Universidade de Aveiro Departamento de Química
2014

João Miguel da Cruz Morgado Agostinho Caio

SÍNTESE DE RECEPTORES PARA O RECONHECIMENTO E TRANSPORTE DE ANIÕES

Universidade de Aveiro Departamento de Química
2014

João Miguel da Cruz Morgado Agostinho Caio

SÍNTESE DE RECEPTORES PARA O RECONHECIMENTO E TRANSPORTE DE ANIÕES

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

Apoio financeiro no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio através da bolsa SFRH / BD / 66789 / 2009 e do projecto PTDC / QUI-QUI / 101022 / 2008

Esta tese é de todas as pessoas que me ajudaram neste trajecto, em especial dos meus pais e da Su.

“Somewhere, something incredible is waiting to be known.”
— Carl Sagan

o júri

presidente

Doutora Maria Hermínia Deulonder Correia Amado Laurel
professor catedrático da Universidade de Aveiro

Doutor Artur Manuel Soares da Silva
professor catedrático da Universidade de Aveiro

Doutor Vitor Manuel Sousa Félix
professor associado com agregação da Universidade de Aveiro

Doutor Eurico José da Silva Cabrita
professor auxiliar da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa

Doutora Susana Maria Marinho de Bastos Pina dos Santos
professor auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Doutor Rodrigo Freire Martins Almeida
professor auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

agradecimentos

Como em qualquer trabalho desta natureza, esta tese de doutoramento não poderia ter sido feita sem a ajuda de algumas pessoas, ás quais gostaria de agradecer. Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus orientadores, Doutora Cristina Moiteiro e Professor Vitor Félix, pela oportunidade de trabalhar com eles e por todo o contributo científico e pessoal que me prestaram, bem como a possibilidade de ter trabalhado em projectos paralelos que contribuíram para enriquecer o meu percurso académico.

Gostaria também de agradecer ao Professor Philip Gale por ter-me aceitado no seu grupo de investigação na Universidade de Southampton e por todo o seu apoio no trabalho realizado no transporte de aniões. À Doutora Maria João Marcelo Curto agradeço a possibilidade de poder ter iniciado este doutoramento no extinto INETI, actual LNEG. Agradeço à Professora Maria José Calhorda a possibilidade de poder trabalhar no seu grupo (Grupo de Química Inorgânica e Teórica) após mudança do LNEG, bem como todas as condições para a realização desta tese de doutoramento. Quero agradecer ao Doutor Pedro Vaz e Doutora Carla Nunes pela partilha do espaço de trabalho.

À Drª Paula Brandão e à Drª Manuela Marques da Universidade de Aveiro agradeço a obtenção das estruturas de raios-X e das análises elementares, respectivamente. À Professora Maria José Brito e à Engenheira Júlia Alves, gostaria de agradecer a disponibilidade para discutir qualquer aspecto de RMN, bem como a compreensão das longas horas de ocupação do aparelho na realização desta tese.

Por todo o apoio que me foi dado na minha estadia em Southampton, agradeço à Cally Haynes, à Jennifer Hiscock, à Louise Karagiannidis e Isabelle Kirby as horas perdidas a explicarem-me de forma exaustiva todos os aspectos das técnicas envolvidas.

Em Portugal gostaria de agradecer aos colegas do QIT, Sara Realista, Paulo Martinho, Marta Saraiva, Bernardo Cardoso, João Marreiros, Cristina Fernandes, Miguel Maurício, Ana Vicente e Teresa Esteves. Gostaria de reforçar estes agradecimentos ao Miguel, à Ana e à Teresa por ter trabalhado mais directamente com eles, obrigado pelas trocas de ideias e pela boa disposição. À Ana quero ainda agradecer o impulso inicial que teve na síntese dos macrociclos e à Teresa toda a ajuda que me prestou nos derivados de ureias.

Aos amigos de outras andanças, vocês sabem quem são, muito obrigado por tudo.

O meu maior agradecimento vai ser dividido. Primeiro quero agradecer aos meus pais. Os grandes responsáveis por aquilo que eu sou hoje. Muito obrigado por todas as oportunidades que me deram nesta vida, nunca vos poderei agradecer o suficiente, apenas espero que saibam o quanto gosto de vocês e o quão importantes são na minha vida. Espero deixar-vos orgulhoso. Por fim à Susana. O meu porto de abrigo em dias de tempestade, o fiel da balança da minha vida. Desculpa se por vezes te negligenciei neste caminho, não foi propositado e espero poder compensar-te. Obrigado por todo o carinho, amizade, amor. Muito obrigado…

palavras-chave

Receptores sintéticos, tetraazacalix[2]areno[2]triazina, furano, oxadiazole, ureia, reconhecimento molecular, transporte transmembranar, aniões.

resumo

Nesta tese, realizada no âmbito do Programa Doutoral em Química da Universidade de Aveiro, foram desenvolvidas duas famílias de receptores sintéticos: macrocíclicos baseados na plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina; e acíclicos construídos a partir de diaminas simples.

A plataforma macrocíclica foi decorada nos átomos de azoto em ponte com unidades de reconhecimento molecular contendo fragmentos com grupos amida para o reconhecimento de aniões ou com grupos ácidos carboxílicos para a coordenação de metais de transição.

Os receptores acíclicos foram obtidos por acoplamento de diaminas (etilenodiamina, *orto*-fenilenodiamina ou 2-aminobenzilamina) com uma unidade lipofílica incorporando um anel heterocíclico (derivados de oxadiazole ou furano) e com um derivado isocianato. Estas moléculas assimétricas com um grupo amida e um grupo ureia como unidades de reconhecimento molecular foram avaliadas como receptores e transportadores transmembranares de aniões biologicamente relevantes (Cl^- e HCO_3^-).

Os resultados experimentais obtidos serão descritos ao longo de três capítulos, após um primeiro capítulo bibliográfico.

No Capítulo 1 começa-se por fazer uma revisão bibliográfica sucinta sobre o desenvolvimento recente de receptores funcionais baseados em azacalixarenos bem como das suas aplicações, designadamente no reconhecimento molecular. Numa segunda parte apresenta-se uma revisão sucinta de receptores derivados de (tio)ureias, relacionados com os receptores sintetizados no âmbito desta tese e com propriedades de reconhecimento e transporte transmembranar de aniões.

No Capítulo 2 reporta-se uma série de macrociclos novos com os átomos de azoto em ponte de tetraazacalix[2]areno[2]triazina funcionalizados com bromoacetato de metilo. Foram preparados três novos macrociclos com quatro grupos éster, como braços pendentes, a partir de percursores tetraazacalix[2]areno[2]triazina com os anéis de triazina substituídos com cloro, metilamina ou hexilamina. Os grupos acetato foram hidrolisados em condições básicas, tendo cada um dos derivados dialquilamina originado um composto com quatro grupo carboxílicos, enquanto o análogo diclorado originou uma mistura de compostos com dois grupos carboxílico e com os átomos de cloro substituídos por grupos hidroxilo. Subsequentemente, as propriedades de coordenação dos derivados alquilamina para cobre(II) foram avaliadas por espectroscopia de UV-Vis, tendo-se obtido constantes de estabilidades semelhantes ($\log k \approx 6{,}7$).

No Capítulo 3 descrevem-se três macrociclos obtidos através da funcionalização dos átomos de azoto em ponte de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com grupos amida derivados de *N*-Boc-etilenodiamina, benzilamina e (S)-metilbenzilamina. A afinidade destes receptores para a série de aniões carboxilato (oxalato, malonato, succinato, glutarato, diglicolato, pimelato, suberato, fumarato, maleato, ftalato e isoftalato) e inorgânicos (Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-}) por titulação de RMN de ^1H, foi avaliada. Estes macrociclos conjuntamente com os descritos no Capítulo 2 são os primeiros exemplos reportados na literatura de receptores sintéticos baseados na plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com grupos funcionais nos azotos em ponte. O receptor derivado de *N*-Boc-etilenodiamina, com oito grupos N-H, entre os três receptores, é o que apresenta maior afinidade para os aniões estudados.

No Capítulo 4 é descrita a síntese 59 compostos acíclicos (*vide supra*) obtidos em três passos de síntese com bons rendimentos. No *design* desta biblioteca de moléculas a afinidade para aniões dos grupos ureia foi modelada pela inserção de diferentes substituintes arilo ou alquilo, com propriedades

electrónicas distintas. A introdução destes grupos em conjugação com um anel de oxadiazole ou furano permitiu também modelar a lipofília destes compostos. A afinidade destes receptores para aniões cloreto e bicarbonato, e em alguns casos para fumarato e maleato, foi investigada por titulação de RMN de ^{1}H. Estes compostos apresentaram constantes de associações compatíveis com o transporte transmembranar de cloreto. Por outro lado estes receptores apresentaram afinidades elevadas para fumarato e maleato, com seletividade para este último. São também discutidos os resultados dos ensaios de transporte de cloreto por estes receptores através de vesículas de em POPC.
No Capítulo 5 encontram-se as conclusões gerais desta tese de Doutoramento.
No Capitulo 6 encontram-se os dados espectroscópicos e os restantes detalhes experimentais para todos os compostos sintetizados.

keywords

Synthetic receptors, tetraazacalix[2]arene[2]triazine, furan, oxadiazole, urea, molecular recognition, transmembrane transport, anions.

abstract

This Ph. D. thesis was carried out under the scope of the Doctoral Program in Chemistry held at Universidade de Aveiro. Two families of synthetic receptors composed of macrocycles based on tetraazacalix[2]arene[2]triazine platform, and acyclic derivatives built from diamine spacers, were produced. The tetraazacalix[2]arene[2]triazine was decorated with molecular recognition units appended at the nitrogen bridging atoms. These units incorporate suitable amide moieties for anion binding or carboxylic groups for transition metal coordination.

The acyclic derivatives were obtained through the coupling of diamine spacers (ethylenediamine, *ortho*-phenylenediamine, or 2-aminobenzylamine), lipophilic entity, incorporating a heterocyclic aromatic ring (oxadiazole or furan), and an isocyanate derivative. These molecules have an asymmetric structure with three NH binding units composed of an amide and urea groups. The anion affinities of these small molecules towards biological relevant anions were evaluated, as well as their anion transmembrane transport abilities.

The experimental results obtained in this thesis are described throughout three chapters, which were preceded by a first chapter focused on the state of the art.

Chapter 1 starts with a brief review on recent synthetic developments of functional azacalixarene receptors and their applications, namely molecular recognition. The second half of this chapter reports a concise bibliographic revision focused on small (thio)urea based molecules used to assist the anion transport across cellular membrane models.

Chapter 2 reports a new series of tetraazacalix[2]arene[2]triazine macrocycles functionalized on the bridging nitrogen atoms with methyl bromoacetate. Three new macrocycles with four pendant ester arms and both triazine rings substituted with chlorine, dimethylamine or dihexylamine were prepared. Subsequently, the carboxymethyl appendages were hydrolyzed in basic conditions, arising two new compounds with four carboxylic acid groups from dialkylamine precursors, and a mixture of isomeric compounds from the dichlorinated predecessor with two carboxylic groups and the triazine rings substituted with hydroxyl groups. Thereafter, the coordination properties of both dialkylamine derivatives for copper (II) were assessed by UV-Vis spectroscopy and similar stability constants ($\log k \approx 6.7$) were calculated.

The Chapter 3 describes the synthesis of three new macrocycles obtained by the functionalization of the tetraazacalix[2]arene[2]triazine nitrogen bridges with *N*-Boc-ethylenediamine, benzylamine and (S)-methylbenzylamine derivatives. The affinity of these receptors towards a series of dicarboxylate (oxalate, malonate, succinate, glutarate, diglicolate, pimelate, suberate, fumarate, maleate, phthalate and isophtalate) and inorganic (Cl^-, $H_2PO_4^-$ and SO_4^{2-}) anions was evaluated by means of ^{1}H-NMR titrations. These macrocycles together with ones aforementioned in chapter 2, were the first examples of synthetic receptors based on the tetraazacalix[2]arene[2]triazine platform incorporating functional recognition entities attached to the nitrogen bridging atoms. Furthermore, among these amide receptors, the *N*-Boc-ethylenediamine derivative, with eight N-H binding groups, exhibit the better affinity towards all studied anions.

Chapter 4 begins with the synthesis of an extensive series composed of 59 new acyclic compounds (*vide supra*), which were straightly obtained in three steps and in good yields. In the design of this library of small molecules, the anion affinity of the urea groups was properly modulated by the insertion of different substituents bearing distinct electronic properties, ranging from aryl groups with halogen substituents to alkyl chains. The assembly of these

fragments together with an entity containing a heterocyclic aromatic ring also enabled the tuning of the lipophilicity of these compounds. The affinity of these receptors for chloride and bicarbonate, and for some receptors, for fumarate and maleate, was evaluated by ^{1}H-NMR titration. The chloride association constants for these compounds were consistent with the chloride transmembrane transport. In addition, these receptors displayed high affinity constants for fumarate and maleate anion, being selective for the latter. Also, the results obtained for transport essays of chloride through POPC membranes are presented.

The conclusions obtained throughout this Ph. D. thesis are outlined in Chapter 5.

Chapter 6 comprises the experimental proceedings, the spectroscopic data for all synthesized compounds.

notas prévias

Esta tese de doutoramento foi escrita utilizando as regras do acordo ortográfico antigo.

Ao longo desta dissertação, na numeração atómica dos receptores sintéticos bem como nos seus intermediários não foram seguidas as regras definidas pela IUPAC. Ao invés, os compostos foram numerados de modo a facilitar a atribuição dos desvios químicos no RMN. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectros de RMN de ^{1}H, de ^{13}C e por experiências bidimensionais de COSY e HMQC, em alguns casos específicos, foram também efectuados outras experiências bidimensionais. Nos Capítulos 2 a 4, serão apenas apresentados os espectros relevantes para a discussão das estruturas dos compostos, os espectros restantes apresentam-se em anexo em suporte óptico.

Abreviaturas, símbolos e fórmulas químicas

Símbolos

A	Absorção
Å	Angstrom
C	Celsius
δ	Desvio Químico
Δ	Variação
Δδ	Variação do Desvio Químico
δ_{obs}	Desvio Químico Observado
G	Energia Livre de Gibbs
g	Grama
H	Entalpia
[HG]	Concentração do Complexo
Hz	Hertz
J	Constante de Acoplamento
k	Constante de Complexação
K	Kelvin
K_a	Constante de Associação
λ	Comprimento de Onda
M	Molaridade ($mol.dm^{-3}$)
m/z	Razão massa/carga
mL	Mililitro
μL	Microlitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
ν	Frequência
nm	Nanómetro
º	Grau
P	Coeficiente de Partição
ppm	Partes Por Milhão
S	Entropia
T	Temperatura
™	Marca Registrada
Vs	Superfície de Densidade Electrónica da Molécula
ε	Absorptividade Molar

Abreviaturas

0-9	
^{13}C-APT	Carbon-13 Attached Proton Test
^{13}C-RMN	Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C
^{19}F-RMN	Ressonância Magnética Nuclear de ^{19}F
^{1}H-RMN	Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H
A	
A375	Linhas Celulares de Melanoma Humano
Ac	Acetilo
AcO^-	Acetato (anião)
AcOEt	Acetato de Etilo
AcOH	Ácido Acético
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APT	Attached Proton Test
Ar	Areno
ATP	Trifosfato de Adenosina (Adenosine Triphosphate)
B	
Bn	Benzilo
Boc	Carbamato de t*erc*-butilo
Boc_2O	Dicarbonato de di-*terc*-butilo
Bu	Butilo
C	
CC	Cromatografia em Coluna
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CF_3	Trifluorometilo
COSY	Proton-Proton Correlation Spectrocopy
Cq	Carbono Quaternário
D	
d	Dupleto
$d_{\text{benzeno inferior}}$	Distância entre os hidrogénio *orto* relativamente aos azotos em ponte
$d_{\text{benzeno superior}}$	Distância entre os hidrogénio *meta* relativamente aos azotos em ponte
$d_{\text{triazina inferior}}$	Distância entre os azotos da triazina mais afastados da cavidade do macrociclo
$d_{\text{triazina superior}}$	Distância entre os azotos da triazina na cavidade do macrociclo
DABAL-Me_3	Aducto de Bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DABCO	1,4-Diazabiciclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabiciclоundec-7-eno
DCC	*N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
dd	Duplo Dupleto
d-d	Bandas de transição d-d
dgl^{2-}	Diglicolato (anião)
DIC	*N,N'*-Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido Deuterado
DMTMM	Cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil morfolinio (4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholin-4-ium chloride)
E	
EC_{50}	Efluxo de Cloreto
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
eq	Equivalentes
ESI-MS	Espectrometria de Massa com Ionização por Electropulverização ("Electrospray Ionisation Mass Spectrometry")
Et	Etilo

Et_2O	Éter Dietílico
EUA	Estados Unidos da América
F	
FTIR	Fourrier Transform Infrared Spectrometry
fum^{2-}	Fumarato (anião)
G	
GLC4	Linhas Celulares Cancerígenas do Pulmão
Gln	Glutamina
glu^{2-}	Glutarato (anião)
H	
h	Hora
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HOBt	Hidrato de 1-Hidroxibenzotriazole (1-Hydroxybenzotriazole hydrate)
HRMS	Espectrometria de Massa de Alta Resolução (High Resolution Mass Spectrometry)
I	
$isopht^{2-}$	Isoftalato (Isophtalate) (anião)
L	
LUMO	Orbital Molecular Desocupada de Menor Energia (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
M	
m	Multipleto
mal^{2-}	Malonato (anião)
$male^{2-}$	Maleato (anião)
Me	Metilo
MeOD	Metanol Deuterado
MeOH	Metanol
Ms	Mesilo
N	
NHS	*N*-Hidroxisuccinimida
NMM	*N*-Metilmorfolina
O	
OMe	Metoxilo
ox^{2-}	Oxalato (anião)
P	
p.f.	Ponto de Fusão
Ph	Fenilo (Phenyl)
pht^{2-}	Ftalato (Phtalate) (anião)
pim^{2-}	Pimelato (anião)
PMP	*para*-metoxifenilo (*para*-methoxyphenyl)
POPC	1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)
PTC124	Ataluren
py	Piridina (Pyridine)
R	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RCTFQ	Regulador da Conductância Transmembranar da Fibrose Quística
S	
s	Singuleto
sl	Singuleto Largo
S_NAr	Substituição Nucleofílica Aromática
sol. aq.	Solução Aquosa
sub^{2-}	Suberato (anião)
suc^{2-}	Succinato (anião)
T	
t	Tripleto
t.a.	Temperatura Ambiente
TBAOH	Hidróxido de Tetrabutilamónio (Tetrabutylammonium hydroxide)

TCIL	Transferência de Carga Intra-Ligando
TCML	Transferência de Carga Metal-Ligando
TFA	Ácido trifluoroacético (Trifluoroacetic Acid)
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Trimetilsilano
tren	tris(2-aminoetil)amina
Ts	Tosilo

U

UV-Vis	Espectroscopia de Ultravioleta-Visível

Fórmulas químicas

$BocNHCH_2CH_2NH_2$	*N*-Boc-etilenodiamina
$C_6H_5CO_2^-$	Benzoato
$(CD_3)_2CO$	Acetona Deuterada
$CDCl_3$	Clorofórmio Deuterado
$Ce(NH_4)_4(SO_4)_4.2H_2O$	Sulfato de Cério e Amónio
CH_3CN	Acetonitrilo
CH_3COO^-	Acetato
CH_3NH_2	Metilamina
CH_3OH	Metanol
$CHCl_3$	Clorofórmio
ClO_4^-	Perclorato
Cs_2CO_3	Carbonato de Césio
$Cu(ClO_4)_2.6H_2O$	Perclorato de Cobre (II) hexahidratado
$CuCl_2$	Cloreto de Cobre (II)
CuI	Iodeto de Cobre
$H_2P_2O_7^-$	Bis(di-hidrogenofosfato)
$H_2PO_4^-$	Di-hidrogenofosfato
HCl	Ácido Clorídico
HCO_3^-	Bicarbonato
HSO_4^-	Bisulfato
K_2CO_3	Carbonato de Potássio
KBr	Brometo de Potássio
KOH	Hidróxido de Potássio
KO*t*Bu	*terc*-Butóxido de Potássio
LiOH	Hidróxido de Lítio
Na_2CO_3	Carbonato de Sódio
Na_2SO_4	Sulfato de Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
NaH	Hidreto de Sódio
$NaHCO_3$	Hidrogenocarbonato de Sódio
$NaNO_3$	Nitrato de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
NaO*t*Bu	*terc*-Butóxido de Sódio
$NH_2CH_2CH_2NH_2$	Etilenodiamina
$(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$	Molibdato de Amónio
NO_2	Dióxido de Azoto
NO_3^-	Nitrato
PCl_5	Pentacloreto de Fósforo
$[Pd(dppf)]^0$	Dicloreto de Bis[(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0)
SCN^-	Tioisocianato
SO_2Cl	Cloreto de Tionilo
SO_4^{2-}	Sulfato

Índice

1. Introdução 1
1.1. Heteracalix(het)arenos 4
1.1.1. Síntese 5
1.1.2. Azacalix(het)arenos 6
1.1.2.1. Azacalixpiridina 6
1.1.2.2. Azacalix[2]areno[2]triazina 11
1.2. Moléculas pequenas derivadas de (tio)ureias 16
1.2.1. Síntese de (tio)ureias 19
1.2.2. Derivados de (tio)ureias 19
1.2.2.1. (Tio)ureias em plataformas de *Cholapods* 19
1.2.2.2. Derivados de (tio)ureias de *tren* 23
1.2.2.3. Derivados de (tio)ureias lineares 25
1.3. Referências bibliográficas 30

2. Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com ácidos carboxílico em ponte 35
2.1. Derivatização nos átomos de azoto em ponte 38
2.1.1. Pré-derivatização dos átomos de azoto 38
2.1.2. Pré-síntese do macrociclo 39
2.1.2.1. Cálculos quânticos efectuados nos macrociclos **51**, **171** e **172** 49
2.1.2.2. Estruturas de cristal único de raios-X de **162**, **163** e **172** 50
2.1.3. Hidrólise dos grupos ésteres dos macrociclos 53
2.2. Estudos de coordenação 58
2.2.1. Estudos de complexação com o Cu^{2+} 58
2.3. Conclusão 62
2.4. Referências bibliográficas 63

3. Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina contendo grupos amida em ponte: síntese e estudos de associação 65
3.1. Síntese 67
3.1.1. Derivados de ácido carboxílico como percursores 67
3.1.2. Derivados de ésteres metílicos como percursores 70
3.1.3. Síntese da zona de interacção prévia ao acoplamento ao macrociclo 75
3.2. Estudos de associação dos receptores **188**, **193** e **194** 85
3.2.1. Estudos de associação com aniões inorgânicos 87
3.2.2. Estudos de associação com aniões dicarboxilatos lineares 94
3.2.3. Estudos de associação com aniões carboxilatos aromáticos 102
3.2.4. Estudos de associação com aniões carboxilatos: isómeros geométricos 105
3.3. Conclusão 108
3.4. Referências bibliográficas 110

4. Moléculas derivadas de ureias 113
4.1. Síntese 118
4.1.1. Via de síntese A 118
4.1.2. Via de síntese B 120
4.1.2.1. Síntese das amidas intermediárias 123
4.1.2.2. Síntese das ureias 128

4.2. Reconhecimento molecular e transporte transmembranar de aniões por derivados de ureia 152
4.2.1. Interacção dos derivados de ureias com os aniões 153
4.2.1.1. Estudos de interacção dos receptores do tipo ureia com o anião cloreto 153
4.2.1.2. Estudos da interacção dos receptores do tipo ureia com o anião HCO_3^- 165
4.2.1.3. Interacção com o fumarato e maleato 178
4.2.2. Estudos de transporte transmembranar 185
4.3. Conclusão 190
4.4. Referências bibliográficas 191

5. Conclusão e perspectivas futuras 193

6. Secção Experimental 197
6.1. Síntese 200
6.2. Plataformas de azacalix[2]areno[2]triazina 200
6.2.1. Síntese de N1,N3-bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina (**49**)[3] 200
6.2.2. Síntese de tetraaza[2]areno[2]triazina (**51**)[3] 200
6.2.3. Síntese do tetraaza[2]areno[2]triazina **162** 201
6.2.4. Procedimento geral da substituição do átomo de cloro de **51** por aminas secundárias 201
6.2.4.1. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **171** 202
6.2.4.2. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **172** 202
6.2.4.3. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **163** 203
6.2.4.4. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **164** 203
6.2.5. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **173** 204
6.2.6. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **165** 204
6.2.7. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **166** 205
6.2.8. Síntese do tetra-aza[2]areno[2]triazina **183** 206
6.2.9. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **185**[4] 206
6.2.10. Síntese dos compostos **197**, **198** e **199**[4] 207
6.2.11. Síntese do composto tetraazacalix[2]areno[2]triazina **188** 208
6.2.12. Síntese de *N*-benzil-2-bromoacetoamida (**204**) 209
6.2.13. Síntese de 2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetoamida (**205**) 209
6.2.14. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **193** 210
6.2.15. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **194** 210
6.3. Derivados de Oxadiazole e Furano 211
6.3.1. Síntese de *N*-Boc-2-(3-hexilureído)etilamina (**298**)[5] 211
6.3.2. Síntese de *N*-Boc-1,2-fenilenodiamina (**274a**)[6] 211
6.3.3. Síntese de 2-aminoetil-*N*-Boc-fenilamina (**275a**)[7] 211
6.3.4. Procedimento geral para a síntese da amida intermediária 212
6.3.4.1. Síntese de N-Boc-2-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamido)etilenoamina (**300**) 212
6.3.4.2. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)etilenoamina (**302**) 213
6.3.4.3. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)fenilamina (**303**) 213
6.3.4.4. Síntese de N-Boc -2-((5-fenilfuran-2-carboxamido)metil)fenilamina (**304**) 214
6.3.4.5. Síntese de N-Boc-2-(3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)fenilenamina (**305**) 214
6.3.4.6. Síntese de N-Boc-2-((3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)metil)fenilamina (**306**) 215
6.3.5. Procedimento geral de desprotecção dos intermediários amida 215

6.3.6. Procedimento geral de formação da ureia 215
6.3.6.1. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**214**) 216
6.3.6.2. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**215**) 216
6.3.6.3. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**216**) 217
6.3.6.4. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-fenilureído)etil)propanamida (**217**) 217
6.3.6.5. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**218**) 218
6.3.6.6. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**219**) 218
6.3.6.7. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**220**) 219
6.3.6.8. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)propanamida (**221**) 219
6.3.6.9. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**222**) 220
6.3.6.10. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**223**) 220
6.3.6.11. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**224**) 221
6.3.6.12. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**225**) 221
6.3.6.13. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)etil)furan-2-carboxamida (**226**) 222
6.3.6.14. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**227**) 222
6.3.6.15. Síntese de N-(2-(3-(4-ethoxifenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**228**) 223
6.3.6.16. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**229**) 223
6.3.6.17. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)furan-2-carboxamida (**230**) 224
6.3.6.18. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**231**) 224
6.3.6.19. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**241**) 225
6.3.6.20. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**242**) 226
6.3.6.21. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**243**) 226
6.3.6.22. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)fenil)furan-2-carboxamida (**244**) 227
6.3.6.23. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**245**) 227
6.3.6.24. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**246**) 228
6.3.6.25. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**247**) 228
6.3.6.26. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído) fenil)furan-2-carboxamida (**248**) 229
6.3.6.27. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)-5-fenifuran-2-carboxamida (**249**) 230
6.3.6.28. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**250**) 230
6.3.6.29. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**251**) 231
6.3.6.30. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**252**) 231

6.3.6.31. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído)fenil)propanamida (**253**) 232
6.3.6.32. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**254**) 233
6.3.6.33. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**255**) 233
6.3.6.34. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**256**) 234
6.3.6.35. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)propanamida (**257**) 234
6.3.6.36. Síntese de N-(2-(3-butilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**258**) 235
6.3.6.37. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**259**) 236
6.3.6.38. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**260**) 236
6.3.6.39. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)benzil)furan-2-carboxamida (**261**) 237
6.3.6.40. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**262**) 238
6.3.6.41. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**263**) 238
6.3.6.42. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**264**) 239
6.3.6.43. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil) furan-2-carboxamida (**265**) 240
6.3.6.44. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**266**) 240
6.3.6.45. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído) benzil)propanamida (**267**) 241
6.3.6.46. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**268**) 242
6.3.6.47. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**269**) 242
6.3.6.48. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**270**) 243
6.3.6.49. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)propanamida (**271**) 244
6.3.6.50. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**272**) 244
6.4. Determinação de constantes de associação das entidades supramoleculares 245
6.4.1. Espectroscopia de UV-Vis 245
6.4.1.1. Procedimento experimental 245
6.4.2. Espectroscopia de RMN 246
6.4.2.1. Preparação dos substractos sob a forma de carboxilatos de tetrabutilamónio 246
6.4.2.2. Procedimento experimental 246
6.4.3. Diagramas de *Job* 247
6.4.3.1. Preparação das soluções 247
6.5. Estudos de transporte aniónico 247
6.5.1. Dados gerais 247
6.5.2. Preparação de vesículas 247
6.5.3. Experiências de Cl^-/NO_3^- *antiport* 248
6.5.4. Experiências de pulso de anião 248
6.6. Referências bibliográficas 249

Índice de figuras

Figura 1.1 - Estruturas das bases componentes da dupla hélice de ADN. 3

Figura 1.2 - Exemplos de estruturas tipo de heterocalixarenos (**1**) e heteracalixarenos (**2**). 4

Figura 1.3 – Primeiro oxacalix[4]areno sintetizado em 1966. 5

Figura 1.4 - Estrutura de raios-X do complexo **18**•Zn^{2+}, vista de cima (esquerda) e vista em forma de cela (direita). A vermelho o átomo de zinco, a azul átomos de azoto, a cinzento átomos de carbono e a branco átomos de hidrogénio. 7

Figura 1.5 - Estruturas de raios-X de (a) **18**•catecol, (b) **18**•resorcinol, (c) **18**•hidroquinona. Receptor: a azul átomos de azoto, a cinzento átomos de carbono e a branco átomos de hidrogénio; Hóspede: a amarelo átomos de carbono, a vermelho átomos de oxigénio e a branco átomos de hidrogénio; Interacção por pontes de hidrogénio a tracejado verde. 8

Figura 1.6- Síntese selectiva de azacalix[4]piridina substituídos nos átomos de azoto em ponte por grupos metilo. 9

Figura 1.7 - Azacalix[m]areno[n]piridina **40** e **41**. 11

Figura 1.8 – Azacalixareno **46**. 12

Figura 1.9 - Azacalixarenos **51** e **54** – **58** e a estrutura de raio-X de cristal único para **54** (átomos de azoto a azul, átomos de carbono a cinzento, átomo de hidrogénio a branco e átomos de cloro a verde). 13

Figura 1.10 – Tetraazacalix[2]areno[2]triazina com unidades de L-alanina nos anéis fenílicos e estrutura de raios-X de cristal único de **62** (átomos de azoto a azul, átomos de carbono a cinzento, átomos de hidrogénio a branco, átomos de cloro a verde, átomos de enxofre a amarelo, átomos de oxigénio a vermelho e interacções por pontes de hidrogénio a tracejado verde). 15

Figura 1.11 - Ilustração do transporte pela membrana fosfolipídica. **a)** Moléculas carregadoras de iões e bombas de iões; **b)** Mecanismo por transmissão na parte inferior. 16

Figura 1.12 - Ilustração de transporte através da membrana por *uniport* e co-transporte. 17

Figura 1.13 - Exemplos de transportadores de aniões. 18

Figura 1.14 - A interacção ideal por duas ligações, entre a (tio)ureia e carboxilato. 18

Figura 1.15 - (Tio)ureias derivadas de ácido cólico. 20

Figura 1.16 - Derivados de ácido cólico utilizados como transportadores de cloreto. 20

Figura 1.17 – Transportadores de cloreto derivado de ácido cólico **92** – **104**. 21

Figura 1.18 – Derivados de ácido cólico **90** e **105** activadores de *flippase*. 22

Figura 1.19 - Transportadores derivados da *trans*-decalina. 22

Figura 1.20 – Derivados de ciclo-hexano **115** – **125** e *cholapod* **126.** 23

Figura 1.21 - Derivado de *tren* **127** (esquerda) e estrutura de difração de raios-X do complexo de **127**•F^- (direita) (átomos de azoto a azul, átomos de carbono a cinzento, átomos de hidrogénio a branco, átomos de oxigénio a vermelho, átomos de flúor a ciano e interacções por pontes de hidrogénio a tracejado vermelho). 24

Figura 1.22 – Transportadores reportados por Gale *et al.*.[103,104] 25

Figura 1.23 – Receptores diarilureias **140** – **145.** 25

Figura 1.24 – Receptores baseados em *orto*-fenilenodiaminas. 26

Figura 1.25- Ureias derivadas de *orto*-fenilenodiamina como transportadores. 27

Figura 1.26 – Transportadores simples derivados de (tio)ureia reportados por Gale *et al.*.[77,112] 28

Figura 1.27 - Transportadores selectivos para carboxilatos. 28

Figura 2.1 - Objectivo de síntese. 38

Figura 2.2 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **162** ($CDCl_3$). 41

Figura 2.3 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **171** (DMSO-d_6). 43

Figura 2.4 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **172** (DMSO-d_6). 44

Figura 2.5 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **164** ($CDCl_3$). 46

Figura 2.6 – Espectro de COSY do composto **164** ($CDCl_3$). 46

Figura 2.7 - Espectro de RMN de ^1H do composto **163** ($CDCl_3$). 48

Figura 2.8 – Mapeamento de potenciais electroestáticos na superfície de densidade molecular electrónica (0,001 electrões.bohr^{-3}) para **51** (topo), **171** (meio), **172** (inferior). A escala de cor varia do azul (-50,8 kcal.mol^{-1}) a vermelho (44,0 kcal.mol^{-1}). Os pontos a vermelho e ciano correspondem às localizações de $V_{s,max}$ e $V_{s,min}$, respectivamente. 50

Figura 2.9 – Associação entre **162** e diglicolato de dimetil em estado sólido (lado esquerdo da imagem) através de ligações por pontes de hidrogénio C-H···O e interacções C-H···π, representadas a tracejado roxo. A estrutura à direita enfatiza a disposição quase paralela dos dois anéis fenílicos numa conformação *1,3-alternada*, para além das ligações $H_{orto}\cdots H_{orto}$ e $H_{meta}\cdots H_{meta}$ que estão representadas a tracejado amarelo e ciano, respectivamente. 51

Figura 2.10 – Estrutura molecular do composto **163**, ilustrando a disposição espacial dos quatro grupos éster metílicos relativamente ao plano N_4 (esquerda) e a disposição não-paralela dos dóis anéis fenílicos relativamente um ao outro (direita). Ligações $H_{orto}\cdots H_{orto}$ e $H_{meta}\cdots H_{meta}$ estarem representadas a tracejados amarelo e ciano, respectivamente. 52

Figura 2.11 – Características estruturais demonstradas em estado sólido pela estrutura do composto **172**: o diagrama molecular no topo mostra as duas moléculas de solvente ($CHCl_3$) localizadas acima e abaixo do macrociclo com as distâncias entre os grupos C-H do solvente e do plano definido pela plataforma azacalix[2]areno[2]triazina a sugerirem a existência de interacções C-H···π, ligações representadas por tracejado vermelho (o ponto amarelo define o centróide do macrociclo); a segunda figura enfatiza a estrutura em forma de escada que o composto **172** adopta. 53

Figura 2.12 – Espectro de RMN de ^1H do composto **173** (DMSO-d_6). 55

Figura 2.13 - Espectro de RMN de ^1H do composto **165** (DMSO-d_6). 56

Figura 2.14 - Espectro de RMN de ^1H do composto **166** ($(CD_3)_2CO$). 57

Figura 2.15 – Macrociclos utilizados nos estudos de coordenação. 58

Figura 2.16 – Espectros da titulação da forma básica dos macrociclos **165** e **166** com Cu^{2+}, em água: **a)** titulação de **165** seguindo as bandas de absorção do metal. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-1,30x10^{-3} M e 1,47x10^{-3}-1,27x10^{-3} M, respectivamente; **b)** titulação de **165** seguindo as bandas de absorção do ligando. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-5,71x10^{-5} M e 5,86x10^{-5}-4,19x10^{-5} M, respectivamente; **c)** titulação de **166** seguindo as bandas de absorção do metal. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-2,65x10^{-3} M e 3,46x10^{-3} -2,54x10^{-3} M; **d)** titulação de **166** seguindo as bandas de absorção do ligando. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-2,98x10^{-5} M e 2,57x10^{-5}-2,19x10^{-5} M, respectivamente. 59

Figura 2.17 – Titulação de **165** e **166** com $CuCl_2$ em metanol seco, por UV-Vis: a) espectro UV-Vis de **165** a 290 K, com incrementos de $CuCl_2$; b) variação da absorvância de **165** com o aumento do nº de equivalentes de Cu^{2+} a um λ_{max} 261,5 nm; c) espectro UV-Vis de **166** a 290 K, com incrementos de $CuCl_2$; d) variação da absorvância de **166** com o aumento do nº de equivalentes de Cu^{2+} a um λ_{max} 266,5 nm. 61

Figura 3.1 - Macrociclos **165** e **166** com quatro grupos carboxílico em ponte. 67

Figura 3.2- Espectro de RMN de ^1H do composto **183** (DMSO-d_6). 71

Figura 3.3 - Espectro de HMBC do composto **183** (DMSO-d_6). 71

Figura 3.4 - Espectro de RMN de ^1H do composto **185** ($CDCl_3$). 73

Figura 3.5 – Receptores idealizados, baseados em plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina. 75

Figura 3.6 – Espectro de RMN de ^1H do composto **188** (DMSO-d_6). 79

Figura 3.7 - Espectro de HMQC do composto **188** (DMSO-d_6). 80

Figura 3.8 - Espectro de COSY do composto **188** (DMSO-d_6). 80

Figura 3.9 - Espectro de HMBC do composto **188** (DMSO-d_6). 81

Figura 3.10 – Fragmentos de reconhecimento idealizados. 82

Figura 3.11 – Series de aniões utilizados nos estudos de reconhecimento: a) inorgânicos; b) carboxilatos lineares; c) carboxilatos aromáticos; d) carboxilatos geométricos. 85

Figura 3.12 – Macrociclos utilizados nos estudos de associação com aniões. 86

Figura 3.13 – Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-. 88

Figura 3.14 - Variação do desvio químico do sinal NH-5 de **188** em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com **189**, em DMSO-d_6. 88

Figura 3.15 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^-. 89

Figura 3.16 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $H_2PO_4^-$. 90

Figura 3.17 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de SO_4^{2-}. 90

Figura 3.18 - Variação do desvio químico do sinal NH-5 de **188** em função do número de equivalentes de $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} em comparação com **188**, em DMSO-d_6. 91

Figura 3.19 – Gráfico de Job para a associação **188**$\cdot Cl^-$, em DMSO-d_6. 91

Figura 3.20 - Variação do desvio químico do sinal NH de **193** em função do número de equivalentes de Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} em comparação com **193**, em DMSO-d_6. 92

Figura 3.21 - Variação do desvio químico do sinal NH-5 de **194** em função do número de equivalentes de Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} em comparação com **194**, em DMSO-d_6. 92

Figura 3.22 - Estruturas de mecânica molecular de energia mais baixa, para as associações **188**•SO_4^{2-} (esquerda), **193**•SO_4^{2-} (centro) e **194**•SO_4^{2-} (direita). Receptor: a cinzento os átomos de C, a branco os átomos de H, a vermelho os átomos de O, a azul os átomos de N e a verde os átomos de Cl. Anião: a vermelho átomos de O e a amarelo átomos de S. 94

Figura 3.23 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de ox^{2-}. 95

Figura 3.24 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de mal^{2-}. 95

Figura 3.25 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de suc^{2-}. 96

Figura 3.26 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de glu^{2-}. 96

Figura 3.27 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de dgl^{2-}. 97

Figura 3.28 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pim^{2-}. 97

Figura 3.29 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de sub^{2-}. 98

Figura 3.30 - Variação do desvio químico do sinal NH-5 de **188** em função do número de equivalentes de ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-} em comparação com **188**, em DMSO-d_6. 98

Figura 3.31 - Gráfico de Job para a associação **188**$\cdot ox^{2-}$, em DMSO-d_6. 99

Figura 3.32 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de ox^{2-}. 99

Figura 3.33 - Variação do desvio químico do sinal NH-5 de **193** em função do número de equivalentes de ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-} em comparação com **193**, em DMSO-d_6. 100

Figura 3.34 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de ox^{2-}. 101

Figura 3.35 - Variação do desvio químico do sinal NH-5 de **194** em função do número de equivalentes de ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-} em comparação com **194**, em DMSO-d_6. 101

Figura 3.36 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pht^{2-}. 103

Figura 3.37 - Variação do desvio químico do sinal NH de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de pht^{2-} em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6. 103

Figura 3.38 - Variação do desvio químico do sinal NH de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de $isopht^{2-}$ em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6. 104

Figura 3.39 - Gráfico de Job para a associação **188**·pht^{2-}, em DMSO-d_6. 104
Figura 3.40 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de fum^{2-}. 105
Figura 3.41 - Variação do desvio químico do sinal NH de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de fum^{2-}em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6. 106
Figura 3.42 - Variação do desvio químico do sinal NH de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de $male^{2-}$ em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6. 106
Figura 3.43 - Gráfico de Job para a associação **188**·fum^{2-}, em DMSO-d_6. 107

Figura 4.1 – Estrutura química do Ataluren (ácido 3-[5-(2-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzóico). 115
Figura 4.2 – Tipo de ureias sintetizadas neste trabalho. 115
Figura 4.3 - Espaçadores usados nas sínteses das ureias. 116
Figura 4.4 - Ácidos carboxílicos contendo anéis heteroaromáticos. 117
Figura 4.5 – Isocianatos utilizados para a síntese das ureias finais. 117
Figura 4.6 – Compostos que não foram sintetizados. 118
Figura 4.7 – Espectro de RMN de ^{1}H do intermediário **300** ($CDCl_3$). 121
Figura 4.8 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **215** (DMSO-d_6). 122
Figura 4.9 - Amidas intermediárias sintetizadas. 123
Figura 4.10 – Espectro de RMN de ^{1}H do intermediário **302** ($CDCl_3$). 125
Figura 4.11 – Espectro de RMN de ^{1}H do intermediário **305** ($CDCl_3$). 127
Figura 4.12 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **214** (DMSO-d_6). 129
Figura 4.13 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **216** (DMSO-d_6). 131
Figura 4.14 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **222** (DMSO-d_6). 136
Figura 4.15 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **223** – **225**. 138
Figura 4.16 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **226** – **228**. 139
Figura 4.17 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **229** – **231**. 140
Figura 4.18 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **241** – **243**. 141
Figura 4.19 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **244** – **246**. 142
Figura 4.20 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **247** – **249**. 143
Figura 4.21 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **250** – **252**. 144
Figura 4.22 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **253** – **255**. 145
Figura 4.23 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **256** e **257**. 146
Figura 4.24 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **258** – **260**. 147
Figura 4.25 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **261** – **263**. 148
Figura 4.26 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **264** – **266**. 149
Figura 4.27 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **267** – **269**. 150
Figura 4.28 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **270** – **272**. 151
Figura 4.29 – Estruturas dos oxo-aniões estudados. 152
Figura 4.30 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **231** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-. 154
Figura 4.31 - Variação do desvio químico do sinal NH-6,9 e 10 em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221**; i) **222**; j) **223**; k) **224**; l) **227**; m) **229** e n) **231**. 157
Figura 4.32 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **242** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-. 157
Figura 4.33 - Variação do desvio químico do sinal NH-6,11 e 12 em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **241**; b) **242**; c) **243**; d) **244**; e) **245**; f) **246**; g) **247**; h) **248** e i) **249**. 160

Figura 4.34 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **265** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-. 160

Figura 4.35 - Variação do desvio químico do sinal NH-6, 12 e 13 em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **258**; b) **259**; c) **260**; d) **261**; e) **262**; f) **263**; g) **264** e h) **265**. 162

Figura 4.36 - Gráfico de Job para a associação **217**•Cl^-, em DMSO-d_6. 163

Figura 4.37 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **222** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^-. 165

Figura 4.38 - Variação do desvio químico do sinal NH-6,9 e 10 em função do número de equivalentes de HCO_3^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221**; i) **222**; j) **223**; k) **224**; l) **227**; m) **229** e n) **231**. 168

Figura 4.39 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **254** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^- (setas indicam os protões aromáticos seguidos). 169

Figura 4.40 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de HCO_3^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **241**; b) **242**; c) **243**; d) **244**; e) **245**; f) **246**; g) **247**; h) **248**; i) **249**; j) **250**; k) **251**; l) **252**; m) **253**; n) **254**; o) **255**; p) **256** e q) **257**. 172

Figura 4.41 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **272** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^-. 173

Figura 4.42 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de HCO_3^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **258**; b) **259**; c) **260**; d) **261**; e) **262**; f) **263**; g) **264**; h) **265**; i) **267**; j) **268**; k) **269**; l) **270**; m) **271** e n) **272**. 175

Figura 4.43 - Gráfico de Job para a associação **217**•HCO_3^-, em DMSO-d_6. 176

Figura 4.44 - Estruturas de mecânica molecular de **231**•HCO_3^- (esquerda), **249**•HCO_3^- (centro) e **266**•HCO_3^- (direita). As ligações de hidrogénio N-H···O e/ou O-H···O encontram-se representadas como linhas tracejadas a vermelho. Receptor: a cinzento os átomos de C, a branco os átomos de H, a vermelho os átomos de O, a azul os átomos de N e a ciano os átomos de F. Anião: a vermelho átomos de O, a cinzento átomos de C e a branco átomos de H. 176

Figura 4.45 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **218** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de fum^{2-}. 179

Figura 4.46 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de fum^{2-} em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221** e i) **222**. 181

Figura 4.47 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **218** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $male^{2-}$. 181

Figura 4.48 - Modelos de interacção entre o receptor **240** e os aniões, fum^{2-} (superior) e $male^{2-}$ (inferior) obtidos por conjugação de métodos de mecânica e dinâmica molecular (*vide supra*) 182

Figura 4.49 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de $male^{2-}$ em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221**; i) **222**. 184

Figura 4.50 – Transporte de cloreto em vesiculas de POPC mediado por transportadores. 185

Figura 4.51 – Efluxos de cloreto para compostos contendo etilenodiamina como espaçador: **a)** anel heterocíclico 1,2,4-oxadiazole; **b)** anel heterocíclico 1,3,4-oxadiazole; **c)** anel heterocíclico furano. 186

Figura 4.52 – Efluxos de cloreto para compostos contendo *orto*-fenilenodiamina como espaçador: **a)** anel heterocíclico furano; **b)** anel heterocíclico 1,3,4-oxadiazole. 187

Figura 4.53 – Efluxos de cloreto para compostos contendo 2-aminobenzilamina como espaçador: **a)** anel heterocíclico furano; **b)** anel heterocíclico 1,3,4-oxadiazole. 187

Figura 4.54 – Cálculos de $EC_{50,270s}$ para os compostos **265** (**a**) e **266** (**b**) usando o método dos gráficos de Hill. 188

Figura 4.55 - Transporte de Cl^-/HCO_3^- em vesiculas de POPC mediado por transportadores. 189

Figura 4.56 – Efluxo de cloreto do mecanismo *antiport* Cl^-/HCO_3^- na presença dos compostos **265** e **266**. 189

Índice de esquemas

Esquema 1.1	5
Esquema 1.2	6
Esquema 1.3	6
Esquema 1.4	8
Esquema 1.5	9
Esquema 1.6	10
Esquema 1.7	11
Esquema 1.8	12
Esquema 1.9	14
Esquema 1.10	19
Esquema 2.1	38
Esquema 2.2	38
Esquema 2.3	39
Esquema 2.4	40
Esquema 2.5	40
Esquema 2.6	42
Esquema 2.7	45
Esquema 2.8	47
Esquema 2.9	54
Esquema 2.10	56
Esquema 3.1	68
Esquema 3.2	68
Esquema 3.3	68
Esquema 3.4	69
Esquema 3.5	69
Esquema 3.6	69
Esquema 3.7	70
Esquema 3.8	72
Esquema 3.9	72
Esquema 3.10	74
Esquema 3.11	76
Esquema 3.12	76
Esquema 3.13	77
Esquema 3.14	78
Esquema 3.15	83
Esquema 3.16	83
Esquema 4.1	118
Esquema 4.2	119
Esquema 4.3	120
Esquema 4.4	124
Esquema 4.5	127
Esquema 4.6	128
Esquema 4.7	130
Esquema 4.8	132

Índice de tabelas

Tabela 1.1 - Dimensões da cavidade do azacalixarenos **51** e **54** – **58**, sendo *d* apresentado em Å. 13

Tabela 1.2 – Constantes de associação (K_a, M^{-1}) dos *cholapods* **80** – **86** para Cl^- e Br^- determinadas por método de Cram. 20

Tabela 1.3 – Constantes de associação (Ka M^{-1}) dos *cholapods* **87 - 91** para Cl^- e NO_3^- determinadas por método de Cram. 21

Tabela 1.4 – Constantes de associação (K_a, M^{-1}) calculadas por ^{1}H-RMN em DMSO-d_6 e transporte de cloreto em membranas de POPC:colesterol (7:3) medido por decaimento de fluorescência da lucigenina. 23

Tabela 1.5 – Constantes de associação (log K_a), calculadas para as interacções entre os receptores **140** – **145** e os diferentes aniões. 25

Tabela 1.6 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) entre **150** – **152** e os diferentes aniões. 26

Tabela 1.7 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) e EC_{50}, calculadas para as interacções entre os receptores **150** e **153** – **159** e os diferentes aniões. 27

Tabela 1.8 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) e $EC_{50,\ 270s}$ calculadao para as interacções entre os receptores **69** – **74** e os diferentes aniões. 28

Tabela 1.9 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) calculadas para as interacções entre os receptores **157**, **160, 161** e os diferentes aniões. 29

Tabela 2.1 - Atribuição dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **51**. 39

Tabela 2.2 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **162**. 41

Tabela 2.3 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **171** e **172**. 44

Tabela 2.4 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **164**. 47

Tabela 2.5 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **163**. 48

Tabela 2.6 – Valores de $V_{s,max}$ e $V_{s,min}$, em Kcal.mol^{-1}, para **51**, **171** e **172** considerando uma densidade de superfície de 0,001 electrões.bohr^{-3}. 49

Tabela 2.7 – Comparação estrutural das plataformas tetra-azacalix[2]areno[2]triazina nos macrociclos **162**, **163** e **172**. 53

Tabela 2.8 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **173**. 55

Tabela 2.9 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **165** e **166**. 57

Tabela 2.10 – Bandas de absorção UV-Vis para as transições *d-d*, TCLM e TCIL dos ligandos **165**, **166** e respectivos complexos de cobre (II), onde λ_{max} vem em nm. 60

Tabela 3.1 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **183**. 72

Tabela 3.2 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **185**. 74

Tabela 3.3 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **198 - 200**. 77

Tabela 3.4 – Condições reaccionais utilizadas para a síntese de **197**. 78

Tabela 3.5 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **188**. 81

Tabela 3.6 – Condições reaccionais utilizadas na tentativa de síntese de **201 - 203**. 82

Tabela 3.7 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **193** e **194**. 84

Tabela 3.8 – Variações totais dos desvios químicos dos protões N***H***-5, N***H***-8 e C$\boldsymbol{H_2}$-4 de **188**, com os aniões sulfato e hidrogenofosfato. 89

Tabela 3.9 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-}, em DMSO-d_6. 93

Tabela 3.10 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-}, em DMSO-d_6. 102

Tabela 3.11 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com pht^{2-} e $isopht^{2-}$, em DMSO-d_6. 104

Tabela 3.12 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com fum^{2-} e $male^{2-}$, em DMSO-d_6. 107

Tabela 3.13 - Valores de K_a (M^{-1}) para as associações dos receptores **188**, **193** e **194** com aniões inorgânicos e dicarboxilatos em DMSO-d_6. 109

Tabela 4.1 - Biblioteca de compostos estudados nesta tese. 116
Tabela 4.2 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **298**. 119
Tabela 4.3 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **300** e **215**. 122
Tabela 4.4 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos intermediários **302**, **303** e **304**. 126
Tabela 4.5 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos intermediários **305** e **306**. 128
Tabela 4.6 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **214**. 130
Tabela 4.7 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **216**. 131
Tabela 4.8 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **217**. 132
Tabela 4.9 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **218**. 133
Tabela 4.10 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **219**. 134
Tabela 4.11 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F da ureia **220**. 135
Tabela 4.12 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F da ureia **221**. 136
Tabela 4.13 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F da ureia **222**. 137
Tabela 4.14 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}Cdas ureias **223 - 225**. 138
Tabela 4.15 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **226 – 228**. 139
Tabela 4.16 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **229 - 231**. 140
Tabela 4.17 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **241 – 243**. 141
Tabela 4.18 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e^{13}C das ureias **244 – 246**. 142
Tabela 4.19 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **247 – 249**. 143
Tabela 4.20 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **250 – 252**. 144
Tabela 4.21 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **253 – 255**. 145
Tabela 4.22 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **256** e **257**. 146
Tabela 4.23 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}Cdas ureias **258 – 260**. 147
Tabela 4.24 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}Cdas ureias **261 – 263**. 148
Tabela 4.25 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **264 – 266**. 149
Tabela 4.26 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **267 – 269**. 150
Tabela 4.27 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **270 – 272**. 151
Tabela 4.28 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **214 - 240** com cloreto. 163
Tabela 4.29 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **241 - 257** com cloreto. 164
Tabela 4.30 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **258 - 272** com cloreto. 164
Tabela 4.31 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **214 - 240** com bicarbonato. 177
Tabela 4.32 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **241 - 257** com bicarbonato. 177
Tabela 4.33 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **258 - 272** com bicarbonato. 177
Tabela 4.34 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **214 - 222** e **232 - 240** com fum^{2-} ou $male^{2}$ 185

1. Introdução

O trabalho desenvolvido nesta tese de doutoramento insere-se no âmbito da Química Supramolecular. Jean-Marie Lehn, na sua lição Nobel em 1987, definiu esta área transversal como sendo a química que está "para além da molécula", com enfoque em interacções intermoleculares em detrimento de ligações covalentes.[1] Os processos supramoleculares, independentemente da sua natureza, são mediados por interacções electroestáticas (ião-ião, ião-dipolo e dipolo-dipolo), ligações por pontes de hidrogénio, interacções π-π, forças de dispersão e induzidas (forças de *van der Waals*), efeitos hidrofóbicos e solvatofóbicos,[2] e mais recentemente por ligações de halogénio, sobre as quais existe um evidência crescente sobre a relevância destas interacções no reconhecimento molecular em sistemas biológicos e no *design* de fármacos.[3] Por outro lado, estas interacções têm sido utilizadas no *design* e na síntese assistida de estruturas interprenetadas como rotoxanos[4] ou catenanos,[4] e transporte de aniões.[3]

Um dos conceitos mais importantes em Química Supramolecular é sem dúvida a complementaridade, bem ilustrada pelo modelo de "chave e fechadura" proposto em 1894 por Emil Fischer para explicar a elevada especificidade das enzimas em reacções catalíticas.[2] Um outro exemplo de complementaridade amplamente conhecido são as ligações de hidrogénio entre bases na dupla hélice de ácido desoxirribonucleico (ADN), como ilustrado na Figura 1.1 para os pares guanina-citosina e adenina-timina.[5]

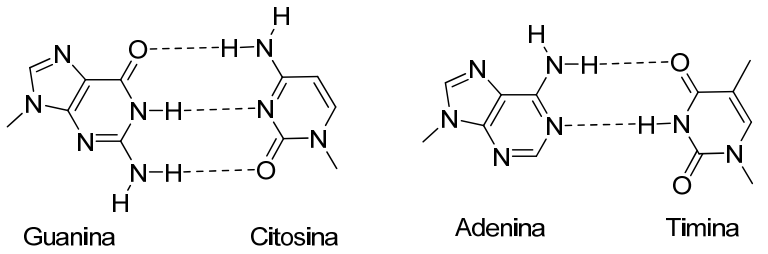


Figura 1.1 - Estruturas das bases componentes da dupla hélice de ADN.

O sistema acima mencionado demostra que o reconhecimento molecular é um conceito chave, transversal e estruturante entre a Química e a Biologia, estando presente quer em sistemas simples ou complexos. Neste contexto, ao longo das duas últimas décadas, um dos desenvolvimentos mais interessantes no domínio da Química Supramolecular é o reconhecimento e transporte de iões por receptores sintéticos através de modelos celulares (*vide infra*).

Para esta tese de doutoramento foram concebidas duas séries de receptores distintos com propósitos diferentes. A primeira é constituída por receptores derivados do macrociclo tetraazacalix[2]areno[2]triazina por funcionalização dos átomos de azoto em ponte com grupos funcionais para a complexação de aniões e catiões, tendo como intuito uma eventual aplicação analítica. A segunda é composta por moléculas mais pequenas derivadas de diamina incorporando unidades lipofílicas de oxadiazole e furano e com grupos de reconhecimento ureia substituídas. Estas pequenas moléculas foram desenvolvidas tendo em vista o reconhecimento e transporte de aniões de importância biológica em vesículas de fosfolípidos, sendo possivelmente um primeiro passo numa potencial aplicação em terapias de substituição. Assim, este primeiro capítulo de revisão bibliográfica, encontra-se dividido em duas subsecções sucintas: a primeira é destinada a receptores sintéticos derivados de azacalixarenos e a segunda a receptores funcionais com grupos ureia enquanto transportes transmembranares.

1.1. Heteracalix(het)arenos

Os calix[*n*]arenos (n ≥ 3) clássicos com pontes de metileno entre os anéis fenilo são sobejamente conhecidos e têm sido exaustivamente utilizados em numerosas aplicações como transportadores selectivos de iões,[6,7] sensores,[8] sondas,[9] agentes em técnicas analíticas e de separação,[10] entre outras. O fascínio por estas moléculas, designadamente calix[4]arenos, deriva da sua estrutura pré-organizada, número restrito de conformações de forma definida e a fácil funcionalização dos bordos superiores e inferiores da plataforma.[11] Por outro lado, existem outras duas sub-famílias inspiradas nos calixarenos incomensuravelmente menos estudadas e as quais têm despertado a atenção dos *designers* moleculares ao longo da última decada:[12] "heterocalixarenos" e "heteracalixarenos". A primeira sub-família apresenta entre as pontes de metileno anéis heteroaromáticos como piperazinas (calix[*n*]piperazinas),[13] piridinas (calix[*n*]piridinas),[14,15] furanos (calix[*n*]furanos),[16] pirroles (calix[*n*]pirroles) (**1**, Figura 1.2),[14,17–19] entre outros. Estes tipos de receptores têm sido utilizados no reconhecimento de espécies como por exemplo aniões,[15,17] ou moléculas aromáticas.[17] Na segunda sub-família, as pontes de metileno entre grupos fenilo encontram-se substituídas por heteroátomos (**2,** Figura 1.2). Desta família de compostos os mais conhecidos são os tiocalixarenos,[20] com átomos de enxofre em ponte. Outros exemplos de heteracalixarenos incluem oxacalixarenos (R = O),[21] azacalixarenos (R = N),[12] silacalixarenos (R = Si)[22–24] e arquitecturas moleculares menos comuns, como boro- e germânio-calixarenos.[25,26] Para além dos hetero- e heteracalixarenos, existem também na literatura exemplos variados de moléculas constituídos por anéis fenilo e heteroaromáticos acoplados por pontes de heteroátomos em ponte, sendo esta sub-família de moléculas designada de heteracalix[*n*](het)arenos.[27–30]

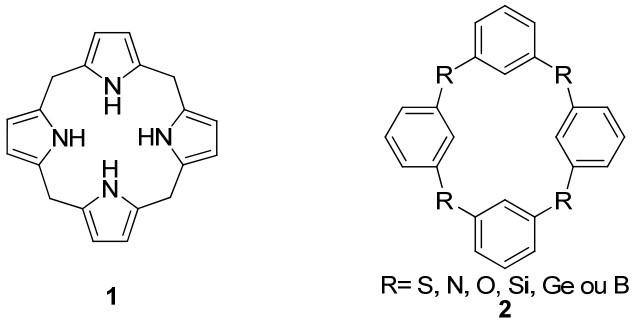
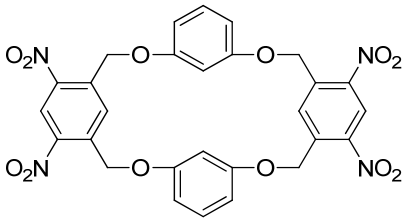


Figura 1.2 - Exemplos de estruturas tipo de heterocalixarenos (**1**) e heteracalixarenos (**2**).

Os primeiros azacalix(het)arenos foram reportados nos anos 60,[31] tendo ficado esquecidos nas três décadas subsequentes, provavelmente devido à difícil preparação destes compostos. De facto, o primeiro, oxacalix[4]areno **3** (Figura 1.3) foi obtido em 1966.[32] O interesse em heterocalix(het)arenos é explicado pelo facto de este tipo de moléculas possuírem características únicas quando comparados com os calixarenos clássicos. Por exemplo, nos azacalixarenos, os átomos de azoto ao adoptarem configurações híbridas entre sp^3 e sp^2, permitem um ajuste fino da cavidade, *"high fine-bridge tuning"*, através de um grau de conjugação diferenciado entre anéis aromáticos adjacentes, em resposta à presença ou ausência de substractos.[12] Em consonância com os macrociclos sintetizados no âmbito desta dissertação, nas secções subsequentes serão abordados apenas macrociclos da família dos azacalix(het)arenos. Os desenvolvimentos recentes ocorridos nas restantes famílias encontram-se reportados em diversos artigos de revisão.[12,33–38]



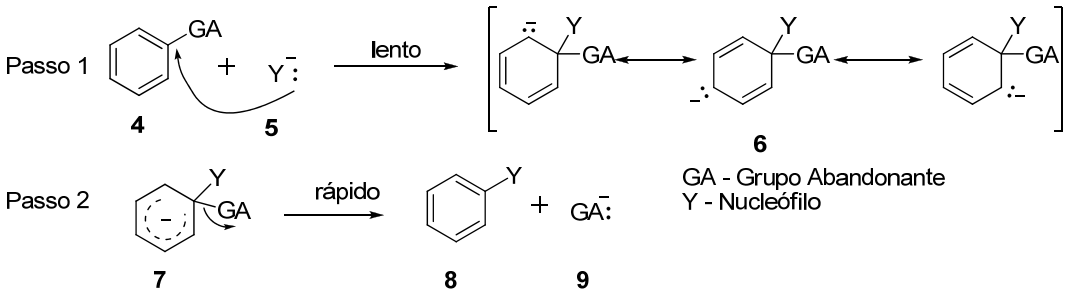
3 (13%)

Figura 1.3 – Primeiro oxacalix[4]areno sintetizado em 1966.

1.1.1. Síntese

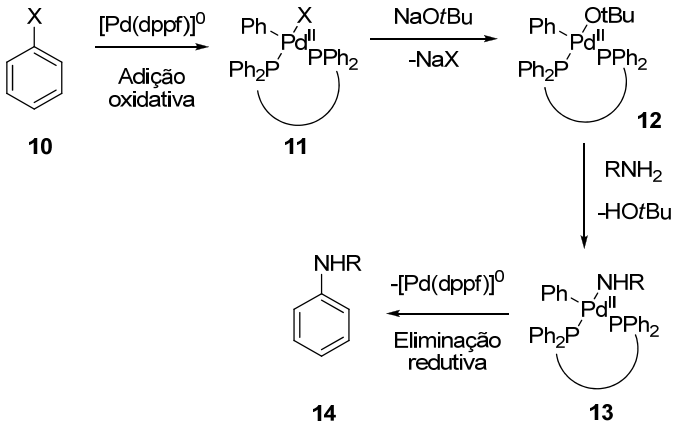
A síntese de hetera- e heterocalixarenos pode ser efectuada através da reacção de substituição nucleofílica aromática por adição-eliminação (S_NAr),[39] ou pela reacção de Buchwald-Hartwig.[40]

O mecanismo S_NAr consiste em dois passos (Esquema 1.1), sendo o primeiro determinante da velocidade da reacção. O mecanismo inicia-se pela adição do nucleófilo ao anel aromático, levando à formação do carbanião (complexo Meisenheimer, **6**) com deslocalização de electrões, seguindo-se a eliminação do grupo abandonante.[41]



Esquema 1.1

A reacção de Buchwald-Hartwig (Esquema 1.2) consiste, num primeiro passo, numa adição oxidativa de um halogeneto de arilo ao catalisador de paládio, seguida de uma eliminação redutiva com regeneração do complexo de paládio e formação da amina aromática desejada.[40]

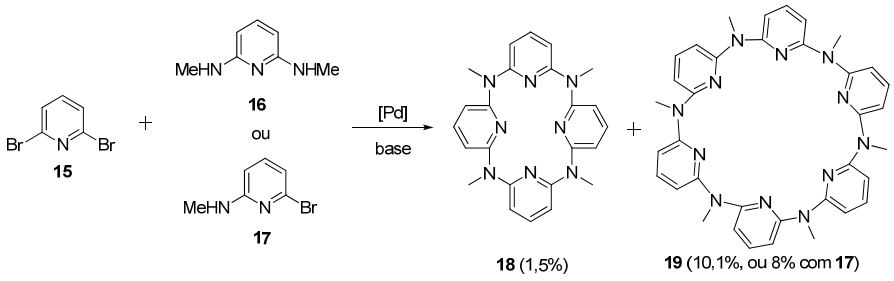


Esquema 1.2

1.1.2. Azacalix(het)arenos

1.1.2.1. Azacalixpiridina

Azacalix[*n*]piridinas foram preparadas por Yamamoto *et al.* [42] a partir da reacção de Buchwald-Hartwig, em que a 2,6-dibromopiridina (**15**) reagiu com a bis(metilamino)piridina (**16**), utilizando um catalisador de paládio. Esta reacção foi efectuada em condições de alta diluição, de forma a evitar a formação de oligómeros lineares, tendo-se obtido uma mistura de azacalix[4]- e -[6]arenos **18** e **19,** respectivamente (Esquema 1.3). Em contraste, quando a reacção de ciclização foi efectuada com 2-bromo-6-(metilamino)piridina (**17**) e **15** formou-se apenas o macrociclo **19**. Estes compostos foram obtidos com rendimentos baixos, provavelmente devido à sua difícil purificação.



Esquema 1.3

Paralelamente, Wang *et al.*[43] demonstraram que o macrociclo **18** pode ser utilizado como sensor de fluorescência específico para Zn^{2+}, com uma constante de complexação de 933 x 10^3 M^{-1}, obtida por espectroscopia de emissão de fluorescência. A resposta de fluorescência para o Zn^{2+} não diminui na presença dos catiões Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} e de metais iónicos pesados (como Cd^{2+} ou Hg^{2+}, entre outros). Contudo, a adição de Cu^{2+} resulta no *quenching* da fluorescência de **18** devido a uma contribuição das orbitais *d* do Cu^{2+} para a orbital LUMO do complexo Cu^{2+}•**18**. Dado que, o ião Cu^{2+}, em amostras biológicas, está presente em concentrações reduzidas, os autores

consideraram a possibilidade de este macrociclo poder ser utilizado, nestes sistemas, como sensor de Zn^{2+}.[43] A coordenação entre **18** e Zn^{2+} é acompanhada de uma alteração conformacional do macrociclo de uma conformação *1,3 – alternada* com uma simetria C_{2v} (Figura 1.4, (**a**)) para uma conformação em forma de sela com uma simetria aproximadamente D_{2d} (Figura 1.4, (**b**)). A selectividade de **18** para Zn^{2+} pode ser explicada, excluindo a natureza electrónica dos metais e dos átomos de azoto, por um ajuste entre a cavidade do macrociclo e o tamanho do ião Zn^{2+}.

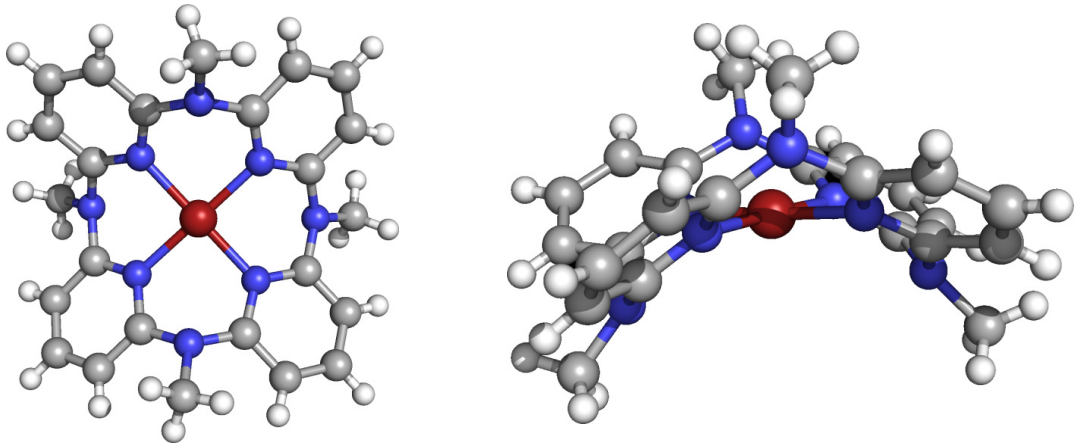


Figura 1.4 - Estrutura de raios-X do complexo **18**•Zn^{2+}, vista de cima (esquerda) e vista em forma de cela (direita). A vermelho o átomo de zinco, a azul átomos de azoto, a cinzento átomos de carbono e a branco átomos de hidrogénio.

Para além da utilização de **18** como sensor de fluorescência de Zn^{2+}, o mesmo grupo estudou a capacidade deste receptor proceder ao reconhecimento molecular de uma variedade de mono-alcoóis e dióis.[44] Na verdade, o macrociclo **18** forma em solução complexos de 1:1 com a maioria dos dióis aromáticos, enquanto com dióis alifáticos, como o etilenoglicol, 1,3-propanodiol, origina complexos 2:1 (receptor:substracto) com constantes de associação menores que 270 M^{-1}, excepto com resorcinol com uma constante de 6000 M^{-1}. Estas constantes de associação foram obtidas por titulações de ressonância magnética nuclear de protão (RMN ^1H) em $CDCl_3$. Através da determinação das estruturas de raios-X das associações de **18** com os substratos catecol, resorcinol e hidroquinona (Figura 1.5) e de experiências de NOESY, concluíram que os grupos diol interactuam directamente com os átomos de azoto das piridinas por ligações de hidrogénio. Contudo, no estado sólido, a posição 1,4 dos dois grupos hidroxilo no anel aromático da hidroquinona não permite a formação de duas ligações de hidrogénio com a mesma molécula **18,** levando à formação de um complexo 2:1 (**18**$_2$•hidroquinona) com a hidroquinona obtendo-se uma ponte entre duas moléculas adjacentes de **18** através de ligações de hidrogénio com os azotos de piridina (Figura 1.5, **c**). No caso do catecol, duas moléculas deste substracto são reconhecidas por uma molécula de **18** através de interacções π···π e ligações de hidrogénio O-H···N (Figura 1.5, **a**) originando uma associação com uma estequiometria (**18**•catecol$_2$). Por outro lado a interacção de **18** com resorcinol, glicol e 1,3-propanodiol ocorre com a formação de complexos de 1:1, como ilustrado para **18**•resorcinol (Figura 1.5, **b**).

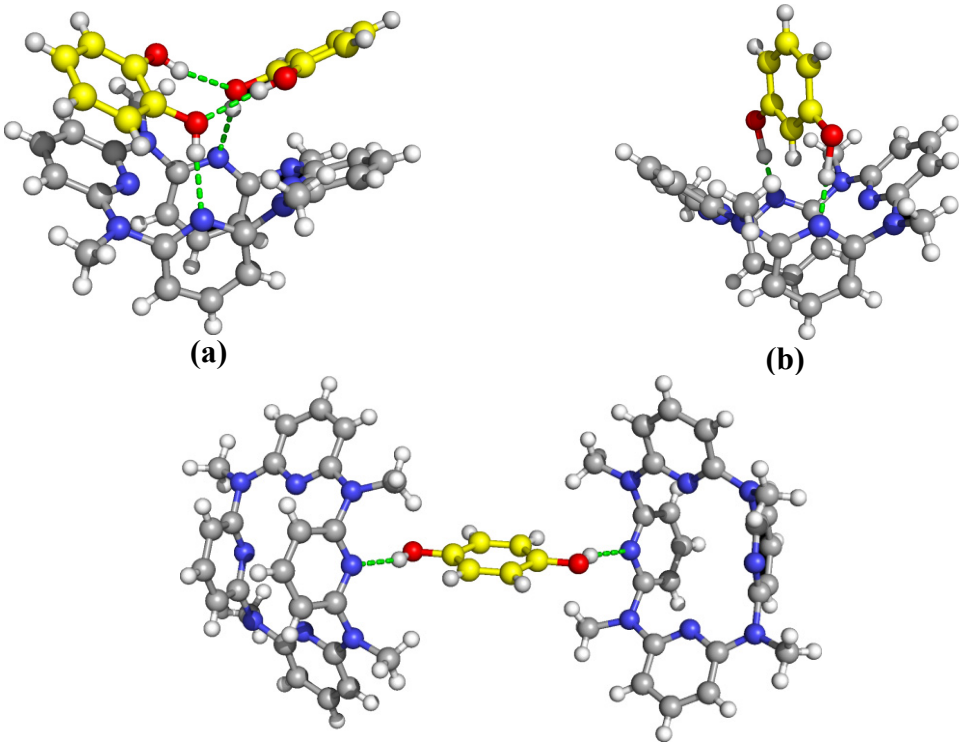
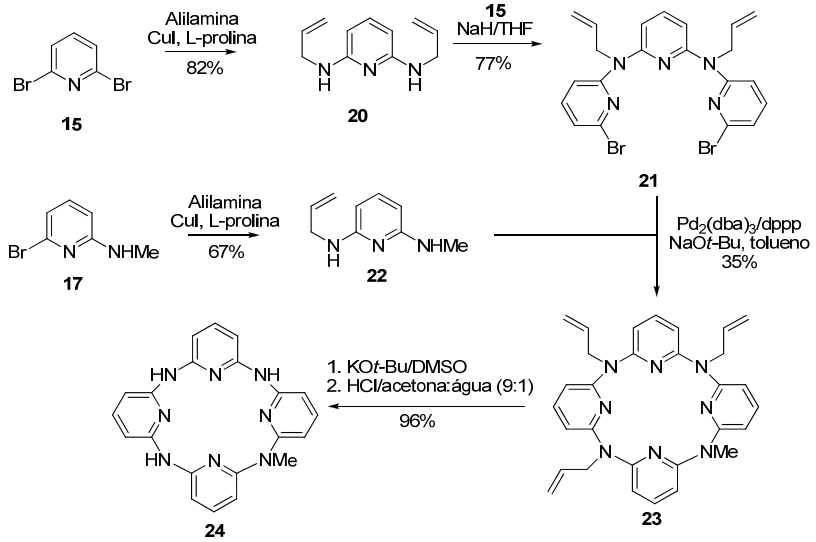


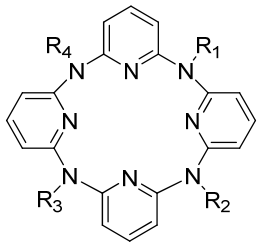
Figura 1.5 - Estruturas de raios-X de (a) **18**•catecol, (b) **18**•resorcinol, (c) **18**•hidroquinona. Receptor: a azul átomos de azoto, a cinzento átomos de carbono e a branco átomos de hidrogénio; Hóspede: a amarelo átomos de carbono, a vermelho átomos de oxigénio e a branco átomos de hidrogénio; Interacção por pontes de hidrogénio a tracejado verde.

Wang *et al.* delinearam uma estratégia de síntese para a síntese de azacalix[4]piridinas derivadas de **18** mais eficiente.[45] Adicionalmente, esta síntese em vários passos, ao contrário da síntese a um passo proposta por Yamamoto *et al.*,[42] permite a inserção controlada do número de grupos metilo nos átomos de azoto em ponte (ver Esquema 1.4).



Esquema 1.4

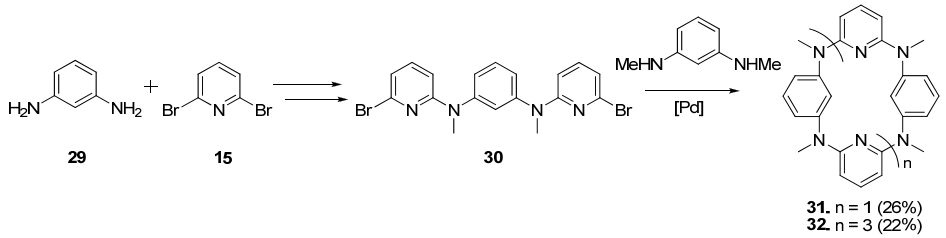
Neste percurso reaccional forma-se um trímero intermediário (exemplificado com **21**, Esquema 1.4) com os átomos de azoto ligados a um grupo alilo ou metilo, dependendo do produto final pretendido. Subsequentemente, uma diamina aromática tipificada no Esquema 1.4 pelo monómero **22** reage com o trímero obtendo-se o macrociclo intermediário (exemplificado com **23** no Esquema 1.4). Finalmente, os macrociclos alvo (**24** - **28**, Figura 1.6) são obtidos removendo quantitativamente os grupos alilo dos azotos em pontes. Os macrociclos **24** - **28** apresentam uma elevada afinidade para Zn^{2+} em metanol com constantes de complexação com logk entre 6,4 e 7,4. Na presença de outros metais, como o Mn^{2+}, ou o Fe^{2+}, entre outros, a titulação de Zn^{2+} pelo composto **28** não é afectada.



24. $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = Me$ (96%)
25. $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = R_4 = Me$ (100%)
26. $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = R_4 = Me$ (100%)
27. $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = R_4 = Me$ (96%)
28. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ (98%)

Figura 1.6- Síntese selectiva de azacalix[4]piridina substituídos nos átomos de azoto em ponte por grupos metilo.

Seguindo uma estratégia de síntese convergente de vários passos, Wang *et al*. procederam à síntese de macrociclos do tipo azacalix[*m*]areno[*n*]piridina.[28] À semelhança do esquema reacional anterior, começaram pela formação do trímero **30** através de reacção de **29** com **15** na presença de excesso de KO*t*Bu, seguida de metilação (Esquema 1.5). Posteriormente, foi efectuada a macrociclização do trímero com a diamina aromática catalisada por paládio tendo-se obtido uma mistura de dois macrociclos composta de azacalix[2]areno[2]piridina (**31**) e azacalix[4]areno[4]piridina (**32**). Estes dois macrociclos foram estudados como hospedeiros dos fulerenos C_{60}[28] e C_{70}.[46] Enquanto o macrociclo com cavidade maior o azacalix[4]areno[4]piridina (**32**) forma uma associação forte com os fulerenos C_{60} (K_a = 70680 M^{-1}) e C_{70} (K_a = 136620 M^{-1}), o de menor dimensão azacalix[2]areno[2]piridina (**31**) não apresentava qualquer afinidade para estes hóspedes. Saliente-se que, a constante de associação de **32** para C_{60} é superior que as correspondentes com calix[5]areno e calix[6]arenos (K_a = 87-2120 M^{-1}) e homooxacalix[3]arenos (K_a = 35 M^{-1}).[28]



29 **15** **30**

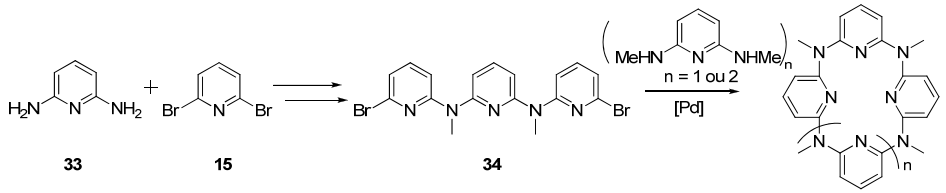
31. n = 1 (26%)
32. n = 3 (22%)

Esquema 1.5

O mesmo grupo sintetizou metilazacalix[*n*]piridinas (**18** n = 1 e **35** n = 5, Esquema 1.6, constituídas exclusivamente por anéis heteroamáticos (piridinas) seguindo a estratégia utilizada na preparação de **31** e **32**.[46] À semelhança de **31**, o macrociclo **18** com menor cavidade não reconhece nenhum dos fulerenos, ao contrário do observado para o macrociclo **35**, com maior cavidade, que apresenta constantes de associação de 46050 e 109590 M^{-1} para C_{60} e C_{70}, respectivamente. As constantes de associação de azacalix[8]piridina (**35**) são mais pequenas do que as de azacalix[4]areno[4]piridina (**32**), visto que **32** apresenta uma superfície mais rica em electrões. Por outro lado, a maior afinidade observada para C_{70}, do que para C_{60}, é resultante da complementaridade em tamanho entre a cavidade oval dos hospedeiros e a superfície oval do C_{70}.

Wang *et al.* sintetizaram metilazacalix[*n*]piridinas com outras dimensões, designadamente os macrociclos metilazacalix[5]piridina (**36)** e metilazacalix[10]piridina (**37)**, por acoplamento [2+3] de um dímero com um trímero, sendo a reacção catalisada por $Pd_2(dba)_3$ em presença de 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) seguindo o Esquema 1.6.[47] A afinidade destes receptores para os fulerenos C_{60} e C_{70} foi novamente avaliada. Para o C_{60} as constantes de associação obtidas foram de K_a = 260000 M^{-1} e K_a = 300000 M^{-1} para os complexos **36**•C_{60} e **37**•C_{60}, respectivamente. No caso do C_{70} as constantes de associação obtidas para o **36**•C_{70} e **37**•C_{70} foram de K_a = 120000 M^{-1} e K_a = 130000 M^{-1}, respectivamente.

O mesmo grupo reportou, noutro artigo subsequente, a síntese de metilazacalix[6]piridina (**19**), metilazacalix[7]piridina (**38**) e metilazacalix[10]piridina (**39**), Esquema 1.6, seguida de estudos de reconhecimento para C_{60} e C_{70}. As constantes de associação obtidas foram de K_a = 66200 M^{-1}, K_a = 33000 M^{-1} e K_a = 31000 M^{-1} para os complexos **19**•C_{60}, **38**•C_{60} e **39**•C_{60}, respectivamente e K_a = 62400 M^{-1}, K_a = 72300 M^{-1} e K_a = 82300 M^{-1} para os complexos **19**•C_{70}, **38**•C_{70} e **39**•C_{70}, respectivamente.[48] Com estes trabalhos significativos, pode-se concluir que os receptores metilazacalix[*n*]piridinas são particularmente adequados para o reconhecimento fulerenos, seguindo a seguinte ordem de afinidade para C_{60}: metilazacalix[5]piridina < metilazacalix[10]piridina < metilazacalix[9]piridina < metilazacalix[7]piridina < metilazacalix[8]piridina < metilazacalix[6]piridina, não ocorrendo interacção com o metilazacalix[4]piridina. Na interacção com C_{70} a ordem de afinidade é a seguinte: metilazacalix[6]piridina < metilazacalix[7]piridina < metilazacalix[9]piridina < metilazacalix[8]piridina < metilazacalix[5]piridina < metilazacalix[10]piridina. O macrociclo metilazacalix[6]piridina, num estudo preliminar, foi utilizado como intercalador com o G-quadruplexo e apesar da existência de reconhecimento molecular, os resultados obtidos não foram conclusivos relativamente às regiões do quadruplexo-G envolvidas na interacção com este ligando.[49]



18. n = 1 (39%)
35. n = 5 (20%)
36. n = 2 (31%)
37. n = 7 (42%)
19. n = 3 (31%)
38. n = 4 (36%)
39. n = 6 (40%)

Esquema 1.6

O grupo de Wang investigou também as propriedades de coordenação de azacalix[*m*]areno[*n*]piridinas (*m* = 1 ou 2; *n* = 2 ou 3), mais precisamente de derivados de azacalix[2]areno[2]piridina (**40**) e azacalix[1]areno[3]piridina (**41**), representadas na Figura 1.7, para diversos metais (Cu^{+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+}, Cr^{3+}, entre outros), tendo obtido constantes de complexação ($\log k_{1:1}$) entre 2,7 e 8,2. [50,51] Por outro lado, macrociclos destas duas séries de ligandos não mostraram afinidade para iões metálicos alcalinos e alcalino-terrosos.

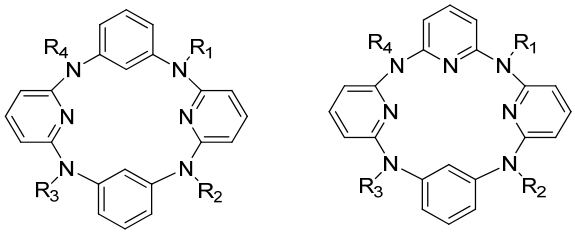
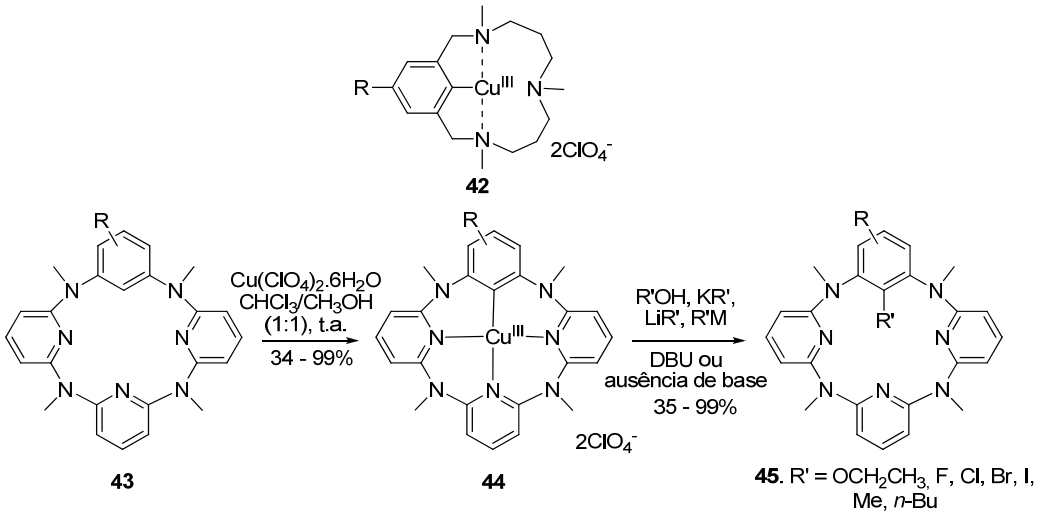


Figura 1.7 - Azacalix[m]areno[n]piridina **40** e **41**.

O grupo de Wang inspirado na activação da ligação C-H do anel arilo por cobre(III), reportada por Ribas e Stalh,[52] activou o grupo arilo de **43**, utilizando o complexo **42** e obtiveram uma série nova de receptores com grupos halogénio, alquilo e éter em posição *orto* relativamente aos átomos de azoto em pontes (**45**, Esquema 1.7).[52–55]

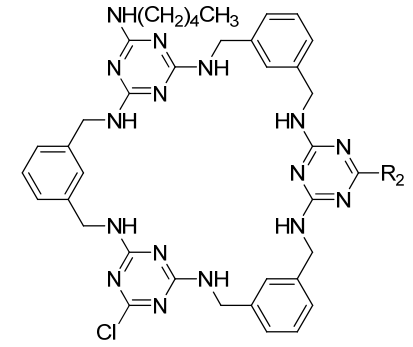


Esquema 1.7

1.1.2.2. Azacalix[2]areno[2]triazina

Lowe *et al.*[13] reportou, pela primeira vez, a síntese de um azamacrociclo incorporando unidades de triazina no esqueleto macrocíclico, **46**. Esta molécula constituída por unidades de xilenodiamina intercaladas por unidades de 1,3,5- triazina (Figura 1.8) foi obtida utilizando uma metodologia passo a passo abordada neste trabalho. Foi estudada a interacção do ácido cianúrico com o receptor **46** tendo-se obtido uma constante de associação de 2,5 x 10^4 M^{-1}. Esta metodologia

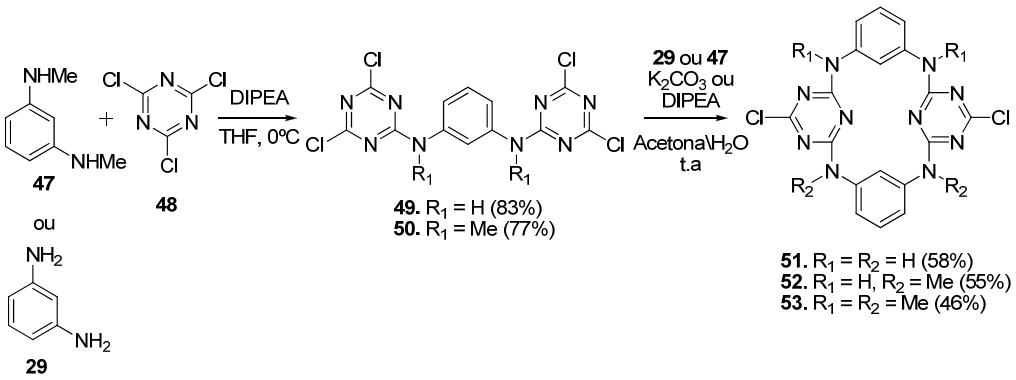
permitiu a formação de um macrociclo de média dimensão, com seis anéis aromáticos, abrindo portas à síntese de macrociclos com cavidades de tamanho variado e serviu de inspiração ao trabalho desenvolvido posteriormente por Wang *et al.* (2004), na síntese de azacalix[2]areno[2]triazina por reacção de acoplamento [3+1], como a seguir se descreve. [56]



46. R_2 = $NHCH_2CH(CH_3)_2$ ou $NH(CH_2)_4CH_3$

Figura 1.8 – Azacalixareno **46**.

A reacção de *m*-fenilenodiamina **29** ou da diamina *N*-substituída **47**, com duas unidades de triazina (**48**), através de uma reacção de S_NAr, originou os trímeros **49** (R_1 = H) ou **50** (R_1 =Me).[56] Subsequentemente, estes trímeros foram ciclizados com uma unidade de **47** ou **29**, na presença de K_2CO_3 ou DIPEA, obtendo-se os macrociclos **51 - 53** com rendimentos elevados (Esquema 1.8). O espectro de absorção UV-Vis mostrou que os átomos de azoto em ponte formam sistemas conjugados com os anéis aromáticos vizinhos. Por outro lado, a presença dos grupos metilo nas pontes leva a uma diminuição da comunicação electrónica entre os anéis aromáticos da plataforma.



Esquema 1.8

O tamanho da cavidade de azacalix[2]areno[2]triazina pode ser regulado através da introdução de diferentes substituintes nos átomos de azoto em ponte como demonstrado por Wang *et al.* com a determinação das estruturas de raios-X de cristal único dos compostos **51** e **54 - 58** (Figura 1.9).[27] Estes compostos apresentam uma conformação 1,3-*alternada* (Figura 1.9, **a**) com a distância entre anéis fenilo no bordo superior (distância entre os hidrogénio *meta* relativamente aos azotos em ponte, $d_{\text{benzeno superior}}$, ver Figura 1.9) variando entre 3,514 Å para **58** com quatro grupos volumosos *N*-PMP e 7,392 para a plataforma **51**, não substituída nos azotos em ponte. De facto as

distâncias $d_{\text{benzeno superior}}$ reportadas na Tabela 1.1, para série de macrociclos **51** e **54** - **58**, indicam que o tamanho da cavidade e forma são regulados pelo número e volume dos substituintes nos azoto em ponte. As restantes distâncias reportadas na tabela, distância entre os anéis de triazina e a distância entre os anéis fenilo medidos no bordo inferior, parecem ser menos afectadas pela substituição nos átomos de azoto.

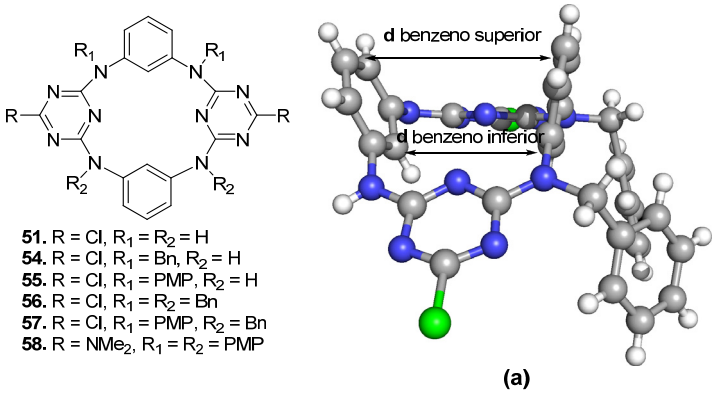


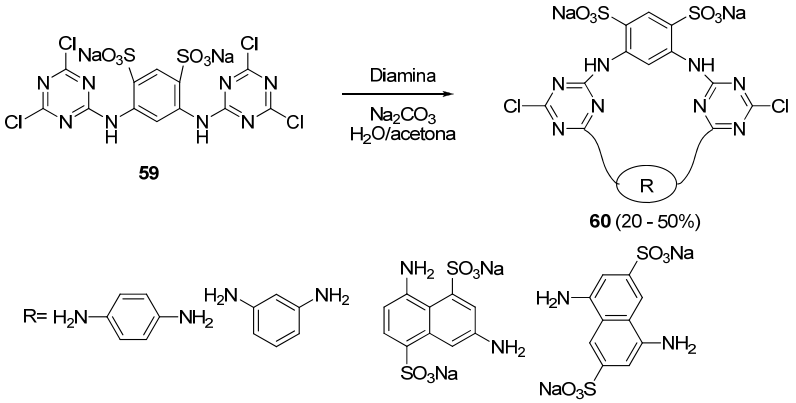
Figura 1.9 - Azacalixarenos **51** e **54** – **58** e a estrutura de raio-X de cristal único para **54** (átomos de azoto a azul, átomos de carbono a cinzento, átomo de hidrogénio a branco e átomos de cloro a verde).

Tabela 1.1 - Dimensões da cavidade do azacalixarenos **51** e **54** – **58**, sendo *d* apresentado em Å.

Azacalixareno	Substituinte	$d_{\text{benzeno sup.}}$	$d_{\text{benzeno inf.}}$	$d_{\text{triazina sup.}}$	$d_{\text{triazina inf.}}$
51	$R_1 = R_2 = H$	7,392	4,217	9,050	4,632
54	R_1 = Bn, R_2 = H	5,993	4,404	9,474	4,727
55[a]	R_1 = PMP, R_2 = H	6,763	4,480	9,690	4,684
55[a]	R_1 = PMP, R_2 = H	7,245	4,366	9,483	4,678
56	$R_1 = R_2$ = Bn	4,031	4,650	9,344	4,816
57	R_1 = PMP, R_2 = Bn	4,269	4,572	9,863	5,095
58	$R_1 = R_2$ = PMP	3,514	4,776	9,621	4,830

[a]. Duas moléculas com diferentes dimensões de cavidade foram cristalizadas em estado sólido; PMP – *p*-metoxifenilo; Bn - benzilo.

O grupo de J. Clayden sintetizou vários azacalix[2]areno[2]triazina sulfonados (**60**), numa mistura de água/acetona (Esquema 1.9) seguindo a estratégia passo a passo, equivalente à proposta por Wang *et al.*[56], tendo como intermediário um trímero sulfonado.[57,58] A inovação deste trabalho está na síntese em solução aquosa com rendimentos relativamente elevados, em tempos de reacção relativamente curtos (tipicamente duas horas) e na obtenção de cavidades com formas diferentes. Este grupo inovou também ao acoplar o trímero **59**, para além da usual 1,2-fenilenodiamina, à 1,4-fenilenodiamina e a diaminas aromáticas derivadas do naftaleno.



59

60 (20 - 50%)

Esquema 1.9

Inspirados na síntese proposta em 2004 por Wang *et al.*[56] para a plataforma azacalix[2]areno[2]triazina, o nosso grupo funcionalizou esta plataforma no bordo superior dos anéis fenilo, com uma ou duas unidades de L-alanina (**61** – **63**, Figura 1.10), para o reconhecimento de aniões com interesse biológico e ambiental.[59] Os macrociclos **61** e **62**, para além do grupo amida derivado da unidade de L-alanina, contêm também quatro pontes de NH que podem ser utilizadas no reconhecimento de aniões como demostrado por titulações de RMN e de dinâmica molecular de ambos os receptores com os aniões benzoato, ftalato, isoftalato, tereftalato e benzenotricarboxilato em DMSO-d^6, com constantes de associação a variar de $\log K_a$ 1,43 (**62**•benzoato) e $\log K_a$ 2,82 (**62**•isoftalato). De facto, a estrutura de raios X de cristais obtidos a partir de uma solução de DMSO mostrou que existem ligações de hidrogénio entre estes grupos de reconhecimento e as moléculas de DMSO existentes no cristal. Adicionalmente, existe uma molécula de DMSO na cavidade definida pelo bordo superior da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina **62**. Neste contexto, de modo a direcionar o reconhecimento para os braços de L-alanina, os grupos N-H em ponte foram metilados obtendo-se o macrociclo **63**, cuja afinidade para os aniões ftalato e isoftalato foi avaliada em $CDCl_3$, com um $\log K_a$ para o isoftalato de 1,88.

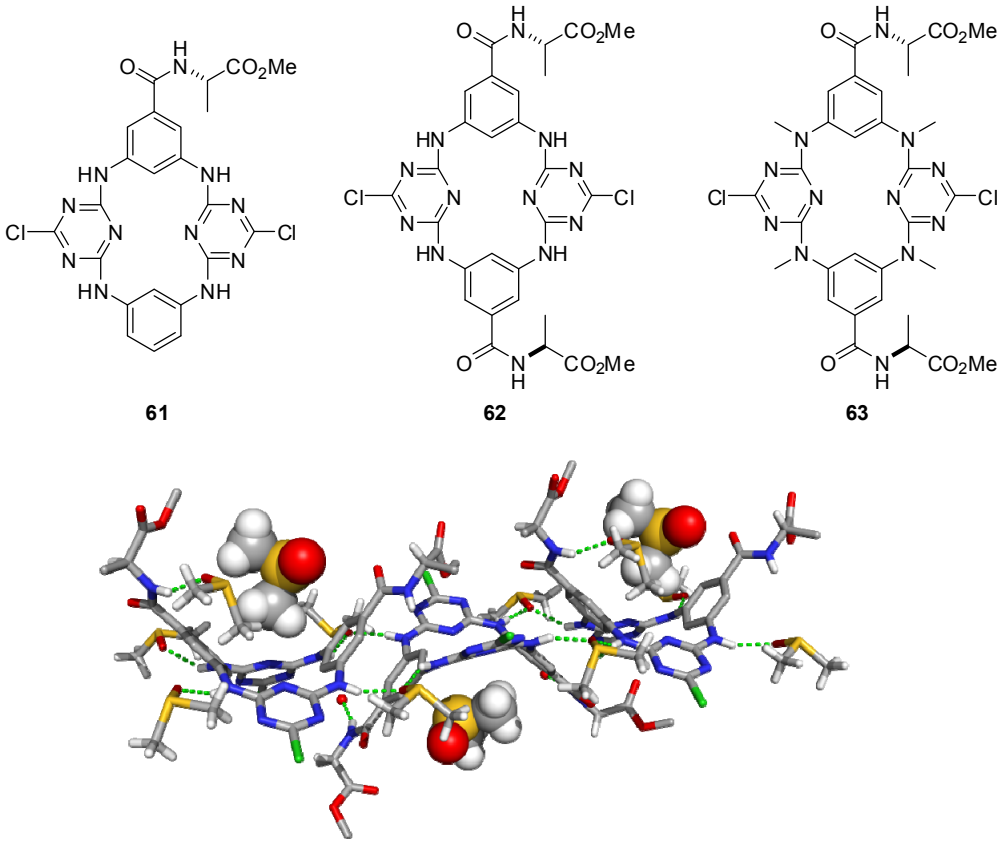


Figura 1.10 – Tetraazacalix[2]areno[2]triazina com unidades de L-alanina nos anéis fenílicos e estrutura de raios-X de cristal único de **62** (átomos de azoto a azul, átomos de carbono a cinzento, átomos de hidrogénio a branco, átomos de cloro a verde, átomos de enxofre a amarelo, átomos de oxigénio a vermelho e interacções por pontes de hidrogénio a tracejado verde).

Para além das aplicações já discutidas, a plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina foi recentemente imobilizada em sílica gel formando fases estacionárias para colunas de HPLC. Estas colunas foram utilizadas para a separação de fenóis, tirando partido das interacções diferencias π-π, bem como na separação de *N*-nitrosaminas presentes no tabaco.[60,61]

Com os trabalhos descritos nos parágrafos anteriores mostrou-se a versatilidade química da plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina, podendo ser funcionalizada nos anéis de triazina por substituição dos átomos de cloro da triazina, nos anéis fenilo e/ou nos azotos em ponte. Por outro lado, esta cavidade com uma conformação *1,3-alternada* pré-organizada é rica em electrões π e pode estabelecer ligações de hidrogénio como aceitadora ou doadora de protões através dos azotos da triazina ou dos azotos em ponte, respectivamente. Estas últimas propriedades tornam esta plataforma ideal para o *design* de receptores para o reconhecimento de aniões, no entanto a sua utilização com este propósito encontra-se ainda na infância. Neste contexto, aqui reporta-se a funcionalização dos átomos de azoto em ponte da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina com grupos carboxilato[62] e amida, como descrito, respectivamente, nos Capítulos 2 e 3 desta tese de doutoramento.

1.2. Moléculas pequenas derivadas de (tio)ureias

O transporte transmembranar de substratos em sentido lato (espécies carregadas ou neutras) pode ser feito de quatro formas distintas: processo de difusão simples através das membranas (moléculas lipofílicas) sem assistência de outras moléculas; proteínas embebidas na membrana que promovem o transporte como canais ou "bombas de iões"; por mecanismo de transmissão ("*relay systems*") por proteínas; "pequenas" moléculas que actuam como carregadores móveis de substratos (tipicamente aniões ou catiões).[5,63] Estes processos encontram-se esquematizados na Figura 1.11. Estes mecanismos naturais serviram de inspiração aos químicos supramoleculares no *design* de receptores sintéticos para o transporte transmembranar tendo em vista a sua utilização em terapias de substituição de canalopatias (*vide infra*).

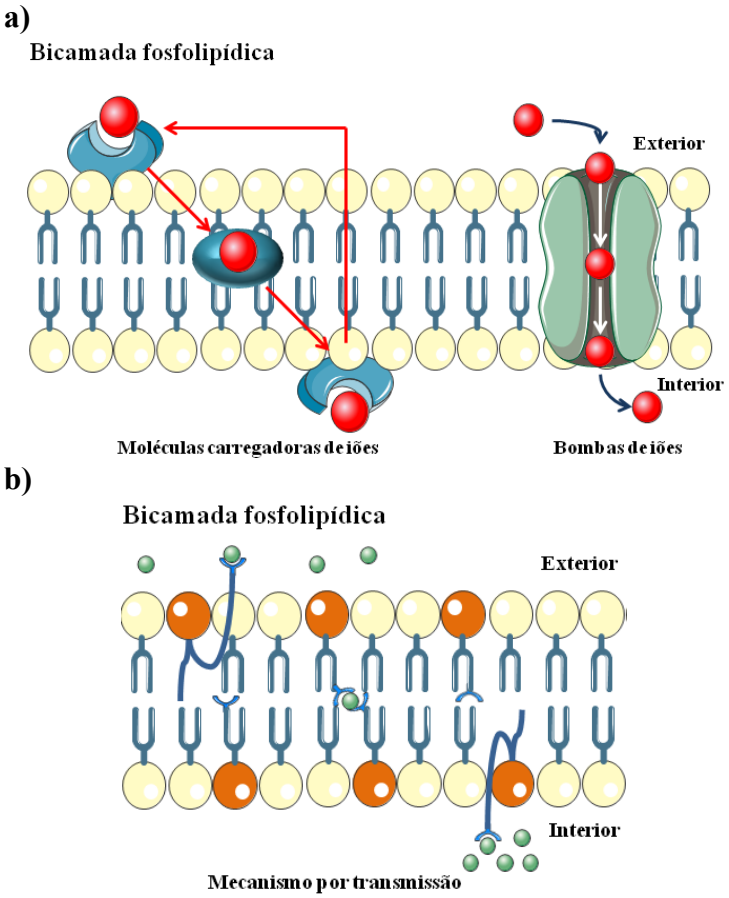


Figura 1.11 - Ilustração do transporte pela membrana fosfolipídica. **a)** Moléculas carregadoras de iões e bombas de iões; **b)** Mecanismo por transmissão na parte inferior.

O transporte transmembranar pode ocorrer de forma passiva, a favor do gradiente de concentração, ou de forma activa, contra o gradiente de concentração, sendo neste último caso necessário despender energia. Um exemplo deste último processo é o transporte de Na^+ através de canais do interior para o exterior da célula, onde a fonte de energia utilizada é o trifosfato de adenosina (ATP).[5] O transporte de iões pode ocorrer por *uniport*, *symport* ou *antiport*, dependendo da estequiometria e direcção do transporte (Figura 1.12). Os processos *uniport* ocorrem quando o canal transporta apenas uma molécula numa única direcção como no caso de canais de cloreto ClC,

que são específicos para aniões monovalentes (Cl^-, NO_3^- ou SCN^-). Por outro lado, quando no transporte ocorre o movimento simultâneo de dois solutos diferentes através da membrana, o processo designa-se de co-transporte. Adicionalmente quando os dois substratos se movem na mesma direcção denomina-se *symport*, ou em direcções opostas – *antiport*. A classificação *uniport*/co-transporte não indica *de per si* se o transporte é um processo passivo ou activo.[64]

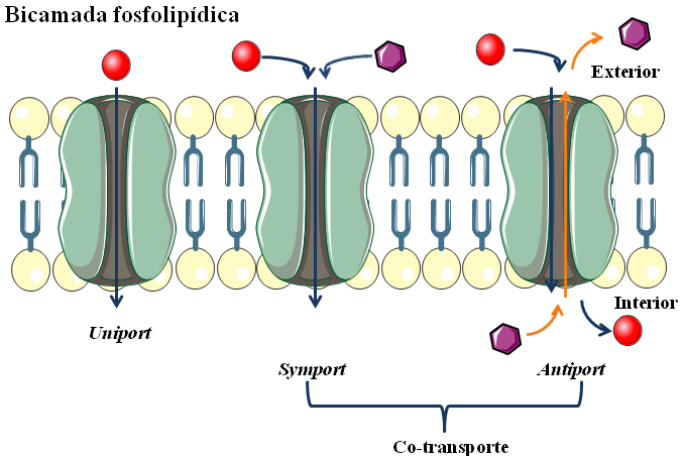


Figura 1.12 - Ilustração de transporte através da membrana por *uniport* e co-transporte.

Um exemplo do mecanismo *symport* é o transporte da glucose concomitantemente com Na^+ em algumas células animais, enquanto um exemplo de *antiport* é a troca de Na^+/Ca^{2+}, onde as bombas de cálcio utilizam o gradiente electroquímico do Na^+ para bombear Ca^{2+} de dentro para fora da célula.[5] No caso das moléculas carregadoras de iões, à parte da lipofilicidade, o transporte resulta de um equilíbrio delicado entre a afinidade para ião e a facilidade de libertação do mesmo, após transporte transmembranar.

Mutações genéticas nas proteínas responsáveis pelo transporte membranar originam várias doenças, denominadas canalopatias,[65] como por exemplo fibrose quística,[66] dificuldades cardíacas,[67] epilepsia,[68] fibromialgia,[69] síndroma de Bartter,[70] entre outras.[71] No caso específico da fibrose quística a Organização Mundial de Saúde estima que na Europa, em 2000-3000 nascimentos por ano, 1 nado sofra desta doença, enquanto nos Estados Unidos da América a razão é de 1 para 3500.[72] Esta doença tem origem na mutação genética do canal de cloro regulador da conductância transmembranar da fibrose quística (RCTFQ), sendo esta proteína responsável pela regulação dos componentes da transpiração, fluídos digestivos e mucos. A RCTFQ regula o movimento de iões de cloreto e sódio através das membranas epiteliais, como por exemplo a membrana alveolar (situada nos pulmões). O mau funcionamento destes canais leva a vários problemas respiratórios, gastrointestinais, endócrinos e até mesmo infertilidade.[66]

Este tema tem motivado os químicos supramoleculares para o desenvolvimento de receptores artificiais capazes de mimetizar o transporte de aniões por transportadores naturais, como por exemplo a prodigiosina (**64**) e seus derivados (**65** e **66**), esquematizados na Figura 1.13.[73,74] A prodigiosina (**64**) é um transportador natural de aniões produzido por algumas estirpes da bactéria *Serratia marcescens*. As moléculas **64** - **66** transportam Cl^- por *symport* com H^+ ou por *antiport* com NO_3^-.[73,74] Outro exemplo de transportadores sintéticos de Cl^- são os derivados de calixpirrole, como **67**[75], que promove o transporte de Cl^-, mas apenas na presença de Cs^+, enquanto **68**[76] assiste o transporte Cl^- por *antiport* com NO_3^- (Figura 1.13). Derivados de ureia e de tioureia

(**69** - **74**) mostraram ser capazes de assistir o transporte de Cl^-/ NO_3^-, por *antiport* (Figura 1.13). Adicionalmente, **74**, com três locais de ligação N-H, promove o transporte de Cl^-/ HCO_3^- por um mecanismo de *antiport*.[77] Existem muitos outros exemplos na bibliografia que ilustram os desenvolvimentos crescentes do *design* e síntese de transportadores transmembranares, como sumarizado em diversos artigos de revisão publicados ao longo dos últimos anos.[78–86] Estes transportadores artificiais, dependendo da sua estrutura, transportam mimetizando um dos mecanismos de transporte naturais, *vide supra*, em especial de carregadores móveis, formação de canais ou mesmo de transmissão.[64]

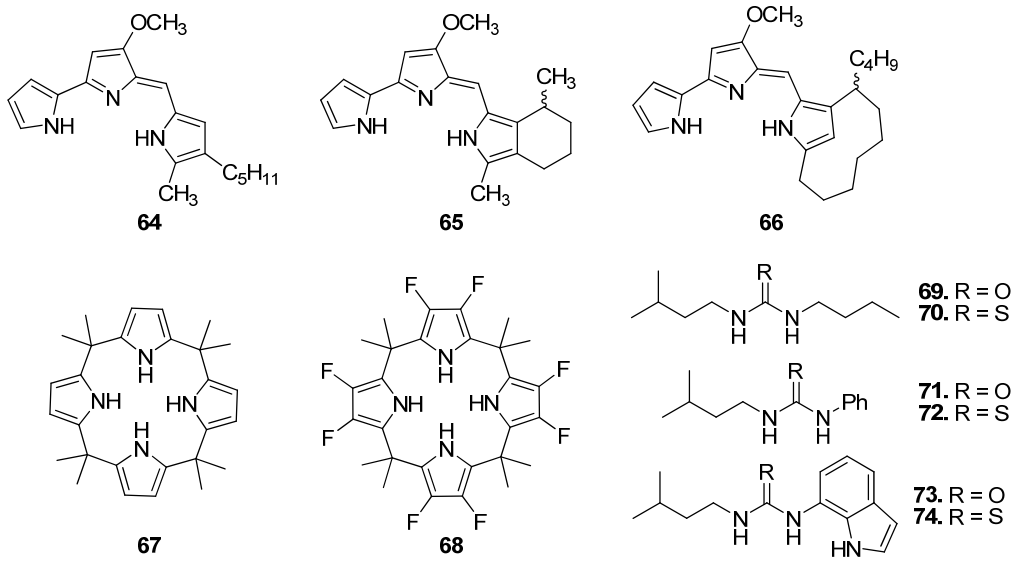


Figura 1.13 - Exemplos de transportadores de aniões.

Os derivados de (tio)ureia são excelentes doadores de ligações por pontes de hidrogénio para a coordenação de aniões, especialmente de oxo-aniões, através da formação de duas ligações de hidrogénio (Figura 1.14). Este facto aliado à disponibilidade e reatividade dos sintões correspondentes ((tio)isocianatos) faz com que estes grupos apareçam altamente disseminados entre receptores funcionais para aniões, bem como em transportadores transmembranares, como a seguir se discute. Adicionalmente, existem vários artigos de revisão sobre compostos incorporando estes grupos funcionais com aplicações diversas como em catálise orgânica, sensores de iões e actividade anticancerígena, entre outras.[63,80,81,87–91]

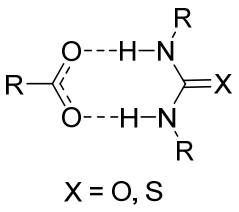
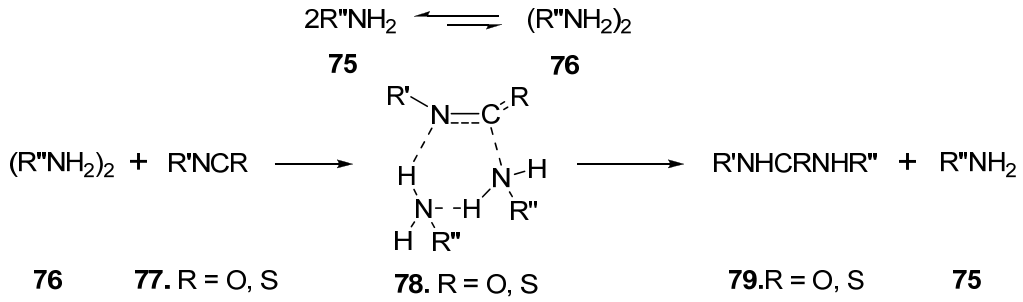


Figura 1.14 - A interacção ideal por duas ligações, entre a (tio)ureia e carboxilato.

1.2.1. Síntese de (tio)ureias

O fascínio dos *designers* moleculares por grupos ureia e tioureia deriva em parte por estes grupos serem facilmente originados pela adição de aminas primárias ou secundárias a isocianatos ou tioisocianatos, respectivamente (Esquema 1.10). Contudo, substituintes volumosos nos reagentes de partida (tio)isocianato ou na amina podem fazer com que a velocidade da reacção diminua. Por outro lado, aumentando a basicidade da amina aumenta a velocidade de reacção de formação da (tio)ureia de acordo com o Esquema 1.10.[39,92]



Esquema 1.10

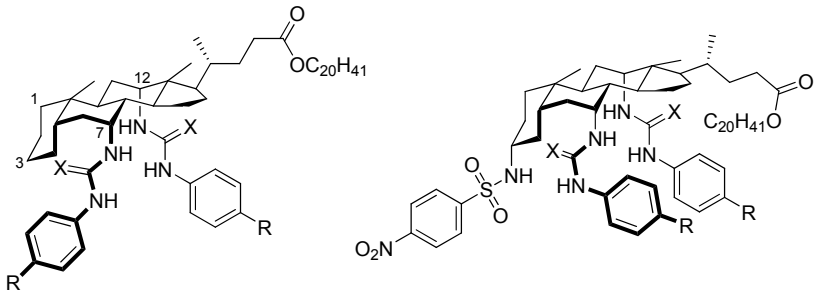
1.2.2. Derivados de (tio)ureias

Nesta secção serão apresentados alguns exemplos significativos de receptores incorporando grupos (tio)ureia utilizados com sucesso no reconhecimento e transporte de aniões através de modelos de membranas celulares. A selecção destes compostos teve como critério os compostos sintetizados no âmbito desta tese de doutoramento.

1.2.2.1. (Tio)ureias em plataformas de *Cholapods*

Davis *et al.* utilizaram o ácido cólico, um produto natural, para ancorar diversos grupos (tio)ureias para o reconhecimento de cloreto e brometo, visando o transporte transmembranar do primeiro. Inicialmente este grupo reportou uma série de sete compostos (**80** - **86**), comumente conhecidos como *cholapods*, representados na Figura 1.15.[93] Estas bis-ureias mostraram uma afinidade elevada para cloreto e brometo, em solução de clorofórmio saturada em água com as constantes de associação apresentadas na Tabela 1.2. Os receptores **80** - **83** têm dois grupos (tio)ureias, ligados directamente nas posições 7 e 12 da plataforma de ácido cólico, com substituintes electroatractores (CF_3/NO_2), enquanto os compostos **84** - **86**, para além destes grupos, apresentam um grupo sulfonamida na posição 3. A introdução dos grupos reconhecimento nas posições 7 e 12 do ácido cólico impede a formação de ligações intramoleculares por pontes de hidrogénio entre eles. Adicionalmente, a presença dos grupos electroatractores CF_3/NO_2 aumenta a acidez das unidades de ureia, aumentando assim a afinidade para com os aniões. As constantes de associação elevadas, por exemplo para o anião cloreto de 1,03 x $10^{11}M^{-1}$ com **86**, são fundamentais quando se pensa nestas moléculas como veículos de transporte de aniões através da membrana

celular, dado que um bom transportador terá que em primeiro lugar ser capaz de capturar o anião do meio altamente competitivo como a água.[94]



80. X = O, R = H
81. X = O, R = CF_3
82. X = O, R = NO_2
83. X = S, R = NO_2

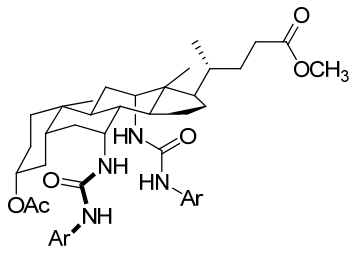
84. X = O, R = CF_3
85. X = O, R = NO_2
86. X = S, R = NO_2

Figura 1.15 - (Tio)ureias derivadas de ácido cólico.

Tabela 1.2 – Constantes de associação (K_a, M^{-1}) dos *cholapods* **80** – **86** para Cl^- e Br^- determinadas por método de Cram.

Cholapods	**Cl^-**	**Br^-**
80	$1{,}62 \times 10^7$	$9{,}79 \times 10^6$
81	$2{,}83 \times 10^8$	$1{,}84 \times 10^6$
82	$4{,}77 \times 10^8$	$2{,}26 \times 10^8$
83	$1{,}05 \times 10^9$	$3{,}24 \times 10^8$
84	$4{,}58 \times 10^9$	$2{,}63 \times 10^9$
85	$6{,}60 \times 10^{10}$	$1{,}68 \times 10^{10}$
86	$1{,}03 \times 10^{11}$	$2{,}59 \times 10^{10}$

Posteriormente, o mesmo grupo reportou outra série de derivados do ácido cólico (**87** - **91**) incorporando nas posições 7 e 12 ureias aromáticas não substituídas e substituídas com metóxilo ou nitrato (Figura 1.16).[95] A posição 3 foi derivatizada com o grupo acetato ao invés de sulfonamida como na série anterior de receptores **84** - **86**. A afinidade de **87** - **91** para cloreto foi também avaliada em $CHCl_3$ saturado de água, tendo-se obtido as constantes de associação entre $3{,}4 \times 10^6\ M^{-1}$ para **87** e $5{,}2 \times 10^8\ M^{-1}$ para **91** (Tabela 1.3). O grupo de Davis *et al.* procedeu à avaliação do transporte de cloreto mediado por estes receptores utilizando vesículas de 1-palmitoil-2-oleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (POPC)/colesterol (7:3). Desta série de compostos, **91** é o que melhor assiste o transporte de cloreto via um mecanismo de *antiport* cloreto/nitrato com um efluxo de cloreto na ordem dos 80%, enquanto para os restantes transportadores o efluxo de cloreto não ultrapassou os 20%.[95]



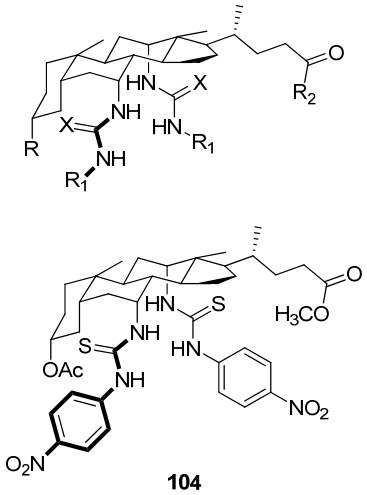
87. Ar = 4-OMe-Ph
88. Ar = 3-OMe-Ph
89. Ar = 4-Me-Ph
90. Ar = Ph
91. Ar = 4-NO_2-Ph

Figura 1.16 - Derivados de ácido cólico utilizados como transportadores de cloreto.

Tabela 1.3 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) dos *cholapods* **87** - **91** para Cl^- e NO_3^- determinadas por método de Cram.

Cholapods	Cl^-	NO_3^-
87	$3{,}4 \times 10^6$	$2{,}1 \times 10^6$
88	$1{,}2 \times 10^7$	$8{,}8 \times 10^6$
89	$6{,}3 \times 10^6$	$5{,}1 \times 10^6$
90	$1{,}5 \times 10^7$	$1{,}0 \times 10^7$
91	$5{,}2 \times 10^8$	$1{,}7 \times 10^8$

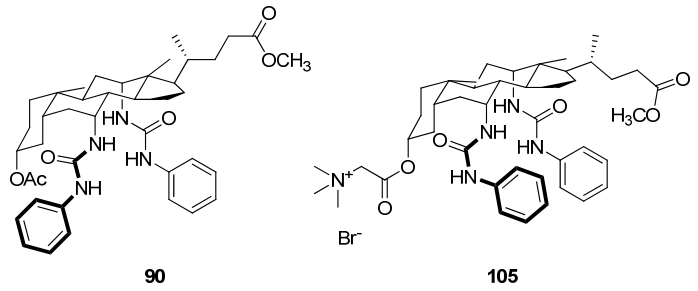
Posteriormente, os estudos de efluxo foram estendidos a novos *cholapods* contendo como grupos de transporte (tio)ureias aromáticas **92** - **103** (Figura 1.17). Estas moléculas conjuntamente com as descritas anteriormente (**80** - **86**), conduziram a uma biblioteca de compostos que foi utilizada num estudo de relação estrutura-actividade.[96] Os resultados obtidos com este estudo levaram ao *design* de um novo *cholapod* **104**, com propriedades de transporte para cloreto melhoradas, mediando o transporte deste anião da membrana POPC/colesterol (7:3) numa razão ínfima transportador:lípido de 1:250000. Com este estudo foi possível concluir que aumento da lipofilia dos transportadores não significava necessariamente um aumento do transporte. Por outro lado, os compostos carregados positivamente não apresentaram qualquer habilidade para transportar cloreto em vesículas POPC/colesterol (7:3).



92. R = NH(C=O)CF_3, X = O, R_1 = 4-NO_2-Ph, R_2 = OMe
93. R = NHTs, X = O, R_1 = 4-NO_2-Ph, R_2 = OMe
94. R = NH(C=O)CF_3, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
95. R = NH(C=O)OtBu, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
96. R = NHTs-NO_2, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
97. R = NHTs, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
98. R = NHMs, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
99. R = NHAc, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
100. R = (O(C=O)$CH_2N^+Me_3$)Br^-, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
101. R = (N^+Me_3)Br^-, X = O, R_1 = Ph, R_2 = OMe
102. R = OAc, X = O, R_1 = 4-NO_2-Ph, R_2 = $OC_{20}H_{41}$
103. R = NHTs-NO_2, X = S, R_1 = 4-NO_2-Ph, R_2 = $OC_{20}H_{41}$

Figura 1.17 – Transportadores de cloreto derivado de ácido cólico **92** - **104**.

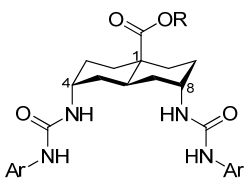
Para além dos mecanismos de transporte descritos anteriormente, designadamente o transporte mediado por carregadores de iões (moléculas pequenas), um processo que pode competir ou mesmo complementar, o transporte de aniões pela membrana é o chamado mecanismo de "*flippase"*. Neste processo o receptor interage com a cabeça do grupo fosfolípido da bimembrana, ocorrendo uma translocação da molécula de fosfolípido de uma camada de fosfolípidos para a outra e *vice-versa.*[63] Este mecanismo foi analisado por Smith e Davis para os derivados de ácido cólico **90**[97] e **105**[98] (Figura 1.18). O primeiro, uma molécula neutra, promoveu a translocação da fosfatidilcolina, enquanto o segundo, catiónico, originou a translocação da fosfatidilserina. Este resultado obtido fez com que o composto **105** seja um potencial agente de coagulação do sangue, visto que permite a translocação da fosatidilserina para a superfície celular, originando a formação em maior quantidade de trombina pelos eritrócitos.



90 **105**

Figura 1.18 – Derivados de ácido cólico **90** e **105** activadores de *flippase.*

Embora os derivados de ácido cólico referidos anteriormente promovam eficientemente o transporte de aniões de importância biológica (tipicamente cloreto), existem limitações quando se pensa nestes compostos como fármacos em terapias de substituição. Em primeiro lugar, estas moléculas apresentam massas moleculares bastante elevadas (superiores a 700 Da), entrando em desacordo com um dos pontos da regra dos cinco de Lipinski (massa molecular inferior a 500 Da) e levando eventualmente à difusão lenta através da membrana. Adicionalmente, estes compostos são demasiado lipofílicos, apresentando clogP *ca* 8. Este valor é muito superior àquele estipulado pela regra dos cinco de Lipinski (logP não deve ser superior a 5). Por outro lado, o número de grupos aceitadores e doadores de ligações de hidrogénio não viola esta regra (não mais que 5 grupos doadores de ligações de hidrogénio e não mais que 10 grupos aceitadores de ligações de hidrogénio). Neste contexto, o grupo de Davis utilizou a *trans*-decalina como plataforma para ancorar os grupos de reconhecimento (ureias), com peso molecular menor do que o ácido cólico. Foram sintetizadas uma série de bis-ureias **106** – **114**, representadas na Figura 1.19.[99] A introdução dos grupos ureia nas posições 4 e 8 permitiu o reconhecimento cooperativo de cloreto com constantes de associação entre 7 x 10^6 e 6,2 x 10^8 M^{-1}. Por outro lado, a introdução de uma função éster na posição 1, permite modelar a lipofília do receptor enquanto transportador. O efluxo de cloreto foi avaliado numa membrana POPC/colesterol (7:3), sendo **114**, com o grupo 3,5-trifluorometil no anel aromático e o grupo éster a cadeia octilo, o transportador mais eficiente. De facto, nesta série de moléculas, o transporte aumenta com o incremento da deficiência de electrões no anel arilo, resultante da electronegatividade dos seus substituintes. Por outro lado, a eficiência de transporte aumenta com o acréscimo da lipofilia do grupo éster, de acordo com Me < Et < Octil, levando à existência de transporte quando a proporção transportador:lípido é extremamente baixa de 1:250000.



106. R = Me, Ar = Ph
107. R = Me, Ar = 4-CF_3Ph
108. R = Me, Ar = 3,5-CF_3Ph
109. R = Et, Ar = Ph
110. R = Et, Ar = 4-CF_3Ph
111. R = Et, Ar = 3,5-CF_3Ph
112. R = Octil, Ar = Ph
113. R = Octil, Ar = 4-CF_3Ph
114. R = Octil, Ar = 3,5-CF_3Ph

Figura 1.19 - Transportadores derivados da *trans*-decalina.

A síntese de transportadores baseados em ácido cólico e *trans*-decalina são complexas, envolvendo 7 a 12 passos para os compostos derivados da primeira plataforma e 7 passos para os

derivados da segunda. Com base nesta, e de acordo com a regra dos cinco de Lipinski, Davis *et al.*, acoplaram recentemente nas posições 1,3,5 da plataforma de ciclo-hexano (tio)ureias aromáticas (**115 - 125**, Figura 1.20), utilizando apenas três a quatro passos de síntese.[100] Para além desta série de (tio)ureias, sintetizaram o *cholapod* **126** para um estudo comparativo. Os valores das constantes de associação e transporte para o cloreto encontram-se resumidos na Tabela 1.4. Relativamente aos transportadores baseados em *cholapods* e em decalinas, estes compostos (**115 - 125**) apresentam constantes de associação menos elevadas devido à sua maior flexibilidade. Contudo, o receptor **125**, revelou-se o melhor transportador entre as três séries de compostos descritos anteriormente.

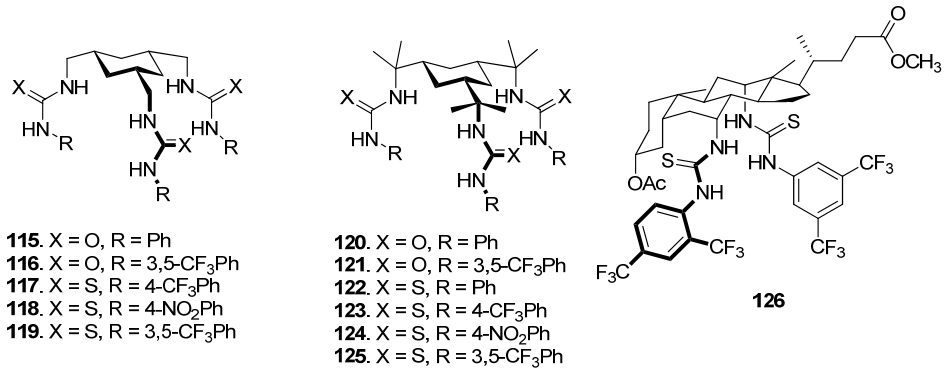


Figura 1.20 – Derivados de ciclo-hexano **115** – **125** e *cholapod* **126**.

Tabela 1.4 – Constantes de associação (K_a, M^{-1}) calculadas por ^{1}H-RMN em DMSO-d^6 e transporte de cloreto em membranas de POPC:colesterol (7:3) medido por decaimento de fluorescência da lucigenina.

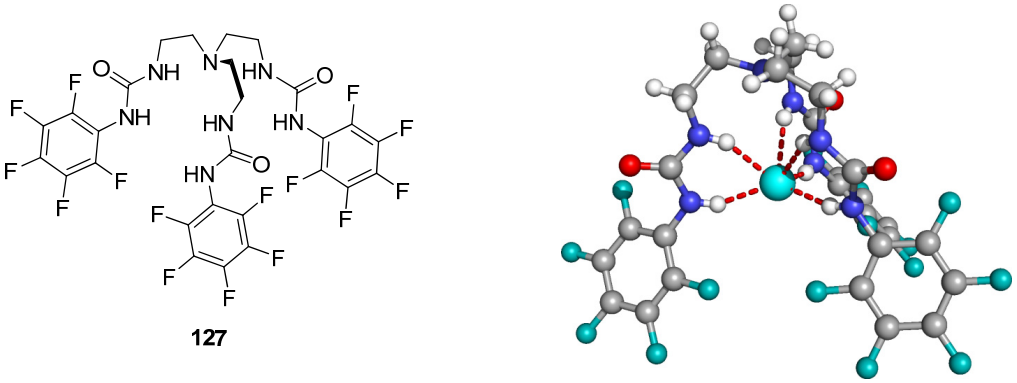
Composto	K_a (M^{-1})	Cl^-/NO_3^- $t_{1/2}$[a] (s) (transportador:lípido)		
		1:2500	1:25000	1:250000
115	27	-	-	-
116	57	-	-	-
117	68	440	-	-
118	79	340	-	-
119	99	120	408	-
120	180	-	-	-
121	390	16	-	-
122	340	190	-	-
123	400	22	-	-
124	480	66	-	-
125	670	9	54	214
126	12000	6	147	309

[a] - Tempo de meia vida da redução da intensidade de fluorescência da lucigenina.

1.2.2.2. Derivados de (tio)ureias de *tren*

A plataforma tris(2-aminoetil)amina (*tren*) é extremamente flexível e apresenta três grupos amina que podem ser apropriadamente funcionalizados para o reconhecimento de aniões, como atestam os numerosos receptores existentes na literatura.[101,102] Por exemplo, o receptor **127** (Figura 1.21) na interacção com halogenetos é selectivo para fluoreto com uma constante de associação K_a = 11481 M^{-1}, não reconhecendo o iodeto.[103] A estrutura de cristal de raios-X do complexo **127**•F^-

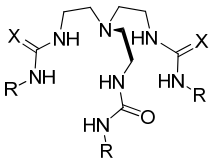
(Figura 1.21) mostrou que o fluoreto interage com seis grupos NH da ureia, formando um complexo com uma estequiometria receptor:anião de 1:1. Este receptor reconhece também oxo-aniões na seguinte ordem de selectividade: $H_2PO_4^-$ ($logK_a$ = 5,52) > SO_4^{2-} ($logK_a$ = 4,73) > CH_3COO^- ($logK_a$= 4,45), não interagindo com NO_3^- e ClO_4^-.



127

Figura 1.21 - Derivado de *tren* **127** (esquerda) e estrutura de difração de raios-X do complexo de **127**•F^- (direita) (átomos de azoto a azul, átomos de carbono a cinzento, átomos de hidrogénio a branco, átomos de oxigénio a vermelho, átomos de flúor a ciano e interacções por pontes de hidrogénio a tracejado vermelho).

Partindo do conhecimento sobre receptores de aniões baseados na estrutura *tren* Gale *et al*. conceberam uma série de transportadores transmembranares de cloreto e bicarbonato com grupos (tio)ureia *tren* **132** – **139** (Figura 1.22).[104] O efluxo de cloreto através de vesículas de POPC mediado por estas pequenas moléculas foi determinado utilizando a tri-hexilamina como composto de referência. Este estudo demonstrou que os derivados de ureia **128** e **129** não promovem o transporte por *antiport* de cloreto/nitrato, ao invés, os derivados de tioureia **130** e **131** são bastante activos promovendo um efluxo de cloreto de quase 100%. Adicionalmente, através da utilização de técnicas de ^{13}C-RMN e de eléctrodos selectivos de cloreto concluíram que **130** e **131** são também excelentes agentes na mediação do transporte de cloreto/bicarbonato.[105] A lipofília destas moléculas foi aumentada pela introdução de átomos de flúor na unidade aromática, originando os compostos **132** - **139** (Figura 1.22). Relativamente aos análogos não fluorados, foi observado um aumento substancial da eficiência de transporte transmembranar de bicarbonato e cloreto em vesículas de POPC. Paralelamente, estes receptores foram também estudados como possíveis agentes anticancerígenos, sendo a tioureia **138** activa em linhas celulares cancerígenas do pulmão (GLC4), reduzindo também a viabilidade celular em outras linhas celulares. Utilizando o corante Hoechst 33342 em células GLC4 demonstraram que os transportadores provocavam a apoptose nesta linha celular.[106] Por outras palavras, este estudo pioneiro abriu uma perspectiva de eventual aplicação terapêutica para os transportadores de aniões.



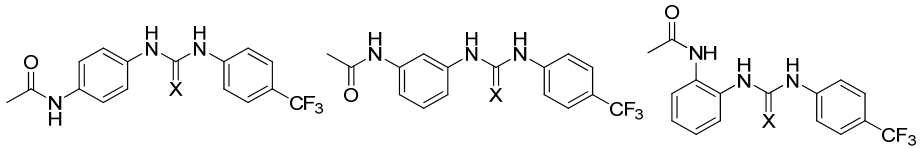
128. R = n-Bu; X = O
129. R = Ph; X = O
130. R = n-Bu; X = S
131. R = Ph; X = S
132. R = 4-FPh; X = O
133. R = C_6F_5; X = O
134. R = 4-CF_3Ph; X = O
135. R = 3,5-CF_3Ph; X = O
136. R = 4-FPh; X = S
137. R = C_6F_5; X = S
138. R = 4-CF_3Ph; X = S
139. R = 3,5-CF_3Ph; X = S

Figura 1.22 – Transportadores reportados por Gale *et al.*.[103,104]

1.2.2.3. Derivados de (tio)ureias lineares

(Tio)ureias lineares também têm sido preparadas como receptoras e transportadoras de aniões. No que se refere ao desenvolvimento de receptores simples, que posteriormente serviram de inspiração ao desenvolvimento de pequenas moléculas transportadoras, apresentam-se os seguintes exemplos ilustrativos.

Gunnlaugsson *et al.*[107] sintetizaram uma série diarilureias simples **140** - **142** e diariltioureias **143 - 145** (Figura 1.23), com afinidade elevada para AcO^-, $H_2PO_4^-$, $H_2P_2O_7^-$ e F^- em acetonitrilo, como demostrado por titulação de UV-Vis. Enquanto, **142** forma com estes aniões associações com uma estequiometria 1:1, os restantes receptores formam associações com estequiometria receptor:anião 1:2.[108] Para o mesmo anião, as constantes de associação para as ureias são comparáveis às obtidas para a tioureia correspondente, excepto para **141** que apresenta uma constante mais elevada do que **144** (Tabela 1.5).



140. X = O
143. X = S
141. X = O
144. X = S
142. X = O
145. X = S

Figura 1.23 – Receptores diarilureias **140** - **145**.

Tabela 1.5 – Constantes de associação (log K_a), calculadas para as interacções entre os receptores **140** – **145** e os diferentes aniões.

Anião	140	143	141	144	142	145
AcO^-	5,29	6,31	3,06	2,93	5,45	5,46
F^-	5,25	4,84	5,48	3,71	5,63	5,30
$H_2PO_4^-$	4,93	5,34	5,30	4,95	5,72	4,81
$H_2P_2O_7^{2-}$	5,88	5,76	4,04	2,77	6,46	6,33
Cl^-	3,45	4,1	6,42	1,90	3,60	3,20

Gale e colaboradores reportaram a síntese de receptores de aniões **147** e **148** (Figura 1.24) contendo como unidade central a bis-ureia **146**, resultante do acoplamento de *orto*-fenilenodiamina com o isocianato de fenilo.[109] Foi avaliada a afinidade destes receptores para os aniões HSO_4^-, $H_2PO_4^-$, AcO^- e $C_6H_5CO_2^-$, em DMSO-d^6, encontrando-se as constantes de associação sumarizadas na Tabela 1.6. A presença de duas unidades de ureia conjugada com duas amidas aromáticas como

em **148** resultou num incremento das constantes de associação para $H_2PO_4^-$ e AcO^- quando comparado com **146**. Em contraste, o acoplamento dos grupos amida e ureia como em **147** levou apenas ao aumento da constante de associação para $H_2PO_4^-$ relativamente a **146**.

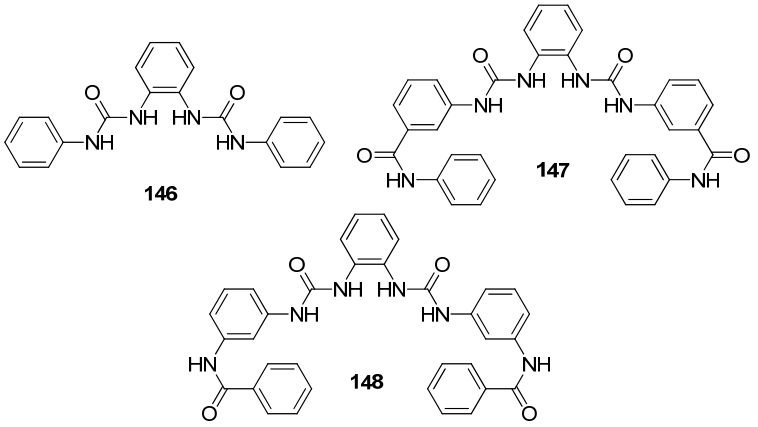


Figura 1.24 – Receptores baseados em *orto*-fenilenodiaminas.

Tabela 1.6 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) entre **150** – **152** e os diferentes aniões.

Anião	146	147	148
Cl^-	43	54	17
HSO_4^-	10	12	-
$H_2PO_4^-$	732	2290	7780
AcO^-	3210	3200	6010
$C_6H_5CO_2^-$	1330	974	10110

Inspirados no trabalho anterior, o mesmo grupo sintetizou uma série de transportadores simétricos derivados de **146**, contendo grupos electro-atractores (CN, CF_3, ou NO_2) nos anéis aromáticos terminais (Figura 1.25). Paralelamente, foram sintetizadas moléculas com átomos de flúor ou cloro no espaçador central de *orto*-fenilenodiamina **149** e **150**.[110] Esta alteração não resultou, relativamente a **146**, num acréscimo significativo na capacidade de promover o transporte de cloreto através de vesículas, ao contrário do observado para os compostos **151** - **155**, como se pode concluir dos valores de EC_{50} (a quantidade de composto necessária para proceder a 50% de efluxo de cloreto em 270 segundos) reportados na Tabela 1.7. As constantes de associação reportadas nesta tabela, calculadas com os compostos em DMSO-d^6, mostram que estes receptores apresentam uma afinidade baixa para cloreto em contraste com o observado para bicarbonato. Deste modo o elevado efluxo de cloreto (praticamente de 100%) promovido por **151** – **154** observado por *antiport* com nitrato, sugere que um bom transportador não necessita de ter afinidade elevada para o anião a transportar. Neste contexto, relembre-se que um bom transportador tem necessariamente de ser capaz de captar o anião na fase aquosa, transportar o anião complexado através da bicamada fosfolipídica e subsequentemente, libertá-lo em solução aquosa. Interessantemente, estes receptores são capazes de se associarem fortemente ao bicarbonato e promoverem o seu transporte por *antiport* com cloreto. Neste trabalho foi também observado, à semelhança da série de moléculas trípodes **128** - **139**, que estes transportadores actuam como antitumorais em linhas celulares A375 (melanoma humano), levando à apoptose das células cancerígenas. É importante salientar, que os compostos com melhor actividade

anticancerígena foram os mesmos que possuem melhor capacidade de transporte (**151** - **154**), colocando-se assim a hipótese que a alteração do pH celular induzido pelo transporte aniónico pode resultar em promissoras actividades anticancerígenas.[111]

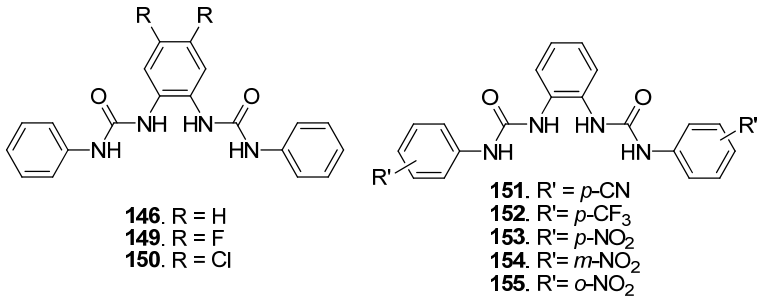


Figura 1.25- Ureias derivadas de *orto*-fenilenodiamina como transportadores.

Tabela 1.7 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) e EC_{50}, calculadas para as interacções entre os receptores **150** e **153** – **159** e os diferentes aniões.

Compostos	**K_a•Cl^-**	**K_a•HCO_3^-**	**$EC_{50,270s}$ (Cl^-/NO_3^-)**	**$EC_{50,270s}$ (Cl^-/HCO_3^-)**
146	43	1370	-	na
149	73	-	0,14	1,40
150	67	2570	0,39	>5
151	74	-	0,011	0,073
152	78	2090	0,018	0,15
153	78	3770	0,0048	0,038
154	81	3140	0,084	0,21
155	<10	826	-	-

O mesmo grupo procedeu ao estudo comparativo das propriedades de transporte de moléculas simples com apenas um grupo tioureia **70**, **72** e **74**, ou ureia **69**, **71** e **73** análogas, representadas na Figura 1.26.[77] Os derivados de tioureia mostraram ser mais eficientes do que os derivados de ureia correspondentes no transporte transmembranar de cloreto/bicarbonato por *antiport*. Adicionalmente, entre estas moléculas, **74**, que contém um grupo índole ligado ao grupo tioureia, surge como o melhor transportador com um efluxo de cloreto de *ca.* 80%. Este comportamento talvez seja justificado pelo facto de o grupo índole ser o melhor doador de pontes de hidrogénio como demonstrado com cálculos de potencial electrostático e corroborado pelas constantes de associação de **74** para cloreto e bicarbonato, mais elevadas do que as dos restantes transportadores. Por outro lado, os derivados com grupos tioureia apresentam os valores mais elevados de logP e uma área superficial polar total inferior aos análogos de ureia. Estes resultados inspiraram Gale e colaboradores a sintetizarem uma série de (tio)ureias derivadas com o anel de índole **156** – **159** (Figura 1.26) e testarem as suas propriedades de transporte (Tabela 1.8).[112] Concluíram que, a ureia **156** era inactiva a assistir o *antiport* cloreto/nitrato, mas os restantes compostos mediam o co-transporte destes aniões numa vesícula de POPC de acordo com a ordem seguinte: **159** > **157** > **158**. Contudo com a incorporação de um grupo substituinte CF_3 (bem como uma cadeia alquilica) na estrutura de **156** obtém-se a ureia **158** que é activa no transporte de Cl^- e HCO_3^-. Enquanto a inserção deste grupo hidrofóbico e electroatractor, CF_3, a **157** gera **159**, resulta claramente num aumento do transporte transmembranar por *antiport* de cloreto/nitrato.

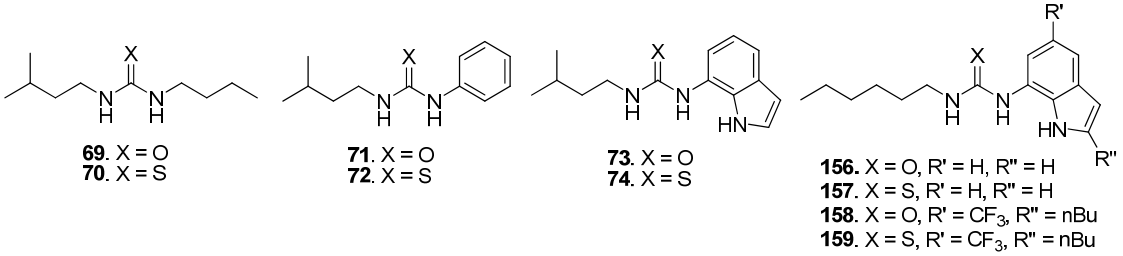


Figura 1.26 – Transportadores simples derivados de (tio)ureia reportados por Gale *et al.*.[77,112]

Tabela 1.8 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) e $EC_{50,\ 270s}$ calculadao para as interacções entre os receptores **69** – **74** e os diferentes aniões.

Compostos	K_a Cl^-	K_a HCO_3^-	$EC_{50,270s}$ (Cl^- /NO_3^-)	$EC_{50,270s}$ (Cl^- /HCO_3^-)
69	<10	18	-	-
70	10	58	0,11	0,30
71	21	135	-	-
72	22	343	3,05	2,08
73	96	1170	-	-
74	28	516	0,03	0,036

Inspirado pela tioureia **157**, Gale procedeu ao *design* de novos receptores polifuncionais **160** e **161** com grupos tioureia conjugados com outros grupos (Figura 1.27) de forma a procederem ao reconhecimento cooperativo por ligações de hidrogénio dos aniões de lactato (fonte de energia em alguns órgãos, coração e cérebro, entre outros, em substituição da glucose), piruvato (essencial no ciclo de Krebs) e propionato.[113] Estas moléculas têm uma afinidade elevada para o propionato (Tabela 1.9), especialmente **161** com uma constante de $1735M^{-1}$. Em contraste, a afinidade para o cloreto resulta em constantes muito baixas com valores entre 12 e 17 M^{-1} (Tabela 1.9). Os compostos, **157**, **160** e **161**, foram também estudados como transportadores de cloreto por *antiport* com lactato, piruvato e propionato. Para **157** registou-se *ca.* 100% de efluxo de cloreto na presença dos três aniões carboxilato, enquanto **160** e **161** conseguiram transportar mais eficazmente lactato em lugar do piruvato, sugerindo que os grupos adjacentes à unidade de tioureia levam à selectividade para o transporte do lactato. Este facto poderá estar relacionado com a formação de ligações por pontes de hidrogénio entre o grupo hidroxilo do lactato (do tipo O-H···N) com o metilimidazole do composto **160** ou com a amida do composto **161 (**do tipo O-H···O), que não são possíveis com **157**.

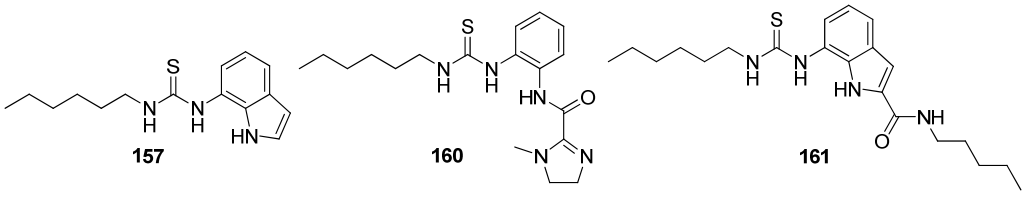


Figura 1.27 - Transportadores selectivos para carboxilatos.

Tabela 1.9 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) calculadas para as interacções entre os receptores **157**, **160, 161** e os diferentes aniões.

Anião	157	160	161
Cl^-	17	12	12
NO_3^-	<10	<10	<10
HCO_3^-	414	-	389
Propionato	771	362	1735
Lactato	61	38	180
Piruvato	28	42	90

Estes trabalhos são ilustrativos de moléculas simples como excelentes transportadores transmembranares. Por outro lado, apesar de na maioria dos estudos sugerirem que as tioureias são transportadores mais eficazes que as ureias, não significa que compostos contendo como grupos de reconhecimento e de transporte grupos ureia não sejam bons transportadores. Adicionalmente no *design* de transportes com grupos tioureia há que considerar a toxidade elevada inerente a estes grupos.[114–116]

1.3. Referências bibliográficas

(1) Lehn, J.-M. *Science;* **1993**; *260*, 1762–1763.
(2) Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K.; *Supramolecular Chemistry*; Evans, J., Ed.; Oxford Science Publications: Oxford, 1999.
(3) Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2008**, *47*, 6114–6127.
(4) Spence, G. T.; Beer, P. D.; *Acc. Chem. Res.;* **2013**, *46*, 571–586.
(5) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*; 5th ed.; Freeman: New York, 2002.
(6) Ludwig, R.; Dzung, N. T. K.; *Sensors;* **2002**, *2*, 397–416.
(7) Matthews, S. E.; Beer, P. D.; *Supramol. Chem.;* **2005**, *17*, 411–435.
(8) Diamond, D.; McKervey, M. A.; *Chem. Soc. Rev.;* **1996**, *25*, 15–24.
(9) Kim, J. S.; Quang, D. T.; *Chem. Rev.;* **2007**, *107*, 3780–3799.
(10) Ludwig, R.; *Fresen. J. Anal. Chem;* **2000**, *367*, 103–128.
(11) Böhmer, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **1995**, *34*, 713–745.
(12) Wang, M.-X.; *Chem. Commun.;* **2008**, 4541–4551.
(13) Löwik, D. W. P. M.; Lowe, C. R.; *Eur. J. Org. Chem.;* **2001**, 2825–2839.
(14) Král, V.; Gale, P. A.; Anzenbacher Jr., P.; Jursíková, K.; Lynch, V.; Sessler, J. L.; *Chem. Commun.;* **1998**, 9–10.
(15) Sessler, J. L.; Cho, W.-S.; Lynch, V.; Král, V.; *Chem.-Eur. J.;* **2002**, *8*, 1134–1143.
(16) Guillard, J.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; *Chem. Commun.;* **2002**, *653*, 232–233.
(17) Turner, B.; Shterenberg, A.; Kapon, M.; Eichen, Y.; Suwinska, K.; *Chem. Commun.;* **2001**, 13–14.
(18) Bucher, C.; Zimmerman, R. S.; Lynch, V.; Král, V.; Sessler, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2001**, *123*, 2099–2100.
(19) Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; Torre, L. La; Parisi, M. F.; Nascone, R. P.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; *Chem.-Eur. J.;* **2002**, *8*, 3148–3156.
(20) Lhoták, P.; *Eur. J. Org. Chem.;* **2004**, 1675–1692.
(21) Maes, W.; Dehaen, W.; *Chem. Soc. Rev.;* **2008**, *37*, 2393–2402.
(22) Yoshida, M.; Goto, M.; Nakanishi, F.; *Organometallics;* **1999**, *18*, 1465–1470.
(23) Avarvari, N.; Maigrot, N.; Ricard, L.; Mathey, F.; Le Floch, P.; *Chem.-Eur. J.;* **1999**, *5*, 2109–2118.
(24) Konig, B.; Rodel, M.; Bubenitschek, P.; Jones, P. G.; Thondorf, I.; *J. Org. Chem.;* **1995**, *60*, 7406–7410.
(25) Kiinig, B.; Rae, M.; *Chem. Ber.;* **1997**, *130*, 421–423.
(26) Carré, F. H.; Corriu, R. J.-P.; Deforth, T.; Douglas, W. E.; Siebert, W. S.; Weinmann, W.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **1998**, *37*, 652–654.
(27) Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X.; Ma, H.-W.; Wang, M.-X.; *Org. Lett.;* **2006**, *8*, 5967–5970.
(28) Wang, M.-X.; Zhang, X.-H.; Zheng, Q.-Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2004**, *43*, 838–842.
(29) Katz, J. L.; Geller, B. J.; Foster, P. D.; *Chem. Commun.;* **2007**, 1026–1028.
(30) Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X.; *Org. Lett.;* **2007**, *9*, 2847–2850.
(31) Smith, G. W.;*Nature;* **1963**, 879.
(32) Sommer, N.; Staab, H. A.; *Tetrahedron Lett.;* **1966**, 2837.
(33) Wang, M.-X.; *Acc. Chem. Res.;* **2012**, *45*, 182–195.

(34) Wang, L.-X.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X.; *J. Org. Chem.;* **2010**, *75*, 741–747.
(35) Kondo, S.; Hayashi, T.; Sakuno, Y.; Takezawa, Y.; Yokoyama, T.; Unno, M.; Yano, Y.; *Org. Biomol. Chem.;* **2007**, *5*, 907–916.
(36) Tran, H.-A.; Collins, J.; Georghiou, P. E.; *New J. Chem.;* **2008**, *32*, 1175–1182.
(37) Wang, L.-X.; Zhao, L.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; *Chem. Commun.;* **2011**, *47*, 9690–9692.
(38) Xue, M.; Chen, C.-F.; *Chem. Commun.;* **2011**, *47*, 2318–2320.
(39) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanism, and Structure*; 5th ed.; Wiley Inter-Science: New York, 2001.
(40) Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; 4th ed.; Springer: London, 2009; pp. 80–84.
(41) Solomons, G.; Fryhle, C. *Organic Chemistry*; 7th ed.; Wiley: New York, 2000.
(42) Miyazaki, Y.; Kanbara, T.; Yamamoto, T.; *Tetrahedron Lett.;* **2002**, *43*, 7945–7948.
(43) Gong, H.-Y.; Zheng, Q.-Y.; Zhang, X.-H.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; *Org. Lett.;* **2006**, *8*, 4895–4898.
(44) Gong, H.-Y.; Wang, D.-X.; Xiang, J.-F.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X.; *Chem.-Eur. J.;* **2007**, *13*, 7791–7802.
(45) Zhang, E.-X.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X.; *J. Org. Chem.;* **2009**, *74*, 8595–8603.
(46) Gong, H.-Y.; Zhang, X.-H.; Wang, D.-X.; Ma, H.-W.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X.; *Chem.-Eur. J.;* **2006**, *12*, 9262–9275.
(47) Liu, S.-Q.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X.; *Chem. Commun.;* **2007**, *2007*, 3856–3858.
(48) Zhang, E.-X.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X.; *Org. Lett.;* **2008**, *10*, 2565–2568.
(49) Guan, A.-J.; Zhang, E.-X.; Xiang, J.-F.; Li, Q.; Yang, Q.-F.; Li, L.; Tang, Y.-L.; Wang, M.-X.; *J. Phys. Chem. B;* **2011**, *115*, 12584–12590.
(50) Yao, B.; Wang, D.-X.; Gong, H.-Y.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X.; *J. Org. Chem.;* **2009**, *74*, 5361–5368.
(51) Gong, H.-Y.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X.; *Tetrahedron;* **2009**, *65*, 87–92.
(52) Wang, Z.-L.; Zhao, L.; Wang, M.-X.; *Chem. Commun.;* **2012**, *48*, 9418–9420.
(53) Yao, B.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X.; *Chem. Commun.;* **2009**, 2899–2901.
(54) Wang, Z.; Zhao, L.; Wang, M.; *Org. Lett.;* **2011**, *13*, 6560–6563.
(55) Yao, B.; Wang, Z.-L.; Zhang, H.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Wang, M.-X.; *J. Org. Chem.;* **2012**, *77*, 3336–3340.
(56) Wang, M.-X.; Yang, H.-B.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2004**, *126*, 15412–15422.
(57) Clayden, J.; Rowbottom, S. J. M.; Ebenezer, W. J.; Hutchings, M. G.; *Org. Biomol. Chem.;* **2009**, *7*, 4871–4880.
(58) Clayden, J.; Rowbottom, S. J. M.; Hutchings, M. G.; Ebenezer, W. J.; *Tetrahedron Lett.;* **2009**, *50*, 3923–3925.
(59) Vicente, A. I.; Caio, J. M.; Sardinha, J.; Moiteiro, C.; Delgado, R.; Félix, V.; *Tetrahedron;* **2012**, *68*, 670–680.
(60) Wang, L.; Yang, C.; Zhang, Q.; Wang, S.; Lang, H.; Zhang, S.; Zhao, W.; Zhang, J.; *J. Sep. Sci.;* **2013**, *36*, 2664–2671.
(61) Zhao, W.; Wang, W.; Chang, H.; Cui, S.; Hu, K.; He, L.; Lu, K.; Liu, J.; Wu, Y.; Qian, J.; Zhang, S.; *J. Chromatogr. A;* **2012**, *1251*, 74–81.

(62) Caio, J. M.; Esteves, T.; Carvalho, S.; Moiteiro, C.; Félix, V.; *Org. Biomol. Chem.;* **2014**, *12*, 589–599.
(63) Busschaert, N.; Gale, P. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2013**, *52*, 1374–1382.
(64) Davis, J. T.; Okunola, O.; Quesada, R.; *Chem. Soc. Rev.;* **2010**, *39*, 3843–3862.
(65) Kass, R. S.; *J. Clin. Invest.;* **2005**, *115*, 1986–1989.
(66) Ratjen, F.; Döring, G.; *Lancet;* **2003**, *361*, 681–689.
(67) Marb, E.; *Nature;* **2002**, *415*, 213–218.
(68) Wallace, R. H.; Wang, D. W.; Singh, R.; Scheffer, I. E.; George, A. L. J.; Phillips, H. A.; Saar, K.; Reis, A.; Johnson, E. W.; Sutherland, G. R.; Berkovic, S. F.; Mulley, J. C.; *Nat. Genet.;* **1998**, *19*, 366–370.
(69) Vargas-Alarcon, G.; Alvarez-Leon, E.; Fragoso, J.-M.; Vargas, A.; Martinez, A.; Vallejo, M.; Martinez-Lavin, M.; *BMC Musculoskeletal Dis.;* **2012**, *13*, 23.
(70) Sanguinetti, M. C.; Spector, P. S.; *Neuropharmacology;* **1997**, *36*, 755–762.
(71) Bockenhauer, D.; *Curr. Opin. Pediatr.;* **2001**, *13*, 142–149.
(72) World Health Organization. Genes and Human Disease http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index.html (acedido a 22 Nov 2013).
(73) Sessler, J. L.; Eller, L. R.; Cho, W.-S.; Nicolaou, S.; Aguilar, A.; Lee, J. T.; Lynch, V. M.; Magda, D. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2005**, *44*, 5989–5992.
(74) Seganish, J. L.; Davis, J. T.; *Chem. Commun.;* **2005**, 5781–5783.
(75) Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V.; Lynch, V.; *J. Am. Chem. Soc.;* **1996**, *118*, 5140–5141.
(76) Gale, P. A.; Tong, C. C.; Haynes, C. J. E.; Adeosun, O.; Gross, D. E.; Karnas, E.; Sedenberg, E. M.; Quesada, R.; Sessler, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2010**, *132*, 3240–3241.
(77) Andrews, N. J.; Haynes, C. J. E.; Light, M. E.; Moore, S. J.; Tong, C. C.; Davis, J. T.; Harrell Jr., W. A.; Gale, P. A.; *Chem. Sci.;* **2011**, *2*, 256–260.
(78) Gale, P. A.; *Acc. Chem. Res.;* **2011**, *44*, 216–226.
(79) Davis, A. P.; *Coordin. Chem. Rev.;* **2006**, *250*, 2939–2951.
(80) Caltagirone, C.; Gale, P. A.; *Chem. Soc. Rev.;* **2009**, *38*, 520–563.
(81) Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale, P. A.; *Chem. Soc. Rev.;* **2012**, *41*, 480–520.
(82) Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A.; *Coordin. Chem. Rev.;* **2003**, *240*, 17–55.
(83) Matile, S.; Vargas Jentzsch, A.; Montenegro, J.; Fin, A.; *Chem. Soc. Rev.;* **2011**, *40*, 2453–2474.
(84) Sessler, J. L.; Davis, J. M.; *Acc. Chem. Res.;* **2001**, *34*, 989–997.
(85) Brotherhood, P. R.; Davis, A. P.; *Chem. Soc. Rev.;* **2010**, *39*, 3633–3647.
(86) Gokel, G. W.; Barkey, N.; *New J. Chem.;* **2009**, *33*, 947–963.
(87) Gale, P. A.; *Coordin. Chem. Rev.;* **2000**, *199*, 181–233.
(88) Gale, P. A.; *Coordin. Chem. Rev.;* **2001**, *213*, 79–128.
(89) Gale, P. A.; *Coordin. Chem. Rev.;* **2003**, *240*, 191–221.
(90) Gale, P. A.; *Chem. Soc. Rev.;* **2010**, *39*, 3746–3771.
(91) Gale, P. A.; Busschaert, N.; Haynes, C. J. E.; Karagiannidis, L. E.; Kirby, I. L.; *Chem. Soc. Rev.;* **2014**, *43*, 205–241.
(92) Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S.; *Chem. Soc. Rev.;* **1975**, *4*, 231–250.
(93) Ayling, A. J.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2001**, *123*, 12716–12717.
(94) Valkenier, H.; Davis, A. P.; *Acc. Chem. Res.;* **2013**, *46*, 2898–2909.

(95) Koulov, A. V; Lambert, T. N.; Shukla, R.; Jain, M.; Boon, J. M.; Smith, B. D.; Li, H.; Sheppard, D. N.; Joos, J.; Clare, J. P.; Davis, A. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2003**, *42*, 4931–4933.
(96) Mcnally, B. A.; Koulov, A. V; Lambert, T. N.; Smith, B. D.; Joos, J.; Sisson, A. L.; Clare, J. P.; Sgarlata, V.; Judd, L. W.; Magro, G.; Davis, A. P.; *Chem.-Eur. J.;* **2008**, *14*, 9599–9606.
(97) Lambert, T. N.; Boon, J. M.; Smith, B.D.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2002**, *124*, 5276–5277.
(98) Boon, J. M.; Lambert, T. N.; Sisson, A. L.; Davis, A. P.; Smith, B.D.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2003**, *125*, 8195–8201.
(99) Hussain, S.; Brotherhood, P. R.; Judd, L. W.; Davis, A. P.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2011**, *133*, 1614–1617.
(100) Cooper, J. A.; Street, S. T. G.; Davis, A. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2014**, *53*,5609 - 5613.
(101) Custelcean, R.; Moyer, B. a; Hay, B. P.; *Chem. Commun.;* **2005**, 5971–5973.
(102) Mateus, P.; Delgado, R.; Brandão, P.; Félix, V.; *J. Org. Chem.;* **2012**, *77*, 4611–4621.
(103) Ravikumar, I.; Lakshminarayanan, P. S.; Arunachalam, M.; Suresh, E.; Ghosh, P.; *Dalton T.;* **2009**, *2*, 4160–4168.
(104) Busschaert, N.; Gale, P. A; Haynes, C. J. E.; Light, M. E.; Moore, S. J.; Tong, C. C.; Davis, J. T.; Harrell, W. A.; *Chem. Commun.;* **2010**, *46*, 6252–6254.
(105) Davis, J. T.; Gale, P. A.; Okunola, O. A.; Prados, P.; Iglesias-Sánchez, J. C.; Torroba, T.; Quesada, R.; *Nat. Chem.;* **2009**, 138–144.
(106) Busschaert, N.; Wenzel, M.; Light, M. E.; Iglesias-Hernández, P.; Pérez-Tomás, R.; Gale, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2011**, *133*, 14136–14148.
(107) Santos, M. G.; Mccabe, T.; Watson, G. W.; Kruger, P. E.; Gunnlaugsson, T.; *J. Org. Chem.;* **2008**, *73*, 9235–9244.
(108) Boyle, E. M.; McCabe, T.; Gunnlaugsson, T.; *Supramol. Chem.;* **2010**, *22*, 586–597.
(109) Brooks, S. J.; Gale, P. a.; Light, M. E.; *Supramol. Chem.;* **2007**, *19*, 9–15.
(110) Moore, S. J.; Haynes, C. J. E.; González, J.; Sutton, J. L.; Brooks, S. J.; Light, M. E.; Herniman, J.; Langley, G. J.; Soto-Cerrato, V.; Pérez-Tomás, R.; Marques, I.; Costa, P. J.; Félix, V.; Gale, P. A.; *Chem. Sci.;* **2013**, *4*, 103 – 117.
(111) Gale, P. A; Pérez-Tomás, R.; Quesada, R.; *Acc. Chem. Res.;* **2013**, *46*, 2801–2813.
(112) Moore, S. J.; Wenzel, M.; Light, M. E.; Morley, R.; Bradberry, S. J.; Gomez-Iglesias, P.; Soto-Cerrato, V.; Perez-Tomas, R.; Gale, P. A.; *Chem. Sci.;* **2012**, *3*, 2501–2509.
(113) Haynes, C. J. E.; Berry, S. N.; Garric, J.; Herniman, J.; Hiscock, J. R.; Kirby, I. L.; Light, M. E.; Perkes, G.; Gale, P. A.; *Chem. Commun.;* **2013**, *49*, 246–248.
(114) Svarovsky, S. A.; Simoyi, R. H.; Makarov, S. V.; *J. Phys. Chem. B;* **2001**, *105*, 12634–12643.
(115) Onderwater, R. C.; Commandeur, J. N.; Groot, E. J.; Sitters, A; Menge, W. M.; Vermeulen, N. P.; *Toxicology;* **1998**, *125*, 117–129.
(116) Smith, P. B.; Crespi, C.; *Biochem. Pharmacol.;* **2002**, *63*, 1941–1948.

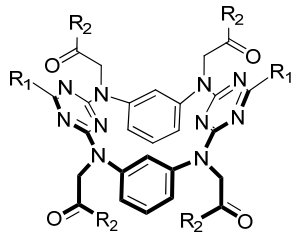
2. Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com ácidos carboxílico em ponte

Compostos contendo unidades de 1,3,5-triazina têm emergido como potenciais agentes na química medicinal, como herbicidas, em catálises, indústria têxtil, entre outras aplicações.[1–4] Em química supramolecular, os derivados de 1,3,5-triazina têm sido utilizados exaustivamente como unidade central na construção de novos receptores de arquitecturas sofisticadas e inovadoras, tanto em plataformas orgânicas, como em híbridos orgânicos-inorgânicos.[1–6] Na verdade, os anéis de 1,3,5-triazina, neste tipo de plataformas, podem actuar como doadores e aceitadores de ligações por pontes de hidrogénio, podendo também formar arranjos mais complexos orientados por interacções π.[7] Por outro lado, o cloreto cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) é uma unidade bastante versátil em termos sintéticos, visto que as posições ocupadas pelos átomos de cloro são bastante reactivas, permitindo o *design* de compostos distintos. Além disso, este material de partida encontra-se disponível comercialmente a um custo bastante acessível.[1–4]

As interacções intermoleculares referidas anteriormente inspiraram a comunidade de químicos supramoleculares para o *design* de receptores macrocíclicos contendo anéis de 1,3,5-triazina[8,9] como unidades de reconhecimento de substractos de importância biológica, carregados[7,10] ou neutros.[11–13] Entre estes receptores encontram-se várias moléculas com unidades de 1,3,5-triazina suportadas em calixarenos clássicos[14–16] ou ciclama[16]. Alternativamente, as unidades de triazina podem fazer parte do esqueleto macrocíclico, como, por exemplo, nos compostos derivados de calix[2]areno[2]triazina com átomos de azoto e/ou oxigénio em ponte. Tal como foi referido no primeiro capítulo, estes macrociclos foram originalmente reportados por Wang *et al.*.[17] A plataforma azacalix[2]areno[2]triazina pode ser funcionalizada nos átomos de azoto em ponte com grupos benzilo ou *para*-metoxifenilo. A introdução destes grupos levou à alteração do tamanho e forma da cavidade do macrociclo.[18] Para além dos átomos de azoto em ponte, os dois átomos de cloro restantes nos anéis de triazina também podem ser facilmente substituídos por unidades capazes de reconhecimento molecular.[12,19]

Apesar da versatilidade química, da capacidade de formar ligações por pontes de hidrogénio e do carácter π acídico da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina, a capacidade de receptores baseados nestes macrociclos efectuarem o reconhecimento de espécies neutras ou carregadas (incluindo metais iónicos) mantém-se quase inexplorada. O exemplo de reconhecimento de aniões por azacalix[2]areno[2]triazina funcionalizados por unidades de L-alanina foi, pela primeira vez, reportado pelo nosso grupo.[9]

Neste capítulo, começa-se por descrever as estratégias de síntese utilizadas na funcionalização dos átomos de azoto em ponte da plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com grupos carboximetilo. Foram preparados três novos macrociclos obtidos a partir desta plataforma incorporando nos dois anéis de triazina átomos de cloro ou dialquilaminas (dimetilamina ou di-hexilamina), como apresentados na Figura 2.1. Subsequentemente, tendo em vista a utilização destes compostos como intermediários na síntese de receptores funcionais mais complexos, procedeu-se à hidrólise destas moléculas em condições ácidas e básicas, as quais serão discutidas em detalhe. São também reportados os estudos de coordenação realizados com estes macrociclos e cobre(II). Estes receptores são capazes de proceder ao reconhecimento molecular de moléculas neutras, como é ilustrado com a estrutura de raios-X de cristal único da associação com o ácido diglicólico.



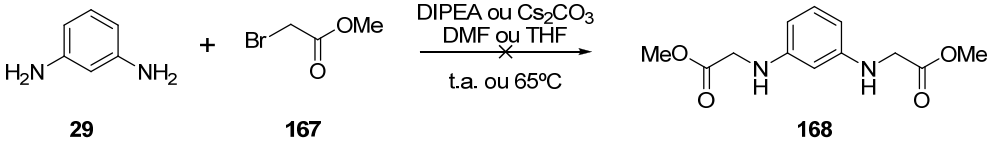
162. R_1 = Cl; R_2 = OCH_3
163. R_1 = $N(CH_3)_2$; R_2 = OCH_3
164. R_1 = $N((CH_2)_5CH_3)_2$; R_2 = OCH_3
165. R_1 = $N(CH_3)_2$; R_2 = OH
166. R_1 = $N((CH_2)_5CH_3)_2$; R_2 = OH

Figura 2.1 - Objectivo de síntese.

2.1. Derivatização nos átomos de azoto em ponte

2.1.1. Pré-derivatização dos átomos de azoto

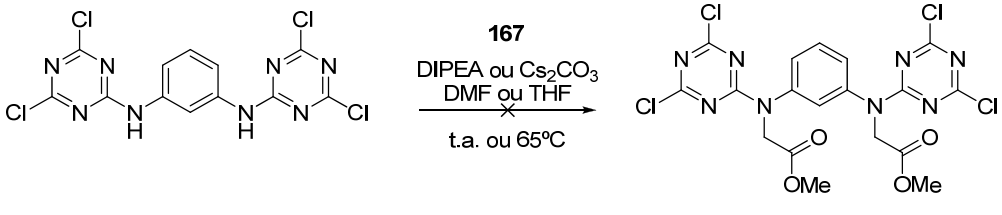
Como primeiro passo na síntese dos compostos delineados na Figura 2.1, intentou-se a preparação de **168**, por derivatização da *meta*-fenilenodiamina (**29**) com o bromoacetato de metilo (**167**), Esquema 2.1. Este composto intermediário permitirá a preparação subsequente de azacalixarenos simétricos ou assimétricos, por combinação hipotética de duas unidades de triazina com duas moléculas de **168** ou com uma de **168** e outra diamina aromática, respectivamente. Esta reacção foi realizada com diferentes solventes (THF ou DMF), bases (DIPEA ou Cs_2CO_3), e a temperaturas diferentes (t.a. e a 65ºC). Infelizmente, em qualquer das condições reaccionais experimentadas, obteve-se sempre uma mistura complexa de produtos, de difícil resolução.



29 **167** **168**

Esquema 2.1

Não tendo sido possível a síntese da diamina substituída **168**, decidiu-se tentar a síntese do trímero **169** (Esquema 2.2), a partir do trímero **49**, descrito por Wang *et al.*,[17] e **167**, tendo-se também obtido uma mistura complexa de produtos.

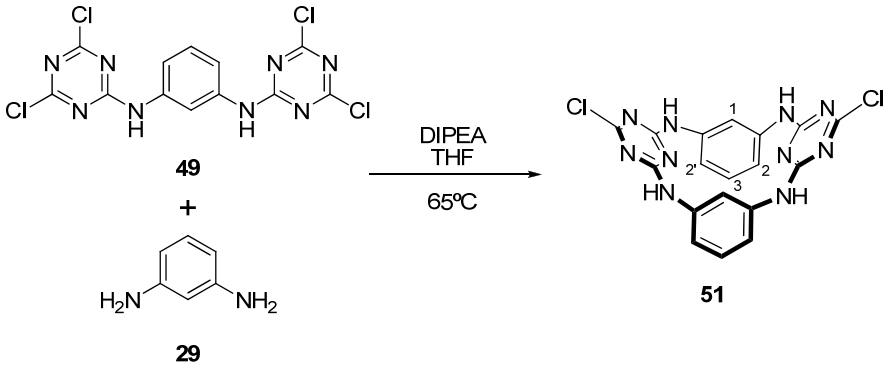


49 **169**

Esquema 2.2

2.1.2. Pré-síntese do macrociclo

Não tendo sido possível derivatizar a diamina **168**, ou o trímero **169**, decidiu-se proceder primeiro à macrociclização, seguida da derivatização dos átomos de azoto em ponte. O macrociclo **51** foi preparado de acordo com a estratégia publicada por Wang *et al.*,[17] por acoplamento S_NAr do trímero **49** com a diamina **29** com um rendimento de 57% (Esquema 2.3). Nesta reacção foram efectuadas algumas alterações ao procedimento descrito por Wang *et al.*.[17] A reacção foi feita em acetona na presença de DIPEA e em alta diluição, tal como descrito na literatura, contudo a adição de **49** e **29** ocorreu com a mistura reaccional previamente aquecida a 65º C, em vez de à t.a.. Para purificar o produto final filtrou-se o precipitado seguida de lavagem deste com água e acetona, de modo a remover-se os vestígios de DIPEA, contrariamente à purificação em coluna. Esta ligeira modificação no método de purificação pode parecer irrelevante, mas permitiu isolar o composto com maior facilidade e com rendimento elevado.



Esquema 2.3

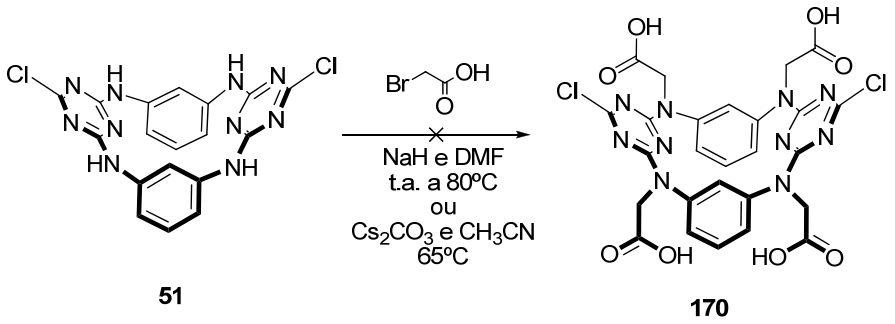
O espectro de RMN de ^{1}H (em anexo) comprovou a síntese de **51** com a presença de um singuleto a δ 10,00 ppm correspondente aos quatro grupos N-***H*** e na zona aromática surge um singuleto a δ 7,75 ppm, um tripleto a δ 7,22 ppm e um dupleto a δ 6,79 ppm correspondentes aos C-***H*** aromáticos (Tabela 2.1). Os dados espectroscópicos obtidos, para caracterização do composto, estão de acordo com os descritos na literatura.[17]

Tabela 2.1 - Atribuição dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **51**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
N-H	10,00 (4H, s)	-
H-1	7,75 (2H, s)	128,9; 118,8; 118,1
H-3	7,22 (2H, t, $J_{3,2} = J_{3,2'} = 7,9$ Hz)	
H-2,2’	6,79 (4H, d)	
Cq Triazina	-	168,0; 164,3
Cq Ph	-	137,9

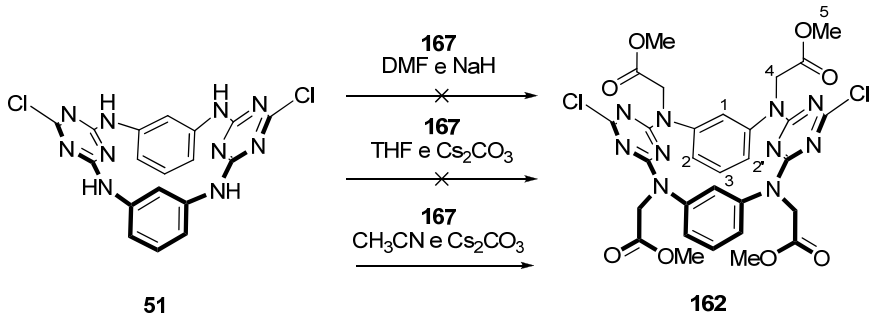
De modo a introduzir a função ácida nos átomos de azoto em ponte, efectuou-se a reacção do macrociclo **51** com o ácido bromoacético (Esquema 2.4) utilizando várias condições

reaccionais, NaH em DMF à t.a. ou a 80ºC e ainda Cs_2CO_3 em CH_3CN a 65ºC. Em todos os casos, não foi possível isolar o composto esperado da mistura reaccional.



Esquema 2.4

Frustrada a tentativa de síntese do composto **170**, foi necessário conceber uma nova estratégia de síntese. Assim, optou-se pela síntese do derivado de azacalixareno contendo quatro unidades de ésteres nos átomos de azoto em ponte e, de seguida, proceder-se à sua hidrólise. A funcionalização do macrociclo **51** nos átomos de azoto em ponte foi ensaiada com diferentes bases e solventes, DMF/NaH, THF/Cs_2CO_3 e CH_3CN/Cs_2CO_3 (Esquema 2.5). Com a adição de bromoacetato de metilo (**167**) em DMF/NaH, e THF/Cs_2CO_3 obteve-se uma mistura muito complexa de produtos. Em contraste, a adição de **167** na presença de CH_3CN/Cs_2CO_3, utilizando 20 equivalentes de carbonato de césio, obteve-se o macrociclo desejado (**162**), contaminado com produtos secundários. Com a diminuição do número de equivalentes a metade, obteve-se **162,** praticamente puro, com um rendimento de 59%. Uma diferença significativa foi a questão da solubilidade destes compostos. O composto de partida **51** é solúvel apenas em DMSO, de difícil solubilidade em DMF, enquanto o composto **162** é solúvel em clorofórmio.



Esquema 2.5

Os espectros de RMN corroboram a formação de **162** (Tabela 2.2). No respectivo espectro de RMN de ^{1}H (Figura 2.2), os picos correspondentes aos grupos N***H*** desapareceram totalmente, indicando a substituição completa destes grupos. Em contraste, os picos referentes aos protões aromáticos mantiveram-se intactos e apareceram dois singuletos a δ 4,47 e 3,75 ppm. O primeiro integra para oito átomos de hidrogénio correspondendo os metilenos, C***H₂***(C=O)OCH$_3$, enquanto o segundo integra para doze protões pertencendo aos quatro grupos metóxilo.

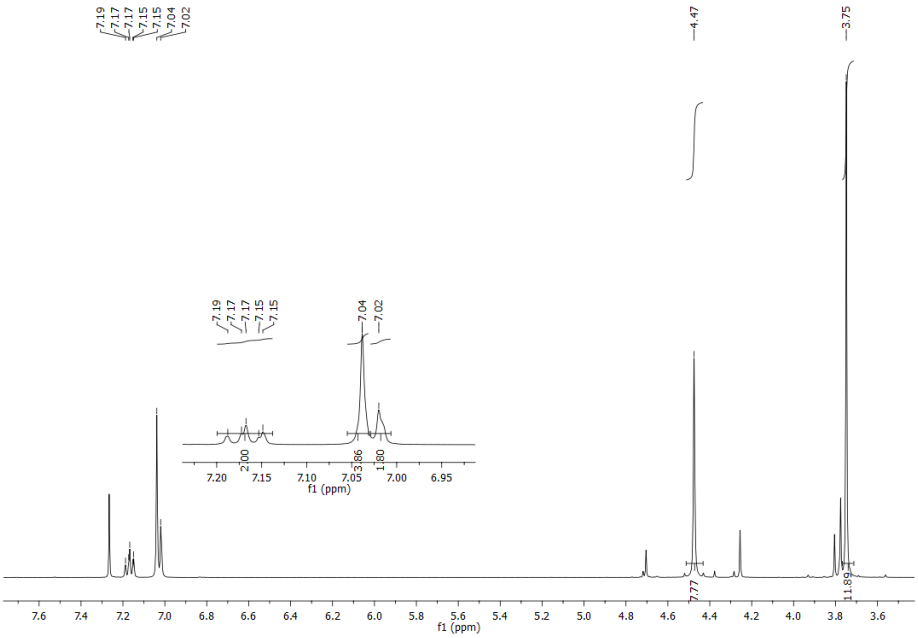


Figura 2.2 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **162** ($CDCl_3$).

A introdução dos quatro grupos carboximetilo foi confirmada também pelo espectro de RMN de ^{13}C APT de **162** (em anexo) com desvios químicos a δ 169,7, 52,3 e a 51,5 ppm que atestam a presença de grupos carbonilo, metóxilo e metileno, respectivamente (Tabela 2.2). Estes dois últimos grupos também são facilmente atribuídos através do espectro bidimensional de HMQC (em anexo).

Tabela 2.2 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **162**.

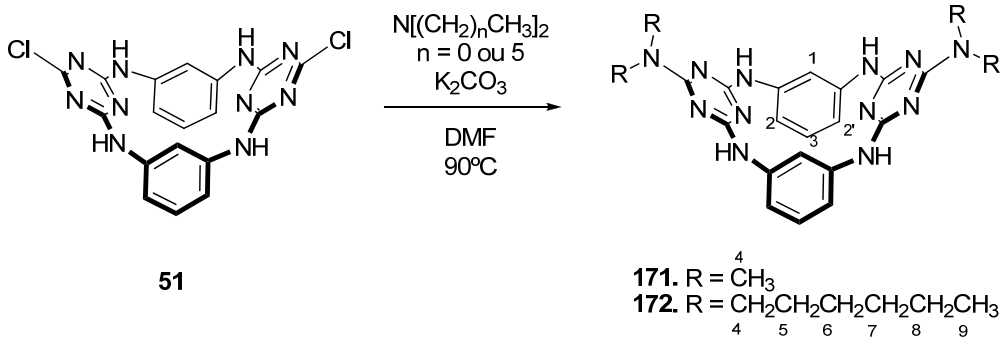
Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
CH-3	7,20-7,14 (2H, m)	130,0
CH-2,2’	7,04 (4H, s)	129,1
CH-1	7,02-7,01 (2H, m)	127,4
CH_2-4	4,47 (8H, s)	51,5
OCH_3-5	3,75 (12H, s)	52,3
C=O	-	169,7
Cq Triazina	-	169,4; 165,7
Cq Ph	-	143,4

No espectro de ESI-MS (em anexo na parte experimental, pág. 246) foram detectados os picos do ião molecular $[M+H]^+$ a m/z 727 e do aducto $[M+Na]^+$ a m/z 749, confirmando-se assim a formação do macrociclo **162**. O espectro MS^2 subsequente do pico $[M+H]^+$ mostrou um pico originado pela perda de uma molécula de CH_3OH, dois picos da perda de um e dois fragmentos de $C(OH)^+OCH_3$ oriundos dos braços de éster do macrociclo. A presença dos dois átomos de cloro nos anéis de triazina é confirmado pelos picos $[M+2]^+$ e $[M+4]^+$ com intensidades relativas de 64/10, de acordo com o padrão de distribuição dos isótopos de cloro $^{35}Cl/^{37}Cl$.

A partir de uma solução do macrociclo **162** em clorofórmio, por evaporação lenta, obtiveram-se cristais adequados para a determinação da estrutura por difracção de raios-X de cristal único. A estrutura cristalina é construída a partir de uma unidade assimétrica composta de uma molécula de diglicolato de dimetilo associada com o macrociclo **162** (*vide infra*, Figura 2.9). A existência deste substrato inesperado pode ser devido à condensação de duas moléculas de bromoacetato de metilo.

Considerando que os macrociclos derivados com os quatro grupos ácidos carboxílicos em ponte poderão ser intermediários na síntese de receptores artificiais, aumentou-se a lipofília destes compostos por substituição dos átomos de cloro dos anéis de triazina com duas dialquilaminas com cadeias de tamanho diferente (dimetilamina ou di-hexilamina). A substituição na plataforma azacalix[2]areno[2]triazina de dois grupos electro-atractores por dois grupos electrodoadores leva, necessariamente, a uma alteração da reactividade dos átomos de azoto em ponte.

Neste contexto, a síntese dos ésteres macrociclos com dialquilaminas nos átomos de cloro das unidades de tiazina foi efectuada seguindo duas estratégias distintas. Na primeira, a derivatização dos átomos de azoto em ponte é precedida pela substituição S_NAr dos átomos de cloro por dialquiaminas, enquanto na segunda a plataforma azacalix[2]areno[2]triazina é funcionalizada nos átomos de azotos em ponte em primeiro lugar, e posterior substituição dos átomos de cloro pelas dialquilaminas respectivas. Seguindo o primeiro percurso reaccional, o macrociclo **51** foi funcionalizado com dimetilamina, ou di-hexilamina em DMF na presença de K_2CO_3 a 90ºC, tendo-se obtido **171** e **172** (Esquema 2.6) com rendimentos de 51% e 76%, respectivamente.



51

171. R = CH_3 (4)
172. R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (4 5 6 7 8 9)

Esquema 2.6

Os espectros de RMN de **171** e **172** (Tabela 2.3) estão de acordo com as estruturas esperadas. No que diz respeito ao composto **171**, o espectro de protão (Figura 2.3) mostra que na zona aromática, à semelhança de **54**, surgem dois tripletos a δ 7,80 ($J_{1,2} = J_{1,2'} = 2{,}3$ Hz) e 7,09 ($J_{3,2} = J_{3,2'} = 7{,}9$ Hz) ppm correspondentes ao H-1 e H-3, respectivamente, e um duplo dupleto a δ 6,69 ppm relativo aos H-2,2'. Adicionalmente, os sinais dos protões dos azoto em ponte mantêm-se intactos com um singuleto a δ 8,77 ppm. A existência de **171** é caracterizada pelo aparecimento de um singuleto a δ 3,10 ppm que integra para doze protões correspondentes a quatro grupos metilo das aminas introduzidas na molécula. Estas atribuições foram corroboradas pelo espectro de COSY (em anexo).

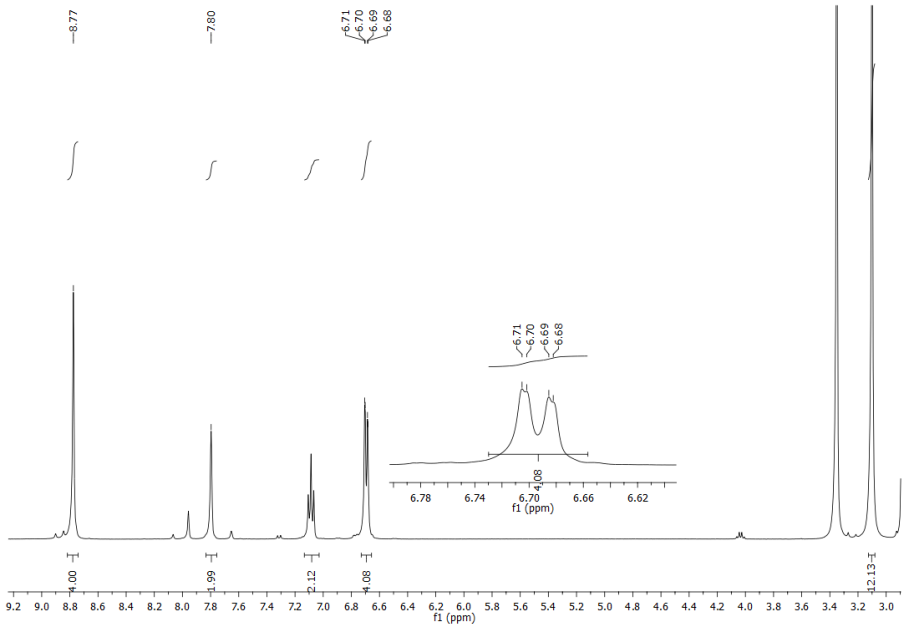


Figura 2.3 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **171** (DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^{13}C (em anexo) mantem-se também inalterado quando comparado com o composto de partida **51**, à excepção do novo sinal a δ 35,5 ppm, correspondente aos grupos metilo. A atribuição dos picos foi feita recorrendo ao espectro de HMQC (em anexo).

A síntese do composto **171** também foi confirmada por ESI-MS (em anexo) com a presença do pico do ião molecular $[M+H]^+$ a m/*z* 457.

O espectro de protão de **172** (Figura 2.4) é equivalente ao de **171**, com a diferença da existência de um conjunto de três sinais correspondentes à cadeia alquílica, um tripleto a δ 3,57 ppm ($J_{4,5}$ = 7,0 Hz) correspondente aos grupos C***H***$_2$-4, um quinteto a δ 1,61 ppm ($J_{5,6}$ = 5,8 Hz) relativo ao C***H***$_2$-5, um multipleto a δ 1,41 – 1,31 ppm atribuído aos restantes grupos metileno (C***H***$_2$-6-8) e por fim a δ 0,93 ppm ($J_{9,8}$ = 6,6 Hz) o tripleto relativo ao grupo metilo C***H***$_3$-9 (Tabela 2.3).

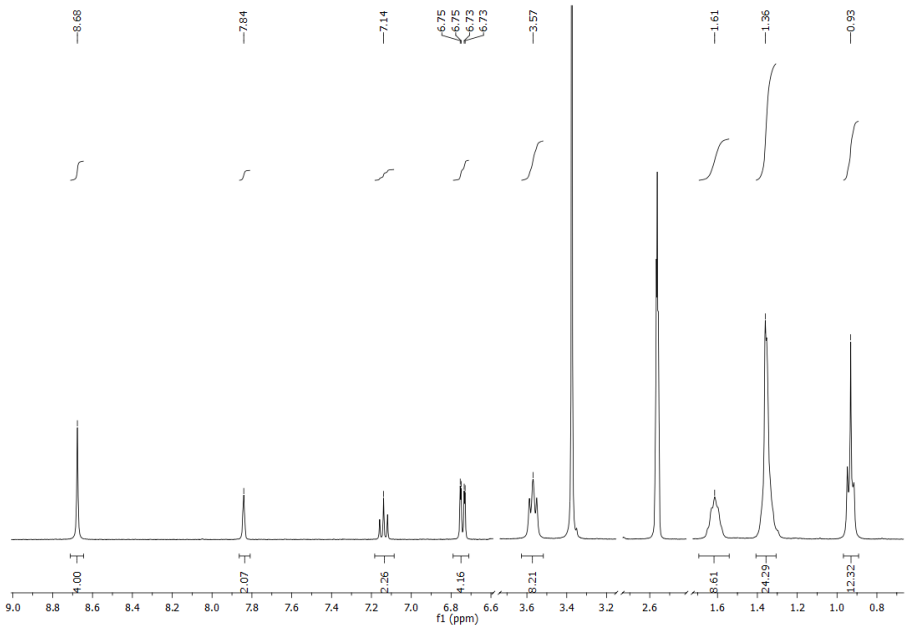


Figura 2.4 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **172** (DMSO-d_6).

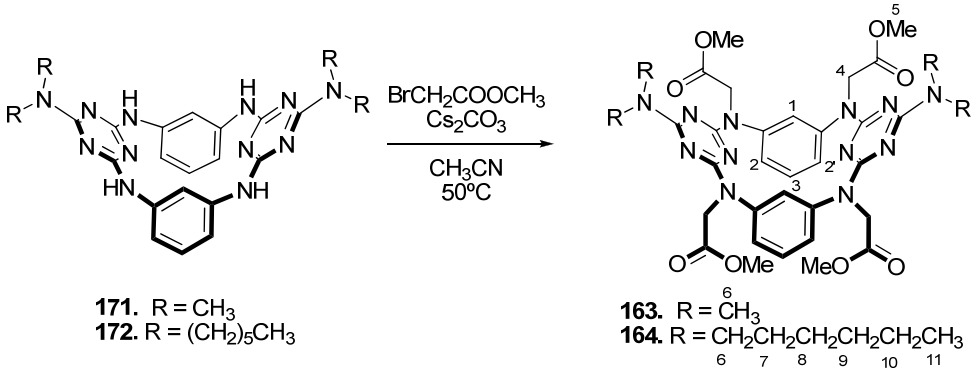
Os espectros de RMN de ^{13}C e HMQC corroboram a estrutura inferida pelo espectro de protão (em anexo).

Tabela 2.3 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **171** e **172**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**		**^{13}C RMN δ (ppm)**	
	171	**172**	**171**	**172**
NH	8,77 (4H, s)	8,68 (4H, s)	-	-
CH-1	7,80 (2H, t, $J_{1,2} = J_{1,2'} = 2,3$ Hz)	7,84 (2H, t, $J_{1,2} = J_{1,2'} =$ 1,7 Hz)	116,3	116,2
CH-3	7,09 (2H, t, $J_{3,2} = J_{3,2'} = 7,9$ Hz)	7,14 (2H, t, $J_{3,2} = J_{3,2'} =$ 7,9 Hz)	128,2	128,2
CH-2,2’	6,69 (4H, dd)	6,74 (4H, dd)	116,4	116,4
CH-4	3,10 (12H, s)	3,57 (8H, t, $J_{4,5} = 7,0$ Hz)	35,5	46,2
CH_2-5	-	1,61 (8H, quinteto, $J_{5,6} =$ *5,8* Hz)	-	31,7
CH_2-6,7,8	-	1,41 – 1,31 (24H, m)	-	27,9, 26,7, 22,7
CH_3-9	-	0,93 (12H, t, $J_{9,8} = 6,6$ Hz)	-	14,1
Cq Triazina	-	-	165,0, 164,6	164,6, 164,4
Cq Ph	-	-	139,6	139,7

A formação do composto **172** também foi confirmada por ESI-MS (em anexo) com a presença do pico do ião molecular $[M+H]^+$ a m/*z* 737. A estrutura de raios-X deste composto foi determinada por difracção de cristal único estando em consonância com os dados espectroscópicos (*vide infra*, Figura 2.11).

Subsequentemente, tentou-se a inserção dos grupos ésteres nos azotos em ponte de **171** e **172** (Esquema 2.7). Utilizando as condições aplicadas na síntese de **162** (16 equivalentes de base e de bromoacetato de metilo), obteve-se **164** a partir de **172**, com um rendimento de 42%.



171. R = CH_3
172. R = $(CH_2)_5CH_3$

163. R = CH_3
164. R = $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

Esquema 2.7

A formação de **164** foi confirmada através do espectro de RMN de ^{1}H (Figura 2.5), verificando-se a inexistência de um singuleto relativo aos grupos N***H*** em ponte (Tabela 2.4). No referido espectro surgem de novo dois picos, um singuleto a δ 3,69 ppm correspondente aos quatro grupos metilo dos ésteres e um multipleto a δ 4,35 ppm atribuído aos grupos metileno dos braços introduzidos. Este multipleto parece ser um quarteto, mas através do espectro de COSY (Figura 2.6) conclui-se que os protões de cada um dos quatro grupos metileno não são equivalentes entre si, sugerindo que a conformação adoptada por este macrociclo leva à formação de um sistema ABq ($J_{A,B}$ = 17,3 Hz). Na verdade, estes sistemas podem ocorrer quando o desvio químico (em Hz) entre os dois protões é comparável à constante de acoplamento entre eles ($\nu_{AB} < 5\ J_{AX}$).[20] É importante salientar que em **162**, composto com os átomos de azoto em ponte derivatizados com grupos éster e com átomos de cloro nos anéis de triazina, este multipleto não ocorre. Consequentemente, a adição de di-hexilamina parece promover a existência de uma conformação consistente com este fenómeno estrutural. Sobre este ponto em aberto, salienta-se que a estrutura de raios-X do composto de partida **172** apresenta um conformação aproximadamente planar ao invés da conformação *1,3-alternada* usualmente observada para derivados de azacalix[2]areno[2]triazina (*vide infra* Figura 2.11).

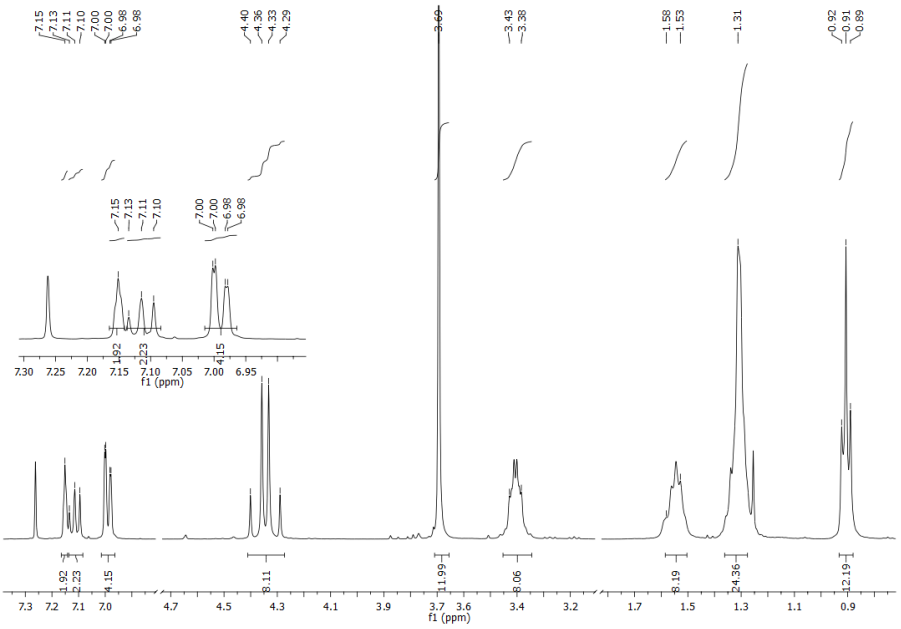


Figura 2.5 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **164** ($CDCl_3$).

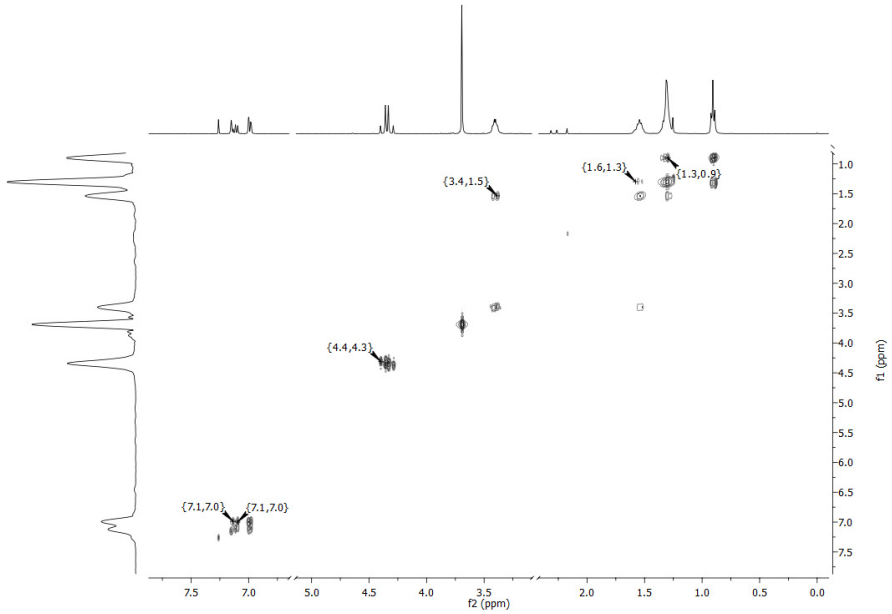


Figura 2.6 – Espectro de COSY do composto **164** ($CDCl_3$).

Os espectros de RMN de ^{13}C e HMQC (em anexo) corroboraram a atribuição feita pelo espectro de protão.

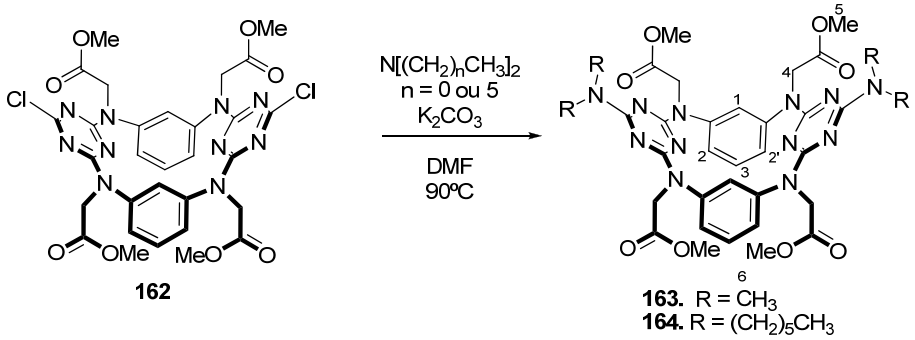
Tabela 2.4 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **164**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
CH-1	7,15 (2H, t, $J_{1,2} = J_{1,2'} = 1,8$ Hz)	130,9
CH-3	7,13- 7,09 (2H, m)	129,2
CH-2,2'	6,99 (4H, dd, $J_{3,2} = J_{3,2'} = 7,8$ Hz)	126,2
CH_2-4	4,40, 4,30 (8H, ABq, $J_{A,B} = 17,3$ Hz)	52,4
OCH_3-5	3,69 (12H, s)	51,7
CH_2-6	3,45 – 3,34 (8H, m)	47,4
CH_2-7	1,60 – 1,47 (8H, m)	31,9
CH_2-8,9,10	1,36 – 1,28 (24H, m)	28,1, 26,8, 22,8
CH_3-11	0,91 (12H, t, $J_{11,10} = 6,7$ Hz)	14,1
C=O	-	171,2
Cq Triazina	-	165,6, 164,4
Cq Ph	-	144,6

A formação do composto **164** foi também confirmada por ESI-MS (em anexo) com a presença do pico do ião molecular $[M+H]^+$ a m/z 1026 e do ião aducto $[M+Na]^+$ a m/z 1048.

Surpreendentemente, não foi possível obter o composto **163** nas condições reaccionais utilizadas na preparação de **164**. A reactividade de **172** pode estar associada a uma maior solubilidade deste intermediário em acetonitrilo, tendo em conta que a reactividade para a substituição nucleofílica de **171** e **172** é comparável, como será discutido abaixo.

Em alternativa, os compostos **163** e **164** foram obtidos segundo o percurso reaccional delineado no Esquema 2.8, utilizando as condições reaccionais descritas anteriormente.



Esquema 2.8

O composto **164** foi, deste modo, sintetizado com um rendimento de 51%, ligeiramente superior ao obtido pela primeira *via* de síntese. Ao invés do que ocorreu anteriormente, o composto **163** foi sintetizado, pela primeira vez, com sucesso com um rendimento de 82%. Quando comparando o espectro de RMN de ^{1}H (Tabela 2.5) de **163** (Figura 2.7) com o do composto de partida **162**, a única diferença reside no surgimento de um singuleto a δ 3,05 ppm atribuído aos quatro grupos metilos $NC\boldsymbol{H}_3$. É de notar que mais uma vez os grupos metilenos, dos azotos em ponte, apresentam um sistema do tipo ABq a δ 4,34 ppm ($J_{A,B}$ = 17,0 Hz) equivalente ao encontrado para **164**.

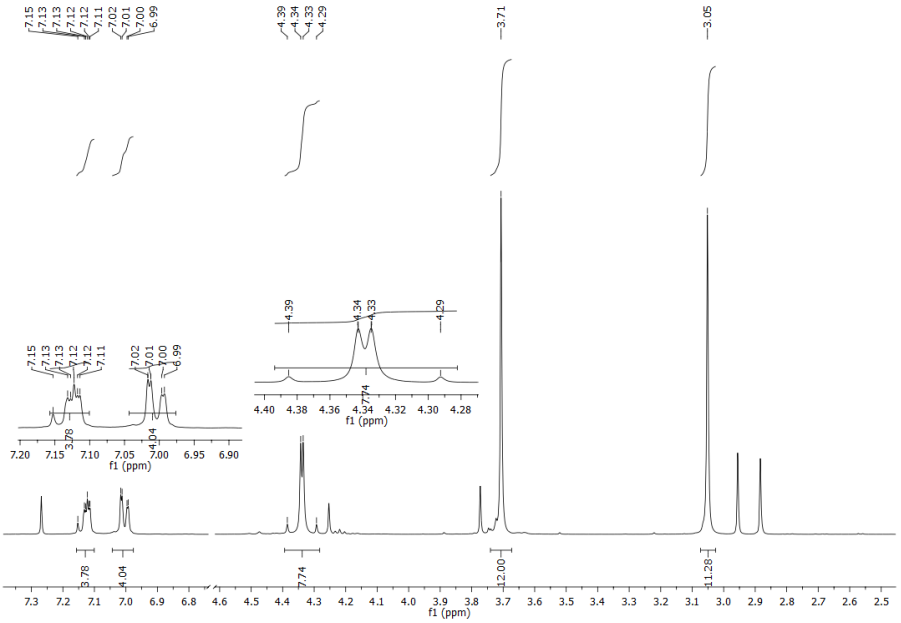


Figura 2.7 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **163** ($CDCl_3$).

Os espectros de RMN de ^{13}C e HMQC (em anexo) corroboraram a atribuição feita pelo espectro de protão.

Tabela 2.5 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **163**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
CH-1 e CH-3	7,16 – 7,10 (4H, m)	130,7, 129,3
CH-2,2'	7,00 (4H, dd, $J_{2,1}$ = 1,6 Hz, $J_{2,3}$ = 7,9 Hz)	126,0
CH_2-4	4,35, 4,33 (8H, ABq, $J_{A,B}$ = 17,0 Hz)	52,7
OCH_3-5	3,71 (12H, s)	51,8
NCH_3-6	3,05 (12H, s)	35,8
C=O	-	171,3
Cq Triazina	-	165,5, 165,1
Cq Ph	-	144,5

A formação de **163** foi confirmada por ESI-MS (em anexo) com a presença do pico do ião molecular $[M+H]^+$ a m/*z* 745. A estrutura de **163** foi determinada por difracção de raios-X de cristal único (*vide infra*, Figura 2.10) levando à elucidação estrutural definitiva.

Os resultados experimentais obtidos com a síntese de **163**, **164**, **171** e **172** sugerem que os grupos NH em ponte no macrociclo **51** são mais reactivos relativamente à substituição nucleofílica do que nas dialquilaminas análogas **171** e **172**. A reactividade dos grupos N-H em ponte foi avaliada através de cálculos de potencial electroestático nas superfícies dos macrociclos **51**, **171** e **172**, utilizando o método de Hartree-Fock.[21]

2.1.2.1. Cálculos quânticos efectuados nos macrociclos 51, 171 e 172

O potencial electroestático calculado sobre a superfície de densidade electrónica da molécula (V_s) permite avaliar interacções não-covalentes cuja natureza é maioritariamente electroestática.[22] Em particular, os valores mais positivos ($V_{s,max}$) e os valores mais negativos ($V_{s,min}$) de Vs estão correlacionados com a acidez e basicidade.[23,24] Neste contexto, os valores de $V_{s,max}$ e $V_{s,min}$ de **51**, **171** e **172** foram estimados ao nível de teoria HF/6-311+G** com o intuito de racionalizar a reactividade dos átomos de azoto em ponte destes macrociclos relativamente à substituição nucleofílica catalisada por base. Os valores de $V_{s,max}$ e $V_{s,min}$ foram calculados com o programa Gaussian 09[25] (ver Tabela 2.6).

Tabela 2.6 – Valores de $V_{s,max}$ e $V_{s,min}$, em kcal.mol^{-1}, para **51**, **171** e **172** considerando uma densidade de superfície de 0,001 electrões.bohr^{-3}.

	51	**171**	**172**
$V_{s,max}$	44,6	35,5	35,8
	44,2	35,3	35,4
	43,8	34,5	34,1
	43,8	34,4	33,9
$V_{s,min}$	-35,5	-49,9	-50,7
	-35,4	-49,7	-50,4

Os três macrociclos apresentam quatro regiões positivas bem definidas, representadas a vermelho no mapeamento de potenciais electroestáticos das densidades electrónicas (Figura 2.8). Os $V_{s,max}$ representados por quatro pontos vermelhos encontram-se posicionados a uma pequena distância dos átomos de hidrogénio dos átomos de azoto em ponte (*ca*. 1,21 Å). Constata-se que os valores de $V_{s,max}$ para **51** são mais elevados do que para os restantes compostos, indicando que os átomos de azoto em ponte deste composto são mais acídicos devido ao efeito electroatractor derivado das unidades de triazina substituídas com um átomo de cloro. Adicionalmente, o macrociclo **51** apresenta uma região negativa localizada no interior da cavidade com dois valores muito aproximados de $V_{s,min}$ de -35,5 e -35,4 kcal.mol^{-1}, representados na Figura 2.8 (topo) por dois pontos a ciano. Em contraste, os dois compostos substituídos nos anéis de triazina com dialquiaminas apresentam uma estrutura rica em electrões e, consequentemente, os dois $V_{s,min}$ determinados para **171** (Figura 2.8, centro) e para **172** (Figura 2.8, última estrutura) são mais negativos do que para **51** (Tabela 2.6). Ou seja, **171** e **172** são mais básicos no centro da cavidade macrocíclica e menos acídicos nos quatro grupos N-H em ponte. Esta análise é totalmente consistente com a reactividade nucleofílica observada experimentalmente. No macrociclo **51**, com $V_{s,max}$ mais elevados, os átomos de hidrogénio ligados aos átomos de azoto em ponte são mais facilmente abstraídos, quando comparados com os derivados dialquilamina **171** e **172**, consequentemente **51** é mais reactivo em substituições nucleofílicas catalisadas por base. Em contraste, **171** e **172** apresentam $V_{s,max}$ semelhantes, ou seja acidez e reactividades semelhantes. Tendo em conta estas ilações computacionais, a não reactividade de **171** parece advir da pouca solubilidade deste composto em acetonitrilo.

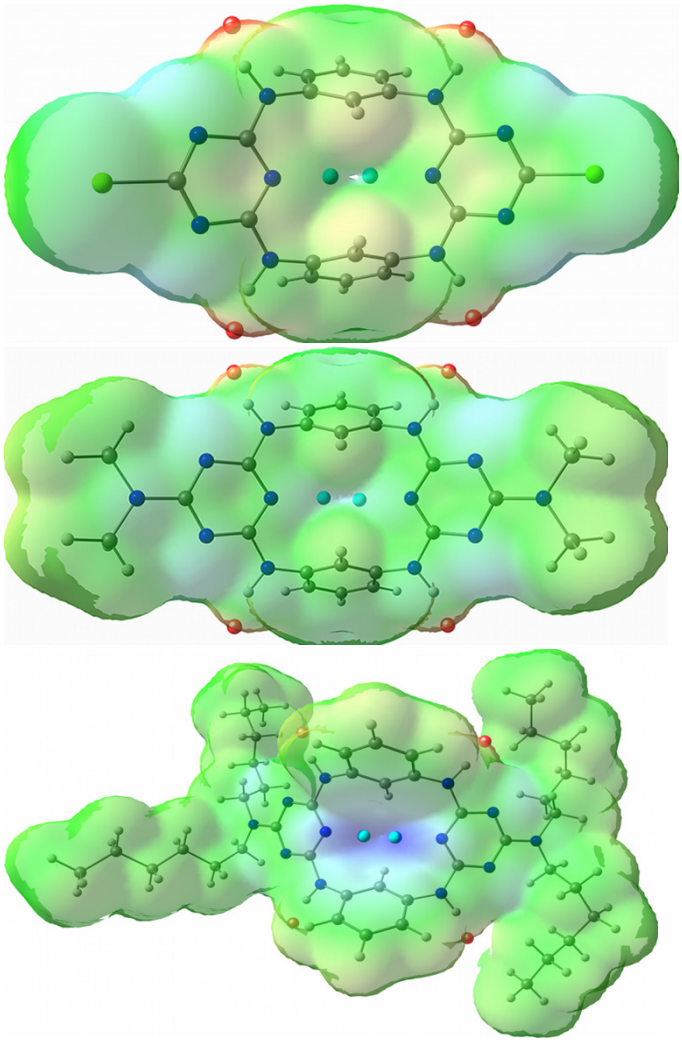


Figura 2.8 – Mapeamento de potenciais electroestáticos na superfície de densidade molecular electrónica (0,001 electrões.bohr^{-3}) para **51** (topo), **171** (meio), **172** (inferior). A escala de cor varia do azul (-50,8 kcal.mol^{-1}) a vermelho (44,0 kcal.mol^{-1}). Os pontos a vermelho e ciano correspondem às localizações de $V_{s,max}$ e $V_{s,min}$, respectivamente.

2.1.2.2. Estruturas de cristal único de raios-X de 162, 163 e 172

A estrutura de **162** foi determinada por difracção de raios-X de cristal único, tendo revelado a presença de um produto secundário da reacção, o diglicolato dimetílico, associado com **162** numa estequiometria de 1:1 (Figura 2.9). Este produto secundário pode ser originado através da condensação de duas moléculas de bromoacetato de metilo. Esta associação supramolecular apresenta um eixo cristalográfico de grau 2 que passa pelo átomo de oxigénio da cadeia éter do diglicolato. O macrociclo apresenta uma conformação *1,3-alternada*, típica de tetraazacalix[2]areno[2]triazina. Os quatro braços encontram-se localizados abaixo do plano do macrociclo definido pelos quatro átomos de azoto em ponte (designado de N_4). O diglicolato dimetílico está posicionado sobre o bordo superior de tetraazacalix[2]arene[2]triazina com distâncias C-H···O de 2,80 Å, entre os dois átomos de hidrogénio em posição *orto* nos grupos fenilo e o átomo do grupo éter do diglicolato dimetílico. Adicionalmente, um átomo de hidrogénio de cada grupo metileno está direccionado para um anel de triazina deficiente em electrões, com

distâncias entre os C-H e os centróides dos anéis de 2,87Å. Estas distâncias, encontram-se representadas a tracejado roxo na Figura 2.9 e parecem indicar que a associação é estabilizada por ligações por pontes de hidrogénio fracas C-H···O e interacções C-H···π, para além de outras interacções electroestáticas derivadas do empacotamento cristalográfico.

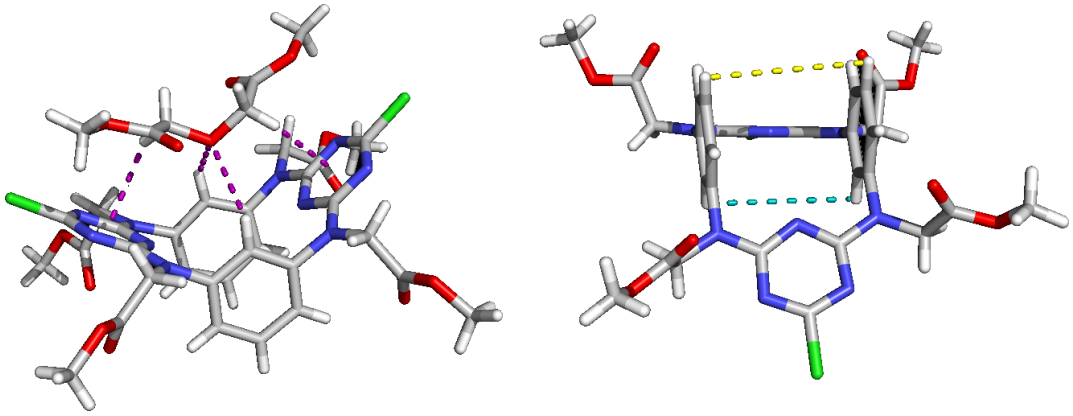


Figura 2.9 – Associação entre **162** e diglicolato de dimetil em estado sólido (lado esquerdo da imagem) através de ligações por pontes de hidrogénio C-H···O e interacções C-H···π, representadas a tracejado roxo. A estrutura à direita enfatiza a disposição quase paralela dos dois anéis fenílicos numa conformação *1,3-alternada*, para além das ligações $H_{orto}\cdots H_{orto}$ e $H_{meta}\cdots H_{meta}$ que estão representadas a tracejado amarelo e ciano, respectivamente.

A unidade assimétrica de **163** consiste numa molécula de macrociclo e uma molécula de solvente de cristalização THF (Figura 2.10). Como o macrociclo **162**, o composto **163** apresenta uma conformação *1,3-alternada*, mas os braços ésteres metílicos apresentam uma disposição espacial diferente. Em **163** um grupo metóxilo está localizado acima (+) do plano N_4 do macrociclo seguido por outro localizado abaixo (-), originando uma conformação do tipo +-+- (Figura 2.10, direita), enquanto em **162** a conformação adoptada é do tipo ---- devido à associação do diglicolato de dimetilo com **162**.

Nos macrociclos **162** e **163** a conformação *1,3-alternada* apresenta formas diferentes, como é perceptível através da comparação estrutural efectuada na Tabela 2.7. Os dois anéis fenílicos em **162** estão quase paralelos (Figura 2.10, direita) com distâncias $H_{orto}\cdots H_{orto}$ (os átomos de hidrogénio entre os átomos de azoto em ponte) e $H_{meta}\cdots H_{meta}$ (os hidrogénios em posição meta) é de 4,49 e 4,80 Å, respectivamente. Em contraste, no macrociclo **163** a distância $H_{orto}\cdots H_{orto}$ de 3,70 Å, é marcadamente inferior à distância $H_{meta}\cdots H_{meta}$ de 6,77 Å. Os anéis fenílicos interceptam o plano N_4 com ângulos diédrico (Ω) de 68,3º e 71,4º, enquanto em **162** os anéis fenílicos estão praticamente perpendiculares a este plano, com um ângulo Ω de 88,4º. Em ambos os compostos os anéis de triazina apresentam inclinações semelhantes relativamente ao plano N_4 fazendo com ele ângulos diédricos (Φ) de 33,7º para **162** e 35,2º e 36,0º para **163.**

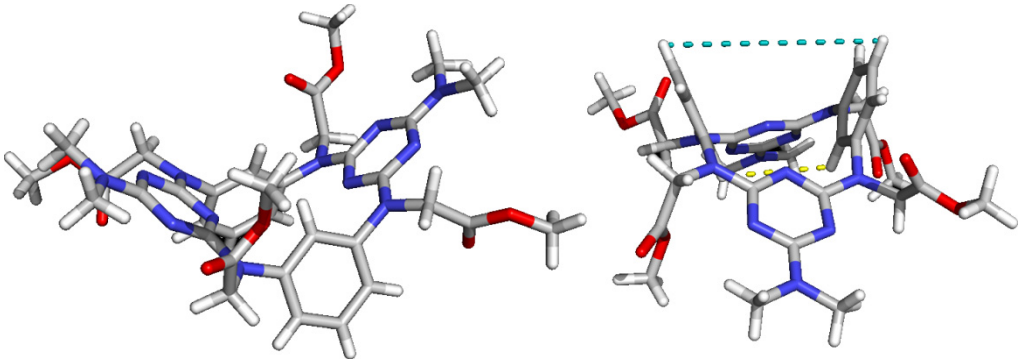


Figura 2.10 – Estrutura molecular do composto **163**, ilustrando a disposição espacial dos quatro grupos éster metílicos relativamente ao plano N_4 (esquerda) e a disposição não-paralela dos dóis anéis fenílicos relativamente um ao outro (direita). Ligações $H_{orto}\cdots H_{orto}$ e $H_{meta}\cdots H_{meta}$ estarem representadas a tracejados amarelo e ciano, respectivamente.

A unidade assimétrica do macrociclo **172** é composta por tês moléculas discretas, uma de macrociclo e duas moléculas do solvente de cristalização $CHCl_3$, representadas na Figura 2.11. O macrociclo exibe uma conformação invulgar para derivados de azacalix[2]areno[2]triazina[26] em que os dois anéis fenilo adoptam uma disposição antiparalela, com um ângulo entre si de 2,5º. Os dois átomos H_{orto} estão de frente um para o outro, originando uma distância $H_{orto}\cdots H_{orto}$ de 2,75 Å, curta, quando comparada com a distância de 4,49 Å na estrutura de **162**. Os anéis de triazina são quase coplanares com o plano N_4, com ângulos Φ de 2,8º e 4,3º, enquanto os anéis fenilo interceptam este plano com ângulos Ω de 25,8º e 28,2º. Esta disposição espacial origina uma estrutura em forma de escada como se pode observar na representação com os átomos em esferas apresentada na Figura 2.11. Este tipo de arquitectura foi observada em derivados de tetraoxacalix[2]areno[2]triazina com os anéis de benzeno substituídos por ésteres benzílicos e metílicos.[27] No entanto, nesta publicação, esta conformação pode ser facilmente convertida em *1,3-alternada* após tratamento com uma base inorgânica.[27] Em contraste com **172**, os anéis fenilícos nestes análogos adoptam uma disposição aproximadamente perpendicular. Outra característica estrutural interessante de **172** é a posição das duas moléculas de solvente no estado sólido relativamente ao macrociclo. Estas moléculas estão situadas abaixo e acima do macrociclo a distâncias de C-H de 2,19 e 2,57 Å do plano N_4. Estas distâncias sugerem a existência de interacções C-H$\cdots\pi$ entre o C-H acídico do clorofórmio e os electrões π da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina. Este macrociclo é um sistema rico em electrões, devido à presença de substituintes *N*-di-hexilamina nos anéis de triazina e à conformação aproximadamente planar. De salientar quando a estrutura de **172** observada no estado sólido (estrutura de raios-X excluindo as moléculas de clorofórmio), foi optimizada em fase gasosa ao nível de teoria HF/6-311+G** a conformação do composto é automaticamente convertida para uma conformação *1,3-alternada*. Assim, pode-se dizer que a conformação em forma de escada, observada na estrutura cristalográfica, resulta de um balanço delicado entre a natureza electrónica da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina e efeitos de empacotamento.

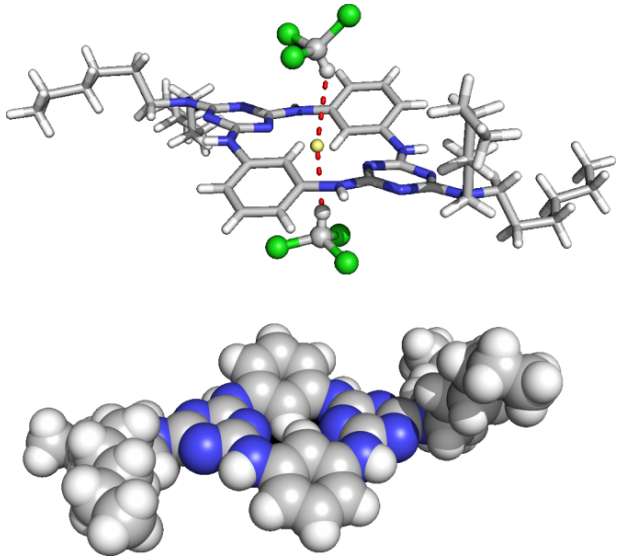


Figura 2.11 – Características estruturais demonstradas em estado sólido pela estrutura do composto **172**: o diagrama molecular no topo mostra as duas moléculas de solvente ($CHCl_3$) localizadas acima e abaixo do macrociclo com as distâncias entre os grupos C-H do solvente e do plano definido pela plataforma azacalix[2]areno[2]triazina a sugerirem a existência de interacções C-H···π, ligações representadas por tracejado vermelho (o ponto amarelo define o centróide do macrociclo); a segunda figura enfatiza a estrutura em forma de escada que o composto **172** adopta.

As distâncias N-C entre anéis aromáticos apresentam valores comparáveis em **162**, **163** e **172**, de acordo com os padrões usuais exibidos por azacalix[2]areno[2]triazina, ou seja, as distâncias N-C com os anéis de triazina são inferiores às distancias com os anéis fenílicos de acordo com uma hibridização intermédia entre sp^2/sp^3 dos átomos de azoto em ponte. No entanto, as distâncias N-C em **172** são sistematicamente mais pequenas (*ca.* 0,02 Å, Tabela 2.7) do que as de **162** e **163**. Esta comparação sugere uma deslocalização electrónica através dos anéis aromáticos da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina, mais eficiente em **172**, do que em **162** e **163**.

Tabela 2.7 – Comparação estrutural das plataformas tetra-azacalix[2]areno[2]triazina nos macrociclos **162**, **163** e **172**.

	$C\text{-}N_{ponte,triazina}$ [a]	$C\text{-}N_{ponte,fenil}$ [a]	$C\text{-}N_{ponte}\text{-}C$ [b]	Ω [b,c]	Φ [b,c]	$H_{orto}\cdots H_{orto}$ [a,d]	$H_{meta}\cdots H_{meta}$ [a,d]
162	1,442-1,444	1,349-1,358	119,8-120,0	88,2	33,7	4,49	4,80
163	1,432-1,440	1,368-1,371	121,5-122,4	68,3, 71,4	35,2, 36,0	3,70	6,77
172	1,414-1,416	1,355-1,360	132,2-133,1	25,8, 28,2	3,8, 4,3	2,75	11,54

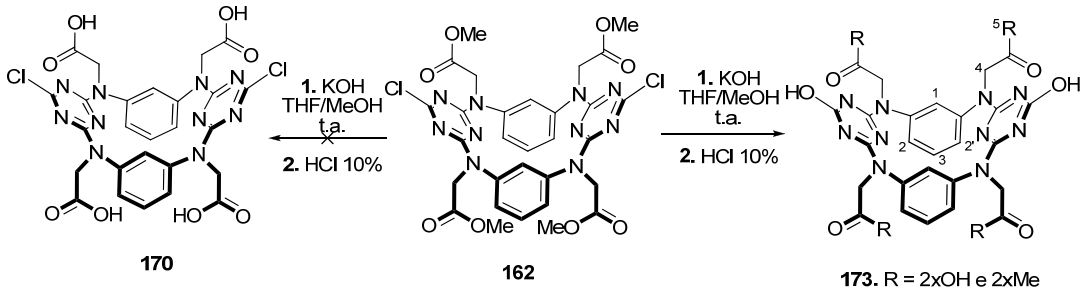
[a] Todas as distâncias estão em Å; [b] Todos os ângulos estão em graus; [c] **Ω e Φ** ângulos diédricos definidos no texto principal; [d] $H_{orto}\cdots H_{orto}$ e $H_{meta}\cdots H_{meta}$ distâncias definidas no texto principal

2.1.3. Hidrólise dos grupos ésteres dos macrociclos

De forma a obter-se compostos susceptíveis de serem posteriormente utilizados como intermediários em síntese ou como ligandos para coordenação com metais de transição, procedeu-se à hidrólise ácida e básica dos compostos **162**, **163** e **164**.

A primeira reacção efectuada consistiu na saponificação de **162** com KOH e uma mistura de solventes MeOH/THF (1:1). Após o consumo de todo o produto de partida, a mistura reaccional

foi acidificada com HCl até pH≈1, tendo-se isolado um composto com um rendimento de 62%. Analisando este produto por espectroscopia de RMN em conjugação com MS conclui-se que o produto formado era **173**, ao invés de **170**, tendo ocorrido a hidrólise de dois grupos éster e a substituição dos cloros dos anéis de triazina por grupos hidroxilo (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

O espectro de protão de **173** (Figura 2.12, Tabela 2.8) mostra um singuleto largo a δ 12,69 ppm com uma integração para quatro protões, o que seria consistente com a presença de quatro grupos carboxílicos. No entanto, a presença de um singuleto a δ 3,82 ppm com uma integração para seis protões revela a presença de dois grupos metóxilo na molécula, por comparação com o espectro de RMN de ^{1}H do produto de partida. No restante espectro, a zona aromática permanece inalterada relativamente a **162**, enquanto o multipleto correspondente aos grupos metileno passou de um singuleto para um sistema ABq. Esta singularidade sugere a ocorrência de uma substituição nos anéis de triazina, a qual foi posteriormente confirmada por ESI-MS (em anexo) pela presença do pico ião molecular a m/z de 661 correspondente à espécie $[M-H]^-$ e o pico m/*z* 683 pertencente ao pico do aducto $[M+Na-2H]^-$. A substituição dos átomos de cloro nos anéis de triazina por grupos hidroxilo, também é confirmada pela ausência, no espectro de ESI-MS, dos picos isotópicos $[M+2]^+$ e $[M+4]^+$ característicos de dois átomos de cloro na molécula, ao invés do observado para **162**. A dúvida na elucidação estrutural está agora reduzida à localização dos grupos ésteres e carboxílicos. Tratando-se de uma molécula simétrica não foi possível determinar a posição dos grupos substituintes por espectroscopia de RMN. Por outro lado, também não foram obtidos cristais adequados para análise de difracção de raios-X de cristal único. Assim, é possível que **173** seja constituído por apenas um composto ou uma mistura de compostos isoméricos.

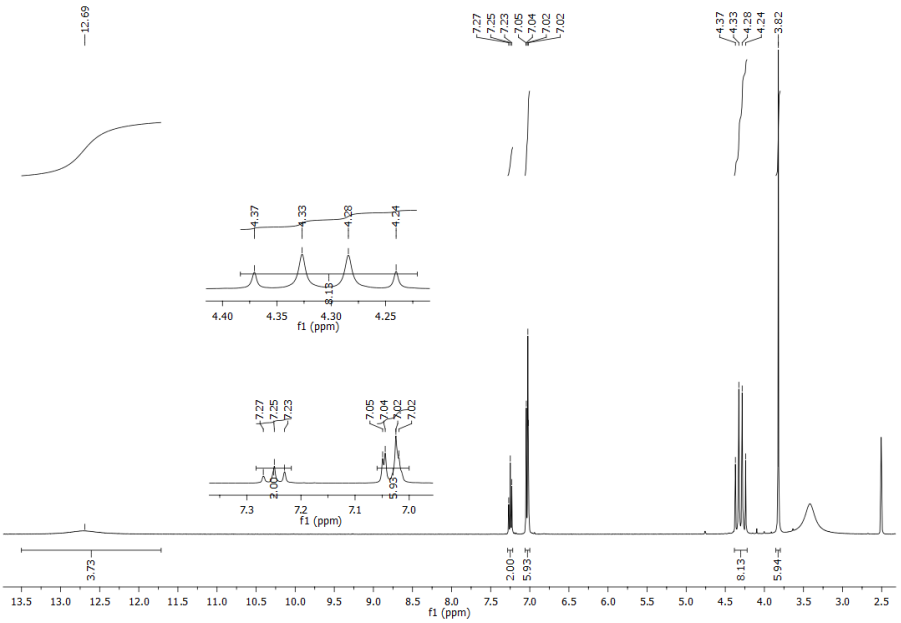


Figura 2.12 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **173** (DMSO-d_6).

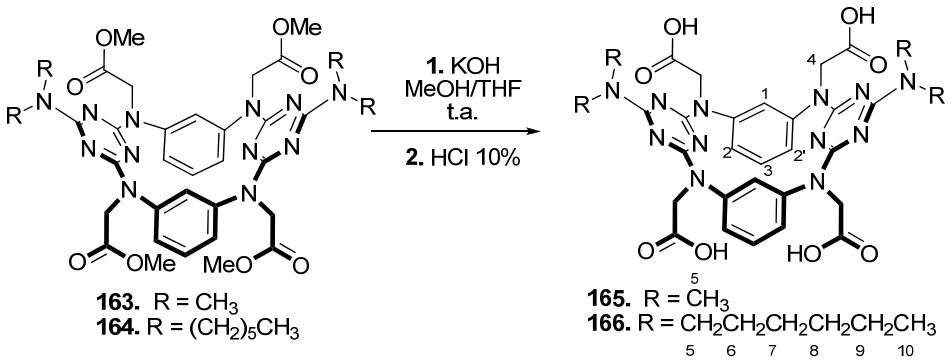
O espectro de RMN de ^{13}C-APT (em anexo) apresenta duas ressonâncias a δ 171,3 e 170,5 ppm que estão de acordo com a presença de dois grupos carbonilos distintos, um pertencente ao grupo éster e outro ao grupo carboxílico. Na elucidação estrutural foram também utilizados os espectros bidimensionais COSY e HMQC (em anexo).

Tabela 2.8 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **173**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
OH	12,71 (4H, sl)	-
CH-3	7,25 (2H, t, $J_{3,2} = J_{3,2'} = 7,9$ Hz)	130,2
CH-1, CH-2,2’	7,06 – 7,00 (6H, m)	129,7, 126,3
CH_2-4	4,34, 4,27 (8H, ABq, $J_{A,B} = 17,7$ Hz)	52,6
OCH_3-5	3,82 (6H, s)	54,1
C=O	-	171,3, 170,5
Cq Triazina	-	166,7
Cq Ph	-	144,1

Malograda a hidrólise total de **162** procedeu-se à alteração das condições experimentais, designadamente aumento da temperatura da reacção para 50ºC, maior quantidade de KOH, maior tempo de reacção e/ou LiOH em substituição de KOH. Em todas as condições reaccionais testadas obteve-se sempre o composto **173**. Foi também experimentada a hidrólise ácida dos grupos ésteres em meio ácido (HCl 6 ou 10N), tendo-se obtido um produto solúvel em água, sugerindo a formação do composto desejado **170** com quatro grupos carboxílicos. Infelizmente não foi possível o isolamento deste composto, mesmo sob a forma de sal de hidrocloreto.

Em contraste com o que aconteceu com o composto **162**, a saponificação total dos compostos **163** e **164** com KOH em MeOH/THF foi bem-sucedida com excelentes rendimentos de 74% e 98%, respectivamente (Esquema 2.10), após acidificação.



Esquema 2.10

A formação destes macrociclos foi confirmada pela ausência dos protões dos grupos metóxilo de **163** e **164** nos espectros de RMN de ^{1}H de **165** (Figura 2.13, Tabela 2.9) e **166** (Figura 2.14, Tabela 2.9), respectivamente.

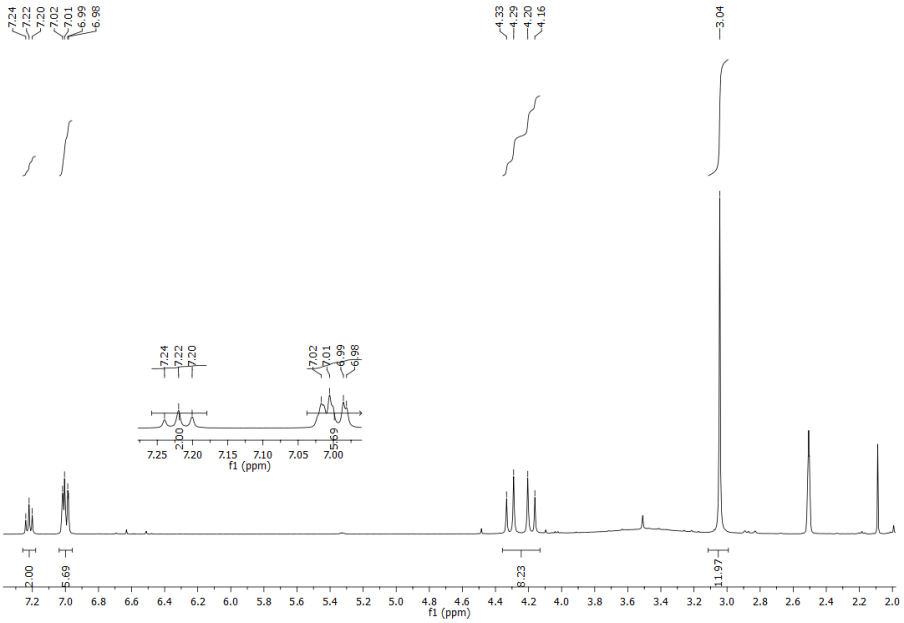


Figura 2.13 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **165** (DMSO-d_6).

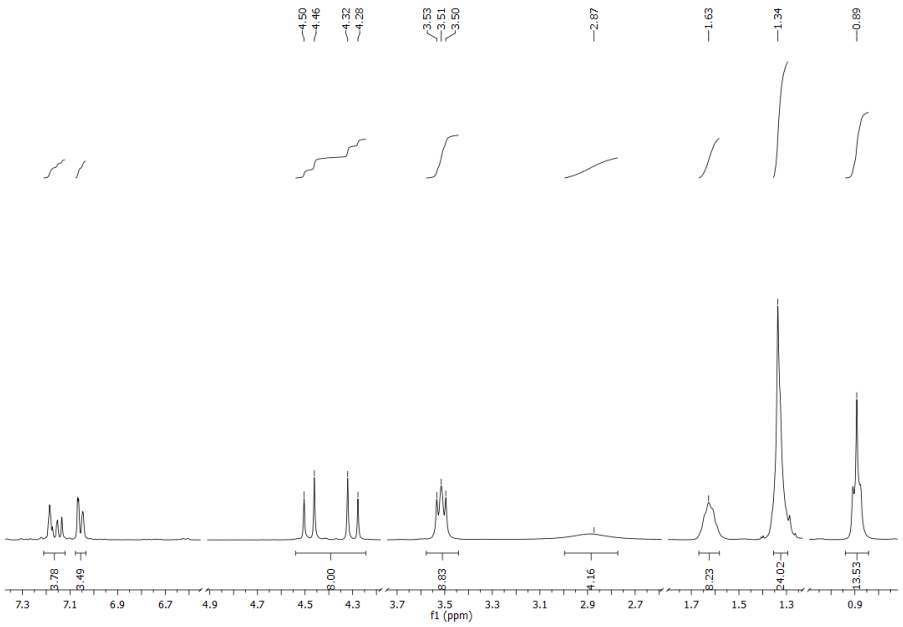


Figura 2.14 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **166** ($(CD_3)_2CO$).

Tabela 2.9 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **165** e **166**.

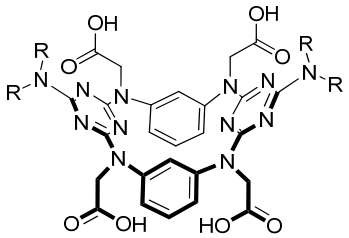
Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**		**^{13}C RMN δ (ppm)**	
	165	**166**	**165**	**166**
CH-3	7,22 (2H, t, $J_{3,2} = J_{3,2'} =$ 7,8 Hz)	7,21 – 7,12 (4H, m), 7,08 – 7,03 (4H, m)	129,9	130,0, 126,5
CH-2,2' e CH-1	7,04 – 6,96 (6H, m)		130,3, 125,2	
CH_2-4	4,37, 4,13 (8H, ABq, $J_{A,B}$ = 17,2 Hz)	4,57, 4,21 (8H, ABq, $J_{A,B}$ = 17,2 Hz)	53,3	53,0
CH_3-5	3,04 (12H, s)	3,51 (8H, t, $J_{5,6}$ = 7,7 Hz)	35,8	48,1
COOH	-	2,87 (4H, sl)	-	-
CH_2-6	-	1,67 – 1,58 (8H, m)	-	32,5, 27,6, 23,4
CH_2-7,8,9	-	1,40 – 1,24 (24H, m)	-	
CH_3-10	-	0,89 (12, t, $J_{10,9}$ = 6,4 Hz)	-	14,4
C=O	-	-	171,9	171,7
Cq Triazina	-	-	165,2, 164,8	166,5, 165,2
Cq Ph	-	-	144,5	145,7, 131,6

A presença e consequente atribuição dos protões respeitantes aos grupos hidroxilo no macrociclo **166** e ausência dos mesmos em **165** pode ser justificada pelo facto do espectro do primeiro ter sido feito em acetona deuterada, enquanto o segundo foi feito em DMSO-d_6. A formação destes compostos foi confirmada por ESI-MS, pela presença dos picos do ião molecular a m/*z* 687 $[M\text{-}H]^-$ e do aducto a m/*z* 709 $[M+Na^+\text{-}2H]^-$ para **165** e para **166** a m/*z* 968 e a 990, na mesma ordem.

A utilização destes compostos como intermediários na síntese de novos azacalixarenos será discutida no capítulo seguinte.

2.2. Estudos de coordenação

As propriedades de coordenação de **165** e **166**, com quatro grupos carboxílicos, foram avaliadas como ligandos de Cu^{2+}.



165. R = CH_3
166. R = $(CH_2)_5CH_3$

Figura 2.15 – Macrociclos utilizados nos estudos de coordenação.

Os estudos de coordenação foram efectuados por espectroscopia de UV-Vis, em água ou metanol seco, à temperatura de 293 K. O metal foi utilizado sob a forma de cloreto de cobre ($CuCl_2$) e os espectros de UV-Vis foram registados após adição de quantidades conhecidas de Cu^{2+}. As constantes de complexação bem como os desvios padrão associados foram calculados com o programa HypSpec.[28]

2.2.1. Estudos de complexação com o Cu^{2+}

Os quatro grupos carboxílicos dos macrociclos **165** e **166** podem estar desprotonados dependendo do pH do meio. Assim, de forma a prevenir a formação de espécies com níveis de protonações intermediários, apenas a espécie totalmente protonada (forma ácida) e a espécie totalmente desprotonada (forma básica) foram avaliadas. Para além disto, devido a questões de solubilidade, a forma acídica foi avaliada em metanol seco, enquanto a forma básica em água a pH ≈ 11. Os espectros obtidos relativos aos macrociclos na sua forma básica e aos seus complexos com o metal encontram-se na Figura 2.16.

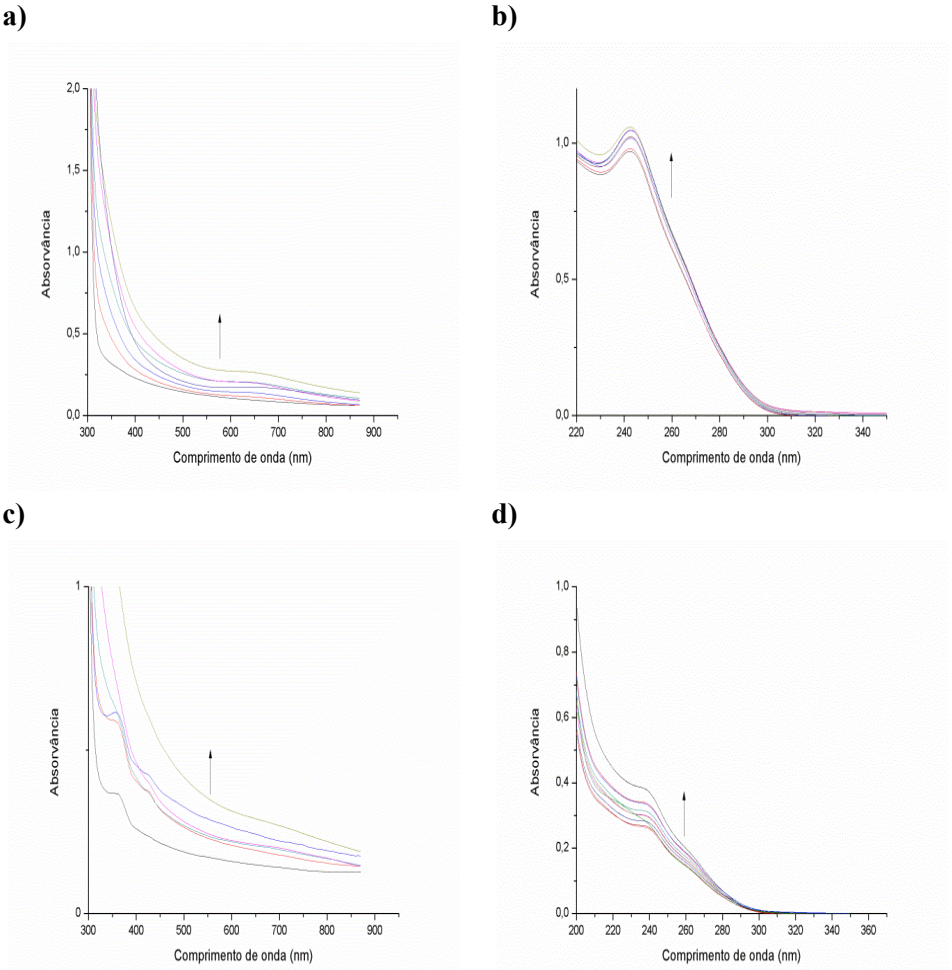


Figura 2.16 – Espectros da titulação da forma básica dos macrociclos **165** e **166** com Cu^{2+}, em água: **a)** titulação de **165** seguindo as bandas de absorção do metal. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-1,30x10^{-3} M e 1,47x10^{-3}-1,27x10^{-3} M, respectivamente; **b)** titulação de **165** seguindo as bandas de absorção do ligando. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-5,71x10^{-5} M e 5,86x10^{-5}-4,19x10^{-5} M, respectivamente; **c)** titulação de **166** seguindo as bandas de absorção do metal. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-2,65x10^{-3} M e 3,46x10^{-3} -2,54x10^{-3} M; **d)** titulação de **166** seguindo as bandas de absorção do ligando. Concentrações totais de Cu^{2+} e ligando debaixo para cima a variarem entre 0-2,98x10^{-5} M e 2,57x10^{-5}-2,19x10^{-5} M, respectivamente.

As bandas dos espectros de UV-Vis de **165** e **166**, nas formas acídica e básica, estão sumarizadas na Tabela 2.10. Ambos os ligandos apresentam bandas de absorção típicas de transferência de carga intra-ligando (TCIL). Com a adição de solução de $CuCl_2$ a **165** e **166** formam-se novas bandas de absorção a 675, 421, 341,5 nm e 654, 636, 371,5, 336,1 nm, respectivamente. Estas bandas correspondem a transições *d-d* no ligando e a transferências de carga ligando-metal (TCLM). As bandas correspondentes à transição *d-d* são muito menos intensas quando comparadas com restantes. A coordenação de Cu^{2+} aos ligandos origina apenas uma pequena diminuição na intensidade das bandas de TCIL.

Tabela 2.10 – Bandas de absorção UV-Vis para as transições *d-d*, TCLM e TCIL dos ligandos **165**, **166** e respectivos complexos de cobre (II), onde λ_{max} vem em nm.

Espécie	Solvente	*d-d*	TCLM	TCIL
165	**Água**	-	-	351
	Metanol	-	-	237,2, 242,8, 249,2, 255,4, 261,5, 268,3, 272 (ombro)
165.Cu^{2+}	**Água**	nd[a]	421	351
	Metanol	675	341,5	238,2, 243,2, 249,2, 255,4, 261,5, 272 (ombro)
166	**Água**	-	-	242,5
	Metanol	-	-	238,2, 246,3, 252,0, 259,6, 266,5, 272 (ombro)
166.Cu^{2+}	**Água**	636	336,1	242,5
	Metanol	654	371,5	238,2, 246,3, 252, 259,6, 266,5, 272 (ombro)

[a] banda não observada devido a dificuldades de solubilidade.

A estequiometria dos complexos de Cu(II) e os macrociclos **165** e **166**, na forma acídica, foi determinada utilizando o método da razão molar em metanol a 293 K. A adição incrementada de Cu^{2+} às soluções de **165** e **166** levou a uma diminuição da intensidade das bandas localizadas entre 260 e 270 nm até à adição de 1 equivalente de metal por ligando (Figura 2.17). Quando se atinge esta razão deixa de haver qualquer alteração na absorvância, indicando assim uma estequiometria metal:ligando 1:1 (Figura 2.17). Também é de notar a permanência de uma banda ca. 300-400 nm atribuída a TCLM ao longo de toda a experiência de titulação. As constantes de complexação foram determinadas, originando valores de logK de 6,70 ± 0,2 e 6,65 ± 0,2 para **165** e **166**, respectivamente. Estes valores indicam que ambos os ligandos têm uma afinidade equivalente para Cu^{2+}, com a primeira esfera de coordenação dos complexos respectivos, eventualmente, compostas pelos átomos de azoto em ponte e os átomos de oxigénio dos grupos carboxilato. Infelizmente não foi possível obter cristais dos complexos adequados para caracterização estrutural por difracção de raios-X de cristal único. O cálculo das constantes de estabilidade dos complexos na forma básica não foi efectuado, devido à formação de precipitados de complexos hidróxido na presença de elevadas quantidades de metal.

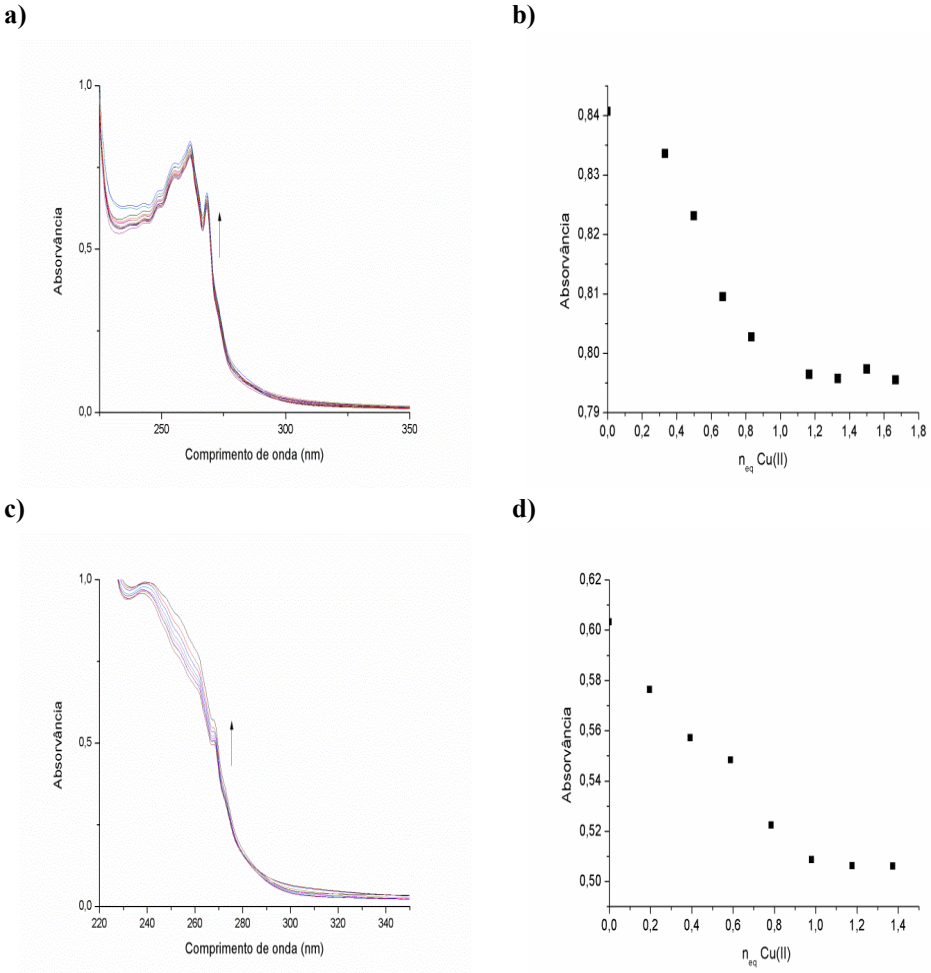


Figura 2.17 – Titulação de **165** e **166** com $CuCl_2$ em metanol seco, por UV-Vis: a) espectro UV-Vis de **165** a 290 K, com incrementos de $CuCl_2$; b) variação da absorvância de **165** com o aumento do nº de equivalentes de Cu^{2+} a um λ_{max} 261,5 nm; c) espectro UV-Vis de **166** a 290 K, com incrementos de $CuCl_2$; d) variação da absorvância de **166** com o aumento do nº de equivalentes de Cu^{2+} a um λ_{max} 266,5 nm.

2.3. Conclusão

Foram estudadas duas estratégias para a síntese de macrociclos derivados de azacalix[2]areno[2]triazina com grupos ésteres nos azoto em ponte. O macrociclo **162**, com quatro grupos carboximetilo nos átomos de azoto em ponte, só foi possível obter-se utilizando como composto de partida o macrociclo **51.** Subsequentemente, usando como intermediário **162**, obtiveram-se os macrociclos **163** e **164**, com bons rendimentos. Nestes, os átomos de cloro foram substituídos por dimetilamina e di-hexilamina, respectivamente, através de uma simples reacção de S_NAr. O composto **164** pode ainda, também, resultar da adição de bromoacetato de metilo ao macrociclo **172**, mas este segundo percurso sintético é menos eficiente que o primeiro, dado que os quatro hidrogénios dos grupos N-H em ponte de **172** são menos acídicos do que os de **51**, de acordo com os valores calculados de $V_{s,\,max}$. Por outras palavras, **172** é menos reactivo do que **51** relativamente à substituição nucleofílica catalisada por base.

A hidrólise total dos quatro grupos éster, nos N-H em ponte, apenas foi possível nos compostos com os átomos de cloro substituídos por grupos aminas, **163** e **164**, em condições fortemente básicas, obtendo-se os compostos **165** e **166**. Por outro lado, a hidrólise parcial do macrociclo **162**, origina o composto **173**, que provavelmente será uma mistura de isómeros, com dois grupos carboxílicos, dois grupos ésteres e dois grupos hidroxilos, resultantes da substituição dos dois átomos de cloro dos anéis de triazina.

Os estudos preliminares de coordenação mostram que os macrociclos com grupos carboxílicos nos átomos de azoto em ponte **165** e **166** são capazes de formar complexos com Cu^{2+}, tanto em condições básicas como ácidas, com constantes de complexação bastante semelhantes.

2.4. Referências bibliográficas

(1) Blotny, G.; *Tetrahedron;* **2006**, *62*, 9507–9522.

(2) M. Vidal-Mosquera, A. Fernández-Carvajal, A. Moure, P. Valente, R. Planells-Cases, J. M. González-Ros, J. Bujons, A. F.-M.; Messeguer, A.; *J. Med. Chem.;* **2011**, *54*, 7441–7452.

(3) Xie, K.; Hou, A.; Wang, X.; *Carbohyd. Polym.;* **2008**, *72*, 646–651.

(4) Müller, G. *History of the Discovery and Development of Triazine Herbicides in The Triazine Herbicides*; LeBaron, H. M.; McFarland, J.; Burnside, O.; Clark, R., Eds.; Elsevier Science: San Diego, 2008; pp. 13–29.

(5) Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, Q.-Q.; Wang, M.-X.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2008**, *47*, 7485–7488.

(6) Gamez, P.; Reedijk, J.; *Eur. J. Inorg. Chem.;* **2006**, 29–42.

(7) Hou, B.-Y.; Zheng, Q.-Y.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X.; *Chem. Commun.;* **2008**, 3864–3866.

(8) Löwik, D. W. P. M.; Lowe, C. R.; *Eur. J. Org. Chem.;* **2001**, 2825–2839.

(9) Vicente, A. I.; Caio, J. M.; Sardinha, J.; Moiteiro, C.; Delgado, R.; Félix, V.; *Tetrahedron;* **2012**, *68*, 670–680.

(10) Maes, W.; Dehaen, W.; *Chem. Soc. Rev.;* **2008**, *37*, 2393–2402.

(11) Wang, M.-X.; *Chem. Commun.;* **2008**, 4541–4551.

(12) Wang, M.-X.; *Acc. Chem. Res.;* **2012**, *45*, 182–195.

(13) Prins, L. J.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D. N.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2001**, *123*, 10153–10163.

(14) Kerckhoffs, J. M. C. A.; Cate, M. G. J. Ten; Mateos-Timoneda, M. A.; Leeuwen, F. W. B. van; Snellink-Ruël, B.; Spek, A. L.; Kooijman, H.; Crego-Calama, M.; Reinhoudt, D. N.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2005**, *127*, 12697–12708.

(15) Gattuso, G.; Grasso, G.; Marino, N.; Notti, A.; Pappalardo, A.; Pappalardo, S.; Parisi, M. F.; *Eur. J. Org. Chem.;* **2011**, 5696–5703.

(16) Comba, P.; Lampeka, Y. D.; Lötzbeyer, L.; Prikhod'ko, A. I.; *Eur. J. Inorg. Chem.;* **2003**, 34–37.

(17) Wang, M.-X. M.-X.; Yan, H.-B.; Yang, H.-B.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2004**, *126*, 15412–15422.

(18) Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X.; Ma, H.-W.; Wang, M.-X.; *Org. Lett.;* **2006**, *8*, 5967–5970.

(19) Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2013**, *135*, 892–897.

(20) Reich, H. J. Chem 605 - Structure Determination Using Spectroscopic Methods http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/chem605/index.htm (acedido a 13 Fev de 2014).

(21) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry Introdution to Advanced Electronic Structure Theory*; 1st Editio.; Dover Publications: New York, 1996.

(22) Politzer, P.; Murray, J. S.; Clark, T.; *Phys. Chem. Chem. Phys.;* **2013**, *15*, 11178–11189.

(23) Murray, J. S.; Riley, K. E.; Politzer, P.; Clark, T.; *Aust. J. Chem.;* **2010**, *63*, 1598–1607.

(24) Ma, Y.; Gross, K.; Hollingsworth, C.; Seybold, P.; Murray, J. S.; *J. Mol. Model.;* **2004**, *10*, 235–239.

(25) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G. L.; Sonnenberg, J.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Jr., J. A. M.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.;

Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09 (Revision A.1), 2009.

(26) Thomas, I. R.; Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Macrae, C. F.; Pidcock, E.; Wood, P. A.; *J. Appl. Crystallogr.;* **2010**, *43*, 362–366.

(27) Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X.; *Org. Lett.;* **2007**, *9*, 2847–2850.

(28) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; *Talanta;* **1996**, *43*, 1739–1753.

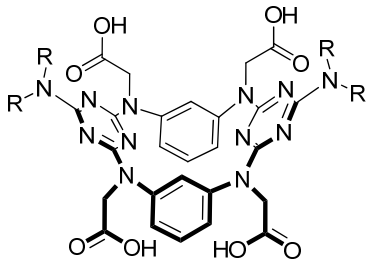
3. Derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina contendo grupos amida em ponte: síntese e estudos de associação

No Capítulo 2 descreveu-se a síntese de derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina contendo quatro grupos carboxílico nos átomos de azoto em ponte. Subsequentemente, estes compostos inspiraram o *design* de receptores sintéticos de aniões. Neste capítulo descreve-se a utilização destes intermediários na preparação de receptores com diversos grupos amida. Paralelamente foi também investigada a funcionalização directa da plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina com grupos amida. Por fim são apresentados os estudos de reconhecimento de aniões inorgânicos e orgânicos realizados com os receptores sintetizados.

3.1. Síntese

3.1.1. Derivados de ácido carboxílico como percursores

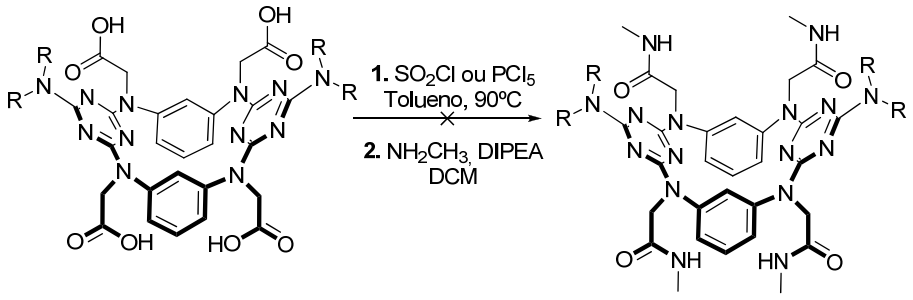
Partindo dos macrociclos **165** e **166** (Figura 3.1) tentou-se a transformação das funções ácido carboxílico a amida.



165. R = CH_3
166. R = $(CH_2)_5CH_3$

Figura 3.1 - Macrociclos **165** e **166** com quatro grupos carboxílico em ponte.

A primeira tentativa de preparação de receptores com quatro grupos amida consistiu na conversão dos quatro grupos carboxílicos de **165** e **166** em cloretos de acilo, seguida da adição *in situ* de metilamina (Esquema 3.1). Quando se utilizou cloreto de tionilo para a formação do cloreto de acilo, ocorreu a degradação do material de partida, provavelmente pelas condições da reacção serem demasiado extremas. Como alternativa, optou-se por condições reaccionais mais moderadas, utilizando como reagente de acilação o pentacloreto de fósforo.[1–4] Infelizmente, também não foi possível preparar o produto pretendido, tendo igualmente ocorrido a destruição do reagente de partida.



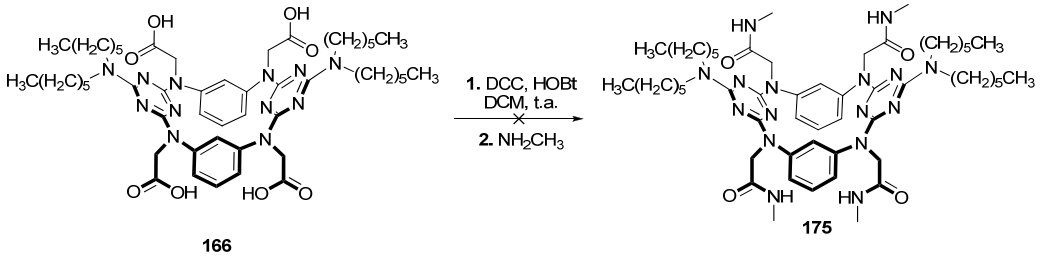
165. R = CH_3
166. R = $(CH_2)_5CH_3$

174. R = CH_3
175. R = $(CH_2)_5CH_3$

Esquema 3.1

Alternativamente, foram estudadas outras condições reaccionais, recorrendo a compostos como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) e *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), sendo este último comummente utilizado na transformação dos grupos ácido da sílica gel em fases estacionárias.[5]

Na reacção mediada por DCC, utilizou-se o percursor **166**, por apresentar uma solubilidade maior em DCM do que **165**, mas a reacção com a metilamina não ocorreu (Esquema 3.2).

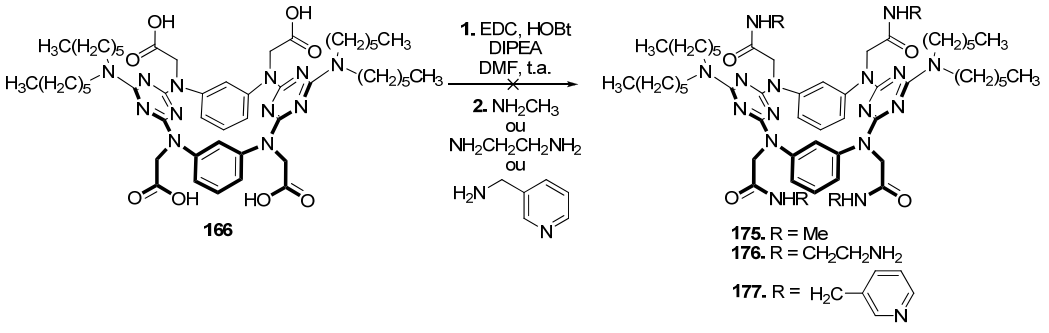


166

175

Esquema 3.2

Nas reacções de **166** com as aminas metilamina, etilenodiamina e 2-picolilamina, mediada por EDC, mais uma vez não foi observada a formação das amidas esperadas (Esquema 3.3).

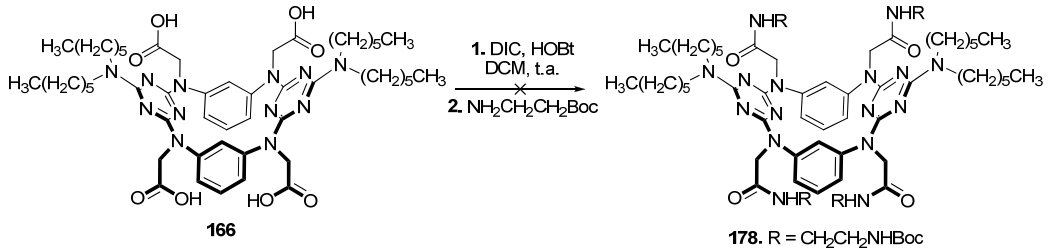


166

175. R = Me
176. R = $CH_2CH_2NH_2$
177. R =

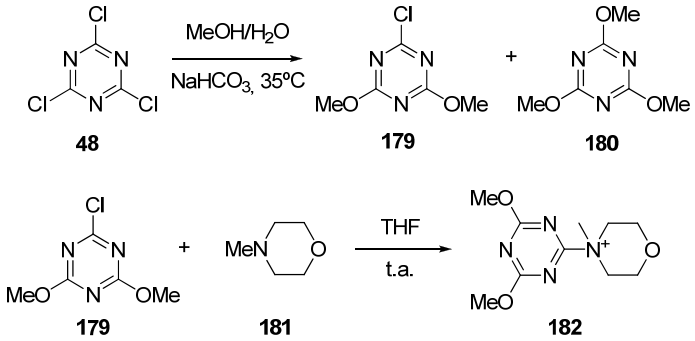
Esquema 3.3

A utilização de DIC no acoplamento de **166** à *N*-Boc-etilenodiamina também não conduziu à formação do produto desejado (Esquema 3.4).



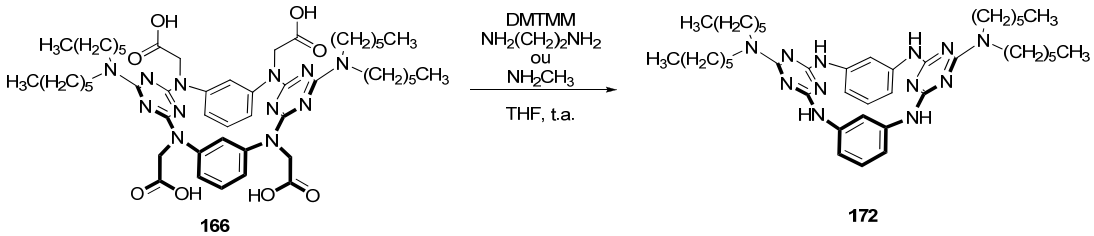
Esquema 3.4

Numa última tentativa de se conseguir utilizar estes percursores na síntese de macrociclos mais sofisticados, com grupos amida nos átomos de azoto em ponte, recorreu-se à utilização de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil de morfolinio (DMT-MM, **182**) como agente mediador no acoplamento. O DMT-MM é um derivado de triazina que não se encontra disponível comercialmente,[6,7] assim foi sintetizado em dois passos (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

Surpreendentemente, a reacção de acoplamento de **166** com etilenodiamina, ou metilamina, na presença de DMT-MM, resultou na formação de **172**, ou seja, na presença deste reagente os braços carboxílicos, nos átomos de azoto em ponte, foram eliminados (Esquema 3.6). Este resultado foi comprovado pela igualdade dos espectros de RMN de **172** (Capitulo 2) e dos produtos obtidos nestas reacções.

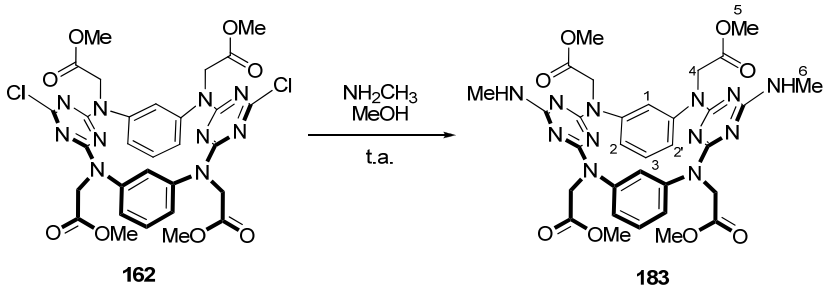


Esquema 3.6

Tendo em conta que não foi possível funcionalizar os grupos carboxílicos com grupos amida pelas vias de síntese investigadas anteriormente, foi necessário idealizar outras metodologias para introdução destes grupos nos átomos de azoto em ponte da plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina, como será descrito nas secções subsequentes.

3.1.2. Derivados de ésteres metílicos como percursores

Em primeiro lugar investigou-se a reacção do macrociclo **162** (Capítulo 2), que possui quatro grupos ésteres metílicos nos átomos de azoto em ponte, com uma solução de metilamina (40% em água), em metanol, à t.a., sob uma atmosfera inerte de azoto (Esquema 3.7). Saliente-se que, não sendo este éster especialmente reactivo, existem exemplos em que esta substituição é efectuada com sucesso em condições suaves.[4,8] Infelizmente, o resultado obtido não foi o esperado, tendo ocorrido uma substituição nucleofílica dos átomos de cloro do anel de triazina, obtendo-se o macrociclo **183** com um rendimento de 33%. Este resultado foi inesperado, apesar de no Capitulo 2, ter-se reportado a substituição dos átomos de cloro das triazinas por nucleófilos, grupos hidroxilo ou aminas alifáticas em condições fortemente básicas ou a temperaturas elevadas. Por outro lado, é conhecido da literatura que a substituição do terceiro átomo de cloro da triazina não ocorre à t.a., mas apenas a temperaturas superiores a 70 ºC.[9]



Esquema 3.7

No espectro de RMN de ^{1}H de **183** (Figura 3.2, Tabela 3.1) observam-se os picos correspondentes aos grupos metileno (δ 4,54 – 4,35 ppm) e metóxilo (δ 3,69 ppm), confirmando-se a presença dos fragmentos -CH_2COOCH_3 nos átomos de azoto em ponte. Relativamente ao espectro do seu percursor **162**, surgem dois picos novos; um multipleto a δ 7,07 – 7,00 ppm e um dupleto a δ 2,77 ppm ($J_{H6,NH}$ = 4,6 Hz), correspondentes aos grupos N***H*** e metilo dos substituintes -NHC***H*****$_3$**, respectivamente. A correlação observada no espectro de COSY (em anexo), entre os protões -N***H***CH_3 e -NHC***H*****$_3$**, corrobora a presença do grupo metilamina, bem como o espectro de RMN de ^{13}C APT (em anexo) com um pico a δ 26,8 ppm. As restantes ressonâncias de protão e carbono são semelhantes às do produto de partida. Estes sinais foram atribuídos com a ajuda do espectro bidimensional HMQC (em anexo).

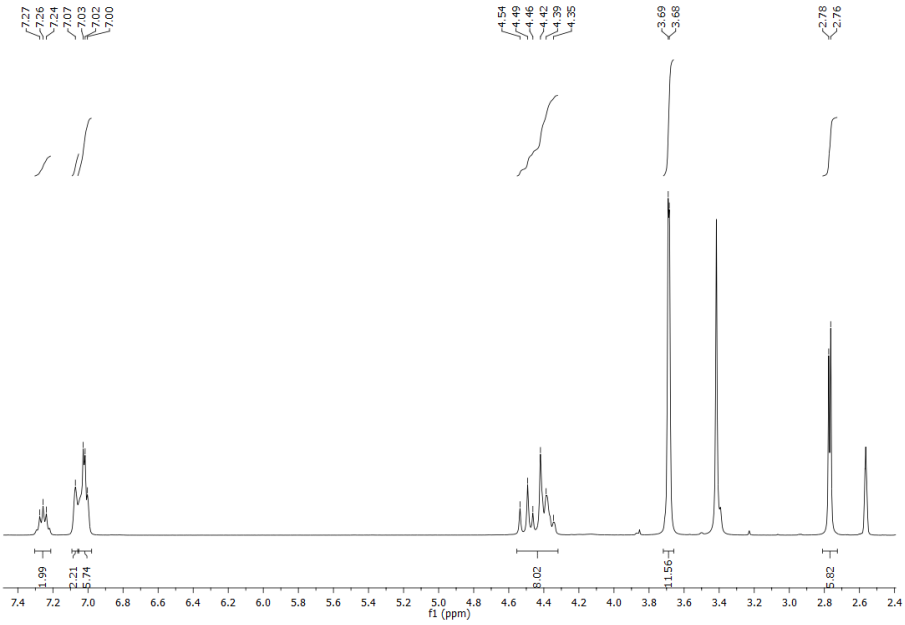


Figura 3.2- Espectro de RMN de ^{1}H do composto **183** (DMSO-d_6).

O espectro de HMBC (Figura 3.3) permitiu atribuir, inequivocamente, os sinais a δ 165,4 e 165,0 ppm, como correspondentes aos carbonos quaternários do anel da triazina, comprovado pela correlação com os grupos metilenos dos átomos de azoto em ponte (δ 4,4 ppm) e pelas correlações com o grupo -NHCH$_3$ (N***H*** a δ 7,0 ppm e C***H***$_3$ a δ 2,7 ppm). A atribuição dos grupos carbonilos também foi confirmada pela correlação entre este e os protões dos grupos -OC***H***$_3$ (δ 3,69 ppm), bem como com os protões do grupo metileno C***H***$_2$-4 (δ 4,4 ppm).

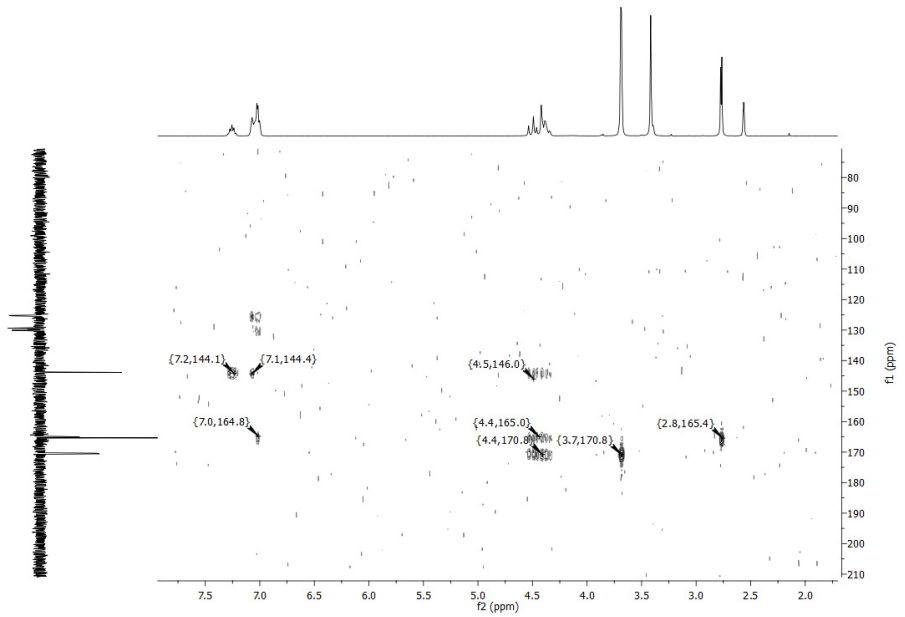
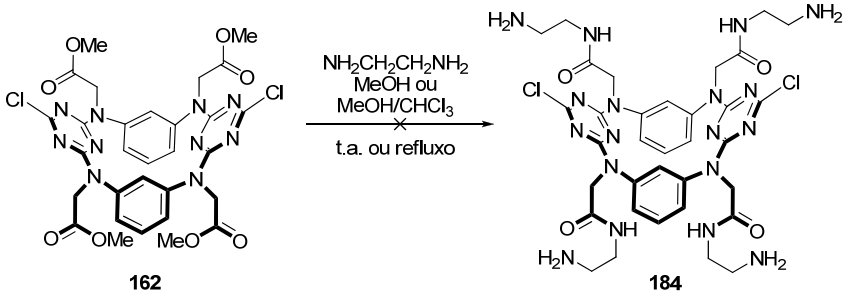


Figura 3.3 - Espectro de HMBC do composto **183** (DMSO-d_6).

Tabela 3.1 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **183**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
CH-3	7,26 (2H, t, $J_{3,2} = J_{3,2'} = 7,7$ Hz)	129,4
CH-2,2', CH-1 e NHMe	7,07-7,00 (8H, m)	130,1, 125,2
CH_2-4	4,54-4,35 (8H, m)	52,5
OCH_3-5	3,69 (12H, s)	51,7, 51,6
$NHCH_3$-6	2,77 (6H, d, $J_{H6,NH} = 4,6$ Hz)	26,8
C=O	-	170,6, 170,3
Cq Triazina	-	165,4, 165,0
Cq Ph	-	143,9, 143,8

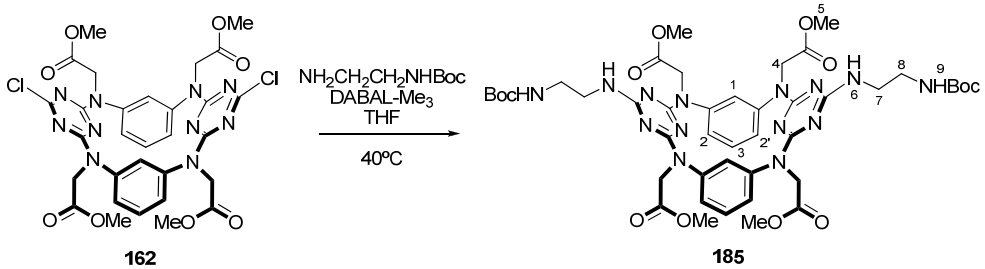
Apesar do insucesso da reacção anterior, testou-se ainda o acoplamento de etilenodiamina a **162**, para produzir o macrociclo **184** (Esquema 3.8). A reacção não ocorreu da forma desejada, em várias condições experimentais, designadamente em MeOH ou MeOH/$CHCl_3$ e à t.a. ou a refluxo. Em todas as condições reaccionais experimentadas formaram-se vários produtos, acompanhados por um escurecimento gradual da mistura reacção, sugerindo uma eventual degradação dos materiais de partida.



162 **184**

Esquema 3.8

Em face de mais este insucesso experimentou-se o reagente bis(trimetilalumínio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2.]octano (DABAL-Me_3), como agente mediador da conversão dos grupos éster a amida.[10,11] Este reagente mostrou ser tão eficaz como o $AlMe_3$ na transformação pretendida, com a vantagem de ser estável ao ar.[10,11] Efectuou-se a reacção de **162** com *N*-Boc-etilenodiamina (Esquema 3.9), na presença de DABAL-Me_3, seguindo o protocolo adaptado de Simon Woodward *et al*..[11] Mais uma vez observou-se a substituição dos dois átomos de cloro da triazina, obtendo-se o macrociclo **185** com um rendimento de 39%.



162 **185**

Esquema 3.9

A formação de **185** foi confirmada por espectroscopia de RMN (Tabela 3.2). No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 3.4) a presença dos quatro grupos ésteres é confirmada pelo singuleto a δ 3,74 ppm, correspondente ao grupo metóxilo, bem como pelo singuleto largo a δ 4,37 ppm, relativo ao grupo metileno C***H***$_2$-4 dos *braços* em ponte do macrociclo. No espectro aparece um singuleto largo a δ 5,15 ppm (4 protões, -N***H***), dois multipletos a δ 3,48 – 3,41 (4 protões, -C***H***$_2$-7,8) e 3,35 – 3,22 ppm (4 protões, -C***H***$_2$-7,8) e um singuleto a δ 1,48 ppm (18 protões, -C***H***$_3$ do Boc), correspondentes ao grupo -NHCH$_2$CH$_2$NHBoc. Adicionalmente, a integração destes sinais mostra a existência de duas unidades deste fragmento no macrociclo. Estas atribuições foram confirmadas pelo espectro bidimensional COSY (em anexo) com correlações entre os grupos N***H*** e os grupos metileno (CH$_2$-7 e 8), bem como uma interacção entre estes. Tendo em conta que todos os sinais restantes se mantiveram inalterados relativamente ao espectros de RMN de **162**, conclui-se que ocorreu a derivatização dos átomos de cloro dos anéis de triazina.

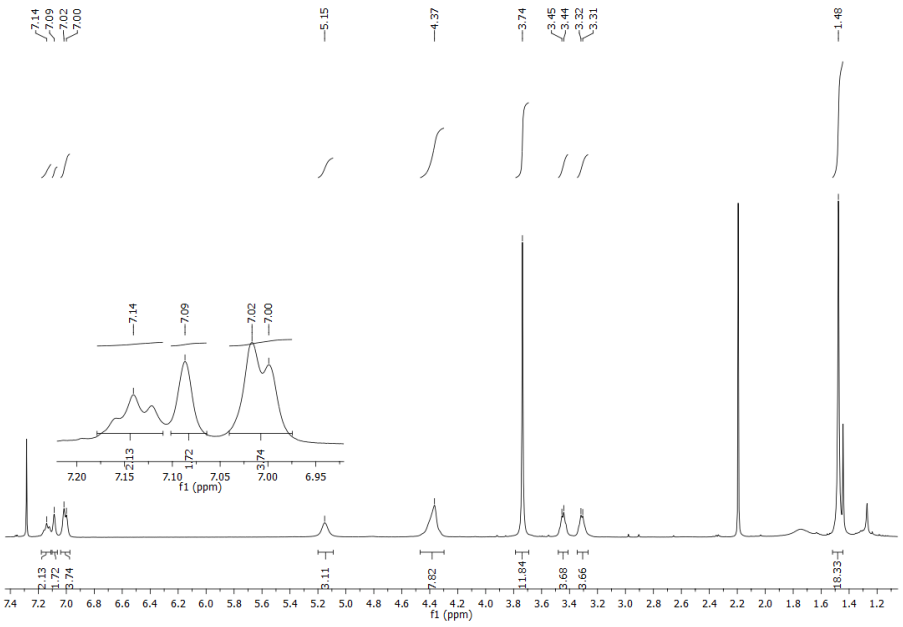


Figura 3.4 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto **185** ($CDCl_3$).

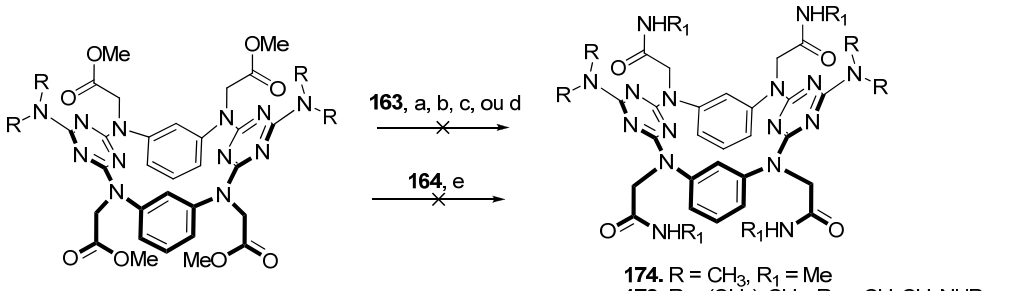
O espectro de RMN de ^{13}C APT (em anexo) é concordante com atribuição feita no RMN de ^{1}H, apresentando a δ 52,5 e 52,0 ppm, os picos correspondentes aos grupos metileno e metóxilo dos ésteres dos *braços* do macrociclo, respectivamente. A presença da *N*-Boc-etilenodiamina é confirmada pelos picos a δ 41,0 e 31,0 ppm relativos aos grupos CH$_2$-7 e 8 e os picos a δ 79,3 e 28,4 ppm pertencentes ao carbono quaternário e grupo metilo do Boc, respectivamente. Estes picos foram atribuídos com o auxílio do espectro de HMQC (em anexo).

Tabela 3.2 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **185**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
CH-3	7,25 (2H, t, $J_{3,2} = J_{3,2'} = 6,2$ Hz)	130,3
CH-1	7,09 (2H, s)	126,7
CH-2,2'	7,01 (4H, d)	129,4
NH	5,15 (4H, sl)	
CH_2-4	4,37 (8H, sl)	52,5
OCH_3-5	3,74 (12H, s)	52,0
CH_2-7,8	3,48 – 3,41 (4H, m), 3,35 – 3,22 (4H, m)	41,0, 31,0
CH_3 Boc	1,48 (18H, m)	28,4
C=O	-	171,1
Cq Triazina	-	165,7, 156,2
Cq Ph	-	144,3
Cq Boc	-	79,3

Os estudos reaccionais descritos ao longo dos parágrafos anteriores mostraram que as posições dos átomos de cloro nas unidades de triazina são reactivas relativamente à substituição nucleofílica, inviabilizando a conversão dos grupos ésteres de **162** em grupos amida. Deste modo, optou-se por derivatizar os grupos éster dos macrociclos **163** e **164,** substituindo previamente os cloros das triazinas por dialquilaminas (Capítulo 2).

A reactividade do éster **163** relativamente à metilamina, etilenodiamina e *N*-Boc-etilenodiamina foi investigada em várias condições experimentais como indicado no Esquema 3.10, sem nunca se obter o produto esperado. Foi também experimentada a utilização do catalisador DABAL-Me_3 nas condições descritas anteriormente, mas sem sucesso. Também se testou a reacção de **164** com a *N*-Boc-etilenodiamina na presença de DABAL-Me_3, mas mais uma vez mostrou ser infrutífera (Esquema 3.10).



a - NH_2CH_3, MeOH, t.a. ou refluxo; b - NH_2CH_3, DABAL-Me_3, THF, 40ºC; c - $NH_2CH_2CH_2NH_2$,MeOH,t.a. ou refluxo
d - $NH_2CH_2CH_2NHBoc$, MeOH, t.a. ou refluxo; e - $NH_2CH_2CH_2NHBoc$, DABAL-Me_3, THF, 40ºC

Esquema 3.10

Não tendo sido possível preparar receptores com grupos amida por conversão dos braços carboxílicos ou éster, suspensos nos átomos de azoto em ponte da plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina, alterou-se a estratégia de síntese, acoplando-se directamente as unidades de reconhecimento ao macrociclo não derivatizado **51**. Esta estratégia será discutida na secção seguinte.

3.1.3. Síntese da zona de interacção prévia ao acoplamento ao macrociclo

No Capitulo 2 descreveu-se a inserção dos braços pendentes com carboximetilo na plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina (macrociclo **51)** através de um ataque nucleófilo dos átomos de azoto em ponte deste macrociclo ao bromoacetato de metilo. Neste capítulo foi também demostrado que os átomos de azoto em ponte deste macrociclo estão activadas para substituições nucleofílicas, catalisada por base, pelos átomos dos anéis da triazina (comparar valores $V_{s,max}$ na Tabela 2.6 para **51**, **171** e **172**). Este facto foi utilizado nas tentativas de síntese dos macrociclos representados na Figura 3.5. Estes macrociclos foram idealizados de forma a existirem, nos *braços*, vários locais de reconhecimento com uma orientação espacial adequada ao reconhecimento dos aniões por múltiplas ligações de hidrogénio. Adicionalmente, os macrociclos **190 - 193** contêm anéis aromáticos capazes de complementarem o reconhecimento de aniões aromáticos por interacções π-anião. Os braços de **190** e **191** são potencialmente fluorescente podendo estes macrociclos, eventualmente, serem utilizados como sensores. O macrociclo **193**, com quatro centros de quiralidade, foi idealizado de forma a proceder ao reconhecimento quiral de aniões. O macrociclo **194**, com braços derivados do uracilo, foi pensado para o reconhecimento de substratos biológicos por complementaridade por ligações de hidrogénio.

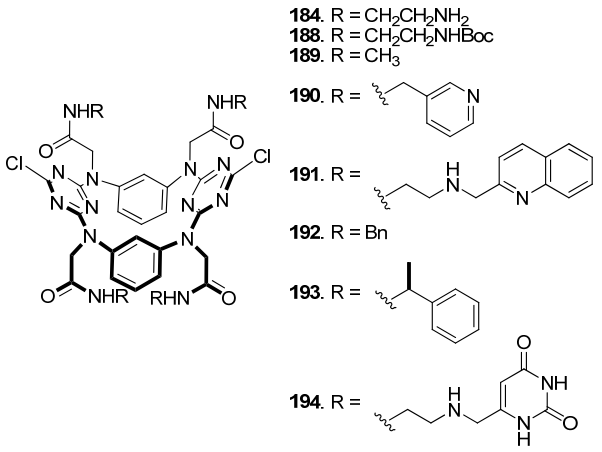
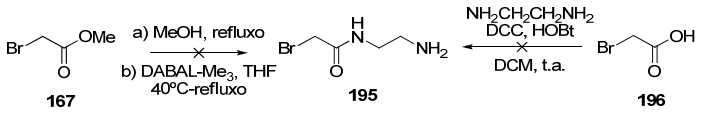


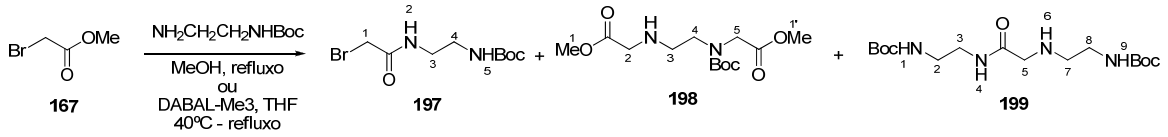
Figura 3.5 – Receptores idealizados, baseados em plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina.

Tendo como objectivo a preparação do macrociclo **184**, a reacção de acoplamento entre o bromoacetato de metilo e a etilenodiamina foi testada em duas condições reaccionais distintas (Esquema 3.11). Em primeiro lugar esta reacção foi efectuada em metanol, a refluxo, sob atmosfera inerte; em segundo, a reacção foi realizada na presença de DABAL-Me_3, em THF, sob atmosfera inerte, com a temperatura da reacção variando de 40ºC até à temperatura de refluxo. Em ambas as reacções obteve-se uma mistura complexa de produtos derivados provavelmente da degradação da etilenodiamina. Seguidamente experimentou-se a reacção do ácido bromoacético (**196**) com etilenodiamina em DCM na presença de DCC, HOBt em DCM (Esquema 3.11) à t.a. tendo-se obtido também uma mistura complexa de produtos. Deste modo teve de se abandonar definitivamente a utilização da etilenodiamina como gerador de grupos de reconhecimento molecular.



Esquema 3.11

Na tentativa de síntese do macrociclo **188**, começou-se por estudar o acoplamento entre bromoacetato de metilo (**167**) e *N*-Boc-etilenodiamina em MeOH, a refluxo, não tendo sido possível obter **197** (Esquema 3.12), enquanto na presença de DABAL-Me_3 obteve-se uma mistura de três produtos, **197**, **198** e **199** com rendimentos de 24%, 63% e 13%, respectivamente.



Esquema 3.12

O espectro de protão de **198** (em anexo, Tabela 3.3) revela um singuleto a δ 5,55 ppm que, por HMQC (em anexo), não apresenta qualquer interacção com os átomos de carbono da molécula, mostrando-se que este singuleto corresponde inequivocamente ao N***H***. O singuleto a δ 3,72 ppm, com uma integração de seis protões, interactua com um átomo de carbono a δ 51,7 ppm, por HMQC. Por outro lado, a partir do espectro de RMN de ^{13}C-APT (em anexo) conclui-se que esta ressonância corresponde a um grupo CH ou CH_3. A conjugação destes dados espectroscópicos permite concluir que as ressonâncias observadas pertencem aos dois grupos OCH_3 de **198**. A δ 3,56 ppm aparece um singuleto com uma integração de quatro protões, que se correlaciona por HMQC com a ressonância a δ 54,9 ppm, correspondendo a um grupo CH_2, concluindo-se tratar dos dois grupos CH_2-2 e 5. O multipleto a δ 3,17 ppm surge como um duplo dupleto ($J_{3,NH}$ = 10,6 Hz, $J_{3,4}$ = 5,9 Hz), o qual foi atribuído ao grupo CH_2-3, através correlação com o NH por COSY (em anexo). O segundo grupo CH_2 da *N*-Boc-etilenodiamina apresenta-se a δ 2,85 ppm como um tripleto, resultante do acoplamento com o grupo metileno vizinho. Por fim tem-se os grupos CH_3 do grupo Boc a δ 1,45 ppm com uma integração de nove protões, consistente com a existência de apenas um grupo Boc em **198**.

O espectro de protão de **199** (em anexo, Tabela 3.3) mostra quatro singuletos a δ 7,91, 5,67, 5,17 e 3,79 ppm com uma integração individual de um protão. Estas ressonâncias não apresentam qualquer correlação com as ressonâncias dos carbonos (HMQC, em anexo), o que permite concluir que estes sinais são devidos a quatro grupos N***H***. O singuleto a δ 3,73 ppm integra para dois protões que se correlaciona com a ressonância de carbono a δ 55,2 ppm correspondente a um grupo CH_2, como evidenciado por RMN de ^{13}C APT (em anexo). Estes dados permitem concluir que se trata do grupo metileno CH_2-5. A δ 3,48 - 3,21 ppm ocorre um multipleto correspondente aos quatro grupos metileno das duas unidades de *N*-Boc-etilenodiamina. Os dois singuletos a δ 1,46 e 1,43 ppm correspondem aos grupos metilos de dois grupos Boc.

O espectro de protão de **197** (em anexo, Tabela 3.3) revela dois singuletos a δ 7,15 e 4,91 ppm que, por HMQC (em anexo), não tem correlação com ressonâncias de carbonos, tratando-se assim dos dois grupos N***H***. Estas ressonâncias de protão correlacionam-se, por COSY (em anexo),

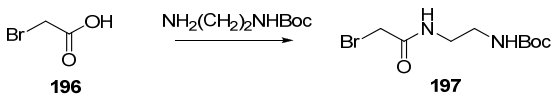
com os dois quartetos a δ 3,42 ($J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 4,9 Hz) e 3,34 ($J_{3,2}$ = $J_{3,4}$ = 4,9 Hz) ppm, correspondendo estes aos dois grupos metileno da *N*-Boc-etilenodiamina (CH_2-3 e 4). O singuleto a δ 3,89 ppm foi atribuído ao grupo C***H*****$_2$**-1. Estas atribuições foram corroboradas pelo espectro de RMN de ^{13}C APT (em anexo). O singuleto a δ 1,47 ppm com uma integração de nove protões, correlacionando-se com a ressonância de carbono a δ 28,4 ppm, pertencem ambas aos grupos metilo do grupo Boc.

Tabela 3.3 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **197** - **199**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)			^{13}C RMN δ (ppm)		
	197	**198**	**199**	**197**	**198**	**199**
NH-5	7,15 (1H, s)	-	-	-	-	-
NH-2	4,91 (1H, s)	-	-	-	-	-
NH	-	5,55 (1H, s)	7,91 (1H, s), 5,67 (1H, s), 5,17 (1H, s), 3,79 (1H, s)	-	-	-
OCH_3-1,1'	-	3,72 (6H, s)	-	-	51,7	-
CH_2-1	3,89 (2H, s)	-	-	28,9	-	-
CH_2-5	-	3,56 (4H, s)	3,73 (2H, s)	-	54,9	55,2
CH_2-2	-		3,48 – 3,21 (8H, m)	-		59,6, 55,4, 40,5
CH_2-3	3,34 (2H,q, $J_{3,2}$ = $J_{3,4}$ = 4,9 Hz)	3,17 (2H, dd, $J_{3,NH}$ = 10,6 Hz, $J_{3,4}$ = 5,9 Hz)		39,7	38,3	
CH_2-7	-	-		-	-	
CH_2-8	-	-		-	-	
CH_2-4	3,42 (2H, q, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 4,9 Hz)	2,85 (2H, t)	-	41,6	53,6	-
CH_3 Boc	1,47 (9H, s)	1,45 (9H, s)	1,46 (9H, s), 1,43 (9H, s)	28,4	28,4	28,4, 28,4
C=O	-	-	-	166,3	171,9, 156,2	156,5
Cq Boc	-	-	-	80,0	79,0	79,5

Em face do rendimento baixo de **197** e dos produtos secundários obtidos na reacção descrita no Esquema 3.12, foram investigadas outras metodologias de síntese partindo do ácido bromoacético (**196**), em vez do éster metílico correspondente (**167**).

A reacção do ácido **196** com a *N*-Boc-etilenodiamina (Esquema 3.13) foi investigada em diversas condições reaccionais, sumarizadas na Tabela 3.4.



196 **197**

Esquema 3.13

A amida **197** foi obtida com um rendimento de 90%, quando se fez reagir à t.a. o ácido bromoacético e *N*-Boc-etilenodiamina com DCC/*N*-hidroxisuccinimida (NHS),[12] em dioxano, sob condições fortemente anidras. Quando a reacção é realizada na ausência de uma atmosfera

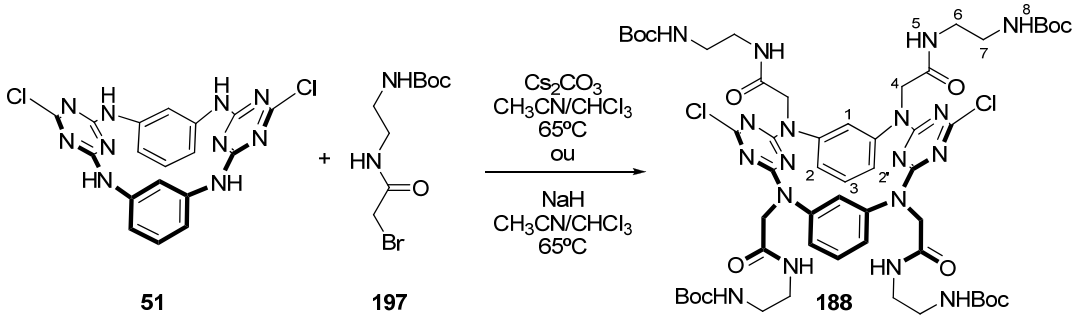
completamente inerte, **197** foi sintetizado com um rendimento de apenas 33%. Nas restantes condições reaccionais experimentais testadas, o composto **197** não foi obtido.

Tabela 3.4 – Condições reaccionais utilizadas para a síntese de **197**.

	Condições	Resultado
I	DIC, DMF, t.a.	v.p.[a]
II	DIC, DCM, t.a.	v.p.[a]
III	DIC/DMAP, DCM, t.a.	v.p.[a]
IV	DIC/HOBt, DCM, t.a.	n.o.[b]
V	DCC/NHS[12], dioxano, t.a.	33%, 90%[c]

v.p. – vários produtos obtidos; n.o. – produto não obtido; [a] Produto obtido, mas com formação de produtos secundários; [b] Reacção não avançou; [c] Atmosfera inerte e passou-se um maçarico por todo o material de vidro ao mesmo tempo que se fazia vácuo.

Optimizada a reacção de formação da amida **197** estudou-se o seu acoplamento com os azotos em ponte do macrociclo **51**, nas condições reaccionais alternativas descritas no Esquema 3.14.



Esquema 3.14

Primeiramente, o macrociclo **188** foi obtido com um rendimento de 14%, a partir da reacção de **51** com **197**, utilizando as mesmas condições reaccionais utilizadas na preparação de **166**, *i.e.*, na presença de carbonato de césio em acetonitrilo/clorofórmio, usando quatro equivalentes de amida por cada NH do macrociclo de partida. A substituição de carbonato de césio por uma base mais forte, como hidreto de sódio e uma diminuição para 1,25 equivalentes de **197** por grupo NH de **51** levou a um incremento do rendimento de **188** para 31%.

A estrutura de **188** foi comprovada por RMN (Tabela 3.5) e ESI-MS. A introdução dos braços derivados de *N*-Boc-etilenodiamina nos quatro átomos de azoto em ponte foi confirmada pelo espectro de protão (Figura 3.6). No espectro, surgem dois tripletos a δ 7,98 ($J_{5,6}$ = 4,8 Hz) e 7,20 ($J_{3,2}$ = $J_{3,2'}$ = 7,9 Hz) ppm, mas apenas o segundo tripleto interactua com as ressonâncias de átomos de carbono, como mostrado por HMQC (Figura 3.7), concluindo-se deste modo que o primeiro tripleto corresponde a quatro grupos N***H***, enquanto o segundo sinal de protão, com uma integração de dois protões, pertence ao C***H-3***. Por COSY (Figura 3.8) existe uma correlação entre C***H-3*** e o duplo dupleto a δ 7,08 ppm ($J_{2,1}$ = $J_{2',1}$ = 1,2 Hz), com uma integração de quatro protões, atribuído a C***H-2,2'***. Adicionalmente, estes protões acoplam com o singuleto largo a δ 7,03 ppm, com uma integração de dois protões, correspondente ao protão aromático C***H-1***. Após a zona aromática do espectro de protão tem-se um tripleto a δ 6,74 ppm ($J_{8,7}$ = 5,1 Hz), com uma integração de quatro protões, que não apresenta nenhum acoplamento com sinais de carbono.

Portanto, este sinal é devido a um segundo conjunto de grupos N***H***. Os dois desvios químicos relativos aos grupos NH descritos, δ 7,98 e 6,74 ppm, acoplam com o quinteto a δ 3,10 ppm e com o multipleto entre δ 3,00 – 2,93 ppm, respectivamente, concluindo-se assim que a estes dois multipletos correspondem os dois grupos C$\boldsymbol{H_2}$-6 e 7, respectivamente. Os grupos C$\boldsymbol{H_2}$-4 formam um sistema ABq a δ 4,25 ppm (J_{AB} = 16,5 Hz). O singuleto a δ 1,35 ppm integrando para 36 protões confirma a existência de quatro grupos Boc. A atribuição total dos grupos NH só foi possível através do espectro de HMBC (Figura 3.9). Através deste espectro revela-se a interacção entre os CH_2-4 e o pico a δ 168,1 ppm, atribuindo-se assim este sinal ao grupo carbonilo da amida. Estando este pico atribuído, a interacção do primeiro tripleto a δ 7,98 ppm, com esta ressonância de carbono, permite concluir que este sinal corresponde ao grupo N***H***-5. O segundo tripleto, a δ 6,74 ppm, foi atribuído aos grupos N***H***-*8* por exclusão de partes.

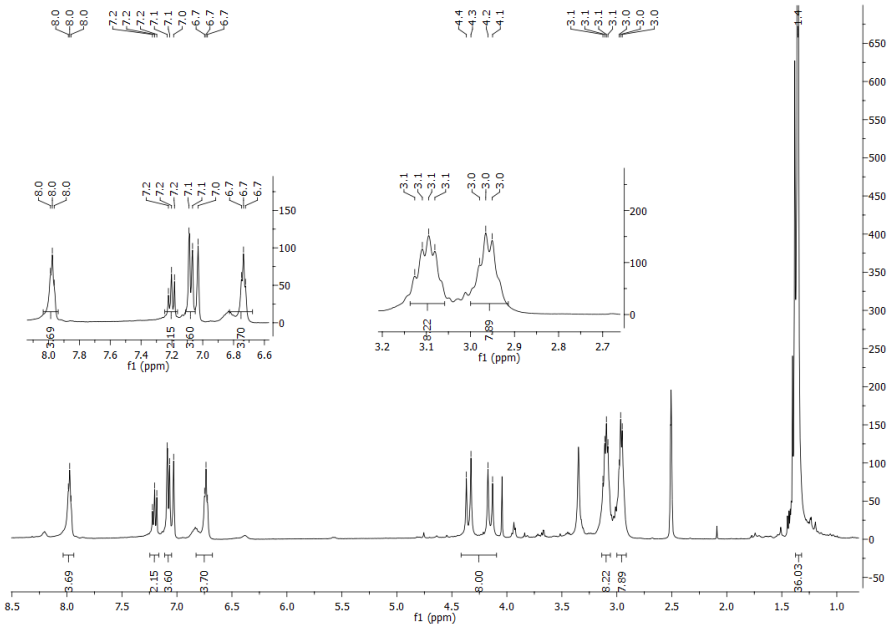


Figura 3.6 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **188** (DMSO-d$_6$).

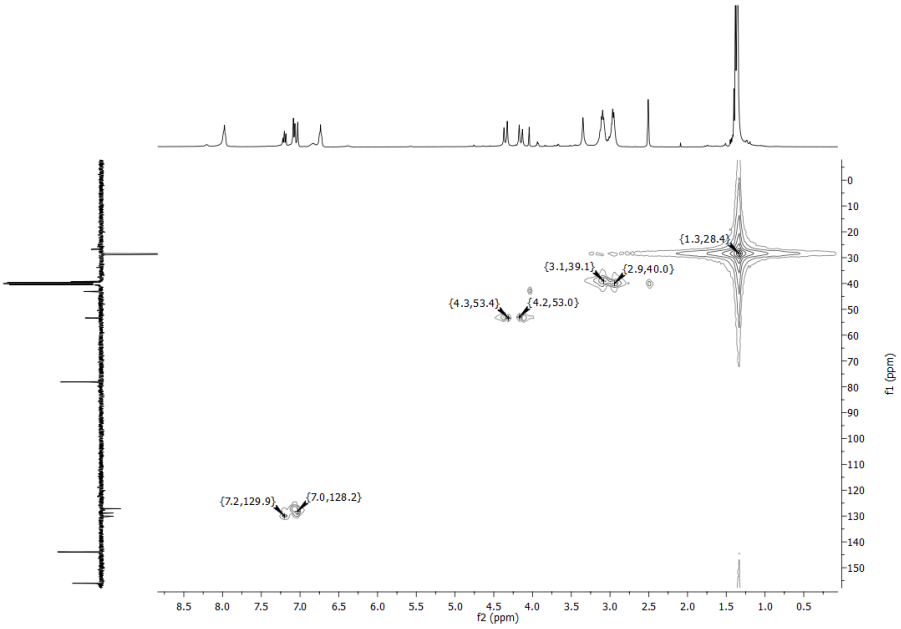


Figura 3.7 - Espectro de HMQC do composto **188** (DMSO-d_6).

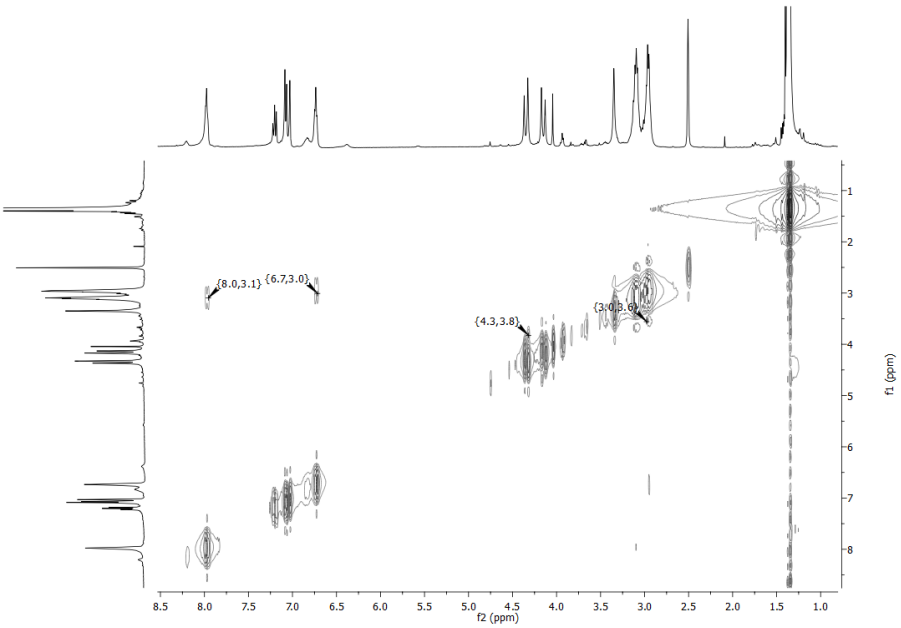


Figura 3.8 - Espectro de COSY do composto **188** (DMSO-d_6).

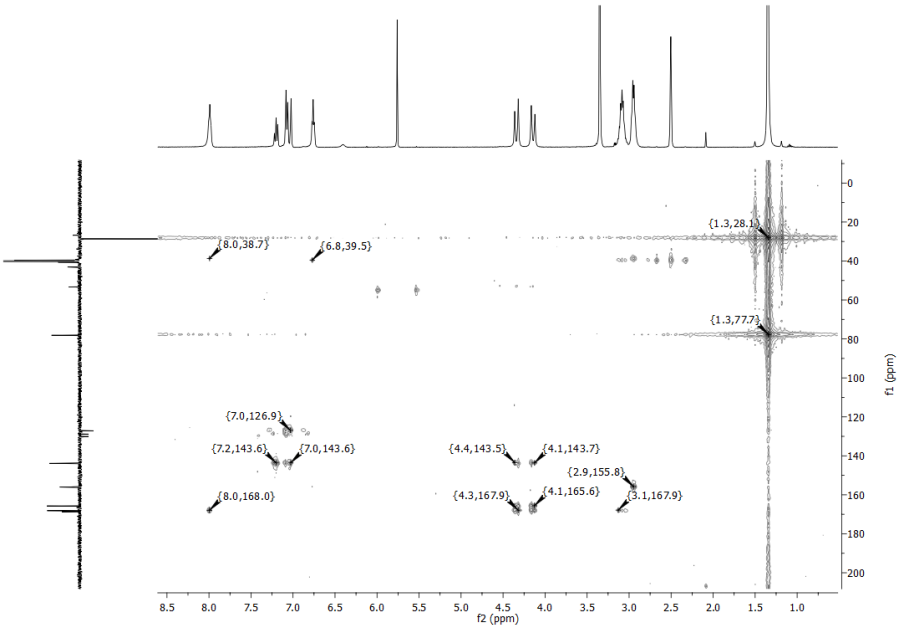


Figura 3.9 - Espectro de HMBC do composto **188** (DMSO-d_6).

Tabela 3.5 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **188**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
N*H*-5	7,98 (4H, t, $J_{5,6}$ = 4,8 Hz)	-
CH-3	7,20 (2H, t, $J_{3,2}$ = $J_{3,2'}$ = 7,9 Hz)	130,1
CH-2,2'	7,08 (4H, dd, $J_{2,1}$ = $J_{2',1}$ = 1,2 Hz)	127,1
CH-1	7,03 (2H, sl)	128,8
N*H*-8	6,74 (4H, t, $J_{8,7}$ = 5,1 Hz)	-
CH_2-4	4,44, 4,06 (8H, ABq, J_{AB} = 16,5 Hz)	53,3
CH_2-6	3,10 (8H, quinteto)	39,3
CH_2-7	3,00 – 2,93 (8H, m)	
CH_3 Boc	1,35 (36H, s)	28,7
C=O	-	168,7, 168,1, 165,7, 156,0
Cq Ph	-	143,9
Cq Boc	-	78,5

O espectro de massa (em anexo) revelou o pico do ião molecular a $[M+H]^+$ a m/z 1239 e um pico do ião aducto $[M+Na]^+$ a m/z 1261, ambos consistentes com a formação do macrociclo **188**. A presença dos dois átomos de cloro nos anéis de triazina é confirmada pelos picos de ião $[M+2]^+$ e $[M+4]^+$ com intensidades relativas de 64/10, de acordo com o padrão de distribuição do isótopo de cloreto ^{35}Cl/^{37}Cl.

Na preparação dos macrociclos **189** a **194**, começou-se por tentar sintetizar as unidades de reconhecimento correspondentes (Figura 3.10).

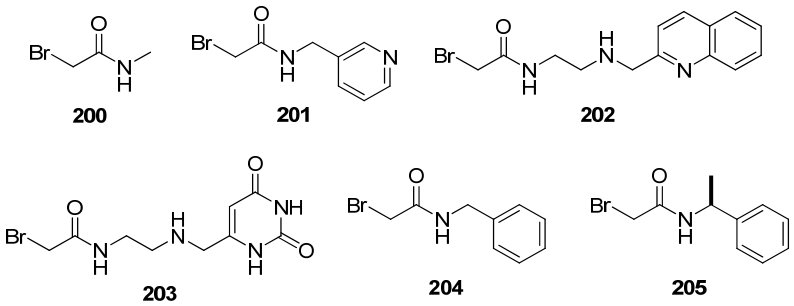


Figura 3.10 – Fragmentos de reconhecimento idealizados.

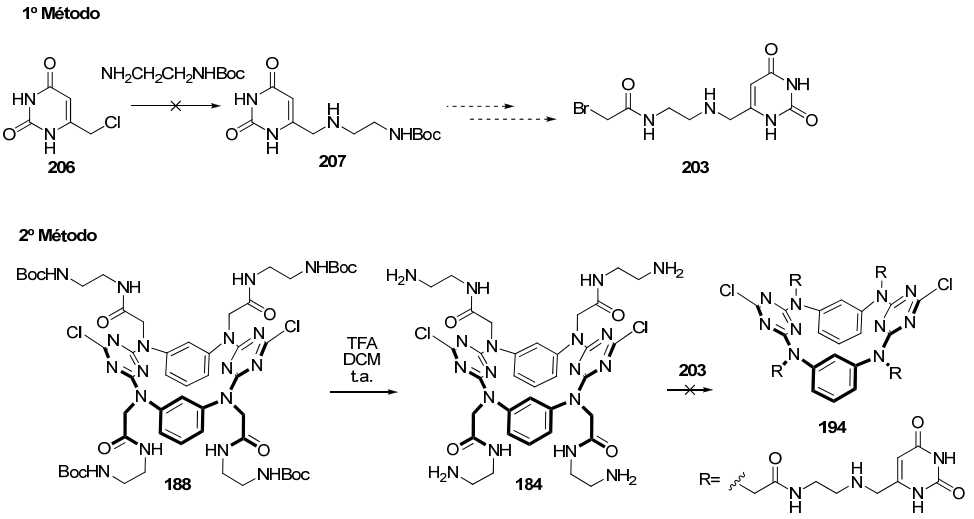
A preparação de **200** foi tentada utilizando as condições sumarizadas na Tabela 3.6 (entradas **I** – **IV**). Infelizmente em todas as tentativas de síntese efectuadas, o único composto recuperado foi o DCC. A síntese das unidades de reconhecimento **201** e **202**, também se mostrou infrutífera (Tabela 3.6).

Tabela 3.6 – Condições reaccionais utilizadas na tentativa de síntese de **201** - **203**.

Alvo		Amina	Condições
200	**I**	Metilamina	DCC/NHS
	II		DCC/HOBt
	III		DCC/ 4-metilmorfolina (NMM)
	IV		DIC/HOBt[a]
201	**V**	2-Picolilamina	DCC/NHS em dioxano[a]
	VI		DCC/HOBt em DCM[a]
202	**VII**	Hidrocloreto de 2-(clorometil)quinolina	DIPEA em DMF (t.a. até 50 ºC)[a]
	VIII		$KHCO_3$ em CH_3CN (t.a. até 50 ºC)[a]

[a] Reacção não avançou

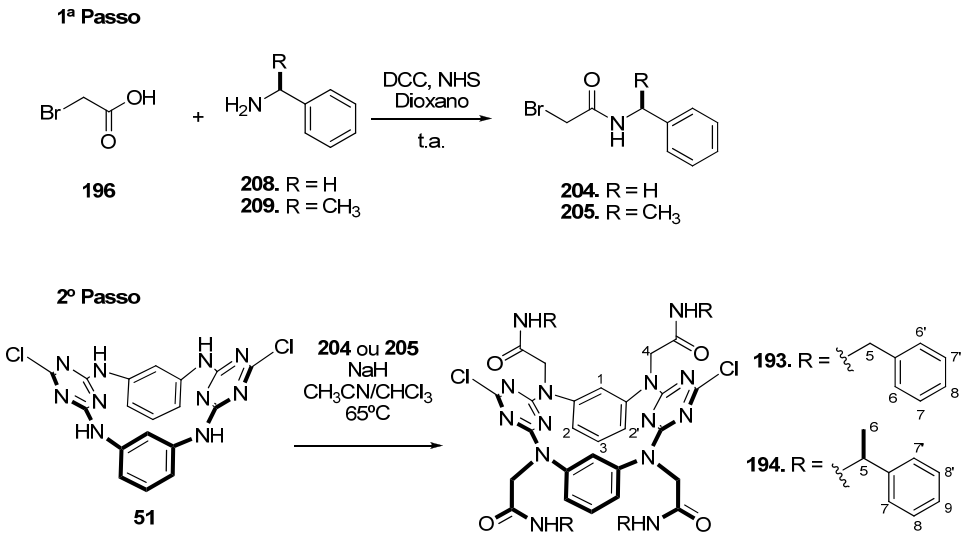
Na síntese do macrociclo **194** foram experimentados dois métodos diferentes (Esquema 3.15). No primeiro, tentou-se sintetizar o braço **203** por acoplamento de 6-clorometiluracilo (**206**) à *N*-Boc-etilenodiamina na presença de DIPEA ou di-isopropilamina em DMF, ou acetonitrilo, respectivamente (t.a. até 50 ºC). O insucesso desta metodologia levou à investigação de uma segunda via de síntese, em que o macrociclo **188**, preparado anteriormente, foi previamente desprotegido por remoção dos grupos BOC com TFA. Posteriormente *in situ*, procedeu-se ao acoplamento do macrociclo desprotegido com a unidade de uracilo. Infelizmente, não se obteve o produto esperado.



Esquema 3.15

Por constrangimentos temporais não foi possível continuar com os estudos de síntese dos braços **200** – **203**.

Aplicando as condições utilizadas na síntese do composto **197**, os braços **204** e **205** foram preparados com rendimentos de 77% e 92%, através do acoplamento de **196** à benzilamina (**208**) ou (*S*)-(-)-α-metilbenzilamina (**209**), respectivamente (Esquema 3.16). A formação de ambos os compostos foi comprovada por espectroscopia de RMN (em anexo). Subsequentemente, seguindo as condições optimizadas na síntese de **188**, foi efectuada a reacção de acoplamento de **204** e **205** ao macrociclo **51**, resultando na obtenção dos compostos **193** e **194** com rendimento de 38% e 49%, respectivamente (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

Os espectros de RMN de **193** permitiram a atribuição total da estrutura (Tabela 3.7). No espectro de protão (em anexo) observa-se um tripleto a δ 8,62 ppm ($J_{NH,5}$ = 5,9 Hz), com uma integração de 4 protões, não apresentando qualquer correlação por HMQC (em anexo), concluindo-se que este sinal corresponde aos grupos N***H***. Este tripleto acopla com o multipleto a δ 4,53 – 4,21 ppm (COSY, em anexo), correspondente aos quatro grupos C$\boldsymbol{H_2}$-5. Este sinal integra para 16 protões indicando que este multipleto engloba também os restantes grupos C$\boldsymbol{H_2}$-4. Os protões dos anéis aromáticos estão todos inseridos no multipleto a δ 7,42 – 7,27 ppm, com uma integração de vinte e oito protões. O espectro de carbono (em anexo) corrobora a atribuição feita pelo espectro de protão.

O espectro de protão de **194** (em anexo, Tabela 3.7) apresenta, como principal diferença relativamente ao espectro de **193**, a existência de um quinteto a δ 4,92 ppm ($J_{5,6}$ = 8,8 Hz) (COSY em anexo) pertencente ao grupo C***H***-5, o qual é o resultado da vizinhança dos grupos NH e CH_3-6. Este grupo metilo aparece como um multipleto situado a δ 1,42 – 1,27 ppm. Os protões aromáticos encontram-se distribuídos por dois multipletos a δ 7,37 – 7,27 e 7,26 – 6,99 ppm com uma integração de dezasseis e doze protões, respectivamente. Por fim os grupos C$\boldsymbol{H_2}$-4 surgem como um multipleto δ 4,54 – 4,03 ppm.

Tabela 3.7 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **193** e **194**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**		**^{13}C RMN δ (ppm)**	
	193	**194**	**193**	**194**
NH	8,62 (4H, t, $J_{NH,5}$ = 5,9 Hz)	8,46 (4H, t, $J_{NH,5}$ = 8,8 Hz)	-	-
CH- Ph	7,42 – 7,17 (28H, m)	7,37 – 7,27 (16H, m), 7,26 – 6,99 (12H, m)	128,2, 126,9, 126,6	128,6, 127,0, 126,7, 126,4, 126,3
CH_2-4	4,53 – 4,21 (16H, m)	4,54 – 4,03 (8H, m)	53,3, 42,0	53,7
CH-5		4,92 (4H, quinteto, $J_{5,6}$ = 8,8 Hz)		48,4
CH_3-6	-	1,42 – 1,27 (12H, m)	-	22,8
C=O	-	-	167,8	168,7, 167,5, 167,4, 165,6
Cq Triazina	-	-	165,2	165,6
Cq Ph	-	-	143,5, 139,2	144,8, 144,7, 144,0, 143,9

A formação de ambos os macrociclos foi comprovada por MS-ESI (em anexo) com os picos do iões moleculares a m/z 1027 e 1083 $[M+H]^+$ e pelos picos dos iões aductos $[M+Na]^+$ a m/z 1049 e 1105, para **193** e **194**, respectivamente. A presença dos dois átomos de cloro nos anéis de triazina de ambos os macrociclos foi confirmada pelos picos de ião $[M+2]^+$ e $[M+4]^+$ com intensidades relativas de 64/10, de acordo com o padrão de distribuição do isótopo de cloro ^{35}Cl/^{37}Cl, em ambos os espectros.

Seguidamente serão discutidos os estudos de associação dos receptores **188**, **193** e **194** realizados por espectroscopia de protão de RMN com um conjunto de aniões de interesse biológico.

3.2. Estudos de associação dos receptores 188, 193 e 194

Como foi referido no Capítulo 1, a utilização de receptores construídos a partir de azacalix[2]areno[2]triazina para o reconhecimento de aniões encontra-se ainda num estado bastante embrionário.[13] Aqui, serão discutidos os estudos de associação entre os macrociclos **188**, **193**, **194** e diversos aniões de interesse biológico[14] e/ou ambiental[15,16] representados na Figura 3.11.

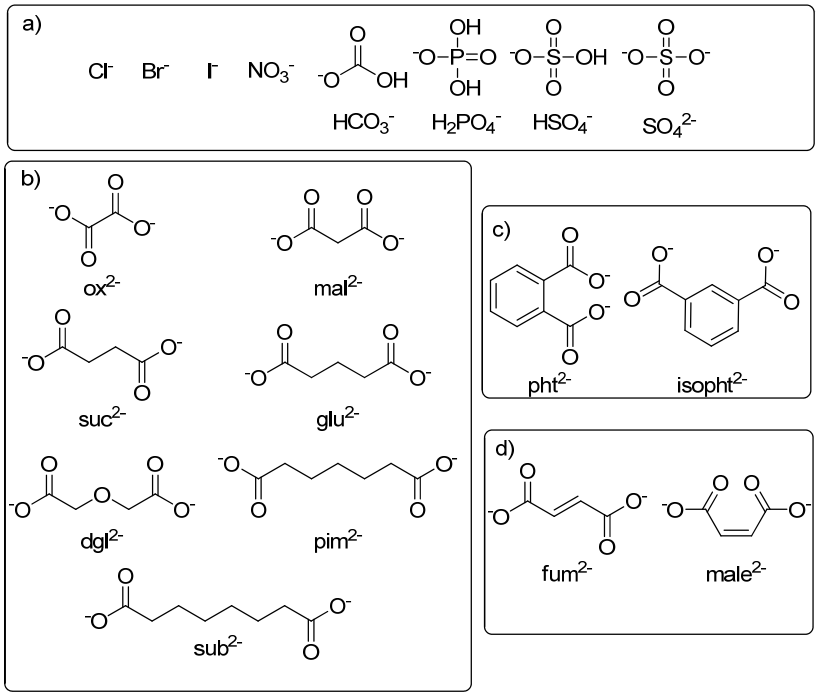


Figura 3.11 – Séries de aniões utilizados nos estudos de reconhecimento: a) inorgânicos; b) carboxilatos lineares; c) carboxilatos aromáticos; d) carboxilatos geométricos.

O macrociclo **188** apresenta no total oito grupos amida como locais potenciais para o reconhecimento de aniões através de ligações por pontes de hidrogénio. Os azacalixarenos **193** e **194** apresentam somente quatro grupos amidas nos braços com substituintes fenilo, os quais podem auxiliar o reconhecimento dos aniões por interacções π-anião. Adicionalmente, a cavidade azacalix[2]areno[2]triazina tem inerentemente um carácter π ácido, devido ao carácter electroactor dos dois átomos de cloro ligados aos anéis de triazina. Por outras palavras, estas cavidades, deficientes em electrões, podem elas próprias proceder ao reconhecimento de aniões, como reportado por Wang *et al.* para receptores análogos derivados de oxacalix[2]areno[2]triazina.[17,18]

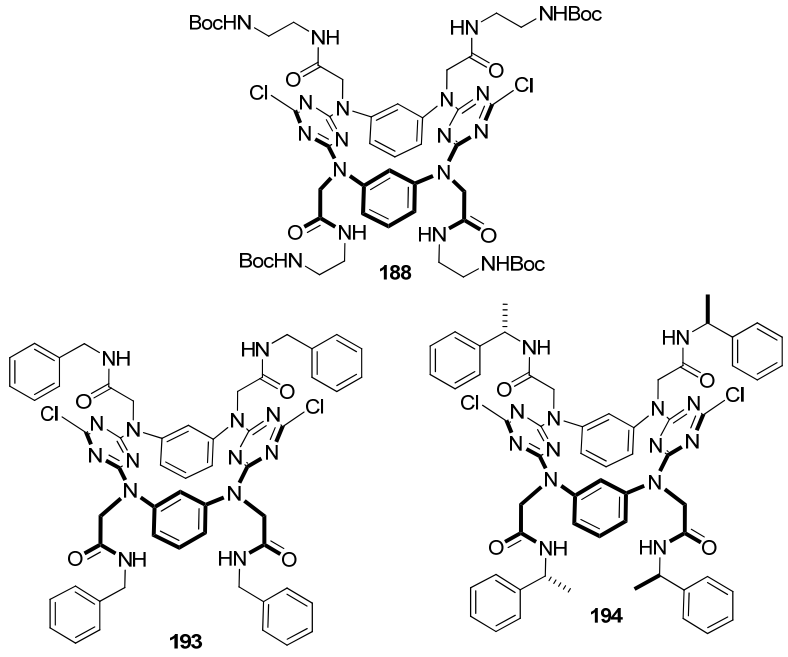


Figura 3.12 – Macrociclos utilizados nos estudos de associação com aniões.

Como aniões inorgânicos foram estudados os halogenetos cloreto, brometo e iodeto, os aniões bicarbonato (HCO_3^-), di-hidrogenofosfato ($H_2PO_4^-$), hidrogenossulfato (HSO_4^-) e sulfato (SO_4^{2-}). Estes aniões inorgânicos estão presentes na regulação de vários processos metabólicos,[14] levando a sua ausência, ou excesso ao aparecimento de várias doenças como hiperparatiroidismo e hipoparatireodismo, fibrose quística, entre outras.[19,20] Estes aniões podem causar problemas de poluição ambiental, como por exemplo a degradação de lençóis de água, especialmente no processo de eutrofização de massas de água.[21]

Entre os aniões orgânicos, estudou-se uma série de aniões dicarboxilato simétricos com cadeias alquilicas de tamanho variável ($0 \leq n \leq 6$), nomeadamente oxalato ($n = 0$, ox^{2-}), malonato ($n = 1$, mal^{2-}), succinato ($n = 2$, suc^{2-}), glutarato ($n = 3$, glu^{2-}), pimelato ($n = 5$, pim^{2-}) e suberato ($n = 6$, sub^{2-}). O anião de ácido diglicólico (diglicolato, dgl^{2-}) foi também estudado, uma vez que como foi reportado no Capítulo 2, este ácido é reconhecido no estado sólido pelo bordo superior da cavidade de azacalix[2]areno[2]triazina do macrociclo **162**.

A afinidade de **188**, **193** e **194** para aniões carboxílicos aromáticos, foi avaliada com os aniões ftalato (pht^{2-}) e isoftalato ($isopht^{2-}$).

O interesse nos estudos de reconhecimento de aniões carboxilato advém do facto destes serem reconhecidos como poluentes de ciclos de vida aquática, dada a sua excessiva utilização na composição de uma grande variedade de pesticidas, herbicidas e na indústria alimentar.[15,16] Por outro lado, os aniões succinato (suc^{2-}) e fumarato (fum^{2-}) são intermediários do ciclo de Krebs[14] e o anião oxalato é um importante factor de formação de cálculos renais, visto que forma sais com o cálcio.[22]

A capacidade dos receptores **188**, **193** e **194** resolverem isómeros geométricos foi avaliada com os aniões fumarato (fum^{2-}) e maleato ($male^{2-}$).

À excepção do anião de bicarbonato que foi utilizado como sal de tetraetilamónio, todos os aniões foram utilizados como sais de tetrabutilamónio.

Os estudos de associação entre os receptores **188**, **193**, **194** e os aniões citados podiam, em princípio, ser realizados recorrendo às técnicas de espectrofotometria de UV-Vis e/ou de espectroscopia de RMN. A técnica de UV-Vis tem como vantagem uma maior sensibilidade, necessitando de concentrações baixas de receptor e substracto.[23] Estes receptores só são solúveis em DMSO e THF, no espectro de UV-Vis as bandas de absorção dos três receptores aparecem em comprimentos de onda inferiores ao *cutoff* do DMSO (λ =268 nm) e THF (λ = 212 nm). Nestas circunstâncias, os estudos de associação foram realizados por RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 e à temperatura de 298 K, embora seja conhecida a forte competição deste solvente com os aniões pelos grupos NH do receptor, podendo originar constantes de associação com valores baixos.[24]

Ao longo das sucessivas titulações de RMN foi determinada a variação do desvio químico ($\Delta\delta$) dos sinais dos protões do receptor ($\Delta\delta = \delta_{obs}-\delta_{receptor\ livre}$) com a adição de quantidades conhecidas de anião em solução de DMSO-d_6, até ao máximo de 4,9 equivalentes relativamente ao receptor. A variação observada no desvio químico dos sinais do receptor ocorre devido à alteração da blindagem/densidade electrónica dos respectivos protões na presença dos aniões.[23,25] A interacção directa dos protões do receptor com espécies electronegativas, como aniões, reflecte-se geralmente na variação dos respectivos sinais para valores de desvio químico superiores, ou seja, para campo mais baixos relativamente ao observado para o receptor livre. Em contraste, as ressonâncias dos protões do receptor que não estão envolvidos directamente no reconhecimento do anião podem sofrer uma ressonância através das ligações e, consequentemente, os seus sinais deslocam-se para desvio químicos mais baixos, logo campo mais alto.

No caso específico dos macrociclos **188**, **193** e **194**, as únicas ressonâncias que se moveram no decurso das titulações foram as correspondentes aos grupos NH, indicando que o reconhecimento receptor-anião ocorre através de ligação de hidrogénio N-H···O. No caso específico de **188** é notório, no reconhecimento de todos os aniões, que os grupos NH mais próximos da cavidade do receptor são aqueles que apresentam um $\Delta\delta$ mais elevado, indicando que a interacção ocorre na proximidade da cavidade do macrociclo.

As constantes de associação foram calculadas com o programa HypNMR 2008.[26] A esta determinação está associado um erro, o qual foi obtido através do desvio padrão calculado pelo programa HypNMR 2008.[26] A estequiometria dos complexos foi confirmada pelo método de Job.[23,27] Dado que as curvas de titulação (*vide infra*) apresentam um perfil idêntico, levando a modelos de associação idênticos, apenas foi efectuado o gráfico de Job para as associações dos aniões com **188** e extrapolado para as restantes associações com os receptores **193** e **194**.

A auto-agregação dos três receptores foi investigada para concentrações entre 4,3 x 10^{-3} e 1,8 x 10^{-3} M em condições experimentais idênticas às dos estudos de associação com os aniões. Em nenhum dos casos foram observadas alterações significativas nos sinais dos protões dos receptores, sugerindo que não existe auto-agregação entre moléculas de receptor com o aumento da sua concentração em solução.

De seguida irão ser discutidos os resultados obtidos nos estudos de reconhecimento molecular dos aniões pelos diferentes receptores.

3.2.1. Estudos de associação com aniões inorgânicos

Nos estudos de associação de **188** com iões halogeneto (brometo, iodeto e cloreto), este receptor apenas mostrou ter alguma afinidade para cloreto (Figura 3.13), o qual provocou um deslocamento nos protões N***H***-5, próximos da cavidade, de cerca de 0,030 ppm para campos mais

baixos relativamente ao receptor livre ($\delta_{inicial}$ 7,97 ppm). Em contraste, o protão N***H***-8 apresenta um deslocamento insignificante na mesma direcção de 0,0030 ppm indicando que a interacção do anião com o receptor ocorre próximo da cavidade. Não foram observadas alterações nos desvios químicos nos restantes protões da molécula.

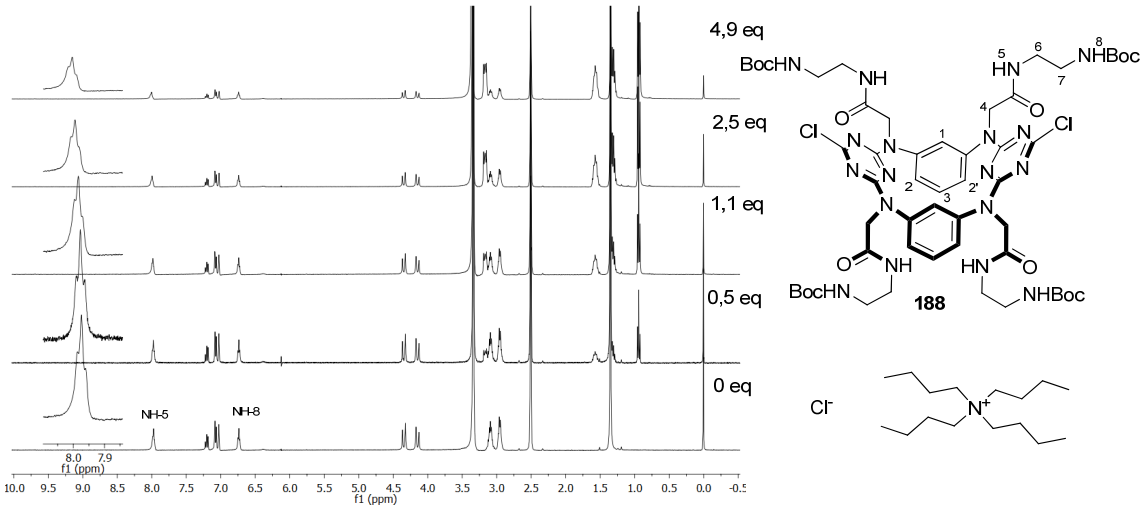


Figura 3.13 – Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-.

A variação dos desvios químicos do protão N***H***-5 ao longo da titulação, representada na Figura 3.14, sugere uma constante de associação fraca (*vide infra*, Tabela 3.9).

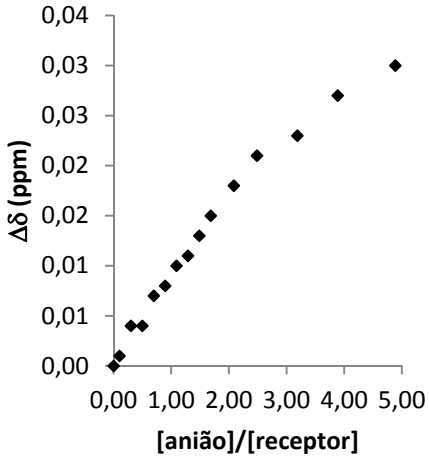


Figura 3.14 - Variação do desvio químico do sinal N***H***-5 de **188** em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com **188**, em DMSO-d_6.

Os espectros de RMN da titulação de **188** com bicarbonato (Figura 3.15) indicam que este anião para além de se associar com o receptor promove a desprotecção dos grupos N***H***-8. De facto, ao fim da adição de 4,9 equivalentes de anião, em relação ao receptor, a integração dos metilos dos quatro grupos Boc mudou de 36 para 24 protões. Adicionalmente, o pico correspondente aos grupos N***H***-5 sofreram uma perda de intensidade e definição, com o aumento do número de

equivalentes do anião, passando a picos bastante alargados e achatados (Figura 3.15). Estas evidências inviabilizaram a determinação de qualquer constante de associação.

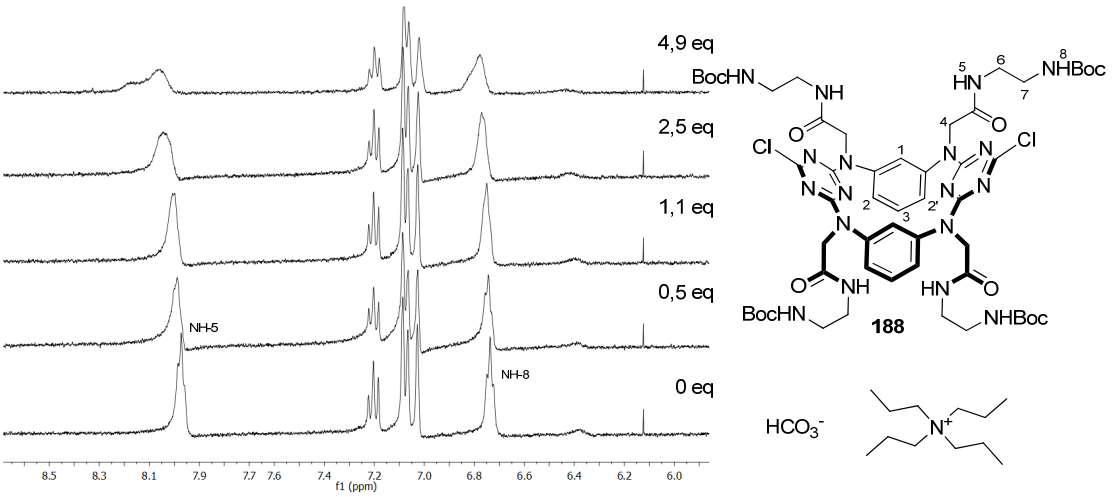


Figura 3.15 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^-.

As titulações de RMN de ^{1}H dos oxoaniões $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} com **188** encontram-se representadas nas Figura 3.16 e Figura 3.17, respectivamente. Ambos os aniões induzem uma variação para campos mais baixos dos protões N***H***-5 e 8, bem como dos protões dos grupos C***H₂***-4. As variações dos desvios químicos destes protões (Tabela 3.8) sugerem que os aniões interagem preferencialmente com o receptor numa zona próxima da cavidade, *i.e.*, com os protões N***H***-5, sendo a formação da associação assistida por ligações de hidrogénio com os grupos N***H***-8. No caso da associação com sulfato, para além destes desvios, observa-se uma fusão dos sinais dos protões H-6 e 7 do espaçador etilenodiamina, talvez derivada de uma modificação da conformação originada pelo deslocamento dos N***H***-8 para mais perto da cavidade. Para além destes deslocamentos dão-se desvios para campos mais elevados nos protões aromáticos (H-1, H-2,2' e H-3), derivadas da polarização através das ligações. Estas variações nas ressonâncias foram observadas nas titulações com ambos os aniões.

Tabela 3.8 – Variações totais dos desvios químicos dos protões N***H***-5, N***H***-8 e C$\boldsymbol{H_2}$-4 de **188**, com os aniões sulfato e hidrogenofosfato.

Anião	**$\Delta\delta_{total}$ do protão (ppm)**		
	N***H***-5	N***H***-8	C$\boldsymbol{H_2}$-4
$H_2PO_4^-$	0,396	0,161	0,089
SO_4^{2-}	1,067	0,713	0,182

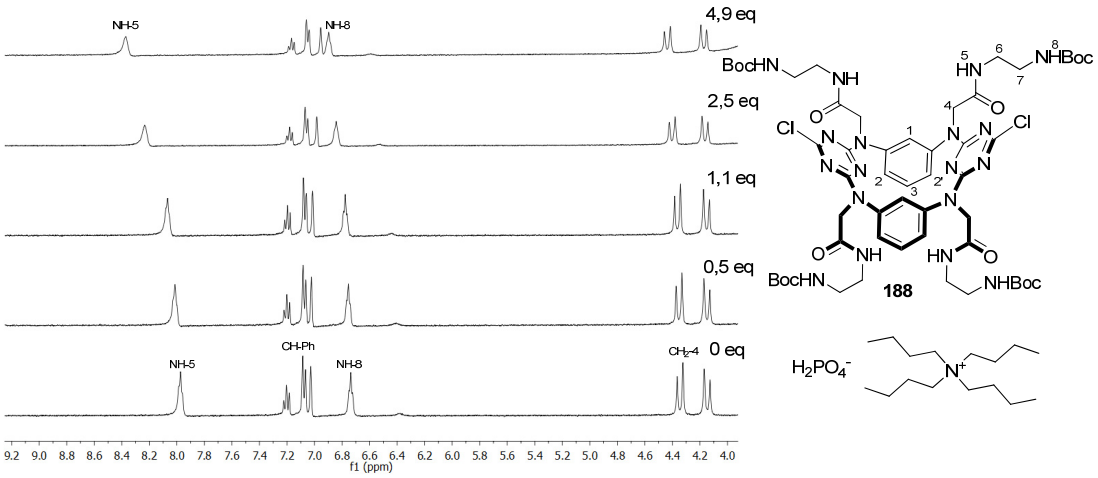


Figura 3.16 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $H_2PO_4^-$.

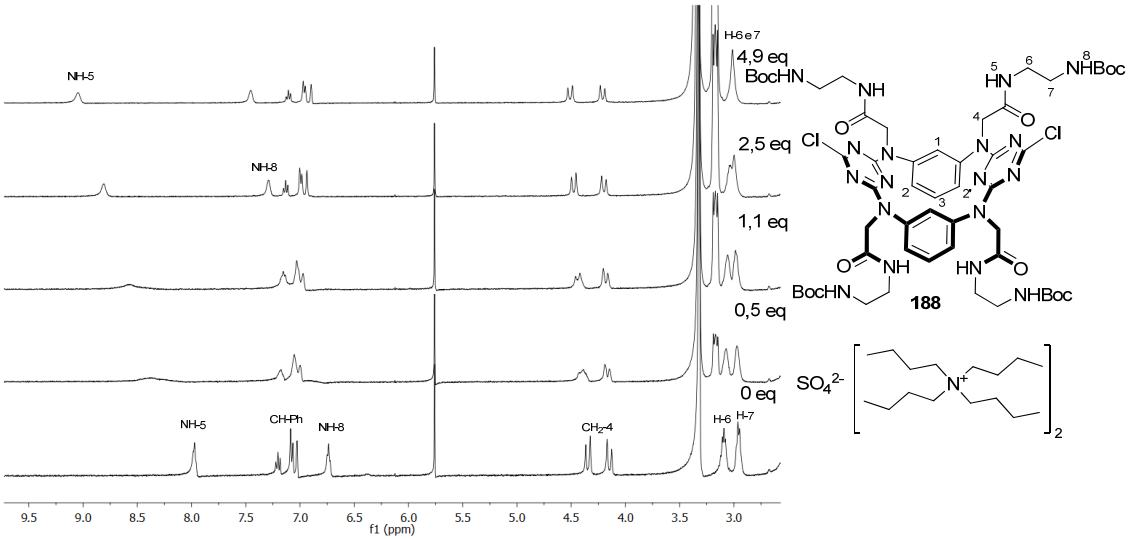


Figura 3.17 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de SO_4^{2-}.

A variação dos desvios químicos correspondentes ao protão N***H***-5 nas titulações com SO_4^{2-} e $H_2PO_4^-$, representada na Figura 3.18, sugere uma maior afinidade de **188** para o primeiro anião (*vide infra*, Tabela 3.9).

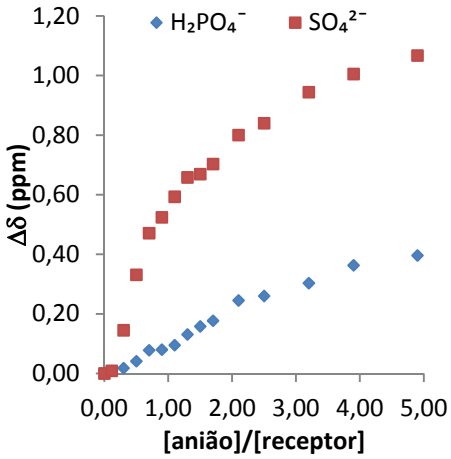


Figura 3.18 - Variação do desvio químico do sinal N***H***-5 de **188** em função do número de equivalentes de $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} em comparação com **188**, em DMSO-d_6.

As associações de **188** com Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} têm estequiometria 1:1, comprovada pelo método de Job. Na Figura 3.19 encontra-se a título ilustrativo o gráfico de Job de **188**•Cl^-, construído com as variações dos sinais do N***H***-5.

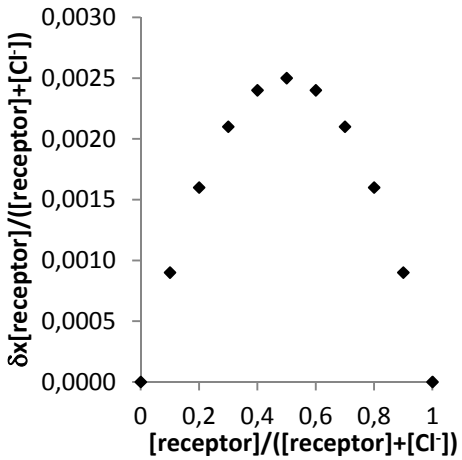


Figura 3.19 – Gráfico de Job para a associação **188**·Cl^-, em DMSO-d_6.

O receptor **193** de acordo com os estudos de RMN não mostrou afinidade para os aniões Br^-, I^- e HCO_3^-, ao contrário do observado para os aniões Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} (em anexo). Na presença de Cl^-, apenas os protões dos grupos amida deste receptor sofreram alterações deslocando-se para campos mais baixos. Os aniões $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-}, para além desta alteração nos protões N***H***, induzem nos protões da zona aromática do receptor fenómenos de polarização. Paralelamente, estes dois aniões com geometria tetraédrica, provocam um desvio para campos mais baixos dos sinais correspondentes aos grupos C***H***$_2$-4 (δ 4,429 ppm). No caso do $H_2PO_4^-$ estas alterações nos desvios químicos são pouco acentuadas, não tendo sido incluído no cálculo da constante de associação respectiva. Ao contrário, para o SO_4^{2-} estes desvios são significativos e foram consideradas no cálculo da constante de associação.

A variação dos desvios químicos correspondentes ao protão N***H*** observada no decurso das titulações com Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} encontra-se na Figura 3.20. A evolução das curvas sugere que as constantes de associação deverão seguir a ordem $SO_4^{2-} > H_2PO_4^- > Cl^-$.

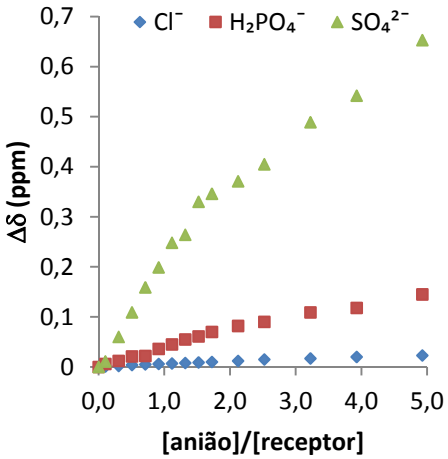


Figura 3.20 - Variação do desvio químico do sinal NH de **193** em função do número de equivalentes de Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} em comparação com **193**, em DMSO-d_6.

Os estudos de interacção de **194** com os aniões halogeneto (Br^- e I^-) e HCO_3^-, indicaram que este receptor não tem afinidade para estes aniões, ao contrário do observado para os aniões Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} (em anexo). De facto, as propriedades de reconhecimento de **194** para este conjunto de aniões são comparáveis às reportadas para **193**, à parte de pequenas particularidades. No caso da associação com $H_2PO_4^-$ observam-se apenas alterações nos desvios dos protões NH, enquanto o anião SO_4^{2-} provoca a polarização do sinal correspondente ao C***H***-6 quiral.

A variação dos desvios químicos correspondentes ao protão N***H*** de **194** promovida pelos aniões Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} encontra-se na Figura 3.21, sugere que as constante de associação seguem a ordem $SO_4^{2-} > H_2PO_4^- > Cl^-$.

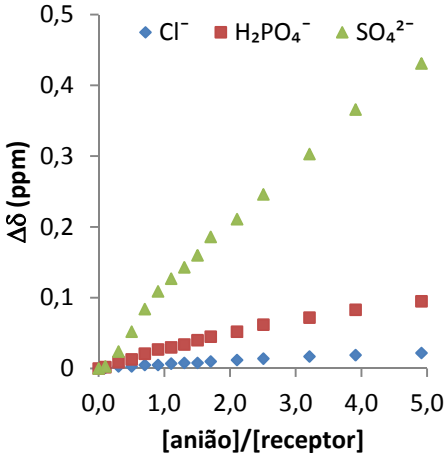


Figura 3.21 - Variação do desvio químico do sinal N***H*** de **194** em função do número de equivalentes de Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-} em comparação com **194**, em DMSO-d_6.

As constantes de associação entre os receptores **188**, **193** e **194** e os aniões (Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-}) encontram-se resumidas na Tabela 3.9. De acordo com os resultados das titulações discutidas anteriormente, o cálculo das constantes de associação foi feito utilizando os sinais dos grupos NH (N***H***-5 para **188**) para Cl^- e $H_2PO_4^-$. Nas associações com SO_4^{2} utilizaram-se as variações das ressonâncias N***H***-5, N***H***-8, C***H***-Ph e C$\boldsymbol{H_2}$-4 para **188**, enquanto para **193** e **194** os desvios químicos utilizados foram os NH, C***H***-Ph e C$\boldsymbol{H_2}$-4.

Tabela 3.9 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com Cl^-, $H_2PO_4^-$ e SO_4^{2-}, em DMSO-d_6.

Anião	188	193	194
Cl^-	39	17	34
$H_2PO_4^-$	45	47	59
SO_4^{2-}	631	138	46

A constante de associação mais elevada foi obtida para associação entre **188** e SO_4^{2-}com valor de 631 M^{-1}. Na verdade **188** aparenta ser selectivo para este anião relativamente aos aniões Cl^- e $H_2PO_4^-$. Esta preferência, à parte da carga -2 do sulfato, pode derivar de uma complementaridade entre a geometria tetraédrica deste anião e a geometria da zona de reconhecimento do receptor, resultante da conjugação entre a cavidade da plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina e os oito grupos de ligação NH (N***H***-5 e N***H***-8). O macrociclo **193** apresenta também preferência para o SO_4^{2-} mas com uma constante de associação de apenas 138 M^{-1}, reflectindo o menor número de grupos NH (quatro) quando comparado com **188**. Neste contexto, e na ausência de estruturas de cristal único das associações de SO_4^{2-} com **188**, **193** e **194**, foi efectuado um estudo conformacional preliminar destas associações em fase gasosa por dinâmica molecular com o campo de forças GAFF[28,29] utilizando o *software* AMBER 12.[30] Na Figura 3.22 encontram-se as estruturas de mais baixa energia obtidas para **188**•SO_4^{2-} (Figura 3.22, esquerda), **193**•SO_4^{2-} (Figura 3.22, centro) e **194**•SO_4^{2-} (Figura 3.22, direita) mostrando o anião localizado no bordo das triazinas e rodeado pelos quatro braços pendentes do macrociclo. Adicionalmente, todos os grupos NH disponíveis apontam para o sulfato formando ligações de hidrogénio NH···O de acordo com os dados de titulação de RMN de protão. Nas três associações o anião sulfato encontra-se a uma distância dos anéis de triazina, deficientes em electrões, consistente com a existência de interacções anião···π. Obviamente que estas estruturas indicam que o macrociclo tem de sofrer uma alteração conformacional significativa, provavelmente facilitada pela carga -2, durante o processo de associação como revelado pela alteração dos multipletos de C$\boldsymbol{H_2}$-6,7 no decurso da titulação de RMN ^{1}H de **188**. Esta alteração conformacional para **194**, com grupos metilo vicinais ao NH, é mais difícil do que para **193**, originando uma constante de associação de **194** para SO_4^{2-} (46 M^{-1}) *ca.* de 3 vezes menor do que para **193** (138 M^{-1}). As constantes de associação de **188**, **193** e **194** para os aniões Cl^- e $H_2PO_4^-$ são baixas variando entre 17 para **193**•Cl^- e 59 M^{-1} para **194**•$H_2PO_4^-$. Estes resultados sugerem que a conformação adoptada pode ser diferente, encontrando-se em curso uma investigação computacional sobre este aspecto estrutural.

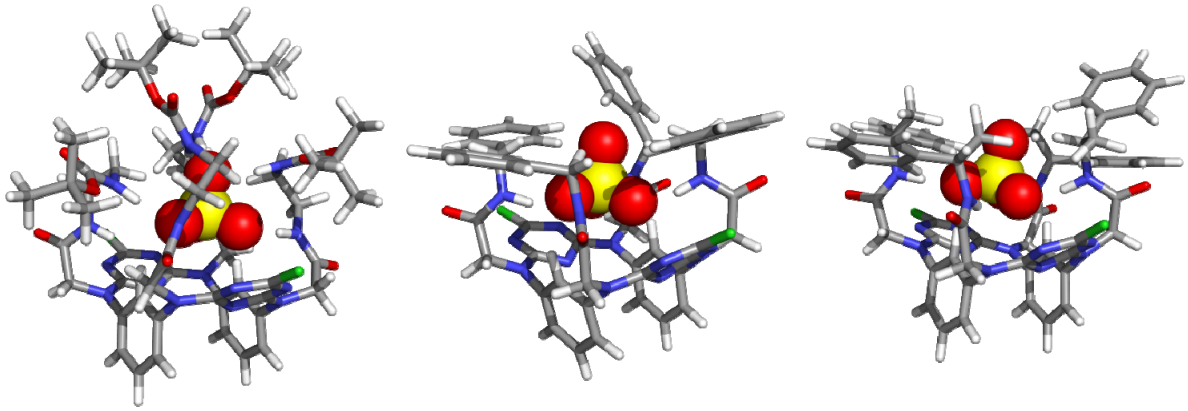


Figura 3.22 - Estruturas de mecânica molecular de energia mais baixa, para as associações **188**•SO_4^{2-} (esquerda), **193**•SO_4^{2-} (centro) e **194**•SO_4^{2-} (direita). Receptor: a cinzento os átomos de carbono, a branco os átomos de hidrogénio, a vermelho os átomos de oxigénio, a azul os átomos de azoto e a verde os átomos de cloro. Anião: a vermelho átomos de oxigénio e a amarelo átomos de enxofre.

3.2.2. Estudos de associação com aniões dicarboxilatos lineares

O reconhecimento dos aniões dicarboxilato lineares por **188** provoca no espectro de RMN de ^{1}H desvios para campos mais baixos nos sinais dos protões N***H***-5, N***H***-8 e C***H₂***-4 na sequência NH-5> NH-8> CH_2-4. Adicionalmente, as ressonâncias dos protões aromáticos e dos protões C***H₂***-6 sofreram um efeito na polarização das ligações do receptor.

Seguidamente apresenta-se como exemplo ilustrativo da interacção de **188** com aniões dicarboxilato, a titulação com o oxalato. Para os restantes aniões será discutida apenas a evolução do protão N***H***-5 ao longo das titulações correspondentes (*vide infra*, Figura 3.30).

Os espectros de RMN de ^{1}H da titulação de **188** com ox^{2-} (Figura 3.23) mostram que os protões N***H***-5 e N***H***-8 sofrem uma mudança de desvios químicos para campos mais baixos, $\Delta\delta_{NH\text{-}5}$ = 0,926 ppm e $\Delta\delta_{NH\text{-}8}$ = 0,528 ppm, ao fim de 4,9 equivalentes de ox^{2-} adicionado. A variação na ressonância dos protões C***H₂***-4 é bastante menor com uma variação máxima de $\Delta\delta_{CH2\text{-}4}$ = 0,113 ppm. Estas observações são consistentes com o reconhecimento do anião pelos protões N***H***-5 e N***H***-8. Efeitos de polarização induzidos pelo anião são evidentes nos protões aromáticos e C***H₂***-6 com desvios de 0,087 e 0,047 ppm, respectivamente. Estes efeitos foram também observados para os restantes aniões com excepção do suberato (Figura 3.29). Ao longo da titulação, os sinais dos N***H***-5 e 8 vão perdendo resolução, mas não a suficiente para serem ignorados no cálculo das constantes de associação.

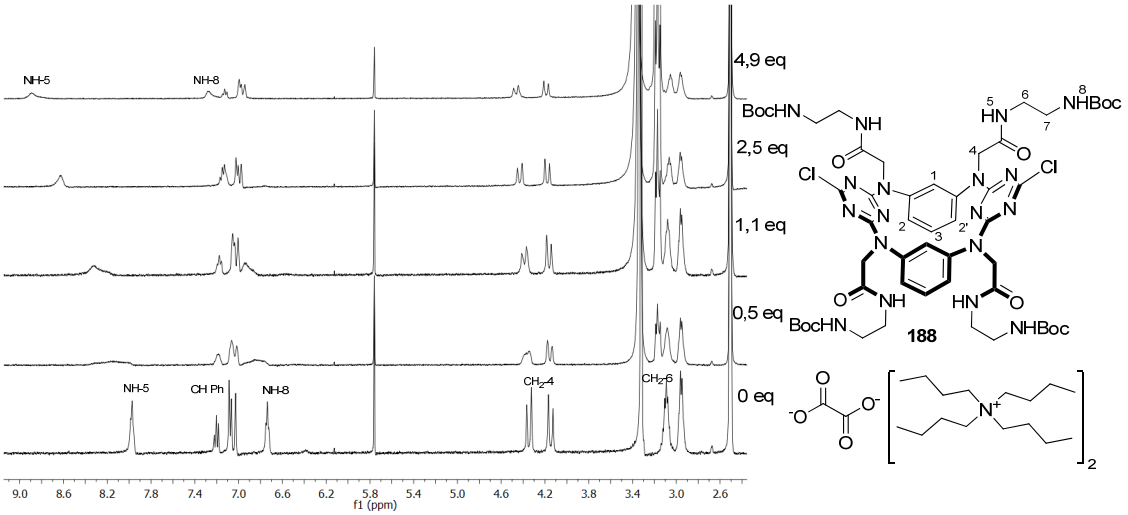


Figura 3.23 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de ox^{2-}.

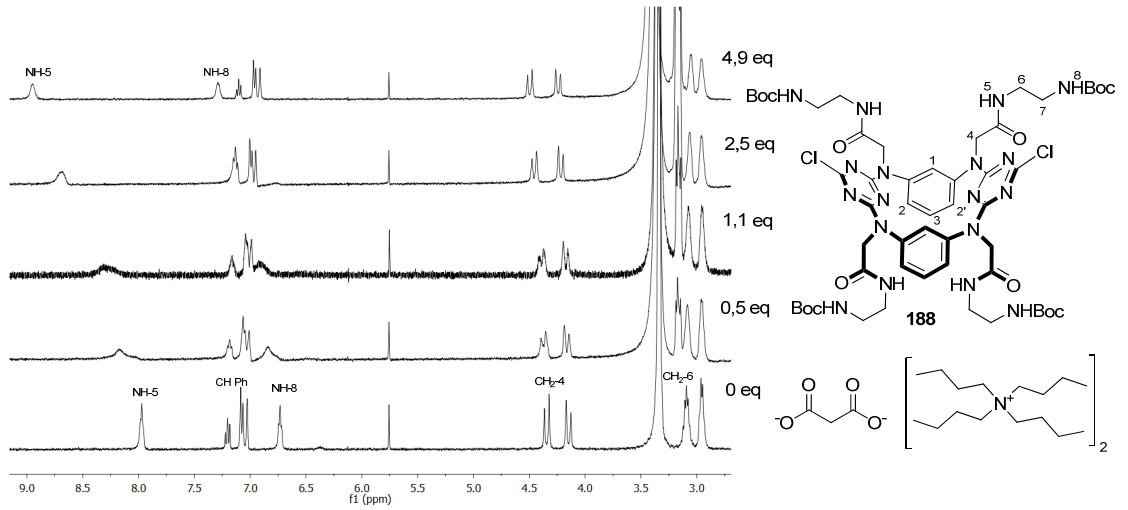


Figura 3.24 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de mal^{2-}.

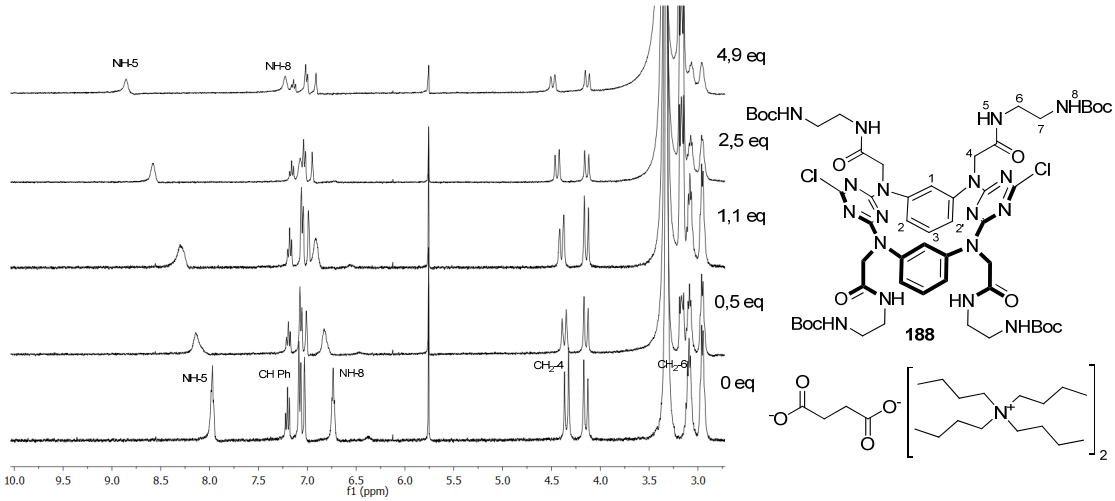


Figura 3.25 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de suc^{2-}.

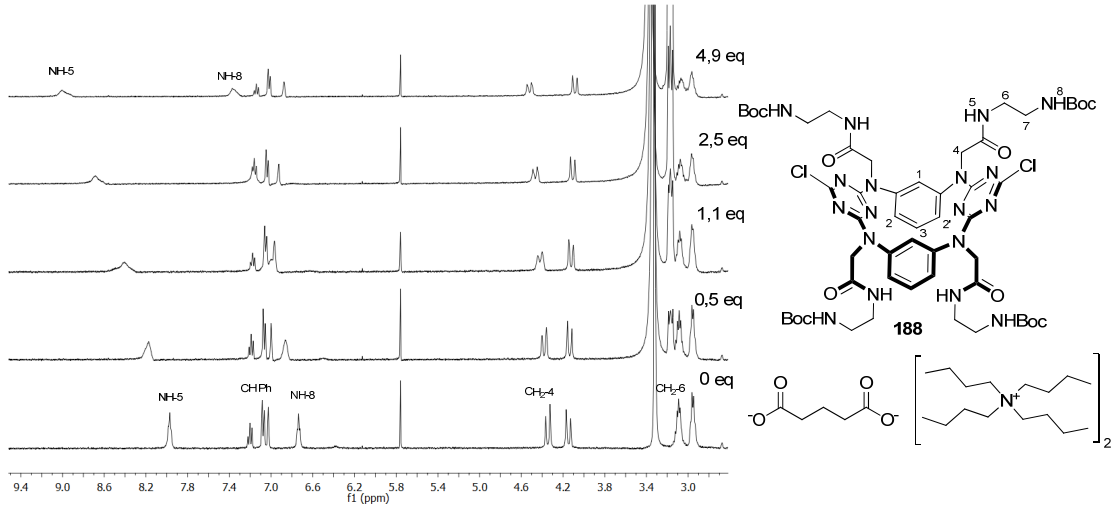


Figura 3.26 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de glu^{2-}.

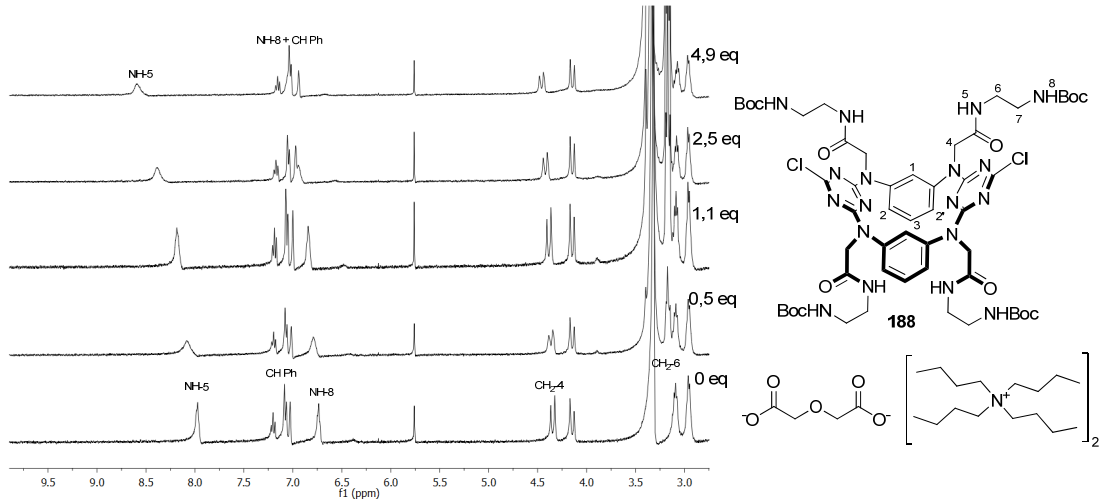


Figura 3.27 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de dgl^{2-}.

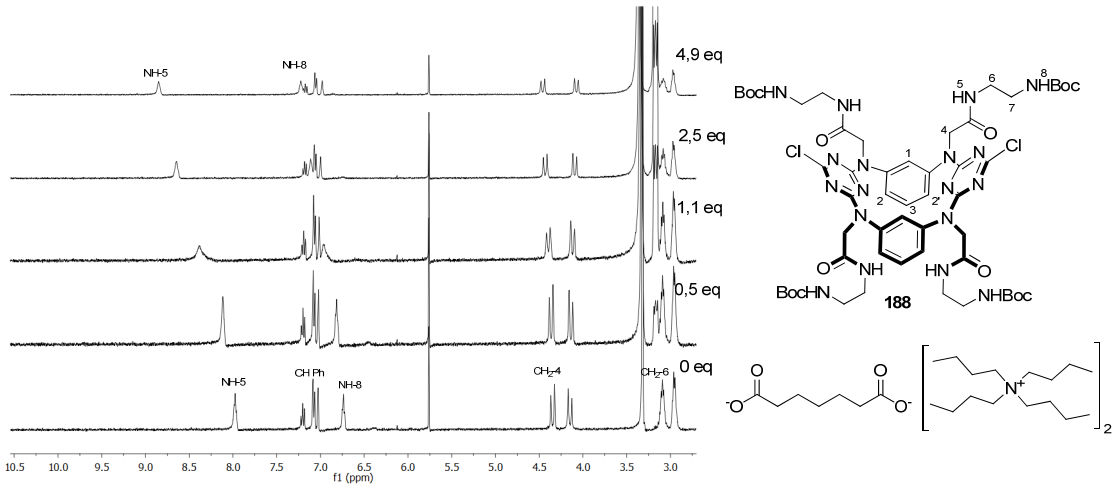


Figura 3.28 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pim^{2-}.

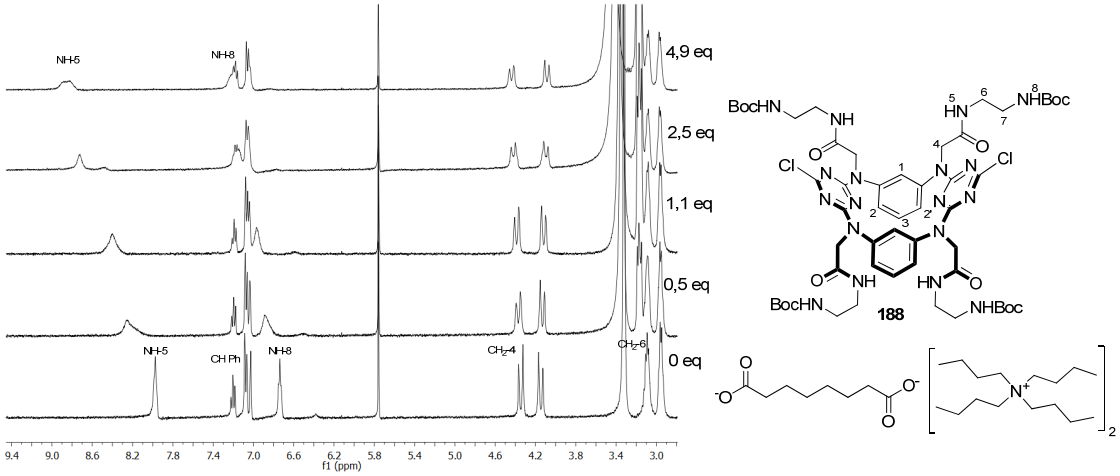


Figura 3.29 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de sub^{2-}.

Na Figura 3.30 encontra-se o perfil dos desvios químicos de N***H***-5 para as titulações com a série dos sete aniões dicarboxilato lineares, os quais são semelhantes entre si com excepção do perfil da titulação com dgl^{2-}. Esta diferença poderá estar relacionada com a presença de um átomo de oxigénio central no espaçador entre os dois grupos carboxilato deste anião.

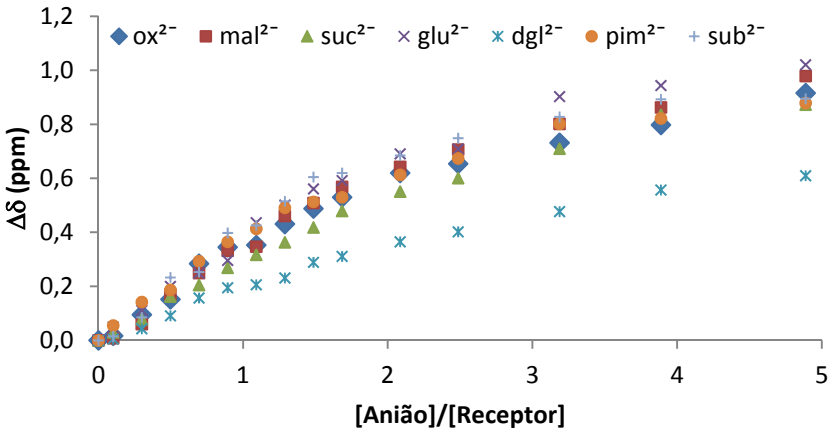


Figura 3.30 - Variação do desvio químico do sinal N***H***-5 de **188** em função do número de equivalentes de ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-} em comparação com **188**, em DMSO-d_6.

A estequiometria 1:1 das associações foi confirmada pelo diagrama de Job sendo ilustrada na Figura 3.31 para a associação **188**·ox^{2-}.

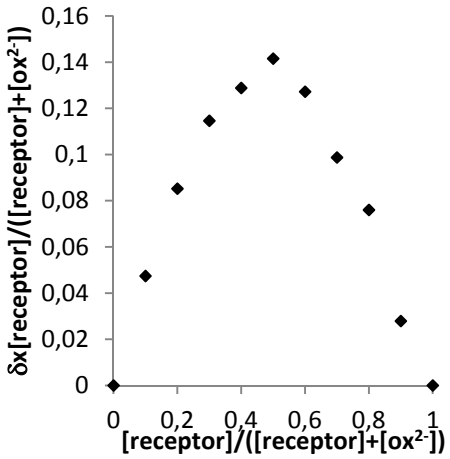


Figura 3.31 - Gráfico de Job para a associação **188**·ox^{2-}, em DMSO-d_6.

Como observado para **188**, as titulações de **193** com os vários dianiões carboxilato lineares são comparáveis, pelo que o reconhecimento destes aniões por este receptor será ilustrado através da titulação com o oxalato (Figura 3.32).

Os espectros de RMN de ^{1}H de **193** na presença de ox^{2-} (Figura 3.32, restantes espectros das titulações com os diferentes aniões em anexo) mostram que os sinais que se deslocam para campos mais baixos correspondem aos protões N***H*** e C$\boldsymbol{H_2}$-4, com variações, após a adição de 4,9 equivalentes de anião, de 0,442 e 0,041 ppm, respectivamente. A zona aromática do espectro de RMN de ^{1}H sofre desvios para campos elevados em 0,050 ppm. Estas alterações indicam que o reconhecimento molecular ocorre através dos grupos amida NH, como seria de esperar. Com o evoluir da titulação, como referido anteriormente, o pico dos grupos NH perde resolução, mas nunca o suficiente para deixar de ser seguido.

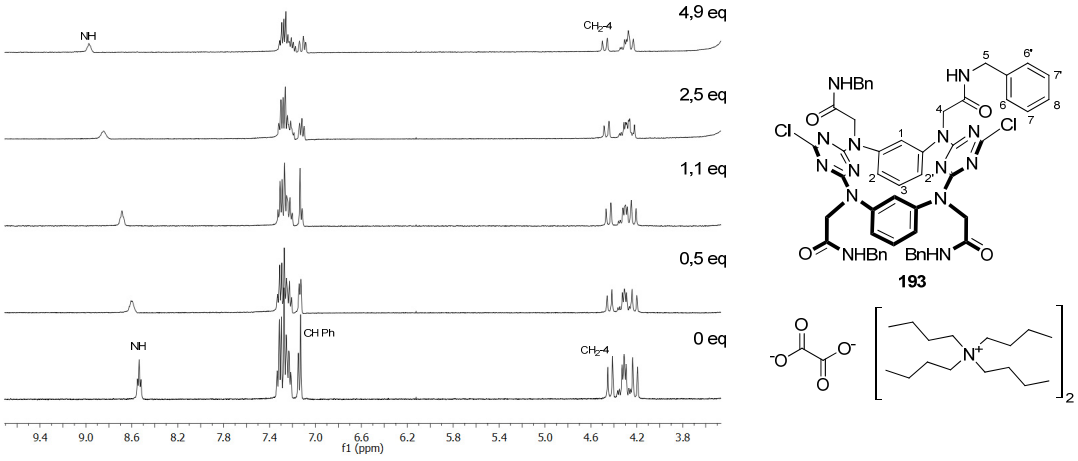


Figura 3.32 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de ox^{2-}.

A evolução dos perfis dos desvios químicos dos protões N***H*** para as titulações de **193** com os aniões dicarboxilato, representada na Figura 3.33, são comparáveis entre si, sugerindo constantes de associação para os diferentes aniões na mesma ordem de grandeza.

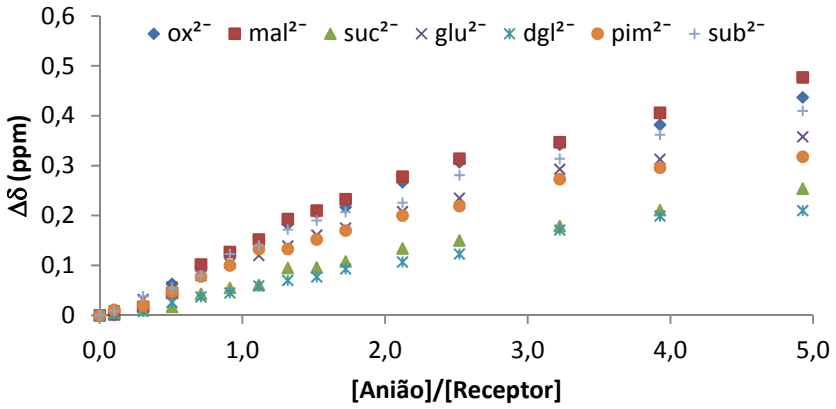


Figura 3.33 - Variação do desvio químico do sinal N***H*** de **193** em função do número de equivalentes de ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-} em comparação com **193**, em DMSO-d_6.

A interacção de **194** com os aniões lineares apresentou um comportamento semelhante entre si, sendo ilustrada com a titulação deste receptor com ox^{2-}.

Os espectros de RMN de ^{1}H de **194** na presença de ox^{2-} (Figura 3.34, restantes espectros das titulações com os diferentes aniões em anexo) mostram que os sinais que se deslocam para campos mais baixos correspondem aos protões N***H*** e C***H*$_2$**-4, com variações no termo da titulação de 0,294 e 0,031 ppm, respectivamente. A zona aromática do espectro de RMN e o C***H***-6 quiral deslocam-se ligeiramente para campos mais elevados em 0,061 e 0,025 ppm, respectivamente. Estas alterações revelam que o reconhecimento molecular acontece através de ligações de hidrogénio com os grupos NH. Com o evoluir da titulação, como referido anteriormente, o pico dos grupos NH perde resolução, mas nunca o suficiente para deixar de ser monitorizado.

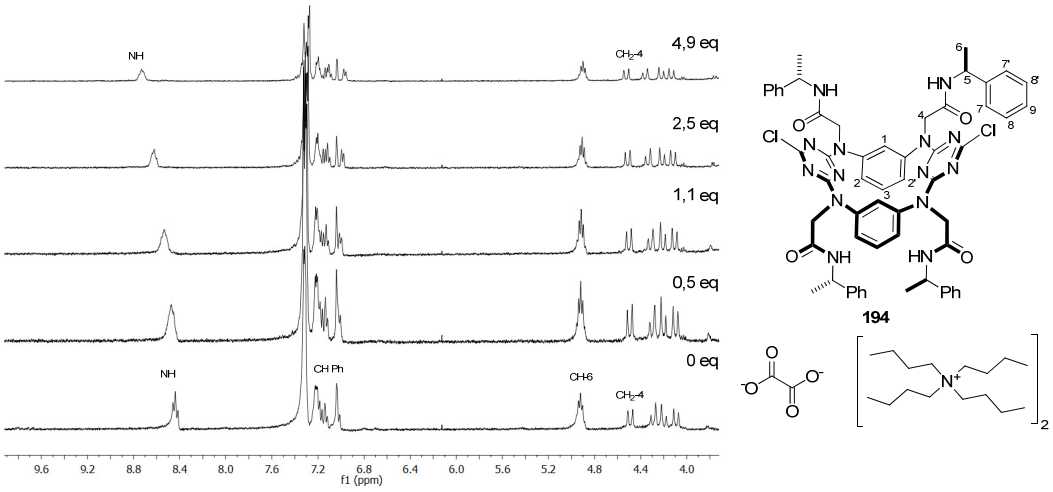


Figura 3.34 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de ox^{2-}.

Na Figura 3.35 encontra-se o perfil dos desvios químicos dos protões N***H*** para as titulações de **194** com os aniões dicarboxilato, os quais são semelhantes entre si, sugerindo mais uma vez a ausência de selectivade deste receptor para qualquer um dos aniões desta série.

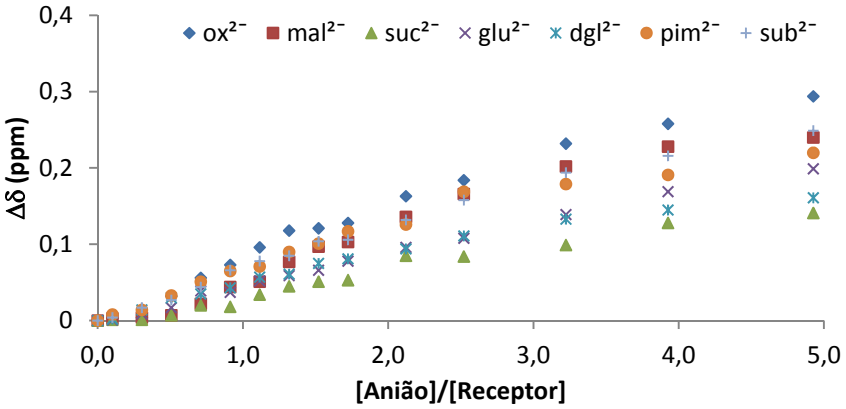


Figura 3.35 - Variação do desvio químico do sinal N***H*** de **194** em função do número de equivalentes de ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-} em comparação com **194**, em DMSO-d_6.

Os valores das constantes de associação de **188, 193, 194** e dos aniões ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-} encontram-se resumidos na Tabela 3.10. Para o respectivo cálculo utilizou-se apenas os sinais dos grupos N***H***. A adição dos desvios correspondentes aos protões C$\boldsymbol{H}_2$-4 e C***H***-Ph não alteraram os valores das constantes de associação respectivas, não sendo incluídos no cálculo final dos valores listados na Tabela 3.10.

Tabela 3.10 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com ox^{2-}, mal^{2-}, suc^{2-}, glu^{2-}, dgl^{2-}, pim^{2-} e sub^{2-}, em DMSO-d_6.

Receptor	ox^{2-}	mal^{2-}	suc^{2-}	glu^{2-}	dgl^{2-}	pim^{2-}	sub^{2-}
188	302	234	178	269	132	316	447
193	191	123	63	93	50	166	79
194	102	126	63	32	129	158	54

As constantes de associação de **188** para com os vários aniões são comparáveis, no entanto este receptor parece ter uma ligeira preferência ligeira para sub^{2-}, com uma constante de associação de 447 M^{-1}. Os valores das constantes de associação de **193** e **194** são comparáveis entre si não sendo possível inferir uma preferência clara para qualquer um dos aniões. O valor máximo das constantes de associação para **193** foi de 191 M^{-1} com ox^{2-} e para **194** de 158 M^{-1} com pim^{2-}. As constantes de associação mais elevadas observadas para **188** resultam naturalmente do maior número de grupos NH disponíveis para o reconhecimento de um dado anião. Adicionalmente, não é possível estabelecer uma relação entre os valores das constantes de associação e o comprimento da cadeia do anião.

3.2.3. Estudos de associação com aniões carboxilatos aromáticos

Nesta secção são analisados os estudos de associação de **188**, **193** e **194** com os aniões isoméricos, ftalato (pht^{2-}) e isoftalato ($ispht^{2-}$). Dado que o comportamento destes receptores para estes aniões, revelado pelas titulações de RMN, é equivalente, são apenas apresentados e discutidos em detalhe os espectros de protão da titulação de **188** com pht^{2-} (restantes em anexo). Para as restantes titulações serão apresentadas graficamente a variação dos desvios químicos do receptor, envolvidos na associação com o anião em causa.

Os sinais de protão dos grupos NH de **188** com adição crescente de pht^{2-} (Figura 3.36), deslocam-se para campos mais baixos, com uma variação máxima de 1,290 e 0,559 ppm para N***H***-5 e N***H***-8, respectivamente. O grupo C$\boldsymbol{H}_2$-4 desloca-se na mesma direcção com um Δ de 0,117 ppm. Em contraste, os protões aromáticos e de C$\boldsymbol{H}_2$-6 apresentam variações máximas de 0,106 e 0,041 ppm, respectivamente, para campos mais elevados. Apenas as ressonâncias dos grupos N***H***-5 e N***H***-8 foram consideradas no cálculo das constantes de associação, apesar de perderem ligeiramente resolução com adição sucessiva de anião. Os restantes picos reportados não foram considerados no cálculo da constante de associação dado não influenciarem o valor final obtido.

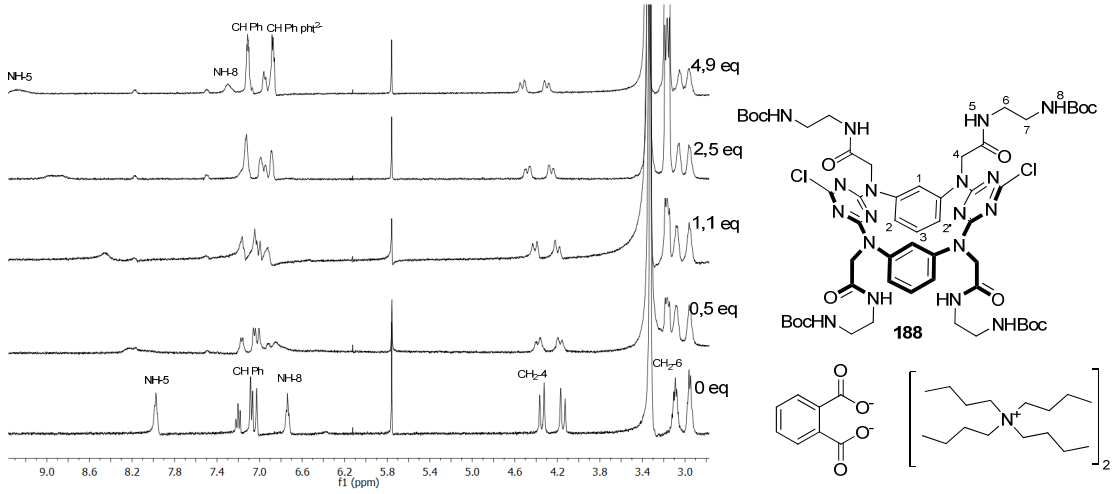


Figura 3.36 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pht^{2-}.

Na Figura 3.37 e Figura 3.38 encontram-se resumidos os perfis dos desvios químicos de N***H*** para as titulações de **188** (N***H***-5), **193** e **194** com pht^{2-} e $isopht^{2-}$, respectivamente. A evolução das ressonâncias ao longo da titulação dos três macrociclos tem perfis bastante semelhantes, embora sendo muito mais acentuada para **188** com os aniões referidos.

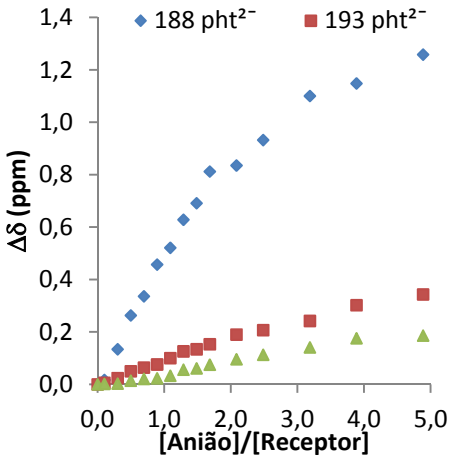


Figura 3.37 - Variação do desvio químico do sinal N***H*** de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de pht^{2-} em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6.

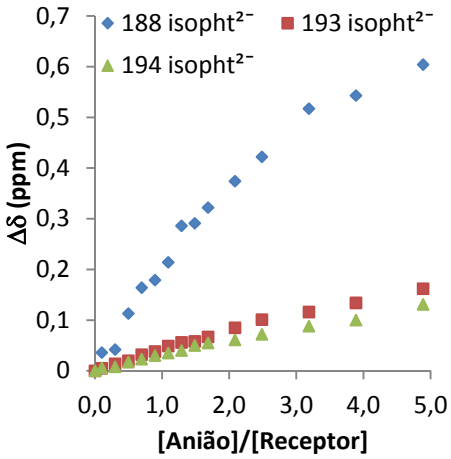


Figura 3.38 - Variação do desvio químico do sinal N***H*** de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de $isopht^{2-}$ em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6.

A estequiometria das associações receptor:anião foram confirmadas pelo diagrama de Job como sendo de 1:1. O gráfico de Job típico das associações de **188**, **193** e **194** com os aniões pht^{2-} e $isopht^{2-}$ encontra-se ilustrado na Figura 3.39 para a associação **188** com pht^{2-}.

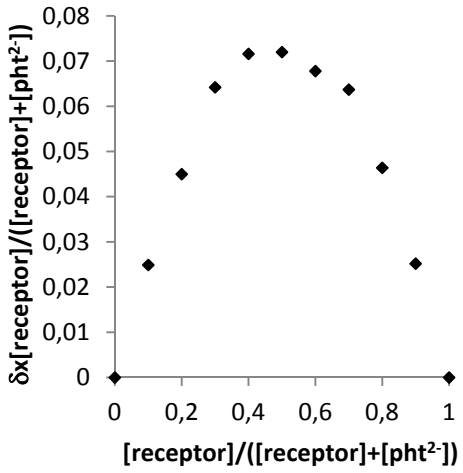


Figura 3.39 - Gráfico de Job para a associação **188**·pht^{2-}, em DMSO-d_6.

As constantes de associação de **188**, **193, 194** com pht^{2-} e $isopht^{2-}$ encontram-se na Tabela 3.11.

Tabela 3.11 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com pht^{2-} e $isopht^{2-}$, em DMSO-d_6.

Receptor	**pht^{2-}**	**$isopht^{2-}$**
188	282	126
193	71	50
194	79	20

O receptor **188**, com maior número de locais de reconhecimento disponíveis para formar ligações de hidrogénio, apresenta maior afinidade para ambos os aniões, do que **193** e **194**. Adicionalmente, os três receptores reconhecem preferencialmente o anião pht^{2-}, sendo a diferença entre as constantes de associação para este anião e $isopht^{2-}$ mais acentuada para **188**. Esta comparação, parece indicar que a existência de grupos aromáticos nos braços de **193** e **194**, não potencia o reconhecimento de ambos os aniões através da formação eventual de interacções π-π.

3.2.4. Estudos de associação com aniões carboxilatos: isómeros geométricos

Os estudos de afinidade realizados com **188**, **193**, **194** e os aniões geométricos, fumarato (fum^{2-}) e maleato ($male^{2-}$), serão exemplificados com a associação de **188** com fum^{2-}, dado que as restantes associações apresentaram um comportamento semelhante (restantes em anexo).

Nos espectros de RMN de ^1H da titulação de **188** com fum^{2-}, representados na Figura 3.40, denota-se uma alteração dos desvios químicos para campos mais baixos dos protões N***H***-5, N***H***-8 e C$\boldsymbol{H_2}$-4 com valores máximos de variação de 1,325, 0,584 e 0,210 ppm, respectivamente. Paralelamente, as ressonâncias dos protões aromáticos e C$\boldsymbol{H_2}$-6 deslocam-se em sentido contrários com variações máximas de 0,106 e 0,041 ppm, respectivamente. Como referenciado anteriormente, os picos de N***H***-5 e N***H***-8 vão perdendo ligeiramente resolução no decurso da titulação.

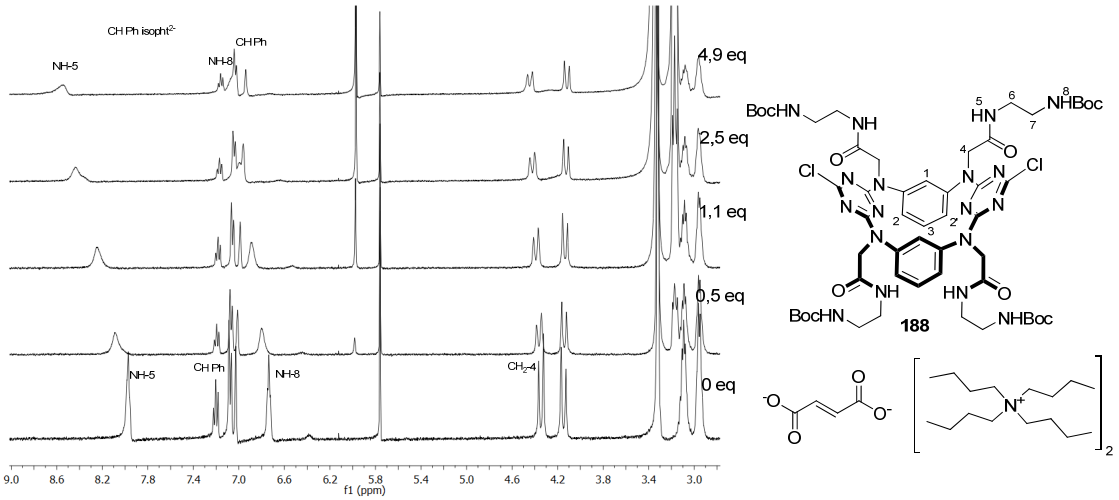


Figura 3.40 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de fum^{2-}.

Na Figura 3.41 e Figura 3.42 encontra-se a evolução dos perfis dos desvios NH para as titulações de **188**, **193** e **194** com fum^{2-} e $male^{2-}$, respectivamente. Os perfis das titulações com os três receptores são bastante semelhantes, contudo para **188** a variação da ressonância do grupo amida (N***H***-5) é mais acentuada do que as variações observadas para **193** e **194**.

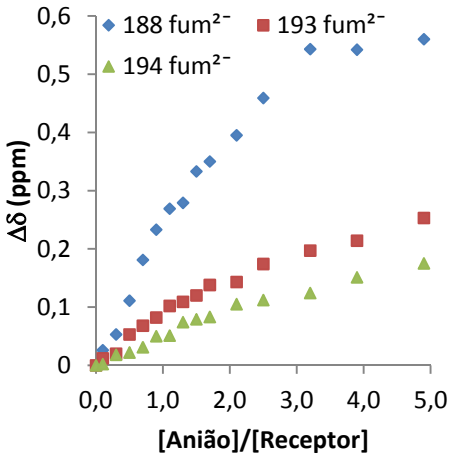


Figura 3.41 - Variação do desvio químico do sinal N***H*** de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de fum^{2-} em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6.

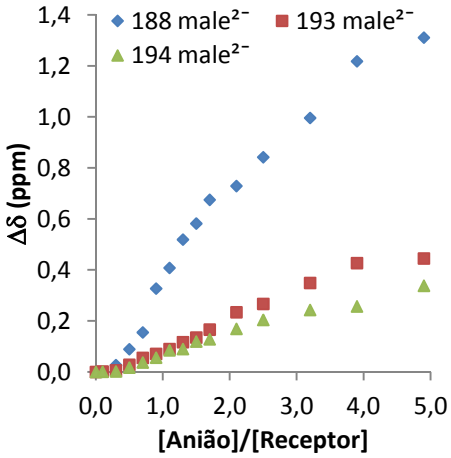


Figura 3.42 - Variação do desvio químico do sinal N***H*** de **188** (N***H***-5), **193** e **194** em função do número de equivalentes de $male^{2-}$ em comparação com **188**, **193** e **194** livres, em DMSO-d_6.

A estequiometria de 1:1 das associações foi confirmada pelo diagrama de Job, como ilustrado na Figura 3.43, para a associação de **188** com fum^{2-}.

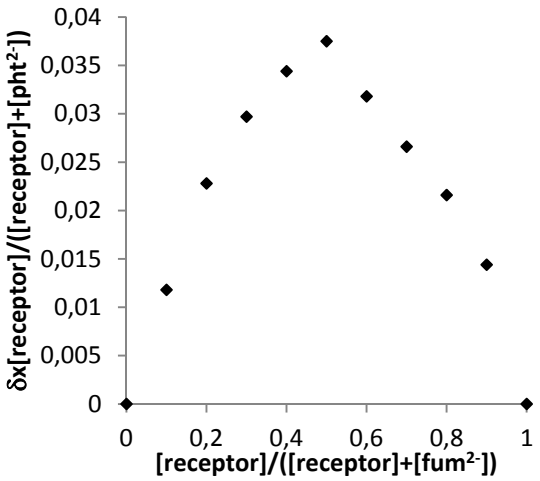


Figura 3.43 - Gráfico de Job para a associação **188**·fum^{2-}, em DMSO-d_6.

As constantes de associação de **188**, **193** e **194** com os aniões fum^{2-} e $male^{2-}$ encontram-se na Tabela 3.12, as quais foram calculadas com os sinais dos protões de N***H***-5 e N***H***-8 para **188** e para **193** e **194** apenas com os sinais de NH. A adição dos desvios correspondentes aos grupos CH_2-4 e CH-Ph não alteraram os valores das constantes de associação, não tendo sido incluídos no cálculo dos valores finais.

Tabela 3.12 – Valores de K_a (M^{-1}) para as associações de **188**, **193** e **194** com fum^{2-} e $male^{2-}$, em DMSO-d_6.

Receptor	fum^{2-}	$male^{2-}$
188	263	100
193	85	63
194	100	40

Como observado no reconhecimento dos aniões aromáticos, o receptor **188** tem maior afinidade para fum^{2-} e $male^{2-}$ do que **193** e **194**. Por outro lado, os três preferem o isómero *trans* (fum^{2-}) ao *cis* ($male^{2-}$), sugerindo um melhor ajuste entre o fum^{2-} e estes receptores, ou seja, a conformação adoptada pelo fumarato adequa-se melhor aos três receptores quando comparando com a conformação adoptada pelo maleato. A maior associação dá-se no receptor onde existe um maior número de locais de reconhecimento, **188**.

3.3. Conclusão

Tendo como objectivo a síntese de receptores artificiais para o reconhecimento de aniões a partir da azacalix[2]areno[2]triazina, neste capítulo começou-se por descrever e analisar as diversas metodologias estudadas na funcionalização desta plataforma nos átomos de azoto em ponte. Neste contexto, foram exploradas duas estratégias de síntese: *a)* conversão de grupos éster ou carboxílicos (previamente inseridos nas pontes) em grupos amida; *b)* inserção de unidades de reconhecimento previamente sintetizadas por ataque nucleófilo dos azotos em ponte. Os estudos sistemáticos empreendidos permitiram concluir que a segunda via é a única quimicamente viável. Adicionalmente, os estudos realizados mostraram que os cloros dos anéis das triazinas são extremamente reactivos, contribuindo parcialmente para o insucesso da primeira aproximação. Pelo via de síntese *b)* foram preparados três macrociclos, **188**, **193** e **194**, abrindo o caminho para síntese de receptores baseados em azacalix[2]areno[2]triazina mais sofisticados. Apesar do facto de a via de síntese *a)* não permitir obter os compostos idealizados, com esta via é possível substituir os dois cloros dos anéis de triazina em condições inovadoras, obtendo-se dois macrociclos novos, **183** e **185**. A afinidade destes receptores para aniões encontra-se presentemente em estudo.

As constantes de associação obtidas para as associações com os aniões inorgânicos e aniões orgânicos com dois grupos carboxilato, reunidas na Tabela 3.13, mostram que **188** tem maior afinidade para todos os aniões estudados, quando comparando com **193** e **194**, com excepção do cloreto e fosfato. No entanto, estes três receptores apresentam afinidades reduzidas para estes aniões, como evidenciado pelas constantes de associação correspondentes. Entre os receptores e os aniões estudados, a constante de associação mais elevada foi de 631 M^{-1} para a associação de **188** com o sulfato. As constantes de associação para este anião com os três receptores seguem a ordem **188** > **193** > **194** com um decréscimo acentuado de **188** para **193**, o que é facilmente explicado tendo em conta o número de grupos NH disponíveis para o reconhecimento do anião: 8 para **188** e 4 para **193**. Saliente-se ainda a fraca afinidade de **194** para SO_4^{2-} quando comparando com **193**, sugerindo que a presença adicional de um grupo metilo em cada um dos quatros braços de **194** limita o reconhecimento de SO_4^{2-}. Para os aniões dicarboxilatos lineares não é possível estabelecer uma relação directa entre o tamanho do espaçador entre grupos carboxilato e as constantes de associação correspondentes obtidas com os três receptores. As constantes de associação determinadas com os aniões isoméricos aromáticos (pht^{2-} e $isopht^{2-}$) e *cis/trans* (fum^{2-} e $male^{2-}$) mostram que os três receptores, e em especial **188**, têm preferência pelos aniões pht^{2-} e fum^{2-}.

Tabela 3.13 - Valores de K_a (M^{-1}) para as associações dos receptores **188**, **193** e **194** com aniões inorgânicos e dicarboxilatos em DMSO-d_6.

Anião	Receptor		
	188	**193**	**194**
Cl^-	39	17	34
$H_2PO_4^-$	45	47	59
SO_4^{2-}	631	138	46
ox^{2-}	302	191	102
mal^{2-}	234	123	126
suc^{2-}	178	63	63
glu^{2-}	269	93	32
dgl^{2-}	132	50	129
pim^{2-}	316	166	158
sub^{2-}	447	79	54
pht^{2-}	282	71	79
$isopht^{2-}$	126	50	20
fum^{2-}	263	85	100
$male^{2-}$	100	63	40

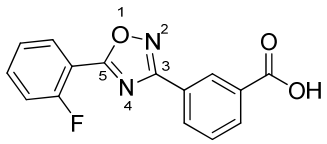
3.4. Referências bibliográficas

(1) Bhattacharya, S.; Snehalatha, K.; Kumar, V. P.; *J. Org. Chem.;* **2003**, *68*, 2741–2747.
(2) Afarinkia, K.; Bearpark, M. J.; Ndibwami, A.; *J. Org. Chem.;* **2003**, *68*, 7158–7166.
(3) Alonso, E.; Lo, F.; Pozo, C.; Peralta, E.; Gonza, J.; De, Ä.; *J. Org. Chem.;* **2001**, *66*, 6333–6338.
(4) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisma, and Structure*; 5th ed.; Wiley Inter-Science: New York, 2001.
(5) Valeur, E.; Bradley, M.; *Chem. Soc. Rev.;* **2009**, *38*, 606–631.
(6) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Monta, J.; Terao, K.; Iwasaki, F.; Tani, S.; *Tetrahedron;* **1999**, *55*, 13159–13170.
(7) Kunishima, M.; *Tetrahedron;* **2001**, *57*, 1551–1558.
(8) Qing, G.-Y.; He, Y.-B.; Zhao, Y.; Hu, C.-G.; Liu, S.-Y.; Yang, X.; *Eur. J. Org. Chem.;* **2006**, *2006*, 1574–1580.
(9) Gamez, P.; Reedijk, J.; *Eur. J. Inorg. Chem.;* **2006**, 29–42.
(10) Goswami, A.; *Synlett;* **2009**, *2009*, 2203–2204.
(11) Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S.; *Tetrahedron Lett.;* **2006**, *47*, 5767–5769.
(12) Datta, A.; Quintavalla, S. M.; Groves, J. T.; *J. Org. Chem.;* **2007**, *72*, 1818–1821.
(13) Vicente, A. I. F. F.; Síntese de Azacalixarenos para o Reconhecimento Molecular de Aniões; Universidade de Aveiro, 2013.
(14) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*; 5th ed.; Freeman: New York, 2002.
(15) Celis, R.; HermosÍN, C.; Cornejo, L.; Carrizosa, J.; Cornejo, J.; *Int. J. Environ. An. Ch.;* **2002**, *82*, 503–517.
(16) Gonçalves, Carlos M.; Silva, J. C. G. E. da; Alpendurada, M. F.; *J. Agr. Food Chem.;* **2007**, *55*, 6227–6235.
(17) Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X.; Yang, H.-B.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X.; *Chem-Eur. J.;* **2010**, *16*, 7265–7275.
(18) Li, S.; Fa, S.-X.; Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; *J. Org. Chem.;* **2012**, *77*, 1860 – 1867.
(19) Ratjen, F.; Döring, G.; *Lancet;* **2003**, *361*, 681–689.
(20) Kass, R. S.; *J. Clin. Invest.;* **2005**, *115*, 1986–1989.
(21) Baldwin, D. S.; Fraser, M.; *J. Environ. Manage.;* **2009**, *91*, 311–319.
(22) Çalişkan, M.; *Turk. J. Zool.*; **2000**, *24*, 103–106.
(23) Thordarson, P.; *Chem. Soc. Rev.;* **2011**, *40*, 1305–1323.
(24) Vicente, A. I.; Caio, J. M.; Sardinha, J.; Moiteiro, C.; Delgado, R.; Félix, V.; *Tetrahedron*; **2012**, *68*, 670–680.
(25) Fielding, L.; *Tetrahedron;* **2000**, *56*, 6151–6170.
(26) Frassineti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A; Moruzzi, M. S.; Vacca, A.; *Anal. Biochem.;* **1995**, *231*, 374–382.
(27) Renny, J. S.; Tomasevich, L. L.; Tallmadge, E. H.; Collum, D. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2013**, 2–18.
(28) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; *J. Comput. Chem.;* **2004**, *25*, 1157–1174.
(29) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; *J. Comput. Chem.;* **2005**, *26*, 114–114.

(30) Case, D. A.; Darden, T. A.; T.E. III, C.; Simmerling, C. L.; Wang, J.; Duke, R. E.; Luo, R.; Walker, R. C.; Zhang, W.; Merz, K. M.; Roberts, B.; Hayik, S.; Roitberg, A.; Seabra, G.; Swails, J.; Goetz, A. W.; Kolossváry, I.; Wong, K. F.; Paesani, F.; Vanicek, J.; Wolf, R. M.; Liu, J.; Wu, X.; Brozell, S. R.; Steinbrecher, T.; Gohlke, H.; Q. Cai, X. Y.; Wang, J.; Hsieh, M.-J.; Cui, G.; Roe, D. R.; Mathews, D. H.; Seetin, M. G.; Salomon-Ferrer, R.; Sagui, C.; Babin, V.; Luchko, T.; Gusarov, S.; Kovalenko, A.; Kollman, P. A. AMBER 12, 2012.

4. Moléculas derivadas de ureias

Como referido no primeiro capítulo, moléculas com grupos (tio)ureias são capazes de mediar o transporte de aniões através de modelos de membranas celulares. Neste capítulo reporta-se a síntese de uma biblioteca de compostos inspirada no Ataluren (PTC124, Translarna™) (Figura 4.1), seguida dos estudos de interacção e transporte transmembranar de aniões. O Ataluren foi desenvolvido para o tratamento da fibrose quística, uma das mais comuns doenças genéticas humanas potencialmente letais, originada por um transporte deficiente de cloreto. Este fármaco encontra-se presentemente na fase 3 de ensaios clínicos na Europa e nos EUA.[1–3] Embora a sua utilização se encontre numa fase adiantada de ensaios clínicos, o mecanismo de acção ainda permanece desconhecido.[4] A molécula de Ataluren incorpora na sua estrutura um heterociclo de 1,2,4-oxadiazole, o qual tem sido largamente explorado no *design* de novas moléculas terapêuticas, tais como anti-inflamatórios, analgésicos, antimicrobianos, antivirais, anti-tumorais, e na doença de Alzheimer, entre outras.[5]



210

Figura 4.1 – Estrutura química do Ataluren (ácido 3-[5-(2-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzóico).

Neste contexto, e tendo como objectivo o *design* de compostos com potencial aplicação terapêutica no tratamento de canalopatías, foi preparada uma biblioteca extensa composta por 59 moléculas pequenas com um grupo ureia e um grupo amida formadas por reacção de isocianatos alifáticos, ou aromáticos, com espaçadores diamina previamente acoplados a ácidos carboxílicos com anéis heterocíclicos. As estruturas destas moléculas encontram-se esquematizadas na Figura 4.2, enquanto na Tabela 4.1 apresentam-se os grupos substituintes correspondentes conjuntamente com a numeração de cada um dos compostos da biblioteca.

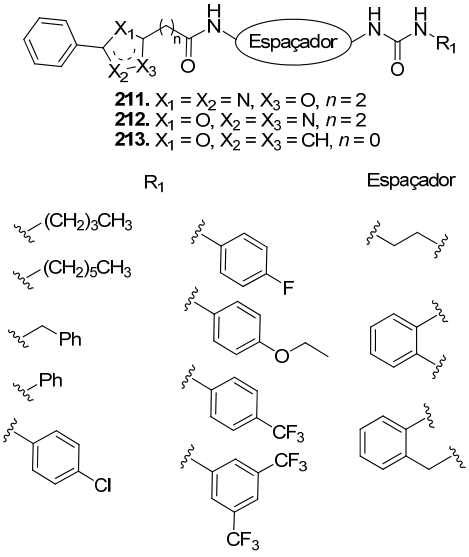
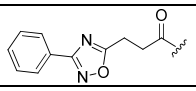
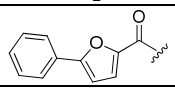
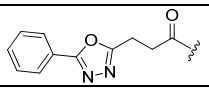
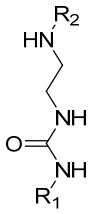
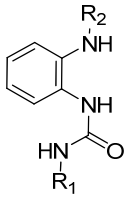
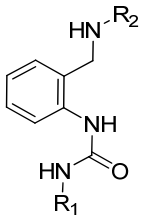
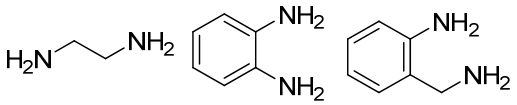


Figura 4.2 – Tipo de ureias sintetizadas neste trabalho.

Tabela 4.1 - Biblioteca de derivados de ureia estudados nesta tese.

			R_2		
					
	**R_1**	$(CH_2)_3CH_3$	**214**	**223**	**232**
		$(CH_2)_5CH_3$	**215**	**224**	**233**
		Bn	**216**	**225**	**234**
		Ph	**217**	**226**	**235**
		4-ClPh	**218**	**227**	**236**
		4-OEtPh	**219**	**228**	**237**
		4-FPh	**220**	**229**	**238**
		4-CF_3Ph	**221**	**230**	**239**
		3,5-CF_3Ph	**222**	**231**	**240**
	**R_1**	$(CH_2)_3CH_3$	-	**241**	**250**
		$(CH_2)_5CH_3$	-	**242**	**251**
		Bn	-	**243**	**252**
		Ph	-	**244**	**253**
		4-ClPh	-	**245**	**254**
		4-OEtPh	-	**246**	**255**
		4-FPh	-	**247**	**256**
		4-CF_3Ph	-	**248**	**257**
		3,5-CF_3Ph	-	**249**	-
	**R_1**	$(CH_2)_3CH_3$	-	**258**	-
		$(CH_2)_5CH_3$	-	**259**	-
		Bn	-	**260**	-
		Ph	-	**261**	**267**
		4-ClPh	-	**262**	**268**
		4-OEtPh	-	**263**	**269**
		4-FPh	-	**264**	**270**
		4-CF_3Ph	-	**265**	**271**
		3,5-CF_3Ph	-	**266**	**272**

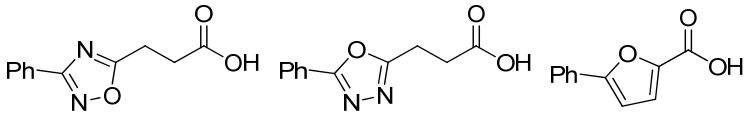
Como espaçadores foram utilizados uma diamina alifática, a etilenodiamina e duas aromáticas, a o*rto*-fenilenodiamina e a 2-aminobenzilamina (Figura 4.3). Estas diaminas foram seleccionadas de modo a obter-se receptores com flexibilidade variável e com grupos amida e ureia adoptando posições espaciais diferentes. A etilenodiamina (**273**) é o espaçador com maior flexibilidade, enquanto a *orto*-fenilenodiamina (**274**) é indubitavelmente o espaçador mais rígido. A 2-aminobenzilamina (**275**) apresenta naturalmente uma flexibilidade maior do que **274**.



273 **274** **275**

Figura 4.3 - Espaçadores usados nas sínteses das ureias.

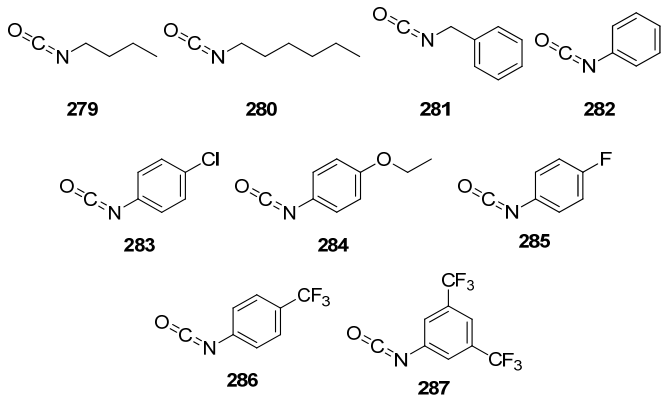
Os grupos amida foram gerados a partir de ácidos carboxílicos incorporando um anel heterocíclico, 1,2,4-oxadiazole (**276**), 1,3,4-oxadiazole (**277**) ou furano (**278**). Concretamente, foram selecionados os ácidos 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanóico (**276**), 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanóico (**277**) e 5-fenil-2-furóico (**278**) (Figura 4.4). A variação do anel heterocíclico permitiu avaliar o impacto dos heteroátomos oxigénio e azoto, ou somente de um átomo de oxigénio, nas propriedades lipofílicas da molécula. Por outro lado, os ácidos carboxílicos utilizados com 1,3,4-oxadiazole e furano são economicamente mais acessíveis do que o ácido correspondente com 1,2,4-oxadiazole. Esta limitação económica levou a que fossem sintetizados apenas nove compostos (**214** - **222**) com este motivo estrutural.



276 **277** **278**

Figura 4.4 - Ácidos carboxílicos contendo anéis heteroaromáticos.

Adicionalmente, a lipofília das moléculas e acidez dos grupos ureia foi modelada pela derivatização dos grupos ureia com diferentes substituintes, incluindo cadeias alquílicas, ou grupos arilo, utilizando os isocianatos representados na Figura 4.5. Por outras palavras, estas moléculas foram desenhadas para um estudo racional das propriedades de interacção e transporte transmembranar de aniões.



279 **280** **281** **282**

283 **284** **285**

286 **287**

Figura 4.5 – Isocianatos utilizados para a síntese das ureias finais.

Deve ser salientado, que os compostos **232** - **240** foram sintetizados por outro elemento do grupo, consequentemente a síntese destes compostos não será discutida nesta tese.[6] Neste contexto, os resultados reportados limitar-se-ão aos estudos de reconhecimento molecular e transporte transmembranar de aniões. Adicionalmente, é importante referir que os compostos **288** - **291** (Figura 4.6) não foram sintetizados por falta de tempo.

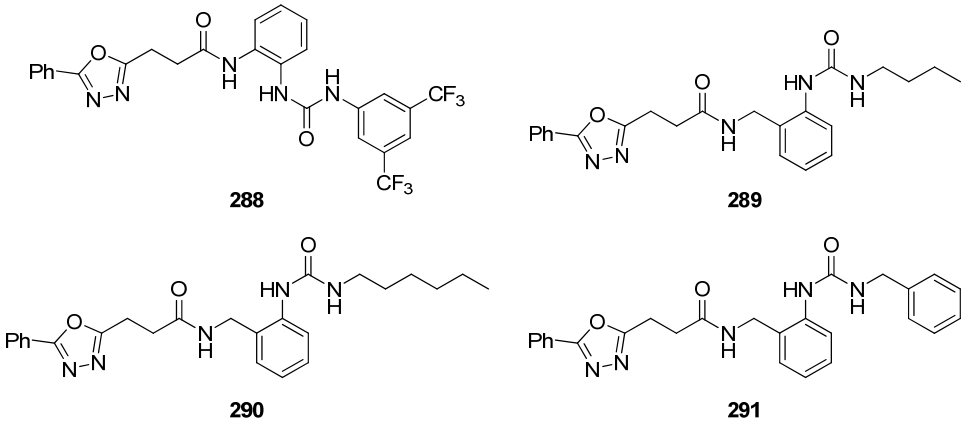
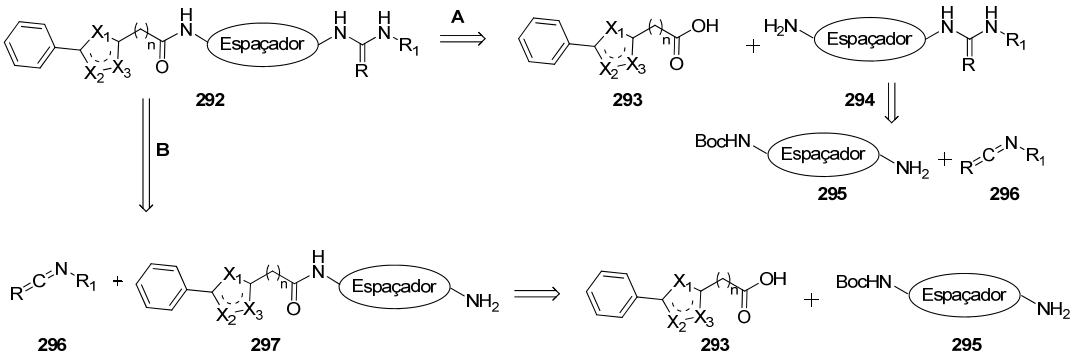


Figura 4.6 – Compostos que não foram sintetizados.

4.1. Síntese

Conceptualmente, a síntese destes compostos pode ser efectuada utilizando duas estratégias como ilustrado pelas vias retrossintéticas delineadas no Esquema 4.1. Na *via* A, o isocianato (**296**) reage com um grupo amina do espaçador diamina (**295**), previamente protegido, formando-se uma ureia. Subsequentemente, após desprotecção do grupo amina restante, o composto intermediário (**294**) é acoplado ao ácido carboxílico (**293**) contendo o anel heterocíclico, obtendo-se o produto final com dois grupos de reconhecimento (**292**). Na *via* B, o ácido carboxílico (**293**) reage com o espaçador diamina mono-protegido (**295**), seguindo-se a reacção deste intermediário desprotegido (**297**) com o isocianato (**296**), obtendo-se a ureia final (**292**) (Esquema 4.1).

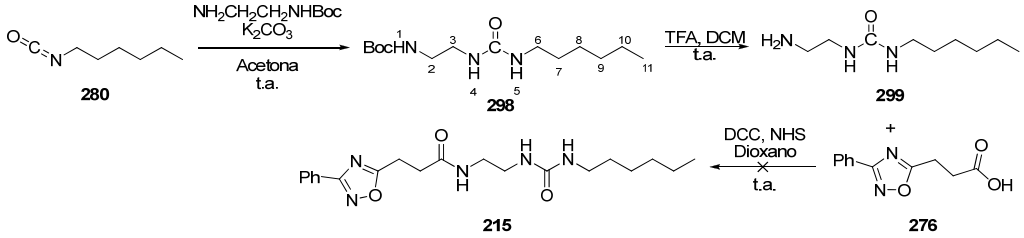


Esquema 4.1

4.1.1. *Via* de síntese A

De acordo com a retrossíntese **A**, seguindo o procedimento de Galletti *et al.*[7], fez-se reagir em primeiro lugar a *N*-Boc-etilenodiamina com o isocianato de hexilo (**280**), em acetona e na presença de K_2CO_3 à t.a.. A ureia intermediária **298** foi obtida com um rendimento de 87% (Esquema 4.2). Subsequentemente, o grupo amina de **298** foi desprotegido com TFA em DCM e o composto obtido foi utilizado, sem isolamento prévio, na reacção com o ácido 3-(3-fenil-1,2,4-

oxadiazol-5-il)propanóico (**276**) com DCC e NHS (Esquema 4.2). Contudo, esta última reacção não originou a formação da amida esperada **215**.



Esquema 4.2

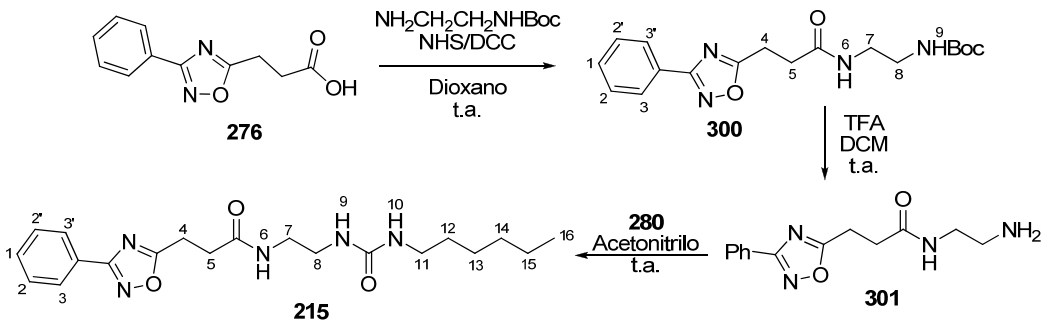
Por outro lado, a formação da ureia **298** foi comprovada, inequivocamente, por espectroscopia de RMN (Tabela 4.2). No espectro de ^{1}H (em anexo) observa-se um singuleto largo a δ 5,17 ppm referente aos protões N***H***-1, 4 e 5. Detecta-se também entre δ 3,35 – 3,22 ppm, um multipleto com uma integração de quatro protões que, por COSY (em anexo), só apresentam interacções entre si. Adicionalmente por ^{13}C-APT e HMQC (em anexo) este multipleto foi identificado como pertencente a dois grupos CH_2, sendo atribuídos aos dois grupos metilenos, C***H₂*** nas posições 2 e 3. A δ 3,15 ppm observa-se um tripleto de um grupo metileno, C***H₂***-6 ($J_{6,7}$ = 7,2 Hz), que correlaciona com o multipleto a δ 1,54 – 1,44 ppm referente ao metileno, C***H₂***-7, e a três metilos do grupo Boc. O multipleto δ 1,36 – 1,27 ppm inclui os restantes grupos metilenos nas posições 8, 9 e 10. Observa-se também, um tripleto a δ 0,90 ppm do grupo metilo, C***H₃***-11 ($J_{11,10}$ = 6,8 Hz). No espectro de RMN de ^{13}C-APT observa-se a presença de dois grupos carbonilo a δ 164,1 e 158,9 ppm correspondentes ao grupo Boc e ureia, respectivamente.

Tabela 4.2 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **298**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
NH-1,4 e 5	5,17 (3H, sl)	-
CH_2-2 e 3	3,11 – 3,22 (4H, m)	41,1, 40,7
CH_2-6	3,15 (2H, t, $J_{6,7}$ = 7,2 Hz)	40,7
CH_3-Boc e CH_2-7	1,54 – 1,44 (11H, m)	31,5, 30,0, 26,9, 26,6
CH_2-8, 9 e 10	1,36 – 1,27 (6H, m)	
CH_3-11	0,90 (3H, t, $J_{11,10}$ = 6,8 Hz)	14,0
C=O Boc	-	164,1
C=O ureia	-	158,9
Cq Boc	-	79,7
CH_3-Boc	-	28,4

4.1.2. *Via* de síntese B

No primeiro passo da síntese **B** (Esquema 4.3) aplicou-se o protocolo utilizado anteriormente na preparação dos macrociclos com grupos amida, descrito no capítulo 3.[8] Assim, fazendo-se reagir o ácido **276** com a *N*-Boc-etilenodiamina em presença de NHS/DCC, em dioxano, obteve-se o intermediário **300** com rendimento de 90%. Posteriormente, procedeu-se à desprotecção do grupo amina de **300** com TFA em DCM (1:1) à t.a.. O intermediário obtido **301**, sem purificação, reagiu de seguida espontaneamente com o isocianato de hexilo (**280**), em acetonitrilo e à t.a., originando a ureia **215** com rendimento de 40% (Esquema 4.3).



Esquema 4.3

No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 4.7) de **300** (Tabela 4.3) observam-se dois multipletos na zona aromática a δ 8,10 – 8,03 e 7,53 – 7,43 ppm com uma integração de cinco protões, um singuleto largo a δ 6,63 e um tripleto a δ 5,05 ppm, correspondendo aos dois grupos N***H***-6 e 9 ($J_{9,8}$ = 5,3 Hz), respectivamente. Os multipletos a δ 3,43 – 3,35 e 3,35 – 3,23 ppm correspondem indiscriminadamente aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-7 e 8 e foram atribuídos por correlação com os grupos NH. Adicionalmente, o segundo multipleto, a campo mais alto, engloba também o grupo C$\boldsymbol{H_2}$ da posição 4 (pela atribuição de RMN do composto de partida **276**). O restante grupo C$\boldsymbol{H_2}$-5 é atribuído ao tripleto observado a δ 2,79 ppm ($J_{4,5}$ = 7,4 Hz). A δ 1,44 ppm detecta-se um singuleto referente aos grupos metilos do grupo Boc. O espectro de RMN de ^{13}C-APT (em anexo) apresenta dois picos a δ 178,8 e 157,7 ppm referentes aos carbonilos dos grupos amida e carbamato, respectivamente. A δ 170,8 e 168,2 ppm são discerníveis duas ressonâncias relativas aos carbonos quaternários do oxadiazole.

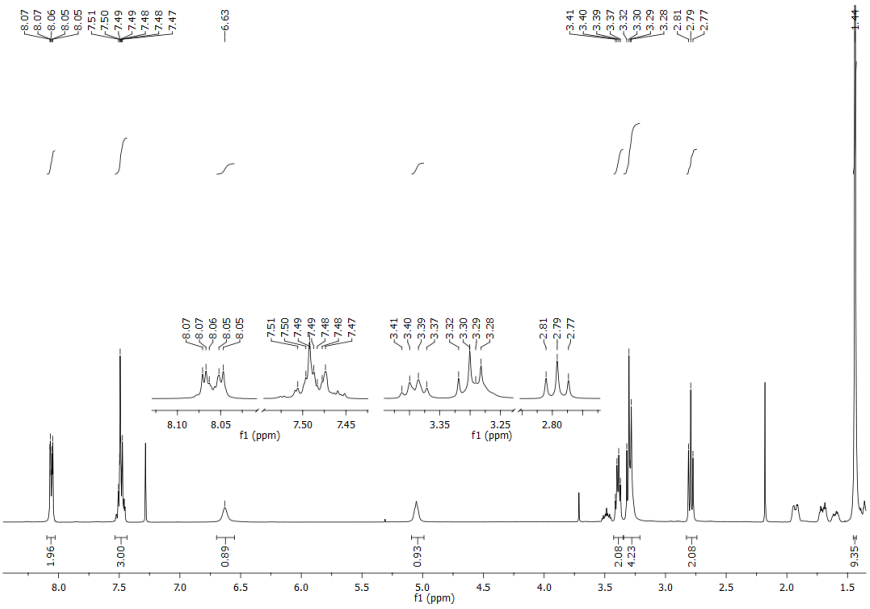


Figura 4.7 – Espectro de RMN de ^{1}H do intermediário **300** ($CDCl_3$).

A síntese da ureia **215** foi comprovada por RMN (Tabela 4.3). No espectro de RMN de ^{1}H observam-se três tripletos a δ 8,06, 5,89 e 5,83 ppm referentes aos grupos N***H***- 6 ($J_{6,7}$ = 3,9 Hz), 10 ($J_{10,11}$ = 5,0 Hz) e 9 ($J_{9,8}$ = 4,8 Hz), respectivamente (Figura 4.8). Os protões do grupo fenilo surgem como duplo dupleto a δ 7,99 ppm (C***H-3,3'*** Ph, $J_{3,2} = J_{3',2'} =$ 6,3 Hz, $J_{3,1} = J_{3',1}$=1,1 Hz) e um multipleto a δ 7,63 – 7,52 ppm (C***H-2,2'*** e *1* Ph). A atribuição inequívoca dos grupos metileno foi possível através do espectro de COSY (em anexo) e pela atribuição de RMN do composto de partida **276**. Assim, os tripletos a δ 3,19 e 2,69 ppm correspondem aos C$\boldsymbol{H_2}$-4 ($J_{4,5}$ = 7,1 Hz) e 5, respectivamente. Por outro lado, através da correlação entre os protões N***H***-6 e 10 com o multipleto a δ 3,10 – 3,01 ppm, conclui-se que este é referente aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-7 e 8. O quarteto a δ 2,95 ppm foi atribuída ao grupo C$\boldsymbol{H_2}$-11 ($J_{11,12}$ = 5,0 Hz) por correlação com o protão N***H***-10. Atribuído o grupo C$\boldsymbol{H_2}$-11, as ressonâncias sob a forma de um multipleto a δ 1,38 – 1,18 ppm pertencem aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-12 a 15. O único grupo metilo, C$\boldsymbol{H_3}$-16, surge como um tripleto a δ 0,85 ppm ($J_{16,15}$ = 6,6 Hz). O espectro de RMN de ^{13}C-APT (em anexo) confirma a presença dos carbonilos da amida e ureia com os desvios químicos a 180,4 e 158,6 ppm, respectivamente. À semelhança do espectro do composto **91**, o anel de oxadiazole na ureia **215** é confirmada pelos picos a δ 170,5 e 167,9 ppm.

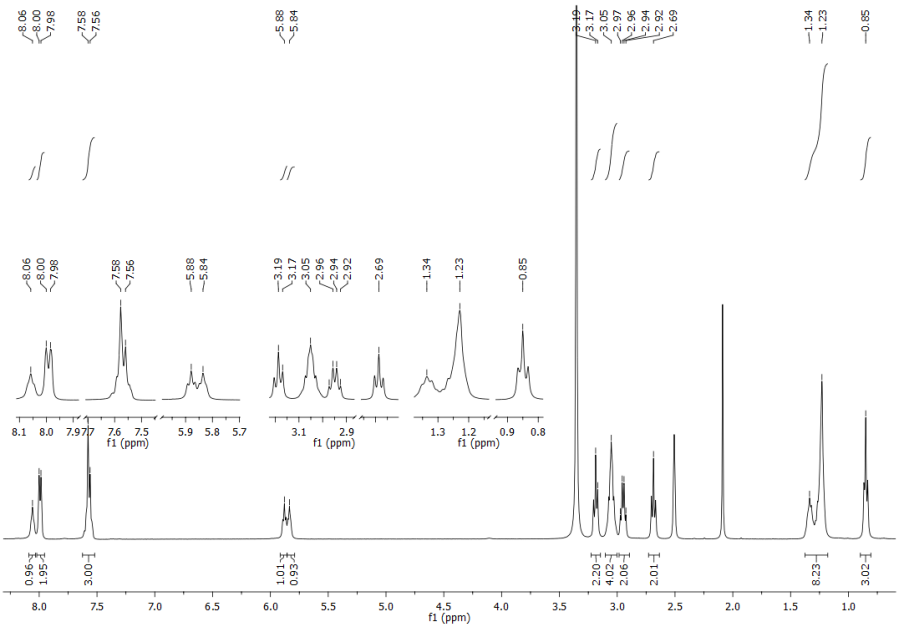


Figura 4.8 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **215** (DMSO-d_6).

Tabela 4.3 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **300** e **215**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**		**^{13}C RMN δ (ppm)**	
	300	**215**	**300**	**215**
CH Ph	8,10 – 8,03 (2H, m), 7,53 – 7,43 (3H, m)	7,99 (**H-3,3'**, 2H, dd, $J_{3,2} = J_{3',2'} =$ 6,3 Hz, $J_{3,1} = J_{3',1} =$1,1 Hz), 7,63 – 7,52 (**H-2,2'** e **1**, 3H, m)	131,1, 128,8, 127,4	131,9, 129,7, 127,4
NH-6	6,63 (1H, sl)	8,06 (1H, t, $J_{6,7}$ = 3,9 Hz)	-	-
NH-10	-	5,89 (1H, t, $J_{10,11}$ = 5,0 Hz)	-	-
NH-9	5,05 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,3 Hz)	5,83 (1H, t, $J_{9,8}$ = 4,8 Hz)	-	-
CH_2-7,8 e CH_2-4,5	3,43 – 3,35 (2H, m, **H-7 ou 8**), 3,35 – 3,23 (4H, m, **H-7** ou **8** e **4**), 2,79 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,4 Hz, **H-5**)	3,19 (**H-4**, 2H, t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz), 3,10 – 3,01 (**H-7 e 8**, 4H, m), 2,69 (**H-5**, 2H, t)	41,0, 40,2, 32,2, 22,4	22,5 (**C-4**), 40,0 (**C-7,8**), 31,6 (**C-5**)
CH_2-11	-	2,95 (2H, q, $J_{11,12}$ = 5,0 Hz)	-	39,5
CH_3 Boc	1,44 (9H, s)		28,3	-
CH_2-12-15	-	1,38 – 1,18 (8H, m)	-	31,1, 30,4, 26,5, 22,4
CH_3-16	-	0.85 (3H, t, $J_{16,15}$ = 6,6 Hz)	-	14,4
C=O Amida	-	-	178,8	180,4
Cq Oxadizole	-	-	170,8, 168,2	170,5, 167,9
C=O Ureia	-	-	-	158,6
C=O Boc	-		157,7	-
Cq Ph	-	-	126,8	126,8
Cq Boc	-	-	79,8	-

4.1.2.1. Síntese das amidas intermediárias

Tendo a *via* sintética B mostrado ser a mais adequada para a síntese da ureia **215**, esta via foi estendida à preparação das restantes ureias da biblioteca, obviamente, com pequenas alterações resultantes da utilização de reagentes de partida diferentes.

Na síntese dos compostos **214 - 231** e **241 - 272**, foi necessário proceder previamente à protecção selectiva de um dos grupos das aminas **273**, **274** ou **275** (Figura 4.3). No caso de **273** este composto foi adquirido na forma de *N*-Boc-etilenodiamina. A protecção de um dos grupos amina de **274** foi efectuada segundo o protocolo de Mohamad Reza Azizi *et al.*[9], enquanto a protecção selectiva da amina aromática de **275** foi realizada adoptando o protocolo de Boulos Zacharie *et al.*.[10] Com um dos grupos aminas dos espaçadores devidamente protegidos (**273a**, **274a**, **275a**), procedeu-se então à síntese subsequente de cinco amidas intermediárias (**302 - 306**) representadas na Figura 4.9. A síntese da amida **300** foi descrita na secção 4.1.2.

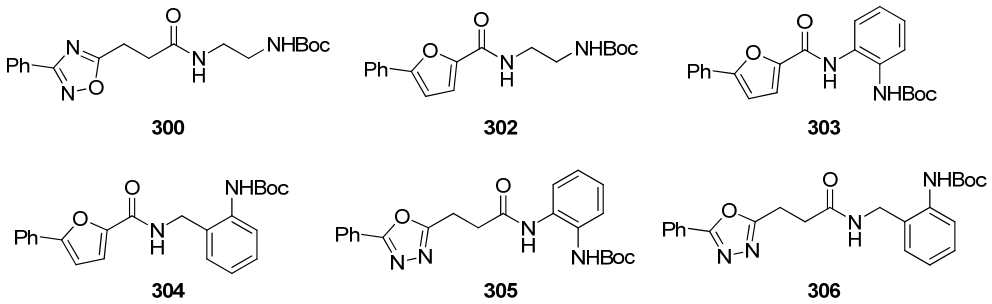
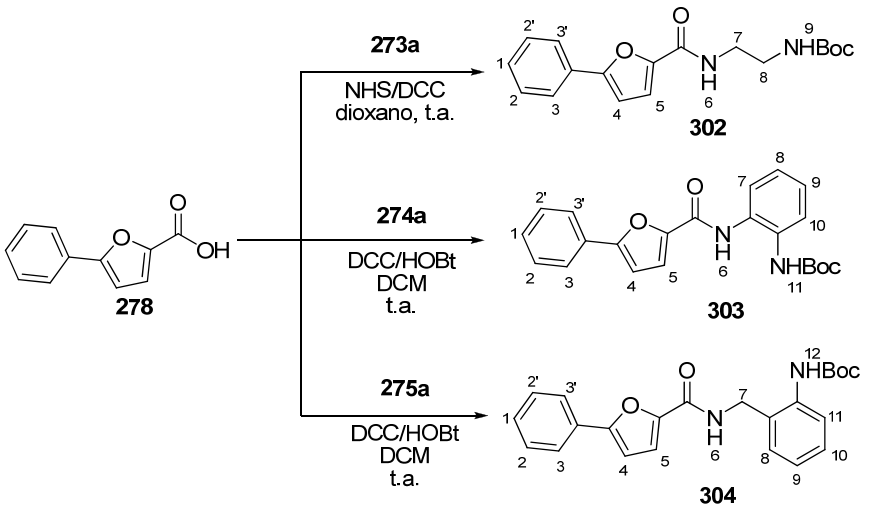


Figura 4.9 - Amidas intermediárias sintetizadas.

A síntese dos três intermediários **302**, **303** e **304** resultaram da reacção do ácido 5-fenil-2-furóico (**278**) com as diaminas respectivas, *N*-Boc-etilenodiamina (**273a**), *N*-Boc-*orto*-fenilenodiamina (**274a**), ou *N*-Boc-2-aminobenzilamina (**275a**), Esquema 4.4. Na presença de DCC/NHS, em dioxano, obteve-se o intermediário **302** com rendimento de 97%. Utilizando as mesmas condições reaccionais, o intermediário **303** foi sintetizado com um rendimento de apenas 20%. Posteriormente, o rendimento de **303** foi aumentado para 92%, alterando as condições reaccionais para DCC/HOBt, em DCM. Reproduzindo estas últimas condições reaccionais, o intermediário **304** foi obtido com um rendimento de 86 %.



Esquema 4.4

Os espectros de RMN de ^{1}H (Figura 4.10, Tabela 4.4) e COSY (em anexo) confirmam a formação de **302**. A presença do grupo fenilo é evidenciada pela existência de um dupleto, um tripleto e um multipleto a δ 7,80, 7,43, e 7,37 – 7,31 ppm, respectivamente atribuídos aos protões C***H-3,3'*** ($J_{3,2}$ = 7,5 Hz), C***H-2,2'*** ($J_{2,1}$ = 7,5 Hz) e C***H-1***. Os protões do anel furano (C***H-4*** e C***H-5,*** $J_{4,5}$ = 3,5 Hz) surgem como dois dupletos a δ 7,19 e 6,74 ppm apresentando uma correlação entre si por COSY. Ao grupo amida N***H***-6 atribui-se o singuleto largo a δ 7,52 ppm, enquanto o singuleto largo a δ 5,14 ppm é referente ao grupo N***H***-9. Os dois grupos C$\boldsymbol{H_2}$-7 e 8 correspondem ao quarteto a δ 3,58 ppm ($J_{7,6}$ = $J_{7,8}$ = 4,3 Hz) e ao multipleto a δ 3,47 – 3,39 ppm, respectivamente. Esta atribuição é suportada pela correlação entre os grupos metileno bem como pelas correlações individuais destes grupos com N***H***-6 e 9. Por fim a presença do grupo Boc é comprovada pelo singuleto a δ 1,45 ppm correspondente aos três grupos C$\boldsymbol{H_3}$. No espectro de RMN de ^{13}C (em anexo) são observados picos correspondente aos grupos carbonilo a δ 159,1 e 157,4 ppm.

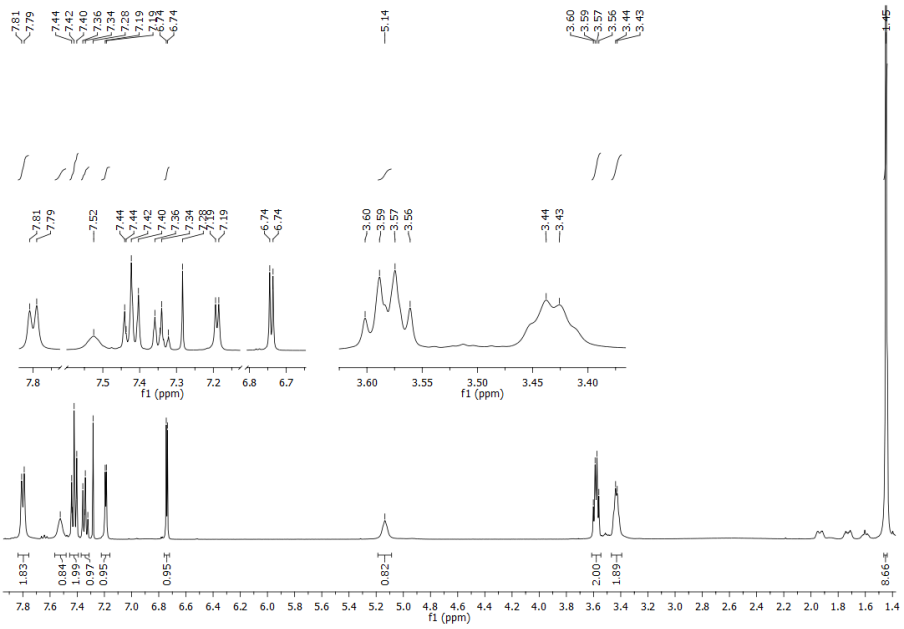


Figura 4.10 – Espectro de RMN de ^{1}H do intermediário **302** ($CDCl_3$).

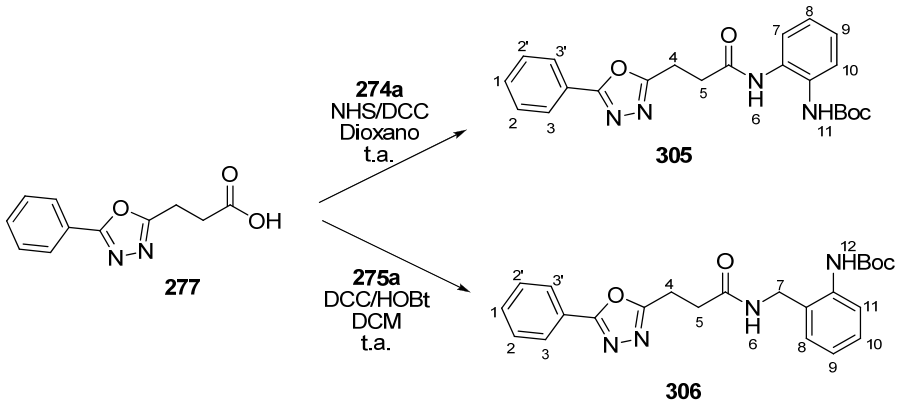
O espectro de RMN de ^{1}H (em anexo, Tabela 4.4) de **303** mostrou dois singuletos a δ 9,21 e 6,95 ppm atribuídos aos grupos N***H***-6 e N***H***-11, respectivamente. Os protões aromáticos de **303** sofreram alterações nos seus desvios químicos, quando comparando com **302**, devido à presença de mais um anel aromático. Através do espectro de COSY (em anexo) concluiu-se que o multipleto a δ 7,38 ppm corresponde ao C***H***-3,3', que apresenta correlação com o tripleto a δ 7,21 ppm atribuído a C***H***-2,2' ($J_{3,2}$ = 7,5 Hz). Por sua vez este tripleto apresenta correlação com o dupleto a δ 7,74 ppm de C***H***-1 ($J_{1,2}$ = 7,5 Hz). Os restantes protões aromáticos foram atribuídos ao dupleto a δ 7,83 ppm e ao tripleto a δ 7,45 ppm, correspondentes aos protões C***H***-7,10 e C***H***-8,9 ($J_{7,8} = J_{10,9} = J_{8,9}$ = 7,6 Hz), respectivamente, havendo correlação entre o dupleto e o tripleto. As restantes atribuições de **303** são semelhantes às descritas para **302**.

O espectro de RMN de ^{1}H de **304** (em anexo) é semelhante ao de **303**, com acréscimo de um dupleto a δ 4,60 ppm referente ao grupo C$\boldsymbol{H}_2$-7, o qual transforma a ressonância de N***H***-6 num tripleto com um desvio químico a 7,20 ppm ($J_{6,7}$ = 5,9 Hz). As atribuições de RMN de ^{1}H e ^{13}C encontram-se descritas na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos intermediários **302**, **303** e **304**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)			^{13}C RMN δ (ppm)		
	302	**303**	**304**	**302**	**303**	**304**
CH Ph	7,80 (**H-3,3'**, 2H,d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz), 7,43 (**H-2,2'**, 2H, t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz), 7,37 – 7,31 (**H-1**, 1H, m)	7,83 (**H-7,10**, 2H, d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 7,6 Hz), 7,74 (**H-1**, 1H, d, $J_{1,2}$ = 7,5 Hz), 7,45 (**H-8,9**, 2H, t, $J_{8,9}$ = 7,6 Hz), 7,38 (**H-3,3'**, 2H, d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz), 7,21 (**H-2,2'**, 2H, t),	7,77 (**H-8/11**, 2H, d), 7,73 (**H-3,3'**, 2H, d, $J_{3,2}$ = 6,5 Hz), 7,42 (**H-2,2'**, 2H, t, $J_{2,1}$ = 6,5 Hz), 7,35 (**H-1**, **9** e **10**, 3H, t), 7,12 (**H-8** ou **11**, 1H, t $J_{8,9\ ou\ 11,10}$ = 7,5 Hz, $J_{8,9\ ou\ 11,10}$ = 8,2)	124,5 (**C-3,3'**), 128,8 (**C-2,2'**), 128,6 (**C-1**)	124,7 (**C-7,10**), 128,8, 128,8 (**C-8,9** e **C-3,3'**), 126,2 (**C-2,2'**), 125,8 (**C-1**)	130,6, 128,8, 128,7, 124,5, 124,3, 123,5
NH-6	7,52 (1H, sl)	9,21 (1H, sl)	7,20 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz)	-	-	-
CH-4, 5	7,19 (1H, d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz), 6,74 (1H, d)	7,34 (1H, d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz), 6,82 (1H, t)	7,25 (1H, d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz), 6,70 (1H, d)	116,1, 107,1	117,6, 107,5	117,1, 107,3
NH	5,14 (**H-9**, 1H, sl)	6,95 (**H-11**, 1H, d)	8,22 (**H-12**, 1H, s)	-	-	
CH_2-7	3,58 (2H, q, $J_{7,6} = J_{7,8}$ = 4,3 Hz)	-	4,60 (2H, d)	41,1	-	40,0
CH_2-8	3,47 – 3,39 (2H, m)	-	-	40,2	-	-
CH_3 Boc	1,45 (9H, s)	1,51 (9H, s)	1,56 (9H, s)	26,9	28,3	28,4
C=O	-	-	-	159,1, 157,4	156,9, 156,1	158,9, 155,7
Cq Furano	-	-	-	155,4, 146,8	154,4, 146,7	154,3, 146,4
Cq Ph	-	-	-	129,7	130,4, 129,5	136,9, 129,5, 129,0
Cq Boc	-	-	-	79,9	81,2	80,3

Os intermediários **305** e **306** foram obtidos por acoplamento do ácido 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanóico (**277**) com as aminas **274a** e **275a**, respectivamente, de acordo com Esquema 4.5. O intermediário **305** foi obtido com rendimento de 41%, utilizando NHS/DCC, em dioxano, enquanto **306** foi preparado com rendimento de 79% na presença de DCC/HOBt, em DCM.



Esquema 4.5

A atribuição dos protões aromáticos no espectro de RMN (Tabela 4.5) de ^{1}H (Figura 4.11) do composto **305** revelou-se uma tarefa difícil, contudo o somatório das integrações dos multipletos correspondeu ao número total de protões aromáticos da molécula. Assim, o dupleto a δ 8,02 ppm (2 H), o multipleto a δ 7,58 – 7,47 ppm (5 H) e o multipleto a δ 7,21 – 7,08 ppm (3 H) correspondem a nove protões aromáticos, sendo que o último multipleto inclui, também, o N***H***-11. O grupo amida N***H***-6 aparece como um singuleto a δ 8,62 ppm. Os dois tripletos a δ 3,35 e 2,99 ppm são referentes aos grupos C***H*****$_2$**-4 e C***H*****$_2$**-5, respectivamente. A presença do grupo Boc confirma-se pelo singuleto δ 1,51 ppm que integra para nove protões. No espectro de RMN de ^{13}C (em anexo) para além de todos os picos pertencente aos grupos já atribuídos anteriormente, observam-se ainda os picos a δ 169,7 e 166,0 ppm relativos aos grupos carbonilo.

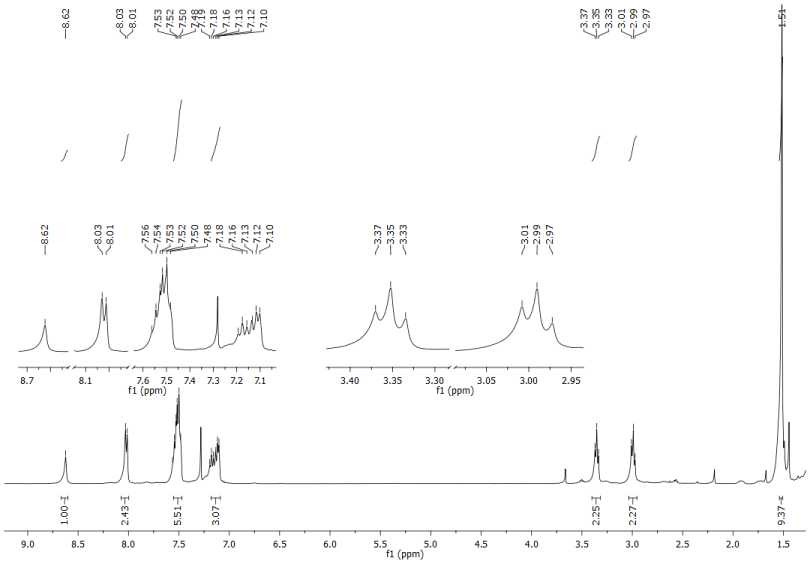


Figura 4.11 – Espectro de RMN de ^{1}H do intermediário **305** ($CDCl_3$).

O espectro de RMN de ^{1}H de **306** (em anexo) é semelhante ao de **305**, acrescendo o grupo C***H***$_2$-7 com uma ressonância a δ 4,40 ppm. Este grupo provoca um desdobramento no pico de N***H***-

6, o qual ocorre a δ 6,93 ppm, sob a forma de um tripleto. Os dois grupos C***H***$_2$-4 e 5 surgem como tripletos a δ 3,28 e 2,80 ppm, respectivamente.

Tabela 4.5 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos intermediários **305** e **306**.

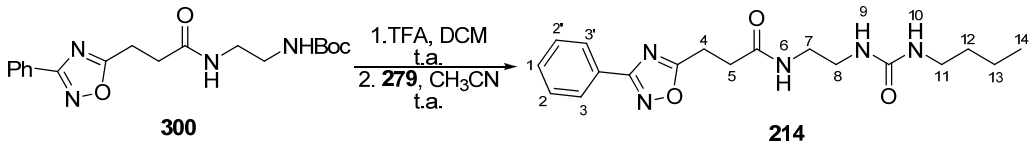
Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)		^{13}C RMN δ (ppm)	
	305	**306**	**305**	**306**
NH-6	8,62 (1H, s)	6,93 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz)	-	-
CH Ph	8,02 (2H, d), 7,58 – 7,47 (5H, m), J_{Ph} = 6,8 Hz, 7,21 – 7,08 (**2H Ph** e **NH-11**, 3H, m)	8,00 (**CH-3,3'**, 2H, d, $J_{3,2}$ = 6,9 Hz), 7,78 (**CH-8** ou **11**, 1H, d, $J_{8,9\ ou\ 11,10}$ = 8,1 Hz), 7,59 – 7,48 (**CH-2,2'** e **1**, 3H, m), 7,28 – 7,18 (**CH-9,10**, 2H, m), 7,02 (**CH-8** ou **11**, 1H, t, $J_{11,10\ ou\ 8,9}$ = 7,4 Hz)	131,7, 129,0, 126,8, 126,4, 125,4, 125,1, 124,2	126,8 (**C-3,3'**), 123,9, 122,8 (**C-8,11**), 129,1, 128,8 (**C-2,2'** e **1**), 131,8, 130,4 (**C-9,10**)
NH	7,21 – 7,08 (**2H Ph** e **NH-11**, 3H, m)	8,30 (**NH-12**, 1H, s)	-	-
CH_2-4	3,35 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz)	3,28 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,3 Hz)	21,4	21,4
CH_2-5	2,99 (2H, t)	2,80 (2H, t)	32,6	32,0
CH_2-7	-	4,40 (2H, d)	-	40,6
CH_3 Boc	1,51 (9H, s)	1,53 (9H, s)	28,3	28,4
C=O	-	-	169,7, 166,0	171,3, 165,9
Cq Oxadizole	-	-	166,0, 154,2	165,0, 154,0
Cq Ph	-	-	131,0, 129,3, 123,7	136,8, 128,6, 123,7
Cq Boc	-	-	81,0	80,1

4.1.2.2. Síntese das ureias

Nesta subseção descrevem-se as reacções de desprotecção das amidas intermediárias **300** e **302 - 306** e subsequente formação do grupo ureia por reacção com um isocianato, de acordo com a *via* sintética B acima ilustrada com a preparação de **215**.

Dado o número elevado de compostos sintetizados, será apenas analisado em detalhe os espectros de RMN das ureias **214 - 222**, uma vez que as ureias das séries **223 - 231** e **241 - 272** têm em comum com as ureias da série **214 - 222** os grupos R_1. Ou seja, a atribuição das ressonâncias para ureias com o mesmo grupo R_1 seguem o mesmo racional dado a sua semelhança estrutural.

A desprotecção da amida **300** e posterior reacção com o isocianato de butilo (**279**) originou a ureia **214** com um rendimento de 49% (Esquema 4.6).



300 **214**

Esquema 4.6

No espectro de protão da ureia **214** (Figura 4.12, Tabela 4.16) os três grupos N***H*** aparecem como tripletos a δ 8,05, 5,89 e 5,85 ppm, correspondendo a N***H***-6 ($J_{6,7}$ = 5,1 Hz), N***H***-10 ($J_{10,11}$ = 5,6 Hz) e N***H***-9 ($J_{9,8}$ = 5,3 Hz), respectivamente. Os protões do grupo fenilo surgem como um duplo dupleto a δ 7,99 ppm (C***H***-3,3', $J_{3,2}$ = 7,8 Hz, $J_{3,1}$ = 1,8 Hz) e um multipleto a δ 7,63 – 7,52 ppm (C***H***-2,2' e 1 Ph). Os tripletos a δ 3,19 e 2,68 ppm foram atribuídos por COSY (em anexo) aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-4 e 5 ($J_{4,5}$ = 7,2 Hz), respectivamente. Também por COSY, conclui-se através da correlação observada entre os protões N***H***-6 e 10 com o multipleto a δ 3,10 – 3,01 ppm, que este corresponde aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-7 e 8. O grupo C$\boldsymbol{H_2}$-11 foi atribuído ao quarteto a δ 2,96 ppm ($J_{11,12}$ = 5,6 Hz) por correlação com o protão N***H***-10. Por correlação com C$\boldsymbol{H_2}$-11, as ressonâncias a δ 1,28 – 1,18 ppm foram identificadas como pertencentes aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-12 e 13. O tripleto restante a δ 0,86 ppm ($J_{14,13}$ = 7,2 Hz) foi atribuído ao C$\boldsymbol{H_3}$-14. O espectro de RMN de ^{13}C-APT (em anexo) confirma a presença dos grupos carbonilo e ureia com desvios químicos a δ 180,4 e 158,6 ppm, respectivamente. A presença do anel de oxadiazole também é confirmada pelos picos correspondentes aos carbonos quaternários, a δ 170,5 e 167,9 ppm.

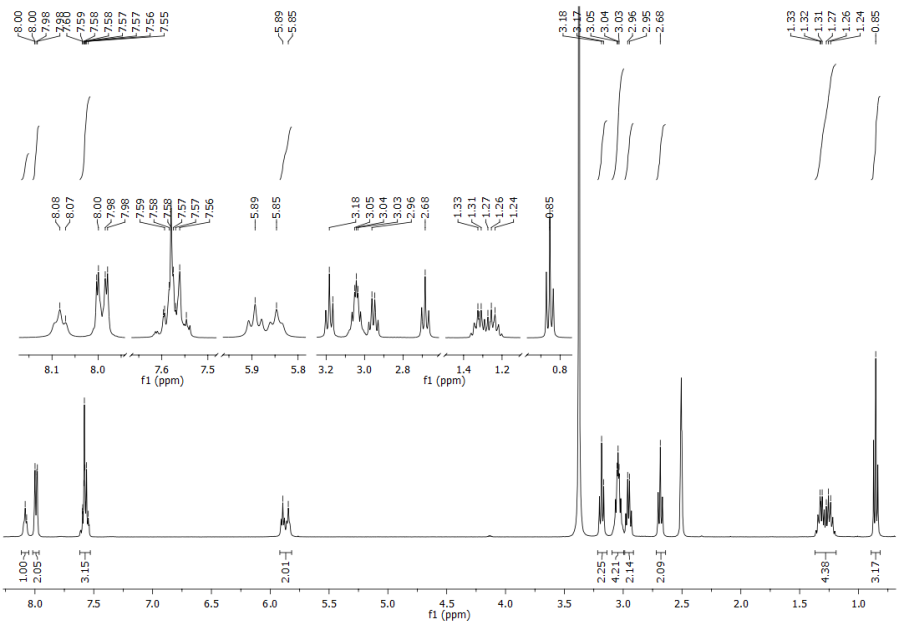
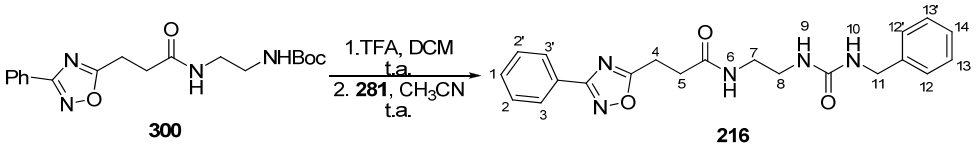


Figura 4.12 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **214** (DMSO-d_6).

Tabela 4.6 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **214**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
NH-6	8,05 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,1 Hz)	-
CH-3,3' Ph	7,99 (2H, dd, $J_{3,1}$ = 1,8 Hz, $J_{3,2}$ = 7,8 Hz)	127,4
CH-2,2' e 1 Ph	7,63 – 7,52 (3H, m)	131,9, 129,7
NH-10	5,89 (1H, t, $J_{10,11}$ = 5,6 Hz)	-
NH-9	5,85 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,3 Hz)	-
CH_2-4	3,19 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	22,4
CH_2-7,8	3,10 – 3,01 (4H, m)	39,4
CH_2-11	2,96 (2H, q, $J_{11,12}$ = 5,6 Hz)	40,0
CH_2-5	2,68 (2H, t)	31,6
CH_2-12,13	1,28 – 1,18 (4H, m)	32,6, 20,0
CH_3-14	0.86 (3H, t, $J_{14,13}$ = 7,2 Hz)	14,2
C=O Amida	-	180,4
Cq Oxadizole	-	170,5, 167,9
C=O Ureia	-	158,6
Cq Ph	-	126,8

A desprotecção da amina **300** e subsequente reacção com o isocianato de benzilo (**281**) originou a ureia **216** com um rendimento de 49% (Esquema 4.7).



Esquema 4.7

O espectro de protão da ureia **216** (Figura 4.13, Tabela 4.7) revela os grupos N***H*** como tripletos a δ 8,09, 6,44 e 6,02 ppm, relativos a N***H***-6 ($J_{6,7}$ = 4,7 Hz), N***H***-10 ($J_{10,11}$ = 5,9 Hz) e N***H***-9 ($J_{9,8}$ = 4,5 Hz), respectivamente. Por COSY (em anexo) identificou-se uma correlação entre o protão N***H***-10 e o dupleto a δ 4,19 ppm, o qual foi atribuído ao grupo C$\boldsymbol{H_2}$-11. Os protões N***H***-6 e N***H***-9 correlacionam-se com o multipleto a δ 3,12 – 3,04 ppm, o qual foi identificado como pertencente aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-7,8. Aos grupos C$\boldsymbol{H_2}$-4,5 ($J_{4,5}$ = 7,3 Hz) atribuíram-se os tripletos a δ 3,18 e 2,69 ppm, respectivamente. Na zona aromática, os multipletos a δ 8,02 – 7,96 ppm e 7,62 – 7,52 ppm correspondem aos protões do grupo fenilo C***H***-3,3' e C***H***-2,2',1, respectivamente. Enquanto o multipleto a δ 7,33 – 7,17 ppm corresponde aos cinco protões aromáticos do grupo benzilo. No espectro de RMN de ^{13}C-APT (em anexo) os desvios químicos a δ 180,5 e 158,6 ppm confirmam a presença dos grupos carbonilo amida e ureia, respectivamente. As ressonâncias a δ 170,6 e 167,9 ppm devem-se ao anel de oxadiazole.

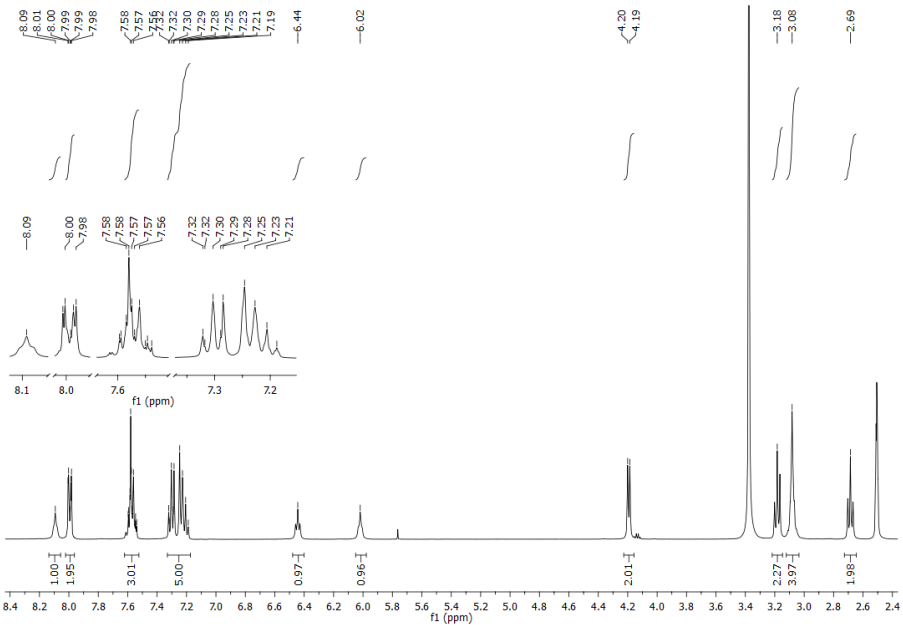
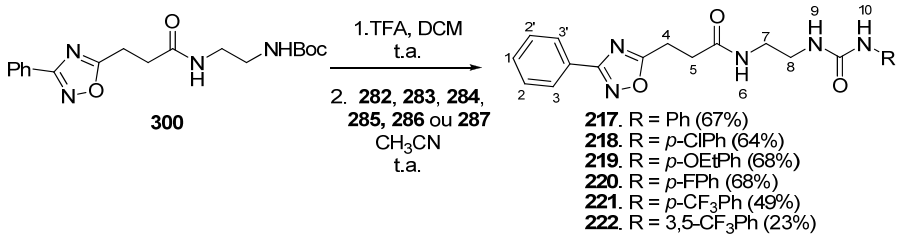


Figura 4.13 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **216** (DMSO-d_6).

Tabela 4.7 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **216**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
NH-6	8,09 (1H, t, $J_{6,7}$ = 4,7 Hz)	-
CH-3,3' Ph	8,02 – 7,96 (2H, m)	131,9, 129,7, 128,6, 127,5, 127,4, 127,0
CH-2,2' e 1 Ph	7,62 – 7,52 (3H, m)	
CH-12-14 Ph	7,33 – 7,17 (5H, m)	
NH-10	6,44 (1H, t, $J_{10,11}$ = 5,9 Hz)	-
NH-9	6,02 (1H, t, $J_{9,8}$ = 4,5 Hz)	-
CH_2-11	4,19 (2H, d)	43,4
CH_2-4	3,18 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,3 Hz)	22,4
CH_2-7,8	3,12 – 3,04 (4H, m)	39,5
CH_2-5	2,69 (2H, t)	31,6
C=O Amida	-	180,5
Cq Oxadizole	-	170,6, 167,9
C=O Ureia	-	158,6
Cq Ph	-	141,3, 126,8

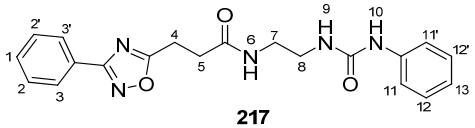
Seguindo o procedimento já anteriormente descrito, as ureias **217 - 222** foram obtidas por reacção da amina **300**, que após desprotecção, reage com o isocianato respectivo (**282 - 287**), com bons rendimentos (Esquema 4.8). Esta série de compostos difere apenas nos substituintes no anel aromático da ureia pelo que na análise subsequentemente dos espectros de RMN de **217 - 222** serão apenas enfatizadas as diferenças entre eles. Adicionalmente, a parte restante destas moléculas é comum às ureias **214 - 216**, pelo que também não será discutida em detalhe.



Esquema 4.8

No espectro de protão da ureia **217** (em anexo) a ressonância do protão N***H***-10 surge a campo mais baixo (δ 8,57 ppm) relativamente às ressonâncias observadas para os derivados **214** (δ 5,89 ppm), **215** (δ 5,89 ppm) e **216** (δ 6,44 ppm), devido à desblindagem provocada pelo anel aromático. Os restantes grupos N***H*** aparecem como dois tripletos a δ 8,14 e 6,23 ppm, N***H***-6 ($J_{6,7}$ = 4,4 Hz) e N***H***-9 ($J_{9,8}$ = 5,8 Hz), respectivamente. O anel aromático surge no espectro de RMN de ^{1}H como um multipleto a δ 7,42 – 7,36 ppm e dois tripletos a δ 7,21 e 6,88 ppm. Estes dois tripletos interactuam entre si e o tripleto a campo mais baixo relaciona-se também com o multipleto. Esta análise, conjuntamente com a integração dos picos, permite concluir que o multipleto corresponde a C***H***-11,11' Ph, o primeiro tripleto a C***H***-12,12' Ph ($J_{12,11} = J_{12,13}$ = 7,3 Hz) e o segundo a C***H***-13 Ph. A parte restante do espectro é semelhante à da ureia **216** tal como ilustrado na Tabela 4.8, pelo que não será analisada em detalhe, à semelhança do RMN de ^{13}C-APT (em anexo).

Tabela 4.8 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **217**.



217

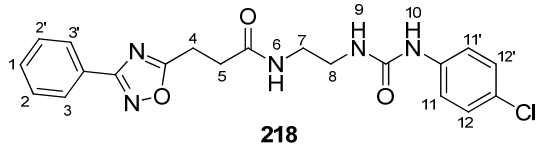
Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
NH-10	8,57 (1H, s)	-
NH-6	8,14 (1H, t, $J_{6,7}$ = 4,4 Hz)	-
CH-3,3' Ph	8,02 – 7,96 (2H, m)	131,9, 129,7, 129,1, 127,4, 121,5, 118,1
CH-2,2' e 1 Ph	7,60 – 7,52 (3H, m)	
CH-11,11' Ph	7,42 – 7,36 (2H, m)	
CH-12,12' Ph	7,21 (2H, t, $J_{12,11} = J_{12,13}$ = 7,3 Hz)	
CH-13 Ph	6,88 (1H, t)	
NH-9	6,23 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,8 Hz)	-
CH_2-4	3,20 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	22,4
CH_2-7,8	3,17 – 3,11 (4H, m)	39,6
CH_2-5	2,71 (2H, t)	31,6
C=O Amida	-	180,4
Cq Oxadizole	-	170,7, 167,9
C=O Ureia	-	155,8
Cq Ph	-	141,0, 126,8

A ressonância do protão N***H***-10 das ureias **218 - 222** é perturbada, quando comparada com o desvio químico de **217** (δ 8,57 ppm), pela natureza dos substituintes do grupo arilo da ureia. Nos

compostos **218** (com um Cl, δ 8,71 ppm), **221** (um grupo CF_3, δ 8,99 ppm), **222** (com dois grupos CF_3, δ 9,34 ppm) observa-se um desvio para campos mais baixos, enquanto para o composto **219** com um grupo OEt observa-se um ligeiro desvio para campo mais alto (δ 8,31 ppm). Em contraste, o desvio químico do N***H***-10 de **220** com um átomo de flúor é semelhante ao de **217**.

A principal diferença observada no espectro de protão da ureia **218** (em anexo, Tabela 4.9) relativamente à ureia **217** ocorre na zona aromática do espectro correspondente ao anel de 4-clorofenilo definido com um sistema ABq a δ 7,42, 7,25 ppm (J_{AB} = 9,0 Hz).

Tabela 4.9 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **218**.

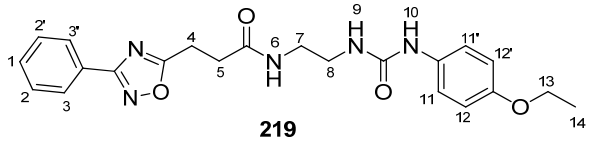


218

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
NH-10	8,71 (1H, s)	-
NH-6	8,13 (1H, t, $J_{6,7}$ = 4,3 Hz)	-
CH-3,3' Ph	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)	127,4
CH-2,2' e 1 Ph	7,62 – 7,52 (3H, m)	131,9, 129,7
CH-11,11' e 12,12'Ph	7,42, 7,25 (4H, ABq, J_{AB} = 9,0 Hz)	128,9, 119,6
NH-9	6,23 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,5 Hz)	-
CH_2-4	3,19 (2H, t)	22,4
CH_2-7,8	3,15 (4H, sl)	39,5, 39,4
CH_2-5	2,71 (2H, t, $J_{5,4}$ = 7,2 Hz)	31,6
C=O Amida	-	180,4
Cq Oxadizole	-	170,7, 167,9
C=O Ureia	-	155,6
Cq Ph	-	140,0, 126,8, 124,9

Na molécula **219** o anel aromático ligado directamente ao grupo ureia apresenta-se no espectro de protão (em anexo, Tabela 4.10) como um sistema ABq a δ 7,26 e 6,70 ppm. A presença do grupo etoxilo é expressa pelo quarteto a δ 3,94 ppm correspondente ao C***H₂***-13 ($J_{13,14}$ = 6,9 Hz) e pelo tripleto a δ 1,29 ppm atribuído ao C***H₃***-14.

Tabela 4.10 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C da ureia **219**.

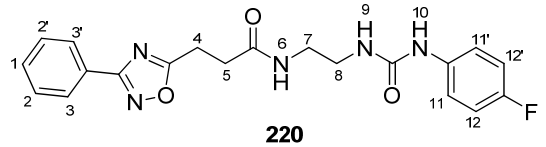


219

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
NH-10	8,31 (1H, s)	-
NH-6	8,13 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,0 Hz)	-
CH-3,3' Ph	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,5 Hz)	127,4
CH-2,2' e 1 Ph	7,62 – 7,52 (3H, m)	131,9, 129,7
CH-11,11' e 12,12'Ph	7,26, 6,70 (4H, ABq, $J_{A,B}$ = 8,8 Hz)	119,9, 114,9
NH-9	6,06 (1H, t, $J_{9,8}$ = 4,4 Hz)	-
CH_2-13	3,94 (2H, q, $J_{13,14}$ = 6,9 Hz)	63,5
CH_2-4	3,22 – 3,18 (2H, m)	22,4
CH_2-7,8	3,13 (4H, sl)	39,3
CH_2-5	2,70 (2H, t, $J_{5,4}$ = 7,2 Hz)	31,6
CH_3-14	1,29 (3H, t)	15,2
C=O Amida	-	180,4
Cq Oxadizole	-	170,6, 167,9
Cq Ph-O	-	156,0
C=O Ureia	-	153,6
Cq Ph	-	134,0, 126,8

O espectro de protão da ureia **220** (em anexo, Tabela 4.11) apresenta como diferença principal, relativamente aos espectros dos outros compostos desta série, a multiplicidade do anel aromático da ureia. Devido à presença do átomo de flúor, os protões C***H***-11,11' Ph ($J_{11,12}$ = 8,8 Hz, $J_{11,F}$ = 5,0 Hz) surgem como um duplo dupleto a δ 7,39 ppm, enquanto os protões C***H***-12,12' Ph aparecem como um tripleto a δ 7,05 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C-APT (em anexo) as diferenças observadas derivam naturalmente do átomo de flúor no anel aromático. Assim, o pico correspondente ao carbono directamente ligado ao átomo de flúor ocorre como um dupleto a δ 158,5, 156,1 ppm, com uma constante de acoplamento típica de 231,3 Hz. Os carbonos ***C***H-11,11' Ph e ***C***H-12,12' Ph surgem como dupletos a δ 119,7, 119,7 (^{3}J = 7,2 Hz) e 115,6, 115,4 (^{2}J = 22,7 Hz) ppm, respectivamente. Adicionalmente, o espectro de RMN de ^{19}F (em anexo) desacoplado apresenta um desvio químico único a δ -122,6 ppm, consistente com existência de um átomo de flúor.

Tabela 4.11 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F da ureia **220**.

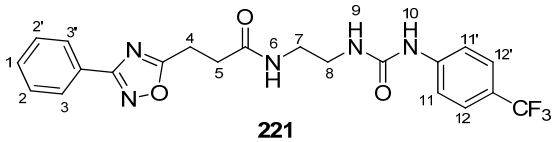


220

Átomo	**$^{1}H\backslash^{19}F$ RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
NH-10	8,58 (1H, s)	-
NH-6	8,13 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz)	-
CH-3,3' Ph	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,3 Hz)	127,4
CH-2,2' e 1 Ph	7,62 – 7,52 (3H, m)	131,9, 129,7
CH-11,11'Ph	7,39 (2H, dd, $J_{11,12}$ = 8,8 Hz, $J_{11,F}$ = 5,0 Hz)	119,7 (d, ^{3}J = 7,2 Hz)
CH-12,12' Ph	7,05 (2H, t, $J_{12,F}$ = 8,8 Hz)	115,5 (d, ^{2}J = 22,7 Hz)
NH-9	6,17 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,9 Hz)	-
CH_2-4	3,20 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	-
CH_2-7,8	3,14 (4H, sl)	39,4
CH_2-5	2,71 (2H, t)	31,6
C=O Amida	-	180,4
Cq Oxadizole	-	170,7, 167,9
C-F	-122,6 (^{19}**F**)	157,3 (d, ^{1}J = 231,3 Hz)
C=O Ureia	-	155,8
Cq Ph	-	137,3, 126,8

Na molécula **221** (Tabela 4.12) o anel aromático ligado ao grupo ureia surge no espectro de protão (em anexo) a δ 7,63 – 7,50 ppm inserido no mesmo multipleto dos protões C***H***-2,2' e 1 Ph do outro anel aromático da molécula. No espectro de carbono (em anexo) o pico δ 144,7 ppm corresponde o carbono quaternário ligado directamente ao grupo CF_3. Já o carbono deste grupo não é visível no espectro, talvez devido ao tempo de relaxação nesta experiência não ter sido o mais adequado. A presença deste grupo é confirmada pelo espectro de RMN de ^{19}F (em anexo) com um pico a δ -59,9 ppm.

Tabela 4.12 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F da ureia **221**.



221

Átomo	$^{1}H\backslash^{19}F$ RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
NH-10	8,99 (1H, s)	-
NH-6	8,14 (1H, sl)	-
CH-3,3' Ph	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)	127,4
CH-2,2', 1, 11,11' e 12, 12' Ph	7,63 – 7,50 (7H, m)	131,9, 129,7, 126,4, 126,4, 117,7
NH-9	6,32 (1H, sl)	-
CH_2-4	3,20 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz)	22,4
CH_2-7,8	3,17 (4H, sl)	39,4, 49,4
CH_2-5	2,71 (2H, t)	31,6
C=O Amida	-	180,4
Cq Oxadizole	-	170,7, 167,9
C=O Ureia	-	155,4
Cq Ph-CF_3	-	144,7
Cq Ph	-	126,8
CF_3	-59,9 (**^{19}F**)	-

A presença de dois grupos CF_3 na ureia **222** resulta no aparecimento de várias ressonâncias na zona aromática no especto de protão (Figura 4.14). A δ 8,08 ppm existe um singuleto, que integra para dois protões, atribuído a C***H***-11,11' Ph. O protão C***H***-12 Ph ocorre como um multipleto a δ 7,59 – 7,49 ppm, conjuntamente com os protões C***H***-2,2' e 1 Ph do outro anel aromático. A existência de dois grupos CF_3 em **222** foi confirmada através do espectro de RMN de ^{19}F (em anexo) com um pico a δ -62,7 ppm.

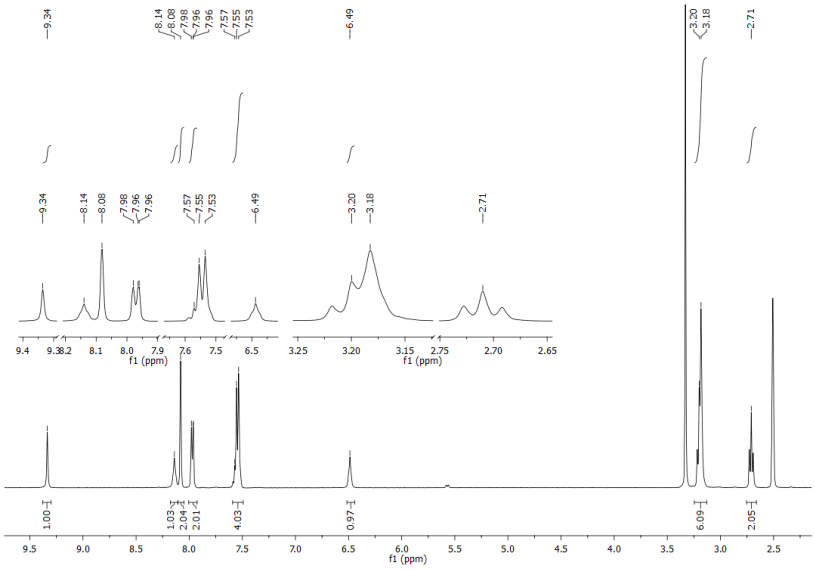
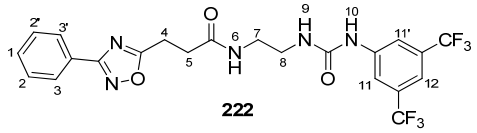


Figura 4.14 – Espectro de RMN de ^{1}H da ureia **222** (DMSO-d_6).

Tabela 4.13 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F da ureia **222**.



222

Átomo	**$^{1}H/^{19}F$ RMN δ (ppm)**	**^{13}C RMN δ (ppm)**
NH-10	9,34 (1H, s)	-
NH-6	8,14 (1H, t, $J_{6,7}$ = 4,2 Hz)	-
CH-11,11' Ph	8,08 (2H, s)	117,7
CH-3,3' Ph	7,97 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,3 Hz)	129,6, 127,3
CH-2,2', 1 e 12 Ph	7,59 – 7,49 (4H, m)	131,9, 131,2, 113,9
NH-9	6,49 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,1)	-
CH_2-4,7,8	3,25 – 3,13 (6H, m)	39,7, 39,2 (**CH_2-7,8**), 22,4 (**CH_2-4**)
CH_2-5	2,71 (2H, t, $J_{5,4}$ = 7,1 Hz)	31,6
C=O Amida	-	180,4
Cq Oxadizole	-	170,8, 167,9
C=O Ureia	-	155,3
Cq Ph-CF_3	-	143,1
Cq Ph	-	130,9, 126,8
CF_3	-62,7 (**^{19}F**)	-

As estruturas dos compostos **223 - 231** e **241 - 272** são apresentadas ao longo das Figuras 4.15 a 4.28, assim como os rendimentos de síntese e o esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN. As atribuições das ressonâncias de RMN de protão, carbono e flúor encontram-se listadas nas Tabelas 4.14 a 4.27.

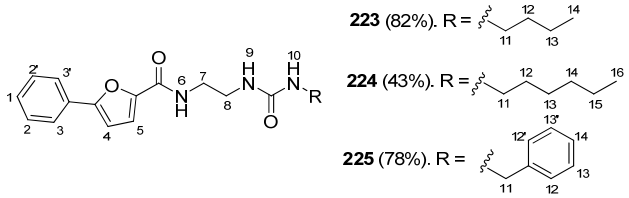


Figura 4.15 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **223** – **225**.

Tabela 4.14 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}Cdas ureias **223** - **225**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	223	**224**	**225**	**223**	**224**	**225**
NH-6	8,68 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,1 Hz)	8,68 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,1 Hz)	8,67 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,97 – 7,92 (2H, m)	7,97 – 7,92 (2H, m)	7,93 (1H, d, $J_{3,2}$ = 7,2 Hz)	124,7	124,7	124,7
CH-2,2' Ph	7,47 (2H, t, $J_{2,3}$ = $J_{2,1}$ = 7,6 Hz)	7,46 (2H, t, $J_{2,3}$ = $J_{2,1}$ = 7,6 Hz)	7,46 (1H, t, $J_{2,1}$ = 7,2 Hz)	129,3, 129,0	129,3	129,3, 129,0,
CH-1 Ph	7,37 (1H, t)	7,37 (1H, t)	7,36 (1H, t)			128,6,
CH-12-14 Ph	-	-	7,31 – 7,18 (5H, m)	-	-	127,5, 127,0
CH-4,5	7,14, 7,10 (2H, ABq, J_{AB} = 3,6 Hz)	7,14, 7,09 (2H, ABq, J_{AB} = 3,6 Hz)	7,15, 7,10 (2H, ABq, J_{AB} = 3,6 Hz)	115,8, 108,0	115,8, 107,9	115,9, 108,0
NH-9	6,03 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,5 Hz)	6,04 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,6 Hz)	6,19 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,6 Hz)	-	-	-
NH-10	5,98 (1H, t, $J_{10,11}$ = 5,6 Hz)	5,99 (1H, t, $J_{10,11}$ = 5,6 Hz)	6,51 (1H, t, $J_{10,11}$ = 5,9 Hz)	-	-	-
CH_2-7, 8	3,31 – 3,23 (2H, m), 3,23 – 3,15 (2H, m)	3,30 – 3,24 (2H, m), 3,24 – 3,17 (2H, m)	3,32 – 3,22 (4H, m)	40,6, 39,5	40,7, 39,8	40,4, 39,4
CH_2-11	3,00 (2H, q, $J_{11,12}$ = 5,6 Hz)	2,99 (2H, q, $J_{11,12}$ = 6,7 Hz)	4,23 (2H, d)	39,3	39,3	43,4
CH_2-12	1,38 – 1,17 (4H, m)	1,38 – 1,28 (2H, m)	-	32,6, 20,0	31,5, 30,4, 26,5, 22,5	-
CH_2-13		1,26 – 1,16 (6H, m)	-			-
CH-14	0,83 (3H, t, $J_{14,13}$ = 6,9 Hz)		-	14,2		-
CH_2-15	-		-	-		-
CH_3-16	-	0,81 (3H, t, $J_{16,15}$ = 6,9 Hz)	-	-	14,4	-
C=O Ureia	-	-	-	159,1	159,1	159,0
C=O Amida	-	-	-	158,3	158,3	158,3
Cq Furano	-	-	-	154,7, 147,5	154,7, 147,5	154,8, 147,5
Cq Ph	-	-	-	129,9	129,9	141,2, 129,9

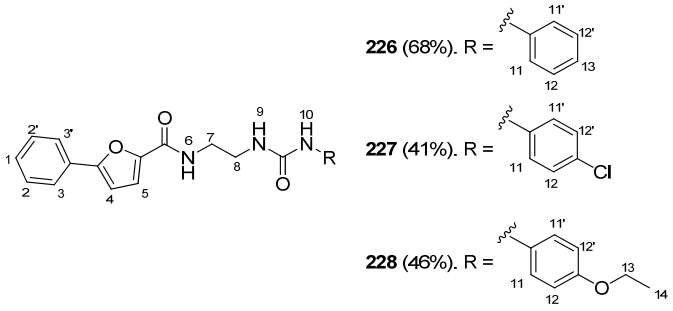


Figura 4.16 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **226** – **228**.

Tabela 4.15 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **226** – **228**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	226	**227**	**228**	**226**	**227**	**228**
NH-6	8,66 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz)	8,62 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz)	8,64 (1H, t, $J_{6,7}$ = 4,9 Hz)	-	-	-
NH-10	8,60 (1H, s)	8,78 (1H, s)	8,37 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,2 Hz)	7,92 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz)	124,7	124,7	127,4
CH-2,2' Ph	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,2 Hz)	7,51 – 7,41 (4H, m), 7,24 (2H, d, $J_{11,12}$ = 8,6 Hz)	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$= 7,6 Hz)	118,1	129,3, 129,0, 128,9, 119,6	129,3, 129,0
CH-11,11' Ph	7,43 – 7,36 (3H, m)		7,29 (2H, d), 6,78 (2H, d), $J_{11,12}$ = 8,9 Hz	129,3, 129,1, 129,0, 121,5		120,0, 114,9
CH-12,12' Ph	7,21 (2H, t, $J_{12,11}$ = $J_{12,13}$ = 7,3 Hz)					
CH-1 Ph	7,43 – 7,36 (3H, m)	7,38 (1H, t, $J_{1,2}$ = 7,6 Hz)	7,38 (1H, t, $J_{1,2}$ = 7,6 Hz)			129,3, 129,0
CH-13 Ph	6,89 (1H, t)	-	-		-	-
CH-4,5	7,17, 7,11 (2H, ABq, J_{AB} = 3,6 Hz)	7,17, 7,09 (2H, ABq, J_{AB} = 3,4)	7,17, 7,10 (2H, ABq, J_{AB} = 3,7 Hz)	116,0, 108,0	116,0, 108,0	115,9, 108,0
NH-9	6,33 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,5 Hz)	6,42 (1H, t, $J_{9,8}$ = 4,9 Hz)	6,06 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,2 Hz)	-	-	-
CH_2-7, 8	3,37 – 3,26 (4H, m)	3,33 – 3,26 (4H, m)	3,34 – 3,28 (4H, m)	40,0, 39,3	39,4	39,3
CH_2-13	-	-	3,94 (2H, q, $J_{13,14}$ = 6,9 Hz)	-	-	63,5
CH_3-14		-	1,29 (3H, t)	-	-	15,2
C=O Amida	-	-	-	158,3	158,4	158,3
C=O Ureia	-	-	-	156,1	155,9	156,3
Cq Furano	-	-	-	154,8, 147,5	154,8, 147,5	153,6, 147,5
Cq Ph-Cl	-	-	-	-	140,0	-
Cq Ph-O	-	-	-	-	-	154,8
Cq Ph	-	-	-	140,9, 129,8	129,9, 124,9	133,9, 129,9

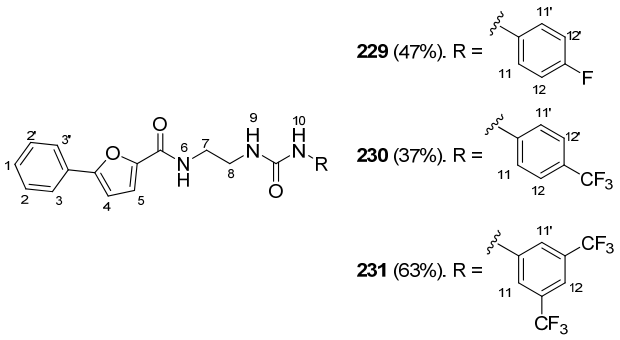


Figura 4.17 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **229** – **231**.

Tabela 4.16 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **229 - 231**.

Átomo	**$^{1}H/^{19}F$ RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	229	**230**	**231**	**229**	**230**	**231**
NH-10	8,66 (1H, s)	9,09 (1H, s)	9,39 (1H, s)	-	-	-
NH-6	8,64 (1H, t, $J_{6,7}$ = 4,3 Hz)	8,63 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,0 Hz)	8,62 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,3 Hz)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,92 (2H, d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,6 Hz)	7,92 (2H, d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,6 Hz)	7,92 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,9 Hz)	124,7	124,8	124,7
CH-2,2' Ph	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz)	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz)	7,46 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz)	129,3, 129,0, 119,8 (**CH-11,11'**, d, ^{3}J = 7,8)	129,3, 129,0	129,3, 129,0
CH-1 Ph	7,44 – 7,34 (3H, m)	7,37 (1H, t)	7,37 (1H, t)			
CH-11,11'Ph		7,64, 7,62 (4H, Abq, J_{AB} = 8,6 Hz)	8,11 (2H, s)		117,7	117,7
CH-4,5	7,18, 7,09 (2H, ABq, J_{AB} = 3,5 Hz)	7,18, 7,09 (2H, ABq, J_{AB} = 3,5 Hz)	7,17, 7,10 (2H, ABq, J_{AB} = 3,2 Hz)	116,0, 108,0	116,0, 108,0	116,0, 108,0
CH-12,12' Ph	7,03 (2H, t, $J_{12,F} = J_{12,11}$ = 8,8 Hz)	7,64, 7,62 (4H, Abq, J_{AB} = 8,6 Hz)	7,54 (1H, s)	115,5 (d, ^{2}J = 21,2 Hz)	117,7	113,9
NH-9	6,36 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,2 Hz)	6,54 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,0 Hz)	6,99 (1H, t, $J_{9,8}$ = 5,0 Hz)	-	-	-
CH_2-7,8	3,34 – 3,30 (4H, m)	3,42 – 3,35 (4H, m)	3,44 – 3,30 (4H, m)	39,9, 39,4	39,6, 39,4	39,7, 39,2
C-F	-122,6 (**^{19}F**)	-	-	157,3 (d, ^{1}J = 236,6 Hz)	-	-
C=O Amida	-	-	-	158,4	158,4	158,4
C=O Ureia	-	-	-	156,1	155,7	155,5
Cq Ph-CF_3		-	-	-	154,8	130,9, 129,8
Cq Furano	-	-	-	154,8, 147,5	147,5	154,8, 147,5
Cq Ph	-	-	-	137,3	129,9	143,0, 131,2
CF_3	-	-60,0 (**^{19}F**)	-61,7 (**^{19}F**)	-	-	-

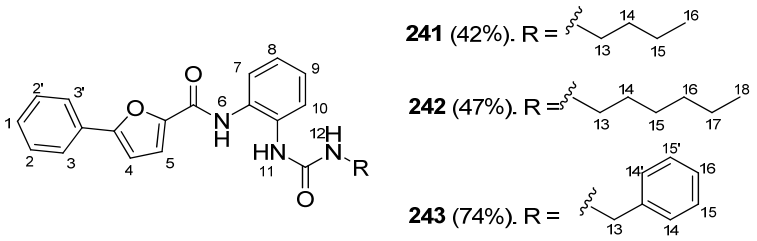


Figura 4.18 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **241** – **243**.

Tabela 4.17 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **241 – 243**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	241	**242**	**243**	**241**	**242**	**243**
NH-6	10,47 (1H, s)	10,50 (1H, s)	10,36 (1H, s)	-	-	-
NH-11	8,18 (1H, s)	8,20 (1H, s)	8,25 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	8,00 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz)	8,00 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz)	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz)	124,8	124,8	129,4, 129,2, 128,8, 127,7, 127,3, 127,0, 124,8, 123,2, 122,3 (**CH Ph**), 117,2, 108,4 (**CH-4,5**)
CH-7,10 Ph	7,56 (2H, d, $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 7,9 Hz)	7,55 (2H, dd, $J_{7,8}$ = 8,1 Hz, $J_{7,10}$ = 2,1 Hz)		126,6	126,6	
CH-2,2' Ph	7,49 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz)	7,49 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz)	7,54 – 7,42 (3H, m)	129,4, 129,2	129,3, 129,2	
CH-1 Ph	7,40 (1H, t)	7,40 (1H, t)				
CH-4,5	7,35, 7,20 (2H, ABq, J_{AB} = 3,4 Hz)	7,32, 7,20 (2H, ABq, J_{AB} = 3,5 Hz)	7,70 (**CH Ph**, 2H, d), 7,38 (**CH Ph**, 1H, d), 7,34-7,27 (4H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m), 7,27-7,15 (2H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, 1H, **NH-12**, m), 7,09 (1H **CH Ph**, t)	117,2, 108,4	117,2, 108,4	
CH Ph	7,17 (2H, d), 7,09 (7,09, 1H, t), **CH - 8, 9 Ph**, $J_{8,9}$ = 7,6 Hz	7,17 (1H, d), 7,09 (1H, t), **CH - 8, 9 Ph**, $J_{8,9}$ = 6,9 Hz		126,3, 123,3	126,3, 123,4	
NH-12	6,70 (1H, t, $J_{12,13}$ = 5,5 Hz)	6,69 (1H, t, $J_{12,13}$ = 5,4 Hz)		-	-	-
CH_2-13	3,16 (2H, q, $J_{13,14}$ = 5,5 Hz)	3,15 (2H, q, $J_{13,14}$ = 6,6 Hz)	4,37 (2H, d, $J_{13,12}$ = 5,3 Hz)	39,5	39,8	43,5
CH_2-14	1,45 – 1,35 (2H, m)	1,45 – 1,35 (2H, m)	-	32,3	33,8, 31,5, 30,2, 26,5, 22,5	-
CH_2-15	1,32 – 1,20 (2H, m)	1,25 – 1,14 (6H, m)	-	20,0		-
CH-16	0,83 (3H, t, $J_{16,15}$ = 7,3 Hz)		-	14,1		-
CH_2-17	-		-	-		-
CH_3-18	-	0,81 (3H, t, $J_{18,17}$ = 6,8 Hz)	-	-	14,4	-
C=O Ureia	-	-	-	156,6	156,7	156,8
C=O Amida	-	-	-	156,0	156,6	156,5
Cq Furano	-	-	-	155,3, 147,3	155,3, 147,3	155,3, 147,4
Cq Ph	-	-	-	134,2, 129,7, 128,6	134,0, 129,7, 128,7	140,3, 134,6, 129,7, 128,1

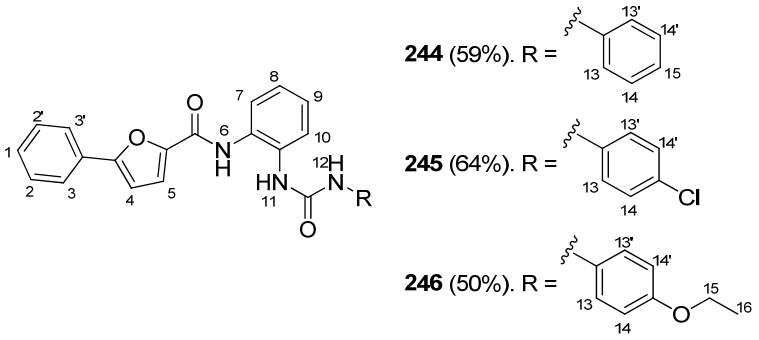


Figura 4.19 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **244** – **246**.

Tabela 4.18 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **244 – 246**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	244	**245**	**246**	**244**	**245**	**246**
NH-6	10,14 (1H, s)	10,11 (1H, s)	10,18 (1H, s)	-	-	-
NH-12	9,24 (1H, s)	9,40 (1H, s)	9,03 (1H, s)	-	-	-
NH-11	8,30 (1H, s)	8,30 (1H, s)	8,22 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,0 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,0 Hz)	128,9, 128,8, 128,7, 126,8, 126,3, 124,3, 123,2, 122,3, 121,9, 118,1 (**CH Ph**), 117,1, 108,0 (**CH-4,5**)	129,4, 129,2, 127,4, 126,9, 124,8, 123,8, 122,8, 120,2 (**CH Ph**), 117,1, 108,0 (**CH-4,5**)	129,4, 129,1, 127,3, 126,8, 124,8, 123,5, 122,6, 120,5, 117,5 (**CH Ph**), 115,1, 108,4 (**CH-4,5**)
CH Ph	7,80 (**CH Ph**, 1H, d), 7,50 (**CH Ph**, 3H, t), 7,38 (**CH Ph**, 4H, d), 7,32-7,24 (2H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m), 7,21 (1H **CH-4/5**, d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz), 7,14 (**CH Ph**, 1H, t) , 6,98 (**CH Ph**, 1H, t)	7,82 (**CH Ph**, 1H, d), 7,53 – 7,45 (**CH Ph**, 3H, m), 7,44-7,36 (3H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m), 7,33 (**CH Ph**, 1H, s), 7,31 (**CH Ph**, 1H, s), 7,27 (**CH Ph**, 1H, t), 7,21 (1H **CH-4/5**, d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz), 7,14 (**CH Ph**, 1H, t)	7,79 (**CH Ph**, 1H, d), 7,48 (**CH Ph**, 1H, d), 7,43-7,33 (5H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m), 7,25 (**CH Ph**, 1H, t), 7,20 (1H **CH-4/5**, d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz), 7,12 (**CH Ph**, 1H, t), 6,84 (**CH Ph**, 2H, d)			
CH-4,5						
CH_2-15	-	-	3,96 (2H, q, $J_{15,16}$ = 6,9 Hz)	-	-	63,5
CH_2-16	-	-	1,31 (3H, t)			15,2
C=O Amida	-	-	-	156,5	157,1	157,0
Cq Furano	-	-	-	154,9, 146,6	155,5, 147,1	155,4, 147,2
Cq Ph-O	-	-	-	-	-	154,2
C=O Ureia	-	-	-	153,1	153,4	153,8
Cq Ph-Cl	-	-	-	-	139,1	-
Cq Ph	-	-	-	139,6, 133,9, 129,1, 127,8	134,3, 129,7, 128,3, 125,9	134,5, 132,9, 129,7, 128,2

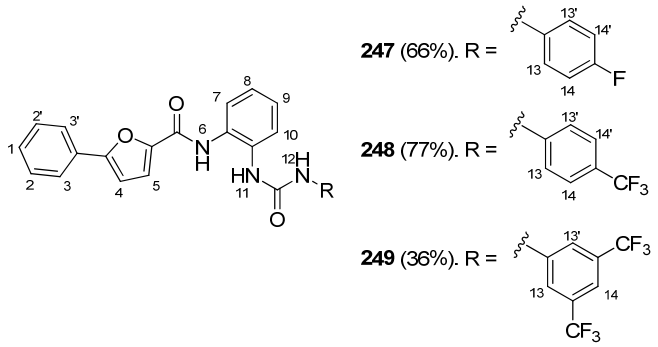


Figura 4.20 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **247** – **249**.

Tabela 4.19 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **247 – 249**.

Átomo	**$^{1}H/^{19}F$ RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	247	**248**	**249**	**247**	**248**	**249**
NH-6	10,13 (1H, s)	10,10 (1H, s)	10,12 (1H, s)	-	-	-
NH-12	9,28 (1H, s)	9,67 (1H, s)	10,05 (1H, s)	-	-	-
NH-11	8,26 (1H, s)	8,37 (1H, s)	8,32 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,9 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,2 Hz)	7,94 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,1 Hz)	129,4, 129,2, 127,4, 126,9, 124,8, 123,7, 122,8 (**CH Ph**), 120,4 (**CH-13 Ph**, d, ^{3}J = 7,8 Hz), 117,6, 108,5 (**CH-4,5**), 115,8 (**CH-14 Ph**, d, ^{2}J = 22,3 Hz)	129,3, 129,1, 127,5, 127,0, 126,6, 124,8, 124,0, 122,9, 118,3 (**CH Ph**), 117,6, 108,5 (**CH-4,5**)	129,3, 129,2, 127,5, 127,1, 124,9, 124,3, 123,4, 118,2 (**CH Ph**), 117,8, 108,5 (**CH-4,5**)
CH Ph	7,81 (**CH Ph**, 1H, d), 7,55 – 7,44 (**CH Ph**, 3H, m), 7,45-7,33 (3H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m), 7,26 (**CH Ph**, 1H, t), 7,20 (1H **CH-4/5**, d, $J_{4,5}$ = 3,3 Hz), 7,13 (**CH Ph**, 3H, q)	7,81 (**CH Ph**, 1H, d), 7,47 (**CH Ph**, 1H, d), 7,42-7,33 (3H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m), 7,21 (1H **CH-4/5**, d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz), 7,16 (**CH Ph**, 1H, t)	7,88 (**CH Ph**, 1H, d), 7,48-7,35 (4H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m), 7,30 (**CH Ph**, 1H, t), 7,24-7,14 (1H **CH Ph**, 1H **CH-4/5**, m)			
CH-4,5						
CH-13 Ph		7,68, 7,62 (4H, ABq, J_{AB} = 8,7 Hz)	8,11 (2H, s)	-		
CH-14 Ph			7,65 (1H, s)	-		
C-F	-121,3 (**^{19}F**)	-	-	157,8 (d, ^{1}J = 239,1 Hz)	-	-
C=O Amida	-	-	-	157,1	157,1	157,3
Cq Furano	-	-	-	155,4, 147,1	153,3, 143,8	155,6, 146,9
C=O Ureia	-	-		153,6	155,5	153,2
Cq-CF_3 Ph	-	-	-	-	147,1	142,3
Cq Ph	-	-	-	136,4, 134,4, 129,7, 128,3	134,2, 129,6, 128,4	134,1, 131,4, 131,1, 129,6, 128,5
CF_3	-	-60,1 (**^{19}F**)	-61,7 (**^{19}F**)	-	-	-

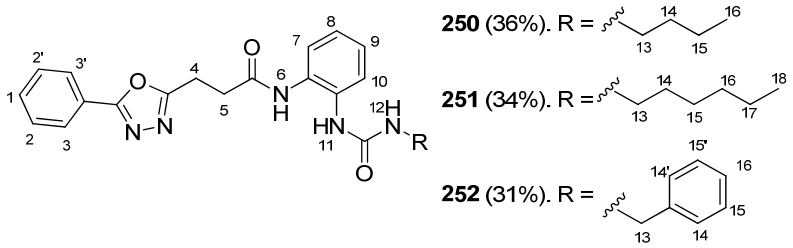


Figura 4.21 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **250** – **252**.

Tabela 4.20 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **250 – 252**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)			^{13}C RMN δ (ppm)		
	250	**251**	**252**	**250**	**251**	**252**
NH-6	9,69 (1H, s)	9,70 (1H, s)	9,68 (1H, s)	-	-	-
NH-11	7,67 (1H, s)	7,67 (1H, s)	7,82 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)	7,95 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,1 Hz)	132,4, 129,9, 126,8, 126,8, 126,5, 122,1	132,4, 129,9, 126,9, 126,8, 126,5, 122,1, 121,5	132,4, 129,9, 128,8, 127,8, 127,3, 127,0, 126,8, 126,6, 122,3, 121,5
CH-7,10 Ph	7,85 (1H, d), 7,21 (1H, d), $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 7,9 Hz	7,86 (1H, d), 7,21 (1H, d), $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 8,1 Hz	7,90 (1H, d, $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 8,2 Hz)			
CH-2,2' e 1 Ph	7,64 – 7,53 (3H, m)	7,66 – 7,56 (3H, m)	7,67 – 7,52 (3H, m)			
CH - 8, 9 Ph	7,12 (1H, t), 6,94 (1H, t)	7,13 (1H, t), 6,94 (1H, t)	6,96 (1H, t)			
CH Ph	-	-	7,37 – 7,31 (**CH Ph**, 4H, m), 7,28 – 7,10 (3H **CH Ph**, 1H **NH-12**, m)	-	-	
NH-12	6,65 (1H, t, $J_{12,13}$ = 5,3 Hz)	6,65 (1H, t, $J_{12,13}$ = 5,3 Hz)		-	-	-
CH_2-4	3,27 (2H, t, $J_{4,5}$ = 6,5 Hz)	3,28 (2H, t, $J_{4,5}$ = 6,5 Hz)	3,26 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	21,3	21,3	24,9
CH_2-13	3,09 (2H, q, $J_{13,14}$ = 5,3 Hz)	3,08 (2H, q, $J_{13,14}$ = 5,3 Hz)	4,32 (2H, d, $J_{13,12}$ = 5,6 Hz)	39,3	39,7	43,4
CH_2-5	2,95 (2H, t)	2,93 (2H, t)	2,91 (2H, t)	32,1	32,1	32,1
CH_2-14	1,47 – 1,37 (2H, m)	1,49 – 1,37 (2H, m)	-	32,3	31,5	-
CH_2-15	1,36 – 1,27 (2H, m)	1,35 – 1,03 (6H, m)	-	20,1	30,2, 26,6, 22,6	-
CH-16	0,88 (3H, t, $J_{16,15}$ = 7,2 Hz)		-	14,2		-
CH_2-17	-		-	-		-
CH_3-18	-	0,85 (3H, t, $J_{18,17}$ = 6,5 Hz)	-	-	14,4	-
C=O Amida	-	-	-	170,8	164,4	164,3
Cq Oxadiazole	-	-	-	170,4, 167,0	170,4, 167,0	170,4, 166,9
C=O Ureia	-	-	-	155,7	155,7	155,7
Cq Ph	-	-	-	135,3, 126,9, 123,9	135,3, 127,3, 123,9	140,6, 135,2, 127,4, 123,8

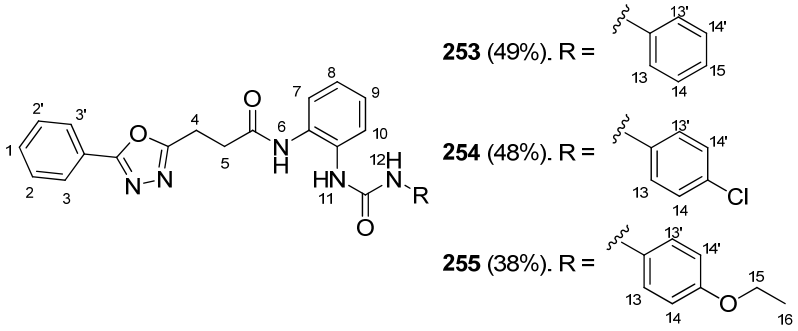


Figura 4.22 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **253** – **255**.

Tabela 4.21 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **253 – 255**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	253	**254**	**255**	**253**	**254**	**255**
NH-6	9,79 (1H, s)	9,82 (1H, s)	9,77 (1H, s)	-	-	-
NH-12	9,11 (1H, s)	9,25 (1H, s)	8,91 (1H, s)	-	-	-
NH-11	7,89 (1H, s)	7,89 (1H, s)	7,81 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,2 Hz)	7,98 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)	7,99 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,3 Hz)	132,3, 129,9, 126,8, 126,7, 126,5, 123,2, 122,7, 122,3, 118,6	132,3, 129,9, 129,1, 126,8, 126,6, 126,5, 123,5, 123,1, 120,1	126,8, 126,7
CH-7/10 Ph	7,85 (1H, d, $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 8,1 Hz)	7,81 (1H, d, $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 8,1 Hz)	7,85 (1H, d), 7,25 (1H, d), $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 8,2 Hz			122,9, 122,5
CH-2,2' e 1 Ph	7,73 – 7,50 (3H, m)	7,70 – 7,55 (3H, m)	7,67 – 7,53 (3H, m)			132,3, 129,9
CH-13 e 14 Ph	7,47 (2H, d), 7,34 – 7,24 (3H, m), 7,19 (1H, t), 7,03 (1H, t), 6,97 (1H, t)	7,49 (2H, d), 7,35 – 7,29 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,05 (1H, t)	7,35, 6,85 (4H, ABq, J_{AB} = 8,7 Hz)			120,5, 115,0
CH-8/ 9 Ph			7,18 (1H, t), 7,01 (1H, t)			126,5
CH-15 Ph			-			-
CH_2-15	-	-	3,97 (2H, q)	-	-	63,5
CH_2-4	3,30 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	3,30 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	3,29 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	21,3	21,3	21,3
CH_2-5	2,98 (2H, t)	2,98 (2H, t)	2,98 (2H, t)	32,1	32,1	32,1
CH_3-16	-	-	1,31 (3H, t, $J_{15,16}$ = 6,9 Hz)	-	-	15,2
Cq oxadiazole	-	-	-	170,6, 166,9	170,6, 166,9	170,6, 166,9
C=O Amida	-	-	-	164,4	164,4	164,4
C=O Ureia	-	-	-	153,0	153,0	154,2
Cq Ph-OEt	-	-	-	-	-	153,2
Cq Ph	-	-	-	140,2, 134,3, 129,2, 128,4, 123,9	139,3, 133,9, 128,7, 125,7, 123,9	134,5, 133,1, 128,1, 123,9

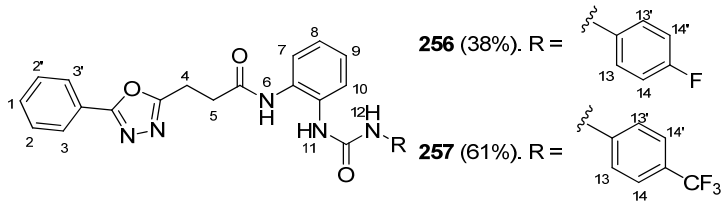


Figura 4.23 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **256** e **257**.

Tabela 4.22 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **256** e **257**.

Átomo	**$^{1}H/^{19}F$ RMN δ (ppm)**		**^{13}C RMN δ (ppm)**	
	256	**257**	**256**	**257**
NH-6	9,81 (1H, s)	9,53 (1H, s)	-	-
NH-12	9,15 (1H, s)	9,85 (1H, s)	-	-
NH-11	7,86 (1H, s)	8,03 – 7,92 (3H, m)	-	-
CH-3,3' Ph	7,98 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)		132,3, 129,9, 126,8, 126,6, 126,5, 123,3, 122,9 (**CH Ph**), 120,4 (**CH-13 Ph**, d, ^{3}J = 9,2 Hz), 115,7 (**CH-14 Ph**, d, ^{2}J = 22,4 Hz)	132,3, 129,8, 126,8, 126,5, 123,8, 123,4, 118,2
CH-7/10 Ph	7,83 (1H, d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 8,1 Hz)	7,81 (1H, d), 7,28 (1H, d), $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 8,0 Hz		
CH-2,2' e 1 Ph	7,67 – 7,53 (3H, m)	7,69 – 7,54 (7H, m)		
CH Ph	7,47 (2H, dd), 7,26 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,12 (2H, t), 7,04 (1H, t)			
CH-8, 9 Ph		7,21 (1H, t), 7,07 (1H, t), $J_{8,9}$ = 8,0 Hz		
CH_2-4	3,30 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz)	3,30 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz)	21,3	21,3
CH_2-5	2,98 (2H, t)	2,99 (2H, t)	32,1	32,1
Cq oxadiazole	-	-	170,6, 166,9	170,6, 166,8
C=O Amida	-	-	164,4	164,4
C-F	-121,4 (**^{19}F**)	-	157,8 (d, ^{1}J = 240,0 Hz)	-
C=O Ureia	-	-	153,1	152,9
Cq Ph-CF_3	-	-	-	144,0
Cq Ph	-	-	136,6, 134,1, 128,5, 123,9	133,7, 128,9, 123,9, 121,9
CF_3	-	-60,0 (**^{19}F**)	-	-

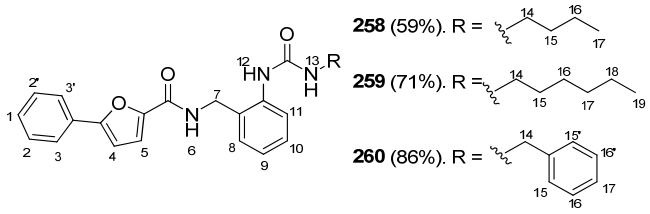


Figura 4.24 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **258** – **260**.

Tabela 4.23 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}Cdas ureias **258 – 260**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	258	**259**	**260**	**258**	**259**	**260**
NH-6	9,08 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz)	9,07 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz)	9,08 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz)	-	-	-
NH-12	8,05 (1H, s)	8,05 (1H, s)	8,23 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,4 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,7 Hz)	124,8	124,8	124,8
CH-8,11 Ph, CH-4,5	7,71 (1H, d), 7,26 – 7,22 (**CH-8/11**, 1H, **CH-4/5**, 1H, m), 7,13 (**CH-4/5**, 1H, d), $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,0 Hz	7,70 (**CH-8/11 Ph**, 1H, d), 7,27 – 7,32 (**CH-8/11 Ph**, 1H, **CH-4/5**, 1H, m), 7,13 (**CH-4/5**,1H, d), $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,0 Hz	7,73 (**CH-8/11 Ph**, 1H, d), 7,36 – 7,30 (**CH Ph Bn**, 4H, m), 7,28 – 7,17 (**CH-8/11 Ph**, 1H, **CH-9/10 Ph**, 1H, **CH Ph Bn**, 1H, **CH-4/5**, 1H, m), 7,13 (**CH-4/5**,1H, d), 7,02 (**CH-9/10 Ph**, 1H, t) , $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,1 Hz	128,4, 127,7, 123,0, 122,6 (**CH-8,11 e 9,10 Ph**), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**)	128,5, 127,7, 123,1, 122,6 (**CH-8,11 e 9,10 Ph**), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**)	128,8, 127,6, 127,4, 127,2, 127,0 (**CH Ph Bn**), 128,5, 127,7, 123,2, 122,6 (**CH-8,11 e 9,10 Ph**), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**)
CH-9,10 Ph	7,19 (1H, t), 7,00 (1H, t)	7,19 (1H, t), 7,00 (1H, t), $J_{9,10}$ = 8,0 Hz				
CH Ph Bn	-	-		-	-	
CH-2,2' Ph	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz)	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,4 Hz)	7,47, (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz)	129,3	129,3	129,4
CH-1 Ph	7,38 (1H, t)	7,38 (1H, t)	7,38 (1H, d)	129,1	129,1	129,1
NH-13	6,42 (1H, t, $J_{13,14}$ = 5,5 Hz)	6,42 (1H, t, $J_{13,14}$ = 5,5 Hz)	6,96 (1H, t, $J_{13,14}$ = 5,8 Hz)	-	-	-
CH_2-7	4,42 (2H, d)	4,42 (2H, d)	4,44 (2H, d)	39,1	39,1	39,1
CH_2-14	3,11 (2H, q, $J_{14,15}$ = 6,6 Hz)	3,10 (2H, q, $J_{14,15}$ = 5,5 Hz)	4,33 (2H, d)	39,4	39,5	43,4
CH_2-15	1,47 – 1,37 (2H, m)	1,49 – 1,37 (2H, m)	-	32,4	31,5	-
CH_2-16	1,37 – 1,26 (2H, m)	1,34 – 1,20 (6H, m)	-	20,0	30,2, 26,5, 22,6	-
CH-17	0,88 (3H, t, $J_{17,16}$ = 7,3 Hz)		-	14,2		-
CH_2-18	-		-	-		-
CH_3-19	-	0,84 (3H, t, $J_{19,18}$ = 6,8 Hz)	-	-	14,4	-
C=O Amida	-	-	-	158,4	158,4	158,4
C=O Ureia	-	-	-	156,1	156,1	156,1
Cq Furano	-	-	-	155,1, 147,2	155,1, 147,2	155,1, 147,2
Cq Ph	-	-	-	137,9, 129,8, 129,7	137,9, 129,8	140,8, 137,8, 129,8

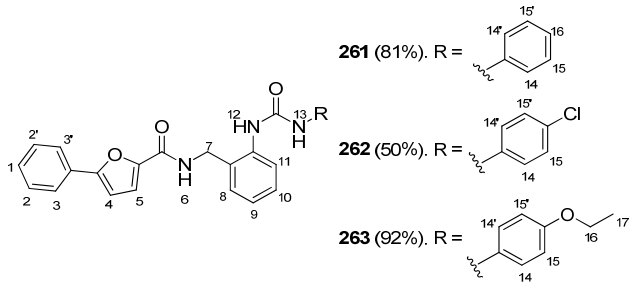


Figura 4.25 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **261** – **263**.

Tabela 4.24 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}Cdas ureias **261 – 263**.

Átomo	**^{1}H RMN δ (ppm)**			**^{13}C RMN δ (ppm)**		
	261	**262**	**263**	**261**	**262**	**263**
NH-6	9,10 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz)	9,11 (1H, sl)	9,10 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,8Hz)	-	-	-
NH-13	8,02 (1H, s)	9,18 (1H, s)	8,82 (1H,s)	-	-	-
NH-12	8,36 (1H, s)	8,43 (1H, s)	8,28 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,0 Hz)	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz)	124,8	129,4, 129,1, 129,1, 128,4, 127,7, 124,8, 124,2, 123,7, 120,2 (**CH Ph**), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**)	124,8
CH-2,2' Ph	7,73 (**CH-8/11 Ph**, 1H, d), 7,53 – 7,44 (**CH-2,2' Ph**, 2H, **CH Ph**, 2H, m), 7,32 – 7,22 (**CH-8/11 Ph**, 1H, **CH-9/10 Ph**, 1H, **CH-4/5**, 1H, **CH Ph**, 2H, m), 7,13 (**CH-4/5**, 1H, d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz), 7,09 (**CH-9/10 Ph**, 1H, t) 6,97 (**CH Ph**, 1H, t) , $J_{9,10} = J_{9,8} = J_{10,11}$ = 7,9 Hz	7,69 (**CH-8/11 Ph**, 1H, d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 7,1 Hz), 7,58 – 7,43 (**CH Ph**, 4H, m), 7,41 – 7,20 (**CH Ph**, 5H, **CH-4/5**, 1H, m), 7,15 – 7,07 (**CH Ph**, 1H, **CH-4/5**, 1H, m)	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz)	129,4 (**C-2,2' Ph**), 129,2, 124,0, 118,6 (**CH Ph**), 128,3, 127,7, 123,4, 122,2 (**CH-8/11 Ph, CH-9/10 Ph**), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**)		129,4
CH-8,11 Ph, CH-9,10 Ph, CH-4,5			7,72 (**CH-8/11**, 1H, d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,0 Hz), 7.27 – 7,20 (**CH-8/11**, 1H, **CH-4,5**, 1H, m), 7,13 (**CH-4,5**,1H, d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz)			128,3, 127,7 (**CH-8,11 e 9,10 Ph**), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**)
CH Ph			7,35 (**CH-1 Ph**, 1H, **CH Ph**, 2H, s), 7,29 (1H, d), 7,07 (1H, t), 6,85 (2H, d)			129,1 (**CH-1 Ph**), 123,8, 123,2, 120,4, 115,0 (**CH Ph**)
CH-1 Ph	7,38 (1H, t, $J_{1,2}$ = 7,3 Hz)			129,1		
CH_2-7	4,49 (2H, d)	4,48 (2H, sl)	4,48 (2H, d)	38,9	38,9	39,0
CH_2-16	-	-	3,97 (2H, q, $J_{16,17}$ = 6,9 Hz)			63,5
CH_3-17	-	-	1,31 (3H, t)			15,2
C=O Amida	-	-	-	158,4	158,4	158,4
C=O Ureia	-	-	-	155,1	155,1	155,1
Cq Ph-OEt	-	-	-	-	-	154,1
Cq Furano	-	-	-	153,5, 147,2	153,4, 147,2	153,7, 147,2
Cq Ph	-	-	-	140,4, 136,9, 130,7, 129,8	139,4, 136,7, 130,9, 129,8, 125,7	137,2, 133,3, 130,5, 129,8

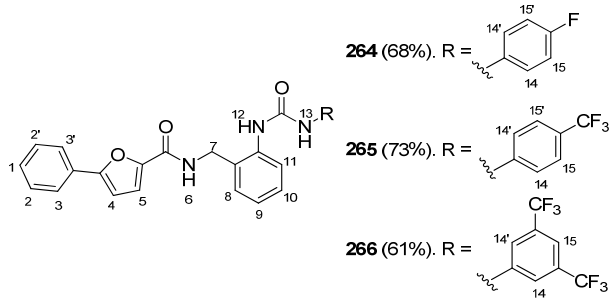


Figura 4.26 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **264** – **266**.

Tabela 4.25 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **264 – 266**.

Átomo	$^{1}H/^{19}F$ RMN δ (ppm)			^{13}C RMN δ (ppm)		
	264	**265**	**266**	**264**	**265**	**266**
NH-6	9,11 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,7 Hz)	9,12 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz)	9,17 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,8 Hz)	-	-	-
NH-13	9,07 (1H,s)	9,48 (1H, s)	9,82 (1H, s)	-	-	-
NH-12	8,38 (1H, s)	8,53 (1H, s)	8,79 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,93 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,7 Hz)	7,92 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,4 Hz)	7,91 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz)	124,8	124,8	124,8
CH-1 Ph	7,42 – 7,35 (1H, m)	7,38 (1H, t)	8,18 (**CH-14,14' Ph**, 2H, s), 7,63 (**CH-8,11**, 1H, **CH Ph**, 1H, s), 7,40 – 7,30 (**CH-1 Ph**, 1H, **CH Ph**,1H, m), 7,28 (**CH Ph**,1H, t), 7,16 (**CH-9,10**, 1H, t, $J_{9,10}$ = 7,5 Hz)	129,1 (**CH-1 Ph**), 129,4 (**CH-2,2' Ph**) 128,4, 124,1, 123,6 (**CH Ph**), 127,8 (**CH-8,11 e 9,10 Ph**), 120,4 (**CH-14**, d, ^{3}J = 6,8 Hz), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**), 115,7 (**CH-15**, d, ^{2}J = 21,2 Hz)	129,4 (**CH-2,2' Ph**), 129,1 (**CH-1 Ph**), 128,5, 127,7, 126,5, 124,5, 123,9, 118,3 (**CH Ph**), 116,5, 108,1 (**CH-4,5**)	129,3 (**CH-2,2' Ph**), 129,1 (**CH-1 Ph**), 128,9, 127,8, 125,0, 124,8, 118,4, 114,6 (**CH Ph**), 116,6, 108,1 (**CH-4,5**)
CH-8/11 Ph, CH 9/10 Ph, CH-14,14' Ph, CH 15 Ph	7,71 (**CH-8/11 Ph**, 1H, d, $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,0 Hz), 7,55 – 7,43 (**CH-2,2' Ph**, 2H, **CH Ph**, 2H, m), 7,30 (**CH Ph**, 1H, d), 7,28 – 7,21 (**CH Ph**, 1H, **CH-4/5**, 1H, m), 7,17 – 7,06 (**CH Ph**, 3H, **CH-4/5**, 1H, m)	7,70 (**CH-8,11**, 1H, **CH Ph**, 2H, d), 7,63 (2H, d), 7,32 (**CH Ph**,1H, d), 7,28 (**CH Ph**,1H, d), 7,24 (**CH-4/5**, 1H, d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz), 7,16 – 7,10 (**CH Ph**, 1H, **CH-4/5**, 1H, m), $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 7,8 Hz				
CH-4,5			7,23 (1H, d), 7,12 (1H, d), $J_{4,5}$ = 3,5 Hz			
CH-2,2' Ph		7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,4 Hz)	7,47 (2H, t, $J_{2,1}$ = 7,6Hz)			
CH_2-7	4,48 (2H, d)	4,49 (2H, d)	4,48 (2H, d)	38,9	38,9	39,0
C-F	-121,7 (**^{19}F**)	-	-	157,7 (d, ^{1}J = 237,4 Hz)	-	-
C=O Amida	-	-	-	158,4	158,5	158,6
Cq Ph-CF_3	-	-	-	-	155,1	155,2
C=O Ureia	-	-	-	155,1	153,3	153,4
Cq Furano	-	-	-	153,6, 147,2	147,2, 144,2	147,1, 142,6
Cq Ph	-	-		136,9, 136,7, 130,8, 129,8	136,5, 131,2, 129,8	136,2, 131,9, 129,8
CF_3	-	-60,0 (**^{19}F**)	-61,7 (**^{19}F**)	-	-	130,8 (q, ^{1}J = 64,7 Hz)

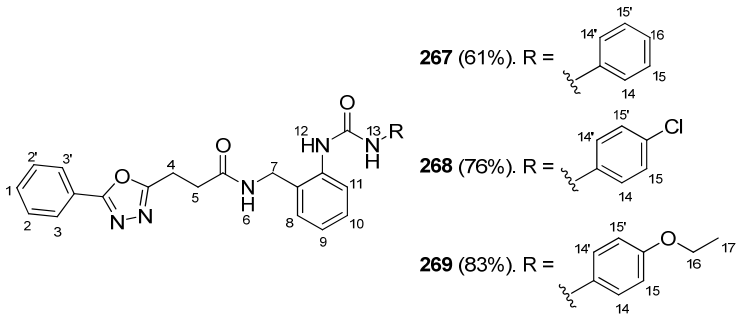


Figura 4.27 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **267** – **269**.

Tabela 4.26 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C das ureias **267 – 269**.

Átomo	^{1}H RMN δ (ppm)			^{13}C RMN δ (ppm)		
	267	**268**	**269**	**267**	**268**	**269**
NH-13	8,90 (1H, s)	9,05 (1H, s)	8,69 (1H, s)	-	-	-
NH-6	8,57 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,6 Hz)	8,60 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,5 Hz)	8,59 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,6 Hz)	-	-	-
NH-12	8,18 (1H, s)	8,24 (1H, s)	8,10 (1H, s)	-	-	-
CH-3,3' Ph	7,97 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,5 Hz)	7,96 (2H, d)	7,97 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz)	126,8	126,8	126,8
CH-9,10 Ph	7,20 (2H, t, $J_{9,10}$ = 7,3 Hz)	7,20 (2H, d, $J_{9,10}$ = 6,7 Hz)	7,19 (2H, t, $J_{9,10}$ = 7,2 Hz)	127,6	132,3, 127,6, 123,8, 123,1	128,1, 127,6, 123,3, 122,6, 120,4, 115,0
CH-8,11 Ph	7,73 (**CH-8/11 Ph**, 1H, d), 6,96 (**CH-8/11 Ph**, 1H, **CH-16 Ph**, 1H, q), $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,1 Hz	7,70 (1H, d), 6,98 (1H, t), $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,1 Hz	7,73 (1H, d), 6,95 (1H, t), $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 7,9 Hz	122,8 (**CH-8,11 Ph**), 132,3, 123,6, 122,2		
CH-16 Ph		-	-	-	-	
CH-14,14' Ph	7,46 (2H, d, $J_{14,15}$ = 7,9 Hz)	7,38, 7,31 (4H, ABq, J_{AB} = 8,7 Hz)	7,34 (2H, d), 6,84 (2H, d), $J_{14,15}$ = 8,9 Hz	118,6	128,2, 120,1	
CH-15,15' Ph	7,27 (2H, t, $J_{15,16}$ = 7,9 Hz)			128,1		
CH-2,2' e 1 Ph	7,70 – 7,52 (3H, m)	7,65 – 7,56 (3H, m)	7,69 – 7,53 (3H, m)	129,9 (**CH-2,2'**), 129,2 (**CH-1**)	129,9, 129,1	132,3, 129,9
CH_2-7	4,30 (2H, d)	4,29 (2H, d)	4,28 (2H, d)	39,2	39,2	39,2
CH_2-16	-	-	3,96 (2H, q, $J_{16,17}$ = 6,9 Hz)	-	-	63,5
CH_2-4	3,20 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz)	3,19 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,0 Hz)	3,20 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz)	21,3	21,3	21,3
CH_2-5	2,79 (2H, t)	2,78 (2H, t)	2,78 (2H, t)	31,6	31,5	31,6
CH_3-17	-	-	1,30 (3H, t)	-	-	15,2
Cq Oxadizole	-	-	-	171,1, 166,8	171,1, 166,8	171,1, 166,8
C=O Amida	-	-	-	164,3	164,3	164,3
C=O Ureia	-	-	-	153,3	153,2	154,1
Cq Ph-OEt	-	-	-	-	-	153,4
Cq Ph	-	-	-	140,3, 136,9, 130,1, 124,0	139,3, 136,7, 125,6, 123,9	137,1, 133,2, 129,9, 123,9
Cq Ph-Cl	-	-	-	-	130,4	-

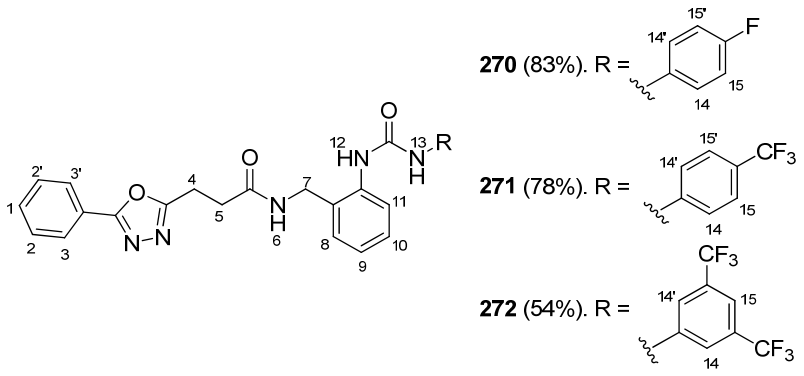


Figura 4.28 - Esquema de numeração atómica utilizado na análise de RMN das ureias **270** – **272**.

Tabela 4.27 - Atribuições dos picos dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F das ureias **270 – 272**.

Átomo	$^{1}H/^{19}F$ RMN δ (ppm)			^{13}C RMN δ (ppm)		
	270	**271**	**272**	**270**	**271**	**272**
NH-13	8,93 (1H, s)	9,33 (1H, s)	9, 62 (1H, s)	-	-	-
NH-6	8,60 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,4 Hz)	8,62 (1H, t, $J_{6,7}$ = 5,5 Hz)	8,64 (1H, sl)	-	-	-
NH-12	8,19 (1H, s)	8,35 (1H, s)	8,57 (1H, s)	-	-	-
CH-14,14' Ph	7,46 (2H, dd, $J_{14,15}$ = 8,4 Hz, $J_{14,F}$ = 5,3 Hz)	7,96, 7,22 (4H, ABq, $J_{A,B}$ = 7,0 Hz)	8,14 (2H, s)	120,3 (d, ^{3}J = 6,5 Hz)	132,3, 129,9, 128,2, 127,6, 126,8, 126,5, 124,1, 123,2, 118,2	132,2, 129,8, 128,6, 127,7, 126,8, 124,6, 124,2, 118,4, 114,6
CH-15,15' Ph	7,11 (2H, t, $J_{15,F}$ = 8,4 Hz)		7,65 – 7,56 (5H, m), 7,24 (2H, d), 7,05 (1H, t)	115,7 (d, ^{2}J = 22,6 Hz)		
CH-3,3' Ph	7,96 (2H, d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz)	7,76 – 7,52 (8H, m), 7,00 (1H, t)	7,94 (2H, d, $J_{3,2}$ = 6,4 Hz)	126,8		
CH-2,2' e 1 Ph	7,68 – 7,52 (3H, m)		7,65 – 7,56 (5H, m), 7,24 (2H, d), 7,05 (1H, t)	132,3, 129,9		
CH-8,11 Ph	7,71 (1H, d), 6,97 (1H, t) , $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,2 Hz			128,2, 127,6, 123,7, 122,9		
CH-9,10 Ph	7,20 (2H, t, $J_{9,10}$ = 7,1 Hz)					
CH_2-7	4,29 (2H, d)	4,30 (2H, d)	4,30 (2H, d)	39,2	39,2	39,3
CH_2-4	3,20 (2H, t)	3,19 (2H, t, $J_{4,5}$ = 7,0 Hz)	3,18 (2H, d, $J_{4,5}$ = 6,6 Hz)	21,3	21,3	21,3
CH_2-5	2,78 (2H, t)	2,78 (2H, t)	2,77 (2H, t)	31,6	31,5	31,5
Cq Oxadizole	-	-	-	171,1, 166,8	171,1, 166,8	171,2, 166,7
C=O Amida	-	-	-	164,3	164,3	164,3
C=O Ureia	-	-	-	153,4	153,1	153,3
Cq Ph-CF_3	-	-	-	-	144,1	142,5
Cq Ph	-	-	-	136,9, 136,7, 136,7, 130,3, 124,0	136,5, 130,7, 123,9	136,2, 131,5, 131,3, 130,9, 130,6, 125,1, 123,9, 122,4
C-F	-121,7 (^{19}**F**)	-	-	-	-	-
CF_3	-	-60,0 (^{19}**F**)	-61,7 (^{19}**F**)	-	-	-

Terminada a síntese da série de ureias procedeu-se à avaliação da afinidade destes receptores para aniões inorgânicos (Cl^- e HCO_3^-) e, em alguns casos, aniões dicarboxilato ($male^{2-}$ e fum^{2-}) através da determinação das constantes de associação por RMN. Seguidamente procedeu-se aos estudos de efluxo de aniões em vesículas de POPC, de modo avaliar a capacidade destes receptores mediarem o transporte transmembranar.

4.2. Reconhecimento molecular e transporte transmembranar de aniões por derivados de ureia

Como foi referido anteriormente a série de ureias **214 - 272** foi concebida inicialmente tendo como intenção encontrar compostos capazes de mediarem o transporte de aniões através de membranas celulares e consequentemente, susceptíveis de serem utilizadas em eventuais terapias de substituição em canalopatias, tais como a responsável pela fibrose quística.[11]

Neste contexto, começou-se por estudar a associação das ureias **214 - 272** com os aniões inorgânicos, Cl^- e HCO_3^-. Adicionalmente, avaliou-se também o reconhecimento dos aniões fumarato (fum^{2-}) e maleato ($male^{2-}$), Figura 4.29, visto serem biologicamente relevantes. Por exemplo, o fumarato está envolvidos no ciclo de Krebs e o maleato é um inibidor de reacções de transaminação.[12] À excepção do anião bicarbonato, que foi utilizado como sal de tetraetilamónio, todos os outros aniões foram utilizados como sais de tetrabutilamónio.

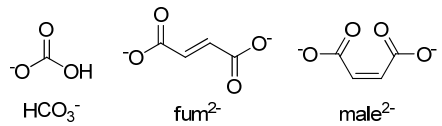


Figura 4.29 – Estruturas dos oxo-aniões estudados.

As constantes de associação foram calculadas por espectroscopia de protão de RMN,[13] sendo que as ureias **214 - 272** só são solúveis nos solventes polares MeOD ou DMSO-d_6. No entanto, este último solvente permite uma resolução melhor dos sinais dos grupos NH, pelo que os estudos de associação foram realizados em DMOS-d^6 à temperatura de 298 K. As titulações que não são apresentadas nesta tese foram efectuadas por Teresa Esteves e serão apenas apresentados os valores da constante de associação obtidos para efeitos comparativos.

Através dos espectros obtidos foi determinada a variação do desvio químico ($\Delta\delta$) dos sinais dos protões do receptor ($\Delta\delta = \delta_{obs}-\delta_{receptor\ livre}$) com a adição de quantidades conhecidas de anião em solução de DMSO-d_6, até ao máximo de 4,9 equivalentes de anião, relativamente ao receptor. A variação observada no desvio químico dos sinais ocorre devido à alteração da blindagem/densidade electrónica dos respectivos protões na presença dos aniões.[13–15] Adicionalmente, a interacção do receptor com aniões é, geralmente, acompanhada por um deslocamento dos desvios químicos dos protões do receptor para campos mais baixos relativamente aos observados para o receptor livre. Em contraste, os sinais dos protões do receptor não envolvidos directamente na interacção com o anião podem apresentar, relativamente ao receptor livre, desvios químicos deslocados para campos mais altos, devido a efeitos de ressonância através das ligações.[13–15]

As constantes de associação foram calculadas utilizando o programa HypNMR 2008[16] e a esta determinação está associada um erro, obtido através do desvio padrão, o qual também foi

estimado com o mesmo programa. A estequiometria dos complexos entre **217** com cloreto e bicarbonato foi confirmada pelo método de Job.[13,17] Na verdade, as curvas de titulação e os modelos de associação encontrados com programa HypNMR 2008 para todos os complexos investigados são semelhantes, não havendo, portanto necessidade de fazer gráficos de Job para todas as associações.

Os estudos de transporte membranar foram efectuados em vesículas de POPC contendo NaCl. As vesículas foram colocadas em suspensão numa solução de $NaNO_3$ e aquando da adição do composto em estudo mediu-se o efluxo de cloreto do interior para exterior da vesícula, utilizando um electrodo selectivo de cloreto. Para os compostos que apresentaram efluxo de cloreto foi calculado o EC_{50} (a quantidade de composto necessária para proceder a 50% de efluxo de cloreto em 270 segundos) através do gráfico de *Hill*,[18,19] e para os compostos que apresentaram efluxo de cloreto testou-se ainda o transporte de bicarbonato.

4.2.1. Interacção dos derivados de ureias com os aniões

Ao longo das titulações de RMN de protão dos compostos sintetizados com o mesmo espaçador (etilenodiamina, *orto*-fenilenodiamina ou 2-aminobenzilamina) entre os grupos amida e ureia, com um dado anião, foram observadas evoluções comparáveis dos desvios químicos. Neste contexto, a apresentação de resultados subsequente encontra-se organizada por receptores tendo em comum o espaçador. Adicionalmente, para os compostos com o mesmo espaçador será discutido em detalhe apenas a associação com a constante de associação mais elevada para um determinado anião. Para as restantes associações serão apresentados os gráficos com a evolução dos desvios químicos relevantes ao longo da titulação respectiva.

4.2.1.1. Estudos de interacção dos receptores do tipo ureia com o anião cloreto

Na Figura 4.30, encontra-se a titulação da ureia **231**, incorporando etilenodiamina como espaçador, com cloreto, observando-se apenas um deslocamento dos desvios químicos relativos aos grupos NH, nomeadamente os do grupo ureia (N***H***- 9 e 10) e amida (N***H***- 6). O N***H***-10 apresenta o maior desvio (0,414 ppm), seguido de N***H***-9 (0,200 ppm) e por fim o N***H***-6 (0,025 ppm). Este comportamento pode ser explicado pelo diferente carácter acídico deste protões, estando o N***H***-10 ligado directamente ao grupo 3,5-bis(triflurometil)fenilo, o mais ácido e consequentemente, com maior deslocamento do desvio químico.

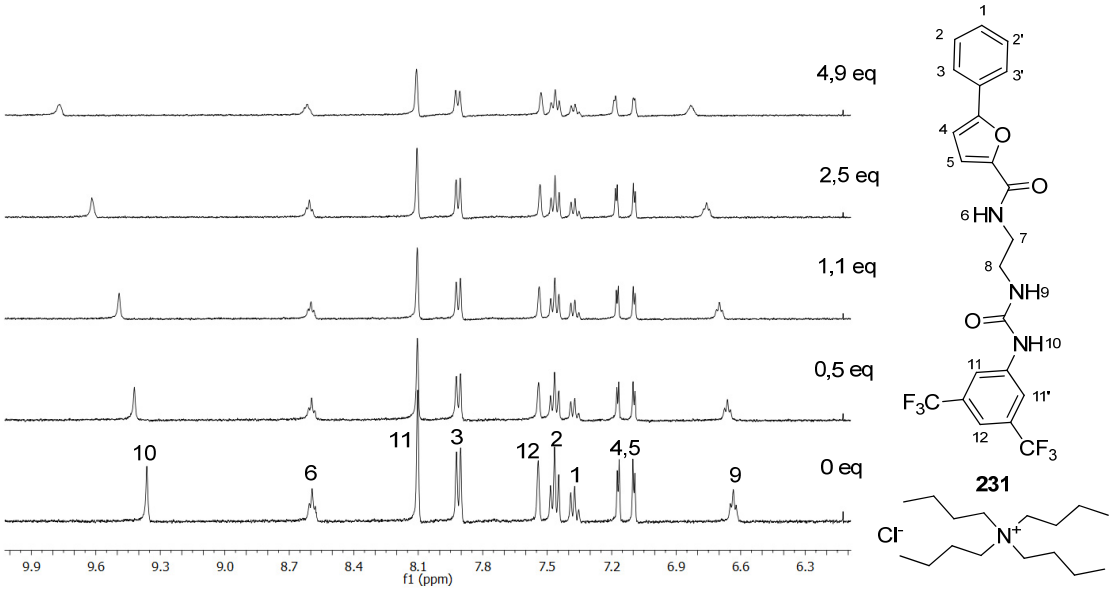
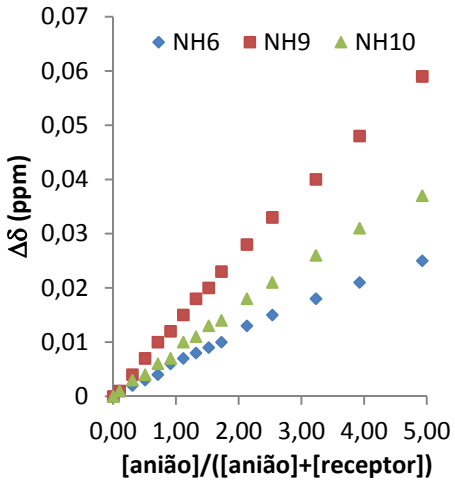


Figura 4.30 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **231** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-.

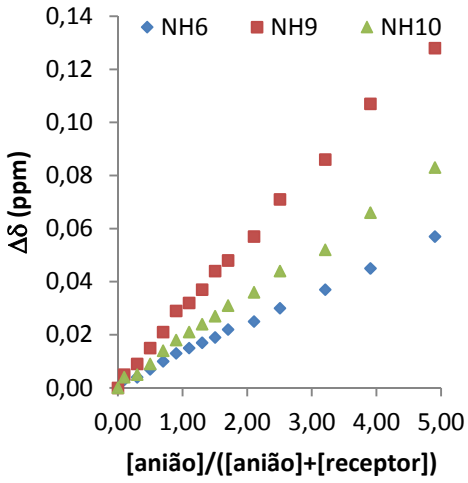
A variação dos desvios químicos dos protões N***H***-6, 9 e 10 ao longo das titulações dos receptores derivados de 1,2,4-oxadiazole **214** - **222** com cloreto encontram-se representada na Figura 4.31 nos gráficos **a)** – **i)**, respectivamente. Na mesma figura, nos gráficos **j)** – **n)**, apresentam-se resultados equivalentes obtidos para os derivados de furano **223**, **224**, **227**, **229** e **231**, respectivamente.

A variação dos desvios químicos observada para **217** - **222**, **227** e **229** segue a ordem N***H***-10 > N***H***-9 > N***H***-6, análoga à descrita anteriormente para **231**. Por outro lado, os compostos com grupos butilo, hexilo e benzilo ligados directamente ao grupo ureia apresentam uma variação nos desvios químicos, relativamente ao receptor livre, distinta com **214** - **216** seguindo a ordem N***H***-9 > N***H***-10 > N***H***-6, enquanto para **223** e **224** a ordem na variação dos desvios químicos é N***H***-9 > N***H***-6 > N***H***-10. Nestes cinco compostos o protão N***H***-9 do grupo ureia parece ser mais acídico do que N***H***-10, dado que este último se encontra ligado directamente a um grupo CH_2 de uma cadeia alquílica ou benzílica. Neste contexto, o protão N***H***-6 do grupo amida ligado directamente ao furano em **223** e **224** é mais acídico do que em **214** - **216**, onde se encontra separado do 1,2,4-oxadizole por dois grupos CH_2. Por outras palavras, a ordem dos desvios dos protões N***H***-6 e 9 é inversa nestas duas sub-séries de compostos.

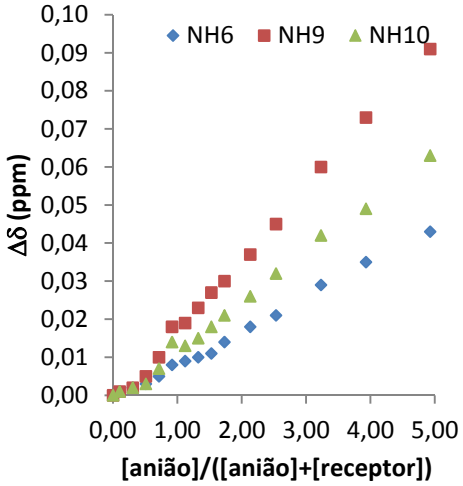
a) 214•Cl⁻



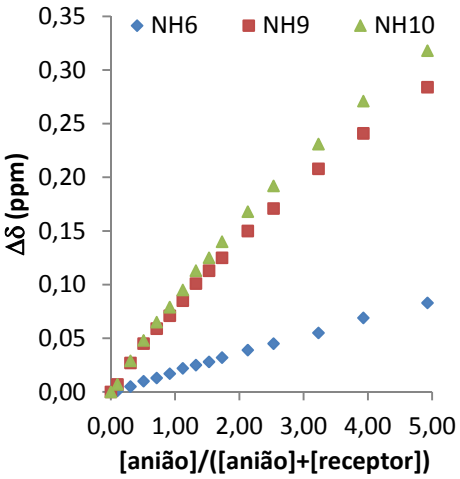
b) 215•Cl⁻



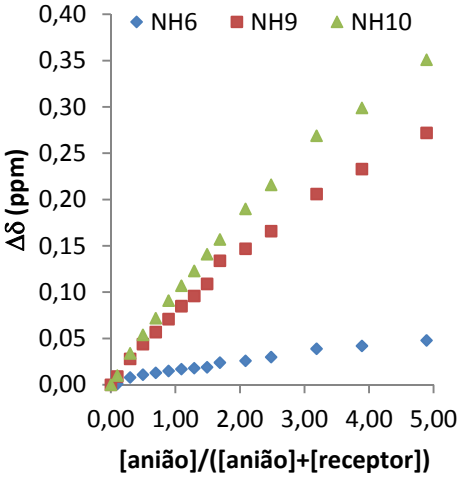
c) 216•Cl⁻



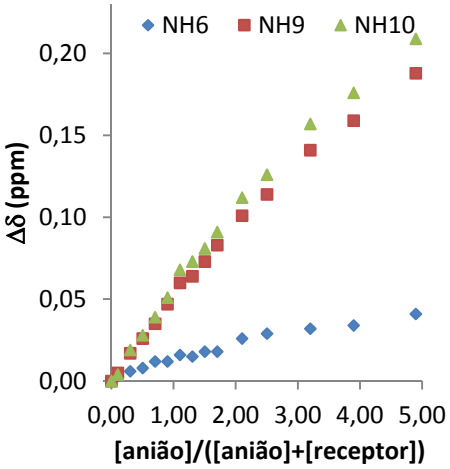
d) 217•Cl⁻



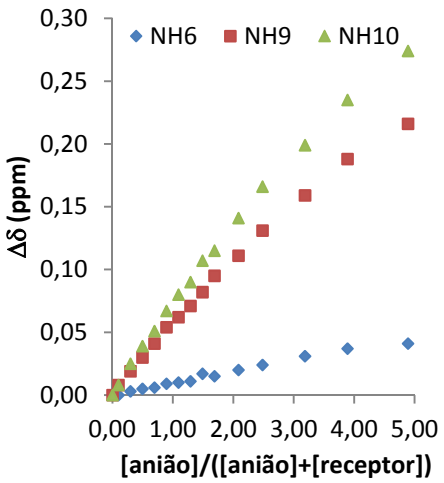
e) 218•Cl⁻



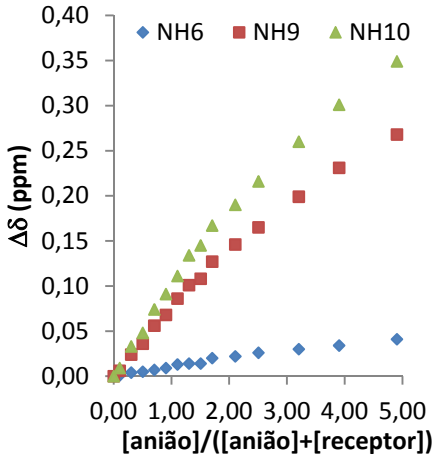
f) 219•Cl⁻



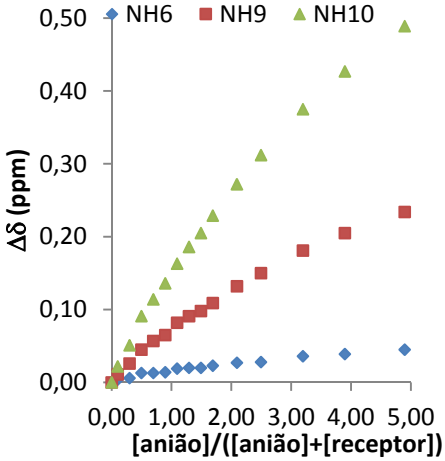
g) 220•Cl⁻



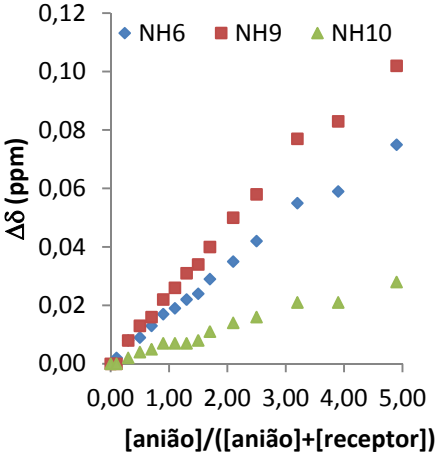
h) 221•Cl⁻



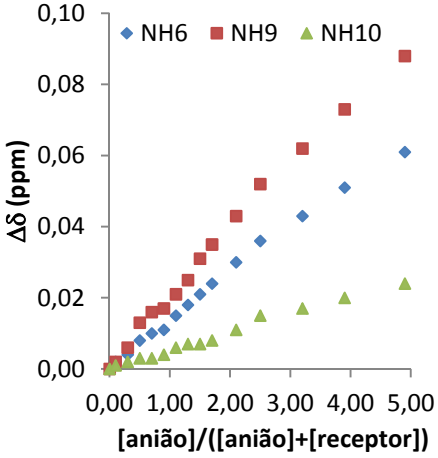
i) 222•Cl⁻



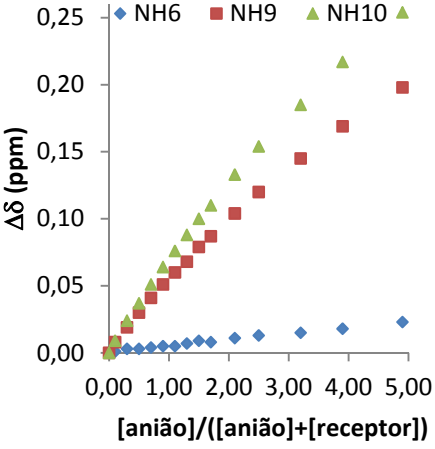
j) 223•Cl⁻



k) 224•Cl⁻



l) 227•Cl⁻



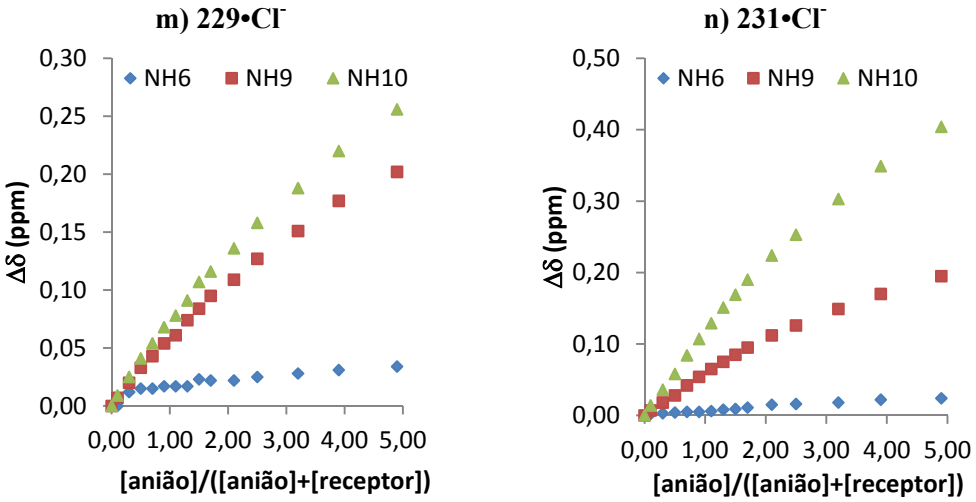


Figura 4.31 - Variação do desvio químico do sinal NH-6,9 e 10 em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221**; i) **222**; j) **223**; k) **224**; l) **227**; m) **229** e n) **231**.

Relativamente aos receptores contendo como espaçador uma unidade de *orto*-fenilenodiamina, na Figura 4.32 encontra-se representada a titulação de **242** com o cloreto. Tal como observado para os receptores construídos com etilenodiamina, a interacção com cloreto ocorre principalmente através dos protões NH dos grupos ureia, seguindo a ordem N***H***-11 > N***H***-12 > N***H***-6.

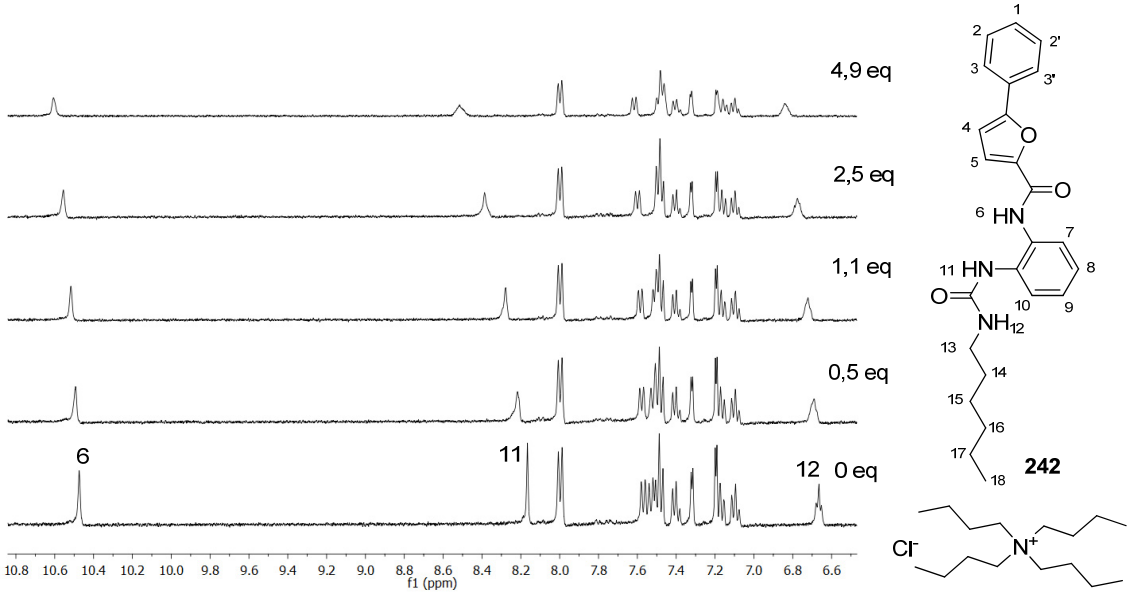
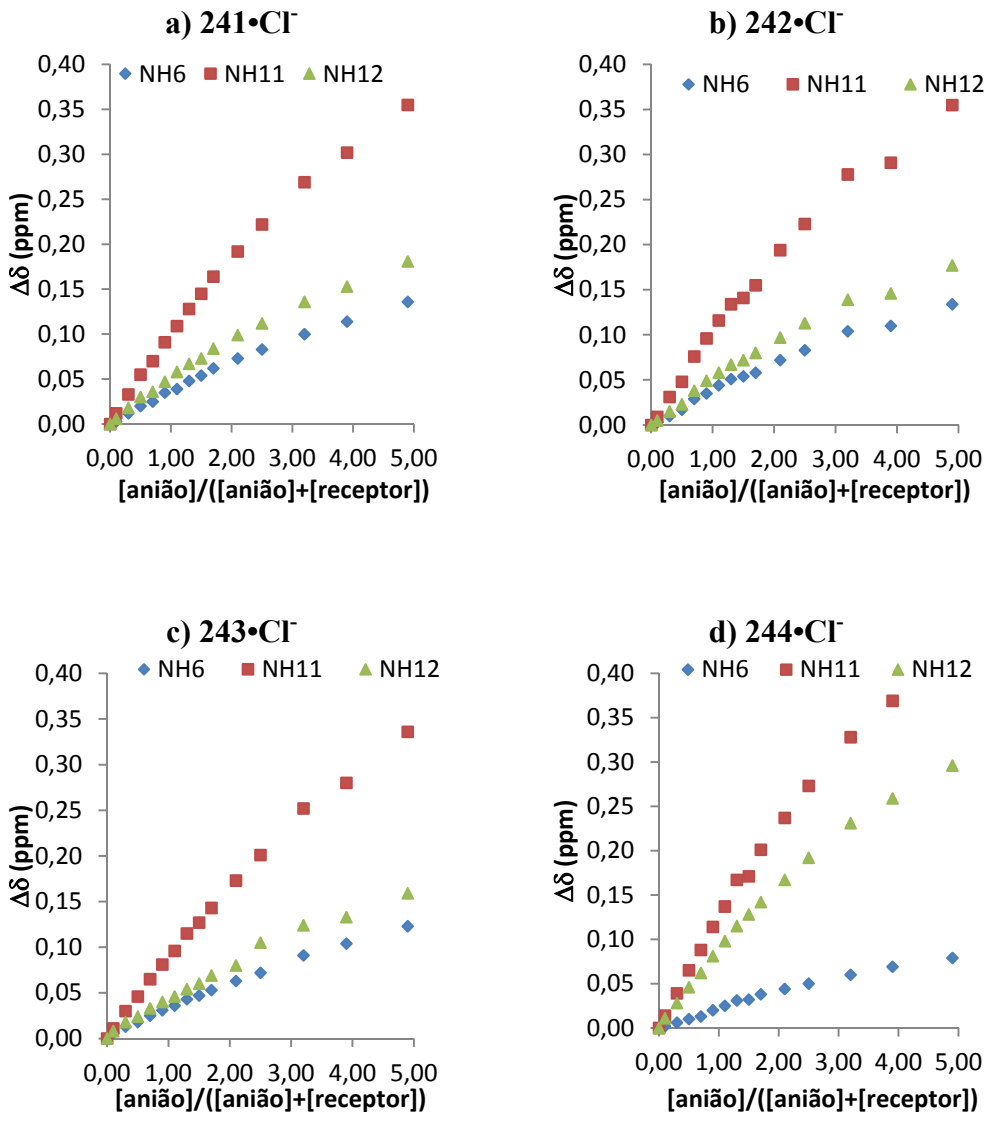


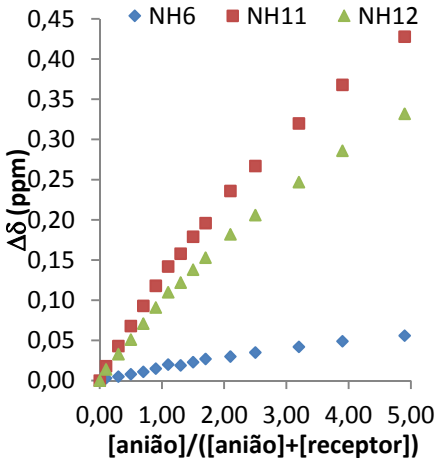
Figura 4.32 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **242** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-.

Na Figura 4.33 encontram-se representadas as variações dos protões de N***H***-6, 11 e 12 para as titulações dos receptores derivados de furano **241** - **249** com cloreto. Como observado para **242**, a magnitude da variação dos desvios para estes compostos segue a ordem N***H***-11 > N***H***-12 > N***H***-

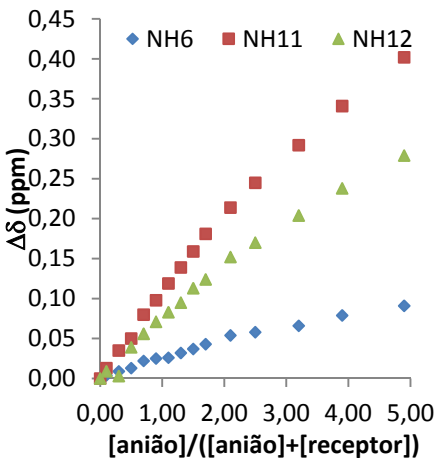
6, com excepção de **249**, uma vez que neste caso o protão N***H***-6 sofre um deslocamento para campos mais altos levando a uma variação dos desvios químicos para valores negativos ao longo da titulação (ver gráfico **i**), Figura 4.33). Os protões N***H***-11 e N***H***-12 apresentam um deslocamento equivalente para campos mais baixos. Estas observações sugerem que a interacção com o cloreto ocorre preferencialmente com estes dois protões. No caso particular da associação **249**•Cl^-, a inclusão da ressonância de N***H***-6 não teve impacto no valor da constante de associação. À semelhança do reportado anteriormente, a presença de grupos substituintes electronegativos ligados ao grupo ureia, como 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, provocam um deslocamento acentuado nas ressonâncias dos grupos de reconhecimento NH.



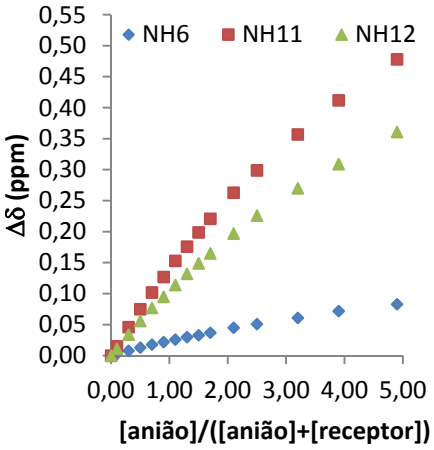
e) 245•Cl⁻



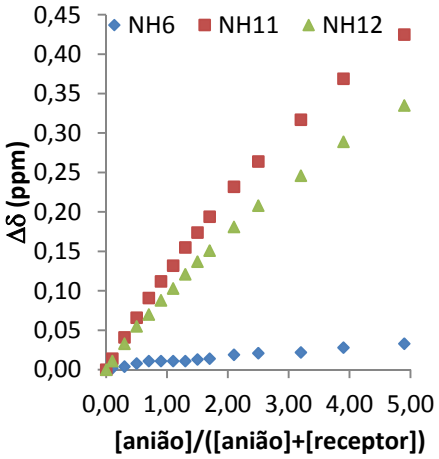
f) 246•Cl⁻



g) 247•Cl⁻



h) 248•Cl⁻



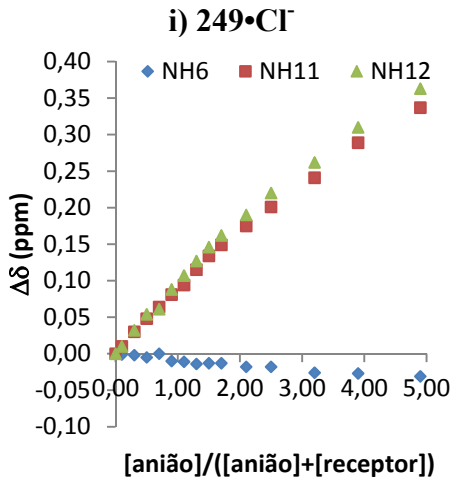


Figura 4.33 - Variação do desvio químico do sinal NH-6,11 e 12 em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **241**; b) **242**; c) **243**; d) **244**; e) **245**; f) **246**; g) **247**; h) **248** e i) **249**.

Os estudos de associação dos receptores incorporando uma unidade central de 2-aminobenzilamina encontram-se ilustrados na Figura 4.34 com os espectros da titulação do receptor **265** com cloreto. A variação dos desvios químicos segue a ordem N***H***-13 > N***H***-12 > N***H***-6. Adicionalmente, é também perceptível uma variação pequena nos desvios químicos dos protões aromáticos do espaçador, o C***H***-8 ou 11, a qual não teve impacto no cálculo da constante de associação. Estes resultados sugerem que a interacção deste receptor com cloreto acontece predominantemente através dos protões do grupo ureia.

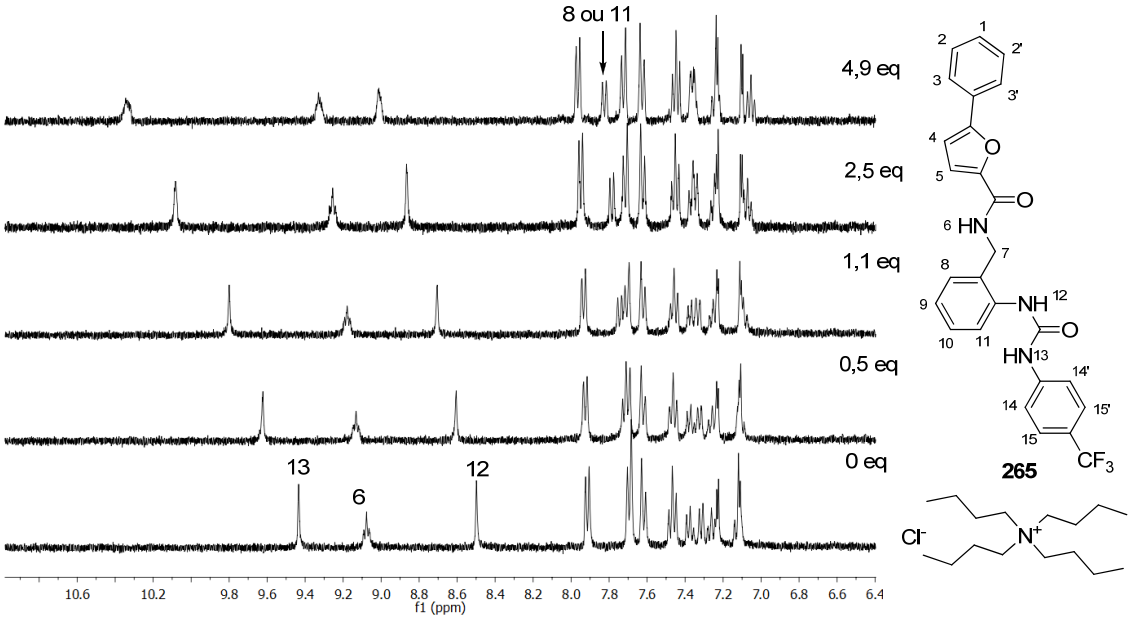
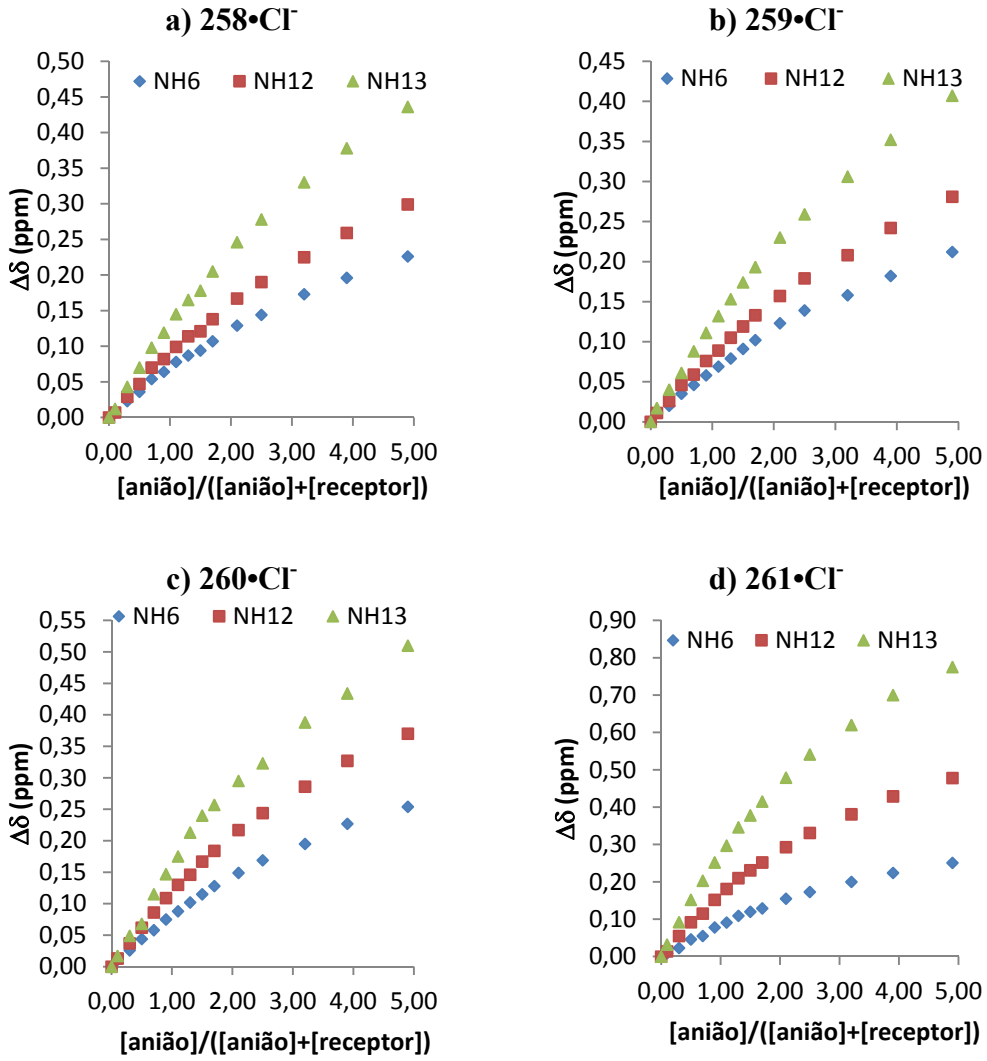


Figura 4.34 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **265** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-.

As variações dos protões N***H***-6, 12 e 13 para os restantes derivados de furano **258** – **265** encontra-se representados na Figura 4.35, nos gráficos de **a)** a **h)**, respectivamente. Como em **265**, os deslocamentos das ressonâncias dos protões NH seguem a ordem N***H***-13 > N***H***-12 > N***H***-6, independentemente do tipo de substituinte existente na ureia.



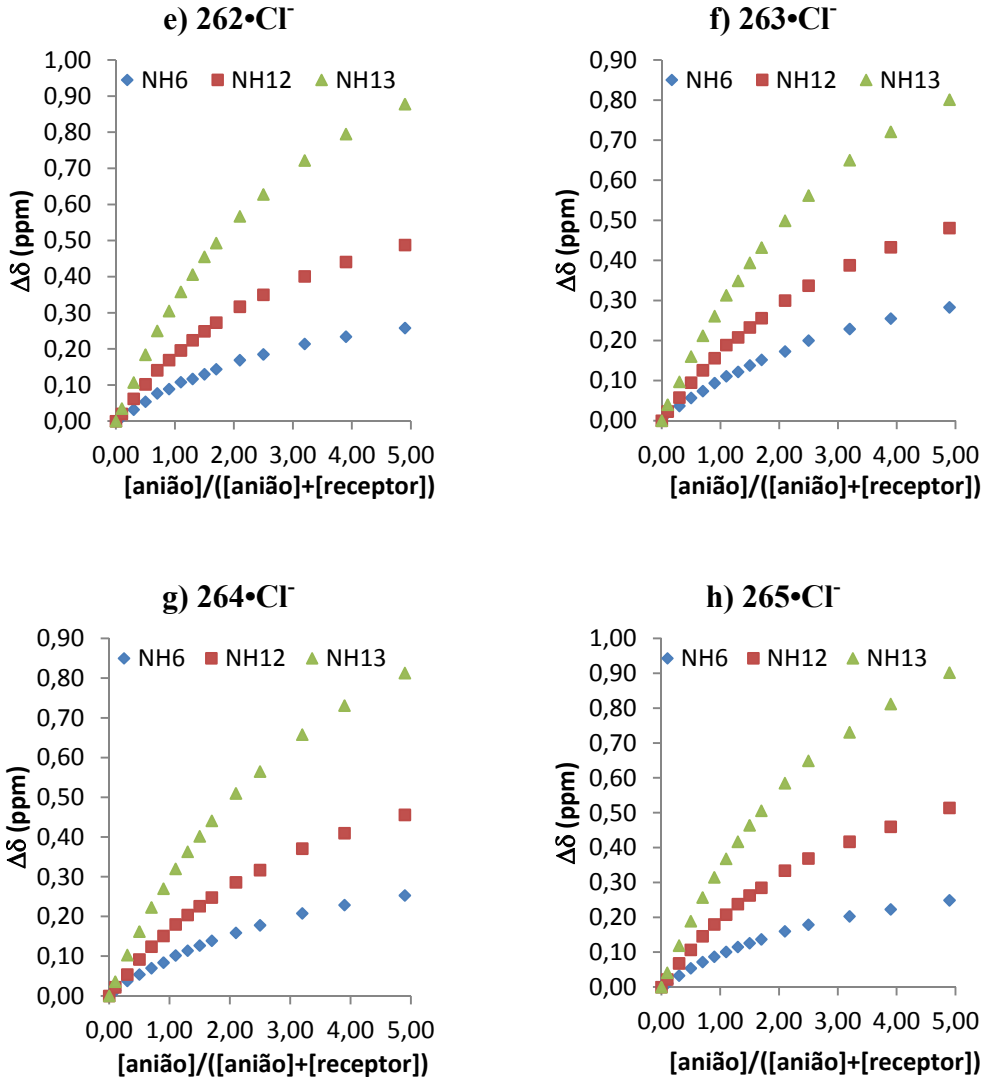


Figura 4.35 - Variação do desvio químico do sinal NH-6, 12 e 13 em função do número de equivalentes de Cl^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **258**; b) **259**; c) **260**; d) **261**; e) **262**; f) **263**; g) **264** e h) **265**.

A estequiometria das associações destes compostos, com cloreto, foi confirmada pelo diagrama de Job de **217** (Figura 4.36) como sendo de 1:1.

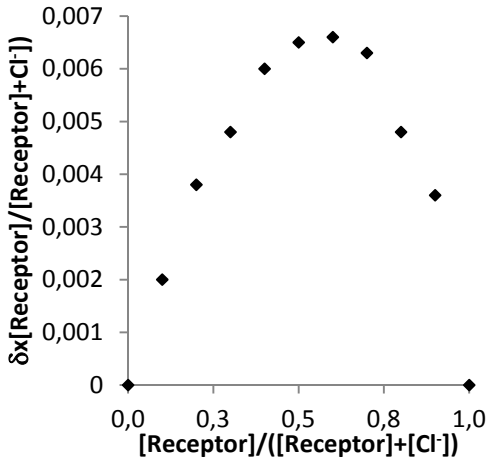
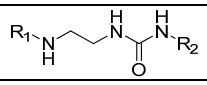
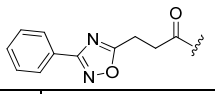
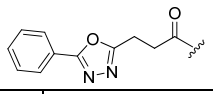
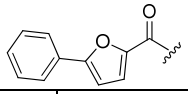


Figura 4.36 - Gráfico de Job para a associação **217**•Cl^-, em DMSO-d_6.

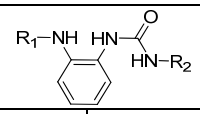
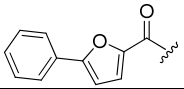
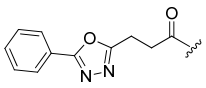
Nas Tabelas 4.28 a 4.30 encontram-se resumidos os valores de constantes de associação obtidos para as associações dos receptores **214** – **272** com cloreto.

Tabela 4.28 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **214** - **240** com cloreto.

							
R_1							
R_2	Butilo	**214**	5	**232**	n.c.[a]	**223**	n.c.
	Hexilo	**215**	19	**233**	n.c.[a]	**224**	n.c.
	Benzilo	**216**	n.c.	**234**	n.c.[a]	**225**	19[a]
	Fenilo	**217**	5	**235**	n.c.[a]	**226**	17[a]
	4-Clorofenilo	**218**	21	**236**	16[a]	**227**	17
	4-Etoxifenilo	**219**	19	**237**	13[a]	**228**	14[a]
	4-Fluorofenilo	**220**	15	**238**	13[a]	**229**	18
	4-Trifluorometilfenilo	**221**	27	**239**	14[a]	**230**	27[a]
	3,5-Bis(trifluorometil)fenilo	**222**	22	**240**	26[a]	**231**	35

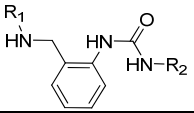
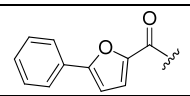
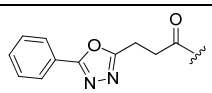
n.c. – não foi possível obter devido a variação demasiado baixa; [a] - calculado por Teresa Esteves.

Tabela 4.29 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **241** - **257** com cloreto.

					
R_1					
R_2	Butilo	**241**	19	**250**	32[a]
	Hexilo	**242**	24	**251**	30[a]
	Benzilo	**243**	10	**252**	29[a]
	Fenilo	**244**	30	**253**	41[a]
	4-Clorofenilo	**245**	20	**254**	60[a]
	4-Etoxifenilo	**246**	20	**255**	33[a]
	4-Fluorofenilo	**247**	17	**256**	42[a]
	4-Trifluorometilfenilo	**248**	22	**257**	66[a]
	3,5-Bis(trifluorometil)fenilo	**249**	15	-	-

[a] - calculado por Teresa Esteves.

Tabela 4.30 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **258** - **272** com cloreto.

					
R_1					
R_2	Butilo	**258**	28	-	-
	Hexilo	**259**	31	-	-
	Benzilo	**260**	39	-	-
	Fenilo	**261**	55	**267**	27[a]
	4-Clorofenilo	**262**	83	**268**	26[a]
	4-Etoxifenilo	**263**	54	**269**	39[a]
	4-Fluorofenilo	**264**	76	**270**	54[a]
	4-Trifluorometilfenilo	**265**	83	**271**	49
	3,5-Bis(trifluorometil)fenilo	**266**	65[a]	**272**	59

[a] - calculado por Teresa Esteves.

As constantes de associação obtidas para o anião cloreto são baixas, variando entre 5 M^{-1} para **214** e **217** e 83 M^{-1} para **262** e **265**. Contudo, é possível observar que, regra geral, quanto mais acídico é o grupo ureia mais elevada é a constante de associação. Em contraste, para um dado espaçador, as constantes de associação parecem ser independentes da presença de anéis de oxadiazole ou furano ligados ao grupo amida. Por outro lado, quando as constantes de associação de compostos análogos, diferindo apenas no espaçador, são comparadas conclui-se que os compostos derivados de 2-aminobenzilamina (**275**) apresentam uma maior afinidade para o cloreto do que os construídos a partir de etilenodiamina (**273**) ou de *orto*-fenilenodiamina (**274**).

4.2.1.2. Estudos da interacção dos receptores do tipo ureia com o anião HCO_3^-

Na análise dos resultados do estudo de associação entre as ureias e o bicarbonato segue-se a metodologia utilizada na discussão dos resultados das associações com cloreto. Em primeiro lugar, reporta-se os resultados obtidos com as ureias derivadas de etilenodiamina, seguida da série de derivados de *orto*-fenilenodiamina e por fim a série derivada de 2-aminobenzilamina.

Na Figura 4.37 apresenta-se a titulação entre o bicarbonato e a ureia **222**. A variação dos desvios químicos dos protões NH segue a ordem N***H***-9> N***H***-10> N***H***-6, com deslocamentos máximos de 2,632, 2,540 e 0,047 ppm, respectivamente, após a adição de 4,9 equivalentes de bicarbonato. Para além destas alterações, observa-se um pequeno deslocamento para campos mais baixos de alguns desvios químicos dos protões do anel arilo, mas esta alteração não é significativa, pelo que não será discutida dado não influenciar o cálculo da constante de associação.

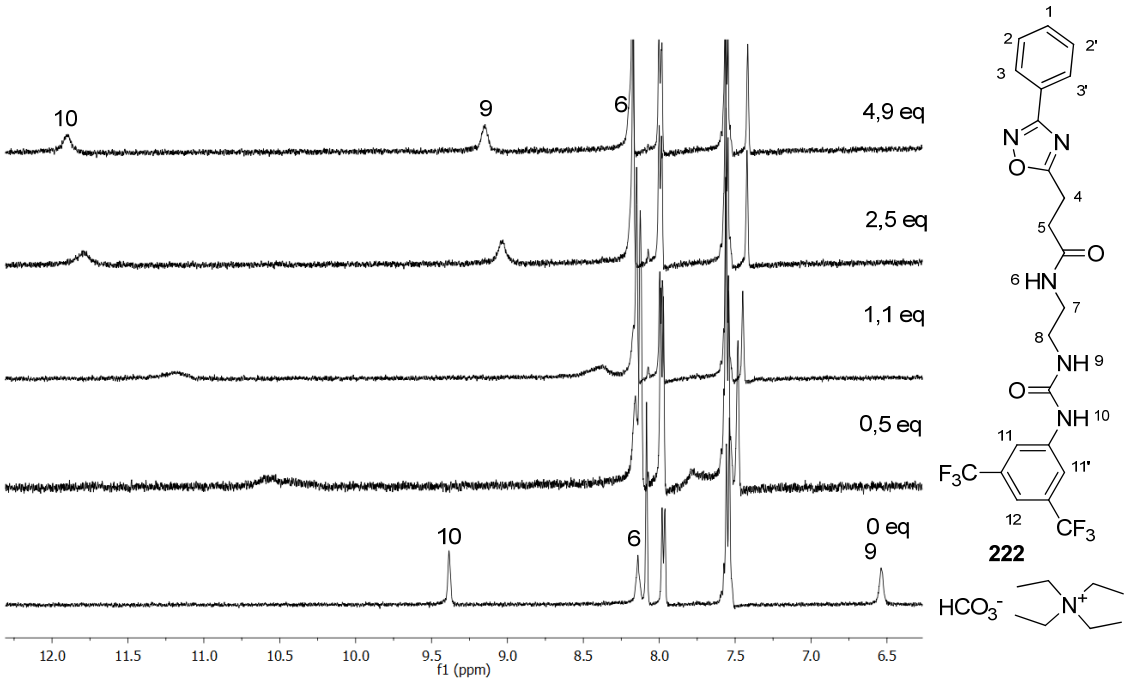
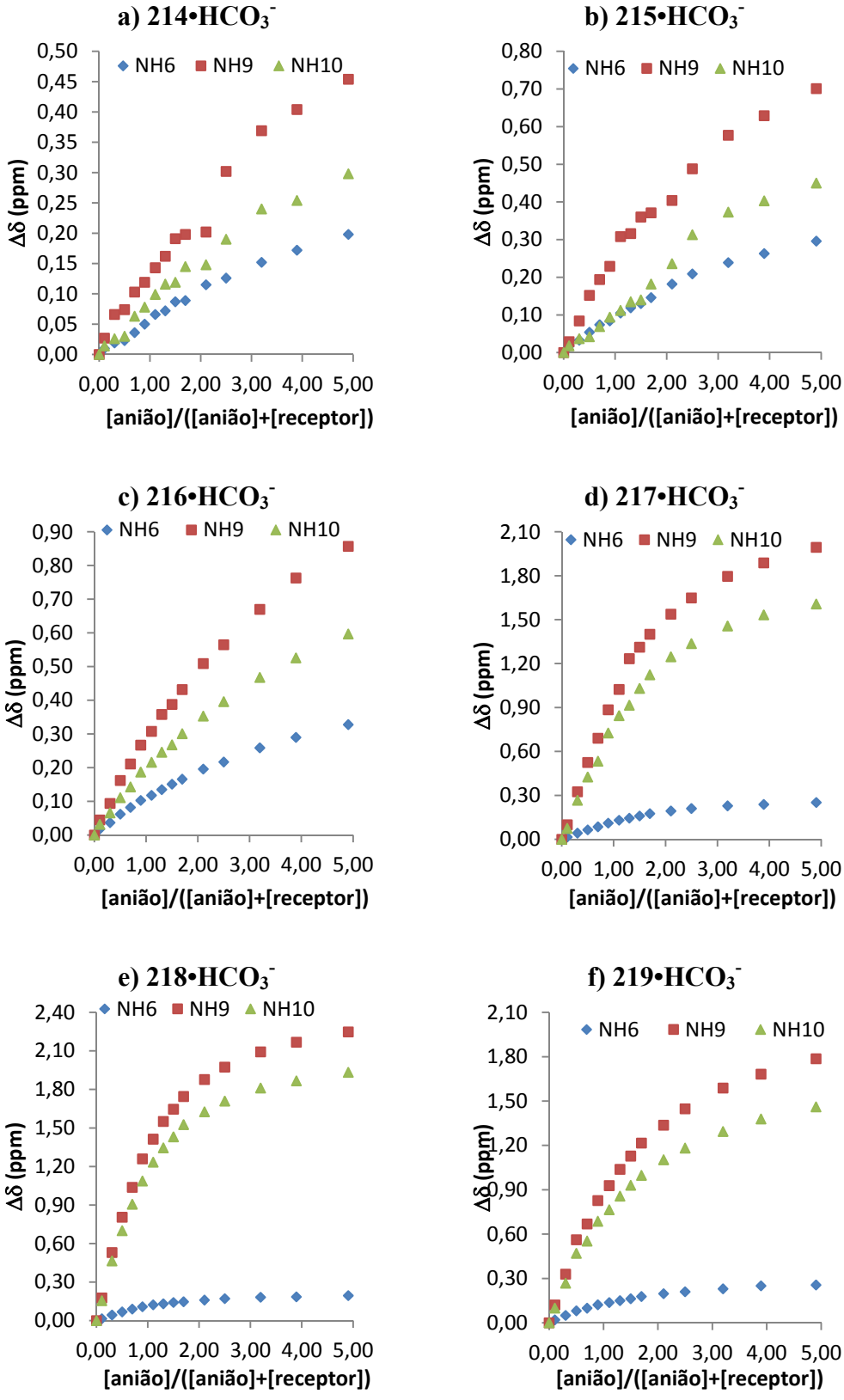


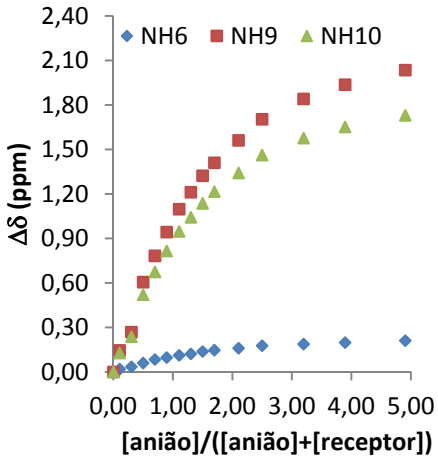
Figura 4.37 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **222** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^-.

As variações dos desvios químicos de N***H***-6, 9 e 10 das titulações de **214 - 224**, **227**, **229** e **231** com bicarbonato, reportadas ao longo da Figura 4.38, seguem o mesmo padrão de **222**: N***H***-9> N***H***-10> N***H***-6. Saliente-se no entanto, que a magnitude das variações é menor para os compostos **214 - 216**, **223** e **224**, com substituintes alquilo ou benzilo no grupo ureia. Ao contrário do reportado para as titulações com cloreto, para além de uma variação mais acentuada nos desvios químico, para as associações de **217** a **222** (gráficos **d**) a **i**), respectivamente) e **227**, **229** e **231** (gráficos **l**) a **n**), respectivamente), observa-se a formação de um patamar na curva de titulação sugerindo, nestes casos, constantes de associação mais elevadas. Mais uma vez se confirma que

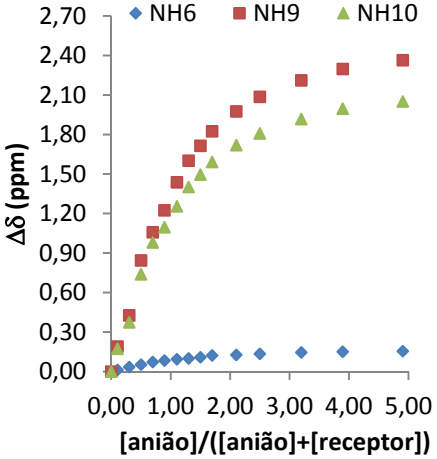
anéis aromáticos com substituintes electroatractores ligados à ureia aumentam a afinidade entre receptor e o anião.



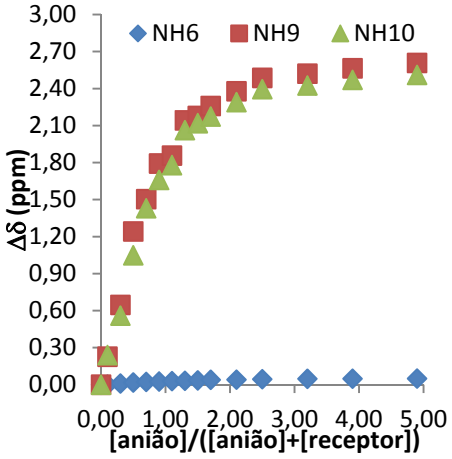
g) 220•HCO_3^-



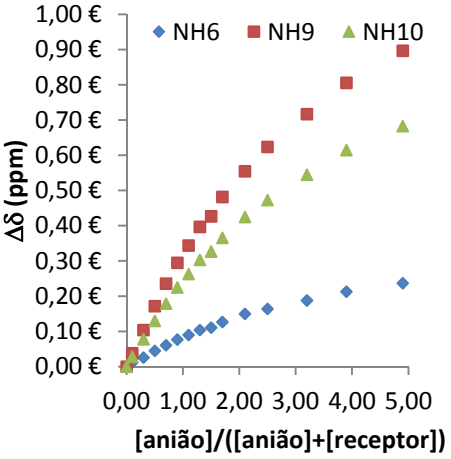
h) 221•HCO_3^-



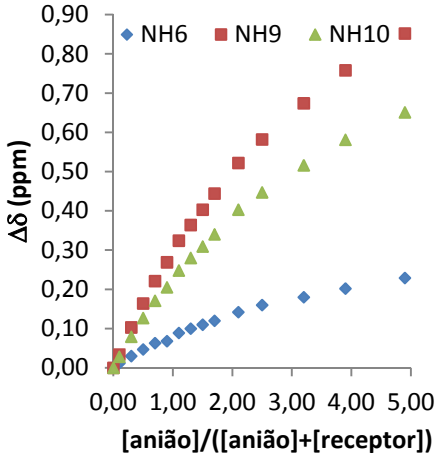
i) 222•HCO_3^-



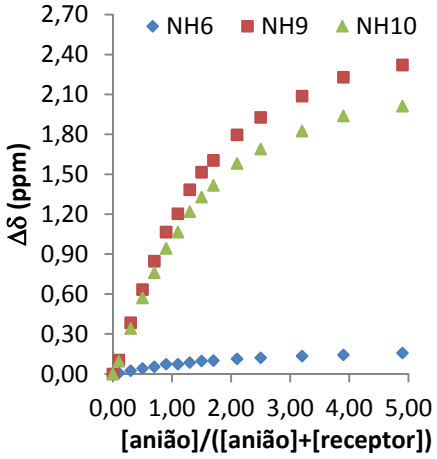
j) 223•HCO_3^-



k) 224•HCO_3^-



l) 227•HCO_3^-



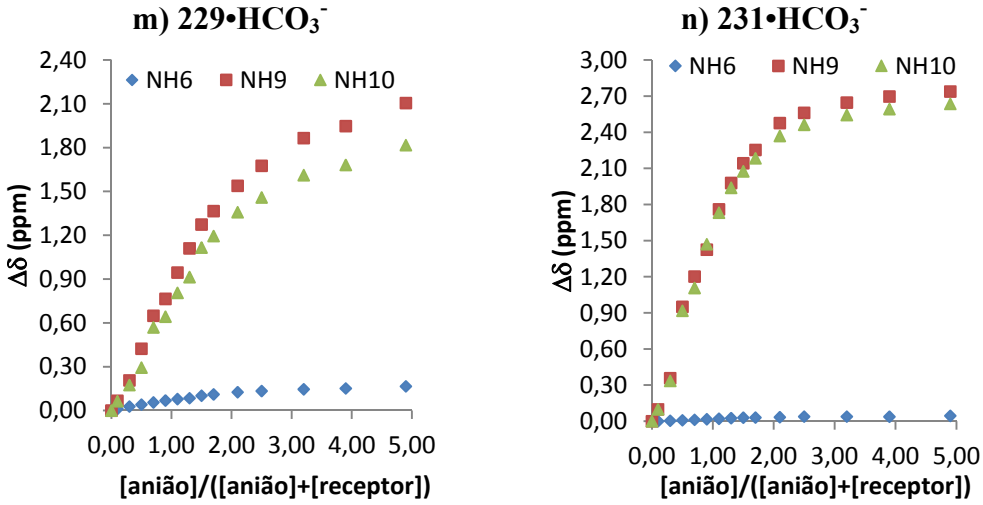


Figura 4.38 - Variação do desvio químico do sinal NH-6,9 e 10 em função do número de equivalentes de HCO_3^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221**; i) **222**; j) **223**; k) **224**; l) **227**; m) **229** e n) **231**.

As titulações entre as ureias derivadas de *orto*-fenilenodiamina **241** - **257** e bicarbonato apresentam um comportamento diferente das discutidas anteriormente, com cloreto ou bicarbonato. De facto, à excepção dos derivados de oxadiazole com grupos substituintes butilo, hexilo e benzilo nos grupos ureia, **250**, **251** e **252**, respectivamente, quando se adiciona bicarbonato à solução de receptor, os desvios químicos relativos aos protões NH dos grupos amida e ureia desaparecem totalmente, sugerindo a sua desprotonação pelo bicarbonato, situação reportada na literatura aquando de titulações com este anião.[20,21] Deste modo, seguiram-se as deslocações dos desvios químicos da zona aromática do espaçador (C***H*** 7-10 Ph), embora no espectro de RMN seja impossível a distinção inequívoca entre as ressonâncias destes protões.

Na Figura 4.39 está representada a titulação entre a ureia **254** e o bicarbonato, embora os protões dos grupos amida e ureia desapareçam praticamente após adição dos primeiros equivalentes de bicarbonato, é ainda visível uma lomba no espectro correspondente a estes protões. O deslocamento observado destes sinais com o decurso da titulação sugere que reconhecimento do anião é feito pelos grupos ureia e amida do receptor.

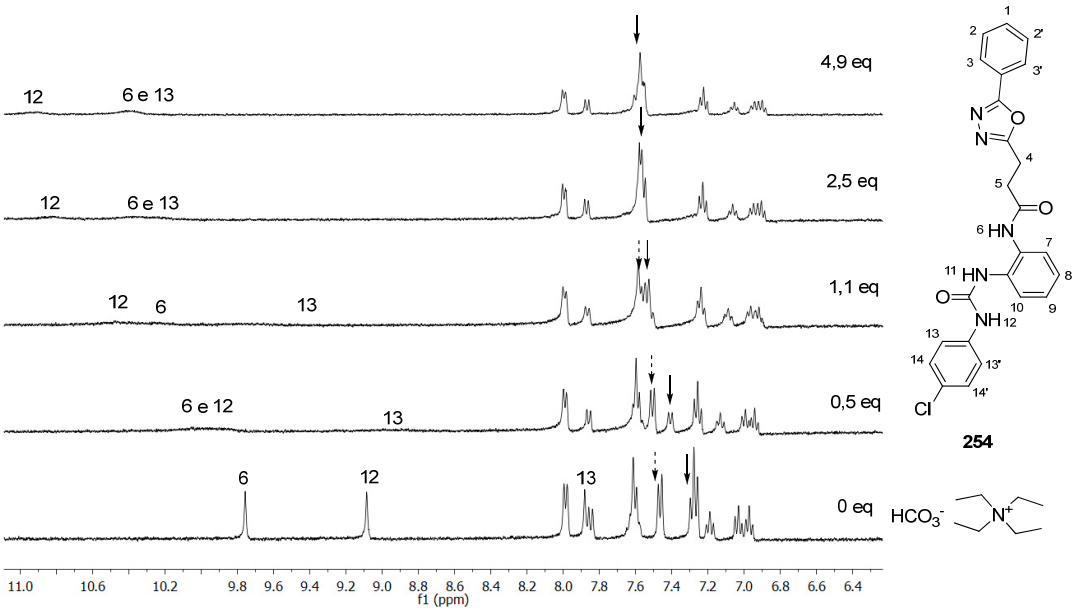
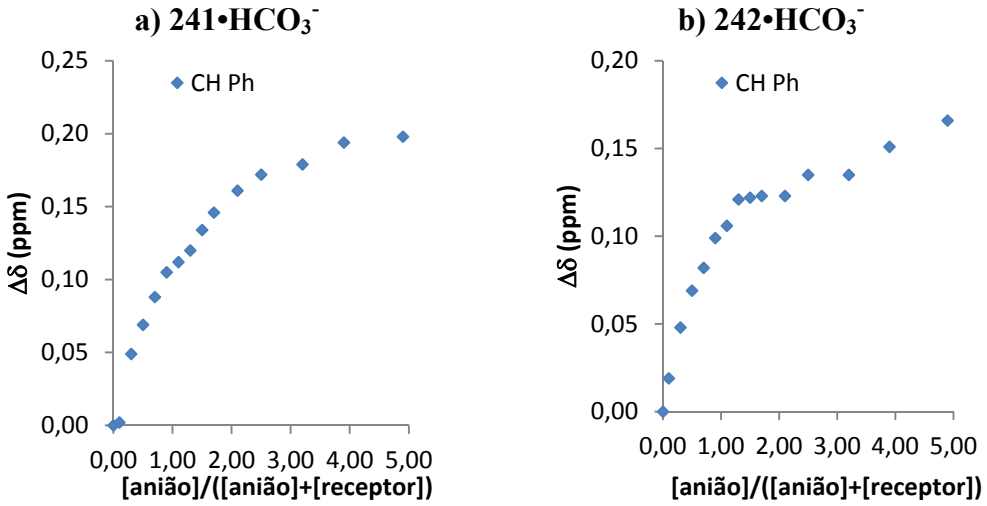
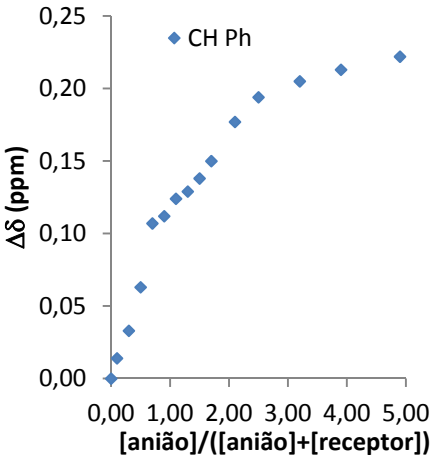


Figura 4.39 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **254** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^- (setas indicam os protões aromáticos seguidos).

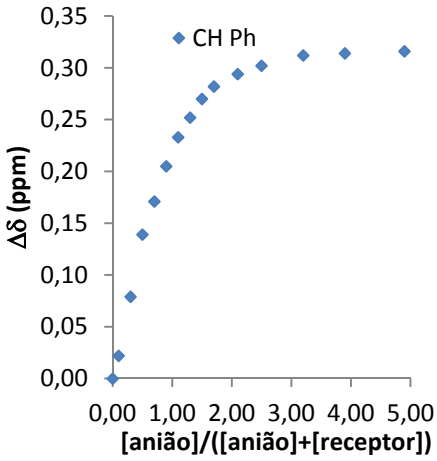
Na Figura 4.40 encontram-se resumidas as variações dos protões das ureias **241** - **257** observadas ao longo das titulações com bicarbonato. Nos três receptores **250** - **252** onde se conseguiu seguir os protões NH, é notório que a variação nos desvios dos protões do grupo ureia é superior à do grupo amida, sugerindo que a interacção é mais forte com a primeira unidade de reconhecimento.



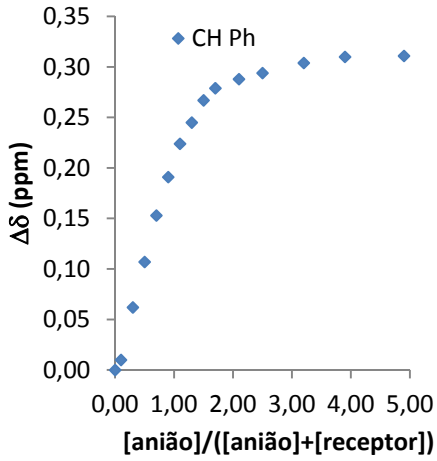
c) 243•HCO_3^-



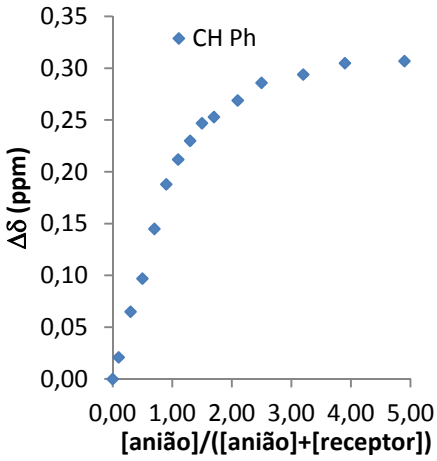
d) 244•HCO_3^-



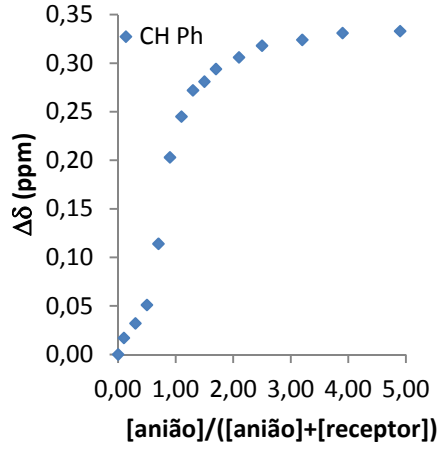
e) 245•HCO_3^-



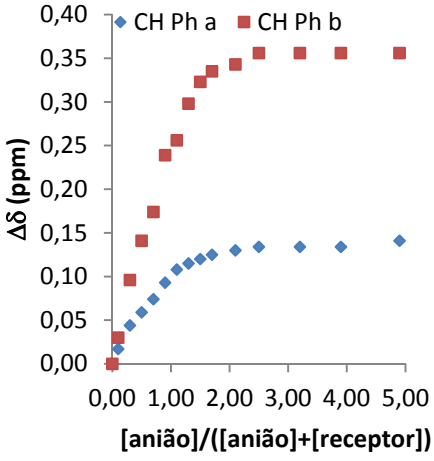
f) 246•HCO_3^-



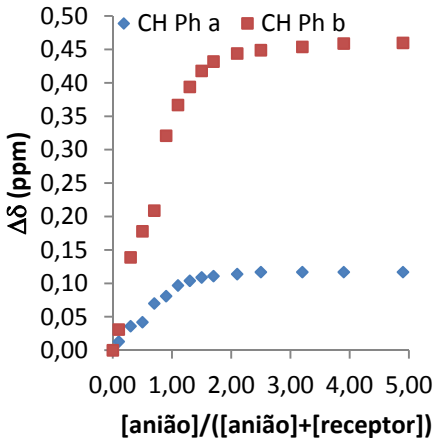
g) 247•HCO_3^-



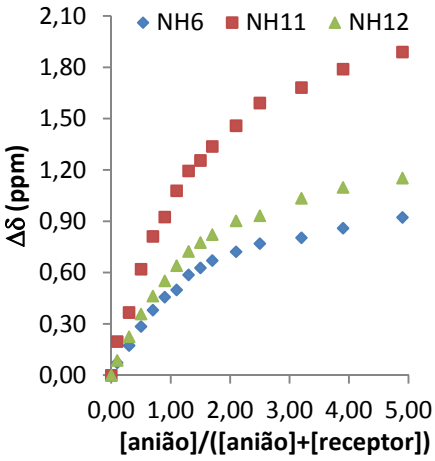
h) 248•HCO_3^-



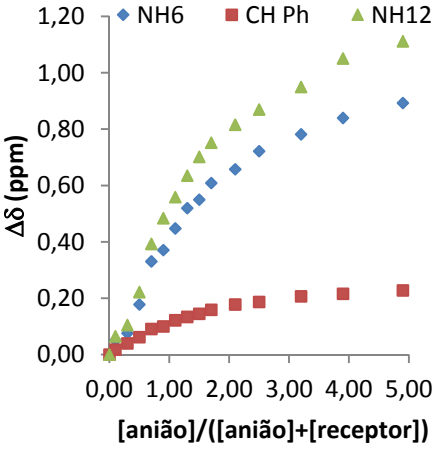
i) 249•HCO_3^-



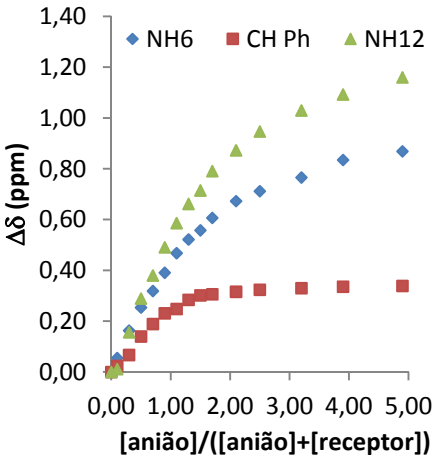
j) 250•HCO_3^-



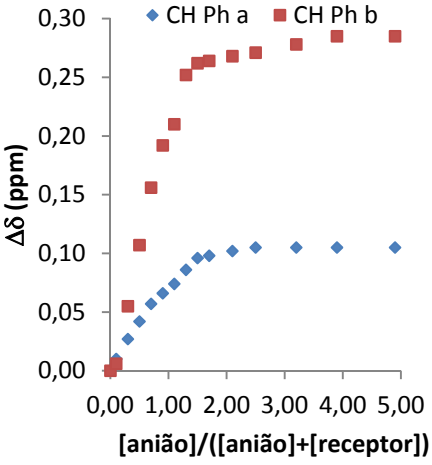
k) 251•HCO_3^-



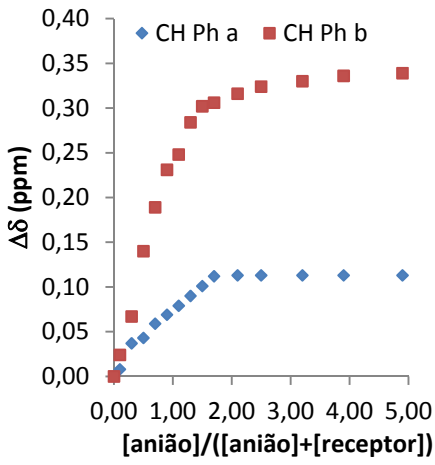
l) 252•HCO_3^-



m) 253•HCO_3^-



n) 254•HCO_3^-



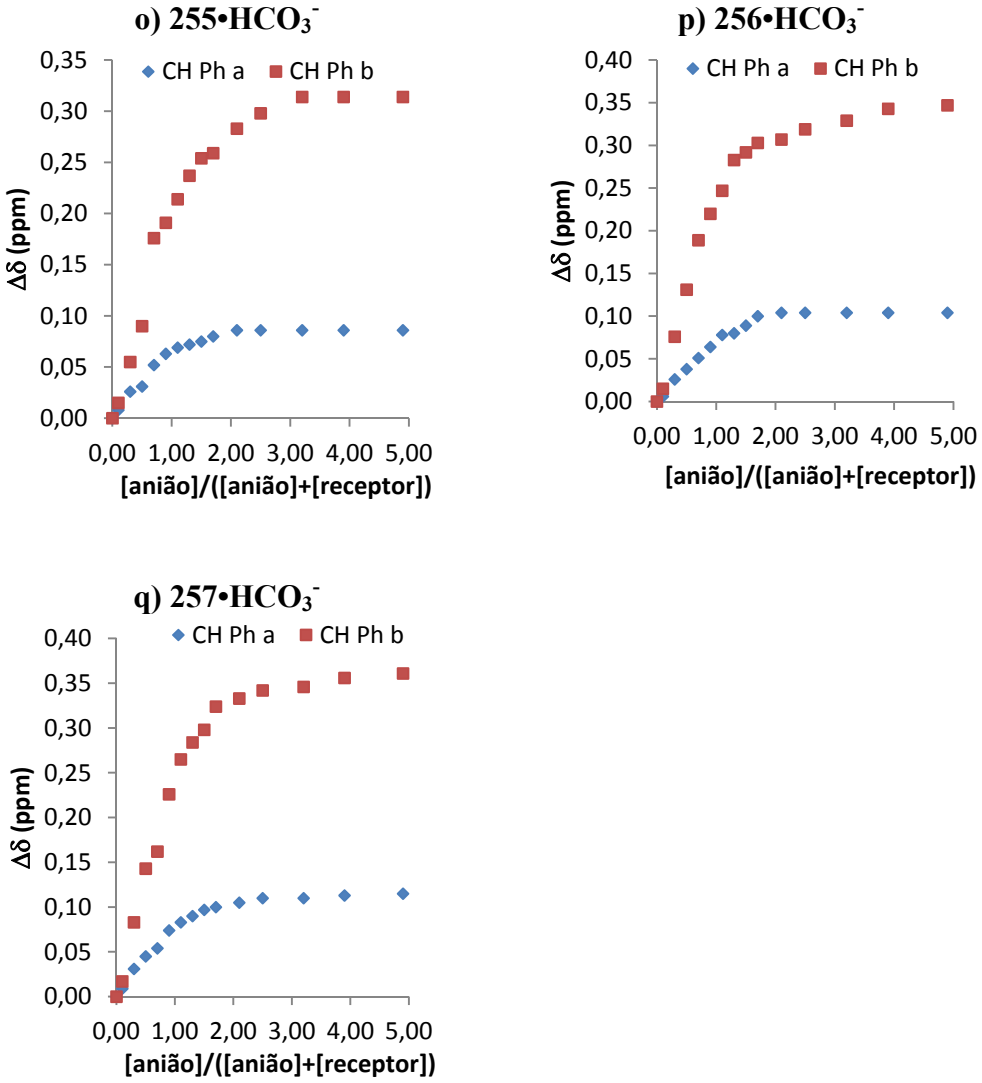


Figura 4.40 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de HCO_3^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **241**; b) **242**; c) **243**; d) **244**; e) **245**; f) **246**; g) **247**; h) **248**; i) **249**; j) **250**; k) **251**; l) **252**; m) **253**; n) **254**; o) **255**; p) **256** e q) **257**.

Relativamente às titulações das ureias com 2-aminobenzilamina **258** - **272** com bicarbonato, também não foi possível seguir os protões dos grupos NH, com excepção dos receptores **258** - **261**. Na Figura 4.41 encontra-se a titulação efectuada com o receptor **272**. À semelhança das titulações com *orto*-fenilenodiamina, no início da titulação, os picos correspondentes aos grupos N-H desaparecem, contudo, consegue-se calcular a constante de associação utilizando o deslocamento da ressonância correspondente aos C***H***-14,14'.

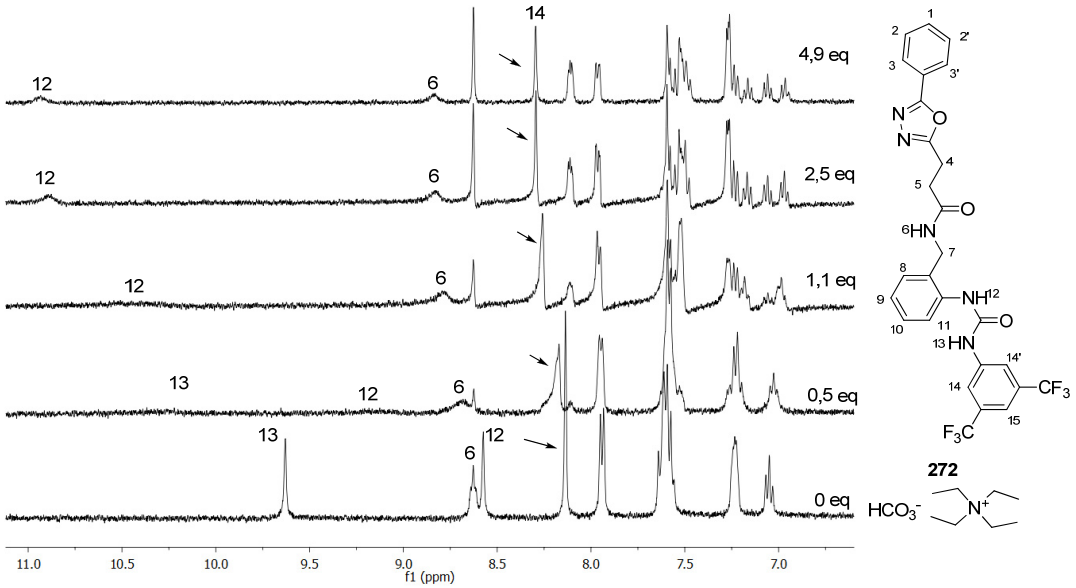
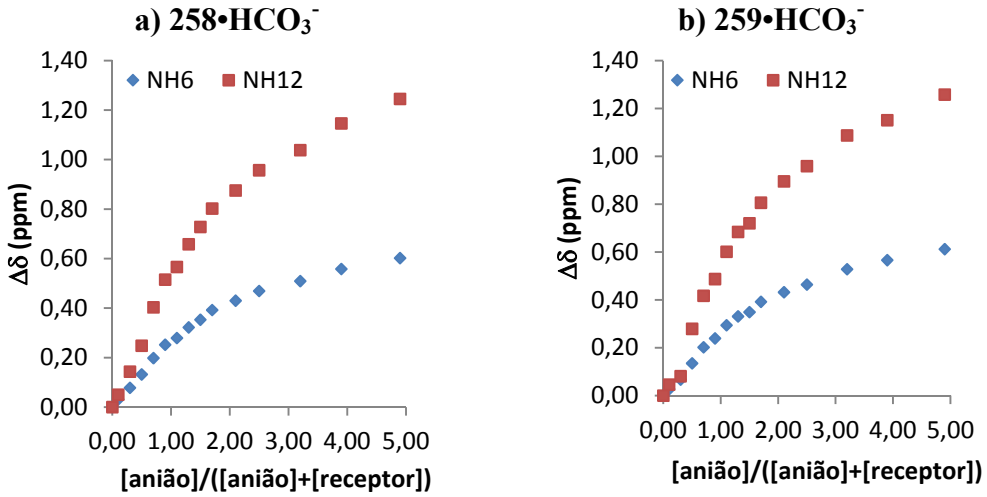
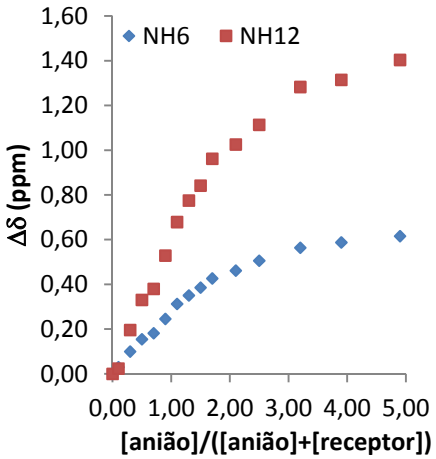


Figura 4.41 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **272** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de HCO_3^-.

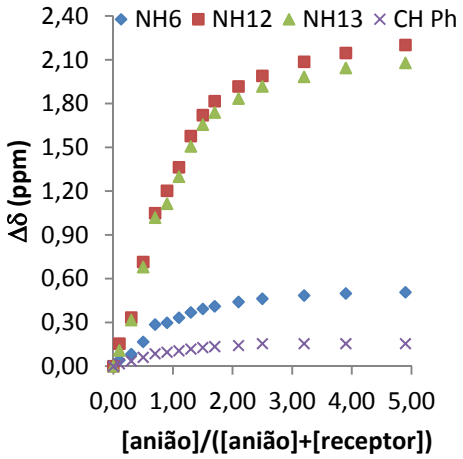
Na Figura 4.42 encontra-se resumido os perfis de variação dos desvios químicos para as associações de **258** - **272** com bicarbonato, à excepção de **266** (titulação efectuada por Teresa Esteves).



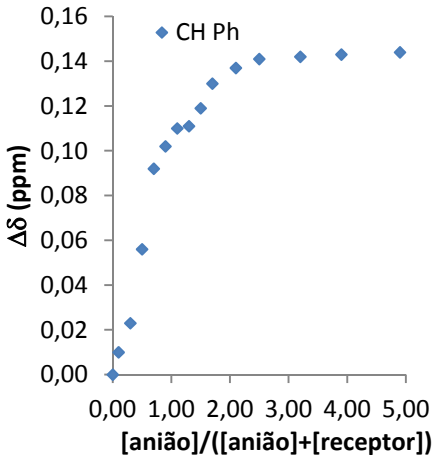
c) 260•HCO_3^-



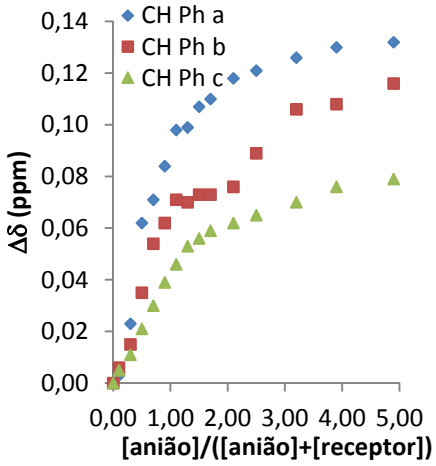
d) 261•HCO_3^-



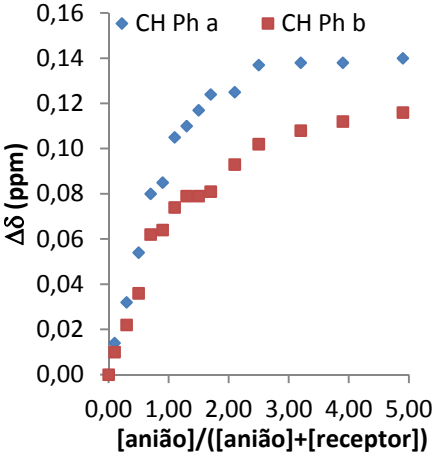
e) 262•HCO_3^-



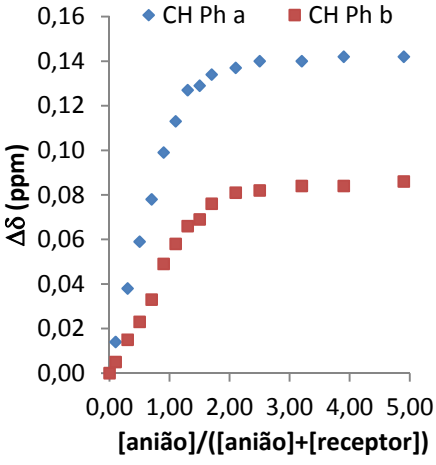
f) 263•HCO_3^-



g) 264•HCO_3^-



h) 265•HCO_3^-



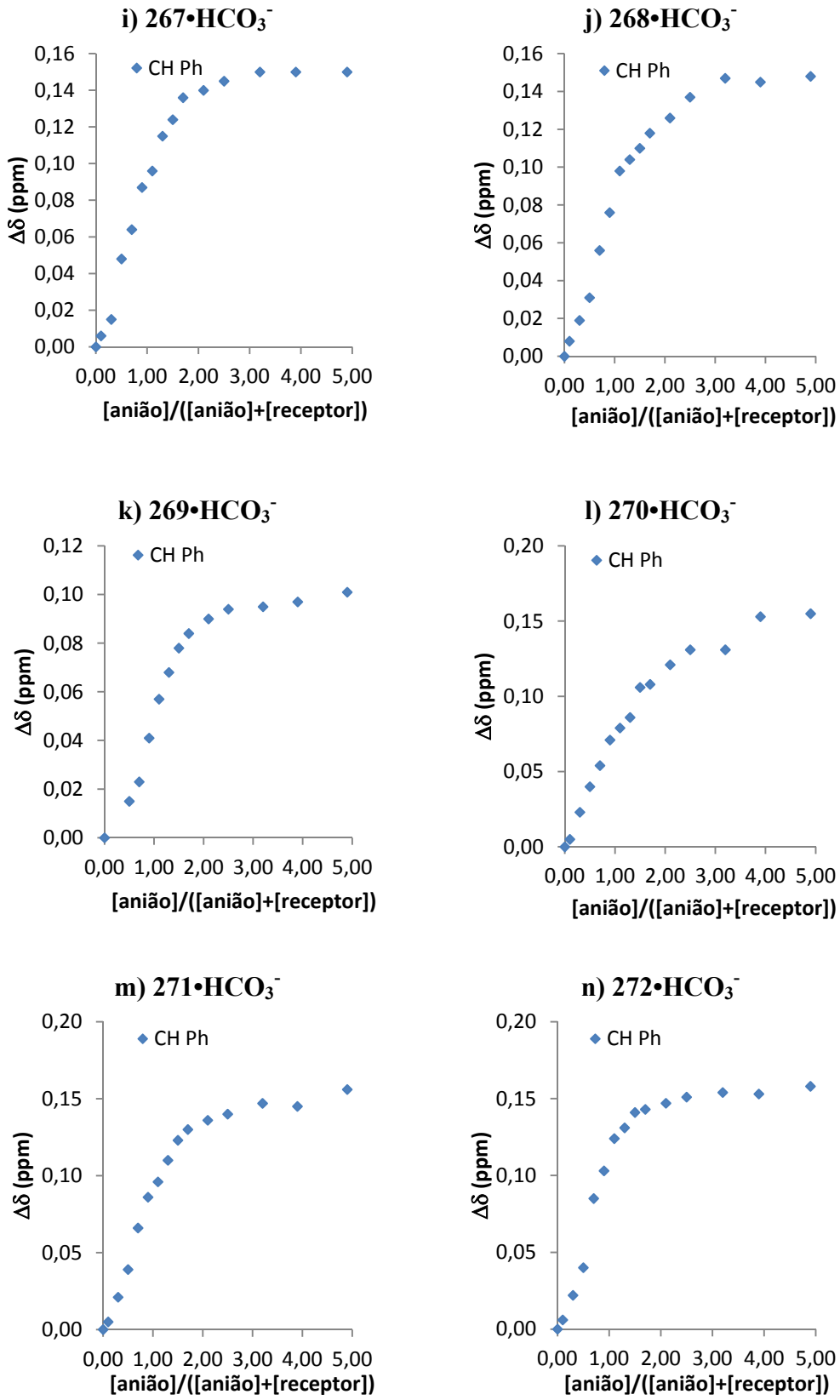


Figura 4.42 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de HCO_3^- em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **258**; b) **259**; c) **260**; d) **261**; e) **262**; f) **263**; g) **264**; h) **265**; i) **267**; j) **268**; k) **269**; l) **270**; m) **271** e n) **272**.

A estequiometria da associação de **217** com bicarbonato foi confirmada pelo método de Job (Figura 4.43), como sendo de 1:1.

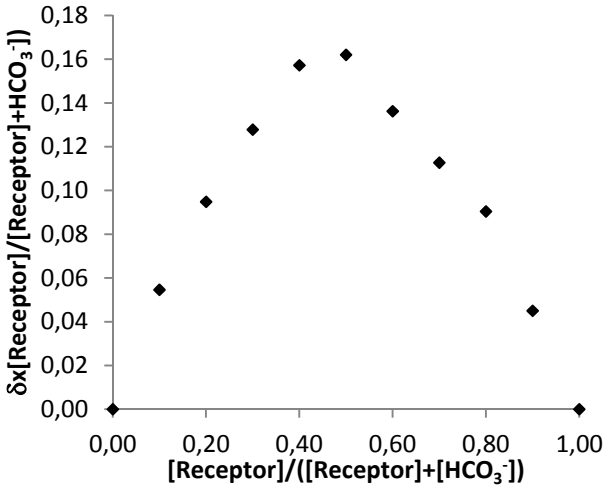


Figura 4.43 - Gráfico de Job para a associação **217**•HCO_3^-, em DMSO-d_6.

Considerando os desvios químicos dos protões NH, as associações de receptores com os três tipos de espaçadores podem ocorrer através da formação de três ligações de hidrogénio N-H···O, como ilustrado na Figura 4.44 pelas estruturas de mecânica molecular de **231**•HCO_3^- (esquerda), **249**•HCO_3^- (centro) e **266**•HCO_3^- (direita). Na associação **249**•HCO_3^-, em que os grupo amida e ureia estão separados pela 2-aminobenzilamina, observa-se também a existência de uma ligação de hidrogénio entre o oxigénio do anel furano e o anião. Estes cenários de ligação foram obtidos por simulações de dinâmica molecular realizadas a temperatura elevada no campo de forças GAFF[22,23] no *software* AMBER 12.[24]

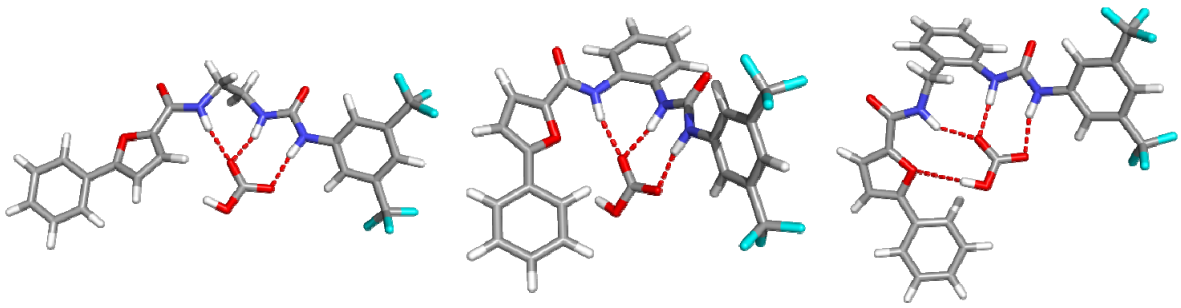
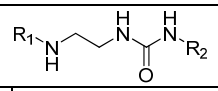
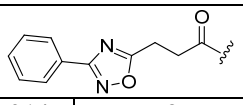
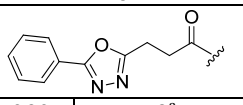
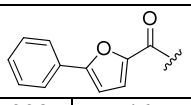


Figura 4.44 - Estruturas de mecânica molecular de **231**•HCO_3^- (esquerda), **249**•HCO_3^- (centro) e **266**•HCO_3^- (direita). As ligações de hidrogénio N-H···O e/ou O-H···O encontram-se representadas como linhas tracejadas a vermelho. Receptor: a cinzento os átomos de carbono, a branco os átomos de hidrogénio, a vermelho os átomos de oxigénio, a azul os átomos de azoto e a ciano os átomos de flúor. Anião: a vermelho átomos de oxigénio, a cinzento átomos de carbono e a branco átomos de hidrogénio.

Nas Tabela 4.31 – Tabela 4.33 encontram-se resumidos os valores de constantes de associação de bicarbonato com os receptores das séries **214 - 240** (com espaçador etilenodiamina), **241 - 257** (com espaçador *orto*-fenilenodiamina) e **258 - 272** (com espaçador 2-aminobenzilamina).

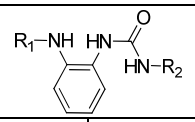
Tabela 4.31 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **214** - **240** com bicarbonato.



R_1							
R_2	Butilo	**214**	58	**232**	58[a]	**223**	46
	Hexilo	**215**	49	**233**	43[a]	**224**	44
	Benzilo	**216**	50	**234**	22[a]	**225**	59[a]
	Fenilo	**217**	245	**235**	209[a]	**226**	209[a]
	4-Clorofenilo	**218**	468	**236**	363[a]	**227**	309
	4-Etoxifenilo	**219**	224	**237**	468[a]	**228**	186[a]
	4-Fluorofenilo	**220**	269	**238**	234[a]	**229**	219
	4-Trifluorometilfenilo	**221**	468	**239**	468[a]	**230**	525[a]
	3,5-Bis(trifluorometil)fenilo	**222**	2041	**240**	1548[a]	**231**	813[a]

[a] - calculado por Teresa Esteves.

Tabela 4.32 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **241** - **257** com bicarbonato.



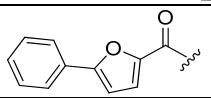
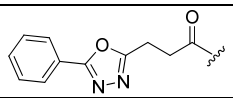
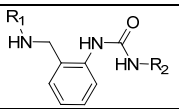
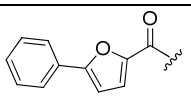
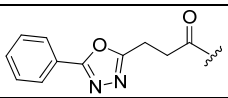
R_1					
R_2	Butilo	**241**	398	**250**	302
	Hexilo	**242**	120	**251**	263
	Benzilo	**243**	316	**252**	363
	Fenilo	**244**	1348	**253**	2290
	4-Clorofenilo	**245**	1047	**254**	1549
	4-Etoxifenilo	**246**	977	**255**	1349
	4-Fluorofenilo	**247**	1258	**256**	1413
	4-Trifluorometilfenilo	**248**	1479	**257**	1349
	3,5-Bis(trifluorometil)fenilo	**249**	2238	-	-

Tabela 4.33 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **258** - **272** com bicarbonato.



R_1					
R_2	Butilo	**258**	191	-	-
	Hexilo	**259**	195	-	-
	Benzilo	**260**	174	-	-
	Fenilo	**261**	741	**267**	776
	4-Clorofenilo	**262**	1995	**268**	631
	4-Etoxifenilo	**263**	646	**269**	851
	4-Fluorofenilo	**264**	1072	**270**	324
	4-Trifluorometilfenilo	**265**	1549	**271**	812
	3,5-Bis(trifluorometil)fenilo	**266**	3467[a]	**272**	2512

[a] - calculado por Teresa Esteves.

As constantes de associação determinadas para receptores com bicarbonato e cloreto demostraram que estes compostos têm uma maior afinidade para o oxoanião, mais básico, que o halogeneto. Os derivados com dois substituintes CF_3 (**222**, **231**, **240**, **249**, **266** e **272**) apresentam constantes de associação mais elevadas para ambos os aniões com um máximo para **266** (3467 M^{-1}), devido ao maior carácter ácido do grupo ureia conferido pelo grupo atractor de electrões 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

As séries de compostos contendo o espaçador etilenodiamina apresentam constantes de associação para bicarbonato mais baixas do que os análogos derivados de *orto*-fenilenodiamina e 2-aminobenzilamina. As ureias contendo o espaçador etilenodiamina apresentam, naturalmente, uma maior liberdade conformacional, sendo necessário sofrer uma reorganização estrutural de modo a associar-se com o bicarbonato. No caso dos derivados de *orto*-fenilenodiamina e 2-aminobenzilamina, com estruturas rígidas na zona de reconhecimento, este custo energético associado a uma variação de entropia ($T\Delta S$ de $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) é menor. Adicionalmente, as constantes de associação mais elevadas obtidas para os derivados possuindo o espaçador 2-aminobenzilamina, sugerem um melhor ajuste entre a região central de reconhecimento destes receptores com o bicarbonato, como exemplificado na Figura 4.44 para a associação de **249**•HCO_3^-.

As ureias com etilenodiamina contendo um anel de oxadiazole, especialmente 1,2,4-oxadiazole (**214** - **222**), apresentam constantes de associação mais elevadas do que aquelas que têm incorporado um anel furano (**223** - **231**). Esta tendência é invertida para os derivados de 2-aminobenzilamina onde as ureias **258** - **266**, com o anel furano, têm constantes mais elevados que os anólogos de oxadiazole **267** - **272**, com excepção dos pares **261**/**267** e **263**/**269**.

4.2.1.3. Interacção com o fumarato e maleato

No âmbito desta tese, avaliou-se também a afinidade dos receptores com etilenodiamina como espaçador (**214** - **222** e **232** – **240**, estes últimos efectuados por Teresa Esteves) para os isómeros geométricos, fumarato e maleato. Devido a constrangimentos temporais só foi possível fazer as titulações para estes receptores. Na análise dos resultados das titulações será seguida a metodologia utilizada para os estudos realizados com os aniões inorgânicos. Para ambos os aniões orgânicos discute-se em detalhe as titulações das associações do receptor **218**, que apresenta maiores constantes de associação.

Na presença de 4,9 equivalentes de fumarato os protões do grupo N***H***-9 e 10 do receptor **218** (Figura 4.45) apresentam um deslocamento de 2,849 e 2,500 ppm, respectivamente. Em contraste, o protão N***H***-6 do grupo amida desloca-se apenas 0,440 ppm, sugerindo que este protão pode não estar directamente associado com o anião. Paralelamente, os protões na zona aromática deslocaram-se também para campos mais elevados, mas a inclusão dos desvios correspondentes no cálculo da constante de associação não afectam o valor final.

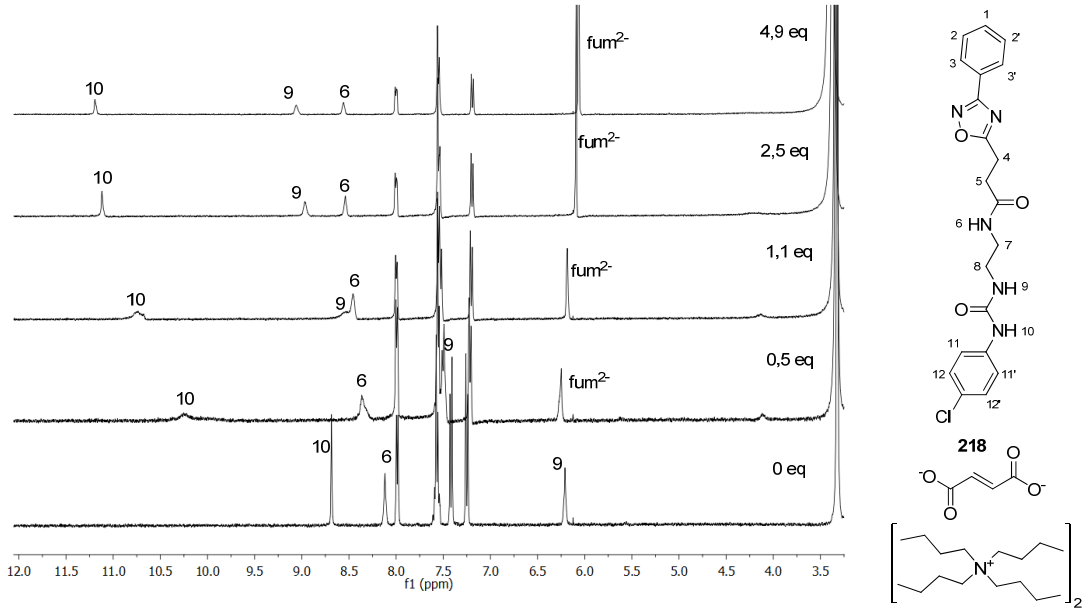
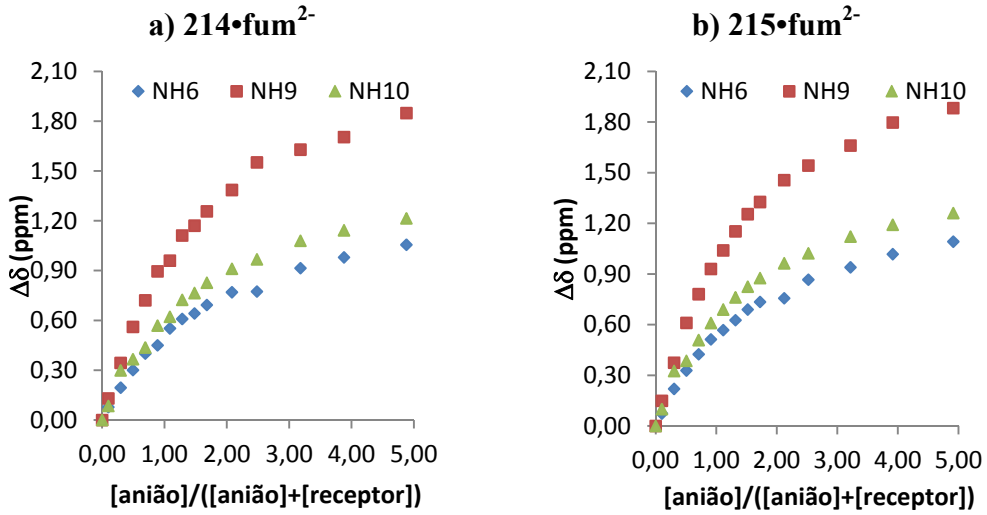
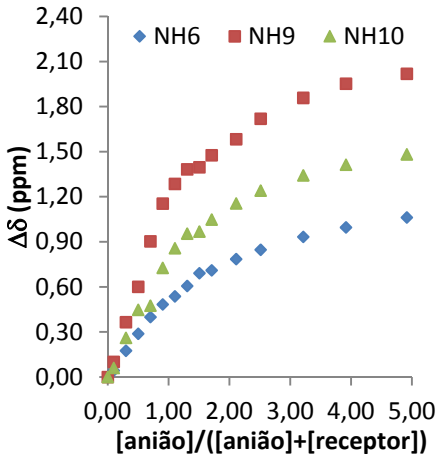


Figura 4.45 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **218** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de fum^{2-}.

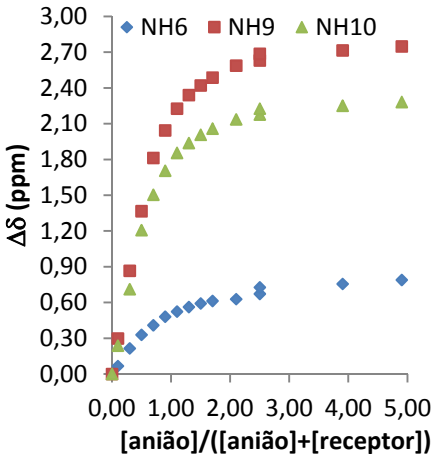
Na Figura 4.46 encontram-se resumidos os perfis de variação dos protões envolvidos nas interacções do fumarato com os receptores **214** - **222**. Em geral a variação dos grupos N***H*** seguiu a ordem crescente, N***H***-6, 10 e 9, com uma diminuição da diferença da magnitude da variação dos protões N***H***-9 e 10 ao longo da série, originando na ureia **222** uma igualdade na variação do desvio químico observado para estes protões. Saliente-se, como observado para o receptor **218**, o desvio químico de N***H***-6 é substancialmente menor do que os desvios dos protões da ureia. O modelo de associação obtido com o HypNMR2008[16] para todas as associações é congruente com uma estequiometria de 1:1.



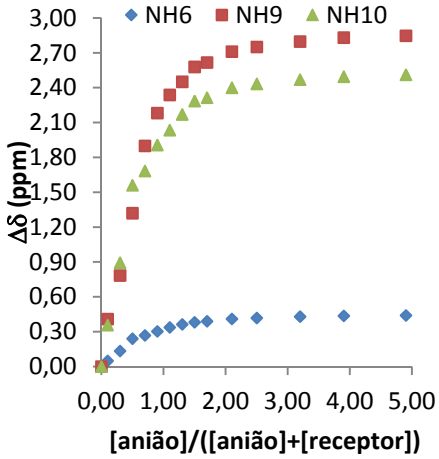
c) 216•fum^{2-}



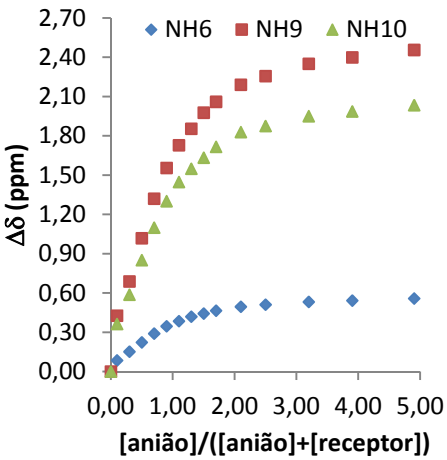
d) 217•fum^{2-}



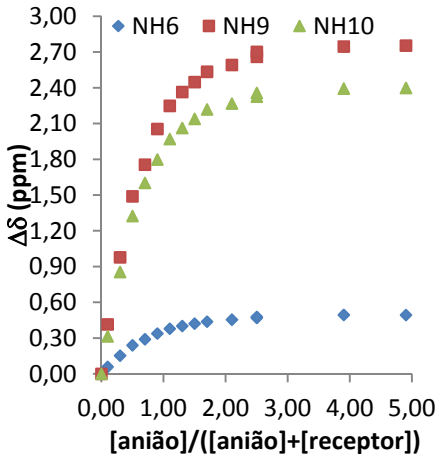
e) 218•fum^{2-}



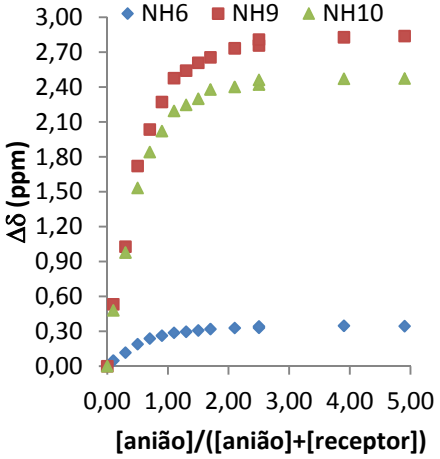
f) 219•fum^{2-}



g) 220•fum^{2-}



h) 221•fum^{2-}



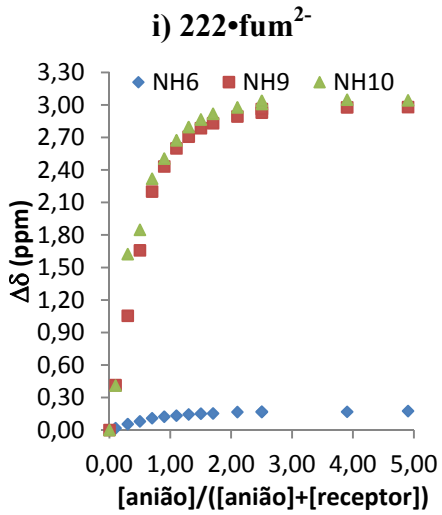


Figura 4.46 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de fum^{2-} em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221** e i) **222**.

O perfil da titulação da ureia **218** com o maleato encontra-se representado na Figura 4.47. A ordem de deslocamento dos desvios segue a sequência decrescente N***H***-10, 6 e 9, com deslocamentos após a adição de 4,9 equivalentes de anião de 2,879, 2,198 e 1,857 ppm, respectivamente.

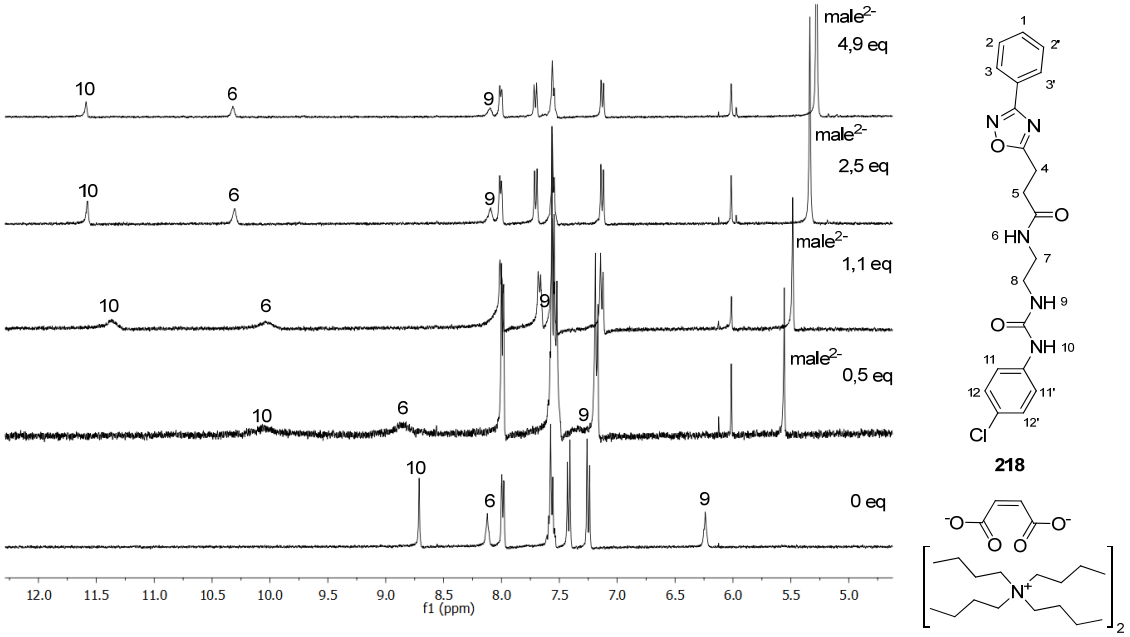


Figura 4.47 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **218** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $male^{2-}$.

Ao contrário do observado para associação com o fum^{2-}, os desvios químicos dos grupos NH do receptor **218** originados pela interacção com $male^{2-}$ mostram que os grupos amida e ureia estão envolvidos no reconhecimento cooperativo deste anião. Estas observações indicam que a associação de **218** com os dois aniões ocorre através de modelos moleculares distintos. De acordo

com os dados de RMN, um grupo carboxilato do fum^{2-} interage com o grupo ureia por duas ligações de hidrogénio, ficando o segundo grupo carboxilato livre, competindo com uma associação onde ambos os grupos carboxilato interagem com o receptor. No caso do anião $male^{2-}$, ambos os grupos carboxilato interactuam com o receptor, um átomo de oxigénio de um grupo carboxilato formando duas ligações de hidrogénio com o grupo ureia, enquanto um átomo de oxigénio do segundo carboxilato forma uma ligação de hidrogénio com o grupo amida. Obtiveram-se estes modelos para o receptor **240** por métodos de simulação molecular (*vide supra*) encontrando-se representados na Figura 4.48.

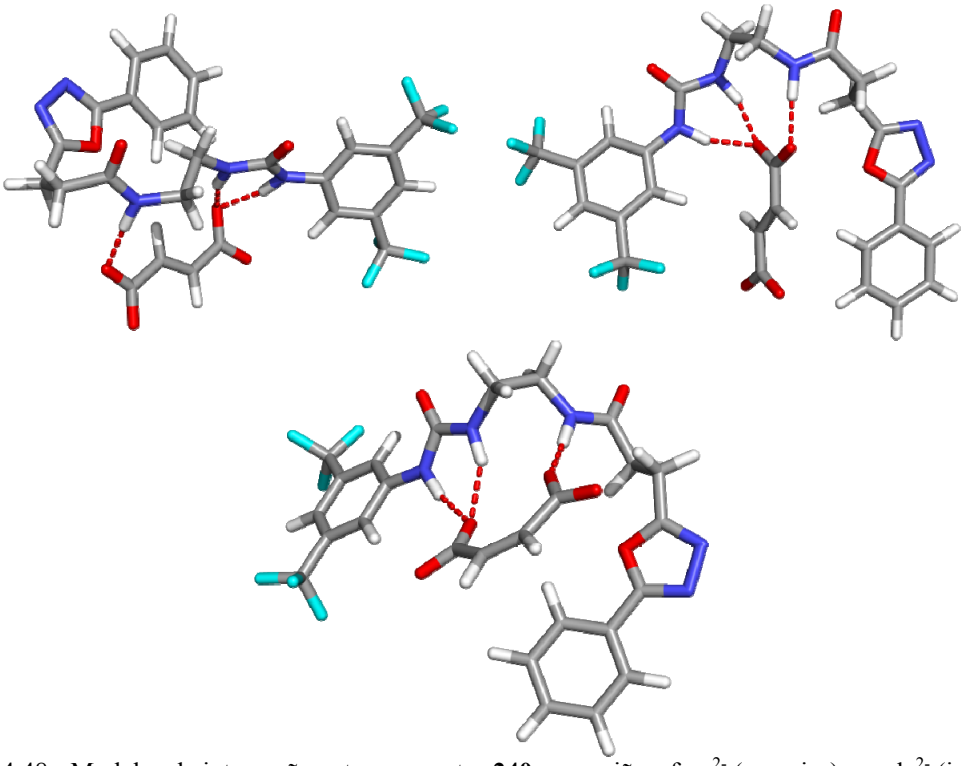
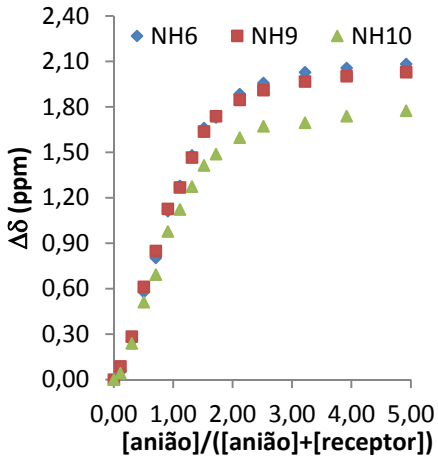


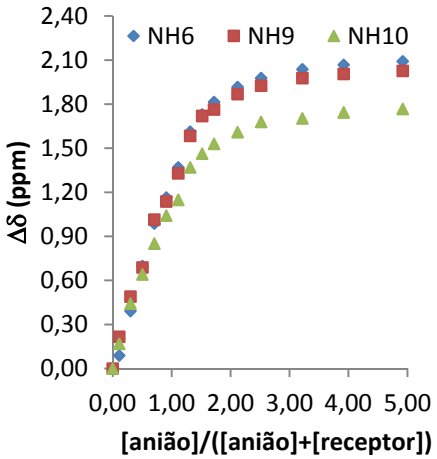
Figura 4.48 - Modelos de interacção entre o receptor **240** e os aniões, fum^{2-} (superior) e $male^{2-}$ (inferior) obtidos por conjugação de métodos de mecânica e dinâmica molecular (*vide supra*)

Na Figura 4.49 encontra-se resumido os perfis de variação dos protões N***H***-6, 9 e 10 dos receptores **214** - **222** nas titulações com $male^{2-}$. Por análise dos gráficos é notório a existência de três padrões de variação. No primeiro, para os compostos **214** e **215**, os desvios químicos variam na ordem N***H***-6 = N***H***-9 > N***H***-10; para **216** a ordem de variação é N***H***-6 = N***H***-10 > N***H***-9, enquanto os restantes receptores **217** - **222** a ordem é a mesma que a observada para **218** (N***H***-10> N***H***-6> N***H***-9). Este comportamento é novamente consequência do maior ou menor caracter acídico do grupo ureia, conferido pelos seus diferentes grupos substituintes. Para todas as associações a partir dos dados de titulação obteve-se, com o HypNMR2008, uma estequiometria de 1:1.

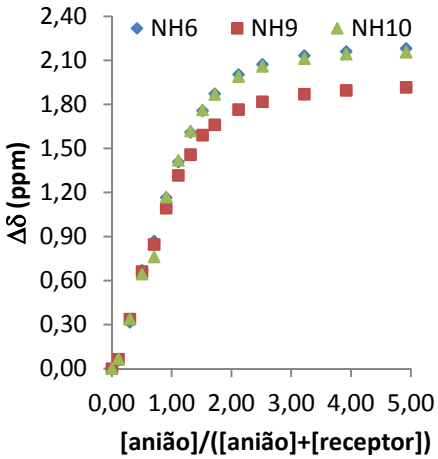
a) 214•male^{2-}



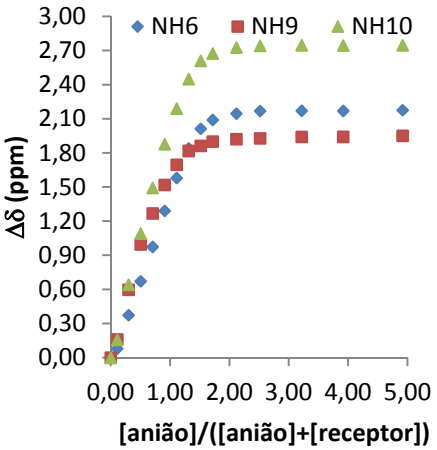
b) 215•male^{2-}



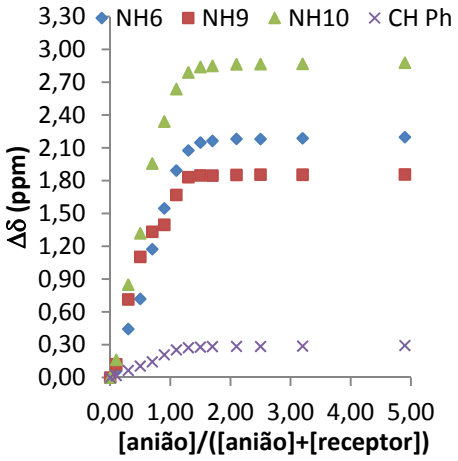
c) 216•male^{2-}



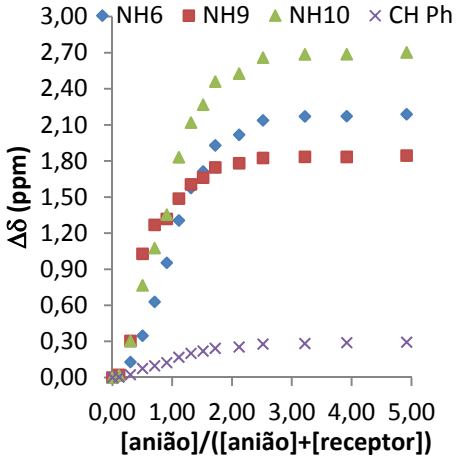
d) 217•male^{2-}



e) 218•male^{2-}



f) 219•male^{2-}



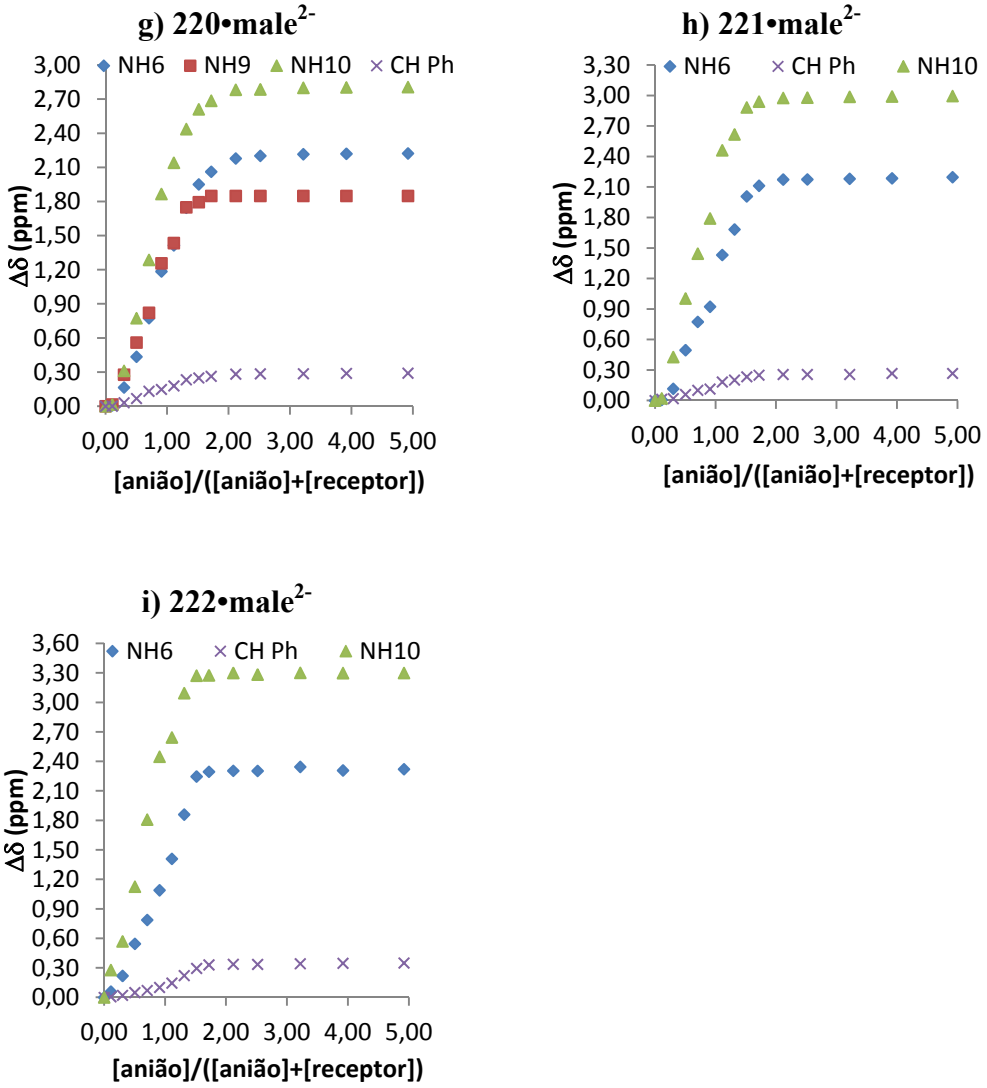
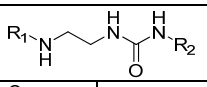
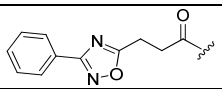
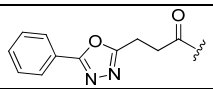


Figura 4.49 - Variação dos desvios químicos em função do número de equivalentes de $male^{2-}$ em comparação com receptor, em DMSO-d_6: a) **214**; b) **215**; c) **216**; d) **217**; e) **218**; f) **219**; g) **220**; h) **221**; i) **222**.

No geral as constantes de associação reportadas na Tabela 4.34 para todas as associações estudadas são intrigantes. Independentemente da unidade de oxadiazole, os receptores com átomos de flúor nos grupos substituintes no grupo ureia (**220** - **222** e **238** – **240**) preferem claramente associar-se com o anião fum^{2-}, em particular os receptores **222** e **240**. Esta preferência é também observada para os derivados com um grupo fenilo na ureia **217** e **235**, ou com um grupo etóxilo (**237**). Os restantes compostos têm maior afinidade para $male^{2-}$ do que para fum^{2-}, como é particularmente evidente em **233**.

Tabela 4.34 – Constantes de associação (K_a M^{-1}) para as associações dos receptores **214 - 222** e **232 - 240** com fum^{2-} ou $male^{2}$

							
R_1							
			fum^{2-}	**$male^{2-}$**		**fum^{2-}**	**$male^{2-}$**
R_2	Butilo	**214**	275	794	**232**	229[a]	708[a]
	Hexilo	**215**	263	933	**233**	195[a]	1202[a]
	Benzilo	**216**	372	912	**234**	282[a]	n.c.[a]
	Fenilo	**217**	2884	2511	**235**	2630[a]	1259[a]
	4-Clorofenilo	**218**	3467	7943	**236**	2754[a]	3388[a]
	4-Etoxifenilo	**219**	912	1318	**237**	1738[a]	355[a]
	4-Fluorofenilo	**220**	2399	1820	**238**	2692[a]	1698[a]
	4-Trifluorometilfenilo	**221**	6310	1995	**239**	4786[a]	1549[a]
	3,5-Bis(trifluorometil)fenilo	**222**	10000	2511	**240**	19953[a]	1202[a]

n.c. – não foi possível proceder ao cálculo; [a] - calculado por Teresa Esteves.

4.2.2. Estudos de transporte transmembranar

Nesta secção descrevem-se os estudos subsequentes realizados com os receptores **214 - 217** e **223 - 271**, tendo como propósito avaliar a capacidade destas moléculas pequenas mediarem o transporte de cloreto e bicarbonato através de modelos de membranas celulares. Da biblioteca de compostos, apenas **218 - 222** e **272** não foram testados, dado não terem sido preparados a tempo deste estudo. Todas as constantes de associação, reportadas acima, para o anião cloreto são baixas, no entanto isto não significa *a priori* que estas moléculas não sejam capazes de promover o transporte transmembranar de cloreto. De facto, existem vários casos na bibliografia de ureias com constantes de associação semelhantes, em DMSO, activas no transporte transmembranar tanto de cloreto como de bicarbonato.[20,25]

Os estudos de transporte foram efectuados em vesículas unilamelares de POPC (200 nm de diâmetro) contendo NaCl (488 mM, numa solução tampão de fosfato a pH 7,2) e dispersas numa solução de $NaNO_3$ (488 mM, numa solução tampão de fosfato a pH 7,2), ver Figura 4.50.[26,27] As ureias foram adicionadas sob a forma de uma solução em DMSO (10 mM) e subsequentemente, o efluxo de cloreto foi medido com um electrodo selectivo de cloreto. No fim da experiência procedeu-se à lise das vesículas por adição do detergente monodecil éter de octaetileno. A última medição, após a lise, foi utilizada para calibrar o electrodo a 100% de libertação de cloreto. Estes estudos foram realizados no laboratório do Professor Philip A. Gale na Universidade de Southampton.

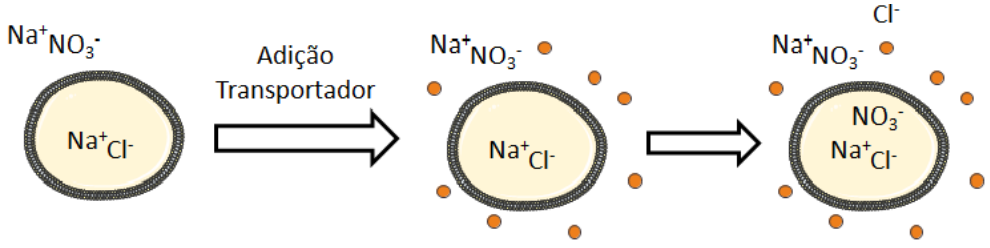


Figura 4.50 – Transporte de cloreto em vesiculas de POPC mediado por transportadores.

Nestas experiências, o transporte assistido do anião ocorre por difusão passiva, sendo o balanço de cargas mantido por um mecanismo *symport* ou *antiport*.[26,27] Assim, o efluxo de cloreto pode ocorrer através do *antiport* Cl^-/NO_3^-, *symport* cloreto/sódio, ou por um processo *symport* HCl.[26,27] Os resultados de transporte obtidos para os receptores ureia contendo a etilenodiamina, a *orto*-fenilenodiamina e a 2-aminobenzilamina encontram-se representados graficamente nas Figura 4.51, Figura 4.52 e Figura 4.53, respectivamente. Os valores utilizados resultam da média de três experiências.

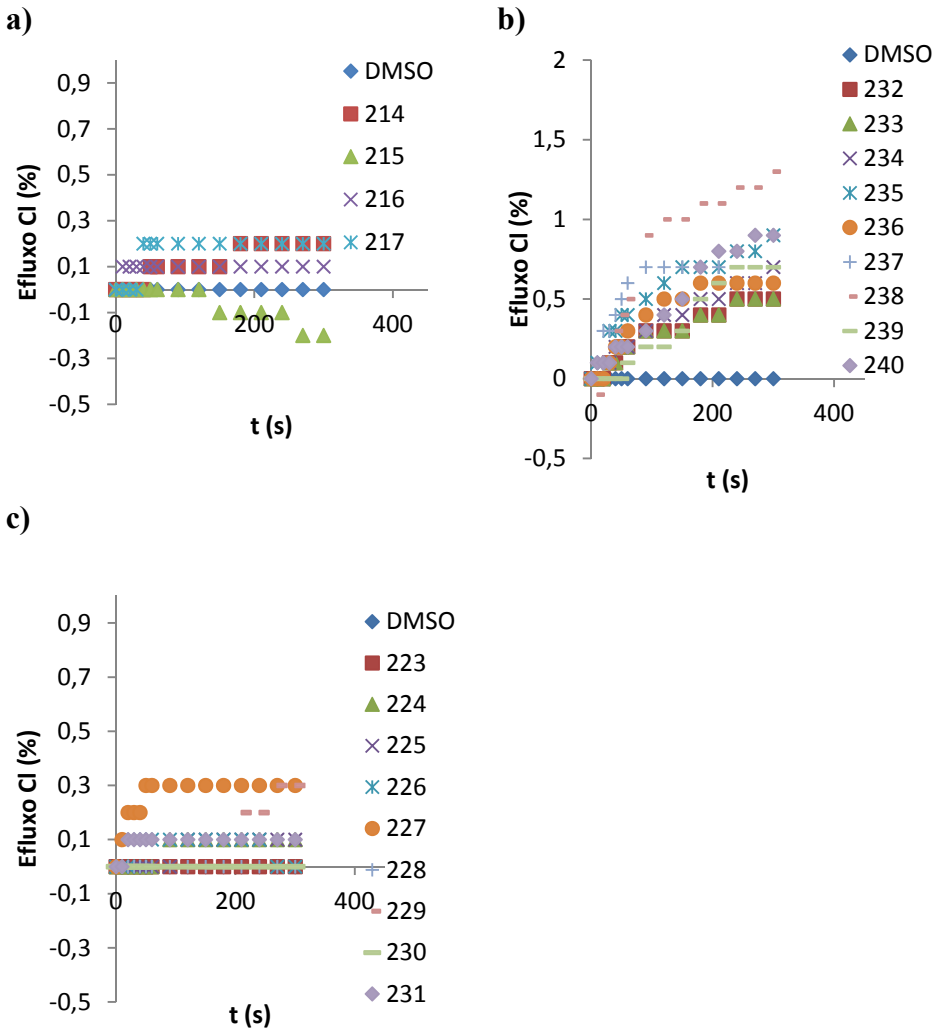


Figura 4.51 – Efluxos de cloreto para compostos contendo etilenodiamina como espaçador: **a)** anel heterocíclico 1,2,4-oxadiazole; **b)** anel heterocíclico 1,3,4-oxadiazole; **c)** anel heterocíclico furano.

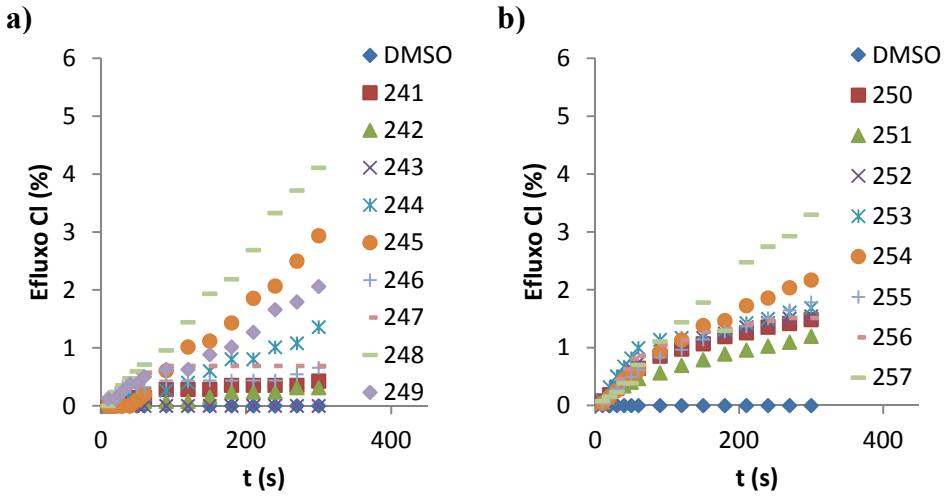


Figura 4.52 – Efluxos de cloreto para compostos contendo *orto*-fenilenodiamina como espaçador: **a)** anel heterocíclico furano; **b)** anel heterocíclico 1,3,4-oxadiazole.

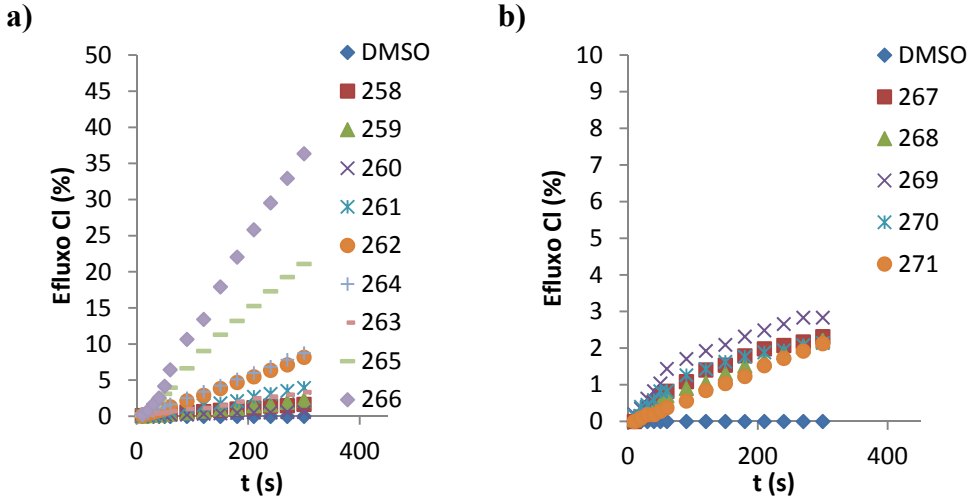
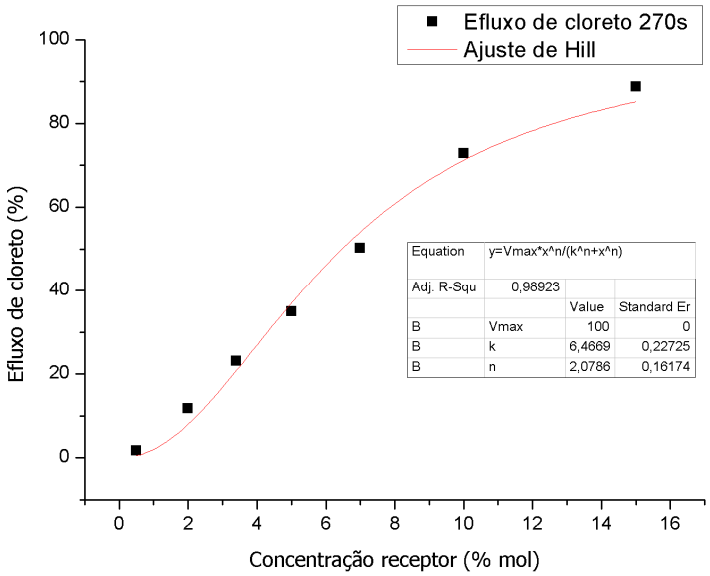


Figura 4.53 – Efluxos de cloreto para compostos contendo 2-aminobenzilamina como espaçador: **a)** anel heterocíclico furano; **b)** anel heterocíclico 1,3,4-oxadiazole.

Infelizmente, da extensa lista de compostos investigados, apenas, **265** e **266** apresentaram um efluxo mensurável de cloreto, ao fim de 270 segundos, de 19% e 33%, respectivamente.

De forma a quantificar a actividade de transporte de **265** e **266** procedeu-se, subsequentemente, a uma análise por método de Hill.[18,19] Neste método, o receptor é adicionado em concentrações diferentes, medindo-se para cada uma das adições o valor do efluxo de cloreto aos 270 segundos. Estes valores são depois ajustados pelo método de Hill e o valor $EC_{50,270s}$ (ou seja, concentração de receptor em % molar relativamente à quantidade de lípido em solução necessária para se produzir 50% de efluxo de anião ao fim de 270 segundos) calculado a partir deste gráfico. Os gráficos de Hill para os compostos **265** e **266** estão apresentados na Figura 4.54. Os valores de $EC_{50,270s}$ obtidos para **265** e **266** foram de 6,47 % mol e 2,53 % mol, respectivamente

a)



b)

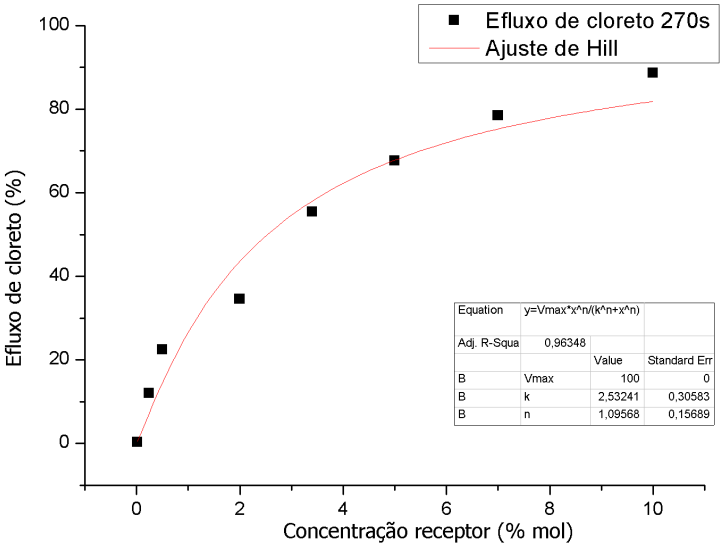


Figura 4.54 – Cálculos de $EC_{50,270s}$ para os compostos **265** (**a**) e **266** (**b**) usando o método dos gráficos de Hill.

Para os compostos **265** e **266** foi ainda investigado o *antiport* cloreto/bicarbonato. Estes compostos foram seleccionados porque foram os únicos que demonstraram ser capazes de transportar cloreto. Estes ensaios foram efectuados de forma semelhante aos anteriores, com a diferença de se utilizar sulfato de sódio em vez de nitrato de sódio como solução externa. O sulfato, por ser muito hidrofílico, não atravessa a membrana,[28] consequentemente, o efluxo de cloreto antes da adição de bicarbonato não é possível por um mecanismo *antiport* de aniões. Deste modo, procedeu-se à adição de **265** ou **266,** numa solução de DMSO, à vesícula, e passados dois minutos,

foi adicionada uma solução de bicarbonato de sódio (concentração externa de bicarbonato de 40 mM). Após a adição de bicarbonato, o transporte aniónico ocorre por um mecanismo *antiport* cloreto/bicarbonato (Figura 4.55).

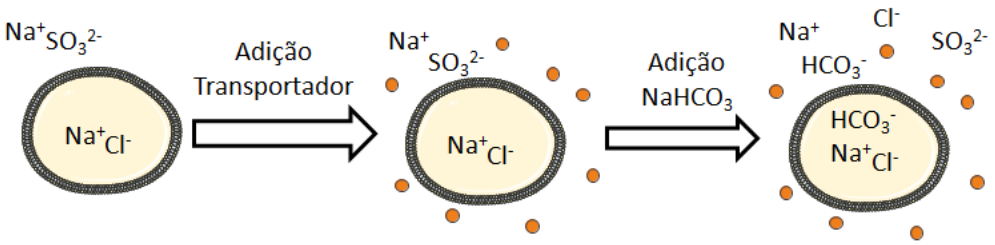


Figura 4.55 - Transporte de Cl^-/HCO_3^- em vesiculas de POPC mediado por transportadores.

O efluxo de cloreto nestas condições experimentais para **265** e **266** foram inferiores a 15%, apesar destes compostos terem afinidade considerável para o bicarbonato (Figura 4.56). Nestas condições não se procedeu ao cálculo de $EC_{50,270s}$ para esta troca.

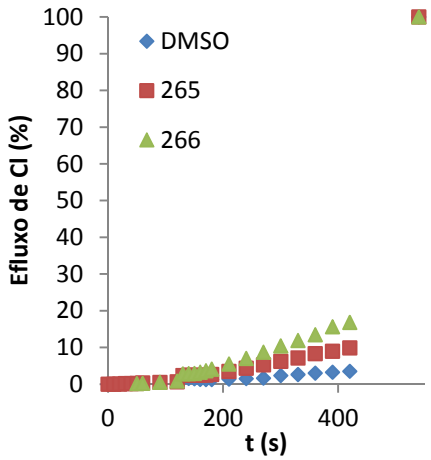


Figura 4.56 – Efluxo de cloreto do mecanismo *antiport* Cl^-/HCO_3^- na presença dos compostos **265** e **266**.

4.3. Conclusão

Neste capítulo da tese reportou-se a síntese de uma extensa biblioteca de compostos derivados de ureia. Subsequentemente, estes compostos foram investigados como receptores de aniões biológicos como cloreto, bicarbonato, bem como de fumarato e maleato, para uma selecção restrita de compostos. Entre os aniões inorgânicos, estes receptores têm claramente maior afinidade para o bicarbonato do que para cloreto, como evidenciado pelas constantes de associação baixas calculadas com o último anião referido.

Em contraste, os receptores **214 - 222** e **232 - 240** apresentam constantes de associação elevadas para fum^{2-}, ou $male^{2-}$, dependendo dos grupos substituintes ligados ao grupo ureia. Na verdade, alguns dos receptores estudados apresentam afinidades muito diferentes para estes aniões, com valores de constantes de associação que indicam que estes receptores podem ser utilizados na discriminação selectiva de um dos aniões.

Relativamente à utilização destas moléculas como transportadores transmembranares de aniões, os resultados obtidos foram um pouco decepcionantes, uma vez que apenas **265** e **266** são capazes de mediar, razoavelmente, o transporte de Cl^-/NO_3^-. Todavia, os resultados obtidos serão úteis no *design* de novas moléculas inspiradas nesta biblioteca, potencialmente mais activas, no transporte de aniões, através da introdução de alterações estruturais apropriadas.

4.4. Referências bibliográficas

(1) Kerem, E.; Hirawat, S.; Armoni, S.; Yaakov, Y.; Shoseyov, D.; Cohen, M.; Nissim-Rafinia, M.; Blau, H.; Rivlin, J.; Aviram, M.; Elfring, G. L.; Northcutt, V. J.; Miller, L. L.; Kerem, B.; Wilschanski, M.; *Lancet;* **2008**, *372*, 719–727.

(2) Dolgin, E.; *Nat. Med.;* **2011**, *17*, 396–397.

(3) Wilschanski, M.; Miller, L. L.; Shoseyov, D.; Blau, H.; Rivlin, J.; Aviram, M.; Cohen, M.; Armoni, S.; Yaakov, Y.; Pugatsch, T.; Pugatch, T.; Cohen-Cymberknoh, M.; Miller, N. L.; Reha, a; Northcutt, V. J.; Hirawat, S.; Donnelly, K.; Elfring, G. L.; Ajayi, T.; Kerem, E.; *Eur. Respir. J.;* **2011**, *38*, 59–69.

(4) McElroy, S. P.; Nomura, T.; Torrie, L. S.; Warbrick, E.; Gartner, U.; Wood, G.; McLean, W. H. I.; *PLOS Biol.;* **2013**, *11*, e1001593.

(5) Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K.-H.; Shah, K.; *Eur. J. Med. Chem.;* **2011**, *46*, 3085–3092.

(6) Esteves, T.; Caio, J. M.; Moiteiro, C.; Félix, V. *Trab. por publicar*.

(7) Cainelli, G.; Giacomini, D.; Gazzano, M.; Galletti, P.; Quintavalla, A.; *Tetrahedron Lett.;* **2003**, *44*, 6269–6272.

(8) Datta, A.; Quintavalla, S. M.; Groves, J. T.; *J. Org. Chem.;* **2007**, *72*, 1818–1821.

(9) Jahani, F.; Tajbakhsh, M.; Khaksar, S.; Azizi, M. R.; *Monatsh Chem.;* **2011**, *142*, 1035–1043.

(10) Perron, V.; Abbott, S.; Moreau, N.; Lee, D.; Penney, C.; Zacharie, B.; *Synthesis;* **2008**, *2009*, 283–289.

(11) Ratjen, F.; Döring, G.; *Lancet;* **2003**, *361*, 681–689.

(12) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*; 5th ed.; Freeman: New York, 2002.

(13) Thordarson, P.; *Chem. Soc. Rev.;* **2011**, *40*, 1305–1323.

(14) Fielding, L.; *Tetrahedron;* **2000**, *56*, 6151–6170.

(15) Reich, H. J. Chem 605 - Structure Determination Using Spectroscopic Methods http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/chem605/index.htm (acedido a 13 Fev 2014).

(16) Frassineti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A; Moruzzi, M. S.; Vacca, A.; *Anal. Biochem.;* **1995**, *231*, 374–382.

(17) Renny, J. S.; Tomasevich, L. L.; Tallmadge, E. H.; Collum, D. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2013**, 2–18.

(18) Hill, A. V.; *Biochem J.*; **1913**, *7*, 480.

(19) Bhosale, S.; Matile, S.; *Chirality;* **2006**, *18*, 849–856.

(20) Moore, S. J.; Haynes, C. J. E.; González, J.; Sutton, J. L.; Brooks, S. J.; Light, M. E.; Herniman, J.; Langley, G. J.; Soto-Cerrato, V.; Pérez-Tomás, R.; Marques, I.; Costa, P. J.; Félix, V.; Gale, P. A.; *Chem. Sci.;* **2013**, *4*, 103 – 117.

(21) Gale, P. A; Hiscock, J. R.; Lalaoui, N.; Light, M. E.; Wells, N. J.; Wenzel, M.; *Org. Biomol. Chem.;* **2012**, *10*, 5909–5915.

(22) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; *J. Comput. Chem.;* **2004**, *25*, 1157–1174.

(23) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; *J. Comput. Chem.;* **2005**, *26*, 114–114.

(24) Case, D. A.; Darden, T. A.; T.E. III, C.; Simmerling, C. L.; Wang, J.; Duke, R. E.; Luo, R.; Walker, R. C.; Zhang, W.; Merz, K. M.; Roberts, B.; Hayik, S.; Roitberg, A.; Seabra, G.;

Swails, J.; Goetz, A. W.; Kolossváry, I.; Wong, K. F.; Paesani, F.; Vanicek, J.; Wolf, R. M.; Liu, J.; Wu, X.; Brozell, S. R.; Steinbrecher, T.; Gohlke, H.; Q. Cai, X. Y.; Wang, J.; Hsieh, M.-J.; Cui, G.; Roe, D. R.; Mathews, D. H.; Seetin, M. G.; Salomon-Ferrer, R.; Sagui, C.; Babin, V.; Luchko, T.; Gusarov, S.; Kovalenko, A.; Kollman, P. A. AMBER 12, 2012.

(25) Haynes, C. J. E.; Berry, S. N.; Garric, J.; Herniman, J.; Hiscock, J. R.; Kirby, I. L.; Light, M. E.; Perkes, G.; Gale, P. A.; *Chem. Commun.;* **2013**, *49*, 246–248.

(26) Koulov, A. V; Lambert, T. N.; Shukla, R.; Jain, M.; Boon, J. M.; Smith, B. D.; Li, H.; Sheppard, D. N.; Joos, J.; Clare, J. P.; Davis, A. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2003**, *42*, 4931–4933.

(27) Smith, B. D.; Lambert, T. N.; *Chem. Commun.;* **2003**, 2261–2268.

(28) Marcus, Y.; *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*; **1991**, *87*, 2995–2999.

5. Conclusão e perspectivas futuras

Nos Capítulos 2 e 3 desta tese foi investigada a funcionalização dos átomos de azoto em ponte de macrociclos do tipo azacalix[2]areno[2]triazina tendo como objectivo a produção de novos receptores artificiais para o reconhecimento de diferentes espécies com relevância biológica e/ou ambiental.

No Capítulo 2 reportou-se uma série de macrociclos com grupos carboxílico ou ésteres metílicos nos quatro átomos de azoto em ponte. Os estudos experimentais e computacionais mostraram que os azotos em ponte são activados pelos cloros do anéis de triazina, para procederem ao ataque nucleófilo. Os derivados carboxílicos **169** e **170** foram avaliados como ligandos na coordenação de cobre (II). Os estudos realizados por espectroscopia de UV-Vis mostraram que ambas as moléculas formam complexos em soluções em metanol, ou aquosas básicas com uma estequiometria de 1:1. As constantes de complexação determinadas em metanol são bastante semelhantes com logK de 6,70 ± 0,2 e 6,65 ± 0,2 para **169** e **170**, respectivamente. Este estudo inovador de funcionalização da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina originou uma nova família de macrociclos como potenciais agentes quelantes de outros centros metálicos, designadamente do bloco *d* ou mesmo *f*. Paralelamente, a introdução de braços pendentes com éster metílicos permitiu a solubilização dos derivados em solventes apolares, levando a novas perspectivas na utilização destas moléculas como percursores de receptores mais sofisticados.

Na sequência dos estudos descritos anteriormente, no Capítulo 3, começou-se por investigar a utilização dos macrociclos com grupos ésteres ou carboxílicos, como intermediários na síntese de macrociclos com grupos amida para o reconhecimento de aniões. Infelizmente, não foi possível proceder à conversão dos grupos éster e carboxílicos em amida, apesar das diferentes estratégias e/ou reagentes de transformação utilizados. Em duas das reacções testadas os grupos éster mantiveram-se intactos e, ao contrário do esperado, ocorreu a substituição dos átomos de cloro dos anéis de triazina por grupos metilamina ou *N*-Boc-etilenodiamina, originando os compostos **183** e **185** respectivamente, cujos estudos de associação com vários aniões irão ser desenvolvidos num futuro próximo. Este resultado inesperado mostrou que, ao contrário do reportado na literatura, a substituição do terceiro átomo de cloro no anel de triazina pode ocorrer abaixo de 70º C, mesmo à temperatura ambiente. Consequentemente foi necessário encontrar novas estratégias, optando-se pela síntese prévia das unidades de reconhecimento e posterior acoplamento à plataforma de tetraazacalix[2]areno[2]triazina, por ataque nucleofílico dos átomos de azoto em ponte ao centro electrofílico destes fragmentos (-CH_2Br). Por esta via foram preparados três novos macrociclos **188**, **193** e **194**, os quais foram estudados como receptores de aniões inorgânicos (cloreto, di-hidrogenofosfato e sulfato) e orgânicos (oxalato, malonato, succinato, glutarato, diglicolato, pimelato, suberato, fumarato, maleato, ftalato e isoftalato). Apesar das constantes de associação entre estas entidades serem baixas, o receptor **188** com oito grupos N-H apresentou uma afinidade mais elevada para todos os aniões estudados, com excepção de Cl^- e $H_2PO_4^-$. A constante de associação mais elevada foi de 631 M^{-1} para a associação de **188** com o sulfato. Os estudos de associação com aniões isoméricos aromáticos (pht^{2-} e $isopht^{2-}$) e geométricos (fum^{2-} e $male^{2-}$) permitiu discernir uma clara preferência dos três receptores para pht^{2-} e fum^{2-}. Os estudos de síntese neste capítulo permitiram compreender a química destes macrociclos, lançando novas pistas para a síntese futura de receptores artificiais mais sofisticados, com estruturas mais rígidas para além da rigidez inerente à cavidade 3D de tetraazacalix[2]areno[2]triazina. Em adição, ou em alternativa a braços com grupos amida, estes receptores futuros deverão incluir fragmentos (neutros ou carregados positivamente) com outros grupos funcionais nos átomos de azoto em ponte, como grupos ureia ou tioureia, com afinidade reconhecida para aniões.

O Capítulo 4 resultou da intenção de estender os estudos de reconhecimento ao transporte de aniões através de vesículas de POPC (modelo de membrana celular) assistido por receptores sintéticos. Neste contexto, foi desenhada e sintetizada uma extensa biblioteca de compostos derivados de ureia, contendo como espaçadores centrais a etilenodiamina, *orto*-fenilenodiamina, ou 2-aminobenzilamina. Estas moléculas foram primeiramente estudadas como receptores de aniões biológicos como Cl^- e HCO_3^-, adicionalmente os receptores **214** - **222** e **232** - **240** também foram estudados com fum^{2-} e $male^{2}$. Todos os receptores apresentam uma maior afinidade para HCO_3^- do que para Cl^-. Os receptores **214** - **222** e **232** - **240** formam também associações com fum^{2-}, ou $male^{2-,}$ numa estequiometria de 1:1 e com constantes de associação elevadas, cujo valor depende claramente do carácter electroatractor dos grupos substituintes ligados ao grupo ureia. Adicionalmente, as diferenças de magnitude entre as constantes de associação de **222** e **233** para os isómeros *cis*/*trans* sugerem que podem proceder à discriminação selectiva destes aniões.

Relativamente à utilização destas moléculas como transportadores transmembranares de aniões, os resultados obtidos indicam que apenas os receptores **265** e **266** são capazes de mediar razoavelmente o transporte de Cl^-/NO_3^-. Sobre este ponto há que salientar que um receptor com uma constante elevada para um dado anião biológico não significa, necessariamente, que seja um bom transportador transmembranar e vice-versa. Na verdade, uma molécula pequena enquanto veículo de transporte de aniões deverá ser capaz de captar o anião da fase aquosa, transportá-lo através da fase lipídica hidrofóbica e posteriormente libertar o anião no interior da membrana. Assim, torna-se claro que os novos compostos da biblioteca poderão ter de incluir ureias mais acídicas, ou grupos de reconhecimento adicionais, bem como substituintes que permitam modelar a lipofília e o peso molecular.

Em suma, o trabalho apresentado nesta tese de doutoramento permitiu aprofundar o conhecimento do comportamento químico de compostos baseados em plataformas de tetraazacalix[2]areno[2]triazina, bem como as suas propriedades de reconhecimento de aniões e metais. Este trabalho permitiu ainda dar os primeiros passos na síntese de uma nova família de transportadores de pequenas dimensões, abrindo portas à síntese de compostos mais potentes e eficazes.

6. Secção Experimental

Foram utilizados reagentes e solventes analiticamente puros, obtidos na Sigma, Fluka e Acros. O diclorometano, acetonitrilo, clorofórmio, tolueno, metanol e acetona foram utilizados como solventes em algumas das reacções, tendo-se procedido à sua secagem prévia, tal como descrito na literatura.[1]

O decorrer das reacções foi seguido através de cromatografia em camada fina (ccf) utilizando-se placas de sílica-gel da Merck e Macherey-Nagel. Após a eluição, as placas foram pulverizadas com um revelador químico, constituído por ácido sulfúrico (10% em etanol), ou revelador de ninidrina (0,3% em etanol com 3% de ácido acético), ou revelador de Hannessian (90mL H_2O, 2,5g molibdato de amónio, $(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$, 1g de sulfato de cério e amónio, $Ce(NH_4)_4(SO_4)_4.2H_2O$ e 10 mL de ácido sulfúrico concentrado), ou apenas uma lâmpada de UV-Vis 254 nm, da marca Vilbert Lourmat, modelo VL-6.LC.

No processo de purificação de compostos recorreu-se ao uso de cromatografia em colunas (CC) de vidro, utilizando-se como fase estacionária sílica-gel 60G (0.040-0.063 mm) da marca Scharlau, ou Merck. O eluente variou de caso para caso, mas todos os solventes utilizados foram previamente destilados de forma a eliminar impurezas. O nível de enchimento das colunas foi baseado na literatura.[2]

As soluções foram concentradas através do uso de evaporador rotativo, Büchi RE 111 com um banho de aquecimento Büchi 461 e uma bomba de vácuo Büchi V-500. Os resíduos de solventes foram removidos com o auxílio de uma linha de secagem com uma bomba de vácuo da Edwards, modelo E2M2, ou Vacuubrand modelo R.Z 2.5. Os pontos de fusão foram medidos em tubos capilares num aparelho Melting Point Apparatus, SMP3, Stuart Scientific, Bibby.

Os espectros no infravermelho (IV) foram registados num espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR. Os espectros obtidos de cada espectro são apresentados na seguinte ordem: número de onda do máximo de uma banda de absorção - ν_{max} (em cm^{-1}); atribuição a uma ligação entre átomos na molécula, todos os espectros foram obtidos na forma de pastilhas de KBr.

Os espectros no UV-Vis foram registrados num espectrofotómetro Shimadzu UV-2450.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de protão (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C), bem como as experiências bidimensionais (HMQC, HMBC, COSY) foram registados num espectrómetro Brucker Avance 400, a 400,13 MHz (^1H) e 100,61 MHz (^{13}C). Nos espectros de RMN de ^1H foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, nos espectros de RMN de ^{13}C foi usado o sinal do próprio solvente como referência, sendo que os desvios químicos foram medidos em ppm. Os dados de RMN ^1H são apresentados na seguinte ordem: frequência, solvente, δ; multiplicidade, *J*, integração, identificação do protão. Os sinais de RMN ^{13}C apresentam-se sempre como singuletos excepto aqueles que realizam acoplamentos com átomos de flúor, surgindo como dupletos. No primeiro caso, os dados são apresentados na seguinte ordem: frequência, solvente, δ, identificação do átomo de carbono, enquanto no segundo são apresentados na ordem: frequência, solvente, δ, multiplicidade, *J*, identificação do átomo de carbono.

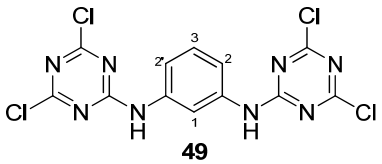
Os espectros de ESI/MS foram obtidos em modo positivo ou negativo num espectrómetro Bruker Esquire 3000 com fonte de ionização de electronebulização (ESI)/MALDI. As experiências de HRMS (ESI) foram feitas num espectrómetro de massa Bruker Daltonics ApexQe FTICR equipado com uma fonte ionização combinada ESI/MALDI Apollo II e um magneto supercondutor blindado 7T. As amostras foram dissolvidas em DMSO e/ou MeCN com 0,1% (v/v) de ácido fórmico. Os dados obtidos são indicados na seguinte ordem: razão massa carga (m/z), intensidade relativa, atribuição a um ião. Os espectros de massa foram feitos na Universidade de Vigo no CACTI. As análises elementares foram realizadas em duplicado num equipamento Analisador

Elementar Carlo Erba 1108/ Combustão cromatográfica (CACTI, Universidade de Vigo) e no equipamento Truspec 630-200-200 (Universidade de Aveiro).

6.1. Síntese

6.2. Plataformas de azacalix[2]areno[2]triazina

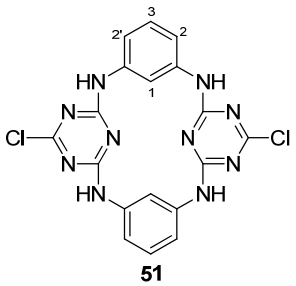
6.2.1. Síntese de N1,N3-bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina (49)[3]



49

A uma solução de triazina (**48**) (10mmol, 1,85g) em THF adicionou-se DIPEA (12,5mmol, 2,18mL). Baixou-se a temperatura da mistura reacional até 0ºC e adicionou-se gota-a-gota uma solução de *m*-fenilenodiamina (**29**) (5mmol, 0,540g) durante 2,5 h. Após adição, deixou-se a reacção mais 2 horas a agitar a 0ºC até a reacção se dar por completa. Filtrou-se o precipitado e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo. O composto foi purificado por CC com o eluente, éter de petróleo:acetona (3:1) e obteve-se na forma de um sólido branco (p.f. 243-244ºC) com um rendimento de 43%. ^{1}H RMN (400 MHz, acetona-d_6) δ 8,05 (t, $J_{1,2} = J_{1,2'}$ = 2,1 Hz, 1H, C*H-1* Ph), 7,49 (dd, $J_{2,3} = J_{2',3}$ = 8,0 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,83 - 7,32 (m, 1H, C*H-3* Ph),^{13}C RMN (101 MHz, acetona-d_6) δ 165,5 (Cq triazina), 138,5 (Cq Ph), 130,3 (*C*-3 Ph), 119,1 (*C*-2,2' Ph), 115,4 (*C*-1 Ph).

6.2.2. Síntese de tetraaza[2]areno[2]triazina (51)[3]

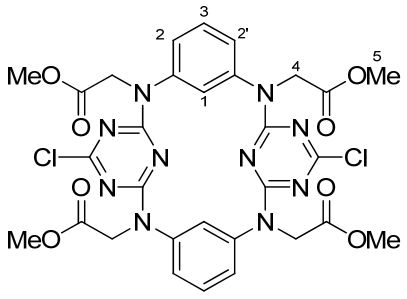


51

Num balão de 3 tubuladuras colocou-se uma solução de DIPEA (2,75mmol, 0,46mL) em acetona (224mL) e adicionou-se simultaneamente, gota a gota com agitação, à temperatura de 65ºC e durante 8 h, uma solução de trímero **49** (1,11mmol, 0,45g) em acetona (98mL) e uma solução da amina **29** (1,11mmol, 0,12g). Deixou-se a solução resultante a 65ºC e em agitação durante 7 dias. Finda a reacção, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água e acetona, tendo-se obtido o produto na forma de sólido branco (p.f. > 300ºC) com um rendimento de 57%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,00 (s, 4H, N*H*), 7,75 (s, 2H, C*H-1* Ph), 7,22 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-3* Ph),

6,79 (d, 4H, C*H-2,2'* Ph); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 168,0, 164,3 (Cq triazina), 137,9 (Cq Ph), 128,9, 118,8, 118,1 (*C*H Ph).

6.2.3. Síntese do tetraaza[2]areno[2]triazina 162



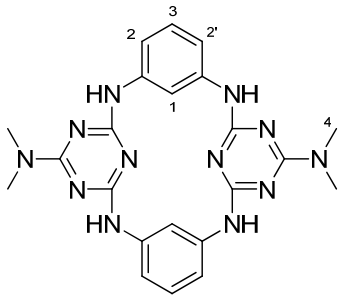
162

A uma dispersão de **51** (0,41mmol, 0,18g) em acetonitrilo (3,5mL) e Cs_2CO_3 (4,1mmol, 1,34g) adicionou-se bromoacetato de metilo (3,28mmol, 0,3mL). Levou-se a reacção a 65ºC e deu-se por terminada ao fim de 3 horas. Seguidamente adicionou-se clorofórmio e lavou-se a fase orgânica com uma solução 10% HCl, solução 10% NaOH e solução de Brine. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado. O macrociclo foi purificado por CC utilizando como eluente ciclohexano:acetona (3:2) e foi obtido na forma de um óleo incolor com um rendimento de 59%. IV (KBr) $\upsilon_{máx}$ 1749 (C=O éster), 1568 (C=C Ar), 1498 (C-C Ar), 1473 (C-C Ar), 1200 (C-O éster), 802 (C-Cl) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 – 7,14 (m, 2H, C*H-3* Ph), 7,04 (s, 4H, C*H-2,2'* Ph), 7,02 – 7,01 (m, 2H, C*H-1* Ph), 4,47 (s, 8H, CH_2-*4*), 3,75 (s, 12H, OCH_3-*5*); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169,7 (C=O), 169,4 (Cq triazina), 165,7 (Cq triazina), 143,4 (Cq Ph), 130,0 (*C-3*), 129,1 (*C-2,2'*), 127,4 (*C-1*), 52,3 (O*C*H$_3$-*5*), 51,5 (*C*H$_2$-*4*); ESI-MS m/z 749 $[M+Na]^+$; 731 $[M+H+4]^+$; 729 $[M+H+2]^+$; 727 $[M+H]^+$; MS^2 $(M+H)^+$ m/z 695 $[M+HCH_3OH]^+$; 667 $[M+H-C(OH)OCH_3]^+$; 631 $[M+H-(C(OH)OCH_3+HCl)]$; 607 $[M+H-2xC(OH)OCH_3]^+$; HRMS (ESI) calc. para $C_{30}H_{29}Cl_2N_{10}O_8^+$ $[M+H]^+$: 727,1469, obtido 727,1510.

6.2.4. Procedimento geral da substituição do átomo de cloro de 51 por aminas secundárias

A uma solução de **51** (0,46mmol, 0,2g) em DMF (14mL) e K_2CO_3 (1,24mmol, 0,171g) adicionou-se a dialquiloamina correspondente (0,97mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 90ºC e foi deixada a agitar durante 24 horas. Terminada a reacção o sólido foi filtrado e lavado com água e THF.

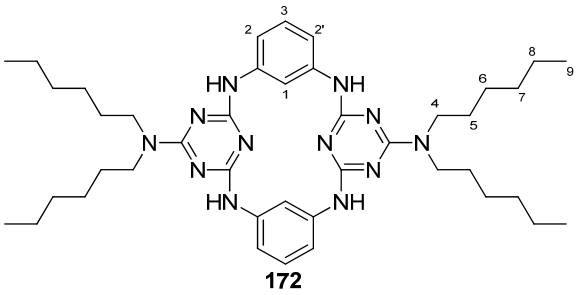
6.2.4.1. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 171



171

Reacção de **51** com dimetilamina deu origem ao azacalixareno **171** na forma de sólido branco (p.f. > 300ºC) com um rendimento de 51%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 4H, N*H*), 7,80 (t, $J_{1,2} = J_{1,2'}$ = 2,3 Hz, 2H, C*H-1* Ph), 7,09 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-3* Ph), 6,69 (dd, 4H, C*H-2,2'* Ph), 3,10 (s, 12H, CH_3-*4*); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 165,0, 164,6 (Cq triazina), 139,6 (Cq Ph), 128,2 (*C-3* Ph), 116,4 (*C-2,2'* Ph), 116,3 (*C-1* Ph), 35,5 (*C*H_3-*4*).

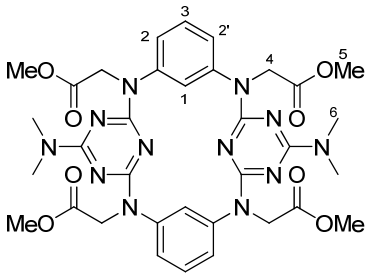
6.2.4.2. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 172



172

Reacção de **125** com di-hexilamina deu origem ao azacalixareno **131** na forma de sólido branco (p.f. > 300ºC) com um rendimento de 76%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 4H, N*H*), 7,84 (t, $J_{1,2} = J_{1,2'}$ = 1,7 Hz, 2H, C*H-1* Ph), 7,14 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-3* Ph), 6,74 (dd, 4H, C*H-2,2'* Ph), 3,57 (t, $J_{4,5}$ = 7,0 Hz, 8H, CH_2-*4*), 1,61 (quinteto, $J_{5,6}$ = 5,8 Hz, 8H, CH_2-*5*), 1,41 – 1,31 (m, 24H, CH_2-*6,7,8*), 0,93 (t, $J_{9,8}$ = 6,6 Hz, 12H, CH_3-9); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164,6, 164,4 (Cq triazina), 139,7 (Cq Ph), 128,2 (*C*-3 Ph), 116,4 (*C*-2,2' Ph), 116,2 (*C*-1 Ph), 46,2 (*C*H_2-*4*), 31,7 (*C*H_2-*5*), 27,9, 26,7, 22,7 (*C*H_2-*6,7,8*), 14,1 (*C*H_3-*9*).

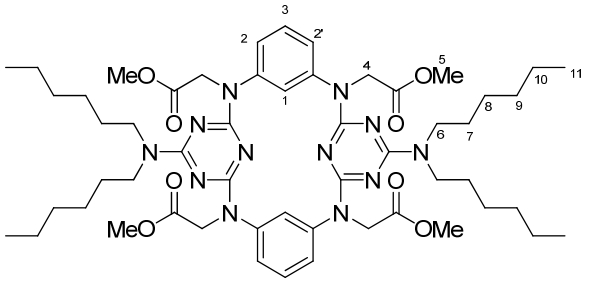
6.2.4.3. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 163



163

Reacção de **162** com dimetilamina deu origem ao azacalixareno **163** na forma de sólido branco, p.f. 206 – 209ºC, com um rendimento de 82%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 – 7,10 (m, 4H, CH-*1,3* Ph), 7,00 (dd, $J_{2,3} = J_{2',3}$ = 7,9 Hz, $J_{2,1} = J_{2',1}$ = 1,6 Hz, 4H, C*H-2,2'* Ph), 4,35, 4,33 (ABq, $J_{A,B}$ = 17,0, 8H, CH_2-*4*), 3,71 (s, 12H, OCH_3-*5*), 3,05 (s, 12H, CH_3-*6*); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3 (C=O), 165,5, 165,1 (Cq triazina), 144,5 (Cq Ph), 130,7, 129,3 (*C-1,3* Ph), 126,0 (*C-2,2'* Ph), 52,7 (*C*H_2-*4*), 51,8 (O*C*H_3-*5*), 35,8 (*C*H_3-*6*); ESI-MS *m/z* 767 $[M+Na]^+$; 745 $[M+H]^+$; MS^2 $(M+H)^+$ *m/z* 565 $[M+H- 3 \times CH_3OCOH]^+$.

6.2.4.4. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 164



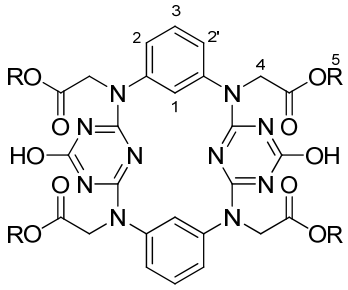
164

Reacção de **162** com di-hexilamina deu origem ao azacalixareno **164** na forma de sólido branco p.f. 150,3-153,0ºC com um rendimento de 51%.

Alternativamente o composto foi sintetizado através de uma dispersão de **172** (0,27mmol, 0,2g) e Cs_2CO_3 (1,35mmol, 0,44g) em acetonitrilo (1,14mL) à qual se adicionou bromoacetato de metilo (4,32mmol, 0,4mL). Deixou-se a mistura reaccional a 60ºC durante 24 horas. Terminada a reacção extraiu-se a fase orgânica com DCM e solução saturada de cloreto de amónio. O produto final foi purificado por CC utilizando como eluente hexano:acetona (3:1). O produto foi obtido na forma de sólido branco, p.f. 150,3-153,0ºC com um rendimento de 42%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (t, $J_{1,2} = J_{1,2'}$ = 1,8 Hz, 2H, C*H-1* Ph), 7,13 – 7,09 (m, 2H, C*H-3* Ph), 6,99 (dd, $J_{2,3} = J_{2',3}$ = 7,8 Hz, 4H, C*H-2,2'* Ph), 4,40, 4,30 (ABq, J_{AB} = 17,3 Hz, 8H, CH_2-*4*), 3,69 (s, 12H, OCH_3-*5*), 3,45 – 3,34 (m, 8H, CH_2-*6*), 1,60 – 1,47 (m, 8H, CH_2-*7*), 1,36 – 1,28 (m, 24H, CH_2-*8,9,10*), 0,91 (t, $J_{11,10}$ = 6,7 Hz, 12H, CH_3-*11*;, ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171,2 (C=O), 165,6, 164,4 (Cq triazina), 144,6 (Cq Ph), 130,9 (*C-1* Ph), 129,2 (*C-3* Ph), 126,2 (*C-2,2'* Ph), 52,4 (*C*H_2-*4*), 51,7 (O*C*H_3-*5*), 47,4 (*C*H_2-*6*), 31,9 (*C*H_2-*7*), 28,1, 26,8, 22,8 (*C*H_2-*8,9,10*), 14,1 (*C*H_3-*11*); ESI-MS *m/z*

1048 $[M+Na]^+$; 1025 $[M+H]^+$; MS^2 $(M+H)^+$ *m/z* 965 $[M+H-CH_3OCOH]^+$; 905 $[M+H-2x(CH_3OCOH)]^+$.

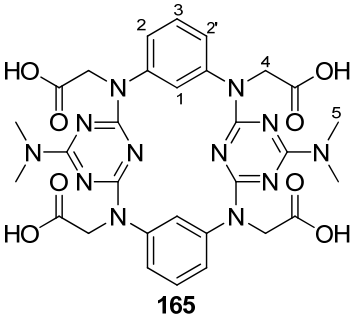
6.2.5. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 173



173. R=2xH e 2xMe

A uma solução de **162** (0,146mmol, 0,106g) em THF/MeOH (1,42mL/1,42mL) adicionou-se uma solução aquosa de KOH (5,40mmol, 0,302g em 0,46mL de água). Deixou-se a mistura reaccional a agitar durante 24 horas e evaporou-se a solução ao máximo. De seguida adicionou-se água (3,6mL) e acidificou-se a mistura reaccional até pH 1 com uma solução aquosa de HCl (10%). A adição de ácido originou a formação de um precipitado, o qual foi filtrado e o sólido resultante foi seco numa estufa a 50ºC. O produto foi obtido na forma de sólido branco (p.f. > 300ºC) com um rendimento de 62%. IV (KBr) $\upsilon_{máx}$ 1701 (C=O ácido), 1578 (C=C Ar), 1527 (C=C Ar), 1367 (C-N), 1207 (C-O ácido) cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 4H, O*H*), 7,25 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'} =$ 7,9 Hz, 2H, C*H-3* Ph), 7,06 – 7,00 (m, 6H, C*H-1,2,2'* Ph), 4,34, 4,27 (ABq, $J_{A,B}$ = 17,7 Hz, 8H, CH_2-*4*), 3,82 (s, 6H, OCH_3-*5*); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,3, 170,5 (C=O), 166,7 (Cq triazina), 144,1 (Cq Ph), 130,2 (*C-3*), 129,7, 126,3 (*C-1,2,2'* Ph), 54,1 (OCH_3), 52,6 (CH_2(C=O)). ESI-MS *m/z* 683 $[M+Na-2H]^-$; 661 $[M-H]^-$; MS^2 $(M-H)^-$ *m/z* 617 $[M-H-CO_2]^-$; 573 $[M-H-(COHOHCH_2+CO)]^-$; 529 $[M-H-(COHOHCH_2+CO+CO_2)]^-$; 485 $[M-H-2x(COHOCH_3+CO)]^-$.

6.2.6. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 165

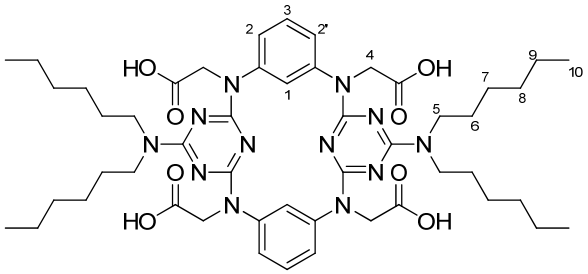


165

A uma solução de **163** (0,134mmol, 0,100g) em THF/MeOH (1,31mL/ 5,24mL) adicionou-se uma solução aquosa de KOH (4,96mmol, 0,278g em 0,434mL de água), tendo ficado a mistura reaccional a agitar durante 6 horas. Após evaporação do solvente, adicionou-se água (3,3mL) e acidificou-se a solução até pH 1 com uma solução aquosa HCl (10%), formando-se um precipitado branco. O produto foi filtrado obtendo-se um sólido branco, p.f. 278,1-281,4ºC, com um

rendimento de 74%. IV (KBr) $\upsilon_{máx}$ 2922 (O-H), 1707 (C=O ácido), 1587 (C=C Ar), 1545 (C=C Ar), 1245 (C-N), 1203 (C-N) cm^{-1}; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,22 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'} = 7,8$ Hz, 2H, C*H-3* Ph), 7,04 – 6,96 (m, 6H, C*H-1,2,2'* Ph), 4,37, 4,13 (ABq, $J_{A,B} = 17,2$ Hz, 8H, CH_2-*4*), 3,04 (s, 12H, CH_3-*5*); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,9 (C=O), 165,2, 164,8 (Cq triazina), 144,5 (Cq Ph), 129,9 (*C-3* Ph), 130,3, 125,2 (*C-1,2,2'* Ph), 53,3 (*C*H_2-*4*), 35,8 (*C*H_3-*5*); ESI-MS *m/z* 709 $[M+Na-2H]^-$; 687 $[M-H]^-$; MS^2 $(M-H)^-$ *m/z* 643 $[M-H-N(CH_3)_2]^-$; 599 $[M-H-(COHOHCH_2+CO)]^-$; 555 $[M-H-(COHOHCH_2+CO+CO_2)]^-$; 511 $[M-H-2x(COHOCH_3+CO)]^-$. HRMS (ESI) calculada 689,6507 e experimental 689,2517.

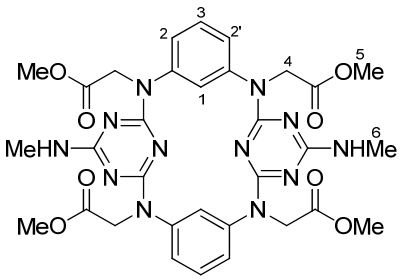
6.2.7. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 166



166

A uma solução de **164** (0,098mmol, 0,100g) em THF/MeOH (0,95mL/ 0,95mL) adicionou-se uma solução aquosa de KOH (3,63mmol, 0,203g em 0,31mL de água) tendo ficado a mistura reaccional a agitar durante 5 horas. O solvente foi evaporado e adicionou-se água (2,4mL) e uma solução aquosa de HCl (10%) até pH 1. A fase orgânica foi extraída com DCM e as fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio. Após evaporação do DCM obteve-se o produto sob forma de sólido branco, p.f. 257.3-258.4ºC, com um rendimento de 98%. IV (KBr) $\upsilon_{máx}$ 2922 (OH), 1716 (C=O ácido), 1541 (C=C Ar), 1458 (C=C Ar), 1238 (CN), 1201 (C-N) cm^{-1}; ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ 7,21 – 7,12 (m, 4H, C*H* Ph), 7,08 – 7,03 (m, 4H, C*H* Ph), 4,57, 4,21 (ABq, $J_{A,B} = 15,6$ Hz, 8H, CH_2-*4*), 3,51 (t, $J_{5,6} = 7,7$ Hz, 8H, CH_2-*5*), 2,87 (sl, 4H, (C=O)O*H*), 1,67 – 1,58 (m, 8H, CH_2-*6*), 1,40 – 1,24 (m, 24H, CH_2-*7,8,9*), 0,89 (t, $J_{10,9} = 6,4$ Hz, 12H, CH_3-*10*); ^{13}C RMN (101 MHz, Acetona-d_6) δ 171,7 (C=O), 166,5, 165,2 (Cq triazina), 145,7, 131,6 (Cq Ph), 130,0, 126,5 (*C*H Ph), 53,0 (*C*H_2-*4*), 48,1 (*C*H_2-*5*), 32,5, 27,6, 23,4 (*C*H_2-*6,7,8,9*), 14,4 (*C*H_3-*10*); ESI-MS *m/z* 990 $[M+Na-2H]^-$; 968 $[M-H]^-$; MS^2 $(M-H)^-$ *m/z* 924 $[M-H-CO_2]^-$; 880 $[M-H-(COHOHCH_2+CO)]^-$; 836 $[M-H-(COHOHCH_2+CO+CO_2)]^-$; 792 $[M-H-2x(COHOCH_3+CO)]^-$. HRMS (ESI) calculada 969,1823 e experimental 969,5652.

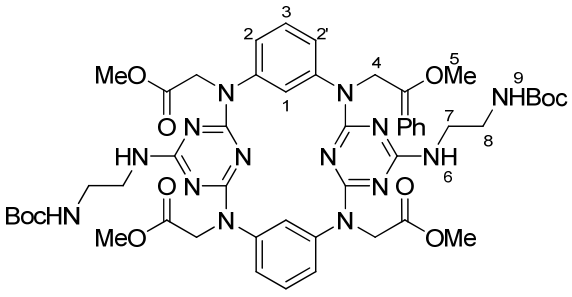
6.2.8. Síntese do tetra-aza[2]areno[2]triazina 183



183

A uma solução de **162** (0,076mmol, 55,5mg), sob atmosfera de azoto, em metanol (1,02mL) adicionou-se uma solução de metilamina (0,912mmol, 0,114mL) em metanol (1,01mL) e deixou-se a agitar durante 4 dias. Terminada a reacção o metanol foi evaporado e o produto purificado por CC com o eluente ciclohexano:acetona (2:1). O produto foi obtido na forma de sólido branco (p.f. > 300ºC) com um rendimento de 33%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'}$ = 7,7 Hz, 2H, C*H-3* Ph), 7,07 – 7,00 (m, 8H, N*H*Me, C*H-2,2'* Ph), 4,54 – 4,35 (m, 8H, CH_2-*4*), 3,69 (s, 12H, OCH_3-*5*), 2,77 (d, $J_{H6,NH}$ = 4,6 Hz, 6H, NHCH_3-*6*); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,6, 170,3 (C=O), 165,4, 165,0 (Cq triazina), 143,9, 143,8 (Cq Ph), 129,4 (*C*H-3 Ph), 130,1, 125,2 (*C*H-2,2' e 1 Ph), 52,5 (*C*H_2-4), 51,7, 51,6 (O*C*H_3-5), 26,8 (NH*C*H_3-6).

6.2.9. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 185[4]



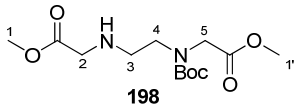
185

A uma solução de DABAL-Me_3 (0,416mmol, 0,107g) em THF anidro (2,18mL) sob atmosfera de azoto, adicionou-se *N*-Boc-etilenodiamina (0,416mmol, 0,067g, 65µL). A mistura reaccional foi aquecida a 40ºC e deixou-se em agitação durante 1h, tendo-se adicionado o azacalixareno **162** (0,069mmol, 0,050g em 0,5mL THF). A mistura reaccional foi aquecida a refluxo durante 18h. Finda a reacção, deixou-se arrefecer até à t.a. e adicionou-se HCl (2M, 2,76mL) gota a gota, sendo o produto extraído com Et_2O. A fase orgânica foi filtrada num funil com uma pequena quantidade de sílica gel. A solução final foi evaporada e o produto final foi purificado por CC utilizando como eluente ciclohexano:acetona (2:1) sob a forma de óleo incolor com um rendimento de 39%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'}$ = 6,2 Hz, 2H, C*H-3* Ph), 7,09 (s, 2H, C*H-1* Ph), 7,01 (d, 4H, C*H-2,2'* Ph), 5,15 (sl, 4H, N*H*), 4,37 (sl, 8H, CH_2-*4*), 3,74 (s, 12H, OCH_3-*5*), 3,48 – 3,41 (m, 4H, CH_2-7 ou 8), 3,35 – 3,22 (m, 4H, CH_2-7 ou 8), 1,48 (s, 18H, CH_3 Boc); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1 (C=O), 165,7, 156,2 (Cq triazina), 144,3 (Cp Ph),

130,3 (*C-3* Ph), 129,4 (*C-2,2'* Ph), 126,7 (*C-1* Ph), 79,3 (Cq Boc), 52,5 (CH_2-*4*), 52,0 (OCH_3-*5*), 41,0, 31,0 (CH_2-*7,8*), 28,4 (CH_3 Boc).

6.2.10. Síntese dos compostos 197, 198 e 199[4]

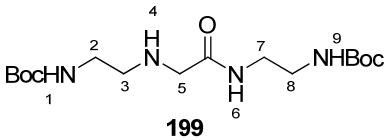
A uma solução de DABAL-Me_3 (0,244mmol, 0,063g) em THF anidro (1,28mL) sob atmosfera de azoto adicionou-se a *N*-Boc-etilenodiamina (0,244mmol, 0,039g, 38µL), tendo ficado a mistura reaccional a agitar durante 1h a 40ºC. A esta solução adicionou-se o bromoacetato de metilo (0,160mmol, 0,025g em 0,25mL THF) e a mistura foi aquecida a 65ºC durante 48h. A mistura reaccional deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente e adicionou-se gota a gota uma soluçao de HCl (2M, 1,62mL). A fase aquosa foi de seguida extraída com Et_2O e a fase orgânica foi separada e filtrada por uma pequena placa de sílica. A solução final foi evaporada e os produtos finais foram purificados por CC utilizando como eluente, ciclo-hexano:acetona (3:1 com gradiente para 1:1), sob a forma de óleos incolores. Os rendimentos obtidos para **198**, **197** e **199** foram respectivamente de 63, 24 e 13%.



198

Acetato 2-(Boc-(2-(2-metoxi-2-oxoetilenoamino)etil)amino de metilo (198)

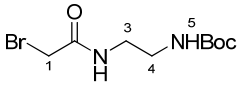
198: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,55 (s, 1H, N*H*), 3,72 (s, 6H, OCH_3-*1,1'*), 3,56 (s, 4H, CH_2-*2,5*), 3,17 (dd, $J_{3,NH}$ = 10,6 Hz, $J_{3,4}$ = 5,2 Hz, 2H, CH_2-*3*), 2,85 (t, 2H, CH_2-*4*), 1,45 (s, 9H, CH_3 Boc); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171,9 (C=O), 156,2 (C=O), 79,0 (Cq Boc), 54,9 (CH_2-*2,5*), 53,6 (CH_2-*4*), 51,7 (OCH_3-*1,1'*), 38,3 (CH_2-3), 28,4 (CH_3 Boc).



199

1,10-*N*-Boc-etilenodiamina-7-acetamida (199)

199: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H, N*H*), 5,67 (s, 1H, N*H*), 5,17 (s, 1H, N*H*), 3,79 (s, 1H, N*H*), 3,73 (s, 2H, CH_2-*5*), 3,48 - 3,21 (m, 8H, CH_2-*2,3,7,8*), 1,46 (s, 9H, CH_3 Boc), 1,43 (s, 9H, CH_3 Boc); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 156,5 (C=O), 79,5 (Cq Boc), 59,6, 55,4 (CH_2-*2,3,7,8*), 55,2 (CH_2-*5*), 40,5 (CH_2-*2,3,7,8*), 28,4, 28,4 (CH_3 Boc).



197

2-(2-Bromoacetamida)-*N*-Boc-etilenodiamina (197)

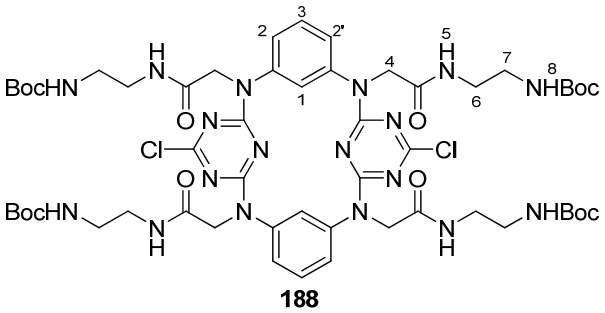
197: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H, N*H*Boc), 4,91 (s, 1H, N*H*), 3,89 (s, 2H, $BrCH_2$), 3,42 (dd, *J* = 11,1, 5,4 Hz, 2H, $NHCH_2$), 3,34 (dd, *J* = 10,9, 5,5 Hz, 2H, CH_2NHC=O),

1,47 (s, 9H, 3xCH_3 Boc); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166,3 (C=O), 80,0 (Cq Boc), 41,6 (NHCH_2), 39,7 (CH_2NHC=O), 28,9 (CH_2Br), 28,4 (CH_3 Boc).

Protocolo alternativo para a síntese de 197:

Ácido bromoacético (0,36mmol, 0,050g), NHS (0,36mmol 0,041g) e DCC (0,40mmol, 0,083mg) foram dissolvidos em dioxano (4,97mL) num balão seco previamente com maçarico e sob vácuo, tendo a mistura ficado em agitação durante 2h. De seguida a reacção foi filtrada e adicionou-se a *N*-Boc-etilenodiamina (0,320mmol, 0,051g, 50μL). Deixou-se a reacção em agitação durante 20h. O solvente foi evaporado e dissolveu-se o crude com DCM, lavou-se com uma solução aquosa de ácido cítrico (10%), solução aquosa de Na_2CO_3 (5%) e finalmente uma solução de Brine. O produto foi purificado por CC utilizando como eluente ciclohexano:acetona (3:1), com um rendimento de 90% sob a forma de sólido branco.

6.2.11. Síntese do composto tetraazacalix[2]areno[2]triazina 188



188

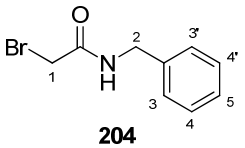
1º Método

A uma dispersão de azacalixareno **51** (0,230mmol, 0,100g) e Cs_2CO_3 (2,32mmol, 0,755g) em CH_3CN (2,36mL), sob atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de **197** (1,84mmol, 0,517g) em $CHCl_3$/CH_3CN (3mL/3mL) e a mistura reaccional foi aquecida a 60ºC e deixou-se a reagir durante 25,5h. Filtrou-se o Cs_2CO_3, adicionou-se $CHCl_3$, de seguida lavou-se as fases orgânicas consecutivamente com soluções aquosas de HCl (10%), de NaOH (10%) e solução de Brine. Juntaram-se as fases orgânicas e o solvente foi evaporado no evaporador rotativo até à secura. O produto final foi purificado por CC utilizando como eluente, MeOH/NH_4OH (7%) em DCM (9:1). O produto foi obtido sob a forma de sólido branco, p.f. 163,9 – 165,8ºC, com um rendimento de 14%. IV (KBr) $\upsilon_{máx}$ 3629 (NH amida), 1670 (C=O amida), 1566 (C=C Ar), 1429 (C-C Ar), 1473 (C-C Ar), 802 (C-Cl) cm^{-1}; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,98 (t, J = 4,8 Hz, 4H, N*H-5*), 7,20 (t, $J_{3,2} = J_{3,2'}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-3* Ph), 7,08 (dd, $J_{2,1} = J_{2',1}$ = 1,2 Hz, 4H, C*H*-2,2' Ph), 7,03 (sl, 2H, C*H*-1 Ph), 6,74 (t, $J_{8,7}$ = 5,1 Hz, 4H, N*H*-8), 4,44, 4,06 (ABq, $J_{A,B}$ = 16,5 Hz, 8H, CH_2-4), 3,10 (quinteto, $J_{6,7}$ = 6,9 Hz, 8H, CH_2-*6*), 3,00 – 2,93 (m, 8H, CH_2-*7*), 1,35 (s, 36H, CH_3 Boc); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 168,7, 168,1, 165,7, 156,0 (C=O), 143,9 (Cq Ph), 130,1 (*C-3* Ph), 128,8 (*C-1* Ph), 127,1 (*C-2,2'* Ph), 78,5 (Cq Boc), 53,3 (CH_2-*4*), 43,1, 39,3 (CH_2-*6,7*), 28,7 (CH_3 Boc). ESI-MS *m/z* $[M+H]^+$ 1239.

2º Método

A uma dispersão de azacalixareno **51** (0,288mmol, 0,127g) em CH_3CN (3,13mL), sob atmosfera de azoto, adicionou-se NaH (2,30mmol, 0,056g), deixou-se em agitação durante 30 minutos e adicionou-se uma solução de **143** (1,73mmol, 0,487g) em $CHCl_3/CH_3CN$ (3,6mL/5,3mL). A mistura reaccional foi aquecida a 50ºC e deixou-se a reagir durante 18h. Filtrou-se o precipitado formado e lavou-se com MeOH e CH_3CN. Evaporou-se a solução e o produto final foi purificado por CC com o eluente $MeOH/NH_4OH$ (5%) em DCM (9:1). O produto obteve-se sob a forma de sólido amarelo. De seguida precipitou-se o produto utilizando uma mistura de solventes acetona/DCM. O produto foi obtido sob a forma de sólido branco, com um rendimento de 31%.

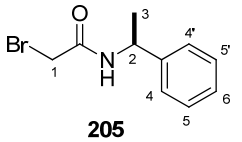
6.2.12. Síntese de *N*-benzil-2-bromoacetoamida (204)



204

Na síntese de **204** seguiu-se o protocolo alternativo para a síntese de **197**. Ácido bromoacético (2,16mmol, 0,300g), NHS (2,16mmol, 0,248g), DCC (2,4mmol, 0,498mg), dioxano (29,8mL) e benzilamina (1,92mmol, 0,206g, 0,210mL). O produto foi purificado por CC utilizando o eluente ciclo-hexano:acetona (2:1) com um rendimento de 77% sob a forma de um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 – 7,19 (m, 5H, C*H-1,1',2,2',3* Ph), 6,74 (s, 1H, N*H*), 4,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH_2-*2*), 3,86 (s, 2H, CH_2-*1*); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165,3 (C=O), 137,3 (Cq Ph), 128,9, 127,8, 127,8 (*C*H Ph), 44,2 (*C*H_2-*2*), 29,2 (*C*H_2-*1*).

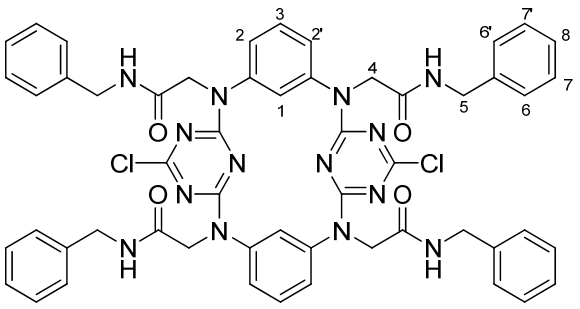
6.2.13. Síntese de 2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetoamida (205)



205

Na síntese de **205**, seguiu-se o protocolo alternativo para a síntese de **197**. Ácido bromoacético (0,72mmol, 0,100g), NHS (0,72mmol, 0,083g), DCC (0,8mmol, 0,166mg), dioxano (10,0mL) e (*S*)-(-)-α-metilbenzilamina (0,64mmol, 0,078g, 83μL). O produto foi purificado por CC utilizando como eluente ciclo-hexano:acetona (2:1) com um rendimento de 92% sob a forma de sólido branco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 – 7,30 (m, 5H, C*H-4,4',5,5',6* Ph), 6,73 (sl, 1H, N*H*), 5,13 (quinteto, $J_{2,NH} = J_{2,3}$ = 6,7, 1H, C*H*-2), 3,95 – 3,85 (m, 2H, CH_2-*1*), 1,56 (d, 3H, CH_3-*3*); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142,3 (Cq Ph), 128,8, 127,7, 126,1 (*C-4,4',5,5',6* Ph), 49,1 (*C*H-*2*), 29,3 (*C*H_2-*1*), 21,7 (*C*H_3-*3*).

6.2.14. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 193

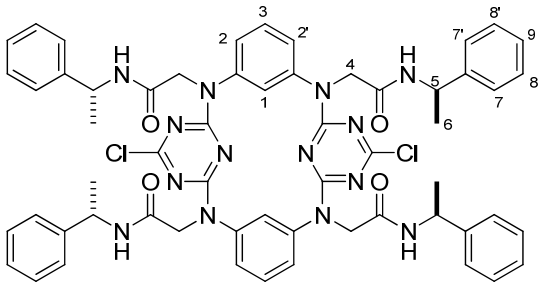


193

Na síntese de **193** seguiu-se o 2º método utilizado para a síntese do azacalixareno **188**.

Azacalixareno **51** (0,208mmol, 0,091g) em CH_3CN (2,3mL), sob atmosfera de azoto, NaH (1,66mmol, 0,040g), solução de **146** (1,25mmol, 0,285g) em $CHCl_3/CH_3CN$ (5mL/3mL). A mistura reaccional foi aquecida a 50ºC e deixou-se a reagir durante 24h. Purificou-se por CC com o eluente ciclohexano:acetona (3:2). O produto obteve-se sob a forma de sólido branco, p.f. 229,7 – 231,1, com um rendimento de 38%. IV (KBr) $\upsilon_{máx}$ 3628 (NH amida), 1661 (C=O amida), 1562 (C=C Ar), 1431 (C-C Ar), 1412 (C-C Ar), 803 (C-Cl) cm^{-1}; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (t, $J_{NH,5}$ = 5,9 Hz, 4H, N*H*), 7,42 – 7,17 (m, 28H, C*H* Ph), 4,53 – 4,21 (m, 16H, CH_2-*4,5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 167,8 (C=O), 165,2 (Cq triazina), 143,5, 139,2 (Cq Ph), 128,2, 126,9, 126,6 (*C*H Ph), 53,3, 42,0 (*C*H_2).

6.2.15. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 194



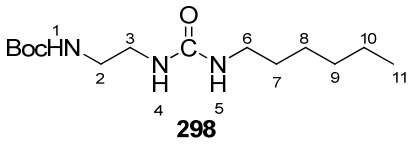
194

Na síntese de **194** seguiu-se o 2º método utilizado para a síntese do azacalixareno **188**.

Azacalixareno **51** (0,30mmol, 0,132g) em CH_3CN (3,3mL), sob atmosfera de azoto, NaH (2,37mmol, 0,059g), solução de **147** (1,78mmol, 0,432g) em $CHCl_3/CH_3CN$ (1,7mL/1,7mL). A mistura reaccional foi aquecida a 50ºC e deixou-se a reagir durante 24h. Purificou-se por CC com o eluente ciclo-hexano:acetona (3:1). O produto obteve-se sob a forma de sólido amarelado, p.f. 188 – 190,5ºC, com um rendimento de 49%. IV (KBr) $\upsilon_{máx}$ 3627 (NH amida), 1661 (C=O amida), 1572 (C=C Ar), 1413 (C-C Ar), 792 (C-Cl) cm^{-1}; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (t, $J_{NH,5}$ = 8,8 Hz, 4H, N*H*), 7,37 – 7,27 (m, 16H, C*H* Ph), 7,26 – 6,99 (m, 12H, C*H* Ph), 4,92 (quinteto, *J* = 8,8 Hz, 4H, C*H*-*5*), 4,54 – 4,03 (m, 8H, CH_2-*4*), 1,42 – 1,27 (m, 12H, CH_3-*6*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 168,7, 167,5, 167,4, 165,6 (C=O), 165,6 (Cq triazina), 144,8, 144,7, 144,0, 143,9 (Cq Ph), 128,6, 127,0, 126,7, 126,4, 126,3 (*C*H Ph), 53,7 (*C*H_2-*4*), 48,4 (*C*H-*5*), 22,8 (*C*H_3-*6*).

6.3. Derivados de Oxadiazole e Furano

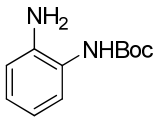
6.3.1. Síntese de *N*-Boc-2-(3-hexilureído)etilamina (298)[5]



298

N-Boc-etilenodiamina (0,45mmol, 0,072g, 70μL) e isocianato de hexilo (0,45mmol, 0,057g, 66μL) foram dissolvidos em acetona (4,5mL), adicionou-se K_2CO_3 (0,54mmol, 0,075g) e deixou-se a reacção a agitar durante 4 horas. Finda a reacção filtrou-se o K_2CO_3, evaporou-se o solvente à secura e por fim purificou-se o produto por CC, utilizou-se o eluente ciclohexano:acetona (2:1), obtendo-se o produto sob a forma de óleo incolor com um rendimento de 87%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,17 (sl, 3H, N*H-1, 4 e 5*), 3,35 – 3,22 (m, 4H, CH_2*-2, 3*), 3,15 (t, $J_{6,7}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2*-6*), 1,54 – 1,44 (m, 11H, 3xCH_3 Boc, CH_2*-7*), 1,36 – 1,27 (m, 6H, CH_2*-8, 9 e 10*), 0,90 (t, $J_{11,10}$ = 6,8 Hz, 3H, CH_3*-11*), ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164,1 (C=O Boc), 158,9 (C=O ureia), 79,7 (Cq Boc), 41,1, 40,7 (*C*H_2*-2,3*), 40,7 (*C*H_2*-6*), 31,5, 30,0 (*C*H_2 alquilo), 28,4 (*C*H_3 Boc), 26,9, 26,6 (*C*H_2 alquilo), 14,0 (*C*H_3*-11*).

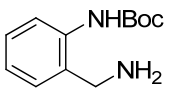
6.3.2. Síntese de *N*-Boc-1,2-fenilenodiamina (274a)[6]



274a

A fenilenodiamina (1mmol, 0,108g) foi adicionada a uma solução de Amberlyst-15 (7-10% m/m), Boc_2O (1,1mmol, 0,240g) e etanol (1mL). Ao fim de 20 minutos deu-se a reacção por terminada, filtrou-se o catalisador e secou-se a mistura reaccional sob vácuo. O concentrado foi dissolvido com DCM e foi adicionado ciclohexano. O produto final foi obtido sob a forma de um sólido amarelado com um rendimento de 72% e a sua pureza foi atestada por CCF.

6.3.3. Síntese de 2-aminoetil-*N*-Boc-fenilamina (275a)[7]



275a

A 2-aminabenzilamina (4,09mmol, 0,500g) solubilizada numa solução aquosa 10% de AcOH (35,5 mL) adicionou-se a uma solução de $(Boc)_2O$ (4,29mmol, 0,894g) em dioxano (35,8mL). Deixou-se em agitação durante a noite à t.a.. Finda a reacção adicionou-se 177mL de H_2O e a solução foi lavada com Et_2O (3x89mL). A fase aquosa foi basificada com uma solução 2N de NaOH até pH 14 e extraiu-se com Et_2O (3x133mL). Combinaram-se as fases orgânicas e

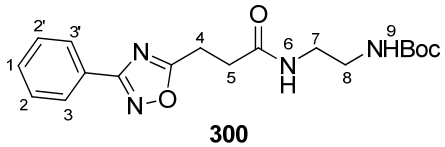
lavaram-se com H_2O (2x80mL) e secas com Na_2SO_4. O agente secante foi filtrado e evaporou-se a fases orgânica no evaporador rotativo, obtendo-se o produto final sob a forma de óleo incolor.

6.3.4. Procedimento geral para a síntese da amida intermediária

Procedimento A: Ácido (0,69mmol), NHS (0,69mmol) e DCC (0,77mmol) foram dissolvidos em dioxano (9,5mL) num balão seco previamente com maçarico e sob vácuo. Deixou-se em agitação durante 2h. Passado este tempo a reacção foi filtrada e adicionou-se a amina (0,62mmol). A reacção ficou em agitação durante 20h. O solvente foi evaporado e dissolveu-se a mistura reaccional com DCM, lavou-se com uma solução aquosa 10% ácido cítrico, solução aquosa 5% Na_2CO_3 e finalmente solução de Brine. O produto obtido foi purificado por CC.

Procedimento B: Ácido (0,53mmol), DCC (0,59mmol) e HOBt (0,59mmol) foram dissolvidos em DCM (7,4mL), sob atmosfera inerte. A mistura reaccional ficou em agitação durante 1h. Passado este tempo adicionou-se a amina (0,53mmol) em DCM (3,7mL) e a reacção ficou a reacção em agitação durante 24h. O precipitado foi filtrado e lavou-se a solução com uma solução aquosa 10% ácido cítrico, solução aquosa 5% Na_2CO_3 e finalmente solução de Brine. O produto foi purificado por CC.

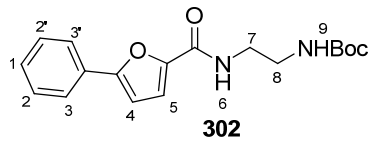
6.3.4.1. Síntese de N-Boc-2-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamido)etilenoamina (300)



300

Para sintetizar o intermediário **300** utilizou-se o procedimento geral **A** descrito no ponto 6.3.4. Ácido 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoico (**276**) (0,69mmol, 0,150g), NHS (0,69mmol, 0,080g), DCC (0,77mmol, 0,160g), dioxano (9,5mL) e N-Boc-etilenodiamina (**273a**) (0,62mmol, 0,100g, 97µL). O produto obtido foi purificado por CC utilizando o eluente ciclohexano:acetona (2:1) com um rendimento de 90% sob a forma de sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 – 8,03 (m, 2H, C*H* Ph), 7,53 – 7,43 (m, 3H, C*H* Ph), 6,63 (sl, 1H, N*H-6*), 5,05 (t, $J_{6,7}$ = 5,3 Hz 1H, N*H-9*), 3,43 – 3,35 (m, 2H, CH_2*-7 ou 8*), 3,35 – 3,23 (m, 4H, CH_2*-7 ou 8* e CH_2*-4 ou 5*), 2,79 (t, $J_{4,5}$ = 7,4 Hz, 2H, CH_2*-4 ou 5*), 1,44 (s, 9H, 3xCH_3 Boc), ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178,8 (C=O), 170,8, 168,2 (Cq Oxadiazole), 157,7 (C=O Boc), 131,1, 128,8, 127,4 (*C*H Ph), 126,8 (Cq Ph), 79,8 (Cq Boc), 41,0 (*C*H_2*-7 ou 8*), 40,2 (*C*H_2*-4 ou 5*), 32,2 (*C*H_2*-4 ou 5*), 28,3 (*C*H_3 Boc), 22,4 (*C*H_2*-7 ou 8*).

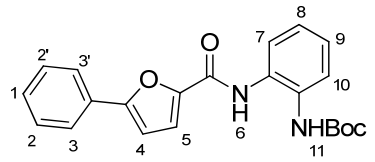
6.3.4.2. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)etilenoamina (302)



302

Para sintetizar o intermediário **302** utilizou-se o procedimento geral **A** descrito no ponto 6.3.4. Ácido 5-fenil-2-furóico (**278**) (1,06mmol, 0,200g), NHS (1,06mmol, 0,122g), DCC (1,19mmol, 0,247g), dioxano (14,6mL) e N-Boc-etilenodiamina (**273a**) (0,96mmol, 0,155g, 150μL). O produto foi purificado por CC utilizando o eluente ciclohexano:acetona (3:1) com um rendimento de 97% sob a forma de sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,52 (sl, 1H, N*H-6*), 7,43 (t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,37 – 7,31 (m, 1H, C*H-1* Ph), 7,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, C*H-4 ou 5*), 6,74 (d,1H, C*H-4 ou 5*), 5,14 (sl, 1H, N*H*-9), 3,58 (q, $J_{7,6} = J_{7,8}$ = 4,3 Hz, 2H, CH_2-*7*), 3,47 – 3,39 (m, 2H, CH_2-*8*), 1,45 (s, 9H, 3xCH_3 Boc), ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159,1, 157,4 (C=O), 155,4, 146,8 (Cq furano), 129,7 (Cq Ph), 128,8 (*C*H-*2,2'* Ph), 128,6 (*C*H-*1* Ph), 124,5 (*C*H-*3,3'* Ph), 116,1, 107,1 (*C*H-*4,5*), 79,9 (Cq Boc), 41,1 (*C*H_2-*7*), 40,2 (*C*H_2-*8*), 26,9 (*C*H_3 Boc).

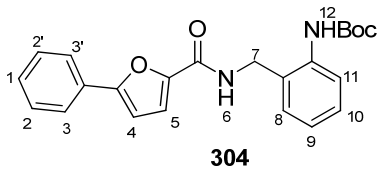
6.3.4.3. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)fenilamina (303)



303

Para sintetizar o intermediário **303** utilizou-se o procedimento geral **B** descrito no ponto 6.3.4. Ácido 5-fenil-2-furóico (**278**) (0,53mmol, 0,100g), DCC (0,59mmol, 0,121g), HOBt (0,59mmol, 0,080g), DCM (7,4mL) e *N*-Boc-fenilenodiamina (**274a**) (0,90mmol, 0,188g) em DCM (3,7 mL). O produto foi purificado por CC utilizando o eluente ciclohexano:acetona (4:1) com um rendimento de 92% sob a forma de óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (sl, 1H, N*H-6*), 7,83 (d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-7,10* Ph), 7,74 (d, $J_{1,2}$ = 7,5 Hz, 1H, C*H-1* Ph), 7,45 (t, $J_{8,9}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-8,9* Ph), 7,38 (d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'*Ph), 7,34 (d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz, 1H, C*H-4 ou 5*), 7,21 (t, 2H, C*H-2,2'* Ph), 6,95 (s, 1H, N*H-11*), 6,82 (d, 1H, C*H-4 ou 5*), 1,51 (s, 9H, 3xCH_3 Boc), ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 156,9, 156,1 (C=O), 154,4, 146,7 (Cq furano), 130,4, 129,5 (Cq Ph), 128,8, 128,8 (*C*H-*8,9 e 3,3'* Ph), 126,2 (*C*H-*2,2'* Ph), 125,8 (*C*H-*1* Ph), 124,7 (*C*H-*7,10* Ph), 117,6, 107,5 (*C*H furano), 81,2 (Cq Boc), 28,3 (*C*H_3 Boc).

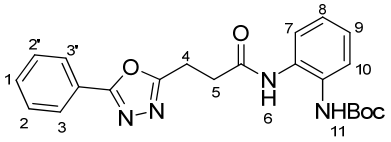
6.3.4.4. Síntese de N-Boc -2-((5-fenilfuran-2-carboxamido)metil)fenilamina (304)



304

Para sintetizar o intermediário **304** utilizou-se o procedimento geral **B** descrito no ponto 6.3.4. Ácido 5-fenil-2-furóico (**278**) (1,83mmol, 0,334g), DCC (2,01mmol, 0,412g), HOBt (2,01mmol, 0,272g), DCM (25,5mL) e 2-aminoetil-*N*-Boc-fenilamina (**275a**) (1,83mmol, 0,407g) em DCM (15,2mL). O produto foi purificado por CC utilizando o eluente ciclohexano:acetona (4:1) com um rendimento de 86% sob a forma de óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H, N*H-12*), 7,77 (d, $J_{8,9\ ou\ 11,10}$ = 8,2 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,73 (d, $J_{3,2}$ = 6,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,42 (t, $J_{2,1}$ = 6,5 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,35 (t, 3H, C*H-1 e 9, 10* Ph), 7,25 (d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz, 1H, C*H-4 ou 5*), 7,20 (t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-6*), 7,12 (t, $J_{8,9\ ou\ 11,10}$ = 7,5 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 6,7 (d, 1H, C*H-4 ou 5*), 4,60 (d, 2H, CH_2-*7*), 1,56 (s, 9H, 3xCH_3 Boc), ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 158,9 (C=O Boc), 155,7 (C=O), 154,3, 146,4 (Cq furano), 136,9 (Cq Ph), 130,6 (*C*H Ph), 129,5, 129,0 (Cq Ph), 128,8, 128,7, 124,5, 124,3, 123,5 (*C*H Ph), 117,1, 107,3 (*C*H furano), 80,3 (Cq Boc), 40,0 (*C*H_2-*7*), 28,4 (*C*H_3 Boc).

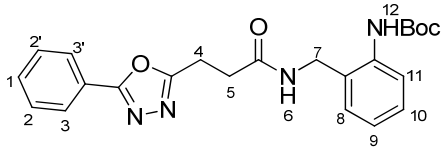
6.3.4.5. Síntese de N-Boc-2-(3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)fenilenamina (305)



305

Para sintetizar o intermediário **305** utilizou-se o procedimento geral **A** descrito no ponto 6.3.4. Ácido 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanóico (**277**) (0,78mmol, 0,170g), NHS (0,78mmol, 0,090g), DCC (0,87mmol, 0,181mg), dioxano (10,7mL) e *N*-Boc-fenilenodiamina (**274a**) (0,71mmol, 0,147g). O produto obtido foi purificado por CC utilizando o eluente ciclohexano:acetona (3:2) sob a forma de sólido branco, com um rendimento de 41%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H, N*H-6*), 8,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,58 – 7,47 (m, 5H, C*H* Ph), 7,21 – 7,08 (m, 3H, 2xC*H* Ph, N*H-11*), 3,35 (t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,99 (t, 2H, CH_2-*5*), 1,51 (s, 9H, 3xCH_3), ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169,7 (C=O), 166,0 (C=O Boc), 166,0, 154,2 (Cq oxadiazole), 131,7 (*C*H Ph), 131,0, 129,3 (Cq Ph), 129,0, 126,8, 126,4, 125,4, 125,1, 124,2 (*C*H Ph), 123,7 (Cq Ph), 81,0 (Cq Boc), 32,6 (*C*H_2-*5*), 28,3 (*C*H_3 Boc), 21,4 (*C*H_2-*4*).

6.3.4.6. Síntese de N-Boc-2-((3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)metil)fenilamina (306)



306

Para sintetizar o intermediário **306** utilizou-se o procedimento geral **B** descrito no ponto 6.3.4. Ácido 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanóico (**277**) (10,2mmol, 2,226g), DCC (11,22mmol, 2,300g), HOBt (11,22mmol, 1,517g), DCM (143mL) e 2-aminoetil-*N*-Boc-fenilamina (**275a**) (10,20mmol, 2,267g) em DCM (85mL). O produto foi purificado por CC utilizando o eluente ciclohexano:acetona (3:1) com um rendimento de 79% sob a forma de óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H, N*H-12*), 8,00 (d, $J_{3,2}$ = 6,9 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,78 (d, $J_{8,10\ ou\ 11,10}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,59 – 7,48 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,28 – 7,18 (m, 2H, C*H-9, 10* Ph), 7,02 (t, $J_{11,10\ ou\ 8,10}$ = 7,4 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 6,93 (t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-6*), 4,40 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,28 (t, $J_{4,5}$ = 7,3 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,80 (t, 2H, CH_2-*5*), 1,53 (s, 9H, 3xCH_3 Boc), ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 165,9 (C=O), 165,0, 154,0 (Cq Oxadizole), 136,8 (Cq Ph), 131,8, 130,4 (*C*H-*9, 10* Ph), 129,1, 128,8 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 128,6 (Cq Ph), 126,8 (*C*H-*3, 3'* Ph), 123,9 (*C*H-*8 ou 11* Ph), 123,7 (Cq Ph), 122,8 (*C*H-*8 ou 11* Ph), 80,1 (Cq Boc), 40,6 (*C*H_2-*7*), 32,0 (*C*H_2-*5*), 28,4 (*C*H_3 Boc), 21,4 (*C*H_2-*4*).

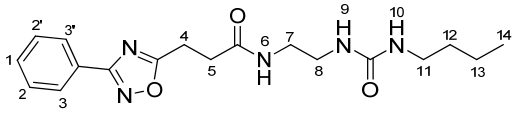
6.3.5. Procedimento geral de desprotecção dos intermediários amida.

A uma solução de amina protegida com *N*-Boc (7,40mmol) em DCM (23mL) adicionou-se TFA (11,5mL). Deixou-se em agitação durante 30 minutos. Passado este tempo basificou-se a reacção a pH 14 com uma solução aquosa de NaOH 5%. Extraiu-se a fase orgânica com DCM, os produtos finais foram obtidos com rendimentos quantitativos e passou-se imediatamente para o passo reaccional seguinte.

6.3.6. Procedimento geral de formação da ureia.

A uma solução de amina livre (0,78mmol) em CH_3CN (6,5mL) adicionou-se o isocianato correspondente (0,78mmol), sob atmosfera inerte. Deixou-se em agitação durante 15 horas. Passado este tempo o produto final foi filtrado, ou a mistura reaccional foi evaporada e o produto final purificado por CC.

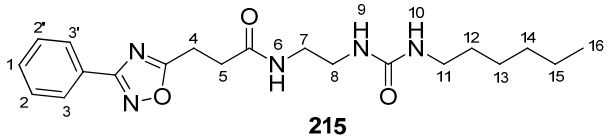
6.3.6.1. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (214)



214

Para sintetizar a ureia **214** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,62mmol, 0,161g), isocianato de butilo (0,62mmol, 0,062g, 70µL), CH_3CN (5,2mL). O produto final obtido após purificação por CC utilizando como eluente solução 5% MeOH em DCM sob a forma de sólido branco, 170,1 – 173ºC, com um rendimento de 49%. IV (KBr) υ_{max} 3318 (N-H amida), 2968 (C-H alcanos), 1651 (C=O amida), 1621 (C=O ureia), 1601 (C=N), 1580 (C=C Ar), 1550-1431 (N-O), 1429 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,05 (t, $J_{6,7}$ = 5,1 Hz, 1H, N*H*-6), 7,99 (dd, $J_{3,2}$ = 7,8 Hz, $J_{3,1}$ = 1,8 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,63 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 5,89 (t, $J_{10,11}$ = 5,6 Hz, 1H, N*H-10*), 5,85 (t, $J_{9,8}$ = 5,3 Hz, 1H, N*H-9*), 3,19 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2-*4*), 3,10 – 3,01 (m, 4H, CH_2-*7,8*), 2,96 (q, $J_{11,12}$ = 5,6 Hz, 2H, CH_2-*11*), 2,68 (t, 2H, CH_2-*5*), 1,28 – 1,18 (m, 4H, CH_2-*12,13*), 0,86 (t, $J_{14,13}$ = 7,2 Hz, 3H, CH_3-*14*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,4 (C=O), 170,5, 167,9 (Cq oxadiazole), 158,6 (*C*=O Ureia), 131,9, 129,7 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 127,4 (*C*H-*3,3'* Ph), 126,8 (Cq Ph), 40,0 (*C*H_2-*11*), 39,4 (*C*H_2-*7,8*), 32,6 (*C*H_2-*12*), 31,6 (*C*H_2-*4*), 22,4 (*C*H_2-*5*), 20,0 (*C*H_2-*13*), 14,2 (*C*H_3-*14*). Análise elementar determinada: C, 59,75; H, 6,91; N, 19,47, $C_{18}H_{25}N_5O_3$ necessita C, 60,15; H, 7,01; N, 19,48%.

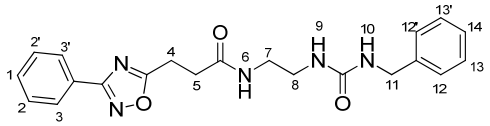
6.3.6.2. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (215)



215

Para sintetizar a ureia **215** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,62mmol, 0,161g), isocianato de hexilo (0,62mmol, 0,079g, 91µL), CH_3CN (5,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo-se obtido sob a forma de sólido branco, 159,1 – 161,6ºC, com um rendimento de 40%. IV (KBr) υ_{max} 3309 (N-H amida), 2920 (C-H alcanos), 1643 (C=O amida), 1642 (C=O ureia), 1612 (C=N), 1542 (C=C Ar), 1532 (N-O), 1422 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (t, $J_{6,7}$ = 3,9 Hz, 1H, N*H-6*), 7,99 (dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 1,1 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,63 – 7,52 (m, 3H, C*H* Ph), 5,89 (t, $J_{10,11}$ = 5,0 Hz, 1H, N*H*-10), 5,83 (t, $J_{9,8}$ = 4,8 Hz, 1H, N*H*-9), 3,19 (t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2-*4*), 3,10 – 3,01 (m, 4H, CH_2-*7, 8*), 2,95 (q, $J_{11,12}$ = 5,0 Hz, 2H, CH_2-*11*), 2,69 (t, 2H, CH_2-5), 1,38 – 1,18 (m, 8H, CH_2-*12-15*), 0,85 (t, $J_{16,15}$ = 6,6 Hz, 3H, CH_3-16), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,4 (C=O Amida), 170,5, 167,9 (Cq oxadiazole), 158,6 (*C*=O Ureia), 131,9, 129,7, 127,4 (*C*H Ph), 126,8 (Cq Ph), 40,0 (*C*H_2-*7,8*), 39,5 (*C*H_2-*11*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 31,1, 30,4, 26,5 (*C*H_2-*12-15*), 22,5 (*C*H_2-*4*), 22,4 (*C*H_2-*12-15*), 14,4 (*C*H_3-*16*). Análise elementar determinada: C, 61,42; H, 7,36; N, 18,04, $C_{20}H_{29}N_5O_3$ necessita C, 61,99; H, 7,54; N, 18,07%.

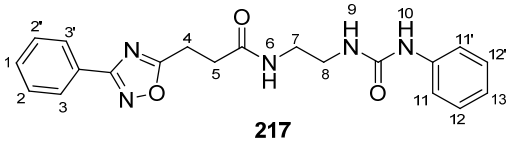
6.3.6.3. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (216)



216

Para sintetizar a ureia **216** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,62mmol, 0,161g), isocianato de benzilo (0,62mmol, 0,083g, 77μL), CH_3CN (5,2mL). O produto final foi purificado por CC, eluente DCM:MeOH (95:5) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 155,4 – 157,6ºC, com um rendimento de 25%. IV (KBr) υ_{max} 3319 (N-H amida), 2920 (C-H alcanos), 1653 (C=O amida), 1602 (C=O ureia), 1543 (C=C Ar), 1542 (N-O), 1473 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,09 (t, $J_{6,7}$ = 4,7 Hz, 1H, N*H-6*), 8,02 – 7,96 (m, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,62 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,33 – 7,17 (m, 5H, C*H-12-14* Ph), 6,44 (t, $J_{10,11}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-10*), 6,02 (t, $J_{9,8}$ = 4,5 Hz, N*H-9*), 4,19 (d, 2H, CH_2-*11*), 3,18 (t, $J_{4,5}$ = 7,3 Hz, 2H, CH_2-*4*), 3,12 – 3,04 (m, 4H, CH_2-*7,8*), 2,69 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,5 (C=O), 170,6, 167,9 (Cq oxadiazole), 158,6 (*C*=O Ureia), 141,3 (Cq Ph), 131,9, 129,7, 128,6, 127,5, 127,4, 127,0 (*C*H Ph), 126,8 (Cq Ph), 43,4 (*C*H_2-*11*), 39,5 (*C*H_2-*7,8*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 22,4 (*C*H_2-*4*). Análise elementar determinada: C, 62,61; H, 4,43; N, 17,72, $C_{21}H_{23}N_5O_3$ necessita C, 64,11; H, 5,89; N, 17,8%.

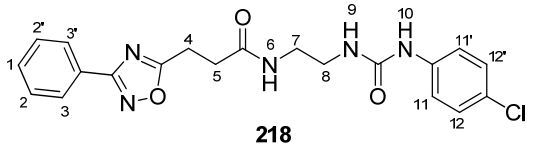
6.3.6.4. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-fenilureído)etil)propanamida (217)



217

Para sintetizar a ureia **217** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,42mmol, 0,109g), isocianato de fenilo (0,42mmol, 0,050g, 46μL), CH_3CN (3,5mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 5% MeOH em DCM:AcOEt (1:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 177,0 – 179,1ºC, com um rendimento de 67%. IV (KBr) υ_{max} 3268 (N-H amida), 2919 (C-H alcanos), 1651 (C=O amida), 1580 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1531 (N-O), 1441 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H, N*H-10*), 8,14 (t, $J_{6,7}$ = 4,4 Hz, 1H, N*H-6*), 8,02 – 7,96 (m, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,60 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,42 – 7,36 (m, 2H, C*H-11,11'* Ph), 7,21 (t, $J_{12,11}$ = $J_{12,13}$ = 7,3 Hz, 2H, C*H-12,12'* Ph), 6,88 (t, 1H, C*H-13* Ph), 6,23 (t, $J_{9,8}$ = 5,8 Hz, 1H, N*H-9*), 3,20 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2-*4*), 3,17 – 3,11 (m, 4H, CH_2-*7,8*), 2,71 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,4 (C=O), 170,7, 167,9 (Cq oxadiazole), 155,8 (*C*=O Ureia), 141,0 (Cq Ph), 131,9, 129,7, 129,1, 127,4 (*C*H Ph), 126,8 (Cq Ph), 121,5, 118,1 (*C*H Ph), 39,6 (*C*H_2-*7,8*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 22,4 (*C*H_2-*4*). Análise elementar determinada: C, 64,34; H, 5,60; N, 18,78, $C_{20}H_{21}N_5O_3$ necessita C, 63,31; H, 5,58; N, 18,46%.

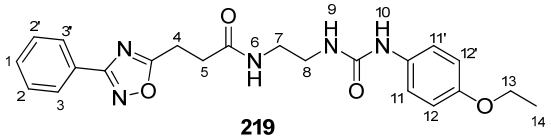
6.3.6.5. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (218)



218

Para sintetizar a ureia **218** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,56mmol, 0,145g), isocianato de 4-clorofenilo (0,56mmol, 0,086g), CH_3CN (4,7mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 206,7 – 208,9ºC, com um rendimento de 64%. IV (KBr) υ_{max} 3348 (N-H amida), 2909 (C-H alcanos), 1631 (C=O amida), 1620 (C=O ureia), 1611 (C=N), 1511 (C=C Ar), 1481 (N-O), 1451 (C-C Ar) 812 (C-Cl) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H, N*H-10*), 8,13 (t, $J_{6,7}$ = 4,3 Hz, 1H, N*H*-6), 7,99 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,62 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,42, 7,25 (ABq, $J_{11,12} = J_{11',12'}$ = 9,0 Hz, 4H, C*H-11,11' e 12,12'* Ph) 6,23 (t, $J_{9,8}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-9*), 3,19 (t, $J_{5,4}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2*-4*, 3,15 (sl, 4H, CH_2*-7,8*), 2,71 (t, 2H, CH_2*-5)*, ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,4 (C=O), 170,7, 167,9 (Cq oxadizole), 155,6 (*C*=O Ureia), 140,0 (Cq Ph), 131,9, 129,7 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 128,9 (*C*H-*11,11' ou 12,12'* Ph), 127,4 (*C*H-*3,3'* Ph), 126,8, 124,9 (Cq Ph), 119,6 (*C*H-*11,11' ou 12,12'* Ph), 39,5, 39,4 (*C*H_2*-7,8*), 31,6 (*C*H_2*-5*), 22,4 (*C*H_2*-4*). Análise elementar determinada: C, 56,27; H, 5,2; N, 16,92, $C_{20}H_{20}ClN_5O_3$ (H_2O) necessita C, 55,63; H, 5,10; N, 16,22%.

6.3.6.6. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (219)

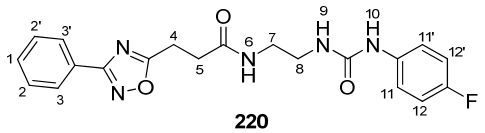


219

Para sintetizar a ureia **219** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,54mmol, 0,140g), isocianato de 4-etoxifenilo (0,54mmol, 0,088g, 82μL), CH_3CN (5,0mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 207 – 209,3ºC, com um rendimento de 76%. IV (KBr) υ_{max} 3298 (N-H amida), 2978 (C-H alcanos), 1651 (C=O amida), 1601 (C=O ureia), 1562 (C=C Ar), 1511 (N-O), 1462 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (s, 1H, N*H-10*), 8,13 (t, $J_{6,7}$ = 5,0,1H, N*H-6*), 7,99 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 6,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,62 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,26, 6,70 (ABq, $J_{11,12} = J_{11',12'}$ = 8,8 Hz, 4H, C*H-11,11' e 12,12'* Ph), 6,06 (t, $J_{9,8}$ = 4,4 Hz, 1H, N*H*-9), 3,94 (q, $J_{13,14}$ = 6,9 Hz, 2H, CH_2*-13*), 3,22 – 3,18 (m, *2*H, CH_2*-4*), 3,13 (sl, 4H, CH_2*-7,8*), 2,70 (t, $J_{5,4}$ = 7,2 Hz, *2*H, CH_2*-5*), 1,29 (t, 3H, CH_3*-14*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,5 (C=O), 170,6, 167,9 (Cq oxadiazole), 156,0 (Cq Ph-O), 153,6 (*C*=O Ureia), 134,0 (Cq Ph), 131,9, 129,7 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 127,4 (*C*H-*3,3'* Ph), 126,8 (Cq Ph), 119,9, 114,9 (*C*H-*11,11' e 12,12'* Ph), 63,5 (*C*$H_{2\text{-}13}$), 39,3 (*C*H_2*-7,8*), 31,6 (*C*H_2*-5*), 22,4 (*C*H_2*-4*), 15,2 (*C*H_3*-14*). Análise elementar

determinada: C, 60,15; H, 6,11; N, 16,15, $C_{22}H_{25}N_5O_4$ (H_2O) necessita C, 59,86; H, 6,12; N, 15,87%.

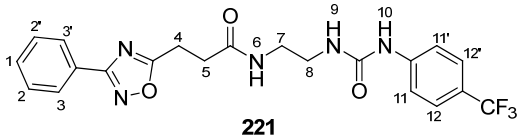
6.3.6.7. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (220)



220

Para sintetizar a ureia **220** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,57mmol, 0,148g), isocianato de 4-fluorofenilo (0,57mmol, 0,078g, 65μL), CH_3CN (4,8mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 188,6 – 189,5ºC, com um rendimento de 68%. IV (KBr) υ_{max} 3298 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1641 (C=O amida), 1601 (C=O ureia), 1521 (C=C Ar), 1501 (N-O), 1441 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H, N*H-10*), 8,14 (t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz 1H, N*H-6*), 7,99 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 6,3 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,62 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,39 (dd, $J_{11,12} = J_{11',12'}$ = 8,8 Hz, $J_{11,F}$ = 5,0 Hz, 2H, C*H-11,11'* Ph), 7,05 (t, $J_{12,F}$ = 8,8 Hz, 2H, C*H* Ph), 6,17 (t, $J_{9,8}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-9*), 3,20 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2*-4*), 3,14 (sl, 4H, CH_2*-7,8*), 2,71 (t, 2H, CH_2*-5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,4 (C=O), 170,7, 167,9 (Cq oxadiazole), 157,3 (d, *C*-F, ^1J = 231,3 Hz), 155,8 (*C*=O Ureia), 137,3 (Cq Ph), 131,9, 129,7 (*C*H-*2,2'e 1* Ph), 127,4 (*C*H-*3,3'* Ph), 126,8 (Cq Ph), 119,7 (d, *C*H-*11* Ph, ^3J = 7,2 Hz), 115,5 (d, *C*H-*12* Ph, ^2J = 22,7 Hz), 39,4 (*C*H_2*-7,8*), 31,6 (*C*H_2*-5*), 22,4 (*C*H_2*-4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -122,6 (C*F*). Análise elementar determinada: C, 58,55; H, 5,25; N, 17,24, $C_{20}H_{20}FN_5O_4$ (H_2O) necessita C, 59,86; H, 6,12; N, 15,87%.

6.3.6.8. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)propanamida (221)

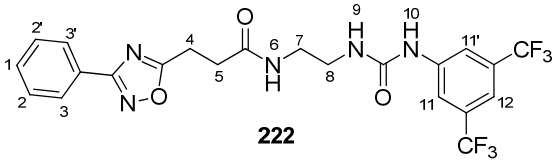


221

Para sintetizar a ureia **221** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,57mmol, 0,149g), isocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,57mmol, 0,107g, 81μL), CH_3CN (5,0mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 182,0 – 184,4ºC, com um rendimento de 49%. IV (KBr) υ_{max} 3278 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1651 (C=O amida), 1611 (C=O ureia), 1562 (C=C Ar), 1481 (N-O), 1441 (C-C Ar), 1241 (C-F) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H, N*H-10*), 8,14 (sl, 1H, N*H-6*), 7,99 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,63 – 7,50 (m, 7H, C*H-2,2', 1, 11,11' e 12,12'* Ph), 6,32 (sl, 1H, N*H-9*), 3,20 (t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2*-4*), 3,17 (sl, 4H, CH_2*-7,8*), 2,71 (t, 2H, CH_2*-5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,4 (C=O), 170,7, 167,9 (Cq oxadiazole), 155,4 (*C*=O Ureia), 144,7 (Cq Ph-CF_3), 131,9, 129,7 (*C*H Ph), 127,4 (*C*H-*3,3'* Ph), 126,8 (Cq Ph),

126,4, 126,4, 117,7 (*C*H Ph), 39,4, 39,4 (*C*H_2-*7,8*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 22,4 (*C*H_2-*4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -59,9 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 53,6; H, 4,76; N, 15,17, $C_{21}H_{20}F_3N_5O_3$ (H_2O) necessita C, 54,19; H, 4,73; N, 15,05%.

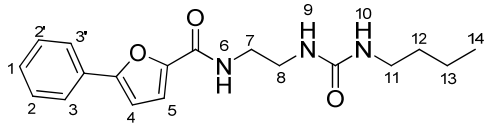
6.3.6.9. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (222)



222

Para sintetizar a ureia **222** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **300** (0,60mmol, 0,157g), isocianato de 3,5-bistrifluorometilfenilo (0,60mmol, 0,153g, 84μL), CH_3CN (5,0mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 173,5 – 175,4ºC, com um rendimento de 23%. IV (KBr) υ_{max} 3268 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1651 (C=O amida), 1621 (C=O ureia), 1562 (C=C Ar), 1481 (N-O), 1442 (C-C Ar), 1112 (C-F) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H, N*H-10*), 8,14 (t, $J_{6,7}$ = 4,2 Hz, 1H, N*H-6*), 8,08 (s, 2H, C*H-11,11'* Ph), 7,97 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 6,3 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,59 – 7,49 (m, 4H, C*H-2,2', 1 e 12* Ph), 6,49 (t, $J_{9,8}$ = 5,1 Hz, 1H, N*H-9*), 3,25 – 3,13 (m, 6H, CH_2-*4,7 e 8*), 2,71 (t, $J_{5,4}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 180,4 (C=O), 170,8, 167,9 (Cq oxadiazole), 155,3 (*C*=O Ureia), 143,1 (Cq Ph-CF_3), 131,9, 131,2 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 130,9 (Cq Ph), 129,6, 127,3 (*C*H-*3,3'* Ph), 126,8 (Cq Ph), 117,7 (*C*H-*11,11'* Ph), 113,9 (*C*H-*12,12'* Ph), 39,7, 39,2 (*C*H_2-*7,8*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 22,4 (*C*H_2-*4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -61,7 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 47,13; H, 3,67; N, 13,45, $C_{22}H_{19}F_6N_5O_3$ (H_2O) necessita C, 49,53; H, 3,94; N, 13,13%.

6.3.6.10. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (223)

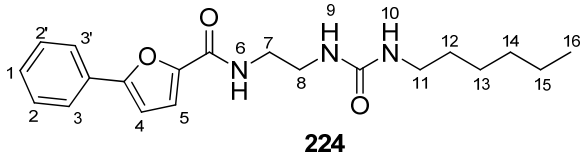


223

Para sintetizar a ureia **223** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,78mmol, 0,179g), isocianato de butilo (0,78mmol, 0,077g, 88μL), CH_3CN (6,5mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 5% MeOH em DCM:AcOEt (1:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 103,3 – 105,0ºC, com um rendimento de 82%. IV (KBr) υ_{max} 3357 (N-H amida), 2958 (C-H alcanos), 1631 (C=O amida), 1590 (C=O ureia), 1501 (C=C Ar), 1471 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (t, $J_{6,7}$ = 5,1 Hz, 1H, N*H-6*), 7,97 – 7,92 (m, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,47 (t, $J_{2,3} = J_{2,1}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,37 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,14, 7,10 (ABq, J_{AB} = 3,6 Hz, 2H, C*H-4,5*), 6,03 (t, $J_{9,8}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-9*), 5,98 (t, $J_{10,11}$ = 5,6 Hz, 1H, N*H-10*), 3,31 – 3,23 (m, 2H, CH_2-*7 ou 8*), 3,23 – 3,15 (m, 2H, CH_2-*7 ou 8*), 3,00 (q, $J_{11,NH} = J_{11,12}$ = 6,4 Hz, 2H, CH_2-*11*), 1,38 – 1,17 (m, 4H, CH_2-*12,13*), 0,83 (t, $J_{14,13}$ = 6,9

Hz, 3H, C*H₃-14*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 159,1 (*C*=O Ureia), 158,3 (C=O), 154,7, 147,5 (Cq furano), 129,9 (Cq Ph), 129,3, 129,0 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'* Ph), 115,8, 108,0 (*C*H-*4,5*), 40,6, 39,5 (*C*H₂-*7,8*), 39,3 (*C*H₂-*11*), 32,6, 20,0 (*C*H₂-*12,13*), 14,2 (*C*H₃-*14*). Análise elementar determinada: C, 61,11; H, 7,11; N, 11,98, $C_{18}H_{23}N_3O_3$ 2(CH_3OH) necessita C, 61,07; H, 7,89; N, 10,69%.

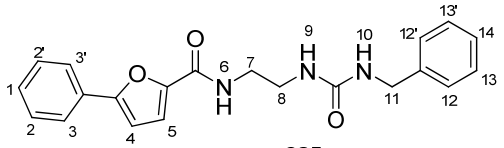
6.3.6.11. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (224)



224

Para sintetizar a ureia **224** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,30mmol, 0,069g), isocianato de hexilo (0,30mmol, 0,038g, 44μL), CH_3CN (3,5mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 5% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 123,1 – 125ºC, com um rendimento de 43%. IV (KBr) υ_{max} 3358 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1671 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1572 (C=C Ar), 1462 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (t, $J_{6,7}$ = 5,1 Hz, 1H, N*H-6*), 7,97 – 7,92 (m, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,46 (t, $J_{2,3} = J_{2,1}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,37 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,14, 7,09 (ABq, *J* = 3,5 Hz, 2H, C*H-4,5*), 6,04 (t, $J_{9,8}$ = 5,6 Hz, 1H, N*H-9*), 5,99 (t, $J_{10,11}$ = 5,6 Hz, 1H, N*H-10*), 3,30 – 3,24 (m, 2H, C*H₂-7 ou 8*), 3,24 – 3,17 (m, 2H, C*H₂-7 ou 8*), 2,99 (q, $J_{11,10} = J_{11,12}$ = 6,5 Hz, 2H, C*H₂-11*), 1,38 – 1,28 (m, 2H, C*H₂-12*), 1,26 – 1,16 (m, 6H, C*H₂-13-15*), 0,81 (t, $J_{16,15}$ = 6,3 Hz, 3H, C*H₃-16*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 159,1 (*C*=O Ureia), 158,3 (C=O), 154,7, 147,5 (Cq furano), 129,9 (Cq Ph), 129,3 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,0 (*C*H-*1* Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'* Ph), 115,8, 107,9 (*C*H-*4,5*), 40,7, 39,8 (*C*H₂-*7,8*), 39,3 (*C*H₂-*11*), 31,5, 30,4, 26,5, 22,5 (*C*H₂-*12-15*), 14,4 (*C*H₃-*16*). Análise elementar determinada: C, 67,1; H, 7,27; N, 11,56, $C_{20}H_{27}N_3O_3$ necessita C, 67,2; H, 7,61; N, 11,76%.

6.3.6.12. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (225)

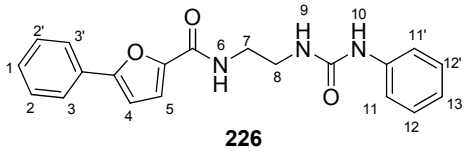


225

Para sintetizar a ureia **225** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,88mmol, 0,202g), isocianato de benzilo (0,88mmol, 0,117g, 110μL), CH_3CN (7,3mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 5% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 143,6 – 144,9ºC, com um rendimento de 78%. IV (KBr) υ_{max} 3357 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1641 (C=O amida), 1640 (C=O ureia), 1561 (C=C Ar), 1481 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz, 1H, N*H-6*), 7,93 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,2 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,46 (t, $J_{2,1}$ = 7,2, Hz 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,36 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,31 – 7,18 (m, 5H, C*H-12-14* Ph), 7,15, 7,10 (ABq, J_{AB} = 3,6 Hz, 2H, C*H-4,5*), 6,51 (t,

$J_{10,11}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-10*), 6,19 (t, $J_{9,8}$ = 5,6 Hz, 1H, N*H-9*), 4,23 (d, 2H, CH_2*-11*), 3,32 – 3,22 (m, 4H, CH_2*-7,8*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 159,0 (*C*=O Ureia), 158,3 (C=O), 154,8, 147,5 (Cq furano), 141,2, 129,9 (Cq Ph), 129,3, 129,0, 128,6, 127,5, 127,0 (*C*H Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'* Ph), 115,9, 108,0 (*C*H-*4,5*), 43,4 (*C*H_2-*11*), 40,4, 39,4 (*C*H_2-*7,8*). Análise elementar determinada: C, 66,06; H, 5,97; N, 10,82, $C_{21}H_{21}N_3O_3$ (H_2O) necessita C, 66,14; H, 6,04; N, 11,02%.

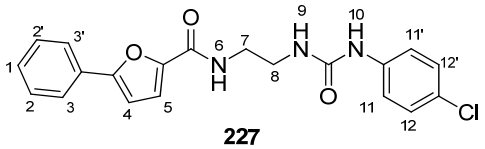
6.3.6.13. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)etil)furan-2-carboxamida (226)



226

Para sintetizar a ureia **226** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,85mmol, 0,196g), isocianato de fenilo (0,85mmol, 0,101g, 93μL), CH_3CN (7,1mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 5% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 199,1 – 200,6ºC, com um rendimento de 68%. IV (KBr) υ_{max} 3307 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1681 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1551 (C=C Ar), 1432 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz, 1H, N*H-6*), 8,60 (s, 1H, N*H-10*), 7,93 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 8,1 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,47 (t, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,43 – 7,36 (m, 3H, C*H-1 e 11,11'* Ph), 7,21 (t, $J_{12,11} = J_{12',11'}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-12,12'* Ph), 7,17, 7,11 (ABq, *J* = 3,6 Hz, 2H, C*H-4,5*), 6,89 (t, 1H, C*H-13* Ph), 6,33 (t, $J_{9,8}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-9*), 3,37 – 3,26 (m, 4H, CH_2*-7,8*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,3 (C=O), 156,1 (*C*=O Ureia), 154,8, 147,5 (Cq furano), 140,9, 129,8 (Cq Ph), 129,3, 129,1, 129,0 (*C*H Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'* Ph), 121,5 (*C*H Ph), 118,1 (*C*H-*2,2'* Ph), 116,0, 108,0 (*C*H-*4,5*), 40,0, 39,3 (*C*H_2-*7,8*). Análise elementar determinada: C, 66,83; H, 5,79; N, 12,05, $C_{20}H_{19}N_3O_3$ (H_2O) necessita C, 64,71; H, 5,88; N, 13,73%.

6.3.6.14. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (227)

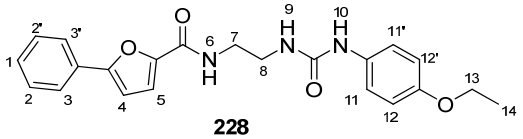


227

Para sintetizar a ureia **227** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,87mmol, 0,200g), isocianato de 4-clorofenilo (0,87mmol, 0,134g), CH_3CN (7,2mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 5% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 206,7 – 208,9ºC, com um rendimento de 41%. IV (KBr) υ_{max} 3308 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1631 (C=O), 1551 (C=C Ar), 1481 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H, N*H-10*), 8,62 (t, $J_{6,7}$ = 5,2 Hz 1H, N*H-6*), 7,92 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,51 – 7,41 (m, 4H, C*H-2,2', 11,11' ou 12,12'* Ph), 7,38 (t, $J_{1,2}$ = 7,6 Hz, 1H, C*H-1* Ph), 7,24 (d, $J_{11,12}$ = 8,6 Hz, 2H, C*H-11,11' ou 12,12'* Ph), 7,17, 7,09 (ABq, J_{AB} = 3,4 Hz, 2H, C*H-4,5*), 6,42 (t, $J_{9,8}$ = 4,9 Hz, 1H, N*H-9*), 3,33 – 3,26 (m, 4H, CH_2*-7,8*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 155,9 (*C*=O Ureia), 154,8, 147,5 (Cq furano), 140,0 (Cq Ph-

Cl), 129,9 (Cq Ph), 129,3, 129,0, 128,9 (*C*H Ph), 124,9 (Cq Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'* Ph), 119,6 (*C*H Ph), 116,0, 108,0 (*C*H-*4,5*), 39,4 (*C*H_2-*7,8*). Análise elementar determinada: C, 59,15; H, 4,96; N, 10,59, $C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ (H_2O) necessita C, 59,78; H, 4,98; N, 10,46%.

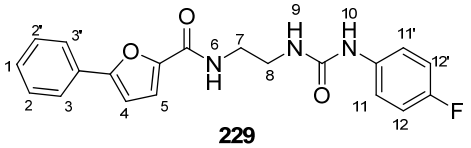
6.3.6.15. Síntese de N-(2-(3-(4-ethoxifenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (228)



228

Para sintetizar a ureia **228** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,87mmol, 0,200g), isocianato de 4-etoxifenilo (0,87mmol, 0,142g, 130µL), CH_3CN (7,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 207,0 – 209,3ºC, com um rendimento de 46%. IV (KBr) υ_{max} 3347 (N-H amida), 2958 (C-H alcanos), 1651 (C=O), 1581 (C=C Ar), 1472 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (t, $J_{6,7}$ = 4,9 Hz, 1H, N*H-6*), 8,37 (s, 1H, N*H-10*), 7,93 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$= 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,38 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,29 (d, $J_{11,12}$ = 8,9 Hz, 2H, C*H-11 ou 12* Ph), 7,17, 7,10 (ABq, J_{AB} = 3,7 Hz, 2H, C*H-4,5*), 6,78 (d, 2H, C*H-11 ou 12* Ph), 6,24 (t, $J_{9,8}$ = 5,2 Hz, 1H, N*H-9*), 3,94 (q, $J_{13,14}$ = 6,9 Hz, 2H, CH_2-*13*), 3,34 – 3,28 (m, 4H, CH_2-*7,8*), 1,29 (t, 3H, CH_3-*14*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,3 (C=O), 156,3 (*C*=O Ureia), 154,8 (Cq Ph-OEt), 153,6, 147,5 (Cq furano), 133,9, 129,9 (Cq Ph), 129,3, 129,0 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'* Ph), 120,0 (*C*H-*11 ou 12'* Ph), 115,9 (*C*H-*4 ou 5*), 114,9 (*C*H-*11 ou 12'* Ph), 108,0 (*C*H-*4 ou 5*), 63,5 (*C*H_2-*13*), 39,3 (*C*H_2-*7,8*), 15,2 (*C*H_3-*14*). Análise elementar determinada: C, 64,17; H, 4,86; N, 11,08, $C_{20}H_{23}N_3O_4$ (H_2O) necessita C, 64,71; H, 5,15; N, 13,73%.

6.3.6.16. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (229)

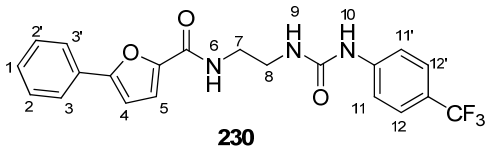


229

Para sintetizar a ureia **229** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,87mmol, 0,200g), isocianato de 4-fluorofenilo (0,87mmol, 0,119g, 98µL), CH_3CN (7,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 188,6 – 189,5ºC, com um rendimento de 47%. IV (KBr) υ_{max} 3308 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1671 (C=O amida), 1631 (C=O ureia), 1551 (C=C Ar), 1481 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H, N*H-10*), 8,64 (t, $J_{6,7}$ = 4,3 Hz, 1H, N*H-6*), 7,92 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,47 (t, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,44 – 7,34 (m, 3H, C*H-1, 11,11'* Ph), 7,18, 7,09 (ABq, J_{AB} = 3,5 Hz, 2H, C*H*-4,5), 7,03 (t, $J_{12,F} = J_{12,11}$ = 8,8 Hz, 2H, C*H-12,12'* Ph), 6,36 (t, $J_{9,8}$ = 5,2 Hz, 1H, N*H-9*), 3,34 – 3,30 (m, 4H, CH_2-*7,8*), ^{13}C RMN (101 MHz,

DMSO) δ 157,3 (d, C-F, ^{1}J = 236,6 Hz), 158,4 (C=O), 156,1 (*C*=O Ureia), 154,8, 147,5 (Cq furano), 137,3 (Cq Ph), 129,3, 129,0 (*C*H Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'* Ph), 119,8 (d, *C*H-*11,11'* Ph, ^{3}J = 7,8 Hz), 116,0 (*C*H-*4 ou 5*), 115,5 (d, *C*H-*12,12'* Ph, ^{2}J = 21,2 Hz), 108,0 (*C*H-*4 ou 5*), 39,9, 39,4 (*C*H_2-*7,8*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -122,6 (F). Análise elementar determinada: C, 64,61; H, 4,86; N, 11,08, $C_{20}H_{18}FN_3O_3$ (CH_3CN) necessita C, 64,71; H, 5,15; N, 13,73%.

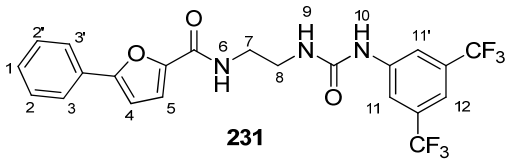
6.3.6.17. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)furan-2-carboxamida (230)



230

Para sintetizar a ureia **230** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (0,44mmol, 0,100g), isocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,44mmol, 0,082g, 63μL), CH_3CN (3,6mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 182,0 – 184,4ºC, com um rendimento de 37%. IV (KBr) υ_{max} 3328 (N-H amida), 2918 (C-H alcanos), 1690 (C=O amida), 1631 (C=O ureia), 1551 (C=C Ar), 1491 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H, N*H-10*), 8,63 (t, $J_{6,7}$ = 5,0 Hz, 1H, N*H-6*), 7,92 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,62, 7,54 (ABq, J_{AB} = 8,6 Hz, 4H, C*H-11,12* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,37 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,18, 7,09 (ABq, *J* = 3,9 Hz, 2H, C*H*-4,5), 6,54 (t, $J_{9,8}$ = 5,0 Hz, 1H, N*H-9*), 3,42 – 3,35 (m, 4H, CH_2-*7,8*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 155,7 (*C*=O Ureia), 154,8 (Cq Ph-CF_3), 147,5 (Cq furano), 129,9 (Cq Ph), 129,3, 129,0 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 124,8 (*C*H-*3,3'* Ph), 117,7 (*C*H-*11,12* Ph), 116,0, 108,0 (*C*H-*4,5*), 39,6, 39,4 (*C*H_2-*7,8*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -60,0 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 60,49; H, 4,46; N, 10,08, $C_{21}H_{18}F_3N_3O_3$ necessita C, 60,43; H, 4,35; N, 10,07%.

6.3.6.18. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (231)

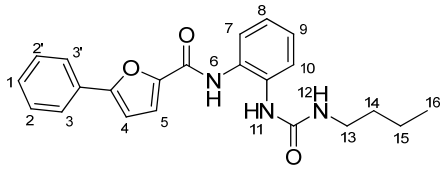


231

Para sintetizar a ureia **231** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **302** (1,09mmol, 0,251g), isocianato de 3,5-bistrifluorometilfenilo (1,09mmol, 0,278g, 188μL), CH_3CN (8,9mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 173,5 – 175,4ºC, com um rendimento de 73%. IV (KBr) υ_{max} 3327 (N-H amida), 2918 (C-H alcanos), 1681 (C=O amida), 1631 (C=O ureia), 1541 (C=C Ar), 1451 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H, N*H-10*), 8,62 (t, $J_{6,7}$ = 5,3 Hz, 1H, N*H-6*), 8,11 (s, 2H, C*H-11,11'* Ph), 7,92 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,54 (s, 1H, C*H-12* Ph), 7,46 (t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,37 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,17, 7,10 (ABq,

J_{AB} = 3,2 Hz, 2H, C*H-4,5*), 6,66 (t, $J_{9,8}$ = 5,0 Hz, 1H, N*H-9*), 3,44 – 3,30 (m, 4H, CH_2*-7,8*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 155,5 (*C*=O Ureia), 154,8, 147,5 (Cq furano), 143,0, 131,2 (Cq Ph), 130,9, 129,8 (CF_3), 129,3, 129,0 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 124,7 (*C*H-*3,3'*Ph), 117,7 (*C*H-*11,11'* Ph), 116,0 (*C*H-*4 ou 5)*, 113,9 (*C*H-*12* Ph), 108,0 (*C*H-*4 ou 5*), 39,7, 39,2 (*C*H_2-*7,8*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -61,7 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 54,69; H, 3,61; N, 8,72, $C_{22}H_{17}F_6N_3O_3$ necessita C, 54,44; H, 3,53; N, 8,66%.

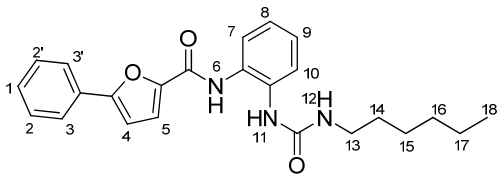
6.3.6.19. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (241)



241

Para sintetizar a ureia **241** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,97mmol, 0,270g), isocianato de butilo (0,97mmol, 0,096g, 109μL), CH_3CN (8,1mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 161,0 – 163,0ºC, com um rendimento de 42%. IV (KBr) υ_{max} 3328 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1691 (C=O amida), 1631 (C=O ureia), 1531 (C=C Ar), 1461 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1H, N*H-6*), 8,18 (s, 1H, N*H-11*), 8,00 (d, $J_{3,2}$ = $J_{3',2'}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,56 (d, $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-7,10* Ph), 7,49 (t, $J_{2,1}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,40 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,33, 7,20 (ABq, J_{AB} = 3,4 Hz, 2H, C*H-4,5*), 7,17 (d, $J_{8,9}$ = 7,6 Hz, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 7,09 (t, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 6,70 (t, $J_{12,13}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-12*), 3,16 (q, $J_{13,14}$ = 5,5 Hz, 2H, CH_2*-13*), 1,45 – 1,35 (m, 2H, CH_2*-14*), 1,32 – 1,20 (m, 2H, CH_2*-15*), 0,83 (t, $J_{16,15}$ = 7,3 Hz, 3H, CH_3*-16*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 156,6 (*C*=O Ureia), 156,0 (C=O), 155,3, 147,3 (Cq furano), 134,2, 129,7 (Cq Ph), 129,4, 129,2 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 128,6 (Cq Ph), 126,6 (*C*H-*7,10* Ph), 126,3 (*C*H-*8 ou 9* Ph), 124,8 (*C*H-*3,3'* Ph), 123,3 (*C*H-*8 ou 9* Ph), 117,2, 108,4 (*C*H-*4,5*), 39,5 (*C*H_2-*13*), 32,3 (*C*H_2-*14*), 20,0 (*C*H_2-*15*), 14,1 (*C*H_3-*16*). Análise elementar determinada: C, 69,24; H, 6,73; N, 11,13, $C_{22}H_{23}N_3O_3$ (CH_3CN) necessita C, 68,74; H, 6,44; N, 13,37%.

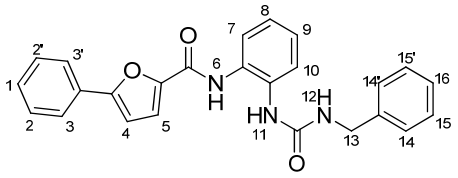
6.3.6.20. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (242)



242

Para sintetizar a ureia **242** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,97mmol, 0,270g), isocianato de hexilo (0,97mmol, 0,123g, 106μL), CH_3CN (8,1mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 3% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 150,5 – 151,7ºC, com um rendimento de 47%. IV (KBr) υ_{max} 3328 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1652 (C=O), 1541 (C=C Ar), 1451 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1H, N*H-6*), 8,20 (sl, 1H, N*H-11*), 8,00 (d, $J_{3,2} = J_{3',2'}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,55 (dd, $J_{7,8}$ = 8,1 Hz, $J_{7,10}$ = 2,1 Hz, 2H, C*H-7,10* Ph), 7,49 (t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,40 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,32, 7,20 (ABq, J_{AB} = 3,5 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,17 (d, $J_{8,9}$ = 6,9 Hz, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 7,09 (t, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 6,69 (t, $J_{12,13}$ = 5,4 Hz, 1H, N*H-12*), 3,15 (q, $J_{13,14}$ = 6,6 Hz, 2H, CH_2*-13*), 1,45 – 1,35 (m, 2H, CH_2*-14*), 1,25 – 1,14 (m, 6H, CH_2*-15-17*), 0,81 (t, $J_{18,17}$ = 6,8 Hz, 3H, CH_3*-18*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 156,7 (*C*=O Ureia), 156,6 (C=O), 155,3, 147,3 (Cq furano), 134,0, 129,7 (Cq Ph), 129,3, 129,2 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 128,7 (Cq Ph), 126,6 (*C*H-*7,10* Ph), 126,3 (*C*H-*8 ou 9* Ph), 124,8 (*C*H-*3,3'* Ph), 123,4 (*C*H-*8 ou 9* Ph), 117,2, 108,4 (*C*H-*4,5*), 39,8 (CH_2-*13*), 33,8, 31,5, 30,2, 26,5, 22,5 (CH_2-*14-17*), 14,4 (CH_3-*18*). Análise elementar determinada: C, 69,33; H, 6,81; N, 10,36, $C_{24}H_{27}F_6N_3O_3$ 2(CH_3CN) necessita C, 68,99; H, 6,78; N, 14,37%.

6.3.6.21. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (243)

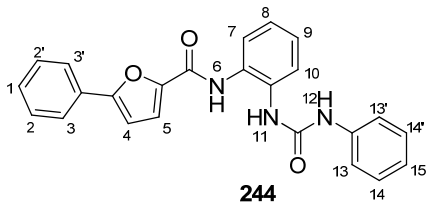


243

Para sintetizar a ureia **243** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,97mmol, 0,270g), isocianato de benzilo (0,97mmol, 0,129g, 121μL), CH_3CN (8,1mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 196,0 – 196,8ºC, com um rendimento de 74%. IV (KBr) υ_{max} 3278 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1691 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1501 (C=C Ar), 1431 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H, N*H-6*), 8,25 (s, 1H, N*H-11*), 7,99 (d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,54 – 7,42 (m, 3H, C*H-2,2'e CH-1* Ph), 7,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,34 – 7,27 (m, 5H, 4xC*H* Ph, 1xC*H-4 ou 5*), 7,27 – 7,15 (m, 4H, 1xC*H-4 ou 5*, 2xC*H* Ph, N*H-12*), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, C*H* Ph), 4,37 (d, $J_{13,12}$ = 5,3 Hz, 2H, CH_2*-13*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 156,8 (*C*=O Ureia), 156,5 (C=O), 155,3, 147,4 (Cq furano), 140,3, 134,6, 129,7 (Cq Ph), 129,4, 129,2, 128,8 (*C*H Ph), 128,1 (Cq Ph), 127,7, 127,3,

127,0, 124,8, 123,2, 122,3 (*C*H Ph), 117,2, 108,4 (*C*H furano), 43,5 (C*H*$_2$*-13*). Análise elementar determinada: C, 72,46; H, 5,51; N, 10,32, $C_{25}H_{21}N_3O_3$ (CH_3CN)necessita C, 71,68; H, 5,31; N, 12,39%.

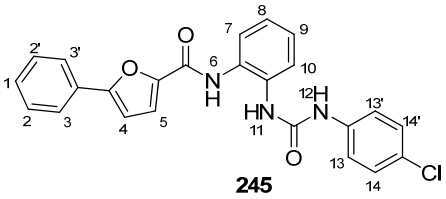
6.3.6.22. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)fenil)furan-2-carboxamida (244)



244

Para sintetizar a ureia **244** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,41mmol, 0,114g), isocianato de fenilo (0,41mmol, 0,049g, 46μL), CH_3CN (3,4mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 209,1 – 211,2ºC, com um rendimento de 59%. IV (KBr) υ_{max} 3298 (N-H amida), 2918 (C-H alcanos), 1681 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1572 (C=C Ar), 1461 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,14 (s, 1H, N*H-6*), 9,24 (s, 1H, N*H*-12), 8,30 (s, 1H, N*H-11*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,50 (t, *J* = 9,9 Hz, 3H, C*H* Ph), 7,38 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H, C*H* Ph), 7,32 – 7,24 (m, 3H, 2xC*H* Ph, C*H-4,5*), 7,21 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, C*H* Ph), 6,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, C*H* Ph), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 156,5 (*C*=O), 154,9 (Cq furano), 153,1 (C=O Ureia), 146,6 (Cq furano), 139,6, 133,9, 129,1 (Cq Ph), 128,9, 128,8, 128,7 (*C*H Ph), 127,8 (Cq Ph), 126,8, 126,3, 124,3, 123,2, 122,3, 121,9, 118,1 (*C*H Ph), 117,1, 108,0 (*C*H-*4,5*). Análise elementar determinada: C, 71,3; H, 5,32; N, 10,73, $C_{24}H_{19}N_3O_3$ (CH_3CN) necessita C, 71,23; H, 5,02; N, 12,79%.

6.3.6.23. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (245)

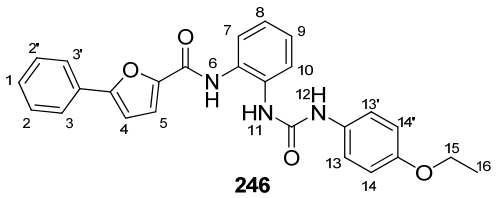


245

Para sintetizar a ureia **245** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (1,01mmol, 0,281g), isocianato de 4-clorofenilo (1,01mmol, 0,155g), CH_3CN (8,4mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 216,0 – 217,2ºC, com um rendimento de 64%. IV (KBr) υ_{max} 3268 (N-H amida), 2909 (C-H alcanos), 1691 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1541 (C=C Ar), 1442 (C-C Ar) cm^{-1}.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,11 (s, 1H, N*H-6*), 9,40 (s, 1H, N*H-12*), 8,30 (s, 1H, N*H-11*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,0 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,53 – 7,45 (m, 3H, C*H* Ph), 7,44 – 7,36 (m, 4H, 3xC*H* Ph, 1xC*H* furano), 7,33 (s, 1H, C*H* Ph), 7,31 (s, 1H, C*H* Ph), 7,27 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,21 (d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, C*H*

Ph), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 157,1 (*C*=O), 155,5 (Cq furano), 153,4 (*C*=O Ureia), 147,1 (Cq furano), 139,1 (Cq Ph-Cl), 134,3, 129,7 (Cq Ph), 129,4, 129,2 (*C*H Ph), 128,3 (Cq Ph), 127,4, 126,9 (*C*H Ph), 125,9 (Cq Ph), 124,8, 123,8, 122,8, 120,2 (*C*H Ph), 117,6, 108,5 (*C*H-*4,5*). Análise elementar determinada: C, 66,77; H, 4,57; N, 9,86, $C_{24}H_{18}N_3O_3Cl_1$ necessita C, 66,75; H, 4,2; N, 9,73%.

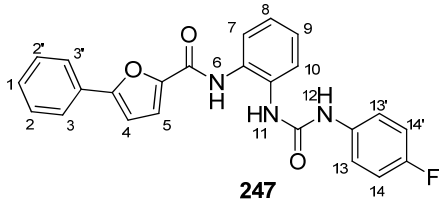
6.3.6.24. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (246)



246

Para sintetizar a ureia **246** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,60mmol, 0,168g), isocianato de 4-etoxifenilo (0,60mmol, 0,098g, 90μL), CH_3CN (5,0mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 208,5 – 210,3ºC, com um rendimento de 50%. IV (KBr) υ_{max} 3347 (N-H amida), 2909 (C-H alcanos), 1710 (C=O amida), 1651 (C=O ureia), 1541 (C=C Ar), 1471 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H, N*H-6*), 9,03 (s, 1H, N*H-12*), 8,22 (s, 1H, N*H-11*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,0 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,43 – 7,33 (m, 6H, 5xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,20 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, C*H* Ph), 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, C*H* Ph), 3,96 (q, $J_{15,16}$ = 6,9 Hz, 2H, CH_2-*15*), 1,31 (t, 3H, CH_3-*16*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 157,0 (*C*=O), 155,4 (Cq furano), 154,2 (Cq Ph-O), 153,8 (*C*=O Ureia), 147,2 (Cq furano), 134,5, 132,9, 129,7 (Cq Ph), 129,4, 129,1 (*C*H Ph), 128,2 (Cq Ph), 127,3, 126,8, 124,8, 123,5, 122,6, 120,5, 117,5 (*C*H Ph), 115,1, 108,4 (*C*H-*4,5*), 63,5 (*C*H_2-*15*), 15,2 (*C*H_3-*16*). Análise elementar determinada: C, 71,39; H, 5,43; N, 9,63, $C_{26}H_{23}N_3O_4$ necessita C, 70,73; H, 5,25; N, 9,52%.

6.3.6.25. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (247)

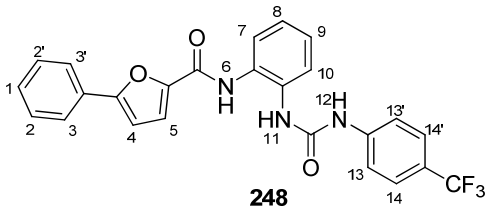


247

Para sintetizar a ureia **247** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,59mmol, 0,163g), isocianato de 4-fluorofenilo (0,59mmol, 0,081g, 66μL), CH_3CN (4,9mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 213,2 – 215,4ºC, com um rendimento de 66%. IV (KBr) υ_{max} 3338 (N-H amida), 2909 (C-H alcanos), 1681 (C=O amida), 1611 (C=O ureia), 1531 (C=C Ar), 1472 (C-C Ar)

cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H, N*H-6*), 9,28 (s, 1H, N*H-12*), 8,26 (s, 1H, N*H-11*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 6,9 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,55 – 7,44 (m, 3H, C*H* Ph), 7,45 – 7,33 (m, 4H, 3xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,20 (d, $J_{4,5}$ = 3,3 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,13 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H, C*H* Ph), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 157,8 (d, *C*-F, ^{1}J = 239,1 Hz), 157,1 (*C*=O), 155,4 (Cq furano), 153,6 (*C*=O Ureia), 147,1 (Cq furano), 136,4, 134,4, 129,7 (Cq Ph), 129,4, 129,2 (*C*H Ph), 128,3 (Cq Ph), 127,4, 126,9, 124,8, 123,7, 122,8 (*C*H Ph), 120,4 (*C*H Ph, ^{3}J = 7,8 Hz), 117,6 (*C*H-*4,5*), 115,8 (*C*H Ph, ^{2}J = 22,3 Hz), 108,5 (*C*H furano), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -121,3 (F). Análise elementar determinada: C, 68,79; H, 4,45; N, 10,12, $C_{24}H_{18}FN_3O_3$ (CH_3CN) necessita C, 68,42; H, 4,61; N, 12,28%.

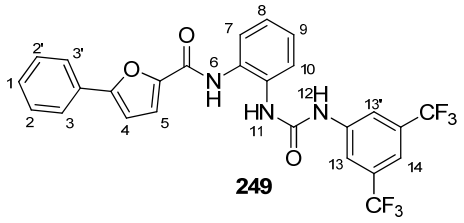
6.3.6.26. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído) fenil)furan-2-carboxamida (248)



248

Para sintetizar a ureia **248** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,56mmol, 0,157g), isocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,56mmol, 0,105g, 80μL), CH_3CN (4,7mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 216,0 – 218,5ºC, com um rendimento de 77%. IV (KBr) υ_{max} 3328 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1691 (C=O amida), 1621 (C=O ureia), 1541 (C=C Ar), 1462 (C-C Ar) cm^{-1}.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H, N*H-6*), 9,67 (s, 1H, N*H-12*), 8,37 (s, 1H, N*H-11*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,2 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,68, 7,62 (ABq, J_{AB} = 8,7 Hz, 4H, C*H-13,14* Ph), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,42 – 7,33 (m, 4H, 3xC*H* Ph, C*H-4,5*), 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,21 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, C*H* Ph), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 157,1 (*C*=O), 155,5 (*C*=O Ureia), 153,3 (Cq furano), 147,1 (Cq Ph-CF_3), 143,8 (Cq furano), 134,2, 129,6 (Cq Ph), 129,3, 129,1 (*C*H Ph), 128,4 (Cq Ph), 127,5, 127,0, 126,6, 124,8, 124,0, 122,9, 118,3 (*C*H Ph), 117,6, 108,5 (*C*H-*4,5*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -60,1 (C*F*$_3$). Análise elementar determinada: C, 64,03; H, 4,08; N, 9,14, $C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$ (CH_3CN) necessita C, 64,03; H, 4,15; N, 11,07%.

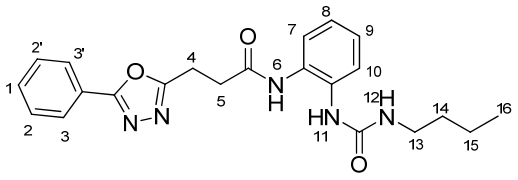
6.3.6.27. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)-5-fenifuran-2-carboxamida (249)



249

Para sintetizar a ureia **249** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **303** (0,59mmol, 0,163g), isocianato de 3,5-bistrifluorometilfenilo (0,59mmol, 0,151g, 102µL), CH_3CN (4,9mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 215,1 – 216,9ºC, com um rendimento de 36%. IV (KBr) υ_{max} 3318 (N-H amida), 2919 (C-H alcanos), 1681 (C=O amida), 1651 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1462 (C-C Ar) cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H, N*H-6*), 10,05 (s, 1H, N*H-12*), 8,32 (s, 1H, N*H-11*), 8,11 (s, 2H, C*H-13,13'* Ph), 7,94 (d, $J_{3,2}$ = 7,1 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,65 (s, 1H, C*H-14* Ph), 7,48 – 7,35 (m, 5H, 4xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,24 – 7,14 (m, 2H, 1xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 157,3 (*C*=O), 155,6 (Cq furano), 153,2 (*C*=O Ureia), 146,9 (Cq furano), 142,3 (Cq Ph-CF_3), 134,1, 131,4, 131,1, 129,6 (Cq Ph), 129,3, 129,2 (*C*H Ph), 128,5 (Cq Ph), 127,5, 127,1, 124,9, 124,3, 123,4, 118,2 (*C*H Ph), 117,8, 108,5 (*C*H furano), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -61,7 (C*F*$_3$). Análise elementar determinada: C, 58,6; H, 3,4; N, 8,06, $C_{26}H_{17}F_6N_3O_3$ necessita C, 58,54; H, 3,21; N, 7,88%.

6.3.6.28. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (250)

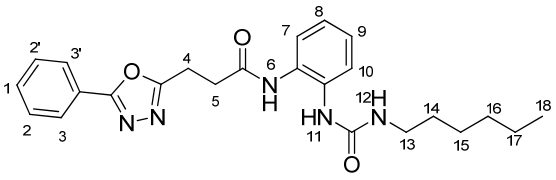


250

Para sintetizar a ureia **250** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (0,91mmol, 0,278g), isocianato de butilo (0,91mmol, 0,090g, 102µL), CH_3CN (7,6mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 4% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 53,7 – 56ºC, com um rendimento de 36%. IV (KBr) υ_{max} 3318 (N-H amida), 2968 (C-H alcanos), 1681 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1471 (N-O), 1431 (C-C Ar) cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,69 (s, 1H, N*H-6*), 7,99 (d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,85 (d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 7,9, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,67 (s, 1H, N*H-11*), 7,64 – 7,53 (m, 3H, C*H2,2' e 1* Ph), 7,21 (d, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,12 (t, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 6,94 (t, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 6,65 (t, $J_{12,13}$ = 5,3 Hz, 1H, N*H-12*), 3,27 (t, $J_{4,5}$ = 6,5 Hz, 2H, CH_2*-4*), 3,09 (q, $J_{13,14}$ = 5,3 Hz, 2H, CH_2*-13*), 2,95 (t, 2H, CH_2*-5*), 1,47 – 1,37 (m, 2H, CH_2*-14*),

1,36 – 1,27 (m 2H, CH_2-*15*), 0,88 (t, $J_{16,15}$ = 7,2 Hz, 3H, CH_3-*16*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,8 (C=O), 170,4, 167,0 (Cq oxadiazole), 155,7 (C=O Ureia), 135,3 (Cq Ph), 132,4, 129,9 (*C*H Ph), 126,9 (Cq Ph), 126,8, 126,8, 126,5 (*C*H Ph), 123,9 (Cq Ph), 122,1 (*C*H Ph), 39,3 (*C*H_2-*13*), 32,3 (*C*H_2-*14*), 32,1 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), 20,1 (*C*H_2-*15*), 14,2 (*C*H_3-*16*). Análise elementar determinada: C, 64,47; H, 5,98; N, 16,8, $C_{22}H_{25}N_5O_3$ necessita C, 64,85; H, 6,18; N, 17,19%.

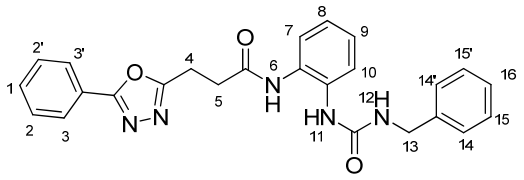
6.3.6.29. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (251)



251

Para sintetizar a ureia **251** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (0,92mmol, 0,284g), isocianato de hexilo (0,92mmol, 0,117g, 101μL), CH_3CN (7,7mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 2% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 139,9 – 142,0ºC, com um rendimento de 34%. IV (KBr) υ_{max} 3278 (N-H amida), 2919 (C-H alcanos), 1651 (C=O), 1552 (C=C Ar), 1441 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H, N*H-6*), 7,99 (d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,86 (d, $J_{7,8}$ = $J_{10,9}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,67 (s, 1H, N*H-11*), 7,66 – 7,56 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,21 (d, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,13 (t, $J_{8,9}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H- 8 ou 9* Ph), 6,94 (t, 1H, C*H- 8 ou 9* Ph), 6,65 (t, $J_{12,13}$ = 5,3 Hz, 1H, N*H-12*), 3,28 (t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2-*4*), 3,08 (1, $J_{13,14}$ = 5,3 Hz, 2H, CH_2-*13*), 2,93 (t, 2H, CH_2-*5*), 1,49 – 1,37 (m, 2H, CH_2-*14*), 1,35 – 1,03 (m, 6H, NHCH_2-*15-17*), 0,85 (t, $J_{18,17}$ = 6,5 Hz, 3H, CH_3-*18*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,4, 167,0 (Cq oxadiazole), 164,4 (C=O), 155,7 (C=O Ureia), 135,3 (Cq Ph), 132,4, 129,9 (*C*H Ph), 127,3 (Cq Ph), 126,9, 126,8, 126,5 (*C*H Ph), 123,9 (Cq Ph), 122,1, 121,5 (*C*H Ph), 39,7 (*C*H_2-*13*), 32,1 (*C*H_2-*5*), 31,5 (*C*H_2-*14*), 30,2, 26,6, 22,6 (*C*H_2-*15-17*), 21,3 (*C*H_2-*4*), 14,4 (*C*H_3-*18*). Análise elementar determinada: C, 66,22; H, 6,88; N, 15,86, $C_{24}H_{29}N_5O_3$ necessita C, 66,19; H, 6,71; N, 16,08%.

6.3.6.30. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (252)

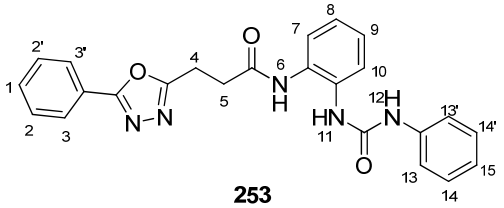


252

Para sintetizar a ureia **252** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (0,85mmol, 0,262g), isocianato de benzilo (0,85mmol, 0,113g, 106μL), CH_3CN (7,1mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 156,6 – 159,0ºC, com um rendimento de 31%. IV (KBr) υ_{max} 3278

(N-H amida), 2919 (C-H alcanos), 1651 (C=O), 1572 (C=C Ar), 1541 (N-O), 1441 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,68 (s, 1H, N*H-6*), 7,95 (d, $J_{3,2}$ = 7,1 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,90 (d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 8,2 Hz, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,82 (s, 1H, N*H-11*), 7,67 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,37 – 7,31 (m, 4H, C*H* Ph), 7,28 – 7,10 (m, 4H, 3xC*H* Ph, N*H-12*), 6,96 (t, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 4,32 (d, $J_{13,12}$ = 5,6 Hz, 2H, CH_2-*13*), 3,26 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,91 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,4, 166,9 (Cq oxadiazole), 164,3 (C=O), 155,7 (C=O Ureia), 140,6, 135,2 (Cq Ph), 132,4, 129,9, 128,8, 127,8 (*C*H Ph), 127,4 (Cq Ph), 127,3, 127,0, 126,8, 126,6 (*C*H Ph), 123,8 (Cq Ph), 122,3, 121,5 (*C*H Ph), 43,4 (*C*H_2-*13*), 32,1 (*C*H_2-*5*), 24,9 (*C*H_2-*4*). Análise elementar determinada: C, 64,03; H, 4,08; N, 9,14, $C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$ (CH_3CN) necessita C, 64,03; H, 4,15; N, 11,07%. Análise elementar determinada: C, 68,14; H, 6,21; N, 15,19, $C_{25}H_{23}N_5O_3$ necessita C, 68,01; H, 5,25; N, 15,86%.

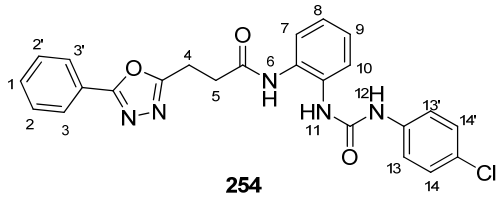
6.3.6.31. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído)fenil)propanamida (253)



253

Para sintetizar a ureia **253** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (0,87mmol, 0,267g), isocianato de fenilo (0,87mmol, 0,103g, 98μL), CH_3CN (7,3mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 138,8 – 140,0ºC, com um rendimento de 49%. IV (KBr) υ_{max} 3328 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1700 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1442 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1H, N*H-6*), 9,11 (s, 1H, N*H-12*), 7,99 (d, $J_{3,2}$ = 7,2 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,89 (s, 1H, N*H-11*), 7,85 (d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H- 7 ou 10* Ph), 7,73 – 7,50 (m, 3H, C*H-2,2'e 1* Ph), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,34 – 7,24 (m, 3H, C*H* Ph), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, C*H* Ph), 6,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, C*H* Ph), 3,30 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,98 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,6, 166,9 (Cq oxadiazole), 164,4 (C=O), 153,0 (C=O Ureia), 140,2, 134,3 (Cq Ph), 132,3, 129,9 (*C*H Ph), 129,2, 128,4 (Cq Ph), 126,8, 126,7, 126,5 (*C*H Ph), 123,9 (Cq Ph), 123,2, 122,7, 122,3, 118,6 (*C*H Ph), 32,1 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*). Análise elementar determinada: C, 66,72; H, 5,74; N, 15,5, $C_{24}H_{21}N_5O_3$ necessita C, 67,44; H, 4,95; N, 16,38%.

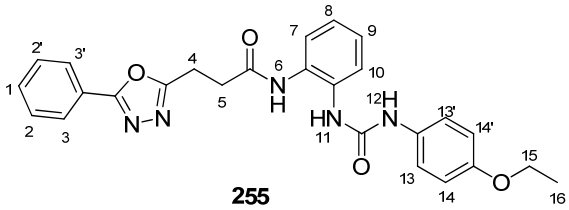
6.3.6.32. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (254)



254

Para sintetizar a ureia **254** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (1,06mmol, 0,328g), isocianato de 4-clorofenilo (1,06mmol, 0,163g), CH_3CN (8,8mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 189,0 – 190,2ºC, com um rendimento de 48%. IV (KBr) υ_{max} 3338 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1720 (C=O amida), 1641 (C=O ureia), 1541 (C=C Ar), 1472 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H, N*H-6*), 9,25 (s, 1H, N*H-12*), 7,98 (d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,89 (s, 1H, N*H-11*), 7,81 (d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,70 – 7,55 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,35 – 7,29 (m, 2H, C*H* Ph), 7,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, C*H* Ph), 3,30 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2*-4*), 2,98 (t, 2H, CH_2*-5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,6, 166,9 (Cq oxadiazole), 164,4 (C=O, 153,0 (C=O Ureia), 139,3 (Cq Ph-Cl), 133,9 (Cq Ph), 132,3, 129,9, 129,1 (*C*H Ph), 128,7 (Cq Ph), 126,8, 126,6, 126,5 (*C*H Ph), 125,7, 123,9 (Cq Ph), 123,5, 123,1, 120,1 (*C*H Ph), 32,1 (*C*H_2*-5*), 21,3 (*C*H_2*-4*). Análise elementar determinada: C, 63,52; H, 5,12; N, 14,87, $C_{24}H_{20}N_5O_3Cl$ necessita C, 62,41; H, 4,36; N, 15,16%.

6.3.6.33. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (255)

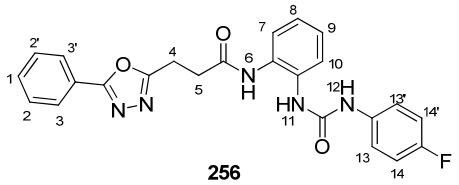


255

Para sintetizar a ureia **255** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (0,88mmol, 0,272g), isocianato de 4-etoxifenilo (0,88mmol, 0,144g, 131μL), CH_3CN (7,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 152,0 – 153,4ºC, com um rendimento de 57%. IV (KBr) υ_{max} 3347 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1720 (C=O amida), 1651 (C=O ureia), 1562 (C=C Ar), 1452 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (s, 1H, N*H-6*), 8,91 (s, 1H, N*H-12*), 7,99 (d, $J_{3,2}$ = 7,3 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,85 (d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 8,2 Hz, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,81 (s, 1H, N*H-11*), 7,65 – 7,53 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,35, 6,85 (ABq, J_{AB} = 8,7 Hz, 4H, C*H-13 e 14* Ph), 7,25 (d, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,18 (t,1H, C*H-8 ou 9*), 7,01 (t, 1H, C*H-8 ou 9*), 3,97 (q, $J_{15,16}$ = 6,9 Hz, 2H, CH_2*-15*), 3,29 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2*-4*), 2,98 (t, 2H, CH_2*-5*), 1,31 (t, 3H, CH_3*-16*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,6, 166,9 (Cq oxadiazole), 164,4 (C=O), 154,2 (C=O Ureia), 153,2 (Cq

Ph-OEt), 134,5, 133,1 (Cq Ph), 132,3, 129,9 (*C*H-2,2' e 1 Ph), 128,1 (Cq Ph), 126,8, 126,7 (*C*H-3,3' Ph), 126,5 (*C*H-*8 e 9* Ph), 123,9 (Cq Ph), 122,9, 122,5 (*C*H-*7 ou 10* Ph), 120,5, 115,0 (*C*H-*13,14* Ph), 63,5 (*C*H_2-*15*), 32,1 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), 15,2 (*C*H_3-*16*). Análise elementar determinada: C, 62,99; H, 5,59; N, 13,65, $C_{26}H_{25}N_5O_4$ 1,5(H_2O) necessita C, 62,65; H, 5,82; N, 14,06%.

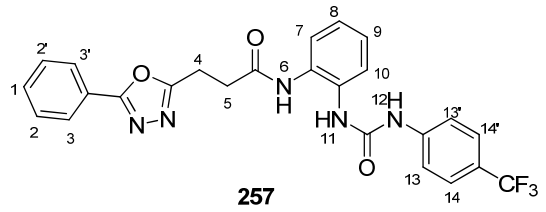
6.3.6.34. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (256)



256

Para sintetizar a ureia **256** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (0,86mmol, 0,265g), isocianato de 4-fluorofenilo (0,86mmol, 0,118g, 97µL), CH_3CN (8,0mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 178,9 – 181,2ºC, com um rendimento de 38%. IV (KBr) υ_{max} 3318 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1671 (C=O), 1541 (C=C Ar), 1452 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H, N*H-6*), 9,15 (s, 1H, N*H-12*), 7,98 (d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,86 (s, 1H, N*H-11*), 7,83 (d, $J_{7,8} = J_{10,8}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,67 – 7,53 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 4,9 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,12 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, C*H* Ph), 3,30 (t, $J_{4,5}$ = 7,2 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,98 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,6, 166,9 (Cq oxadiazole), 164,4 (C=O), 157,8 (d, *C*-F, ^1J = 240,0 Hz), 153,1 (C=O Ureia), 136,6, 134,1 (Cq Ph), 132,3, 129,9 (*C*H Ph), 128,5 (Cq Ph), 126,8, 126,6, 126,5 (*C*H Ph), 123,9 (Cq Ph), 123,3, 122,9 (*C*H Ph), 120,4 (d, *C*H-*13* Ph, ^3J = 9,2 Hz), 115,7 (d, *C*H-*14* Ph, ^2J = 22,4 Hz), 32,1 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -121,4 (F). Análise elementar determinada: C, 65,75; H, 5,52; N, 15,14, $C_{24}H_{20}FN_5O_3$ necessita C, 64,71; H, 4,53; N, 15,72%.

6.3.6.35. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)propanamida (257)

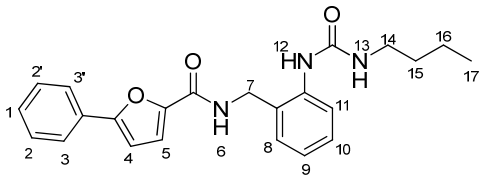


257

Para sintetizar a ureia **257** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **305** (0,82mmol, 0,252g), isocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,82mmol, 0,153g, 117µL), CH_3CN (7,4mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 188,9 – 191,1ºC, com um rendimento de 61%. IV (KBr) υ_{max}

3318 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1731 (C=O amida), 1651 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1452 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,85 (s, 1H, N*H-12*), 9,53 (s, 1H, N*H-6*), 8,03 – 7,92 (m, 3H, 2xC*H-3, 3'* Ph, 1x N*H-11*), 7,81 (d, $J_{7,8} = J_{10,9}$ = 8,0 Hz, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,69 – 7,54 (m, 7H, C*H* Ph), 7,28 (d, 1H, C*H-7 ou 10* Ph), 7,21 (t, $J_{8,9}$ = 8,0 Hz, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 7,07 (t, 1H, C*H-8 ou 9* Ph), 3,30 (t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,99 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 170,6, 166,8 (Cq oxadiazole), 164,4 (C=O), 152,9 (C=O Ureia), 144,0 (Cq Ph-CF_3), 133,7 (Cq Ph), 132,3, 129,8 (*C*H Ph), 128,9 (Cq Ph), 126,8, 126,5 (*C*H Ph), 123,9 (Cq Ph), 123,8, 123,4 (*C*H Ph), 121,9 (Cq Ph), 118,2 (*C*H Ph), 32,1 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -60,0 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 61,8; H, 4,64; N, 13,93, $C_{25}H_{21}F_3N_5O_3$ necessita C, 60,48; H, 4,23; N, 14,11%.

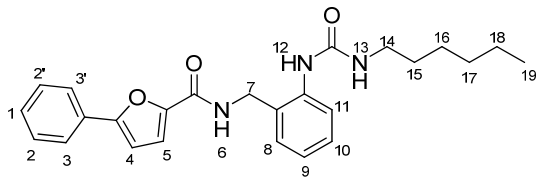
6.3.6.36. Síntese de N-(2-(3-butilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (258)



258

Para sintetizar a ureia **258** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,68mmol, 0,198g), isocianato de butilo (0,68mmol, 0,067g, 76μL), CH_3CN (5,7mL). O produto final foi purificado por CC, eluente ciclohexano:acetona (3:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 72,2 – 73,1ºC, com um rendimento de 59%. IV (KBr) υ_{max} 3288 (N-H amida), 2958 (C-H alcanos), 1631 (C=O amida), 1601 (C=O ureia), 1541 (C=C Ar), 1451 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-6*), 8,05 (s, 1H, N*H-12*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,71 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,0 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,38 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,26 – 7,22 (m, 2H, C*H-8 ou 11* Ph, 1xC*H-4 ou 5*), 7,19 (t, 1H, C*H-9 ou 10* Ph), 7,13 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4 ou 5*), 7,00 (t, 1H, C*H-9 ou 10* Ph), 6,42 (t, $J_{13,14}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-13*), 4,42 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,11 (q, $J_{14,15}$ = 6,6 Hz, 2H, CH_2-*14*), 1,47 – 1,37 (m, 2H, CH_2-*15*), 1,37 – 1,26 (m, 2H, CH_2-*16*), 0,88 (t, $J_{17,16}$ = 7,3 Hz, 3H, CH_3-*17*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 156,1 (C=O Ureia), 155,1, 147,2 (Cq furano), 137,9, 129,8, 129,7 (Cq Ph), 129,3 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,4, 127,7 (*C*H-*8 ou 11* Ph e *C*H-*9 ou 10* Ph), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 123,0 (*C*H-*9 ou 10* Ph), 122,6 (*C*H-*8 ou 11* Ph), 116,5, 108,1 (*C*H-*4,5*), 39,4 (*C*H_2-*14*), 39,1 (*C*H_2-*7*), 32,4 (*C*H_2-*15*), 20,0 (*C*H_2-*16*), 14,2 (*C*H_3-*17*). Análise elementar determinada: C, 70,42; H, 6,42; N, 10,62, $C_{23}H_{25}N_3O_3$ necessita C, 70,57; H, 6,44; N, 10,73%.

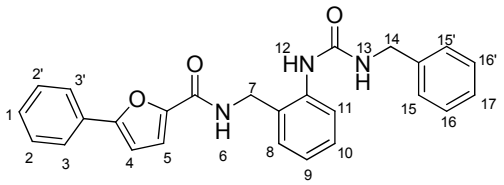
6.3.6.37. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (259)



259

Para sintetizar a ureia **259** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,68mmol, 0,200g), isocianato de hexilo (0,68mmol, 0,086g, 74µL), CH_3CN (5,7mL). O produto final foi purificado por CC, eluente ciclohexano:acetona (3:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 76,5 – 77,5ºC, com um rendimento de 71%. IV (KBr) υ_{max} 3288 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1641 (C=O amida), 1601 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1452 (C-C Ar) cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-6*), 8,05 (s, 1H, N*H-12*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,4 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,70 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,0 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$ = 7,4 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,38 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,27 – 7,22 (m, 2H, C*H-8 ou 11* Ph, 1xC*H-4 ou 5*), 7,19 (t, $J_{9,10}$ = 8,0 Hz, 1H, C*H-9 ou 10* Ph), 7,13 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4 ou 5*), 7,00 (t, 1H, C*H-9 ou 10* Ph), 6,42 (t, $J_{13,14}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-13*), 4,42 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,10 (q, $J_{14,15}$ = 5,5 Hz, 2H, CH_2-*14*), 1,49 – 1,37 (m, 2H, CH_2-*15*), 1,34 – 1,20 (m, 6H, CH_2-*16-18*), 0,84 (t, $J_{19,18}$ = 6,8 Hz, 3H, CH_3-*19*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 156,1 (C=O Ureia), 155,1, 147,2 (Cq furano), 137,9, 129,8 (Cq Ph), 129,3 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,5, 127,7 (*C*H-*8 ou 11* Ph e *C*H-*9 ou10* Ph), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 123,1 (*C*H-*9 ou 10* Ph), 122,6 (*C*H-*8 ou 11* Ph), 116,5, 108,1 (*C*H-*4,5*), 39,5 (*C*H_2-*14*), 39,1 (*C*H_2-*7*), 31,5 (*C*H_2-*15*), 30,2, 26,5, 22,6 (*C*H_2-*16-18*), 14,4 (*C*H_3-*19*). Análise elementar determinada: C, 70,63; H, 7,01; N, 9,89, $C_{25}H_{29}N_3O_3$ 1,5 (CH_3CN) necessita C, 70,99; H, 6,94; N, 11,15%.

6.3.6.38. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (260)

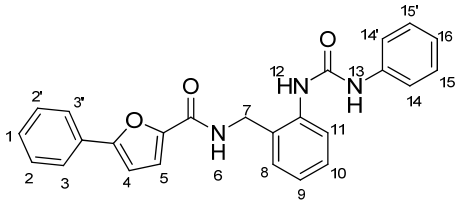


260

Para sintetizar a ureia **260** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,58mmol, 0,169g), isocianato de benzilo (0,58mmol, 0,077g, 72µL), CH_3CN (4,9mL). O produto final foi purificado por CC, eluente solução 1% MeOH em DCM e foi obtido sob a forma de sólido branco, 137,0 – 139,4ºC, com um rendimento de 86%. IV (KBr) υ_{max} 3298 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1631 (C=O), 1531 (C=C Ar), 1472 (C-C Ar) cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-6*), 8,23 (s, 1H, N*H-12*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,7 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,73 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,38 (d, 1H, C*H-1* Ph), 7,36 – 7,30 (m, 4H, C*H* Ph Bn), 7,28 – 7,17 (m, 4H, 1xC*H-8 ou 11* Ph, 1xC*H-9 ou 10* Ph, 1xC*H-4 ou 5* e 1xC*H* Ph Bn), 7,13 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H,

C*H-4 ou 5*), 7,02 (t, 1H, C*H-9 ou 10* Ph), 6,96 (t, $J_{13,14}$ = 5,8 Hz, 1H, N*H-13*), 4,44 (d, 2H, CH_2-*7*), 4,33 (d, 2H, CH_2-*14*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 156,1 (C=O Ureia), 155,1, 147,2 (Cq furano), 140,8, 137,8, 129,8 (Cq Ph), 129,4 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,8 (C*H* Ph Bn), 128,5, 127,7 (*C*H-*8 ou 11* Ph e *C*H-*9 ou 10* Ph), 127,6, 127,4, 127,2, 127,0 (C*H* Ph Bn), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 123,2 (*C*H-*9 ou 10* Ph), 122,6 (*C*H-*8 ou 11* Ph), 116,5, 108,1 (*C*H-*4,5*), 43,4 (*C*H_2-*14*), 39,1 (*C*H_2-*7*). Análise elementar determinada: C, 73,4; H, 5,48; N, 9,87, $C_{26}H_{23}N_3O_3$ necessita C, 73,39; H, 5,45; N, 9,88%.

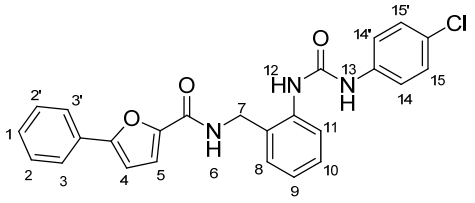
6.3.6.39. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)benzil)furan-2-carboxamida (261)



261

Para sintetizar a ureia **261** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,57mmol, 0,166g), isocianato de fenilo (0,57mmol, 0,068g, 63μL), CH_3CN (4,8mL). O produto final foi purificado por CC, eluente ciclohexano:acetona (3:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 105,0 – 107,5ºC, com um rendimento de 81%. IV (KBr) υ_{max} 3308 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1641 (C=O amida), 1601 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1442 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-6*), 9,02 (s, 1H, N*H-13*), 8,36 (s, 1H, N*H-12*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,73 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 7,9 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,53 – 7,44 (m, 4H, C*H-2,2'* Ph e 2xC*H* Ph), 7,38 (t, $J_{1,2}$ = 7,3 Hz, 1H, C*H-1* Ph), 7,32 – 7,22 (m, 5H, 1xC*H-8 ou 11* Ph, 1xC*H-9 ou 10* Ph, 1xC*H-4 ou 5* e 2xC*H* Ph), 7,13 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4 ou 5*), 7,09 (t, $J_{9,10} = J_{9,8} = J_{10,11}$ = 7,9 Hz, 1H, C*H-9 ou 10* Ph), 6,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, C*H* Ph), 4,49 (d, 2H, CH_2-*7*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 155,1 (C=O Ureia), 153,5, 147,2 (Cq furano), 140,4, 136,9, 130,7, 129,8 (Cq Ph), 129,4 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,2 (*C*H Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,3, 127,7 (*C*H-*8 ou 11* Ph e *C*H-*9 ou 10* Ph), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 124,0 (*C*H Ph), 123,4 (*C*H-*9 ou 10* Ph), 122,2 (*C*H-*8 ou 11* Ph), 118,6 (*C*H Ph), 116,5, 108,1 (*C*H-*4,5*), 38,9 (*C*H_2-*7*). Análise elementar determinada: C, 72,45; H, 5,11; N, 10,0, $C_{25}H_{21}N_3O_3$ necessita C, 72,31; H, 5,21; N, 11,36%.

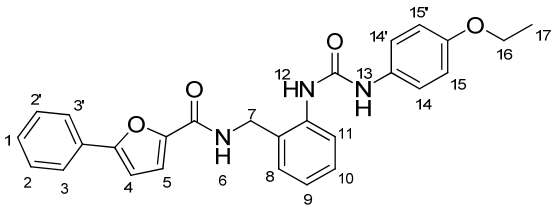
6.3.6.40. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (262)



262

Para sintetizar a ureia **262** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,58mmol, 0,170g), isocianato de 4-clorofenilo (0,58mmol, 0,089g), CH_3CN (4,9mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 163,5 – 165,2ºC, com um rendimento de 50%. IV (KBr) υ_{max} 3268 (N-H amida), 2919 (C-H alcanos), 1651 (C=O), 1552 (C=C Ar), 1442 (C-C Ar) cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H, N*H-13*), 9,11 (sl, 1H, N*H-6*), 8,43 (s, 1H, N*H-12*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 6,0 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,69 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 7,1 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,58 – 7,43 (m, 4H, C*H* Ph), 7,41 – 7,20 (m, 6H, 5xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), 7,15 – 7,07 (m, 2H, 1xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), 4,48 (sl, 2H, CH_2-*7*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 155,1 (C=O Ureia), 153,4, 147,2 (Cq furano), 139,4, 136,7, 130,9, 129,8 (Cq Ph), 129,4, 129,1, 129,1, 128,4, 127,7 (*C*H Ph), 125,7 (Cq Ph), 124,8, 124,2, 123,7, 120,2 (*C*H Ph), 116,5, 108,1 (*C*H-*4,5*), 38,9 (*C*H_2-*7*). Análise elementar determinada: C, 66,91; H, 4,78; N, 9,45, $C_{25}H_{20}N_3O_3Cl$ necessita C, 67,34; H, 4,52; N, 9,42%.

6.3.6.41. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (263)

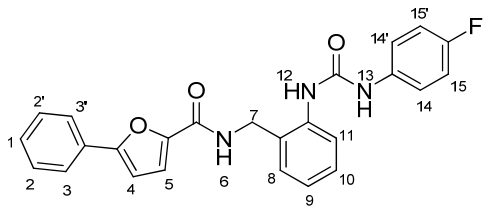


263

Para sintetizar a ureia **263** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,59mmol, 0,172g), isocianato de 4-etoxifenilo (0,59mmol, 0,096g, 89µL), CH_3CN (4,9mL). O produto final foi purificado por CC, eluente ciclohexano:acetona (3:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 140,5 – 142,3ºC, com um rendimento de 92%. IV (KBr) υ_{max} 3308 (N-H amida), 2918 (C-H alcanos), 1641 (C=O), 1552 (C=C Ar), 1472 (C-C Ar) cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (t, $J_{6,7}$ = 5,8 Hz, 1H, N*H-6*), 8,82 (s, 1H, N*H-13*), 8,28 (s, 1H, N*H-12*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,72 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,0 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,38 (d, 3H, C*H-1* Ph e 2xC*H* Ph), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,27 – 7,20 (m, 2H, 1xC*H-8 ou 11* Ph, 1xC*H-4,5*), 7,13 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, C*H* Ph), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, C*H* Ph), 4,48 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,97 (q, $J_{16,17}$ = 6,9 Hz, 2H, CH_2-*16*), 1,31 (t, 3H, CH_3-*17*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,4 (C=O), 155,1

(C=O Ureia), 154,1 (Cq Ph-OEt), 153,7, 147,2 (Cq furano), 137,2, 133,3, 130,5, 129,8 (Cq Ph), 129,4 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,3, 127,7 (*C*H-*8 ou 11* Ph e *C*H-*9 ou10* Ph), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 123,8, 123,2, 120,4 (*C*H Ph), 116,5 (*C*H-*4,5*), 115,0 (*C*H Ph), 108,1 (*C*H-*4,5*), 63,5 (*C*H_2-*16*), 39,0 (*C*H_2-*7*), 15,2 (*C*H_3-*17*). Análise elementar determinada: C, 70,87; H, 5,77; N, 9,36, $C_{27}H_{25}N_3O_4$ necessita C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22%.

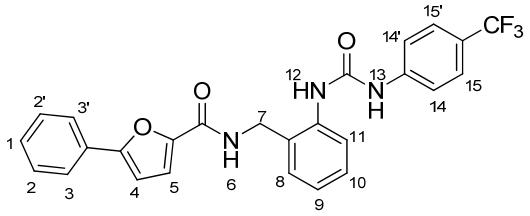
6.3.6.42. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (264)



264

Para sintetizar a ureia **264** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,68mmol, 0,200g), isocianato de 4-fluorofenilo (0,68mmol, 0,093g, 76μL), CH_3CN (5,7mL). O produto final foi purificado por CC, eluente ciclohexano:acetona (3:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 192,4 – 195ºC, com um rendimento de 68%. IV (KBr) υ_{max} 3328 (N-H amida), 2918 (C-H alcanos), 1641 (C=O), 1541 (C=C Ar), 1472 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (t, $J_{6,7}$ = 5,7 Hz, 1H, N*H-6*), 9,07 (s, 1H, N*H-13*), 8,38 (s, 1H, N*H-12*), 7,93 (d, $J_{3,2}$ = 7,7 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,71 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,0 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,55 – 7,43 (m, 4H, C*H-2,2'* Ph e 2xC*H* Ph), 7,42 – 7,35 (m, 1H, C*H-1* Ph), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,28 – 7,21 (m, 2H, 1xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), 7,17 – 7,06 (m, 4H, 3xC*H* Ph, 1xC*H-4,5*), 4,48 (d, 2H, CH_2-*7*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 157,7 (d, C-F, ^1J = 237,4 Hz), 158,4 (C=O), 155,1 (C=O Ureia), 153,6, 147,2 (Cq furano), 136,9, 136,7, 130,8, 129,8 (Cq Ph), 129,4 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,4 (*C*H Ph), 127,8 (*C*H-*8 ou 11* Ph e *C*H-*9 ou 10* Ph), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 124,1, 123,6 (*C*H Ph), 120,4 (d, *C*H-*14* Ph, ^3J = 6,8 Hz), 116,5 (*C*H-*4 ou 5*), 115,7 (d, *C*H-*15* Ph, ^2J = 21,2 Hz), 108,1 (*C*H-*4 ou 5*), 38,9 (*C*H_2-*7*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -121,7 (C-*F*). Análise elementar determinada: C, 69,73; H, 4,83; N, 9,81, $C_{25}H_{20}FN_3O_3$ necessita C, 69,92; H, 4,69; N, 9,78%.

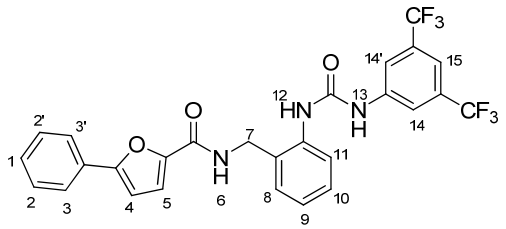
6.3.6.43. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil) furan-2-carboxamida (265)



265

Para sintetizar a ureia **265** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,59mmol, 0,173g), isocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,59mmol, 0,110g, 84μL), CH_3CN (4,9mL). O produto final foi purificado por CC, eluente ciclohexano:acetona (3:1) e foi obtido sob a forma de sólido branco, 132,5 – 133,9ºC, com um rendimento de 73%. IV (KBr) υ_{max} 3308 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1641 (C=O amida), 1611 (C=O ureia), 1531 (C=C Ar), 1451 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,48 (s, 1H, N*H-13*), 9,12 (t, $J_{6,7}$ = 5,9 Hz, 1H, N*H-6*), 8,53 (s, 1H, N*H-12*), 7,92 (d, $J_{3,2}$ = 7,4 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,70 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 7,8 Hz, 3H, 1xC*H-8 ou 11* Ph e 2x C*H* Ph), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$ = 7,4 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,38 (t, 1H, C*H-1* Ph), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, C*H* Ph), 7,24 (d, $J_{4,5}$ = 3,6 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,16 – 7,10 (m, 2H, 1xC*H* Ph,1x C*H-4,5*), 4,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH_2-*7*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,5 (C=O), 155,1 (Cq Ph-CF_3), 153,3 (C=O Ureia), 147,2, 144,2 (Cq furano), 136,5, 131,2, 129,8 (Cq Ph), 129,4 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,5, 127,7, 126,5 (*C*H Ph), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 124,5, 123,9, 118,3 (*C*H Ph), 116,5, 108,1 (*C*H-*4,5*), 38,9 (*C*H_2-*7*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -60,0 (C*F*$_3$). Análise elementar determinada: C, 64,44; H, 4,07; N, 8,53, $C_{26}H_{20}F_3N_3O_3$ 1,5(CH_3CN) necessita C, 64,86; H, 4,30; N, 9,81%.

6.3.6.44. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (266)

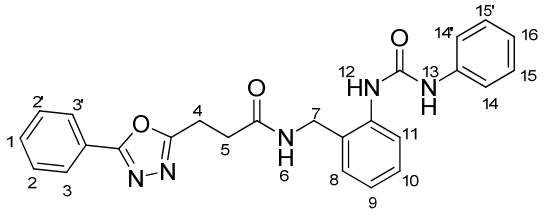


266

Para sintetizar a ureia **266** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **304** (0,56mmol, 0,164g), isocianato de 3,5-bistrifluorometilfenilo (0,56mmol, 0,105g, 80μL), CH_3CN (4,7mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 207,2 – 209,0ºC, com um rendimento de 61%. IV (KBr) υ_{max} 3288 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1710 (C=O amida), 1631 (C=O ureia), 1531

(C=C Ar), 1472 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H, N*H-13*), 9,17 (t, $J_{6,7}$ = 5,8 Hz, 1H, N*H-6*), 8,79 (s, 1H, N*H-12*), 8,18 (s, 2H, C*H-14,14'* Ph), 7,91 (d, $J_{3,2}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,63 (s, 2H, C*H-8 ou 11* Ph, C*H* Ph), 7,47 (t, $J_{2,1}$ = 7,6 Hz, 2H, C*H-2,2'* Ph), 7,40 – 7,30 (m, 2H, C*H-1* Ph, C*H* Ph), 7,28 (t, 1H, C*H* Ph), 7,23 (d, $J_{4,5}$ = 3,5 Hz, 1H, C*H-4,5*), 7,16 (t, $J_{9,10}$ = 7,5 Hz, 1H, C*H-9 ou 10* Ph), 7,12 (d, 1H, C*H-4,5*), 4,48 (d, 2H, CH_2-*7*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 158,6 (C=O), 155,2 (Cq Ph-CF_3), 153,4 (C=O Ureia), 147,1, 142,6 (Cq furano), 136,2, 131,9 (Cq Ph), 131,1 (q, CF_3, ^1J = 64,7 Hz), 129,8 (Cq Ph), 129,3 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,1 (*C*H-*1* Ph), 128,9, 127,8, 125,0, 124,8 (*C*H Ph), 124,8 (*C*H-3,3' Ph), 118,4 (*C*H Ph), 116,6 (*C*H-*4,5*), 114,6 (*C*H Ph), 108,1 (*C*H-*4,5*), 39,0 (*C*H_2-*7*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -61,7 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 59,04; H, 3,52; N, 7,71, $C_{27}H_{19}F_6N_3O_3$ necessita C, 59,24; H, 3,5; N, 7,68%.

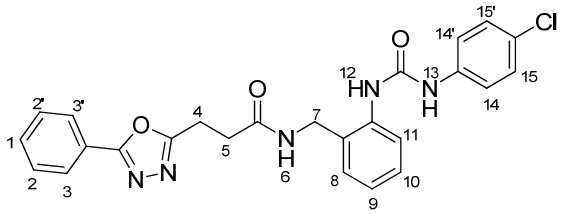
6.3.6.45. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído) benzil)propanamida (267)



267

Para sintetizar a ureia **267** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **306** (0,74mmol, 0,238g), isocianato de fenilo (0,74mmol, 0,088g, 83μL), CH_3CN (6,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 217,0 – 217,6ºC, com um rendimento de 61%. IV (KBr) υ_{max} 3268 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1631 (C=O amida), 1621 (C=O ureia), 1572 (C=C Ar), 1432 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H, N*H-13*), 8,59 (t, $J_{6,7}$ = 5,6 Hz, 1H, N*H-6*), 8,18 (s, 1H, N*H-12*), 7,97 (d, $J_{3,2}$ = 6,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,73 (d, $J_{8,9}$ = $J_{11,10}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,70 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,46 (d, $J_{14,15}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-14,14'* Ph), 7,27 (t, $J_{15,16}$ = 7,9 Hz, 2H, C*H-15,15'* Ph), 7,20 (t, $J_{9,10}$ = 7,3 Hz, 2H, C*H-9,10* Ph), 6,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H, C*H-8 ou 11* Ph, C*H-16* Ph), 4,30 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,20 (t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,79 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,1, 166,8 (Cq oxadiazole), 164,3 (C=O), 153,3 (*C*=O Ureia), 140,3, 136,9 (Cq Ph), 132,3 (*C*H Ph), 130,1 (Cq Ph), 129,9 (*C*H-*2,2'* Ph), 129,2 (*C*H-*1* Ph), 128,1 (*C*H-*15,15'* Ph), 127,6 (*C*H-*9,10* Ph), 126,8 (*C*H-3,3' Ph), 124,0 (Cq Ph), 123,6 (*C*H Ph), 122,8 (*C*H-*8 ou 11* Ph), 122,2 (*C*H Ph), 118,6 (*C*H-*14,14'* Ph), 39,2 (*C*H_2-*7*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*). Análise elementar determinada: C, 68,39; H, 5,67; N, 15,75, $C_{25}H_{23}N_5O_3$ necessita C, 68,01; H, 5,25; N, 15,86%.

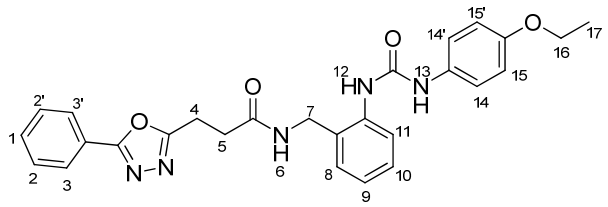
6.3.6.46. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (268)



268

Para sintetizar a ureia **268** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **306** (0,74mmol, 0,239g), isocianato de 4-clorofenilo (0,74mmol, 0,114g), CH_3CN (6,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 229,9 – 231,5ºC, com um rendimento de 76%. IV (KBr) υ_{max} 3268 (N-H amida), 2908 (C-H alcanos), 1661 (C=O amida), 1631 (C=O ureia), 1562 (C=C Ar), 1491 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H, N*H-13*), 8,60 (t, $J_{6,7}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-6*), 8,24 (s, 1H, N*H-12*), 7,96 (d, $J_{3,2}$ = 6,8 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,70 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,1 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,65 – 7,56 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,48, 7,31 (ABq, J_{AB} = 8,7 Hz, 4H, C*H-14,15* Ph), 7,20 (d, $J_{9,10}$ = 6,7 Hz, 2H, C*H-9,10* Ph), 6,98 (t, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 4,29 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,19 (t, $J_{4,5}$ = 7,0 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,78 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,1, 166,8 (Cq oxadiazole), 164,3 (C=O), 153,2 (*C*=O Ureia), 139,3, 136,7 (Cq Ph), 132,3 (*C*H Ph), 130,4 (Cq Ph-Cl), 129,9, 129,1 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 128,2 (*C*H-*14 ou 15*), 127,6 (*C*H Ph), 126,8 (*C*H-*3,3'* Ph), 125,6, 123,9 (Cq Ph), 123,8, 123,1 (*C*H Ph), 120,1 (*C*H-*14 ou 15* Ph), 39,2 (*C*H_2-*7*), 31,5 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*). Análise elementar determinada: C, 61,51; H, 4,82; N, 14,03, $C_{25}H_{22}N_5O_3Cl$ 1(H_2O)necessita C, 60,92; H, 4,67; N, 14,21%.

6.3.6.47. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (269)

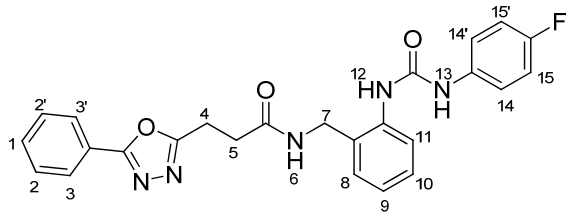


269

Para sintetizar a ureia **269** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **306** (0,78mmol, 0,250g), isocianato de 4-etoxifenilo (0,78mmol, 0,127g, 118μL), CH_3CN (6,5mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 213,1 – 215ºC, com um rendimento de 83%. IV (KBr) υ_{max} 3298 (N-H amida), 2938 (C-H alcanos), 1661 (C=O amida), 1611 (C=O ureia), 1572 (C=C Ar), 1451 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H, N*H-13*), 8,59 (t, $J_{6,7}$ = 5,6 Hz, 1H, N*H-6*), 8,10 (s, 1H, N*H-12*), 7,97 (d, $J_{3,2}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,73 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 7,9 Hz, 1H, C*H-*

8 ou 11 Ph), 7,69 – 7,53 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,34 (d, $J_{14,15}$ = 8,9 Hz, 2H, C*H-14 ou 15* Ph), 7,19 (t, $J_{9,10}$ = 7,2 Hz, 2H, C*H-9,10* Ph), 6,95 (t, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 6,84 (d, 2H, C*H-14 ou 15* Ph), 4,28 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,96 (q, $J_{16,17}$ = 6,9 Hz, 2H, CH_2-*16*), 3,20 (t, $J_{4,5}$ = 7,1 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,78 (t, 2H, CH_2-*5*), 1,30 (t, 3H, CH_3-*17*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,1, 166,8 (Cq oxadiazole), 164,3 (C=O), 154,1 (*C*=O Ureia), 153,4 (Cq Ph-OEt), 137,1, 133,2, 129,9 (Cq Ph), 132,3, 129,9 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 128,1, 127,6 (*C*H Ph), 126,8 (*C*H-*3,3'* Ph), 123,9 (Cq Ph), 123,3, 122,6, 120,4, 115,0 (*C*H Ph), 63,5 (*C*H_2-*16*), 39,2 (*C*H_2-*7*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), 15,2 (*C*H_3-*17*). Análise elementar determinada: C, 67,3; H, 6,08; N, 14,37, $C_{27}H_{27}N_5O_4$ necessita C, 66,79; H, 5,61; N, 14,42%.

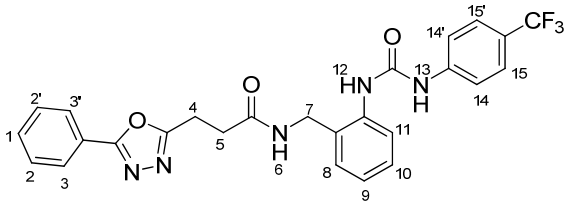
6.3.6.48. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (270)



270

Para sintetizar a ureia **270** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **306** (0,78mmol, 0,250g), isocianato de 4-fluorofenilo (0,78mmol, 0,107g, 88μL), CH_3CN (6,5mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 227,4 – 229,2ºC, com um rendimento de 83%. IV (KBr) υ_{max} 3278 (N-H amida), 2919 (C-H alcanos), 1641 (C=O amida), 1631 (C=O ureia), 1511 (C=C Ar), 1432 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H, N*H-13*), 8,60 (t, $J_{6,7}$ = 5,4 Hz, 1H, N*H-6*), 8,19 (s, 1H, N*H-12*), 7,96 (d, $J_{3,2}$ = 7,5 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,71 (d, $J_{8,9} = J_{11,10}$ = 8,2 Hz, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 7,68 – 7,52 (m, 3H, C*H-2,2' e 1* Ph), 7,46 (dd, $J_{14,15}$ = 8,4 Hz, $J_{14,F}$ = 5,3 Hz, 2H, C*H-14,14'* Ph), 7,20 (t, $J_{9,10}$ = 7,1 Hz, 2H, C*H-9,10* Ph), 7,11 (t, $J_{15,F}$ = 8,4 Hz, 2H, C*H-15,15'* Ph), 6,97 (t, 1H, C*H-8 ou 11* Ph), 4,29 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,20 (t, $J_{4,5}$ = 7,0 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,78 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,1, 166,8 (Cq oxadiazole), 164,3 (C=O), 153,4 (*C*=O Ureia), 136,9, 136,7, 136,7, 130,3 (Cq Ph), 132,3, 129,9 (*C*H-*2,2' e 1* Ph), 128,2, 127,6 (C*H* Ph), 126,8 (*C*H-*3,3'* Ph), 124,0 (Cq Ph), 123,7, 122,9 (*C*H Ph), 120,3 (d, *C*H-*14*, ^3J = 6,5 Hz), 115,7(d, *C*H-*15*, ^2J = 22,6 Hz), 39,2 (*C*H_2-*7*), 31,6 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -121,7 (F). Análise elementar determinada: C, 65,71; H, 5,22; N, 15,16, $C_{25}H_{22}FN_5O_3$ necessita C, 65,35; H, 4,83; N, 15,24%.

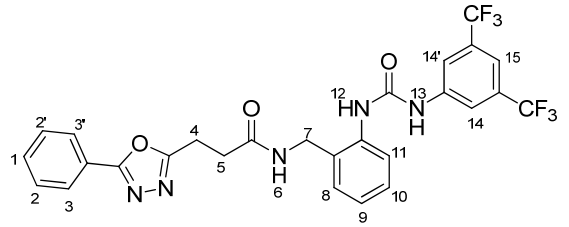
6.3.6.49. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)propanamida (271)



271

Para sintetizar a ureia **271** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **306** (0,74mmol, 0,237g), isocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,74mmol, 0,138g, 105μL), CH_3CN (6,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 221,4 – 223,5ºC, com um rendimento de 78%. IV (KBr) υ_{max} 3318 (N-H amida), 2928 (C-H alcanos), 1691 (C=O amida), 1651 (C=O ureia), 1562 (C=C Ar), 1461 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H, N*H-13*), 8,62 (t, $J_{6,7}$ = 5,5 Hz, 1H, N*H-6*), 8,35 (s, 1H, N*H-12*), 7,96, 7,22 (ABq, $J_{A,B}$ = 7,0 Hz, 4H, C*H*-14 e 15 Ph), 7,76 – 7,52 (m, 8H, C*H* Ph), 7,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, C*H* Ph), 4,30 (d, 2H, CH_2-*7*), 3,19 (t, $J_{4,5}$ = 7,0 Hz, 2H, CH_2-*4*), 2,78 (t, 2H, CH_2-*5*), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,1, 166,8 (Cq oxadiazole), 164,3 (C=O), 153,1 (*C*=O Ureia), 144,1 (Cq Ph-CF_3), 136,5 (Cq Ph), 132,3 (*C*H Ph), 130,7 (Cq Ph), 129,9, 128,2, 127,6, 126,8, 126,5, 124,1 (*C*H Ph), 123,9 (Cq Ph), 123,2, 118,2 (*C*H Ph), 39,2 (*C*H_2-*7*), 31,5 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -60,0 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 61,99; H, 4,63; N, 13,67, $C_{26}H_{22}F_3N_5O_3$ necessita C, 61,29; H, 4,63; N, 13,75%.

6.3.6.50. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (272)



272

Para sintetizar a ureia **272** utilizou-se o procedimento geral descrito no ponto 6.3.6. Amina desprotegida derivada de **306** (0,24mmol, 0,078g), isocianato de 3,5-bistrifluorometilfenilo (0,24mmol, 0,061g, 34μL), CH_3CN (2,2mL). O produto final foi filtrado directamente da reacção tendo sido obtido sob a forma de sólido branco, 222,9 – 224,5ºC, com um rendimento de 54%. IV (KBr) υ_{max} 3288 (N-H amida), 2909 (C-H alcanos), 1661 (C=O amida), 1651 (C=O ureia), 1552 (C=C Ar), 1462 (C-C Ar) cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1H, N*H-13*), 8,64 (sl, 1H, N*H-6*), 8,57 (s, 1H, N*H-12*), 8,14 (s, 2H, C*H-14,14'* Ph), 7,94 (d, $J_{3,2}$ = 6,4 Hz, 2H, C*H-3,3'* Ph), 7,65 – 7,56 (m, 5H, C*H* Ph), 7,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, C*H* Ph), 7,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, C*H* Ph), 4,30

(d, 2H, C*H*$_2$-*7*), 3,18 (d, $J_{4,5}$ = 6,6 Hz, 2H, C*H*$_2$-*4*), 2,77 (t, 2H, C*H*$_2$-*5*),^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 171,2, 166,7 (Cq oxadiazole), 164,3 (C=O), 153,3 (*C*=O Ureia), 142,5 (Cq Ph-CF_3), 136,2 (Cq Ph), 132,2 (*C*H Ph), 131,5, 131,3, 130,9, 130,6 (Cq Ph), 129,8, 128,6, 127,7, 126,8 (*C*H Ph), 125,1 (Cq Ph), 124,6, 124,2 (*C*H Ph), 123,9, 122,4 (Cq Ph), 118,4, 114,6 (*C*H Ph), 39,3 (*C*H_2-*7*), 31,5 (*C*H_2-*5*), 21,3 (*C*H_2-*4*), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -61,7 (CF_3). Análise elementar determinada: C, 56,73; H, 3,73; N, 12,12, $C_{27}H_{21}F_6N_5O_3$ 1(H_2O) necessita C, 56,23; H, 3,77; N, 12,89%.

6.4. Determinação de constantes de associação das entidades supramoleculares

6.4.1. Espectroscopia de UV-Vis

Através da técnica de espectroscopia Uv-Vis foi possível a determinação das constantes de associação das entidades supramoleculares formadas entre os derivados macrociclicos derivados com quatro grupos carboxílicos (na forma neutra) e o metal de coordenação Cu(II). O solvente escolhido para estes estudos foi o metanol, não sendo o solvente mais ideal devido à competitividade que decorre da sua polaridade, foi o que apresentou melhor relação entre a solubilidade dos compostos e o *cutoff* Uv-Vis. De forma avaliar a interacção do receptor na forma aniónica com o substracto utilizou-se como solvente água.

Esta técnica baseia-se na alteração do espectro de Uv-Vis do receptor aquando da adição de substracto, visto que os métodos de análise dos dados provenientes destas titulações levam em conta uma alteração significativa da absortividade molar, segundo a seguinte equação:

$$\Delta A_{obs} = \varepsilon_{\Delta HG}([HG])$$

onde [HG] corresponde à concentração do complexo formado.[8]

Obtendo-se os espectros de UV-Vis para cada adição de substracto e conhecendo-se as concentrações para o receptor e substracto utilizou-se o programa HypSpec para o calculo das constantes de associação.[9]

6.4.1.1. Procedimento experimental

Preparou-se soluções dos complexos de Cu(II) em água através da adição de cloreto de cobre(II) (0,4 eq) ao receptor (concentrações de 1,38x10^{-3} até 3,09x10^{-3}M). O valor de pH foi mantido a 11 através da adição de uma solução de KOH. As soluções menos concentradas permitiram a medida das bandas de absorção da zona UV, enquanto que as soluções mais concentradas permitiram a medida das bandas de absorção da zona Vis.

As experiências de titulação foram feitas através da adição de pequenos volumes de solução de cloreto de cobre (II) em metanol seco ao receptor à temperatura de 293,2 ± 0,1K. Numa experiência típica, adicionou-se uma solução de $CuCl_2$ (6,3x10^{-8}M) a uma solução de receptor (6,6x10^{-5}M). Adicionou-se incrementos de 0,2 eq de Cu(II) até se atingir 2 eq dando-se por completa a titulação.

As constantes de associação foram calculadas utilizando o programa HypSpec. Este programa necessita de um ficheiro de *input* com os espectros de UV, bem como dos valores de

concentração do substracto e do receptor para cada adição. Os erros das constantes de associação globais, determinadas pelas regras de propagação normais, englobam todas as curvas de titulação e foram calculadas através do próprio programa.

6.4.2. Espectroscopia de RMN

A técnica espectroscópica de RMN permite, para além do cálculo da contantes de associação, avaliar como se dá a interacção entre o receptor e o substracto (através das variações dos desvios químicos). O solvente escolhido para a realização destes ensaios foi o DMSO-d_6, devido apenas a questões de solubilidade.

Esta técnica baseia-se num processo de troca rápida à escala temporal do RMN aquando da formação da entidade supramolecular. O desvio químico observado (δ) para uma dada ressonância é o valor médio entre os valores no receptor livre e a entidade receptor:substracto entretanto formada, demonstrada pela seguinte equação:

$$\delta = n_a\delta_a + n_b\delta_b$$

onde *n* é a fracção molar.[8]

Tendo a informação dos desvios químicos resultantes em cada adição e os valores de concentração do receptor e do substracto calculou-se a constante de associação através do programa HypNMR2008.[10]

6.4.2.1. Preparação dos substractos sob a forma de carboxilatos de tetrabutilamónio

A uma solução de ácido carboxílico (100mg) em MeOH (5mL) adicionou-se 1 ou 2 equivalentes (dependendo da formação de um mono- ou di-carboxilato, respectivamente) de uma solução de TBAOH (1,0M) em MeOH. Deixou-se a solução em agitação durante 3 horas. Finda a reacção levou-se ao evaporador rotativo e levou-se à secura. O sal foi seco sob vácuo e guardou-se num excicador. A pureza dos sais foi avaliada por RMN de ^{1}H através da integração dos picos relativos aos aniões e os respectivos picos do catião tetrabutilamónio.

6.4.2.2. Procedimento experimental

As experiências de titulação foram feitas através da adição de pequenos volumes de solução de substracto a uma solução de receptor (400μL, $2{,}0\times10^{-3}$ – $4{,}0\times10^{-3}$M). Numa experiência típica começou-se por se fazer o espectro de ^{1}H RMN do receptor livre, adicionou-se de seguida 0,1eq de anião com uma microseringa Hamilton, obtendo-se o respectivo espectro de ^{1}H RMN. De seguida adicionou-se 0,2 eq de anião e o espectro de ^{1}H RMN registrado, este processo foi repetido até se atingir os 1,7eq, onde se adicionou 0,4eq até aos 2,5eq e de seguida 0,7eq até aos 3,9 eq e por fim 1 eq de forma a se atingir os 4,9eq de anião em relação ao receptor. As medições foram efectuadas a uma temperatura de 298K e o intervalo entre as adições de anião foi de aproximadamente 10 minutos.

A contante de associação é calculada utilizando o programa HypNMR 2008. De forma a que o programa consiga calcular a constante é necessário compor um ficheiro de *input* onde são

colocadas os valores de concentração do receptor, do substracto e os valores dos desvios químicos que sofreram alterações.

Os erros das constantes de associação globais, determinadas pelas regras de propagação normais, englobam todos os desvios químicos e foram calculadas através do próprio programa.

6.4.3. Diagramas de *Job*

O método de *Job* (conhecido também por *Job plot*) permite avaliar acerca da estequiometria envolvida no processo de associação, sendo que em casos em que a estequiometria passa por 1:1, permite afirmar com toda a certeza que é esta a estequiometria que ocorre, ao passo que se este método der a entender outro tipo de estequiometria (por exemplo 2:1) outras técnicas têm de ser implementadas de forma a ter-se a certeza qual o mecanismo envolvido no processo.[8]

O método de *Job* utiliza técnicas espectroscópicas, como por exemplo RMN, Uv-Vis e fluorescência. Neste caso a técnica escolhida foi o ^{1}H RMN, logo o parâmetro físico-químico observado foi o desvio químico, calculando-se a diferença entre o desvio químico do receptor livre (δ_0) e o desvio químico obtido aquando da adição de concentrações conhecidas do substracto ao receptor (δ). Preparam-se soluções de receptor e substracto com concentrações totais constantes, mas variando a fracção molar das espécies entre 0 e 1. Traça-se um gráfico onde em ordenadas apresenta-se o valor de $\Delta\delta(n)$ e em abcissas o valor de n onde n é a fracção molar de recepetor. O máximo do gráfico indica qual a estequiometria envolvida no processo.

6.4.3.1. Preparação das soluções

Para a obtenção das *Jobs plot* preparou-se duas soluções de receptor e substracto com a mesma concentração ($2x10^{-3}$M) em DMSO-d_6. De seguida, adicionou-se um total de 500μL em 10 tubos de RMN de diferentes razões de volumes de solução de receptor e substracto, nomeadamente: 500:0; 450:50; 400:100; 350:150; 300:200; 250:250; 200:300; 150:350; 100:400; 50:450 (receptor:substracto).

6.5. Estudos de transporte aniónico

6.5.1. Dados gerais

Durante os estudos de transporte as concentrações de cloreto foram determinadas utilizando um electrodo selectivo para cloreto da Accumet. POPC foi adquirido à Corden Pharma.

6.5.2. Preparação de vesículas

Um filme do lípido POPC foi formado a partir de uma solução de clorofórmio (≈30mg por 1mL) sob pressão reduzida e foi seco sob vácuo pelo menos 4 horas. O filme do lípido foi rehidratado utilizando um agitador de vortex com a solução do sal de cloreto de metal (MCl) (489 mM MCl, 5 mM solução buffer de fosfato a pH 7,2). A suspensão de lípido foi de seguida sujeita a 9 ciclos de congelamento-descongelamento e foi deixado durante 30 minutos à t.a., seguida de

extrução 25 vezes através de uma membrana de policarbonato com um poro de 200nm. As vesiculas unilamelares resultantes foram dialisadas contra uma solução externa de forma a se remover os sais de MCl que não estão encapsulados.

6.5.3. Experiências de Cl^-/NO_3^- *antiport*

Vesículas unilamelares de POPC contendo NaCl, preparadas de forma descrita anteriormente, foram suspensas em soluções de 489 mM $NaNO_3$ ou 162 mM Na_2SO_4 em solução de tampão a pH 7,2 com sais de fosfato de sódio. A concentração de lípido por amostra foi de 1 mM. Adicionou-se uma solução da molécula a testar em DMSO (10mM) de forma a começar a corrida, o efluxo de cloreto foi controlado através de um electrodo selectivo de cloreto. Aos 5 min, provocou-se a lise das vesículas através da adição de 50 µl de octa-etilenoglicol monodecileter (0,232 mM in 7:1 água:DMSO v/v) e a leitura do total de cloreto foi obtida aos 7 min.

6.5.4. Experiências de pulso de anião

Vesículas unilamelar de POPC contendo uma solução 489 mM de NaCl tamponadas a pH 7.2 com uma solução de sais de fosfato de sódio a 20 mM, foram suspensas numa solução de 162 mM Na_2SO_4 tamponada a pH 7,2 com uma solução de sais de fosfato de sódio. A concentração de lípido por amostra foi de 1 mM. Adicionou-se uma solução da molécula a testar em DMSO (10mM) de forma a começar a corrida, o efluxo de cloreto foi controlado através de um eléctrodo selectivo de cloreto. Aos 2 min, uma solução do sal de sódio do anião em estudo (1,18 M in 162 mM Na_2SO_4 tamponada a pH 7,2 com uma solução de sais de fosfato de sódio a 20 mM) foi adicionada de forma a que a solução externa contenha uma concentração de 40mM desse anião. Aos 7 min, provocou-se a lise das vesículas através da adição de 50 µl de octa-etilenoglicol monodecileter (0,232 mM in 7:1 água:DMSO v/v) e a leitura do total de cloreto foi obtida aos 9 min.

6.6. Referências bibliográficas

(1) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; 5th ed.; Butterworth Heinemann: New York, 2003.

(2) Vogel, A. I.; Furniss, B. S. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*; Longman: Michigan, 1989.

(3) Wang, M.-X. M.-X.; Yan, H.-B.; Yang, H.-B.; *J. Am. Chem. Soc.;* **2004**, *126*, 15412–15422.

(4) Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S.; *Tetrahedron Lett.;* **2006**, *47*, 5767–5769.

(5) Cainelli, G.; Giacomini, D.; Gazzano, M.; Galletti, P.; Quintavalla, A.; *Tetrahedron Lett.;* **2003**, *44*, 6269–6272.

(6) Jahani, F.; Tajbakhsh, M.; Khaksar, S.; Azizi, M. R.; *Monatsh Chem.;* **2011**, *142*, 1035–1043.

(7) Perron, V.; Abbott, S.; Moreau, N.; Lee, D.; Penney, C.; Zacharie, B.; *Synthesis;*. **2008**, *2009*, 283–289.

(8) Thordarson, P.; *Chem. Soc. Rev.;* **2011**, *40*, 1305–1323.

(9) Gans, P.; Sabattini, A.; Vacca, A.; *Talanta;* **1996**, *43*, 1739– 1753.

(10) Frassineti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M. S.; Vacca, A.; *Anal. Biochem.;* **1995**, *231*, 374− 382.

7. Anexos

Índice

7.1. Síntese 7.1

7.1.1. Plataformas de azacalix[2]areno[2]triazina 7.1

7.1.1.1. Síntese de N1,N3-bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina (**49**) 7.1

7.1.1.2. Síntese de tetraaza[2]areno[2]triazina (**51**) 7.3

7.1.1.3. Síntese do tetraaza[2]areno[2]triazina **162** 7.4

7.1.1.4. Procedimento geral da substituição do átomo de cloro de **51** por aminas secundárias 7.7

7.1.1.4.1. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **171** 7.7

7.1.1.4.2. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **172** 7.10

7.1.1.4.3. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **163** 7.12

7.1.1.4.4. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **164** 7.14

7.1.1.5. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **173** 7.17

7.1.1.6. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **165** 7.20

7.1.1.7. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **166** 7.23

7.1.1.8. Síntese do tetra-aza[2]areno[2]triazina **183** 7.26

7.1.1.9. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **185** 7.29

7.1.1.10. Síntese dos compostos **197**, **198** e **199** 7.31

7.1.1.11. Síntese do composto tetraazacalix[2]areno[2]triazina **188** 7.38

7.1.1.12. Síntese de N-benzil-2-bromoacetoamida (**204**) 7.42

7.1.1.13. Síntese de 2-bromo-N-(1-feniletil)acetoamida (**205**) 7.44

7.1.1.14. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **193** 7.46

7.1.1.15. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **194** 7.49

7.1.2. Derivados de Oxadiazole e Furano 7.52

7.1.2.1. Síntese de N-Boc-2-(3-hexilureído)etilamina (**298**) 7.52

7.1.2.2. Procedimento geral para a síntese da amida intermediária 7.54

7.1.2.2.1. Síntese de N-Boc-2-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamido)etilenoamina (**300**) 7.54

7.1.2.2.2. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)etilenoamina (**302**) 7.56

7.1.2.2.3. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)fenilamina (**303**) 7.58

7.1.2.2.4. Síntese de N-Boc -2-((5-fenilfuran-2-carboxamido)metil)fenilamina (**304**) 7.60

7.1.2.2.5. Síntese de N-Boc-2-(3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)fenilenamina (**305**) 7.62

7.1.2.2.6. Síntese de N-Boc-2-((3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)metil)fenilamina (**306**) 7.64

7.1.2.3. Formação da ureia. 7.66

7.1.2.3.1. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**214**) 7.66

7.1.2.3.2. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**215**) 7.68

7.1.2.3.3. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**216**) 7.70

7.1.2.3.4. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-fenilureído)etil)propanamida (**217**) 7.72

7.1.2.3.5. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**218**) 7.74

7.1.2.3.6. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**219**) 7.76

7.1.2.3.7. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**220**) 7.78

7.1.2.3.8. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)propanamida (**221**) 7.80

7.1.2.3.9. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**222**) 7.83

7.1.2.3.10. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**223**) 7.85

7.1.2.3.11. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**224**) 7.87

7.1.2.3.12. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**225**) 7.89

7.1.2.3.13. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)etil)furan-2-carboxamida (**226**) 7.91

7.1.2.3.14. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**227**) 7.93

7.1.2.3.15. Síntese de N-(2-(3-(4-ethoxifenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**228**) 7.95

7.1.2.3.16. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**229**) 7.97

7.1.2.3.17. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)furan-2-carboxamida (**230**) 7.100

7.1.2.3.18. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**231**) 7.102

7.1.2.3.19. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**241**) 7.105

7.1.2.3.20. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**242**) 7.107

7.1.2.3.21. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**243**) 7.110

7.1.2.3.22. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)fenil)furan-2-carboxamida (**244**) 7.112

7.1.2.3.23. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**245**) 7.114

7.1.2.3.24. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**246**) 7.116

7.1.2.3.25. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**247**) 7.118

7.1.2.3.26. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído) fenil)furan-2-carboxamida (**248**) 7.120

7.1.2.3.27. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)-5-fenifuran-2-carboxamida (**249**) 7.123

7.1.2.3.28. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**250**) 7.125

7.1.2.3.29. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2- 7.127

il)propanamida (**251**)

7.1.2.3.30. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**252**) 7.129

7.1.2.3.31. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído)fenil)propanamida (**253**) 7.131

7.1.2.3.32. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**254**) 7.133

7.1.2.3.33. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**255**) 7.135

7.1.2.3.34. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**256**) 7.137

7.1.2.3.35. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)propanamida (**257**) 7.140

7.1.2.3.36. Síntese de N-(2-(3-butilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**258**) 7.142

7.1.2.3.37. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**259**) 7.144

7.1.2.3.38. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**260**) 7.146

7.1.2.3.39. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)benzil)furan-2-carboxamida (**261**) 7.148

7.1.2.3.40. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**262**) 7.150

7.1.2.3.41. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**263**) 7.152

7.1.2.3.42. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**264**) 7.154

7.1.2.3.43. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil) furan-2-carboxamida (**265**) 7.157

7.1.2.3.44. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**266**) 7.160

7.1.2.3.45. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído) benzil)propanamida (**267**) 7.163

7.1.2.3.46. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**268**) 7.165

7.1.2.3.47. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**269**) 7.167

7.1.2.3.48. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**270**) 7.169

7.1.2.3.49. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)propanamida (**271**) 7.172

7.1.2.3.50. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**272**) 7.174

7.2. Titulações 7.177

7.2.1. Titulação de 1**93** com Cl^- 7.177

7.2.2. Titulação de **193** com $H_2PO_4^-$ 7.177

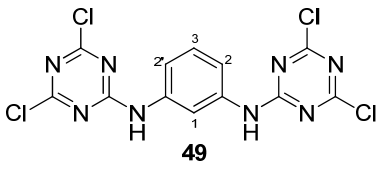
7.2.3. Titulação de **193** com SO_4^{2-} 7.178

7.2.4. Titulação de **194** com Cl^- 7.178
7.2.5. Titulação de **194** com $H_2PO_4^-$ 7.179
7.2.6. Titulação de **194** com SO_4^{2-} 7.179
7.2.7. Titulação de **193** com mal^{2-} 7.180
7.2.8. Titulação de **193** com suc^{2-} 7.180
7.2.9. Titulação de **193** com glu^{2-} 7.181
7.2.10. Titulação de **193** com dgl^{2-} 7.181
7.2.11. Titulação de **193** com pim^{2-} 7.182
7.2.12. Titulação de **193** com mal^{2-} 7.182
7.2.13. Titulação de **194** com mal^{2-} 7.183
7.2.14. Titulação de **194** com suc^{2-} 7.183
7.2.15. Titulação de **194** com glu^{2-} 7.184
7.2.16. Titulação de **194** com dgl^{2-} 7.184
7.2.17. Titulação de **194** com pim^{2-} 7.185
7.2.18. Titulação de **194** com sub^{2-} 7.185
7.2.19. Titulação de **188** com $isopht^{2-}$ 7.186
7.2.20. Titulação de **193** com pht^{2-} 7.186
7.2.21. Titulação de **193** com $isopht^{2-}$ 7.187
7.2.22. Titulação de **194** com pht^{2-} 7.187
7.2.23. Titulação de **194** com $isopht^{2-}$ 7.188
7.2.24. Titulação de **188** com $male^{2-}$ 7.188
7.2.25. Titulação de **193** com fum^{2-} 7.189
7.2.26. Titulação de **193** com $male^{2-}$ 7.189
7.2.27. Titulação de **194** com fum^{2-} 7.190
7.2.28. Titulação de **194** com $male^{2-}$ 7.190

7.1. Síntese

7.1.1. Plataformas de azacalix[2]areno[2]triazina

7.1.1.1. Síntese de N1,N3-bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina (49)



49

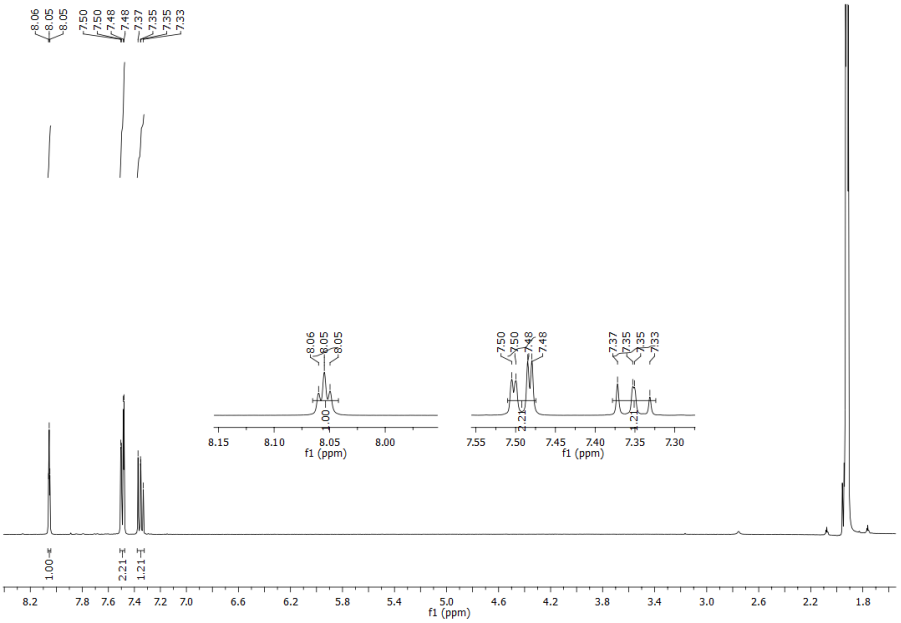


Figura 7.1 - Espectro de RMN de ^{1}H de **49**.

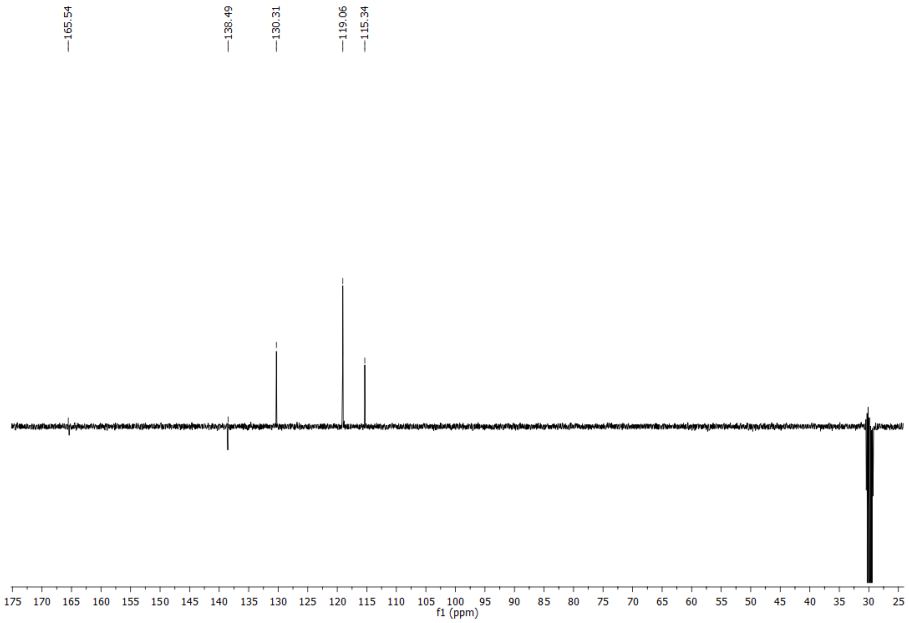


Figura 7.2 - Espectro de RMN de ^{13}C APT de **49**.

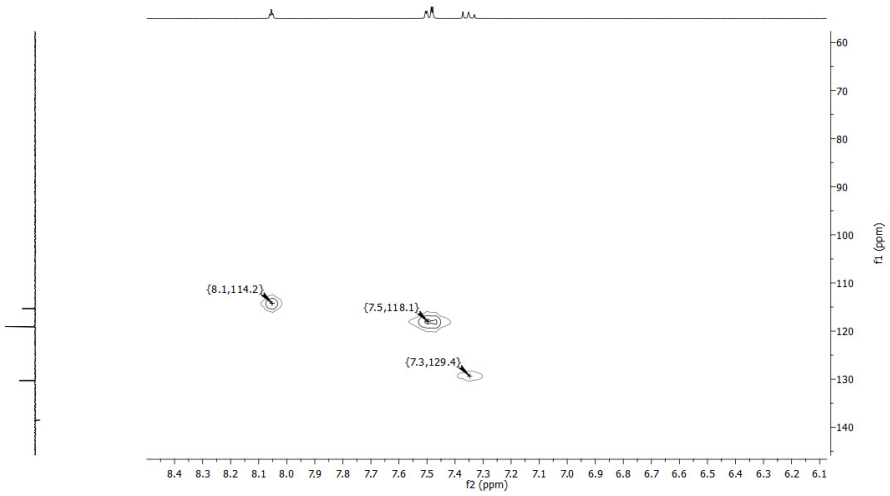
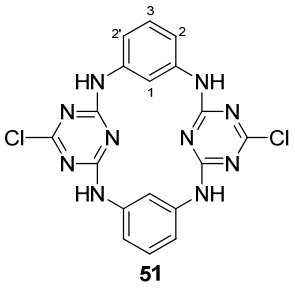


Figura 7.3 - Espectro de HMQC de **49**.

7.1.1.2. Síntese de tetraaza[2]areno[2]triazina (51)



51

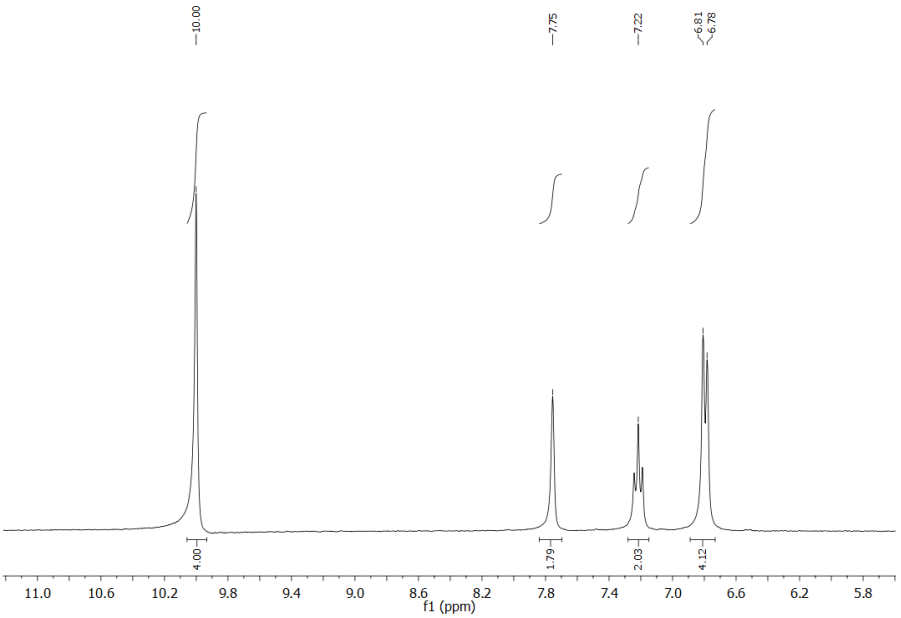


Figura 7.4 - Espectro de RMN de ^{1}H de **51**.

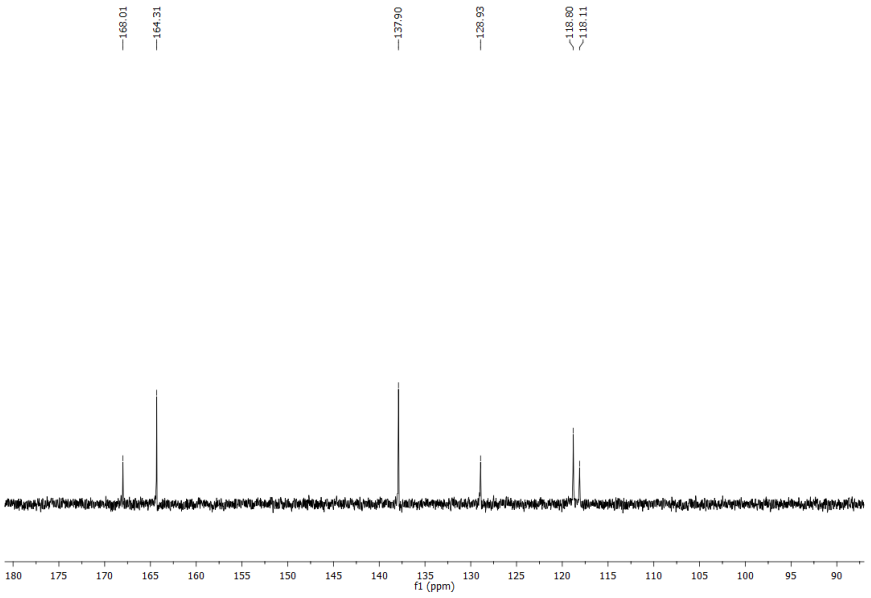
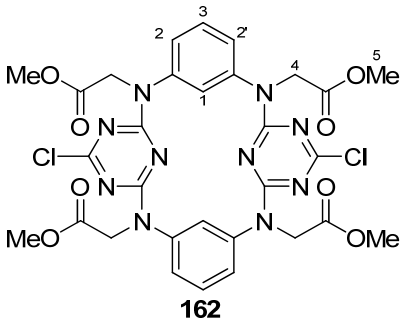


Figura 7.5 - Espectro de RMN de ^{13}C de **51**.

7.1.1.3. Síntese do tetraaza[2]areno[2]triazina 162



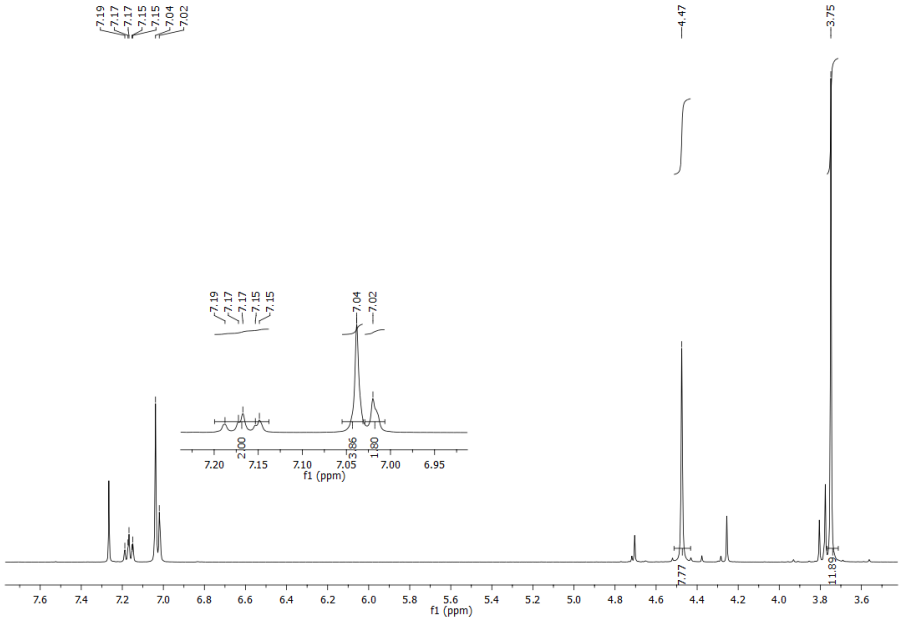


Figura 7.6 - Espectro de RMN de ^{1}H de **162**.

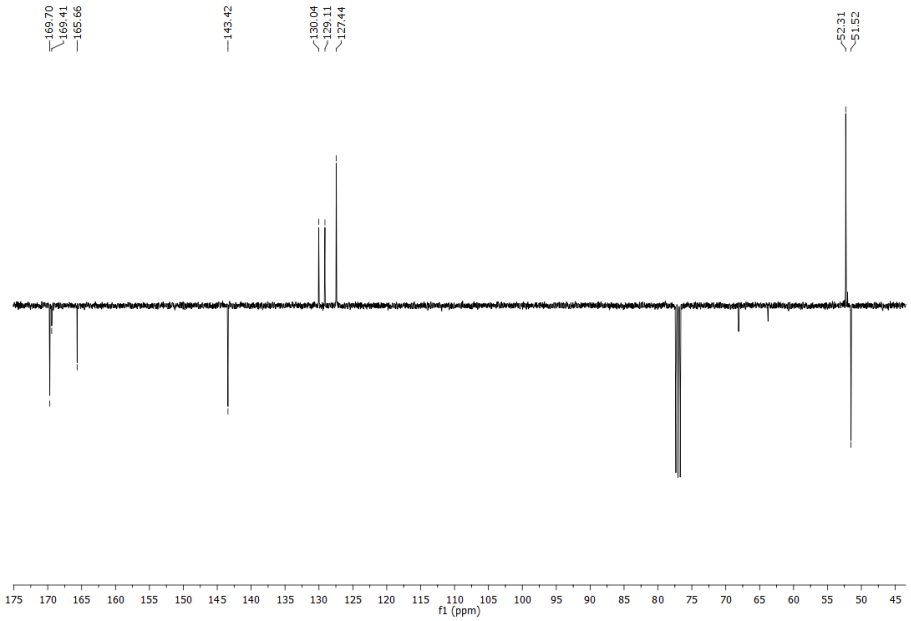


Figura 7.7 - Espectro de RMN de ^{13}C APT de **162**.

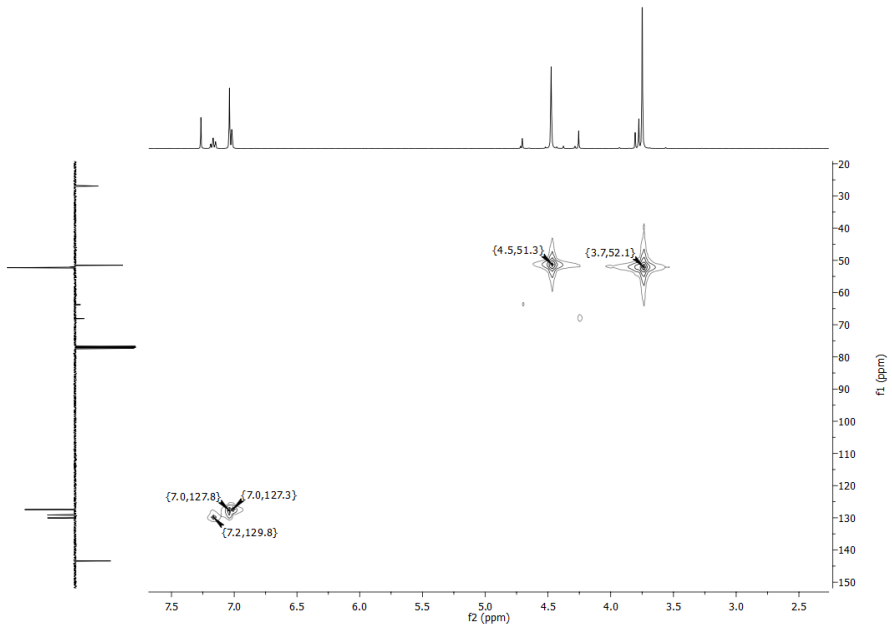


Figura 7.8 - Espectro de HMQC de **162**.

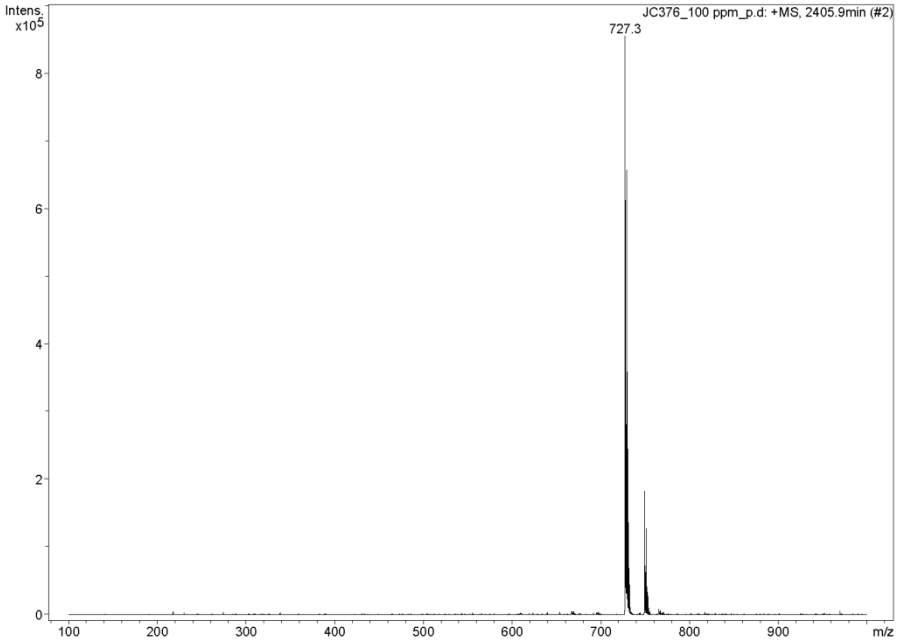
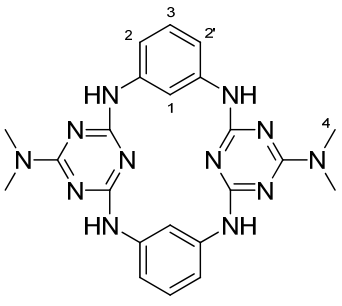


Figura 7.9 - Espectro de massa de **162**.

7.1.1.4. Procedimento geral da substituição do átomo de cloro de 51 por aminas secundárias

7.1.1.4.1. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **171**



171

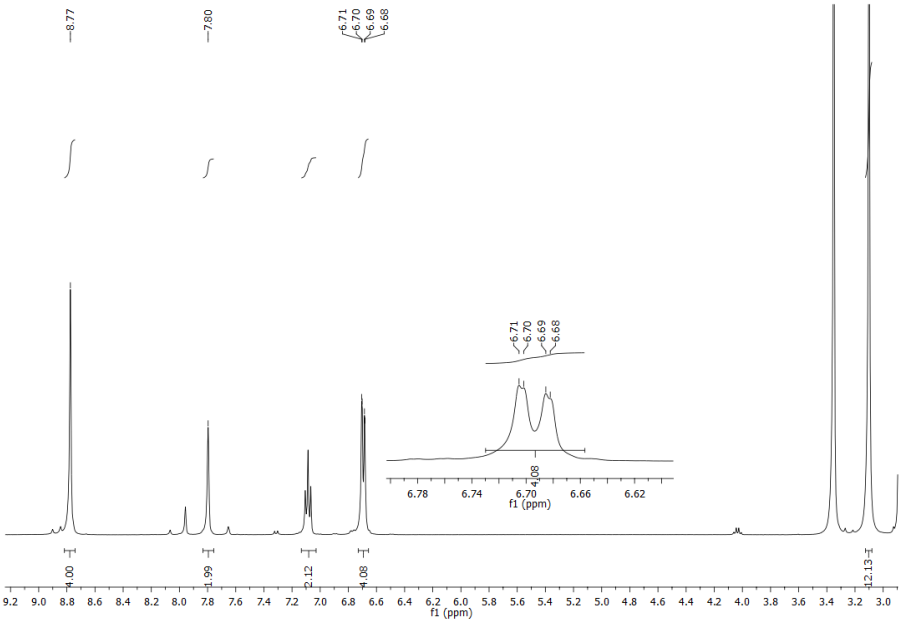


Figura 7.10 - Espectro de RMN de ^{1}H de **171**.

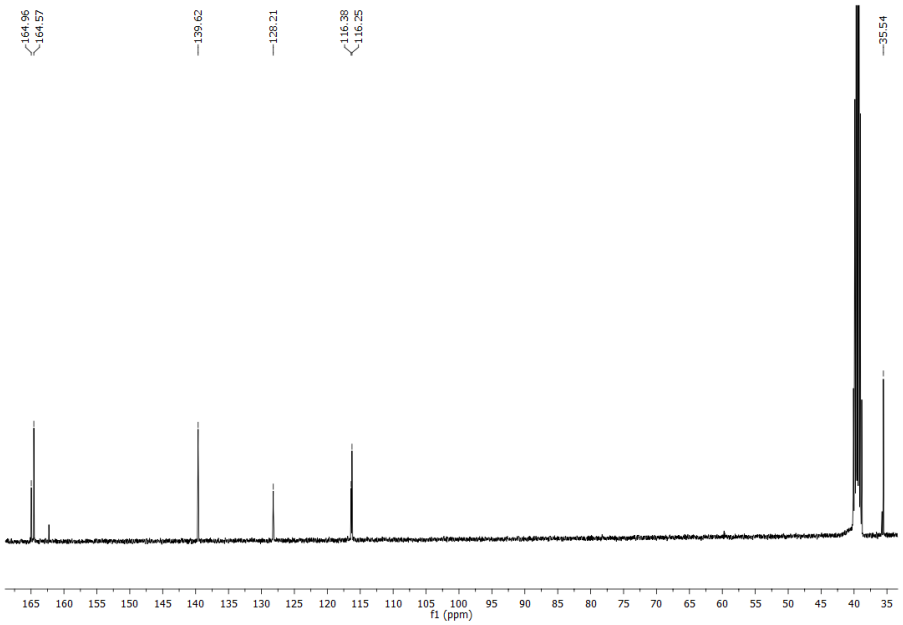


Figura 7.11 - Espectro de RMN de ^{13}C de **171**.

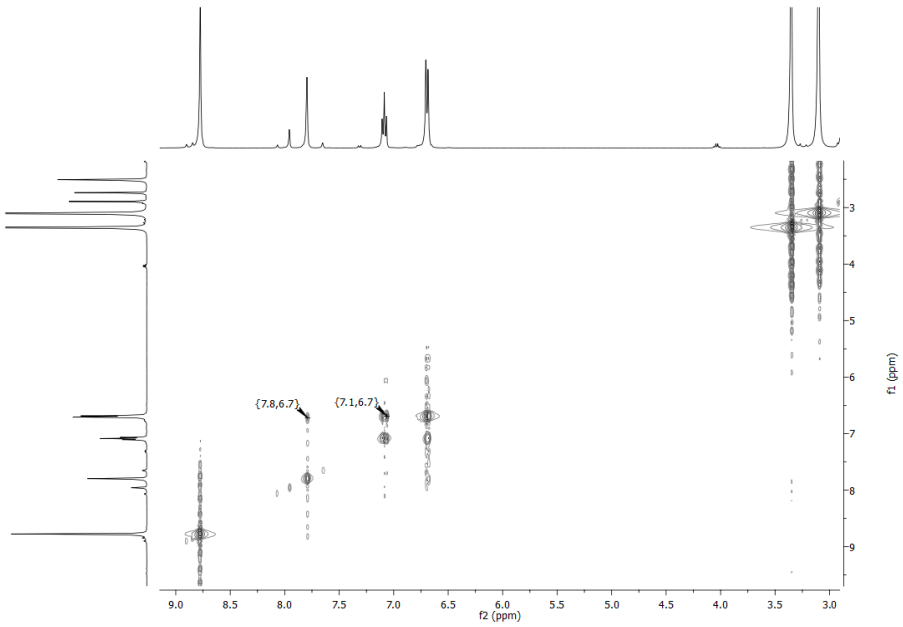


Figura 7.12 - Espectro de COSY de **171**.

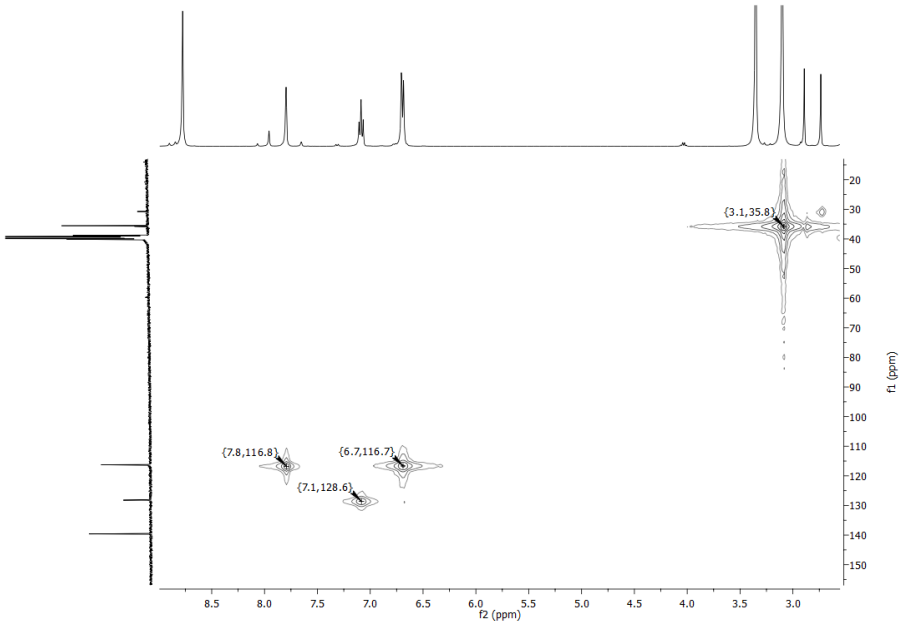


Figura 7.13 - Espectro de HMQC de **171**.

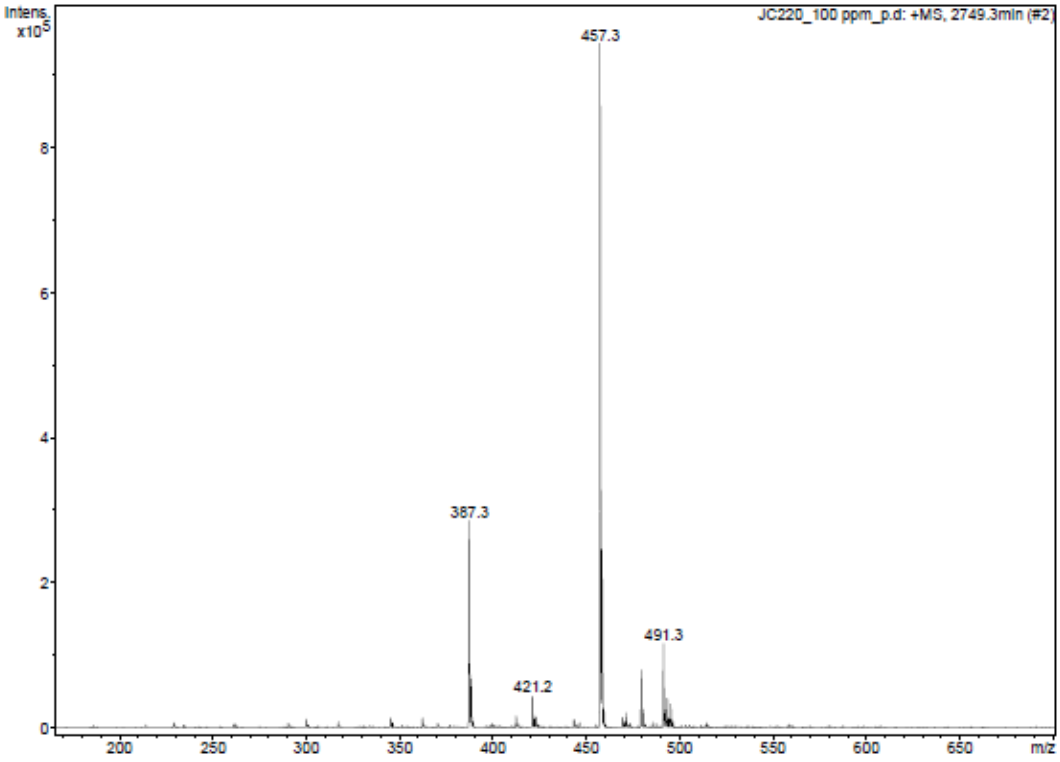


Figura 7.14 - Espectro de massa de **171**.

7.1.1.4.2. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **172**

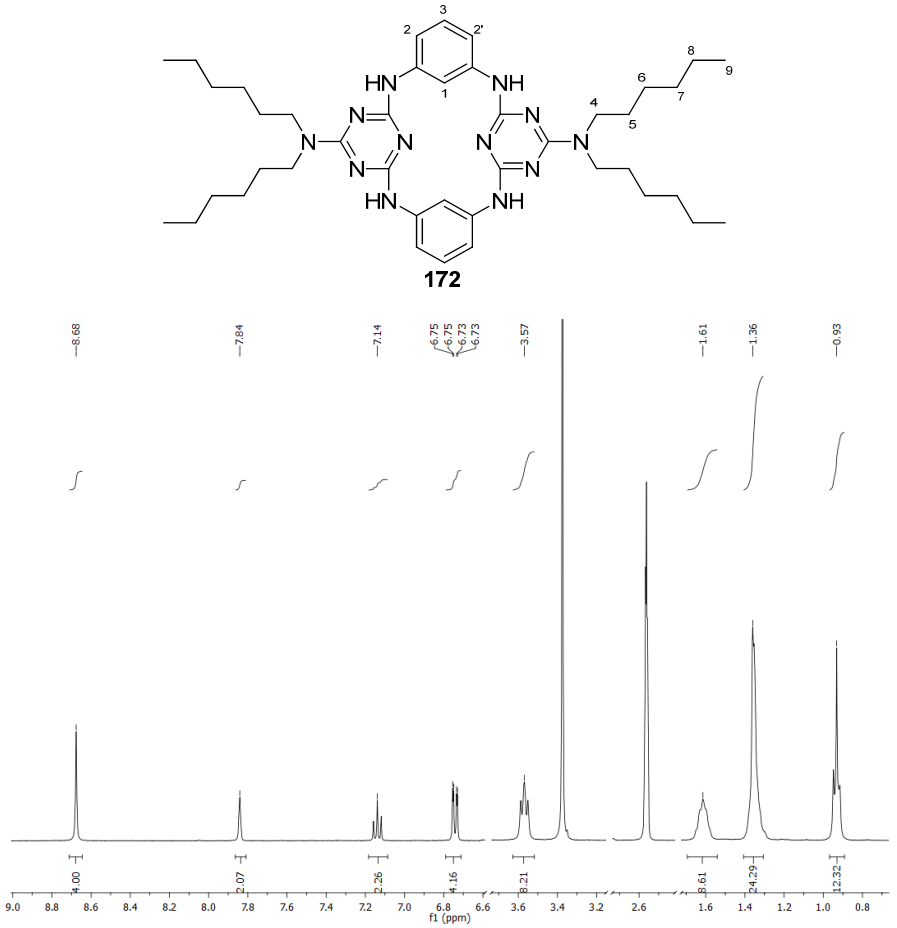


Figura 7.15 - Espectro de RMN de ^{1}H de **172**.

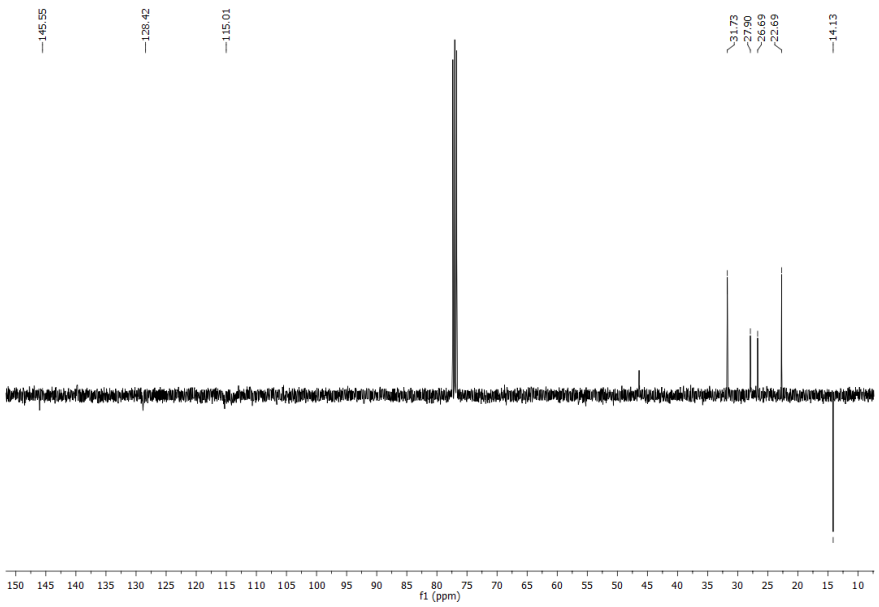


Figura 7.16 – Espectro de RMN de ^{13}C de **172**.

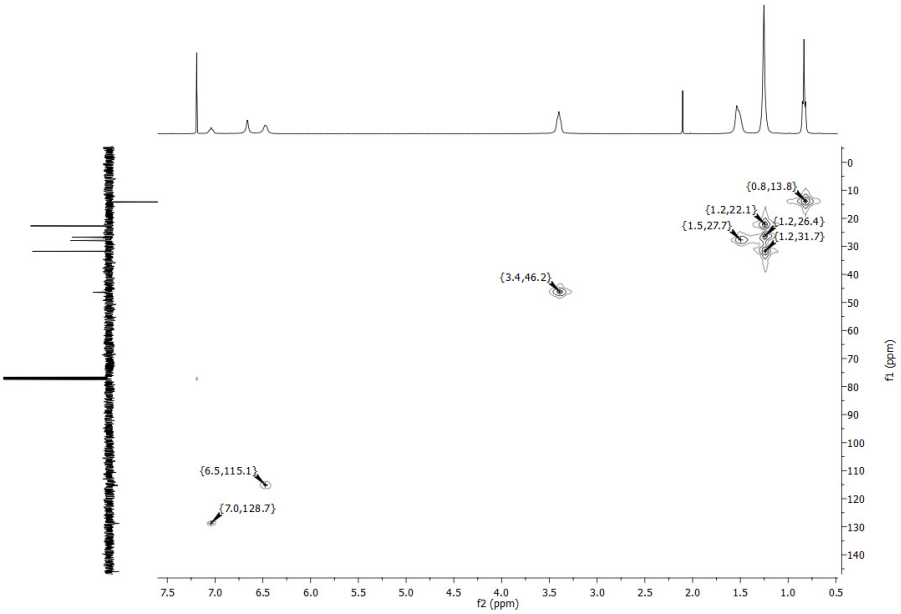


Figura 7.17 - Espectro de HMQC de **172**.

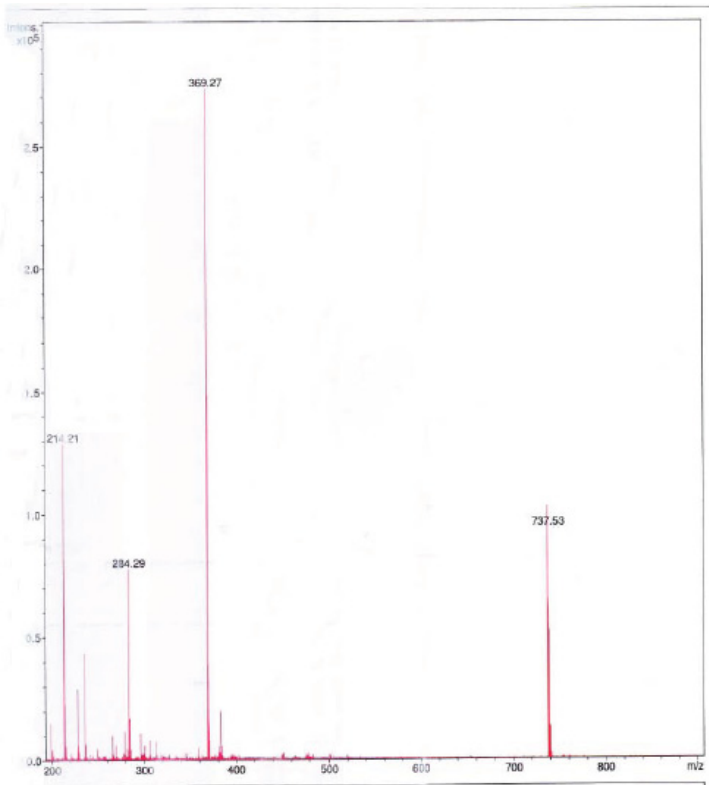
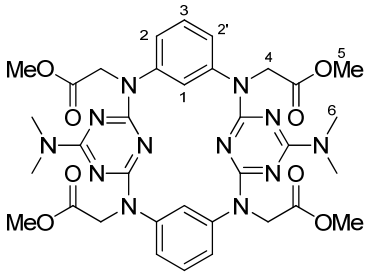


Figura 7.18 - Espectro de massa de **172**.

7.1.1.4.3. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **163**



163

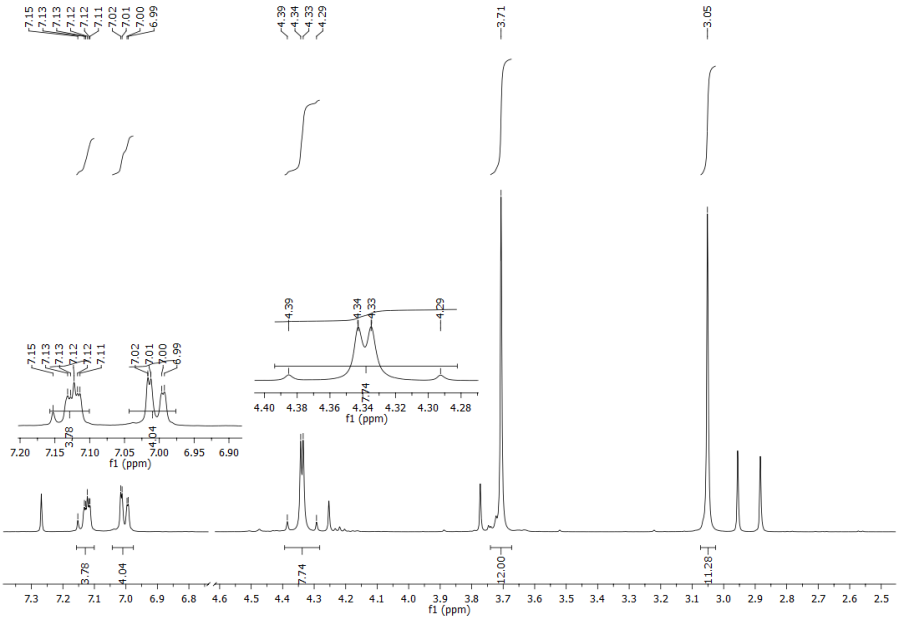


Figura 7.19 - Espectro de RMN de ^{1}H de **163**.

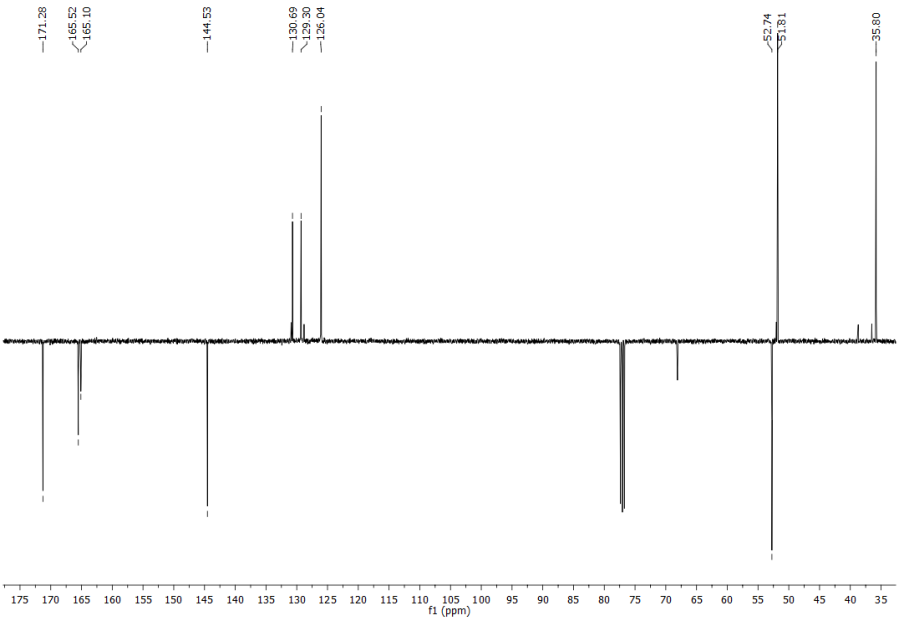


Figura 7.20 - Espectro de RMN de ^{13}C de **163**.

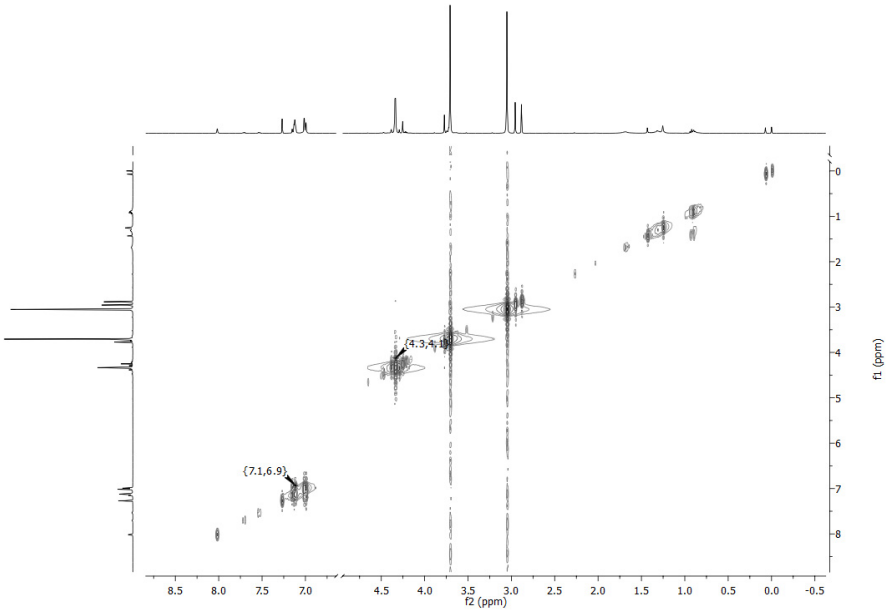


Figura 7.21 - Espectro de COSY de **163**.

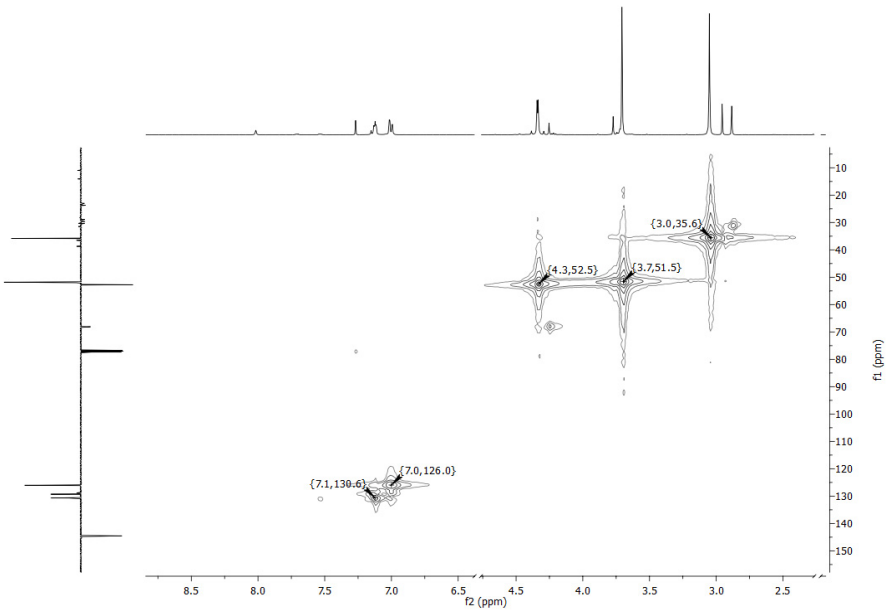


Figura 7.22 - Espectro de HMQC de **163**.

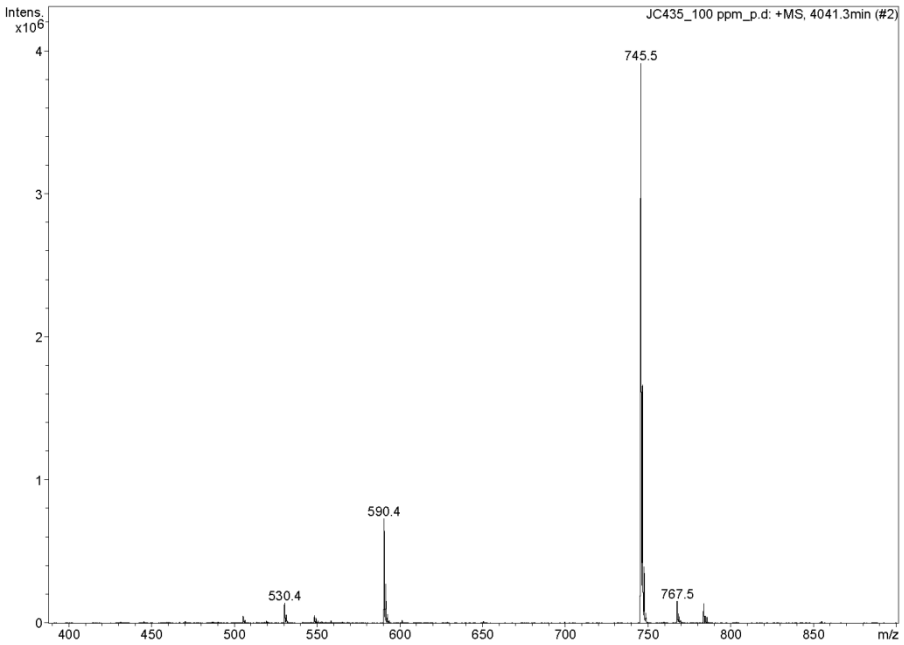
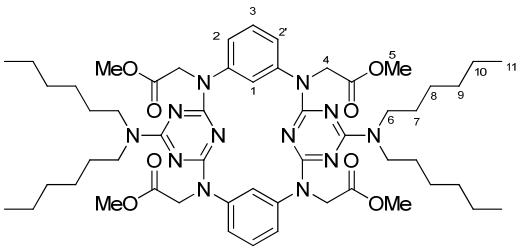


Figura 7.23 – Espectro de massa de **163**.

7.1.1.4.4. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina **164**



164

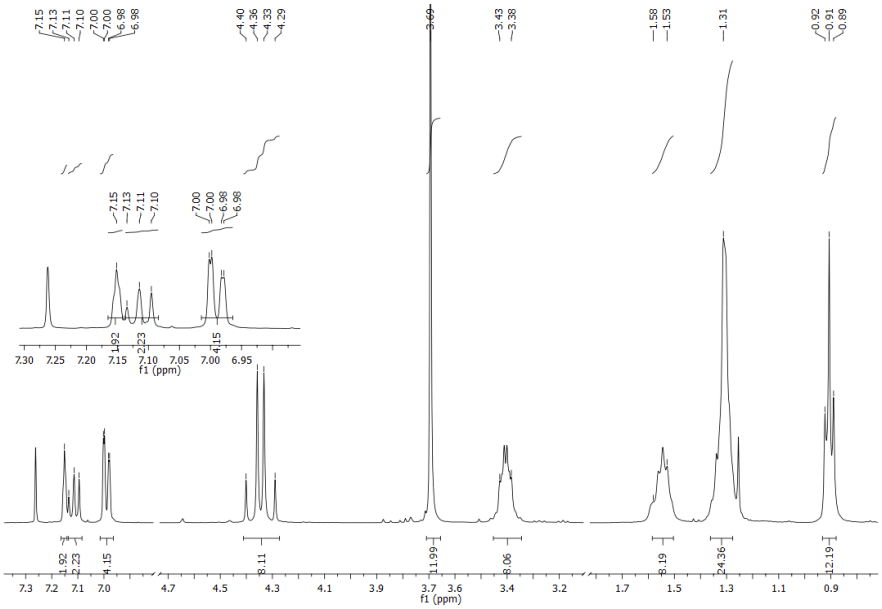


Figura 7.24 - Espectro de RMN de ^{1}H de **164**.

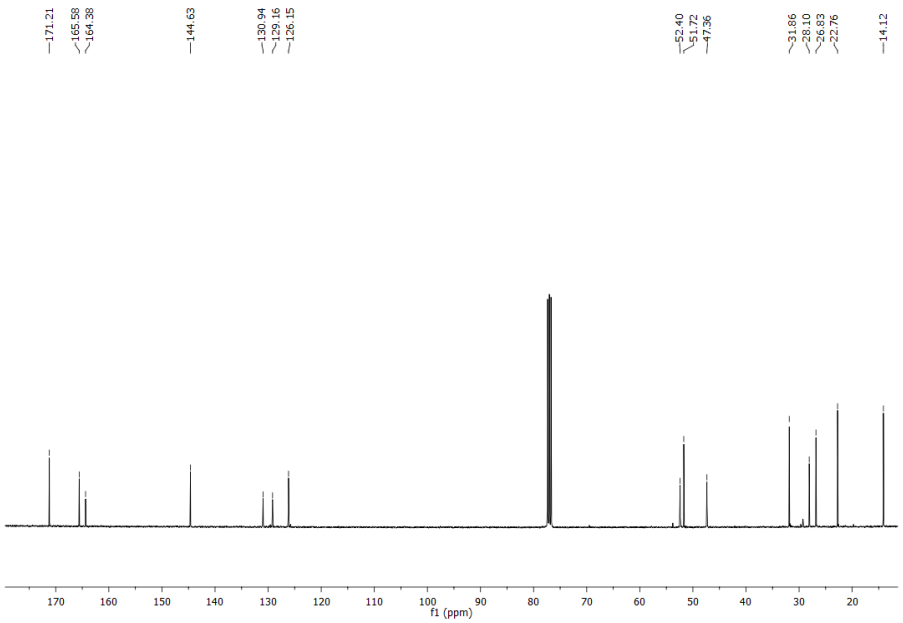


Figura 7.25 - Espectro de RMN de ^{13}C de **164**.

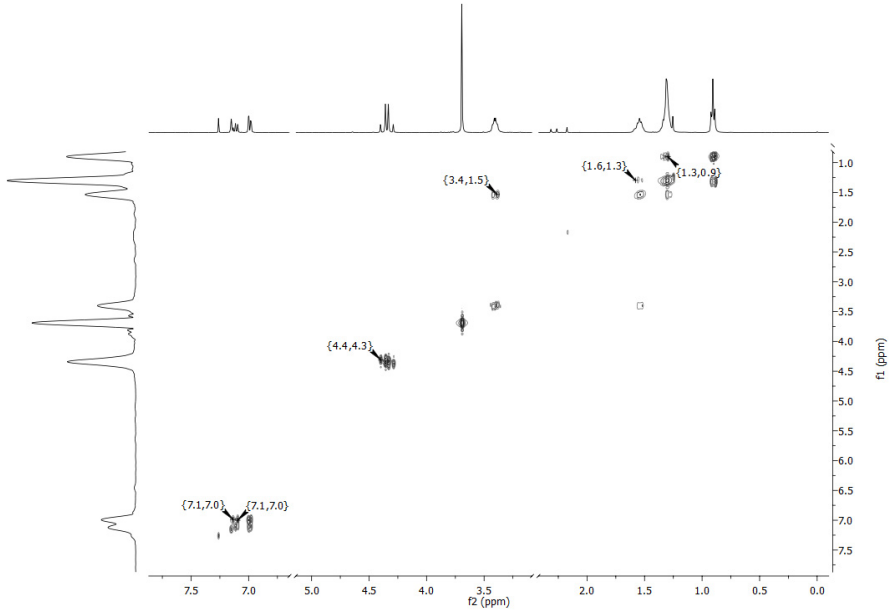


Figura 7.26 - Espectro de COSY de **164**.

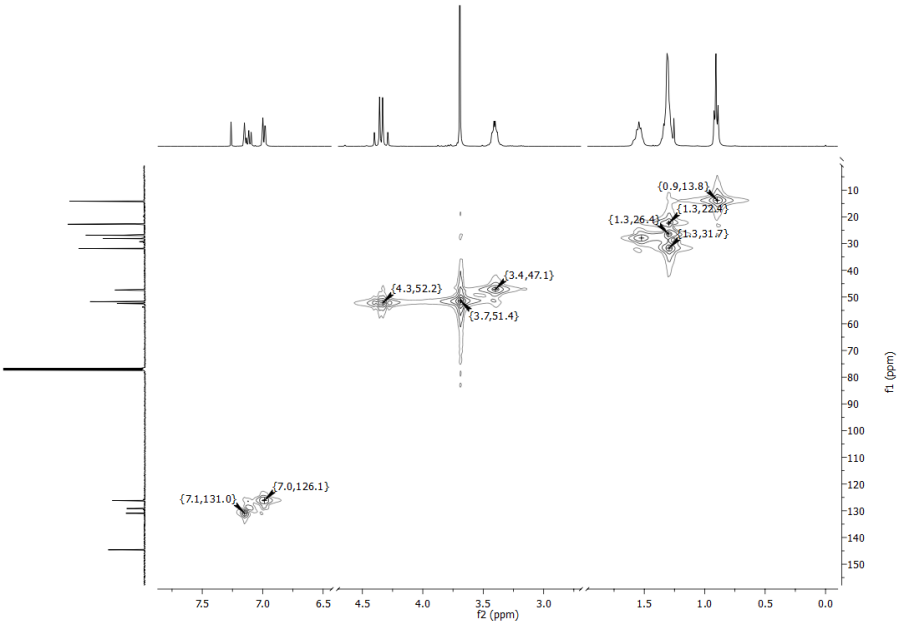


Figura 7.27 - Espectro de HMQC de **164**.

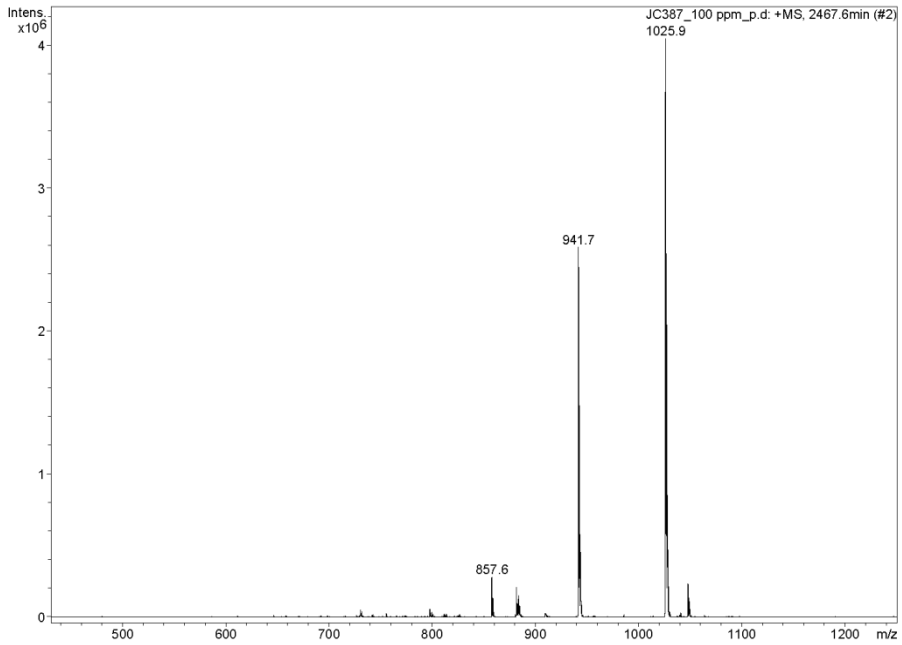
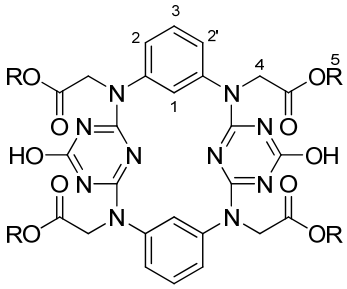


Figura 7.28 – Espectro de masse de **164**.

7.1.1.5. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 173



173. R=2xH e 2xMe

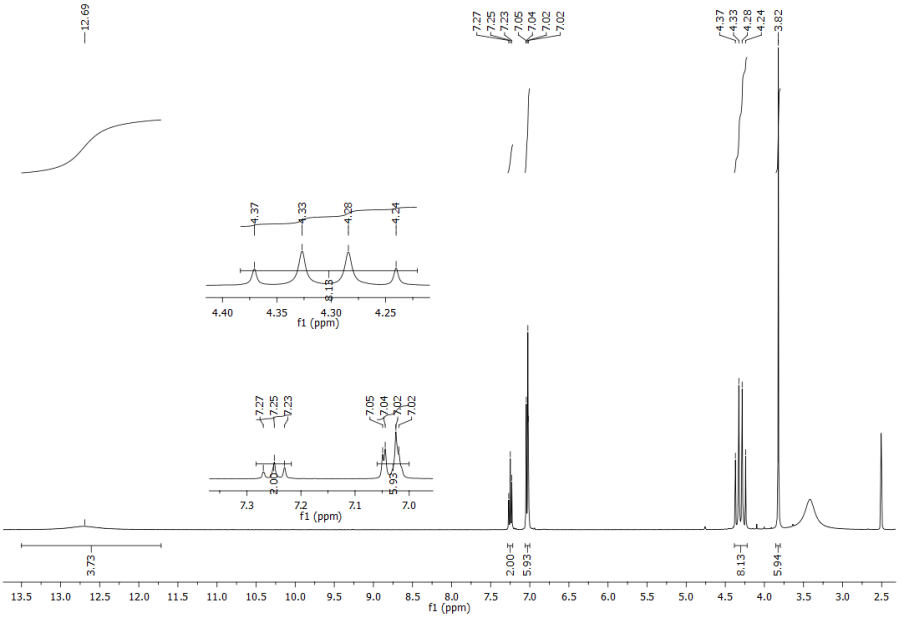


Figura 7.29 - Espectro de RMN de ^{1}H de **173**.

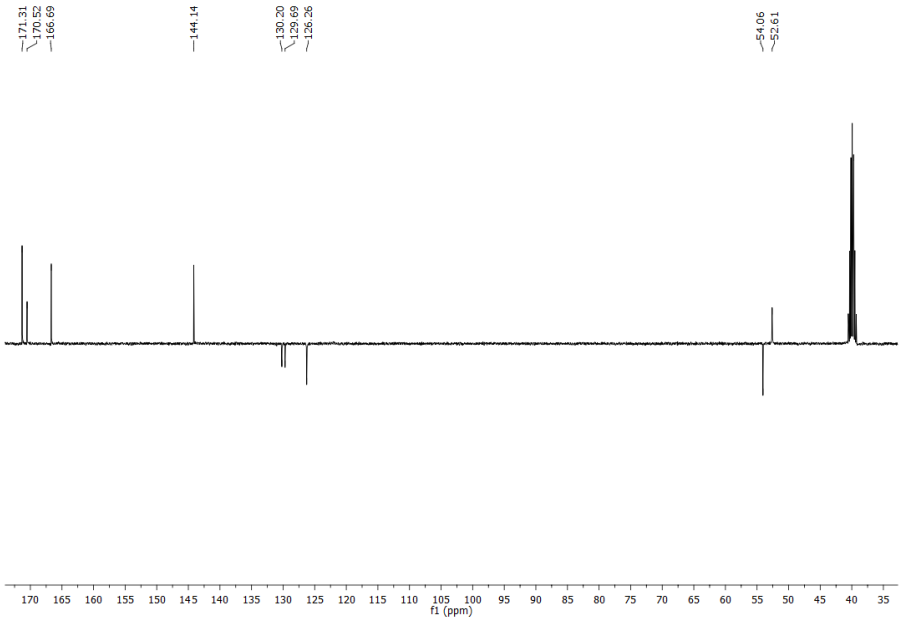


Figura 7.30 - Espectro de RMN de ^{13}C de **173**.

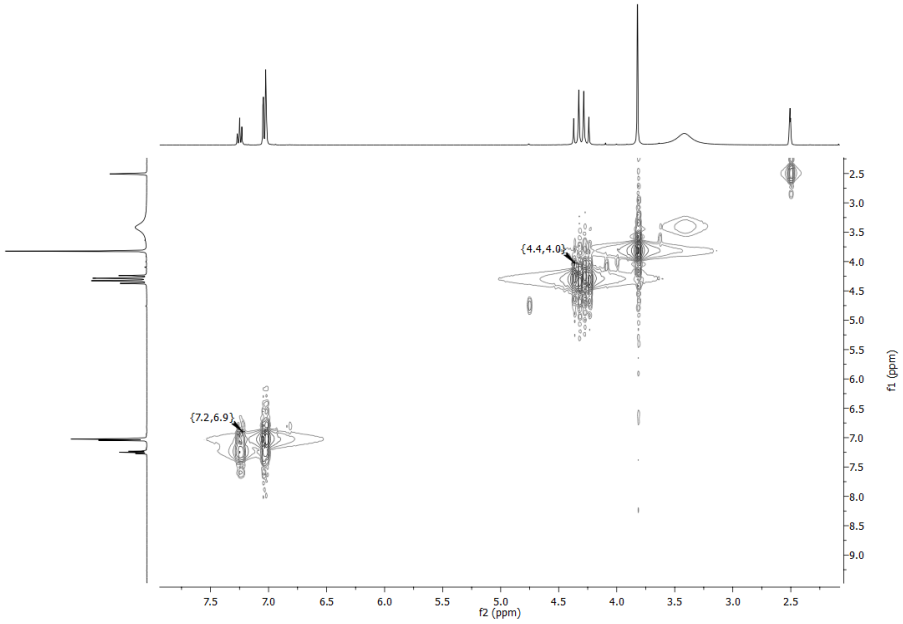


Figura 7.31 - Espectro COSY de **173**.

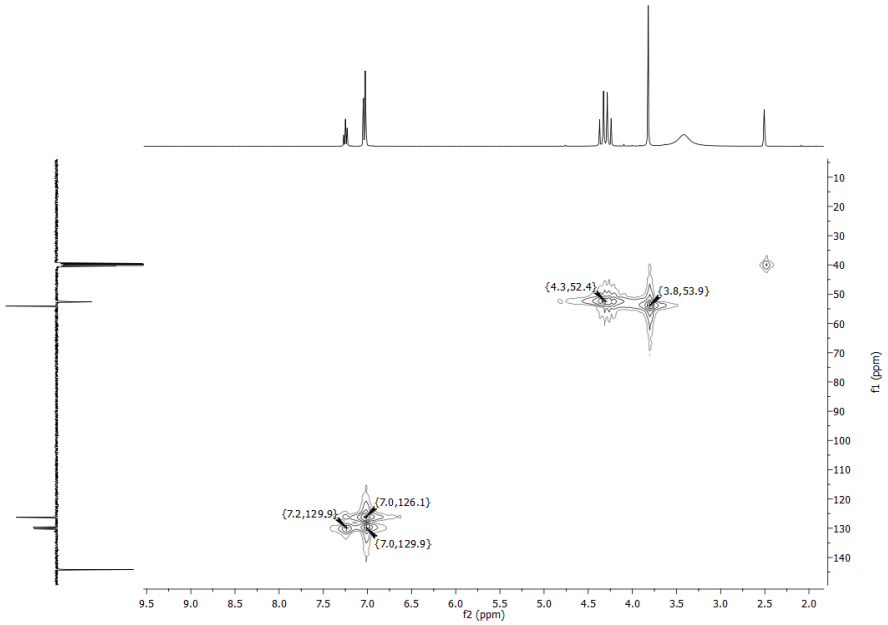


Figura 7.32 - Espectro HMQC de **173**.

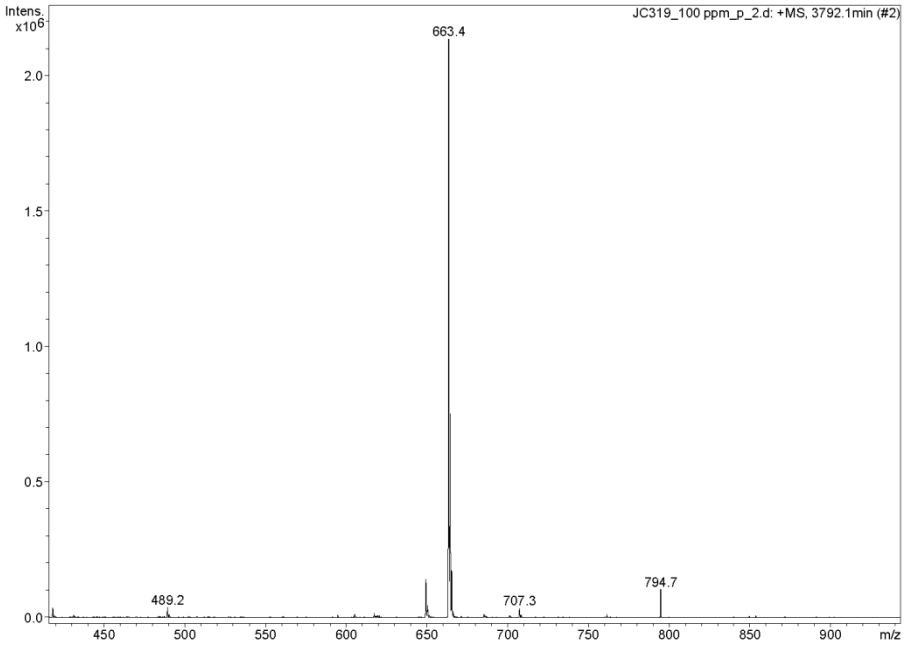
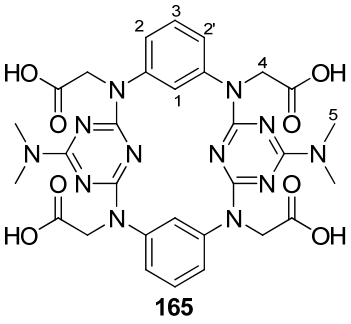


Figura 7.33 – Espectro de massa de **173**.

7.1.1.6. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 165



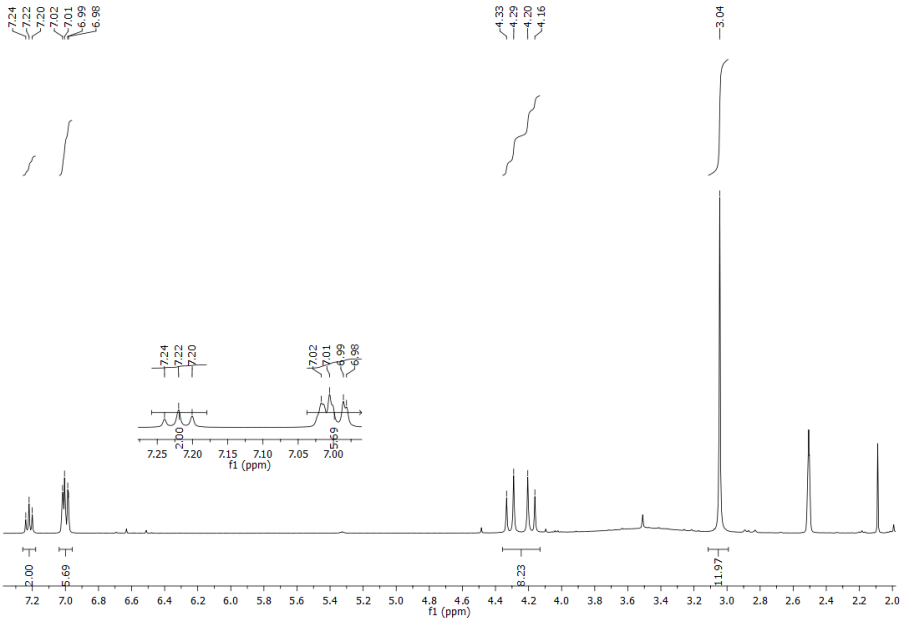


Figura 7.34 - Espectro de RMN de ^{1}H de **165**.

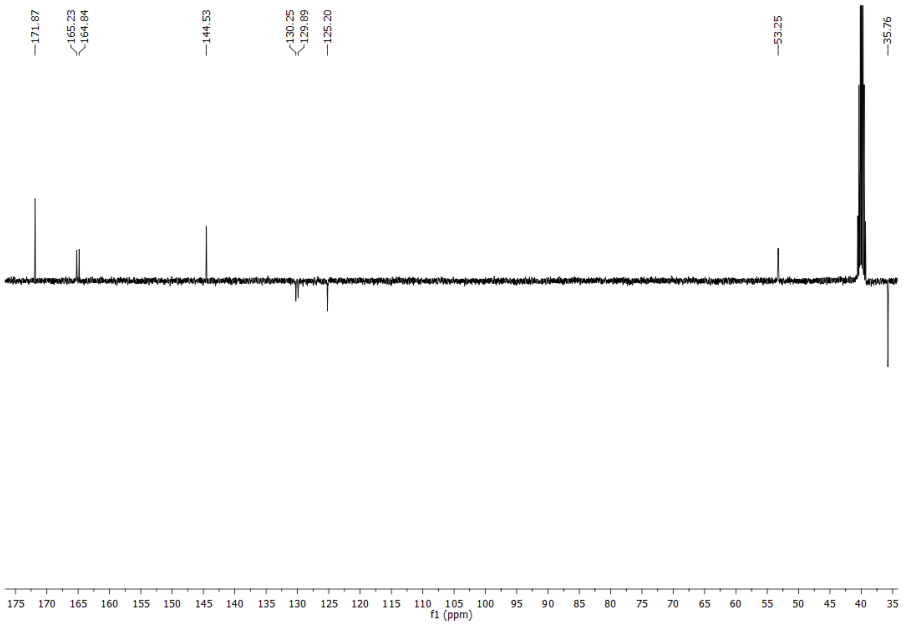


Figura 7.35 - Espectro de RMN de ^{13}C de **165**.

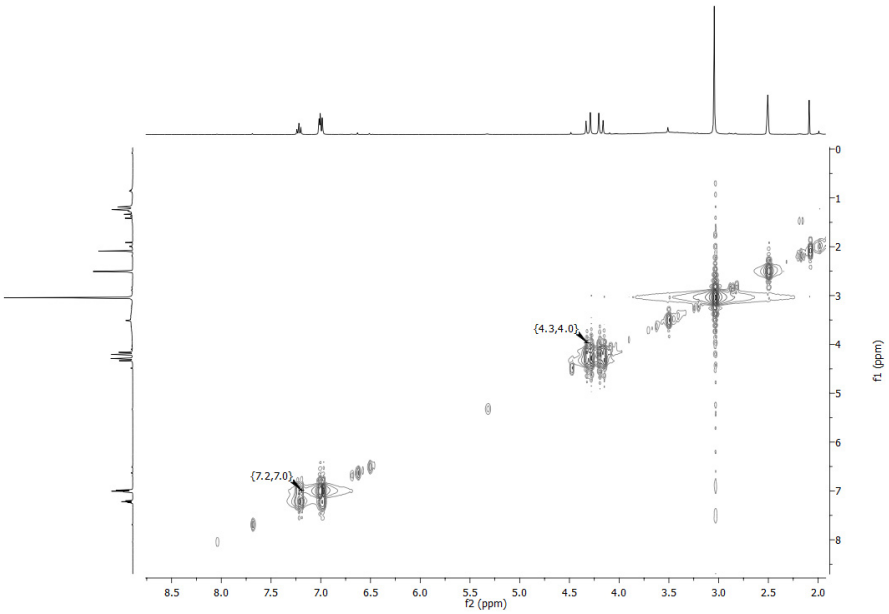


Figura 7.36 - Espectro COSY de **165**.

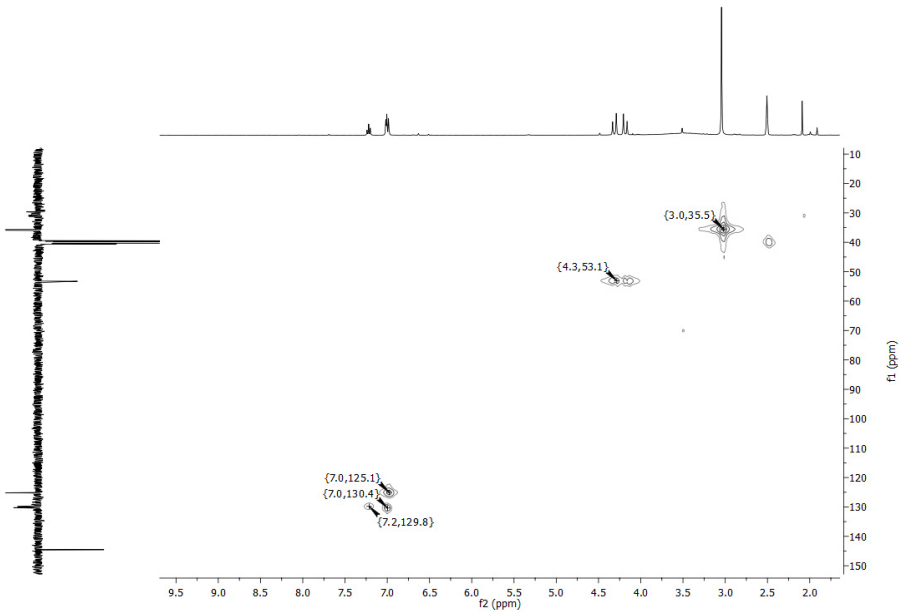


Figura 7.37 - Espectro HMQC de **165**.

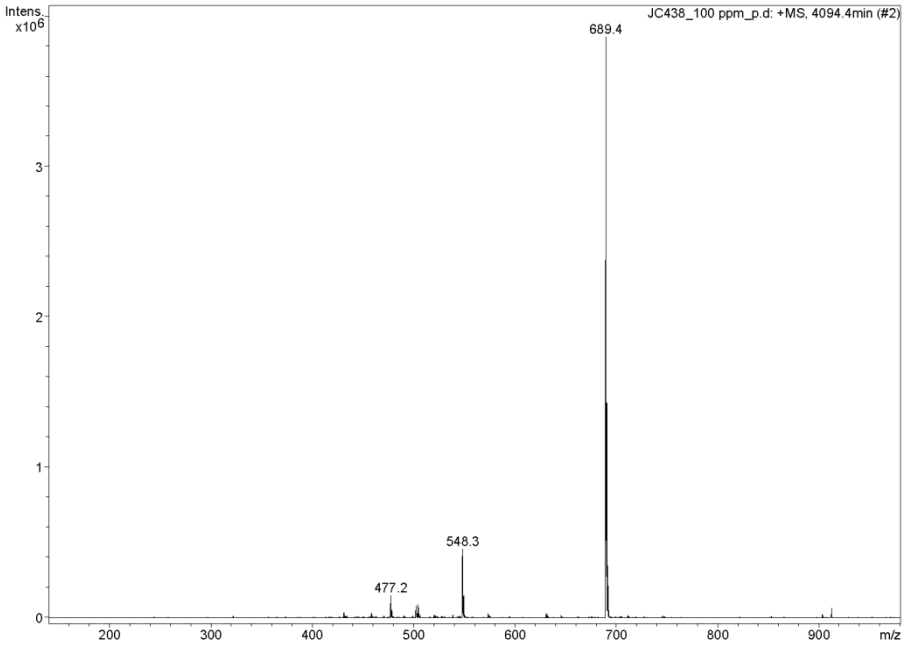


Figura 7.38 – Espectro de massa de **165**.

7.1.1.7. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 166

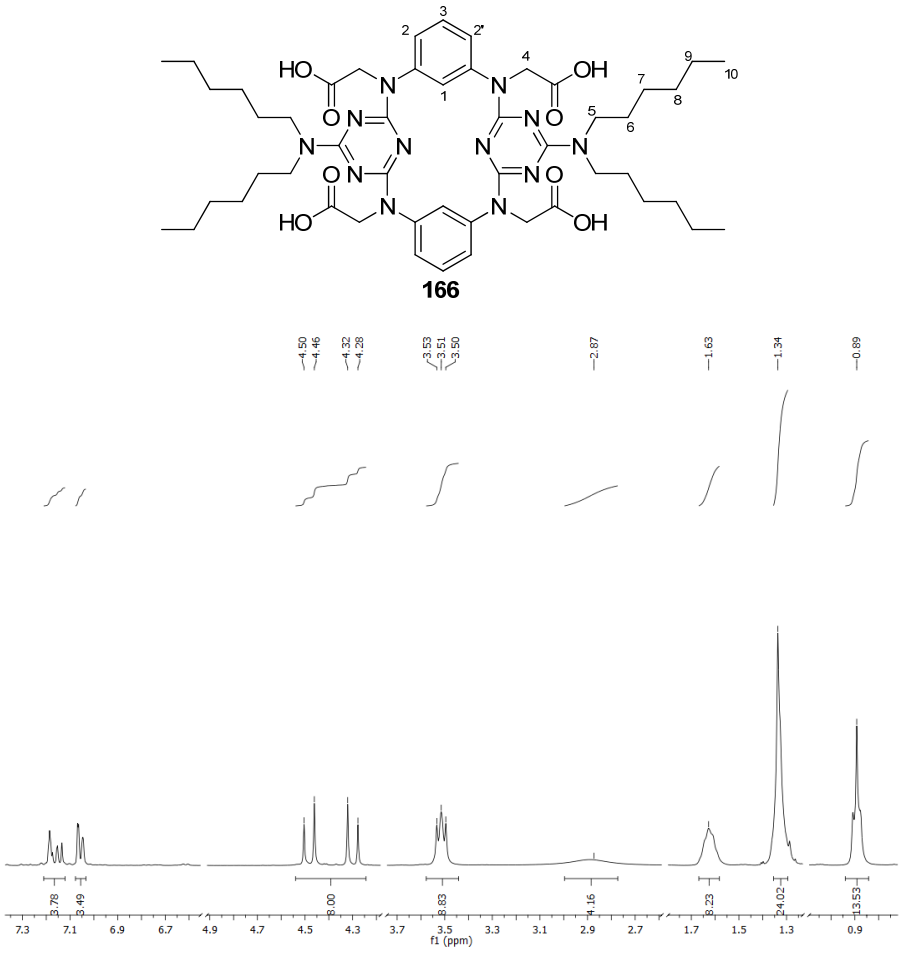


Figura 7.39 - Espectro de RMN de ^{1}H de **166**.

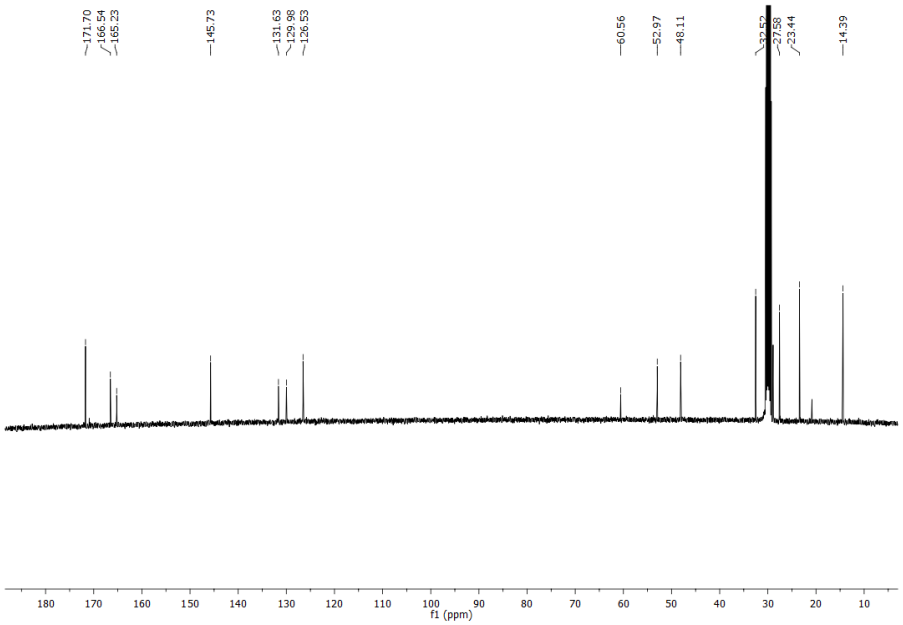


Figura 7.40 - Espectro de RMN de ^{13}C de **166**.

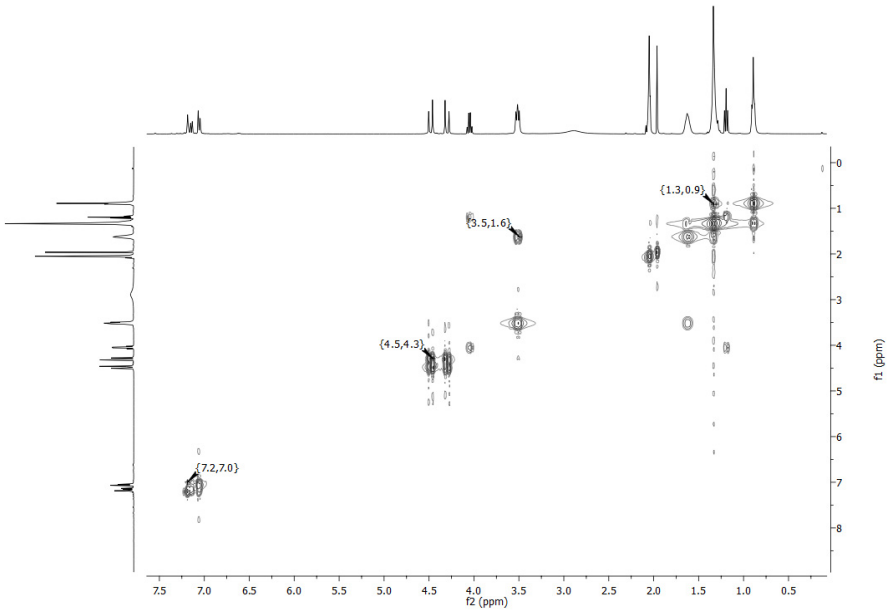


Figura 7.41 - Espectro COSY de **166**.

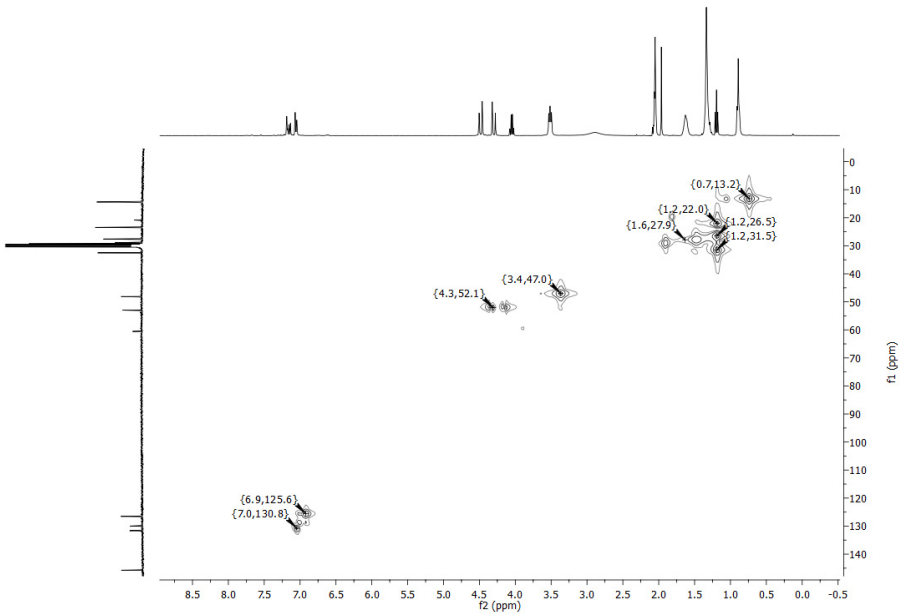


Figura 7.42 - Espectro HMQC de **166**.

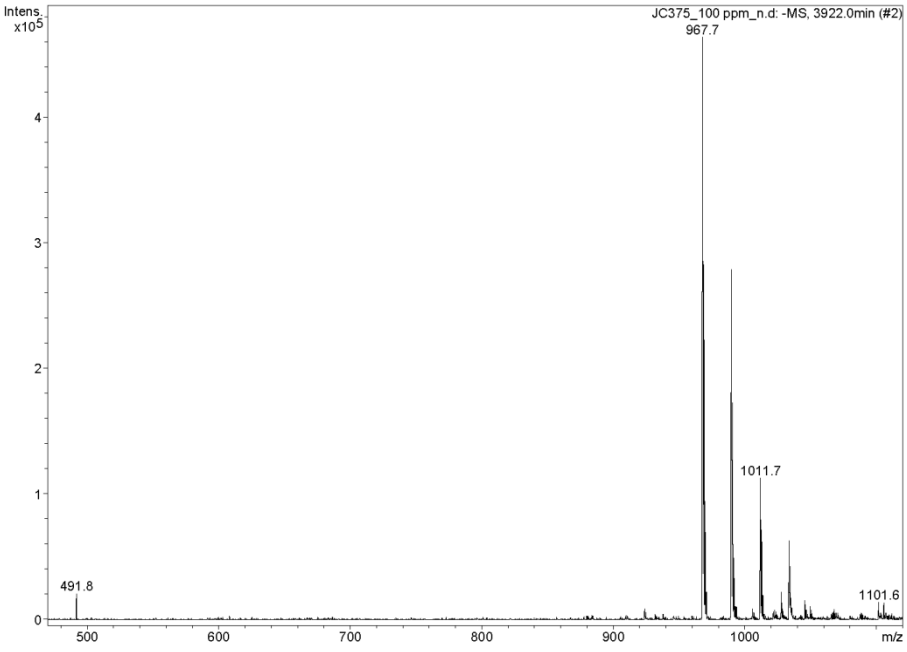
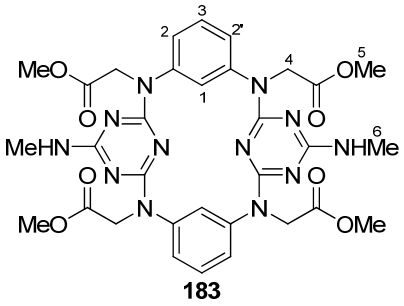


Figura 7.43 – Espectro de massa de **166**.

7.1.1.8. Síntese do tetra-aza[2]areno[2]triazina 183



183

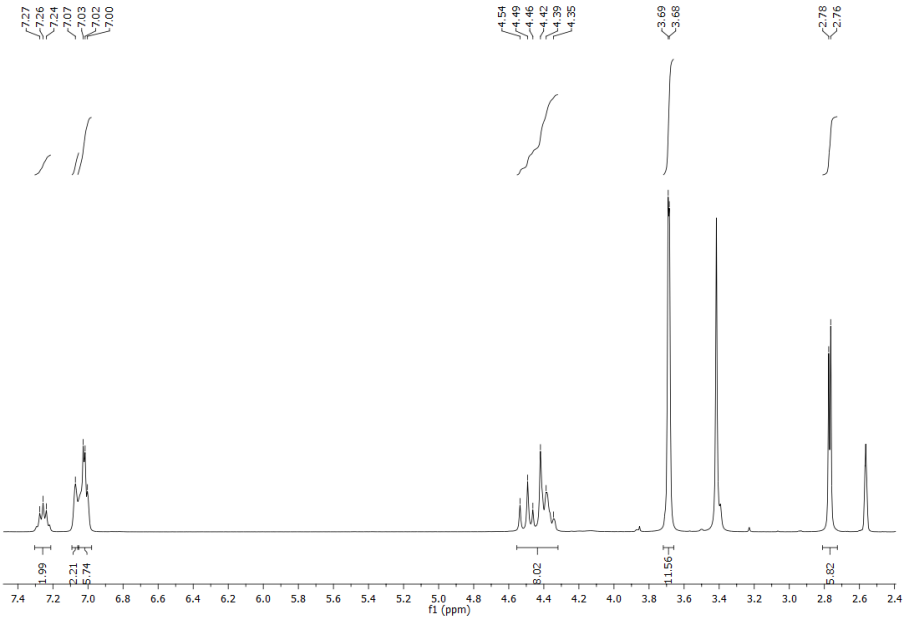


Figura 7.44 – Espectro de RMN de ^{1}H de **183**.

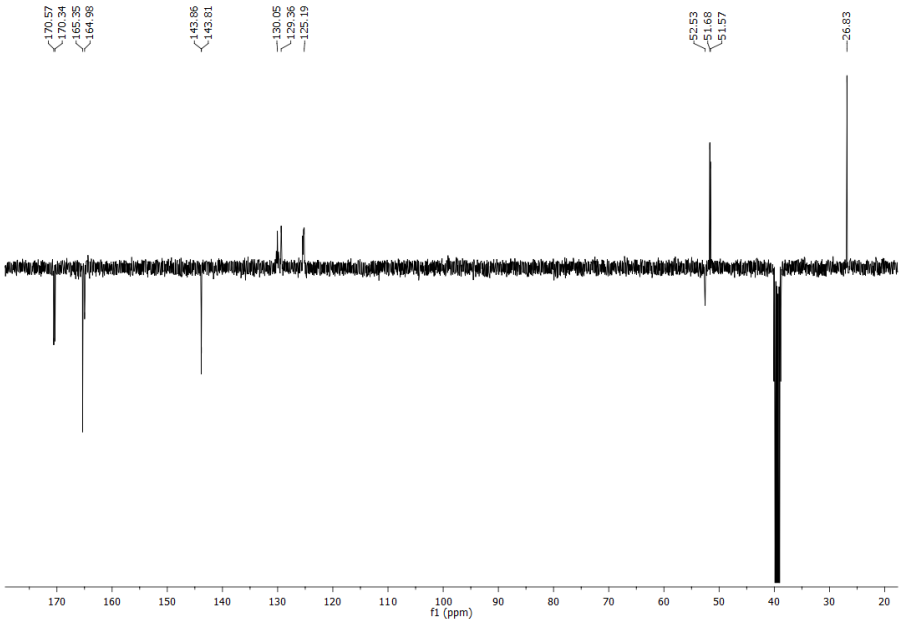


Figura 7.45 - Espectro de RMN de ^{13}C APT de **183**.

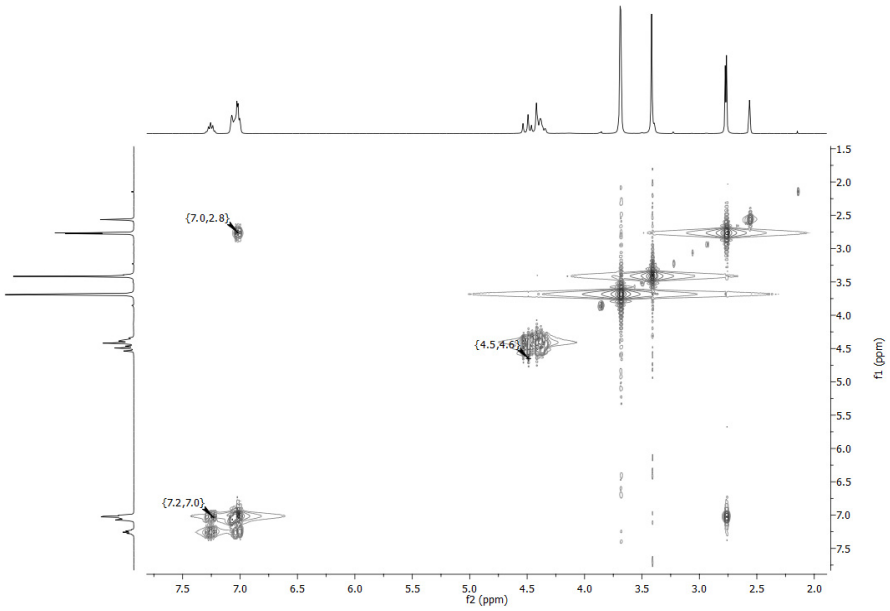


Figura 7.46 - Espectro de COSY de **183**.

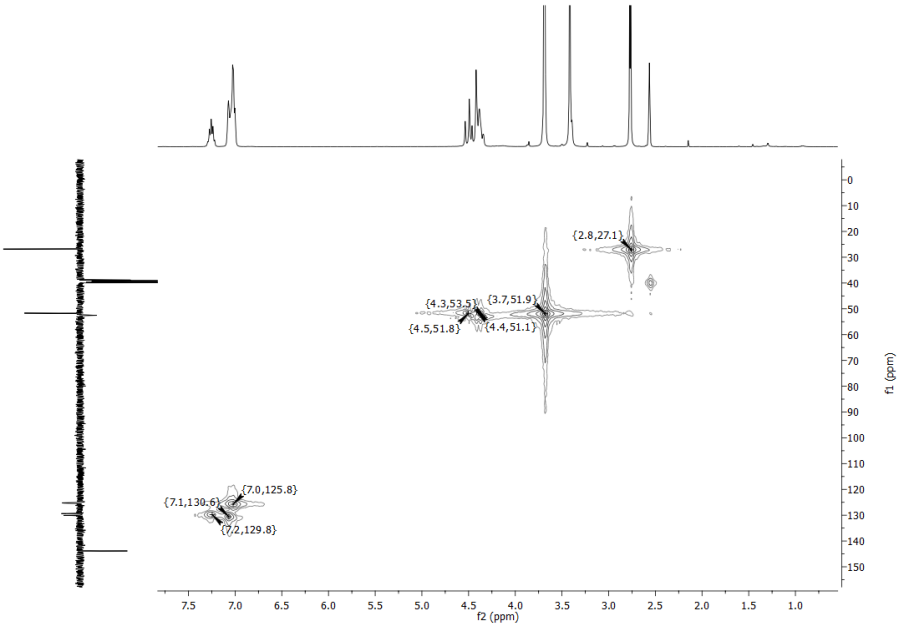


Figura 7.47 - Espectro de HMQC de **183**.

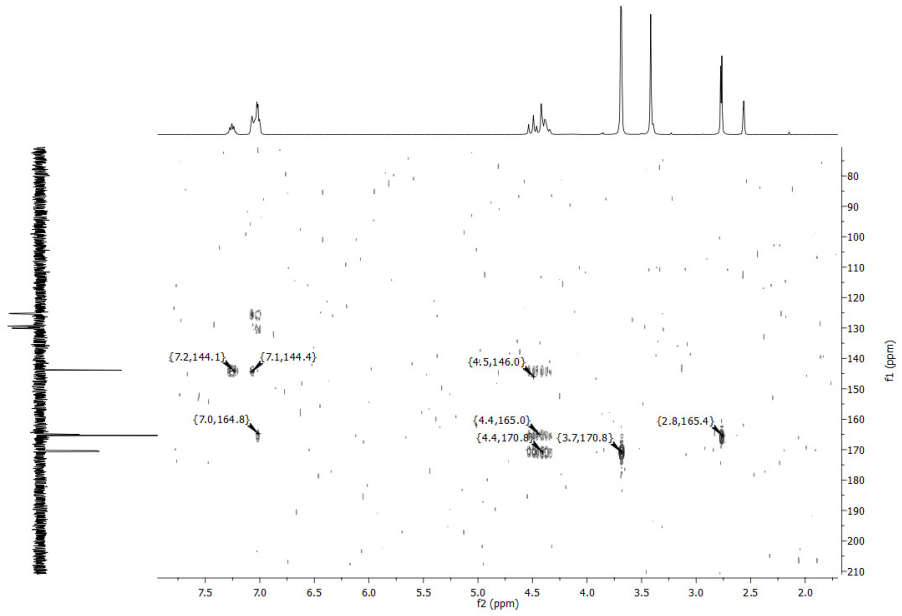


Figura 7.48 - Espectro de HMBC de **183**.

7.1.1.9. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 185

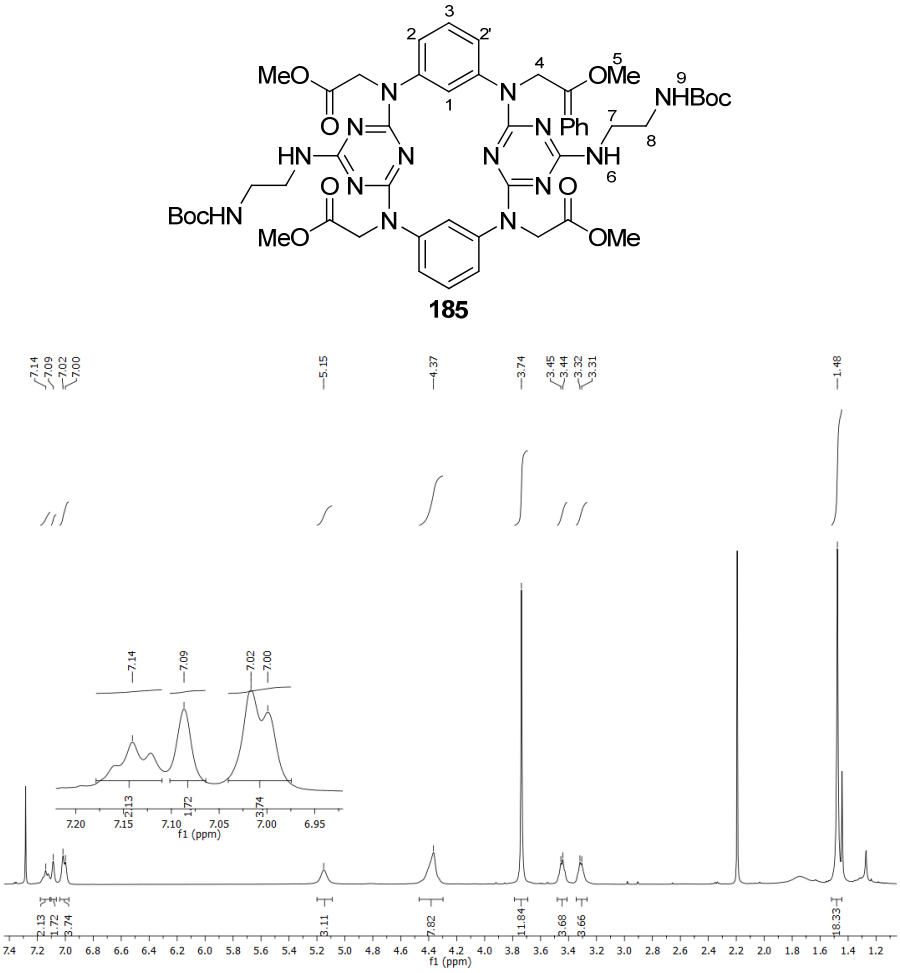


Figura 7.49 - Espectro de RMN de ^{1}H de **185**.

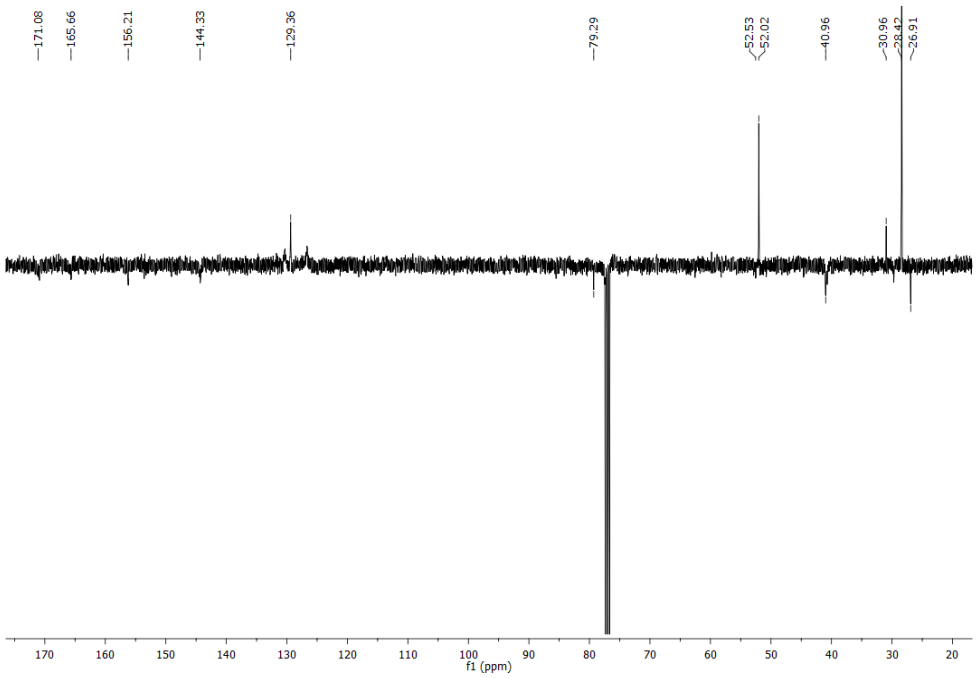


Figura 7.50 - Espectro de RMN de ^{13}C de **185**.

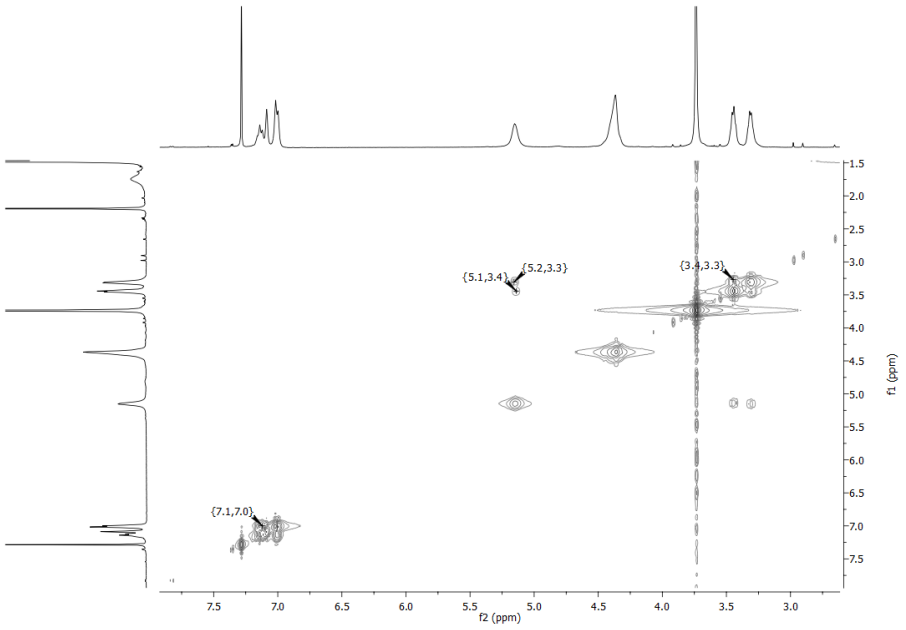


Figura 7.51 - Espectro de COSY de **185**.

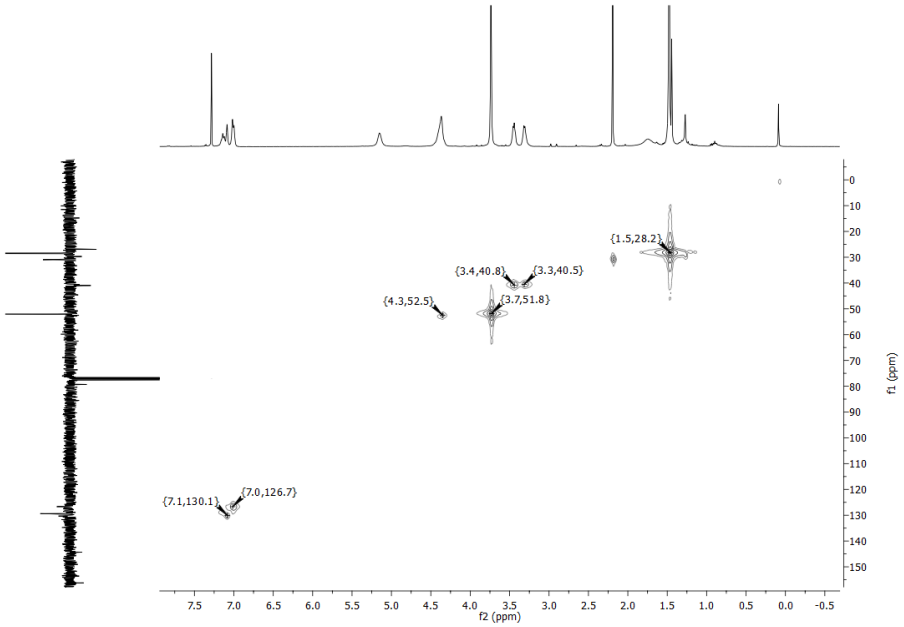
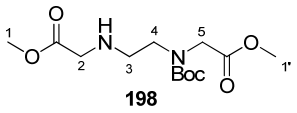


Figura 7.52 - Espectro de HMQC de **185**.

7.1.1.10. Síntese dos compostos 197, 198 e 199



198

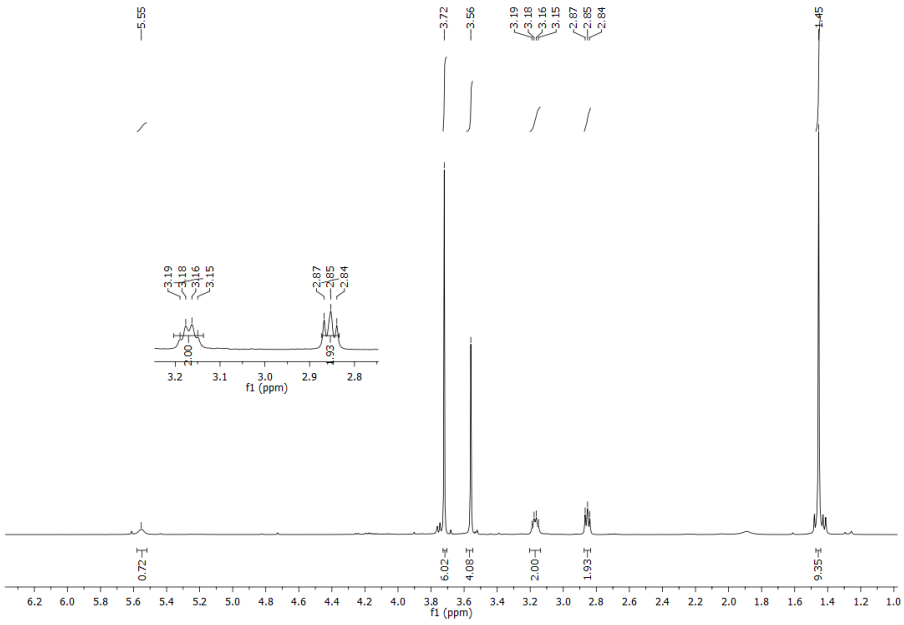


Figura 7.53 - Espectro de RMN de ^{1}H de **198**.

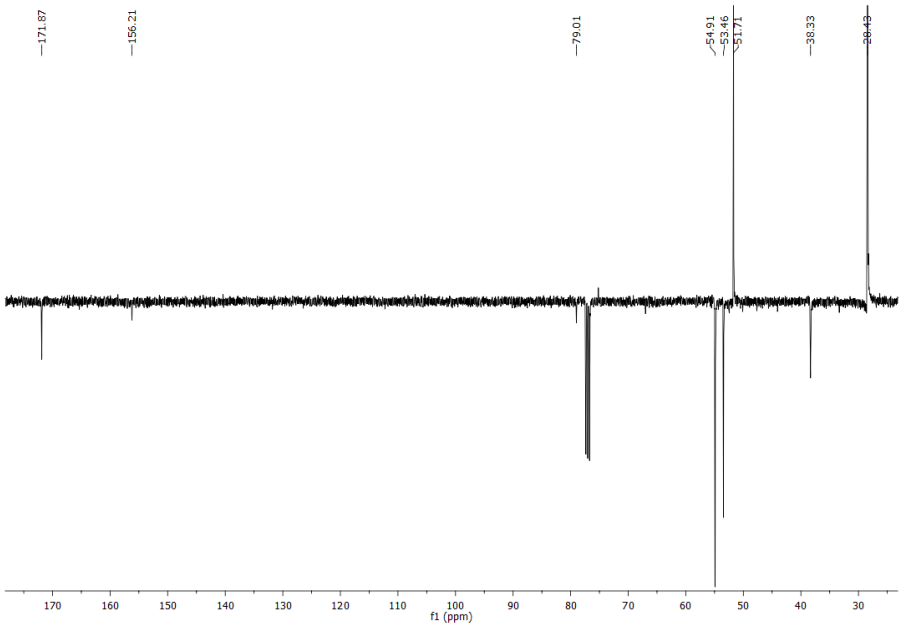


Figura 7.54 - Espectro de RMN de ^{13}C de **198**.

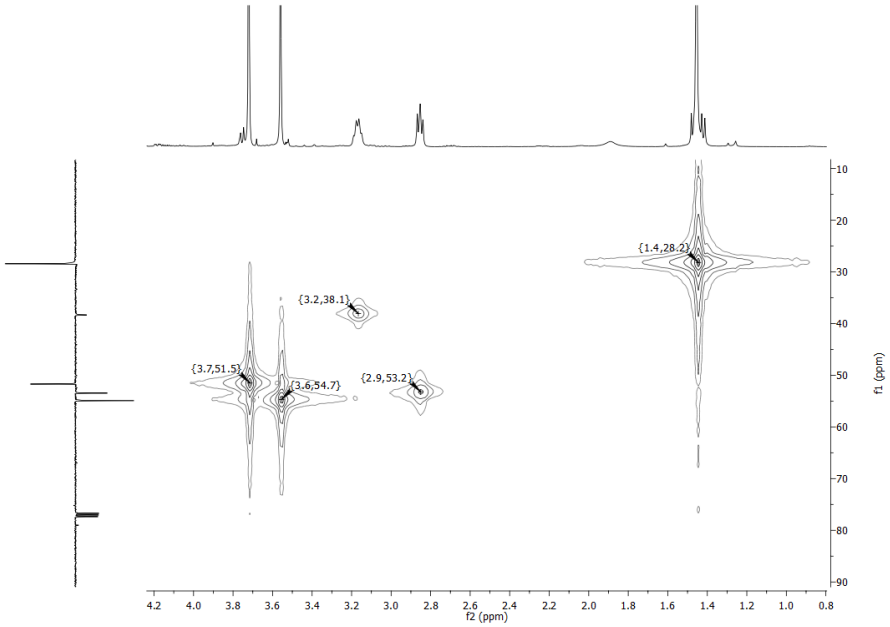


Figura 7.55 - Espectro COSY de **198**.

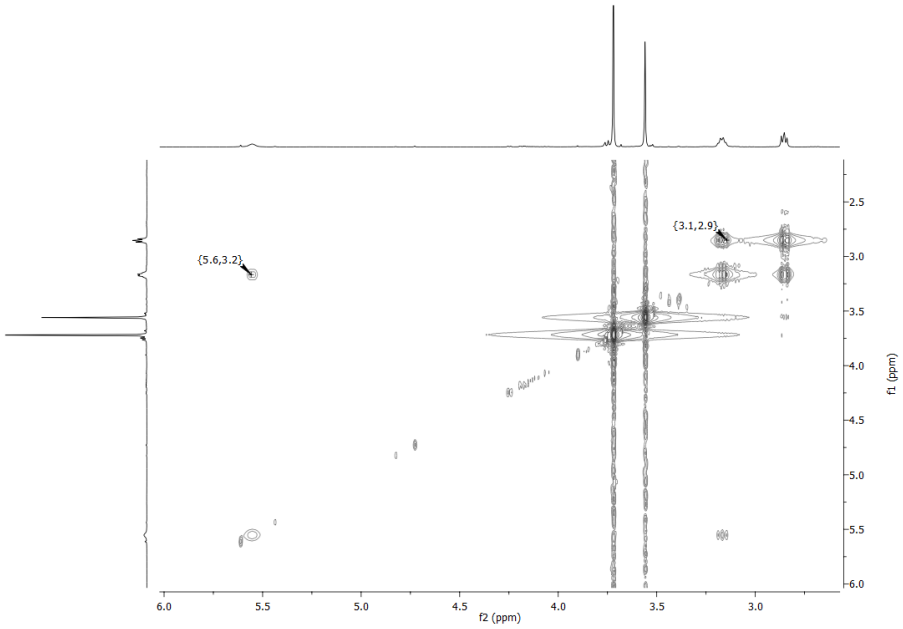
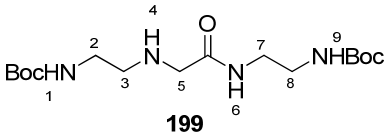


Figura 7.56 - Espectro HMQC de **198**.



199

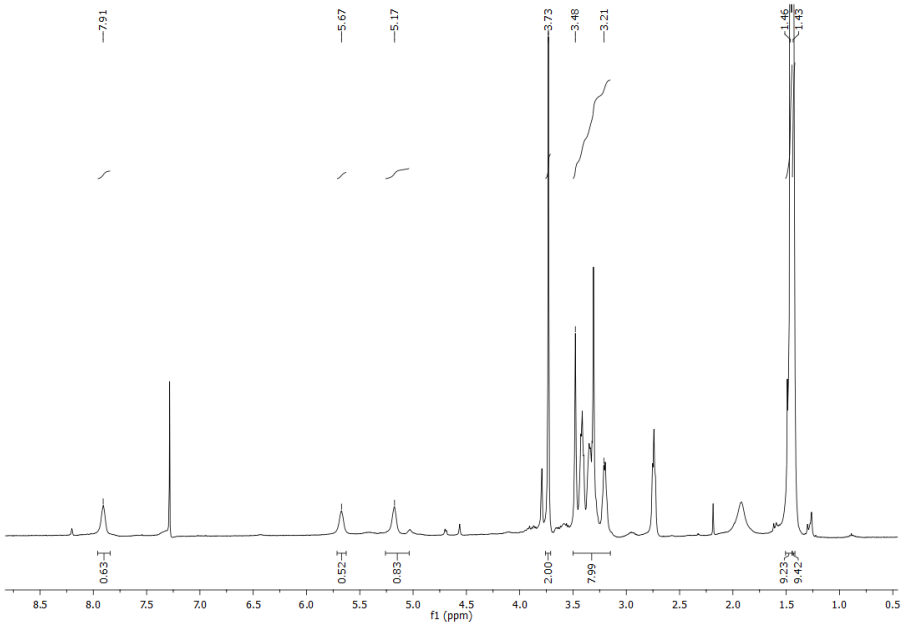


Figura 7.57 - Espectro de RMN de ^{1}H de **199**.

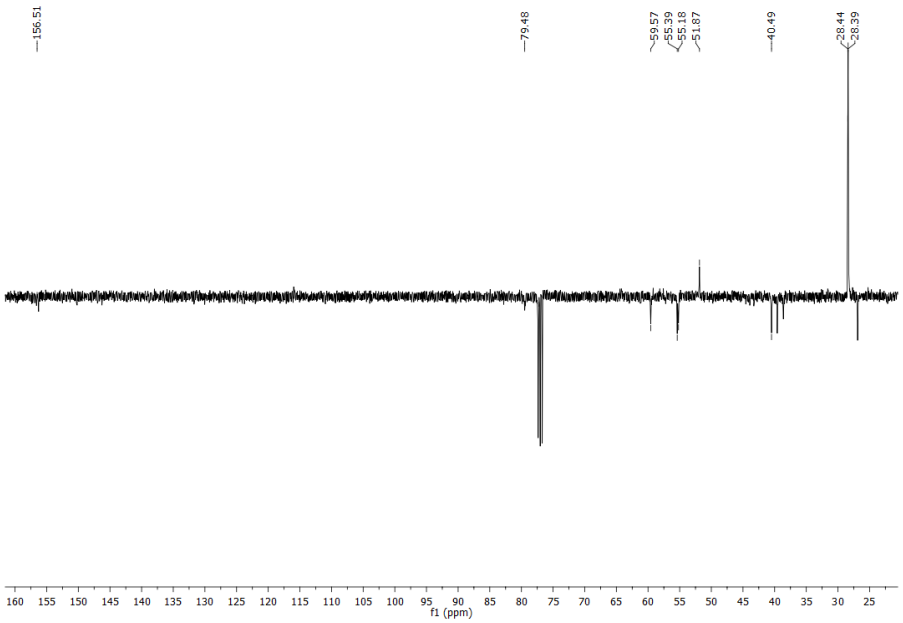


Figura 7.58 - Espectro de RMN de ^{13}C de **199**.

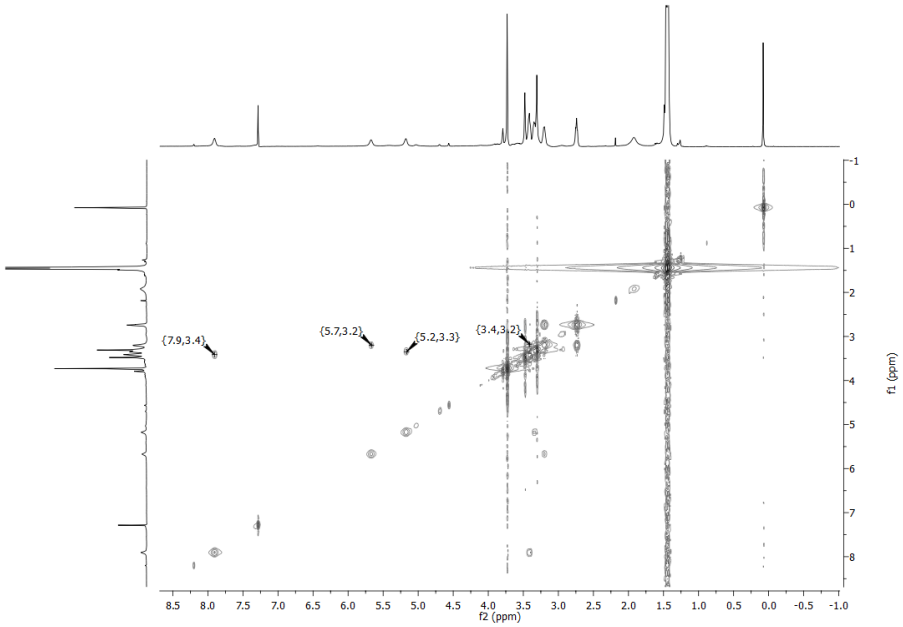


Figura 7.59 - Espectro COSY de **199**.

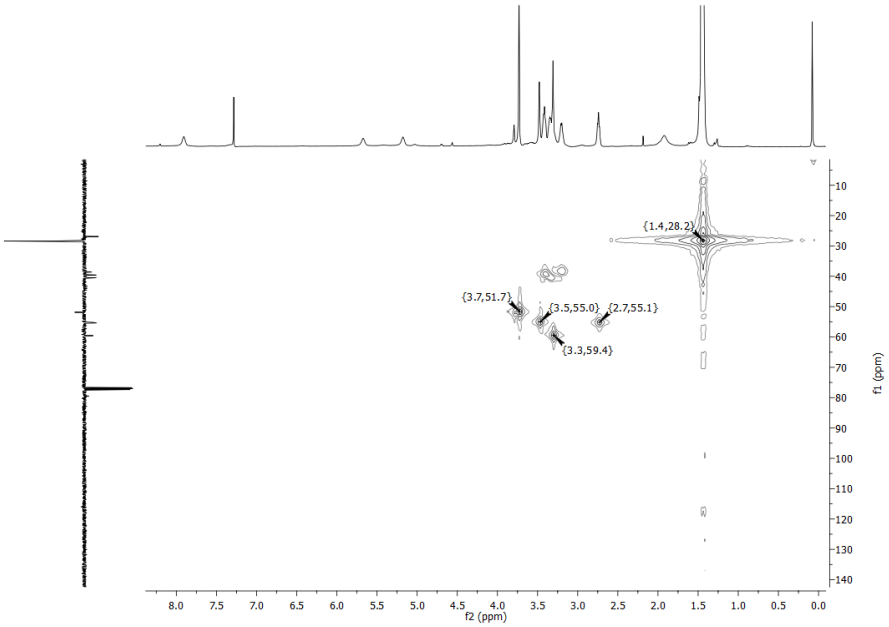
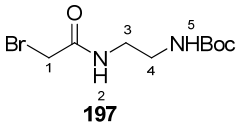


Figura 7.60 - Espectro HMQC de **199**.



197

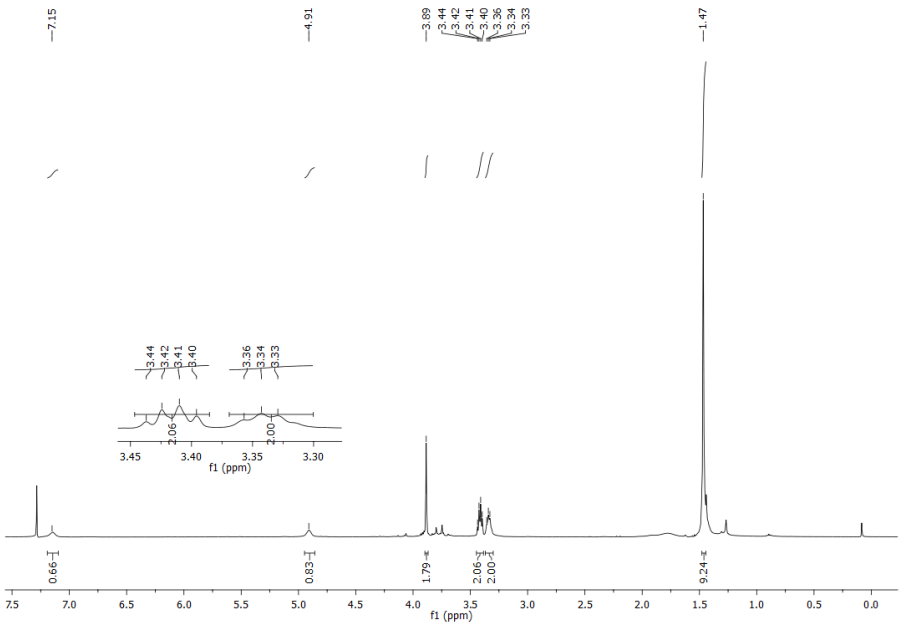


Figura 7.61 - Espectro de RMN de ^{1}H de **197**.

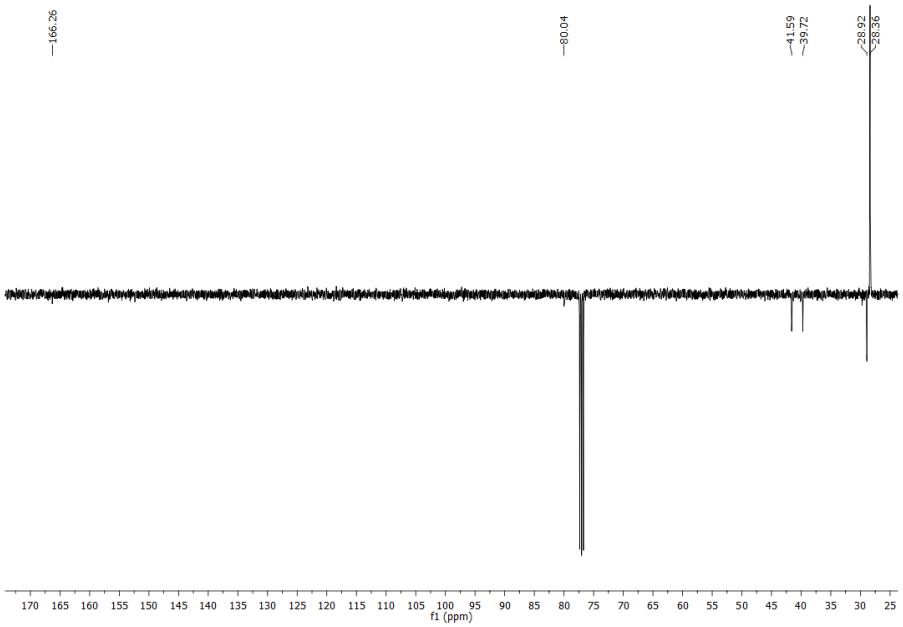


Figura 7.62 - Espectro de RMN de ^{13}C de **197**.

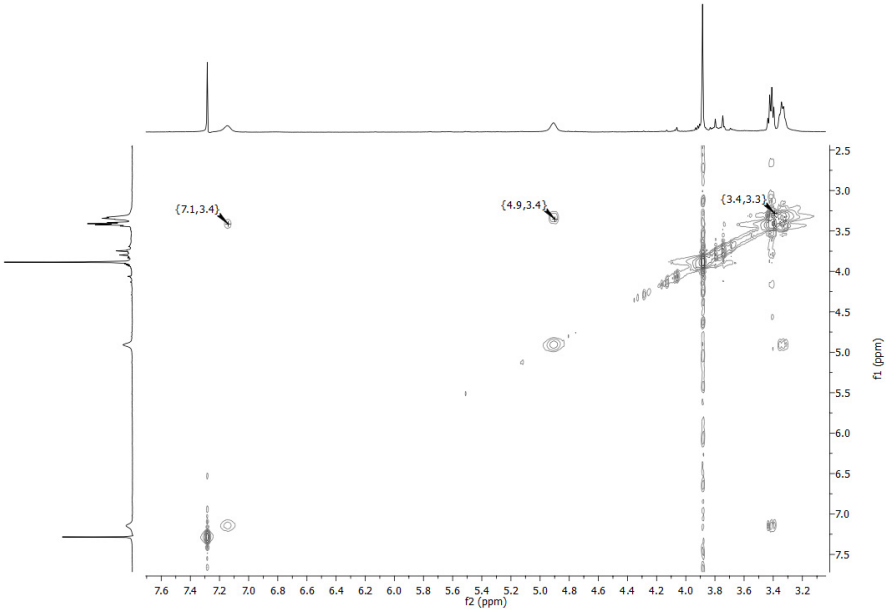


Figura 7.63 - Espectro COSY de **197**.

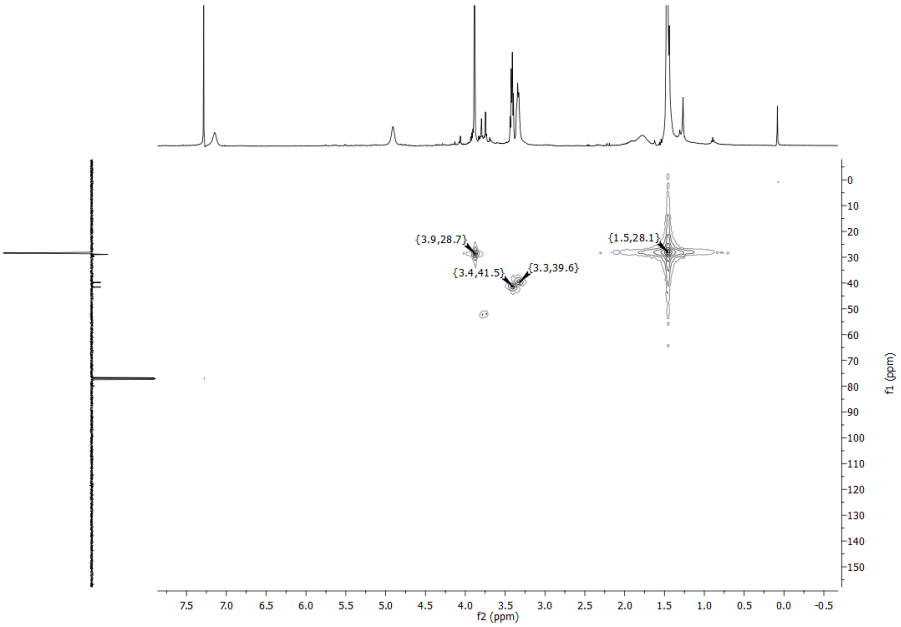
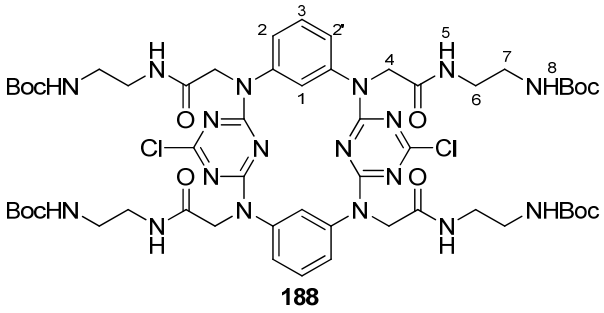


Figura 7.64 - Espectro HMQC de **197**.

7.1.1.11. Síntese do composto tetraazacalix[2]areno[2]triazina 188



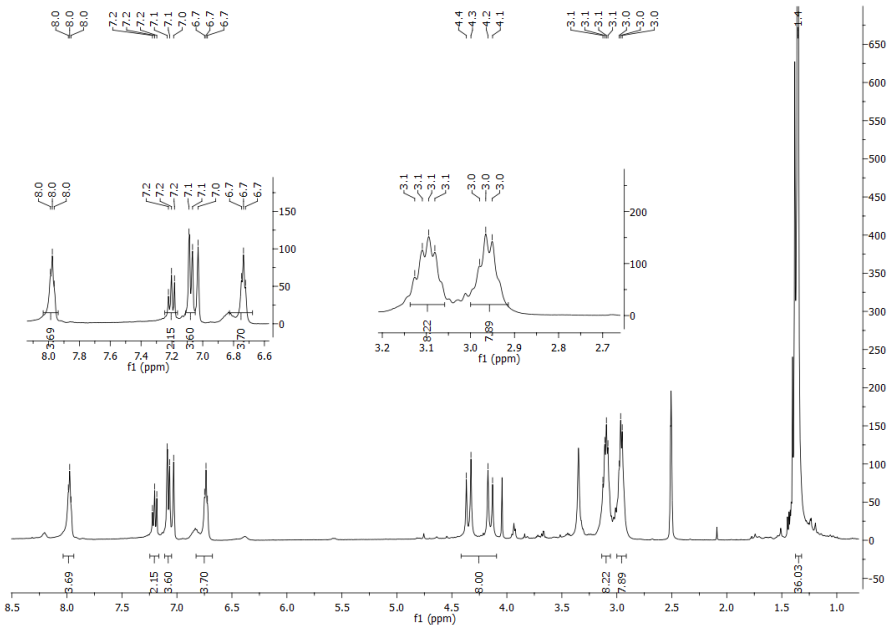


Figura 7.65 - Espectro de RMN de ^{1}H de **188**.

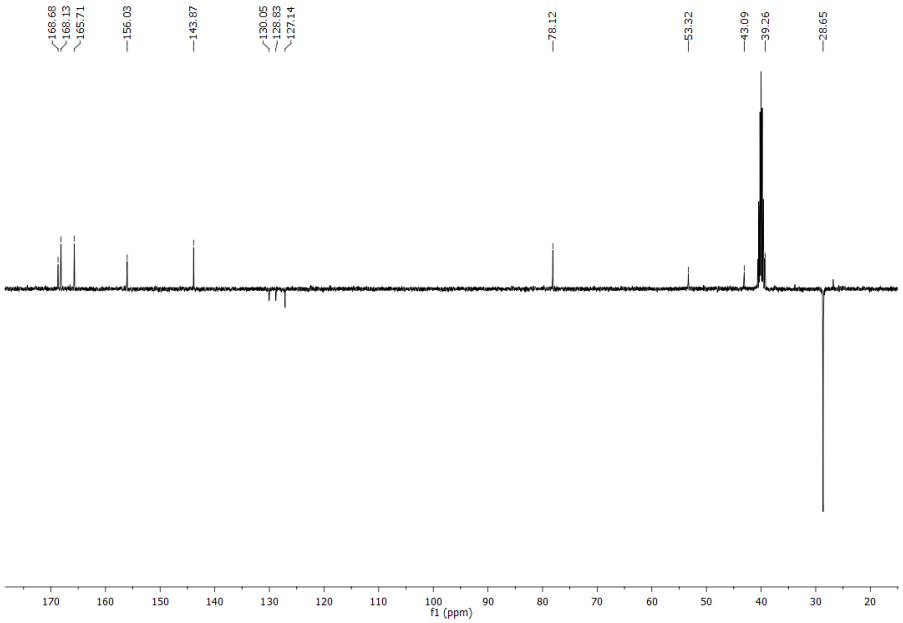


Figura 7.66 - Espectro de RMN de ^{13}C de **188**.

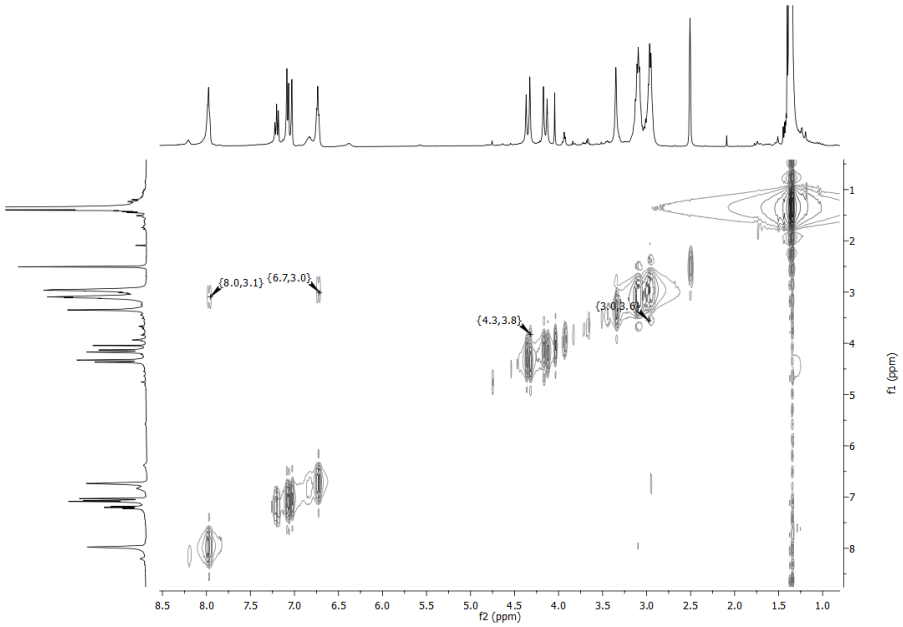


Figura 7.67 - Espectro COSY de **188**.

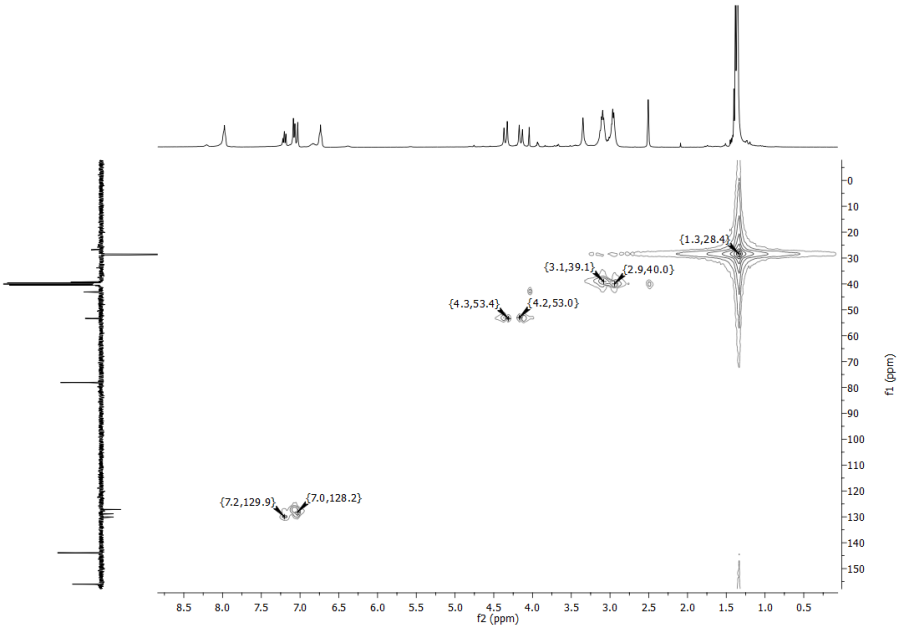


Figura 7.68 - Espectro HMQC de **188**.

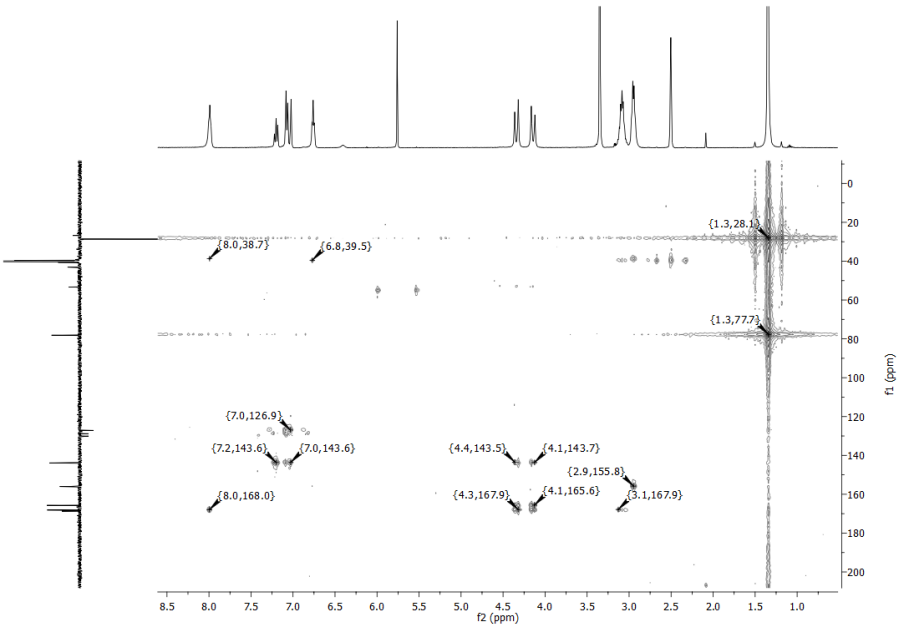


Figura 7.69 - Espectro HMBC de **188**.

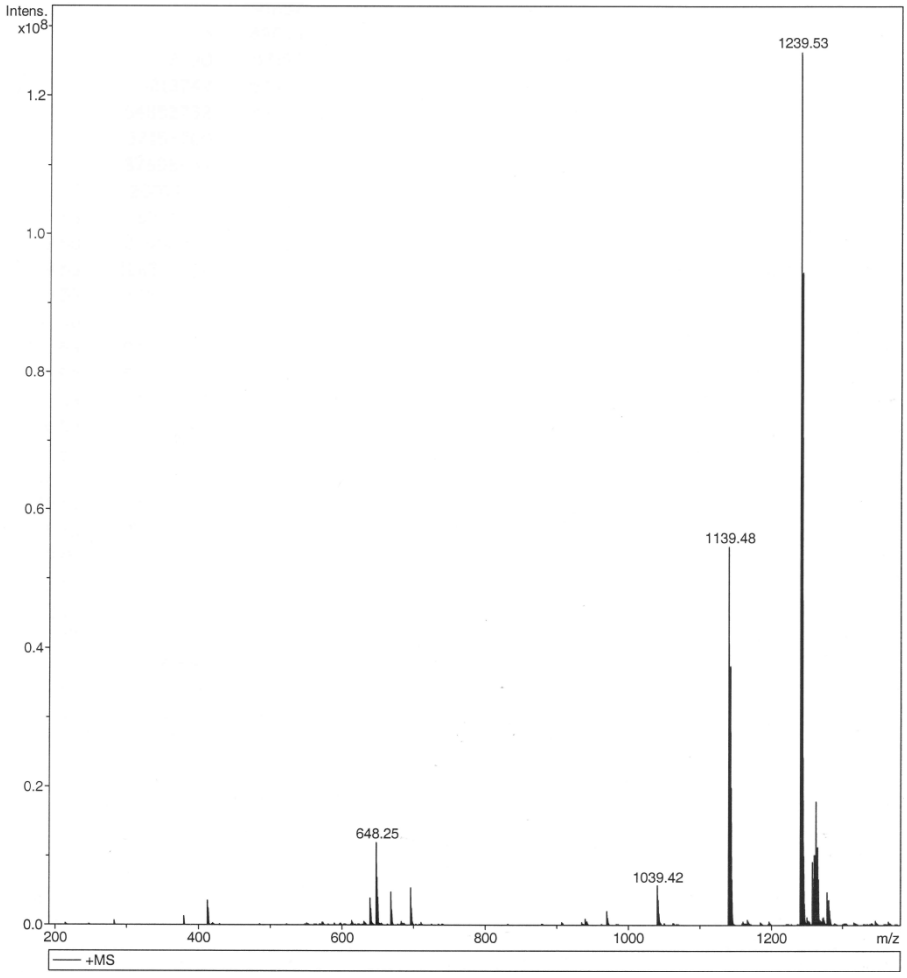


Figura 7.70 – Espectro de massa de **188**.

7.1.1.12. Síntese de N-benzil-2-bromoacetoamida (204)

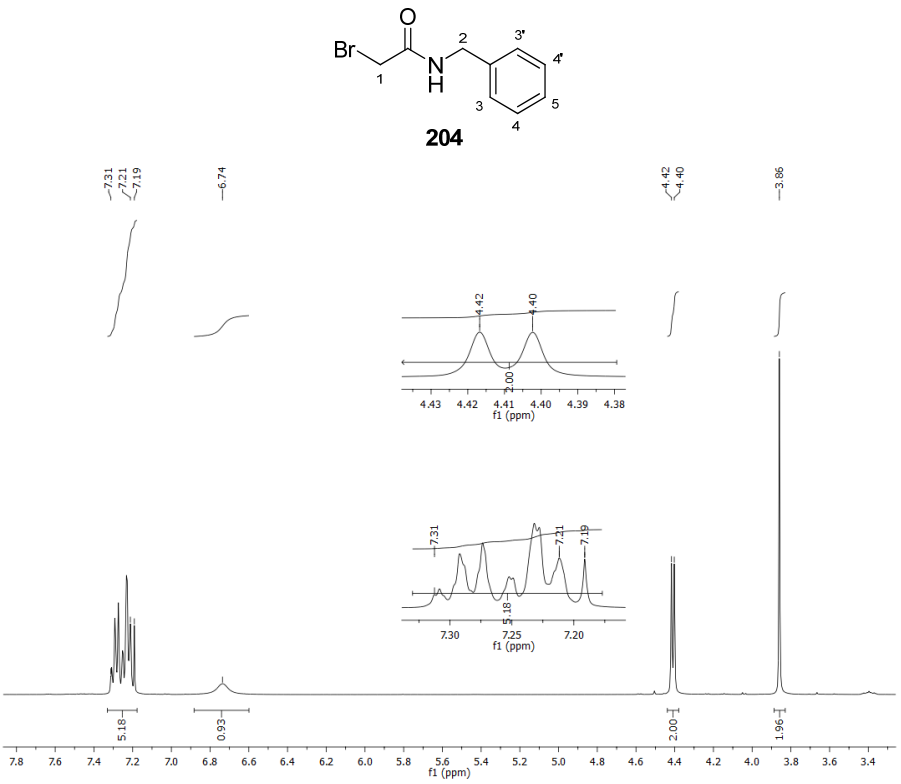


Figura 7.71 - Espectro de RMN de ^{1}H de **204**.

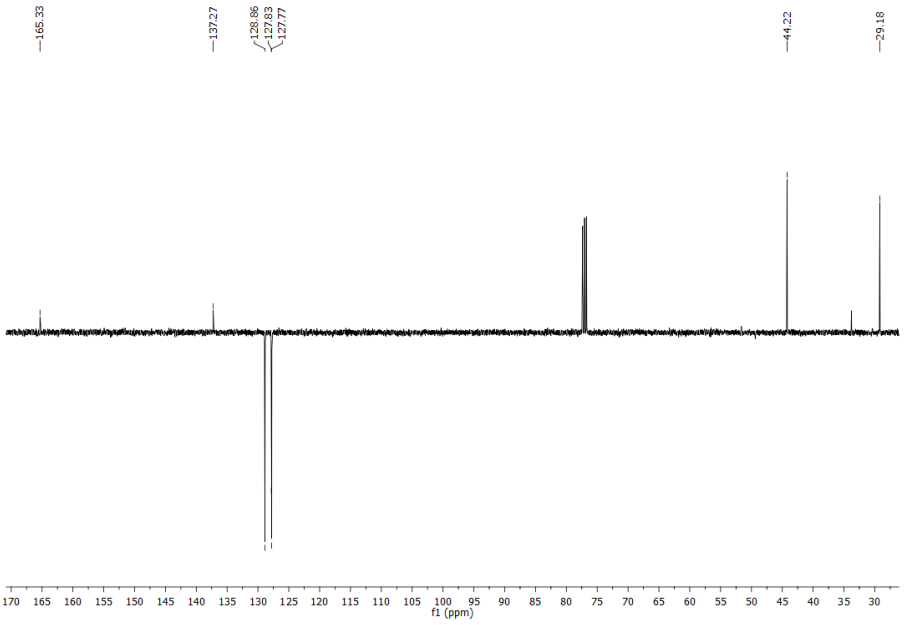


Figura 7.72 - Espectro de RMN de ^{13}C de **204**.

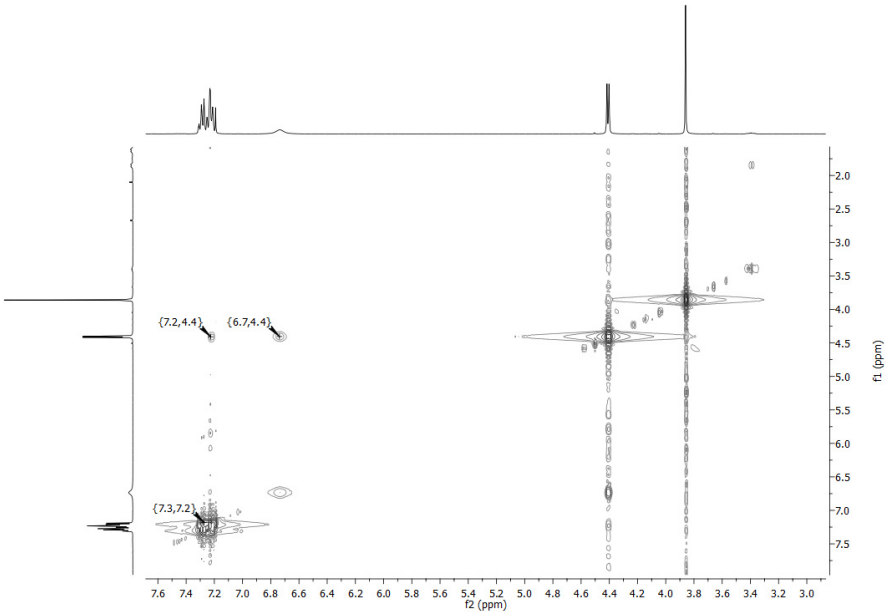


Figura 7.73 - Espectro COSY de **204**.

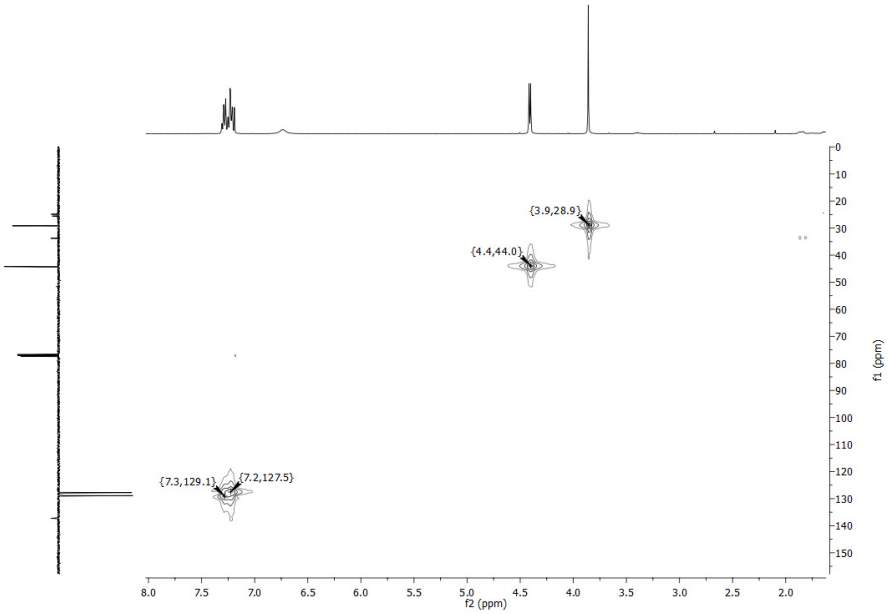


Figura 7.74 - Espectro HMQC de **204**.

7.1.1.13. Síntese de 2-bromo-N-(1-feniletil)acetoamida (205)

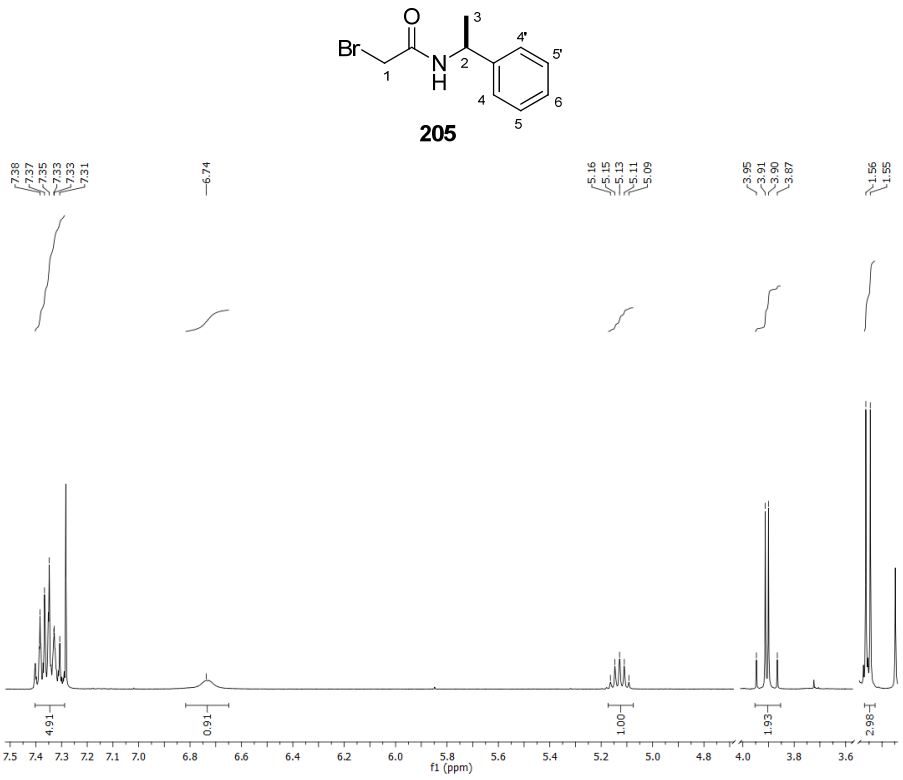


Figura 7.75 - Espectro de RMN de ^{1}H de **205**.

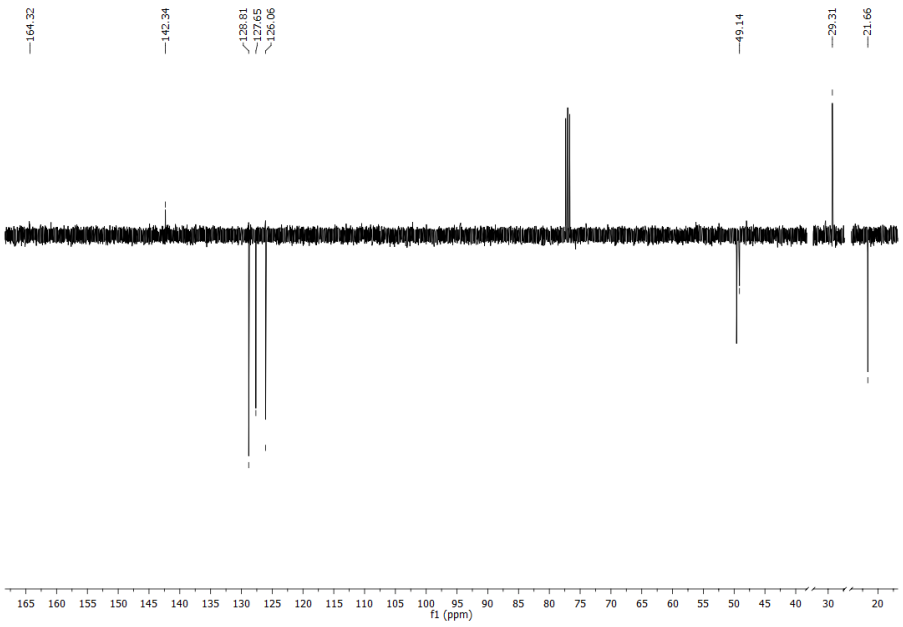


Figura 7.76 - Espectro de RMN de ^{13}C de **205**.

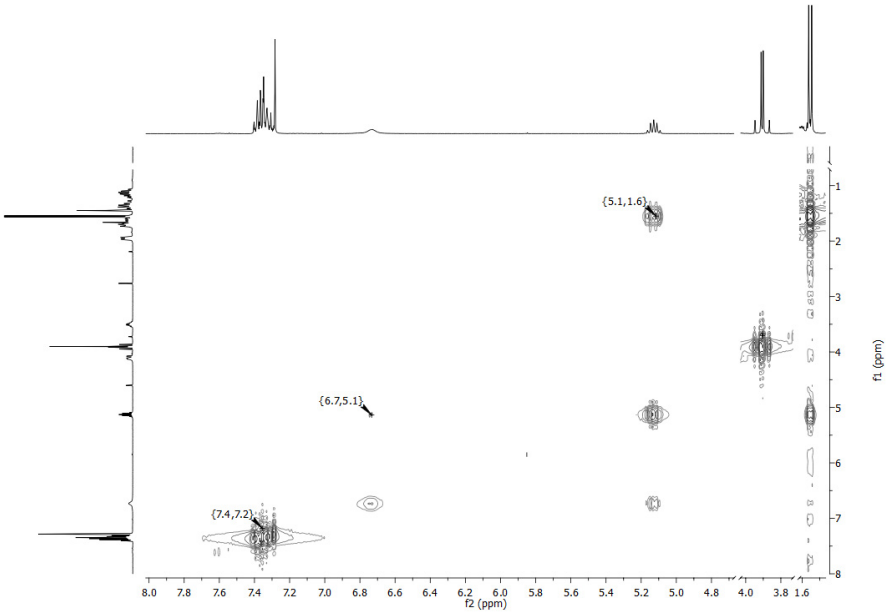


Figura 7.77 - Espectro COSY de **205**.

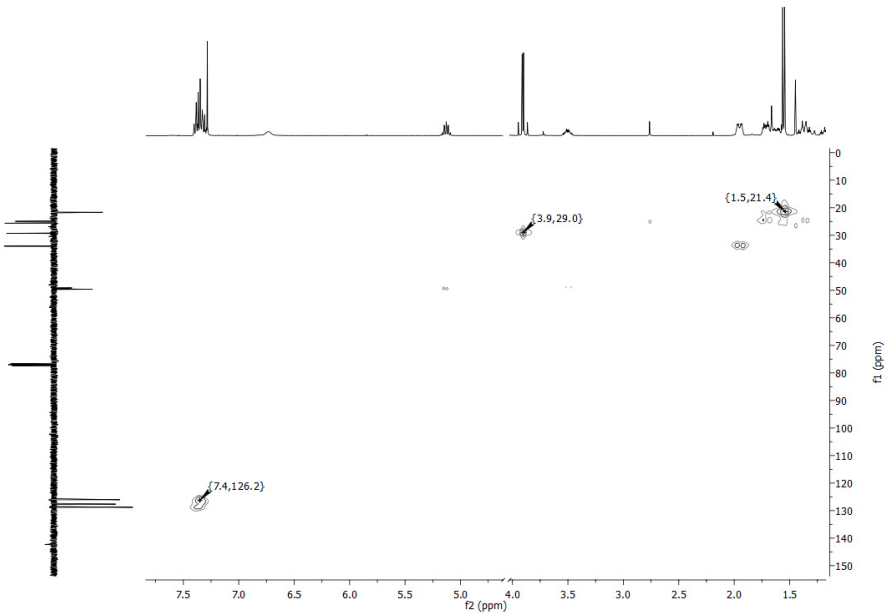


Figura 7.78 - Espectro de HMQC de **205**.

7.1.1.14. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 193

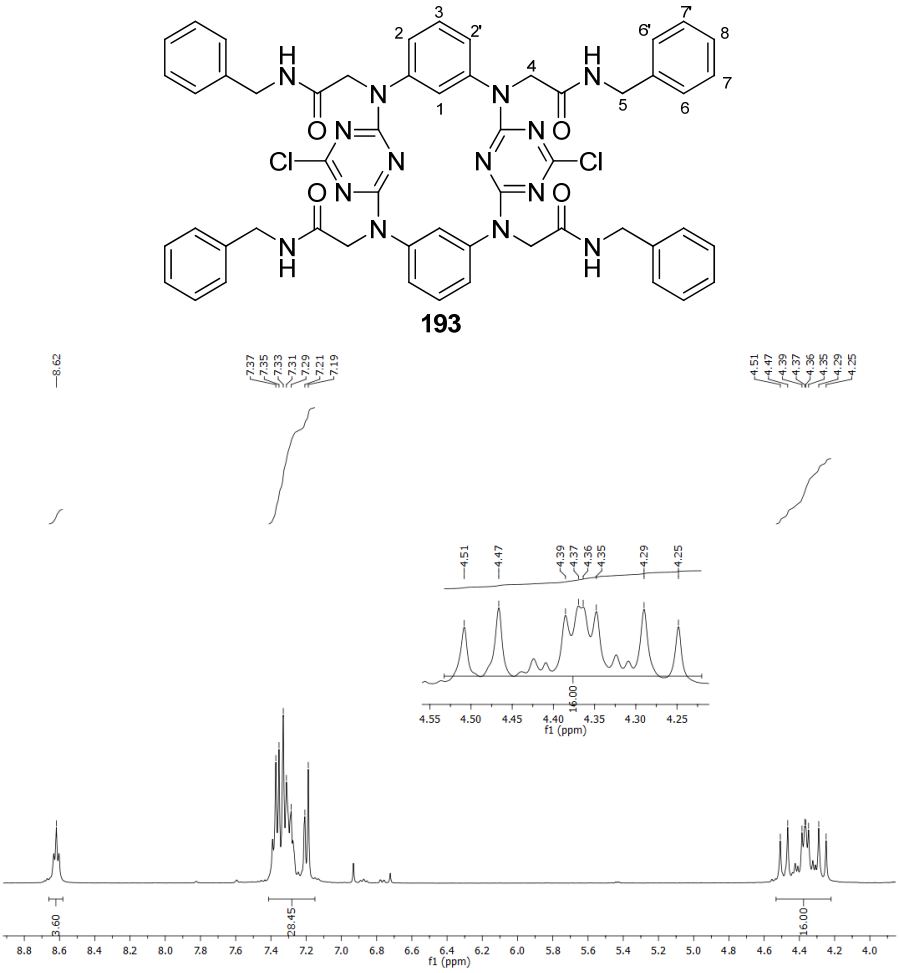


Figura 7.79 - Espectro de RMN de ^{1}H de **193**.

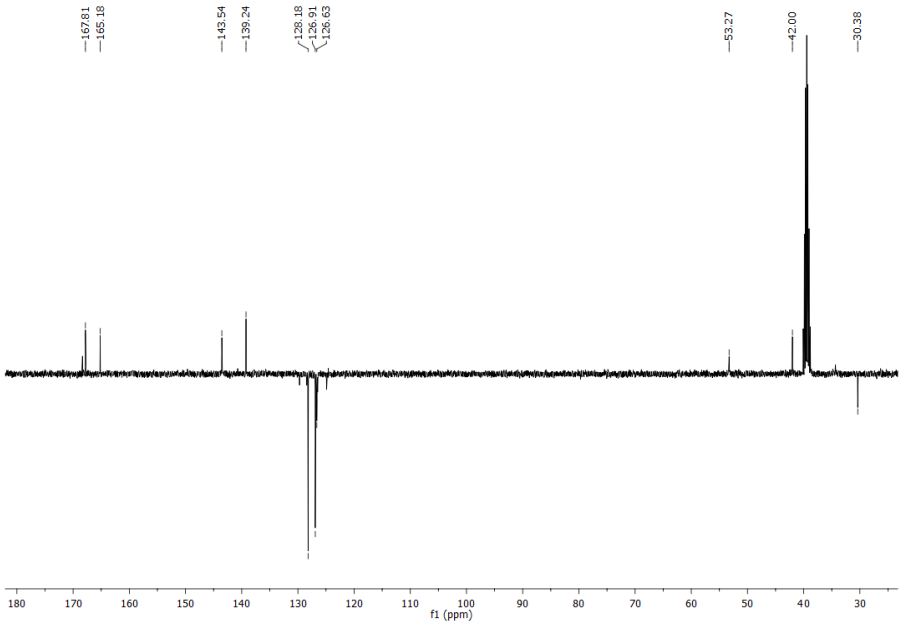


Figura 7.80 - Espectro de RMN de ^{13}C de **193**.

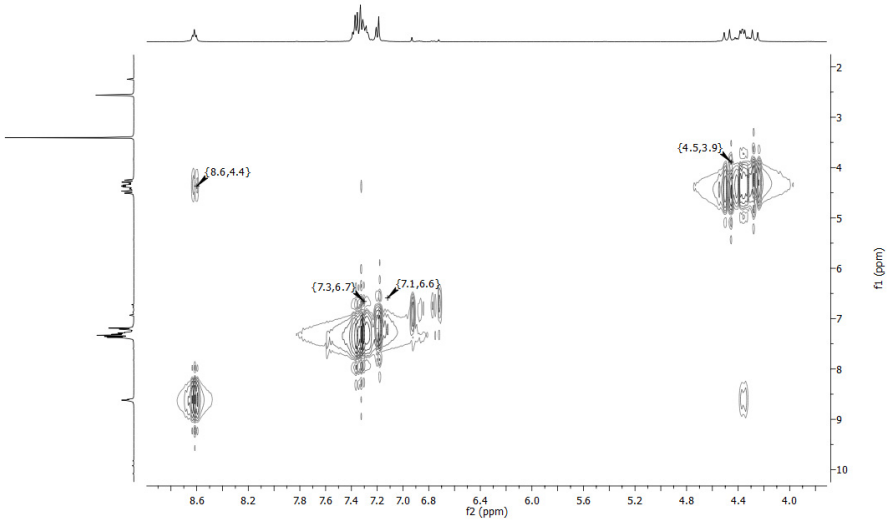


Figura 7.81 - Espectro COSY de **193**.

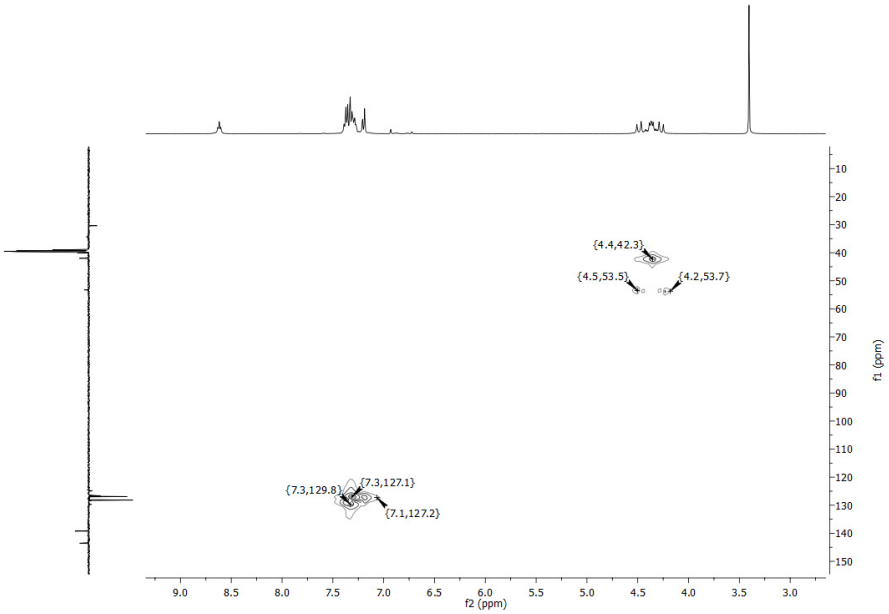


Figura 7.82 - Espectro HMQC de **193**.

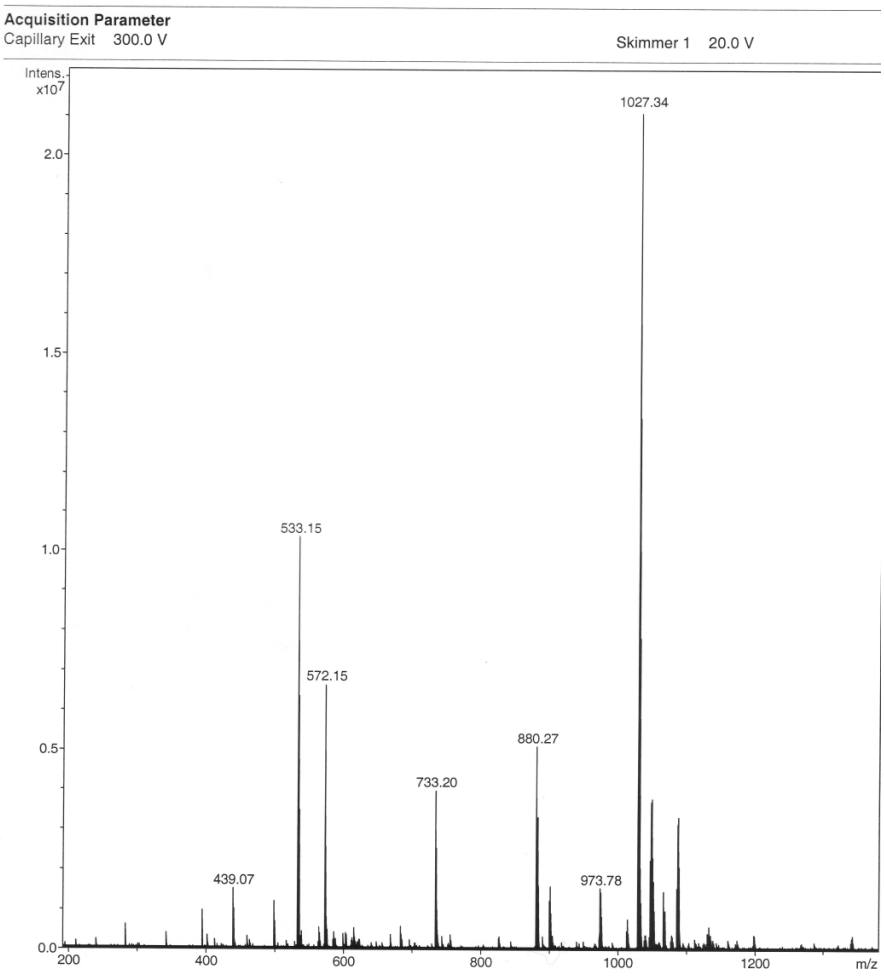


Figura 7.83 – Espectro de massa de **193**.

7.1.1.15. Síntese do tetraazacalix[2]areno[2]triazina 194

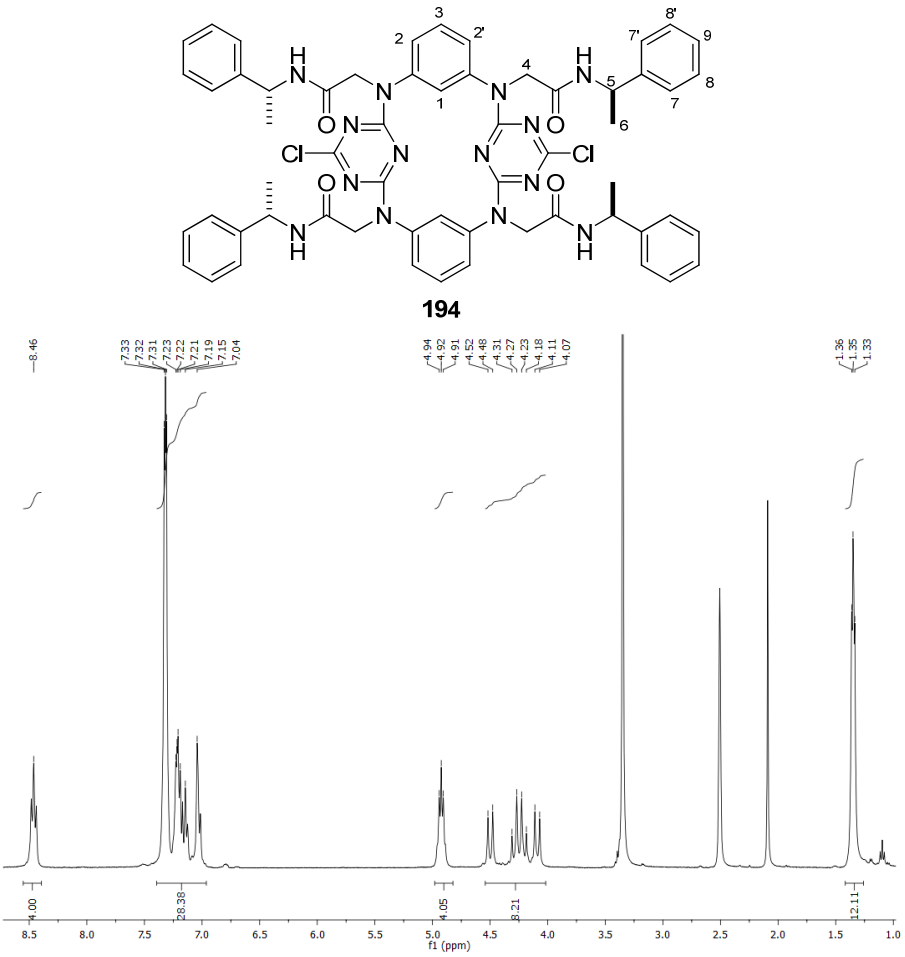


Figura 7.84 - Espectro de RMN de ^{1}H de **194**.

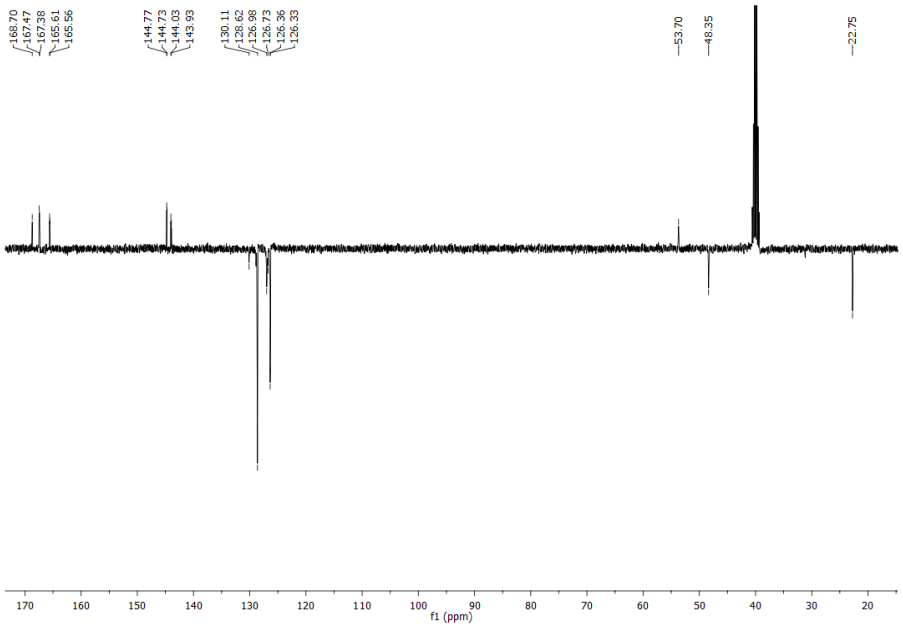


Figura 7.85 - Espectro de RMN de ^{13}C de **194**.

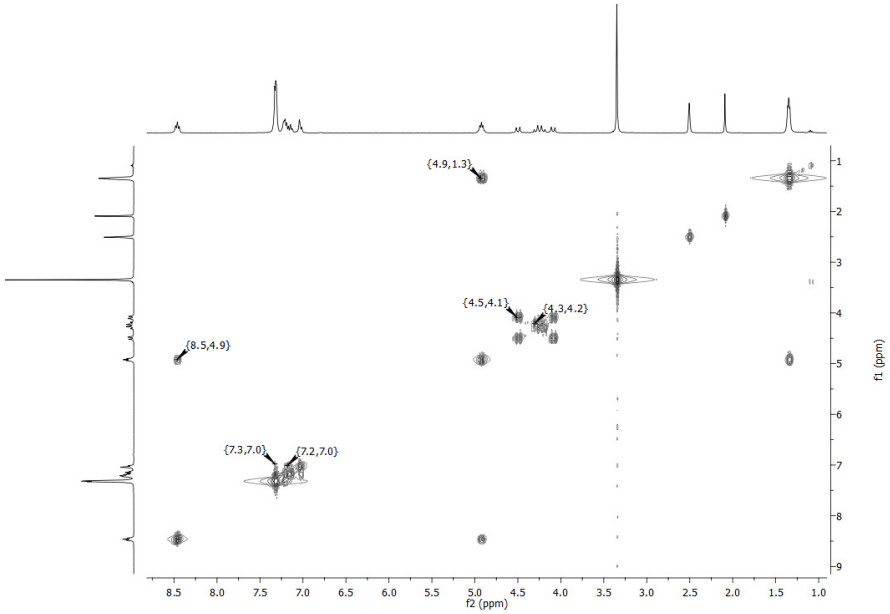


Figura 7.86 - Espectro COSY de **194**.

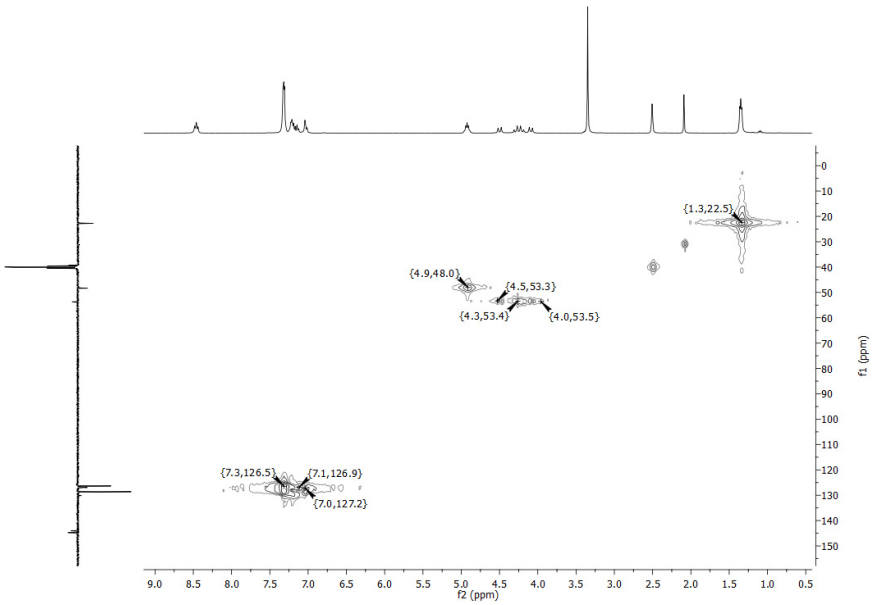


Figura 7.87 - Espectro HMQC de **194**.

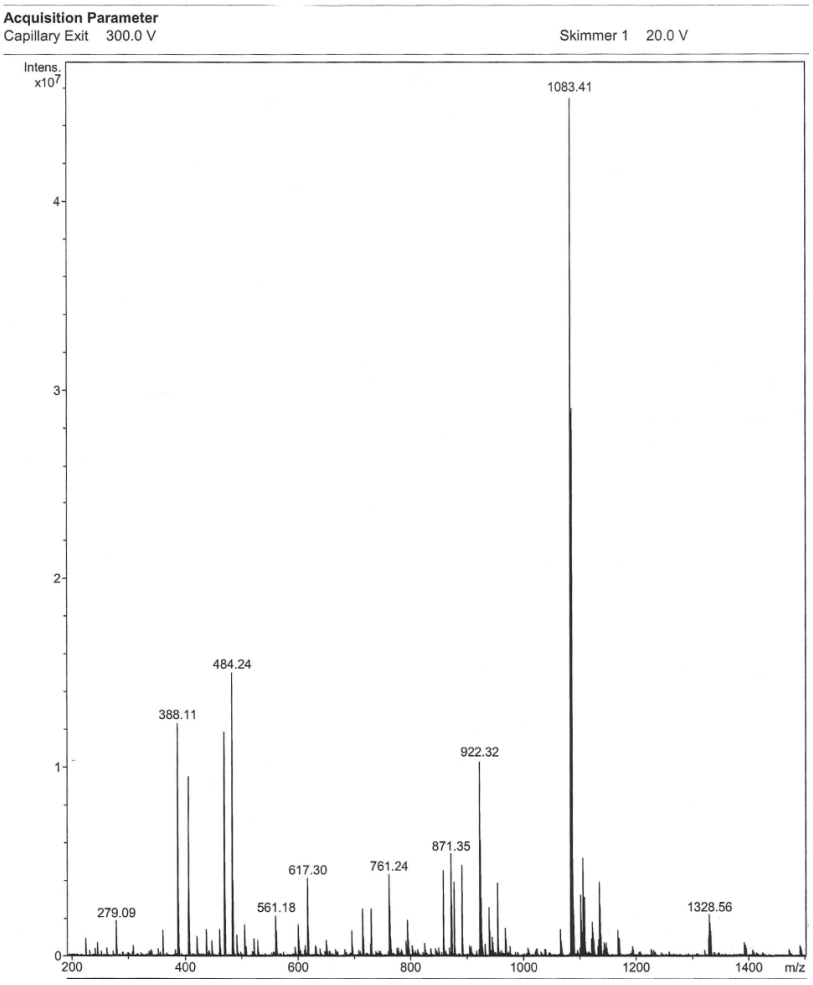


Figura 7.88 - Espectro de massa de **194.**

7.1.2. Derivados de Oxadiazole e Furano

7.1.2.1. Síntese de N-Boc-2-(3-hexilureído)etilamina (298)

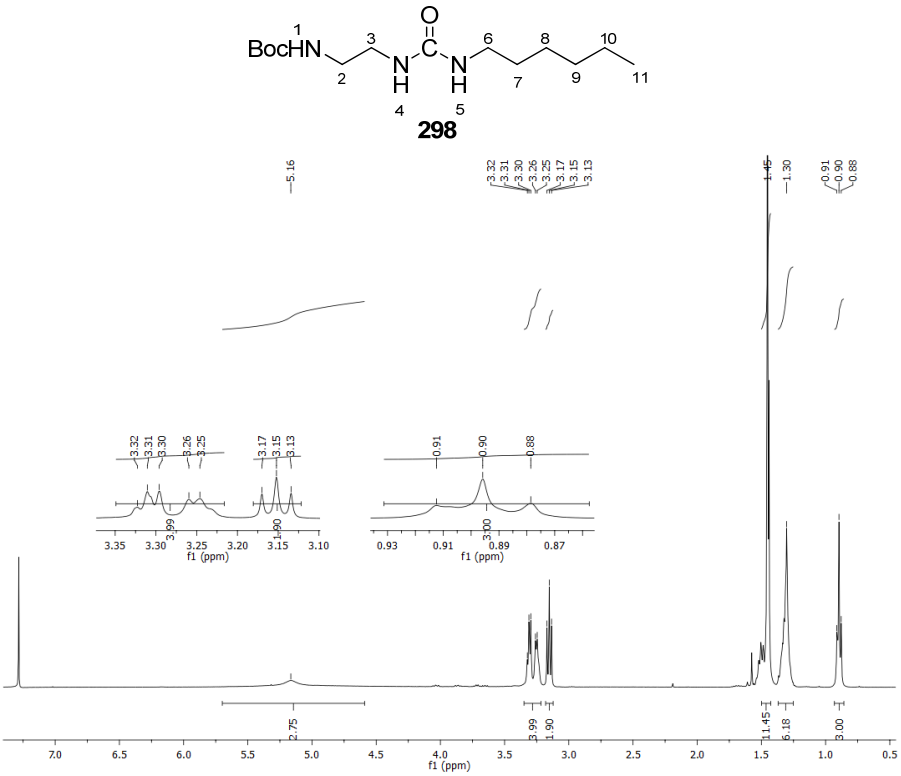


Figura 7.89 - Espectro de RMN de ^{1}H de **298**.

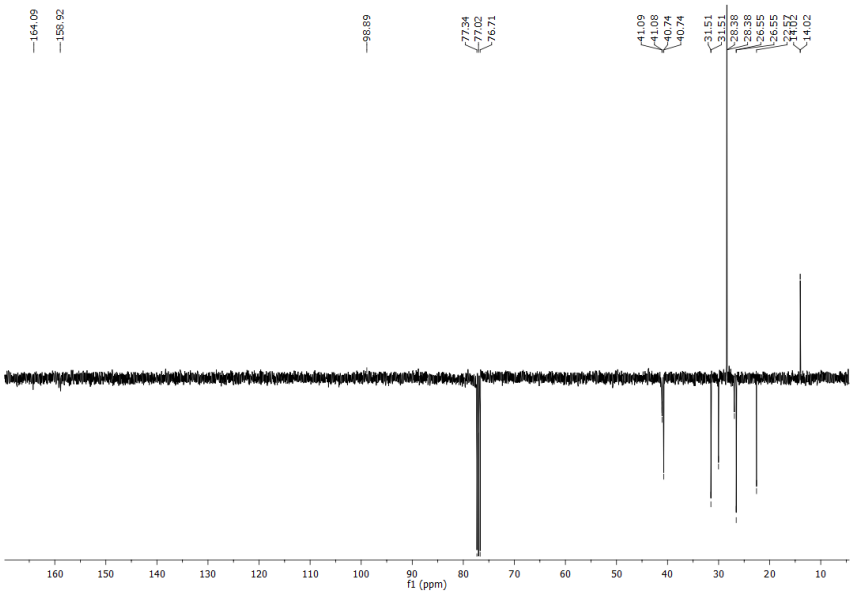


Figura 7.90 - Espectro de RMN de ^{13}C de **298**.

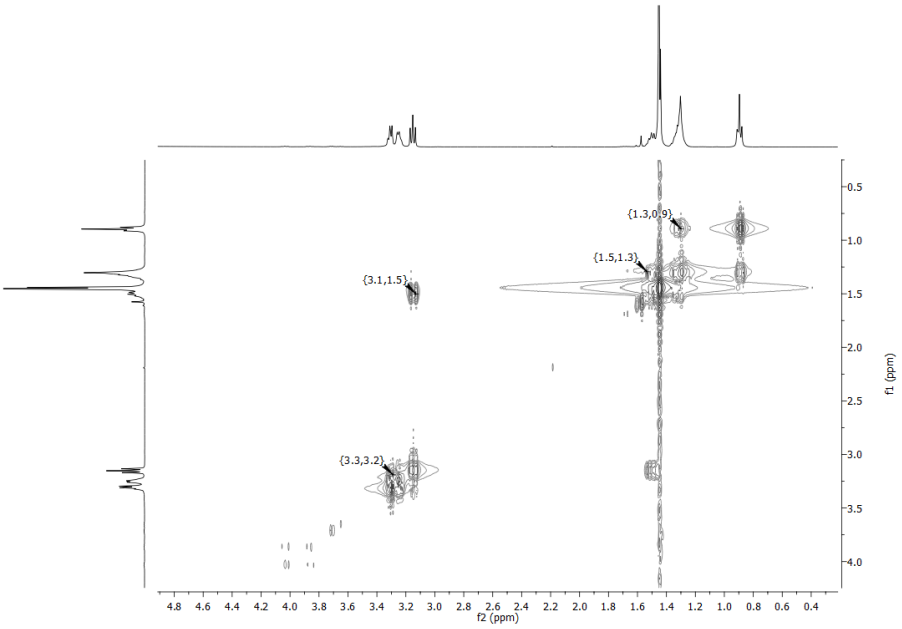


Figura 7.91 - Espectro COSY de **298**.

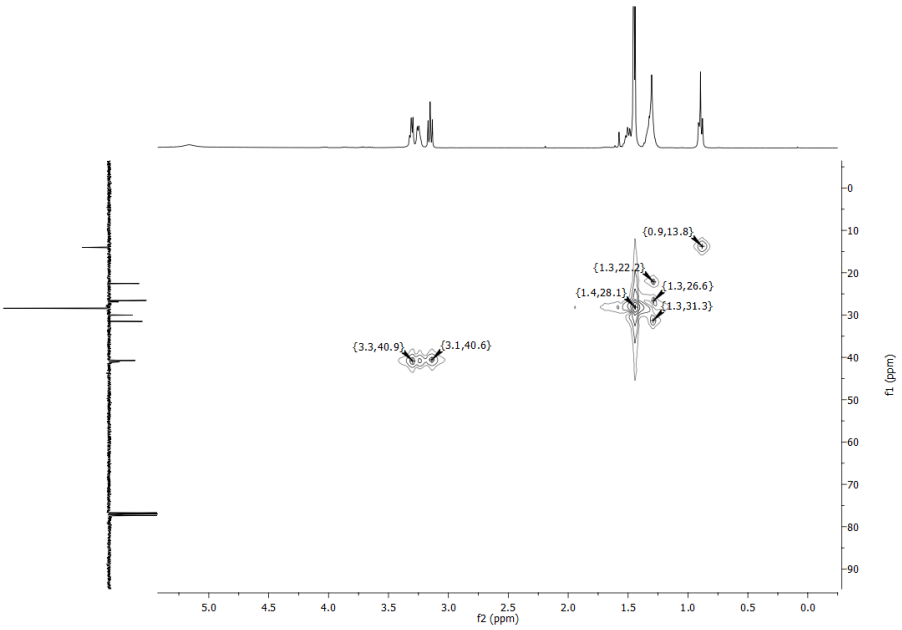
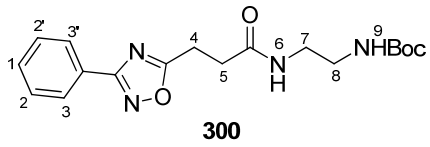


Figura 7.92 - Espectro HMQC de **298**.

7.1.2.2. Procedimento geral para a síntese da amida intermediária

7.1.2.2.1. Síntese de N-Boc-2-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamido)etilenoamina (**300**)



300

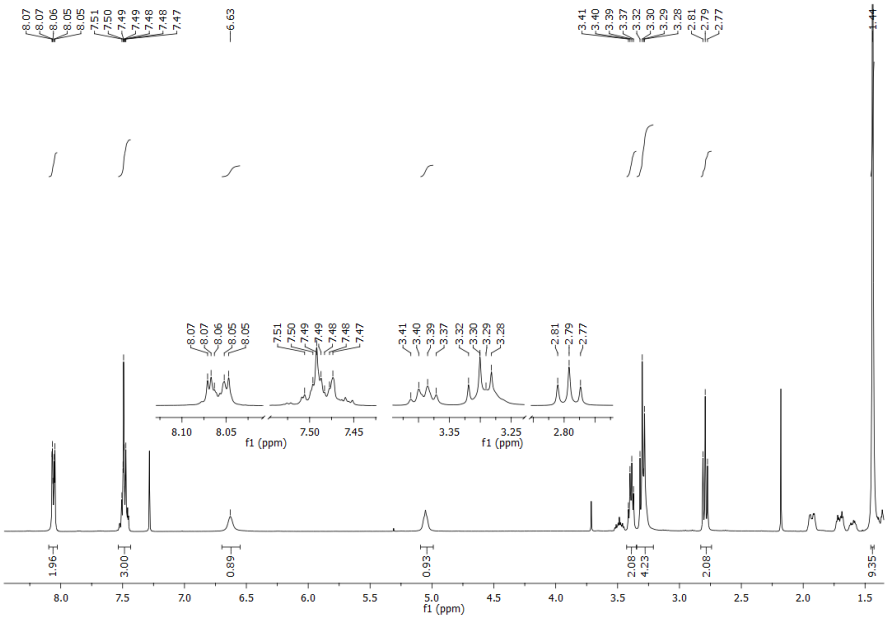


Figura 7.93 - Espectro de RMN de ^{1}H de **300**.

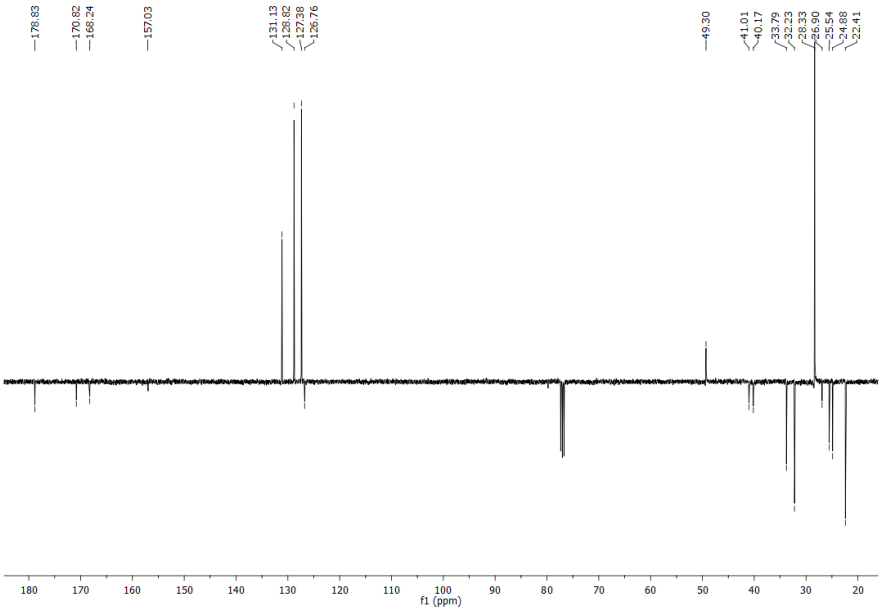


Figura 7.94 - Espectro de RMN de ^{13}C de **300**.

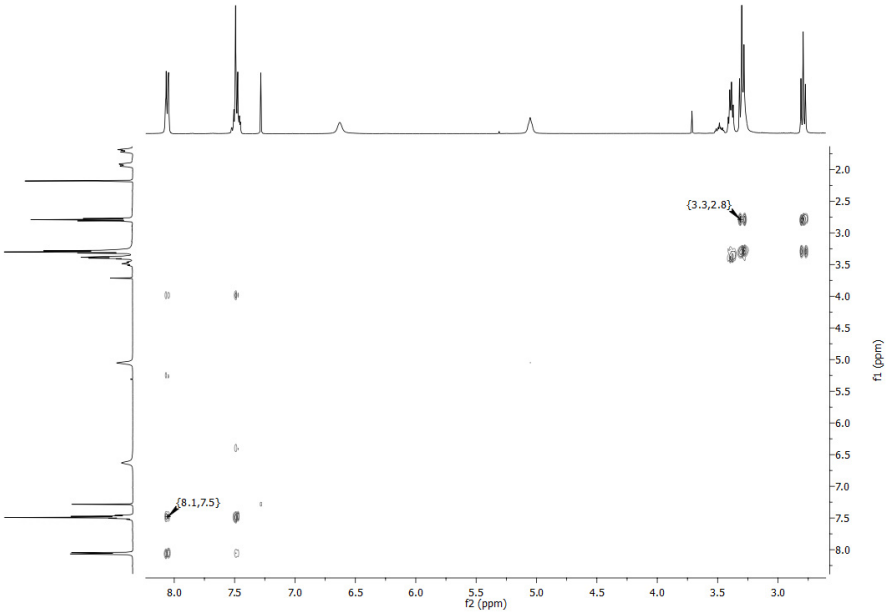


Figura 7.95 - Espectro de COSY de **300**.

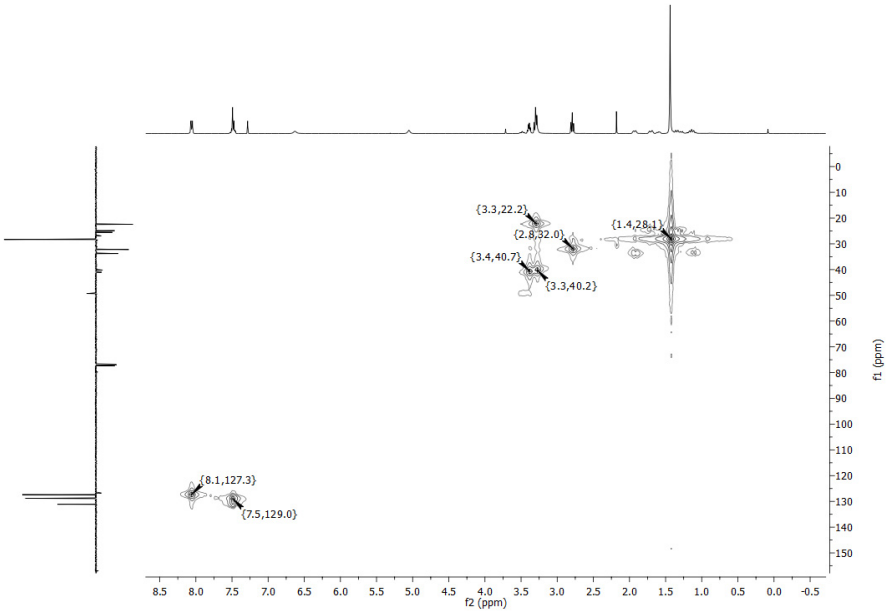
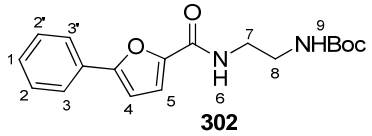


Figura 7.96 - Espectro de HMQC de **300**.

7.1.2.2.2. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)etilenoamina (**302**)



302

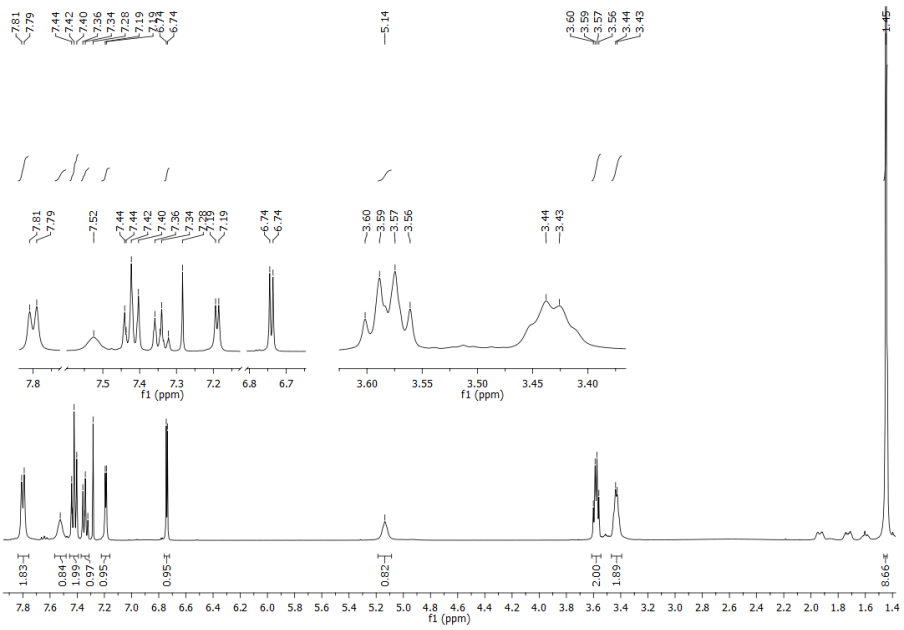


Figura 7.97 – Espectro de RMN de ^{1}H de **302**.

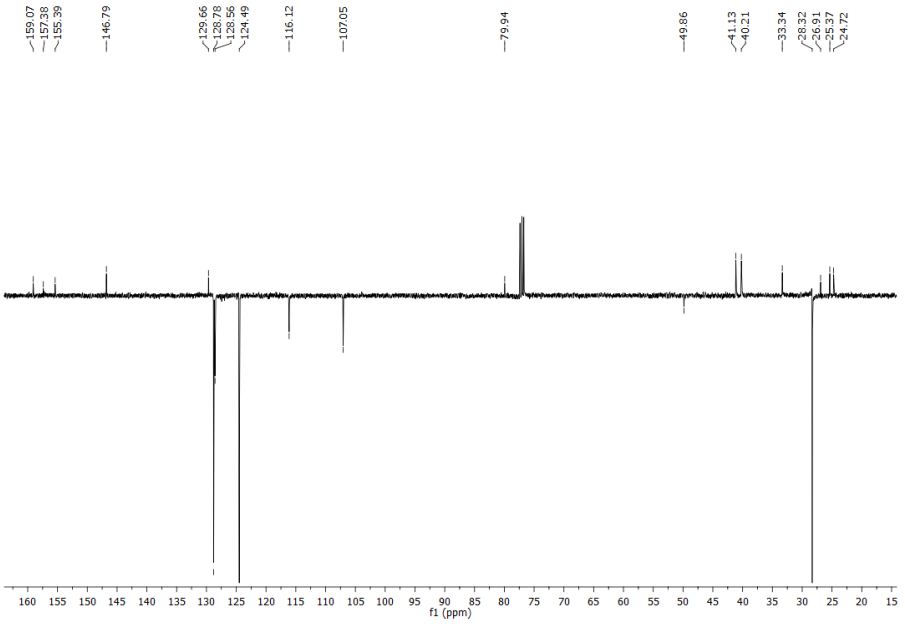


Figura 7.98 – Espectro de RMN de ^{13}C de **302**.

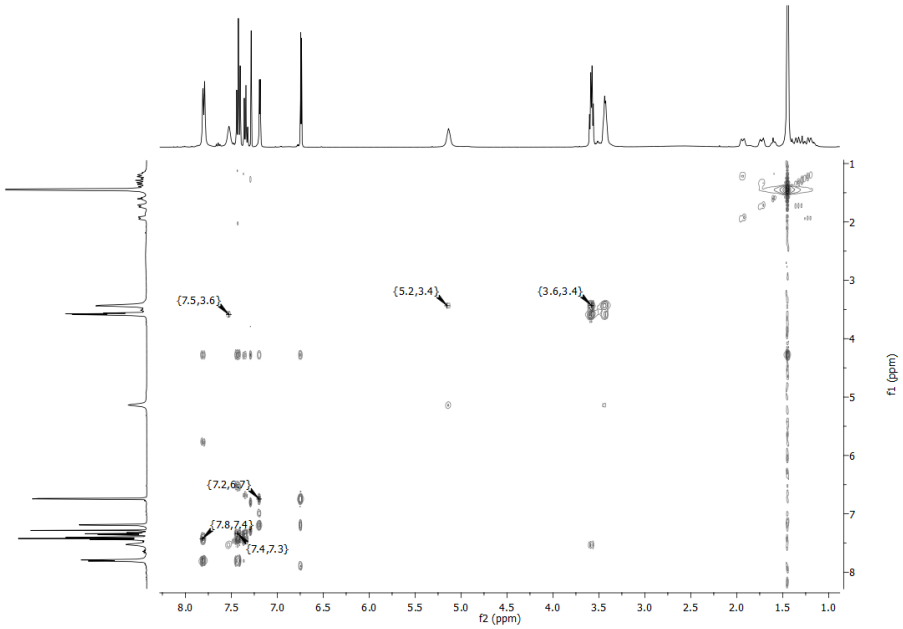


Figura 7.99 – Espectro de COSY de **302**.

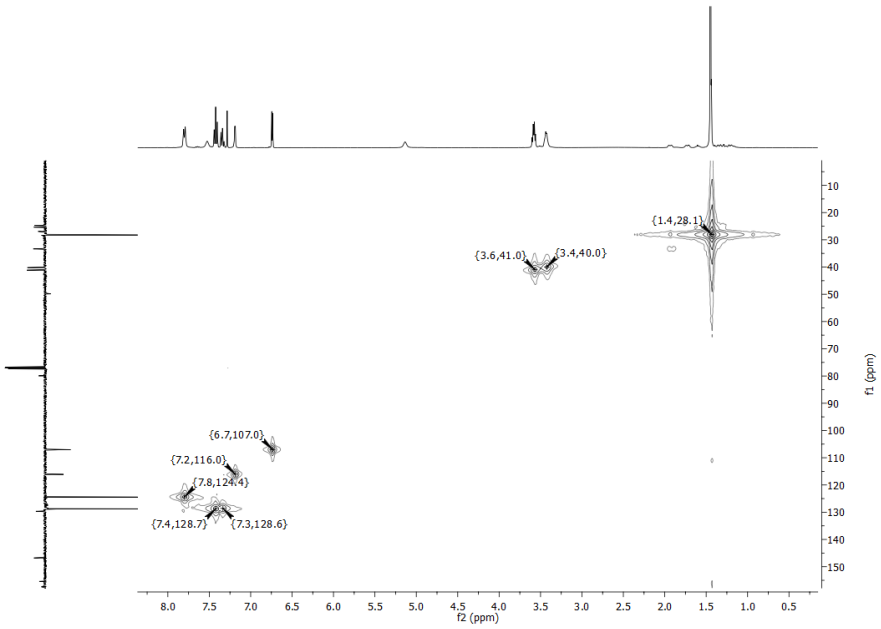
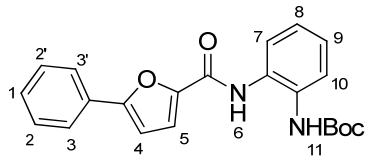


Figura 7.100 – Espectro de HMQC de **302**.

7.1.2.2.3. Síntese de N-Boc-2-(5-fenilfuran-2-carboxamido)fenilamina (**303**)



303

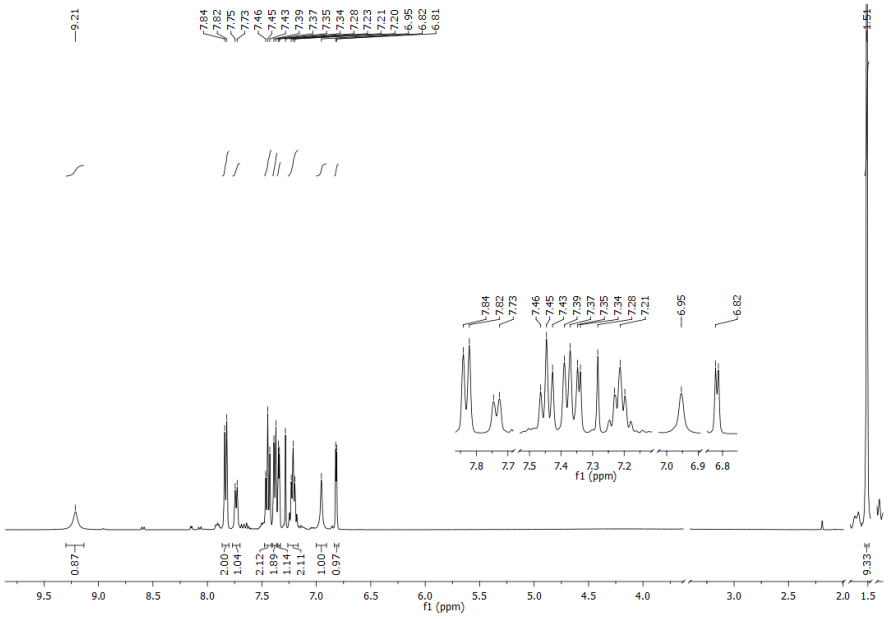


Figura 7.101 – Espectro de RMN de ^{1}H de **303**.

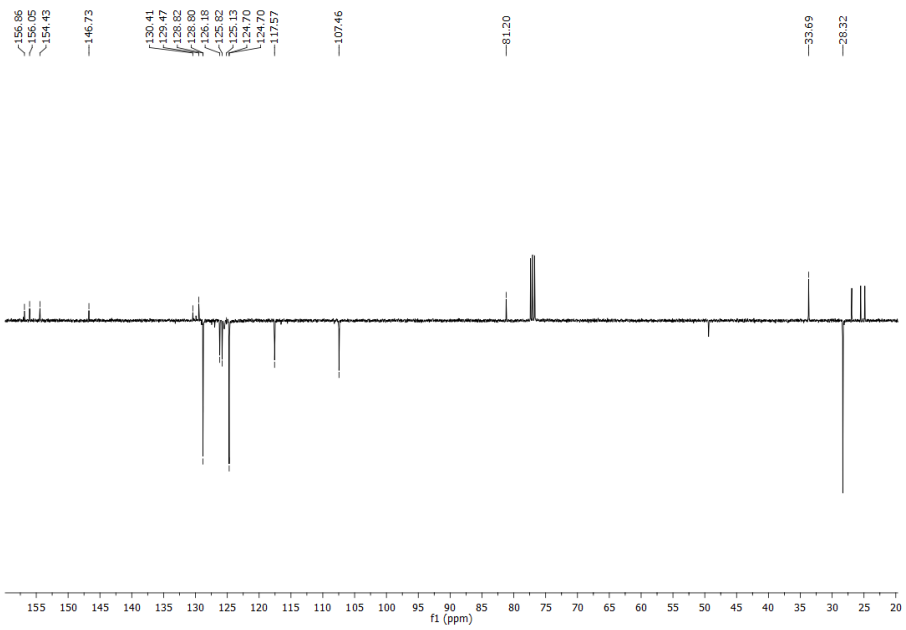


Figura 7.102 – Espectro de RMN de ^{13}C de **303**.

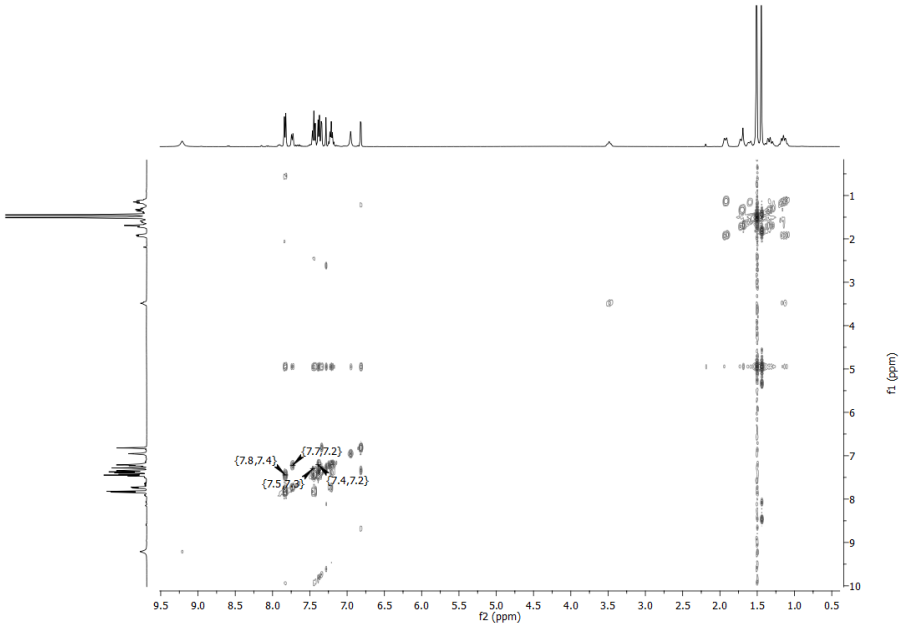


Figura 7.103 – Espectro de COSY de **303**.

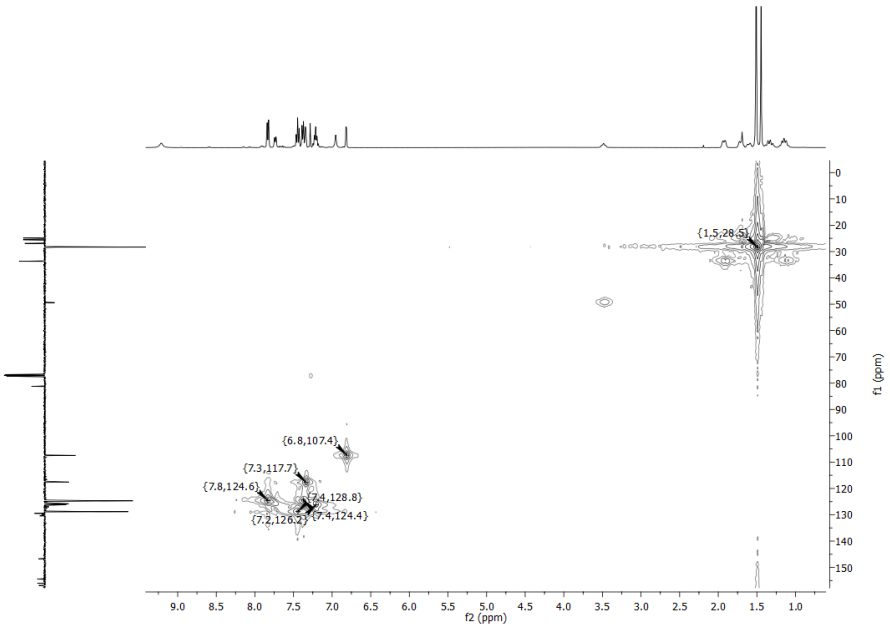
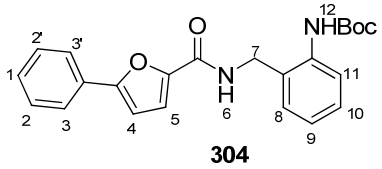


Figura 7.104 – Espectro de HMQC de **303**.

7.1.2.2.4. Síntese de N-Boc -2-((5-fenilfuran-2-carboxamido)metil)fenilamina (**304**)



304

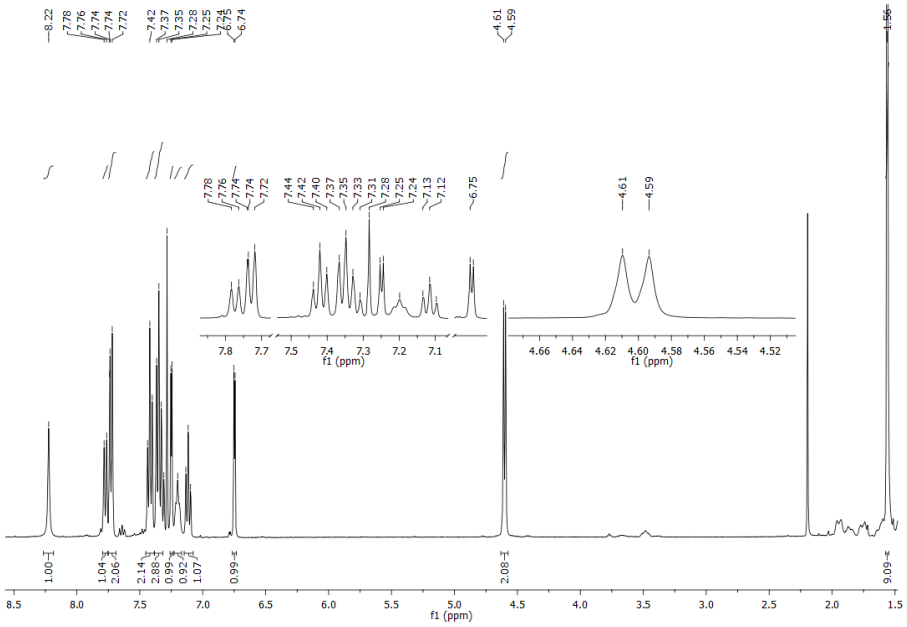


Figura 7.105 – Esepctro de RMN de ^{1}H de **304**.

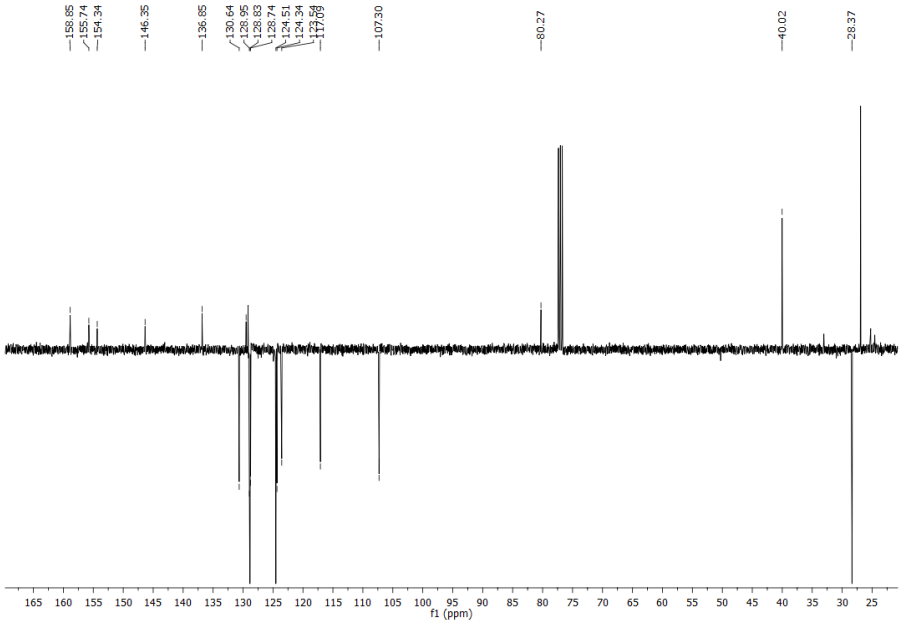


Figura 7.106 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **304.**

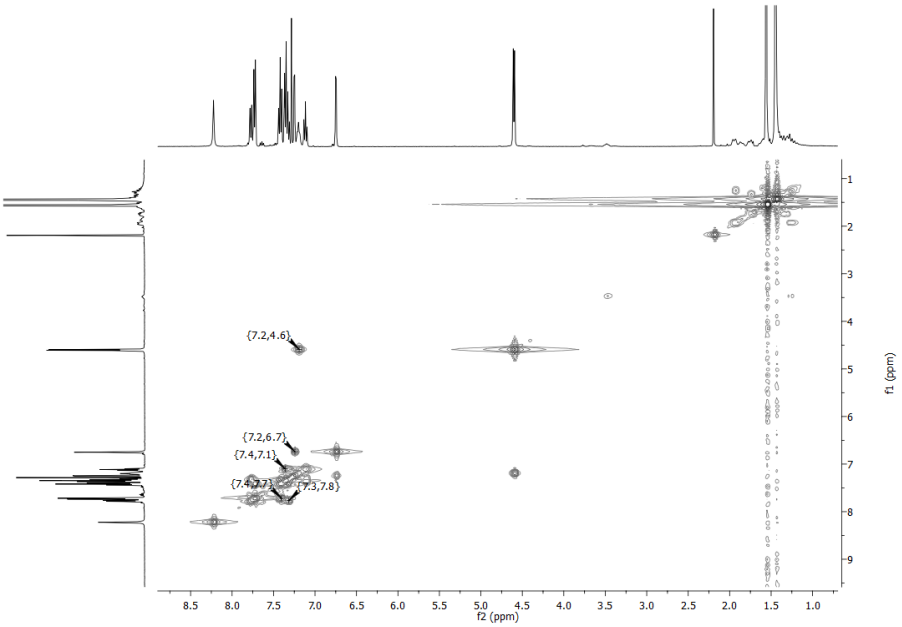


Figura 7.107 – Espectro de COSY de **304**.

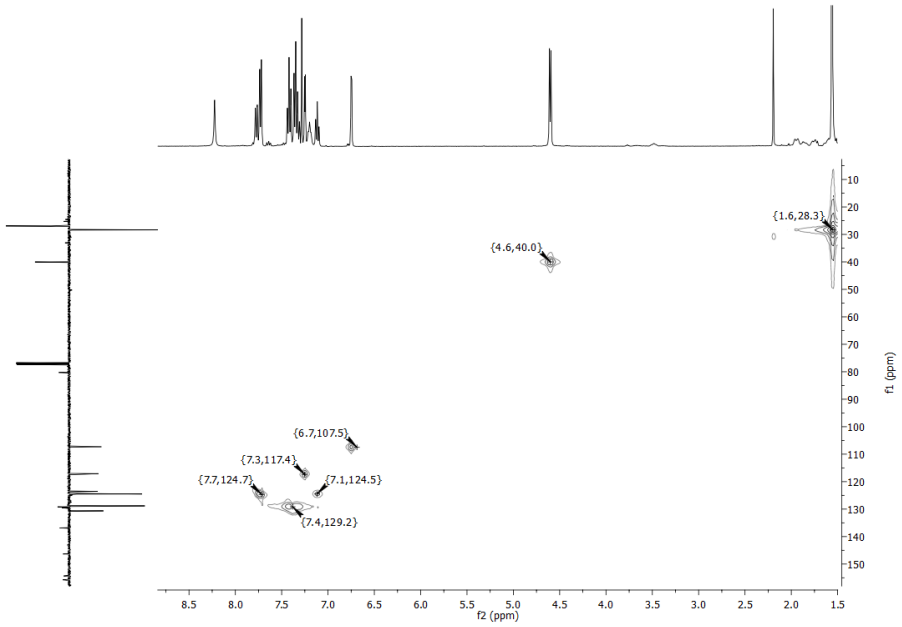
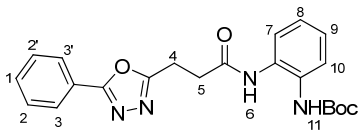


Figura 7.108 – Espectro de HMQC de **304**.

7.1.2.2.5. Síntese de N-Boc-2-(3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)fenilenamina (**305**)



305

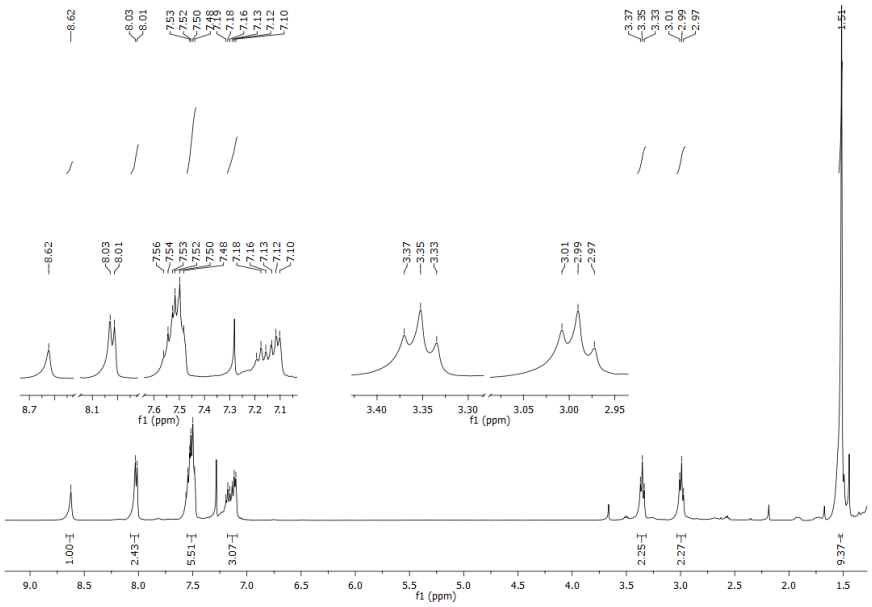


Figura 7.109 – Espectro de RMN de ^{1}H de **305**.

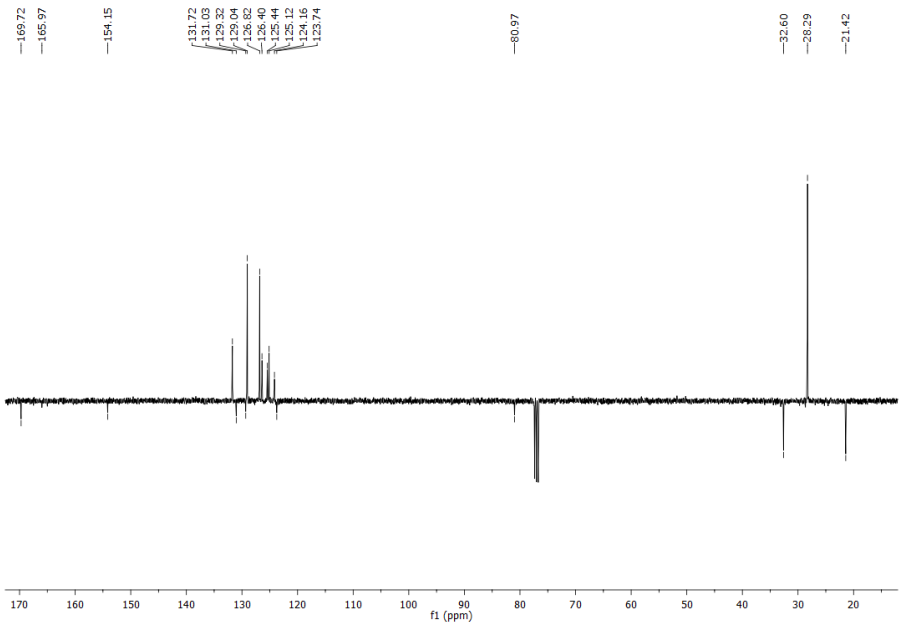


Figura 7.110 – Espectro de RMN de ^{13}C de **305**.

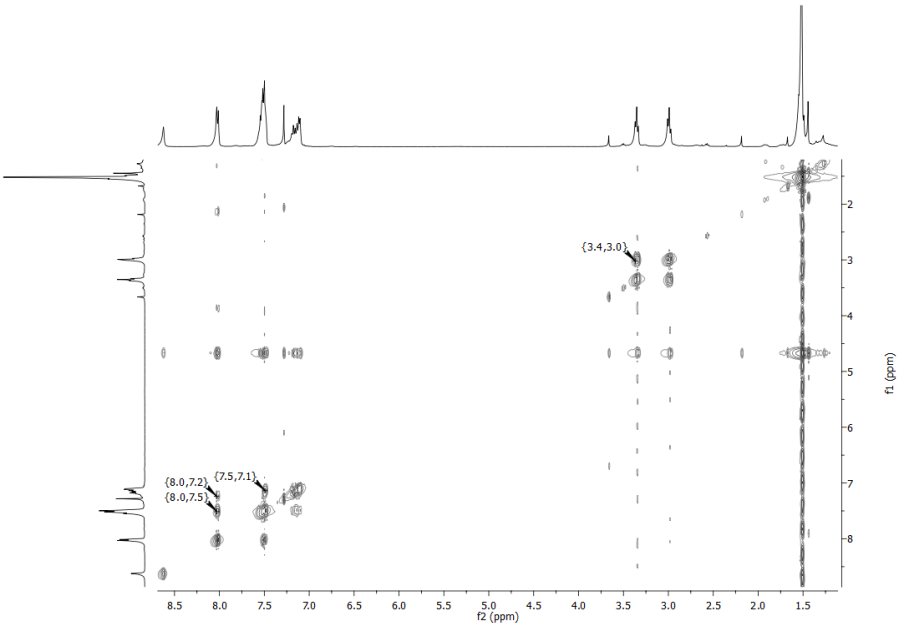


Figura 7.111 – Espectro de COSY de **305**.

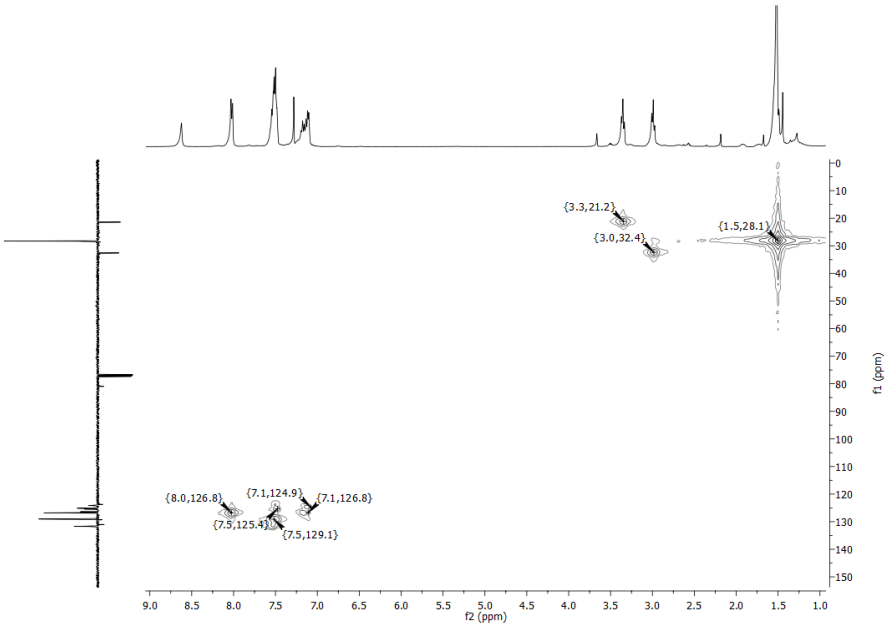
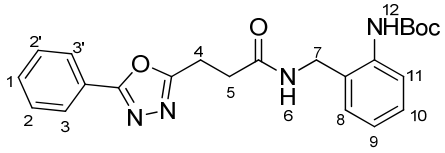


Figura 7.112 – Espectro de HMQC de **305**.

7.1.2.2.6. Síntese de N-Boc-2-((3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)metil)fenilamina (**306**)



306

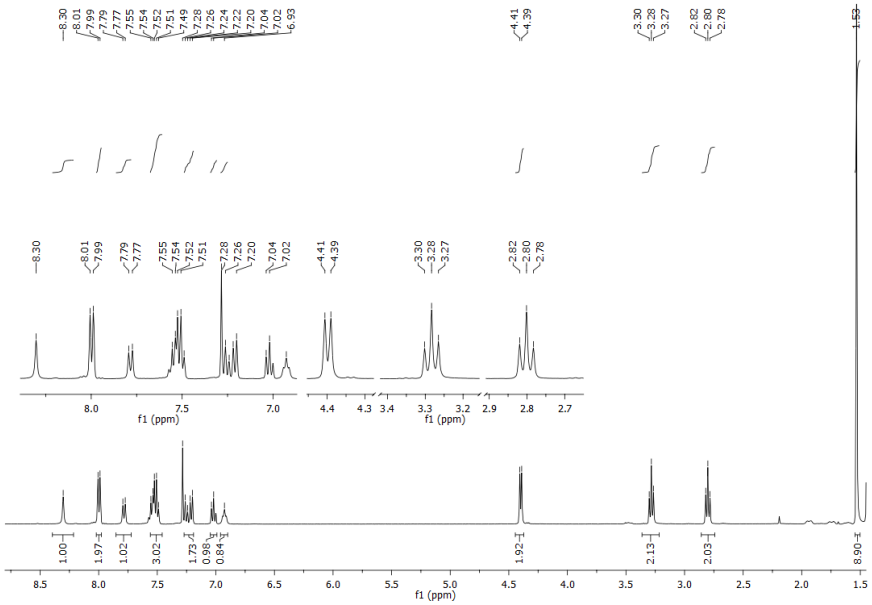


Figura 7.113 – Espectro de RMN de ^{1}H de **306**.

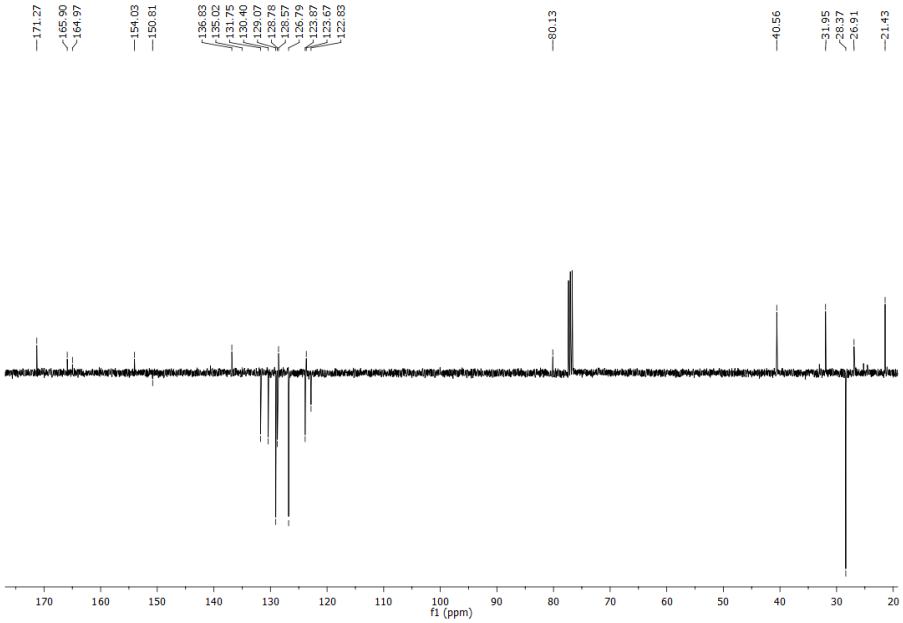


Figura 7.114 – Espectro de RMN de ^{13}C de **306**.

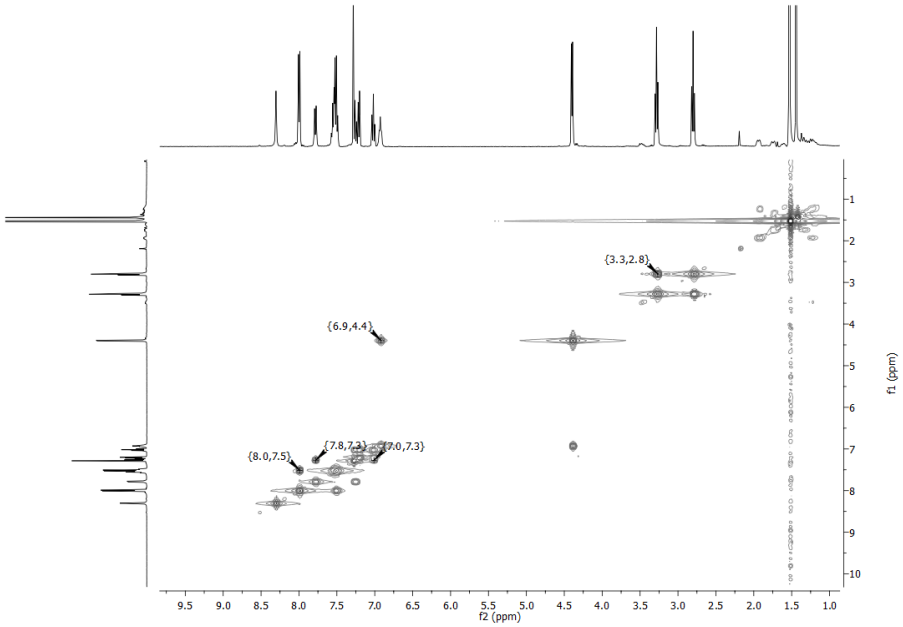


Figura 7.115 – Espectro de COSY de **306**.

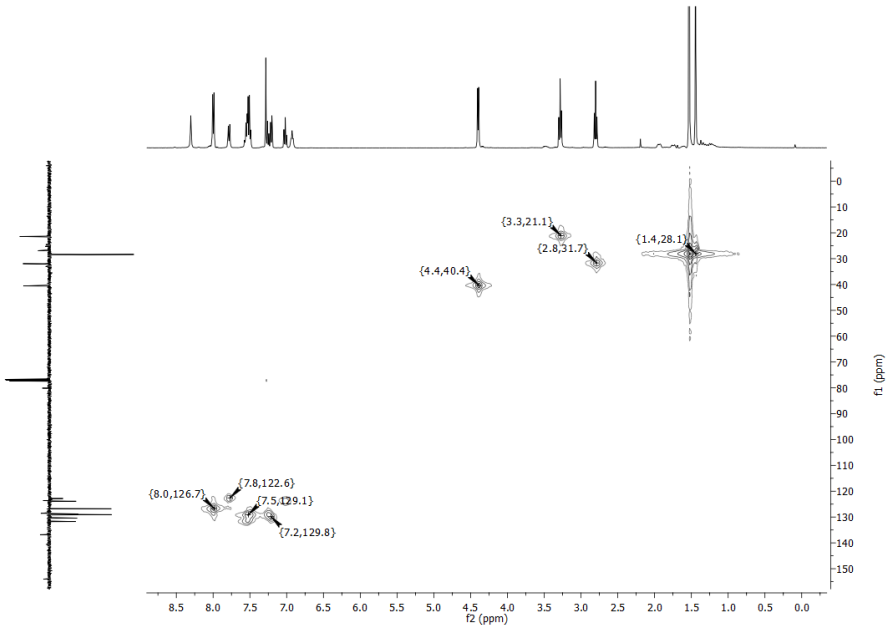
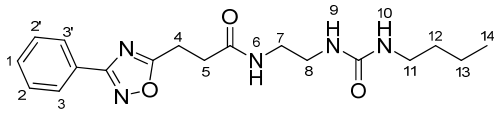


Figura 7.116 – Espectro de HMQC de **306**.

7.1.2.3. Formação da ureia.

7.1.2.3.1. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**214**)



214

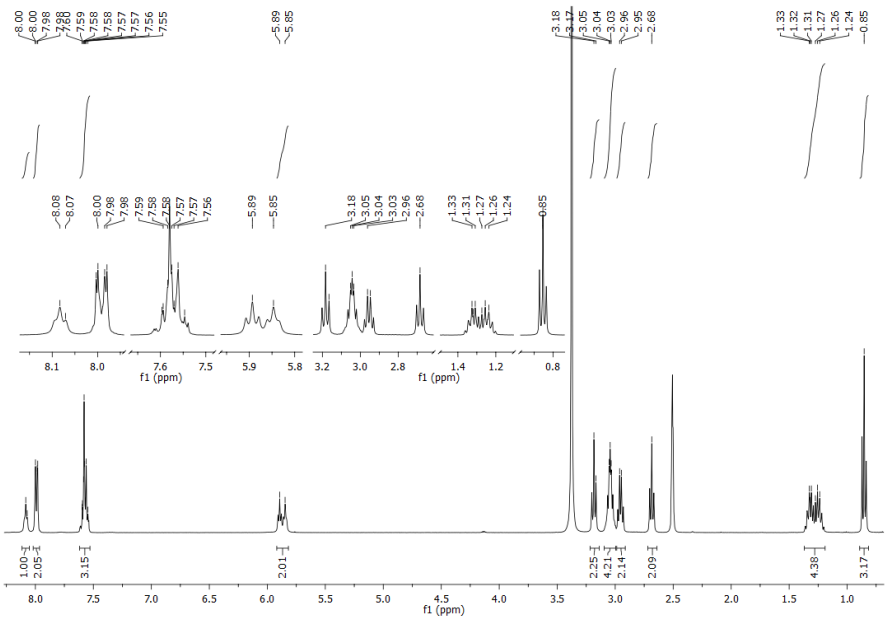


Figura 7.117 – Espectro de RMN de ^{1}H de **214**.

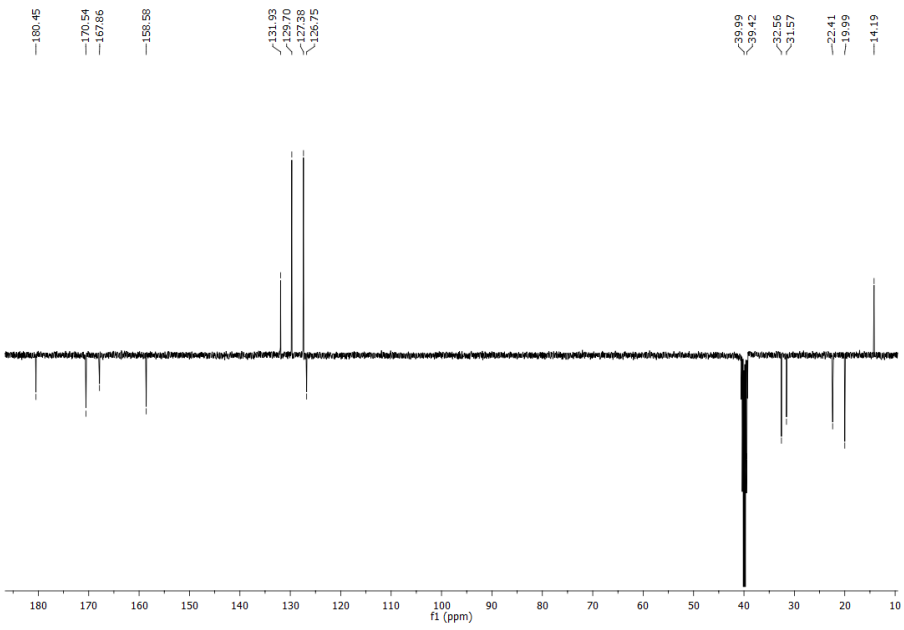


Figura 7.118 – Espectro de RMN de ^{13}C de **214**.

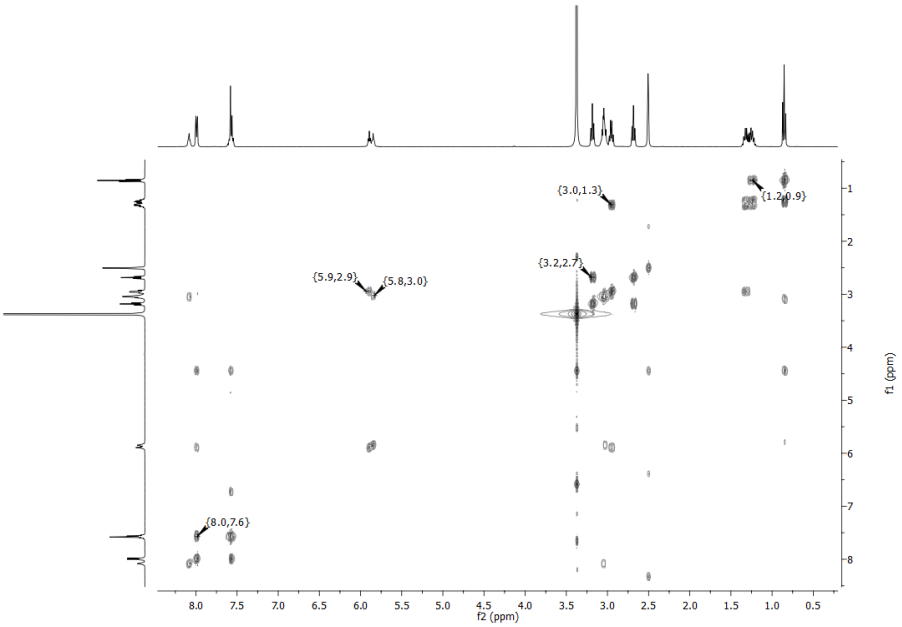


Figura 7.119 – Espectro de COSY de **214**.

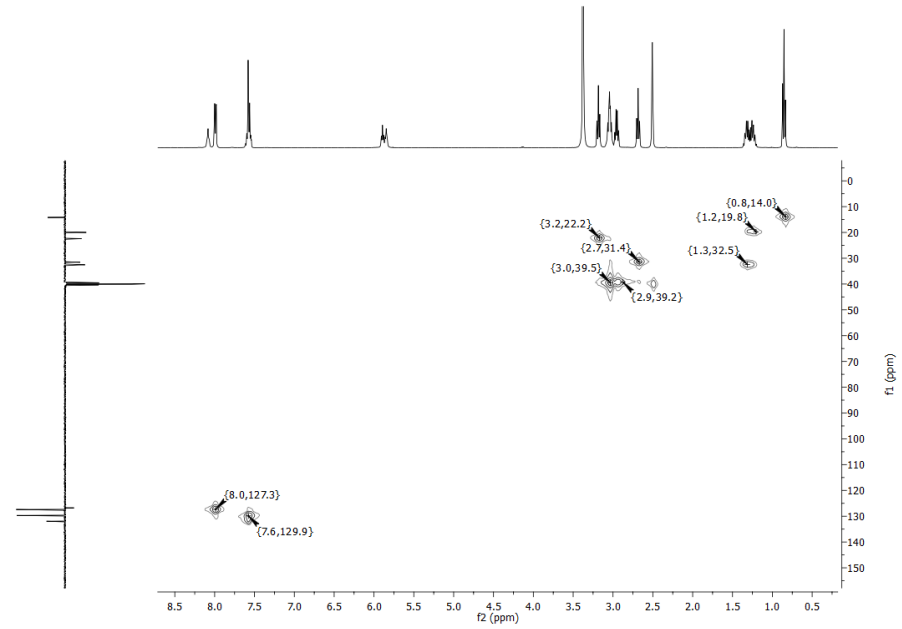
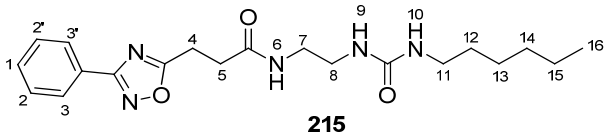


Figura 7.120 – Espectro de HMQC de **214**.

7.1.2.3.2. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**215**)



215

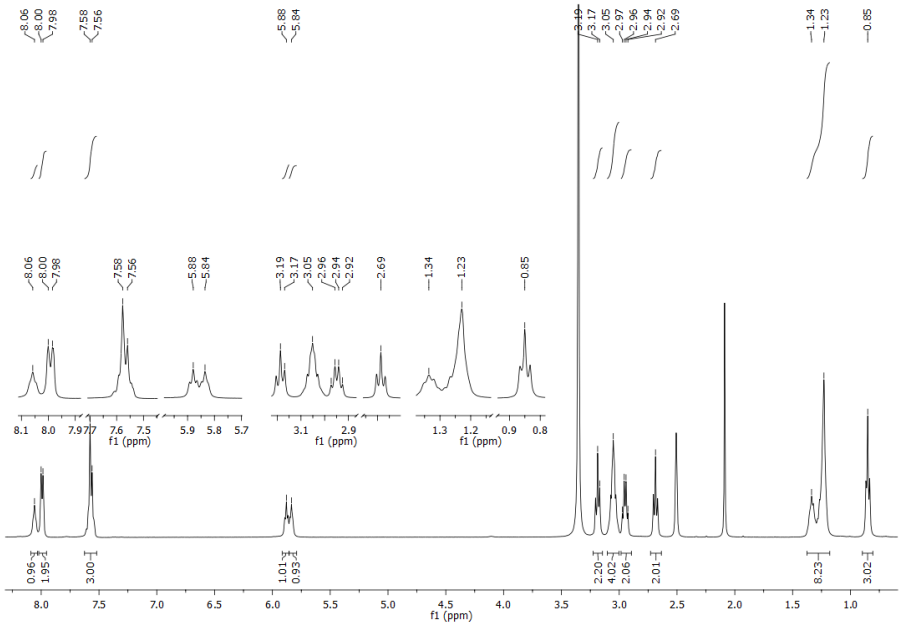


Figura 7.121 – Espectro de RMN de ^{1}H de **215**.

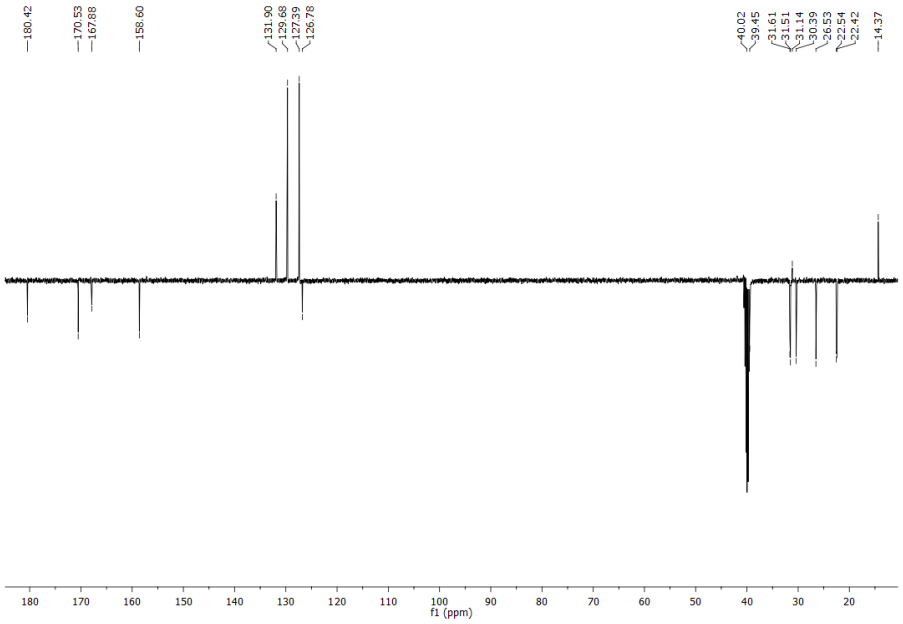


Figura 7.122 – Espectro de RMN de ^{13}C de **215**.

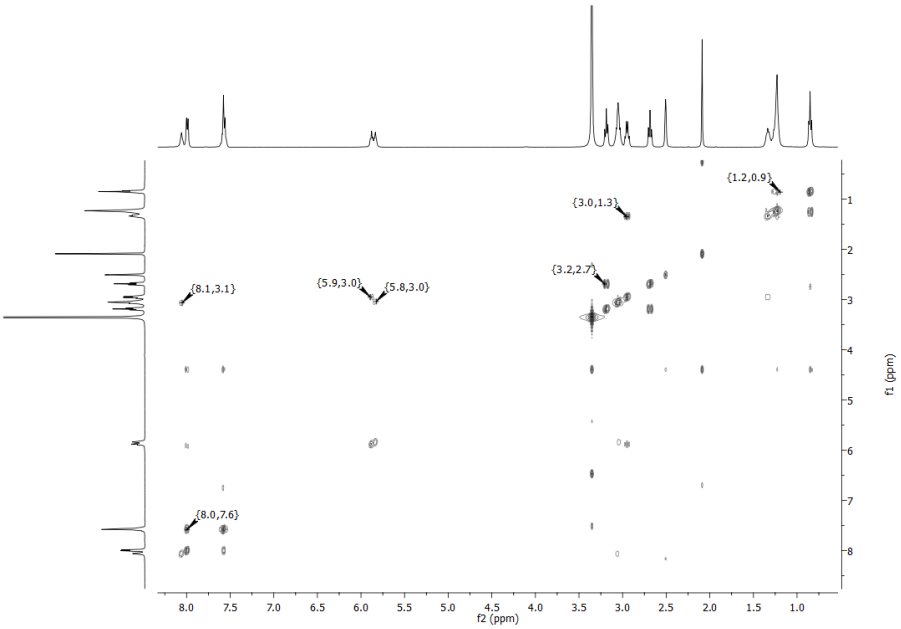


Figura 7.123 – Espectro de COSY de **215**.

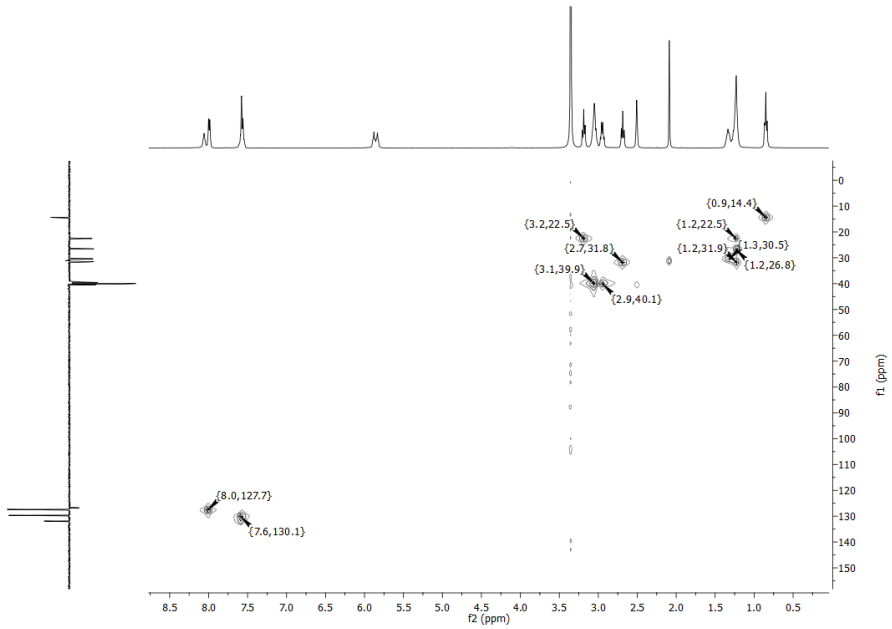
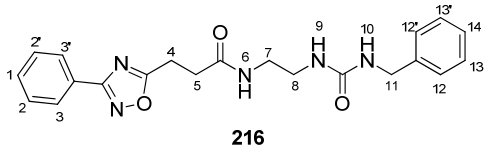


Figura 7.124 – Espectro de HMQC de **215**.

7.1.2.3.3. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**216**)



216

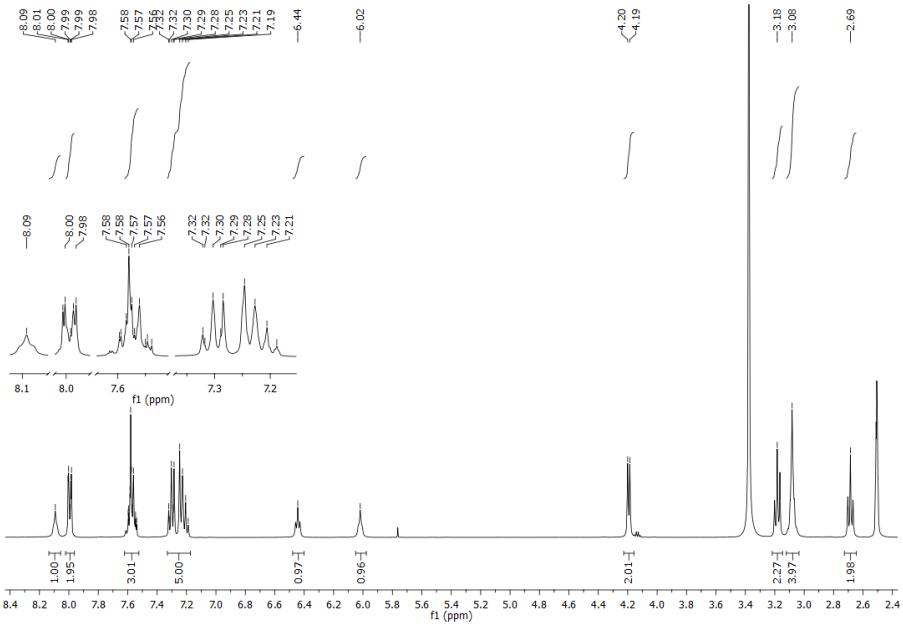


Figura 7.125 – Espectro de RMN de ^{1}H de **216**.

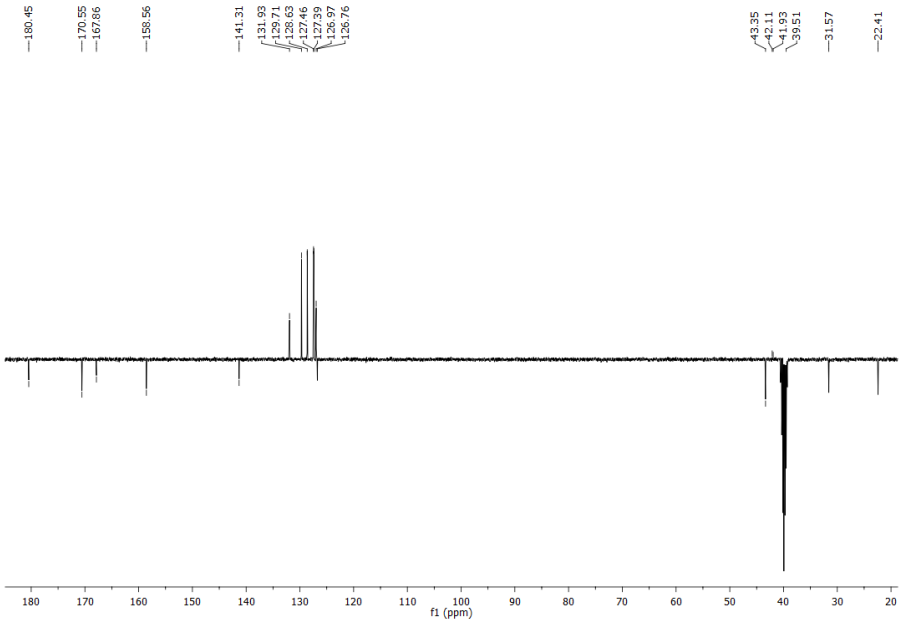


Figura 7.126 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **216**.

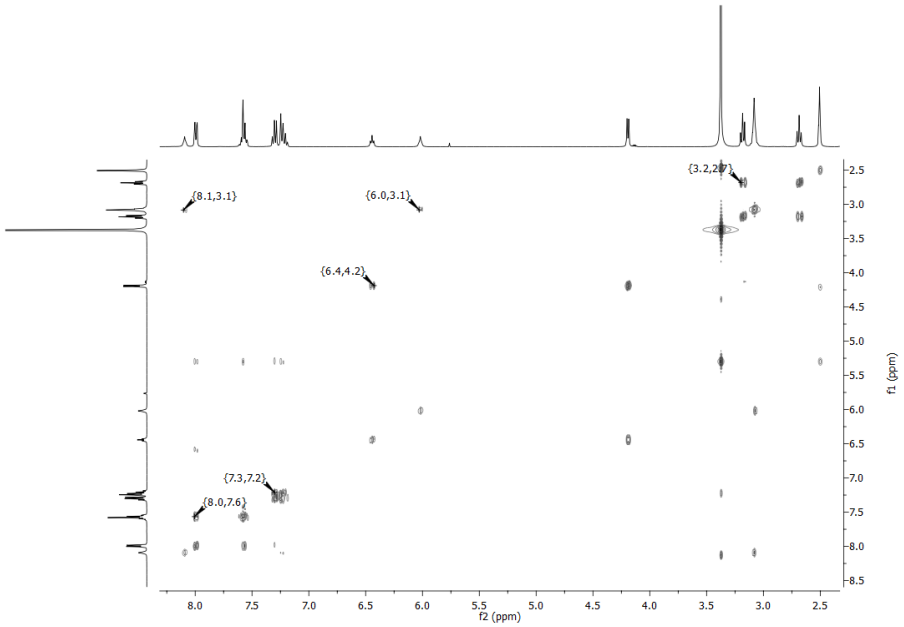


Figura 7.127 – Espectro de COSY de **216**.

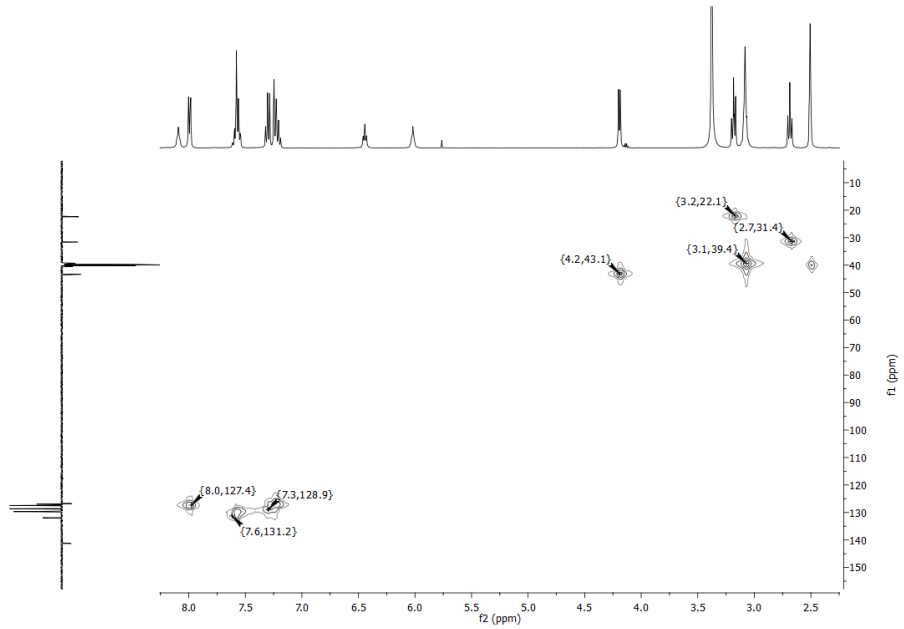
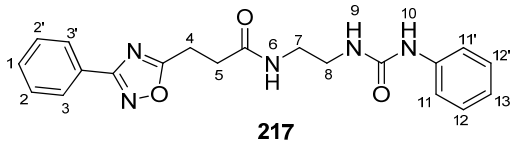


Figura 7.128 – Espectro de HMQC de **216**.

7.1.2.3.4. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-fenilureído)etil)propanamida (**217**)



217

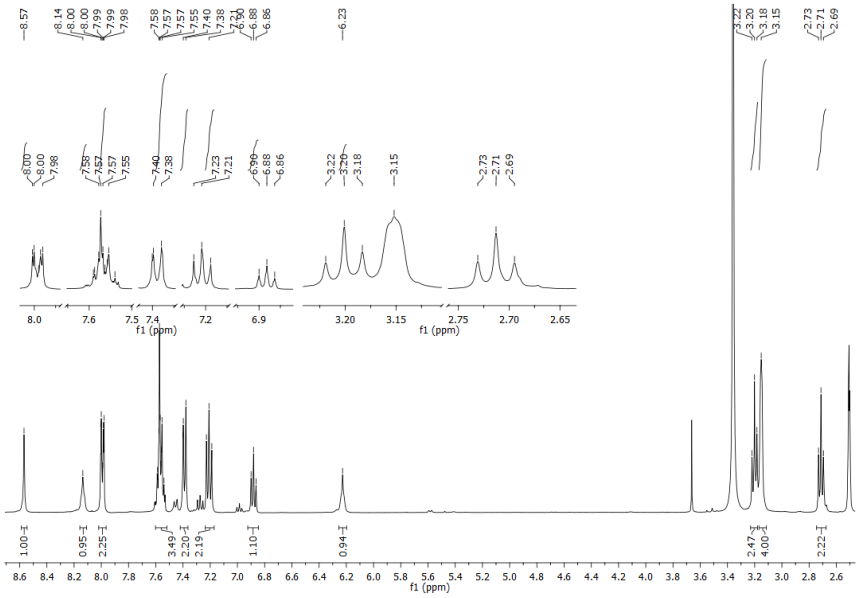


Figura 7.129 – Espectro de RMN de ^{1}H de **217**.

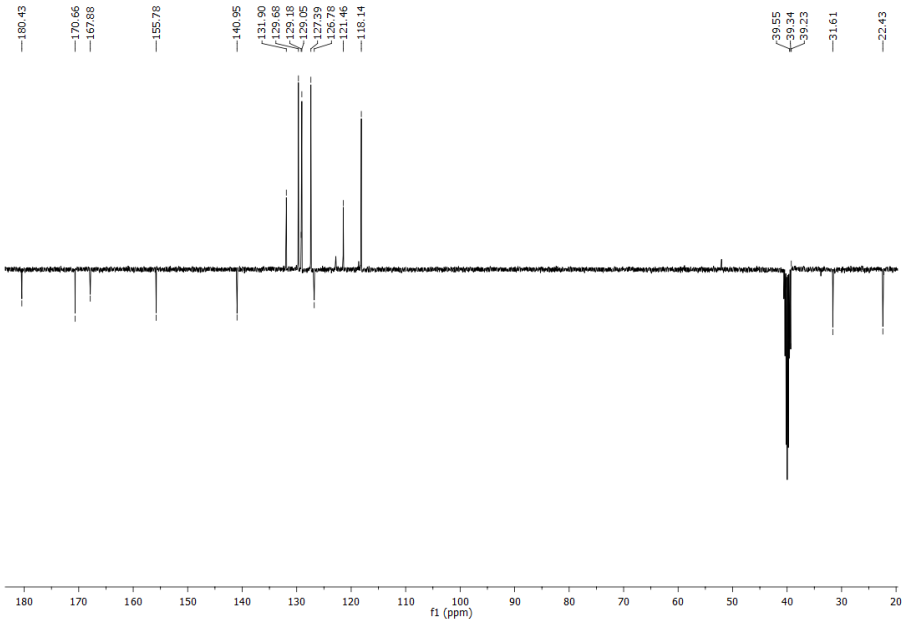


Figura 7.130 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **217**.

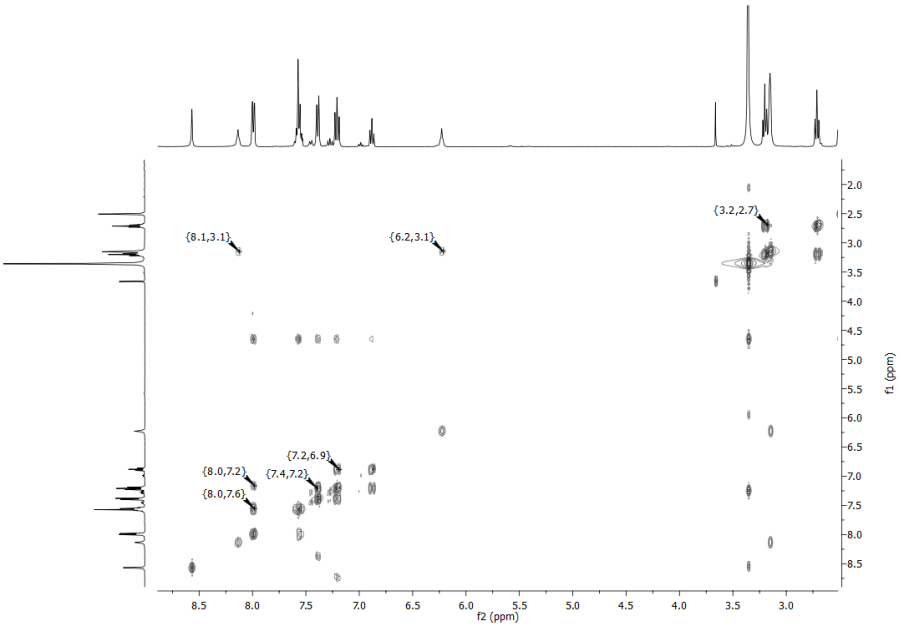


Figura 7.131 - Espectro de COSY de **217**.

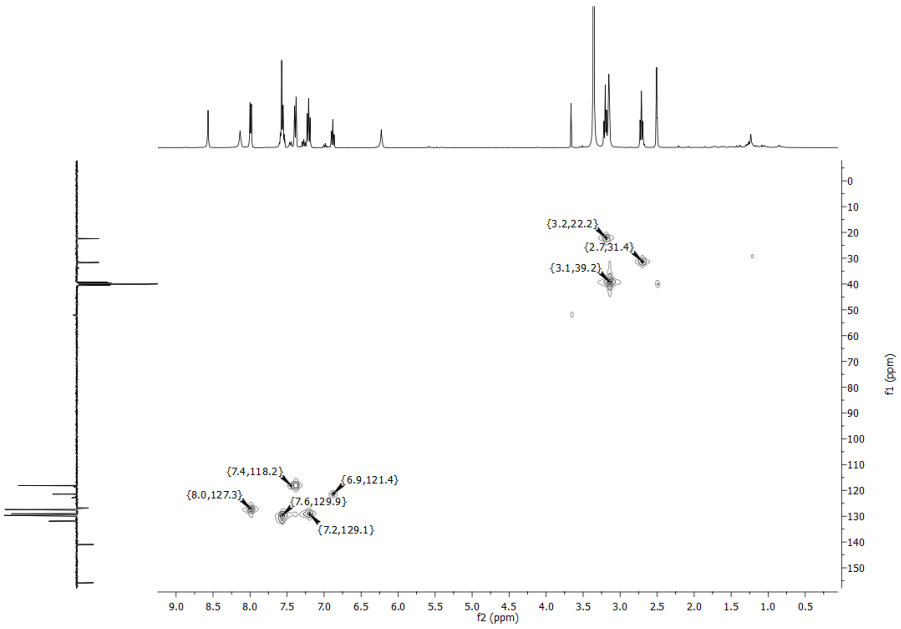
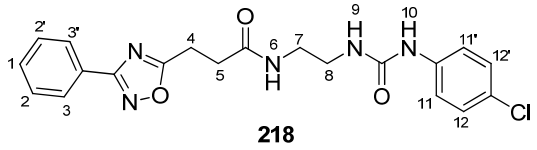


Figura 7.132 - Espectro de HMQC de **217**.

7.1.2.3.5. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**218**)



218

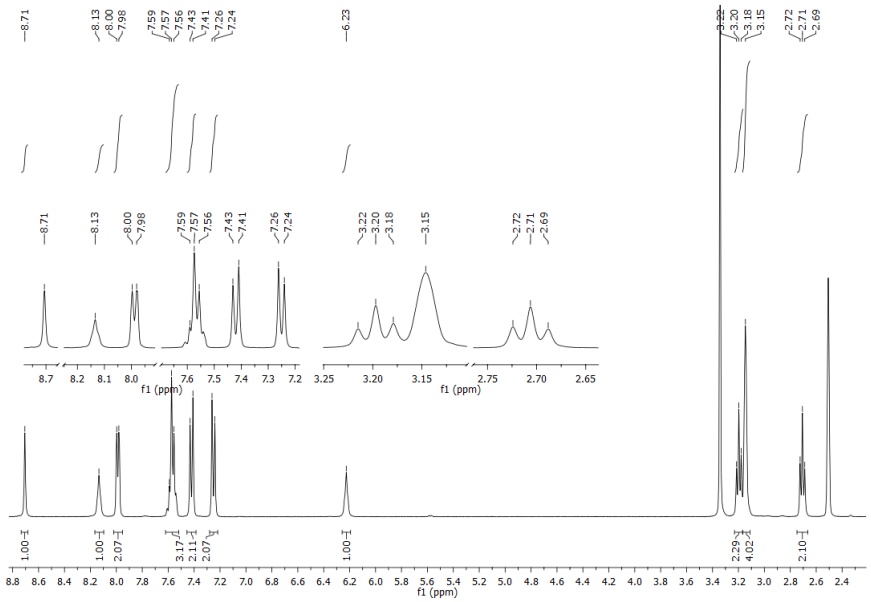


Figura 7.133 – Espectro de RMN de ^{1}H de **218**.

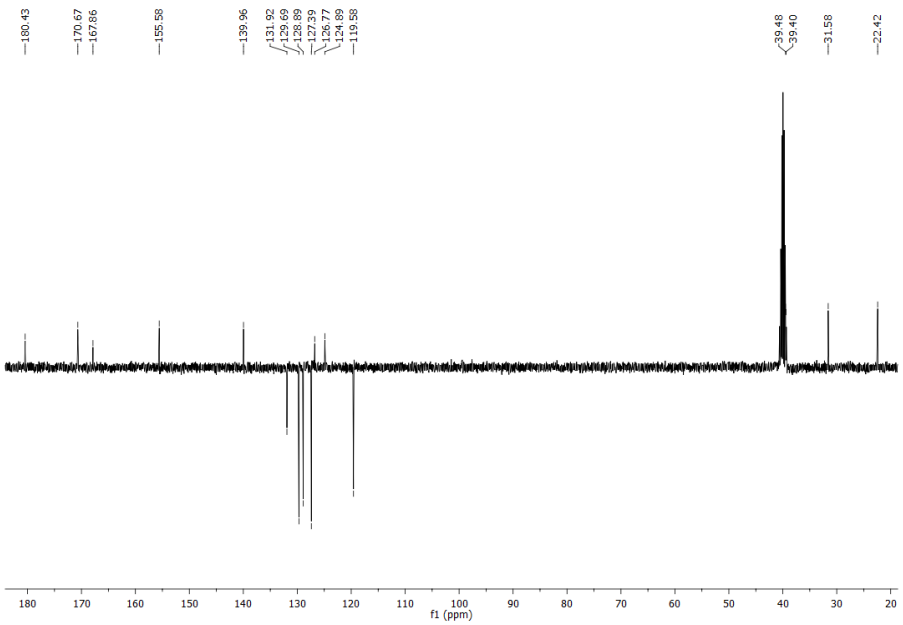


Figura 7.134 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **218**.

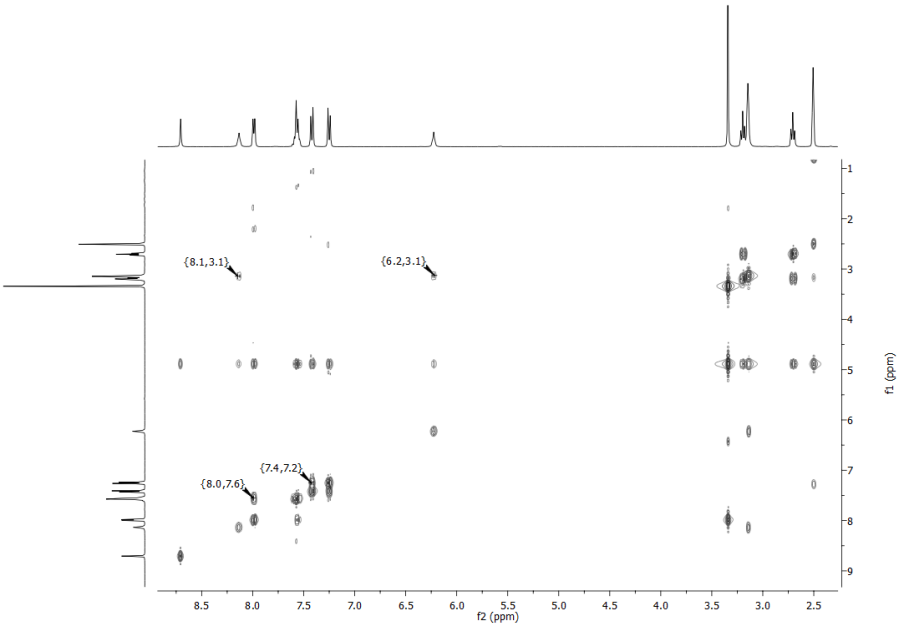


Figura 7.135 – Espectro de COSY de **218**.

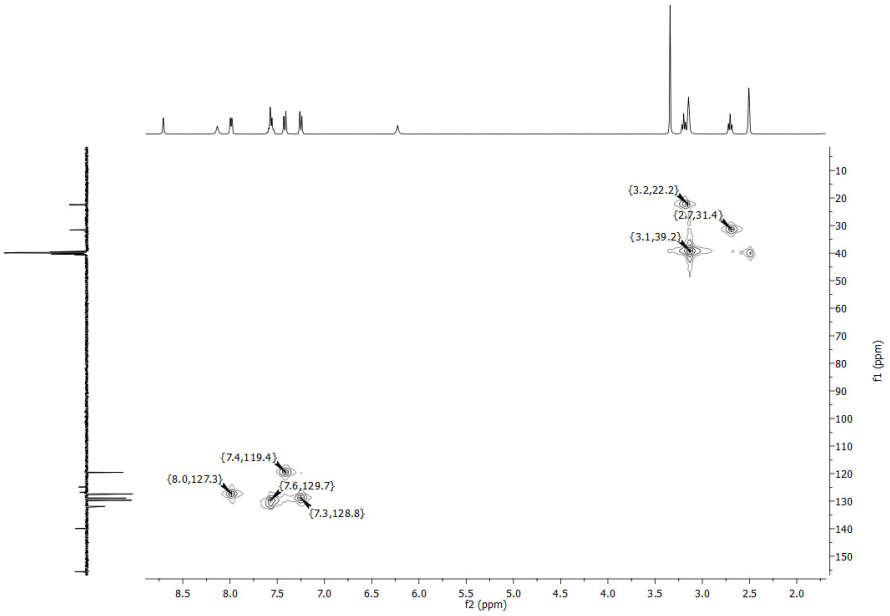
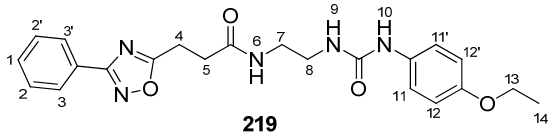


Figura 7.136 – Espectro de HMQC de **218**.

7.1.2.3.6. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**219**)



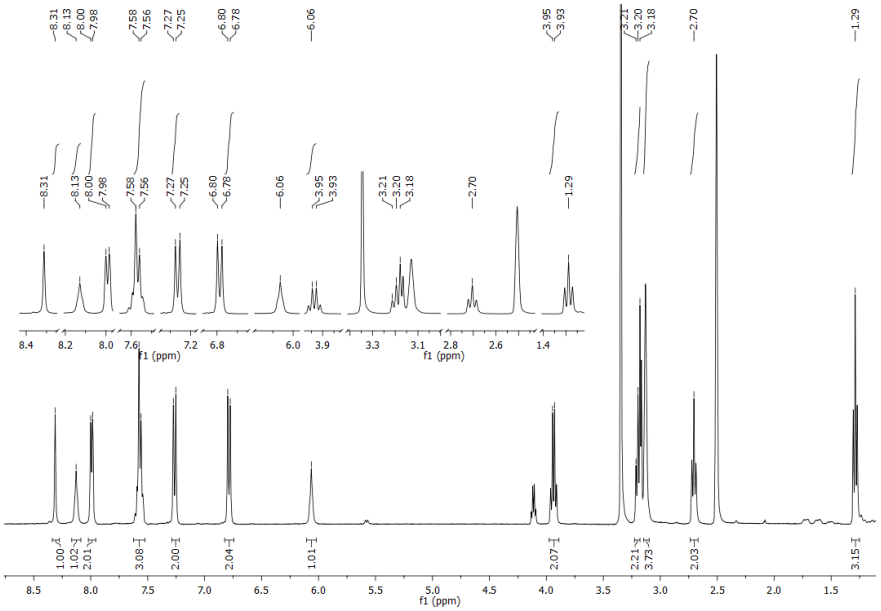


Figura 7.137 – Espectro de RMN de ^{1}H de **219**.

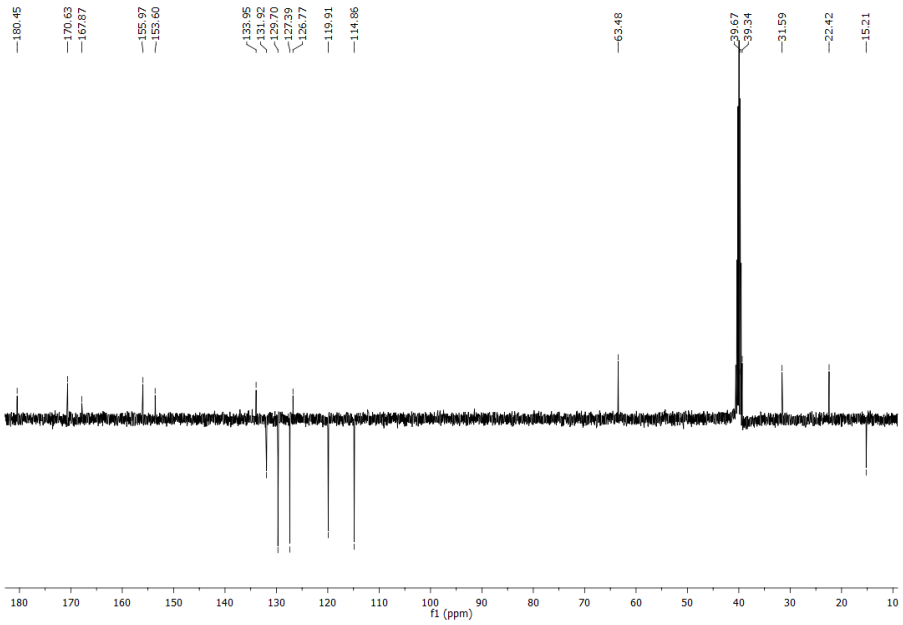


Figura 7.138 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **219**.

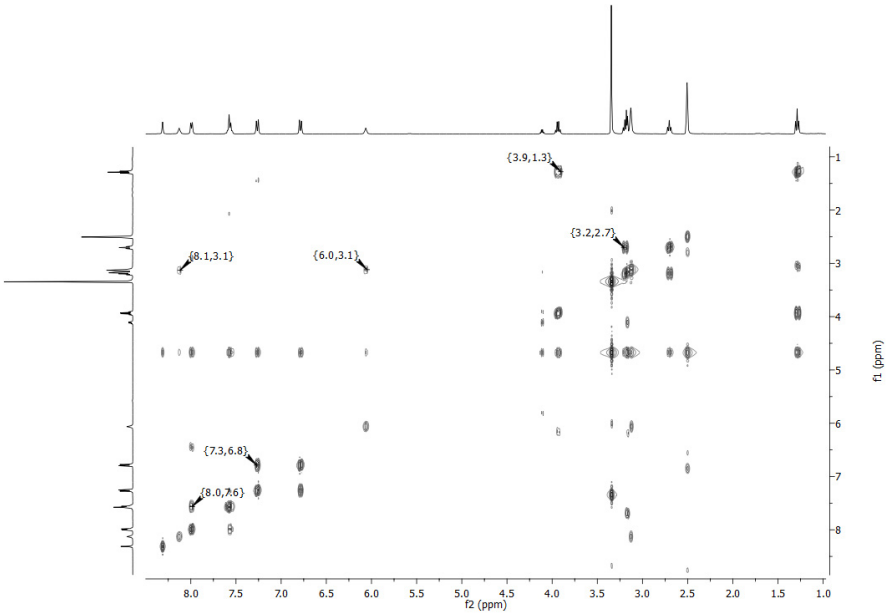


Figura 7.139 – Espectro de COSY de **219**.

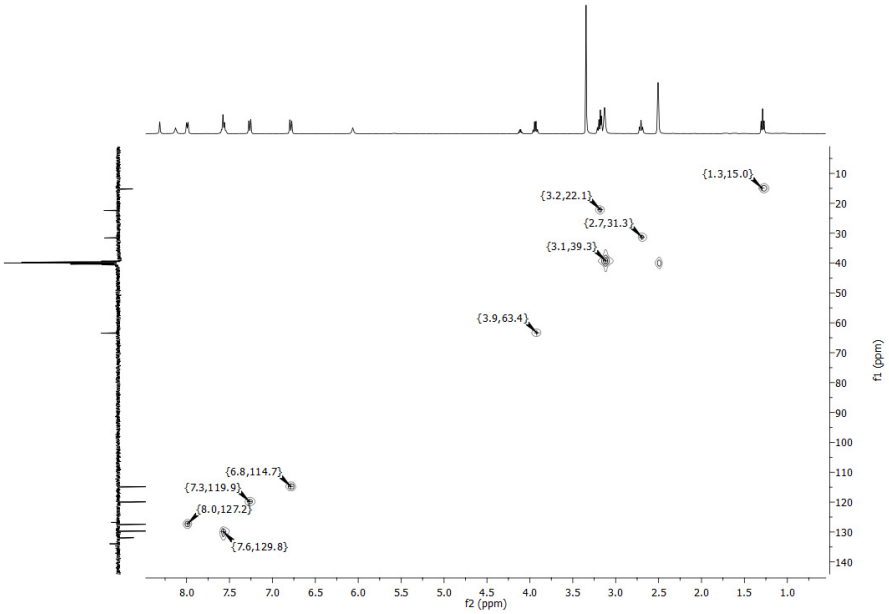
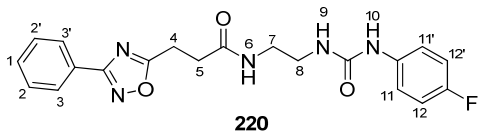


Figura 7.140 – Espectro de HMQC de **219**.

7.1.2.3.7. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**220**)



220

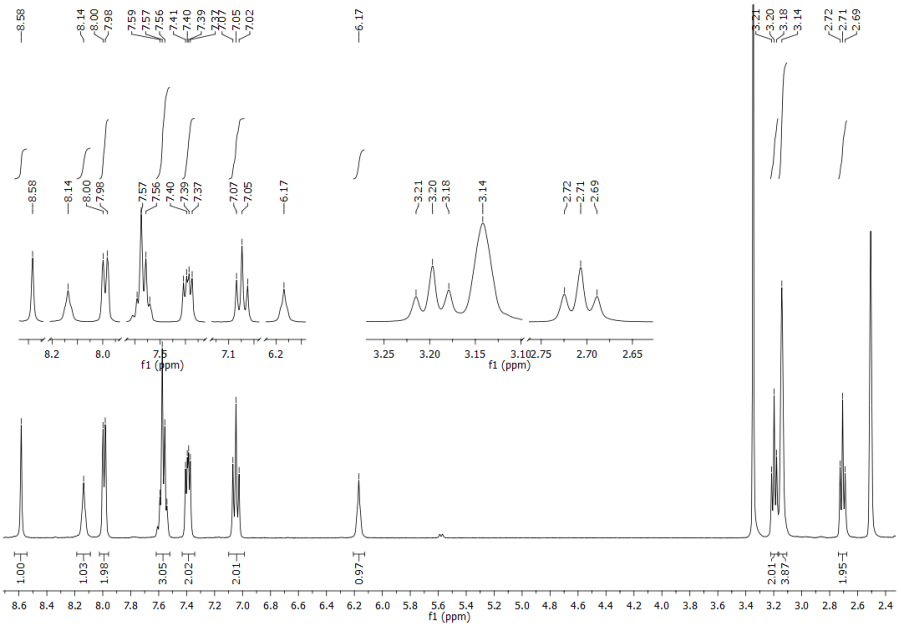


Figura 7.141 – Espectro de RMN de ^{1}H de **220**.

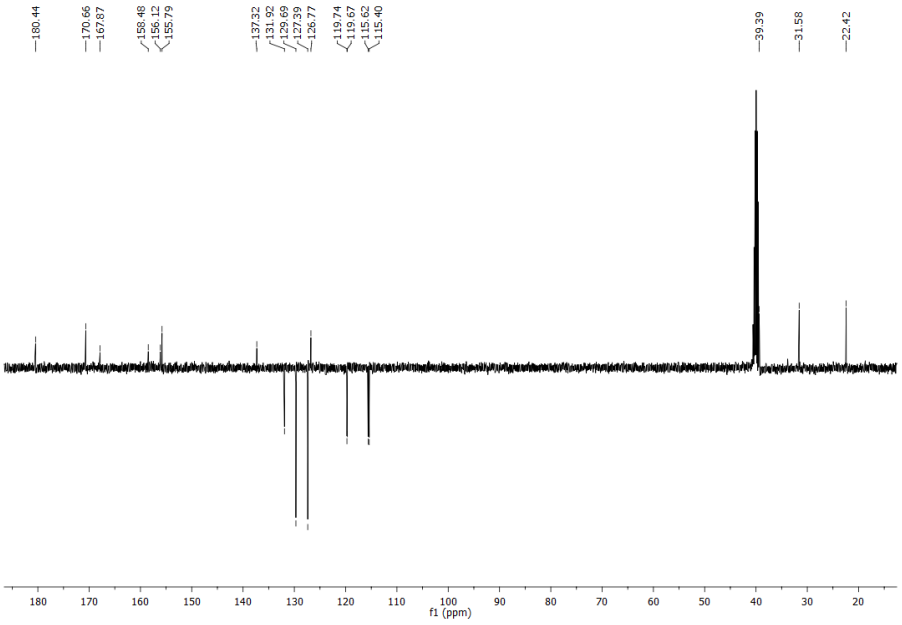


Figura 7.142 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **220**.

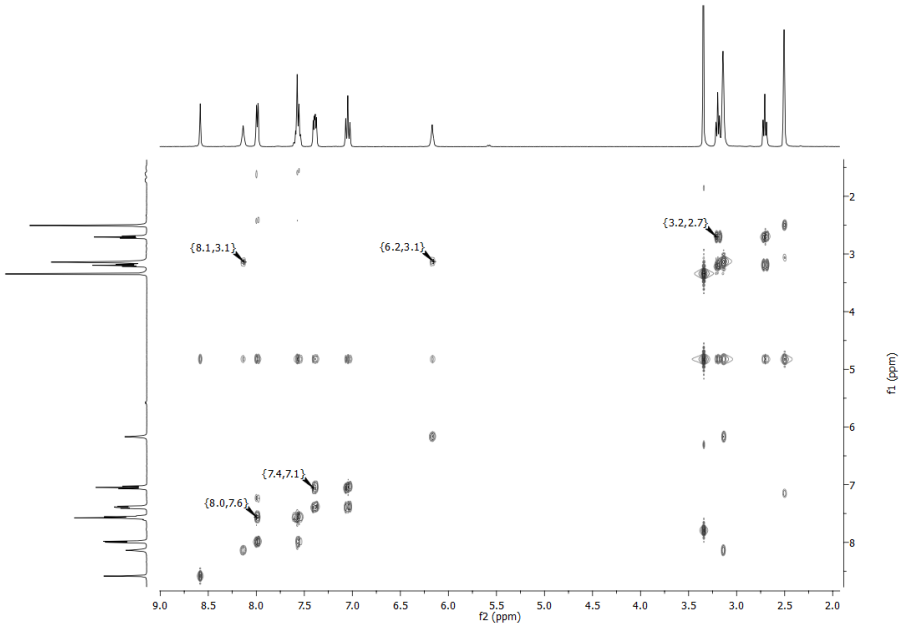


Figura 7.143 – Espectro de COSY de **220**.

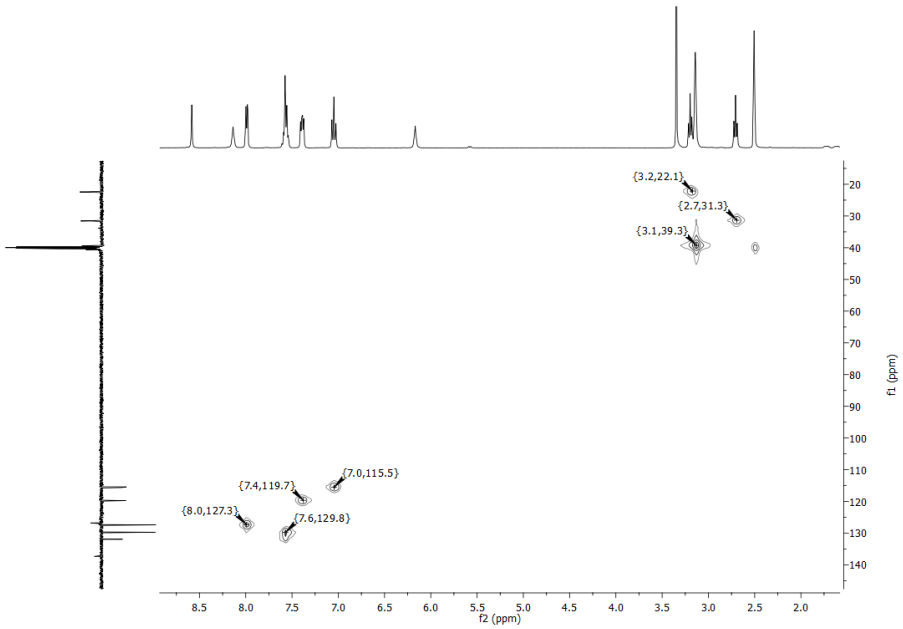


Figura 7.144 – Espectro de HMQC de **220**.

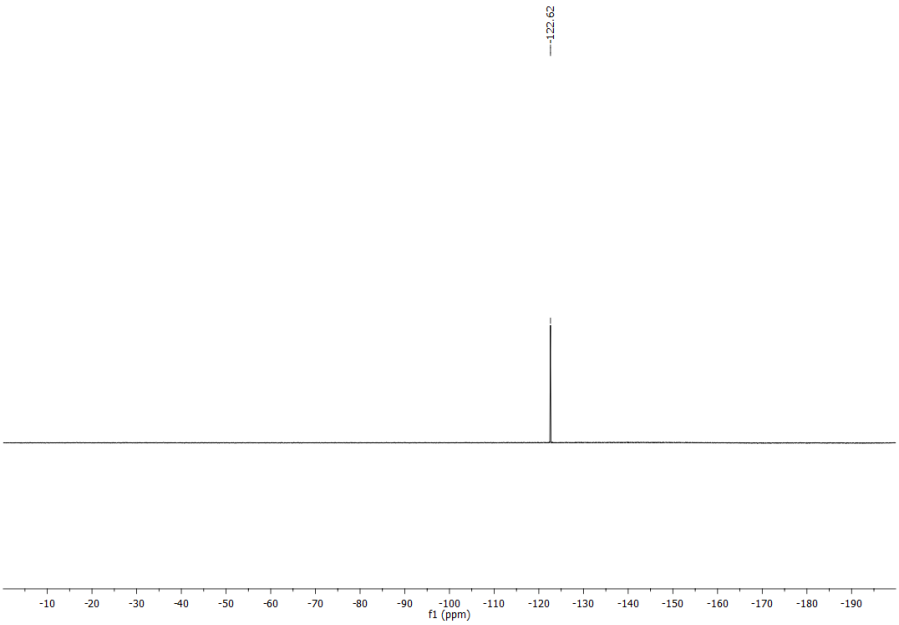
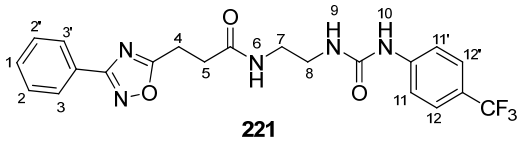


Figura 7.145 – Espectro de RMN de ^{19}F de **220**.

7.1.2.3.8. Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)propanamida (**221**)



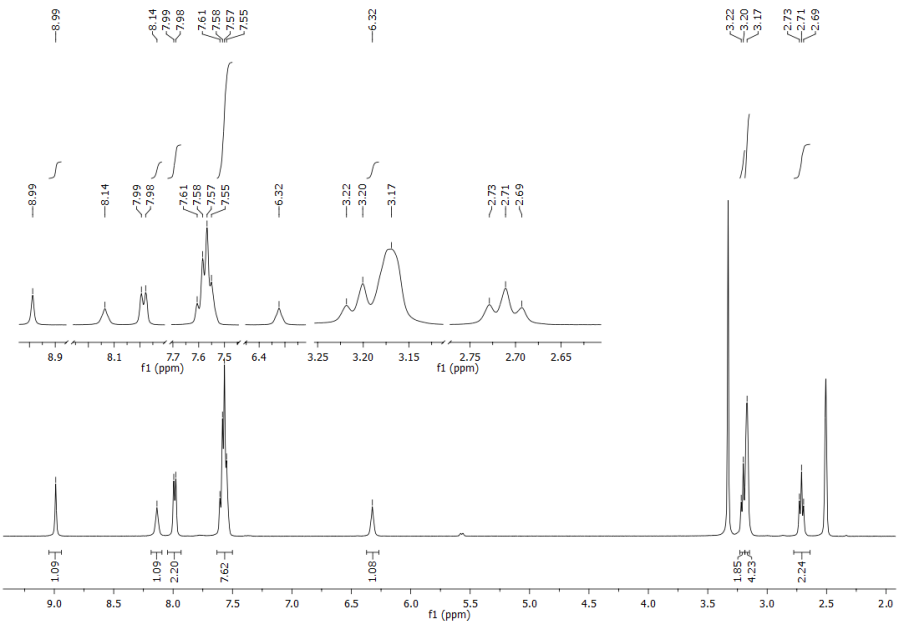


Figura 7.146 – Espectro de RMN de ^{1}H de **221**.

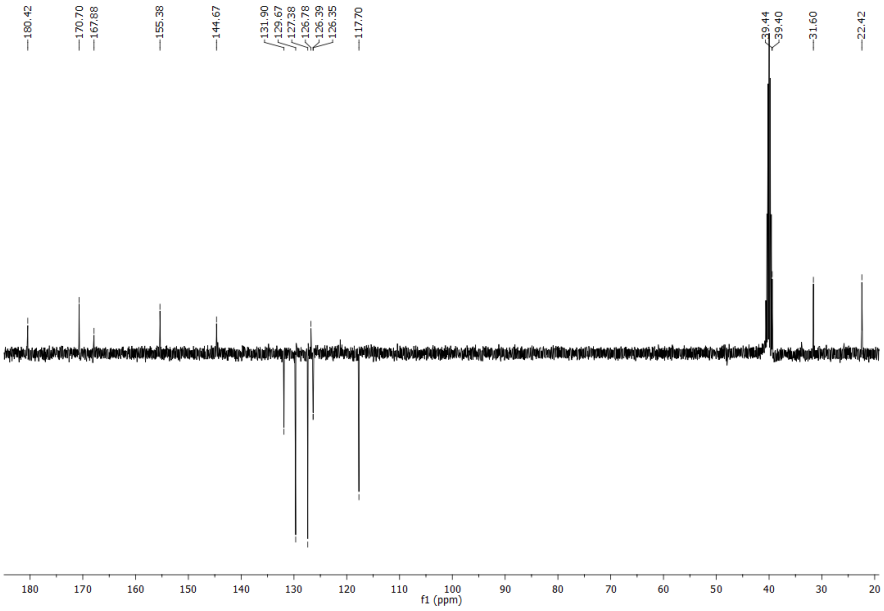


Figura 7.147 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **221**.

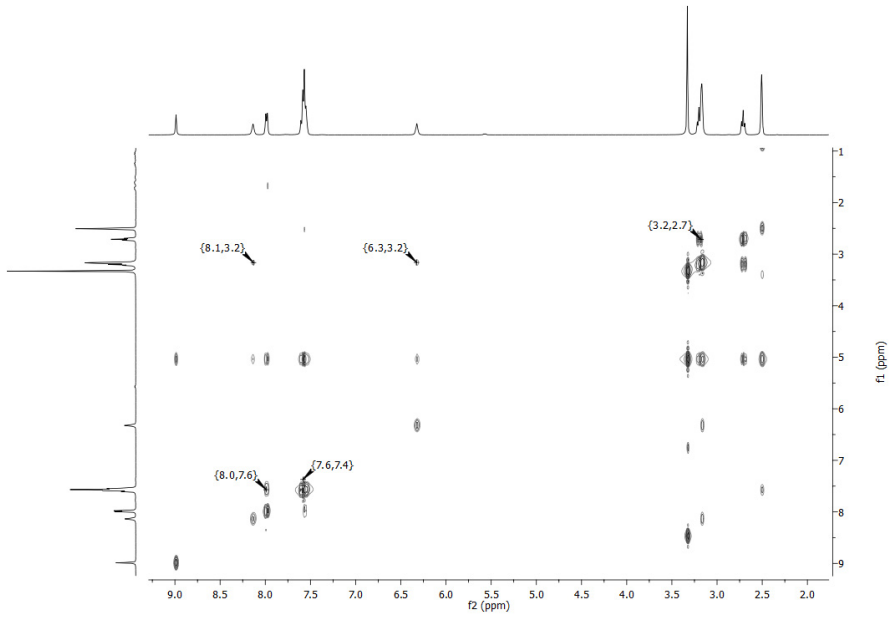


Figura 7.148 - Espectro de COSY de **221**.

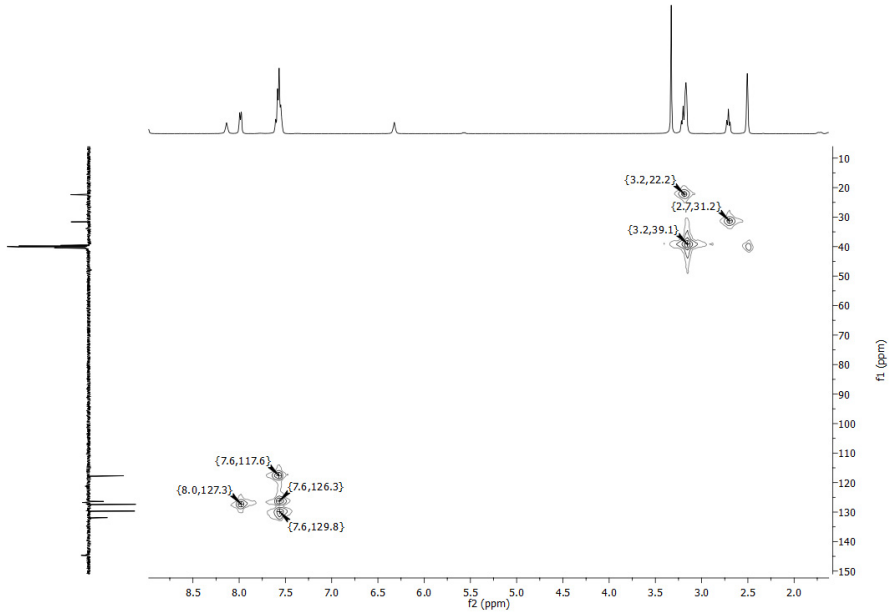


Figura 7.149 - Espectro de HMQC de **221**.

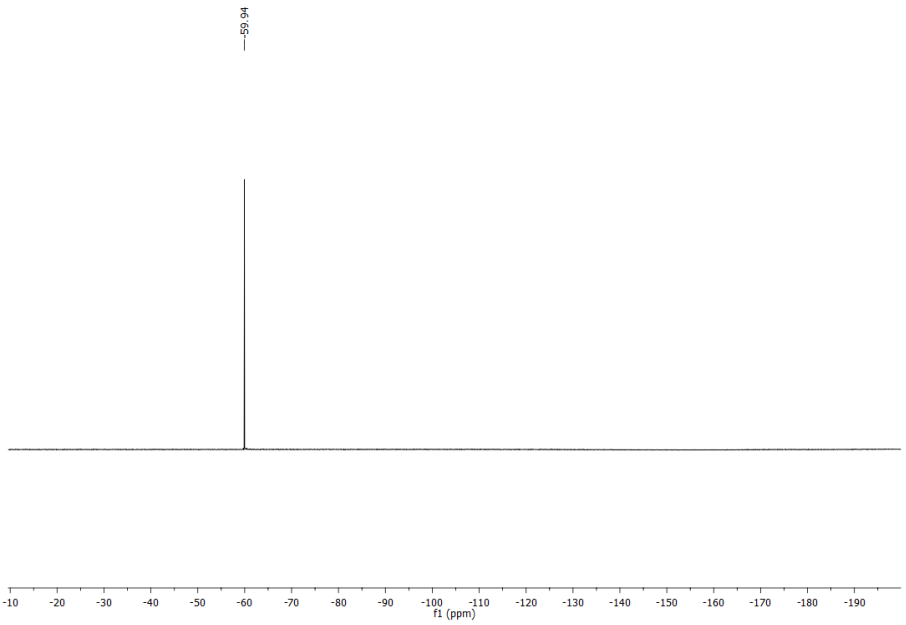
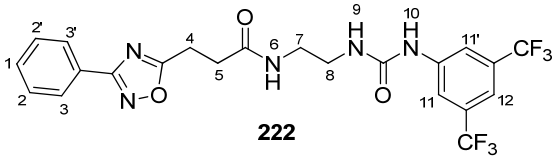


Figura 7.150 - Espectro de RMN de ^{19}F de **221**.

7.1.2.3.9. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida (**222**)



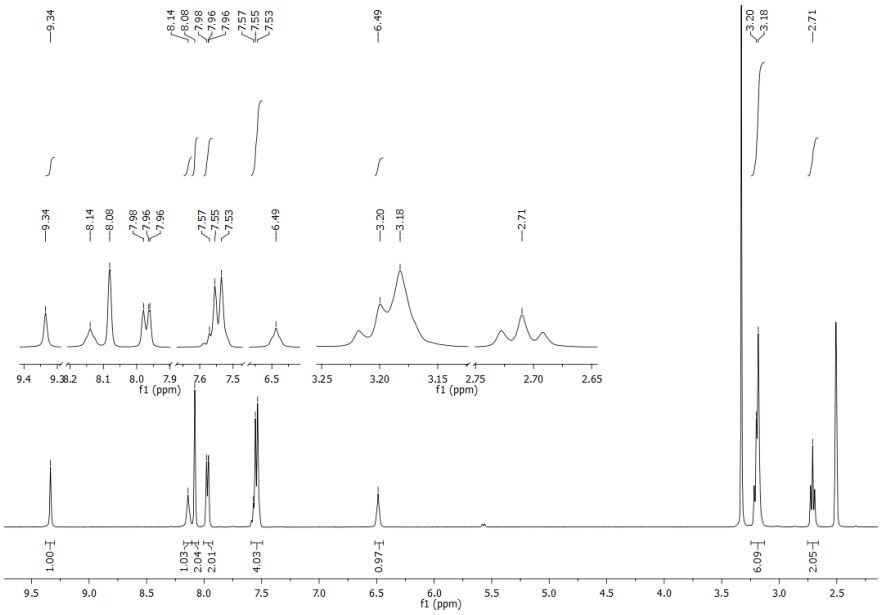


Figura 7.151 – Espectro de RMN de ^{1}H de **222**.

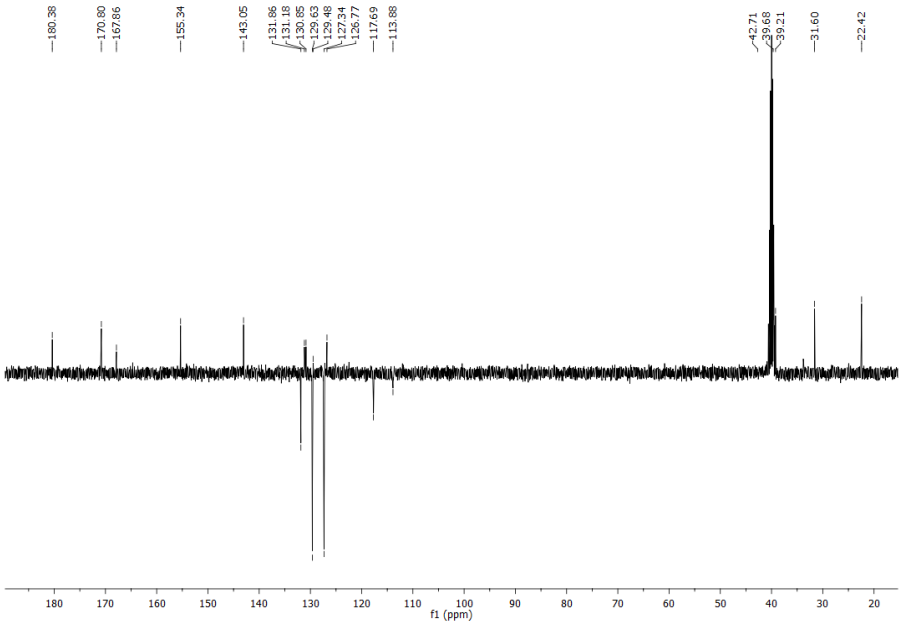


Figura 7.152 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **222**.

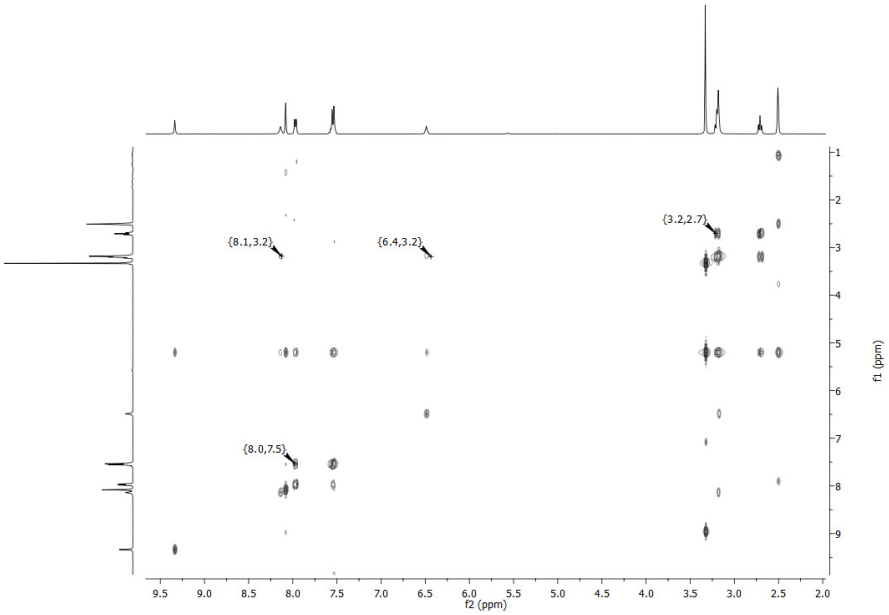


Figura 7.153 – Espectro de COSY de **222**.

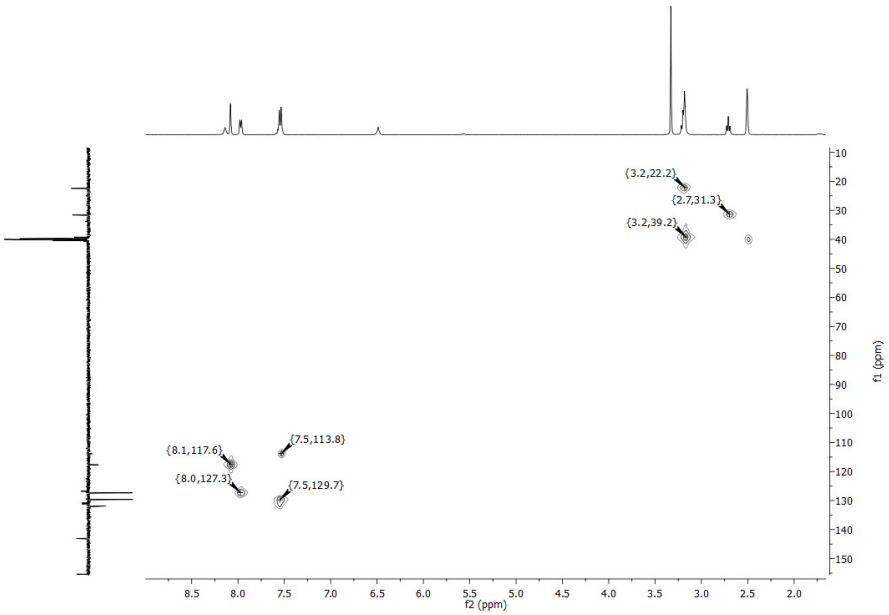


Figura 7.154 – Espectro de HMQC de **222**.

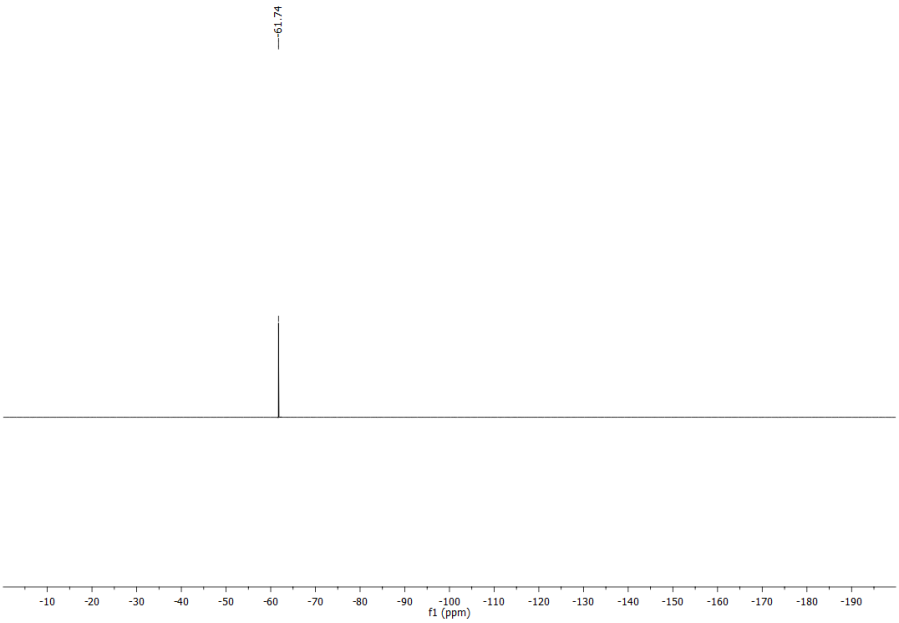
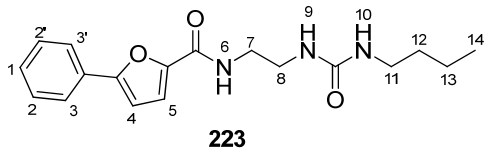


Figura 7.155 – Espectro de RMN de ^{19}F de **222**.

7.1.2.3.10. Síntese de N-(2-(3-butilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**223**)



223

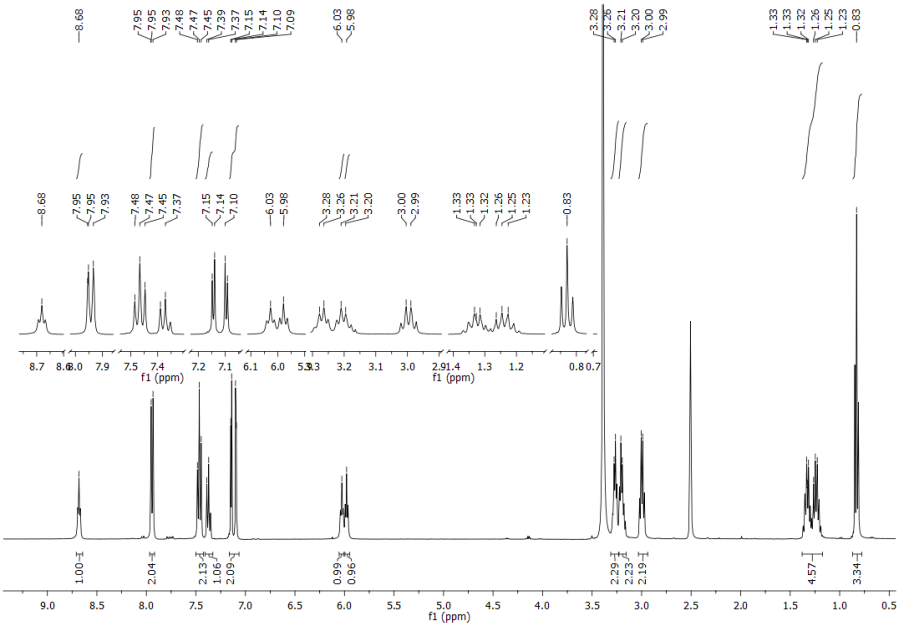


Figura 7.156 – Espectro de RMN de ^{1}H de **223**.

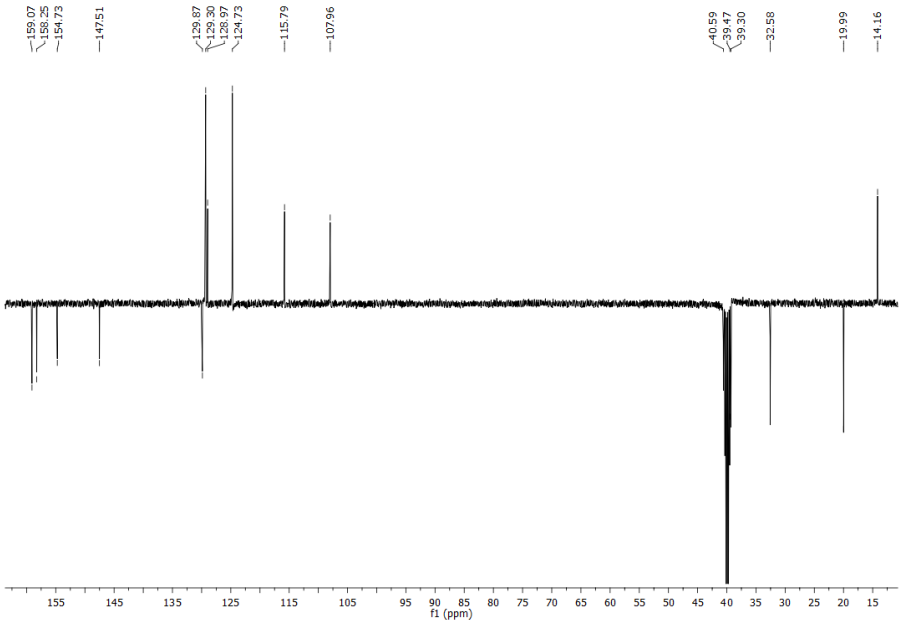


Figura 7.157 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **223**.

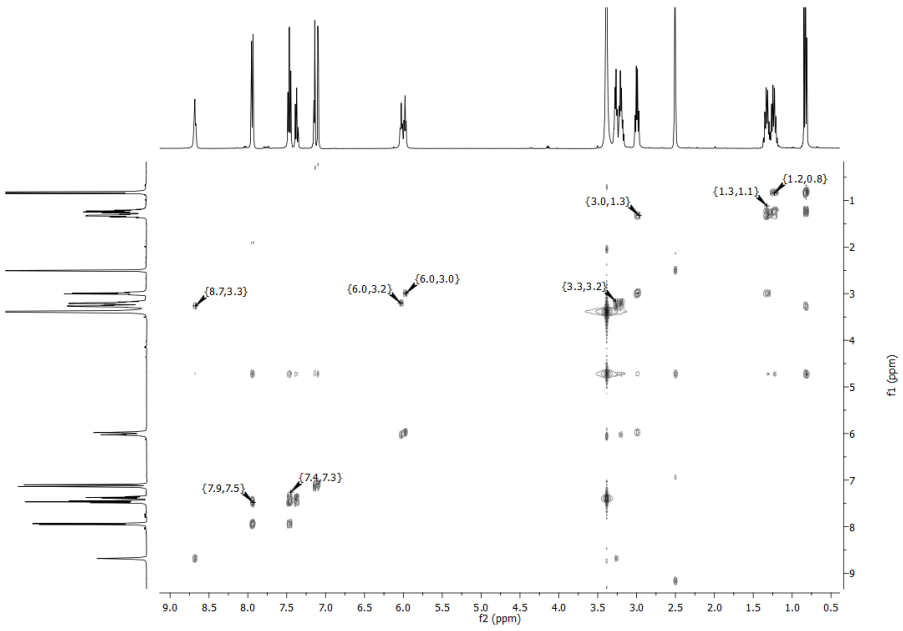


Figura 7.158 - Espectro de COSY de **223**.

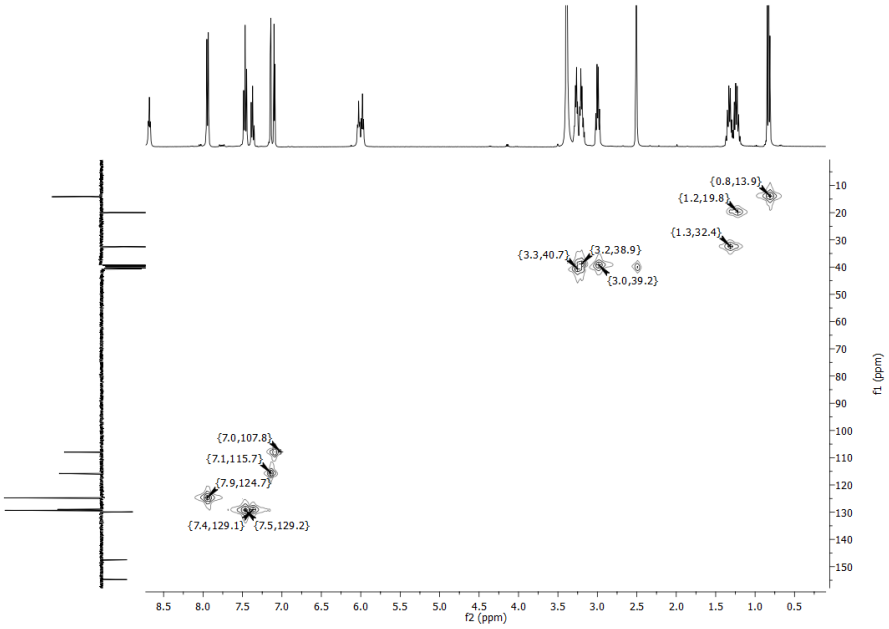
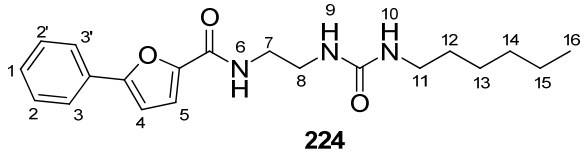


Figura 7.159 - Espectro de HMQC de **223**.

7.1.2.3.11. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**224**)



224

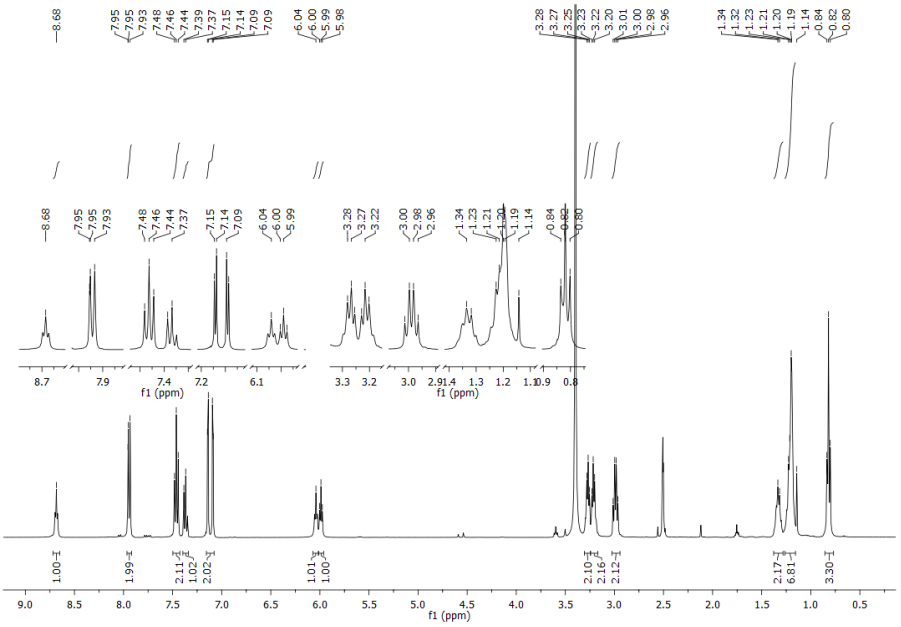


Figura 7.160 – Espectro de RMN de ^{1}H de **224**.

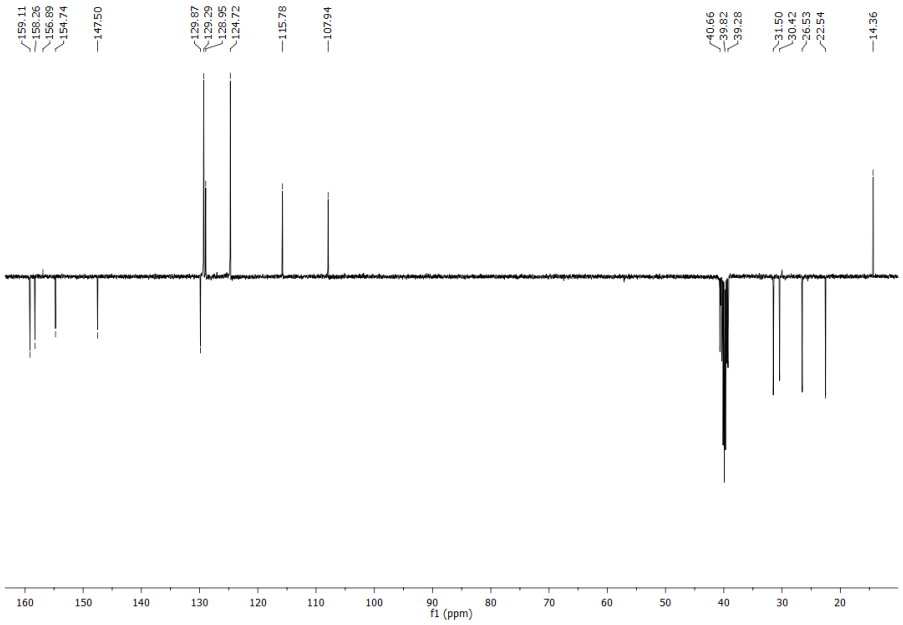


Figura 7.161 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **224**.

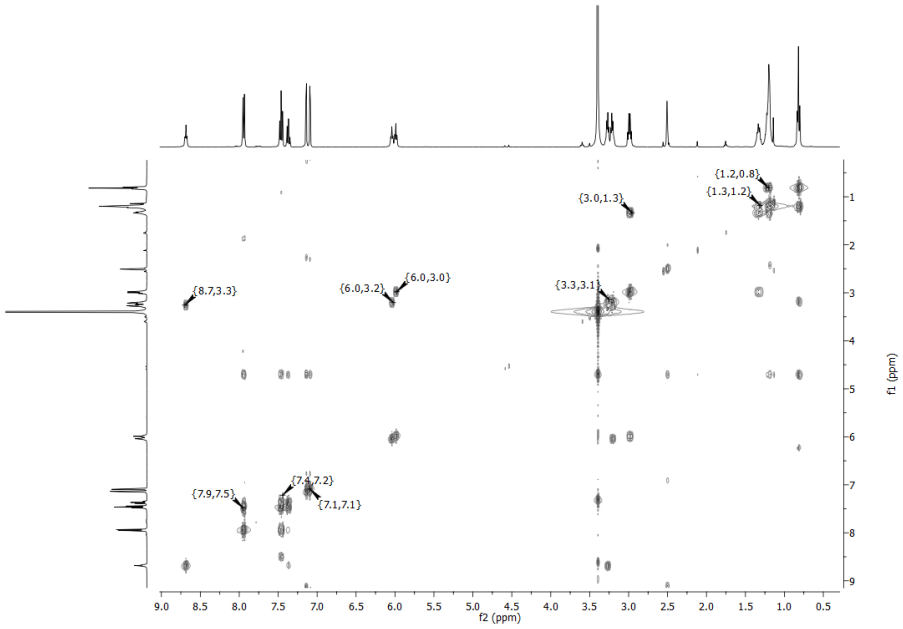


Figura 7.162 – Espectro de COSY de **224**.

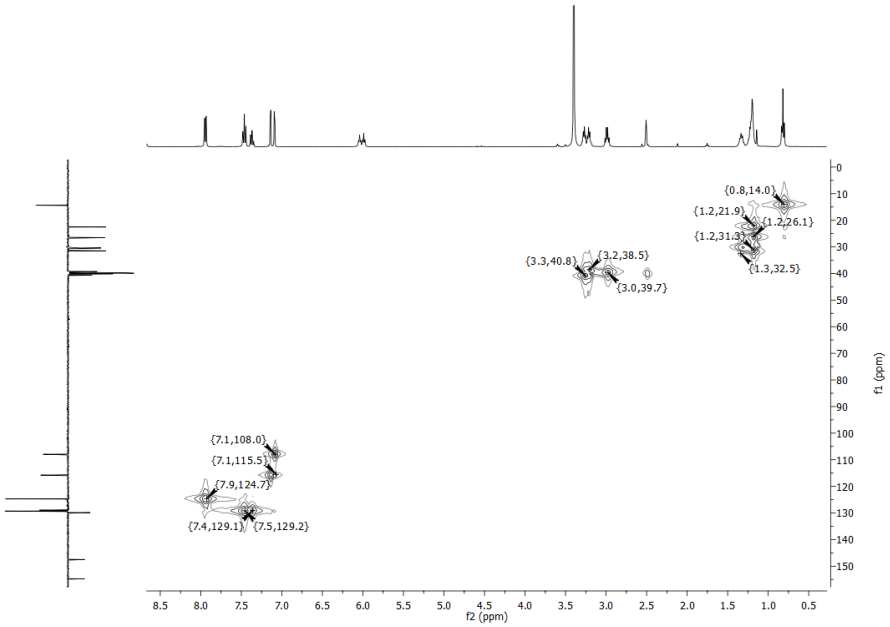
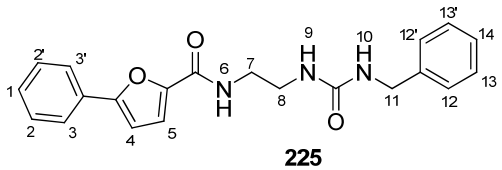


Figura 7.163 – Espectro de HMQC de **224**.

7.1.2.3.12. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**225**)



225

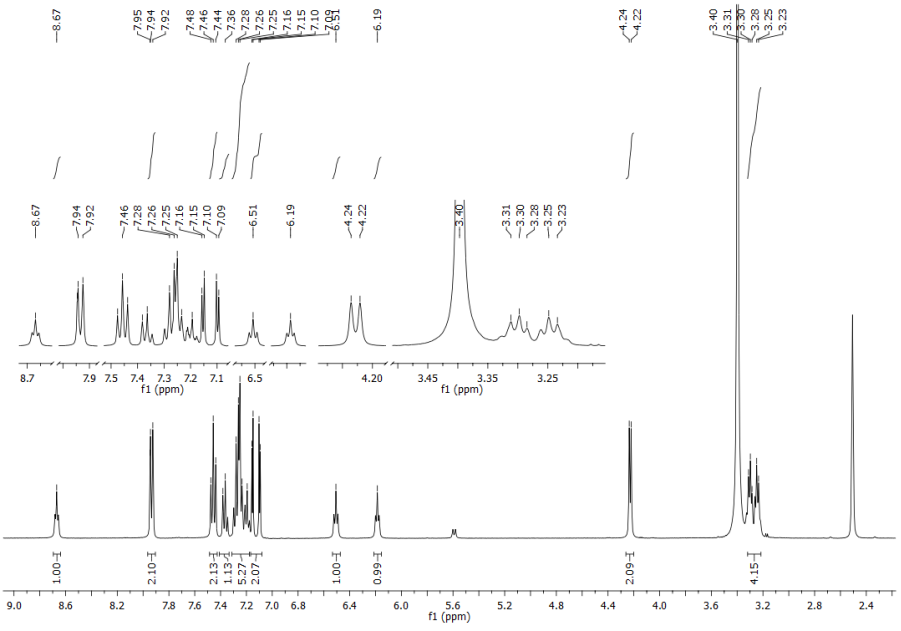


Figura 7.164 – Espectro de RMN de ^{1}H de **225**.

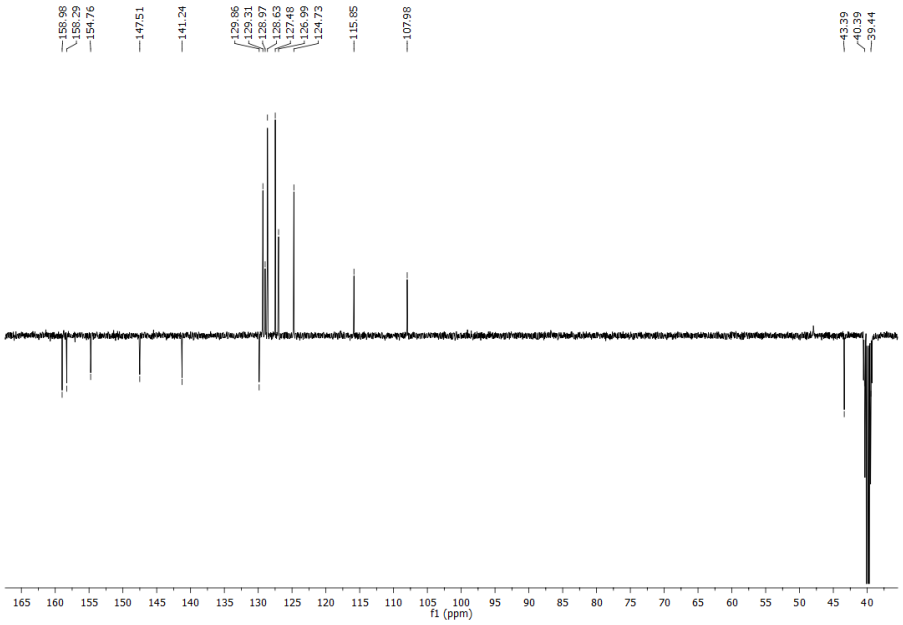


Figura 7.165 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **225**.

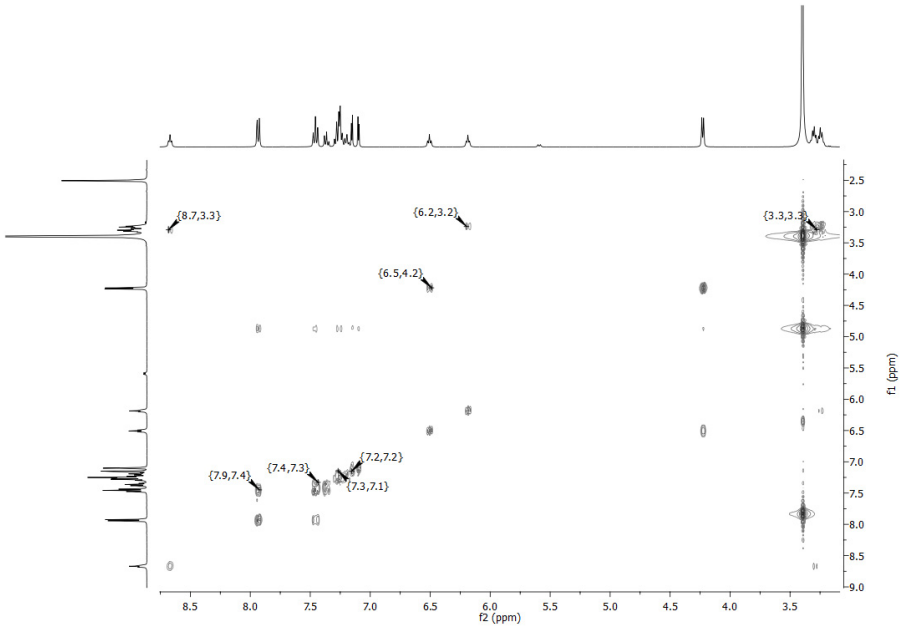


Figura 7.166 – Espectro de COSY de **225**.

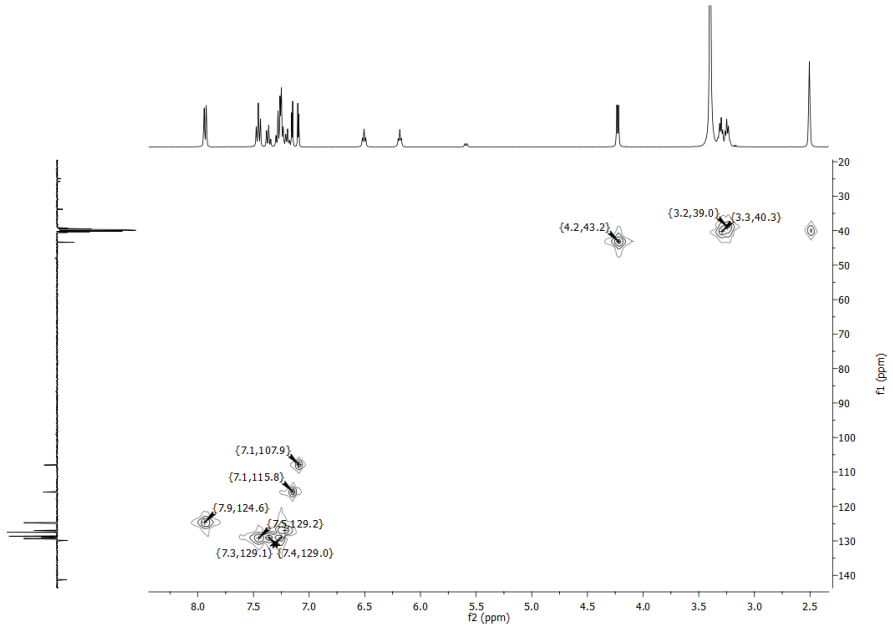
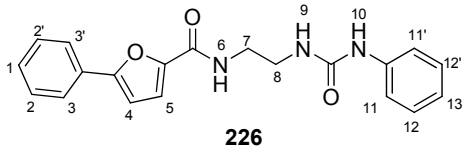


Figura 7.167 – Espectro de HMQC de **225**.

7.1.2.3.13. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)etil)furan-2-carboxamida (**226**)



226

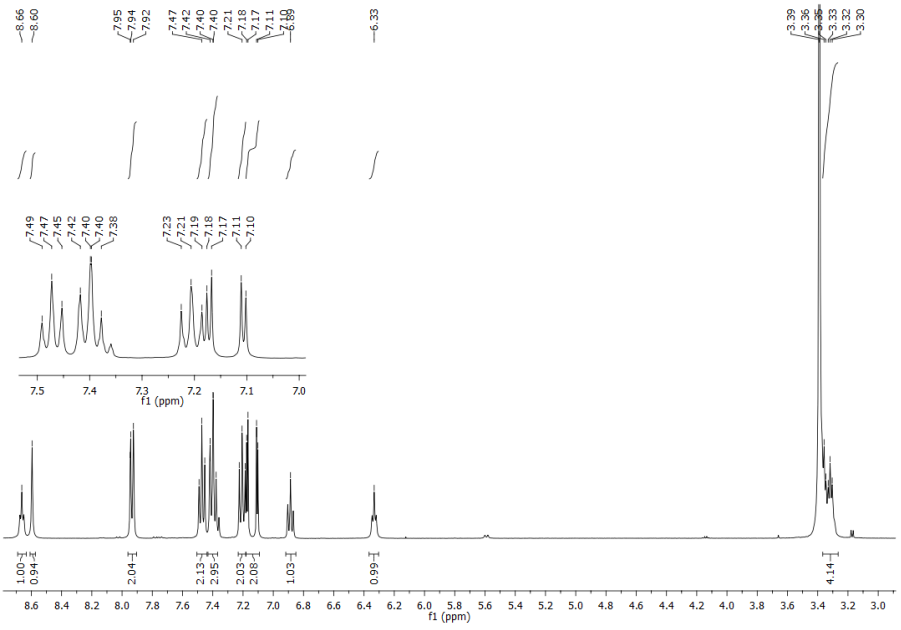


Figura 7.168 – Espectro de RMN de ^{1}H de **226**.

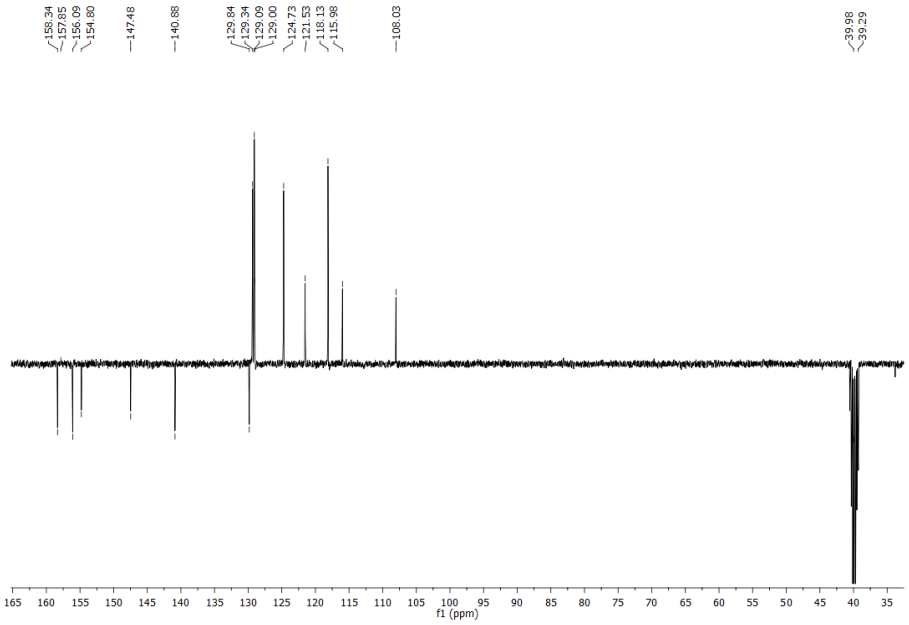


Figura 7.169 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **226**.

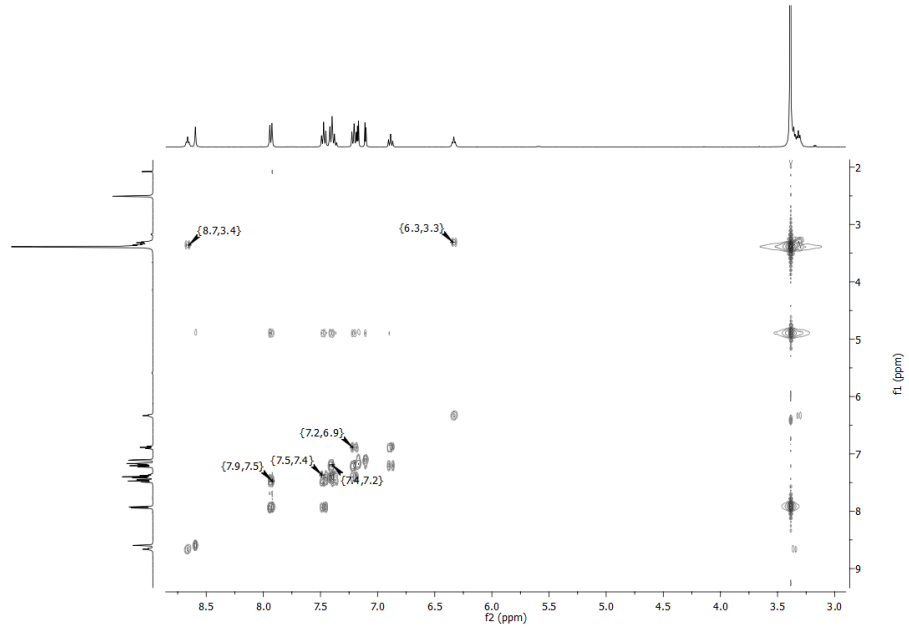


Figura 7.170 – Espectro de COSY de **226**.

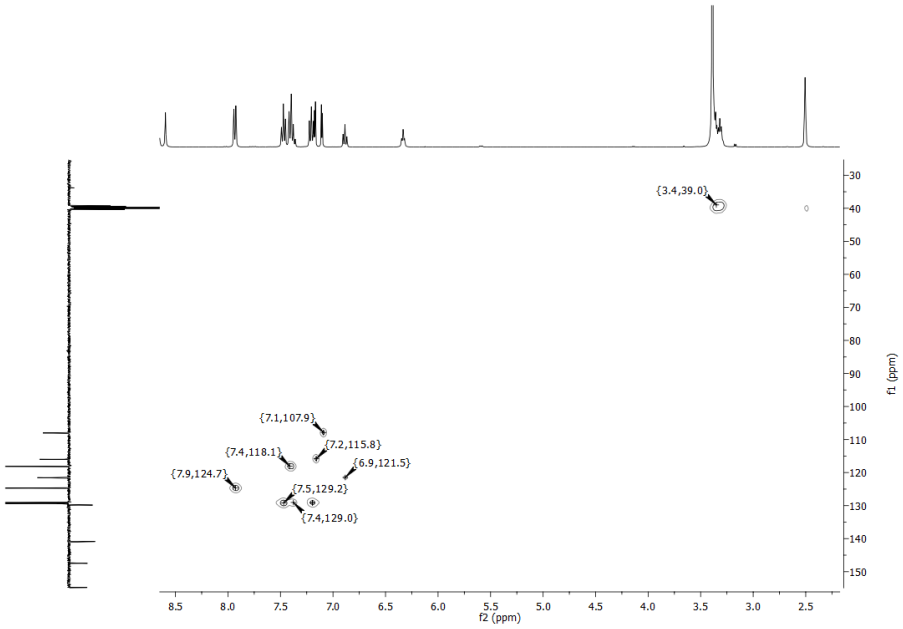
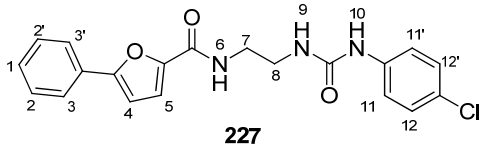


Figura 7.171 – Espectro de HMQC de **226**.

7.1.2.3.14. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**227**)



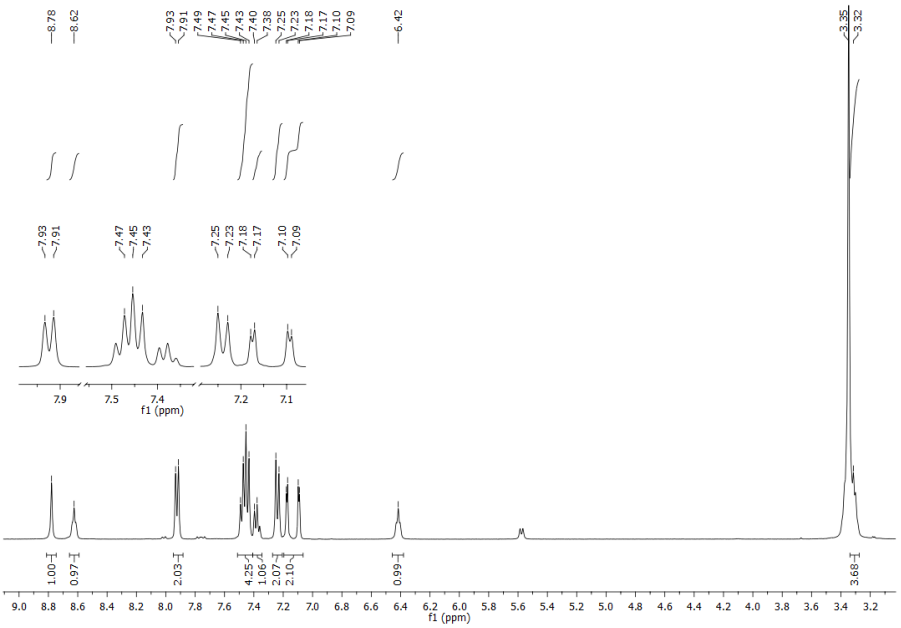


Figura 7.172 – Espectro de RMN de ^{1}H de **227**.

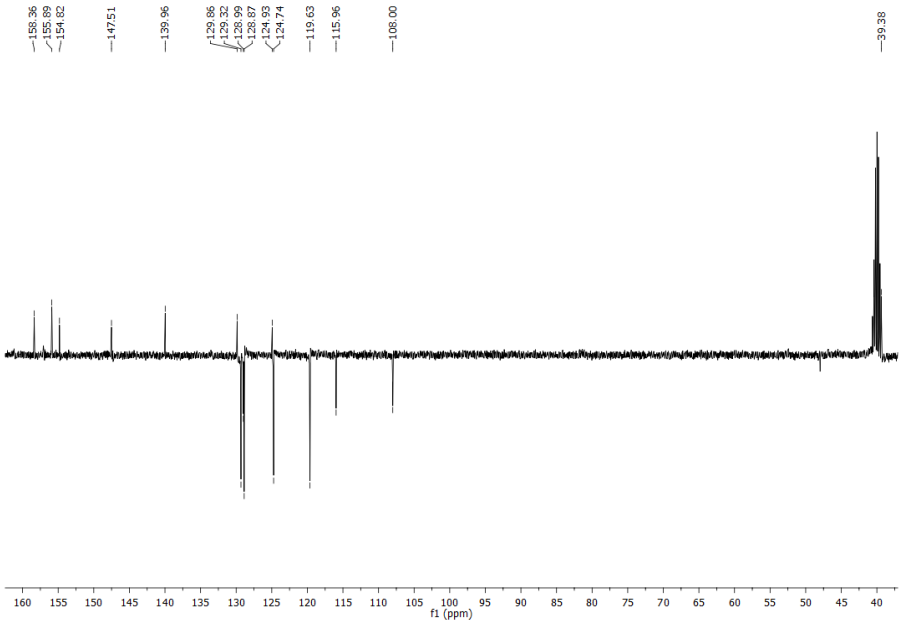


Figura 7.173 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **227**.

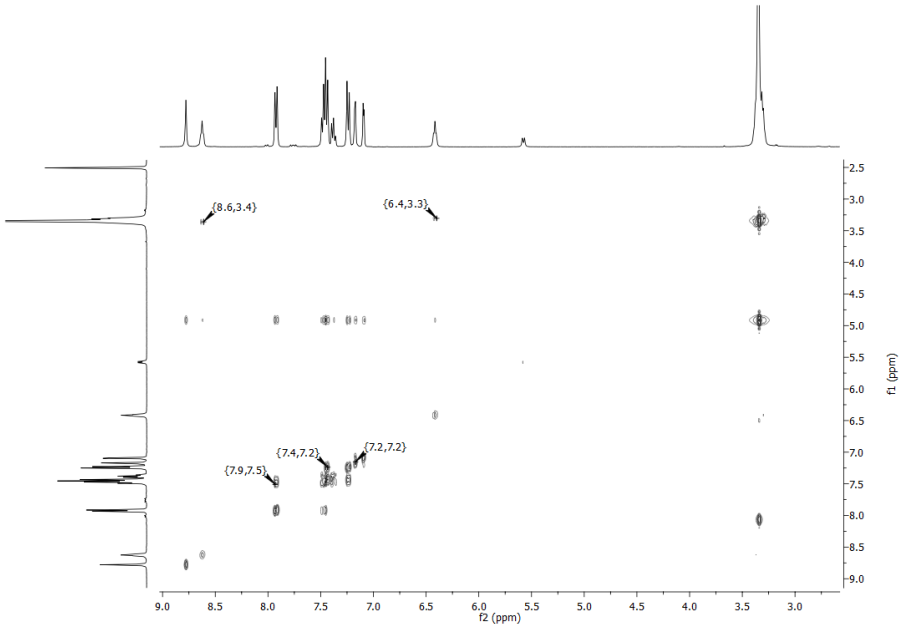


Figura 7.174 – Espectro de COSY de **227**.

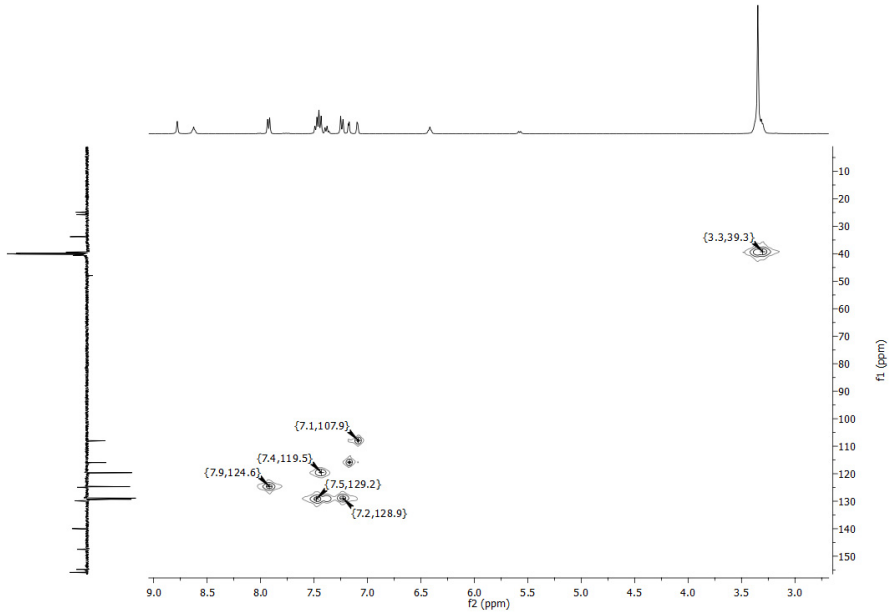
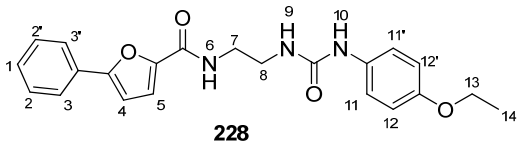


Figura 7.175 – Espectro de HMQC de **227**.

7.1.2.3.15. Síntese de N-(2-(3-(4-ethoxifenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**228**)



228

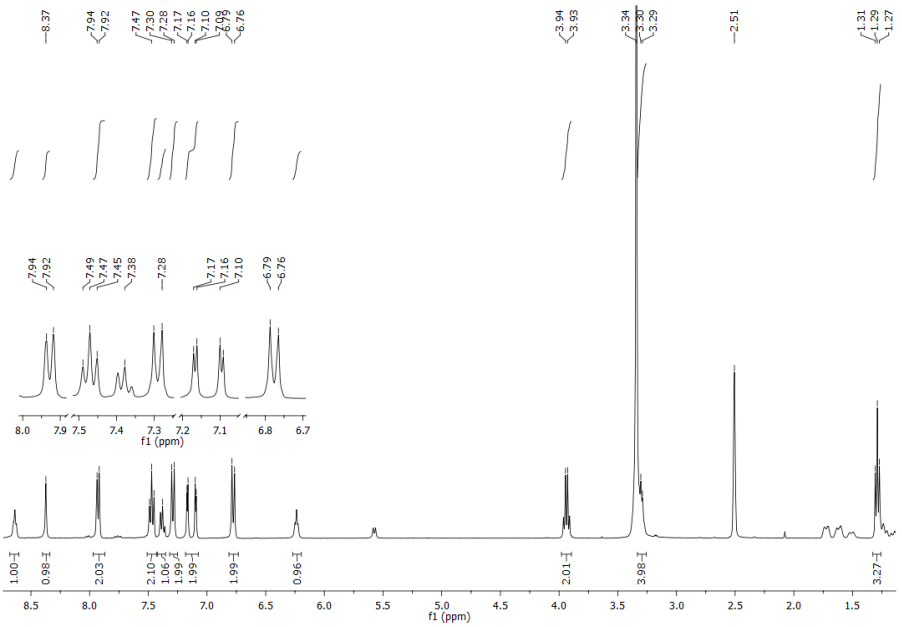


Figura 7.176 – Espectro de RMN de ^{1}H de **228**.

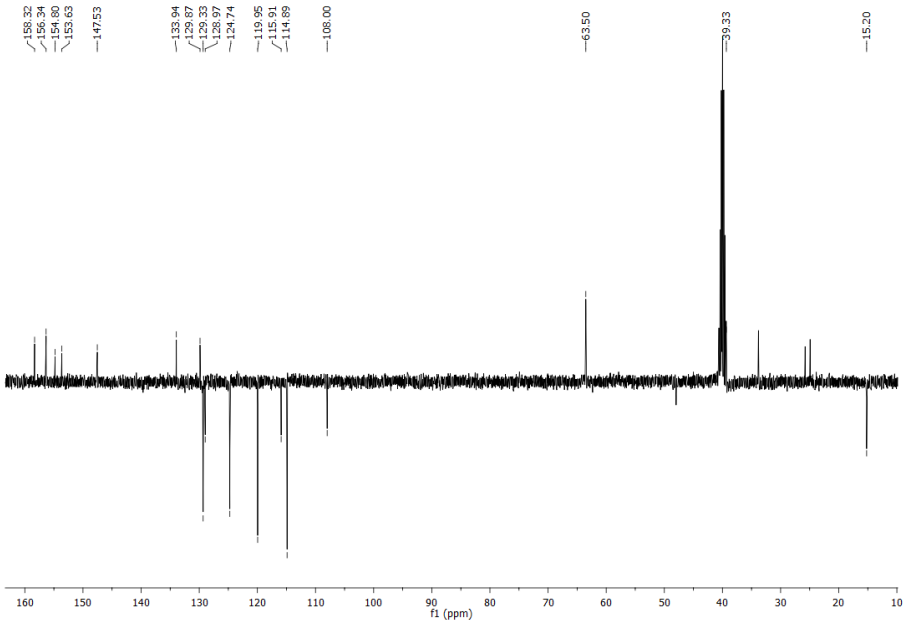


Figura 7.177 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **228**.

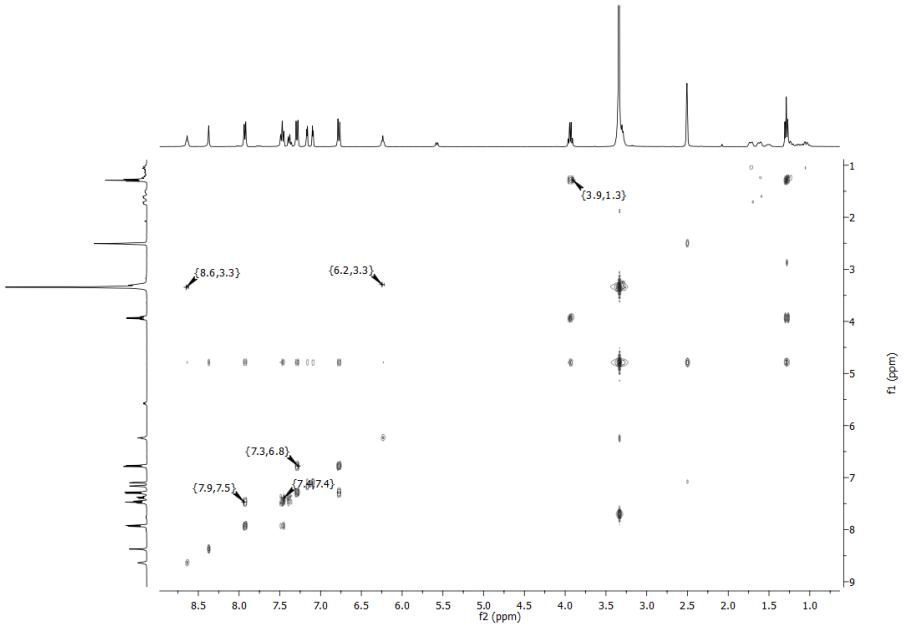


Figura 7.178 – Espectro de COSY de **228**.

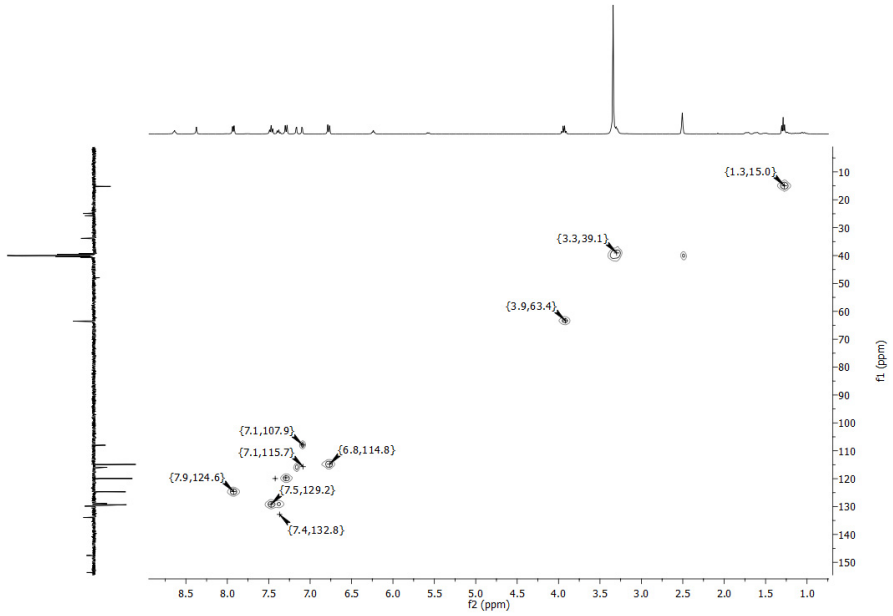
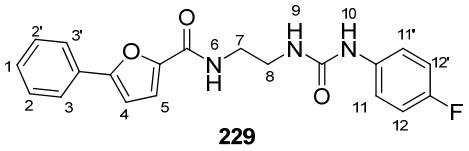


Figura 7.179 – Espectro de HMQC de **228**.

7.1.2.3.16. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**229**)



229

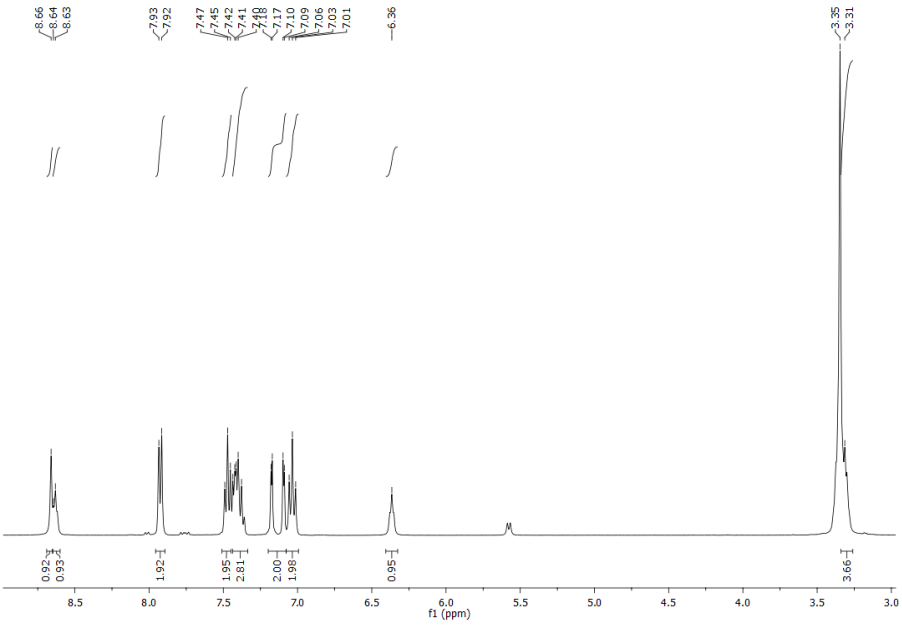


Figura 7.180 – Espectro de RMN de ^{1}H de **229**.

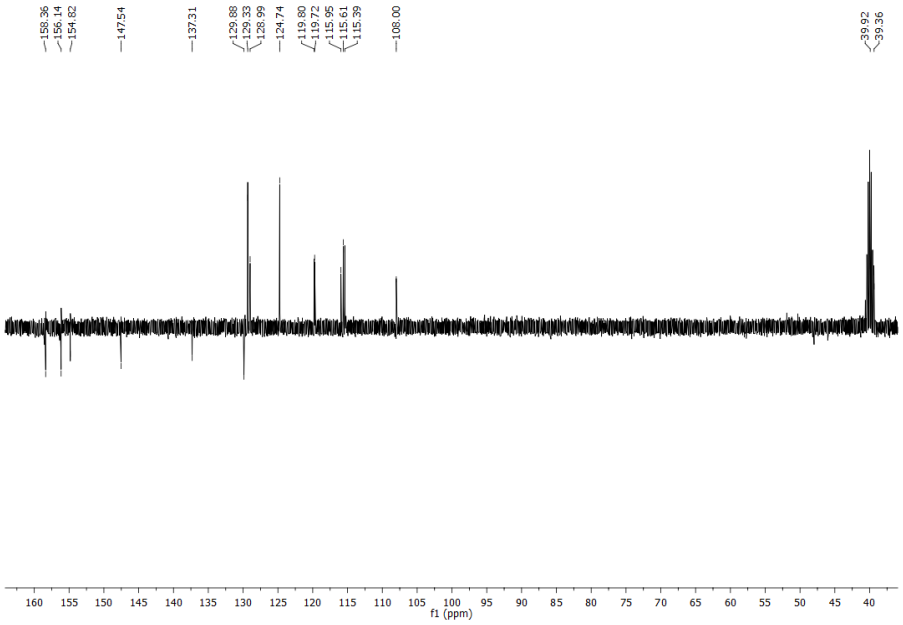


Figura 7.181 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **229**.

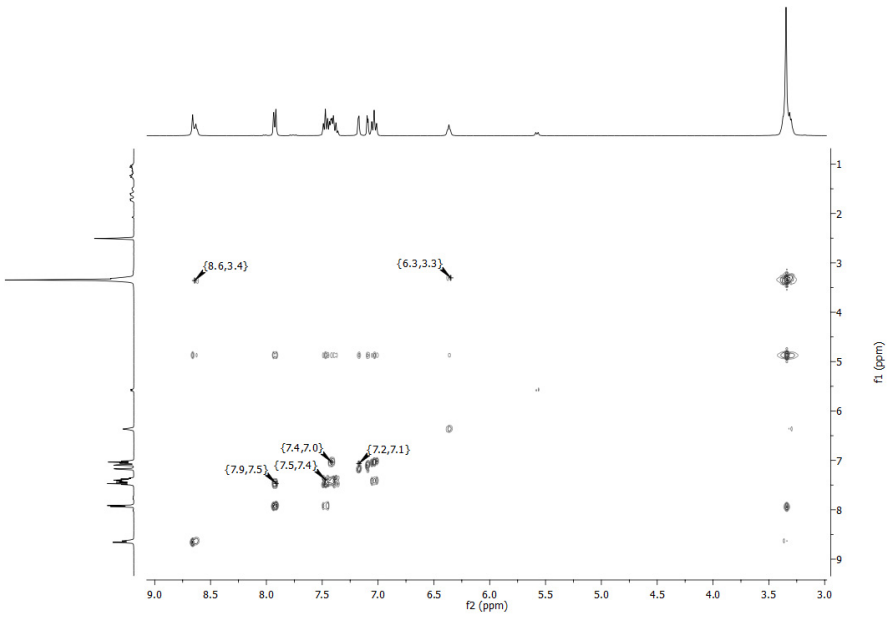


Figura 7.182 – Espectro de COSY de **229**.

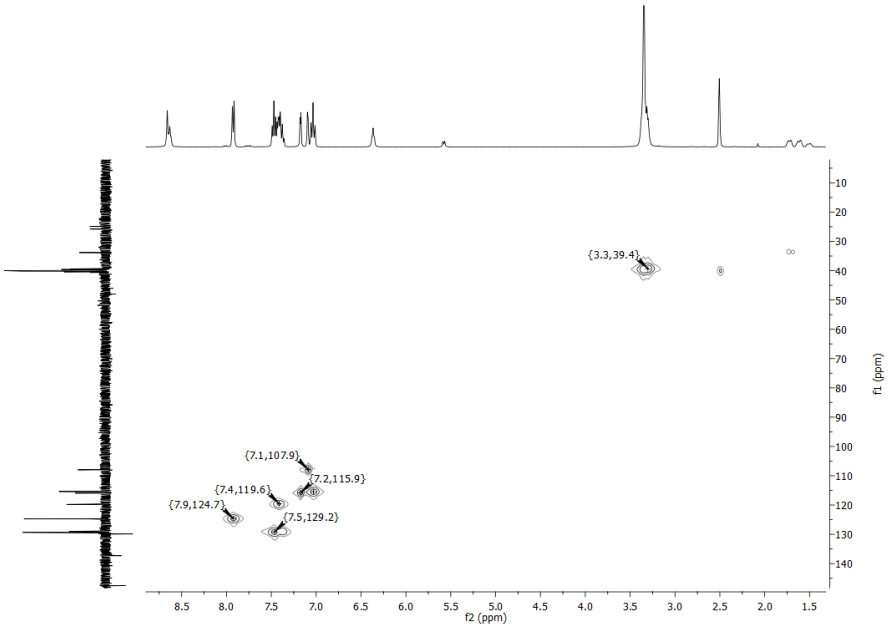


Figura 7.183 – Espectro de HMQC de **229**.

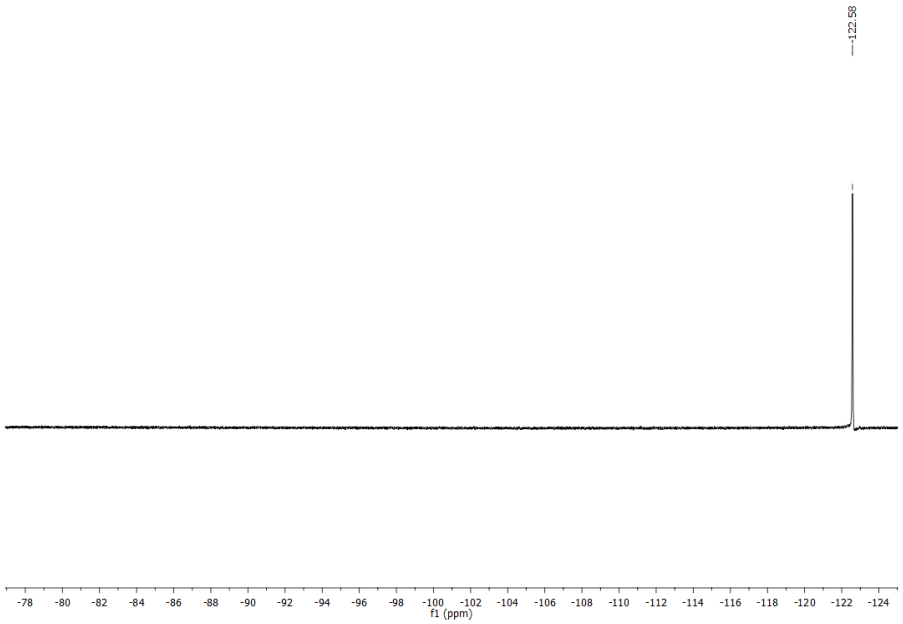
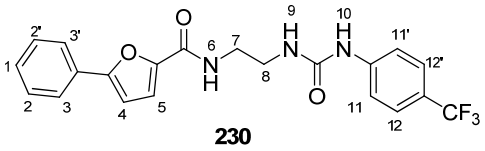


Figura 7.184 – Espectro de RMN de ^{19}F de **229**.

7.1.2.3.17. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)etil)furan-2-carboxamida (**230**)



230

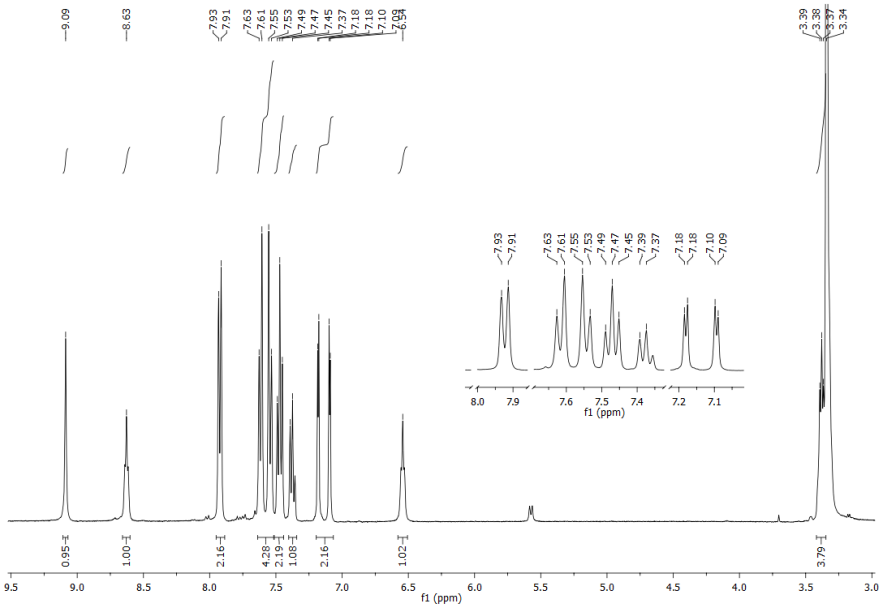


Figura 7.185 – Espectro de RMN de ^{1}H de **230**.

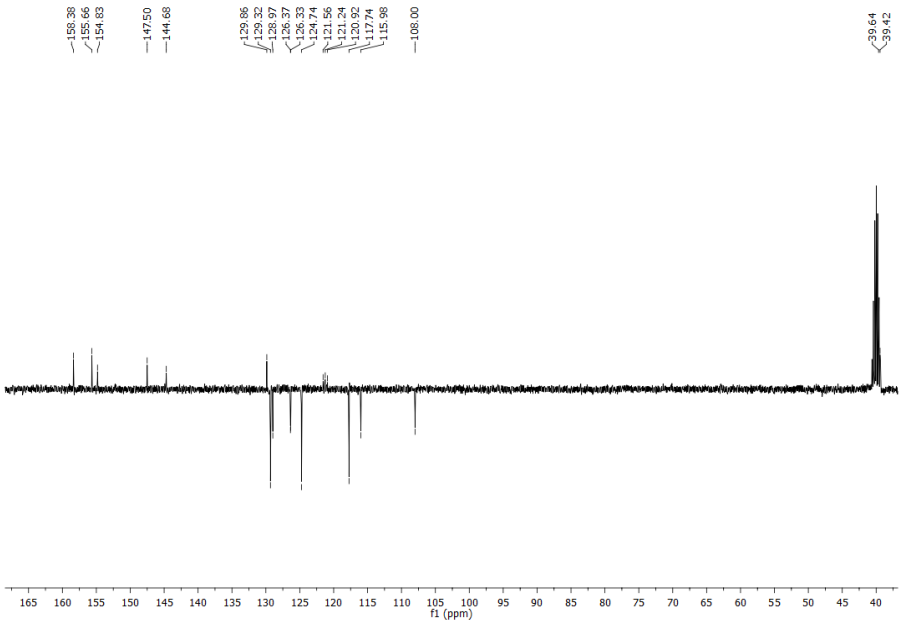


Figura 7.186 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **230**.

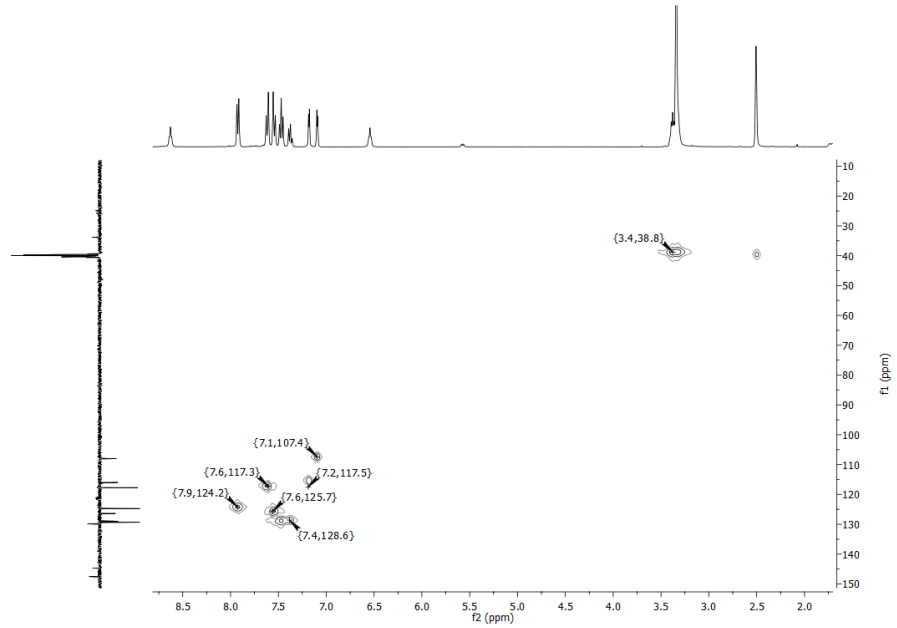


Figura 7.187 – Espectro de COSY de **230**.

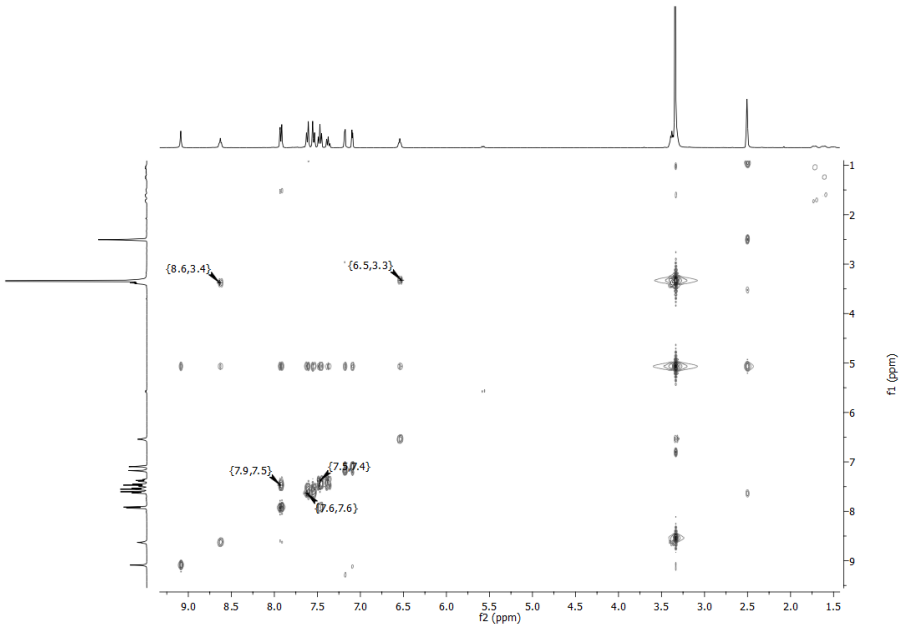


Figura 7.188 – Espectro de HMQC de **230**.

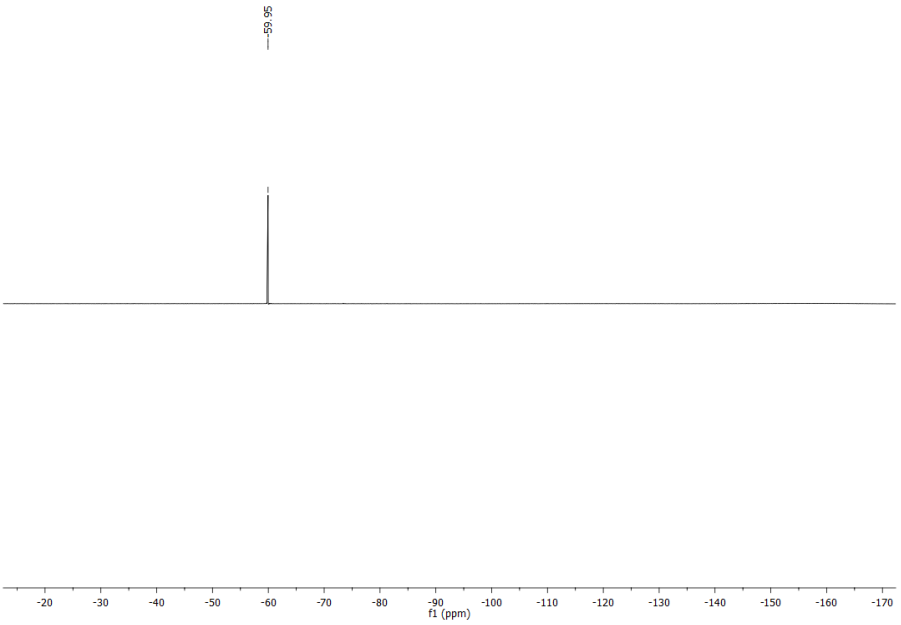
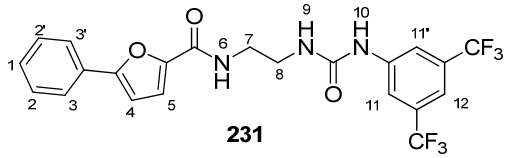


Figura 7.189 – Espectro de RMN de ^{19}F de **230**.

7.1.2.3.18. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)etil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**231**)



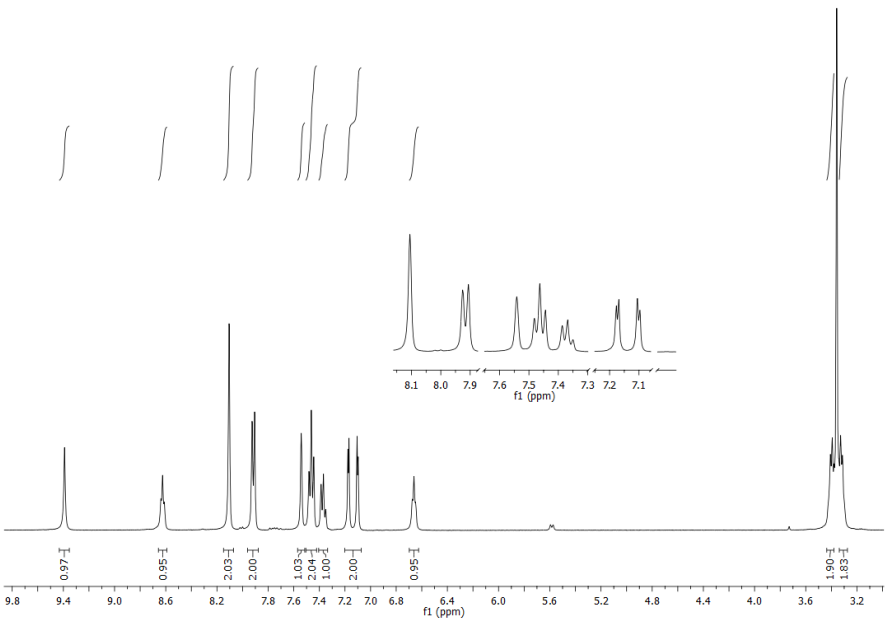


Figura 7.190 – Espectro de RMN de ^{1}H de **231**.

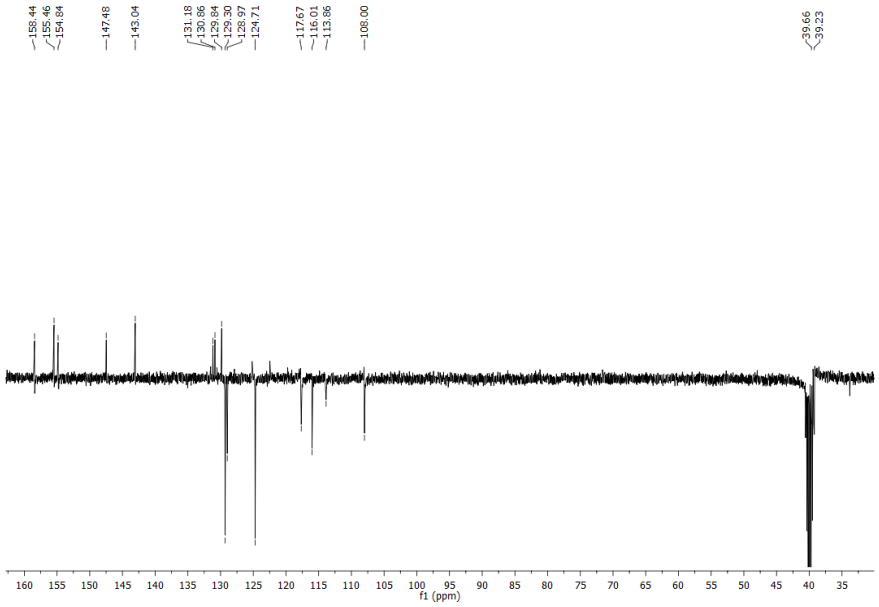


Figura 7.191 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **231**.

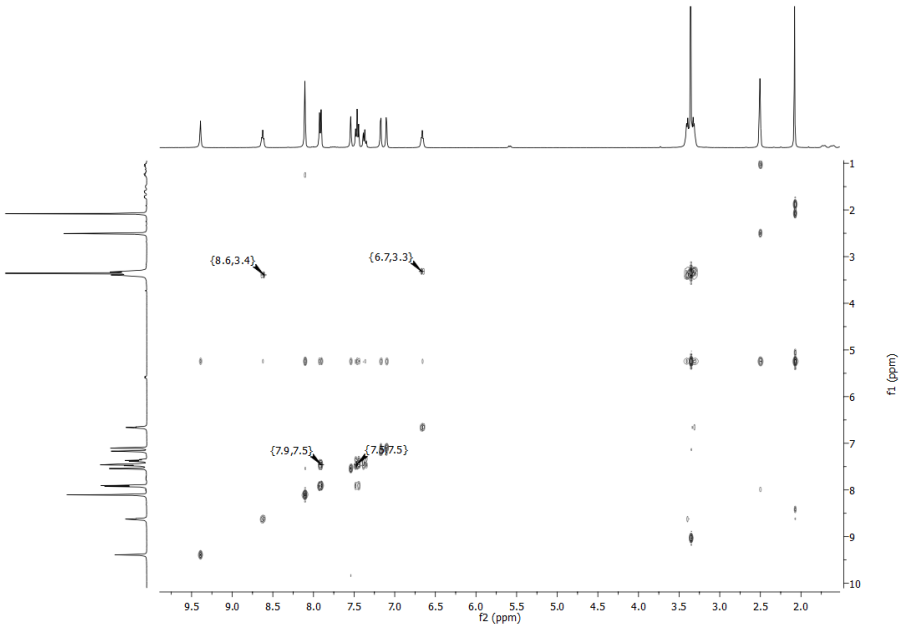


Figura 7.192 – Espectro de COSY de **231**.

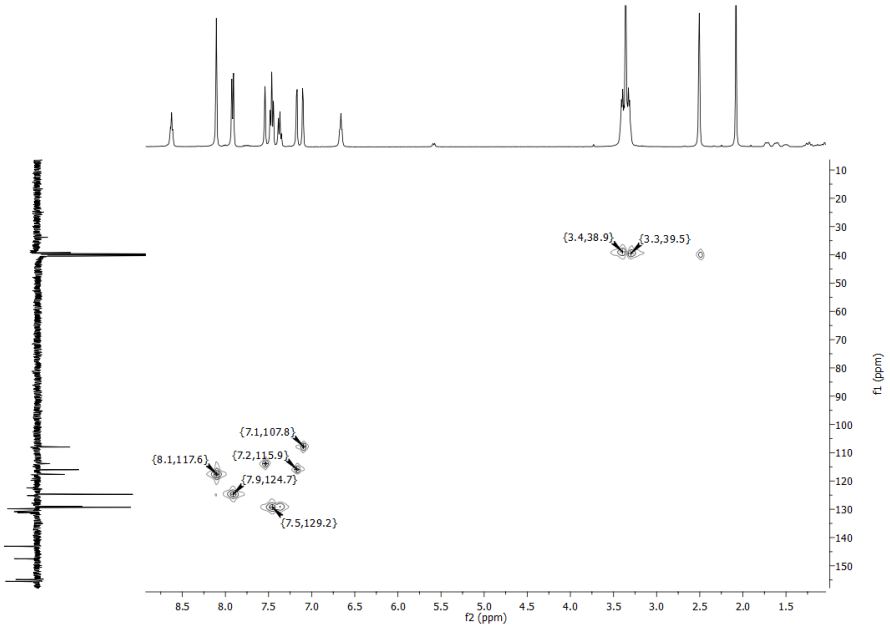


Figura 7.193 – Espectro de HMQC de **231**.

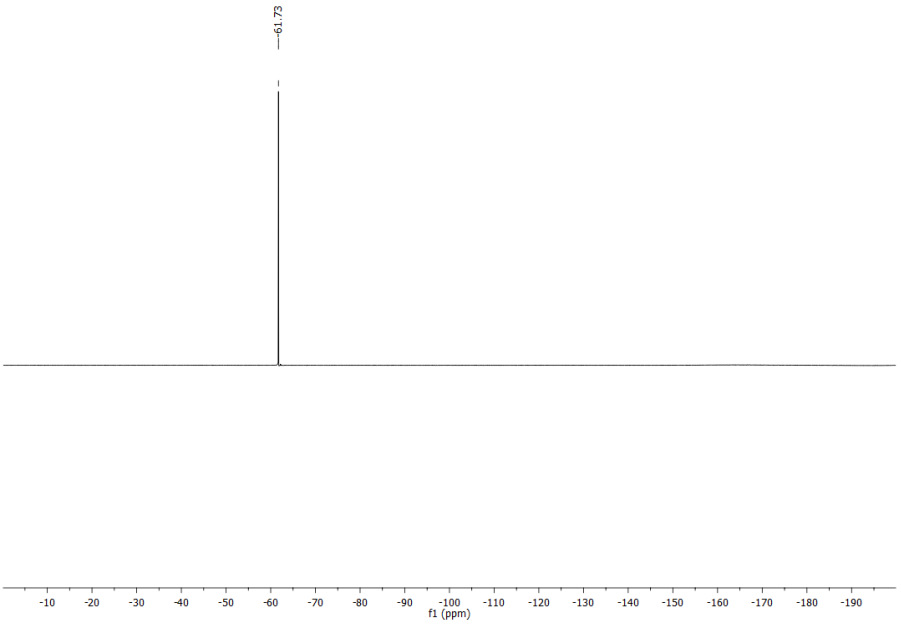
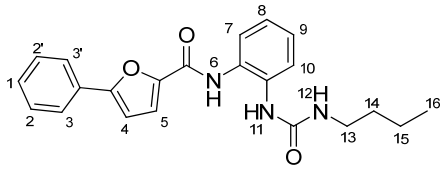


Figura 7.194 – Espectro de RMN de ^{19}F de **231**.

7.1.2.3.19. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**241**)



241

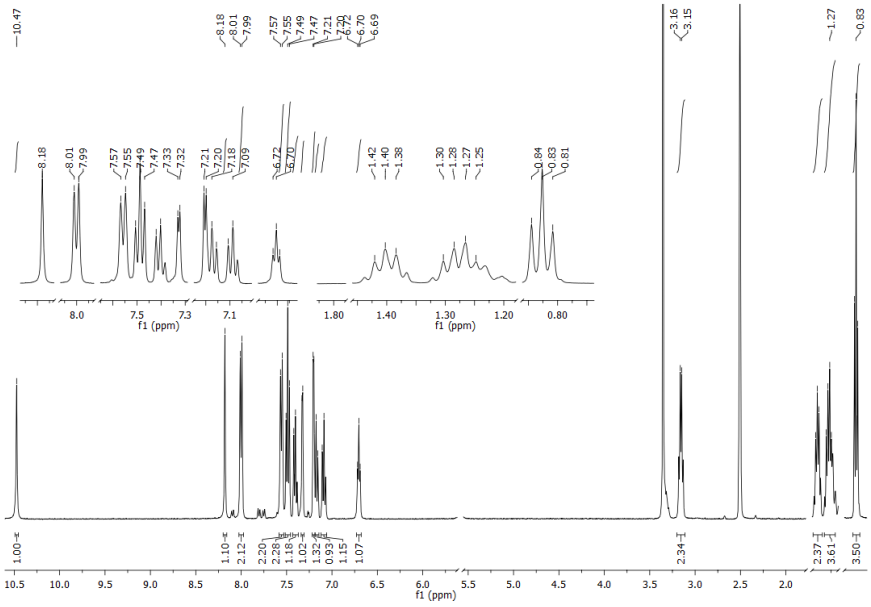


Figura 7.195 – Espectro de RMN de ^{1}H de **241**.

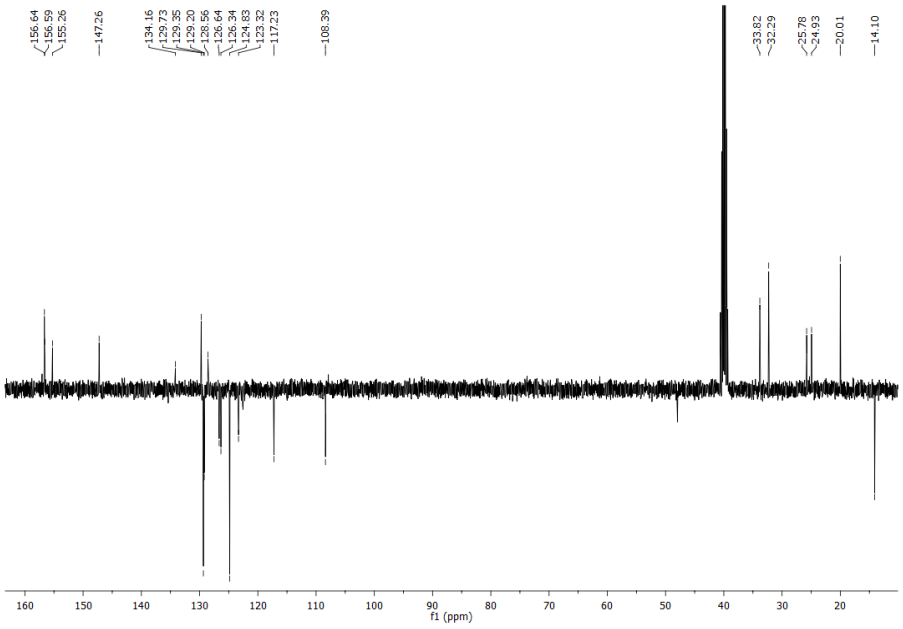


Figura 7.196 – Espectro de RMN de ^{13}C APT de **241**.

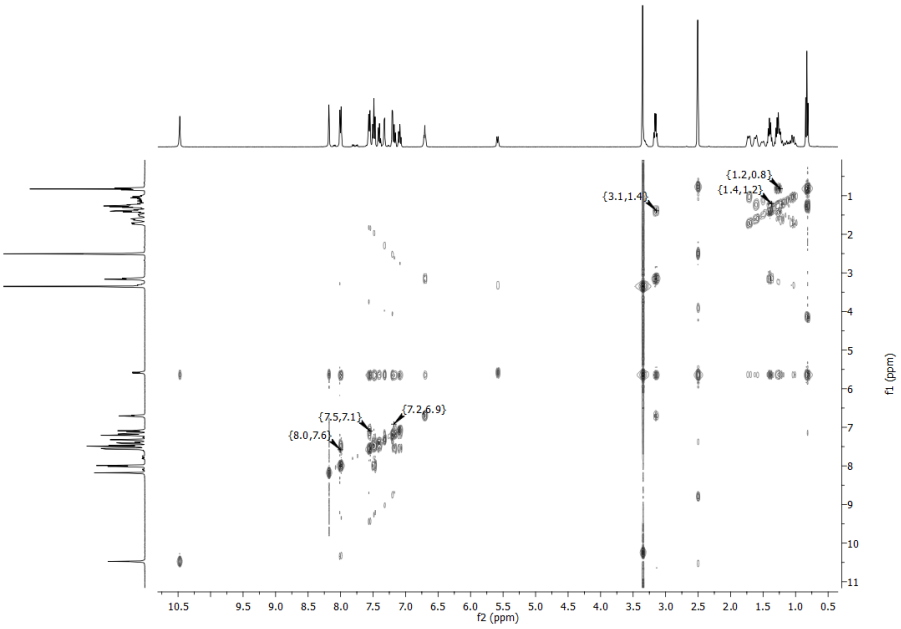


Figura 7.197 – Espectro de COSY de **241**.

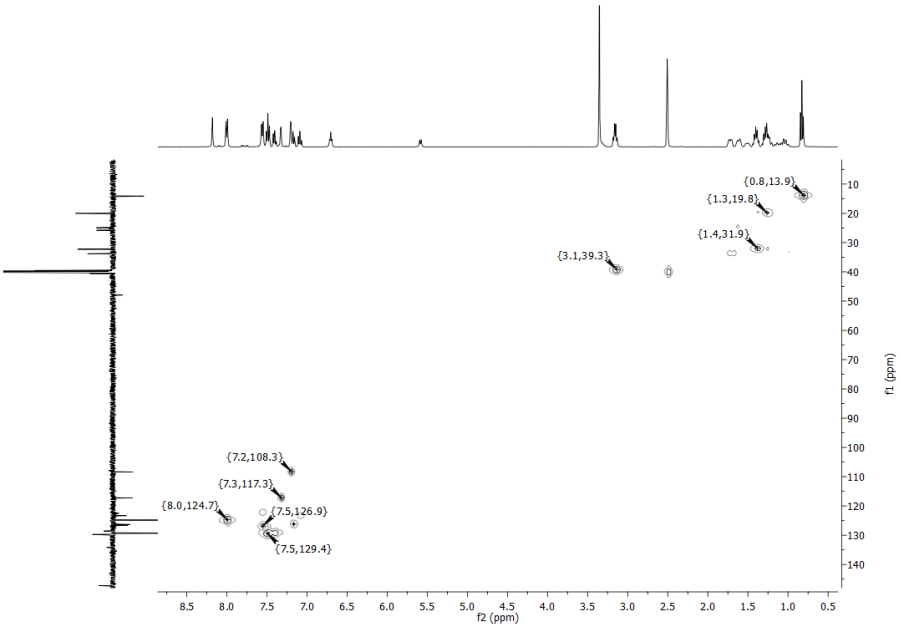


Figura 7.198 – Espectro de HMQC de **241**.

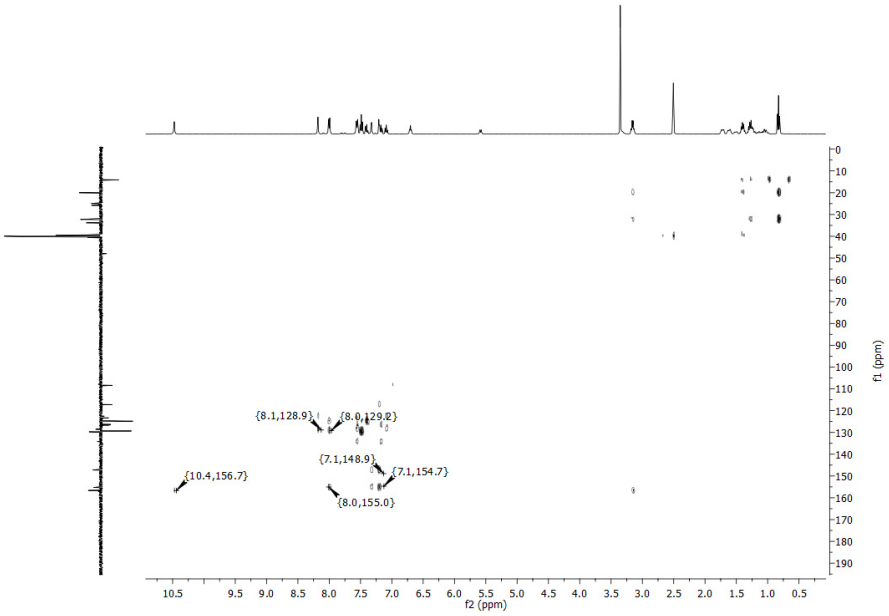
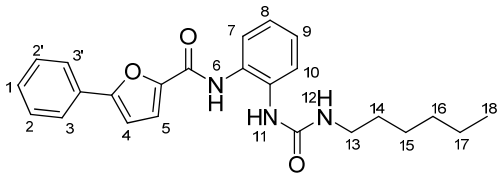


Figura 7.199 – Espectro de HMBC de **241**.

7.1.2.3.20. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**242**)



242

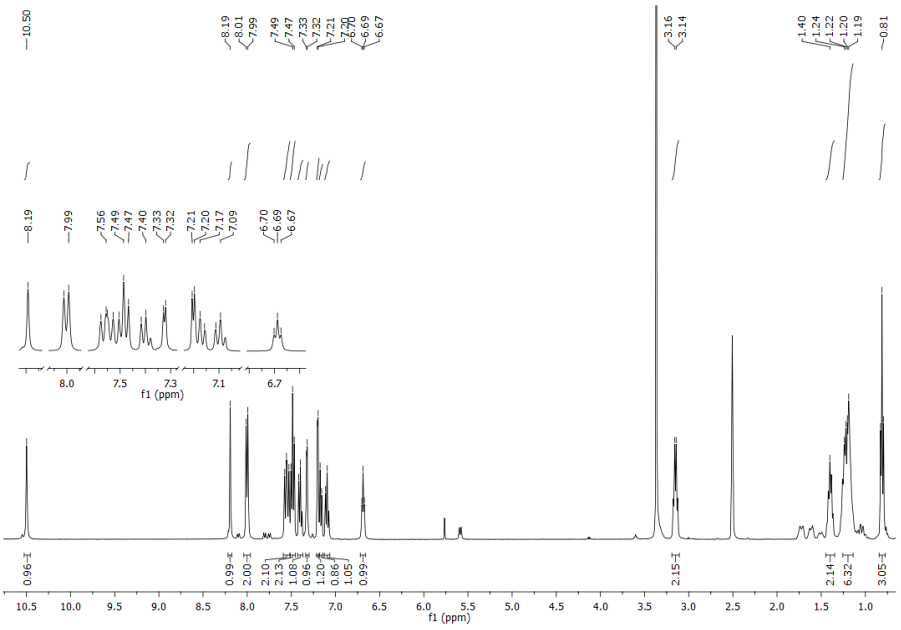


Figura 7.200 – Espectro de RMN de ^{1}H de **242**.

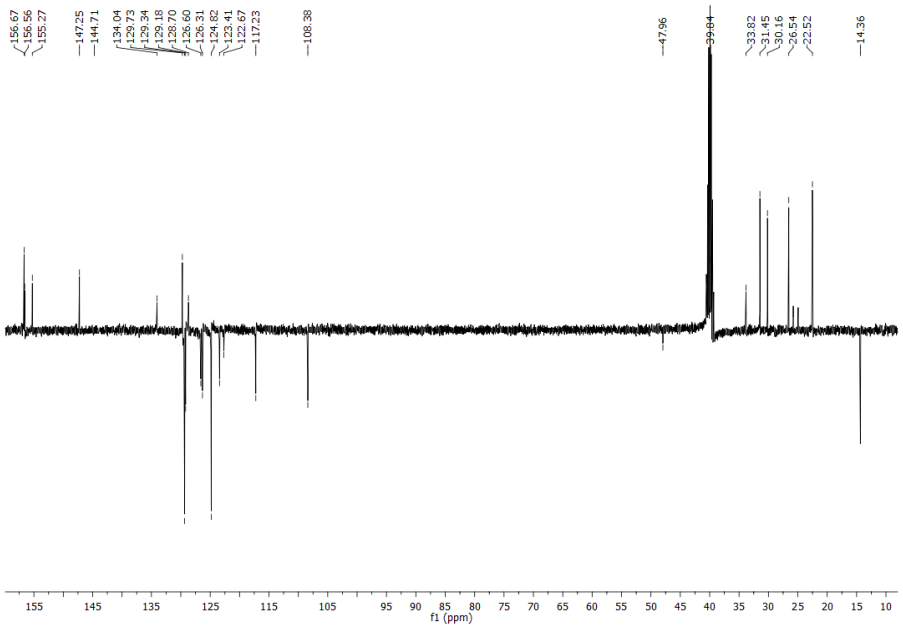


Figura 7.201 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **242**.

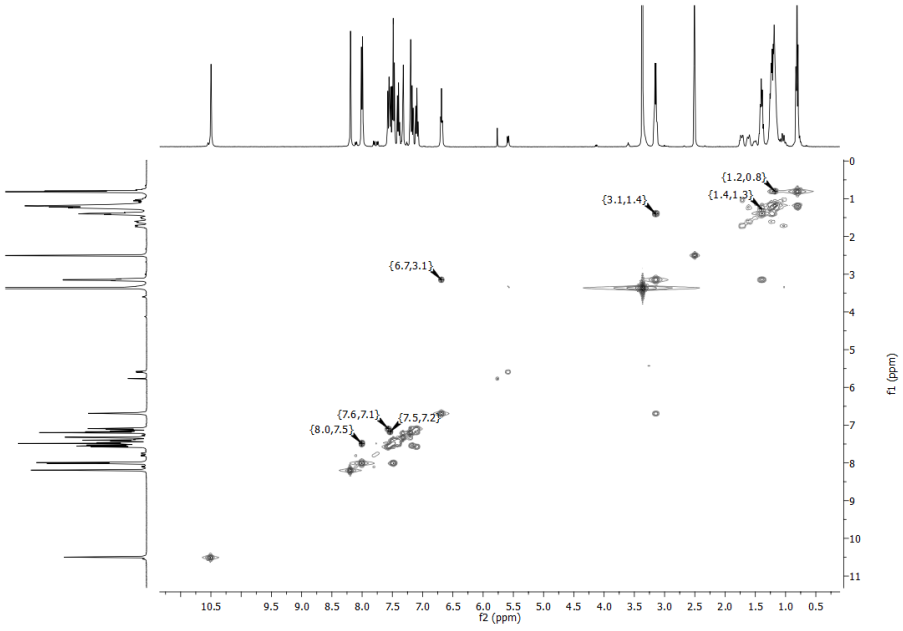


Figura 7.202 – Espectro de COSY de **242**.

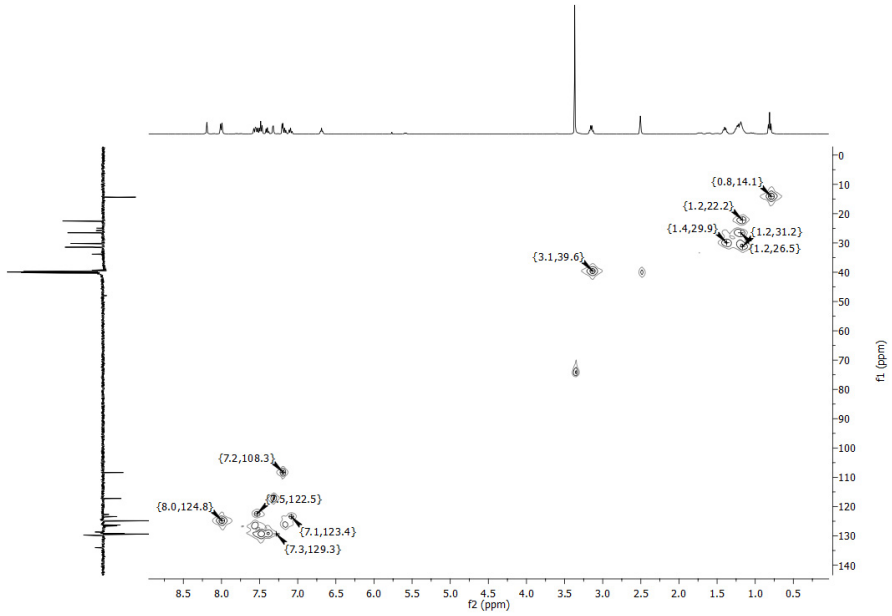


Figura 7.203 – Espectro de HMQC de **242**.

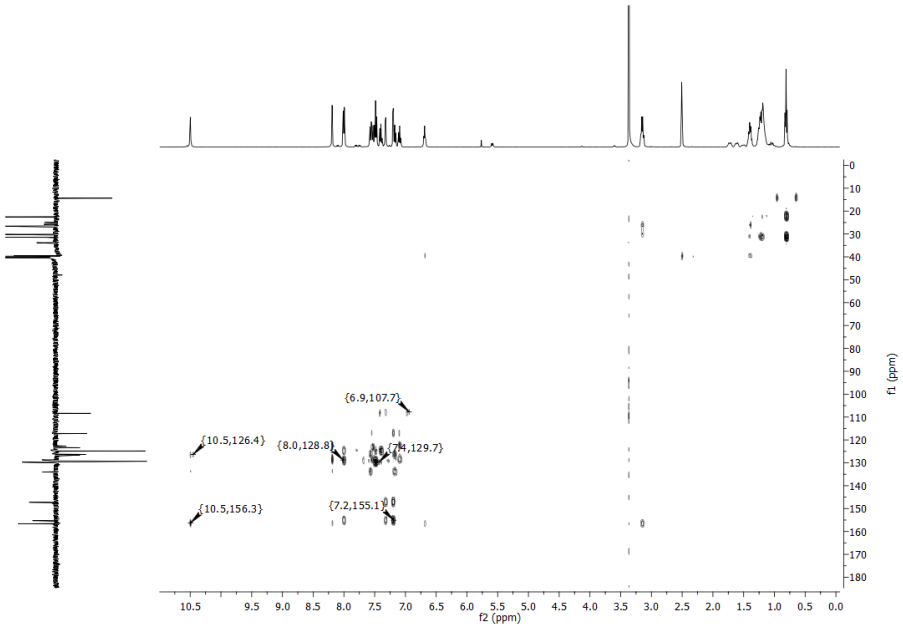
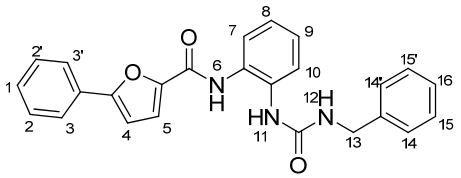


Figura 7.204 – Espectro de HMBC de **242**.

7.1.2.3.21. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**243**)



243

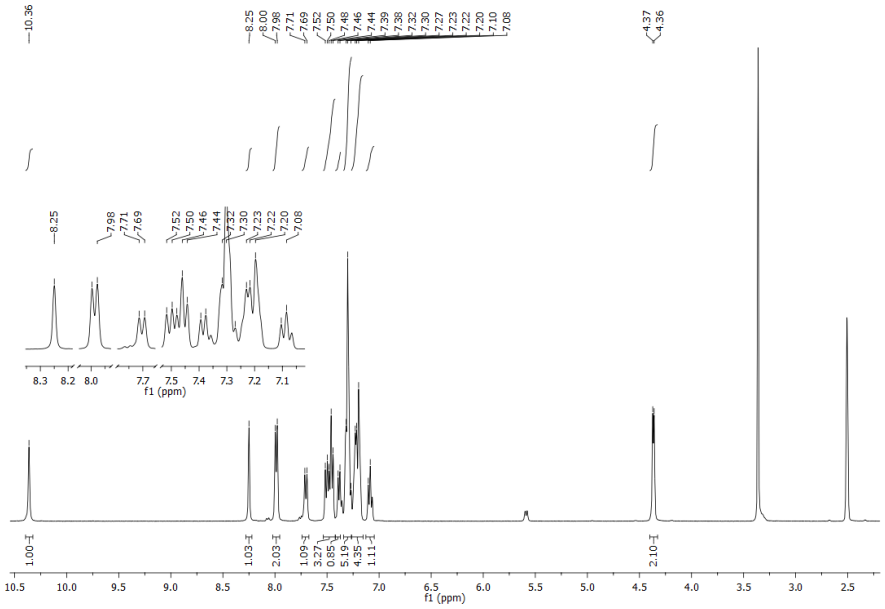


Figura 7.205 – Espectro de RMN de ^{1}H de **243**.

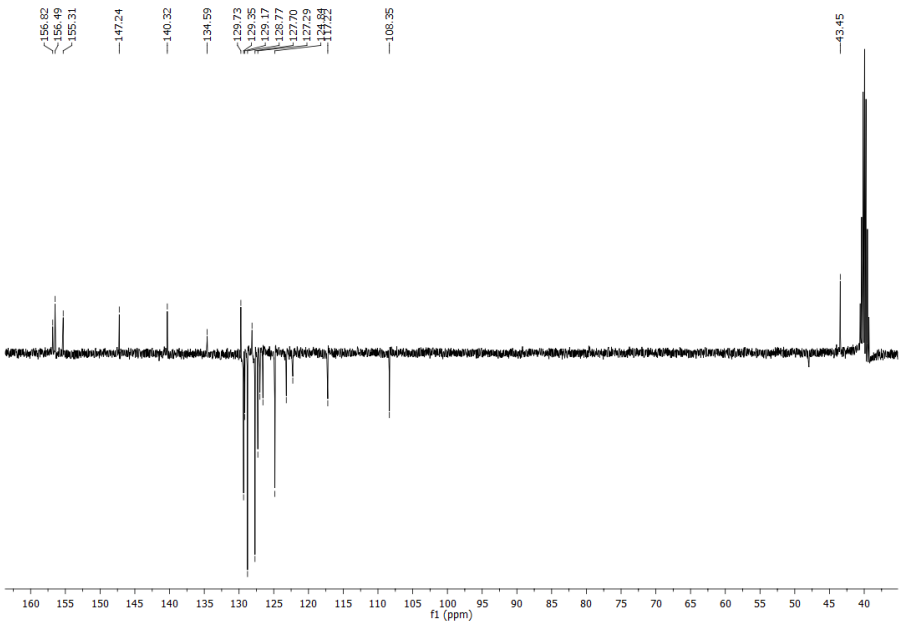


Figura 7.206 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **243**.

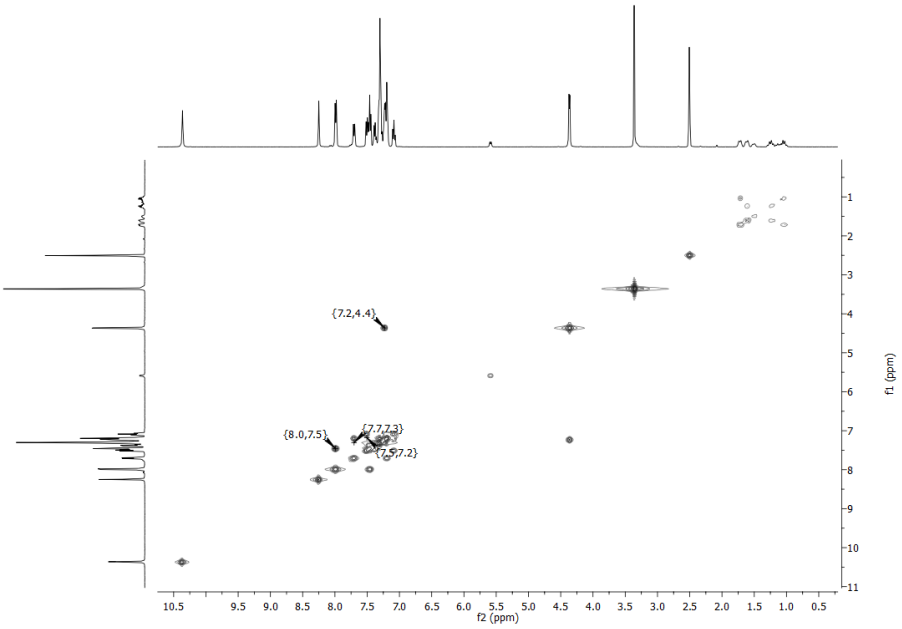


Figura 7.207 – Espectro de COSY de **243**.

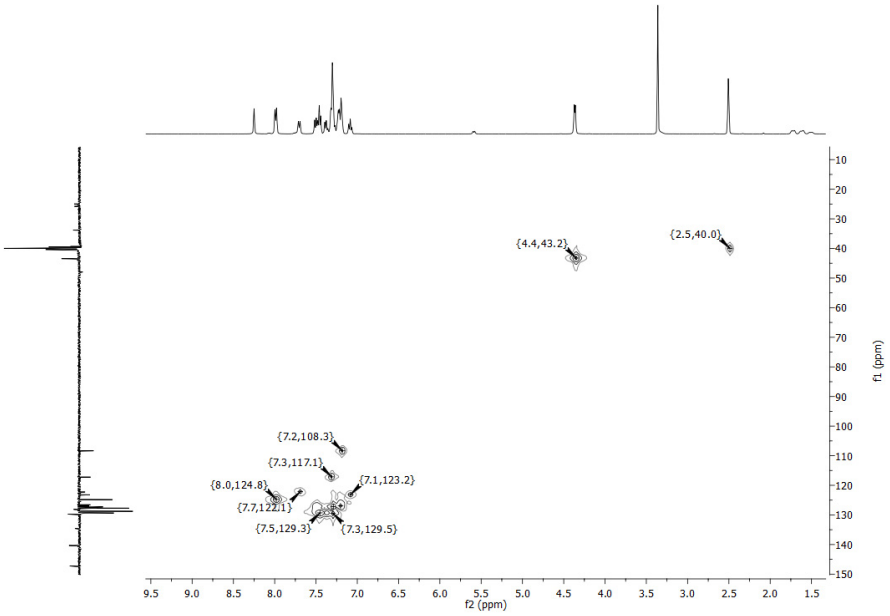
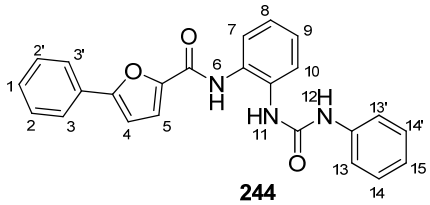


Figura 7.208 – Espectro de HMQC de **243**.

7.1.2.3.22. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)fenil)furan-2-carboxamida (**244**)



244

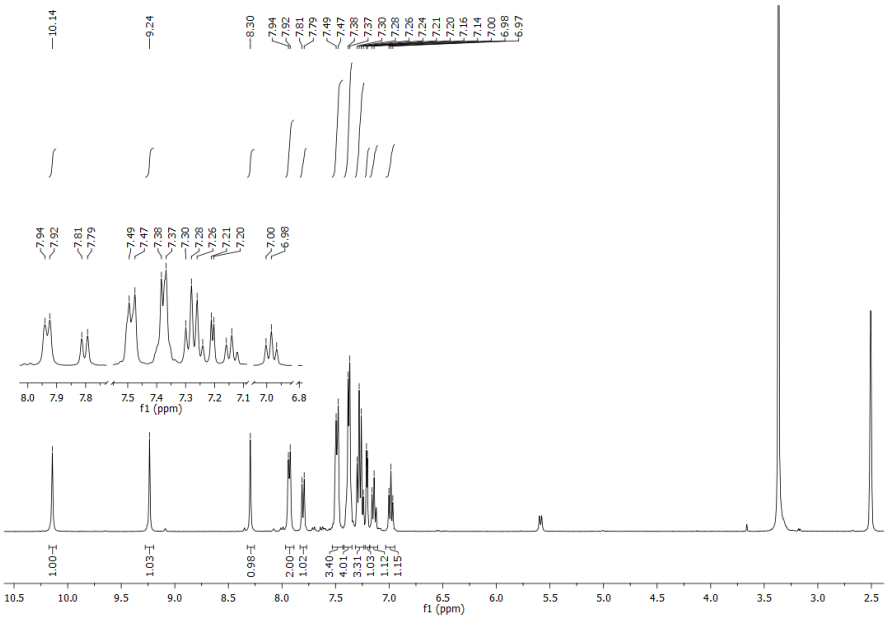


Figura 7.209 – Espectro de RMN de ^{1}H de **244**.

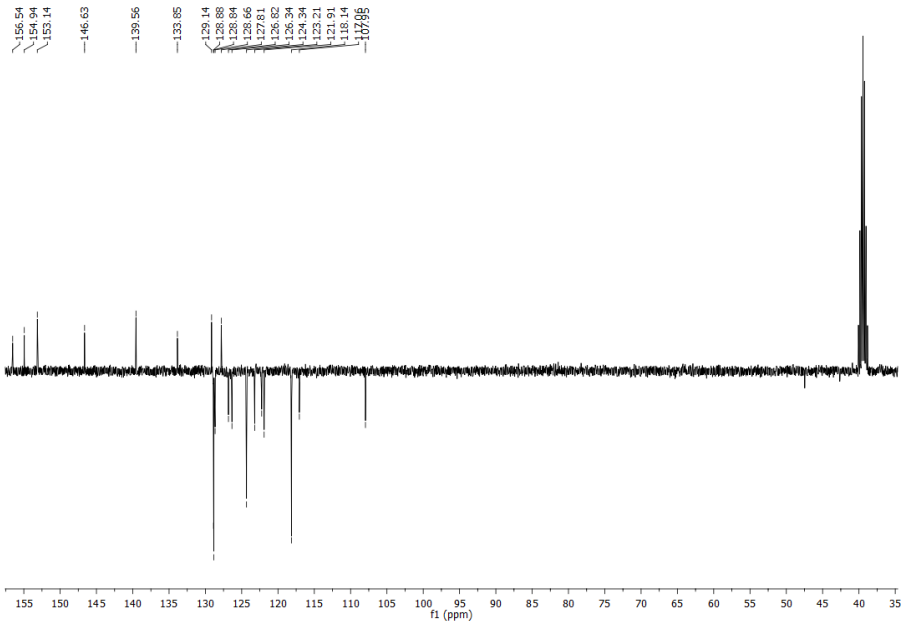


Figura 7.210 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **244**.

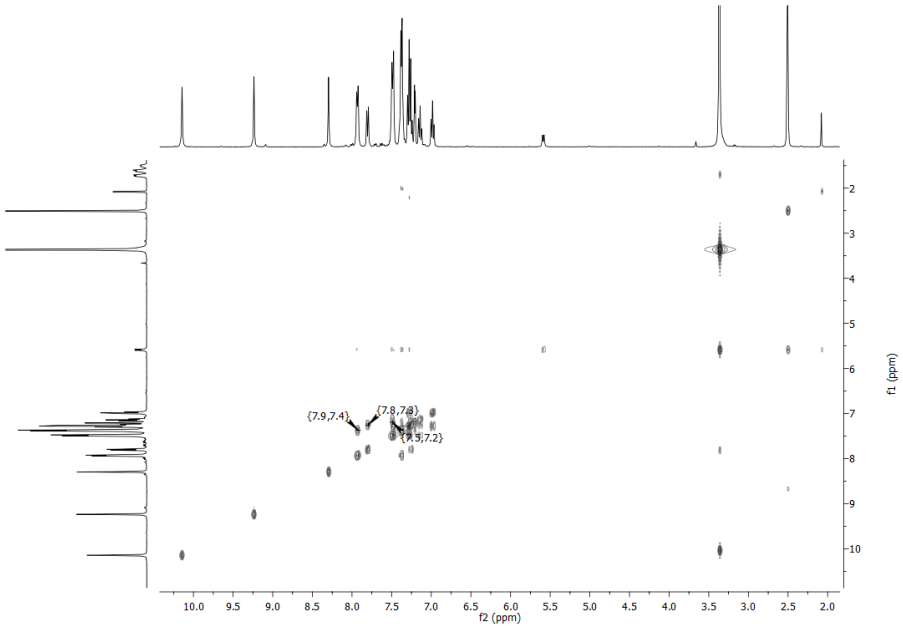


Figura 7.211 – Espectro de COSY de **244**.

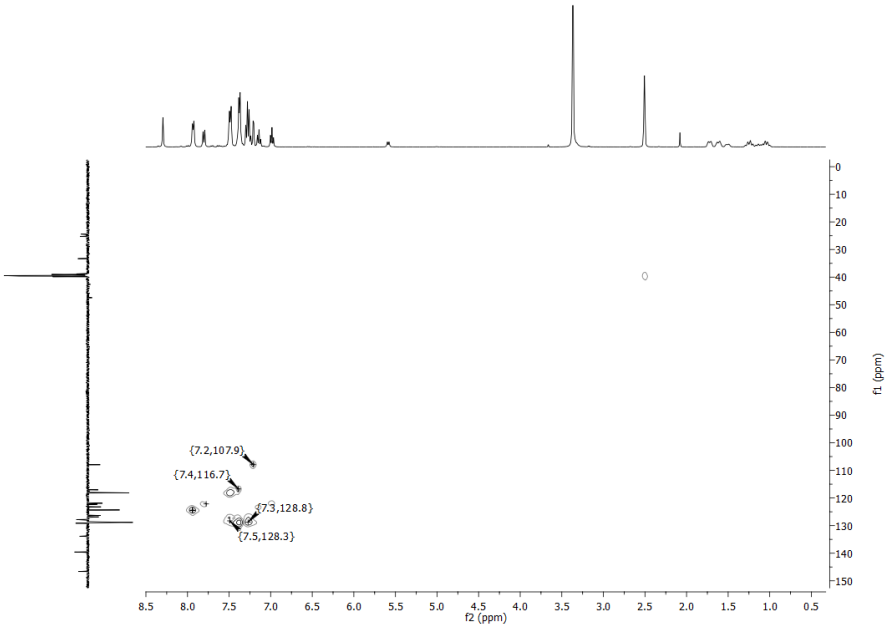
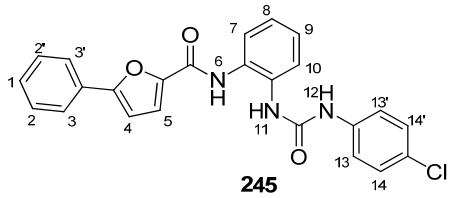


Figura 7.212 – Espectro de HMQC de **244**.

7.1.2.3.23. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**245**)



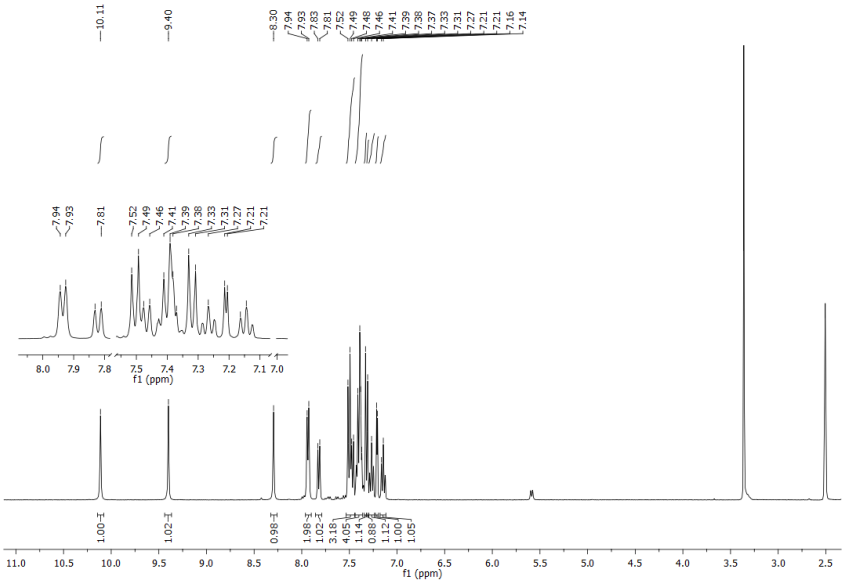


Figura 7.213 – Espectro de RMN de ^{1}H de **245**.

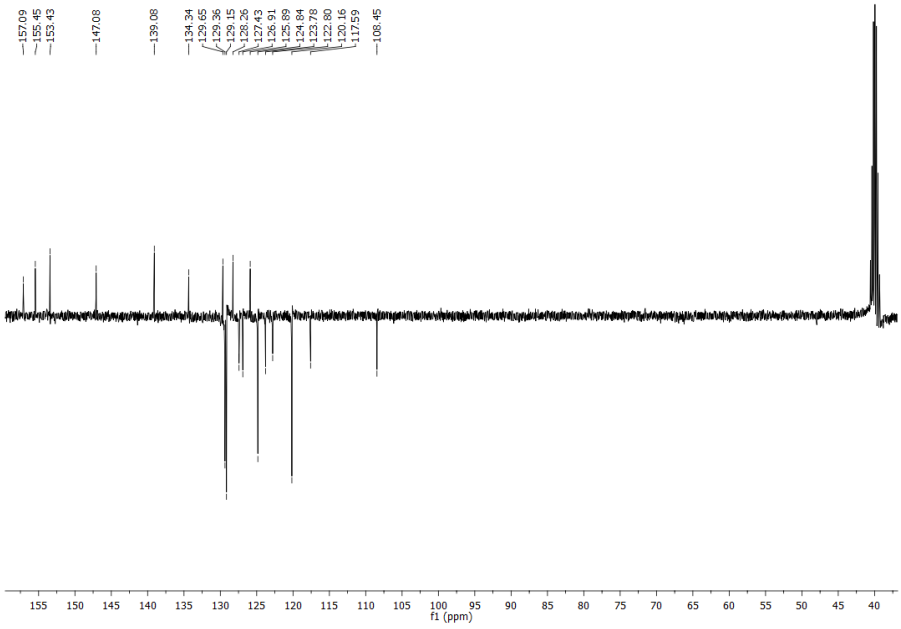


Figura 7.214 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **245**.

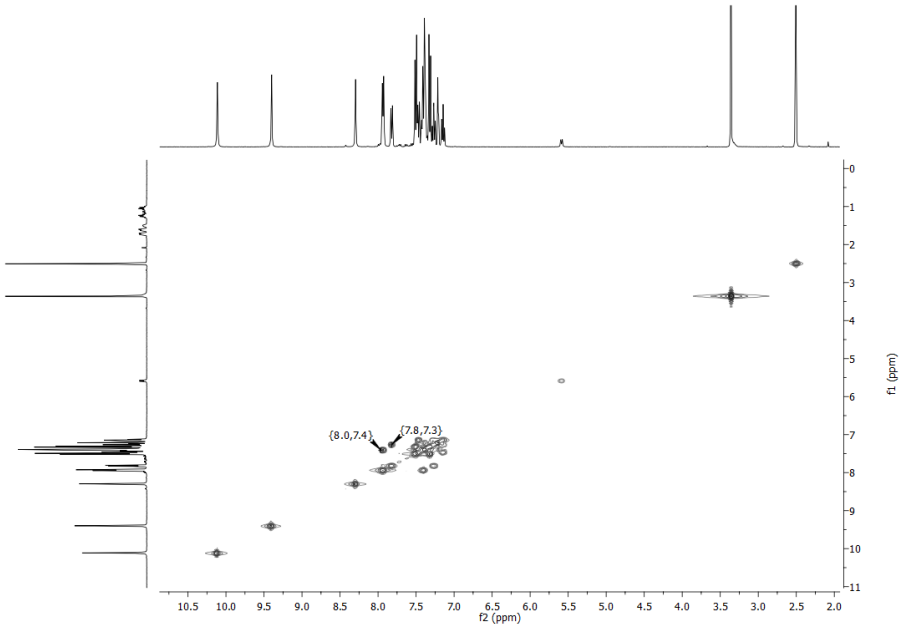


Figura 7.215 – Espectro de COSY de **245**.

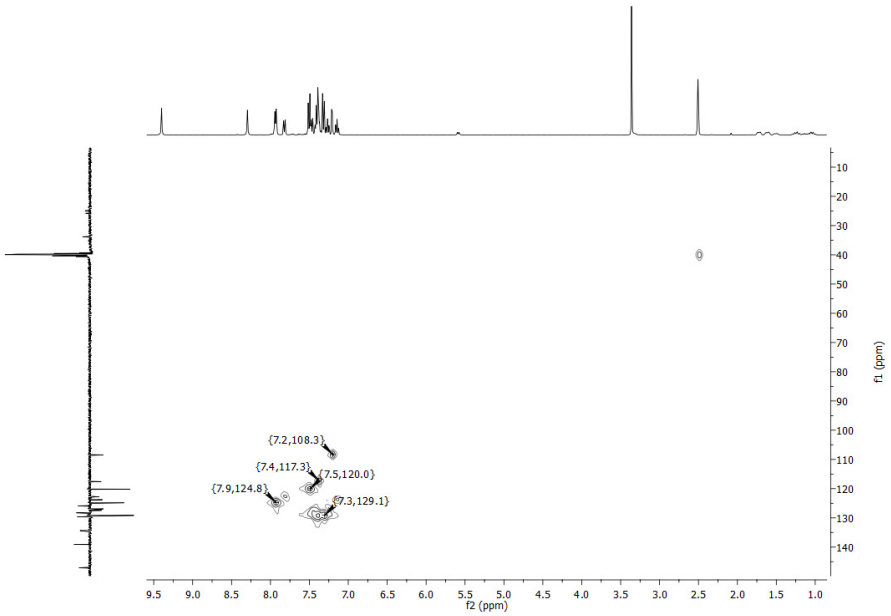
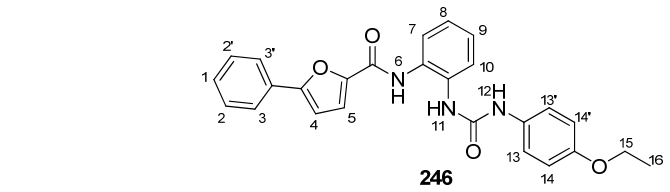


Figura 7.216 – Espectro de HMQC de **245**.

7.1.2.3.24. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**246**)



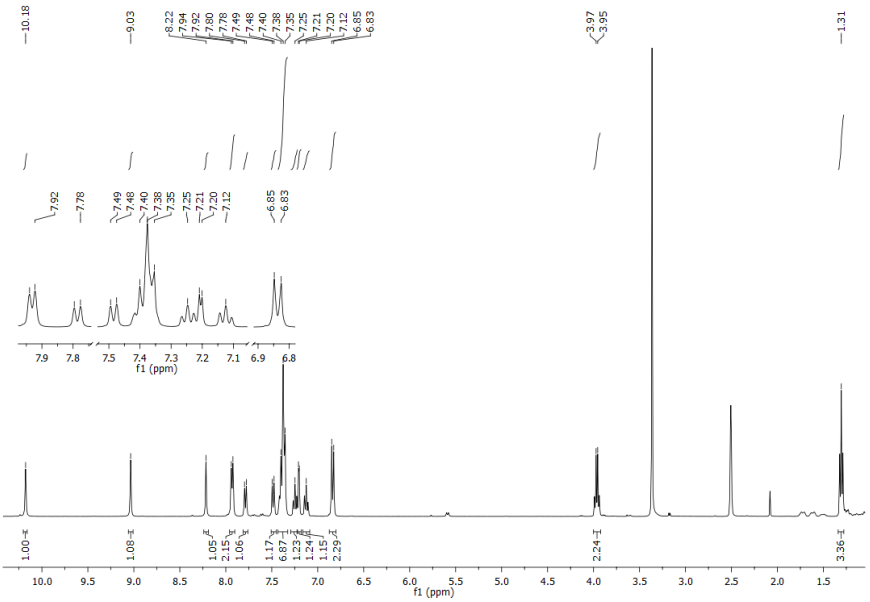


Figura 7.217 – Espectro de RMN de ^{1}H de **246**.

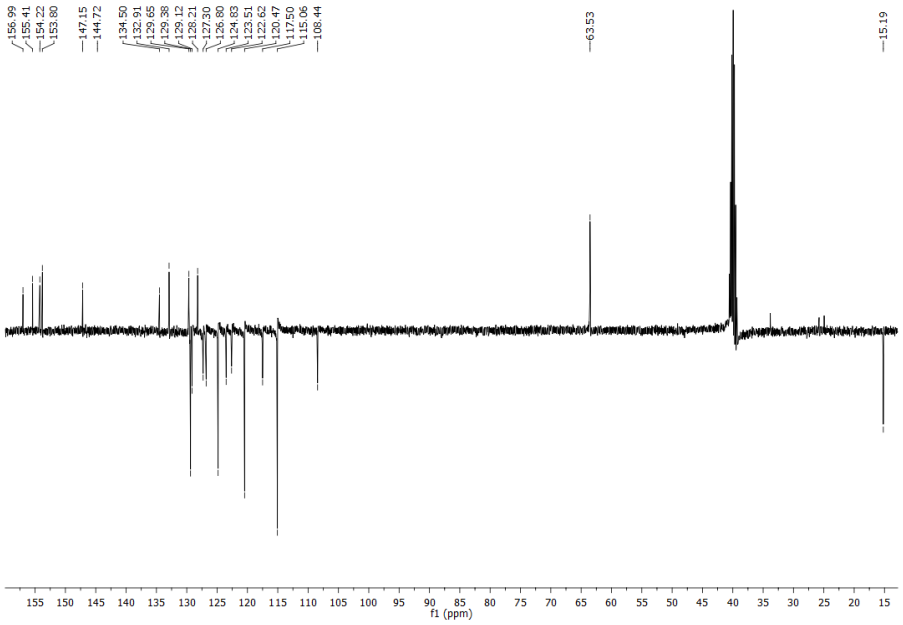


Figura 7.218 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **246**.

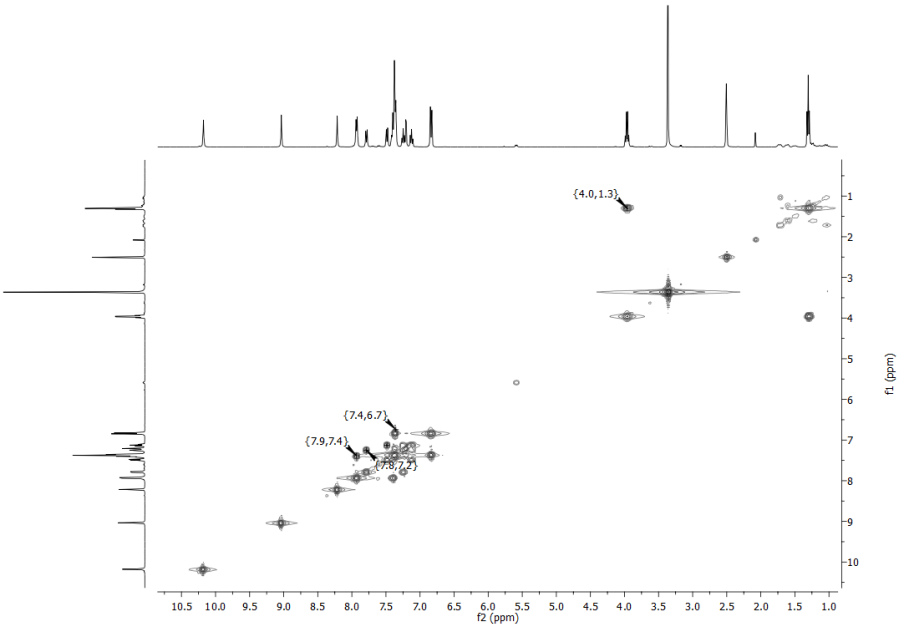


Figura 7.219 – Espectro de COSY de **246**.

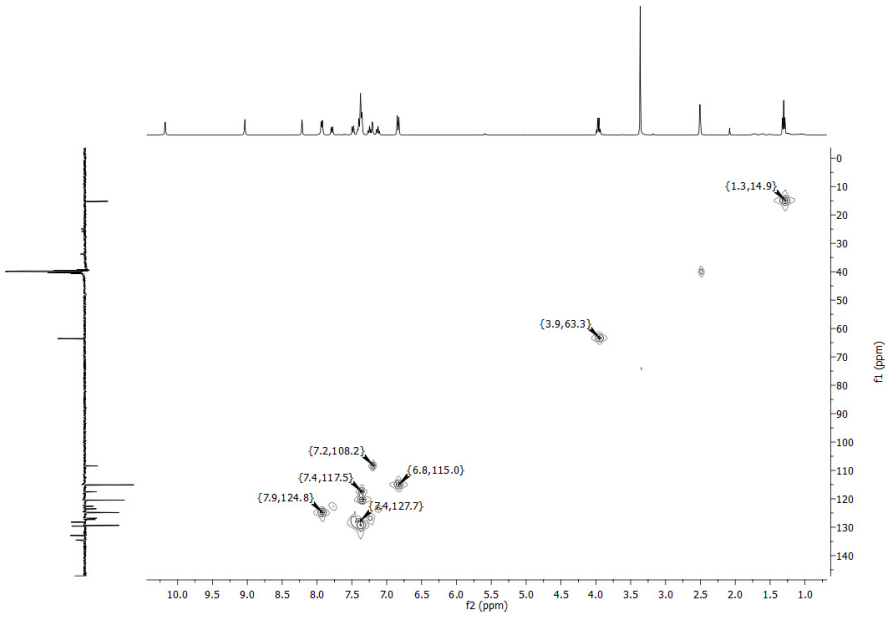
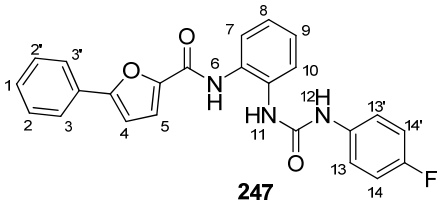


Figura 7.220 – Espectro de HMQC de **246**.

7.1.2.3.25. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**247**)



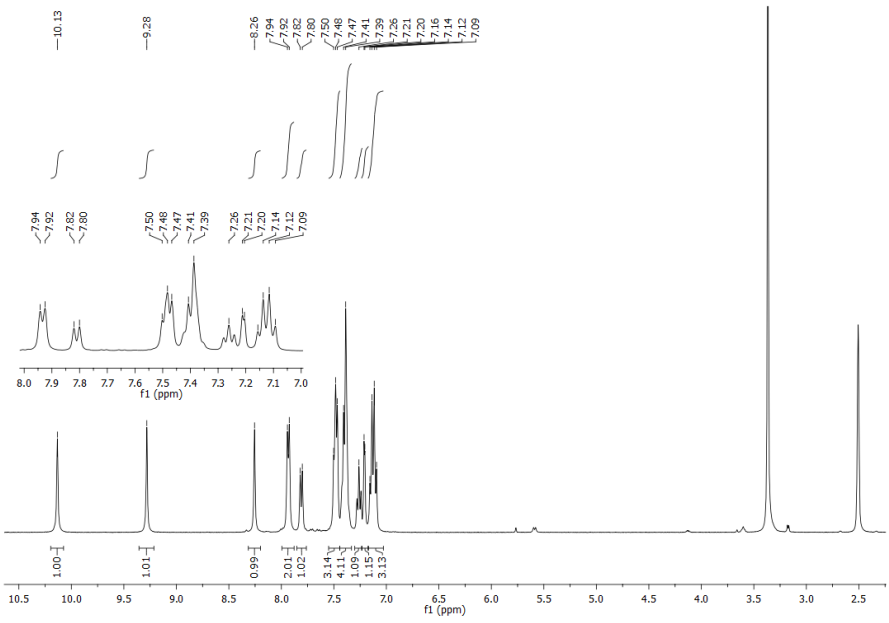


Figura 7.221 – Espectro de RMN de ^{1}H de **247**.

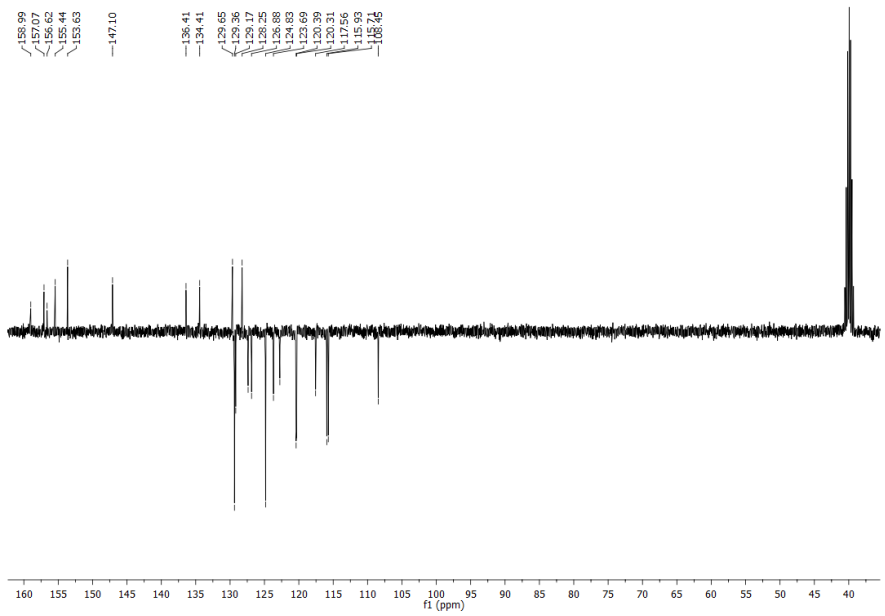


Figura 7.222 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **247**.

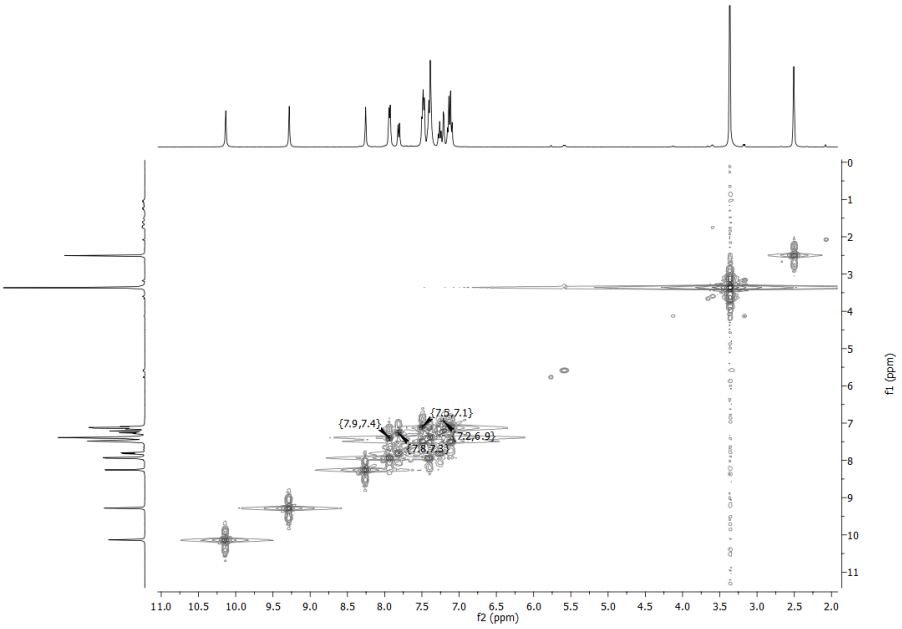


Figura 7.223 – Espectro de COSY de **247**.

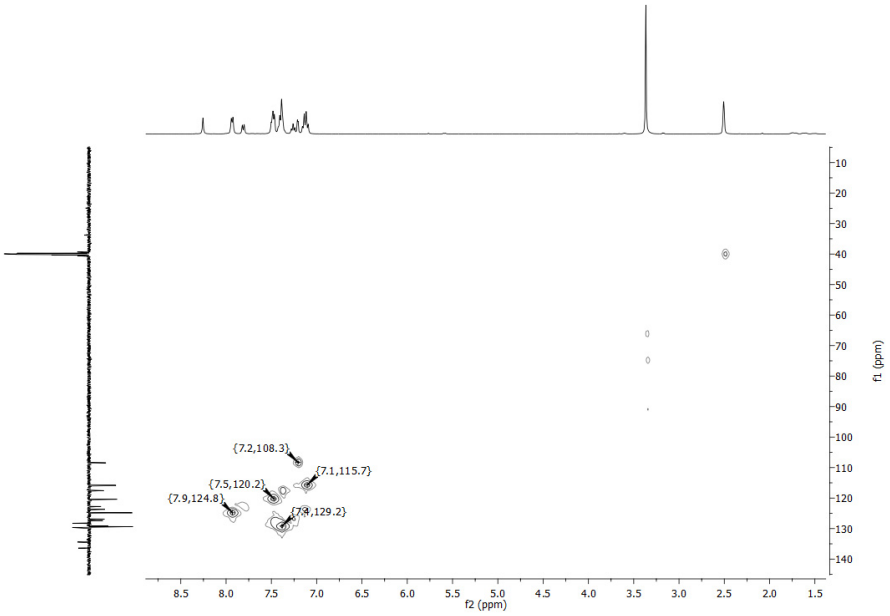


Figura 7.224– Espectro de HMQC de **247**.

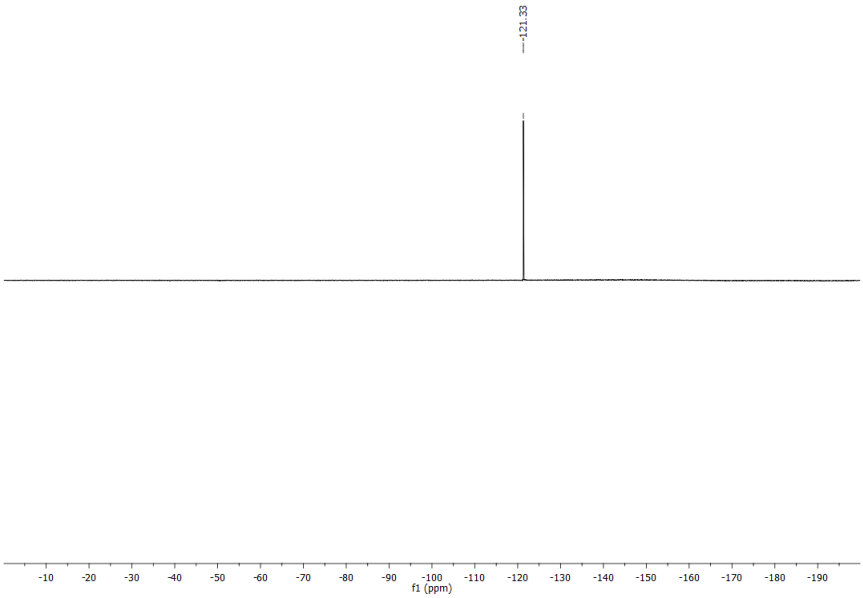
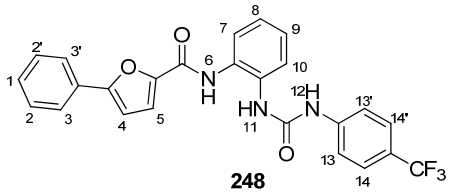


Figura 7.225 – Espectro de RMN de ^{19}F de **247**.

7.1.2.3.26. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído) fenil)furan-2-carboxamida (**248**)



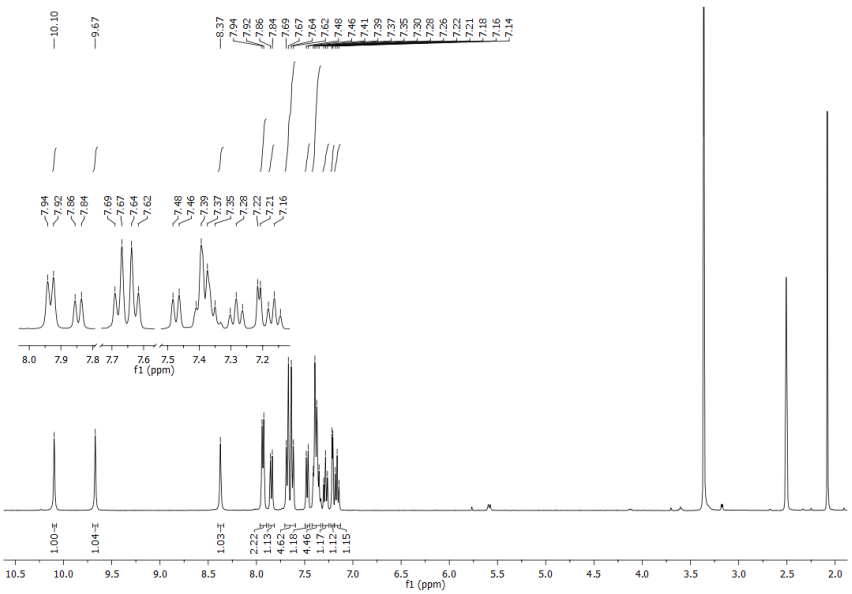


Figura 7.226 – Espectro de RMN de ^{1}H de **248**.

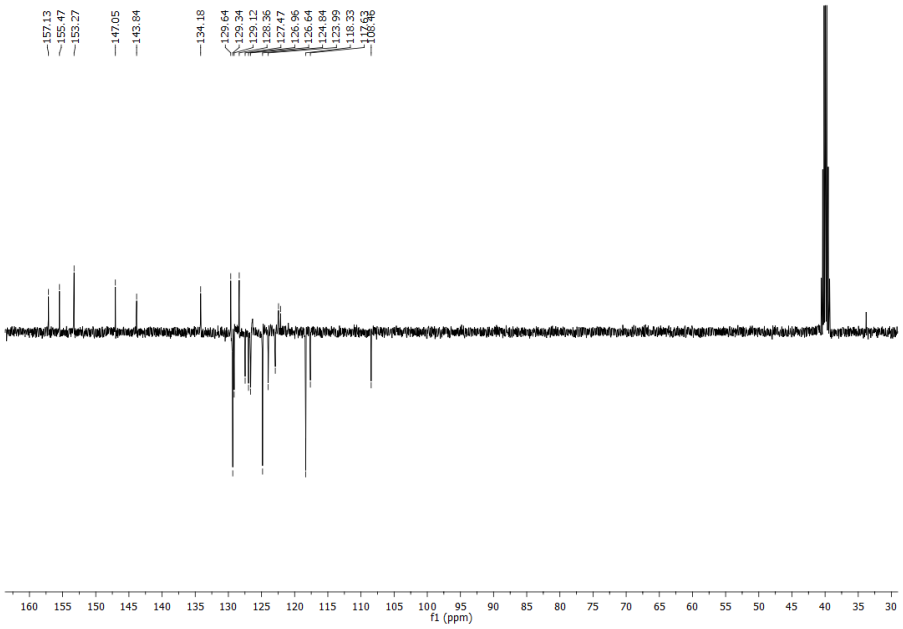


Figura 7.227 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **248**.

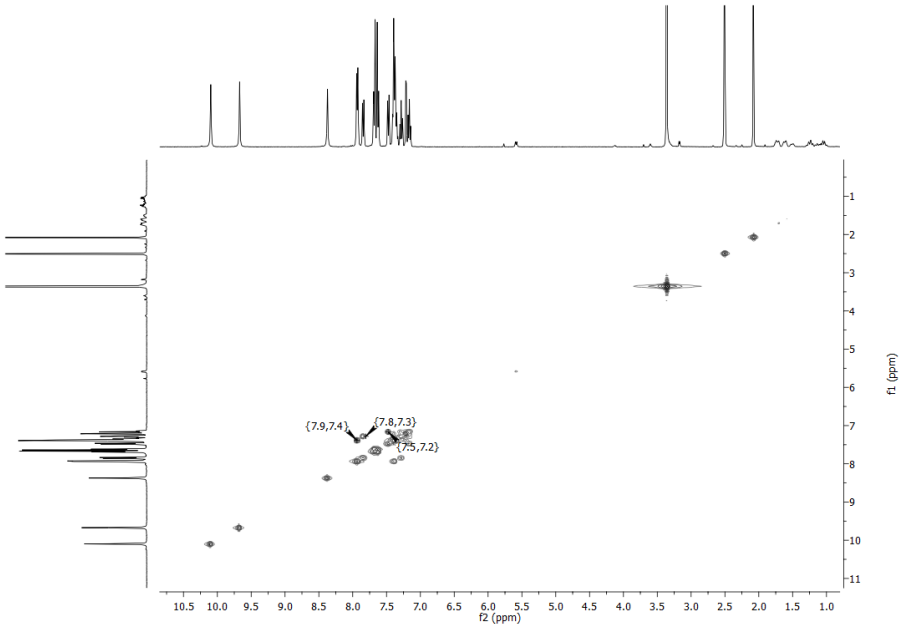


Figura 7.228 – Espectro de COSY de **248**.

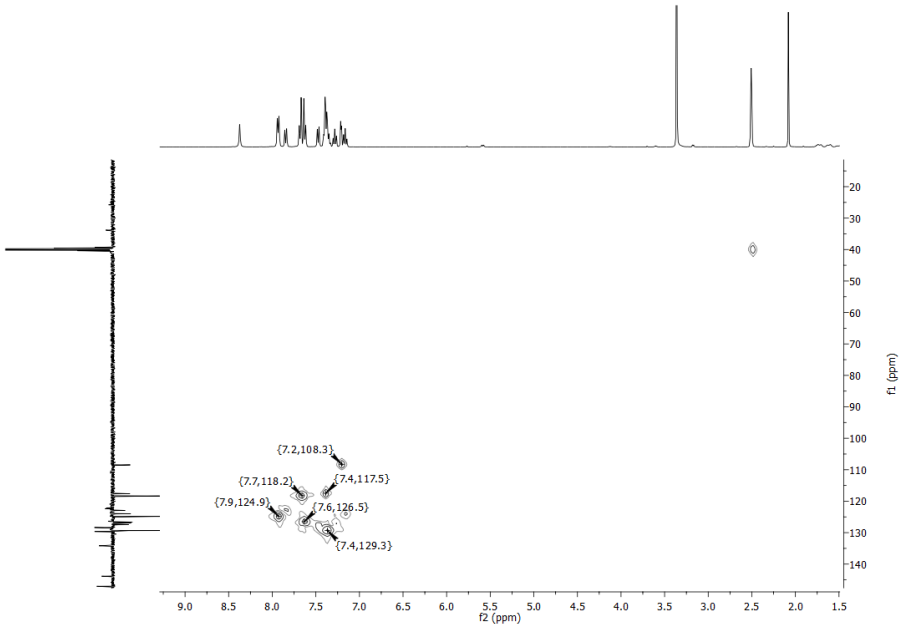


Figura 7.229– Espectro de HMQC de **248**.

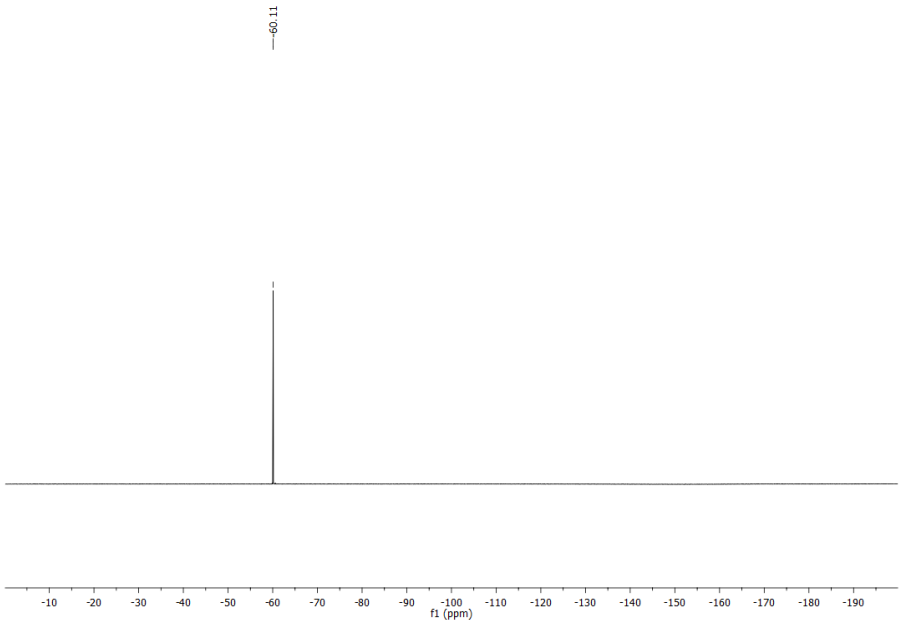
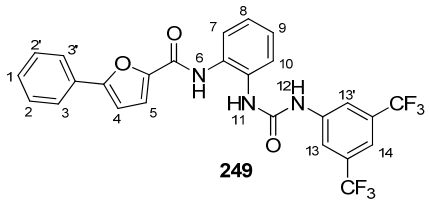


Figura 7.230 – Espectro de RMN de ^{19}F de **248**.

7.1.2.3.27. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)-5-fenifuran-2-carboxamida (**249**)



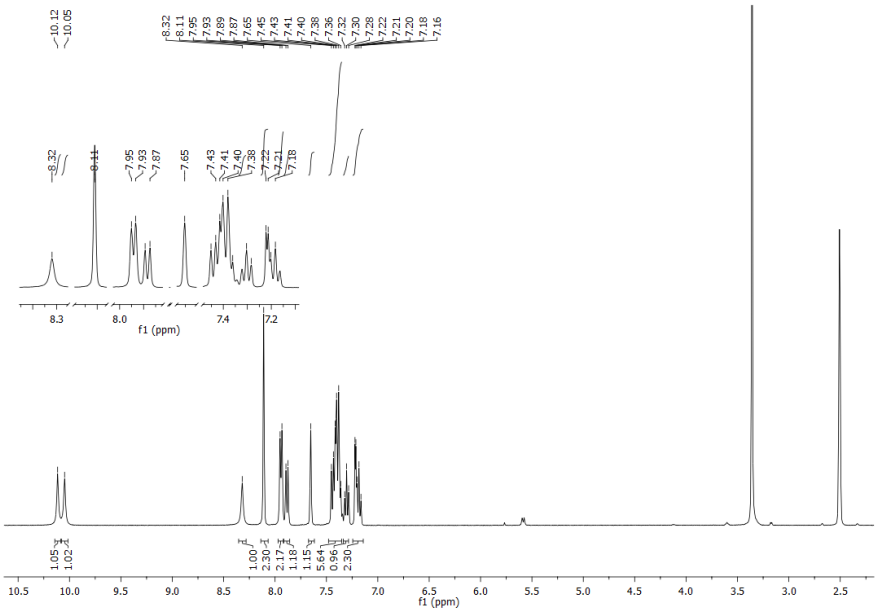


Figura 7.231 – Espectro de RMN de ^{1}H de **249**.

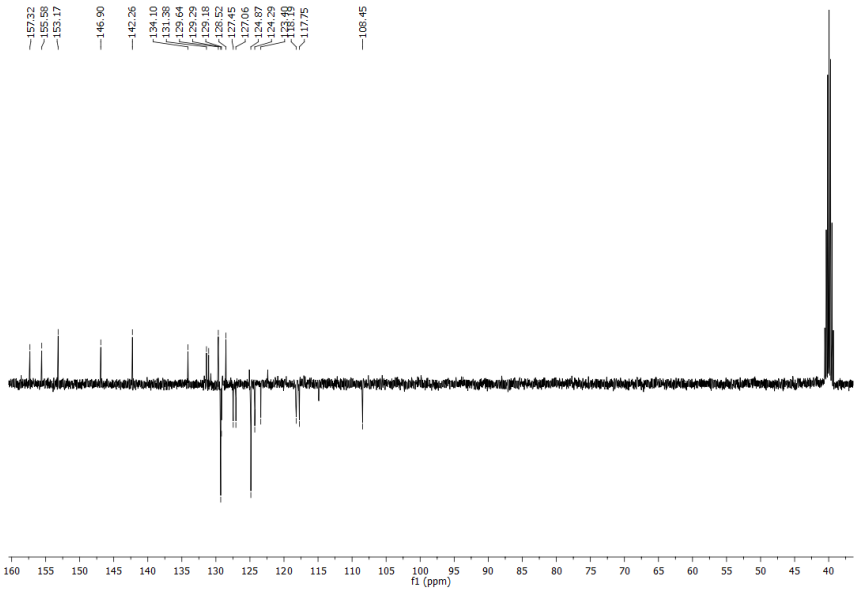


Figura 7.232 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **249**.

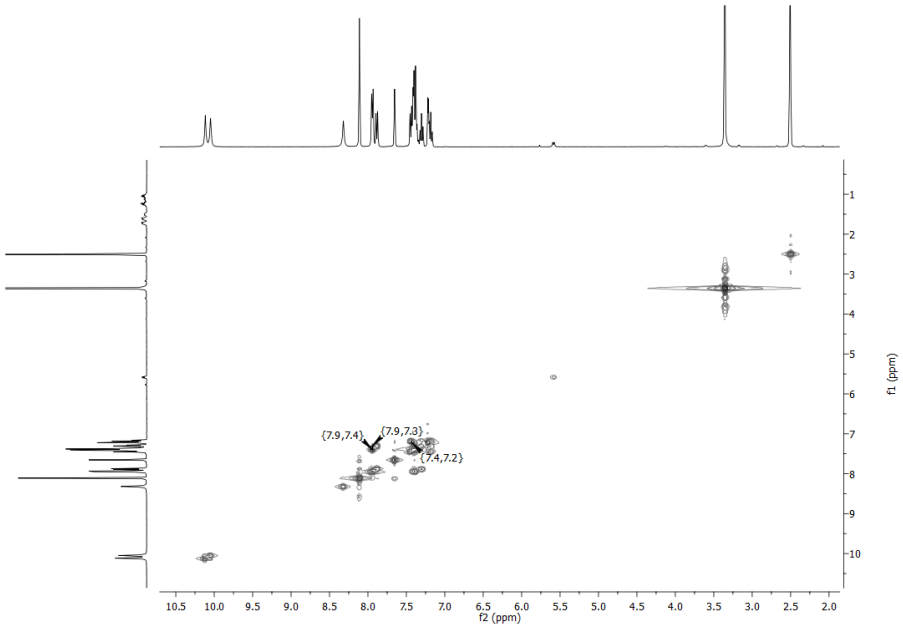


Figura 7.233 – Espectro de COSY de **249**.

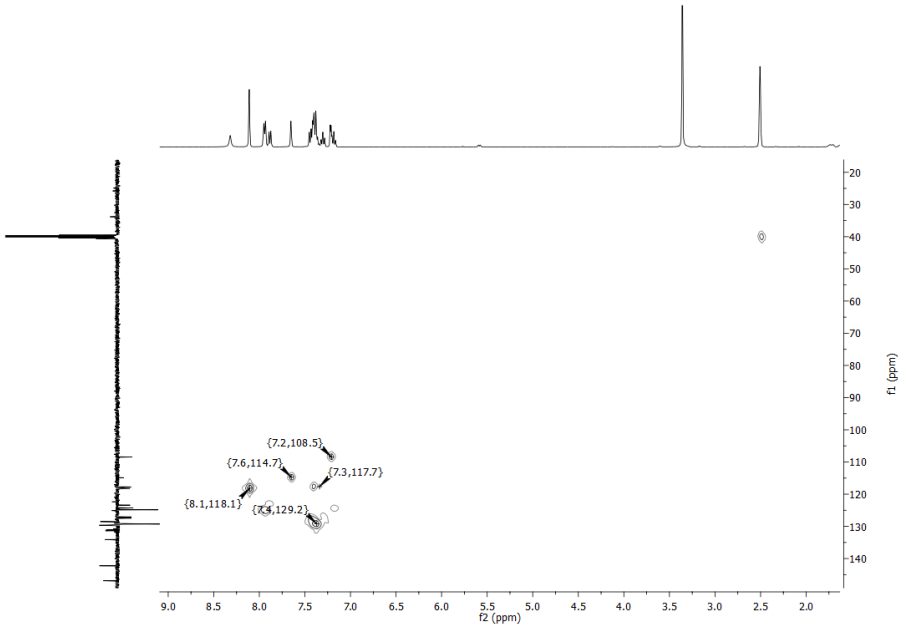


Figura 7.234– Espectro de HMQC de **249**.

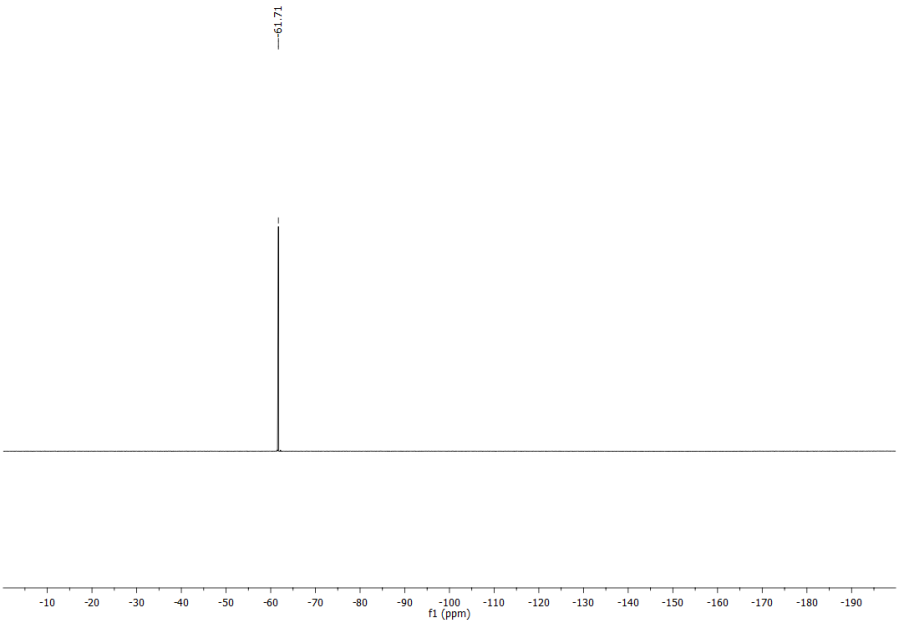
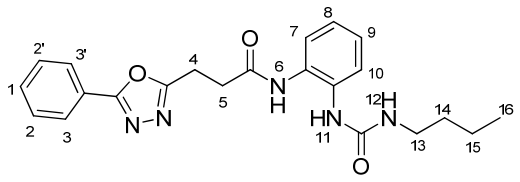


Figura 7.235 – Espectro de RMN de ^{19}F de **249**.

7.1.2.3.28. Síntese de N-(2-(3-butilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**250**)



250

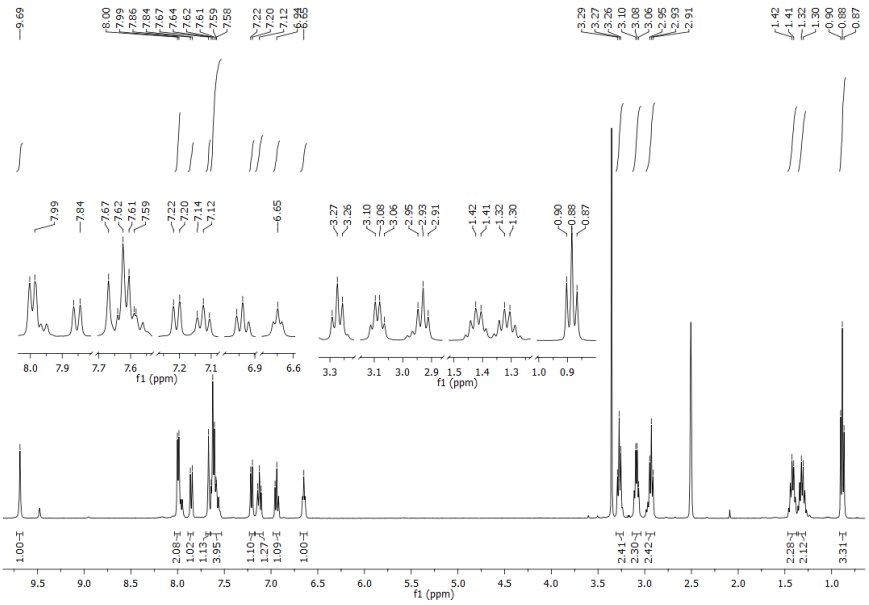


Figura 7.236 – Espectro de RMN de ^{1}H de **250**.

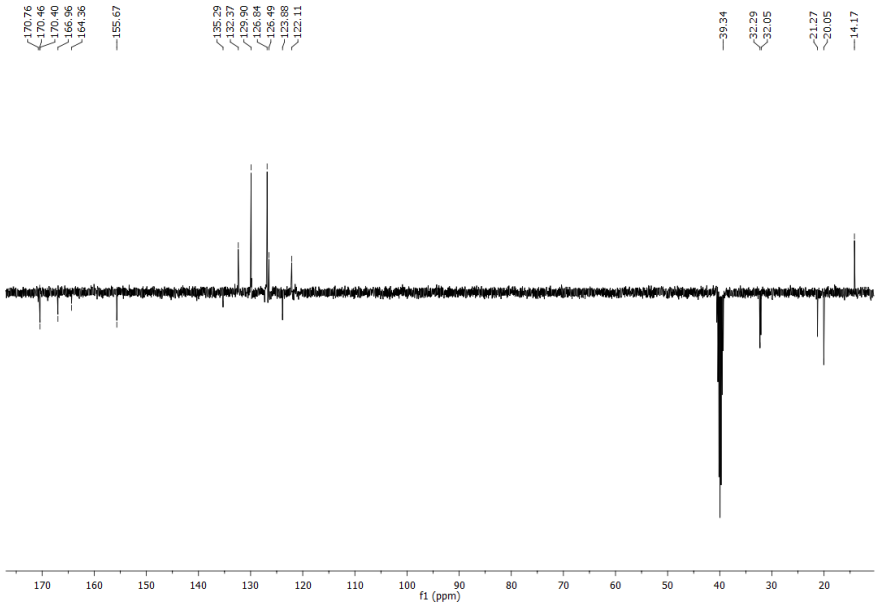


Figura 7.237 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **250**.

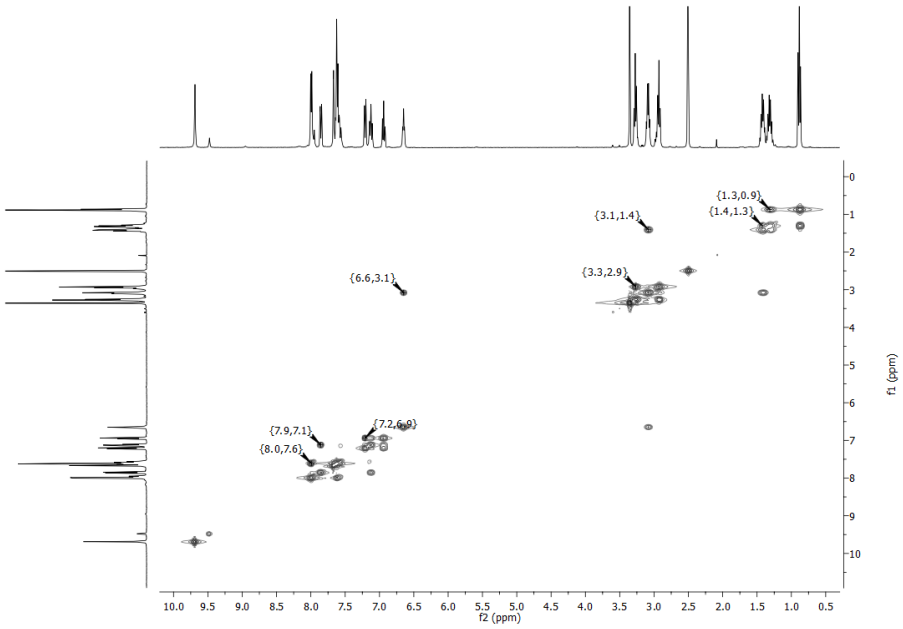


Figura 7.238 – Espectro de COSY de **250**.

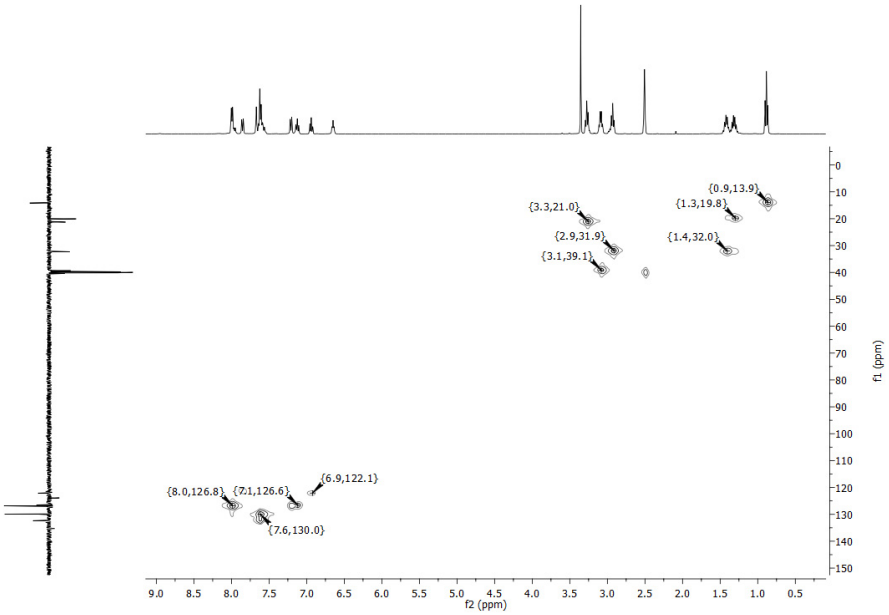
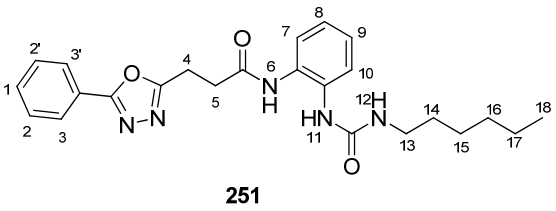


Figura 7.239– Espectro de HMQC de **250**.

7.1.2.3.29. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**251**)



251

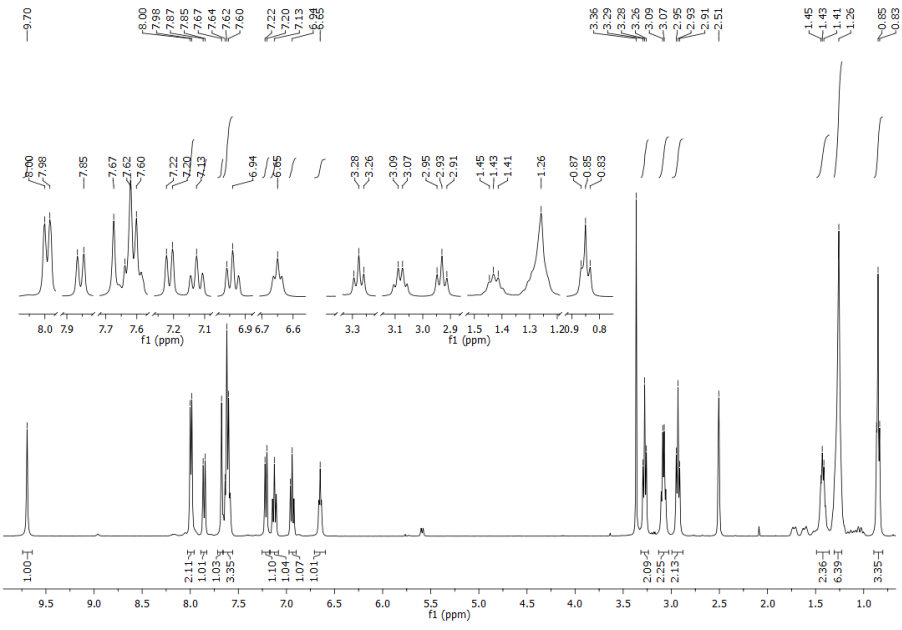


Figura 7.240 – Espectro de RMN de ^{1}H de **251**.

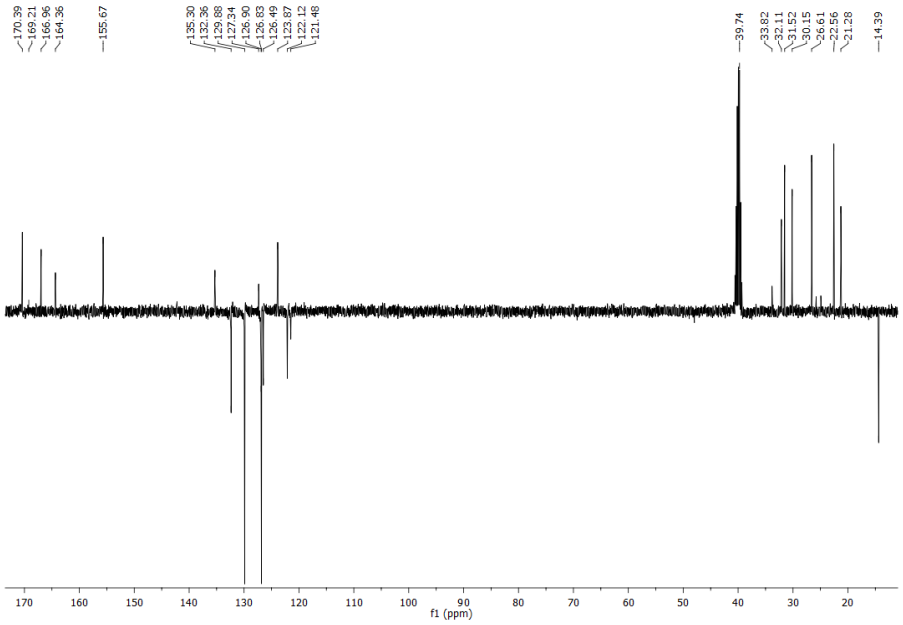


Figura 7.241 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **251**.

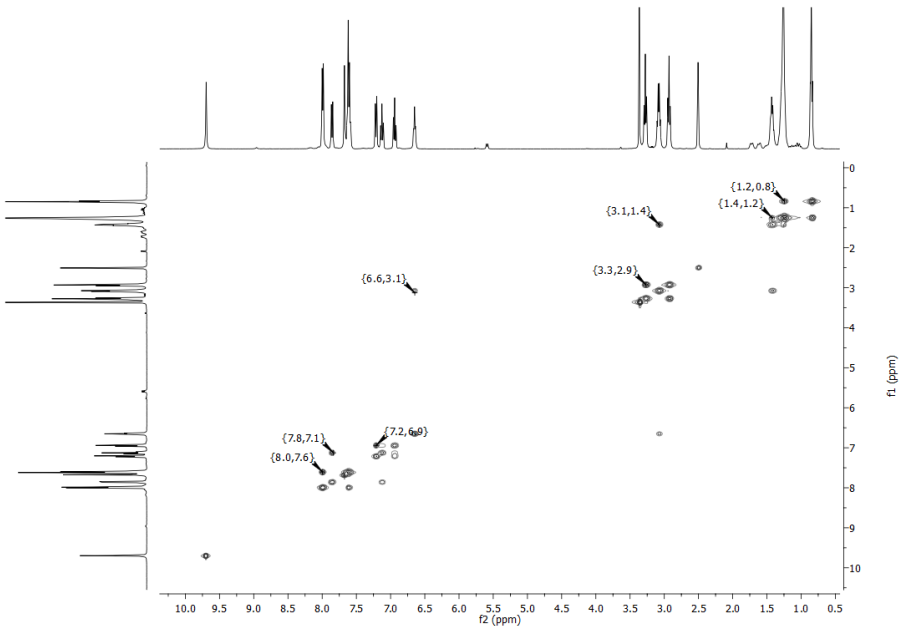


Figura 7.242 – Espectro de COSY de **251**.

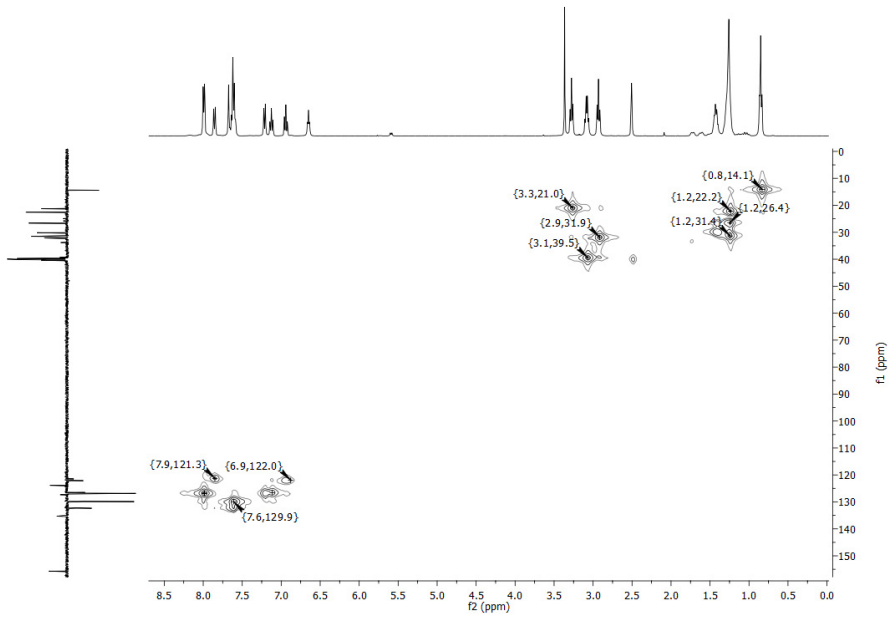
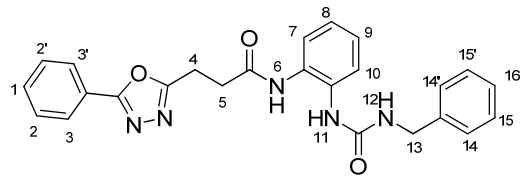


Figura 7.243– Espectro de HMQC de **251**.

7.1.2.3.30. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**252**)



252

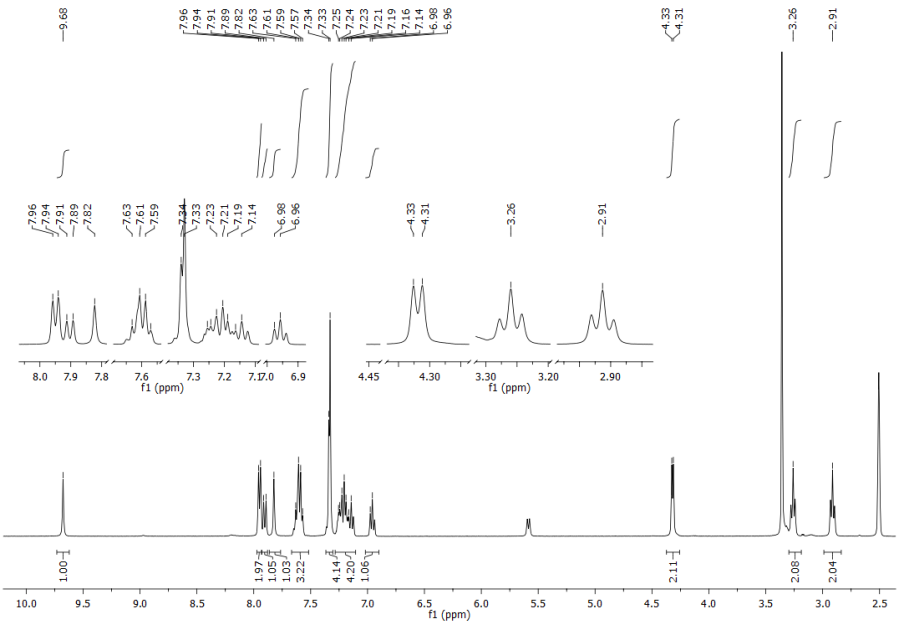


Figura 7.244 – Espectro de RMN de ^{1}H de **252**.

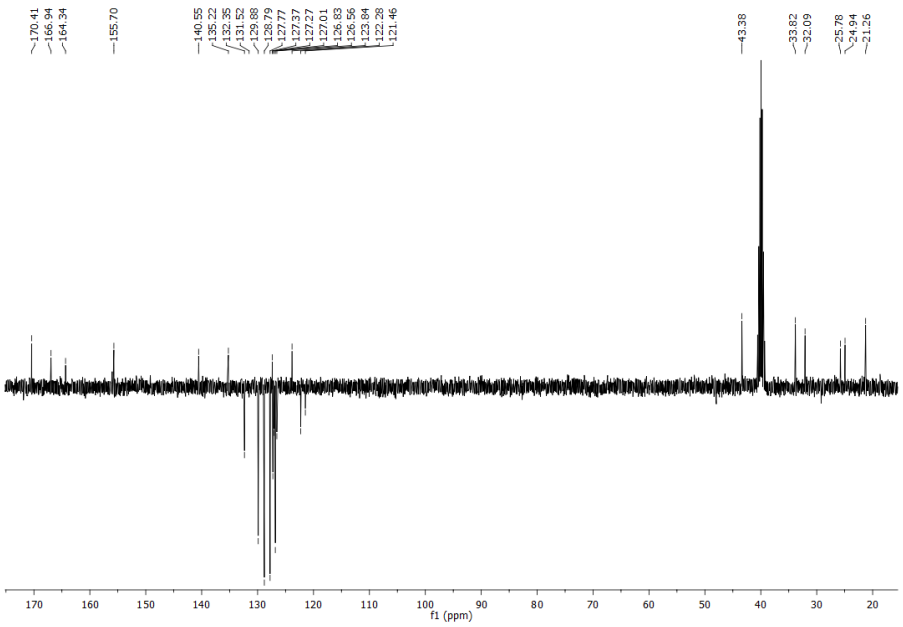


Figura 7.245 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **252**.

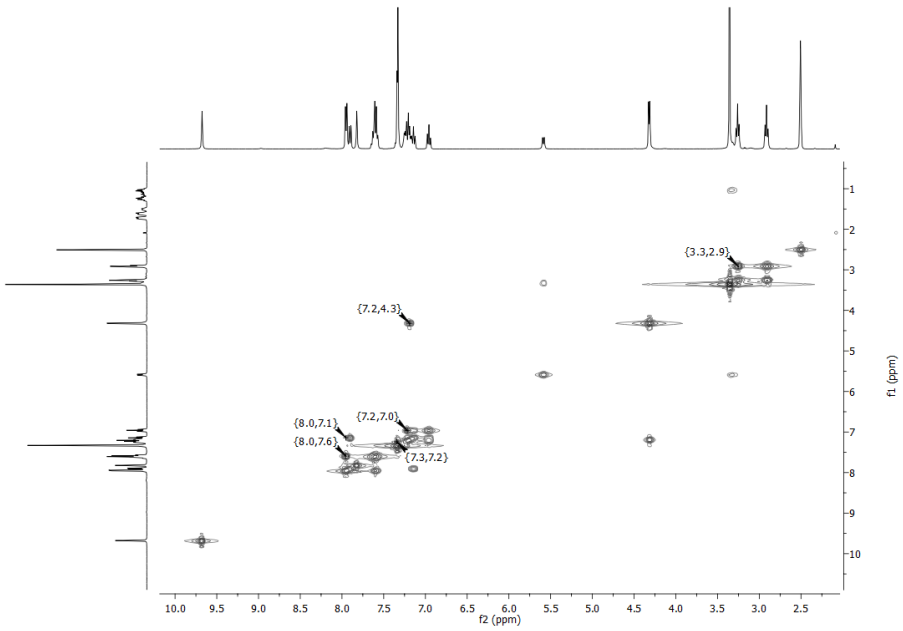


Figura 7.246 – Espectro de COSY de **252**.

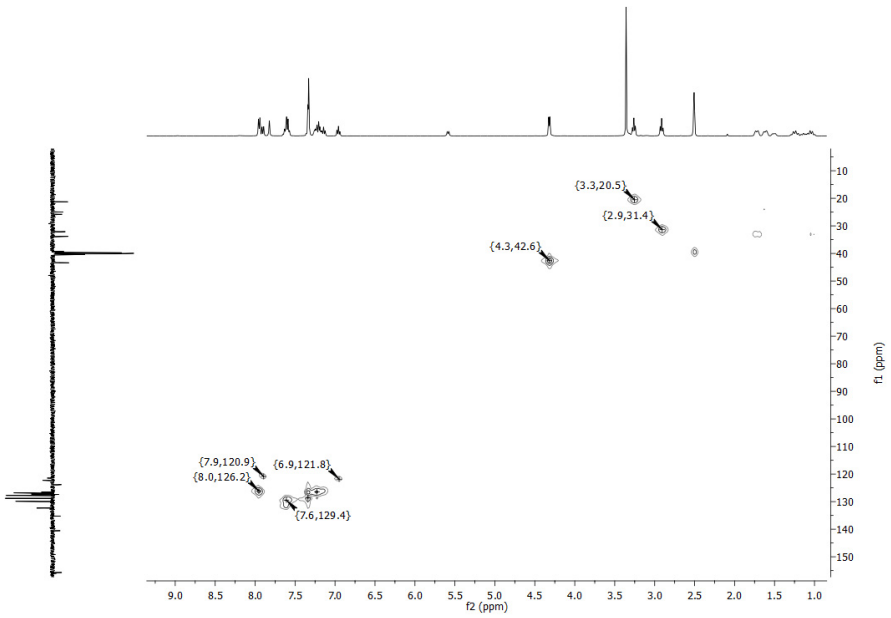
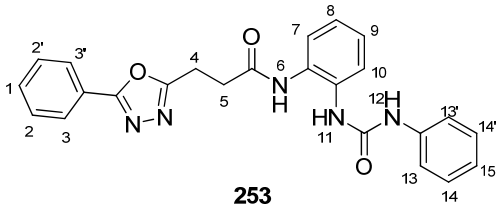


Figura 7.247 – Espectro de HMQC de **252**.

7.1.2.3.31. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído)fenil)propanamida (**253**)



253

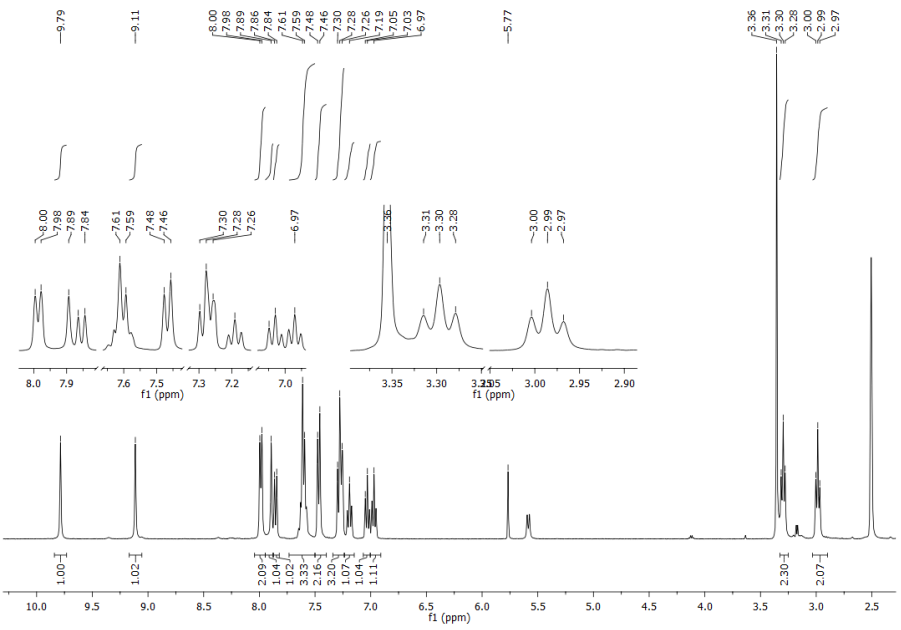


Figura 7.248 – Espectro de RMN de ^{1}H de **253**.

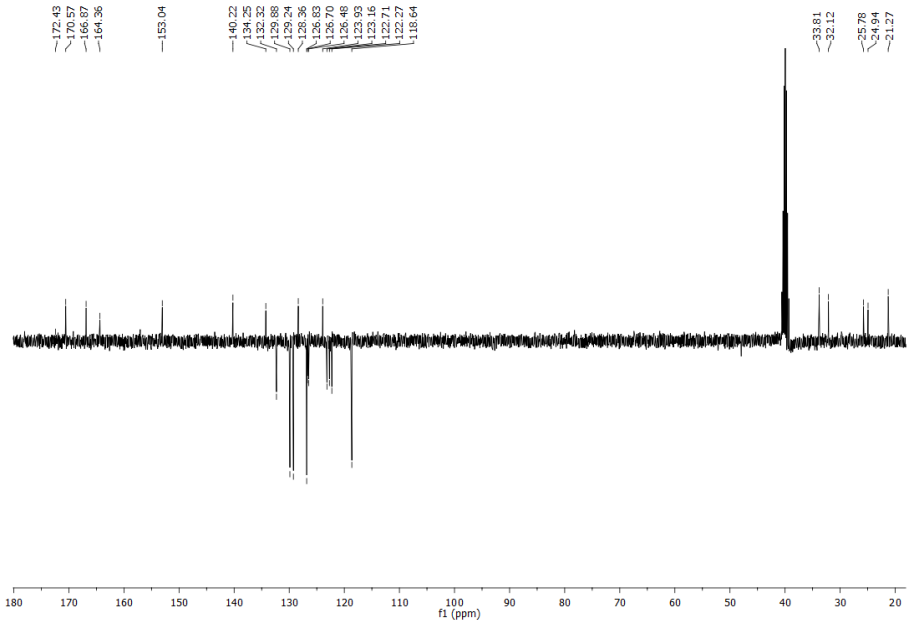


Figura 7.249 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **253**.

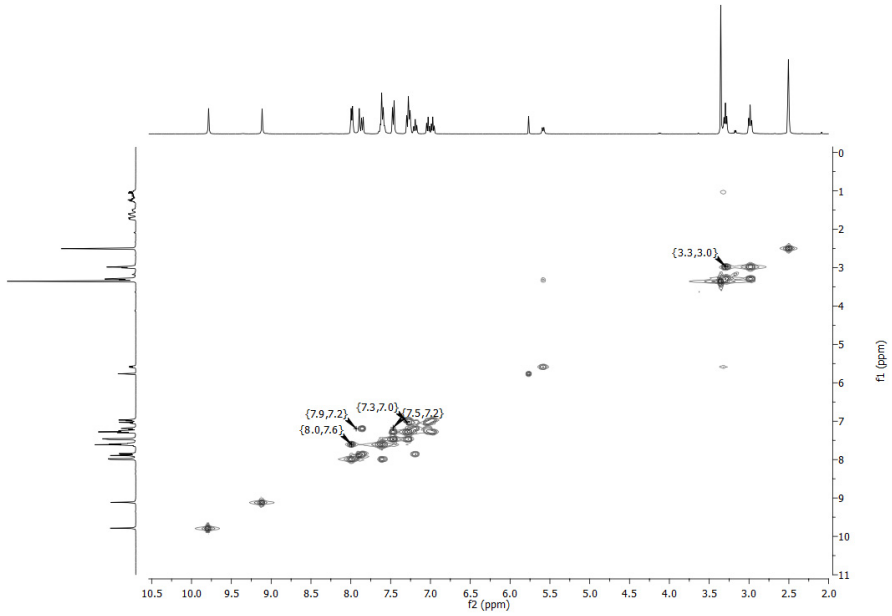


Figura 7.250 – Espectro de COSY de **253**.

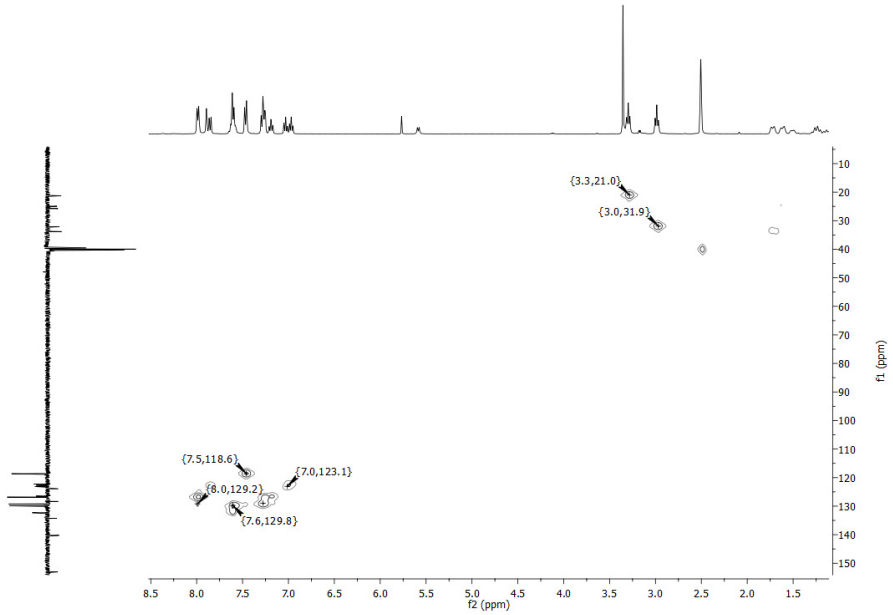
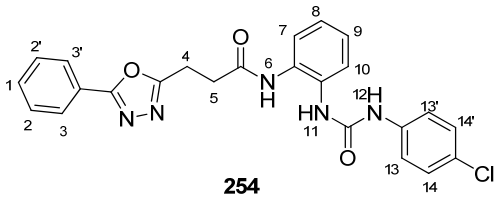


Figura 7.251– Espectro de HMQC de **253**.

7.1.2.3.32. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**254**)



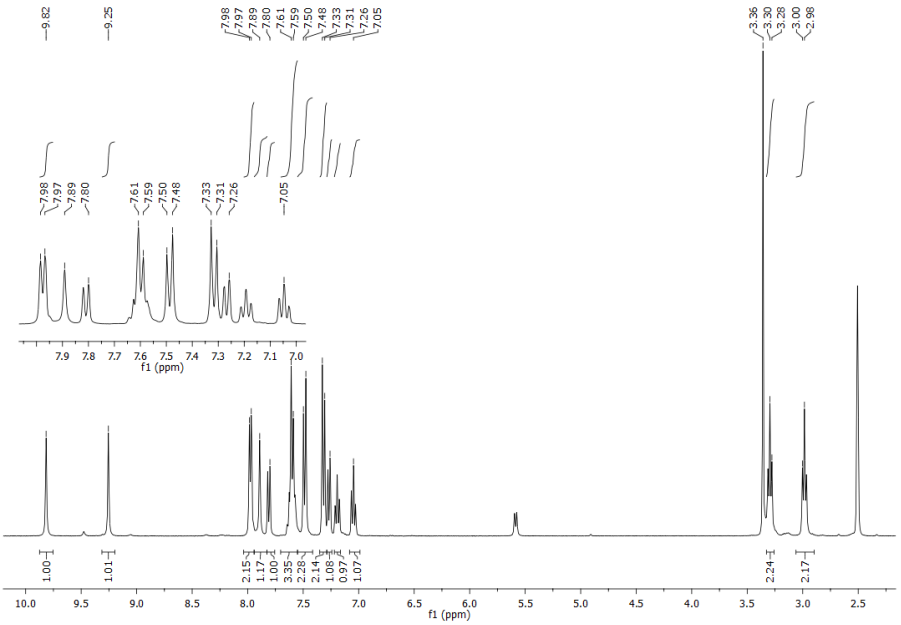


Figura 7.252 – Espectro de RMN de ^{1}H de **254**.

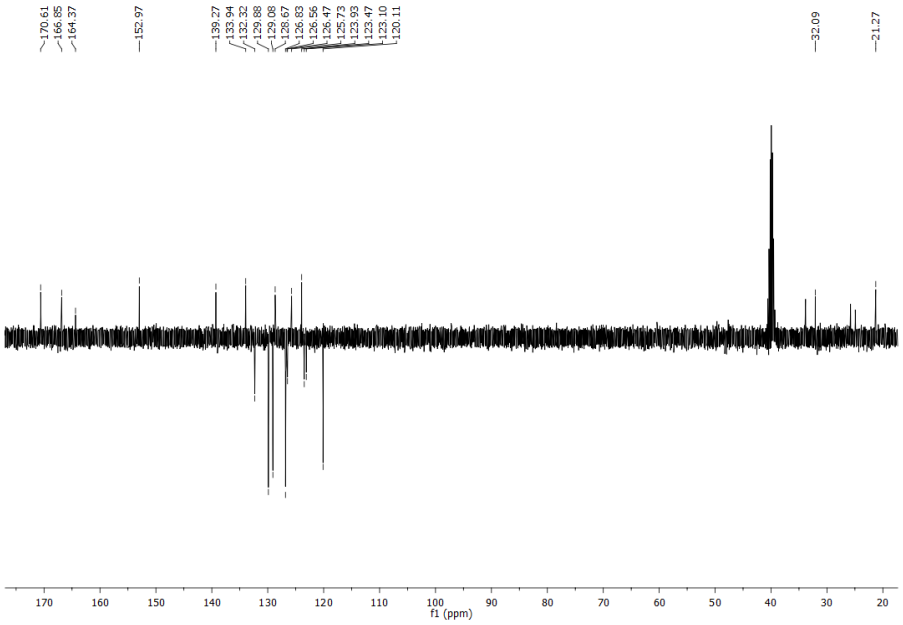


Figura 7.253 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **254**.

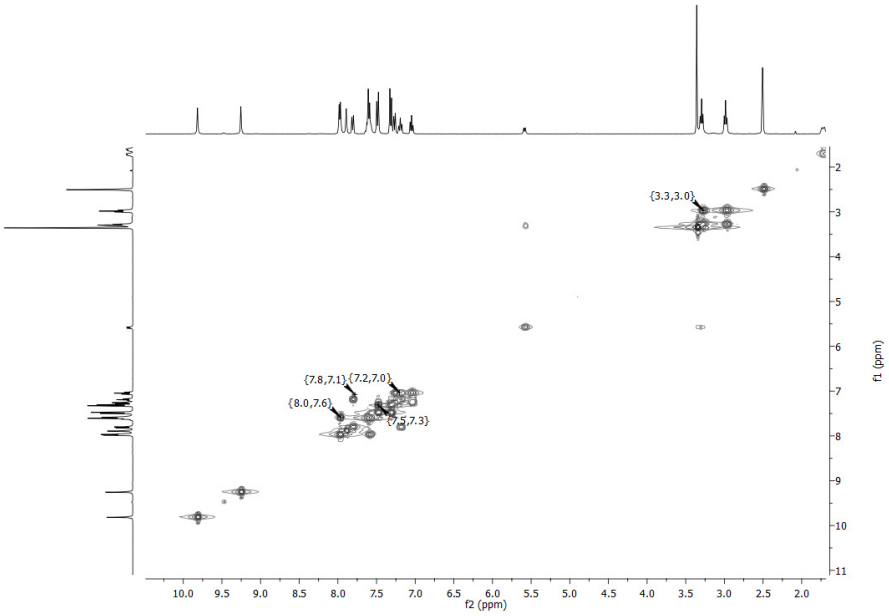


Figura 7.254 – Espectro de COSY de **254**.

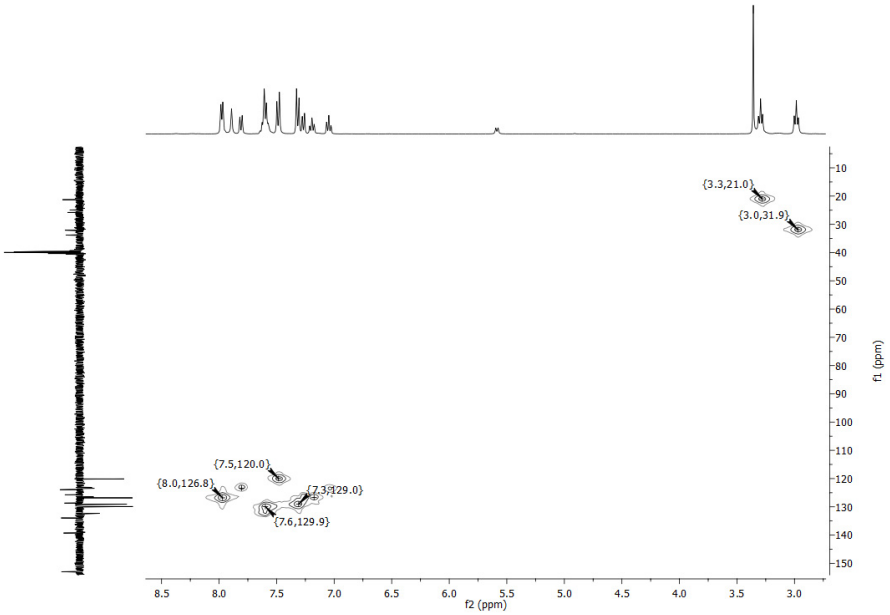


Figura 7.255 – Espectro de HMQC de **254**.

7.1.2.3.33. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**255**)

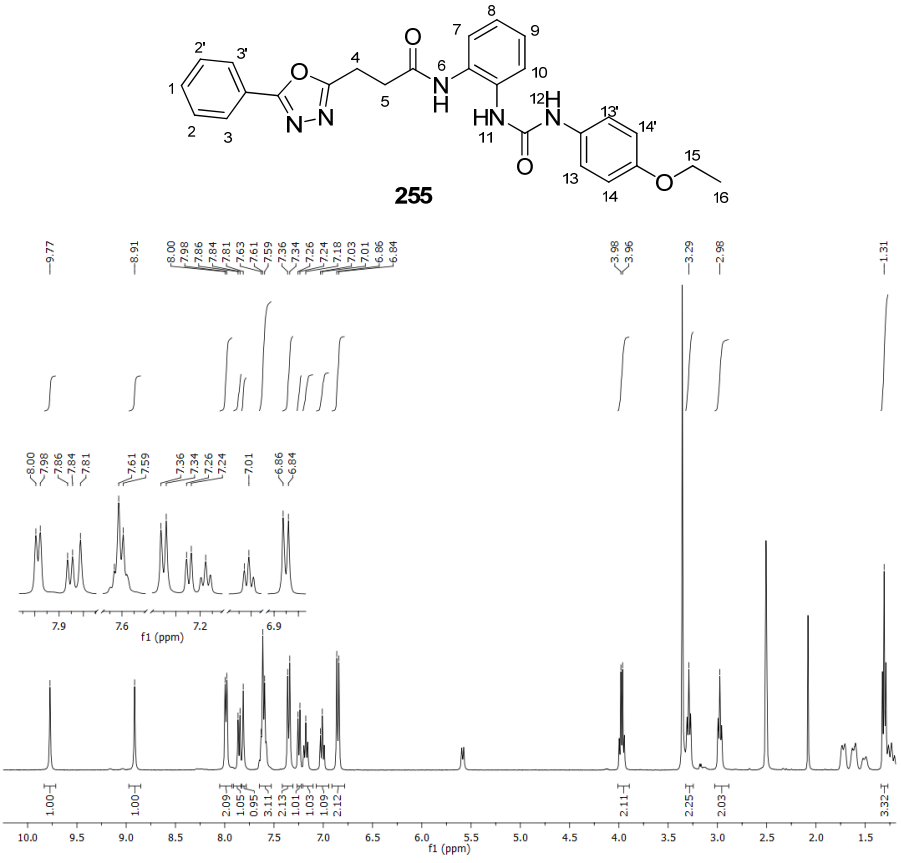


Figura 7.256 – Espectro de RMN de ^{1}H de **255**.

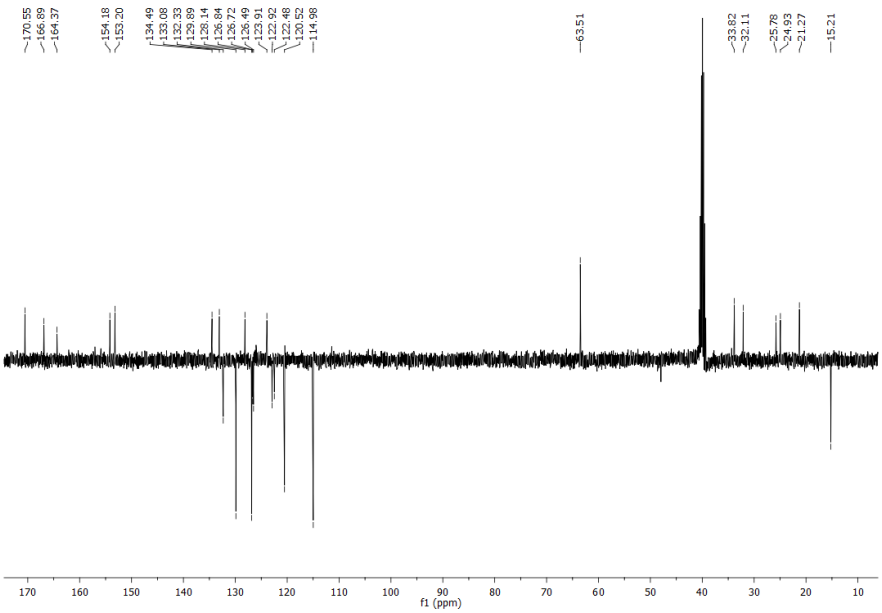


Figura 7.257 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **255**.

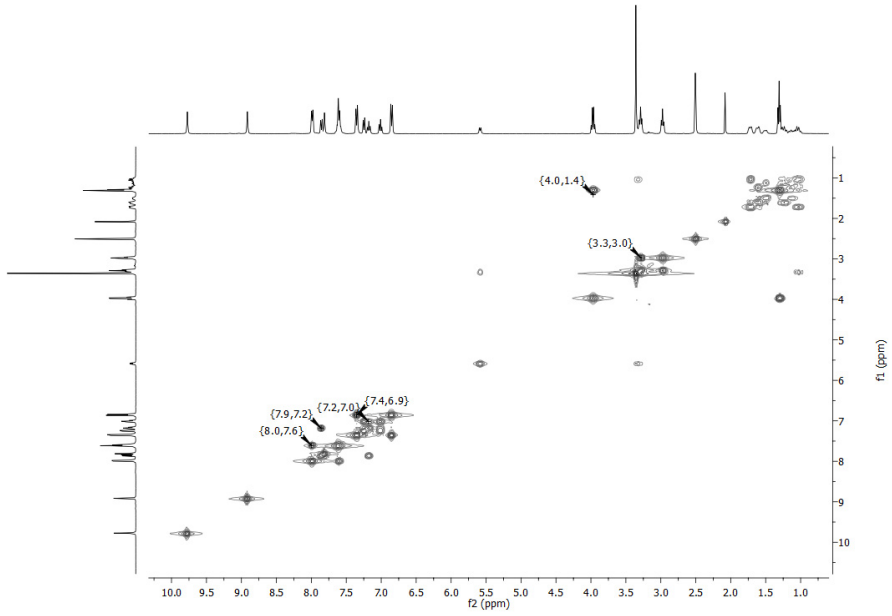


Figura 7.258 – Espectro de COSY de **255**.

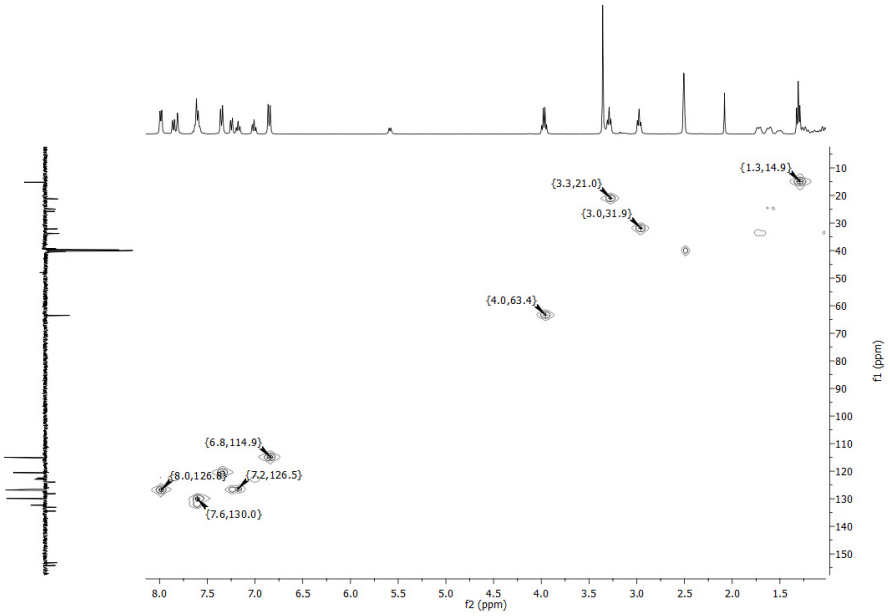


Figura 7.259 – Espectro de HMQC de **255**.

7.1.2.3.34. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**256**)

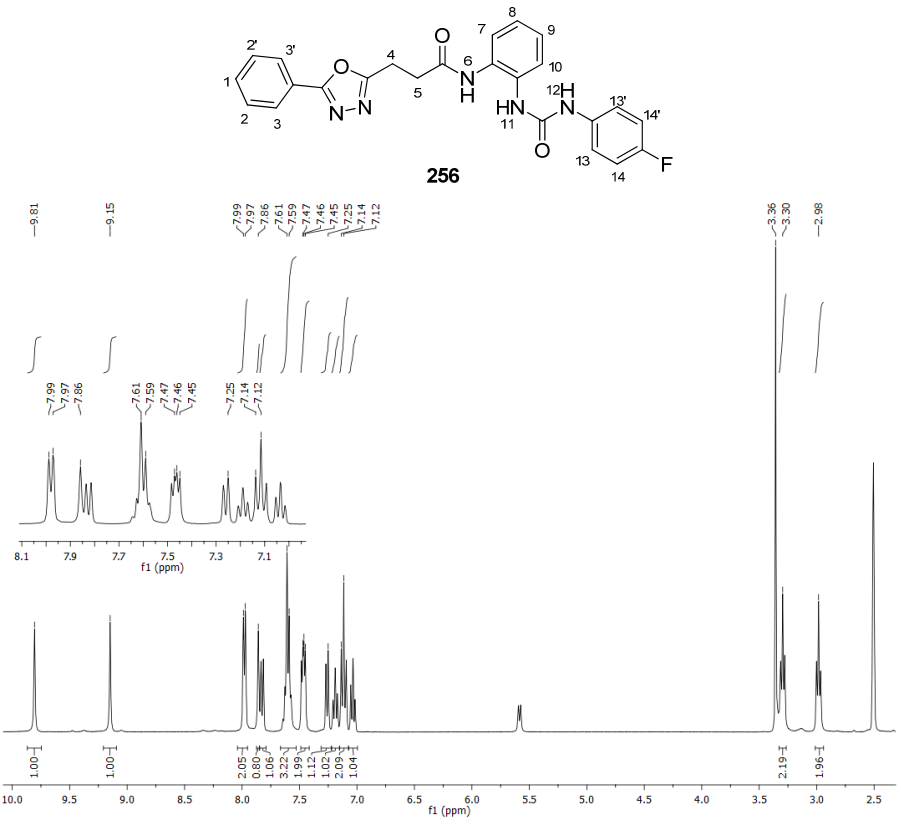


Figura 7.260 – Espectro de RMN de ^{1}H de **256**.

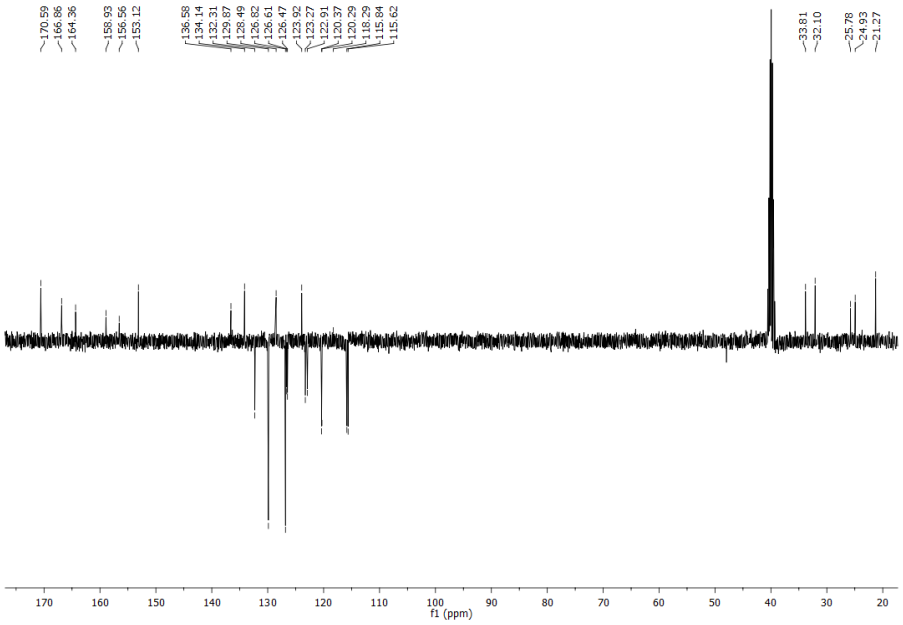


Figura 7.261 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **256**.

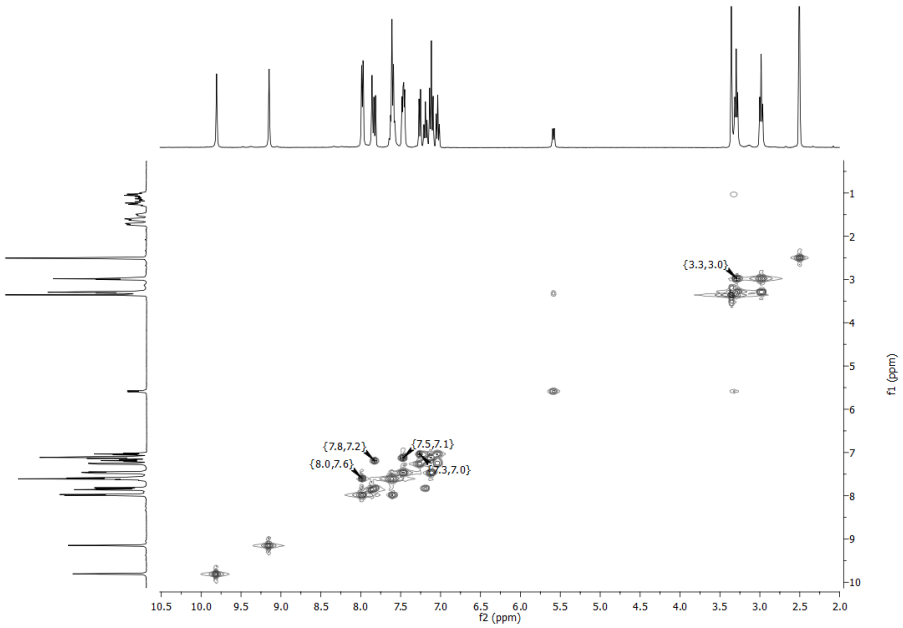


Figura 7.262 – Espectro de COSY de **256**.

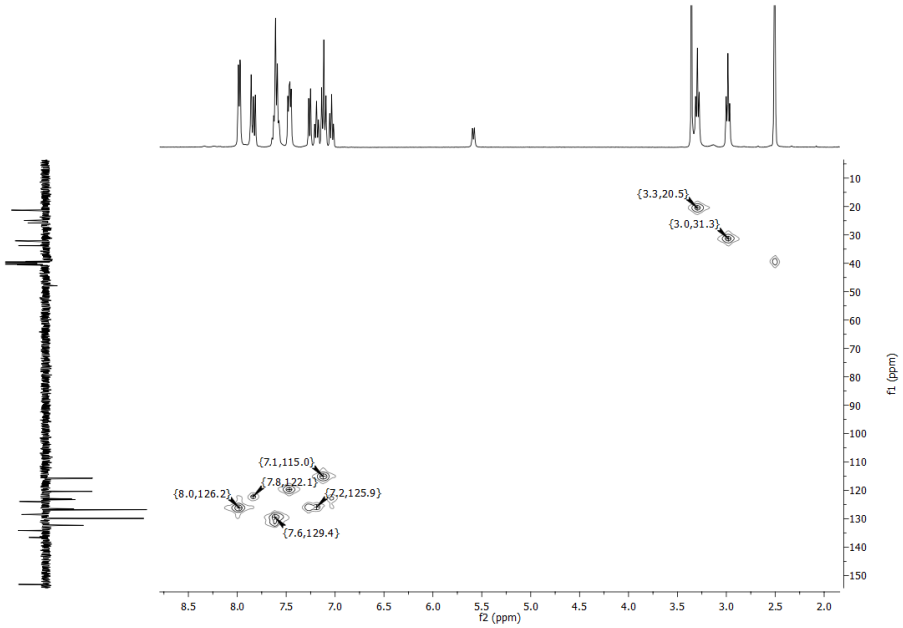


Figura 7.263 – Espectro de HMQC de **256**.

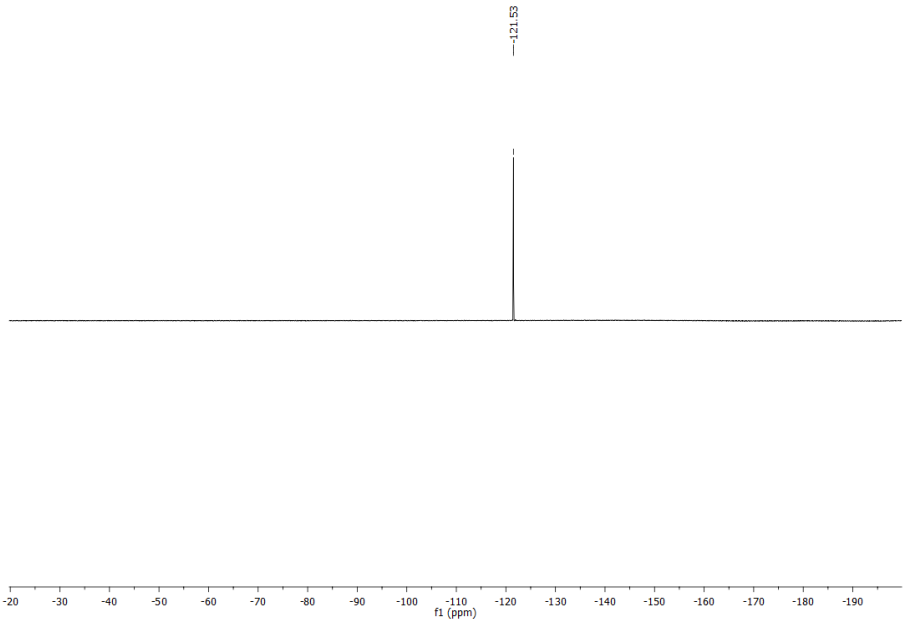


Figura 7.264 – Espectro de RMN de ^{19}F de **256**.

7.1.2.3.35. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)fenil)propanamida (**257**)

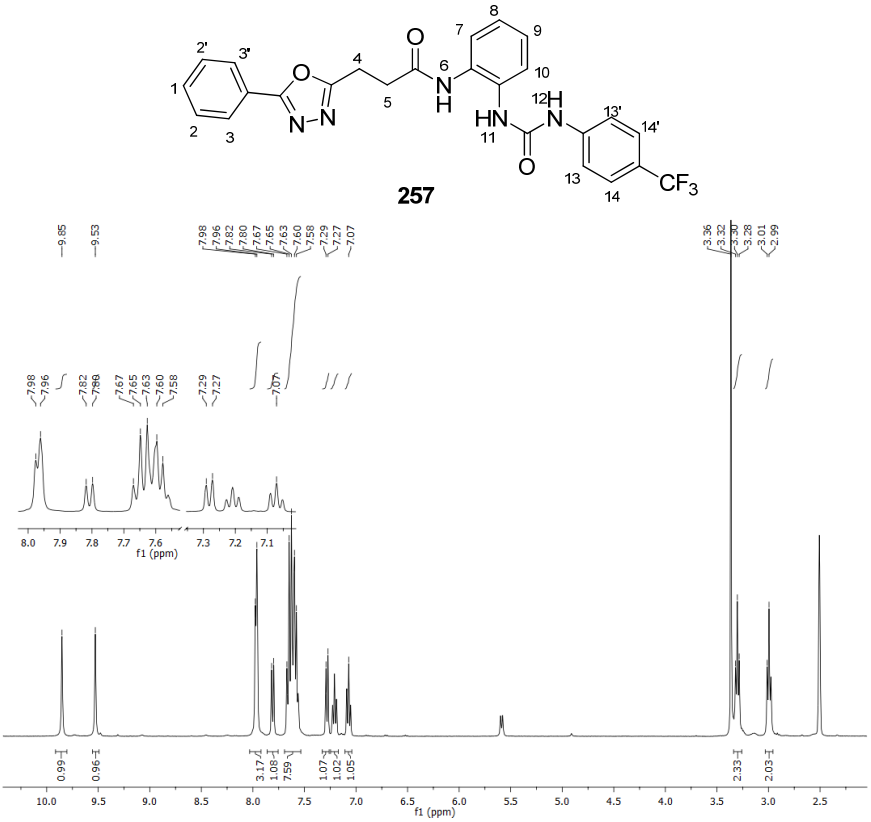


Figura 7.265 – Espectro de RMN de ^{1}H de **257**.

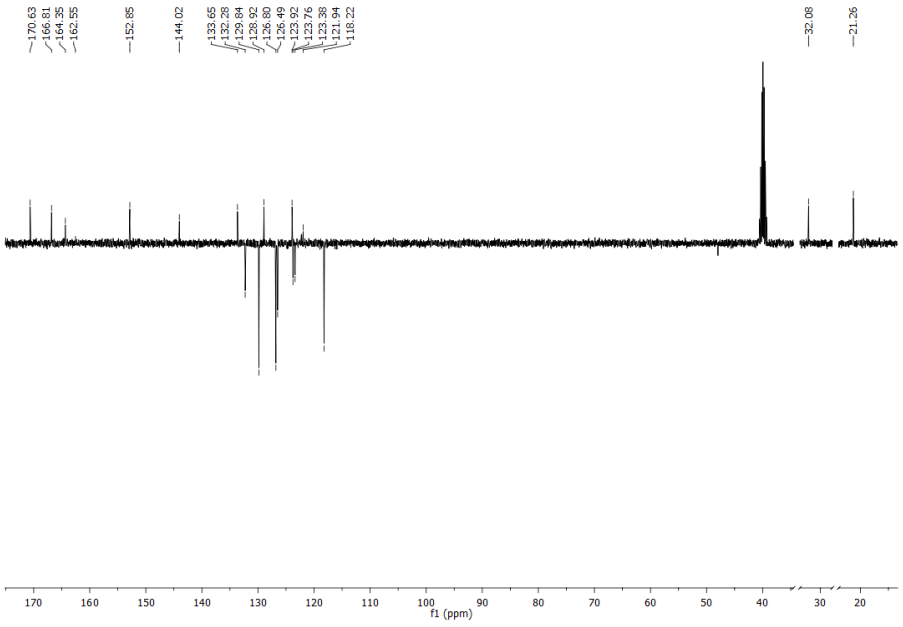


Figura 7.266 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **257**.

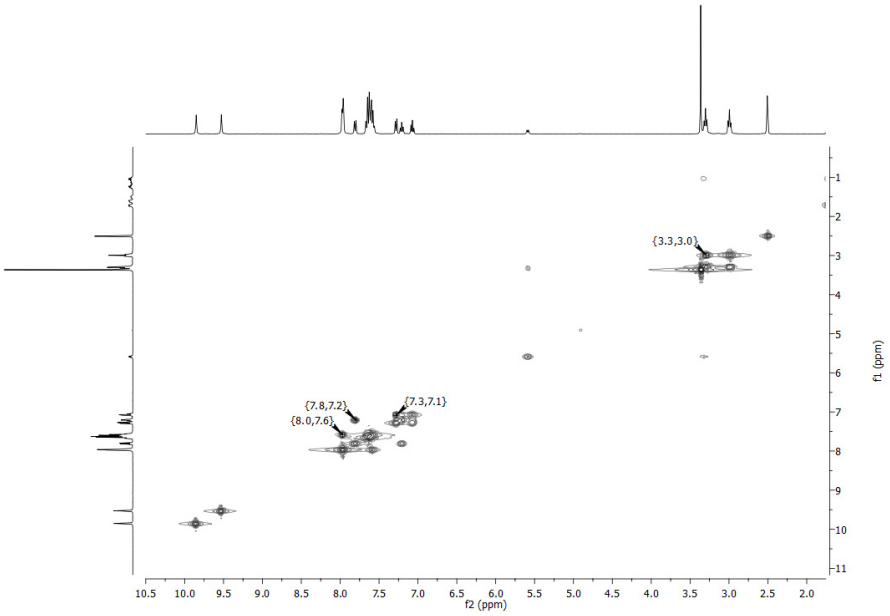


Figura 7.267 – Espectro de COSY de **257**.

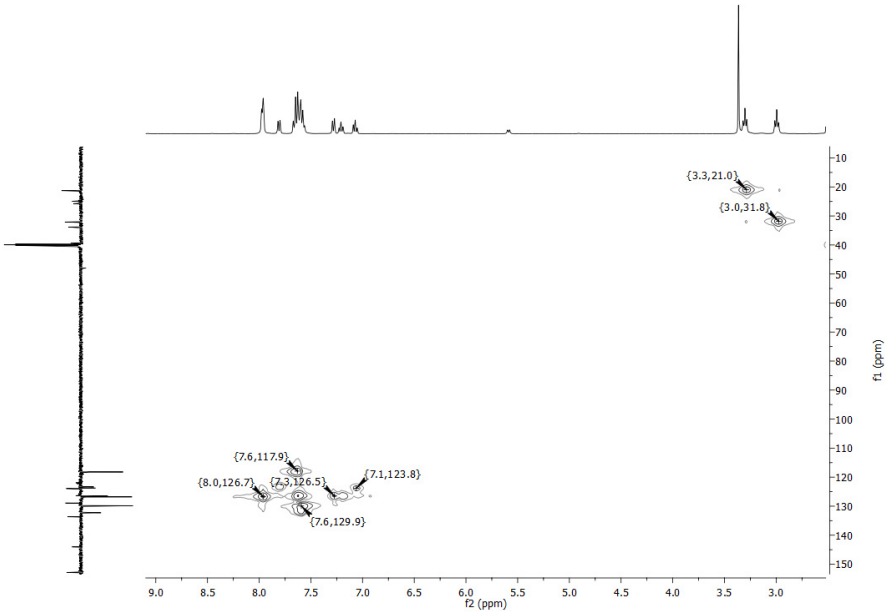


Figura 7.268 – Espectro de HMQC de **257**.

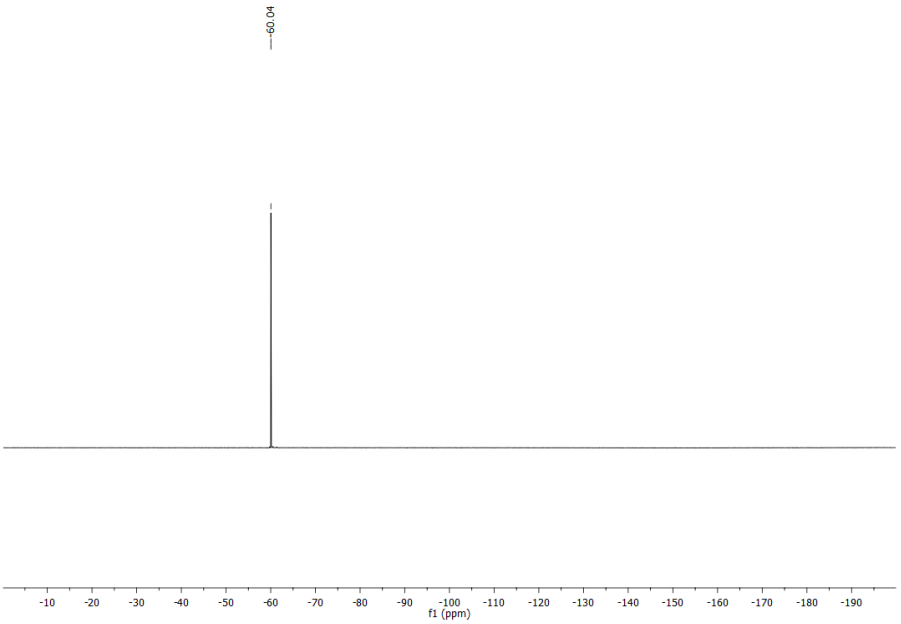
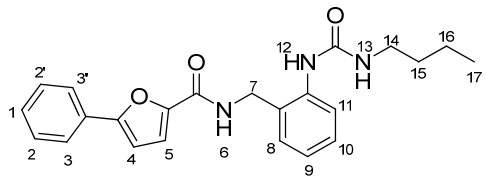


Figura 7.269 – Espectro de RMN de ^{19}F de **257**.

7.1.2.3.36. Síntese de N-(2-(3-butilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**258**)



258

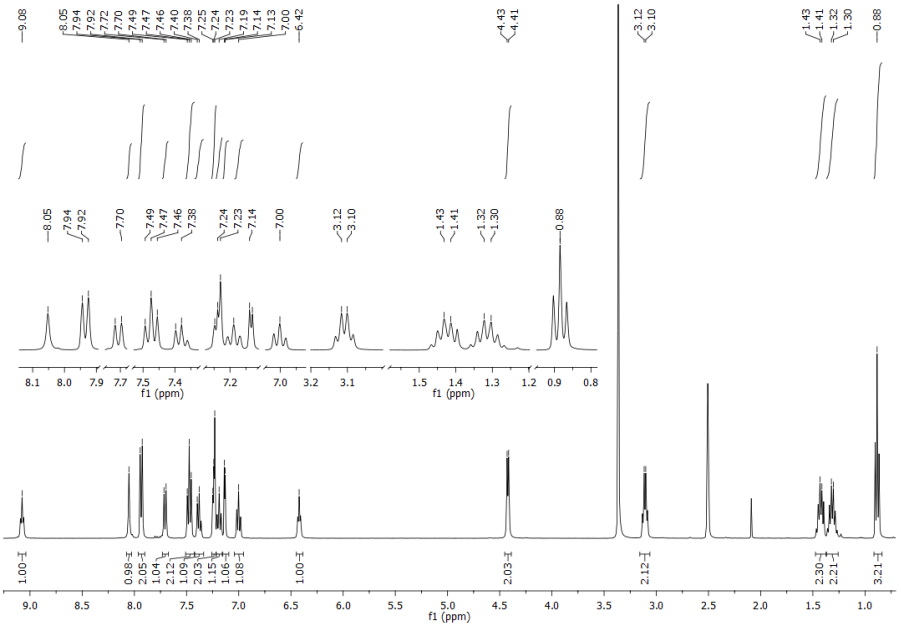


Figura 7.270 – Espectro de RMN de ^{1}H de **258**.

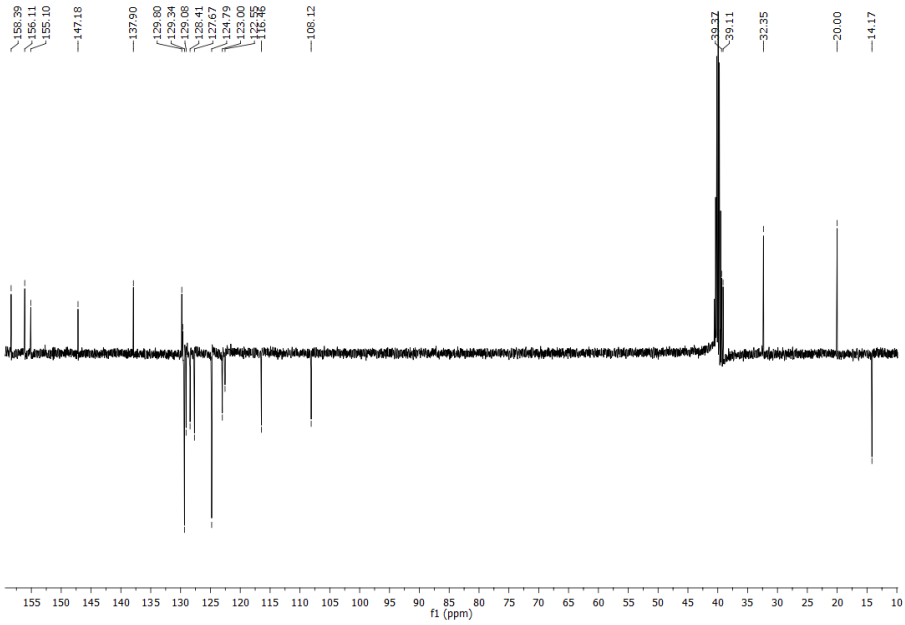


Figura 7.271 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **258**.

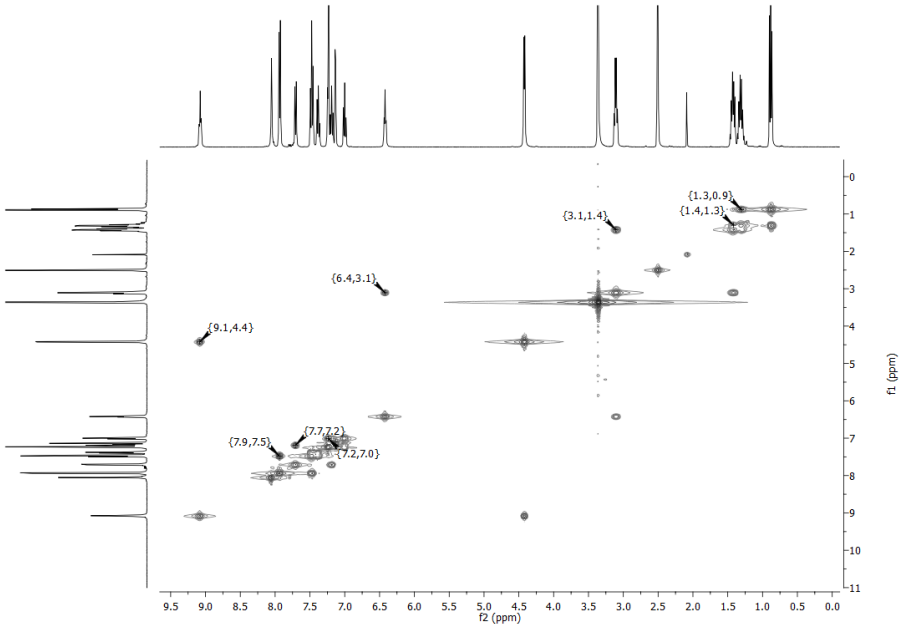


Figura 7.272 – Espectro de COSY de **258**.

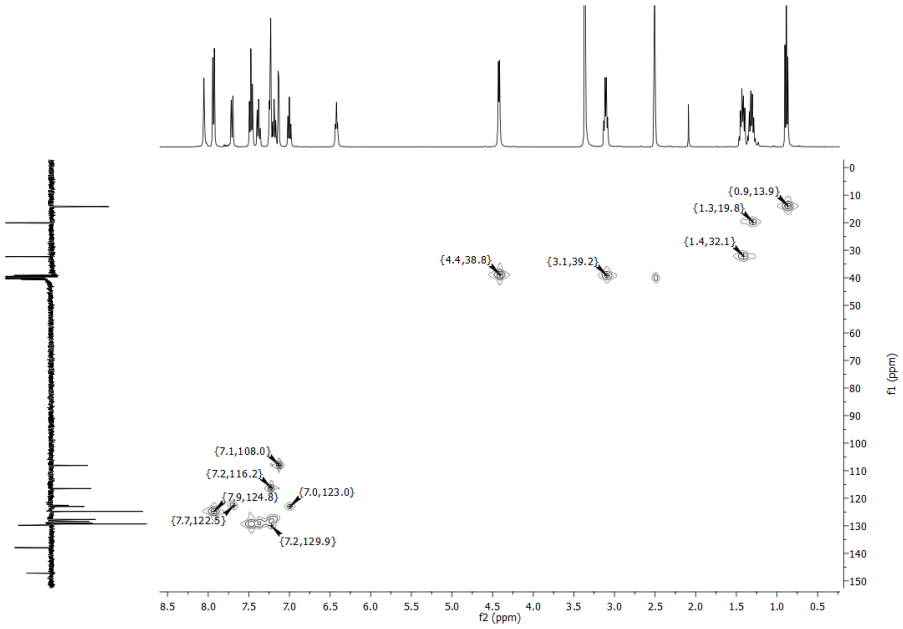
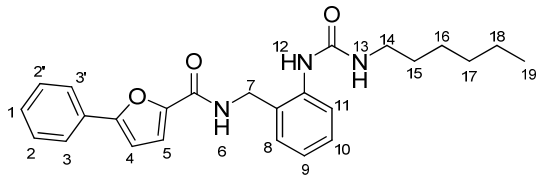


Figura 7.273 – Espectro de HMQC de **258**.

7.1.2.3.37. Síntese de N-(2-(3-hexilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**259**)



259

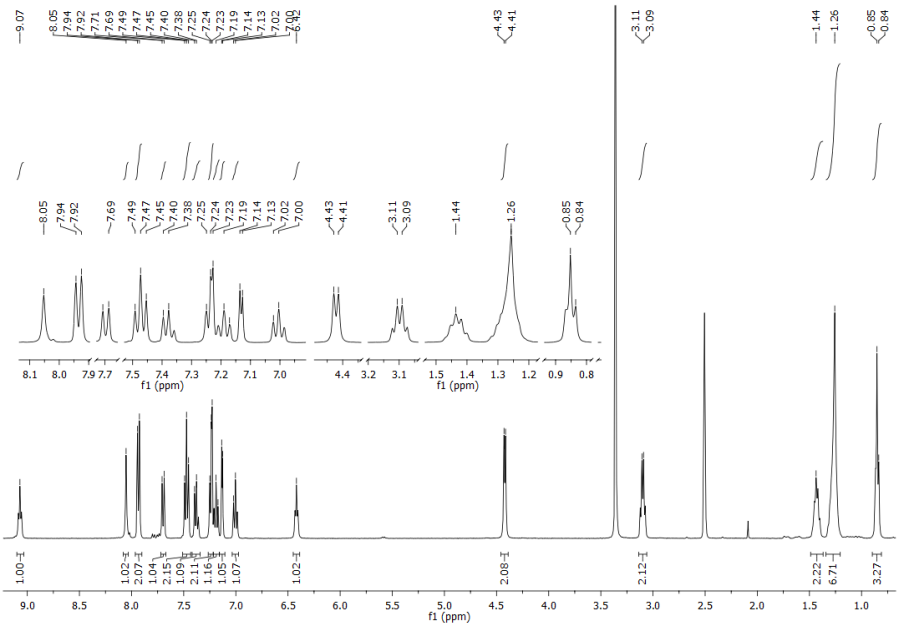


Figura 7.274 – Espectro de RMN de ^{1}H de **259**.

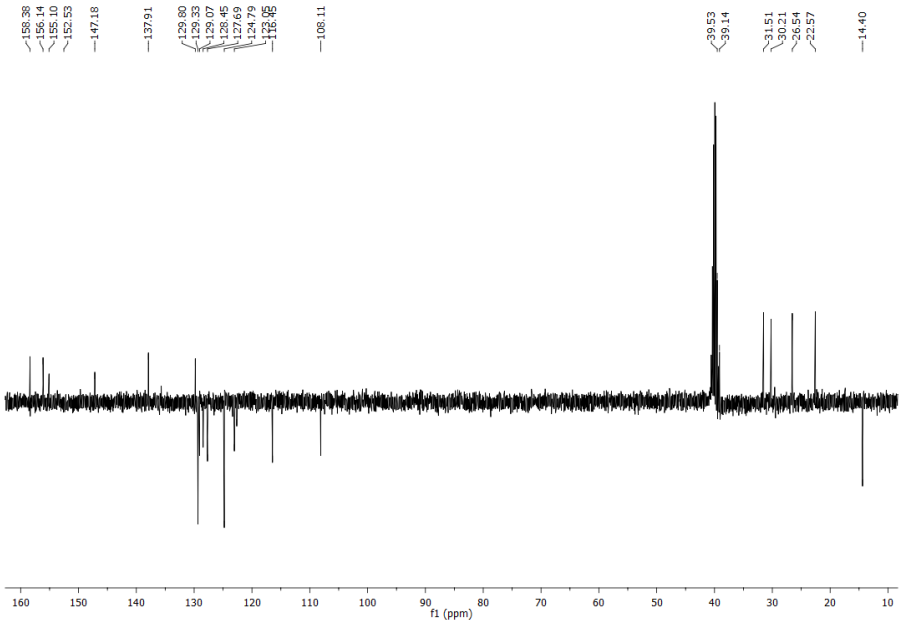


Figura 7.275 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **259**.

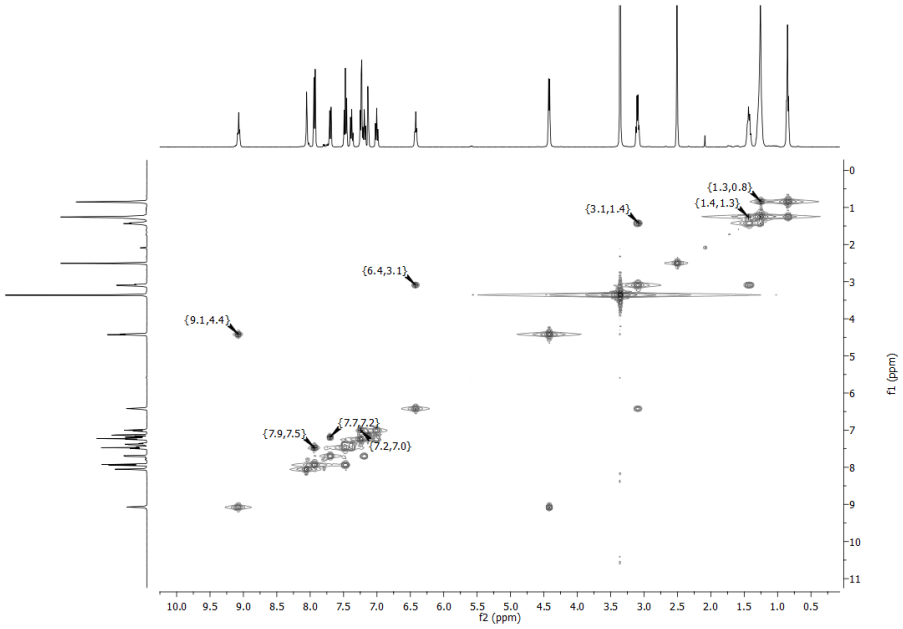


Figura 7.276 – Espectro de COSY de **259**.

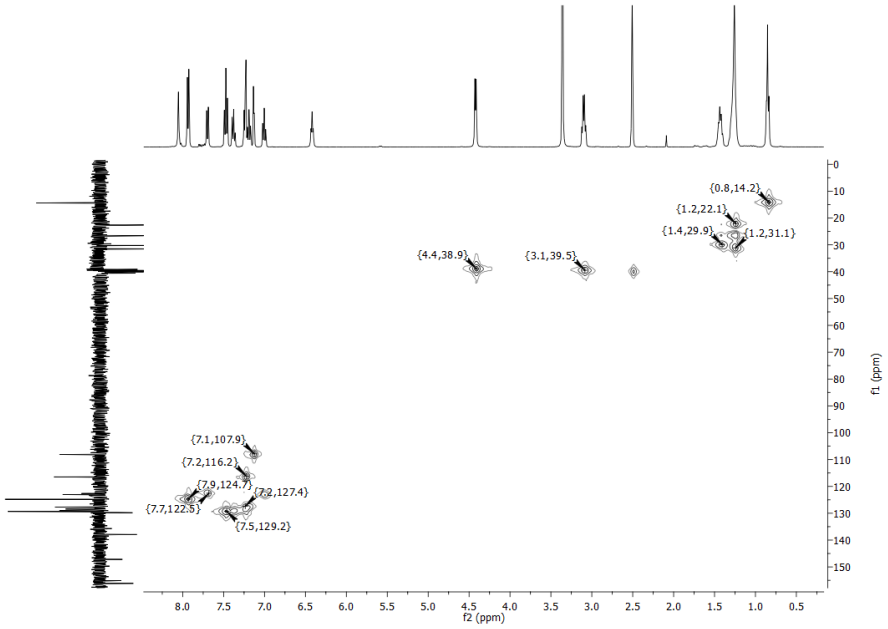
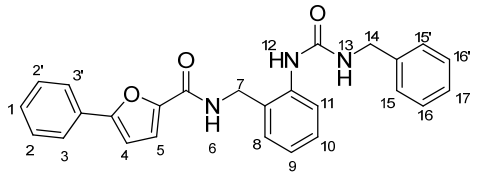


Figura 7.277 – Espectro de HMQC de **259**.

7.1.2.3.38. Síntese de N-(2-(3-benzilureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**260**)



260

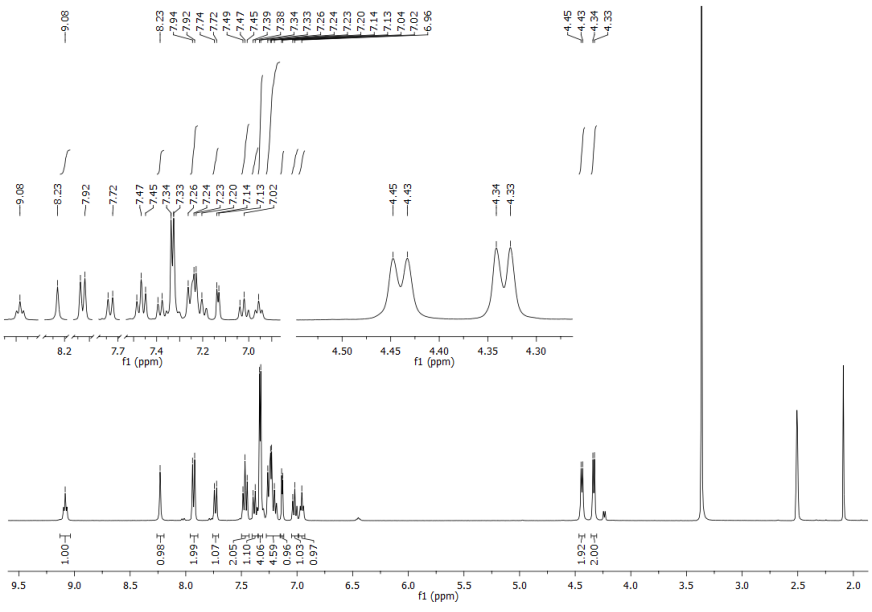


Figura 7.278 – Espectro de RMN de ^{1}H de **260**.

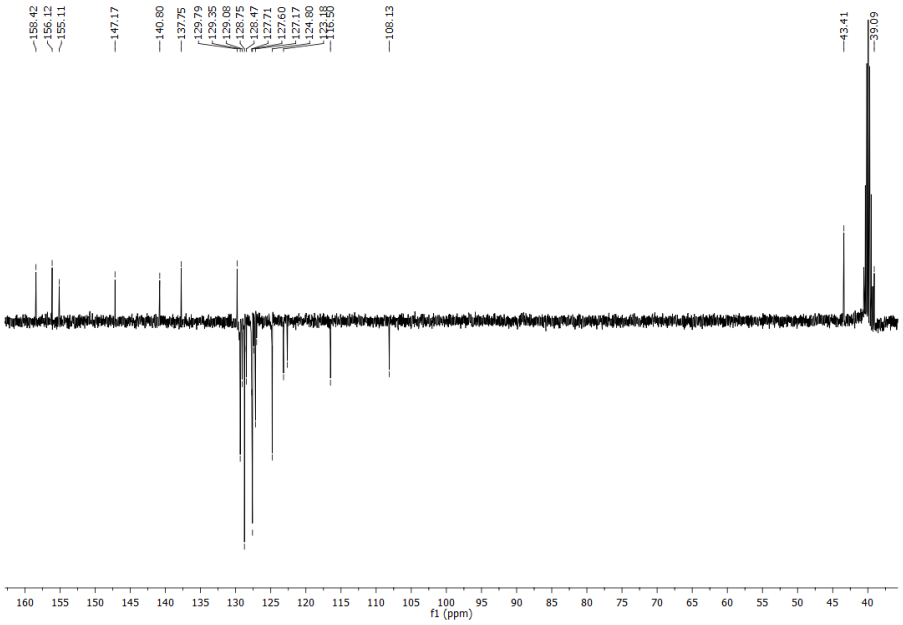


Figura 7.279 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **260**.

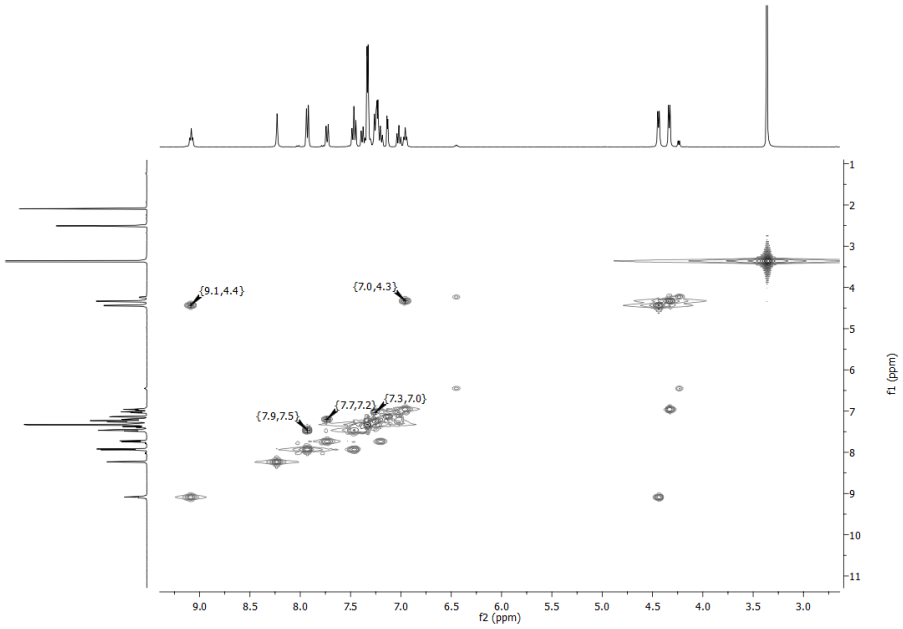


Figura 7.280 – Espectro de COSY de **260**.

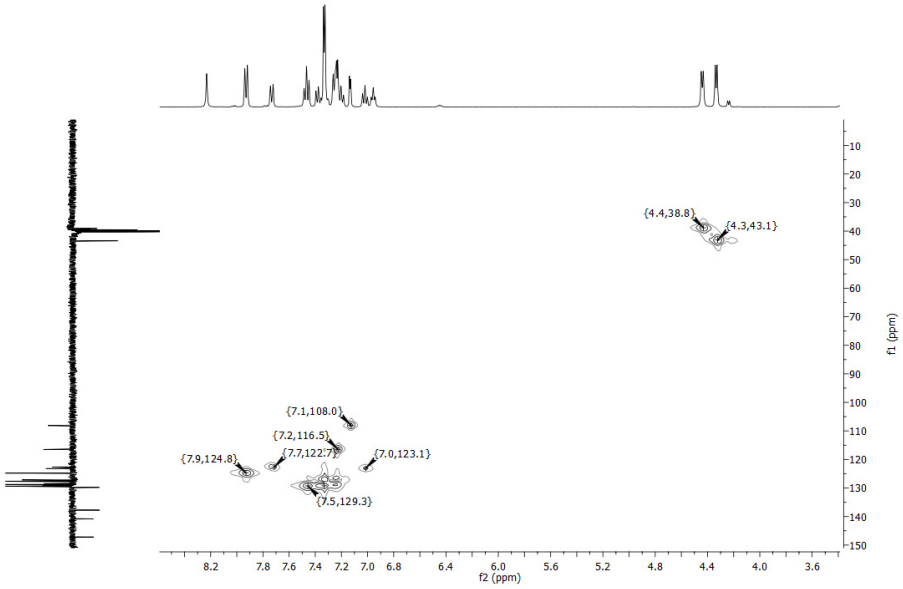
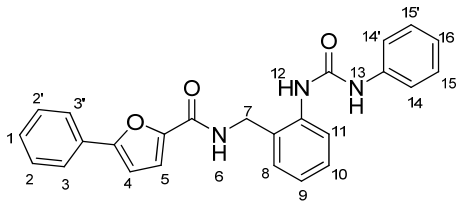


Figura 7.281 – Espectro de HMQC de **260**.

7.1.2.3.39. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-fenilureído)benzil)furan-2-carboxamida (**261**)



261

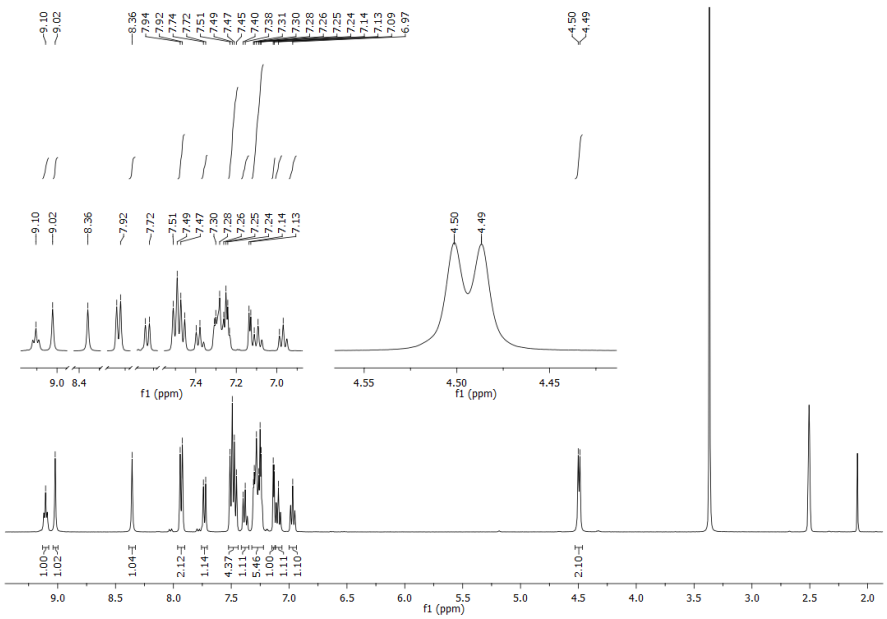


Figura 7.282 – Espectro de RMN de ^{1}H de **261**.

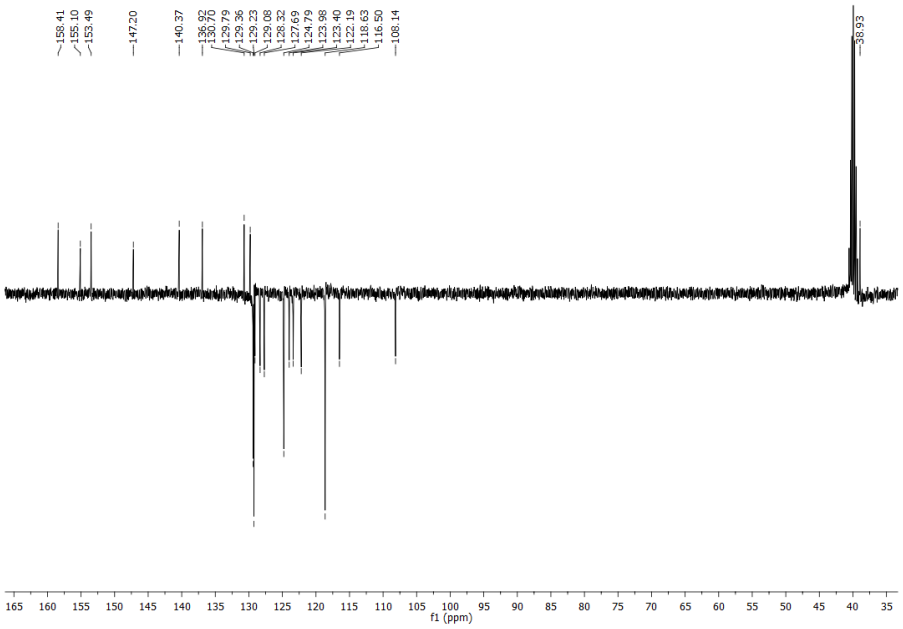


Figura 7.283 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **261**.

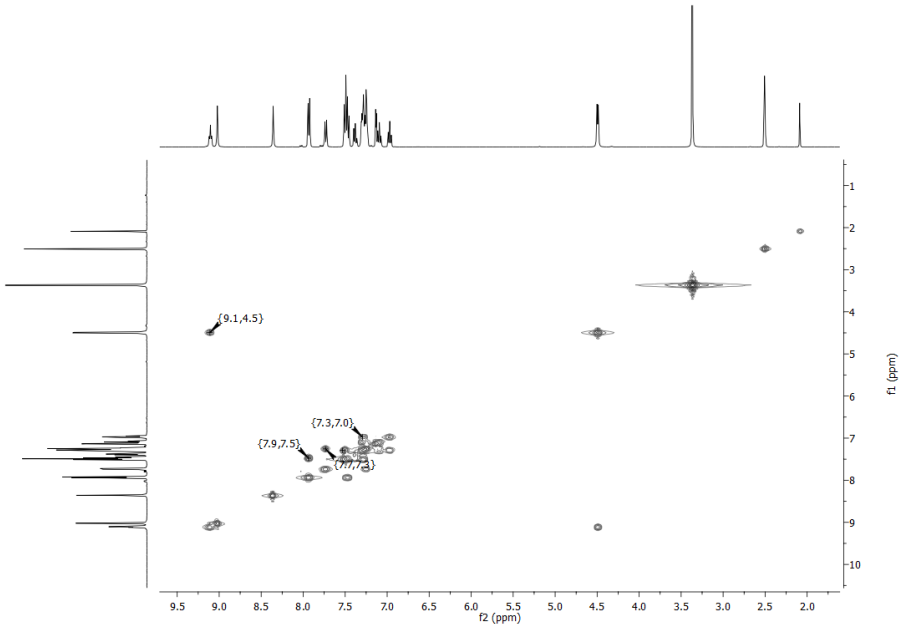


Figura 7.284 – Espectro de COSY de **261**.

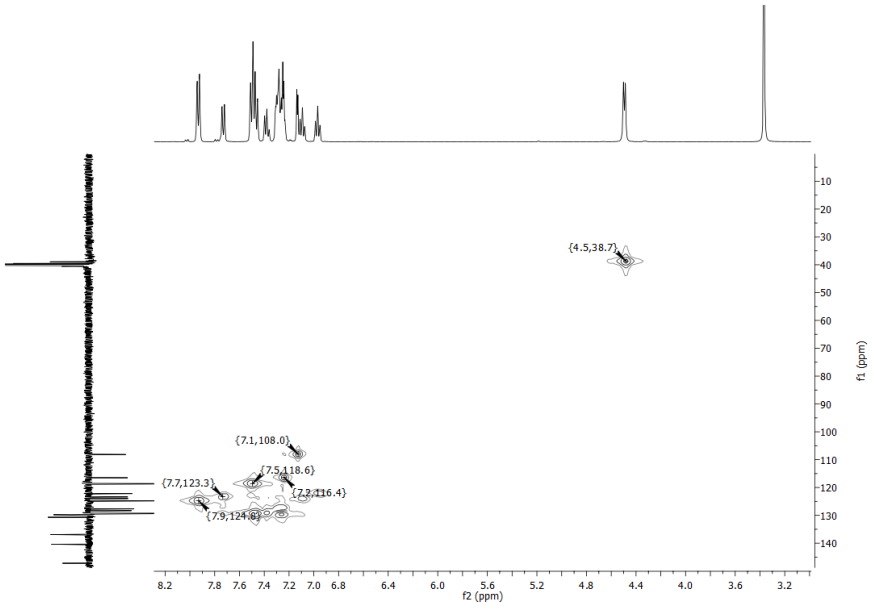
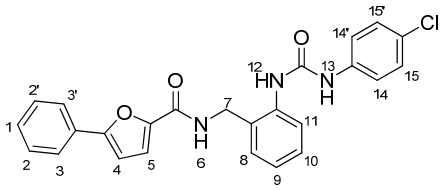


Figura 7.285 – Espectro de HMQC de **261**.

7.1.2.3.40. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**262**)



262

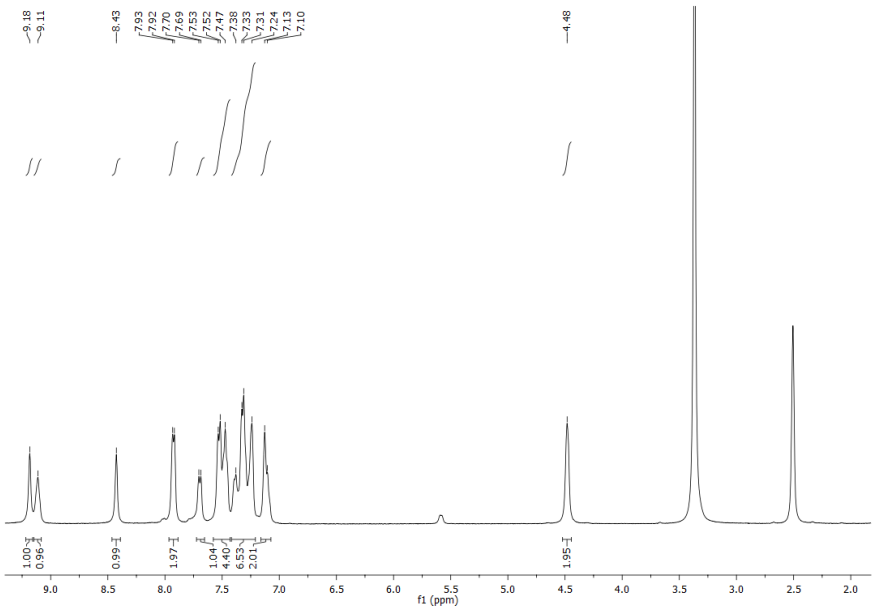


Figura 7.286 – Espectro de RMN de ^{1}H de **262**.

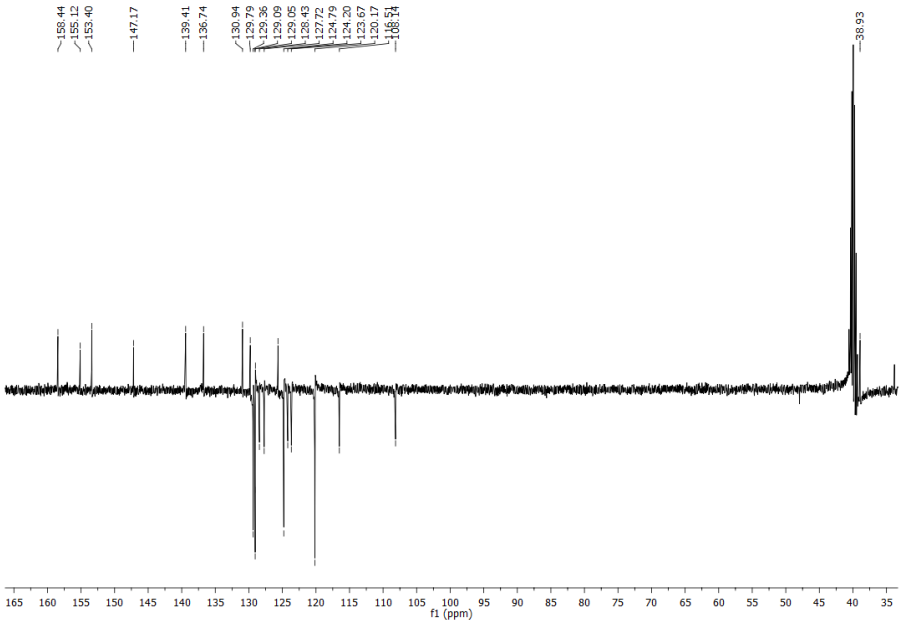


Figura 7.287 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **262**.

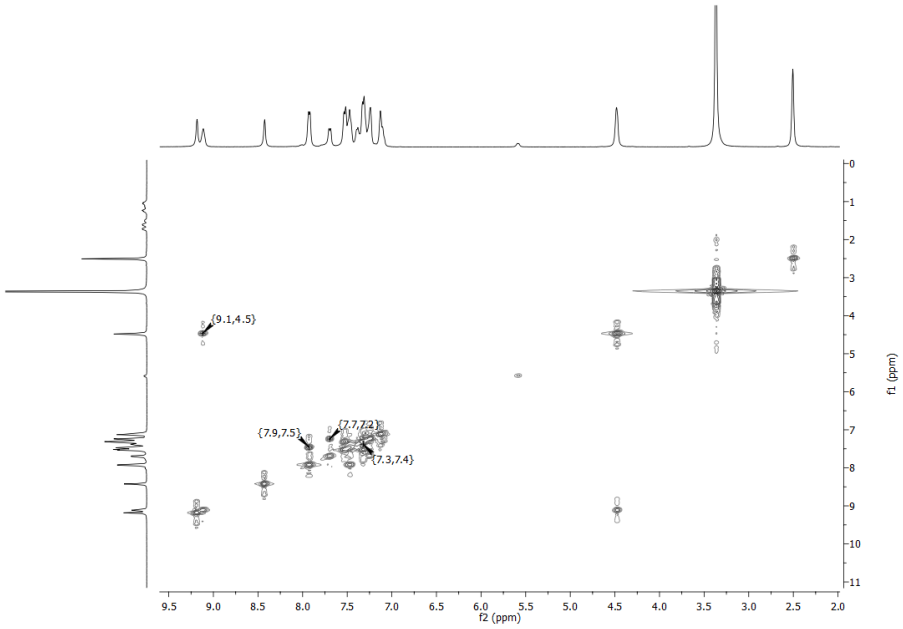


Figura 7.288 – Espectro de COSY de **262**.

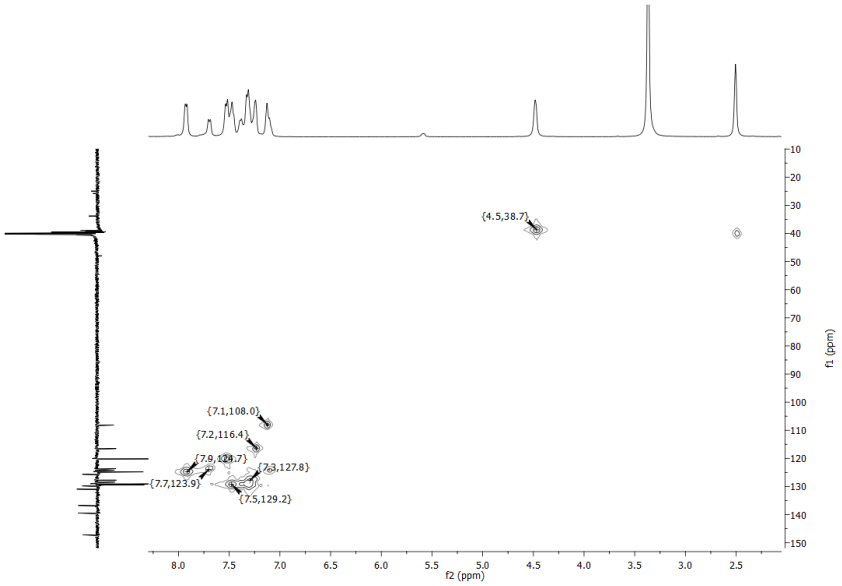
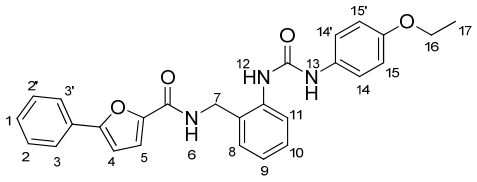


Figura 7.289 – Espectro de HMQC de **262**.

7.1.2.3.41. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**263**)



263

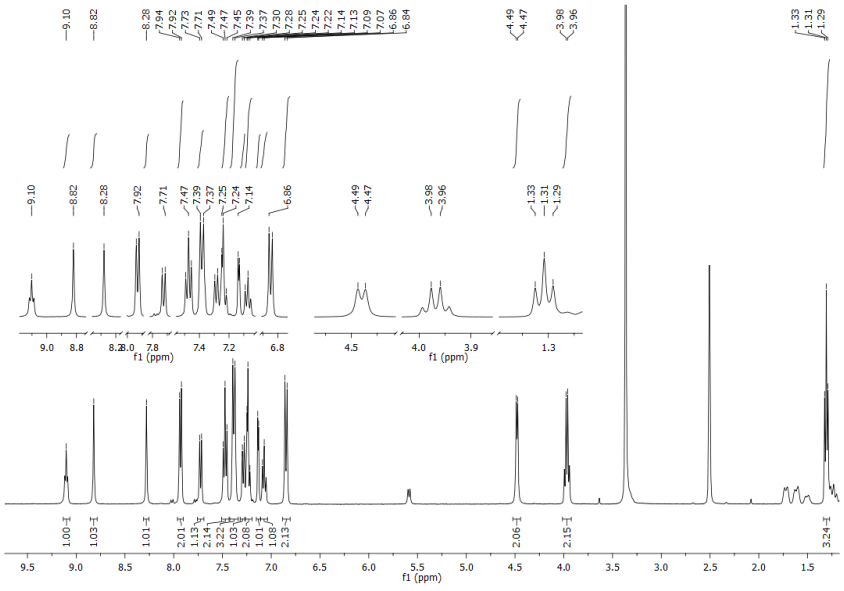


Figura 7.290 – Espectro de RMN de ^{1}H de **263**.

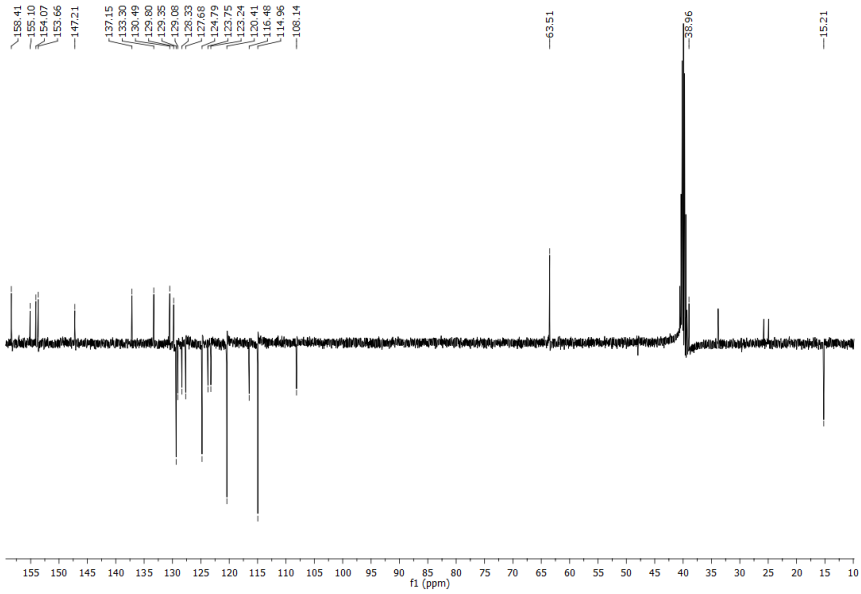


Figura 7.291 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **263**.

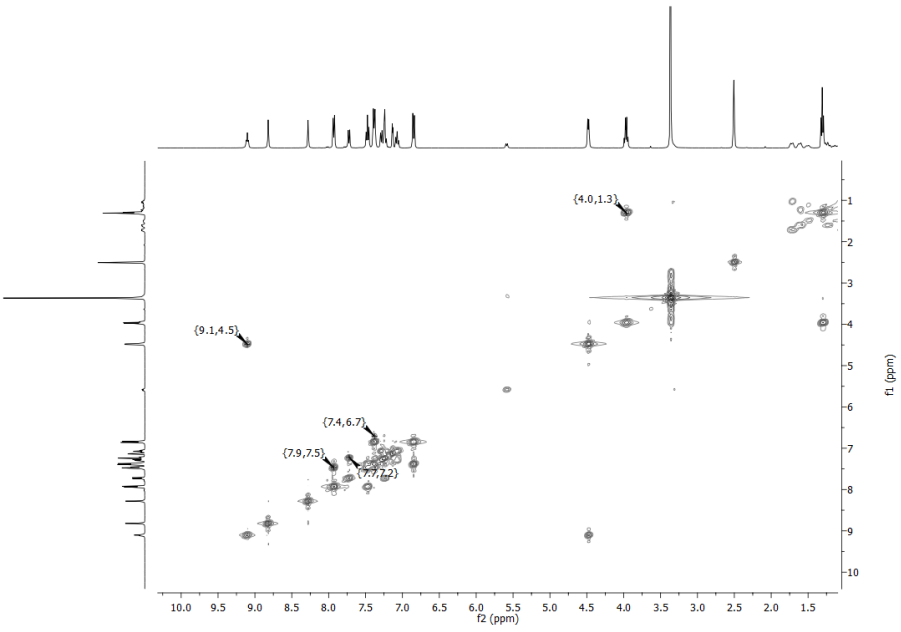


Figura 7.292 – Espectro de COSY de **263**.

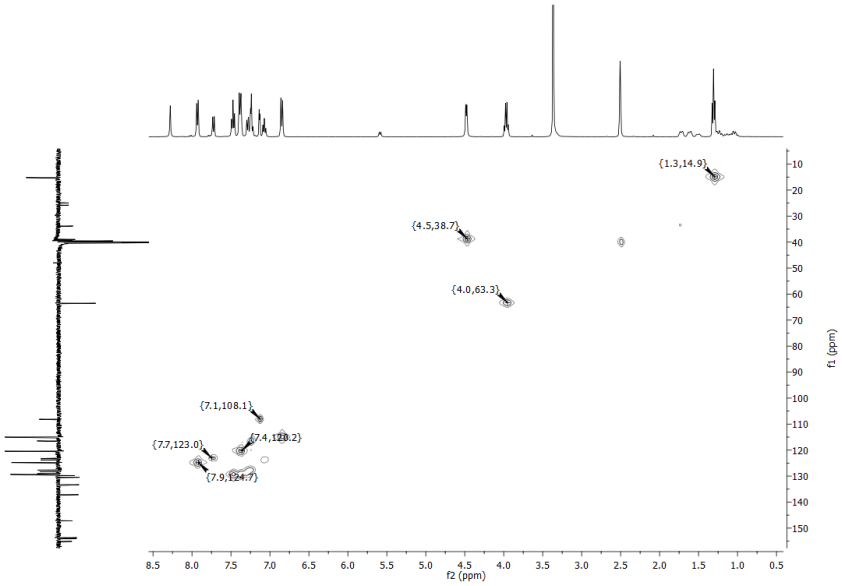
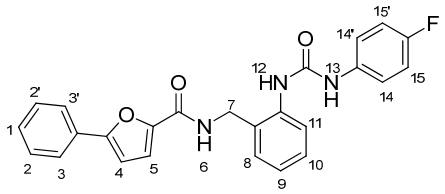


Figura 7.293 – Espectro de HMQC de **263**.

7.1.2.3.42. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**264**)



264

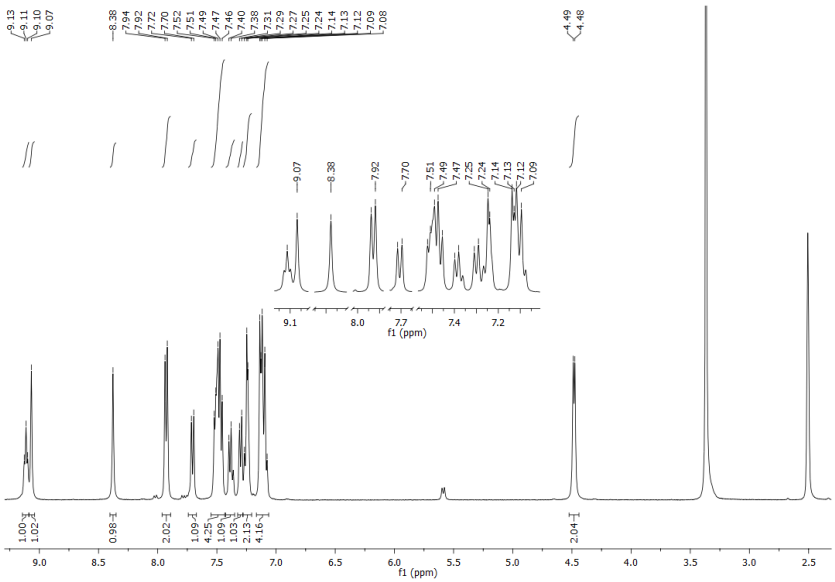


Figura 7.294 – Espectro de RMN de ^{1}H de **264**.

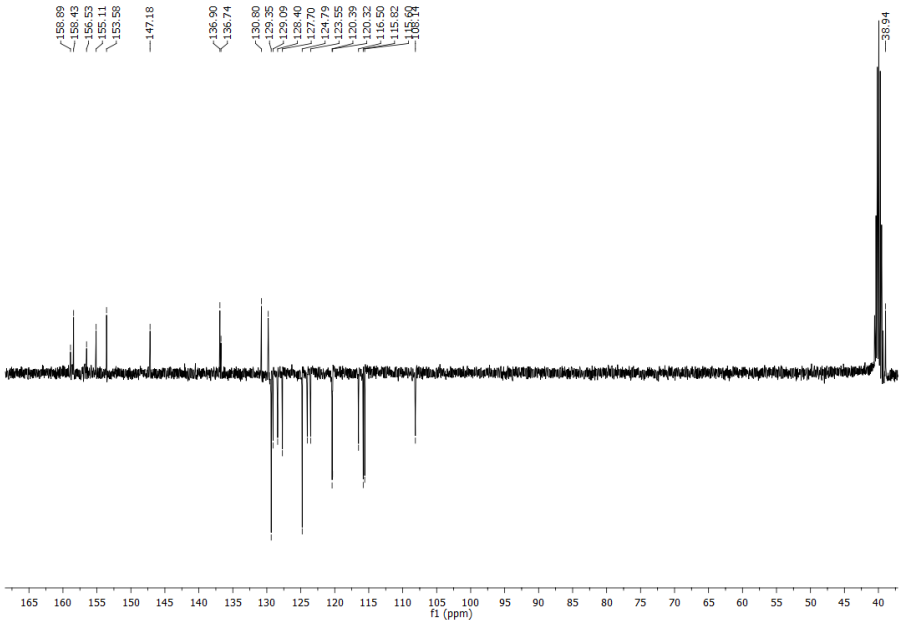


Figura 7.295 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **264**.

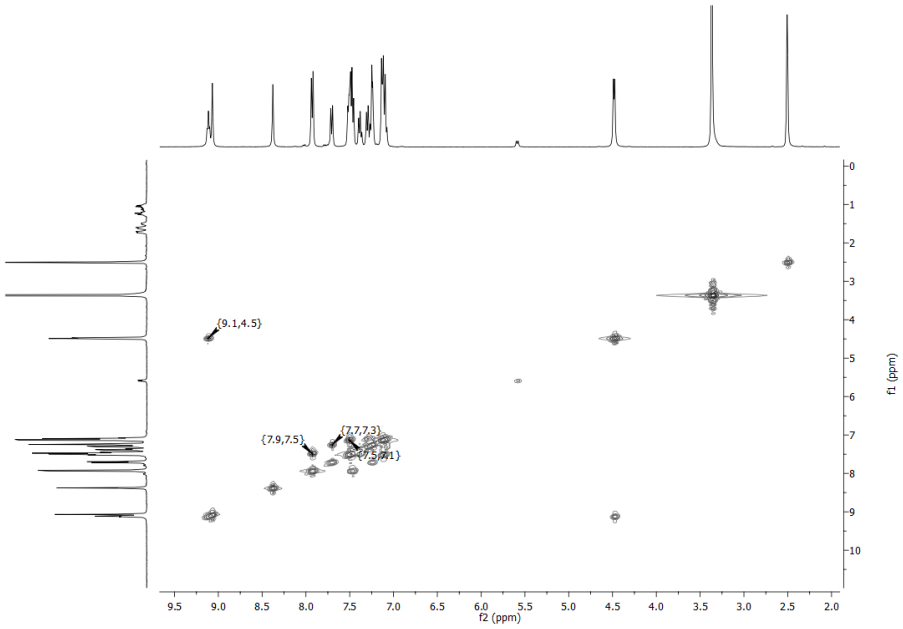


Figura 7.296 – Espectro de COSY de **264**.

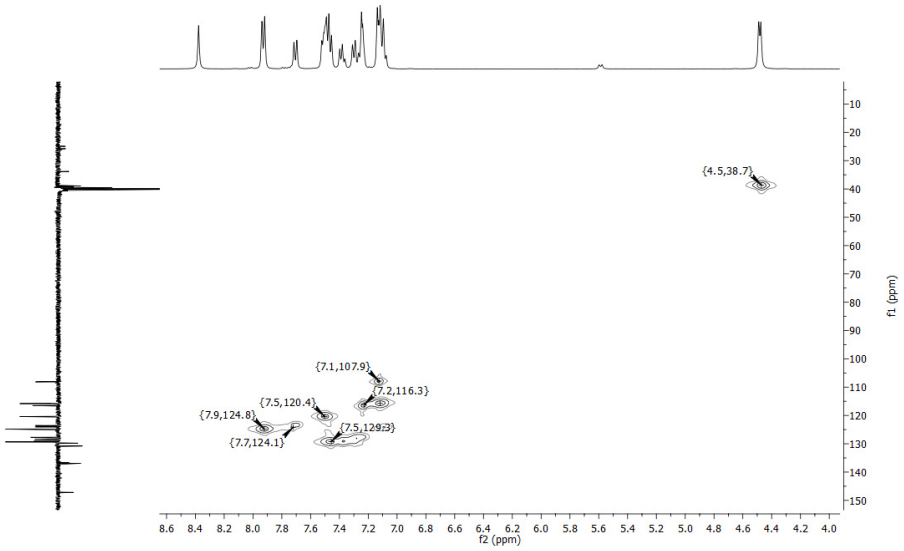


Figura 7.297 – Espectro de HMQC de **264**.

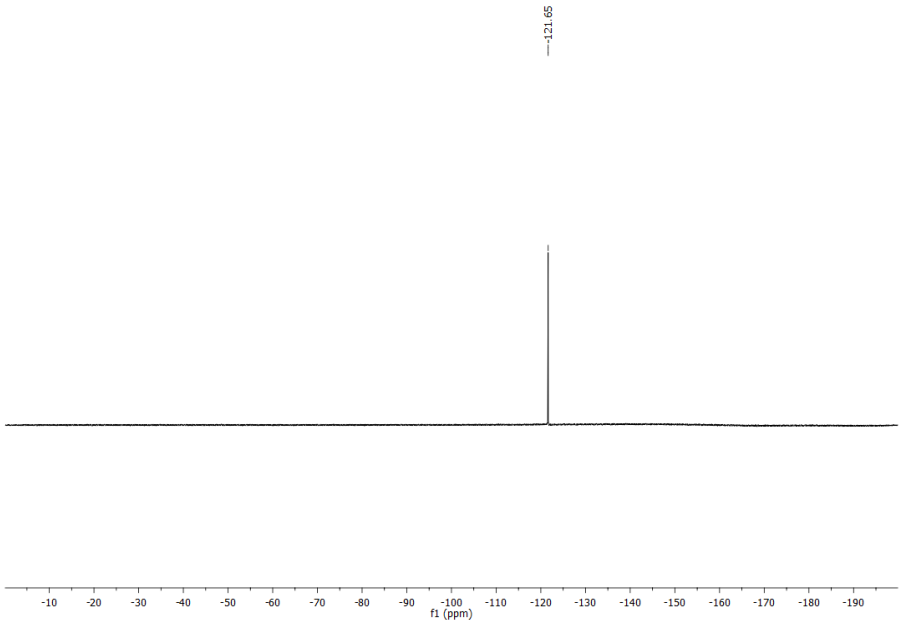
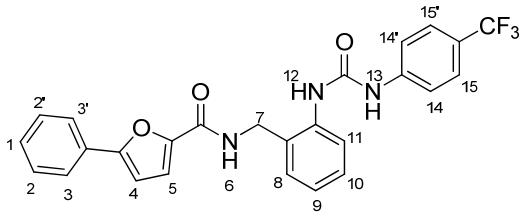


Figura 7.298 – Espectro de RMN de ^{19}F de **264**.

7.1.2.3.43. Síntese de 5-fenil-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil) furan-2-carboxamida (**265**)



265

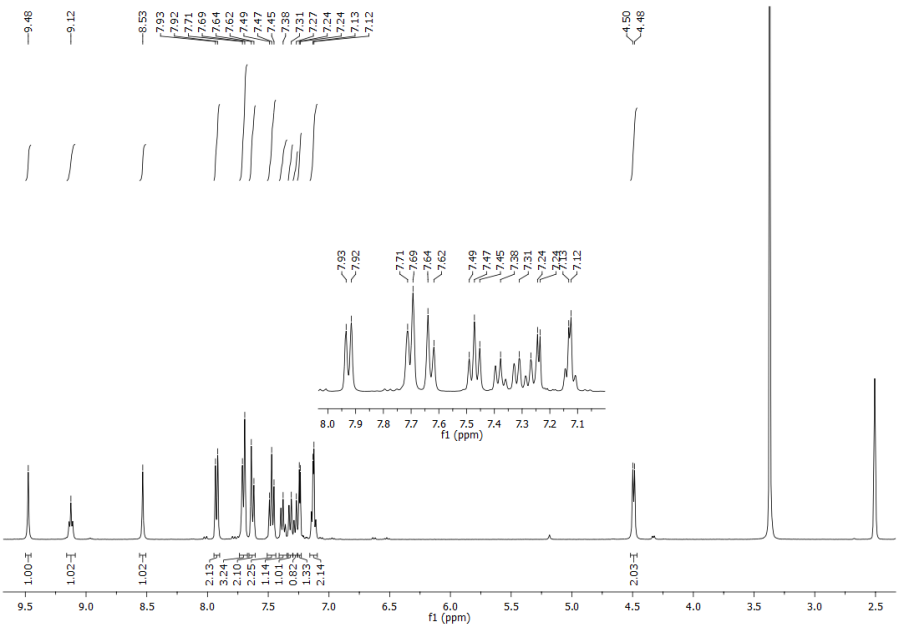


Figura 7.299 – Espectro de RMN de ^{1}H de **265**.

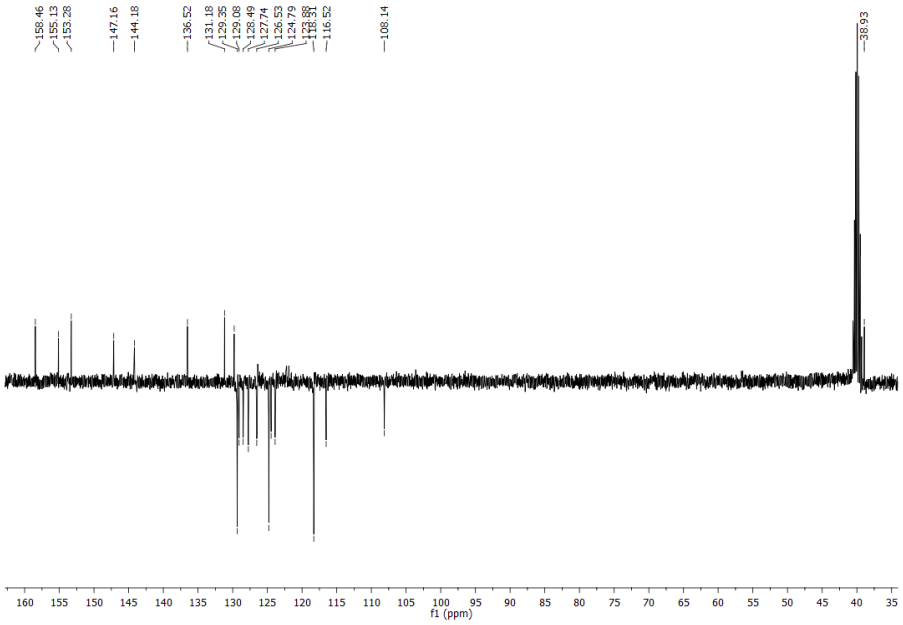


Figura 7.300 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **265**.

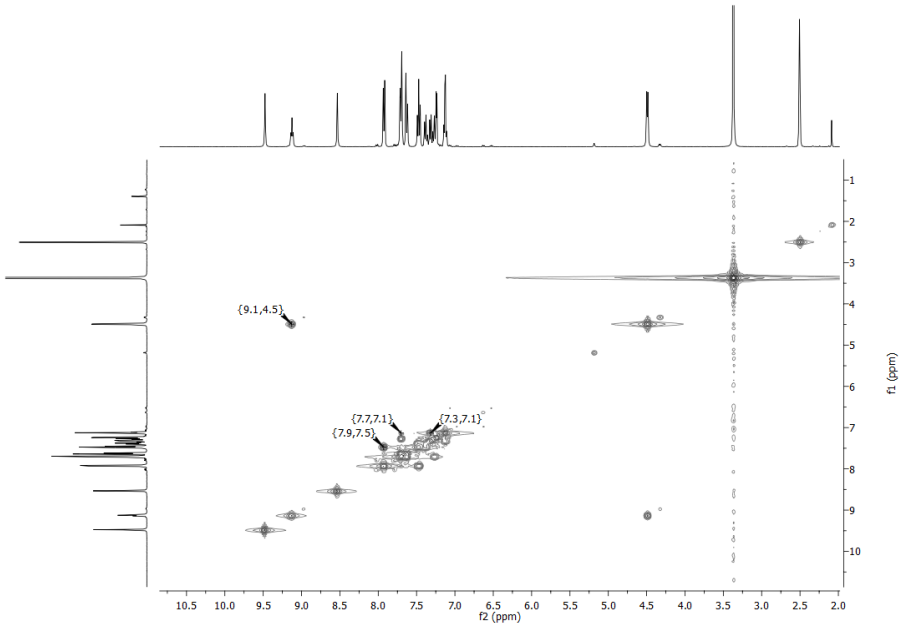


Figura 7.301 – Espectro de COSY de **265**.

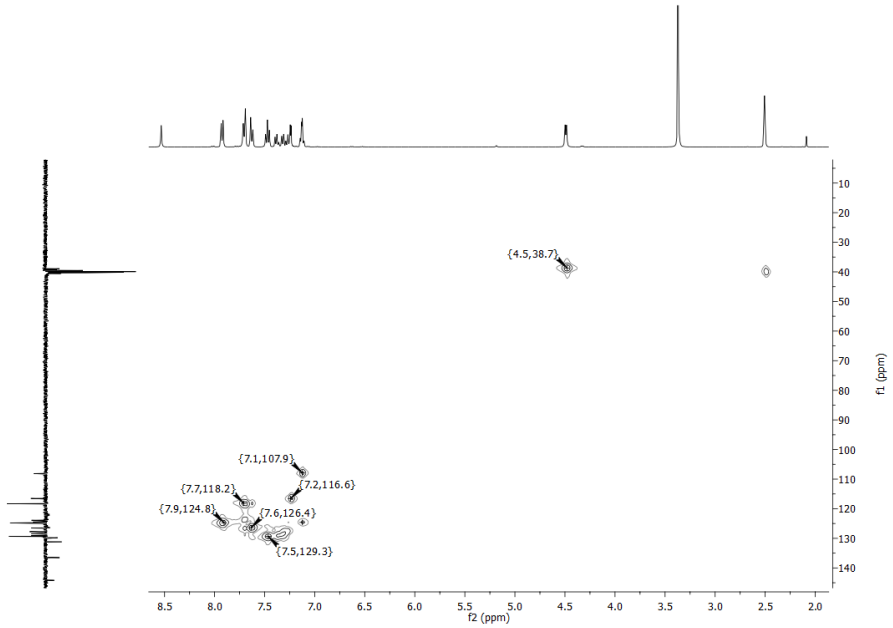


Figura 7.302 – Espectro de HMQC de **265**.

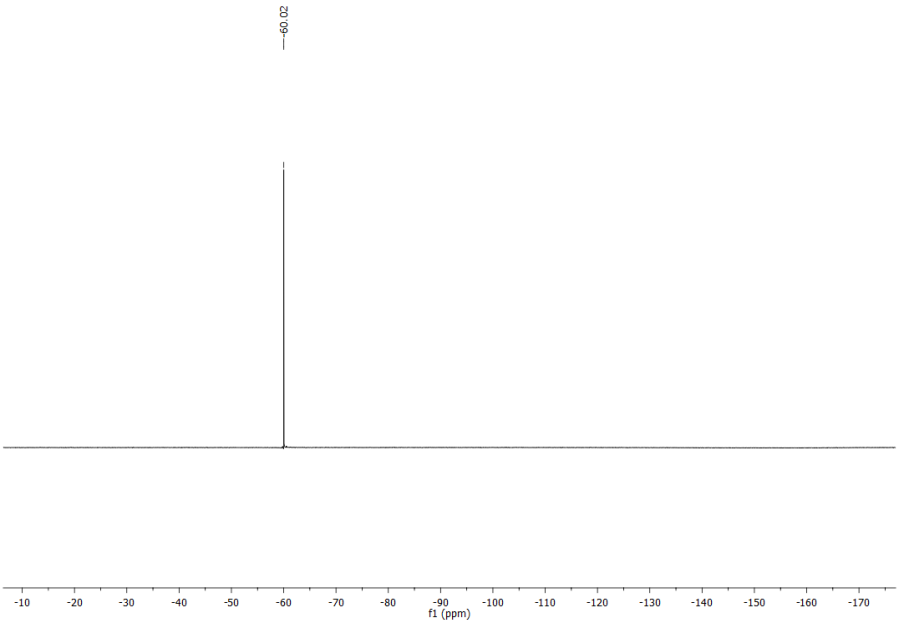
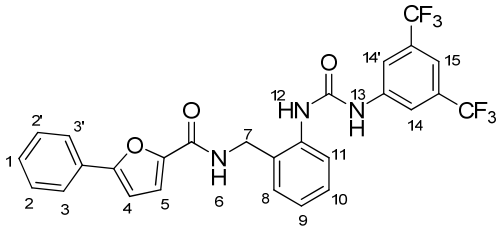


Figura 7.303 – Espectro de RMN de ^{19}F de **265**.

7.1.2.3.44. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (**266**)



266

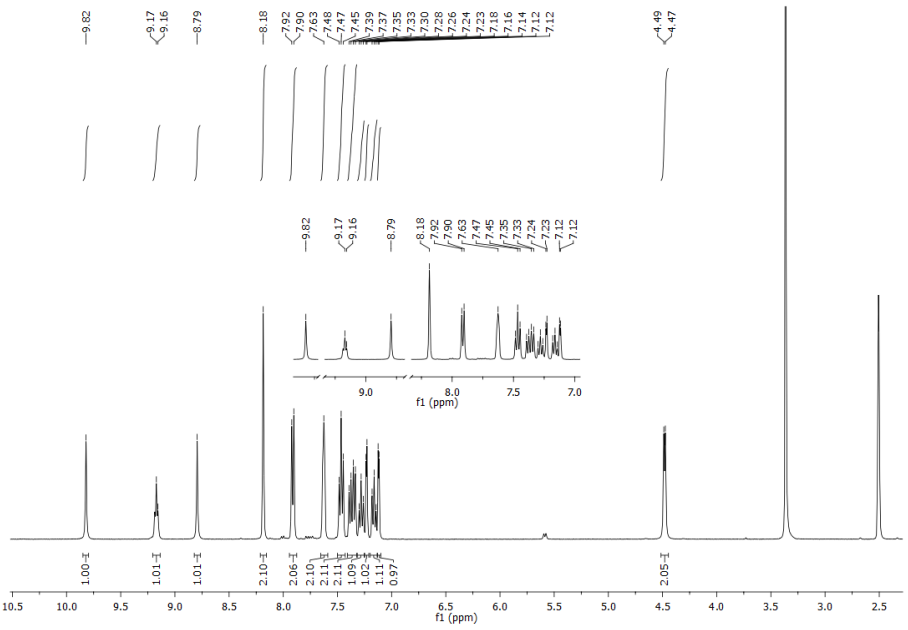


Figura 7.304 – Espectro de RMN de ^{1}H de **266**.

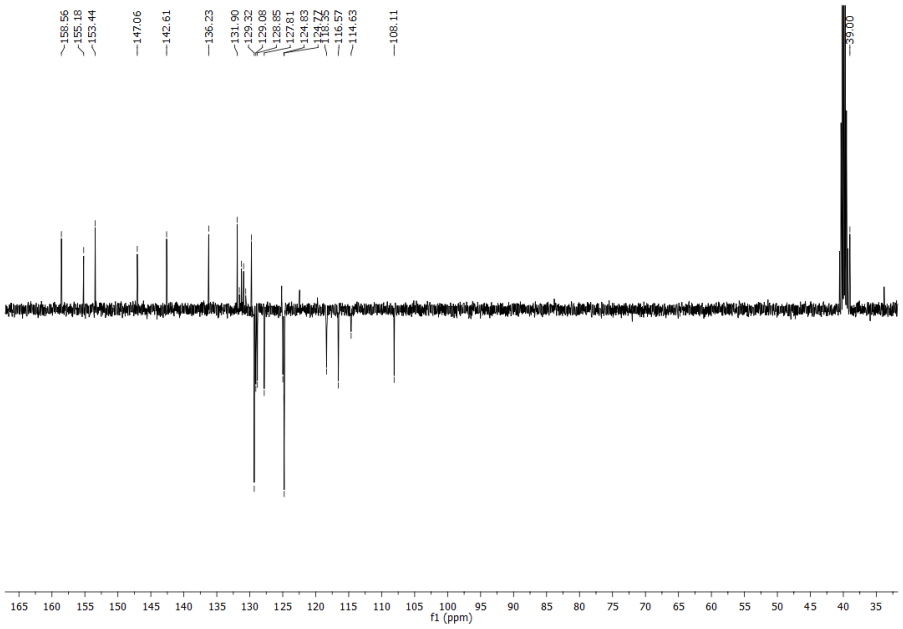


Figura 7.305 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **266**.

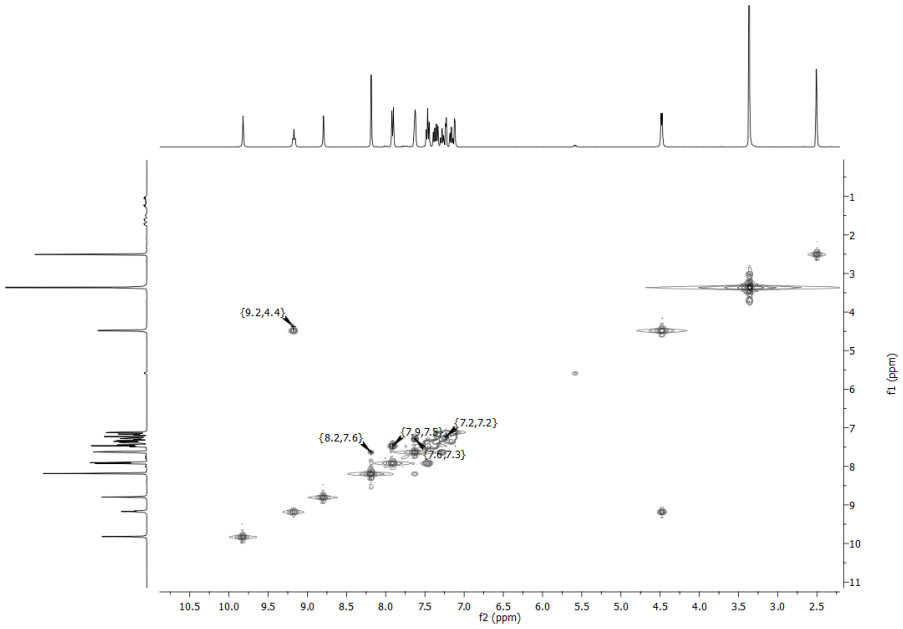


Figura 7.306 – Espectro de COSY de **266**.

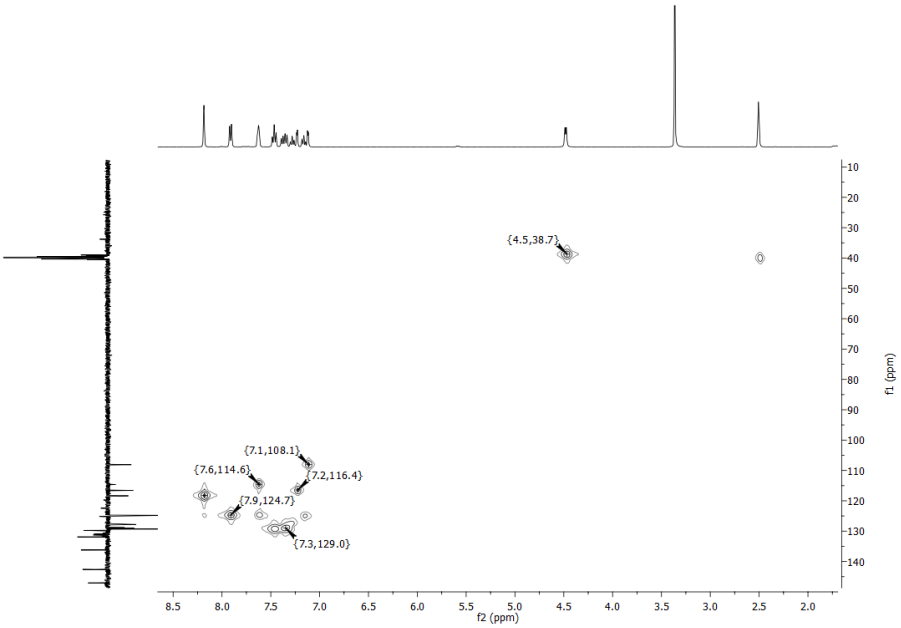


Figura 7.307 – Espectro de HMQC de **266**.

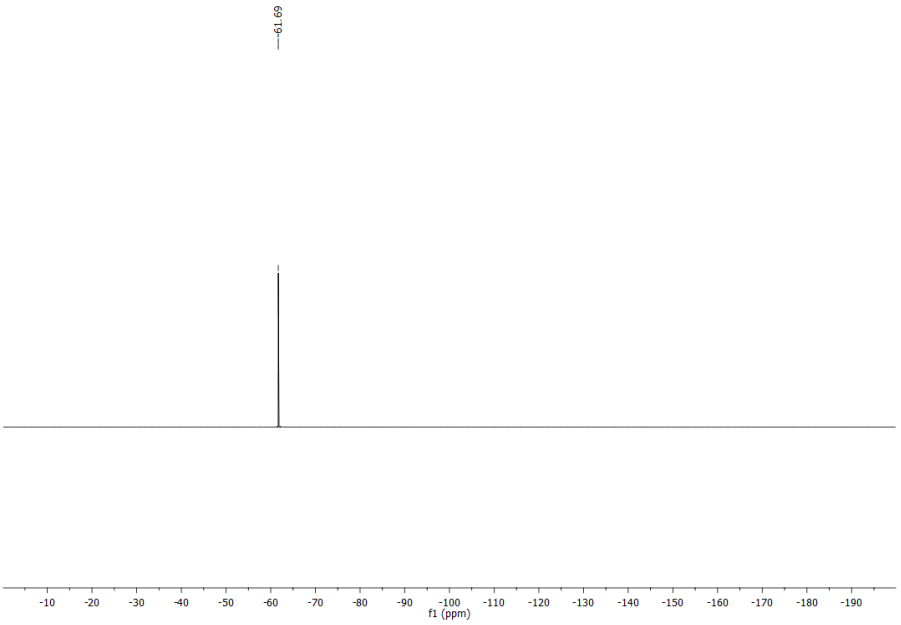
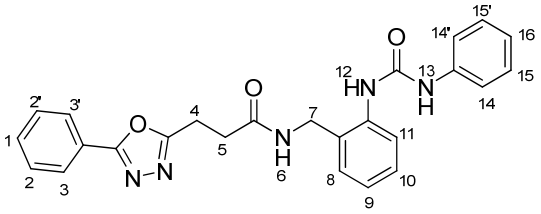


Figura 7.308 – Espectro de RMN de ^{19}F de **266**.

7.1.2.3.45. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-fenilureído) benzil)propanamida (**267**)



267

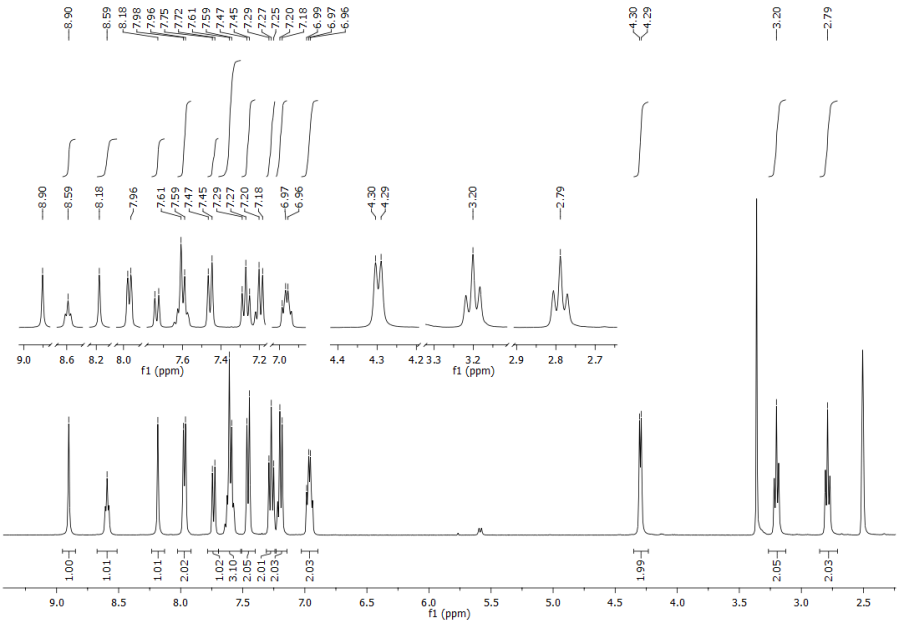


Figura 7.309 – Espectro de RMN de ^{1}H de **267**.

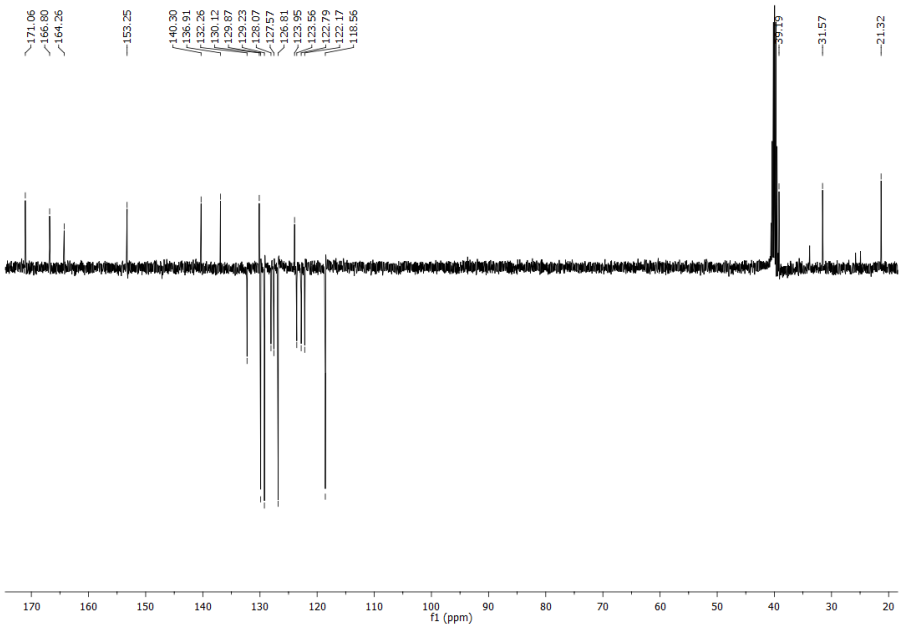


Figura 7.310 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **267**.

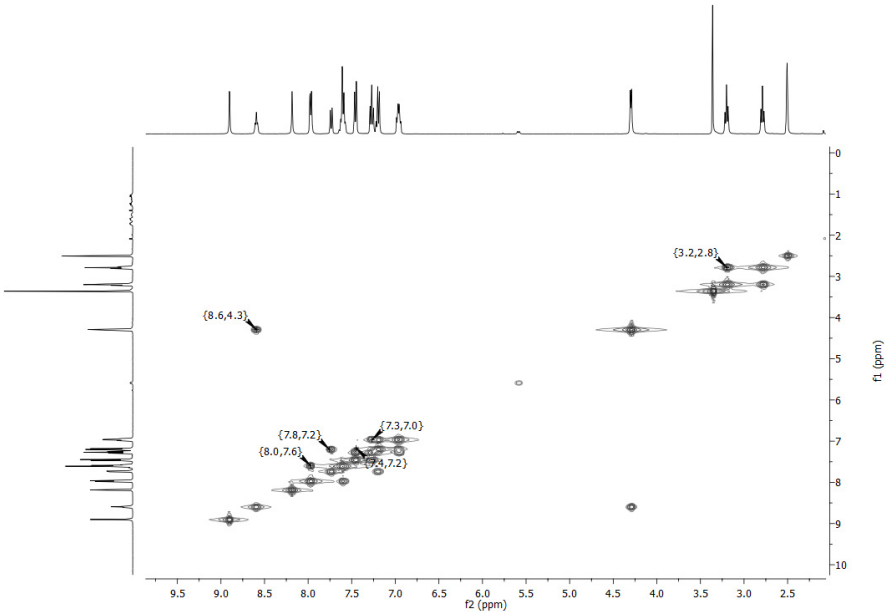


Figura 7.311 – Espectro de COSY de **267**.

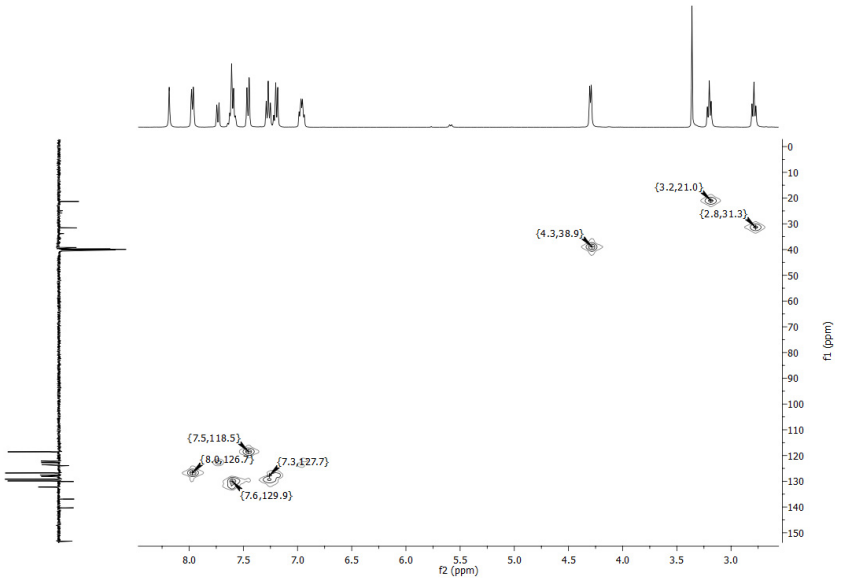
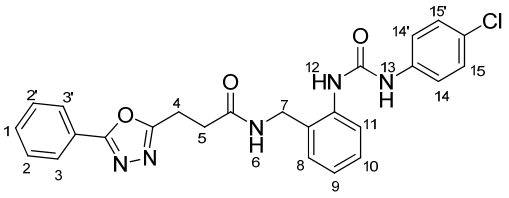


Figura 7.312 – Espectro de HMQC de **267**.

7.1.2.3.46. Síntese de N-(2-(3-(4-clorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**268**)



268

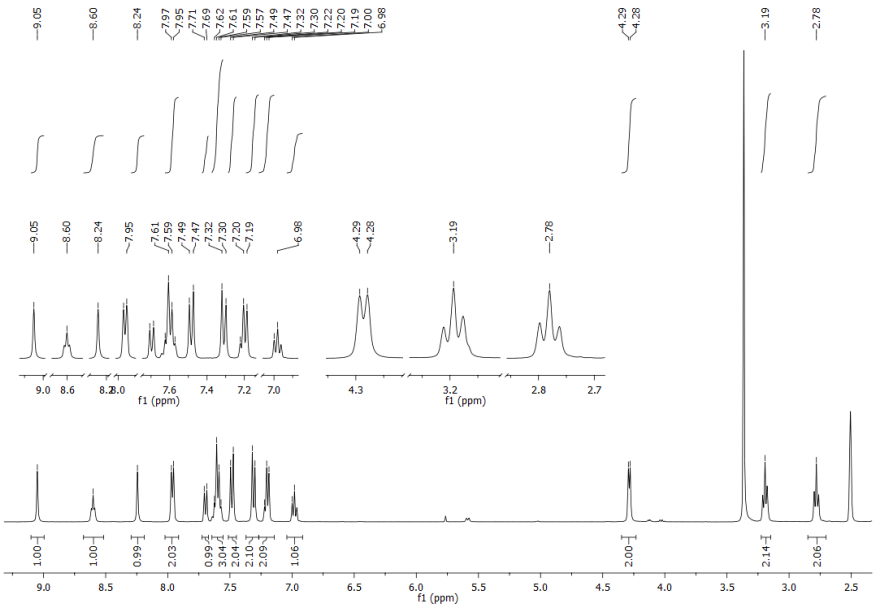


Figura 7.313 – Espectro de RMN de ^{1}H de **268**.

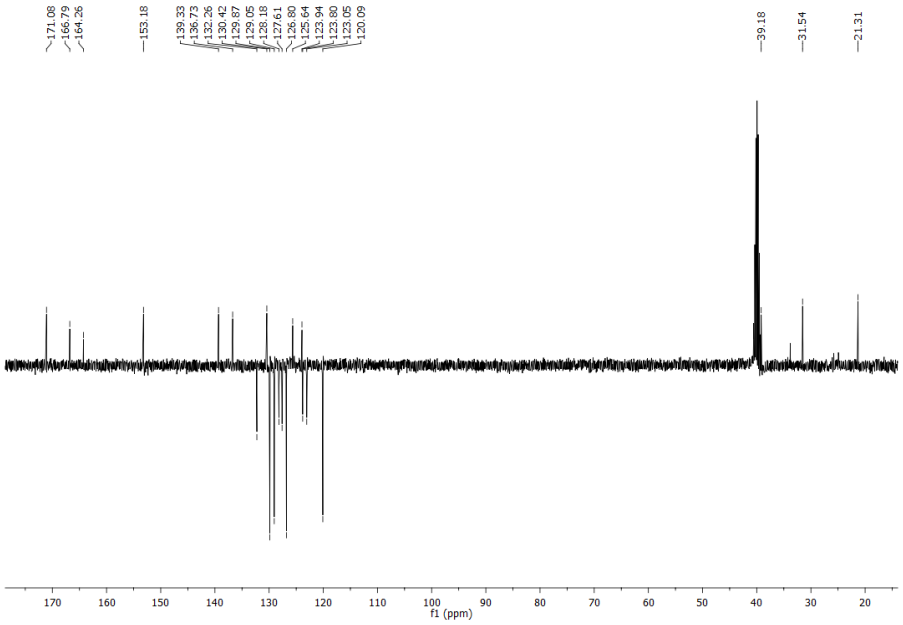


Figura 7.314 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **268**.

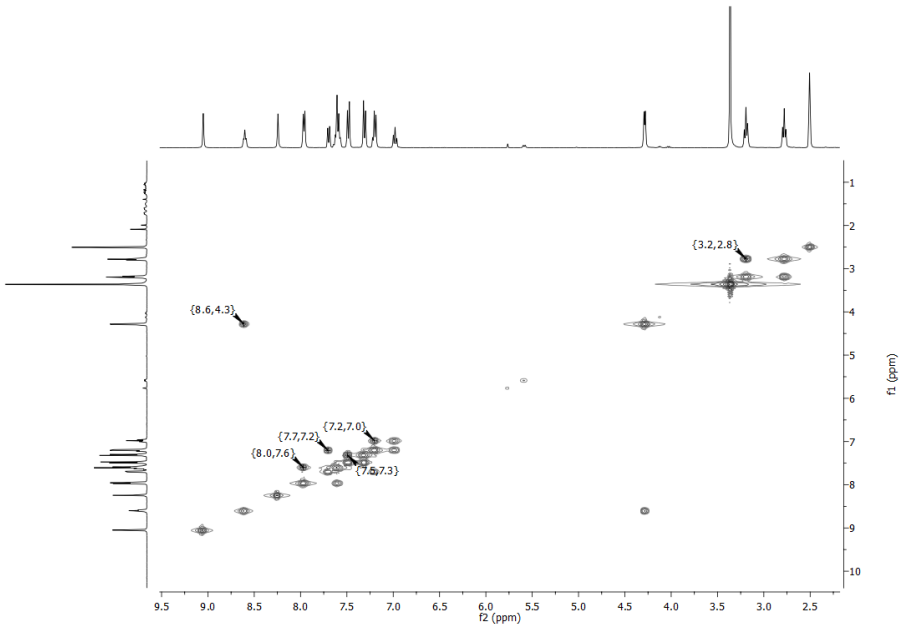


Figura 7.315 – Espectro de COSY de **268**.

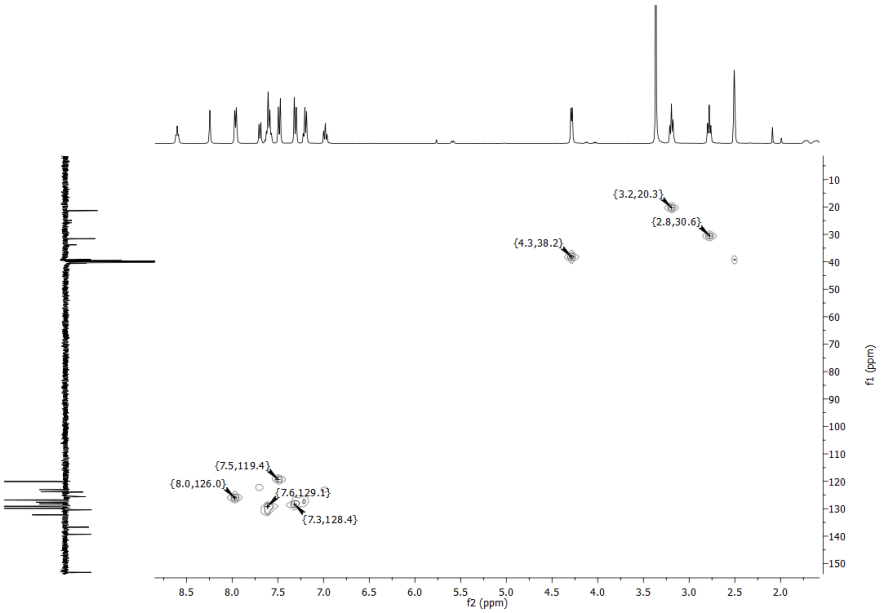
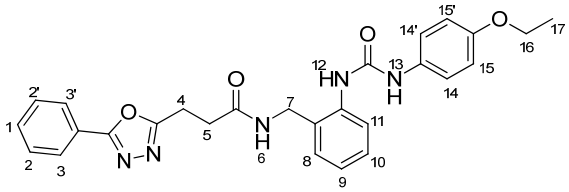


Figura 7.316 – Espectro de HMQC de **268**.

7.1.2.3.47. Síntese de N-(2-(3-(4-etoxifenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**269**)



269

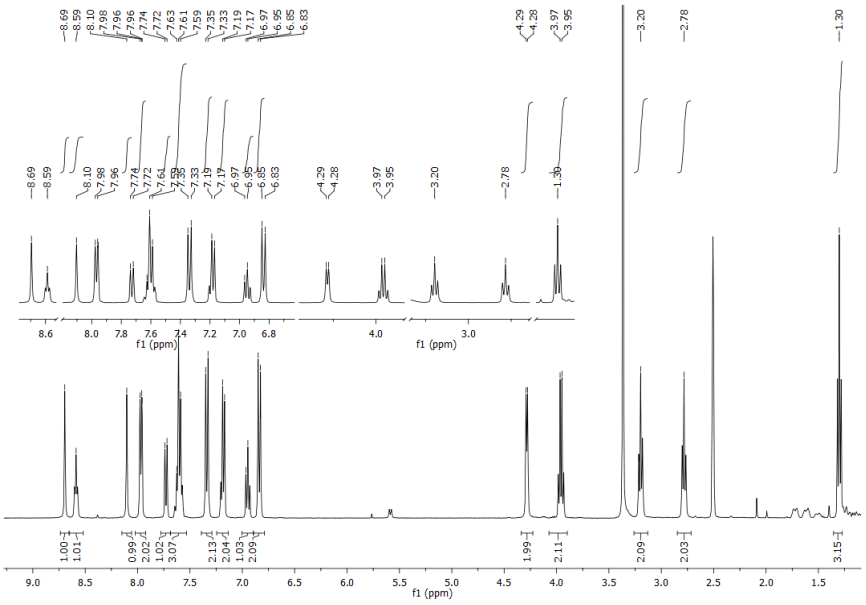


Figura 7.317 – Espectro de RMN de ^{1}H de **269**.

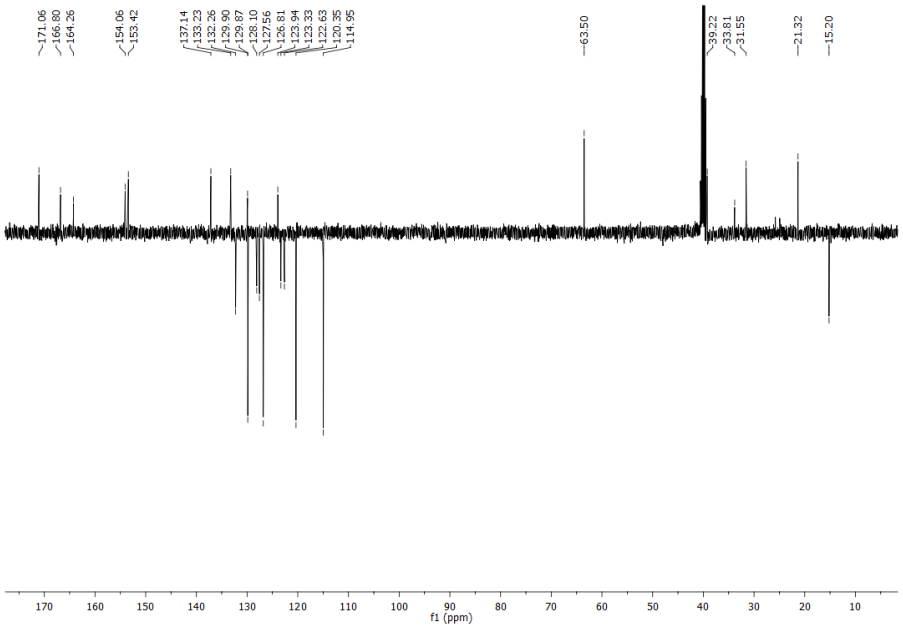


Figura 7.318 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **269**.

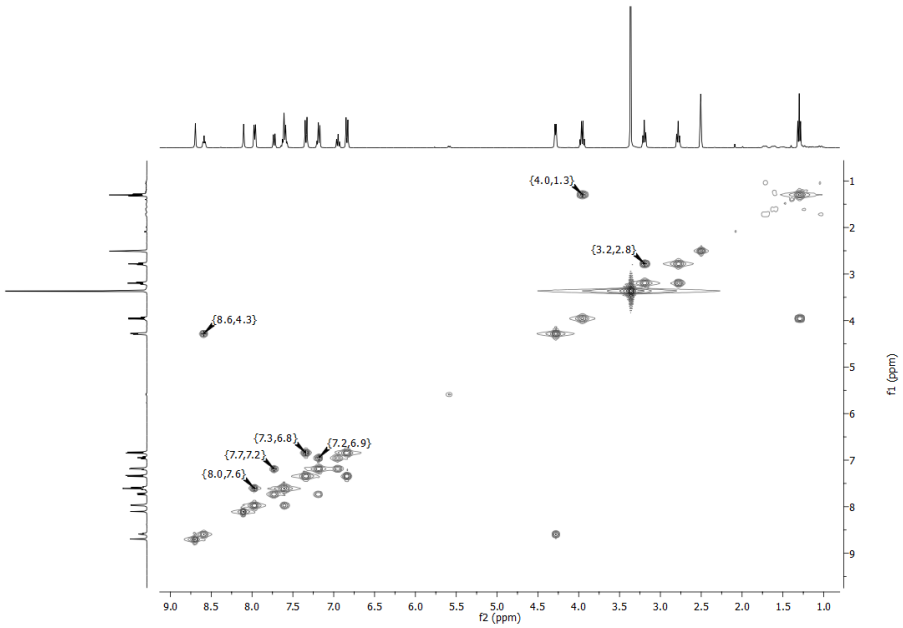


Figura 7.319 – Espectro de COSY de **269**.

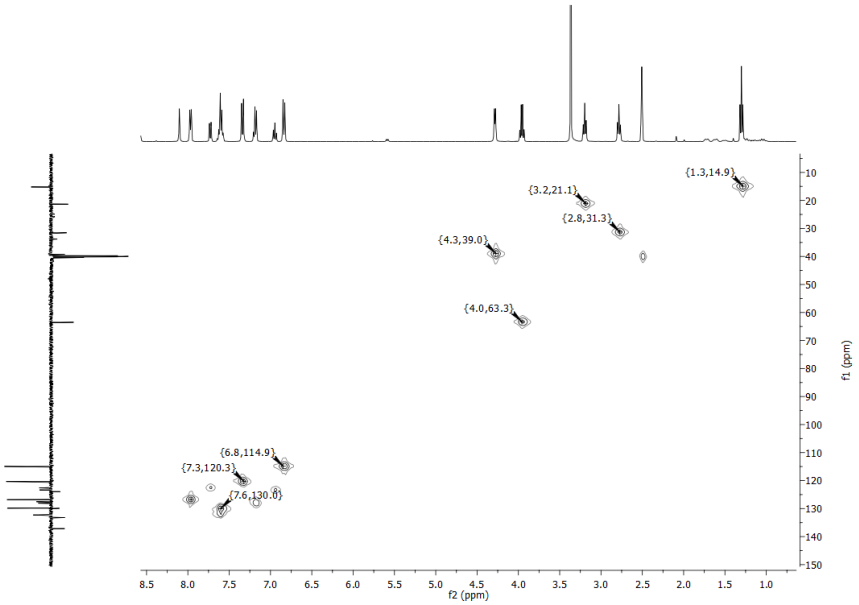
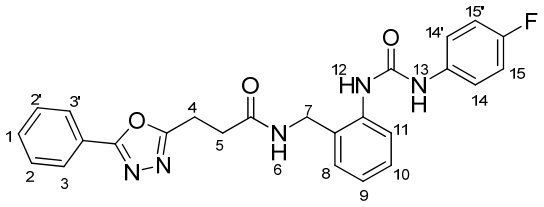


Figura 7.320 – Espectro de HMQC de **269**.

7.1.2.3.48. Síntese de N-(2-(3-(4-fluorofenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**270**)



270

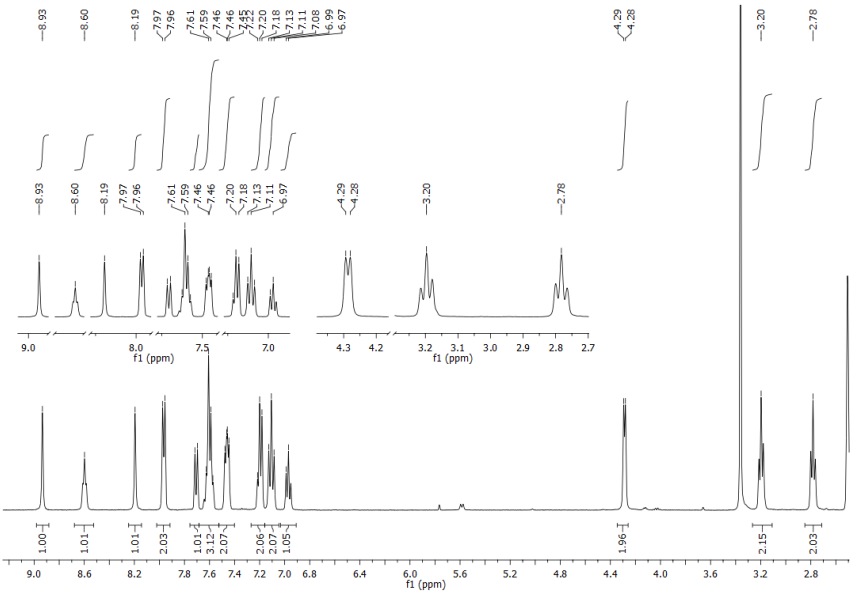


Figura 7.321 – Espectro de RMN de ^{1}H de **270**.

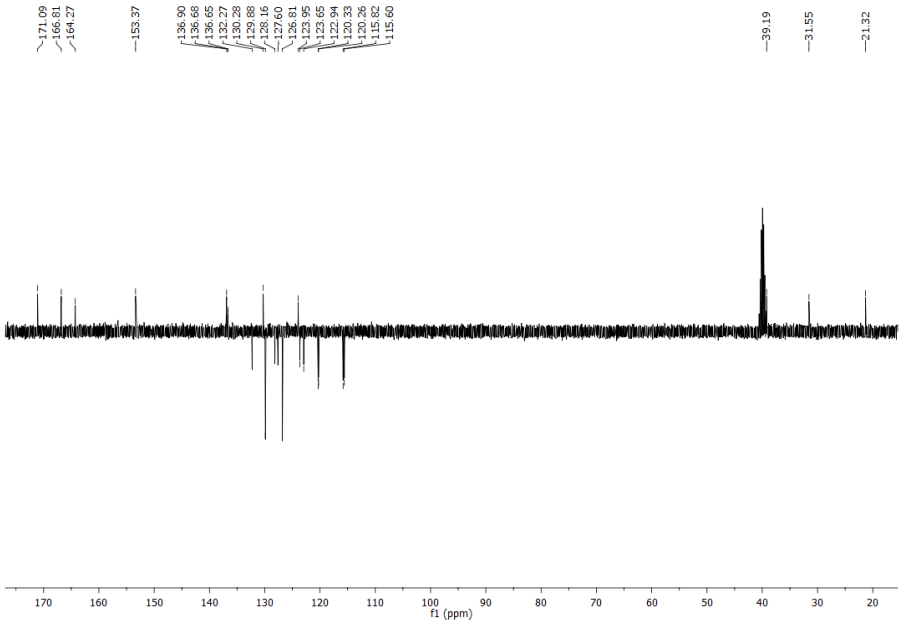


Figura 7.322– Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **270**.

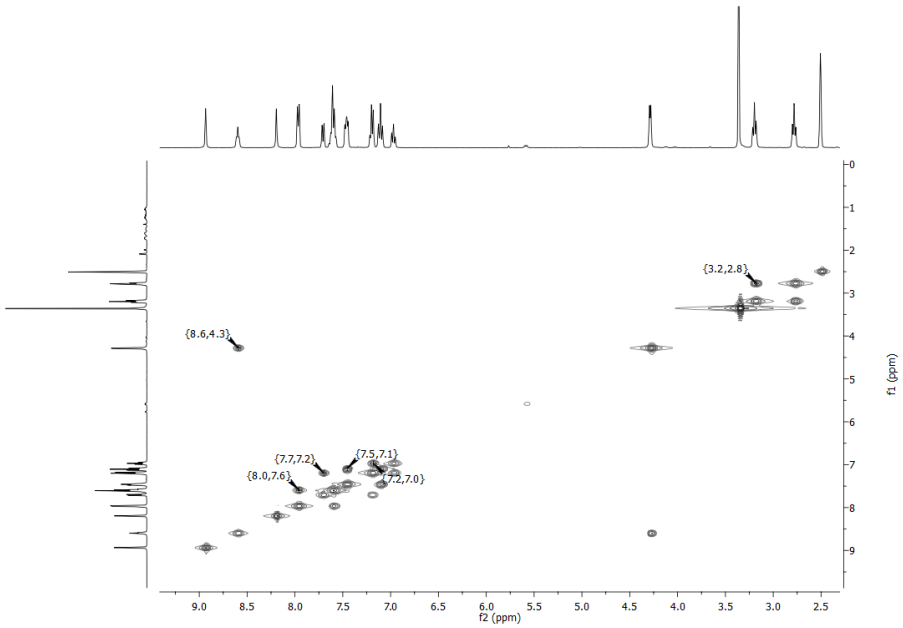


Figura 7.323 – Espectro de COSY de **270**.

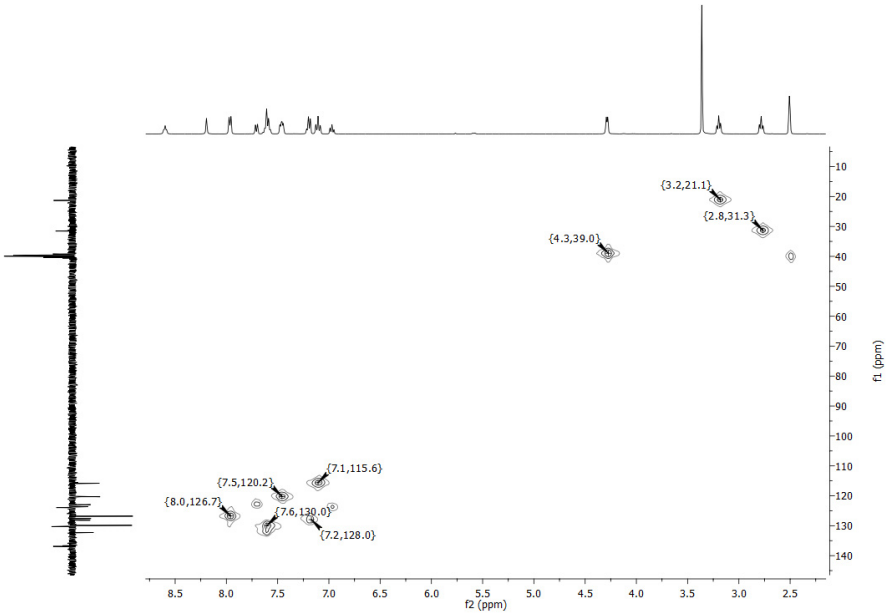


Figura 7.324 – Espectro de HMQC de **270**.

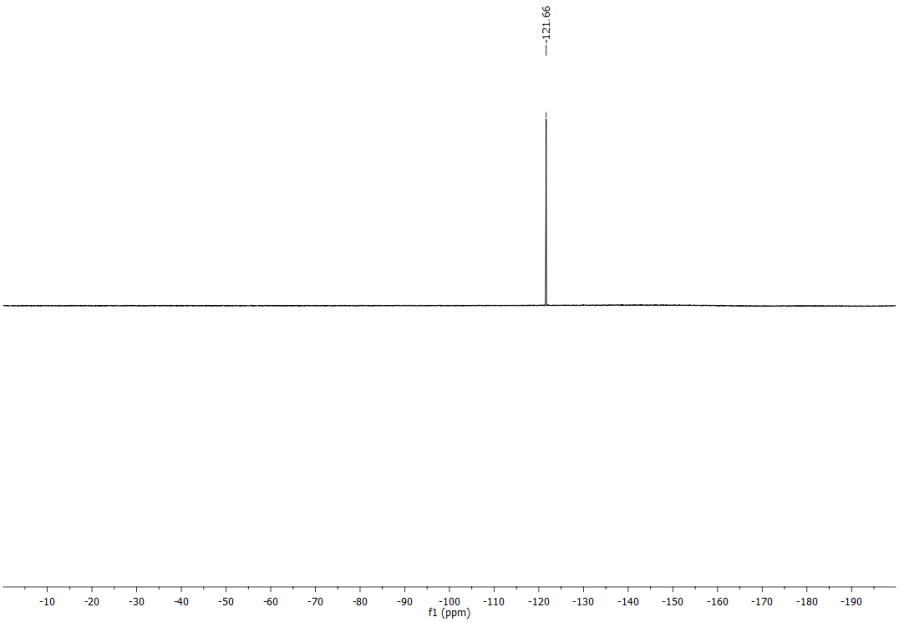
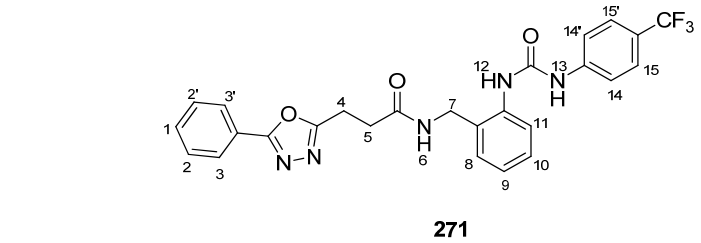


Figura 7.325 – Espectro de RMN de ^{19}F de **270**.

7.1.2.3.49. Síntese de 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)propanamida (**271**)



271

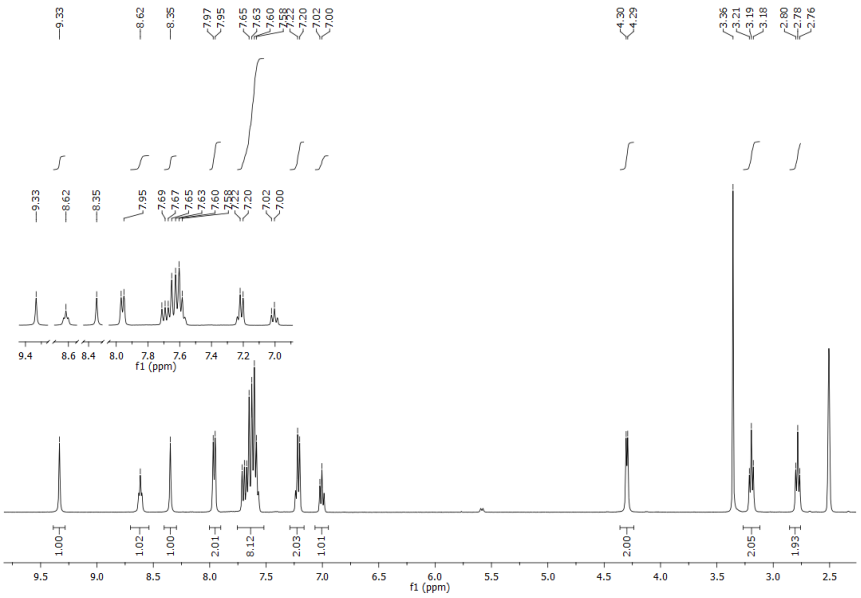


Figura 7.326 – Espectro de RMN de ^{1}H de **271**.

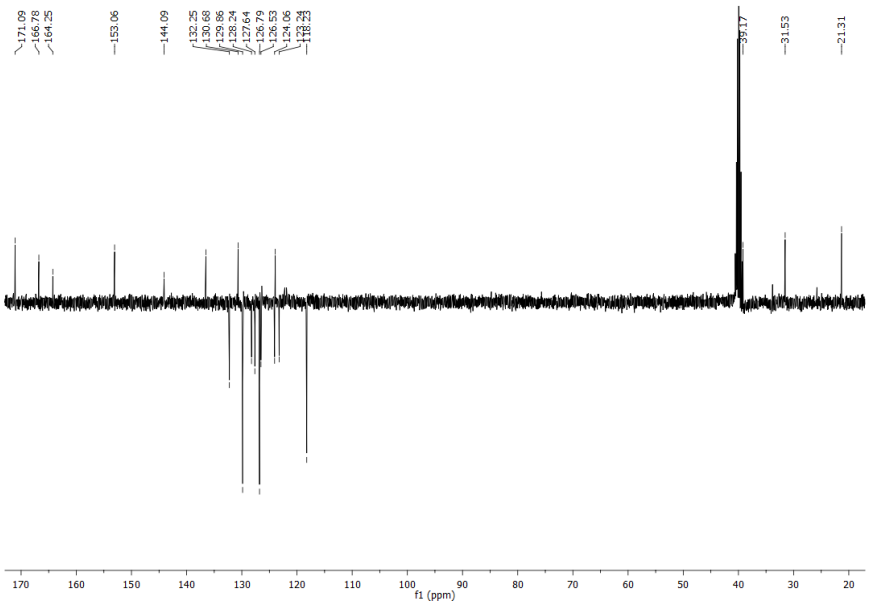


Figura 7.327 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **271**.

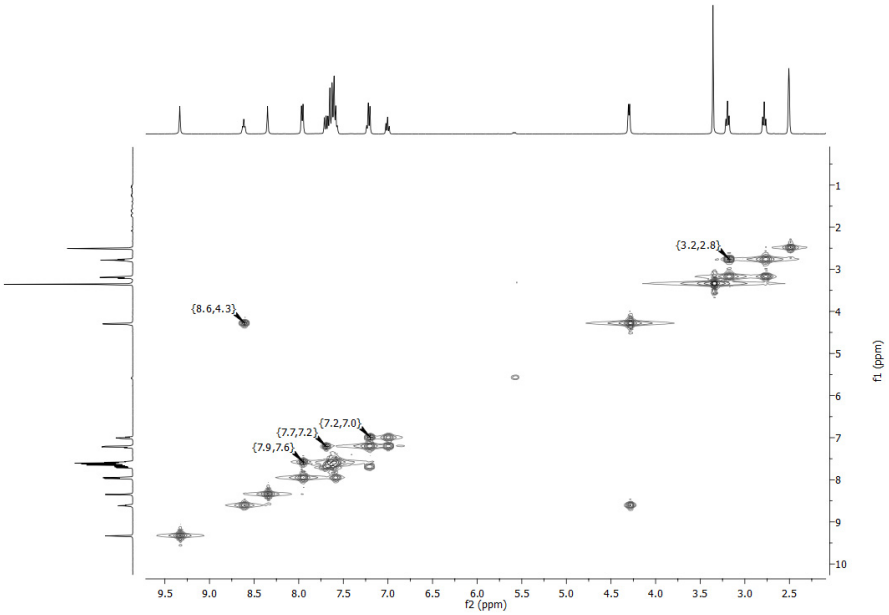


Figura 7.328 – Espectro de COSY de **271**.

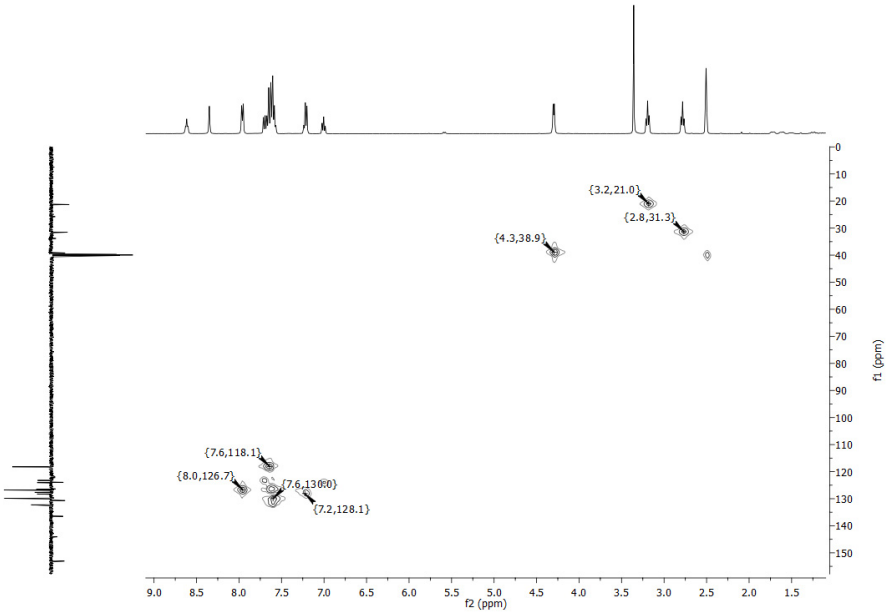


Figura 7.329 – Espectro de HMQC de **271**.

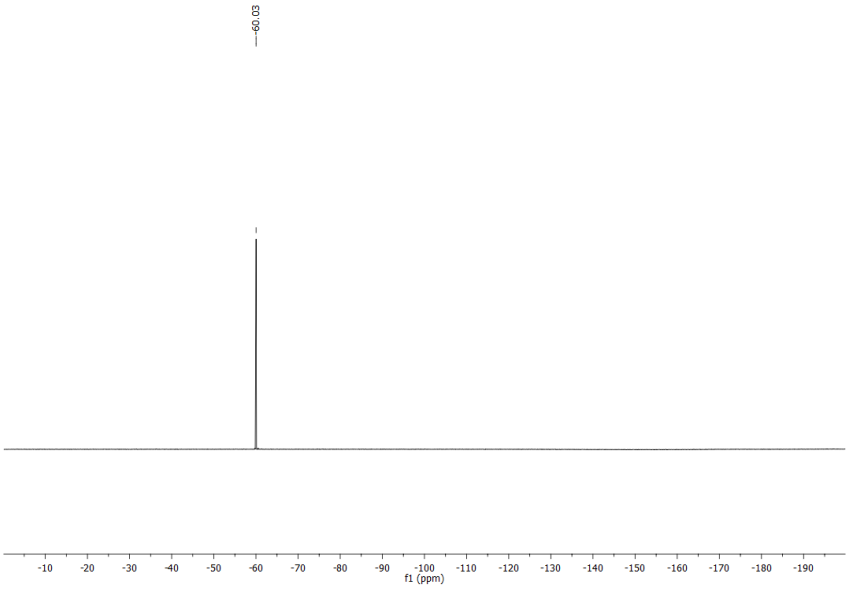
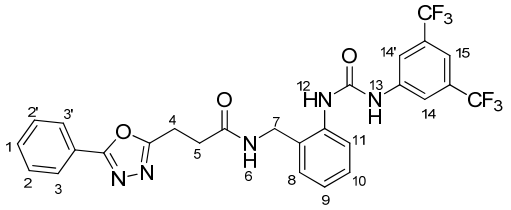


Figura 7.330 – Espectro de RMN de ^{19}F de **271**.

7.1.2.3.50. Síntese de N-(2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureído)benzil)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamida (**272**)



272

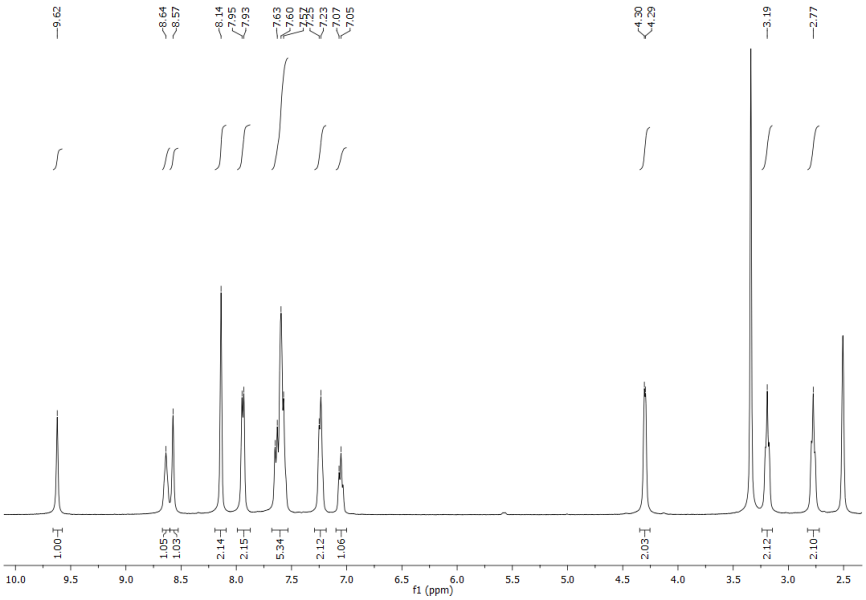


Figura 7.331 – Espectro de RMN de ^{1}H de **272**.

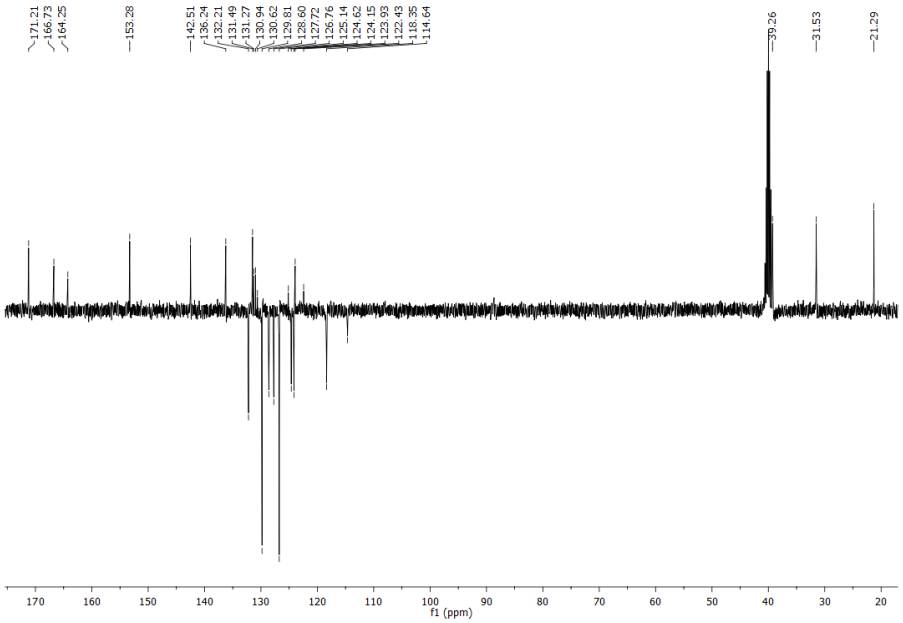


Figura 7.332 – Espectro de RMN de ^{13}C-APT de **272**.

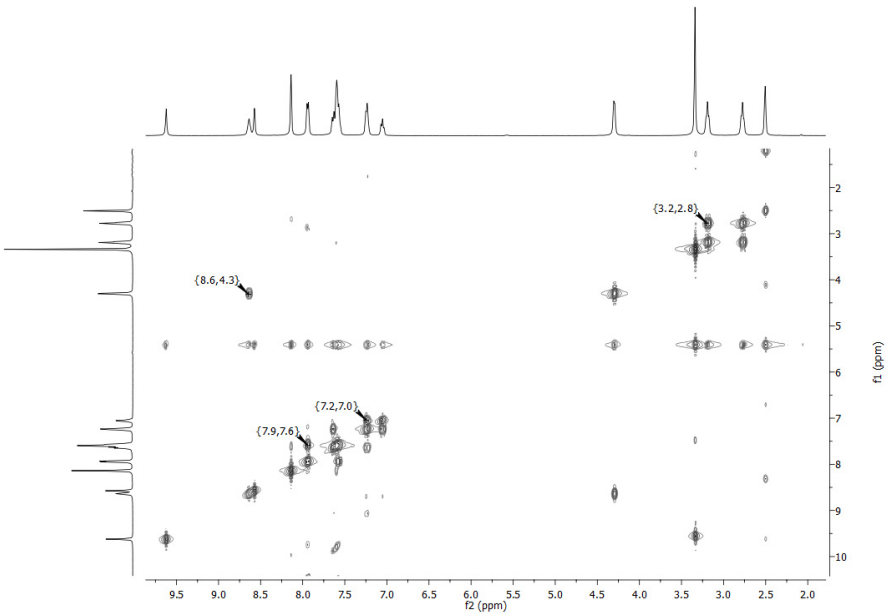


Figura 7.333 – Espectro de COSY de **272**.

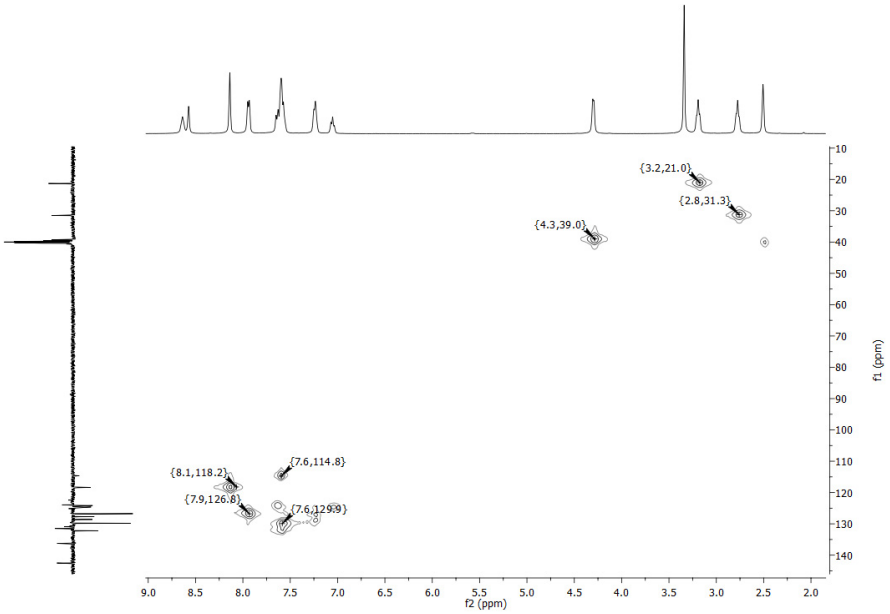


Figura 7.334 – Espectro de HMQC de **272**.

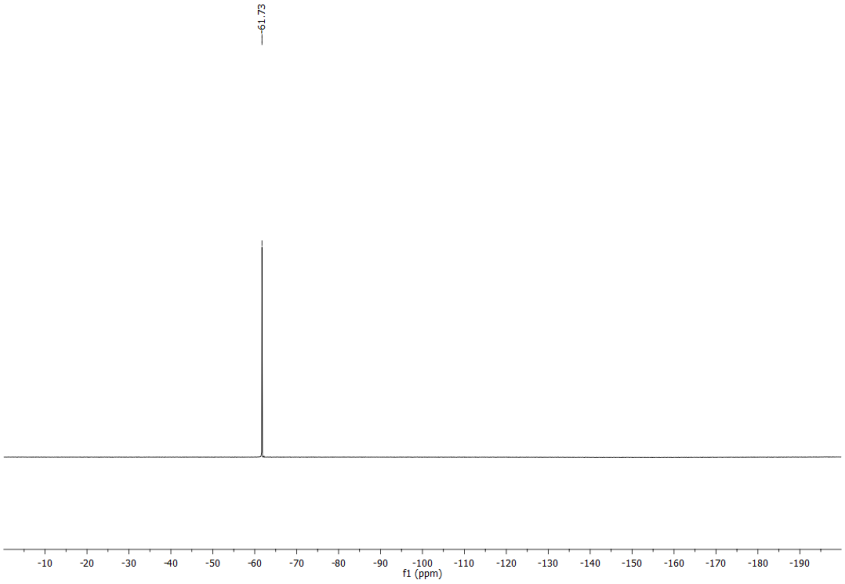


Figura 7.335 – Espectro de RMN de ^{19}F de **272**.

7.2. Titulações

7.2.1. Titulação de 193 com Cl^-

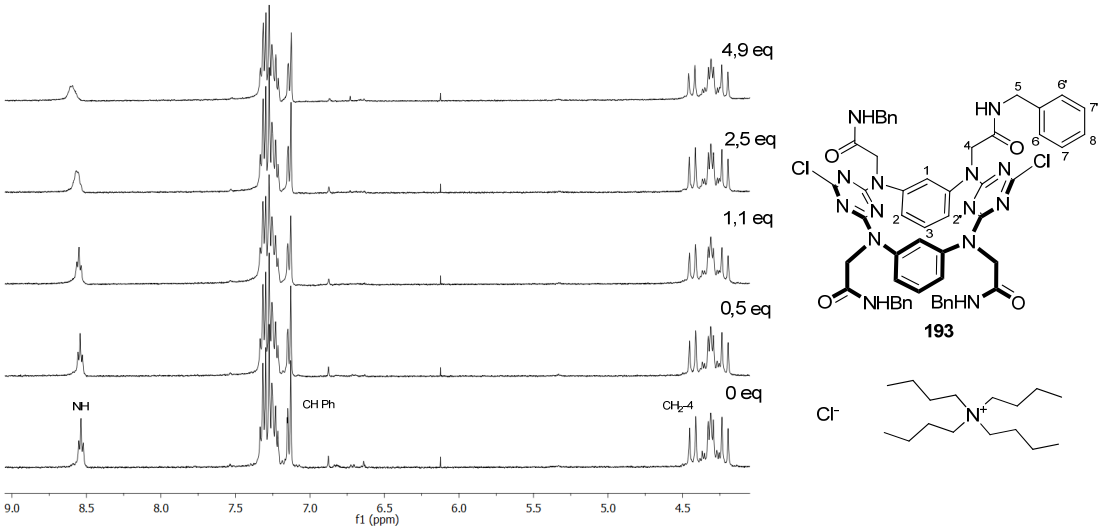


Figura 7.336 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-.

7.2.2. Titulação de 193 com $H_2PO_4^-$

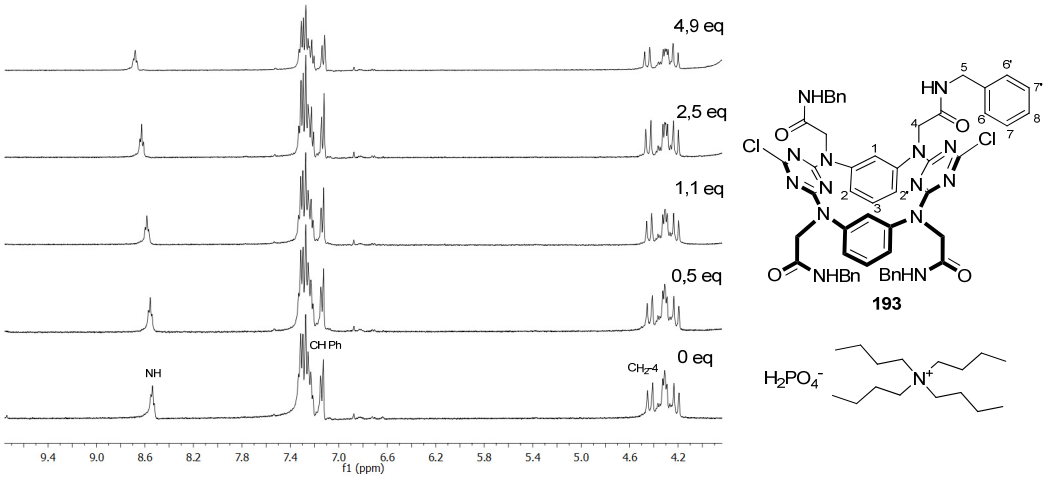


Figura 7.337 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $H_2PO_4^-$.

7.2.3. Titulação de 193 com SO_4^{2-}

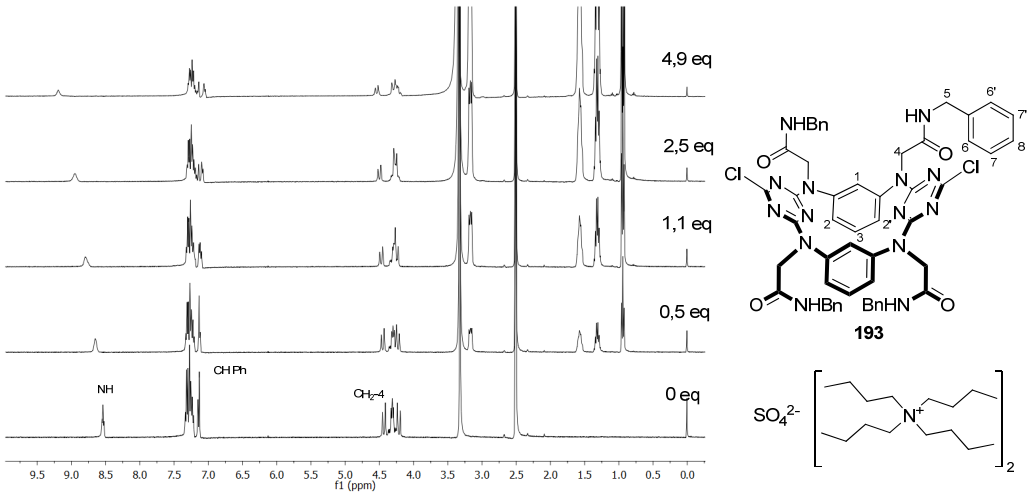


Figura 7.338 - Espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de SO_4^{2-}.

7.2.4. Titulação de 194 com Cl^-

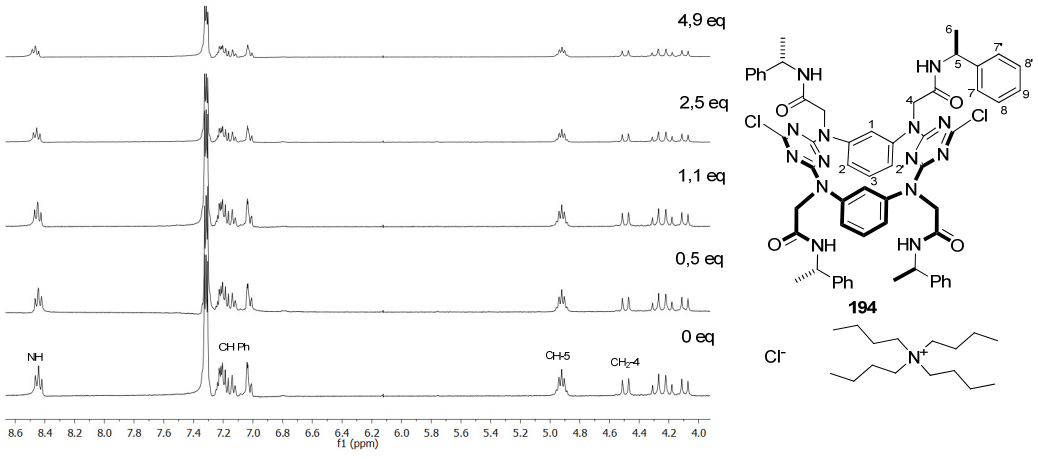


Figura 7.339 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de Cl^-.

7.2.5. Titulação de 194 com $H_2PO_4^-$

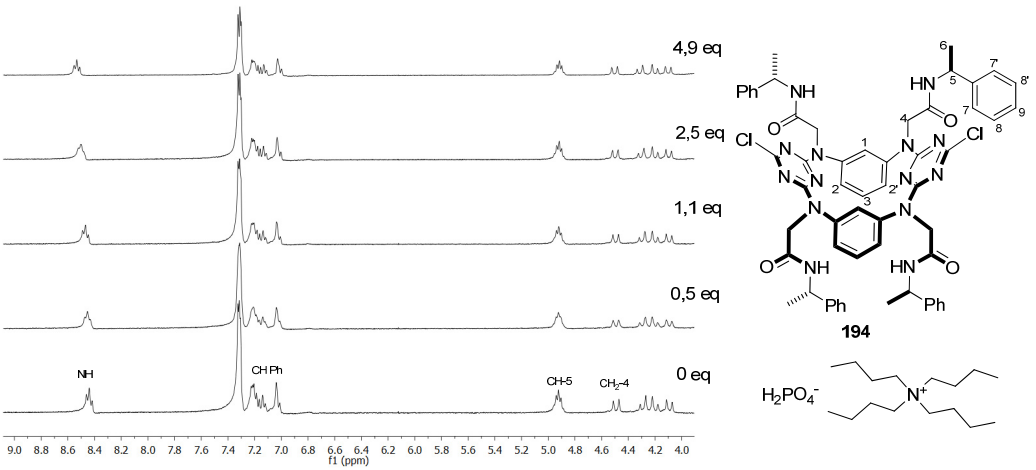


Figura 7.340 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $H_2PO_4^-$.

7.2.6. Titulação de 194 com SO_4^{2-}

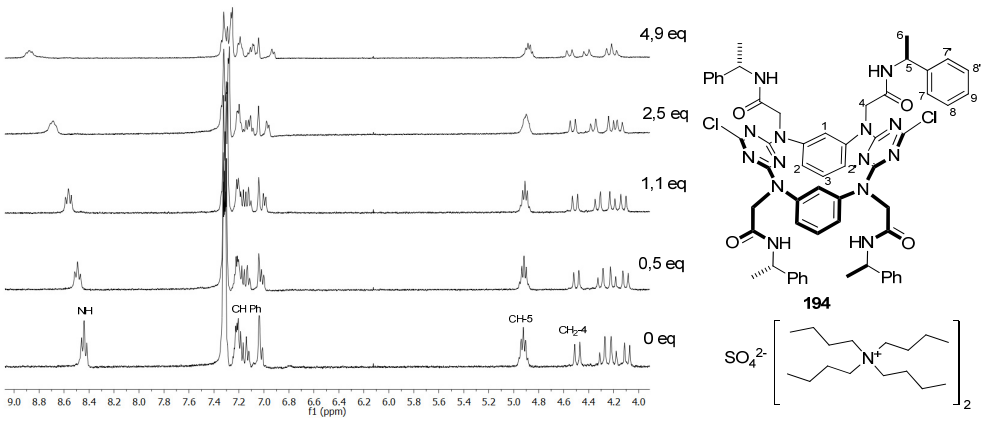


Figura 7.341 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de SO_4^{2-}.

7.2.7. Titulação de 193 com mal^{2-}

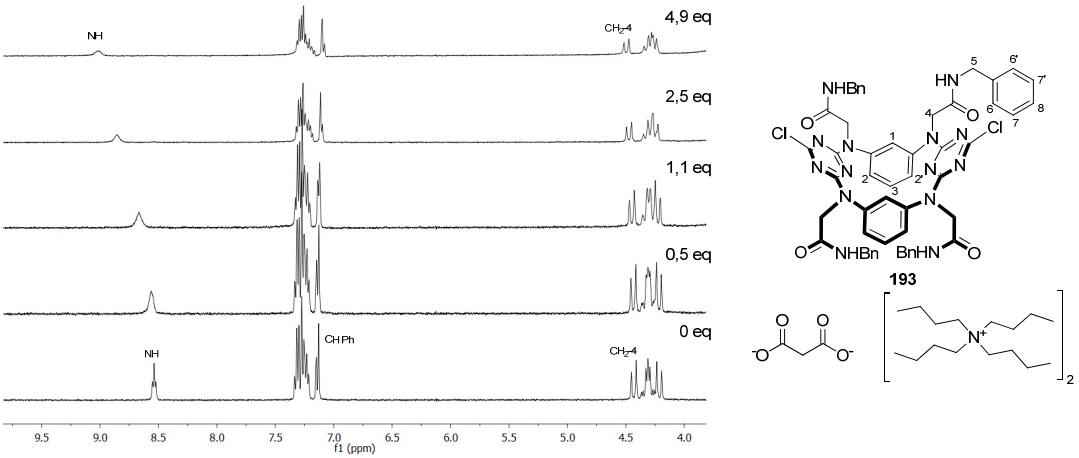


Figura 7.342 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de mal^{2-}.

7.2.8. Titulação de 193 com suc^{2-}

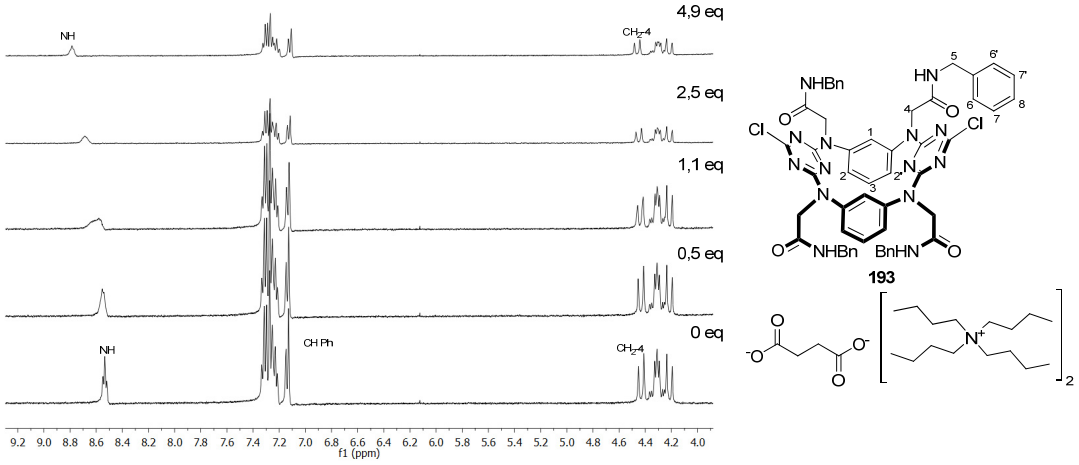


Figura 7.343 - Secção dos espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de suc^{2-}.

7.2.9. Titulação de 193 com glu^{2-}

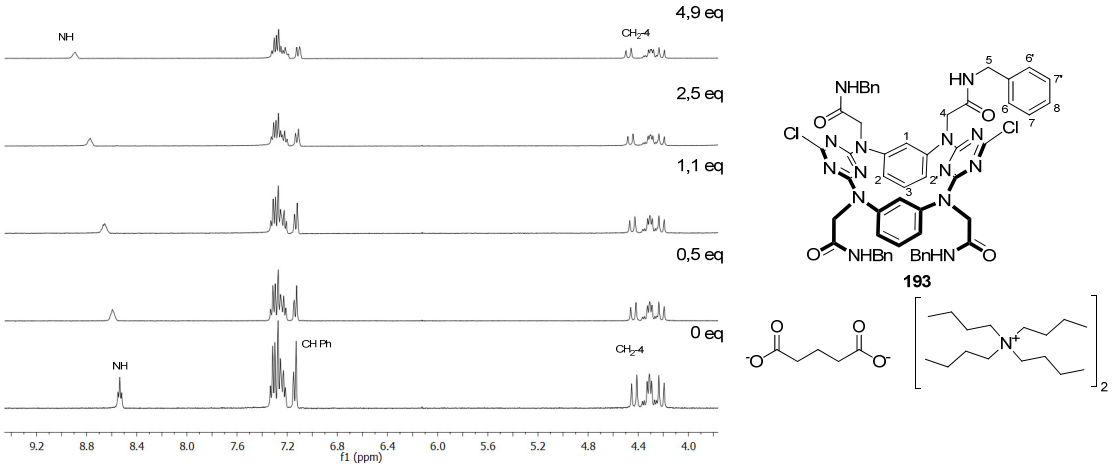


Figura 7.344 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de glu^{2-}.

7.2.10. Titulação de 193 com dgl^{2-}

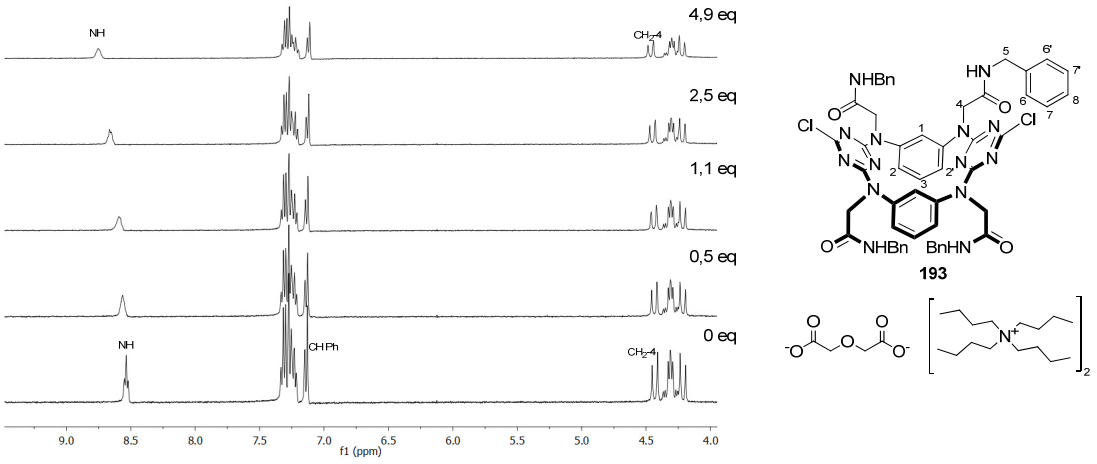


Figura 7.345 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de dgl^{2-}.

7.2.11. Titulação de 193 com pim^{2-}

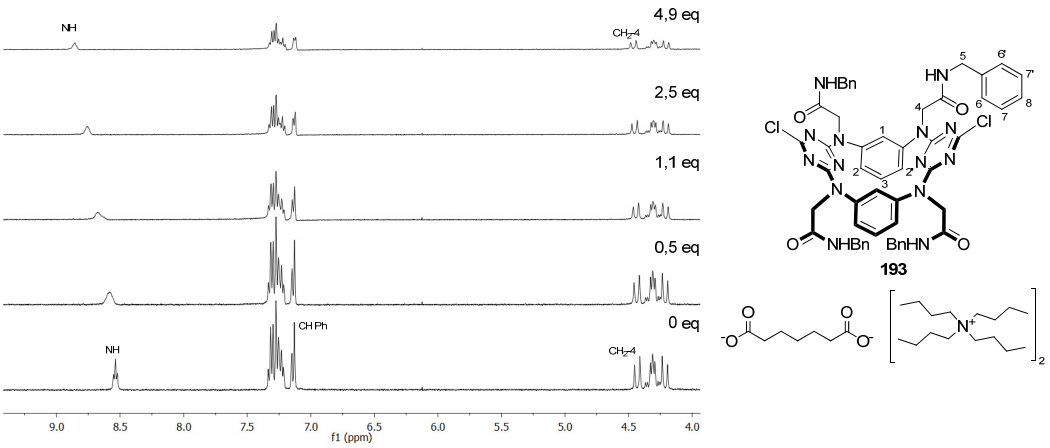


Figura 7.346 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pim^{2-}.

7.2.12. Titulação de 193 com mal^{2-}

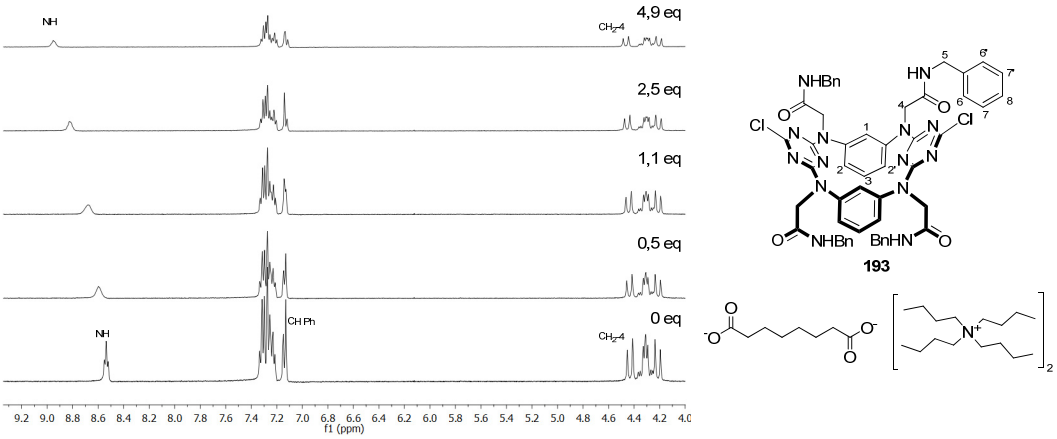


Figura 7.347 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de sub^{2-}.

7.2.13. Titulação de 194 com mal^{2-}

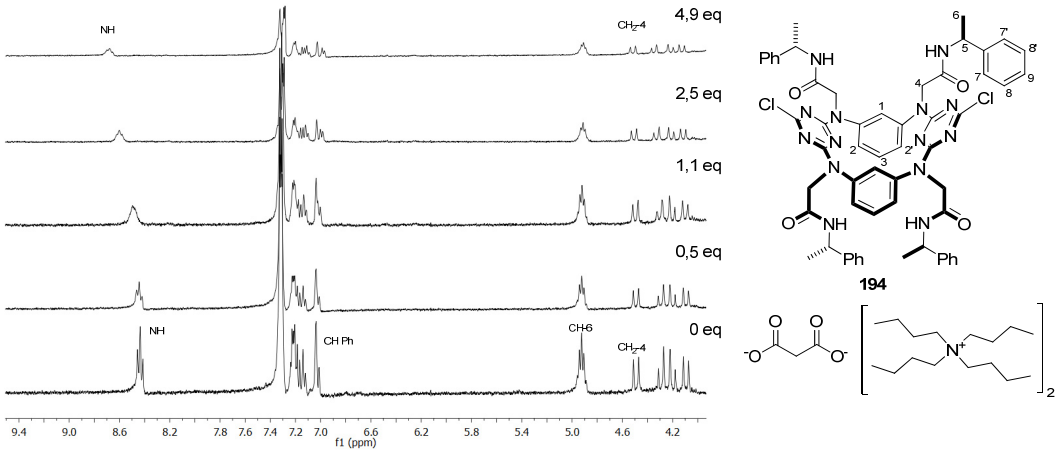


Figura 7.348 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de mal^{2-}.

7.2.14. Titulação de 194 com suc^{2-}

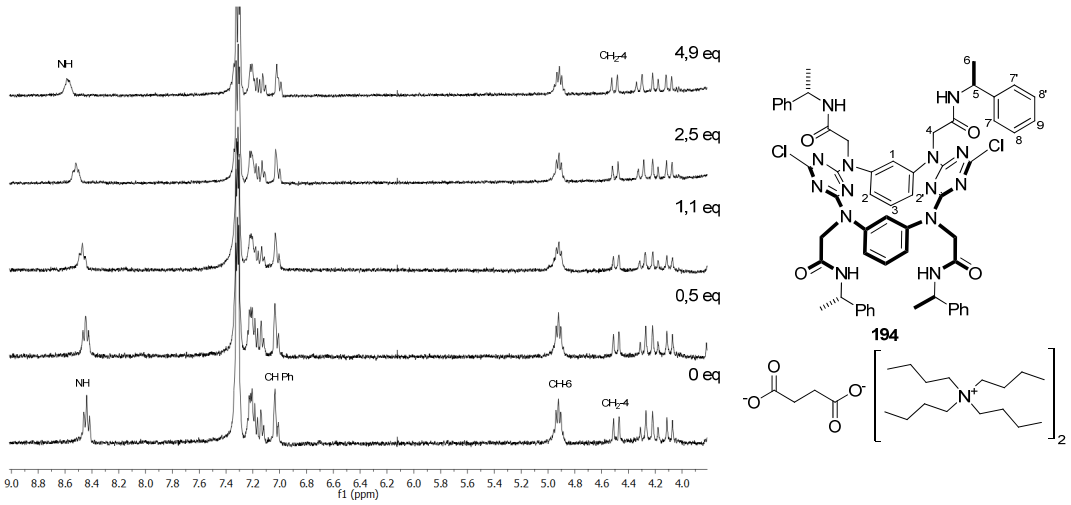


Figura 7.349 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de suc^{2-}.

7.2.15. Titulação de 194 com glu^{2-}

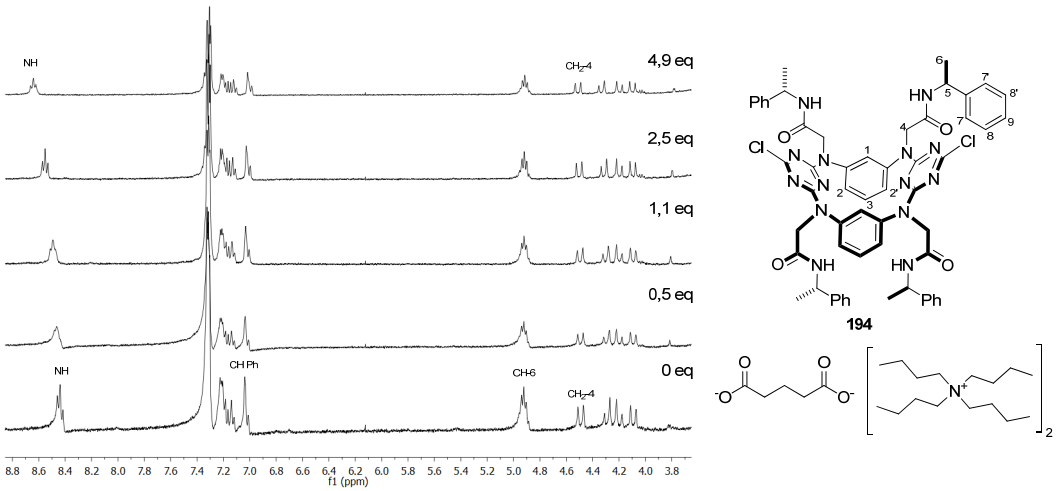


Figura 7.350 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de glu^{2-}.

7.2.16. Titulação de 194 com dgl^{2-}

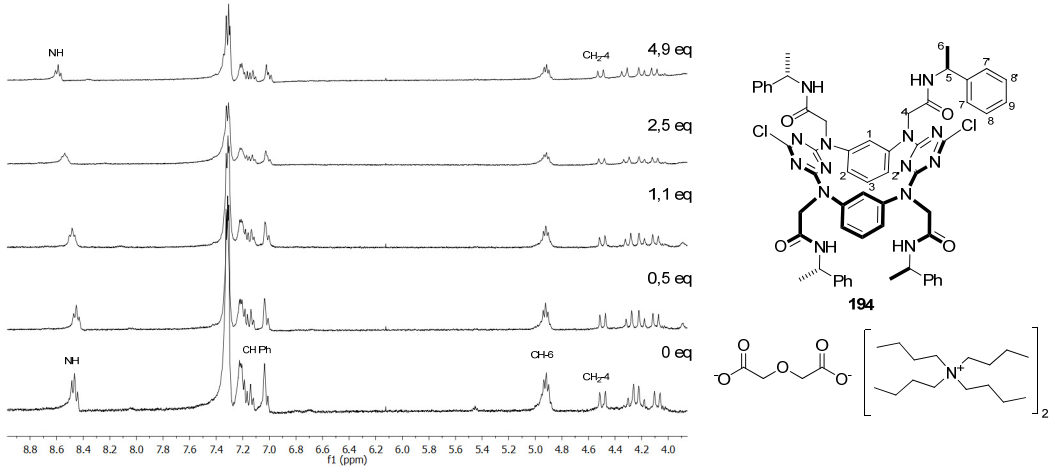


Figura 7.351 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de dgl^{2-}.

7.2.17. Titulação de 194 com pim^{2-}

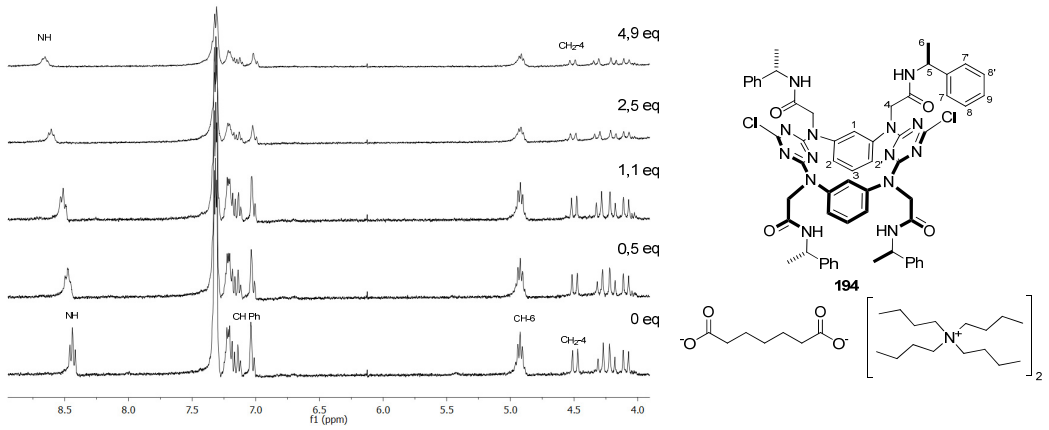


Figura 7.352 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pim^{2-}.

7.2.18. Titulação de 194 com sub^{2-}

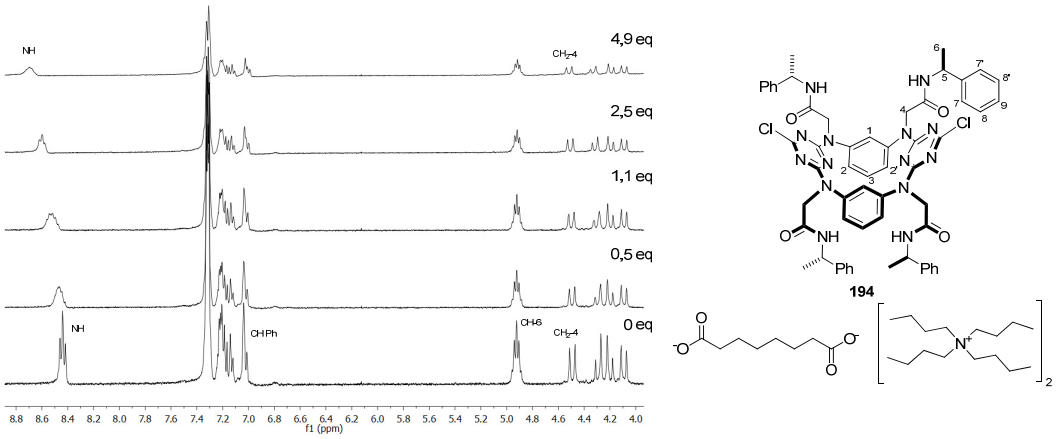


Figura 7.353 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de sub^{2-}.

7.2.19. Titulação de 188 com isopht^{2-}

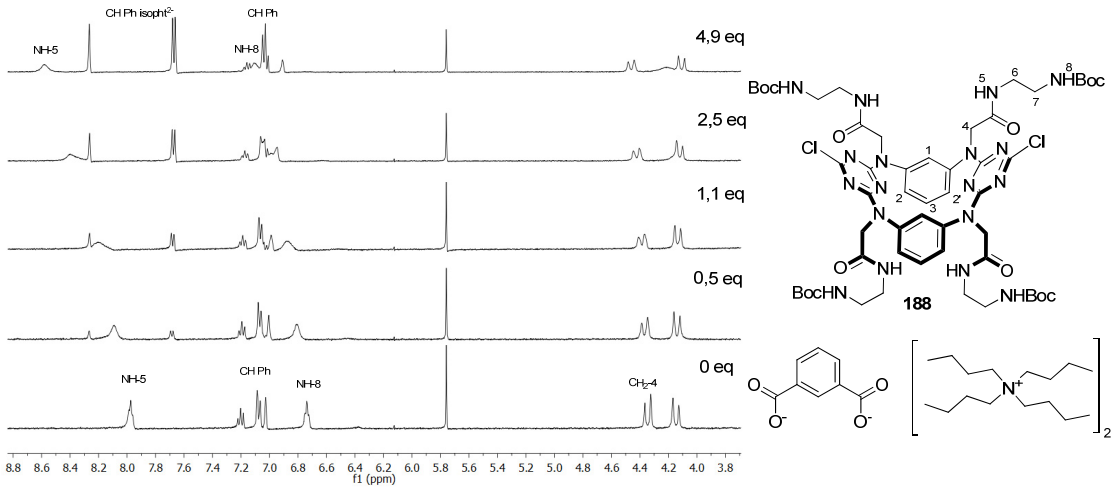


Figura 7.354 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de isopht^{2-}.

7.2.20. Titulação de 193 com pht^{2-}

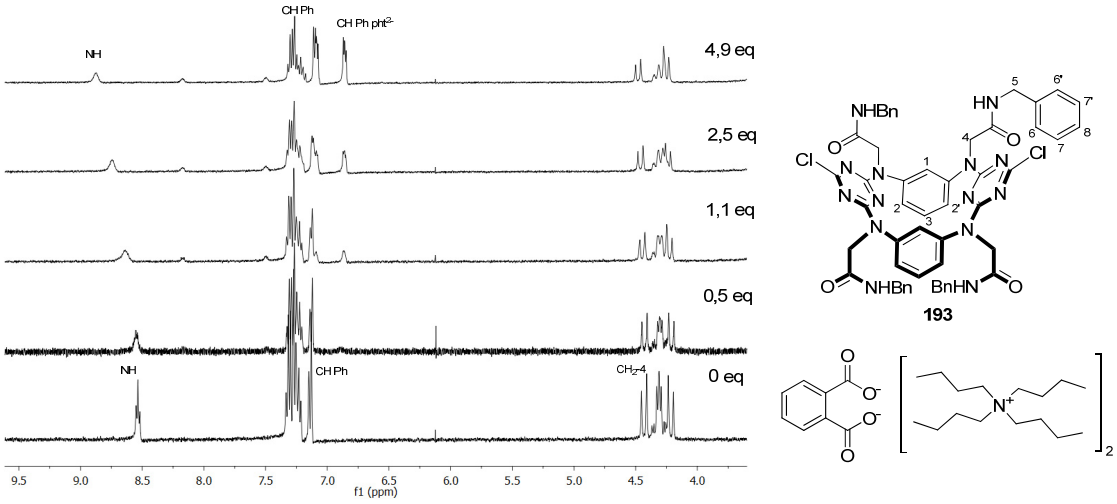


Figura 7.355 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pht^{2-}.

7.2.21. Titulação de 193 com isopht^{2-}

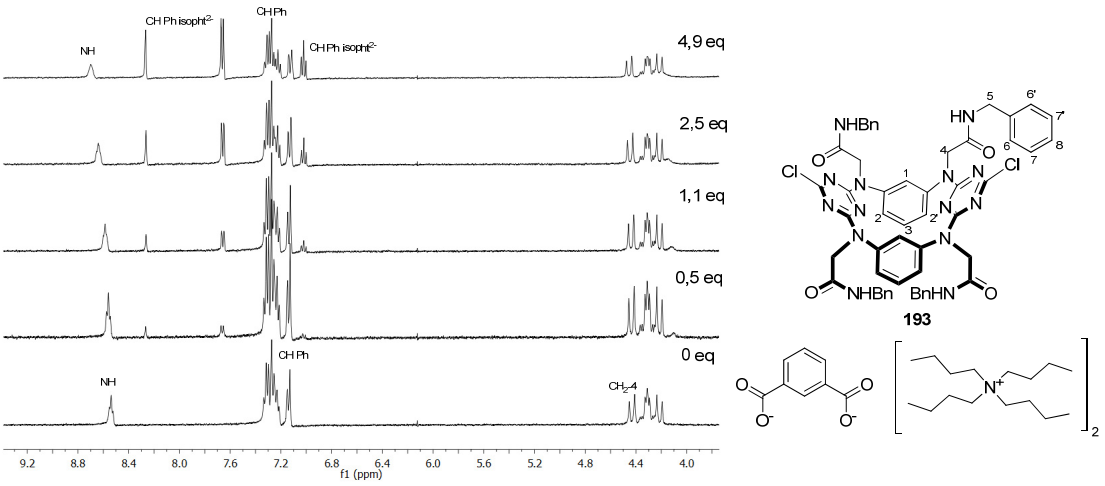


Figura 7.356 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d$_6$ do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de isopht^{2-}.

7.2.22. Titulação de 194 com pht^{2-}

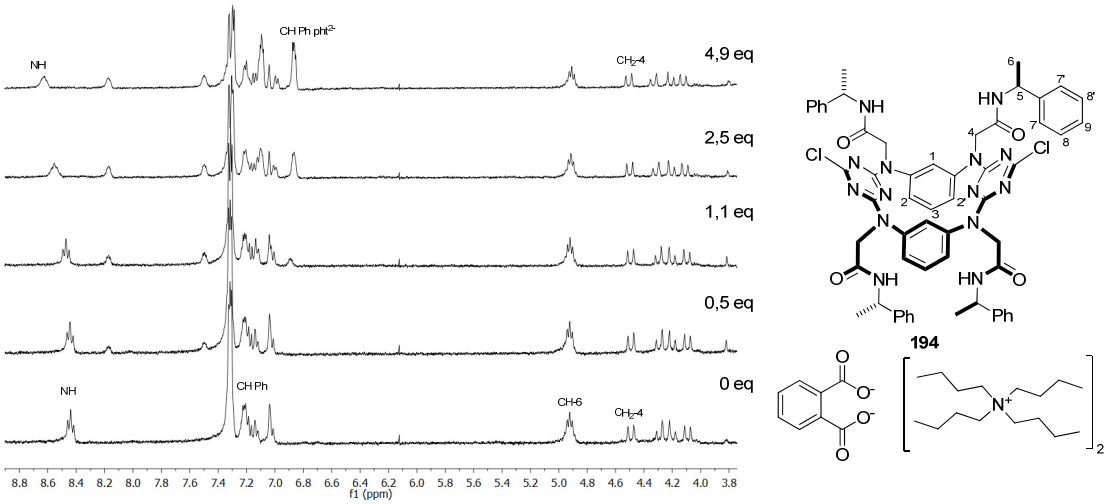


Figura 7.357 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d$_6$ do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de pht^{2-}.

7.2.23. Titulação de 194 com isopht^{2-}

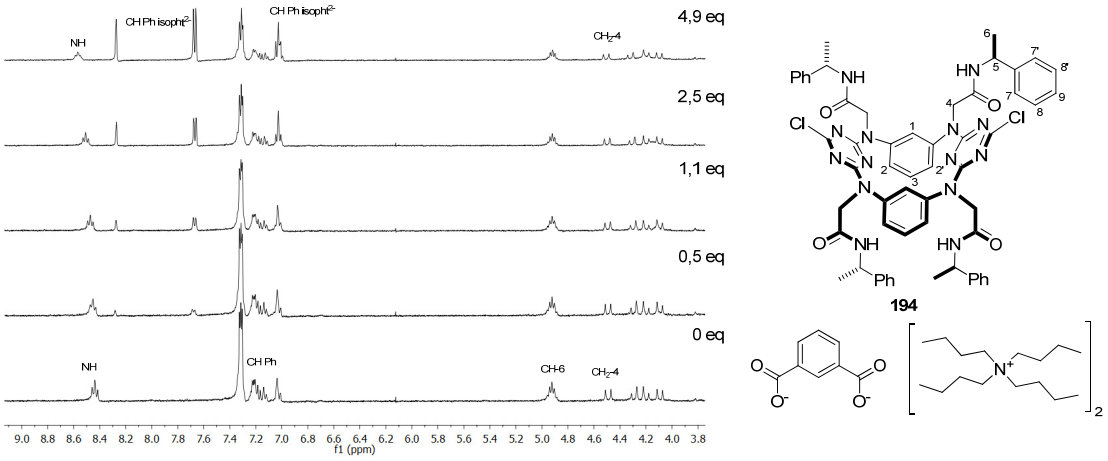


Figura 7.358 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de isopht^{2-}.

7.2.24. Titulação de 188 com male^{2-}

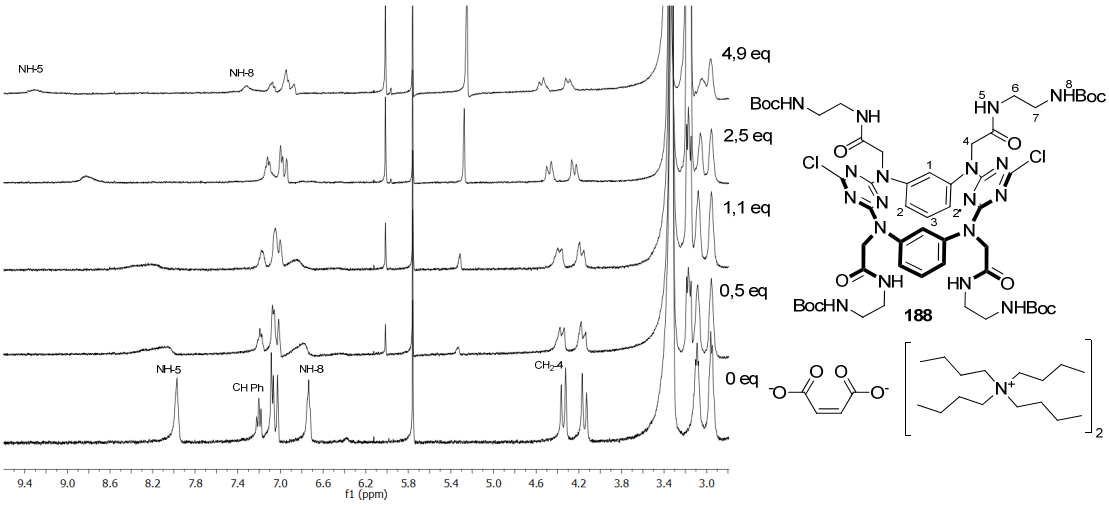


Figura 7.359 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **188** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de male^{2-}.

7.2.25. Titulação de 193 com fum^{2-}

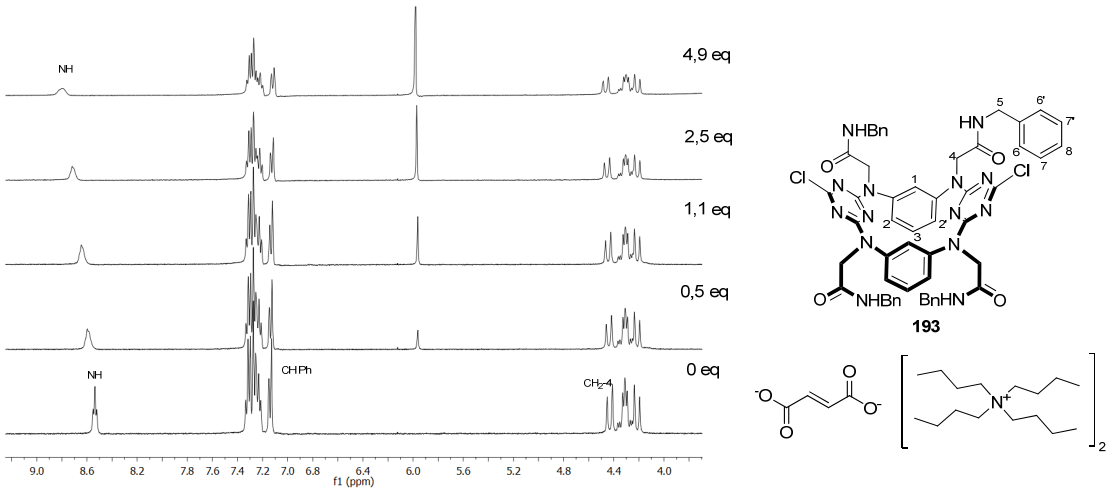


Figura 7.360 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de fum^{2-}.

7.2.26. Titulação de 193 com $male^{2-}$

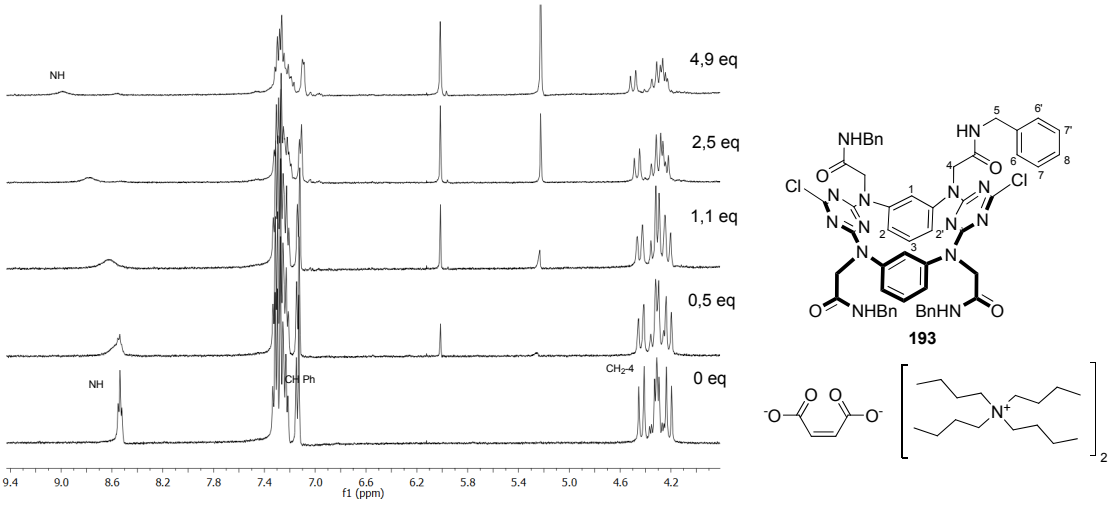


Figura 7.361 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **193** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $male^{2-}$.

7.2.27. Titulação de 194 com fum^{2-}

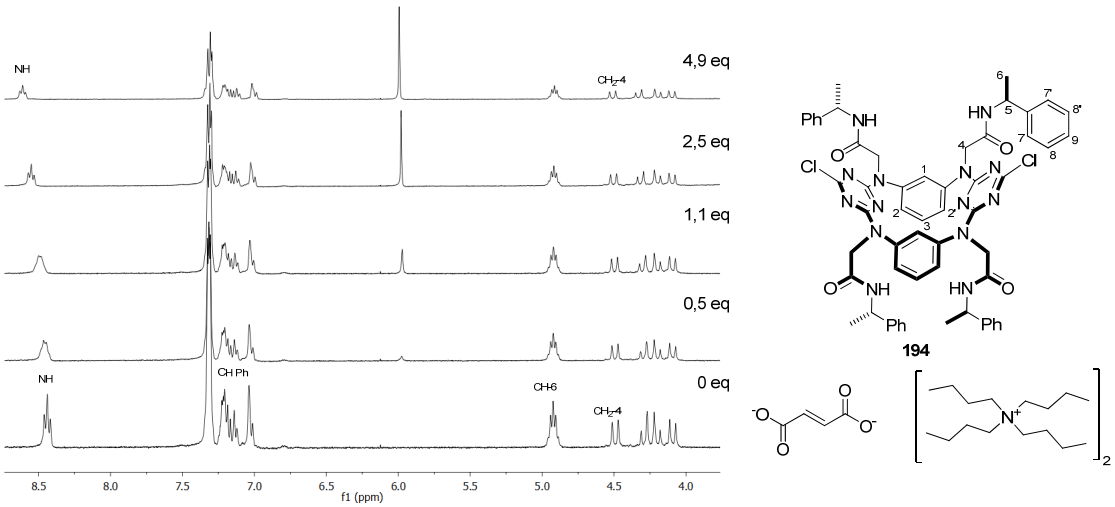


Figura 7.362 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de fum^{2-}.

7.2.28. Titulação de 194 com $male^{2-}$

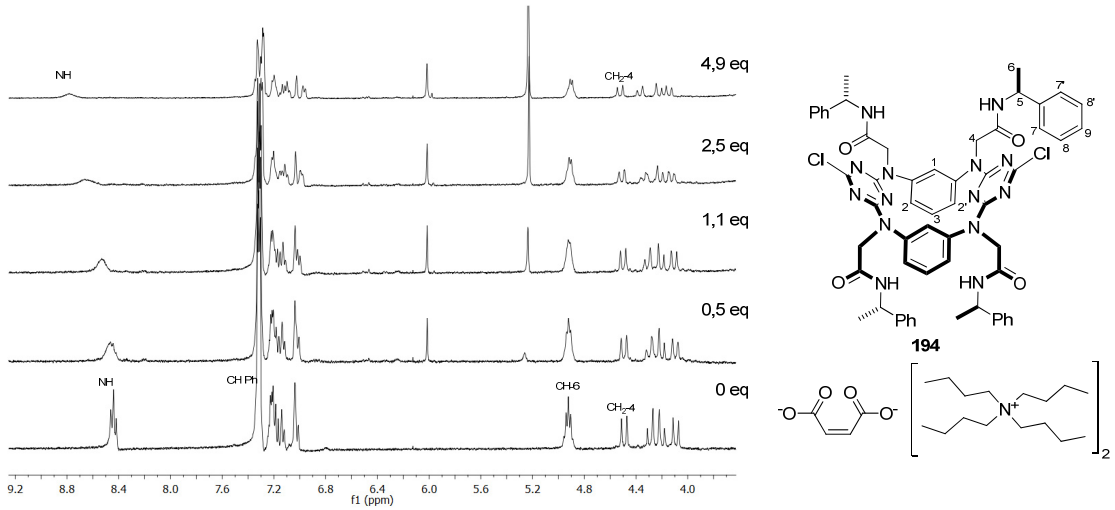


Figura 7.363 - Secção dos espectros de RMN de ^{1}H em DMSO-d_6 do receptor **194** livre e após adição de 0,5, 1,1, 2,5 e 4,9 equivalentes de $male^{2-}$.