



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Giovana Schmitt Wecker

**ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS POR  
INCORPORAÇÃO EM SISTEMAS MACROCÍCLICOS**

Florianópolis

2020

Giovana Schmitt Wecker

**Estudo de fotoestabilidade de 1,4-dihidropiridinas por incorporação em sistemas  
macrocíclicos**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Química da Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do título de mestre em Química  
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana Passarella Gerola

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Wecker, Giovana Schmitt

Estudo de fotoestabilidade de 1,4-dihidropiridinas por  
incorporação em sistemas macrocíclicos / Giovana Schmitt  
Wecker ; orientador, Ricardo Ferreira Affeldt,  
coorientador, Adriana Passarella Gerola, 2020.  
120 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,  
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Química. 2. 1,4-dihidropiridinas. 3. Foto-oxidação. 4.  
Cucurbit[7]uril. I. Affeldt, Ricardo Ferreira. II. Gerola,  
Adriana Passarella. III. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Giovana Schmitt Wecker

**Estudo de fotoestabilidade de 1,4-dihidropiridinas por incorporação em sistemas macrocíclicos**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.<sup>a</sup> Hellen Karine Stulzer Koerich, Dr.<sup>a</sup>  
UFSC (PPGQ)

Prof. Fabiano Severo Rodembusch, Dr.  
UFRGS (IQ)

Prof. Ivan Helmuth Bechtold, Dr.  
UFSC (PPGQ)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Química

---

Prof. Marcus Cesar Mandolesi Sá, Dr.  
Coordenador do Programa

---

Prof. Ricardo Ferreira Affeldt, Dr.  
Orientador

---

Prof.<sup>a</sup> Adriana Passarella Gerola, Dr.<sup>a</sup>  
Co-orientadora

Florianópolis, 2020

## AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial meus pais Nara e Sérgio e minha irmã Letícia pelo incentivo e apoio em todas as etapas decisivas da vida, sempre com muito carinho. Agradeço também ao Elvis, por compartilhar a vida pessoal e profissional, minha inspiração de dedicação e bondade. À minha amiga do coração Isabella, por sempre acreditar em mim e me dar forças mesmo distante.

Ao Professor Ricardo F. Affeldt sou grata a todos os ensinamentos compartilhados através da orientação à pesquisa e docência, assim como pela amizade. À Professora Adriana P. Gerola pela co-orientação e o frequente incentivo ao sucesso profissional e emocional. Ao Professor Bruno S. Souza pelo aprendizado em laboratório e em sala de aula.

Aos colegas de supramolecular Eduardo V. Silveira e Leandro Scorsin, os quais, através de conselhos e ensinamentos experimentais, foram fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação. À Isadora Bolzoni, agradeço a simpatia e a perseverança no trabalho conjunto. Aos colegas do LaCFI pela amizade e parceria, assim como o apoio e auxílio dos restantes amigos do departamento.

À Luis García Río, da Universidade de Santiago de Compostela, à Vanessa Nascimento, da Universidade Federal Fluminense e à Natália B. Caon e ao Professor Alexandre L. Parize pela excepcional colaboração à este trabalho com o fornecimento de amostras. Assim como, à João P. Winiarski e à Professora Cristiane L. Jost pelo trabalho de colaboração desenvolvido durante este período.

Aos Professores Gustavo A. Mücke e Luciano Vitalli e seus alunos pelo compartilhamento solícito do espaço de trabalho e de equipamentos. Ao Alex Mücke, pelo trabalho árduo e prestativo no conserto de inúmeros equipamentos.

À Renata S. Heying e ao Professor Ademir Neves pela oportunidade de enorme desenvolvimento e experiência durante a graduação. Assim como à Rafaela I. Stock e ao Professor Vanderlei G. Machado por fornecer uma excelente introdução à pesquisa em laboratório e pelo conhecimento compartilhado em sala de aula.

À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Departamento de Química, ao Programa de Pós-Graduação em Química e à Central de Análises pela infraestrutura, assim como ao trabalho dos funcionários técnicos-administrativos de cada segmento.

Ao INCT-Catálise, CNPq, CAPES e FAPESC pelo suporte financeiro e de infraestrutura.

## RESUMO

Esta dissertação desenvolve os tópicos de síntese orgânica, catálise heterogênea, fotofísica/fotoquímica orgânica e química supramolecular. Inicialmente, compostos contendo o núcleo 1,4-dihidropiridina foram sintetizados através de reação multicomponente de Hantzsch com a utilização de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como catalisador superparamagnético. Os compostos sintetizados foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, IV, UV-Vis, fluorescência e por CG-EM. Os equilíbrios de protonação dos compostos **HEH** (2,6-dimetil-3,5-dietóxicarbonil-1,4-dihidropiridina) e **Nife** (2,6-dimetil-3,5-dimetóxicarbonil-4-(2-nitro)fenil-1,4-dihidropiridina) foram determinados via titulação espectrofotométrica em meio H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) com tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup>. A foto-oxidação dos compostos **HEH** e **Nife** foi investigada por UV-Vis, com o monitoramento simultâneo à irradiação de LED azul (457 nm) sobre a amostra. Através deste sistema de monitoramento, efeitos do meio foram avaliados para a reação de fotodegradação, como solvente, pH e efeito isotópico de deutério. Além disso, a capacidade de associação dos compostos **HEH** e **Nife** com os macrociclos  $\beta$ CDx, CB[7] e P[5]A catiônico foi determinada em meio H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) com tampão fosfato 0,01 mol L<sup>-1</sup> e pH 7. Os parâmetros de associação dos complexos foram determinados por meio de titulação por UV-Vis, com valores correspondentes à formação de complexos 2:1 receptor/substrato para os 3 macrociclos estudados. A formação do complexo HEH $\subset$ 2CB[7] pode ser evidenciada por espectroscopia de fluorescência, com o incremento da intensidade de emissão do **HEH**. Ademais, resultados de complexação sugerem a presença de efeito competitivo do tampão BIS-TRIS com **HEH** e **Nife** para complexação com CB[7]. Por fim, os complexos de inclusão foram estudados frente à fotoestabilização das dihidropiridinas via UV-Vis e fluorescência com a irradiação do LED azul. Não foi observada fotoestabilização de **Nife** com CB[7] e  $\beta$ CDx. Além disso, foi constatado por fluorescência que o **HEH** no estado excitado pode ser liberado da cavidade do CB[7], com aumento da oxidação do mesmo.

**Palavras-chave:** 1,4-dihidropiridinas. Foto-oxidação. Cucurbit[7]uril.

## ABSTRACT

This work describes topics of organic synthesis, heterogeneous catalysis, photophysics/photochemistry and supramolecular chemistry. Initially, compounds with the 1,4-dihydropyridine core were synthesized by the Hantzsch multicomponent reaction applying the superparamagnetic catalyst  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The compounds synthesized, were characterized by several spectroscopic techniques <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, IR, UV-Vis, fluorescence and by GC-MS. The protonation equilibrium for **HEH** (diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate) and **Nife** (3,5-dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate) was obtained via spectrophotometric titration in H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) with BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup> buffer. The photooxidation behavior for **HEH** and **Nife** was investigated via UV-Vis, with real-time data acquisition and blue LED irradiation (457 nm). Through this monitoring system, parameters as solvent, pH and deuterium isotopic effect were evaluated for the photodegradation reaction. The association ability of compounds **HEH** and **Nife** with macrocyclic  $\beta$ CD<sub>x</sub>, CB[7] and cationic P[5]A was determined in H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) and phosphate buffer (pH 7). The association parameters were obtained through UV-Vis titration, with values corresponding to a 2:1 host/guest equilibrium for all hosts studied. The formation of complex HEH $\subset$ 2CB[7] can be observed by fluorescence spectroscopy, upon **HEH** emission intensity increase. Additionally, the obtained results suggest the presence of competitive effect of BIS-TRIS buffer with **HEH** and **Nife** complexation to CB[7]. After all, the inclusion complexes were studied towards photostabilization of dihydropyridines via UV-Vis monitoring system and fluorescence with blue LED irradiation. The complexes of **Nife** with CB[7] and  $\beta$ CD<sub>x</sub> didn't lead to photostability effect. Also, through fluorescence analysis, the HEH $\subset$ 2CB[7] complex might be dissociated in the excited state, and promoting oxidation of **HEH**.

**Keywords:** 1,4-dihydropyridine. Photooxidation. Cucurbit[7]uril.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do processo fotofísico de absorção de um <i>fóton</i> .....	16
Figura 2. Diagrama de Jablonski para processos fotofísicos.....	16
Figura 3. Superfícies de energia potencial para espécies no estado fundamental e excitado e os possíveis caminhos reacionais. ....	19
Figura 4. Diagramas de energia das espécies formadas no estado excitado de alcenos (a) e compostos carbonilados (b).....	20
Figura 5. Estruturas das principais 1,4-DHPs com atividade farmacológica. ....	22
Figura 6. <i>Docking</i> molecular das interações da Nifedipina e S-(-)-BAY K8644 ao estado inativo do Canal de Cálcio Tipo-L (rCav1.1).....	23
Figura 7. Fotobranqueamento da Rh6G em meio aquoso aerado com a irradiação de laser (Nd-YAG, 532 nm) representado pelas curvas de linhas tracejadas. Fotoestabilização da Rh6G na presença de CB[7] representado nas curvas de linhas sólidas.....	31
Figura 8. Estrutura da valinomicina e modelagem para os complexos com K <sup>+</sup> (a) e Cl <sup>-</sup> (b). ..	33
Figura 9. Representação estrutural das CDx. <sup>88</sup> .....	34
Figura 10. Síntese e representação espacial dos CB[n].....	35
Figura 11. Possível arranjo de complexos de CB[5] com íons metálicos (a) e representação do complexo ferroceno-CB[7] (b).....	36
Figura 12. Síntese e representação estrutural do pilar[5]areno. ....	37
Figura 13. Representação do mecanismo de fotoproteção do azaestilbeno com P[6]A contendo o grupo carboxilato.....	38
Figura 14. Sistema de monitoramento simultâneo da reação fotoinduzida.....	47
Figura 15. Organização e funcionamento do espectrômetro de fotólise por pulso de <i>laser</i> .....	49
Figura 16. Comparação entre os espectros de RMN de <sup>1</sup> H de HEH e Nife. ....	51
Figura 17. Espectros de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do Composto C. ....	52
Figura 18. Comparação entre os espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos compostos HEH e HEH <sub>ox</sub> .....	53



Figura 19. Cromatogramas obtidos na técnica de CG-EM para os compostos HEH (a) e HEH <sub>ox</sub> (b). Espectros de massa para os compostos HEH (a') e HEH <sub>ox</sub> (b').	54
Figura 20. Comparação entre os espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos compostos Nife e Nife <sub>ox</sub> .	55
Figura 21. Espectros de RMN de <sup>13</sup> C e DEPT 135 para Nife <sub>ox</sub> .	56
Figura 22. Espectros de absorção na região do UV-Vis (a) e emissão de fluorescência (b) para os compostos HEH e HEH <sub>ox</sub> em H <sub>2</sub> O/ACN 80:20 (v/v) e concentrações de 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> . λ <sub>exc</sub> = 375 nm.	57
Figura 23. Espectros de absorção na região do UV-Vis para os compostos Nife e Nife <sub>ox</sub> em meio H <sub>2</sub> O/ACN 80:20 (v/v) e concentração de 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> .	58
Figura 24. Espectros de absorção no UV-Vis (a) e de fluorescência (b) para os compostos HEH, Nife, A, B e C em clorofórmio. [DHP] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> .	59
Figura 25. Titulação espectrofotométrica do composto HEH em H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v) a 25 °C, KCl 0,1 mol L <sup>-1</sup> e [HEH] = 1,0x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> .	60
Figura 26. Titulação espectrofotométrica do composto Nife em H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v) a 25 °C, KCl 0,1 mol L <sup>-1</sup> e [Nife] = 1,0x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> .	62
Figura 27. Acompanhamento espectrofotométrico e perfil cinético de foto-oxidação do HEH. Condição experimental: [HEH] = 1,0x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v), pH 7,0 tampão BIS-TRIS 0,01 mol L <sup>-1</sup> .	64
Figura 28. Acompanhamento espectrofotométrico e perfil cinético de foto-oxidação da Nife. Condição experimental: [Nife] = 1,0x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v), pH 7,0 tampão BIS-TRIS 0,01 mol L <sup>-1</sup> .	65
Figura 29. Constantes de velocidade observadas (k <sub>obs</sub> ) em função da fração molar de acetonitrila em uma mistura H <sub>2</sub> O/ACN (tampão BIS-TRIS 0,01 mol L <sup>-1</sup> ) para as reações de foto-oxidação de HEH (a) e Nife (b) em concentração 1,0x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> .	66
Figura 30. Perfil cinético de foto-oxidação dos compostos HEH (a) e Nife (b) em H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v), acetonitrila e clorofórmio.	68
Figura 31. Gráfico de pH x k <sub>obs</sub> para a foto-oxidação de HEH (a) e Nife (b) em uma mistura H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v). Ajuste de pK <sub>a</sub> para a foto-oxidação do HEH (a').	69

Figura 32. Titulação espectrofotométrica de formação do complexo HEH $\subset$ 2CB[7] por UV-Vis. Condições: H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v), tampão NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,01 mol L <sup>-1</sup> pH 7, [HEH] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , [CB7] = 0 – 2x10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> . .....	72
Figura 33. Aumento na intensidade de fluorescência do composto HEH na presença de 10 eq. de CB[7]. Condições: H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v), tampão NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,01 mol L <sup>-1</sup> pH 7, [HEH] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , [CB7] = 1x10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> . .....	73
Figura 34. Titulação espectrofotométrica de formação do complexo HEH $\subset$ 2 $\beta$ CDx por UV-Vis. Condições: H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v), tampão NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,01 mol L <sup>-1</sup> pH 7, [HEH] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , [ $\beta$ CDx] = 0 – 2x10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> . .....	75
Figura 35. Titulação espectrofotométrica de formação do complexo HEH $\subset$ 2P[5]A por UV-Vis. Condições: H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v), tampão BIS-TRIS 0,01 mol L <sup>-1</sup> pH 7, [HEH] = 2,5x10 <sup>-6</sup> mol L <sup>-1</sup> , [P5A] = 0 – 5x10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> . .....	76
Figura 36. Perfil cinético de formação de Nife <sub>ox</sub> (280 nm) na presença de $\beta$ CDx e CB7 em meio H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v) com tampão NaHPO <sub>4</sub> 0,01 mol L <sup>-1</sup> pH 7,0. [Nife] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , [macrociclos] = 2x10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> . .....	77
Figura 37. Perfil cinético de foto-oxidação de HEH e HEH $\subset$ 2CB[7] em meio H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v) com tampão NaHPO <sub>4</sub> 0,01 mol L <sup>-1</sup> pH 7,0. [HEH] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , [CB7] = 2x10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> . .....	78
Figura 38. Acompanhamento por fluorescência para a foto-oxidação de HEH e HEH $\subset$ 2CB[7] em meio H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v) e tampão NaHPO <sub>4</sub> 0,01 mol L <sup>-1</sup> pH 7,0. [HEH] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> , [CB7] = 2x10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> . .....	79
Figura 39. Fotólise por pulso de <i>laser</i> do composto HEH em meio aquoso com incremento energético acumulado. ....	80
Figura 40. Acompanhamento da fotólise por pulso de laser do composto HEH através de espectroscopia no UV-Vis (a) e fluorescência (b). [HEH] = 1,6x10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> em meio aquoso pH 7 tampão BIS-TRIS 0,01 mol L <sup>-1</sup> . .....	80
Figura 41. Comparativo da cinética de decaimento da espécie transiente formada com 92 mJ fornecidos à amostras de HEH e HEH <sub>ox</sub> . [HEH] = [HEH <sub>ox</sub> ] = 1,6x10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> em meio aquoso pH 7 tampão BIS-TRIS 0,01 mol L <sup>-1</sup> . .....	81

Figura 42. Comparativo da cinética de decaimento da espécie transiente formada com 92 mJ fornecidos à amostras de HEH e HEH<sub>ox</sub> e respectivas amostras contendo 10 equivalentes de DABCO. [HEH] = [HEH<sub>ox</sub>] = 5x10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>; [DABCO] = 5x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> em acetonitrila. ..82

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação da fotoisomerização do cromóforo imínio protonado 11- <i>cis</i> retinal (a) e da fotodimerização do DNA (b).....	18
Esquema 2. Síntese multicomponente de Hantzsch (a) e estrutura do NADH (b).....	21
Esquema 3. Confôrmeros de 1,4-DHPs 4-aryl substituídas. ....	24
Esquema 4. Representações genéricas das reações de Strecker (a), Biginelli (b) e Hantzsch (c). .....	25
Esquema 5. Métodos de síntese enantiosseletiva de 1,4-DHPs: utilizando compostos organometálicos (a) e organocatalisadores (b). ....	26
Esquema 6. ATH em olefinas de esteróides com ação combinada de um aminocatalisador e éster de Hantzsch. ....	27
Esquema 7. Clivagem fotoredox de ligação C-O com éster de Hantzsch e Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .....	27
Esquema 8. Foto-oxidação da Amlodipina (a) e Nifedipina (b).....	28
Esquema 9. Mecanismo de foto-oxidação da Nifedipina. ....	29
Esquema 10. Metodologia sintética das 1,4-DHPs utilizando maghemita como catalisador...	42
Esquema 11. Oxidação de 1,4-DHPs utilizando iodo molecular. ....	44
Esquema 12. Equilíbrio químico de espécies de HEH em meio H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v).....	61
Esquema 13. Equilíbrio químico de espécies de Nife em meio H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v).....	63
Esquema 14. Estrutura proposta para a espécie transiente ânion radical e formação do par iônico radical com DABCO. ....	82

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização das 1,4-DHPs sintetizadas.....	42
Tabela 2. Caracterização de HEH <sub>ox</sub> e Nife <sub>ox</sub> . ....	44
Tabela 3. Propriedades fotofísicas dos compostos HEH, HEH <sub>ox</sub> , Nife e Nife <sub>ox</sub> em meio H <sub>2</sub> O/ACN 80:20 (v/v). [DHP] = 1x10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> .....	58
Tabela 4. Propriedades fotofísicas dos compostos HEH, Nife, A, B e C em etanol, clorofórmio e meio H <sub>2</sub> O/ACN 80:20 (v/v).....	59
Tabela 5. Comparação entre <i>k</i> <sub>obs</sub> de foto-oxidação e % residual de HEH e Nife em diferentes solventes. ....	67
Tabela 6. Parâmetros cinéticos referentes ao experimento de efeito isotópico de foto-oxidação para HEH e Nife. ....	70
Tabela 7. Parâmetros cinéticos obtidos para os complexos supramoleculares.....	74

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\alpha$ CDx	$\alpha$ -ciclodextrina
$\beta$ CDx	$\beta$ -ciclodextrina
•OH	Radical hidroxil
$^1\text{O}_2$	Oxigênio singlete
1,4-DHPs	1,4-dihidropiridinas
ATH	Transferência assimétrica de hidrogênio
ATP	Trifosfato de adenosina
CB[n]	Cucurbit[n]urils, onde n = 5, ..., 10
CDx	Ciclodextrina
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massa
Composto A	2,6-dimetil-3,5-dietóxicarbonil-4-(4-dimetilamino)fenil-1,4-dihidropiridina
Composto B	2,6-dimetil-3,5-dietóxicarbonil-4-fenil-1,4-dihidropiridina
Composto C	2,6-dimetil-3,5-dietóxicarbonil-4-(4-hidróxi-3-metóxi)fenil-1,4-dihidropiridina
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DHPs	Dihidropiridinas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
HAT	Transferência de átomo de hidrogênio
HEH	2,6-dimetil-3,5-dietóxicarbonil-1,4-dihidropiridina
HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia
LC-MS	Cromatografia líquida acoplada a um espectrômetro de massa
LUMO	Orbital molecular não ocupado de menor energia
NADH	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
Nife	2,6-dimetil-3,5-dietóxicarbonil-4-(2-nitro)fenil-1,4-dihidropiridina
OLED	Diodo orgânico emissor de luz

P*	Produto no estado excitado
P[n]A	Pilar[n]arenos, onde $n = 5, \dots, 15$
R*	Reagente no estado excitado
RMN	Ressonância magnética nuclear
ROS	Espécies reativas de oxigênio
S <sub>0</sub>	Estado fundamental
S <sub>n</sub>	Estado excitado singlete, onde $n = 1, 2, \dots$
SET	Transferência radicalar de elétron
SOMO	Orbital molecular ocupado por um único elétron
T <sub>n</sub>	Estado excitado triplete, onde $n = 1, 2, \dots$
UV-A	Ultravioleta-A (400 - 320 nm)
UV-B	Ultravioleta-B (320 - 280 nm)
UV-Vis	Ultravioleta-visível

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>15</b>
1.1	Fotofísica e Fotoquímica de Compostos Orgânicos .....	15
1.2	Definição e Atuação Biológica de Dihidropiridinas.....	21
1.3	Síntese e Aplicações Sintéticas das Dihidropiridinas.....	24
1.4	Foto-oxidação de 1,4-Dihidropiridinas.....	27
1.5	Química Supramolecular .....	32
<b>1.5.1</b>	<b>Ciclodextrinas .....</b>	<b>34</b>
<b>1.5.2</b>	<b>Cucurbit[n]urils .....</b>	<b>35</b>
<b>1.5.3</b>	<b>Pilar[n]arenos.....</b>	<b>37</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
2.1	Objetivo Geral .....	39
2.2	Objetivos Específicos .....	39
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>40</b>
3.1	Materiais e Reagentes .....	40
3.2	Equipamentos .....	41
3.3	Metodologia.....	42
<b>3.3.1</b>	<b>Síntese das 1,4-DHPs .....</b>	<b>42</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Síntese dos derivados piridínicos.....</b>	<b>44</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Curvas de calibração .....</b>	<b>45</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Titulação espectrofotométrica das 1,4-DHPs.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3.5</b>	<b>Medidas espectrofotométricas de foto-oxidação das 1,4-DHPs.....</b>	<b>46</b>
<b>3.3.6</b>	<b>Titulação de complexação .....</b>	<b>47</b>
<b>3.3.7</b>	<b>Medidas de fotólise por pulso de <i>laser</i> .....</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
4.1	Síntese das 1,4-DHPs .....	50
<b>4.1.1</b>	<b>Síntese dos derivados piridínicos.....</b>	<b>53</b>

4.2	Propriedades Fotofísicas .....	57
4.3	Determinação do equilíbrio químico por titulação espectrofotométrica .....	60
4.4	Foto-oxidações.....	64
<b>4.4.1</b>	<b>Efeito do solvente .....</b>	<b>65</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Efeito do pH .....</b>	<b>68</b>
<b>4.4.3</b>	<b>Efeito isotópico .....</b>	<b>70</b>
4.5	Caracterização dos complexos supramoleculares.....	71
4.6	Medidas de foto-oxidação em compostos supramoleculares.....	77
4.7	Fotólise por pulso de laser .....	79
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO A – ESPECTROS DE RMN DE <sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C.....</b>		<b>94</b>
<b>ANEXO B – ESPECTROS DE IV .....</b>		<b>100</b>
<b>ANEXO C – ANÁLISES DE CG-EM .....</b>		<b>103</b>
<b>ANEXO D – CURVAS DE CALIBRAÇÃO .....</b>		<b>105</b>
<b>ANEXO E – GRÁFICOS COMPLEMENTARES.....</b>		<b>112</b>
<b>ANEXO F – CARACTERIZAÇÃO DOS MACROCICLOS .....</b>		<b>115</b>



## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

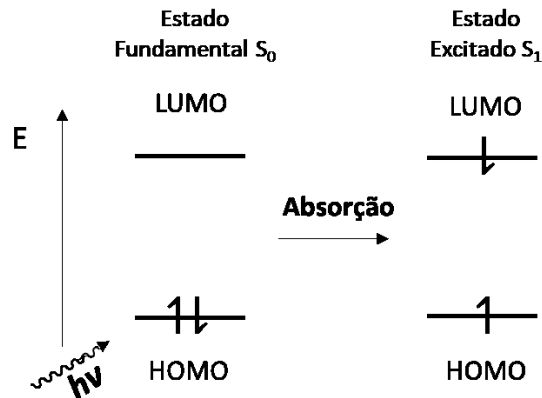
Neste tópico serão introduzidos os itens essenciais para a compreensão do estudo desenvolvido, onde serão ilustrados os conceitos básicos de fotofísica e fotoquímica, os destaques da química supramolecular e, principalmente, as propriedades físicas e reativas das moléculas alvo: 1,4-dihidropiridinas.

### 1.1 FOTOFÍSICA E FOTOQUÍMICA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

Através dos conceitos probabilísticos da mecânica quântica, foi possível atribuir tratamentos matemáticos para descrever o movimento ondulatório e o comportamento quantizado da luz. De maneira simplificada, a luz propaga-se como onda eletromagnética e possui caráter de partícula (*fóton*) ao interagir com a matéria. A aplicação dos conceitos da mecânica quântica para interpretar as leis físicas que governam a distribuição eletrônica de átomos e moléculas permitiu o entendimento de sua distribuição em superfícies orbitais e como são estruturadas as ligações químicas (descritas pela Teoria Molecular Orbital).<sup>1</sup> Dessa forma, os orbitais moleculares HOMO e LUMO na região de valência possuem maior relevância no estudo de reações químicas e transições eletrônicas. O orbital molecular preenchido de maior energia (HOMO) é capaz de atuar como doador de elétrons, enquanto que o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) pode atuar como receptor.

O comportamento de moléculas em solução na presença de uma fonte de energia de caráter radiativo é explicado pelos correlacionados princípios da fotofísica e fotoquímica. A fotofísica descreve os processos de transição energética intra ou intermolecular causados pela interação da luz com a matéria, através de uma inicial transferência energética de um *fóton* para os orbitais moleculares das moléculas. A energia do *fóton* absorvida por um composto orgânico pode ocasionar a transferência de um elétron do orbital HOMO para o orbital LUMO sem alteração no valor de spin, caracterizando um estado excitado singlete (S<sub>n</sub>) em um processo denominado Absorção (**Figura 1**).

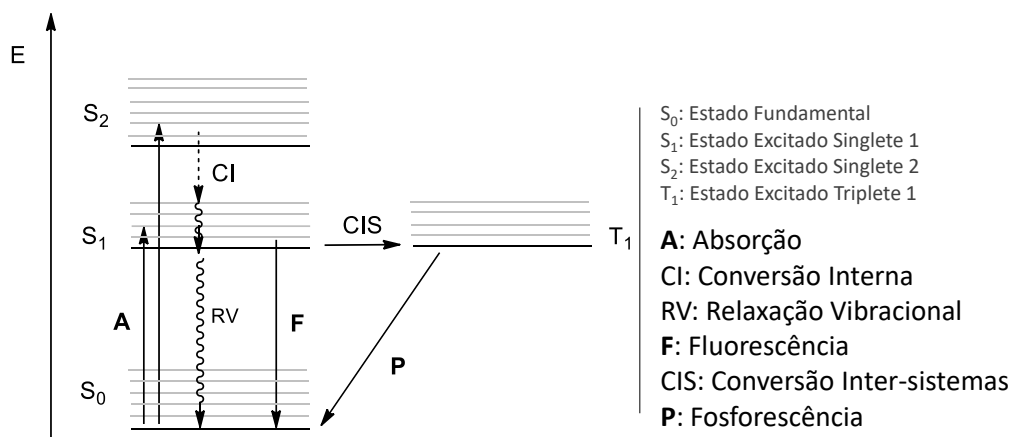
**Figura 1.** Representação do processo fotofísico de absorção de um *fóton*.



Fonte: autoral

O sistema mais energético tende a voltar para o estado fundamental, liberando a energia absorvida por diversos modos de relaxação. As formas de relaxação do estado excitado dependem do arranjo estrutural da molécula, visto que o movimento de vibração e rotação das ligações possui influência na dissipação energética. Os possíveis caminhos de desativação podem variar entre Radiativos (Fluorescência e Fosforescência) e Não-radiativos (Relaxação Vibracional, Conversão Interna e Conversão Inter-sistemas), comumente representados através do Diagrama de Jablonski (**Figura 2**).

**Figura 2.** Diagrama de Jablonski para processos fotofísicos.



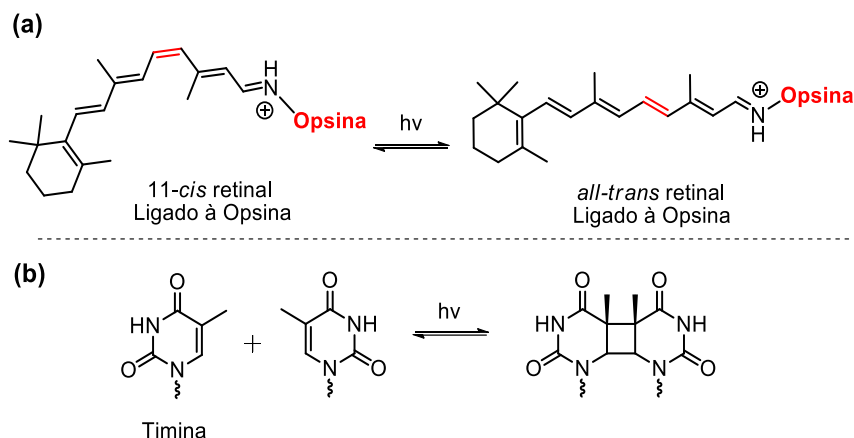
Fonte: autoral.

Os processos de relaxação de forma não-radiativa podem envolver dissipações térmicas de energia para o meio reacional de forma intermolecular, através de movimentos

vibracionais e rotacionais da estrutura. O processo de Conversão Inter-sistemas altera o spin do elétron excitado e, de forma não-radiativa, envolve a transição do estado excitado singlete ( $S_n$ ) ao estado excitado triplete ( $T_n$ ). Por outro lado, a relaxação pode transcorrer de forma radiativa, nos processos de Fluorescência e Fosforescência. A Fluorescência consiste na dissipação de energia do estado excitado singlete ( $S_1$ ) ao fundamental ( $S_0$ ) com a liberação energética de forma radiativa em um tempo de meia vida próximo a  $10^{-9}$  s. Esta rápida transferência eletrônica entre estados energéticos ocorre sem a movimentação das ligações da molécula, como destacado pelo Princípio de Franck-Condon. Na Fosforescência, ocorre a transição de estado triplete excitado ( $T_1$ ) para o estado fundamental ( $S_0$ ) em um tempo de meia vida na ordem de  $10^{-3}$  à  $10^0$  s. O maior tempo de meia vida para desativação por Fosforescência é resultado da proibição na transferência eletrônica entre elétrons envolvendo o mesmo valor de spin.<sup>2</sup> Estas características radiativas podem ser aplicadas em diversos campos da ciência, como em sensores fluorescentes<sup>3</sup>, terapia fotodinâmica<sup>4</sup>, e OLEDs<sup>5</sup>.

A distinção entre fotofísica e fotoquímica é baseada no caminho energético percorrido até retornar a um estado fundamental. O processo fotoquímico, além de envolver transições eletrônicas entre orbitais moleculares, possui modificações estruturais provenientes de uma reação química.<sup>6</sup> Há casos onde reações fotoquímicas são desejadas para o funcionamento adequado de um organismo vivo, como a conversão de água em oxigênio gasoso no processo de fotossíntese<sup>7</sup> ou a isomerização do 11-*cis* retinal na forma ligada à Opsina no mecanismo de visão de alguns seres vivos<sup>8</sup> (**Esquema 1a**). Contudo, a excitação de moléculas e suas modificações pode acarretar na formação de espécies indesejadas. Por exemplo, a fotodimerização das bases nitrogenadas do DNA por radiação Ultravioleta-B (UV-B), provocando efeitos citotóxicos e genotóxicos (**Esquema 1b**).<sup>9,10</sup>

**Esquema 1.** Representação da fotoisomerização do cromóforo imínio protonado 11-*cis* retinal (a) e da fotodimerização do DNA (b).

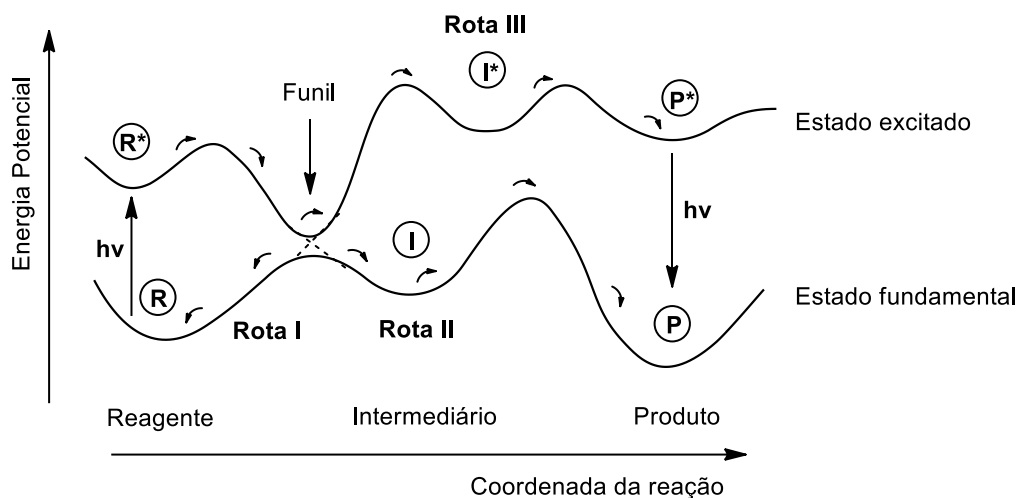


Fonte: Adaptado das Referências 8 (com autorização da *Springer Nature, Creative Commons Attribution 4.0 Int. License*) e 10 (com autorização da *European Society for Photobiology, European Photochemistry Association* e da *Royal Society of Chemistry* ©).

O caminho reacional percorrido pelo estado excitado dependerá da natureza dos estados eletrônicos excitado e fundamental de reagentes, produtos e intermediários. São utilizadas as curvas de Morse para representar as superfícies de energia potencial, aplicando a aproximação de moléculas diatômicas para estruturas mais complexas (**Figura 3**).<sup>6</sup> As possíveis rotas de uma reação fotoquímica, após inicial absorção para o estado excitado  $R^*$ , são:

- O reagente no estado excitado ( $R^*$ ) pode adquirir uma configuração com energia similar à uma configuração mais energética no estado fundamental, a sobreposição destas funções de onda permite uma conversão interna chamada “Funil”. A partir deste ponto de convergência, a espécie pode retornar ao estado inicial de reagente (**Rota I**);
- A partir do Funil, pode atingir o arranjo de um intermediário no estado fundamental e, ultrapassando a barreira energética, ao produto (**Rota II**);
- Se houver energia suficiente, a formação do produto pode ocorrer no estado excitado ( $P^*$ ), retornando ao estado fundamental com a liberação radiativa de energia (**Rota III**);

**Figura 3.** Superfícies de energia potencial para espécies no estado fundamental e excitado e os possíveis caminhos reacionais.



Fonte: Adaptado da Referência 12.

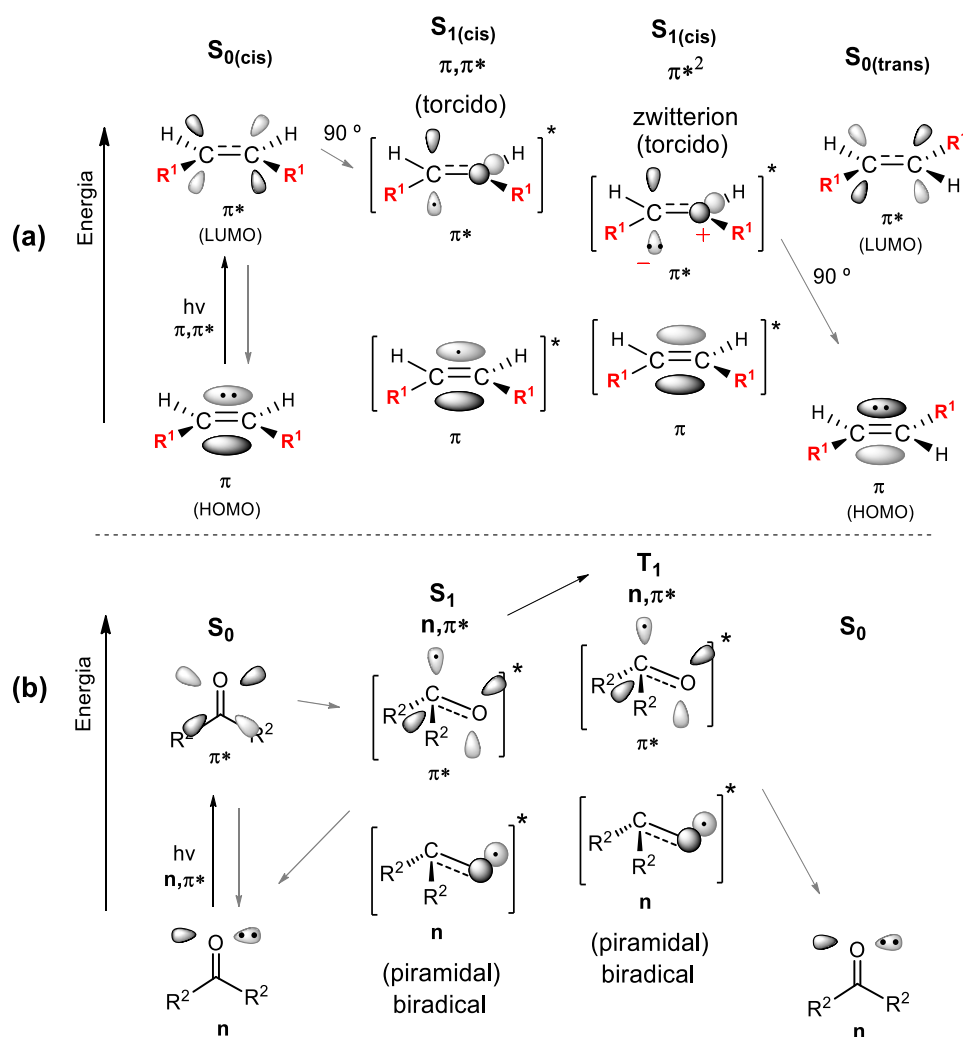
Entre as reações fotoquímicas de compostos orgânicos, maior destaque pertence à alcenos e compostos carbonilados, tendo em vista a presença predominante destes grupos em biomoléculas. Como exemplificado anteriormente no **Esquema 1**, na presença de radiação alcenos são capazes de isomerizar entre arranjos *cis* e *trans* ou reagir entre si. As reações entre olefinas podem promover reações de eletrociclicação, rearranjos sigmatrópicos ou reações de cicloadição. Este comportamento é consequência da distribuição e geometria do estado excitado singlete ( $S_1$ ) de uma ligação C=C. O estado  $S_1$  é atingido com a transição  $\pi \rightarrow \pi^*$ , onde o caráter  $sp^2$  da ligação diminui, a geometria da molécula é alterada com a torção da ligação C-C e assim, através da separação de cargas (efeito da polarização súbita, do inglês *sudden polarization effect*), é formado um intermediário zwitteriônico.<sup>11</sup> A partir da configuração com menor grau de rigidez, há uma menor barreira energética para rotação da ligação, o que favorece a isomerização característica desta classe (**Figura 4a**).

Em contrapartida, compostos carbonilados (cetonas e aldeídos) absorvem energia e formam o estado excitado  $S_1$  através de transição  $n \rightarrow \pi^*$  do oxigênio para o carbono. O estado excitado, diferentemente do fundamental, possui uma distribuição eletrônica que caracteriza o carbono como um sítio nucleofílico e o oxigênio como eletrofílico (*umpolung*, ou inversão do padrão de reatividade), com geometria preferencial alterada de planar para piramidal (**Figura 4b**). Portanto, o caráter radicalar desta espécie descreve sua reatividade, provocando a geração de diversos subprodutos até atingir um equilíbrio. Como exemplo, os compostos carbonilados

são capazes de realizar: clivagem de ligações  $\alpha$  à carbonila, abstração de hidrogênio de um grupo doador, ou reagir com alcenos através de cicloadições. Além da formação de um estado excitado singleto, os compostos carbonilados com grupos aril são capazes de atingir facilmente o estado  $T_1$ , reativos para aplicação como fotossensibilizador ou formação de espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>6,12</sup>

Destacam-se nos próximos capítulos as propriedades fotofísicas e fotoquímicas da classe de compostos dihidropiridinas, as quais apresentam conjugação eletrônica e arranjo estrutural favorável para fenômenos radiativos de fluorescência. Assim como a capacidade de transferir hidreto, caracterizando alta reatividade no estado excitado.

**Figura 4.** Diagramas de energia das espécies formadas no estado excitado de alcenos (a) e compostos carbonilados (b).



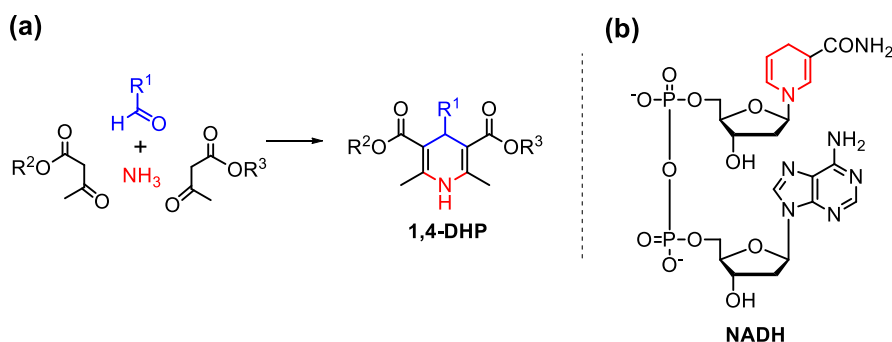
Fonte: Adaptado da Referência 6, com autorização da John Wiley and Sons ©.

## 1.2 DEFINIÇÃO E ATUAÇÃO BIOLÓGICA DE DIHIDROPIRIDINAS

As dihidropiridinas (DHPs) são uma classe de compostos heterocíclicos com um núcleo piridínico não sendo aromático. Dentre os possíveis isômeros, as configurações 1,2 e 1,4 são as mais estáveis, e ao isômero 1,4 confere-se a maior parte dos trabalhos na literatura.<sup>13</sup> Deste modo, serão descritas neste e nos próximos capítulos, informações acerca das 1,4-DHPs.

O percurso histórico destes compostos inicia em 1882 com o primeiro relato sintético através da reação multicomponente de Hantzsch<sup>14</sup> (**Esquema 2a**). Nos anos seguintes foram exploradas sínteses de diversos derivados das 1,4-DHPs, em vista do inicial interesse biológico, graças a semelhança estrutural com o sítio nicotinamida presente na coenzima dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADH) (**Esquema 2b**). Tal semelhança motivou o uso das 1,4-DHPs como miméticos para a compreensão do mecanismo de atuação do NADH com um agente oxidante.<sup>15,16</sup>

**Esquema 2.** Síntese multicomponente de Hantzsch (a) e estrutura do NADH (b).



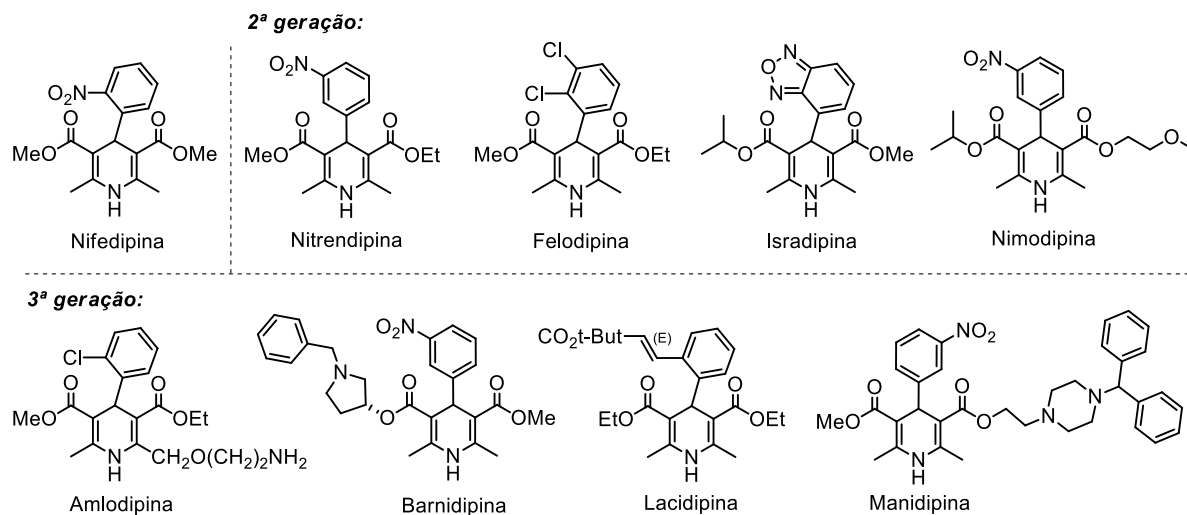
Fonte: autoral

Os primeiros relatos de aplicação farmacológica das 1,4-DHPs foram publicados somente em 1943, onde é observada propriedade analgésica e espasmolítica para o análogo substituído com quinolina na posição 4 do anel.<sup>17</sup> Décadas depois, Bossert e colaboradores<sup>18</sup> avaliaram a atividade farmacológica de derivados 4-fenil substituídos frente a dilatação coronária, ao medir o nível de saturação do oxigênio sanguíneo na região. Foi observada grande capacidade vasodilatadora para o composto 4-(2-nitro)fenil substituído (Nifedipina), implementado no mercado alemão alguns anos depois.<sup>19</sup> Esse fármaco promoveu o desenvolvimento impulsionado de antihipertensivos com expressiva relevância no mercado mundial, movimentando bilhões de dólares. Atualmente busca-se através de modificações

estruturais, o aprimoramento na biodisponibilidade do fármaco frente a possíveis rotas de inibição, incremento na administração segura e das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.<sup>20</sup> Assim, foram desenvolvidas a segunda e a terceira geração de derivados, contornando efeitos adversos como taquicardia e palpitação (**Figura 5**).<sup>21</sup>

Ademais, a atividade farmacológica das 1,4-DHPs está relacionada com a capacidade de incorporação em canais iônicos e receptores, como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , os quais são fundamentais para a regulação do organismo humano.<sup>20</sup> De fato, esta diversidade reativa das 1,4-DHPs leva a resultados positivos não somente para vasodilatação, mas também frente a ação antioxidante<sup>22,23</sup>, anticâncer<sup>24</sup>, antileishmanial<sup>25</sup>, anticoagulante<sup>26</sup>, inibidora da protease do HIV-1<sup>27</sup>, neuroprotetora (p.e. Alzheimer e Parkinson)<sup>28</sup>, dentre outras. A cardiovasodilatação envolve incorporação extremamente específica à sítios proteicos envolvidos no mecanismo de contração muscular cardíaca, denominados Canais de Cálcio Tipo-L. Através da interação com estes canais, é modulada a migração de íons ao meio intracelular, afetando diretamente o processo de contração.<sup>29</sup>

**Figura 5.** Estruturas das principais 1,4-DHPs com atividade farmacológica.



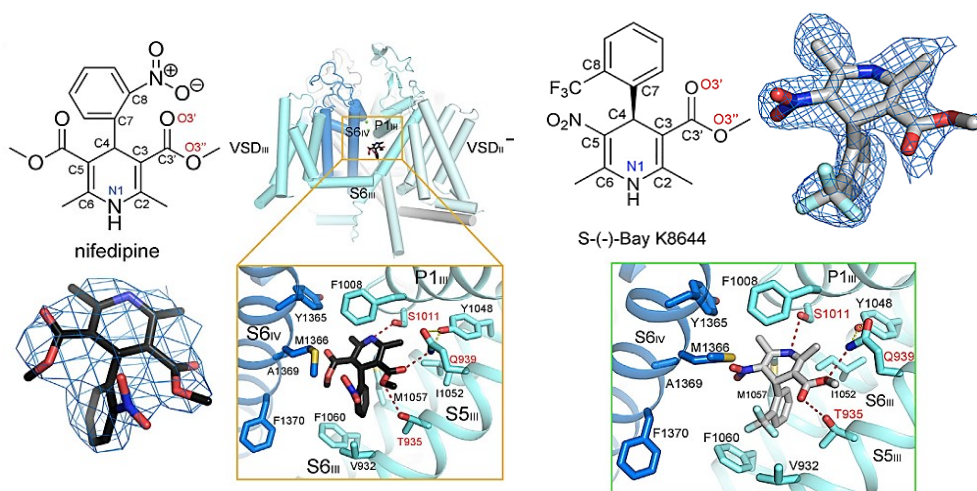
Fonte: autoral

O Canal de Cálcio Tipo-L apresenta 3 estágios: aberto, em repouso e inativo. Deste modo, verifica-se que algumas 1,4-DHPs podem contribuir com a estabilização do estado inativo da proteína, reduzindo a migração de íons ao meio intracelular. Este comportamento denominado antagonista, é apresentado por Nifedipina e Nimodipina e favorece a vasodilatação e a aplicação como antihipertensivo. Curiosamente, ao estudar o análogo BAY K8644, foi observada estabilização do estado em repouso do Canal de Cálcio, caracterizando ação inversa



(agonista) ao ampliar a migração de  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>30</sup> Portanto, a interação dos fármacos aos diferentes estágios do sítio proteico mostra-se conformacionalmente dependente. Há indícios de que os enantiômeros S-(-)-BAY K8644 e R-(+)-BAY K8644 apresentam diferenças no grau de estabilização do estágio inativo, sendo o isômero R preferencial na atividade antagonista e o S para atividade agonista (**Figura 6**).<sup>31,32</sup>

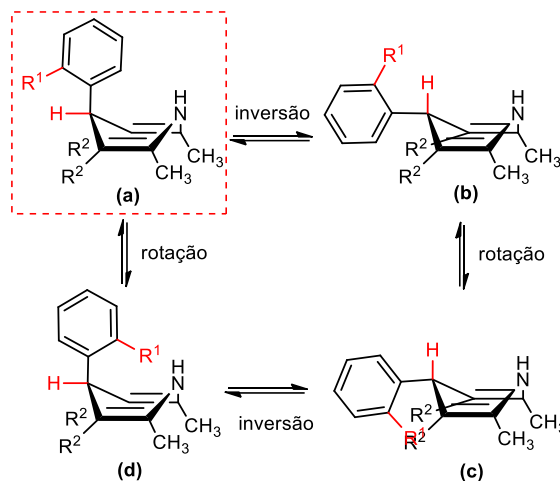
**Figura 6.** Docking molecular das interações da Nifedipina e S-(-)-BAY K8644 ao estado inativo do Canal de Cálcio Tipo-L (rCav1.1).



Fonte: Adaptado da Referência 32, com autorização da Elsevier ©.

Investigações teóricas e de análise de raios-X buscaram elucidar: i) as características estruturais do sítio ativo proteico, ii) compreender as interações ocorrentes e iii) determinar o arranjo mais favorável para que o fármaco apresente uma atividade antagonista. O aspecto conformacional é de extrema importância, visto que para 1,4-DHPs sem substituinte na posição 4 o núcleo tem a preferência de um arranjo planar e derivados 4-aryl substituídos apresentam preferência ao arranjo de barco. Esta liberdade rotacional dos derivados 4-aryl substituídos caracteriza flexibilidade para exibir diferentes conformações, equatoriais ou axiais, com rotâmeros sinperiplanar ou antiperiplanar em relação ao hidrogênio C4 (**Esquema 3**).<sup>17</sup>

**Esquema 3.** Confôrmeros de 1,4-DHPs 4-*aril* substituídas.

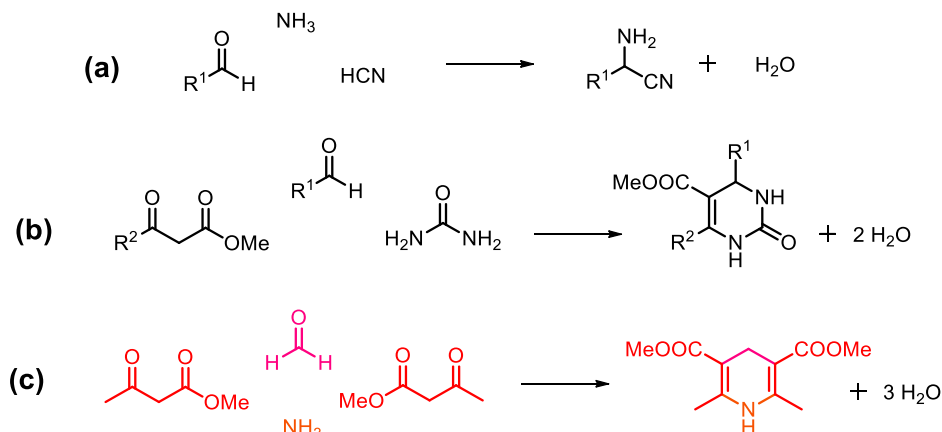


Fonte: Adaptado da Referência 17, com autorização da *John Wiley and Sons* ©.

A atividade antagonista mostra-se dependente de propriedades estéricas, lipofílicas e eletrônicas das 1,4-DHPs. Acerca de compostos 4-fenil substituídos, grupos volumosos em posição *para* apresentam desfavoráveis repulsões espaciais, enquanto em *orto* e *meta* grupos volumosos e carregados negativamente são favoráveis. Ademais, há indícios de que a atividade agonista de S-(-)-BAY K8644 pode estar relacionada com o grupo nitro na posição 5 do núcleo dihidropiridina.

### 1.3 SÍNTESE E APLICAÇÕES SINTÉTICAS DAS DIHIDROPIRIDINAS

Os 12 princípios da Química Verde foram desenvolvidos para o *design* sustentável de estruturas moleculares em vista do crescente interesse por rotas sintéticas menos nocivas e processos industriais ambientalmente amigáveis.<sup>33</sup> Dentre as estratégias utilizadas, as reações multicomponentes visam máxima incorporação dos reagentes na estrutura do produto e, desta forma, apresentam como vantagens: eficiência energética, economia atômica e prevenção de formação de rejeitos. Além destas vantagens, grande parte das reações multicomponentes exploradas atualmente buscam condições reacionais brandas, solventes inócuos e o uso da catálise para aperfeiçoar ao máximo os aspectos sustentáveis e financeiros.<sup>34</sup> Como exemplo de reações multicomponentes, são destacadas as reações tricompontes de Strecker<sup>35</sup>, Biginelli<sup>36</sup> e Hantzsch<sup>14</sup> (**Esquema 4**).

**Esquema 4.** Representações genéricas das reações de Strecker (a), Biginelli (b) e Hantzsch (c).

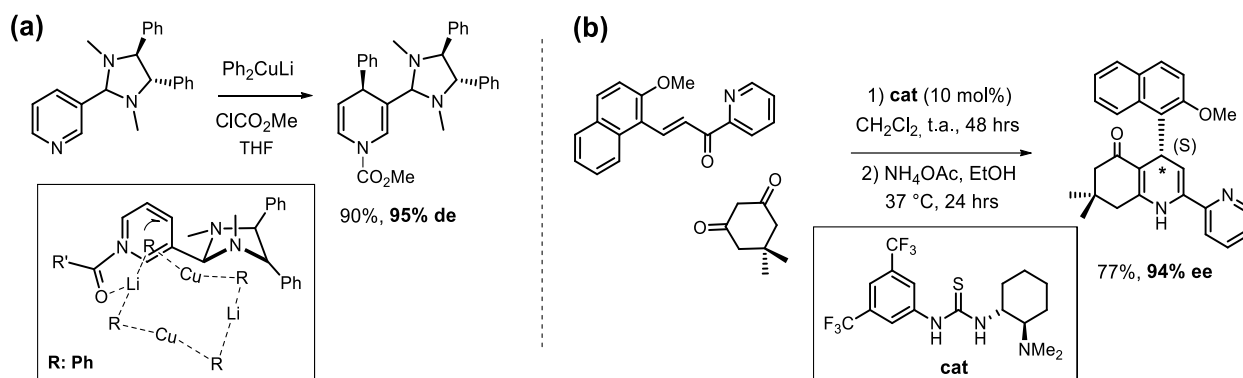
Fonte: autoral

Como mencionado no tópico anterior, a síntese multicomponente das 1,4-DHPs foi inicialmente reportada por Hantzsch, formando o núcleo simétrico representado no **Esquema 4c**, o qual foi denominado “éster de Hantzsch”. O mecanismo consiste em etapas de condensação e substituição envolvendo um aldeído, amônia e 2 equivalentes de um cetoéster, liberando água como subproduto. A partir das otimizações reacionais para condições mais brandas, substituição de amônia por sais de amônio<sup>37</sup>, uso de metodologias sem solvente<sup>38</sup> e o uso de catalisadores<sup>39-41</sup>, resultaram no incremento das características sustentáveis da reação de Hantzsch, assim como sua aplicação na indústria farmacêutica.<sup>21</sup>

Com a finalidade de desenvolver novos medicamentos contendo o núcleo dihidropiridina, há interesse em sintetizar potenciais substitutos para os análogos comercializados atualmente, elevando a seletividade ao sítio ativo através de derivados quirais. Contudo, considerando a capacidade de enantiômeros apresentarem performances opostas no Canal de Cálcio Tipo-L, a síntese enantiosseletiva é fundamental para correta atuação do medicamento.<sup>21</sup> A resolução de misturas racêmicas de derivados de ácidos carboxílicos foi a primeira técnica utilizada, baseando-se na formação dos respectivos sais diastereoisoméricos na presença de agentes de resolução e posteriormente isolados através de sucessivas cristalizações.<sup>17</sup> Outra técnica utilizada para a síntese de 1,4-DHPs, consiste na adição nucleofílica de organometálicos à sais de *N*-acil piridínio (**Esquema 5a**). Nesta reação, tanto a composição do agente acilante quanto do organometálico governam a preferência na formação dos enantiômeros.<sup>42</sup> Por fim, em métodos mais recentes, é explorada a utilização de organocatalisadores como derivados de ácidos fosfóricos, compostos quirais de tiouréia

(Esquema 5b) ou derivados do prolinol, obtendo alta seletividade em condições sintéticas mais brandas em comparação ao uso de organometálicos.<sup>43,44</sup>

**Esquema 5.** Métodos de síntese enantiosseletiva de 1,4-DHPs: utilizando compostos organometálicos (a) e organocatalisadores (b).

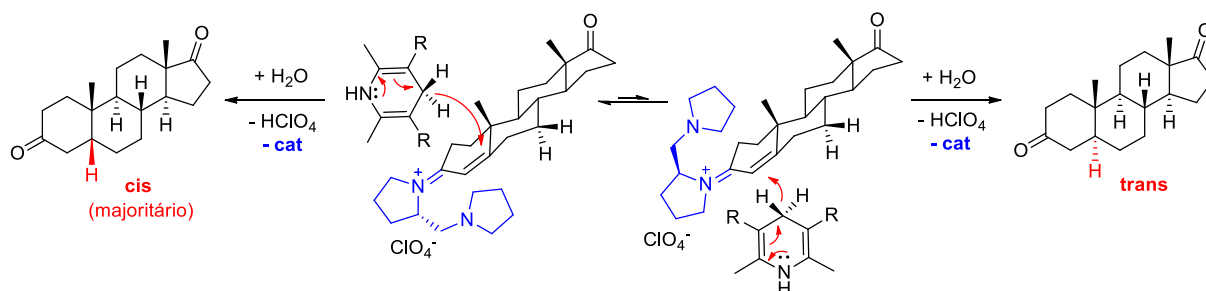


Fonte: Adaptado das Referências 42 (com autorização da *American Chemical Society* ©) e 44 (com autorização da *John Wiley and Sons* ©).

### Aplicações em síntese orgânica

As 1,4-DHPs são largamente exploradas na síntese orgânica através de sua similaridade estrutural e reatividade aos cofatores biológicos NADH e NADPH, atuando de forma mimética nas reduções assimétricas de ligações C=C, C=N e C=O (**Esquema 6**). Estas reações são denominadas Transferências assimétricas de hidrogênio (ATH) e possuíram destaque no início do século XXI (Prêmio Nobel de Química, 2001 – Noyori, Sharpless e Knowles) pela abertura de novos caminhos para a síntese de compostos enantioméricos puros com interesse industrial farmacêutico. As ATH podem utilizar quantidades catalíticas de compostos metálicos quirais e fontes de hidrogênio, como hidrogênio gasoso ou doadores orgânicos de hidreto.<sup>45,46</sup> Desta maneira, a totalidade dos trabalhos utilizam o éster de Hantzsch como doador de hidreto, capaz de transferir dois hidrogênios à agentes oxidantes ao aromatizar seu núcleo dihidropiridina. Tal comportamento é governado por um mecanismo radicalar, que pode ser explorado tanto para a redução de compostos orgânicos no estado fundamental ou através de reações fotoinduzidas.

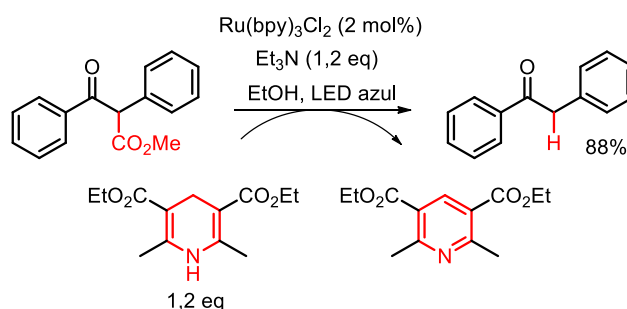
**Esquema 6.** ATH em olefinas de esteróides com ação combinada de um aminocatalisador e éster de Hantzsch.



Fonte: Adaptado da Referência 46, com autorização da *Royal Society of Chemistry* ©.

As reações fotocatalisadas pelo éster de Hantzsch são estimuladas por radiação no visível, promovendo transferência radicalar de elétron (*Single Electron Transfer* - SET) e de hidrogênio (*Hydrogen Atom Transfer* - HAT). De maneira conjunta, é utilizado um fotocatalisador metálico (usualmente complexos de Ru(II)), para também fornecer elétrons e facilitar o processo de clivagem do agente oxidante (**Esquema 7**).<sup>47,48</sup> A reatividade das 1,4-DHPs como doadores de hidreto e seu processo de foto-oxidação serão descritos com maior detalhe no próximo capítulo.

**Esquema 7.** Clivagem fotoredox de ligação C-O com éster de Hantzsch e Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.



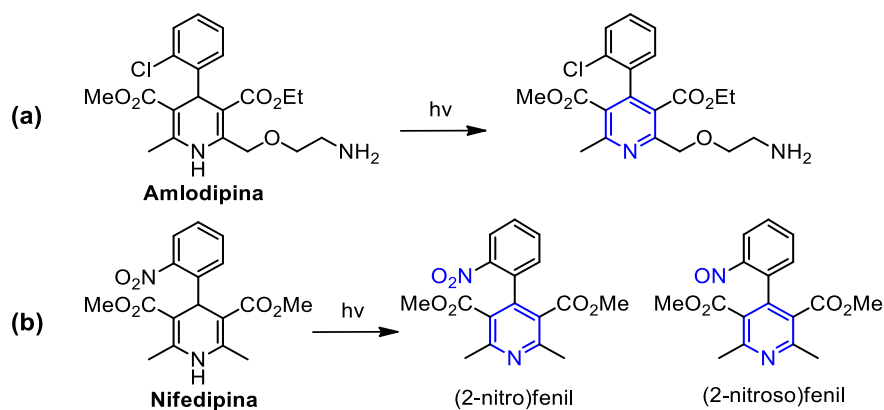
Fonte: Adaptado da Referência 47, com autorização da *Georg Thieme Verlag KG* ©.

#### 1.4 FOTO-OXIDAÇÃO DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS

Como mencionado anteriormente, as 1,4-DHPs possuem ampla aplicação farmacológica e grande interesse comercial. Entretanto, a fotoreatividade destes compostos é uma grande barreira para uma aplicação eficiente, estável e sem danos à saúde do paciente. A

reatividade frente a radiação Ultravioleta A (UV-A) é extremamente rápida em consequência da grande absorção ocorrente nesta região (320 – 400 nm), formando o anel piridínio como produto de oxidação (**Esquema 8**).<sup>49</sup> No caso da Nifedipina, dependendo da fonte de radiação, ocorre a formação de dois produtos de oxidação: nitrofenilpiridina e nitrosofenilpiridina. Sendo o primeiro induzido por radiação UV e o segundo por luz solar.<sup>50-52</sup>

**Esquema 8.** Foto-oxidação da Amlodipina (a) e Nifedipina (b).



Fonte: autoral

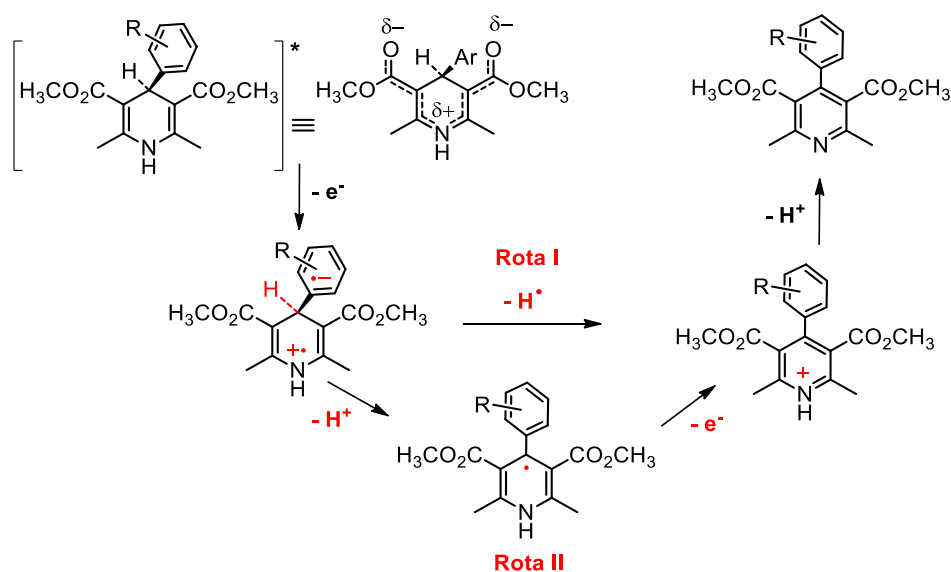
A problemática envolvida na foto-oxidação das 1,4-DHPs é a liberação energética de agentes fotosensibilizadores, acarretando danos a longo prazo aos tecidos da pele. Há inúmeros relatos de fotodermatite reportados para a Nifedipina, envolvendo eritema, eritromelalgia, vasculite leucocitoclástica, urticária e hiperplasia gengival.<sup>53</sup> Recentemente, Yonezawa e colaboradores<sup>54</sup> avaliaram a fototoxicidade *in vivo* de Nifedipina, Nimodipina, Nitrendipina e Amlodipina com aplicação transdermal em ratos *Sprague-Dawley*. Nestas condições, apenas a Amlodipina mostrou-se prejudicial com a formação de eritemas na pele após 24 horas de irradiação UV-A.

A fototoxicidade pode ser resultado de diferentes rotas de degradação, como a formação de oxigênio singlete ( $^1\text{O}_2$ ), radicais livres ou decomposição em compostos tóxicos.<sup>55</sup> As espécies reativas de oxigênio (ROS), consideradas as principais mediadoras de efeitos fotoalérgicos produzidos por medicamentos, promovem estresse oxidativo à fosfolipídeos, proteínas e ao DNA.<sup>56</sup> Desta forma, Onoue e colaboradores<sup>57</sup> propuseram o monitoramento da formação de ROS como método para a compreensão das propriedades fotoquímicas e previsão do risco oferecido por medicamentos fotolábeis. Ao avaliar a reatividade de 1,4-DHPs frente à radiação UV-A/B, foi observada a formação de superóxido induzida por Amlodipina e

Nitrendipina e de oxigênio singlete induzida por Nifedipina. Além disso, Nimodipina mostrou-se capaz de produzir ambas as espécies.<sup>56</sup>

A detalhada investigação dos compostos modelo para NADH e NADPH<sup>15,58,59</sup> permitiu a resolução de um mecanismo sugerido para a foto-oxidação das 1,4-DHPs, o qual envolve a formação de intermediário radicalar com uma transferência intramolecular de elétron ou hidrogênio (**Esquema 9**). O radical pode atacar diretamente biomoléculas ou reagir com oxigênio para promover a formação de radicais peroxil ou hidroxil, confirmando a capacidade danosa observada nos resultados *in vitro* e *in vivo* mencionados anteriormente.<sup>55</sup> Como resultado da transição eletrônica intramolecular  $S_0/S_1$ , o intermediário de foto-oxidação da Nifedipina possui natureza zwitteriônica com carga parcial positiva localizada no sítio enamina e carga parcial negativa distribuída em grupos aril na posição C4 do heterociclo.

**Esquema 9.** Mecanismo de foto-oxidação da Nifedipina.



Fonte: Adaptado da Referência 49, com autorização da Elsevier ©.

Através de cinéticas de efeito isotópico por Zhu e colaboradores,<sup>60</sup> foi determinado que a etapa determinante corresponde a liberação do átomo de hidrogênio da posição C4 do heterociclo. No entanto, o modo de clivagem desta ligação permanece indefinido e é a principal dualidade encontrada nos estudos mecanísticos. Na rota heterolítica de clivagem do hidrogênio C4 (Rota I), o átomo é liberado do intermediário zwitteriônico na forma de hidreto para a formação direta do cátion piridínio. Por outro lado, na clivagem homolítica (Rota II), ocorre inicialmente a liberação de próton e posterior liberação de um elétron para a formação do cátion

piridínio. Anos mais tarde, os mesmos autores realizaram a análise termodinâmica das energias de dissociação da ligação C4-H de diferentes 1,4-DHPs. Com valores de energia de clivagem homolítica e heterolítica significativamente menores do que uma ligação C-H  $sp^3$ , corroboram para ambas as possibilidades de clivagem serem termodinamicamente favoráveis.<sup>61</sup> Contudo, até então não há estudos aprofundados acerca da preferência mecanística em relação à estrutura e estabilização dos intermediários radicalares.

Ademais, destaca-se o comportamento altamente reativo do fármaco Nifedipina, como um grande exemplo da dependência estrutura/reatividade para a foto-oxidação das DHPs. A presença de grupos nitro substituídos intensificam a aromatização do heterociclo através de maior deslocalização da carga negativa, favorecendo a formação do intermediário no estado excitado e, por consequência, aumenta a velocidade de ionização e desprotonação (**Esquema 9**).<sup>49</sup>

### **Proteção de compostos foto-ativos**

A instabilidade dos fármacos durante desenvolvimento, distribuição ou consumo impõe novas formas farmacêuticas.<sup>62</sup> De fato, devido a problemática com a solubilidade e instabilidade em solução, as dihidropiridinas são comercializadas somente na forma sólida (oral). Destaca-se a tecnologia oral de liberação osmótica controlada (OROS, do inglês *osmotically controlled-release oral delivery system*), aplicada na comercialização da Nifedipina (Adalat<sup>®</sup> OROS). A liberação controlada do fármaco permite uma única ingestão diária, a qual pode proporcionar melhores respostas na eficiência e tolerabilidade do medicamento no tratamento.<sup>63</sup>

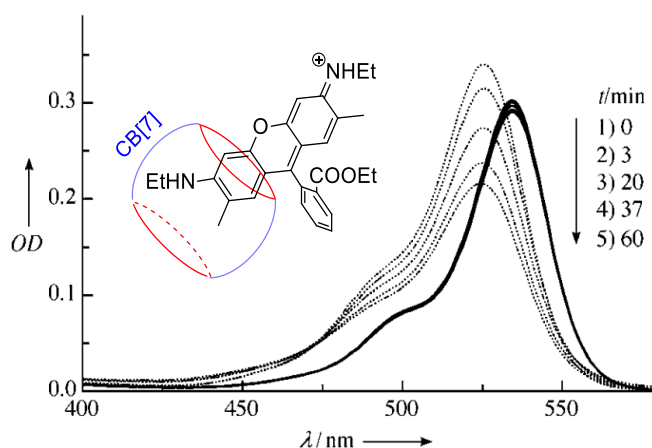
A utilização de estratégias de encapsulamento corresponde à maior parte dos estudos de fotoestabilização de fármacos fotoinstáveis, seguido do uso de compostos antioxidantes. O método de encapsulamento se destaca devido ao uso de diversas matrizes capazes de isolar o fármaco de interações com solvente, ar ou luz de forma biocompatível. Dentre estas matrizes, são utilizados macrociclos como as ciclodextrinas (CDx), carregadores nanoestruturados biopoliméricos ou nanopartículas no estado líquido.<sup>64</sup> Contudo, mostra-se árdua a investigação de alternativas para atenuação da fotodecomposição de medicamentos, devido à complexidade de compreender interações e restrições estruturais específicas para cada substrato em uma condição energética excitada, resultando em uma quantidade sucinta de trabalhos na literatura ou compilados de revisão. Tratando-se do estado líquido, o meio reacional relaciona-se com os caminhos de desativação do estado excitado através de polaridade, restrições espaciais ou



interações específicas. Restrições físicas ou químicas no estado fundamental ou excitado podem afetar a formação de intermediários devido à alterações na estequiometria ou geometria entre as espécies, portanto, controlam a distribuição de fotoprodutos e a velocidade de uma reação fotoquímica.<sup>65</sup>

Mohanty e colaboradores<sup>66</sup> reportaram a interessante resposta fotoestabilizante do fluoróforo Rodamina 6G (Rh6G) utilizando o macrociclo Cucurbit[7]uril (CB[7]). A Rh6G é conhecida por sua vasta aplicação nas áreas de imageamento, como na técnica de microscopia confocal. Para sua aplicação nesta técnica, é essencial que o fluoróforo apresente alto rendimento quântico de fluorescência e grande estabilidade no estado excitado. Logo, o uso da Rh6G limita-se em alguns casos devido à instabilidades de sua atuação através de processos de adsorção em materiais, agregação e decomposição fotoquímica. Desta maneira, todas as problemáticas são eliminadas através do encapsulamento da Rh6G na cavidade do CB[7] em proporção equivalente, impedindo o *quenching* causado por dimerizações, interações com água do solvente e processos de adsorção (**Figura 7**).

**Figura 7.** Fotobranqueamento da Rh6G em meio aquoso aerado com a irradiação de laser (Nd-YAG, 532 nm) representado pelas curvas de linhas tracejadas. Fotoestabilização da Rh6G na presença de CB[7] representado nas curvas de linhas sólidas.



Fonte: Adaptado da referência 66, com autorização da *John Wiley and Sons* ©.

Para a fotoproteção de DHPs, encontram-se reportadas estratégias envolvendo o uso de corantes<sup>67</sup>, encapsulamento em nanocápsulas<sup>68</sup>, niossomas<sup>69</sup> e lipossomos<sup>70,71</sup>, preparação de dispersões sólidas<sup>72</sup>, encapsulamento em ciclodextrinas (CDx)<sup>73-77</sup>, dentre outras<sup>78</sup>. Destaca-se a implementação de CDx, considerando as vantagens de não apresentar toxicidade ao

organismo, baixo custo de produção e promoção do aumento da solubilidade do fármaco. Ragno e colaboradores<sup>70</sup> demonstraram a capacidade de inclusão da Amlodipina em metil- $\beta$ CDx, reduzindo a constante de fotooxidação 47 vezes em etanol. Anos depois, o mesmo grupo de pesquisa investigou a fotoproteção de mais 10 fármacos do grupo das DHPs em  $\beta$ CDx, incluindo Nifedipina, Nimodipina e Lacidipina.<sup>77</sup> Neste estudo comparativo, foi observada a dependência da capacidade de inclusão na macromolécula com o efeito de fotoproteção, o qual foi ineficiente para análogos volumosos como Lercanidipina e Manidipina.

Por fim, Ioele e colaboradores<sup>71</sup> avaliaram a fotoestabilidade da Barnidipina com matrizes de  $\beta$ CDx em lipossomos, através de efeito combinado dos encapsulantes, apresentou maior estabilidade do que apenas a CDx. Foi atribuído por Ragno e colaboradores<sup>77</sup> a hipótese de ocorrer restrições físicas para a clivagem das ligações ou a diminuição da interação do oxigênio do meio com o fármaco, impedindo a sua relação facilitadora no processo de foto-oxidação. Contudo, nenhum dos trabalhos mencionados evidenciou a causa direta do efeito apresentado por sistemas macromoleculares.

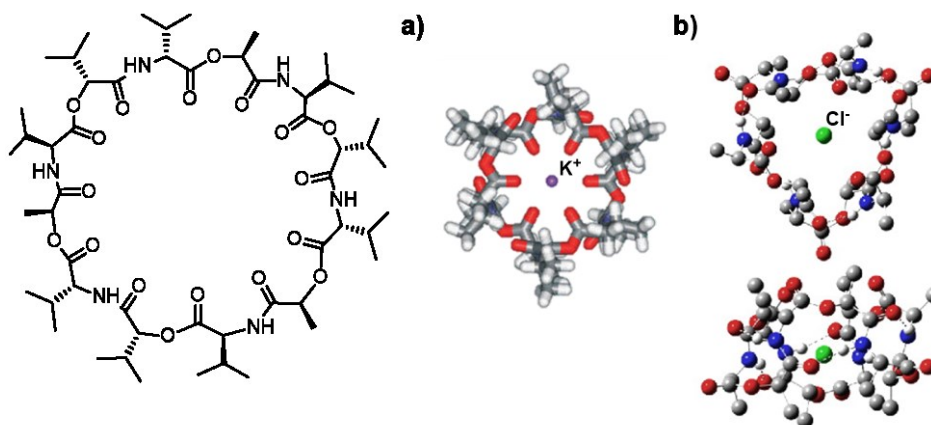
## 1.5 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A origem da química sintética foi inspirada nos intrincados processos biológicos, com o intuito de compreendê-los. E mesmo atualmente, com robusto desenvolvimento de equipamentos e modernas teorias, a química permanece alinhada à biologia para explorar as complexas máquinas biológicas, aprimorá-las ou criar novos materiais. Estas estruturas são governadas por interações de volumosas arquiteturas e pequenas moléculas ou íons, como por exemplo, interações entre proteínas e substratos. Moléculas menores do organismo, como a valinomicina, possuem papel fundamental para o funcionamento dos seres vivos. A valinomicina atua como um ionóforo, principalmente por ser capaz de transportar  $K^+$  através de membranas fosfolipídicas e facilitar procedimentos metabólicos. Sua composição peptídica cíclica apresenta característica mobilidade conformacional entre os grupos carbonilados e nitrogenados, possibilitando interações com cátions (metais alcalinos, alcalinos terrosos, metais de transição e grupo amônio)<sup>79,80</sup> ou ânions (haletos)<sup>81</sup>.

Na forma cristalina do complexo formado com  $K^+$ , a valinomicina apresenta uma configuração de “bracelete”, onde seis grupos carbonílicos de éster posicionam-se para o interior do ciclo e acomodam o metal através de interações eletrônicas.<sup>80</sup> (**Figura 8a**). Porém, ao estudar a complexação de haletos, foi observada uma configuração estrutural diferente para

a valinomicina, onde três grupos carbonílicos encontram-se para fora da cavidade. O complexo com  $\text{Cl}^-$  é formado através da exposição de grupos amida ao interior da estrutura, fornecendo sítios para a interação de hidrogênio com o haleto (**Figura 8b**).

**Figura 8.** Estrutura da valinomicina e modelagem para os complexos com  $\text{K}^+$  (a) e  $\text{Cl}^-$  (b).



Fonte: Adaptado das Referências 79 (com autorização da *PCCP Owner Societies* ©) e 80 (com autorização da *Taylor & Francis* ©).

No caso biológico exemplificado, é demonstrado o princípio da complementariedade de estruturas para atingir interações energeticamente favoráveis com afinidades eletrônicas e adequada distância entre os átomos. Deste modo, é possível ocorrer diversos tipos de interações não-covalentes entre duas ou mais espécies: interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, efeito hidrofóbico, interações de empilhamento, etc.<sup>82</sup> A área de estudo destes sistemas organizados foi denominada Química Supramolecular, com o explosivo desenvolvimento criativo de estruturas macromoleculares, compreendendo grandes evoluções tanto na síntese de novos compostos quanto em suas aplicações no reconhecimento molecular e processos auto-organizados.<sup>83</sup>

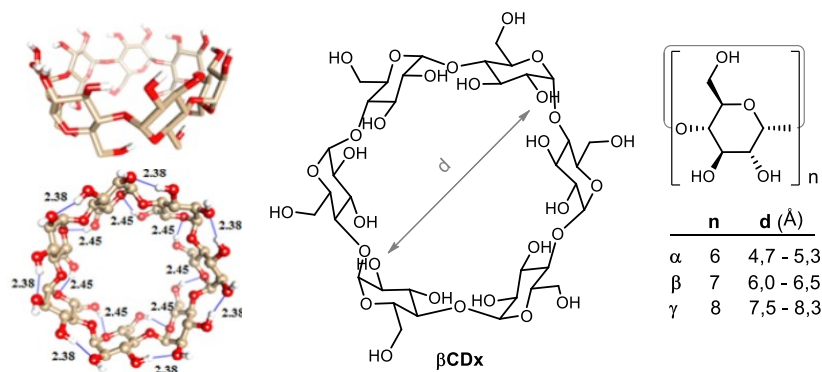
Na década de 80, os trabalhos seminais de Pedersen<sup>84</sup>, Cram<sup>85</sup> e Lehn<sup>86</sup> definiram o ponto de partida na síntese de macrociclos com aplicação no reconhecimento de íons, dentre estes, principalmente éteres-coroa e criptandos. O avanço da investigação estrutural e reativa destes compostos resultou na elaboração de ligantes e macrociclos com maior especificidade e seletividade para a aplicação desejada. Dentre estes macrociclos em destaque, encontram-se ciclodextrinas, calix[n]arenos, cucurbit[n]urilas e, recentemente, pilar[n]arenos.

### 1.5.1 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDx) são macrociclos formados naturalmente por ligações  $\alpha$ -(1,4) de resíduos de glicopirranose a partir da reação intramolecular de transglicosilação da amilose através de uma catálise enzimática. Sua descoberta acidental ocorreu em 1891, graças à formação de um sólido cristalino em uma cultura de microorganismos da classe *Bacillus amylobacter* na presença de amido. O aprimoramento da reação e a resolução estrutural dos cristais forneceram 3 tipos de estruturas cíclicas, classificadas em relação à unidades de glicose, em  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  contendo 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente (**Figura 9**).<sup>83</sup>

As CDx organizam-se em conformação cônica, com as hidroxilas apontadas para o exterior da estrutura, enquanto as cadeias carbônicas compõem a parte interna e formam uma microambiente hidrofóbico na cavidade. O arranjo com caráter hidrofílico exterior proporciona solubilidade em meio aquoso e aplicabilidade biocompatível, ao passo que a cavidade hidrofóbica pode ser explorada para a incorporação de moléculas lipofílicas. Para a termodinâmica de inclusão, são consideradas principalmente interações de van der Waals e efeito hidrofóbico, além de contribuições por ligações de hidrogênio e efeitos estéricos.<sup>87</sup>

**Figura 9.** Representação estrutural das CDx.<sup>88</sup>



Fonte: Adaptado da Referência 86, com autorização da Elsevier ©.

Em razão de sua simples obtenção, presença de sítios que podem ser modificados quimicamente e alta associação à diversas moléculas orgânicas, as CDx são empregadas em diversos ramos da indústria, como cosmética, alimentos, farmácia, têxtil, ambiental, dentre outros.<sup>89</sup> Maior destaque literário é conferido à atuação como carreador de medicamentos (do inglês, *drug delivery*), a fim de fornecer ao organismo de forma específica uma quantidade adequada do princípio ativo.<sup>90,91</sup> Através da inclusão, é capaz de ampliar a solubilidade destes

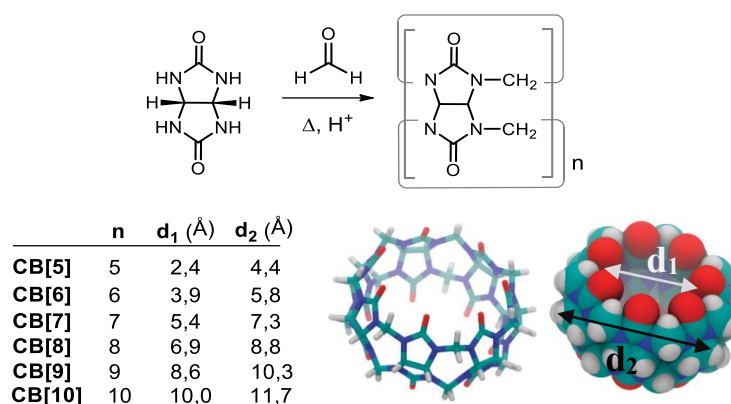
compostos em meio aquoso, assim como sua estabilidade e absorção, como alguns exemplos mencionados tópico anterior desta introdução.

### 1.5.2 Cucurbit[n]urils

Os cucurbit[n]urils (CB[n]) foram reportados em paralelo aos primeiros relatos da síntese das CDx, como produto cristalino de condensação de formaldeído e glicoluril sob condições ácidas. A ciclização favorece a formação de uma mistura complexa de derivados contendo de 5-10 unidades do monômero conectados por pontes metileno (**Figura 10**). No entanto, é formado em maior quantidade o macrociclo com 6 unidades de glicoluril, sendo a primeira estrutura elucidada.

A única conformação apresentada por estes compostos assemelha-se a uma abóbora oca, devido ao arranjo simétrico com considerável rigidez proporcionada pelos dois anéis fundidos de 5 membros. Deste modo, inspirando-se na semelhança botânica de suas formas, a nomenclatura cucurbit[n]uril foi cunhada a partir da família das abóboras “*cucurbitaceae*”.<sup>92</sup>

**Figura 10.** Síntese e representação espacial dos CB[n].

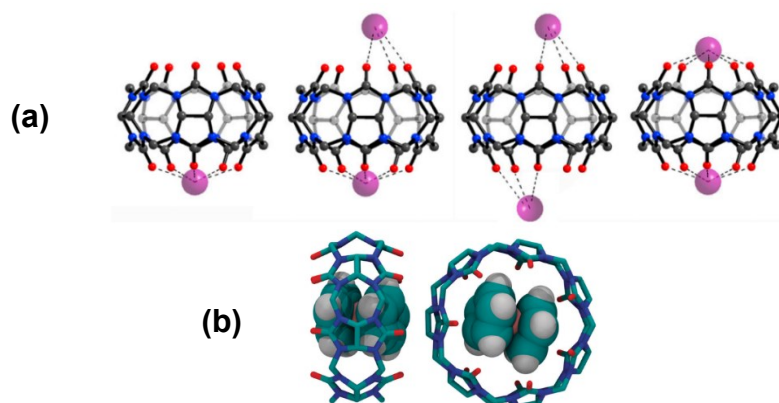


Fonte: Adaptado da Referência 92, com autorização da *Royal Society of Chemistry, Creative Commons Attribution 3.0 Unported License*.

As propriedades físicas e reativas dos CB[n] estão atreladas principalmente à sua densidade eletrônica, no qual alta carga negativa é concentrada nos portais carbonílicos e um microambiente hidrofóbico é formado no interior da cavidade. Logo, são capazes de interagir com cátions metálicos em seus portais e incorporar moléculas lipofílicas em sua cavidade. Metais alcalinos e alcalinos terrosos distribuem-se pela borda dos macrociclos, enquanto somente íons mais volumosos como Cs<sup>+</sup> ocupam a região central do portal carbonílico (**Figura**

**11a).** Além disso, também podem ser incorporados complexos de metais de transição com ligantes aqua, onde o CB[n] interage com a água coordenada por ligações de hidrogênio e atua como um ligante de segunda esfera.<sup>93</sup>

**Figura 11.** Possível arranjo de complexos de CB[5] com íons metálicos (a) e representação do complexo ferroceno-CB[7] (b).



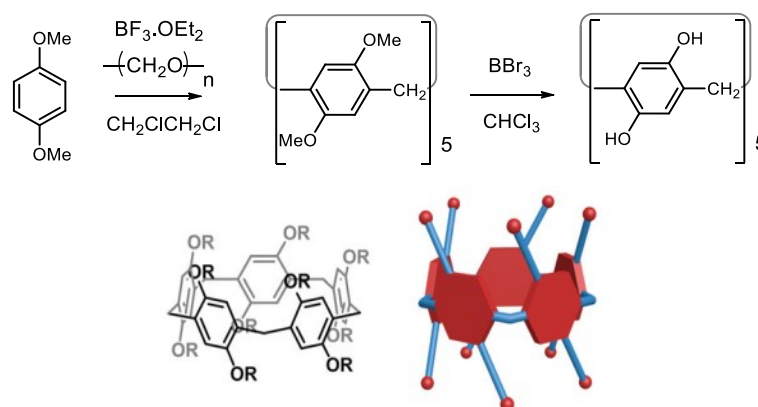
Fonte: Adaptado das Referências 96 (com autorização da *Elsevier* ©) e 95 (com autorização da *Royal Society of Chemistry, Creative Commons Attribution 3.0 Unported License*).

Os CB[n] são receptores ideais para compostos orgânicos anfifílicos, com um sítio positivamente carregado sendo atraído pelos portais carbonílicos e uma região lipofílica mantida no interior da cavidade através de interações de van der Waals. Além disso, os substratos devem possuir tamanho adequado para atingir o princípio da complementariedade entre receptor-substrato. Como exemplo, ampla afinidade foi observada para a incorporação de derivados de ferroceno, adamantanos e biciclo[2,2,2]octanos no CB[7] (**Figura 11b**).<sup>94</sup> A interação estável de CB[n] com fármacos, aminoácidos, sacarídeos, corantes, hidrocarbonetos e até mesmo estruturas proteicas, está associada com a aplicação abrangente destes macrociclos como carregadores de fármacos<sup>95</sup>, sensores cromogênicos e fluorogênicos<sup>96</sup> ou até mesmo como catalisadores<sup>92</sup>. Algumas aplicações se relacionam a mudanças das propriedades físicas do substrato ao estar complexado, como o aumento ou redução da fluorescência, alterações no  $pK_a$ , ou inibição de reações paralelas. Esta pode ser resultado da restrição geométrica do substrato<sup>97,98</sup> ou proteção de *quenchers* externos (solvente,  $O_2$ ,  $OH\cdot$ )<sup>66,99</sup>. Em vista da possível capacidade de proteção de compostos fotoativos, comportamento inócuo à organismos vivos, e inexplorada aplicação como fotoestabilizadores, os CB[n] foram selecionados para estudo neste trabalho de dissertação.

### 1.5.3 Pilar[n]arenos

Os pilar[n]arenos (P[n]A) compõem uma classe recente de macrociclos, sendo inicialmente reportados por Ogoshi e colaboradores<sup>100</sup> em 2008. Sua composição apresenta unidades monoméricas de hidroquinona, de modo semelhante aos calix[n]arenos, porém estão unidas por pontes metileno nas posições 2 e 5 (*para* direcionados), conferindo um arranjo altamente simétrico de seus substituintes (**Figura 12**). Esta característica confere maior rigidez estrutural comparativamente à calixarenos e éteres coroa e atribui maior seletividade aos P[n]A no reconhecimento de substratos orgânicos.<sup>101</sup> Ademais, a região aromática confere elevada densidade eletrônica para interação com espécies eletrofílicas tanto no interior da cavidade quanto no exterior do macrociclo.<sup>102</sup> Dentre estes, foram observadas fortes interações entre a cavidade de P[n]A e cátions piridínio, imidazólio e alquilamônio, assim como alcanodiaminas, bis(imidazol) e *n*-hexano.<sup>103</sup>

**Figura 12.** Síntese e representação estrutural do pilar[5]areno.



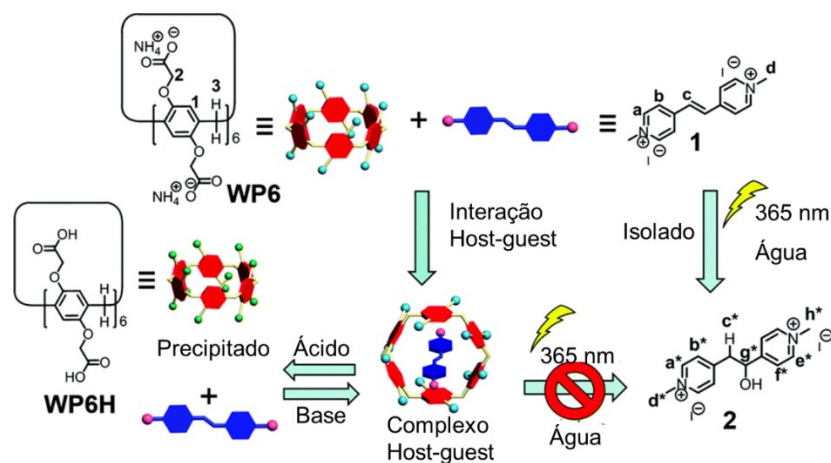
Fonte: Adaptado da Referência 102 (com autorização da *American Chemical Society* ©) e 100 (com autorização da *Royal Society of Chemistry* ©).

A primeira rota sintética reportada por Ogoshi e colaboradores<sup>100</sup> baseia-se na ciclização de 1,4-dimetóxi-benzeno e paraformaldeído na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para formar 1,4-dimetóxi-pilar[5]areno, seguido da desproteção dos grupos metóxi para isolar o pilar[5]areno (30% de rendimento). A otimização das condições reacionais, como o ácido de Lewis (ácido trifluoroacético e ácido *para*-toluenosulfônico) e o solvente (clorofórmio e 1,2-dicloroetano), proporcionaram a obtenção do P[5]A com rendimentos de até 81%, principalmente devido ao fato do 1,2-dicloroetano atuar como templat para a ciclização. Para a preferência termodinâmica de formação dos análogos P[6]A, devido ao maior diâmetro da cavidade, é

utilizado como templato o solvente clorociclohexano (87% de rendimento). Contudo, em diversos métodos sintéticos é observada a presença de traços de derivados contendo de 7-15 unidades de monômero.<sup>104</sup>

A capacidade de funcionalização dos substituintes eleva a importância desta classe de macrociclos, permitindo a formação de derivados versáteis através dos métodos de desproteção, cociclização, peroxidação e redução, dentre outros.<sup>83</sup> Maior volume de trabalhos envolvendo modificações de pilararenos são referentes ao P[5]A, devido à sua formação majoritária em grande parte das rotas sintéticas exploradas. Sendo estes aplicados em ciência de materiais<sup>105</sup>, reconhecimento molecular<sup>106</sup>, quimiossensores fluorogênicos<sup>107</sup>, *drug delivery*<sup>108</sup>, catálise<sup>109</sup>, dentre outros. De modo semelhante aos CB[n], ainda não há investigações do potencial de fotoproteção de DHPs utilizando P[n]A. Contudo, há algumas aplicações de P[6]A para inibição de fotoreações baseando-se em restrições espaciais e no isolamento da espécie reativa (**Figura 13**).<sup>110</sup>

**Figura 13.** Representação do mecanismo de fotoproteção do azaestilbeno com P[6]A contendo o grupo carboxilato.



Fonte: Adaptado da Referência 109, com autorização da *Royal Society of Chemistry* ©.



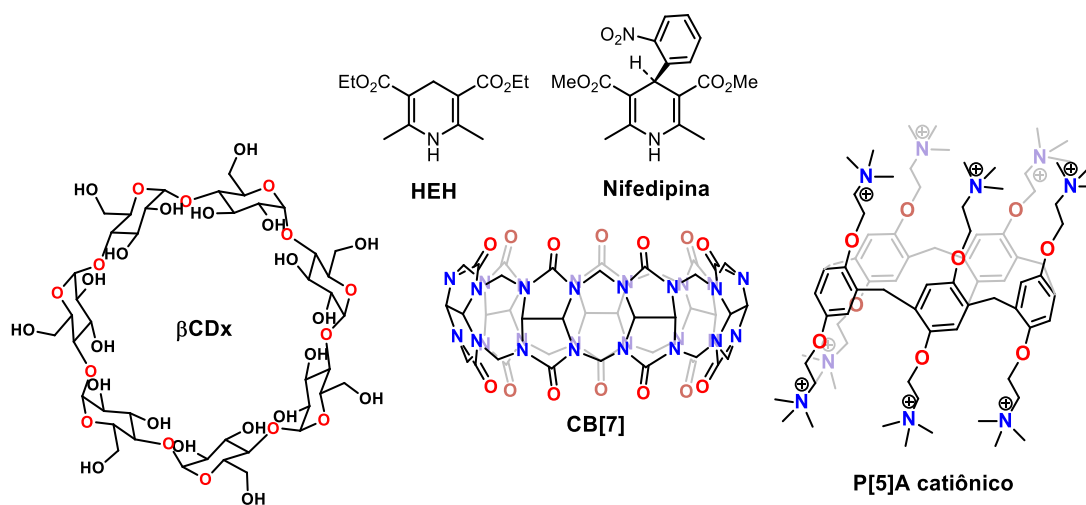
## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a foto-oxidação de 1,4-dihidropiridinas em meio aquoso e, avaliar a capacidade de fotoestabilização destes através da complexação à macrociclos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar duas 1,4-dihidropiridinas, sendo uma apenas o núcleo (HEH) e outra equivalente ao princípio ativo de um fármaco comercialmente disponível (Nifedipina).
- Determinar as propriedades fotofísicas de HEH e Nifedipina através das técnicas espectroscópicas de UV-Vis e Fluorescência, assim como determinar o equilíbrio químico destes compostos em solução aquosa por titulação espectrofotométrica.
- Acompanhar a foto-oxidação de HEH e Nifedipina através de espectroscopia no UV-Vis e avaliar os efeitos: do solvente, de pH e isotópico.
- Avaliar a formação dos complexos de inclusão com os macrociclos  $\beta$ -ciclodextrina, cucurbit[7]uril e pilar[5]areno funcionalizado com grupo trimetilamônio.
- Avaliar a fotoestabilização dos complexos de inclusão através de espectroscopia no UV-Vis e de Fluorescência.



### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 MATERIAIS E REAGENTES

Os materiais e reagentes utilizados nesta dissertação foram disponibilizados no Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais, LaCFI. Reagentes: formaldeído P.A (Vetec), benzaldeído (purificado por destilação, Sigma-Aldrich), 4-(dimetilamino)benzaldeído (98%, Aldrich), 4-hidróxi-3-metóxi-benzaldeído (Sigma-Aldrich), 2-nitrobenzaldeído (Riedel-de Haën), acetoacetato de metila (99%, Aldrich), acetoacetato de etila ( $\geq 97\%$ , Sigma-Aldrich), acetato de amônio ( $\geq 98\%$ , Sigma-Aldrich), iodo molecular (Nuclear), tiosulfato de sódio (solução 0,1 N, Dinâmica), sulfato de sódio anidro (Sigma-Aldrich), ácido clorídrico 37% (Neon), cloreto de potássio (99%, Aldrich), hidróxido de potássio P.A (Neon), ácido cloroacético (99%, Aldrich); ácido cítrico (anidro, Synth); ácido acético (glacial, Vetec); bis(2-hidroxi-etil)amino-tris(hidroxi-metil)metano (BIS-TRIS metano, Sigma); ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazino-etanosulfônico (HEPES, Aldrich); ácido N-ciclohexil-2-amino-etanosulfônico (CHES,  $\geq 99\%$ , Sigma); quinino ( $\geq 98\%$  anidro, Fluka). Sílica gel de 60 Å (70-230 mesh, Sigma-Aldrich).  $\beta$ -ciclodextrina ( $\geq 97\%$ , Sigma-Aldrich, fornecida por Eduardo H. Wanderlind).

Os solventes como etanol (Quimidrol), metanol, isopropanol, acetonitrila, acetato de etila, hexano, diclorometano (Vetec) e clorofórmio (Neon) possuem grau de pureza P.A/absoluto. Solventes grau HPLC: acetonitrila (Tedia) e diclorometano (Sigma-Aldrich). Solvente deuterados: D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>CN, CDCl<sub>3</sub> e DMSO-*d*<sub>6</sub> (99,8% + 0,05% TMS, Cambridge Isotope Laboratories). Os experimentos em solução aquosa foram realizados utilizando água deionizada (PureLab Option-Q, 18,2 M $\Omega$  cm).

O catalisador maghemita (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) foi fornecido em colaboração com Natália B. Caon e Prof. Alexandre Luis Parize do Grupo de Estudo em Materiais Poliméricos (Departamento de Química – UFSC).<sup>111</sup>

Os macrociclos CB[7] e P[5]A foram fornecidos, respectivamente, através de colaboração com o Prof. Luis García Ríó da Universidade de Santiago de Compostela e com a Prof. Vanessa Nascimento da Universidade Federal Fluminense. A síntese dos mesmos foi realizada de acordo com os métodos reportados na literatura.<sup>112,113</sup> A caracterização destes encontra-se no Anexo F.

## 3.2 EQUIPAMENTOS

### **Análises no IV (FTIR)**

As análises de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas na Central de Análises (Departamento de Química – UFSC), em um espectrofotômetro da marca ABB, modelo FTLA 2000. As amostras sólidas foram preparadas em pastilhas de KBr e o espectro de IV foi obtido na faixa de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Análises de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$**

As análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas na Central de Análises (Departamento de Química – UFSC), em equipamentos AC 200 e DRX 400 da Bruker, operando a 200 MHz e 400 MHz. As amostras foram preparadas em 550  $\mu\text{L}$  de  $\text{CDCl}_3$  contendo aproximadamente 10 mg de amostra.

### **Análises de CG-EM**

As análises de CG-EM foram realizadas no Laboratório de Eletroforese Capilar, LabEC (Departamento de Química – UFSC) em um cromatógrafo gasoso modelo 7820A, acoplado a espectrômetro de massa modelo 5975, ambos da marca Agilent Technologies. O cromatógrafo foi operado com injetor automático e coluna 5% polar HP-5MS. As amostras foram preparadas com acetonitrila padrão HPLC.

### **Análises de Fluorescência**

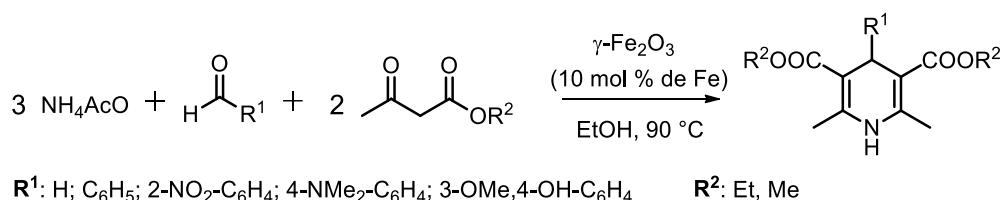
As análises de fluorescência foram realizadas no Laboratório de Catálise e Fenômenos Interficiais, LaCFI (Departamento de Química – UFSC) em um espectrofotômetro de fluorescência modelo Cary Eclipse da marca Varian (Agilent Technologies). Para a obtenção dos espectros de emissão, foi utilizada uma cubeta de quartzo de 4 lados transparentes com caminho ótico de 1 cm, bem como solventes orgânicos grau P.A. e água deionizada. Foram fixados como valores de comprimento de onda de excitação ( $\lambda_{\text{exc}}$ ) os valores de máximo de absorção para a transição  $\pi$ - $\pi^*$  de menor energia (localizada em 350-380 nm).

### 3.3 METODOLOGIA

#### 3.3.1 Síntese das 1,4-DHPs

A metodologia de síntese das 1,4-DHPs foi desenvolvida em conjunto com trabalhos de iniciação científica no LaCFI, explorando o uso de catalisadores na reação multicomponente de Hantzsch. Foi utilizada a maghemita ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) como catalisador em virtude da característica superparamagnética do material, proporcionando um modo simples de separação do meio reacional, assim como a possibilidade de reutilização do mesmo.

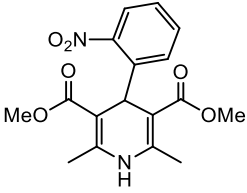
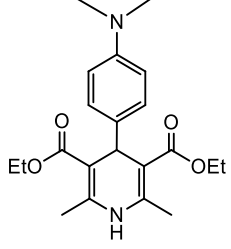
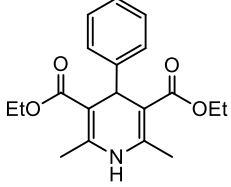
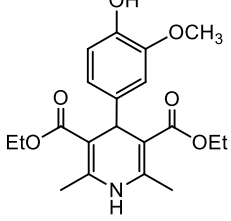
**Esquema 10.** Metodologia sintética das 1,4-DHPs utilizando maghemita como catalisador.



Em um frasco de vidro com tampa de rosca com capacidade para 5,0 mL, foram adicionados 15,0 mg de maghemita (10 mol % de Ferro;  $159,7 \text{ g mol}^{-1}$ ), 1,0 mmol de aldeído, 2,0 mmol de cetoéster e 1,0 mL de etanol P.A. Em seguida, foram adicionados 3,0 mmol de acetato de amônio ( $231,3 \text{ mg}$ ;  $77,1 \text{ g mol}^{-1}$ ) e o frasco de vidro foi embalado em papel alumínio para proteção à iluminação. Por fim, o frasco foi fechado e mantido em banho de óleo à  $90^\circ\text{C}$  e agitação magnética durante 1 hora. Após atingir a temperatura ambiente, o composto **HEH** foi isolado através de precipitação em água deionizada gelada, enquanto os compostos restantes (**Nife**, **Compostos A**, **B** e **C**) foram isolados através de coluna cromatográfica em eluente hexano/acetato de etila, com gradual aumento de polaridade, em sílica de 70-230 mesh. A fim de obter o composto **Nife** em maior quantidade, sua síntese foi realizada com aquecimento e agitação durante 24 horas.

**Tabela 1.** Caracterização das 1,4-DHPs sintetizadas.

<p><b>HEH</b></p>	<p>Rendimento: 24%. P.f.: 169 - 171 °C (lit. 178 - 183 °C). <b>RMN de <math>^1\text{H}</math> (200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b> <math>\delta = 5,13</math> (s, 1H); 4,17 (qua, <math>J = 7</math> Hz, 4H); 3,17 (s, 2H); 2,19 (s, 6H); 1,29 (t, <math>J = 7</math> Hz, 6H) ppm. <b>IV (KBr, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3351; 2982; 2895; 1696; 1650; 1506; 1216; 760; <b>CG-EM:</b> 252,9 (<math>\text{M}^+</math>); 224,3 (100%); 207,2; 196,2; 178,5; 151,5; 105,6 m/z.</p>
-------------------	---

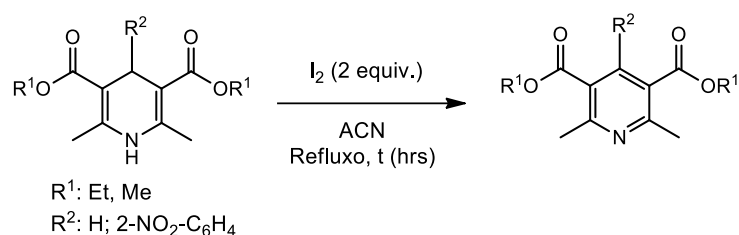
 <p style="text-align: center;"><b>Nife</b></p>	<p>Rendimento 76%. P.f.: 165 - 167 °C (lit. 172 - 174 °C). <b>RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> δ = 7,68 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H); 7,49 (dd, <i>J</i> = 6 Hz, 2H); 7,25 (td, <i>J</i> = 8 Hz, 1H); 5,77 (s, 1H); 5,72 (s, 1H); 3,59 (s, 6H); 2,34 (s, 6H) ppm. <b>RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> δ = 167,49; 147,88; 144,76; 142,07; 132,68; 131,03; 127,02; 123,88; 103,71; 50,99; 34,54; 19,50 ppm. <b>IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3333; 2957; 1689; 1533; 1349; 1232; 1113; 826.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>Composto A</b></p>	<p>Rendimento 54%. P.f.: 108 - 110 °C (lit. 158 - 162 °C). <b>RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> δ = 7,14 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H); 6,6 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H); 5,97 (s, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,08 (qua, <i>J</i> = 7 Hz, 4H); 2,87 (s, 6H); 2,29 (s, 6H); 1,23 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 6H) ppm. <b>RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> δ = 168,20; 149,06; 143,92; 136,41; 128,54; 112,31; 104,32; 59,31; 40,73; 38,35; 19,41; 14,27; ppm. <b>IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3657-3179; 2977; 2805; 1683; 1623; 1491; 1208; 1097. <b>CG-EM:</b> 10,5 min. 183,1 (M<sup>+</sup>); 157; 101; 89; 88,1 (100%); 73; 70; 57; 55 m/z.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>Composto B</b></p>	<p>Rendimento 74%. P.f.: 145 - 147 °C (lit. 156 - 157 °C). <b>RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> δ = 7,20 (m, 3H, CH); 5,61 (s, 1H, NH); 4,98 (s, 1H, CH); 4,09 (qua, <i>J</i> = 8 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,33 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,22 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. <b>IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3350; 2985; 2932; 1705; 1656; 1492; 1223; 708; <b>CG-EM:</b> 8,7 min; 136,1; 135,1 (100%); 107,1; 105; 77,1; 51,1 m/z.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>Composto C</b></p>	<p>Rendimento 33%. P.f.: 152 - 155 °C (lit. 156 - 157 °C). <b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> δ = 6,85 (s, 1H, CH); 6,73 (m, 1H, CH); 6,10 (d, 1H, CH); 5,72 (sl, 1H, NH); 4,92 (s, 1H, CH); 4,10 (qua, <i>J</i> = 8 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,30 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,24 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. <b>RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> 167,87; 145,86; 143,88; 140,16; 120,42; 113,93; 110,97; 104,09; 59,74; 55,72; 39,10; 19,45; 14,34 ppm. <b>IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3357; 2974; 1698; 1669; 1502; 1221; 1109; 816;</p>

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, IV e CG-EM estão presentes nos Anexos A, B e C.

### 3.3.2 Síntese dos derivados piridínicos

Com finalidade comparativa nos estudos de foto-oxidação, os derivados piridínicos dos compostos **HEH** e **Nife** foram sintetizados. A metodologia adotada baseia-se no trabalho de Zeynizadeh e colaboradores<sup>114</sup>, os quais utilizam iodo molecular como agente oxidante para as 1,4-DHPs.

**Esquema 11.** Oxidação de 1,4-DHPs utilizando iodo molecular.



A síntese foi conduzida em um balão de fundo redondo com capacidade para 25,0 mL, a este foram adicionados aproximadamente 0,1 mmol das 1,4-DHPs (**HEH**: 27,2 mg; 253,3 g mol<sup>-1</sup>. **Nifedipina**: 48,3 mg; 346,1 g mol<sup>-1</sup>), 10,0 mL de acetonitrila e 0,2 mmol de I<sub>2</sub> (52,5 mg; 253,8 g mol<sup>-1</sup>). O balão reacional foi mantido em sistema de refluxo e agitação magnética durante 7 horas. Em seguida, após atingir temperatura ambiente, a acetonitrila foi rotaevaporada à pressão reduzida e ao conteúdo resultante foram adicionados 50,0 mL de tiosulfato de sódio 0,1 M. A solução aquosa foi extraída com 8 x 50,0 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente rotaevaporado à pressão reduzida, obtendo os produtos **HEH<sub>ox</sub>** e **Nife<sub>ox</sub>**.

**Tabela 2.** Caracterização de **HEH<sub>ox</sub>** e **Nife<sub>ox</sub>**.

 <b>HEH<sub>ox</sub></b>	Rendimento 83%. P.f.: 65 - 67 °C (lit. 70 - 72 °C). <b>RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> 8,68 (s, 1H, CH); 4,40 (qua, <i>J</i> = 4 Hz, 4H, CH <sub>2</sub> ); 2,85 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ); 1,42 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ); ppm. <b>IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 2982; 1720; 1309; 1222; 1118; 775. <b>CG-EM:</b> m/z: 251,5 (M <sup>+</sup> ); 206,1 (100%); 178,5; 151,1; 106,5.
 <b>Nife<sub>ox</sub></b>	Rendimento: 96%. P.f.: 98 - 100 °C (lit. 105 °C). <b>RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b> 8,21 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1H, CH); 8,12 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H, CH); 7,61 (m, 4H, CH); 7,21 (m, 1H, CH); 6,92 (s, 1H, CH); 3,54 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ); 3,50 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ); 2,65 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ); 2,58 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) ppm. <b>RMN</b>

	$^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): 167,9 (C=O éster); 167,3 (C=O éster); 159,2; 157,1; 156,4; 147,8; 147,6; 146,5; 134,1 (C-C); 132,9; 130,9; 130,6; 129,6; 129,2; 124,4; 124,3; 120,6 (CH); 52,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 52,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 24,5 ( $\text{CH}_3$ ); 23,7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. <b>CG-EM:</b> m/z = 281,9 ( $\text{M}^+$ ); 280,9; 208,2; 206,8 (100%); 198,1.
--	---

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV e CG-EM estão presentes nos Anexos A, B e C.

### 3.3.3 Curvas de calibração

As curvas de calibração para os compostos **HEH** e **Nife** foram realizadas em um espectrofotômetro Cary 50 (Varian), nos solventes:  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  90:10 (v/v), etanol, metanol, isopropanol, acetonitrila, diclorometano e clorofórmio. O procedimento geral para a determinação das curvas de calibração e dos respectivos coeficientes de absorção ( $\epsilon$ ) envolve aproximadamente a faixa de 0 à  $2 \times 10^{-4}$  mol  $\text{L}^{-1}$ . Inicialmente foram adicionados 1,5 mL do solvente em uma cubeta de quartzo, contendo 1 cm de caminho ótico, para a obtenção do branco. Em seguida, foram adicionadas a cubeta alíquotas de 20  $\mu\text{L}$  à 40  $\mu\text{L}$  de uma solução estoque contendo  $1 \times 10^{-3}$  mol  $\text{L}^{-1}$  de amostra. A concentração presente na cubeta foi recalculada a partir do volume total e, através da equação de Lambert-Beer, foram determinados o coeficiente de absorção e o coeficiente de correlação linear.

### 3.3.4 Titulação espectrofotométrica das 1,4-DHPs

Os valores de  $\text{p}K_a$  para os equilíbrios de desprotonação das 1,4-DHPs foram determinados por titulação espectrofotométrica em uma célula termoestabilizada a  $25,0 \pm 0,1$  °C com um banho termostático da MS Equipamentos. Para a análise em meio água/acetonitrila (90:10, v/v), inicialmente uma alíquota de 45 mL de uma solução aquosa em pH 1,6 (acidificada com  $\text{HCl}$   $0,107$  mol  $\text{L}^{-1}$ ) foi transferida para a célula termoestabilizada, seguido de 5 mL de acetonitrila. Foi adicionado  $\text{KCl}$  para manter a força iônica do meio ( $0,1$  mol  $\text{L}^{-1}$ ) e a concentração de DHP foi estabelecida  $1 \times 10^{-4}$  mol  $\text{L}^{-1}$ . A titulação foi conduzida com agitação magnética e proteção da luz com um papel alumínio em torno da célula termoestabilizada. Com o auxílio de um pHmetro HI 113 da marca HANNA Instruments contendo um eletrodo de vidro combinado com referência de  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ , foi acompanhada uma faixa de pH 1,6 – 9,0. A variação de 0,1 a cada leitura foi promovida com adição de  $\text{KOH}$   $0,1$  mol  $\text{L}^{-1}$  ou  $0,5$  mol  $\text{L}^{-1}$  (contendo 10% de acetonitrila). Em cada variação de pH, uma alíquota de aproximadamente 2 mL foi transferida a uma cubeta de quartzo, com o auxílio de uma pipeta pasteur, e realizado um

espectro eletrônico de UV/Vis em um espectrofotômetro Cary 50 da Varian. Após a leitura, a alíquota foi devolvida à célula para a próxima medida de pH. As relações de absorvância e pH foram tratadas com o ajuste sigmoidal:

$$\text{Absorvância} = c_1 \left( \frac{1}{1 + \frac{Ka}{10^{-pH}}} \right) + c_2 \left[ 1 - \left( \frac{1}{1 + \frac{Ka}{10^{-pH}}} \right) \right] \quad (\text{Equação 1})$$

As titulações foram realizadas em duplicata, onde o resultado contendo menor erro experimental foi utilizado para discussão.

### 3.3.5 Medidas espectrofotométricas de foto-oxidação das 1,4-DHPs

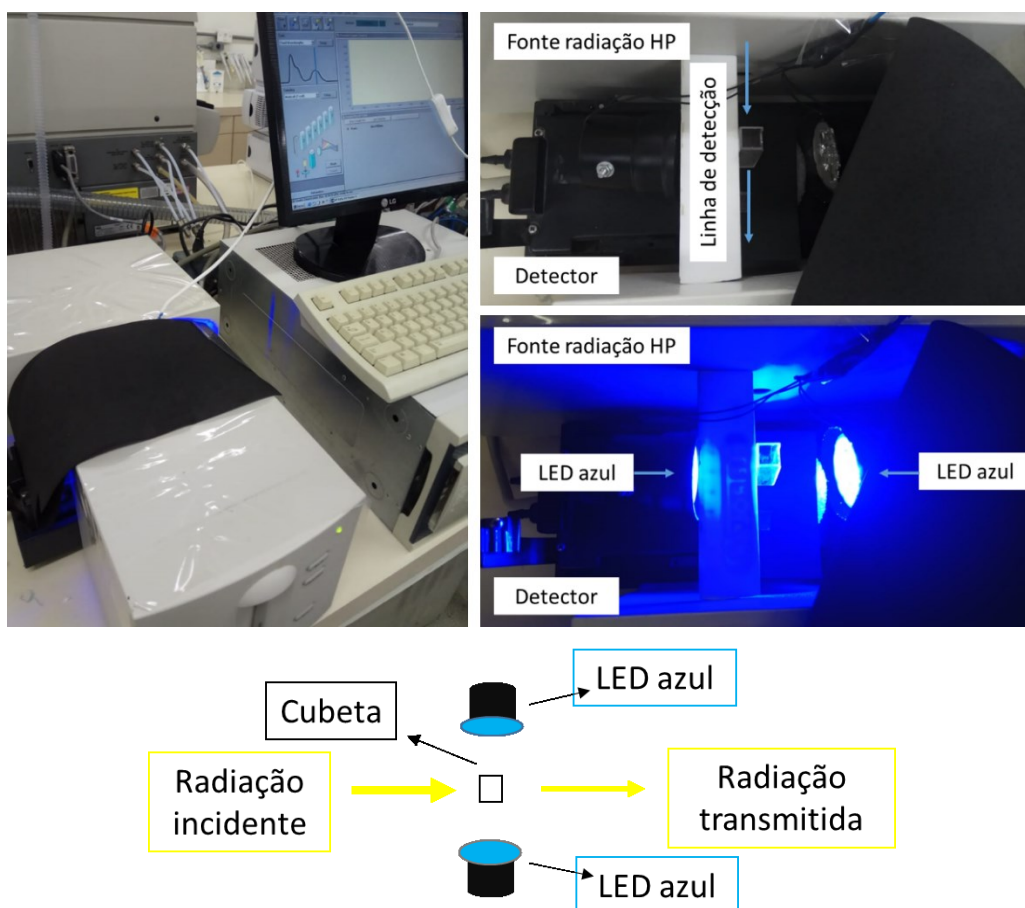
As cinéticas de foto-oxidação foram acompanhadas em um equipamento UV/Vis Hewlett Packard 8453 da Agilent, onde o porta cubetas foi removido para acomodar duas lâmpadas de LED azul PLED01 da marca Partylight (Potência de 4W cada, emissão de 457 nm) para realizar o monitoramento simultâneo da reação fotoinduzida. As lâmpadas foram posicionadas de modo frontal, com um espaço de 10 cm, para acomodar no centro do caminho de detecção do espectrofotômetro uma cubeta de quartzo com 4 lados transparentes, como demonstrado na **Figura 14**. Devido à baixa solubilidade das DHPs, as reações com meio aquoso foram realizadas com 10% de acetonitrila (90:10, v/v), com a adição de uma alíquota de 1,35 mL de solução aquosa tamponada e 150 µL de uma solução estoque de DHP em acetonitrila, resultando em uma concentração de  $1,0 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> de DHP na cubeta. Os experimentos com efeito de pH foram realizados em meio H<sub>2</sub>O/ACN (90:10, v/v) com os tampões em concentração 10 mM: ácido clorídrico (pH 1,0 – 2,0); ácido cloroacético (pH 2,5 – 3,5); ácido cítrico (pH 4,0 – 4,5); ácido acético (pH 5,0 – 6,0); BIS-TRIS metano (bis(2-hidroxietil)amino-tris(hidroximetil)metano, pH 6,5 – 7,0); HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfônico, pH 7,5 – 8,0); CHES (ácido N-ciclohexil-2-aminoetanosulfônico, pH 8,5 – 10). Os experimentos de efeito isotópico de deutério nas foto-oxidações de HEH e Nife foram realizados em meio D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>CN 90:10 (v/v) e D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>CN 50:50 (v/v), respectivamente, e as amostras foram analisadas do mesmo modo como descrito anteriormente. A solução de D<sub>2</sub>O foi tamponada com BIS-TRIS metano 0,01 mol L<sup>-1</sup> em pD = 7,0 (corrigido). Os compostos HEH e Nife foram adicionados à cubeta através de soluções estoque em CD<sub>3</sub>CN, totalizando uma concentração de  $1 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.



Os dados de absorvância em função do tempo foram tratados através do software OriginPro 8 (Origin Lab) com a equação cinética de primeira ordem de mínimos quadrados não-lineares:

$$Abs = (Abs_0 - Abs_{inf})e^{-kt} + Abs_{inf} \quad (\text{Equação 2})$$

**Figura 14.** Sistema de monitoramento simultâneo da reação fotoinduzida.



### 3.3.6 Titulação de complexação

A titulação de complexação dos compostos **HEH** e **Nife** aos macrociclos CB[7] e P[5]A foi realizada em H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) pH 7 com tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup> em um espectrofotômetro Cary 50 da Varian, acoplado a um banho termostático Peltier (25,0 ± 0,1 °C). Para as titulações de complexação ao CB[7], a concentração de **HEH** e **Nife** foi mantida constante em 1x10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> e a concentração do macrociclo foi variada de 0 – 2x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>. Desta forma, foi acompanhada a variação na absorção do macrociclo em consequência da complexação, ambos em 230 nm. Para as titulações de complexação ao P[5]A, como este possui

banda de transição  $\pi-\pi^*$  em 290 nm ( $\epsilon = 17116 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), foi necessário acompanhar a complexação através da alteração na banda do macrociclo. Portanto, foi utilizada concentração constante de **HEH** e **Nife** em  $2,5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  e a concentração de P[5]A foi variada de 0 –  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ .

A fim de evitar erros experimentais de diluição, a solução estoque do titulante foi preparada contendo a mesma concentração do macrociclo, mantendo a concentração deste constante a cada adição. Os espectros obtidos foram tratados através do software OriginPro 8, comparando o ajuste das equações não-lineares de complexação 1:1 e 2:1 receptor/substrato, obtendo as constantes de associação ( $K_{\text{ass}}$ ) e interpretando a estequiometria mais adequada para os sistemas estudados.<sup>115</sup>

$$\text{Complexo 1:1} \quad \Delta_{Abs} = \epsilon \frac{K_1[G][H]}{1 + K_1[H]} \quad (\text{Equação 3})$$

$$\text{Complexo 2:1} \quad \Delta_{Abs} = \frac{\epsilon_1 K_1[G][H] + 2\epsilon_2 K_1 K_2[G][H]^2}{(1 + K_1[H]) + (K_1 K_2[H]^2)} \quad (\text{Equação 4})$$

Foram obtidos os parâmetros de complexação por espectroscopia no UV-Vis através da plataforma virtual gratuita BindFit.

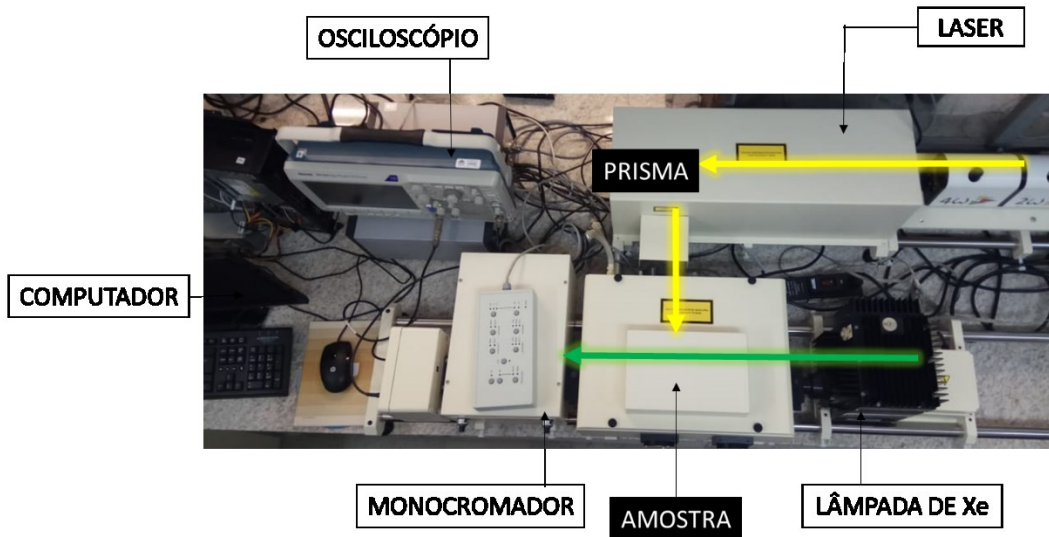
### 3.3.7 Medidas de fotólise por pulso de *laser*

Para a investigação de espécies formadas no estado excitado, utilizou-se um espectrômetro de fotólise por pulso de *laser* da Applied Photophysics, modelo LKS80. Os equipamentos consistem em: i) um *laser* pulsado de Neodímio:Ítrio-Alumínio-Granada (Nd:YAG) da marca Quantel, modelo Brilliant; ii) uma lâmpada de Xenônio de 150 W para detecção espectrofotométrica; e iii) um osciloscópio digital DPO 3032 da Tektronix para transmissão de dados (**Figura 15**). De modo geral, o funcionamento da técnica consiste na incidência de um pulso de *laser* sobre uma amostra em uma cubeta de quartzo com 4 lados transparentes. Simultaneamente, a amostra é analisada de forma perpendicular ao pulso de *laser* através de uma espectroscopia no UV-Vis com a incidência de radiação da lâmpada de Xenônio à amostra e transmissão da radiação não absorvida ao monocromador. A vantagem da técnica de pulso de *laser* é a detecção de processos energéticos com curtos tempos de meia vida, como formação de espécies excitadas radicalares ou complexos de transferência de carga, trabalhando na faixa de nanosegundos.

A análise das amostras foi conduzida com *laser* pulsado ajustado ao quarto harmônico correspondente à emissão de 266 nm, com tempo de pulso de 4 ns e energia média de 30

mJ/pulso. As amostras de **HEH** em meio aquoso foram preparadas em concentração na ordem de  $10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> em um volume total de 3 mL. A preparação das soluções e o procedimento adotado estão descritas em maior detalhe na seção de resultados.

**Figura 15.** Organização e funcionamento do espectrômetro de fotólise por pulso de *laser*.



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

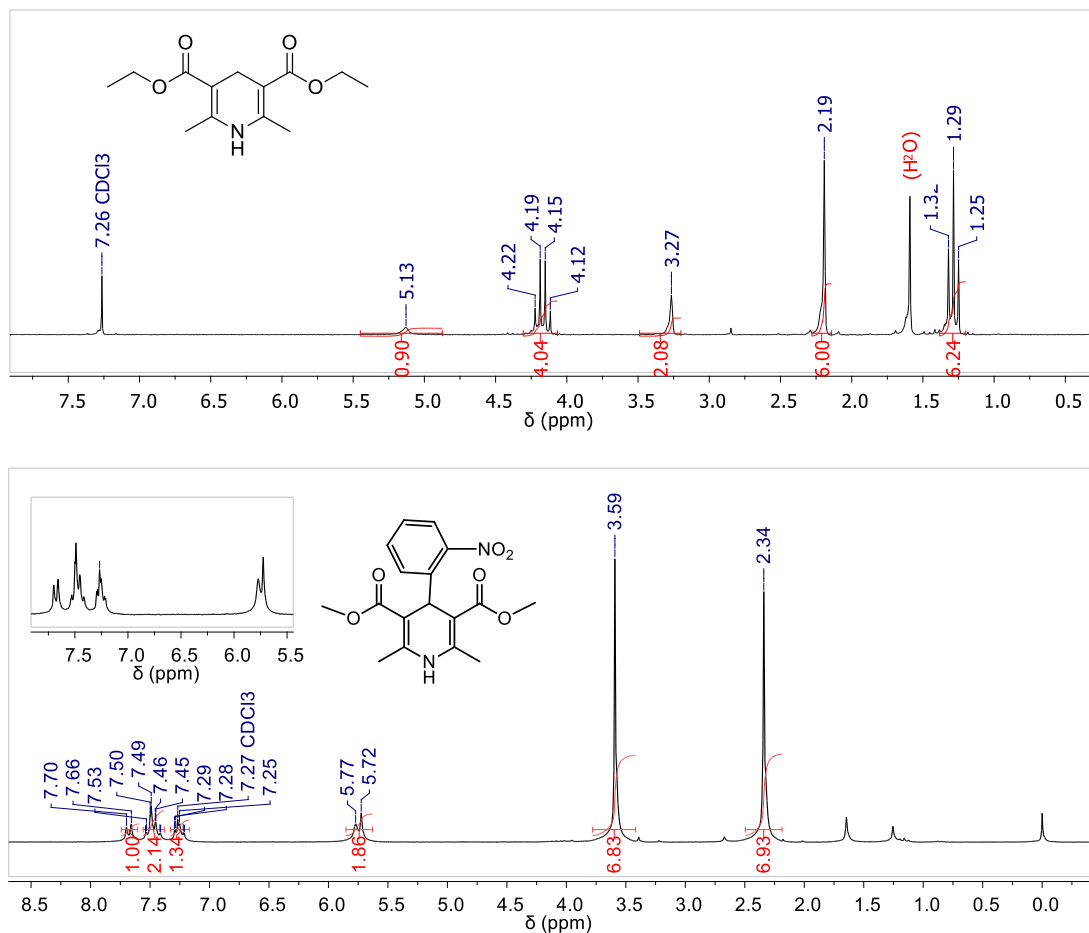
### 4.1 SÍNTESE DAS 1,4-DHPS

Os compostos contendo núcleo dihidropiridina **HEH**, **Nife**, **Composto A**, **B** e **C**, foram sintetizados através de reação multicomponente catalisada por maghemita, como descrito na metodologia. Os rendimentos variam entre baixos à bons, refletindo a influência da substituição no aldeído para o curso reacional.

Os compostos **HEH** e **Nife** apresentam larga simetria estrutural no núcleo dihidropiridina, onde o **HEH** apresenta conformação planar e a **Nife**, por apresentar substituinte 4-(2-nitrofenil), apresenta preferência pela conformação de barco.<sup>17</sup> A distinção estrutural referente às posições 3,4 e 5 do núcleo destes compostos reflete na distribuição de seus sinais nos respectivos espectros de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 16**). O **HEH** apresenta característicos tripleto (1,29 ppm, 6H) e quarteto (4,17 ppm, 4H) com acoplamentos de 7 Hz para a porção éster, assim como o simpleto (2,19 ppm, 6H) referente às metilas 2,6 do heterociclo. Além destes, os simpletos em 3,17 e 5,13 ppm correspondem aos hidrogênios 1 e 4 do heterociclo, onde o sinal largo em maior deslocamento químico é associado ao hidrogênio do heteroátomo.

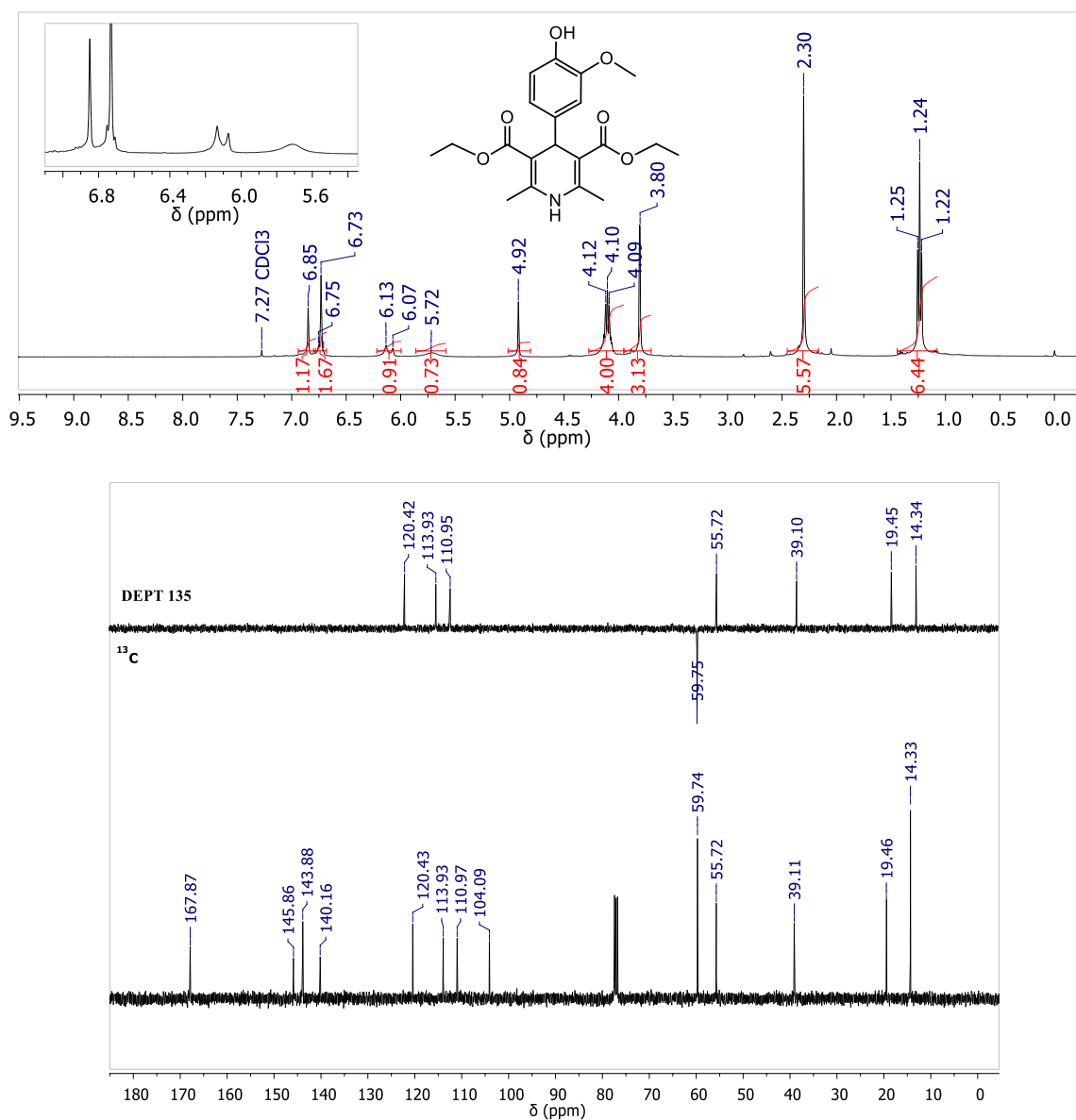
Em contrapartida, o espectro de RMN <sup>1</sup>H da **Nife** apresenta dois simpletos (2,34 e 3,59 ppm) referentes às metilas presentes na estrutura, no qual o simpleto mais desblindado corresponde às metilas 2,6. O sinal referente ao hidrogênio 4 encontra-se próximo ao 1, reflexo da presença do anel aromático substituído nesta posição, tornando-o mais desblindado em comparação ao hidrogênio 4 do **HEH**. Além disso, na região de 7,2-7,7 ppm, apresenta os sinais de acoplamento entre os 4 hidrogênios aromáticos.

**Figura 16.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de **HEH** e **Nife**.



Ao comparar os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do **HEH** e do **Composto C** (Figura 17), é observada a distinção no deslocamento químico dos hidrogênios 1 e 4, onde o hidrogênio da posição 4 do **HEH** (3,17 ppm) torna-se desblindado pelo anel aromático no **Composto C** (4,92 ppm). Além disso, os espectros diferem na região de 6-7 ppm, com a presença dos hidrogênios aromáticos para o **Composto C**. Adicionalmente, através de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135, o **Composto C** pode ser identificado por meio dos sinais de carbono  $\text{CH}_2$  (60 ppm), carbono de carbonila (168 ppm) e 3 diferentes carbonos  $\text{CH}$  (120, 113 e 110 ppm).

**Figura 17.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do **Composto C**.



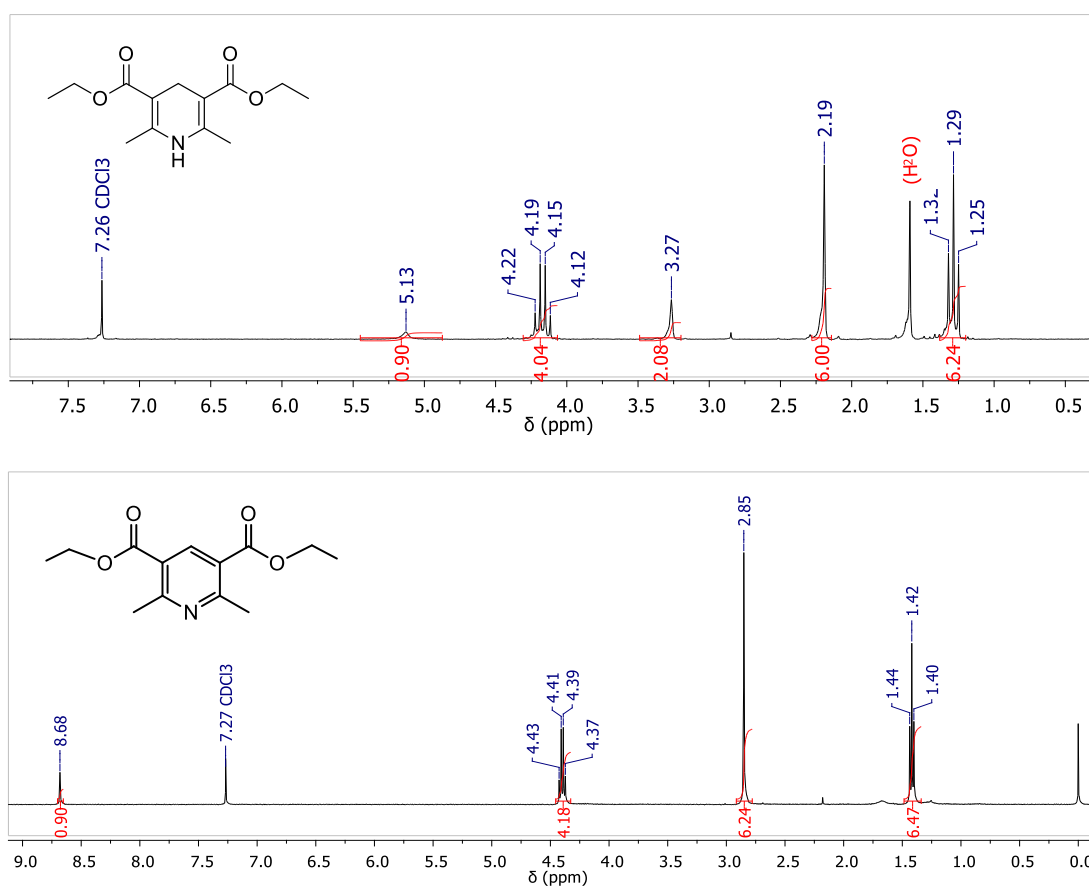
Os experimentos discutidos nos tópicos a seguir serão referentes ao estudo dos compostos **HEH** e **Nife**. A escolha destes dois compostos, dentre as 1,4-DHPs sintetizadas, possui fim comparativo ao já relatado na literatura para a fotoestabilização do fármaco **Nife** com o uso de  $\beta\text{CDx}$ . Além disso, o composto **HEH** foi comparado ao fármaco, identificando as influências do substituinte 4-(2-nitrofenil) em suas propriedades físicas e na reatividade de foto-oxidação e complexação aos macrociclos.

#### 4.1.1 Síntese dos derivados piridínicos

Os compostos **HEH** e **Nife** foram convertidos aos análogos oxidados **HEH<sub>ox</sub>** e **Nife<sub>ox</sub>** através da reação com iodo molecular em acetonitrila, com o procedimento descrito na metodologia. Estes derivados foram isolados a fim de utilizá-los como padrões para a caracterização dos produtos das foto-reações, descritos nos próximos capítulos.

Por meio da caracterização de RMN de <sup>1</sup>H é possível observar o aumento na densidade eletrônica do heterociclo após oxidação do **HEH**, onde os sinais dos hidrogênios das metilas (t, 1,42 ppm; s, 2,85 ppm) e do metileno (qua, 4,40 ppm) são deslocados a maiores valores de deslocamento químico (**Figura 19**). Por fim, o simpleto em 8,68 ppm atesta a aromatização da dihidropiridina, correspondendo ao hidrogênio aromático na posição 4.

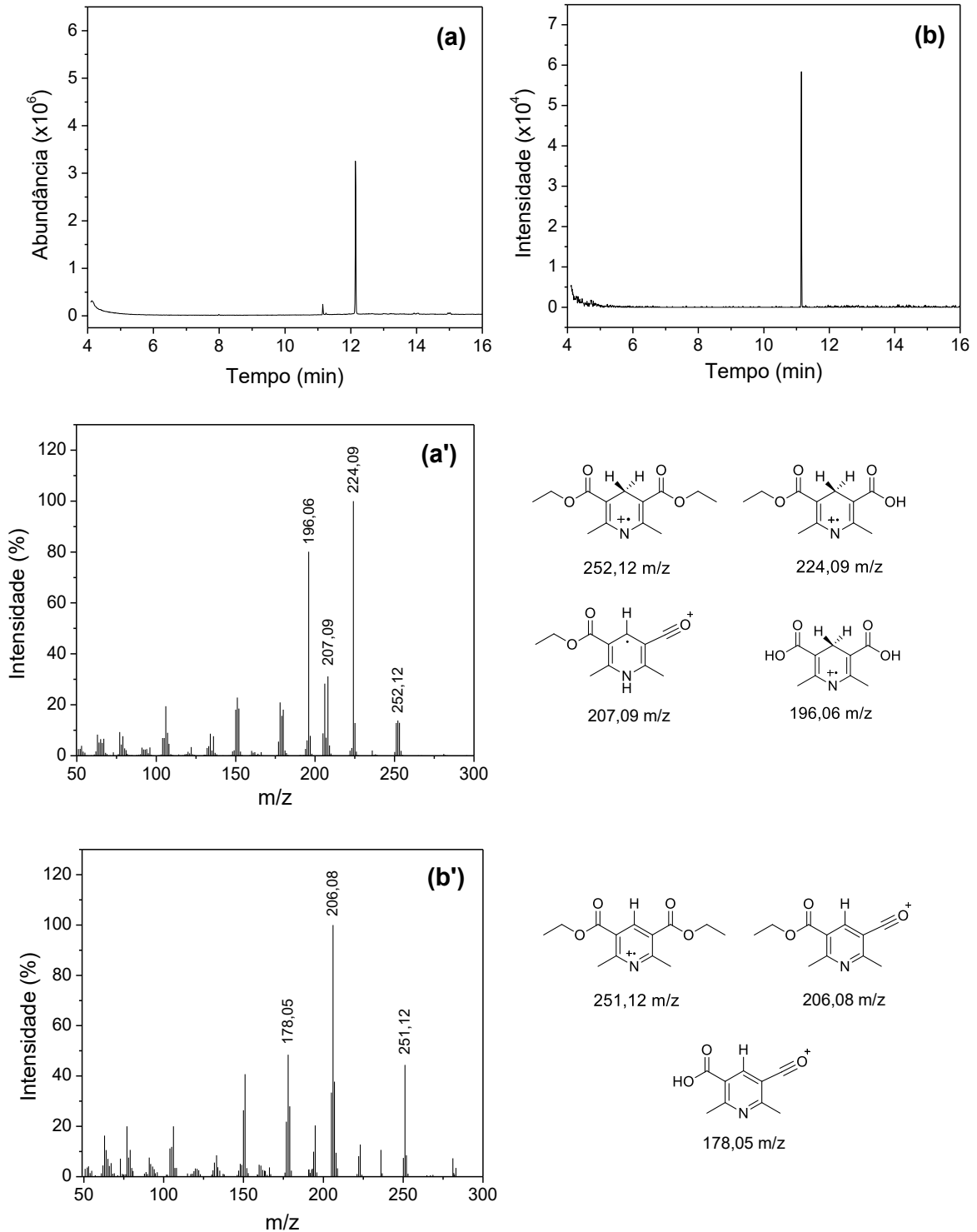
**Figura 18.** Comparação entre os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) dos compostos **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>**.



A reação de oxidação também foi acompanhada através da técnica de GC-MS, onde os compostos **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>** são detectados em 12 e 11 minutos, respectivamente, após

migração por uma coluna apolar. No espectro de massa para o **HEH**, são observados principalmente os fragmentos 253,29, 224,23 e 195,17 m/z (ilustrados na **Figura 20a'**). E para o **HEH<sub>ox</sub>**, são observados os fragmentos 251,28, 206,22 e 177,16 m/z (**Figura 20b'**).

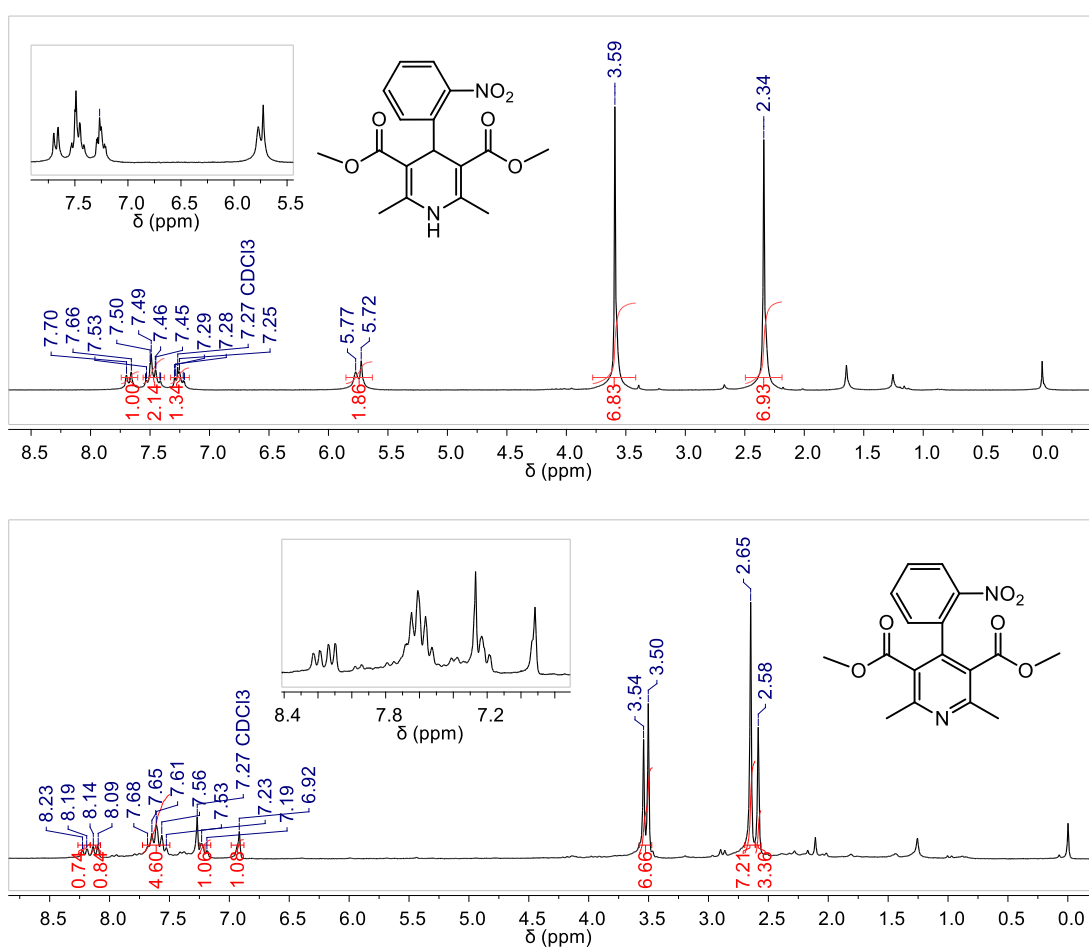
**Figura 19.** Cromatogramas obtidos na técnica de CG-EM para os compostos **HEH** (a) e **HEH<sub>ox</sub>** (b). Espectros de massa para os compostos **HEH** (a') e **HEH<sub>ox</sub>** (b').



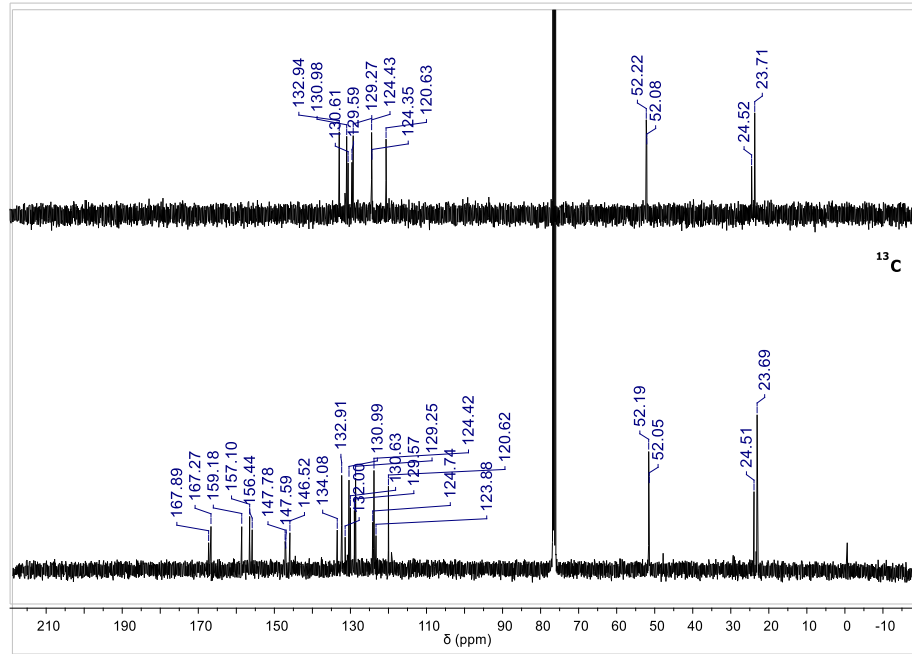


Os resultados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 para a formação de **Nife<sub>ox</sub>** indicam desdobramento dos sinais dos grupos CH e CH<sub>3</sub> devido à perda de simetria no processo de aromatização. Ao comparar os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , são observados desdobramentos dos singletos de metila na região de 2 - 4 ppm (**Figura 21**). Além disso, após a oxidação, não são observados os sinais dos hidrogênios 1 e 4 da **Nife** em 5,7 ppm, confirmando que não trata-se de mistura. Ademais, **Nife<sub>ox</sub>** também apresenta o deslocamento de sinais aromáticos para maiores valores de deslocamento químico e totaliza 8 hidrogênios aromáticos. Esta duplicação no número de hidrogênios também é observada para o número de carbonos CH e CH<sub>3</sub> nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135, com um total de 21 carbonos magneticamente diferentes (**Figura 22**).

**Figura 20.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) dos compostos **Nife** e **Nife<sub>ox</sub>**.



**Figura 21.** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para Nifeox.

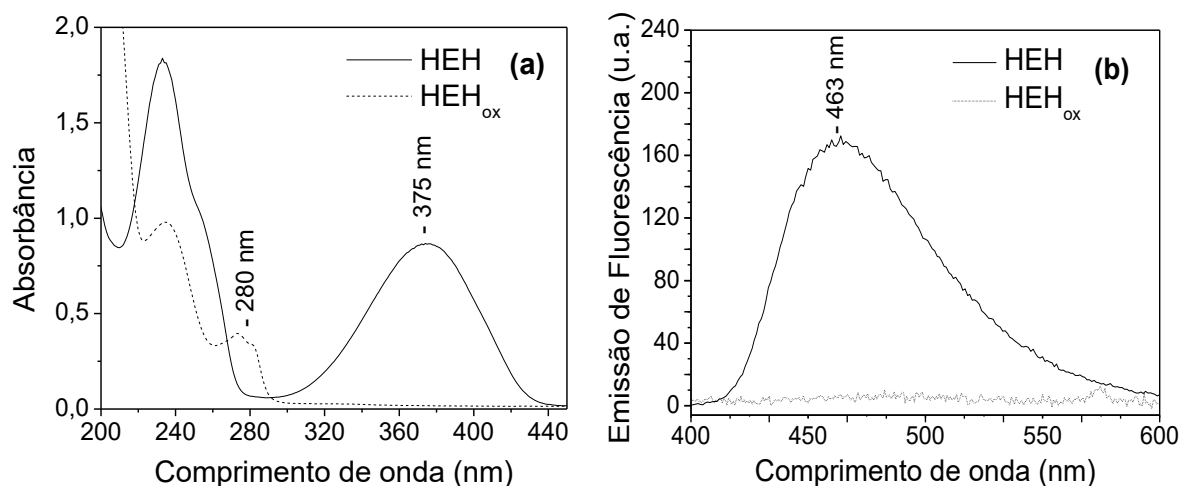


## 4.2 PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS

As propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados foram determinadas através das técnicas espectroscópicas de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência. Através do UV-Vis são determinadas as transições eletrônicas, representadas por máximo de absorção e coeficiente de absorção ( $\epsilon$ ). Através da fluorescência são obtidos comprimento de onda máximo de emissão e o rendimento quântico de fluorescência (**Tabela 3**).

Os espectros de absorção dos compostos **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>**, em meio H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v), apresentam ambos uma banda de transição eletrônica  $\pi$ - $\pi^*$  em 240 nm e uma banda de transição  $\pi$ - $\pi^*$ , a qual difere em comprimento de onda e intensidade entre os dois compostos (**Figura 23a**). Com as análises de fluorescência é observada forte emissão para o **HEH** em 463 nm, com um deslocamento de Stokes de 88 nm e rendimento quântico de 0,023 (**Figura 23b**), processo não observado para o análogo oxidado.

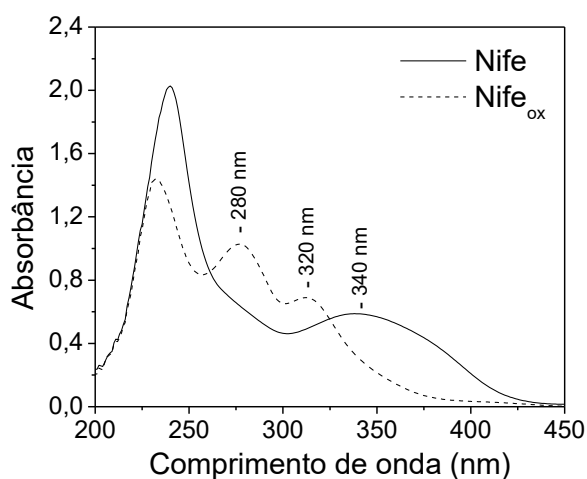
**Figura 22.** Espectros de absorção na região do UV-Vis (a) e emissão de fluorescência (b) para os compostos **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>** em H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) e concentrações de  $1 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.  $\lambda_{exc} = 375$  nm.



O espectro de absorção do composto **Nife** em H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) apresenta, semelhante ao **HEH**, a banda de transição  $\pi$ - $\pi^*$  em 340 nm, em razão da separação eletrônica do grupo 2-nitrofenil ao anel dihidropiridina com a torção da molécula (Vide Esquema 3 – Tópico 1.2). Ao ser oxidado ao análogo **Nife<sub>ox</sub>**, há a presença de duas bandas de absorção em 280 e 320 nm, correspondente às espécies nitroso e nitro, respectivamente (**Figura 24**). Ambos os compostos **Nife** e **Nife<sub>ox</sub>** não apresentam fluorescência, possivelmente devido a transferência

de carga intramolecular ao grupo acceptor nitrobenzeno.<sup>116</sup> Além disso, as bandas mais estruturadas para o composto oxidado sugerem maior rigidez estrutural.

**Figura 23.** Espectros de absorção na região do UV-Vis para os compostos **Nife** e **Nife<sub>ox</sub>** em meio H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) e concentração de  $1 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.



**Tabela 3.** Propriedades fotofísicas dos compostos **HEH**, **HEH<sub>ox</sub>**, **Nife** e **Nife<sub>ox</sub>** em meio H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v). [DHP] =  $1 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.

	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$	$\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{em}} / \text{nm}$	$\Phi$
<b>HEH</b>	375	6281,5	463	0,023 <sup>117</sup>
<b>HEH<sub>ox</sub></b>	280	3422,1	n.a.	n.a.
<b>Nife</b>	340	7593,6	n.a.	n.a.
<b>Nife<sub>ox</sub></b>	280; 315	5108,5 ; 3889,7	n.a	n.a

Parâmetros:  $\lambda_{\text{abs}}$  = comprimento de onda de absorção;  $\lambda_{\text{em}}$  = comprimento de onda de emissão;  $\epsilon$  = coeficiente de absorção;  $\Phi$  = rendimento quântico (padrão sulfato de quinino  $0,05 \text{ mol L}^{-1}$  em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Curvas de calibração realizadas estão presentes no Anexo D.

Em acréscimo, foram comparadas as propriedades fotofísicas de **HEH**, **Nife** e os **Compostos A-C** em etanol, clorofórmio e meio H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) (**Tabela 4**). Uma das modificações mais evidentes consiste no deslocamento batocrômico da banda  $\pi$ - $\pi^*$  de todos os 5 compostos com o aumento da polaridade do solvente. Esta característica também é observada para a emissão de fluorescência dos compostos **HEH** e **C**, de forma que o solvente altera o momento de dipolo dos estados S<sub>0</sub> e S<sub>1</sub> das moléculas. Pávez e colaboradores<sup>118</sup> descrevem efeito do solvente nas propriedades espectroscópicas de dihidropiridinas principalmente através

do parâmetro de aceitação de ligação de hidrogênio ( $\beta$ ), seguido de menores contribuições de polarizabilidade ( $\pi^*$ ) e doação de ligação de hidrogênio ( $\alpha$ ).

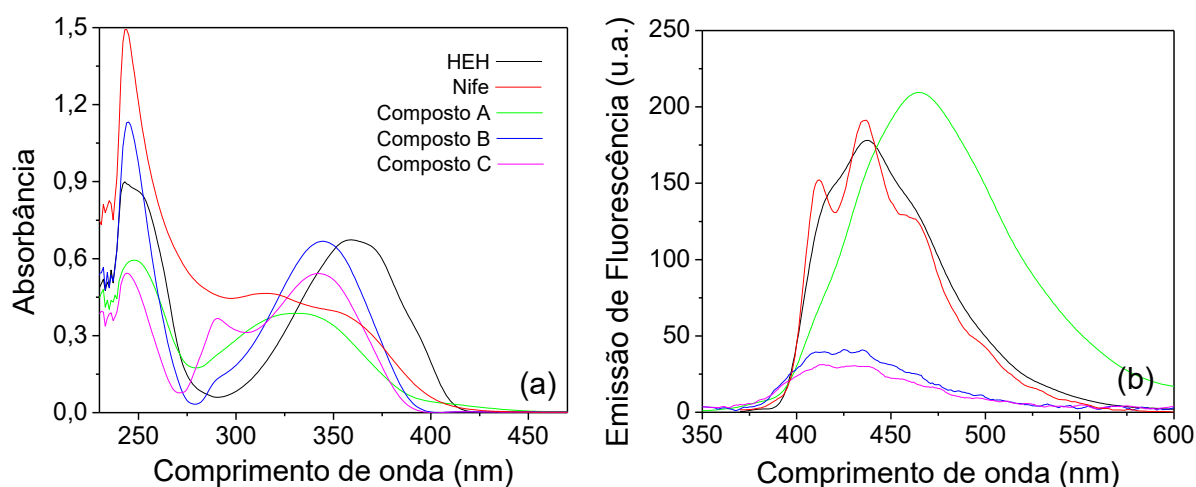
**Tabela 4.** Propriedades fotofísicas dos compostos **HEH**, **Nife**, **A**, **B** e **C** em etanol, clorofórmio e meio H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v).

	Clorofórmio		Etanol		H <sub>2</sub> O/ACN 80:20 (v/v)	
	$\lambda_{\text{abs}}$ ( $\epsilon$ ) / nm	$\lambda_{\text{em}}$ / nm	$\lambda_{\text{abs}}$ ( $\epsilon$ ) / nm	$\lambda_{\text{em}}$ / nm	$\lambda_{\text{abs}}$ ( $\epsilon$ ) / nm	$\lambda_{\text{em}}$ / nm
<b>HEH</b>	360 (7178,9)	435	370 (5616,3)	460	375 (6281,5)	463
<b>Nife</b>	317 (5286,3)	435	337 (3681,6)	n.a.	370 (6162,0)	n.a.
<b>Composto A</b>	330 (5317,7)	465	350 (8865,8)	n.a.	355 (4336,8)	n.a.
<b>Composto B</b>	345 (6272,1)	425	355 (5182,9)	428	355 (452,5)	425
<b>Composto C</b>	342 (6746,6)	425	355 (5642,7)	428	358 (n.a.)	438

Parâmetros:  $\lambda_{\text{abs}}$  = comprimento de onda de absorção;  $\lambda_{\text{em}}$  = comprimento de onda de emissão;  $\epsilon$  = coeficiente de absorção (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>); Curvas de calibração realizadas estão presentes no Anexo D.

A comparação do comprimento de onda de absorção dos compostos em clorofórmio evidencia a influência dos grupos auxocromos (dimetilamino, hidroxila e metoxila) presentes no anel aromático adjacente ao cromóforo dihidropiridina (**Figura 25**). Em relação à emissão de fluorescência, o **Composto A** possui emissão intensa com deslocamento batocrômico (465 nm,  $\Delta\lambda_{\text{em}} = 30$  nm em relação com HEH) como resultado de um processo de transferência de carga intramolecular no estado excitado.<sup>119</sup>

**Figura 24.** Espectros de absorção no UV-Vis (**a**) e de fluorescência (**b**) para os compostos **HEH**, **Nife**, **A**, **B** e **C** em clorofórmio. [DHP] = 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>.

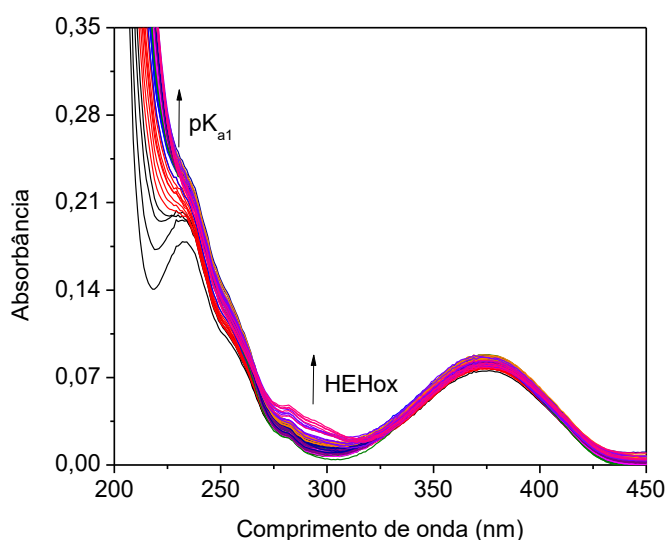


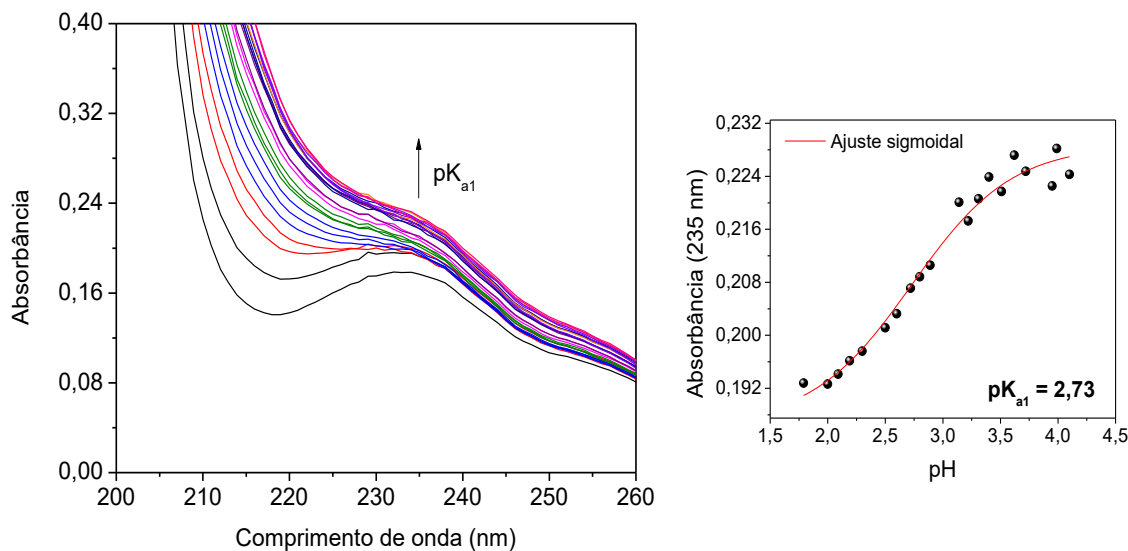
### 4.3 DETERMINAÇÃO DO EQUILÍBRIO QUÍMICO POR TITULAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA

Os equilíbrios químicos de protonação dos compostos **HEH** e **Nife** foram determinados através de titulação espectrofotométrica em solução H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v). Por meio deste experimento, foram determinados os valores de  $pK_a$  referentes ao sítio nitrogenado do heterociclo por meio da Equação 1, os quais são utilizados para compreensão da distribuição de espécies em solução no estado fundamental. Posteriormente, estes valores são comparados aos  $pK_a$ s no estado excitado, obtidos através do estudo cinético de efeito de pH para as reações de foto-oxidação.

A titulação espectrofotométrica do **HEH** pode ser acompanhada através do incremento e deslocamento batocrômico da banda de transição  $\pi$ - $\pi^*$  na região de 235 nm e, em um intervalo de pH 1,5 – 4,5 é obtido  $pK_{a1} = 2,73$  (**Figura 26**). Contudo, na faixa de pH 4,5 - 10 não foi possível determinar um segundo valor de constante de acidez. Nesta região, é somente observado o incremento de uma banda pouco intensa em 280 nm, possivelmente associado à aromatzização do **HEH** à **HEHox**.

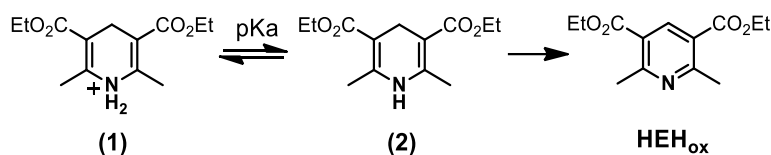
**Figura 25.** Titulação espectrofotométrica do composto **HEH** em H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) a 25 °C, KCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> e [HEH] = 1,0x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>.





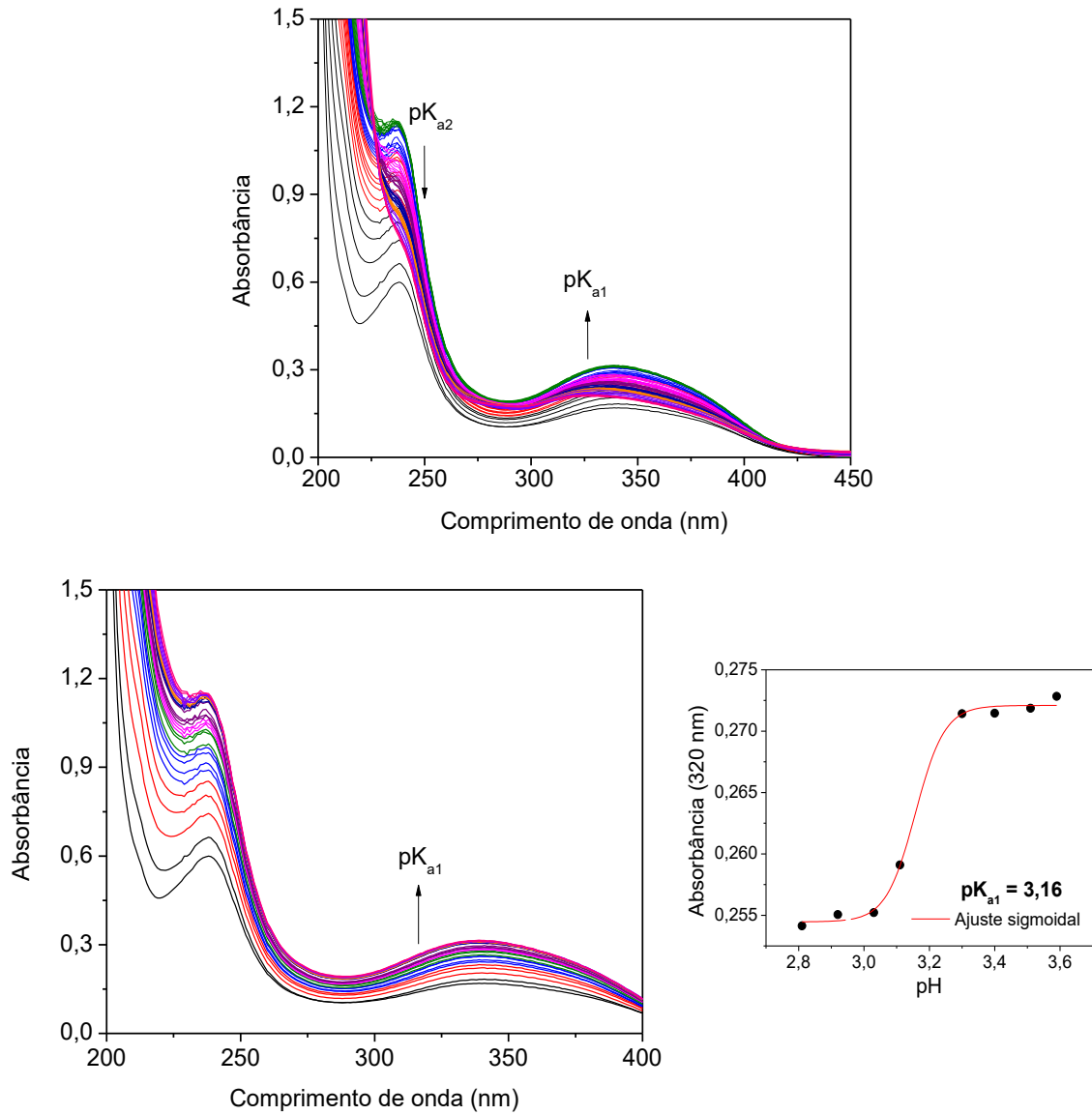
A constante de acidez determinada corresponde à desprotonação do grupo catiônico (1) à espécie neutra (2), representados no **Esquema 12**. Acima do valor do  $pK_a$  é observada direta conversão do composto à espécie aromatizada  $HEH_{ox}$ , onde a desprotonação do hidrogênio do grupo amino para a formação de uma espécie aniônica não é favorável.

**Esquema 12.** Equilíbrio químico de espécies de **HEH** em meio  $H_2O/ACN$  90:10 (v/v).

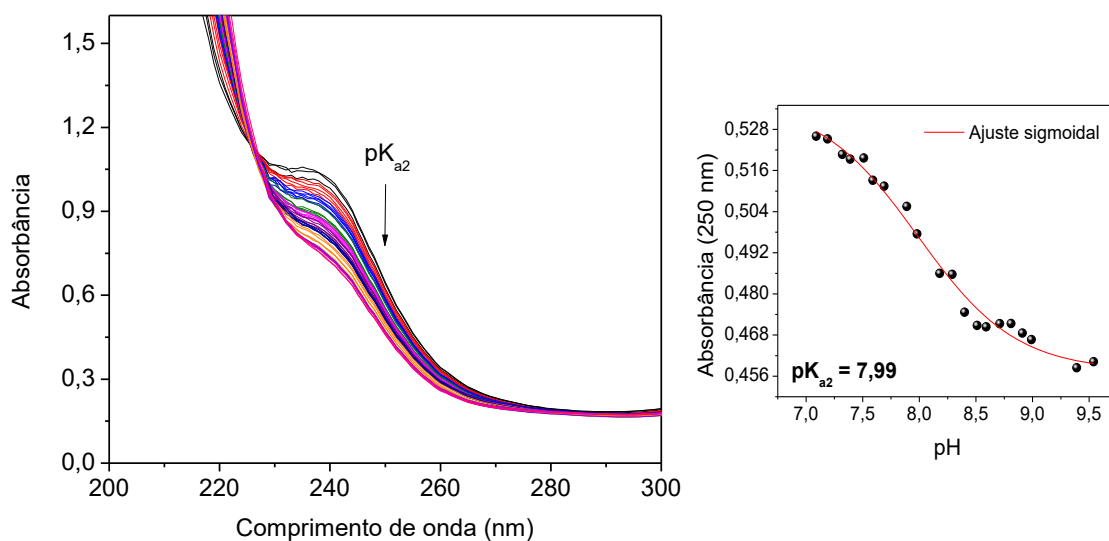


A titulação espectrofotométrica do composto **Nife** foi acompanhada por alterações na banda de transição  $\pi-\pi^*$  em 230 nm, assim como variações na intensidade da banda  $\pi-\pi^*$  na região de 340 nm (**Figura 27**). Inicialmente em uma faixa de pH 1,5 – 4,0 foi observado incremento da absorção em 235 nm e 340 nm, ambas com um leve deslocamento hipsocrômico. Através do ajuste sigmoidal em 320 nm, foi obtido  $pK_{a1} = 3,16$ . Na faixa de pH 7 – 9,5 foi observada a formação de uma segunda espécie através da redução na absorção das duas bandas e o ajuste em 250 nm permitiu a obtenção do segundo valor de constante de acidez  $pK_{a2} = 7,99$ .

**Figura 26.** Titulação espectrofotométrica do composto **Nife** em H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) a 25 °C, KCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> e [Nife] = 1,0x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>.

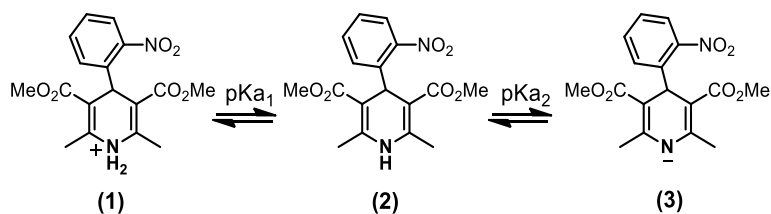






Os valores de  $pK_{a1}$  e  $pK_{a2}$  obtidos para **Nife** correspondem ao equilíbrio de protonação do grupo amino, de maneira similar ao observado para o composto **HEH**. Porém, a obtenção de uma segunda constante de acidez é favorecida pela presença de um grupo retirador de densidade eletrônica na posição 4 do heterociclo, estabilizando a espécie aniônica (**3**) (**Esquema 13**). Além disso, não foi observado indício de formação do produto aromatizado **Nife<sub>ox</sub>**, o qual apresentaria uma banda de transição  $\pi-\pi^*$  na região de 280 nm.

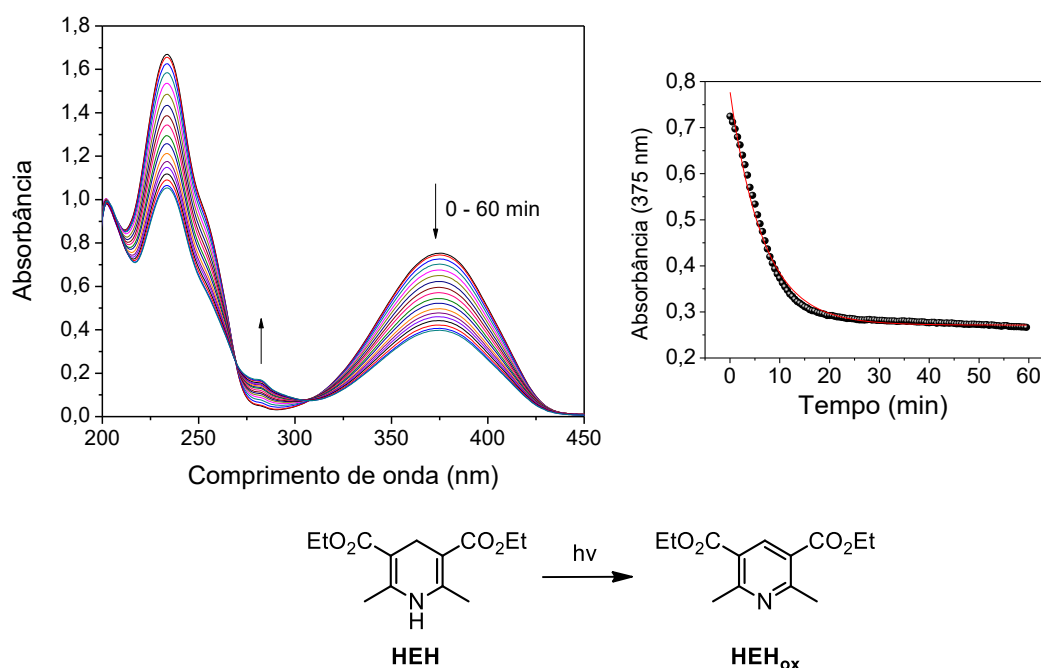
**Esquema 13.** Equilíbrio químico de espécies de **Nife** em meio H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v).



#### 4.4 FOTO-OXIDAÇÕES

Os estudos espectrofotométricos de foto-oxidação dos compostos **HEH** e **Nife** foram conduzidos através da irradiação de um LED azul (457 nm) à amostra, como descrito na metodologia. De modo geral, a foto-oxidação do **HEH** promove redução das bandas de transição  $\pi-\pi^*$  (375 nm e 230 nm) e o incremento da banda de transição  $\pi-\pi^*$  (280 nm) do produto aromático **HEH<sub>ox</sub>**. A fim de determinar a constante de velocidade para a reação, foi acompanhado o decaimento exponencial da banda em 375 nm (**Figura 28**), o qual foi ajustado com a Equação 2.

**Figura 27.** Acompanhamento espectrofotométrico e perfil cinético de foto-oxidação do **HEH**. Condição experimental:  $[\text{HEH}] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN } 90:10 \text{ (v/v)}$ , pH 7,0 tampão BIS-TRIS  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ .

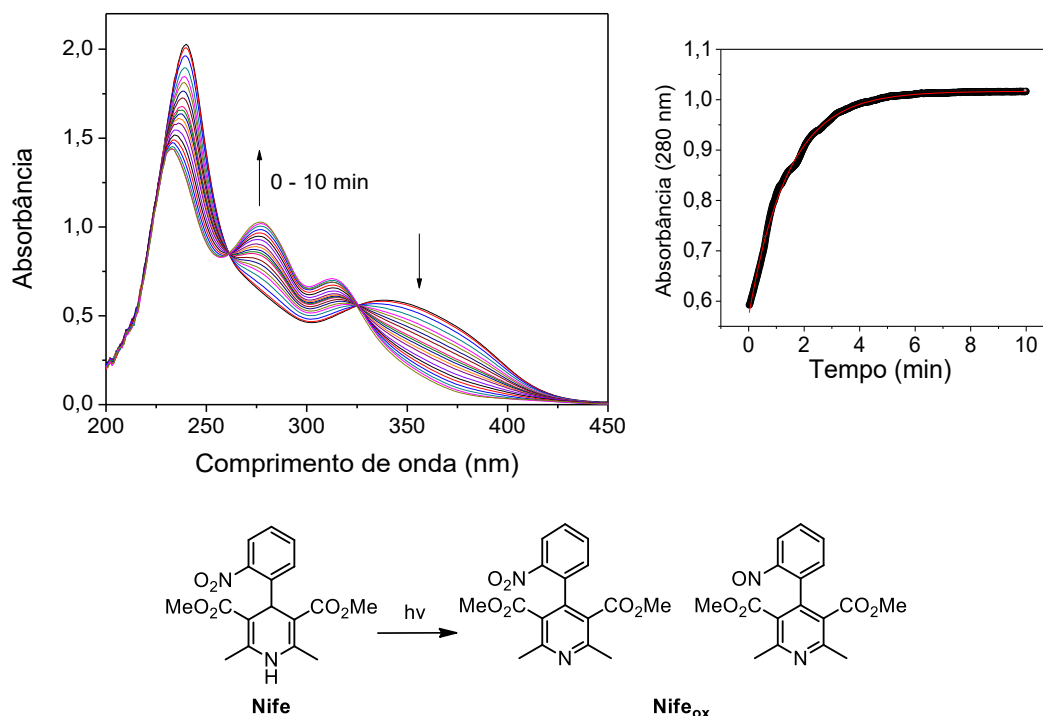


Para a foto-oxidação da **Nife**, é observado decréscimo da banda larga em 355 nm incremento das bandas em 280 e 320 nm (referentes ao produto **Nife<sub>ox</sub>**), onde a constante de velocidade foi determinada com o incremento da banda em 280 nm, ajustada com a Equação 2 (**Figura 29**). Como mencionado no tópico introdutório 1.4, a foto-oxidação da Nifedipina pode formar dois produtos contendo o anel piridínico, os análogos 4-(2-nitrofenil) e 4-(2-nitrosofenil). Vale mencionar que devido à diferenças em sua reatividade, as reações foram

acompanhadas em diferentes intervalos de tempo, onde a foto-oxidação do **HEH** ocorre em 1 hora e para **Nife** em 10 minutos.

A fim de compreender a reatividade fotoquímica das 1,4-DHPs na condição desenvolvida pela fonte de radiação no aparato utilizado, foram avaliados os seguintes efeitos na cinética da reação: i) característica do solvente (prótico/aprótico, halogenado/não-halogenado); e ii) do pH da solução aquosa, identificando a influência das espécies formadas.

**Figura 28.** Acompanhamento espectrofotométrico e perfil cinético de foto-oxidação da **Nife**. Condição experimental:  $[Nife] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN } 90:10 \text{ (v/v)}$ , pH 7,0 tampão BIS-TRIS  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ .



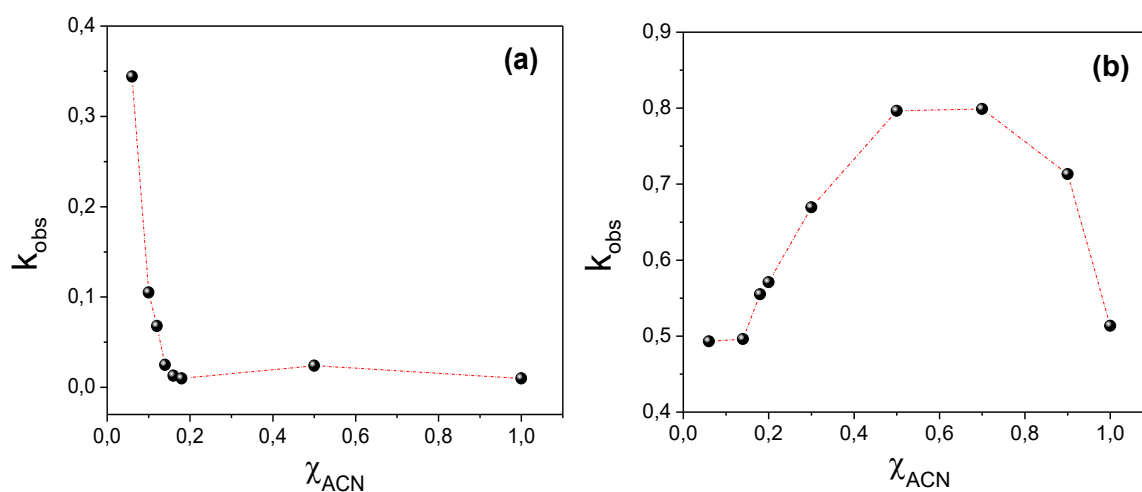
#### 4.4.1 Efeito do solvente

O desenvolvimento deste trabalho visa o estudo de foto-oxidação de **HEH** e **Nife** em meio predominantemente aquoso, considerando a vantagem associada em uma aplicação farmacológica. Além disso, o meio aquoso pode favorecer a incorporação dos substratos à cavidade dos macrociclos através de efeito hidrofóbico. Contudo, a reatividade neste meio é pouco explorada, devido à dificuldade de solubilização destes compostos.

Para tanto, buscou-se um aprofundamento na compreensão da reatividade fotoquímica de **HEH** e **Nife** em meio  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  (tampão BIS-TRIS  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ ), onde a solubilidade foi

favorecida com a presença de acetonitrila, solvente de baixa toxicidade.<sup>120</sup> Inicialmente foi investigada a dependência reativa do solvente aprótico na reação de foto-oxidação através da variação da fração molar de acetonitrila na mistura.

**Figura 29.** Constantes de velocidade observadas ( $k_{\text{obs}}$ ) em função da fração molar de acetonitrila em uma mistura H<sub>2</sub>O/ACN (tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup>) para as reações de foto-oxidação de **HEH** (a) e **Nife** (b) em concentração 1,0x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>.



Para o composto **HEH**, mostra-se uma redução exponencial da constante de velocidade com o incremento da fração molar de acetonitrila e que, portanto, há uma forte relação do mecanismo de foto-oxidação deste composto com o solvente polar prótico (**Figura 30a**). Em contrapartida, para a reação com **Nife** é observado um perfil de parábola, onde um máximo na constante de velocidade é obtido em uma fração equimolar de H<sub>2</sub>O/ACN. Assim, o mecanismo reacional para a **Nife** apresenta dependência positiva com a presença de acetonitrila, atuando de forma cooperativa com a água no processo radicalar (**Figura 30b**). A fim de comprovar a influência da migração de prótons nos mecanismos de ambos os compostos, foi realizado o efeito isotópico na seção 4.4.3.

A baixa solubilidade de **HEH** em proporções de acetonitrila < 10% acarretou na escolha da mistura H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) para os experimentos de efeito de pH e de complexação com os macrociclos. Além disso, a escolha desta proporção garante a presença de foto-oxidação para a investigação de proteção, a qual é inibida com mais de 20% de acetonitrila em solução e poderia gerar falsos positivos.

Em paralelo, foi realizada a comparação da foto-oxidação nos solventes: etanol, metanol, isopropanol, acetonitrila, diclorometano e clorofórmio (**Tabela 5**). Para estes, é

observada tanto variações em seus valores de  $k_{\text{obs}}$  quanto na quantidade de produto formada, representada pela % residual do reagente.

**Tabela 5.** Comparação entre  $k_{\text{obs}}$  de foto-oxidação e % residual de **HEH** e **Nife** em diferentes solventes.

Solvente	HEH			Nife		
	$k_{\text{obs}}$ (min <sup>-1</sup> )	$\epsilon$ (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	%HEH <sup>b</sup>	$k_{\text{obs}}$ (min <sup>-1</sup> )	$\epsilon$ (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	%Nife <sup>b</sup>
H <sub>2</sub> O/ACN 90:10 (v/v)	0,106	375 nm / 6281,5	33,3	0,535	370 nm / 6162,0	20,3
Etanol	0,009	372 nm / 5461,7	80,1	1,240	370 nm / 2495,1	10,5
Metanol	0,041	371 nm / 9230,4	96,3	1,038	344 nm / 5845,3	12,8
Isopropanol	0,028	373 nm / 5923,4	93,1	1,027	344 nm / 5290,4	11,5
Acetonitrila	0,010	362 nm / 4942,3	79,8	0,573	370 nm / 2566,8	29,1
Diclorometano	0,004	358 nm / 5378,2	18,5	0,378	370 nm / 2342,7	22,8
Clorofórmio	0,006	358 nm / 4847,5	31,6	0,365	370 nm / 3107,2	18,6

Foram utilizadas as mesmas condições reacionais descritas anteriormente. a: constantes de absorção determinadas através de curvas de calibração. b: % residual calculada no tempo final da cinética a partir dos valores de absorbância e as constantes de absorção. Espectros adicionais e curvas de calibração – Anexos E e D.

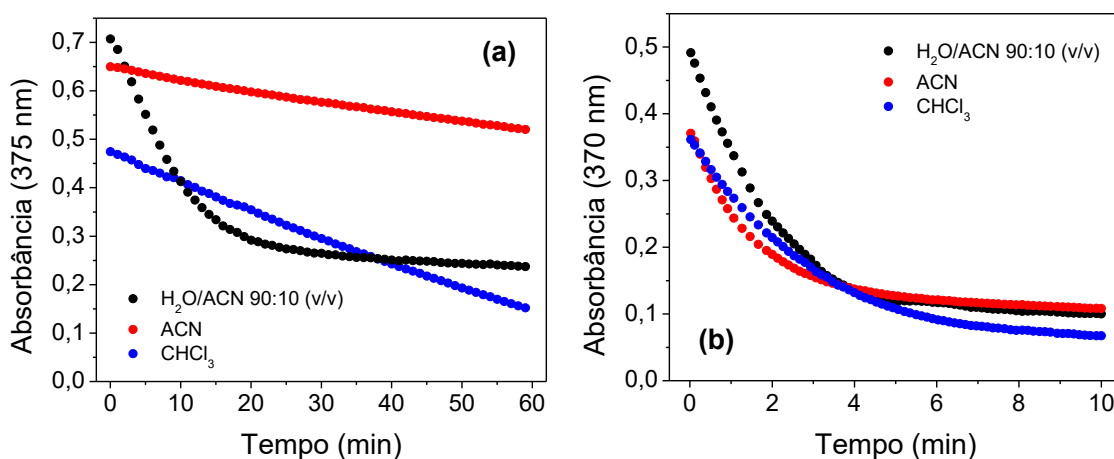
Em relação aos valores de  $k_{\text{obs}}$ , é observado para ambos os compostos, maior velocidade em solventes polares próticos, em concordância com algumas fotoreações já reportadas na literatura.<sup>49</sup> A presença destes solventes favorece processos de transferência de hidreto através de rápida solvatação e reorganização das espécies anterior e após a migração do átomo de hidrogênio.<sup>121,122</sup>

Os solventes clorados, no entanto, apresentam comportamento distinto em relação ao valor de  $k_{\text{obs}}$  e a quantidade de 1,4-DHP oxidada (**Figura 31**). É observada maior conversão de **HEH** à **HEH<sub>ox</sub>**, apesar de ocorrer em menor velocidade reacional que os outros solventes estudados. Este comportamento está associado à formação fotoinduzida de espécies radicalares dos solventes clorados (como  $\bullet\text{CHCl}_2$ ,  $\bullet\text{CCl}_3$  e  $\bullet\text{Cl}$ ), assim, espécies radicalares como  $\bullet\text{Cl}$  realizam abstração de átomos de hidrogênio e, desta forma, podem contribuir para maior formação de **HEH<sub>ox</sub>**.<sup>123–125</sup>

Complementarmente, foi realizado acompanhamento cinético das 1,4-DHPs nos solventes estudados sem a presença de uma fonte de radiação (no escuro). Desta forma, é observada instabilidade destes compostos principalmente em clorofórmio e diclorometano,

assim como em solução aquosa. Acetonitrila e etanol mostraram-se favoráveis para o armazenamento controlado, com baixa conversão à espécie oxidada.

**Figura 30.** Perfil cinético de foto-oxidação dos compostos **HEH** (a) e **Nife** (b) em H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v), acetonitrila e clorofórmio.



#### 4.4.2 Efeito do pH

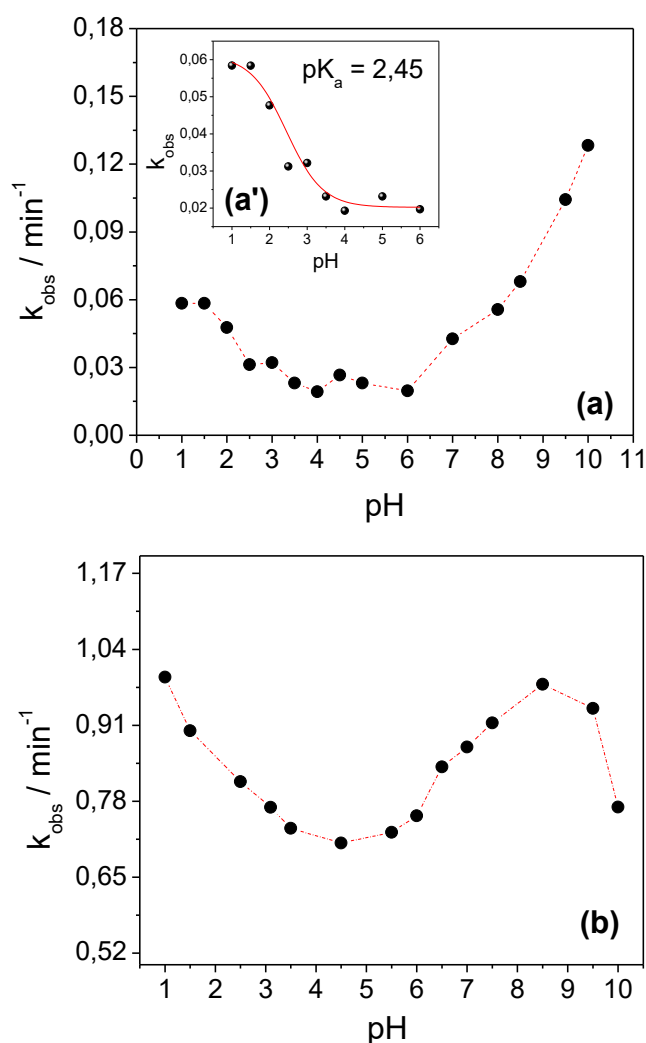
A fotoreatividade dos compostos foi avaliada frente à concentração de prótons na mistura H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v), com o objetivo de elucidar o comportamento destes compostos em condições aproximadas ao plasma sanguíneo (pH 7,4). A variação do pH na reação fotoquímica também permite compreender a reatividade no estado excitado através da determinação do  $pK_a$  cinético e a influência das espécies presentes. Na literatura são escassos os relatos acerca do efeito do pH na reatividade<sup>50</sup>, devido principalmente ao estudo destes compostos ser realizado majoritariamente em etanol ou acetonitrila.

O efeito de pH foi realizado nas condições descritas anteriormente no procedimento geral para as reações de foto-oxidação, em uma mistura H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) contendo solução aquosa tamponada e com a irradiação de LED azul. Os tampões utilizados e suas preparações estão descritas na metodologia, obtendo uma faixa de pH de 1-10. Ao preparar a mistura com acetonitrila não foram observadas variações acima de 0,1 unidades do valor inicial de pH da solução tamponada.

Os compostos **HEH** e **Nife** apresentaram comportamento similar na faixa de pH 1-8, diferindo somente em valores extremos de pH 9 e 10 (**Figura 32**). Na faixa inicial, é observada maior reatividade em valores abaixo do primeiro  $pK_a$  dos compostos: **HEH** ( $pK_{a1} = 2,73$ ) e **Nife** ( $pK_{a1} = 3,07$ ). Nesta região, também foi possível determinar o  $pK_{a1}$  cinético =  $2,45 (\pm 0,19)$  para

o **HEH**, onde foi observado leve redução de aproximadamente 0,3 unidades do valor determinado através da titulação espectrofotométrica para o estado fundamental. Esta informação corrobora com a característica polarização de compostos no estado excitado e a relação desta com processos de transferência de prótons, favorecido pela solvatação do meio aquoso.<sup>2</sup>

**Figura 31.** Gráfico de pH x  $k_{\text{obs}}$  para a foto-oxidação de **HEH** (a) e **Nife** (b) em uma mistura H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v). Ajuste de  $pK_a$  para a foto-oxidação do **HEH** (a').



Em valores acima do  $pK_{a1}$  entre pH 3-6, é observada diminuição na constante de velocidade, a qual volta a aumentar acima do pH 6,5. A relação entre a desprotonação da amina e a velocidade da reação de foto-oxidação indica a influência do par de elétrons na configuração eletrônica da estrutura e no mecanismo de transferência de elétron ou hidreto. Ademais, a cima

do pH 6,5, a desprotonação da amina pode favorecer a aromatização do heterociclo, proporcionando o incremento da velocidade da reação.

Por fim, entre pH 9-10 a foto-oxidação pode ser afetada por processos secundários de degradação, onde esta condição favorece a hidrólise do grupo éster da dihidropiridina. Álvarez-Lueje e colaboradores<sup>126</sup> observaram a hidrólise de 1,4-DHPs em valores acima de pH 9 através de aquecimento, contudo, não há relatos acerca de reações de hidrólise fotoinduzidas para estes compostos. São necessários experimentos adicionais para comprovar a identidade das espécies presentes em cada região e a capacidade de hidrólise básica nestas condições reacionais.

#### 4.4.3 Efeito isotópico

Com base nos resultados anteriores, foi realizado o efeito isotópico cinético para compreender a atuação do solvente prótico na foto-oxidação dos compostos **HEH** e **Nife**. Desta forma, foram selecionadas as condições onde estes manifestaram maior reatividade, sendo H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 90:10 (v/v) para o **HEH** e H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 50:50 (v/v) para **Nife**, ambos com tampão BIS-TRIS 0,01 M em pD = 7. As reações de foto-oxidação em meio deuterado foram acompanhadas de forma semelhante ao descrito para as foto-oxidações anteriores, obtendo os valores de  $k_D$  descritos na **Tabela 6** (Anexo E, **Figura E2**).

**Tabela 6.** Parâmetros cinéticos referentes ao experimento de efeito isotópico de foto-oxidação para **HEH** e **Nife**.

<b>HEH</b>			<b>Nife</b>		
$k_H$ (min <sup>-1</sup> )	* $k_D$ (min <sup>-1</sup> )	$k_H/k_D$	$k_H$ (min <sup>-1</sup> )	* $k_D$ (min <sup>-1</sup> )	$k_H/k_D$
0,106	0,010	10,5	0,831	0,614	1,4

\*Valor de  $k_D$  determinado pela média de dois experimentos;

A razão isotópica  $k_H/k_D$  igual à 10,5 para a foto-oxidação do **HEH** indica a participação essencial da água no mecanismo de aromatização da dihidropiridina. A investigação das interações intermoleculares presentes na solvatação, assim como os parâmetros termodinâmicos de ionização das ligações, pode elucidar a reatividade observada nesta condição e auxiliar na compreensão do mecanismo de foto-oxidação ainda em discussão na literatura.

Em contrapartida, na foto-oxidação da **Nife** foi obtida razão isotópica igual à 1,4, a qual evidencia a não participação do solvente na reação. Este comportamento é resultante da



presença do substituinte retirador de densidade eletrônica na posição 4 do núcleo dihidropiridina, o qual facilita a etapa de transferência de hidreto e torna este composto extremamente reativo, independente da atuação do solvente.

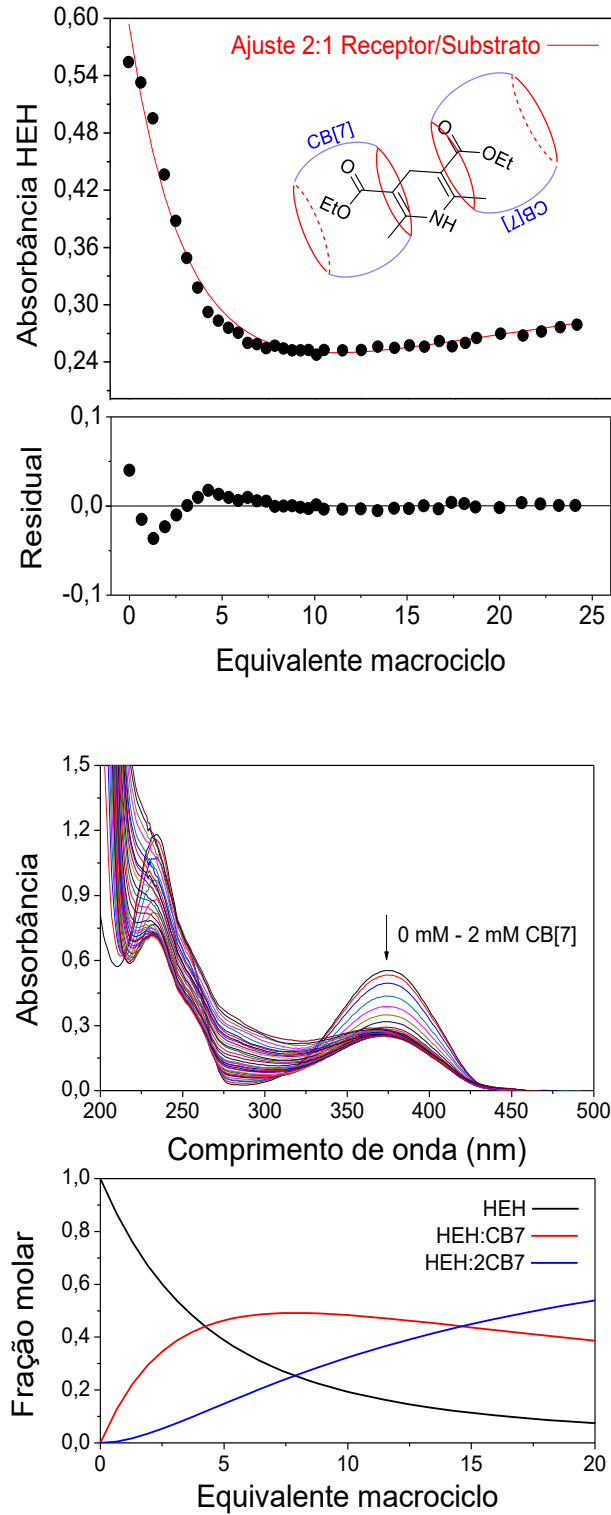
#### 4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS SUPRAMOLECULARES

A formação de complexo entre os compostos **HEH** e **Nife** com o macrociclo CB[7] foi acompanhada através de fluorescência e titulações espectrofotométricas no UV-Vis. As tentativas iniciais consistiram na complexação das espécies em meio H<sub>2</sub>O/ACN com a presença do tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup>. Contudo, este tampão mostrou-se ineficaz para a complexação evidente ao CB[7], devido à sua alta interação com a cavidade do macrociclo através das cadeias alquílicas e com o portal através do sítio catiônico (Anexo E, **Figura E3**). De fato, como reportado por Selinger e colaboradores<sup>127</sup>, as associações entre tampões biológicos de Good e CB[7] possuem altas constantes de estabilidade, como exemplo, o tampão CHES na ordem de 10<sup>7</sup> dm<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>. Portanto, foi escolhido o tampão NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup> em pH 7 para os experimentos de complexação com o CB[7].

A titulação espectrofotométrica no UV-Vis contendo **HEH** em concentração fixa de 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> e crescentes quantidades de CB[7] (0 – 20 equivalentes), pôde ser acompanhada através da redução da banda de transição  $\pi$ - $\pi^*$  em 375 nm (**Figura 33**). A estimativa da proporção entre substrato e receptor foi determinada a partir dos valores de absorvância, utilizando a plataforma BindFit.<sup>128</sup> O melhor ajuste foi observado para a proporção 2:1 receptor/substrato, resultando nos parâmetros de associação  $K_{11} = 2.814,2 (\pm 7,3 \%) \text{ L mol}^{-1}$  e  $K_{21} = 752,9 (\pm 9,8 \%) \text{ L mol}^{-1}$ . O maior valor para a associação do primeiro equivalente de macrociclo indica um processo de cooperação negativa, onde a entrada do segundo equivalente é menos facilitada.

Através do ajuste obtido por UV-Vis são também gerados os coeficientes de absorção das espécies envolvidas no equilíbrio:  $\varepsilon_{\text{Guest}} = 5.941,2 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ;  $\varepsilon_{11} = 0 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ;  $\varepsilon_{21} = 4.148,9 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . O valor para o coeficiente de absorção do guest próximo ao valor real do **HEH** (6.281,5 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) garante maior confiabilidade nos dados obtidos. Estes coeficientes permitem o cálculo das frações molares das espécies em relação à adição de macrociclo e a estimativa de sua formação durante a titulação.

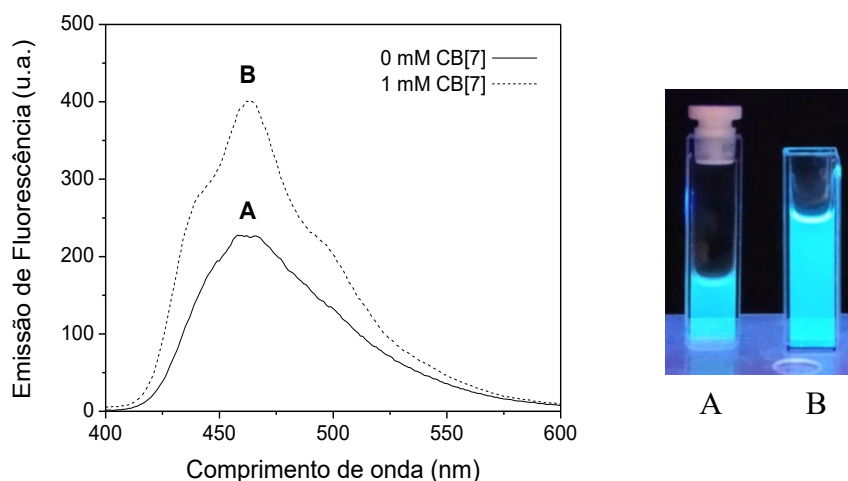
**Figura 32.** Titulação espectrofotométrica de formação do complexo **HEH**⊂**2CB[7]** por UV-Vis. Condições: H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v), tampão NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7, [HEH] = 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>, [CB7] = 0 – 2x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.



A formação do complexo **HEH**-2**CB**[7] pode ser acompanhada também através de emissão de fluorescência (**Figura 34**). A presença de 10 equivalentes de **CB**[7] promove o incremento da intensidade de fluorescência do **HEH**, em virtude do efeito de confinamento do fluoróforo na cavidade do macrociclo. Apesar de resultar em mudança significativa na intensidade de fluorescência, a titulação mostrou-se inviável para obter as constantes de associação devido à flutuação dos dados de fluorescência a cada alíquota de macrociclo adicionada.

Para o composto **Nife** não foi possível determinar os parâmetros de complexação através da espectroscopia no UV-Vis, onde o perfil de titulação com o macrociclo **CB**[7] não mostra considerável saturação na faixa de concentração trabalhada (**Anexo E, Figura E4**). Este comportamento pode estar relacionado com a conformação não-planar deste composto, visto que o anel 2-nitrobenzeno perpendicular ao núcleo dihidropiridina limita a capacidade de associação. Além disso, a ausência de emissão de fluorescência para o composto **Nife** em meio aquoso impede o estudo de titulação via espectroscopia de fluorescência.

**Figura 33.** Aumento na intensidade de fluorescência do composto **HEH** na presença de 10 eq. de **CB**[7]. Condições: H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v), tampão NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7, [**HEH**] = 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>, [**CB**7] = 1x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.



Os complexos formados com os macrociclos  $\beta$ CDx e P[5]A catiônico foram acompanhados igualmente através de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e os parâmetros de associação determinados com o programa BindFit.<sup>128</sup> Ambos apresentaram comportamento referente à associação 2:1 receptor/substrato, porém, seus parâmetros de

associação diferem do complexo formado com CB[7], devido a uma cooperatividade negativa. O complexo **HEH:2 $\beta$ CDx** apresenta o maior valor de constante de associação, favorecido por características espaciais e eletrônicas de ambas as espécies (**Figura 35**). Porém, esta interação altamente favorecida não causou o aumento de fluorescência do **HEH**, possivelmente devido à estabilização de uma conformação torcida ou sem confinamento estrutural considerável.

A titulação de complexação com o P[5]A catiônico foi acompanhada por meio da variação da banda de absorção do macrociclo (**Figura 36**), visto que este apresenta um grande valor de coeficiente de absorção no meio estudado – 17.116,10 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (Anexo F, **Figura F5**), o qual interfere na visualização do **HEH**. Desta maneira, foi considerada a variação entre o valor teórico de absorção para a alíquota de P[5]A adicionada na titulação e o valor experimental modificado pela complexação. Além disso, o experimento foi conduzido em meio tamponado com BIS-TRIS, e através dos resultados obtidos, há indícios de que não há efeito competitivo proporcionado pelo tampão orgânico para este macrociclo.

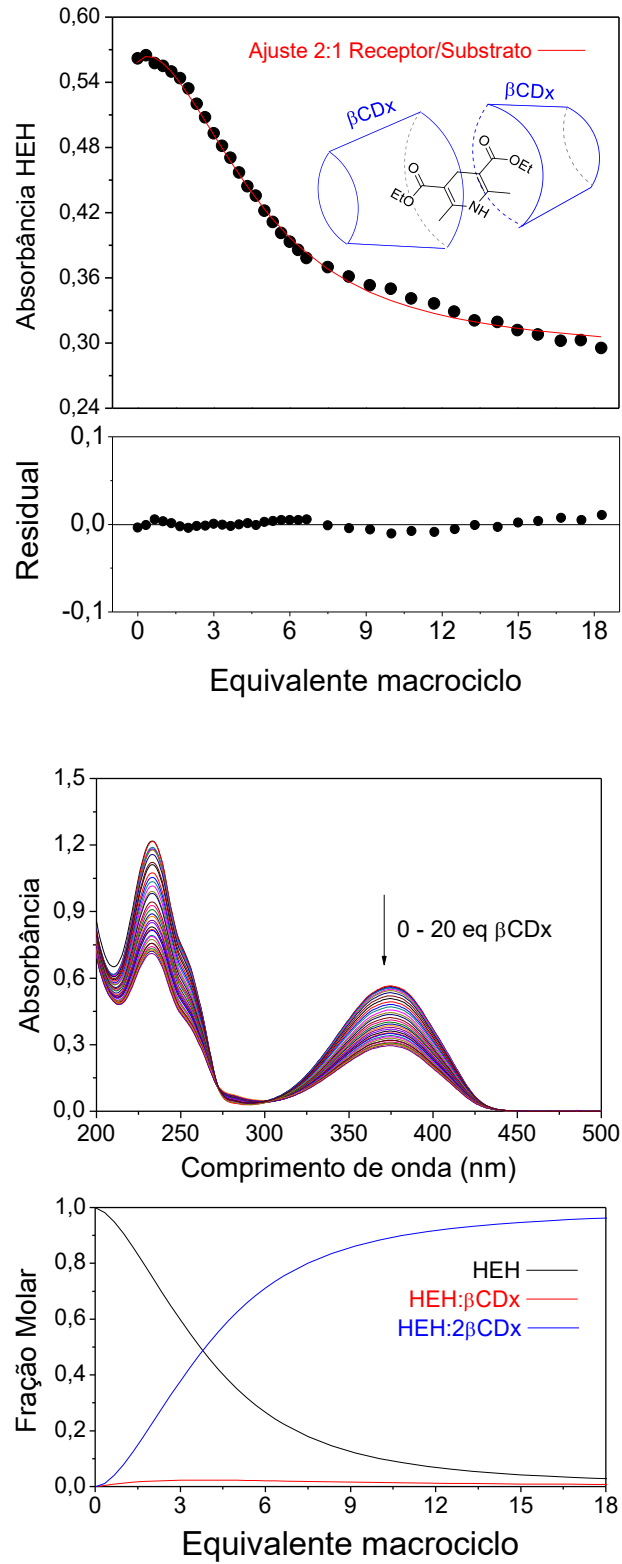
Estão resumidos na **Tabela 7** os parâmetros cinéticos obtidos com as titulações descritas acima.

As titulações espectrofotométricas de complexação são suscetíveis a variados erros experimentais e, portanto, devem ser utilizadas em conjunto com outras técnicas, como espectrometria de massas de alta resolução e cálculos teóricos. Desta forma, os resultados obtidos pelas titulações serão utilizados como base para futuros experimentos de caracterização dos complexos.

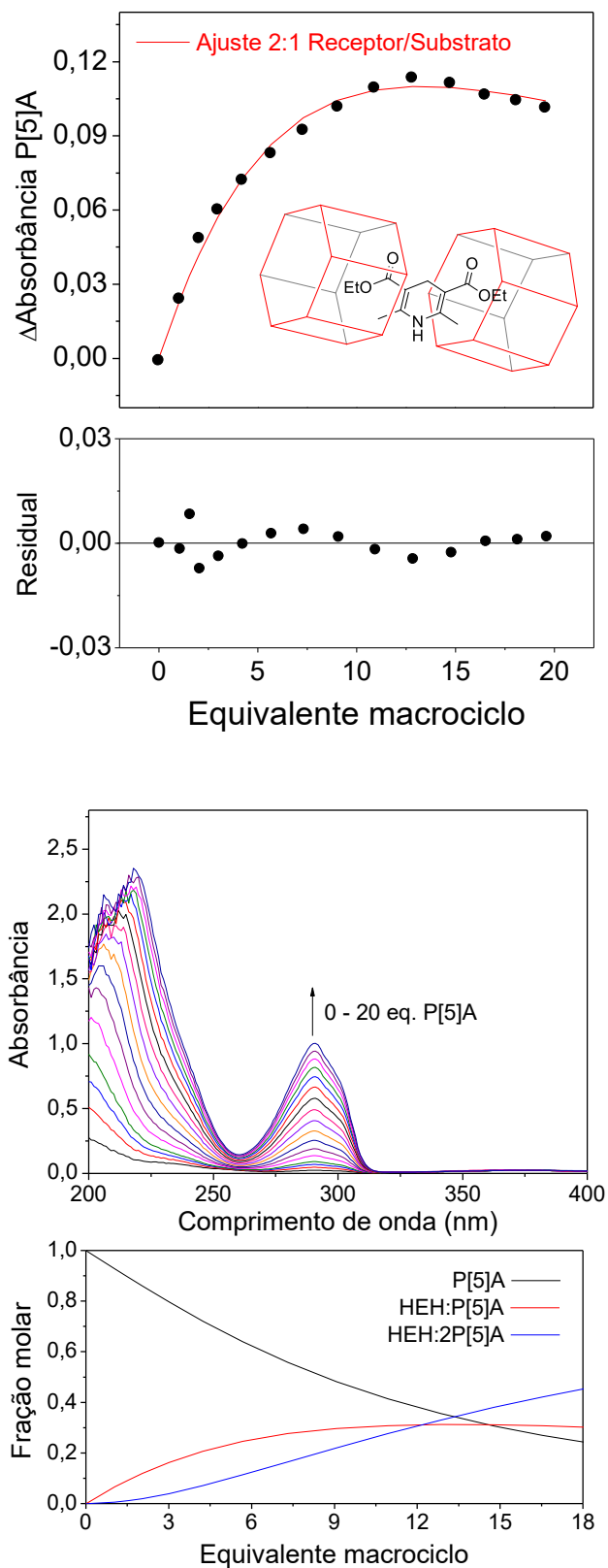
**Tabela 7.** Parâmetros cinéticos obtidos para os complexos supramoleculares.

	<b>HEH:2CB7</b>	<b>HEH:2<math>\beta</math>CDx</b>	<b>HEH:2P5A</b>
<b><math>K_{11}</math> (L mol<sup>-1</sup>)</b>	2.814,2 ( $\pm$ 7,3 %)	176,4 ( $\pm$ 36 %)	29.606,9 ( $\pm$ 10,1 %)
<b><math>K_{21}</math> (L mol<sup>-1</sup>)</b>	752,9 ( $\pm$ 9,8 %)	73.178,4 ( $\pm$ 14,7 %)	35.605,2 ( $\pm$ 13,5 %)
<b><math>\epsilon_{\text{subst}}</math> (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)</b>	5.941,2	5.580,6	87,6
<b><math>\epsilon_{11}</math> (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)</b>	0	22.642,2	140.384,4
<b><math>\epsilon_{21}</math> (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)</b>	4.148,9	2.822,9	0

**Figura 34.** Titulação espectrofotométrica de formação do complexo **HEH-2 $\beta$ CDx** por UV-Vis. Condições: H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v), tampão NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7, [HEH] = 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>, [ $\beta$ CDx] = 0 – 2x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.



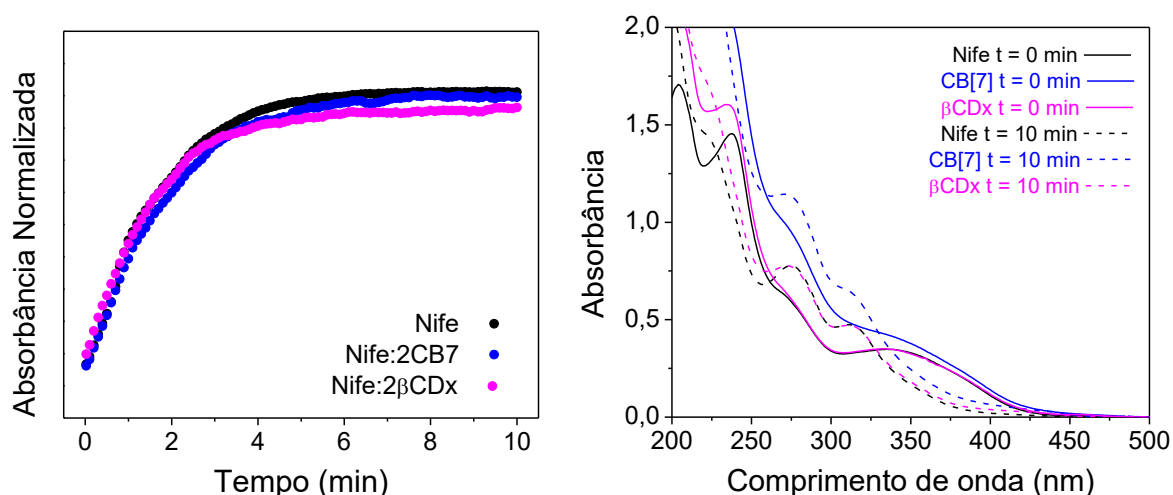
**Figura 35.** Titulação espectrofotométrica de formação do complexo **HEH:2P[5]A** por UV-Vis. Condições: H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v), tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7, [HEH] = 2,5x10<sup>-6</sup> mol L<sup>-1</sup>, [P5A] = 0 – 5x10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>.



#### 4.6 MEDIDAS DE FOTO-OXIDAÇÃO EM COMPOSTOS SUPRAMOLECULARES

Os estudos de fotoestabilidade com os macrociclos  $\beta$ CDx e CB[7] e foram realizados em meio  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  90:10 (v/v) em pH 7 com tampão  $\text{NaHPO}_4$   $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ , utilizando 20 equivalentes da macromolécula. O acompanhamento cinético de foto-oxidação dos complexos de inclusão foi realizado de maneira similar ao descrito anteriormente para os compostos isolados.

**Figura 36.** Perfil cinético de formação de  $\text{Nife}_{\text{ox}}$  (280 nm) na presença de  $\beta$ CDx e CB7 em meio  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  90:10 (v/v) com tampão  $\text{NaHPO}_4$   $0,01 \text{ mol L}^{-1}$  pH 7,0.  $[\text{Nife}] = 1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $[\text{macrociclos}] = 2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .

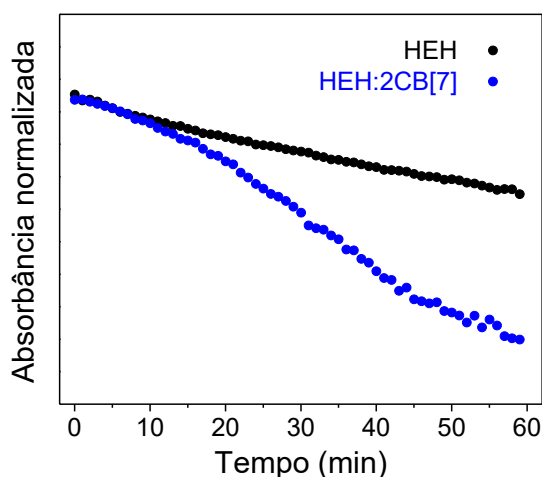


A foto-oxidação do composto **Nife** foi comparada aos complexos **Nife** $\subset$ **2 $\beta$ CDx** e **Nife** $\subset$ **2CB[7]** através da formação da banda de absorção do produto **Nife<sub>ox</sub>** em 280 nm (**Figura 37a**). O perfil de foto-oxidação e valores de constante de velocidade mostram-se similares ao composto isolado, demonstrando que as matrizes supramoleculares e condições reacionais são inadequadas para a fotoestabilização do mesmo. De fato, o aspecto das bandas de absorção nos instantes inicial e final da reação são idênticas entre **Nife** e **Nife** $\subset$ **2 $\beta$ CDx** (**Figura 37b**), onde apenas para o complexo **Nife** $\subset$ **2CB[7]** ocorre leve aumento de intensidade das bandas possivelmente provocado pela associação ao macrociclo. Com base na literatura, a  $\beta$ CDx (aprox. 25 equivalentes) é capaz de fotoestabilizar o composto **Nife** em meio sólido<sup>76</sup> e em solução etanólica<sup>77</sup>, modificando a constante de velocidade e aumentando o tempo de meia vida. Contudo, nenhum trabalho reportado com esta aplicação desenvolve a investigação da inclusão

em meio aquoso, assim como a justificativa destes arranjos serem fotoestabilizados. Desta forma, a técnica de UV-Vis utilizada pode não ser adequada para a investigação de fotoestabilidade destes compostos, sendo necessária utilização de outra técnica onde os sinais de cada analito não seja sobreponível e seja possível quantificar de maneira confiável, como exemplo a técnica de cromatografia líquida (LC-MS).

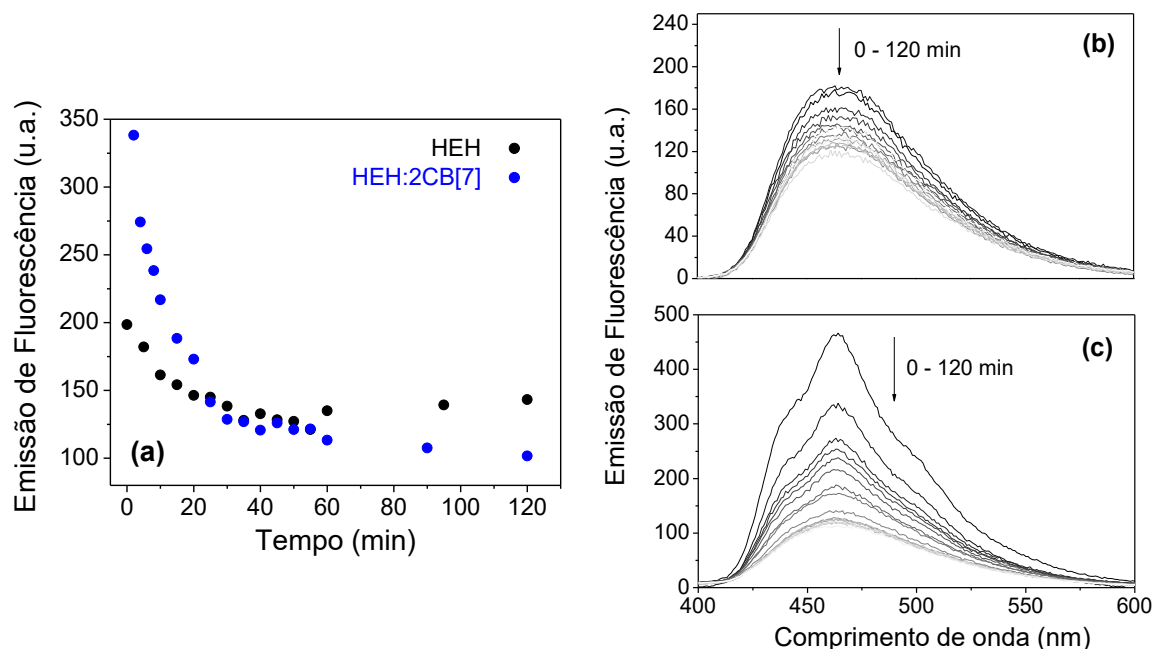
Adicionalmente, a fluorescência do complexo **HEH** $\subset$ **2CB**[7] foi explorada para investigar o processo de foto-oxidação, em comparação com a técnica de UV-Vis. O comportamento ilustrado na **Figura 38** demonstra efeito inverso ao desejado na presença de CB[7], onde após 20 minutos de irradiação do LED azul, ocorre maior oxidação do **HEH**. Este resultado é comprovado pela emissão de fluorescência, observando decréscimo da banda de fluorescência do substrato após 20 min de reação (**Figura 39a**). Além disso, através da fluorescência é destacada a dissociação do **HEH** nos primeiros minutos de irradiação, indicando a incompatibilidade do composto no estado excitado ao CB[7]. De fato, a inicial dissociação do complexo causa a momentânea estabilização do **HEH**, em compensação, as espécies formadas no estado excitado favorecem a oxidação à **HEH**<sub>ox</sub>.

**Figura 37.** Perfil cinético de foto-oxidação de **HEH** e **HEH** $\subset$ **2CB**[7] em meio H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) com tampão NaHPO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7,0. [HEH] = 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>, [CB7] = 2x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.





**Figura 38.** Acompanhamento por fluorescência para a foto-oxidação de **HEH** e **HEH**-**2CB[7]** em meio H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) e tampão NaHPO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7,0. [HEH] = 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>, [CB7] = 2x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.

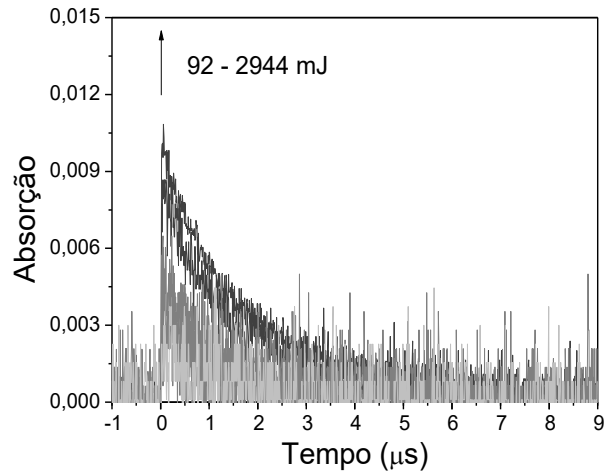


#### 4.7 FOTÓLISE POR PULSO DE LASER

A fotólise por pulso de *laser* foi realizada como experimento complementar, e tem como objetivo detectar as espécies radicalares formadas pela incidência de pulso de *laser* de 266 nm sobre o composto **HEH**. Diferentemente do sistema adotado anteriormente com a utilização de um LED com emissão em 457 nm, a fotólise promove condições mais energéticas e pode, portanto, envolver a formação de diferentes espécies.

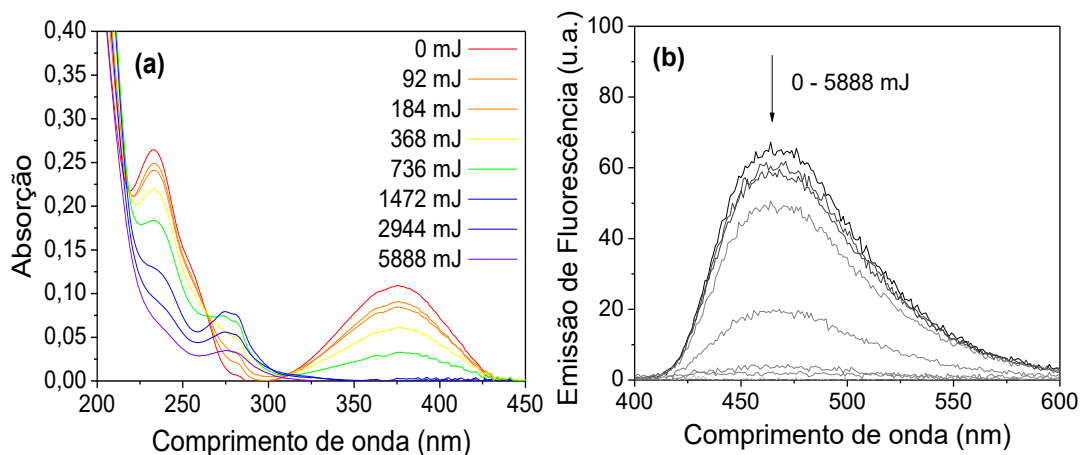
Inicialmente foi avaliada a reatividade do **HEH** em meio aquoso, através de uma solução 1,6x10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> para um volume final de 3 mL em uma cubeta, preparada com a adição de 50  $\mu$ L de uma solução estoque do mesmo em acetonitrila. Ao realizar uma varredura espectroscópica (200 à 500 nm), é detectada uma espécie transiente com absorção em 320 nm. Fixando este comprimento de onda, são realizadas as cinéticas de decaimento desta espécie transiente, aumentando a energia fornecida na amostra através de sucessivas incidências de pulso de *laser* (**Figura 38**). O incremento do valor de absorção da espécie transiente com o acúmulo energético na amostra indica que esta está sendo formada através da fotólise, com  $k_{obs} = 4,86 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$  e  $t_{1/2} = 1,42 \text{ } \mu\text{s}$  em um acúmulo energético de 2944 mJ.

**Figura 39.** Fotólise por pulso de *laser* do composto **HEH** em meio aquoso com incremento energético acumulado.



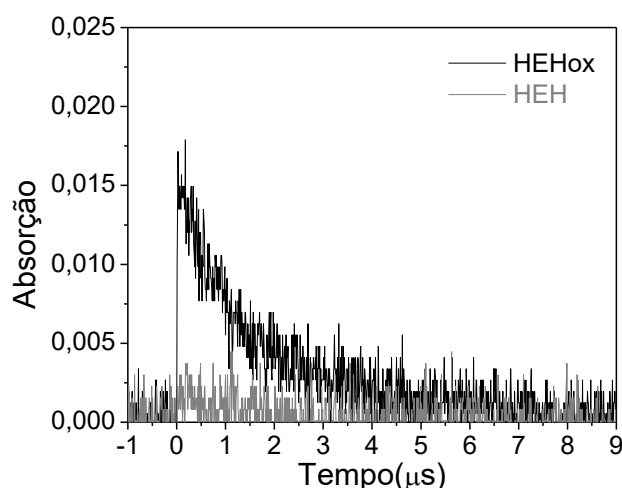
Paralelamente, foi realizado acompanhamento deste experimento com espectroscopias na região do UV-Vis e emissão de fluorescência a cada análise, utilizando a mesma amostra e cubeta da fotólise nos espectrofotômetros (**Figura 39**). A alteração das bandas de absorção e emissão evidenciam sequencial foto-oxidação de **HEH** à **HEH<sub>ox</sub>**. Em um valor energético acima de 1472 mJ, a amostra passa a degradar, reduzindo também a banda de absorção para o **HEH<sub>ox</sub>**.

**Figura 40.** Acompanhamento da fotólise por pulso de laser do composto **HEH** através de espectroscopia no UV-Vis (**a**) e fluorescência (**b**).  $[\text{HEH}] = 1,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em meio aquoso pH 7 tampão BIS-TRIS  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ .



Para investigar a identidade da espécie transiente, é levantada a possibilidade de ser um cátion radical do **HEH**, como espécie radicalar esperada através dos mecanismos propostos na literatura. Ao analisar a amostra padrão de **HEH<sub>ox</sub>** (sintetizada na seção 4.1.1), é constatada a presença da mesma espécie transiente, intensa mesmo após incidência de apenas 92 mJ na amostra, com valor de  $k_{\text{obs}} = 6,75 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$  e  $t_{1/2} = 1,03 \text{ } \mu\text{s}$  (**Figura 40**). Com este resultado conclui-se que a espécie transiente analisada é formada após o processo de aromatização, como uma espécie radicalar aniônica (**Esquema 14**).

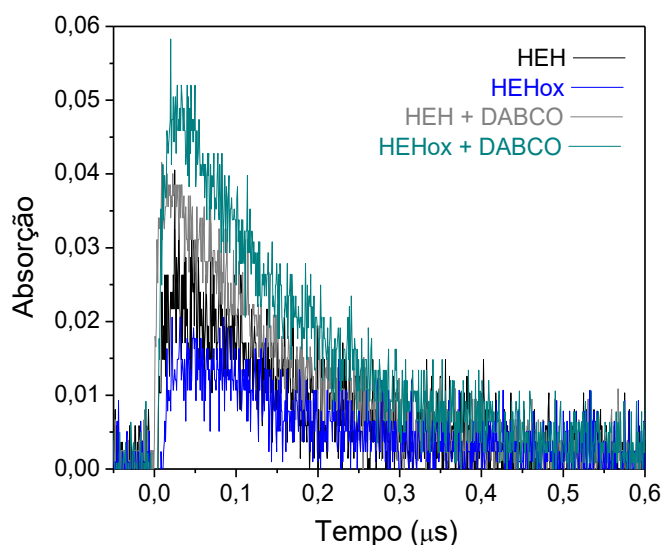
**Figura 41.** Comparativo da cinética de decaimento da espécie transiente formada com 92 mJ fornecidos à amostras de **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>**.  $[\text{HEH}] = [\text{HEH}_{\text{ox}}] = 1,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em meio aquoso pH 7 tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup>.



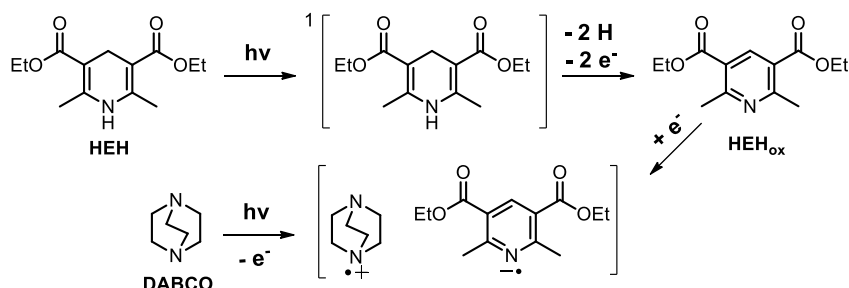
Com a hipótese de formação de ânion radical no estado excitado, foi realizada a análise de fotólise dos compostos **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>** na presença de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), capaz de formar cátion radical no estado excitado.<sup>129</sup> Simulando as condições descritas na literatura, foram realizadas as análises em acetonitrila. Inicialmente foi realizada a varredura dos compostos **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>**, considerando a variação do solvente em relação aos experimentos anteriores realizados em solução aquosa. Foi observada novamente absorção da espécie transiente em 320 nm, confirmando que esta não é inibida com a variação do solvente, entretanto, a cinética de decaimento mostrou-se 10 vezes mais rápida ( $t_{1/2} = 0,10 \text{ } \mu\text{s}$ ). Ao analisar a mistura destes compostos com 10 equivalentes de DABCO, é observado incremento na intensidade da banda de decaimento da espécie transiente (**Figura 43**). Este resultado corrobora para a hipótese de formação de um par iônico radical, possivelmente favorecendo a

formação do ânion radical em maior quantidade e incrementando a intensidade referente a esta espécie (**Esquema 14**).

**Figura 42.** Comparativo da cinética de decaimento da espécie transiente formada com 92 mJ fornecidos à amostras de **HEH** e **HEH<sub>ox</sub>** e respectivas amostras contendo 10 equivalentes de DABCO.  $[\text{HEH}] = [\text{HEH}_{\text{ox}}] = 5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ;  $[\text{DABCO}] = 5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  em acetonitrila.



**Esquema 14.** Estrutura proposta para a espécie transiente ânion radical e formação do par iônico radical com DABCO.



A técnica de fotólise por pulso de laser pode, portanto, ser utilizada como método investigativo do efeito de fotoestabilização dos macrociclos estudados. Contudo, torna-se necessária a análise das DHPs e respectivos complexos com incidência de *laser* em maior valor de comprimento de onda, explorando o terceiro harmônico do feixe de *laser* (355 nm). Esta condição permitirá a visualização das espécies transientes formadas em condições aproximadas ao estudado com o LED azul e pode esclarecer detalhes fundamentais para a compreensão dos processos de complexação e fotoproteção.

## 5 CONCLUSÕES

Os compostos **HEH**, **Nife**, **A**, **B** e **C**, sintetizados com a utilização do catalisador maghemita, apresentaram rendimentos entre baixos e bons, sendo necessária otimização das condições reacionais e maior investigação do processo de catálise. Foram também sintetizados com bons valores de rendimento os compostos **HEH<sub>ox</sub>** e **Nife<sub>ox</sub>**, através do uso de iodo molecular como agente redutor. Os compostos sintetizados foram devidamente isolados e caracterizados por diversas técnicas. As propriedades foto-físicas foram comparadas através de UV-Vis e fluorescência em diferentes solventes, demonstrando os deslocamentos das bandas de absorção e emissão provocados pela polaridade do solvente e pelos grupos auxocromos das DHPs. Além disso, foram comparadas as propriedades foto-físicas em meio aquoso entre os compostos **HEH** e **Nife** e seus análogos oxidados. Os equilíbrios químicos de protonação dos compostos **HEH** e **Nife** foram determinados por titulação espectrofotométrica em meio H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v). Para o **HEH** foi possível determinar o valor de  $pK_{a1} = 2,73$  e para o composto **Nife**, foram obtidos  $pK_{a1} = 3,16$  e  $pK_{a2} = 7,99$ .

Foram estudados os efeitos de solvente, pH e isotópico para a foto-oxidação dos compostos **HEH** e **Nife** com LED azul via monitoramento “online” por UV-Vis. No efeito de solvente, foi constatada a influência da fração molar de acetonitrila na velocidade de fotoreação em misturas H<sub>2</sub>O/ACN com tampão BIS-TRIS. A presença de maior quantidade de acetonitrila inibe a foto-oxidação do composto **HEH**, enquanto que para a **Nife** apresenta efeito inverso. Ao investigar a reação em diferentes solventes, é constatada maior dependência no mecanismo de oxidação do **HEH**, favorecido por solvente polar prótico e por solventes clorados. O efeito de pH demonstrou que ambos os compostos são estabilizados na faixa de espécies neutras em pH 4-6, visto que em valores de pH a cima ou abaixo desta faixa acarretam em maior foto-oxidação. O efeito isotópico de deutério atesta a influência majoritária do solvente prótico para o mecanismo do **HEH**, onde a rápida oxidação da **Nife** ocorre independente do solvente prótico.

Por meio de titulações de UV-Vis, foram caracterizados os complexos 2:1 receptor/substrato entre os compostos **HEH** e **Nife** e os macrociclos  $\beta$ CDx, CB[7] e P[5]A catiônico em meio H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v) e tampão fosfato em pH 7. Todos os complexos apresentam altos valores de  $K_{ass}$  nesta condição, porém, através de experimentos utilizando o tampão BIS-TRIS, há indícios de efeito competitivo do mesmo para a inclusão no CB[7]. O macrociclo CB[7] também acarreta no incremento de fluorescência do composto HEH, assim como modificações no aspecto da banda de emissão.

Não foi possível utilizar o complexo com P[5]A no estudo de fotoestabilidade pois há sobreposição das bandas de absorção. Além disso, não foi observada capacidade de proteção da **Nife** com os complexos de CB[7] e  $\beta$ CDx na condição estudada. Em contrapartida, o macrociclo CB[7] foi capaz de oxidar mais o **HEH** na presença do LED, corroborado pelas técnicas de UV-Vis e fluorescência. Através da fluorescência, sugere-se que o complexo é dissociado no estado excitado e, posteriormente, a foto-oxidação é favorecida. O resultado inesperado deste complexo no estado excitado pode gerar constatações interessantes para a compreensão das interações entre CB[7] e diferentes compostos no estado excitado, assim como a aplicação dos mesmos em reações onde a oxidação do **HEH** é desejada.

## 6 PERSPECTIVAS

A fim de compreender em maior profundidade as questões levantadas pelos resultados apresentados, são sugeridos os estudos complementares:

- Aperfeiçoamento das condições reacionais da catálise heterogênea para a síntese das DHPs;
- Determinação das espécies formadas na foto-oxidação da **Nife** com o LED azul em diferentes valores de pH, através da técnica de LC-MS;
- Caracterização dos complexos macromoleculares através das técnicas de LC-MS, ITC e DSC;
- Realizar estudo de fotoestabilidade dos complexos com o LED azul e monitoramento através de LC-MS;
- Devido à baixa solubilidade das DHPs em água, determinar solvente adequado para análises da complexação aos macrociclos através de RMN de  $^1\text{H}$ ;
- Realizar cálculos teóricos de DFT para os complexos macromoleculares estudados;
- Realizar análises de fotólise de laser para DHPs e complexos macromoleculares com irradiação em terceiro harmônico (355 nm);

## 7 REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> POPLE, J. A.; BEVERIDGE, D. L., **Approximate Molecular Orbital Theory**. New York, U.S: McGrall-Hill Book Company, 1970.
- <sup>2</sup> LAKOWICZ, J. R., **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. 3. ed. Boston, U.S: Springer US, 2006.
- <sup>3</sup> MEI, J.; LEUNG, N. L. C.; KWOK, R. T. K.; LAM, J. W. Y.; TANG, B. Z., Aggregation-Induced Emission: Together We Shine, United We Soar! **Chemical Reviews**, v. 115, n. 21, p. 11718–11940, 2015.
- <sup>4</sup> GEROLA, A. P.; DE MORAIS, F. A. P.; COSTA, P. F. A.; KIMURA, E.; CAETANO, W.; HIOKA, N., Characterization of Chlorophyll Derivatives in Micelles of Polymeric Surfactants Aiming Photodynamic Applications. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 173, p. 213–221, 2017.
- <sup>5</sup> SALEHI, A.; FU, X.; SHIN, D.; SO, F., Recent Advances in OLED Optical Design. **Advanced Functional Materials**, v. 29, n. 15, p. 1808803, 2019.
- <sup>6</sup> WARDLE, B., **Principles and Applications of Photochemistry**. 1. ed. Chichester, U.K: Wiley, 2010.
- <sup>7</sup> JOHNSON, M. P., Photosynthesis. **Essays in Biochemistry**, v. 60, n. 3, p. 255–273, 2016.
- <sup>8</sup> KIEFER, H. V.; GRUBER, E.; LANGELAND, J.; KUSOCHEK, P. A.; BOCHENKOVA, A. V.; ANDERSEN, L. H., Intrinsic photoisomerization dynamics of protonated Schiff-base retinal. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1210–1219, dez. 2019.
- <sup>9</sup> SETLOW, R. B.; SWENSON, P. A.; CARRIER, W. L., Thymine Dimers and Inhibition of DNA Synthesis by Ultraviolet Irradiation of Cells. **Science**, v. 142, n. 3598, p. 1464–1466, 1963.
- <sup>10</sup> SINHA, R. P.; HÄDER, D. P., UV-Induced DNA Damage and Repair: A Review. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 1, n. 4, p. 225–236, 2002.
- <sup>11</sup> VIEL, A.; KRAWCZYK, R. P.; MANTHE, U.; DOMCKE, W., The Sudden-Polarization Effect and its Role in the Ultrafast Photochemistry of Ethene. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 29, p. 3434–3436, 2003.
- <sup>12</sup> TURRO, N. J., **Modern Molecular Photochemistry**. San Francisco, U.S: The Benjamin/Cummings Publishing Company, 1978.
- <sup>13</sup> EISNER, U.; KUTHAN, J., Chemistry of Dihydropyridines. **Chemical Reviews**, v. 72, n. 1, p. 1–42, 1972.
- <sup>14</sup> HANTZSCH, A., Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 14, n. 2, p. 1637–1638, 1881.
- <sup>15</sup> FUKUZUMI, S.; KOUMITSU, S.; HIRONAKA, K.; TANAKA, T., Energetic Comparison between Photoinduced Electron-Transfer Reactions from NADH Model Compounds to Organic and Inorganic Oxidants and Hydride-Transfer Reactions from NADH Model Compounds to p-benzoquinone Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 2, p. 305–316, 1987.
- <sup>16</sup> MEUER, L. H.; VAN NIEL, J. C. G.; PANDIT, U. K., NADH Models.19. Cyclopropane Ring as a Chemical Probe in the Study of the Mechanism of Hydrogen Transfer by 1,4-Dihydropyridine Derivatives. **Tetrahedron**, v. 40, n. 24, p. 5185–5195, 1984.
- <sup>17</sup> GOLDMANN, S.; STOLTEFUSS, J., 1,4-Dihydropyridines: Effects of Chirality and Conformation on the Calcium Antagonist and Calcium Agonist Activities. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 30, n. 12, p. 1559–1578, 1991.
- <sup>18</sup> BOSSERT, F.; VATER, W., 1,4-Dihydropyridines—A Basis for Developing New Drugs. **Medicinal Research Reviews**, v. 9, n. 3, p. 291–324, 1989.



- <sup>19</sup> BOSSERT, F.; VATER, W., Dihydropyridine, eine neue Gruppe stark wirksamer Coronartherapeutika. **Die Naturwissenschaften**, v. 58, n. 11, p. 578–578, 1971.
- <sup>20</sup> IOAN, P.; CAROSATI, E.; MICUCCI, M.; CRUCIANI, G.; BROCCATELLI, F.; S. ZHOROV, B.; CHIARINI, A.; BUDRIESI, R., 1,4-Dihydropyridine Scaffold in Medicinal Chemistry, The Story so Far And Perspectives (Part 1): Action in Ion Channels and GPCRs. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 32, p. 4901–4922, 2011.
- <sup>21</sup> SHARMA, V. K.; SINGH, S. K., Synthesis, Utility and Medicinal Importance of 1,2- & 1,4-Dihydropyridines. **RSC Advances**, v. 7, n. 5, p. 2682–2732, 2017.
- <sup>22</sup> VELENA, A.; ZARKOVIC, N.; GALL TROSELJ, K.; BISENIEKS, E.; KRAUZE, A.; POIKANS, J.; DUBURS, G., 1,4-Dihydropyridine Derivatives: Dihydronicotinamide Analogues—Model Compounds Targeting Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1–35, 2016.
- <sup>23</sup> VELENA, A.; ZARKOVIC, N.; KLUSA, V.; KLIMAVICIUSA, L.; PUPURE, J.; VIGANTE, B.; DUBURS, G., 1,4-Dihydropyridines as Tools for Mitochondrial Medicine Against Oxidative Stress and Associated Metabolic Disorders. **Current Organic Chemistry**, v. 21, n. 20, p. 2030–2043, 2017.
- <sup>24</sup> VIRADIYA, D.; MIRZA, S.; SHAIKH, F.; KAKADIYA, R.; RATHOD, A.; JAIN, N.; RAWAL, R.; SHAH, A., Design and Synthesis of 1,4-dihydropyridine Derivatives as Anti-cancer Agent. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 1003–1013, 2017.
- <sup>25</sup> TEMPONE, A. G.; TANIWAKI, N. N.; REIMÃO, J. Q., Antileishmanial Activity and Ultrastructural Alterations of *Leishmania (L.) chagasi* Treated with the Calcium Channel Blocker Nimodipine. **Parasitology Research**, v. 105, n. 2, p. 499–505, 2009.
- <sup>26</sup> KUMAR, R. S.; IDHAYADHULLA, A.; ABDUL NASSER, A. J.; SELVIN, J., Synthesis and Anticoagulant Activity of a New Series of 1,4-Dihydropyridine Derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 804–810, 2011.
- <sup>27</sup> HILGEROTH, A.; LILIE, H., Structure-Activity Relationships of First Bishydroxymethyl-Substituted Cage Dimeric 4-aryl-1,4-Dihydropyridines as HIV-1 Protease Inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 5, p. 495–499, 2003.
- <sup>28</sup> KLUSA, V., Atypical 1,4-Dihydropyridine Derivatives, an Approach to Neuroprotection and Memory Enhancement. **Pharmacological Research**, Countries in focus: Pharmacology in the Baltic States. v. 113, p. 754–759, 2016.
- <sup>29</sup> EDRAKI, N.; MEHDIPOUR, A. R.; KHOSHNEVISZADEH, M.; MIRI, R., Dihydropyridines: Evaluation of their Current and Future Pharmacological Applications. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 21, p. 1058–1066, 2009.
- <sup>30</sup> HESS, P.; LANSMAN, J. B.; TSIEN, R. W., Different Modes of Ca Channel Gating Behaviour Favoured by Dihydropyridine Ca Agonists and Antagonists. **Nature**, v. 311, n. 5986, p. 538–544, 1984.
- <sup>31</sup> FRANCKOWIAK, G.; BECHEM, M.; SCHRAMM, M.; THOMAS, G., The Optical Isomers of the 1,4-Dihydropyridine BAY K 8644 Show Opposite Effects on Ca Channels. **European Journal of Pharmacology**, v. 114, n. 2, p. 223–226, 1985.
- <sup>32</sup> ZHAO, Y.; HUANG, G.; WU, J.; WU, Q.; GAO, S.; YAN, Z.; LEI, J.; YAN, N., Molecular Basis for Ligand Modulation of a Mammalian Voltage-Gated Ca<sup>2+</sup> Channel. **Cell**, v. 177, n. 6, p. 1495–1506, 2019.
- <sup>33</sup> ANASTAS, P.; EGHBALI, N., Green Chemistry: Principles and Practice. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.
- <sup>34</sup> CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A., Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2958–2975, 2014.

- 35 STRECKER, A., Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; **Annalen der Chemie und Pharmacie**, v. 75, n. 1, p. 27–45, 1850.
- 36 BIGINELLI, P., Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 24, n. 1, p. 1317–1319, 1891.
- 37 ZOLFIGOL, M. A.; SALEHI, P.; SAFAIEE, M., An Efficient and Eco-Friendly Procedure for the Synthesis of Hantzsch Ethyl 1,4-Dihydro-2,6-Dimethylpyridine-3,5-Dicarboxylates Under Mild and Green Conditions. **Letters in Organic Chemistry**, v. 3, n. 2, p. 153–156, 2006.
- 38 ZOLFIGOL, M. A.; SAFAIEE, M., Synthesis of 1,4-Dihydropyridines under Solvent-free Conditions. **Synlett**, v. 2004, n. 5, p. 827–828, 2004.
- 39 LEE, J. H., Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Fermenting Bakers' Yeast. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 43, p. 7329–7330, 2005.
- 40 GAWANDE, M. B.; BONIFÁCIO, V. D. B.; VARMA, R. S.; NOGUEIRA, I. D.; BUNDALESKI, N.; GHUMMAN, C. A. A.; TEODORO, O. M. N. D.; BRANCO, P. S., Magnetically Recyclable Magnetite–Ceria (Nanocat-Fe-Ce) Nanocatalyst – Applications in Multicomponent Reactions under Benign Conditions. **Green Chemistry**, v. 15, n. 5, p. 1226, 2013.
- 41 KOUKABI, N.; KOLVARI, E.; KHAZAEI, A.; ZOLFIGOL, M. A.; SHIRMARDI-SHAGHASEMI, B.; KHAVASI, H. R., Hantzsch Reaction on Free Nano-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Catalyst: Excellent Reactivity Combined with Facile Catalyst Recovery and Recyclability. **Chemical Communications**, v. 47, n. 32, p. 9230–9232, 2011.
- 42 BULL, J. A.; MOUSSEAU, J. J.; PELLETIER, G.; CHARETTE, A. B., Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to N-Activated Pyridines. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 5, p. 2642–2713, 2012.
- 43 AURIA-LUNA, F.; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; HERRERA, R. P., Organocatalytic Enantioselective Synthesis of 1,4-Dihydropyridines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 13, p. 2161–2175, 2017.
- 44 QUINONERO, O.; JEAN, M.; VANTHUYNE, N.; ROUSSEL, C.; BONNE, D.; CONSTANTIEUX, T.; BRESSY, C.; BUGAUT, X.; RODRIGUEZ, J., Combining Organocatalysis with Central-to-Axial Chirality Conversion: Atroposelective Hantzsch-Type Synthesis of 4-Arylpyridines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 4, p. 1401–1405, 2016.
- 45 ZHENG, C.; YOU, S.-L., Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 6, p. 2498–2518, 2012.
- 46 PHILLIPS, A. M. F.; POMBEIRO, A. J. L., Recent Advances in Organocatalytic Enantioselective Transfer Hydrogenation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 11, p. 2307–2340, 2017.
- 47 HUANG, W.; CHENG, X., Hantzsch Esters as Multifunctional Reagents in Visible-Light Photoredox Catalysis. **Synlett**, v. 28, n. 02, p. 148–158, 2016.
- 48 CHEN, W.; TAO, H.; HUANG, W.; WANG, G.; LI, S.; CHENG, X.; LI, G., Hantzsch Ester as a Photosensitizer for the Visible-Light-Induced Debromination of Vicinal Dibromo Compounds. **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 28, p. 9546–9550, 2016.
- 49 FASANI, E.; ALBINI, A.; MELLA, M., Photochemistry of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and Pyridines. **Tetrahedron**, v. 64, n. 14, p. 3190–3196, 2008.
- 50 MAJEED, I. A.; MURRAY, W. J.; NEWTON, D. W.; OTHMAN, S.; AL-TURK, W. A., Spectrophotometric Study of the Photodecomposition Kinetics of Nifedipine. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 39, n. 12, p. 1044–1046, 1987.

- 51 BERSON, J. A.; BROWN, E., Studies on Dihydropyridines. II. The Photochemical Disproportionation of 4-(2'-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 2, p. 447–450, 1955.
- 52 AL-TURK, W. A.; MAJEED, I. A.; MURRAY, W. J.; NEWTON, D. W.; OTHMAN, S., Some Factors Affecting the Photodecomposition of Nifedipine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 41, n. 3, p. 227–230, 1988.
- 53 ZENAROLA, P.; GATTI, S.; LOMUTO, M., Photodermatitis Due to Nifedipine: Report of 2 Cases. **Dermatology**, v. 182, n. 3, p. 196–198, 1991.
- 54 YONEZAWA, Y.; OHSUMI, T.; MIYASHITA, T.; KATAOKA, A.; HASHIMOTO, K.; NEJISHIMA, H.; OGAWA, H., Evaluation of Skin Phototoxicity Study using SD Rats by Transdermal and Oral Administration. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 40, n. 6, p. 667–683, 2015.
- 55 ZAHEER, M.; GUPTA, A.; IQBAL, J.; ZIA, Q.; AHMAD, A.; ROOHI; OWAIS, M.; HASHLAMON, A.; HAMIDAH MOHD SETAPAR, S.; MD ASHRAF, G.; ALIEV, G., Molecular Mechanisms of Drug Photodegradation and Photosensitization. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 7, p. 768–782, 2016.
- 56 ONOUE, S.; TSUDA, Y., Analytical Studies on the Prediction of Photosensitive/Phototoxic Potential of Pharmaceutical Substances. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 1, p. 156–164, 2006.
- 57 ONOUE, S.; IGARASHI, N.; YAMAUCHI, Y.; MURASE, N.; ZHOU, Y.; KOJIMA, T.; YAMADA, S.; TSUDA, Y., *In vitro* Phototoxicity of Dihydropyridine Derivatives: A Photochemical and Photobiological Study. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 33, n. 3, p. 262–270, 2008.
- 58 KRUPPA, A. I.; TARABAN, M. B.; POLYAKOV, N. E.; LESHINA, T. V.; LŪSIS, V.; MUCENIECE, D.; DUBURS, G., The Mechanisms of the Oxidation of NADH Analogues 2. N-methyl-substituted 1,4-Dihydropyridines. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 73, n. 2, p. 159–163, 1993.
- 59 CHENG, J.-P.; LU, Y., Kinetic, Thermodynamic and Mechanistic Studies on the Reduction of Carbenium Ions by NAD(P)H Analogues. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 10, n. 7, p. 577–584, 1997.
- 60 ZHU, X.-Q.; LIU, Y.-C.; CHENG, J.-P., Which Hydrogen Atom Is First Transferred in the NAD(P)H Model Hantzsch Ester Mediated Reactions via One-Step and Multistep Hydride Transfer? **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 25, p. 8980–8981, 1999.
- 61 ZHU, X.-Q.; LI, H.-R.; LI, Q.; AI, T.; LU, J.-Y.; YANG, Y.; CHENG, J.-P., Determination of the C4-H Bond Dissociation Energies of NADH Models and Their Radical Cations in Acetonitrile. **Chemistry – A European Journal**, v. 9, n. 4, p. 871–880, 2003.
- 62 AHMAD, I.; AHMED, S.; ANWAR, Z.; SHERAZ, M. A.; SIKORSKI, M., Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products. **International Journal of Photoenergy**, v. 2016, p. 1–19, 2016.
- 63 CONLEY, R.; GUPTA, S. K.; SATHYAN, G., Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. **Current Medical Research and Opinion**, v. 22, n. 10, p. 1879–1892, 2006.
- 64 COELHO, L.; ALMEIDA, I. F.; SOUSA LOBO, J. M.; SOUSA E SILVA, J. P., Photostabilization strategies of photosensitive drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 541, n. 1, p. 19–25, 25 abr. 2018.
- 65 TØNNESEN, H. H., **Photostability of Drugs and Drug Formulations**. 2. ed. Florida, U.S.: CRC Press, 2004.
- 66 MOHANTY, J.; NAU, W. M., Ultrastable Rhodamine with Cucurbituril. **Angewandte Chemie**, v. 117, n. 24, p. 3816–3820, 2005.

- <sup>67</sup> MIELCAREK, J.; AUGUSTYNIAK, W.; GROBELNY, P.; NOWACKA, G., Photoprotection of 1,4-Dihydropyridine Derivatives by Dyes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 304, n. 1, p. 145–151, 2005.
- <sup>68</sup> TAGLIARI, M. P.; GRANADA, A.; SILVA, M. A. S.; STULZER, H. K.; ZANETTI-RAMOS, B. G.; FERNANDES, D.; SILVA, I. T.; SIMÕES, C. M. O.; SORDI, R.; ASSREUY, J.; SOLDI, V., Development of Oral Nifedipine-Loaded Polymeric Nanocapsules: Physicochemical Characterisation, Photostability Studies, *in vitro* and *in vivo* Evaluation. **Química Nova**, v. 38, n. 6, p. 781–786, 2015.
- <sup>69</sup> QUMBAR, M.; AMEEDUZZAFAR; IMAM, S. S.; ALI, J.; AHMAD, J.; ALI, A., Formulation and Optimization of Lacidipine Loaded Niosomal Gel for Transdermal Delivery: *in vitro* Characterization and *in vivo* Activity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 93, p. 255–266, 2017.
- <sup>70</sup> RAGNO, G.; CIONE, E.; GAROFALO, A.; GENCHI, G.; IOELE, G.; RISOLI, A.; SPAGNOLETTA, A., Design and Monitoring of Photostability Systems for Amlodipine Dosage Forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 265, n. 1, p. 125–132, 2003.
- <sup>71</sup> IOELE, G.; DE LUCA, M.; RAGNO, G., Photostability of Barnidipine in Combined Cyclodextrin-in-Liposome Matrices. **Future Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 1, p. 35–43, 2013.
- <sup>72</sup> KHAMES, A., Liquisolid Technique: A Promising Alternative to Conventional Coating for Improvement of Drug Photostability in Solid Dosage Forms. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 10, p. 1335–1343, 2013.
- <sup>73</sup> MÜLLER, B. W.; ALBERS, E., Complexation of Dihydropyridine Derivatives with Cyclodextrins and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in Solution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 79, n. 1, p. 273–288, 1992.
- <sup>74</sup> MIELCAREK, J., Photochemical Stability of the Inclusion Complexes Formed by Modified 1,4-Dihydropyridine Derivatives with  $\beta$ -cyclodextrin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, n. 6, p. 681–686, 1997.
- <sup>75</sup> MIELCAREK, J.; DACZKOWSKA, E., Photodegradation of Inclusion Complexes of Isradipine with methyl- $\beta$ -cyclodextrin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 21, n. 2, p. 393–398, 1999.
- <sup>76</sup> BAYOMI, M. A.; ABANUMAY, K. A.; AL-ANGARY, A. A., Effect of Inclusion Complexation with Cyclodextrins on Photostability of Nifedipine in Solid State. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 243, n. 1, p. 107–117, 2002.
- <sup>77</sup> RAGNO, G.; RISOLI, A.; IOELE, G.; CIONE, E.; DE LUCA, M., Photostabilization of 1,4-Dihydropyridine Antihypertensives by Incorporation into  $\beta$ -Cyclodextrin and Liposomes. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 6, n. 9, p. 2979–2985, 2006.
- <sup>78</sup> DE LUCA, M.; IOELE, G.; RAGNO, G., 1,4-Dihydropyridine Antihypertensive Drugs: Recent Advances in Photostabilization Strategies. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 2, p. 85, 2019.
- <sup>79</sup> SHIRAI, O.; YAMANA, H.; OHNUKI, T.; YOSHIDA, Y.; KIHARA, S., Ion Transport Across a Bilayer Lipid Membrane Facilitated by Valinomycin. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 570, n. 2, p. 219–226, 2004.
- <sup>80</sup> YAMAMOTO, S.; STRAKA, M.; WATARAI, H.; BOUŘ, P., Formation and Structure of the Potassium Complex of Valinomycin in Solution Studied by Raman Optical Activity Spectroscopy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 36, p. 11021–11032, 2010.
- <sup>81</sup> KIMBRELL, J. B.; HITE, J. R.; SKALA, K. N.; CRITTENDEN, C. M.; RICHARDSON, C. N.; MRUTHINTI, S. S.; FUJITA, M.; KHAN, F. A., Direct Binding of Halide Ions by Valinomycin. **Supramolecular Chemistry**, v. 23, n. 12, p. 782–789, 2011.
- <sup>82</sup> LEHN, J.-M., **Supramolecular chemistry: concepts and perspectives**. New York: VHC, 1995.

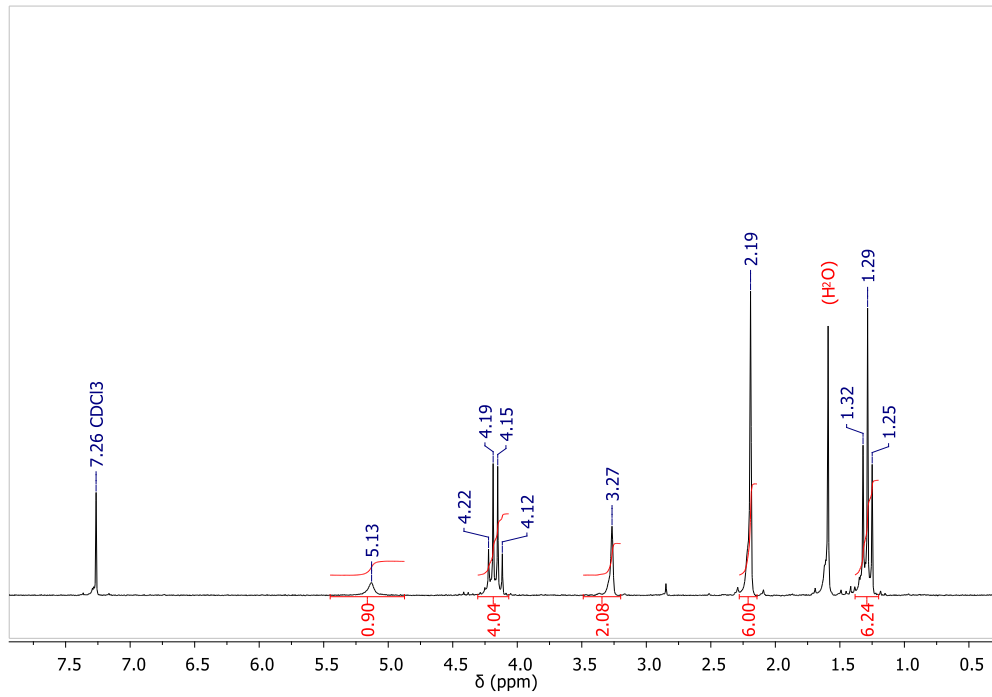
- <sup>83</sup> LIU, Z.; NALLURI, S. K. M.; STODDART, J. F., Surveying Macrocyclic Chemistry: from Flexible Crown Ethers to Rigid Cyclophanes. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 9, p. 2459–2478, 2017.
- <sup>84</sup> PEDERSEN, C. J., The Discovery of Crown Ethers. **Science**, v. 241, n. 4865, p. 536–540, 1988.
- <sup>85</sup> CRAM, D. J., The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 27, n. 8, p. 1009–1020, 1988.
- <sup>86</sup> LEHN, J.-M., Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89–112, 1988.
- <sup>87</sup> REKHARSKY, M. V.; INOUE, Y., Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 1875–1918, 1998.
- <sup>88</sup> MOHANDOSS, S.; SIVAKAMAVALLI, J.; VASEEHARAN, B.; STALIN, T., Host-Guest Molecular Recognition Based Fluorescence On-Off-On Chemosensor for Nanomolar Level Detection of Cu<sup>2+</sup> and Cr<sup>2O7</sup><sup>2-</sup> Ions: Application in XNOR Logic Gate and Human Lung Cancer Living Cell Imaging. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 234, p. 300–315, 2016.
- <sup>89</sup> DEL VALLE, E. M. M., Cyclodextrins and their uses: A Review. **Process Biochemistry**, v. 39, n. 9, p. 1033–1046, 2004.
- <sup>90</sup> UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T., Cyclodextrin Drug Carrier Systems. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 2045–2076, 1998.
- <sup>91</sup> ZHANG, D.; LV, P.; ZHOU, C.; ZHAO, Y.; LIAO, X.; YANG, B., Cyclodextrin-Based Delivery Systems for Cancer Treatment. **Materials Science and Engineering: C**, v. 96, p. 872–886, 2019.
- <sup>92</sup> ASSAF, K. I.; NAU, W. M., Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 2, p. 394–418, 2015.
- <sup>93</sup> LÜ, J.; LIN, J.-X.; CAO, M.-N.; CAO, R., Cucurbituril: A Promising Organic Building Block for the Design of Coordination Compounds and Beyond. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, n. 7, p. 1334–1356, 2013.
- <sup>94</sup> MASSON, E.; LING, X.; JOSEPH, R.; KYEREMEH-MENSAH, L.; LU, X., Cucurbituril Chemistry: A Tale of Supramolecular Success. **RSC Advances**, v. 2, n. 4, p. 1213–1247, 2012.
- <sup>95</sup> CAO, L.; HETTIARACHCHI, G.; BRIKEN, V.; ISAACS, L., Cucurbit[7]uril Containers for Targeted Delivery of Oxaliplatin to Cancer Cells. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 46, p. 12033–12037, 2013.
- <sup>96</sup> DSOUZA, R. N.; PISCHEL, U.; NAU, W. M., Fluorescent Dyes and Their Supramolecular Host/Guest Complexes with Macrocycles in Aqueous Solution. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 12, p. 7941–7980, 2011.
- <sup>97</sup> MISKOLCZY, Z.; MEGYESI, M.; TÁRKÁNYI, G.; MIZSEI, R.; BICZÓK, L., Inclusion Complex Formation of Sanguinarine Alkaloid with Cucurbit[7]uril: Inhibition of Nucleophilic Attack and Photooxidation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 1061–1070, 2011.
- <sup>98</sup> HELD, B.; TANG, H.; NATARAJAN, P.; SILVA, C. P. DA; SILVA, V. DE O.; BOHNE, C.; QUINA, F. H., Cucurbit[7]uril Inclusion Complexation as a Supramolecular Strategy for Color Stabilization of Anthocyanin Model Compounds. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 15, n. 6, p. 752–757, 2016.
- <sup>99</sup> FUENZALIDA, T.; FUENTEALBA, D., A Study of the Fenton-Mediated Oxidation of Methylene Blue–Cucurbit[n]uril Complexes. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 14, n. 4, p. 686–692, 2015.

- <sup>100</sup> OGOSHI, T.; KANAI, S.; FUJINAMI, S.; YAMAGISHI, T.; NAKAMOTO, Y., *para*-Bridged Symmetrical Pillar[5]arenes: Their Lewis Acid Catalyzed Synthesis and Host–Guest Property. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 15, p. 5022–5023, 2008.
- <sup>101</sup> CHEN, L.; CAI, Y.; FENG, W.; YUAN, L., Pillararenes as macrocyclic hosts: a rising star in metal ion separation. **Chemical Communications**, v. 55, n. 55, p. 7883–7898, 2019.
- <sup>102</sup> SHARMAH, N.; BHATTACHARYYA, P. K., Cation-mediated sandwich formation between benzene and pillar[5]arene: a DFT study. **Molecular Physics**, v. 117, n. 6, p. 734–745, 2019.
- <sup>103</sup> XUE, M.; YANG, Y.; CHI, X.; ZHANG, Z.; HUANG, F., Pillararenes, A New Class of Macrocycles for Supramolecular Chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 45, n. 8, p. 1294–1308, 2012.
- <sup>104</sup> OGOSHI, T.; YAMAGISHI, T.; NAKAMOTO, Y., Pillar-Shaped Macrocyclic Hosts Pillar[n]arenes: New Key Players for Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 14, p. 7937–8002, 2016.
- <sup>105</sup> NI, M.; ZHANG, N.; XIA, W.; WU, X.; YAO, C.; LIU, X.; HU, X.-Y.; LIN, C.; WANG, L., Dramatically Promoted Swelling of a Hydrogel by Pillar[6]arene–Ferrocene Complexation with Multistimuli Responsiveness. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 20, p. 6643–6649, 2016.
- <sup>106</sup> SILVEIRA, E. V.; WANDERLIND, E. H.; MASSON, A. K.; CORDEIRO, P. S.; NASCIMENTO, V.; AFFELDT, R. F.; MICKE, G. A., Molecular Recognition of Methamphetamine by Carboxylatopillar[5]arene: Drug-Dependent Complexation Stoichiometry and Insights into Medical Applications. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 7, p. 2701–2704, 2020.
- <sup>107</sup> CHEN, J.-F.; LIN, Q.; ZHANG, Y.-M.; YAO, H.; WEI, T.-B., Pillararene-Based Fluorescent Chemosensors: Recent Advances and Perspectives. **Chemical Communications**, v. 53, n. 100, p. 13296–13311, 2017.
- <sup>108</sup> FENG, W.; JIN, M.; YANG, K.; PEI, Y.; PEI, Z., Supramolecular Delivery Systems Based on Pillararenes. **Chemical Communications**, v. 54, n. 97, p. 13626–13640, 2018.
- <sup>109</sup> WANDERLIND, E. H.; LIZ, D. G.; GEROLA, A. P.; AFFELDT, R. F.; NASCIMENTO, V.; BRETANHA, L. C.; MONTECINOS, R.; GARCIA-RIO, L.; FIEDLER, H. D.; NOME, F., Imidazole-Functionalized Pillar[5]arenes: Highly Reactive and Selective Supramolecular Artificial Enzymes. **ACS Catalysis**, v. 8, n. 4, p. 3343–3347, 2018.
- <sup>110</sup> XIA, D.; WANG, P.; SHI, B., Controlling the Photochemical Reaction of an Azastilbene Derivative in Water using a Water-Soluble Pillar[6]arene. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 36, p. 7618–7622, 2017.
- <sup>111</sup> CAON, N. B.; CARDOSO, C. DOS S.; FAITA, F. L.; VITALI, L.; PARIZE, A. L., Magnetic solid-phase extraction of triclosan from water using n-octadecyl modified silica-coated magnetic nanoparticles. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 8, n. 4, p. 104003, 1 ago. 2020.
- <sup>112</sup> SILVEIRA, E. V.; NASCIMENTO, V.; WANDERLIND, E. H.; AFFELDT, R. F.; MICKE, G. A.; GARCIA-RIO, L.; NOME, F., Inhibitory and Cooperative Effects Regulated by pH in Host–Guest Complexation between Cationic Pillar[5]arene and Reactive 2-Carboxyphthalanilic Acid. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 15, p. 9684–9692, 2019.
- <sup>113</sup> SCORSIN, L.; ROEHRS, J. A.; CAMPEDELLI, R. R.; CARAMORI, G. F.; ORTOLAN, A. O.; PARREIRA, R. L. T.; FIEDLER, H. D.; ACUÑA, A.; GARCÍA-RÍO, L.; NOME, F., Cucurbituril-Mediated Catalytic Hydrolysis: A Kinetic and Computational Study with

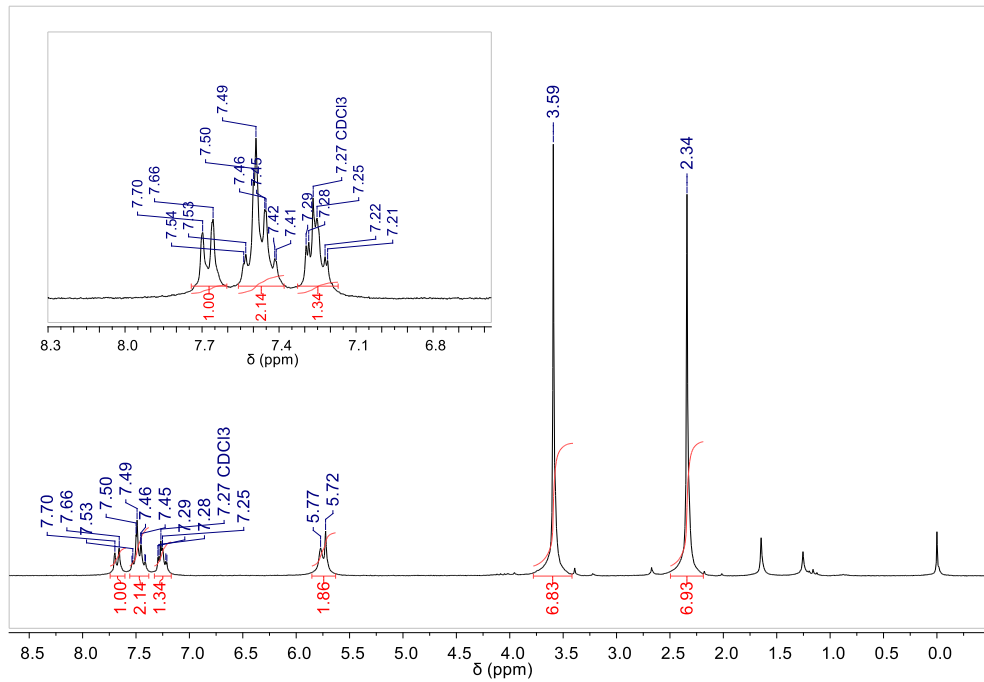
- Neutral and Cationic Dioxolanes in CB7. **ACS Catalysis**, v. 8, n. 12, p. 12067–12079, 2018.
- <sup>114</sup> ZEYNIZADEH, B.; DILMAGHANI, K. A.; ROOZIJOY, A., Aromatization of Hantzsch Ester 1,4-Dihydropyridines with Iodine under Normal Conditions and Ultrasound Irradiation. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 52, n. 5, p. 1001–1004, 2005.
- <sup>115</sup> THORDARSON, P., Determining Association Constants from Titration Experiments in Supramolecular Chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 3, p. 1305–1323, 2011.
- <sup>116</sup> FASANI, E.; FAGNONI, M.; DONDI, D.; ALBINI, A., Intramolecular Electron Transfer in the Photochemistry of Some Nitrophenyldihydropyridines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 5, p. 2037–2045, 1 mar. 2006.
- <sup>117</sup> DEME, A. K.; LUSIS, V. K.; DUBUR, G. YA., Fluorescence of 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine derivatives and their anions. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 24, n. 1, p. 56–59, 1 jan. 1988.
- <sup>118</sup> PÁVEZ, P.; ENCINAS, M. V., Photophysics and Photochemical Studies of 1,4-Dihydropyridine Derivatives. **Photochemistry and Photobiology**, v. 83, n. 3, p. 722–729, 2007.
- <sup>119</sup> AFFELDT, R. F.; IGLESIAS, R. S.; RODEMBUSCH, F. S.; RUSSOWSKY, D., Photophysical properties of a series of 4-aryl substituted 1,4-dihydropyridines. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 25, n. 9, p. 769–777, 2012.
- <sup>120</sup> BYRNE, F. P.; JIN, S.; PAGGIOLA, G.; PETCHEY, T. H. M.; CLARK, J. H.; FARMER, T. J.; HUNT, A. J.; MCELROY, R. C.; SHERWOOD, J., Tools and Techniques for Solvent Selection: Green Solvent Selection Guides. **Sustainable Chemical Processes**, v. 4, n. 7, p. 1–24, 2016.
- <sup>121</sup> REICHARDT, C.; WELTON, T., **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**. 4. ed. Hoboken, U.S: John Wiley & Sons, 2011.
- <sup>122</sup> KOTCHEVAR, A. T.; KREEVOY, M. M., Solvent Modulation of the Dynamics of Hydride Transfer. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 95, n. 25, p. 10345–10350, 1991.
- <sup>123</sup> MEMARIAN, H. R.; ABDOLI-SENEJANI, M.; DÖPP, D., Photoinduced Aromatization of Unsymmetrically Substituted 1,4-Dihydropyridines. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 54, n. 1, p. 131–139, 1 fev. 2007.
- <sup>124</sup> UNGER, I.; SEMELUK, G. P., The Photolytic and Photosensitized Decomposition of Chloroform. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 44, n. 12, p. 1427–1436, 1966.
- <sup>125</sup> YU, W. H. S.; WIJNEN, M. H. J., Photolysis of Chloroform in the Presence of Ethane at 25°C. **The Journal of Chemical Physics**, v. 52, n. 5, p. 2736–2739, 1970.
- <sup>126</sup> ÁLVAREZ-LUEJE, A.; STURM, J.; SQUELLA, J. A.; NÚÑEZ-VERGARA, L. J., Hydrolytic Degradation of Nitrendipine and Nisoldipine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 28, n. 5, p. 887–895, 2002.
- <sup>127</sup> SELINGER, A. J.; MACARTNEY, D. H., Cucurbit[7]uril Complexations of Good's Buffers. **RSC Advances**, v. 7, n. 67, p. 42513–42518, 2017.
- <sup>128</sup> **BindFit v0.5 | Supramolecular**, Disponível em: <<http://app.supramolecular.org/bindfit/>>. Acesso em: 26 out. 2020.
- <sup>129</sup> HALPERN, A. M.; FORSYTH, D. A.; NOSOWITZ, M., Flash photolysis of saturated amines in acetonitrile solution at 248 nm: formation of radical cations. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 90, n. 12, p. 2677–2679, 1986.

## ANEXO A – ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$

**Figura A 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **HEH** em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.

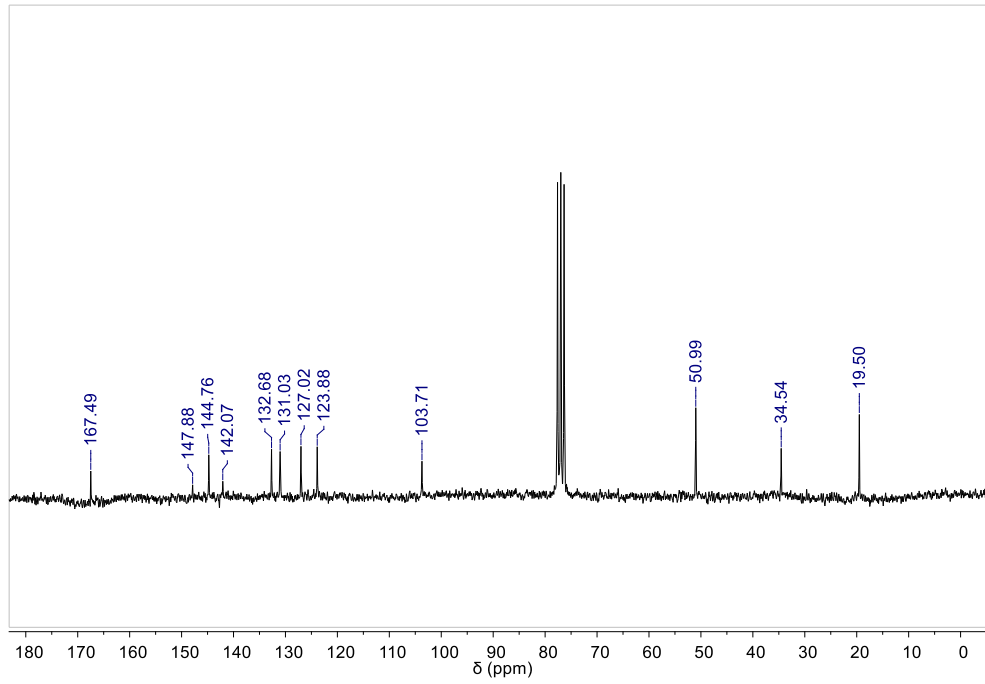


**Figura A 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **Nife** em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.

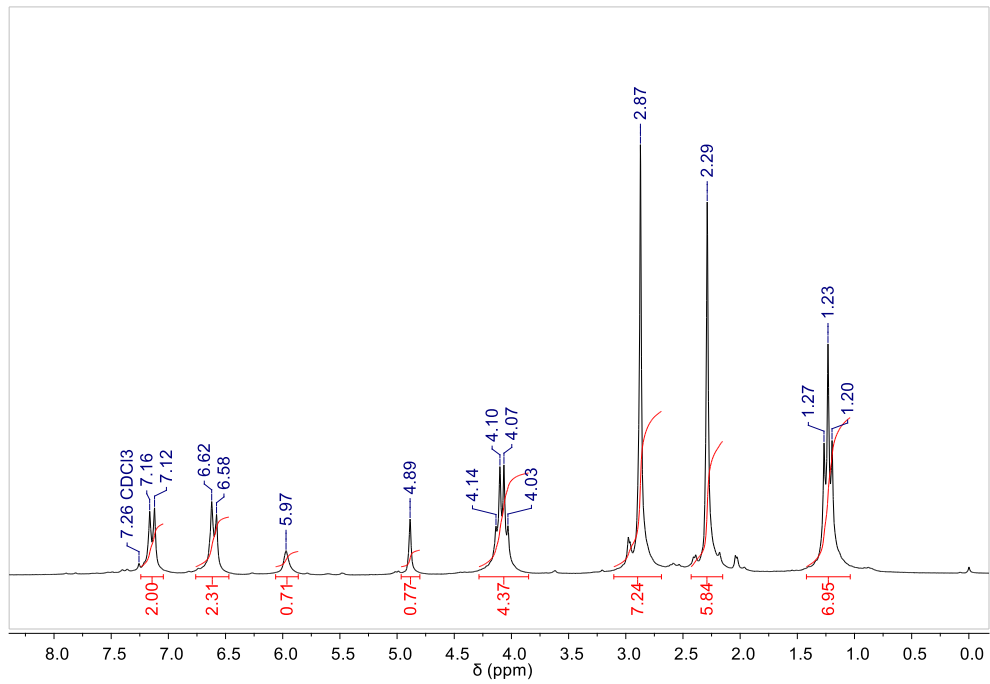




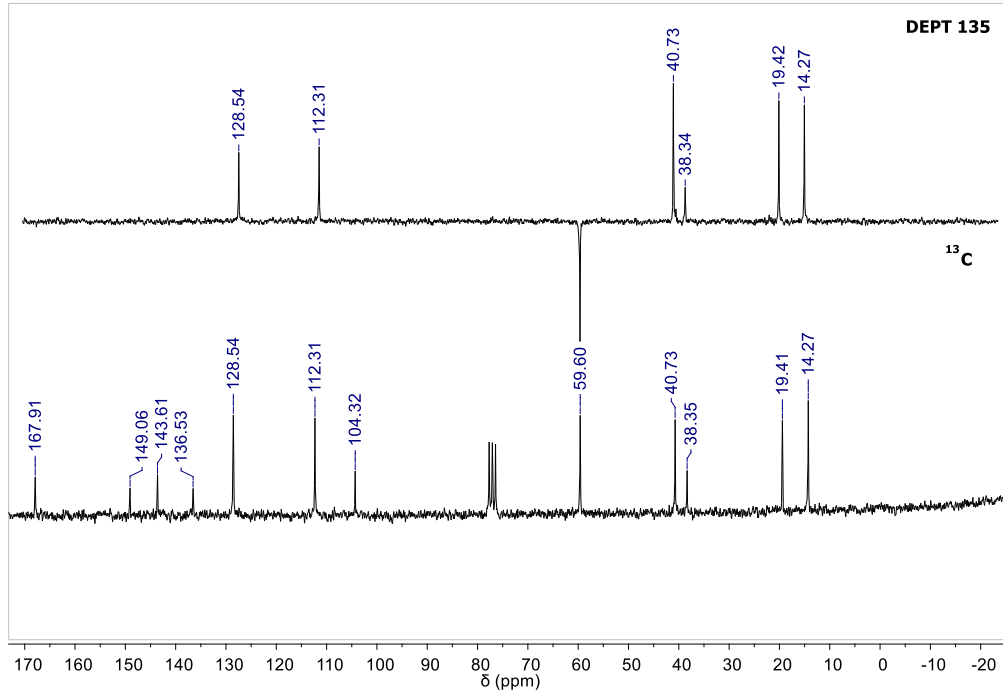
**Figura A 3.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de Nife em  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz.



**Figura A 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de Composto A em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.



**Figura A 5.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 de **Composto A** em  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz.



**Figura A 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **Composto B** em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.

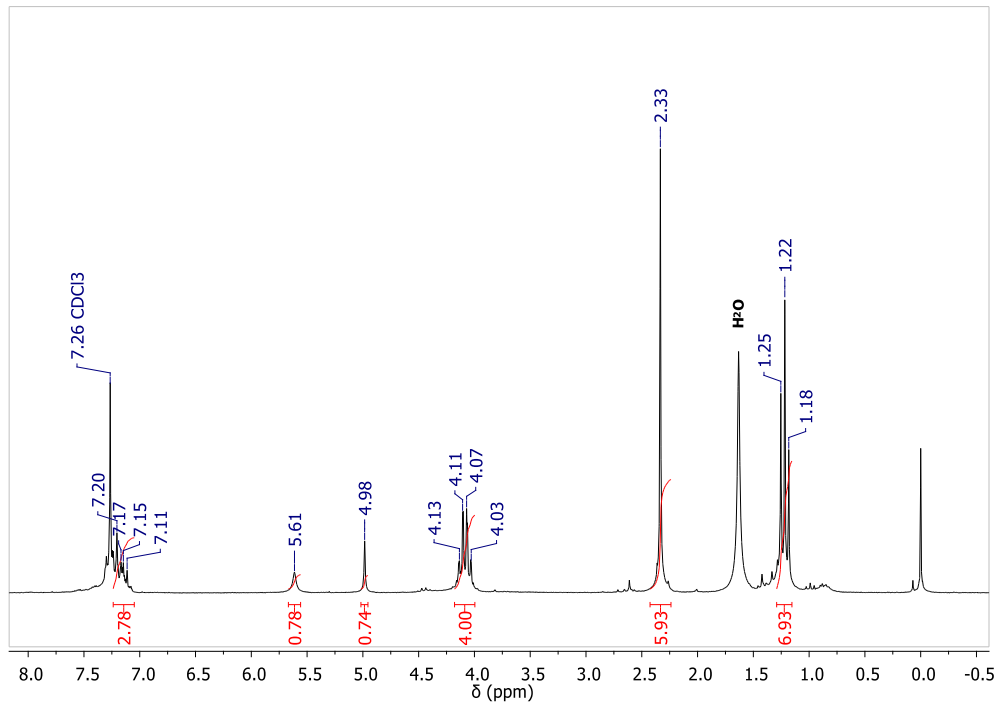


Figura A 7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **Composto C** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.

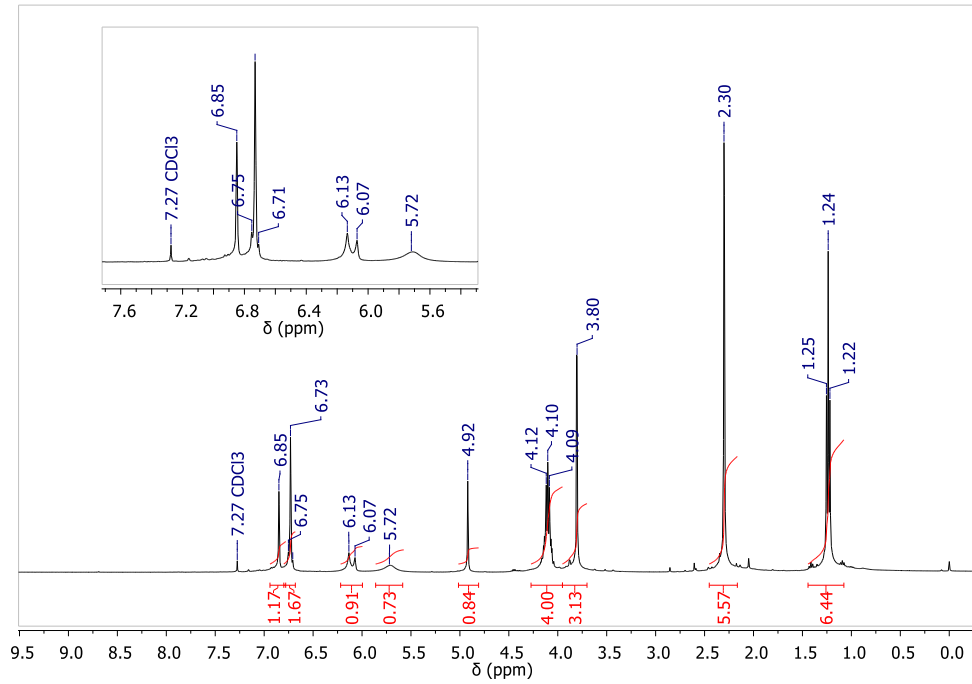


Figura A 8. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 de **Composto C** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

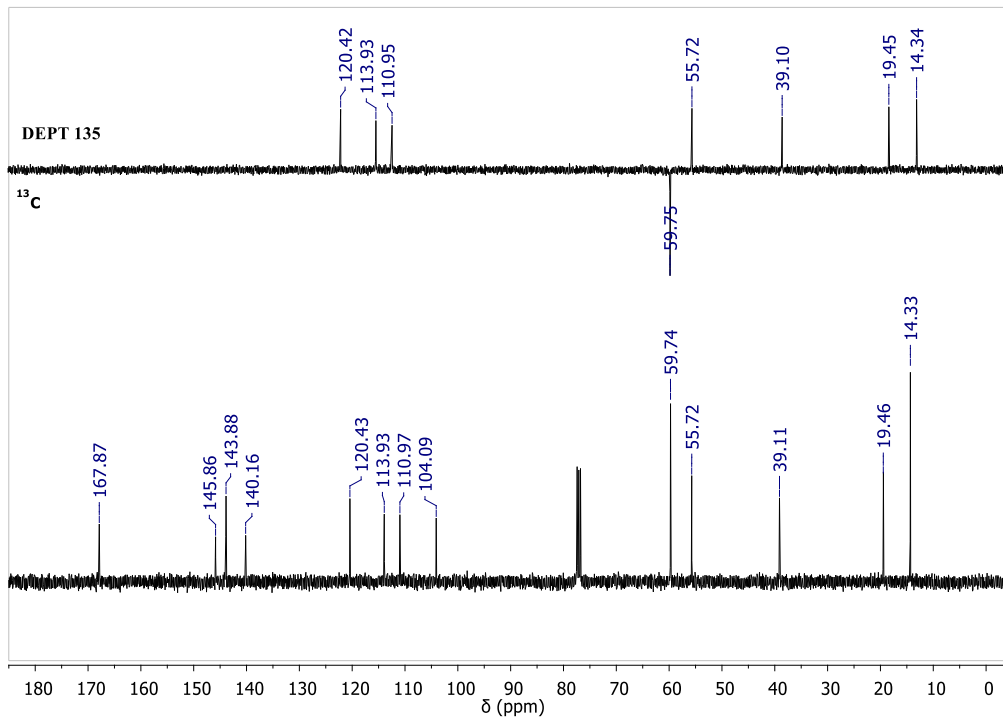


Figura A 9. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\text{HEH}_{0x}$  em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.

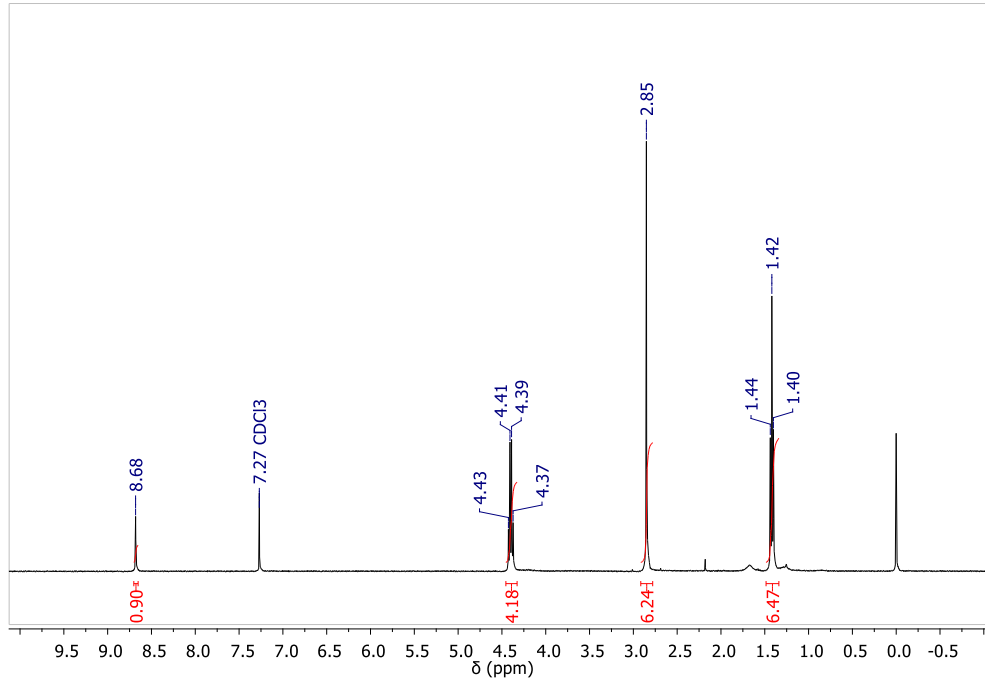


Figura A 10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\text{Nife}_{0x}$  em  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz.

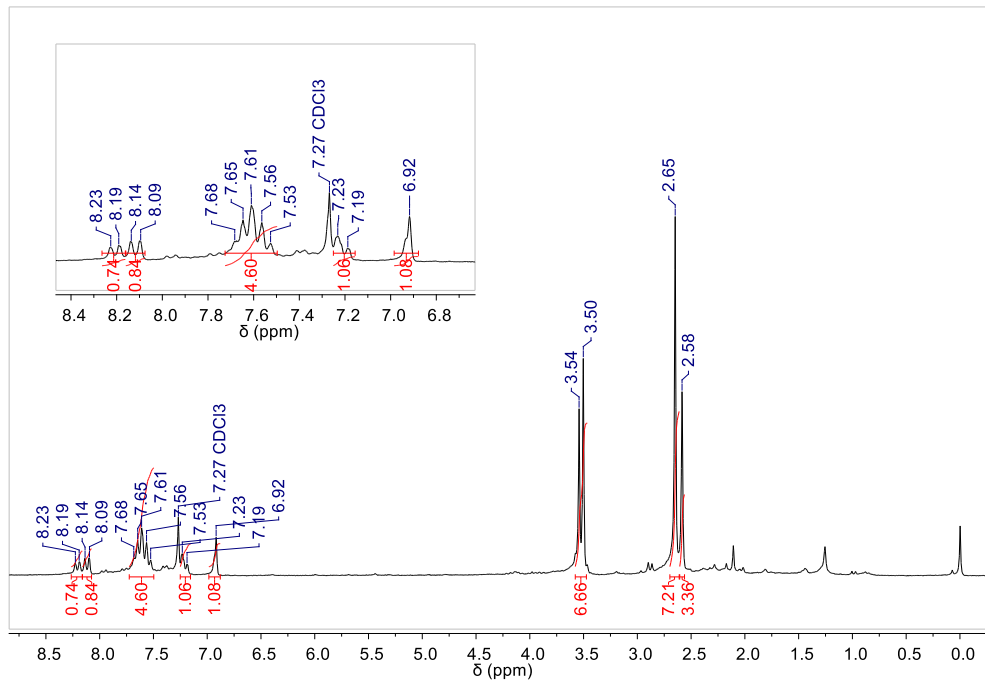
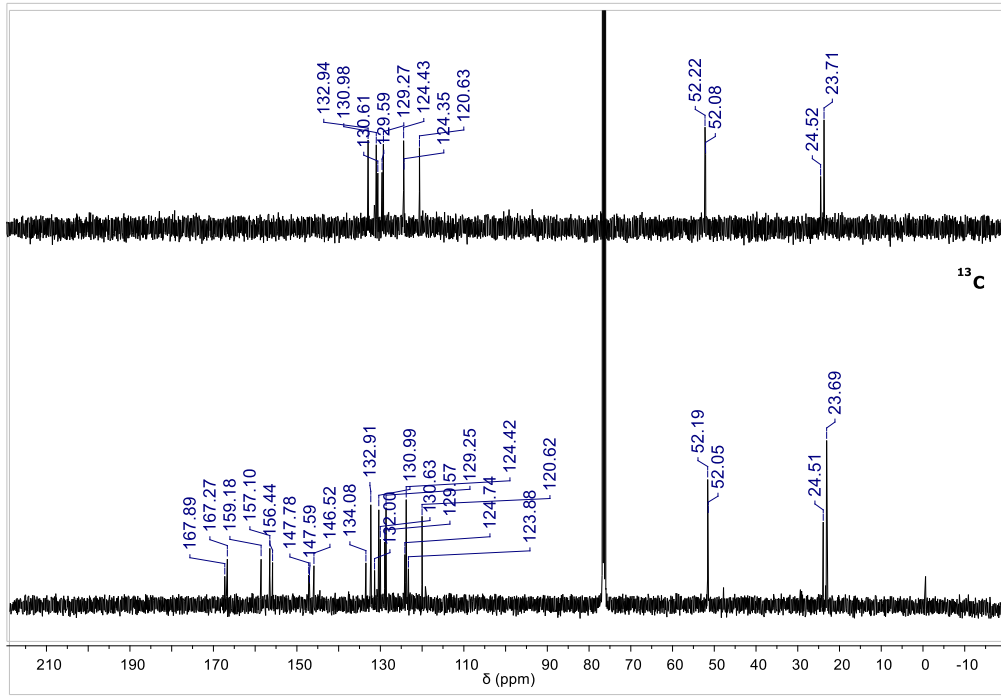
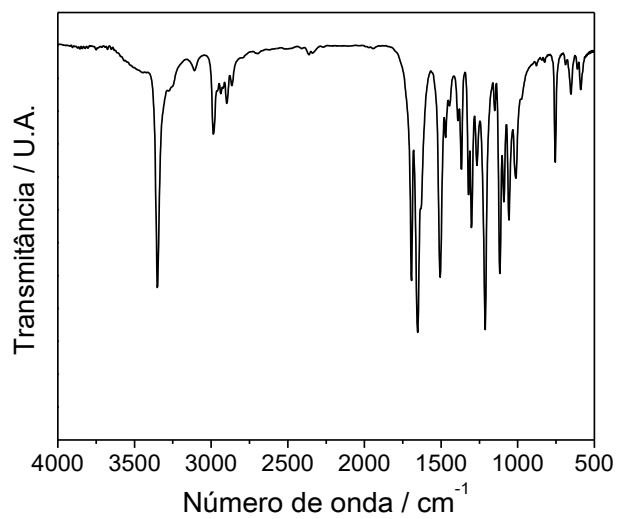
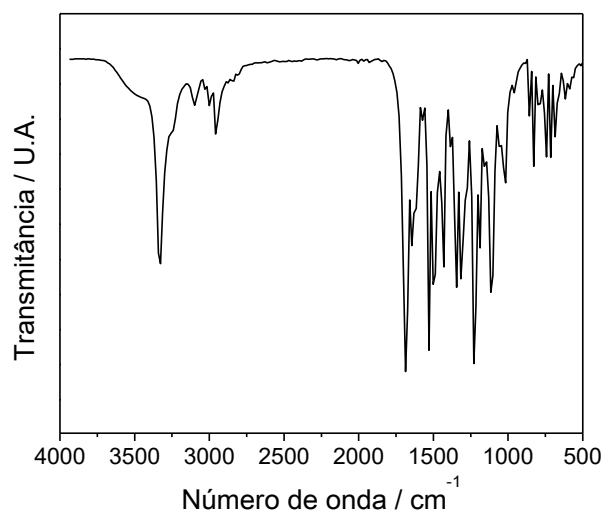
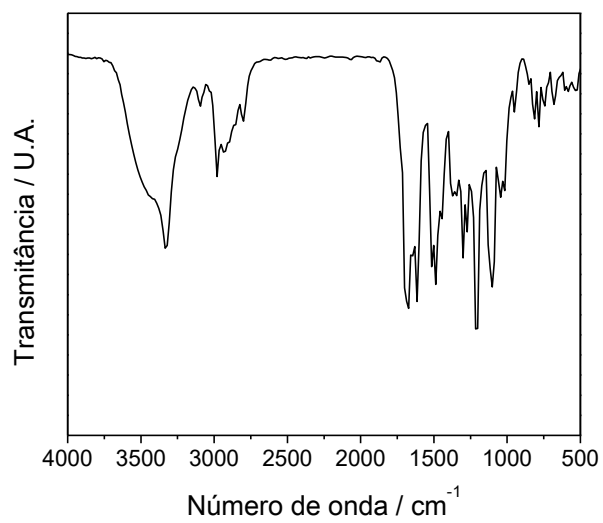


Figura A 11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 de  $\text{NiFe}_{\text{ox}}$  em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

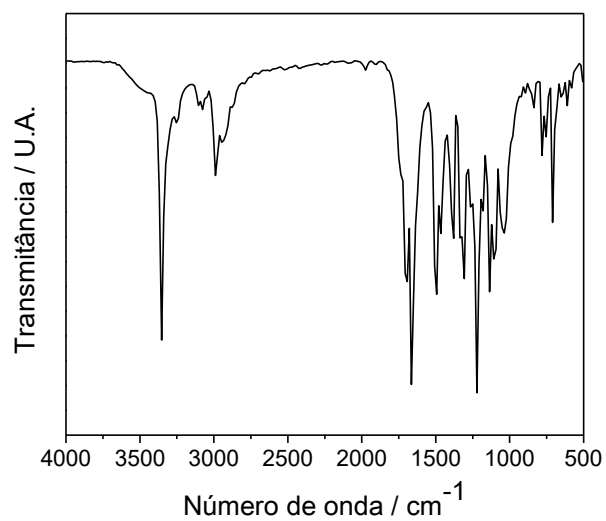


**ANEXO B – ESPECTROS DE IV****Figura B 1.** Espectro de Infravermelho do composto **HEH**.**Figura B 2.** Espectro de Infravermelho do composto **Nife**.

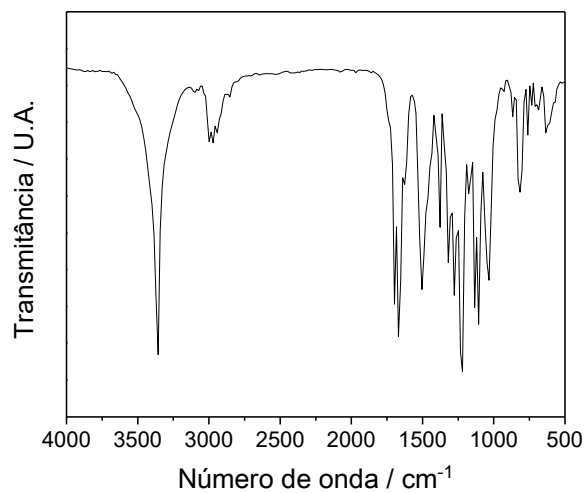
**Figura B 3.** Espectro de Infravermelho do composto **Composto A**.



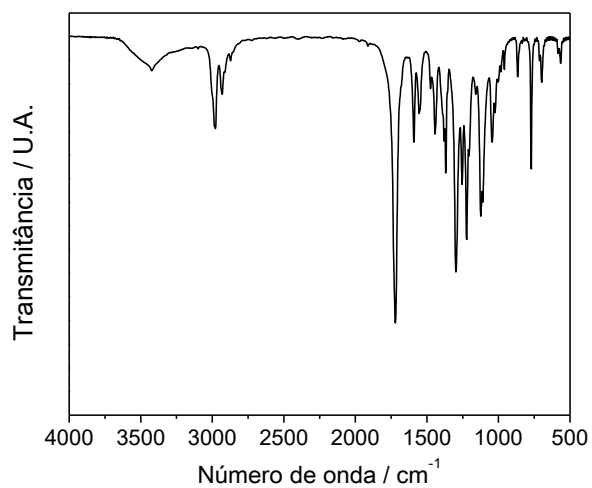
**Figura B 4.** Espectro de Infravermelho do composto **Composto B**.



**Figura B 5.** Espectro de Infravermelho do composto **Composto C**.



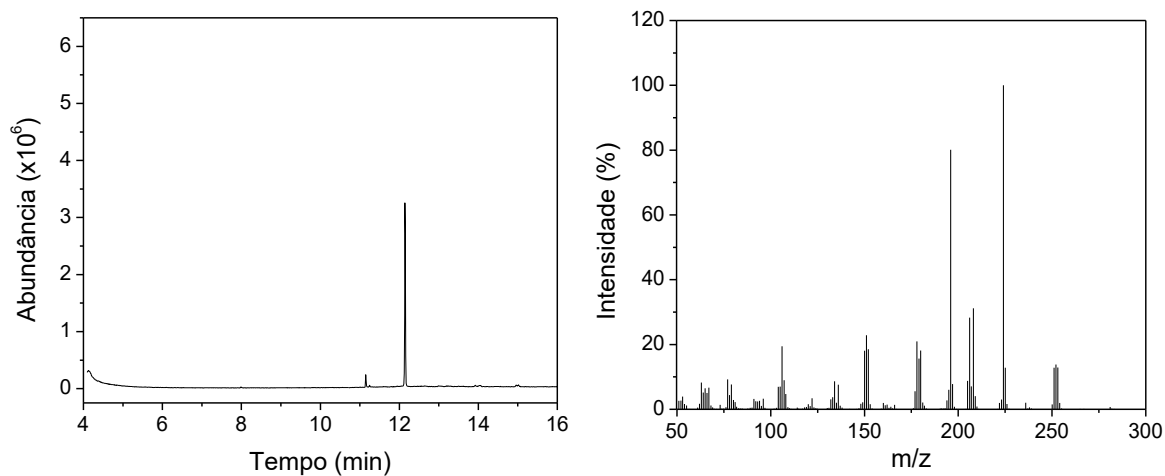
**Figura B 6.** Espectro de Infravermelho do composto **HEH<sub>ox</sub>**.



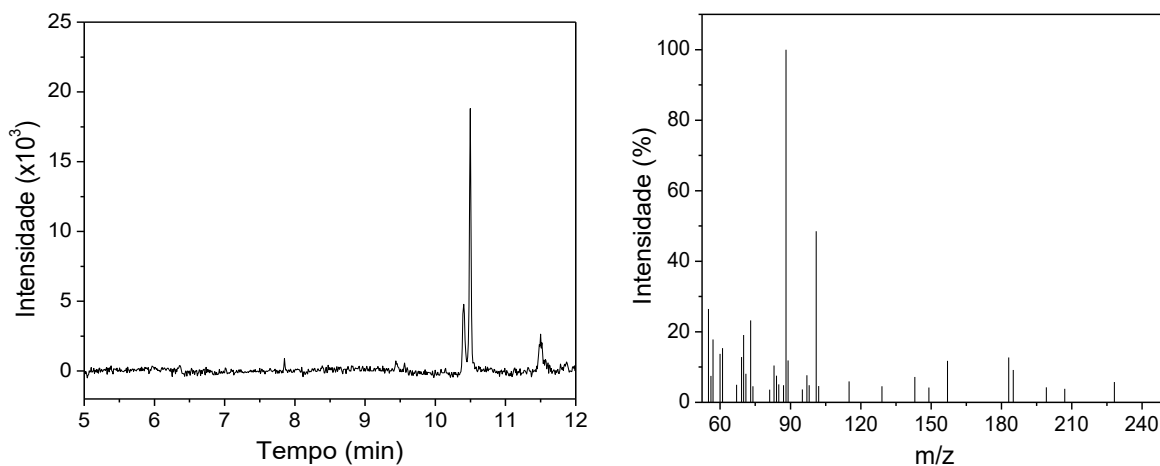


**ANEXO C – ANÁLISES DE CG-EM**

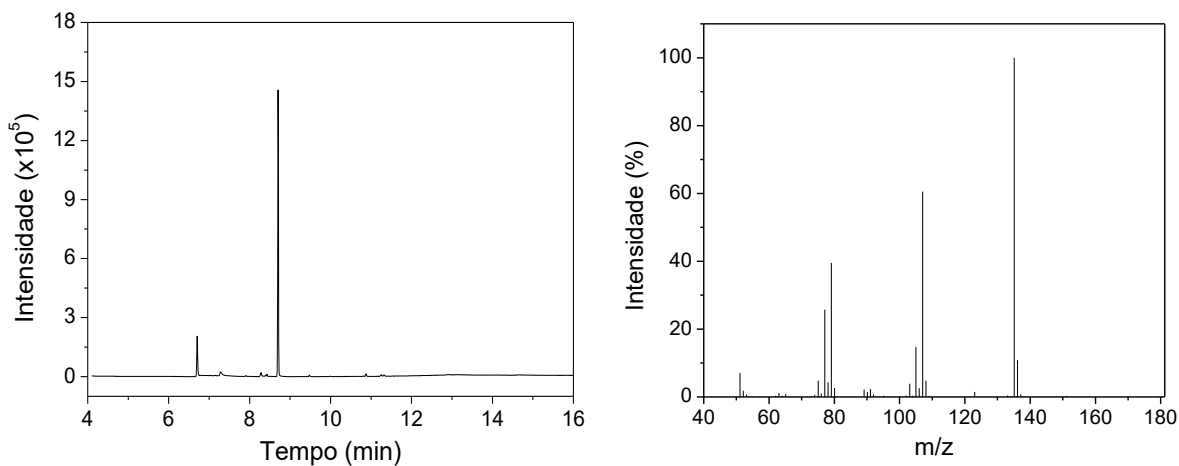
**Figura C 1.** Cromatograma e espectro de massa para o composto **HEH**. Picos do cromatograma: 11,15 (7 % de HEH<sub>ox</sub>) e 12,14 (93 % de HEH) min.



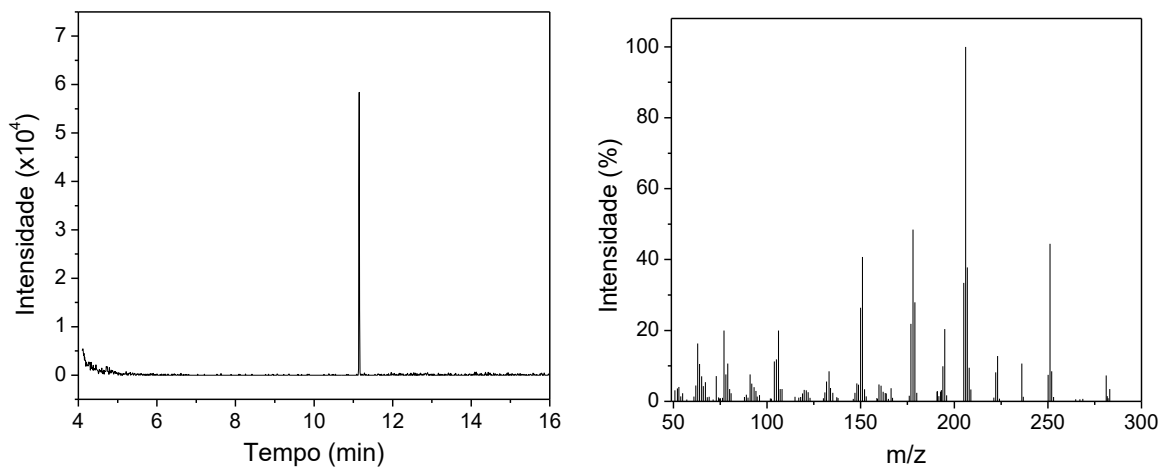
**Figura C 2.** Cromatograma e espectro de massa para o composto **Composto A**. Picos do cromatograma: 10,40 (27 % do composto oxidado) e 10,50 (73 % do Composto A) min.



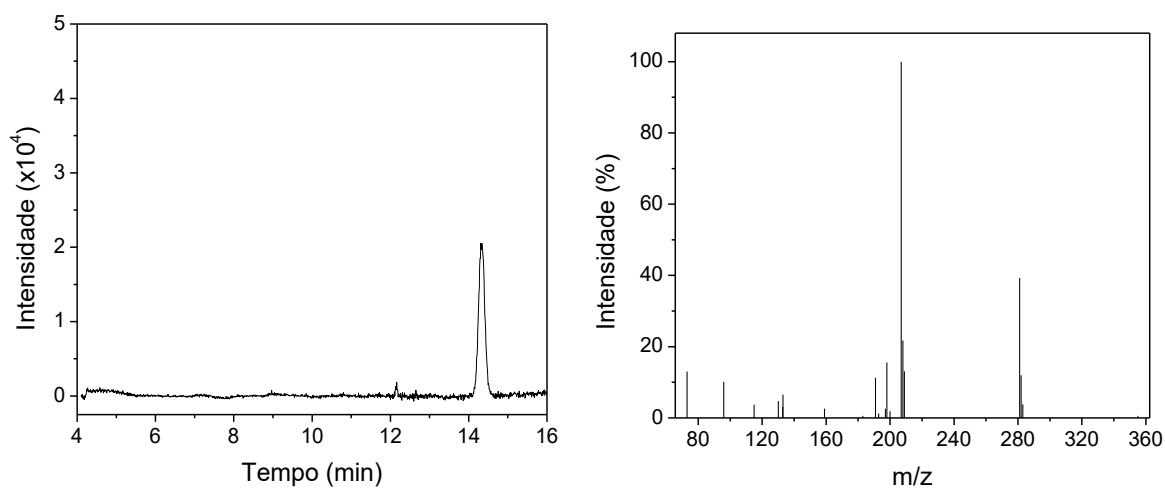
**Figura C 3.** Cromatograma e espectro de massa para o composto **Composto B**. Picos do cromatograma: 6,70 (15 % do composto oxidado) e 8,70 (84 % do Composto B) min.



**Figura C 4.** Cromatograma e espectro de massa para o composto **HEH<sub>ox</sub>**. Pico do cromatograma: 11,15 min.

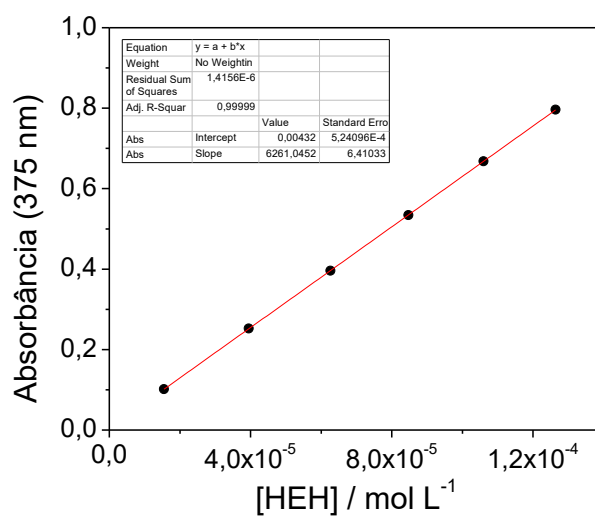


**Figura C 5.** Cromatograma e espectro de massa para o composto **Nife<sub>ox</sub>**. Pico do cromatograma: 14,3 min.

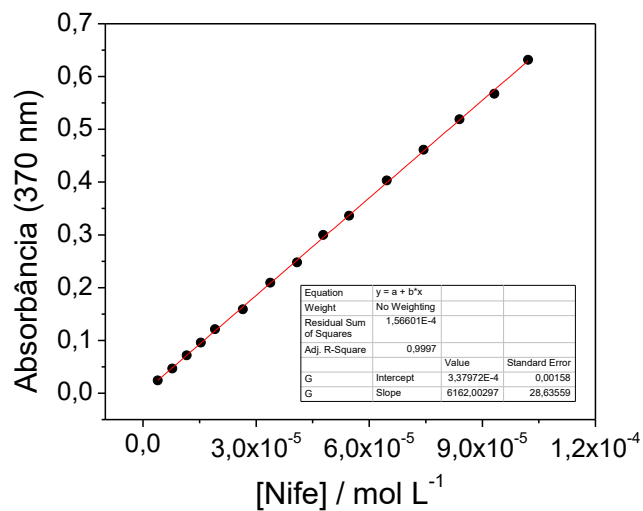


## ANEXO D – CURVAS DE CALIBRAÇÃO

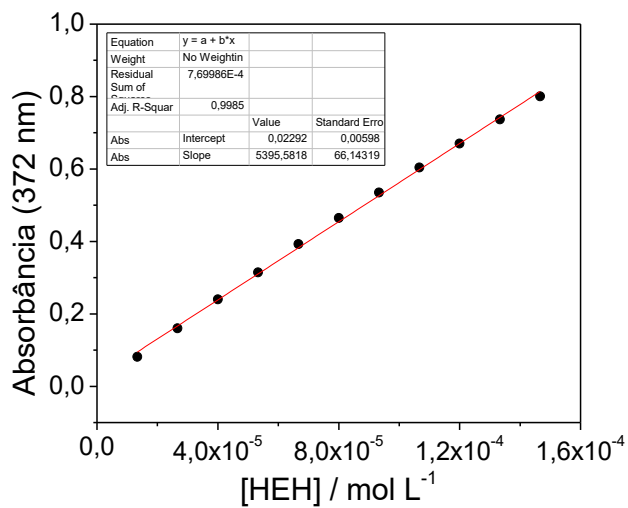
**Figura D 1.** Curva de calibração para o composto **HEH** em H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v).



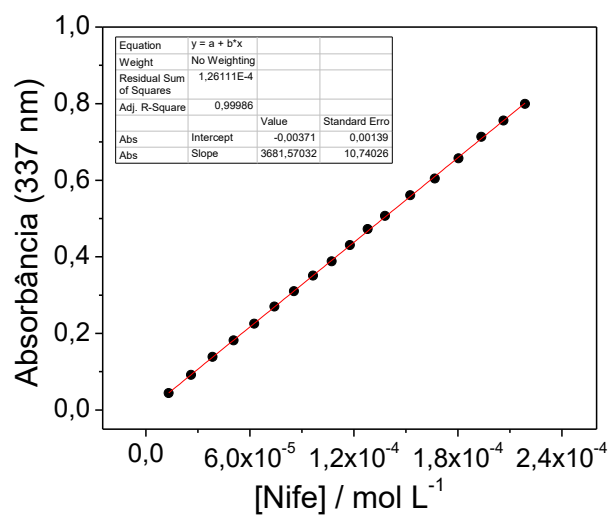
**Figura D 2.** Curva de calibração para o composto **Nife** em H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v).



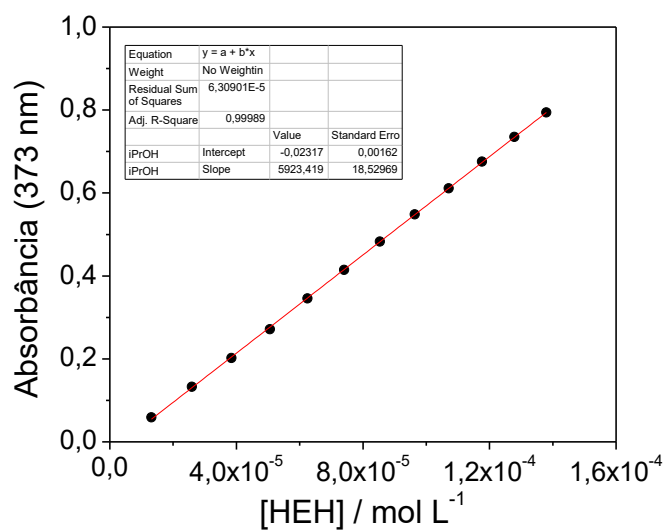
**Figura D 3.** Curva de calibração para o composto **HEH** em etanol.



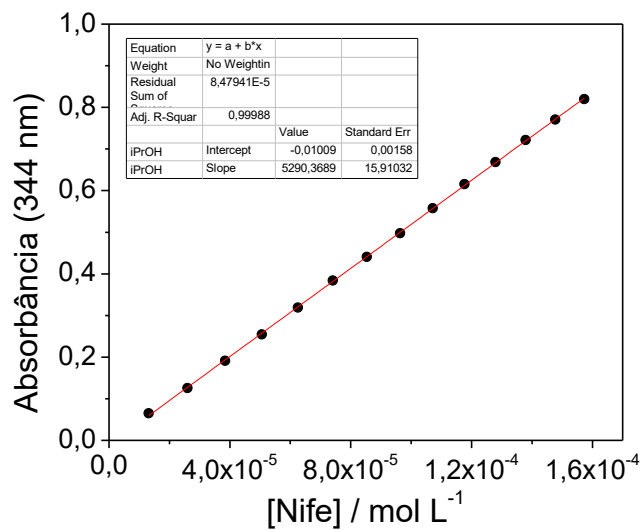
**Figura D 4.** Curva de calibração para o composto **Nife** em etanol.



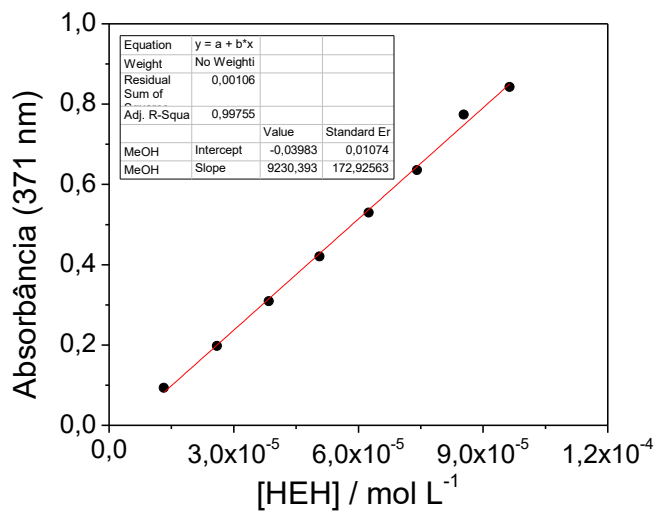
**Figura D 5.** Curva de calibração para o composto **HEH** em isopropanol.



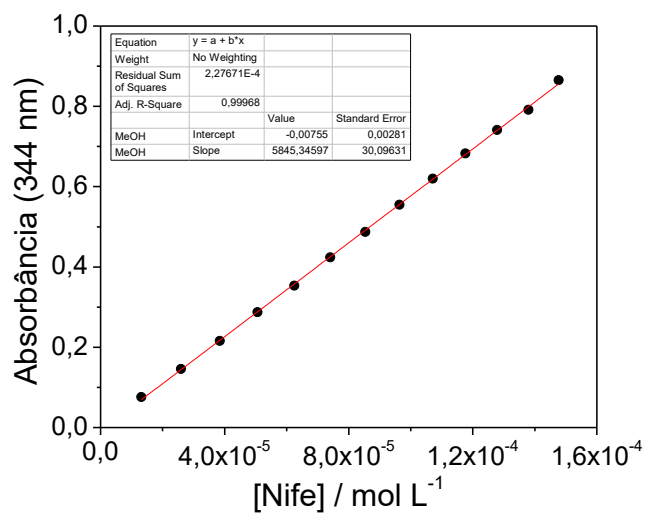
**Figura D 6.** Curva de calibração para o composto **Nife** em isopropanol.



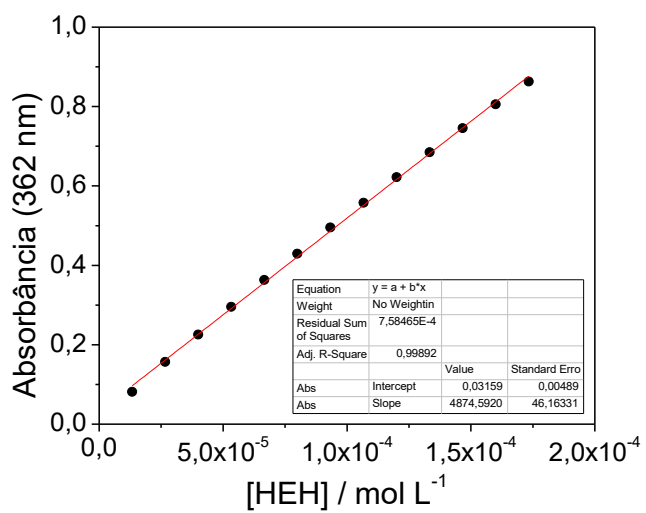
**Figura D 7.** Curva de calibração para o composto **HEH** em metanol.



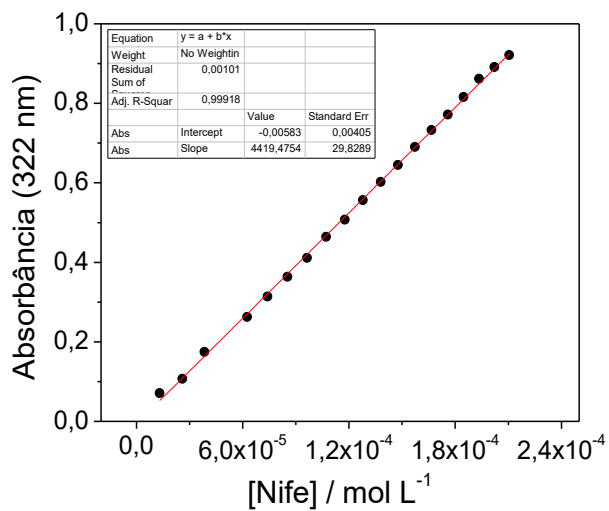
**Figura D 8.** Curva de calibração para o composto **Nife** em metanol.



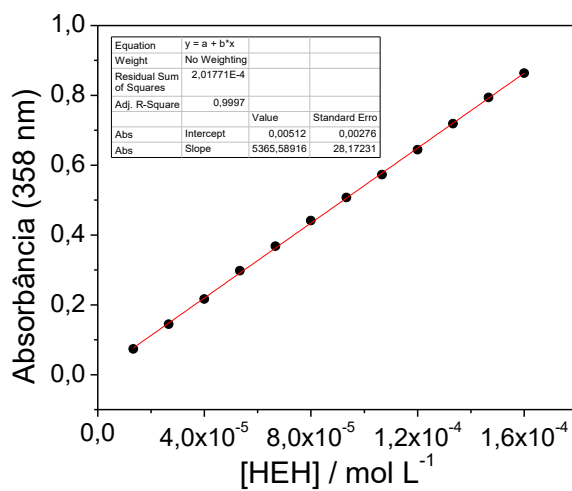
**Figura D 9.** Curva de calibração para o composto **HEH** em acetonitrila.



**Figura D 10.** Curva de calibração para o composto **Nife** em acetonitrila.

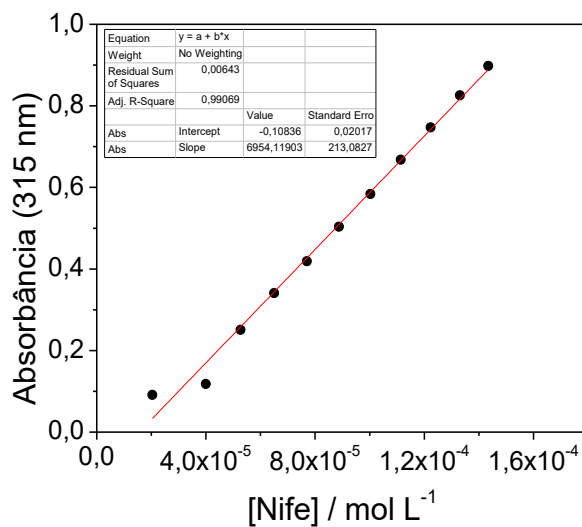


**Figura D 11.** Curva de calibração para o composto **HEH** em diclorometano.

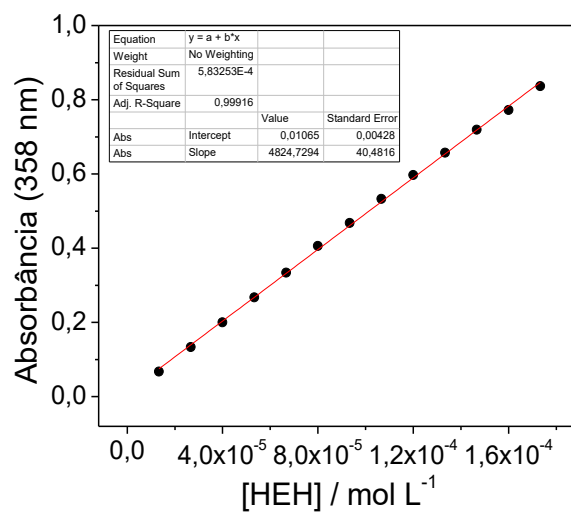




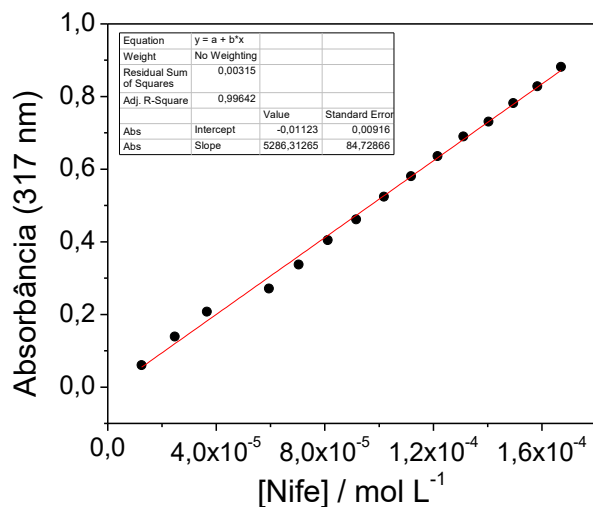
**Figura D 12.** Curva de calibração para o composto **Nife** em diclorometano.



**Figura D 13.** Curva de calibração para o composto **HEH** em clorofórmio.

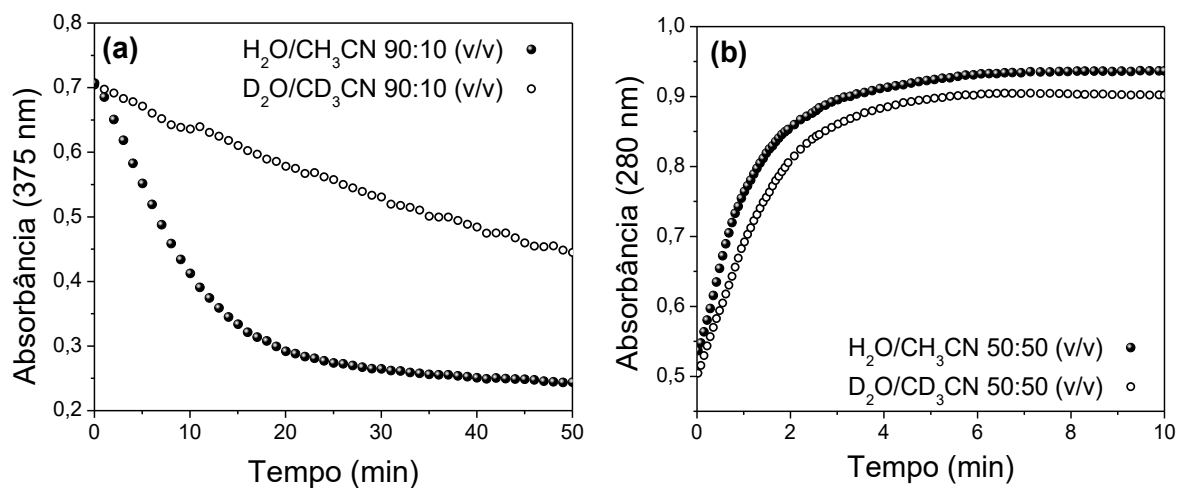


**Figura D 14.** Curva de calibração para o composto **Nife** em clorofórmio.

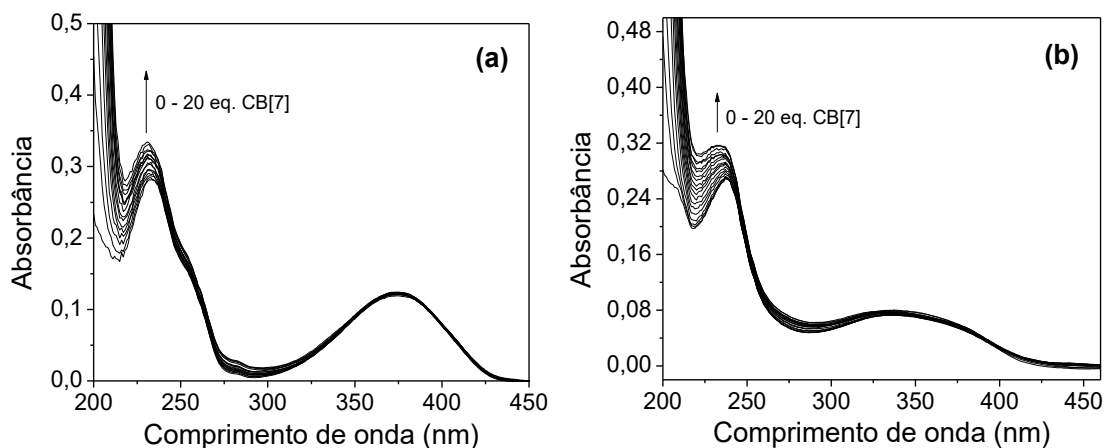


## ANEXO E – GRÁFICOS COMPLEMENTARES

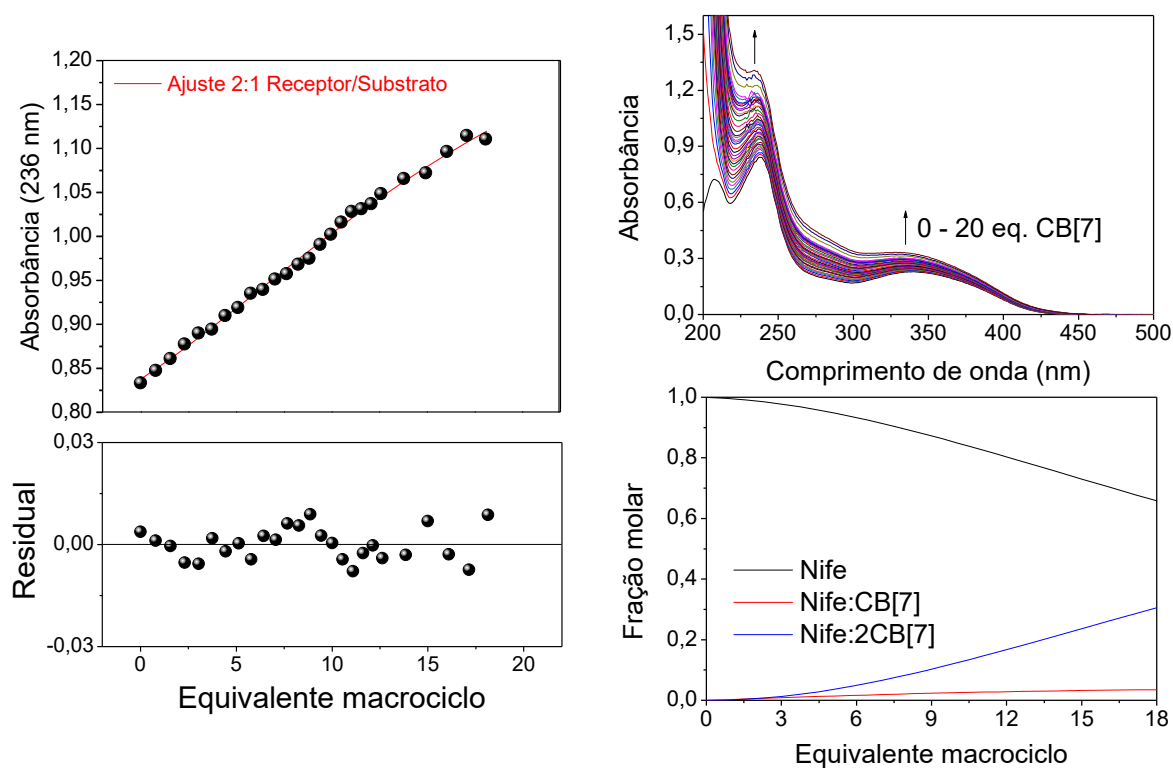
**Figura E 1.** Efeito isotópico para a foto-oxidação de **HEH** (a) e **Nife** (b). Condições reacionais: D<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 90:10 (v/v) para **HEH** e D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>CN 50:50 (v/v) para **Nife**, ambos com tampão BIS-TRIS 0,01 M pD = 7; [DHP] = 1x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>.



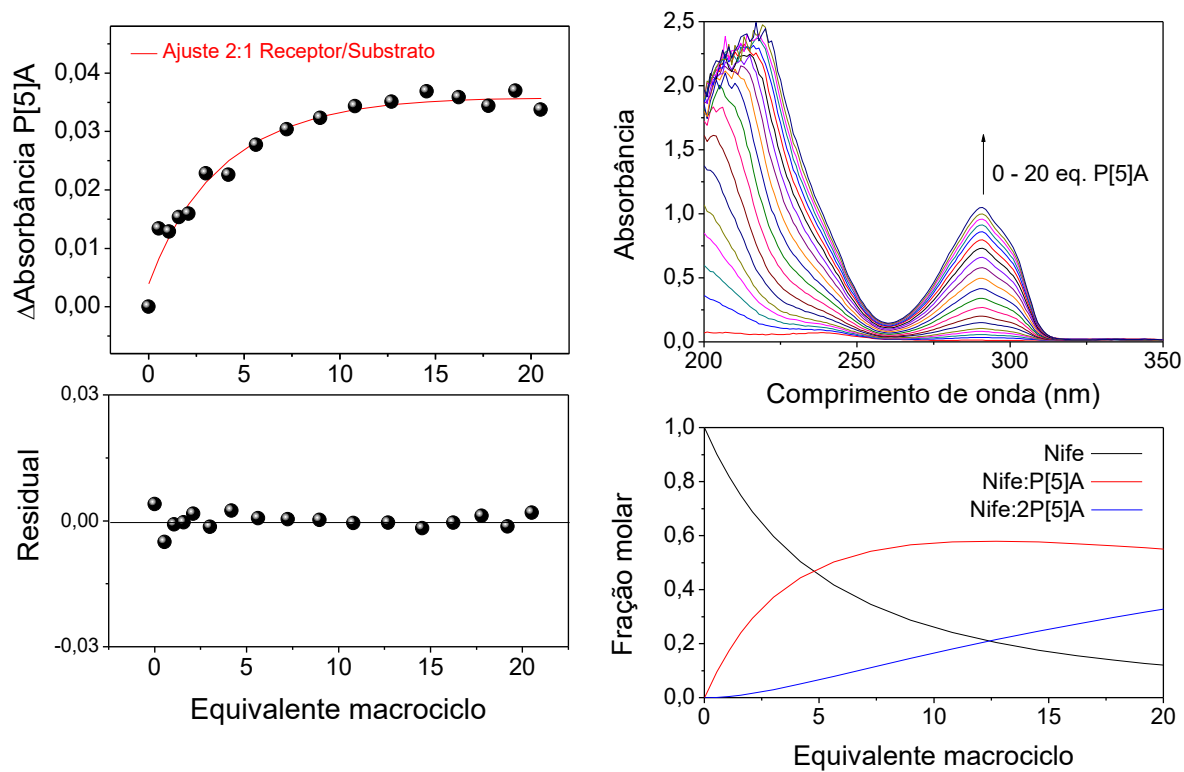
**Figura E 2.** Titulação de formação dos complexos HEH-CB[7] (a) e Nife-CB[7] (b). Condições: H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v), tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7, [DHP] = 1x10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>, [CB7] = 0 – 2x10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>.



**Figura E 3.** Titulação de formação do complexo Nife-2CB[7]. Condições: H<sub>2</sub>O/ACN 90:10 (v/v), tampão NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup> pH 7, [DHP] = 5x10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>, [CB7] = 0 – 1x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.



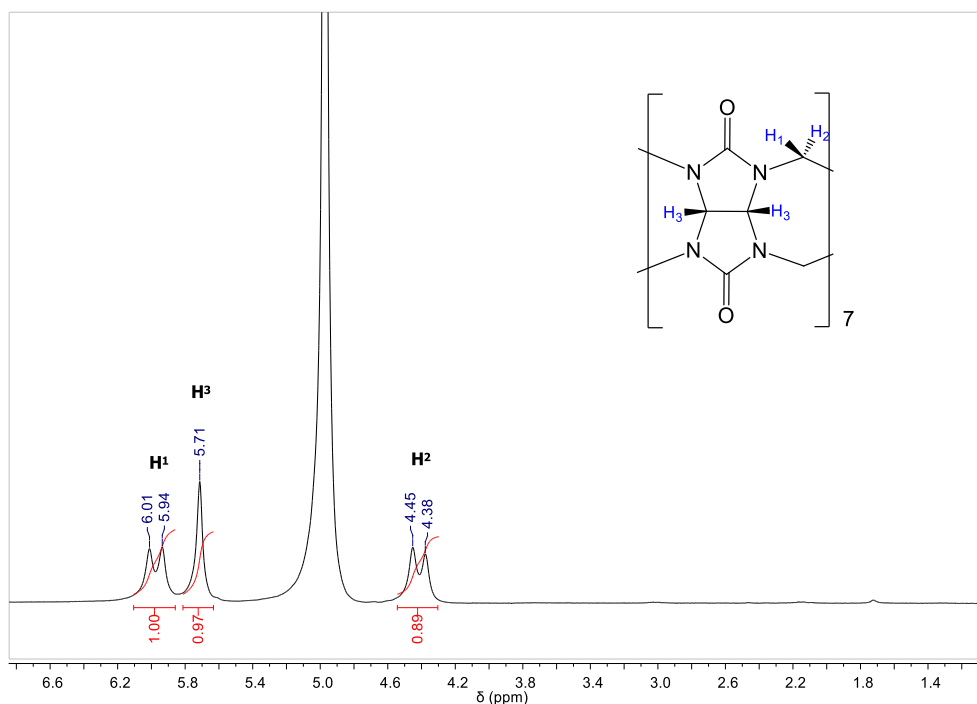
**Figura E 4.** Titulação de formação do complexo  $\text{Nife} \cdot 2\text{P}[5]\text{A}$ . Condições:  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  80:20 (v/v), tampão BIS-TRIS  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$  pH 7,  $[\text{DHP}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $[\text{P5A}] = 0 - 5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ .



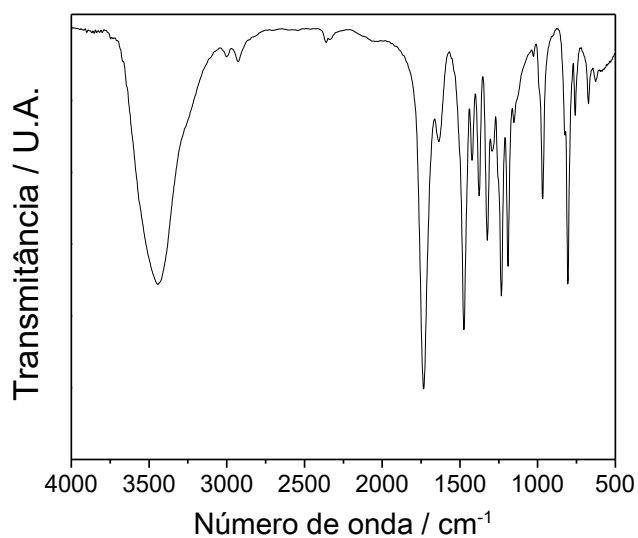
**ANEXO F – CARACTERIZAÇÃO DOS MACROCICLOS**

**Figura F 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **CB[7]** em  $\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz.  $\delta = 5,97$  (d,  $J = 14$  Hz, 14 H); 5,71 (s, 14 H); 4,42 (d,  $J = 14$  Hz, 14 H) ppm.

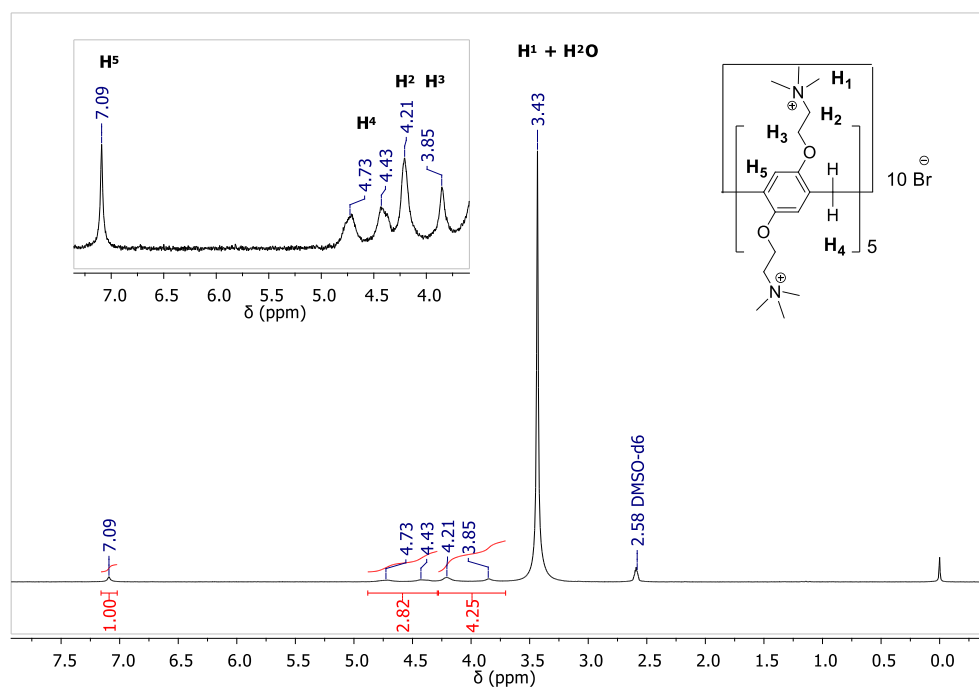
(KIM, J.; JUNG, I. S.; KIM, S. Y.; LEE, E.; KANG, J. K.; SAKAMOTO, S.; YAMAGUCHI, K.; KIM, K., New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures os Cucurbit[ $n$ ]uril ( $n = 5, 7$ , and 8). **Journal of American Chemical Society**, v. 122, p. 540-541, 2000.)



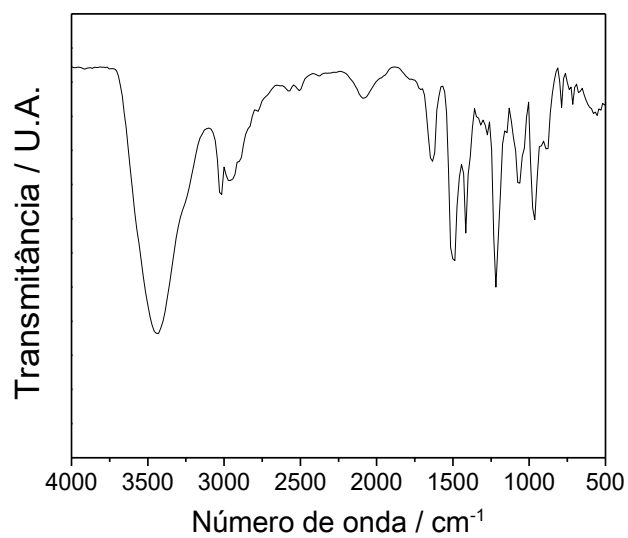
**Figura F 2.** Espectro de Infravermelho do **CB[7]** (pastilha de KBr).



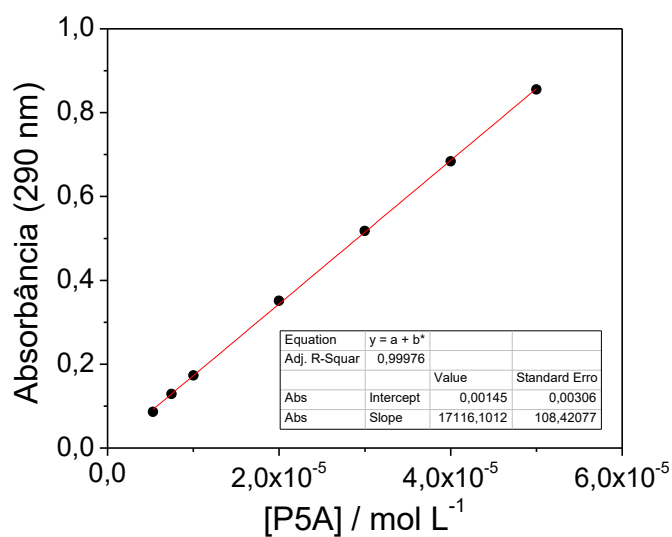
**Figura F 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **P[5]A catiônico** em  $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz.  $\delta = 7,09$  (s, 1 H); 4,58 (m, 2 H); 4,03 (m, 4 H); 3,43 (s, 9 H) ppm.



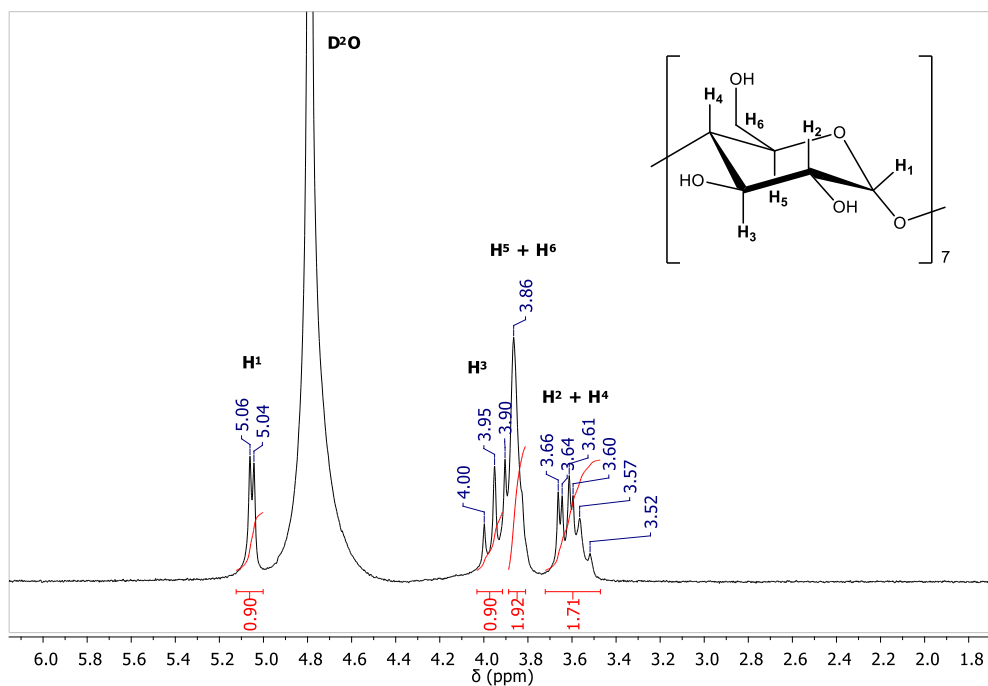
**Figura F 4.** Espectro de Infravermelho do **P[5]A catiônico** (pastilha de KBr).



**Figura F 5.** Curva de calibração do P[5]A catiônico em H<sub>2</sub>O/ACN 80:20 (v/v) em tampão BIS-TRIS 0,01 mol L<sup>-1</sup>.



**Figura F 6.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de βCDx em D<sub>2</sub>O, 200 MHz. δ = 5,05 (d, J = 4 Hz, 1 H); 3,95 (m, J = 10 Hz, 1 H); 3,86 (m, 2H); 3,65 (d, J = 4 Hz, 1 H); 3,58 (m, J = 10 Hz, 1 H) ppm. (PESSINE, F. B. T.; CALDERINI, A.; ALEXANDRINO, G. L., Cyclodextrin Inclusion Complexes Probed by NMR Techniques. **Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 3, p. 237-264, 2012.)



**Figura F 7.** Espectro de Infravermelho do  $\beta$ CDx (pastilha de KBr).

