

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



**Recetores sintéticos baseados em *tren* para
reconhecimento de aniões**

Miguel Ângelo Vieira de Barros

Mestrado em Química
Especialização em Química

Dissertação orientada por:
Cristina Moiteiro
Sílvia Carvalho

2019

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à Fundação para a Ciência e Tecnologia e ao Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) que permitiram a realização do trabalho desenvolvido nesta tese através dos financiamentos FCT/MCTES, PTDC/QEQ-SUP/4283/2014, POCI-01-0145-FEDER-016895, Programa Operacional Regional Lisboa 2020 e UID/MULTI/0062/2019.

Obviamente gostaria de agradecer à minha orientadora Prof.^a Dra. Cristina Moiteiro por me ter aceite no laboratório e sempre ter dado apoio, partilhado conhecimento, encorajado, e ajudado mesmo quando quase não dispunha de tempo para tal. Além disso, obviamente gostaria de agradecer à Dra. Sílvia Carvalho e ao Paulo Vieira por toda a ajuda que me prestaram, muitas das vezes sem mesmo ter de pedir, por sempre me proporcionarem um bom ambiente no laboratório e por apontarem, sempre com paciência, os meus erros de modo a que não os voltasse a repetir no futuro.

Gostaria de agradecer também à Prof.^a Dra. Odete Cruz e Silva e à Bárbara Morgado, da Universidade de Aveiro, pela realização dos testes citotóxicos presentes nesta tese.

Agradeço também às Prof.as Dr.as Susana Santos, Amélia Pilar e Helena Gaspar, assim como todos os integrantes dos seus grupos de investigação, pelo empréstimo de materiais sempre que era necessário, assim como à Dra. Alexandra do Laboratório Nacional de Energia e Geologia. IP pela disponibilização do material necessário à realização da hidrogenação catalítica, assim como a ajuda prestada na realização destas.

Gostaria de agradecer ao Matisse Verstrepen por me ter ajudado a fazer uma parte do trabalho, especialmente na parte dos recetores tri-ureias baseados em triazina, pois sem esta ajuda não conseguira ter efetuar parte substancial do trabalho realizado.

Gostaria de agradecer também aos meus pais por suportarem todos os custos inerentes quer à realização desta tese, quer ao percurso até aqui necessário. Pois sem eles, certamente nunca conseguiria ter realizado este trabalho.

Por fim, com um contributo menos ou mais importante, gostaria de agradecer aos meus amigos e colegas de curso que se encontram em circunstâncias semelhantes e como tal sempre houve muito apoio mútuo. Como tal, gostaria especialmente de agradecer à Raquel Freire, Mónica Soeiro, Sara Júlio e Rafaela Freitas, que ao estarem também a trabalhar em laboratórios conhecem demasiado bem as problemáticas existentes nestes espaços.

Resumo

O trabalho realizado nesta tese foi desenvolvido no grupo de investigação de Biofísica Molecular do CQB, no âmbito do projeto da FCT, PTDC/QEQ-SUP/4283/2014. Este projeto tem como objetivo o desenvolvimento de uma biblioteca de compostos capazes de interatuar com aniões biologicamente relevantes e eficazes no transporte de cloreto através das membranas celulares.

No Capítulo 1, foi feita uma abordagem ao tema da química supramolecular e uma revisão da literatura sobre o desenvolvimento de vários recetores sintéticos contendo unidades (tio)ureia baseados em três plataformas distintas *tren*, 1,3,5-triazina e tetraazacalix[2]areno[2]triazina.

No Capítulo 2, ponto 2.1 encontra-se a síntese e caracterização de recetores baseados no tripodal *tren* **8** ligados através de unidades ureia, tiourea e amida a isómeros estruturais do 2', 3' e 4'-benzo[*b*]tiofeno. Assim, foram sintetizadas as tri-ureias, **35a** e **35b**, com um rendimento de 59 e 89 %, respetivamente, enquanto que a tri-ureia **35c** não foi obtida de forma pura. Os recetores tri-tioureas **36a** e **36b**, análogos de **35a** e **35b**, foram também sintetizados com um rendimento de 88 e 98 %, respetivamente. Variando o grupo de interação, foram ainda sintetizadas as tri-amidas **37a** e **37b**, derivados na posição 3' e 2'-benzo[*b*]tiofeno, com um rendimento de 45 e 44 %, respetivamente. No ponto 2.2, variou-se o esqueleto da plataforma central e foi explorada a síntese de recetores baseados na 1,3,5-triazina através de duas vias sintéticas distintas. Este tripodal foi conectado a espaçadores alifáticos os quais por sua vez se ligam, através de grupos ureias, a anéis aromáticos com diferentes substituintes (F e CF₃). Deste modo, resultaram as tri-ureias **44a** e **44b** com os substituinte Ar-F e Ar-CF₃, respetivamente, ambas com rendimento de 23 %. No ponto 2.3, o mesmo tipo de substituintes aromáticos com grupos electroattractores foi tentado introduzir nas unidades da plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina através de grupos ureias, utilizando uma metodologia previamente desenvolvida no laboratório. Assim, neste ponto encontra-se a síntese de alguns intermediários com unidades ureia, monómeros constituintes do macrociclo, tetraazacalix[2]areno[2]triazina, obtidos com sucesso, enquanto, a síntese dos produtos finais tetraazacalix[2]areno[2]triazina funcionalizados com unidades ureia não foi conseguida.

A afinidade dos recetores sintetizados foi avaliada através do método de titulação por ¹H NMR, em DMSO-*d*₆/0,5 % H₂O a 293 K, com diferentes aniões do tipo halogenetos e oxoaniões. No ponto 2.4 encontram-se apresentados os valores das constantes de associação, log*K*_a. Dos recetores avaliados, as tri-ureias **35a**, **35b** e tri-tioureas correspondentes **36a** e **36b**, derivados de *tren*, apresentam elevados valores de afinidade para o ião cloreto, com log*K*_a de 3,33; 3,73; 2,50 e 2,84, respetivamente. Enquanto que o derivado de 1,3,5-triazina **44a** apresenta uma fraca afinidade para o cloreto com log*K*_a de 1,46. As tri-amidas derivadas de *tren* **37a** e **37b** também apresentam baixos valores de log*K*_a com valores de <1 e 1,14, respetivamente. Constatou-se ainda, por comparação com a literatura, que os recetores **35a** e **35b** contêm valores de log*K*_a, para o anião cloreto, superior a recetores estruturalmente semelhantes. No ponto 2.5, testou-se a citotoxicidade dos recetores **35a**, **35b**, **36a** e **36b** em duas linhas celulares cancerígenas. Foi observado que recetores ureia são mais tóxicos que análogos tiourea e que a derivatização na posição 3' do benzo[*b*]tiofeno origina derivados mais tóxicos que na posição 4'.

No Capítulo 3 encontra-se as conclusões deste trabalho e no Capítulos 4 estão delineados os vários processos sintéticos, a caracterização estrutural dos produtos finais e intermediários assim como as condições experimentais referentes às titulações de ¹H NMR dos recetores com os aniões.

Palavras Chave: derivados de tri(2-aminoetil)amina (*tren*), derivados de triazina, reconhecimento aniónico, (tio)ureia, benzo[*b*]tiofeno

Abstract

The work performed in this dissertation was developed on the Molecular Biophysics of CQB research group under the scope of the FCT project, PTDC/QEQ-SUP/4283/2014. The aim of this project is to develop a library of various compounds capable of both interacting with, biologically relevant, anions and effective as well in the transport of chloride through cell membranes.

In Chapter 1, a brief approach about the topic of supramolecular chemistry and a literature review on the development of several synthetic receptors containing urea units based on three platforms with distinct flexibilities, namely *tren*, 1,3,5-triazine and azacalix[2]areno[2]triazine, can be found.

Proceeding to Chapter 2, 2.1 contains the synthesis and characterization of receptors based on the tripodal *tren* **8** connected by urea, thiourea and amide units to the structural isomers of the 2', 3' and 4'- benzo[*b*]thiophene. The tri-ureas **35a** and **35b** were synthesized with a yield of 59 and 89%, respectively, while the tri-urea **35c** was not obtained pure. The tri-thioureas **36a** and **36b** receptors, analogs of **35a** and **35b**, were synthesized with a yield of 88 and 98%, respectively. Varying the interaction group, the tri-amides **37a** and **37b**, derived in the position 3' and 2'- benzo[*b*]thiophene, were synthesized with a yield of 45 and 44%, respectively. In 2.2 the central platform changed to 1,3,5-triazine and the synthesis of different receptors, through two distinct synthetic pathways, were explored. This tripodal (1,3,5-triazine) was connected to aliphatic spacers which were binded through urea groups to aromatic rings with different substituents (F and CF₃). Thus, the tri-ureas **44a** and **44b** were produced with the substituent Ar-F and Ar-CF₃ respectively, both with a yield of 23%. In 2.3 the same type of aromatic substituents with electro attractor groups was introduced in the tetraazacalix[2]areno[2]triazine platform units through urea groups, using a methodology previously developed in the laboratory. The synthesis of some monomers constituting the macrocycle, tetraazacalix[2]areno[2] triazine were successful. However, the synthesis of the whole tetraazacalix[2]areno[2]triazine macrocycle functionalized with urea units was not achieved. In 2.4 the affinity of the synthesized receptors was evaluated through titrations by ¹H NMR, in DMSO-*d*₆/0,5% H₂O at 293 K, with different anions consisting in halogens and oxoanions. The *tren* based tri-ureas **35a** and **35b** and the corresponding tri-thioureas **36a** and **36b**, present high affinity values for the chloride ion, with log*K*_a of 3,33; 3,73; 2,50 and 2,84 respectively. Whereas the derivative of 1,3,5-triazine **44a** presents a weak affinity for the chloride with a log*K*_a of 1,46. The tri-amides, derived from *tren*, **37a** and **37b** also have low log*K*_a values of < 1 and 1,14, respectively. By comparison with the literature, is shown that receptors **35a** and **35b** contain values log*K*_a, for the chloride, superior than those obtained for structurally similar receptors. In 2.5, cytotoxicity of **35a**, **35b**, **37a** and **37b** receptors was tested in two cancerous cell lines. It was observed that urea receptors are more toxic than thiourea analogues and that derivatization in position 3' of benzo [*b*]thiophene originates derivatives more toxic than in position 4'.

In Chapter 3 is the conclusions of this work and on chapter 4 are outlined the various synthetic processes, the structural characterization of the final and intermediate products as well as the experimental conditions related to the titrations of ¹H NMR of the receptors with the anions.

Key Words: tris(2-aminoethyl)amine (*tren*) derivatives, triazine derivatives, anion recognition, (thio)urea, benzo[*b*]thiophene

Símbolos

δ	Desvio Químico
g	Gramas
mg	Miligramas
Hz	Hertz
$\tilde{\nu}$	Número de Onda
°C	Grau Celsius
K	Grau Kelvin
η	Rendimento
K_a	Constante de associação
K_1	Constante de associação do primeiro equilíbrio
K_2	Constante de associação do segundo equilíbrio
β_{12}	Constante de associação do processo contabilizando o primeiro e segundo equilíbrio
$\log K_a$	Logaritmo da constante de associação
$\log P$	Logaritmo do coeficiente de partição
$\Delta\delta$	Variação no desvio químico ($\delta_2 - \delta_1$)
mmol	Milimole
mL	Mililitro
M	Molaridade
h	Horas
ppm	Partes por milhão
EC ₅₀	Concentração necessária para se atingir 50 % do efeito máximo
(S)-	Configuração espacial (S)
(R)-	Configuração espacial (R)
J	Constante de acoplamento
$^3J_{H-H}$	Constante de acoplamento próton-próton a 3 ligações
$^3J_{F-H}$	Constante de acoplamento próton-flúor a 3 ligações
$^4J_{F-H}$	Constante de acoplamento próton-flúor a 4 ligações
$^2J_{C-F}$	Constante de acoplamento carbono-flúor a 2 ligações
$^3J_{C-F}$	Constante de acoplamento carbono-flúor a 3 ligações
$^4J_{C-F}$	Constante de acoplamento carbono-flúor a 4 ligações

Abreviaturas

A

a.i.	Atmosfera inerte
AcOEt	Acetato de etilo
Acetona- d_6	Acetona deuterada
AO	Ácido oleico

B

Br ⁻	Anião brometo
Boc	Oxicarbonilo de <i>terc</i> -butilo
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo

C

¹³ C NMR	<i>Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance</i>
¹³ C NMR APT	<i>Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Attached Proton Test</i>
COSY	<i>Proton Proton Correlation Spectroscopy</i>
Cl ⁻	Anião cloreto

D

d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DBU	1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-ene
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DCM	Diclorometano

E

eq	Equivalentes
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization – Mass Spectrometry</i>
EDC.HCl	Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiámid

F

FC	Fibrose Cística
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
F ⁻	Anião fluoreto
FCT	Fundação para a Ciência e Tecnologia

G

Gra	Gramicidina
-----	-------------

H

¹ H NMR	<i>Proton Nuclear Magnetic Resonance</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
H ₂ PO ₄ ⁻	Anião dihidrogenofosfato
HSO ₄ ⁻	Anião hidrogenossulfato
HCO ₃ ⁻	Anião hidrogenocarbonato
HAsO ₄ ²⁻	Anião hidrogenoarseniato

I

I ⁻	Anião iodeto
ITC	Calorimetria de titulação isotérmica
IC ₅₀ (48 h)	Concentração necessária para matar metade da população em 48 h

M

m/z	Razão massa/carga
-----	-------------------

m	Multiplete
MeOH	Metanol
N	
NO_3^-	Anião nitrato
Na^+	Catião sódio
N_3^-	Anião azida
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
P	
PO_4^{3-}	Anião fosfato
PF_6^-	Anião hexafluorofosfato
Pd/C (etileno 10 %)	Catalisador Paládio em carvão ativado com 10 % etileno
Q	
q	Quarteto
S	
s	Singuleto
sl	Singuleto alargado
SO_4^{2-}	Anião sulfato
SCN^-	Anião tiocianato
SO_4^{2-}	Anião Sulfato
T	
t	Triplete
TCP	1,1'-Tiocarbonildi-2,2'-piridona
THF	Tetra-hidrofurano
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamónio

<i>tren</i>	tri(2-Aminoetil)amina
TLC	Cromatografia em camada fina (do inglês “ <i>Thin Layer Chromatography</i> ”)
TMS	Tetrametilsilano
U	
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Interações hóspede-hospedeiro: a base da química supramolecular.....	2
1.2. A versatilidade das (tio)ureias: desde unidades centrais até à inserção em macrociclos.....	3
1.2.1. (Tio)Ureias derivadas de <i>tren</i> e de ácido cianúrico.....	3
1.2.2. Nova classe de calixarenos funcionalizados com ureias.....	12
1.3. Titulações ¹ H NMR e a obtenção da constante de associação.....	16
2. Discussão e apresentação de resultados.....	19
2.1. Derivados de <i>tren</i> 8.....	20
2.2. Derivados de triazina.....	27
2.2.1. Via Sintética A.....	27
2.2.2. Via Sintética B.....	29
2.3. Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina.....	31
2.3.1 Funcionalização nos anéis benzénicos.....	31
2.3.2. Funcionalização dos anéis de triazina.....	37
2.4. Determinação da constante de associação (K_a).....	39
2.5. Avaliação da citotoxicidade das ureias 35a e 35b e tioureias 36a e 36b.....	44
3. Conclusão.....	45
4. Parte Experimental.....	48
5. Referências.....	73
Anexos.....	79

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 Valores de lipofilia ($\log P$), constante de associação (K_a) para Cl^- e SO_4^{2-} e transporte (EC_{50}) de cloreto na presença do iónoforo natural gramicidina (Gra), por ação de transporte do par $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ e na presença de ácido oleico (AO) para os vários derivados das tri-(tio)ureia 10 e 11	7
Tabela 1.2 Valores de constante de associação (K_a) para Cl^- e HCO_3^- e de transporte (EC_{50}) de Cl^- na presença do iónoforo natural gramicidina (Gra) e na presença de ácido oleico (AO) para as várias tri-tioureas derivadas de <i>tren</i> 12 e 13	8
Tabela 2.1 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos recetores 35a a 35c , em $\text{DMSO-}d_6$	23
Tabela 2.2 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos recetores 36a e 36b , em $\text{DMSO-}d_6$	25
Tabela 2.3 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos recetores 37a e 37b , em $\text{DMSO-}d_6$	26
Tabela 2.4 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do recetor tri-ureia 44a , em $\text{DMSO-}d_6$	29
Tabela 2.5 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos intermediários 48a e 48b , em $\text{DMSO-}d_6$	30
Tabela 2.6 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do recetor 44b , em $\text{DMSO-}d_6$	31
Tabela 2.7 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR das ureias 52a e 52c , em $\text{DMSO-}d_6$, e da ureia 52b em Acetona- d_6	33
Tabela 2.8 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos monómeros 53a e 53c , em $\text{DMSO-}d_6$, e do monómero 53b em Acetona- d_6	34
Tabela 2.9 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do composto 54 , em $\text{DMSO-}d_6$	35
Tabela 2.10 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do composto 55 , em $\text{DMSO-}d_6$	36
Tabela 2.11 Caracterização por ^1H NMR das di-aminas 56b e 56c e do trímero 57c , em $\text{DMSO-}d_6$	37
Tabela 2.12 Valores das constantes de associação obtidas, em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K, em unidades de $\log K_a$, para a interação dos vários recetores sintetizados com cloreto, brometo e oxoaniões (10 % incerteza).....	40
Tabela 2.13 Constantes de associação com cloreto obtidas para a interação com cloreto dos derivados sintetizados e de derivados semelhantes (baseados em <i>tren</i>) reportados na literatura, ordenados por ordem decrescente de $\log K_a$	43
Tabela 2.14 Valores de IC_{50} (48h) obtidos para as ureias 35a e 35b e tioureas 36a e 36b avaliadas com as linhas celulares HeLa e A549.....	44
Tabela 4.1 Condições reacionais experimentais, quantidades de reagentes, tempo reacional e produto resultante na tentativa de síntese de 46	57

Tabela 4.2 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional, temperatura utilizados para a síntese do monómero 53a , assim como o rendimento obtido	63
Tabela 4.3 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional, temperatura utilizados para a tentativa de síntese do monómero 53b , assim como o rendimento obtido em cada tentativa	64
Tabela 4.4 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional, temperatura utilizados para a tentativa de síntese do monómero 53c , assim como o rendimento obtido em cada tentativa.....	65
Tabela 4.5 Quantidades de reagents, solvente e tempo reacional utilizados para a tentativa de síntese do éster 54 , assim como o rendimento obtido em cada tentativa	66
Tabela 4.6 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional e temperatura utilizados para a tentativa de síntese do éster 55 , assim como o rendimento obtido em cada tentativa.....	67
Tabela 4.7 Quantidades de reagentes utilizados para a tentativa de síntese do composto 57c , assim como o rendimento obtido em cada tentativa	70
Tabela 4.8 Quantidades de reagentes utilizados para a tentativa de síntese de 60a , assim como o rendimento obtido em cada tentativa	71
Tabela 4.9 Quantidades de reagentes e solvente utilizados para a tentativa de síntese de 62 , assim como o rendimento obtido em cada tentativa	71

Índice de Figuras

Figura 1.1 Éter coroa 1 sintetizado acidentalmente por <i>C. Pedersen</i> em 1967, que viria a abrir portas ao desenvolvimento da química supramolecular. ^[4]	2
Figura 1.2 Macrobiciclos 2 sintetizados por <i>Park</i> e <i>Simmons</i> que viriam a dar início ao desenvolvimento de moléculas para interação aniónica. ^[6]	2
Figura 1.3 Ilustração esquemática da interação de hidrogénio N—H da (tio)ureia com um anião esférico. X=O, S. ^[11]	3
Figura 1.4 Primeiras di-arilureias sintéticas para interação aniónica, reportadas por <i>Etter et al.</i> em 1990. ^[14]	3
Figura 1.5 Esquematização da mudança de conformação da bi-ureia 4 reportada por <i>Wenzebertg et al.</i> , dependente do comprimento de onda aplicado. ^[15]	4
Figura 1.6 (a) Exemplo de recetor ou molécula pequena contendo a ureia como unidade central (b) Exemplo de recetor em que a bi-ureia está conectada a uma plataforma central de antraceno. ^[8,11]	4
Figura 1.7 Estruturas gerais de tri-ureias derivadas de tri(1,3,5-metil-2,4,6-etilbenzeno)amina e <i>tren</i> , assim como as aminas de partida 7 e 8 , respetivamente. ^[28,29]	5
Figura 1.8 Recetores tri-(tio)ureia 9a a 9c baseados em <i>tren</i> . ^[34]	5
Figura 1.9 Tri-ureias 10a a 10e e tri-tioureias 11a a 11e derivadas de <i>tren</i> reportadas em 2011 e reavaliadas em 2018 para o transporte transmembranar de cloreto. ^[38,39]	7
Figura 1.10 Tri-tioureias alifáticas 12a a 12e e macrociclo com bi-tioureias alifáticas 13 , baseadas em <i>tren</i> . ^[42]	8
Figura 1.11 Recetor derivado de <i>tren</i> substituído com tri-ureia-pentafluorofenilo 14 capaz de encapsular HAsO_4^{2-} . ^[43]	9
Figura 1.12 Derivado de <i>tren</i> substituído com hexa-ureias 15 capaz de encapsular CO_2 atmosférico. ^[46]	9
Figura 1.13 Estrutura da 1,3,5-triazina. ^[48]	10
Figura 1.14 Exemplos de compostos mono, di, e tri-ureias em que se faz uso da plataforma 1,3,5-triazina. ^[48,49,51]	10
Figura 1.15 Estrutura do ácido cianúrico 20 . ^[52]	11
Figura 1.16 Tri-ureias 21 baseadas em ácido cianúrico, contendo cadeias em C_4 substituídas, com flexibilidade variável. ^[53]	11
Figura 1.17 Tri(tio)ureias 22 e 23 baseadas em ácido cianúrico, contendo unidades pentafluorofenilo. ^[52,54]	12

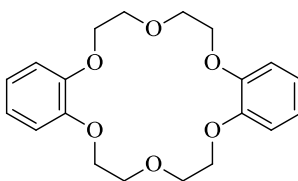
Figura 1.18 Estrutura geral de um calix[4]areno em que os grupos R podem ser grupos alquilos ou arilos. ^[58]	12
Figura 1.19 Dois dos calixarenos reportados por <i>Reinhdout et al.</i> funcionalizados com unidades ureia quer no bordo superior do cálix 24 quer no bordo inferior 25 . ^[61,62]	13
Figura 1.20 Primeiros azacalixarenos (26) e oxacalixarenos (27) reportados nos anos 60. ^[64,65]	13
Figura 1.21 Heterocalixaromático reportado por <i>Wang et al.</i> , contendo duas unidades 1,3,5-triazina capazes de efetuarem interações com aniões mesmo na ausência de derivatizações adicionais. ^[70]	14
Figura 1.22 Conformação adquirida predominantemente pelos heterocalixaromáticos, exemplificado no macrociclo 28 . ^[70,71]	14
Figura 1.23 Oxacalixarenos funcionalizados com unidades ureia reportados por <i>Parisi et al.</i> ^[72]	15
Figura 1.24 Heterocalixaromáticos 31a a 31f , funcionalizados com unidades (tio)ureia reportados por <i>Dehaen et al.</i> ^[73]	15
Figura 1.25 Heterocalixaromático 32 contendo bi-ureias e centros quirais com o intuito de discriminação quiral. ^[74]	16
Figura 1.26 Recetor macrocíclico derivado de pirrole 33 , utilizado no trabalho conjunto de <i>Sessler et al.</i> , <i>Schmidtchen et al.</i> e <i>Gale et al.</i> ^[76]	17
Figura 2.1 Estruturas das plataformas <i>tren</i> 8 e 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina 34 , utilizados para sintetizar os vários recetores.....	20
Figura 2.2 Recetores tri-ureia 35a a 35c , tri-tioureia 36a e 36b e tri-amida 37a e 37b derivados de <i>tren</i> sintetizados.....	21
Figura 2.3 Esquema de síntese das tri-ureias 35a a 35c	22
Figura 2.4 Esquema de síntese das tri-tioureias 36a e 36b	24
Figura 2.5 Esquema da via sintética utilizada para a síntese das tri-amidas 37a e 37b	26
Figura 2.6 Recetores sintetizados baseados em 1,3,5-triazina.....	27
Figura 2.7 Recetores baseados em 1,3,5-triazina que tiveram a sua síntese tentada mas sem sucesso..	27
Figura 2.8 Esquema reacional para a síntese do derivado de triazina 44a e tentativa de obtenção dos derivados 44c e 44d	28
Figura 2.9 Esquema reacional para a obtenção do composto 44b	29
Figura 2.10 Estruturas gerais de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com substituintes nos anéis benzénicos (esquerda) e nos anéis de triazina (direita), onde R corresponde a unidades contendo unidades ureia. 31	
Figura 2.11 Esquemáticação das vias usadas na funcionalização dos anéis benzénicos com unidades ureia.	32

Figura 2.12 a) Estrutura do carbamato 59 b) Ampliação da zona aromática observada no espectro de ^1H NMR, em $\text{DMSO-}d_6$, onde se verifica a existência de 2 conjuntos de prótons aromáticos distintos correspondentes aos dois anéis aromáticos de 59	35
Figura 2.13 Esquemática das várias substituições do cloreto cianúrico 34 dependente das condições reacionais empregues, em que R_1 , R_2 e R_3 corresponde a unidades contendo grupos capazes de efetuarem ataques nucleófilos.....	37
Figura 2.14 Esquema reacional para a obtenção dos compostos 62a e 62b	38
Figura 2.15 Esquema reacional para a obtenção do composto 62 mas contrariamente obteve-se o composto 63	38
Figura 2.16 Esquema reacional para a obtenção do composto 65	39
Figura 2.17 Recetores sintetizados cuja afinidade com o anião cloreto foi avaliada através de titulações por ^1H NMR.	40
Figura 2.18 Sobreposição dos vários espectros obtidos ao longo da adição de vários equivalentes de cloreto à tri-ureia 35b provocando os deslocamentos dos desvios químicos dos prótons da ureia N-H e do próton na posição C-H-4'.	41
Figura 2.19 Curva isotérmica da variação dos desvios químicos dos N-H das ureias e o C-H na posição 4' do recetor 35b , em função dos eq. de cloreto adicionados.....	41
Figura 2.20 a) Espectro ROESY do recetor 35a , em $\text{DMSO-}d_6$ a 293 K na presença de cloreto, onde está destacado o pico da interação entre o NH aromático da ureia e o CH na posição 3'. b) proposta da estrutura adquirida pelo recetor 35a para a interação com cloreto. c) Espectro NOESY do recetor 35b , em $\text{DMSO-}d_6$ a 293 K na presença de cloreto, onde está destacado o pico da interação entre o NH aromático da ureia e o CH na posição 4'. b) proposta da estrutura adquirida pelo recetor 35b para a interação com cloreto.....	42

1. Introdução

1.1. Interações hóspede-hospedeiro: a base da química supramolecular

Apesar da química supramolecular poder por vezes parecer conter um papel secundário, ou estar na sombra de outras áreas da ciência, na realidade, esta é indispensável a uma variedade de domínios da atualidade. Catálise, desenvolvimento de novos fármacos, biomedicina, sensores óticos, extração de catiões metálicos de soluções aquosas para posterior redução e obtenção de metais raros, são algumas das aplicações, da química supramolecular, entre muitas outras.^[1-3] No entanto, para se compreender como a química supramolecular se iniciou é necessário recuar até 1967 quando *Charles Pedersen*^[4,5] pretendia efetuar a síntese de um ligando bi-dentado para a coordenação com vanádio, mas ao invés obteve um produto secundário inesperado, o qual, veio mais tarde a confirmar-se ser o éter coroa **1** (Figura 1.1). *C. Pedersen* verificou que este composto **1** era capaz de aumentar a solubilidade de sais de sódio e potássio em soluções de solventes orgânicos e atribuiu tal propriedade à cavidade central coordenar o catião metálico através de interações electrostáticas promovidas pelo momento dipolar dos seis oxigénios colocados simetricamente em forma anelar.



1

Figura 1.1 Éter coroa **1** sintetizado acidentalmente por *C. Pedersen* em 1967, que viria a abrir portas ao desenvolvimento da química supramolecular.^[4]

Embora o recetor **1** tenha sido efetivamente o primeiro composto, capaz de interatuar com catiões, a ser reportado, vários outros trabalhos paralelos estavam em curso na década de 60. O estudo com recetores capazes de efetuarem interações com iões foi tão importante que valeu mesmo um prémio nobel conjunto a *Charles Pedersen*, *Jean-Marie Lehn* e *Donald Cram* pelos seus trabalhos com várias moléculas como os éteres coroa e criptanos.

Apesar da química supramolecular ter-se iniciado com o estudo de interações entre recetores e catiões, não passou muito tempo até que a comunidade científica virasse a sua atenção para a interação com aniões e moléculas neutras.^[6] Também em 1967, *Park* e *Simmons*^[7] reportaram a existência de uma interação entre o anião cloreto e os macrobiciclos **2** (Figura 1.2), dando assim início ao que viria a ser conhecido como interação aniónica.

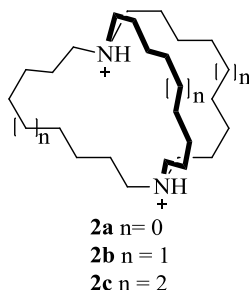


Figura 1.2 Macrobiciclos **2** sintetizados por *Park* e *Simmons* que viriam a dar início ao desenvolvimento de moléculas para interação aniónica.^[6]

Na realidade, a interação recetor-aniões ainda hoje é de extrema relevância uma vez que este tipo de interação tem aplicações quer a nível ambiental, sendo exemplo a remoção de aniões específicos de

matrizes aquosas, quer a nível medicinal, como a mediação do transporte aniónico através de membranas celulares.^[8]

Para que a interação recetor-anião seja eficaz é necessário a formação de um complexo supramolecular que é mantido estável através das mais variadas interações não covalentes, *i.e.*, interações electrostáticas, pontes de hidrogénio, interações π - π , π -anião, interações hidrofóbicas, interações de halogénio, entre outras.^[6] No entanto a interação aniónica pode ser afetada pelos mais variados parâmetros, alguns dos quais ainda não dominados. Entre os vários parâmetros que afetam esta interação estão presentes as gamas específicas de pH à qual os aniões se encontram na forma aniónica, especialmente relevantes para oxa-aniões, a basicidade dos vários aniões, a geometria que pode variar desde esférica (F^- , Cl^- , Br^- , I^-), linear (SCN^- e N_3^-), planar trigonal (NO_3^-), tetraédrica (SO_4^{2-} e PO_4^{3-}), octaédrica (PF_6^-), entre outras geometrias mais complexas, assim como a estabilização por solvatação.^[9,10] Assim, para que a formação do complexo supramolecular, seja estável, é necessária a existência de várias interações simultâneas (cooperatividade) que podem ser conseguidas recorrendo às propriedades de grupos funcionais distintos, tais como, pirroles, guanidinas, imidazoles, amidas, centros metálicos, (tio)ureias, entre outros.^[6,11,12]

1.2. A versatilidade das (tio)ureias: desde unidades centrais até à inserção em macrociclos

1.2.1. (Tio)Ureias derivadas de *tren* e de ácido cianúrico

Entre os vários grupos funcionais existentes, capazes de estabelecerem interações para a formação de complexos supramoleculares, encontram-se as ureias e as tioureias (Figura 1.3) que se destacam na área de interação aniónica devido à sua elevada versatilidade assim como à facilidade de alterar a densidade eletrónica.^[11,12] Isto é, a inserção de substituintes electroatratadores, *e.g.* NO_2 , CF_3 , nos grupos adjacentes à ureia (R_1 e R_2 na Figura 1.3), provoca uma alteração de densidade eletrónica quer na ureia quer na vizinhança. Assim, em geral, é originado um défice de carga que leva a que os vários aniões se coordenem com intensidades diferentes.^[11,13] Em suma, na teoria, quanto maior o défice de carga provocado por estes substituintes electroatratadores, maior será também a força com a qual a (tio)ureia irá interatuar com os aniões.

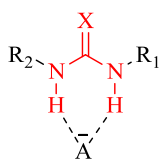


Figura 1.3 Ilustração esquemática da interação de hidrogénio N—H da (tio)ureia com um anião esférico. X=O, S.^[11]

Desde as primeiras di-arilureias **3a** a **3c** sintetizadas por *Etter et al.*^[14] em 1990 (Figura 1.4), até à mais

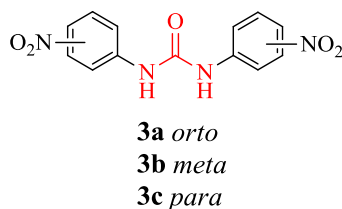


Figura 1.4 Primeiras di-arilureias sintéticas para interação aniónica, reportadas por *Etter et al.* em 1990.^[14]

intrincada bi-ureia **4** apresentada por *Wenzelberg et al.*^[15] (Figura 1.5), que quando exposta a radiação de UV altera a conformação, vários estudos sobre as interações de (tio)ureias com aniões têm sido

explorados por vários grupos de investigação, entre os quais *Gale et al.*^[16-18], *Fabbrizzi et al.*,^[19,20] *Gosh et al.*,^[21] *Davis et al.*,^[22] entre muitos outros.

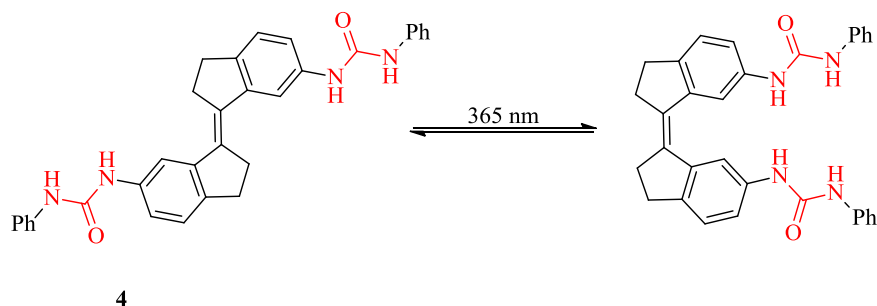


Figura 1.5 Esquemática da mudança de conformação da bi-ureia **4** reportada por *Wenzelberg et al.*, dependente do comprimento de onda aplicado.^[15]

No *design* de recetores contendo unidades (tio)ureias duas aproximações foram concebidas, uma primeira em que se utiliza a própria (tio)ureia como unidade central (Figura 1.6a) ou uma segunda em que as (tio)ureias estão conectadas a plataformas centrais que funcionam como um “esqueleto” de suporte (Figura 1.6b).^[8,11]

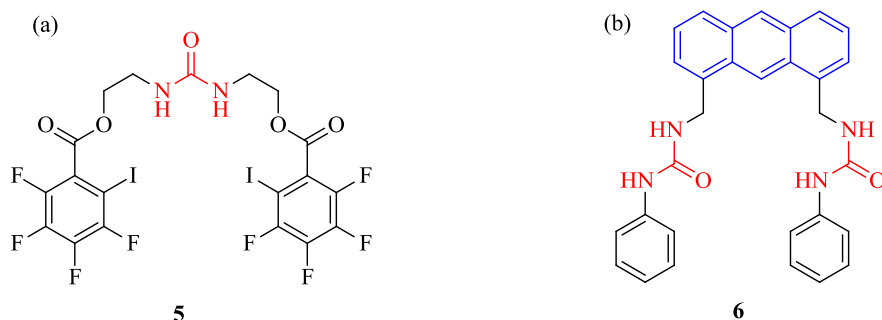


Figura 1.6 (a) Exemplo de recetor ou molécula pequena contendo a ureia como unidade central (b) Exemplo de recetor em que a bi-ureia está conectada a uma plataforma central de antraceno.^[8,11]

Assim, as (tio)ureias podem ser ligadas a plataformas baseadas em compostos naturais como o ácido cólico^[23], em estruturas rígidas simples como a *o*-fenilenodiamina^[24], antraceno^[25], naftaleno^[26] ou decalina^[27] ou mesmo em plataformas semi-flexíveis ou flexíveis como tri(1,3,5-metil-2,4,6-etilbenzeno)amina **7**^[28] e *tren* [tri(2-aminoetil)amina] **8**^[29] (Figura 1.7), entre outras. Assim, devido à grande variedade estrutural das plataformas utilizadas, uma forma de facilitar a distinção entre estas é pela divisão ou agrupamento em classes segundo a semelhança das suas propriedades, como por exemplo rigidez.

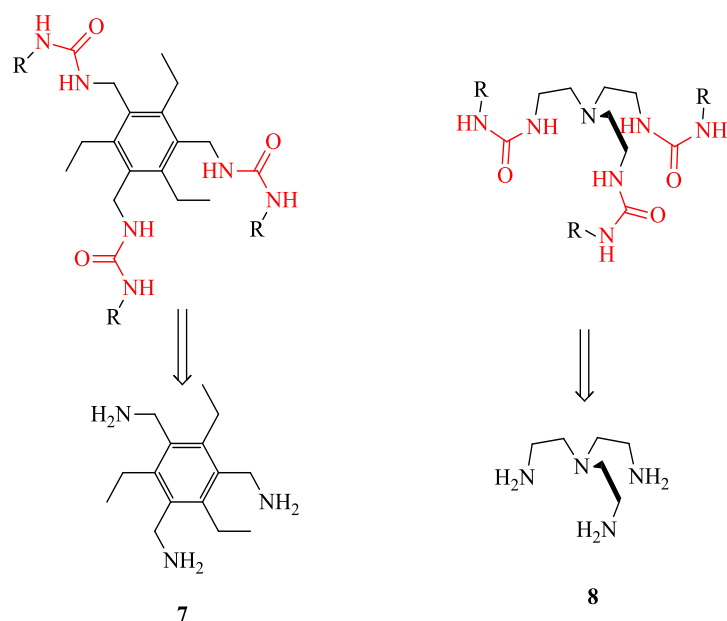


Figura 1.7 Estruturas gerais de tri-ureias derivadas de tri(1,3,5-metil-2,4,6-etilbenzeno)amina e *tren*, assim como as aminas de partida **7** e **8**, respetivamente.^[28,29]

Uma destas classes de plataformas diz respeito aos tripodais, tal como o nome indica, são estruturas tripé contendo três unidades, capazes de serem derivatizadas em grupos (tio)ureia, com um eixo de simetria C_{3v} . Comparativamente a outras plataformas, os tripodais possuem uma variedade de vantagens, tais como, o aumento do número de locais de interação com aniões, a elevada flexibilidade que permite uma complexação eficiente com vários aniões de distintas formas geométricas, ou mesmo uma derivatização em poucas etapas reacionais.^[28,30,31] Entre esta classe de plataformas encontra-se o *tren* **8**, referido anteriormente, que além das vantagens anteriormente enumeradas, os seus derivados quando interatuam com várias espécies aniónicas, formando cápsulas capazes de encapsular espécies como sulfato, fosfato, carbonato, entre outras.^[32]

Inicialmente a comunidade científica começou por derivatizar a plataforma *tren* com unidades amida, sendo que este tipo de derivatização remonta a 1992 por parte de *Beer et al.*^[33] No entanto, somente em 1995 que *Morán et al.*^[34] sintetizaram os primeiros derivados de *tren* funcionalizados com grupos tri-(tio)ureia, apresentados na Figura 1.8.

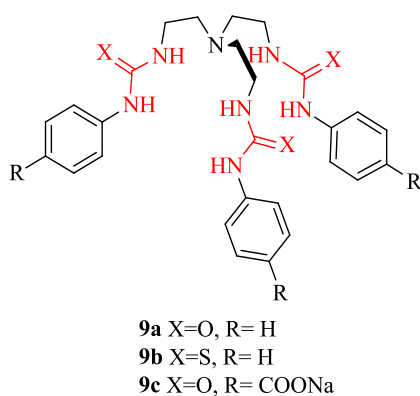


Figura 1.8 Recetores tri-(tio)ureia **9a** a **9c** baseados em *tren*.^[34]

A interação destes derivados com fosfato foi avaliada, através de titulações por $^1\text{H NMR}$ em $\text{DMSO-}d_6$ a 298 K, constatando-se que os derivados **9a** a **9c** interagem com este anião com valores de constante de associação (K_a) de 11 000, 1 600 e 100 M^{-1} , respetivamente. Assim, foi proposto que estes compostos

poderiam vir a ser utilizado com objetivo de preservação ambiental em águas com excesso de fosfatos, de modo a evitar a eutrofização.^[35]

Desde então, na literatura, pode ser encontrada um vasto número de estudos com as mais variadas aplicações, sendo uma das mais importantes o transporte aniônico através de membranas celulares. Apesar dos avanços na medicina moderna existem ainda muitas doenças que não possuem cura, estando nestas incluída a Fibrose Cística (FC). A FC é uma doença genética, derivada de uma mutação que pode ocorrer em vários genes diferentes, e provoca uma deficiência nos canais iônicos presentes na membrana celular, responsáveis pelo fluxo de cloreto. Esta deficiência provoca vários tipos de infeções sendo a mais relevante as infeções pulmonares, que acabam por provocar a morte do paciente.^[36] Assim, a comunidade científica tem feito grandes esforços na tentativa de sintetizar recetores sintéticos capazes de efetuarem uma boa interação com o anião cloreto e promover o seu transporte através da membrana. Apesar destes compostos não repararem a mutação genética, poderão promover um mecanismo artificial de passagem de cloreto pela membrana.^[37]

Geralmente nos testes de transporte de cloreto são avaliados em vesículas, e em condições experimentais, que mimetizam a membrana celular, em que o recetor pode funcionar essencialmente através de dois mecanismos diferenciados. Pode funcionar por *symport*, em que há simultaneamente transporte de cloreto e de uma espécie positiva (*e.g.* H^+) para o interior da vesícula ou por *antiport*, em que recetor transporta o cloreto para o interior da vesícula, mas transporta também um anião para o exterior da vesícula (*e.g.* NO_3^-). Geralmente, para se avaliar um recetor que funcione por *antiport* utiliza-se o par Cl^-/NO_3^- e quantifica-se, através de eléctrodos seletivos, o fluxo de cloreto gerado pela “troca” entre estes dois aniões. Apesar de se poderem utilizar outros pares, como Cl^-/SO_4^{2-} e Cl^-/HCO_3^- , o par envolvendo o nitrato tem sido o preferencial devido à sua elevada lipofília, que faz aumentar o seu fluxo para o exterior da vesícula. No entanto, recentemente concluiu-se que usar estes pares iónicos para a quantificação do transporte *antiport* poderia não ser a metodologia mais adequada. Para que o transporte não fosse estimado por défice, era necessário que o transporte de cloreto fosse o processo limitante, e tal pode não corresponder à realidade. Assim, os estudos mais recentes baseiam-se em novas metodologias como a inserção de proteínas naturais transportadoras de catiões (tal como Valinomicina ou Gramicina A), de modo a mimetizar melhor uma membrana celular real durante o estudo do fluxo de cloreto, ou a inserção de ácidos gordos livres, como o ácido oleico, capazes de facilitarem a passagem de H^+ .^[38,39]

Em 2011 *Gale et al.*^[38] reportaram várias tri-ureias aromáticas derivadas de *tren*, **10a** a **10e** e as correspondentes tri-tioureias **11a** a **11e**, em que nos anéis aromáticos foram introduzidos substituintes electroatractores (Figura 1.9), com o intuito de avaliar o transporte de cloreto através da membrana celular. Mais tarde em 2018,^[39] vieram a rever estas moléculas aplicando novas metodologias de quantificação de transporte de cloreto. A afinidade destes recetores para diferentes aniões foi avaliada através de titulações por 1H NMR em $DMSO-d_6/0,5\% H_2O$ a 298K. Os vários valores de constantes de associação para os iões cloreto e sulfato, assim como os valores de transporte do ião cloreto obtidos para os vários compostos encontram-se apresentados na Tabela 1.1.

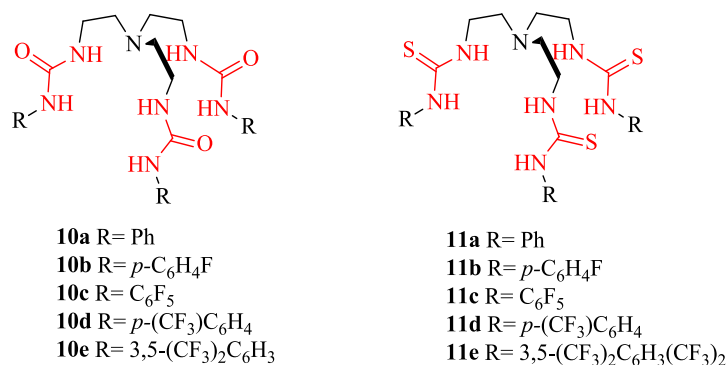


Figura 1.9 Tri-ureias **10a** a **10e** e tri-tioureas **11a** a **11e** derivadas de *tren* reportadas em 2011 e reavaliadas em 2018 para o transporte transmembranar de cloreto.^[38,39]

Tabela 1.1 Valores de lipofilia ($\log P$), constante de associação (K_a) para Cl⁻ e SO₄²⁻ e transporte (EC₅₀) de cloreto na presença do iónoforo natural gramicidina (Gra), por ação de transporte do par Cl⁻/NO₃⁻ e na presença de ácido oleico (AO) para os vários derivados das tri-(tio)ureia **10** e **11**.

Recetor	($\log P$)	K_a Cl ⁻ [M ⁻¹] ^a	K_a SO ₄ ²⁻ [M ⁻¹] ^a	EC ₅₀ (Gra) [%mol] ^b	EC ₅₀ [Cl ⁻ /NO ₃ ⁻] [%mol] ^b	EC ₅₀ (AO) [%mol] ^b
10a	2,06	882	>10 ⁴	0,3	5,6	0,78
10b	2,53	575	>10 ⁴	0,097	0,43	0,058
10c	4,43	166	>10 ⁴	0,051	0,24	0,020
10d	4,82	405	>10 ⁴	0,063	0,052	0,0029
10e	7,59	517	>10 ⁴	0,0014	0,044	0,0031
11a	5,50	191	>10 ⁴	0,0021	0,31	0,0081
11b	5,97	179	>10 ⁴	0,0031	0,042	0,0070
11c	7,87	158	>10 ⁴	0,00046	0,032	0,00079
11d	8,26	156	-	0,0014	0,077	0,00056
11e	11,03	-	-	0,0023	0,042	0,0049

^{a)} Titulação de ¹H NMR em DMSO-*d*₆/0,5 H₂O a 298 K ^{b)} EC₅₀ quantidade de recetor necessária para se conseguir transportar metade da concentração de cloreto presente, expresso em unidade de rácio transportador/fosfolípido (constituente da vesícula).

Verificou-se que as tri-ureias **10** derivadas de *tren* possuem valores de constantes de associação com cloreto superiores às constantes de associação obtidas para as tri-tioureas **11** análogas. Do conjunto de dados recolhidos por estes autores, destacou-se que a tri-ureia **10c** possui a constante de associação mais baixa, o que é contraintuitivo visto que a elevada fluoração deveria aumentar a constante de associação.

Relativamente ao transporte, foi verificado que nos recetores tri-ureias **10** a lipofilia e o transporte transmembranar do cloreto aumentavam com o aumento da fluoração, evidenciando assim uma relação entre a lipofilia e o transporte.

Quanto aos recetores baseados em tri-tiourea **11**, esta relação já não é assim tão direta. Por exemplo, o recetor **11e** possui uma lipofilia muito maior, mas, no entanto, possui um transporte semelhante ao recetor **11b**, e mesmo o recetor **11d** possui um transporte menor que o transporte obtido para o recetor **11c**, apesar da sua lipofilia ser maior. Tal facto, de não existir uma correlação quase direta, foi atribuída aos valores de $\log P > 8$. Quando o valor de $\log P$ é assim tão elevado, os recetores têm grande afinidade para a parte apolar (como o interior da bicamada fosfolípídica), mas um recetor para ser um bom transportador têm de ter também uma boa difusão na parte polar.

Estes autores pretenderam avaliar também a viabilidade destes recetores como anticancerígenos. Atualmente, sabe-se que a toxicidade de certos recetores pode ser atribuída a perturbações dos gradientes de pH intracelular, entre o citosol e os organelos, provocadas por mecanismos *symport* Cl⁻/H⁺ ou *antiport* Cl⁻/OH⁻. Assim, o transporte de aniões em células tem sido proposto como uma potencial estratégia para o tratamento do cancro.^[40,41] Como tal, verificaram que os recetores que possuíam melhor transporte, nomeadamente, **10d**, **10e**, **10c**, **11d** e **11e**, possuíam também atividade anticancerígena.

Mais recentemente, em 2019, *Gale et al.*^[42] sintetizaram uma série de tri-tioureias simétricas e não simétricas alquílicas derivadas de *tren* **12** e um macrociclo contendo bitioureias **13** (Figura 1.10). A afinidade destes recetores com iões foi avaliada, e verificaram que o efeito do impedimento estereoquímico dos substituintes e do macrociclo estavam relacionadas com as propriedades de transporte. Os valores de K_a para os iões cloreto e hidrogenocarbonato e de transporte de cloreto na presença da proteína natural transportadora de prótons, gramicidina (Gra) e na presença de ácido oleico (AO) livre, para as várias tri-tioureias derivadas de *tren* **12** e **13**, encontram-se na Tabela 1.2.

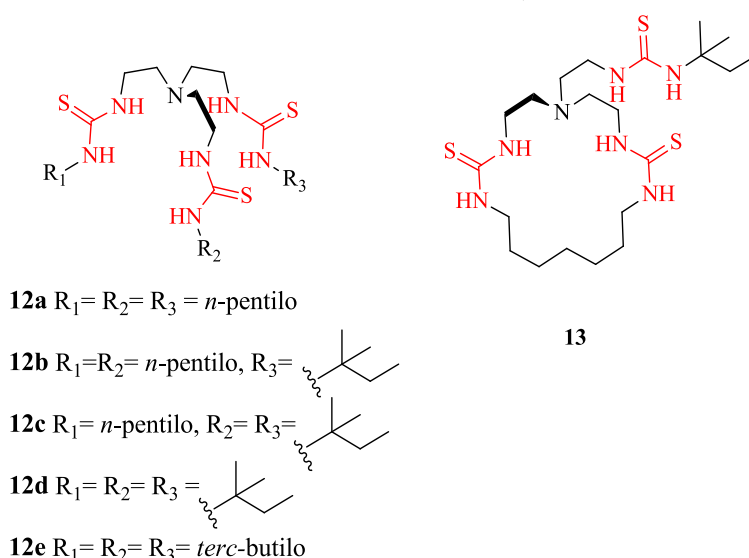


Figura 1.10 Tri-tioureias alifáticas **12a** a **12e** e macrociclo com bi-tioureias alifáticas **13**, baseadas em *tren*.^[42]

Tabela 1.2 Valores de constante de associação (K_a) para Cl⁻ e HCO₃⁻ e de transporte (EC₅₀) de Cl⁻ na presença do iónoforo natural gramicidina (Gra) e na presença de ácido oleico (AO) para as várias tri-tioureias derivadas de *tren* **12** e **13**.

Recetor	K_a Cl ⁻ [M ⁻¹] ^a	K_a HCO ₃ ⁻ [M ⁻¹] ^a	EC ₅₀ (Gra) [%mol] ^b	EC ₅₀ (AO) [%mol] ^b
12a	346	510	0,0113	0,0214
12b	770	5560	0,00748	0,0195
12c	1080	2460	0,00420	0,00834
12d	1530	1500	0,00223	0,00970
12e	1110	2670	0,00483	0,0121
13	2170	4930	0,0238	0,126

^{a)} titulação de ¹H NMR em DMSO-*d*₆/0,5% H₂O a 298 K ^{b)} EC₅₀ quantidade de recetor necessária para se conseguir transportar metade da concentração de cloreto, expresso em unidade de rácio transportador/lípido (constituente da vesícula).

Neste contexto, verificaram que a interação com cloreto aumenta, à medida que o impedimento estereoquímico aumenta, sendo o valor mais elevado obtido para a tri-tioureia **13** contendo a unidade macrocíclica, devido à sua pré-organização. Relativamente ao hidrogenocarbonato, uma vez que possui um tamanho maior que o cloreto, contém uma tendência inversa. Ou seja, à medida que o impedimento estereoquímico dos substituintes ligados à tioureia aumenta a constante de associação baixa.

Quanto ao transporte, comparando os valores obtidos para as várias metodologias, observaram que um forte impedimento estereoquímico ou a inserção de uma unidade cíclica capaz de encapsular cloreto, como caso do derivado **13**, promove uma retenção da seletividade do anião cloreto perante a competitividade com o ácido oleico presente. Contrastante com este facto, foi verificado que o recetor **13** possuía o pior transporte de cloreto entre os exemplos apresentados, sendo tal fenómeno atribuído ao facto da rigidez promovida pelo macrociclo dificultar a passagem do recetor pela membrana.

Além do transporte transmembranar, derivados de *tren* contendo unidades (tio)ureias são também utilizados para as mais variadas aplicações. Em 2013, *Gosh et al.*^[43] sintetizaram a tri-ureia pentafluorofenilo derivada de *tren* **14**, Figura 1.11, capaz de remover por recristalização resíduos de HAsO_4^{2-} , os quais são extremamente tóxicos.^[44]

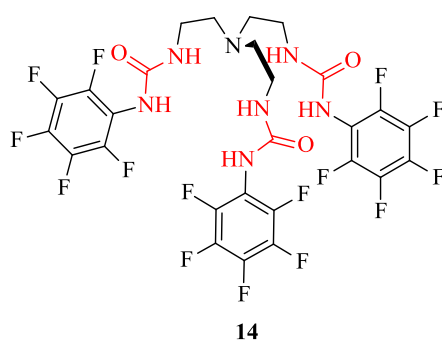


Figura 1.11 Recetor derivado de *tren* substituído com tri-ureia-pentafluorofenilo **14** capaz de encapsular HAsO_4^{2-} .^[43]

Foi verificado, por estrutura de raio-X, que a tri-ureia pentafluorada **14**, em DMSO/5% H_2O , recristalizava na presença de HAsO_4^{2-} , encapsulando este com uma estequiometria de 2:1 e promovendo assim a sua remoção da solução. Apesar do recetor **14** recristalizar numa estequiometria de 2:1, em solução a interação com outros aniões ocorre com uma estequiometria de 1:1, obtendo-se, por titulações de ^1H NMR a 298 K em DMSO- d_6 / H_2O (1,1: 1), valores de K_a , 26 303, 4 169, 3 020 e 479 M^{-1} para o hidrogenoarseniato, dihidrogenofosfato, sulfato e carbonato, respetivamente.

Uma outra aplicação dos derivados de *tren* relaciona-se com a remoção de gases atmosféricos, tal como o CO_2 , que para além de contribuir para o aquecimento global na superfície terrestre, promove também uma acidez das águas devido ao seu equilíbrio com ácido carbónico.^[45] *Hossain et al.*^[46] verificaram que a hexa-ureia derivada de *tren* **15** (Figura 1.12) ao recristalizar ao ar livre numa solução contendo um excesso de TBAF em DMSO, era capaz de encapsular CO_2 atmosférico, na forma de carbonato.

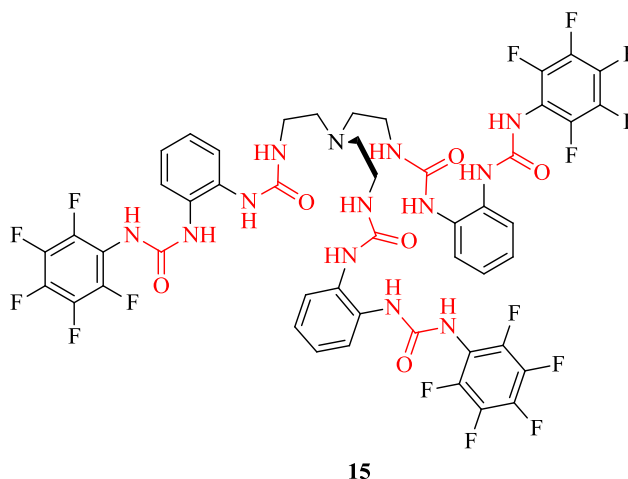


Figura 1.12 Derivado de *tren* substituído com hexa-ureias **15** capaz de encapsular CO_2 atmosférico.^[46]

De modo a confirmar se o carbonato encapsulado resultaria da desprotonação do hidrogenocarbonato em solução ou por fixação do CO₂ atmosférico estes autores realizaram uma titulação ¹H NMR, em DMSO-*d*₆ a 298 K, onde verificaram que o hidrogenocarbonato não desprotonava. Além disso, quando realizada uma análise por ¹³C NMR do conteúdo recristalizado observaram um desvio químico diferente do obtido pela complexação de **15** com hidrogenocarbonato, concluindo-se que o recetor **15** é capaz de fixar CO₂ atmosférico. Foi avaliada também a capacidade deste recetor para reconhecer outros aniões através de titulação ¹H NMR, em DMSO-*d*₆ a 298 K, tendo-se obtido valores de *K*_a de 2 250, 1 780, 256 e 200 M⁻¹ para o hidrogenossulfato, hidrogenocarbonato, cloreto e acetato, respetivamente.

Apesar de ser uma classe predominante, a síntese de tripodais não fica limitada ao *tren* **8**, havendo outras plataformas como a 1,3,5-triazina **16** (Figura 1.13) que pode também ser utilizada. Aliás, esta última consegue efetuar interações com aniões mesmo na ausência de grupos funcionais,^[47] contudo derivados de 1,3,5-triazina **16** têm sido pouco explorados.^[28-31]

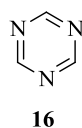


Figura 1.13 Estrutura da 1,3,5-triazina.^[48]

Atualmente existe um número reduzido de trabalhos publicados com a plataforma 1,3,5-triazina **16** substituída com unidades (tio)ureia, sendo alguns derivados deste tipo (Figura 1.14) estudados como antibacterianos (**17** e **18**), luminescência (**19**), organo-catálise, entre outros,^[48-51] mas não no reconhecimento aniônico.

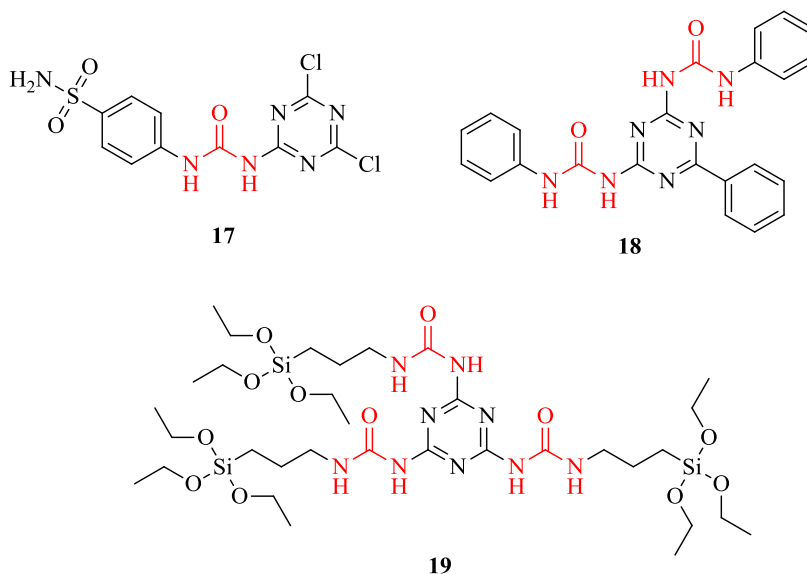


Figura 1.14 Exemplos de compostos mono, di, e tri-ureias em que se faz uso da plataforma 1,3,5-triazina.^[48,49,51]

Apesar da plataforma de 1,3,5-triazina **16** não ser utilizada para a síntese de moléculas funcionalizadas com unidades (tio)ureias capazes de efetuar interação aniônica, o ácido cianúrico **20**, Figura 1.15, que se pode entender como um análogo da 1,3,5-triazina **16**, aparece em alguns estudos realizados nesta vertente.

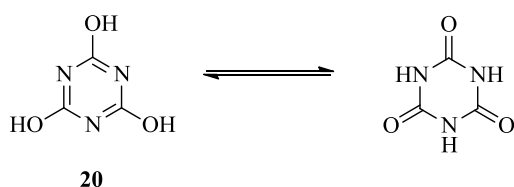


Figura 1.15 Estrutura do ácido cianúrico **20**.^[52]

Ainda assim, o número de trabalhos publicados com o ácido cianúrico **20** como plataforma são escassos. *Hoffmann et al.*^[53] sintetizaram pela primeira vez derivados do ácido cianúrico, contendo grupos ureia, (Figura 1.16) com cadeias em C₄ substituídas por grupos metilos e avaliaram o efeito do impedimento estereoquímico na constante de associação. Assim, por titulações ¹H NMR, em CDCl₃ a 300 K, obtiveram valores de K_a, de 7 400, 18 300 e 1 950, para os recetores **21a** a **21c**, respetivamente com o anião cloreto. Na interação com brometo a constante K_a diminuiu, para valores de 1 990, 3 100 e 2 260 para **21a** a **21c** respetivamente, e por fim, relativamente à associação com nitrato obtiveram valores de K_a de 1 840, 1 150 e 800, para **21a** a **21c**, respetivamente.

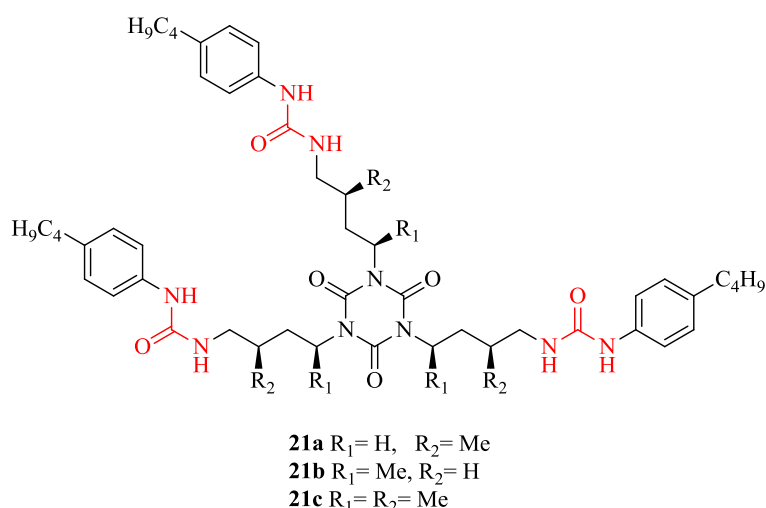


Figura 1.16 Tri-ureias **21** baseadas em ácido cianúrico, contendo cadeias em C₄ substituídas, com flexibilidade variável.^[53]

Deste estudo concluíram que, a inserção de grupos metilo na posição R₁, nos recetores **21b** e **21c**, promovia uma conformação mais restringida com as cadeias em C₄ conformando-se perpendiculares à plataforma central, promovendo assim aumento das constantes de associação comparativamente ao recetor muito flexível, **21a**.

Gosh et al.^[52] sintetizaram a tri-ureia pentafluorofenilo **22** (Figura 1.17) e estudaram a afinidade desta com os aniões sulfato, dihidrogenofosfato, acetato e cloreto, por titulações ¹H NMR, em DMSO-*d*₆ a 298 K, e obtiveram valores de K_a de 549 541, 24 547, 2 570 e 2 399 M⁻¹, respetivamente. Mais recentemente, os mesmos autores^[54] reportaram também a correspondente tri-tioureia **23** (Figura 1.17), no entanto, os estudos reproduzidos com esta tioureia, não se basearam na determinação da constante de associação com várias espécies aniónicas, mas sim na capacidade de remoção de HAsO₄²⁻ através de cristalização em soluções semi-aquosas [CH₃CN/H₂O (1: 5)] contendo vários interferentes, como sulfato e fosfato. Foi verificado que este derivado **23** era capaz de promover a remoção de fosfato da mistura, mas a remoção de HAsO₄²⁻ foi mínima.

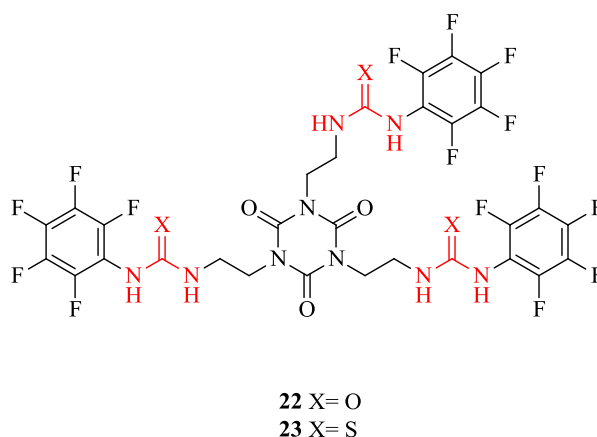


Figura 1.17 Tri(tio)ureias **22** e **23** baseadas em ácido cianúrico, contendo unidades pentafluorofenilo.^[52,54]

1.2.2. Nova classe de calixarenos funcionalizados com ureias

Os exemplos apresentados anteriormente de receptores que interatuam com aniões podem-se inserir numa classe denominada por “pequenas moléculas”, “moléculas não cíclicas” ou mesmo “moléculas lineares”. O design deste tipo de moléculas nos últimos anos tem-se tornado um assunto preponderante devido a várias razões, entre as quais pode-se destacar a linearidade da sua síntese ou mesmo a simplicidade estrutural que promove uma racionalização simplificada da relação estrutura-atividade.^[55] Em contraste com este grupo, surgem os macrociclos com arquiteturas únicas e atrativas pelo fato de conter a dualidade de promover uma conformação rígida e uma cavidade hidrofóbica do tipo cálix ou vaso onde podem ser alojados iões de diferentes tamanhos.^[56] Aliás, quando se trata de macrociclos a interação destes com aniões não é tão linear como no caso das pequenas moléculas. A título de exemplo, pode referenciar-se os trabalhos realizados por *Raghavachari et al.*^[57] onde é possível verificar que, enquanto, em pequenas moléculas a energia do sistema varia linearmente com a energia electrostática tal não acontece nos macrociclos. Apesar dos cálculos efetuados por estes autores serem teóricos, concluíram que enquanto em complexos originados por pequenas moléculas a energia electrostática era a única a contribuir para a energia do complexo, nos macrociclos isto não se sucede. Os macrociclos conseguem manter interações com aniões a maiores distâncias, e nestas, as interações de dispersão e indução ganham peso. Sendo que, assim a energia do complexo, nos macrociclos, não é devido apenas a interações electrostáticas, mas a um conjunto destas com as de dispersão e indução.

Além disso, estas unidades macrocíclicas podem também ser utilizadas como plataformas para ligação de moléculas pequenas, de modo a otimizar as interações com os aniões, sendo um clássico exemplo desta sinergia os calix[*n*]arenos. Os calix[*n*]arenos são estruturas semirrígidas, que dependendo da funcionalização dada pela colocação dos mais variados grupos funcionais, quer no bordo superior quer no inferior do cálix, adotam uma conformação definida onde surgem locais de interação que se ajustam aos iões em causa (Figura 1.18).^[58,59]

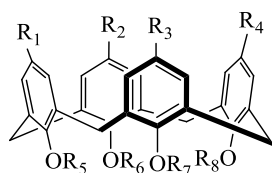


Figura 1.18 Estrutura geral de um calix[4]areno em que os grupos R podem ser grupos alquilos ou arilos.^[58]

Após serem vastamente avaliados no reconhecimento catiónico, a comunidade científica começou a desviar a sua atenção para a utilização de calixarenos no reconhecimento aniónico. Entre estes primeiros

avanços constam os calixarenos carregados positivamente em que um centro metálico independente do pH era alocado, através de grupos ligantes, aos calixarenos.^[58,60] No entanto, não passou muito tempo desde a síntese de calixarenos carregados positivamente até à síntese de calixarenos contendo grupos neutros, entre os quais figuram os grupos (tio)ureia.^[58,59]

Entre os primeiros desenvolvimentos nesta temática, pode-se citar os trabalhos de *Reinhoudt et al.*^[61,62], que, inseriram modificações tanto no bordo superior (**24**) como inferior (**25**) dos calixarenos (Figura 1.19).

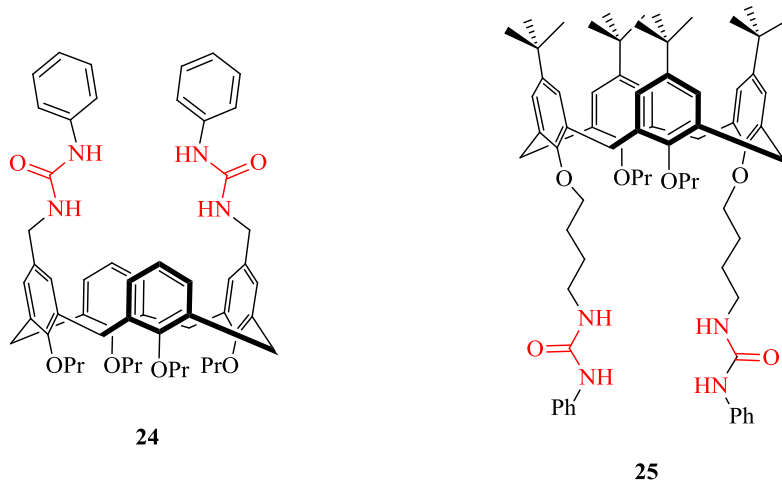


Figura 1.19 Dois dos calixarenos reportados por *Reinhoudt et al.* funcionalizados com unidades ureia quer no bordo superior do cálix **24** quer no bordo inferior **25**.^[61,62]

Desde os primeiros desenvolvimentos efetuados por *Reinhoudt et al.* até à atualidade, é possível encontrar na literatura vários calixarenos modificados com unidades (tio)ureias quer no bordo superior quer no bordo inferior.^[58,59] No entanto, as modificações não ficam exclusivas ao bordo superior e inferior, podendo também ocorrer nos grupos metileno das pontes que ligam os anéis aromáticos. Quando os grupos metileno são substituídos por heteroátomos surgem os heterocalixarenos, e dependendo do heteroátomo em ponte (oxigénio, azoto, enxofre) propriedades como o tamanho da cavidade, a conformação e as suas interações com os hóspedes, mais especificamente os aniões, são alteradas.^[63] Surpreendentemente, os primeiros azacalixarenos, contendo NH em ponte ou oxacalixarenos, contendo oxigénio em ponte (Figura 1.20), remontam aos anos 60.^[64,65] No entanto, devido a vários fatores que afetavam a obtenção destes compostos, sejam baixos rendimentos, altas temperaturas reacionais, longos tempos reacionais, pouca diversidade de materiais de partida, baixa solubilidade dos intermediários e compostos obtidos, estes não receberam grande atenção da comunidade científica, nas últimas três décadas que se seguiram.^[66,67]

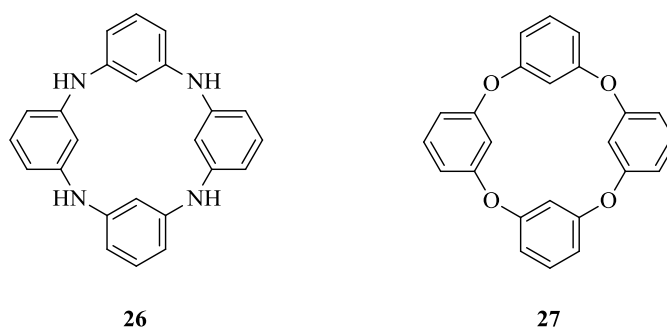


Figura 1.20 Primeiros azacalixarenos (**26**) e oxacalixarenos (**27**) reportados nos anos 60.^[64,65]

Foi apenas a partir de 2004, que o desenvolvimento de oxacalixarenos e azacalixarenos voltou a despertar interesse na comunidade científica, quando se descobriram novos materiais de partida e

melhores condições reacionais que resultaram em purificação mais facilitadas. Associados a estes novos materiais de partida, também os anéis centrais (arenos) podem ser alterados para outros anéis aromáticos como 1,3,5-triazina **16** (Figura 1.21), pirimidinas, piridinas entre outros.^[59,66-69] Este novo tipo de calixarenos, que viria a receber o nome de heterocalixaromáticos, ao possuírem heteroátomos nos anéis, em conjugação com os heteroátomos das pontes, geram diferentes densidades eletrônicas, conformações e cavidades, comparativamente aos seus parentes calixarenos.^[59,68] Wang *et al.*^[70] verificaram que este novo tipo de calixarenos conseguia produzir interações com aniões mesmo sem funcionalizações adicionais, o que não acontecia nos calixarenos, em que era necessária uma funcionalização no bordo superior ou inferior do cálix.

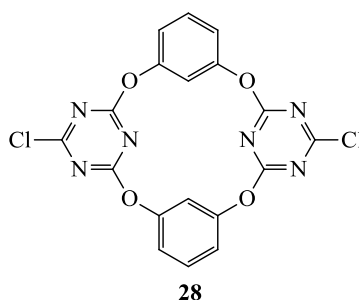


Figura 1.21 Heterocalixaromático reportado por Wang *et al.*, contendo duas unidades 1,3,5-triazina capazes de efetuarem interações com aniões mesmo na ausência de derivatizações adicionais.^[70]

Estes autores verificaram, por titulação UV-Vis em acetonitrilo, que o macrociclo **28** continha uma boa afinidade para o anião fluoreto e cloreto com $K_a = 4\,036$ e $4\,246\text{ M}^{-1}$ respetivamente. Esta boa afinidade foi atribuída ao facto dos cloros retirarem densidade eletrônica aos anéis de triazina, tornando-a parcialmente positiva, reforçando assim as interações π -halogeneto.^[70]

Relativamente à conformação que estes novos tipos de heterocalixarenos podem adotar, foi verificado, em estudos na fase sólida, que a conformação 1,3-alternada é predominante (Figura 1.22).^[68,59] Embora que, em solução, estes macrociclos, possam adotar uma conformação distinta ou mesmo uma mistura de conformações, foi verificado, através de vários estudos em solução que a conformação 1,3-alternada é a predominante. No entanto caso não exista grupos (*e.g.* cloro) a bloquear as inversões conformacionais estas ocorreram muito fácil e rapidamente à temperatura ambiente.^[71]

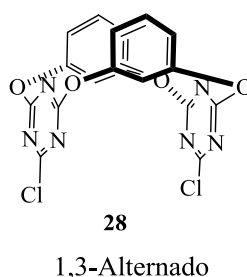


Figura 1.22 Conformação adquirida predominantemente pelos heterocalixaromáticos, exemplificado no macrociclo **28**.^[70,71]

Apesar de ser desejável funcionalizar estes heterocalixarenos e heterocalixaromáticos com apêndices lineares, para uma melhor interação com os aniões, apenas um número reduzido deste novo tipo de compostos (heterocalixarenos e heterocalixaromáticos) funcionalizados com grupos (tio)ureia estão reportados.

Em 2009, Parisi *et al.*^[72] reportaram os recetores **29** e **30** (Figura 1.23), no entanto a síntese destes compostos não foi efetuada para a avaliação da interação aniónica mas para avaliar as conformações obtidas e comparar com cálculos teóricos.

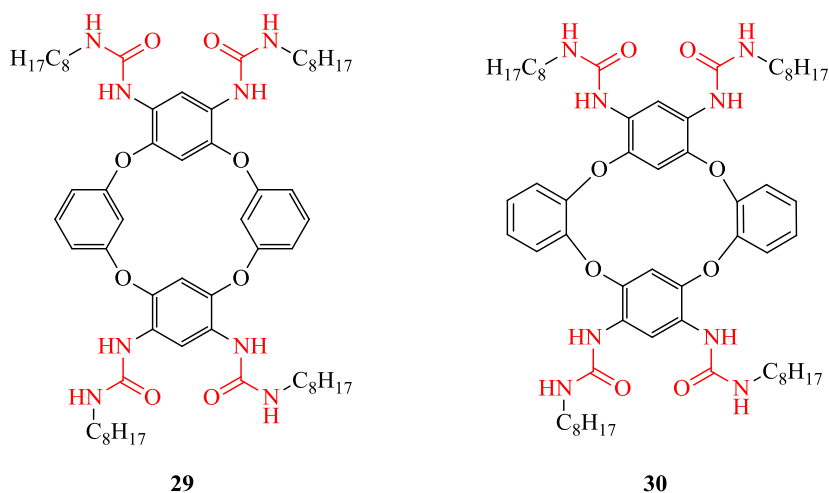
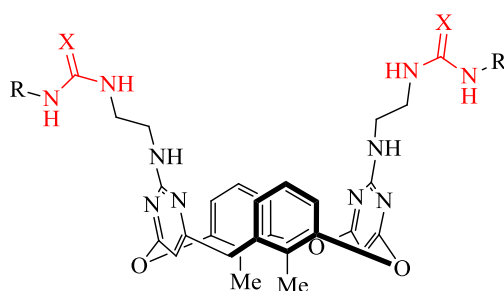


Figura 1.23 Oxacalixarenos funcionalizados com unidades ureia reportados por *Parisi et al.*^[72]

Em 2012 *Dehaen et al.*^[73] reportaram vários recetores (Figura 1.24) baseados em oxacalixaromáticos contendo unidades (tio)ureia.

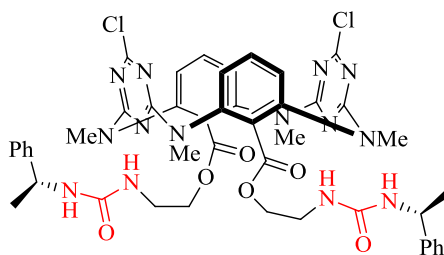


- 31a** R = *o*-ClC₆H₅, X = S
31b R = C₆H₅, X = O
31c R = C₆H₅, X = S
31d R = *p*-NO₂C₆H₅, X = O
31e R = *p*-NO₂C₆H₅, X = S
31f R = 3,5-(CF₃)₂C₆H₄, X = O

Figura 1.24 Heterocalixaromáticos **31a** a **31f**, funcionalizados com unidades (tio)ureia reportados por *Dehaen et al.*^[73]

A afinidade destes oxacalixarenos com aniões foi avaliada, por titulação ¹H NMR em DMSO-*d*₆/0,5 % H₂O a 298 K, e verificaram que nenhum dos recetores continha uma boa afinidade para o anião cloreto, $K_a < 10 \text{ M}^{-1}$, exceto para o recetor **31d** e **31e** que possuem uma fraca afinidade com valores de K_a de 19 e 17 M^{-1} , respetivamente. Verificaram também que a afinidade aumenta para o acetato, com o recetor **31d** e **31e** com valores de $K_a = 362$ e 534 M^{-1} , respetivamente, enquanto que os valores de K_a dos restantes recetores foram cerca de 100 M^{-1} . Estes autores verificaram também que não havia interação destes recetores com nitrato, brometo ou hidrogenosulfato. Além disso os recetores, em que existe uma conjugação de tioureias com grupos electroatractores, eram desprotonados quase sistematicamente. Foi verificado também, que uma solução contendo o derivado **31e** mudava de coloração de amarelo para laranja na presença de acetato e de dihidrogenosulfato, sendo tal fenómeno atribuído à desprotonação do “NH” da tioureia ligado ao anel aromático.

Em 2015, Félix *et al.*^[74] reportaram um recetor contendo unidades biureias quirais (Figura 1.25) e avaliaram a sua afinidade para aniões dicarboxilatos assim como a seletividade para aniões quirais (enantiómeros e isómeros geométricos).



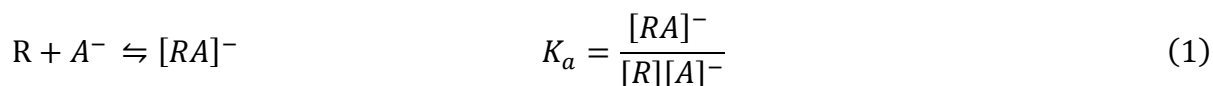
32

Figura 1.25 Heterocalixaromático **32** contendo bi-ureias e centros quirais com o intuito de discriminação quiral.^[74]

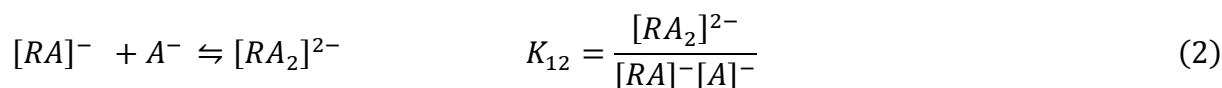
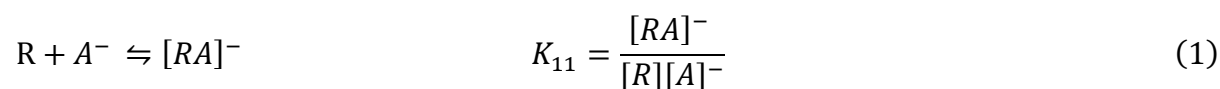
Foi verificado, por titulação ^1H NMR em CDCl_3 a 298 K, que a afinidade deste recetor com os aniões dicarboxilatos, aumentava à medida que estes aumentavam a cadeia carbonada, *i.e.* malonato < succinato < glutamato ($K_a = 286, 983$ e $2\,858\text{ M}^{-1}$, respetivamente). Relativamente à seletividade para aniões que sejam isómeros estes autores foram avaliar a interação deste recetor com os enantiómeros (*R,R*)tartarato e (*S,S*)-tartarato, e com os isómeros geométricos fumarato e maleato. Verificaram que o recetor continha uma boa afinidade para ambos os enantiómeros do anião tartarato ($K_a = 2\,252\text{ M}^{-1}$ para o isómero (*S,S*) e $K_a = 2\,090\text{ M}^{-1}$ para o isómero (*R,R*)), pelo que não seria útil na discriminação enantiomérica. No entanto, o anião fumarato possuía uma afinidade cerca de dez vezes superiores ($K_a = 4\,007\text{ M}^{-1}$) quando comparado com o seu isómero maleato ($K_a = 481\text{ M}^{-1}$).

1.3. Titulações ^1H NMR e a obtenção da constante de associação

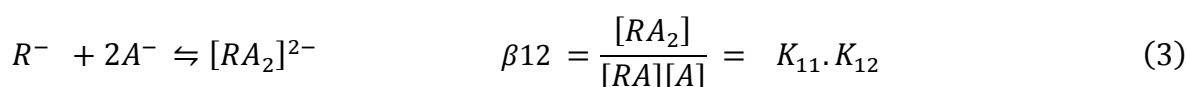
Como já evidenciado, a afinidade de um recetor com um determinado anião pode ser expressa quantitativamente pela constante de associação (K_a), sendo que esta está relacionada com o equilíbrio presente na equação (1), onde (A^-) representa o anião, (R) o recetor e (RA^-) o complexo formado.^[6,75]



Este K_a corresponde à constante de associação quando o complexo é formado por um recetor e um anião, numa estequiometria (1:1) recetor:anião, mas caso a interação se dê numa estequiometria de (1:2), (2:1), ou qualquer outra, este parâmetro deixa de corresponder ao equilíbrio geral, mas sim aos equilíbrios individuais. Considerando-se por exemplo a estequiometria 1:2. O K_a da primeira associação (K_{11}) pode ser dado pela equação (1) enquanto o K_a da segunda associação (K_{12}) pode ser dado pela associação equação (2).^[6,75]

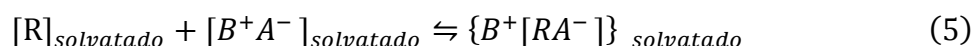


Nestes casos, a constante de associação do processo global é dada por β_{12} que pode ser obtida pela equação (3).^[6,75]



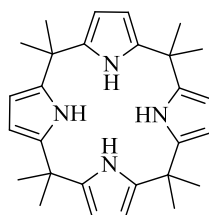
Entre as várias técnicas disponíveis para determinar estas constantes, tais como, UV-Vis, fluorescência, potenciometria, calorimetria ^[6,75], uma das mais utilizada é a de ¹H NMR. Numa titulação por ¹H NMR duas informações podem ser conseguidas. Uma qualitativa, sobre a localização da associação, isto é, os hidrogénios que sofrem maior desvios serão os que têm o seu ambiente magnético mais influenciado pela presença do anião, e uma quantitativa, K_a , que resulta do ajuste dos pontos obtidos na titulação a uma dada função, $\Delta\delta$ em função da concentração de substrato adicionado.^[75] Atualmente existem programas avançados a partir dos quais se consegue obter valores de constantes de associação mais fiéis à realidade do que ao usar-se métodos aproximados como regressões lineares. Estes programas fazem várias estimativas do valor de K_a até que o valor estimado origine resultados teóricos concordantes com os parâmetros registados durante o curso da titulação. As vantagens das titulações por ¹H NMR são conseguir obter-se constantes de associação mesmo para concentrações de recetor da ordem dos 10^{-4} M, no entanto, para valores de $K_a > 10^5$ M⁻¹ esta metodologia não é aplicável.^[75]

Ainda assim, é necessário compreender alguns aspetos que podem fazer variar o K_a . Num cenário ideal, um anião (A⁻) iria interagir com o recetor (R) sem interferências externas (4), no entanto, na realidade isto não acontece, havendo sempre interferência do contra ião (B⁺) e da solvatação (5), entre outras não expectáveis.^[76]



Para comparar-se resultados e avaliar os efeitos das várias condições o ideal seria utilizar os mesmos aniões e recetores em condições diferentes (*i.e.* diferentes sais, diferentes solventes, etc..). No entanto, geralmente um recetor após avaliação da sua interação com um dado anião, num dado meio, não existe grande interesse científico em voltar a avaliar a interação mudando apenas o meio.

Assim, de modo a avaliar o impacto das condições experimentais, num trabalho conjunto envolvendo investigadores de várias universidades,^[76] nomeadamente *Sessler et al.*, *Schmidtchen et al.* e *Gale et al.* foi estudado a interferência das técnicas (ITC ou NMR), e o efeito que os contra-íões e solventes poderiam ter na determinação das constantes de associação ao utilizar-se o recetor **33** (Figura 1.26).



33

Figura 1.26 Recetor macrocíclico derivado de pirrole **33**, utilizado no trabalho conjunto de *Sessler et al.*, *Schmidtchen et al.* e *Gale et al.*^[76]

O primeiro ponto que estes autores verificaram era que existiam bons valores para a reprodutibilidade, pelo que ensaios em vários pontos do mundo, a inexistir erros sistemáticos ou grosseiros, deveriam ser concordantes, independentemente da técnica utilizada.

Estes autores verificaram também que em DMSO a formação do complexo “recetor-anião” é altamente promovida pela entropia enquanto que para outros solventes (*e.g.* DCM, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo)

a formação do complexo era promovida pela entalpia e não pela entropia. Isto pode ser explicado pelo facto de quando se usa DMSO este ser um solvente competitivo, e como tal, o recetor já se encontrar previamente “semi-complexado” com moléculas do solvente. Assim quando ocorre a interação do recetor com o anião existe a libertação destas moléculas altamente organizadas para o seio da solução. Foi também verificado que para o recetor **33**, utilizar um sal de tetrabutylamónio e tetrametilamónio provocava um aumento de K_a na ordem dos 10^2 M^{-1} . No entanto, isto apenas acontecia porque o catião interferia com as “paredes” exteriores eletronicamente ricas do recetor **33** e em DCM, caso se passasse para solventes capazes de solvatar melhor o catião este problema seria praticamente ignorável.

A influência das características do solvente pode facilmente ser observada nos trabalhos de *Hunter et al.* ^[77] em que foi proposto uma equação (6) para o K_a , em que α , β correspondem à componente dadora de ligações de hidrogénio e aceitadora de ligações de hidrogénio do soluto, respetivamente e α_s , β_s às componentes dadoras e aceitadoras do solvente, respetivamente.

$$-RT \ln K_a = -(\alpha - \alpha_s)(\beta - \beta_s) + 6 \text{ kJ mol}^{-1} \quad (6)$$

Assim, é tão mais fácil verificar que quanto mais os parâmetros do solvente se aproximarem de 0 maior será também o valor de K_a .

Idealmente, todos os estudos deveriam ser realizados no mesmo solvente, assim eliminaria a problemática de haver solventes competitivos e não competitivos, mas na prática, devido a insolubilidades e às características dos recetores sintetizados, isto não é viável e como tal, uma variedade de solvente diferentes é utilizada.

O trabalho experimental desenvolvido nesta tese inseriu-se num projeto FCT em curso que tem como objetivo o desenvolvimento de uma biblioteca de recetores sintéticos para interação aniónica. Neste contexto, foram sintetizados derivados de *tren* com vários isómeros estruturais do benzo[*b*]tiofeno ligados através de grupos ureia, tioureia e amida. Apesar dos derivados com função amida não pertencerem ao grupo das (tio)ureias, optou-se por sintetizá-las de modo a comparar a sua afinidade aniónica com os análogos ureia. Na literatura existem vários recetores de *tren*, derivatizados com amidas, que apresentam boas afinidades aniónicas.^[29,30] Contudo a derivatização do *tren* com unidades (tio)ureias para interação aniónica só recentemente surgiram na literatura.^[28,30,31] Assim, neste trabalho irá ser avaliado com qual destes grupos funcionais se obtém uma melhor interação aniónica com o anião cloreto, entre outros.

Após a obtenção dos derivados de *tren* foi tentado o desenvolvimento de uma nova via sintética para a síntese de ureias ligadas à plataforma 1,3,5-triazina **16** como unidade central, tendo-se utilizado o 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34**, e por fim investigou-se a síntese de tetraazacalix[2]arene[2]triazina funcionalizados com funções ureia. Para além do aumento da biblioteca de recetores neutros, também foi objetivo de estudo a comparação destes recetores tanto com a biblioteca previamente produzida pelo grupo de investigação, no qual este trabalho está inserido, quer com recetores previamente reportados na literatura.

2. Discussão e apresentação de resultados

Tal como já referido no Capítulo 1, o trabalho desenvolvido nesta tese teve como objetivo a síntese de dois tipos de recetores derivados de *tren* **8** e de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** (Figura 2.1), com diferentes flexibilidades.



Figura 2.1 Estruturas das plataformas *tren* **8** e 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34**, utilizados para sintetizar os vários recetores.

No primeiro tipo de recetores, os grupos amina do *tren* **8** foram funcionalizados com distintos isómeros estruturais do benzo[*b*]tiofeno, ligados através de unidades ureia, tioureia e amidas, originando sete novos recetores flexíveis. A síntese dos dois recetores baseados em *tren* contendo amidas teve como finalidade o estudo comparativo da interação dos aniões com diferentes grupos funcionais em recetores estruturalmente semelhantes.

No segundo tipo de recetores, os átomos de cloro da 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** foram substituídos por um espaçador amina (etilenodiamina), à qual foram ligadas unidades aromáticas com substituintes eletroatratores, originando com sucesso os dois recetores semi-rígidos, contendo grupos ureia, apresentados no ponto 2.2.

Além destas duas plataformas, foi também tentada a introdução de unidades aromáticas com substituintes eletroatratores ligados na plataforma rígida do tetraazacalix[2]areno[2]triazina, através de unidades ureia. Deste modo, deu-se continuidade à síntese deste tipo de recetores já realizados no grupo de investigação.^[74,78] As tentativas de síntese e alguns dos intermediários encontram-se delineados no ponto 2.3.

No decorrer da síntese, os recetores finais foram caracterizados pelas técnicas usuais de ESI-MS, NMR, e FTIR enquanto que a confirmação dos intermediários foi feita por NMR.

A afinidade dos recetores sintetizados com diferentes aniões foi avaliada através das titulações por NMR e são apresentadas no ponto 2.4. Neste ponto serão apresentados os valores das constantes de associação, $\log K_a$, assim como uma análise das forças de interação entre recetor-anião, mais concretamente o anião cloreto, entre outros. Por fim, no ponto 2.5 encontram-se os resultados dos ensaios de citotoxicidade de alguns dos recetores obtidos.

2.1. Derivados de *tren* **8**

Com o intuito de sintetizar as três ureias, **35a**, **35b** e **35c**, as duas tioureias, **36a** e **36b**, e as duas amidas, **37a** e **37b**, derivadas da plataforma *tren* **8** (Figura 2.2), fez-se reagir os grupos amina de **8** respetivamente com isocianato, isotiocianato e cloretos de ácido na posição 2', 3' e 4' do benzo[*b*]tiofeno.

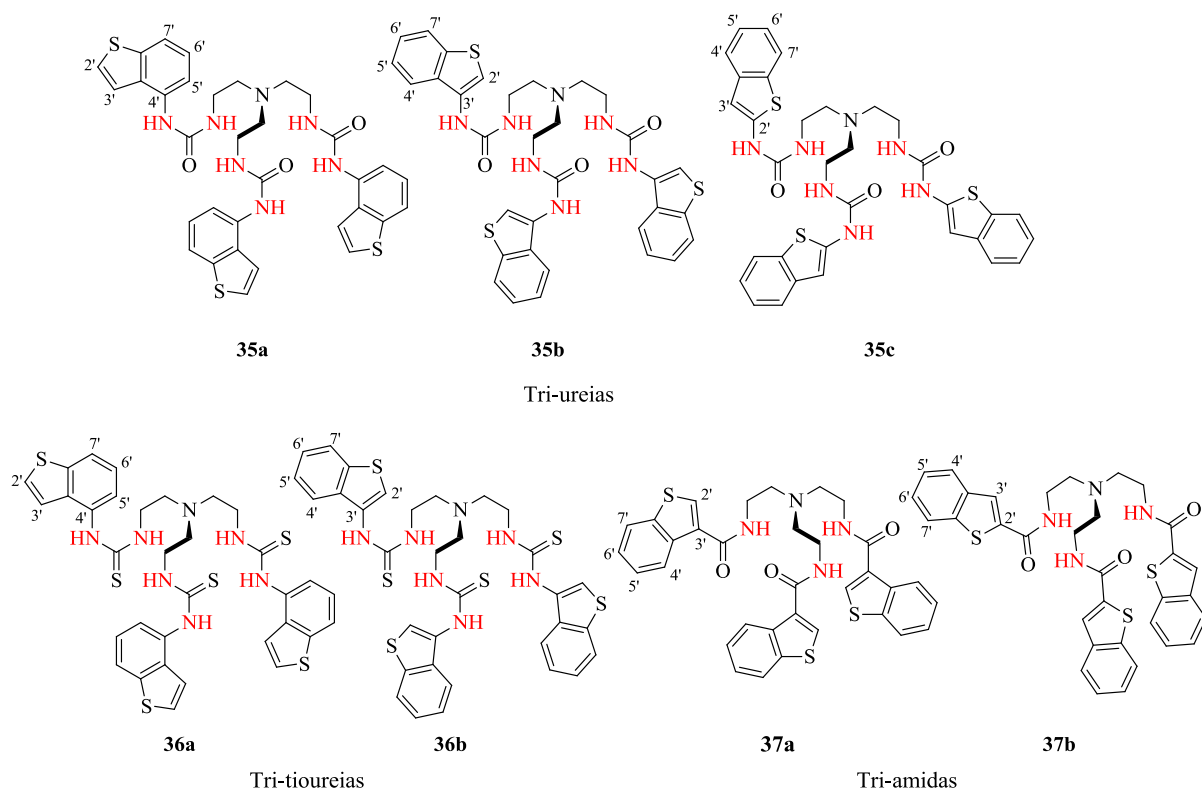
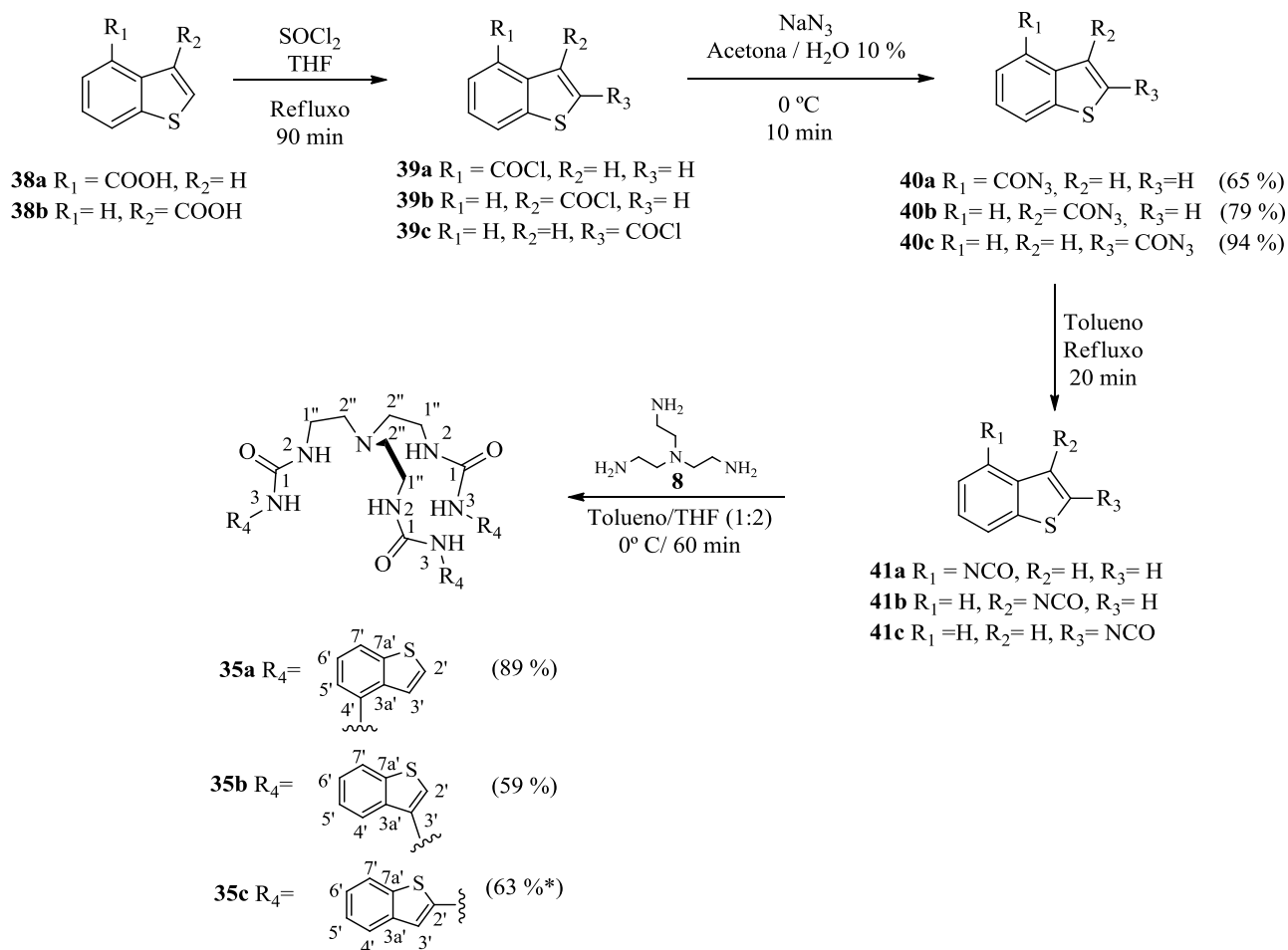


Figura 2.2 Recetores tri-ureia **35a** a **35c**, tri-tioureia **36a** e **36b** e tri-amida **37a** e **37b** derivados de *tren* sintetizados.

Síntese das tri-ureias **35a** a **35c**

As tri-ureias **35a** a **35c** foram sintetizadas através de um processo envolvendo quatro passos reacionais como apresentado na Figura 2.3. Nestas sínteses foi necessário a produção dos isocianatos **41a** a **41c**, visto não estarem disponíveis comercialmente. Inicialmente, começou-se por utilizar os ácidos, benzo[*b*]tiofeno-4-carboxílico **38a** e benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico **38b** que foram convertidos nos seus respectivos cloretos de ácido **39a** e **39b**, com um rendimento quantitativo, os quais foram utilizados no próximo passo reacional sem purificações adicionais. Para a síntese da tri-ureia **35c** partiu-se do cloreto de ácido **39c** disponível comercialmente. Seguidamente, os cloretos de ácido **39a** a **39c** reagiram com azida de sódio de modo a originar as respetivas azidas de ácido **40a** a **40c**, as quais através de um termorrearranjo de *Curtius*, foram convertidos nos respetivos isocianatos **41a** a **41c**, sendo este o passo crítico do processo sintético devido à instabilidade do isocianato formado. Assim, a reação é dada como finalizada quando por TLC se verifica o início do aparecimento de produtos de degradação. A solução de isocianato em tolueno foi adicionada diretamente ao *tren* **8** em THF de modo a originar as tri-ureias **35a** a **35c**.



*Recetor obtido de forma impura

Figura 2.3 Esquema de síntese das tri-ureias **35a** a **35c**.

Através da caracterização por NMR das tri-ureias **35a** a **35c** é possível averiguar o efeito produzido nos desvios químicos pela derivatização em diferentes posições do benzo[*b*]tiofeno. Assim, é importante observar como se comportam os prótons aromáticos que se encontram compreendidos entre δ 7,20 e 8,00 ppm para todos os recetores **35a** a **35c**. Relativamente aos prótons do anel de tiofeno, na tri-ureia **35a**, H-3' encontra-se como um multipeto a δ 7,51-7,55 ppm, enquanto que, na tri-ureia **35c** ao se encontrar no carbono adjacente à derivatização em C-2' desloca-se para campo mais alto, a δ 6,65 ppm, o que revela um efeito, não expectável, de blindagem por parte da ureia. Curiosamente, nos H-2' de **35a** e **35b**, em circunstâncias semelhantes, visto a derivatização em **35b** acontecer no carbono adjacente C-3', este fator não se observa, existindo uma diferença de δ 0,01 ppm. Quanto aos prótons do anel benzénico, verifica-se que o próton H-4' da tri-ureia **35b**, encontra-se a campos mais baixo (δ 7,85 ppm) do que o seu análogo em **35c** (δ 7,51 ppm), o que pode indicar que a ureia ao estar conectada em C-3' poderá desblindar este próton. Quanto aos prótons H-5', H-6' e H-7' não é possível fazer nenhuma conclusão visto o comportamento destes não seguir uma relação entre o desvio químico e a posição da derivatização. Quanto às ureias (NH-2 e NH-3) verifica-se que o NH-2 ligado à parte alifática, na tri-ureia **35a** encontra-se a campo mais baixo (δ 6,61 ppm) que nas tri-ureias **35b** e **35c** (δ 6,44 e 6,43 ppm, respetivamente). Por sua vez, o NH-3, correspondente à parte aromática, na tri-ureia **35c** encontra-se a campo mais baixo (δ 9,85 ppm) do que o NH-3 das tri-ureias **35a** e **35b** (δ 8,64 ppm e δ 8,88 ppm, respetivamente), sendo tal deslocamento promovido pelo efeito electroatractor do átomo de enxofre.

Relativamente aos carbonos, entre os vários recetores **35a** a **35c**, verifica-se que, o carbono onde há maiores alterações de desvio químico é no carbono onde está presente a derivatização, mais

concretamente, C-4' em **35a**, C-3' em **35b** e C-2' em **35c**. Para além desta alteração, são também detetadas algumas alterações nos desvios químicos do anel de tiofeno. Contrariamente ao que seria de esperar, observa-se que a presença do grupo ureia ligado ao heterociclo tiofeno, **35b** e **35c**, provoca um efeito de blindagem nos carbonos C-2' e C-3', encontrando-se a δ 105,7 ppm e δ 102,2 ppm, respetivamente. É de salientar que, na ureia **35a**, onde a substituição ocorre em C-4', este efeito não se observa (com C-2' a δ 125,5 ppm e C-3' a δ 120,3 ppm). Relativamente aos carbonos C-3a' e C-7a' verifica-se que a variação dos desvios químicos não se correlaciona com a posição da derivatização, não se podendo assim concluir sobre o efeito da posição da derivatização neste Cq. Por último, verifica-se que os carbonos C-5' e C-7' em **35a** encontram-se a campos mais altos que os mesmos carbonos na tri-ureia **35b** e **35c**, o que pode revelar a existência de um efeito de blindagem nestes carbonos aromáticos quando a ureia se encontra conectada na posição C-4'. Toda esta informação pode ser encontrada de forma detalhada na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos recetores **35a** a **35c**, em DMSO- d_6 .

Atribuição	35a		35b		35c	
	^1H	^{13}C APT	^1H	^{13}C APT	^1H	^{13}C APT
C-1''	3,32-3,28 (m, 6H)	37,5	3,31 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,4$ Hz, 6H)	37,5	3,25 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, 6H)	37,7
C-2''	2,69 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz, 6H)	54,0	2,70 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,4$ Hz, 6H)	53,9	2,59- 2,72 (m, 6H)	53,6
C-2'	7,62 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5,4$ Hz, 3H)	125,5	7,61 (s, 3H)	105,7	-	142,4
C-3'	7,56-7,53 ^a (m, 6H)	120,3	-	130,9	6,65 (s, 3H)	102,2
C-3a'	-	130,0	-	132,6	-	133,9
C-4'	-	134,9	7,85 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 3H)	119,8	7,51 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz, 3H)	120,8
C-5'	7,93 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,9$ Hz, 3H)	113,3	7,38-7,36 (m, 6H)	123,6	7,22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 3H)	121,4 ^a
C-6'	7,21 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,9$ Hz, 3H)	124,8	-	124,5	7,10 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 3H)	124,0
C-7'	7,56-7,53 ^a (m, 6H)	115,6	7,92 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,0$ Hz, 3H)	122,9	7,71 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz, 3H)	121,4 ^a
C-7a'	-	139,7	-	137,0	-	137,7
NH-2	6,61 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4,6$ Hz, 3H)	-	6,44 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,4$ Hz, 3H)	-	6,43 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4,8$ Hz, 3H)	-
NH-3	8,64 (s, 3H)	-	8,88 (s, 3H)	-	9,85 (s, 3H)	-
C-1	-	155,3	-	155,3	-	154,2

^{a)} Picos sobrepostos

No espectro de FTIR das tri-ureias **35a** observam-se as bandas a $\tilde{\nu}$ 3292, 1633 e 752 cm^{-1} características das ligações N-H (ureia), C=O (ureia) e C-S (anel tiofeno) respetivamente, enquanto que o recetor **35b** possui bandas a $\tilde{\nu}$ 3338, 1638 e 774 cm^{-1} correspondentes às mesmas ligações. No espectro de ESI-MS, em modo positivo, ambas as tri-ureias **35a** e **35b**, revelam a existência do pico a m/z 672 correspondente ao pico do ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$, com intensidades de 100 %.

Embora as tri-ureias **35a** e **35b** tenham sido sintetizadas e isoladas com sucesso, o mesmo não pode ser afirmado para a tri-ureia **35c** que não foi obtida de forma pura. Por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR (Consultar Anexo A.17 a A.21) verificou-se a presença de uma impureza desconhecida que mesmo após várias tentativas de purificação por precipitação, lavagens com solventes de diferente polaridade e mesmo purificação em coluna cromatográfica (eluentes: DCM/MeOH, variando a percentagem de MeOH), não foi removida.

Síntese das tri-tioureias **36a** e **36b**

Após obtenção das tri-ureias **35a** e **35b**, procedeu-se à síntese das tri-tioureias análogas, **36a** e **36b**, em dois passos reacionais, tal como apresentado na Figura 2.4. Num primeiro passo, a benzo[*b*]tiofenil-4-amina **42a** e a benzo[*b*]tiofenil-3-amina **42c**, produzida *in-situ* a partir do cloridrato **42b**, foram convertidas nos isotiocianatos respetivos **43a** e **43b**, com recurso ao reagente TCP, com um rendimento quantitativo. Após obtenção dos isotiocianatos, **43a** e **43b**, estes reagiram com o *tren* **8** originando as tri-tioureias **36a** e **36b**, com bons rendimentos.

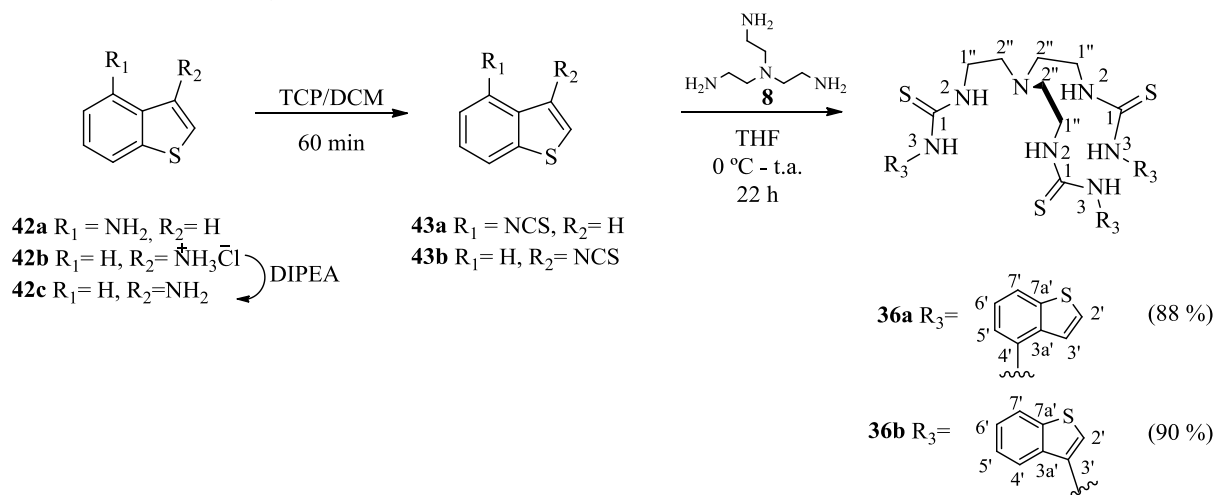


Figura 2.4 Esquema de síntese das tri-tioureias **36a** e **36b**.

Após caracterização NMR das tri-tioureias **36a** e **36b** é possível verificar algumas diferenças entre estes dois recetores, no que diz respeito a desvios químicos. Entrando em consideração com os prótons aromáticos dos dois compostos observa-se que o próton H-2' na tioureia **36a** surge a campo mais alto (δ 7,72 ppm) que o próton H-2' da tri-tioureia **36b** (δ 7,96-7,93 ppm), revelando assim um efeito de desblindagem por parte da tioureia em **36b**. Respetivamente aos NHs do grupo tioureia (NH-2 e NH-3) é possível concluir que o NH-2 da tri-tioureia **36a** aparece a campo mais alto (δ 7,56 ppm) que o correspondente próton da tri-tioureia **36b** (δ 7,66-7,79 ppm). No que diz respeito ao NH-3 do mesmo grupo, este apresenta o comportamento inverso surgindo a campo mais baixo na tri-tioureia **36a** (δ 9,76 ppm) em relação à tri-tioureia **36b** (δ 9,36 ppm). Não entrando em consideração com os carbonos C-3' e C-4', onde se dão as derivatizações, é possível notar que os carbonos C-1 (C=S), C-5' e C-6' da tri-tioureia **36a** encontram-se a campo mais alto, do que os respetivos carbonos da tri-tioureia **36b**, enquanto os restantes apresentam o efeito contrário. As atribuições dos prótons e carbonos encontram-se apresentadas de forma detalhada na Tabela 2.2.

Tri-tioureias vs tri-ureias

À exceção dos sinais dos prótons NH-2 e NH-3 das tri-tioureias que, tal como esperado, sofrem um desvio para campo mais baixo em *ca.* de δ 1 ppm, devido à maior acidez do grupo tioureia face ao grupo ureia, todos os outros prótons sofrem uma deslocação igual ou inferior δ 0,5 ppm. Quanto aos picos de carbono observam-se mais alterações. Além dos picos dos carbonos C-1 de **36a** e **36b** a δ 180,2 e 180,9 ppm, respetivamente, observa-se que, em ambas as tri-tioureias, os carbonos C-1'', C2', C-3', C-5', C-6' e C-7a' deslocam-se para campo mais baixos, em relação às tri-ureias correspondentes. No caso dos carbonos C-3a', C-4' e C-7' não foi possível estabelecer uma tendência entre as duas tri-tioureias e as duas tri-ureias visto o comportamento destes carbonos ser distinto nos dois pares de compostos.

Tabela 2.2 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos recetores **36a** e **36b**, em DMSO- d_6 .

Atribuição	36a		36b	
	^1H	^{13}C APT	^1H	^{13}C APT
C-1''	3,50 (sl, 6H)	42,1	3,55 (sl, 6H)	42,0
C-2''	2,65 (sl, 6H)	52,2	2,69 (sl, 6H)	52,1
C-2'	7,72 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5,3$ Hz, 3H)	127,2	7,96-7,93 (m, 6H) ^a	123,2
C-3'	7,32 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 3H)	121,5	-	134,6
C-3a'	-	135,6	-	130,7
C-4'	-	133,3	7,78- 7,70 ^a (m, 6H)	121,0
C-5'	7,41 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, 3H)	121,5	7,40- 7,38	124,1
C-6'	7,35 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz, 3H)	124,6	(m, 6H) ^a	124,9
C-7'	7,85 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, 3H)	120,2	7,96-7,93 (m, 6H) ^a	117,6
C-7a'	-	140,2	-	137,5
NH-2	7,56 (sl, 3H)	-	7,78- 7,70 ^a (m, 6H)	-
NH-3	9,76 (s, 3H)	-	9,63 (s, 3H)	-
C-1	-	180,2	-	180,9

^{a)} Picos sobrepostos

Através da análise dos espectros de ESI-MS das tri-tioureas **36a** e **36b**, em modo positivo, detetaram-se os picos a m/z de 720 correspondente aos iões moleculares $[\text{M}+\text{H}]^+$, com uma intensidade de 59 e 58 %, respetivamente. Além do pico do ião molecular, na tri-tiourea **43b** é também possível observar o pico do ião molecular com aducto de potássio a m/z de 759 com intensidade de 100%.

Através da análise espectroscópica de FTIR, observa-se que o recetor **36a** possui bandas a $\tilde{\nu}$ 3223, 1537 e 745 cm^{-1} referentes às ligações N-H (tiourea), C=S (tiourea) e C-S (anel de tiofeno), respetivamente, enquanto que o recetor **36b** possui bandas a $\tilde{\nu}$ 3229, 1530 e 756 cm^{-1} correspondentes às mesmas ligações. Comparando os espectros de FTIR das tri-tioureas com as respetivas tri-ureias a maior alteração está relacionada com o tiocarbonilo onde nas tri-tioureas surge em torno de $\tilde{\nu}$ 1500 cm^{-1} e para as tri-ureias o carbonilo surge em torno de $\tilde{\nu}$ 1600 cm^{-1} .

Síntese das amidas **37a** e **37b**

Após a síntese das tri-ureia **35a** a **35c**, procedeu-se à síntese das tri-amidas análogas de modo a compará-las com as respetivas tri-ureias no que diz respeito às propriedades de reconhecimento aniónico. Assim, começou-se por sintetizar a tri-amida **37a** que foi conseguida após transformação do ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico **38b** no correspondente cloreto de ácido **39b** e posterior reação deste com *tren* **8** na presença de TEA, como descrito na Figura 2.5.

Embora não tenha sido possível avaliar a capacidade de interação da tri-ureia **35c** (com os grupos ureia em posição C-2') com os aniões pelo facto de ter sido obtida na forma de mistura, decidiu-se proceder à síntese da tri-amida **37b** (substituída em C-2') partindo do cloreto de 2-benzo[*b*]tiofenilo **39c**, disponível comercialmente, por reação com o *tren* **8**.

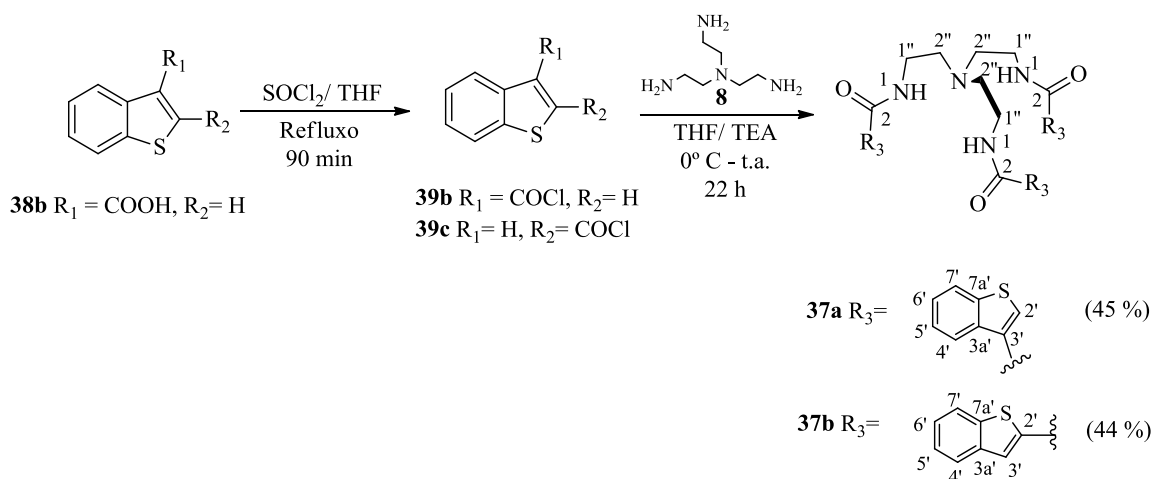


Figura 2.5 Esquema da via sintética utilizada para a síntese das tri-amidas **37a** e **37b**.

Devido à fraca interação dos recetores amida para o anião cloreto (consultar ponto 2.4) não se sintetizou a tri-amida derivada na posição 4 do benzo[*b*]tiofeno, análoga a **35a**.

A caracterização das tri-amidas **37a** e **37b** por NMR revela que, em geral os prótons não sofrem variações de desvio químico significativas promovidas pela posição da derivatização. No entanto, como exceção pode observar-se que o próton H-4' de **37a** desloca-se para campos mais baixos (δ 8,48-8,32 ppm) face ao mesmo próton em **37b** (δ 7,81 ppm). O próton NH-1 sofre uma variação inversa, estando a campo mais alto em **37a** (δ 8,48-8,32 ppm) face ao mesmo próton de **37b** (δ 8,67 ppm), devido provavelmente à aproximação do átomo de enxofre em **37b**. Com exceção dos carbonos onde se dá a derivatização, nomeadamente C-3' para **37a** e C-2' para **37b**, observa-se uma tendência dos carbonos no recetor **37b** aparecerem a campo mais baixos do que na tri-amida **37a**. Contrariamente, o carbono C-2 de **37b** encontra-se a campos mais altos (δ 161,7 ppm) comparativamente ao mesmo carbono de **37a** (δ 163,2 ppm). Toda a atribuição detalhada de ^1H NMR e ^{13}C APT das amidas encontra-se na Tabela 2.3.

Tabela 2.3 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos recetores **37a** e **37b**, em DMSO-*d*₆.

Atribuição	37a		37b	
	^1H	^{13}C APT	^1H	^{13}C APT
C-1''	3,45 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz, 6H)	37,2	3,39 ^a	37,8
C-2''	2,80 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz, 6H)	53,3	2,78 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz, 6H)	53,5
C-2'	8,24 (s, 3H)	130,1	-	139,9
C-3'	-	139,3	8,04 (sl, 3H)	124,6
C-3a'	-	130,9	-	140,1
C-4'	8,48-8,32 ^b (m, 6H)	124,3	7,81 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz, 3H)	125,1
C-5'	7,41-7,33 (m, 6 H)	124,6	7,37 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz, 3H)	124,8
C-6'	7,41-7,33 (m, 6 H)	124,7	7,42 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz, 3H)	126,1
C-7'	8,04-7,95 (m, 3H)	122,6	7,93 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz, 3H)	122,7
C-7a'	-	137,0	-	139,2
NH-1	8,48-8,32 ^b (m, 6H)	-	8,67 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4,9$ Hz, 3H)	-
C-2	-	163,2	-	161,7

^{a)} Coalesce com o pico de H₂O presente no DMSO-*d*₆ ^{b)} Picos coalescentes

No espectro de ESI-MS, de ambas as tri-amidas **37a** e **37b**, observa-se o pico referente ao ião molecular a m/z 627 [$\text{M}+\text{H}^+$] com intensidade de 100 %. No espectro de FTIR do recetor **37a** surgem as bandas $\tilde{\nu}$ 3282, 1624 e 766 cm^{-1} referentes às ligações N-H (ureia), C=O (ureia) e C-S (anel tiofeno), respetivamente, enquanto que o recetor **37b** possui bandas a $\tilde{\nu}$ 3284, 1644 e 766 cm^{-1} , correspondentes às mesmas ligações.

2.2. Derivados de triazina

Após ter sido utilizado o *tren* **8** para sintetizar os vários derivados de *tren* apresentados em 2.1, mudou-se o material de partida para 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** (cloreto cianúrico) de modo a obter-se os recetores baseados em triazina **44a** e **44b** (Figura 2.6). Esta plataforma aromática, contrariamente ao *tren*, é semi-rígida, pelo que se poderá conformar de forma distinta na presença dos aniões.

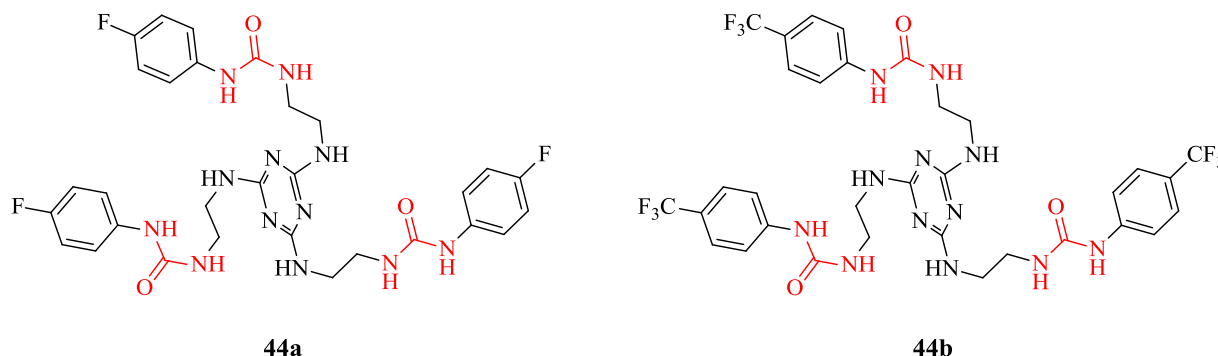


Figura 2.6 Recetores sintetizados baseados em 1,3,5-triazina.

A síntese dos recetores baseados em triazina pode ser efetuada seguindo duas vias sintéticas distintas, nomeadamente a via sintética A e via sintética B. Na via sintética A (Ponto 2.2.1) primeiramente efetua-se a trisubstituição dos átomos de cloro do 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** pela adição do espaçador, etilenodiamina, com posterior formação das ureias enquanto que na via sintética B (Ponto 2.2.2) primeiro forma-se a ureia para posterior conexão desta à plataforma de triazina. Além dos recetores **44a** e **44b**, foi tentada também a síntese dos recetores **44c** e **44d** (Figura 2.7), embora, não se tenha conseguido a obtenção destes.

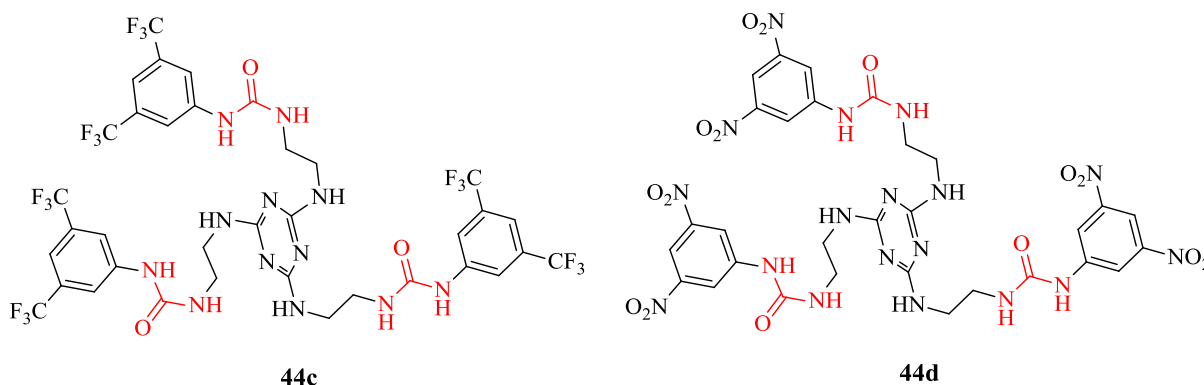


Figura 2.7 Recetores baseados em 1,3,5-triazina que tiveram a sua síntese tentada mas sem sucesso.

2.2.1. Via Sintética A

Na via de síntese A, num primeiro passo, após um estudo das condições reacionais para obtenção do composto **46** (Consultar ponto experimental 4.4.1), concluiu-se que a metodologia ideal seria a adição de um excesso do espaçador *N*-Boc-etilenodiamina **45** e de DIPEA (em porções iguais ao longo do tempo, consultar 4.4.1) ao 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** e manter a reação a refluxo por 96 h. Deste modo, obteve-se o intermediário **46** com um rendimento de 46 %. Uma vez obtido o composto **46**, procedeu-se à desproteção dos grupos amins, utilizando uma solução de ácido clorídrico em metanol, onde se obteve o cloridrato da amina **47** com um rendimento quantitativo (Figura 2.8). Este cloridrato reagiu, na presença de DIPEA, com isocianatos aromáticos contendo grupos electroattractores como, 4-

fluorofenilo, 3,5-trifluorometilo e 3,5-dinitro, no intuito de obter-se as tri-ureias **48a**, **48c** e **48d** derivadas da plataforma 1,3,5-triazina, como verificado na Figura 2.8.

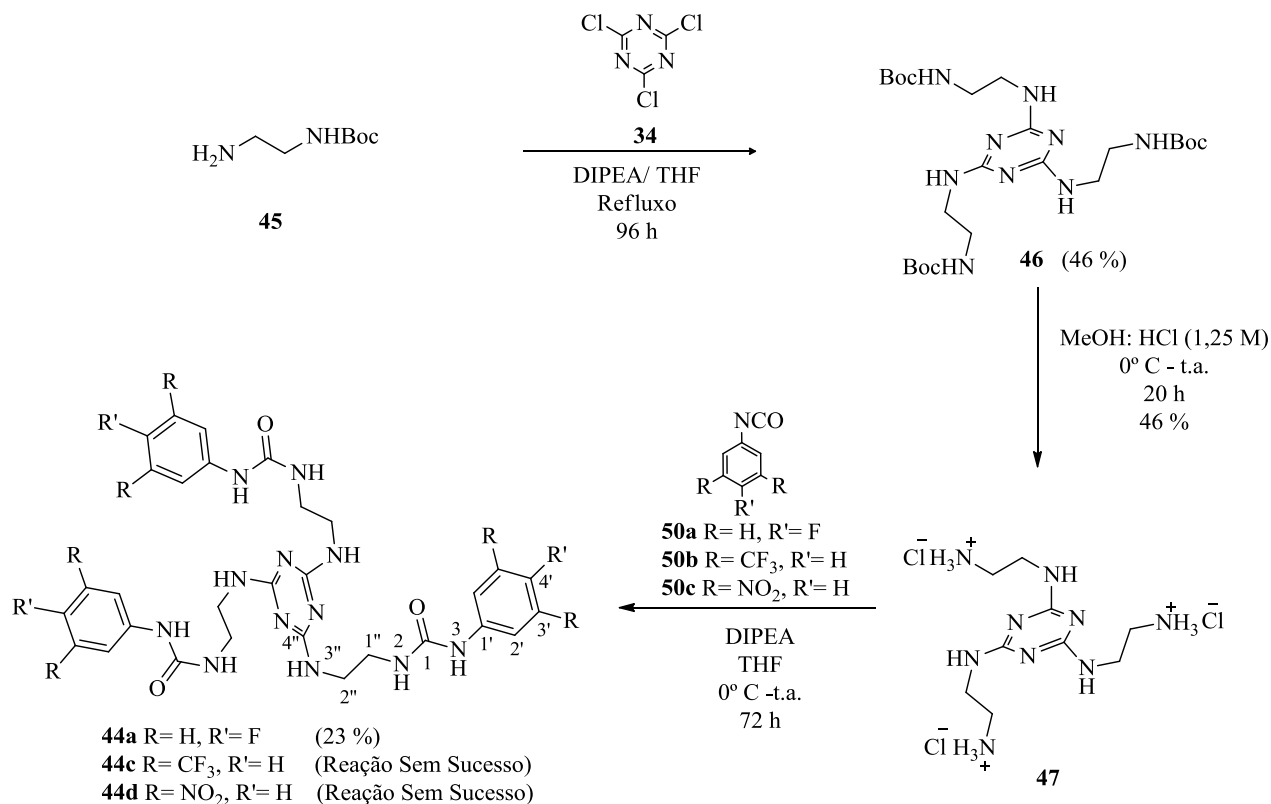


Figura 2.8 Esquema reacional para a síntese do derivado de triazina **44a** e tentativa de obtenção dos derivados **44c** e **44d**.

Análises ESI-MS foram essenciais para a confirmação da síntese do composto **46**. No espectro de ESI-MS é possível verificar a existência de um pico a m/z 556 (100 %) correspondente ao composto **46** tri-substituído. Além disso, verifica-se a ausência de picos correspondentes às mono e di substituições, concluindo-se assim que o composto se encontra puro. Apesar das análises de RMN serem recorrentes, neste caso específico devido à simetria de **46**, este tipo de análise não dá informação sobre a o número de substituições conseguidas, ou mesmo, se existe uma mistura de vários compostos com vários graus de substituição.

Quanto às tri-ureias **44a**, **44c** e **44d**, baseadas em triazina, somente o derivado **44a** foi obtido com sucesso. Relativamente aos recetores tri-ureia com os substituintes 3,5-trifluorometilo **44c** e 3,5-dinitro **44d** os espectros de NMR (Anexos A.67 a A.72), mostraram que os compostos não foram obtidos.

A formação da tri-ureia **44a** foi confirmada em ^1H NMR pelo aparecimento de picos correspondentes aos átomos que promovem a ligação entre as várias unidades. Isto é, foi possível verificar no espectro de ^1H NMR o singuleto largo a δ 6,29 ppm e o multiplete δ 8,59-8,71 ppm correspondentes aos prótons NH-2 e NH-3 da ureia e o multiplete a δ 6,40-6,86 ppm que corresponde ao próton da amina em NH-3'', que efetua a ligação da cadeia de alifática do espaçador à plataforma triazina. A existência dos picos correspondentes aos prótons alifáticos nas posições C-1'' e C-2'' (δ 3,36 ppm) e prótons aromáticos C-2' e C-3' (δ 7,36-7,41 e 7,03 ppm), mostram que todas as unidades da plataforma, espaçador e anel aromático substituído, encontram-se presentes. No espectro de ^{13}C APT detetou-se, um carbono a δ 165,6 ppm correspondente ao carbono quaternário da triazina em C-4'', os dupletos devido

aos acoplamentos nos C-1', C-2', C-3' e C-4' com o átomo de flúor e o carbonilo da ureia em C-1 a δ 155,3 ppm, como se pode verificar na Tabela 2.4.

Tabela 2.4 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do recetor tri-ureia **44a**, em DMSO- d_6 .

44a		
Atribuição	^1H	^{13}C APT
C-1''	3,36 ^a	39,4 ^b
C-2''		40,0
NH-3''	6,40-6,86 (m, 3H)	-
C-4''	-	165,6
C-1'	-	136,8 (d, J= 2,0 Hz)
C-2'	7,36-7,41 (m, 6H)	119,0 (d, J= 7,1 Hz)
C-3'	7,03 (t, J= 8,1 Hz, 6H)	114,9 (d, J= 22,0 Hz)
C-4'	-	156,7 (d, J=237,0 Hz)
NH-2	6,29 (sl, 3H)	-
NH-3	8,59-8,71 (m, 3H)	-
C-1	-	155,3

^{a)} Pico coalescente com o pico de H₂O presente no DMSO- d_6 ^{b)} Pico coalescente com pico residual de DMSO- d_6

No espectro de FTIR observam-se as bandas a $\tilde{\nu}$ 3311 e 1638 cm^{-1} correspondente ao NH da ureia e do carbonilo, respetivamente. No espectro de ESI-MS a existência do pico a m/z de 667 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %) referente ao ião molecular, revela a tri-substituição no cloridrato da amina **47** derivado da 1,3,5-triazina.

2.2.2. Via Sintética B

A via sintética B iniciou-se com a formação da ureia **48a** e **48b** (Figura 2.9) através da reação dos isocianato 4-(trifluorometilo)fenilo **50b** e 3,5-bi(trifluorometilo)fenilo **50d** com o espaçador *N*-Boc-etilenodiamina **45**, seguindo-se com a desproteção dos grupos amina, utilizando uma solução de ácido clorídrico em metanol. Os cloridratos **49a** e **49b**, obtidos com um rendimento quantitativo, reagiram com 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34**, na presença de DIPEA, resultando a tri-ureia **44b**, enquanto a tri-ureia **44c** não se formou (Consultar Anexo A.92 e A.93).

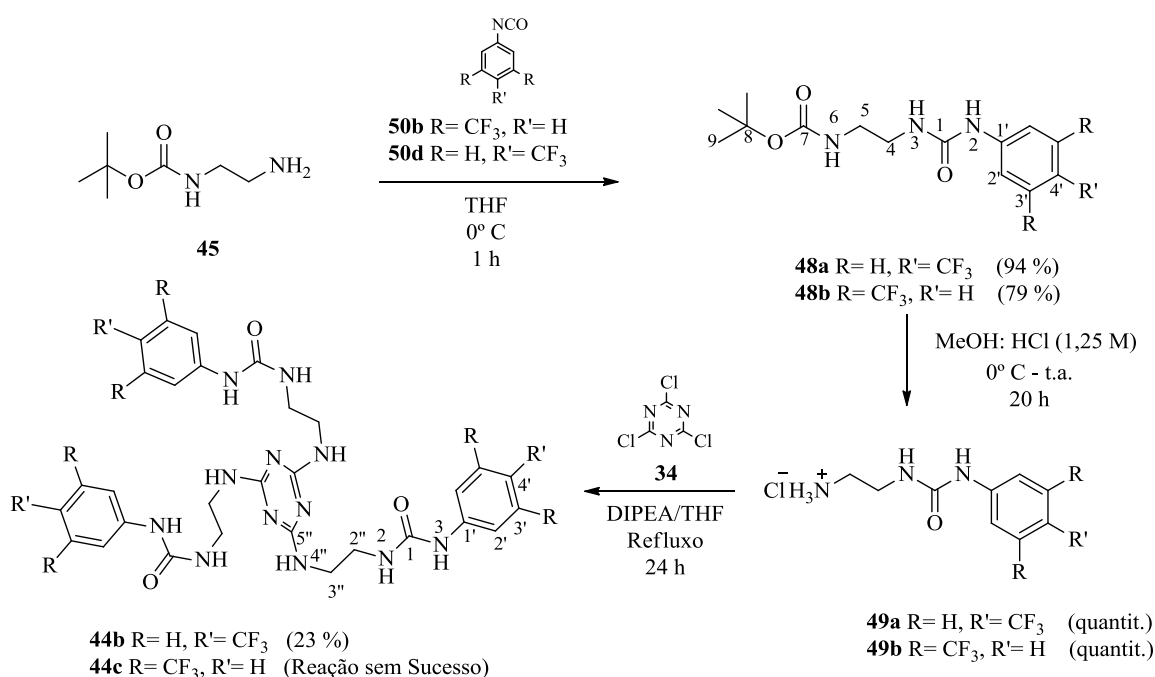


Figura 2.9 Esquema reacional para a obtenção do composto **44b**.

Os intermediários **48a** e **48b** foram isolados e por RMN é possível verificar que estas foram sintetizadas com sucesso. Assim, em ambas as ureias por análise dos espectros de ^1H NMR é possível verificar a existência dos picos dos prótons do grupo *N*-Boc a δ 6,88 ppm, dos CH dos anéis aromáticos entre δ 7,44 e 8,05 ppm, e dos NH das ureias, NH-3 a δ 6,34 e 6,56 ppm e NH-2 a δ 9,02 e 9,41 ppm para **48a** e **48b**, respetivamente. Podendo toda esta informação ser encontrada na Tabela 2.5.

Tabela 2.5 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR dos intermediários **48a** e **48b**, em DMSO-*d*₆.

Atribuição	48a		48b	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
C-1'	-	144,9	-	142,7
C-2'	7,59 (d, $^3J_{\text{H-H}}= 8,8$ Hz, 2H)	117,2	8,08 (s, 2H)	117,2
C-3'	7,55 (d, $^3J_{\text{H-H}}= 8,8$ Hz, 2H)	126,0 (d, $^3J_{\text{C-F}}= 3,8$ Hz)	-	130,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}= 32,5$ Hz)
C-4'	-	120,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}= 31,9$ Hz)	7,54 (s, 1H)	113,5
CF ₃	-	122,0 (d, $^1J_{\text{C-F}}= 270,4$ Hz)	-	123,4 (d, $^1J_{\text{C-F}}= 272,7$ Hz)
C-1	-	155,0	-	155,8
NH-2	9,02 (s, 1H)	-	9,41 (s, 1H)	-
NH-3	6,34 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 5,7$ Hz, 1H)	-	6,56 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 5,9$ Hz, 1H)	-
C-4	3,13 (q, $^3J_{\text{H-H}}= 5,7$ Hz, 2H)	39,5 ^{a)}	3,14 (q, $^3J_{\text{H-H}}= 5,9$ Hz, 2H)	39,5 ^{a)}
C-5	3,01 (q, $^3J_{\text{H-H}}= 5,7$ Hz, 2H)	40,3	3,02 (q, $^3J_{\text{H-H}}= 5,9$ Hz, 2H)	
NH-6	6,88 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 5,7$ Hz, 1H)	-	6,88 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 5,9$ Hz, 1H)	-
C-7	-	155,8	-	154,9
C-8	-	77,7	-	77,7
C-9	1,37 (s, 9H)	28,2	1,36 (s, 9H)	28,2

^{a)} Coalesce com o pico residual de DMSO-*d*₆.

Quanto ao produto final **44b**, no espectro de ^1H NMR, observa-se a existência de multipletos a δ 6,34-6,42 ppm e δ 8,93-9,08 ppm dos prótons da ureia e a δ 7,76-7,89 ppm o pico correspondente a NH-4''. A presença do pico a δ 166,0 ppm referente ao C-4', no espectro de ^{13}C APT NMR é indicativo de que ocorreu a substituição, podendo toda esta informação presente na Tabela 2.6. No entanto, devido à simetria da molécula, a real tri-substituição foi confirmada através do espectro de ESI-MS onde se verifica a existência do pico a m/z 817 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%) correspondente ao ião molecular, assim como a inexistência de picos relativos à mono ou di substituição. No espectro de FTIR observam-se as bandas a $\tilde{\nu}$ 3268 e 1645 cm^{-1} correspondente ao NH da ureia e do carbonilo, respetivamente, assim como as bandas a $\tilde{\nu}$ 1110 e 880 cm^{-1} correspondentes à ligação C-F e ao grupo CF₃.

Tabela 2.6 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do recetor **44b**, em $\text{DMSO-}d_6$

Atribuição	^1H	^{13}C APT
C-1''	3,21 (t, J= 5,2 Hz, 6H)	41,0
C-2''	3,25 (t, J= 5,2 Hz, 6H)	38,8
NH-3''	[7,76-7,89] (m, 6H)	-
C-4''	-	166,0
C-1'	-	144,6
C-2'	[7,49-7,61] (m, 12H)	117,6
C-3'	-	126,4
C-4'	-	121,4 (d, J= 7,1 Hz)
NH-2	[6,34-6,42] (m, 3H)	-
NH-3	[8,93-9,08] (m, 3H)	-
C-1	-	155,3
CF ₃	-	125,1 (d, J= 267,6 Hz)

2.3. Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina

Procedeu-se à tentativa de síntese de derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina funcionalizados com unidades contendo grupos ureia nos anéis de benzeno ou nos anéis de triazina (Figura 2.10).

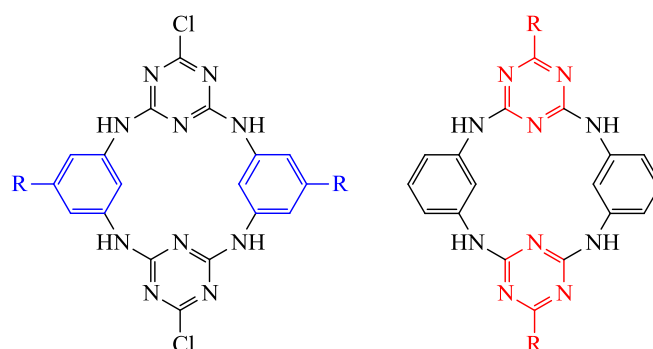


Figura 2.10 Estruturas gerais de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com substituintes nos anéis benzénicos (esquerda) e nos anéis de triazina (direita), onde R corresponde a unidades contendo unidades ureia.

A via sintética para a obtenção de cada um dos macrociclos é muito diferente, dependendo se a introdução dos substituintes ureia ocorrem no anel de triazina ou no anel de benzeno. Assim, tentou-se a funcionalização nos anéis benzénicos (ponto 2.3.1), e a funcionalização do anel de triazina (ponto 2.3.2) contudo não foi conseguido a obtenção dos macrociclos finais. No decorrer das vias sintéticas exploradas foram preparados alguns intermediários, monómeros e trímeros, constituintes destes macrociclos.

2.3.1 Funcionalização nos anéis benzénicos

A funcionalização nos anéis benzénicos pode ser conseguida seguindo o esquema geral apresentado na Figura 2.11. Assim, seguiu-se o procedimento já desenvolvido para a introdução de unidades aromáticas contendo grupos electroatratadores através de grupos ureia nos anéis aromáticos de azacalixarenos.^[74,78] Inicialmente, os monómeros, com grupos ureias, **53a** a **53c** construtores dos macrociclos, foram conseguidos pela reação de isocianatos (contendo substituintes electroatratadores) com o espaçador etanolamina **51** e posterior esterificação do grupo hidroxilo com cloreto 3,5-dinitrobenzoílo **58** (via sintética A). No entanto, os monómeros **53a** a **53c** não foram obtidos com os rendimentos desejados. Em alternativa, partindo do cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo **58** e da *N*-(Boc)etanolamina **54** origina-se o derivado **55** que após desproteção, da amina, reage com os isocianatos desejados de modo a originar as

respetivas ureias **53a** a **53c** (via sintética B). Segue-se então a redução dos grupos nitro, a aminas para posterior reação destas com 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** de modo a formar os trímeros **57a** a **57c**. Infelizmente, a rápida degradação das *m*-diamininas obtidas impossibilitou a obtenção dos compostos **57b** e **57c** em condições necessárias para a continuação do processo sintético (composto **57b** não foi obtido enquanto **57c** foi obtido apenas com rendimento de 14 %).

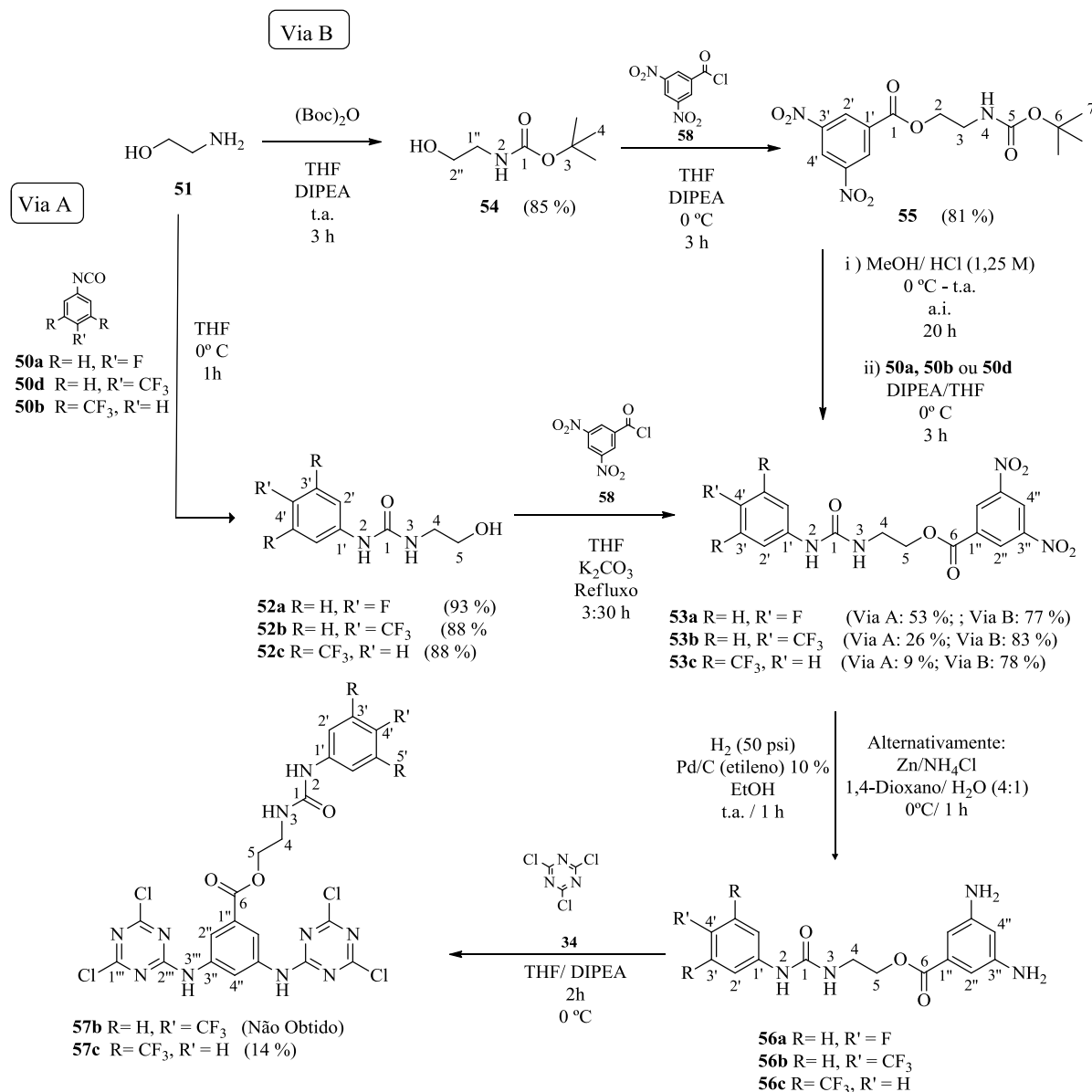


Figura 2.11 Esquemática das vias usadas na funcionalização dos anéis benzênicos com unidades ureia.

A tentativa de derivatização dos anéis benzênicos iniciou-se com a síntese A, onde primeiramente se efetuou a síntese das ureias **52a** a **52c**. A obtenção destas ureias foi confirmada por ¹H NMR onde é possível verificar a existência de singletos alargados correspondentes ao OH entre δ 3,99 e 4,79 ppm, quartetos e tripletos dos grupos metileno C-4 e C-5, respetivamente, presentes no espaçador etanolamina entre δ 3,14 e 3,63 ppm, os dupletos e singletos correspondentes aos anéis aromáticos, entre δ 7,04 e 8,05 ppm, e por fim, NH-3 que está ligado à parte alifática, surge como tripleto para **52a** e **52c** e um singuleto alargado para **52b**, entre δ 6,07 e 6,51 ppm enquanto o singuleto referente ao NH-2 aromático aparece entre δ 8,45 e 9,06 ppm. No espetro de ¹³C APT NMR é possível verificar que os carbonos dos anéis aromáticos contendo flúor, acoplam com este e aparecem na forma de duplete, em que a constante

de acoplamento está relacionada com a proximidade do carbono ao(s) átomo(s) de flúor. Na Tabela 2.7 encontra-se a caracterização detalhada destes derivados ureias.

Tabela 2.7 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR das ureias **52a** e **52c**, em DMSO- d_6 , e da ureia **52b** em Acetona- d_6 .

Atribuição	52a		52b		52c	
	^1H	^{13}C APT	^1H	^{13}C APT	^1H	^{13}C APT
C-1'	-	137,0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz)	-	145,3	-	142,6
C-2'	7,37 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 5,7$ Hz, 2H)	119,1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7,5$ Hz)	7,56 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,6$ Hz, 2H)	126,7 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz)	8,05 (s, 2H)	117,1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz)
C-3'	7,04 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8,9$ Hz, 2H)	115,2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,0$ Hz)	7,69 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, 2H)	118,3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,6$ Hz)	-	130,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz)
C-4'	-	156,8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 237,0$ Hz)	-	123,1 ($^2J_{\text{C-F}} = 32,2$ Hz)	7,54 (s, 1H)	113,5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz)
CF ₃	/	/	-	125,7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 270,1$ Hz)	-	123,4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 272,7$ Hz)
C-1	-	155,4	-	156,03	-	154,9
NH-2	8,58 (s, 1H)	-	8,45 (s, 1H)	-	9,36 (s, 1H)	-
NH-3	6,15 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 1H)	-	6,07 (sl, 1H)	-	6,51 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz, 1H)	-
C-4	3,43 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz; 2H)	41,8	3,33 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, 2H)	43,2	3,17 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz, 2H)	41,9
C-5	3,14 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 2 H)	60,4	3,63 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, 2H)	62,2	3,34 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz, 2H)	60,1
OH	4,76 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 1H)	-	3,99 (sl, 1H)	-	4,79 (s, 1H)	-

Após obtenção das ureias **52a** a **52c** procedeu-se à síntese dos monómeros **53a** a **53c**, por reação destas com cloreto de benzoílo **58**, tal com descrito na Figura 2.13, tendo a sua obtenção sido confirmada por ^1H NMR. A análise do monómero **53a** foi efetuada em acetona- d_6 e como tal não foi possível comparar com os respetivos monómeros **53b** e **53c**. No espectro de ^1H NMR, de **53a**, verifica-se a presença de dois conjuntos de protões aromáticos, nomeadamente um duplo duplete a δ 7,45 ppm e um triplete a δ 6,95 ppm dos protões H-2' e H-3' respetivamente, devido ao acoplamento com o átomo de flúor, assim como um duplete e um triplete a δ 9,10 e 9,14 ppm correspondentes aos H-2'' e H-4'', respetivamente. Além disso verifica-se a presença dos NH da ureia a δ 6,21 e 8,07 ppm para NH-3 e NH-2, respetivamente. Quanto ao espectro de carbono verifica-se que o carbono C-4' ligado ao átomo de flúor acopla com este com $J = 236,5$ Hz, o carbono C-3' orto com $J = 22,3$ Hz, o carbono C-2' meta com $J = 10,9$ Hz e por fim o carbono C-1' para com $J = 6,1$ Hz. Tal como aconteceu com o monómero **53a**, a análise de **53b** e **53c** por ^1H NMR mostra a presença de dois conjuntos de protões aromáticos, nomeadamente dois dupletos a δ 7,51 e 7,56 ppm, correspondentes a H-2' e H-3' do monómeros **53b** e dois singuletos a δ 7,55 e 8,05 ppm correspondentes a H-2' e H-4' de **53c**, respetivamente. No espectro de **53b** verifica-se um triplete e um duplete a δ 8,95 e 9,02 ppm, correspondentes aos H-2'' e H-4'' respetivamente, com $J = 2,1$ Hz, correspondente a uma interação entre o H-2'' e H-4'' a 4 ligações. No entanto, esta última correlação não se verifica no monómero **53c** onde estes protões encontram-se na forma de dois singuletos a δ 8,95 e 9,02 ppm, respetivamente. O sinal dos NH das ureias encontram-se a δ 6,63 e 9,09 ppm para o NH-3 e NH-2, respetivamente, para o monómero **53b** enquanto o monómero **53c** possui valores de δ 6,83 e 9,45 ppm. A variação de desvio químico para campos mais baixos da ureia **53c** está de acordo com o esperado visto a presença dos dois grupos CF₃ em posição meta promoverem uma acidez maior da ureia em relação ao CF₃ em posição para. Quanto ao espectro de carbono verifica-se que o carbono no grupo CF₃ acopla com os átomos de flúor com $J = 271,0$ Hz para

53b e 272,7 Hz para **53c**, enquanto que o(s) carbono(s) adjacente(s), C-4' para **53b** e C-3' para **53c**, têm $J = 31,9$ e $32,3$ Hz. Por sua vez o(s) carbono(s) *orto* ao grupo CF₃, C-3' para **53b** e C-2' e C-4' para **53c** apresentam valores de $J = 3,8$ e $4,6$ Hz, respetivamente. Na Tabela 2.8 apresenta-se a caracterização de NMR detalhada para os compostos **53a** a **53c**.

Tabela 2.8 Caracterização por ¹H NMR e ¹³C APT NMR dos monómeros **53a** e **53c**, em DMSO-*d*₆, e do monómero **53b** em Acetona-*d*₆.

Atribuição	53a		53b		53c	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C APT	¹ H	¹³ C APT
C-1'	-	137,7 (d, $J_{C-F} = 6,1$ Hz)	-	144,1	-	142,5
C-2'	7,45 (dd; $^3J_{H-H} = 8,9$ Hz, $^4J_{H-F} = 7,5$ Hz, 2H)	120,6 (d, $^3J_{C-F} = 10,9$ Hz)	7,56 (d, $^3J_{H-H} = 8,9$ Hz, 2H)	117,3	8,05 (s, 2H)	117,3 (d, $^3J_{C-F} = 4,6$ Hz)
C-3'	6,95 (t, $^3J_{H-H} = 8,9$ Hz, 2H)	115,8 (d, $^2J_{C-F} = 22,3$ Hz)	7,51 (d, $^3J_{H-H} = 8,9$ Hz, 2H)	125,9 (d, $^3J_{C-F} = 3,8$ Hz)	-	130,56 (d, $^2J_{C-F} = 32,3$ Hz)
C-4'	-	158,7 (d, $^1J_{C-F} = 236,5$ Hz)	-	121,1 (q, $^2J_{C-F} = 31,9$ Hz)	7,55 (s, 2H)	113,6 (d, $^3J_{C-F} = 4,6$ Hz)
CF ₃	/	/	-	124,7 (d, $^1J_{C-F} = 271,0$ Hz)	-	123,4 (d, $^1J_{C-F} = 272,7$ Hz)
C-1	-	156,4	-	155,2	-	155,1
NH-2	8,07 (s, 1H)	-	9,09 (s, 1H)	-	9,45 (s, 1H)	-
NH-3	6,21 (s, 1H)	-	6,63 (t, $^3J_{H-H} = 5,4$ Hz, 1H)	-	6,83 (t, $^3J_{H-H} = 5,2$ Hz, 1H)	-
C-4	3,69 (q, $^3J_{H-H} = 5,3$ Hz, 2H)	39,5	3,56 (q, $^3J_{H-H} = 5,4$ Hz, 2H)	38,1	3,57 (q, $^3J_{H-H} = 5,2$ Hz, 2H)	41,9
C-5	4,55 (t, $^3J_{H-H} = 5,3$ Hz, 2H)	67,2	4,45 (t, $^3J_{H-H} = 5,4$ Hz, 2H)	66,1	4,47 (t, $^3J_{H-H} = 5,2$ Hz, 2H)	65,9
C-6	-	163,7	-	162,7	-	162,7
C-1''	-	134,7	-	132,8	-	148,3
C-2''	9,10 (d, $^3J_{H-H} = 2,1$ Hz, 2H)	130,0	8,95 (d, $^4J_{H-H} = 2,1$ Hz, 2H)	122,6	8,95 (s, 2H)	128,9
C-3''	-	149,8	-	148,4	-	132,9
C-4''	9,14 (t, $^3J_{H-H} = 2,4$ Hz, 1H)	123,3	9,02 (t, $^4J_{H-H} = 2,1$ Hz, 1H)	129,0	9,02 (s, 2H)	122,5

Apesar das melhores condições reacionais, que geraram os monómeros **53a** a **53c**, encontrarem-se apresentadas na Figura 2.13, outras condições foram testadas, podendo ser encontradas na Parte Experimental em 4.5.2. De um modo resumido, através dos resultados obtidos das condições exploradas foi possível retirar algumas conclusões que ajudaram a perceber estas vias sintéticas. Na síntese de **53a** a partir de **52a**, ao usar DBU verificou-se uma elevada degradação dos reagentes de partida, pelo que esta base é incompatível com substratos ureias, pois estas sofrem degradação. Por outro lado, a síntese de **53b**, a partir de **52b**, na presença de K₂CO₃ num solvente mais polar (acetona/H₂O (140:3)) gera resultados semelhantes. Pelo que se conclui que uma base forte muito disponível promove a degradação dos materiais de partida. Por outro lado, caso se utilize uma base fraca em condições reacionais mais extremas (piridina/THF (2:1); 22 h de refluxo) consegue-se obter o carbamato **59** inesperado (Figura 2.12, rendimento de 9 %), proveniente, provavelmente, da quebra da ureia em isocianato com a respetiva reação com o álcool.

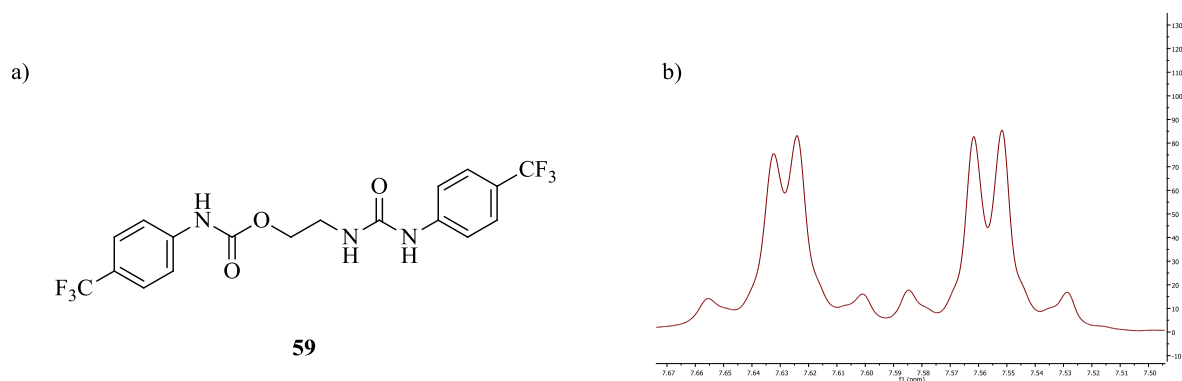


Figura 2.12 a) Estrutura do carbamato **59** b) Ampliação da zona aromática observada no espectro de ^1H NMR, em $\text{DMSO-}d_6$, onde se verifica a existência de 2 conjuntos de prótons aromáticos distintos correspondentes aos dois anéis aromáticos de **59**.

Estes resultados explicam a redução do rendimento observado, pela via A, devido provavelmente ao aumento da acidez das ureias (Figura 2.11). Ou seja, quanto mais ácido se torna o NH da ureia aromática, devido ao substituinte do anel (F, CF_3 , $(\text{CF}_3)_2$), maior facilidade há das ureias se quebrarem nesta posição. De modo a evitar este efeito, alterou-se o cloreto de ácido **58** para o respetivo ácido carboxílico e tentou-se sintetizar o composto **53b** em meio ácido (HCl, pH =2) mas sem sucesso. Por outro lado, recorrendo ao agente acoplador EDC.HCl resultou o composto **53b** com um rendimento de 22 %.

Derivado a esta problemática (quebra da ureia), alterou-se a metodologia reacional para a Via B apresentada na Figura 2.13, em que primeiro se esterificava e só depois se procedia à formação da ureia. Assim, foi necessário primeiramente proteger a amina da etanolamina **51** formando a *N*-Boc-etanolamina **54** de modo a evitar a formação da amida. A proteção eficiente desta amina foi confirmada por ^1H NMR pois detetaram-se os singuletos respetivamente a δ 1,36 ppm, com uma integração para 9 prótons correspondente ao *tert*-butilo do grupo protetor, um singuleto a δ 6,65 ppm correspondente a um NH em substituição de NH_2 e um singuleto a δ 3,81 ppm do grupo hidroxilo. A caracterização por NMR de **54** encontra-se na Tabela 2.9.

Tabela 2.9 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do composto **54**, em $\text{DMSO-}d_6$.

Atribuição	^1H	^{13}C APT
C-1''	3,35 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 6,3$ Hz, 2 H)	60,1
C-2''	2,97 (q, $^3J_{\text{H-H}}= 5,4$ Hz, 2H)	42,7
NH-2	6,65 (s, 1H)	-
C-1	-	155,6
C-3	-	77,5
C-4	1,36 (s, 9H)	28,3
OH	3,81 (s, 1H)	-

Após obtida a *N*-Boc-etanolamina **54**, procedeu-se à esterificação desta com cloreto de benzoílo **58** de modo a originar o éster **55**. No entanto, neste processo constatou-se que bases derivadas de carbonato (K_2CO_3 e Cs_2CO_3) provocaram a hidrólise do cloreto de ácido **58** ao seu respetivo ácido carboxílico. Assim, após alteração da base para DIPEA e nas condições reacionais^[79] apresentadas na Figura 2.11, obteve-se um sólido que por ^1H NMR mostra a presença do grupo *tert*-butilo a δ 1,35 ppm assim como a presença dos dois prótons aromáticos H-2' e H-4' a δ 8,96 e 9,05 ppm, respetivamente. Além disso, uma vez que o pico correspondente ao hidroxilo desapareceu conclui-se que a esterificação ocorreu como pretendido. Podendo toda esta informação ser encontrada na Tabela 2.10.

Tabela 2.10 Caracterização por ^1H NMR e ^{13}C APT NMR do composto **55**, em $\text{DMSO-}d_6$.

Atribuição	^1H	^{13}C APT
C-1'	-	132,8
C-2'	8,96 (d, $^3J_{\text{H-H}}= 2,1$ Hz, 2H)	129,0
C-3'	-	148,4
C-4'	9,05 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 2,1$ Hz, 1H)	122,7
C-1	-	162,7
C-2	4,36 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 5,0$ Hz, 2H)	66,0
C-3	3,368 ^{a)}	38,8
NH-4	7,22 (t, $^3J_{\text{H-H}}= 5,8$ Hz, 1H)	-
C-5	-	155,8
C-6	-	78,0
C-7	1,35 (s, 9H)	28,2

^{a)} Coalescente com o pico residual de H_2O presente no $\text{DMSO-}d_6$.

Uma vez isolado éster **55**, o grupo amina foi desprotegido com uma solução de HCl (1,25 M) em MeOH, onde se obteve o cloridrato **55a** correspondente com um rendimento quantitativo. Este cloridrato reagiu, na presença de DIPEA, com os isocianatos **50a**, **50d** e **50c** de modo a originar os monómeros contendo grupos ureia **53a**, **53b** e **53c**, com melhores rendimentos (77, 83 e 88 %, respetivamente) do que os obtido pela via A. A caracterização destes derivados foi comparada com os dados já obtidos pela via A.

Após a obtenção de maiores quantidades dos produtos **53a** a **53c**, através desta via sintética B, efetuou-se a redução dos grupos nitro para posterior reação com 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34**. Inicialmente procedeu-se à redução dos grupos nitro por hidrogenação catalítica, mas apenas se reduziu o composto **53c** por dificuldade de utilização do equipamento e tempo disponível. No entanto, ao prosseguir para o passo seguinte, a formação do trímico **57c** foi conseguida apenas com o rendimento de 14 % devido, provavelmente à rápida degradação da meta-di-amina **56c**. Alternativamente, a obtenção desta di-amina, foi tentada recorrendo à redução com pó de zinco e cloreto de amónio. Destaca-se o fato, de em ^1H NMR, observar-se que o multiplete a δ 8,38 – 8,34 ppm, corresponde tanto aos dois grupos NH_2 como à ureia alifática em NH-3 (Consultar espectro de COSY no Anexo A.130). Uma vez que ambos os NH-3 e NH-2 das ureia se encontram a desvios químicos mais altos (δ 8,38 – 8,34 e 10,24 ppm, respetivamente), que os mesmos prótons em **53c** (δ 6,83 e 9,45 ppm, respetivamente) poderia ser indicativo de que o grupo ureia estaria a interatuar com algum ião residual originado no processo de redução. No entanto, a semelhança de desvios químicos do grupo ureia nos espectros da m-di-amida **56c** obtida por hidrogenação catalítica e por redução com pó de zinco refuta esta ideia. Apesar disso, quando se utilizou esta di-amina **56c**, obtida por redução com pó de zinco, para a síntese de **57c** este nunca foi obtido com sucesso. Adicionalmente efetuou-se a redução por pó de zinco das di-aminas **56a** e **56b**. Enquanto a di-amina **56a** não foi conseguida (Consultar Anexo A.126), o espectro de ^1H NMR da di-amina **56b** revela um multiplete a δ 8,41 – 8,33 ppm correspondente aos dois grupos amina reduzidos. Verifica-se também um deslocamento dos prótons H-2'' e H-4'' de δ 8,96 e 9,05 ppm para δ 6,90 e 6,64 ppm, respetivamente, o que indica que o ambiente eletrónico mudou drasticamente, indicando assim que os grupos NO_2 foram reduzidos com sucesso aos NH_2 . Porém, quando se utilizou esta di-amina **56b** na síntese do respetivo trímico **57b**, este não foi conseguido com sucesso. Podendo a informação relativa a caracterização por ^1H NMR encontrada na Tabela 2.11.

Quanto ao trímico **57c**, obtido através da m-diamina **56c** obtida por hidrogenação catalítica, teve a sua formação confirmada visto no espectro de ^1H NMR existir um singuleto a δ 11,44 ppm que integra para 2H correspondentes aos prótons dos NH em ponte (NH-5''). Por sua vez a deslocação dos prótons H-2'' e H-4'' para δ 8,14 ppm mostra que estes tiveram a sua vizinhança eletrónica alterada devido à conexão aos dois anéis de triazina adjacentes, tal como se pode observar na Tabela 2.11.

Tabela 2.11 Caracterização por ^1H NMR das di-aminas **56b** e **56c** e do trímero **57c**, em $\text{DMSO-}d_6$.

Atribuição	56b ^1H	56c ^1H	57c ^1H
C-2''	6,90 (s, 2H)	6,91 (s, 2H)	
C-4''	6,64 (s, 1H)	6,64 (s, 2H)	8,14 (s, 3H)
NH-5''	8,41-8,33 (m, 4H)	8,38-8,34 (m, 5H)	11,44 (s, 2H)
NH-2	9,06 (s, 1H)	10,24 (s, 1H)	9,42 (s, 1H)
NH-3	6,51 (s, 1H)	8,38-8,34 (m, 5H)	6,68 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,1$ Hz, 1H)
C-2'		8,27 (s, 2H)	8,14 (s, 3H)
C-3'	7,61-7,54 (m, 4H)	-	-
C-4'	-	7,75 (s, 1H)	7,75 (s, 1H)
C-4	3,46 (q, $^3J_{\text{H-H}}=5,2$ Hz, 2H)	3,88 (s, 2H)	3,50 (q, $^3J_{\text{H-H}}=5,1$ Hz, 2H)
C-5	4,28 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,2$ Hz, 2H)	4,41 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,1$ Hz, 2H)	4,38 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,1$ Hz, 2H)

Provavelmente, a rápida degradação da amina **56c** originou que o trímero respectivo fosse obtido com baixo rendimento, o mesmo sucedendo de um modo geral à reação das *m*-diaminas obtidas por redução com pó de zinco, o que levou a que a derivatização nos anéis benzênicos fosse abandonada.

2.3.2. Funcionalização dos anéis de triazina

Após a funcionalização dos anéis benzênicos não ter sido obtida com sucesso, foi tentada a funcionalização nos anéis de triazina. Para tal três vias podem ser seguidas, isto porque o 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** contém três cloros que podem ser substituídos consoante a temperatura reacional ^[80] (Figura 2.13).

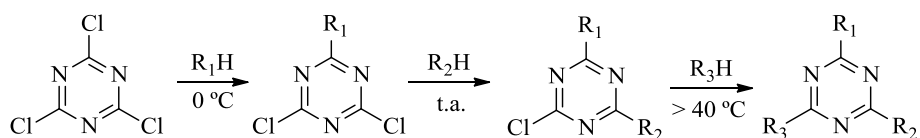


Figura 2.13 Esquematização das várias substituições do cloreto cianúrico **34** dependente das condições reacionais empregues, em que R₁, R₂ e R₃ corresponde a unidades contendo grupos capazes de efetuarem ataques nucleófilos

Assim sendo, três vias distintas para a obtenção do produto desejado podem ser descritas:

- (Via 1) Introdução da funcionalização na triazina, com posterior formação do trímero e conseqüente fecho do macrociclo.
- (Via 2) Formação do trímero, com posterior funcionalização das triazinas e conseqüente fecho do macrociclo.
- (Via 3) Síntese do macrociclo e funcionalização das triazinas quando o macrociclo já se encontra formado.

- Via 1

Nesta via, tentou-se primeiro derivar a 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** com o substituinte desejado, tal como apresentado na Figura 2.14.

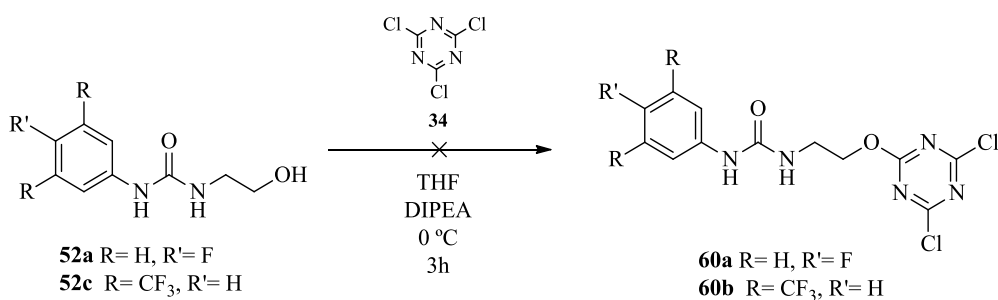


Figura 2.14 Esquema reacional para a obtenção dos compostos **62a** e **62b**.

Ainda que se tenha tentado a síntese com dois álcoois distintos, **52a** e **52c**, em nenhum dos casos se conseguiu obter o produto desejado. Quer na síntese de **60a** quer na síntese de **60b** análises por ¹H NMR das várias frações significativas retiradas da purificação por coluna cromatográfica (Anexos A.135 e A.136), mostram picos correspondentes aos prótons aromáticos, havendo apenas deslocamentos dos restantes picos, além de que acompanhados por várias impurezas. Tal observação levou a acreditar que vários produtos são originados na reação entre o grupo álcool e o 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34**. Adicionalmente, observou-se a hidrólise do composto durante a própria purificação, que é caracterizado pelo aparecimento de um pico a aproximadamente 11 ppm (nas várias frações) (Anexo A.135). Foi também tentada a purificação de **60a** por recristalização, mas sem sucesso.

- Via 2

Nesta via, começou-se por tentar funcionalizar o trímico **61**, que foi previamente sintetizado por Caio^[81] e se encontrava existente no laboratório. Assim, devido ao facto das reações com álcoois não serem viáveis tentou-se a reação, presente na Figura 2.15, com *N*-Boc-etilendiamina **45**.

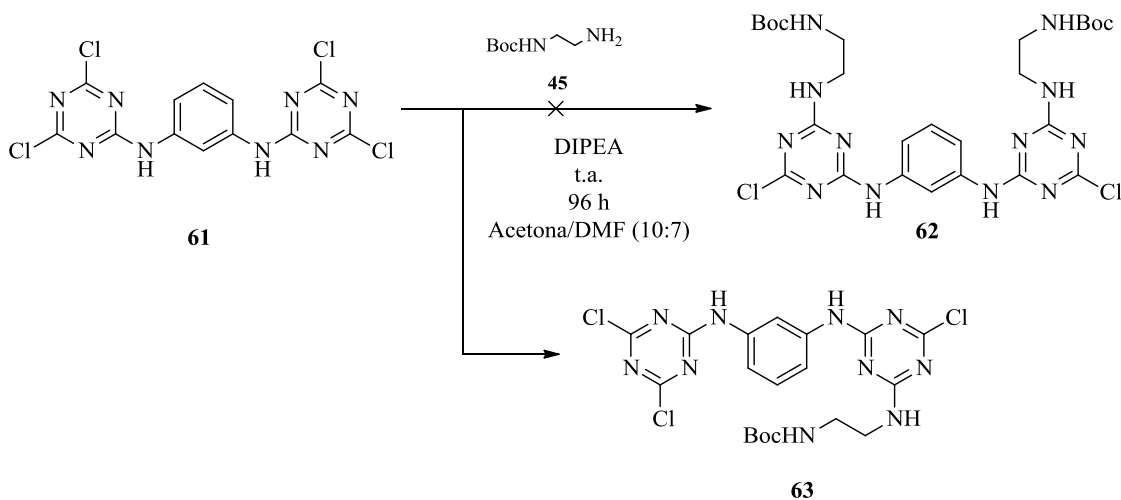


Figura 2.15 Esquema reacional para a obtenção do composto **62** mas contrariamente obteve-se o composto **63**.

Após várias tentativas em várias misturas de solventes (THF/ DMF (10:1), Acetona, DMF, Acetona/DMF (10:7)) verificou-se que o produto mono substituído **63** precipitava sempre independente da mistura de solventes utilizada, impedindo assim a reação nos dois anéis de triazina. Deste modo, foi concluído que derivado a problemas de solubilidade esta via não era viável.

- Via 3

Tal como o trímero **61**, o macrociclo **64** encontrava-se previamente sintetizado no laboratório por Caio ^[81] e como tal foi feito reagir com *N*-Boc-etilenodiamina **45** (Figura 2.13).

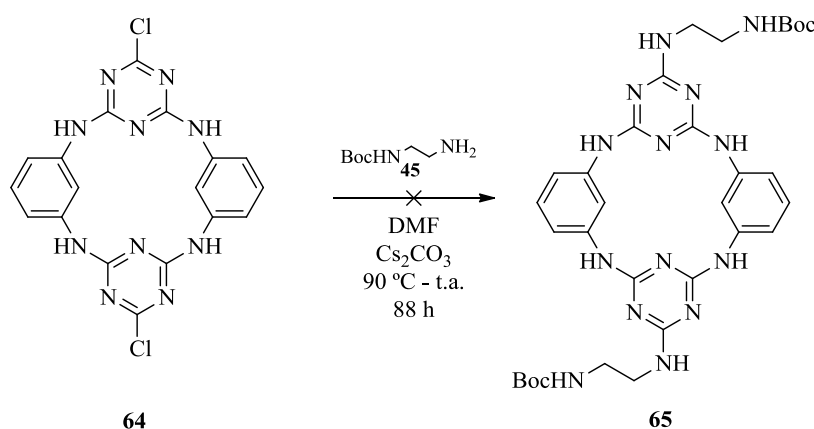


Figura 2.16 Esquema reacional para a obtenção do composto **65**.

Após *work-up* da mistura reacional obteve-se um sólido que por TLC verificou-se conter uma mistura de três compostos maioritários. Devido aos *RF*'s praticamente iguais aliados à insolubilidade da mistura reacional (só solúvel em DMF a $>80\text{ }^\circ\text{C}$) a purificação tornou-se impraticável e como tal esta via foi abandonada.

2.4. Determinação da constante de associação (K_a)

De modo a avaliar a capacidade de interação dos recetores sintetizados com diferentes aniões recorreu-se ao método de titulação por ^1H NMR, em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{ H}_2\text{O}$ a 293 K. A força das interações recetores-aniões, traduzida na forma de constante de associação (K_a), foram determinadas através da variação dos desvios químicos dos prótons dos recetores na presença dos aniões tendo sido as constantes de associação calculadas recorrendo ao software BindFit.

Os recetores avaliados são apresentados na Figura 2.17, onde encontram-se sublinhados os átomos de hidrogénio que foram seguidos ao longo das titulações, ou seja, os N-H das ureias **35a**, **35b** e **44a**, das tioureias **36a** e **36b** e das amidas **37a** e **37c**. Adicionalmente, no caso das tri-ureias **35a** e **35b** foram também seguidos os C-H-3' e C-H-4' dos anéis de benzo[*b*]tiofeno, respetivamente. Na Tabela 2.12 encontram-se os valores das constantes de associação com os aniões estudados.

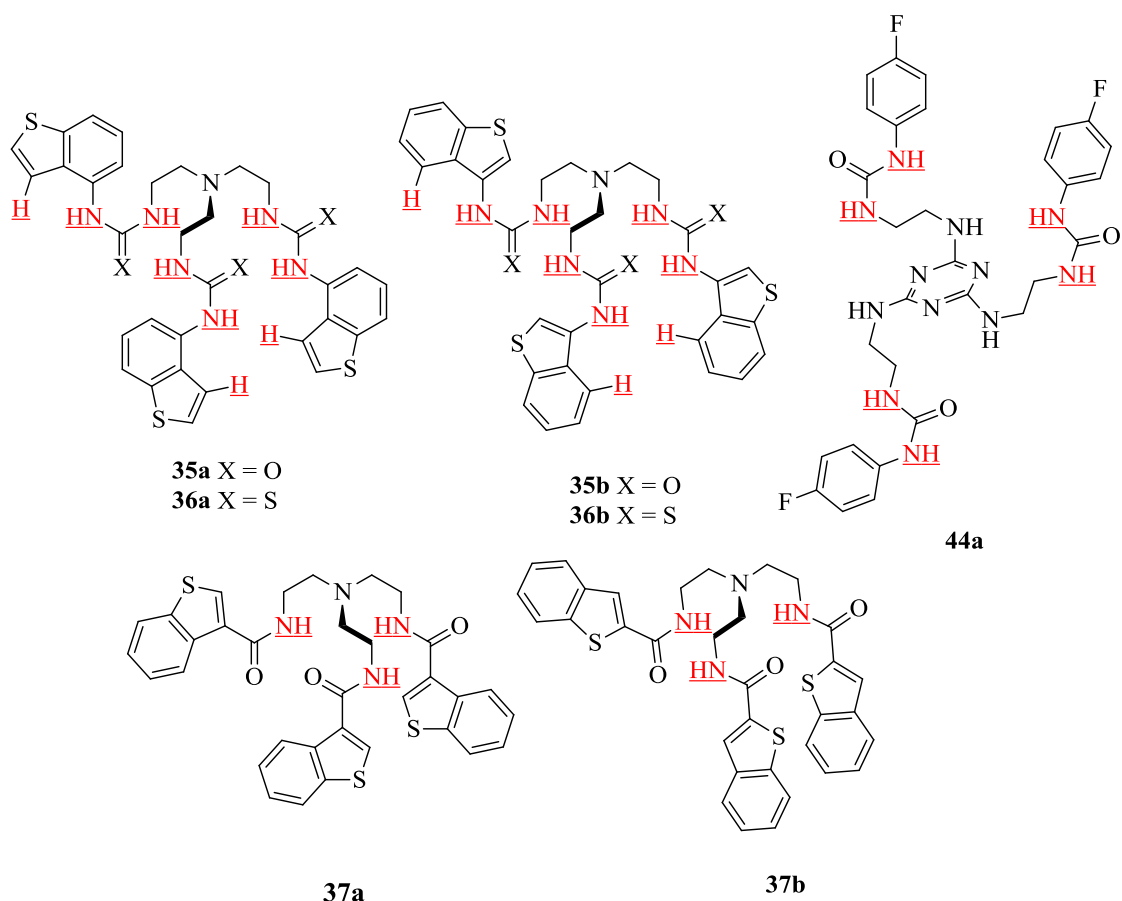


Figura 2.17 Recetores sintetizados cuja afinidade com o anião cloreto foi avaliada através de titulações por ^1H NMR.

Tabela 2.12 Valores das constantes de associação obtidas, em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K, em unidades de $\log K_a$, para a interação dos vários recetores sintetizados com cloreto, brometo e oxoaniões (10 % incerteza).

	Recetor	Cl^-	Br^-	CH_3COO^-	H_2PO_4^-	HCO_3^-	SO_4^{2-}
Ureias	35a	3,33	^c	^c	3,58	3,10	^c
	35b	3,73	1,90	^c	^b	3,28	>5
	44a	1,46	^c	^c	^c	^c	^c
Tioureias	36a	2,50	^c	^c	^c	^c	^c
	36b	2,84	^c	^c	^c	^c	^c
Amidas	37a	<1	^c	^c	^c	^c	^c
	37b	1,14	^a	2,29	^c	^c	^c

^{a)} Não Intérgate ^{b)} Não é possível de determinar por não se enquadrar em nenhum modelo de interação ^{c)} Não determinado à data de realização do trabalho

A título de exemplo, é apresentado na Figura 2.18 e Figura 2.19 a sobreposição dos espectros obtidos para o recetor **35b** com várias concentrações de cloreto assim como a curva isotérmica. As figuras correspondentes às restantes titulações encontram-se nos Anexos A.138 a A.184.

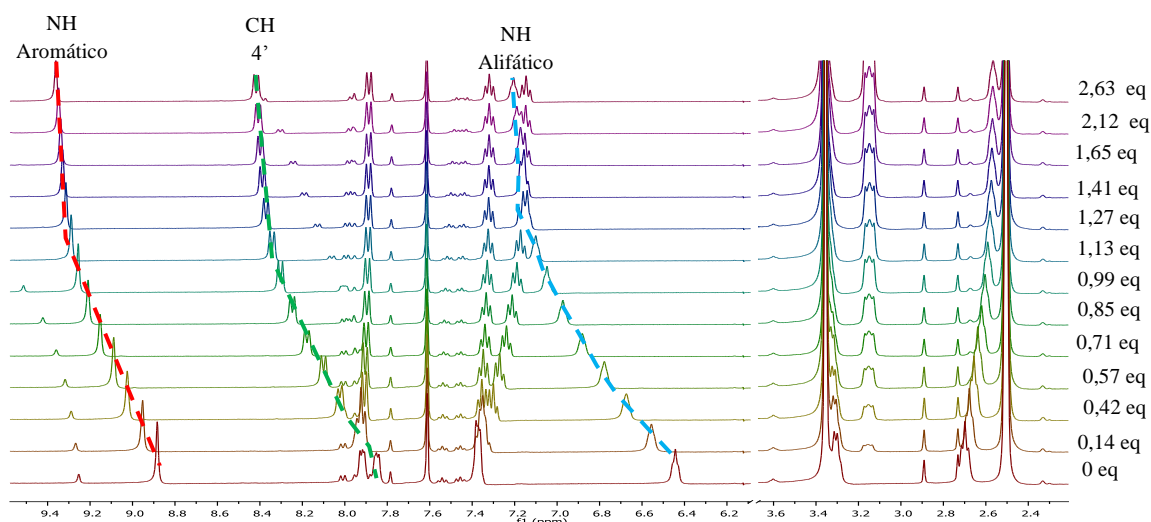


Figura 2.18 Sobreposição dos vários espectros obtidos ao longo da adição de vários equivalentes de cloreto à tri-ureia **35b** provocando os deslocamentos dos desvios químicos dos prótons da ureia N-H e do próton na posição C-H-4'.

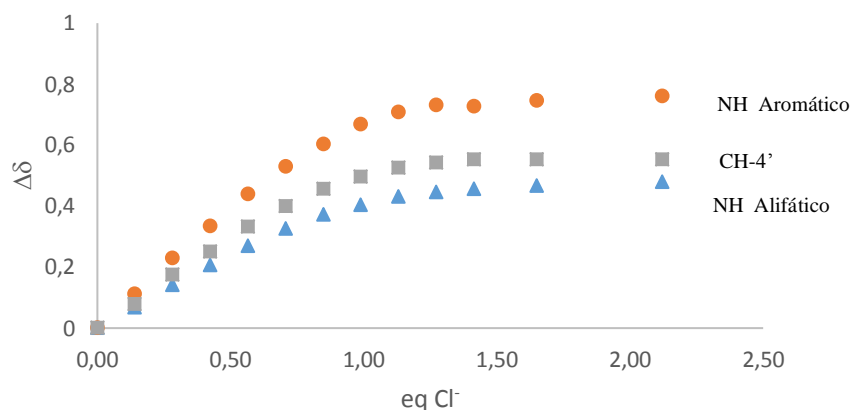


Figura 2.19 Curva isotérmica da variação dos desvios químicos dos N-H das ureias e o C-H na posição 4' do recetor **35b**, em função dos eq. de cloreto adicionados.

Discussão dos resultados obtidos

O desenvolvimento destes recetores teve como principal objetivo a obtenção de uma forte interação com o anião cloreto. De um modo geral, todos os recetores estudados interagiram com este anião, sendo esta interação forte com os recetores **35a** e **35b**, e correspondentes tioureia, **36a** e **36b**. Com os halogenetos fluoreto e iodeto não se observou interação, tendo o mesmo acontecido com o oxoanião, nitrato.

Relativamente à ureia **44a** não é possível comparar os valores desta com as ureias **35a** e **35b** devido à mudança de plataforma assim como à variação de substituintes. No entanto, a inserção de uma plataforma semi-rígida acompanhada pela alocação de um espaçador contendo uma cadeia alifática, CH₂CH₂, poderá fazer com que a cavidade seja demasiado grande para o anião cloreto e/ou que o recetor não se consiga conformar ao tamanho deste anião. Quanto às ureias **35a** e **35b**, estas possuem uma elevada constante de associação com valores de logK_a = 3,33 e 3,73, respetivamente. A forte associação é essencialmente atribuída à grande flexibilidade promovida pela plataforma *tren* que se conforma de modo a promover seis interações com os hidrogénio dos grupos ureia, N-H...Cl, e três interações C-H...Cl, totalizando 9 ligações de hidrogénio com anião conduzindo à forte interação observada. A existência das interações C-H pode ser verificada no decorrer das titulações uma vez que H-3' da tri-

ureia **35a** e H-4' da tri-ureia **35b** deslocam-se para campos mais baixos. Adicionalmente, espectros de NOESY e ROESY de **35a** e **35b**, respetivamente, na presença de Cl⁻, (Figura 2.20), revelam a interação destes hidrogénios com os respetivos N-H aromáticos da ureia, indicando assim que, provavelmente, na presença do anião cloreto, os recetores **35a** e **35b** conformam-se de acordo com as ilustrações presente na Figura 2.20.

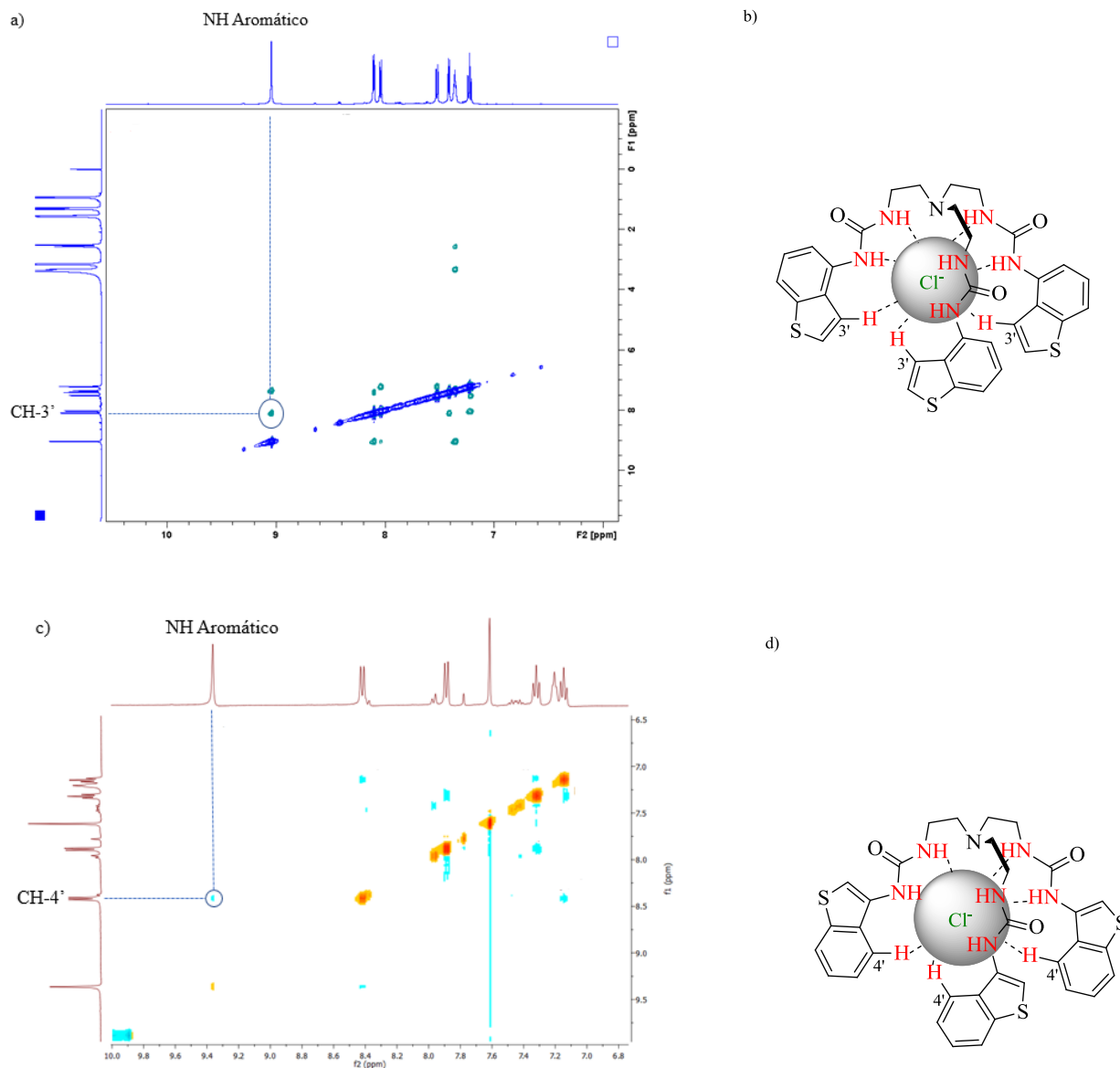


Figura 2.20 a) Espectro ROESY do recetor **35a**, em DMSO-*d*₆ a 293 K na presença de cloreto, onde está destacado o pico da interação entre o NH aromático da ureia e o CH na posição 3'. b) proposta da estrutura adquirida pelo recetor **35a** para a interação com cloreto. c) Espectro NOESY do recetor **35b**, em DMSO-*d*₆ a 293 K na presença de cloreto, onde está destacado o pico da interação entre o NH aromático da ureia e o CH na posição 4'. b) proposta da estrutura adquirida pelo recetor **35b** para a interação com cloreto.

Já, entre as ureias **35a** e **35b**, verifica-se uma ligeira diminuição da constante de associação do recetor **35a**, que poderá derivar da mudança da ligação C-H do anel benzénico para o anel de tiofeno. É de notar também que na literatura há casos em que pode haver dimerização (ou seja, estequiometria 2:1 recetor-anião), no entanto, nos estudos realizados verifica-se que ao fim da adição de 1 eq de anião a curva

isotérmica estabiliza o que indica uma estequiometria de 1:1. Além disso, dos vários modelos experimentados (não presentes nesta tese), o modelo 1:1 é o que melhor se aplica aos dados obtidos.

Relativamente às tioureias **36a** e **36b**, verifica-se um abaixamento das constantes de associação ($\log K_a = 2,50$ e $2,84$ respetivamente), quando comparadas com as ureias análogas **35a** e **35b**, o que vai de acordo com a tendência observada na literatura. Apesar de ser sabido que as tioureias contêm NH mais acídicos que ureias análogas^[82], este fator, contrariamente ao esperado, não promove um aumento da constante de associação. Além disso, o abaixamento da constante de associação em **36a** e **36b**, comparativamente a **35a** e **35b**, poderá ser devido essencialmente a dois fatores. O primeiro fator prende-se ao facto deste grupo tioureia estar mais fortemente solvatado, visto o DMSO ser um solvente competitivo e assim coordenar-se melhor a NH mais acídicos, enquanto que o segundo fator deve-se ao facto do enxofre ser maior que o oxigénio, provocando um impedimento estereoquímico com os átomos na vizinhança, nomeadamente com os hidrogénios do benzo[b]tiofeno. Este impedimento levará a distorções do grupo tioureia, que deixa de ser planar, e que poderá conduzir a uma diminuição das constantes de associação.^[83]

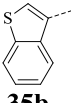
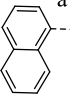
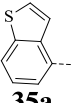
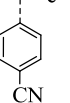
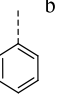
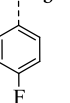
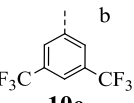
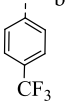
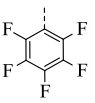
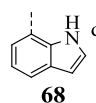
No que respeita aos recetores amida **37a** e **37b**, verificou-se que estas possuem constantes de associação com cloreto muito inferiores às ureias **35a** e **35b**. A comparação entre a tri-amida **37a** e a tri-ureia **35b**, ambas derivadas na posição C-3', mostra que a amida possui uma constante de associação muito inferior ($\log K_a = 3,33$ para a tri-ureia **35b** vs $\log K_a < 1$ para a tri-amida **37a**). Tal motivo poder-se-á dever a vários fatores, como pior acomodação do anião nesta estrutura, menor número de pontos de interação ao haver a remoção de três NH ou mesmo ao fato de o NH das amidas avaliadas estarem conectadas a grupos alifáticos, o que baixa a sua acidez.

Uma vez que a tri-ureia **35b** mostrou possuir a melhor interação com o anião cloreto, outros aniões foram também titulados com este recetor, nomeadamente a restante série de halogenetos, dihidrogenofosfato, hidrogenocarbonato, sulfato e nitrato. É possível verificar que ao longo da série dos halogenetos a constante de associação baixa, podendo esta diminuição ser explicada pela diminuição da basicidade seguindo a série de Hofmeister^[10], com exceção para o anião fluoreto com o qual não há interação. Podendo-se assumir que, o fator do tamanho do anião predomina sobre a basicidade. Este fato pode ainda ser confirmado pelo facto de na série de Hofmeister, o fluoreto partilhar a posição com o sulfato (o anião mais básico), sendo a constante de associação com sulfato $\log K_a > 5$. Quanto ao dihidrogenofosfato não se conseguiu determinar a constante de associação visto a curva isotérmica não se adequar a nenhum dos modelos disponíveis, o que é indicativo de vários equilíbrios em solução (incluindo desprotonação). Relativamente ao nitrato verifica-se que este não interage com o recetor **35b**. Por último, para o hidrogenocarbonato determinou-se um $\log K_a = 3,28$, sendo este valor próximo do obtido para o recetor **35a** ($\log K_a = 3,10$). Provavelmente, devido à mais fraca interação deste recetor **35a** com o dihidrogenofosfato, não se observou desprotonação do recetor tendo sido possível determinar uma constante de $\log K_a = 3,58$.

Comparação com a literatura

Um dos principais objetivos de sintetizar derivados de *tren* **8** era obter recetores com uma interação com o anião cloreto mais forte que os derivados análogos presentes na literatura. Assim na Tabela 2.13 estão, apresentados, por ordem decrescente, os valores das constantes de associação com cloreto para os recetores **35a** e **35b** e para recetores baseados em *tren* reportados na literatura, em que apenas ocorre alteração do substituinte. Estes valores das constantes de associação foram calculados em condições análogas às utilizadas na determinação de **35a** e **35b**.

Tabela 2.13 Constantes de associação com cloreto obtidas para a interação com cloreto dos derivados sintetizados e de derivados semelhantes (baseados em *tren*) reportados na literatura, ordenados por ordem decrescente de $\log K_a$.

Substituinte										
$\log K_a$	3,73	3,44	3,33	3,09	2,95	2,76	2,71	2,61	2,22	2,15

^{a)} [85] ^{b)} [38] ^{c)} [84] ^{d)} [86]

Através dos dados apresentados na Tabela 2.13, é possível verificar que o recetor **35b** apresenta a maior constante de associação com cloreto do conjunto de recetores observados e que o recetor **35a** apenas é superado pelo recetor semelhante **35b** e pelo recetor **66** reportado na literatura em que o substituinte é 1-naftaleno invés de benzo[*b*]tiofeno. Outro dos pontos de interessante observação é que os derivados **10b** a **10c** que apresentam vários graus de fluoração possuem constantes de associação inferiores às constantes de associação obtida para os recetores sintetizados **35a** e **35b**, o que não seria expectável visto na teoria os NH das ureias nestes compostos fluorados serem mais acídicos. É de notar também que o recetor **66** possui uma constante comparável aos recetores sintetizado, sendo que tal facto pode derivar de também conseguir produzir uma interação CH com o anião.

2.5. Avaliação da citotoxicidade das ureias **35a** e **35b** e tioureias **36a** e **36b**

Atualmente, sabe-se que a modulação do transporte aniónico, por anionóforos naturais como a prodigiosina, está correlacionada com a toxicidade em linhas celulares cancerígenas através da indução da apoptose. Em muitos casos, esta toxicidade é atribuída a perturbações dos gradientes de pH intracelular por mecanismo de *symport* Cl⁻/H⁺ ou *antiport* Cl⁻/OH⁻. Assim, uma vez que os compostos sintetizados têm em vista um posterior estudo de transporte aniónico, foi também pretendido verificar se as ureias **35a** e **35b** e tioureias **36a** e **36b** possuíam potencial anticancerígeno. Para tal verificou-se a citotoxicidade destes compostos em duas linhas celulares distintas, nomeadamente, linha celular do cancro da cervical (HeLa) e linha celular do cancro do pulmão (A549), sendo que os resultados obtidos encontram-se presentes na Tabela 2.14.

Tabela 2.14 Valores de IC₅₀ (48h) obtidos para as ureias **35a** e **35b** e tioureias **36a** e **36b** avaliadas com as linhas celulares HeLa e A549.

Recetor	IC ₅₀ (48 h)	
	HeLa	A549
35b	18,06 μM	26,63 μM
36b	20,89 μM	Não Tóxico
35a	34,28 μM	Não Tóxico
36a	Não Tóxico	Não Tóxico

Através dos dados presentes na Tabela 2.14, é possível verificar que os derivados na posição 3' são mais tóxicos que os derivados na posição 4', e que os derivados ureia são mais tóxicos que os derivados tioureia. Além disso, verifica-se que para a linha celular HeLa apenas o composto **36a** não possui efeito tóxico enquanto que para a linha celular A549 apenas o composto **35b** apresenta toxicidade. Verifica-se que o composto mais tóxico, ou seja ureia **35b**, é também o que possui uma melhor constante de interação com cloreto ($\log K_a = 3,73$). No entanto, uma vez que não foi estudado o mecanismo através do qual estes compostos provocam a apoptose celular, não é possível afirmar seguramente que a toxicidade é consequência ou está correlacionada de alguma forma com a interação com cloreto.

3. Conclusão

O trabalho apresentado nesta tese contemplou a síntese de vários recetores contendo unidades ureia e tioureia baseados em plataformas com flexibilidades distintas, *tren* **8** e 1,3,5-triazina **34** e os estudos de reconhecimento de aniões do tipo halogeneto e oxoaniões, por espectroscopia de ^1H NMR. O *design* de recetores baseados em tetraazacalix[2]areno[2]triazina funcionalizados com unidades ureia foi também explorado, contudo só se obtiveram os monómeros areno conectados a grupos aromáticos através de grupos ureia.

Relativamente aos derivados baseados em *tren* sintetizaram-se três conjuntos de recetores, por ligação dos isómeros estruturais do heterociclo 2', 3' - e 4' -benzo[*b*]tiofeno à triamina *tren* **8** através de grupos ureia (**35a**, **35b**), tioureia (**36a**, **36b**) e amida (**37a** e **37b**), com rendimentos entre 44 e 90%. O recetor contendo o benzo[*b*]tiofeno em posição 2', **35c**, não foi obtido com um grau de pureza aceitável de modo a testar a sua afinidade com aniões. Dos estudos de reconhecimento dos três conjuntos de recetores com aniões com geometria esférica do tipo halogeneto, verificou-se que as ureias **35a** e **35b** assim como os seus análogos tioureia **36a** e **36b** possuem uma boa afinidade para o cloreto, com valores de, $\log K_a = 2,50$ e $3,73$, respetivamente. A forte associação é essencialmente atribuída à grande flexibilidade promovida pela plataforma *tren* que se conforma de modo a promover seis interações através de ligações de hidrogénio dos grupos ureia, N-H---Cl e adicionalmente três interações do tipo C-H---Cl, totalizando 9 interações de hidrogénio com o anião. O melhor recetor para o cloreto, **35b**, apresenta uma afinidade considerável para o ião brometo com $\log K_a = 1,90$, mas não ocorrendo interação com o fluoreto e o iodeto. Relativamente às tioureias **36a** e **36b**, verifica-se um abaixamento das constantes de associação, $\log K_a = 2,50$ e $2,84$ respetivamente, quando comparadas com as ureias análogas **35a** e **35b** ($\log K_a = 3,33$ e $3,74$), o que vai de acordo com a tendência observada na literatura. Apesar das tioureias conterem NH mais acídicos do que as ureias análogas, este fator, contrariamente ao esperado, não promove um aumento da constante de associação. Além disso, o abaixamento da constante de associação em **43a** e **43b**, comparativamente a **40a** e **40b**, poderá dever-se essencialmente ao facto deste grupo tioureia estar mais fortemente solvatado, visto o DMSO ser um solvente competitivo e assim coordenar-se melhor aos NH mais acídicos. Por outro lado, pode também estar relacionado com o maior tamanho do átomo de enxofre em relação ao oxigénio, que faz com que exista um impedimento estereoquímico com os átomos na vizinhança, nomeadamente com os hidrogénios do benzo[*b*]tiofeno. Este impedimento levará a distorções do grupo tioureia, que deixa de ser planar, e que poderá conduzir a uma diminuição das constantes de associação.

Contrastante a este facto, a associação das amidas **37a** e **37b** com cloreto possui um valor de $\log K_a$ muito inferior ao desejado, verificando-se assim que este grupo funcional, nas moléculas desenhadas não confere uma boa interação com este anião. De salientar, que o recetor **37b** apresenta uma boa associação com o anião acetato ($\log K_a = 2,29$). Através de consulta na bibliografia, constatou-se que recetores estruturalmente semelhantes derivados de *tren*, apresentam valores de constantes de associação com cloreto, inferiores aos derivados ureia sintetizados, **35a** e **35b**. Apesar de não se ter conseguido avaliar, devido à escassez de tempo, a interação de todos os recetores sintetizados com os vários aniões, os recetores **35a** e **35b**, que apresentavam melhores valores de $\log K_a$ com cloreto, foram estudados com aniões de geometria diferente como, dihidrogenofosfato, hidrogenocarbonato, sulfato e nitrato. Quanto ao dihidrogenofosfato não se conseguiu determinar a constante de associação para o recetor **35b** visto os dados experimentais não se adequarem a nenhum dos modelos disponíveis, o que é indicativo de vários equilíbrios em solução, contudo o recetor **35a** apresenta um valor de $\log K_a = 3,58$. Relativamente ao nitrato verifica-se que este não interage com o recetor **35b**. Por último, estes recetores também apresentam afinidade para o hidrogenocarbonato com $\log K_a = 3,28$ para o recetor **40b** e $\log K_a = 3,10$ para o recetor **40a**.

De modo a finalizar o estudo dos recetores baseados em *tren*, foi ainda avaliada a viabilidade celular dos recetores **35a**, **35b**, **36a** e **36b** na presença de linhas celulares cancerígenas (HeLa e A549),

verificando-se que os recetores contendo unidades ureia são mais tóxicos que os análogos contendo unidades tioureia. É de salientar que para estas linhas celulares, os derivados com benzo[*b*]tiofeno em posição 3' sugerem ser mais citotóxicos do que derivados em posição 4'.

Relativamente aos derivados baseados em 1,3,5-triazina, foram sintetizados dois recetores ureia com anéis benzénicos *para* substituídos, **44a** (Ph-F) e **44b** (Ph-CF₃), através de duas vias de síntese distintas, com rendimentos de 23 % . No derivado **44a**, começou-se por conectar a plataforma 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** com um espaçador de etilenodiamina e posterior reação com o isocianato de *p*-fluorofenilo com formação do grupo ureia. Na síntese do derivado **44b** primeiramente procedeu-se à síntese da ureia, por reação do espaçador etilenodiamina com o isocianato de *p*-trifluorometilfenilo seguindo-se a conexão desta à plataforma 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34**. Em ambos os processos de síntese foram tentadas reações com outros isocianatos com diferentes substituintes contudo, não se conseguiu obter mais nenhum dos recetores pretendidos (**44c** e **44d**). Para promover um melhor entendimento da melhor metodologia destes processos reacionais terão de ser efetuados estudos adicionais. Ainda assim, avaliou-se a interação do recetor **44a** com cloreto, sendo o valor de $\log K_a = 1,46$ inferior aos derivados do *tren*, o que poder-se-á dever ao tamanho do anião, à flexibilidade promovida pela plataforma usada e/ou à não conformação do recetor com o anião em causa. Assim, devido à baixa constante de associação obtida para **44a**, optou-se por não se avaliar a constante de associação de **44b** com cloreto.

Por último, a síntese dos recetores baseados em tetraazacalix[2]areno[2]triazina com unidades ureias nos anéis benzénicos não foi conseguida. Porém, das várias vias de síntese exploradas obtiveram-se intermediários, monómeros e um trímero, essenciais para a construção dos macrociclos pretendidos. Seguindo o procedimento já usado no laboratório para sintetizar este tipo de macrociclo, inicialmente produziram-se as ureias **52a** a **52c** através da reação de isocianatos substituídos com o espaçador etanolamina, com rendimentos elevados. Após obtenção destes intermediários procedeu-se à esterificação do grupo hidroxilo livre com o cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo **58** de modo a obter os ésteres **53a** e **53c**, com baixos rendimentos. Assim, optou-se por primeiramente sintetizar-se o grupo éster e só depois o grupo ureia, obtendo-se os intermediários **53a**, **53b** e **53c** com rendimentos de 77, 83 e 78 %, respetivamente. No passo reacional seguinte foram testados dois métodos de redução (hidrogenação catalítica e pó de zinco) dos grupos nitro de modo a obter as aminas que iriam ser usadas na reação com cloreto cianúrico **34** para a formação dos trímeros. Apenas o trímero **57c** foi obtido com um rendimento de 14 % através da amina **56c**, obtida por hidrogenação catalítica. Pensa-se que, o baixo rendimento deveu-se provavelmente à rápida degradação da amina **56c**, abandonando-se assim a síntese destes recetores. Deste modo, tentou-se ainda derivatizar com as mesmas unidades ureia atrás referidas, nos átomos de cloro do trímero com duas unidades de triazina e nos cloros do tetraazacalix[2]areno[2]triazina, sem sucesso.

4. Parte Experimental

No decorrer do trabalho realizado foram utilizados reagentes comercialmente disponibilizados pelas marcas Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluka, Fluorochem, BDH, TCI, Carlos Erba, Merck e Riedel-de Haën. Os solventes orgânicos utilizados em reações foram previamente secos antes da sua utilização de acordo com a literatura.^[87]

Os reagentes e produtos sólidos utilizados foram pesados numa balança Ohaus Pioneer® Plus Analytical PA 224 e os reagentes líquidos foram medidos em seringas descartáveis Braun Injekt-F de capacidade adequada, ou em micropipeta DIAB Micropette Single Channel Pipettor de 2-20 µL ou de 100-1000 µL.

A evolução das reações foi seguida por cromatografia de camada fina (TLC) sílica gel 60 F₂₅₀ Merck, sendo as manchas visualizadas com recurso a uma lâmpada Vilber Lourmat CN-6 operando a um comprimento de onda de 350 ou 254 nm, e/ou a olho nu após aplicação de um revelador adequado.^[88]

Na alínea 4.5.6.2 a hidrogenação catalítica foi realizada em instalações independentes à Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, nomeadamente, em instalações pertencentes ao Laboratório Nacional de Energia e Geologia (LNEG) num hidrogenador catalítico apropriado.

O processo de evaporação de solventes foi executado em atmosfera reduzida, seja em evaporador rotativo Büchi Rotavapor R-200 constituído por uma bomba Büchi Vacuum Controller B-721 e um banho Büchi Heating Bath B-490 ou em linha de alto vácuo com bomba de vácuo Vacuunbrand RZ 6.

Na purificação em coluna cromatográfica ou em coluna *flash*, foi utilizada sílica-gel, 230-400 mesh, obtida através da Fluka ou Merck, numa coluna equipada com uma placa porosa P₃ seguindo o procedimento descrito na literatura^[89], sendo esta eluída por ação da gravidade, vácuo ou pressão promovida por corrente de N₂.

As análises por ESI-MS foram realizadas em modo positivo num espectrómetro de massa LCQFleet equipado com uma fonte de ionização por electropulverização. A amostra foi solubilizada numa solução de MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %) e o espectro traçado num intervalo de 100 a 1000 Da. A análise e processamento de dados foi realizada no software Xcalibur, e os resultados apresentados em unidades de m/z.

As análises FTIR foram realizadas no espectrofotómetro Thermo Nicolet 6700, onde as amostras foram analisadas numa pastilha de KBr, pressurizada até ficar translúcida. Os espectros foram adquiridos no software OMNIC, sendo estes traçados entre aproximadamente 4000 e 500 cm⁻¹. Os valores apresentados encontram-se em número de onda ($\tilde{\nu}$) sendo as unidades respetivas em cm⁻¹.

Os pontos de fusão foram medidos num equipamento de ponto de fusão Stuart Scientific SMP3, sendo os resultados apresentados em °C.

As experiências de NMR de ¹H, ¹³C, ¹³C APT, HSQC, COSY, NOESY e HMBC, foram realizadas num espectrómetro Bruker Avance 400 operando a uma frequência de 400,13 MHz para o núcleo de hidrogénio e a uma frequência de 100,64 MHz para o núcleo de carbono e com o software TopSpin. Os solventes deuterados assim como o TMS, foram obtidos comercialmente através das marcas Fluka e Cambridge Isotope Laboratories. Os espectros resultantes foram tratados nos software's MetreRenova e TopSpin, sendo como referência utilizado o TMS ou na ausência deste, o pico do próprio solvente. Os dados obtidos por ¹H NMR estão reportados pelo desvio químico (δ) relativo à referência (TMS), em unidades de ppm, sendo estes complementados, pela seguinte ordem, com a multiplicidade do sinal (s para singuleto, d para duplete, t para triplete, q para quarteto, dd para duplo duplete, m para multiplete e sl para singuleto alargado), constante de acoplamento (J) expressa em Hz e respetivo integral relativo. Os dados obtidos por ¹³C NMR estão reportados pelo desvio químico (δ) relativo à referência, em

unidades de ppm, na forma de singletos excetuando quando acontece o acoplamento com átomos de flúor. Se assim o caso, os dados são complementados com informações sobre a multiplicidade e sobre a constante de acoplamento (J) expressa em Hz, nesta ordem.

As titulações por ^1H NMR foram realizadas no espectrómetro Bruker Avance 400, já referido, em $\text{DMSO-}d_6/\text{H}_2\text{O}$ 0,5%, sendo utilizado TMS como referência. Os recetores foram preparados com uma concentração de aproximadamente 0,01 M, em 500 μL de $\text{DMSO-}d_6$. No decorrer da titulação foram adicionadas alíquotas de 5-10 μL de uma solução de anião, produzida a partir de um sal de tetrabutílamónio e do contra-íão desejado (cloreto, brometo, *etc...*), com uma concentração compreendida entre 0,296 e 0,850 M, em $\text{DMSO-}d_6/\text{H}_2\text{O}$ 0,5%. Após a adição de cada alíquota da solução de anião, a variação dos desvios químicos resultante foi registada e a constante de associação calculada através de uma análise de regressão multivariada não linear com recurso ao software BindFit.^[90]

Os ensaios de citotoxicidade foram realizados na Universidade de Aveiro em duas linhas celulares distintas, nomeadamente HeLa e A549.

4.1. Síntese das tri-ureias 40a a 40c baseadas em *tren*

4.1.0. Procedimento geral para a síntese de tri-ureias 35a a 35c baseadas em *tren* através de ácidos benzo[*b*]tiofenil-carboxílicos

Na síntese das tri-ureias **35a** a **35c** seguiu-se uma via reacional em quatro passos. Assim, partindo-se de ácido benzo[*b*]tiofenil-carboxílico, com o grupo ácido carboxílico em posições 2, 3 ou 4, produziram-se os respectivos cloretos de benzo[*b*]tiofenilo (4.1.0.1), que originaram as azidas de ácido (4.1.0.2) e estas por rearranjo de *Curtius* deram origem aos isocianatos respetivos (4.1.0.3). As reações destes isocianatos com a tri(2-aminoetil)amina **8** (4.1.0.4) produziram as tri-ureias pretendidas.

4.1.0.1. Síntese do cloreto de benzo[*b*]tiofenilo

Uma solução de ácido benzo[*b*]tiofenil-carboxílico (1 eq) e SOCl₂ (10 eq) em THF (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 90 min. Após este tempo a solução foi evaporada à securo, obtendo-se um sólido, correspondente ao cloreto de benzo[*b*]tiofenilo. Este sólido foi utilizado na reação seguinte sem purificações adicionais, considerando-se um rendimento quantitativo.

4.1.0.2. Síntese da azida de ácido benzo[*b*]tiofenilo

Paralelamente preparou-se uma solução de NaN₃ (1,5 eq) dissolvida em Acetona/H₂O (10:1) (7 mL) que foi adicionada gota-a-gota ao cloreto de benzo[*b*]tiofenilo, obtido no ponto 4.1.0.1, à temperatura de 0° C, e deixada a agitar a esta temperatura por 10 min. Ao fim deste tempo, o solvente foi reduzido em linha de alto vácuo e ao resíduo adicionado H₂O (40 mL) promovendo a precipitação da azida de ácido benzo[*b*]tiofenilo na forma de um sólido branco que foi filtrado, quantificado e utilizado no próximo passo reacional sem purificações adicionais.

4.1.0.3. Síntese do isocianato de benzo[*b*]tiofenilo

Após isolamento da azida de ácido benzo[*b*]tiofenilo do ponto 4.1.0.2, esta foi dissolvida em tolueno (7 mL) e aquecida à temperatura de refluxo durante 20 min, de modo a ocorrer o rearranjo de *Curtius*. Após este tempo a solução foi deixada arrefecer até à t.a. e utilizada no próximo passo reacional, sem purificações nem evaporações adicionais, considerando-se um rendimento de 50 % para a conversão de azida de ácido a isocianato.

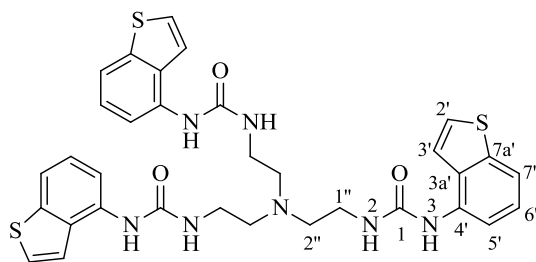
4.1.0.4. Síntese da tri-ureia derivada do *tren* com benzo[*b*]tiofenilo

À solução de isocianato em tolueno, obtida no ponto 4.1.0.3, foi adicionada gota-a-gota a uma solução de tri(2-aminoetil)amina **8** (1/3 eq) em THF (14 mL) a 0 °C, e deixada agitar a esta temperatura durante 60 min. Ao fim deste tempo, a solução foi evaporada à securo, sendo que ao resíduo foi adicionado DCM resultando na formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com acetonitrilo. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (exceto quando expressamente citado o contrário).

4.1.1. Síntese de 1,1',1''-(2,2',2''-nitriлотri(etan-2,1-diil))tri(3-(benzo[*b*]tiofen-4-il)ureia) **35a**

Seguindo o procedimento geral apresentado nos pontos 4.1.0.1 a 4.1.0.4 foi utilizado: ácido benzo[*b*]tiofen-4-carboxílico **38a** (198,0 mg; 1,11 mmol), SOCl₂ (0,8 mL; 0,01 mol), NaN₃ (109,4 mg; 1,68 mmol), tri(2-aminoetil)amina **8** (0,020 mL; 0,13 mmol).

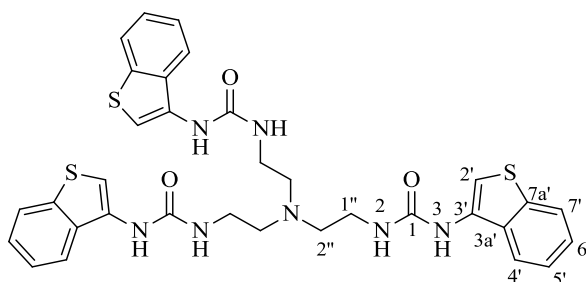
Seguindo o ponto 4.1.0.2, obteve-se a azida de ácido **40a** na forma de um sólido branco (146,9 mg; 65 %). Seguindo o ponto 4.1.0.4 obteve-se a tri-ureia **35a** na forma de um sólido branco (51,3 mg; 59 %).



FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3292 (N-H ureia), 3103 (C-H aromático), 2897 (C-H alifático), 1633 (C=O ureia), 1560 (C=C aromático), 752 (C-S anel aromático) cm^{-1} . **ESI-MS** (modo positivo) m/z : 672 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 %); 497 (13 %); 322 (4 %). **pf**: 208,4- 209,6 °C. **$^1\text{H NMR}$** (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 8,64 (s, 3H, NH-3); 7,93 (d, $^3J_{\text{H-H}}=7,9\text{Hz}$, 3H, CH-5'); 7,62 (d, $^3J_{\text{H-H}}=5,4\text{ Hz}$, 3H, CH-2'); 7,55-7,51 (m, 6H, CH-3',7'); 7,21 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7,9\text{ Hz}$, 3H, CH-6'); 6,61 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,6\text{ Hz}$, 3H, NH-2); 6,61 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,6\text{ Hz}$, 3H, NH-2); 3,29 (q, $^3J_{\text{H-H}}=5,6\text{ Hz}$, 6H, CH-1''); 2,69 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,6\text{ Hz}$, 6H, CH-2''). **$^{13}\text{C APT NMR}$** (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 155,3(C-1); 139,7 (C-7a'); 134,9 (C-3a'); 130,0 (C-4'); 125,5 (C-2'); 124,8 (C-6'); 120,3; 115,6 (C-3',7'); 113,3 (C-5'); 54,0 (C-2''); 37,5 (C-1'').

4.1.2. Síntese de 1,1',1''-(2,2',2''-nitriлотri(etan-2,1-diil)tri(3-(benzo[b]tiofen-3-il)ureia) 35b

Seguindo o procedimento geral apresentado nos pontos 4.1.0.1 a 4.1.0.4 foi utilizado: ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico **38b** (200,0 mg; 1,12 mmol); SOCl_2 (0,8 mL; 0,01 mol); NaN_3 (108,3 mg; 1,67 mmol); tri(2-aminoetil)amina **8** (0,022 mL; 0,15 mmol). Seguindo o ponto 4.1.0.2 a azida de ácido **40b** foi obtida na forma de um sólido branco (179,2 mg; 79 %). Seguindo o ponto 4.1.0.4 a tri-ureia **35b** foi obtida na forma de um sólido branco (89,4 mg; 89 %).



FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3338 (N-H ureia), 3128 (C-H aromático), 2807 (C-H alifático), 1638 (C=O ureia), 1552 (C=C aromático), 774 (C-S anel aromático) cm^{-1} . **ESI-MS** (modo positivo): m/z 672 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 %). **pf**: 192,7 – 193,4 °C (Decomposição) **$^1\text{H NMR}$** (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 8,88 (s, 3H, NH-3); 8,88 (s, 3H, NH-3); 7,95-7,89 (m, 3H, CH-7'); 7,87-7,69 (m, 3H, CH-4'); 7,44-7,33 (m, 6H, CH-5',6'); 7,61 (s, 3H, CH-2'); 6,44 (sl, 3H, NH-2); 3,31 (q, $^3J_{\text{H-H}}=6,0\text{Hz}$, 6H, CH-1''); 2,70 (t, $^3J_{\text{H-H}}=6,0\text{ Hz}$, 6H, CH-2''). **$^{13}\text{C APT NMR}$** (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 155,3 (C-1); 137,0 (C-7a'); 132,6 (C-3a'); 130,9 (C-3'); 124,5; 123,6 (C-5',6'); 122,9 (C-7'); 119,8 (C-4'); 105,7 (C-2'); 53,9 (C-2''); 37,5 (C-1'').

4.1.3. Síntese de 1,1',1''-(2,2',2''-nitriлотri(etan-2,1-diil)tri(3-(benzo[b]tiofen-2-il)ureia) 35c

Seguindo o procedimento geral em 4.1.0, mas começando-se no ponto 4.1.0.2, foi utilizado: cloreto de 2-benzo[b]tiofenilo **39c** (151,4 mg; 0,77 mmol); NaN_3 (154,4 mg; 1,09 mmol), tri(2-aminoetil)amina **8** (0,018 mL; 0,12 mmol).

Seguindo o ponto 4.1.0.2 obteve-se a azida de ácido **40c** na forma um sólido branco (145,4 mg; 94 %). No decorrer do ponto 4.1.0.4 deixou-se a mistura reacional em agitação por 3 h. Após a precipitação com DCM e lavagem com CH_3CN obteve-se um sólido branco impuro (51,0 mg; 63 %). Após várias

tentativas de purificação por precipitação e lavagens com diferentes solventes (acetona, etc.) e por tentativa de purificação em coluna cromatográfica (eluentes: DCM/MeOH, variando a percentagem de MeOH), não foi possível a obtenção do produto **35c** puro, embora se tivesse procedido à sua caracterização por NMR. Apesar disso, contabilizou-se o rendimento, considerando que a quantidade de impureza era desprezável.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,85 (d, 3H, NH-3); 7,71 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz, 3H, CH-7'); 7,10 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 3H, CH-6'); 7,51 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz, 3H, CH-4'); 7,22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 3H, CH-5'); 6,65 (s, 3H, CH-3'); 6,43 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4,8$ Hz, 3H, NH-2); 3,25 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, 6H, CH-1''); 2,72-2,59 (m, 6H, CH-2''). ^{13}C APT NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 154,2 (C-1); 142,4 (C-2'); 137,7 (C-7a'); 133,9 (C-3a'); 121,4 (C-5',7'); 120,8 (C-4'); 124,00 (C-6'); 102,2 (C-3'); 53,6 (C-2''); 37,7 (C-1'').

4.2. Síntese das tri-tioureias **36a** e **36b** baseadas em *tren*

4.2.0. Procedimento geral para a síntese de tri-tioureias baseadas em *tren* **36a** e **36b** através de aminas ou cloridratos de aminas do benzo[*b*]tiofeno

A síntese das tri-tioureias **36a** e **36b** foi efetuada recorrendo a dois passos reacionais. Assim, partindo-se de uma amina derivada de benzo[*b*]tiofeno, por reação com TCP nas condições adequadas conseguiu-se obter isotiocianato respetivo que por sua vez reagiu com tris(2-aminoetil)amina **8** (4.2.0.2) para originar as tri-tioureias pretendidas.

4.2.0.1. Formação do isotiocianato de benzo[*b*]tiofenilo

A uma solução de TCP (1,5 eq) em DCM (15 mL) foi adicionada gota-a-gota uma solução de amina (1 eq), ou uma solução de cloridrato de amina (1 eq) e DIPEA (1 eq) (dependente do material de partida comercialmente disponível) em DCM (10 mL). Após 1 h de agitação a solução foi evaporada à secura e o resíduo purificado por coluna *flash* (eluente: DCM). O isotiocianato foi obtido na forma de um óleo alaranjado que foi utilizado no próximo passo reacional sem caracterização, considerando-se um rendimento quantitativo.

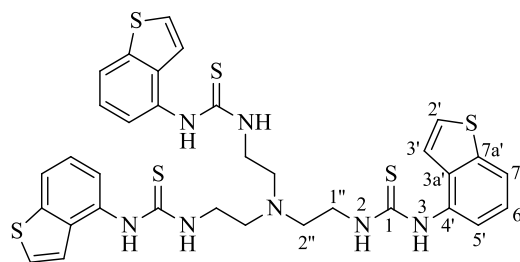
4.2.0.2. Formação da tri-tioureia derivada de *tren* com benzo[*b*]tiofeno

A uma solução de tri(2-aminoetil)amina **8** (1/3 eq) em THF (5 mL) a 0°C, foi adicionado gota-a-gota uma solução do isotiocianato, obtido no ponto 3, em THF (10 mL). A temperatura foi aumentando lentamente até à t.a. ficando a mistura reacional sob agitação por 20 h. Ao fim deste tempo a solução foi evaporada à secura e ao resíduo foi adicionado DCM, onde pode ocorrer duas situações: (a) o produto precipita na forma de um sólido que é isolado ou (b) o DCM solubiliza totalmente a mistura e o produto é purificado por coluna *flash* (eluente: AcOEt), sendo o produto obtido, após evaporação do solvente, na forma de um sólido.

4.2.1. Síntese de 1,1',1''-(2,2',2''-nitriлотri(etan-2,1-diil)tri(3-(benzo[*b*]tiofen-4-il)tioureia) **36a**

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.2.0.1 e 4.2.0.2 foi utilizado: TCP (233,0 mg; 1,00 mmol), benzo[*b*]tiofeno-4-amina **42a** (98,2 mg, 0,66 mmol), tri(2-aminoetil)amina **8** (0,026 mL; 0,17 mmol).

Seguindo o ponto 4.2.0.2 a tri-tioureia **36a** foi obtida na forma de um sólido branco (108,7 mg; 88 %).

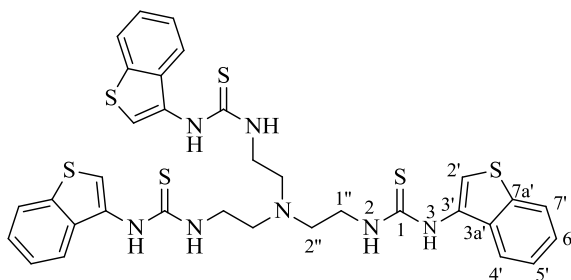


FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3223 (N-H tiourea), 3066 (C-H aromático), 2819 (C-H alifático), 1610 (C-H aromático), 1557 (C=C aromático), 1537 (C=S tiourea), 745 (C-S anel aromático) cm^{-1} . **ESI-MS** (modo positivo) m/z: 759 [M+K⁺] (100 %); 720 [M+H]⁺ (59 %); 675 (44 %). **pf**: 195,4 – 195,9 °C (Decomposição). **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 9,76 (s, 3H, NH-3); 7,85 (d, ³J_{H-H}= 7,8 Hz, 3H, CH-7'); 7,72 (d, ³J_{H-H}= 5,7 Hz, 3H, CH-2'); 7,56 (sl, 3H, NH-2); 7,41 (d, ³J_{H-H}= 7,8 Hz, 3H, CH-5'); 7,35 (t, ³J_{H-H}=7,8 Hz, 3H, CH-6'); 7,32 (d, ³J_{H-H}= 5,7 Hz, 3H, CH-3'); 3,50 (sl, 6H, CH-1''); 2,65 (sl, 6H, CH-2''). **¹³C APT NMR** (DMSO-*d*₆, 101 MHz, ppm): 180,2 (C-1); 140,2 (C-7a'); 135,6 (C-3a'); 133,3 (C-4'); 127,2 (C-2'); 124,6 (C-6'); 121,5 (C-3', 7'); 120,2 (C-5'); 52,2 (C-2''); 42,1 (C-1'').

4.2.2. Síntese de 1,1',1''-(2,2',2'')-nitrilotri(etan-2,1-diil)tri(3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)tiourea) 43b

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.2.0.1 e 4.2.0.2 foi utilizado: TCP (187,1 mg; 0,80 mmol), cloridrato da benzo[*b*]tiofeno-3-amina **42a** (100,0 mg, 0,54 mmol), DIPEA (0,1 mL; 0,57 mmol), tri(2-aminoetil)amina **8** (0,025 mL; 0,17 mmol).

Seguindo o ponto 4.2.0.2 a tri-tiourea **36b** foi obtida na forma de um sólido bege (107,7 mg; 90 %).



FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3229 (N-H tiourea), 2905 (C-H aromático), 2807 (C-H alifático), 1530 (C=S tiourea), 756 (C-S anel aromático) cm^{-1} . **ESI-MS** (modo positivo) m/z: 759 [M+K⁺] (100%); 720 [M+H]⁺ (58 %); 675 (45 %). **pf**: 124,9 – 125,3 °C (Decomposição) **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 9,36 (s, 3H, NH-3); 7,97-7,91 (m, 6H, CH-2', 7'); 7,79-7,66 (m, 6H, NH-2, CH-4'); 7,42-7,36 (m, 6H, CH-5', 6'); 3,55 (sl, 6H, CH-1''); 2,69 (sl, 6H, CH-2''). **¹³C APT NMR** (DMSO-*d*₆, 101 MHz, ppm): 180,9 (C-1); 137,5; 134,7 (C-3a', 7a'); 130,7 (C-3'); 124,9; 124,1 (C-5', 6'); 123,2; 117,6 (C-2', 7'); 121,0 (C-4'); 52,1 (C-2''); 42,0 (C-1'').

4.3. Síntese das tri-amidas 37a e 37b baseadas em *tren*

4.3.0. Procedimento geral para a síntese de tri-amidas 37a e 37b baseadas em *tren* através do ácido benzo[*b*]tiofeno-carboxílico

A síntese de tri-amidas baseadas em *tren* derivadas de benzo[*b*]tiofeno foi realizada em dois passos reacionais, tal como descrito em 4.3.0.1 e 4.3.0.2. Assim, um ácido benzo[*b*]tiofenil-carboxílico, derivado na posição desejada, é convertido no respetivo cloreto de ácido que por sua vez forma a tri-amida por reação com tris(2-aminoetil)amina **8** na presença de TEA (4.3.0.2).

4.3.0.1. Síntese do cloreto de benzo[*b*]tiofenilo

Uma solução de ácido benzo[*b*]tiofenil-carboxílico (1 eq) e SOCl₂ (10 eq) em THF (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 90 min. Após este tempo a solução foi evaporada à secura, obtendo-se o cloreto de ácido respectivo na forma de um sólido amarelo, que foi, por sua vez, dissolvido duas vezes em tolueno (5 mL) seco e evaporado à secura, de modo remover resíduos de SOCl₂ remanescentes. Após evaporação do tolueno, o sólido obtido foi utilizado no passo reacional seguinte (4.3.0.2) sem purificações adicionais, considerando-se um rendimento quantitativo.

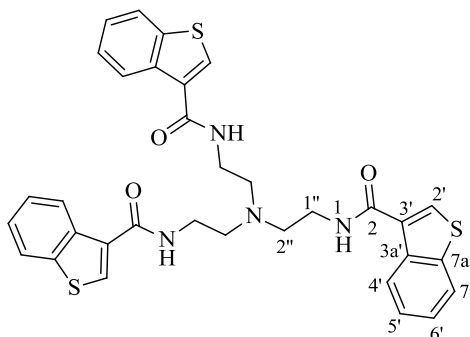
4.3.0.2. Síntese da tri-ureia derivada de *tren* com benzo[*b*]tiofeno

Paralelamente foi preparada uma solução de tri(2-aminoetil)amina **8** (1/3 eq) e TEA (1,5 eq) em THF (10 mL), a 0°C, à qual foi adicionada gota-a-gota uma solução do cloreto de ácido obtido no ponto 4.3.0.1, dissolvido em THF (5 mL). Após a adição a solução foi deixada vir lentamente à t.a. à qual ficou sob agitação por 20 h. Ao fim deste tempo, a solução foi evaporada à secura, sendo que ao resíduo foi adicionado DCM promovendo a formação de um precipitado que foi isolado, lavado com H₂O e seco, obtendo-se a amida desejada na forma de um sólido branco.

4.3.1. Síntese de N,N',N''-(2,2',2''-nitriлотri(etan-2,1-diil))tri(benzo[*b*]tiofen-3-carboxamida) **37a**

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.2.0.1 e 4.3.0.2 foi utilizado: ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico **38b** (93,5 mg; 0,52 mmol); SOCl₂ (0,4 mL; 5,51 mmol); tri(2-aminoetil)amina **8** (0,022 mL; 21,5 mg; 0,15 mmol); TEA (0,08 mL; 0,57 mmol).

Seguindo o procedimento do ponto 4.3.0.2 obteve-se a tri-amida **37a** na forma de um sólido branco (41,9 mg; 45 %)

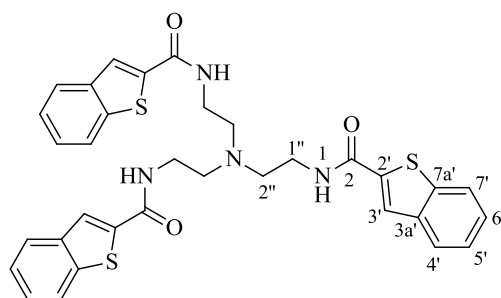


FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3282 (N-H amida), 1624 (C=O amida), 1540 (C=C aromático), 766 (C-S anel aromático) cm⁻¹. **ESI-MS** (modo positivo) m/z: 627 [M+H]⁺ (100 %); 467 (7 %). **pf**: 197,6 – 198,9 °C (Decomposição) **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 8,24 (s, 3H, CH-2''); 8,04-7,95 (m, 3H, CH-7'); 8,48-8,32 (m, 6H, NH-1, CH-4'); 7,41-7,33 (m, 6H, CH-5', 6'); 3,45 (q, ³J_{H-H}= 5,6 Hz, 6H, CH-1''); 2,80 (t, ³J_{H-H}= 5,6 Hz, 6H, CH-2''). **¹³C APT NMR** (DMSO-*d*₆, 101 MHz, ppm): 163,2 (C-2); 139,3 (C-3'); 137,0 (C-7a'); 130,9 (C-3a'); 130,1 (C-2'); 124,7; 124,6 (C-5', 6'); 124,3 (C-4'); 122,6 (C-7'); 53,3 (C-2''); 37,2 (C-1'').

4.3.2. Síntese de N,N',N''-(2,2',2''-nitriлотri(etan-2,1-diil))tri(benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida) **37b**

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.3.0.2 foi utilizado: tri(2-aminoetil)amina **8** (0,023 mL; 0,15 mmol); TEA (0,09 mL; 0,65 mmol); cloreto de 2-benzo[*b*]tiofenilo **39c** (102,8 mg, 0,52mmol).

Seguindo o procedimento do ponto 4.3.0.2 obteve-se a tri-amida **37b** na forma de um sólido branco (42,5 mg; 44 %).



FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3284 (N-H amida), 2820 (C-H alifático), 1644 (C=O amida), 1533 (C=C aromático), 766 (C-S anel aromático) cm^{-1} . **ESI-MS** (modo positivo) m/z: 627 [M+H]⁺ (100 %); 467 (6 %). **pf**: 204,6 – 205,9 °C (Decomposição). **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 8,67 (t, ³*J*_{H-H} = 4,9 Hz, 3H, NH-1); 8,04 (s, 3H, CH-3'); 7,93 (d, ³*J*_{H-H} = 7,2 Hz, 3H, CH-7'); 7,81 (d, ³*J*_{H-H} = 7,2 Hz, 3H, CH-4'); 7,42 (t, ³*J*_{H-H} = 7,2 Hz, 3H, CH-6'); 7,37 (t, ³*J*_{H-H} = 7,2 Hz, 3H, CH-5'); 3,39* (CH-1''); 2,78 (t, ³*J*_{H-H} = 6,1 Hz, 6H, CH₂''); *Coalesce com o pico de H₂O presente no DMSO-*d*₆. **¹³C APT NMR** (DMSO-*d*₆, 101 MHz, ppm): 161,7 (C-2); 140,1 (C-3a'); 139,9 (C-2'); 139,2 (C-7'); 126,1 (C-6'); 125,1 (C-4'); 124,8 (C-5'); 124,6 (C-3'); 122,7 (C-7'); 53,5 (C-2''); 37,8 (C-1'').

4.4. Síntese de tri-ureias baseadas na plataforma [1,3,5]-triazina

Tal como referido em 2.2, a síntese de derivados de tri-ureias baseadas em 1,3,5-triazina pode ser conseguida ao primeiramente proceder-se à reação da substituição dos 3 átomos de cloro do 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** por *N*-Boc-etilenodiamina **45**, seguindo-se a remoção do grupo protetor da amina (Boc), e por fim a reação do cloridrato formado com um isocianato desejado de modo a originar as tri-ureias pretendidas. Alternativamente, pode-se efetuar primeiramente a formação da ureia, através da reação de *N*-Boc-etilenodiamina **45** com um isocianato desejado, prosseguindo-se a desproteção da *N*-Boc-amina, e por fim a ligação do cloridrato, contendo o grupo ureia, à plataforma de 1,3,5-triazina, por reação com 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34**.

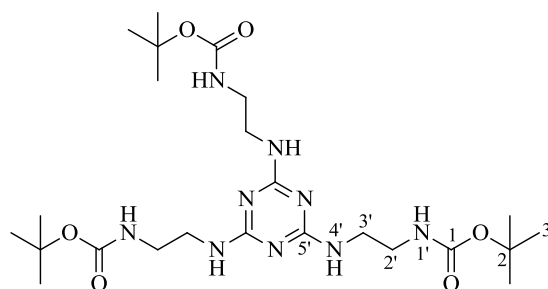
4.4.1. Síntese de tri-tercbutil(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil)tris(azadiil)tri(etan-2,1-diil)tricarbamato **46**

Tal como descrito na secção 2.2.1 na tentativa de síntese de **46**, devido a uns primeiros insucessos, foram testadas diferentes condições reacionais, em que se variou a quantidade de reagentes (*N*-Boc-etilenodiamina **45**, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** e DIPEA) e o tempo reacional (ver tabela 4.1), mas mantendo-se constante a temperatura de refluxo. Assim, a uma solução de ácido cianúrico **34** em THF (10 mL), a 0° C, foi adicionado gota-a-gota uma solução de *N*-Boc-etilenodiamina **45** e DIPEA em THF (5 mL) e deixou-se a aquecer à temperatura de refluxo. Ao fim do tempo descrito na Tabela 4.1, a solução foi evaporada à secura, o resíduo dissolvido em AcOEt e a fase orgânica lavada múltiplas vezes com H₂O e brine. A fase orgânica foi evaporada à secura, originando um resíduo escuro que foi lavado com DCM, obtendo-se o produto **46** na forma de um sólido branco (140,3 mg; 46,3 %).

Tabela 4.1 Condições reacionais experimentais, quantidades de reagentes, tempo reacional e produto resultante na tentativa de síntese de **46**

Entrada	<i>N</i> -Boc-etilenodiamina 45	Ácido Cianúrico 34	DIPEA	Tempo (h)	Tricarbamato 46
1^a	0,33 mL; 2,08 mmol	98,6 mg; 0,53 mmol	0,36 mL; 2,07 mmol	72	Mistura de 2 e 3 Substituições
2^b	0,42 mL; 2,65 mmol	102,1 mg; 0,55 mmol	0,52 mL; 2,99 mmol	120	46 com elevado grau de impureza
3^c	0,41 mL; 2,59 mmol	99,4 mg; 0,54 mmol	0,44 mL; 2,59 mmol	96	Tricarbamato puro 46 (46 %)

^{a)} No processo de extração líquido-líquido utilizou-se uma solução aquosa de ácido cítrico 10% (v/v) como fase aquosa e DCM como fase orgânica. No entanto, o uso da solução acídica promoveu a formação de um precipitado dentro da ampola de decantação que apenas era parcialmente solúvel em clorofórmio. Por TLC e NMR verifica-se ser uma mistura de compostos ^{b)} Não se conseguiu remover por completo o excesso de DIPEA. No entanto, como no passo reacional seguinte esta não iria interferir não se procedeu a purificações adicionais ^{c)} Adição de amina e de base simultaneamente em 4 porções equivalentes, seguindo a seguinte ordem: 1^o adição a 0°C, após 1 h fez-se a 2^a adição à t.a., após 2:30 h efetuou-se e 3^a adição a refluxo e por fim a 4^a adição e continuou a refluxo até refazer as 96 h.



ESI-MS (modo positivo) m/z : 556 $[M+H]^+$ (100 %), 578 $[M+Na]^+$ (27 %). **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 6,80 (s, 3H, NH-1'); 6,82-6,72 (m, 3H, NH-4'); 3,05 (sl, 6H, CH-2'); 3,20 (sl, 6H, CH-3'); 1,37 (s, 27H, CH-3). **¹³C APT NMR** (DMSO-*d*₆, 101 MHz, ppm): 165,6 (C-5'); 155,6 (C-1); 77,6 (C-2); 39,5* (C-3', 2'); 28,2 (C-3). * Coalescente com o pico residual do DMSO-*d*₆

4.4.2. Formação de cloreto 2,2',2''-((1,3,5-triazin-2,4,6-triil)tris(azadiil))trietilamónio **47**

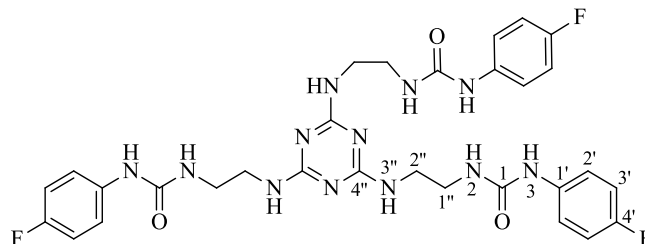
Num balão contendo **46** (129,3 mg; 0,23 mmol) a 0° C e sob a.i., foi adicionado uma solução de MeOH/HCl (5 mL; 1,25 M). A solução foi deixada aquecer à t.a. à qual ficou sob agitação por 20 h. Após este tempo a formação do produto desejado foi confirmada por ¹H NMR, a solução foi evaporada à secura e o cloridrato **47** obtido com um rendimento quantitativo.



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 8,48-8,38 (m, 3H, NH-2'); 8,37-8,13 (sl, 9H, NH-3); 3,08 (sl, 6H); 3,04-2,85 (m, 6H) (CH-1,2).

4.4.3. Síntese de 1,1',1''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil)tris(azadiil)tris(etan-2,1-diil))tris(3-(4-fluorofenil)ureia) 44a

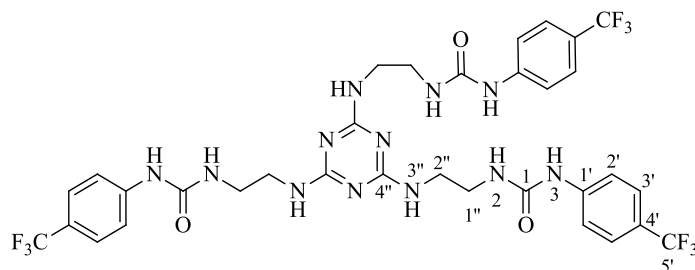
A uma solução de **47** (81,5 mg; 0,22 mmol) em THF (10 mL) a 0° C, foi adicionado DIPEA (0,12 mL; 0,69 mmol) e isocianato de 4-fluorofenilo **50a** (0,08 mL; 0,70 mmol) e a mistura reacional foi deixada a aquecer lentamente até à t.a.. Após 4:30 h de agitação, foi adicionado mais DIPEA (0,12 mL; 0,69 mmol) e a solução deixada em agitação por 24 h. Após este tempo, havia em solução dois precipitados diferentes. O precipitado de granulometria maior foi decantado, e a solução resultante ainda contendo um precipitado muito fino, foi evaporada à secura. O resíduo foi lavado com DCM e acetona, obtendo-se a tri-ureia **44a** na forma de um sólido branco (34,0 mg; 23 %).



FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3311 (N-H ureia), 2932 (C-H alifático), 1638 (C=O ureia), 1218 (C-F), cm^{-1} . **ESI-MS** (modo positivo) m/z : 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 %), 256 (63 %). **$^1\text{H NMR}$** (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 8,71-8,59 (m, 3H, NH-3); 7,41-7,36 (m, 6H, CH-2'); 7,03 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1$ Hz, 6H, CH-3'); 6,86-6,40 (m, 3H, NH-3''); 6,29 (sl, 3H, NH-2); 3,36* (CH-1'', 2''). * Coalescente com o pico de H₂O presente no DMSO- d_6 . **$^{13}\text{C APT NMR}$** (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 165,6 (C-4''); 156,7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 237,0$ Hz, C-4'); 155,3 (C-1); 136,8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,0$ Hz, C-1'); 119,0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7,1$ Hz, C-2'); 114,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,0$ Hz, C-3'); 40,0; 39,4*; (C-1'', 2''). * Coalescente com o pico residual do DMSO- d_6

4.4.4. Síntese de 1,1',1''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil)tris(azadiil)tris(etan-2,1-diil))tris(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureia) 44b

A uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** (69,3 mg; 0,38 mmol), em THF (10 mL) foi adicionado uma solução de ureia **49a** (346,8 mg; 1,22 mmol) e DIPEA (0,43 mL; 2,47 mmol), sendo a mistura aquecida à temperatura de refluxo à qual ficou sob agitação por 24 h. Após este tempo, o precipitado formado foi removido por filtração e as águas mães evaporadas à secura. O resíduo obtido, por evaporação das águas-mães, foi dissolvido em DCM onde após adição lenta de ciclohexano se formou um precipitado. O sólido formado foi isolado por filtração e lavado com H₂O, dando origem à tri-ureia **44b** na forma de um sólido branco (99,2 mg, 32 %).



FTIR (KBr, $\tilde{\nu}$): 3268 (N-H ureia), 3316 (C-H aromático), 2964 (C-H alifático), 1645 (C=O ureia), 1110 (C-CF₃), 801 (C-F) cm^{-1} . **ESI-MS** (modo positivo) m/z : 817 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 %) **$^1\text{H NMR}$** (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,08-8,93 (m, 3H, NH-3); 7,89-7,76 (m, 6H, NH-3''); 7,61-7,49 (m, 12H, CH-2', 3'); 6,42-6,34 (m, 3H, NH-2); 3,21 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, 6H*, CH-2''); 3,25 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, 6H, CH-1''). *Metade

do Sinal Coalesce com o pico de H₂O presente no DMSO-*d*₆, pelo que considera-se uma integração para 6H. ¹³C APT NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz, ppm): 166,0 (C-4''); 155,3 (C-1); 144,6 (C-1'); 125,1 (d, ¹J_{C-F}= 267,6 Hz, C-5'); 121,4 (d, ²J_{C-F}= 7,1 Hz, C-4'); 126,4; 117,6; (C-2',3'); 41,0 (C-2''); 38,8 (C-1'').* Coalescente com o pico residual do DMSO-*d*₆

4.4.5. Tentativa de síntese de 1,1',1''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil)tris(azadiil)tris(etan-2,1-diil))tris(3-(3,5-bi(trifluorometil)fenil)ureia) 44c

Tal como descrito em 2.2 a síntese de **44c** foi tentada por duas vias de síntese distintas, embora sem sucesso.

Na 1ª Via Sintética utilizou-se uma solução de **47** (42,4 mg; 0,11 mmol) e DIPEA (0,07 mL; 0,40 mmol) em THF (10 mL), a 0° C, à qual se adicionou isocianato de 3,5-bi(trifluorometil)fenilo **50b** (0,10 mL; 0,58 mmol). A solução foi deixada vir à t.a. à qual ficou sob agitação por 24 h. Ao fim deste tempo a solução foi evaporada à secura e ao resíduo foi adicionado acetona onde se formou um precipitado que foi removido por filtração. As águas-mães obtidas foram evaporadas à secura e o resíduo dissolvido em AcOEt, sendo esta solução lavada várias vezes com H₂O e brine. A fase orgânica recolhida foi evaporada à secura e ao resíduo adicionado DCM onde se formou um precipitado que foi removido por filtração. As águas-mães obtidas foram evaporadas à secura e foi novamente adicionado ao resíduo DCM, onde se formou um precipitado que por ¹H NMR mostra ser inconclusivo a formação do produto pretendido.

Na 2ª Via Sintética, uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** (28,0 mg; 0,15 mmol), em THF (5 mL) foi adicionada, a 0° C, uma solução de mono-ureia **49b** (56,7 mg; 0,16 mmol) e DIPEA (0,06 mL; 0,34 mmol) em THF (15 mL) e a mistura deixada em agitação por 1 h. Ao fim deste tempo adicionou-se novamente mono-ureia **49b** e DIPEA, nas mesmas proporções, e deixou-se em agitação à t.a. durante 3 h. Após este tempo, foi por fim adicionado a última porção de mono-ureia **49b** e DIPEA, nas mesmas proporções, e a solução aquecida a refluxo por 72 h. Ao fim deste tempo, a solução foi evaporada à secura e o resíduo dissolvido em AcOEt, sendo esta solução lavada várias vezes com H₂O e brine. A fase orgânica recolhida foi evaporada à secura e ao resíduo adicionado acetona onde se formou um precipitado que foi isolado por precipitação. Por ¹H NMR e ESI-MS verifica-se que o produto desejado não foi obtido.

4.4.6. Tentativa de síntese de 1,1',1''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil)tris(azadiil)tris(etan-2,1-diil))tris(3-(3,5-dinitrofenil)ureia) 44d

Na tentativa de síntese de **44d** sintetizou-se inicialmente o isocianato **50c** tendo-se seguido o procedimento descrito de 4.1.0.1 a 4.1.0.3. Para tal, foi utilizado: cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo **58** (458,6 mg; 2,00 mmol); NaN₃ (224,5 mg; 3,45 mmol). Seguindo o ponto 4.1.0.2, a azida de ácido correspondente foi obtida na forma de um sólido branco (219,1 mg; 46,00 %) que foi utilizado sem purificações e caracterizações adicionais.

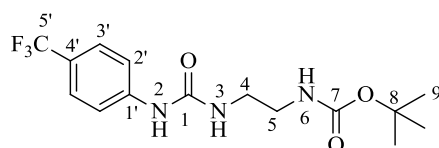
A solução de isocianato **50c**, em tolueno (7 mL), foi adicionada gota-a-gota a uma solução de **47** (35,1 mg; 0,01 mmol) e DIPEA (0,27 mL; 1,55 mmol), a 0°C. A solução foi deixada vir lentamente à t.a. à qual ficou sob agitação por 72 h e após este tempo a solução foi evaporada à secura. O resíduo obtido foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica lavada várias vezes com H₂O. A fase orgânica foi recolhida, evaporada à secura e ao resíduo resultante adicionado DCM, promovendo a formação de um precipitado que foi isolado. Por NMR verificou-se a não formação do produto desejado.

4.4.7. Procedimento geral da síntese das mono-ureias **48a** e **48b** contendo um grupo amina protegido por Boc

A uma solução de *N*-Boc-etilenodiamina **45** (1 eq) em THF (20 mL), a 0° C, foi adicionado o isocianato desejado (1 eq) e a mistura deixada a agitar por 1 h a 0° C. Ao fim deste tempo a solução foi evaporada à secura e ao resíduo obtido adicionado DCM promovendo a formação de um precipitado que foi isolado, sendo o produto obtido na forma de um sólido branco.

4.4.7.1 Síntese de *tert*-butil(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)carbamato **48a**

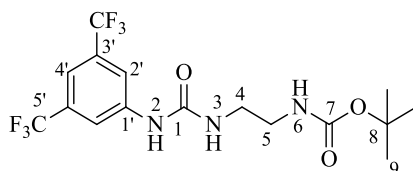
Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.4.7 foi utilizado: *N*-Boc-etilenodiamina **45** (0,19 mL; 1,20 mmol), isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo **50b** (0,14 mL; 0,98 mmol). O produto **48a** foi obtido na forma de um sólido branco (318,2 mg; 94%).



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,02 (s, 1H, NH-2); 7,59 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,8$ Hz, 2H, CH-2'); 7,55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,8$ Hz, 2H, CH-3'); 6,88 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 1H, NH-6); 6,34 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 1H, NH-3); 3,13 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 2H, CH-4); 3,01 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 2H, CH-5); 1,37 (s, 9H, CH-9). $^{13}\text{C APT NMR}$ (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 155,8 (C-7); 155,0 (C-1); 144,9 (C-1'); 126,0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, C-3'); 122,0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 270,4$ Hz, C-5'); 120,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,9$ Hz, C-4'); 117,2 (C-2'); 77,7 (C-8); 40,3 (C-5); 39,5* (C-4); 28,2 (C-9). *Coalescente com o pico residual de DMSO- d_6 .

4.4.7.2. Síntese de *tert*-butil(2-(3-(3,5-bi(trifluorometil)fenil)ureído)etil)carbama-mato **48b**

Seguindo um procedimento geral apresentado em 4.4.7 foi utilizado: *N*-Boc-etilenodiamina **45** (0,19 mL; 1,20 mmol), isocianato de 3,5-Bi(trifluorometil)fenilo **50d** (0,20 mL; 1,16 mmol). O produto **48b** foi obtido na forma de um sólido branco (384,0 mg; 79 %).



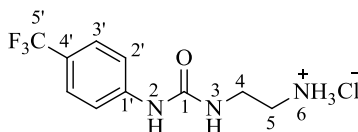
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,41 (s, 1H, NH-2); 8,08 (s, 2H, CH-2'); 7,54 (s, 1H, CH-4'); 6,88 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,9$ Hz, 1H, NH-6); 6,56 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,9$ Hz, 1H, NH-3); 3,14 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,9$ Hz, 2H, CH-4); 3,02 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,9$ Hz, 2H, CH-5); 1,36 (s, 9H, CH-9). $^{13}\text{C APT NMR}$ (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 155,8 (C-1); 154,9 (C-7); 142,7 (C-1'); 130,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz, C-3'); 123,4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 272,7$ Hz, C-5'); 117,2 (C-2'); 113,5 (C-4'); 77,7 (C-8); 39,5* (C-4,5); 28,2 (C-9). * Coalescente com o pico residual de DMSO- d_6 .

4.4.8 Procedimento geral para a desproteção da amina protegida das ureias **48a** e **48b** em meio ácido

Num balão contendo a ureia com um grupo amina protegida (*N*-Boc), a 0° C e sob a.i., foi adicionado uma solução de MeOH/HCl (10 mL; 1,25 M). A solução foi deixada aquecer até à t.a. à qual ficou sob agitação 20 h. Após este tempo a formação do cloridrato foi confirmado por $^1\text{H NMR}$, a solução foi evaporada à secura e o cloridrato respetivo obtido com um rendimento quantitativo.

4.4.8.1. Formação de cloreto 2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etilamônio 49a

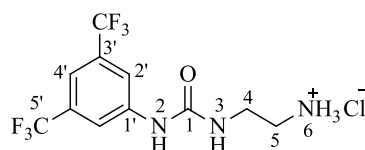
Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.4.8 foi utilizado: mono-ureia **48a** (524,7 mg; 1,51 mmol).



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,70 (s, 1H, NH-2); 8,05 (sl, 3H, NH-6); 7,62 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8,5$ Hz, 2H), 7,56 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8,5$ Hz, 2H) (CH-2',3'); 6,90 (sl, 1H, NH-3); 3,34 (sl, 2H), 2,88 (q, $^3J_{\text{H-H}}=5,6$ Hz, 2H) (CH-4,5).

4.4.8.2. Síntese de cloreto 2-(3-(3,5-bi(trifluorometil)fenil)ureído)etilamônio 49b

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.4.8 foi utilizado: mono-ureia **48b** (372,0 mg; 0,90 mmol).



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 2,90 (q, $^3J_{\text{H-H}}=5,5$ Hz, 2H), 3,36 (sl, 2H) (CH-4,5); 6,98 (sl, 1H, NH-3); 7,51 (s, 1H, CH-4'); 8,81 (s, 2H, CH-2'); 8,05 (sl, 3H, NH-6); 10,21 (s, 1H, NH-2)

4.5. Tentativa de síntese de ureias conectadas à plataforma tetraazacalix[2]arene[2][1,3,5]-triazina

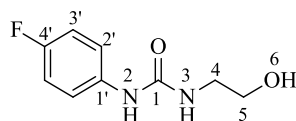
A tentativa de síntese de uma plataforma de tetraazacalix[2]arene[2][1,3,5]-triazina funcionalizada com unidades ureia foi tentada, e tal como descrito em 2.3, sem sucesso. Ainda assim, foi conseguida a síntese com sucesso de alguns dos intermediários que podem ser visualizados ao longos dos vários pontos de 4.5.

4.5.1. Procedimento geral da síntese das mono-ureias 52a a 52c contendo um hidroxilo livre

A uma solução de etanolamina **51** (1 eq) em THF (20 mL), a 0° C, foi adicionado o isocianato desejado (1 eq) e a mistura deixada em agitação por 1 h a 0° C. Ao fim deste tempo a solução foi evaporada à secura e ao resíduo obtido adicionado DCM promovendo a formação de um precipitado que foi filtrado. O produto foi obtido na forma de um sólido branco.

4.5.1.1. Síntese de 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(fluoro)fenil)ureia 52a

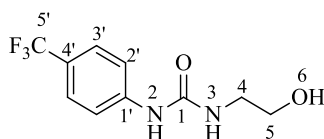
Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.1 foi utilizado: etanolamina **53** (0,05 mL; 0,83 mmol), isocianato de 4-(fluoro)fenilo **52a** (0,08 mL; 0,70 mmol). O produto **54a** foi obtido na forma de um sólido branco (128,9 mg; 93 %).



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 8,58 (s, 1H, NH-2); 7,37 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=8,9$ Hz, $^4J_{\text{H-F}}=5,7$ Hz, 2H, CH-2'); 7,04 (t, $^3J_{\text{H-H}}=8,9$ Hz, 2H, CH-3'); 6,15 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,7$ Hz, 1H, NH-3); 4,76 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,7$ Hz, 1H, OH); 3,43 (q, $^3J_{\text{H-H}}=5,7$ Hz; 2H, CH-4); 3,14 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,7$ Hz, 2H, CH-5). $^{13}\text{C APT NMR}$ (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 156,8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=237,0$ Hz, C-4'); 155,4 (C-1); 137,0 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2,2$ Hz, C-1'); 119,1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=7,5$ Hz, C-2'); 115,2 (d, $^2J_{\text{C-F}}=22,0$ Hz, C-3'); 60,4 (C-5); 41,8 (C-4).

4.5.1.2. Síntese de 1-(2-hidroxi-etil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)ureia **54b**

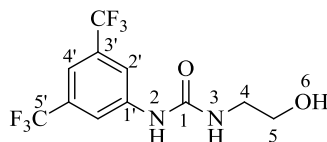
Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.1 foi utilizado: etanolamina **51** (0,2 mL; 3,34 mmol), isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo **50d** (0,48 mL; 3,34 mmol). O produto **52b** foi obtido na forma de um sólido branco (731 mg; 88 %).



$^1\text{H NMR}$ (Acetona- d_6 , 400 MHz, ppm): 8,45 (s, 1H, NH-2); 7,69 (d, $^3J_{H-H}=8,5$ Hz, 2H, CH-3'); 7,56 (d, $^3J_{H-H}=8,6$ Hz, 2H, CH-2'); 6,07 (sl, 1H, NH-3); 3,99 (sl, 1H, OH); 3,63 (t, $^3J_{H-H}=5,5$ Hz, 2H, CH-5); 3,33 (q, $^3J_{H-H}=5,5$ Hz, 2H, CH-4). $^{13}\text{C APT NMR}$ (Acetona- d_6 , 101 MHz, ppm): 156,03 (C-1); 145,3 (C-1'); 126,7 (q, $^4J_{C-F}=3,8$ Hz, C-2'); 125,7 (d, $^1J_{C-F}=270,1$ Hz, C-5'); 123,1 ($^2J_{C-F}=32,2$ Hz, C-4'); 118,3 (d, $^3J_{C-F}=8,6$ Hz, C-3'); 43,2 (C-4); 62,2 (C-5).

4.5.1.3. Síntese de 1-(2-hidroxi-etil)-3-(3,5-bi(trifluorometil)fenil)ureia **52c**

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.1 foi utilizado: etanolamina **51** (0,02 mL; 0,33 mmol), isocianato de 3,5-bi(trifluorometil)fenilo **50b** (0,06 mL; 0,35 mmol). O produto **52c** foi obtido na forma de um sólido branco (94,5 mg, 88 %).



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,36 (s, 1H, NH-2); 8,05 (s, 2H, C-2'); 7,54 (s, 1H, C-4'); 6,51 (t, $^3J_{H-H}=5,6$ Hz, 1H, NH-3); 4,79 (s, 1H, OH); 3,34 (t, $^3J_{H-H}=5,6$ Hz, 2H, CH-5); 3,17 (q, $^3J_{H-H}=5,6$ Hz, 2H, CH-4). $^{13}\text{C APT NMR}$ (DMSO- d_6 , 101 MHz, ppm): 154,9 (C-1); 142,6 (C-1'); 130,7 (q, $^2J_{C-F}=32,5$ Hz; C-3'); 123,4 (d, $^1J_{C-F}=272,7$ Hz, C-5'); 117,1 (d, $^3J_{C-F}=3,5$ Hz; C-2'); 113,5 (t, $^3J_{C-F}=3,5$ Hz; C-4'); 60,1 (C-5); 41,9 (C-4).

4.5.2. Síntese dos ésteres **53a** a **53c**

4.5.2.0. Procedimento geral para a obtenção dos ésteres **53a** a **53c**

Tal como descrito em 2.3.1, a obtenção dos ésteres **53a** a **53c** pode ser conseguida seguindo duas vias reacionais distintas (Via Sintética A e B). Na Via Sintética A, em que a ureia já está formada, sintetiza-se posteriormente o grupo éster (4.5.2.0.1) ou inversamente, na Via Sintética B, em que primeiramente se sintetiza o grupo éster e posteriormente se procede à síntese do grupo ureia (4.5.2.0.2).

4.5.2.0.1. Via de síntese A

A uma solução de ureia desejada, com o grupo hidroxilo livre e base em 15 mL de um solvente adequado foi adicionado cloreto 3,5-dinitrobenzoílo **58**, em 10 mL do solvente previamente especificado e deixado a reagir nas condições reacionais especificadas nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4. Finda a reação, a solução foi filtrada, as águas-mães evaporadas à secura e o resíduo resultante foi purificado em coluna *flash* (eluente Acetona/ciclohexano 3:2), sendo o produto obtido na forma de um sólido após evaporação do solvente da fração contendo o produto.

4.5.2.0.2. Via de síntese B

A uma solução de cloridrato **55a** em THF (20 mL), a 0° C, foi adicionado o isocianato desejado e posteriormente DIPEA, ficando a mistura sob agitação por 3 h. Ao fim deste tempo, a solução foi evaporada à secura e o resíduo obtido dissolvido em AcOEt (1 mL). A esta solução foi adicionada H₂O (25 mL) para promover a precipitação do composto na forma de um sólido que foi isolado por filtração.

4.5.2.1. Síntese de 2-(3-(4-(fluoro)fenil)ureído)etil 3,5-dinitrobenzoato **53a**

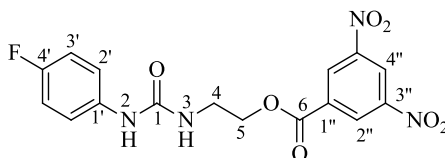
Na síntese de **53a** tal como descrito em 2.3.1, de modo a otimizar o processo sintético, foram utilizadas várias condições reacionais, que podem ser consultadas nas Tabelas 4.2, seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.1 ou em 4.5.2.0.2.

Tabela 4.2 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional, temperatura utilizados para a síntese do monômero **53a**, assim como o rendimento obtido

Síntese baseada no procedimento geral apresentados em 4.5.2.0.1							
Tentativa	Ureia 52a	Base	Cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo 58	Solvente	Tempo (h)	T (°C)	η (%)
1	100,6 mg; 0,5 mmol	K ₂ CO ₃ 866,3 mg; 6,27 mmol	100,8 mg; 0,44 mmol	THF	22	t.a.	29
2	101,1 mg; 0,51 mmol	K ₂ CO ₃ 151,5 mg; 1,10 mmol	123,4 mg; 0,54 mmol	THF	3:30	Refluxo	53
3	101,0 mg; 0,51 mmol	DBU 0,19 mL; 6,27 mmol	143,8 mg; 0,62 mmol	THF	3:30	Refluxo	- ^a

Síntese baseada no procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.2							
Tentativa	Cloridrato de 55a	Base DIPEA	Isocianato de 4-(fluoro)fenilo 50a	Solvente	Tempo (h)	T (°C)	η (%)
4	199,0 mg; 0,70 mmol	0,13 mL; 96,5 mg; 0,75 mmol	0,10 mL; 120,6 mg; 0,88 mmol	THF	3	0	77

^a) Após as 3.30 h, a solução continha uma coloração roxa muito intensa, e após tentativa de purificação verificou-se por TLC que nenhuma das frações da coluna cromatográfica estava pura e por análise ¹H NMR das frações que pareciam mais significativas verificou-se a presença de muitas impurezas mas não formação do produto desejado.



¹H NMR (Acetona-*d*₆, 400 MHz, ppm): 9,14 (t, ³J_{H-H}= 2,4 Hz, 1H, CH-4''); 9,10 (d, ³J_{H-H}= 2,1 Hz, 2H, CH-2''); 8,07 (s, 1H, NH-2); 7,45 (dd, ³J_{H-H}= 8,9 Hz, ⁴J_{H-F}= 7,5 Hz, 2H, CH-2'); 6,95 (t, ³J_{H-H}= 8,9 Hz, 2H, CH-3'); 6,21 (s, 1H, NH-3); 4,55 (t, ³J_{H-H}= 5,3 Hz, 2H, CH-5); 3,69 (q, ³J_{H-H}= 5,3 Hz, 2H, CH-4). ¹³C NMR (Acetona-*d*₆, 100 MHz, ppm): 163,7 (C-6); 158,7 (d, ¹J_{C-F}= 236,5 Hz, C-4'); 156,4 (C-1); 149,8 (C-3''); 137,7 (d, ⁴J_{C-F}= 6,1 Hz, C-1'); 134,7 (C-1''); 130,0 (C-2''); 123,3 (C-4'); 120,6 (d, ³J_{C-F}= 10,9 Hz, C-2'); 115,8 (d, ²J_{C-F}= 22,3 Hz, C-3'); 67,2 (C-5); 39,5 (C-4).

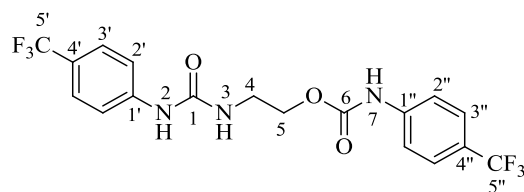
4.5.2.2. Síntese de 2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil 3,5-dinitrobenzoato 53b

Na síntese de **53b**, de modo a otimizar o processo sintético, foram utilizadas várias condições reacionais, que podem ser consultadas na Tabela 4.3, seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.1 ou em 4.5.2.0.2. Na tentativa 3, utilizou-se um grande excesso de piridina que levou à formação do produto secundário **59**.

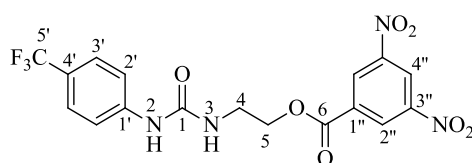
Tabela 4.3 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional, temperatura utilizados para a tentativa de síntese do monômero **53b**, assim como o rendimento obtido em cada tentativa

Síntese de 53b baseada no procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.1							
Tentativa	Ureia 52b	Base	Cloreto de 3,5-dinitrobenzoilo 58	Solvente	Tempo (h)	T (°C)	η (%)
1	106,2 mg; 0,43 mmol	K ₂ CO ₃ 64,9 mg; 0,47 mmol	95,9 mg; 0,42 mmol	THF	22	Refluxo	11
2	100,4 mg; 0,40 mmol	K ₂ CO ₃ 57,1 mg; 0,41 mmol	94,4 mg; 0,41 mmol	Acetona/ H ₂ O (140:3)	22	Refluxo	-
3	101,3 mg; 0,41 mmol	-	93,3 mg; 0,41 mmol	Piridina/ THF (2:1)	22	Refluxo	9 ^a
4	99,2 mg; 0,40 mmol	K ₂ CO ₃ 229,0 mg; 1,65 mmol	96,1 mg; 0,42 mmol	THF	3:30	Refluxo	26
5	175,5 mg, 0,71 mmol	DIPEA ^b 0,15 mL, 0,86 mmol	106,5 mg; 0,46 mmol	THF	3:30	t.a.	57
Síntese de 53b baseada no procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.2.							
Tentativa	Cloridrato 55a	Base DIPEA	Isocianato de 4-(trifluoro)fenilo 50d	Solvente	Tempo (h)	T (°C)	η (%)
6	304,3 mg, 1,07 mmol	0,11 mL; 0,77 mmol	0,20 mL; 1,15 mmol	THF	3 h	0° C	83
Tentativa da síntese de 53b baseada no procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.1 mas utilizando-se ácido 3,5-dinitrobenzóico							
Tentativa	Ureia 52b	Catalisador	Ácido 3,5-dinitrobenzóico 60	Solvente	Tempo (h)	T (°C)	η (%)
7	100,8 mg; 0,41 mmol	EDC.HCl 78,0 mg; 0,41 mmol DMAP 5,6 mg; 0,041 mmol	86,0 mg; 0,40 mmol	THF	48	0° - t.a. ^c	22
8	9,3 mg; 0,037 mmol	HCl (pH =2)	21,1 mg; 0,099 mmol	Acetona/ H ₂ O (5:1)	72	t.a.	- ^d

^{a)} Além do produto pretendido, foi também obtido o carbamato **59**, com um rendimento de 9 % ^{b)} Uso de DIPEA invés de K₂CO₃ ^{c)} Adição feita a 0° C e deixada aquecer até à t.a. ^{d)} Verificou-se por TLC que não existia formação do produto pretendido.



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 10,13 (s, 1H, NH-7); 9,13 (s, 1H, NH-2); 7,64 (d, ³*J*_{H-H}= 9,2 Hz, 2H, CH-2''); 7,61 (d, ³*J*_{H-H}= 9,2 Hz, 2H, CH-3''); 7,57 (d, ³*J*_{H-H}= 9,2 Hz, 2H, CH-2'); 7,54 (d, ³*J*_{H-H}= 9,2 Hz, 2H, CH-3'); 6,56 (t, ³*J*_{H-H}= 5,6 Hz; 1H, NH-3); 4,17 (t, ³*J*_{H-H}= 5,6 Hz, 2H, CH-5); 3,41 (q, ³*J*_{H-H}= 5,6 Hz, 2H, CH-4). **¹³C APT NMR** (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): 155,3 (C-1); 153,7 (C-6); 144,3 (C-1'); 143,0 (C-1''); 126,4 (d, ³*J*_{C-F}= 7,4 Hz, C-3''); 124,7 (d, ¹*J*_{C-F}= 271,1 Hz, C-5'); 124,9 (d, ¹*J*_{C-F}= 274,1 Hz, C-5''); 123,2 (d, ³*J*_{C-F}= 7,7 Hz, C-3'); 122,8 (d, ²*J*_{C-F}= 31,9 Hz, C-4''); 121,4 (d, ²*J*_{C-F}= 31,9 Hz, C-4'); 118,3 (C-2''); 117,6 (C-2'); 64,1 (C-5); 31,0 (C-4).



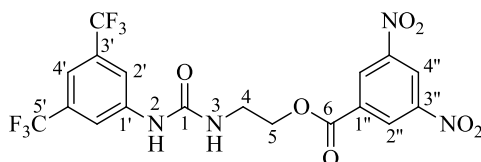
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 9,09 (s, 1 H, NH-2); 9,02 (t, ³*J*_{H-H}= 2,1 Hz, 1H, CH-4''); 8,95 (t, ³*J*_{H-H}= 2,1 Hz, 2H, CH-2''); 7,56 (d, ³*J*_{H-H}= 8,9 Hz, 2 H, CH-2'); 7,51 (d, ³*J*_{H-H}= 8,9 Hz, 2H, CH-3'); 6,63 (t, ³*J*_{H-H}= 5,4 Hz, 1H, NH-3); 4,45 (t, ³*J*_{H-H}= 5,4 Hz, 2H, CH-5); 3,56 (q, ³*J*_{H-H}= 5,4 Hz, 2H, CH-4). **¹³C APT NMR** (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): 162,7 (C-6); 155,2 (C-1); 148,4 (C-3''); 144,1 (C-1'); 132,8 (C-1''); 129,0 (C-4''); 125,9 (d, ³*J*_{C-F}= 3,8 Hz, CH-3'); 124,7 (d, ¹*J*_{C-F}= 271,0 Hz, C-5'); 122,6 (C-2''); 121,1 (q, ²*J*_{C-F}= 31,9 Hz, C-4'); 117,3 (C-2'); 66,1 (C-5); 38,1 (C-4).

4.5.2.3. Síntese de 2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil 3,5-dinitrobenzoato 53c

Na síntese de **53c**, de modo a otimizar o processo, foram testadas várias condições reacionais, que podem ser consultadas na Tabela 4.4 seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.1 ou em 4.5.2.0.2

Tabela 4.4 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional, temperatura utilizados para a tentativa de síntese do monômero **53c**, assim como o rendimento obtido em cada tentativa

Síntese baseada no procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.1							
Tentativa	Ureia 52c	Base	Cloreto de 3,5-dinitrobenzoilo 58	Solvente	Tempo (h)	T	η (%)
1	99,7 mg; 0,32 mmol	K ₂ CO ₃ 105,5 mg; 0,76 mmol	123,4 mg; 0,54 mmol	THF	3:30	Refluxo	9
2	268,0 mg, 0,85 mmol	DIPEA 0,15 mL, 111,3 mg, 0,86 mmol	152,2 mg; 1,13 mmol	THF	3	0° C	40
Síntese baseada no procedimento geral apresentado em 4.5.2.0.2							
Tentativa	cloro hidrato 55a	DIPEA	Isocianato de 3,5-bi(trifluorometil)fenilo 50b	Solvente	Tempo (h)	T	η (%)
3	389,5 mg, 1,34 mmol	0,20 mL; 148,5 mg; 1,15 mmol	0,15 mL; 221,4 mg; 0,87 mmol	THF	3	0° C	78



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,45 (s, 1H, NH-2); 9,02 (s, 2H, CH-4''); 8,95 (s, 2H, CH-2''); 8,05 (s, 2H, CH-2'); 7,55 (s, 2H, CH-4'); 6,83 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, 1H, NH-3); 4,47 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, 2H, CH-5); 3,57 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz; 2H, CH-4). $^{13}\text{C APT NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm): 162,7 (C-6); 155,1 (C-1); 148,3 (C-1'); 142,5 (C-1'); 132,9 (C-3''); 128,9 (C-2''); 130,56 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$ Hz, C-3'); 123,4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 272,7$ Hz, C-5'); 122,7 (C-4''); 122,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4,6$ Hz, C-2'); 113,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4,6$ Hz, C-4'); 65,9 (C-5); 41,9 (C-4).

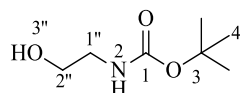
4.5.3. Síntese de *tert*-butil (2-hidroxietil)carbamato (N-Bocetanolamina) 54

A uma solução de (Boc) $_2$ O em THF (80 mL) foi adicionado lentamente etanolamina **51**, ficando a reação em agitação à t.a. durante o tempo definido na Tabela 4.5. Finda a reação esta foi evaporada à secura e o resíduo dissolvido em água, sendo a fase aquosa extraída com DCM. A fase orgânica combinada foi lavada com H $_2$ O, seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada à secura de modo a originar o produto na forma de um óleo amarelo pálido.

Tabela 4.5 Quantidades de reagents, solvente e tempo reacional utilizados para a tentativa de síntese do éster **54**, assim como o rendimento obtido em cada tentativa

Tentativa	(Boc) $_2$ O	Base	Etanolamina	Solvente	Tempo (h)	η (%)
1	1,7457 g; 8,00 mmol	- ^a	0,46 mL; 465,4 mg; 7,6 mmol	THF	3	79
2	884,0 mg; 4,05 mmol	- ^a	0,24 mL; 232,7 mg; 3,80 mmol	THF	17	66
3	1,7163 g; 7,87 mmol	DIPEA 1,3 mL; 964,6 mg; 0,75 mmol	1,3 mL; 0,4545 mg; 7,44 mmol	THF	3	85
4 ^b	364,4 mg; 1,67 mmol	KOH 740,2 mg; 13,19 mmol	0,1 mL; 101,2 mg; 1,66 mmol	1,4-Dioxano/ H $_2$ O (10:1) ^b	2	74

^a) Ausência de base ^b) Procedimento efetuado distinto do descrito em 4.5.3 As diferenças consistem em: a temperatura reacional foi de 0°C, a quantidade de solvente foi 10 mL e não 80 mL, adição de (Boc) $_2$ O em sólido e por porções à solução de amina e base. Finda a reação adicionou-se 10 mL de uma solução aquosa de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (12,5 %). Deixou-se a agitar por 15 min e conseqüentemente, após este tempo, adicionou-se à mistura 30 mL de AcOEt para efetuar a extração líquido-líquido em vez de DCM.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 6,65 (s, 1H, NH-2); 3,81 (s, 1H*, OH); 3,35 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,4$ Hz, 2H, CH-1'); 2,97 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,4$ Hz, 2H, CH-2'); 1,36 (s, 9H, CH-4). *Coalescente com o pico de H $_2$ O presente no DMSO- d_6 , pressupõe-se uma integração para 1H. $^{13}\text{C APT NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm): 155,6 (C-1); 77,5 (C-3); 60,1 (C-1'); 42,7 (CH-2'); 28,3 (C-4).

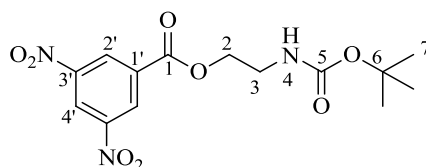
4.5.4. Síntese de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil 3,5-dinitrobenzoato 55

A uma solução de *N*-Boc-etanolamina **51** e base em THF (10 mL) foi adicionado cloreto de 3,5-dinitrobenzoilo **58** ou solubilizado em 10 mL do mesmo solvente, anteriormente descrito (Tentativas 1 a 5), ou por várias porções em sólido (Tentativa 5 a 9) e a mistura deixada em agitação nas condições reacionais especificadas na Tabela 4.6. Finda a reação, a solução foi filtrada, as águas evaporadas à secura e o resíduo obtido lavado várias vezes com uma solução de Acetato de Etilo/ H₂O (1:25), sendo o produto obtido na forma de um sólido bege.

Tabela 4.6 Quantidades de reagentes, solvente, tempo reacional e temperatura utilizados para a tentativa de síntese do éster **55**, assim como o rendimento obtido em cada tentativa

Tentativa	<i>N</i> -Boc-etanolamina 54	Base	Cloreto de 3,5-dinitrobenzoilo 58	Tempo (h)	Temperatura (° C)	η (%)
1	167,3 mg; 1,04 mmol	Cs ₂ CO ₃ ^a 436,1 mg; 1,34 mmol	267,8 mg; 1,16 mmol	3	Refluxo	- ^b
2 ^c	229,2 mg; 1,42 mmol	Cs ₂ CO ₃ ^a 332,4 mg; 1,02 mmol	331,4 mg; 1,44 mmol	3	Refluxo	- ^b
4	104,2 mg; 0,65 mmol	DIPEA 0,12 mL; 89,0 mg; 0,69 mmol	159,1 mg; 0,69 mmol	3	Refluxo	34
5 ^d	413,3 mg; 2,57 mmol	DIPEA 0,45 mL; 333,9 mg; 2,59 mmol	474,4 mg; 2,06 mmol	3	0	63
6	817,6 mg; 5,08 mmol	DIPEA 0,85 mL; 630,7 mg; 4,92 mmol	867,7 mg; 3,76 mmol	3	0	81
7	981,4 mg; 6,09 mmol	DIPEA 1,00 mL; 742,0 mg; 5,75 mmol	1,369 g; 5,93 mmol	3	0	76
9	1,2074 g; 7,49 mmol	DIPEA 1,5 mL; 1,0685 g; 8,27 mmol	2,1622 g; 9,43 mmol	3	0	61
9	405,21 mg; 2,51 mmol	DIPEA 0,45 mL; 333,9 mg; 2,59 mmol	428,2 mg; 1,86 mmol	16	t.a. ^e	65

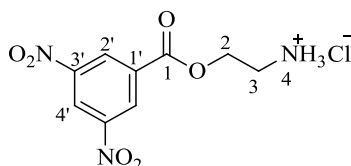
^{a)} Uso de Cs₂CO₃ invés de DIPEA ^{b)} Produto desejado não obtido ^{c)} Uso de DMF invés de THF ^{d)} Uso de DCM invés de HF ^{e)} adição a 0° C e deixado vir à t.a..



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,05 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 2,1$ Hz, 1H, CH-4'); 8,96 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 2,1$ Hz, 2H, CH-2'); 7,22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,8$ Hz, 1H, NH-4); 3,37* (CH-3); 4,36 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 2H, CH-2); 1,35 (s, 9H, CH-7). * Coalescente com o pico de H₂O presente no DMSO- d_6 . $^{13}\text{C APT NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm): 162,7 (C-1); 155,9 (C-5); 148,4 (C-3'); 132,8 (C-1'); 129,0 (C-2'); 122,7 (C-4'); 66,0 (C-2); 78,0 (C-6); 38,8 (C-3); 28,2 (C-7).

4.5.5. Formação de cloreto de 2-((3,5-dinitrobenzoi)oxi)etilamónio 55a

A um balão contendo o éster **55** (193,5 mg; 0,54 mmol) sob a.i. e arrefecido a 0 °C, foi adicionado uma solução de MeOH/HCl (5 mL; 1,25 M). Após 45 min deixou-se aquecer à t.a. e após 20 h a solução foi evaporada à secura, sendo o produto obtido na forma de um cloridrato branco (161,6 mg) em que se considerou um rendimento quantitativo. O produto **55a** foi utilizado no passo reacional seguinte sem purificações adicionais.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,09 (sl, 2H, NH-3'); 9,07 (sl, 1H, CH-4'); 8,29 (sl, 3H, NH-4); 4,58 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4,4$ Hz, 2H), 3,29 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4,4$ Hz, 2H) (C-2,3).

4.5.6. Síntese de 2-(3-(3,5-bi(trifluorometil)fenil)ureído)etil 3,5-diaminobenzoato 56c

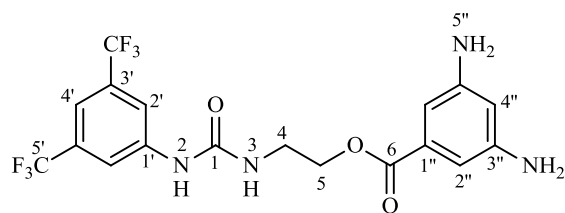
Tal como descrito em 2.3.1, a síntese da diamina **56c** pode ser conseguida através de dois métodos distintos, um primeiro (4.5.6.1) recorrendo a pó de zinco e um segundo (4.5.6.2) recorrendo a uma hidrogenação catalítica na presença de Pd/C (etileno) 10 %.

4.5.6.1. Método 1

A uma solução de ureia **53c** (228,8 mg; 0,39 mmol) numa mistura de 1,4-Dioxano/ H₂O (4:1) (10 mL), a 0° C, foi adicionado zinco em pó (160,7 mg; 2,46 mmol) e cloreto de amónia (130,1 mg; 2,43 mmol). Após 2 h de agitação a solução foi filtrada e as águas mães reduzidas em alto vácuo, de modo a restar apenas maioritariamente o resíduo de água. À solução remanescente foi adicionado AcOEt e mais H₂O. A fase aquosa foi extraída mais duas vezes com AcOEt, e as fases orgânicas combinadas, secas com sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas à secura. O produto **56c** foi obtido na forma de um sólido amarelo (178,7 mg) com um rendimento quantitativo.

4.5.6.2. Método 2

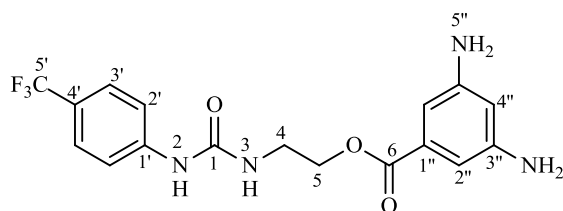
Uma solução de ureia **53c** (165,0 mg; 0,32 mmol) e 15,0 mg de Pd/C (etileno) 10% em 40 mL de EtOH, foi colocada em atmosfera de H₂ pressurizada a 50 psi, à qual ficou sob agitação por 1 h. Ao fim deste tempo a solução foi filtrada em celite e as águas-mães evaporadas à secura. O produto **56c** foi obtido na forma de um óleo castanho (144,0 mg) considerando-se um rendimento quantitativo.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 10,24 (s, 1H, NH-2); 8,38-8,34 (m, 5H, NH-3,5''); 8,27 (s, 2H, CH-2'); 7,75 (s, 1H, CH-4'); 6,91 (s, 2H, CH-2''); 6,64 (s, 2H, CH-4''); 4,41 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, 2H, CH-5); 3,88 (sl, 2H, CH-4).

4.5.7. Síntese de 2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil 3,5-diaminobenzoato 56b

Num procedimento idêntico ao ponto 4.5.6.1 representativo da síntese de **56c** em 4.5.6 foi utilizado: ureia **53b** (199,8 mg; 0,45 mmol), zinco em pó (210,1 mg; 3,21 mmol), cloreto de amónio (168,1 mg; 3,14 mmol). Após 1:30 h a reação estagnou e como tal foi adicionado mais de zinco em pó (67,8 mg; 1,04 mmol) e cloreto de amónio (56,5 mg; 1,07 mmol) e mantida em agitação por mais 30 min. Ao fim de um total de 2 h a reação foi parada e aplicado o método de purificação utilizado no ponto 4.5.6.1 da síntese de **56c**. O produto **56b** foi obtido na forma de um óleo amarelo contaminado com acetato, no entanto para se evitar a degradação da amina considerou-se um rendimento quase quantitativo (> 90 %).



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 9,06 (s, 1H, NH-2); 8,41-8,33 (m, 4H, NH-5''); 7,61-7,54 (m, 4H, CH-2',3'); 6,90 (s, 2H, CH-2''); 6,64 (s, 1H, CH-4''); 6,51 (s, 1H, NH-3); 4,28 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, 2H, CH-5); 3,46 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, 2H, CH-4).

4.5.8.1 Procedimento geral para a síntese dos trímeros 57b e 57c

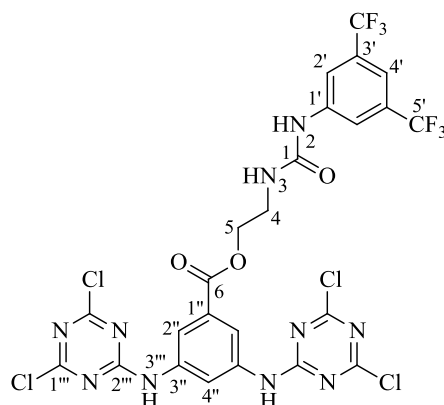
A uma solução de amina e DIPEA em THF (5 mL), a 0 °C, foi adicionado gota a gota uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** em THF (15 mL). Ao fim de 2 h de agitação a 0 °C a solução foi evaporada à secura e o método de purificação realizado de acordo com o especificado nas entradas 4.5.8.1 e 4.5.8.2.

4.5.8.1. Síntese de 2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil 3,5-bis((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzoato 57c

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.8 foi tentada a síntese do composto **57c** por duas vezes, utilizando-se as quantidades de reagentes apresentadas na Tabela 4.7 Na 1ª Tentativa, após evaporação do solvente procedeu-se a uma extração líquido/líquido com H₂O e AcOEt, sendo a fase orgânica seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada à secura obtendo-se um resíduo que por $^1\text{H NMR}$ verifica-se não ser o composto. Na 2ª Tentativa, após evaporação do solvente o resíduo foi solubilizado numa mistura de DCM, acetona e ciclohexano e a solução mantida a 0 °C por 2 h. Ao fim deste tempo, o precipitado formado foi removido por filtração, as águas-mães evaporadas à secura e o resíduo obtido dissolvido numa mistura de DCM/ Acetona (10%) e filtrado em sílica com este eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com uma pequena impureza contendo uma coloração laranja intensa.

Tabela 4.7 Quantidades de reagentes utilizados para a tentativa de síntese do composto **57c**, assim como o rendimento obtido em cada tentativa

Tentativa	Diamina 56c	DIPEA	2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina 34	η (%)
1	142,0 mg; 0,32 mmol	0,2 mL; 148,4 mg; 1,15 mmol	123,5 mg; 0,68 mmol	-
2	145,6 mg; 0,32 mmol	0,11 mL; 81,6 mg; 0,63 mmol	13,9 mg; 0,62 mmol	14



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 11,44 (s, 2H, NH-3'''); 9,42 (s, 1H, NH-2); 8,14 (s, 3H), 8,04 (s, 2H) (CH-2', 2'', 4''); 7,75 (s, 1H, CH-4'); 6,68 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, 1H, NH-3); 4,38 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, 2H, CH-5); 3,50 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, 2H, CH-4).

4.5.8.2. Tentativa de síntese de 2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)etil 3,5-bi((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzoato **57b**

Seguindo o procedimento geral apresentado em 4.5.8 foi utilizado: ureia **56b** (0,1605 mg; 0,45 mmol), 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** (326,7 mg; 1,77 mmol), DIPEA (0,20 mL; 148,4 mg; 1,15 mmol).

Após evaporação da mistura reacional, o resíduo foi dissolvido em acetona formando-se um precipitado que foi filtrado e desprezado. As águas-mães foram evaporadas à secura e o resíduo obtido foi tentado purificar por coluna cromatográfica (Eluente: DCM/Acetona 0,2 até 10 %), não se conseguindo obter o produto desejado.

4.5.9. Tentativa de síntese de 1-(2-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)oxi)etil)-3-(4-fluorofenil)ureia **60a**

A uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** em THF (5 mL), a 0° C, foi adicionado gota-a-gota muito lentamente uma solução de ureia **52a** e DIPEA, onde as quantidades de cada reagente podem ser visualizadas na Tabela 4.8 Após 2 h de agitação, a 0° C, a solução foi evaporada à secura e procedeu-se de duas formas distintas para tentar purificar: (a) o resíduo foi tentado recrystalizar em AcOEt, sem sucesso, foi então tentado recrystalizar em acetona, sem sucesso, seguindo-se DCM, sem sucesso, e por fim tentou-se recrystalizar em DCM/ciclohexano, novamente sem sucesso (b) após evaporação do solvente da mistura reacional o resíduo foi tentado purificar por coluna cromatográfica (Eluente: DCM/Acetona 0,2 até 10 %) sem sucesso.

Tabela 4.8 Quantidades de reagentes utilizados para a tentativa de síntese de **60a**, assim como o rendimento obtido em cada tentativa

Tentativa	Ureia 52a	DIPEA	2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina 34
1^a	100,3 mg; 0,51 mmol	0,3 mL; 222,6 mg; 1,73 mmol	131,9 mg; 0,72 mmol
2^b	101,5 mg; 0,51 mmol	0,09 mL; 66,8 mg; 0,52 mmol	146,1 mg; 0,80 mmol

^{a)} Método de purificação empregue seguindo o método descrito em (a) ^{b)} Método de purificação empregue seguindo o método descrito em (b).

4.5.10. Tentativa de síntese de 1-(2-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)oxi)etil)-3-(3,5-bi(trifluorometil)fenil)ureia **60b**

A uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **34** (174,3 mg; 0,95 mmol) em THF (5 mL), a 0° C, foi adicionado gota-a-gota muito lentamente uma solução de ureia **52c** (94,5 mg; 0,30 mmol) e DIPEA (0,3 mL; 222,6 mg; 1,73 mmol). Após 2 h de agitação, a 0° C, a solução foi evaporada à secura e o resíduo tentado purificar por coluna cromatográfica onde foi utilizado como eluente a seguinte sequência: DCM → DCM /Acetona 20 % até 50 % → Acetona → Acetona/MeOH 2 %. Não foi conseguida a obtenção do produto desejado.

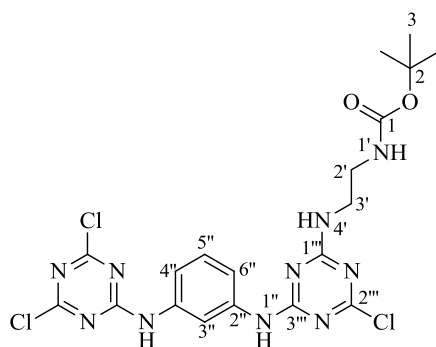
4.5.11. Tentativa de síntese de di-terc-butil (((6,6'-(1,3-fenilenbi(azadiil))bi(4-cloro-1,3,5-triazin-6,2-diil))bi(azadiil))bi(etan-2,1-diil))dicarbamato **62**

A uma solução de trímero **61** em 20 mL do solvente especificado na Tabela 4.9 foi adicionado *N*-Boc-etilenodiamina **45** e DIPEA, sendo a solução deixada em agitação à t.a. durante 96 h. Ao fim deste tempo o sólido formado foi filtrado e por ¹H NMR identificado como sendo o produto mono substituído **63**.

Tabela 4.9 Quantidades de reagentes e solvente utilizados para a tentativa de síntese de **62**, assim como o rendimento obtido em cada tentativa

Tentativa	<i>N</i> -Boc-etilenodiamina 45	DIPEA	Trímero 61	Solvente
1	0,08 mL; 81,0 mg; 0,51 mmol	0,11 mL; 81,6 mg; 0,63 mmol	114,4 mg; 0,28 mmol	THF/DMF (10:1)
2	0,08 mL; 81,0 mg; 0,51 mmol	0,11 mL; 81,6 mg; 0,63 mmol	99,1 mg; 0,25 mmol	Acetona
3	0,10 mL; 101,2 mg; 0,63 mmol	0,11 mL; 81,6 mg; 0,63 mmol	99,6 mg; 0,25 mmol	Acetona/DMF (10:7)
4^a	0,09 mL; 91,1 mg; 0,57 mmol	0,11 mL; 81,6 mg; 0,63 mmol	99,3 mg; 0,25 mmol	DMF

a) A 70° C durante 48 h, invés de 96 h à t.a..



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): 7,81 (s, 1H, CH-3''); 7,40 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,0$ Hz, 2H, CH-4'', 6''); 7,23 (t, $H = 8,0$ Hz, 2H, CH-5''); 6,95 (d, $H = 5,5$ Hz, 1H, NH-1'); 3,13 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, 2H), 2,80 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, 2H) (CH-2', 3'); 1,36 (s, 9H, CH-3).

4.5.12. Tentativa da síntese de tetraazacalix[2]arene[2]terc-butil (2-((1,3,5-triazin-2-il)amino)etil) carbamato **65**

A uma solução do macrociclo **64** (104,4 mg; 0,24 mmol) e Cs_2CO_3 (243,6 mg; 0,75 mmol) em DMF (7 mL) foi adicionado *N*-Boc-etilenodiamina **45** (0,22 mL; 222,6 mg; 1,39 mmol) e a mistura aquecida a 90 °C durante 48 h. Ao fim deste tempo deixou-se arrefecer à t.a. à qual ficou sob agitação por mais 40 h. Ao fim de 88 h totais, o solvente foi evaporado à secura e o resíduo lavado várias vezes com H_2O . Obteve-se um sólido que por TLC se verificou não estar puro. Este foi então parcialmente solubilizado em AcOEt, na tentativa de concentrar um dos compostos, mas sem sucesso. As águas mãe foram então evaporadas à secura e o resíduo tentado purificar por cromatografia preparativa (2× 2:1 ciclohexano/acetona seguida por 1× 1:1 ciclohexano/acetona), sem sucesso.

5. Referências

- [1] Lehn, J.-M. *Science* **1985**, 227(4689), 849–856.
- [2] Ma, X.; Zhao, Y. *Chem. Rev.* **2015**, 115(15), 7794–7839.
- [3] Kolesnichenko, I. V.; Anslyn, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46(9), 2385–2390.
- [4] Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, 27(8), 1021–1027.
- [5] Ariga, K.; Kunitake, T. *Supramolecular chemistry - fundamentals and applications: Advanced textbook*; Springer: Berlin, 2006.
- [6] Steed, J. W.; Atwood, J.L. *Supramolecular Chemistry*; John Wiley Sons: New York, 2009.
- [7] Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90(9), 2431–2432.
- [8] Busschaert, N.; Caltagirone, C.; Rossom, W. Van; Gale, P. A. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (15), 8038–8155.
- [9] Zhao, J.; Yang, D.; Yang, X.-J.; Wu, B. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 378, 415–444.
- [10] Kunz, W.; Henle, J.; Ninham, B. W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2004**, 9(1–2), 19–37.
- [11] Bregović, V. B.; Basarić, N.; Mlinarić-Majerski, K. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 295, 80–124.
- [12] Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. *Modern supramolecular chemistry: Strategies for macrocycle synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- [13] Ghosh, A.; Jose, D. A.; Das, A.; Ganguly, B. *J. Mol. Model.* **2010**, 16(9), 1441–1448.
- [14] Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (23), 8415–8426.
- [15] Wezenberg, S. J.; Feringa, B.L. *Org. Lett.* **2017**, 19(2), 324–327.
- [16] Dias, C. M.; Li, H.; Valkenier, H.; Karagiannidis, L. E.; Gale, P. A.; Sheppard, D. N.; Davis, A. P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16(7), 1083–1087.
- [17] Karagiannidis, L. E.; Haynes, C. J. E.; Holder, K. J.; Kirby, I. L.; Moore, S. J.; Wells, N. J.; Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2014**, 50(81), 12050–12053.
- [18] Philip A. Gale. <https://orcid.org/0000-0001-9751-4910> (Acedido a 26 de dezembro de 2018).
- [19] Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(50), 16507–16514.
- [20] Luigi Fabbrizzi https://www.researchgate.net/profile/Luigi_Fabbrizzi (Acedido a 26 de dezembro de 2018).
- [21] Pradyut Ghosh https://www.researchgate.net/profile/Pradyut_Ghosh (Acedido a 26 de dezembro de 2018).

- [22] Davis, Anthony P. <https://orcid.org/0000-0001-5213-624X> (Acedido a 17 de julho de 2019).
- [23] Ayling, A. J.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*(50), 12716–12717.
- [24] Nayak, B.; Manna, U.; Das, G. *ChemistrySelect* **2018**, *3*(12), 3548–3554.
- [25] Kim, S. K.; Singh, N. J.; Kim, S. J.; Swamy, K. M. K.; Kim, S. H.; Lee, K.H.; Kim, K. S.; Yoon, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*(19), 4545–4550.
- [26] Hyun, A. J.; Eun, J. C.; Hyoung, M. Y.; Byung, J. R.; Kye, C. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 851–854.
- [27] Hussain, S.; Brotherhood, P. R.; Judd, L. W.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(6), 1614–1617.
- [28] Minami, T.; Liu, Y.; Akdeniz, A.; Koutnik, P.; Esipenko, N. A.; Nishiyabu, R.; Kubo, Y., Anzenbacher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(32), 11396–11401.
- [29] Dey, S. K.; Basu, A.; Chutia, R.; Das, G. *RSC Adv.* **2016**, *6*(32), 26568–26589.
- [30] Chakraborty, S.; Ghosh, T. K.; Dutta, R.; Ghosh, P. Anion Binding in Tripodal Receptors and Supramolecular Capsular Dimeric Assemblies. Em *Functional Supramolecular Materials: From Surfaces to MOFs*, 1^a ed.; Banerjee, R.; Royal Society of Chemistry: Online, 2017.
- [31] Kuswandi, B.; Nuriman. N/a.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Sensors* **2006**, *6*(8), 978–1017.
- [32] Dutta, R.; Ghosh, P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*(73), 10538–10554.
- [33] Beer, P. D.; Hesk, D.; Hodacova, J.; Stokes, S. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 270–272.
- [34] Raposo, C.; Almaraz, M.; Martín, M.; Weinrich, V.; Mussóns, M. L.; Alcázar, V.; Caballero, M. C.; Morán, J. *Chem. Lett.* **1995**, *24*(9), 759–760.
- [35] Werner, W. Fertilizers, 6. Environmental Aspects. Em *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, 2009.
- [36] Elborn, J. S. *Lancet* **2016**, *388*(10059), 2519–2531.
- [37] Busschaert, N.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*(5), 1374–1382.
- [38] Busschaert, N.; Wenzel, M.; Light, M. E.; Iglesias-Hernández, P.; Pérez-Tomás, R.; Gale, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(35), 14136–14148.
- [39] Jowett, L. A.; Howe, E. N. W.; Wu, X.; Busschaert, N.; Gale, P. A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*(41), 10475–10487.
- [40] Soto-Cerrato, V.; Manuel-Manresa, P.; Hernando, E.; Calabuig-Fariñas, S.; Martínez-Romero, A.; Fernández-Deñas, V.; Sahlholm, K.; Knöpfel, T.; García-Valverde, M.; Rodilla, M. G.; Jantus-

- Lewintre, E.; Farràs, R.; Ciruela, F.; Pérez-Tomás, R.; Quesada, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(50), 15892–15898.
- [41] Saha, T.; Hossain, M. S.; Saha, D.; Lahiri, M.; Talukdar, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7558–7567.
- [42] Jowett, L. A.; Ricci, A.; Wu, X.; Howe, E. N. W.; Gale, P. A. *Molecules* **2019**, *24*(7).
- [43] Dutta, R.; Bose, P.; Ghosh, P. *Dalton Trans.* **2013**, *42*(32), 11371–11374.
- [44] Nordstrom, D. K. *Science* **2002**, *296*(5576), 2143–2145.
- [45] Solomon, S.; Plattner, G.-K.; Knutti, R.; Friedlingstein, P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*(6), 1704–1709.
- [46] Pramanik, A.; Emami Khansari, M.; Powell, D. R.; Fronczek, F. R.; Hossain, M. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*(2), 366–369.
- [47] Mascal, M.; Armstrong, A.; Bartberger, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*(22), 6274–6276.
- [48] Lolak, N.; Akocak, S.; Bua, S.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2019**, *82*, 117–122.
- [49] Lin, N.; Li, H.; Wang, Y.; Feng, Y.; Qin, D.; Gan, Q.; Chen, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*(30), 4781–4785.
- [50] Xiao, L.; Pöthig, A.; Hintermann, L. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*(9), 1529–1539.
- [51] Ruiz-Carretero, A.; Ramírez, J. R.; Sánchez-Migallón, A.; Hoz, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*(9), 1733–1739.
- [52] Ravikumar, I.; Ghosh, P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*(36), 6741–6743.
- [53] Hoffmann, R. W.; Hettche, F.; Harms, K. *Chem. Commun.* **2002**, (7), 782–783.
- [54] Ghosh, T. K.; Dutta, R.; Maji, S.; Pal, S.; Ghosh, P. *Polyhedron* **2019**, em impressão.
- [55] Langton, M. J.; Serpell, C. J.; Beer, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*(6), 1974–1987.
- [56] Yudin, A. K. (2015). *Chem. Sci.* **2015**, *6*(1), 30–49.
- [57] Sengupta, A.; Liu, Y.; Flood, A. H.; Raghavachari, K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*(54), 14409–14417.
- [58] Mandolini, L.; Ungaro, R. *Calixarenes In Action*; Imperial College Press: London, 2000.
- [59] Neri, P.; Sessler, J. L.; Wang, M. *Calixarenes and Beyond*; Springer International Publishing, 2016.
- [60] Beer, P. D. *Chem. Comm.* **1996**, (6), 689–696.

- [61] Casnati, A.; Fochi, M.; Minari, P.; Pochini, A.; Reggiani, M.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. *Gazz. Chim. It.* **1996**, *126*, 99-106
- [62] Scheerder, J.; Fochi, M.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*(25), 7815–7820.
- [63] König, B.; Fonseca, M. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*(11), 2303–2310.
- [64] Smith, G. W. *Nature* **1963**, *198*, 879.
- [65] Sommer, N.; Staab, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*(25), 2837–2841.
- [66] Wang, M.-X. *Chem. Commun.* **2008**, (38), 4541–4551.
- [67] Maes, W.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*(11), 2393–2402.
- [68] Marcos, P. M.; Teixeira, F. A.; Segurado, M. A. P.; Ascenso, J. R.; Bernardino, R. J.; Michel, S.; Hubscher-Bruder, V. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*(2), 742–751.
- [69] Wang, M. X. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*(2), 182–195.
- [70] Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, Q.-Q.; Wang, M.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*(39), 7485–7488.
- [71] Li, J.-T.; Wang, L.-X.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*(5), 2178–2188.
- [72] Capici, C.; Garozzo, D.; Gattuso, G.; Messina, A.; Notti, A.; Parisi, M.; Pisaggati, I.; Pappalardo, S. *Arkivoc* **2009**, *8*, 199–211.
- [73] Van Rossom, W.; Caers, J.; Robeyns, K.; Van Meervelt, L.; Maes, W.; Dehaen, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*(6), 2791–2797.
- [74] Santos, M. M.; Marques, I.; Carvalho, S.; Moiteiro, C.; Félix, V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*(10), 3070–3085.
- [75] Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*(3), 1305–1323.
- [76] Sessler, J. L.; Gross, D. E.; Cho, W.-S.; Lynch, V. M.; Schmidtchen, F. P.; Bates, G. W.; Light, M. E.; Gale, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(37), 12281–12288.
- [77] Cook, J. L.; Hunter, C. A.; Low, C. M. R.; Perez-Velasco, A.; Vinter, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*(20), 3706–3709.
- [78] Caio, J. M.; Esteves, T.; Carvalho, S.; Moiteiro, C.; Félix, V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*(4), 589–599.
- [79] Dragovich, P. S.; Myer, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9130-9132.

- [80] Thurston, J. T.; Dudley, J. R.; Kaiser, D. W.; Hechenbleikner, I.; Schaefer, F. C.; Holm-Hansen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(7), 2981–2983.
- [81] Caio, J. M. *Receptores de aniões baseados em azacalix[4]arenos e isoftalamidas*, tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, 2014.
- [82] Gómez; D. E., Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 38(1), 1495–1500.
- [83] Geddes, C. D.; Lakowicz, J. R. *Advanced Concepts in Fluorescence Sensing Part A: Small Molecule Sensing*; Springer:Norwell, 2005.
- [84] Pramanik, A.; Powell, D. R.; Wong, B. M.; Hossain, M. A. *Inorg. Chem.* **2012**, 51(7), 4274–4284.
- [85] Manna, U.; Halder, S.; Das, G. *Cryst. Growth Des.* **2018**, 18, 1818–1825.
- [86] Hiscock, J. R.; Gale, P. A.; Hynes, M. J. *Supramol. Chem.* **2012**, 24(5), 355-360.
- [87] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; 5^a ed.; Butterworth Heinmann: New York, 2003.
- [88] Jork, H.; Funk, W.; Fischer, W.; Wimmer, H. *Thin-Layer Chromatography Reagents and Detection Methods, Vol. 1a: Physical and Chemical Detection Methods: Fundamentals, Reagents*; Wiley-VHC: Weinheim, Germany, 1990.
- [89] Vogel, A. I.; Furniss, B. S. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*; 5^a ed.; Longman: Essex, Inglaterra, 1989.
- [90] <http://opendatafit.org/> (Acedido a 17 de setembro de 2019)

Anexos

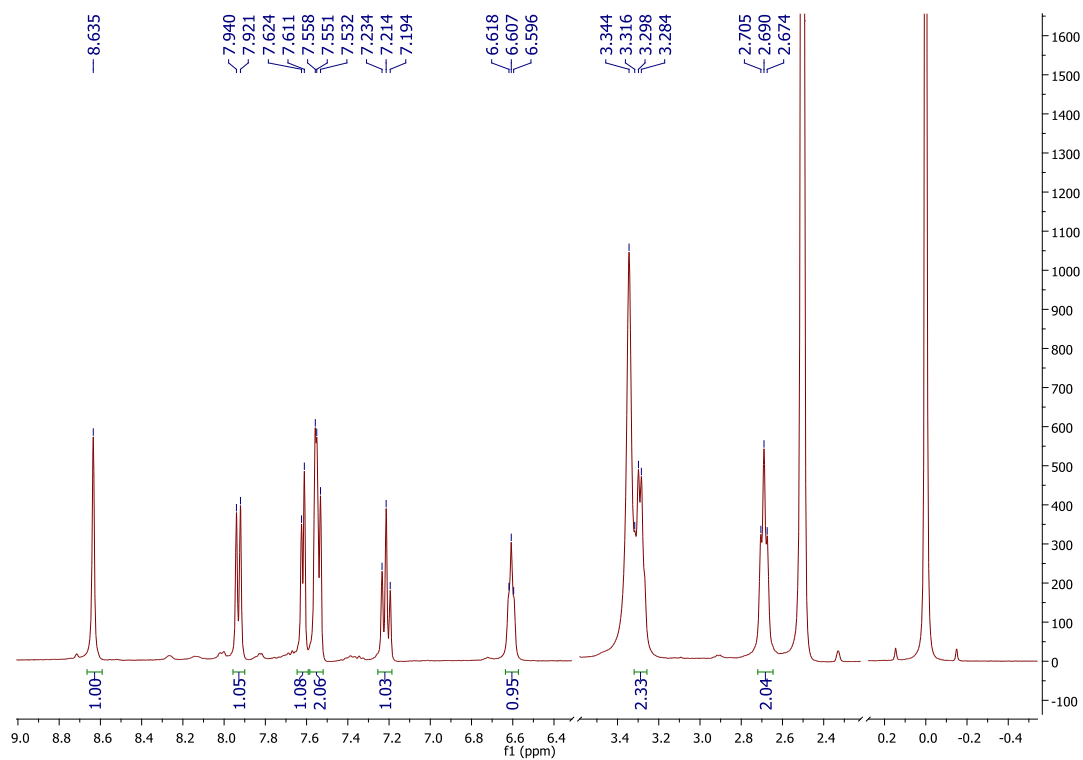


Figura A. 1 Espectro ^1H NMR do composto **35a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

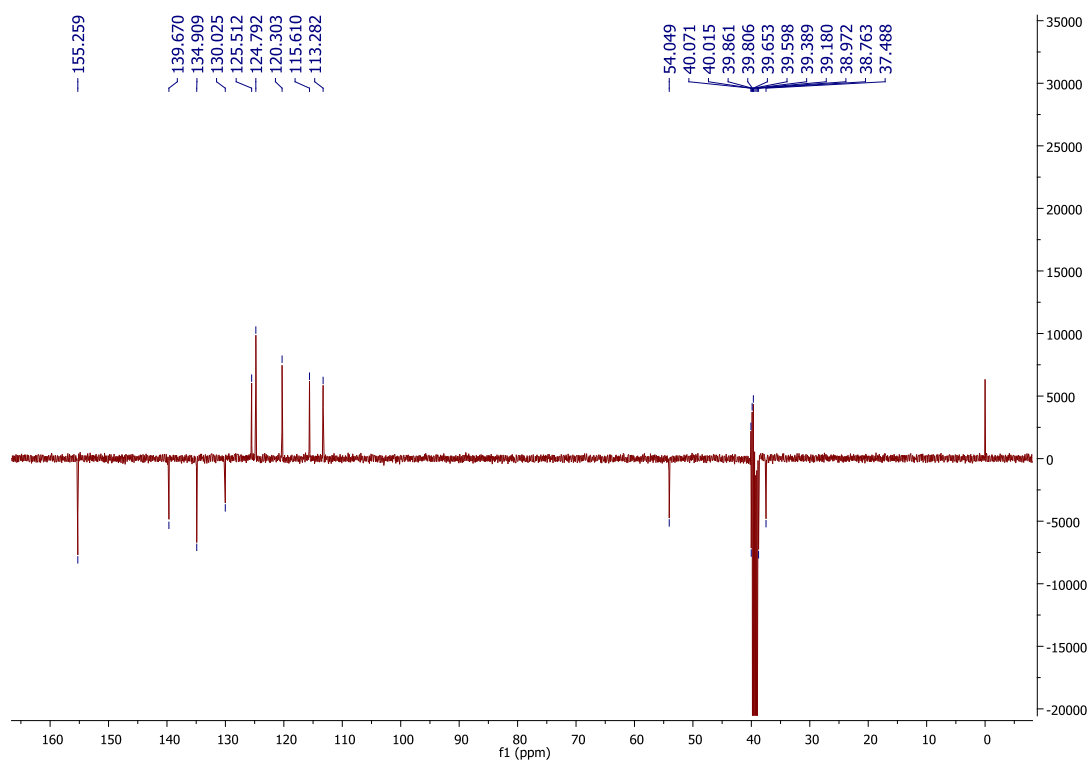


Figura A. 2 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **35a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

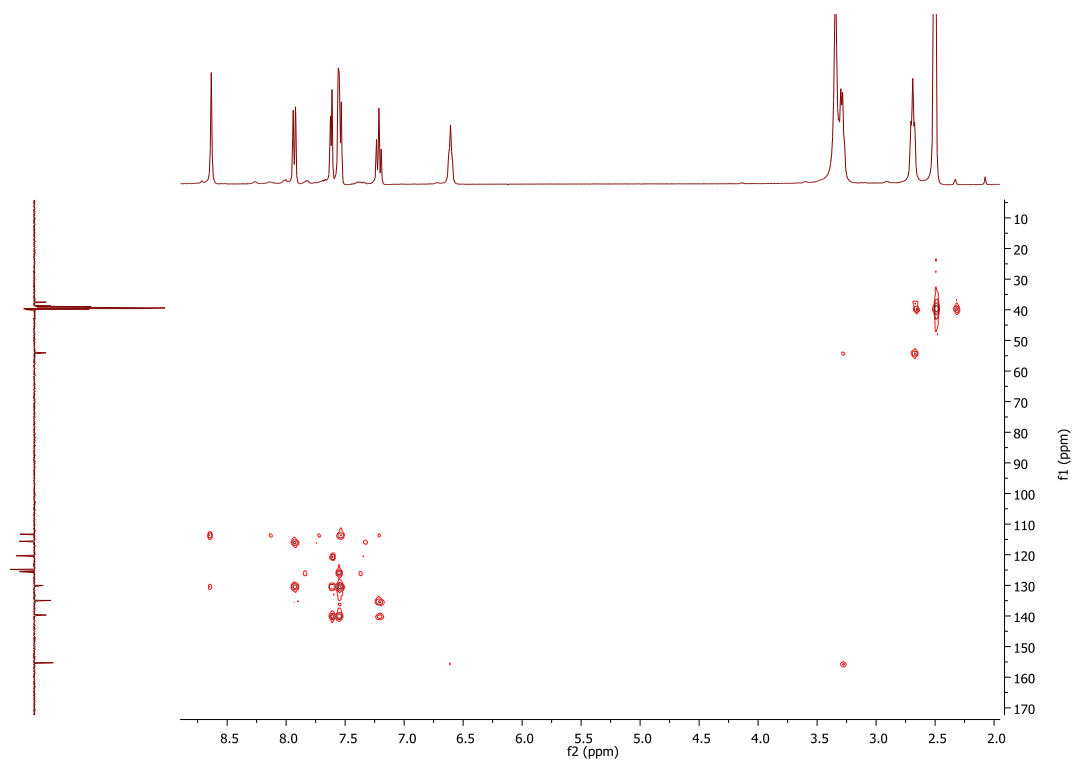


Figura A. 3 Espectro HMBC do composto **35a**, em DMSO- d_6 .

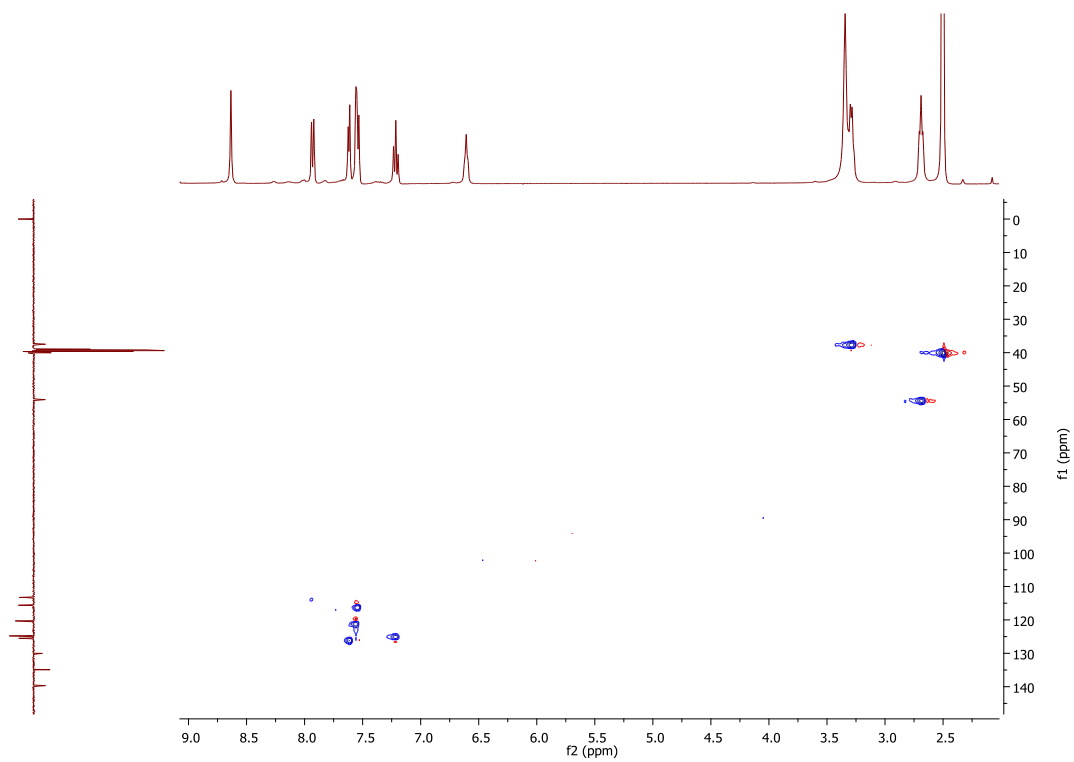


Figura A. 4 Espectro HSQC do composto **35a**, em DMSO- d_6 .

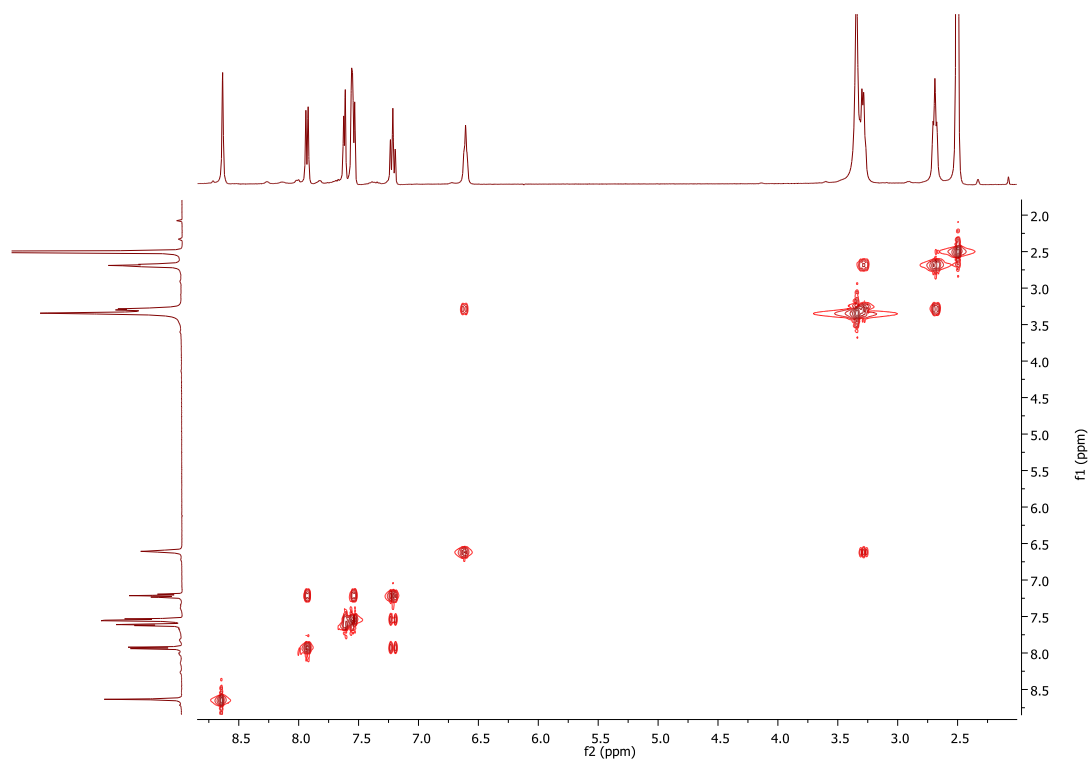


Figura A. 5 Espectro COSY do composto **35a**, em DMSO-*d*₆.

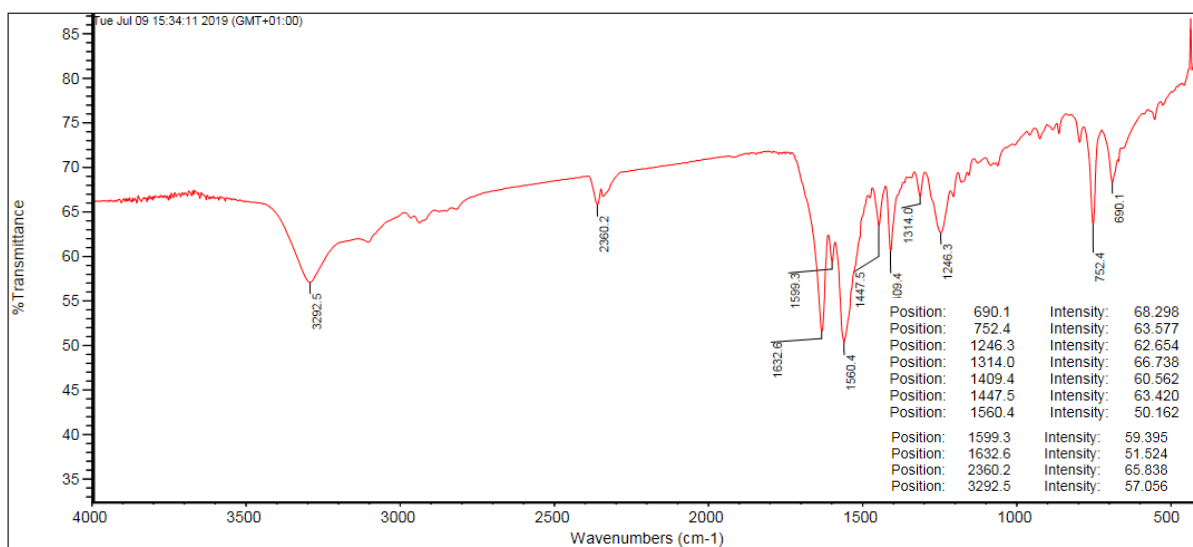


Figura A. 6 Espectro FTIR do composto **35a**, em KBr.

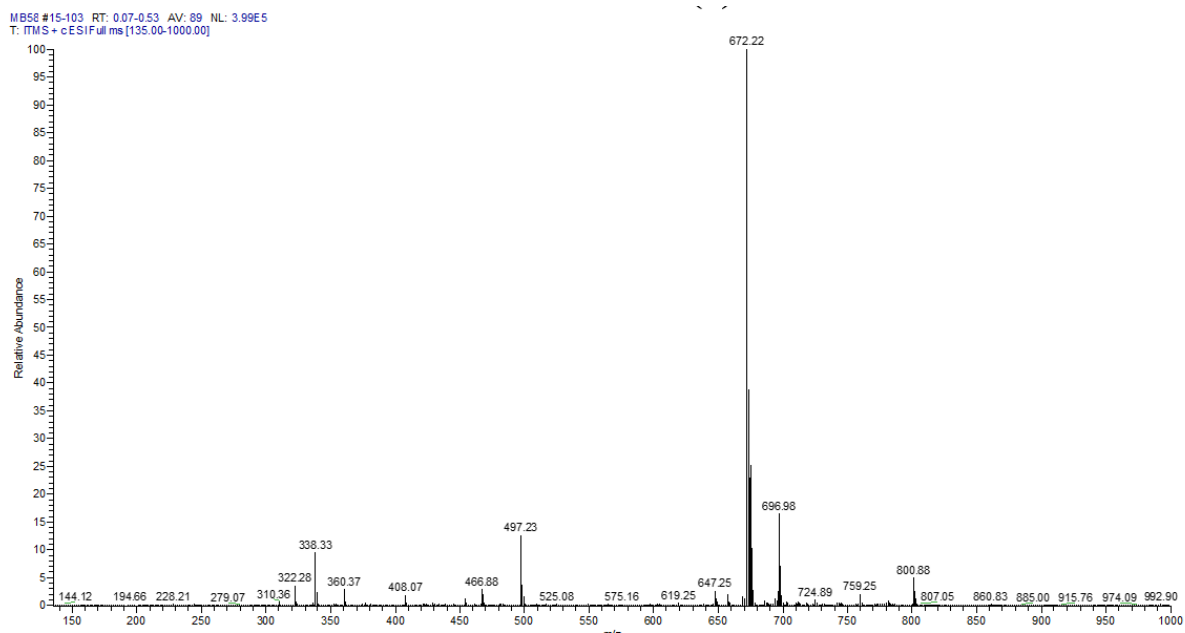


Figura A. 7 Espectro ESI-MS em modo positivo do composto **35a**. Diluição efetuada em MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %).

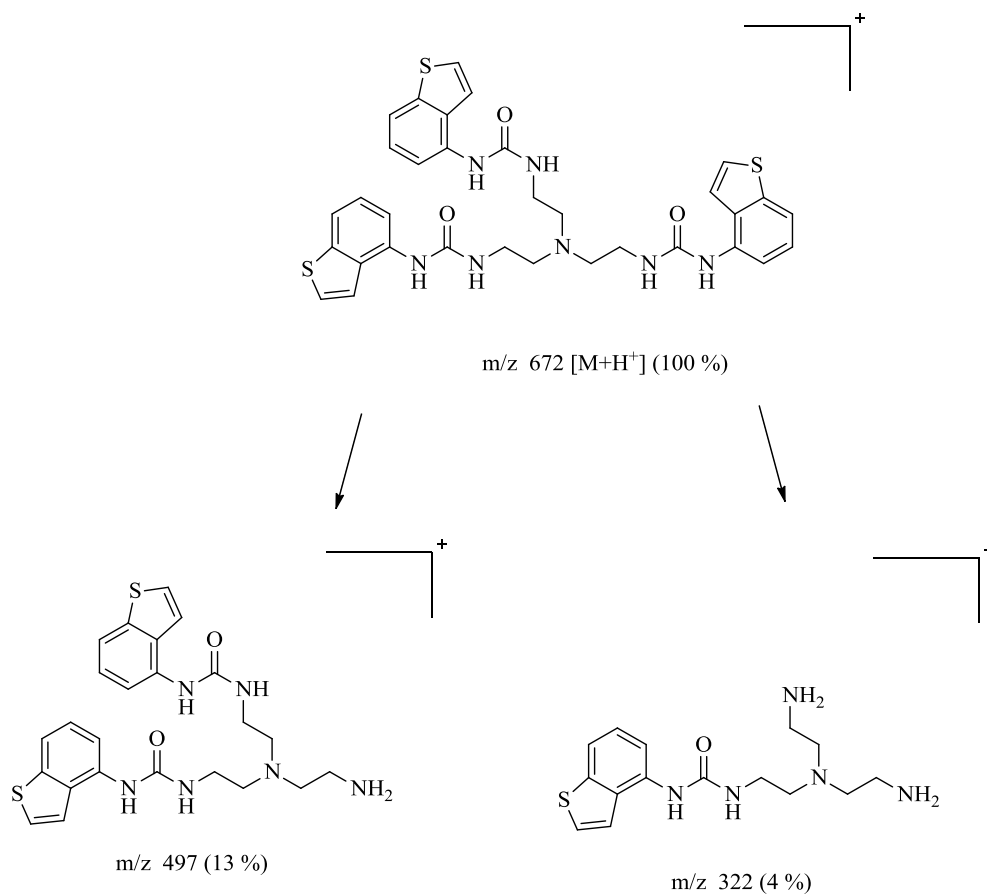


Figura A. 8 Proposta de fragmentação do composto **35a** para os picos observados em ESI-MS.

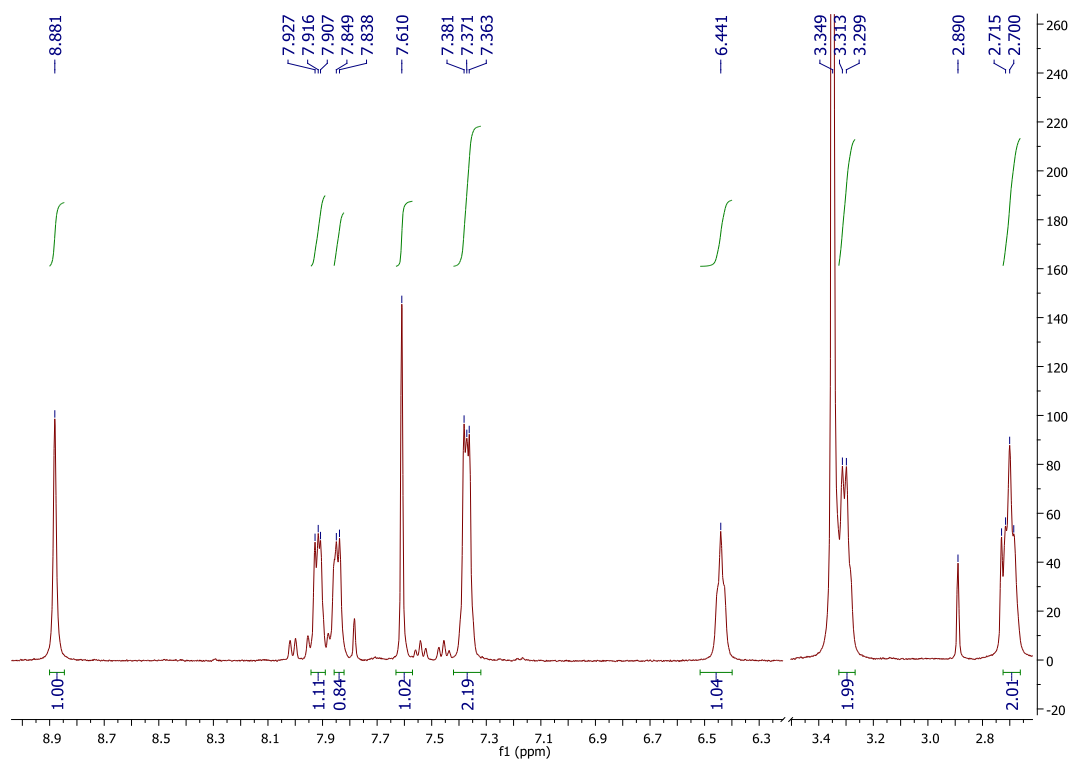


Figura A. 9 Espectro ^1H NMR do composto **35b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

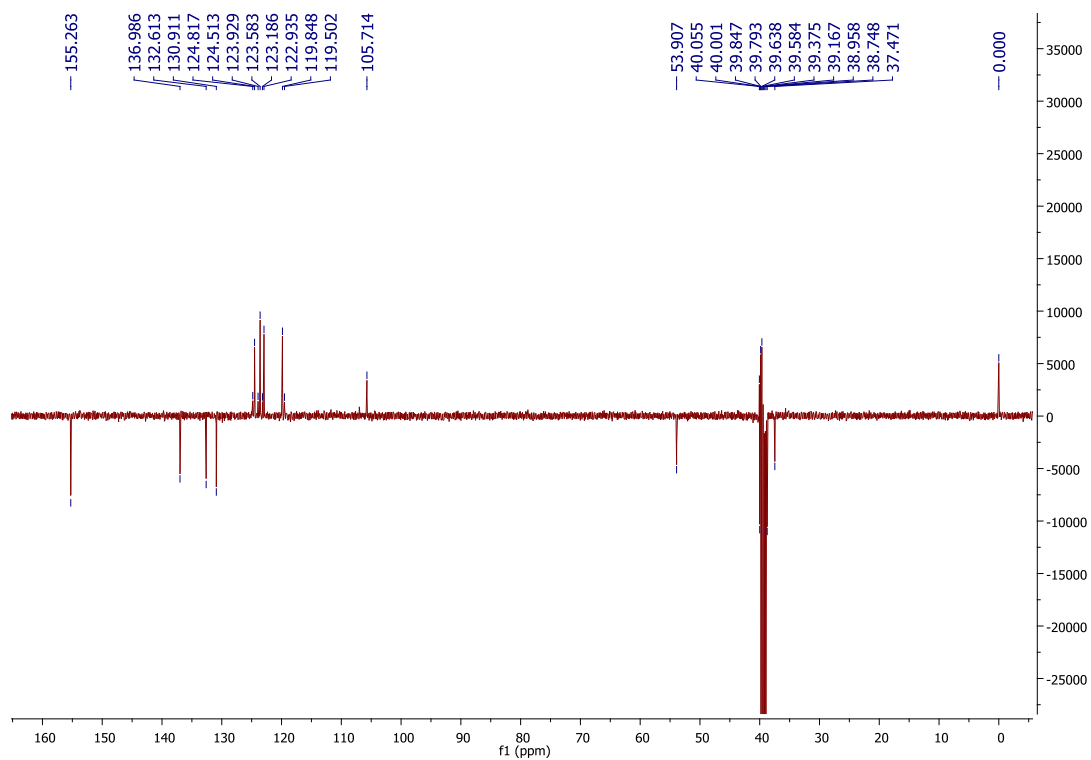


Figura A. 10 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **35b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

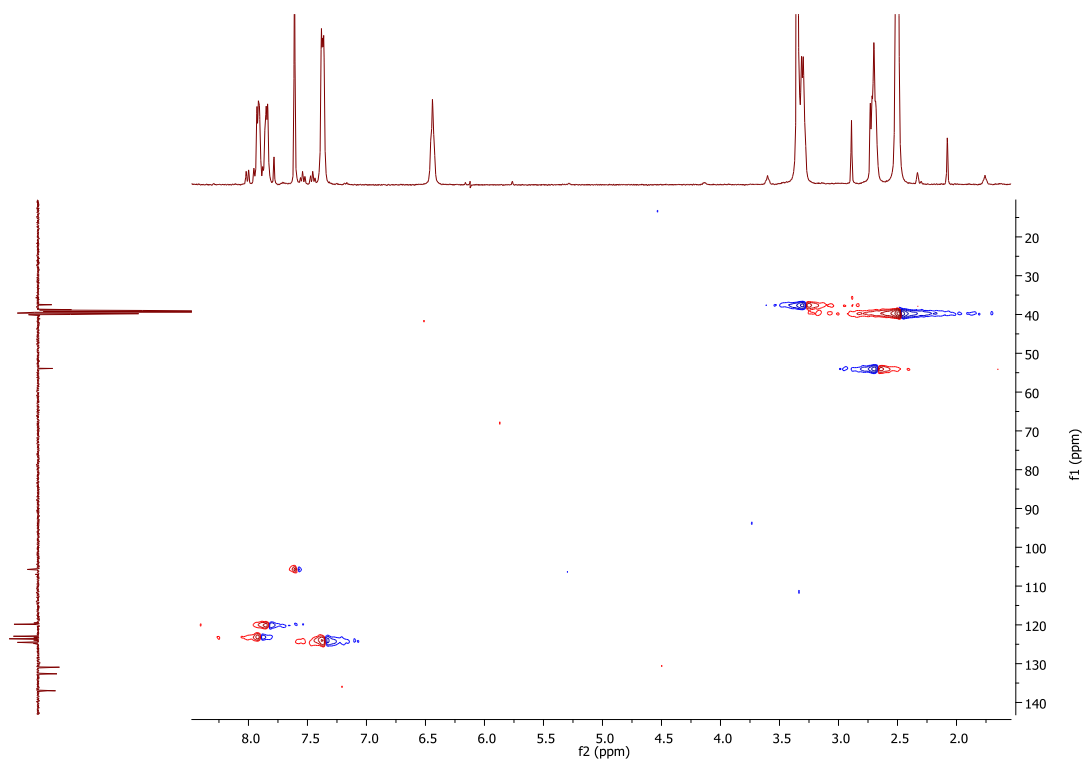


Figura A. 11 Espectro HSQC do composto **35b**, em DMSO-*d*₆.

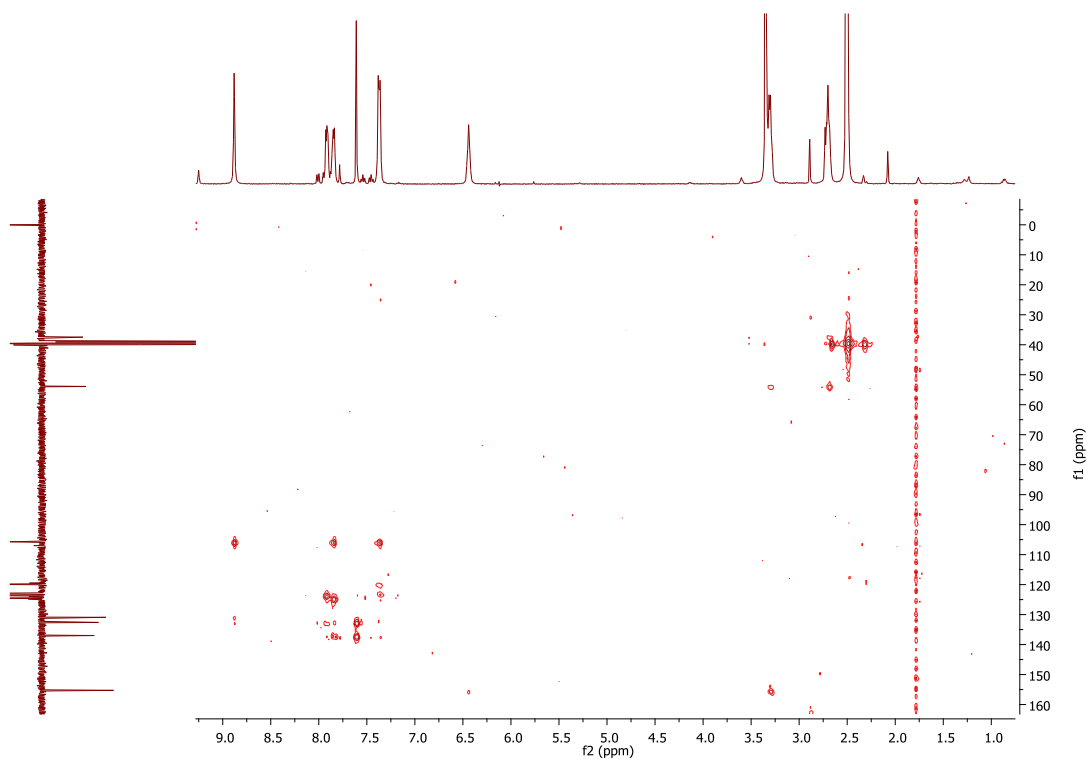


Figura A. 12 Espectro HMBC do composto **35b**, em DMSO-*d*₆.

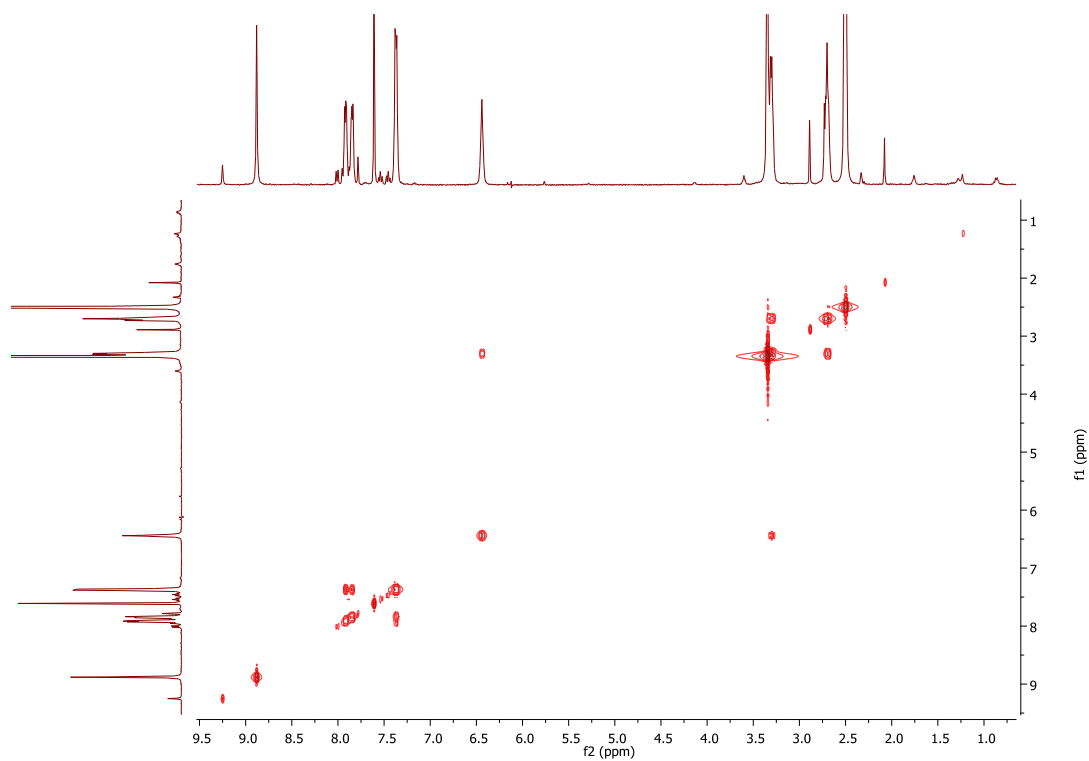


Figura A. 13 Espectro COSY do composto **35b**, em DMSO-*d*₆.

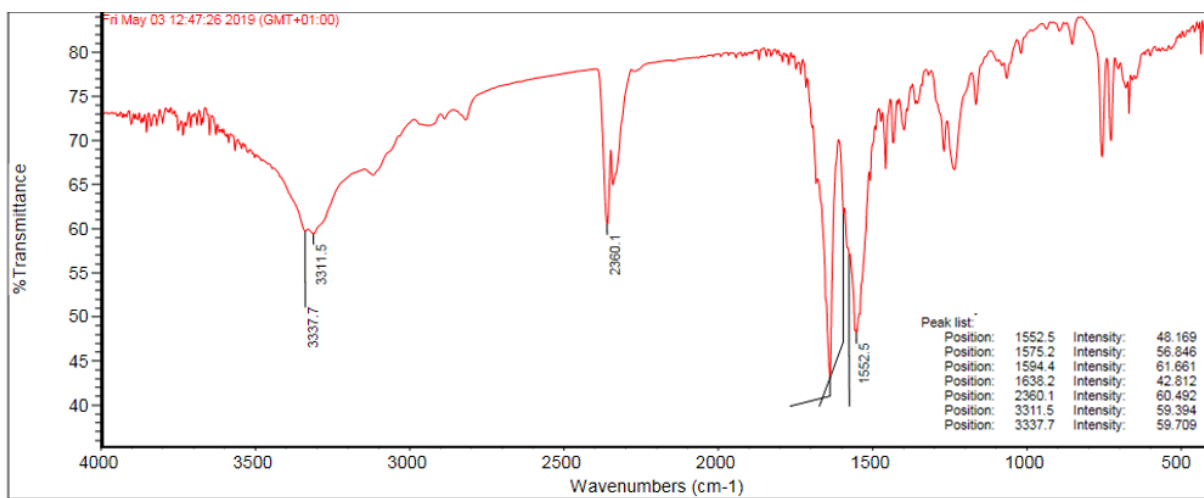


Figura A. 14 Espectro FTIR do composto **35b**, em KBr.

MBS1 #31-136 RT: 0.16-0.71 AV: 106 NL: 2.53E5
T: FIMS - c ESI Full ms [135.00-1000.00]

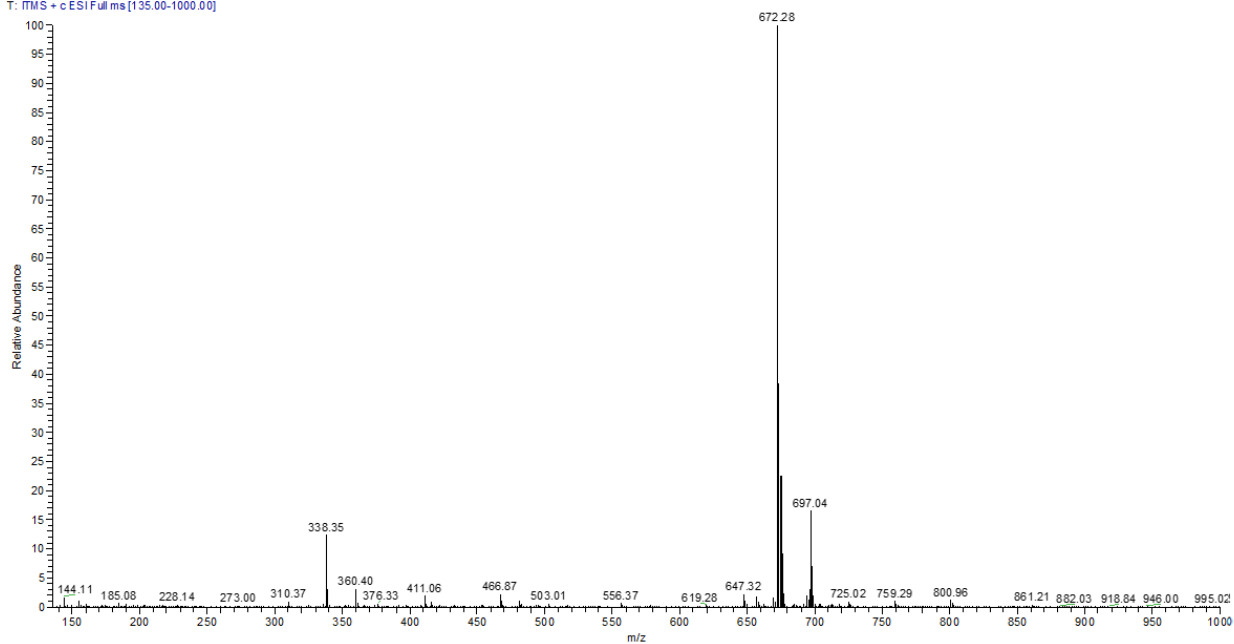
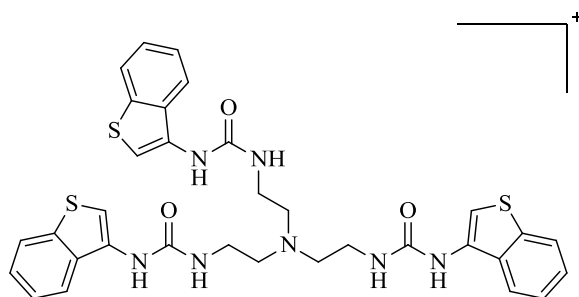


Figura A. 15 Espectro ESI-MS em modo positivo do composto **35b**. Diluição efetuada em MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %).



m/z 672 [M+H⁺] (100 %)

Figura A. 16 Pico do ião molecular de **35b** observado no espectro de ESI-MS.

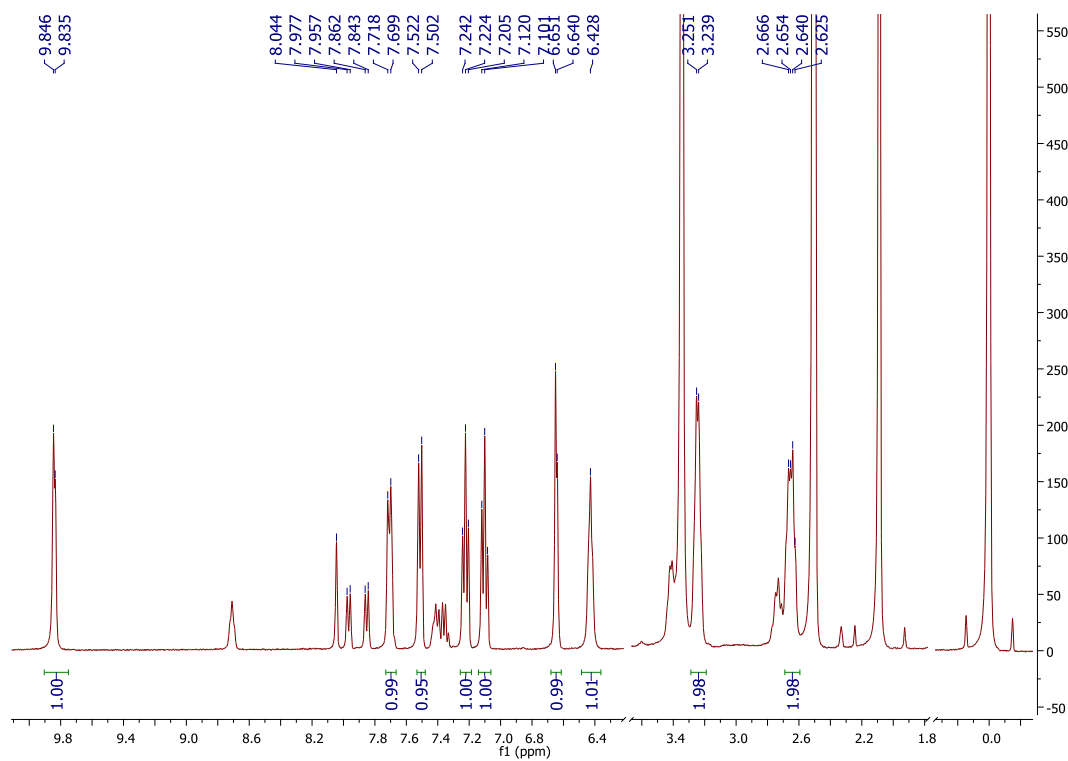


Figura A. 17 Espectro ^1H NMR do composto **35c**, conjuntamente com a impureza, em $\text{DMSO-}d_6$.

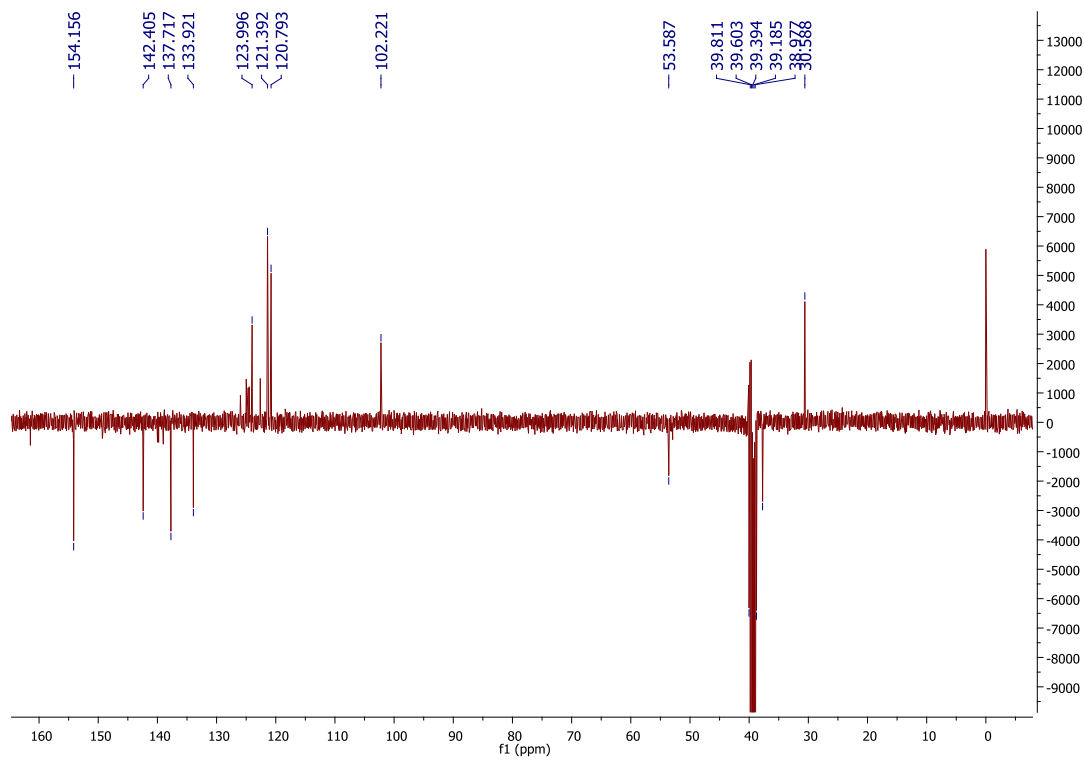


Figura A. 18 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **35c**, conjuntamente com a impureza, em $\text{DMSO-}d_6$.

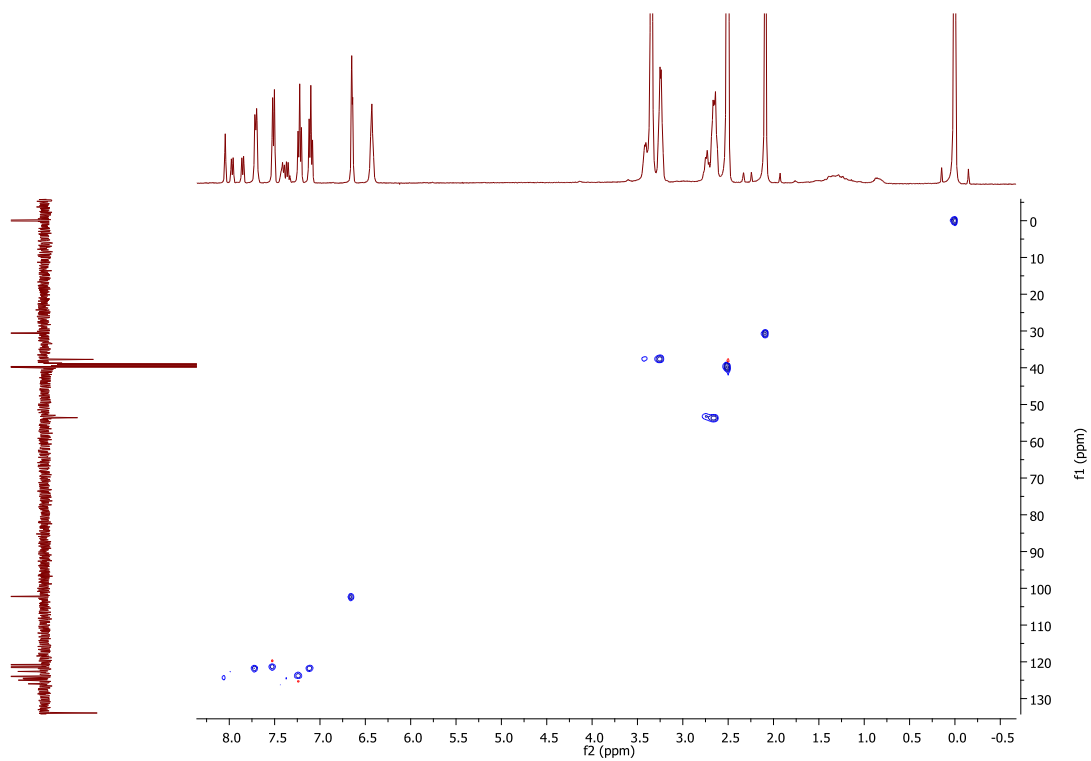


Figura A. 19 Espectro HSQC do composto **35c**, conjuntamente com a impureza, em DMSO-*d*₆.

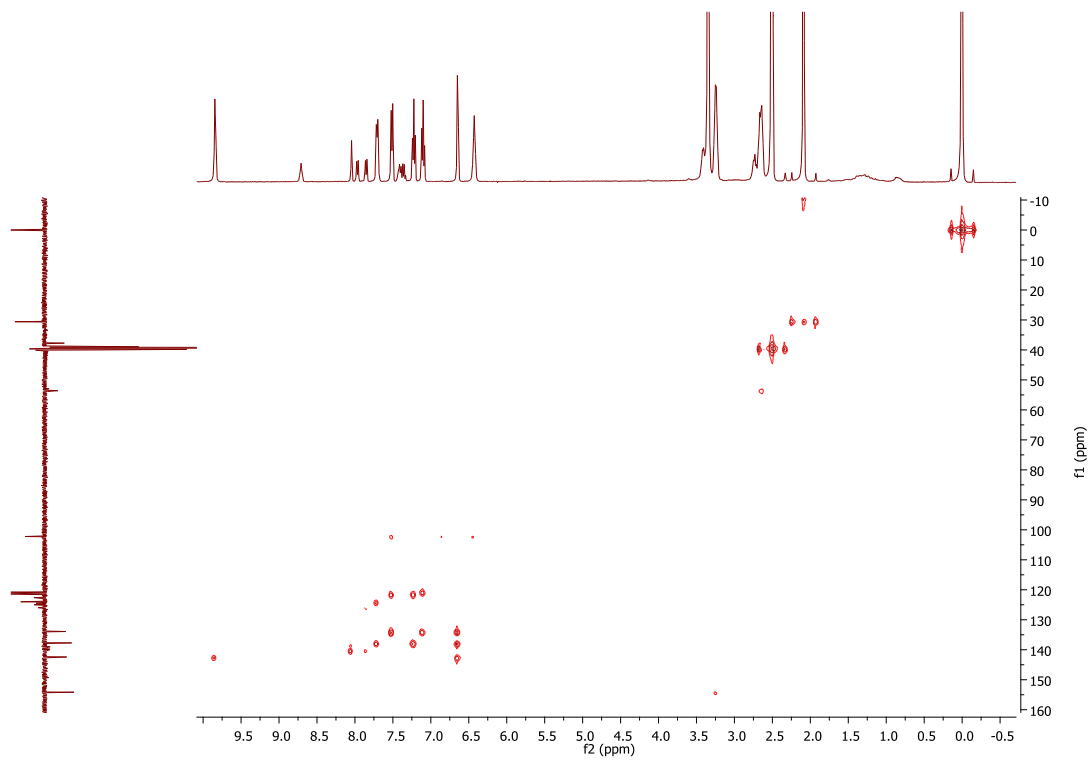


Figura A. 20 Espectro HMBC do composto **35c**, conjuntamente com a impureza, em DMSO-*d*₆.

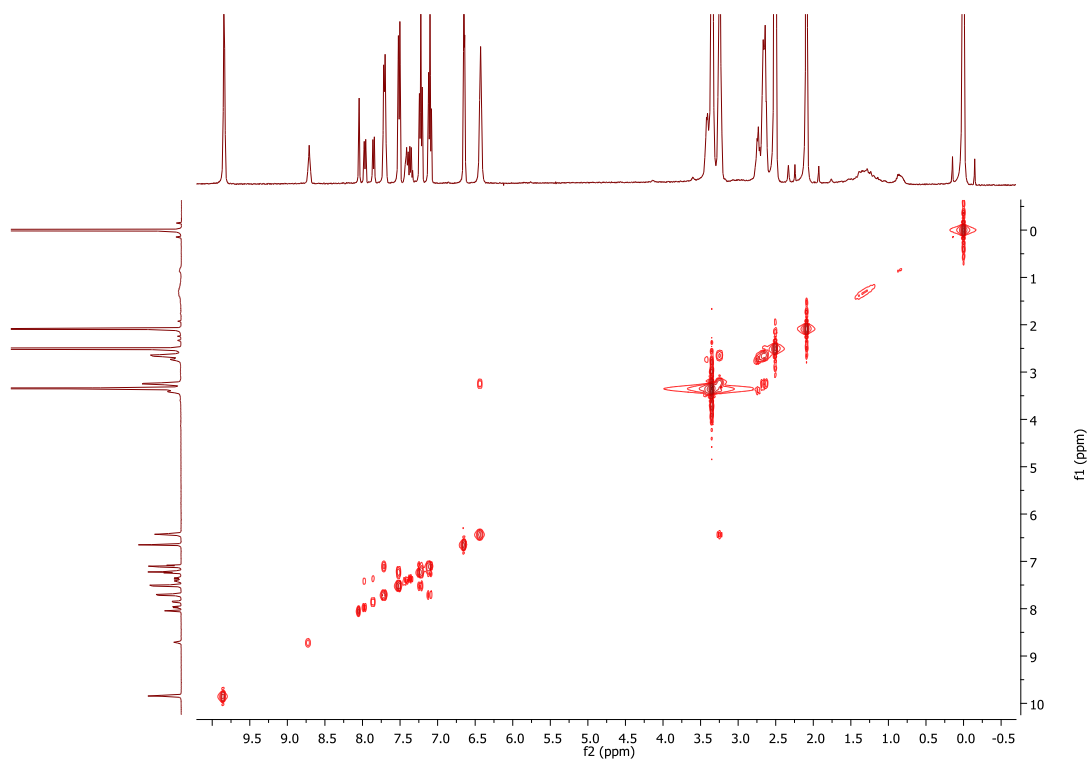


Figura A. 21 Espectro COSY do composto **35c**, conjuntamente com a impureza, em DMSO-*d*₆.

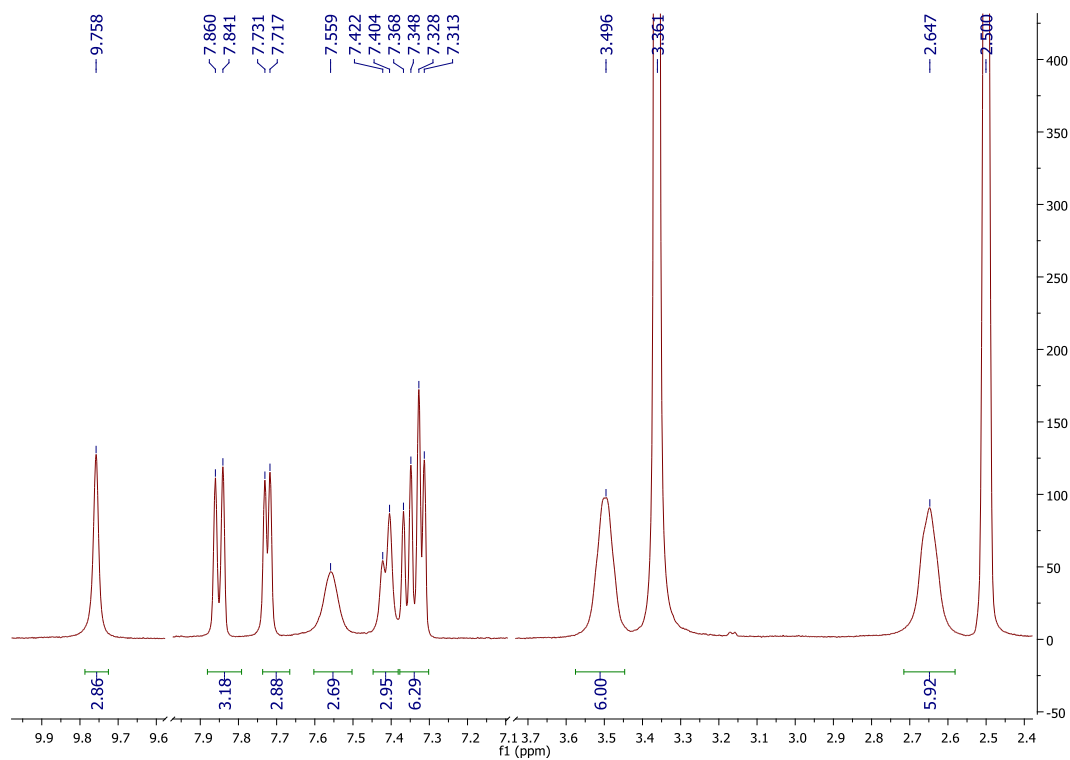


Figura A. 22 Espectro ¹H NMR do composto **36a**, em DMSO-*d*₆.

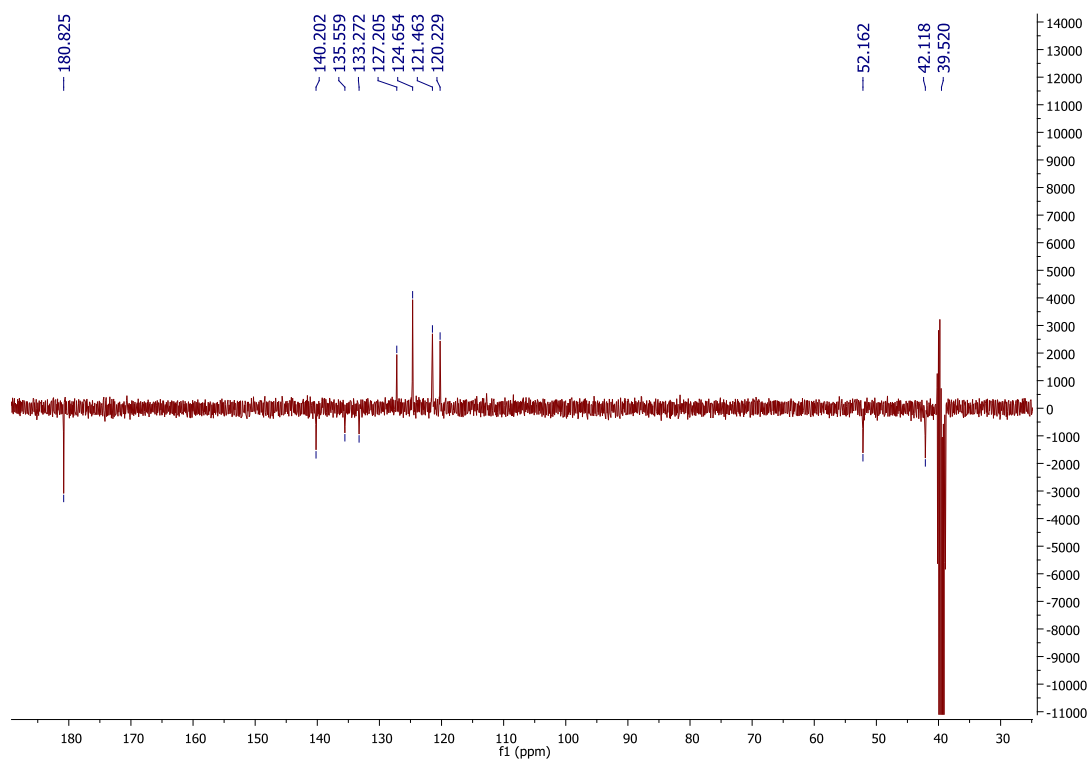


Figura A. 23 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **36a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

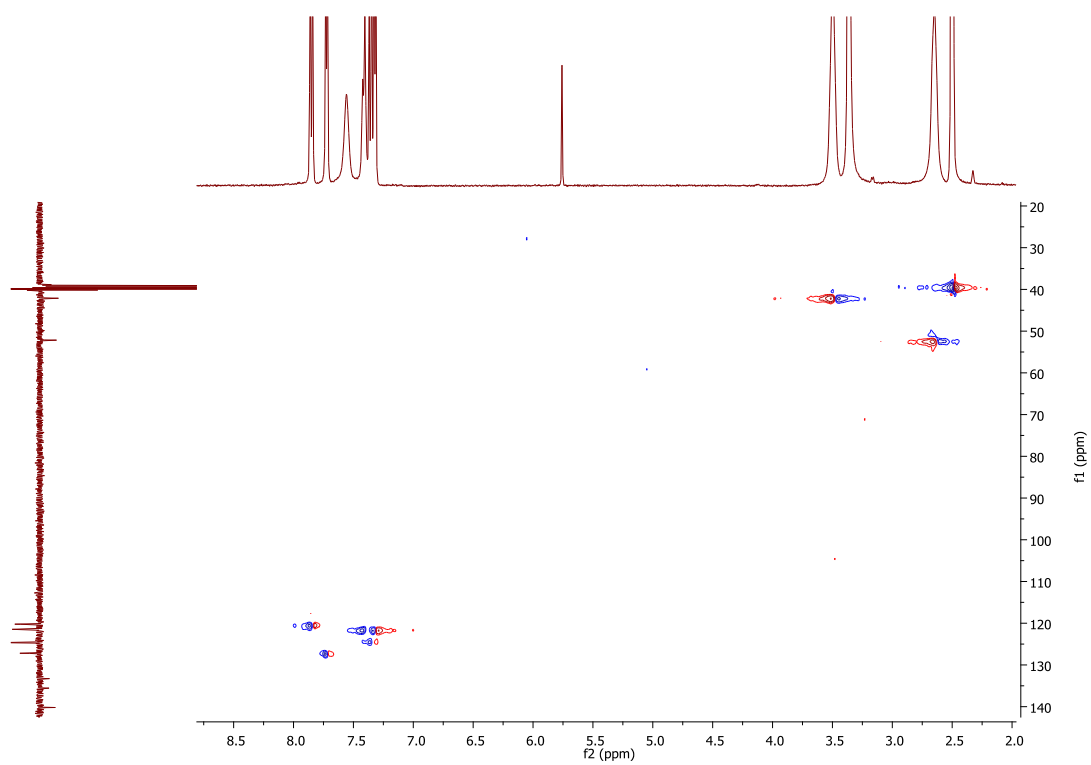


Figura A. 24 Espectro HSQC do composto **36a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

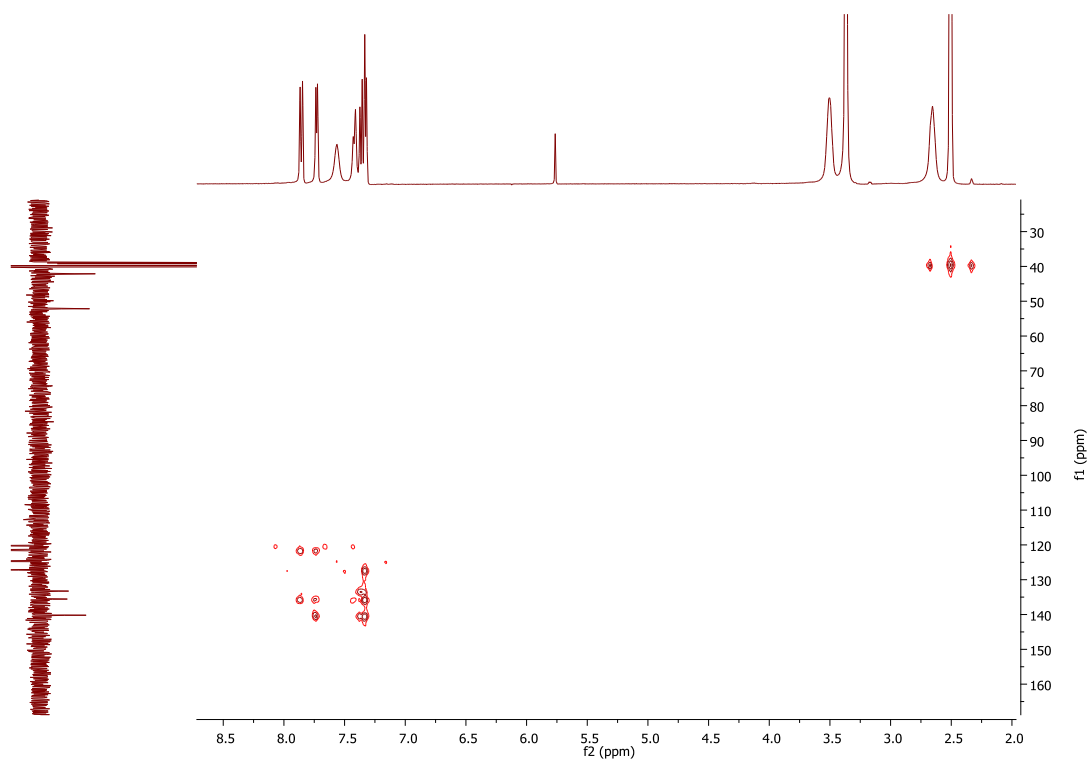


Figura A. 25 Espectro HMBC do composto **36a**, em DMSO- d_6 .

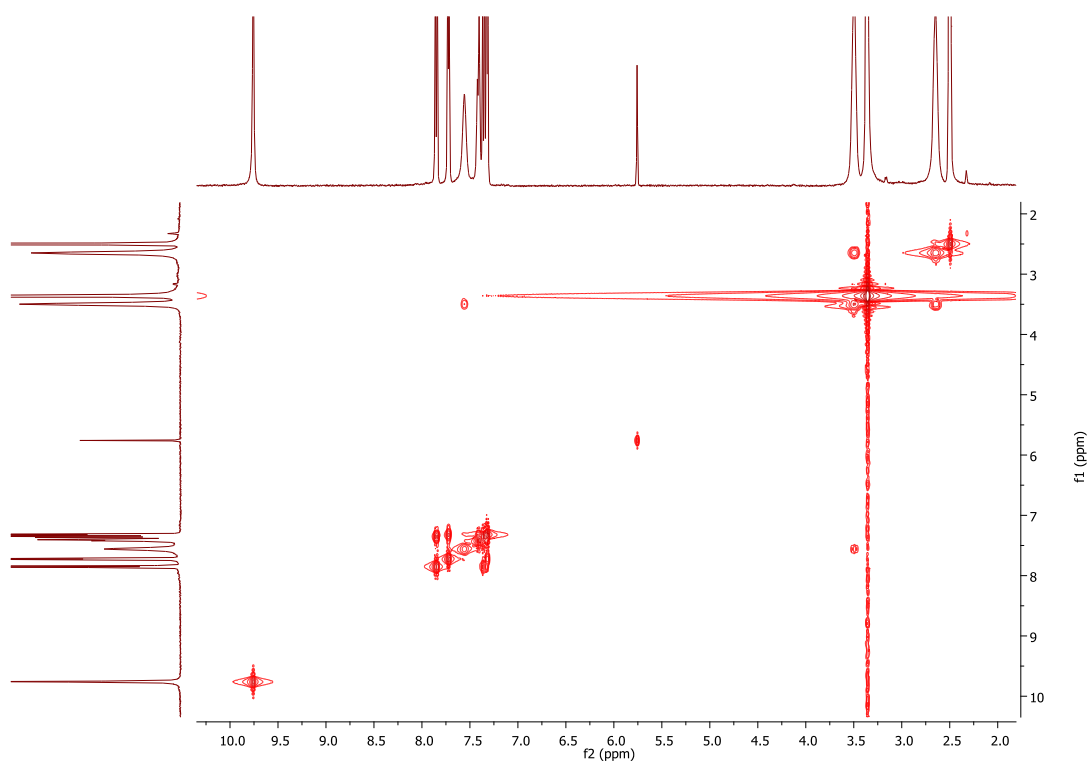


Figura A. 26 Espectro COSY do composto **36a**, em DMSO- d_6 .

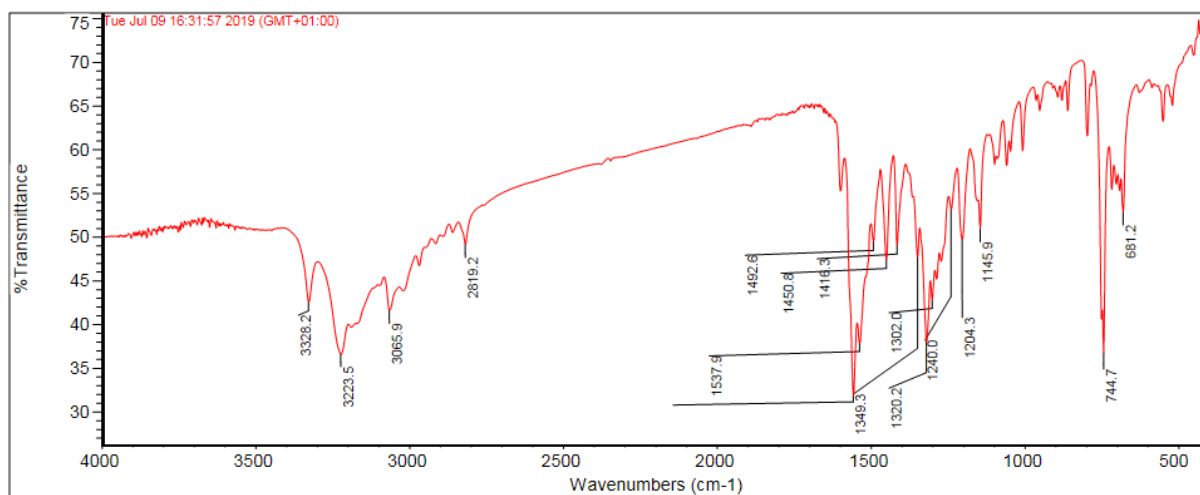


Figura A. 27 Espectro FTIR do composto **36a**, em KBr.

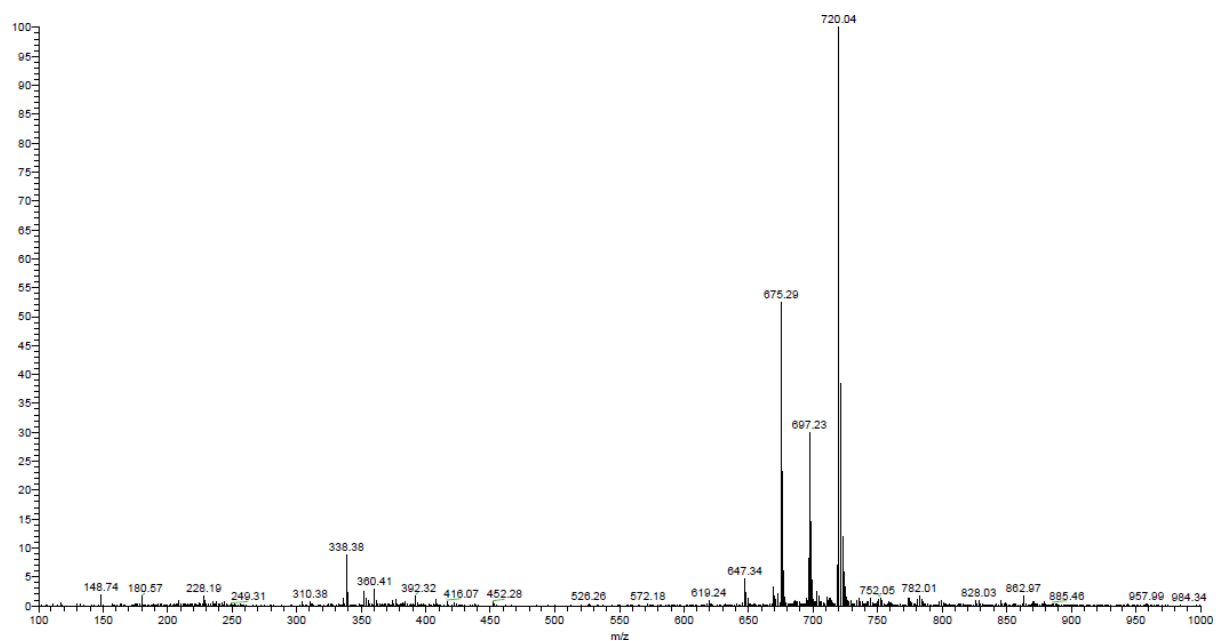


Figura A. 28 Espectro ESI-MS em modo positivo do composto **36a**. Diluição efetuada em MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %).

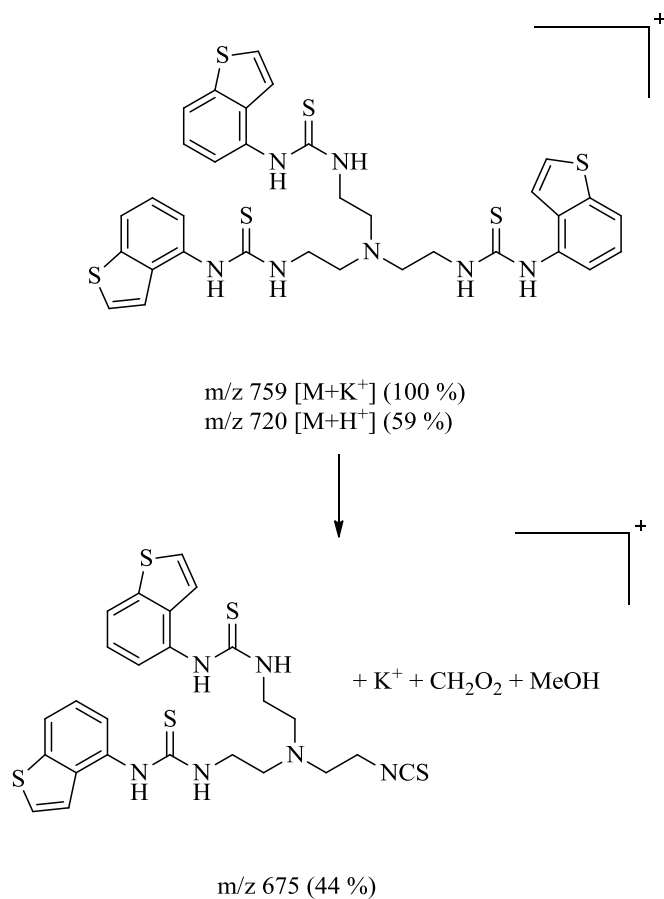


Figura A. 29 Proposta de fragmentação do composto **36a** para os picos observados em ESI-MS.

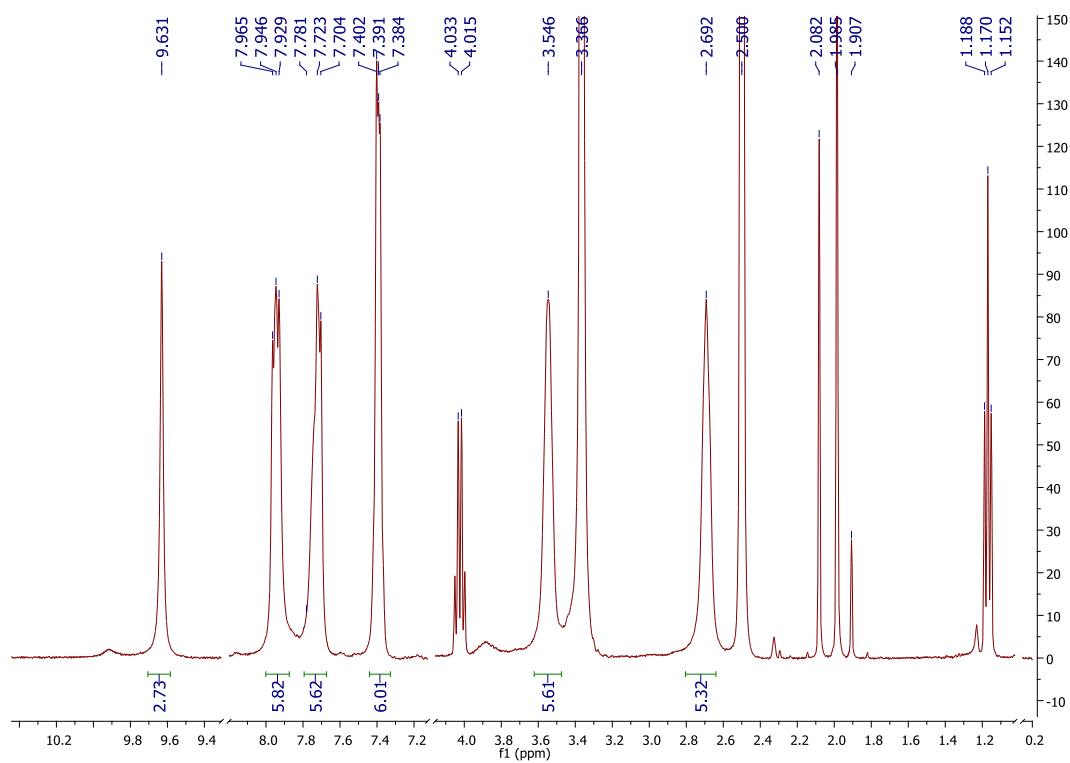


Figura A. 30 Espectro 1H NMR do composto **36b**, em $DMSO-d_6$.

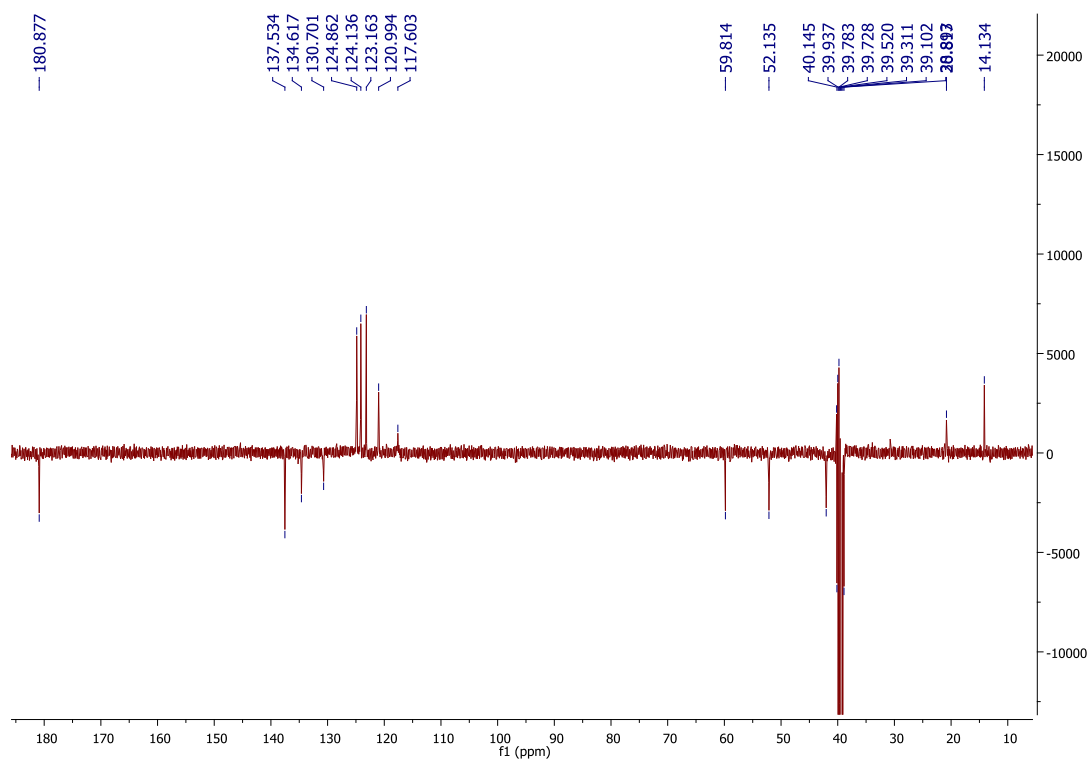


Figura A. 31 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **36b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

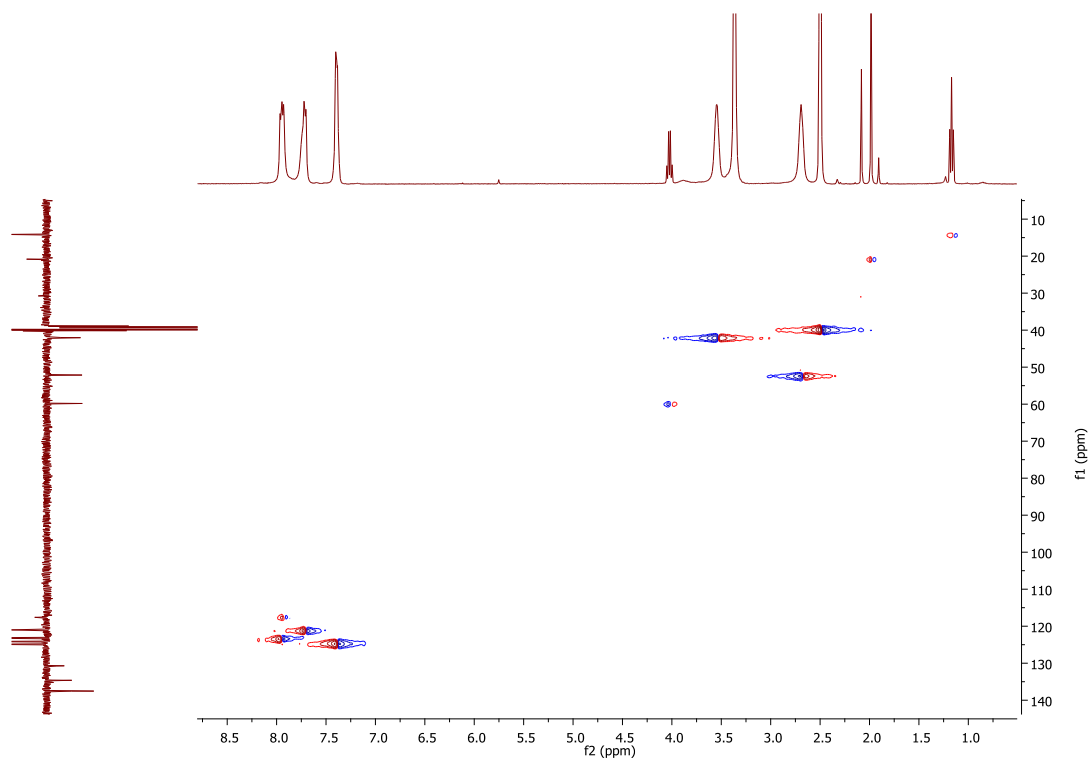


Figura A. 32 Espectro HSQC do composto **36b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

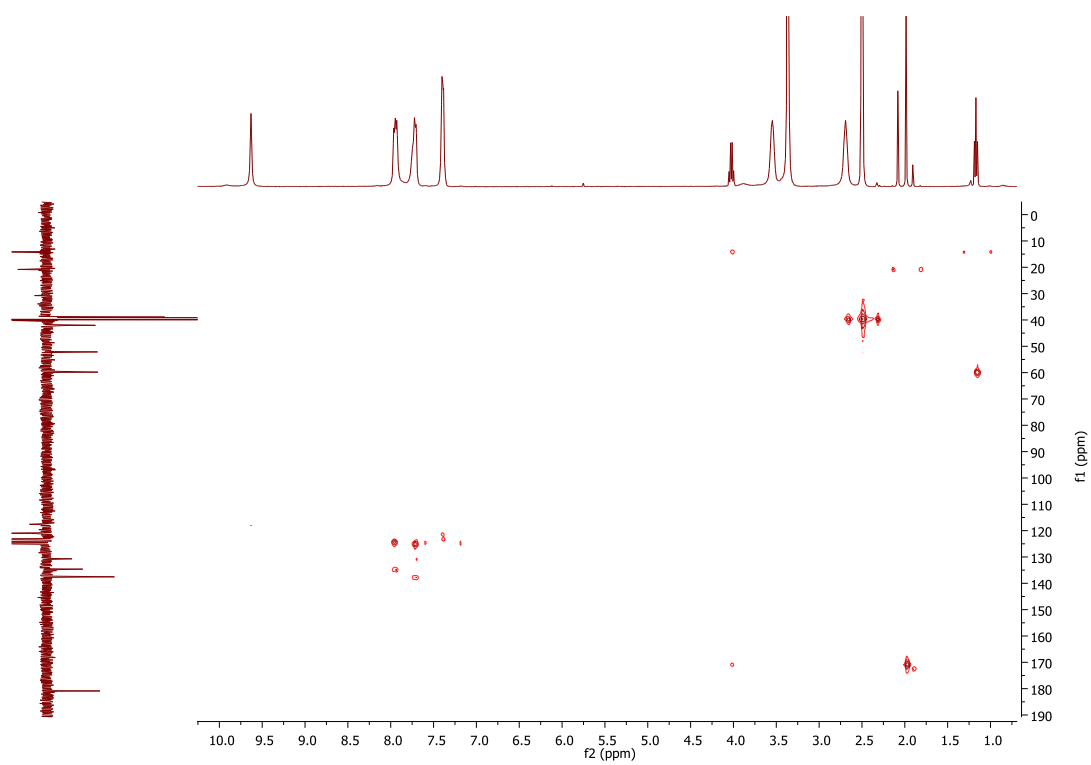


Figura A. 33 Espectro HMBC do composto **36b**, em DMSO- d_6 .

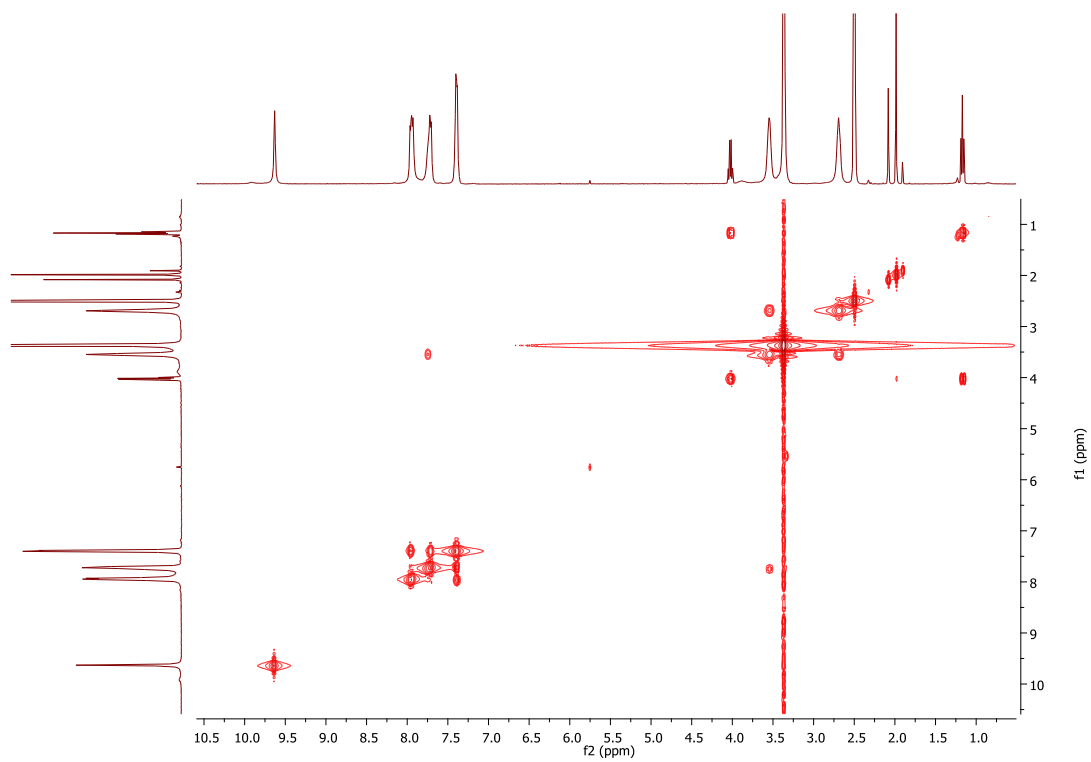


Figura A. 34 Espectro COSY do composto **36b**, em DMSO- d_6 .

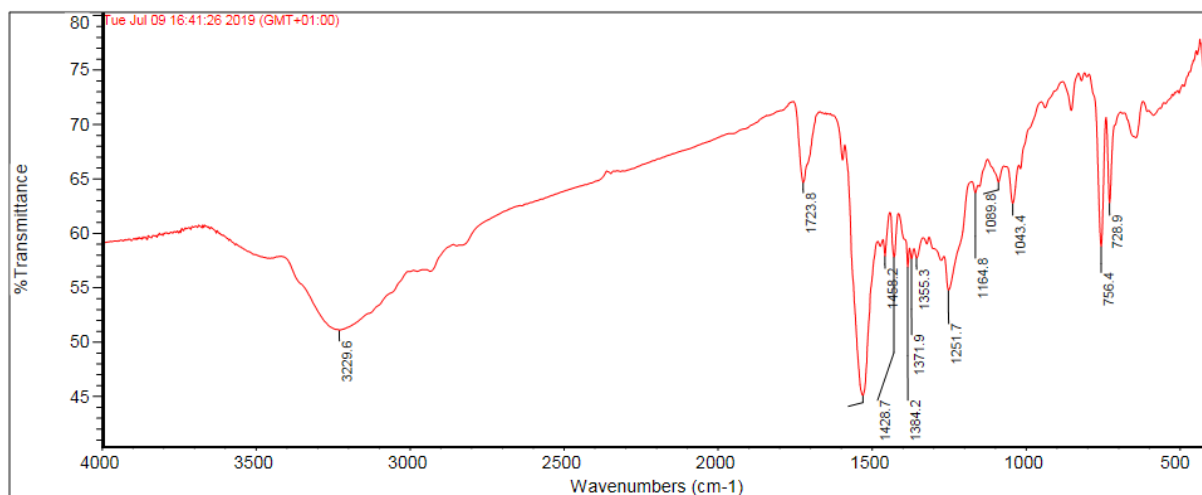


Figura A. 35 Espectro FTIR do composto **36b**, em KBr.

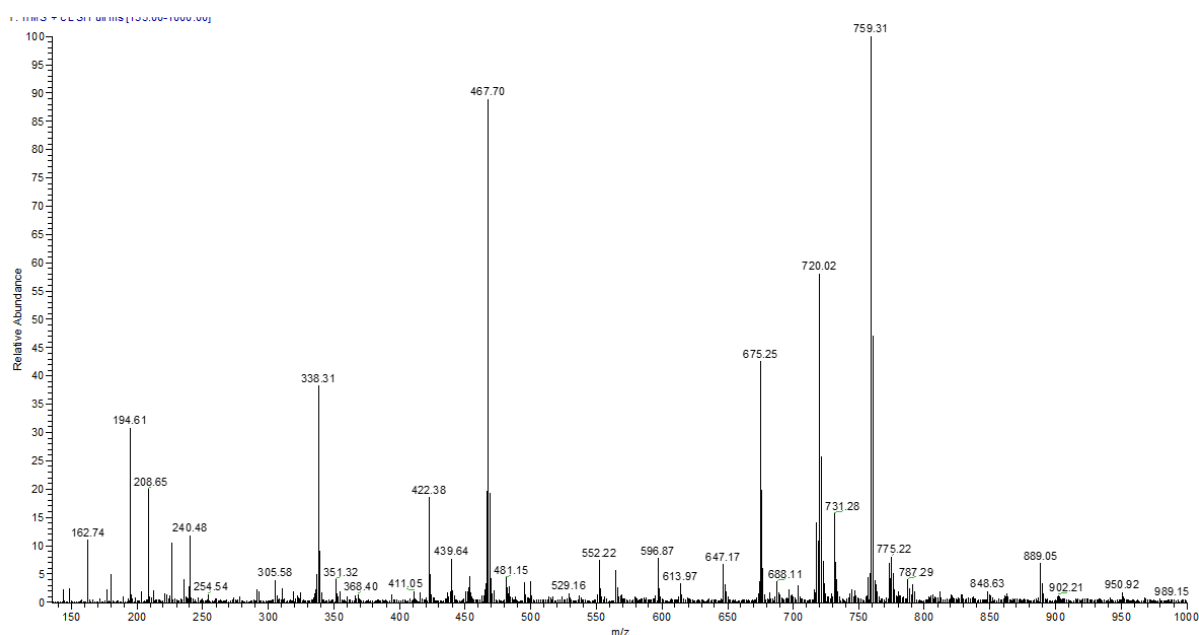


Figura A. 36 Espectro ESI-MS em modo positivo do composto **36**. Diluição efetuada em MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %).

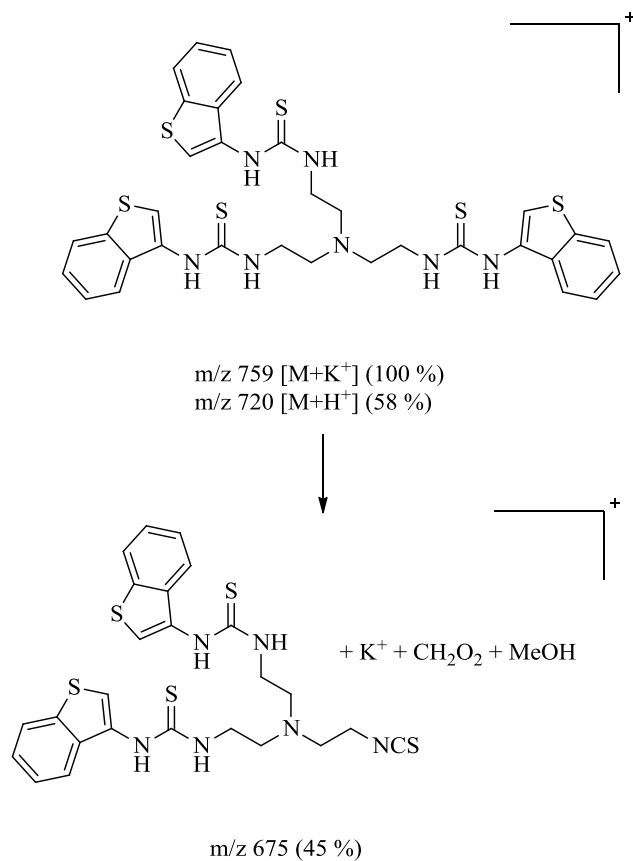


Figura A. 37 Proposta de fragmentação do composto **36b** para os picos observados em ESI-MS.

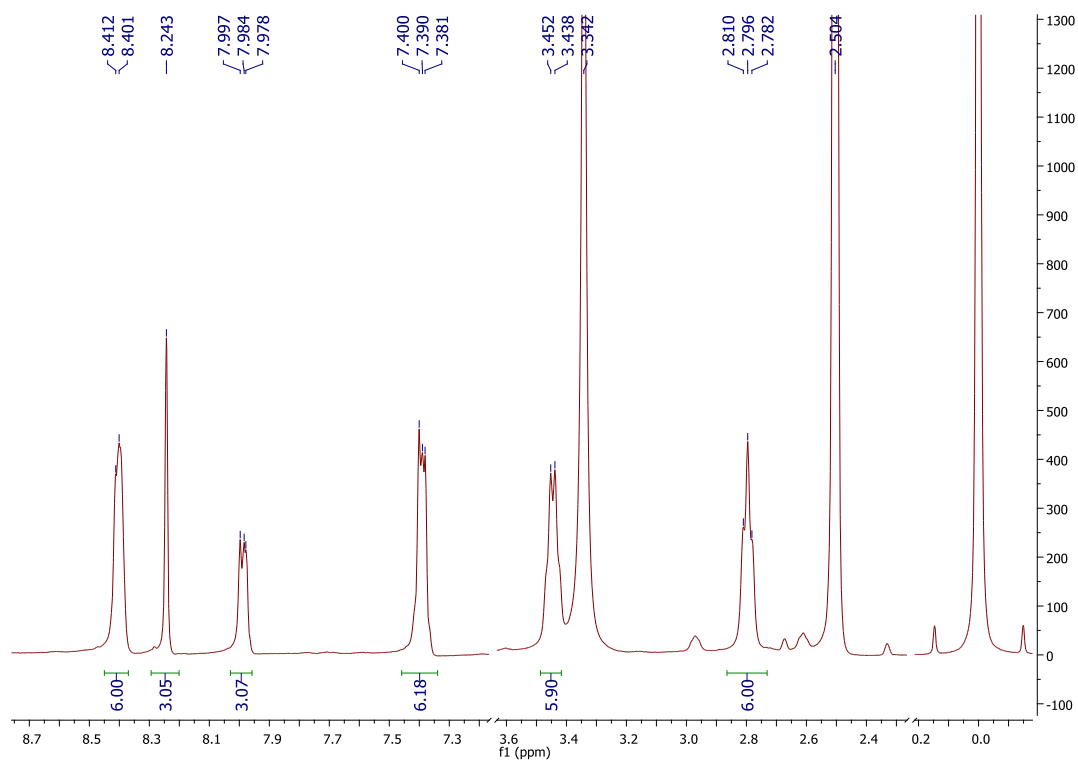


Figura A. 38 Espectro ¹H NMR do composto **37a**, em DMSO-*d*₆.

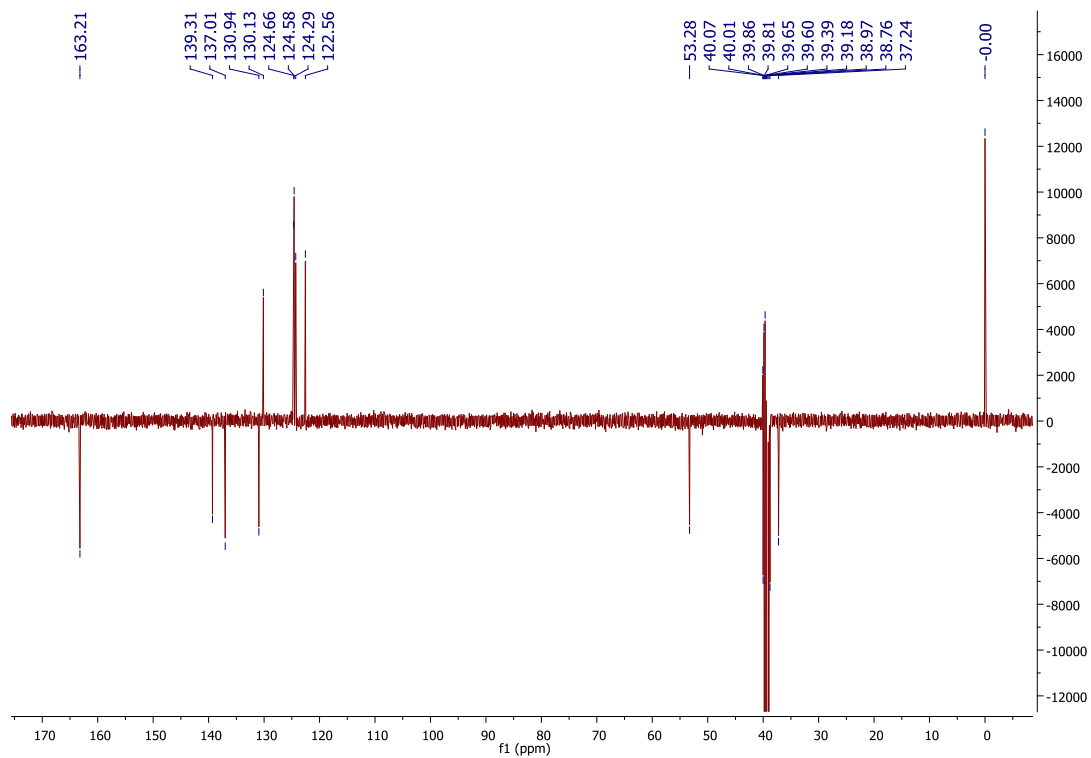


Figura A. 39 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **37a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

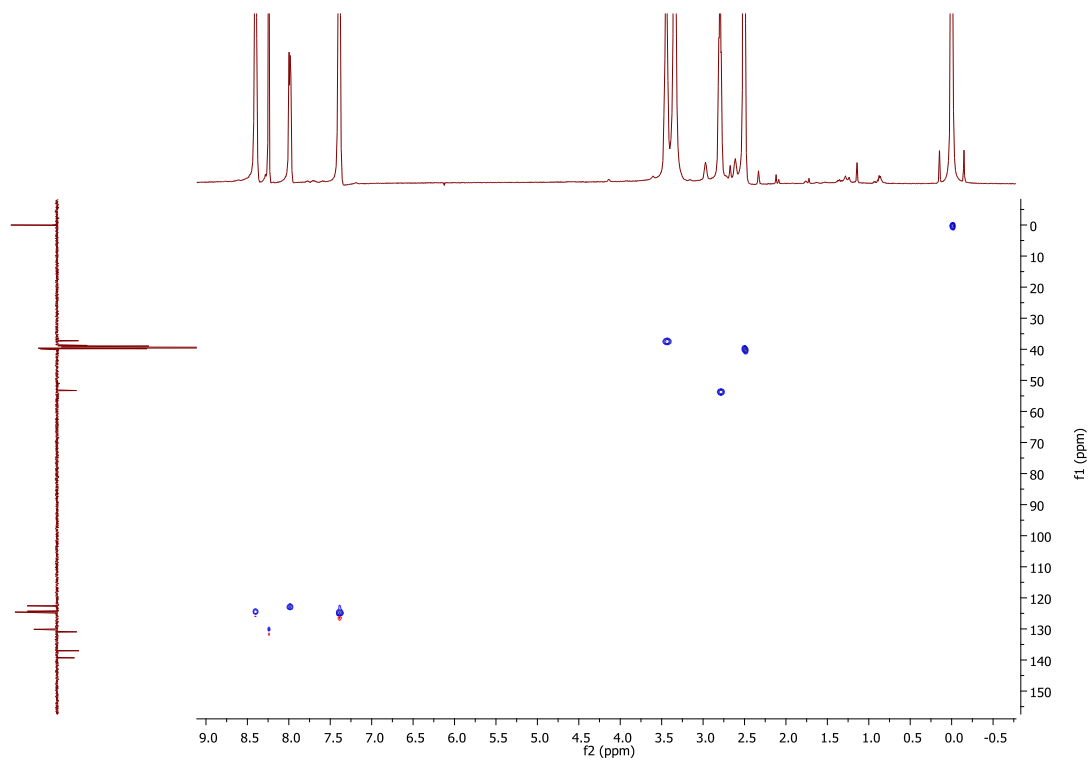


Figura A. 40 Espectro HSQC do composto **37a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

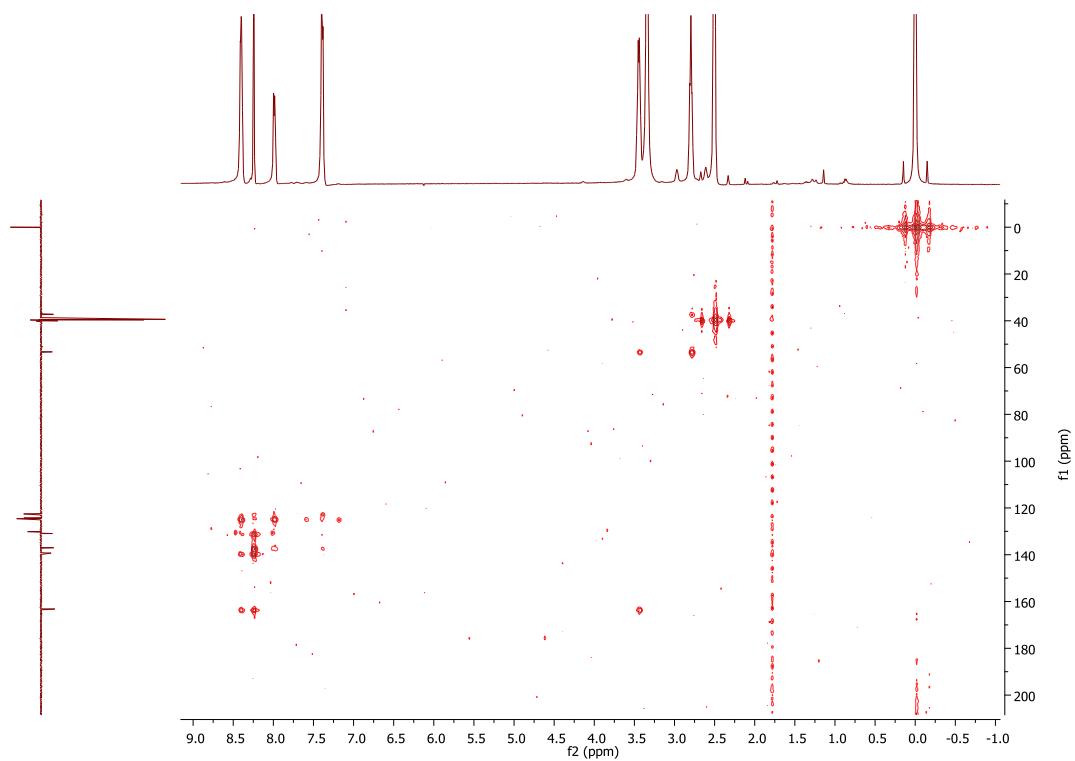


Figura A. 41 Espectro HMBC do composto **37a**, em DMSO-*d*₆.

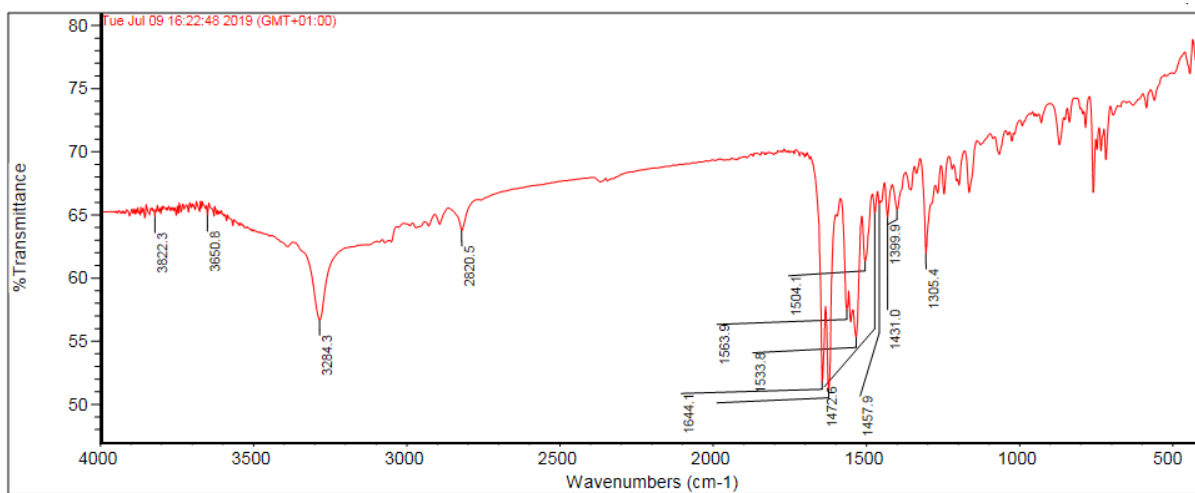


Figura A. 42 Espectro FTIR do composto **37a**, em KBr.

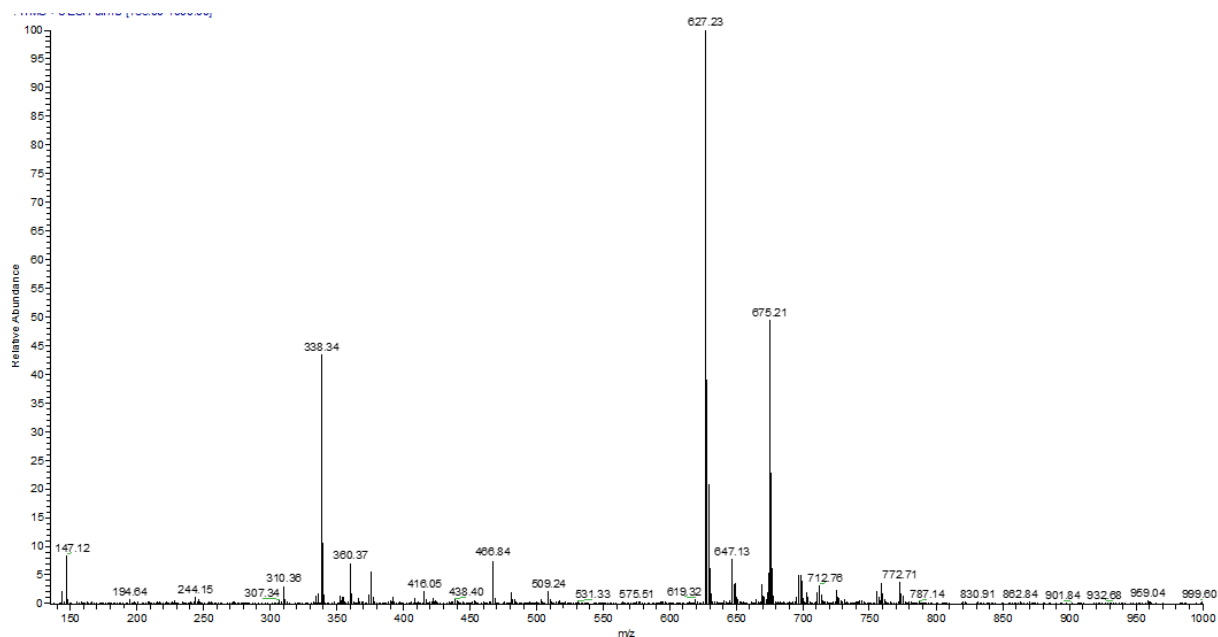


Figura A. 43 Espectro ESI-MS em modo positivo do composto **37a**. Diluição efetuada em MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %).

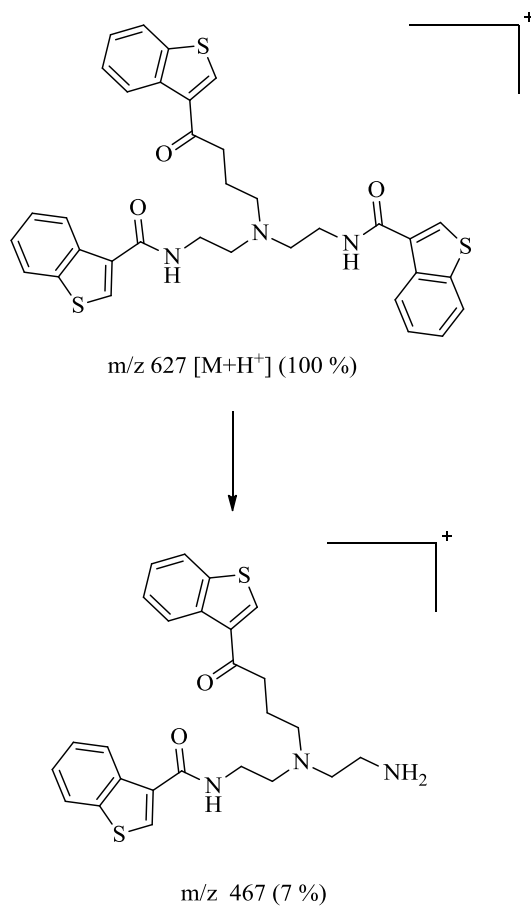


Figura A. 44 Proposta de fragmentação do composto **37a** para os picos observados em ESI-MS.

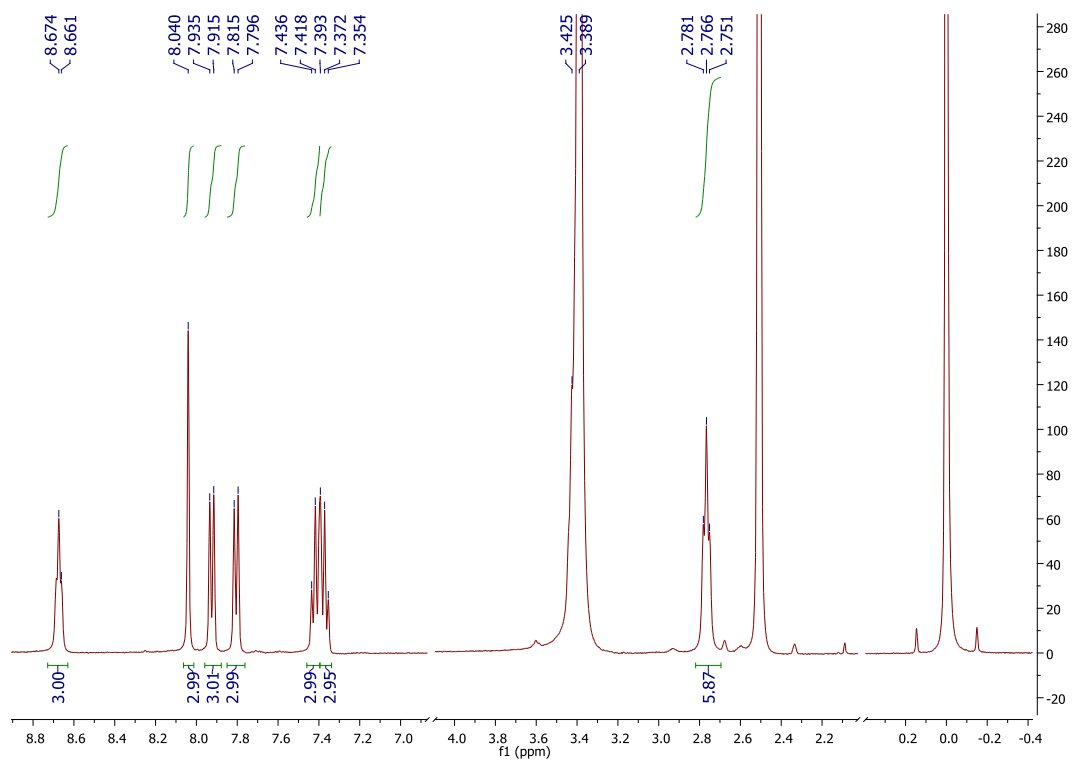


Figura A. 45 Espectro ^1H NMR do composto **37b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

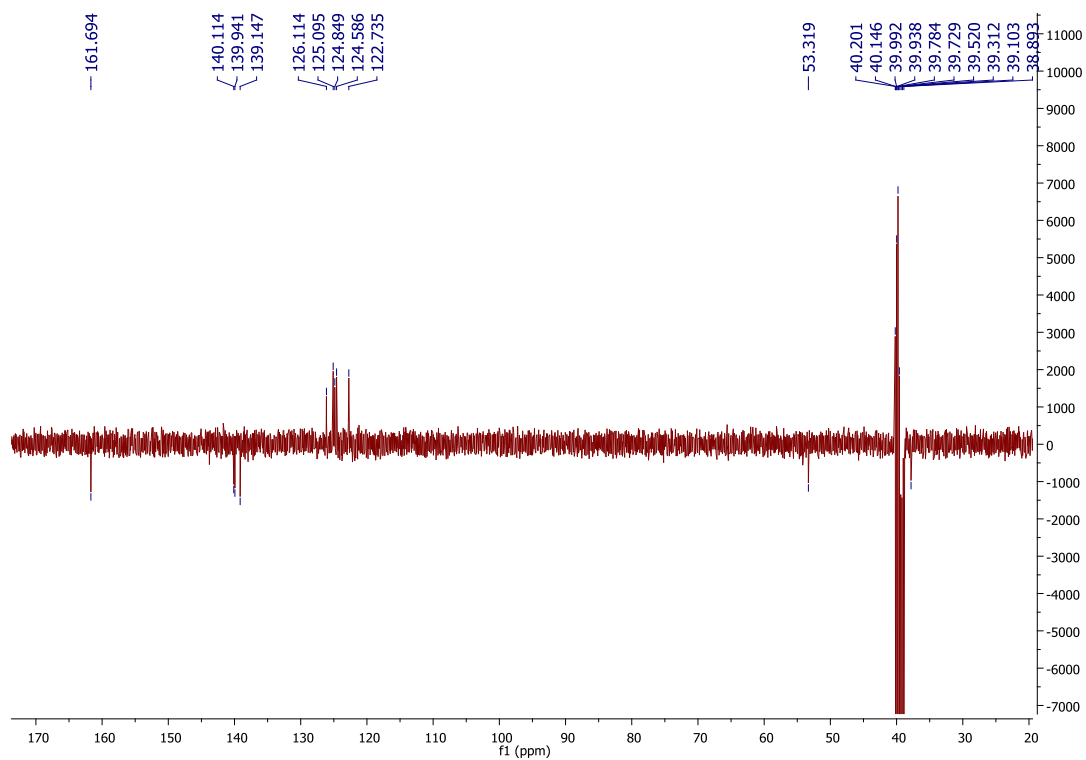


Figura A. 46 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **37b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

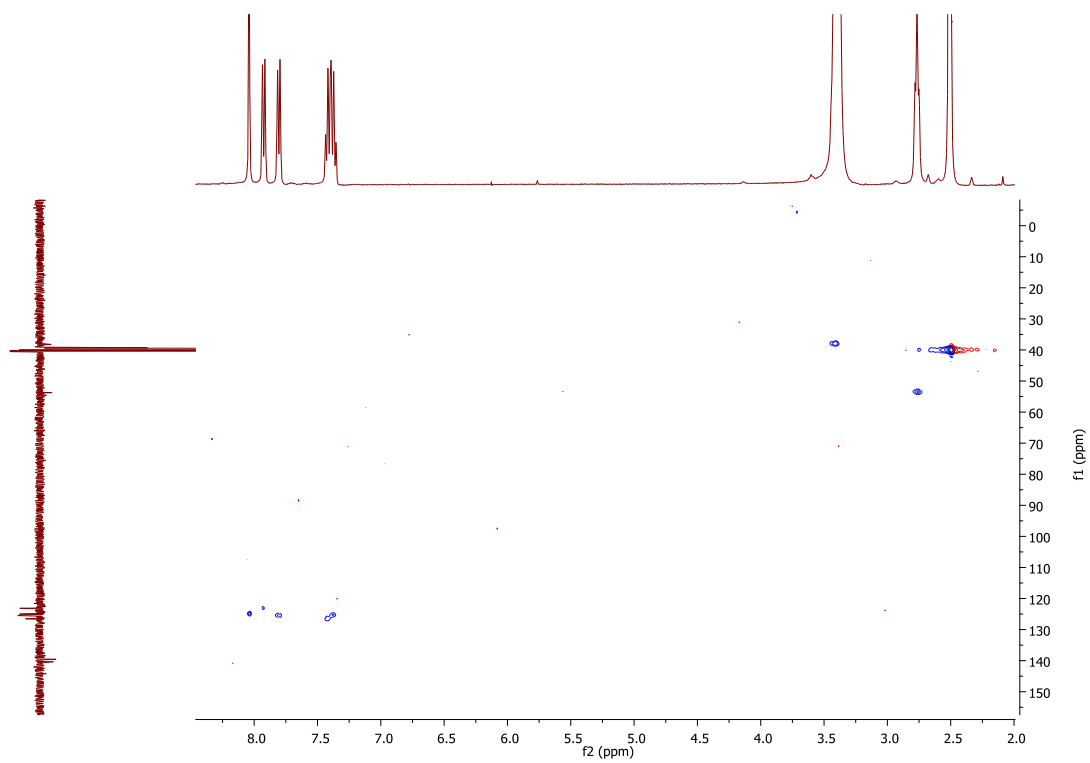


Figura A. 47 Espectro HSQC do composto **37b**, em DMSO- d_6 .

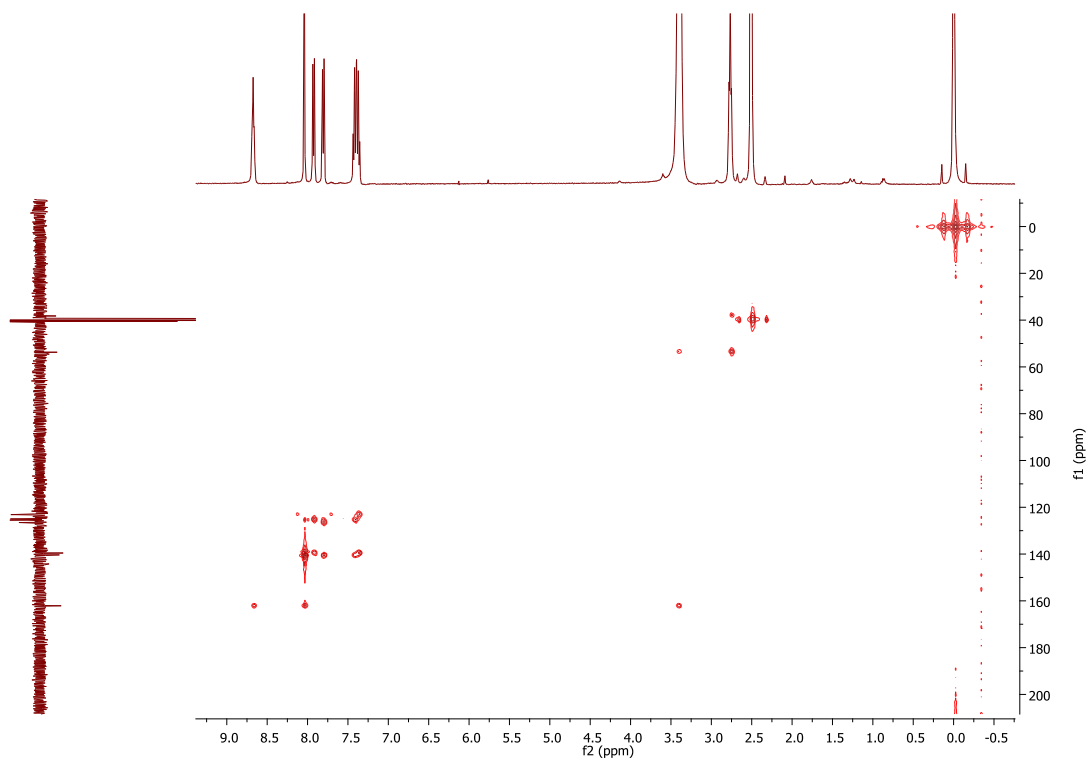


Figura A. 48 Espectro HMBC do composto **37b**, em DMSO- d_6 .

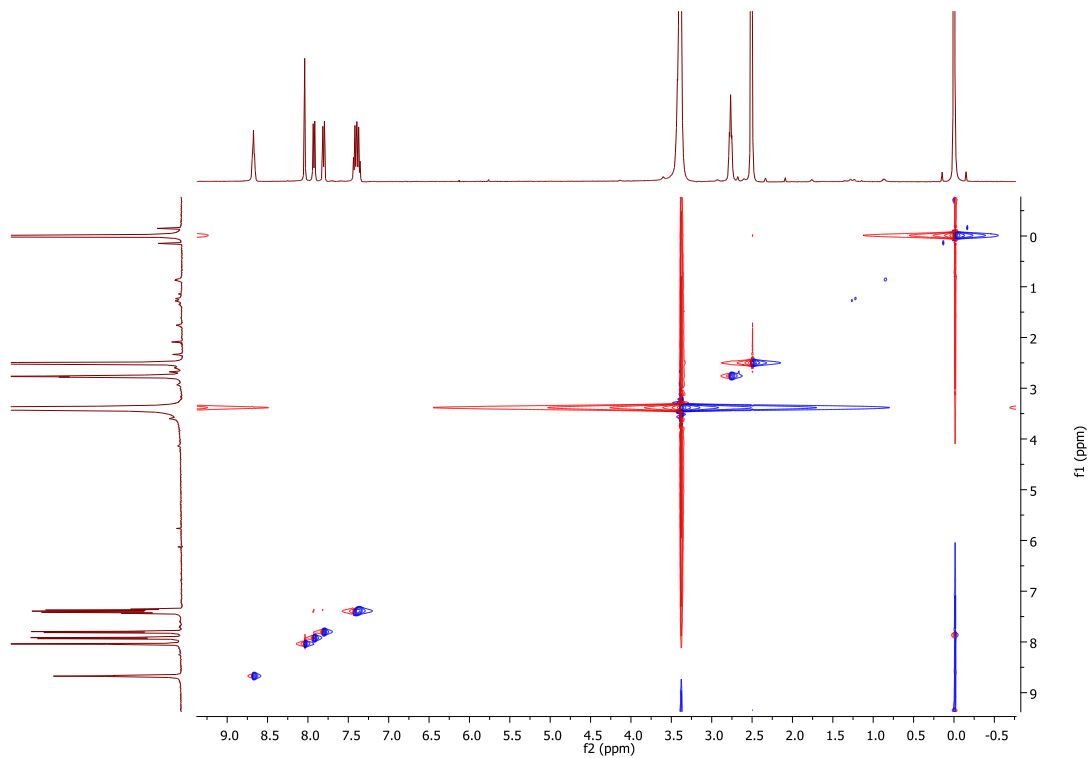


Figura A. 49 Espectro NOESY do composto **37b**, em DMSO- d_6 .

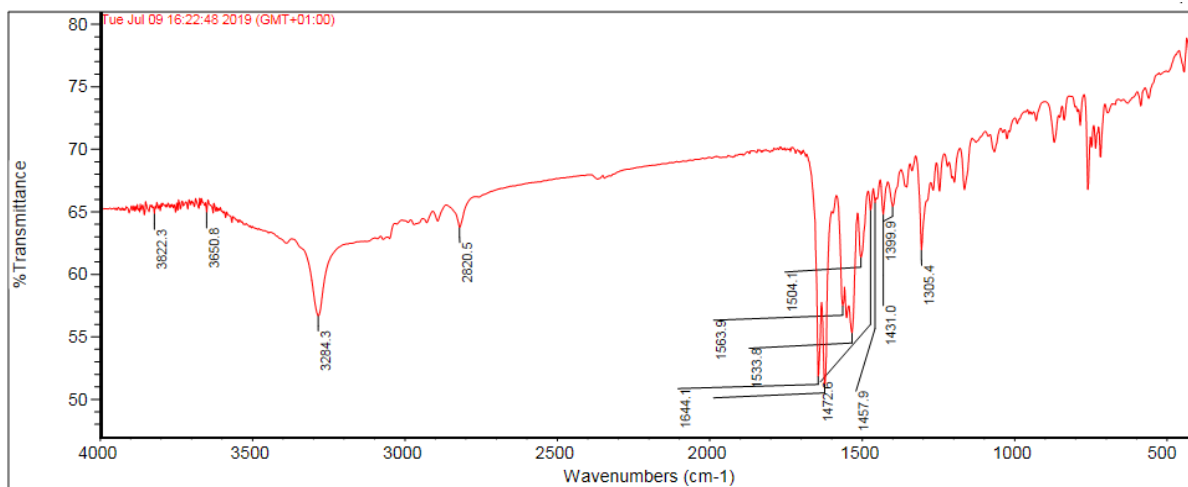


Figura A. 50 Espectro FTIR do composto **37b**, em KBr.

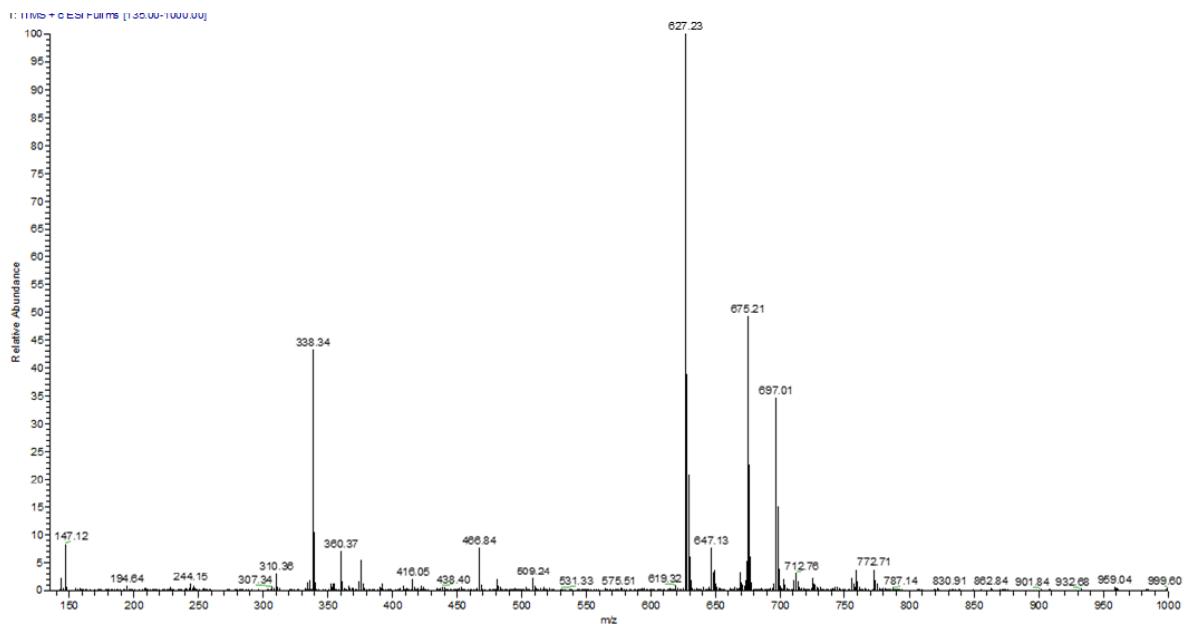


Figura A. 51 Espectro ESI-MS em modo positivo do composto **37b**. Diluição efetuada em MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %).

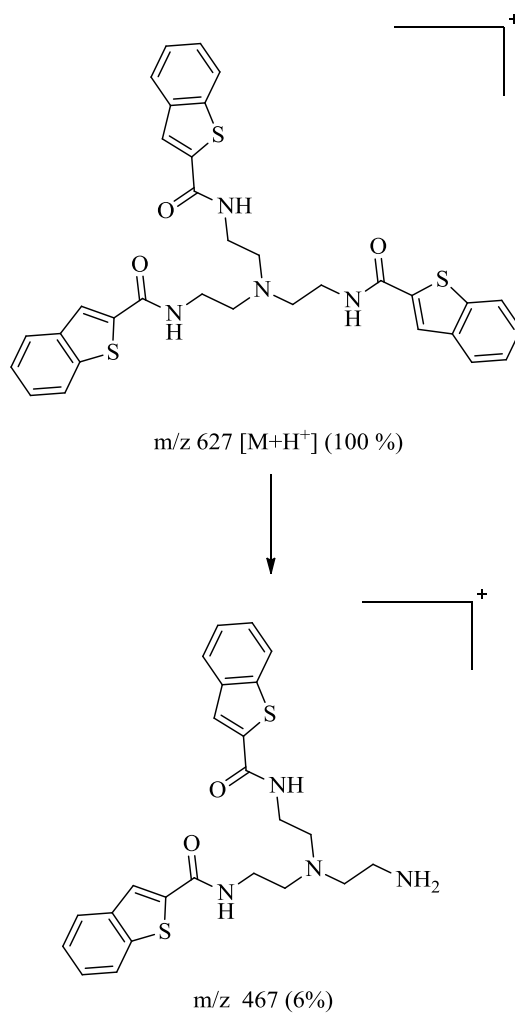


Figura A. 52 Proposta de fragmentação do composto **37b** para os picos observados em ESI-MS.

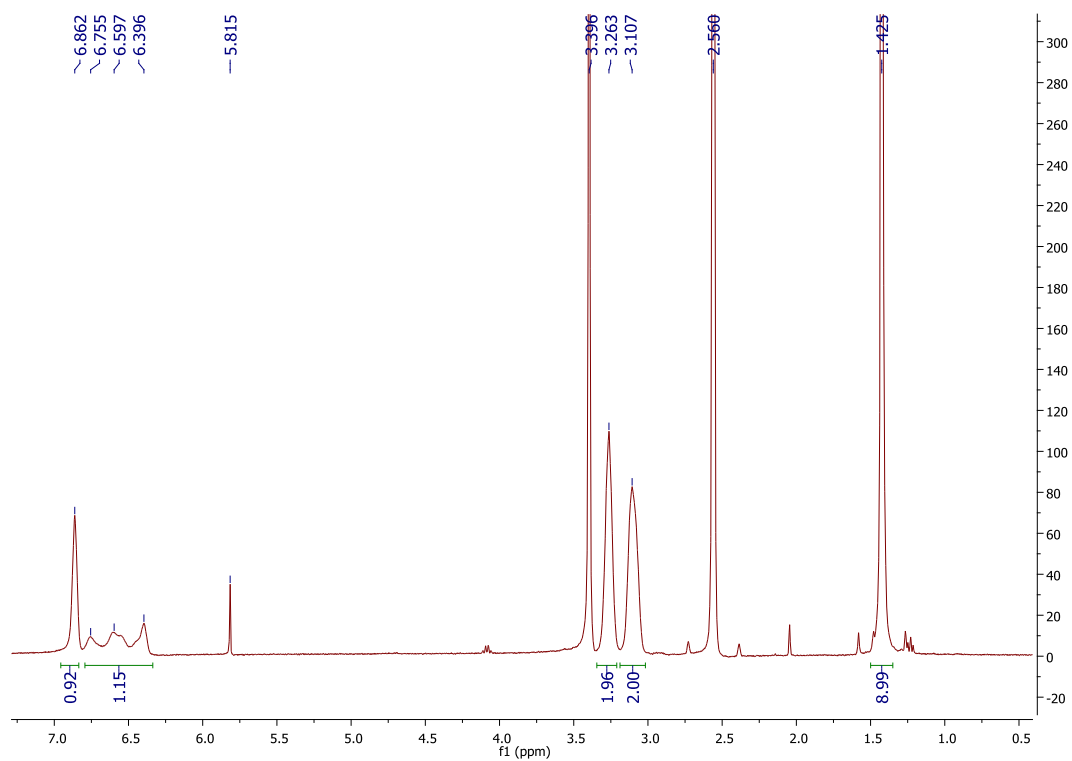


Figura A. 53 Espectro ^1H NMR do composto **46**, em $\text{DMSO-}d_6$.

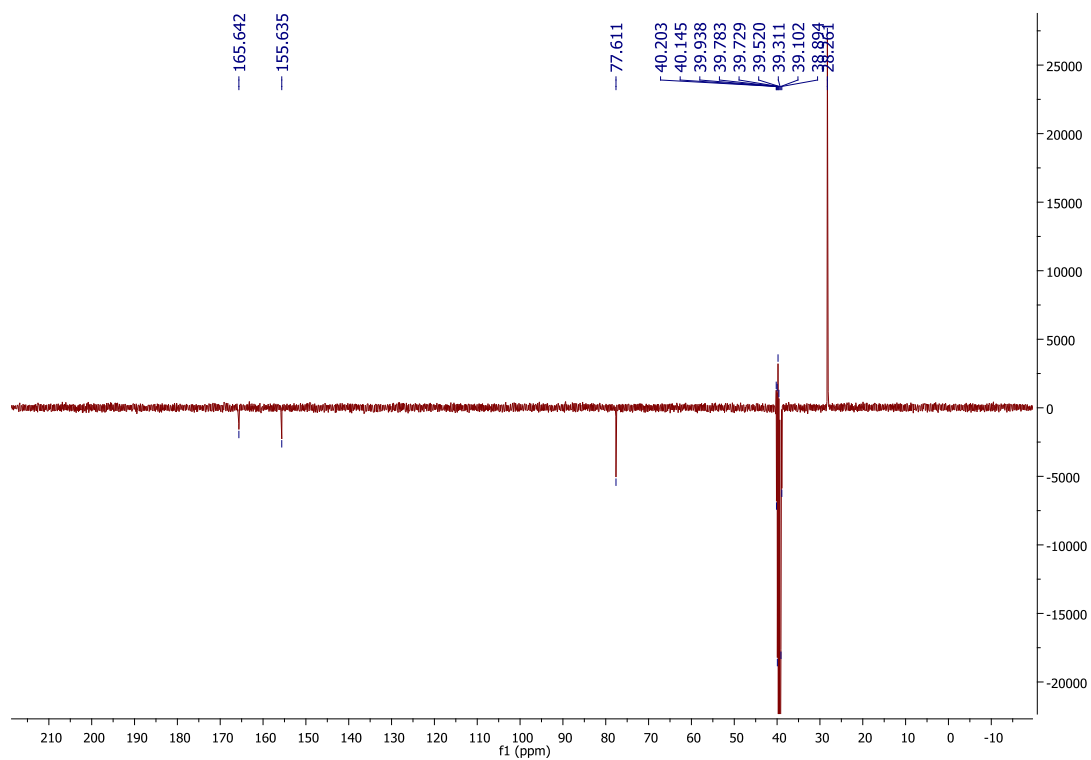


Figura A. 54 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **46**, em $\text{DMSO-}d_6$.

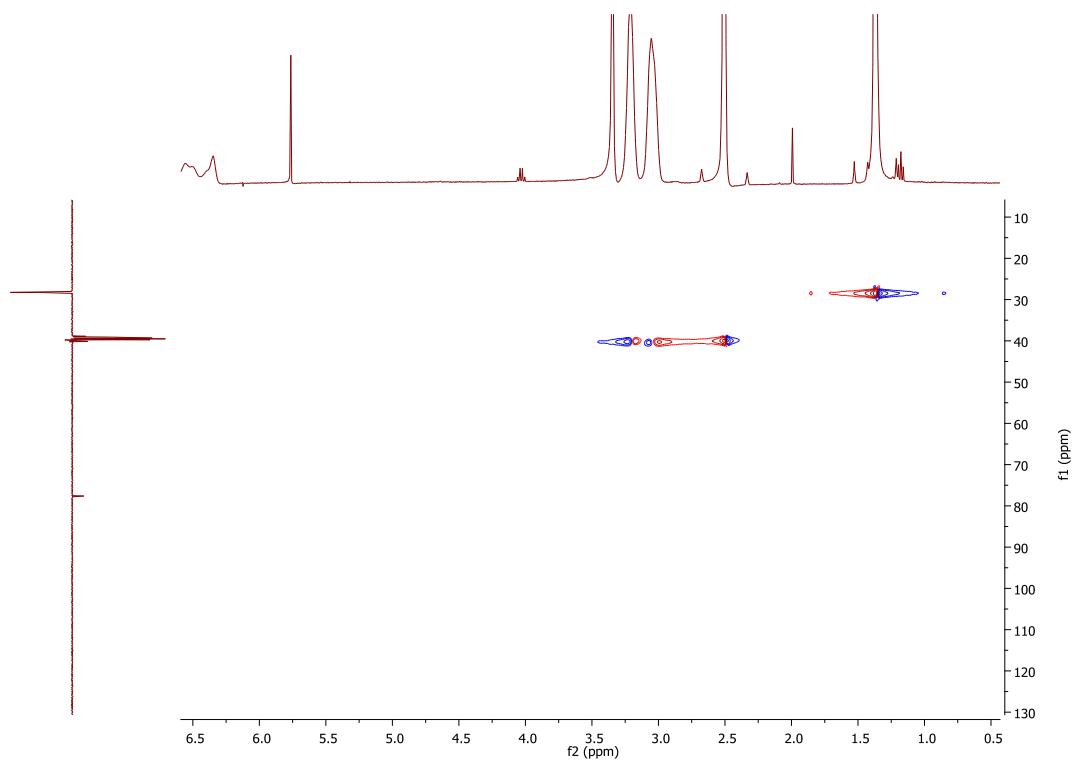


Figura A. 55 Espectro HSQC do composto **46**, em DMSO- d_6 .

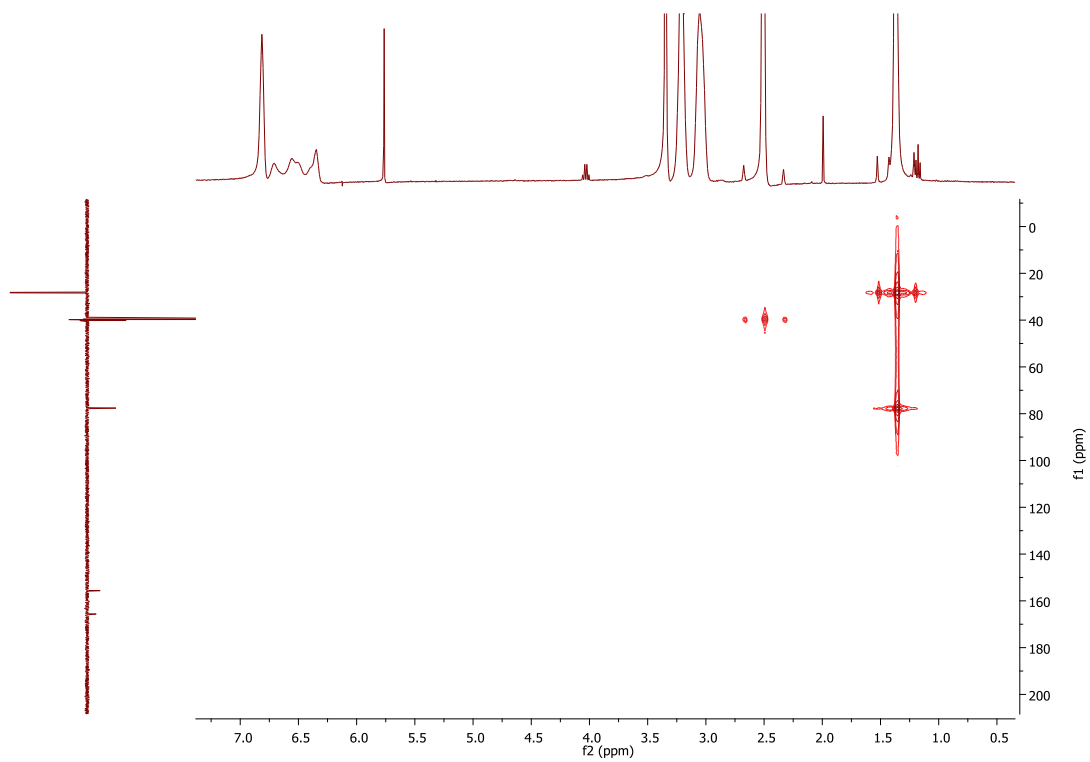


Figura A. 56 Espectro HMBC do composto **46**, em DMSO- d_6 .

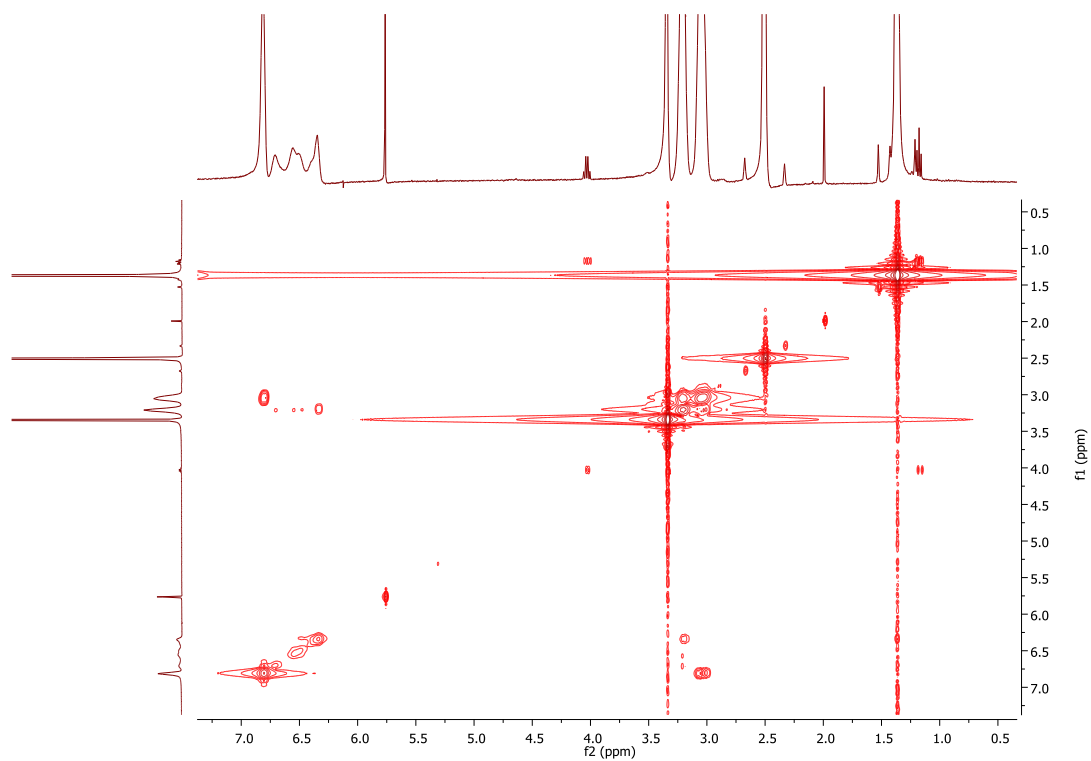


Figura A. 57 Espectro COSY do composto **46**, em DMSO-*d*₆.

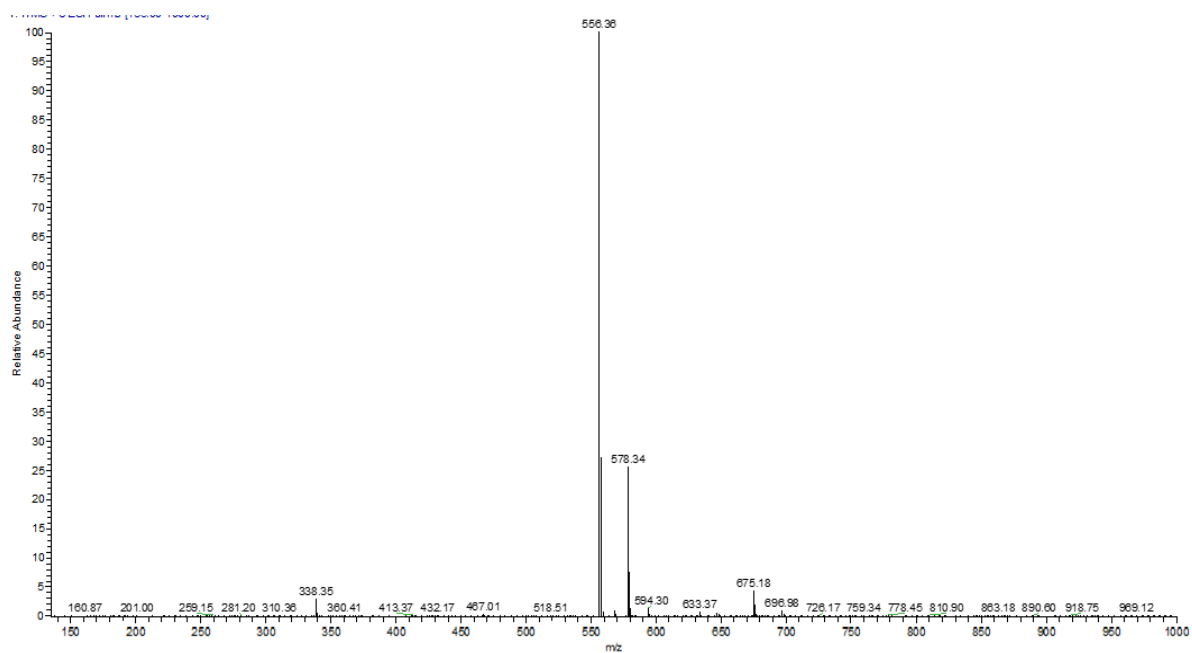


Figura A. 58 Espectro ESI-MS em modo positivo do composto **46**. Diluição efetuada em MeOH/Ácido Fórmico (0,1 %).

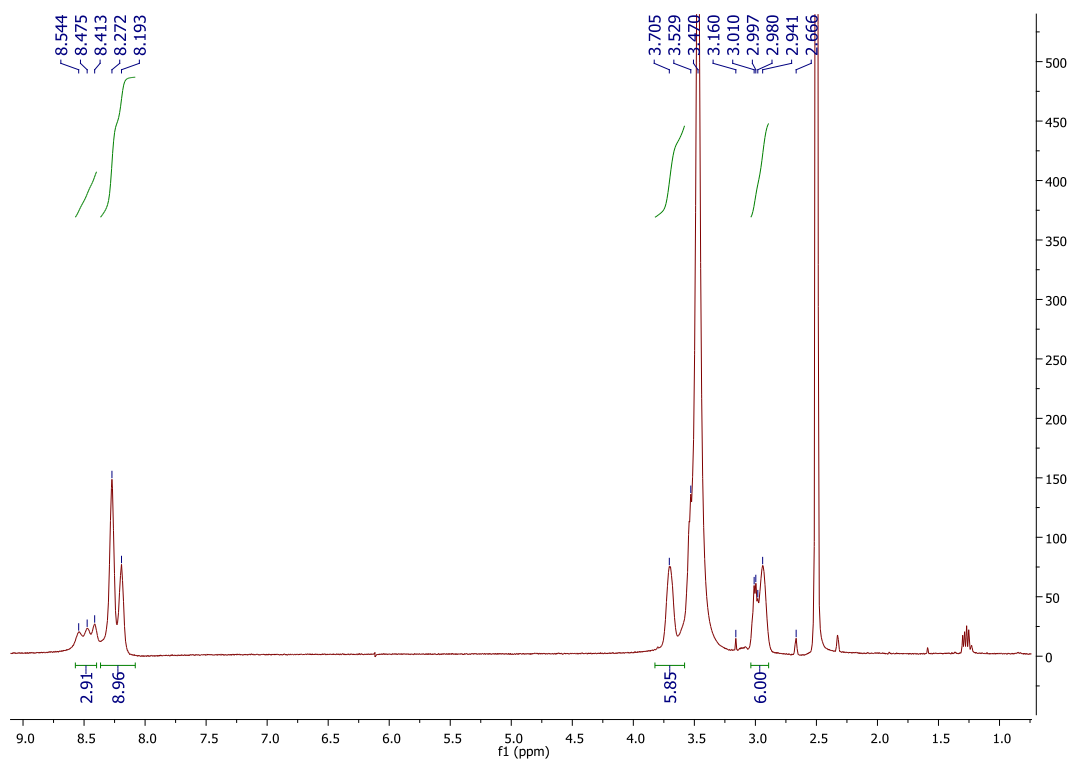


Figura A. 59 Espectro ^1H NMR do composto **47**, em $\text{DMSO-}d_6$.

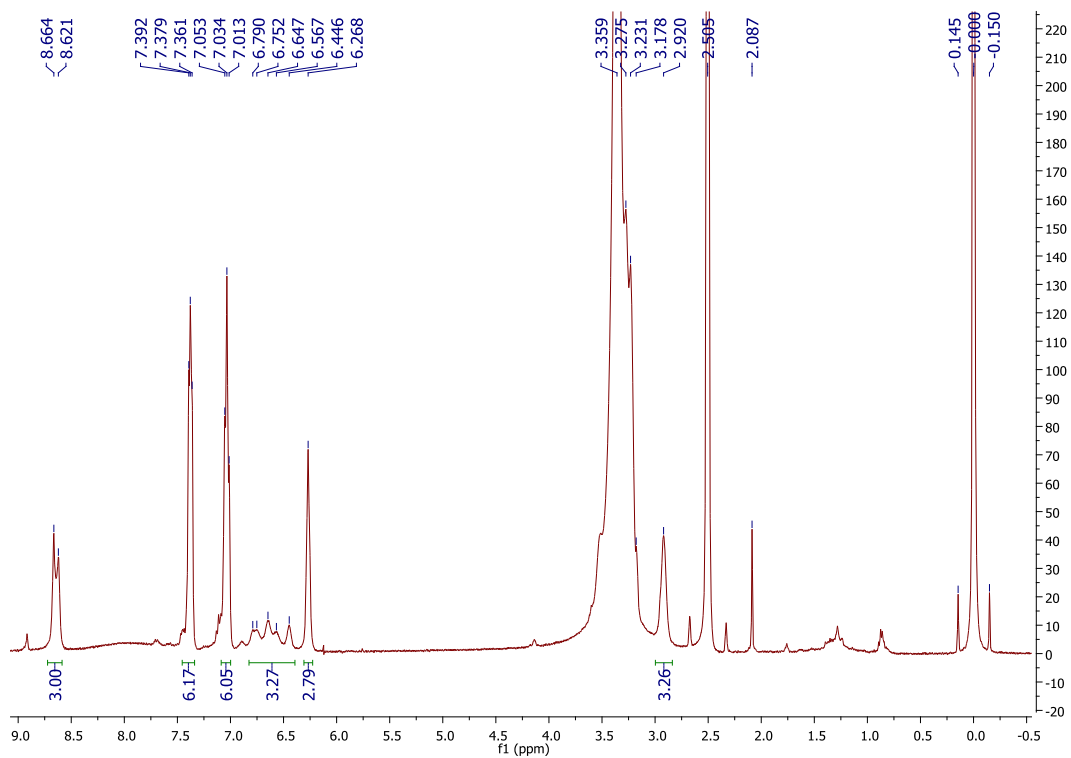


Figura A. 60 Espectro ^1H NMR do composto **44a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

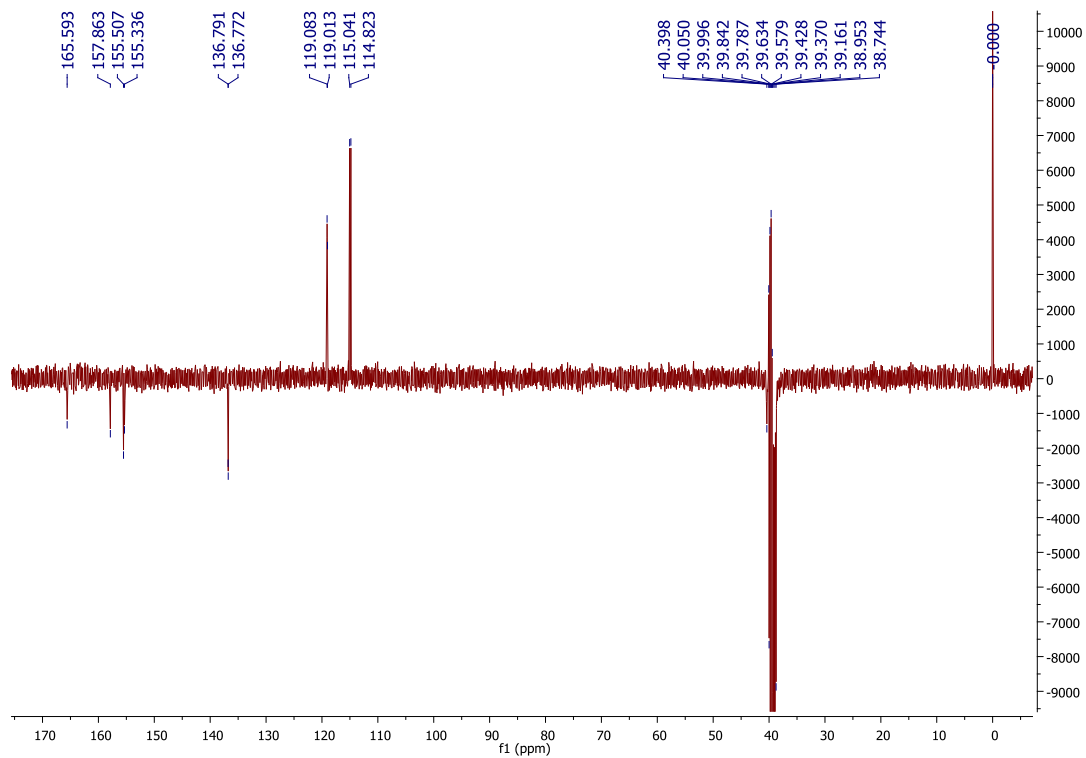


Figura A. 61 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **44a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

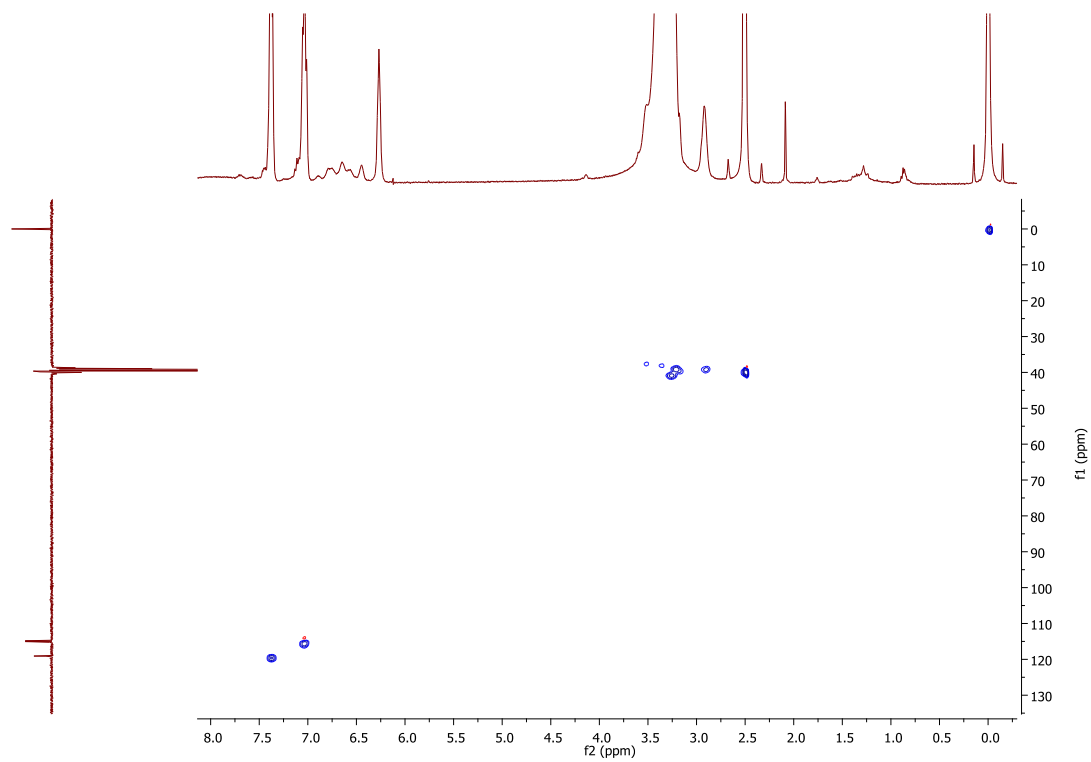


Figura A. 62 Espectro HSQC do composto **44a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

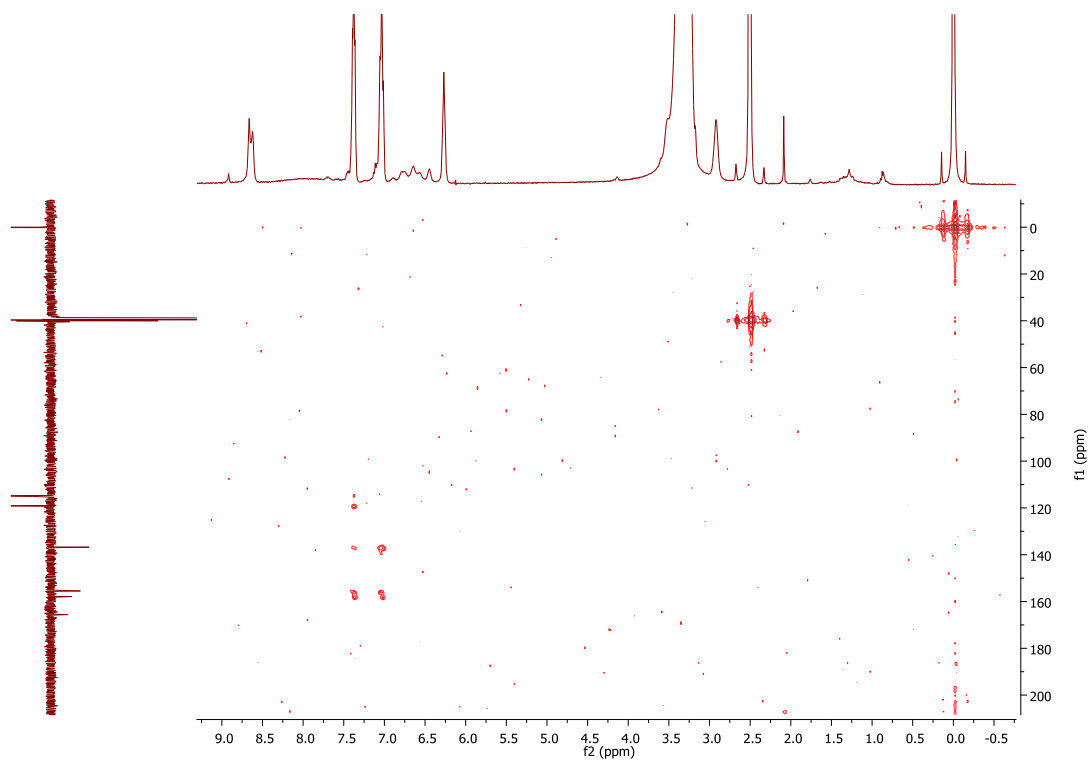


Figura A. 63 Espectro HMBC do composto **44a**, em DMSO- d_6 .

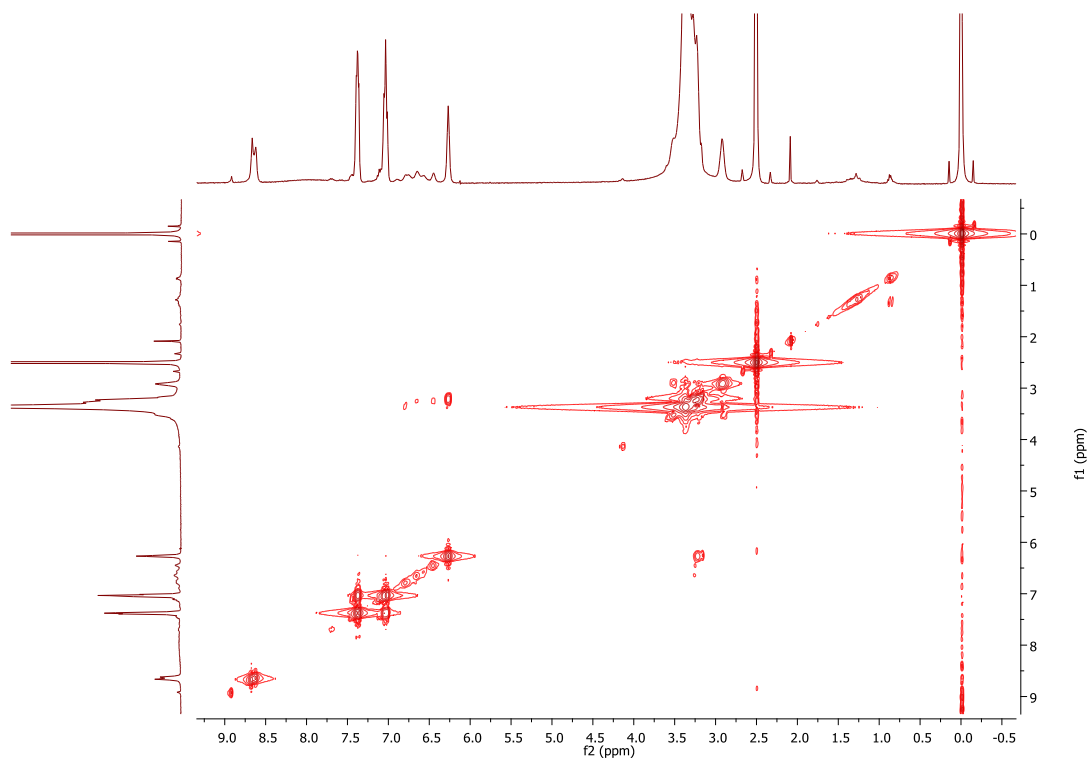


Figura A. 64 Espectro COSY do composto **44a**, em DMSO- d_6 .

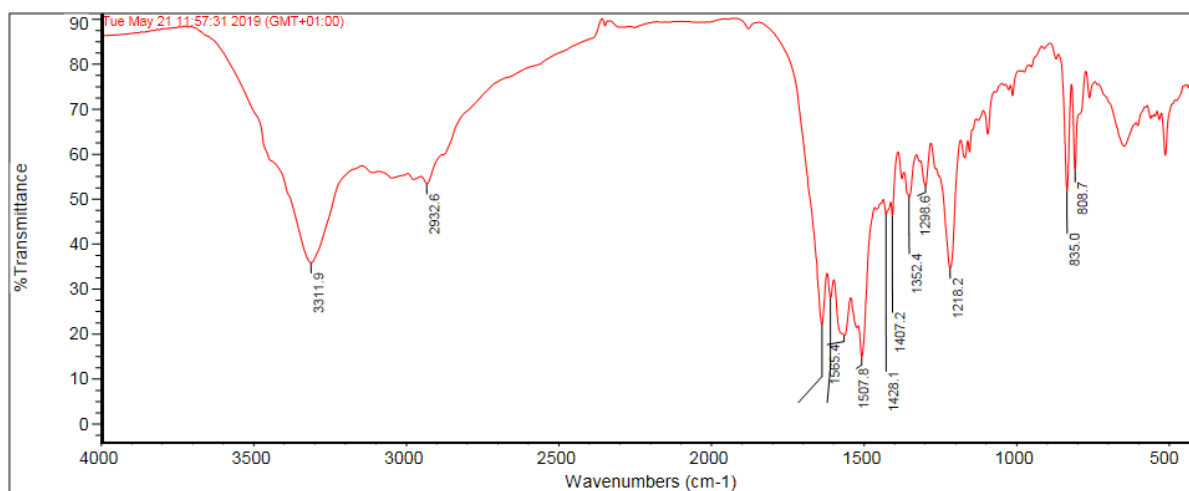


Figura A. 65 Espectro FTIR do composto **44a**, em KBr.

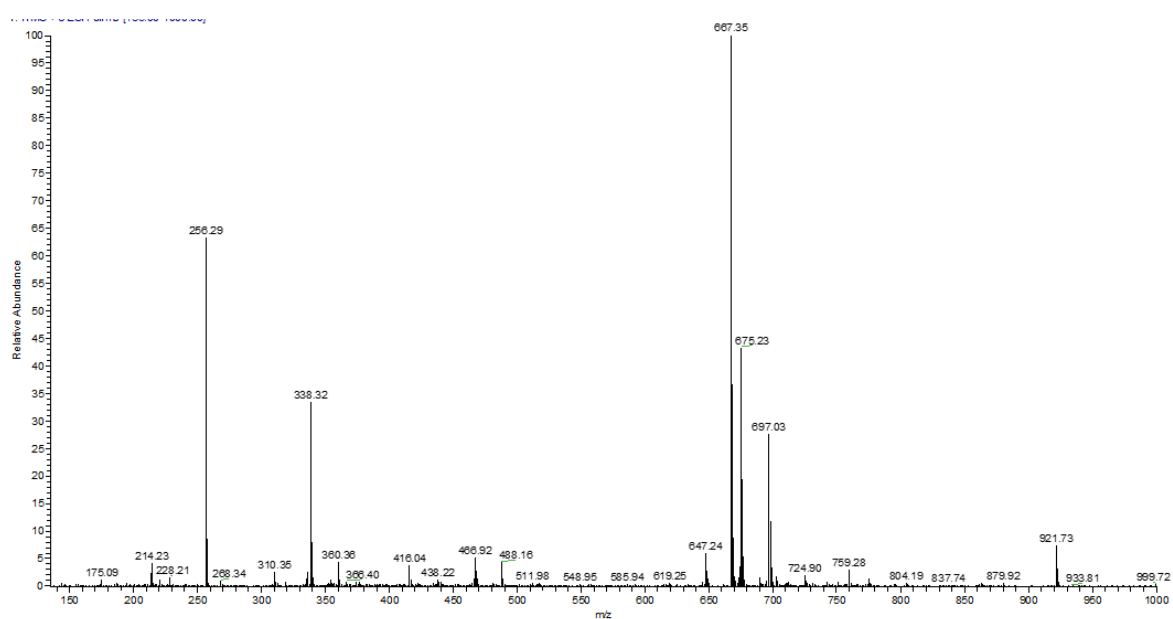


Figura A. 66 Espectro ESI-MS , em modo positivo, do composto **44a** após diluição em MeOH/ Ácido Fórmico (0,1 %).

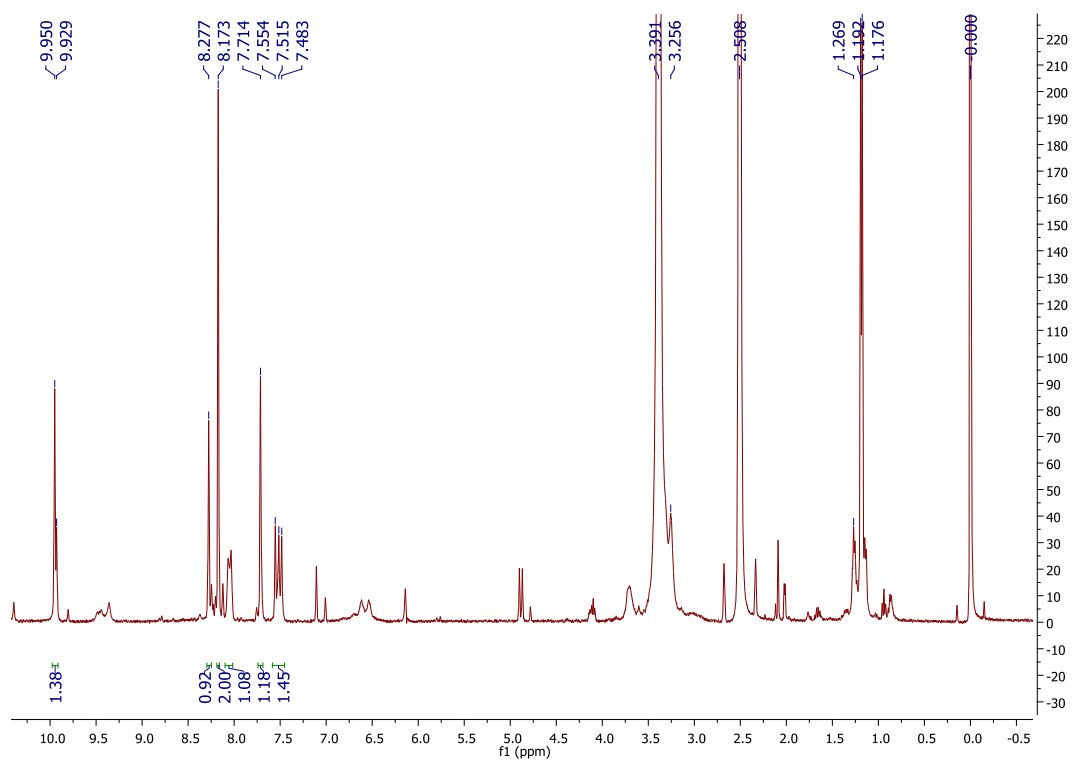


Figura A. 67 Espectro 1H RMN do sólido obtido, na 1ª Via Sintética, na tentativa de síntese do composto **44c**, em DMSO- d_6 .

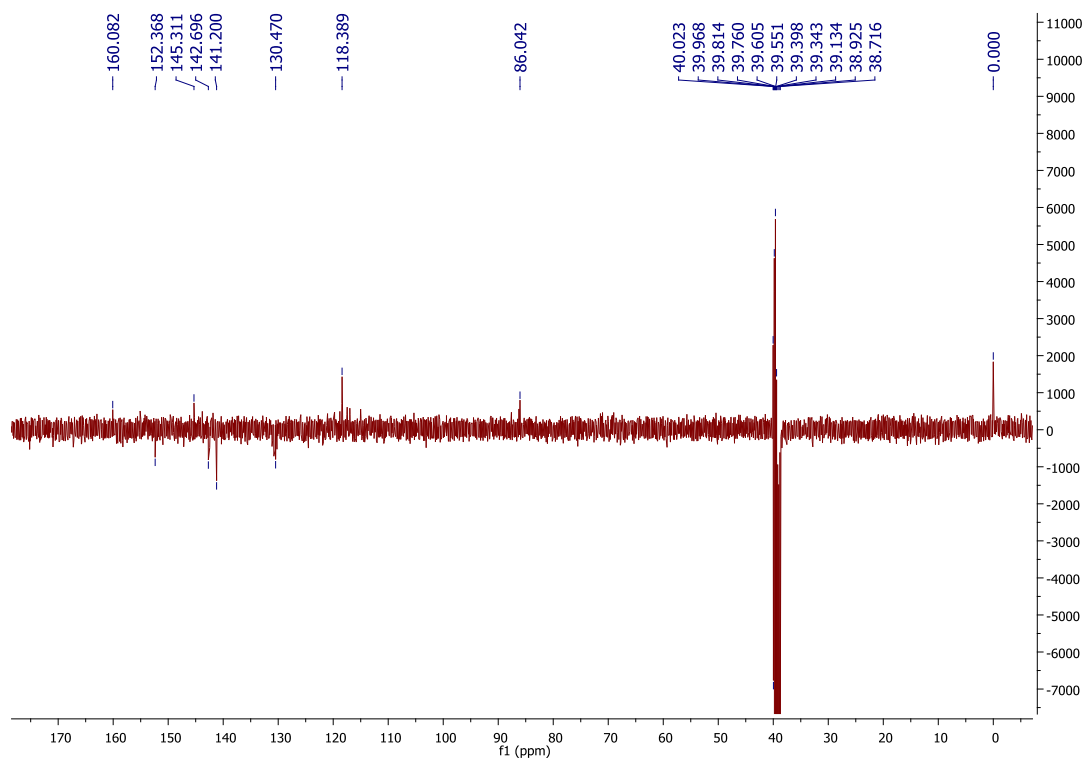


Figura A. 68 Espectro ^{13}C APT RMN do sólido obtido, na 1ª Via Sintética, na tentativa de síntese do composto **44c**, em DMSO- d_6 .

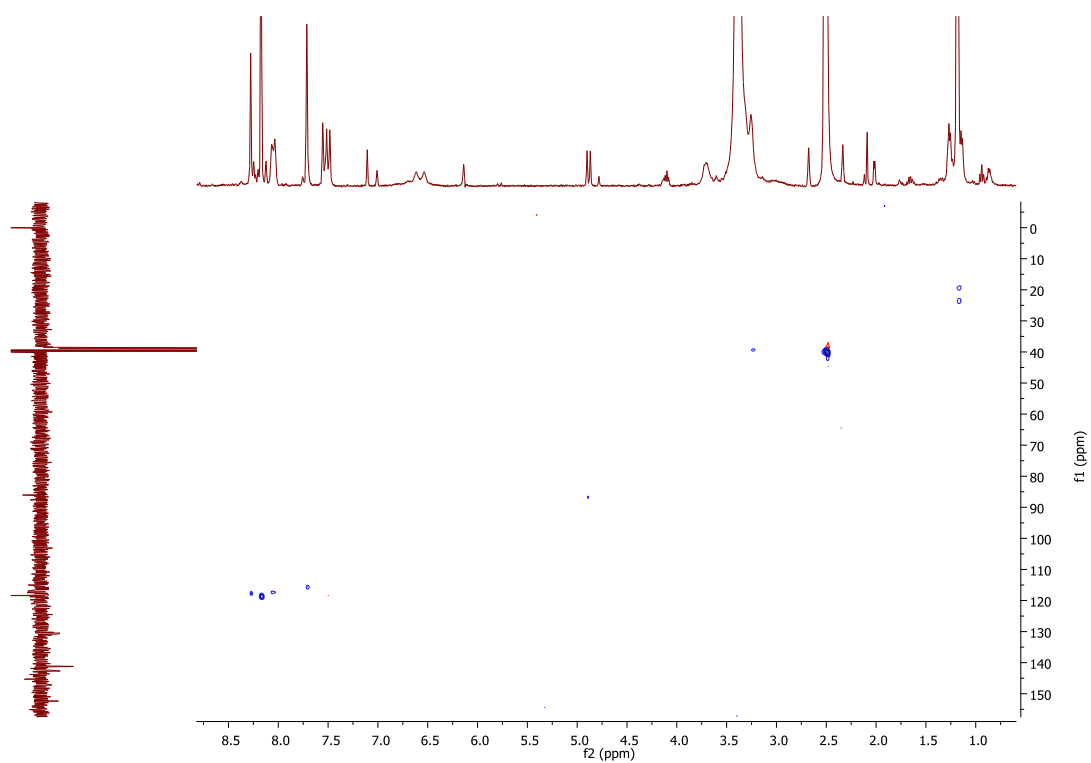


Figura A. 69 Espectro HSQC do sólido obtido, na 1ª Via Sintética, na tentativa de síntese do composto **44c**, em DMSO- d_6 .

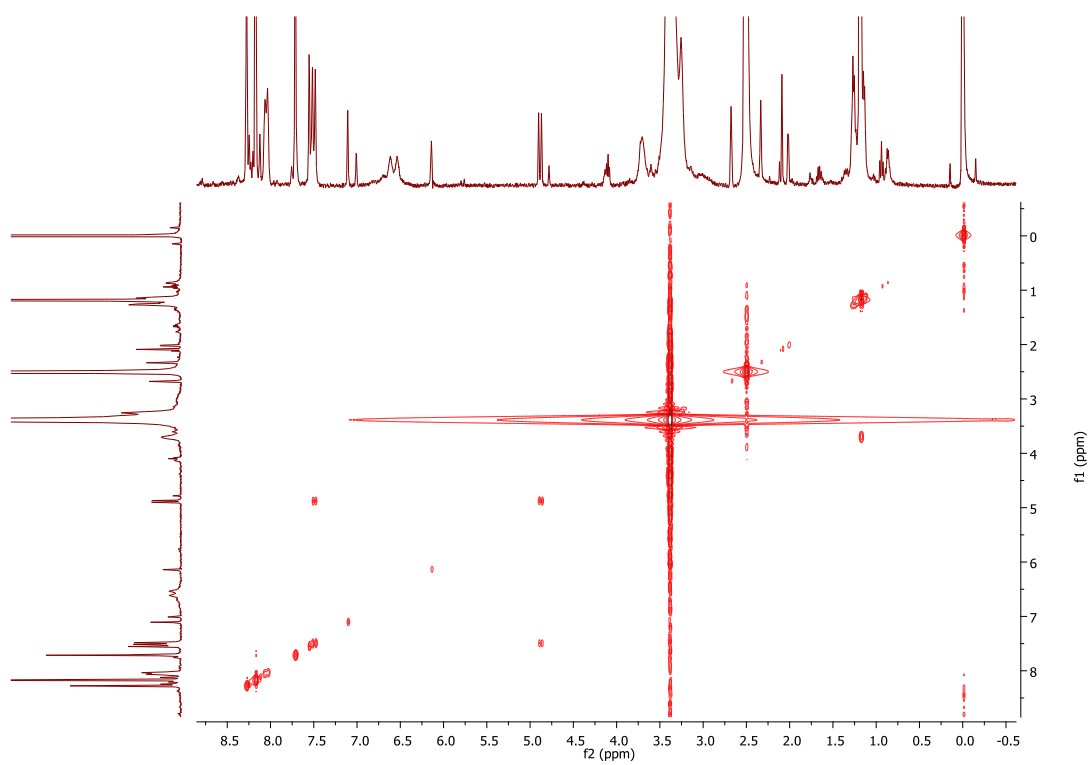


Figura A. 70 Espectro COSY do sólido obtido, na 1ª Via Sintética, na tentativa de síntese do composto **44c**, em DMSO- d_6 .

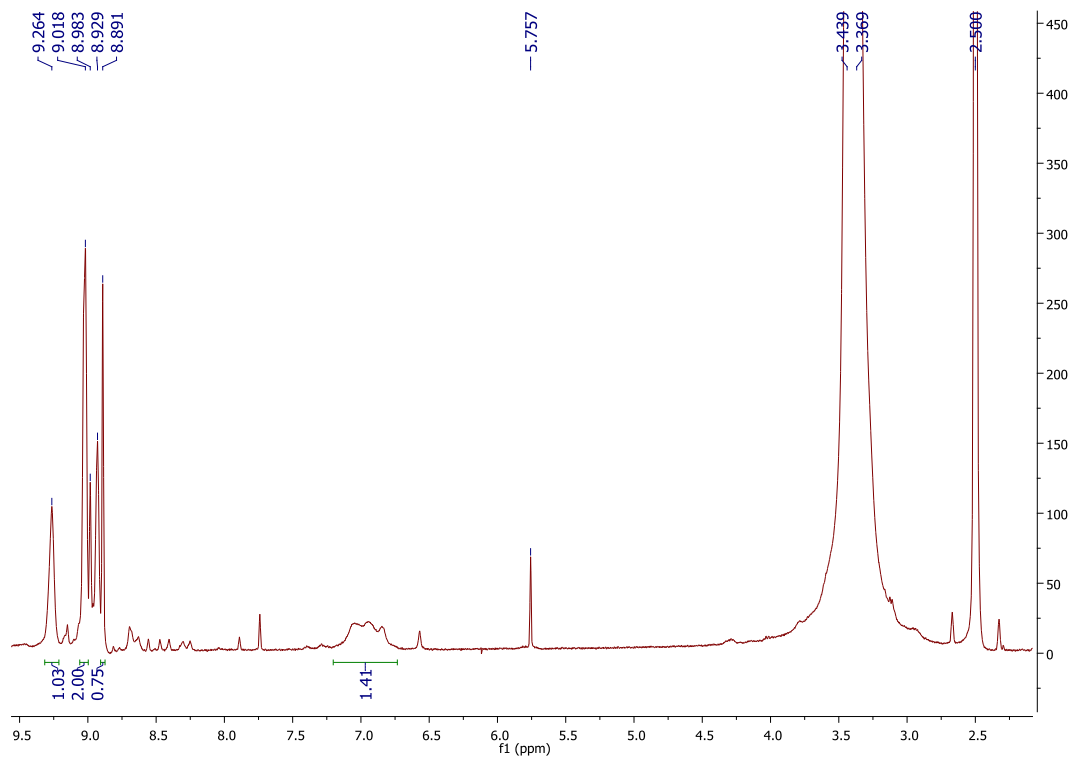


Figura A. 71 Espectro ^1H NMR do sólido obtido na tentativa de síntese do composto **44d**, em $\text{DMSO-}d_6$.

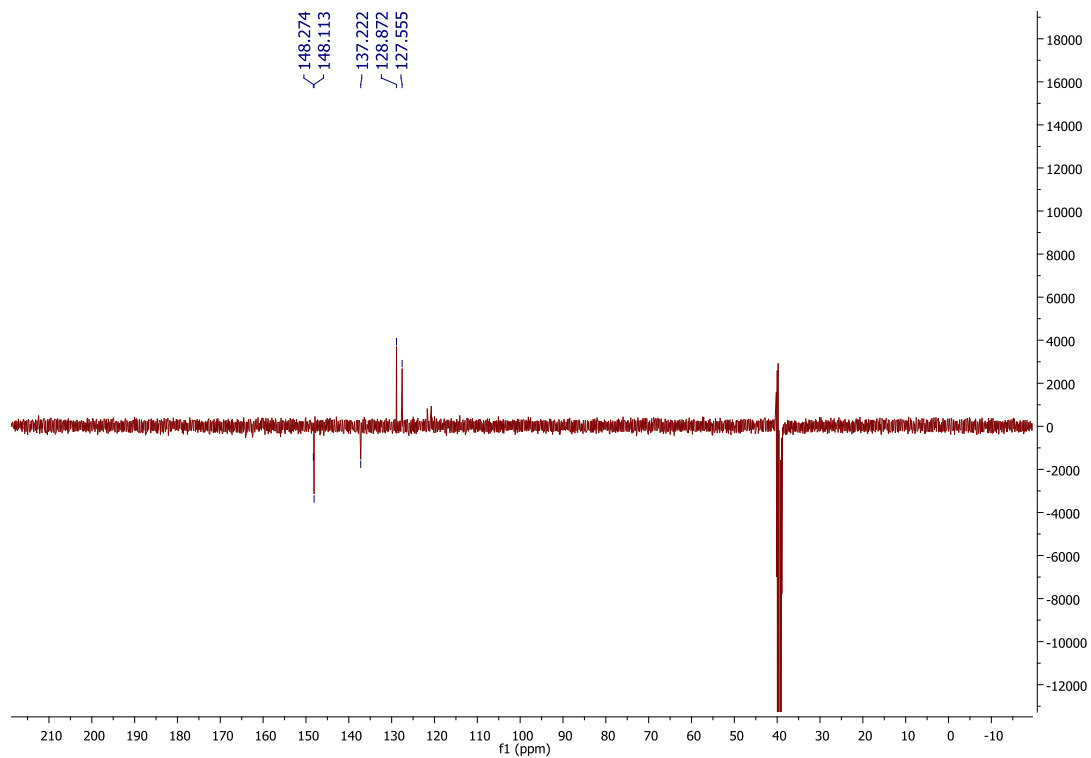


Figura A. 72 Espectro ^{13}C APT NMR do sólido obtido na tentativa de síntese do composto **44d**, em $\text{DMSO-}d_6$.

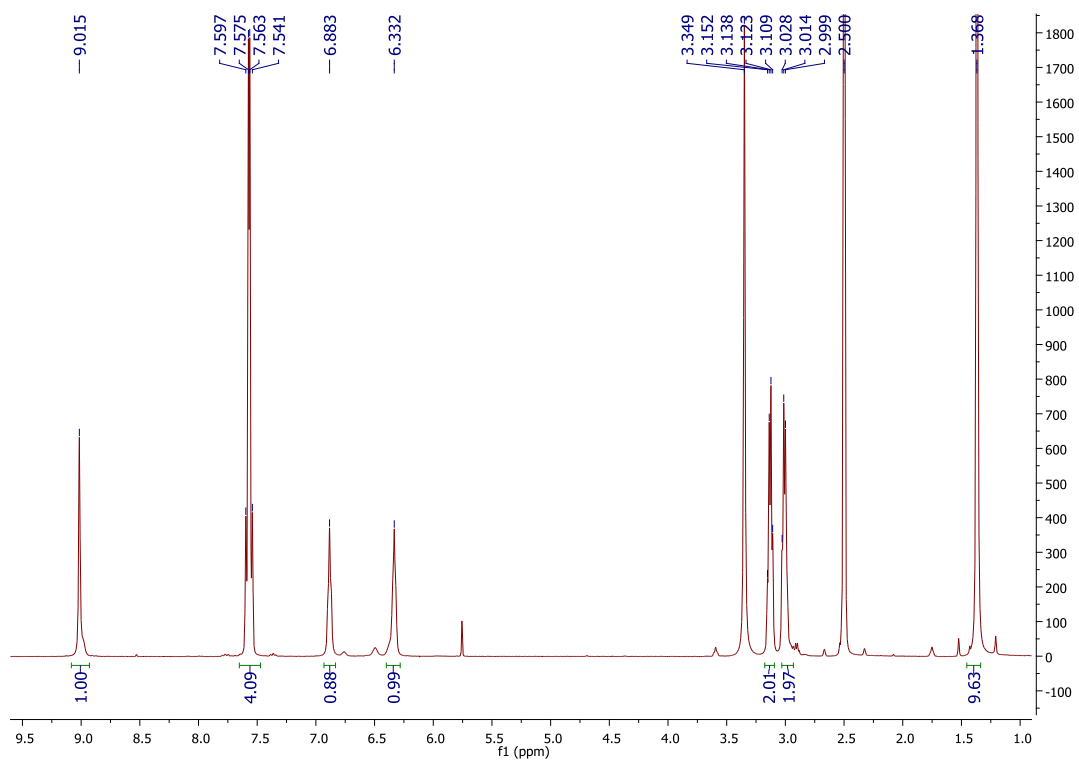


Figura A. 73 Espectro ^1H NMR do composto **48a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

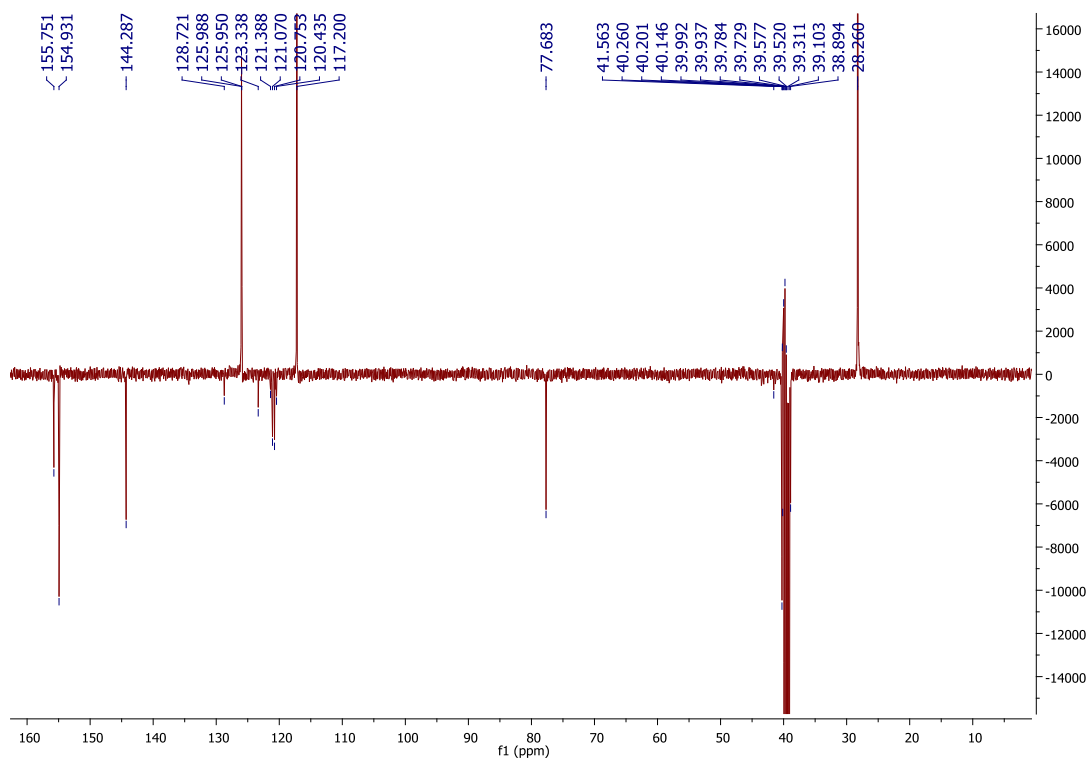


Figura A. 74 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **48a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

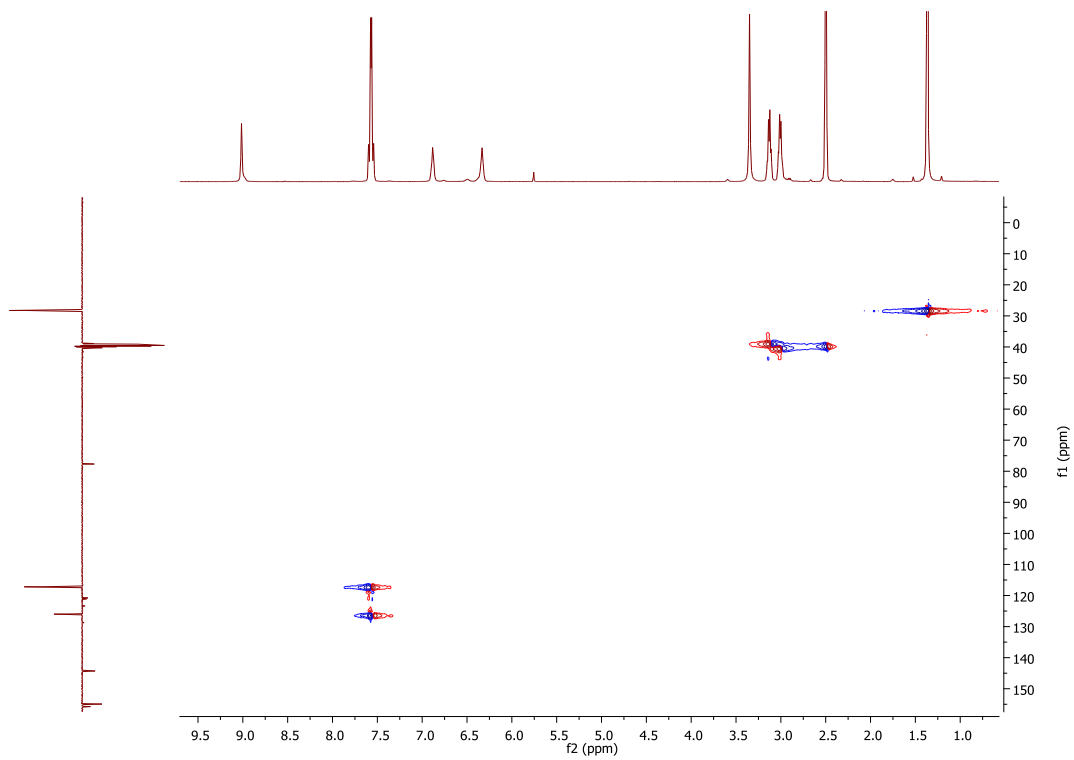


Figura A. 75 Espectro HSQC do composto **48a**, em DMSO- d_6 .

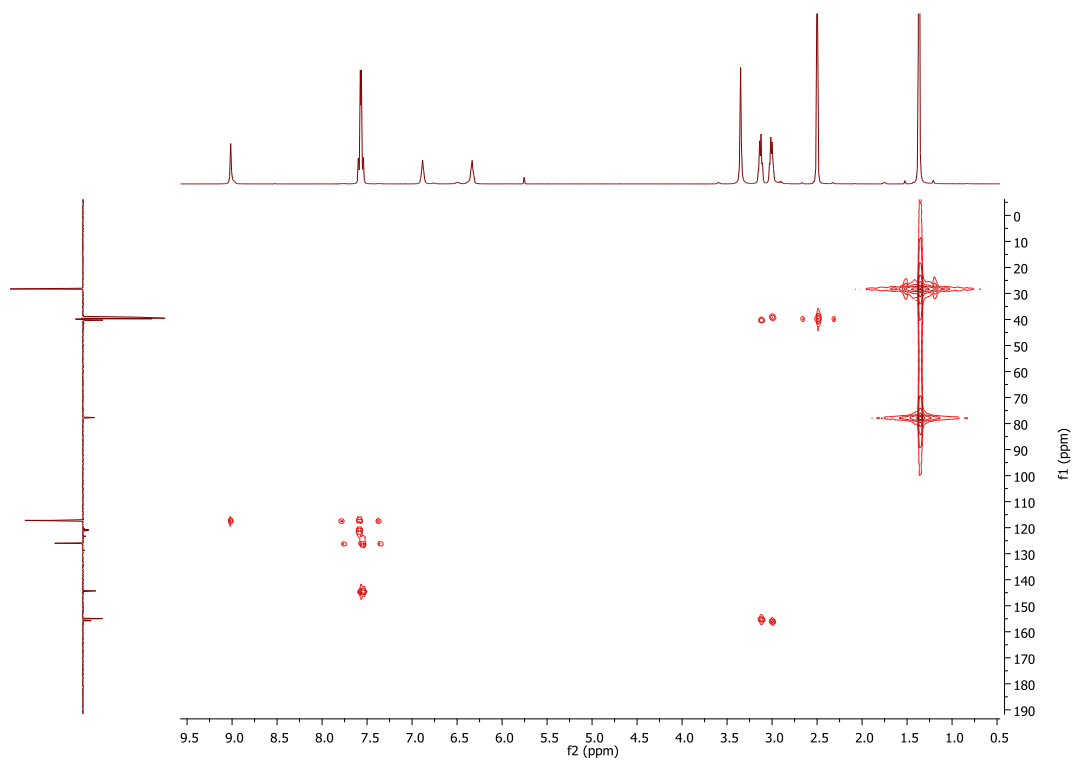


Figura A. 76 Espectro HMBC do composto **48a**, em DMSO- d_6 .

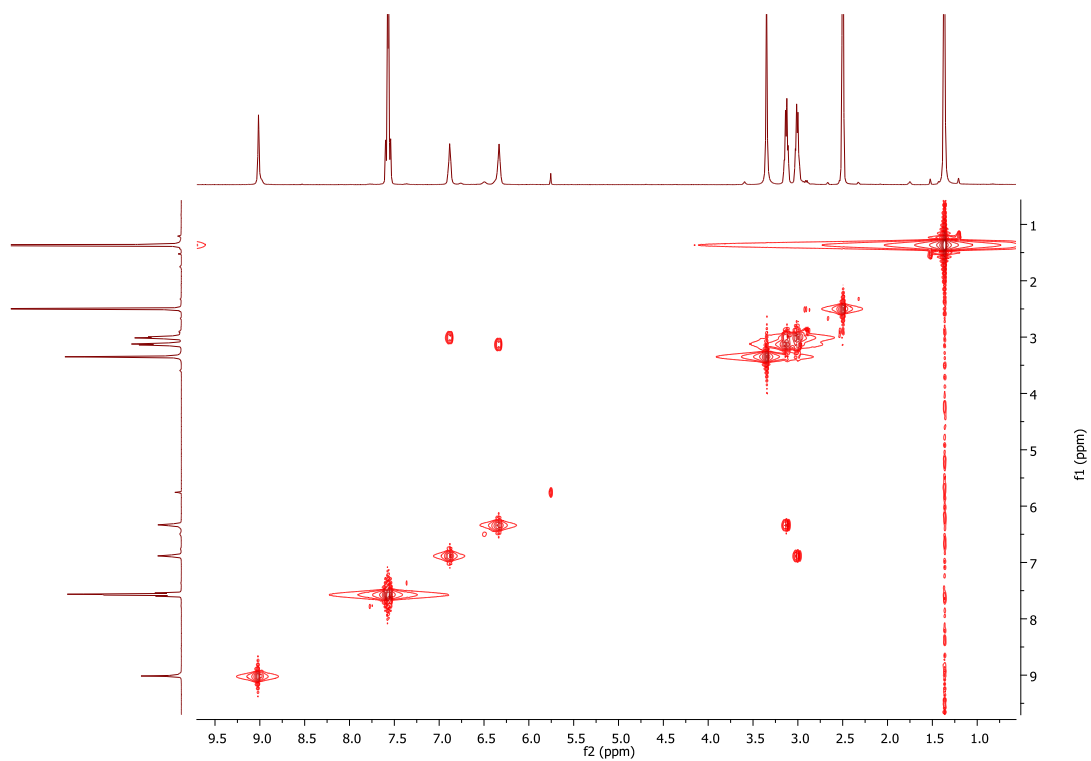


Figura A. 77 Espectro COSY do composto **48a**, em DMSO- d_6 .

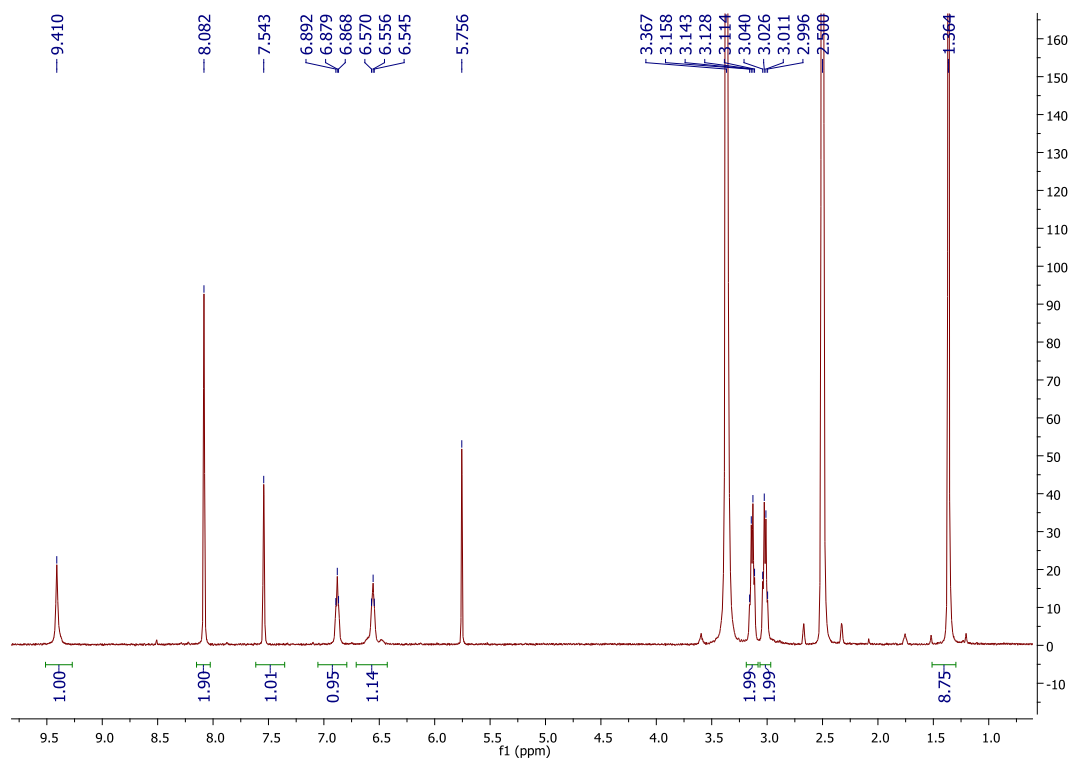


Figura A. 78 Espectro ^1H NMR do composto **48b**, em DMSO- d_6 .

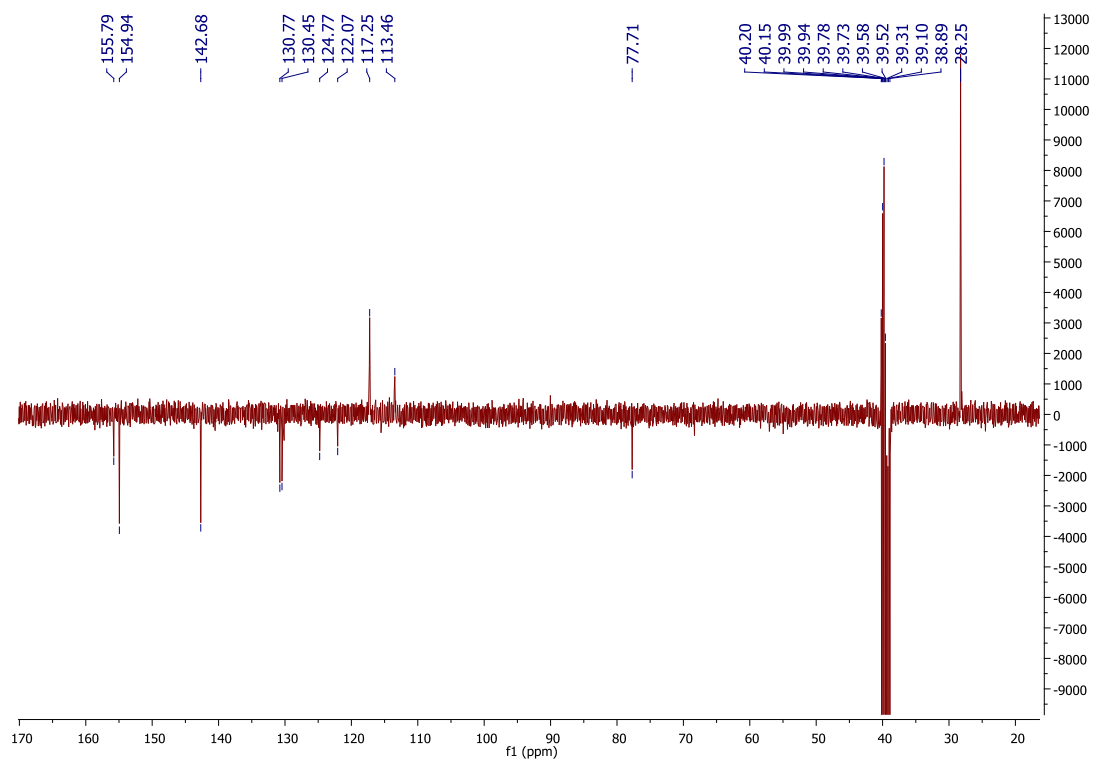


Figura A. 79 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **48b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

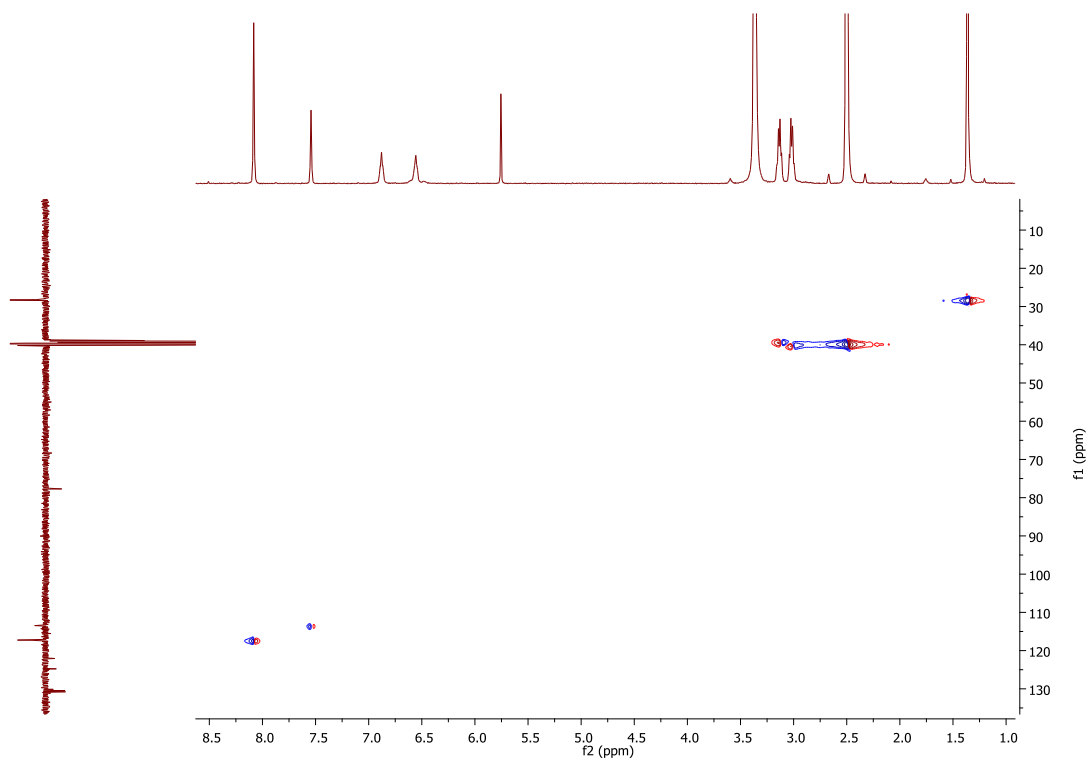


Figura A. 80 Espectro HSQC do composto **48b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

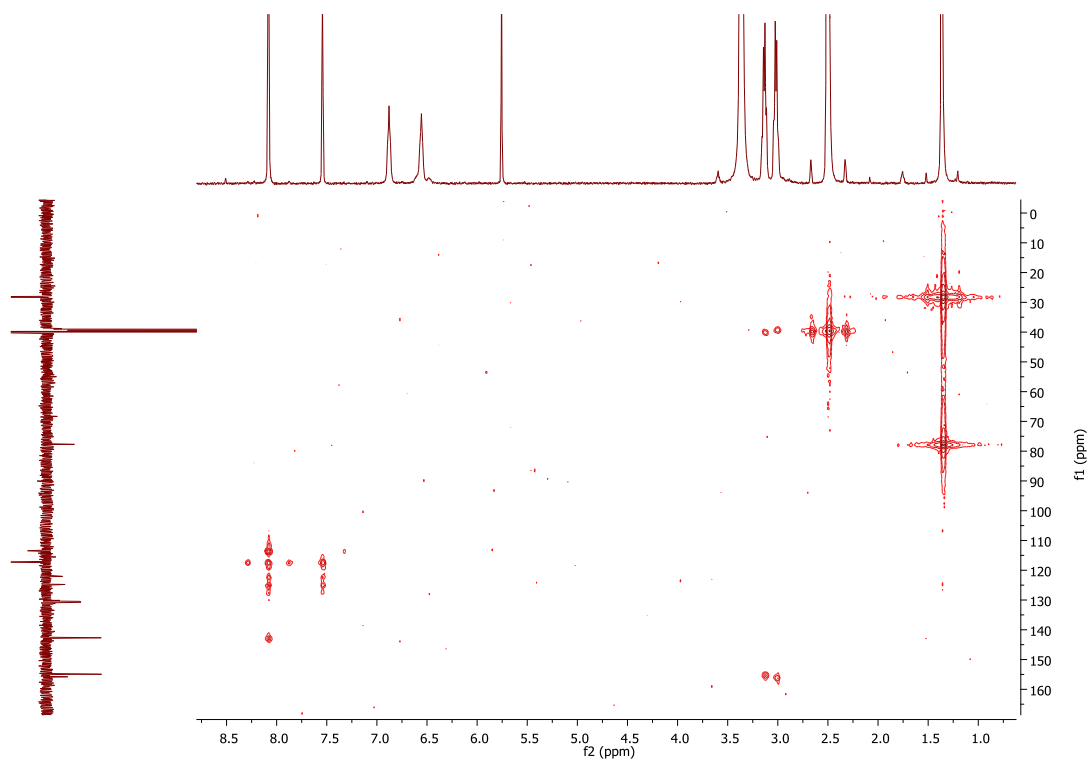


Figura A. 81 Espectro HMBC do composto **48b**, em DMSO-*d*₆.

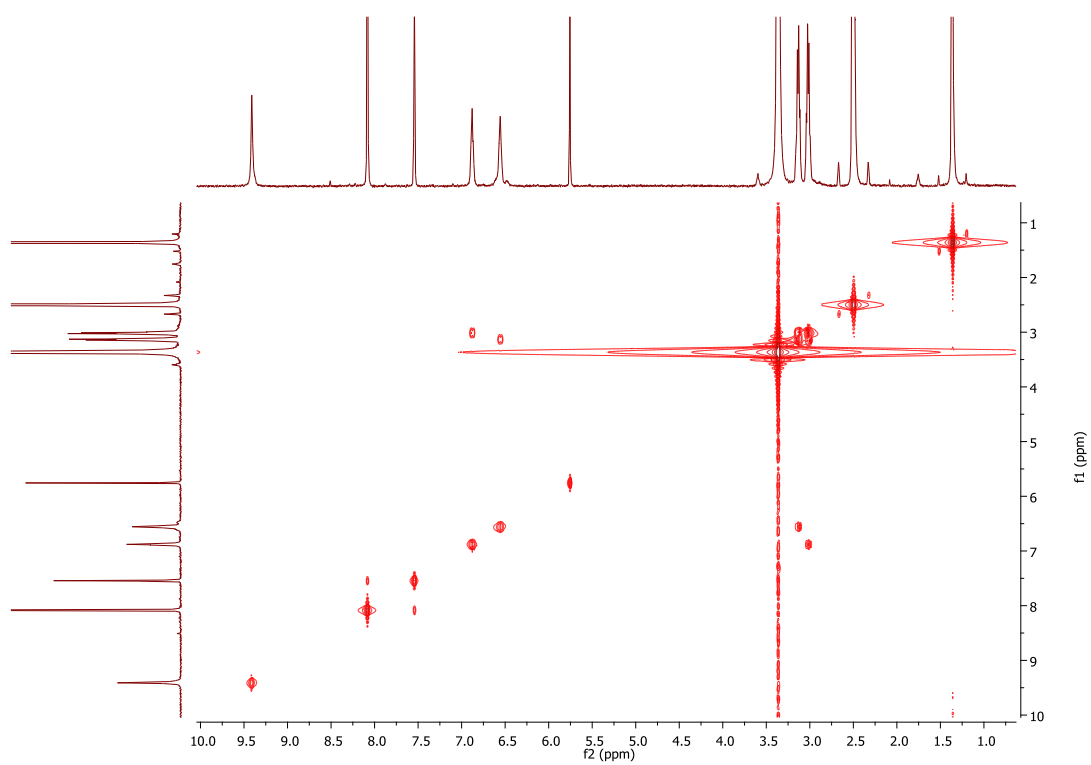


Figura A. 82 Espectro COSY do composto **48b**, em DMSO-*d*₆.

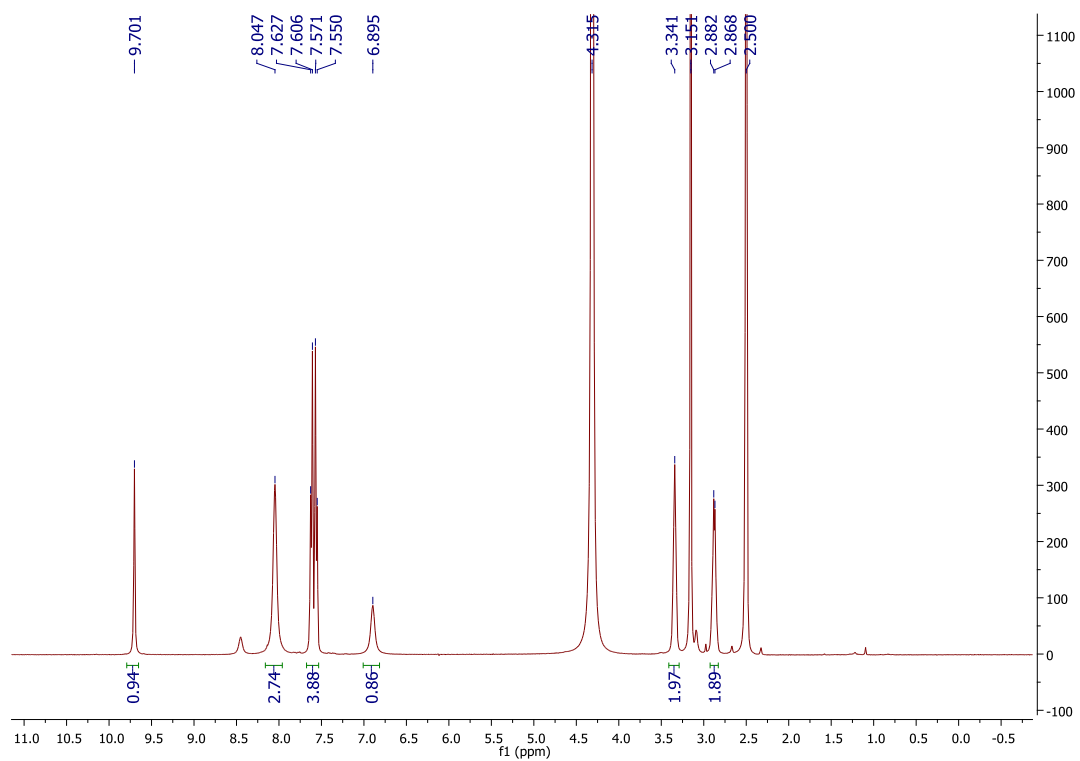


Figura A. 83 Espectro ^1H NMR do composto **49a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

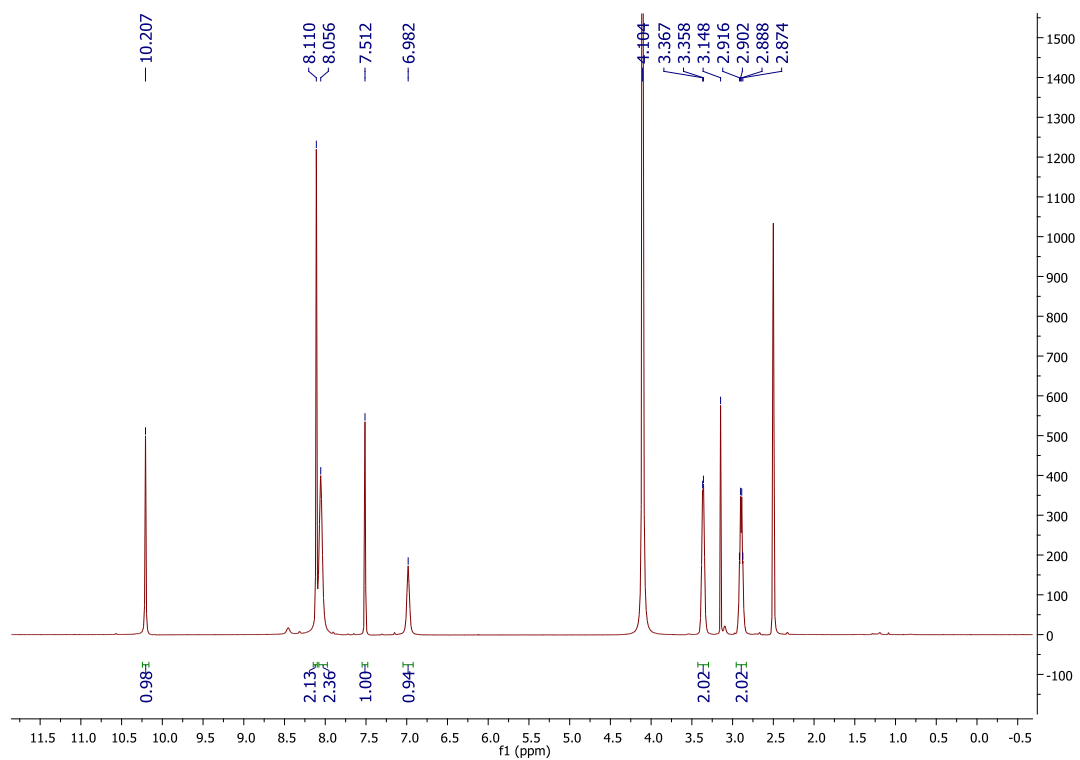


Figura A. 84 Espectro ^1H NMR do composto **49b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

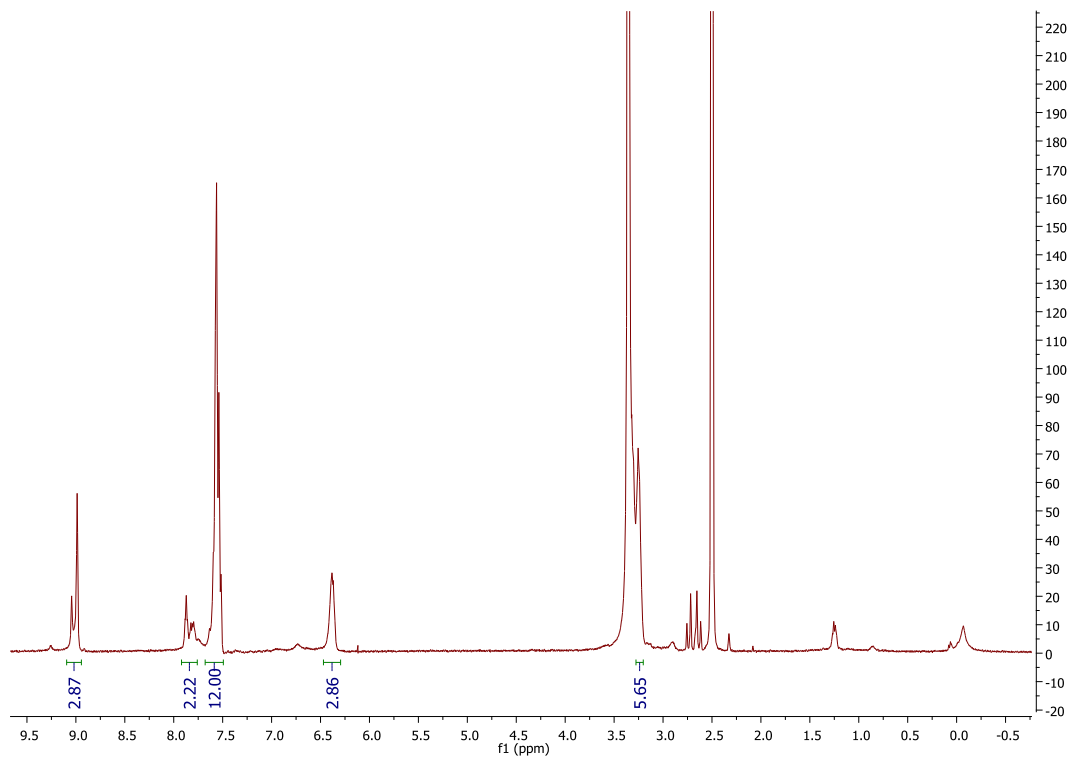


Figura A. 85 Espectro ¹H NMR do composto **44b**, em DMSO-*d*₆.

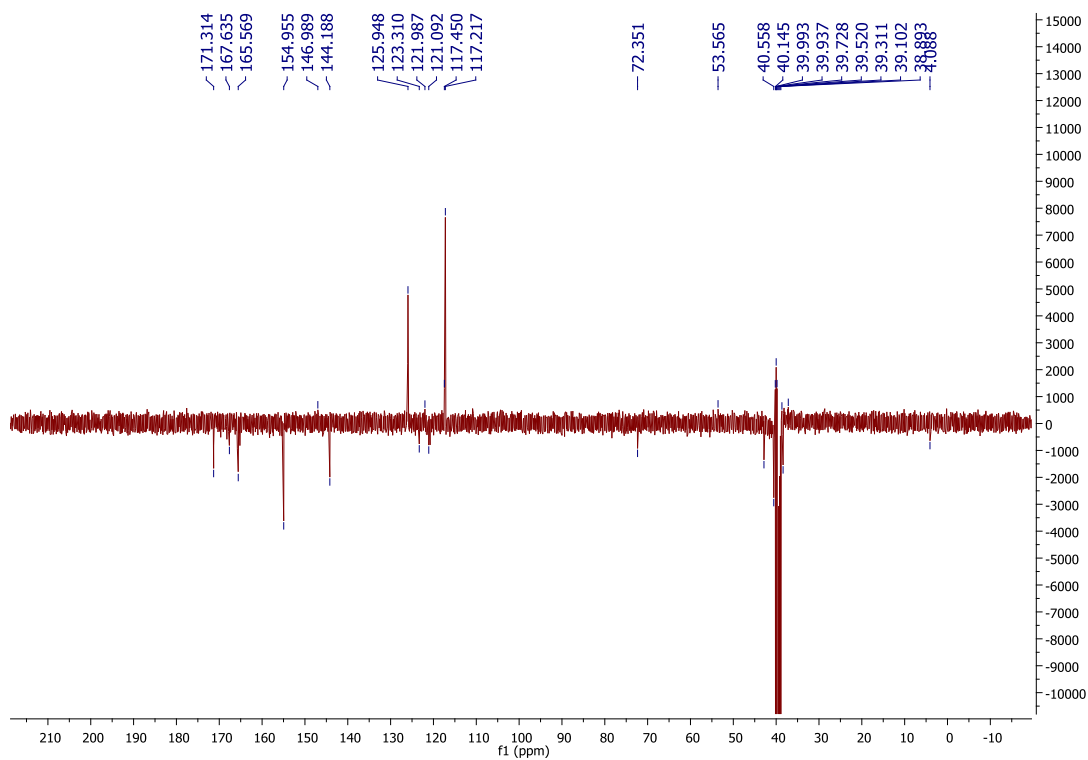


Figura A. 86 Espectro ¹³C APT NMR do composto **44b**, em DMSO-*d*₆.

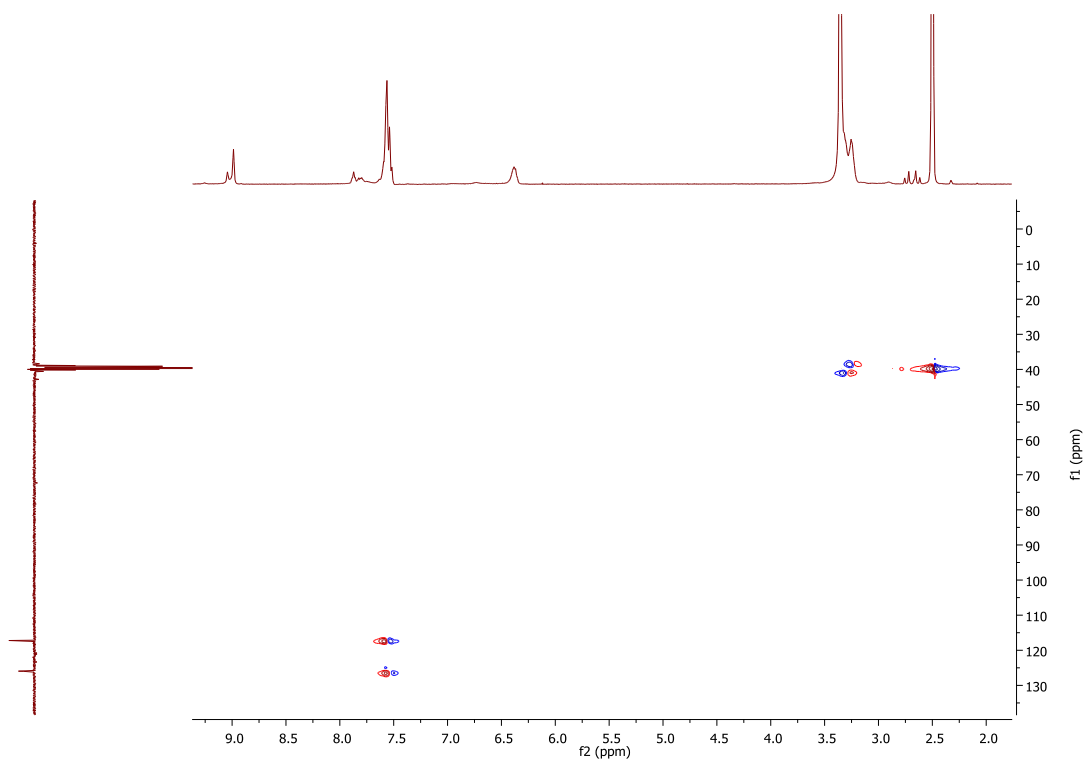


Figura A. 87 Espectro HSQC do composto **44b**, em DMSO- d_6 .

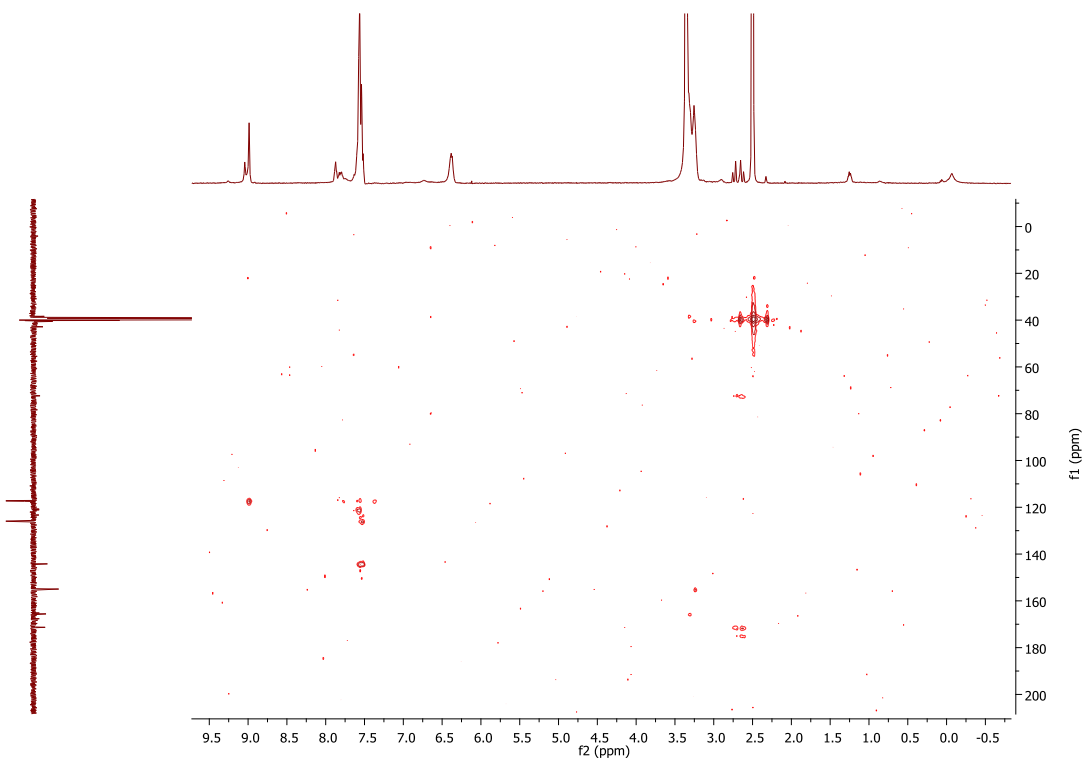


Figura A. 88 Espectro HMBC do composto **44b**, em DMSO- d_6 .

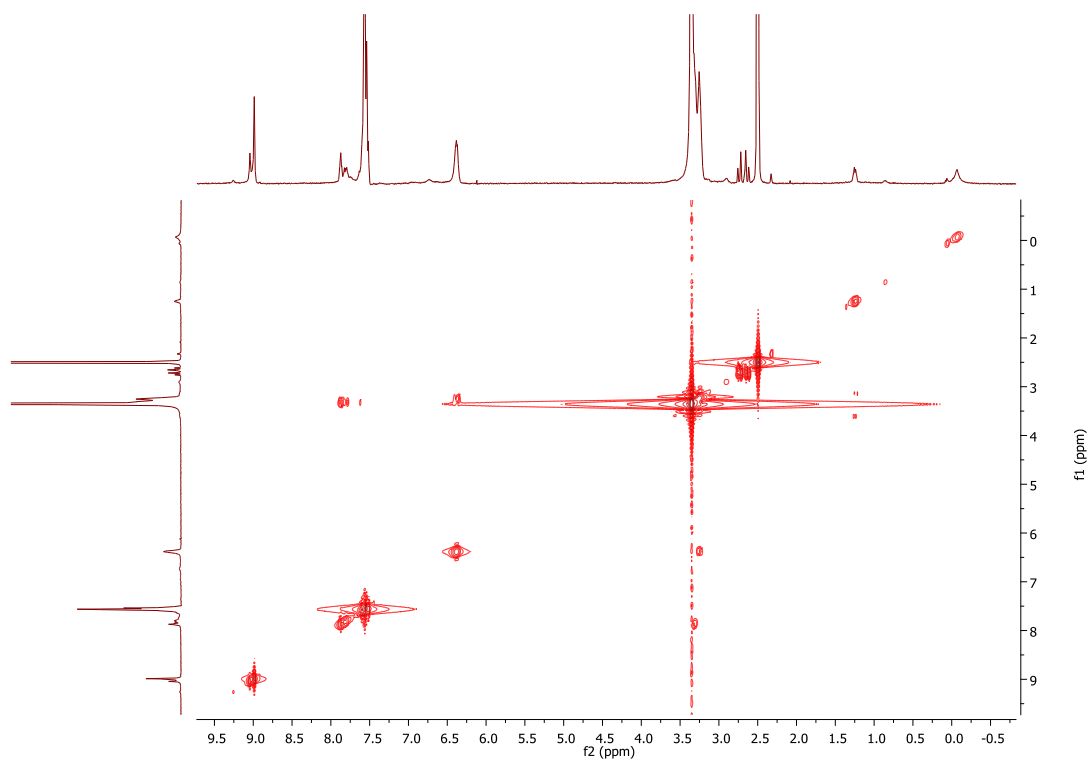


Figura A. 89 Espectro COSY do composto **44b**, em DMSO- d_6 .

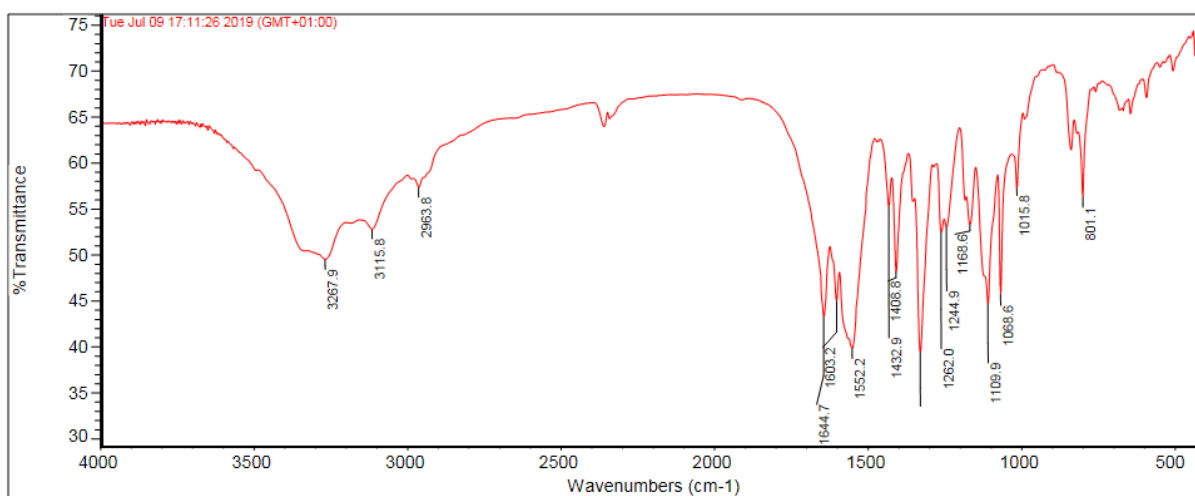


Figura A. 90 Espectro FTIR do composto **44b**, em KBr.

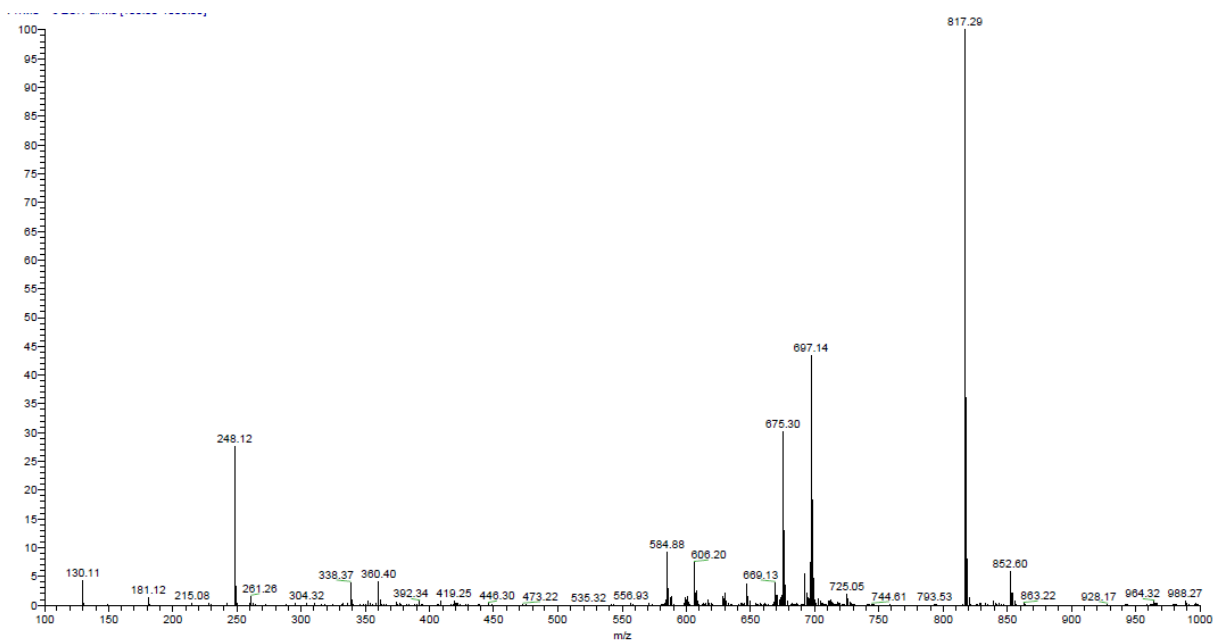


Figura A. 91 Espectro de ESI-MS, em modo positivo, do composto **44b**, após diluição em MeOH/ Ácido Fórmico (0,1 %).

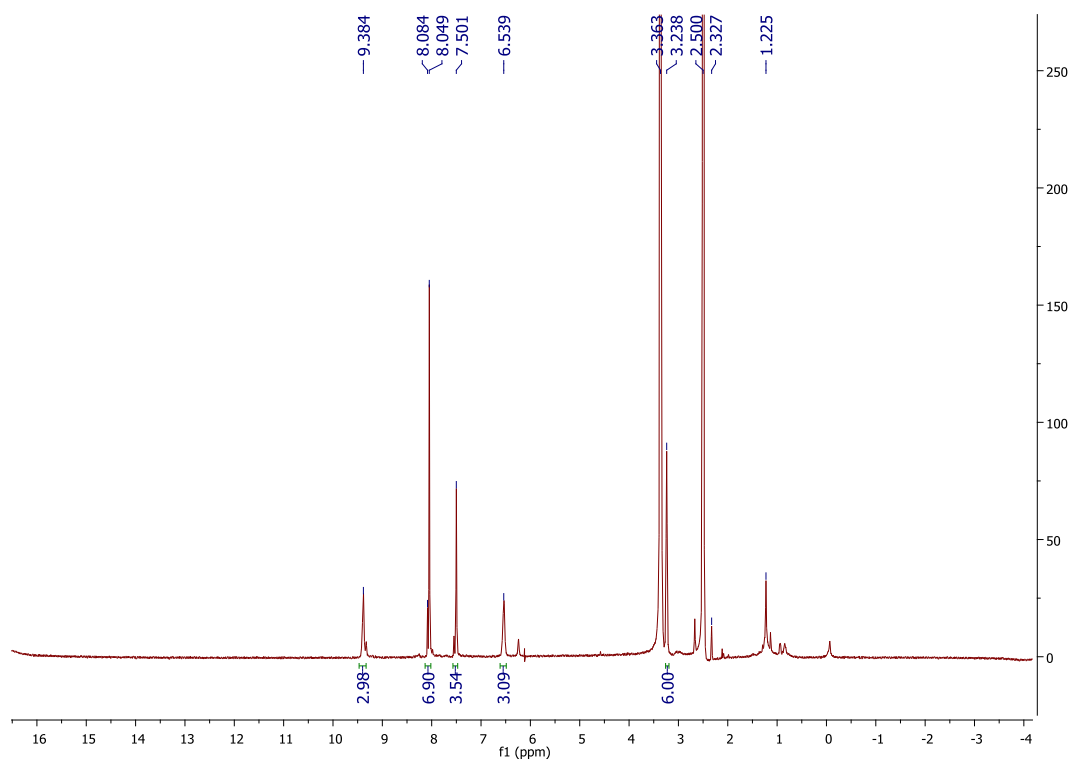


Figura A. 92 Espectro ¹H RMN do sólido obtido, na 2ª Via Sintética, na tentativa de síntese do composto **44c**, em DMSO-*d*₆.

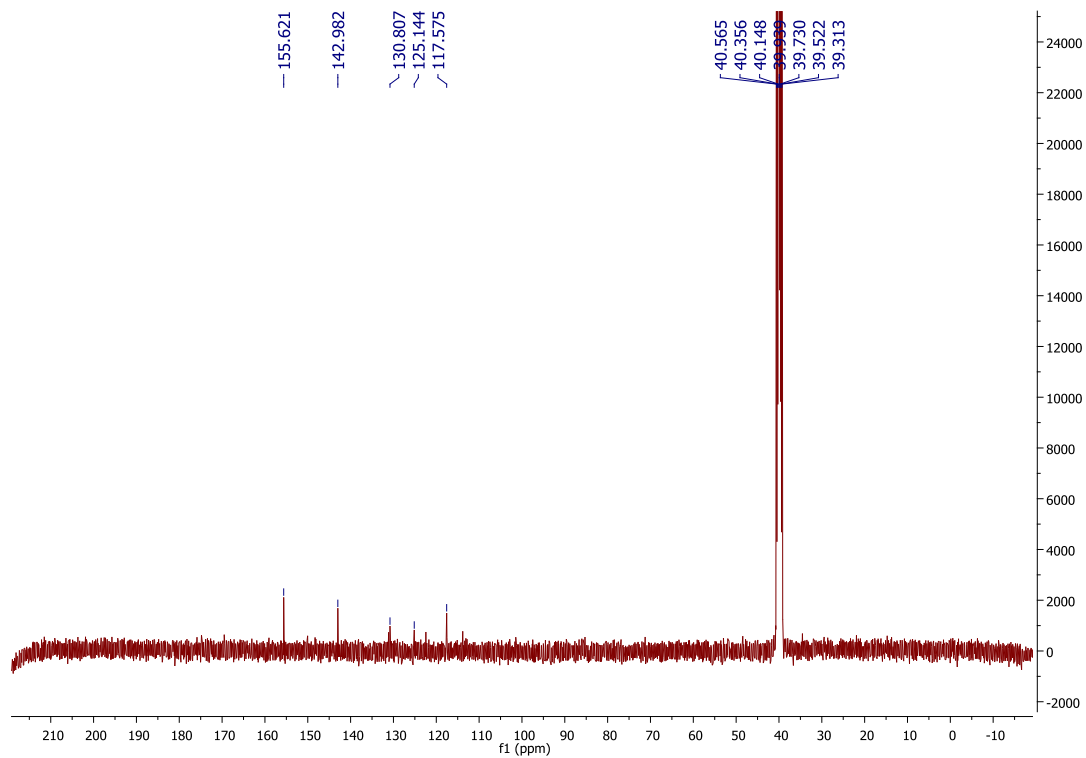


Figura A. 93 Espectro ^{13}C RMN do sólido obtido, na 2^a Via Sintética, na tentativa de síntese do composto **44c**, em $\text{DMSO-}d_6$.

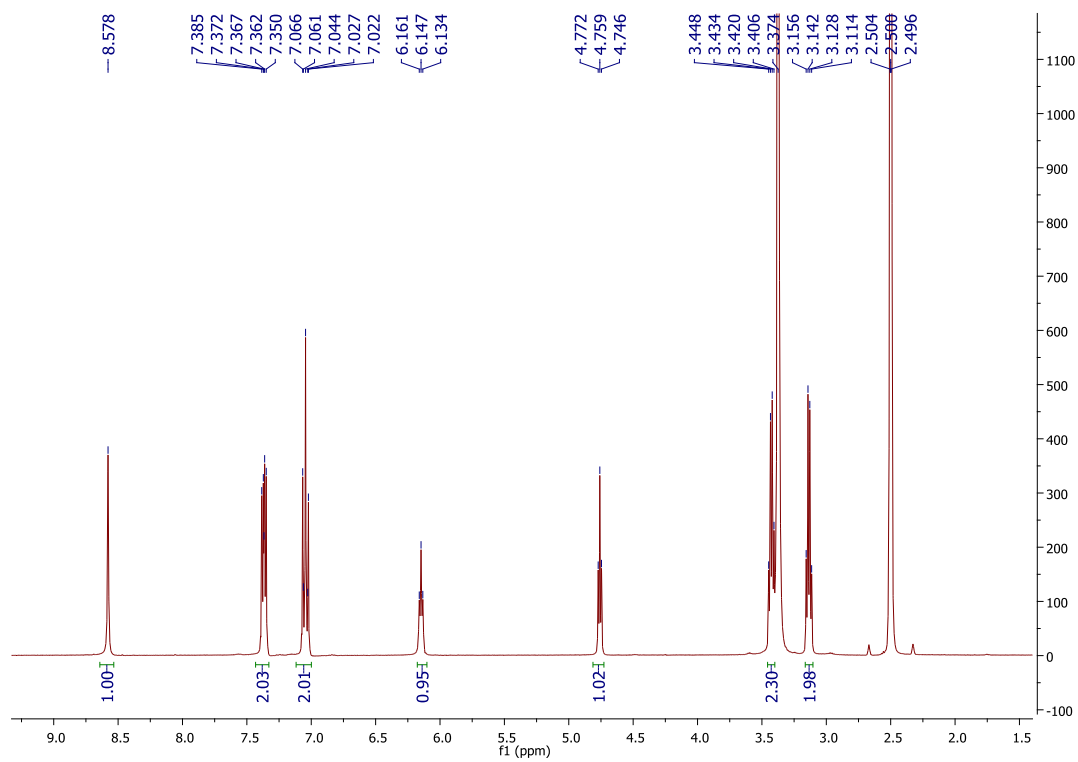


Figura A. 94 Espectro ^1H NMR do composto **52a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

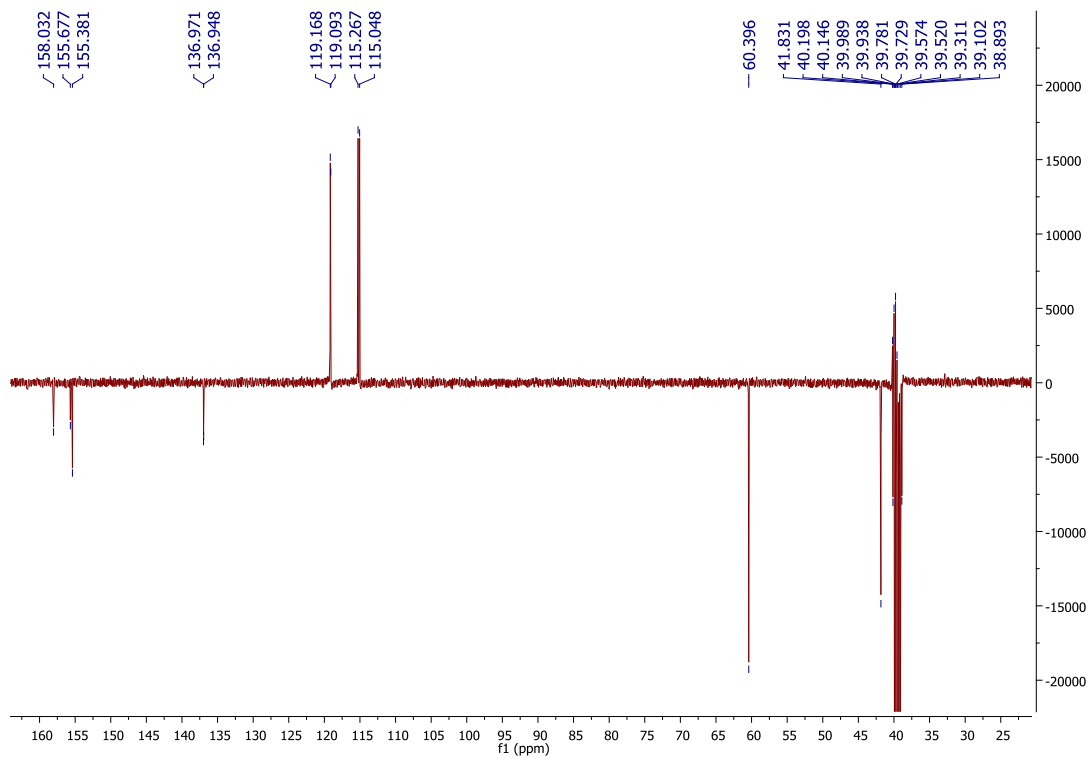


Figura A. 95 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **52a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

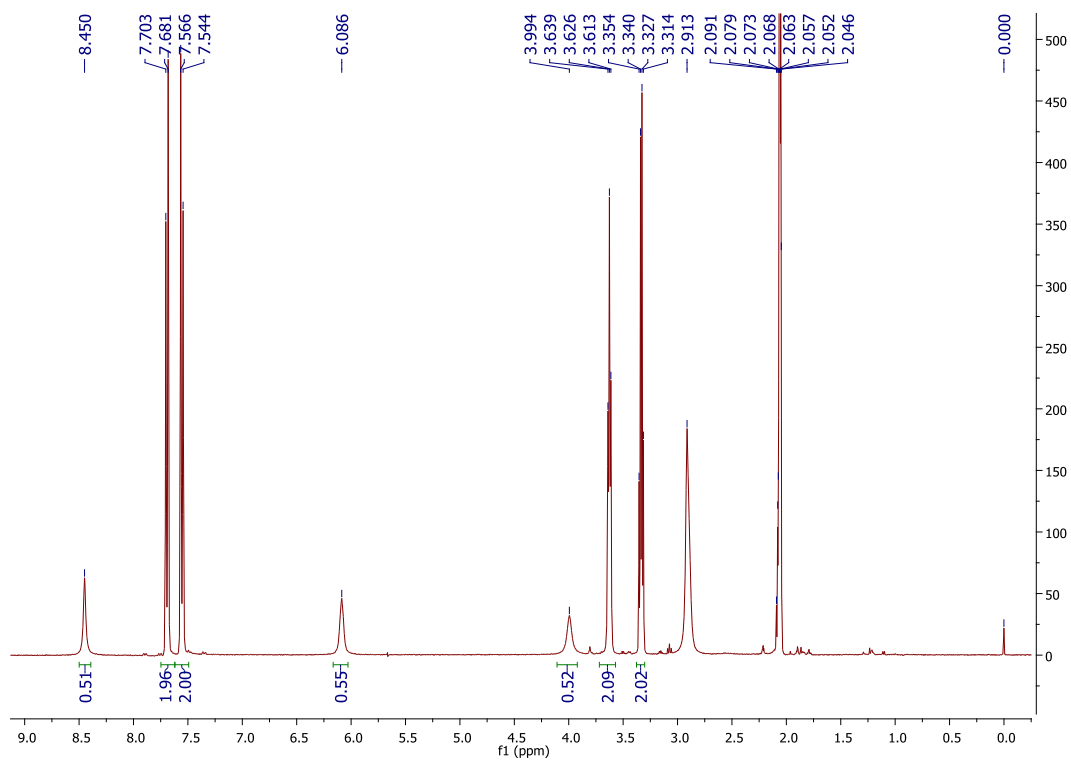


Figura A. 96 Espectro ^1H NMR do composto **52b**, em $\text{Acetona-}d_6$.

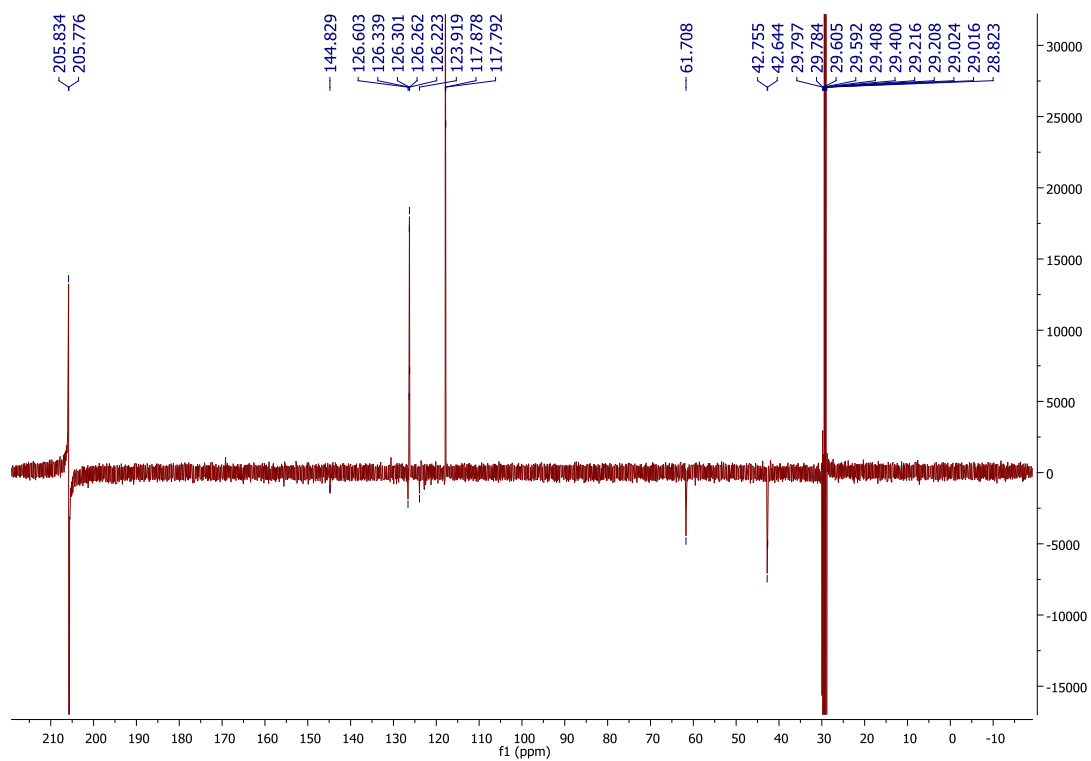


Figura A. 97 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **52b**, em Acetona- d_6 .

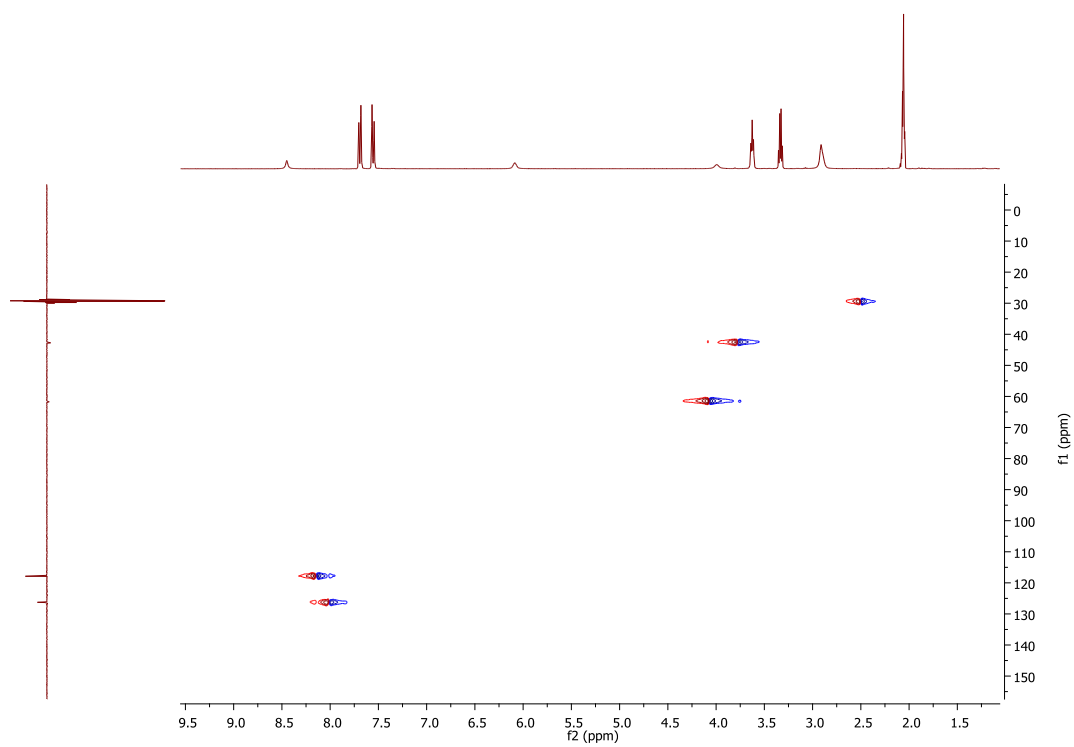


Figura A. 98 Espectro HSQC do composto **52b**, em Acetona- d_6 .

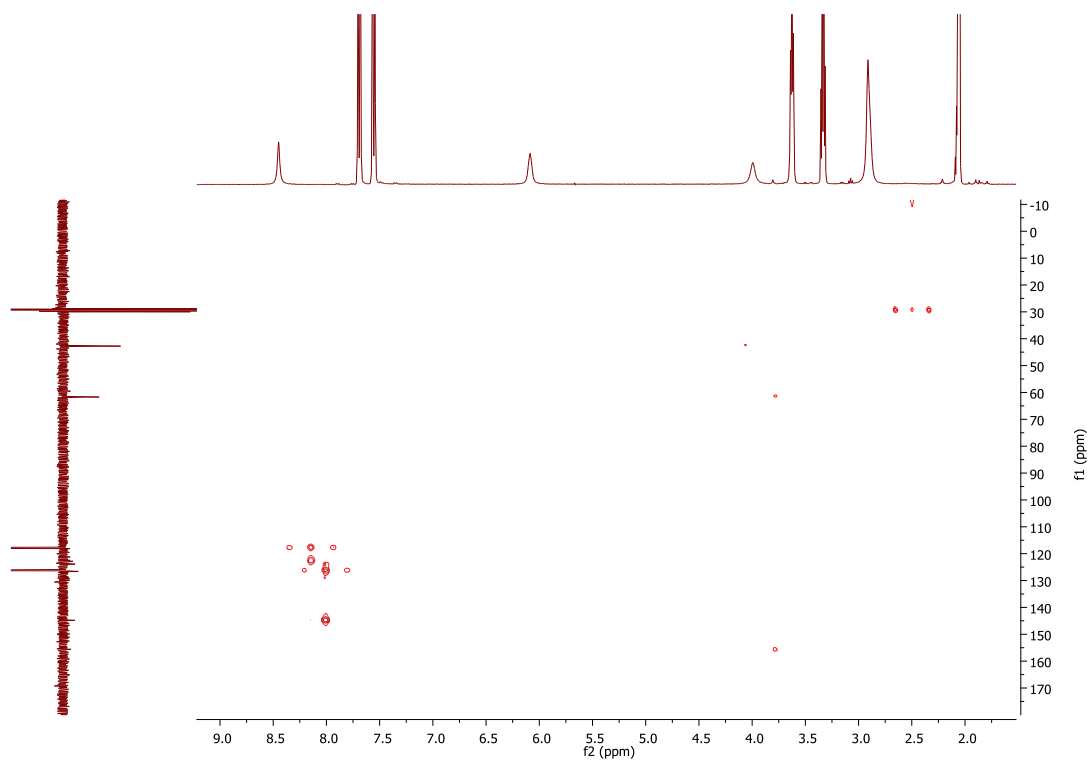


Figura A. 99 Espectro HMBC do composto **52b**, em Acetona- d_6 .

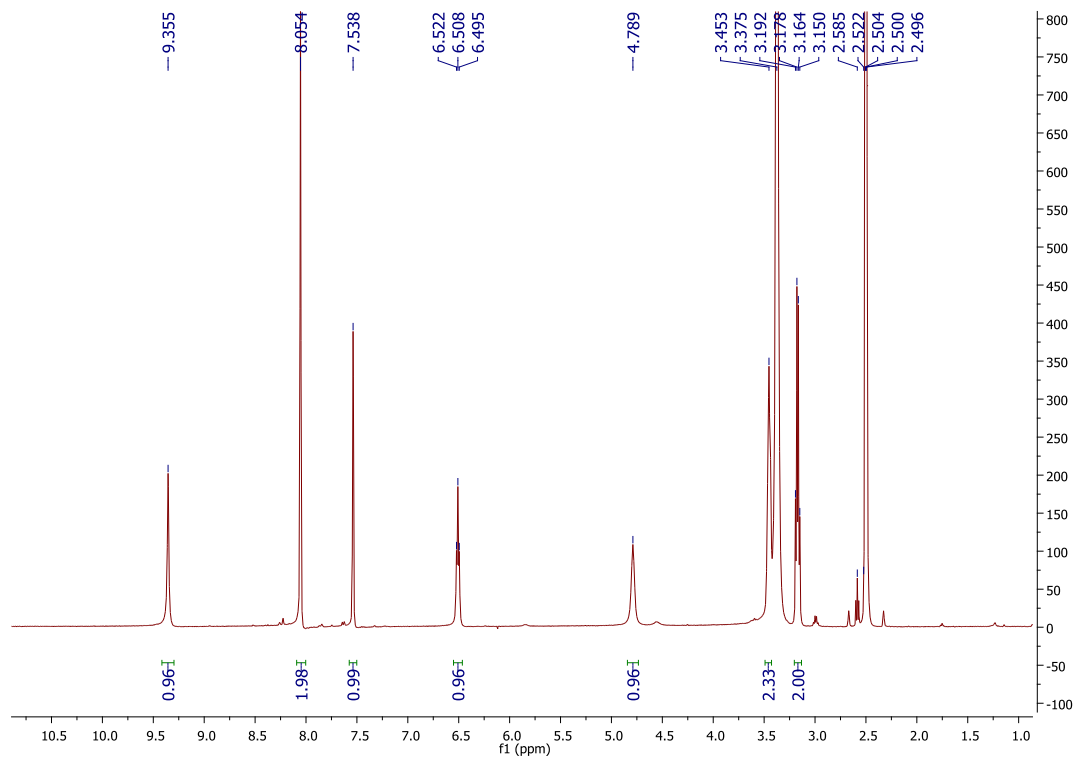


Figura A. 100 Espectro ^1H NMR do composto **52c**, em DMSO- d_6 .

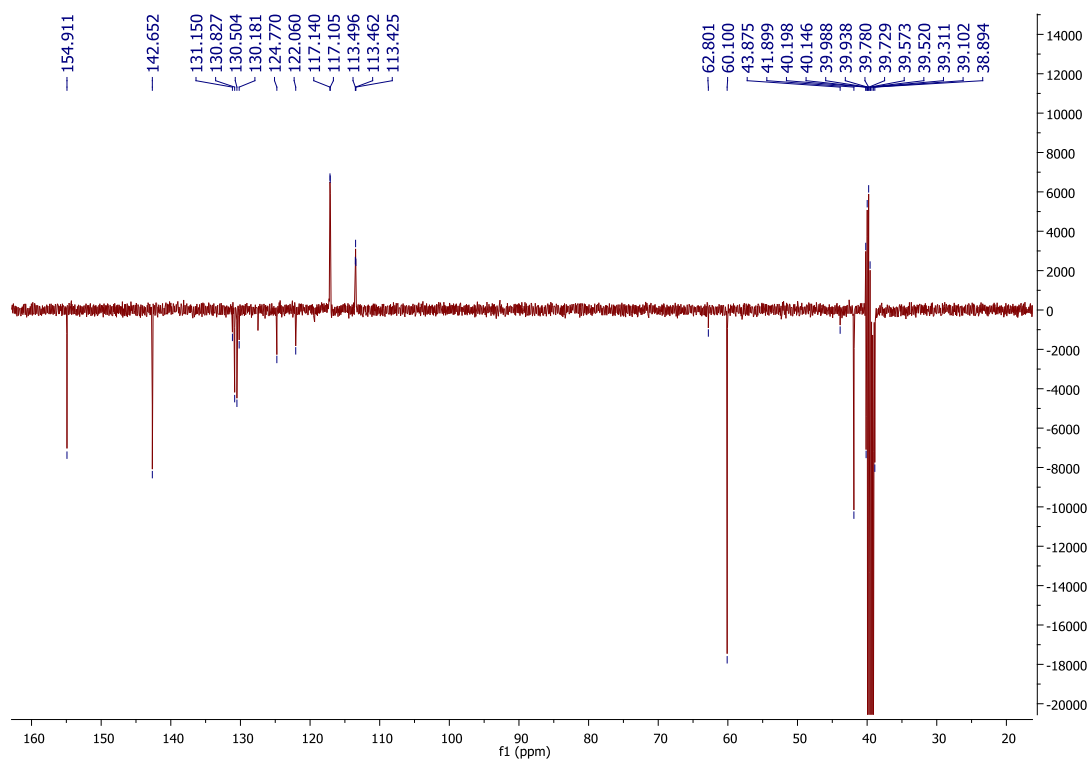


Figura A. 101 Espectro ^{13}C NMR do composto **52c**, em $\text{DMSO-}d_6$.

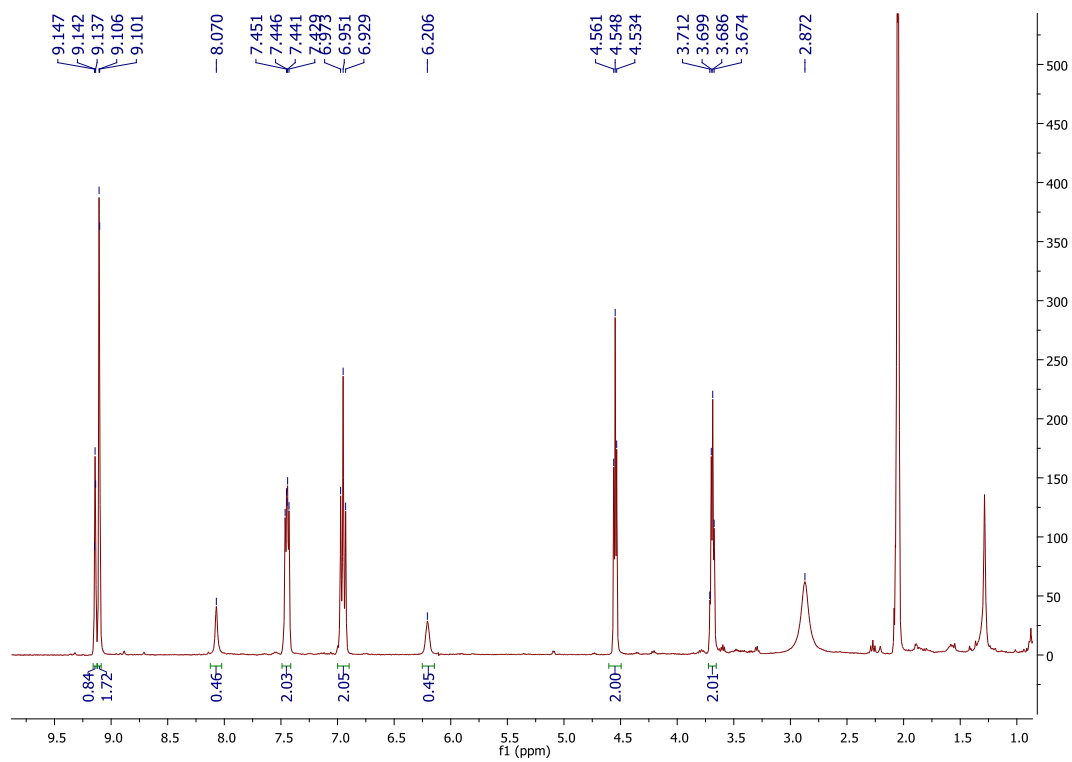


Figura A. 102 Espectro ^1H NMR do composto **53a**, em $\text{Acetona-}d_6$.

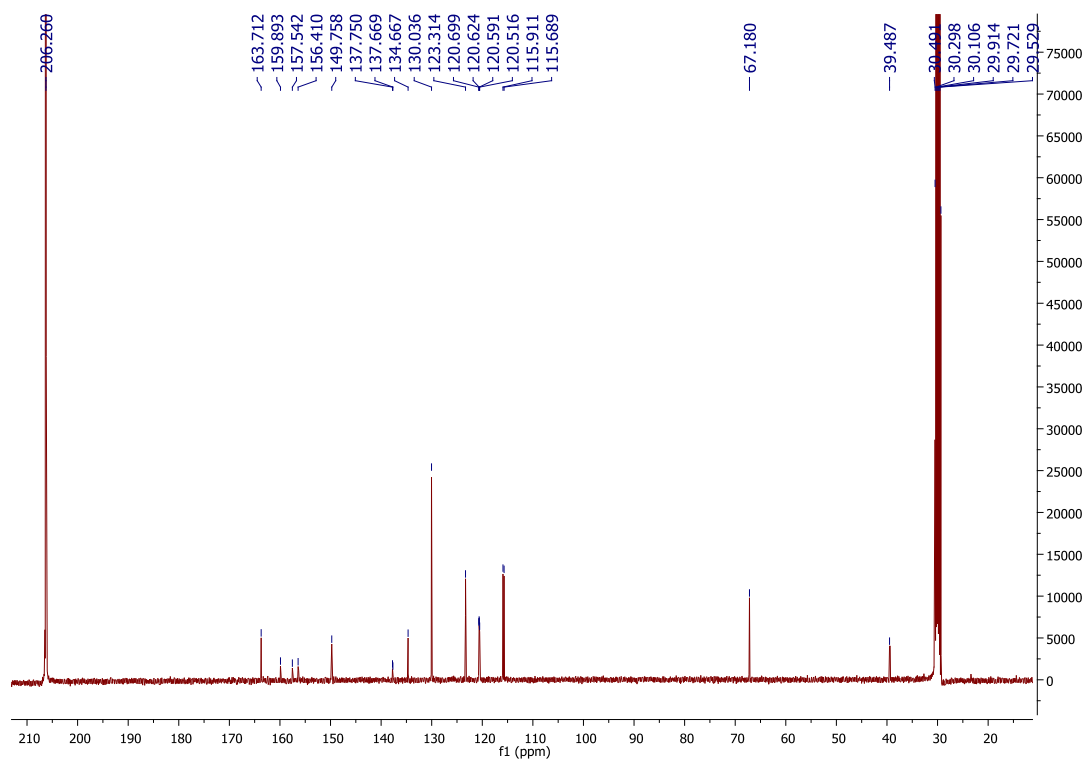


Figura A. 103 Espectro ^{13}C NMR do composto **53a**, em Acetona- d_6 .

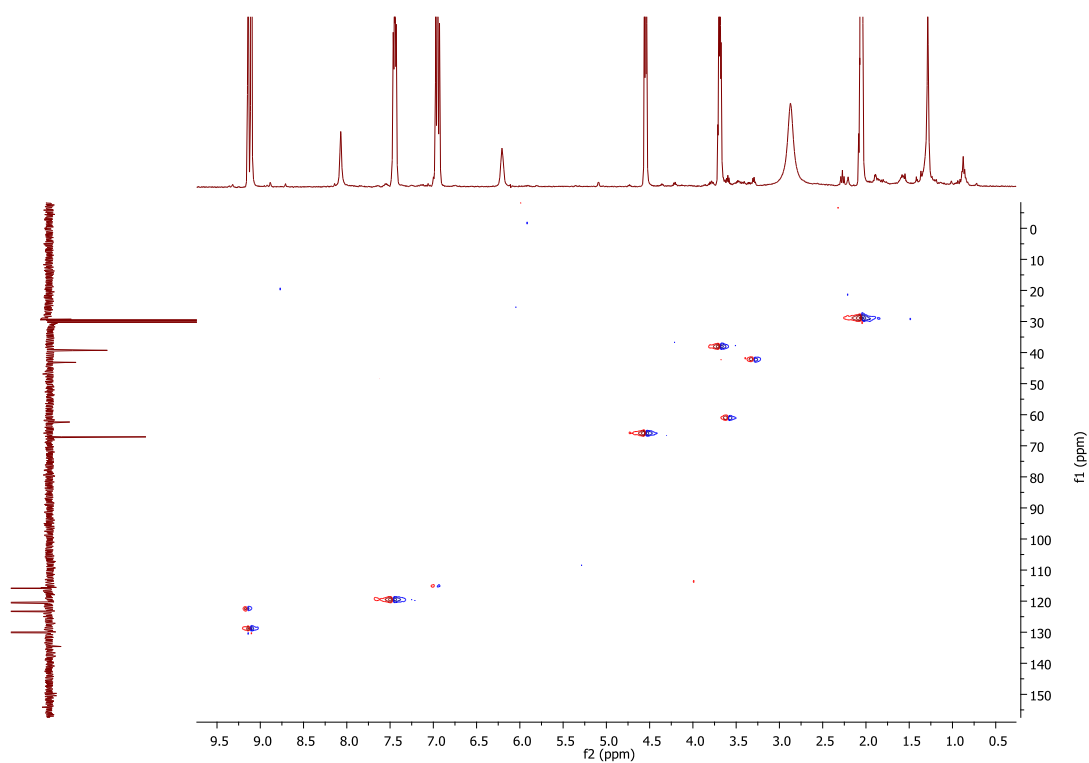


Figura A. 104 Espectro HSQC do composto **53a**, em Acetona- d_6 .

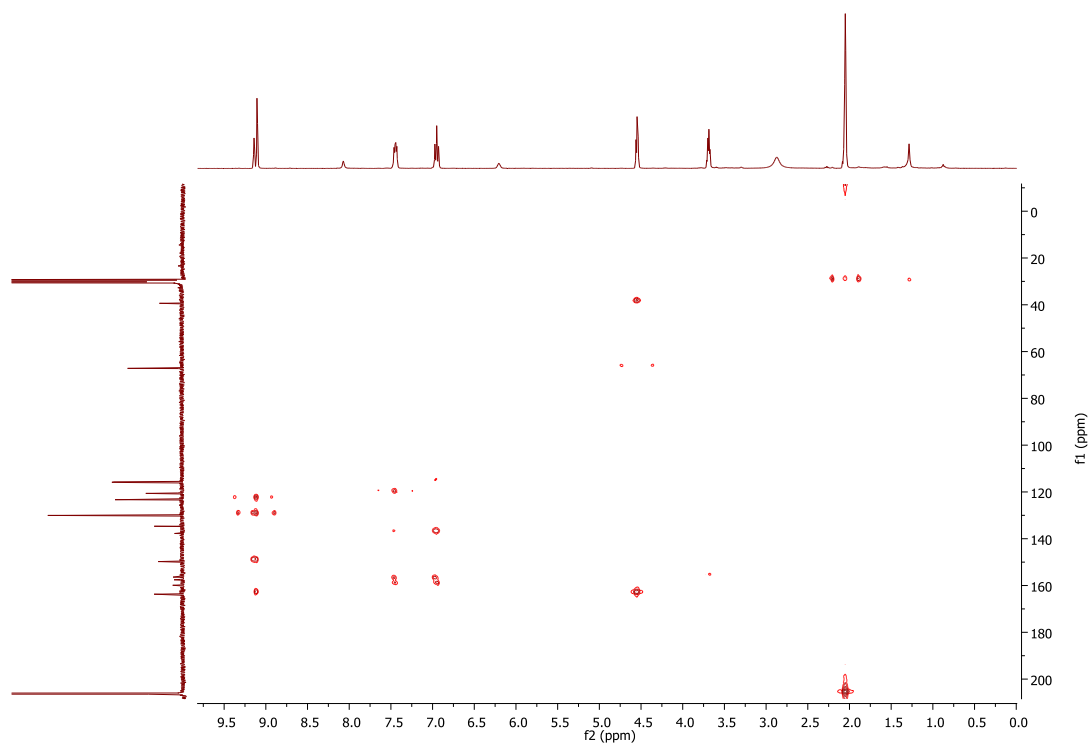


Figura A. 105 Espectro HMBC do composto **53a**, em Acetona- d_6 .

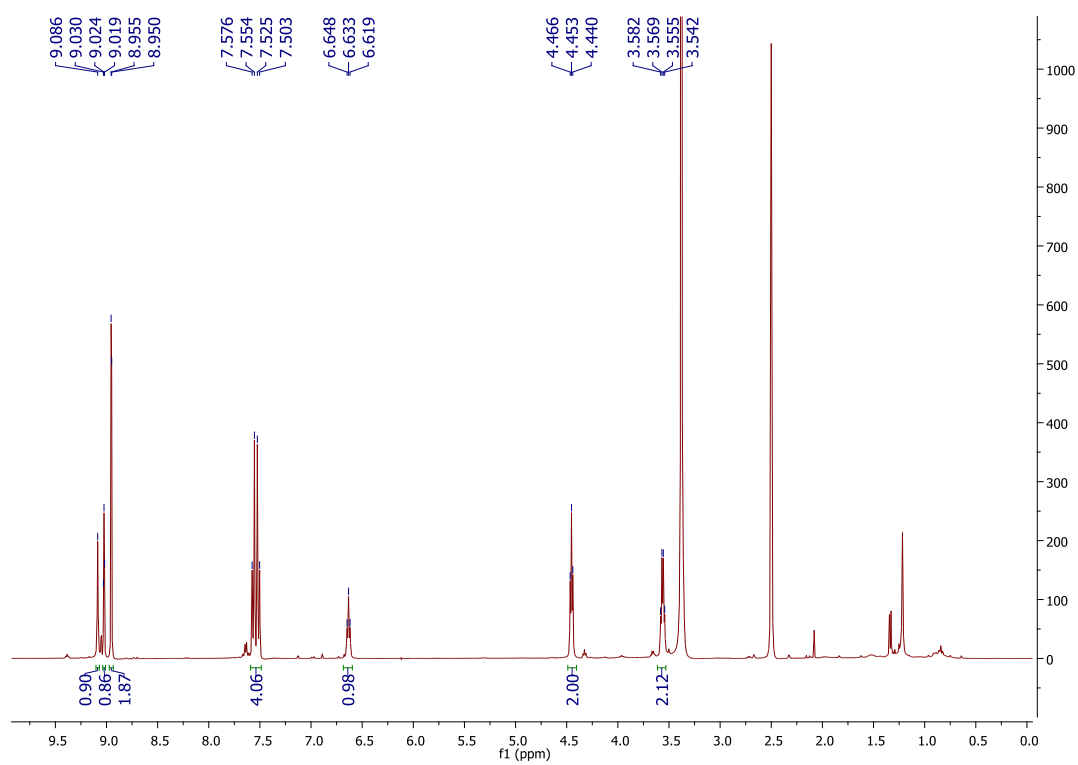


Figura A. 106 Espectro ^1H NMR do composto **53b**, em DMSO- d_6 .

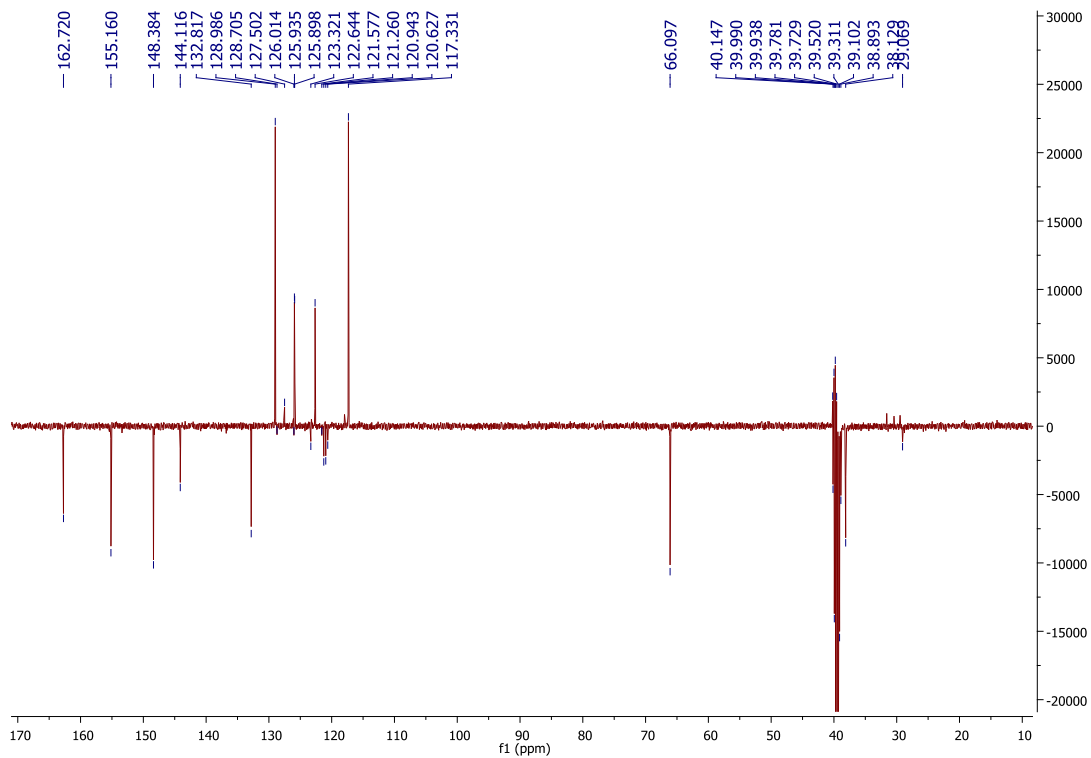


Figura A. 107 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **53b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

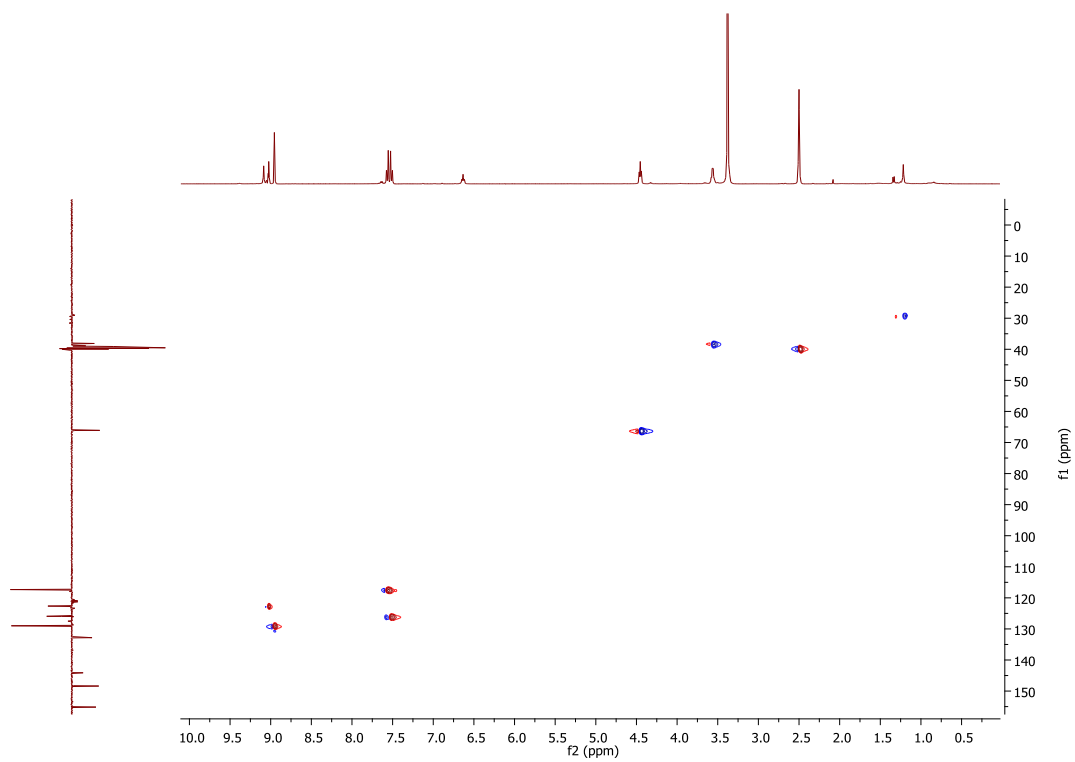


Figura A. 108 Espectro HSQC do composto **53b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

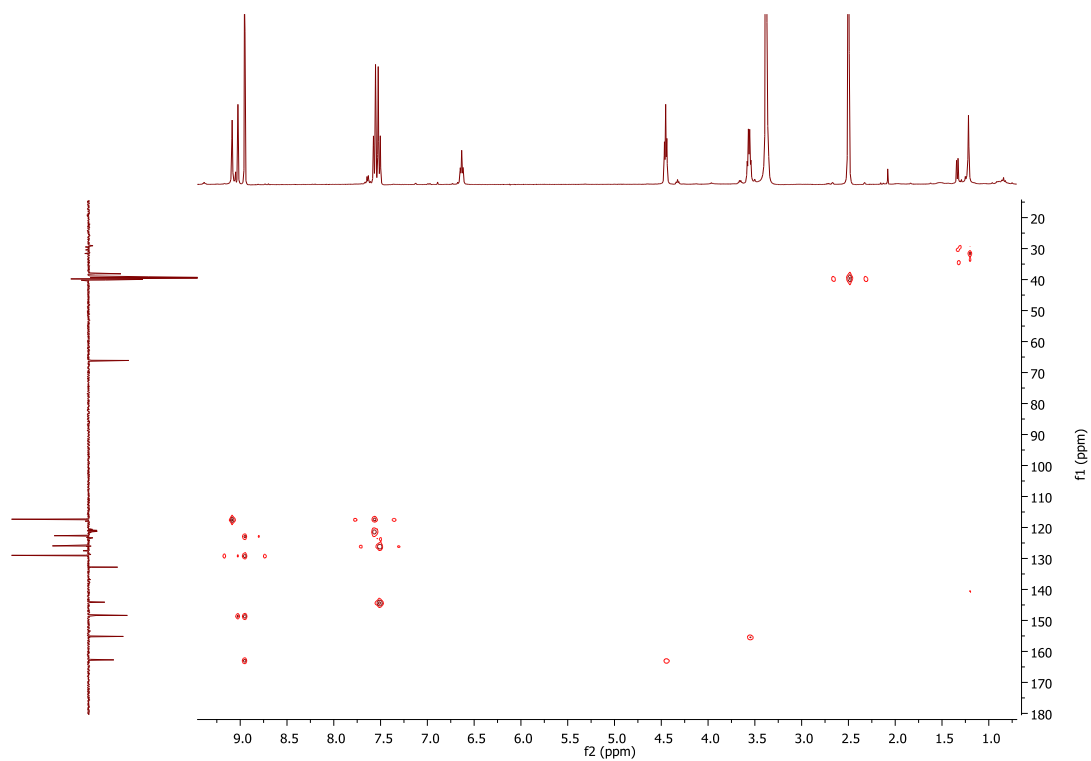


Figura A. 109 Espectro HMBC do composto **53b**, em DMSO- d_6 .

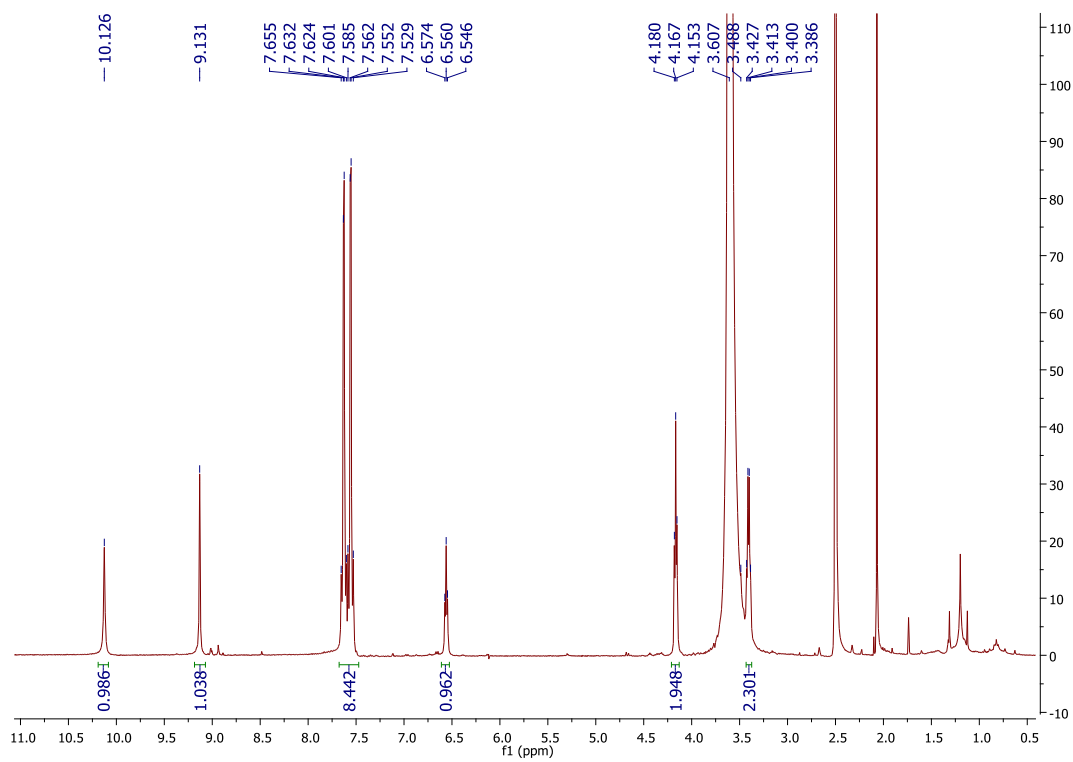


Figura A. 110 Espectro ^1H NMR do composto secundário obtido na Tentativa 3 da síntese **53b**, em DMSO- d_6 .

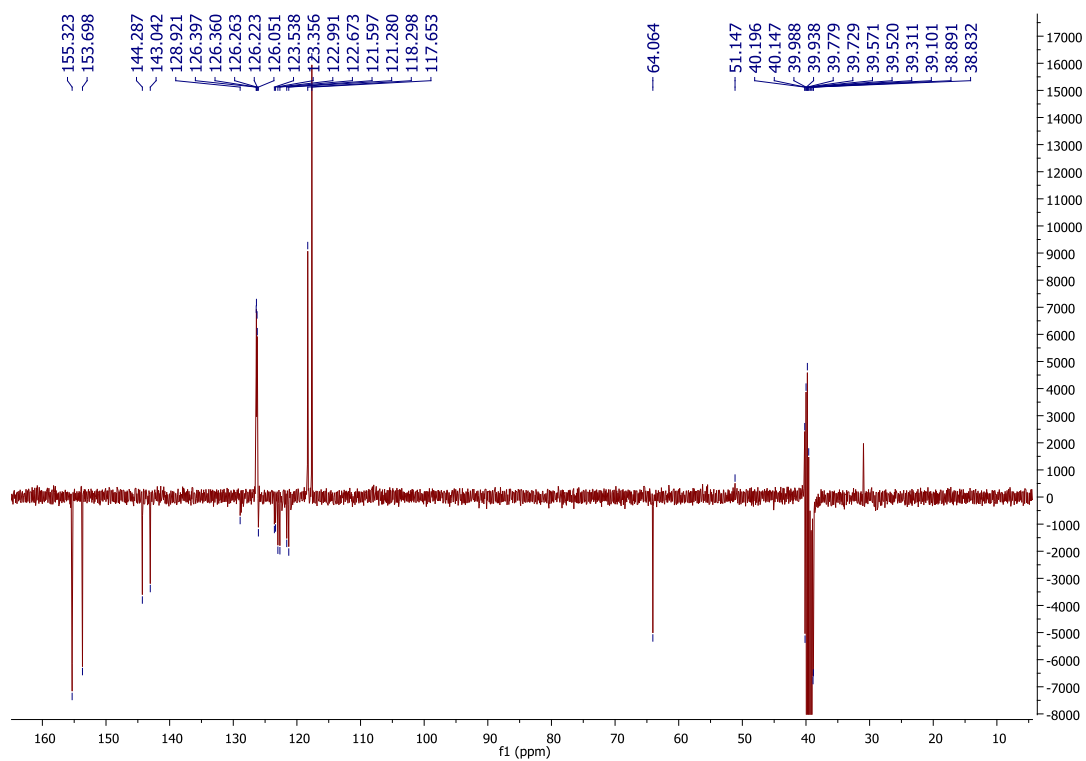


Figura A. 111 Espectro ^{13}C APT NMR do composto secundário obtido na Tentativa 3 da síntese **53b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

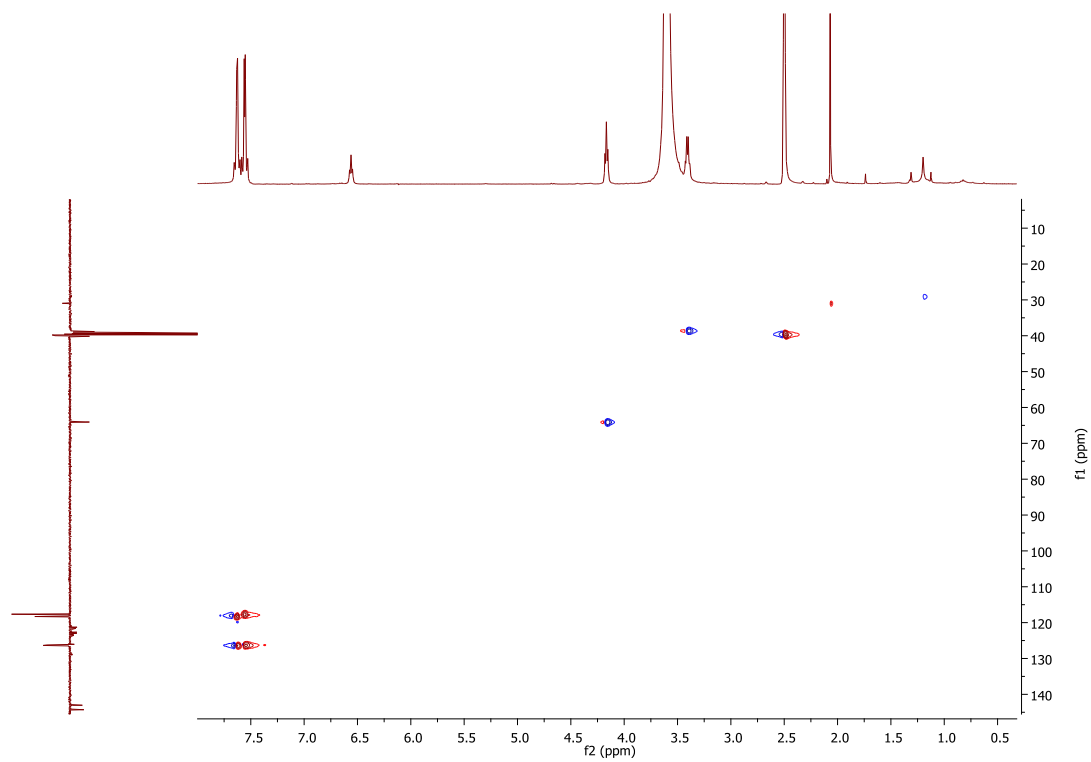


Figura A. 112 Espectro HSQC do composto secundário obtido na Tentativa 3 da síntese **53b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

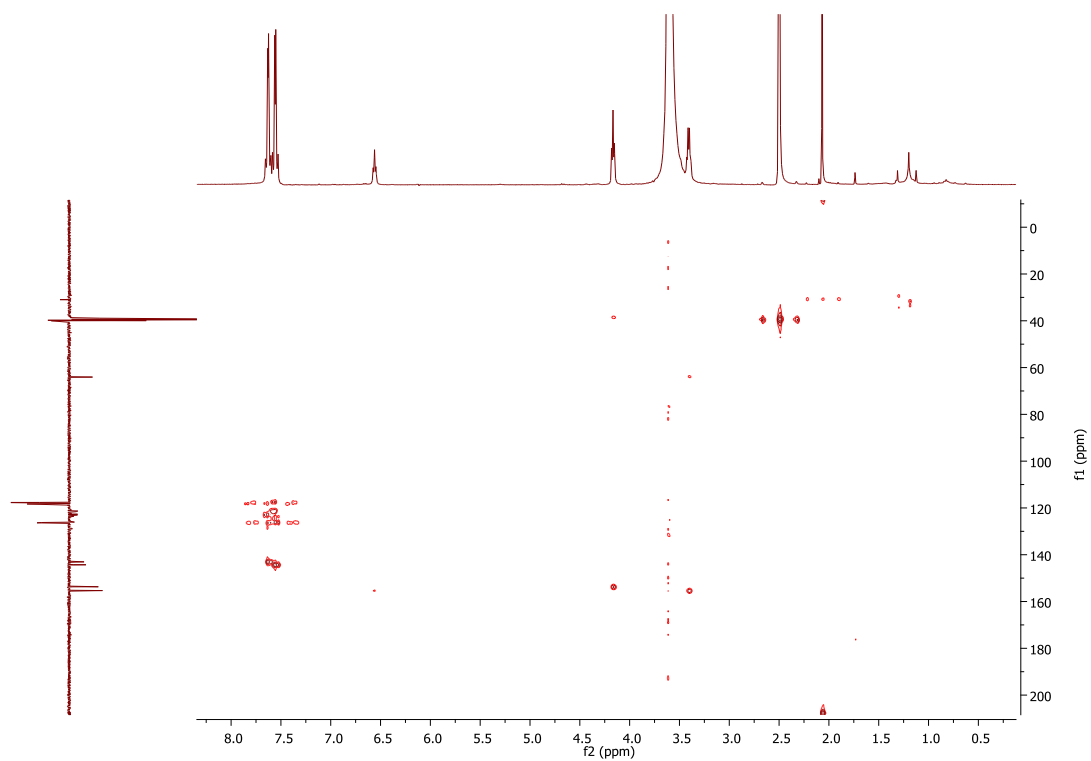


Figura A. 113 Espectro HMBC do composto secundário obtido na Tentativa 3 da síntese **53b**, em DMSO- d_6 .

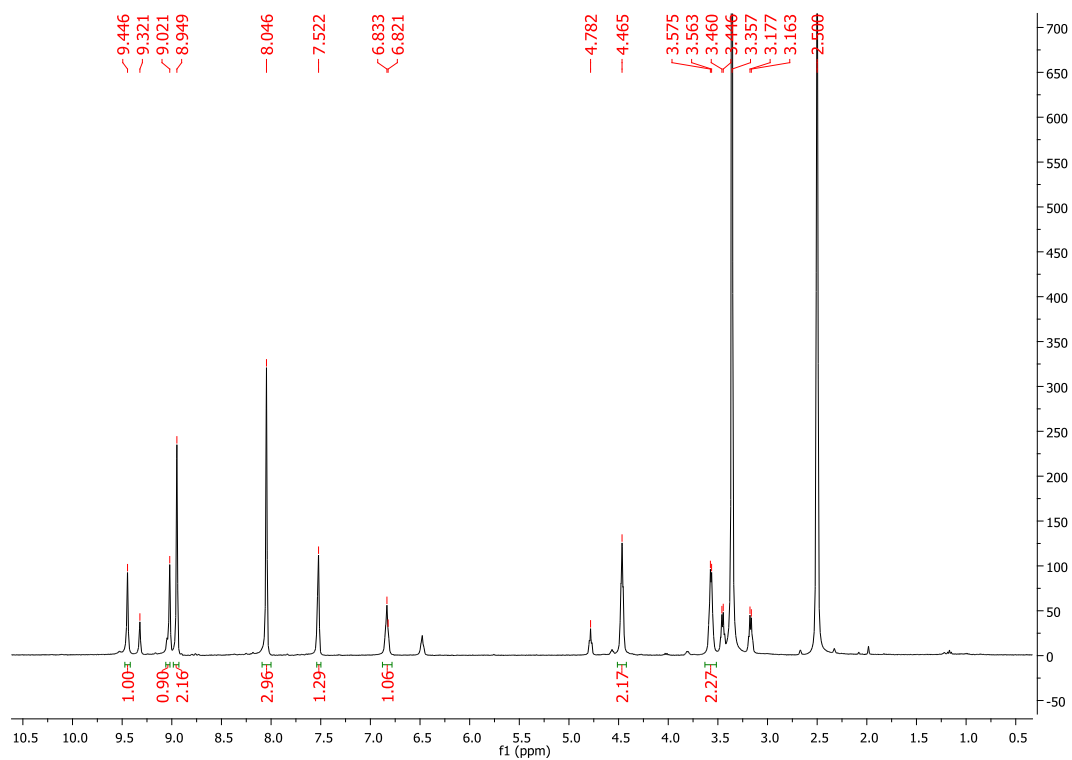


Figura A. 114 Espectro 1H RMN do composto **53c**, em DMSO- d_6 .

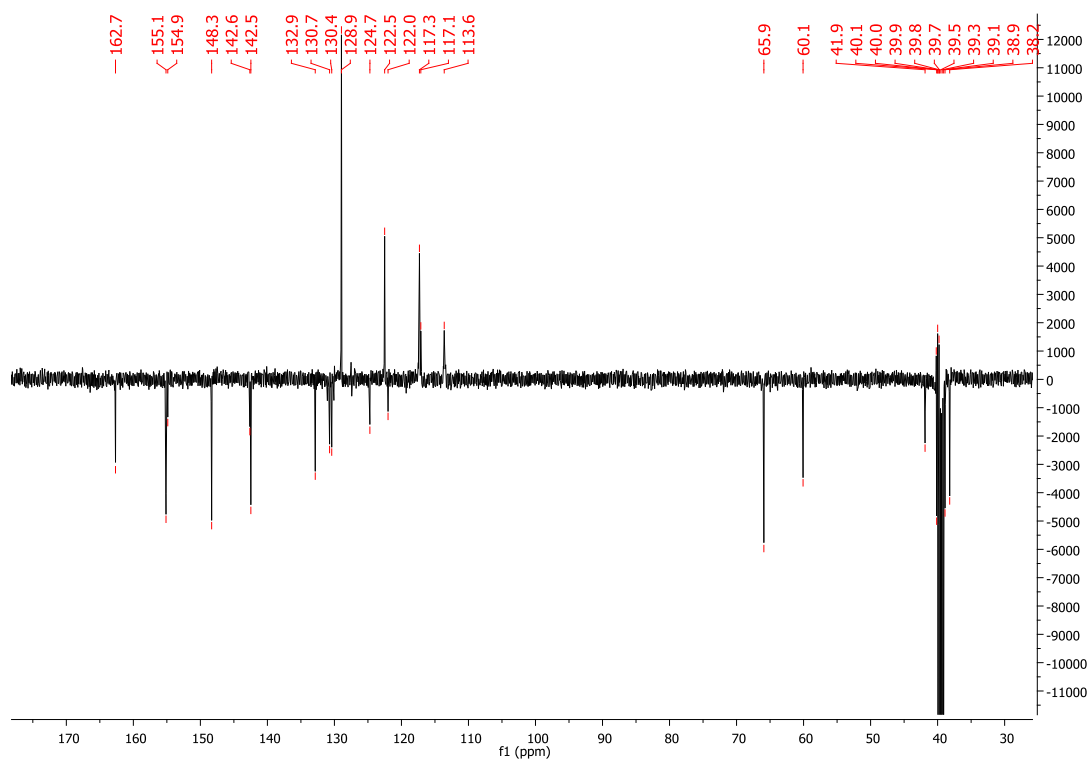


Figura A. 115 Espectro ^{13}C APT RMN do composto **53c**, em $\text{DMSO-}d_6$.

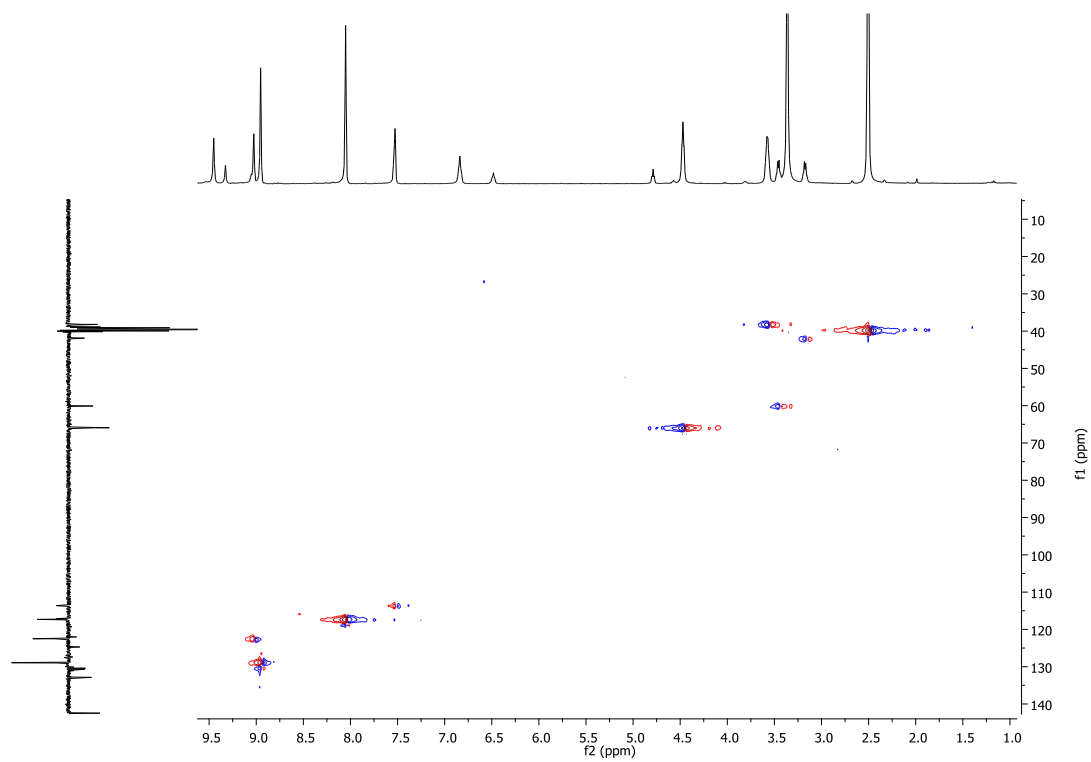


Figura A. 116 Espectro HSQC do composto **53c**, em $\text{DMSO-}d_6$.

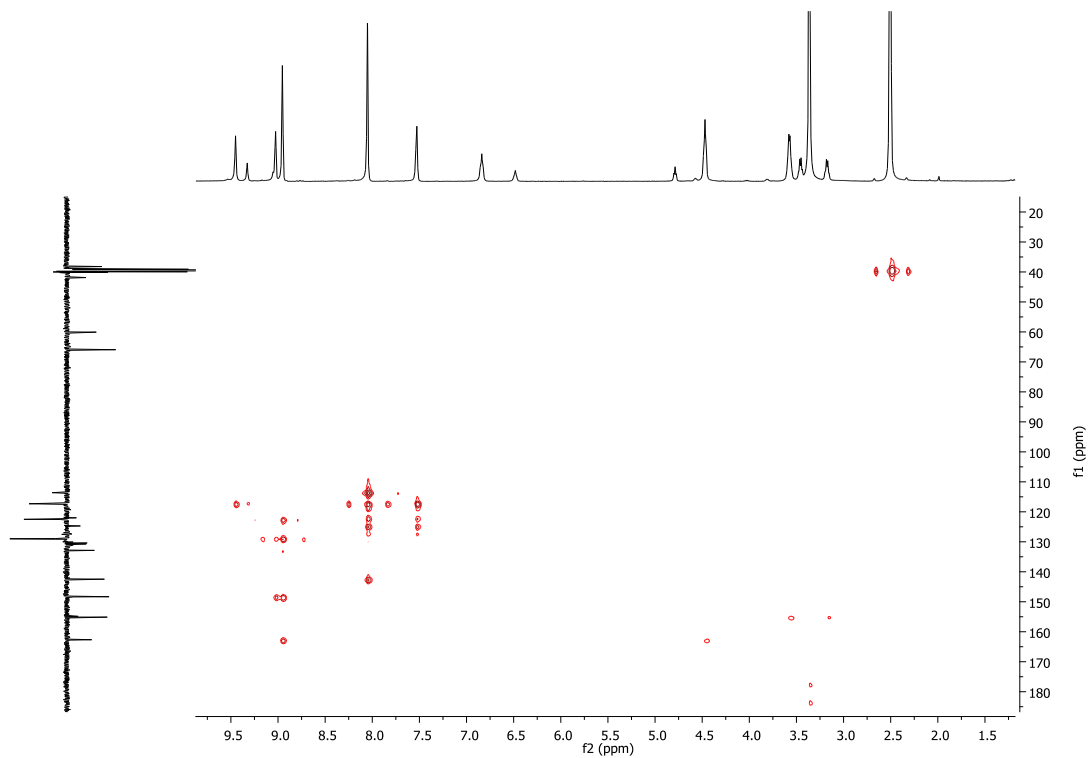


Figura A. 117 Espectro HMBC do composto **53c**, em DMSO-*d*₆.

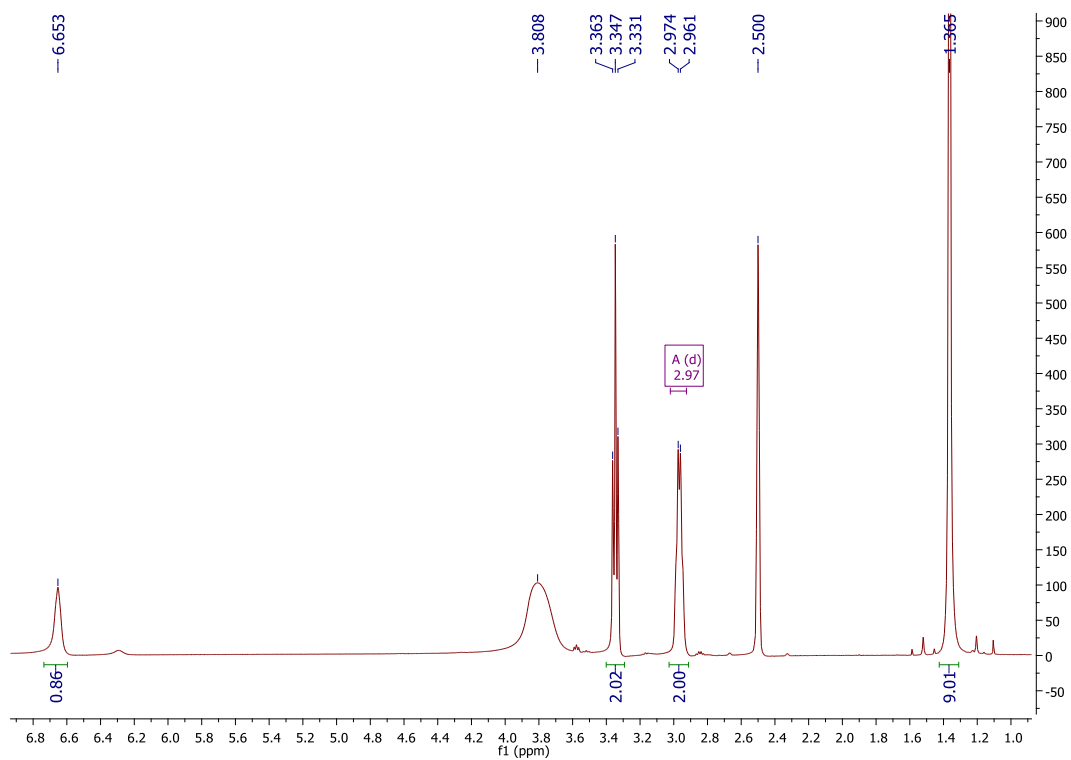


Figura A. 118 Espectro ¹H NMR do composto **54**, em DMSO-*d*₆.

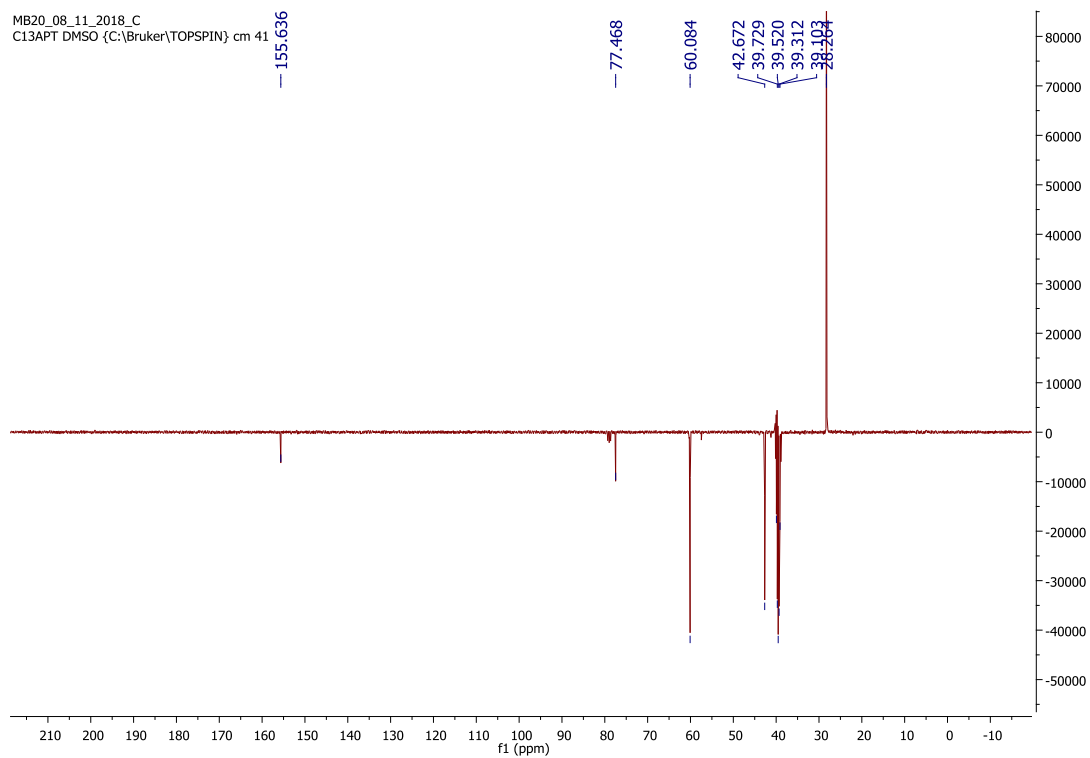


Figura A. 119 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **54**, em $\text{DMSO-}d_6$.

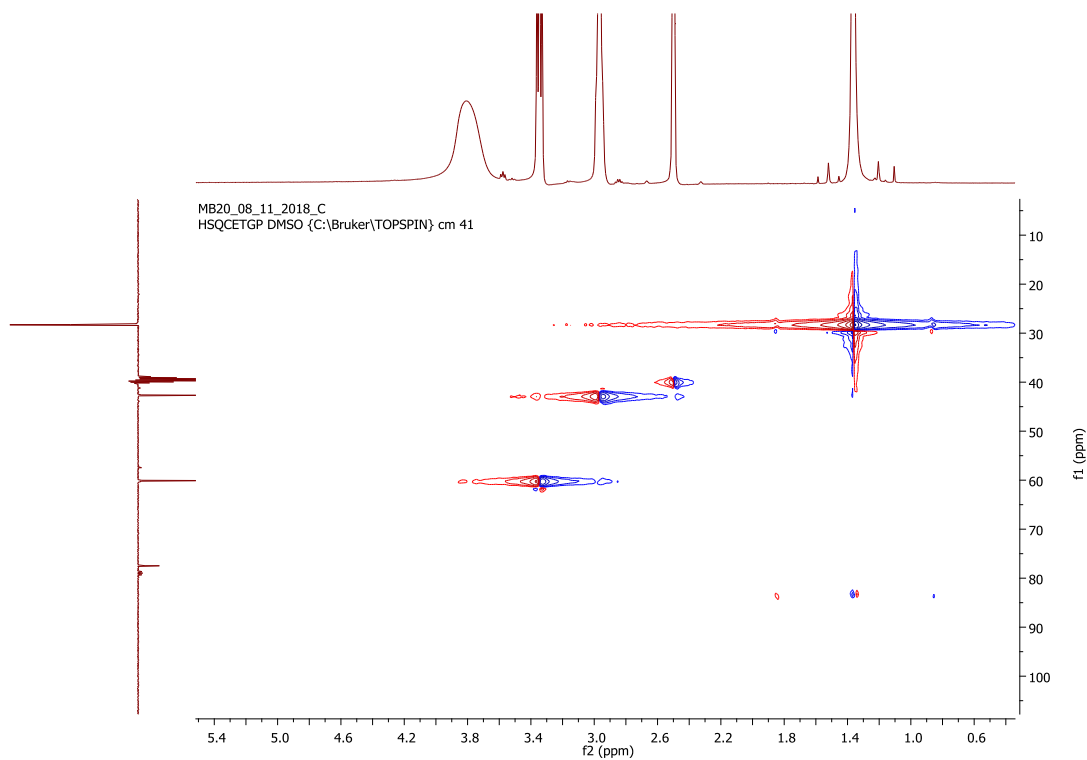


Figura A. 120 Espectro HSQC do composto **54**, em $\text{DMSO-}d_6$.

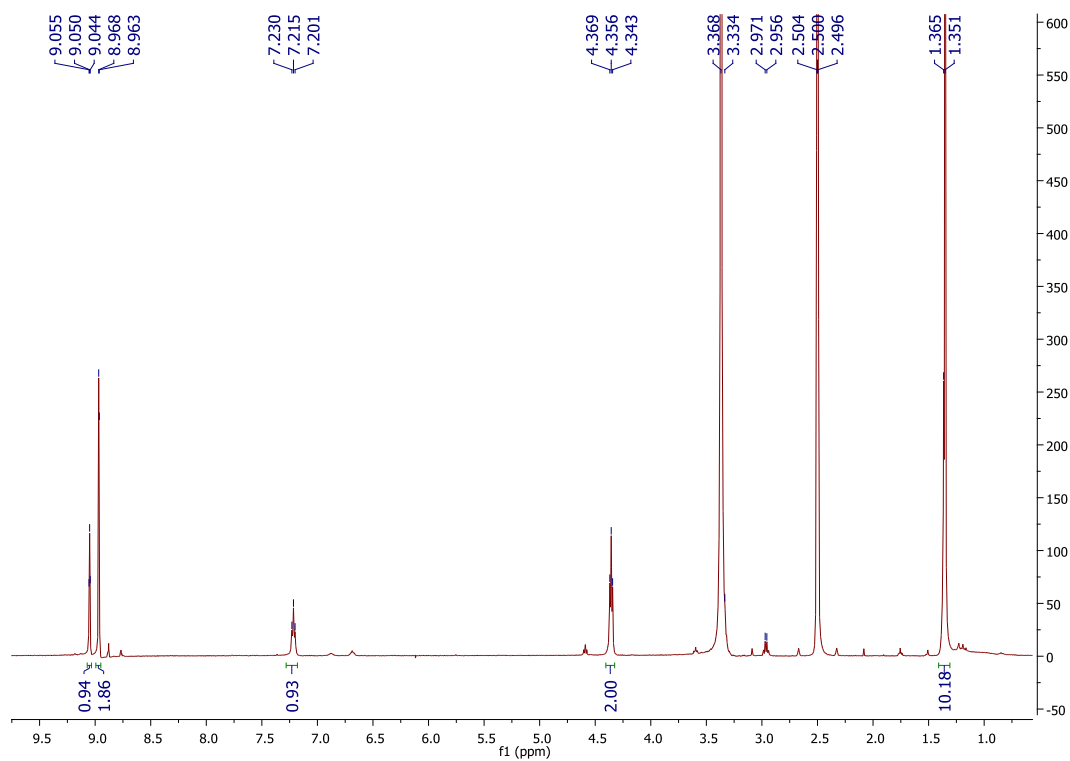


Figura A. 121 Espectro ^1H NMR do composto **55**, em $\text{DMSO-}d_6$.

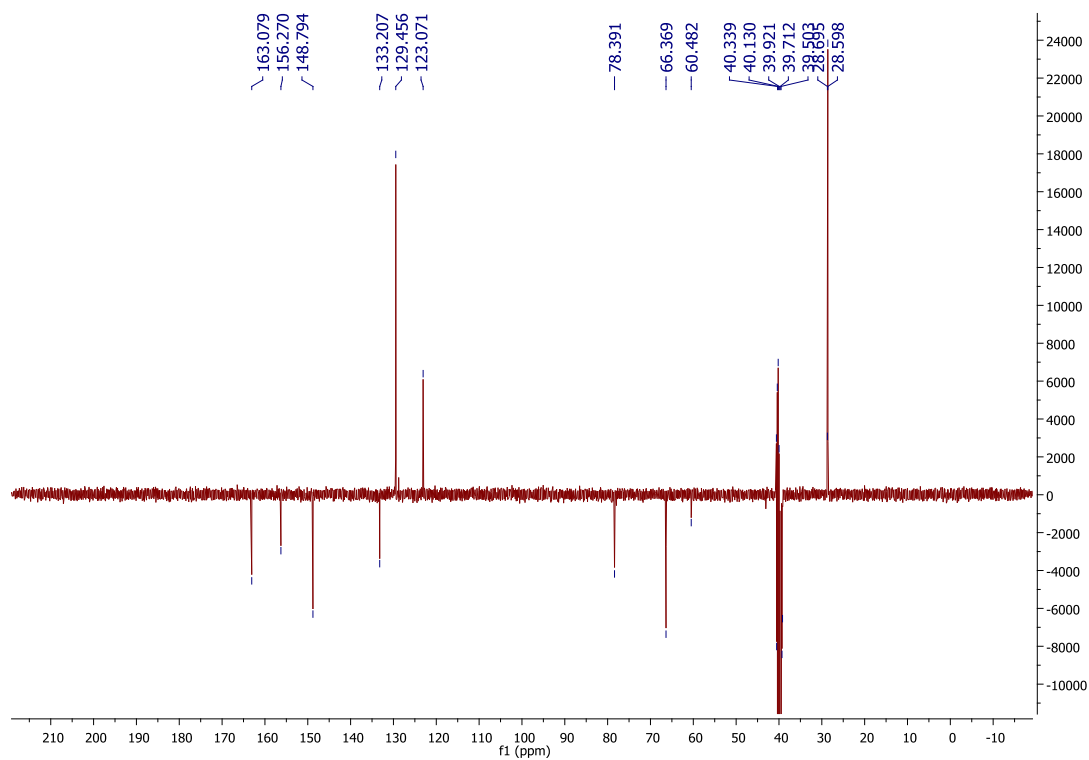


Figura A. 122 Espectro ^{13}C APT NMR do composto **55**, em $\text{DMSO-}d_6$.

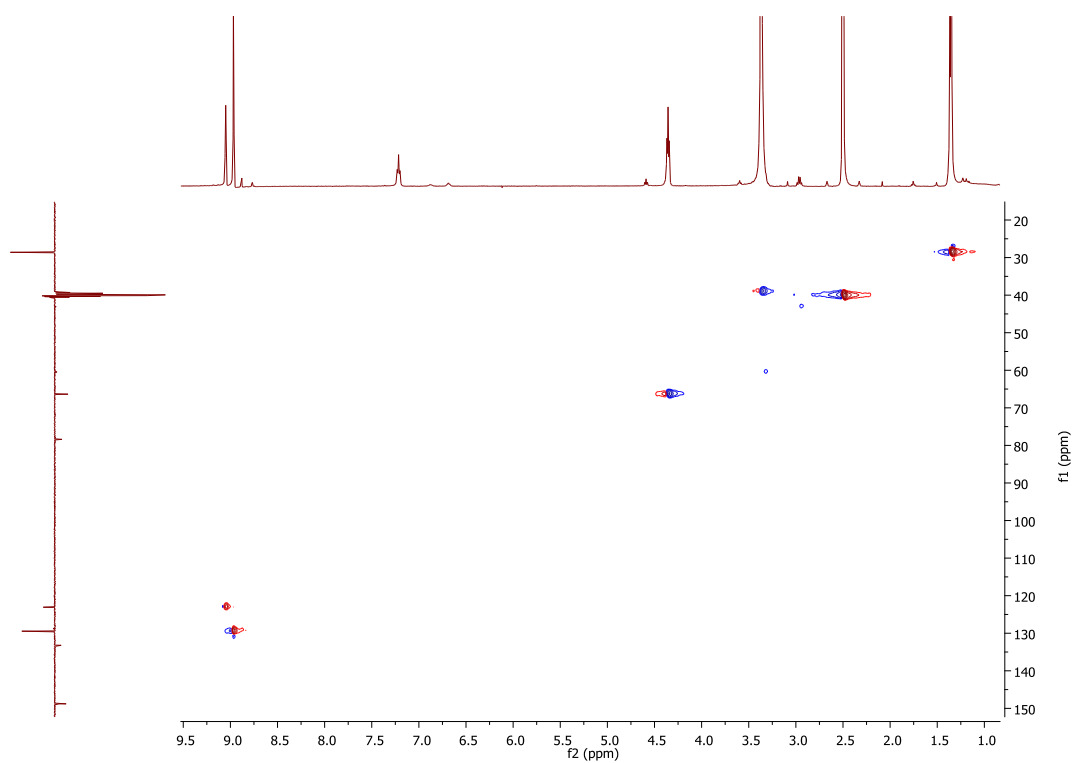


Figura A. 123 Espectro HSQC do composto **55**, em DMSO-*d*₆.

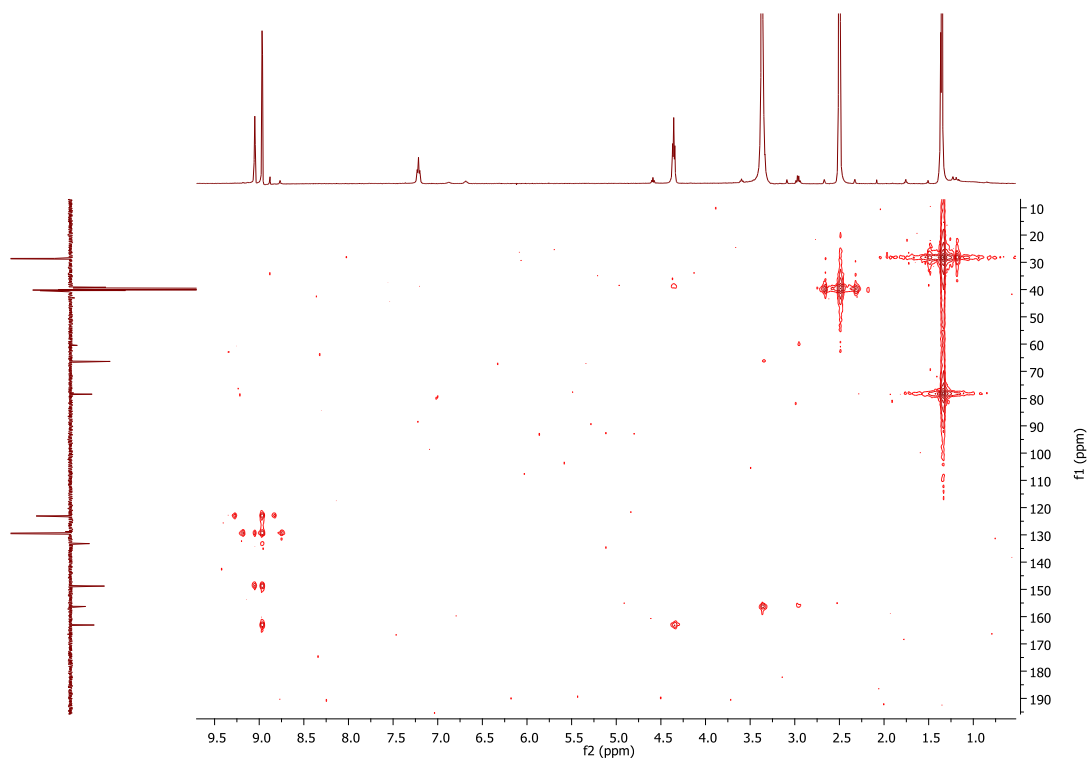


Figura A. 124 Espectro HMBC do composto **55**, em DMSO-*d*₆.

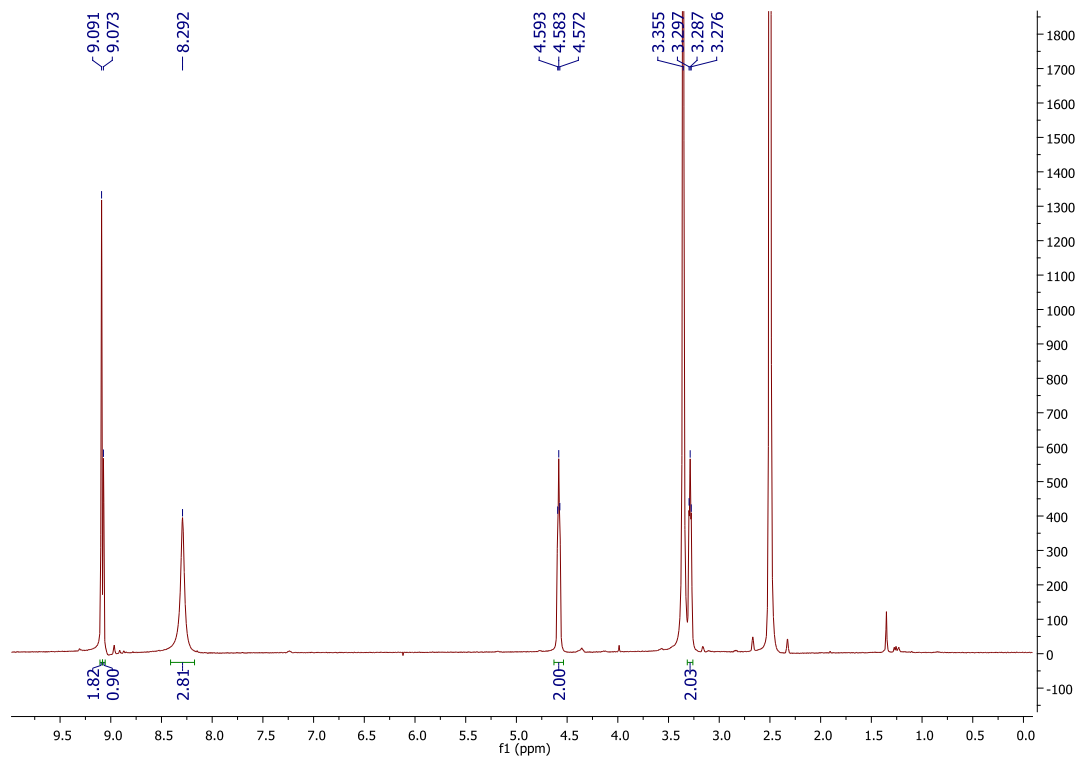


Figura A. 125 Espectro ^1H NMR do composto **61**, em $\text{DMSO-}d_6$.

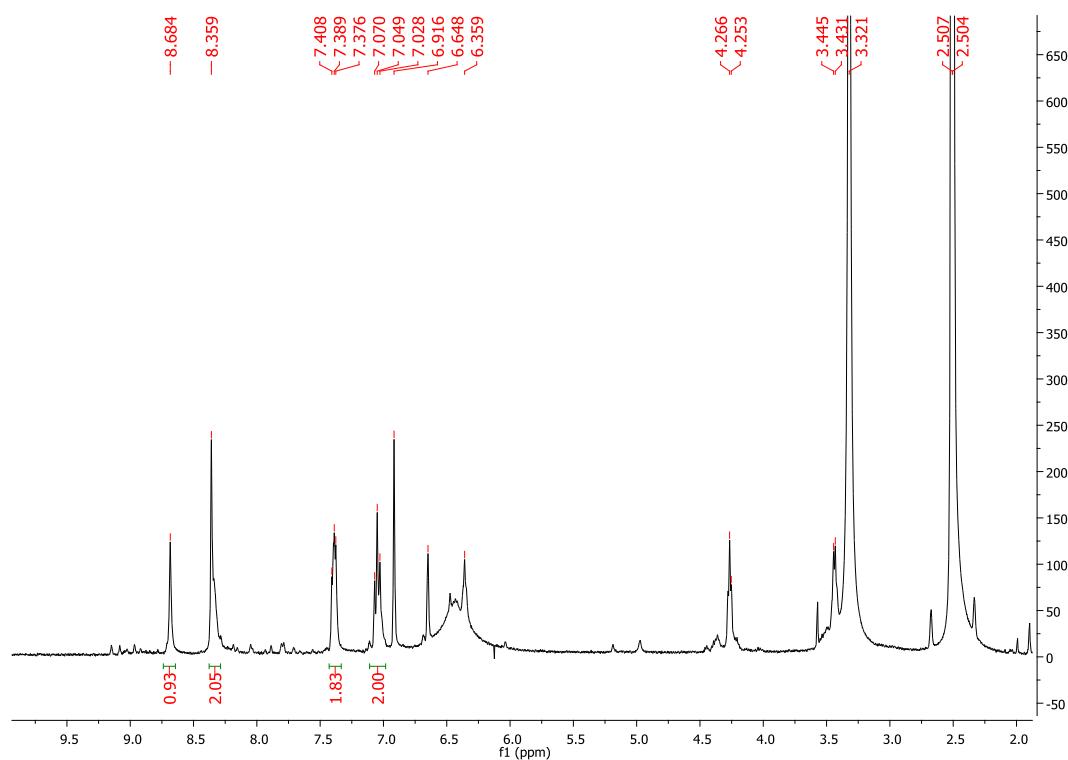


Figura A. 126 Espectro ^1H NMR do sólido obtido na tentativa de síntese de **56a**, por redução com recurso a pó de zinco, em $\text{DMSO-}d_6$.

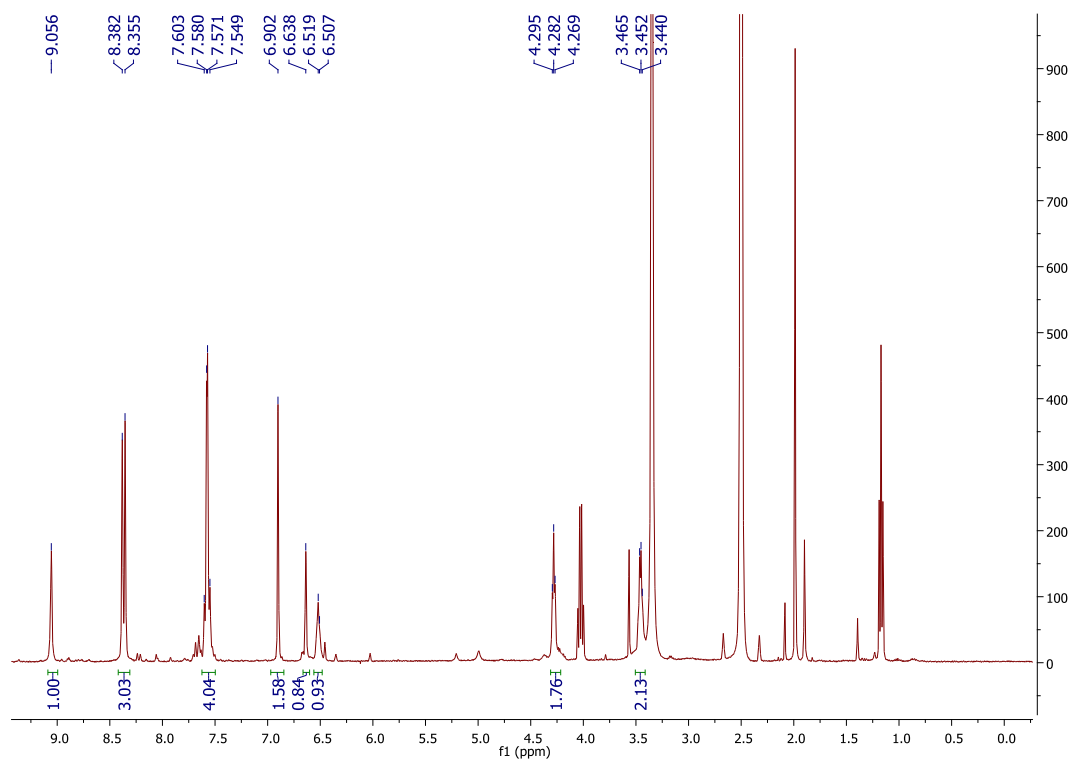


Figura A. 127 Espectro ^1H NMR do composto **56b**, obtido por redução com recurso a pó de zinco, em $\text{DMSO-}d_6$.

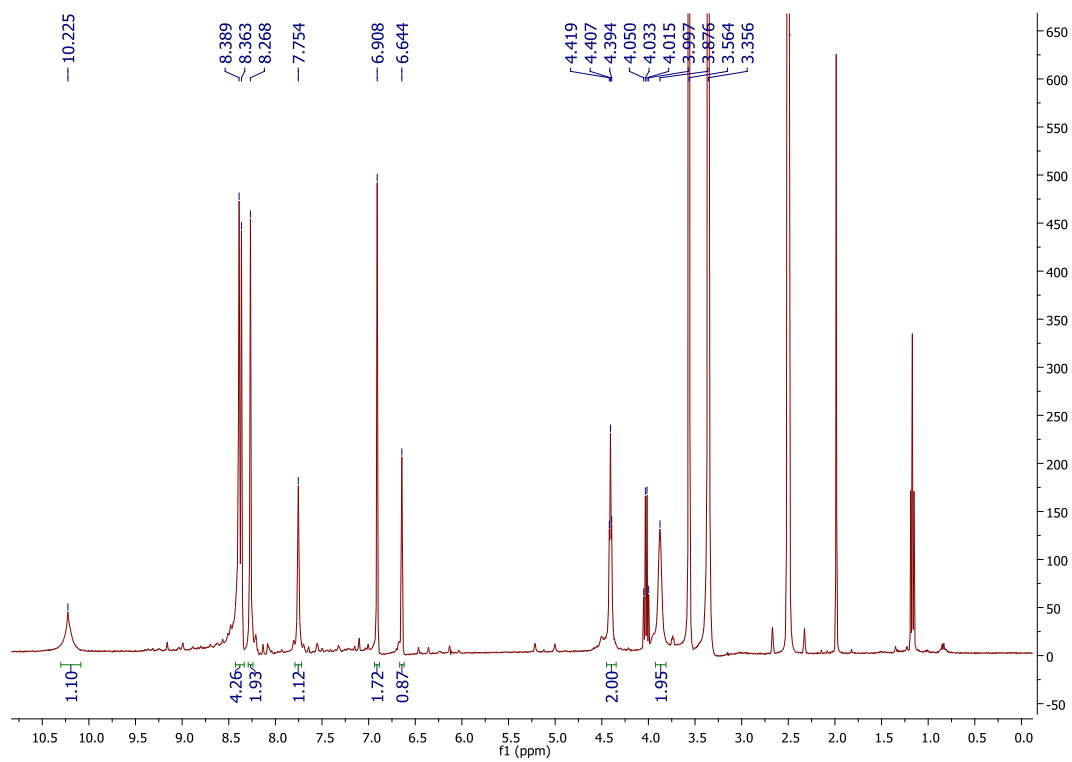


Figura A. 128 Espectro ^1H NMR do composto **56c**, obtido por redução com recurso a pó de zinco, em $\text{DMSO-}d_6$.

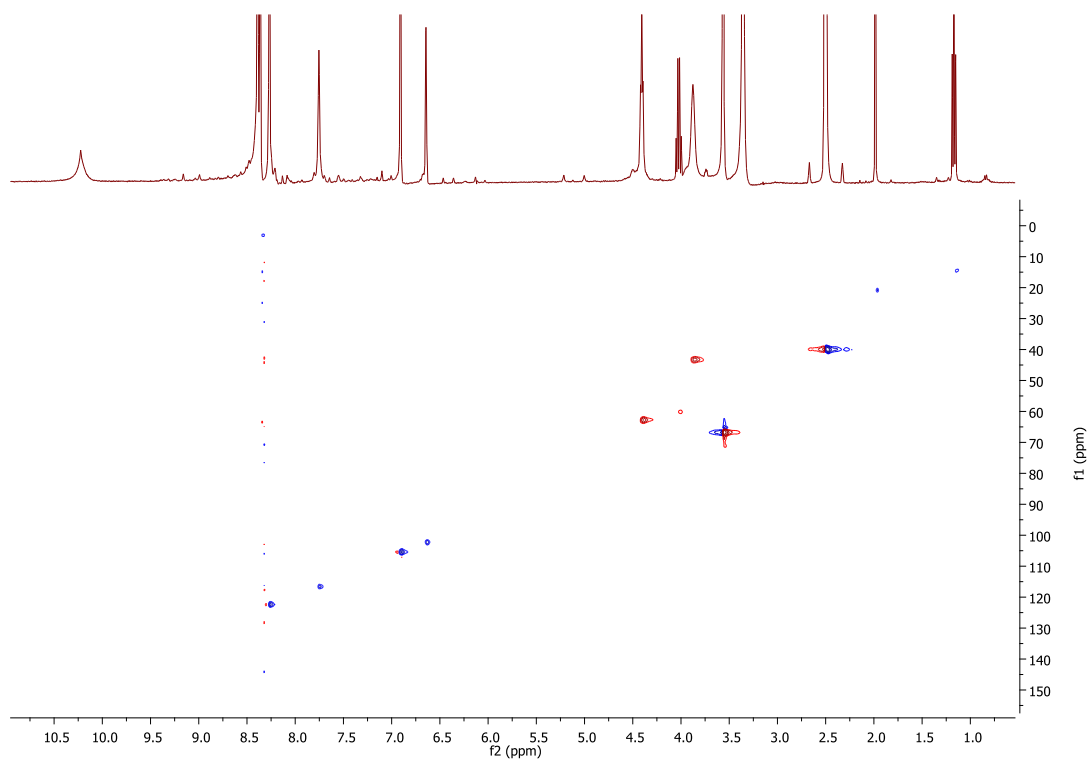


Figura A. 129 Espectro HSQC do composto **56c**, obtido por redução com recurso a pó de zinco, em DMSO- d_6 .

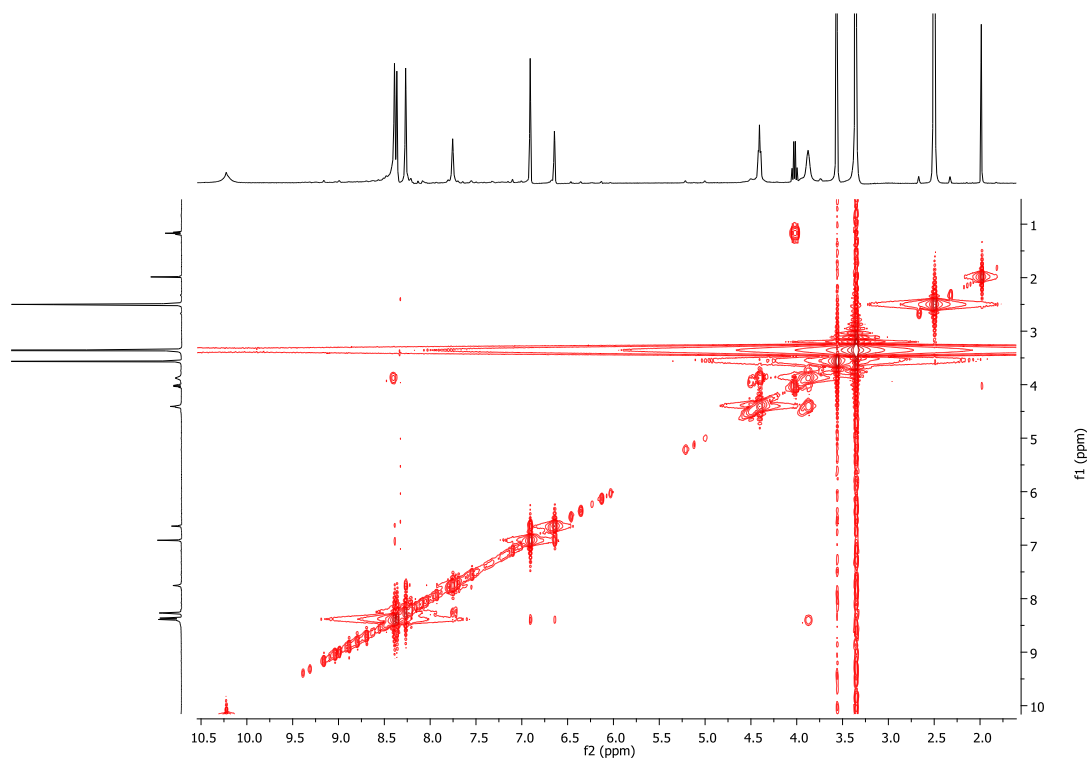


Figura A. 130 Espectro COSY do composto **56c**, obtido por redução com recurso a pó de zinco, em DMSO- d_6 .

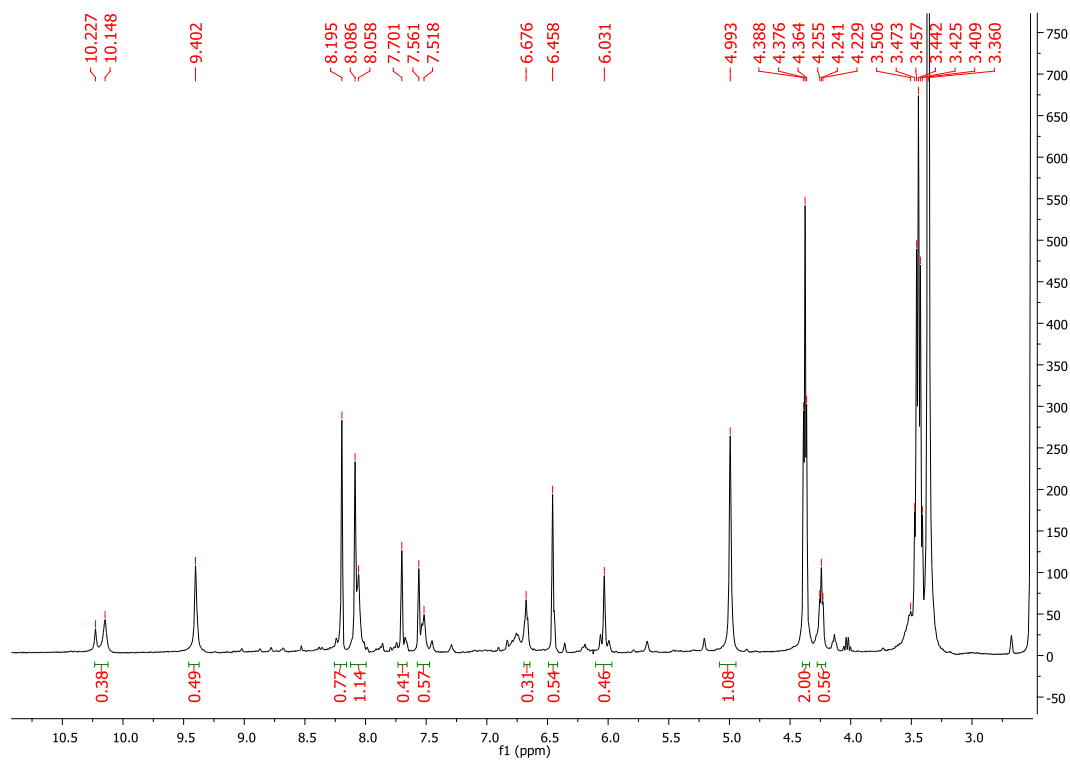


Figura A. 131 Espectro ^1H NMR do composto **56c**, obtido por hidrogenação catalítica, em $\text{DMSO-}d_6$.

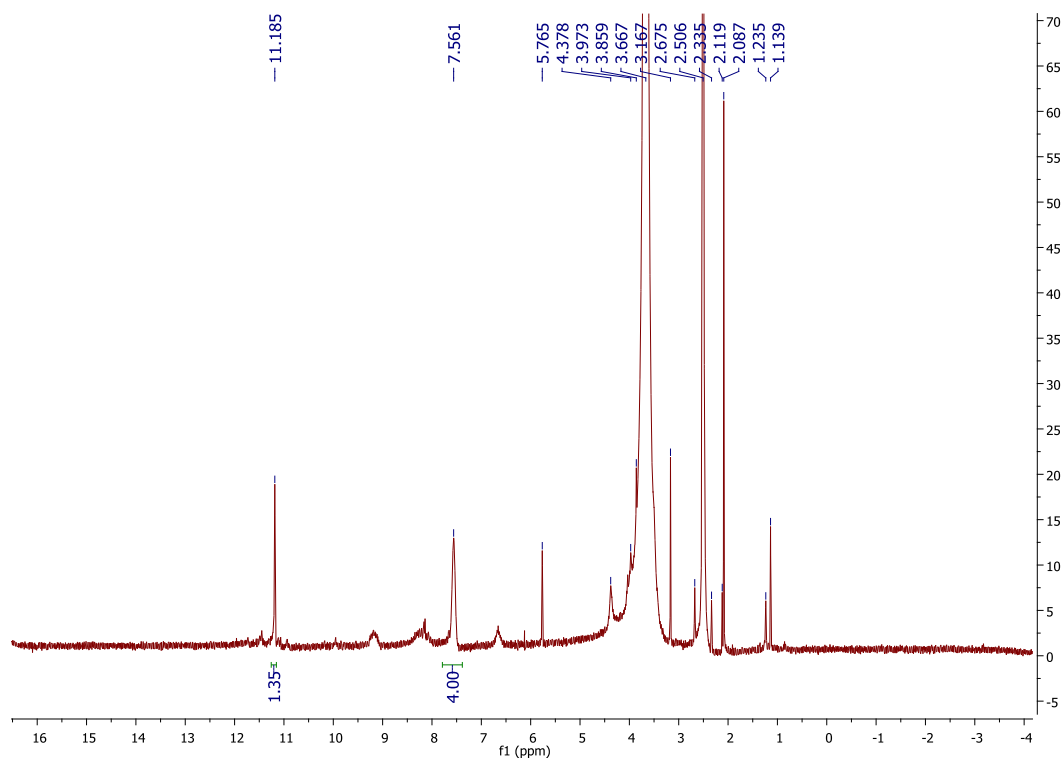


Figura A. 132 Espectro ^1H NMR do sólido obtido após tentativa de purificação em coluna do composto **57b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

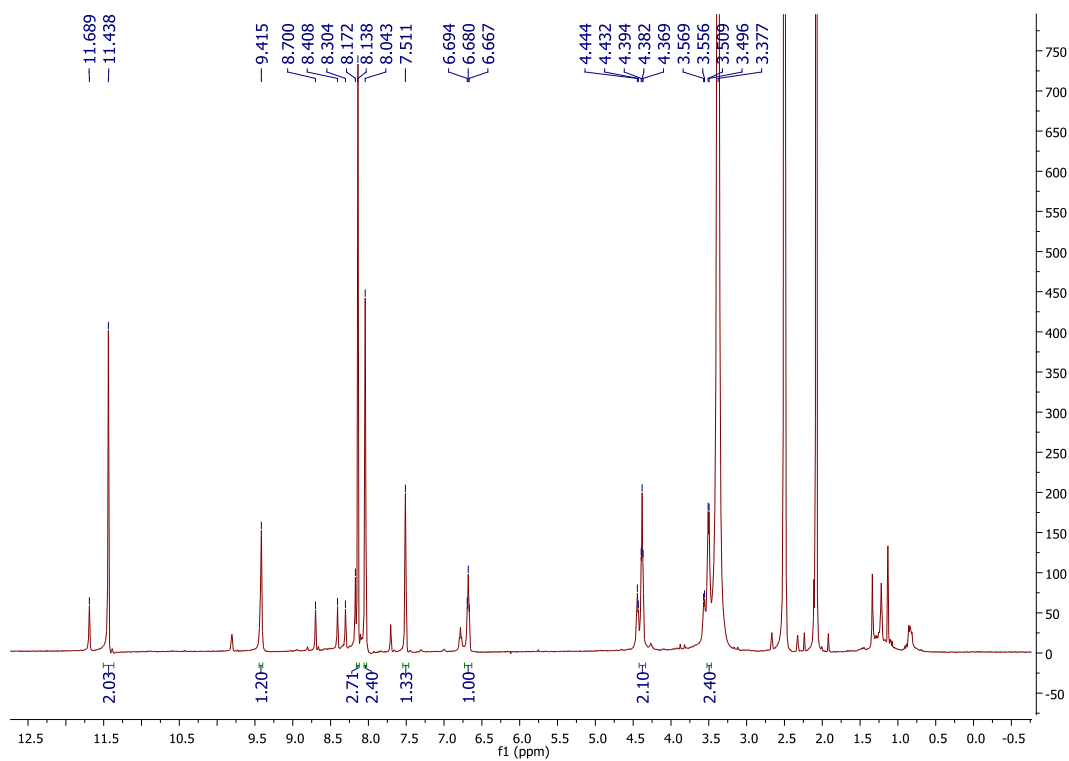


Figura A. 133 Espectro ^1H NMR do composto **57c** alguns minutos após a diluição em $\text{DMSO-}d_6$.

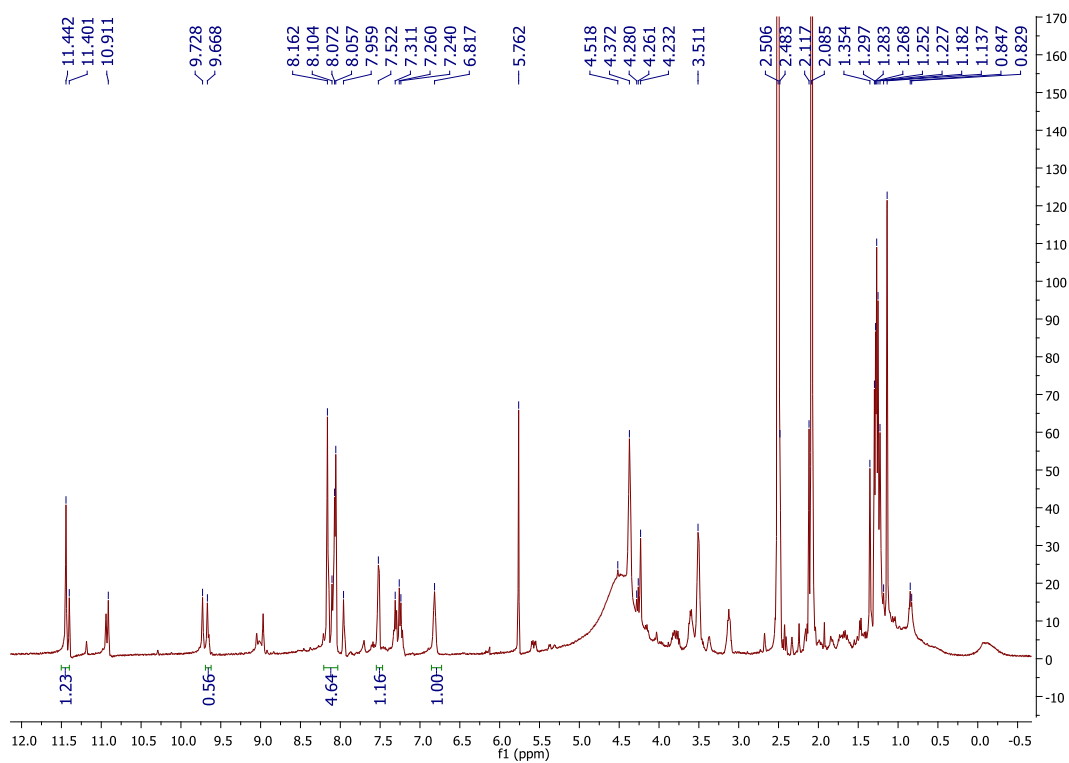


Figura A. 134 Espectro ^1H NMR do composto **57c** um par de horas após a diluição em $\text{DMSO-}d_6$.

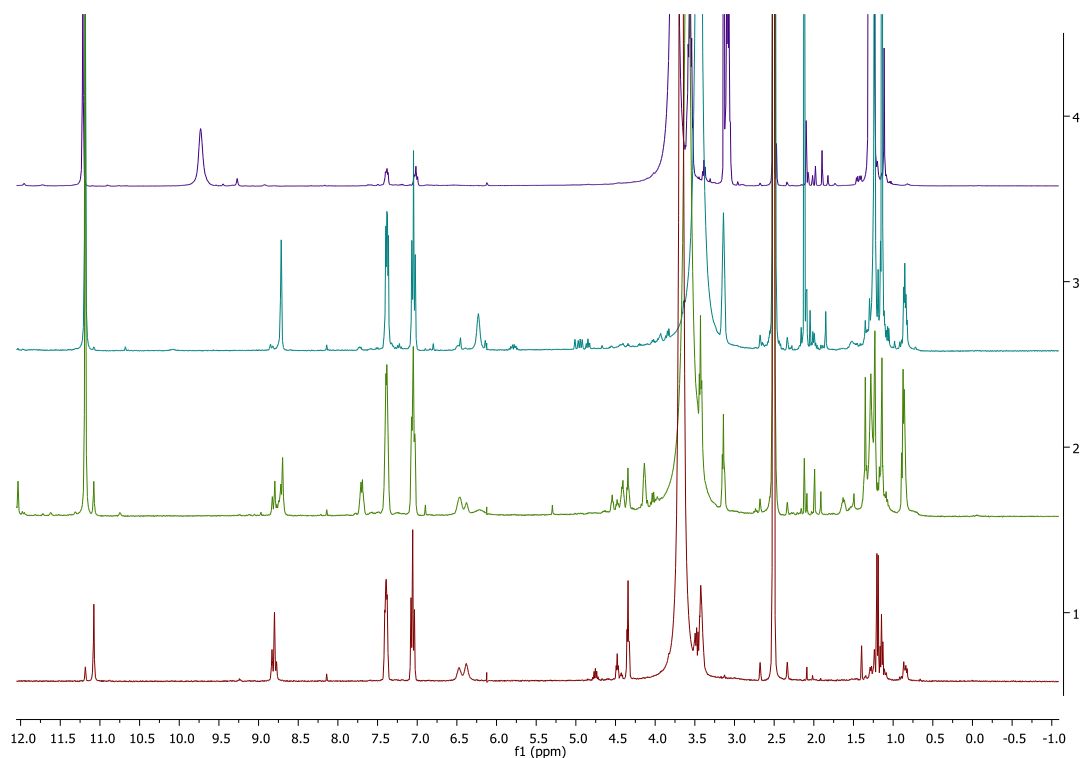


Figura A. 135 Sobreposição dos vários espectros ^1H NMR obtidos para as várias frações significativas (coluna cromatográfica) na tentativa de síntese de **60a**, onde é possível verificar que todas existe os picos característicos ao anél aromático (δ 7,00 a 7,50 ppm) mas existe diferenças nos restantes picos.

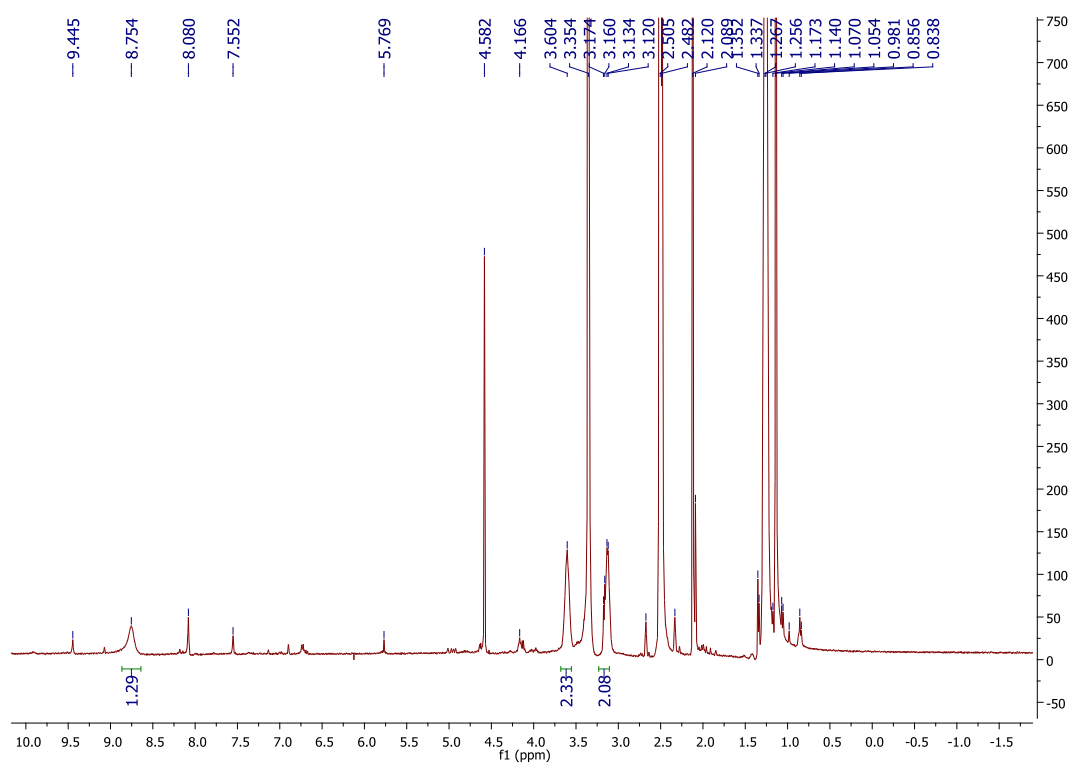


Figura A. 136 Espectro ^1H NMR do sólido obtido após tentativa de purificação em coluna do composto **60b**, em $\text{DMSO-}d_6$.

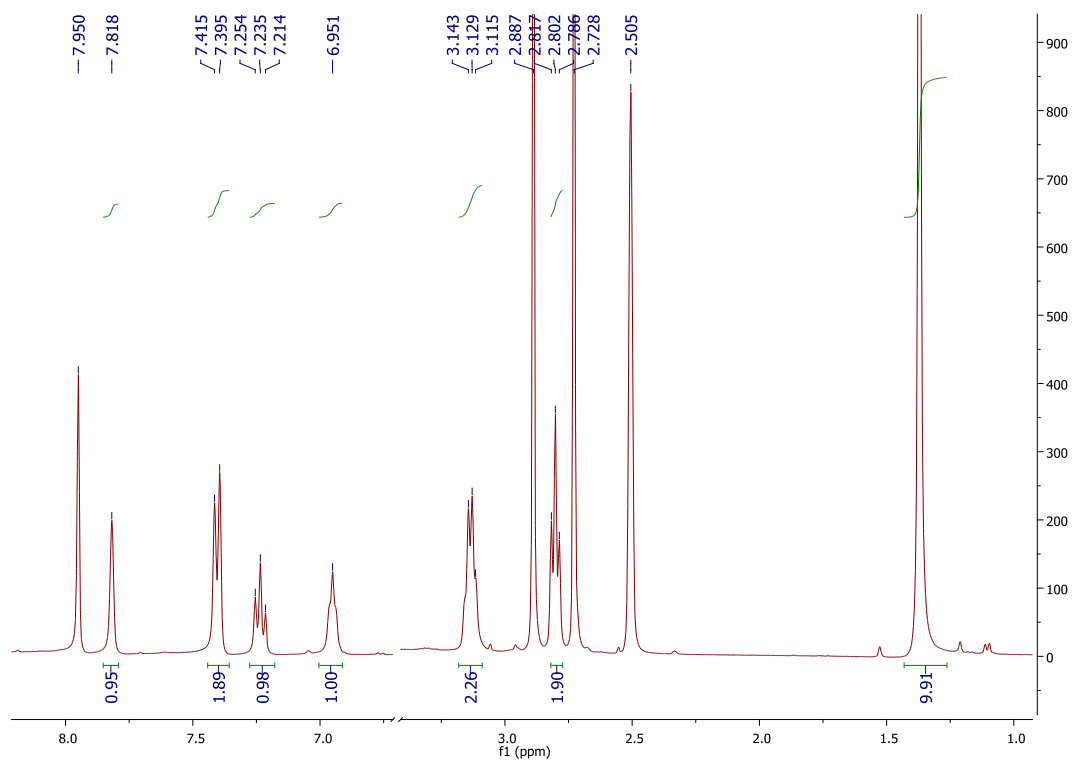


Figura A. 137 Espectro ^1H NMR do composto **63**, em $\text{DMSO-}d_6$.

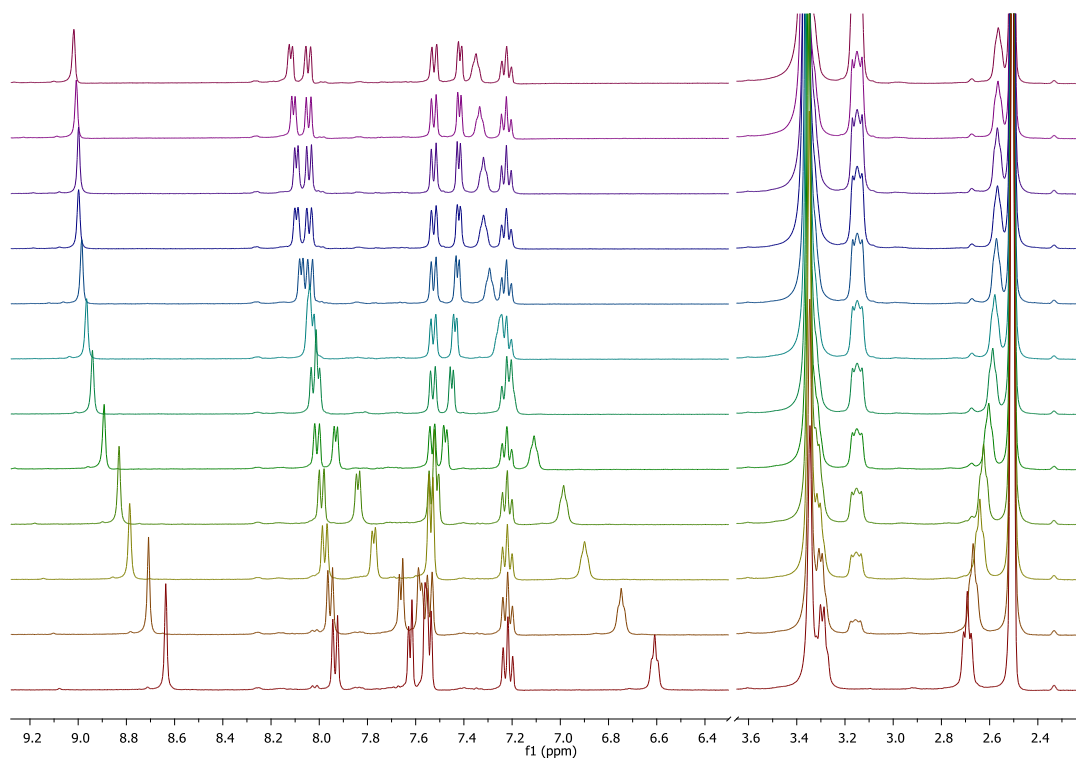


Figura A. 138 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião cloreto ao tubo contendo o recetor **35a**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

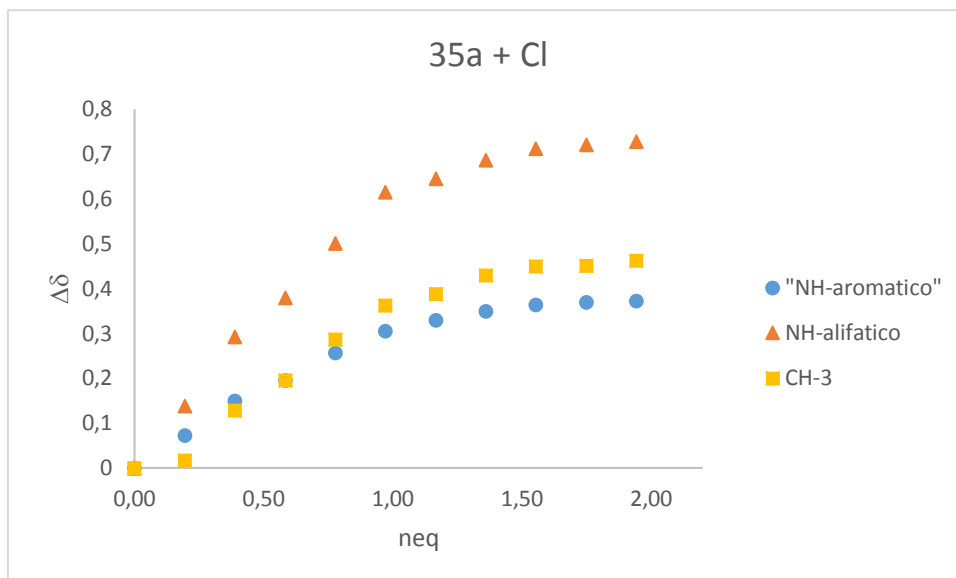


Figura A. 139 Deslocamento dos prótons, da ureia e do próton aromático na posição 3 do tiofeno de **35a**, em função dos equivalentes de cloreto adicionado.

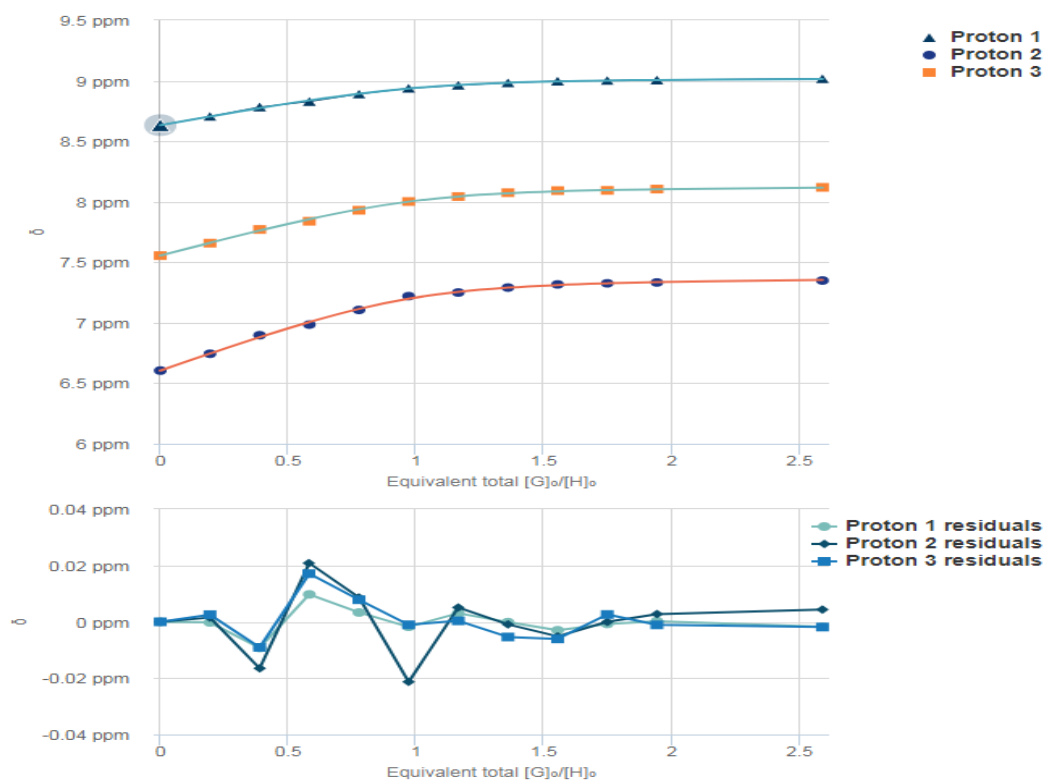


Figura A. 140 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35a** e cloreto, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

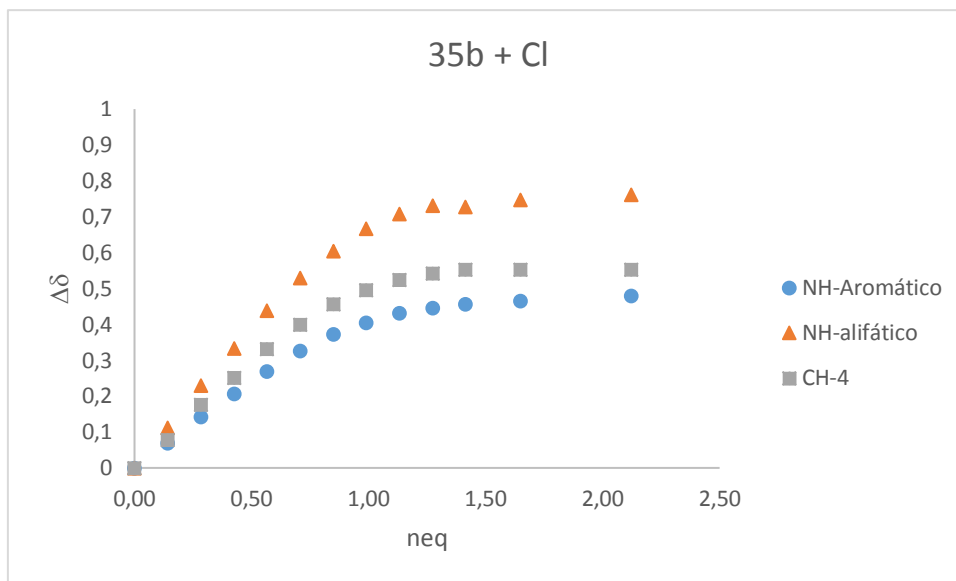


Figura A. 141 Deslocamento dos prótons, da ureia e do próton aromático na posição 4 do tiofeno de **35b**, em função dos equivalentes de cloreto adicionado.

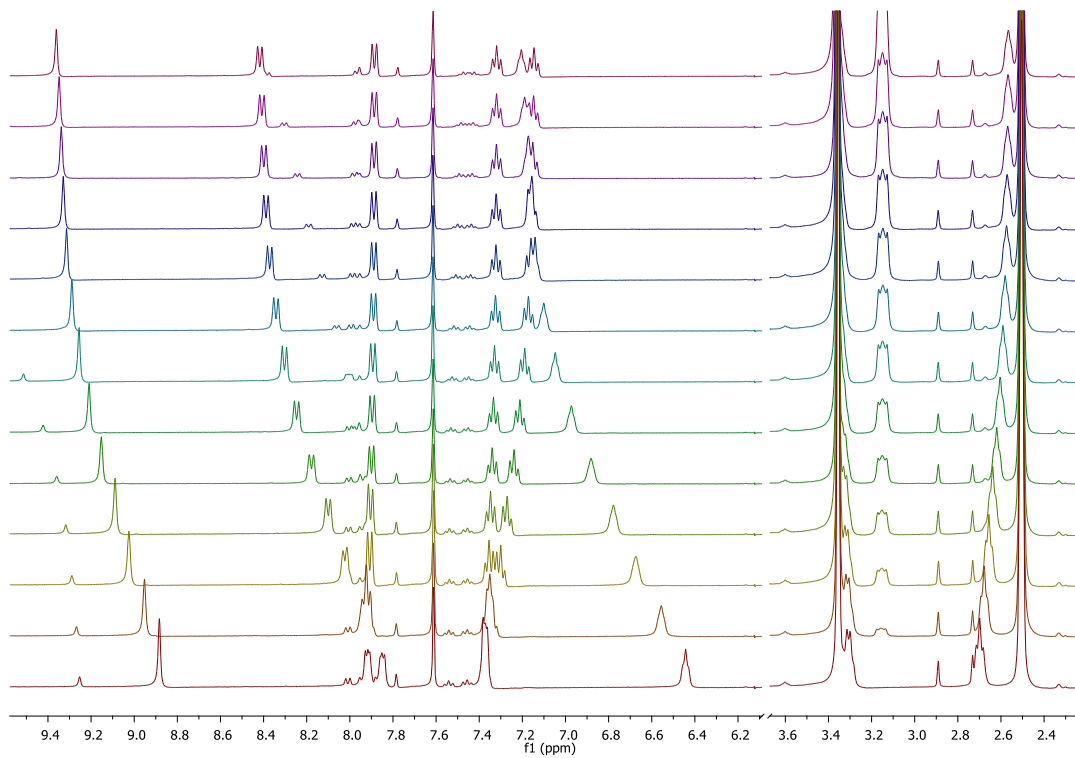


Figura A. 142 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião cloreto ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

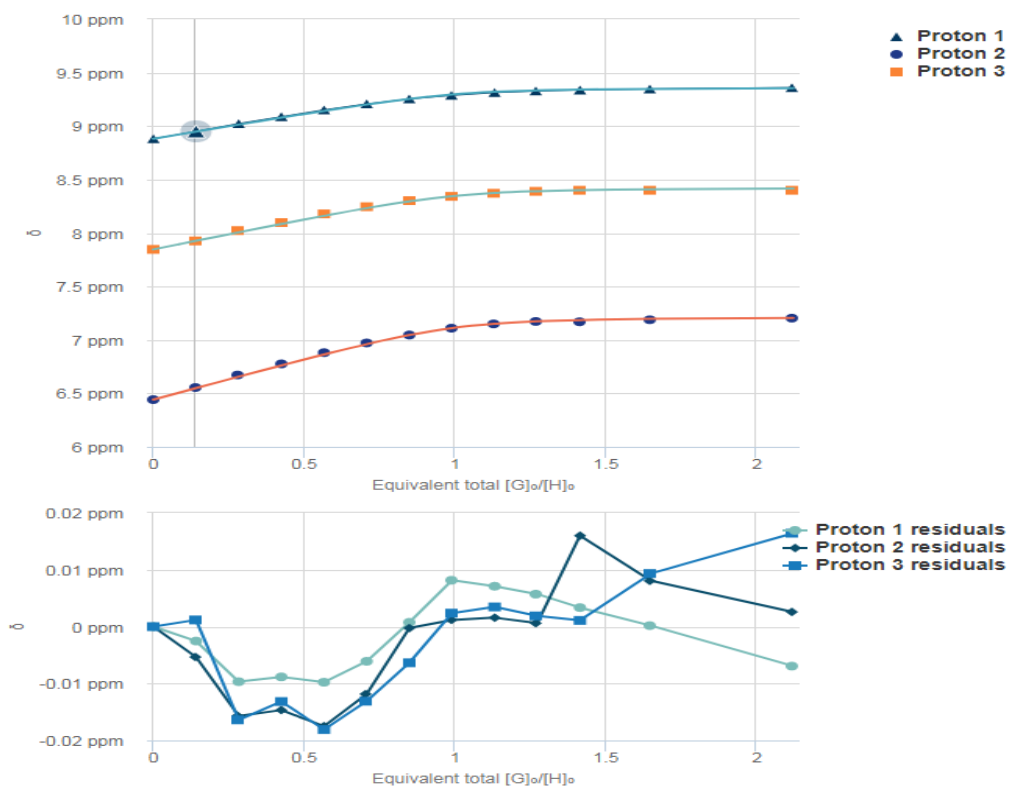


Figura A. 143 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35b** e cloreto, assim como os resíduos originados por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

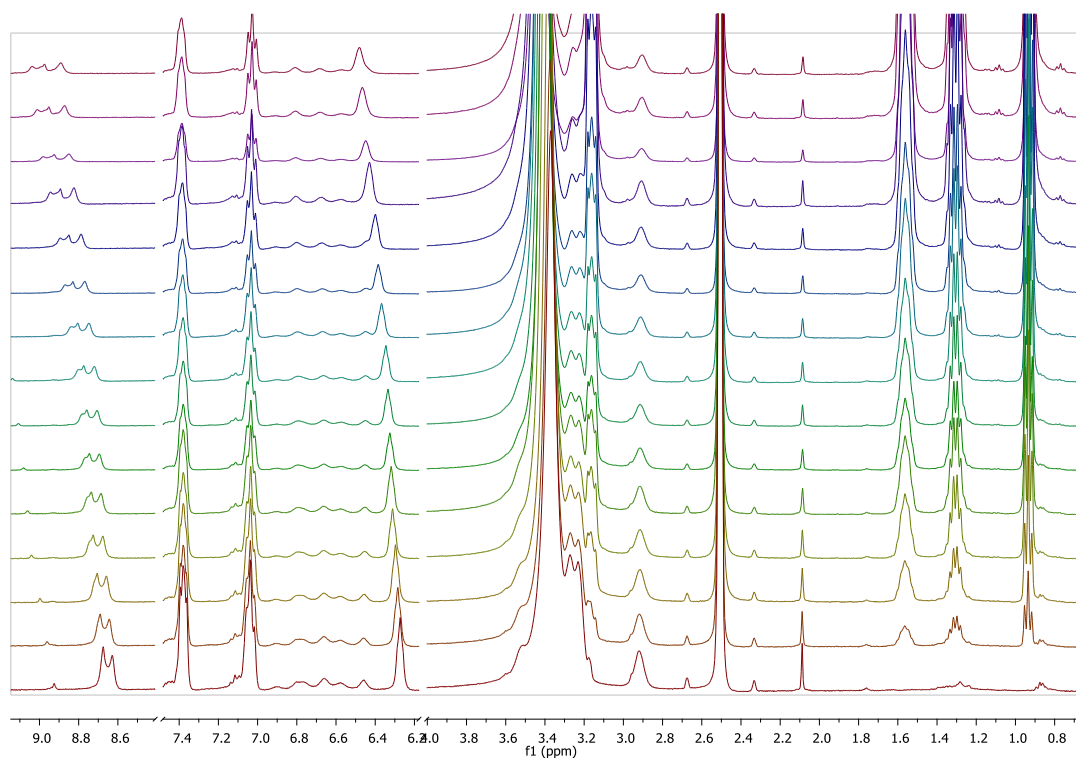


Figura A. 144 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião cloreto ao tubo contendo o recetor **44a**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

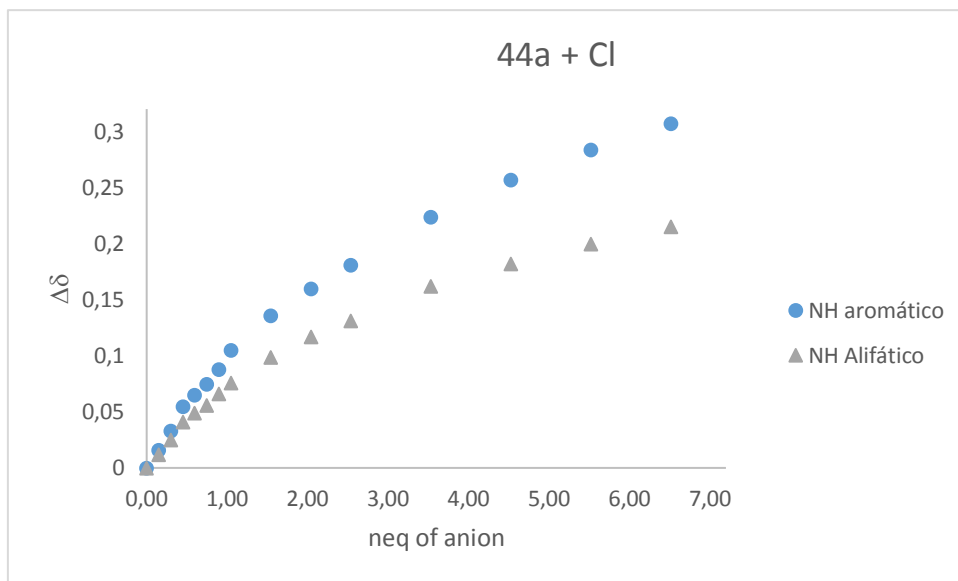


Figura A. 145 Deslocamento dos prótons, da ureia de **44a**, em função dos equivalentes de cloreto adicionado.

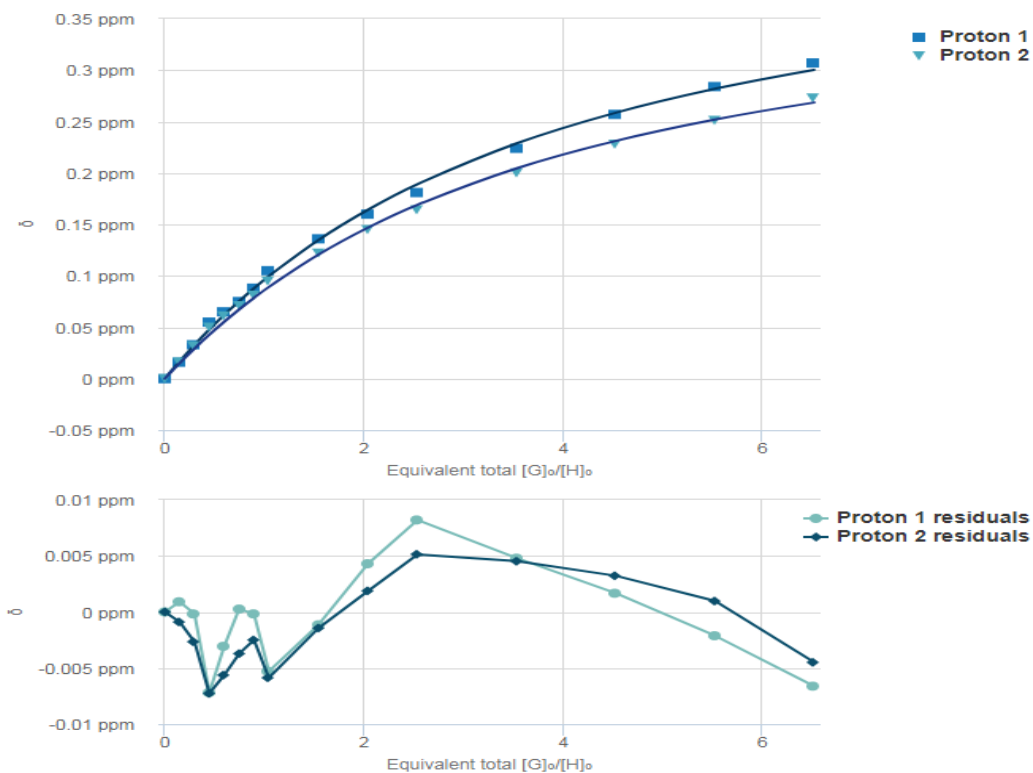


Figura A. 146 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **44a** e cloreto, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

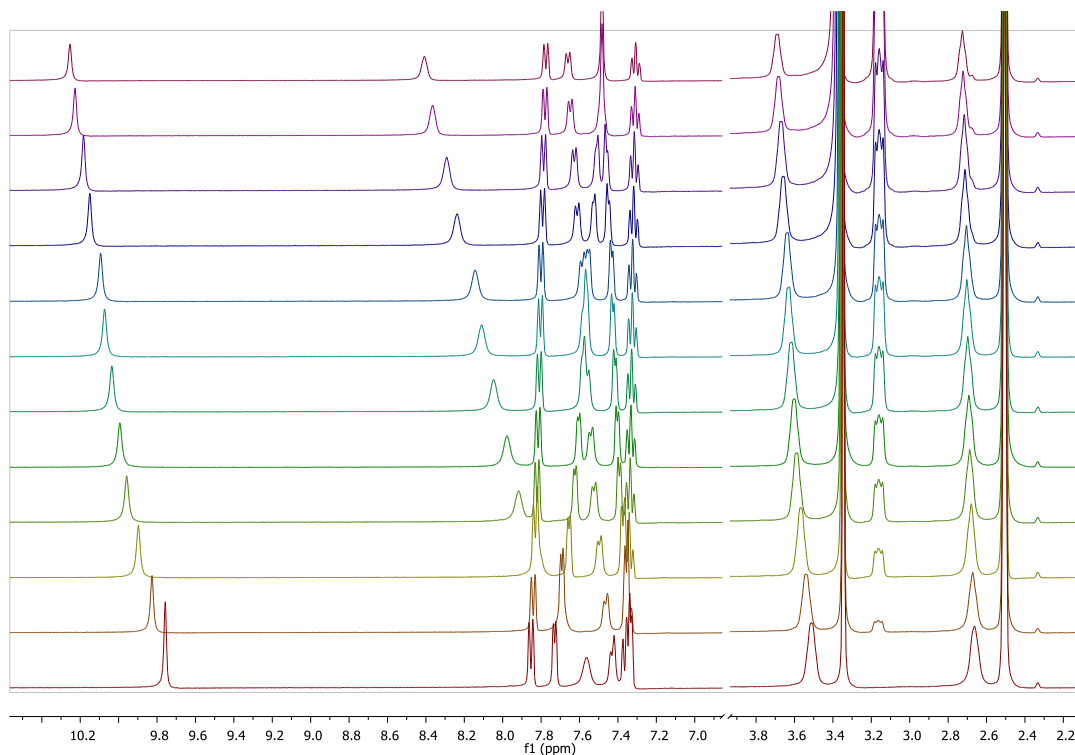


Figura A. 147 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião cloreto ao tubo contendo o recetor **36a**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

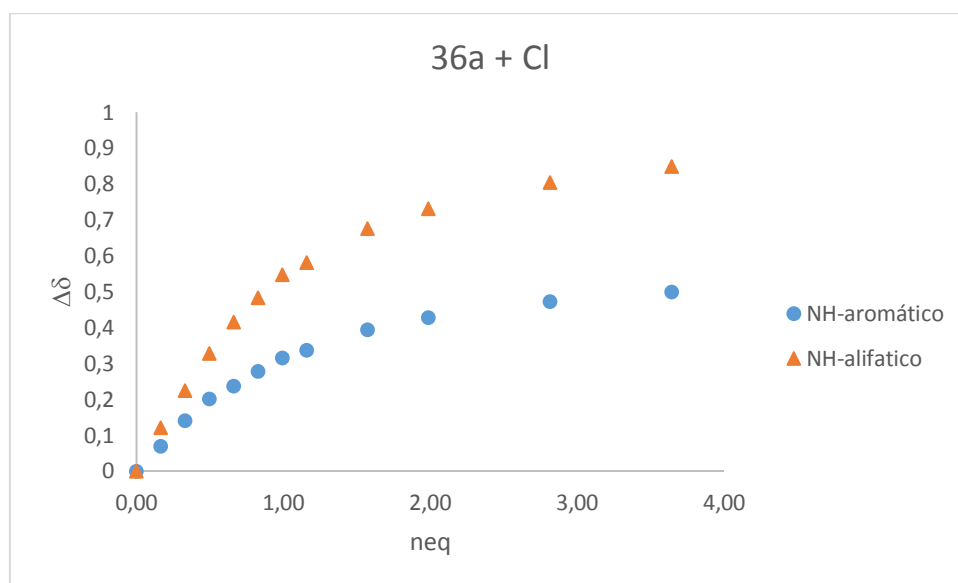


Figura A. 148 Deslocamento dos prótons, da ureia de **36a**, em função dos equivalentes de cloreto adicionado.

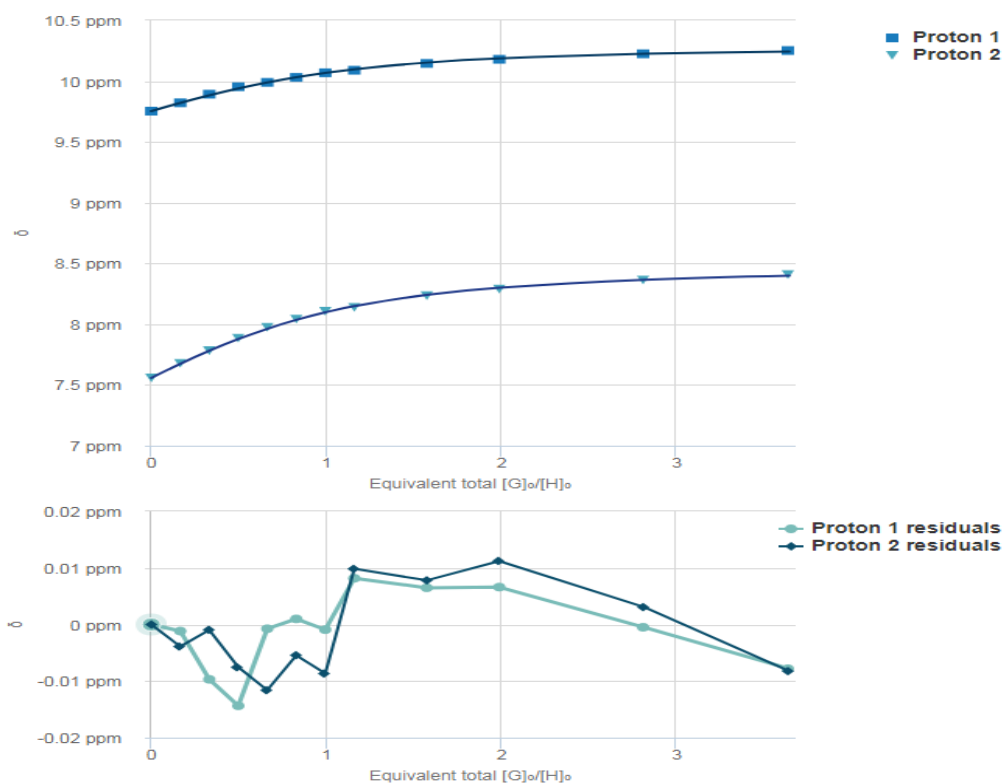


Figura A. 149 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **36a** e cloreto, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

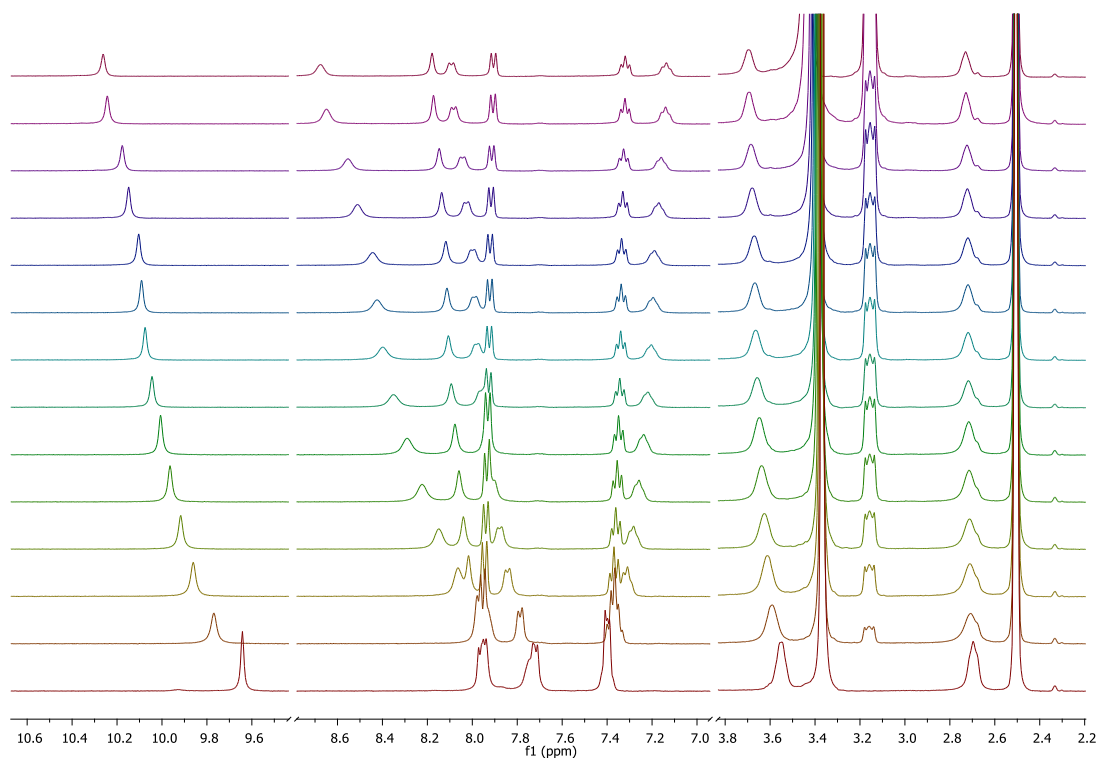


Figura A. 150 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião cloreto ao tubo contendo o recetor **43b**, processo realizado em DMSO-*d*₆/0,5 % H₂O a 293 K.

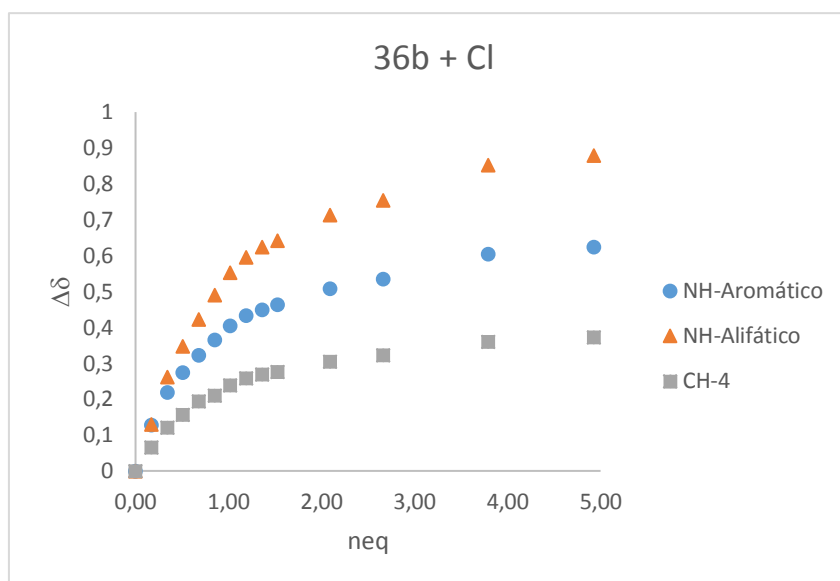


Figura A. 151 Deslocamento dos prótons da ureia de **36b** em função dos equivalentes de cloreto adicionado.

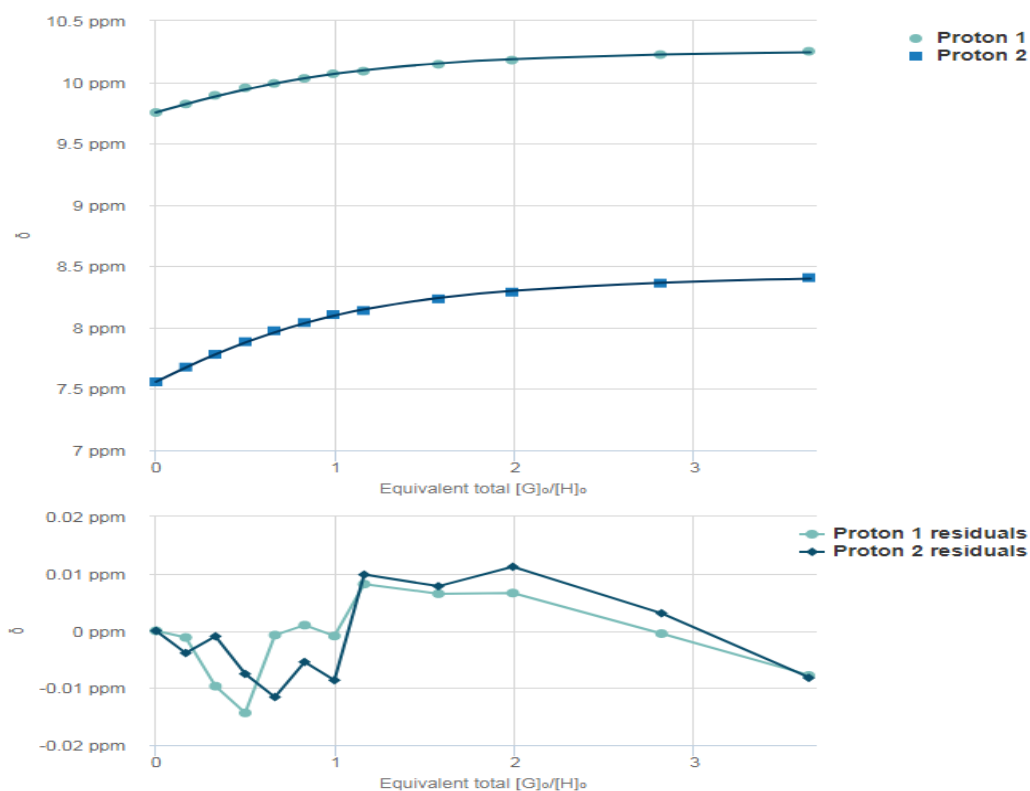


Figura A. 152 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **36b** e cloreto, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

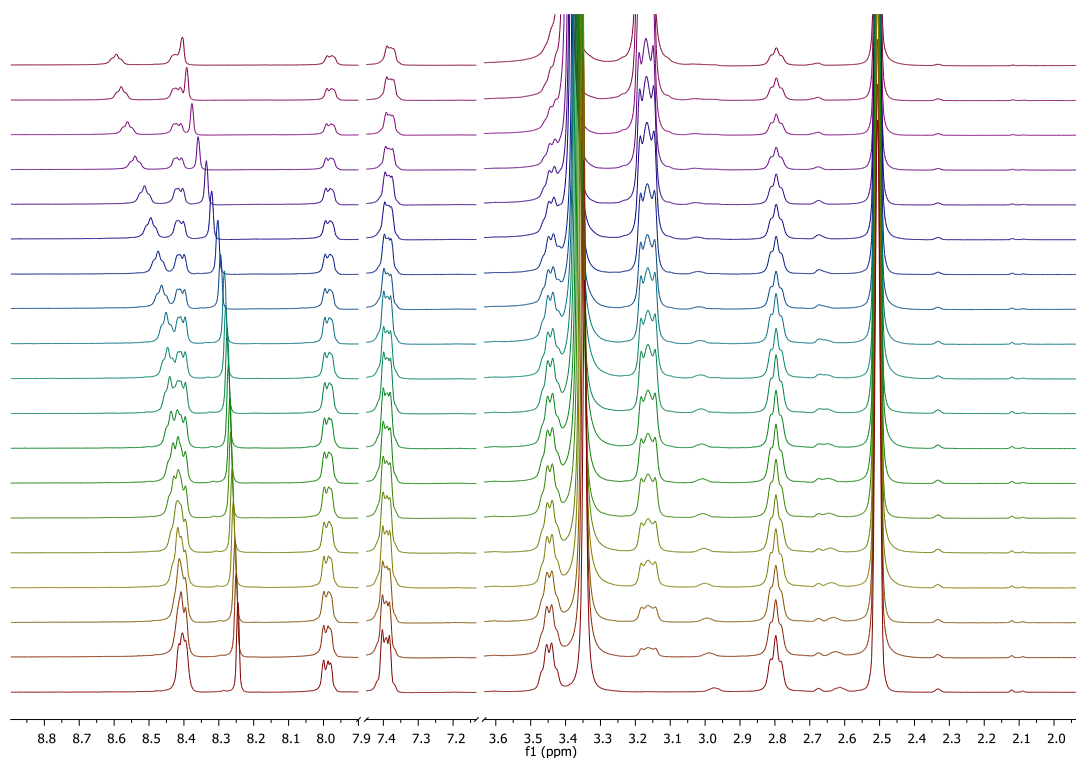


Figura A. 153 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião cloreto ao tubo contendo o receptor **44a**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

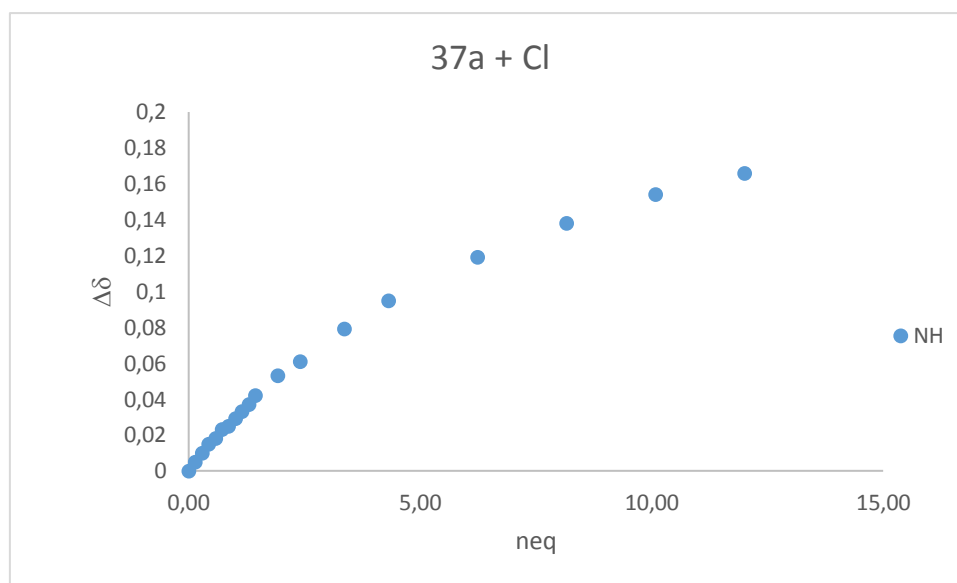


Figura A. 154 Deslocamento dos prótons da amida de **37a** em função dos equivalentes de cloreto adicionado.

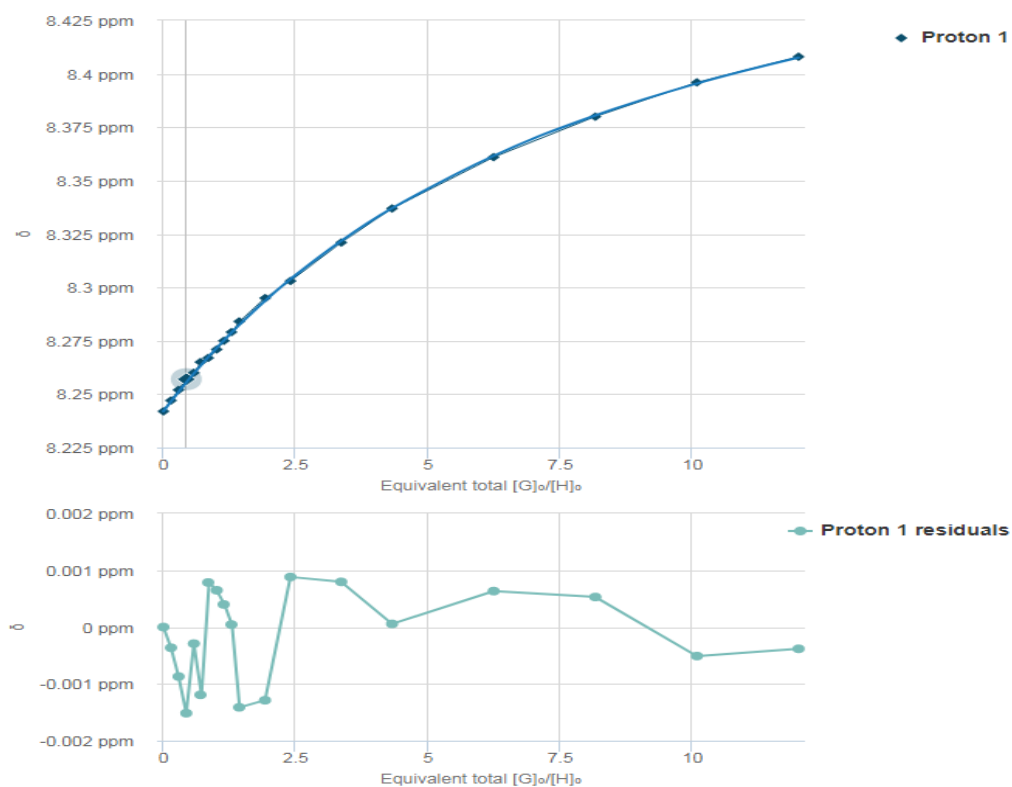


Figura A. 155 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **37a** e cloreto, assim como os resíduos originados por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

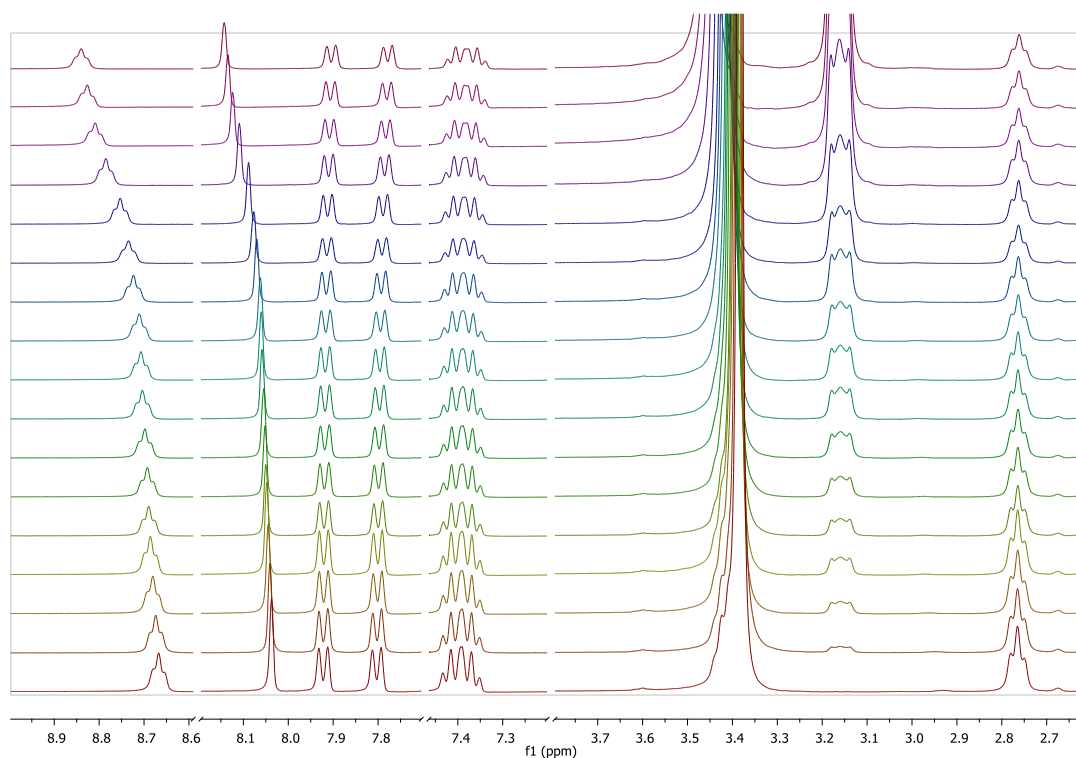


Figura A. 156 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião cloreto ao tubo contendo o recetor **37b**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

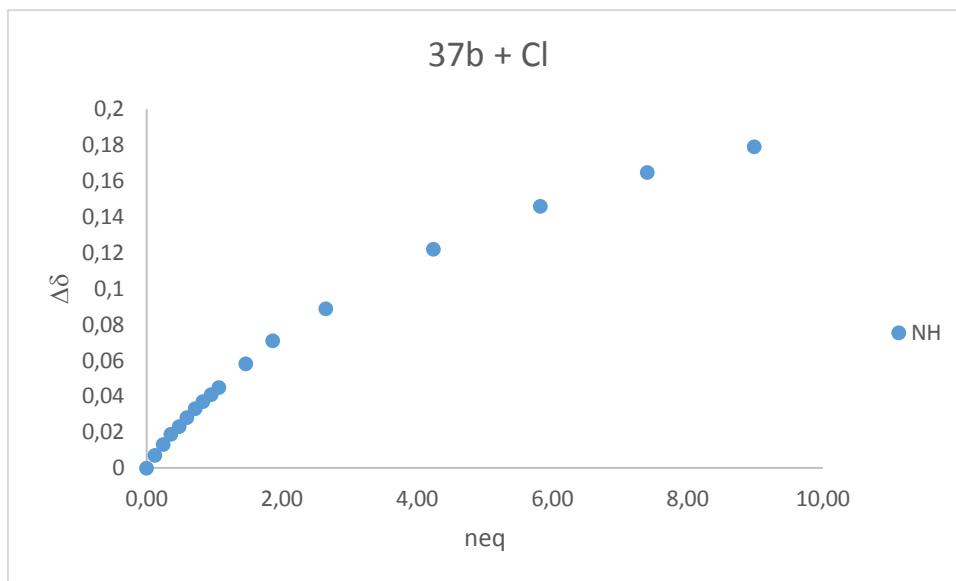


Figura A. 157 Deslocamento do prótons da amida de **37b** em função dos equivalentes de cloreto adicionado.

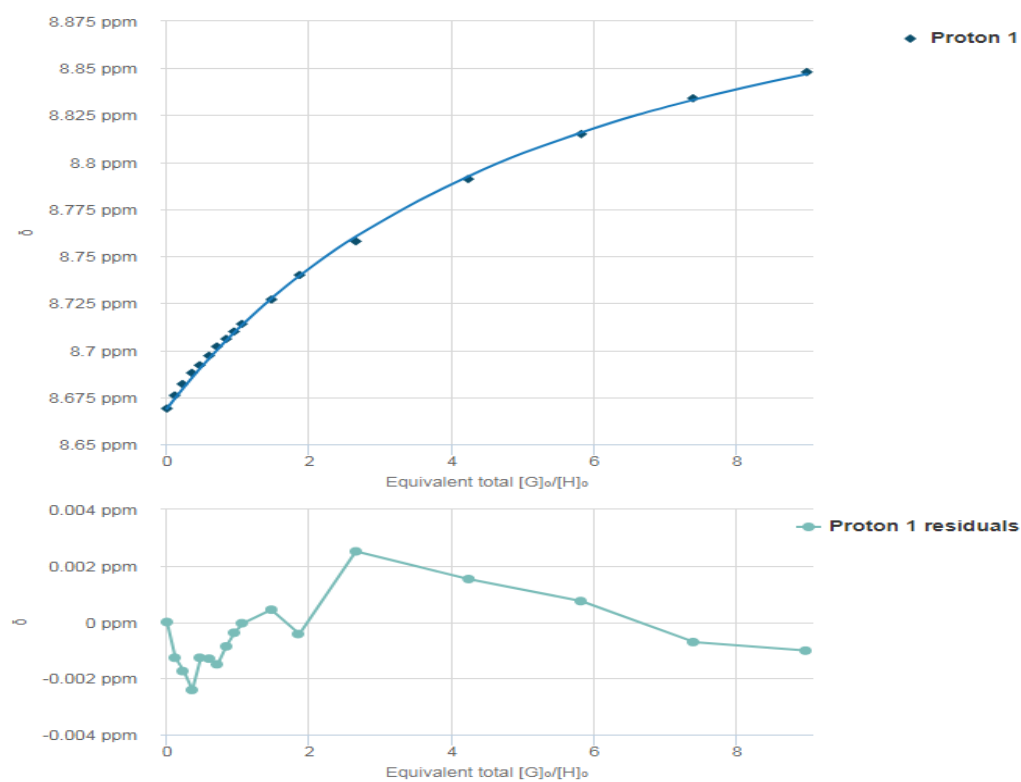


Figura A. 158 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **37b** e cloreto, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

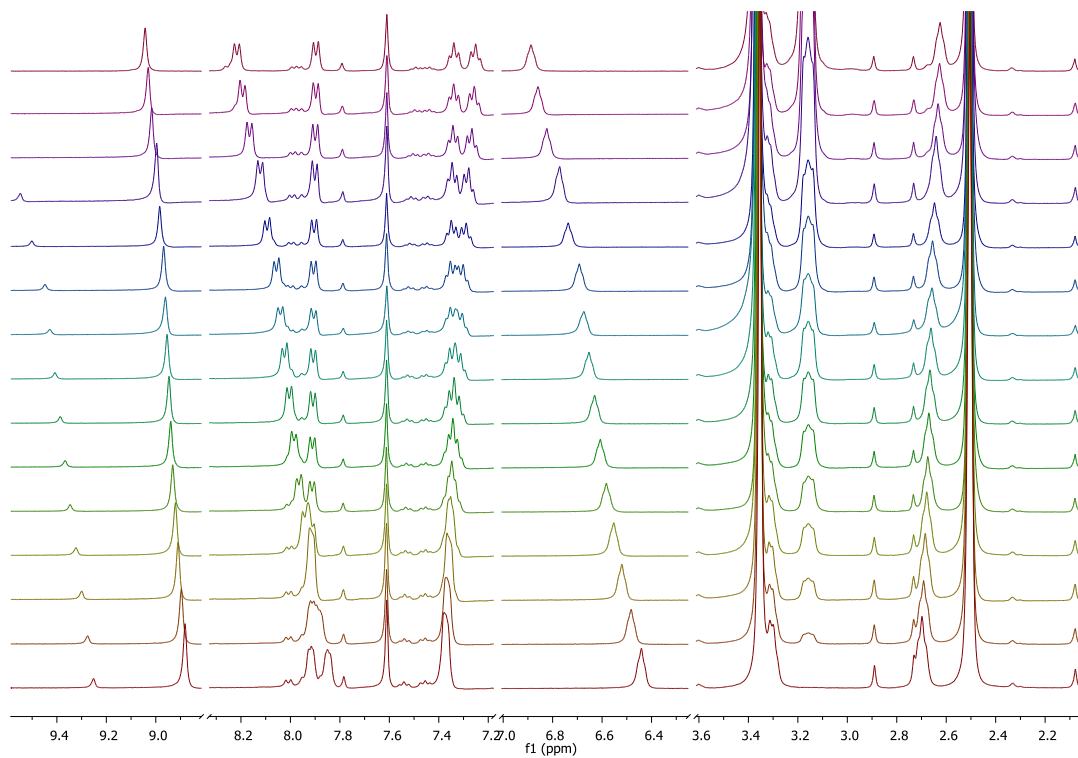


Figura A. 159 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião brometo ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

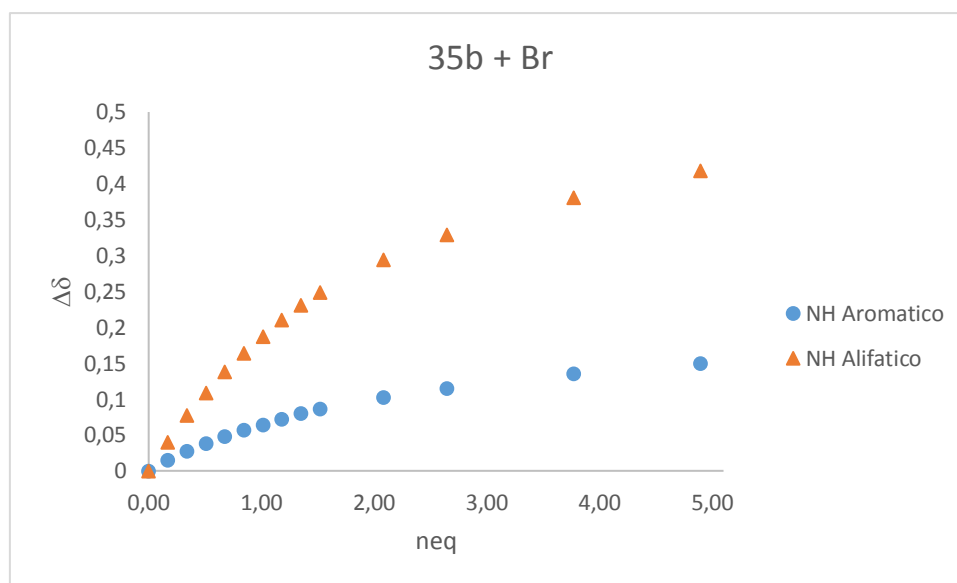


Figura A. 160 Deslocamento dos prótons da ureia de **35b** em função dos equivalentes de brometo adicionado.

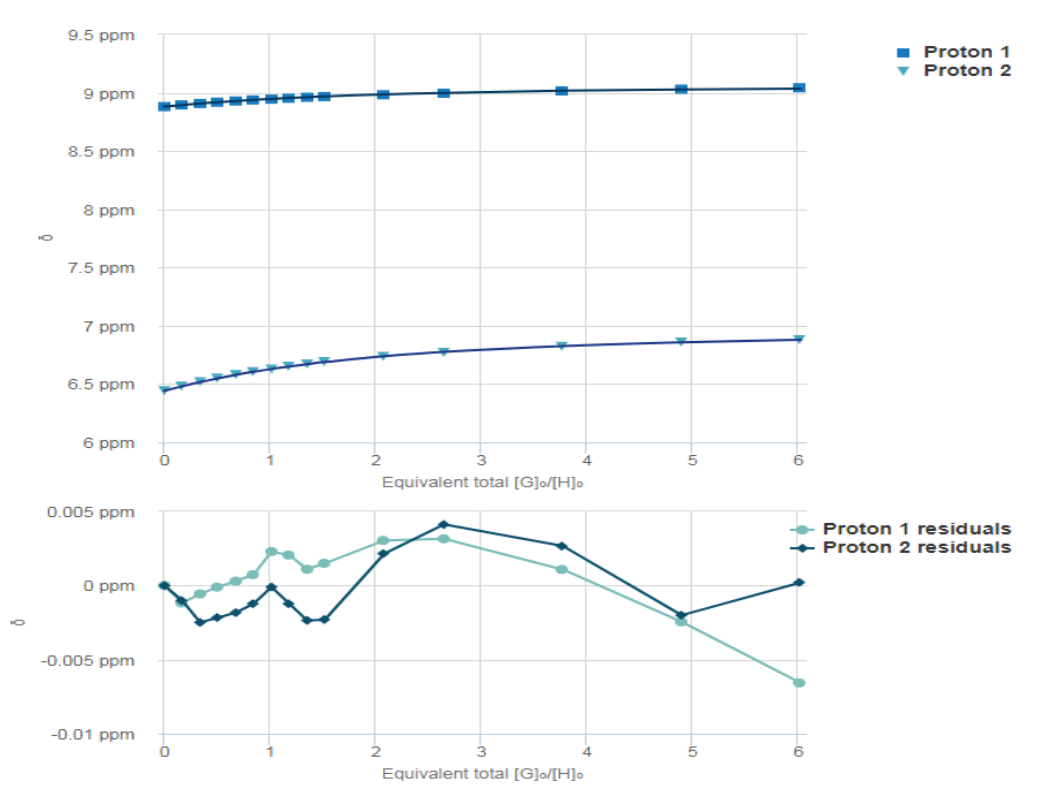


Figura A. 161 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35b** e brometo, assim como os resíduos originados por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

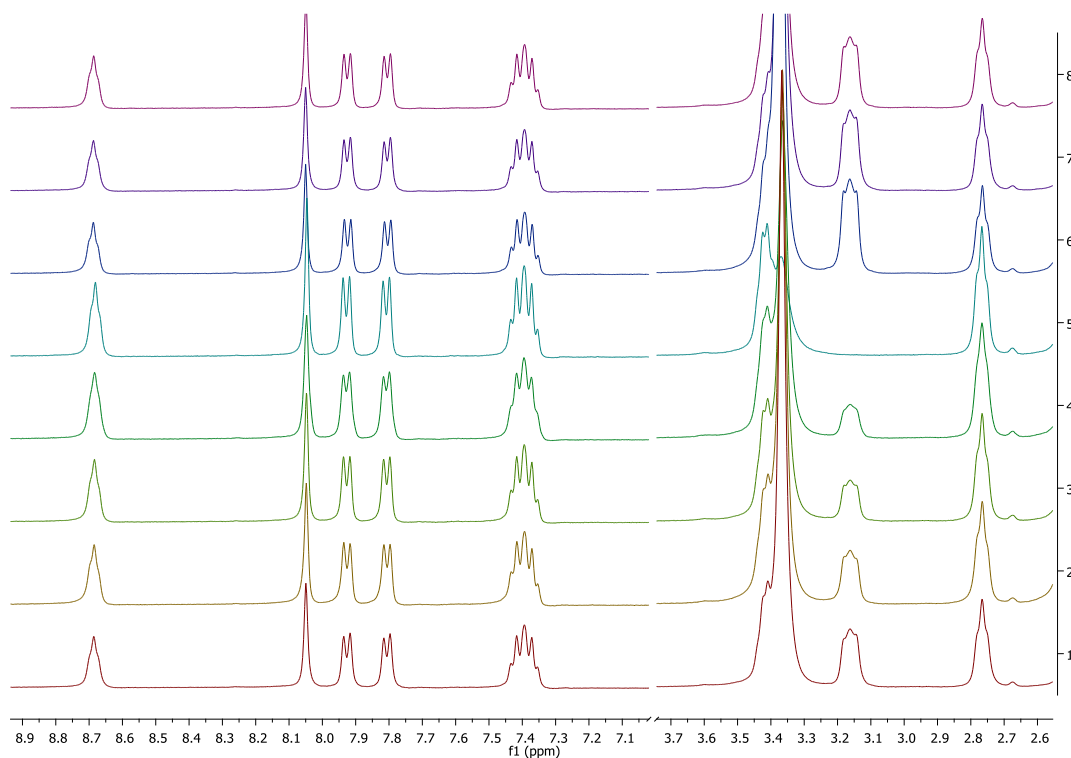


Figura A. 162 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião brometo ao tubo contendo o recetor **37b**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

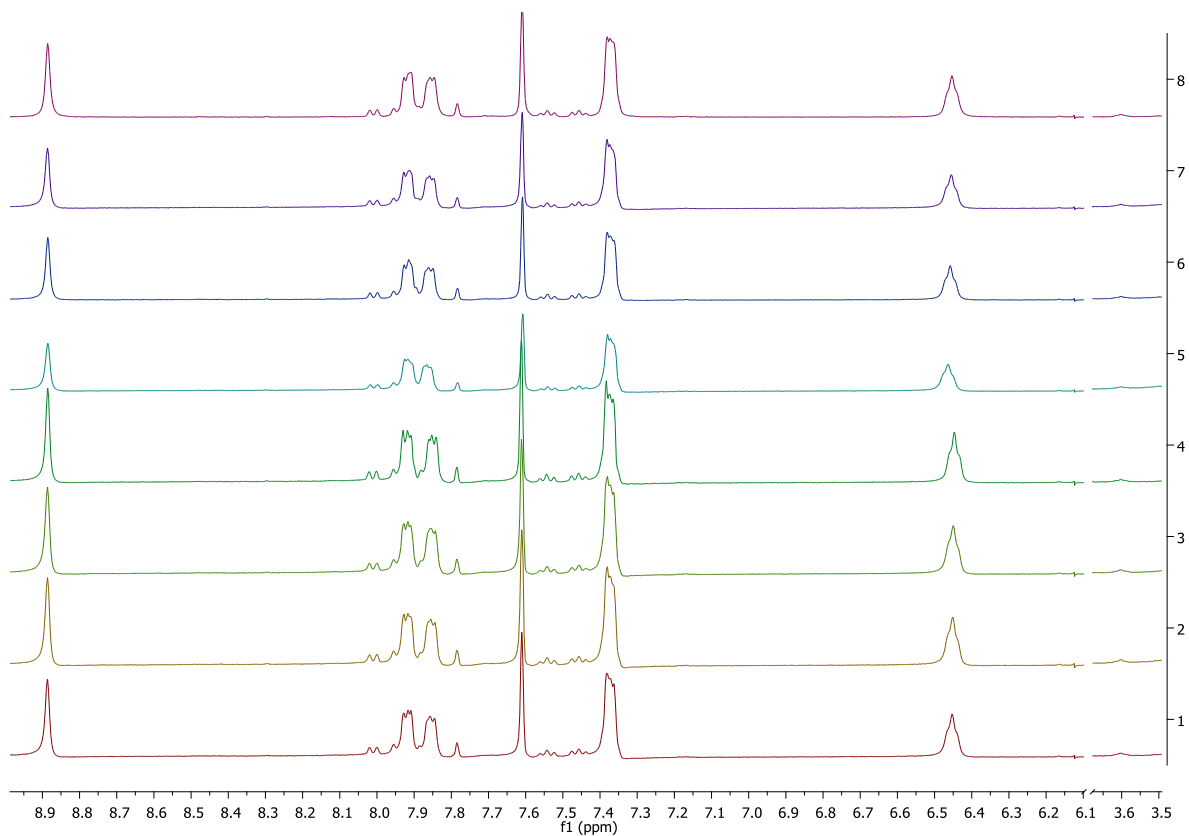


Figura A. 163 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião fluoreto ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

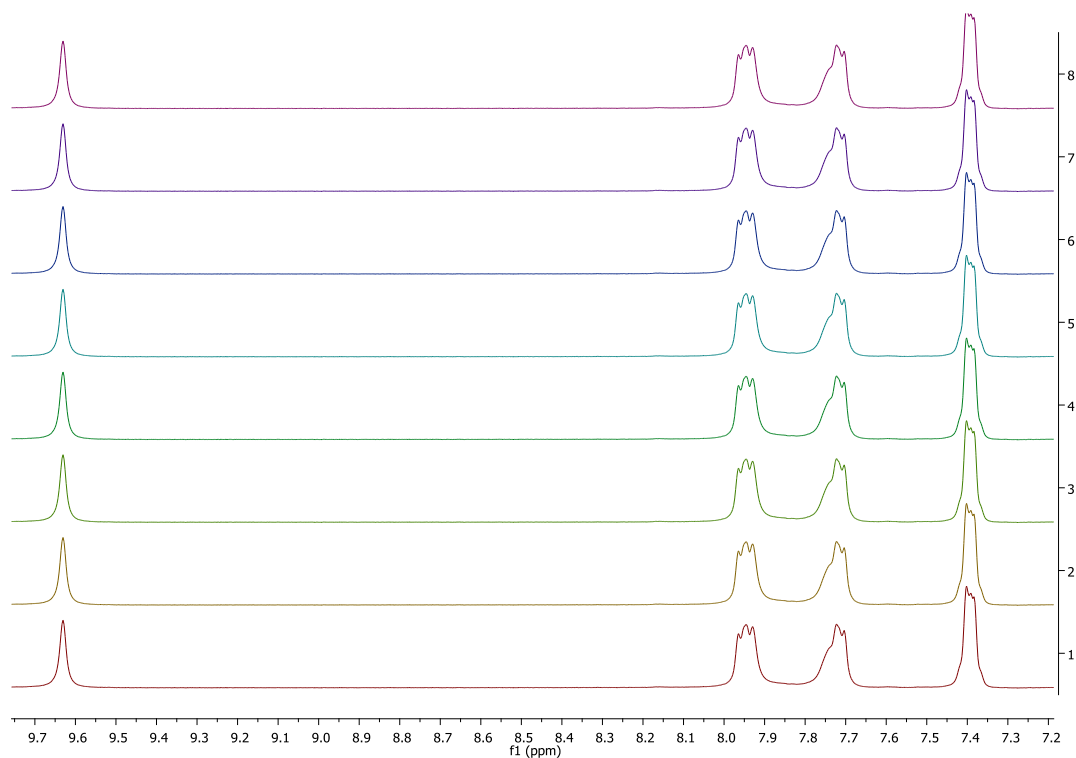


Figura A. 164 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião fluoreto ao tubo contendo o recetor **37b**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

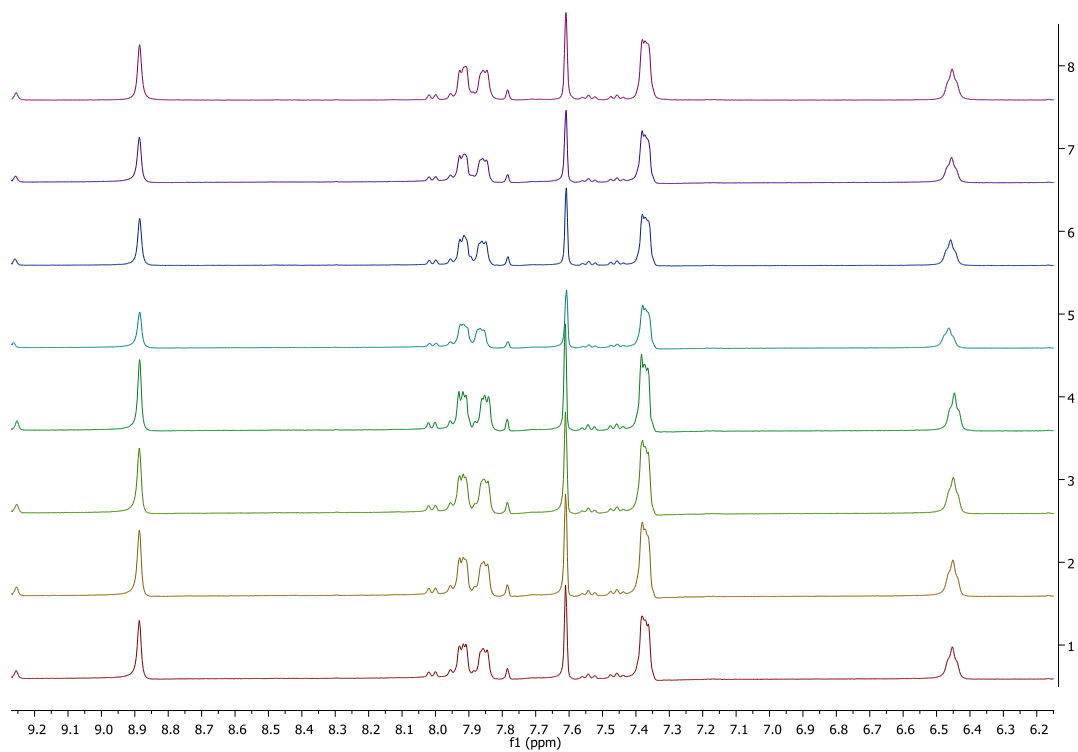


Figura A. 165 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião iodeto ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

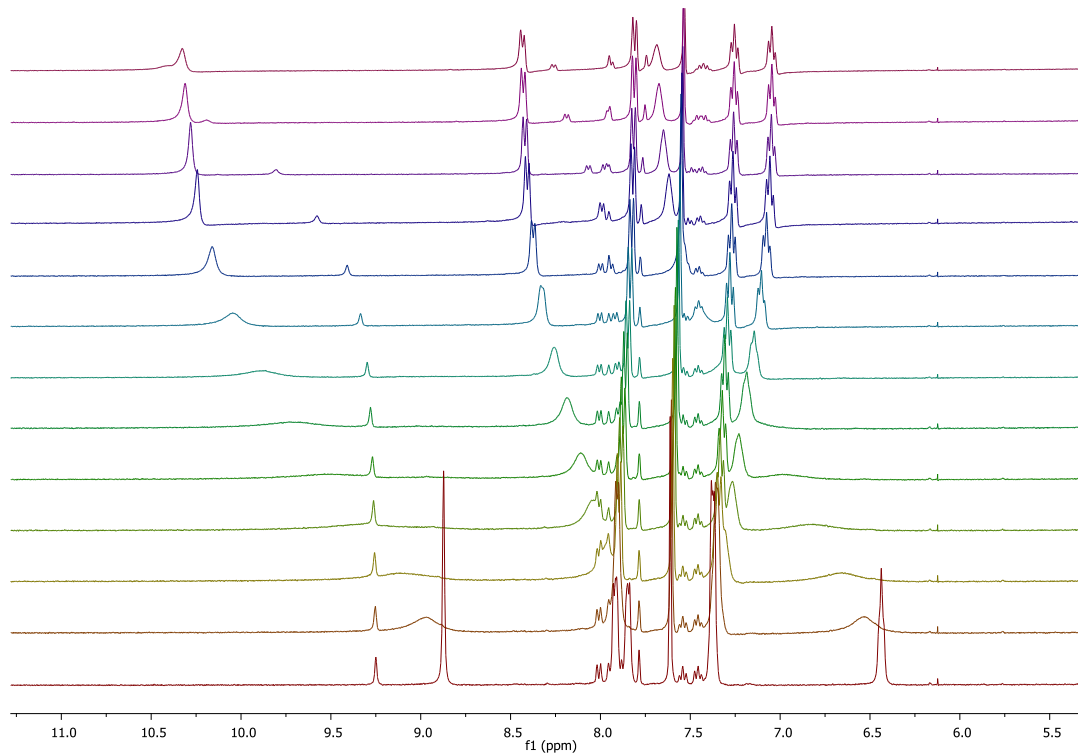


Figura A. 166 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião dihidrogenofosfato ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

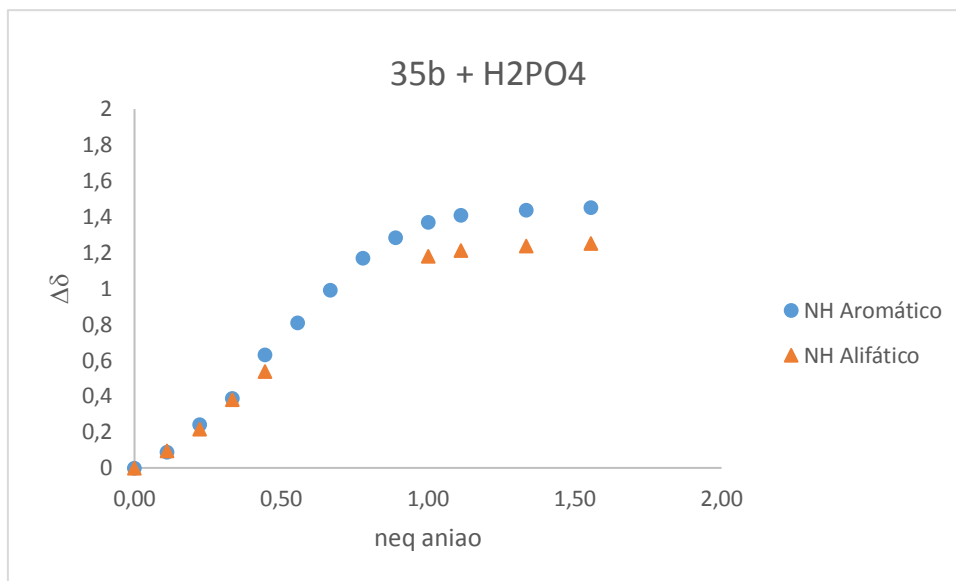


Figura A. 167 Deslocamento dos prótons da ureia de **35b** em função dos equivalentes de dihidrogenofosfato adicionado.

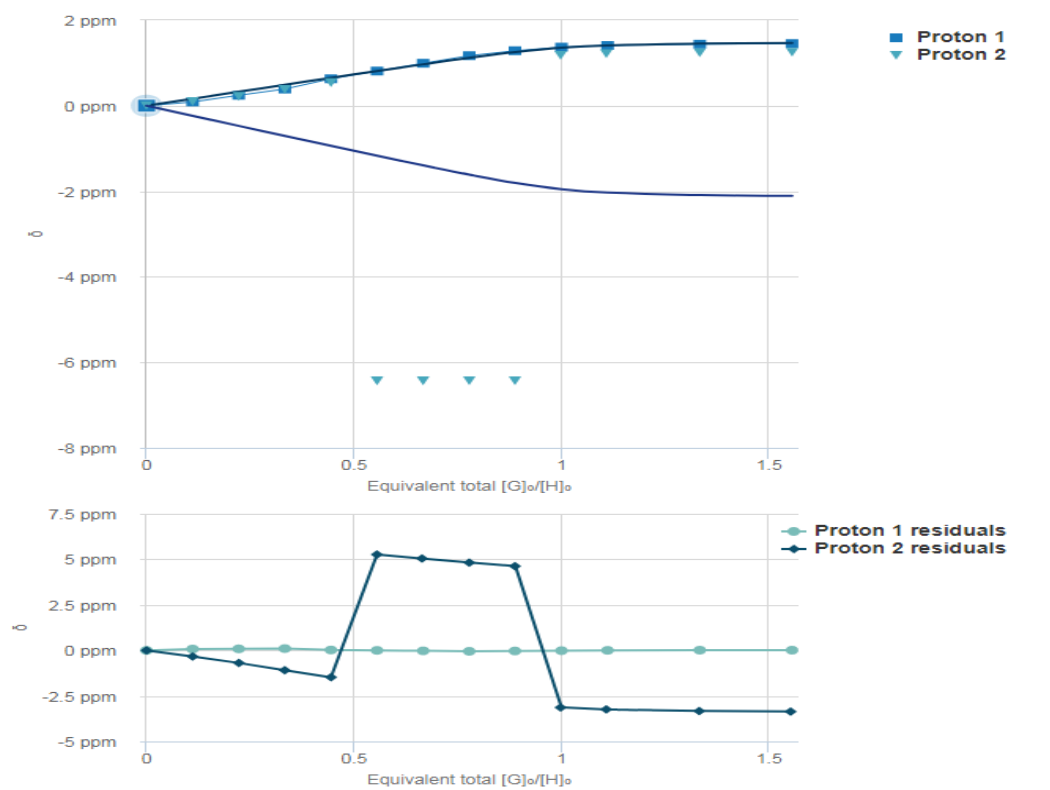


Figura A. 168 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35b** e dihidrogenofosfato, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

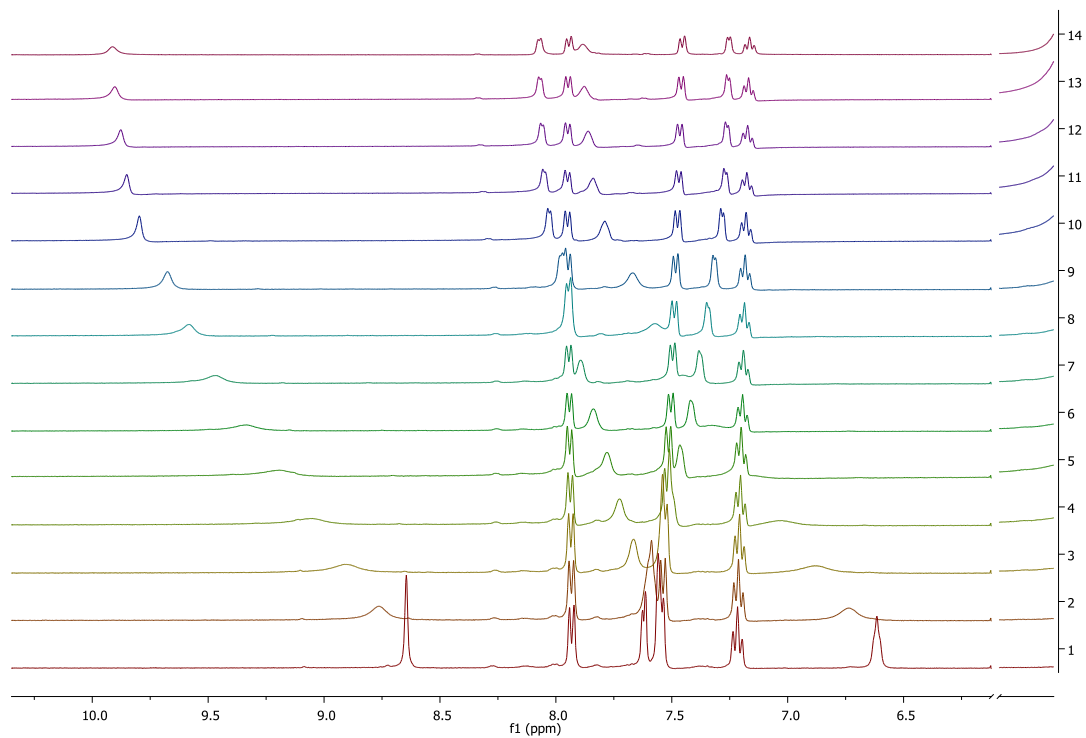


Figura A. 169 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião dihidrogenofosfato ao tubo contendo o recetor **35a**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

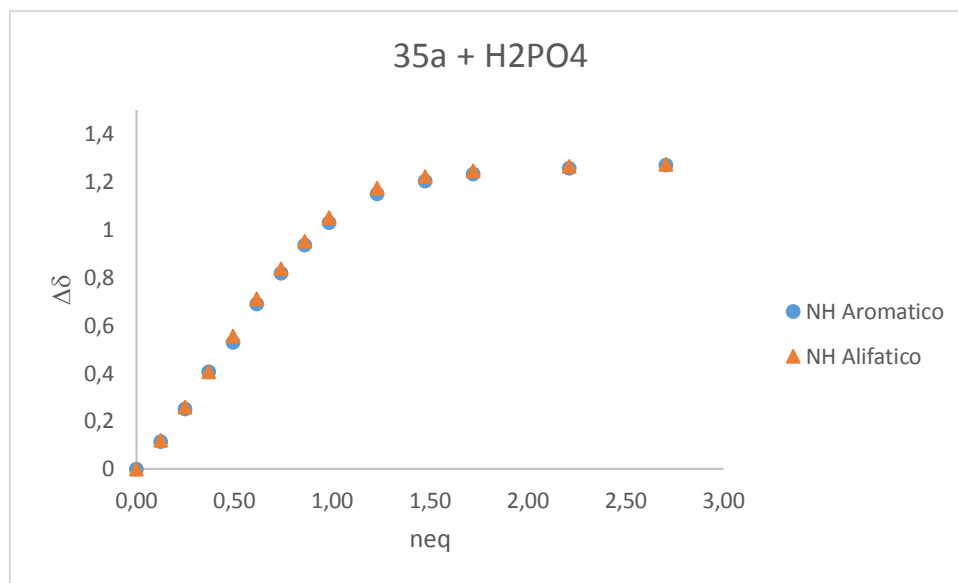


Figura A. 170 Deslocamento dos protões da ureia de **35a** em função dos equivalentes de dihidrogenofosfato adicionado.

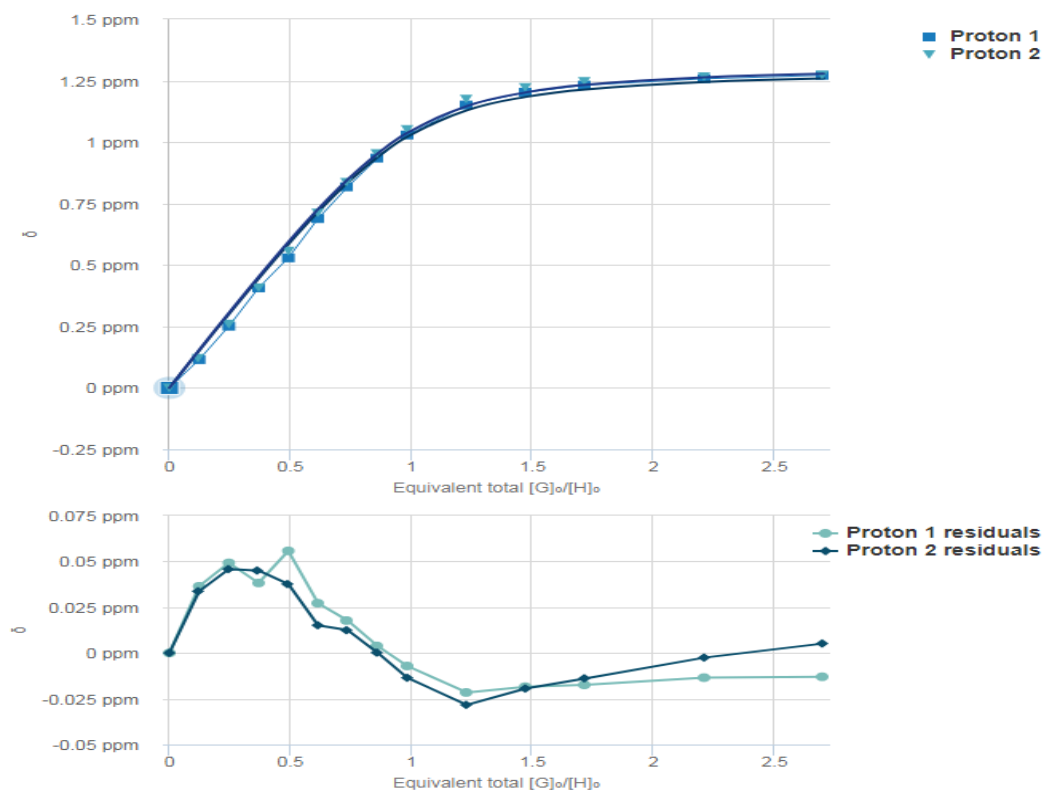


Figura A. 171 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35a** e dihidrogenofosfato, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

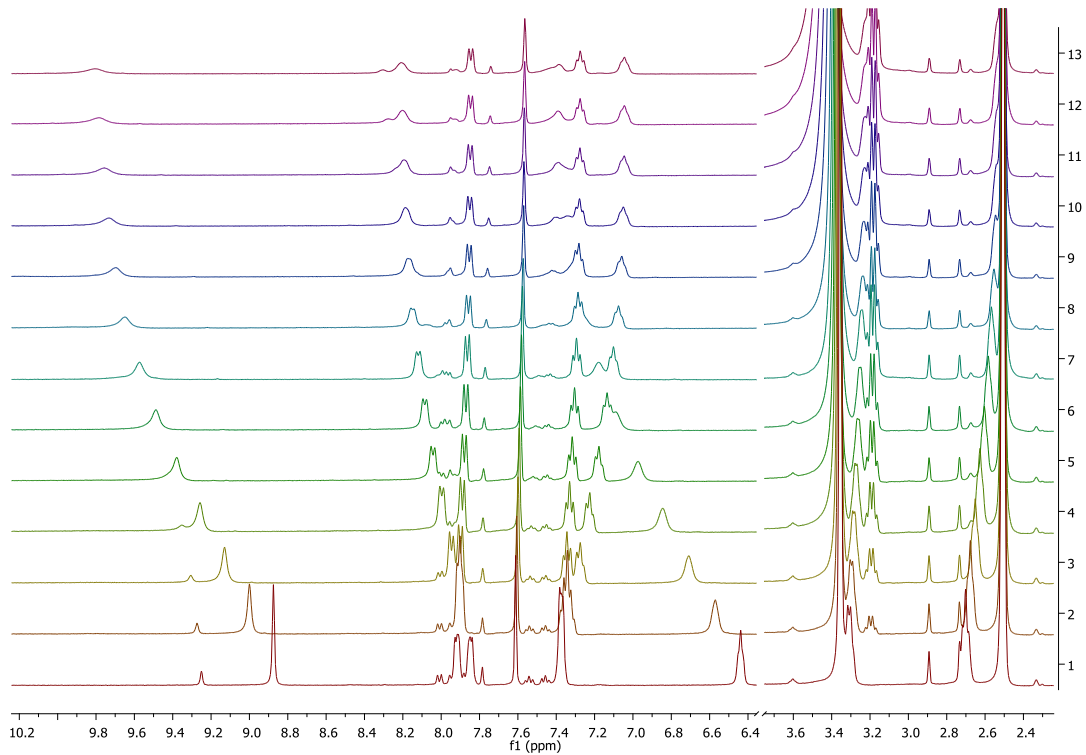


Figura A. 172 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião hidrogenocarbonato ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{ H}_2\text{O}$ a 293 K.

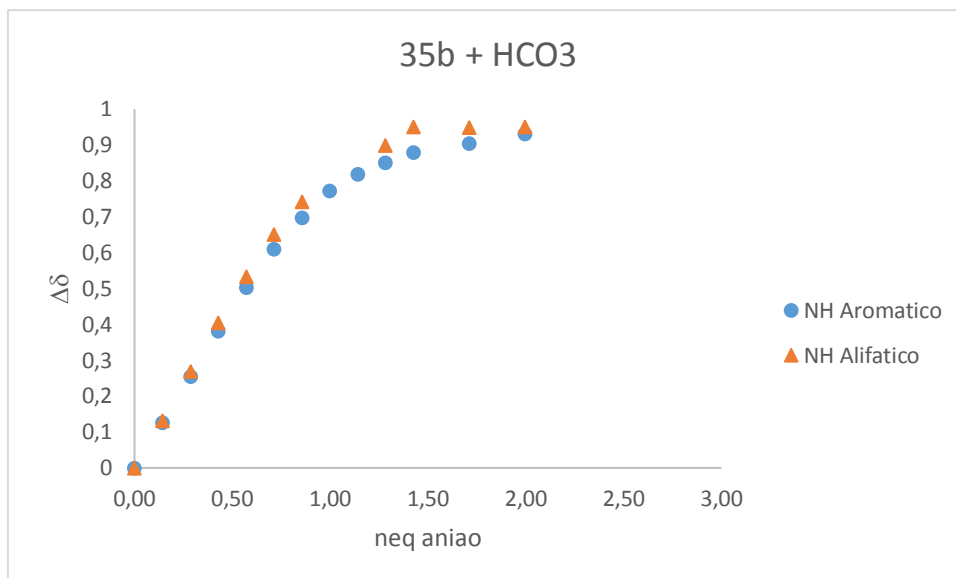


Figura A. 173 Deslocamento dos prótons da ureia de **35a** em função dos equivalentes hidrogenocarbonato adicionado.

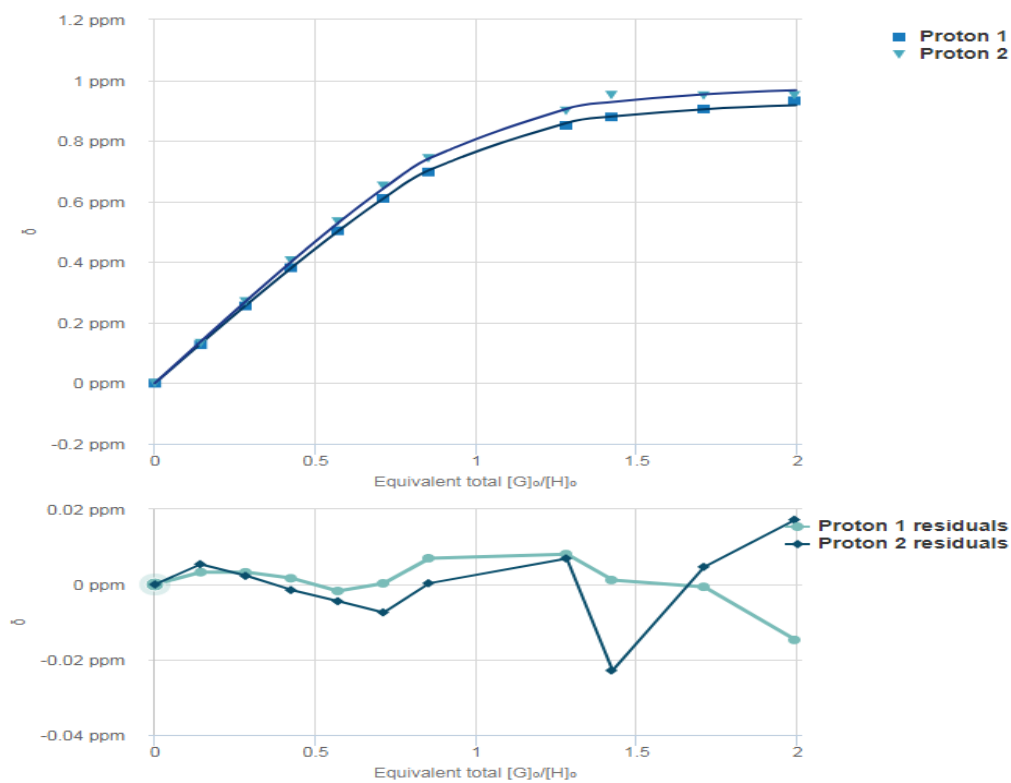


Figura A. 174 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35b** e hidrogenocarbonato, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

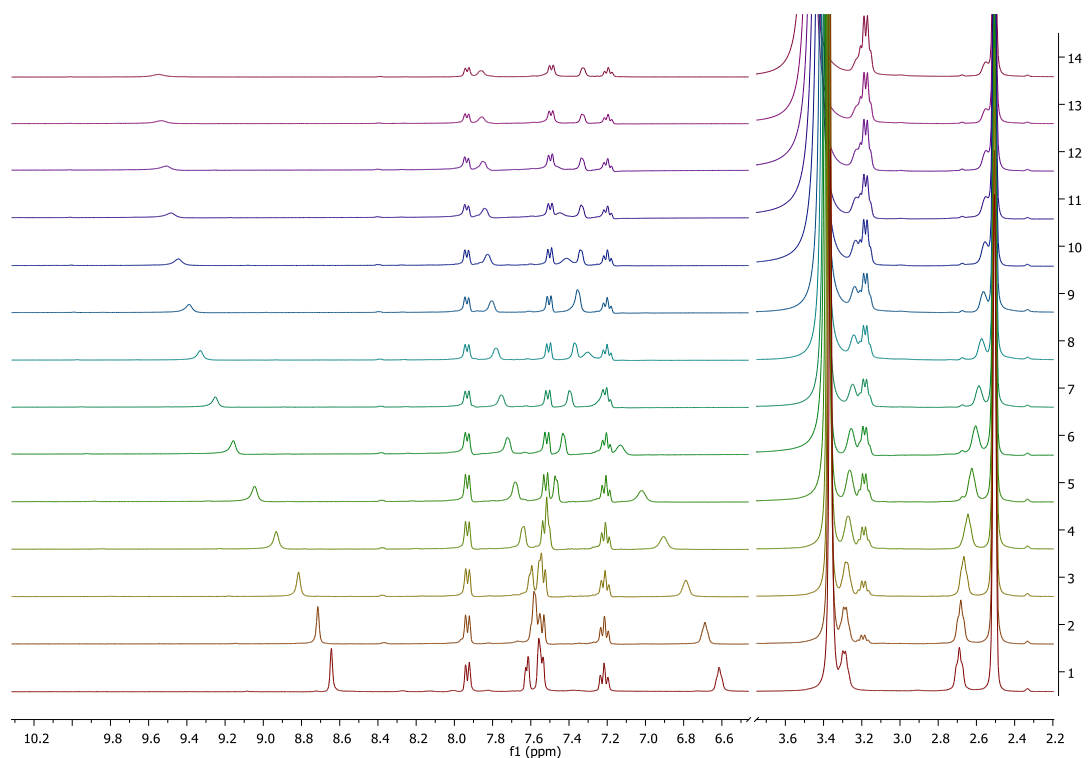


Figura A. 175 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião hidrogenocarbonato ao tubo contendo o recetor **35a**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

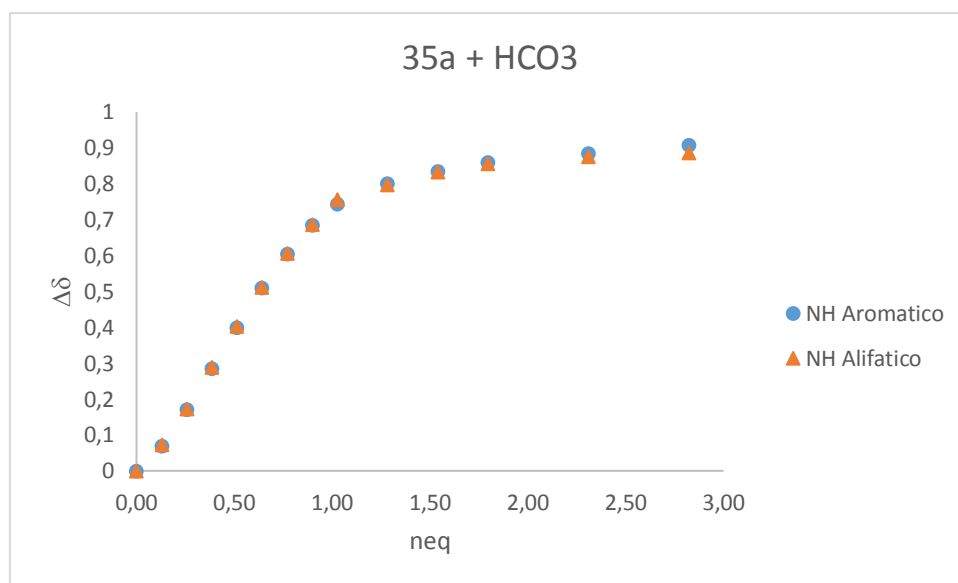


Figura A. 176 Deslocamento dos prótons da ureia de **35a** em função dos equivalentes de hidrogenocarbonato adicionado.

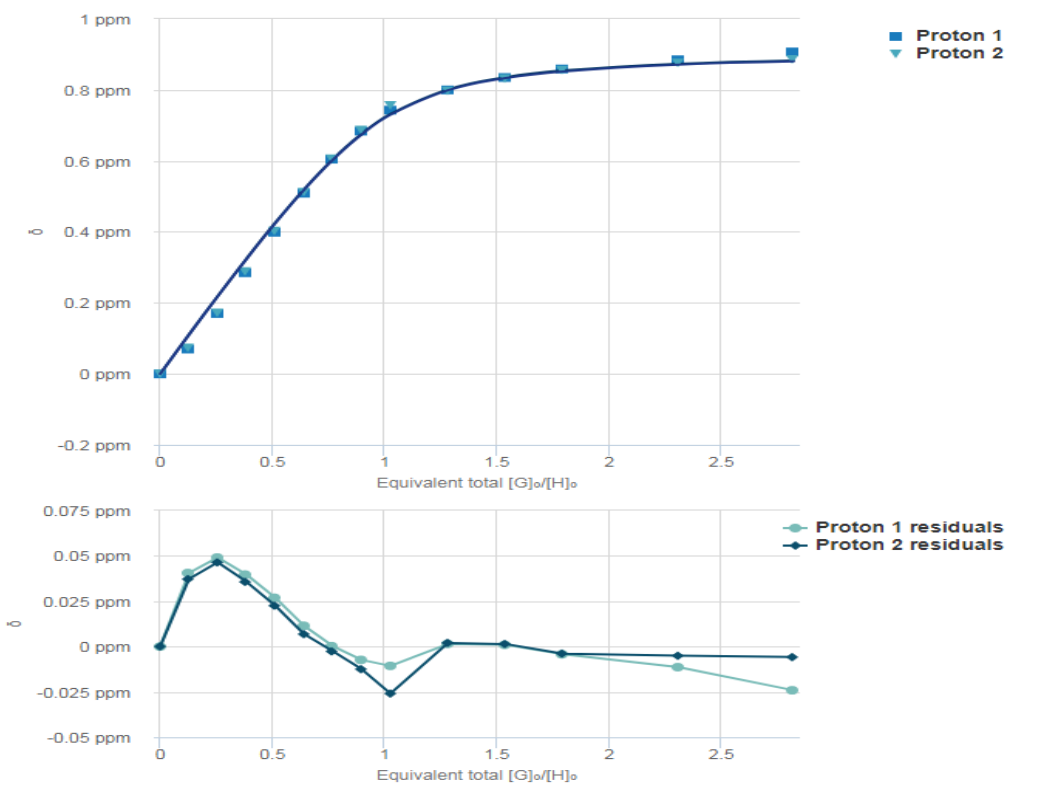


Figura A. 177 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35a** e hidrogenocarbonato, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

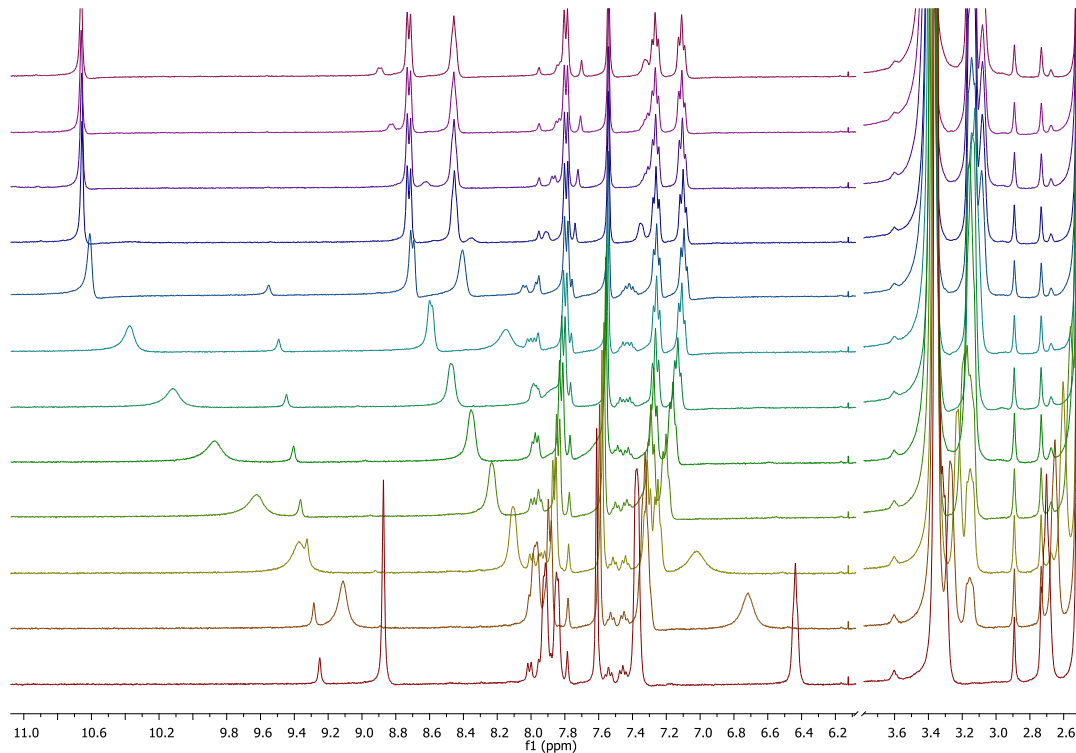


Figura A. 178 Sobreposição dos vários espectros de ^1H NMR obtidos pelas várias adições de anião sulfato ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em $\text{DMSO-}d_6/0,5\% \text{H}_2\text{O}$ a 293 K.

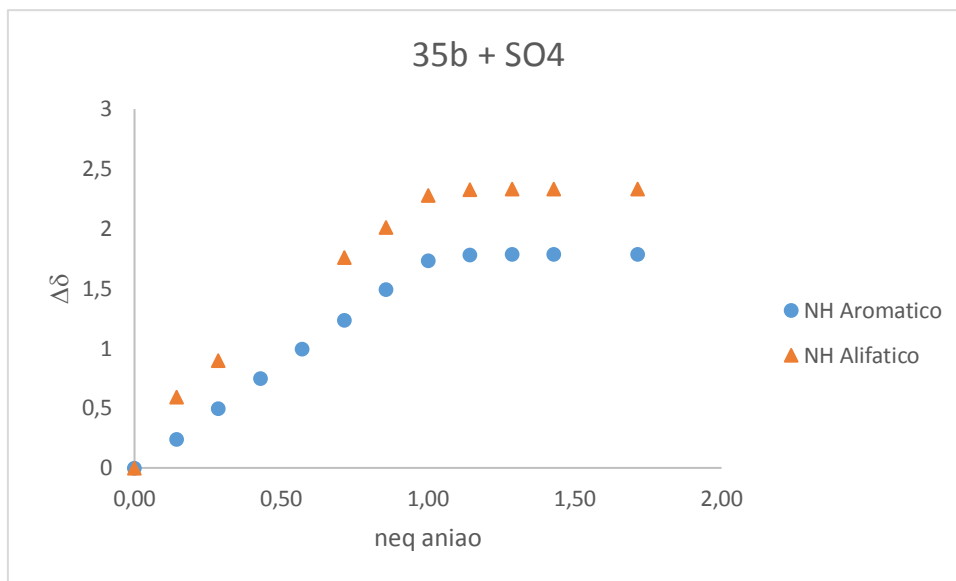


Figura A. 179 Deslocamento dos prótons da ureia de **35b** em função dos equivalentes de sulfato adicionado.

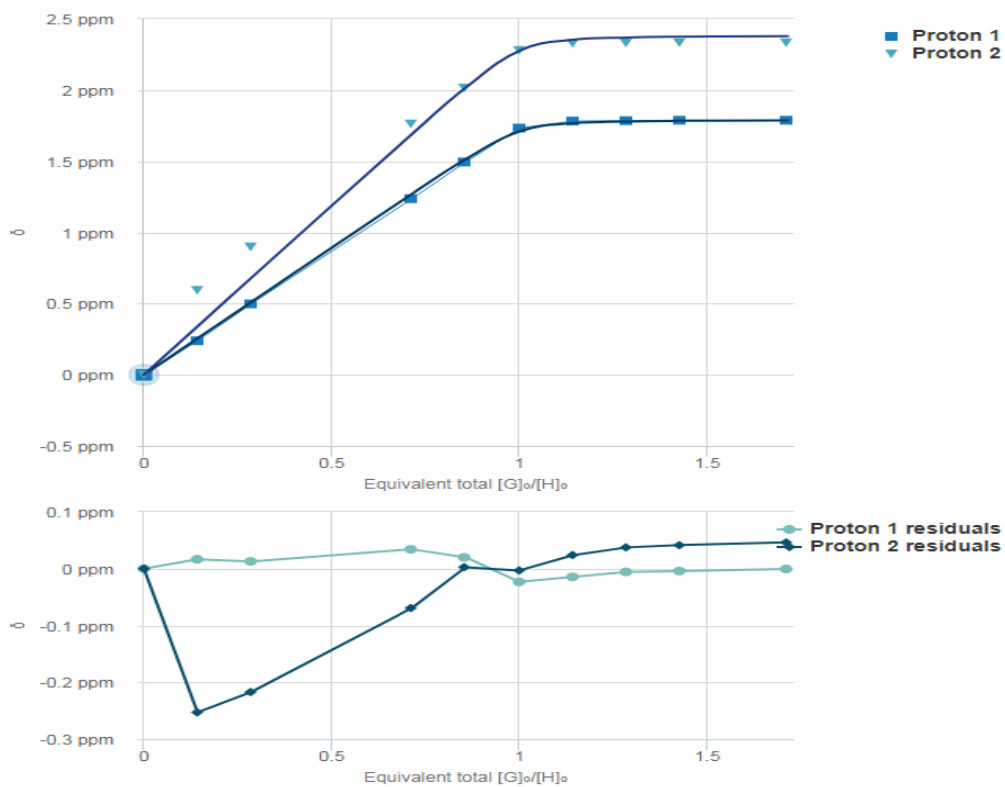


Figura A. 180 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **35b** e sulfato, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.

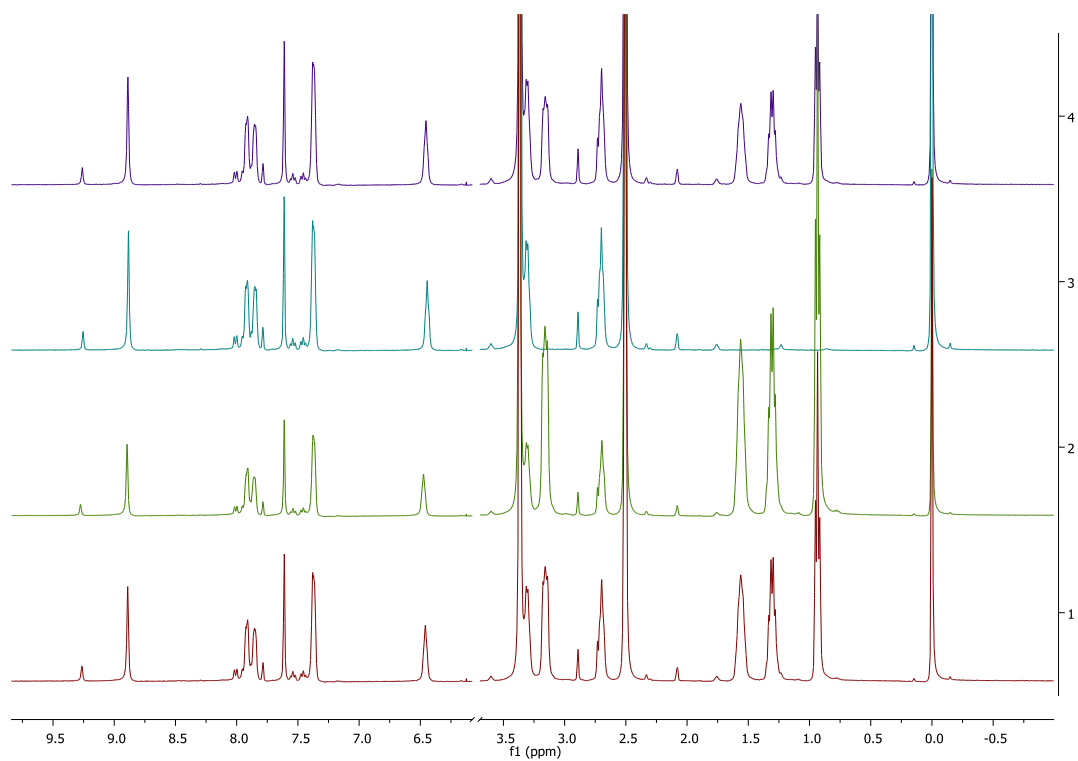


Figura A. 181 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião nitrato ao tubo contendo o recetor **35b**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

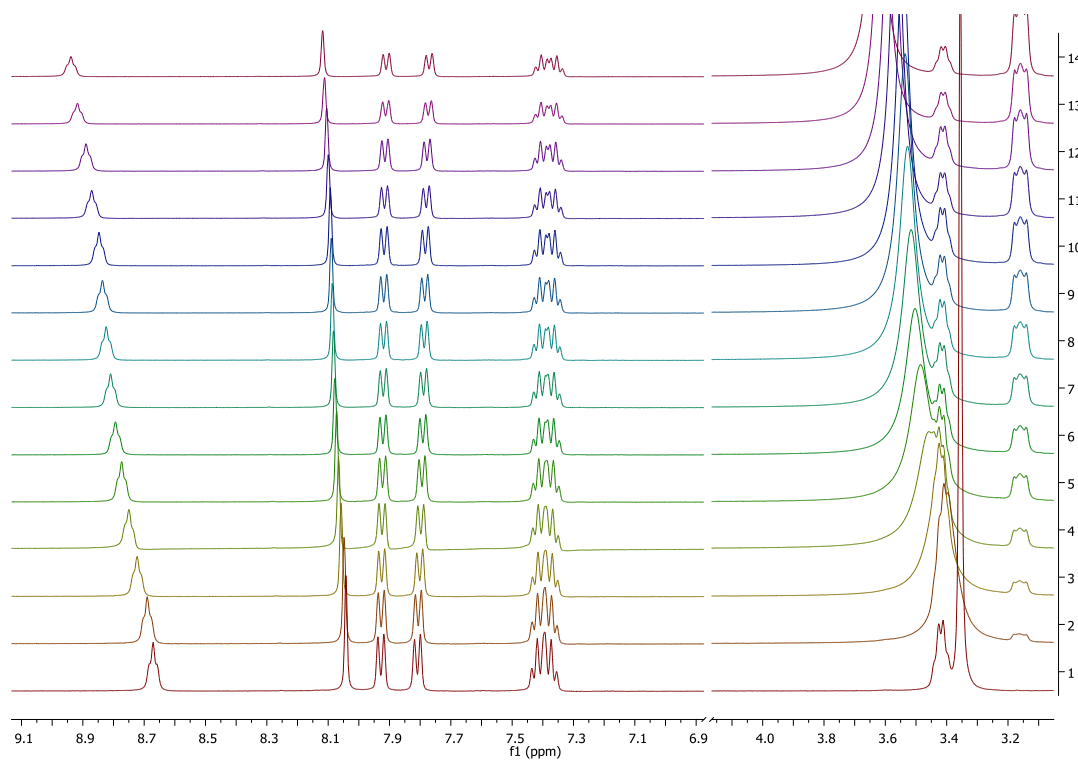


Figura A. 182 Sobreposição dos vários espectros de ¹H NMR obtidos pelas várias adições de anião acetato ao tubo contendo o recetor **37b**, processo realizado em DMSO-*d*₆/ 0,5 % H₂O a 293 K.

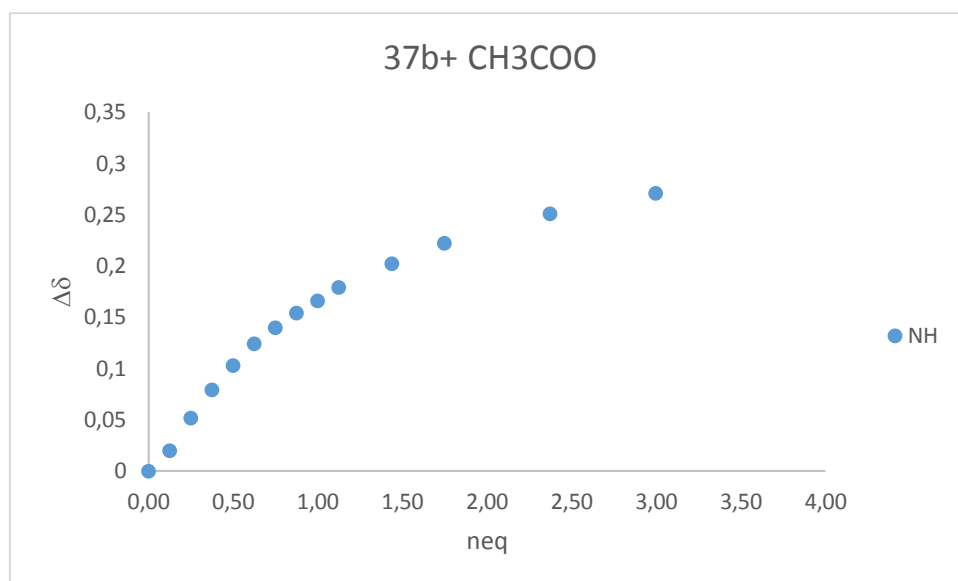


Figura A. 183 Deslocamento do próton da amida de **37b** em função dos equivalentes de acetato adicionado.

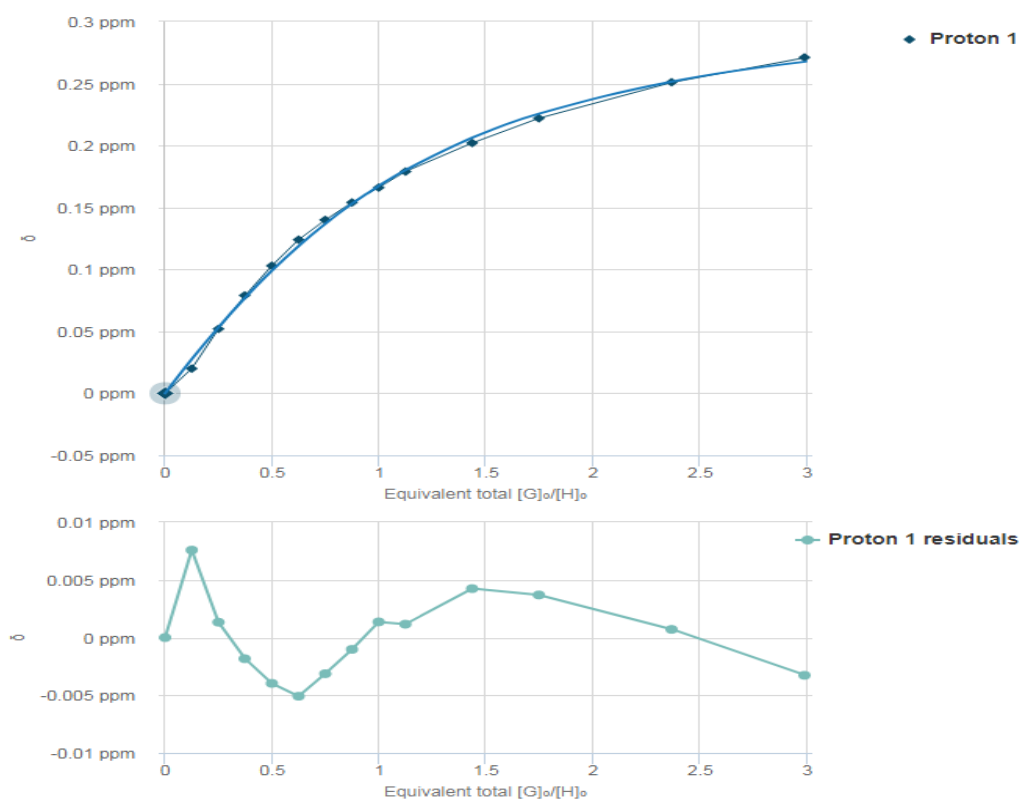


Figura A. 184 Ajuste do modelo de interação 1:1 com os dados experimentais recolhidos da interação entre **37b** e acetato, assim como os resíduos oriundos por este ajuste. Ajuste efetuado através do *website* <http://app.supramolecular.org/bindfit/>.