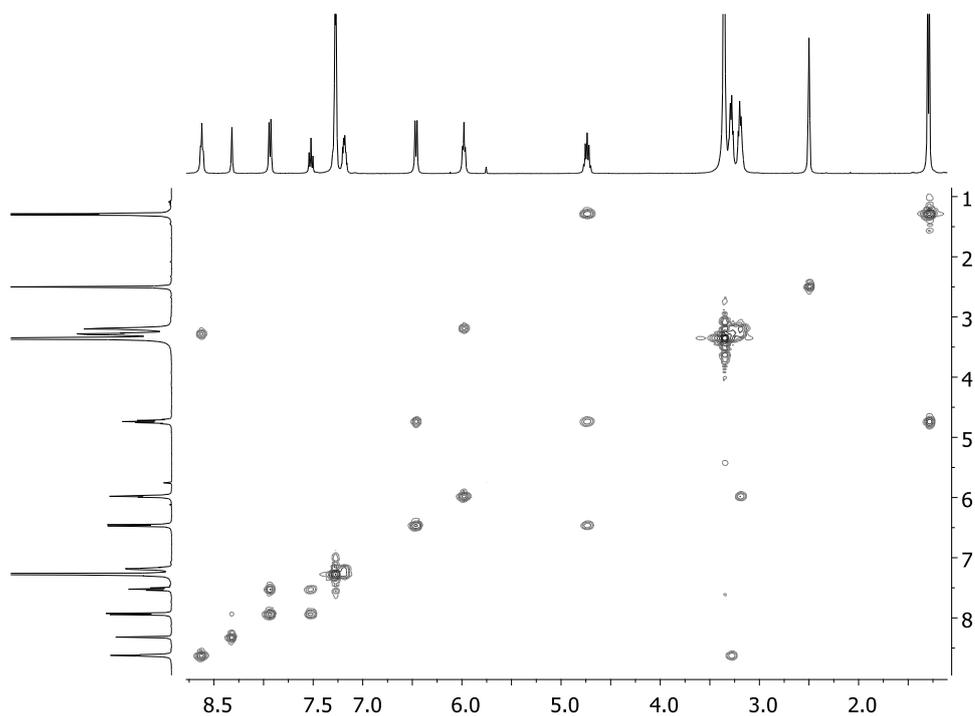


Figura 7.103 Espectro 2D de COSY de Iso-3 em DMSO-d₆.

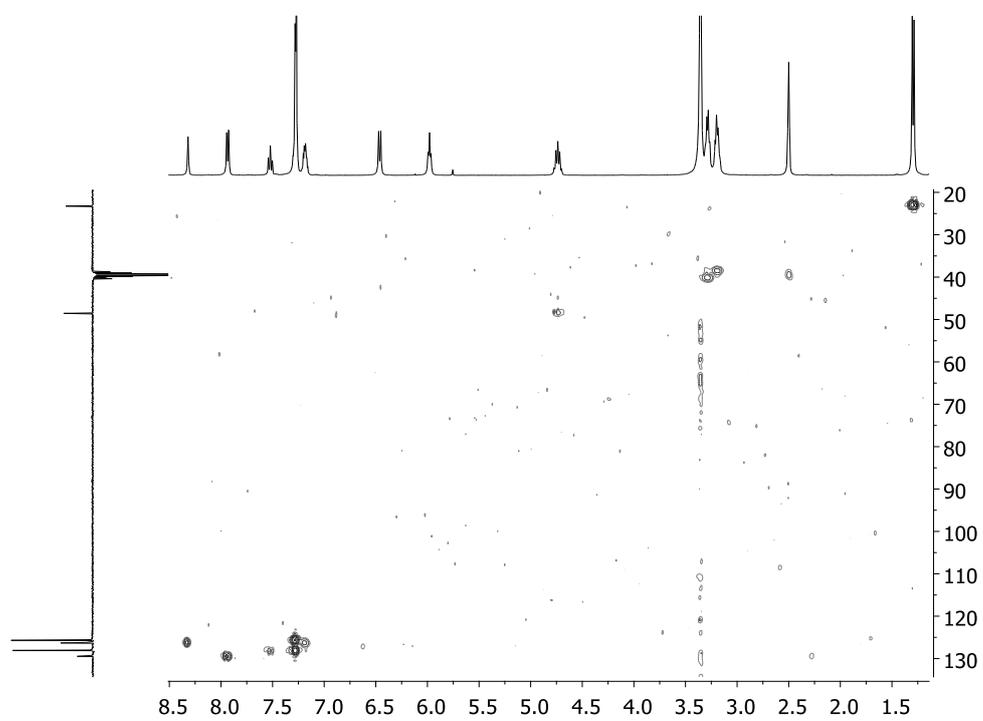


Figura 7.104 Espectro 2D de HMQC de Iso-3 em DMSO-d₆.

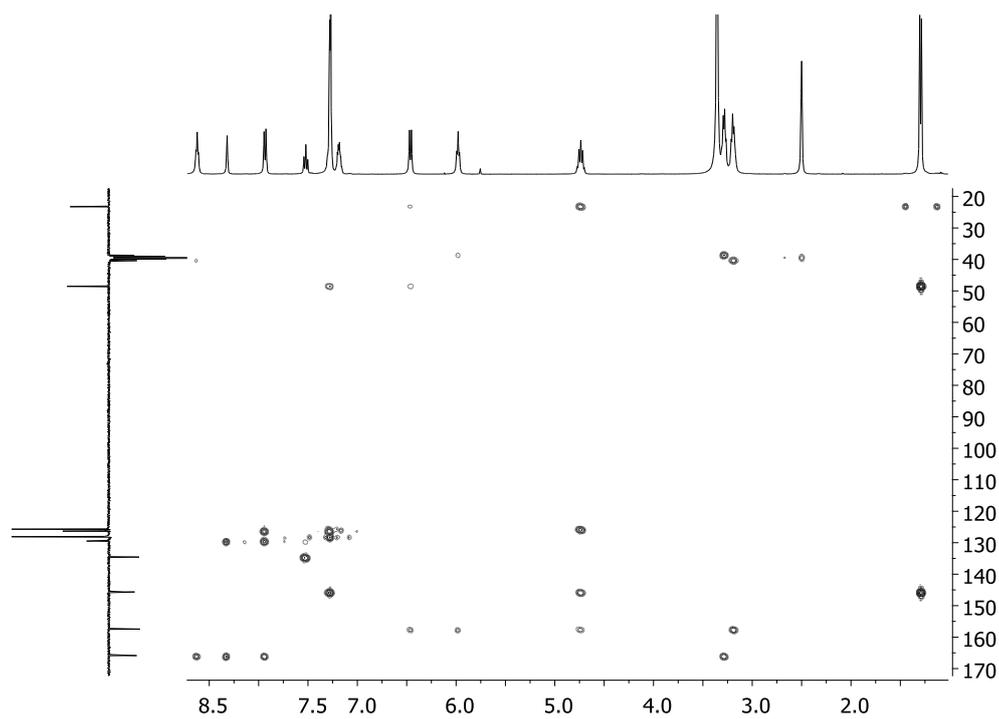


Figura 7.105 Espectro 2D de HMBC de Iso-3 em DMSO-d₆.

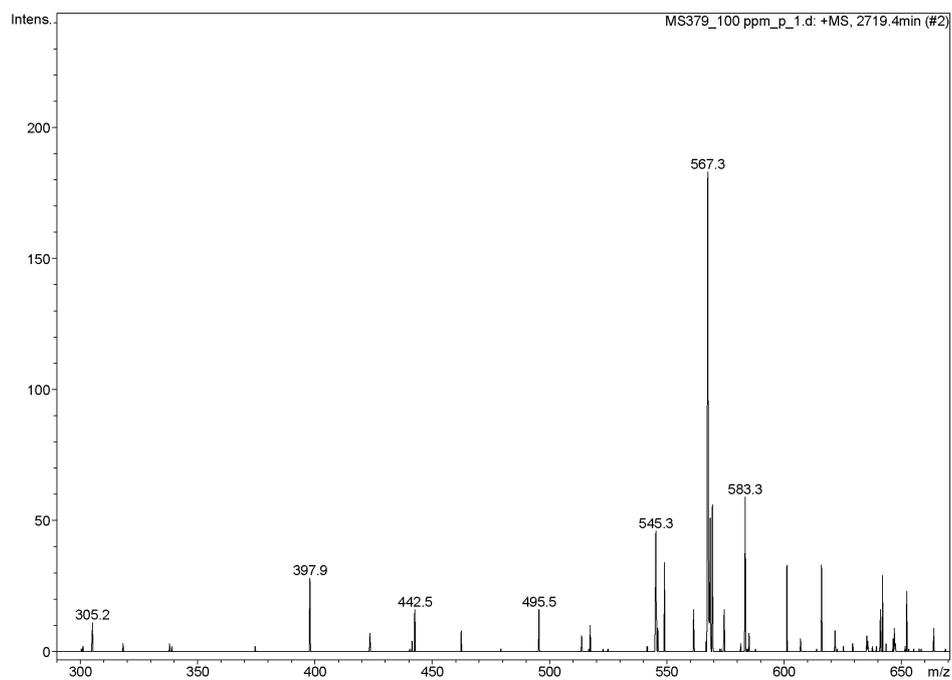


Figura 7.106 Espectro de ESI/MS de Iso-3.

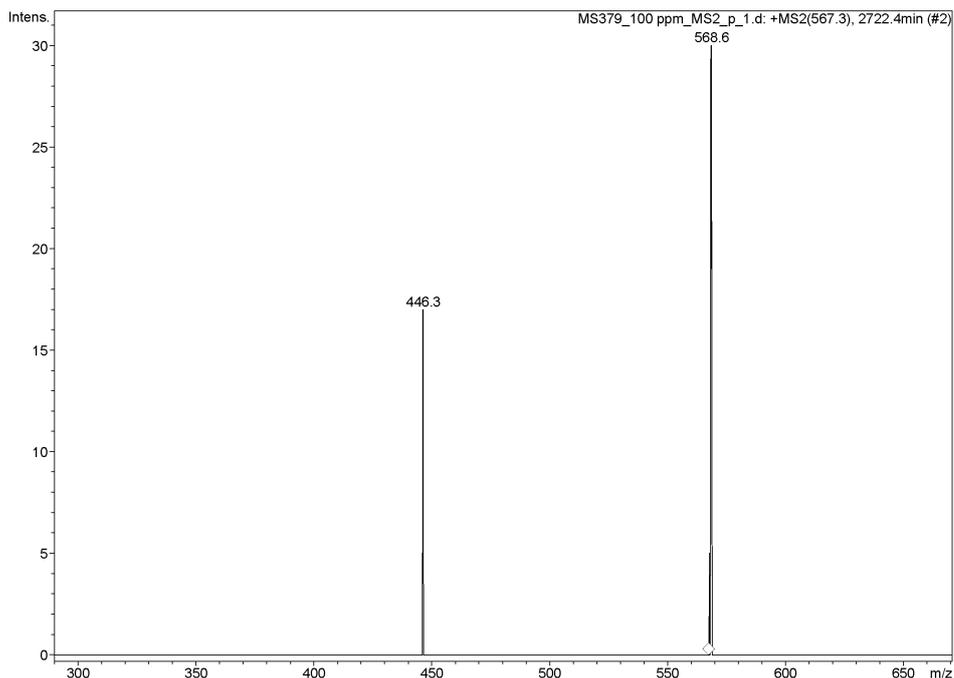
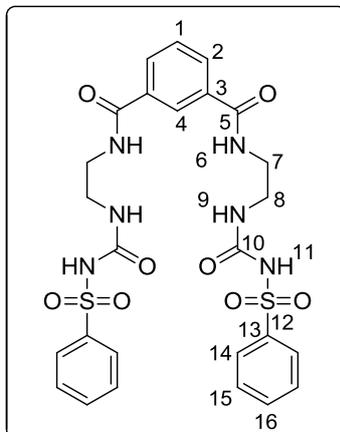


Figura 7.107 Espectro de ESI/MS² do ião [M + Na]⁺ de Iso-3.



***N*¹,*N*³-bis(2-(3-(Fenilsulfonyl)ureído)etil)isoftalamida (Iso-4)**. Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **Iso-2** foi adicionado isocianato de benzenossulfonylo (0,51 mL, 3,775 mmol) a uma dispersão de **221** (225 mg, 0,899 mmol) em acetonitrilo (9,0 mL). **Iso-4** (394 mg) foi obtido como um sólido branco com 71% de rendimento.

p.f. = 321 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3478, 3414 (NH), 3077 (C-H Ar), 2935, 2885 (CH alif), 1658, 1639 (C=O), 1539 (N-C-H amida), 1448 (CC alif), 1333 (O₂S-N), 1163, 1130 (C-N), 755, 722, 686 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 10,74 (sl, 2H, NH-11), 8,58 (t, ³J = 4,5 Hz, 2H, NH-6), 8,27 (t, ⁴J = 1,3 Hz, 1H, H-4), 7,93 (dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, 2H, H-2), 7,88 (d, ³J = 7,4 Hz, 4H, H-14), 7,63 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-16), 7,57 – 7,51 (m, 5H, H-1, H-15), 6,65 (t, ³J = 5,6 Hz, 2H, NH-9), 3,28 (q, ³J = 5,6 Hz, 4H, H-7), 3,17 (q, ³J = 5,6 Hz, 4H, H-8); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆): δ 166,1 (C-5), 152,1 (C-10), 140,7 (C-13), 134,6 (C-3), 132,9 (C-16), 129,7 (C-2), 128,9 (C-15), 128,3 (C-1), 127,0 (C-14), 126,2 (C-4), 39,4 (C-7), 38,9 (C-8); **ESI/MS** *m/z* (%): 434 (40), 617 (87) [M + H]⁺, 639 (100) [M + Na]⁺, 654 (19) [M + K]⁺; **ESI/MS**² (*m/z* 617) *m/z* (%): 434 (100), 460 (14), 617 (68); **ESI/MS**² (*m/z* 434) *m/z* (%): 217 (49), 251 (87), 434 (100).

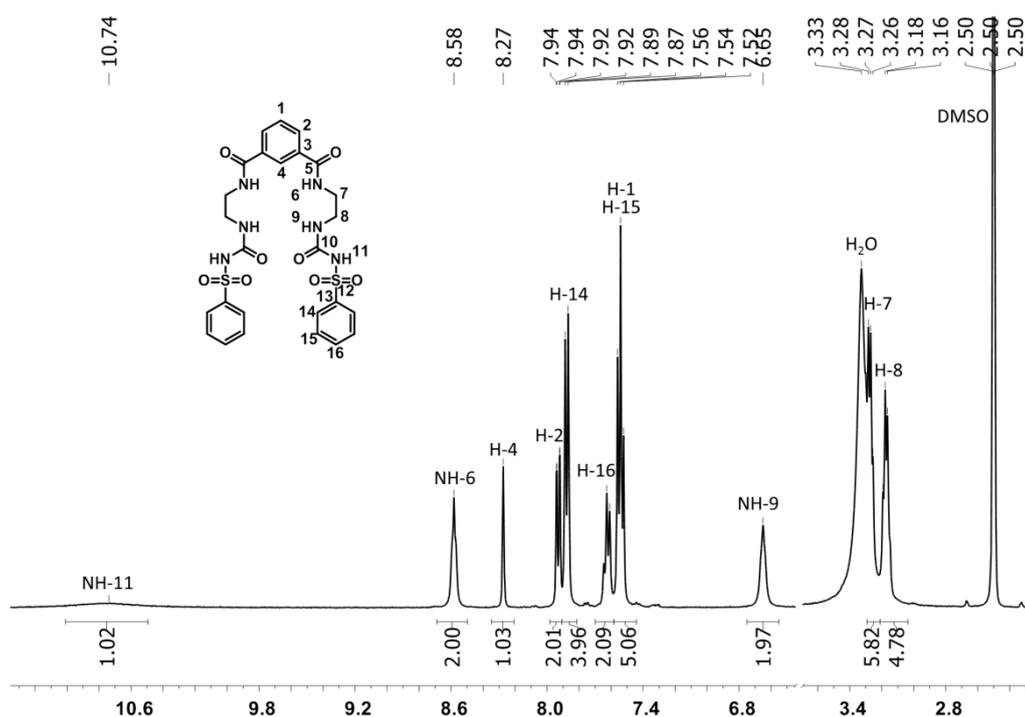


Figura 7.108 Espectro de RMN ¹H de Iso-4 em DMSO-d₆.

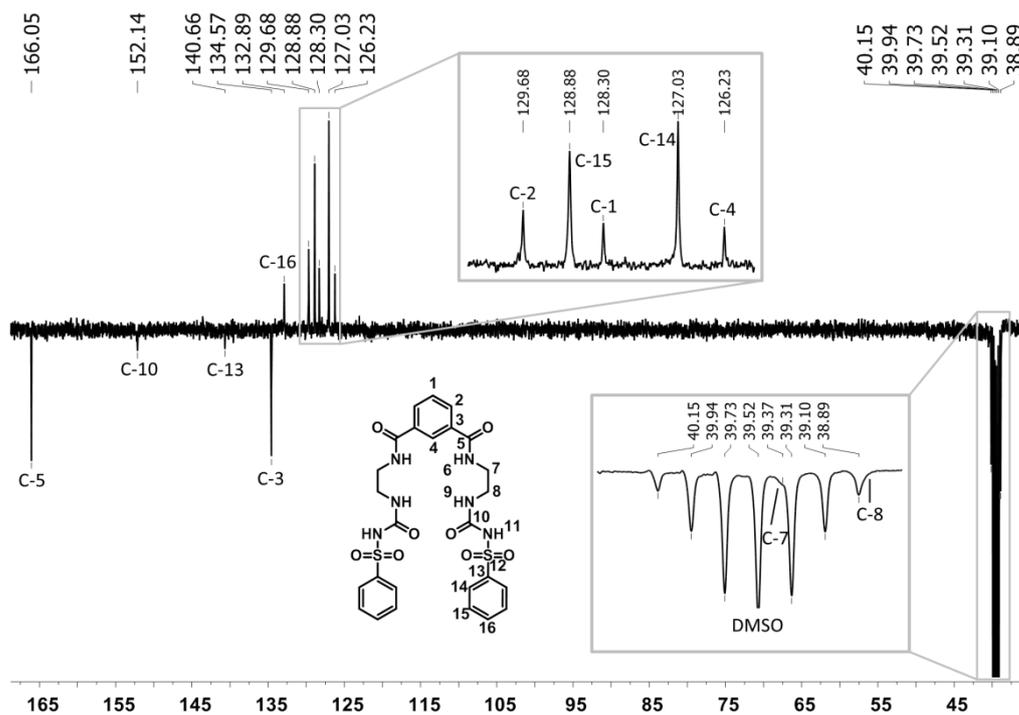


Figura 7.109 Espectro de RMN ^{13}C APT de Iso-4 em DMSO- d_6 .

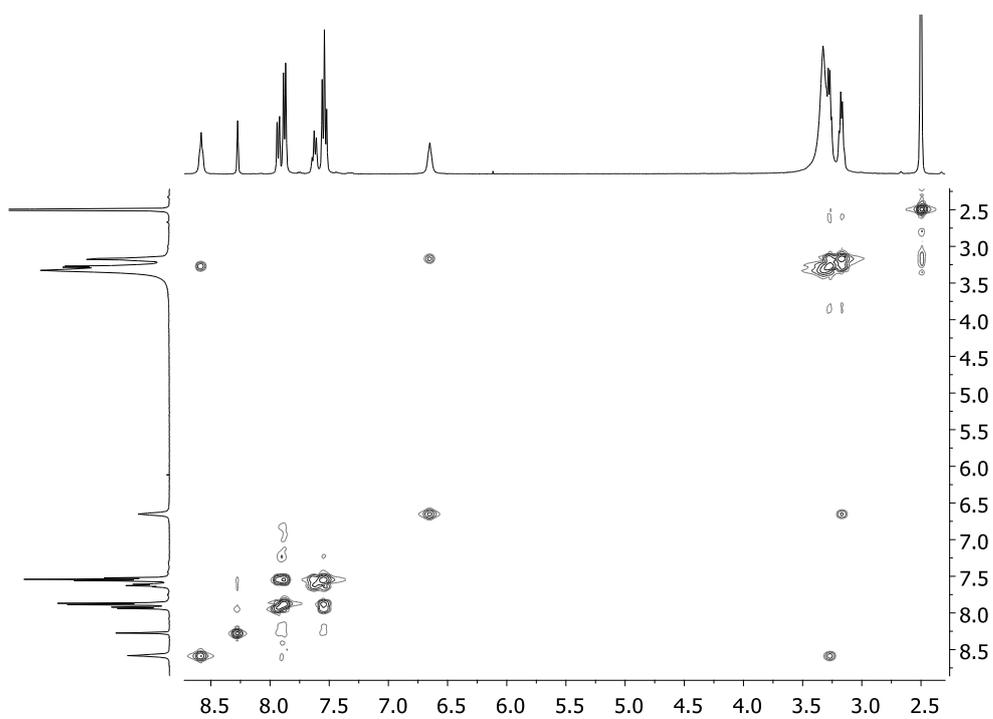


Figura 7.110 Espectro 2D de COSY de Iso-4 em DMSO- d_6 .

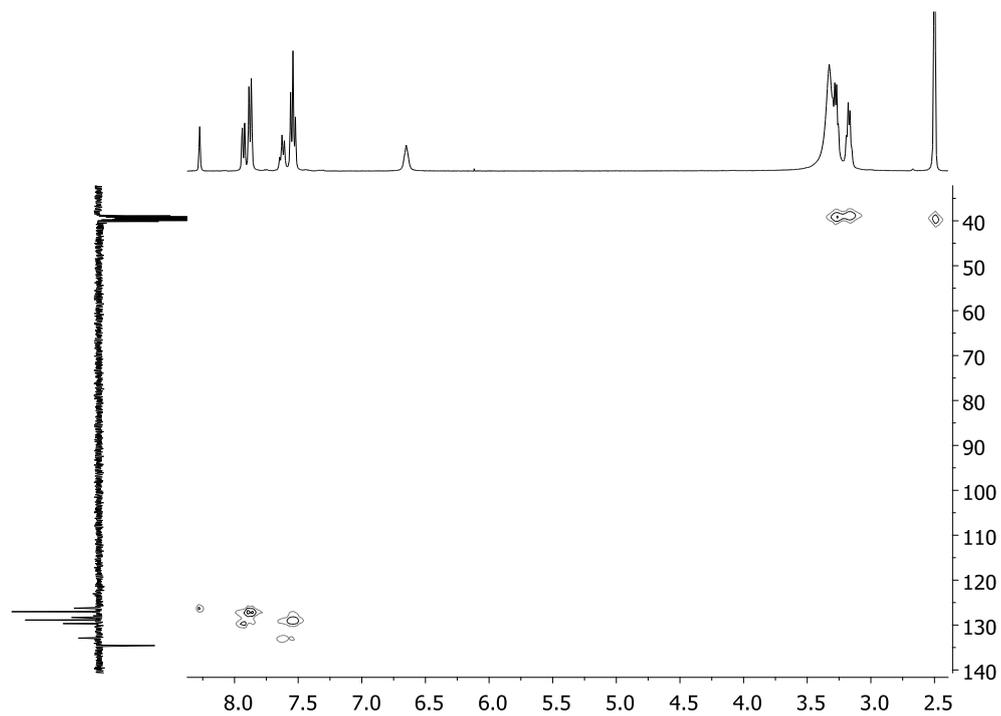


Figura 7.111 Espectro 2D de HMQC de Iso-4 em DMSO-d₆.

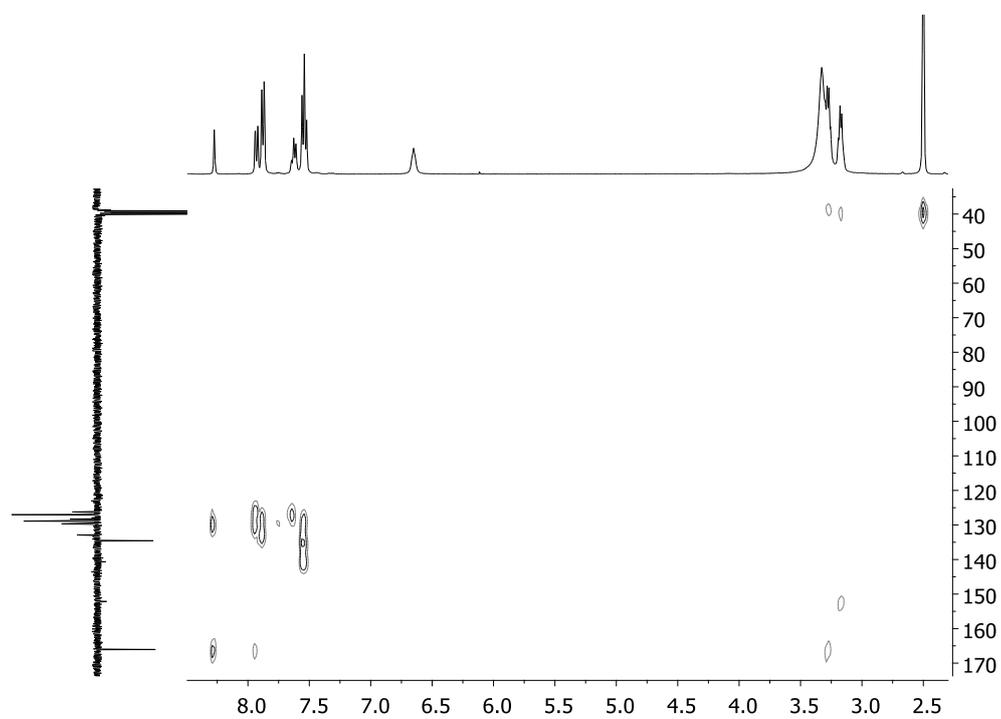


Figura 7.112 Espectro 2D de HMBC de Iso-4 em DMSO-d₆.

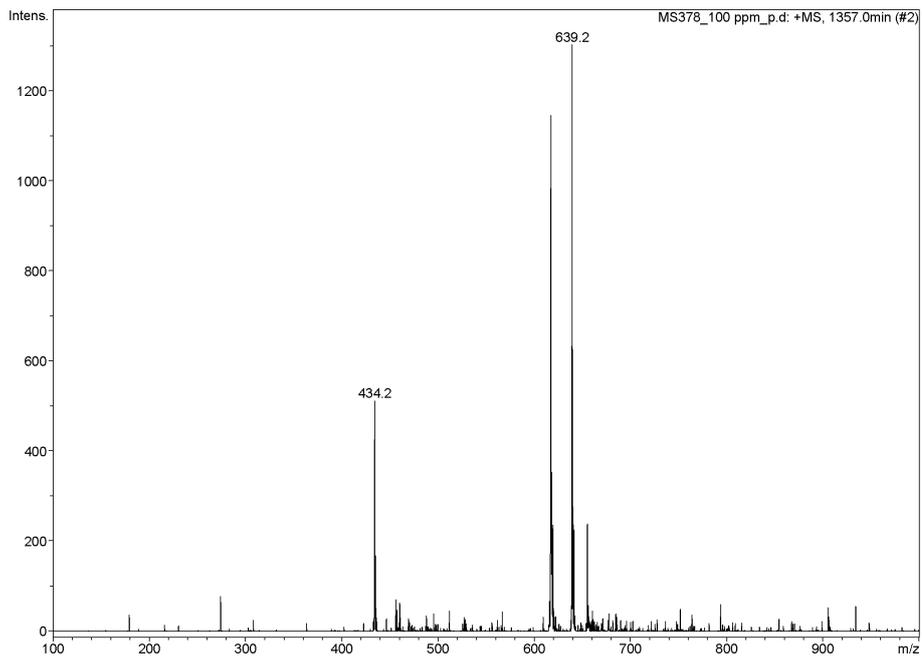


Figura 7.113 Espectro de ESI/MS de Iso-4.

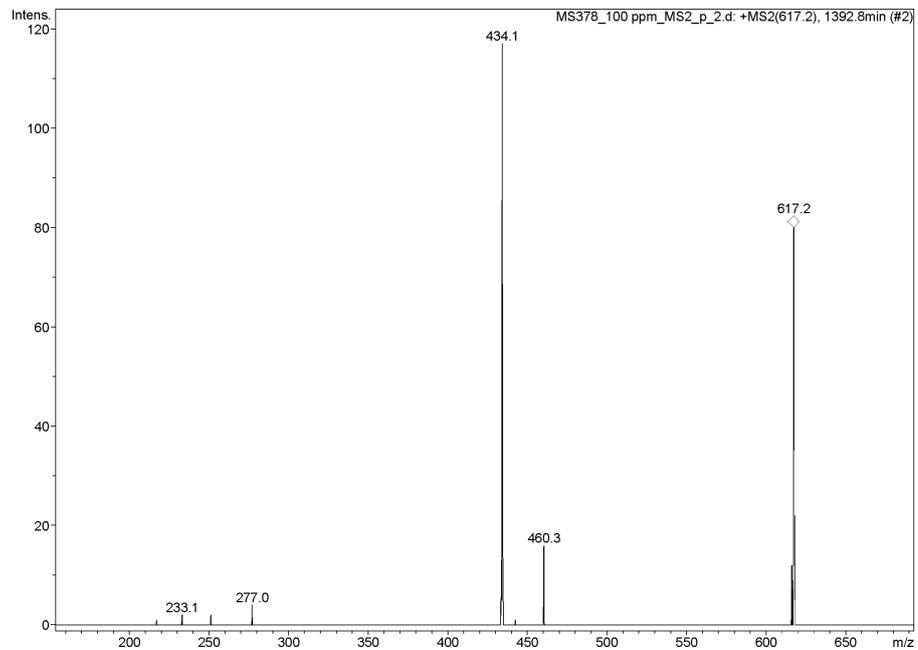


Figura 7.114 Espectro de ESI/MS² do ião [M + H]⁺ de Iso-4.

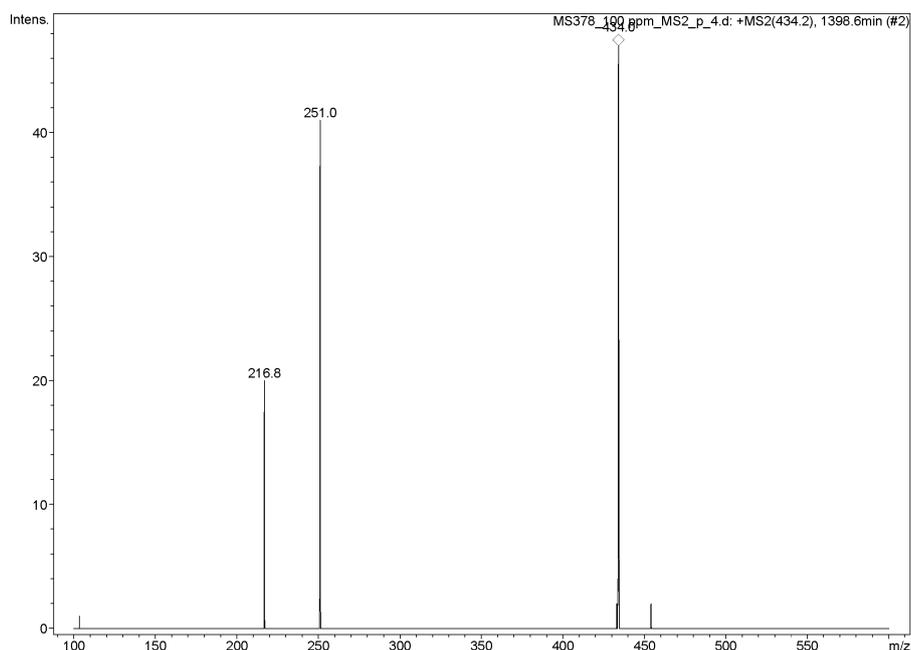
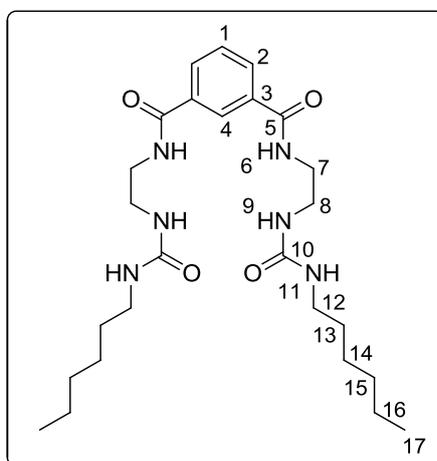


Figura 7.115 Espectro de ESI/MS² do ão precursor a m/z 434 de Iso-4.



***N*¹,*N*³-bis(2-(3-Hexilureído)etil)isofalamida (Iso-5).** Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de Iso-2 foi adicionado isocianato de hexilo (0,27 mL, 1,886 mmol) a uma dispersão de **221** (113 mg, 0,449 mmol) em acetonitrilo (4,5 mL). Iso-5 (118 mg) foi obtido como um sólido branco com 52% de rendimento.

p.f. = 295 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3359, 3314, 3234 (NH), 3070 (C-H Ar), 2956, 2931, 2859 (CH alif), 1633 (C=O), 1577, 1540 (N-C-H amida), 1296, 1264 (C-N), 735, 687 (C-H Ar); **RMN** ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (t, $^3J = 5,1$ Hz, 2H, NH-6), 8,32 (t, $^4J = 1,3$ Hz, 1H, H-4), 7,95 (dd, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,3$ Hz, 2H, H-2), 7,54 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, H-1), 5,96 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 2H, NH-9), δ 5,92 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H, NH-11), 3,29 (q, $^3J = 5,6$ Hz, 4H, H-7), 3,19 (q, $^3J = 5,6$ Hz, 4H, H-8), 2,96 (q, $^3J = 6,0$ Hz, 4H, H-12), 1,33 (quint, $^3J = 6,0$ Hz, 4H, H-13), 1,28 – 1,16 (m, 12H, H-14, H-15, H-16), 0,84 (t, $^3J = 6,8$ Hz, 6H, H-17); **RMN** ^{13}C (100,61 MHz, DMSO-d_6): δ 165,9 (C-5), 158,3 (C-10), 134,7 (C-3), 129,5 (C-2), 128,2 (C-1), 126,3 (C-4), 40,5 (C-7), 39,3 (C-12), 38,8 (C-8), 31,0 (C-15), 29,9 (C-13), 26,1 (C-14), 22,1 (C-16), 13,9 (C-17); **ESI/MS** m/z (%): 505 (8) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 527 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$; **ESI/MS**² (m/z 527) m/z (%): 400 (4), 426 (34), 491 (4), 527 (100).

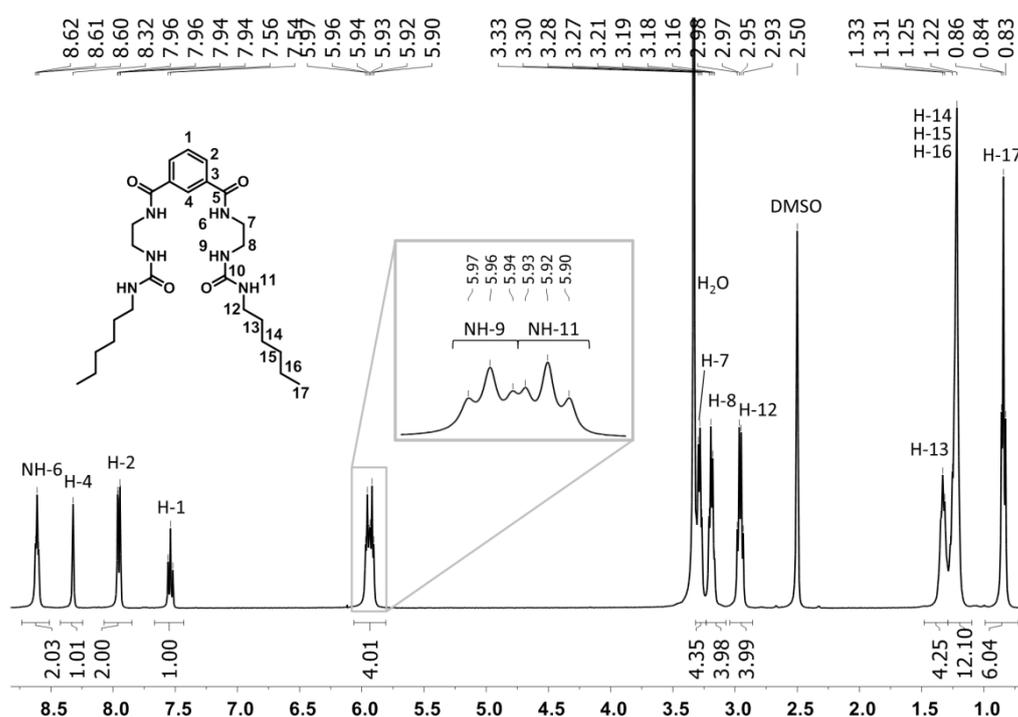


Figura 7.116 Espectro de RMN ^1H de Iso-5 em DMSO-d_6 .

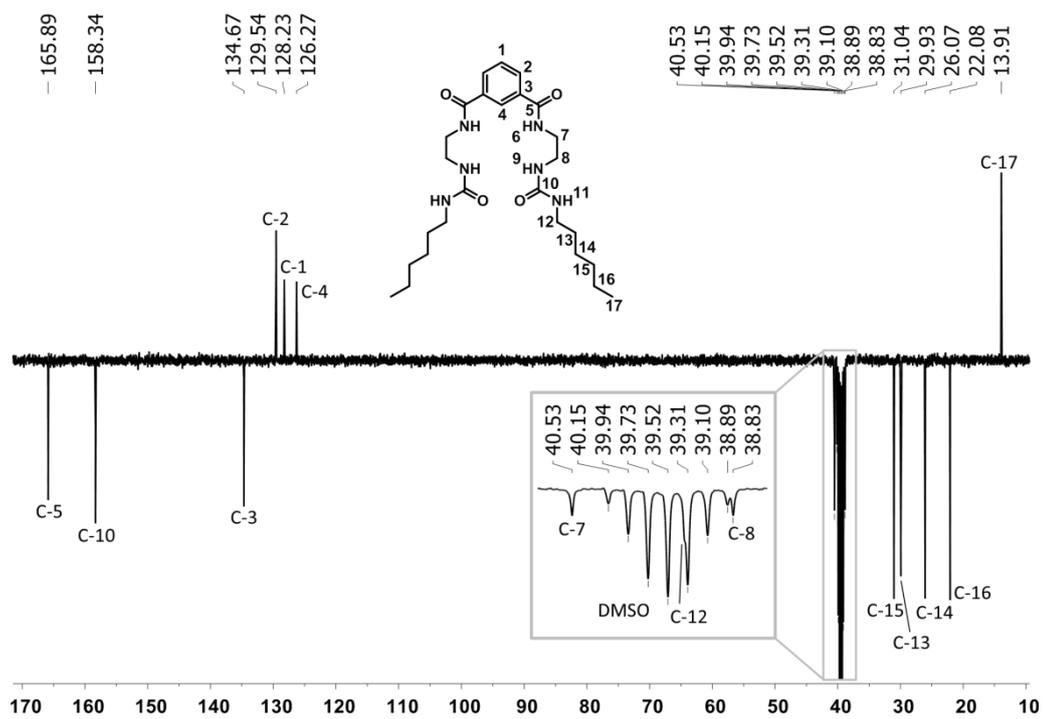


Figura 7.117 Espectro de RMN ^{13}C APT de Iso-5 em DMSO- d_6 .

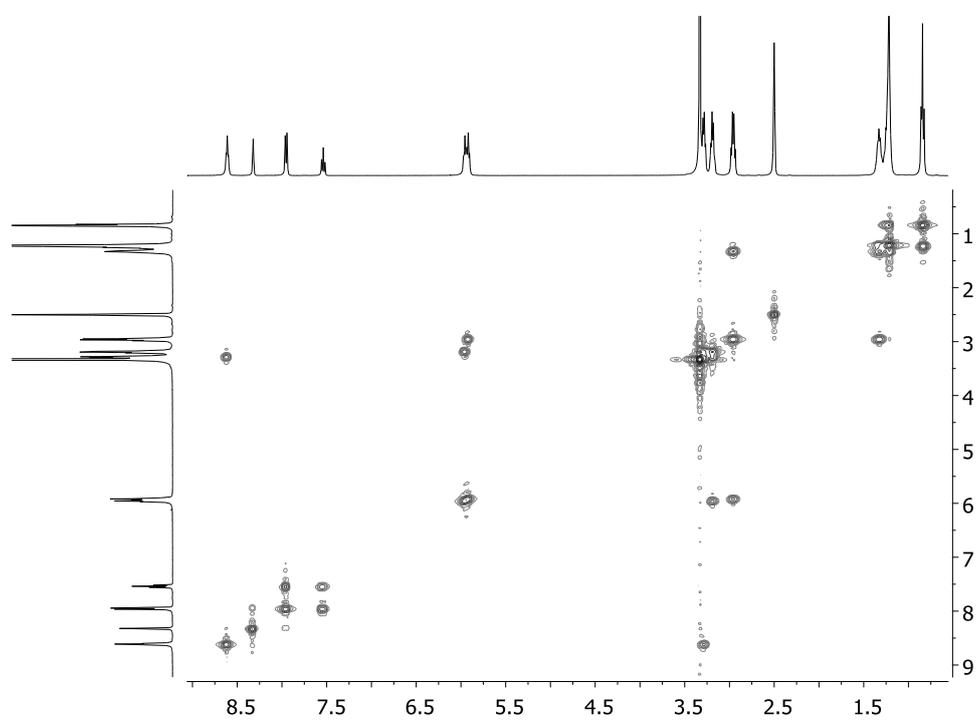


Figura 7.118 Espectro 2D de COSY de Iso-5 em DMSO- d_6 .

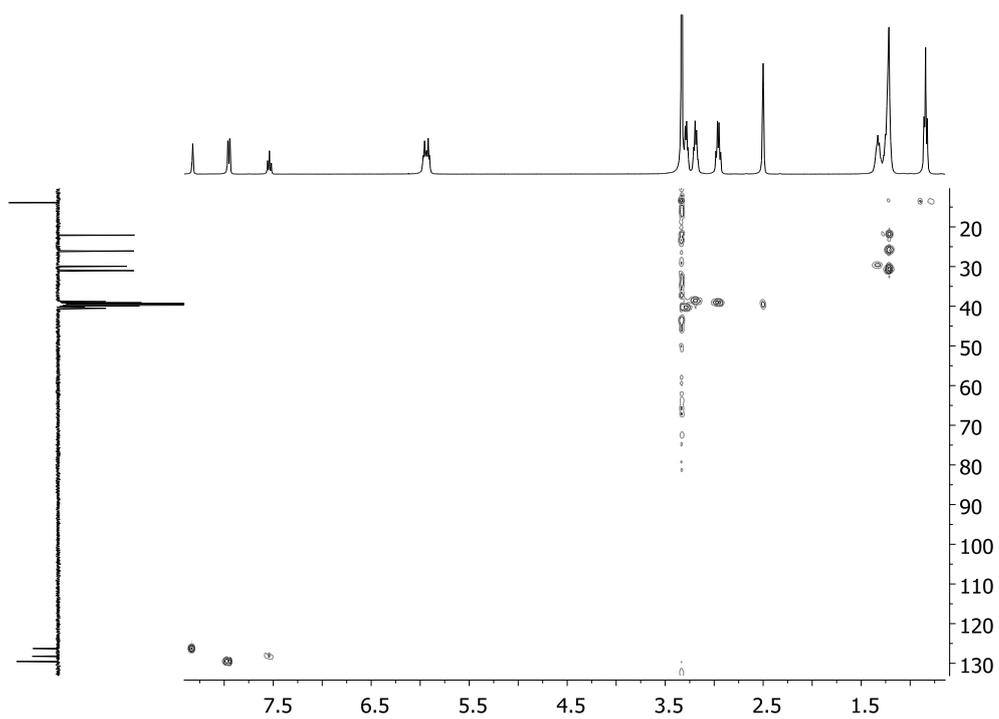


Figura 7.119 Espectro 2D de HMQC de Iso-5 em DMSO-d₆.

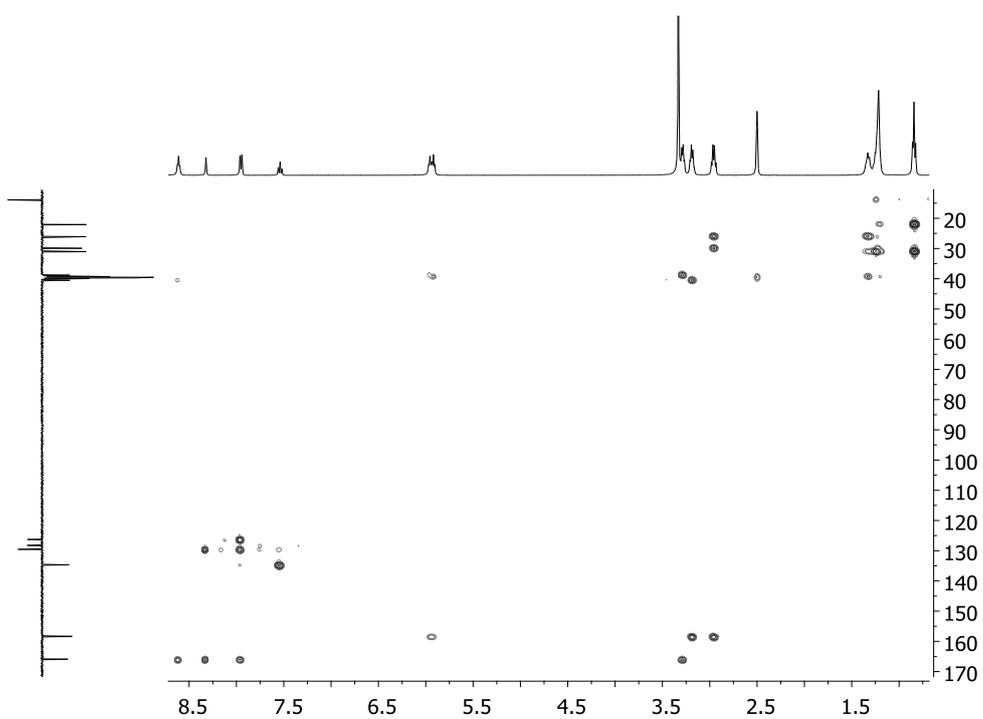


Figura 7.120 Espectro 2D de HMBC de Iso-5 em DMSO-d₆.

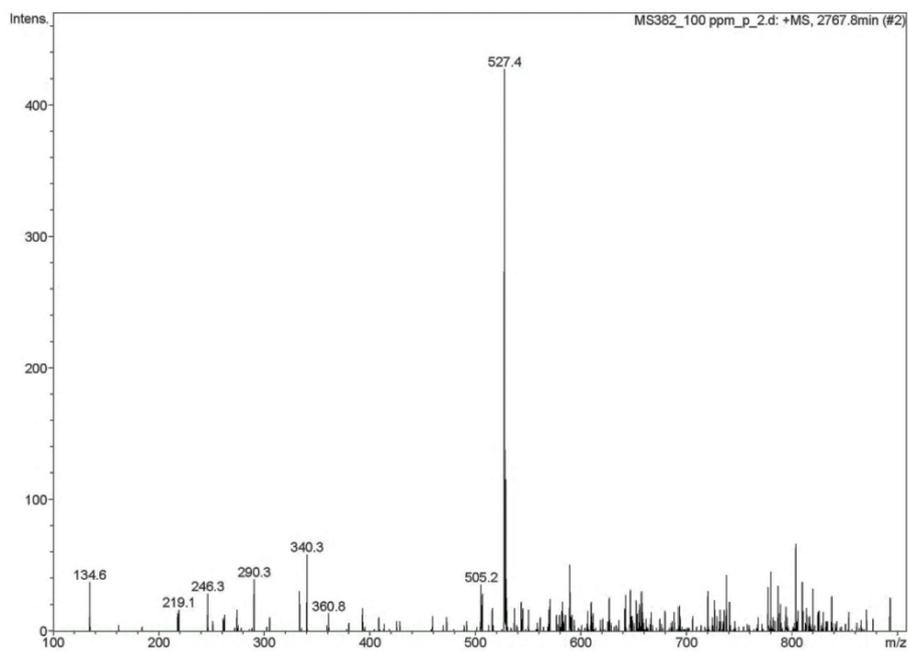


Figura 7.121 Espectro de ESI/MS de Iso-5.

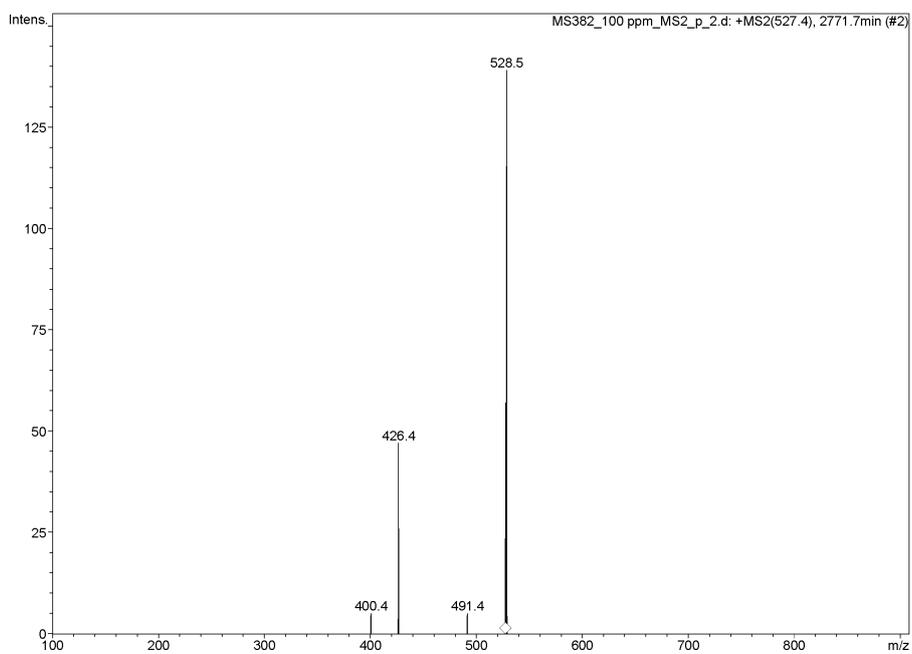
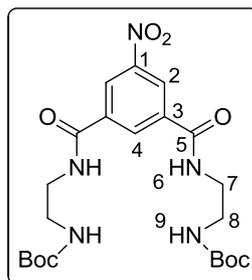


Figura 7.122 Espectro de ESI/MS² do íão [M + Na]⁺ de Iso-5.



(((5-Nitrosoftaloil)bis(azanedii))bis(etano-2,1-diil)dicarbamato di-terc-butílico (232)).¹⁴

Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado na síntese do dicarbamato **226** adicionou-se cloroformato de isobutilo (1,47 mL, 11,367 mmol) em THF (63 mL) a uma solução de ácido 5-nitrosoftálico (**230**, 1,00 g, 4,736 mmol) e trietilamina (1,58 mL, 11,367 mmol) em THF (87 mL). Após 1h de reacção adicionou-se gota-a-gota *N*-Boc-etilenodiamina (1,79 mL, 11,367 mmol) em THF (63 mL). Após purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano/acetona 3:2, o composto **232** (1,05 g) foi obtido com 79% de rendimento sob a forma de sólido branco.

p.f. = 230 °C; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3344 (NH), 3048, 3007 (C-H Ar), 2981, 2941, 2868 (CH alif), 1686 (C=O Boc), 1633 (C=O amida), 1609 (CC Ar), 1595, 1536 (N-C-H amida), 1453 (CC alif), 1364, 1324 (C-NO₂), 1284 (C-N), 1176 (C-O Boc), 972, 874, 778, 768 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, CD₃OD): δ 8,67 (sl, 1H, H-4), 8,82 (sl, 2H, H-2), 3,50 (t, ³J = 6,0 Hz, 4H, H-7), 3,33 – 3,28 (m, H-8, CH₃OH), 1,42 (s, 18H, CH₃, Boc); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, CD₃OD): δ 167,2 (C-5), δ 158,8 (C-10), 149,7 (C-1), 137,9 (C-3), 133,1 (C-4), 125,6 (C-2), 80,2 (C_q, Boc), 41,7 (C-7), 40,7 (C-8), 28,7 (CH₃, Boc).

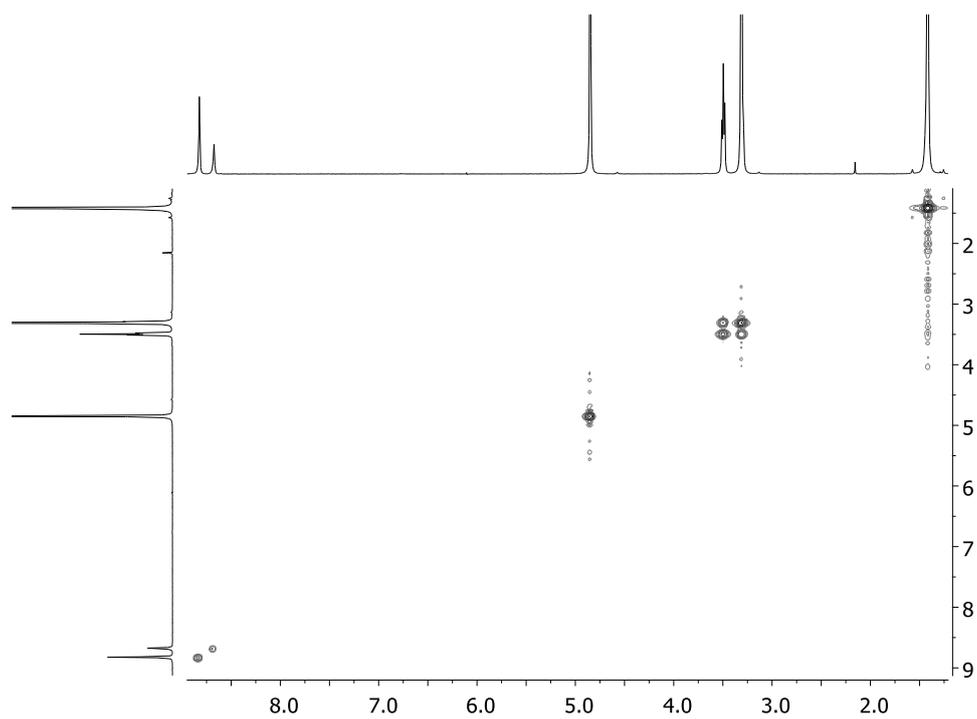


Figura 7.123 Espectro 2D de COSY de **232** em CD_3OD .

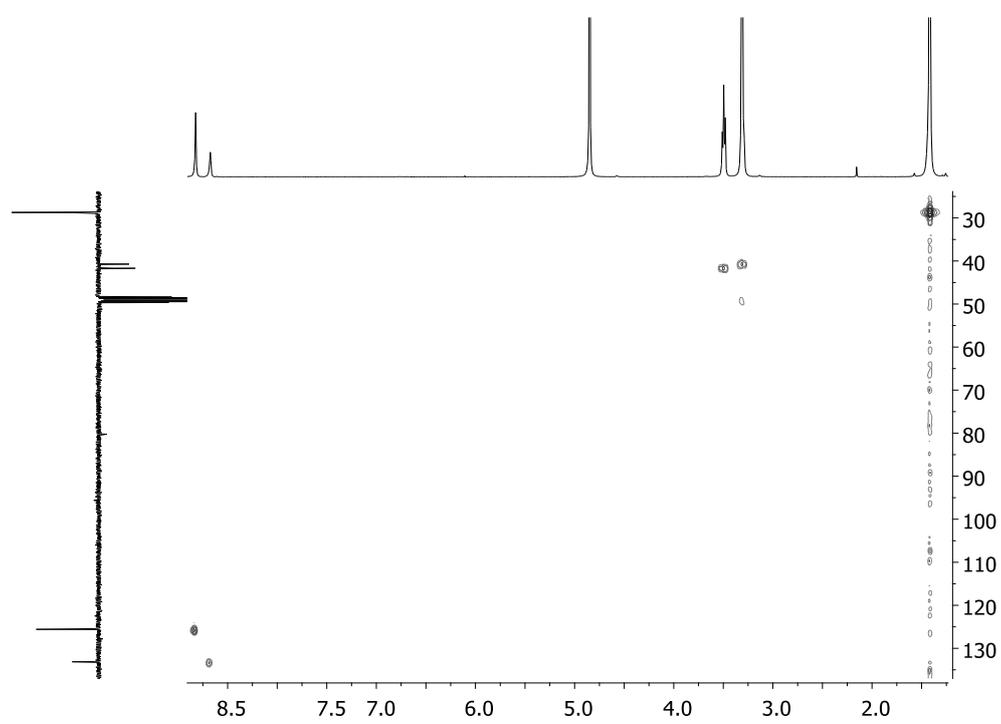


Figura 7.124 Espectro 2D de HMQC de **232** em CD_3OD .

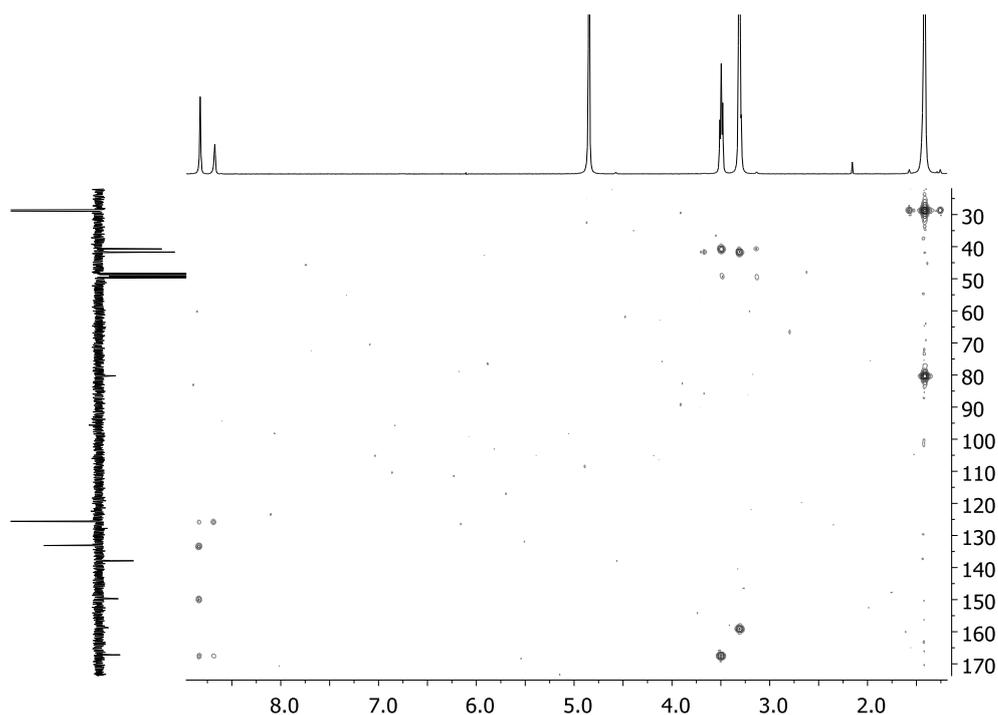
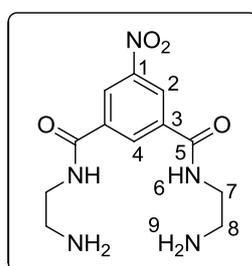
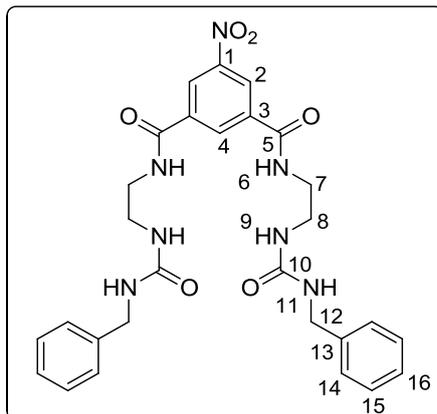


Figura 7.125 Espectro 2D de HMBC de **232** em CD₃OD.



***N*¹,*N*³-bis(2-Aminoetil)-5-nitrosoftalamida (**233**)**.¹⁵ Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para síntese da diamina **221** colocou-se sob agitação durante 5 minutos uma solução de dicarbamato **232** (1,50 g, 2,939 mmol) em diclorometano/ácido trifluoroacético 1:1 (17,4 mL). Após neutralização do resíduo obtido e extração com acetato de etilo, a fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada. A diamina **233** (910 mg) foi utilizada no passo seguinte sem purificação prévia.



***N*¹,*N*³-bis(2-(3-Benzilureído)etil)-5-nitroisoftalamida (Iso-6)**. A uma dispersão de diamina **233** (228 mg, 0,735 mmol) em acetonitrilo (50 mL) foi adicionado isocianato de benzilo (0,38 mL, 3,086 mmol) lentamente. Ao fim de 72 h sob agitação à temperatura ambiente procedeu-se à filtração do precipitado formado, o qual foi lavado com éter etílico, metanol, diclorometano e água. O sólido obtido foi recristalizado de metanol/éter etílico tendo sido obtido **Iso-6** (143 mg) como um sólido branco com 35% de rendimento.

p.f. = 286 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3346, 3269 (NH), 3101, 3078, 3032 (C-H Ar), 2982, 2942, 2863 (CH alif), 1647, 1630 (C=O), 1579, 1533 (N-C-H amida), 1494, 1346, 1321 (C-NO₂), 1439 (CC alif), 1273 (C-N), 1030 (C-NO), 734, 698 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (t, ³J = 5,6 Hz, 2H, NH-6), 8,81 (d, ⁴J = 1,4 Hz, 2H, H-2), 8,77 (t, ⁴J = 1,4 Hz, 1H, H-4), 7,30 – 7,20 (m, 8H, H-14, H-15), 7,19 (tt, ³J = 7,0 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, 2H, H-16), 6,45 (t, ³J = 5,9 Hz, 2H, NH-11), 6,12 (t, ³J = 5,7 Hz, 2H, NH-9), 4,20 (d, ³J = 5,9 Hz, 4H, H-12), 3,58 (q, ³J = 5,7 Hz, 4H, H-7), 3,25 (q, ³J = 5,7 Hz, 4H, H-8); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆): δ 163,8 (C-5), 158,2 (C-10), 147,8 (C-1), 140,8 (C-13), 136,2 (C-3), 132,4 (C-4), 128,1 (C-15), 127,0 (C-14), 126,5 (C-16), 124,1 (C-2), 42,9 (C-12), 40,6 (C-7), 38,8 (C-8); **ESI/MS** *m/z* (%): 562 (11) [M + H]⁺, 584 (100) [M + Na]⁺. **ESI/MS²** (*m/z* 584) *m/z* (%): 477 (9), 584 (100).

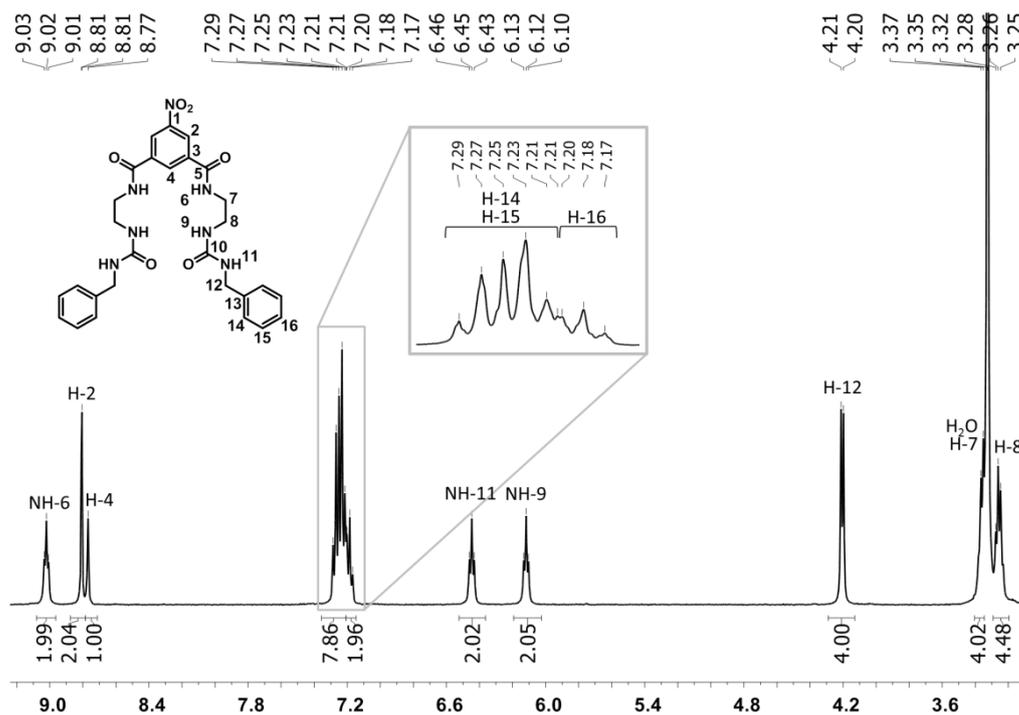


Figura 7.126 Espectro de RMN ¹H de Iso-6 em DMSO-d₆.

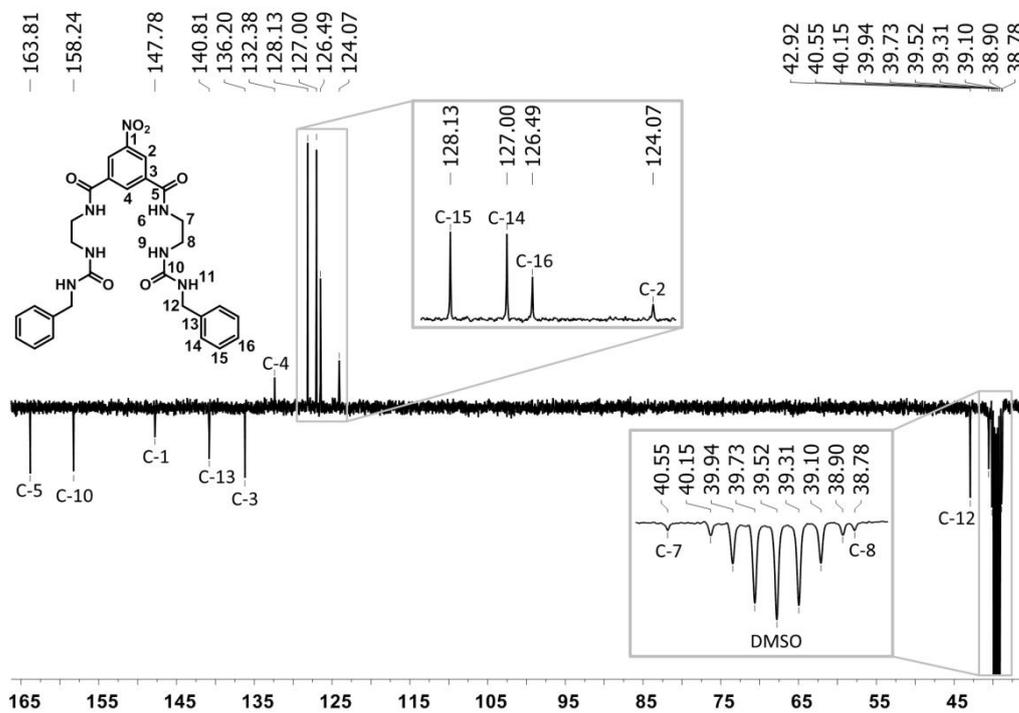


Figura 7.127 Espectro de RMN ¹³C APT de Iso-6 em DMSO-d₆.

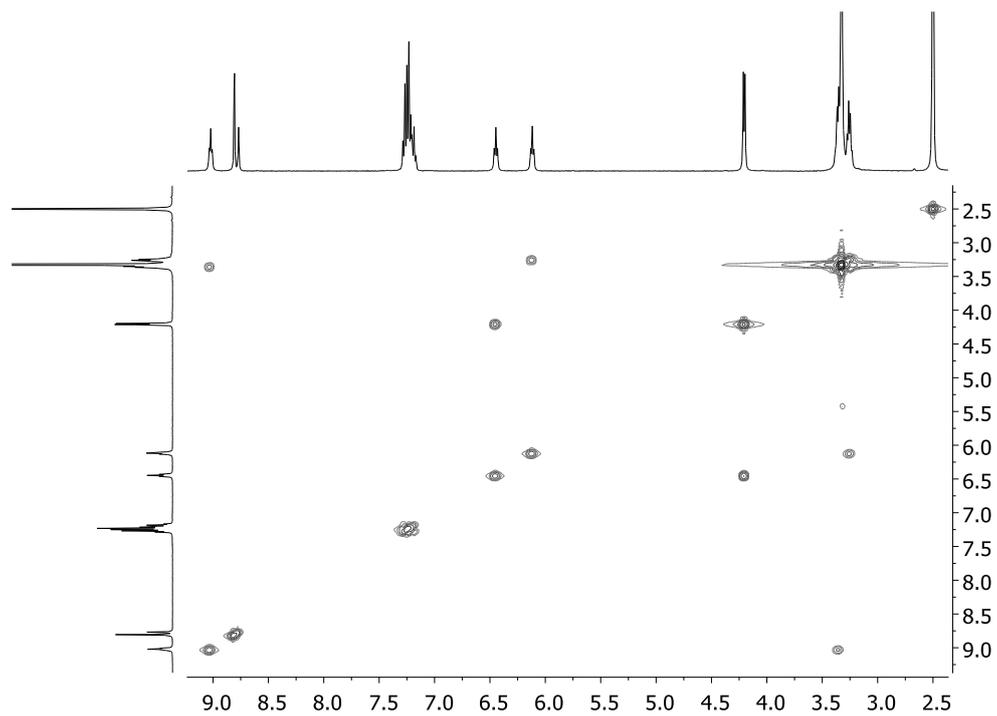


Figura 7.128 Espectro 2D de COSY de Iso-6 em DMSO-d₆.

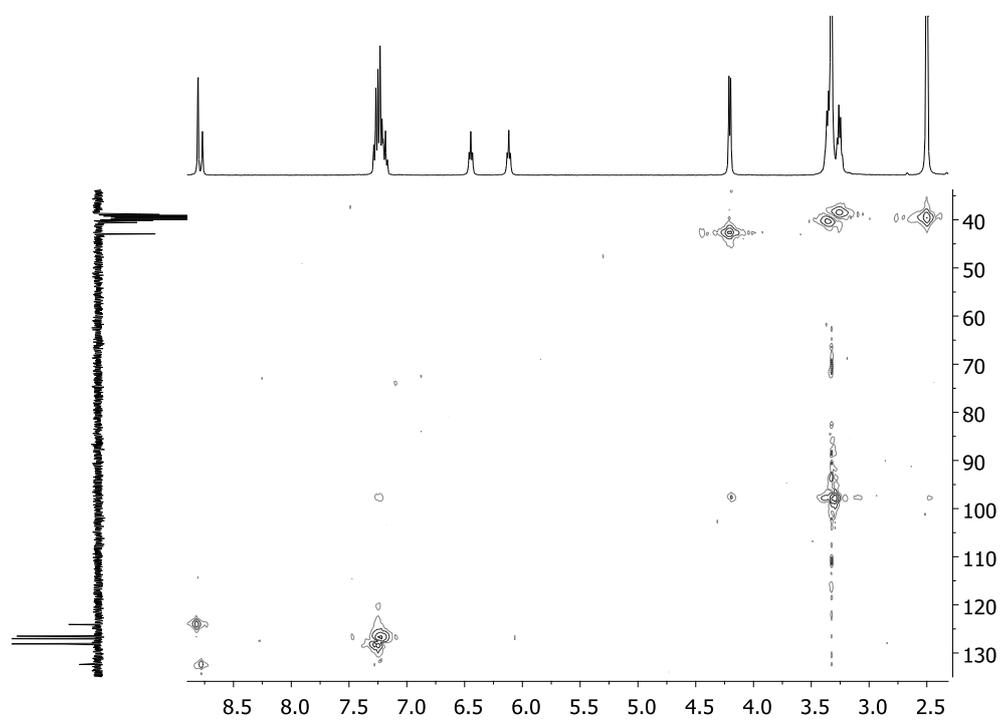


Figura 7.129 Espectro 2D de HMQC de Iso-6 em DMSO-d₆.

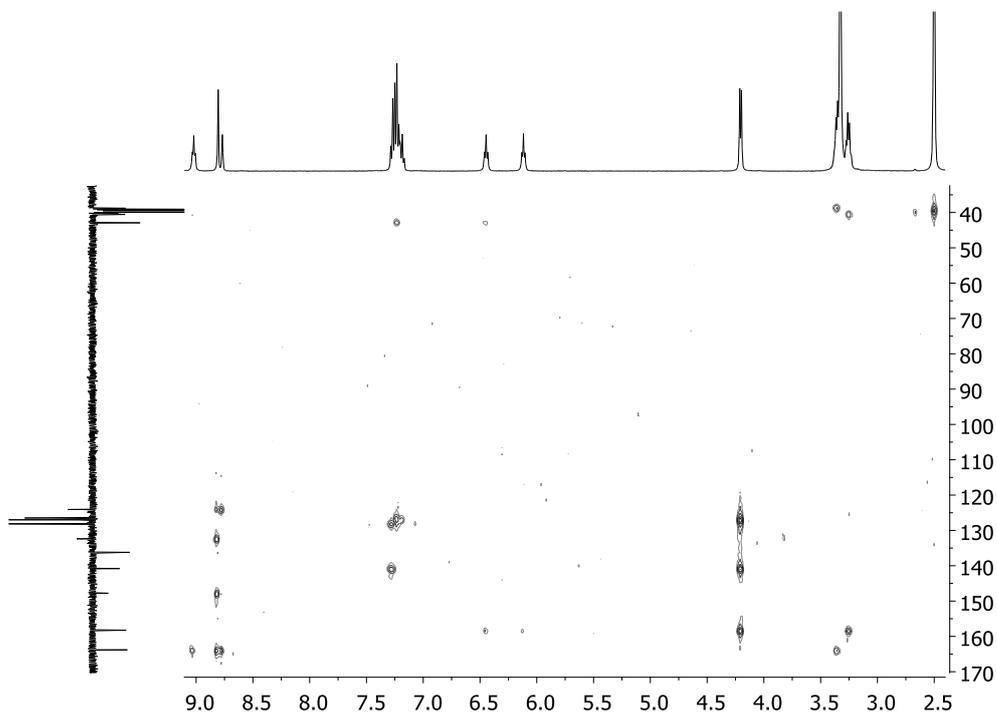


Figura 7.130 Espectro 2D de HMBC de Iso-6 em DMSO-d₆.

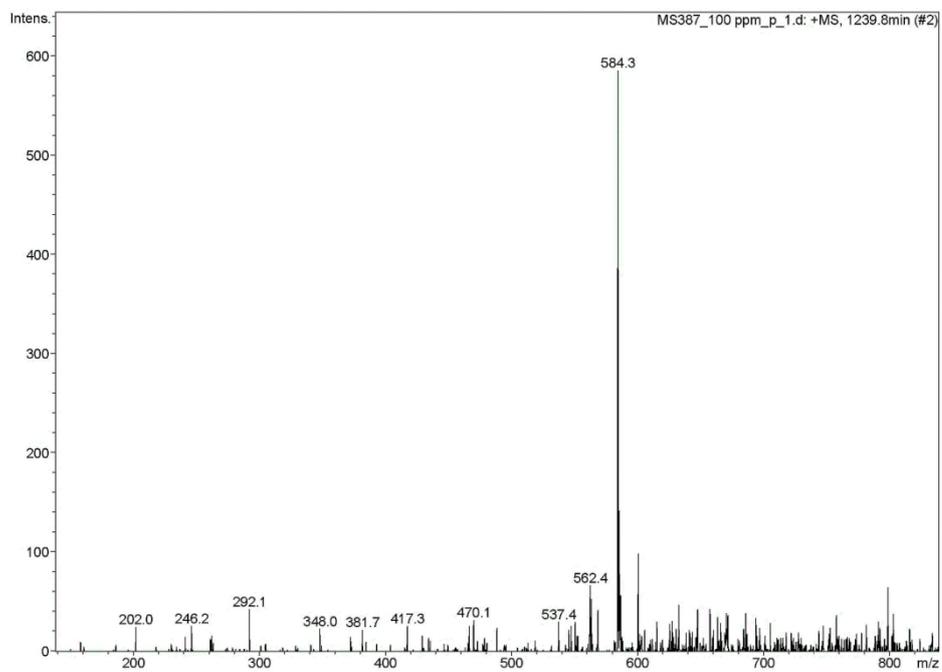


Figura 7.131 Espectro de ESI/MS de Iso-6.

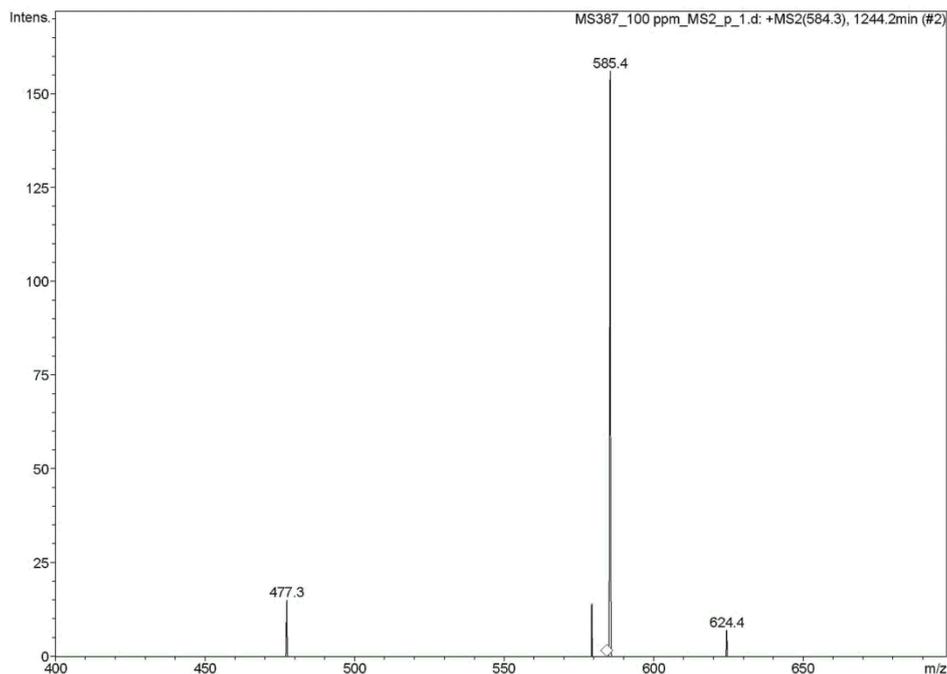
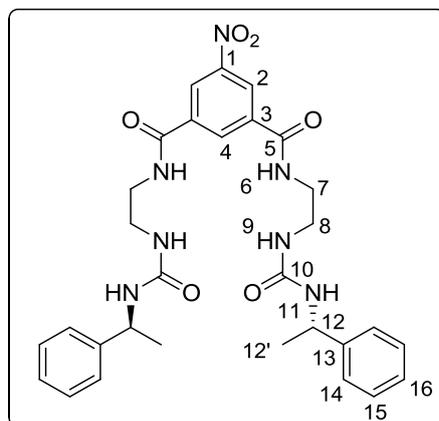


Figura 7.132 Espectro de ESI/MS² do ião [M + Na]⁺ de Iso-6.



5-Nitro-*N*¹,*N*³-bis(2-(3-((*S*)-1-feniletil)ureído)etil)isoftalamida (Iso-7). Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **Iso-6** foi adicionado isocianato de (*S*)-metilbenzilo (0,41 mL, 2,881 mmol) a uma dispersão de **233** (213 mg, 0,686 mmol) em acetonitrilo (47 mL). **Iso-7** (364 mg) foi obtido como um sólido branco com 90% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} +33,80$ ($c = 0,021$; DMSO); **p.f.** = 247 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3349, 3246 (NH), 3082 (C-H Ar), 2976, 2961, 2928, 2865 (CH alif), 1656, 1638 (C=O), 1555, 1536 (N-C-H amida), 1493, 1333 (C-NO₂), 1445 (CC alif), 1259 (C-N), 1024 (C-NO), 749, 699 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 9,00 (t, ³J = 5,0 Hz, 2H, NH-6), 8,79 (d, ⁴J = 1,0 Hz, 2H, H-2), 8,75 (t, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, H-4), 7,29 – 7,24 (m, 8H, H-14, H-15), 7,20 – 7,14 (m, 2H, H-16), 6,43 (d, ³J = 7,4 Hz, 2H, NH-11), 5,96 (t, ³J = 5,6 Hz, 2H, NH-9), 4,75 (quint, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-12), 3,39 – 3,28 (m, H-7, H₂O), 3,22 (q, ³J = 5,6 Hz, 4H, H-8), 1,29 (d, ³J = 7,4 Hz, 6H, H-12'); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆): δ 163,8 (C-5), 157,5 (C-10), 147,8 (C-1), 145,7 (C-13), 136,2 (C-3), 132,4 (C-4), 128,1 (C-15), 126,4 (C-16), 125,8 (C-14), 124,1 (C-2), 48,6 (C-12), 40,6 (C-7), 38,6 (C-8), 23,3 (C-12'); **ESI/MS** m/z (%): 590 (16) [M + H]⁺, 612 (100) [M + Na]⁺; **ESI/MS²** (m/z 612) m/z (%): 491 (25), 612 (100).

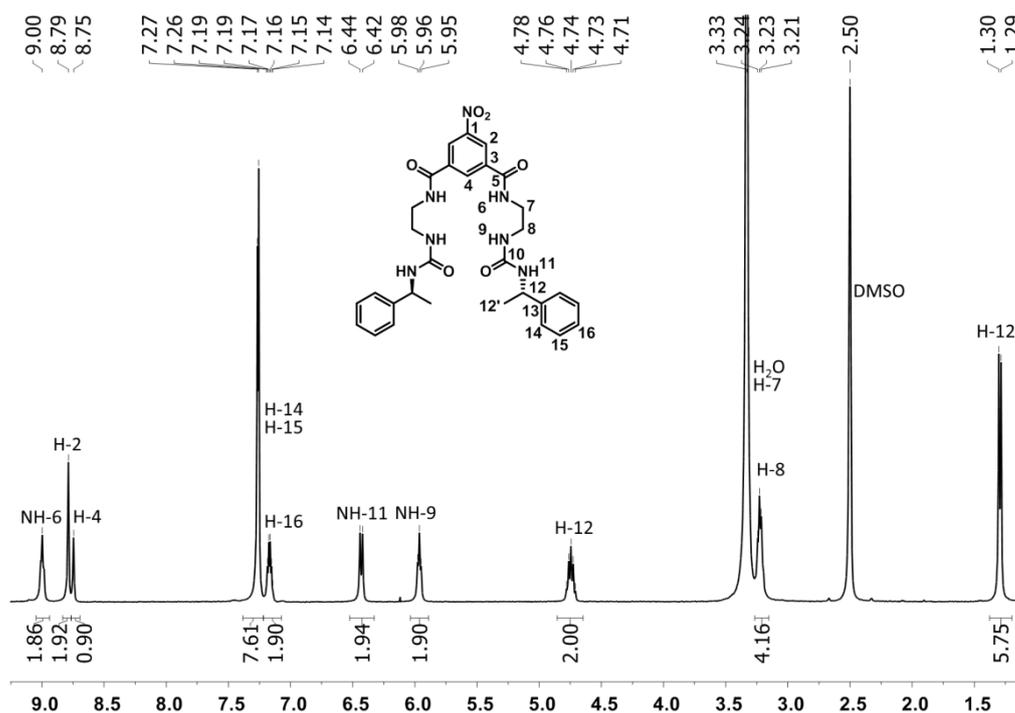


Figura 7.133 Espectro de RMN ¹H de Iso-7 em DMSO-d₆.

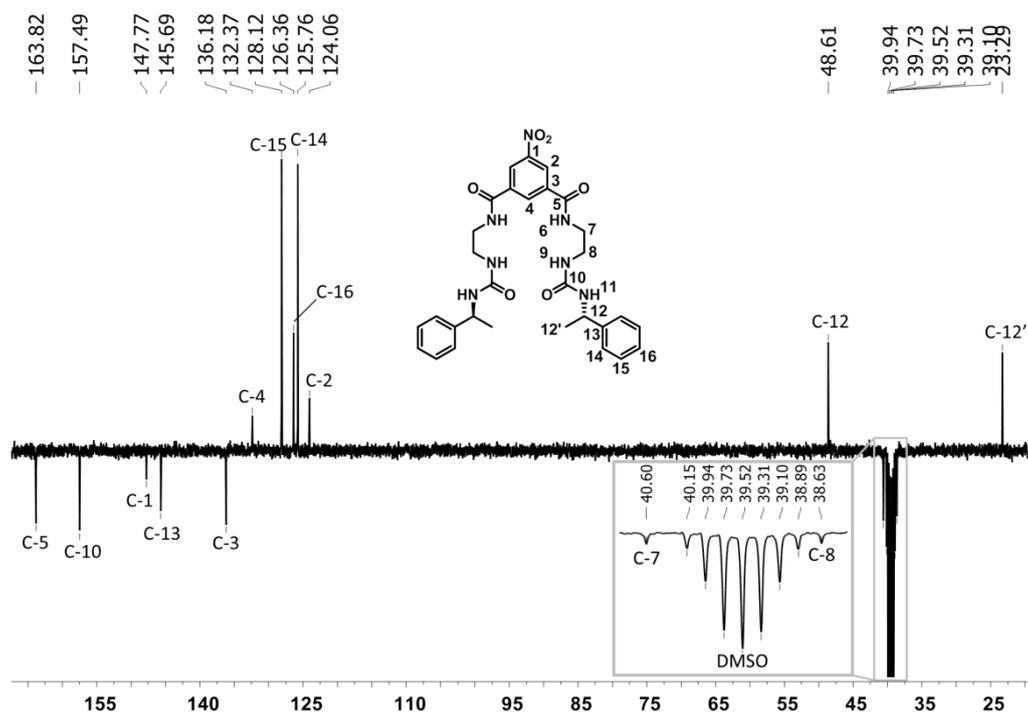


Figura 7.134 Espectro de RMN ¹³C APT de Iso-7 em DMSO-d₆.

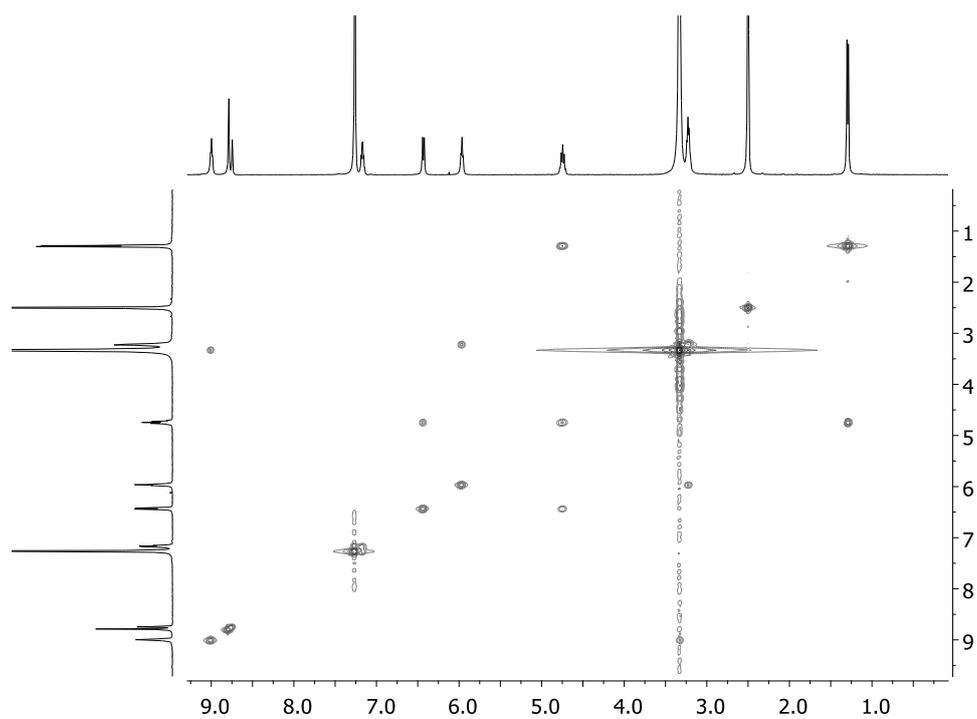


Figura 7.135 Espectro 2D de COSY de Iso-7 em DMSO-d₆.

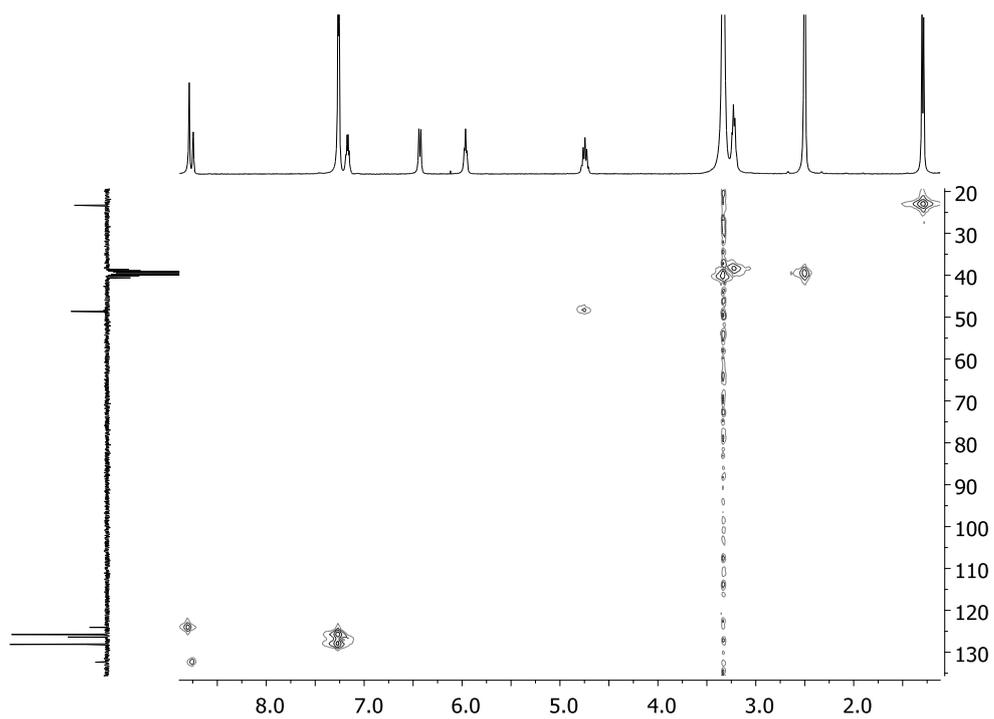


Figura 7.136 Espectro 2D de HMQC de Iso-7 em DMSO-d₆.

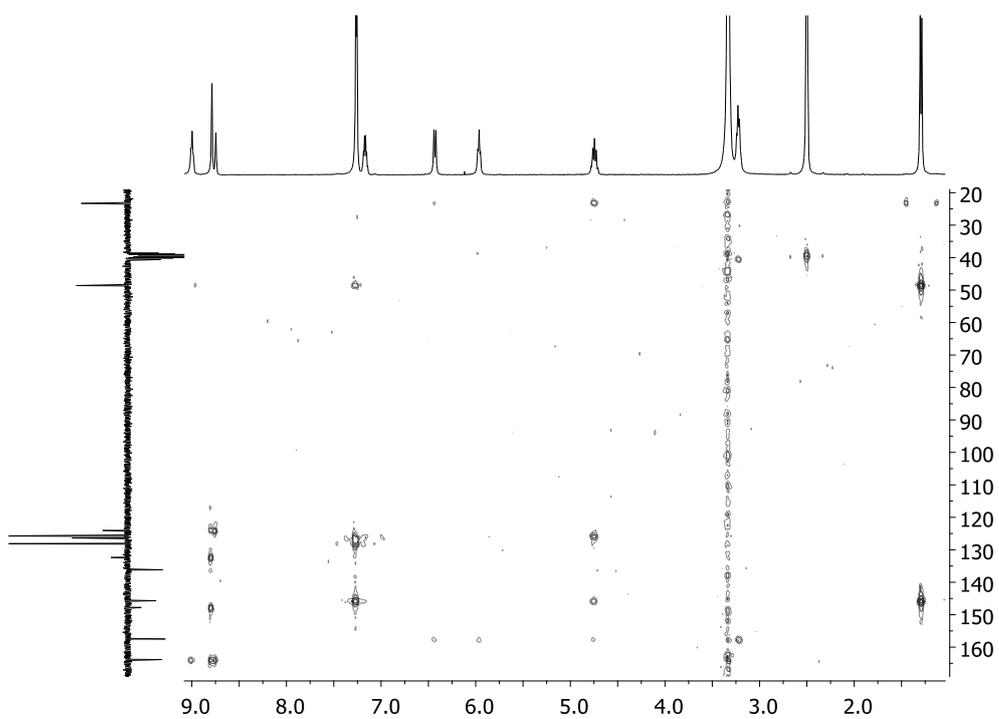


Figura 7.137 Espectro 2D de HMBC de Iso-7 em DMSO-d₆.

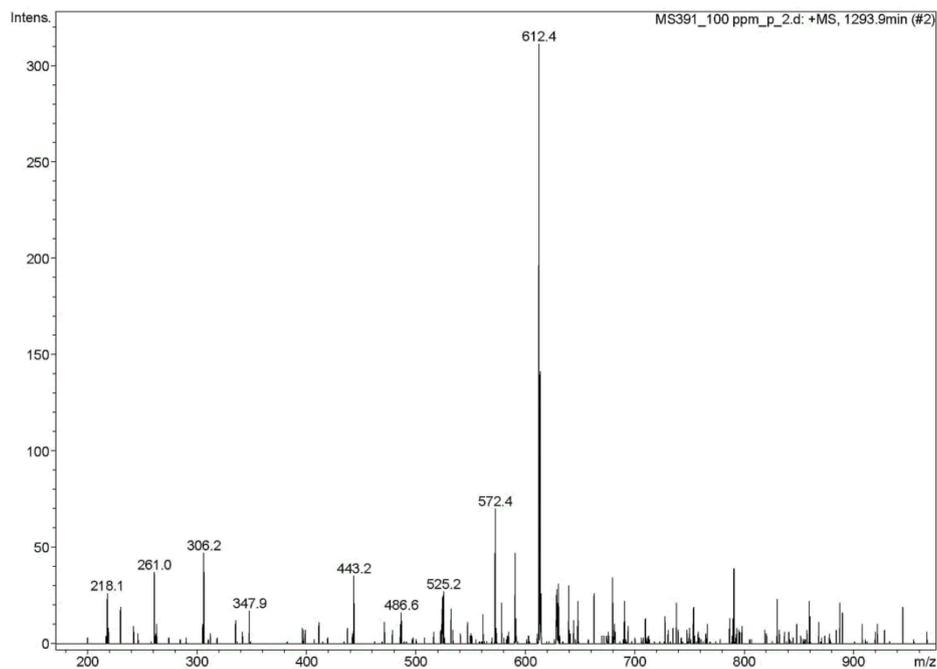


Figura 7.138 Espectro de ESI/MS de Iso-7.

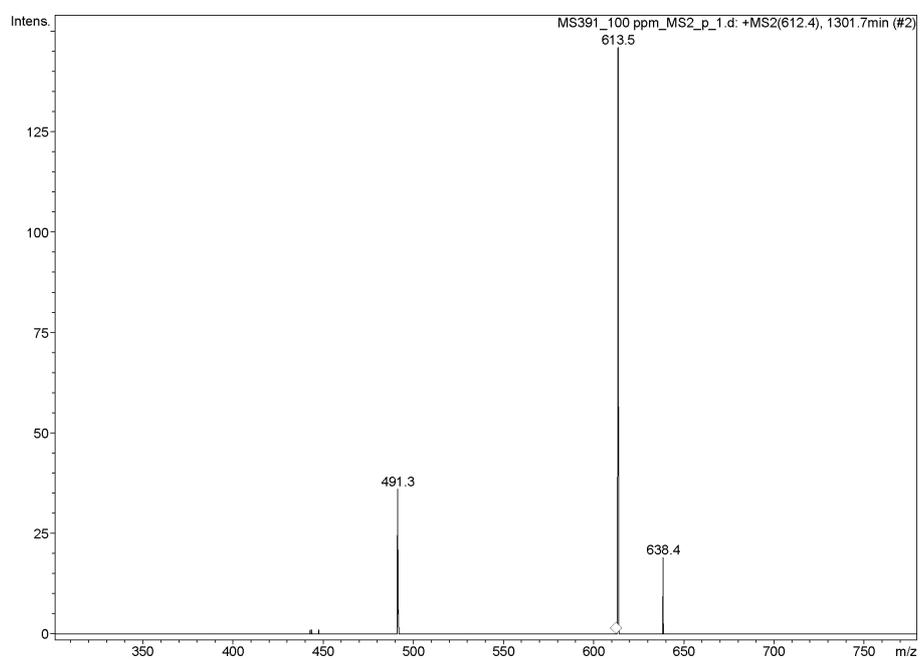
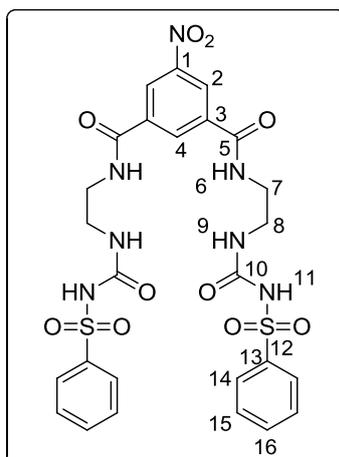


Figura 7.139 Espectro de ESI/MS² do ião [M + Na]⁺ de Iso-7.



5-Nitro- N^1,N^3 -bis(2-(3-(fenilsulfonil)ureído)etil)isoftalamida (Iso-8). Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **Iso-6** foi adicionado isocianato de benzenossulfonilo (0,41 mL, 3,086 mmol) a uma dispersão de **233** (228 mg, 0,735 mmol) em acetonitrilo (50 mL). **Iso-8** (428 mg) foi obtido como um sólido branco com 88% de rendimento.

p.f. = 300 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3333, 3257 (NH), 3081 (C-H Ar), 2943, 2881 (CH alif), 1673, 1645 (C=O), 1536 (N-C-H amida), 1450 (CC alif), 1351 (O₂S-N), 1333 (C-NO₂), 1168 (C-N), 1089 (C-NO), 918, 905, 886, 856 (S-N), 754, 723, 687 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (sl, 2H, NH-11), 8,98 (t, ³J = 5,1 Hz, 2H, NH-6), 8,78 (d, ⁴J = 1,1 Hz, 2H, H-2), 8,71 (t, ⁴J = 1,1 Hz, 1H, H-4), 7,88 (d, ³J = 7,4 Hz, 4H, H-14), 7,63 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-16), 7,54 (t, ³J = 7,4 Hz, 4H, H-15), 6,65 (t, ³J = 5,5 Hz, 2H, NH-9), 3,40 – 3,27 (m, H-7, H₂O), 3,20 (q, ³J = 5,5 Hz, 4H, H-8); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆): δ 163,9 (C-5), 151,7 (C-10), 147,8 (C-1), 140,3 (C-13), 136,0 (C-3), 133,1 (C-16), 132,4 (C-4), 128,9 (C-15), 127,1 (C-14), 124,2 (C-2), 39,5 (C-7), 38,7 (C-8); **ESI/MS** m/z (%): 662 (10) [M + H]⁺, 684 (100) [M + Na]⁺, 700 (64) [M + K]⁺; **ESI/MS**² (m/z 684) m/z (%): 318 (20), 339 (25), 366 (5), 501 (100), 522 (10), 578 (5), 684 (92).

Parte experimental

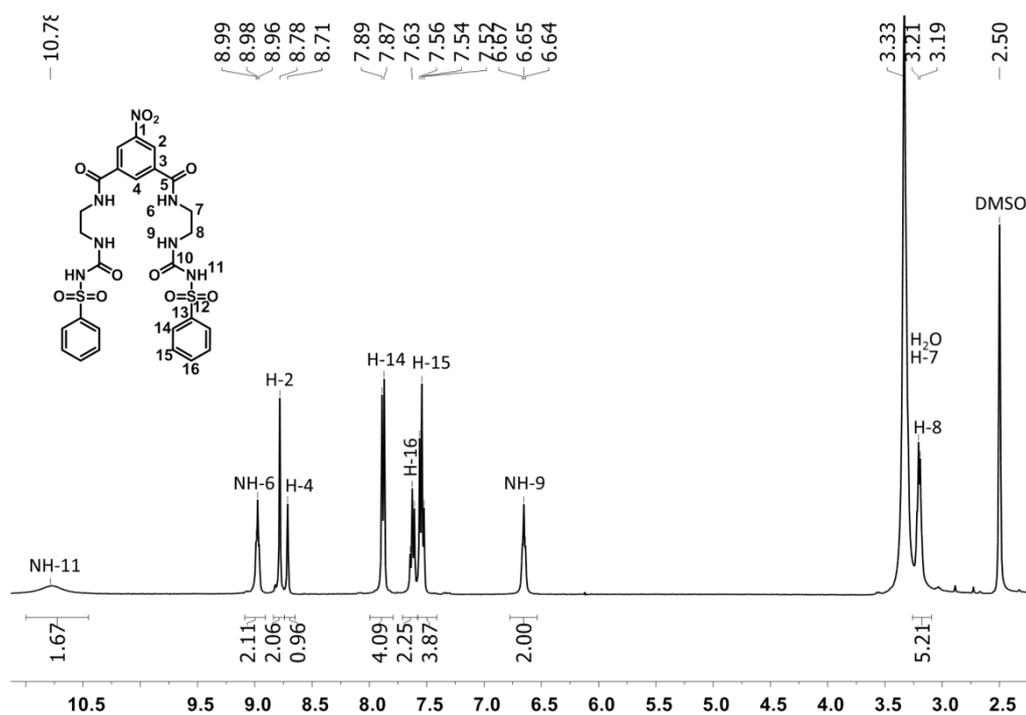


Figura 7.140 Espectro de RMN ^1H de Iso-8 em DMSO- d_6 .

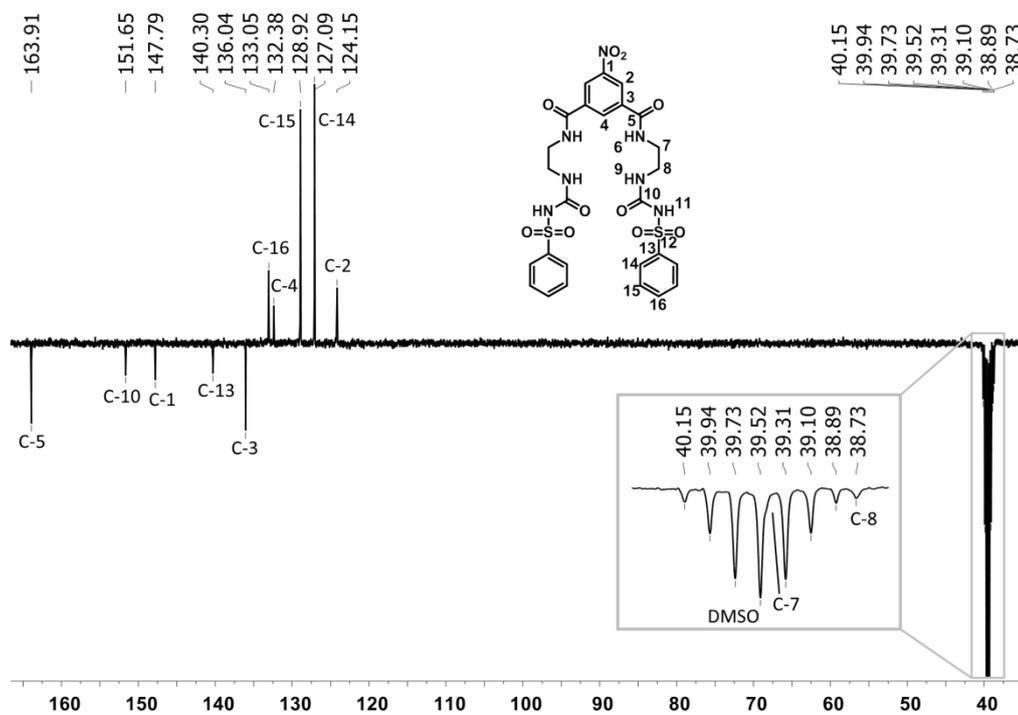


Figura 7.141 Espectro de RMN ^{13}C APT de Iso-8 em DMSO- d_6 .

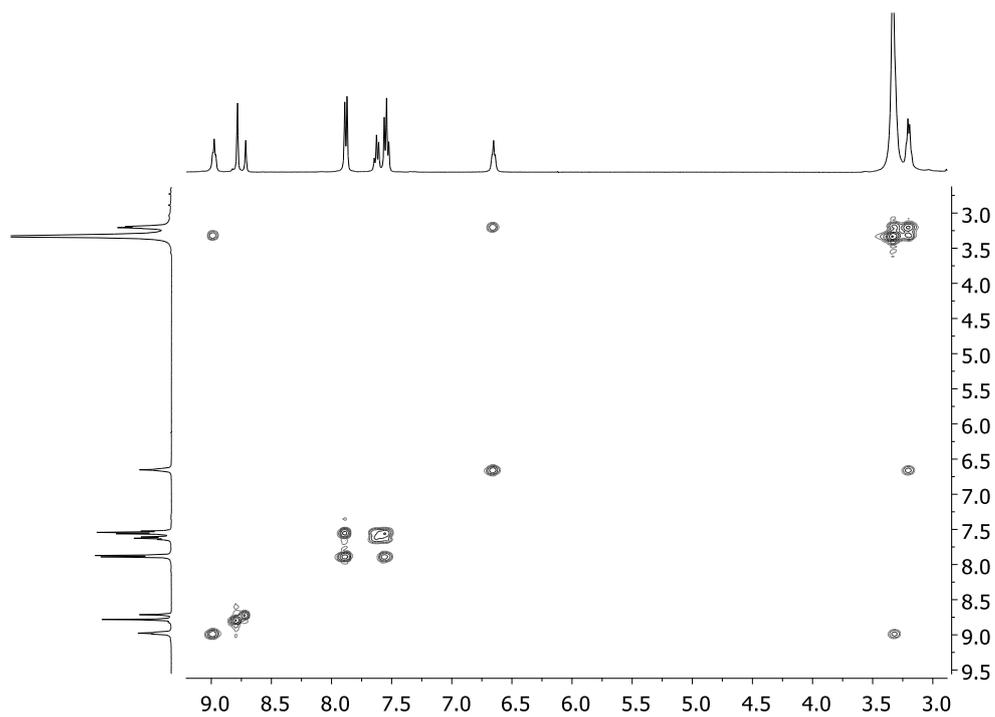


Figura 7.142 Espectro 2D de COSY de Iso-8 em DMSO-d₆.

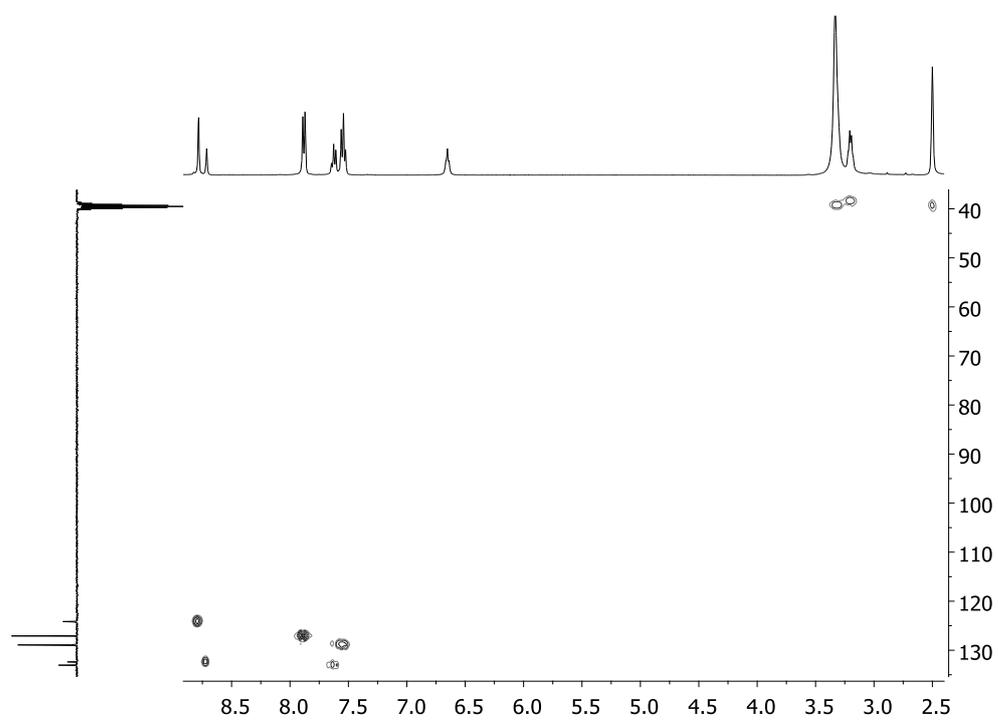


Figura 7.143 Espectro 2D de HMQC de Iso-8 em DMSO-d₆.

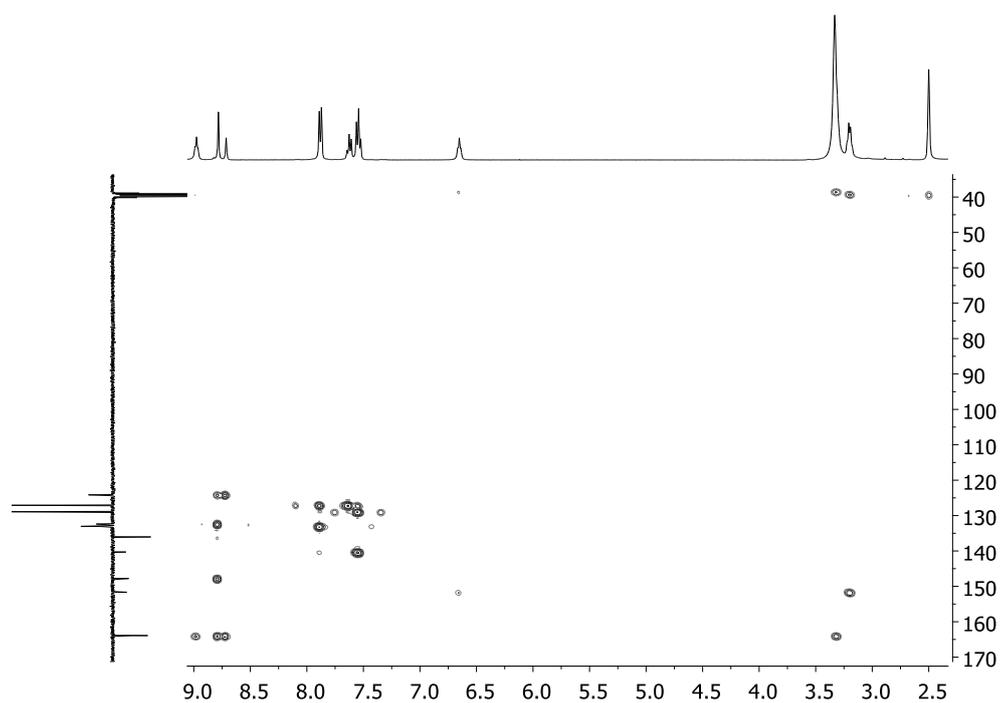


Figura 7.144 Espectro 2D de HMBC de Iso-8 em DMSO-d₆.

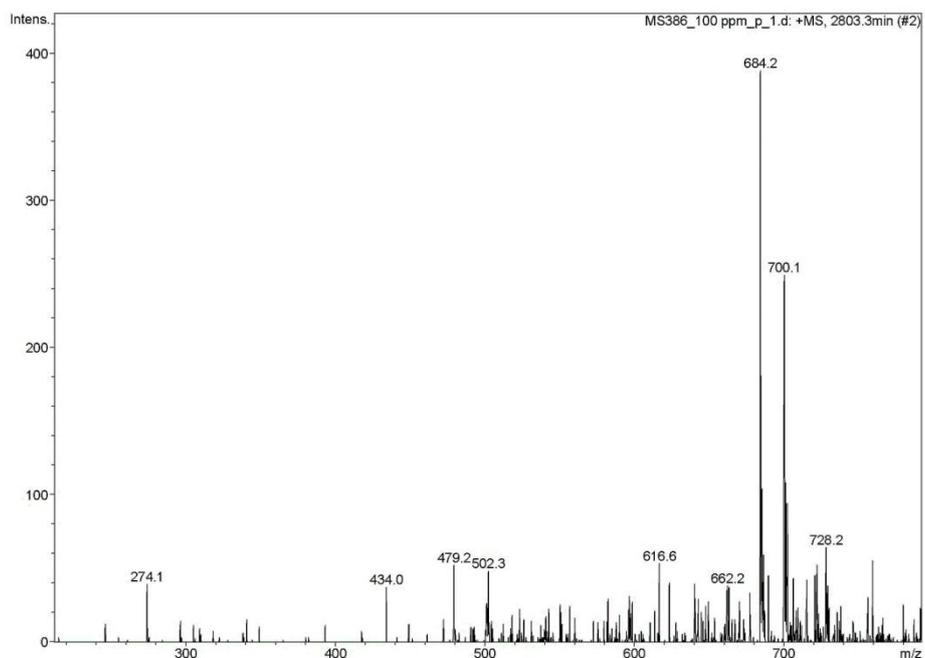


Figura 7.145 Espectro de ESI/MS de Iso-8.

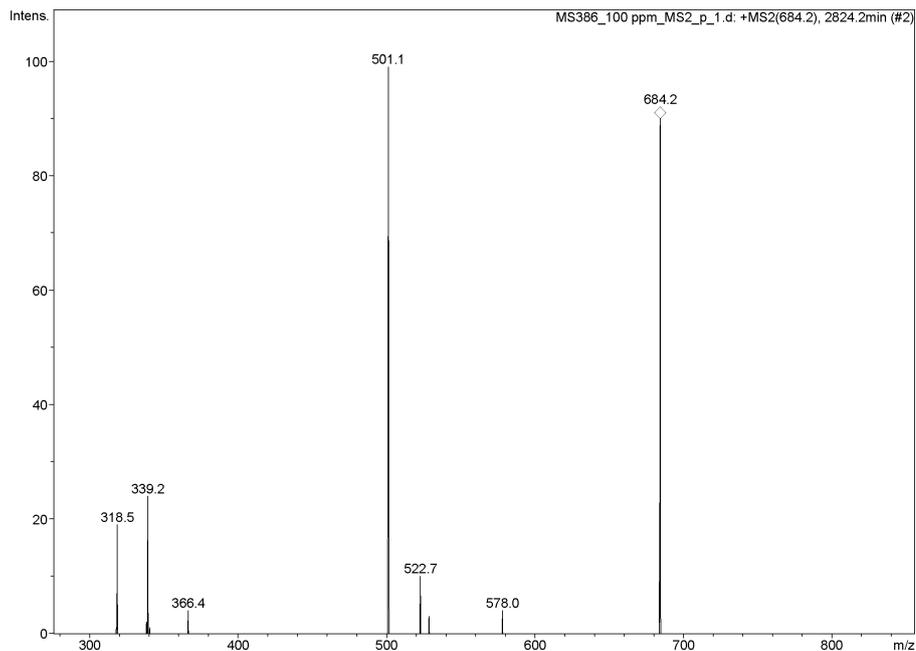
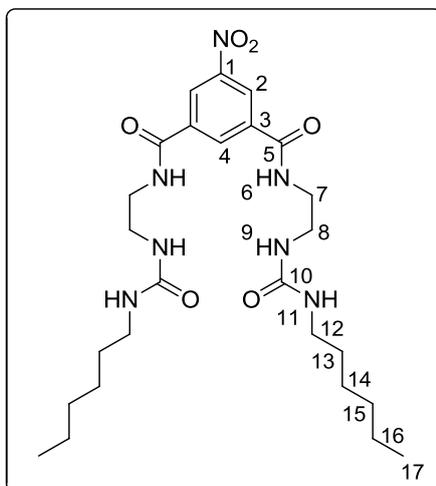


Figura 7.146 Espectro de ESI/MS² do ião [M + Na]⁺ de Iso-8.



N¹,N³-bis(2-(3-Hexilureído)etil)-5-nitroisofalamida (Iso-9). Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de Iso-6 foi adicionado isocianato de hexilo (0,45 mL, 3,086 mmol) a uma dispersão de **233** (228 mg, 0,735 mmol) em acetonitrilo (50 mL). **Iso-9** (149 mg) foi obtido como um sólido branco com 37% de rendimento.

p.f. = 274 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3350 (NH), 3090, 3069 (C-H Ar), 2954, 2931, 2869, 2857 (CH alif), 1686, 1621 (C=O), 1578, 1547 (N-C-H amida), 1526, 1351 (C-NO₂), 1434 (CC alif), 1299, 1263 (C-N), 1111 (C-N), 734, 606 (C-H Ar); **RMN** ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ 9,01 (t, ³J = 5,3 Hz, 2H, NH-6), 8,81 (d, ⁴J = 1,5 Hz, 2H, H-2), 8,76 (t, ⁴J = 1,5 Hz, 1H, H-4), 5,96 (t, ³J = 5,9 Hz, 2H, NH-9), 5,91 (d, ³J = 6,0 Hz, 2H, NH-11), 3,36 – 3,29 (m, H-7, H₂O), 3,21 (q, ³J = 5,9 Hz, 4H, H-8), 2,96 (q, ³J = 6,0 Hz, 4H, H-12), 1,32 (quint, ³J = 6,0 Hz, 4H, H-13), 1,27 – 1,16 (m, 12H, H-14, H-15, H-16), 0,84 (t, ³J = 6,8 Hz, 6H, H-17); **RMN** ¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆): δ 163,8 (C-5), 158,3 (C-10), 147,8 (C-1), 136,2 (C-3), 132,4 (C-4), 124,0 (C-2), 40,7 (C-7), 39,3 (C-12), 38,7 (C-8), 31,0 (C-15), 29,9 (C-13), 26,1 (C-14), 22,1 (C-16), 13,9 (C-12'); **ESI/MS** *m/z* (%): 550 (1) [M + H]⁺, 572 (100) [M + Na]⁺; **ESI/MS²** (*m/z* 572) *m/z* (%): 445 (18), 471 (58), 572 (100).

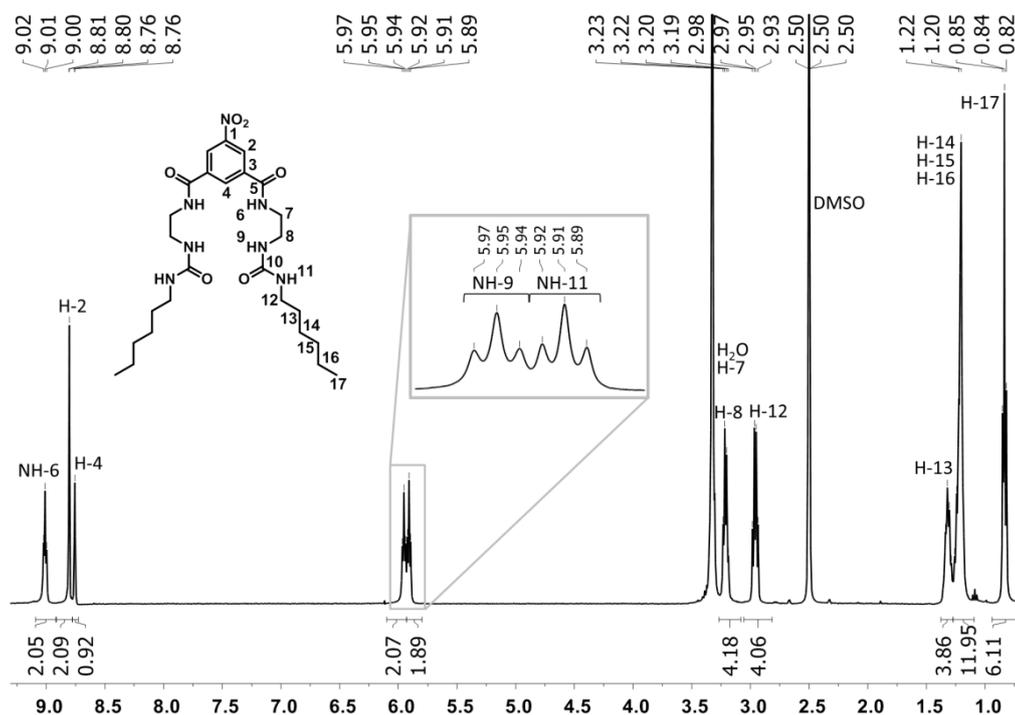


Figura 7.147 Espectro de RMN ¹H de Iso-9 em DMSO-d₆.

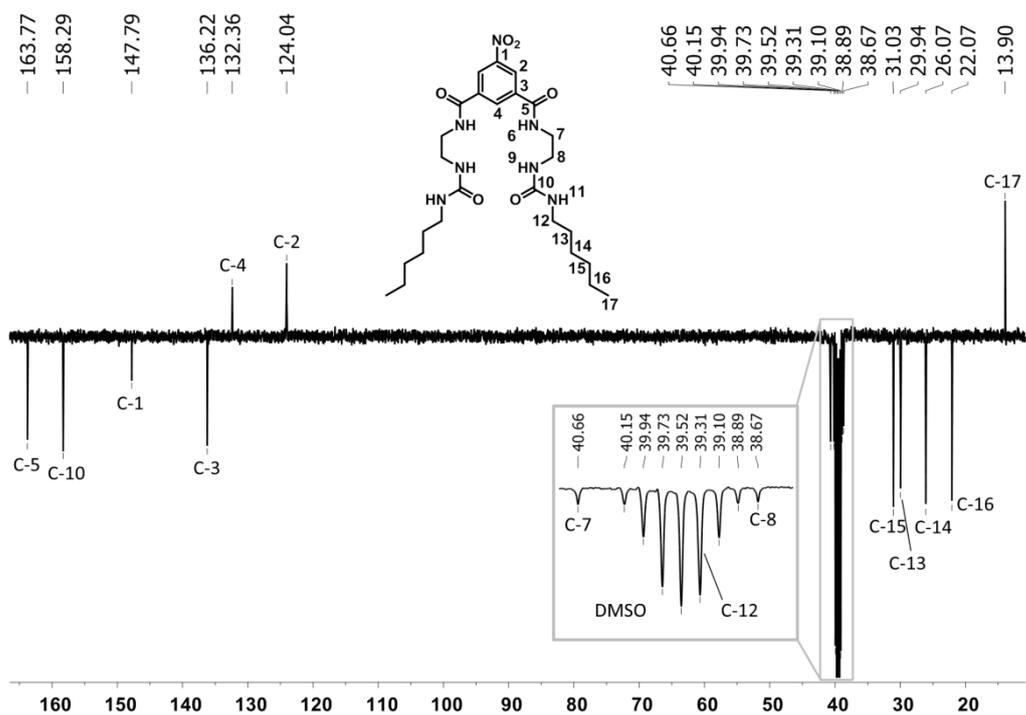


Figura 7.148 Espectro de RMN ^{13}C APT de Iso-9 em DMSO- d_6 .

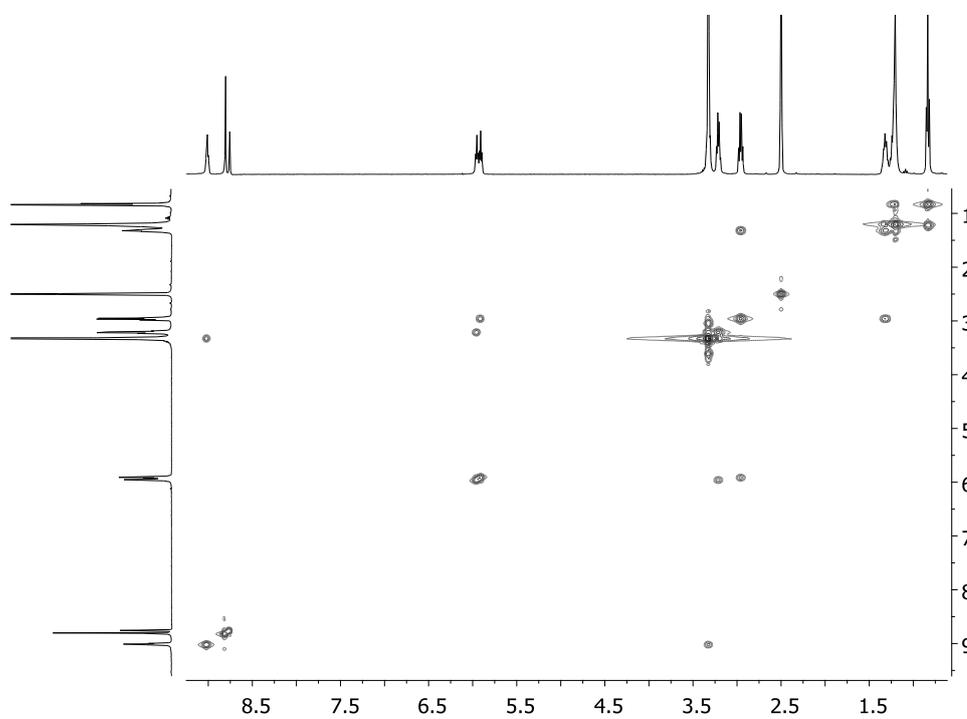


Figura 7.149 Espectro 2D de COSY de Iso-9 em DMSO- d_6 .

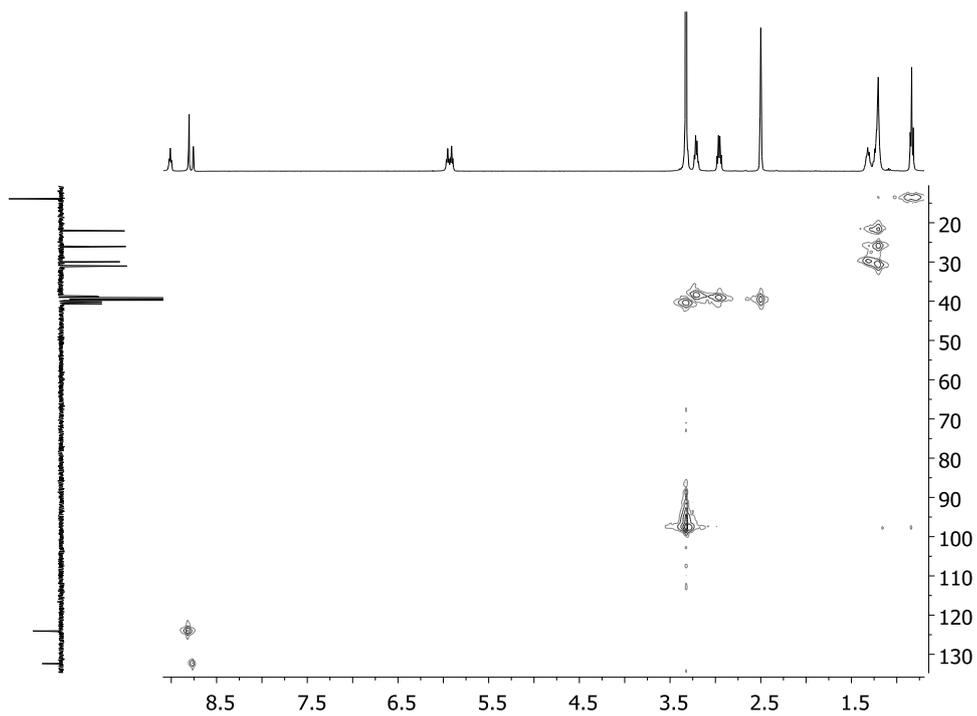


Figura 7.150 Espectro 2D de HMQC de Iso-9 em DMSO-d₆.

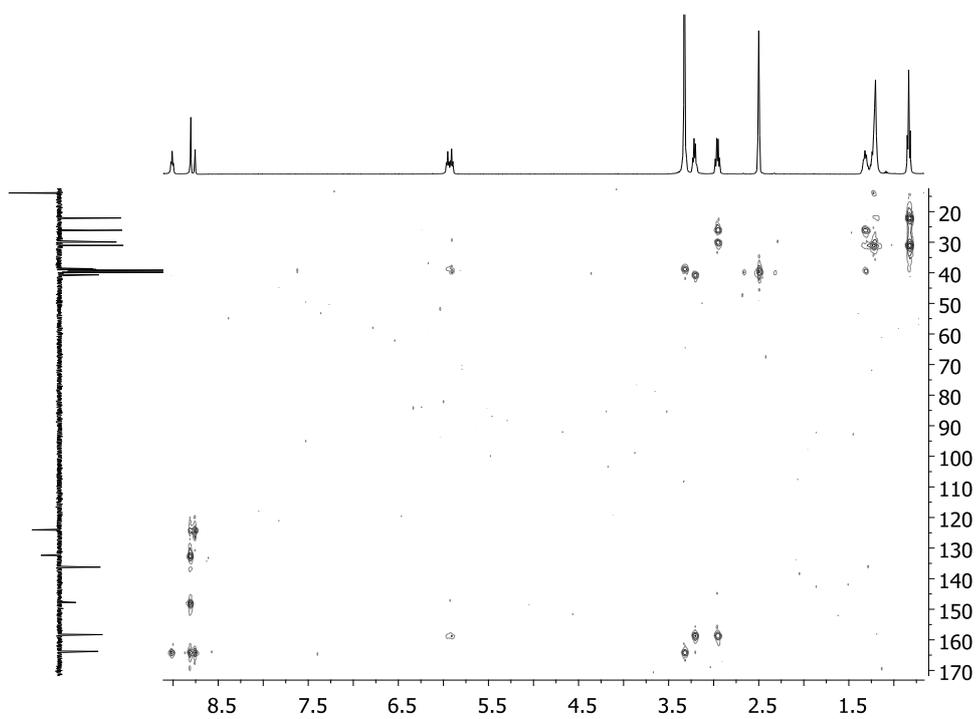


Figura 7.151 Espectro 2D de HMBC de Iso-9 em DMSO-d₆.

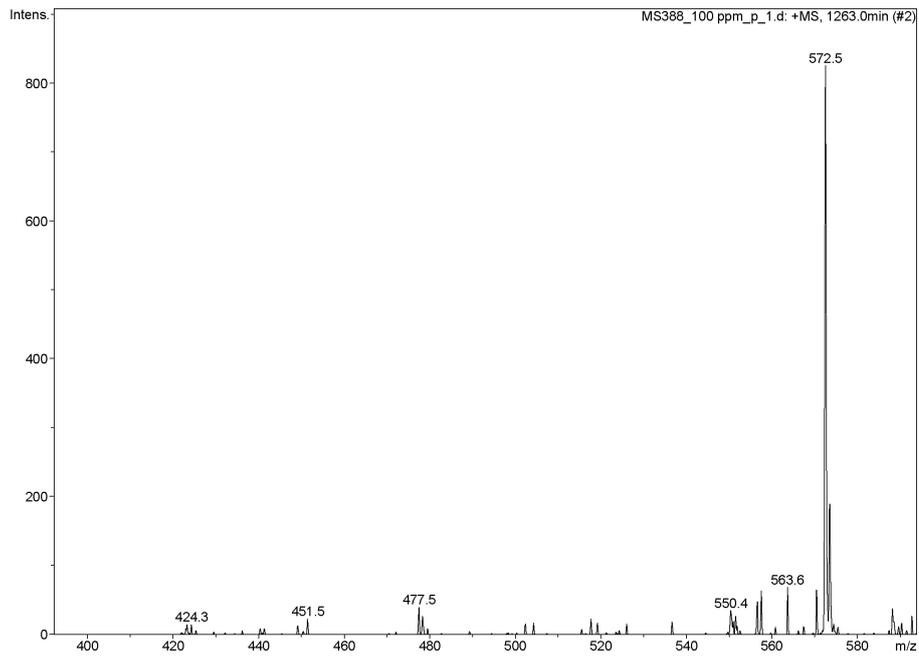


Figura 7.152 Espectro de ESI/MS de Iso-9.

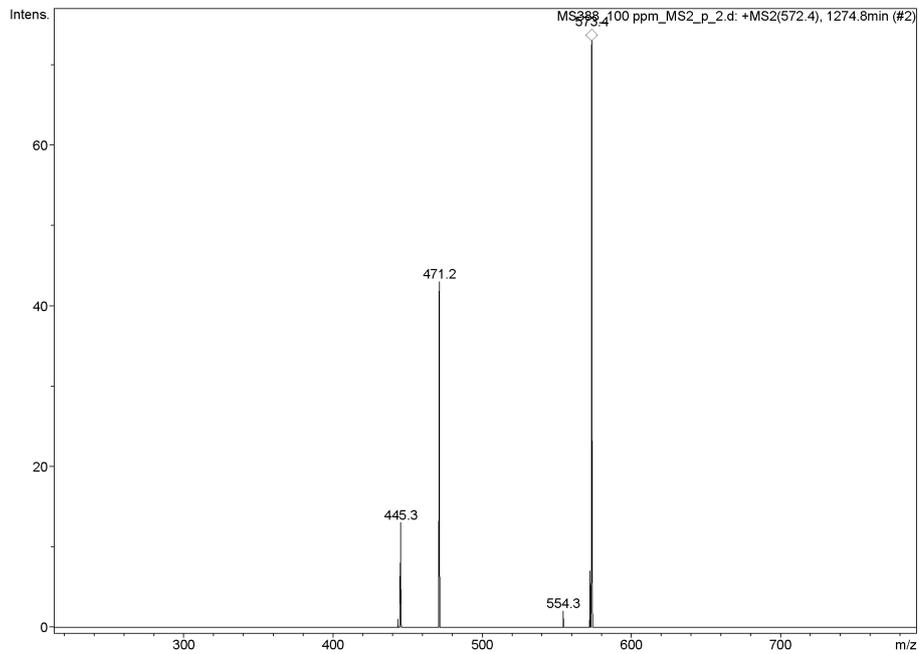
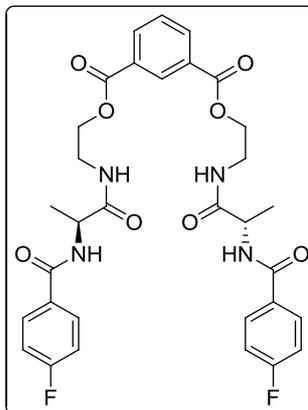
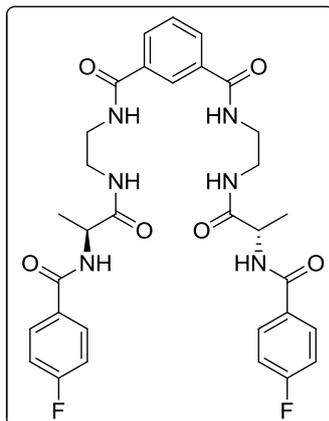


Figura 7.153 Espectro de ESI/MS² do ião [M + Na]⁺ de Iso-9.

7.3.3.5 TENTATIVAS DE SÍNTESE

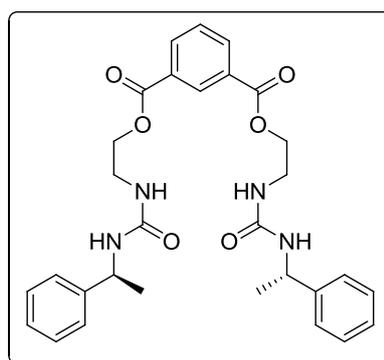


Isoftalato de bis(2-((S)-2-(4-fluorobenzamido)propanamido)etilo) (228). A uma solução de cloreto de isoftaloílo (**220**, 16 mg, 0,078 mmol) em CHCl_3 , THF, MeCN ou DMF (2,0 mL) foi adicionada TEA, DMAP, K_2CO_3 ou NaH (2 a 6 equivalentes) e o álcool **178** (40 mg, 0,158 mmol) em CHCl_3 , THF, MeCN ou DMF (2,0 mL). Após agitação a várias temperaturas (até à de ebulição de cada solvente) durante vários dias (até sete) foi observada por c.c.f. a formação de vários produtos minoritários sem consumo total dos reagentes por c.c.f.. Após evaporação do solvente o resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano, lavado com água e extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de HCl 10%, uma solução concentrada de NaHCO_3 e, por fim, uma solução concentrada de cloreto de sódio. Após secagem, filtração e concentração da fase orgânica o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em placa preparativa não tendo sido isolado o isoftalato **228**.



***N*¹,*N*³-bis(2-((*S*)-2-(4-Fluorobenzamido)propanamido)etil)isofotalamida (229).** Cloreto de isofotaloílo (**220**, 24 mg, 0,118 mmol) foi adicionado a uma dispersão de amina **227** (60 mg, 0,237 mmol) e trietilamina (0,070 mL, 0,498 mmol) em clorofórmio (4,0 mL). Ao fim de 24 h à temperatura ambiente e outras 24 h adicionais à temperatura de refluxo verificou-se por c.c.f. que não havia consumo dos reagentes.

***N*¹,*N*³-bis(2-((*S*)-2-(4-Fluorobenzamido)propanamido)etil)isofotalamida (229).** A uma solução de diamina **221** (225 mg, 0,899 mmol) em metanol (9,0 mL) foi adicionado éster **176** (850 mg, 3,775 mmol). A solução permaneceu sob agitação à temperatura de refluxo durante 20 dias, não se tendo observado por c.c.f. avanços na reacção.



Isoftalato de bis(2-(3-((*S*)-1-feniletil)ureído)etilo) (234). Seguindo um procedimento idêntico ao utilizado na tentativa de síntese de **228**, a uma solução de cloreto de isofotaloílo (**220**, 16 mg, 0,078 mmol) em CHCl₃ ou DMF (2,0 mL) foi adicionada TEA, DMAP, K₂CO₃ (2 a 6 equivalentes) e o álcool **213** (33 mg, 0,158 mmol) em CHCl₃ ou DMF

(2,0 mL). Após agitação a várias temperaturas (até à de ebulição de cada solvente) durante vários dias (até sete) foi observada por c.c.f. a formação de vários compostos minoritários sem consumo total dos reagentes. Após tratamento da reacção tentou-se isolar alguns compostos por cromatografia em placa preparativa mas não foi possível identificar nenhum dos compostos separados.

7.4 Cristalografia

Os dados de raios-X de U_2Me_4 foram adquiridos a baixa temperatura (150 (2) K) utilizando um difractómetro Bruker SMART APEX II equipado com um detector de área CCD utilizando radiação monocromática de Mo-K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). O cristal seleccionado foi posicionado a uma distância apropriada do detector de acordo com as suas dimensões. Subsequentemente, as reflexões hkl foram medidas utilizando um tempo de exposição de acordo com a intensidade do padrão de difracção do composto. A redução de dados incluindo a correcção de absorção das intensidades difractadas foi efectuada com o *software* SAINT-NT da Bruker AXS. A estrutura foi resolvida por métodos directos seguidas de sínteses de diferença de Fourier e refinamento pelo método dos mínimos quadrados em F^2 . A estrutura foi resolvida e refinada com os programas SHELXS e SHELXL, respectivamente, disponíveis no pacote SHELX-97.¹⁶ Todos os átomos, excepto os de hidrogénio, foram refinados com factores de temperatura anisotrópicos. Os átomos de hidrogénio das ligações C-H e N-H foram colocados em posições geométricas idealizadas de acordo com a hibridação do átomo a que estavam ligados e refinados com factores de temperatura individuais de acordo com $U_{iso}=1,2U_{eq}$. Os diagramas moleculares foram realizados utilizando o programa PyMOL.¹⁷ As estruturas de raios X apresentadas foram desenhadas com o seguinte código de cores para cada átomo: carbono – cinzento, hidrogénio – branco, oxigénio – vermelho, azoto – azul, flúor – ciano, cloro – verde, bromo – vermelho escuro, boro – violeta, enxofre – amarelo, fósforo – cor de laranja claro. As interacções intermoleculares foram representadas a tracejado cor de laranja.

Os dados cristalográficos de parâmetros de refinamento encontram-se resumidos na Tabela 7.1.

Tabela 7.1. Dados cristalográficos de parâmetros de refinamento selecionados para o macrociclo **U₂Me₄**.

Composto	U₂Me₄
Fórmula empírica	C ₄₆ H ₄₈ Cl ₂ N ₁₄ O ₆
<i>M</i>	963,88
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 1
<i>a</i> /Å	14,9779(6)
<i>b</i> /Å	15,1104(6)
<i>c</i> /Å	23,1992(8)
α /°	86,107(2)
β /°	81,276(2)
γ /°	67,781(2)
<i>U</i> /Å ³	4804,1(3)
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i> /mg.m ⁻³	1,333
μ (Mo-K α)/mm ⁻¹	0,199
Parâmetro de Flack	-0,03(5)
Reflexões adquiridas	2016
Reflexões únicas, [<i>R</i> _{int}]	28205 [0,038]
Valores finais de <i>R</i>	
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ , [<i>I</i> >2 σ]	0,0619, 1648, [21132]

7.5 Determinação de constantes de afinidade de associações receptor-substrato por espectroscopia de RMN ^1H

Os dados obtidos através das técnicas de titulação por espectroscopia de RMN ^1H descritas nesta tese permitem inferir estruturalmente sobre as associações formadas em solução entre os receptores (R) e os aniões (A) em estudo. As interacções entre estas espécies baseiam-se em ligações não covalentes transitórias rápidas na escala temporal de RMN. Desta forma, o desvio químico observado (δ_{obs}) experimentalmente para uma dada ressonância reflecte a soma dos valores de desvio químico referentes às fracções de receptor livre (δ_{R}) e de associação (δ_{max}) existentes em solução, de acordo com a equação:

$$\delta_{\text{obs}} = X_{\text{R}}\delta_{\text{R}} + X_{\text{max}}\delta_{\text{max}} \quad \text{(Equação 7.1)}$$

em que X é a fracção molar.

Um raciocínio análogo pode ser realizado para os sinais dos aniões.

A relação entre a variação dos desvios químicos e as concentrações de receptor e de substrato ao longo da titulação permite determinar a respectiva constante de associação ou de afinidade (K_{ass} , ou simplesmente K). Nesta tese recorreu-se ao programa HypNMR 2008 para efectuar esse cálculo.¹⁸

7.5.1 Reagentes e soluções

7.5.1.1 SOLUÇÕES DOS RECEPTORES E SUBSTRATOS

Devido a diferenças de solubilidade, as titulações realizadas com os derivados de azacalix[2]areno[2]triazinas **A₂Me₄** e **U₂Me₄** foram realizadas em CDCl_3 enquanto que as realizadas com os derivados de isoftalamida **Iso-1**, **Iso-2**, **Iso-4**, **Iso-6** e **Iso-8** foram levados a cabo em DMSO-d_6 . As soluções dos receptores e dos substratos foram preparadas respectivamente com concentrações de $4,0 \times 10^{-3}$ M e $80,0 \times 10^{-3}$ M exactamente antecedendo o início da titulação.

7.5.1.2 PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS NA FORMA DE SAIS DE TETRABUTILAMÓNIO

A uma solução de ácido carboxílico (50 mg) em MeOH (3 mL) num balão escuro de fundo redondo em atmosfera de azoto adicionou-se 1,0 ou 2,0 equivalentes (respectivamente para os ácidos mono- e dicarboxílicos, respectivamente) de TBAOH sob a forma de solução de MeOH. Após 3 h sob agitação à temperatura ambiente a solução foi concentrada. O resíduo obtido foi recristalizado de EtOH/acetona, seco sob vácuo e guardado num exsiccador. A pureza dos sais foi confirmada por espectroscopia de RMN ^1H . Através deste método foram preparados os seguintes sais de tetrabutylamónio: ox^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} , glu^{2-} , dg^{2-} , (S)-N-Boc-ala $^-$, (R)-N-Boc-ala $^-$, (S)-Ph-prop $^-$, (R)-Ph-prop $^-$, (R,R)-tart $^{2-}$, (S,S)-tart $^{2-}$, fum $^{2-}$, male $^{2-}$ e SO_4^{2-} .

7.5.1.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

As titulações por RMN ^1H foram realizadas utilizando dois tubos de RMN simultaneamente, sendo que em cada tubo foram colocados inicialmente 400 μL de solução de receptor. Após obter o espectro do receptor livre foram feitas adições de solução de substrato aniónico de acordo os intervalos indicados na Tabela 7.2 com o auxílio de uma seringa Hamilton (Microliter 1700 series, 10 μL), agitando-se de seguida os tubos de forma vigorosa. O respectivo espectro foi adquirido sete minutos após cada adição sendo que o intervalo de tempo entre as adições de anião foi de aproximadamente 15 minutos. As medições foram efectuadas a uma temperatura de $298,0 \pm 0,1$ K. A variação da força iónica não foi tida em consideração. Cada titulação foi repetida pelo menos duas vezes.

Tabela 7.2 Quantidade relativa de anião em cada tubo de RMN após cada adição para cada tipo de receptor.

Receptor	Tubo	Nº de equivalentes de anião
Azacalixarenos	01	0,1, 0,5, 0,9, 1,3, 1,9, 2,8, 4,0, 5,4 ^a
	02	0,3, 0,7, 1,1, 1,5, 2,3, 3,3, 4,7 ^a
Isoftalamidas	01	0,1, 0,5, 0,9, 1,3, 1,9, 2,8, 4,0
	02	0,3, 0,7, 1,1, 1,5, 2,3, 3,3, 5,0

^a Apenas para as associações com o anião H_2PO_4^- .

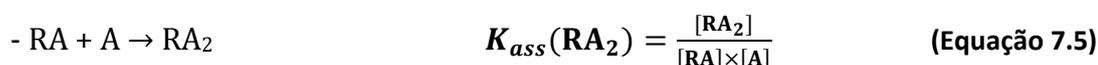
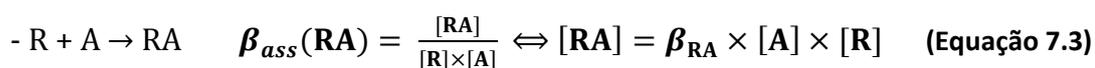
7.5.2 HypNMR 2008 na determinação das constantes de associação por espectroscopia de RMN ¹H.

A determinação das constantes de afinidade das associações em estudo foi realizada a partir do tratamento dos valores precisos das concentrações das espécies em solução e dos desvios químicos observados nos espectros de RMN ¹H com o programa HypNMR 2008.¹⁹⁻²¹ Neste contexto, é construída uma folha de cálculo que contém os valores de concentração (c) de receptor e de anião, calculadas através da fórmula

$$\left(c = \frac{n}{v_i + v_{ad}} \right) \quad \text{(Equação 7.2)}$$

bem como o desvio químico dos sinais dos protões das espécies formadas para cada concentração. Na Equação 7.2, e para ambas as espécies, n é o número de moles de receptor ou substrato, v_i é o volume inicial da solução de receptor e v_{ad} o volume adicionado de solução de anião. O ficheiro criado é gravado em formato .txt, exportado para o programa HypNMR e manipulado de modo a reduzir ao máximo o desvio padrão associado ao valor da constante. Os erros afectos às constantes de associação são determinados pelas regras de propagação normais²² através do programa HypNMR.

As equações seguintes referem-se às constantes de afinidade globais (β_{ass}) e parciais (K_{ass}) das associações receptor-anião com estequiometrias 1:1 e 1:2:



sendo RA e RA₂ as associações receptor-substrato com estequiometrias 1:1 e 1:2, respectivamente. Através destas expressões pode concluir-se que:

$$\begin{aligned} \beta_{ass}(\text{RA}_2) &= \frac{[\text{RA}_2]}{[\text{R}]\times[\text{A}]^2} \Leftrightarrow \beta_{ass}(\text{RA}_2) = \frac{K_{ass}(\text{RA}_2)\times[\text{RA}]\times[\text{A}]}{[\text{R}]\times[\text{A}]^2} \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \beta_{ass}(\text{RA}_2) = \frac{K_{ass}(\text{RA}_2)\times[\text{RA}]}{[\text{R}][\text{A}]} \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \beta_{ass}(\text{RA}_2) = K_{ass}(\text{RA}_2)\times\beta_{ass}(\text{RA}) \end{aligned} \quad \text{(Equação 7.6)}$$

7.5.3 Diagramas de Job ou método das variações contínuas

O método das variações contínuas, ou de Job, permite determinar a estequiometria das associações formadas em solução através da medição da variação de parâmetros físico-químicos por técnicas espectroscópicas tais como RMN, UV-visível e fluorescência.²¹ No caso da técnica de RMN ¹H, é observado o desvio químico dos sinais dos prótons do receptor livre e após a adição de concentrações conhecidas do substrato ao receptor. Neste sentido, foram preparadas soluções de receptor (R) e anião (A) com frações molares (X_R e X_A, respectivamente) entre 0 e 1 e concentrações totais constantes. Utilizando os valores de desvio químico dos sinais dos prótons observados nos espectros de RMN ¹H foram traçados gráficos de $\Delta\delta \times \left(\frac{[\text{R}]_T}{[\text{R}]_T+[\text{A}]_T}\right)$ em função de X_R, sendo

$$X_R = \frac{[\text{R}]_T}{[\text{R}]_T+[\text{A}]_T} \quad \text{(Equação 7.7)}$$

em que [R]_T e [A]_T se referem às concentrações totais de receptor e anião em solução, respectivamente. A partir do valor máximo da curva obtida infere-se acerca da estequiometria da associação em estudo.

7.5.3.1 PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES

Para determinar a estequiometria das associações através do método das variações contínuas foram preparadas soluções de receptor e de anião com concentrações de $4,0 \times 10^{-3}$ no mesmo solvente utilizado na respectiva titulação.

Subsequentemente foram adicionados a cada tubo de RMN um total de 500 μL com diferentes proporções de cada uma das soluções, nomeadamente: 500:0, 450:50, 400:100, 350:150, 300:200, 250:250, 200:300, 150:350, 100:400, 50:450 e 0:500.

7.5.3.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Foram traçados os espectros de RMN ^1H das soluções acima referidas e recolheram-se os desvios químicos dos prótons das espécies supramoleculares formadas. A concentração da associação em cada solução foi calculada através da expressão

$$c = [\text{R}]_0 \frac{\delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{R}}}{\delta_{\text{max}} - \delta_{\text{R}}} \quad (\text{Equação 7.8})$$

em que $[\text{R}]_0$ é a concentração inicial do receptor. A concentração da associação é proporcional a $\Delta\delta \times [\text{R}]_0$ (sendo $\Delta\delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{R}}$), uma vez que $(\delta_{\text{max}} - \delta_{\text{R}})$ é constante. Traçaram-se as curvas de $\Delta\delta \times X_{\text{R}}$ em função de X_{R} de modo a determinar a estequiometria receptor-substrato da associação.

7.6 Estudos de dinâmica molecular

O receptor e os aniões foram descritos com o campo de Forças GAFF²³ e cargas RESP.²⁴ As simulações foram efectuadas com o pacote de software AMBER12²⁵ seguindo de forma sucinta a seguinte metodologia: as associações entre o receptor e o anião (1:1 ou 1:2) foram geradas em fase gasosa a partir de uma simulação a temperatura elevada (tipicamente 1000 K) durante 10 ns. Foram gravadas 10000 estruturas subsequentemente minimizadas por mecânica molecular. Posteriormente foi seleccionada uma estrutura representativa de cada um dos complexos, a qual foi inserida numa caixa cúbica de clorofórmio. O sistema obtido desta forma para cada uma das associações foi simulado por dinâmica molecular durante 50 ns à temperatura de 300 K.

7.7 Bibliografía

1. W.L.F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4^a ed., Elsevier: Oxford, Reino Unido, **1996**.
2. A.I. Vogel, B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5^a ed. Longman Scientific & Technical: Essex, Reino Unido, **1989**.
3. A. Dondoni, D. Perrone, T. Semola, *Synthesis*, **1995**, 181-186.
4. W. H. Pirkle, M. H. Hyun, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 17, 3043-3046.
5. E. T. Chernick, Q. Mi, R. F. Kelley, E. A. Weiss, B. A. Jones, T. J. Marks, M. A. Ratner, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 128, 4356-4364.
6. H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7990-7992.
7. K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5711-5714.
8. M.-X. Wang, H.-B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15412-15422.
9. Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2183-2192.
10. J. Morita, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe, *Green Chem.*, **2005**, 7, 711-715.
11. J. C. McWilliams, F. J. Fleitz, N. Zheng, J. D. Armstrong, *Organic Syntheses, Coll. Vol.*, **2004**, 10, 147.
12. K. Wakasugi, A. Iida, T. Misaki, Y. Nishii, Y. Tanabe, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 1209-1214.
13. S. J. Coles, J. G. Frey, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, M. E. Light, K. Navakhun, G. L. Thomas, *Chem. Commun.*, **2003**, 568-569.
14. A. Chaudhary, M. Girgis, M. Prashad, B. Hu, D. Har, O. Repič, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5543-5546.
15. A. Cheguillaume, A. Salaün, S. Sinbandhit, M. Potel, P. Gall, M. Baudy-Floché, P. Le Grel, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4923-4929.

16. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. Sect. A*, **2007**, *64*, 112-122.
17. W. L. Delano, *The PyMOL Molecular Graphics System Version 1,2r2*, Schrödinger, LLC, **2002**.
18. C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.*, **1995**, *231*, 374.
19. L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6151-6170.
20. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1305-1323.
21. K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macroc. Chem.*, **2001**, *39*, 193-209.
22. A. M. Salonen, *Talanta*, **1985**, *32*, 3449.
23. J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. Case, *J. Comput. Chem.*, **2004**, *25*, 1157-1174.
24. R. Bayly, P. Cieplak, W. Cornell, P. Kollman, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 10269-10280.
25. D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B. Roberts, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, J. Swails, A.W. Goetz, I. Kolossváry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, R.M. Wolf, J. Liu, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D.R. Roe, D.H. Mathews, M.G. Seetin, R. Salomon-Ferrer, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, P.A. Kollman, *AMBER 12*, University of California, San Francisco, **2012**.