

Fátima Alves de Carvalho

ÉTERES COROA: DO RECONHECIMENTO ÀS APLICAÇÕES

Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2011

Fátima Alves de Carvalho

Éteres Coroa: do Reconhecimento às Aplicações

Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2011

Fátima Alves de Carvalho

Éteres Coroa: do Reconhecimento às Aplicações

Fátima Alves de Carvalho

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas*

Orientador:
Professora Doutora Carla Sousa e Silva

RESUMO

A Química Supramolecular, definida como a “química para além da molécula”, é um campo interdisciplinar que abrange tanto aspectos químicos, como físicos e biológicos. Esta área relativamente jovem da química está intimamente relacionada com o estabelecimento de ligações não covalentes na formação de complexos hóspede-hospedeiro específicos e com o reconhecimento molecular.

Desde que Pedersen reportou a síntese de uma nova classe de compostos denominados éteres coroa em 1967 bem como as suas propriedades de complexação de catiões, estes compostos heterocíclicos têm suscitado uma atenção profunda e permanente graças às suas invulgares e poderosas propriedades de ligações não covalentes.

Os éteres coroa clássicos são poliéteres macrocíclicos que contêm 3 a 20 átomos de oxigénio, separados entre si por dois ou mais átomos de carbono. Estes compostos que foram, desde logo, considerados de enorme interesse na química, começaram a ser explorados por outras áreas, em grande parte devido à sua capacidade de formarem complexos estáveis com espécies carregadas ou neutras. Mais recentemente, e com base nesta mesma propriedade, surgiram algumas aplicações biomédicas de compostos que contêm éteres coroa, em particular no campo farmacológico e na imagiologia.

Assim, o presente trabalho tem como objectivo a realização de uma pequena revisão bibliográfica relativa aos fundamentos teóricos e à importância da Química Supramolecular, dando especial ênfase aos éteres coroa como espécie hospedeira. Posteriormente, analisaram-se as características gerais destes macrociclos, tendo-se dedicado o último capítulo às potenciais aplicações destes compostos na área da saúde.

ABSTRACT

Supramolecular Chemistry, defined as “chemistry beyond the molecule”, is an interdisciplinary field that covers not only chemical aspects but also physical and biological ones. This relatively young area of chemistry is closely related to the establishment of noncovalent interactions with specific host-guest complexes and to molecular recognition.

Since Pedersen reported the synthesis of a new class of compounds called crown ethers in 1967, as well as their cation complexation properties, these heterocyclic compounds have attracted constant attention thanks to their unusual and powerful noncovalent interaction properties.

The classic crown ethers are macrocyclic polyethers that contain between 3 and 20 oxygen atoms, separated from each other by two or more carbon atoms. These compounds, which were immediately considered to be of great interest to chemistry, were also explored by other areas, mainly as a result of their capacity to form stable complexes with charged or neutral species. More recently, and based upon this same property, several biomedical applications with crown ether compounds have appeared, particularly in the pharmacological field and in medical imaging.

The aim of this study is therefore to give a short bibliographical review of the theoretical bases and importance of Supramolecular Chemistry, focusing on crown ethers as host species. The general characteristics of these macrocycles are then analysed and the last chapter is devoted to the potential applications of these compounds in the area of health.

Aos Meus Pais

À Minha irmã

AGRADECIMENTOS

À Universidade Fernando Pessoa pela oportunidade de realização do curso.

À Professora Doutora Carla Sousa e Silva, pela orientação, competência e auxílio em solucionar os imprevistos.

Aos docentes da Universidade Fernando Pessoa com quem contactei ao longo do curso, em especial ao Professor Doutor João Carlos Sousa e à Professora Doutora Carla Martins, pela excelente qualidade de formação que proporcionam e pela disponibilidade e apoio aos alunos.

Ao Professor Doutor Pedro Silva, pelo auxílio prestado sempre que necessário.

Aos meus pais e irmã, pelo amor dedicado e por acreditarem no meu potencial.

A todos os meus amigos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

ÍNDICE GERAL

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iv
Índice de Figuras	vii
Lista de Abreviaturas	ix
I. Química Supramolecular	1
1.1 Generalidades e perspectiva histórica	1
1.2 Reconhecimento e química supramolecular	4
1.3 Interações e reconhecimento molecular	5
1.4 Hóspede/Hospedeiro-Receptor/Substrato	7
1.5 Estímulos externos e capacidade de reconhecimento	8
II. Éteres Coroa	11
2.1 Descoberta dos compostos coroa	11
2.2 Características estruturais dos éteres coroa	15
2.3 Nomenclatura dos éteres coroa	16
2.4 Síntese de compostos coroa	23
2.5 Complexação	25
2.6 Factores que influenciam a complexação	26
2.7 Éteres de Lariat	28
III. Aplicações	30
3.1 Éteres coroa como sistemas de modelos biológicos	30
3.2 Actividade biológica	33
3.2.1 Actividade antimicrobiana	33
3.2.2 Actividade biológica em células de mamíferos	35
Potencial antitumoral	35
3.3 Agentes de contraste em Ressonância Magnética	41
3.4 Sensores	42

Conclusão	465
Bibliografia	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Esquema demonstrativo dos estágios da química molecular à supramolecular	3
Figura 1.2. Esquema global de eventos supramoleculares: (a) síntese de hospedeiro químico e formação de uma supramolécula [compostos de inclusão hóspede-hospedeiro]; (b) química de receptor – substrato (hóspede-hospedeiro) endo- e exosupramolecular	8
Figura 1.3. Alteração da conformação <i>trans/cis</i> fotoinduzida	9
Figura 1.4. Transferência iónica assistida	10
Figura 2.1. Charles Pedersen, Prémio Nobel da Química em 1987	12
Figura 2.2. Síntese acidental do primeiro éter coroa, o dibenzo 18-coroa-6	13
Figura 2.3. Diagrama de preenchimento do espaço do complexo entre 18-coroa-6 e K^+	14
Figura 2.4. Exemplos de éteres coroa clássicos	14
Figura 2.5. Exemplo de aplicação da nomenclatura a um éter coroa (nome sistemático e nome comum)	16
Figura 2.6. Éteres coroa representativos e respectivas designações comuns	17
Figura 2.7. Reforço do esqueleto de 18-coroa-6 por benzo condensação	18
Figura 2.8. Éteres coroa com anéis de diferentes dimensões	18
Figura 2.9. Disposição diferente de átomos de oxigénio no anel do éter coroa	19
Figura 2.10. Compostos coroa com enxofre	19
Figura 2.11. Compostos coroa com grupos amino	20
Figura 2.12. Compostos coroa contendo azoto, enxofre e fósforo	20
Figura 2.13. Compostos coroa com componentes heteroaromáticos no anel	21
Figura 2.14. Compostos coroa com grupos funcionais	22

Figura 2.15. Compostos coroa com sítios múltiplos	22
Figura 2.16. Esquemas de síntese dos éteres coroa	24
Figura 2.17. Síntese de composto coroa 18-coroa-6 (1); o <i>efeito template</i>	25
Figura 2.18. Exemplos de éteres Lariat com um e dois braços	29
Figura 3.1. Representação esquemática do transporte de iões mediado por ionóforo e canal iónico através de uma membrana celular	32
Figura 3.2. Exemplificação de canais iónicos sintéticos baseados em éteres coroa: a) nano estruturas de péptidos com coroas; b) canal benzilo, hidrófilo; c) tetramacrociclo hidrófilo	33
Figura 3.3. Exemplos de diversos potenciais agentes antimicrobianos baseados em éteres coroa: a) éteres de lariat com substitutos alquilo; b) ligandos éteres coroa funcionalizados com bases de Schiff; c) vários compostos benzo-18-coroa-6, dibenzo-18-coroa-6 e dibenzo-24-coroa-8 com substitutos acilo	34
Figura 3.4. Éteres coroa sintetizados para interagirem com ADN: a subunidade a) antraquinona ou b) acridina intercalam-se com o ADN, enquanto a coroa liga catiões que interagem com o “esqueleto” de fosfato	36
Figura 3.5. Compostos éteres coroa concebidos para modificar covalentemente e romper ADN: a) éter coroa bis(propargílico)sulfona b) complexo bipyridil platina c) 18-coroa-6-tetracarboxibis-diaminaplatina(II) d) mostardas hexaazamacrocíclicas	37
Figura 3.6. Estrutura química do ião aziridínio	38
Figura 3.7. Esquema de introdução dos grupos aziridínio	39
Figura 3.8. Sobreposição de várias áreas referentes à aplicação de compostos éteres coroa na terapia antitumoral	40
Figura 3.9 Fórmulas estruturais de alguns agentes de contraste usados em RM	41
Figura 3.10. Fórmula estrutural do éter perflúor-15-coroa-5	42
Figura 3.11. Exemplos de éteres coroa usados em sensores	44
Figura 3.12. <i>Saxitoxin</i> (a) e sensor para <i>saxitoxin</i> (b)	44

LISTA DE ABREVIATURAS

UV	Ultra violeta
THP	Tetra-hidropirano
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LD50	Dose letal necessária para matar 50% da população
ADN	Ácido desoxirribonucleico
RM	Ressonância Magnética
Redox	Oxidação-redução
TEP	Tomografia por emissão de positrões

CAPÍTULO I

Química Supramolecular

1.1. Generalidades e perspectiva histórica

A Química Supramolecular define-se muitas vezes como a química para além da molécula, o que constitui uma expressão bastante vaga e misteriosa. (Lehn, J. M., 1988) Os objectos da Química Supramolecular são entidades supramoleculares, supermoléculas que possuem características tão definidas como as próprias moléculas. (Lehn, J. M., 1996)

Segundo Lehn (Lehn, J. M., 1988; Lehn, J. M., 1996; Atwood J. L., Steed J. W., 2004; Lehn, J. M., 2002) que inventou o termo, uma supermolécula é uma entidade complexa e organizada que é criada a partir da associação de duas ou mais espécies químicas mantidas em conjunto por forças intermoleculares não covalentes, podendo-se fazer a seguinte analogia: as supermoléculas são para as moléculas e as forças intermoleculares o que as moléculas são para os átomos e as ligações covalentes. As estruturas supramoleculares são o resultado de interacções aditivas e também cooperativas, nas quais se incluem ligações de hidrogénio, interacções electrostáticas, forças de Van der Waals, etc.

A química molecular tem desenvolvido uma ampla gama de procedimentos muito poderosos para criar moléculas e materiais cada vez mais sofisticados a partir de átomos unidos por ligações covalentes. Para além da química molecular, a Química

Supramolecular tem por objectivo construir sistemas químicos funcionais, de elevada complexidade a partir de componentes que se mantêm agregados por forças intermoleculares (Lehn, J. M., 2002), como se demonstra na figura 1.1.

A ligação selectiva de um substrato específico ao seu receptor conduz à formação de uma determinada supermolécula e envolve um processo de reconhecimento molecular. As funções básicas das espécies supramoleculares são o reconhecimento molecular, a transformação e o transporte. (Lehn, J. M., 1996)

Um receptor com grupos reactivos apropriados, para além dos sítios de ligação, capaz de complexar o substrato, reagir com ele e libertar o produto é um reagente ou catalisador supramolecular. Se o receptor é lipofílico, pode actuar como transportador do substrato a ele ligado através de uma membrana. (Lehn, J. M., 1988)

Para além destas, as espécies supramoleculares podem ter funções mais complexas, resultantes do envolvimento de várias subunidades de um correceptor politópico. As moléculas funcionais podem conduzir ao desenvolvimento de dispositivos moleculares e supramoleculares, como se representa na figura 1.1. Linhas recentes de investigação dedicam-se aos autoprocesso (auto-formação, auto-organização, réplica) e à concepção de sistemas supramoleculares programados. (Lehn, J. M., 1996)

Ao longo dos anos, foram desenvolvidos inúmeros receptores moleculares capazes de ligarem selectivamente substratos específicos por via de interacções não covalentes. Esses receptores efectuem o reconhecimento molecular que assenta na informação molecular armazenada nas espécies com que interagem. Os processos de transporte selectivo e a catálise supramolecular podem ser efectuados por receptores adequadamente funcionalizados. (Lehn, J. M., 2007)

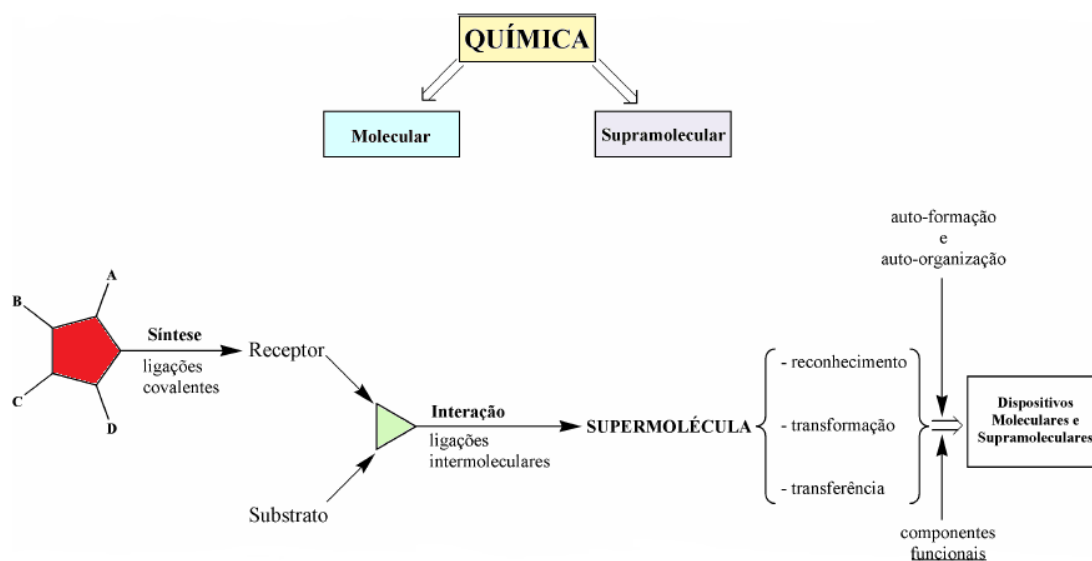


Figura 1.1. Esquema demonstrativo dos estágios da química molecular à supramolecular. (Lehn, J. M., 1988)

O controlo proporcionado pelos processos de reconhecimento possibilita o desenvolvimento de dispositivos moleculares e supramoleculares funcionais, definidos como sistemas estruturalmente organizados e funcionalmente integrados, construídos a partir de componentes moleculares devidamente concebidos, que executam uma dada acção (por exemplo, fotoactiva, electroactiva, ionoactiva, etc.) e dotados das características estruturais necessárias para se associarem numa arquitectura supramolecular organizada. (Lehn, J. M., 2007)

A Química Supramolecular pode ser dividida em duas categorias:

1. Supermoléculas, espécies discretas oligomoleculares, bem definidas, que resultam da associação intermolecular de alguns componentes (um receptor e o seu substrato com base no reconhecimento molecular);
2. Associações supramoleculares, entidades polimoleculares que resultam da associação espontânea de um grande e indefinido número de componentes para formar uma fase específica, dotada de uma organização microscópica definida e características macroscópicas que dependem da sua natureza. Dispõe-se assim de uma visão integrada

das associações moleculares, desde a mais pequena, o dímero, até à maior, a fase organizada, e das suas respectivas manipulações. (Lehn, J. M., 1996)

1.2. Reconhecimento e Química Supramolecular

O reconhecimento molecular pode ser considerado, de várias formas, como o género fundamental da Química Supramolecular, já que esta se baseia no reconhecimento de moléculas, na forma de as influenciar e de exprimir funções específicas, devido a interacções moleculares. De facto, o reconhecimento molecular constitui a base da Química Supramolecular, uma vez que a construção de qualquer supermolécula envolve combinação molecular selectiva. A importância do reconhecimento molecular começou por se revelar em meados do século XIX – bastante antes de se definir o conceito de supermoléculas. Pasteur (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004), por exemplo, no decurso de observações microscópicas, verificou que se formavam cristais de ácido tartárico de dois tipos, que eram imagens reflectidas um do outro e descobriu que bolores e leveduras reconhecem e utilizam apenas um destes tipos.

É frequente referir-se que na origem do "reconhecimento molecular" esteve o princípio da "chave e fechadura", sugerido por Emil Fischer em 1894. (Mazali, I. O., 2004) Este conceito propunha que o mecanismo pelo qual uma enzima reconhece e interage com um substrato pode assemelhar-se a um sistema de chave e fechadura.

As moléculas que efectuam o reconhecimento designam-se por moléculas hospedeiro (ou receptor) e as partículas que são reconhecidas são denominadas por hóspedes (ou substratos). Deste modo, a química do reconhecimento molecular é também conhecida por química hóspede/hospedeiro. O hospedeiro é uma molécula ou ião orgânicos; o hóspede pode ser uma espécie neutra orgânica, inorgânica ou biológica, um catião ou um anião. (Kyba, E. P. et al., 1977; Sousa, C., 2001)

Muito antes de se dar início ao campo da Química Supramolecular, havia uma área de investigação conhecida por química do reconhecimento molecular ou química hóspede/hospedeiro, na qual se propunha que várias moléculas hospedeiras mostrassem

reconhecimento molecular. Uma outra área de investigação incidiu na química dos agrupamentos e associações moleculares. Combinando todas estas químicas, Jean-Marie Lehn (Lehn, J. M., 1988; Atwood J. L., Steed, J. W., 2004; Lehn, J. M., 2002) sugeriu um domínio de investigação unificado que denominou Química Supramolecular: a química dos sistemas moleculares para além das moléculas individuais. Por conseguinte, as origens da Química Supramolecular estão intimamente ligadas às da química do reconhecimento, que investiga como é que as moléculas hospedeiro reconhecem os hóspedes e como é que estas se associam.

Tendo em mente o conceito da "chave e fechadura", é fácil perceber que o reconhecimento implica uma complementaridade geométrica (a nível de forma e tamanho) e de interacção entre o receptor e o substrato, tendo assim por base um princípio da complementaridade dupla, que envolve tanto as características energéticas como as geométricas. (Lehn, J. M., 1988; Lehn, J. M., 1996) O reconhecimento de espécies químicas passa pela complementaridade electrónica a nível do local de complexação, de forma a permitir que entre o receptor e o hóspede se estabeleçam interacções do tipo carga/dipolo ou dipolo/dipolo, ligações de hidrogénio ou de Van der Waals, etc. Para além de grandes áreas de contacto entre hóspede e hospedeiro, deverão ainda existir múltiplos locais de interacção, uma vez que as ligações não covalentes são mais fracas do que as covalentes. (Sousa, C., 2001)

Em 1967, Pedersen (Pedersen, C. J., 1967) observou que os éteres coroa tinham capacidade de fazer reconhecimento molecular, sendo as primeiras moléculas artificiais a fazê-lo.

1.3. Interacções e reconhecimento molecular

A definição de reconhecimento molecular é um processo que envolve a ligação e a selecção de substrato(s) por uma dada molécula receptora, bem como, possivelmente uma função específica. Isto implica um padrão de interacções intermoleculares muito bem definido do ponto de vista estrutural. A ligação do substrato ao receptor forma uma supermolécula caracterizada pela sua estabilidade termodinâmica e cinética e pela sua

selectividade, ou seja, pela quantidade de energia e de informação que são trazidas para a operação. Assim, o reconhecimento molecular é uma questão de armazenagem e leitura da informação ao nível supramolecular. A informação pode ser armazenada na arquitectura do hóspede, nos seus sítios de ligação (natureza, número, arranjo) e na camada do substrato que rodeia a ligação ao hospedeiro. (Lehn, J. M., 1988)

A química dos receptores, a química das moléculas artificiais receptoras, pode ser considerada uma química de coordenação generalizada, que não se limita a iões de metais de transição, mas se prolonga a todos os tipos de substratos: iónicos ou neutros de natureza orgânica, inorgânica ou biológica. Para se obter um reconhecimento elevado, é desejável que o receptor e substrato tenham uma área de contacto grande, sendo o que ocorre quando o receptor é capaz de se enrolar à volta do seu hóspede, de modo a criar numerosas interações de ligações não covalente e a detectar a sua dimensão, forma e arquitectura molecular. É o caso de moléculas receptoras que contêm cavidades intramoleculares nas quais o substrato se pode encaixar. As estruturas macropolicíclicas cumprem os requisitos para a concepção de receptores artificiais: são grandes (macro), pelo que podem conter cavidades e fendas de dimensão e forma adequadas; possuem inúmeras ramificações, pontes e ligações (policiclos) que permitem construir uma determinada arquitectura dotada das características dinâmicas pretendidas; possibilitam o arranjo de grupos estruturais, sítios de ligação e funções reactivas. (Lehn, J.M., 1988)

O balanço entre rigidez e flexibilidade assume particular importância para as propriedades dinâmicas do receptor e do substrato. Apesar de ser possível obter um elevado reconhecimento com receptores rigidamente organizados, os processos de troca, regulação, cooperatividade e alosteria exigem uma flexibilidade incorporada para que possam adaptar-se e responder a variações. A flexibilidade é de grande importância nas interações biológicas substrato – receptor, em que a adaptação é frequentemente necessária para que ocorra regulação. Estas dinâmicas são mais difíceis de controlar do que a mera rigidez e as recentes evoluções registadas nos métodos de concepção molecular, permitindo explorar tanto as características estruturais como dinâmicas, podem dar um contributo significativo. Assim sendo, a concepção de receptores abrange

quer as características estáticas, quer as dinâmicas de estruturas macropolicíclicas. (Lehn, J. M., 1988)

1.4. Hóspede/Hospedeiro-Receptor/Substrato

A química hóspede-hospedeiro e os compostos hóspede-hospedeiro podem ser vistos como casos particulares da química supramolecular e das supramoléculas, respectivamente. Na figura. 1.2 (a) representa-se a síntese de uma molécula hospedeira e a formação de uma supramolécula.

Os hospedeiros são geralmente definidos como moléculas (orgânicas) que contêm sítios de ligação convergentes e os hóspedes são definidos como moléculas ou iões que contêm sítios de ligação convergentes. Os termos receptor e substrato, com origem em sistemas e modelos biológicos, são sinónimos de hospedeiro e hóspede, respectivamente, em sistemas supramoleculares artificiais.

Os hospedeiros são geralmente convergentes na construção dos sítios de ligação, ou seja, podem formar associações moleculares do tipo endo- ou exoreceptor, como se representa na figura 1.2 (b).

Em particular, quando o hospedeiro ou receptor disponibiliza um espaço oco, ou qualquer outra cavidade não definida, resulta um composto de inclusão. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

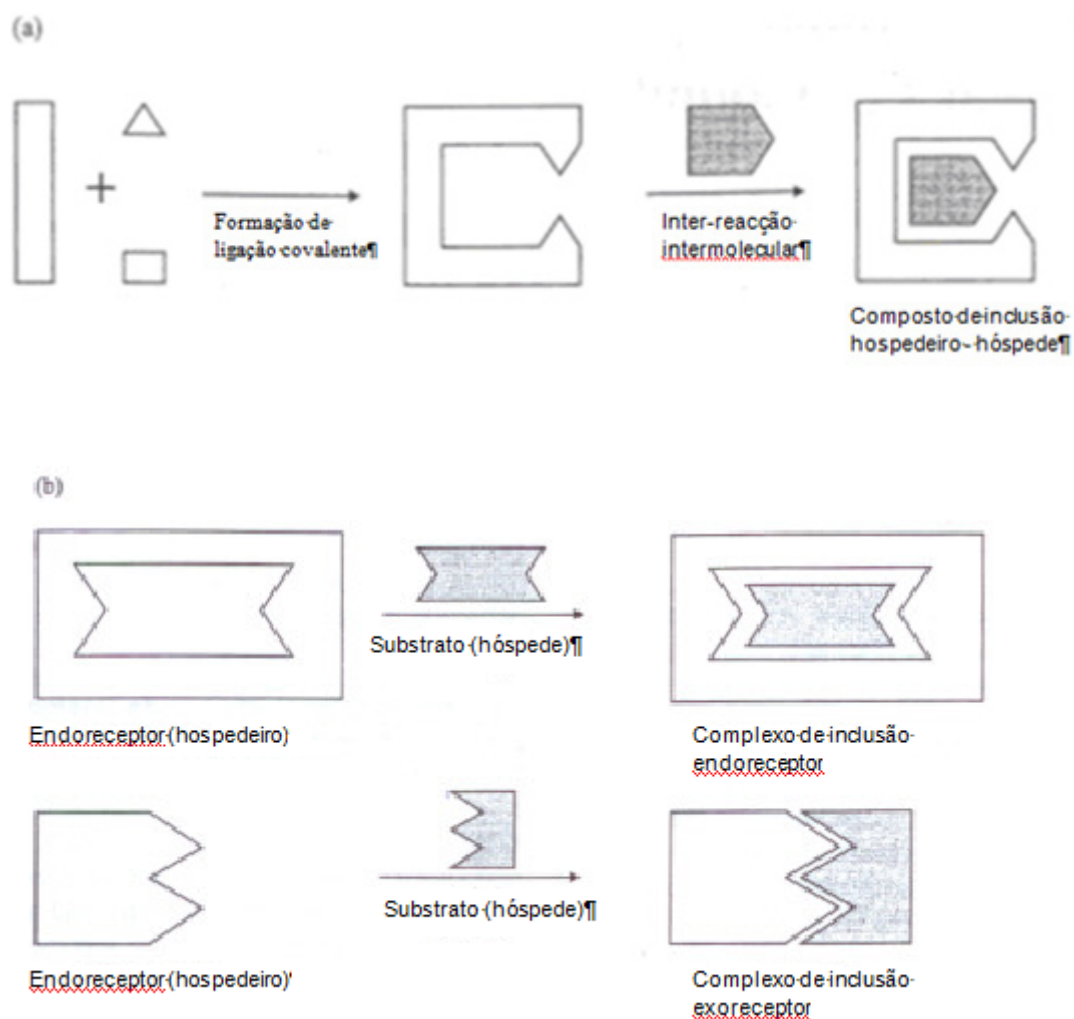


Figura 1.2. Esquema global de eventos supramoleculares: (a) síntese de hospedeiro químico e formação de uma supramolécula [compostos de inclusão hóspede-hospedeiro]; (b) química de receptor – substrato (hóspede-hospedeiro) endo- e exosupramolecular. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

1.5. Estímulos externos e capacidade de reconhecimento

O controlo da capacidade de reconhecimento de um éter coroa através de um estímulo externo permite a concepção de novos tipos de sistemas reactivos. Este tipo de mecanismo controlado por estímulos encontra-se correntemente em inúmeros sistemas biológicos. (Lehn, J. M., 1996; Toma, H. E., 1991)

A possibilidade de controlar o reconhecimento por via de estímulos físicos como a luz e a electricidade é muito mais útil, pois estes estímulos não contaminam a solução. A figura 1.3 mostra um sistema de reconhecimento fotomolecular. Este hospedeiro possui um elemento azobenzeno fotossensível no seu centro, com éteres coroa de ambos os lados. A irradiação da luz UV e visível induz uma mudança entre as formas *cis* e *trans* da molécula. Esta mudança fotoinduzida na conformação do azobenzeno conduz a uma alteração drástica nas orientações relativas dos dois éteres coroa. Um sítio de ligação do tipo sanduíche só se forma quando a metade azobenzeno se encontra na forma *cis*. Este tipo de mudança fotoinduzida, como representado na figura 1.4, é particularmente importante no transporte iónico ao nível das membranas. (Shinkai, S. et al., 1981)

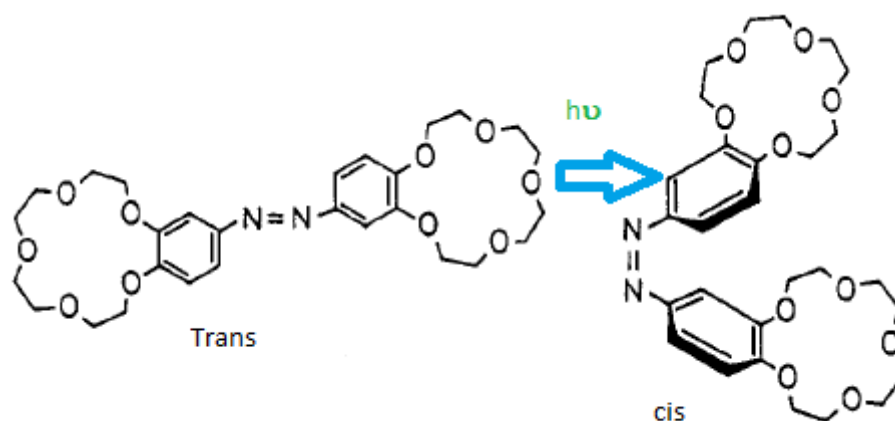


Figura 1.3. Alteração da conformação *trans* / *cis* fotoinduzida. (Shinkai, S. et al., 1981)

Sistemas em que o reconhecimento molecular induz a emissão de sinais físicos como a luz foram também desenvolvidos. (Valeur, B., 2000) É possível conceber sistemas de detecção muito úteis tendo por base a Química Supramolecular. Os receptores moleculares que contêm grupos fotossensíveis podem apresentar modificações das suas propriedades fotofísicas após ligação de substratos, alterando as suas características de absorção (por exemplo, geração de cor) ou emissão de luz, permitindo a detecção destes últimos por medidas espectroscópicas. Constituem dispositivos moleculares para a geração de sinais ópticos selectivos ao substrato e para a leitura óptica de processos de reconhecimento. Estes sensores fotoquímicos possibilitam o desenvolvimento de

métodos analíticos sensíveis para a detecção de substratos específicos. (Lehn, J. M., 1996)

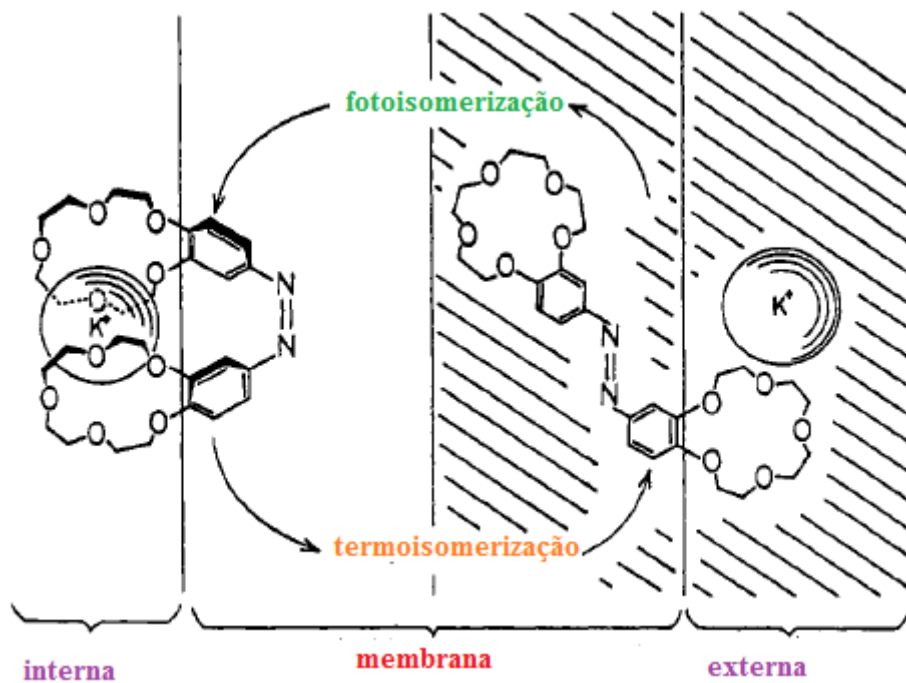


Figura 1.4. Transferência iônica assistida. (Shinkai, S. et al., 1981)

CAPÍTULO II

Éteres Coroa

Os éteres coroa são compostos macrocíclicos constituídos por anéis orgânicos, normalmente com mais de 12 átomos no ciclo, que contêm oxigênio, azoto, enxofre ou outros heteroátomos. Estes heteroátomos alternam com pontes de carbono, que podem ser unidades etilénicas (-CH₂CH₂-) ou podem fazer parte de estruturas mais complexas. A principal propriedade dos éteres coroa que suscita o interesse dos investigadores há décadas é a sua capacidade para complexar vários iões. Inicialmente, os estudos incidiram sobre iões de metais alcalinos como o sódio e o potássio, mas o ião amónio, o ião diazónio, os metais de transição e até mesmo espécies neutras foram complexadas por estes macrociclos versáteis. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

2.1. Descoberta dos compostos coroa

A descoberta dos éteres coroa em 1967 levaram Charles Pedersen, um químico que trabalhava na empresa American du Pont de Nemours, cuja fotografia se apresenta na figura 2.1, a partilhar o Prémio Nobel da Química em 1987. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)



Figura 2.1. Charles Pedersen, Prémio Nobel da Química em 1987. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

No entanto, a síntese do seu primeiro éter coroa, o dibenzo 18-coroa-6, foi acidental. Ao tentar levar a cabo a síntese do linear diol, que ele esperava que pudesse actuar como um ligando para o ião vanadilo, Pedersen realizou a reacção que se mostra na figura 2.2. O material de partida foi o derivado do catecol (1,2-di-hidroxibenzeno), em que um dos grupos hidroxilo está protegido por um anel tetra-hidropirano (THP) para impedir a sua reacção. Sem que Pedersen soubesse, o seu material de partida estava ligeiramente contaminado por algum catecol livre. O produto resultante foi uma mistura do composto desejado juntamente com uma pequena quantidade de dibenzo 18-coroa-6, formado com um rendimento de apenas 0,4%. É de facto um tributo às capacidades de Pedersen que ele tenha sido capaz de isolar e caracterizar esta pequena quantidade deste subproduto. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

O interesse de Pedersen foi despertado pelas qualidades de solubilidade do dibenzo 18-coroa-6 e pelo seu elevado grau de cristalinidade (sugerindo que seria um composto molecular e não um polímero). O composto dissolvia-se moderadamente no metanol, mas a sua solubilidade aumentava significativamente com a adição de sais de metal alcalino. Pedersen rapidamente sintetizou o composto com muito maior rendimento. Ele constatou que ele dissolvia sais inorgânicos como o KMnO_4 em solventes orgânicos tais como o benzeno, que lhe davam uma coloração roxa (recebendo por isso o nome de “benzeno roxo”). Pedersen tomou também consciência da capacidade dos éteres coroa para dissolverem os próprios metais alcalinos e darem origem a soluções azuis

interessantes daquilo que agora se conhece como sais alcalietos e electretos. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

Na continuação dos seus estudos, Pederson concluiu que o ião potássio “se encaixava” no centro da molécula, como se mostra na figura 2.3, o que na altura era uma afirmação cheia de imaginação e audácia. Mas rapidamente os desenvolvimentos científicos viriam a provar que ele estava totalmente certo. Este resultado inicial levou rapidamente à síntese de uma família de espécies relacionadas, como as representadas na figura 2.4, que Pedersen denominou “éteres coroa” devido ao facto do complexo capsular entre 18-coroa-6 e K^+ fazer lembrar uma coroa. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

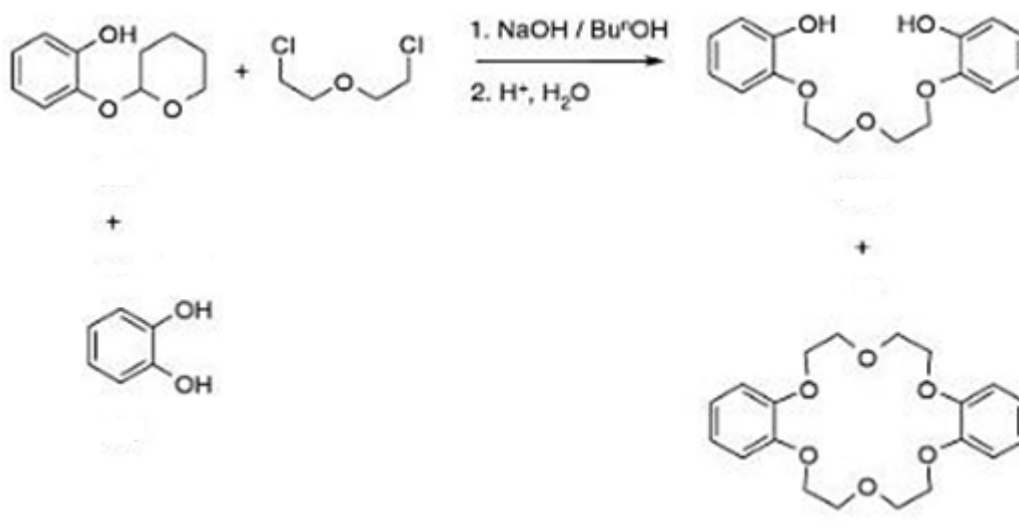


Figura 2.2. Síntese accidental do primeiro éter coroa, o dibenzo 18-coroa-6. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

A partir do trabalho inicial de Pedersen, os éteres coroa tornaram-se muito populares na química de complexação de catiões. A sua capacidade de ligação versátil e a sua quase infinita maleabilidade sintética levou a uma enorme variedade de coroas derivadas e funcionalizadas, assim como de coroas análogas com selectividade diferenciada para uma enorme variedade de espécies hóspede. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

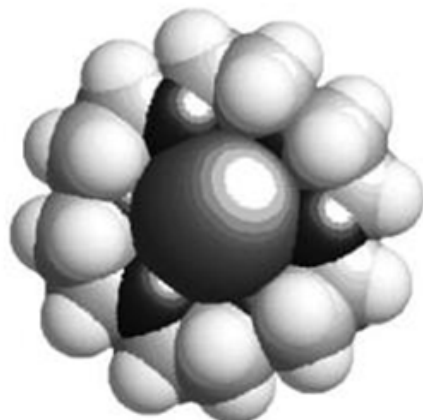


Figura 2.3. Diagrama de preenchimento do espaço do complexo entre 18-coroa-6 e K^+ . (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

Pedersen preparou mais de 60 compostos para determinar o tamanho do ciclo e a disposição constitucional óptima dos diferentes átomos nos macrociclos face à complexação selectiva de um elevado número de catiões. Estes compostos possuíam entre cinco e 10 átomos de oxigénio, cada um separado dos vizinhos por dois carbonos ponte. A publicação do seu trabalho em 1967 marcou o início da química dos éteres coroa e compostos análogos. (Burgos, J. M., 2004)

Na figura 2.4 apresentam-se alguns exemplos dos macrociclos sintetizados.

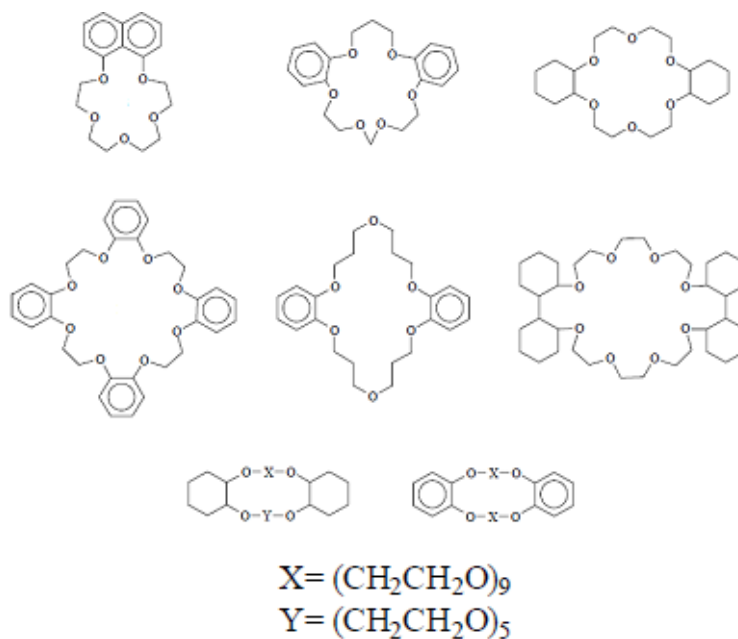


Figura 2.4. Exemplos de éteres coroa clássicos. (Burgos, J. M., 2004)

2.2. Características estruturais dos éteres coroas

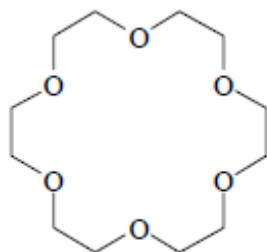
Os éteres coroas são um grupo de poliéteres macrocíclicos em que os átomos de oxigénio etéreos estão separados, geralmente, por um grupo etilénico ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Um exemplo típico de um éter coroa é o 2,3,11,12-dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxacicloctadodeca-2,11-dieno, designado como dibenzo-18-coroa-6. O anel benzénico pode ser substituído ou trocado por resíduos de naftaleno ou ainda reduzido a derivados de ciclo-hexilo com o intuito de obter coroas semelhantes. Estes ligandos, devido à sua forma natural, possuem buracos no centro que acomodam iões metálicos de tamanhos adequados. Obtêm-se complexos geralmente estáveis com metais alcalinos, nos quais se formam ligações entre o metal e os átomos de oxigénio da coroa. A restante parte orgânica da molécula contrai-se e adquire uma forma semelhante a uma coroa, resultando assim o nome “éteres coroa”. (Pederson, C. J. et al., 2001)

Conhecem-se hoje milhares de macrociclos diferentes que se podem englobar na descrição geral de “éter coroa”. Todavia, é impossível definir as características estruturais deste tipo de composto para além da presença de um anel macrocíclico, no qual os heteroátomos estão separados por uma unidade de 2 ou mais átomos que contém carbono. O oxigénio é provavelmente o heteroátomo predominante nos macrociclos destinados a ligar metais alcalinos. É frequente encontrar azoto incorporado nestas estruturas, podendo este elemento predominar se o objectivo for estabelecer ligações a metais de transição. A unidade com dois carbonos que separa heteroátomos pode fazer parte de um sistema aromático (por exemplo, benzeno, naftaleno, piridina). No caso de um componente heteroaromático, como o furano ou a piridina, a unidade aromática pode contribuir com um heteroátomo para o conjunto dador. Em éteres coroa alifáticos, a preferência para as unidades de oxietileno ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) resulta de considerações químicas e práticas, uma vez que é fácil e barato obter unidades de $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ repetidas por polimerização de óxido de etileno (oxirano). O uso da unidade de oxietileno significa também que cada terceiro átomo é um dador, pelo que o interior da cavidade do macrociclo é rico em electrões. É possível obter uma concentração mais elevada de átomos dadores se forem usadas cadeias de oximetileno ($-\text{OCH}_2-$), mas a ligação acetal ($-\text{OCH}_2\text{O}-$) é instável do ponto de vista hidrolítico. Se forem usadas unidades de oxipropileno ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) para a construção do macrociclo, obtêm-se

menos átomos dadores para um macroanel da mesma dimensão. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

2.3. Nomenclatura de éteres coroa

Como já foi referido anteriormente, devido ao aspecto dos seus modelos moleculares e ao facto de estes macrociclos “coroarem” catiões, Pedersen sugeriu que a família se denominasse “éteres coroa”, tendo dado o nome 18-coroa-6 ao $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6$. De acordo com a nomenclatura IUPAC, este macrociclo constituído por seis unidades oxietileno $[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6]$ denomina-se 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano. (Atwood J. L., Steed J. W., 2004) Pedersen, apercebendo-se da dificuldade que iria representar a nomenclatura IUPAC no momento de nomear os éteres coroa, introduziu um nome que incluía apenas o tamanho do ciclo e o número de heteroátomos, em que o primeiro número faz referência ao número total de átomos do ciclo e o segundo ao número de heteroátomos, como se exemplifica na figura 2.5. Os análogos $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4$ e $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5$ foram então denominados 12-coroa-4 e 15-coroa-5, respectivamente. (Lin, O. W., Neto, X. B., 1998)



Nome sistemático: 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano

Nome comum: 18-coroa-6

Figura 2.5. Exemplo de aplicação da nomenclatura a um éter coroa (nome sistemático e nome comum). (Lin, O. W., Neto, X. B., 1998)

O nome dibenzo-18-coroa-6 indica que existem dois anéis benzênicos e 18 átomos que constituem o anel em forma de coroa, dos quais 6 são átomos de oxigénio. Por conseguinte, sendo n o tamanho do anel e m o número de átomos de oxigénio etéreos, o éter coroa é abreviado da seguinte forma: n -C- m . Actualmente já se conhecem éteres coroa com 3 a 20 átomos de oxigénio etéreo. Os exemplos incluem 14-C-4, 15-C-5, 30-C-10, etc. Na figura 2.6 estão representados exemplos de éteres coroa, designados pelos seus nomes comuns. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

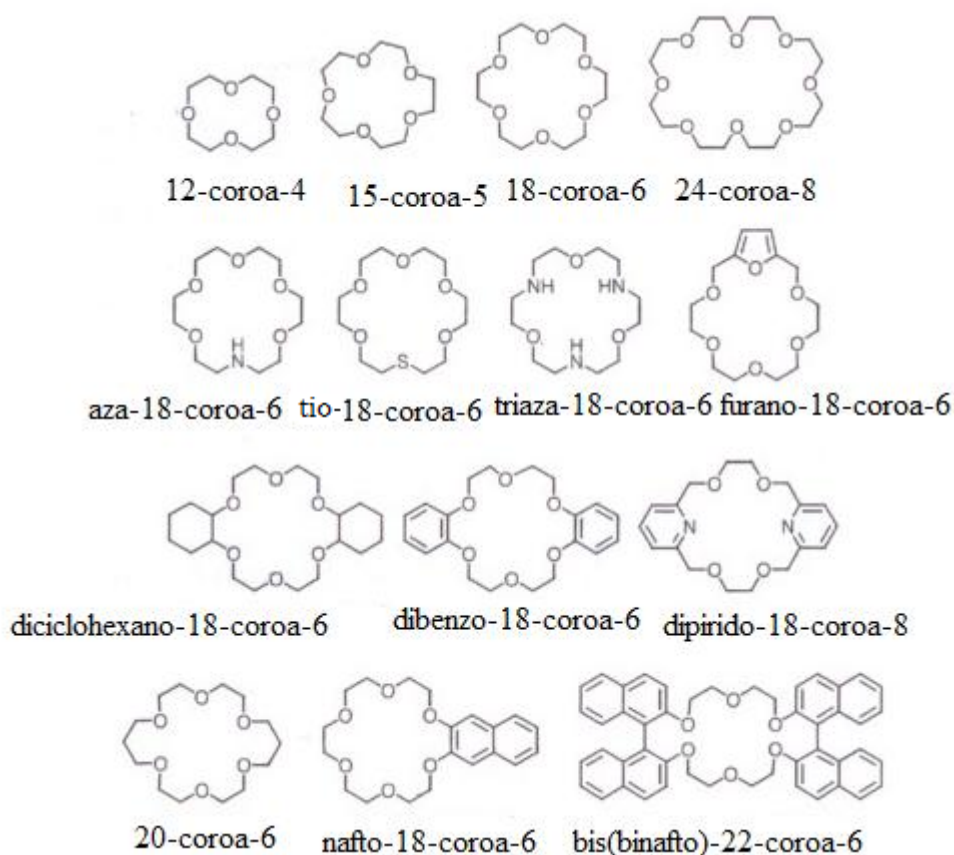


Figura 2.6. Éteres coroa representativos e respectivas designações comuns. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

Pelo facto dos nomes sistemáticos serem tão problemáticos, opta-se, nesta dissertação, por designar as estruturas por um nome comum, combinando com uma imagem.

Desde a descoberta dos éteres coroa, não diminuíram os esforços no sentido de sintetizar espécies com coroa com várias distribuições, número e tipo de heteroátomos

dadores, como azoto ou enxofre, como se resume de seguida. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

a) Ligandos de éter de arilo com anel reforçado, como os apresentados na figura 2.7, em que a basicidade e a capacidade dadora de átomos de oxigénio estão reduzidas.

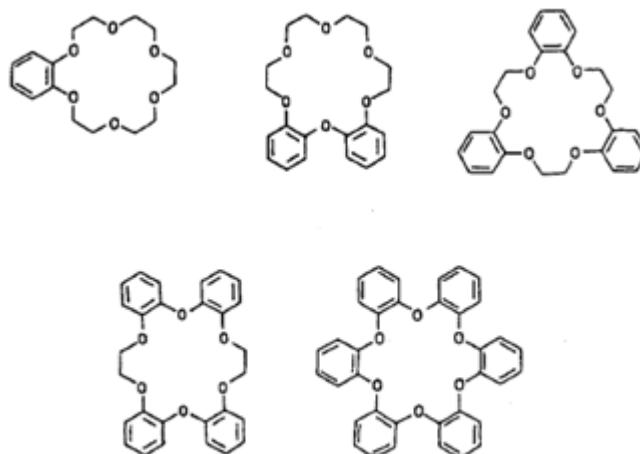


Figura 2.7. Reforço do esqueleto de 18-coroa-6 por benzo condensação. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

b) Dimensão variável do anel, como se exemplifica na figura 2.8, sendo possível qualquer número de membros do anel e de átomos de oxigénio.

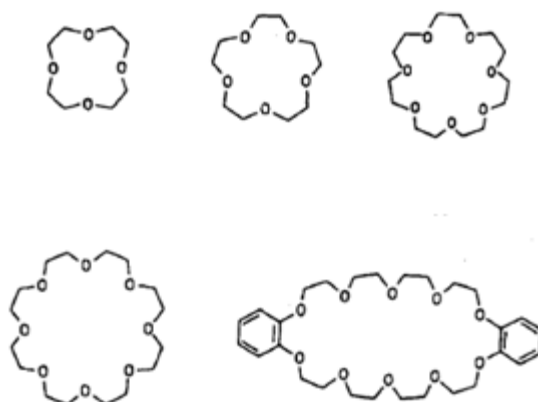


Figura 2.8. Éteres coroa com anéis de diferentes dimensões. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

c) Disposição geométrica de átomos dadores no anel, representada na figura 2.9, em que os átomos de oxigênio podem estar separados (a-b) ou aglutinados (c-e).

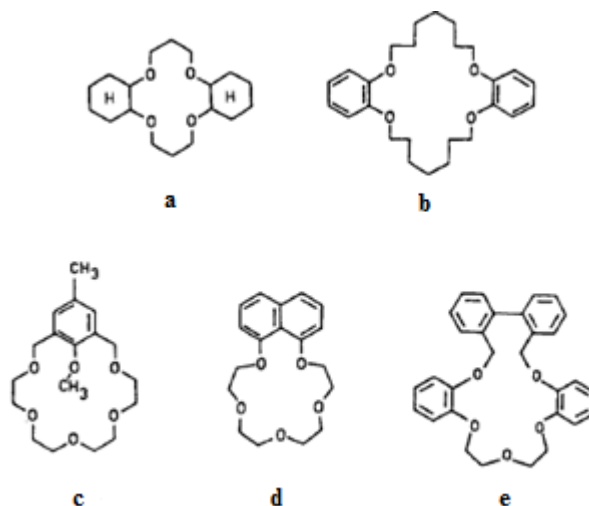


Figura 2.9. Disposição diferente de átomos de oxigênio no anel do éter coroa. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

d) Enxofre como sítio dador alternativo, como se mostra nos compostos da figura 2.10, sendo possíveis todas as combinações de sequências -O,S-, para a formação de tiocoroas.

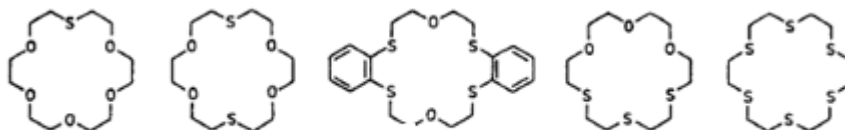


Figura 2.10. Compostos coroa com enxofre. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

e) Azoto como sítio dador, como se representa nas aza-coroa da figura 2.11, sendo a incorporação de qualquer número de átomos de N no anel, em qualquer posição, possível.

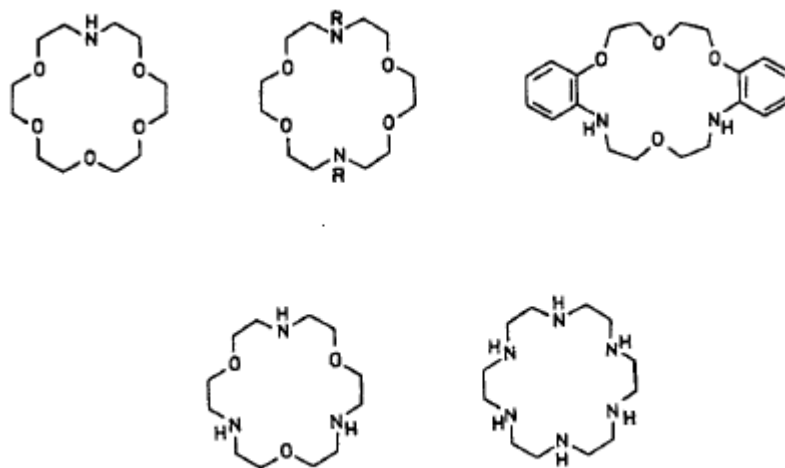


Figura 2.11. Compostos coroa com grupos amino. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

f) Compostos coroa mistos de O, N, S, P, como os representados na figura 2.12, obtendo-se ligandos com propriedades especiais quando se introduz azoto e também enxofre em diferentes sítios no composto de origem (a-d), sendo ainda possível incorporar átomos de fósforo na estrutura cíclica (e).

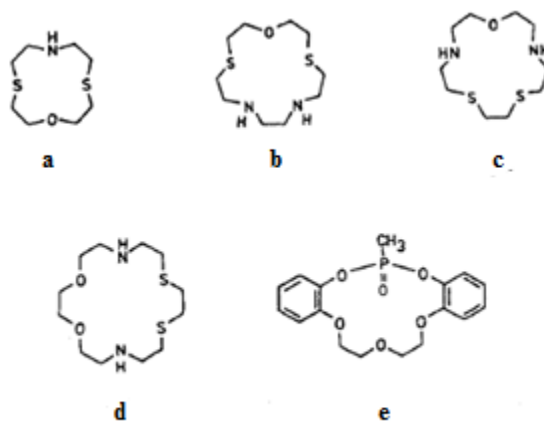


Figura 2.12. Compostos coroa contendo azoto, enxofre e fósforo. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

g) Compostos coroa heteroaromáticos, como os que se apresentam na figura 2.13, um outro conceito de coroa estimulado pela química de ciclofanos levou à incorporação de núcleos heteroaromáticos no anel do éter coroa, pelo que o átomo dador do heterociclo (furano, piridina, tiofeno) se situa na posição etano o que dá origem a uma estereoquímica dadora óptima.

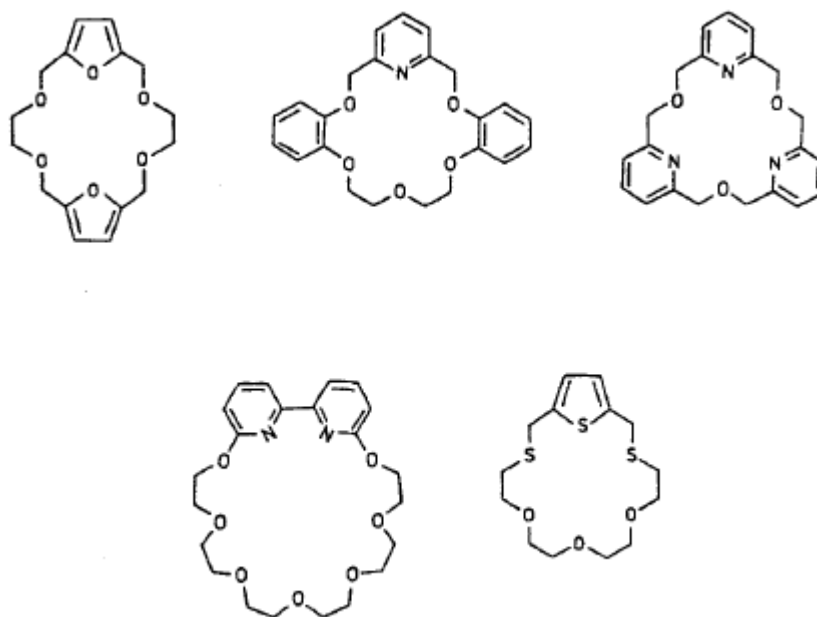


Figura 2.13. Compostos coroa com componentes heteroaromáticos no anel. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

h) Sítios dadores incorporados em grupos funcionais, como os que a figura 2.14 mostra, combinando este conceito o reforço do ligando (por exemplo, ligação amida) com áreas de coordenação altamente polarizáveis e selectivas conferidas por unidades éster- (a), tioéster- (b), amida- (c), uretano- (d) e tioureia (e).

i) Compostos coroa com sítios múltiplos ($\{n\}$ coronandos), representados na figura 2.15: conjuntos de éteres coroa e anéis coronandos (“multiciclos”) ligados linearmente (a, c), angularmente (b), radialmente (d) ou esfericamente (e) que podem actuar cooperativamente. São possíveis combinações de compostos coroa que diferem em tamanho (a) e/ou características dadoras (c).

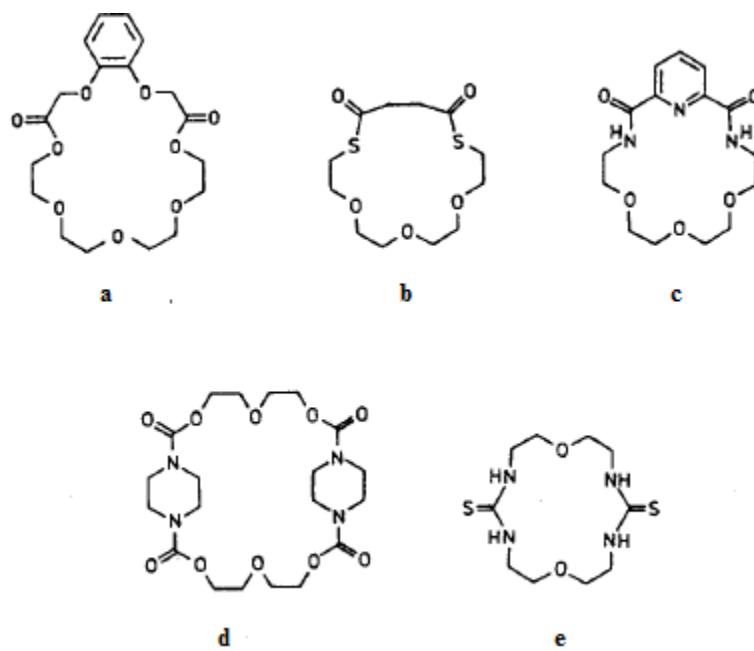


Figura 2.14. Compostos coroa com grupos funcionais. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

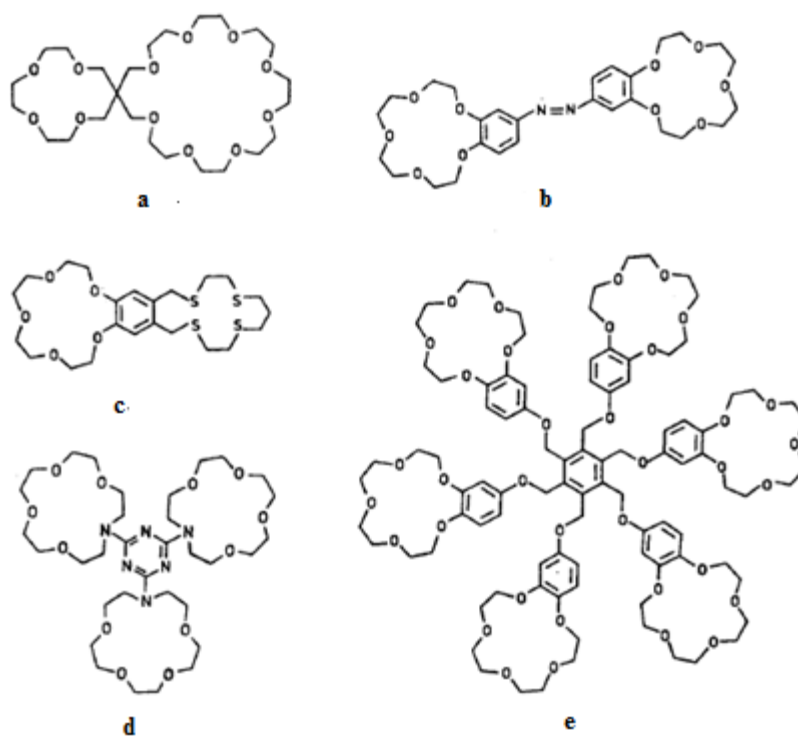


Figura 2.15. Compostos coroa com sítios múltiplos. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

2.4. Síntese de compostos coroa

Em geral, na síntese de compostos coroa empregam-se reacções de Williamson ou outras de condensação semelhantes. Em princípio, qualquer reacção que dê lugar à formação destas ligações em períodos moderados de tempo e elevado rendimento é válida.

Pedersen descreveu um total de seis métodos diferentes de síntese de éteres coroa no seu trabalho original. Actualmente continuam-se a usar estes procedimentos, representados na figura 2.16, como base das preparações de éteres coroa modernas. A maior parte dos novos éteres coroa são preparados pelos métodos (a) ou (b). Todos os métodos evidenciados na figura 2.16 são sínteses de éteres pelo método de Williamson. De facto, o dibenzo 18- coroa-6 pode ser preparado com rendimentos muito maiores (cerca de 80 por cento de rendimento, *versus* 45 por cento) através do método (b). Adicionalmente, o catecol que não reagiu pode causar problemas na separação dos produtos de cicloadição [1+1] e [2+2] em (c). O método que se mostra no esquema (d) foi usado por Pedersen apenas para a preparação do dibenzo-26-coroa-4. O método (e) (ciclização intramolecular) não é um método particularmente viável em termos gerais devido à indisponibilidade dos materiais de partida e aos fracos rendimentos. Por exemplo, o 18-coroa-6 pode ser preparado por este método com um rendimento de 1,8%, muito embora se tenham obtido excelentes rendimentos para ciclizações do oligoetilenoglicol [HO(CH₂CH₂O)_nH] através de adições lentas de cloreto de *p*-toluenosulfonilo a uma suspensão de hidróxido de metal alcalino, o qual actua como base. Em geral, aumentar o uso da função tosilato (*p*-toluenossulfonato, MeC₆H₄SO₂⁻, Ts⁻) como grupo lábil em vez de cloreto tem geralmente conduzido a rendimentos cada vez melhores. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2009)

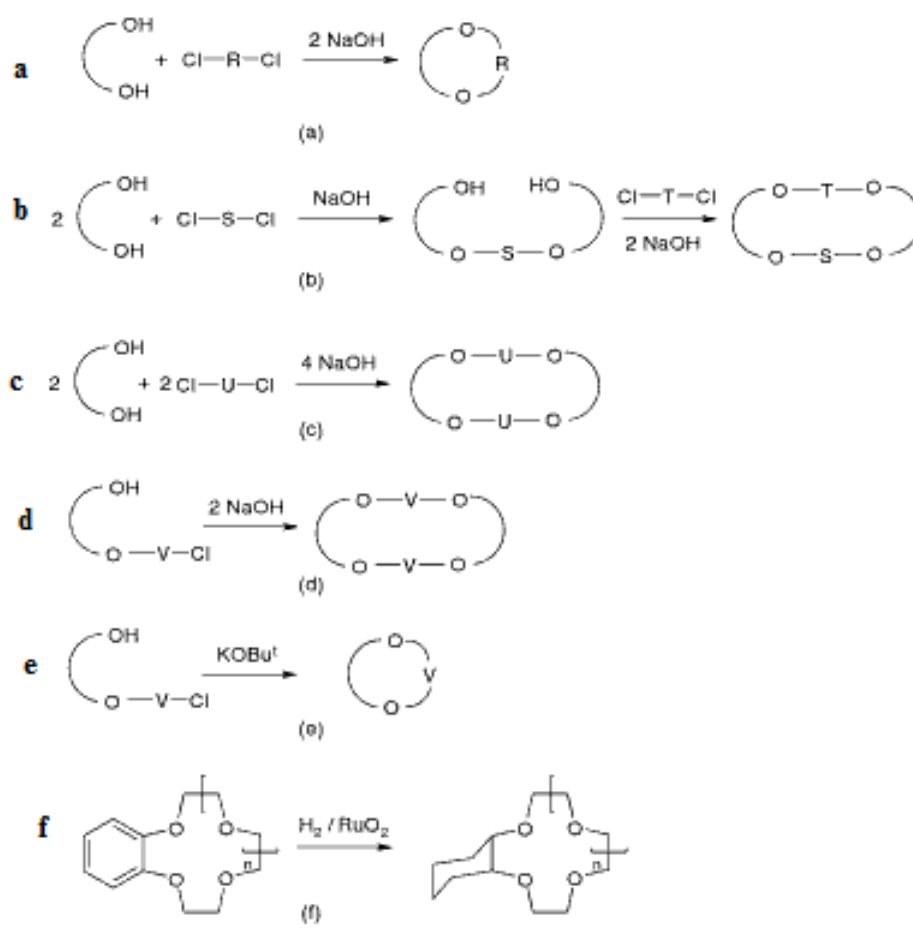


Figura 2.16. Esquemas de síntese de éteres coroa. (Atwood, J. L., Steed, J. W, 2009)

O método (f) é uma redução catalítica para produzir anéis de ciclo-hexilo saturados a partir dos arenos correspondentes. No caso do dibenzo 18-coroa-6 isto pode, em princípio, resultar em até cinco isômeros de diciclo-hexilo-18-coroa-6, dos quais apenas os primeiros quatro foram isolados. (Atwood, J. L., Steed, J. W, 2009)

Frequentemente, a síntese dos compostos coroa evolui de uma forma surpreendentemente suave para dar elevadas quantidades de produtos mesmo sem aplicar o princípio da diluição elevada.

Uma catálise catiónica, tal como representada na figura 2.17, é considerada como sendo a força motriz subjacente a esta síntese. Este tipo de ciclização denomina-se *efeito template*. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

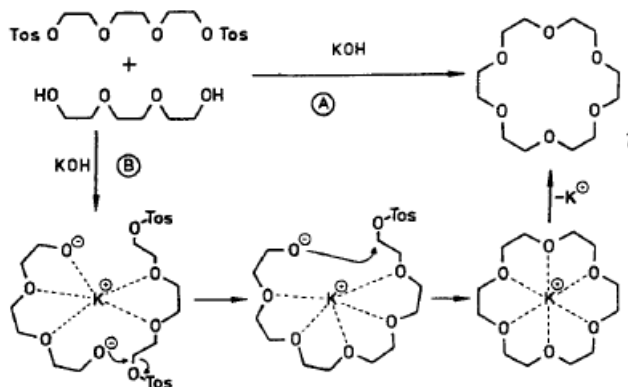


Figura 2.17. Síntese de composto coroa 18-coroa-6 (1); o *efeito template*. (Weber, E., Vogtle, F., 1981)

Há duas noções implícitas na ideia de um “efeito *template*”. A primeira é que as duas extremidades reactivas do precursor da coroa são levadas a aproximar-se uma da outra pelo que pode ser considerado equivalente a um fenómeno de complexação. Estudos demonstram que a presença de um catião “organizador” é benéfica, pois promove um aumento da estabilidade do composto formado.

A segunda noção inerente ao efeito *template* é que catiões de diferentes dimensões favorecem a formação de anéis de diferentes dimensões. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

2.5. Complexação

As primeiras e mais estudadas propriedades dos éteres coroa dizem respeito à sua capacidade para complexarem catiões. O exterior do macrociclo é lipofílico e o interior, constituído por heteroátomos, é hidrofílico. De um ponto de vista estrutural, o 18-coroa-6 pode ser comparado a um *donut*. Um catião com a dimensão adequada pode encaixar no “buraco” para dar origem a um complexo. A questão da dimensão adequada é

complexa. Se o buraco do macroanel e o diâmetro do catião forem idênticos, o catião fica normalmente «encaixado» no anel. Se o anel for maior do que o catião, o anel pode «encolher» de forma que os contactos entre o grupo dador e o ião sejam de comprimento e geometria adequados. Se o catião for maior do que o anel, o catião pode “empoleirar-se” no anel ou ficar “ensanduichado” entre dois anéis. São, igualmente, possíveis outros arranjos geométricos.

Os catiões orgânicos podem também ligar-se a éteres coroa. Em particular, os átomos de oxigénio do macroanel podem funcionar como aceitadores de ligações de hidrogénio. Por exemplo, átomos de oxigénio alternados no 18-coroa-6 posicionam-se para formarem três ligações N—H---O com um ião amónio. O ião hidrónio H_3O^+ possui aproximadamente a mesma geometria do R—NH_3^+ e forma um complexo semelhante. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

2.6. Factores que influenciam a complexação

Compostos macrociclos são bem conhecidos pela sua relação entre o design molecular e a selectividade na complexação de iões. O design molecular permite o controlo das propriedades de ligação, tais como a estabilidade e a selectividade do complexo. (Ludwig, R., Dzung, N. T. K., 2002)

A estabilidade dos ductos resultantes da interacção entre o receptor e um hóspede depende grandemente da relação de tamanhos ião-cavidade, mas existem outros factores a ter em conta, tais como: (Sousa, C., 2001)

- números de átomos dadores no anel poliéter,
- coplanaridade e distribuição simétrica dos átomos dadores,
- basicidade dos átomos dadores,
- existência de impedimentos estéricos no anel poliéter,

- tendência do ião para se associar com o solvente,

- carga do ião.

Como já se referiu anteriormente, a relação de tamanhos «ião-cavidade» pode não ser determinante no processo de complexação de um ião por uma molécula receptora, podendo ocorrer complexação de um ião maior que a cavidade e complexação de um ião mais pequeno que a cavidade.

Um complexo é tanto mais estável, quanto maior o número de átomos dadores, desde que estes se encontrem num mesmo plano (coplanares) e simetricamente distribuídos no anel poliéter. Sempre que o número de valência do metal a complexar não é satisfeito pelos heteroátomos dadores do macrociclo, está presente um contra-ião ou água de hidratação. Neste último caso, o oxigénio da água serve como dador, enquanto os átomos de hidrogénio participam em pontes de hidrogénio com o anião. Assim, além do número de átomos dadores participantes, as entalpias e entropias de solvatação do ião e do ligando têm uma importância decisiva no processo de complexação.

Quanto maior o carácter básico dos átomos dadores, maior a estabilidade do complexo formado, sendo de referir que esses átomos ligados a um anel aromático são menos básicos do que se estivessem ligados apenas a átomos de carbono alifáticos. A existência de efeitos estéricos no anel poliéter ou a forte associação do catião a moléculas do solvente, pode condicionar também a formação de complexos entre o macrociclo e o catião.

O balanço entre rigidez e flexibilidade de uma cavidade é de particular importância no processo de complexação. Os receptores rígidos apresentam grande selectividade, uma vez que só coordenam hóspedes com os quais tenham compatibilidade de tamanho, sendo os complexos resultantes dessa interacção de grande estabilidade. Por sua vez, os receptores mais flexíveis são menos selectivos e os ductos resultantes do processo de complexação são menos estáveis, já que parte da energia da ligação é usada para alterações conformacionais do hospedeiro. (Sousa, C., 2001)

Os efeitos alostéricos também podem ser de extrema importância no processo de complexação, quando se está na presença de uma molécula detentora de mais do que um local de coordenação. As primeiras observações de efeitos alostéricos tiveram origem no campo da enzimologia, quando se verificou que a reactividade de uma enzima (local activo) relativamente ao seu substrato poderia ser modificada devido a alterações conformacionais originadas pela complexação de uma espécie num local distante do centro activo da enzima. (Sousa, C., 2001)

2.7. Éteres Lariat

Referem-se ainda neste capítulo os éteres Lariat, uma vez que estes têm aplicações biomédicas importantes como as apresentadas no capítulo seguinte.

Os éteres Lariat são derivados dos éteres coroa nos quais foram introduzidos um ou mais braços laterais. A expressão “éter Lariat” foi atribuída em 1980, mas já anteriormente tinham sido preparados vários compostos macrocíclicos que dispunham de braços laterais, como os representados na figura 2.18. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

Os éteres Lariat foram concebidos para incorporar um macroanel e um ou mais braços laterais ao éter coroa conferindo-lhe dessa forma uma maior selectividade. O braço lateral flexível foi concebido para aumentar a complexação permitindo posicionar um grupo dador numa terceira dimensão. Os macrociclos com braços laterais apresentam uma forma global parecida com uma corda enrolada, podendo o anel e o braço lateral “amarrar” o catião, daí a designação de éter “Lariat”

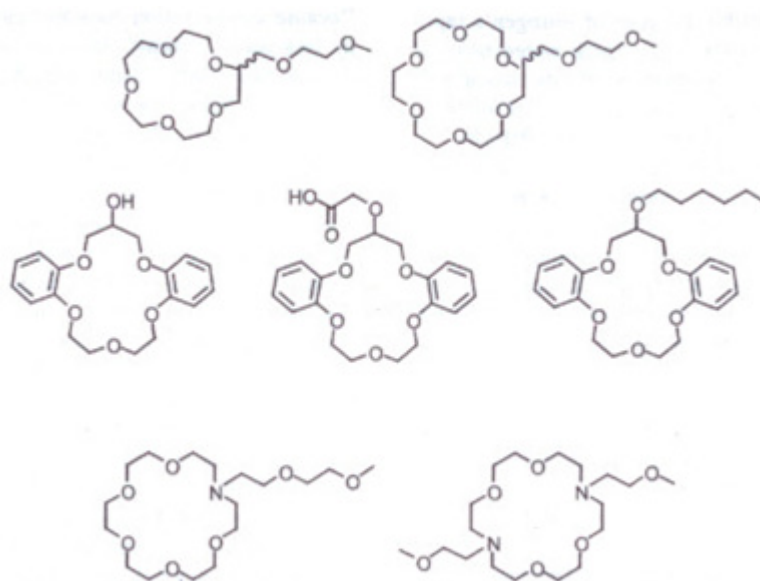


Figura 2.18. Exemplos de éteres Lariat com um e dois braços. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

Se houver mais do que um braço, utiliza-se no nome a palavra latina para braço, ou seja, *bracchium*. Os éteres Lariat com dois e três braços denominaram-se, respectivamente, éteres Lariat bibraquiais e tribraquiais. Estes nomes foram encurtados para BiBLEs e TriBLEs. (Atwood, J. L., Steed, J. W., 2004)

CAPÍTULO III

Aplicações

As macromoléculas apresentam grande interesse numa vasta área da ciência nomeadamente na química, na bioquímica, na ciência dos materiais, na catálise, na separação, no transporte e em processos de encapsulamento de fármacos. Apresentam uma versatilidade excepcional na ligação selectiva a uma variedade de iões metálicos e a múltiplas espécies orgânicas iónicas e neutras. As macromoléculas são actualmente objecto de estudo e utilização em inúmeras aplicações para além do lugar que tradicionalmente ocuparam na química inorgânica.

O presente capítulo apresenta as aplicações dos macrociclos éteres coroa, com particular destaque para o seu uso como agentes biomédicos, uma vez que estes compostos têm potencial para virem a ser usados quer como fármacos convencionais, quer como adjuvantes aos fármacos de uso corrente, constituindo deste modo um valioso auxiliar terapêutico. (Marijeta, K. et al., 2008)

3.1. Éteres coroa como sistemas de modelos biológicos

Processos biológicos essenciais tais como reconhecimento, transporte através da membrana, transdução de sinal, biocatálise, armazenamento de informação, processamento e reprodução baseiam-se em interacções supramoleculares entre componentes moleculares. Enzimas, vírus, membranas e muitas outras estruturas complexas com funções biologicamente relevantes constroem-se no essencial através de

processos simples de auto-associação. Estes processos podem ser mimetizados em pequenos derivados supramoleculares artificiais como os éteres coroa. O conhecimento obtido pela investigação das interações entre espécies de hospedeiros e hóspedes que se considera serem importantes em biologia, tais como ligações de hidrogénio, empilhamento π , interações ião – dipolo, interações dipolo - dipolo, fenómenos de transferência de carga (interações dador – aceitador de electrões) e a influência do solvente, constitui uma base fidedigna para a concepção de estruturas químicas que funcionam em sistemas biológicos. (Marijeta, K. et al., 2008)

Na realidade, os éteres coroa têm sido usados como sistemas modelares para imitação de sistemas biológicos envolvendo enzimas, anticorpos, receptores, membranas, transportadores e canais baseados no reconhecimento molecular. Por exemplo, o transporte assistido por transportador através de membranas líquidas é uma das aplicações mais importantes da química supramolecular. Os sistemas biológicos desenvolveram duas estratégias genéricas para o transporte selectivos de iões metálicos através de membranas celulares: transportadores de iões (ionóforos) e canais de iões, como se representa na figura 3.1. (Marijeta, K. et al., 2008)

Em geral, os canais de iões proteicos são excepcionalmente complexos e têm sido objecto de estudo há décadas devido às funções da maior importância que desempenham em vários processos celulares. Todavia, os seus mecanismos não são ainda conhecidos em pormenor. Além disso, são difíceis de isolar na sua forma pura e funcional e têm tendência para desnaturar facilmente. Assim, os canais sintéticos devem constituir alternativas mais adequadas, já que mimetizam sistemas naturais. A partir do primeiro canal iónico sintético baseado em ciclodextrina anfifílica foram reportados inúmeros exemplos de canais sintéticos baseados estruturalmente em diferentes blocos de construção.

Devido às propriedades dos éteres coroa, estes foram, logo após a sua descoberta, considerados blocos de construção essenciais para canais que podem funcionar em bicamadas. Por exemplo, os éteres coroa destinavam-se a servir quer como grupos principais no sentido anfifílico, quer como portas de entrada para iões, pelas quais a coroa impõe selectividade no processo de transporte iónico. (Marijeta, K. et al., 2008)

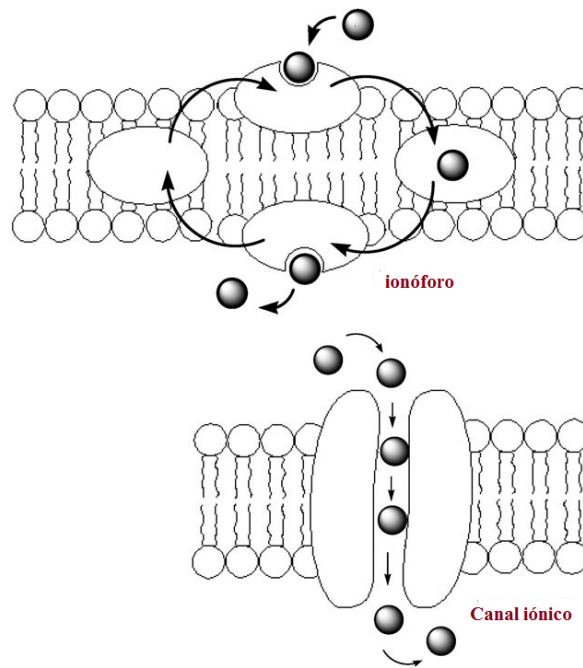


Figura 3.1. Representação esquemática do transporte de íons mediado por ionóforo e canal iônico através de uma membrana celular. Um ionóforo liga um íon num dos lados de uma bicamada lipídica, onde a concentração é elevada e liberta-o do outro lado, onde a concentração é baixa. Os canais iônicos são proteínas que atravessam membranas e que medeiam directamente o fluxo iónico transmembranar, funcionando como vias que encaminham os íões até aos seus gradientes transmembranares. (Marijeta, K. et al., 2008)

Os modelos sintéticos de canal iônico incluem, entre outras coisas, os nano tubos peptídicos descritos por Ghadiri e colaboradores e os éteres coroa com ligações peptídicas descritos pelo grupo de investigação de Voyer. O conceito geral é usar estruturas peptídicas α -helicoidais como uma espécie de andaime para suportar uma cadeia de compostos éteres coroa, como representado na figura 3.2. Quando a estrutura peptídica adopta uma conformação α -helicoidal, os anéis coroa alinham-se para formar um poro polar suficientemente longo para permitir a passagem de íões através de uma bicamada lipídica membranar. (Marijeta, K. et al., 2008)

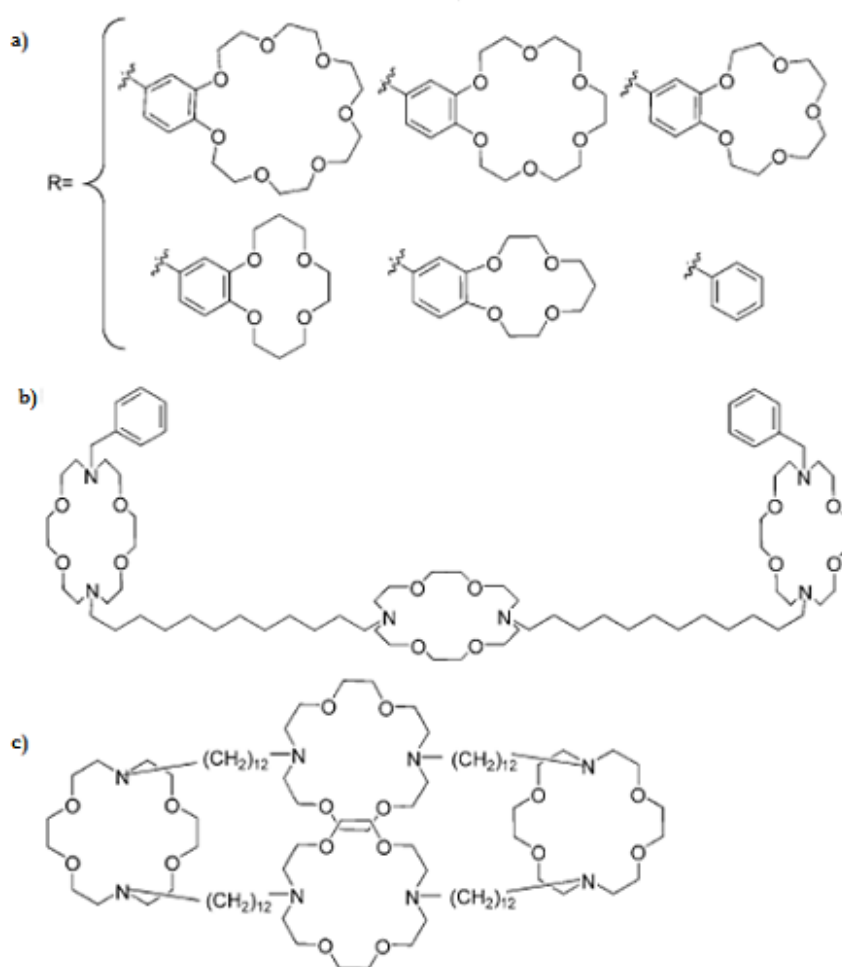


Figura 3.2. Exemplificação de canais iônicos sintéticos baseados em éteres coroa: a) nano estruturas de péptidos com coroas; b) canal benzilo, hidrófilo; c) tetramacrociclo hidrófilo. (Marijeta, K. et al., 2008)

3.2. Actividade biológica

3.2.1. Actividade antimicrobiana

Os ionóforos naturais podem funcionar como metabolitos de microorganismos pois têm a faculdade de interromperem o fluxo de iões tanto à entrada como à saída das células, dissipando os gradientes iônicos celulares e provocando stress fisiológico e osmótico.

As bactérias (nomeadamente as Gram positivas) são muito sensíveis a este efeito. Pelo facto dos poliéteres cíclicos discriminarem os diferentes iões, podem funcionar como compostos sintéticos que apresentam funções similares às dos seus homólogos biológicos. Na realidade, descobriu-se que os éteres coroa são tóxicos em sistemas celulares procarióticos e eucarióticos, mostrando assim potencial para funcionarem como agentes farmacológicos. Verificou-se que certos ionóforos possuem actividade antiparasitária; assim, desenvolveram-se algumas tentativas no sentido de preparar compostos coroa eficientes como potenciais fármacos antimaláricos ou anticocciados. Entre outros, Brown e Foubister sintetizaram compostos coroa com dimensões de anéis de 14 a 30 átomos que exibiam actividade anticocciado *in vitro* contra *Eimeria tenella*, mas, infelizmente, nenhuma actividade *in vivo*. Na figura 3.3 apresentam-se alguns desses exemplos. (Marijeta, K. et al., 2008; Ljerka, T. B. et al, 2009)

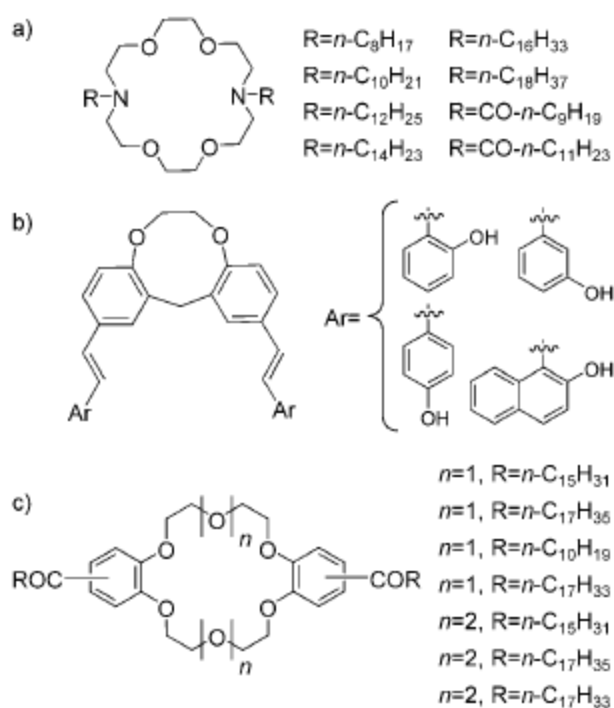


Figura 3.3. Exemplos de diversos potenciais agentes antimicrobianos baseados em éteres coroa: a) éteres lariat com substitutos alquila; b) ligandos éteres coroa funcionalizados com bases de Schiff; c) vários compostos dibenzo-18-coroa-6 e dibenzo-24-coroa-8 com substitutos acilo. (Marijeta, K. et al., 2008)

O mecanismo proposto por vários autores para a toxicidade depende da capacidade destes compostos para transportarem iões e, muito provavelmente, pela sua inserção e integração nas bicamadas membranares promovendo o transporte dos catiões para os transportadores. (Marijeta, K. et al., 2008; Ljerka, T. B. et al, 2009)

3.2.2. Actividade biológica em células de mamíferos

Imediatamente depois da descoberta dos éteres coroa, observaram-se os seus efeitos tóxicos em organismos superiores devido a interromperem a homeostase de importantes catiões fisiológicos. Estudos levados a cabo há mais de 20 anos mostraram a toxicidade de diferentes ionóforos catiónicos, incluindo éteres coroa, em ratinhos, ratos e cães. A administração de 18-coroa-6 evidenciou efeitos tóxicos neurocomportamentais, nomeadamente, movimentos trémulos, salivacão e paralisia das patas posteriores. Os estudos de toxicidade oral aguda de 12-coroa-4, 15-coroa-5, 18-coroa-6 e 21-coroa-7 mostraram igualmente os efeitos neurológicos e comportamentais em ratos, ratinhos e coelhos (tremuras, agressividade, contracções musculares), para além de irritações oculares e cutâneas, assim como atrofia testicular. De referir que a letalidade relativa dos poliéteres cíclicos aumenta quer com a dimensão do anel, quer com a hidrofiliçidade. É ainda de notar que estes efeitos são de natureza farmacológica reversível e que a concentração letal (LD50) de vários éteres coroa em ratinhos é sensivelmente igual à da aspirina. (Marijeta, K. et al., 2008)

Potencial antitumoral

Embora os efeitos citotóxicos em relação às células tumorais tenham sido reconhecidos logo de início, não se continuou qualquer estudo da potencial actividade antitumoral destes compostos. Contudo, foram concebidos éteres coroa funcionalizados, para interagirem como alquilantes e/ou quebrarem o ADN no sentido de influenciar a actividade antitumoral. Neste tipo de compostos destaca-se a função de intercalação do ADN, com a ajuda de iões metálicos. Assim, a capacidade de ligação ao ADN de tais compostos parece ser regulada pela complexação de iões metálicos, já que a complexação metálica deve conduzir a uma mudança na carga electrónica disponível,

bem como a uma alteração da conformação global nos ligandos. Efectuaram-se estudos de ligação e intercalação de ADN com vários compostos coroa dotados de diferentes braços laterais, como os representados na figura 3.4. A acridina e a antraquinona apresentaram, na realidade, melhorias na ligação ao ADN na presença de certos iões metálicos devido à propriedade catiónica conferida pela coordenação do éter coroa para os iões metálicos. Estes estudos revelaram que a subunidade acridina se liga ao ADN, enquanto a coroa liga catiões que interagem com a “espinha dorsal” de fosfato, estabilizando assim o complexo. (Marijeta, K. et al., 2008)

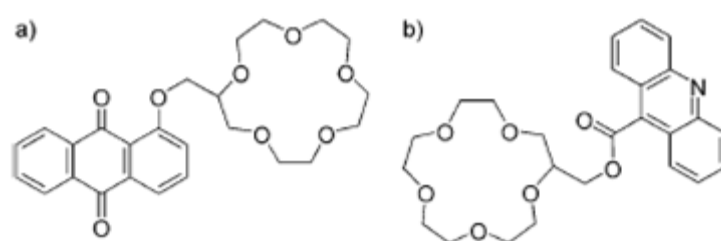


Figura 3.4. Éteres coroa sintetizados para interagirem com ADN: a subunidade a) antraquinona ou b) acridina intercalam-se com o ADN, enquanto a coroa liga catiões que interagem com o “esqueleto” de fosfato. (Marijeta, K. et al., 2008)

Éteres coroa lariat com braços propargílico-sulfona e éteres coroa bis(propargílico)sulfona, como os representados na figura 3.5 a, foram preparados associando a sua capacidade de reconhecer catiões metálicos alcalinos específicos com a ruptura de ADN. Estes compostos foram testados contra linhas celulares cancerígenas no National Cancer Institute (US National Institutes of Health) para avaliar a sua capacidade de inibição do crescimento em cultura, em função do aumento da quantidade de iões de metais alcalinos em células tumorais. Muitos deles exibiram actividades de ruptura do ADN e citotoxicidade mais pronunciadas dos que análogos sem éteres coroa.

Foram também preparados agentes alquilantes de ADN baseados em platina e contendo metades de éteres coroa, testando-se estes compostos quanto ao seu potencial de actividade antitumoral. O efeito antitumoral dos compostos de platina é descrito como uma reacção entre o centro de platina e os sítios nucleófilos do ADN; no caso da cisplatina foram sintetizados importantes derivados de éteres coroa, como os

apresentados na figura 3.5 b) e c). A actividade antitumoral destes derivados foi testada em vários modelos de tumores e, apesar de apresentarem maior capacidade de ligação ao ADN, de uma forma geral, a sua actividade revelou-se igual à de compostos de cisplatina sem éter coroa. No entanto, a sua toxicidade *in vivo* é praticamente nula.

Foi recentemente reportada a síntese de uma nova classe de agentes alquilantes derivados das mostardas nitrogenadas como sendo potencialmente mais eficazes. São compostos tri-, tetra- e hexaazamacrocíclicos (como o representado na figura 3.5 d) altamente eficientes, que contêm dois ou mais sítios com potencial alquilante para estabelecer ligações covalente entre duas cadeias de ADN, permitindo assim o desenvolvimento de estratégias alternativas para a formação de pró-fármacos. (Marijeta, K. et al., 2008)

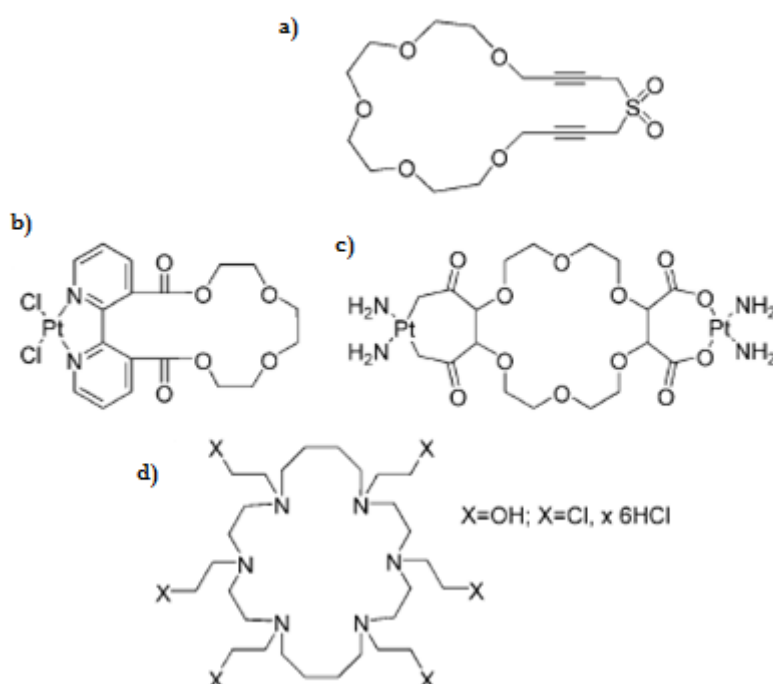


Figura 3.5. Compostos éteres coroa concebidos para modificar covalentemente e quebrar o ADN: a) éter coroa bis(propargílico)sulfona b) complexo biperidil platina c) 18-coroa-6-tetracarboxibis-diaminoplatina(II) d) mostardas hexaazamacrocíclicas. (Marijeta, K. et al., 2008)

Os estudos de investigação sobre as relações estrutura-propriedade de vários tipos de derivados de aziridina alquilantes do ADN continuam a ser realizados de forma a responder ao desafio de sintetizar este tipo de compostos com uma actividade terapêutica óptima. (Brandt, K. et al., 2001)

Os derivados aziridínio de ciclofosfazenas são de particular interesse, por exemplo, $N_3P_3AZ_6$, em que Az constitui uma unidade cíclica de etilenimina $-N(CH_2CH_2)_2$, sendo conhecida como agente anti-tumoral poderoso. Não obstante, uma das grandes desvantagens destes compostos, como muitos outros citostáticos contendo aziridínio, é a sua toxicidade altamente cumulativa na medula óssea e outros efeitos secundários não desejados que resultam da sua reacção indiscriminada com outros nucleófilos celulares. Uma grande parte da investigação tem sido realizada com vista a superar tais inconvenientes e a melhorar a eficácia terapêutica das ciclofosfazenas de aziridínio, incorporando vários co-substituintes no esqueleto de ciclofosfazenas. Algumas correlações têm sido descritas pelo grupo liderado por Labarre. Este grupo tem vindo a tentar melhorar a selectividade, através da introdução de moléculas derivadas de poliaminas biogénicas que atacam as células tumorais e por Van de Grampel e seus colaboradores, os quais demonstraram que a actividade citostática é quase directamente proporcional ao poder doador de electrões dos substituintes R do grupo aziridínio representado na figura 3.6. (Brandt, K. et al., 2001)

Os co-substituintes oxi e amino aromáticos alteram favoravelmente as propriedades citostáticas das ciclofosfazenas de aziridínio por via de interacções electrónicas intramoleculares entre os substituintes, conferindo aos grupos aziridínio

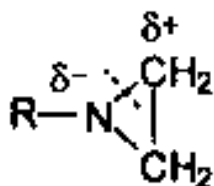


Figura 3.6. Estrutura química do aziridínio. (Brandt, K. et al., 2001)

a capacidade de interação com o ADN e as propriedades citostáticas deste tipo de fármacos. Com base no diagnóstico preliminar *in vitro*, a ciclofosfazena de tetraquis-aziridínio com um substituinte espiro derivado de *o*-fenilenodiamina foi considerado o mais promissor nesta série. A determinação da estrutura molecular por raios X evidenciou a existência de dímeros estáveis ligados por hidrogénio, com ligações NH-N inter-moleculares presentes entre os grupos aziridínio e os co-substituintes de *o*-fenileno das moléculas pares. No entanto, a grande desvantagem destes novos citostáticos está associada à sua baixa solubilidade em água e à sua elevada toxicidade. Ao procurar outras possibilidades para melhorar as propriedades terapêuticas dos fármacos com ciclofosfazenas de aziridínio, introduziram-se grupos aziridínio na coroa com cicl trifosfazenas, como se mostra na figura 3.7. (Brandt, K. et al., 2001)

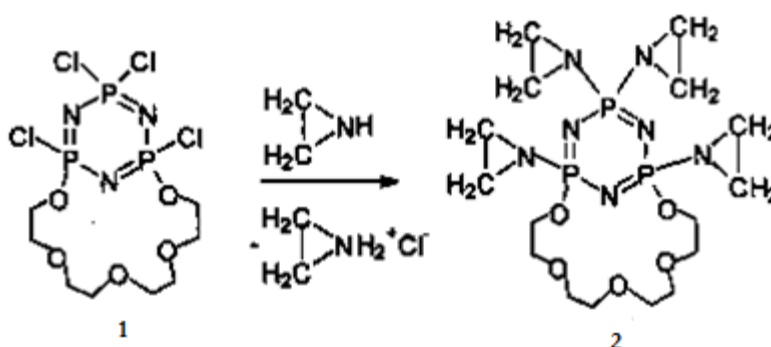


Figura 3.7. Esquema de introdução dos grupos aziridínio. (Brandt, K. et al., 2001)

A substituição nucleofílica de 1 com aziridina resulta em elevadas quantidades de formação do respectivo derivado coroa PNP substituído por tetra-aziridínio 2.

A presença de uma unidade éter coroa poliéter em estrita proximidade com a unidade aziridínio resultou numa maior solubilidade em água do composto 2 relativamente ao composto anteriormente relatado (ciclofosfazenas de tetraquis-aziridínio com co-substituintes aromáticos), sendo a hidrossolubilidade determinante na actividade anti-neoplásica.

A afinidade do macrociclo PNP para formar complexos hóspede-hospedeiro de tamanho apropriado com catiões sódio, igualmente confirmados no caso do composto 2, oferece uma perspectiva promissora para a aplicação deste como fármaco citostático solúvel em soro fisiológico (solução aquosa de NaCl), que poderia ser facilmente administrado a doentes por via intravenosa ou intravascular. (Brandt, K. et al., 2001)

Os éteres coroa constituem um grupo promissor de compostos para futuras gerações de fármacos anticancerígenos que possam vir complementar a quimioterapia actual, como se pode ver na figura 3.8. (Marijeta, K. et al., 2008)

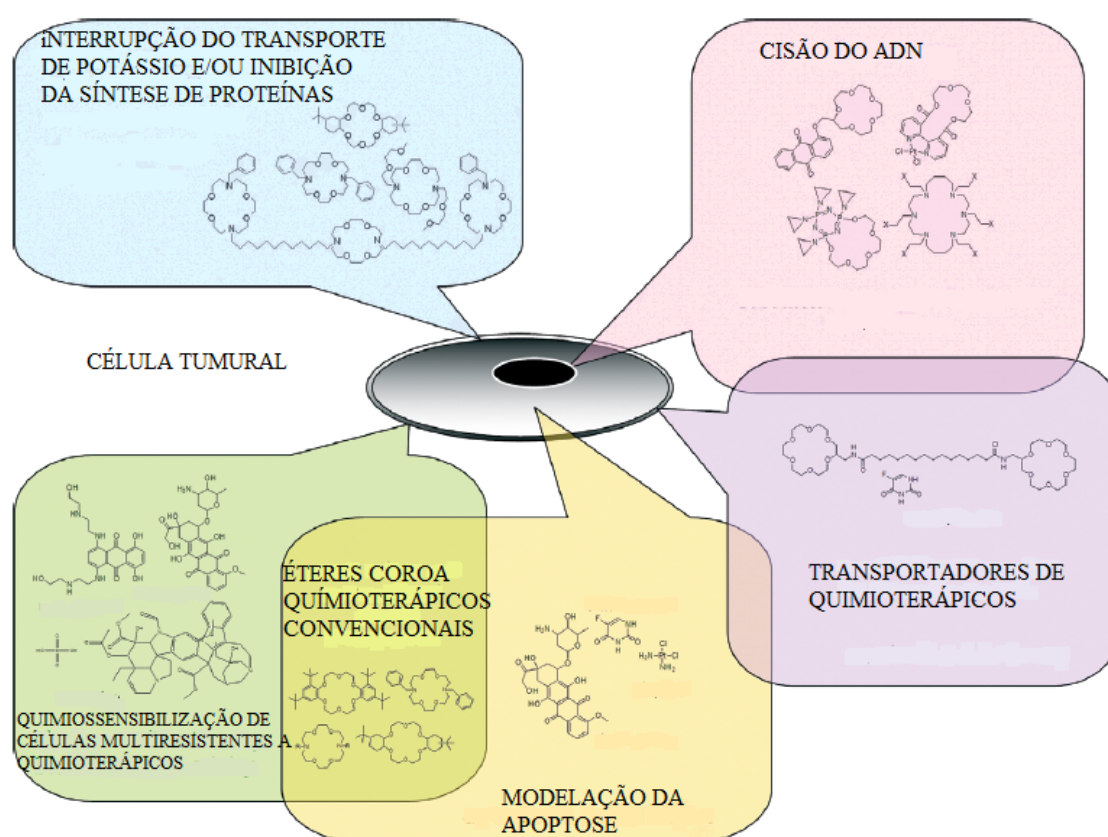


Figura 3.8. Sobreposição de várias áreas referentes à aplicação de compostos éteres coroa na terapia antitumoral. Éteres coroa não funcionalizados e canais de base coroa podem ser usados em tratamentos antitumorais, induzindo a interrupção do transporte de potássio (ou o de outros catiões) e/ou a inibição da síntese de proteínas, ao passo que complexos coroa funcionalizados que interagem com o ADN podem induzir danos neste último. Demonstrou-se que a combinação de compostos coroa com quimioterapia convencional induz a quimiossensibilização em células resistentes a múltiplos fármacos e acentua a apoptose em células tumorais. Os surfactantes à base de éteres coroa podem ser veículos eficientes para a administração controlada de fármacos. (Marijeta, K. et al., 2008)

3.3. Agentes de contraste em Ressonância Magnética

Os agentes de contraste da ressonância magnética têm sido produzidos como complexos altamente estáveis que se podem administrar aos pacientes em doses relativamente elevadas (concentração de ca. de 1 mmol na circulação sanguínea) para melhorar o contraste entre tecidos doentes ou evidenciar alterações metabólicas e diminuindo os efeitos secundários para o paciente. Este facto revelou-se um êxito clínico chave na aplicação da química macrocíclica à medicina. Os complexos metálicos que formam ligandos com proteínas têm assumido um interesse cada vez maior como sondas de diagnóstico e fármacos terapêuticos. Estes podem ligar-se por via de interações de coordenação ou interações mais fracas entre os ligandos e a proteína. A título de exemplo, Caravan e colaboradores produziram vários complexos de gadolínio(III), como os apresentados na figura 3.9, que se ligam à albumina do soro humano para possibilitar o contraste em imagens de ressonância magnética, permitindo o estudo da circulação sanguínea. (Mewis, R. E., Archibald, S. J., 2010; Aime, S., Caravan, P., 2009)

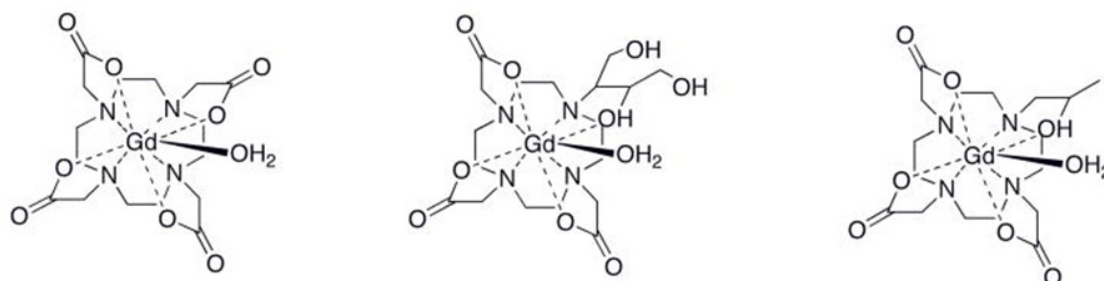


Figura 3.9. Fórmulas estruturais de alguns agentes de contraste usados em RM. (Aime, S., Caravan, P., 2009)

O patenteado agente de contraste éter perflúor-15-coroa-5, representado na figura 3.10, permite a obtenção de imagens de ressonância magnética de alta resolução para tecidos profundos e, em particular, para estruturas cérebro-espinhais. (Scheweighardt, et al, 1993)

As vantagens do uso de compostos com flúor para o diagnóstico médico são a utilização de baixa concentração de agente de contraste nos tecidos moles, a alta sensibilidade do sinal e permitir o uso da aparelhagem já existente nos laboratórios de diagnóstico.

Contudo, nem todos os compostos fluorados têm as mesmas potencialidades que o éter perflúor-15-coroa-5. Por exemplo, o éter perflúor-12-coroa-4 é demasiado volátil para ser usado na corrente sanguínea. (Scheweighardt, et al, 1993)

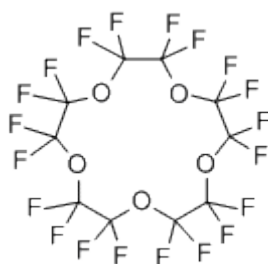


Figura 3.10. Fórmula estrutural do éter perflúor -15-coroa-5. (Scheweighardt, et al, 1993)

Estes são alguns exemplos de compostos derivados de éteres coroa promissores no diagnóstico médico, um dos campos onde a ciência mais investe, pois diminui o desenvolvimento de patologias para situações consideradas de difícil resolução.

3.4. Sensores

O estudo das propriedades electroquímicas de sistemas supramoleculares e o seu uso como sensores é uma área que se reveste de grande interesse. (Beer, P. D. et al., 1999) Pelo facto dos éteres coroa apresentarem estruturas moleculares particulares e possuírem uma selectividade adequada para iões envolvidos em processos biológicos a nível de reconhecimento molecular, são sensores promissores na área da saúde. Iões, tais como, o sódio, o potássio, o magnésio e o cálcio estão envolvidos em processos biológicos como transmissão de impulsos nervosos, contracção muscular, regulação da actividade celular, entre outros. Na medicina é também importante controlar os níveis de lítio no soro, em pacientes sujeitos a tratamento de perturbação maníaco-depressiva, e do potássio, no caso de hipertensão. Relativamente ao alumínio, a sua toxicidade é de

há muito reconhecida e existe alguma controvérsia quanto a uma possível implicação na doença de Alzheimer. Na oceanografia química demonstrou-se que alguns nutrientes necessários para a sobrevivência de microrganismos na água do mar contêm zinco, ferro, manganês como cofactores enzimáticos. O mercúrio, chumbo e cádmio são tóxicos para os organismos, pelo que é desejável a sua detecção precoce no ambiente.

Dos inúmeros métodos analíticos disponíveis para a detecção de catiões, a fotometria de chama, a espectrometria de absorção atómica, os eléctrodos sensíveis a iões, a análise por micro sonda electrónica, a análise de activação de neutrões, etc., são caros, exigem muitas vezes amostras de grande dimensão e não permitem uma monitorização contínua. (Valeur, B., Leray, I., 2000)

Uma alternativa a estas técnicas é constituída pela produção de receptores moleculares com actividade redox capazes de detectarem substratos carregados ou neutros e de reportarem a sua presença por meio de uma resposta electroquímica. (Beer, P. D. et al., 1999)

O desenvolvimento e a aplicação de eléctrodos selectivos a iões reveste-se de grande interesse para análises farmacêuticas porque estes sensores oferecem as vantagens de serem de concepção e funcionamento simples, selectividade razoável, resposta rápida, aplicabilidade a soluções coloridas e turvas e possibilidade de interface com sistemas automáticos e informáticos. Até à data, contudo, poucas aplicações clínicas de eléctrodos sensíveis a substâncias farmacêuticas foram publicadas e a aplicação de tais eléctrodos tem estado bastante limitada à determinação de fármacos específicos contidos em comprimidos ou na medição da taxa de dissolução do fármaco sob condições definidas. (Katsu, T. et al, 1999)

Há numerosos exemplos na literatura de éteres coroa utilizados como sensores para uma vasta gama de iões inorgânicos. As suas propriedades selectivas como receptores em conjugação com a relativa facilidade de síntese fazem dos éteres coroa atraentes ionóforos. (Gokel, G.W. et al., 2004)

Na figura 3.11 encontram-se alguns éteres coroa desenvolvidos para o uso em eléctrodos selectivos a iões. (Gokel, G.W. et al., 2004)

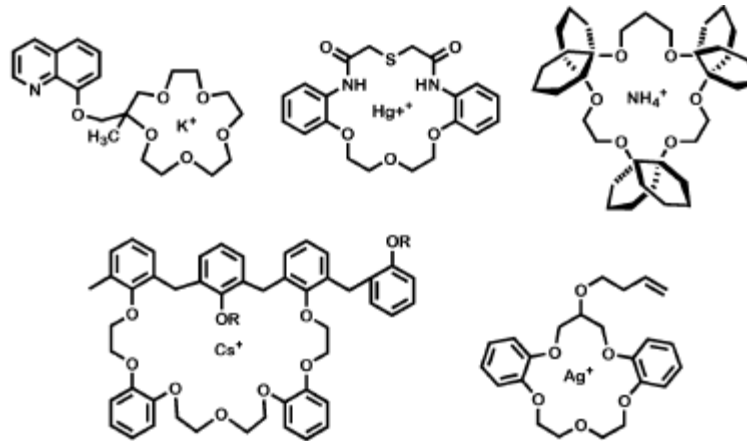


Figura 3.11. Exemplos de éteres coroa usados como sensores. (Gokel, G.W. et al., 2004)

Alguns éteres coroa têm sido usados como sensores químicos para a toxina marinha *saxitoxin* marinha. A *saxitoxin* é um bi-ião guanidínio que é conhecido por ser facilmente complexado por éteres coroa, como o representado na figura 3.12. A incorporação de um grupo fluoróforo, permite a fluorescência do complexo éter coroa-*saxitoxin*, facultando a sua detecção por TEP. (Gokel, G.W. et al., 2004)

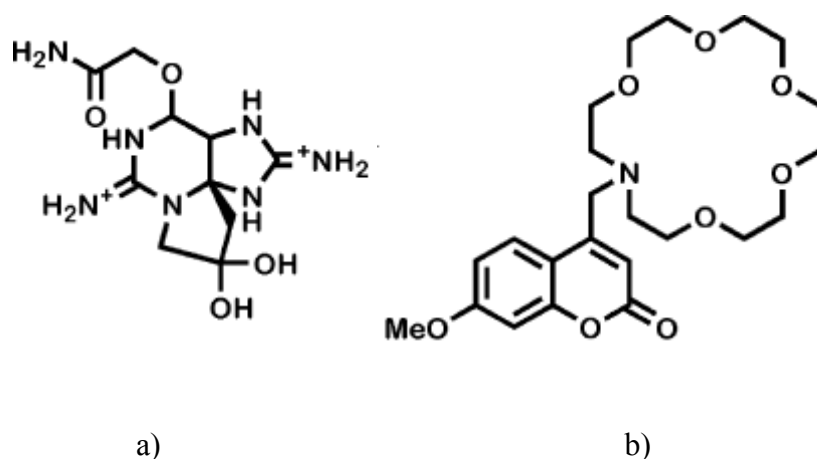


Figura 3.12. *Saxitoxin* (a) e um sensor para *saxitoxin* (b). (Gokel, G.W. et al., 2004)

CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objectivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre a química e as aplicações dos éteres coroa, iniciando-se este trabalho com uma breve referência à Química Supramolecular.

Há estudos que evidenciam o uso de éteres coroa como sistemas para mimetizar processos biológicos baseados em reconhecimento molecular, uma vez que estes macrocíclicos se comportam de forma muito similar à dos ionóforos naturais e apresentam uma versatilidade excepcional na ligação selectiva a uma variedade de iões, tais como K^+ , Cl^- e Ca^{2+} , e a múltiplas espécies orgânicas iónicas e neutras. Esta capacidade que estes compostos têm de fazer reconhecimento molecular e de mimetizar o comportamento de algumas estruturas biológicas, potencia então a sua aplicação na área biomédica.

Para além da utilização de éteres coroa como agentes de contraste em imagiologia, os estudos até então efectuados sugerem que estes compostos podem ser potenciais fármacos, nomeadamente como quimioterápicos, dando-se particular relevância ao seu uso como antineoplásicos.

Os estudos sobre as aplicações biomédicas destes macrocíclicos realizados até ao momento e que serviram de suporte bibliográfico a esta dissertação constituem a base para investigações mais detalhadas, quer sobre mecanismos biológicos, quer sobre novas abordagens sintéticas incidindo em variações de grupos substituintes susceptíveis de aumentarem ou modificarem a actividade biológica dos éteres coroa.

Em conclusão, os éteres coroa constituem um grupo promissor e emergente de compostos que, para além da sua enorme versatilidade e ampla utilização na química e na indústria, pode igualmente ocupar uma posição firme nas ciências biomédicas. Embora ainda haja muito trabalho a desenvolver, acredita-se que posteriores investigações nesta direcção devem ser levadas a cabo, uma vez que os éteres coroa parecem induzir toxicidade de uma forma diferente das drogas antitumorais convencionais, podendo ser usados como novos fármacos ou como complementos de drogas correntes.

BIBLIOGRAFIA

Aime, S. , Caravan, P. (2009). Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J. Magn Reson Imaging*, 30(6), pp. 1259-67.

Atwood, J.L., Steed, J.W., (2009). *Encyclopedia of supramolecular chemistry*. second edition, vol. 1.

Beer, P. *et al.* (1999). Mechanisms of electrochemical recognition of cations, anions and neutral guest species by redox-active receptor molecules. *Coordination Chemistry Reviews*, 185-186, pp. 3-36 .

Bozic, L. T., *et al.* (2009). Sodium and potassium benzeneazophosphonate complexes with crown ethers: Solid-state microwave synthesis, characterization and biological activity. *Polyhedron*, 28 (16), pp. 3449–3458.

Brandt, K., *et al.* (2001). AIDS-related lymphoma screen results and molecular structure determination of a new crown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action. *Inorganica Chimica Acta*, 322, pp. 138–144.

Burgos, J.M. (2004). Compuestos Corona. [Em linha]. Disponível em <<http://www2.ubu.es/quim/quimorg/polimeros/divulgation/compuestos%20coroa.pdf>> [Consultado em 8/11/10].

Gokel, G.W. (2004). Crown Ethers. *In: Atwood J. L., Steed J. W. (Eds). Encyclopedia of supramolecular chemistry, Vol. 1.* Boca Raton, CRC Press, Taylor & Francis, pp. 326-333.

Gokel, G.W. *et al.*(2004). Crown Ethers: Sensores for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models. *Chem. Rev.*, 104, pp. 2723-2750.

Katsu, T. *et al.*(1999.) Mexiletine-sensitive membrane electrode for medical

Application. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 19, pp. 585–593.

Kyba, E. P., *et al.*(1977). Host-guest complexation. 1. Concept and illustration.

J. Am. Chem. Soc., 99(8), pp. 2564–2571.

Lehn, J. M. (1988). Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives, Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, pp.89-112.

Lehn, J. M. (1996). *Química Supramolecular: Conceitos e Perspectivas*. Lisboa, ISP Press.

Lehn, J. M. (2002). Toward Complex matter: Supramolecular Chemistry and self-organization. *PNAS*, 99 (8), pp. 4763-4768.

Lehn, J. M. (2007). From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 36, pp. 151-160.

Lin, O. W., Neto X. B. (1998). Agentes complexantes: podante, coronante e criptante classificação e nomenclatura. *Química Nova*, 21(5), pp. 630-634.

Ludwig, R., Dzung, N. T. K. (2002). Calixarene-Based Molecules for Cations Recognition. *Sensors*, 2, pp. 397-416.

Marijeta, K., *et al.*(2008). Biomedical Potentials of Crown Ethers: Prospective Antitumor Agents, *ChemMedChem*, 3 (10), pp. 1478-1479.

Mazali, I. O. (2004). Aspectos da Evolução estrutural das Interações Hospedeiro-Convivado. *Revista Científica do Imapes*, pp 4-11.

Mewis, R. E., Archibald, S. J., *et al.* (2010). Biomedical applications of macrocyclic ligand complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 254 (15-16), pp. 1686-1712.

Pedersen, C.J. (1967). Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* 89 (26), pp. 7017-7036.

Pederson, C.J. *et al.* (2001). Crowns and Crypts: A fascinating group of multidentate macrocyclic ligands. *Journal of science education*, 6 (6), pp.71-79.

Schweighardt, *et al.* (1993). United States Patent.

Shinkai, S., *et al.* (1981). Photoresponsive Crown Ethers 2. Photocontrol of Ion Extraction and Ion Transport by a Bis(crown ether) with a Butterfly-like Motion. *J.Am.Chem.Soc.*, 103, pp. 111-115.

Sousa, C. (2001). *Reconhecimento de Metais de Transição e de Lantanídeos por complexos de metais de transição com bases de Schiff funcionalizadas*. Tese de Doutoramento, Faculdade de Ciências da Faculdade do Porto.

Toma, H.E. (1991). Desenvolvimento de supermoléculas. *Química Nova*, 14 (3), pp.189-195.

Valeur, B., Leray, I. (2000). Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition. *Coordination Chemistry Reviews*, 205 (1), pp. 3-40.

Weber, E., Vogtle, F. (1981). Crown-type compounds: an introduction overview. *Topics in current chemistry*, 98, pp.1-41.

Weber, E. (2004). Classification and Nomenclature of Supramolecular Compounds. *In: Atwood J. L., Steed J. W. (Eds). Encyclopedia of supramolecular chemistry, Vol. 1*. Boca Raton, CRC Press, Taylor & Francis, pp. 261-325.