Universidade Estadual de Campinas

UNICAMP

Instituto de Química



"Técnicas de RMN de ¹H Aplicadas a Complexos Supramoleculares de Calixarenos Quirais Envolvendo Reconhecimento Quiral e Reduções Assimétricas"

> Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do curso de pós-graduação do Instituto de Química, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Tese de Doutorado

Sergio Antonio Fernandes Orientadora: Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

26 de agosto de 2005

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

F391t
Fernandes, Sergio Antonio. Técnicas de RMN de 1H Aplicadas a Complexos Supramoleculares de Calixarenos Quirais Envolvendo Reconhecimento Quiral e Reduções Assimétricas / Sergio Antonio Fernandes. -- Campinas, SP: [s.n], 2005.
Orientadora: Anita Jocelyne Marsaioli.
Tese – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
1. Química supramolecular. 2. Reconhecimento quiral. 3. Reduções assimétricas. 1. Marsaioli, Anita Jocelyne. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: ¹H NMR techniques applied to calixarenes supramolecular chiral complexes involved in chiral recognition and asymmetric reduction

Palavras-chaves em inglês: Supramolecular chemistry , Chiral recognition, Asymmetric reduction

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Anita Jocelyne Marsaioli (orientadora), Antonio Gilberto Ferreira, Dorila Piló Veloso, Fernando Antônio Santos Coelho, Roberto Rittner Neto, Fred Yukio Fujiwara.

Data de defesa: 26/08/05

Dedico este trabalho à minha família, meus pais, Ivonil e Margarida e as minhas irmãs, Sônia e Silvia pelo carinho, pela paciência, pelo incentivo e apoio durante o período de doutorado.

"AMIGOS"

Tenho amigos que não sabem o quanto são meus amigos. Não percebem o amor que lhes devoto e a absoluta necessidade que tenho deles. A amizade é um sentimento mais nobre do que o amor, eis que permite que o objeto dela se divida em outros afetos, enquanto o amor tem intrínseco o ciúme, que não admite a rivalidade. E eu poderia suportar, embora não sem dor, que tivessem morrido todos os meus amores, mas enlouqueceria se morressem todos os meus amigos! Até mesmo aqueles que não percebem o quanto são meus amigos e o quanto minha vida depende de suas existências... A alguns deles não procuro, basta-me saber que eles existem. Esta mera condição me encoraja a seguir em frente pela vida. Mas, porque não os procuro com assiduidade, não posso lhes dizer o quanto gosto deles. Eles não iriam acreditar! Muitos deles estão lendo esta crônica e não sabem que estão incluídos na sagrada relação de meus amigos. Mas é delicioso que eu saiba e sinta que os adoro, embora não declare e não os procure. E às vezes, quando os procuro, noto que eles não tem noção de como me são necessários, de como são indispensáveis ao meu equilíbrio vital, porque eles fazem parte do mundo que eu, tremulamente construí e se tornaram alicerces do meu encanto pela vida. Se um deles morrer, eu ficarei torto para um lado. Se todos eles morrerem, eu desabo! Por isso é que, sem que eles saibam, eu rezo pela vida deles. E me envergonho, porque essa minha prece é, em síntese, dirigida ao meu bem estar. Ela é, talvez, fruto do meu egoísmo. Por vezes, mergulho em pensamentos sobre alguns deles. Quando viajo e fico diante de lugares maravilhosos, cai-me alguma lágrima por não estarem junto de mim, compartilhando daquele prazer Se alguma coisa me consome e me envelhece é que a roda furiosa da vida não me permite ter sempre ao meu lado, morando comigo, andando comigo, falando comigo, vivendo comigo, todos os meus amigos, e, principalmente os que só desconfiam ou talvez nunca vão saber que são meus amigos!

"A gente não faz amigos, reconhece-os".

Vinícius de Moraes

Reverência ao Destino

Falar é completamente fácil, quando se tem palavras em mente que expressem sua opinião. Difícil é expressar por gestos e atitudes o que realmente queremos dizer, o quanto queremos dizer, antes que a pessoa se vá. Fácil é julgar pessoas que estão sendo expostas pelas circunstâncias. Difícil é encontrar e refletir sobre os seus erros, ou tentar fazer diferente algo que já fez muito errado. Fácil é ser colega, fazer companhia a alguém, dizer o que ele deseja ouvir. Difícil é ser amigo para todas as horas e dizer sempre a verdade quando for preciso. E com confiança no que diz. Fácil é analisar a situação alheia e poder aconselhar sobre esta situação. Difícil é vivenciar esta situação e saber o que fazer. Ou ter coragem pra fazer. Fácil é demonstrar raiva e impaciência quando algo o deixa irritado. Difícil é expressar o seu amor a alguém que realmente te conhece, te respeita e te entende. E é assim que perdemos pessoas especiais. Fácil é mentir aos quatro ventos o que tentamos camuflar. Difícil é mentir para o nosso coração. Fácil é ver o que queremos enxergar. Difícil é saber que nos iludimos com o que achávamos ter visto. Admitir que nos deixamos levar, mais uma vez, isso é difícil. Fácil é dizer "oi" ou "como vai?" Difícil é dizer "adeus". Principalmente quando somos culpados pela partida de alguém de nossas vidas... Fácil é abraçar, apertar as mãos, beijar de olhos fechados. Difícil é sentir a energia que é transmitida. Aquela que toma conta do corpo como uma corrente elétrica quando tocamos a pessoa certa. Fácil é querer ser amado. Difícil é amar completamente só. Amar de verdade, sem ter medo de viver, sem ter medo do depois. Amar e se entregar. E aprender a dar valor somente a quem te ama. Fácil é ouvir a música que toca. Difícil é ouvir a sua consciência. Acenando o tempo todo, mostrando nossas escolhas erradas. Fácil é ditar regras. Difícil é seguí-las. Ter a noção exata de nossas próprias vidas, ao invés de ter noção das vidas dos outros. Fácil é perguntar o que deseja saber. Difícil é estar preparado para escutar esta resposta. Ou querer entender a resposta. Fácil é chorar ou sorrir quando der vontade. Difícil é sorrir com vontade de chorar ou chorar de rir, de alegria. Fácil é dar um beijo. Difícil é entregar a alma. Sinceramente, por inteiro. Fácil é sair com várias pessoas ao longo da vida. Difícil é entender que pouquíssimas delas vão te aceitar como você é e te fazer feliz por inteiro. Fácil é ocupar um lugar na caderneta telefônica. Difícil é ocupar o coração de alguém. Saber que se é realmente amado. Fácil é sonhar todas as noites. Difícil é lutar por um sonho.

"Eterno, é tudo aquilo que dura uma fração de segundo, mas com tamanha intensidade, que se petrifica, e nenhuma força jamais o resgata."

Carlos Drummond de Andrade

AGRADECIMENTOS

A profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli, não só pela orientação deste trabalho, mas especialmente pelo profissionalismo, conduta e sobretudo pela inestimável amizade durante estes anos.

Ao Prof. Dr. Fred Yukio Fujiwara, pela valiosa colaboração durante as discussões, por todo o aprendizado relacionado à utilização do espectrômetro de RMN, pela paciência, pela disponibilidade e principalmente pela grande amizade.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, pelo aprendizado, pelo incentivo e, sobretudo pela amizade.

Aos Dr. Francine F. Nachtigall, Fred Yukio Fujiwara, Leonardo Silva Santos, Márcio Lazzarotto e Ronaldo Aloise Pilli pelos trabalhos em colaboração.

Às minhas amigas da Sala de Ressonância, Paula, Sônia & Sônia, pela paciência com que sempre me socorreram junto aos equipamentos, pela colaboração, pelo apoio e pela amizade.

À Dona Maria, pela enorme presteza e carinho com que sempre nos tratou.

Aos professores Aderbal, Eva, Paulo Imamura e Sebastião, pela agradável convivência durante estes anos no Bloco A-5.

Aos funcionários da CPG André, Bel e Rodrigo pela enorme presteza e carinho com que sempre nos tratou.

Aos demais professores do Instituto de Química, pelo aprendizado e colaboração.

A todos os funcionários do Instituto de Química e também da Unicamp que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos e colegas do grupo de pesquisa (antigos e novos): Adriana Pianaro, André, Armando, Bira, Diego, Eduardo, Georgiana, Julia, Luciana, Lucimar, Lu Chen (Contrabando), Marcela, Mariza (Tia), Paulo, Samísia

xi

(Madrinha), Simone e Suzan pela amizade e principalmente pela agradável convivência durante estes anos.

Aos meus amigos ressonantes Antônio Laverde Jr., Fernando César Macedo, Luís Fernando Cabeça e Isis Martins Figueiredo, pelas horas compartilhadas nos equipamentos de RMN e, sobretudo pelo incentivo e amizade.

Aos amigos: Adriana Flach, Alexsandro (Alex), Aloízio Virgulino (Virgu), Carlinha, Eduardo (Duda), Fábio (Bitoca), Fernanda (Maringá), Georgia Barros (GG Pacotinho), Giuliano (Tualinha), Isis, Juliano, Liliane, Luiz Antônio, Ralph e Verônica (Vê), sobretudo pelo incentivo, inestimável amizade e pelas inesquecíveis discussões de cunho químico e social regados a cerveja gelada sem as quais este trabalho não seria possível.

Aos amigos e colegas dos laboratórios adjacentes e vizinhos: Ana Lúcia, André, Betinho, Carlos, Celira, Fabi, Gabriela, Giovanni, Gustavo, Leila, Maria Del Pilar, Mary Ângela, Marinaldo, Sidney, pelo bom relacionamento e ajuda prestada.

Aos amigos "Viçosenses" Adair, Ângelo, Ana Maria, Araceli, Clésia, Clodoaldo, Isabel, Joselito, Kelly, Ket, Luzia, e Margareth.

Aos amigos (as) com quem residi em Campinas: Adair, Alex, Ângelo, Georgiana, Help (Socorro), Luzia, pelo bom relacionamento e amizade.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPEs) pela bolsa e auxílios concedidos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por financiar e conceder auxílios para a compra do espectrômetro de RMN Inova 500 e por verbas para manutenção do mesmo.

CURRICULUM VITAE

INFORMAÇÕES PESSOAIS

- Nacionalidade: Brasileira
- Data de Nascimento: 27-02-1975
- Naturalidade: Rio de Janeiro, RJ
- e-mail: sefernandes@gmail.com
- Filiação: Ivonil de Oliveira Fernandes e Margarida Isabel Fernandes

Formação

2001-2005 UNICAMP

Campinas, SP

DOUTORADO

• "Investigação por RMN de ¹H de Complexos Supramoleculares Quirais de

Calixarenos Envolvendo Reconhecimento Quiral e Reduções Assimétricas"

Orientadora: Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

1999-2001 UNICAMP

Campinas, SP

MESTRADO

• "Aplicação da RMN de ¹H para Prever Regiosseletividade do Rearranjo de Claisen Aromático"

Orientadora: Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

1995-1999 Universidade Federal de Viçosa Viçosa, MG

GRADUAÇÃO

• Curso: Bacharelado em Química

PUBLICAÇÕES

1. Fernandes, S. A.; Nachtigall, F. F.; Lazzarotto, M.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. **'Non-covalent synthesis' of a chiral host of calix[6]arene and enantiomeric discrimination**, *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 398.

2. Santos, L. S.; Fernandes, S. A.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. J. Asymmetric reduction of dihidro-beta-carboline derivatives using calix[6]arene/chiral amine as a host complex, *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2515.

3. Gozzo, F. C.; Fernandes, S. A.; Rodrigues, D. C.; Eberlin. M. N.; Marsaioli, A. J. **Regioselectivity in aromatic Claisen rearrangements**, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5493.

4. Jham, G. N.; Fernandes, S. A.; Garcia, C. F.; Silva, A. A. Comparison of GC and HPLC methods for quantification of organic acids in coffee *Phytochem. Anal.* **2002**, 13, 99.

5. Rodrigues, D. C.; Fernandes, S. A.; Marsaioli, A. J. **Predicting the Claisen rearrangement regioselectivity of allyindanyl and allytetrahydronaphthalenyl ether derivatives by** ¹**H NMR experiments**, *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 970.

TRABALHOS EM CONGRESSOS

18 trabalhos apresentados de **1998-2005** dos quais os apresentados durante o doutorado são:

1. Fernandes, S. A.; Marsaioli, A. J. "Calix[6]arene conformational flexibility detected by diffusion NMR" 10th Nuclear Resonance Users Meeting/ 3rd Portuguese-Brazilian NMR Meeting/ 1st Iberoamerican NMR Meeting 2005, Angra dos Reis - Rio de Janeiro.

2. Riatto, V. B.; Fernandes, S. A.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. "Dynamic features of 2-allyloxynaphthalene. Accessing internal mobility in solution via R_{1p} " IX Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear, 2003, Rio de Janeiro. 3. Fernandes, S. A.; Santos, L. S.; Nachtigall, F. F.; Lazzarotto, M.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. J. "Reduções enantiosseletivas de iminas utilizando ciclodextrinas e calix[6]areno/(*R*)-(-)-feniletilamina como indutores de quiralidade" 26^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2003, Poços de Caldas - Minas Gerais.

4. Fernandes, S. A.; Laverde Jr., A.; Marsaioli, A. J. "Chiral supramolecular complex in asymmetric reduction of N-methylpapaverine" 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2003**, São Pedro - São Paulo.

5. Fernandes, S. A.; Santos, L. S.; Fujiwara, F. Y.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. J. **"The important role of pulsed field gradient in nmr spectroscopy to unveil the in enantioselective reductions using calix[6]arene and chiral amines"** 2nd Portuguese-Brazilian Meeting on NMR, **2003**, Sintra - Portugal.

6. Figueiredo, I. M.; Fernandes, S. A.; Macedo, F. C.; Pereira, N. R.; Efraim, P.; Horacio, N.; Garcia, P.; Marsaioli, A.; Marsaioli, A. J. "¹H NMR an alternative tool to monitor Cacao and Cupuaçu fermentation and roasting processes" 2nd Portuguese-Brazilian Meeting on NMR, 2003, Sintra - Portugal.

7. Fernandes, S. A.; Laverde Jr., A.; Queiroz, N.; Coelho, J. C.; Nascimento, M. G.; Fujiwara, F. Y.; Marasaioli, A. J. "Discriminação enantiomérica do ácido α-bromo-palmítico na presença de seletores quirais empregando RMN de ¹H" VII Jornada Brasileira de Ressonância Magnética/Workshop Aplicações em RMN, 2002, Maringá - Paraná.

8. Riatto, V. B.; Fernandes, S. A.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. "Estudo da relaxação spin-rede em coordenadas girantes para sistemas líquidos" VII Jornada Brasileira de Ressonância Magnética/Workshop Aplicações em RMN, 2002, Maringá - Paraná.

9. Laverde Jr., A.; Fernandes, S. A.; Lino, A. C. S.; Pinto, L. M. A.; de Paula, E.; Takahata, Y.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. "Estudos de RMN de

complexos de inclusão entre ciclodextrinas e anestésicos locais'' VII Jornada Brasileira de Ressonância Magnética/Workshop Aplicações em RMN, **2002**, Maringá - Paraná.

10. Fernandes, S. A.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Marasaioli, A. J. "Aromatic Claisen rearrangement: A combined NMR experimental and theoretical study" 14th International Conference on Organic Synthesis, 2002, Nova Zelândia.

11. Fernandes, S. A.; Santos, L. S.; Nachtigall, F. F.; Lazzarotto, M.; Pilli, R.
A.; Marsaioli, A. J. "Reduções enantiosseletivas de iminas utilizando ciclodextrinas e calix[6]arenos/aminas quirais como indutores de quiralidade"
25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002, Poços de Caldas - Minas Gerais.

12. Laverde Jr., A.; Fernandes, S. A.; Lino, A. C. S.; Takahata, Y.; Fujiwara,
F. Y.; Marsaioli, A. J. "Complexos de inclusão entre ciclodextrinas e
Zidovudina (AZT) por RMN" 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de
Química, 2002, Poços de Caldas - Minas Gerais.

13. Fernandes, S. A.; Gozzo, F. C.; Rodrigues, D. C.; Eberlin, M. N.; Marsaioli, A. J. "Rearranjo aromático de Claisen: um estudo combinando experimentos de RMN e cálculos teóricos" 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002, Poços de Caldas - Minas Gerais.

14. Fernandes, S. A.; Nachtigall, F. F.; Lazzarotto, M.; Borges, R. B.; Porto, A. L. M.; Marsaioli, A. J. "Topologia do complexo calix[6]areno/(S)-metilbenzilamina determina a discriminação enantiomérica de sufóxidos" VIII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear e I Encontro Luso-Brasileiro de Ressonância Magnética Nuclear, 2001, Belo Horizonte - Minas Gerais.

Resumo

"Técnicas de RMN de ¹H Aplicadas a Complexos Supramoleculares de Calixarenos Quirais Envolvendo Reconhecimento Quiral e Reduções Assimétricas"

Doutorando: Sergio Antonio Fernandes Orientadora: Prof. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Palavras-chave: RMN de ¹H, Química Supramolecular, Reconhecimento Quiral, Reduções Assimétricas.

Esta tese teve como objetivo principal estudar interações intermoleculares empregando a espectroscopia de RMN de ¹H como ferramenta principal. O primeiro capítulo visou "construir" um "hospedeiro quiral" através de interações não covalentes que foi aplicado na discriminação quiral e síntese assimétrica, ambos discutidos, no segundo e terceiro capítulo. Este hospedeiro quiral foi obtido via complexação de calixarenos com aminas quirais ((S)-feniletilamina, (S)naftiletilamina e (R)-2-aminobutanol). A topologia dos complexos foi determinada por RMN de ¹H através de incremento de sinal devido ao acoplamento dipolar observado nas coordenadas girantes entre o hospedeiro (calixareno) e o hóspede (amina). Os experimentos de RMN de ¹H a baixa temperatura foram usados para determinar a conformação preferencial e as mudanças na flexibilidade do calixareno livre e nos complexados. O segundo capítulo, descreve a aplicação dos complexos supramoleculares quirais no reconhecimento quiral e na determinação de excessos enantioméricos de sulfóxidos e ácidos. A importância do solvente, temperatura e topologia foram investigados. O terceiro capítulo focalizou a aplicação dos hospedeiros quirais na redução assimétrica de iminas e sais de metil isoquinolina com boroidreto de sódio. Os excessos enantioméricos são altamente dependentes dos substratos e variam de 0-90%. Finalmente o hospedeiro quiral foi obtido e a topologia totalmente descrita sendo o mesmo aplicado em reconhecimento quiral e síntese assimétrica, consolidando a importância deste tipo de hospedeiro quiral, que pode ser sintonizado para várias aplicações. A RMN de ¹H mostrou ser uma ferramenta bastante eficaz quando aplicada aos estudos de complexos supramoleculares.

Abstract

"¹H NMR techniques applied to calixarenes supramolecular chiral complexes involved in chiral recognition and asymmetric reductions"

Student: Sergio Antonio Fernandes

Advisor: Prof. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Keywords: ¹H NMR, Supramolecular Chemistry, Chiral Recognition, Asymmetric reduction.

This thesis concerns intermolecular interactions using ¹H NMR as major tool. The first chapter will focus on the construction of a chiral host using non covalent bondings which will be used in chiral discrimination and asymmetric synthesis both discussed in the second and third chapters. This chiral host was obtained via calixarene complexation with chiral amines ((S)phenylethylamine, (S)-naphthylethylamine and (R)-2-aminebutanol). The complexes topologies were determined via ¹H NMR signal enhancements due to dipolar cross relaxation in the rotatory frame between the host (calixarene) and the guests (amines). ¹H NMR experiments in variable temperatures were used to access preferential conformation and changes in calixarene flexibility under free and complexed conditions. The second chapter describes the application of chiral supramolecular complexes to chiral recognition and to the determination of enantiomeric excess of sulfoxides and acids. The importance of the solvent choice and topologies was also investigated. The third chapter focuses the application of the chiral host (calixarene/amine) to asymmetric reduction of imines and methyl isoquinolonium salts with sodium borohydride. The enantiomeric excesses were highly selective depending on the substrate and ranged between 0-90%. Finally a chiral host was obtained and its topology fully described and applications in chiral recognitions and asymmetric syntheses consolidated the importance of this type of chiral host that can be tuned to the desired application. ¹H NMR techniques have once more proved to be unreplaceable in supramolecular investigations.

ÍNDICE

1	INTRO	DUÇÃO	1
1	.1 OU	ÍMICA SUPRAMOLECULAR	1
	1.1.1	A natureza das interações supramoleculares	4
	1.1.2	Ligações de hidrogênio	5
	1.1.3	Interações Coulômbicas	6
	1.1.4	Interações cátion-π	7
	1.1.5	Interações π-π	8
	1.1.6	Efeitos hidrofóbicos	9
1	.2 Hos	SPEDEIROS	9
	1.2.1	Calixarenos	12
	1.2.2	HISTÓRICO	14
	1.2.3	SÍNTESE DE CALIXARENOS	15
	1.2.4	ESTRUTURA DOS CALIXARENOS	15
	1.2.5	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	17
1	.3 Res	SONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	19
	1.3.1	Aplicação da RMN no estudo de complexos com calixarenos	21
	1.3.2	Espectroscopia de RMN de difusão	25
	1.3.2	.1 Princípio de difusão por RMN	27
	1.3.2	.2 Mudanças na viscosidade da solução em experimentos de	
	difusă	ão 29	
2	OBJET	IVOS	31
C۸	ρίτιυ Λ	1	22
CA	FIIOLO	~ ~ ~	
3	OBTEN	IÇAO E CARACTERIZAÇAO DOS COMPLEXOS QUIRAIS 2/4	;
2/	5 E 2/6		33
3	.1 Sín	TESE DOS HOSPEDEIROS	33
	3.1.1	SÍNTESE NÃO COVALENTE DE HOSPEDEIROS QUIRAIS	35
	3.1.2	Análise da variação dos deslocamentos químicos de RMN de ¹ H	1
	dos con	nplexos calix[6]areno 2 e aminas quirais (4, 5 e 6)	36
	3.1.3	Titulação por RMN de ¹ H	42
	3.1.3	.1 Determinação da estequiometria	42
	3.1.4	Experimentos para avaliação de rOes intermoleculares	46
	3.1.5	Experimentos de difusão: HR-DOSY	49
	3.1.6	Cálculo da energia de interconversão conformacional a partir d	'a
	temper	atura de coalescência	57
	3.1.7	Conclusões	68

CAPÍTULO 2	70
4 APLICAÇÃO DOS HOSPEDEIROS QUIRAIS PARA RECONHECIMENTO QUIRAL	70
4.1 Considerações gerais	70
<i>4.1.1 Avaliação dos "hospedeiros quirais"</i> 2/4, 2/5 e 2/6 frente ao sulfóxido 7	71
 4.1.2 Análise da variação de deslocamento químico (RMN de ¹H) 4.1.3 Experimentos para avaliação dos acoplamentos dipolares (RC 1D) 75 	73 DESY
<i>4.1.4 Experimentos de difusão: HR-DOSY</i> <i>4.1.5 Cálculo da energia de interconversão conformacional a partir</i>	79 da
temperatura de coalescência	84
4.1.6 CONCIUSOES	94
5 REDUÇUES ASSIMETRICAS UTILIZANDO SISTEMAS "HOSPEDEIDOS OUIDAIS" NA INDUCÃO ASSIMÉTRICA	06
5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	96) 102
5.1.2 Reduções utilizando ciclodextrinas como hospedeiro quiral	109
5.1.3 Conclusões	115
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O TRABALHO	115
CAPÍTULO 4	117
7 PARTE EXPERIMENTAL	117
7.1 INSTRUMENTAÇÃO E CONDIÇÕES	117
7.1.1 Solventes e reagentes	117
7.1.2 Espectroscopia no infravermelho	117
7.1.3 Cromatografia gasosa conjugada com espectrometria de mas	sas
7 1 4 Cromatografia em coluna (CC) e camada delgada (CCD)	118
7.1.5 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	118
7.1.6 TÉCNICAS UNIDIMENSIONAIS	119
7.1.7 TÉCNICAS BIDIMENSIONAIS	121
7.1.8 TÉCNICAS DE DIFUSÃO	121
7.1.9 Preparo das amostras	122
7.1.9.1 Complexos entre calixarenos e as aminas quirais	122
7.1.9.2 EXPERIMENTUS DE TITULAÇÃO	123
sulfóxidos, ácidos carboxílicos ou iminas	124
7.1.9.4 Complexos entre ciclodextrinas e iminas	124

	7.1.9.5 Método geral para redução mediada pelo complexo	
	calixareno/amina quiral	
	7.1.9.6 Método geral para redução mediada por CD	
7.2	DESCRIÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTA TESE	

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E NOTAS

ROESY 1D	efeito simila	ar ao nOe	e observado na	s coorden	adas gira	ntes
ROESY	"rotating	frame	Overhauser	effect	spectroso	copy"
(experimento unidin	nensional de	RMN p	ara avaliar os	incremen	ntos dos :	sinais
devido ao efeito Ove	rhauser nas	coordena	idas girantes)			
nOe	."nuclear O	verhause	r effect"			
w ₀	frequência	de Larmo	or			
τ _c	.tempo de c	orrelação	para reorienta	ção mole	cular	
DOSY	" <u>D</u> iffusion	Ordered	Spectroscopy"	,		
SW	.largura de v	varredura	(espectral)			
Т	.tesla					
WALTZ	Seqüência	de p	ulsos utilizad	da em	RMN	para
desacoplamento hete	ronuclear de	e sinais				
<i>T</i> ₁	.Tempo de I	Relaxaçã	o Longitudinal			
τ	.Tempo enti	e pulsos	de radiofreqüê	ència		
at		aquisição	•			
δ	Deslocame	nto Quín	nico			
B ₀	Campo Ma	gnético I	Estático de um	espectrôn	netro de I	RMN
d1	Tempo de o	espera pa	ra reciclagem			
DEPT	"distortion	less enl	nancement by	polariza	ation tran	ısfer"
(experimento de RM	N empregad	lo para di	stinguir os sina	ais de CH	, $CH_2 e C$	CH3)
GARP	Seqüência	de p	oulsos utiliza	da em	RMN	para
desacoplamento de s	inais em faiz	ka ampla				
Hz	hertz					
J	constante	de acopla	mento escalar			

lb....."line broadening" - apodização aplicada para diminuição

da razão sinal/ruído

TF	transformada de Fourier
CC	Cromatografia em coluna
CG	Cromatografia gasosa
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de
massas	
eV	elétrons volt
FID	"free induction decay"
<i>m/z</i>	razão entre a massa do fragmento e sua respectiva
carga elétrica	
IV	infravermelho

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VARIAÇÃO DE DESLOCAMENTO QUÍMICO (PPM) DOS HIDROGÊNIOS DO CALIX[6]ARENO	
2 INDUZIDOS PELAS AMINAS 4 , 5 OU 6 , A 25 °C ($\Delta \delta = \delta H_{2 \text{ Livre}} - \delta H_{2 \text{ complexado}}$)	7
TABELA 2- VARIAÇÃO DE DESLOCAMENTO QUÍMICO (PPM) DOS HIDROGÊNIOS DAS AMINAS 4, 5 OU	
6 INDUZIDOS POR 2 , A 25 $^{\circ}$ C ($\Delta\delta$ H _{AMINA LIVRE} - δ H _{AMINA COMPLEXADA}) [#]	0
TABELA 3 - COEFICIENTES DE DIFUSÃO DE 2, 4, 5 E 6 PUROS E DE SUAS MISTURAS BINÁRIAS EM	
CDCL ₃ (15 MMOL L ⁻¹ CADA) EXTRAÍDOS DO ¹ H-DOSY E MUDANÇAS NO RAIO HIDRODINÂMICO	
RELATIVO AO TMS	1
TABELA 4 - COEFICIENTES DE DIFUSÃO DE 2, 4 E 5 PUROS E DE SUAS MISTURAS BINÁRIAS 2/4, 2/5 E	
$2/6 \text{ EM CD}_2\text{CL}_2$ (25 °C, 15 MMOL L ⁻¹ CADA) EXTRAÍDOS DO ¹ HR-DOSY E MUDANÇAS NO RAIO	
HIDRODINÂMICO RELATIVO AO TMS	3
TABELA 5 - VARIAÇÃO DE DESLOCAMENTO QUÍMICO (PPM) DOS HIDROGÊNIOS DE (\pm) -7 induzidos	
PELO HOSPEDEIRO QUIRAL (2/4) (25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹ CADA) ($\Delta \delta = \delta \mathbf{H}_{7 \text{ Livre}} - \delta \mathbf{H}_{7}$	
COMPLEXADO)	5
TABELA 6 - COEFICIENTES DE DIFUSÃO DE 2, 4, (±)-7 E DOS COMPLEXOS 2/4, 2/4/(±)-7 A E 2/7 A E 2/4/(±)-7 A E 2/4/(U)-7 A E 2/4/(U	-
7 B EXTRAÍDOS DO ¹ H-DOSY, MUDANÇAS NO RAIO HIDRODINÂMICO RELATIVO AO TMS	0
TABELA 7 - RESULTADOS DA REDUÇÃO DA IMINA 19 COM BOROIDRETO DE SÓDIO VARIANDO OS	
HOSPEDEIROS QUIRAIS	3
TABELA 8 - RESULTADO DA REDUÇÃO DO IODETO DE N-METILPAPAVERINA 31 COM BOROIDRETO	
DE SÓDIO VARIANDO OS HOSPEDEIROS QUIRAIS	9
TABELA 9 - D ILUIÇÕES PARA PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS PARA TITULAÇÃO	3

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DA QUÍMICA MOLECULAR PARA A SUPRAMOLECULAR.	2
FIGURA 2 - DÍMERO DE ÁCIDO CARBOXÍLICO FORMADO POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E UMA	
ASSOCIAÇÃO DO PAR DE BASES DO DNA POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO	6
FIGURA 3 – A) FACE A FACE (DISTÂNCIA INTERPLANAR APROXIMADAMENTE 3,3-3,8 Å). B)	
ORIENTAÇÃO EXTREMIDADE-FACE	8
FIGURA 4 - EXEMPLOS DE HOSPEDEIROS MOLECULARES.	9
FIGURA 5 - ESTRUTURAS MOLECULARES DE CALIX[N]ARENOS. ^{32a}	.12
FIGURA 6 - OITO CONFORMAÇÕES POSSÍVEIS PARA O CALIX[6]ARENO. ⁴⁷	16
FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA FORMAÇÃO DE UM COMPLEXO HÓSPEDE-	
HOSPEDEIRO EM SOLUÇÃO	.22
FIGURA 8 - TITULAÇÃO POR RMN DE ¹ H: A) MÉTODO COM VARIAÇÃO CONTÍNUA DE UM DOS	
COMPONENTES E B) MÉTODO DE JOB.	.23
FIGURA 9 - DEPENDÊNCIA DO A) NOE HOMONUCLEAR ENTRE HIDROGÊNIOS EM RELAÇÃO AO	
PRODUTO DA FREQÜÊNCIA DE RESSONÂNCIA (W_0) E O TEMPO DE CORRELAÇÃO MOLECULAR	
$(\tau_{\rm c})$; B) ROE PARA SISTEMAS HOMONUCLEARES EM RELAÇÃO AO PRODUTO $W_0 \tau_{\rm c}$. ^{71A}	.25
FIGURA 10 - ESTRUTURA DAS MOLÉCULAS APLICADAS NA SÍNTESE NÃO COVALENTE	36
FIGURA 11 – GRÁFICOS REPRESENTANDO A TITULAÇÃO ATRAVÉS DO MÉTODO DE JOB A)	
COMPLEXO 5/2 B) COMPLEXO 6/2	.45
FIGURA 12 - TOPOLOGIAS PROPOSTAS PARA O COMPLEXO 2/4 INSPIRADOS PELOS INCREMENTOS D	ÞΕ
ROES OBSERVADOS.	48
FIGURA 13 – TOPOLOGIAS PROPOSTAS PARA O COMPLEXO 2/5 BASEADOS NOS DADOS DE	
DESLOCAMENTO QUÍMICO E TITULAÇÃO	.49
FIGURA 14 – TOPOLOGIAS PROPOSTAS PARA O COMPLEXO 2/6 BASEADO NA VARIAÇÃO DE	
DESLOCAMENTO QUÍMICO E NOS DADOS DE TITULAÇÃO	49
FIGURA 15 - CONFORMAÇÃO PREFERENCIAL (SIMETRIA C_2) DO CALIX[6]ARENO 2 EM CDCL ₃ OU	
CD_2CL_2 . 48	60
FIGURA 16 - SULFÓXIDOS AVALIADOS NO ESTUDO DE RECONHECIMENTO QUIRAL	72
FIGURA 17 - INCREMENTOS DE ROE INTERMOLECULARES OBSERVADOS PARA OS HIDROGÊNIOS H	-3,
H-4 e CH ₂ do calix[6]areno 2. Topologia proposta para o complexo $2/4/(\pm)$ -7 A	77
FIGURA 18 - INCREMENTOS DE ROE INTERMOLECULARES OBSERVADOS PARA OS HIDROGÊNIOS H	-3 ,
H-4 E CH ₂ do calix[6]areno 2. Topologia proposta para o complexo $2/4/(\pm)$ -7 B	.78
FIGURA 19 - SUBSTRATOS AVALIADOS FRENTE A RECONHECIMENTO QUIRAL.	.90
FIGURA 20 - ESTRUTURA DOS CALIXARENOS EMPREGADOS NO RECONHECIMENTO QUIRAL DO	
ÁCIDO 14 E 17	.92
FIGURA 21 - POSIÇÕES IRRADIADAS DE 4 E 19 E OS RESPECTIVOS INCREMENTOS DE % ROE	
OBSERVADOS PARA OS HIDROGÊNIOS H -3 E H -4 DO CALIX[6]ARENO 2 . TOPOLOGIA PROPOSTA	A
DE ACORDO COM OS INCREMENTOS DE ROE1	07
FIGURA 22 - ESTRUTURAS MOLECULARES DE CICLODEXTRINAS1	10
FIGURA 23 - POSIÇÕES EXCITADAS DA IMINA 19 E INCREMENTOS DE % ROE OBSERVADOS PARA C)S
HIDROGÊNIOS H- 3 E H- 5 DA β -CD. TOPOLOGIA PROPOSTA PARA O COMPLEXO β -CD/19 1	15

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1 - OBTENÇÃO DO <i>P-TERT</i> -BUTILCALIX[6]ARENO 1	33
ESQUEMA 2 - OBTENÇÃO DO CALIX[6]ARENO 2 A PARTIR DA DESBUTILAÇÃO DE 1	34
ESQUEMA 3 - OBTENÇÃO DO <i>P-TERT</i> -BUTILTIACALIX[4]ARENO 3	35
ESQUEMA 4 - ESTRUTURA DAS IMINAS, DO SAL DERIVADO DA PAPAVERINA, SEUS RESPECTIVOS	
PRODUTOS DE REDUÇÃO E ALVOS.	.100
ESQUEMA 5 - POSSÍVEIS APLICAÇÕES DA LACTAMA 27 PARA A SÍNTESE DE VÁRIOS ALCALÓIDES.	.101
ESQUEMA 6 - IMINAS E OS CORRESPONDENTES PRODUTOS DE REDUÇÃO.	.104
Esquema 7 - Reduções de iminas e do sal derivado da papaverina com $NaBH_4$ na	
PRESENÇA DE β -CD	.111
ESQUEMA 8 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DA LACTAMA 27 NA SUA FORMA RACÊMICA	.135
ESQUEMA 9- ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DO TETRAHIDROHARMANO 30 NA SUA FORMA	
RACÊMICA	.144
ESQUEMA 10 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DA LAUDANOSINA 32 NA SUA FORMA RACÊMIO	ca. .152

LISTA DE ESPECTROS

E 1 – Espectros de RMN de ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L ⁻¹ ; 25 °C). A)	
CALIX[6]ARENO 2; B) COMPLEXO 2/4; C) EXPANSÃO DO ESPECTRO B) MOSTRANDO A PROTEÇÃO)
DAS HIDROXILAS DE 2	3
E 2 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 °C). A)	
CALIX[6]ARENO 2; B) COMPLEXO 2/5; C) EXPANSÃO DO ESPECTRO B) MOSTRANDO A PROTEÇÃO)
DAS HIDROXILAS DE 2)
F 3 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499 885 MHz: CDCL ₂ : $\delta_{TMC} = 0.00^{\circ} \cdot 15 \text{ MMOI} \text{ L}^{-1} \cdot 25^{\circ} \text{ C}$) A)	
CALIV[6] A RENO ?: B) COMPLEYO ?(6: C) EYPANSÃO DO ESPECTRO B) MOSTRANDO A	
CALIA[0]ARENO 2, B) COMPLEXO 2/0, C) EXPANSAO DO ESPECIRO B) MOSIRANDO A)
E A EQRECTRON DE D MNL DE ¹ U (400.895 MUZ; CDC) \cdot S = 0.00; 15 M(401.12; CDC) \cdot S	, ,
E 4 – ESPECTROS DE RMIN DE H (499,885 MILZ, CDCL ₃ , O_{TMS} 0,00, 15 MMOLL , 25 C). A) (5)-	, I
(-)-FENILETILAMINA 4; B) COMPLEXO $2/4$	L
E 5 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHZ; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ¹ ; 25 °C). A) (S)-	
(-)-NAFTILETILAMINA 5; B) COMPLEXO 2/5	L
E 6 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 ^o C). A) (<i>R</i>)	-
(+)-2-AMINOBUTANOL 6; B) COMPLEXO 2/6	2
E 7 - EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) DE	
SOLUÇÕES DE FENILETILAMINA 4 E CALIX[6]ARENO 2 EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES43	3
E 8 - EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499.885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0.00; 25 °C) DE	
SOLUÇÕES DE NAFTILETILAMINA 5 E CALIX $[6]$ ARENO 2 EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES44	ł
E 9 - EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499 885 MHz ⁻ CDCl $_2$ · δ_{TMS} 0.00 ⁻ 25 ⁰ C) DE	
SOLUÇÕES DO 2-AMINOBUTANOL $6 \in CALIX[6]$ AFENO 2 EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES 4^{5}	5
E 10 A) ESPECTRO DE D MN DE ¹ H (400 885 MHz; CDCL; δ_{-1} , 0.00; 15 MMOL I ⁻¹ ; 25 ⁰ C) DA	,
E IU - A) ESPECTRO DE RIVIN DE TI (477,005 WITZ, CDCL3, O_{TMS} 0,00, 15 MMOL L , 25 C) DA	
MISTURA EQUIMOLAR DE 2/4. B) EXPERIMENTOS DE ROESY TD IRRADIANDO-SE	7
SELETIVAMENTE H-1' DE 4	!
E 11 - A) ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHZ; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ¹ ; 25 °C) DA	
MISTURA EQUIMOLAR DE $2/4$. B) EXPERIMENTOS DE ROESY 1D IRRADIANDO-SE OS	_
HIDROGÊNIOS AROMÁTICOS DE 4	1
E 12 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹) DO CALIX[6]ARENO	
2	2
E 13 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹) DA	
FENILETILAMINA 4	3
E 14 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹) DA	
NAFTILETILAMINA 5	3
E 15- ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹) DO 2-	
AMINOBUTANOL 6	ł
E 16 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499.885 MHz: 25 $^{\circ}$ C: CDCL ₃ : 15 mmol L ⁻¹ CADA) do	
COMPLEXO 2/4 54	5
E 17 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499 885 MHz: $25 ^{\circ}$ C: CDCL ₂ : 15 MMOL L ⁻¹ CADA) DO	
COMPLEXO 2/5	5
E 18 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499 885 MHz: 25° C: CDCL : 15 MMOL I ⁻¹ CADA) DO	,
10 - 10 - 10 - 10 - 10 - 10 - 10 - 10 -	Ś
$UWIF LEAU \mathbf{Z}$,

E 19 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (300,067 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹) DO	
CALIX[6]ARENO 2 . A) 20 $^{\circ}$ C; B) -60 $^{\circ}$ C	58
E 20 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (300,067 MHz; CD_2CL_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹) DO	
CALIX[6]ARENO 2 . A) 20 $^{\circ}$ C; B) -95 $^{\circ}$ C	59
E 21 – EXPANSÃO DO MAPA DE CONTORNOS DE RMN EM 2D (H,H COSY; 300,067 MHz;	
CD ₂ CL ₂ ; -95 ^o C) da região dos hidrogênios metilênicos do calix[6]areno 2	59
E 22 – ESPECTRO PARCIAL DE RMN DE ¹ H (300 MHz; CD_2CL_2 ; -38 ^o C) DO CALIX[6]ARENO 2. ⁴⁸ (50
E 23 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO $2/4$ (300,067 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMC)L
L^{-1} CADA). A) 20 °C; B) -60 °C	50
E 24 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (300,067 MHz; CD ₂ CL ₂ ; δ_{TMS} 0,00; - 95 °C; 15 MMOL L ⁻¹	
CADA). A) 2: B) 2/4 E C) 2/5	51
E 25 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; 25 °C; CD ₂ CL ₂ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹	-
CADA). A) CALIX[6]ARENO 2: B) COMPLEXO $2/4$: C) EXPANSÃO DO ESPECTRO B) MOSTRANDO	А
PROTEÇÃO DAS HIDROXILAS DO CALIX[6]ARENO 2	54
E 26 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; 25 °C; CD ₂ CL ₂ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹	
CADA). A) CALIX[6]ARENO 2; B) COMPLEXO 2/5; C) EXPANSÃO DO ESPECTRO B) MOSTRANDO	A
PROTEÇÃO DAS HIDROXILAS DO CALIX[6]ARENO 2	54
E 27 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CD ₂ CL ₂ ; δ _{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹) DO	
CALIX[6]ARENO 2	56
E 28 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CD ₂ CL ₂ ; δ _{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹) DA	
FENILETILAMINA 4	56
Ε 29 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CD ₂ Cl ₂ ; δ _{tms} 0,00; 15 mmol L ⁻¹) DA	
NAFTILETILAMINA 5	57
E 30 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 ^o C; CD ₂ CL ₂ ; δ _{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ CADA)	
DO COMPLEXO 2/4	57
E 31 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 ^o C; CD ₂ CL ₂ ; δ _{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ CADA)	
DO COMPLEXO 2/5.	58
E 32 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ CADA; 25 ^o C)
A) (±)-7 PURO: B) 2/4/(±)-7 A.	72
E 33 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499.885 MHZ: CDCL ₂ : δ_{TMG} 0.00: 15 MMOL L ⁻¹ CADA: 25 ^o C)
(+)-7: B) COMPLEX $2/4/(+)$ -7 B	, 74
E 34 - A) ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499 885 MHz: CDCL ₂ : $\delta_{TMS} = 0.00$: 15 MMOL L ⁻¹ : 25 °C) DA	, .
MISTURA FOLIMOLAR $2/4/(+)$ -7 A B) EXPERIMENTO DE ROESY 1D	76
E 35 – A) ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499 885 MHZ: CDCL ₂ : δ_{TMS} 0 00: 15 MMOL L ⁻¹ : 25 ^o C) DA	
MISTURA EQUIMOLAR $2/4/(+)$ -7 B B) EXPERIMENTO DE ROESY 1D	78
E 36 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499.885 MHZ: 25 °C: CDCL ₃ : δ_{TMS} 0.00: 15 MMOL L ⁻¹ CADA)	
DO COMPLEXO $2/4/(\pm)-7$ A	31
E 37 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 ^o C: CDCL ₃ : δ _{TMS} 0.00: 15 MMOL L ⁻¹ CADA)	-
DO COMPLEXO $2/4/(\pm)-7$ B	31
E 38 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 ^o C; CDCL ₃ ; δ _{TMS} 0.00; 15 MMOL L ⁻¹) DO <i>P</i> -	-
TOLUIL-ETIL-SULFÓXIDO (±)-7	32

E 39 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ CADA; 25 °C).
A) $(\pm)^{-1}$, B) $2/(\pm)^{-1} = C$) 2
E 40 - ESPECTROS DE RIVIN DE H (500,007 MHZ, CDCL ₃ , σ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L CADA) DO COMPLEXO $2/4/(\pm)$ -7 A. A) 20 °C E B) -64 °C
E 41 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (300.067 MHZ: CDCL ₂ : δ_{TMS} 0.00: 15 MMOL L ¹) DO
COMPLEXO 2/4/(+)-7 B A) 20 °C E B) -64 °C
E 42 - EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (300.067 MHz ⁻ CDCI $\therefore \delta_{-1}$ 0.00 ⁻ 15 MMOI
L^{-1} (ADA) DO COMPLEYO $2/4/(+)$ 7 B A) 20 °C B) 10 °C C) 0 °C E B) 20 °C
E (ADA) DO COMPLEXO 2/4/(\pm)-7 B . A) 20 C , B) 10 C , C) 0 C E D) 20 C
E 43 - EXPANSOES DOS ESPECTIKOS RIVIN DE 11 (499,005 MITZ, CDCL ₃ , O_{TMS} 0,00, 15 MMOL E
CADA) DO COMPLEXO $2/4/(\pm)-7$ A. A) 25 C, B) 55 C, C) 45 C E D) 25 C
E 44 - ESPECTROS DE RIVIN DE H (500,007 MHZ, CD_2CL_2 , σ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L CADA) DO
COMPLEXO $\frac{2}{4}(\pm) - 7$. A) 20 °C E B) -95 °C
E 45 - ESPECTROS DE RMIN DE H (499,885 MHZ; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ¹) A) (±)-14, 25
°C; B) $2/4/(\pm)-14$, 25 °C; C) $2/4/(\pm)-14$, 45 °C; D) $2/4/(\pm)-14$, 45 °C COM DESACOPLAMENTO
SELETIVO
E 40 - ESPECTRO DE RIVIN DE TI (499,005 WITZ, CDCL3, 01MS 0,00, 15 MMOL L , 25 C) DA MISTURA FOLIMOLAR $2/4/(+)-17$ 91
F 47 - ESPECTROS DE R MN DE H (499 885 MHz: CDCL : $\delta = 0.00: 15 \text{ MMOL } I^{-1}: 25 {}^{\circ}\text{C}$) (+)-
$14 \cdot \mathbf{p} \ 3/4/(+) - 14 $
F 49 ESPECTRO DE D (M) DE ¹ H (400 885 MHz; CDCL : 8 0.00; 15 MMOL I ⁻¹ ; 25 ⁰ C) DO
E 40 - ESPECTRO DE RMIN DE H (499,885 MHZ, CDCL ₃ , O_{TMS} 0,00, 15 MMOL L , 25 C) DO COMPLEXO $3/4/(+)$ 17
F 49 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499 885 MH7: CDCL $\sim \delta_{TM} = 0.00: 15 \text{ MMOL } 1^{-1}: 25^{\circ}\text{C}$) DA
MISTURA EOUIMOLAR 2/4/19. EXPERIMENTO DE ROESY 1D
E 50 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 °C) DA
MISTURA EQUIMOLAR 2/4/19. EXPERIMENTO DE ROESY 1D
E 51 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L ⁻¹ ; 25 °C) da
MISTURA EQUIMOLAR 2/4/19. EXPERIMENTO DE ROESY 1D
E 52 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 ^o C) DA
MISTURA EQUIMOLAR 2/4/19. EXPERIMENTO DE ROES Y 1D
E 53 - ESPECTRO DE RIVIN DE H (499,885 MHZ; D_2O ; O_{H2O} 4,07; 15 MMOL L CADA; 25 C) DA MISTURA FOLIMOLAR & CD/10 EXPERIMENTO DE POESY 1D 112
F 54 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499 885 MHz: D ₂ O: δ_{VDO} 4 67: 15 MMOI L ⁻¹ CADA: 25 ^o C) DA
$E 54^{-1} ESFECTIVO DE RIVITO DE TI (457,865 WHZ, D2O, 0H2O, 4,07, 15 WHOE E CADA, 25 C) DAMISTURA FOLIMOLAR B-CD/19 EXPERIMENTO DE ROESY 1D 114$
E 55 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499.885 MHZ; D ₂ O; $\delta_{H_{2O}}$ 4.67; 15 MMOL L ⁻¹ CADA; 25 ^o C) DA
MISTURA EQUIMOLAR β -CD/19. EXPERIMENTO DE ROESY 1D
E 56 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499.885 MHZ; CDCL ₂ ; δ_{TMG} 0.00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 ^o C) DO <i>P</i> -
<i>TERT</i> -BUTILCALIX[6]ARENO 1
E 57 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499 885 MHz ⁻ CDCL ⁻¹ δ_{max} 0 00 ⁻ 15 MMOL L ⁻¹ 25 ^o C) DO
CALIX[6]ARENO 2
E 58 - ESPECTRO DE RMN DE ${}^{13}C$ { ${}^{1}H$ } (125 696 MHz [•] CDCL - δ_{cm} - 77 00 [•] 25 ${}^{0}C$) DO
CALIX[6]ARENO 2

E 59 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) DO <i>P-TERT</i> -
BUTILTIACALIX[4]ARENO 3. [13]
E 60 - ESPECTRO DE RMN DE H (499,885 MHZ; CDCL ₃ ; δ _{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 °C) DA (S)- (-)-FENILETILAMINA 4
E 61 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 °C) DA (S)-
(-)-NAFTILETILAMINA 5
E 62 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 15 MMOL L ⁻¹ ; 25 °C) DA (<i>R</i>)- (+)-2-AMINOBUTANOL 6
E 63 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{CHCL3} 7,27; 25 °C) DO AMIDOÉSTER 25 .
E 64 ESPECTRO DE R MN DE ¹³ C (¹ H) (125 696 MHz: CDCL : δ 77 00: 25 °C) DO
$E 04 - ESPECTRO DE RIVIN DE C { 11} (125,090 MHZ, CDCL_3, 0_{CDCL3} / 7,00, 25 C) DO$
E 65 ESPECTRO DE D (N) DE D ($^{13}C(^{1}H)$ (125 606 MHz; CDC) = 25 ^{0}C) (1) DEDT 125 D) DEDT
E 05 - ESPECTRO DE RIVIN DE C { H} (123,090 MINZ, CDCL₃; 23 C) A) DEFT 155 B) DEFT 129
50 DO AMIDOESTER 25
E 00 - ESPECTRO DE RIVIN DE H (499,885 MHZ, CDCL ₃ , σ_{TMS} 0,00, 25 C) DA IMINA 20140
E 67 - ESPECTRO DE RMN DE C { ¹ H} (125,696 MHZ; CDCL ₃ ; δ_{CDCL3} 77,00, 25 °C) DA IMINA 26
E 68 - ESPECTRO DE RMN DE 13 C { 1 H} (125,696 MHz; CDCL ₃ ; 25 ${}^{\circ}$ C) A) DEPT 135 ${}^{\circ}$ B) DEPT
90° DA IMINA 26
E 69 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 25 ^o C) DA LACTAMA 27 143
E 70 - ESPECTRO DE RMN DE ${}^{13}C$ { ${}^{1}H$ } (125 696 MHz: CDCL, δ_{opc} , 77 00: 25 °C) DA
LACTAMA 27
E 71 - ESPECTRO DE RMN DE ${}^{13}C$ { ${}^{1}H$ } (125 696 MHz ⁻ CDCL · 25 ${}^{0}C$) A) DEPT 135 ⁰ B) DEPT
90° DA LACTAMA 27 144
E 72 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499.885 MHZ: CDCL ₃ : δ_{TMC} 0.00: 25 °C) DA AMIDA 28 146
E 73 ESPECTRO DE R MN DE ¹³ C (¹ H) (125.696 MHz; CDCL; δ 77.00; 25.°C) DA AMIDA
28 146
E 74 - ESPECTRO DE RMN DE 13 C { 1 H} (125,696 MHz; CDCL ₃ ; 25 ${}^{\circ}$ C) A) DEPT 135 ${}^{\circ}$ B) DEPT 90 ${}^{\circ}$ DA AMIDA 28
E 75 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499.885 MHZ: CDCL ₃ : δ_{TMG} 0.00: 25 ^o C) DA IMINA 29
E 76 - ESPECTRO DE RMN DE ${}^{13}C \{{}^{1}H\}$ (125.696 MHz: CDCL: δ 77.00: 25.0°C) DA IMINA
20 149
E 77 - ESPECTRO DE RMN DE 13 C { 1 H} (125,696 MHz; CDCL ₃ ; 25 ${}^{\circ}$ C) A) DEPT 135 ${}^{\circ}$ B) DEPT 90 ${}^{\circ}$ DA IMINA 29
E 78 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0.00; 25 ^o C) DA AMINA 30 151
E 79 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499 885 MHz: CD ₂ OD: δ 3 30: 25 ⁰ C) do lodeto de N-
METIL PAPAVERINA 31 153
E 80 - ESPECTRO DE RMN DE ${}^{13}C$ { ${}^{1}H$ } (125 696 MHz; CDCL $_{2}$; δ 77 00; 25 ${}^{0}C$) DO IODETO
DE N-METILPAPAVERINA 31. 154

E 81 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C { ¹ H} (125,696 MHz; CDCL ₃ ; 25 °C) A) DEPT 135° B) DEPT 90° DO IODETO DE N-METILPAPAVERINA 31
E 82 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz; CDCL ₃ ; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) DA LAUDANOSINA 32 .
E 83 – Expansões dos espectros de RMN de ¹ H do calix[6]areno 2 (300,067 MHz, CD_2CL_2 ;
$δ_{TMS}$ 0,00; 15 MMOL L ⁻¹). A) 0 °C, B) -10 °C, C) -15 °C, D) -20 °C, E) -30 °C, F) -40 °C, G) -50 °C E H) -95 °C
E 84 - EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO CALIX[6]ARENO 2 (300,067 MHz, CD_2CL_2 ;
$δ_{\text{TMS}}$ 0,00; 15 MMOL L ⁻¹). A) 0 °C, B) -10 °C, C) -15 °C, D) -20 °C, E) -30 °C, F) -40 °C, G) -50 °C E H) -95 °C
E 85 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO 2/4 (300,067 MHz, CD_2CL_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15
MMOL L ⁻¹). A) -10 °С, B) -20 °С, C) -30 °С, D) -40 °С, E) -50 °С, F) -60 °С, G) -70 °С, H) -80 °С E I) -95 °С
E 86 - EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO $2/4$ (300,067 MHz, CD ₂ CL ₂ ;
$δ_{\text{TMS}}$ 0,00; 15 MMOL L ⁻¹). A) -10 °C, B) -20 °C, C) -30 °C, D) -40 °C, E) -50 °C, F) -60 °C, G) - 70 °C, H) -80 °C E I) -95 °C
E 87 – EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO 2/5 (300,067 MHz, CD_2CL_2 ;
$δ_{TMS}$ 0,00; (15 MMOL L ⁻¹). A) -10 °C, B) -20 °C, C) -30 °C, D) -35 °C, E) -40 °C, F) -50 °C, G) -60 °C, H) -70 °C E I) -95 °C
E 88 - EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO $2/5$ (300,067 MHz, CD_2CL_2 ;
$δ_{\text{TMS}}$ 0,00; 15 MMOL L ⁻¹). A) -10 °C, B) -20 °C, C) -30 °C, D) -35 °C, E) -40 °C, F) -50 °C, G) - 60 °C, H) -70 °C E I) -95 °C
E 89 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO $2/4/(\pm)$ -7 A (300,067 MHz, CDCL ₃ , δ_{TMS} 0,00,
15 MMOL L ⁻¹). A) 20 °C, B) 10 °C, C) 0 °C, D) -10 °C, E) -20 °C, F) -30 °C, G) -40 °C, H) -50 °C E I) -64 °C
E 90 – EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO $2/4/(\pm)$ -7 A (300,067 MHz,
CDCL ₃ , δ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L ⁻¹). A) 20 °C, B) 10 °C, C) 0 °C, D) -10 °C, E) -20 °C, F) -30 °C, G) -40 °C, H) -50 °C E I) -64 °C
E 91 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO $2/4/(\pm)$ -7 B (300,067 MHz, CDCL ₃ , δ_{TMS} 0,00,
15 MMOL L ⁻¹). A) 20 °C, B) 10 °C, C) 0 °C, D) -10 °C, E) -20 °C, F) -30 °C, G) -40 °C, H) -50 °C E I) -64 °C
E 92 – EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO $2/4/(\pm)$ -7 B (300,067 MHz,
$CDCL_3, \delta_{TMS} 0,00, 15 \text{ MMOL L}^{-1}$). A) 20 °C, B) 10 °C, C) 0 °C, D) -10 °C, E) -20 °C, F) -30 °C,
G) -40 °C, H) -50 °C E I) -64 °C
E 75 - ESPECTINOS DE RIVIN DE TI DO COMPLEXO 2/4/(\pm)-7 A (500,007 MITZ, CD ₂ CL ₂ , σ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L ⁻¹) A) 0 °C B) 10 °C C) 20 °C D) 20 °C E) 40 °C E) 50 °C C) 60 °C H) 70
$^{\circ}C \in I$) -95 $^{\circ}C$
E 94 - ESPECTROS DE RMN DE H DO COMPLEXO $2/(\pm)$ -7 (300,067 MHz, CD ₂ CL ₂ , δ_{TMS} 0,00, 15
MMOL L). A) 10 °C, B) 0 °C, C) -10 °C, D) -20 °C, E) -30 °C, F) -60 °C, G) -70 °C E H) -95 °C

E 95 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz, CDCL ₃ , δ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L ⁻¹ CADA, 25 ^o C)
DO COMPLEXO 2/4/8
E 96 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz, CDCL ₃ , δ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L ⁻¹ CADA, 25 ^o C)
DO COMPLEXO 2/4/9
E 97 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz, CDCL ₃ , δ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L ⁻¹ CADA, 25 ^o C)
DO COMPLEXO 2/4/10
E 98 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H (499,885 MHz, CDCL ₃ , δ_{TMS} 0,00, 15 MMOL L ⁻¹ CADA, 25 ^o C)
DO COMPLEXO 2/4/11
E 99- ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹) DO CALIX[6]ARENO
2
E 100 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹) DA
FENILETILAMINA 4
E 101 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹) DA IMINA 19 166
E 102 - ESPECTRO DE HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCL ₃ ; 15 MMOL L ⁻¹ CADA) DO
COMPLEXO 2/4/19

INTRODUÇÃO

1.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A química supramolecular é de natureza altamente interdisciplinar e, como resultado, atrai não só químicos mas bioquímicos, biólogos, cientistas ambientais, entre outros.¹

No nível microscópico a química supramolecular estende-se além do reino de moléculas individuais e das ligações covalentes para enfocar interações não covalentes intermoleculares entre duas ou mais espécies químicas em associações organizadas e/ou estruturadas que interagem através de ligações fracas, cineticamente lábeis, (não covalentes; eletrostática, forças de van der Waals, efeito hidrofóbico, interações π - π "stacking", coordenação de metal e ligação de hidrogênio).²

Interações estas que são a base dos processos biológicos entre substratos e enzimas em complexos multienzimáticos, leitura intermolecular do código genético, indução de sinal através de neurotransmissores, reconhecimento celular e assim por diante.¹⁻³ Na química, estas interações não covalentes determinam as propriedades físicas das substâncias e a organização de moléculas anfifílicas em grandes agregados como membranas, micelas e vesículas.⁴

No fim de 1960, Pedersen⁵, Lehn⁶, Cram⁷ entre outros publicaram a síntese de moléculas macrocíclicas (éteres coroa, "cryptands", "spherands", etc) capazes de

¹ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, **2000**, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.

² Lehn, J. M. Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives, 1995.

³ Schneider, H. –J.; Yatsimirsky, A. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, **2000**, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.

⁴ Reinhoudt, D. N.; Crego-Calama, M. Science 2002, 295, 2403.

⁵ Pedersen, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 1021.

se ligar seletivamente a íons ou pequenas moléculas orgânicas via interações não covalentes com a formação de reconhecimento específico (ligação e seleção) **Figura 1**. Lehn⁶ cunhou o termo química supramolecular ("supramolecular chemistry") ou química além da molécula ("chemistry beyond the molecule") para este campo. É importante ressaltar que bem antes da criação do termo química supramolecular ser introduzido, a química de coordenação, onde as interações não covalentes são muito importantes, já era conhecida.

QUÍMICA





As interações não covalentes fracas onipresente nos sistemas vivos instigaram os cientistas para imitar estas ligações projetando e sintetizando moléculas receptoras artificiais (hospedeiras), capazes de apresentar a habilidade de interagir especificamente com moléculas (hóspedes), formando espécies supramoleculares ou complexos hóspede-hospedeiro de estruturas e funções bem definidas.² O artifício usado para desenhar hospedeiros satisfatórios tem considerado parâmetros como tamanho do hospedeiro, carga, caráter do átomo

⁶ Lehn, J. –M. Angew. Chem. Int. Ed. 1988, 27, 89.

⁷ Cram, D. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1988, 27, 1009.

doador etc, de acordo com as propriedades das moléculas projetadas. A otimização da pré-organização hospedeiro-hóspede é atingida se a complementaridade da interface da ligação hospedeiro-hóspede é adequada e correta. Características como solubilidade do hospedeiro também têm um papel fundamental na complexação.

Comumente, o hospedeiro é uma molécula grande ou um agregado como uma enzima ou um composto sintético cíclico. O hóspede pode ser um cátion monoatômico, um simples ânion inorgânico ou uma molécula mais "sofisticada" como um hormônio, feromônio ou neurotransmissor. A relação do complexo hóspede-hospedeiro resultante foi definida por Donald Cram (1986) como "complexos que são compostos de duas ou mais moléculas ou íons contendo relações estruturais sem igual, unidos por forças intermoleculares" tais como; par iônico (interações eletrostáticas), ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, interações ácido- π e base- π , ligação ligante metal, forças atrativas van der Waals e estrutura do solvente.¹

A relação hóspede-hospedeiro envolve um arranjo estereoeletrônico complementar das posições que ligam o hóspede ao hospedeiro. Além destas posições, o hospedeiro (receptor) pode conter posições reativas que transformam o hóspede encapsulado (substrato), tornando o hospedeiro um reagente molecular ou catalisador. Além disso, o hospedeiro pode agir como um transportador molecular se este contém grupos lipofílicos, o que permite a este interagir com membranas. Assim, as propriedades funcionais de uma supermolécula cobrem reconhecimento molecular, catálise, transporte, etc.¹ As idéias desenvolvidas na química supramolecular são também amplamente aplicadas no campo da ciência de materiais, ciência de superfície, tecnologia de sensores e nanotecnologia, etc.⁴

1.1.1 A natureza das interações supramoleculares

Uma das interações não covalentes, as interações de van der Waals foram primeiramente descritas por J. D. van der Waals no século XIX. O papel das interações não covalentes na natureza só foram compreendidos durante as últimas duas décadas.⁸

Interações não covalentes induzem à formação de agrupamentos moleculares enquanto interações covalentes levam à formação de moléculas clássicas. A formação de um agrupamento não covalente afeta as propriedades do subsistema, e induz mudanças que são importantes para a detecção da formação do agrupamento. Quanto mais forte as interações, maiores são as mudanças nas propriedades do subsistema. Por exemplo, as mudanças que acontecem em sistemas formados por ligações de hidrogênio resultam em grandes variações nas freqüências de estiramento na formação do complexo.

Uma ligação covalente é formada quando orbitais parcialmente ocupados de átomos interagem e formam um novo orbital molecular de mais baixa energia, ligação esta que é geralmente menor que 2Å e altamente direcional. Interações não covalentes são induzidas pelas propriedades elétricas do subsistema e normalmente são efetivas em pequenas distâncias, menores que alguns ângstrons, mas ocasionalmente podem formar ligações a distâncias tão grandes quanto dez ângstrons. A estabilidade dos complexos não covalentes dependem da energia eletrostática (ou coulômbica), indução, dispersão, repulsão e transferência de carga.^{1,3,8} A contribuição repulsiva, que é chamada de repulsão de troca, impede que os subsistemas fiquem muito próximos. O termo indução se refere à habilidade geral de moléculas carregadas em polarizar espécies vizinhas. O termo interação de dispersão resulta das interações entre multipolos flutuantes. Em interações de

⁸ Muller-Dethlefs, K.; Hobza, P. Chem. Rev. 2000, 100, 143.

transferência de carga (TC) os elétrons do doador são deslocados para o aceptor. O termo "forças de van der Waals" é freqüentemente usado para descrever contribuições de dispersão e repulsão de troca. Todas estas interações envolvem o hospedeiro e o hóspede como também seus ambientes (exemplo, solvatação).^{1,3,8,9}

1.1.2 Ligações de hidrogênio

As ligações de hidrogênio são as mais importantes de todas as interações intermoleculares direcionais. Atuam na determinação da conformação molecular, agregação molecular, e num vasto número de sistemas químicos que percorrem desde inorgânicos a biológicos.¹⁰

Ligações de hidrogênio são casos particulares de interações dipolo-dipolo nas quais o átomo de hidrogênio, ligado a um átomo eletronegativo (ou grupo retirador de elétrons), é atraído por um dipolo de uma molécula adjacente ou grupo funcional. A energia de interação destas ligações pode variar de 2 a 10 kcal mol⁻¹, energia esta bem maior que as obtidas por interações de van der Waals. O tamanho do átomo de hidrogênio (pequeno) é o fator que diferencia as interações por ligações de hidrogênio das interações dipolo-dipolo normais. As distâncias intermoleculares de interações por ligações de hidrogênio são cerca de 2 a 3 ângstrons, ao passo que nas interações dipolo-dipolo normais esta distância gira em torno de 3,5 a 4,5 ângstrons.¹⁰

Exemplos de ligações de hidrogênio são¹: a formação de dímeros de ácidos carboxílicos (**Figura 2**, p. 6), a ligação de hidrogênio da água, a criação de estruturas secundárias elementares em proteínas, interação substrato enzima, e a formação da estrutura da dupla hélice do DNA. As ligações de hidrogênio formadas num par de bases do DNA é mostrado na **Figura 2** (p. 6).

⁹ Bianchi, A.; Bowman-James; Garcia-Espana, E. *Supramolecular chemistry of anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.

¹⁰ Steiner, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 48.



Figura 2 - Dímero de ácido carboxílico formado por ligações de hidrogênio e uma associação do par de bases do DNA por ligações de hidrogênio.

1.1.3 Interações Coulômbicas

Interações Coulômbicas estão entre as interações não covalentes mais importantes (par iônico, íon-dipolo, dipolo-dipolo, etc.), que inquestionavelmente representam um papel importante em sistemas naturais e supramoleculares.^{1,3} A força motriz para estas interações é naturalmente eletrostática (coulômbica). Em geral, as interações Coulômbicas entre dois pontos carregados são descritas pela energia potencial coulômbica¹¹,

$$V = \frac{q_1 q_2}{4\pi \varepsilon r}$$
 Equação 1

onde q_1 e q_2 representam a carga dos átomos ou moléculas, ε é a constante dielétrica do meio e *r* a distância que separa os átomos ou moléculas.

Um exemplo de interação íon-íon (par iônico) é a ligação eletrostática de tricarboxilatos com o hospedeiro **a**. Um exemplo para íon-dipolo é a interação do cátion metálico K^+ com o éter coroa **b** no qual o par de elétrons do oxigênio do éter coroa é atraído pela carga positiva do cátion. Entre moléculas polares neutras como compostos orgânicos carbonílicos a contribuição eletrostática na maior parte deriva de interações do tipo dipolo-dipolo.

¹¹ Atkins, P.; de Paula, J. *Atkins Physical Chemistry*, seventh edition **2002**, Oxford University Press Inc, New York.



1.1.4 Interações cátion- π

Interações cátion- π são interações entre cátions e a face- π de uma estrutura aromática, como a interação do íon K⁺ com a nuvem de elétrons π do benzeno carregados negativamente.^{1,3} Forças eletrostáticas parecem representar o papel

dominante nestas interações, entretanto teorias modernas também consideram a participação de forças como dipolo induzido, polarizabilidade, dispersão e transferência de carga.¹²

Mandolini e col.¹³ mostraram que a cavidade do calix[5]areno c, torna-se fixa na conformação cone pela



presença do grupo polioxietileno entre as unidades fenólicas. Este hospedeiro apresenta média a alta afinidade para interações cátion- π , para uma grande variedade de sais tais como tetrametilamônio, acetilcolina e N- metilpiridinium.

¹² Ma, J. C.; Dougherty, D. A. Chem. Rev. **1997**, 97, 1303.

¹³ Bohmer, V.; Dalla-Cort, A.; Mandolini, L. J. Org. Chem. 2001, 66, 1900.

1.1.5 Interações π - π

Interações eletrostáticas do tipo π - π são fracas e ocorrem entre anéis aromáticos, onde um é relativamente rico em elétrons e o outro pobre em elétrons.^{1,3,14,15,16} A energia que estabiliza estas interações também inclui dipolo induzido e contribuições de dispersão. Dois tipos gerais de interações aromáticas π - π são face a face e extremidade-face (**Figura 3**).^{1,3,17} A última é atualmente descrita como interação C-H^{...} π (a ligação C-H geralmente tem um pequeno momento de dipolo). A atração nestas duas orientações vem da interação entre átomos de hidrogênio carregados positivamente e a face- π do sistema aromático carregada negativamente. Por exemplo, estas interações são responsáveis pelo característico cristalinas empacotamento nas estruturas de pequenos hidrocarbonetos aromáticos inclusive benzeno. O alinhamento facial perfeito da orientação face a face é improvável por causa da repulsão eletrostática entre os dois sistemas π carregados negativamente dos anéis aromáticos (Figura 3a). Este tipo de π -stacking entre os anéis aril dos pares de nucleobase ajudam a estabilizar a dupla hélice do DNA.



Figura 3 – a) Face a face (distância interplanar aproximadamente 3,3-3,8 Å). b) Orientação extremidade-face.

¹⁴ Hunter, C. D.; Sanders, J. K. M. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 5525.

¹⁵ Janiak, C. J. Chem. Soc., Dalton Trans **2000**, 3885.

¹⁶ Para revisão ver: Jennings, W. B.; Farrell, B. M.; Malone, J. F. Acc. Chem. Res. **2001**, 34, 885.

¹⁷ Rashkin, M. J.; Waters, M. L. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1860.

1.1.6 Efeitos hidrofóbicos

Interações hidrofóbicas dominam muitos processos importantes, como enovelamento de proteínas, ligação-proteína (exemplo, substrato-enzima) e associação de proteína-proteína, solubilização de substâncias não polares através de agregados de sufactantes, e complexação supramolecular do hóspede com partes não polares. A origem das interações hidrofóbicas está no fato de moléculas não polares evitarem ficar envoltas por moléculas de água, como é evidente para substâncias não polares que apresentam muito baixa solubilidade, em particular hidrocarbonetos. Água possui uma grande densidade de energia de coesão interna que é manifestada em uma grande entalpia de vaporização e uma alta tensão superficial. Então, a energia livre de hidratação desfavorável das moléculas não polares pode ser compensada parcialmente se tais moléculas se associam, reduzindo a área superficial acessível a água.^{1-3,8}

1.2 HOSPEDEIROS

Alguns hospedeiros conhecidos são: éteres de coroa, ciclodextrinas, calixarenos, entre outros (**Figura 4**).



Figura 4 - Exemplos de hospedeiros moleculares.
Éteres de coroas são hospedeiros macrocíclicos descobertos por Pedersen em 1967.^{1,3} Algumas características importantes dos éteres de coroa são o número e o tipo do átomo doador, a dimensão da cavidade do macrociclo e a pré-organização da molécula hospedeira para coordenação mais efetiva. O assim chamado "efeito do macrociclo" é relacionado às duas últimas características. Éteres de coroa são bem conhecidos pela força e seletividade que se ligam aos cátions de metais alcalinos e alcalinos terrosos.¹⁸ Sua complexação com cátions orgânicos de amônia¹⁹, arenodiazonium²⁰, guanidinium^{19c,21}, tropilium²² e piridinium²³ também foram estudados. Éteres de coroa são usados na separação analítica, na recuperação

¹⁸ a) Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S. *Chem. Rev.* 1991, 91, 1721. b) Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Nielsen, S. A.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J. *Chem. Rev.* 1985, 85, 271.

¹⁹ a) Izatt, R. M.; Lamb, J. D.; Izatt, N. E.; Rossiter, B. E. Jr.; Christensen, J. J.; Haymore, B. L. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 6273. b) Méric, R.; Vigneron, J-P.; Lehn, J. -M. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1993**, 129.

²⁰ a) Gokel, G. W.; Cram, D. J. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 481. b) Izatt, R. M.; Lamb, J. D.; Rossiter, B. E.; Izatt, N. E.; Christensen, J. J. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 386. c) Kyba, E. P.; Helgeson, R. C.; Madan, K.; Gokel, G. W.; Tarnowski, T. L.; Moore, S. S.; Cram, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 2564.
²¹ a) Lehn, J. -M.; Vierling, P.; Hayward, R. C. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 296. b) Uiterwijk, J. W. H. M.; Harkema, S.; Geevers, J.; Reinhoudt, D. N. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982, 200. c) Uiterwijk, J. W. H. M.; van Staveren, C. J.; Reinhoudt, D. N.; Hertog, H.; Kruise, L.; Harkema, S. J. Org. Chem. 1986, 51, 1575. d) van Staveren, C. J.; Hertog, H. J.; Reinhoudt, D. N.; Uiterwijk, J. W. H. M.; Kruise, L.; Harkema, S. J. Org. Chem. 1986, 51, 1575. d) van Staveren, C. J.; Chem. Soc. Chem. Soc. Chem. 1986, 51, 1575. d) van Staveren, C. J.; Hertog, H. J.; Reinhoudt, D. N.; Uiterwijk, J. W. H.

²² a) Lamsa, M.; Raitamma, K.; Pursiainen, J. J. Phys. Org. Chem. 1999, 12, 557.
b) Lamsa, M.; Pursiainen, J.; Rissanen, K.; Huuskonen, J. Acta. Chem. Scand.
1998, 52, 563. c) Lamsa, M.; Suorsa, T.; Pursiainen, J.; Huuskonen, J.; Rissanen, K. Chem. Commun. 1996, 1443.

²³ Lamsa, M.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Pursiainen, J. Chem. Eur. J. **1998**, 4, 84.

e remoção de espécies especificas, eletrodos íons seletivos, mimetizar reações biológicas e catalíticas, reconhecimento quiral, etc (**Figura 4**, p. 9).²⁴

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos, compostos por seis ou mais unidades de D-glucopiranose unidas entre si por ligações do tipo $\alpha(1\rightarrow 4)$. A propriedade mais importante das CDs é sua habilidade de formar complexos do tipo hóspede-hospedeiro com uma grande variedade de moléculas hóspedes, compostos orgânicos ou inorgânicos, de natureza neutra ou iônica em solução, discriminando não só moléculas de diferentes tamanhos como também isômeros, inclusive enantiômeros.²⁵ As CDs encontram aplicações na química analítica²⁶, biomimética²⁷ e na indústria²⁸ (**Figura 4**, p. 9).

Outros hospedeiros moleculares são os calixarenos (**Figura 4**, p. 9) que formam complexos tanto com cátions, como com moléculas neutras. A aplicação original dos calixarenos é como enzima mimética. Eles, e seus derivados, foram extensamente usados na complexação de metais alcalinos, alcalinos terrosos e íons

²⁴ Vogtle, F.; Weber, E. *Host Guest Complex Chemistry Macrocycles* **1985**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

²⁵ a) Szeijtli, J. Chem. Rev. 1998, 98, 1743. b) Saenger, W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 344. c) Chankvetadze, B.; Endresz, G.; Blashke, G. Chem. Soc. Rev. 1996, 141. d) Li, S.; Purly, W. C. Chem. Rev. 1992, 92, 1457. e) Wenz, G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 803. f) Davis, M. E.; Brewster M. E. Nat. Rev. Drug Discovery 2004, 3, 1023.

²⁶ Snopek, J.; Smolková-Keulemanová, E.; Cserháti, T.; Gahm, K. H.; Stalcup, A. *In Comprehensive Supramolecular Chemistry* **1996**, Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press: Oxford, vol. 3, cap. 18.

²⁷ a) Breslow, R. Acc. Chem. Res. 1995, 28, 146. b) Breslow, R.; Dong, S. D. Chem. Rev. 1998, 98, 1997. c) Komiyama, M.; Shigekawa, H. In Comprehensive Supramolecular Chemistry 1996, Szejtli, J.; Osa, T., ed.; Pergamon Press: Oxford, vol. 3, cap. 12. d) Tabushi, I. Acc. Chem. Res. 1982, 15, 66. e) Easton, C. J.; Lincoln, S. F. Chem. Soc. Rev. 1996, 163.

²⁸ Hedges, A. R. Chem. Rev. **1998**, 98, 2035.

metálicos²⁹, cátions de amônia aromáticos³⁰ e acetilcolina^{30a,31,32a}. Como este hospedeiro será o alvo do nosso estudo pretendemos descrevê-lo melhor a seguir.

1.2.1 Calixarenos

Calixarenos são uma classe de hospedeiros moleculares versáteis com aplicações crescentes no campo da química supramolecular (**Figura 5**).³²



Figura 5 - Estruturas moleculares de calix[n]arenos.^{32a}

²⁹ a) Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* 1997, 97, 1713. b) Ikeda, A.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3102. c) Kumar, S.; Hundal, G.; Paul, D.; Hundal, M. S.; Singh, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7717. d) Arnaud-Neu, F.; Barrett, G.; Corry, D.; Cremin, S.; Ferguson, G.; Gallagher, J. F.; Harris, S. J.; McKervey, M. A.; Schwing-Weill, M-J. *J. Chem. Soc., PerkinTrans* 2 1997, 575.

³⁰ a) Arnecke, R.; Bohmer, V.; Cacciapaglia, R.; Cort, A. D.; Mandolini, L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4901. b) Arene, G.; Casnati, A.; Contino, A.; Lombardo, G. G.; Sciotto, D.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 738.

³¹ Koh, K. N.; Araki, K.; Ikeda, A.; Otsuka, H.; Shinkai, S. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 755.

³² a) Gutsche, C. D. *In Calixarenes*. Royal Society of Chemistry, Cambridge 1989.
b) Vicence, J.; Bohmer, V. eds. *In Calixarenes*. Kluwer Academic Press, Dordrecht, 1991. c) Shinkai, S. *Bioorg. Chem. Front. 1* 1990, 161. d) Shinkai, S. *Tetrahedron* 1993, 49, 8933. e) Otsuka, H.; Shinkai, S. *Supramol. Sci.* 1996, 3, 189.
f) Lhotak, P.; Shinkai, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1995, 53, 963. g) Kratschmer, W.; Lamb, L. D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. *Nature* 1990, 347, 354.

A nomenclatura proposta pela IUPAC, para um membro específico deste grupo representado pela estrutura **d**, na **Figura 5**, (p. 12) de pentaciclo[19.3.1.1^{3,7} $1^{9,13}.1^{15,19}$]octacosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26), 21,23-dodecaeno, é numerado como mostrado na **Figura 5**, (p. 12).^{32a} Uma nomenclatura alternativa para este tipo de estrutura de anel é sugerida por Cram e Steinberg³³ de acordo com a qual a estrutura **e** é chamada [1.1.1.1]metaciclofano. Os derivados tetraidroxi **f** foram denominados de "Cyclischen Mehrkermethylene-phenolverbindungen" por Zinke e col.³⁴; de "cyclic tetranuclear novolas" por Hayes e Hunter³⁵; e Cornforth e col.³⁶ referem-se a eles como "tetrahydroxycyclotetra-*m*-benzylenes". Para facilitar a escrita e a verbalização optou-se por denominá-los de "calixarenes" (Greek; calix, chalice; arene, indicando a incorporação do anel aromático no segmento do macrociclo), especificando o tamanho do macrociclo pela inserção do número entre colchetes entre calix[n]areno e especificando a natureza e posição do substituinte no anel aromático por números apropriados.³⁷

Assim, o tetrâmero cíclico composto de unidades do *p-tert*-butil-fenol e unidades metileno (estrutura **f**, p. 12), por exemplo, é chamado de 5,11,17,23-tetra*tert*-butil-25,26,27,28-tetraidroxicalix[4]areno; de forma abreviada são referidos como *p-tert*-butilcalix[4]areno (**Figura 5**, p. 12).^{37a}

³³ a) Cram, D. J.; Steinberg, H. J. Am. Chem. Soc. **1951**, 73, 5691. b) IUPAC Tentative Rules for Nomenclature of Organic Chemistry, Section. E. Fundamental Stereochemistry; cf. J. Org. Chem. **1970**, 35, 2849.

³⁴ Zinke, A.; Kretz, R.; Leggewie, E.; Hossinger, K. Monatsh. Chem. **1952**, 83, 1213.

³⁵ **a)** Hayes, B. T.; Hunter, R. F. *Chem. Ind.* **1956**, 193. **b)** Hayes, B. T.; Hunter, R. F. *J. Applied Chem.* **1958**, 8, 743.

³⁶ Cornforth, J. W.; D'Arcy Hart, P.; Nicholls, G. A.; Rees, R. J. W.; Stock, J. A. *Brit. J. Pharm. Chemoth.* **1955**, 10, 73.

³⁷ Gutsche, C. D. *Host Guest Complex Chemistry Macrocycles*, Springer-Verlag & Berlin, Heidelberg **1985**, p. 378.

1.2.2 HISTÓRICO

Os primórdios da história dos calixarenos remontam a **1872**, quando Adolf von Baeyer sintetizando corantes a partir de vários fenóis com uma série de aldeídos e/ou cetonas, obteve uma resina escura ao usar fenol e formaldeído.³⁸

Já no século vinte, Leo Baekeland descobriu que usando uma pequena quantidade de base na condensação de fenol e formaldeído poderia ser obtido um material com possibilidades aplicativas, que ele denominou Bakelite, onde no processo de cura a massa viscosa é aquecida para produzir um sólido denso e quebradiço.³⁹ Para compreender o processo de cura, Zinke raciocinou que em *p*alquilfenóis o cruzamento de ligações deveria ser menor, facilitando a investigação. Ao misturar *p-tert*-butilfenol, formaldeído e hidróxido de sódio, aquecendo a temperaturas superiores a 200 °C obteve um produto de alto ponto de fusão, insolúvel em solventes orgânicos, cuja estrutura proposta foi a de um tetrâmero cíclico.⁴⁰

Mais tarde observou-se que outros oligômeros cíclicos com cinco, seis, sete e oito membros, bem como fenóis lineares com várias unidades, são formados nestas reações.⁴¹

As décadas seguintes foram marcadas por um número crescente de trabalhos relacionados principalmente à capacidade de complexação dos calixarenos.

³⁸ Gutsche, C. D. Pure & Appl. Chem. **1990**, 62, 485.

³⁹ Baekeland, L. H., U. S. *Patent* 942, 699.

⁴⁰ Zinke, A.; Ziegler, E. *Ber.* **1941**, B74, 1729.

⁴¹ a) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishanan, R. J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 3782. b) Ludwing, F. J.; Gibbes, A. B. Jr. Anal. Chem. **1986**, 58, 2069.

1.2.3 SÍNTESE DE CALIXARENOS

Os principais métodos de obtenção de calixarenos são: 1) condensação de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico, chamado de síntese seqüencial, onde as unidades fenólicas são acrescentadas e ciclizadas;⁴² e 2) condensação de fragmentos, em que se sintetiza um produto linear de duas ou três unidades, que é ciclizado com outros fenóis ou unidades adequadamente substituídos.⁴³ Destes, o primeiro método é o mais utilizado, pois em uma única etapa é possível obter calixarenos em rendimentos razoáveis.

1.2.4 ESTRUTURA DOS CALIXARENOS

Calixarenos são uma classe de hospedeiros moleculares com cavidade tridimensional capazes de reconhecer moléculas hóspedes, propriedades estas que foram alvo de algumas excelentes monografias, revisões e livros.⁴⁴

O isomerismo conformacional destes compostos foi proposto por Megson⁴⁵ e confirmado por Cornforth⁴⁶, sendo o resultado da rotação livre em torno da ligação σ dos grupos *Ar-CH₂-Ar*. Os calix[4]arenos, possuem quatro conformações básicas possíveis, as quais podem ser facilmente fixadas pela introdução de um grupo como etila ligado ao oxigênio. As quatro conformações do calix[4]areno são

⁴² a) Gutsche, C. D.; Iqbal, M. Org. Synth. **1989**, 68, 234. b) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Chen, S. Makromol. Chem. **1987**, 921.

⁴³ a) Hayes, B. T.; Hunter, R. F. J. *Appl. Chem.* 1958, 8, 743. b) Happel, G.; Mathiasch, B.; Kammerer, H. *Makromol. Chem.* 1975, 176, 3317. c) Kammerer, H.; Happel, G.; Bohmer, V.; Rathay, D. *Monatsh. Chem.* 1978, 109, 767.

⁴⁴ a) Por exemplo: Vicens, J.; Bohmer, V. *Calixarenes, A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1991. b) Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1998.

⁴⁵ Megson, N. Osterr. Chem. Z. **1953**, 54, 317.

⁴⁶ Cornforth, J.; Hart, P.; Nicholls, G.; Rees, R.; Stock, B. *J. Pharmacol.* **1955**, 10, 73.

denominadas como "cone", "cone parcial", "1,2-alternado" e "1,3-alternado". Já para o calix[6]areno oito conformações⁴⁷ são possíveis considerando somente as orientações relativas (*syn* ou *anti*) do núcleo aromático (**Figura 6**). São elas: "cone", "cone parcial", "1,2-alternado", "1,3-alternado", "1,4-alternado", "1,2,3-alternado", "1,2,4-alternado", e 1,3,5-alternado", e o número aumenta drasticamente se o valor do ângulo que cada núcleo aromático faz com o plano da molécula for levado em conta.⁴⁸



Figura 6 - Oito conformações possíveis para o calix[6]areno.⁴⁷

⁴⁷ Ikeda, A.; Shinkai, S. Chem. Rev. **1997**, 97, 1713.

⁴⁸ Harada, T.; Shinkai, S. J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 1995, 2231.

Em soluções orgânicas⁴⁹ e no estado sólido⁵⁰ a conformação preferida é a "cone" devido às fortes ligações de hidrogênio intramoleculares, que propiciam uma certa rigidez estrutural. Em solventes onde há a possibilidade de ligações de hidrogênio intermoleculares como acetona, acetonitrila, piridina, etc observa-se um aumento na mobilidade molecular atribuído ao enfraquecimento das ligações de hidrogênio intramoleculares.

1.2.5 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Ponto de fusão

O alto ponto de fusão dos calixarenos chamou a atenção de Zinke, pois é uma característica da maioria destes compostos. Por exemplo, o *p-tert*-butilcalix[4]areno funde a 342-344 °C, o calix[4]areno 315-318 °C, o *p-tert*-butilcalix[6]areno 380-381 °C, o calix[6]areno 417-418 °C e o *p-tert*-butilcalix[8]areno a 411-412 °C. Substituintes na posição *para* tais como (*p*-n-octil e *p*-n-octadecilfenolcalixarenos) com maior mobilidade conformacional diminuem o ponto de fusão dos derivados para próximo a 110 °C.⁵¹

Solubilidade

Calixarenos não funcionalizados são insolúveis em água, mesmo em solução básica, e pouco solúveis em solventes orgânicos, o que dificulta a purificação e caracterização dos mesmos. Substituintes na posição *para* que diminuem o ponto de fusão geralmente tornam os calixarenos mais solúveis em solventes orgânicos.^{32a}

⁴⁹ Gutsche, C. D.; Bauer, L. J. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6052.

⁵⁰ Andretti, G. D.; Pochini, A.; Ungaro, R. J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 1983, 1773.

⁵¹ Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2659.

Obviamente derivações alteram a solubilidade, possibilitando a obtenção de calixarenos solúveis em água, como sulfonamida-calixarenos⁵², nitro-calixarenos, sulfonato-calixarenos⁵³, amônio-calixarenos⁵⁴ e carboxil-calixarenos⁵⁵.

Espectroscopia de calixarenos

As ligações intramoleculares de hidrogênio em calixarenos deslocam a banda de estiramento OH para próximo de 3150 cm⁻¹. Tobiason e col.⁵⁶ usaram medidas no infravermelho para afirmar que o caráter intramolecular das ligações de hidrogênio é mais forte nos tetrâmeros (3164 cm⁻¹) e mais fraca nos pentâmeros (3303 cm⁻¹).

A ligação de hidrogênio pode também ser avaliada por espectroscopia de RMN de ¹H onde se observa que δ dos hidrogênios fenólicos é normalmente próximo a 10 ppm, enquanto que em análogos acíclicos encontra-se entre 7 e 9 ppm. Os valores de δ dos hidrogênios hidroxílicos para os *p-tert*-butilcalix[n]arenos variam com n (onde n esta relacionado ao tamanho do macrociclo), encontrando a seguinte ordem para a desblindagem dos hidrogênios: calix[6]arenos (δ 10,5) > calix[4]arenos (δ 10,2) > calix[8]arenos (δ 9,6).^{32,57} A menor desblindagem observada para as hidroxilas fenólicas do calix[8]areno foi interpretado em termos de uma conformação "comprimida" na qual o octâmero cíclico adota um par de arranjos circulares de ligações de hidrogênio com quatro OH em cada um.

⁵² Gansey, M. H. B. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7127.

⁵³ a) Shinkai, S.; Mori, S.; Tsubaki, T.; Some, T.; Manabe, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5315. b) Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Manabe, O. J. Chem. Soc., *Perkin Trans. 1* **1987**, 2297.

⁵⁴ Shinkai, S. Pure & Appl. Chem. **1986**, 58, 1523.

⁵⁵ Arduini, A.; Pochini, A.; Reverberi, S.; Ungaro, R. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 981.

⁵⁶ Keller, S. W.; Schuster, G. M.; Tobiason, F. L. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1987**, 57, 906.

⁵⁷ Lazzorotto, M.; Nachtigall, F. F.; Nome, F. *Quim. Nova* **1995**, 18, 444.

A conformação preferencial dos calixarenos é sugerida com base no padrão dos hidrogênios metilênicos, entre δ 3 e 5 ppm, que é diferente para cada confôrmero.

Dentre os métodos experimentais empregados para estudar complexos supramoleculares entre calixarenos e um hóspede estão espectroscópicos (RMN, UV, e IV), espectrométricos (MS), métodos eletroquímicos (potenciometria), calorimetria e cristalografia de raio-X. Dentre estes métodos vamos focar nossos estudos empregando a RMN como ferramenta para estudarmos os vários aspectos das interações não covalentes.

1.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é hoje uma das ferramentas analíticas, não destrutivas, mais poderosas e versáteis para o estudo estrutural de moléculas e imagens.

Esta técnica surgiu em **1945**, e desde então sofreu inúmeros aperfeiçoamentos com a disponibilização de: campos magnéticos cada vez mais altos, transformada de Fourier, técnicas para a obtenção de imagens, o estabelecimento de métodos multinucleares e multidimensionais e o surgimento de uma variedade de técnicas espectrais de alta resolução, juntamente com a incorporação de pulsos de gradientes de campo, tudo isso combinado com o sofisticado crescimento da instrumentação e dos *softwares*.⁵⁸

Todas essas inovações encontraram amplas aplicações nos estudos estruturais, conformacionais, estereoquímicos e dinâmicos dos mais diversos compostos químicos. Um destaque particular cabe aos estudos de difusão molecular por RMN, os quais, através de seqüências de pulsos e pulsos de gradientes de

⁵⁸ Grant, D. M.; Harris, R. K. (ed) *Encyclopedia of NMR*, John Wiley & Sons: New York, **1996**, vol. 1.

campo, permitem a obtenção de deslocamentos químicos de componentes de misturas sem prévia separação dos mesmos, bastando para isso que possuam coeficientes de difusão distintos. Além disso, a associação da RMN a técnicas de separação, como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e eletroforese capilar (EC), estão ampliando a aplicação da RMN para as análises de misturas complexas (fluidos biológicos, química combinatorial, etc.), com ou sem a necessidade de separação química.⁵⁹

Tamanho avanço tecnológico mudou dramaticamente o conceito do que é a rotina de RMN para os químicos. Um exemplo disso é a introdução de métodos espectroscópicos de RMN para a determinação da composição isomérica e excesso enantiomérico de medicamentos por parte de alguns órgãos governamentais europeus e da Comissão Européia de Farmacopéias, por serem considerados superiores aos métodos de rotação ótica específica usados em todas as farmacopéias.⁶⁰ Vários métodos de RMN têm sido descritos como apropriados para esta finalidade, como por exemplo, o uso de lantanídeos quirais como reagentes de deslocamento químico, agentes quirais de solvatação e procedimentos de derivação.⁶¹

Outra área que tem evoluído vertiginosamente é a aplicação da espectroscopia de RMN em estudos de química supramolecular. Neste campo em especial, a RMN tem sido utilizada como uma técnica experimental poderosa para a investigação de interações intermoleculares, proporcionando evidências sobre a

⁵⁹ Parella, T. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 467.

⁶⁰ Thunhorst, M.; Holzgrade, U. Magn. Reson. Chem. 1998, 36, 211.

⁶¹ a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441. b) Casy, A. F. *Trac-Trends Anal. Chem.* **1993**, 12, 185. c) Aboul-Eneim, H. Y. *Anal. Lett.* **1988**, 2155.

formação de complexos, podendo inclusive elucidar mecanismos de discriminação quiral.^{62,63}

1.3.1 Aplicação da RMN no estudo de complexos com calixarenos

O estudo de complexos de calixarenos por RMN foi iniciado por Gutsche e col.⁶⁴, que observaram variações nos deslocamentos químicos dos hidrogênios do grupo aril do calixareno quando os mesmos foram colocados em contato com sais de amônia. A partir deste trabalho pioneiro, a espectroscopia de RMN tornou-se uma ferramenta poderosa para o estudo da formação de complexos de inclusão de uma variedade de moléculas hóspedes com calixarenos, com o objetivo primordial de avaliar a topologia destes complexos e as forças que os governam.

Uma característica da RMN de ¹H é a variação no deslocamento químico dos sinais dos hidrogênios induzidos por complexação do tipo hóspede-hospedeiro. Logo, esta análise pode dar a primeira indicação sobre a natureza das interações, fornecendo informações sobre a inclusão e os sítios e/ou posições de complexação (**Figura 7**, p. 22).

⁶² Chankvetadze, B.; Schult, G.; Berghenthal, D.; Blaschke, G. J. Chromatg. A. **1998**, 798, 315.

⁶³ Pons, M.; Millet, O. Prog. NMR Spectrosc. 2001, 38, 267.

⁶⁴ a) Bauer, L. J.; Gutsche, C. D. J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 6063. b) Gutsche, C. D.; Iqbal, M.; Alam, I. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 4314.





Figura 7 - Representação esquemática da formação de um complexo hóspedehospedeiro em solução.

Uma metodologia importante é a titulação por RMN através dos deslocamentos químicos induzidos por complexação, a qual é freqüentemente utilizada para a determinação de constantes de associação aparente e estequiometria de complexos.⁶⁵ Este experimento consiste em medir as mudanças de deslocamentos químicos em função da concentração das espécies (hóspede e hospedeiro) em solução e tem, comparado com a maioria dos métodos de determinação de constantes de equilíbrio, a vantagem de fornecer vários sinais independentes para a avaliação das constantes de associação aparente (K_{ap}). Segundo Schneider⁶⁶, esta metodologia apresenta resultados confiáveis quando o grau de complexação situa-se entre 20 e 80%.

⁶⁵ Para revisão ver: Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151.

⁶⁶ Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H. Chem. Rev. 1998, 98, 1755.



Figura 8 - Titulação por RMN de ¹H: **a**) método com variação contínua de um dos componentes e **b**) método de Job.⁶⁷

Os métodos mais comuns empregados para a determinação da estequiometria de complexação são: **a**) variação contínua de um dos componentes⁶⁸ e **b**) variação contínua de ambos os componentes (Método de Job)⁶⁹. O primeiro método consiste em observar a variação de deslocamentos químicos ($\Delta \delta_{obs}$) dos hidrogênios do hospedeiro em soluções distintas perante a variação da razão molar do hóspede em relação ao hospedeiro, cuja concentração se mantém constante. Pela observação de $\Delta \delta_{obs}$ é possível avaliar a estequiometria através de um gráfico ($\Delta \delta_{obs}$ versus **razão molar**). O ponto estequiométrico é atingido quando $\Delta \delta_{obs}$ permanece constante, de forma análoga à titulação de pH (**Figura 8a**).⁶⁸

No método de Job⁶⁹, as concentrações de ambos componentes (hóspede e hospedeiro) variam continuamente enquanto a soma total das concentrações permanece constante e, da mesma forma que no método anterior, a partir de dados

⁶⁷ Laverde Jr., A. Tese de Doutorado - Unicamp - **2001**.

⁶⁸ a) Botsi, A.; Yannakopoulou, K.; Perly, B.; Hadjoudis, E. J. Org. Chem. 1995, 60, 4017. b) Botsi, A.; Perly, B.; Hadjoudis, E. J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 1997, 89.

⁶⁹ a) Job, P. Ann. Chim. **1928**, 9, 113. b) Djedaini, F.; Lin, S. Z.; Perly, B.; Wouessidjewe, D. J. Pharm. Sc. **1990**, 79, 643.

racionalizados em gráfico ($r\Delta\delta_{obs}$ versus r; onde r=[hóspede]/([hóspede] + [hospedeiro]) observa-se o ponto estequiométrico, o qual é atingido quando a variante y ($r\Delta\delta_{obs}$) do mesmo atinge o valor máximo. Pelos gráficos representativos apresentados a seguir pode-se visualizar as principais razões estequiométricas ([hóspede]/[hospedeiro] = 1:2; 1:1; 2:1), empregando ambos os métodos RMN mencionados (**Figura 8b**, p. 23).

Outra metodologia muito empregada no estudo de complexos hóspedehospedeiro é a análise das interações dipolares através do efeito Overhauser nuclear (nOe). Os experimentos de diferença de nOe, NOESY 1D ou ROESY 1D, aplicados ao estudo de complexos podem revelar uma associação supramolecular. O primeiro requerimento para a observação de um nOe intermolecular entre duas espécies de um complexo é que a concentração da espécie complexada seja suficiente para possibilitar a observação da relaxação cruzada entre os núcleos de interesse durante o tempo de vida do complexo, uma vez que o nOe é um efeito relativamente pequeno.⁷⁰ Entretanto, a aplicação de métodos de diferença de nOe homonuclear convencionais é limitada, pois a razão de relaxação cruzada depende do produto de τ_c (tempo de correlação para reorientação molecular) e w_0 (frequência de Larmor do núcleo em radianos).^{70,71} Quando o produto $w_0\tau_c \cong 1$, os efeitos de nOe são muito pequenos, praticamente nulos (Figura 9a, p. 25). Isso normalmente ocorre em situações onde as substâncias analisadas apresentam tamanhos intermediários (500 a 2000 Da) ou mesmo moléculas pequenas em líquidos viscosos.⁷² No entanto, experimentos com trava de spin (*spin-lock*), tais

⁷¹ a) Gunther, H. *NMR Spectroscopy*, Jonh Wiley & Sons: Chichester, 2ed., **1994**, cap. 6 e 10. b) Sanders, J. K. M.; Hunter, B. K. *Modern NMR Spectrosopy – a Guide for Chemists*, Oxford University Press: Oxford, 2ed., **1994**, cap. 4, 6 e 8. ⁷² Bax, A.; Grzesiek, S. *Encyclopedia of NMR*, John Wiley & Sons: New York

⁷⁰ Para revisão ver: Mo, H.; Pochapsky, T. C. Prog. NMR Spectrosc. **1997**, 30, 1.

Grant, D. M.; Harris, R. K. (ed.), 1996, vol. 5, p. 4157.

como ROESY (*Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy*, uni e bidimensionais) transpõem esta barreira, pois a relaxação cruzada é positiva para todos os valores do tempo de correlação rotacional, isto é, ela é praticamente a mesma que aquela encontrada para pequenas moléculas nos experimentos de NOESY 1D e 2D (**Figura 9b**).^{71a}



Figura 9 - Dependência do **a**) nOe homonuclear entre hidrogênios em relação ao produto da freqüência de ressonância (w_0) e o tempo de correlação molecular (τ_c); **b**) rOe para sistemas homonucleares em relação ao produto $w_0\tau_c$.^{71a}

1.3.2 Espectroscopia de RMN de difusão

Originalmente, utilizada nos anos de 1960⁷³ como uma técnica para medir coeficientes de difusão de componentes em solução e definir o tamanho de domínio em emulsões⁷⁴. Nos anos de 1970, os experimentos de PGSE NMR ("pulsed field gradient spin-echo") se tornaram mais populares com o melhoramento da instrumentação e resolução espectral. A idéia de usar PGSE NMR para análise de

⁷³ a) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. J. Chem. Phys. **1965**, 42, 288. b) Tanner, J. E. J. Chem. Phys. **1970**, 52, 2523.

⁷⁴ **a)** Tanner, J. E.; Stejskal, E. O. *J. Chem. Phys.* **1968**, 49, 1768. **b)** Packer, K. J.; Rees, C. *J. Colloid. Interface Sci.* **1972**, 40, 206.

misturas foi sugerida no início dos anos 1980 por Stilbs.⁷⁵ Apesar disto, não havia gradientes protegidos e amplificadores de gradientes estáveis, os quais se tornaram disponíveis comercialmente no início de 1990 o que possibilitou a popularização da técnica. Além disso, os estudos geralmente focavam a análise de misturas conhecidas, não a caracterização de componentes em misturas desconhecidas.

Johnson e col.⁷⁶ desenvolveram em **1992** um método formal para o uso de experimentos de PGSE NMR para a análise de misturas com um tratamento especial dos dados que permite ordenar a difusão num espectro de pseudo 2D. Este tratamento foi denominado de espectroscopia ordenada por difusão (DOSY - "<u>D</u>iffusion <u>O</u>rdered <u>S</u>pectroscopy"), que correlaciona um conjunto de dados tornando possível a visualização bidimensional dos deslocamentos químicos em uma dimensão e o coeficiente de difusão em outra.

Equação de Stokes-Einstein

Cálculo do raio hidrodinâmico através do coeficiente de difusão tem sido usado algumas vezes para designação estrutural. Os raios calculados são comparados freqüentemente com os raios obtidos de estruturas minimizadas em fase gasosa ou com o raio de um composto de referência bem caracterizado sendo possível assim obter informação sobre o composto em estudos tais como tamanho do agregado, etc.^{77,78} Devido à correlação geralmente boa com valores experimentais e pela simplicidade do modelo, a equação de Stokes-Einstein

$$D = \frac{kT}{f}$$

Equação 2

⁷⁵ Stilbs, P. Anal. Chem. **1981**, 53, 2135.

⁷⁶ a) Johnson Jr., C. S. Prog. NMR Spectrosc. 1999, 34, 203. b) Morris, K. F.; Johnson Jr., C. S. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3139. c) Morris, K. F.; Johnson Jr., C. S. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4291.

⁷⁷ Timmerman, P.; Weidmann, J-L.; Jolliffe, K. A.; Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Shinkai, S.; Frish, L.; Cohen, Y. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 2000, 2077.

⁷⁸ Keresztes, I.; Williard, P. G. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10228.

onde k é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, e f o coeficiente de fricção. Para o caso mais simples de uma partícula esférica com raio hidrodinâmico efetivo (isto é, raio de Stokes) r_s em solução de viscosidade η o fator de fricção é dado por;

$$f = 6\pi\eta r_s$$
 Equação 3

Geralmente, porém, as formas moleculares são mais complicadas e devem ser adicionadas contribuições de fatores como hidratação, etc. Como conseqüência, a difusão provê também informações sobre as interações e forma da molécula difundindo.

1.3.2.1 Princípio de difusão por RMN

Nos experimentos de RMN, os spins nucleares precessam no campo magnético a uma freqüência definida por sua identidade química e seu ambiente eletrônico local. Considerando que a não homogeneidade do campo magnético possa ser ignorada, todos os spins experimentam um campo magnético idêntico, apesar de estarem dispersos por toda a amostra. A aplicação de um gradiente linear de campo tem o efeito de produzir a força de um campo magnético linearmente dependente da posição. Antes da aplicação de um pulso de gradiente, todos os spins têm uma coerência de fase. Sob a influência de um pulso de gradiente em z^{79} , a fase dos spins individuais torna-se dependente de sua posição longitudinal e os spins ficam, portanto, com a fase espacialmente codificada. Considerando que a difusão translacional não ocorra, esta fase espacial codificada é totalmente reversível pela aplicação de um segundo pulso de gradiente de polaridade inversa e não deverá ocorrer diminuição do sinal de RMN (eco de gradiente). Entretanto, o segundo pulso de gradiente não poderá realinhar as fases dos spins que difundirem e o sinal

⁷⁹ Gil, V. M. S.; Geraldes, C. F. G. C. *Ressonância Magnética Nuclear*, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, **1987**, p. 549.

resultante deverá aparecer atenuado. A intensidade do sinal de RMN no experimento de PGSE NMR é descrito por^{76a,80}:

$$I = I_0 e^{\left[-D(\Delta - \delta/3)q^2\right]}$$
 Equação 4

onde *I* e I_0 são as intensidades do sinal de RMN na presença e na ausência de pulsos de gradiente externos, respectivamente; *D* é o coeficiente de difusão; Δ é o tempo sob o qual é permitido ocorrer a difusão translacional; *q* é a área do gradiente de campo ($q = \gamma g \delta$, sendo γ a constante magnetogírica; *g* e δ a amplitude e a duração do gradiente de pulso, respectivamente.

Para a ressonância de sistemas em que não há troca química, o coeficiente de difusão D pode ser obtido diretamente por uma forma exponencial da intensidade I da **Equação 4**. Se houver troca química para uma razão que seja rápida relativa à Δ , o coeficiente de difusão observado (D_{obs}) refletirá uma média ponderada dos coeficientes das populações das espécies em troca, de acordo com a equação que segue:⁸¹

$$D_{obs} = x_{compl} D_{compl} + x_{livre} D_{livre}$$
 Equação 5

Aqui é considerado que a troca ocorre entre um estado livre e complexado e a fração do ligante em quaisquer dos estados, livre ou complexado, é representada por x_{livre} ou x_{compl} . A fração do ligante complexado (x_{compl}) e a constante de associação aparente (K_{ap}) podem ser calculadas pelas **equações 6** e 7, respectivamente.⁸¹

$$x_{compl} = \frac{D_{obs} - D_{livre}}{D_{compl} - D_{livre}}$$
 Equação 6

$$K_{ap} = \frac{x_{compl}}{(1 - x_{compl})([hospedeiro] - x_{compl}[hospede])}$$
 Equação 7

⁸⁰ Stilbs, P. Prog. NMR Spectroscopy **1987**, 19, 1.

⁸¹ a) Rymdén, R.; Carlfors, J.; Stilbs, P. *J. Incl. Phenom.* **1983**, 1, 159. b) Gounarides, J. S.; Chen, A.; Shapiro, M. J. *J. Chromat. B* **1999**, 725, 79.

onde [hospedeiro] e [hóspede] são as concentrações totais do hospedeiro e do hóspede, respectivamente.

Os coeficientes de difusão (*D*) típicos em sistemas líquidos à temperatura ambiente variam de cerca de 10^{-9} (moléculas pequenas em soluções não viscosas) a 10^{-12} m² s⁻¹ (polímeros densos em solução).⁸⁰

1.3.2.2 Mudanças na viscosidade da solução em experimentos de difusão

Nos experimentos de difusão, controlar as mudanças na viscosidade da solução é de fundamental importância para uma análise mais precisa dos valores de coeficiente de difusão. Porém, quando comparamos dois valores de coeficientes de difusão, medidos sob condições diferentes, faz-se necessário considerar as mudanças na viscosidade das soluções, para tirar conclusões sobre alterações do raio hidrodinâmico. A determinação efetiva das contribuições separadas das mudanças de viscosidade e tamanho molecular, para um determinado valor de difusão, freqüentemente envolvem trabalho experimental adicional para medir a viscosidade das soluções.⁸²

Para uma análise quantitativa das modificações estruturais de uma molécula a partir de dados de difusão é importante utilizar uma referência interna de difusão que, presumivelmente, não interaja com seu hóspede ou hospedeiro. Esta referência interna permite reduzir erros acarretados pela instabilidade instrumental e erros sistemáticos devidos a alterações da viscosidade da solução, possibilitando corrigir os valores dos coeficientes de difusão, sem qualquer experimento ou experiência extra para medir a viscosidade.⁸³

⁸² Rogers-Sanders, S. A.; Velde, D. V.; Larice, C. K. Fresenius' J. Anal. Chem. **2001**, 369, 308.

⁸³ Yao, S.; Howlett, G. J.; Norton, R. S. J. Biomol. NMR **2000**, 16, 109.

Berger e Cabrita⁸⁴ propuseram o uso do tetrametilsilano (TMS) como um padrão para tal referência de difusão em solventes orgânicos, por este ser um padrão interno normalmente usado como referência em solventes orgânicos e por causa de suas propriedades de não interagir com o hóspede, hospedeiro e o solvente.

Uma descrição quantitativa das modificações na estrutura da molécula pode ser feita pelo uso da equação de Stokes-Einstein (**Equação 2**, p. 26), e podem ser determinadas mudanças no raio hidrodinâmico relativo (r_H). Desta equação, segue que a razão de difusão de uma molécula particular (D) e do composto de referência (D_{ref}) será independente da viscosidade:

$$\frac{D}{D_{ref}} = \frac{r_{Href}}{r_{H}}$$
 Equação 8

Esta razão permite a comparação direta de valores entre soluções depois da adição de um outro composto (hospedeiro, doador ou aceptor de ligação de hidrogênio, etc...) $\left(\frac{D'}{D'_{ref}} = \frac{r_{Href}}{r'_{H}}\right)$ e, como o raio hidrodinâmico do composto de referência (r_{Href}) é considerado constante, assim pode ser atribuída qualquer mudança nesta razão a modificações no raio hidrodinâmico da molécula em estudo $\left(\Delta r_{H} = \frac{r'_{H}}{r_{H}}\right)$. Isto provê uma análise quantitativa nas mudanças no estado de agregação dos componentes em solução.

⁸⁴ Cabrita, E. J.; Berger, S. Magn. Reson. Chem. 2001, 39, S142.

OBJETIVOS

Como os calixarenos são moléculas aquirais, para atingir o "status" de "hospedeiros quirais" os mesmos devem ser modificados agregando-lhes fragmentos moleculares assimétricos, seja por reação química (ligações covalentes) ou através de complexação (interações intermoleculares). As estratégias freqüentemente usadas para "inserir quiralidade" nos calixarenos são: ancorar covalentemente resíduos quirais nas hidroxilas, na parte superior do esqueleto do mesmo (posição *para* às hidroxilas) ou trocar a unidade metilênica por uma unidade quiral.⁸⁵

Entretanto a introdução de quiralidade através de interações não covalentes entre calixarenos e moléculas quirais não tem sido completamente explorada. As vantagens de tal arranjo quiral, obtido por interações não covalentes é que as propriedades desse complexo podem ser "sintonizadas" facilmente pela simples troca da molécula quiral. Assim o universo dos "calixarenos quirais" fica limitado pelas moléculas quirais que são em número considerável e contém os mais variados grupos funcionais. Além disso, o "hospedeiro quiral" pode ser novamente

⁸⁵ a) Ikeda, A.; Nagasaki, T.; Shinkai, S. J. Phys. Org. Chem. 1992, 5, 699. b) Iwamoto, K.; Shimizu, H.; Araki, K.; Shinkai, S. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 3997. c) Nagasaki, T.; Fujishima, H.; Shinkai, S. Chem. Lett. 1994, 989. d) Dondoni, A.; Marra, A.; Sherrmann, M. –C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. Chem. -Eur. J. 1997, 3, 1774. e) Sansone, F.; Barboso, S.; Casnati, A.; Sciotto, D.; Ungaro, E. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4741. f) Castello, R. K.; Nuckolls, C.; Rebeck, J. Jr. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11156. g) Nomura, E.; Takagi, M.; Nakaika, C.; Uchida, M.; Taniguchi, H. J. Org. Chem. 1999, 64, 3151. h) Lazzarotto, M.; Nachtigall, F. F.; Vencato, I.; Nome, F. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1998, 995. i) Takemura, H.; Shinmyozu, T.; Miura, H.; Khan, I. U.; Inazu, T. J. Inclusion Phenom. 1994, 19, 193. j) Araki, K.; Inada, K.; Sinkai, S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 72. k) Yamato, T.; Saruwatari, Y.; Yasumatsu, M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 1731.

desmembrado em calixareno e molécula quiral, sendo recuperado ao fim do experimento.

Fundamentado na literatura, que é vasta em informação sobre interações entre calixarenos e aminas ou seus respectivos sais, tivemos a idéia de "construir" um hospedeiro quiral empregando interações não covalentes entre calix[n]arenos e aminas quirais.

Os objetivos deste trabalho são;

1 – "sintetizar" um hospedeiro quiral através de interações não covalentes e entender o processo de associação bi-molecular entre o calixareno e a amina quiral

2 - aplicar este hospedeiro (calixareno/amina quiral) para fenômenos de reconhecimento quiral

3 - estudar a arquitetura em solução que torna este sistema tri-molecular (calixareno, amina quiral e substrato) capaz de reconhecimento quiral

4 - servir-se do hospedeiro quiral como uma enzima mimética na redução assimétrica

5 - entender as forças intermoleculares envolvidas na indução assimétrica

A ferramenta mestre para estudar todos estes sistemas e fenômenos será a *RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹H*.

CAPÍTULO 1

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS QUIRAIS 2/4; 2/5 E 2/6

1.4 SÍNTESE DOS HOSPEDEIROS

Todos os três calixarenos que serão apresentados a seguir são disponíveis comercialmente, mas devido ao alto custo, longo período de tempo para importação e síntese muito bem estabelecida na literatura optamos por sintetizá-los no laboratório.

Preparo do *p-tert*-butilcalix[6]areno (composto 1)

Para obtenção de 1 partimos do *p-tert*-butilfenol, formaldeído e hidróxido de potássio através de uma reação de condensação (Esquema 1).



Esquema 1 - Obtenção do *p-tert*-butilcalix[6]areno 1.

A obtenção de 1 foi confirmada pela ocorrência no espectro de RMN de ¹H (E 56, p. 128) de dois singletos largos em δ 3,90 e 10,42 que foram atribuídos

respectivamente à ressonância dos hidrogênios metilênicos e as hidroxilas fenólicas em ligações de hidrogênio intramoleculares.⁴²

Preparo do calix[6]areno (composto 2)

O *p-tert*-butilcalix[6]areno **1** foi desbutilado empregando para tanto fenol e cloreto de alumínio (**Esquema 2**).



Esquema 2 - Obtenção do calix[6]areno 2 a partir da desbutilação de 1.

A obtenção de **2** foi confirmada pela ocorrência no espectro de RMN de ¹H (**E 57**, p. 129) de um tripleto em δ 6,81 (com integração para seis hidrogênios) e um dubleto em δ 7,13 (integração para doze hidrogênios) que foram atribuídos à ressonância dos hidrogênios H-**4** e H-**3**, respectivamente, e a ausência de um singleto em δ 1,29 referente ao grupo *t*-butila. O espectro de RMN de ¹³C (**E 58**, p. 130) apresenta cinco sinais, sendo o devido ao C-4 em δ 121,82 e o devido ao C-3 em δ 129,47 característicos da desbutilação.⁸⁶

⁸⁶ Gutsche, C. D.; Lin, L. G. *Tetrahedron* **1986**, 42, 1633.

Preparo do *p-tert*-butiltiacalix[4]areno (composto 3)

Para obtenção de **3** partimos do *p-tert*-butilfenol, enxofre molecular e hidróxido de sódio através de uma reação de condensação.

O composto **3** foi confirmado pela ocorrência no espectro de RMN de ¹H (**E 59**, p. 131) de um singleto em δ 9,60 que foi atribuído à ressonância das hidroxilas fenólicas em ligações de hidrogênio intramoleculares.⁸⁷



Esquema 3 - Obtenção do *p-tert*-butiltiacalix[4]areno 3.

1.4.1 SÍNTESE NÃO COVALENTE DE HOSPEDEIROS QUIRAIS

Na tentativa de "construir um hospedeiro quiral" a supramolecula escolhida para iniciarmos o trabalho foi o calix[6]areno 2, enquanto que as moléculas quirais foram (*S*)-(-)-feniletilamina 4, (*S*)-(-)-naftiletilamina 5 e (*R*)-(+)-2-aminobutanol 6 (**Figura 10**, p. 36).^{*}

⁸⁷ Kumagai, H.; Hasegawa, M.; Miyanari, S.; Sugawa, Y.; Sato, Y.; Hori, T.; Ueda, S.; Kamiyama, H.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3971.

^{*} Os compostos 5 e 6 foram gentilmente cedidos pelo Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.



Figura 10 - Estrutura das moléculas aplicadas na síntese não covalente.

1.4.2 Análise da variação dos deslocamentos químicos de RMN de ¹H dos complexos calix[6]areno 2 e aminas quirais (4, 5 e 6)

Os complexos analisados neste capítulo foram obtidos através de mistura equimolar do calix[6]areno 2 (15 mmol L⁻¹) com as respectivas aminas quirais 4, 5 e 6 (15 mmol L⁻¹) em 0,6 mL de CDCl₃ ou CD₂Cl₂. As condições de preparo dos complexos estão melhores descritas na parte experimental (p. 122).

Através dos espectros de RMN de ¹H pôde-se observar as primeiras evidências sobre a interação entre o calix[6]areno 2 e as aminas 4, 5 e 6 (Figura 10). Para isto, bastou verificar o comportamento dos deslocamentos químicos dos hidrogênios de 2 e de 4, 5 e 6. Assim, a modificação das freqüências de RMN de ¹H dos sinais de ambos, hospedeiro (calix[6]areno 2) e aminas, darão uma primeira indicação sobre a natureza das interações entre eles.

Sob esta ótica, os sinais dos hidrogênios de 2 foram então analisados na presença das aminas 4, 5 e 6 (Tabela 1, p. 37).

Iniciamos esta análise preliminar observando que os hidrogênios (H-3, H-4 e CH₂) de 2 sofrem uma pequena blindagem na presença das aminas 4, 5 ou 6 (Tabela 1, p. 37; E 1-E 3, p. 38 e 39). Já para as hidroxilas fenólicas foi observado

um efeito de blindagem bastante pronunciado, atribuído ao enfraquecimento das ligações de hidrogênio intramoleculares de 2 por interações do tipo ácido-base (intermoleculares) com as aminas 4, 5 ou 6 (Tabela 1).

Tabela 1 - Variação de deslocamento químico (ppm) dos hidrogênios do calix[6]areno 2 induzidos pelas aminas 4, 5 ou 6, a 25 °C ($\Delta \delta = \delta H_{2 \text{ livre}} - \delta H_{2}$ complexado)



Analisando agora a influência do hospedeiro (calix[6]areno 2) sobre as aminas (4, 5 e 6) percebemos que a variação de deslocamento químico de hidrogênio foi mais pronunciada para o complexo 2/6 (Tabela 2, p. 40). Fato este atribuído a efeitos de corrente de anel (cavidade- π) do calix[6]areno 2.⁹¹ De acordo com a Tabela 2 (p. 40) os hidrogênios das aminas 4 e 5 sofreram blindagem da mesma ordem de magnitude (E 4-E 5, p. 41) dos hidrogênio aromáticos do calix[6]areno 2 (Tabela 1) nos correspondentes complexos 2/4 e 2/5. Já o 2aminobutanol 6 apresentou uma blindagem mais pronunciada dos seus hidrogênios no complexo 2/6 (Tabela 2, p. 40; E 6, p. 42), fato este que pode ser racionalizado com relação a questões estruturais da amina 6 se comparada com as aminas 4 e 5. Podemos notar a ausência do grupo aromático na estrutura 6 e a presença de uma hidroxila que pode formar ligações de hidrogênio com as hidroxilas fenólicas de 2. Estas características nos levam a inferir que sejam as responsáveis pela maior blindagem dos hidrogênios de 6. Também de acordo com E 6 (p. 42) podemos observar um alargamento nos sinais tanto do 2-aminobutanol 6 quanto do calix[6]areno 2 que nos leva a afirmar que o regime de equilíbrio tornou-se mais lento para a escala de tempo da RMN de ¹H (499,885 MHz; 11,7 T; CDCl₃; 25 °C), acarretando este alargamento de 2 e 6.



E 1 – Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 ^oC). **a**) calix[6]areno 2; **b**) complexo 2/4; **c**) expansão do espectro **b**) mostrando a proteção das hidroxilas de 2.



E 2 – Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 ^oC). **a**) calix[6]areno 2; **b**) complexo 2/5; **c**) expansão do espectro **b**) mostrando a proteção das hidroxilas de 2.



E 3 – Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 ^oC). **a**) calix[6]areno 2; **b**) complexo 2/6; **c**) expansão do espectro **b**) mostrando a proteção das hidroxilas de 2.

Tabela 2- Variação de deslocamento químico (ppm) dos hidrogênios das aminas 4, 5 ou 6 induzidos por 2, a 25 °C ($\Delta\delta$ H_{amina livre} - δ H_{amina complexada})[#]



os sinais sobrepostos detectados em CDCl₃, não foram avaliados como por exemplo os hidrogênios aromáticos de **4**. Os sinais dos hidrogênios do grupo amino também não foram avaliados.







^oC). **a)** (*S*)-(-)-naftiletilamina **5**; **b**) complexo **2/5**.



^oC). **a)** (*R*)-(+)-2-aminobutanol **6**; **b**) complexo **2**/6.

1.4.3 Titulação por RMN de ¹H

Uma vez constatada a interação entre o calix[6]areno 2 e as aminas quirais fez-se fundamental determinar a estequiometria de complexação, informação crucial para o cálculo das constantes de associação e propostas de topologia de complexação.

1.4.3.1 Determinação da estequiometria

Para a determinação da estequiometria de complexação foi empregado o Método de Job⁶⁹, onde as concentrações de ambos componentes (aminas e calix[6]areno) variam continuamente enquanto a soma total das concentrações permanece constante conforme especificado na parte experimental (p. 123). A partir de dados racionalizados em gráfico ($r\Delta\delta_{obs}$ versus **r**; onde **r** =

[amina]/([calix[6]areno] + [amina]) observa-se o ponto estequiométrico, o qual é atingido quando a variante y ($r\Delta\delta_{obs}$) do mesmo atinge o valor máximo.

Através da titulação do complexo 2/4, não foi possível tirar nenhuma conclusão a respeito da estequiometria do complexo formado, por este ter apresentado uma variação de deslocamento químico mínima tanto para H-1' quanto para H-2' não sendo possível plotar um gráfico confiável (E 7).



E 7 - Expansões dos espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 25 ^oC) de soluções de feniletilamina 4 e calix[6]areno 2 em diferentes concentrações.

Nas expansões dos espectros (**E 8**, p. 44) pode-se verificar os deslocamentos químicos de hidrogênio de 5 na presença de concentrações crescentes de 2. Foi escolhido o sinal (H-1', δ 4,97) para a análise, e a partir dos valores de $\Delta\delta_{obs}$ dos mesmos pôde-se então avaliar a estequiometria através de um gráfico ($r\Delta\delta_{obs}$ *versus* **r**; onde **r** = [**amina**]/[**calix**[6]**areno**]+[**amina**]), onde a razão estequiométrica foi obtida no ponto de variação máxima. De acordo com o gráfico (**Figura 11a**, p. 45) há dois pontos estequiométricos um em 0,3 que corresponde a uma concentração de 4,5 de naftiletilamina 5 para 10,5 de calix[6]areno 2 que nos

dá uma estequiometria de 1:2 (naftiletilamina:calix[6]areno), enquanto no outro ponto estequiométrico em 0,6 (**Figura 11a**, p. 45) que corresponde a uma proporção de 10,5 de naftiletilamina 5 para 4,5 de calix[6]areno 2, a estequiometria corresponde a uma razão de 2:1 (naftiletilamina:calix[6]areno). Com estes resultados podemos verificar a dependência clara da estequiometria como função da concentração para o complexo 5/2.



E 8 - Expansões dos espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) de soluções de naftiletilamina **5** e calix[6]areno **2** em diferentes concentrações.

A estequiometria do complexo 6/2 foi avaliado da mesma forma que a descrita anteriormente, onde podemos observar que a variação de deslocamento químico de 6 foi mais pronunciada (E 9, p. 45). Foi avaliado o sinal de H-c (δ 2,74), para o qual de acordo com o gráfico (Figura 11b, p. 45) podemos visualizar dois pontos estequiométricos um em 0,5 que corresponde a uma proporção de 7,5 moléculas de 2-aminobutanol 6 para 7,5 moléculas de calix[6]areno 2 o que dá uma estequiométria de complexação de 1:1. No outro ponto estequiométrico em 0,7 (Figura 11b, p. 45) temos uma proporção de 10,5 moléculas de 2-aminobutanol 6

para 4,5 de calix[6]areno 2, o que nos diz que temos uma estequiometria de 2:1. Também neste complexo 6/2 pode ser observado o comportamento do 2aminobutanol 6 na presença do calix[6]areno 2, ficando clara a influência do calix[6]areno 2 sobre o 2-aminobutanol 6.



Figura 11 – Gráficos representando a titulação através do método de Job a) complexo 5/2 b) complexo 6/2.



^oC) de soluções do 2-aminobutanol **6** e calix[6]areno **2** em diferentes concentrações.
1.4.4 Experimentos para avaliação de rOes intermoleculares

Como já foi mencionado anteriormente, as medidas de nOe constituem o método mais conclusivo para a análise da formação de complexos supramoleculares (p. 24). Estes experimentos aplicados ao estudo de complexos com calixarenos podem revelar a relação mútua entre pares de uma associação supramolecular, onde as diferenças de nOe propiciam informações sobre interações intermoleculares através do espaço, contribuindo com dados mais conclusivos sobre os diferentes modos de complexação e topologia dos mesmos.

Optamos neste ponto do trabalho pelas seqüências ROESY e utilizamos principalmente a versão unidimensional, com pulsos seletivos, que nos levou a uma análise direta, rápida e de fácil quantificação relativa devido aos pequenos valores obtidos.

Os espectros (E 10 e E 11, p. 47) mostram os incrementos de rOes entre os hidrogênios do calix[6]areno 2 e da feniletilamina 4.

Analisando os espectros e os incrementos de rOe observados, pôde-se verificar inicialmente que, no complexo 2/4 os hidrogênios H-3 do calix[6]areno 2 apresentaram interações intermoleculares quando H-1' de 4 foi irradiado seletivamente (E 10, p. 47). Já quando irradiamos os hidrogênios aromáticos (estes irradiados juntos devido a sobreposição dos sinais, sistema de spins AA' BB' C) de 4 observamos incrementos de rOe nos hidrogênios H-4 de 2 (E 11, p. 47), enquanto a excitação seletiva de H-2' de 4 não revelou nenhuma interação com os hidrogênios de 2. De posse destas informações sugerimos a inclusão de 4 na cavidade de 2 (Figura 12, p. 48). Avaliando estas interações, sugeriu-se que 4 estivesse num equilíbrio rápido para a escala de tempo da RMN de ¹H (499,885 MHz; 11,7 T; CDCl₃; 25 °C) entre o arranjo *endo* e *exo*-calix como mostrado na Figura 12 (p. 48), prevalecendo o arranjo *endo*-calix.



E 10 - a) Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da mistura equimolar de 2/4. b) Experimentos de ROESY 1D irradiando-se seletivamente H-1' de 4.



E 11 - a) Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da mistura equimolar de 2/4. b) Experimentos de ROESY 1D irradiando-se os hidrogênios aromáticos de 4.



Figura 12 - Topologias propostas para o complexo 2/4 inspirados pelos incrementos de rOes observados.

Já o complexo 2/5 não apresentou nenhum incremento de rOe quando os hidrogênios de 5 foram irradiados seletivamente. Apesar de não observarmos nenhum incremento de rOe entre 2 e 5, anteriormente observamos a variação de deslocamento químico tanto da naftiletilamina 5 quanto do calix[6]areno 2, sendo evidente a interação de 5 com as hidroxilas fenólicas de 2 (Tabela 1, p. 37). Baseado nos dados de deslocamento químico e titulação por RMN de ¹H descritos anteriormente propomos que a topologia dos complexos deva ser a apresentada na Figura 13 (p. 49).^{*}

Para o complexo 2/6 também não foi observado nenhum incremento de rOe quando os sinais de 6 foram irradiados seletivamente. Racionalizando a proteção pronunciada observada para os hidrogênios de 6 e também a grande proteção das hidroxilas fenólicas de 2 propomos que a topologia predominante para o complexo 2/6 deva ser a *exo*-calix como mostrado na Figura 14 (p. 49).*

^{*} Vale a pena mencionar que ausência de nOe não é um dado conclusivo.



Figura 13 – Topologias propostas para o complexo **2**/**5** baseados nos dados de deslocamento químico e titulação.



(1:1) (1:2)
 Figura 14 – Topologias propostas para o complexo 2/6 baseado na variação de deslocamento químico e nos dados de titulação.

1.4.5 Experimentos de difusão: HR-DOSY

De posse da topologia dos complexos 2/4, 2/5 e 2/6 a próxima etapa era obter a porcentagem de população complexada %p e as constantes de associação aparente K_{ap} para isto, optamos por determinar os coeficientes de difusão que também é um método conveniente para a caracterização de complexos supramoleculares como hóspede-hospedeiro.⁸¹

Como mencionado no tópico **1.3.2.1** (p. 27), a espectroscopia ordenada por difusão (DOSY) procura separar os sinais de RMN de diferentes espécies de acordo com seus coeficientes de difusão.⁷⁶

Antes de entrar na discussão dos resultados, cabe lembrar que para se obter espectros de difusão de alta resolução foi necessário empregar seqüências de pulsos mais elaboradas. Apesar do equipamento dispor de algumas seqüências de pulsos, foi otimizada e empregada para avaliar a difusão em solventes orgânicos a seqüência GCSTESL (*Gradient Compensated Stimulated Echo Spin Lock*).⁸⁸

Os coeficientes de difusão obtidos após processamento automático pelo "*software*" do espectrômetro de RMN foram listados (coeficientes e desvios padrões) para todos os pontos previamente escolhidos. O valor do coeficiente de difusão atribuído foi o resultado de uma média entre todos os coeficientes listados para uma mesma espécie juntamente com seus respectivos desvios padrões.[#]

Antes de iniciarmos a argumentação sobre os dados de coeficiente de difusão gostaria de lembrar que toda a discussão estará apoiada na razão entre o coeficiente de difusão da espécie em questão pelo coeficiente de difusão do TMS (D/D_{TMS}), pois esta referência interna (TMS), permite reduzir erros acarretados pela instabilidade instrumental e erros sistemáticos devido a alterações da viscosidade da solução possibilitando corrigir os valores dos coeficientes de difusão.

Analisando superficialmente os coeficientes de difusão das espécies (**Tabela 3**, p. 51), podemos verificar que o hospedeiro (calix[6]areno **2**, **E 12**, p. 52; **Tabela**

⁸⁸ Wu, D.; Chen, A.; Johnson, C. S. Jr. J. Magn. Reson. A **1995**, 115, 123.

[#] Em casos onde houve sobreposição de sinais de uma espécie com outra os valores do coeficiente de difusão foram desprezados para aqueles pontos, devido aos altos erros.

3) e as aminas **4**, **5** e **6** apresentaram coeficientes de difusão em faixas bem distintas, sendo que as aminas apresentaram coeficientes de difusão relativamente próximos entre elas (**E 13-E 15**, p. 53 e 54, **Tabela 3**).

Tabela 3 - Coeficientes de difusão de **2**, **4**, **5** e **6** puros e de suas misturas binárias em $CDCl_3$ (15 mmol L⁻¹ cada) extraídos do ¹H-DOSY e mudanças no raio hidrodinâmico relativo ao TMS

ОН	$ \begin{array}{c} $	$ \begin{array}{c} $	7 6 5 5	MH2 He Hd Hc	Hb Ha OH NH2
complexos	Compostos	$D (10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$	$D/D_{\rm TMS}$	$r_{\rm H}/r_{\rm TMS} = D_{\rm TMS}/D$	
-	2	$8,84 \pm 0,03$	0,36	2,78	
-	4	$33,\!26\pm0,\!77$	0,85	1,18	
-	5	$28,\!28\pm0,\!18$	0,81	1,23	
-	6	$29,81 \pm 0,67$	0,91	1,09	
complexos	compostos	$D'(10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$	$D'/D_{\rm TMS}$	$r'_{\rm H}/r_{\rm TMS} = D_{\rm TMS}/D'$	$r'_{\rm H}/r_{\rm H}$
2/4	2	$10,20 \pm 0,13$	0,41	2,44	0,88
_/ •	4	$19,91 \pm 0,10$	0,80	1,25	1,06
2/5	2	$11,21 \pm 0,63$	0,43	2,33	0,84
_, _	5	$19,\!41 \pm 0,\!65$	0,74	1,35	1,10
2/6	2	$11,73 \pm 0,34$	0,44	2,27	0,82
2/0	6	$18,\!64 \pm 0,\!37$	0,69	1,45	1,33

Ao considerar o tamanho molecular das espécies em solução, os valores destes coeficientes de difusão estão coerentes, uma vez que as espécies de menor

tamanho molecular (4, 5 e 6), apresentaram maior coeficiente de difusão no meio $(CDCl_3)$, enquanto 2, com sua estrutura avantajada, difunde mais lentamente (**Tabela 3**, p. 51).

Neste ponto vale ressaltar a importância de um padrão interno de difusão (D_{TMS}) pois a simples análise do coeficiente de difusão de 4 D_4 = 33,26 ± 0,77 e 6 D_6 = 29,81 ± 0,67 m² s⁻¹ **Tabela 3** (p. 51) levaria a uma interpretação errônea já que o 2-aminobutanol 6 difunde mais lentamente que a feniletilamina 4 o que vai contra o tamanho molecular das espécies. Empregando o TMS como padrão de referência interna permitiu contornar este erro pois os valores corrigidos são D_4/D_{TMS} = 0,85 e D_6/D_{TMS} = 0,91 os quais estão coerentes com as respectivas estruturas moleculares (**Tabela 3**, p. 51).

Outro fato que merece destaque é que 4, 5 e 6 apresentaram coeficientes de difusão menores na presença do calix[6]areno 2, um indício claro da interação entre 4, 5 e 6 e o calix[6]areno 2 (Tabela 3, p. 51). Na realidade, isso já era esperado, pois, como observado através da análise da variação de deslocamento químico de hidrogênio ($\Delta\delta$), titulação e de dados de rOe (complexo 2/4) as aminas (4, 5 e 6) indicaram interação com 2.



E 12 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; $CDCl_3$; 15 mmol L⁻¹) do calix[6]areno 2.



E 13 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCl₃; 15 mmol L^{-1}) da feniletilamina **4**.



E 14 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; $CDCl_3$; 15 mmol L⁻¹) da naftiletilamina **5**.



E 15- Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; $CDCl_3$; 15 mmol L⁻¹) do 2-aminobutanol **6**.

Por outro lado quando observamos o coeficiente de difusão de 2 juntamente com o raio hidrodinâmico relativo do mesmo livre (E 12, p. 52) e nos complexos (2/4, 2/5 e 2/6, E 16-E 18, p. 55 e 56), percebemos que 2 nos complexos apresentou maior coeficiente de difusão e conseqüentemente menor raio hidrodinâmico relativo (Tabela 3, p. 51). Este fato se contrapõe a diminuição do coeficiente de difusão e ao aumento do raio hidrodinâmico relativo para as aminas 4-6 (Tabela 3, p. 51).

Procurando racionalizar estes dados conflitantes, analisamos à variação de deslocamento químico dos hidrogênios fenólico do calix[6]areno 2 (ligações de hidrogênio intramoleculares que segundo Gutsche e Bauer⁴⁹ são as responsáveis pela estabilidade conformacional) e observamos que nos complexos 2/4, 2/5 e 2/6 (E 1-E 3, p. 38 e 39) o calix[6]areno 2 apresentou uma blindagem gradativa dos hidrogênios fenólicos sendo o complexo 2/6 o que apresentou a maior blindagem $[\delta_{OH} 6,20 (2/6); 7,26 (2/5); 7,47 (2/4) e 10,36 (2)]$. Este fenômeno foi atribuído ao

enfraquecimento ou mesmo rompimento gradual das ligações de hidrogênio fenólicas intramoleculares através de interações intermoleculares do tipo ácidobase com as aminas.



E 16 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25° C; CDCl₃; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo 2/4.



E 17 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25° °C; CDCl₃; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo 2/5.



E 18 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; $^{r_2}25^{\circ}C$; CDCl₃; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo 2/6.

Assim os menores coeficientes de difusão observados para as aminas 4, 5 e 6na presença do calix[6]areno 2 com relação aos seus coeficientes de difusão puros estariam condizentes com a complexação das mesmas com o calix[6]areno 2 que possui uma estrutura avantajada. Enquanto a variação do coeficiente de difusão e do raio hidrodinâmico relativo do calix[6]areno 2 dependeriam do grau de liberdade ou seja, maior flexibilidade e/ou mobilidade, maior coeficiente de difusão e menor raio hidrodinâmico relativo. Deve ficar claro que a complexação do calix[6]areno 2 com as aminas 4, 5 e 6 deve alterar o coeficiente de difusão do calix[6]areno 2 no sentido oposto devido a associação, entretanto este efeito deve ser sobrepujado pelo aumento da flexibilidade (enfraquecimento e/ou rompimento das ligações de hidrogênio intramoleculares para formação de ligações de hidrogênio intermoleculares entre calix[6]areno 2 e as aminas 4, 5, 6). A explicação satisfaz os dados experimentais entretanto não encontramos na literatura nenhum estudo que forneça variação do coeficiente de difusão x flexibilidade e consideramos adequado fortalecer a hipótese da flexibilização gradativa do calix[6]areno $2 \rightarrow 2/4 \rightarrow 2/5 \rightarrow 2/6$.

Ao fim desta análise do aumento da mobilidade conformacional do calix[6]areno 2 influenciada pelas aminas (4, 5 e 6) chegamos a conclusão de que não podemos calcular a $%_p$ e K_{ap} , pois para tanto uma das aproximações necessárias é que o coeficiente de difusão do hospedeiro (calix[6]areno 2)^{65,81} permaneça inalterado justamente o oposto do que foi observado nesta parte do trabalho.

Levando em conta que uma maior flexibilidade leva a uma diminuição na barreira de interconversão conformacional é imprescindível um estudo destas barreiras por experimentos de RMN de ¹H com temperatura variável para entendermos melhor este processo de associação supramolecular.

1.4.6 Cálculo da energia de interconversão conformacional a partir da temperatura de coalescência

De acordo com Gutsche e Bauer⁴⁹ a coalescência dos hidrogênios metilênicos, foi atribuída à inversão de uma conformação cone em outra conformação cone equivalente. A barreira de energia livre ΔG^{\ddagger} do processo de inversão em diferentes solventes é na faixa de 11-15 kcal mol⁻¹.

A constante de velocidade de inversão na temperatura de coalescência é calculada da expressão $k_{\text{coalescência}} = \pi(\Delta v^2 + 6J^2)^{1/2}/(2^{1/2})$ onde Δv é a diferença de deslocamento químico entre o centro de dois dubletos dos hidrogênios metilênicos, e *J* é a constante de acoplamento. Substituindo este valor na equação de Eyring temos a expressão $\Delta G^{\ddagger} = RT \ln (6,62 \times 10^{12}/K_{\text{coalescência}})$.⁴⁹

O calix[6]areno **2** a 20 °C encontra-se num regime de equilíbrio rápido para a escala de tempo da RMN de ¹H (300,067 MHz; 7,05 T; CDCl₃ ou CD_2Cl_2) coerente com apenas um sinal largo para os hidrogênio metilênicos e as hidroxilas fenólicas

que são a média entre as várias conformações (E 19a e E 20a, p. 58 e 59). Variando a temperatura dos experimentos de RMN de ¹H de 20 a -60 °C em CDCl₃ e 20 a -95 °C em CD₂Cl₂ observamos que os hidrogênios metilênicos de 2 que absorvem em 3,89 ppm como um singleto largo a 20 °C, são desdobrados em três pares de dubletos (3,50 e 4,01), (3,69 e 4,28) e (3,69 e 4,40) na razão de 1:1:1 a -60 °C em CDCl₃ (E 19b, p. 58) e -95 °C em CD₂Cl₂ e (E 20b, p. 59) que pertencem ao mesmo sistema de spins observados por RMN de 2D (H,H COSY, E 21, p. 59). Na região das hidroxilas fenólicas a 20 °C foi observado um singleto em 10,36 ppm (CDCl₃ ou CD₂Cl₂) enquanto a -60 °C (CDCl₃) e -95 °C (CD₂Cl₂) este sinal foi desdobrado em três singletos em 10,25; 10,27 e 10,63 ppm (E 19b e E 20b, p. 58 e 59).

O padrão de separação dos sinais dos hidrogênios do calix[6]areno 2 a baixa temperatura foi explicado por Harada e Shinkai, baseado em estudos espectroscópicos de RMN de ¹H (E 22, p. 60) combinados com mecânica molecular, sugerindo assim que a conformação preferencial (CDCl₃ ou CD₂Cl₂) tenha simetria C_2 envolvendo três pares de unidades fenólicas não equivalentes (Figura 15, p. 60).⁴⁸



do calix[6]areno **2**. **a**) 20 °C; **b**) -60 °C.



do calix[6]areno 2. a) 20 °C; b) -95 °C.



E 21 – Expansão do mapa de contornos de RMN em 2D (H,H COSY; 300,067 MHz; CD₂Cl₂; -95 °C) da região dos hidrogênios metilênicos do calix[6]areno **2**.



E 22 – Espectro parcial de RMN de ¹H (300 MHz; CD_2Cl_2 ; -38 °C) do calix[6]areno 2.⁴⁸



Figura 15 - Conformação preferencial (simetria C_2) do calix[6]areno 2 em CDCl₃ ou CD₂Cl₂.⁴⁸



0,00; 15 mmol L⁻¹ cada). **a)** 20 °C; **b)** -60 °C.

Neste ponto tivemos que abandonar os estudos a baixa temperatura empregando CDCl₃ como solvente pois a -60 °C os sinais metilênicos e as hidroxilas fenólicas do calix[6]areno 2 no complexo 2/4 não foram totalmente resolvidos, o que dificulta a análise (E 23, p. 60). Então os estudos irão prosseguir empregando CD₂Cl₂ para estudar os complexos 2/4, 2/5 e 2/6.

De acordo com a similaridade dos espectros de RMN de ¹H de 2, 2/4 e 2/5 a - 95 °C nós sugerimos que a conformação do calix[6]areno 2 puro seja a predominante também nos complexos 2/4 e 2/5 (E 24).



mmol L⁻¹ cada). a) 2; b) 2/4 e c) 2/5.

O complexo 2/6 não foi avaliado devido à precipitação do mesmo conforme a temperatura do experimento era diminuída.

As temperaturas de coalescência para 2, 2/4 e 2/5 são -10 °C, -30 °C e -35 °C respectivamente indicando uma barreira de inversão conformacional correspondentes a $\Delta G^{\ddagger} = 12,3$ kcal mol⁻¹, 11,3 kcal mol⁻¹ e 11,1 kcal mol⁻¹

respectivamente (**E 83-E 88**, p. 157-159, em anexo). Estes dados só vêm confirmar que as aminas (**4**, **5** e **6**) enfraquecem as ligações de hidrogênio fenólicas do calix[6]areno **2** e, conseqüentemente, o mesmo torna-se mais flexível, o que já havia sido observado por análise da variação de deslocamento químico e dos coeficientes de difusão para **2**, 2/4, 2/5 e 2/6.

Com o intuito de refinar melhor os dados repetimos alguns experimentos só que agora em CD₂Cl₂ pois assim poderíamos comparar a variação de deslocamento químico das hidroxilas fenólicas e o coeficiente de difusão do calix[6]areno 2 com a barreira de energia de interconversão conformacional no mesmo solvente. Como apresentado na **Tabela 4** (p. 63) e espectros **E 25-E 26** (p. 64), a variação de deslocamento químico das hidroxilas fenólicas seguem a mesma ordem de blindagem já descrita anteriormente em CDCl₃ ($2\rightarrow 2/4\rightarrow 2/5$, **Tabela 1**, p. 37 e **E 1** e **E 2**, p. 38 e 39). Novamente podemos verificar que as aminas (4 e 5) enfraquecem e/ou rompem as ligações de hidrogênio fenólicas intramoleculares só que a influência das aminas neste caso são mais pronunciadas (CD₂Cl₂ [δ_{OH} 10,26 (2); 5,70 (2/4); 5,49 (2/5), **Tabela 4**, p. 63, **E 25-E 26**, p. 64] e CDCl₃ [δ_{OH} 10,36 (2); 7,47 (2/4); 7,26 (2/5) **Tabela 1**, p. 37, **E 1** e **E 2**, p. 38 e 39]).

Analisando o coeficiente de difusão ou melhor a razão D_2/D_{TMS} do calix[6]areno 2 puro (E 27, p. 66) e do complexo 2/4 (E 30, p. 67) podemos perceber que 2 no complexo 2/4 ($D_{2/4}/D_{\text{TMS}} = 0,45$) difunde ligeiramente mais rápido do que o mesmo puro ($D_2/D_{\text{TMS}} = 0,43$), o que está coerente com a proteção observada para as hidroxilas fenólicas e também com a barreira de energia de interconversão conformacional determinada para 2/4 (Tabela 4, p. 63). Aqui vale a mesma argumentação anteriormente empregada de que a amina 4 perturba as ligações de hidrogênio e com isso o calix[6]areno 2 apresenta uma razão de difusão ligeiramente maior e também uma barreira de interconversão conformacional de 2 apresenta uma razão de difusão ligeiramente maior e também uma barreira de interconversão conformacional de \cong 1 kcal mol⁻¹ menor do que o calix[6]areno 2 puro (Tabela 4, p. 63).

Tabela 4 - Coeficientes de difusão de 2, 4 e 5 puros e de suas misturas binárias 2/4, 2/5 e $2/6^{\#}$ em CD₂Cl₂ (25 °C, 15 mmol L⁻¹ cada) extraídos do ¹HR-DOSY e mudanças no raio hidrodinâmico relativo ao TMS



complexo	compostos	$D (10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$	$\frac{D}{D_{TMS}}$	$\frac{r_H}{r_{TMS}} = \frac{D_{TMS}}{D}$		δ_{OH} de 2	ΔG^{\ddagger} kcal mol ⁻¹
-	2	$14,10 \pm 0,06$	0,43	2,33		10,26	12,3
_	TMS	$33,06 \pm 0,22$					
-	4	$35,64 \pm 0,09$	0,87	1,15			
_	TMS	$41,10 \pm 0,19$					
-	5	$36,88 \pm 0,77$	0,84	1,19			
-	TMS	$44,14 \pm 0,63$					
complexo	compostos	$D'(10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$	$rac{D'}{D_{TMS}}$	$\frac{r'_{H}}{r_{TMS}} = \frac{D_{TMS}}{D'}$	$\frac{r'_{H}}{r_{H}}$	δ_{OH} de 2	ΔG^{\ddagger} kcal mol ⁻¹
complexo	compostos 2	$D'(10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$ 14,90 ± 0,15	$\frac{D'}{D_{TMS}}$ 0,45	$\frac{\dot{r'_H}}{r_{TMS}} = \frac{D_{TMS}}{D'}$ 2,22	$\frac{r'_{H}}{r_{H}}$ 0,95	δ _{OH} de 2 5,70	ΔG^{\ddagger} kcal mol ⁻¹ 11,3
complexo 2/4	compostos 2 4	$D'(10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$ $14,90 \pm 0,15$ $26,79 \pm 0,11$	$\frac{D'}{D_{TMS}}$ 0,45 0,81	$\frac{r'_{H}}{r_{TMS}} = \frac{D_{TMS}}{D}$ 2,22 1,23	$\frac{r'_{H}}{r_{H}}$ 0,95 1,07	δ _{OH} de 2 5,70	ΔG^{\ddagger} kcal mol ⁻¹ 11,3
complexo 2/4	compostos 2 4 TMS	$D'(10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$ 14,90 ± 0,15 26,79 ± 0,11 32,94 ± 0,18	$\frac{D'}{D_{TMS}}$ 0,45 0,81	$\frac{r'_{H}}{r_{TMS}} = \frac{D_{TMS}}{D'}$ 2,22 1,23	$\frac{r'_{H}}{r_{H}}$ 0,95 1,07	δ _{OH} de 2 5,70	ΔG^{\ddagger} kcal mol ⁻¹ 11,3
complexo 2/4 2/5	compostos 2 4 TMS 2	$D' (10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$ $14,90 \pm 0,15$ $26,79 \pm 0,11$ $32,94 \pm 0,18$ $12,25 \pm 0,12$	$ \frac{D'}{D_{TMS}} 0,45 0,81 0,40 $	$\frac{\dot{r}_{H}}{r_{TMS}} = \frac{D_{TMS}}{D}$ 2,22 1,23 2,50	$\frac{r'_{H}}{r_{H}}$ 0,95 1,07 1,07	δ _{OH} de 2 5,70 5,49	ΔG [‡] kcal mol ⁻¹ 11,3 11,1
complexo 2/4 2/5	compostos 2 4 TMS 2 5	$D' (10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1})$ $14,90 \pm 0,15$ $26,79 \pm 0,11$ $32,94 \pm 0,18$ $12,25 \pm 0,12$ $21,21 \pm 0,10$	$ \frac{D'}{D_{TMS}} 0,45 0,81 0,40 0,70 $	$\frac{r'_{H}}{r_{TMS}} = \frac{D_{TMS}}{D'}$ 2,22 1,23 2,50 1,43	$\frac{r'_{H}}{r_{H}}$ 0,95 1,07 1,07 1,20	δ _{OH} de 2 5,70 5,49	ΔG [‡] kcal mol ⁻¹ 11,3 11,1

[#] Não foi possível determinar os coeficientes de difusão do complexo 2/6 pois assim que colocamos 2 e 6 em contato e adicionou-se CD_2Cl_2 houve a formação de uma suspensão branca.



E 25 - Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; 25 °C; CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada). **a**) calix[6]areno **2**; **b**) complexo **2**/**4**; **c**) expansão do espectro **b**) mostrando a proteção das hidroxilas do calix[6]areno **2**.



E 26 - Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; 25 °C; CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada). **a**) calix[6]areno **2**; **b**) complexo **2**/**5**; **c**) expansão do espectro **b**) mostrando a proteção das hidroxilas do calix[6]areno **2**.

Já quando avaliamos a razão de difusão ($D_{2/5}/D_{TMS} = 0,40$) com relação ao calix[6]areno 2 puro ($D_2/D_{TMS} = 0,43$) percebemos que o calix[6]areno 2 (E 27, p. 66) no complexo 2/5 (E 31, p. 68) difunde um pouco mais lento do que o calix[6]areno 2 puro (**Tabela 4**, p. 63). Entretanto as ligações de hidrogênio fenólicas do calix[6]areno 2 estão mais fracas (OH mais blindados δ_{OH} 5,49 (2/5) do que no complexo δ_{OH} 5,70 (2/4) e em 2 puro δ_{OH} 10,26) e, consequentemente, o calix[6]areno 2 está mais flexível o que pode ser observado também pela barreira de interconversão de 2/5 a qual é menor que a barreira de 2 puro e 2/4 (**Tabela 4**, p. 63).

Sob esta ótica temos dois fatores que regulam o coeficiente de difusão em sentidos opostos;

 o primeiro é o decréscimo da força das ligações de hidrogênio intramoleculares tornando o calix[6]areno 2 mais flexível e como conseqüência aumentando o coeficiente de difusão.

- o segundo é o aumento da "estrutura molecular" através de associações supramoleculares que diminuem o coeficiente de difusão.

A contribuição de ambos fatores depende do solvente, temperatura, % de hóspede e hospedeiros associados, etc.

No caso do complexo 2/5 em CD_2Cl_2 os fatores que parecem estar operando são a porcentagem de população complexada ou uma mudança de estequiometria do complexo 2/5 o que justificariam o calix[6]areno difundir mais lentamente (**Tabela 4**, p. 63).



E 27 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25° C; CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹) do calix[6]areno **2**.



E 28 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 $^{\circ}$ C; CD₂Cl₂; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹) da feniletilamina **4**.



E 29 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹) da naftiletilamina **5**.



E 30 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo **2/4**.



E 31 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo **2/5**.

1.4.7 Conclusões

Esta parte do trabalho concentrou-se na obtenção de hospedeiros quirais através da síntese não covalente, ou seja, através de interações intermoleculares.

A aplicação da espectroscopia de RMN de ¹H como ferramenta para o estudo da associação supramolecular mostrou-se muito eficiente, fornecendo informações importantes sobre os vários aspectos das interações intermoleculares. A variação de deslocamento químico juntamente com experimentos de ROESY 1D e a titulação permitiram propor a arquitetura dos complexos 2/4, 2/5 e 2/6 (Figura 12-Figura 14, p. 48 e 49).

As medidas dos coeficientes de difusão empregando TMS como referência interna foram fundamentais para entendermos o comportamento do hospedeiro (calix[6]areno 2) com relação aos hóspedes (4, 5 e 6). Observamos que a correlação

entre os dados obtidos sobre os coeficientes de difusão e as barreiras de energia de interconversão assim como a variação de deslocamento químico das hidroxilas do calix[6]areno 2 forneceram subsídios importantes que foram racionalizados em torno do grau de complexação, mobilidade conformacional do calix[6]areno 2 (inversão conformacional), porcentagem de população complexada e mudança de estequiometria de complexação. Ou seja, a interação das aminas (4, 5 e 6) com o calix[6]areno 2 enfraquecem e/ou rompem as ligações de hidrogênio intramoleculares que são responsáveis pela estabilidade conformacional, tornando o mesmo mais flexível o que se reflete no coeficiente de difusão e também na diminuição de \cong 1 kcal mol⁻¹ na energia da barreira de interconversão dos complexos 2/4 e 2/5. Para o complexo 2/5 em CD₂Cl₂ alguns estudos serão necessários para entendermos melhor o comportamento do calix[6]areno 2.

Por fim, conseguimos alcançar o objetivo desta parte do trabalho que era sintetizar alguns hospedeiros quirais que serão empregados nos dois próximos capítulos desta tese. Também conseguimos entender um pouco melhor as interações intermoleculares envolvidas na formação destes complexos supramoleculares.

CAPÍTULO 2

APLICAÇÃO DOS HOSPEDEIROS QUIRAIS PARA RECONHECIMENTO QUIRAL

1.5 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Com avanços notáveis em métodos para síntese assimétrica, cresceu a necessidade de métodos analíticos para medir as quantidades relativas de enantiômeros. A determinação de excessos enantioméricos (*ee*), % *ee*, é de importância particular para farmacêuticos pois enantiômeros de drogas podem diferir dramaticamente em farmacologia, potência ou toxidade. Para substâncias agrícolas como herbicidas, fungicidas, ou praguicidas, os enantiômeros podem diferir em potência ou persistência no ambiente. Em química forense, a composição enantiomérica pode ser pertinente à classificação legal de um composto.⁸⁹

Há diferentes métodos para a determinação de % *ee* de uma amostra. Métodos cromatográficos baseados em cromatografia a gás (CG), ou em cromatografia líquida (CL), são bem conhecidos, especialmente técnicas como CG capilar ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Eletroforese capilar (EC) e variantes também demonstraram grande potencial.

Uma metodologia muito diferente para medir % *ee* está baseada na espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) na qual nenhuma separação física dos enantiômeros (ou dos derivados diastereoisoméricos) é requerida.

Os métodos de RMN para a determinação % *ee*, podem ser divididos em três classes principais: **1**) usando lantanídeos quirais como reagentes de deslocamento;

⁸⁹ Rothchild, R. *Enantiomer* **2000**, 5, 457.

2) agentes quirais de solvatação e 3) agentes quirais de derivação.⁹⁰ Os dois primeiros formam complexos *in situ* com substratos enantioméricos e podem ser utilizados diretamente.

1.5.1 Avaliação dos "hospedeiros quirais" 2/4, 2/5 e 2/6 frente ao sulfóxido 7

Durante o doutoramento do Dr. André L. M. Porto trabalhando com transformações biocatalíticas de sulfetos em sulfóxidos quirais o mesmo se deparou com um problema, a determinação dos excessos enantioméricos destes sulfóxidos. Os métodos disponíveis em nosso laboratório (cromatografia gasosa quiral, cromatografia líquida de alta eficiência quiral e encapsulamento dos sulfóxidos em ciclodextrinas) não foram eficientes para a determinação dos excessos enantioméricos de toda a série de sulfóxidos (**Figura 16**, p. 72).

Nesta parte do trabalho consideramos o reconhecimento dos complexos quirais 2/4, 2/5 e 2/6 frente ao *p*-toluil-etil-sulfóxido 7 na sua forma racêmica (**Figura 16**, p. 72). Na presença dos complexos 2/5 ou 2/6 o sulfóxido (\pm)-7 não apresentou duplicação dos sinais no espectro de RMN de ¹H a 25 °C. Isto significa que os complexos 2/5 e 2/6 não são capazes de discriminar os enantiômeros, ou seja, não apresentam a propriedade de reconhecimento quiral para o sulfóxido (\pm)-7 (CDCl₃; 25 °C; 15 mmol L⁻¹). O protocolo para o preparo deste complexos encontram-se descritos na parte experimental (p. 124).

⁹⁰ a) Parker, D. Chem. Rev. 1991, 91, 1441. b) Casy, A. F. Trac-Trends Anal. Chem. 1993, 12, 185. c) Aboul-Eneim, H. Y. Anal. Lett. 1988, 2155. d) Wenzel, T. J.; Wilcox, J. D. Chirality 2003, 15, 256.



Figura 16 - Sulfóxidos avaliados no estudo de reconhecimento quiral.*



^{*} Compostos 7-11 e 12-13 foram cedidos gentilmente pelo Dr. André L. M. Porto e Dr. Luiz A. M. A. da Costa, respectivamente.

Ao contrário, dos complexos comentados anteriormente 2/5 e 2/6 (p. 49), o complexo 2/4 (p. 48) quando colocado em contato com o sulfóxido (±)-7 proporcionou a duplicação dos sinais H-1' e H-2' de (±)-7 (E 32b, p. 72), o que evidencia a habilidade de reconhecimento quiral do complexo 2/4. A duplicação dos sinais de RMN de ¹H de (±)-7 não foi observada em experimentos empregando as aminas quirais 4, 5 e 6 na ausência do calix[6]areno 2 o que confirma a participação efetiva da supramolecula (calix[6]areno 2) no complexo $2/4/(\pm)$ -7. Neste ponto resolvemos investigar melhor este fenômeno de reconhecimento quiral.

1.5.2 Análise da variação de deslocamento químico (RMN de ${}^{1}H$)

Durante as investigações com calix[6]areno 2, (S)-feniletilamina 4 e o ptoluil-etil-sulfóxido 7 observamos a formação de dois tipos de complexos quirais dependentes da ordem de adição das espécies, do solvente e também da temperatura, um com habilidade de reconhecimento quiral a 25 °C que vamos descrevê-lo como 2/4/(±)-7 A (E 32b, p. 72) e outro que não apresenta esta propriedade 2/4/(±)-7 B a 25 °C (E 33b, p. 74)^{*}.

Analisando os espectros de (\pm) -7 podemos perceber que na complexação todos os hidrogênios sofreram proteção sendo essa mais pronunciada para o complexo 2/4/(\pm)-7 A indicando que neste complexo o sulfóxido 7 deva estar mais

[#] Para obter o complexo $2/4/(\pm)$ -7 A foi necessário colocar em contato o calix[6]areno 2 com a feniletilamina 4 na razão de 1:1 (15 mmol L⁻¹) por doze horas em CDCl₃ para posterior adição do sulfóxido (±)-7 (15 mmol L⁻¹) e mantidos em contato por mais uma hora antes da análise.

^{*} O complexo $2/4/(\pm)$ -7 B foi obtido colocando-se em contato o calix[6]areno 2, feniletilamina 4 e o sulfóxido (\pm)-7 ao mesmo tempo na razão de 1:1:1 (15 mmol L⁻¹ cada) e solubilizados em CDCl₃ e após uma hora foram analisados.

próximo dos anéis aromáticos do calix[6]areno 2 sofrendo assim um efeito de proteção pela corrente de anel da cavidade π^{91} (**Tabela 5**, p. 75).



Na tentativa de confirmarmos a existência dos dois tipos de complexos (um com capacidade de reconhecimento quiral a 25 °C e o outro não) com arquiteturas diferentes, lançamos mão de experimentos de ROESY que nos permite mapear as interações intermoleculares em solução.

⁹¹ Ito, K.; Noike, M.; Kida, A.; Ohba, Y. J. Org. Chem. 2002, 67, 7519.

Tabela 5 - Variação de deslocamento químico (ppm) dos hidrogênios de (±)-7 induzidos pelo hospedeiro quiral (2/4) (25 °C; CDCl₃; 15 mmol L⁻¹ cada) ($\Delta \delta = \delta$ H



^{7 livre} - δ H _{7 complexado})

1.5.3 Experimentos para avaliação dos acoplamentos dipolares (ROESY

1D)

Na **Figura 17** (p. 77) apresentamos as interações dipolares intermoleculares observadas entre os hidrogênios do calix[6]areno **2**, quando excitamos seletivamente os hidrogênios da feniletilamina **4** e/ou do *p*-toluil-etil-sulfóxido (\pm)-7 no complexo **2**/**4**/(\pm)-7 **A** a 25 °C.

Os espectros e as porcentagens de incremento de rOe, indicaram inicialmente que H-1' de 4, está dipolarmente acoplado ao hidrogênio H-3 do calix[6]areno 2 (E 34b, p. 76), enquanto que H-2' da feniletilamina 4 não apresenta interação dipolar com nenhum dos hidrogênios do calix[6]areno 2 e nem com os do *p*-toluil-etil-

[#]No complexo $2/4/(\pm)$ -7 A a presença de dois valores de $\Delta\delta$ para os hidrogênios H-1'a, H-1'b e H-2' de (\pm)-7 são devido a formação de diastereoisômeros na presença de 2/4.

sulfóxido 7. Os hidrogênios aromáticos da feniletilamina 4 não foram avaliados devido a sobreposição de sinais do mesmo com os do sulfóxido 7.



E 34 - a) Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da mistura equimolar 2/4/(±)-7 A. b) Experimento de ROESY 1D.

Quando excitamos seletivamente os hidrogênios do sulfóxido 7 (H-1', H-2', H-2 e a metila ligada ao anel aromático) nenhum incremento de rOe foi observado para os hidrogênios do calix[6]areno 2 e da feniletilamina 4. Avaliando estas interações, e de posse das informações de que estes complexos existem em equilíbrio dinâmico rápido para a escala de tempo da RMN de ¹H (25 °C; CDCl₃; 499,885 MHz; 11 T) propomos que a topologia predominante para o complexo $2/4(\pm)$ -7 A seja a apresentada na Figura 17 (p. 77).



Figura 17 - Incrementos de rOe intermoleculares observados para os hidrogênios H-3, H-4 e CH₂ do calix[6]areno 2. Topologia proposta para o complexo $2/4/(\pm)$ -7 A.

Com a finalidade de entendermos porque o modo de preparo dos complexos influencia a topologia e o reconhecimento quiral dos complexos, realizamos experimentos de ROESY 1D para o complexo $2/4(\pm)$ -7 B também. O espectro (E **35b**, p. 78) e as porcentagens de rOe indicaram acoplamento dipolar entre H-2' do sulfóxido 7 e H-3 e H-4 do calix[6]areno 2, não sendo observado nenhum outro acoplamento dipolar como por exemplo entre os hidrogênios (H-1', H-3 e CH₃-Ar) de 7 e H-3 e H-4 de 2. Já a excitação seletiva dos hidrogênios H-1' e H-2' de 4, não apresentaram nenhum acoplamento dipolar entre os hidrogênios de 4 e 2 e nem entre os hidrogênios de 4 e 7. De posse destas informações, a Figura 18 (p. 78) retrata a topologia sugerida para o complexo $2/4/(\pm)$ -7 B.



E 35 – **a**) Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da mistura equimolar 2/4/(±)-7 B. b) Experimento de ROESY 1D.



Figura 18 - Incrementos de rOe intermoleculares observados para os hidrogênios H-3, H-4 e CH₂ do calix[6]areno 2. Topologia proposta para o complexo $2/4/(\pm)$ -7 B.

Nesta etapa do trabalho confirmamos a existência de dois tipos de complexos $(2/4/(\pm)-7 \text{ A e } 2/4/(\pm)-7 \text{ B})$ com propriedades e topologias distintas. A partir desta constatação e da informação obtida na primeira parte deste trabalho (coeficiente de difusão do calix[6]areno 2 é altamente dependente das aminas) resolvemos averiguar a dependência do coeficiente de difusão do calix[6]areno 2 em relação a arquitetura do complexo.

1.5.4 Experimentos de difusão: HR-DOSY

Para entendermos melhor os complexos, medimos os coeficientes de difusão do calix[6]areno 2, feniletilamina 4, sulfóxido 7 puros e dos complexos 2/4, $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B empregando TMS como referência interna de difusão e os dados encontram-se sumarizados na **Tabela 6** (p. 80). Primeiramente podemos ressaltar que o calix[6]areno 2 que apresentava uma razão de difusão de $D_2/D_{TMS} =$ 0,36 mudou para $D_2/D_{TMS} = 0,41$ quando a feniletilamina 4 foi adicionada (**Tabela** 6, p. 80). Está mudança foi atribuída a um enfraquecimento das ligações de hidrogênio fenólicas do calix[6]areno 2 [δ_{OH} 10,36 (2) e 7,47 (2/4)] que se reflete no coeficiente de difusão como discutido na primeira parte deste trabalho.

Agora analisando as mudanças na razão de difusão do complexo ternário (2/4/7) em relação ao complexo quiral (2/4) podemos perceber que ao adicionarmos o sulfóxido 7 ao complexo 2/4 não houve nenhuma mudança considerável na razão de difusão do calix[6]areno 2 $D_2/D_{TMS} = 0,41$; 0,41 e 0,40 para os complexos 2/4 (E 16, p. 55), 2/4/(±)-7 A (E 36, p. 81) e 2/4/(±)-7 B (E 37, p. 81) respectivamente (Tabela 6, p. 80).

Tabela 6 - Coeficientes de difusão de 2, 4, (\pm)-7 e dos complexos 2/4, 2/4/(\pm)-7 A e 2/4/(\pm)-7 B extraídos do ¹H-DOSY, mudanças no raio hidrodinâmico relativo ao TMS





E 36 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo 2/4/(±)-7 A.



E 37 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo 2/4/(±)-7 B.
Com estes dados podemos sugerir que o calix[6]areno 2 nos complexos 2/4/(±)-7 A e 2/4/(±)-7 B permanece inalterado em relação a flexibilidade do mesmo no complexo 2/4 (Tabela 6, p. 80). Já o sulfóxido 7 apresentou uma diminuição na razão do coeficiente de difusão (D/D_{TMS}) quando colocado em contato com o complexo 2/4 o que caracteriza a interação do mesmo ((±)-7) com o complexo quiral 2/4 nos dois complexos ternários 2/4/(±)-7 A e 2/4/(±)-7 B (Tabela 6, p. 80). Também podemos destacar que os valores da razão do coeficiente de difusão da feniletilamina 4 $D_4/D_{TMS} = 0,77$ e 0,78 nos complexos 2/4/(±)-7 A e 2/4/(±)-7 B são ligeiramente inferiores do que no complexo 2/4 $D_4/D_{TMS} = 0,80$ (Tabela 6, p. 80). Enquanto o sulfóxido 7 foi caracterizado no complexo 2/4/(±)-7 A como tendo uma razão de difusão ligeiramente mais lenta $D_7/D_{TMS} = 0,64$ que o mesmo no complexo 2/4/(±)-7 B $D_7/D_{TMS} = 0,67$ (Tabela 6, p. 80).



E 38 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹) do *p*-toluil-etil-sulfóxido (±)-7.

Novamente retornando aos dados da **Tabela 6** (p. 80) podemos constatar que a difusão do calix[6]areno 2 ($D_2/D_{TMS} = 0,41$) no complexo 2/4 é similar ao de 2

nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B $(D_2/D_{TMS} = 0,41 \text{ e } D_2/D_{TMS} = 0,40)$ respectivamente, o que nos leva a indagar que o sulfóxido 7 apresenta uma associação fraca com o calix[6]areno 2. Com a finalidade de comprovar essa hipótese, primeiramente fizemos um espectro de RMN de ¹H da mistura equimolar $2/(\pm)$ -7 com a qual constatamos que não houve nenhuma variação de deslocamento químico dos hidrogênios de 2 e (\pm)-7 no complexo $2/(\pm)$ -7 em relação aos mesmos puros (E 39). Com estes resultados temos mais um indício claro de que a interação entre 2 e (\pm)-7 é fraca.



E 39 - Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada; 25 °C). **a**) (±)-7, **b**) 2/(±)-7 e **c**) 2.

Neste ponto podemos racionalizar que o calix[6]areno 2 nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B apresenta a mesma mobilidade conformacional que 2 no complexo 2/4 (Tabela 6, p. 80) o que poderá ser confirmado também através da barreira de energia de interconversão conformacional do calix[6]areno 2 nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B.

1.5.5 Cálculo da energia de interconversão conformacional a partir da temperatura de coalescência

Com a intenção de verificarmos se o calix[6]areno 2 apresenta preferências conformacionais diferentes nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B e/ou mesmo na energia de interconversão conformacional, realizamos experimentos de RMN de ¹H com temperatura variável.

O calix[6]areno 2 nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B a 20 °C encontrase num regime de equilíbrio rápido para a escala de tempo da RMN de ¹H (300,067 MHz; 7,05 T; CDCl₃ ou CD₂Cl₂) coerente com apenas um sinal largo para os hidrogênios metilênicos que são a média entre as várias conformações.⁴⁸ Variando a temperatura dos experimentos de RMN de ¹H (CDCl₃) de 20 a -64 °C (complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B; E 89-E 92, p. 160 e 161) observamos que os hidrogênios metilênicos do calix[6]areno 2 que absorvem em 3,89 ppm como um singleto largo a 20 °C, são desdobrados em diversos sinais a -64 °C (E 40b e E 41b, p. 85). Mesmo sendo estes espectros um pouco mais complicados que o do calix[6]areno 2 puro, pudemos observar que a temperatura de coalescência do calix[6]areno 2 nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B é a mesma -30 °C (E 89-E 92, p. 160 e 161), o que está de acordo com os dados de difusão do calix[6]areno 2 nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B (Tabela 6, p. 80).



E 40 - Espectros de RMN de ¹H (300,067 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹ cada) do complexo 2/4/(±)-7 A. a) 20 °C e b) -64 °C.



do complexo 2/4/(±)-7 B. a) 20 °C e b) -64 °C.

Como o número e a multiplicidade dos sinais dos hidrogênios metilênicos e das hidroxilas fenólicas não foram totalmente resolvidos, o que dificulta a análise da conformação preferencial do calix[6]areno 2 nos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A (E 40, p. 85) e $2/4/(\pm)$ -7 B (E 41, p. 85), optamos (como na primeira parte deste trabalho) por substituir o CDCl₃ por CD₂Cl₂ na esperança de obter sinais melhor resolvidos, pois empregando CD₂Cl₂ os complexos podem ser submetidos a temperaturas próximas de -90 °C sem o risco da amostra congelar.

Ao mudarmos o solvente para CD_2Cl_2 não observamos mais a presença do complexo $2/4/(\pm)$ -7 B, ou seja, neste solvente a ordem de adição dos compostos 2, 4 e (±)-7 parece não ser mais determinante, fornecendo somente o complexo $2/4/(\pm)$ -7 A, o qual tem capacidade de reconhecimento quiral a temperatura ambiente (25 °C).

Experimentos a baixa temperatura (-95 °C) proporcionaram linhas bem definidas sendo seguro atribuir que a conformação preferencial do calix[6]areno **2** no complexo **2/4**/(±)-7 **A** tem o mesmo arranjo espacial que o calix[6]areno **2** puro (**Figura 15**, p. 60) (simetria C_2)⁴⁸ envolvendo três unidades fenólicas não equivalentes (**E 44**, p. 89). A temperatura de coalescência determinada em CD₂Cl₂, onde só foi observado o complexo **2/4**/(±)-7 **A**, é -30 °C (**E 93**, p. 162 em anexo) que indica uma barreira de interconversão conformacional de $\Delta G^{\ddagger} = 11,3$ kcal mol⁻¹. Como a temperatura de coalescência do complexo **2/4**/(±)-7 **B** apresenta a mesma temperatura de coalescência de -30 °C que **2/4**/(±)-7 **B** em CDCl₃, então podemos sugerir que a barreira de interconversão conformacional do complexo **2/4**/(±)-7 **B** é $\Delta G^{\ddagger} = 11,3$ kcal mol⁻¹ (**E 89-E 92**, p. 160 e 161).

Durante estas investigações observamos que quando a temperatura do experimento atinge 10 °C (CDCl₃) o complexo $2/4/(\pm)$ -7 B apresenta a capacidade

de reconhecimento quiral (E 42b, p. 88) e ao retornarmos a temperatura do experimento para 20 °C a duplicação dos sinais dos hidrogênios H-1' e H-2' de (\pm) -7 desaparece (E 42d, p. 88). Já no complexo 2/4/(\pm)-7 A a duplicação dos sinais dos hidrogênios H-1' e H-2' de (\pm)-7 desaparece quando a temperatura do experimento atinge 45 °C (E 43c, p. 88) e ao regressarmos a temperatura do experimento para 25 °C as propriedades do complexo são recobradas (E 43d, p. 88).

Neste ponto resolvemos determinar a temperatura de coalescência e, consequentemente, a barreira de interconversão conformacional do complexo $2/(\pm)$ -7 para confirmar que a interação de 7 com 2 é uma associação fraca. A temperatura de coalescência do calix[6]areno 2 no complexo $2/(\pm)$ -7 é -10 °C (E 94, p. 162) em CD₂Cl₂, indicando uma barreira de inversão conformacional de $\Delta G^{\ddagger} = 12,3$ kcal mol⁻¹, coincidindo exatamente com a barreira de interconversão do calix[6]areno 2 puro. Este resultado só vem confirmar que a interação do sulfóxido (\pm)-7 com o calix[6]areno 2 é fraca não alterando, assim, a barreira de interconversão conformacional nem a conformação preferencial em solução do calix[6]areno 2 (E 44, p. 89).



15 mmol L^{-1} cada) do complexo 2/4/(±)-7 B. a) 20 °C, b) 10 °C, c) 0 °C e d) 20 °C.





Após caracterizarmos os dois tipos de complexos e entendermos melhor o fenômeno de reconhecimento quiral a próxima etapa do trabalho foi avaliar o hospedeiro quiral (calix[6]areno/(*S*)-feniletilamina 2/4) com relação a série de sulfóxidos apresentada na **Figura 16**, (p. 72) para verificarmos seu potencial para reconhecimento quiral. O hospedeiro quiral 2/4 mostrou-se eficiente para os sulfóxidos 8-11 (E 95-E 98, p. 163 e 164), não sendo efetivo para os sulfóxidos 12 e 13.

Com o objetivo de ampliarmos o leque de substratos e/ou grupos funcionais, os compostos 14-17 (p. 90) foram também avaliados. Não foi observado nenhuma duplicação dos sinais dos compostos 15 e 16 quando estes foram colocados em contato com o complexo quiral 2/4. Os ácidos 14 e 17 apresentaram duplicação do hidrogênio H-2 do ácido 14 e da metila do grupo acetil do β -acetoxi ácido 17. Podemos observar que há uma boa separação de H-2 do ácido 14 no complexo

 $2/4/(\pm)$ -14 (E 45, p. 91) já a separação da metila do grupo acetil de 17 foi muito tímida (E 46, p. 91).



Apesar da boa separação de H-2 no complexo $2/4/(\pm)$ -14 havia a sobreposição destes sinais com os hidrogênios metilênicos do calix[6]areno 2 (E 45b, p. 91). Na tentativa de contornarmos este inconveniente aumentamos a temperatura do experimento na esperança do sinal metilênico do calix[6]areno 2 tornar-se um sinal mais fino e com isso conseguirmos contornar a sobreposição dos sinais. Quando elevamos a temperatura para 45 °C foi possível contornar a sobreposição dos sinais (E 45c, p. 91) contudo, havia um agravante para uma boa análise quantitativa: a multiplicidade de H-2 do ácido 14 (dd, *J* 8,6 e 5,8 Hz) dificultava a integração dos mesmos para obtenção dos excessos enantioméricos (*ees*). Fato este resolvido com a técnica de desacoplamento com pulso seletivo aplicado aos hidrogênios vizinhos (H-3) em 1,88 ppm. Desta forma o duplo dubleto de H-2 foi reduzido a um singleto e o sinal discriminado dos enantiômeros foi facilmente analisado (E 45d, p. 91).

[#] Compostos 14-15 e 16-17 foram cedidos gentilmente pela Dra. Maria da G. Nascimento e Dra. Mariza G. Reis, respectivamente.



(±)-14, 25 °C; b) $2/4/(\pm)$ -14, 25 °C; c) $2/4/(\pm)$ -14, 45 °C; d) $2/4/(\pm)$ -14, 45 °C com desacoplamento



Guiados pelos resultados anteriores resolvemos testar outros complexos só que agora em vez de mudarmos as aminas quirais optamos por variar os hospedeiros (1, 3, 18, Figura 20) e verificarmos se estes são capazes de reconhecimento quiral frente aos compostos 14 e 17 (Figura 19, p. 90).



Figura 20 - Estrutura dos calixarenos empregados no reconhecimento quiral do ácido 14 e 17.[#]

[#] O calix[4]areno **18** foi obtido por importação da Aldrich.



°C) a) (±)-14; b) 3/4/(±)-14.



°C) do complexo 3/4/(±)-17.

Dentre estes complexos (1/4, 3/4 e 18/4) todos apresentaram habilidade de reconhecimento quiral. O complexo *p-tert*-butiltiacalix[4]areno 3/(*S*)-feniletilamina 4 exibiu uma excepcional habilidade de reconhecimento quiral para os enantiômeros do ácido 14 (E 47, p. 93) e um pouco mais tímida para a metila do grupo acetil do β -acetoxi ácido 17 (E 48, p. 93) sendo o mais promissor, pois além da grande separação dos sinais diastereoisoméricos não apresentou sobreposição dos hidrogênios H-2 do ácido (±)-14 com nenhum sinal do "hospedeiro quiral" 3/4 (E 47, p. 93).

1.5.6 Conclusões

A ressonância magnética nuclear de ¹H se portou como uma excepcional ferramenta para entendermos melhor os vários aspectos dos hospedeiros quirais/sulfóxidos. Os experimentos de ROESY 1D foram fundamentais para determinar a topologia predominante em solução dos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B e, consequentemente, entendermos porque um dos complexos $2/4/(\pm)$ -7 A tem capacidade de reconhecimento quiral enquanto o outro não $2/4/(\pm)$ -7 B (condições: 25 °C; CDCl₃; 15 mmol L⁻¹ cada; 11 *T*).

Outra técnica fundamental neste trabalho foi a difusão por RMN através da qual foi possível constatar que o calix[6]areno 2 apresenta a mesma difusão nos complexos 2/4, $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B. Estes dados juntamente com as barreiras de interconversão conformacional confirmam que a associação do sulfóxido (\pm)-7 com o hospedeiro quiral 2/4 é fraca.

Na tentativa de racionalizar estes dados podemos concluir que temos dois tipos de complexos $2/4/(\pm)$ -7 A e $2/4/(\pm)$ -7 B, onde podemos afirmar que a adição da feniletilamina 4 antes do *p*-toluil-etil-sulfóxido 7 é fundamental para o processo de reconhecimento quiral, como descrito na parte experimental (p. 124). O emprego do sistema "hospedeiro quiral" 2/4 para determinação de excessos

enantioméricos se mostrou bastante interessante e foi efetivo para a maioria dos sulfóxidos (7-11, Figura 16, p. 72).

Após este estudo chegamos à constatação que a ordem de preparo do complexo ternário $2/4/(\pm)$ -7 é essencial para a discriminação dos enantiômeros assim como a temperatura e o solvente.

Nós também demonstramos o potencial dos complexos quirais 1/4, 2/4, 3/4 e **18/4** no reconhecimento quiral dos ácidos carboxílicos **14** e **17** onde o complexo *p*-*tert*-butiltiacalix[4]areno 3/(S)-feniletilamina **4** apresentou um excepcional reconhecimento para o ácido **14** (**E 47**, p. 93).

Esta habilidade dos "complexos quirais" de reconhecer enantiômeros pode ser sintonizada e/ou modificada trocando a amina quiral, o hospedeiro (calixareno) ou mesmo ambos de acordo com o substrato ou as necessidades.⁹²

⁹² Fernandes, S. A.; Nachtigall, F. F.; Lazzarotto, M.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. *Magn. Res. Chem.* **2005**, 43, 398.

CAPÍTULO 3

REDUÇÕES ASSIMÉTRICAS UTILIZANDO SISTEMAS "HOSPEDEIROS QUIRAIS" NA INDUÇÃO ASSIMÉTRICA

1.6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nos últimos séculos os químicos se conscientizaram da relevância da quiralidade na natureza e das diferenças entre as atividades biológicas dos enantiômeros. A consequência foi o desafio de serem produzidos em laboratório compostos quirais enantiomericamente puros.

Portanto foi crucial para a síntese orgânica o desenvolvimento de novas metodologias, bem como de novas estratégias, para as sínteses assimétricas que possibilitem que os compostos isolados de fontes naturais possam ser preparados em uma escala significativa e enantiomericamente puros. Uma rápida avaliação da literatura permite observar que houve um grande progresso no desenvolvimento de reações, ou seqüência de reações, que produzam substâncias quirais não racêmicas a partir de compostos aquirais, por meio de compostos oticamente ativos.

Embora numerosos métodos para a síntese de aminas oticamente ativas sejam conhecidos, alguns se baseiam na síntese assimétrica e catálise quiral. Entre os mais populares estão a hidrogenação assimétrica de cetiminas ou enamidas que usam complexos quirais de bifosfina de ródio $(I)^{93}$, irídio $(I)^{94}$ ou rutênio $(II)^{95}$,

⁹³ a) Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B.; Markó, L. J. Organomet. Chem. 1985, 279, 23. b)
Kang, G. –J.; Cullen, W. R.; Fryzuk, M. D.; James, B. R.; Kutney, J. P. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 1466. c) Bakos, J.; Orosz, Á.; Heil, B.; Laghmari, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 1684. d) Lensink, C.; Vries, J. G. Tetrahedron: Asymmetry 1992, 3, 235. e) Burk, M. J.; Feaster, J. E. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 6266. f) Vastag, S.; Bakos, J.; Törös, S.; Takach, N. E.; King, R. B.; Heil, B.; Markó, L. J. Mol. Catal. 1984, 22, 283.

complexos de titânio quiral⁹⁶, borana-amino álcool⁹⁷, e complexos de borana α hidroxisulfoximina⁹⁸. Um método particularmente eficiente para a redução de diidro- β -carbolinas é a transferência assimétrica de hidrogênio, mas os químicos certamente necessitam de sistemas catalíticos mais gerais.⁹⁹

A partir dos resultados obtidos no capítulo anterior (**CAPÍTULO 2** reconhecimento quiral) surgiu a idéia de aplicar o mesmo princípio de complexos supramoleculares quirais (calixarenos/aminas quirais) para a síntese assimétrica e, em particular, para a redução assimétrica de iminas e sais de derivados de piridina.

O emprego de sistemas encapsuladores na catálise já é conhecido como por exemplo o emprego de "hydroxysoftball" para reações de Diels-Alder, onde a reação é acelerada.¹⁰⁰ Outro sistema que vem ganhando certa atenção baseia-se na associação de calixarenos a centros metálicos simples ou múltiplos.¹⁰¹ Assim,

⁹⁴ a) Spindler, F.; Pugin, B.; Blaser, H. –U. Angew. Chem. Int. Ed. 1990, 29, 558.
b) Ng Cheong Chan, Y.; Osborn, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 9400. c) Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. Synlett 1995, 748.

⁹⁵ a) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7117. b) Kitamura, M.; Hsiao, Y.; Ohta, M.; Tsukamoto, M.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. J. Org. Chem. 1994, 59, 297.

⁹⁶ a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 7562. b) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 8952.

⁹⁷ Cho, B. T.; Chun, Y. S. Tetrahedron: Asymmetry **1992**, 3, 1583.

⁹⁸ Bolm, C.; Felder, M. Synlett **1994**, 655.

⁹⁹ a) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4916. b) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1466. c) Mao, J.; Baker, D. C. Org. Lett. 1999, 1, 841. d) James, B. R. Catal. Today 1997, 37, 209. e) Kobayashi, S.; Ishitani, H. Chem. Rev. 1999, 99, 1069. f) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. J. Org. Chem. 2004, 69, 1283.
¹⁰⁰ Kang, J.; Rebek, J. Jr. Nature 1997, 385, 50.

¹⁰¹ **a)** Asfari, Z.; Bohmer, V.; Harrowfield, J.; Vicens, J. *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, **2001**. **b)** Wieser, C.; Dieleman, C. B.; Matt, D. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 165, 93.

alguns sistemas biomiméticos interessantes foram propostos¹⁰², principalmente que possuem atividade hidrolítica¹⁰³, considerando que só alguns exemplos tratam da catálise de reações relevantes à síntese orgânica¹⁰⁴. Esses incluem a alilação enantiosseletiva de aldeídos catalisadas por zircônio-BINOL, a qual, é ativada por *p-tert*-butilcalix[4]areno¹⁰⁵, acoplamento redutivo de aldeídos e cetonas¹⁰⁶, epoxidação de álcoois alilícos¹⁰⁷ e alcenos¹⁰⁸, reação aldólica de Mukaiyama de aldeídos aromáticos com silil enol éteres¹⁰⁹, e a ciclotrimerização de alcinos¹¹⁰. Recentemente, foi descrito o emprego de complexos de calix[n]arenos/Ti(IV)¹¹¹,

¹⁰² **a)** Shinkai, S.; Mori, S.; Koreishi, H.; Tsubaki, T.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2409. **b)** Gutsche, C. D.; Alam, I. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4689.

¹⁰³ a) Cacciapaglia, R.; Casnati, A.; Mandolini, L.; Ungaro, R. J. Am. Chem. Soc.
1992, 114, 10956. b) Magrans, J. O.; Ortiz, A. R.; Molins, M. A.; Lebouille, P. H.
P.; Sánchez-Quesada, J.; Prados, P.; Pons, M.; Gago, F.; de-Mendoza, J. Angew.
Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1712. c) Molenveld, P.; Kapsabelis, S.; Engbersen,
J. F. J.; Reinhouldt, D. N. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 2948. d) Molenveld, P.;
Engbersen, J. F. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Reinhouldt, D. N. J. Am. Chem.
Soc. 1998, 120, 6726. e) Molenveld, P.; Engbersen, J. F. J.; Reinhouldt, D. N. J.

¹⁰⁴ a) Ozerov, O. V.; Rath, N. P.; Lapido, F. T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 223, 586. b) Capacchione, C.; Neri, P.; Proto, A. *Inorg. Chem. Commum.* **2003**, 6, 339.

¹⁰⁵ Casolari, S.; Cozzi, P. G.; Orioli, P.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. Chem. Commun. **1997**, 2113.

¹⁰⁶ Ozerov, O. V.; Brock, C. P.; Carr, S. D.; Ladipo, F. T. *Organometallics* **2000**, 19, 5016.

¹⁰⁷ Massa, A.; D'Ambrosi, A.; Proto, A.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1995.

¹⁰⁸ Notestein, J. M.; Iglesia, E.; Katz, A. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 16478.

¹⁰⁹ Norohashi, N.; Hattori, T.; Yokomakura, K.; Kabuto, C.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7769.

¹¹⁰ Lapido, F. T.; Sarveswaran, V.; Kingston, J. V.; Huyck, R. A.; Bylikin, S. Y.; Carr, S. D.; Watts, R.; Parkin, S. J. Organomet. Chem. **2004**, 689, 502.

¹¹¹ **a)** Soriente, A.; De Rosa, M.; Fruilo, M.; Lepore, L.; Gaeta, C.; Neri, P. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 816. **b)** Gaeta, C.; De Rosa, M.; Fruilo, M.; Soriente, A.; Neri, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2333.

formados "*in situ*", como catalisadores eficientes em reações aldólicas de dienos de Chan's¹¹² com benzaldeídos¹¹³.

Como estávamos interessados em reduções assimétricas, foram selecionados os compostos apresentados no **Esquema 4** (p. 100) que são intermediários da síntese de alguns produtos naturais, como descritos a seguir.

As iminas **19** e **21**^{\pm} são intermediárias da síntese da Arborescidina A e C^{99f}, respectivamente alcalóides isolados por Chbani e Pais, em 1993, do tunicato *Pseudodistoma arborescens* (**Esquema 4**, p. 100).¹¹⁴ A imina **23**^{\pm} foi obtida como um possível intermediário da síntese da Akagerina¹¹⁵ um alcalóide isolado do gênero Strychnos (**Esquema 4**, p. 100).¹¹⁶

A lactama 27, que é obtida após redução da imina 26 (Esquema 4, p. 100) e posterior acidificação, merece uma certa atenção, uma vez que ela é precursora para a síntese de vários alcalóides. A lactama 27 foi empregada na síntese da (\pm) -epi-allo-yohimbona por d'Angelo¹¹⁷ e na síntese da (\pm) -epi-diidrocorinantel também descrita por d'Angelo (Esquema 5, p. 101).¹¹⁸

¹¹⁴ Chbani, M.; Pais, M. J. Nat. Prod. **1993**, 56, 99.

¹¹² **a)** Chan, T. H.; Brownbridge, P. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1979**, 578. **b)** Brownbridge, P.; Chan, T. H.; Brook, M. A.; Kang, G. J. Can. J. Chem. **1983**, 61, 688.

¹¹³ Soriente, A.; Fruilo, M.; Gregoli, L.; Neri, P. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6195.

^{*} Os compostos **19**, **21** e **23** foram sintetizados pelo Dr. Leonardo Silva Santos durante seu doutoramento sob a orientação do Dr. Ronaldo Aloise Pilli e não serão apresentados nesta tese a síntese e nem os dados espectroscópicos dos mesmos.

¹¹⁵ Santos, L. S. Tese de Doutorado - Unicamp - **2003**.

¹¹⁶ a) Massiot, G.; Delaude, C. Em African Strychnos Alkaloids, Brossi, A. Ed., The Alkaloids **1988**, Academic Press, San Diego, p. 211. b) Brandt, V.; Tits, M.; Penelle, J.; Frédérich, M.; Angenot, L. *Phytochemistry* **2001**, 57, 653.

¹¹⁷ Gomez-Pardo, D.; d'Angelo, J. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6637.

¹¹⁸ Gomez-Pardo, D.; d'Angelo, J. Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 6633.



Esquema 4 - Estrutura das iminas, do sal derivado da papaverina, seus respectivos produtos de redução e alvos.

Ela ainda seria o intermediário final da síntese formal da Deplancheina feita por Ohsawa após interconversão no fosfato¹¹⁹ e na síntese do intermediário final do

¹¹⁹ Itoh, T.; Matsuya, Y.; Enomoto, Y.; Ohsawa, A. Heterocycles 2001, 55, 1165.

produto natural 1,2,3,4,6,7,12,12b-octaidroindolo[2,3-a]quinolizina (**Esquema** 5).¹²⁰



Esquema 5 - Possíveis aplicações da lactama 27 para a síntese de vários alcalóides.

A imina **29** (**Esquema 4**, p. 100) é o intermediário final da síntese do produto natural 1,2,3,4-tetraidro- β -carbolina, alcalóide isolado do *Elaeagnus angustifolia* (Elaeagnaceae) um composto com atividade anti-HIV apresentando IC₅₀ de 111,5 µg/mL.¹²¹

Já a redução do iodeto de N-metilpapaverina **31** (**Esquema 4**, p. 100) leva à laudanosina **32**. A laudanosina **32** encontra uma vasta gama de aplicações tais

¹²⁰ Chang, Meng-Yang; Chen, Shui-Tein; Chang, Nein-Chen *Heterocycles* **2003**, 60, 99.

¹²¹ Ishida. J.; Wang, Hui-Kang; Oyama, M.; Consetino, M. L.; Hu, Chang-Qi; Lee, Kuo-Hsiung *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 958.

como: bloqueadores do canal de sódio¹²², anestesia; bloqueador neuromuscular¹²³, etc.

Como o objetivo deste trabalho não é focado para a síntese, não discutiremos aqui a rota sintética, sendo apresentado na parte experimental somente os precursores e os correspondentes compostos 27, 30 e 32 (Esquema 4, p. 100), por se tratar de compostos sintetizados em nosso laboratório durante o meu doutoramento.

Finalmente, é importante salientar que para ocorrer a reação enantiosseletiva o reagente deverá atacar predominantemente o complexo quiral formado pelo calix[6]areno/amina quiral/imina pois a reação da imina livre resulta em racemato.

1.6.1 Reduções utilizando os hospedeiros quirais (2/4, 2/5 e 2/6) como seletores faciais

Primeiramente, empregamos os três hospedeiros quirais 2/4, 2/5 e 2/6 na redução da imina 19 (Tabela 7, p. 103). Um experimento controle utilizando somente 4 forneceu a lactama 20 em 82% de rendimento na sua forma racêmica (entrada 2, Tabela 7, p. 103). Os resultados da redução empregando os complexos 2/4/19 e 2/5/19 (entradas 1 e 3, Tabela 7, p. 103) mostraram-se bastante promissores, enquanto o complexo 2/6/19 apresentou resultados medíocres (entrada 4, Tabela 7, p. 103).

Neste ponto resolvemos empregar o hospedeiro 2/4 (por ter apresentado os melhores resultados na redução da imina 19, entrada 1, Tabela 7, p. 103) na redução das iminas 21, 23, 26, e 29. Para nossa decepção não alcançamos o mesmo

¹²² Seutin, V.; Marrion, N. V. Biophys. J. 2005, 88, 617A.

¹²³ Dhonneur, G.; Cerf, C.; Lagneau, F.; Mantz, J.; Gillotin, C.; Duvaldestin, P. *Anesthesia and Analgesia* **2001**, 93, 400.

nível de enantiosseletividade, chegando até mesmo a não observar seletividade facial nenhuma (**Esquema 6**, p. 104).

Tabela 7 - Resultados da redução da imina **19** com boroidreto de sódio variando os hospedeiros quirais[#]



Como os resultados da redução da imina 19 empregando o complexo 2/4 foram bastante promissores resolvemos investigar melhor este sistema, para tanto

[#] O preparo dos complexos para redução das iminas assim como o preparo dos complexos para estudos de RMN encontram-se descritos na parte experimental (p. 124).

utilizamos a RMN de ¹H. As amostras para os experimentos de ROESY 1D foram preparadas através de quantidade equimolar do hospedeiro quiral 2/4 e da imina 19 (1:1; CDCl₃; 25 °C; 15 mmol L⁻¹ cada).[#]



Esquema 6 - Iminas e os correspondentes produtos de redução.

Começamos por excitar seletivamente os hidrogênios H-1' e H-2' da amina 4 através dos quais observamos acoplamento dipolar com os hidrogênios H-3 e H-4 do calix[6]areno 2 (E 49 e E 50, p. 105). Os hidrogênios aromáticos de 4 não puderam ser avaliados devido a sobreposição dos sinais do mesmo com sinais da imina 19.



E 49 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; ¹5 mmol L⁻¹; 25 ^oC) da mistura equimolar **2/4/19**. Experimento de ROESY 1D.



E 50 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da mistura equimolar **2/4/19**. Experimento de ROESY 1D.



E 51 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da mistura equimolar 2/4/19. Experimento de ROESY 1D.



E 52 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da mistura equimolar **2/4/19**. Experimento de ROESY 1D.

Também quando excitamos seletivamente os hidrogênios da imina 19 especificamente H-12 e H-13 os mesmos apresentaram interações dipolares com os hidrogênios H-3 e H-4 do calix[6]areno 2 (E 51 e E 52). Não observamos nenhuma interação entre os hidrogênios aromáticos de **19** e **2**. Outro fato interessante é que não foi detectado nenhuma interação dipolar^{*} entre a amina **4** e a imina **19**.

Com os dados de incremento de rOe pudemos propor uma topologia para o complexo 2/4/19 em solução, topologia essa que deve ser a predominante em solução, pois trata-se de um sistema em equilíbrio dinâmico (Figura 21).



Figura 21 - Posições irradiadas de **4** e **19** e os respectivos incrementos de % rOe observados para os hidrogênios H-**3** e H-**4** do calix[6]areno **2**. Topologia proposta de acordo com os incrementos de rOe.

Buscando entender um pouco melhor o sistema, medimos o coeficiente de difusão das espécies puras (2, 4 e 19) e do complexo ternário 2/4/19 por HR-DOSY de ¹H. Como esperado, 4 difunde mais rápido que 19 e 2 respectivamente. Os

^{*} A ausência de nOe entre a amina 4 e a imina 19 não significa que não há interação entre eles. A presença de nOe é um dado conclusivo mas a ausência não é.

coeficientes de difusão em deuteroclorofórmio são de aproximadamente ($D_2 = 7,90$ x 10^{-10} m²s⁻¹, $D_4 = 19,4$ x 10^{-10} m²s⁻¹ e $D_{19} = 11,3$ x 10^{-10} m²s⁻¹, **E 99-E 101**, p. 165 e 166 em anexo). Já no complexo 2/4/19 o coeficiente de difusão de 2 ($D_2 = 7,8$ x 10^{-10} m²s⁻¹) praticamente permanece inalterado enquanto o coeficiente de difusão de 4 e 19 tornam-se mais lentos ($D_4 = 17,6$ x 10^{-10} m²s⁻¹ e $D_{19} = 10,2$ x 10^{-10} m²s⁻¹) indicando claramente uma associação entre a amina 4 e a imina 19 com o calix[6]areno 2 (**E 102**, p. 166 em anexo). Assim os coeficientes de difusão e as interações dipolares apóiam a interação entre as três moléculas.

Infelizmente, como esta parte do trabalho foi desenvolvida em **2002-2003** (fim do doutoramento do Dr. Leonardo Silva Santos, responsável pela síntese das iminas **19**, **21** e **23**, (**Esquema 4**, p. 100) nós ainda não tínhamos conhecimento do emprego do TMS como uma referência interna para a difusão, então estes dados de coeficiente de difusão apresentados acima não foram corrigidos, portando não podemos discutir qual a influência da imina **19** na flexibilidade conformacional do calix[6]areno **2**.

Com o intuito de aumentarmos a classe de compostos empregados na redução utilizamos o sal derivado da papaverina. A redução do iodeto de Nmetilpapaverina **31** com o complexo **2/4** leva a laudanosina **32** (**Esquema 4**, p. 100) em baixo excesso enantiomérico (**entrada 1**, **Tabela 8**, p. 109). Neste ponto em vez de variarmos a amina quiral como fizemos na redução das iminas resolvemos variar os calixarenos. Para tanto, empregamos os seguintes calixarenos: *p-tert*-butilcalix[6]areno **1**; calix[6]areno **2**; *p-tert*-butiltiacalix[4]areno **3** e calix[4]areno **18** (**Figura 20**, p. 92).

De acordo com a **Tabela 8** (p. 109) os resultados variaram de baixa eficiência para os complexos 2/4, 3/4 e 18/4 (entradas 1, 3 e 4) a alta eficiência para o complexo 1/4 (entrada 2) excesso acima de 90 %.

entradas	sais	hospedeiros quirais	rend. (%)	ee
1	31	calix[6]areno 2/amina 4	80	32,3
2	31	<i>p-tert</i> -butilcalix[6]areno 1/amina 4	75	> 90
3	31	<i>p-tert</i> -butiltiacalix[4]areno 3/amina 4	70	39,5
4	31	calix[4]areno 18/amina 4	82	9,0

Tabela 8 - Resultado da redução do Iodeto de N-metilpapaverina 31 comboroidreto de sódio variando os hospedeiros quirais

Neste ponto do trabalho começamos a não obter reprodutibilidade dos excessos enantioméricos outrora observados. Assim, começamos uma investigação de que fatores ou mudanças haviam sido realizadas que justificassem a não reprodutibilidade dos resultados. Após algumas análises verificamos que o *p-tert*-calix[6]areno estava sendo recuperado através de uma coluna de sílica gel após as reduções, enquanto o *p-tert*-calix[6]areno usado no início deste trabalho de redução era obtido da reação do *p-tert*-butilfenol, formaldeído em meio básico e uma simples recristalização em metanol:clorofórmio. Como existem inúmeros artigos na literatura que tratam da complexação de calixarenos com metais, uma das hipóteses sob investigação no momento é a participação de um metal complexado ao calixareno responsável pelos resultados obtidos.

1.6.2 Reduções utilizando ciclodextrinas como hospedeiro quiral

A procura por sistemas supramoleculares para a redução de iminas e sais derivados da papaverina que são o alvo desta parte do nosso trabalho, nos levou a uma pequena aventura pela química das ciclodextrinas (CDs). Na literatura encontram-se descritos alguns trabalhos empregando as CDs nas reduções de compostos carbonílicos.¹²⁴ Devido ao caráter hidrofóbico da cavidade interna das ciclodextrinas (CDs) e a capacidade de formar complexos de inclusão com moléculas orgânicas, alguns autores têm descrito o uso das CDs como nanoreatores para induzir regio- e enantiosseletividade em reações orgânicas realizadas em água. O tamanho molecular, a geometria, a ligação e o encaixe do substrato com as CDs são os responsáveis pela seletividade observada (**Figura 22**). A regiosseletividade pode ser alcançada em excelentes rendimentos quando uma parte da molécula hóspede é "protegida" pelas paredes da cavidade da CD de tal modo que o ataque do reagente seja seletivo dirigindo-se para a posição mais acessível.¹²⁵ Assim nós reportamos os melhores resultados da redução com β -CD[#] em água empregando NaBH₄ como agente redutor (**Esquema 7**, p. 111).



Figura 22 - Estruturas moleculares de ciclodextrinas.

¹²⁴ a) Fornasier, R.; Reniero, F.; Scrimin, P.; Tonellato, U. J. Org. Chem. 1985, 50, 3209. b) Kawajiri, Y.; Motohashi, N. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 1336.
c) Sakuraba, H.; Inomata, N.; Tanaka, Y. J. Org. Chem. 1984, 54, 3482.

¹²⁵ a) Breslow, R. Acc. Chem. Res. 1995, 28, 146. b) Wenz, G. Angew. Chem. Int. Ed. 1994, 33, 803.

[#] O preparo dos complexos β -CD/imina para a redução encontram-se descritos na parte experimental (p. 125).



ii. 0 °C, NaBH₄, 1h, e HCl (10%) e neutralização

Esquema 7 - Reduções de iminas e do sal derivado da papaverina com NaBH₄ na presença de β -CD.

Em todos os casos, a reação procedeu com bons rendimentos que variam de 70-90%, após tratamento da reação com HCl aquoso (10%), neutralização, extração com clorofórmio e filtração em sílica gel. O nível de enantiosseleção foi constantemente baixo (0-39% *ee*, **Esquema 7**, p. 111).

Para entendermos melhor a baixa seletividade na redução das iminas empregamos experimentos de ROESY 1D para tentarmos propor uma topologia para o complexo β -CD/19, a qual poderia nos dar indícios dos motivos da baixa seletividade observada (Esquema 7, p. 111).

As amostras para os experimentos de ROESY foram preparadas através de mistura equimolar de β -CD e **19** (15 mmol L⁻¹ cada). Estes complexos foram analisados em solução (D₂O; 0,6 mL; 25 °C) por técnicas de RMN unidimensionais (ROESY 1D).[#]

De acordo com os espectros e os incrementos de rOe observados, através da excitação seletiva dos hidrogênios aromáticos da imina **19** especificamente H-**4**, H-**5** e H-**7**, verificamos incrementos de rOe nos hidrogênios internos da cavidade da β -CD H-**3** e H-**5** (E **53**-E **55**, p. 113 e 114). Enquanto a excitação seletiva dos hidrogênios alifáticos da imina **19** não apresentaram incrementos de sinais relacionados a acoplamento dipolar com os hidrogênios da β -CD. Com estas informações sugerimos que a porção aromática da imina **19** esteja incluída dentro da cavidade da β -CD de acordo com a topologia proposta na **Figura 23** (p. 115) (não esquecendo, porém que a topologia proposta na **Figura 23** (p. 115) corresponde a uma das formas em solução, pois o sistema encontra-se num equilíbrio dinâmico rápido entre a forma livre e complexada para a escala de tempo da RMN de ¹H 499,885 MHz; 11,7 T; D₂O; 25 °C). De acordo com a topologia

[#] O preparo detalhado dos complexos para os estudos de RMN encontram-se descritos na parte experimental (p. 124).

proposta na **Figura 23** (p. 115) era esperado uma baixa seletividade facial devido a distância entre a cavidade quiral da β -CD e a ligação C=N que dá origem ao centro estereogênico após redução, o que realmente foi verificado na prática (30% *ee*, **Esquema 7**, p. 111).

Estamos cientes de que não só a topologia do complexo (por se tratar de um sistema em equilíbrio dinâmico) é responsável pela seletividade facial mas também outros fatores como porcentagem de população complexada, espécie ou complexo reativo, etc são fatores que influenciam a seletividade facial.



E 53 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; D₂O; δ_{H2O} 4,67; 15 mmol L⁻¹ cada; 25 °C) da mistura equimolar β -CD/19. Experimento de ROESY 1D.



E 54 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; D₂O; δ_{H2O} 4,67; 15 mmol L⁻¹ cada; 25 °C) da mistura equimolar β-CD/19. Experimento de ROESY 1D.



E 55 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; D₂O; δ_{H2O} 4,67; 15 mmol L⁻¹ cada; 25 °C) da mistura equimolar β-CD/19. Experimento de ROESY 1D.



Figura 23 - Posições excitadas da imina 19 e incrementos de % rOe observados para os hidrogênios H-3 e H-5 da β -CD. Topologia proposta para o complexo β -CD/19.

1.6.3 Conclusões

Estes resultados são incentivadores, pois representam uma nova metodologia para a redução enantiosseletiva de iminas. Além disto os hospedeiros quirais podem ser recuperados ao fim do experimento, assim como pode-se fazer modificações pela simples troca da amina ou do calixareno.

Fica claro que a versatilidade e as limitações dos hospedeiros quirais na redução enantiosseletiva de iminas e sais derivados da papaverina devem ser melhor investigados assim como a topologia do complexo que dá origem a quiralidade.¹²⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O TRABALHO

Ao final deste trabalho, conseguimos atingir nossos objetivos: desenvolvimento de um "hospedeiro quiral" por interações não covalentes que se

¹²⁶ Santos, L. S.; Fernandes, S. A.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 13, 2515.

mostrou muito interessante para fenômenos de reconhecimento quiral e como indutor de quiralidade em reduções assimétricas de iminas.

Estabelecemos uma correlação entre os dados de RMN de ¹H e os fenômenos de discriminação enantiomérica assim como os excessos enantioméricos nas reduções de iminas.

CAPÍTULO 4 PARTE EXPERIMENTAL

1.7 INSTRUMENTAÇÃO E CONDIÇÕES

1.7.1 Solventes e reagentes

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e/ou indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica. Sempre que necessário os reagentes e solventes foram submetidos aos métodos gerais de purificação, descritos na literatura.¹²⁷

1.7.2 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em pastilha de KBr, empregando-se um espectrofotômetro Perkin-Elmer 298 e 1660 FTIR. Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em 1601 cm-¹, de um filme de poliestireno, fornecido pelo fabricante.

1.7.3 Cromatografia gasosa conjugada com espectrometria de massas *(CG/EM)*

As análises por CG/EM foram realizadas em cromatográfo Hewlett Packard 6890B, acoplado a um detector seletivo de massas HP 5973-MSD, operando com uma fonte de elétrons com energia de ionização de 70 eV.

O cromatográfo é equipado com um injetor tipo split/splitless e com coluna capilar de sílica fundida do tipo J & W Scientific HP-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) e cuja fase fixa consiste de 5% de fenil metil silicone. O volume injetado das

¹²⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. - Purification of Laboratory Chemicals, 2th ed., Pergamon Press, New York, **1980**.
amostras, adequadamente diluídas foi 1 μ L e as condições empregadas foram: 80-290 °C, 15 °C min.⁻¹. Hélio de alta pureza foi empregado como gás de arraste, sob fluxo de 1,16 mL min.⁻¹ ("modo split"). As temperaturas do injetor e do detector foram 290 °C, para ambos. O espectrômetro de massas operou com velocidade de 0,77 scans.seg.⁻¹ na faixa de *m/z* 40-550.

1.7.4 Cromatografia em coluna (CC) e camada delgada (CCD)

As cromatografias ("flash") em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merck, com granulometria 70-230 mesh e gradientes de solventes purificados como eluentes. A relação entre a amostra e o adsorvente variou de 1:30 até 1:50, respectivamente. Os compostos foram eluídos das colunas com solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade. As frações coletadas foram controladas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas prontas de sílica sobre alumínio (Merck). A visualização dos compostos em CCD foi verificada por irradiação de luz ultravioleta (UV) no comprimento de onda de 254 e 365 nm, e por pulverização com revelador de terpenos (*p*-anisaldeído/H₂SO₄/HOAc (0,5:1,0:0,5), seguida de aquecimento. O controle de pureza das frações foi realizado através de CCD, sendo reunidas todas aquelas frações que apresentavam semelhanças.

1.7.5 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Todos os experimentos unidimensionais de RMN foram realizados em espectrômetros Varian INOVA-500 ($B_0 = 11,7$ T), operando a 499,885 MHz para ¹H e 125,695 MHz para ¹³C ou Gemini 300P-Varian ($B_0 = 7,05$ T), operando a 300,067 MHz para ¹H e 75,452 MHz para ¹³C. O espectrômetro Varian INOVA-500 ($B_0 = 11,7$ T), é equipado com sondas de 5 mm para detecção direta e indireta (ambas com acessórios de gradiente de campo lineares pulsados localizado na

coordenada z), pulso seletivo e estações de trabalho Sun para processamento de espectros via rede. Para desacoplamentos em faixa larga, foram utilizados trens de pulsos compostos (seqüências WALTZ e MLEV).¹²⁸

As amostras foram analisadas em tubos de ressonância de 5 mm de diâmetro. O sinal de deutério do solvente foi utilizado como trava.

Os experimentos unidimensionais foram adquiridos utilizando "*softwares*" padrões Varian sob condições típicas, como seguem. Os espectros foram processados nas estações de dados utilizando o programa *VNMR* do equipamento (Varian, *Inc*.).

1.7.6 TÉCNICAS UNIDIMENSIONAIS

$RMN de^{-1}H$

Os espectros de RMN de ¹H foram adquiridos com pulsos de 30° (duração do pulso: 2,5-4,0 μ s), janela espectral de 8 kHz (número de pontos 32 K), tempos de aquisição (at) e espera de reciclagem (d1) de 3,0 s e 1,0 s, respectivamente. Foram acumulados cerca de 32-64 transientes e a resolução digital do espectro de 0,5 Hz/ponto. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano 0,03% (TMS, 0,00 ppm) ou HOD (4,67 ppm). Os sinais obtidos foram caracterizados como: s = sinpleto, sl = sinpleto largo, d = dupleto, dl = dupleto largo, t = tripleto, q = quarteto, quint. = quinteto, sexteto, septeto, m = multipleto, dd = duplo dupleto, dt = duplo tripleto, dd = duplo tripleto

¹²⁸ a) Gunther, H. NMR Spectroscopy, Jonh Wiley & Sons: Chichester, 2ed. **1994**, cap. 6 e 10. b) Sanders, J. K. M.; Hunter, B. K. Modern NMR Spectroscopy - a Guide for Chemists, Oxford University Press: Oxford, 2ed. **1994**, cap. 4, 6 e 8. c) Brawn, S.; Kalinowski, H. -O.; Berger, S. 150 and more Basic NMR Experiments - a practical course, 2ed. **1998**, Wiley-VCH Verlag: Weinheim, cap.6, 10 e 12.

duplo duplo dupleto, ddt = duplo duplo tripleto. As constantes de acoplamento (*J*) foram citadas em Hz.

ROESY 1D

Os experimentos de ROESY $1D^{\#}$ foram obtidos subtraindo os FIDs aplicando uma seqüência de pulsos $180^{\circ}_{sel.}$ - $90^{\circ}_{n \ sel.}$ -trancagem de spin-FID, com tempo de mistura de 500 ms. Os pulsos seletivos foram gerados por um modulador de pulsos, o qual automaticamente atenuou a potência e a duração do pulso para obter a seletividade requerida. Os parâmetros e condições utilizados seguem abaixo: tempo de aquisição (at) = 3,0 s; largura de varredura (sw) = 4 KHz; número de transientes (nt) = 1024-2048; alargamento de linha (lb) = 3,0 Hz. Os valores do tempo de relaxação longitudinal (T_1) foram calculados e o valor do tempo de espera para reciclagem (d1) empregado foi de 3 x T_1 .

RMN de ${}^{13}C \{{}^{1}H\}$

Os espectros de RMN de ¹³C foram adquiridos com pulsos de 45° (duração do pulso: 4-6 μ s), empregando desacoplamento em faixa larga (seqüência de WALTZ), sob uma janela de 32 kHz, com um número de 64 k pontos (tempo de aquisição: 1-2 s) e tempo de espera para reciclagem (d1) de 2,0-3,0 s. Nestes experimentos foram acumulados entre 256 a 5000 transientes, com resolução digital de 1,0 Hz/ponto. Os deslocamentos químicos foram registrados em δ (ppm), tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, 0,00), CDCl₃ (77,00) e ou CCl₄ (96,0 ppm). Alguns espectros sofreram tratamento dos dados com funções exponenciais (alargamento de linha), ou gaussianas e/ou senosino antes do processamento, para melhorar a razão sinal/ruído ou a resolução, respectivamente.

[#] Esta seqüência de pulsos foi adaptada pelo Dr. Bruce Adans (*VARIAN Associates*) a partir do experimento de ROESY bidimensional.

RMN de ${}^{13}C \{ {}^{l}H \}$ (*DEPT*)

A diferenciação entre os carbonos metílicos, metilênicos, metínicos e carbonos não ligados a hidrogênios, foi estabelecida via a aquisição de espectros de DEPT (90° e 135°, onde CH₃ e CH = sinal positivo, CH₂ = sinal negativo e C_{quater} = ausente). Os parâmetros empregados na aquisição dos espectros de DEPT foram praticamente os mesmos de RMN de ¹³C, com exceção do número de transientes (nt = 128-1024). A resolução digital média foi de 1,0 Hz/ponto, para um número de dados de cerca de 30 k pontos.

1.7.7 TÉCNICAS BIDIMENSIONAIS

g-COSY

Os experimentos de g-COSY¹²⁹ foram adquiridos com uma seqüência de pulsos padrão 90°-90° e gradientes de campo pulsados. Os espectros foram obtidos sob janela espectral de 4 KHz, com um conjunto de pontos de 1K e 128 incrementos (FIDs). Foram adquiridos entre 16 e 32 transientes para cada bloco de 128 FIDs, com tempos de aquisição e espera para reciclagem de 0,1-0,2 e 1,0 s, respectivamente. Antes da transformada de Fourier, ambos domínios (F_1 e F_2) foram multiplicados por uma função seno sino e preenchidos com zeros para 1K, produzindo uma matriz quadrada de dados (1K x 1K). A transformada de Fourier foi aplicada e os dados transformados foram então simetrizados.

1.7.8 TÉCNICAS DE DIFUSÃO

Os coeficientes de difusão foram extraídos de uma série de espectros de ¹H como função da amplitude do gradiente, empregando a seqüência de pulsos GCSTESL. Em todas as análises foram utilizadas 25 diferentes amplitudes de gradiente de pulsos para cada experimento. As amplitudes dos gradientes variaram

¹²⁹ **a)** Hurd, R. E. J. Magn. Reson. **1990**, 87, 422. **b)** Kienlin, M.; Moonen, C. T. W.; Torn, A. J. Magn. Reson. **1991**, 93, 423.

entre 0,000685 e 0,003427 T m⁻¹, com uma diminuição na intensidade de ressonância de aproximadamente 80-90% nos gradientes de maior amplitude. Os experimentos foram realizados sob uma janela espectral média de 8 KHz (número de dados: 1 K pontos), com tempos de aquisição 3 s e todos os valores de reciclagem foram estimados através de medidas de T_1 (d1 = 3 a 5 x T_1). Foram adquiridos entre 8 e 32 transientes. As linhas de base de todos os espectros em cada experimento foram corrigidas antes do processamento dos dados. O programa de processamento de dados (macro DOSY no espectrômetro VARIAN) envolve a determinação da altura dos picos de todos os sinais previamente selecionados para a análise, onde cada pico apresenta um decaimento exponencial específico. Os coeficientes calculados para cada sinal selecionado foram listados, juntamente com os respectivos desvios padrão. O valor do coeficiente de difusão e do desvio padrão de cada espécie envolvida na análise foi dado através da média aritmética de todos os coeficientes da mesma espécie. Coeficientes com valores diferentes daqueles apresentados pela maioria de uma mesma espécie foram descartados.

1.7.9 Preparo das amostras

1.7.9.1 Complexos entre calixarenos e as aminas quirais

Os complexos entre calixarenos e as aminas quirais foram preparados solubilizando quantidades equimolares de calixareno e amina quiral (15 mmol L⁻¹ cada) em 0,6 a 1 mL de clorofórmio ou diclorometano e colocados sob agitação em frascos abertos por uma noite. Após este período houve a completa evaporação do solvente (clorofórmio ou diclorometano) e os complexos (calixareno/amina quiral) foram re-suspendidos em 0,6 mL de CDCl₃ ou CD₂Cl₂ e transferidos para tubos de ressonância de 5,0 mm e deixados em contato por uma hora antes das analises.

1.7.9.2 EXPERIMENTOS DE TITULAÇÃO *ESTEQUIOMETRIA*

Método de Job

As soluções a serem tituladas foram preparadas a partir de soluções estoques do hospedeiro (22,5 mmol L⁻¹) e dos hóspedes (22,5 mmol L⁻¹), diluindo-as através da variação contínua das concentrações das espécies, de tal forma que a soma das concentrações das mesmas se mantivesse constante ([hospedeiro] + [hóspede] = 15 mmol L⁻¹), conforme **Tabela 9** que segue:

Razão molar (mol L ⁻¹)	V _{hospedeiro (22,5 mM)} (mL)	$V_{hospede (22,5 mM)} (mL)$	V _{CDCl3} (mL)
15:0	0,0	0,40	0,20
12:3	0,08	0,32	0,20
10,5:4,5	0,12	0,28	0,20
9:6	0,16	0,24	0,20
7,5:7,5	0,20	0,20	0,20
6:9	0,24	0,16	0,20
4,5:10,5	0,28	0,12	0,20
3:12	0,32	0,08	0,20

Tabela 9 - Diluições para preparação das amostras para titulação

Após colocarmos em contato o hospedeiro e o hóspede e o volume ter sido completado para 0,6 mL os mesmos foram deixados em contato por uma noite antes da análise. Os espectros das amostras tituladas por RMN de ¹H foram referenciados com o padrão interno (TMS). Os valores de $\Delta\delta_{obs}$ de alguns sinais dos hóspedes foram correlacionados com as concentrações das espécies tituladas através de gráficos ($\Delta\delta_{obs}$ [hóspede]/([hospedeiro] + [hóspede]) *versus* [hóspede]/([hospedeiro] + [hóspede]).

1.7.9.3 Complexos ternários entre (calixareno/amina quiral) e sulfóxidos, ácidos carboxílicos ou iminas

Os complexos quirais entre calixarenos/aminas quirais foram obtidos como mencionados acima **7.1.9.1** (p. 122).

Aqui vale a pena ressaltar que é fundamental que o calixareno e a amina quiral devam ser deixados em contato por pelo menos 12 horas (uma noite) antes de serem aplicados para fenômenos de reconhecimento quiral e indução de quiralidade nas reduções.

Em seguida foi adicionado uma quantidade equimolar de sulfóxido, ácido e/ou imina (15 mmol L^{-1}) e transferidos para tubos de ressonância de 5,0 mm e após uma hora analisados.

1.7.9.4 Complexos entre ciclodextrinas e iminas

Os complexos entre ciclodextrina (CD) e imina foram preparados colocandose em contato quantidades equimolares de CD (15 mmol L^{-1}) e imina (15 mmol L^{-1}) e em seguida adicionado 0,6 mL de D₂O. Após 12 horas os complexos foram transferidos para tubos de RMN de 0,5 mm e analisados.

1.7.9.5 Método geral para redução mediada pelo complexo calixareno/amina quiral

Clorofórmio foi somado a uma quantidade equimolar de calixareno (15 mmol) e amina quiral (15 mmol) e agitados a temperatura ambiente por uma noite. A esta mistura foi adicionada uma quantidade equimolar de imina (15 mmol) e agitados por uma hora. Então a mistura foi submetida a 0 °C por auxílio de uma banho de gelo e após equilíbrio da temperatura foi adicionado NaBH₄ (15 mmol) e deixado reagir por uma hora com agitação magnética. Depois de acidificação com solução aquosa de HCl (10%) a mistura foi agitada por um período adicional de uma hora a temperatura ambiente. Em seguido, foi realizada a neutralização da mistura reacional, extração com diclorometano (3 x 10 mL), as frações orgânicas

foram combinadas e posterior adição de MgSO₄ para remoção da água residual. Posteriormente, foi realizada a filtração e o solvente foi removido com o auxílio de rotaevaporador e o material resultante foi filtrado em sílica usando CHCl₃/MeOH. Análises por RMN mostraram que estes compostos estavam livres de impurezas. Os excessos enantioméricos (*ee*%) foram determinados por CLAE empregando para tanto, uma coluna quiral (Welk-01) usando hexano:álcool iso-propílico (10-15%) com velocidade de fluxo de 1,0 mL min⁻¹. O λ_{max} foi medido em um equipamento Hewlett Packard para cada amostra.¹³⁰

1.7.9.6 Método geral para redução mediada por CD

Uma quantidade equimolar de imina (0,5 mmol) e trietilamina (0,5 mmol) foram somadas a uma suspensão de ciclodextrina seca (0,5 mmol) e 2,5 mL de uma solução de bicarbonato de sódio (0,2 mol L⁻¹) foram adicionadas. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante uma noite e após este período a mistura foi submetida a temperatura de 0 °C e NaBH₄ (0,5-3,5 mmol) foi adicionado e deixado reagir por uma hora sob agitação. Após este período foi adicionado uma solução de HCl (10%) e a reação foi agitada por mais uma hora. Em seguido, foi realizada a neutralização da mistura reacional, extração com diclorometano (3 x 10 mL), as frações orgânicas combinadas e posterior adição de MgSO₄ para remoção da água residual. Posteriormente, foi realizada a filtração e o solvente foi removido com o auxílio de rotaevaporador e o material resultante foi filtrado em sílica usando CHCl₃/MeOH. Análises por RMN mostraram que estes compostos estavam livres de impurezas. Os excessos enantioméricos (*ee*%) foram determinados por CLAE empregando para tanto, uma coluna quiral (Welk-01) usando hexano:álcool iso-

¹³⁰ Para maiores detalhes sobre as reduções e determinação dos excessos enantioméricos ver: **a**) Santos, L. S.; Fernandes, S. A.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. J. *Tetrahedron: Asymmetric* **2003**, 13, 2515. **b**) Santos, L. S. Tese de Doutorado - Unicamp - **2003**.

propílico (10-15%) com velocidade de fluxo de 1,0 mL min⁻¹. O λ_{max} foi medido em um equipamento Hewlett Packard para cada amostra.¹³⁰

1.8 DESCRIÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTA TESE

p-tert-butilcalix[6]areno 1



O *p-tert*-butilfenol (3,000 g, 0,02 mol), uma solução de formaldeído (37%) (4,1 mL, 0,055 mol) e hidróxido de potássio (0,45 g, 0,0068 mol) foram transferidos para um balão de duas bocas. O aquecimento (110-130 °C) e agitação são iniciados, e após 15 min um fluxo de nitrogênio foi inserido ao sistema reacional para a remoção da água, sendo mantido por duas horas a 110-130 °C. Com o progresso da reação, a solução originalmente clara (transparente) torna-se amarelo limão luminoso e, com a remoção da água, a mistura reacional muda para uma massa espessa amarelo dourado tornando-se uma goma consistente. Durante este período um pouco de espuma foi observado, e a mistura reacional se expandiu um pouco antes de voltar ao volume original. Após este período foi adicionado à mistura reacional xileno (200 mL) para dissolver a massa semi-sólida, dando uma solução amarela que imediatamente foi colocada sob refluxo. Depois de 30 min um

precipitado começou a se formar, e a cor da mistura reacional mudou de amarelo para laranja. O refluxo foi mantido por três horas, e após este período a manta de aquecimento foi removida, e a mistura deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada a frio através de um funil de Buchner e o precipitado foi lavado com xileno a frio dando um produto menos colorido. O material foi pulverizado, transferido para um erlenmeyer, dissolvido em 100 mL de clorofórmio (não foi completamente solúvel), e tratado com 25 mL de ácido clorídrico (1 mol L⁻ ¹). Após 10-15 min de agitação a solução tornou-se amarelo-alaranjada, a agitação foi mantida por mais 10 min, e então a mistura foi transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa lavada com 3 x 25 mL de clorofórmio e as frações orgânicas foram reunidas, e em seguida, foi adicionado sulfato de sódio para a remoção da água residual. O sulfato de sódio foi removido por filtração, a solução de clorofórmio foi concentrada para aproximadamente 60 mL por aquecimento e 60 mL de acetona quente foi adicionado à solução de clorofórmio fervente. A mistura foi deixada esfriar e filtrada dando 2,4 g (80%) do produto como um pó branco.

pf de 380-381 °C **lit.**⁴² 380-381 °C

Dados espectroscópicos:

IV (KBr) v (cm⁻¹); 3428, 3134, 2963, 1485, 1395, 1203, 873, 806, 744. <u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,29 (54H, s, H-6); 3,90 (12H, s, CH₂); 7,16 (12H, s, H-3); 10,42 (6H, s, OH).



E 56 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; $CDCl_3$; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) do *p-tert*-butilcalix[6]areno **1**.

Calix[6]areno 2



O *p-tert*-butilcalix[6]areno **1** (0,5000 g, 0,51 mmol), fenol (0,294 g, 3,13 mmol) e tolueno seco (6 mL) foram transferidos para um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida foi adicionado cloreto de alumínio (0,557 g, 4,17 mmol), e a mistura reacional foi mantida sob agitação por uma hora à

temperatura ambiente, tornando-se vermelho intenso com liberação de vapores de HCl.

Após este período, a reação foi interrompida por adição de 50 mL de água gelada, e a fase orgânica foi separada. O tolueno foi removido por evaporação, e o resíduo foi triturado em 30 mL de metanol dando um produto menos colorido. O material foi recristalizado em metanol-clorofórmio dando 0,246 g de um pó branco com 75 % de rendimento.

pf de 417-419 °C **lit.**⁸⁶ 417-418 °C

Dados espectroscópicos:

IV (KBr) v (cm⁻¹); 3157, 1590, 1465, 1398, 1261, 1245, 1207, 1156, 1081, 960, 904, 775, 754. <u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,89 (12H, sl, CH₂); 6,81 (6H, t, ³*J* = 7,6 Hz, H-4), 7,13 (12H, d, ³*J* = 7,6 Hz, H-3); 10,36 (6H, s, OH). <u>RMN de ¹³C</u> (125,696 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl3} 77,00): δ (atribuição); 32,17 (CH₂); 121,82 (C-4); 127,38 (C-2); 129,47 (C-3); 149,63 (C-1).



E 57 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; $CDCl_3$; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) do calix[6]areno **2**.



do calix[6]areno 2.

p-tert-butiltiacalix[4]areno 3



O *p-tert*-butilfenol (0,9849 g, 6,57 mmol), enxofre elementar S₈ (0,4200 g, 13,14 mmol), hidróxido de sódio (0,1353 g, 3,29 mmol) e tetraetileno glicol dimetil éter (0,5 mL) foram reunidos em um balão de duas bocas e colocados sob agitação

magnética em atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida gradualmente até 230 °C por um período de quatro horas e mantido nesta temperatura por mais três horas com remoção concomitante de H₂S com um fluxo de nitrogênio. O resultado é um produto vermelho escuro à temperatura ambiente. O mesmo foi diluído em tolueno-éter e, em seguida, foi adicionada uma solução de $0,5 \text{ mol } L^{-1}$ de ácido sulfúrico sob agitação.

A fase orgânica foi separada, concentrada sob vácuo e o resíduo reacional foi aplicado a uma coluna de sílica gel (hexano:clorofórmio, 2:3). O *p-tert*-butiltiacalix[4]areno foi obtido como um pó amarelo claro com 50 % de rendimento.

pf de 320-322 °C. lit.⁸⁷ 320-322 °C

Dados espectroscópicos:

IV (KBr) v (cm⁻¹); 3330, 3253, 2963, 2867, 1561, 1478, 1458, 1395, 1365, 1345, 1268, 1243, 1177, 891, 822, 754, 743, 552. <u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,22 (36H, s, H-6); 7,64 (8H, s, H-3); 9,60 (4H, s, OH).



E 59 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; $CDCl_3$; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) do *p-tert*butiltiacalix[4]areno **3**.

(S)-(-)-Feniletilamina 4



Dados espectroscópicos:

<u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,37 (3H, d, ³*J* = 6,7 Hz, H-2'); 1,55 (2H, sl, NH₂) 4,08 (1H, q, ³*J* = 6,7 Hz, H-1'), 7,20-7,35 (5H, m, H-2, 3 e 4).



E 60 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da (*S*)-(-)-feniletilamina **4**.

(S)-(-)-Naftiletilamina 5



Dados espectroscópicos:

<u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,56 (3H, d, ³*J* = 6,7 Hz, H-2'); 1,57 (2H, sl, NH₂); 4,97 (1H, q, ³*J* = 6,7 Hz, H-1'); 7,46-7,55 (3H, m, H-1, 6 e 7); 7,66 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-3); 7,75 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-4); 7,88 (1H, dd, ³*J* = 8,4 e ⁴*J* = 0,9 Hz, H-5); 8,14 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-8).



E 61 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da (*S*)-(-)-naftiletilamina **5**.

(R)-(+)-2-Aminobutanol 6



Dados espectroscópicos:

<u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00) δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 0,95 (3H, t, ³*J* = 7,6 Hz, CH₃); 1,28 (1H, dq, ²*J* = 21,1, ³*J* = 7,6, H-e); 1,47 (1H, dqd, ²*J* = 21,1, ³*J* = 7,6, ³*J* = 0,6 Hz, H-d); 2,75 (1H, m, H-c); 3,26 (1H, dd, ²*J* = 10,4 e ³*J* = 7,9 Hz, H-b); 3,59 (1H, dd, ²*J* = 10,4, ³*J* = 4,0 Hz, H-a).



E 62 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹; 25 °C) da (*R*)-(+)-2-aminobutanol **6**.

Síntese da 2,3,6,7,12,12b-hexaidro-1*H*-indol[2,3-a]quinolizin-4-ona (lactama 27)



Esquema 8 - Rota sintética para obtenção da lactama 27 na sua forma racêmica.

Amidoéster 25



Em um balão de fundo redondo de 5 mL adicionou-se anidrido glutárico (0,0926 g, 0,8125 mmol) e 1,0 mL de diclorometano seco. A esta solução adicionou-se triptamina (0,130 g, 0,8125 mmol), previamente dissolvida em 0,5 mL de diclorometano, deixando-se a mistura sob agitação magnética por uma hora, à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e adicionou-se 0,8 mL de metanol seco e SOCl₂ (0,0967 g, 0,8125 mmol, 0,059 mL) a 0 °C. Elevou-se a temperatura da mistura reacional a 25 °C deixando reagir por três

horas. Após este período, evaporaram-se os voláteis e submeteu-se o bruto reacional a purificação por cromatografia "flash" em sílica gel (AcOEt/EtOH/NH₄OH, 85:10:5). O produto foi obtido em 80% de rendimento na forma de um sólido avermelhado.

Dados espectroscópicos:

IV (**KBr**) v (**cm**⁻¹); 3366, 3325, 3057, 2949, 2851, 2501, 2475, 1716, 1628, 1538, 1463, 1440, 1383, 1311, 1262, 1198, 1177, 982, 890, 732, 641, 584, 552, 424. **<u>RMN de ¹H</u>** (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl3} 7,27): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,92 (2H, quint., ³*J* = 7,3 Hz, H-6'); 2,16 (2H, t, ³*J* = 7,3 Hz, H-5'); 2,33 (2H, t, ³*J* = 7,3 Hz, H-7'); 2,96 (2H, t, ³*J* = 7,0 Hz, H-1'); 3,59 (2H, q, ³*J* = 6,4 Hz, H-2'); 3,65 (3H, s, H-9'); 5,88 (1H, sl, H-3'); 7,00 (1H, sl, H-2); 7,11 (1H, td, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 0,6 Hz, H-5); 7,20 (1H, td, ³*J* = 8,2 Hz, H-4); 7,59 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-7); 8,52 (1H, sl, H-1). **<u>RMN de ¹³C</u>** (125,696 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl3} = 77,00): δ (atribuição); 20,80 (C-6'); 25,18 (C-1'); 32,97 (C-7'); 35,28 (C-5'); 39,77 (C-2'); 51,51 (C-9'); 111,29 (CH); 112,57 (C-3); 118,53 (C-6); 119,28 (C-4); 122,00 (C-5); 122,13 (C-2); 127,23 (C-3a); 136,39 (C-7a); 172,35 (C-8'); 173,60 (C-4'). **EM** (**IE 70 eV) m/z (%):** [288,33 calcd. para C₁₆H₁₈N₂O₂, M⁺]; 288 (11%); 257 (7%); 143 (100%); 130 (67%); 115 (8%); 103 (7%); 77 (8%); 55 (6%).



E 63 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl3} 7,27; 25 °C) do amidoéster **25**.









 $C_{16}H_{18}N_2O_2$ **MM** = 270,33

O sistema β -carbolínico **26** foi alcançado através da reação de Bischler-Napieralski¹³¹ que consistiu no tratamento do amidoéster **25** com POCl₃ em benzeno e refluxo. O amidoéster **25** (0,1005 g, 0,35 mmol) foi transferido para um balão de fundo redondo de 5 mL, adicionou-se 1,0 mL de benzeno seco e POCl₃ (0,0590 g, 0,39 mmol) e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida a refluxo por 40 min. Ao fim do período reacional, a mistura foi esfriada à temperatura ambiente

¹³¹ **a)** Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber.* **1893**, 26, 1903. Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. Reactions* **1951**, 6, 74.

e concentrada a vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel (AcOEt/EtOH/NH₄OH, 85:10:5). A imina **26** foi obtida em 81% de rendimento na forma de um sólido amarelo claro.

A estrutura **26** foi confirmada mediante a análise de seus espectros de RMN de ¹H e ¹³C. Através do espectro de RMN de ¹H verificou-se o desaparecimento do singleto largo associado à amida **25** em δ 5,88 e do H-2 em 7,00 (H-2, indólico). O espectro de RMN de ¹³C revelou a ausência do sinal referente a carbonila da amida, e o aparecimento de um novo sinal em δ 160,88 que foi atribuído ao carbono quaternário da ligação C=N (C-1).

Dados espectroscópicos:

<u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,00-2,05 (2H, m, H-2'); 2,48 (2H, tl, ³*J* = 6,4 Hz, H-1'); 2,69 (2H, tl, ³*J* = 7,9 Hz, H-3'); 2,87 (2H, t, ³*J* = 8,5 Hz, H-4); 3,7 (3H, s, H-5'); 3,87 (2H, tl, ³*J* = 8,5 Hz, H-3); 7,13 (1H, td, ³*J* = 8,2 Hz, ⁴*J* = 0,9 Hz, H-7); 7,26 (1H, td, ³*J* = 8,2 Hz, ⁴*J* = 0,9 Hz, H-6); 7,44 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-5); 7,57 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-8), 9,9 (1H, s, H-9). <u>**RMN de ¹³C**</u> (125,696 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl3} = 77,00): δ (atribuição); 19,26 (C-2'); 21,99 (C-4); 32,77 (C-3'); 34,80 (C-1'); 48,05 (C-3); 51,84 (C-5'); 112,21 (C-8); 116,64 (C-4a); 119,84 (C-7); 120,02 (C-5); 124,37 (C-6); 125,34 (C-9a); 128,42 (C-4b); 136,92 (C-8a); 160,88 (C-1); 174,96 (C-4').







da imina 26.







Em um balão de fundo redondo foram adicionados a imina **26** (0,0118 g, 0,044 mmol), clorofórmio e duas gotas de metanol e em seguida, adicionou-se boroidreto de sódio (0,0042 g, 0,011 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a redução foi acompanhada por CCD sendo interrompida com adição de uma solução de HCl (10%) e posterior neutralização da mistura com uma solução de bicarbonato de sódio. O produto foi extraído da fração aquosa com clorofórmio (três vezes de 5 mL), as frações orgânicas foram reunidas e, em seguida, adicionou-se sulfato de sódio para remoção da água residual. Em seguida, foi realizada a filtração e submissão da fase orgânica a vácuo para remoção do

solvente. A lactama 27 foi obtida em 98% de rendimento na forma de um sólido amarelo avermelhado.

pf 140-142 **lit.**¹²⁰ 140-141

Dados espectroscópicos:

IV (**KBr**) ν (**cm**⁻¹); 3455, 3223, 2926, 2856, 1609, 1471, 1440, 1409, 1347, 1326, 1301, 1268, 1234, 1038, 741, 636, 469. **<u>RMN de ¹H</u>** (499,885 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,74-2,00 (4H, m); 2,36-2,50 (2H, m); 2,56-2,64 (1H, m); 2,73-2,90 (3H, m); 4,78 (1H, m); 5,17 (1H, m, H-12b); 7,12 (1H, td, ³*J* = 7,7 e ⁴*J* = 0,8 Hz, H-9); 7,18 (1H, td, ³*J* = 7,7 e ⁴*J* = 1,2 Hz, H-10); 7,34 (1H, d, ³*J* = 8,4 Hz, H-11); 7,50 (1H, d, ³*J* = 7,7 Hz, H-8); 7,99 (1H, sl, H-12). **<u>RMN de ¹³C</u>** (125,696 MHz; CDCl₃): δ (atribuição); 19,36 (C-2); 20,99 (C-7); 29,08 (C-1); 32,37 (C-3); 40,23 (C-6); 54,42 (C-12b); 109,67 (C-7a); 110,93 (C-11); 118,42 (C-8); 119,87 (C-9); 122,19 (C-10); 126,93 (C-12a); 133,25 (C-7b); 136,25 (C-11a); 169,31 (C-4). **EM-AR** Encontrada 240,12626 [240,126263 calcd. para C₁₅H₁₆N₂O, M^{+•}]; 240,12626 (100%); 225,10269 (7%); 209,10908 (12%); 195,09363 (26%); 182,08636 (34%); 169,07563 (37%); 159,0697 (29%); 146,06108 (22%); 129,06061 (36%); 115,05530 (11%); 71,08684 (9%); 57,07176 (13%).



E 69 - Espectro de RMN de H (499,885 MHz; $CDCl_3$; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) da lactama 27.









Esquema 9- Rota sintética para obtenção do tetrahidroharmano 30 na sua forma racêmica.

N-[2-(3a,7a-diidro-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida 28



Em um balão de fundo redondo de 5 mL foram adicionados triptamina (0,4002 g, 2,5 mmol), cloreto de acetila $(0,2360 \text{ g}, 3,0 \text{ mmol}, 220 \mu\text{L})$ e duas gotas de trietilamina e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por duas horas, sendo observado a formação de um precipitado cinza. A mistura reacional foi levada ao rotaevaporador para remoção dos voláteis. O bruto reacional foi purificado cromatografia "flash" sílica por em gel (AcOEt/EtOH/NH₄OH, 85:10:5). O produto foi obtido em 90% de rendimento na forma de um sólido vermelho escuro.

Dados espectroscópicos:

IV (KBr) v (cm⁻¹); 425, 563, 605, 693, 741, 975, 992, 1039, 1245, 1340, 1362, 1382, 1414, 1450, 1685, 2928, 3016, 3263. <u>RMN de ¹H</u> (499,885 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,90 (3H, s, H-5'); 2,95 (2H, t, ³*J* = 6,7 Hz, H-1'); 3,57 (2H, q, ³*J* = 6,7 Hz, H-2'); 5,69 (1H, sl, H-3'); 7,00 (1H, d, ³*J* = 2,1 Hz, H-2); 7,11 (1H, td, ³*J* = 7,9 e ⁴*J* = 0,9 Hz, H-5); 7,19 (1H, td, ³*J* = 7,9 e ⁴*J* = 0,9 Hz, H-6); 7,36 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-7); 8,47 (1H, sl, H-1). <u>RMN de ¹³C</u> (125,696 MHz; CDCl₃; $\delta_{\text{CDCl3}} = 77,00$): δ (atribuição); 23,26 (C-5'); 25,16 (C-1'); 39,84 (C-2'); 111,30 (C-7); 112,70 (C-3); 118,56 (C-5); 119,34 (C-4); 122,06 (C-2); 122,10 (C-6); 127,27 (C-3a); 136,40 (C-7a); 170,32 (C-4').



E 72 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) da amida **28**.





1-metil-4,4b,8a,9-tetraidro-3*H*-β-carbolina 29



A amida **28** (0,290 g, 1,4 mmol) foi transferida para um balão de duas bocas de 10 mL, adicionaram-se 5,0 mL de benzeno seco, POCl₃ (0,242 g, 150 μ L) e em seguida a mistura reacional foi aquecida a refluxo por 40 min. Ao fim do período reacional, a mistura foi esfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. Após este período foi adicionado HCl (10%) e em seguida foi realizada uma extração líquido-líquido utilizando como fase orgânica acetato de etila. A fase aquosa foi transferida para um elenmeyer e colocado em contato com um banho de gelo. Após a temperatura da amostra entrar em equilíbrio com o banho de gelo, foi adicionada uma solução de carbonato de sódio até pH levemente básico.

Novamente foi realizada uma extração líquido-líquido com clorofórmio (três vezes). As frações orgânicas foram reunidas, sulfato de sódio foi adicionado para remoção de água residual e em seguida foi realizada a filtração para remoção da parte sólida. O clorofórmio foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi aplicado ao topo de uma coluna cromatográfica de sílica gel tendo como eluente uma mistura de acetato de etila:metanol:hidróxido de amônio (85:15:5). O produto foi obtido em 70 % de rendimento na forma de um sólido amarelo claro.

Dados espectroscópicos:

Dados comparados com a lit.¹³²

<u>RMN</u> de ¹H (300,067 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,38 (3H, s, CH₃); 2,88 (2H, tl, ³*J* = 8,4 Hz, H-4); 3,89 (2H, td, ³*J* = 8,4 e ⁵*J* = 1,1 Hz, H-3); 7,14 (1H, td, ³*J* = 8,1 Hz e ⁴*J* = 0,7 Hz, H-6); 7,26 (1H, td, ³*J* = 8,1 e ⁴*J* = 0,7 Hz, H-7); 7,39 (1H, dl, ³*J* = 8,1 Hz, H-8); 7,60 (1H, dl, ³*J* = 8,1 Hz, H-5); 9,38 (1H, sl, NH). <u>**RMN** de ¹³C</u> (125,696 MHz; CDCl₃): δ (atribuição); 19,48 (H-4); 22,11 (CH₃); 48,20 (H-3); 111,88 (C-8); 116,33 (C-4a); 119,92 (C-6); 120,12 (C-5); 124,26 (C-7); 125,37 (C-9a); 129,07 (C-4b); 136,63 (C-8a); 157,71 (C-1).

¹³² Coune, C. A.; Angenot, L. J. G.; Denoel, J. *Phytochemistry*, **1980**, 19, 2009.



E 75 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) da imina 29.





1-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1-H-β-carbolina 30



A imina **30** (0,010 g, 0,05 mmol) foi transferida para um balão de 5 mL, adicionou-se 2,0 mL de clorofórmio e em seguida foi adicionado boroidreto de sódio em excesso. A reação foi acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada em sílica gel utilizando como eluente acetato de etila:metanol: hidróxido de amônio (85:15:5). O produto foi obtido em 98% de rendimento na forma de um sólido amarelo claro.

Dados espectroscópicos:

<u>RMN de ¹H</u> (499,883 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 1,46 (3H, d, ³*J* = 6,7 Hz, CH₃); 1,80 (1H, sl, H-2); 2,88-2,83 (2H, m, H-4); 3,05 (1H, ddd, ²*J* = 13,1, ³*J* = 9,2, 5,2 Hz, H-3); 3,37 (1H, ddd, ²*J* = 13,1, ³*J* = 5,2 e 3,7 Hz, H-3); 4,19 (1H, qt, ³*J* = 6,7 e ⁴*J* = 2,0 Hz, H-1); 7,09 (1H, td, ³*J* = 7,3 e ⁴*J* = 0,9 Hz, H-7); 7,15 (1H, td, ³*J* = 7,3 e ⁴*J* = 0,9 Hz, H-6); 7,31 (1H, d, ³*J* = 7,3 Hz, H-5); 7,48 (1H, d, ³*J* = 7,3 Hz, H-8); 7,78 (1H, sl, H-9).



E 78 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) da amina

30.



Esquema 10 - Rota sintética para obtenção da laudanosina 32 na sua forma racêmica.

Iodeto de N-metilpapaverina 31



A papaverina (0,3301 g, 0,97 mmol) foi transferida para um balão de duas bocas conectado a um condensador de refluxo e então 15 mL de metanol e excesso de iodeto de metila foram adicionados. A mistura reacional permaneceu sob refluxo

e agitação constante por quatro horas. Após este período os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o bruto reacional foi recristalizado em metanol dando um sólido amarelo claro com 90 % de rendimento.

Dados espectroscópicos:

<u>RMN de ¹H</u> (300,067 MHz, CD₃OD; δ_{CH3OH} 3,30): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 3,80 (OCH₃); 3,86 (OCH₃); 4,03 (OCH₃); 4,16 (OCH₃); 4,54 (CH₃); 5,11 (CH₂); 6,24 (1H, dd, ³*J* = 8,2 ⁴*J* = 2,2 Hz, H-6'); 6,69 (1H, d, ³*J* = 8,2 Hz, H-5'); 7,03 (1H, d, ⁴*J* = 2,2 Hz, H-2'); 7,52 (1H, s, H-3 ou H-6); 7,69 (1H, s, H-3 ou H-6); 8,30 (1H, d, ³*J* = 6,6 Hz, H-2); 8,70 (1H, d, ³*J* = 6,6 Hz, H-1). **<u>RMN de ¹³C</u>** (75,452 MHz; CDCl₃): δ (atribuição); 35,31 (CH₂); 47,23 (CH₃); 55,87 (OCH₃); 56,39 (OCH₃); 56,87 (OCH₃); 104,84 (C-6); 106,45 (C-3); 111,53 (C-5'); 111,84 (C-2'); 119,23 (C-6'); 122,82 (C-2); 124,40 (C-8); 125,65 (C-1'); 135,80 (C-7); 135,95 (C-1); 148,30 (C-4'); 149,46 (C-3'); 153,11 (C-9); 154,56 (C-5); 157,11 (C-4).



E 79 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CD₃OD; δ_{CH3OH} 3,30; 25 °C) do iodeto de N-metilpapaverina **31**.


do iodeto de N-metilpapaverina 31.



Laudanosina 32



O iodeto de N-metilpapaverina (0,0100 g) foi transferido para um balão de fundo redondo e foram adicionados metanol ou clorofórmio (1 mL) e um excesso de boroidreto de sódio. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:acetato de etila, 7:3). Após o período reacional foi adicionada uma solução de HCl para eliminação do excesso de hidreto e, em seguida, o pH da solução foi modificado para levemente básico através da adição de uma solução de bicarbonato de sódio. Em seguida, foi realizada a extração líquido-líquido com acetato de etila (três vezes); as frações orgânicas foram reunidas, sulfato de sódio foi adicionado para a remoção da água residual e em seguida a mistura foi filtrada. O solvente foi eliminado por emprego de um rotaevaporador obtendo-se um sólido amarelo com 95 % de rendimento.

Dados espectroscópicos:

<u>RMN de ¹H</u> (499,883 MHz, CDCl₃; δ_{TMS} 0,00): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição); 2,55 (3H, s, NCH₃); 2,59 (1H, dt, ²*J* = 16,1 e ³*J* = 4,9 Hz, H-1' ax); 2,73-2,85 (3H, m, H-1' eq e 2H-4); 3,12-3,19 (2H, m, H-3); 3,58 (OCH₃); 3,69 (1H, dd, ³*J* = 7,3 e ⁴*J* = 2,4 Hz, H-1); 3,79; 3,83; 3,84; (3 x OCH₃); 6,05 (1H, s, H-8); 6,56 (1H, s, H-7'); 6,60 (1H, d, ⁴*J* = 2,0 Hz, H-4'); 6,64 (1H, dd, ³*J* = 8,3 e ⁴*J* = 2,0 Hz, H-3'); 6,77 (1H, d, ³*J* = 8,3 Hz, H-5).



E 82 - Espectro de RMN de ¹H (499,885 MHz; CDCl₃; δ_{TMS} 0,00; 25 °C) da laudanosina **32**.



E 83 – Expansões dos espectros de RMN de ¹H do calix[6]areno 2 (300,067 MHz, CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹). **a**) 0 °C, **b**) -10 °C, **c**) -15 °C, **d**) -20 °C, **e**) -30 °C, **f**) -40 °C, **g**) -50 °C e **h**) -95 °C.



E 84 - Expansões dos espectros de RMN de ¹H do calix[6]areno 2 (300,067 MHz, CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹). **a**) 0 °C, **b**) -10 °C, **c**) -15 °C, **d**) -20 °C, **e**) -30 °C, **f**) -40 °C, **g**) -50 °C e **h**) -95 °C.



E 85 – Espectros de RMN de ¹H do complexo 2/4 (300,067 MHz, CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹). **a**) -10 °C, **b**) -20 °C, **c**) -30 °C, **d**) -40 °C, **e**) -50 °C, **f**) -60 °C, **g**) -70 °C, **h**) -80 °C e **i**) -95 °C.



E 86 - Expansões dos espectros de RMN de ¹H do complexo 2/4 (300,067 MHz, CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹). **a**) -10 °C, **b**) -20 °C, **c**) -30 °C, **d**) -40 °C, **e**) -50 °C, **f**) -60 °C, **g**) -70 °C, **h**) -80 °C e **i**) -95 °C.



E 87 – Expansões dos espectros de RMN de ¹H do complexo 2/5 (300,067 MHz, CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; (15 mmol L⁻¹). **a**) -10 °C, **b**) -20 °C, **c**) -30 °C, **d**) -35 °C, **e**) -40 °C, **f**) -50 °C, **g**) -60 °C, **h**) -70 °C e **i**) -95 °C.



E 88 - Expansões dos espectros de RMN de ¹H do complexo 2/5 (300,067 MHz, CD_2Cl_2 ; δ_{TMS} 0,00; 15 mmol L⁻¹). **a**) -10 °C, **b**) -20 °C, **c**) -30 °C, **d**) -35 °C, **e**) -40 °C, **f**) -50 °C, **g**) -60 °C, **h**) -70 °C e **i**) -95 °C.



E 89 – Espectros de RMN de ¹H do complexo $2/4/(\pm)$ -7 A (300,067 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹). a) 20 °C, b) 10 °C, c) 0 °C, d) -10 °C, e) -20 °C, f) -30 °C, g) -40 °C, h) -50 °C e i) -64 °C.



E 90 – Expansões dos espectros de RMN de ¹H do complexo $2/4/(\pm)$ -7 A (300,067 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹). a) 20 °C, b) 10 °C, c) 0 °C, d) -10 °C, e) -20 °C, f) -30 °C, g) -40 °C, h) -50 °C e i) -64 °C.



E 91 - Espectros de RMN de ¹H do complexo $2/4/(\pm)$ -7 **B** (300,067 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹). **a**) 20 °C, **b**) 10 °C, **c**) 0 °C, **d**) -10 °C, **e**) -20 °C, **f**) -30 °C, **g**) -40 °C, **h**) -50 °C e **i**) -64 °C.



E 92 – Expansões dos espectros de RMN de ¹H do complexo 2/4/(±)-7 B (300,067 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹). **a)** 20 °C, **b)** 10 °C, **c)** 0 °C, **d)** -10 °C, **e)** -20 °C, **f)** -30 °C, **g)** -40 °C, **h)** -50 °C e **i)** -64 °C.



E 93 - Espectros de RMN de ¹H do complexo $2/4/(\pm)$ -7 A (300,067 MHz, CD₂Cl₂, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹). **a**) 0 °C, **b**) -10 °C, **c**) -20 °C, **d**) -30 °C, **e**) -40 °C, **f**) -50 °C, **g**) -60 °C, **h**) -70 °C e **i**) -95 °C.



E 94 - Espectros de RMN de ¹H do complexo $2/(\pm)$ -7 (300,067 MHz, CD₂Cl₂, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹). **a)** 10 °C, **b)** 0 °C, **c)** -10 °C, **d)** -20 °C, **e)** -30 °C, **f)** -60 °C, **g)** - 70 °C e **h)** -95 °C.

Sergio wiE/anina/celix/COCL34 discriminou ago14saE#7



E 95 - Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹ cada, 25 °C) do complexo **2/4/8**.



cada, 25 $^{\circ}$ C) do complexo 2/4/9.



E 97 - Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹ cada, 25 °C) do complexo **2/4/10**.



E 98 – Espectros de RMN de ¹H (499,885 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00, 15 mmol L⁻¹ cada, 25 °C) do complexo 2/4/11.



E 99- Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; $CDCl_3$; 15 mmol L⁻¹) do calix[6]areno **2**.



E 100 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; $CDCl_3$; 15 mmol L⁻¹) da feniletilamina **4**.



E 101 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; $CDCl_3$; 15 mmol L⁻¹) da imina **19**.



E 102 - Espectro de HR-DOSY (499,885 MHz; 25 °C; CDCl₃; 15 mmol L^{-1} cada) do complexo 2/4/19.