



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

Willian Demos

**Sistemas supramoleculares baseados na interação entre o macrociclo
pillar[5]areno piridínio com Mesalazina e Dodecil Sulfato de Sódio**

Florianópolis
2023

Willian Demos

**Sistemas supramoleculares baseados na interação entre o macrociclo
pillar[5]areno piridínio com Mesalazina e Dodecil Sulfato de Sódio**

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do grau de Doutor em química.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt

Co-orientador: Prof. Dr. Bruno S. Souza

Florianópolis
2023

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

Demos, Willian

Sistemas supramoleculares baseados na interação entre o macrociclo pilar[5]areno piridínio com Mesalazina e SDS / Willian Demos ; orientador, Ricardo F. Affeldt, coorientador, Bruno S. Souza, 2023.
129 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, , Programa de Pós-Graduação em , Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. . 2. Pilararenos. 3. Mezalazina. 4. Fluorescência. 5. Sistemas Supramoleculares. I. F. Affeldt, Ricardo . II. S. Souza, Bruno . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em . IV. Título.

Willian Demos

**Sistemas supramoleculares baseados na interação entre o macrociclo pilar[5]areno
piridínio com Mesalazina e Dodecil Sulfato de Sódio**

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

Prof^a. Vanessa do Nascimento, Dr^a.

Universidade Federal Fluminense - UFF

Prof^a. Camila Fabiano de Freitas Marin, Dr^a.

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Prof. Fabiano Severo Rodembusch, Dr.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Juliana Priscila Dreyer, Dr^a.

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de doutor em química.

Prof. Dr, Giovanni Finoto Caramori
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr, Ricardo F. Affeldt
Orientador

Prof. Dr, Bruno S. Souza
Co-orientador

Florianópolis, 2023

Aos meus pais, Benta e Ferminio, à minha irmã,
Maria Alice. E, em especial ao meu namorado,
Nycollas, por todo o suporte, conselhos e
conforto durante esses turbulentos anos de
doutorado.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer a meus pais, Benta e Ferminio, e a minha irmã, Maria Alice, por sempre me apoiarem e me incentivarem na busca por conhecimento.

Agradeço também ao meu pai científico já falecido, Prof. Faruk Nome, por ter me dado a oportunidade de ingressar no mundo da pesquisa e por sempre me incentivar e motivar durante nosso convívio no grupo LACFI. Deixo aqui também meu agradecimento ao meu orientador, Ricardo Ferreira Affeldt, e meu coorientador, Bruno Silveira Souza, por esclarecimentos e trocas de conhecimentos. Quero agradecer também e deixar explícito minha admiração à Prof. Adriana Passarela Gerola, que mesmo não fazendo parte de minha orientação/coorientação não mediu esforços para que boa parte desta tese se concretizasse e pelas conversas e sessões de terapia informais.

Ao meu namorado, Nycollas Padilha, não consigo encontrar palavras que expressem o meu agradecimento por todo o apoio durante esses infinitos anos de doutorado. Sem dúvidas, se não fosse por suas broncas, lágrimas enxutas, conselhos nos momentos certos, esse trabalho teria parado pela metade e eu desistido. Obrigado e TE AMO Ny!

Cabe aqui ainda um agradecimento aos meus colegas de laboratório Laíze, Catiunaiara, Patrícia e Mateus pela convivência, conversas e risadas durante as horas de trabalho. Em especial, gostaria de agradecer as minha “cocoorientadoras”, Larissa e Isa, pelas trocas de conhecimentos, puxões de orelha, risadas, piadas e pela orientação durante meu trabalho, sem vocês nem meu pilar eu teria para fazer esse trabalho.

Agradeço também aos meus amigos Lydi, Andressa, Duh, Will (*in memoriam*) e Bruna por todos os momentos que passamos juntos que me fizeram esquecer por um momento do estresse e cansaço durante um doutorado.

E por fim, porém não menos importante, deixo aqui meu agradecimento à todos os membros da banca pela disponibilidade de avaliação desse trabalho e agradeço também ao apoio financeiro concedido pela Capes, CNPq, FAPESC e Universidade Federal de Santa Catarina.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO DO DOUTORADO

Artigos publicados relacionados com a tese

1. DEMOS, Willian; REGIANI, Anelise Maria; AFFELDT, Ricardo Ferreira. **Um panorama sobre veículos controladores da entrega de medicamentos no tratamento do câncer.** Química Nova na Escola (online), v. 43, Nº 2, p. 161-166, 2021.

2. DEMOS, W. MICKE, L. C. B. L., LACERDA, L. H. S., SOUZA, B. S., GEROLA, A. P., AFFELDT, R. F. **Supramolecular assembly between cationic pyridinium-pillararene and aminosaliclylate drug.** *J. Braz. Chem. Soc.* 2023, v(x), p(X). (artigo aceito para publicação)

Outros Artigos publicados

1. DEMOS, W.; BITTERCOURT, C. R.; NARDINO, L.; NOME, F.; GEROLA, A. P. **Self-Assembled Multifunctional Nanoreactors for Dephosphorylation Reactions.** *ACS Applied Nano Materials.* , v. 4, Nº 1, p. 644-651 - , 2021.

2. BITTERCOURT, C. R.; DEMOS, W.; WNDERLIND, E.; NOME, F.; GEROLA, A. P. **Bioinspired Catalysts Based on Poly(acrylic acid) and Surfactant Aggregates: Effect of the Organization on Nucleophilic Catalysis by Carboxylate.** *ACS Appl. Polym. Mater.* 2022, 4, 12, 9313–9322

Resumos de trabalho publicados em anais de congressos

1. DEMOS, W.; GEROLA, A. P.; FARUK, N. **Effect of supramolecular aggregates of cetyl trimethylammonium, polyacrylic acid and alkyl imidazole in dephosphorilation reactions.** 42º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – RASBQ, Joinville, SC, 2019;

2. DEMOS, W.; MICKE, L. C.; VEIGA, Y. P.; BITTENCOURT, C.; GEROLA, A. P.; SOUZA, B. S.; AFFELDT, R. F. **Supramolecular system between mesalazine and a cationic pyridinium pillar[5]arene.** 15th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry – CLAFQO, Florianópolis, SC, 2022;

Apresentações orais em congressos

DEMOS, Willian; GEROLA, Adriana Passarela; FARUK, Nome. **Effect of supramolecular aggregates of cetyl trimethylammonium, polyacrylic acid and alkyl imidazole in dephosphorilation reactions.** Trabalho apresentado na sessão coordenada de catálise da 42^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – RASBQ

A química é o estudo da matéria. No entanto, prefiro ver este ramo da ciência como um estudo de tudo. Somos todos elementos, compostos por átomos, categorizados e divididos em grupos de acordo com certas propriedades: interagimos e nos ligamos uns aos outros, criando reações químicas. Algumas substâncias não andam juntas, então elas não podem reagir umas com as outras. Outros reagem, o que resulta na reorganização de nossos átomos e na formação de novas ligações. Novos Produtos. Além disso, nenhuma dessas reações químicas seria possível sem a energia, na forma de calor, luz, eletricidade ou força mecânica. Esse é o círculo da vida. É ascensão e declínio. Uma e outra vez.

All My Friends Are Dead (Jan Belcl, 2020)

RESUMO

Para o presente trabalho a síntese e caracterização de um macrociclo do tipo pilar[5]areno piridínico (**P[5]Py**), bem como a formação e caracterização de sistemas supramoleculares envolvendo o fármaco Mesalazina (**MSZ**) e um surfactante aniônico (**SDS**) foi realizada com sucesso. No estudo o sistema **MSZCP[5]Py**, demonstrou que a associação das espécies é bastante dependente do pH, apresentando uma constante de associação numa magnitude de 10^3 L.mol^{-1} , o que acaba levando à uma supressão da fluorescência do fármaco em condições fisiológicas. Análises por *plot* de Stern Volmer e tempo de meia vida de fluorescência demonstraram um mecanismo de supressão estática da fluorescência. Para o sistema **P[5]Py/SDS** análises realizadas por condutividade demonstraram que sozinho o **P[5]Py** já sofre um processo agregacional em baixas concentrações e que na presença de **SDS** esse processo é favorecido. Análises de tamanho médio de partícula e potencial zeta mostraram um tamanho de agregados próximo a 300 nm e uma carga superficial positiva para o sistema **P[5]Py/SDS**. A constante de velocidade para a reação de hidrólise e conseqüente desativação do dietil 2,4-dinitrofenil fosfato (**DEDNPP**), uma substância tóxica, também foi avaliada mostrando que o sistema **P[5]Py/SDS** apresenta uma forte constante de associação entre a espécie e que provavelmente favorece uma maior estabilização do estado de transição durante o mecanismo de desfosforilação do substrato.

Palavras Chave: Macrociclo, Sistema Supramolecular, Fluorescência

ABSTRACT

In the present work, the synthesis and characterization of a pyridinium pillar[5]arene (**P[5]Py**) macrocycle, as well as the formation and characterization of supramolecular systems involving the drug Mesalazine (**MSZ**) and an anionic surfactant (**SDS**) was carried out successfully. In the study, the **MSZ**⊂**P[5]Py** system demonstrated that association of the species was very pH-dependent, showing an association constant of a magnitude of $10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$, which ends up leading to the drug's fluorescence suppression under physiological conditions. Stern Volmer plot and fluorescence lifetime analysis showed a static suppression mechanism of fluorescence. For the **P[5]Py/SDS** system, analyzes carried out by conductivity showed that **P[5]Py** solely already undergoes an aggregation process at low concentrations and that in the presence of **SDS** this process is favored. Hydrodynamic diameters and zeta potential analyzes showed an aggregate size around 300 nm and a positive surface charge for the **P[5]Py/SDS** system. The rate constant for the hydrolysis reaction and consequent deactivation of diethyl 2,4-dinitrophenyl phosphate (**DEDNPP**), a toxic substance, was also evaluated, showing that the **P[5]Py/SDS** system features a strong association constant between the species and that probably favors a greater stabilization of the transition state during the substrate dephosphorylation mechanism.

Keywords: Macrocycle, Supramolecular System, Fluorescence

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplo de estruturas de algumas ciclodextrinas, típicas moléculas hospedeiras,.....	25
Figura 2: Estrutura química de um pilar[n]areno	26
Figura 3: Esquema geral para a hidrólise do PDNPP a partir do P5IMD reportada por Wanderlind et al.	29
Figura 4: Representação esquemática da (ciclo A) posposta de Fisher – chave-fechadura e (ciclo B) ideia de encaixe induzido proposta por Koshland.	32
Figura 5: Diagrama de energia representando a interação entre enzima e substrato de acordo com Linus Pauling	32
Figura 6: (A) estrutura da MSZ ; (B) Perfil de solubilidade para soluções saturadas de mesalazina em diferentes pH's, a 37°C	33
Figura 7: Estrutura química da MSZ e Sulfapiridina proveniente da quebra da Sulfassalazina	35
Figura 8: Diagrama de Jablonski simplificado: representação dos processos envolvidos na absorção e liberação energética entre diferentes estados eletrônicos de uma molécula	38
Figura 9: Variação do tempo de vida de fluorescência com base em: (A) medições no domínio do tempo e (B) domínio da frequência.....	40
Figura 10: Diagrama de energia do processo de ESIPT para o ácido salicílico ...	46
Figura 11: Representação esquemática de uma estrutura de surfactante	47
Figura 12: CMC determinada a partir da variação de propriedades da solução em função do aumento da concentração de surfactante: 1) Detergência; 2) Pressão osmótica; 3) Condutividade equivalente; 4) Tensão superficial.....	51
Figura 13: Tipos de agregados formados entre pilararenos e surfactantes.....	52
Figura 14: Estrutura do medicamento DOX e representação das regiões hidrofóbicas e hidrofílicas.....	53
Figura 15: Representação esquemática de como o processo de encapsulamento e liberação do medicamento DOX ocorre.....	54
Figura 16: Classificação dos éteres de fosfato a partir da substituição do ácido fosfórico.....	55
Figura 17: Representação esquemática do trabalho reportado por Leopoldino e colaboradores: (A) esquema reacional para a síntese do catalisador PEIIIm ; (B) perfil de pH para a degradação do DEDNPP na presença de PEIIIm (1,7 mg.mL ⁻¹), em pH 8,0 a 25°C e (C) Aumento da absorvância do DNP referente à degradação do POX pelo catalisador PEIIIm (5,1 mg.mL ⁻¹), em pH 8,0, a 25°C.....	57
Figura 18: Representação esquemática da reação entre os agregados de PAA/CTAB no DEDNPP em meio aquoso ([COO ⁻] = 2,5x10 ⁻³ mol.L ⁻¹) and CTAB 8,0x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹), reportado por Bittencourt e colaboradores	58

Figura 19: Estrutura do ésteres de fosfato utilizado para as cinéticas de desfosforilação	62
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto 9.	73
Figura 21: Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto 10.	75
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) para o composto 10.	76
Figura 23: RMN ^{13}C DEPT 135 para o composto 3.....	76
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) para o composto 2, em CDCl_3 ...	79
Figura 25: Espectro de RMN de ^1H para o composto 4, em CDCl_3 . O sinal em 7,26 ppm refere-se ao solvente e o sinal em 1,60 ppm refere-se ao sinal da água presente.	80
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H para o composto 5, em D_2O . O sinal intenso em 4,8 ppm refere-se ao sinal do solvente.....	81
Figura 27: Espectro de RMN de ^1H para o composto 3, em CDCl_3	83
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H para o composto 5, em CDCl_3	86
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H para o composto 7, em D_2O	87
Figura 30: Distribuição das espécies de MSZ de acordo com seus valores de pK_a 's	88
Figura 31: (A) Espectro de absorção na região do UV-Vis para a mesalazina em pH's ácidos (linhas em azul) e pH's básicos (linhas em vermelho); (B) variação dos comprimentos de onda máximos para as bandas características da mesalazina. Em ambos, MSZ = $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$, a 25 °C	90
Figura 32: (A) Espectro de emissão de fluorescência para a mesalazina em diferentes pH's; (B) variação do comprimento de onda máximo de emissão da mesalazina. Em ambos, MSZ = $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$, a 25 °C	91
Figura 33: Variação da intensidade de fluorescência da MSZ ($1,4 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) de acordo com o pH do meio, a 25°C.....	92
Figura 34: Espectro de RMN NOESY parcial em D_2O , pH 7,5 e representação da interação entre P[5]Py e MSZ . MSZ = P[5]Py = $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$	94
Figura 35: Variação da intensidade de fluorescência de MSZ ($1,4 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) na presença de P[5]Py , em pH 7,5 e 25°C. A linha vermelha representa o ajuste utilizando decaimento exponencial.....	95
Figura 36: Gráfico de Stern-Volmer (eixo y a esquerda) e tempo de vida de fluorescência (eixo y a direita) para a MSZ na presença das mesmas concentrações de P[5]Py , em pH 7,5 a 25°C.....	96
Figura 37: (A) espectro de emissão de fluorescência para a MSZ na presença de P[5]Py em diferentes pH's; (B) Variação do comprimento de onda máximo de emissão de fluorescência para a MSZ na presença de P[5]Py . Em ambos [MSZ] = [P[5]Py] = $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$, a 25°C.....	97
Figura 38: Comparação entre as áreas matemáticas do gráfico de emissão de fluorescência da MSZ na ausência (■) e presença (●) de P[5]Py , em diferentes pH's, a 25°C	98

Figura 39: Estruturas calculadas para: (a) e (b) P[5]Py ; (c) e (d) para a interação entre P[5]Py com a MSZ	99
Figura 40: Condutância específica (κ) para o P[5]Py , em pH 7,5 a 25°C	101
Figura 41: Condutância específica (κ) para o P[5]Py na ausência (■) e presença de SDS ($1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) (●). Em ambos, pH 7,5 e 25°C	102
Figura 42: Diâmetro hidrodinâmico dos agregados de: (A) P[5]Py ($1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) e (B) P[5]Py/SDS (ambos $1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C	103
Figura 43: TEM para os agregados de P[5]Py na ausência de SDS . $[\text{P[5]Py}] = 1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, em pH 7,5	104
Figura 44: Potencial ζ para os agregados de: (A) P[5]Py ($1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) na ausência de SDS e (B) na presença de SDS (ambos $1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) em pH 7,5 e 25°C.	104
Figura 45: Espectros sucessivos de absorção na região do UV-Vis para a reação de hidrólise do triéster DEDNPP em pH 7,5 a 25°C	105
Figura 46: Perfil de concentração obtido para a reação de desfosforilação do DEDNPP na presença do sistema P[5]Py/SDS . $[\text{SDS}] = 1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, em pH 7,5 a 25 °C	106
Figura 47: Perfil de concentração obtido para a reação de desfosforilação do DEDNPP na presença do sistema P[5]Py/SDS . $[\text{P[5]Py}] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$, em pH 7,5 a 25 °C	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação e exemplos de alguns surfactantes existentes.....	48
Tabela 2: Tipos de agregados formados a partir de surfactantes.....	50
Tabela 3: Tentativas de ciclização do composto 3 para obtenção do macrociclo 5	84
Tabela 4: Valores máximos de absorvância e comprimento de onda para as espécies de MSZ , de acordo com o pH do meio.....	89

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIações

- ϕ_0 – Rendimento quântico
- 5-ASA** – Ácido 5-aminosalicílico
- BDNPP** – Bis(2,4-dinitrofenil)fosfato
- C** – Estado fundamental ceto
- C*** - Estado excitado ceto
- CAC** – Concentração agregacional crítica
- CD** – Ciclodextrina
- CIS** – Cruzamento intersistema
- CMC** – Concentração micelar crítica
- DCE** – Dicloroetano
- DCM** – Diclorometano
- DDS** – Sistema de liberação de fármacos (*drug delivery system*)
- DEDNPP** - Dietil 2,4-dinitrofenilfosfato
- DFT** – Teoria da Densidade Funcional
- DII** – Doenças Inflamatórias Intestinais
- DNA** – Ácido desoxirribonucleico
- DNP** – 2,4-Dinitrofenol
- DOX** – Doxorrubicina
- E** – Energia de fóton
- Ez** – Enzima
- E** – Estado fundamental
- E*** – Estado excitado
- ECCO** – Conselho Europeu de Crohn e Organização de Colite
- ES[‡]** – Estado de transição
- ESI-MS** – Espectrometria de massa por ionização de elétronspray
- ESIPT** – Transferência de Próton Intramolecular no Estado Excitado (*Excited State Intramolecular Proton Transfer*)
- EtDNPP** – Etil 2,4-dinitrofenilfosfato
- [FQ]** – Complexo entre fluoróforo e supressor

F – Intensidade de fluorescência
G – *Guest* (hospedeiro)
h – Constante de Plank
H – *Host* (hóspede)
INCA – Instituto Nacional de Câncer
IV – Infravermelho
 K_D – Constante de supressão dinâmica (Stern-Volmer)
 k_{obs} – Constante de velocidade observada
 K_S – Constante de supressão estática (Stern-Volmer)
 K_{SV} – Constante de Stern-Volmer
MSZ – Mesalazina
NIPEC - Complexo Interpolieletrólito Não-Estequiométrico
NOESY – Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
P[5]Py – Pilar[5]areno piridínio
P[5]IMD – Pilarareno imidazólio
PAA – Poli ácido acrílico
PA[n]s – Pilararenos
PEilm - Polímero pós-modificado contendo imidazol ligado através de uma imida
POX - Paraoxon
Q – Espécie supressora de fluorescência
RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono
RNA – Ácido ribonucleico
S – Substrato
 S^\ddagger - Estado de transição
 S_0 – Estado fundamental
 S_1 e S_2 – Estados excitados singleto
SDS – Dodecil sulfato de Sódio
SIPEC – Complexo Interpolieletrólito Estequiométrico
 T_1 e T_2 – Estados tripletos
UV-VIS – Ultravioleta - visível

$\Delta G_{enz}^{\ddagger}$ – Energia de Ativação

τ – Tempo de vida

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	24
2.2. PILAR[N]ARENOS	26
2.3. CATÁLISE SUPRAMOLECULAR	28
2.3.1. Catálise enzimática	30
2.4. MESALAZINA.....	33
2.5. FOTOSÍNTESIS DE COMPOSTOS ORGÂNICOS.....	37
2.5.1. Diagrama de Jablonski	38
2.5.2. Tempo de vida de fluorescência	39
2.5.3. Supressão da fluorescência	41
2.5.3.1. <i>Stern-Volmer</i>	41
2.5.3.2. <i>Supressão Dinâmica</i>	43
2.5.3.3. <i>Supressão Estática</i>	44
2.5.4. ESIPT	45
2.6. SURFACTANTES	47
2.6.1. Agregação em meio aquoso	49
2.7. ESTERES DE FOSFATO.....	54
3. OBJETIVOS	59
3.1. OBJETIVO GERAL	59
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	59
4. MATERIAIS E MÉTODOS	60
4.1. REAGENTES E SOLVENTES	60
4.2. EQUIPAMENTOS	60
4.2.1. Ressonância magnética nuclear – RMN	60
4.2.2. Espectrofotometria na região do infravermelho - IV	61
4.2.3. Espectrometria de massas – MS	61
4.2.4. Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta e visível – UV-Vis	61
4.2.4.1. Medidas cinéticas	62

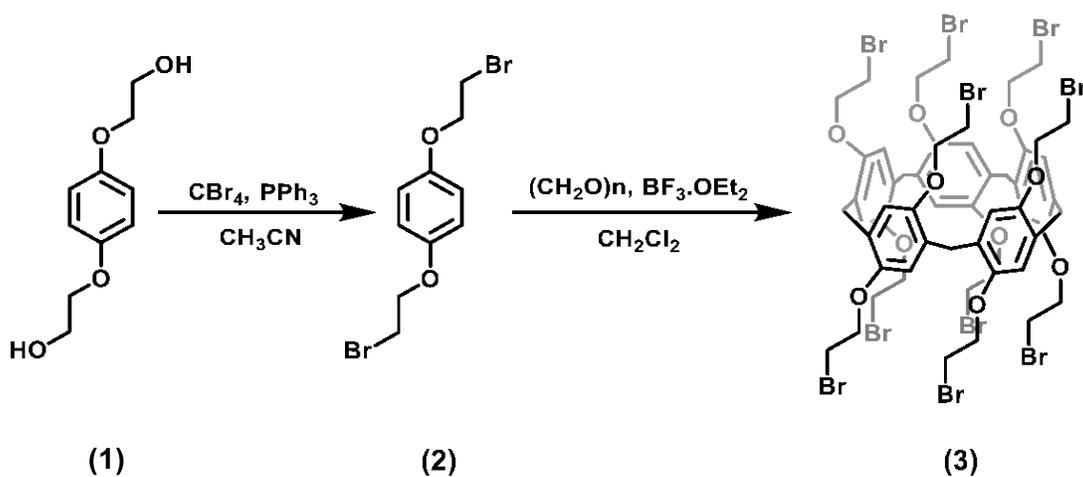
4.2.5.	Medidas de condutividade	63
4.2.6.	Medidas de emissão de fluorescência.....	63
4.2.7.	Tempo de vida de fluorescência	64
4.2.8.	Tamanho dos agregados e Potencial Zeta	64
4.2.9.	Microscopia eletrônica de transmissão - TEM	64
4.3.	METODOLOGIA.....	65
4.3.1.	Síntese da bromo hidroquinona bis(2-hidroxi etil éter) – HQBr (2)	65
4.3.2.	Síntese da 1,4-bis(2-tosil etoxi) benzeno – HQTs (3).....	66
4.3.3.	Síntese do bromo pilar[5]areno – P[5]Br (4).....	67
4.3.4.	Síntese do tosil pilar[5]areno – P[5]Ts (5)	68
4.3.5.	Síntese do bromo piridínio pilar[5]areno – P[5]Py ⁺ .10Br ⁻ (6)	69
4.3.6.	Síntese do tosil piridínio pilar[5]areno – P[5]Py ⁺ .10Ts ⁻ (7)	70
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	71
5.1.	PILARARENOS CONTENDO GRUPOS AMINO	71
5.1.1.	Proteção de (S)-aminoálcoois.....	72
5.1.2.	Preparação da N-Boc aziridina	74
5.2.	SISTEMA SUPRAMOLECULAR MSZ/P[5]PY	77
5.2.1.	Síntese do macrociclo piridínio pilar[5]areno	77
5.2.1.1.	Síntese da bromo hidroquinona bis(2-hidroxi etil éter) – HQBr (2)	78
5.2.1.2.	Síntese do bromo pilar[5]areno – P[5]Br (4)	80
5.2.1.3.	Síntese do brometo de piridínio pilar[5]areno – P[5]Py ⁺ .10Br ⁻ (6)..	81
5.2.1.4.	Síntese da 1,4-bis(2-toluenossulfoniletoxi) benzeno – HQTs (3).....	82
5.2.1.5.	Síntese do tosil pilar[5]areno – P[5]Ts (5).....	84
5.2.1.6.	Síntese do tosilato de piridínio pilar[5]areno – P[5]Py ⁺ .10Ts ⁻ (7)	87
5.2.2.	Caracterização da Mesalazina	88
5.2.2.1.	Espetros de absorção via UV-VIS	88
5.2.2.2.	Caracterização Fotofísica da MSZ	91
5.2.3.	Interação entre P[5]Py e MSZ	93
5.2.3.1.	Cálculos teóricos	99
5.3.	SISTEMA SUPRAMOLECULAR P[5]PY/SDS.....	100
5.3.1.	Medidas de condutividade	100

5.3.1.1. <i>P[5]Py na ausência de SDS</i>	100
5.3.1.2. <i>P[5]Py na presença de SDS</i>	101
5.3.2. Caracterização dos agregados	103
5.3.3. Cinética de desfosforilação	105
5.3.3.1. <i>Efeito catalítico do P[5]Py na presença e ausência de SDS</i>	106
6. CONCLUSÕES	109
REFERÊNCIAS	110
ANEXOS	122

1. INTRODUÇÃO

Devido à alta eficiência catalítica evidenciada pelas enzimas em biotransformações, cada vez mais busca-se o desenvolvimento de sistemas que mimetizem o funcionamento dessas espécies, de modo que tais sistemas possam ser aplicados em estudos laboratoriais e/ou industriais. Sendo assim, uma alternativa bastante viável e perspicaz para a mimetização enzimática é a química supramolecular visando a interação efetiva entre um substrato tipicamente de menor tamanho e um receptor capaz de acomodar este substrato em uma cavidade.

Baseado neste pressuposto, diferentes estudos vêm sendo realizados para melhorar as técnicas de obtenção de compostos supramoleculares, como é o caso dos pilar[n]arenos sintetizados em 2008 por Tomoki Ogoshi, que de certa forma, trouxe à química supramolecular uma nova vertente de estudos. A proposta publicada por Ogoshi para a síntese de pilar[n]arenos consiste na funcionalização da hidroquinona bis(hidroxietil) éter (**1**) com bromo, a partir do tetra brometo de carbono (CBr_4), utilizando a trifenilfosfina (PPh_3) como base de Lewis e acetonitrila como solvente reacional. A partir da hidroquinona bis(hidroxietil) éter funcionalizada (**2**) o macrociclo é ciclizado utilizando-se *p*-formaldeído, trifluoreto de boro-dietil-eterato e diclorometano como solvente, chegando-se ao pilar[5]areno (**3**) (OGOSHI et al., 2008).



O presente trabalho apresenta como proposta uma metodologia para síntese de pilar[n]areno utilizando reagentes mais baratos e com menor toxicidade e impacto ambiental na primeira etapa. Para a metodologia proposta, o CBr₄ foi substituído por cloreto de toсила (TsCl) que apresenta um preço por grama mais acessível (R\$ 20,00/g) e fornece um grupo de saída tão bom quanto o bromo, possibilitando funcionalizações promissoras; e a PPh₃ por NaOH que apresenta um valor mais baixo que a trifenilfosfina (R\$ 0,90/g). Vale ressaltar ainda que mesmo com a utilização do THF como solvente reacional o método se torna menos tóxico que o reportado por Ogoshi e muito mais viável em relação ao custo-benefício procedimental. Por fim, o pilar[n]areno foi então funcionalizado na busca por diferentes aplicações e finalidades.

Com o intuito de avaliar a aplicação da molécula funcionalizada, duas situações foram estudadas no presente trabalho. A primeira situação envolveu a interação do macrociclo sintetizado com o fármaco 5-aminosalicílico, visando a obtenção de um sistema supramolecular que possuísse uma possível aplicação como sistema de entrega de medicamentos, uma vez que é observado o alto crescimento de casos de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) que podem se agravar levando ao câncer de intestino. Para essas doenças utiliza-se, atualmente, a Mesalazina, como principal princípio ativo no combate às inflamações, porém como em todo tratamento alguns efeitos colaterais são evidenciados na maneira como o método é realizado, desta forma um estudo mais a fundo de sistemas atuantes no tratamento direto de doenças é necessário. Para a segunda situação, avaliou-se a degradação de ésteres de fosfato utilizando um sistema supramolecular, formado entre o macrociclo sintetizado e um surfactante aniônico. Este estudo se tornou necessário, visto que nos últimos anos houve uma desenfreada liberação de pesticidas e inseticidas que são usados e descartados de maneiras irregulares, poluindo tanto o meio ambiente quanto intoxicando pessoas próximas. Nesse viés, cada vez mais são necessários estudos que visem a degradação destes produtos tóxicos de maneira adequada e em uma velocidade rápida.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A química supramolecular vem, comumente, sendo definida como a química além da molécula, química das ligações intermoleculares, entre outros termos. De maneira geral a química supramolecular possui como principal objetivo e foco desenvolver novos sistemas funcionais através de interações não covalentes, visando uma junção das áreas de macromoléculas e associações moleculares. (BHALLA, 2018).

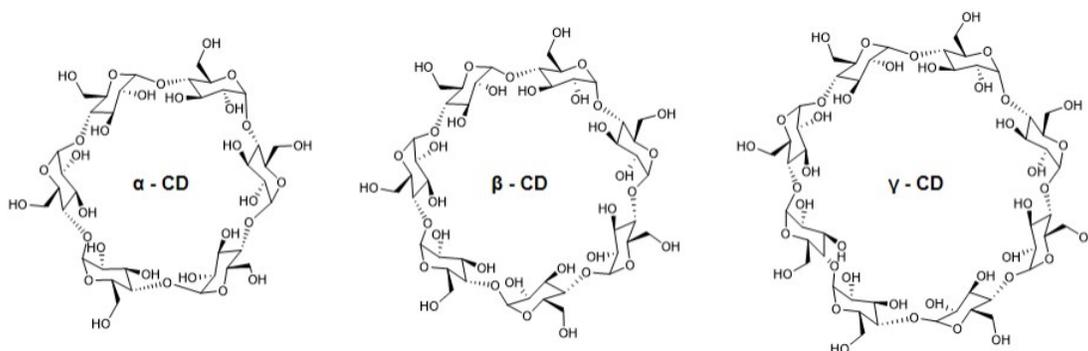
As associações entre moléculas são estudadas desde que o termo alemão “*Übermolekule*” foi introduzido na década de 1930, buscando descrever interações entre moléculas coordenadas. A partir disso, termos como chave-fechadura e química de coordenação foram introduzidos, além da descoberta das ciclodextrinas, moléculas cíclicas constituídas de repetidas unidades de carboidrato (SCHALLEY, 2012). Entretanto, apenas em 1976 que o termo química supramolecular foi proposto por Lehn (LEHN, 1988), sendo consolidado em 1987 com a consagração do premio Nobel de química para Pedersen, Cram e Lehn.

As espécies que se caracterizam pelo termo supramolecular possuem propriedades conformacionais, termodinâmicas e cinéticas bem definidas, produzindo assim estruturas complexas que interagem com outras através de interações de diferentes intensidades como: interação íon-íon (23 a 83 kcal.mol⁻¹), ligações de hidrogênio (0,2 a 40 kcal.mol⁻¹) e forças de van der Waals (<1,2 kcal.mol⁻¹), Contudo, por interagirem através de forças não covalentes, os compostos supramoleculares são caracterizados por terem uma estabilidade termodinâmica menor, bem como possuírem uma maior labilidade cinética, e flexibilidade dinâmica do que moléculas mais simples (LIZ, 2017; SCHALLEY, 2012).

As interações destacadas descrevem o funcionamento de sistemas biológicos como enzima-substrato, neurotransmissor-neuroreceptor, entre outros, que ocorrem de forma natural. Os termos mais utilizados para descrever a relação entre as espécies, na química supramolecular são receptor (**R**) e substrato (**S**) que

se combinam de maneira fácil, rápida e mais estável do que quando comparada com a preparação dos mesmos complexos utilizando conceitos básicos da química orgânica (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006; BHALLA, 2018). De forma geral, como exemplo de receptor têm-se as ciclodextrinas – **CD** – (**Figura 1**), caracterizado por possuir um grande volume em cavidade. Da mesma forma outros exemplos de receptores podem ser citados como os pilararenos, calixarenos, etc.. Em contrapartida, o substrato apresenta, geralmente, uma forma complementar e interação com a molécula receptora, permitindo que haja uma seletividade entre o receptor e substrato (LIZ et al., 2016; MONTANARI; MONTANARI; PILO-VELOSO, 1998).

Figura 1: Exemplo de estruturas de algumas ciclodextrinas, típicas moléculas hospedeiras,



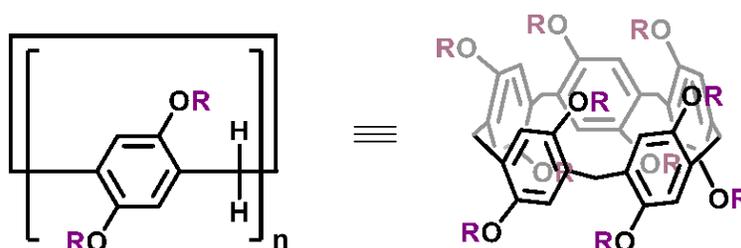
Fonte: (LI; PURDY, 1992)

Estruturas supramoleculares possuem características de serem formadas através de unidades de repetição, propiciando a formação de sistemas auto-organizados que possuem características distintas das moléculas que a formam, conhecidas também como unidades básicas. É possível afirmar, ainda, que a beleza e a força da química supramolecular provêm da possibilidade de transformações estruturais após a obtenção de estruturas auto-organizadas. Isto é, torna-se possível a funcionalização destas estruturas, que podem ser aplicadas, por exemplo, em catálises miméticas, oferecendo a obtenção de uma vasta gama de compostos com alto poder catalítico.

2.2. PILAR[N]ARENOS

Pilar[n]arenos (**PA[n]s**) (**Figura 2**) são uma classe relativamente nova de macrociclos, que foram primeiramente reportados por Ogoshi e colaboradores em 2008. Formados a partir de 5 a 10 unidades de hidroquinonas di-substituídas ligadas na posição *para* por pontes de metileno. Tal quantidade de hidroquinonas é representada pelo índice *n*. De forma geral, os pilararenos, vem sendo cada vez mais aplicados na química supramolecular, uma vez que sua alta rigidez e presença de, no mínimo, 10 sítios funcionalizáveis, permite a obtenção de diferentes moléculas através de variadas rotas sintéticas. (FENG et al., 2018; XIAO et al., 2019). Devido a sua vasta gama de aplicações e cavidade rica em elétrons, os pilararenos podem ser consideradas moléculas versáteis, uma vez que são aplicados a processos de síntese e estabilização de nanopartículas (MONTES-GARCÍA et al., 2014), síntese de líquidos iônicos (OGOSHI et al., 2012) aplicações biomédicas (SANTOS et al., 2020) em sensores (MEI et al., 2022).

Figura 2: Estrutura química de um pilar[n]areno



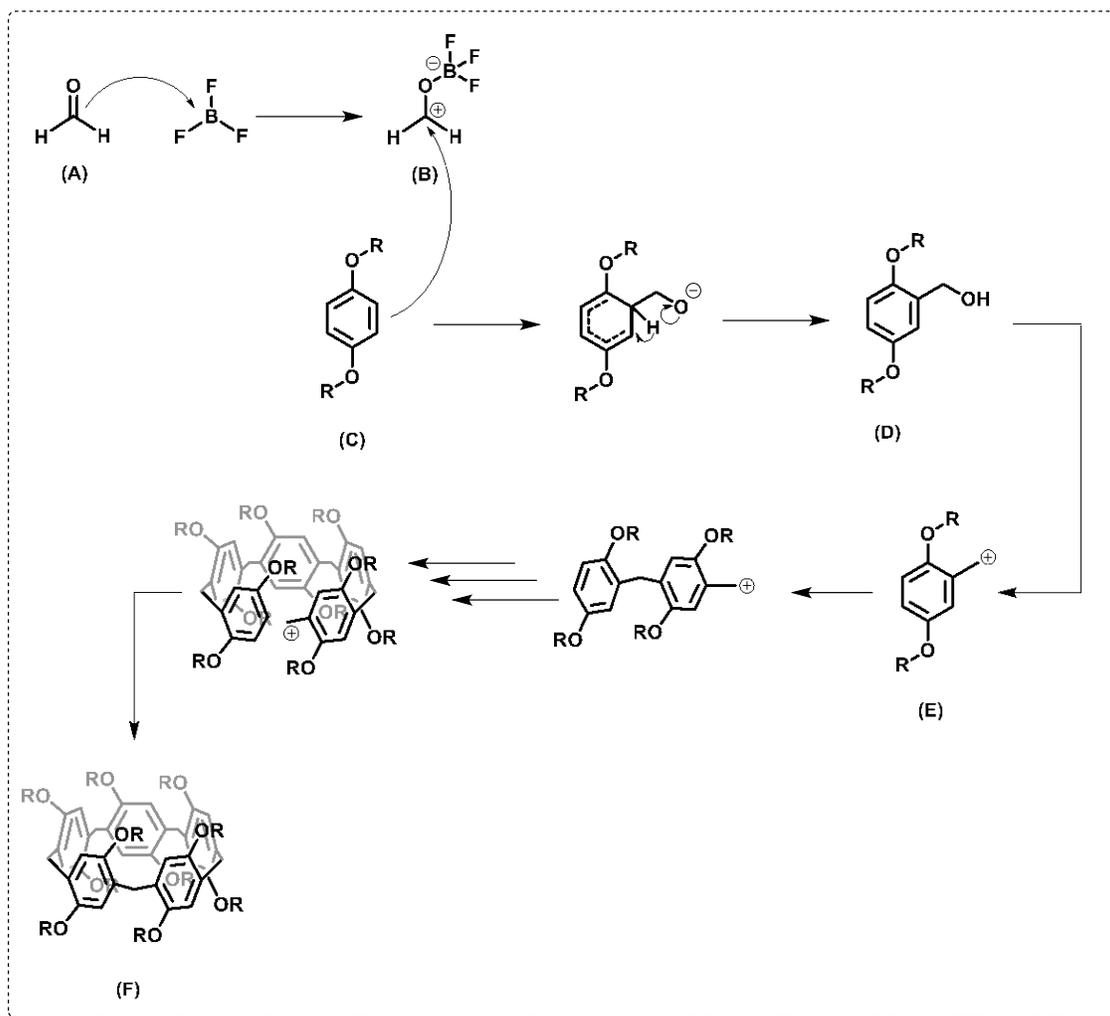
Fonte: Próprio autor.

Tais compostos não possuem apenas características e propriedades intrínsecas, mas apresentam boas vantagens em relação a outros macrociclos já conhecidos na química supramolecular. Deste modo, os pilararenos podem ser facilmente funcionalizados e modificados, e juntamente com sua riqueza em elétrons possibilita a obtenção de propriedades receptor-substrato peculiares (CHEN et al., 2017). Além disso, a interação entre os pilararenos (receptor) e outras moléculas (substrato), em uma reação química, permite a obtenção de diferentes mecanismos reacionais bem como diversas aplicações do complexo resultante.

Vale ressaltar ainda que a cavidade dos pilararenos promove uma atração das moléculas não só por interações hidrofóbicas no meio aquoso, mas também por interação de transferência de carga e interações eletrostáticas (ZHANG; LIU; ZHAO, 2018).

A respeito da obtenção dos pilararenos, segundo consta na literatura (CORDEIRO, 2019; HOLLER et al., 2012; WANG et al., 2012), a síntese do macrociclo é regida por mecanismo que se baseia na reação de Friedel-Crafts, onde o passo inicial é a ativação do carbono carbonílico (**A**) através da utilização de um ácido de Lewis, neste caso, o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, conforme mostrado no **Esquema 1**.

Esquema 1: Mecanismo reacional proposto para a obtenção de macrociclos pilararenos adaptado de WANG et al., 2012



Após o aumento de eletrofilicidade do carbono (**B**), a dupla ligação do anel benzênico da hidroquinona (**C**) promove um ataque a este, proporcionando assim a hidroximetilação do composto. Após um rearranjo de elétrons ocorre então a formação do álcool benzílico (**C**) que segue para a formação de um carbocátion benzílico (**E**). Desta forma todo o processo de ataque nucleofílico e formação de carbocátion ocorre novamente até se obter o pilarareno (**F**) desejado.

É importante salientar que, para a síntese do pilarareno, o solvente é um fator muito importante, gerando o chamado efeito *templato* (do inglês *template*). Segundo estudos de Boinski, e Szumna, o solvente possui um papel crucial no equilíbrio de formação do macrociclo, uma vez que a molécula de solvente atua como um guia para o fechamento do macrociclo através de interações não covalentes. Os autores realizaram testes comparativos entre diclorometano (**DCM**) e dicloroetano (**DCE**) concluindo que ambos apresentam propensão para atuar como solvente na síntese de pilarareno, entretanto o **DCE** apresentou uma maior constante de associação para a formação do macrociclo, sendo então o mais indicado para as sínteses de pilar[5]areno (BOINSKI; SZUMNA, 2012; OGOSHI, 2015).

2.3. CATÁLISE SUPRAMOLECULAR

A catálise desempenha um papel importante na química, uma vez que permite acelerar transformações químicas após a adição de um catalisador. A catálise é separada em catálise homogênea, heterogênea e biocatálise. Logo, juntamente com a química supramolecular, a interface entre as áreas da catálise e da química supramolecular, surge a catálise supramolecular como um novo campo promissor dentro da química (MEEUWISSEN; REEK, 2010). De maneira geral, a catálise supramolecular possui como principal objetivo avaliar a aproximação/inserção de um reagente na cavidade da macromolécula e a maneira como tal aproximação/inserção afeta a velocidade reacional (LIZ, 2017).

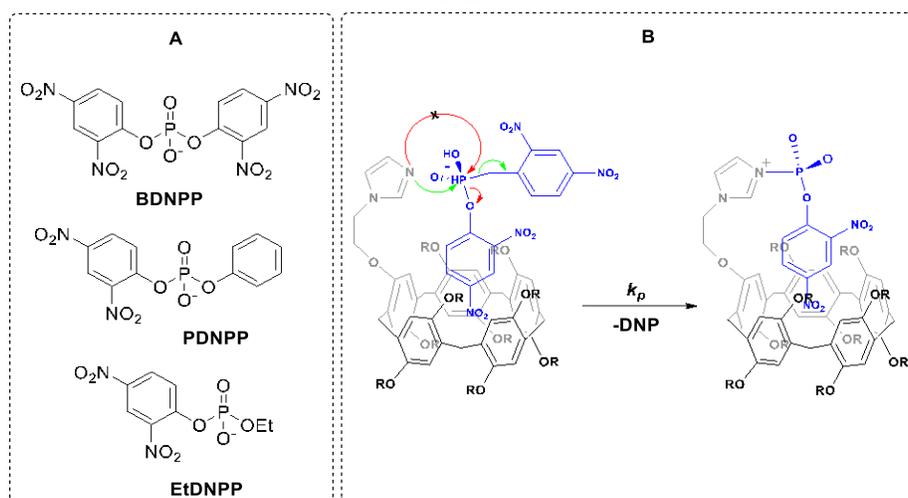
A alta organização presente nas estruturas aplicadas em química supramolecular permite um incremento elevado na velocidade reacional uma vez

que atuam como microreatores. Em suma, devido às interações hidrofóbicas e/ou eletrostáticas ocorre uma maior aproximação do substrato e do nucleófilo ocorre no interior da cavidade da macromolécula, permitindo assim que a hidrólise do substrato ocorra de maneira efetiva em um menor tempo (BIEDERMANN; NAU; SCHNEIDER, 2014; RAYNAL et al., 2014).

O processo catalítico, de forma geral, ocorre em três etapas: 1 – ligação do substrato, 2 – transformação química e 3 – liberação do produto e possível regeneração do catalisador (LEHN; BALL, 2000). De maneira geral, apesar de não serem aparentes as diferenças entre a catálise supramolecular e a catálise convencional a diferença mais relevante entre ambas é a seletividade presente na catálise supramolecular, se tornando uma grande vantagem para tal, uma vez que permite-se a manipulação de compostos para que estes sejam seletivos a determinado substrato (REINHOUDT; CREGO-CALAMA, 2002).

Sendo assim, com base no que foi exposto até o presente momento a respeito da química dos pilararenos e catálise supramolecular, recentemente no Laboratório de Catálise e Fenômenos Interficiais – LACFI, Wanderlind e colaboradores reportaram a degradação de diésteres de fosfato – **BDNPP**, **PDNPP** e **EtDNPP** (Figure 3A) – utilizando o Pilar[5]areno funcionalizado com grupos imidazólicos – **P5IMD**, (Figura 3B).

Figura 3: Esquema geral para a hidrólise do **PDNPP** a partir do **P5IMD** reportada por Wanderlind et al.



Fonte: (WANDERLIND et al., 2018)

Resumidamente, o **P5IMD** se apresentou seletivo e eficiente na hidrólise do **PDNPP**, apresentando um incremento de 10^4 em pH neutro, quando comparado com a mesma reação em água. O processo catalítico de hidrólise ocorreu via ataque nucleofílico ao hospedeiro, com expulsão do grupo de saída para fora da cavidade pilarareno. Portanto, o trabalho reportado, serve como inspiração e base para o desenvolvimento de novos pilararenos funcionalizados para serem aplicados em catálise não apenas de diésteres de fosfato mas também de monoésteres de fosfato bem como outros substratos orgânicos.

2.3.1. Catálise enzimática

Enzimas, de uma maneira geral, são biomacromoléculas, tipicamente proteínas compostas por unidades repetitivas de aminoácidos possuindo alta especificidade e eficiência em catalisar determinadas reações biológicas de acordo com o seu sítio ativo. Exemplos incluem processos como a replicação do **DNA**, defesa do organismo, produção energética celular, etc (CAMPBELL; FARRELL, 2011; NOTHLING et al., 2017, 2019). Entretanto, em contrapartida à alta eficiência, as enzimas naturais apresentam algumas desvantagens como: (i) baixa estabilidade operacional; (ii) fácil desnaturação via temperatura, solvente, entre outros; (iii) menor custo para obtenção; (iv) difícil recuperação e reuso (LIN; REN; QU, 2014). Sendo assim, o desenvolvimento de sistemas catalíticos que mimetizem as enzimas tanto na eficiência quanto em amplitude continua sendo o foco de diversas pesquisas realizadas no último século (NOTHLING et al., 2017).

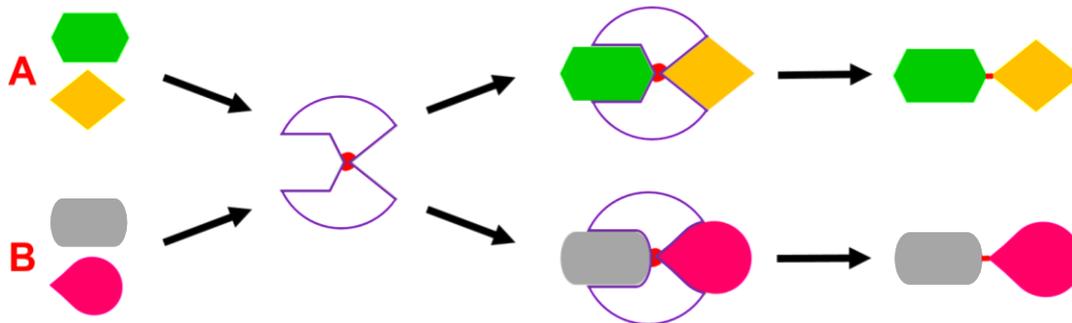
Enzimas artificiais apresentam alta eficiência e seletividade comparáveis às enzimas naturais, para determinadas reações, além de apresentarem diversas outras vantagens como: (i) custo inferior; (ii) síntese controlada; (iii) versatilidade estrutural; (iv) maior controle de suas propriedades catalíticas. Na sua grande maioria, sistemas que mimetizam o modelo enzimático utilizam moléculas orgânicas como: polímeros (NOTHLING et al., 2019), macrociclos (BRESLOW; SCHMUCK, 1996; LIZ et al., 2016; WANDERLIND et al., 2018) e complexos de polímero e surfactante (BITTENCOURT et al., 2022; DEMOS et al., 2021; GEROLA et al.,

2017), possuindo como base os conceitos de *host-guest* (hospedeiro-hóspede) desenvolvido por Jean-Marie Lehn e colaboradores em 1987.

De maneira similar à catalise supramolecular, a catálise enzimática, de uma forma geral, ocorre por meio da interação, seja por forças eletrostáticas, intermoleculares ou ligações covalentes, de um substrato com a cavidade enzimática, conhecida também como sítio ativo de uma enzima (BENNER, 1989; GIUSTI et al., 2014; ZHANG; HOUK, 2005).

Sobre a catalise enzimática duas ideias fundamentais apresentam importância quanto ao histórico de como funciona efetivamente o processo catalítico. A primeira, criada por E. Fisher em 1894 propõe o termo “chave-fechadura”, referindo-se diretamente à relação em enzima-substrato (FISCHER, 1894). Neste modelo o substrato (**ciclo A, Figura 4**) é especificamente reconhecido por uma enzima para a formação do complexo. Tal formação ocorre via interação não covalente, permitindo assim uma diminuição da energia livre do complexo formado estabilizando a ligação. Sendo assim o substrato é ativado e conduzido ao produto da reação com ótima seletividade. Em outras palavras, para que a reação ocorra é necessário que haja a formação do complexo enzima-substrato (FRAGA, 2001; SHODA et al., 2016). Todavia, a ideia de chave-fechadura nos leva a pensar em estruturas, tanto de enzima quanto de substrato, rígidas e pouco mutáveis. Partindo deste pressuposto, Koshland e colaboradores introduziram a teoria do encaixe induzido (**ciclo B, Figura 4**), na qual o substrato induz uma determinada mudança na cavidade enzimática pela qual possui interação, logo a estrutura da enzima se torna capaz de reconhecer diferentes ligantes em diferentes conformações (KOSHLAND; NÉMETHY; FILMER, 1966). A segunda ideia, criada Linus Pauling em 1946, defende a principal razão para que as enzimas catalisem uma reação (**Figura 5**), nas mesmas condições de células vivas (KOLLMAN et al., 2001; PAULING, 1946).

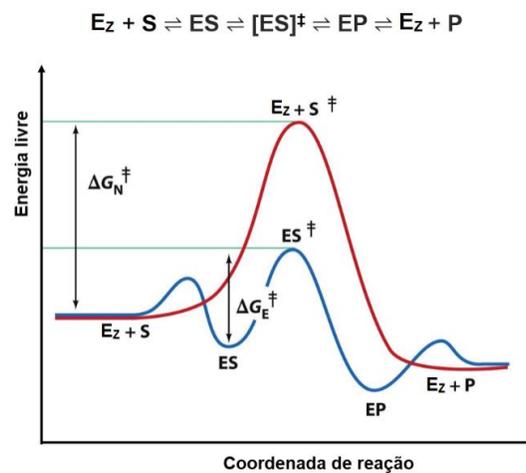
Figura 4: Representação esquemática da (ciclo A) posposta de Fisher – chave-fechadura e (ciclo B) ideia de encaixe induzido proposta por Koshland.



Fonte: (SHODA et al., 2016)

De forma geral, uma enzima (E_z) e um substrato (S) formam um complexo (ES) através de uma interação “chave-fechadura” de maneira que o substrato é ativado e guiado a um estado de transição (ES^\ddagger) para que a reação ocorra. Sendo assim a energia de ativação (ΔG_{enz}^\ddagger) é drasticamente reduzida pela ação estabilizadora da enzima, quando comparado com o (ΔG^\ddagger) da reação sem a presença de enzima, via estado de transição (S^\ddagger) (SHODA et al., 2016).

Figura 5: Diagrama de energia representando a interação entre enzima e substrato de acordo com Linus Pauling



Fonte: (SHODA et al., 2016)

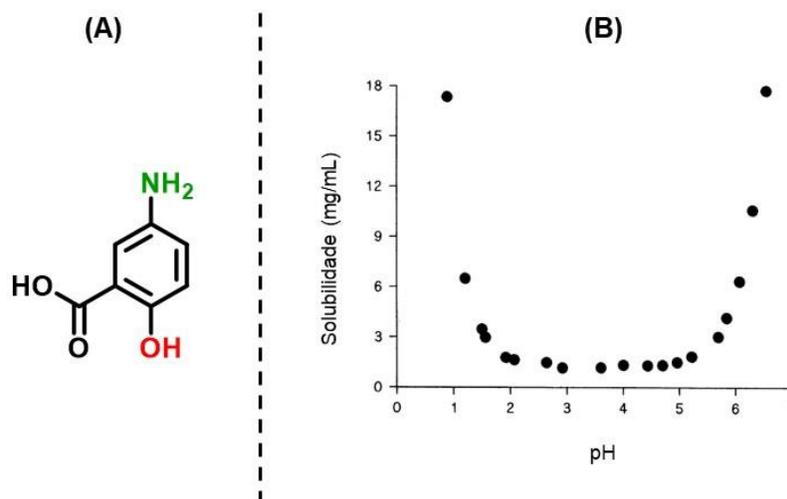
Sendo assim, é nítida a semelhança entre os sistemas enzimáticos naturais, capazes de promover reações com altíssima eficiência dentro de um sítio ativo, com

uma cavidade supramolecular, capaz de estabilizar um substrato e, conseqüentemente, um estado de transição, através de interações intramoleculares. Cabe salientar que o desenvolvimento de métodos de preparação destes macrociclos é de suma importância na compreensão posterior de processos catalíticos em meio confinado, utilizando a química enzimática como inspiração.

2.4. MESALAZINA

A Mesalazina (**MSZ**) também conhecida como ácido 5-amino-2-hidróxibenzóico ou ácido 5-aminosalicílico (**5-ASA**) (**Figura 6A**) é caracterizada por ser um pó castanho claro a rosa, pouco solúvel em água pura, apresentando boa solubilidade apenas em soluções ácidas ou alcalinas, como apresentado pelo perfil de solubilidade (**Figura 6B**) determinado por French e Mauger (FRENCH; MAUGER, 1993; GENNARO, 2004; IACUCCI; DE SILVA; GHOSH, 2010)

Figura 6: (A) estrutura da **MSZ**; (B) Perfil de solubilidade para soluções saturadas de mesalazina em diferentes pH's, a 37°C



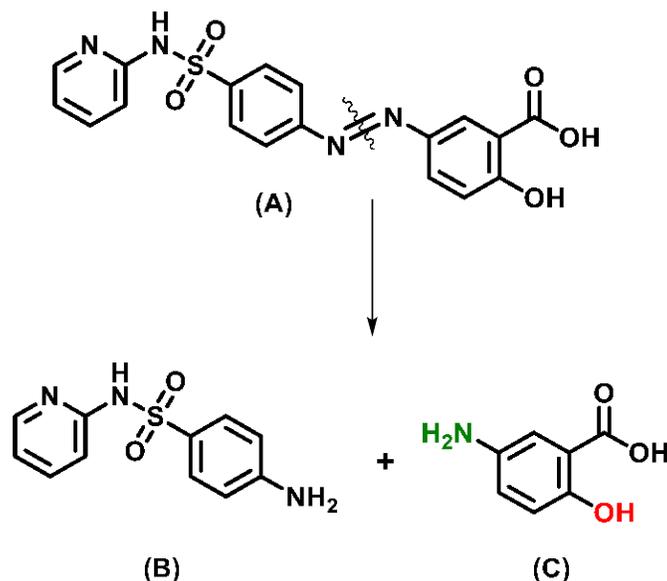
Fonte: (FRENCH; MAUGER, 1993)

Suas características de solubilidade se relacionam diretamente com sua estrutura peculiar, com três sítios protonáveis e desprotonáveis, com pKa's bem definidos pela literatura: 3,0 para o grupo (-COOH), 6,0 para o grupo (-NH₃⁺) e 13,9 para o grupo (-OH) (ELBASHIR; ABDALLA; ABOUL-ENEIN, 2015b). A **MSZ** se apresenta como um princípio ativo com grande importância no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (**DII**), há mais de 70 anos (TALAEI et al., 2013). **DII** são reações de caráter inflamatório que ocorrem na mucosa intestinal e que englobam Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa e Colites Indeterminadas, que dependendo da presença ou não de lesões podem acometer no desenvolvimento de câncer colorretal (EADEN, 2004; GUPTA et al., 2007; ULLMAN et al., 2008).

Segundo a Sociedade Brasileira de Coloproctologia as **DII** atingem cerca de 5 milhões de pessoas no mundo, sendo que no Brasil a incidência de casos sofreu um aumento, passando de 9,41 (2012) para 9,57 casos a cada 100 mil habitantes em 2020. É necessário ainda comentar que a incidência passou ainda de 30,01 (2012) para 100,13 a cada 100 mil habitantes, o que equivale a uma taxa de 14,87% ao ano. Desta forma, para conscientizar a população sobre o diagnóstico precoce, o mês de maio foi batizado como Maio Roxo, para a campanha de alerta à todos os brasileiros (SBCP, 2022).

Sobre o tratamento das **DII**, no ano de 1960, estudos clínicos comprovaram que usuários da Sulfassalazina (**Figura 7A**) (indicada para o tratamento da artrite reumatoide na década de 1930) mostraram benefícios da droga em pacientes com colite ulcerativa. O fármaco em questão, é um conjugado do **5-ASA** (princípio ativo, **Figura 7C**) com a sulfapiridina **Figura 7B**), ligados por um grupo azo (N=N), entretanto é reportado que a ingestão oral do fármaco, apesar de promover a liberação do princípio ativo, gera também muitos efeitos colaterais como dor de cabeça, vômitos, náuseas, entre outros, sendo todos provenientes da sulfapiridina (GENNARO, 2004; KRISHNAIAH; SATYANARAYANA; PRASAD, 1999). Desta forma, a partir do reconhecimento da **MSZ** como parte responsável pela ação inflamatória, cada vez mais tem-se realizado estudos para o desenvolvimento de sistemas conjugados com o fármaco ou até mesmo sistemas de entrega de medicamentos que envolvam o princípio ativo (QURESHI; COHEN, 2005).

Figura 7: Estrutura química da **MSZ** e Sulfapiridina proveniente da quebra da Sulfassalazina



Fonte: (QURESHI; COHEN, 2005)

Apesar de muitos estudos serem realizados acerca da **MSZ**, seu mecanismo de ação não é muito elucidado. O que se sabe até o momento é que ela atua diretamente na inibição dos metabólitos do ácido araquidônico (ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase), presentes em grande quantidade em pacientes com **DII** (SUBRAMANIAN; LOGAN, 2011), além de atuar como um sequestrador de radicais livres, que também são bastante elevados em pacientes com ocorrências inflamatórias. Uma outra ação da **MSZ** se relaciona com a sua capacidade de intervir na produção das citocinas inflamatórias, pois ao entrar na célula evita a entrada do fator de transcrição kB no núcleo, reduzindo os sintomas dos portadores de **DII** (CAMPREGHER; GASCHÉ, 2011; FRANCO, 2010).

Contudo, apesar dos estudos não darem uma certeza a respeito do mecanismo de ação da **MSZ**, já se sabe que a maneira como ela é administrada no corpo sofre interferência direta das suas propriedades e das do organismo humano. Desta forma, quando ingerida de forma isolada e pura, o fármaco precisa resistir as variações de pH do sistema gastrointestinal e ao chegar no intestino acaba sendo rapidamente metabolizada pela parte inicial do órgão não atingindo o cólon,

provocando assim efeitos colaterais graves (CANEVARI et al., 2009; FRENCH; MAUGER, 1993; PRANTERA et al., 1999; SCHELLEKENS et al., 2007).

Para que problemas maiores sejam evitados alguns sistemas e estratégias são utilizados para garantir um tratamento com alta eficiência, sendo eles: (i) utilização de doses mais frequentes até atingir um total de 2,4 a 4,8g/dia; (ii) utilização de enemas; e (iii) comprimidos revestidos com resina sensível ao pH. No entanto, apesar de serem utilizadas, algumas dessas técnicas apresentam certas desvantagens.

No que se diz respeito à utilização de doses diárias mais frequentes e maiores, apesar de haver uma boa taxa de remissão da doença, há uma baixa adesão dos pacientes ao tratamento e conseqüentemente o controle da doença (ELBARY; ABOELWAFA; AL SHARABI, 2011; KARKOSSA; KLEIN, 2018). A respeito da utilização de enema, a resposta ao tratamento é promissora, uma vez que a **MSZ** é liberada em altas concentrações diretamente no foco da doença, porém a utilização contínua de enemas podem trazer certo desconforto e possíveis lesões internas. Segundo o Conselho Europeu de Crohn e Organização de Colite (**ECCO**) o ideal seria uma administração dupla (oral e retal) para garantir um melhor tratamento, todavia, da mesma forma que o benefício é em dobro os malefícios são os mesmos já citados para estas técnicas (LEIFELD et al., 2011). Por fim a utilização de comprimidos revestidos acaba sendo o tratamento mais indicado para as **DII** mas, após serem ingeridos esses comprimido podem sofrer ação de enzimas locais e, da mesma forma, não atingirem 100% de eficiência (QURESHI; COHEN, 2005).

Com exposto então, uma possível alternativa seria a utilização de Sistemas de Liberação de Fármacos (do inglês, Drug Delivery Systems – DDS) que não sejam afetados nem pela variação do pH e minimamente pelas ações enzimáticas, promovendo assim um avanço no tratamento das inflamações intestinais. Cabe ainda destacar, que a mesalazina, assim como os derivados do ácido salicílico, são compostos que apresentam o fenômeno da fluorescência, o que amplia a sua gama de aplicações biotecnológicas.

2.5. FOTOSÍFICA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

Segundo a teoria quântica, a luz é quantizada, sendo entendida como pequenos pacotes de energia, denominados fótons, que por sua vez possuem tanto o comportamento de partícula quanto de onda. Além, de terem uma quantidade de energia específica que segue à lei de Planck:

$$E = h\nu$$

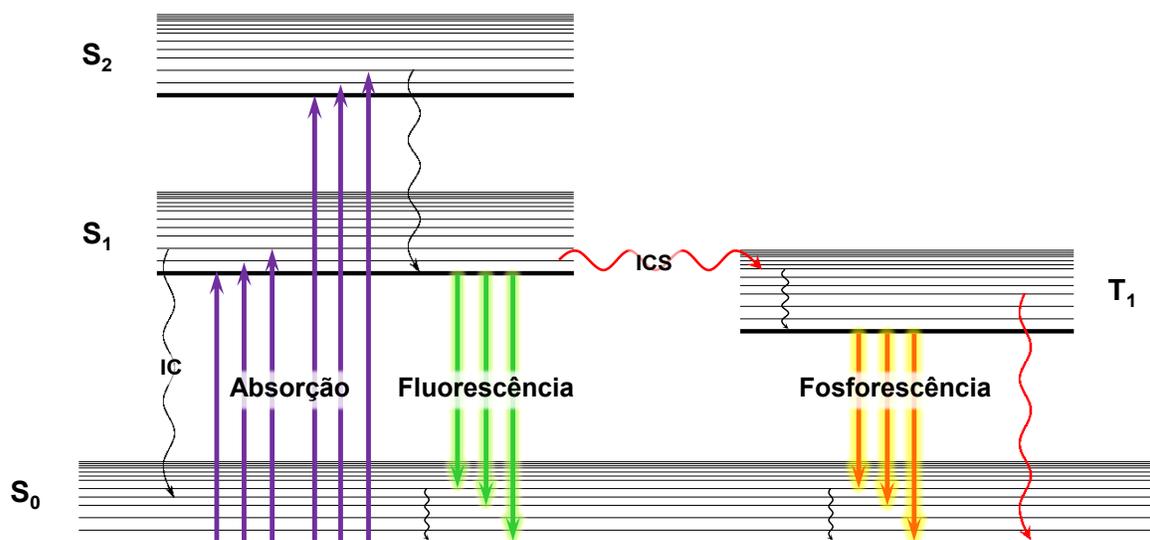
Onde, E representa a energia do fóton, h representa a constante de Planck, com o valor igual a $6,63 \times 10^{-34}$ J.s) e ν representa a frequência de oscilação experimentada pelo fóton (LAKOWICZ, 1999). Desta forma, ao interagir com moléculas, a luz, ao ser absorvida, possui a capacidade de promover a transferência de um elétron entre um orbital ocupado (HOMO) para um orbital de maior energia desocupado (LUMO) gerando assim, o processo de transição eletrônica, o qual é bem explicado pela área da Fotofísica e Fotoquímica (POPLE; BEVERIDGE, 1970).

A fotoquímica se refere às transformações químicas que ocorrem através de transições energéticas induzidas pela radiação. No caso de reações químicas o estado eletronicamente excitado promove modificações entre os átomos, mudando assim completamente as características da molécula de partida. Este processo químico é regido principalmente pelas leis de Grotthus-Draper e Stark-Einstein (LAKOWICZ, 1999; RAMOS, 2020; ROHATGI-MUKHERJEE, 1978). Já a fotofísica se refere às transições onde não ocorrem modificações na estrutura da molécula, apenas características físicas são momentaneamente afetadas. Nesse sentido, após atingir o estado mais enérgico a molécula retorna ao estado fundamental promovendo a liberação da energia, inicialmente, absorvida, podendo esta etapa ocorrer por processos radiativos: (i) fluorescência e (ii) fosforescência; ou não radiativos: (i) relaxação vibracional; (ii) conversão interna e (iii) conversão inter-sistemas (LAKOWICZ, 1999; WECKER, 2020)

2.5.1. Diagrama de Jablonski

Os fenômenos fotofísicos são descritos pelo chamado diagrama de Jablonski, representado na **Figura 8**, abaixo.

Figura 8: Diagrama de Jablonski simplificado: representação dos processos envolvidos na absorção e liberação energética entre diferentes estados eletrônicos de uma molécula



Fonte: (CARRARA, 2017)

A partir do estado singleto fundamental, denominado S₀, transições podem ocorrer para os estados excitados de mesma multiplicidade estes denominados S₁ e S₂, ou para estados tripletos, denominados T₁ e T₂. Vale ainda ressaltar que cada estado, seja ele fundamental ou excitado, é detentor de estados vibracionais, representados por índices que vão de 0 a n. Sendo assim, ao absorver uma certa quantidade energética a molécula deixa seu estado S₀ e segue, verticalmente para os estados S₁ ou S₂, de maior energia, obedecendo o princípio de Franck-Condon.

Após atingir o estado excitado S₂, a molécula, ao retornar para o estado anterior de menor energia S₁, pode dissipar a energia através de um processo de conversão interna (CI), onde a transição (S₂→S₁) não emite qualquer tipo de radiação, com um tempo de ocorrência de aproximadamente 10⁻¹⁴–10⁻¹¹ segundos. A partir da transição de S₁→S₀ para promover a dissipação da energia restante, a

molécula pode emitir fluorescência. Isto ocorre principalmente em sistemas rígidos ricos em elétrons e do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, onde não é possível dissipar energia através de maneiras não-radiativas, com um tempo de ocorrência de aproximadamente 10^{-11} – 10^{-6} s. No entanto, ao se encontrar no estado excitado S_1 , ao invés de liberar a energia como fluorescência, a molécula pode realizar um cruzamento intersistema (**CIS**), processo não radiativo e proibido por spin, que só ocorre devido ao acoplamento spin-órbita (acoplamento que ocorre entre o momento magnético de orbital e spin). Desta forma, a molécula passa do estado excitado S_1 para o estado T_1 , com um tempo de ocorrência de aproximadamente 10^{-8} – 10^{-3} s, caso haja sobreposição dos orbitais. Contudo, para que haja toda a dissipação da energia inicial, é necessário que a molécula passe do estado T_1 para o estado fundamental, o qual ocorre através do processo de fosforescência, cujo tempo de ocorrência é de aproximadamente 10^{-3} – 10^2 s, sendo favorecido para sistemas rígidos do tipo $n \rightarrow \pi^*$, ou até mesmo por processos não radiativos (LAKOWICZ, 1999; VALEUR; BERBERAN-SANTOS, 2001).

Portanto, a partir das características de cada transição e dos espectros obtidos para o processo como um todo, algumas características podem ser definidas como: tempo de vida, tipo de supressões de fluorescência e relação de Stern-Volmer.

2.5.2. Tempo de vida de fluorescência

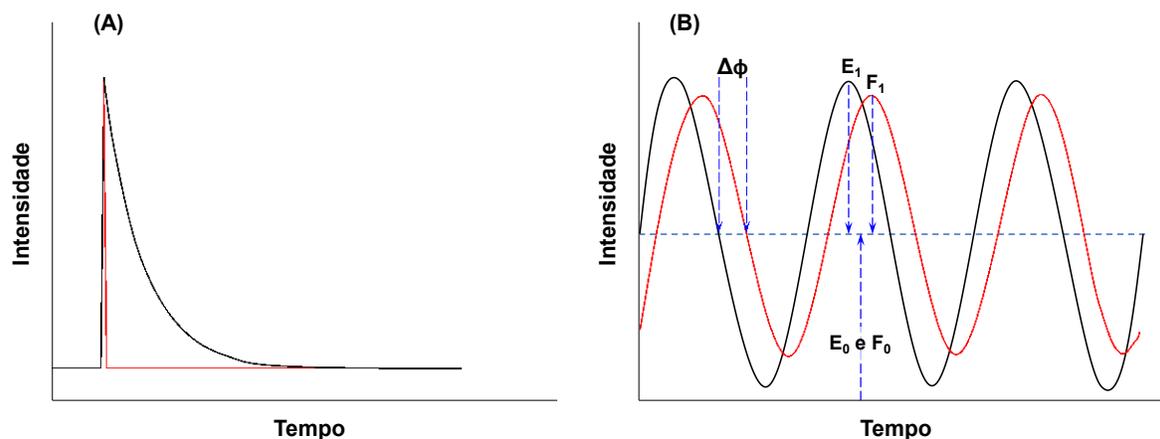
Historicamente falando, as primeiras medidas de tempo de vida (τ), usando um fluorímetro, foram realizadas por E. Gaviola em 1927, onde o cientista publicou valores de tempo de vida para a Rodamina B e uranina em soluções de glicerol e água, cujos valores obtidos são incrivelmente similares aos obtidos atualmente. (BEREZIN; ACHILEFU, 2010). Em tese, o tempo de vida de fluorescência é definido como o tempo médio que uma molécula excitada demora para retornar ao seu estado fundamental, podendo matematicamente definido segundo a **Equação 1** (LAKOWICZ, 1999; SKALA et al., 2007; VISHWASRAO et al., 2005).

$$\tau = \frac{1}{\Gamma + k_{nr}} \quad (\text{Equação 01})$$

Onde, Γ representa a taxa de decaimento radiativo e k_{nr} a taxa de decaimento não radiativa.

Dois tipos de técnicas podem ser utilizados para a medição do tempo de vida de fluorescência: medições no domínio do tempo e no domínio da frequência, como mostrado na **Figura 9**.

Figura 9: Variação do tempo de vida de fluorescência com base em: (A) medições no domínio do tempo e (B) domínio da frequência



Fonte: (CHENG et al., 2019)

Para as medidas seguindo o domínio do tempo, a amostra é irradiada com um pulso de luz e a relação entre intensidade e tempo é criada. Este método usa um sistema de contagem de fótons que se baseia na distribuição do tempo que o fóton leva para chegar ao detector, após o pulso de excitação. Caso o tempo de vida da molécula tenha um comportamento exponencial longo, quando comparado com o da luz excitante, o valor de τ pode ser determinado a partir do *slope* da curva obtida. Entretanto, se o tempo de vida for praticamente próximo ao da luz excitante, o método de deconvolução pode ser utilizado para indicar o valor de τ . Para as medidas usando o domínio de frequência, há a determinação do deslocamento de amplitude e fase em função da excitação do laser (BEREZIN; ACHILEFU, 2010; GRATTON et al., 2003).

2.5.3. Supressão da fluorescência

Estudos envolvendo a supressão de fluorescência iniciaram com os estudos de reações bioquímicas, por volta dos anos 60 e 70, se tornando uma ótima ferramenta para o estudo de moléculas, sistemas fluorescentes e até mesmo a localização de certas estruturas supramoleculares em meio biológico. A supressão (do inglês *quenching*) da fluorescência é um processo físico que se refere a qualquer processo que causa uma diminuição da intensidade de fluorescência de alguma espécie fluorófora, dissipando a energia desta na forma não-radiativa ((LAKOWICZ; MASTERS, 2008).

Geralmente, a supressão de fluorescência pode seguir dois mecanismos principais: a supressão dinâmica ou estática, sendo que em ambos os casos é necessário que ocorra um contato direto entre o fluoróforo e o supressor. Entretanto, para que seja possível diferenciar os dois processos de supressão é necessário que sejam realizado investigações por tempo de vida de fluorescência que é diretamente afetado na supressão dinâmica, e não afetado na supressão estática (LAKOWICZ, 2002).

2.5.3.1. Stern-Volmer

Em 1919, Otto Stern e Max Volmer sugeriram uma teoria e uma equação que relaciona a variação no rendimento quântico e tempo de vida de fluorescência, em função da adição de uma espécie supressora à um meio contendo um fluoróforo (GEHLEN, 2020). A determinação da constante, batizada então como a constante de Stern-Volmer (K_{sv}), se tornou muito útil em diversos campos dentro da química, como por exemplo o estudo de processos como taxa de reação fotoquímica e bimolecular de reações (DESILETS; KISSINGER; LYTLE, 1987). De uma forma geral a equação de Stern-Volmer faz uma ligação direta e eficiente entre a emissão de fluorescência de um fluoróforo com as possíveis propriedades que podem ser extraídas desse processo, como tempo de vida e rendimento quântico. No início a determinação destas propriedades era bastante precária e dificultada,

principalmente pela falta de equipamentos e procedimentos adequados, entretanto com a evolução da tecnologia e da química por si só, a determinação da K_{SV} se tornou mais trivial (GEHLEN, 2020).

Para o modelo clássico de Stern-Volmer, se for considerado um decaimento do fluoróforo que possui um determinado tempo de vida de fluorescência (τ_0), sem que esteja em contato com qualquer supressor, e que o rendimento quando do processo de fluorescência é representado por Φ_0 a equação de Stern-Volmer pode ser representada através da **Equação 02**.

$$\frac{\Phi_0}{\Phi} = \frac{\tau_0}{\tau} = 1 + k_q \tau_0 [Q] \quad (\text{Equação 02})$$

Onde, k_q é a constante bimolecular do processo de supressão de fluorescência em razão da interação entre o fluoróforo e a espécie supressora. Entretanto, se o rendimento quântico do processo se manter proporcional à intensidade de fluorescência após a adição do supressor a equação 02 pode ser rescrita como representado na **Equação 03**.

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{SV} [Q] \quad (\text{Equação 03})$$

Onde, $K_{SV} = k_q \tau_0$ é a constante de Stern-Volmer, proveniente de um processo de supressão de fluorescência dinâmico, cujo significado será discutido no item 2.6.3.2.

Desta forma, por possuir uma relação linear, o valor de K_{SV} pode ser determinado de maneira gráfica, através de medidas usando um simples fluorímetro, ao se conhecer o tempo de vida de fluorescência. Apesar do sistema idealizado pela equação de Stern-Volmer obedecer a uma linearidade, alguns processos químicos podem gerar um desvio dessa linearidade, possivelmente devido aos mecanismos de supressão envolvidos podendo-se citar como exemplo efeitos de difusão, formação de excímero e exciplexo, confinamento das espécies em diferentes ambientes moleculares, entre outros (GEHLEN, 2020).

Em muitos processos fluorescentes tanto curvaturas positivas quanto negativas já foram evidenciadas. Para os desvios negativos há uma diminuição na constante bimolecular, k_q , indicando que possivelmente, existem diferentes estados fluorescentes ou até mesmo formação de novas moléculas, levando assim a uma mudança tanto no espectro de absorção quanto na fluorescência o fluoróforo. Em contrapartida, variações positivas da linearidade de Stern-Volmer não indicam qualquer evidência para a formação de diversos estados excitados ou formação de novas moléculas (KEIZER, 1983)

2.5.3.2. Supressão Dinâmica

No processo dinâmico a supressão ocorre através da colisão entre a espécie fluorescente e o supressor, causando a diminuição na intensidade de fluorescência. Desta forma o fluoróforo retorna ao estado fundamental sem a emissão de fótons, e, comumente, sem qualquer mudança da estrutura da molécula (LAKOWICZ; MASTERS, 2008).

Esquema 2: Interação entre fluoróforo e espécie supressora, na supressão do tipo dinâmica



Para descrever este processo é possível utilizar a **Equação 04** de Stern-Volmer.

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{q_0} \tau [Q] = 1 + K_D \quad (\text{Equação 04})$$

Onde, F e F_0 são as intensidades de fluorescência na presença e ausência do supressor, respectivamente, K_q é a constante de supressão bimolecular, τ_0 é o tempo de vida de fluorescência na ausência de supressão, $[Q]$ é a concentração da espécie supressora de fluorescência e K_D é a constante de Stern-Volmer. De uma

forma geral, o *plot* de um gráfico que envolva a razão entre $\frac{F_0}{F}$ em função da concentração da espécie supressora ($[Q]$) possui um perfil linear, cuja inclinação permite obter a constante bimolecular para avaliar a eficiência de supressão de todo o processo (LAKOWICZ; MASTERS, 2008; MONTERO; HERNÁNDEZ; ESTELRICH, 1990)

Para o processo de supressão dinâmica a temperatura é um fator que causa uma influência bastante significativa, uma vez que há uma maior interação entre as moléculas em altas temperaturas e, conseqüentemente, uma maior supressão da fluorescência, facilitando o processo de interação entre as moléculas. E, no que se diz respeito a tempo de vida de fluorescência, como na supressão dinâmica ocorrem colisões entre o fluoróforo e a supressor, quanto maior a quantidade de supressor no meio menor será o tempo de vida, visto que menos espécies estarão disponíveis para emitirem energia na forma de fluorescência (LAKOWICZ; MASTERS, 2008; MOREIRA et al., 2015)

2.5.3.3. *Supressão Estática*

O processo de supressão estática ocorre de tal maneira que a intensidade de fluorescência diminui através da formação de um complexo entre o fluoróforo e o supressor, podendo gerar uma mudança da estrutura da molécula do fluoróforo ou não.

Esquema 3: Interação entre fluoróforo e espécie supressora, na supressão do tipo estática



Em suma, há a formação de um complexo não fluorescente no estado excitado, através da ligação entre as espécies, que retorna para o estado fundamental sem a emissão de radiação por fluorescência. O processo de supressão estática é descrito pela **Equação 05**.

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_S[Q] \quad (\text{Equação 05})$$

Onde, F e F_0 são as intensidades de fluorescência na presença e ausência do supressor, respectivamente, K_S é a constante de associação e $[Q]$ é a concentração da espécie supressora de fluorescência.

De forma análoga à supressão dinâmica, a temperatura é um fator importante para a formação dos complexos não fluorescentes, de modo que a variação da temperatura tende a desestabilizar os complexos formados, podendo, de certa forma, interferir na constante de associação. Outro fator bastante importante, é o tempo de vida, que por medir apenas a fluorescência das espécies fluoróforas, o tempo de vida permanece inalterado, em toda a análise, já que apenas as moléculas não complexadas serão analisadas (LAKOWICZ; MASTERS, 2008).

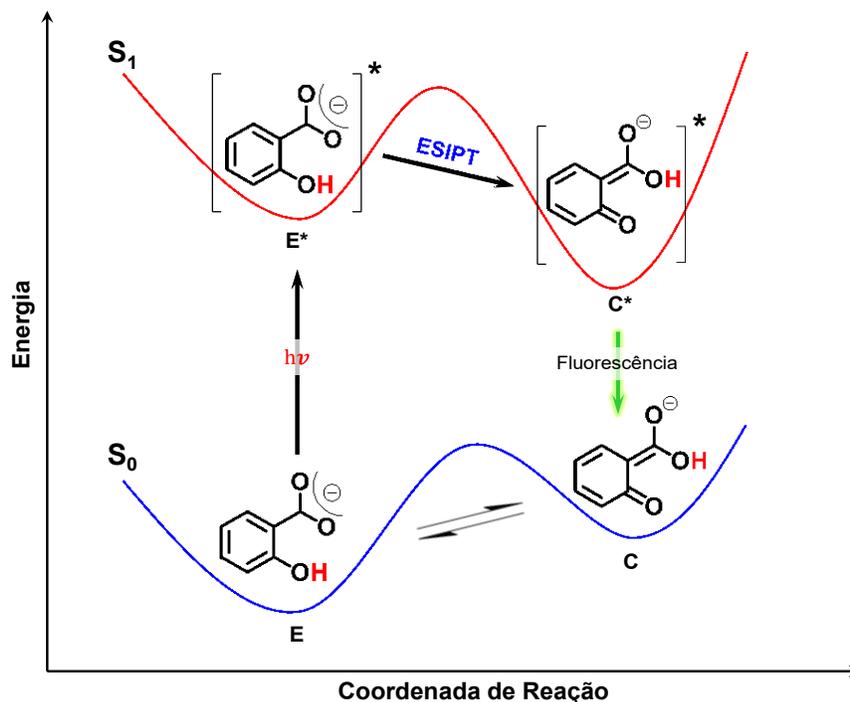
2.5.4. ESIPT

A Transferência de Próton Intramolecular no Estado Excitado (**ESIPT**) apresenta uma importância significativa no controle de sistemas biológicos e até mesmo em uma possível aplicação como sonda fluorescente. Diversos estudos são realizados a cada ano, mostrando a grande versatilidade desta propriedade, encontrando aplicações desde a área luminescente até o entendimento do processo de desbotamento das cores em obras de arte (BERNARDINO, 2016; ROCHA; RAMALHO, 2016). Moléculas detentoras de sítios doadores e receptores de prótons em posições adequadas, estão suscetíveis a sofrer o processo de **ESIPT**, devido ao incremento na acidez e basicidade da molécula no estado excitado (JOSHI; ANTONOV, 2021; ZHANG; LIU, 2016).

O primeiro registro histórico do processo de **ESIPT** foi realizado por Weller em 1956, onde ao realizar estudos envolvendo a ácido salicílico reportou e atribuiu o aparecimento de duas bandas à transferência do próton em ambos os estados, fundamental e excitado (MAHESHWARI et al., 1999; ROCHA; RAMALHO, 2016).

Por via de regra, o processo de **ESIPT** ocorre em moléculas que possuem uma ligação de hidrogênio formada entre o grupo carbonila (**C=O**) e grupos hidroxilas (**OH**), amino (**NH**) ou nitrogênio do grupo piridínio, desde que estejam a uma distância mínima de 2 Å (GOSWAMI et al., 2013).

Figura 10: Diagrama de energia do processo de **ESIPT** para o ácido salicílico



Fonte: (ROCHA; RAMALHO, 2016; YANG et al., 2020)

Assim como demonstrado na **Figura 10**, em seu estado fundamental, a molécula **E**, que se encontra na forma de enol, pode ser excitada por um fóton, e passar para o estado excitado **E*** para o tautômero excitado cetona (**C***) mais estável, processo que ocorre de forma muito rápida (DEPERASIŃSKA et al., 2012; DOROSHENKO et al., 2012; NIBBERING; FIDDER; PINES, 2005; TANG et al., 2011). Essa troca protônica, pode levar a uma modificação na geometria molecular **E**, apesar de não uma regra para o processo de **ESIPT** (JOSHI; ANTONOV, 2021; POZDNYAKOV et al., 2009). Devido a este processo de modificação molecular, o espectro de emissão de fluorescência apresenta um grande deslocamento batocrômico (deslocamento de Stokes) na ordem de 8 a 10 mil cm^{-1} (ENCHEV et al., 2013). Por fim, a emissão de energia por processo não radiativo ou fluorescência

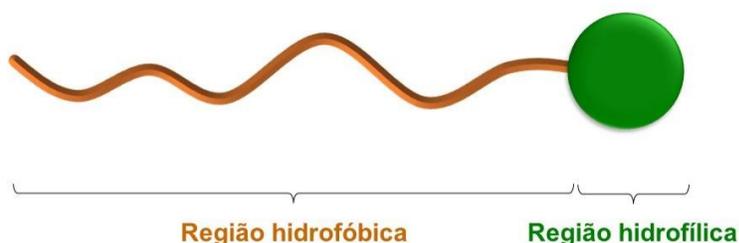
ocorre com o retorno da molécula para o estado fundamental **C** (DOROSHENKO et al., 2012).

Um fator interferente no processo de **ESIPT** é a natureza do solvente no qual a amostra se encontra dissolvida. Solventes apolares tendem a facilitar o processo de transferência do próton, podendo muitas vezes aumentar a intensidade de fluorescência do processo por proporcionarem uma estabilização de possíveis tautômeros. Em contrapartida, solventes polares, por competirem diretamente pelo próton, podem impedir que o processo de **ESIPT** ocorra, sem falar na solvatação do soluto pelo solvente que dificulta essa transferência intramolecular (LIN et al., 2012; LUKEMAN; BURNS; WAN, 2011).

2.6. SURFACTANTES

Surfactantes ou tensoativos são moléculas caracterizadas por possuírem duas regiões distintas em sua estrutura: uma região hidrofílica e outra hidrofóbica (**FIGURA 11**), o que confere a esta classe de compostos uma característica anfifílica. Além disso, os surfactantes possuem a capacidade de modificar as características superficiais e interfaciais de um líquido (BARROS et al., 2007), encontrando assim diferentes aplicações nas indústrias cosméticas, farmacêuticas, químicas entre outros (KANICKY et al., 2001; NITSCHKE; PASTORE, 2002; SCHRAMM, 2000; TADROS, 2008).

Figura 11: representação esquemática de uma estrutura de surfactante

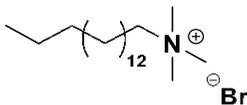
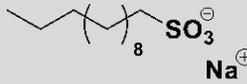
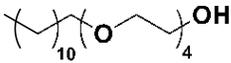
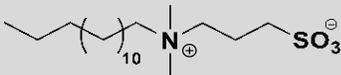


Fonte: (TADROS, 2014)

A respeito da estrutura de um surfactante, comumente sua parte hidrofóbica é composta por uma cadeia alquílica com diferentes insaturações, substituintes e

comprimentos. Já a parte hidrofílica pode apresentar diferentes grupos polares, resultando assim em diversas classes de surfactantes, como representado na **Tabela 1** (BUNTON; SAVELLI, 1986; FENDLER; FENDLER, 1970; FENDLER, 2012).

Tabela 1: classificação e exemplos de alguns surfactantes existentes

Classificação	Surfactante
Catiônico	 <p>Brometo de cetiltrimetilamônio (CTABr)</p>
Aniônico	 <p>Dodecilsulfato de sódio (SDS)</p>
Neutro	 <p>Éter dodecil-(4)-polioxietilénico (Brij-30)</p>
Dipolar iônico	 <p>N-tetradecil-N,N-dimetilamônio-1-propanosulfonato (SB3-14)</p>

Fonte: Próprio Autor.

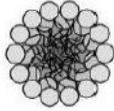
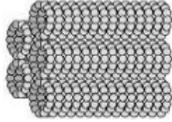
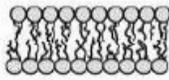
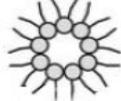
De forma geral, os surfactantes catiônicos e iônicos são classes de tensoativos que apresentam espécies carregadas positiva e negativamente, na sua parte hidrofílica, respectivamente. Desta forma os aniônicos encontram aplicações principalmente em formulações de xampus, sabões, sabonetes e detergentes; enquanto os catiônicos são aplicados em amaciantes, aditivos de lubrificantes e substâncias anticorrosivas. Os não iônicos, como o próprio nome sugere, não apresentam carga em sua estrutura, sendo aplicados principalmente nas indústrias de cosméticos. Já os dipolares iônicos (ou *zwiteriônicos*) possuem tanto cargas positivas quanto negativas em sua região polar, apresentando aplicações diversificadas (MEHTA et al., 2010; TADROS, 2014).

2.6.1. Agregação em meio aquoso

Uma característica intrínseca dos surfactantes é a formação de agregados, quando estes são dissolvidos em meio aquoso. Ao serem adicionados no meio, as moléculas de surfactantes agem como eletrólitos fortes (FENDLER; FENDLER, 1970), porém a medida que a sua concentração aumenta no meio, as moléculas se deslocam da superfície do líquido e passam a se agrupar até atingirem uma concentração micelar crítica (**CMC**). O alcance da **CMC** implica na saturação de monômeros no meio, possibilitando a formação de agregados característicos de surfactantes, conforme apresentados na **Tabela 02** (MANIASSO, 2001; TANFORD, 1974; VANCE; DEVARAJ, 2021).

Os tipos de agregados formados são influenciados pelo número de monômeros presentes, que possui relação direta com a presença ou não de aditivos no meio, natureza do surfatante e sua concentração (FENDLER; FENDLER, 1970), sendo que para o meio aquoso, os agregados mais comuns são as micelas, agregados não covalentes e espontâneos, que diminuem o contato da parte hidrofóbica com o meio aquoso (TANFORD, 1980). É necessário deixar claro que, nesta seção apenas a agregação em meio aquoso está sendo discutida, entretanto o processo agregacional também pode ocorrer em meio de outros solventes polares ou apolares, sendo que para o este último os agregados formados apresentam sua parte hidrofóbica voltada para o meio do solvente (micelas reversas).

Tabela 2: Tipos de agregados formados a partir de surfactantes

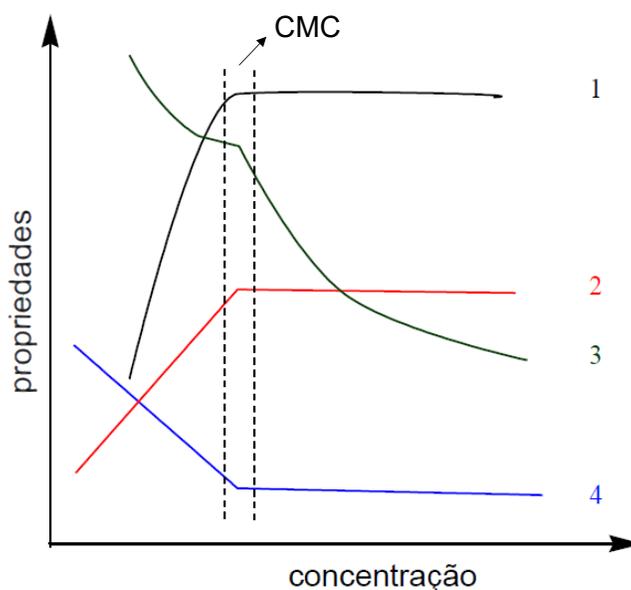
Tipo de agregado	Estrutura
Micelas esféricas	
Micelas cilíndricas	
Vesículas	
Bicamadas planas	
Micelas reversas	

Fonte: (TANFORD, 1980)

A **CMC** de um surfactante, de modo geral, pode ser determinada por diferentes técnicas, como variação do pH do meio, condutividade, tensão superficial, viscosidade, entre outras, que são características que permitem a obtenção de um perfil de variação característico para cada propriedade, como mostrado na **Figura 12**.

Os valores da CMC sofrem uma influência significativa de acordo com o tipo de estrutura da parte polar de um surfactante, sendo os valores desta, menores para os dipolares iônicos por não apresentarem uma repulsão eletrostática entre os grupos hidrofílicos (EVANS, 1988; EVANS; NINHAM, 1986).

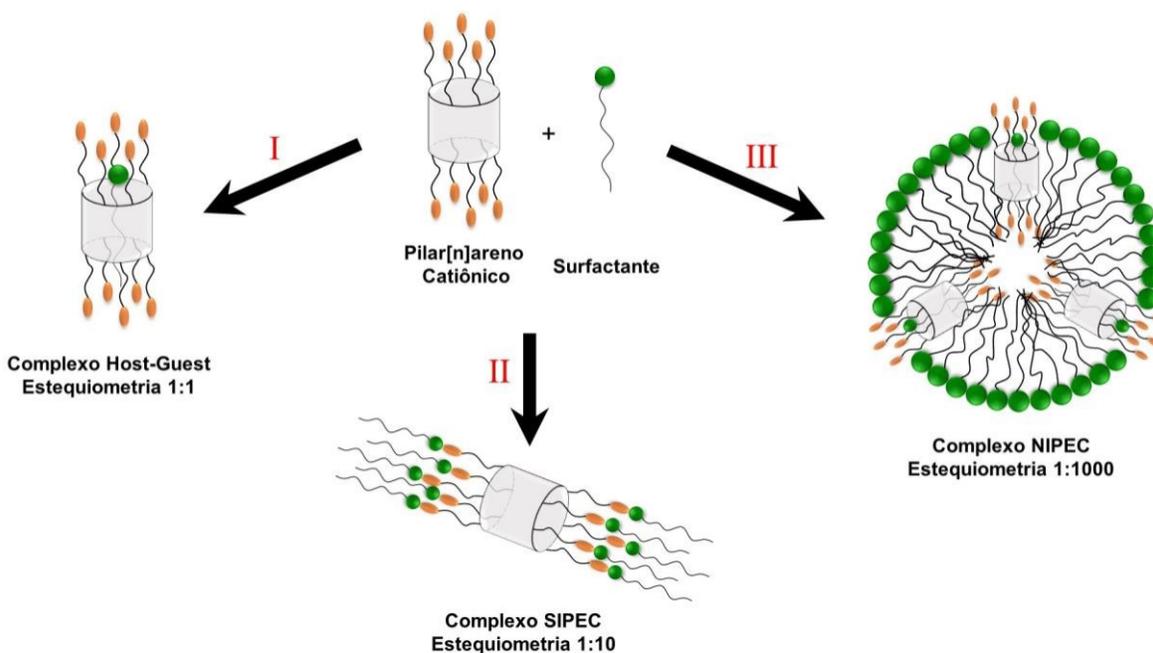
Figura 12: CMC determinada a partir da variação de propriedades da solução em função do aumento da concentração de surfactante: 1) Detergência; 2) Pressão osmótica; 3) Condutividade equivalente; 4) Tensão superficial



Fonte: (MANIASSO, 2001)

Devido as propriedades agregacionais dos surfactantes já serem bastante elucidadas e estudadas, com o surgimento de novas moléculas se tornou possível, então, a exploração destas características agregacionais com na criação de diversos outros sistemas que envolvam surfactantes e outras moléculas. Um exemplo que vem sendo bastante explorado nos últimos tempos é a interação entre surfactantes e macrociclos do tipo pilararenos, cujos agregados dependem diretamente da estequiometria entre ambas as espécies (**Figura 13**) (JIE et al., 2015; MA et al., 2011; NAZAROVA et al., 2021)

Figura 13: Tipos de agregados formados entre pilararenos e surfactantes



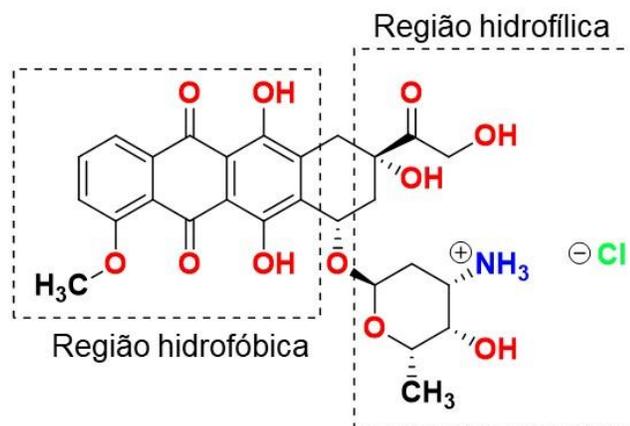
Fonte: (JIE et al., 2015)

Como demonstrado na imagem acima três possibilidades de complexos podem ser obtidas através da interação entre as espécies em questão: (i) complexo host-guest, que envolve uma estequiometria 1:1 de pilarareno:surfactante, e que permite ainda a formação de vesículas que podem atuar principalmente como sistemas de entrega de medicamentos; (ii) agregados do tipo **SIPEC** (Complexo Interpolieletrólito Estequiométrico) que obedece uma estequiometria de 1:10 de pilarareno:surfactante, e que devido à neutralização das cargas pode acabar gerando precipitados no meios, devido à instabilidade coloidal; e (iii) agregados do tipo **NIPEC** (Complexo Interpolieletrólito Não-Estequiométrico) que não segue uma estequiometria adequada, mas sabe-se que só acontece com um excesso muito grande de surfactante em relação ao macrociclo (NAZAROVA et al., 2021). Desta forma, especula-se que a obtenção de agregados do tipo NIPEC poderiam, de certa forma, favorecer a degradação de ésteres de fosfato, seguindo provavelmente, o mesmo princípio de aproximação das espécies, como em uma catálise micelar. É interessante salientar também que, da mesma forma que ocorre o processo agregacional entre moléculas de surfactante e macrociclos, dependendo da

estrutura do macrociclo, pode ocorrer a formação de agregados, utilizados principalmente na produção de sistemas de entrega de medicamentos (ZYRYANOV et al., 2023).

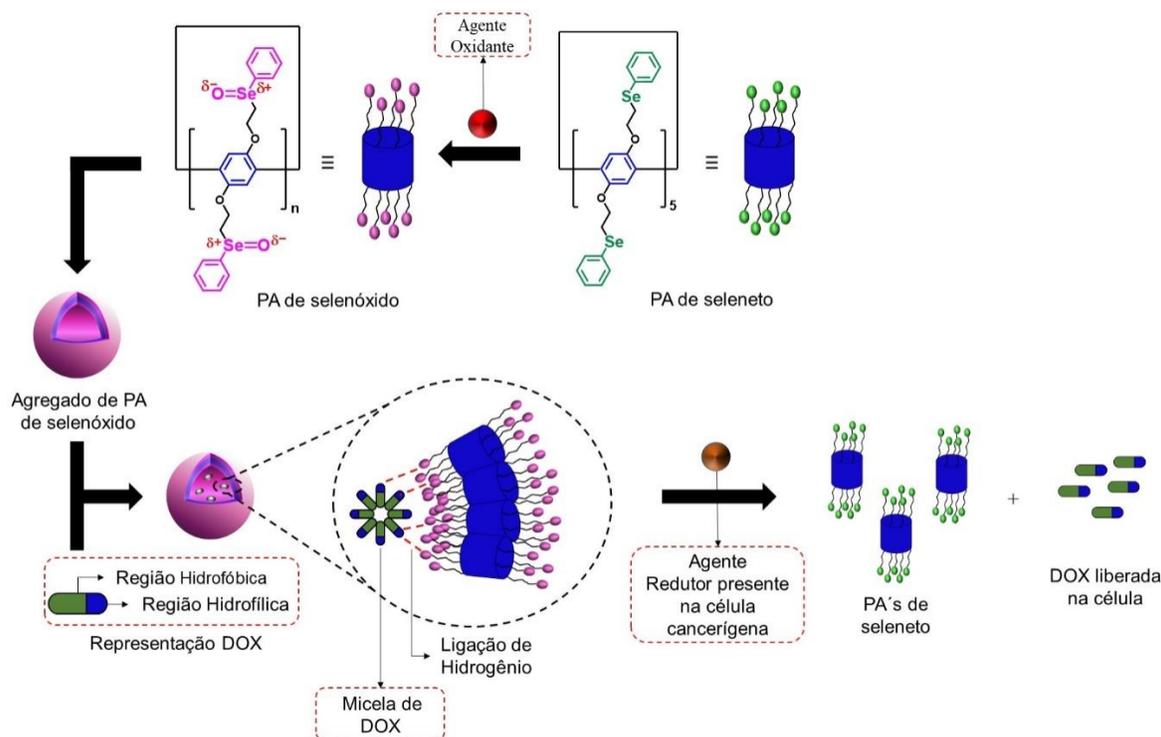
Nessa perspectiva, em 2017 um trabalho publicado por Zhou e colaboradores (ZHOU; JIE; HUANG, 2017) promove a entrega do medicamento Doxorrubicina (**DOX**) utilizando um agregado formado entre macromoléculas de pilar[5]arenos funcionalizadas com grupos contendo selênio que permitem a montagem e desmontagem deste agregado, dependendo do seu estado de oxidação. Em suma, quando o agregado é formado em meio aquoso, ocorre um encapsulamento da **DOX**, que experimenta uma maior solubilidade em ambientes hidrofóbicos, devido às suas características estruturais (**Figura 14**).

Figura 14: Estrutura do medicamento **DOX** e representação das regiões hidrofóbicas e hidrofílicas



Conseqüentemente, o sistema formado permite um incremento na quantidade de medicamento entregue no local desejado, sendo de potencial aplicação para doenças como o câncer, neste caso. Após transportar o medicamento para as células cancerígenas, o agregado acaba entrando em contato com espécies redutoras que causam sua desmontagem e entrega efetiva do medicamento (**Figura 15**). O que deixa o estudo mais interessante ainda é que o processo é totalmente reversível pelas características oxidantes e redutoras dos grupos seleneto e selenóxido que funcionalizam a molécula macrocíclica, permitindo a obtenção de um sistema eficaz e promissor no combate ao câncer.

Figura 15: Representação esquemática de como o processo de encapsulamento e liberação do medicamento DOX ocorre



Fonte: (ZHOU; JIE; HUANG, 2017)

No intuito de promover a divulgação científica e contribuir com a educação científica escolar, foi publicado um artigo (DEMOS; REGIANI; AFFELDT, 2021) baseado no trabalho de Zhou e colaboradores, tendo-se em mente que o público seriam professores e estudantes do ensino médio. Logo, simplificações de termos e figuras foram utilizadas, utilizando técnicas de transposição didáticas para a divulgação científica (CHEVALLARD, 1985; MARANDINO, 2016), tornando o conteúdo de uma pesquisa internacional mais acessível para ser estudado em escolas de ensino médio.

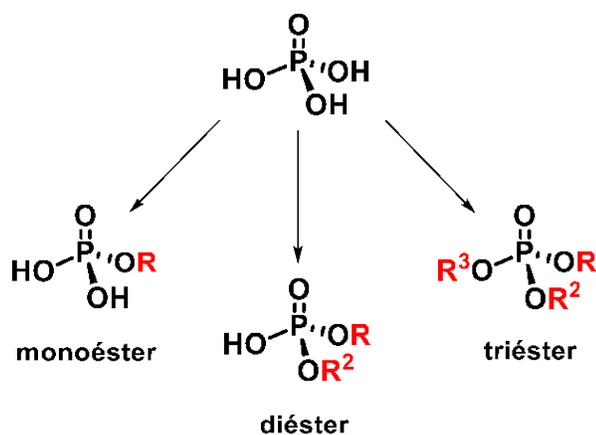
2.7. ESTERES DE FOSFATO

Os ésteres de fosfato são moléculas encontrados em abundância na natureza se tornando essenciais em alguns processos biológicos (CAMPBELL; FARRELL, 2011). Além disso, as reações de desfosforilação regem diversos

processos vitais como armazenamento e transmissão de informação genética (WESTHEIMER, 1992), transdução energética, síntese de proteínas (VINCENT; CROWDER; AVERILL, 1992).

Os ésteres de fosfato derivam-se do ácido fosfórico (H_3PO_4), cuja classificação depende diretamente do grau de substituição dos grupos hidroxilas, conforme demonstrado **Figura 14** (COLLINS, 2001). Desta mesma forma, a importância desta classe de compostos depende de sua classificação, encontrando desde aplicações biológicas até industriais. Vale a ressalva, ainda, que, as estruturas de mono e diésteres apresentam grupos hidroxilas o que permite uma maior sensibilidade ao pH do meio, permitindo também sua atuação como ácidos (DOMINGOS et al., 2003).

Figura 16: Classificação dos éteres de fosfato a partir da substituição do ácido fosfórico



Fonte: Próprio autor

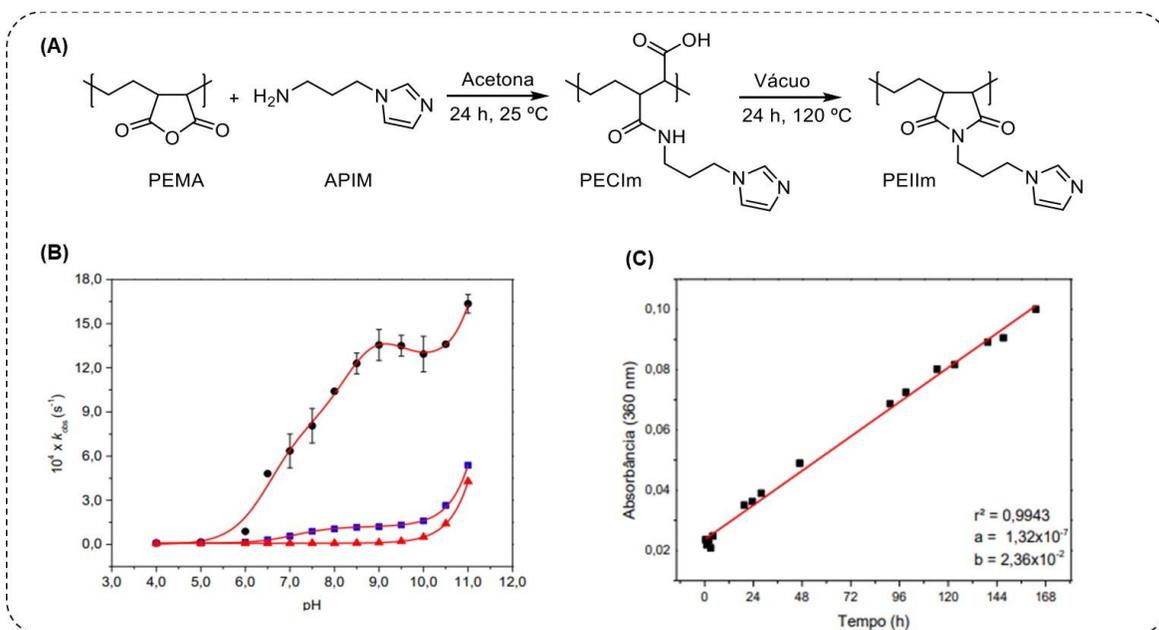
Os mono- e diésteres apresentam ocorrência natural, e grande importância biológica. Os monoésteres são presentes em diversos processos de regulação e sinalização biológica, enquanto os diésteres são encontrados nas estruturas de **DNA** e **RNA**. Por outro lado, os triésteres não ocorrem naturalmente e encontram aplicação apenas na composição de armas químicas, pesticidas e inseticidas, sendo portanto, conhecidos por sua elevada toxicidade (WILHELM, 1991; WOLFRAM SAENGER, 1988). O que, sem dúvidas, garante uma vasta aplicação dos ésteres de fosfato é a alta estabilidade encontrada na ligação entre os átomos de carbono, fósforo e oxigênio em sua estrutura. Para se ter uma ideia mais clara

da estabilidade, estruturas como o **DNA** e **RNA**, que contém mono e diésteres, levam cerca de 13 milhões de ano para encontrar uma hidrólise espontânea e completa (LIU et al., 2004). Nesse mesmo caminho, os triésteres de fosfato se apresentam resistentes à hidrólise espontânea, porém um pouco menos que os mono e diésteres, já que estes últimos quando desprotonados impedem a aproximação efetiva de nucleófilos. Sendo assim, a utilização dos triésteres de fosfato acaba gerando resíduos e acúmulos destes em lugares inapropriados, podendo causar sérios danos aos seres vivos (DELFINO; RIBEIRO; FIGUEROA-VILLAR, 2009; YANG; BAKER; WARD, 1992).

Baseado no exposto, em um rápido levantamento no site do Instituto Nacional de Câncer (INCA) o Brasil é o país com o maior registro de uso de agrotóxicos desde 2008 (INCA, 2022) sem falar que cada vez mais ocorrem liberações do uso, em território brasileiro, de produtos já banidos em outros países. Desta forma se torna necessária a busca por técnicas inovadoras para a eliminação de resíduos de ésteres de fosfato.

Recentemente Leopoldino e colaboradores (2021), também reporta a degradação eficiente de ésteres de fosfato. No estudo os autores modificaram um polímero comercial para a obtenção de um catalisador contendo imidazol (**PEIIm**), para ser aplicado na degradação de organofosforados, utilizando catálise do tipo heterogênea.

Figura 17: Representação esquemática do trabalho reportado por Leopoldino e colaboradores: (A) esquema reacional para a síntese do catalisador **PEIIm**; (B) perfil de pH para a degradação do **DEDNPP** na presença de **PEIIm** ($1,7 \text{ mg.mL}^{-1}$), em pH 8,0 a 25°C e (C) Aumento da absorbância do **DNP** referente à degradação do **POX** pelo catalisador **PEIIm** ($5,1 \text{ mg.mL}^{-1}$), em pH 8,0, a 25°C

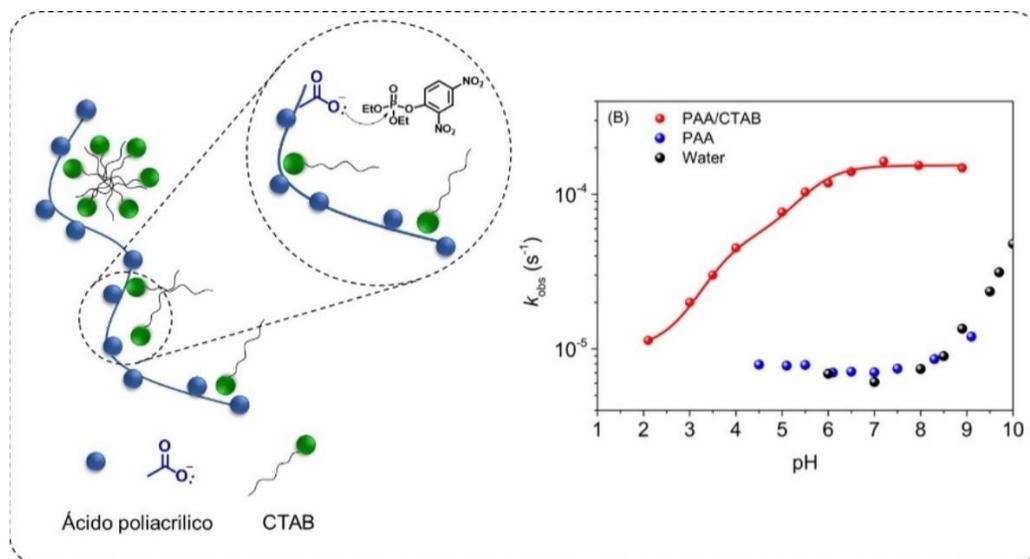


Fonte: (LEOPOLDINO et al., 2021)

Para o substrato **DEDNPP**, em pH 8,0, o **PEIIm** diminuiu drasticamente o tempo de vida do triéster, de 23 h para 11 min em meio aquoso, o que representa um aumento de 100 vezes a velocidade de degradação quando comparada com a hidrólise espontânea apenas em água, além de ser mais eficiente que o próprio imidazol livre. O grande incremento catalítico é explicado pelos autores por uma maior adsorção do substrato, fazendo com que sua concentração local seja aumentada de modo a facilitar o processo. A capacidade catalítica do sistema **PEIIm** também foi avaliada, pelos autores, para a degradação do **Paraoxon (POX)**, em pH 8,0. Os resultados demonstraram um aumento de 6,7 vezes quando a reação é comparada com a desfosforilação do **POX** causada apenas pelo imidazol livre em condições similares, além de causar uma diminuição significativa do tempo de vida do pesticida de 780 dias para 25 dias em meio aquoso (LEOPOLDINO et al., 2021)

Outro estudo recentemente publicado por Bitencourt e colaboradores (2022) reportaram a utilização de agregados supramoleculares formados entre poliácido acrílico (PAA) e brometo de cetil trimetil amônio (**CTAB**) na hidrólise do **DEDNPP**.

Figura 18: Representação esquemática da reação entre os agregados de **PAA/CTAB** no **DEDNPP** em meio aquoso ($[\text{COO}^-] = 2,5 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) and **CTAB** $8,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$), reportado por Bittencourt e colaboradores



Fonte: (BITTENCOURT et al., 2022)

De forma geral, os agregados **PAA/CTAB** proporcionaram a formação de um microambiente hidrofóbico que aproximou de forma efetiva o triéster com os grupos carboxilatos do polímero, causando um aumento de $1,1 \times 10^4$ vezes na velocidade de reação, quando comparada com a reação do substrato em água e um aumento de 6×10^2 vezes maior quando comparada com a reação de hidrólise do substrato na presença de grupos carboxilatos livres. A realização deste trabalho se mostrou bastante promissora no que tange à mimetização de enzimas além de utilizar baixas quantidades de catalisadores o que representa uma abordagem ecologicamente correta (BITTENCOURT et al., 2022).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Síntese de macrociclos do tipo pilar[5]areno funcionalizados com grupos amino e estudo de sistemas supramoleculares formados entre o macrociclo sintetizado com moléculas orgânicas, como a mesalazina e surfactantes. Além disso, avaliar uma possível aplicação dos agregados supramoleculares formados entre pilar[5]areno e surfactante em reação de desfosforilação.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar os macrociclos bromo pilar[5]areno e tosil pilar[5]areno e utilizá-los como material de partida para a síntese de pilar[n]arenos funcionalizados com piridina;
- Avaliar a interação dos macrociclos de pilar[n]arenos funcionalizados com a Mesalazina (ácido 5-amino salicílico) e com surfactante aniônico;
- Caracterizar os sistemas supramoleculares formados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, espectrofotometria de absorção na região do UV-VIS e espectroscopia de emissão de Fluorescência.
- Estudar a aplicação dos macrociclos sintetizados em reações de hidrólise ésteres de fosfato, variando a concentração dos substratos;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. REAGENTES E SOLVENTES

Os macrociclos pilar[n]arenos e os substratos a foram sintetizados conforme o procedimento descrito na literatura (OGOSHI, *et al*, 2008; SILVEIRA, *et al*, 2019). Para a síntese destes, foram utilizados reagentes de qualidade P.A. adquiridos comercialmente (Aldrich, Synth, Vetec) e previamente purificados/tratados quando necessário.

Para os estudos e experimentos de RMN foram utilizados solventes deuterados obtidos da Sigma-Aldrich.

Os demais reagentes e solventes utilizados foram adquiridos comercialmente, provenientes da Sigma-Aldrich, Carlo Erba, ACROS e Vetec, e foram utilizados sem prévia purificação, com exceção do cloreto de tosila que foi tratado com uma solução de NaOH 10% antes do uso.

4.2. EQUIPAMENTOS

4.2.1. Ressonância magnética nuclear – RMN

As análises de RMN de ^1H e ^{13}C , foram realizadas em um espectrômetro de 200 ou 400 MHz disponibilizado na Central de Análises, no Departamento de Química da UFSC. Tetrametilsilano (TMS, Cambridge Isotope Laboratories, 99,9%) foi utilizado como referência interna para todas as análises desta natureza. Todas as amostras foram preparadas através da utilização de 10 mg de analito para 600 μL de solvente deuterado (CDCl_3 ou D_2O , dependendo da solubilidade.) Todos os dados foram devidamente tratados com a utilização do *software* MestReNova versão 11.0.4.

A técnica de RMN foi utilizada com o propósito de se ter uma confirmação das estruturas obtidas dos compostos sintetizados.

4.2.2. Espectrofotometria na região do infravermelho - IV

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier foram obtidos com a utilização de um espectrômetro BRUCKER, modelo *Alpha*, na região de 4000 a 400 cm^{-1} disponibilizado na Central de Análises, no Departamento de Química da UFSC. As amostras foram preparadas por meio da utilização de pastilhas de KBr como matriz de análise.

A técnica de infravermelho foi utilizada em conjunto com a técnica para confirmação de estruturas que possuem frequências de estiramento de ligação características.

4.2.3. Espectrometria de massas – MS

As análises de ESI/MS foram realizadas com o auxílio de um espectrofotômetro massas triplo-quadrupolo híbrido com ion trap linear (Q Trap 3200 - Applied Biosystems/MDS Sciex, Concord, Canada). Os experimentos foram realizados utilizando uma fonte de ionização Turbo Ion Spray™ (electrospray ionization – ESI, Applied Biosystems/MDS Sciex, Concord, Canada) no modo íon positivo. As amostras foram infundidas na velocidade de 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ com o auxílio de uma seringa. A voltagem da agulha capilar foi mantida em 4,5 kV. Os parâmetros MS/MS foram gás de cortina, 10 psi; interface de pulverização de íons, 0,0 °C; GS1, 18,0 psi; GS2, 0,0 psi; e gás de colisão, médio.

A técnica de Espectrometria de massas foi utilizada para confirmação da massa molar das estruturas obtidas.

4.2.4. Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta e visível – UV-Vis

Os experimentos envolvendo análises espectrofotometria UV-Vis, foram realizadas com auxílio de um espectrofotômetro Cary 50 da Varian, acoplado a um banho termostático Microquímica, modelo MQBTC99-20, e a um computador,

contendo sistema de aquisição e tratamento de dados CaryWinUV 3,00. Para todas as medidas foram utilizadas cubetas de quartzo com capacidade de 3,5 mL e 1,0 cm de caminho ótico. Todos os pHs das medidas foram mantidos com auxílio de tampões específicos para cada faixa de pH: HCl 0,01 mol.L⁻¹, Ácido cloro acético (pKa 2,8), Acetato de sódio (pKa 4,6), Bis-Tris (pKa 6,5), Tris (pKa 8,25) e KOH 0,01 mol.L⁻¹. Em todos os experimentos as concentrações finais de tampão atingiram o valor de 0,01 mol.L⁻¹.

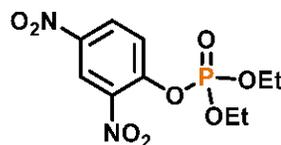
As curvas de calibração para os compostos **MSZ** e **P[5]Py** foram feitas utilizando-se a água como solvente, em pH 1, 7 e 12 para a **MSZ** e pH 7,5 para o **P[5]Py**. O procedimento geral, para cada caso, consistiu em adicionar alíquotas (10 – 100 uL) de cada composto em 2 mL de tampão, até que se atingisse uma absorbância abaixo ou próximo de 1.

A técnica de espectrofotometria UV-Vis foi utilizada tanto para a verificação de absorções eletrônicas específicas dos macrociclos pilararenos, **MSZ** e sistemas supramoleculares formados entre os macrociclos, **MSZ** e surfactantes, quanto para verificar a eficiência das moléculas sintetizadas na hidrólise de ésteres de fosfato, por meio do acompanhamento do aparecimento da banda característica de absorção do produto de hidrólise do éster.

4.2.4.1. Medidas cinéticas

Para as reações de desfosforilação de ésteres de fosfato utilizou-se o substrato **DEDNPP**, cuja estrutura é indicada na **Figura 19**. O substrato foi disponibilizado pelo Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais.

Figura 19: Estrutura do éster de fosfato utilizado para as cinéticas de desfosforilação



DEDNPP

As reações foram realizadas adicionando-se uma alíquota de 15 μL da solução estoque do éster de fosfato $0,0 \text{ mol.L}^{-1}$ (estocada em freezer) em 3mL da solução tamponada contendo um excesso do nucleófilo, garantindo assim condições de pseudo-primeira ordem.

Para ambos os substratos, as reações de hidrólise foram acompanhadas através do aparecimento do produto 2.4-dinitrofenolato (**DNP**) em 360 nm. A partir da análise das absorvâncias cinéticas, em função do tempo, determinou-se as constantes de velocidade observadas (k_{obs})

4.2.5. Medidas de condutividade

As medidas de condutividade foram realizadas com o auxílio de um condutímetro Metrohm Modelo 712, usando uma cela termostatizada de 50 mL, a 25°C . Para todas as medidas foi utilizado um volume inicial de 20 mL de água, no pH desejado (mantido novamente com um tampão característico) e alíquotas da amostra foram adicionadas à cela.

As medidas e condutividade foram realizadas com o propósito de determinar possíveis formações de agregados e até mesmo variação nas constantes de agregações.

4.2.6. Medidas de emissão de fluorescência

Todas as medidas foram realizadas utilizando um espectro fluorímetro Cary Eclipse da Varian, com uma lâmpada de xenônio de como fonte de excitação e tamanho de fendas e voltagens ajustáveis.

Para as medidas envolvendo apenas a **MSZ**, os espectros foram obtidos com excitação entre 298 e 330 nm (*slits* 5x5), utilizando uma concentração de $1,4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, com o pH do meio variando de 1 a 10,5, mantidos com o auxílio de soluções tampão. Para as medidas envolvendo o sistema **MSZCP[5]Py** utilizou-se uma concentração de **MSZ** $= 1,4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ com a concentração de **P[5]Py** variável durante o experimentos, em pH 7,5, a 25°C , afim de avaliar a influência do

macrociclo sobre a intensidade de fluorescência do fluoróforo. Em contra partida, nas medidas para avaliar a influência do pH sobre o meio, utilizou-se concentração de **MSZ=P[5]Py**= $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹, a 25°C.

4.2.7. Tempo de vida de fluorescência

Todas as medidas foram realizadas com um espectrofluorímetro Easy Life V, Optical Building Blocks Corporation. Para cada análise, o comprimento de onda do led utilizado foi de 370 nm, com um filtro de 10nm a mais do que o comprimento de onda do LED. Como referência, foi utilizado uma solução de LUDOX® 30% em água. Para a análise utilizou-se uma concentração de **MSZ**= $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹ com a concentração de **P[5]Py** variável durante os experimentos, em pH 7,5, a 25°C. As medidas por tempo de vida de fluorescência foram realizadas com o intuito de avaliar o comportamento das espécies fluorescentes e bem como determinar informações a respeito da interação entre a **MSZ** e o **P[5]Py**.

4.2.8. Tamanho dos agregados e Potencial Zeta

O diâmetro hidrodinâmico e o potencial zeta do sistema **SDS/P[5]Py** foram determinados com o auxílio do equipamento de espalhamento dinâmico Zetasizer Nano ZS da Malvern com um laser operando a um ângulo de 90° de espalhamento. Para o experimento utilizou-se uma concentração de **SDS**= $1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹ e **P[5]Py**= $8,0 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹. Todas as medidas foram realizadas em pH 7,5 a 25°C.

As medidas de diâmetro hidrodinâmico e potencial zeta foram realizadas para avaliar o tamanho médio dos agregados formados bem como a carga superficial destes, em meio aquoso.

4.2.9. Microscopia eletrônica de transmissão - TEM

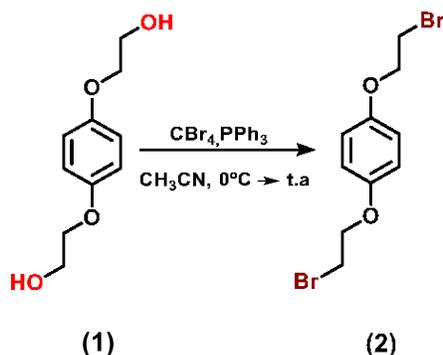
As imagens de microscopia de transmissão eletrônica dos agregados de **P[5]Py** foram realizadas em um microscópio modelo JOEL-1011 operando a 100kV

com resolução de 4,5 Å. As amostras foram preparadas em um grid de cobre de 300 mesh com cobertura carbono, onde foram gotejadas de 2 a 3 gotas da solução $1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹ de **P[5]Py**. O grid foi posteriormente submetido a alto vácuo durante algumas horas para posterior análise no microscópio. A distribuição estatística de diâmetro foi construída pela contagem de 100 partículas isoladas usando o programa Image J.

As medidas de TEM foram realizadas para comprovar a existência dos agregados bem como o diâmetro médio dos mesmos, em meio aquoso.

4.3. METODOLOGIA

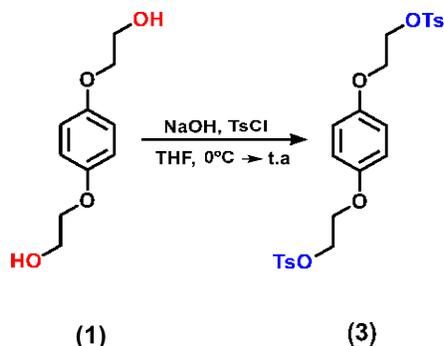
4.3.1. Síntese da bromo hidroquinona bis(2-hidroxi etil éter) – HQBr (2)



Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o éter bis(2-hidroxietílico) hidroquinona (1) (10 mmol), trifetilfosfina (23,81 mmol) e acetonitrila seca (50 mL). A mistura reacional foi resfriada a 0°C e, em seguida, o tetrabrometo de carbono (23,81 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após esse período, adicionou-se água gelada (40 mL), o que resultou em um precipitado branco (3). O precipitado foi então filtrado e lavado com MeOH gelado.

HQBr = pó branco. Rendimento: 75%; **RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 6,86 (s, 4H); 4,25 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H); 3,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H). **^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3):** δ 152,3; 116,1; 7,7; 29,2

4.3.2. Síntese da 1,4-bis(2-tosil etoxi) benzeno – HQTs (3)

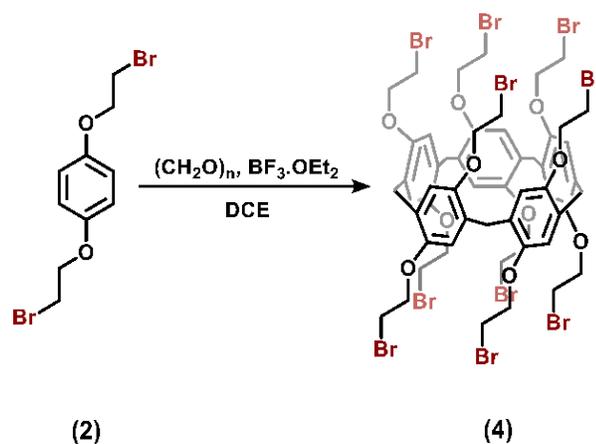


Uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2,8g em 4 mL) foi adicionada a uma solução de hidroquinona bis(2- hidroxietil) éter (1) (11,6 mmol) em THF (20 mL) e a mistura foi, então, resfriada a 0°C com agitação. Cloreto de tosila (26,22 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado, gota a gota, ao meio reacional e a mistura agitada por 2h em temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi vertida em água gelada e o produto extraído com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água, *brine* e seca com MgSO_4 . O produto foi obtido após filtração e remoção de solvente sob vácuo.

HQTs = pó branco. Rendimento: 85%.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 6,69 (s, 4H); 4,33 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H); 4,09 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 2,45 (s, 6H). **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 151,9; 150,0; 147,5; 131,8; 130,9; 118,6; 70,0; 63,7; 32,1

4.3.3. Síntese do bromo pilar[5]areno – P[5]Br (4)

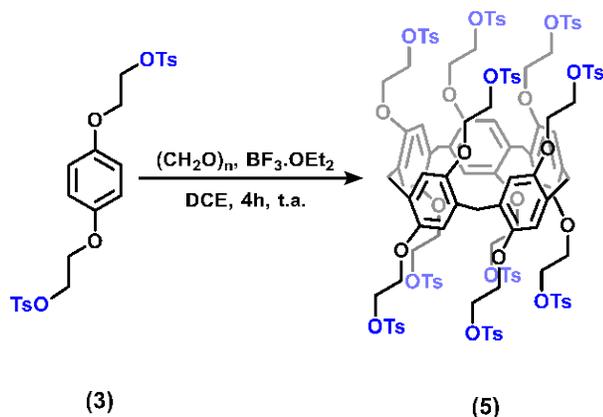


Em uma solução de bromo hidroquinona bis(2-hidroxi etil éter) (**2**) (2,78 mmol) em dicloroetano (50 mL), sob atmosfera inerte de argônio, paraformaldeído (5,56 mmol) foi adicionado e o sistema agitado por 30 min. Após esse tempo, eterato de trifluoreto de boro (5,56 mmol) foi lentamente adicionado ao meio reacional e a mistura agitada, em temperatura ambiente, por 2 horas. A seguir, a solução foi lavada com água, *brine* e solução de bicarbonato de sódio. A fase orgânica, foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e uma mistura de CH₂Cl₂:Hexano (1:1) como fase móvel.

P[5]Br = sólido branco. Rendimento: 85%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6,91 (s, 10H); 4,23 (t, *J* = 5,5 Hz, 20H); 3,84 (s, 10H); 3,63 (t, *J* = 5,4 Hz, 20H). **RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 149,9; 129,7; 116,3; 69,1; 30,9; 29,5.

4.3.4. Síntese do tosil pilar[5]areno – P[5]Ts (5)

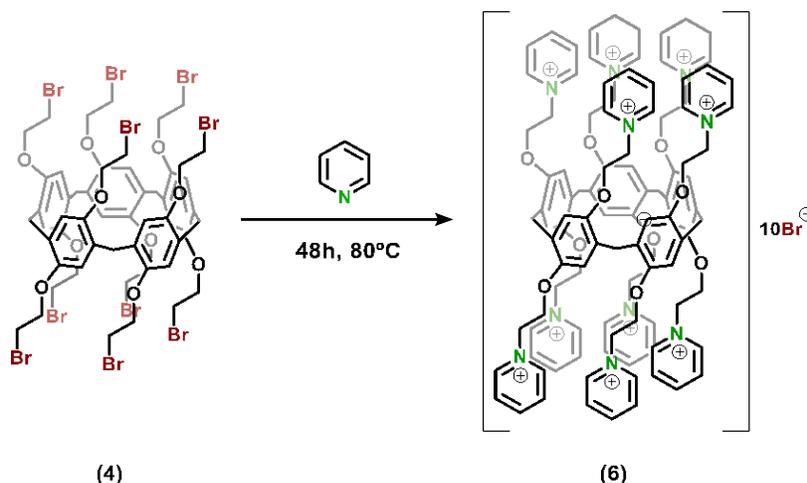


Paraformaldeído (8,97 mmol) e eterato de trifluoreto de boro (3,06 mmol) foram dissolvidos em dicloroetano (25 mL) e agitados por 10 min. Posteriormente, uma solução de 1,4-bis(2-tosil etoxi) benzeno (3mmol) em DCE (25 mL) foi adicionada, gota a gota, no meio reacional. A reação foi agitada, em temperatura ambiente, por 4 horas e após este intervalo de tempo, a mistura foi diluída em metanol (50 mL) e DCM (150 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL), *brine* e seca com Na₂SO₄. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo e o produto obtido purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e uma mistura de CH₂Cl₂:MeOH (99:1) como fase móvel.

P[5]Ts = pó branco. Rendimento: 31%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 20H); 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 20H); 6,78 (s, 10H); 4,54 – 4,40 (m, 10H), 4,39 – 4,31 (m, 10H), 4,29 – 4,17 (m, 10H), 4,15 – 3,95 (m, 10H), 3,60 (s, 10H), 2,27 (s, 30H). **RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 149,5; 145,0; 132,2; 129,8; 128,4; 127,7; 114,4; 69,6; 65,7; 31,1; 21,6.

4.3.5. Síntese do bromo piridínio pilar[5]areno – P[5]Py⁺.10Br⁻ (6)



Em um balão de fundo redondo, uma mistura de P[5]Br (4) (0,5 mmol) e 10 mL de piridina foram agitados durante 48h a 80°C. Após esse tempo o excesso de piridina foi retirado sob vácuo e o sólido remanescente foi lavado com dietil éter até o solvente se tornar incolor. A seguir, o produto bruto foi lavado com etanol e precipitado em etil éter, formando um fino precipitado que foi recolhido por centrifugação.

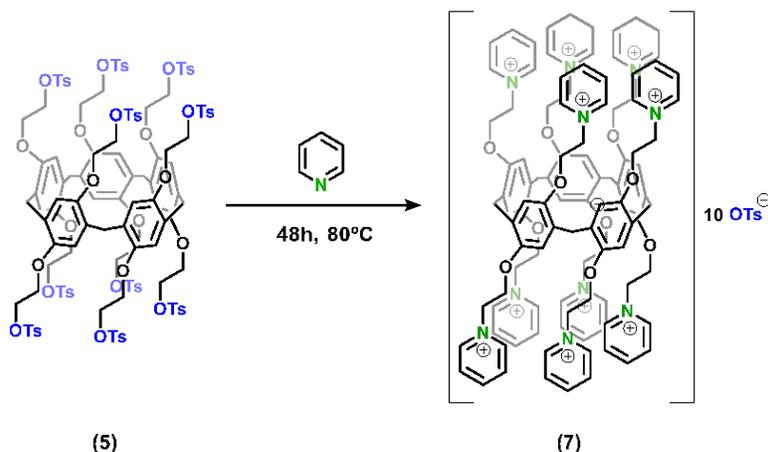
P[5]Py⁺.10Br⁻ = pó levemente amarelado. Rendimento: 96%.

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O): δ 8,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 20H); 8,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 10H); 7,88 (d, 20H); 6,53 (s, 10H); 4,92 (t, 20H); 4,46 (t, 20H); 3,39 (s, 10H).

RMN de ¹³C (50 MHz, D₂O): δ 152,1; 149,1; 147,6; 131,9; 131,1; 118,7; 70,1; 63,8; 32,2.

ESI-MS: *m/z* calculado para [C₁₀₅H₁₀₉N₁₀O₁₀]¹⁰⁺: 1669,83; experimental: 1670,21.

4.3.6. Síntese do tosil piridínio pilar[5]areno – P[5]Py⁺.10Ts⁻ (7)



Em um balão de fundo redondo uma mistura de P[5]Ts (**5**) (0,5 mmol) e 10 mL de piridina foram agitados durante 48h a 80°C. Após esse tempo o excesso de piridina foi retirado sob vácuo e o sólido remanescente foi lavado com dietil éter até o solvente se tornar incolor. A seguir, o produto bruto foi, então, lavado com etanol e precipitado em etil éter, formando um fino precipitado que foi recolhido por centrifugação.

P[5]Py⁺.10Ts⁻ = pó levemente amarelado. Rendimento: 50%.

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O): δ 8,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 20H); 8,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 10H); 8,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 20H); 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 20H); 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 20H); 6,62 (s, 10H); 5,01 (s, 20H); 4,32 (s, 20H); 3,38 (s, 10H); 1,79 (s, 30H).

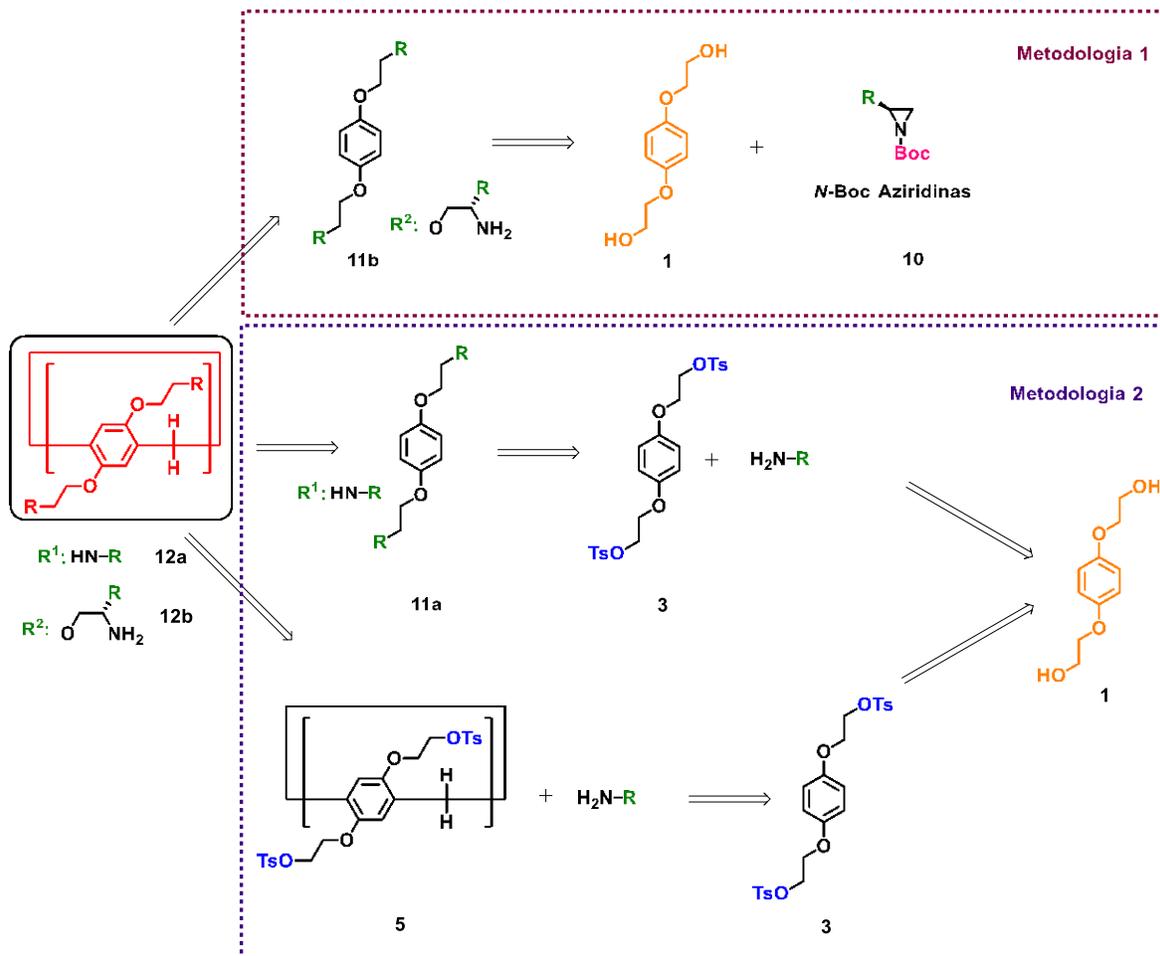
RMN de ¹³C (50 MHz, D₂O): δ 148,9; 146,3; 144,6; 141,8; 139,8; 129,2; 129,0; 128,3; 125,0; 115,7; 67,4; 60,7; 20,0.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. PILARARENOS CONTENDO GRUPOS AMINO

Inicialmente, o projeto de doutorado ao qual se referia esse trabalho, visava a síntese de novos macrociclos pilararenos a partir da funcionalização de bromo pilararenos com aziridinas, antes e após a ciclização. Desta forma com o intuito de guiar o leitor a uma maior entendimento dos processos sintéticos do trabalho idealizado, uma análise retrossintética é apresentada no **Esquema 4**.

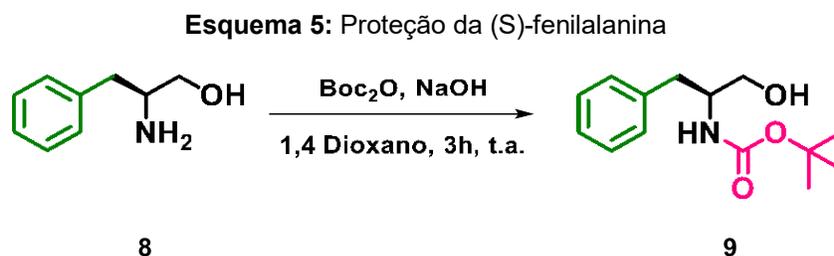
Esquema 4: Retrossíntese simplificada para obtenção dos macrociclos pilararenos



Cabe salientar que a etapa que envolve a ciclização de 1 para posterior funcionalização com 10 é determinante para a metodologia de síntese e não pode ser realizada de maneira direta devido à formação de polímeros.

5.1.1. Proteção de (S)-aminoálcoois

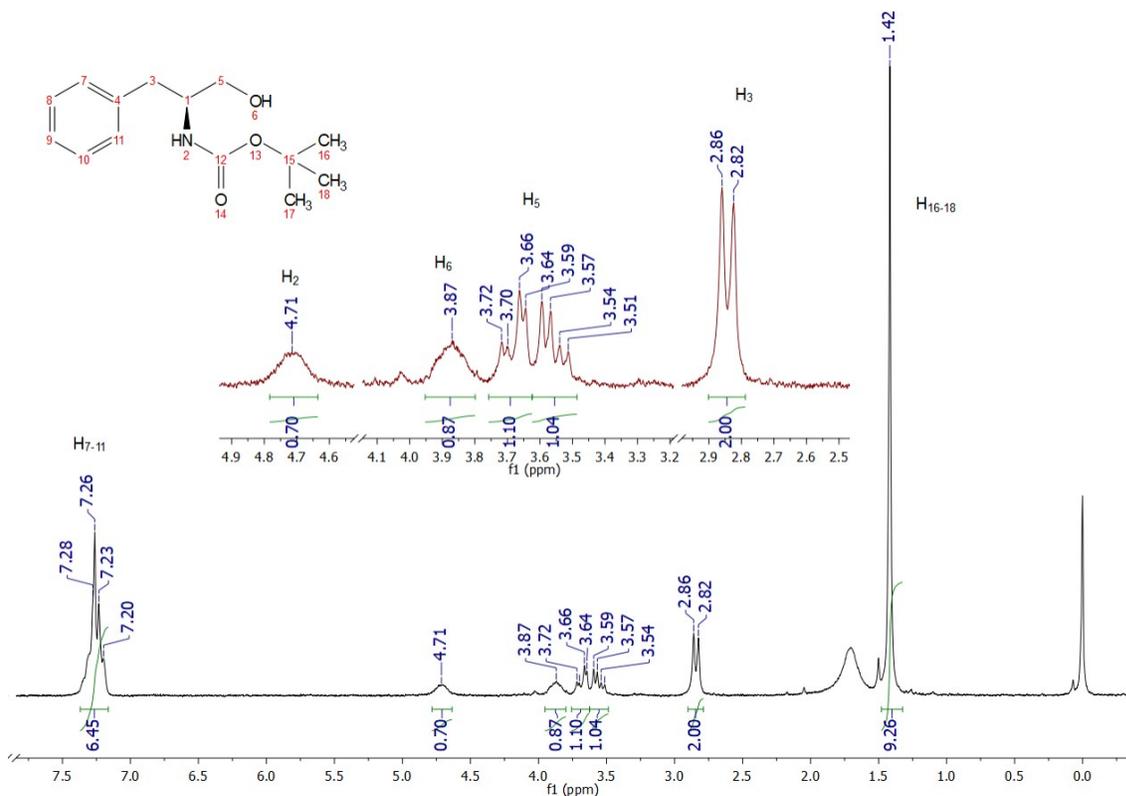
Como primeiro passo para a execução da metodologia 1 (**Esquema 5**) foi necessário a síntese das *N*-Boc Aziridinas (**9**) a partir do aminoálcool correspondente. A partir do aminoálcool fenilalaninol (**8**), realizou-se a proteção dos grupos amina (NH₂) por meio da sua conversão em grupos carbamato de *t*-butila, com o Boc₂O, hidróxido de sódio (NaOH) e 1,4 Dioxano como solvente reacional, à temperatura ambiente durante 3h. Esta metodologia possibilitou a obtenção do aminoálcool protegido em um rendimento de 70%.



De uma maneira geral, a proteção do grupamento NH₂ do aminoálcool se faz necessária devido a ativação do grupo –OH na etapa seguinte para a formação da aziridina, que ocorre por meio de um ataque nucleofílico deste grupo a um eletrófilo (TsCl). Caso não houvesse este procedimento de proteção, o grupo amina acabaria se tornando o nucleófilo da reação, impedindo assim a obtenção do produto desejado, uma vez que grupos aminas apresentam maior poder nucleofílico quando comparado com o grupo hidroxila.

Na **Figura 20** é apresentado o espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **9**.

Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto 9.



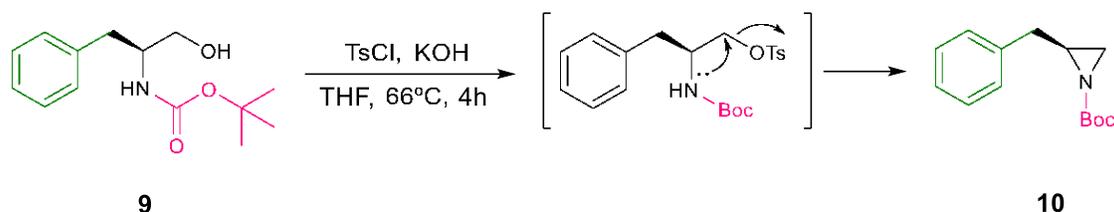
É possível observar em 1,42 ppm um simpleto referente a 9 hidrogênios referente aos três grupos metila do grupamento Boc. Em 2,84 ppm observa-se um duplete ($J = 8$ Hz) referente aos dois hidrogênios do grupo CH_2 ligado ao anel aromático. Na região de 3,51 a 3,72 ppm observa-se dois multipletos, cada um com valor de integral igual a 1, referentes aos dois hidrogênios diastereotópicos do grupo CH_2OH . Em 3,87 é possível observar um sinal alargado referente ao hidrogênio da hidroxila, seguido de outro sinal alargado em 4,71 ppm que se refere ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Como esperado, na região de 7,24 ppm observa-se um multiplete dos hidrogênios aromáticos. Vale ressaltar aqui que na região de aproximadamente 3,2 ppm esperava-se um sinal de tripleto referente ao hidrogênio ligado ao centro quiral da molécula, entretanto por ser um hidrogênio bastante desblindado seu sinal acabou ficando sobreposto. Sendo assim, apesar do não aparecimento de um sinal característico da molécula, é possível confirmar a

proteção do aminoálcool, uma vez que o sinal referente ao seu hidrogênio vizinho se evidenciou como duplete.

5.1.2. Preparação da *N*-Boc aziridina

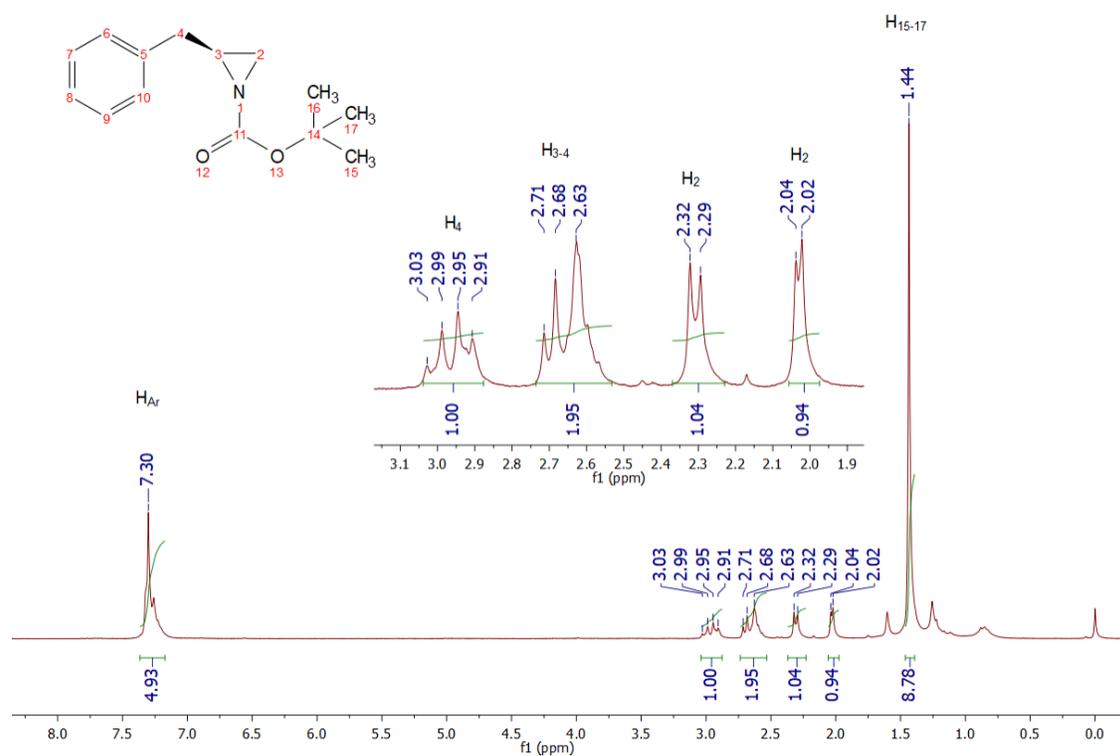
Após a obtenção do aminoálcool protegido foi possível dar continuidade a síntese da aziridina desejada. Sendo assim, a partir de **9**, a *N*-Boc aziridina foi obtida por meio de uma ciclização intramolecular (**Esquema 6**) utilizando-se cloreto de tosila (TsCl), hidróxido de sódio sob refluxo de THF durante 4 horas.

Esquema 6: Obtenção do composto **10**, através da ciclização intramolecular do composto **9**.



Na **Figura 21** o espectro de RMN de ^1H obtido é evidenciado. Percebe-se na região de 1,4 ppm um simpleto com integral referente aos 9 hidrogênios dos grupos metilas do grupo protetor Boc. Na região entre 2,0 e 2,3 ppm é possível perceber dois dupletos ($J = 4 \text{ Hz}$ e $J = 6 \text{ Hz}$), sendo cada duplete referente a 1 hidrogênio do grupo CH_2 do anel aziridínico. Na região entre 2,5 e 2,8 ppm percebe-se um multiplete com integral referente ao hidrogênio ligado ao centro quiral da molécula e seu vizinho ligado ao anel benzeno. Na região entre 2,8 e 3,1 ppm um duplo dublete é evidenciado ($J = 8\text{Hz}$ e $J = 8\text{Hz}$), referente ao acoplamento J_{cis} e J_{trans} de um dos hidrogênios ligado ao anel benzeno. Na região de aproximadamente 7,25 um multiplete é evidenciado com integral referente aos 5 hidrogênios do anel aromático.

Figura 21: Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto 10.



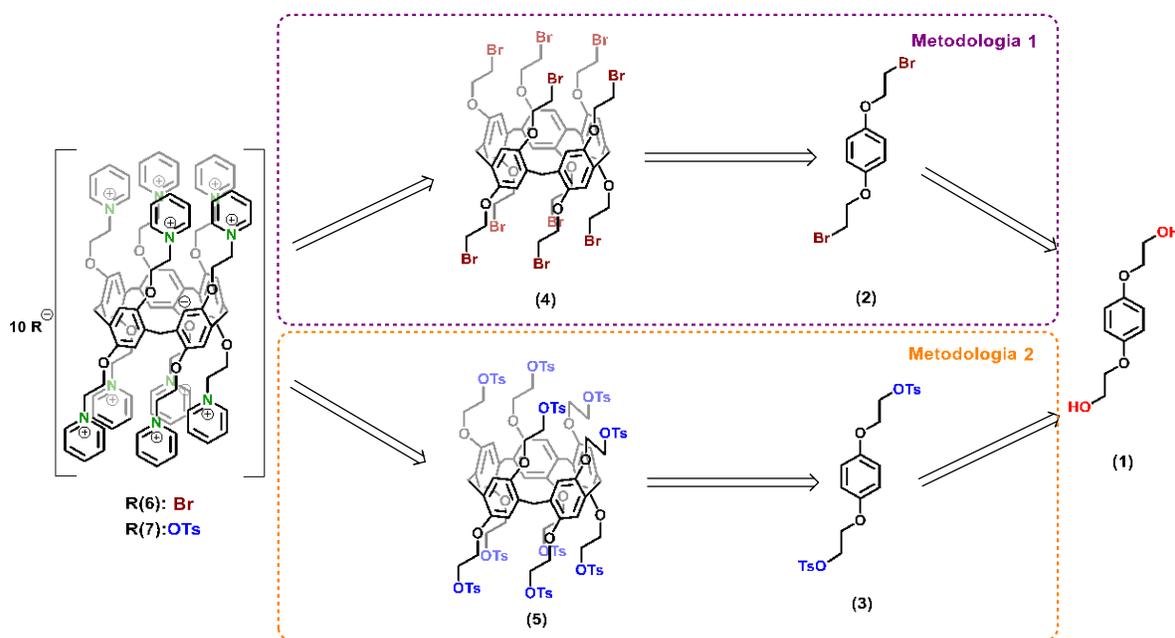
Com o auxílio do RMN de ^{13}C (**Figura 22**) e DEPT 135 (**Figura 23**) atribui-se os átomos de carbono da molécula. Em 27,91 ppm os carbonos dos grupos metila do grupo protetor Boc são evidenciados. Em 31,40 ppm o carbono do centro quiral é evidenciado, aparecendo no DEPT 135 como um sinal negativo. Em 38,32 ppm o carbono, do anel aziridínico, ligado ao centro estereogêneo da molécula. Em 38,43 ppm o carbono do grupo CH_2 do anel aziridínico é evidenciado aparecendo no DEPT 135 como um sinal negativo. Em 81,06 ppm é possível encontrar o sinal referente ao carbono do grupo Boc ligado ao nitrogênio, não sendo este evidenciado no DEPT 135 por se tratar de um carbono quartenário. Na região de aproximadamente 128 ppm os carbonos aromáticos são evidenciados, sendo seguidos pelo último sinal em 162,38 ppm referente à carbonila do grupo Boc.

5.2. SISTEMA SUPRAMOLECULAR MSZ/P[5]PY

5.2.1. Síntese do macrociclo piridínio pilar[5]areno

Com o intuito de guiar o leitor a um maior entendimento dos processos sintéticos do presente trabalho, uma análise retrossintética é apresentada no **Esquema 7**.

Esquema 7: Análise retrossintética das etapas de sínteses realizadas no presente trabalho



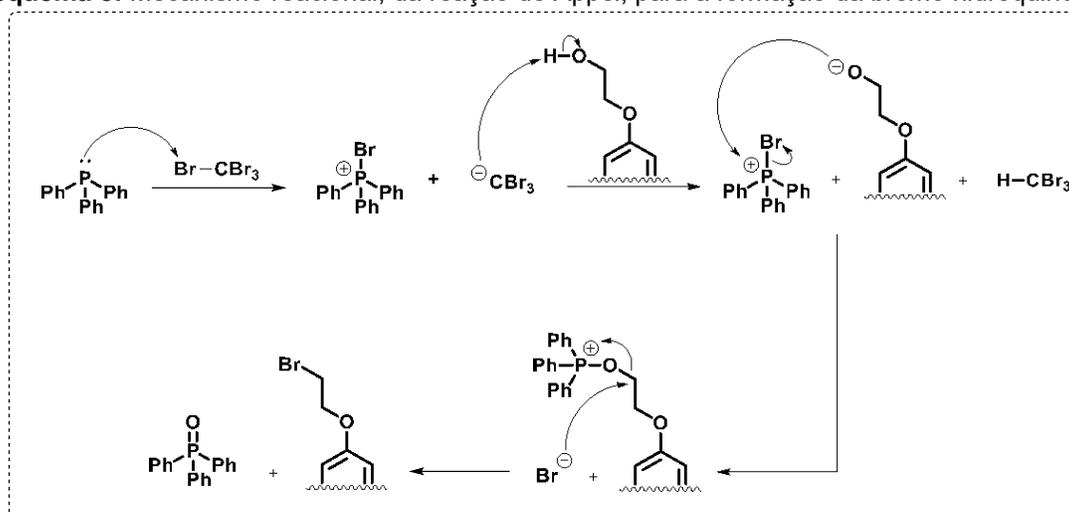
No esquema acima são apresentadas duas metodologias para a obtenção do macrociclo piridínio pilar[5]areno. A diferença entre ambas é o tipo de estratégia utilizada para a ativação do éter. Na metodologia um o grupo –OH é convertido em um –Br, enquanto que na metodologia 2 o grupo –OH é convertido em um grupo –Ots. O resultado final é que, dependendo da estratégia utilizada, muda-se o contra íon presente no produto final.

5.2.1.1. Síntese da bromo hidroquinona bis(2-hidroxi etil éter) – **HQBr (2)** (2)

Como primeiro passo da metodologia 1 tem-se a síntese da bromo hidroquinona bis(2-hidroxi etil éter) – **HQBr (2)** (OGOSHI et al., 2008; XUE et al., 2012). A partir da bromação de **(1)** seguindo a reação de Appel (APPEL, 1975), onde trifetilfosfina e tetra brometo de carbono reagem em acetonitrila inicialmente a 0°C e posteriormente à temperatura ambiente. A conversão de grupos OH em haletos de alquila, descrita por Appel (**Esquema 04**) consiste na utilização da espécie reativa de trifetilfosfina – $[\text{Ph}_3\text{P-X}]^+$ – em combinação com um ácido de Bronsted. Inicialmente, a trifetilfosfina promove uma abstração de um bromo do CBr_4 , gerando no meio reacional as espécies $[\text{Ph}_3\text{P-Br}]^+$ e CBr_3^- .

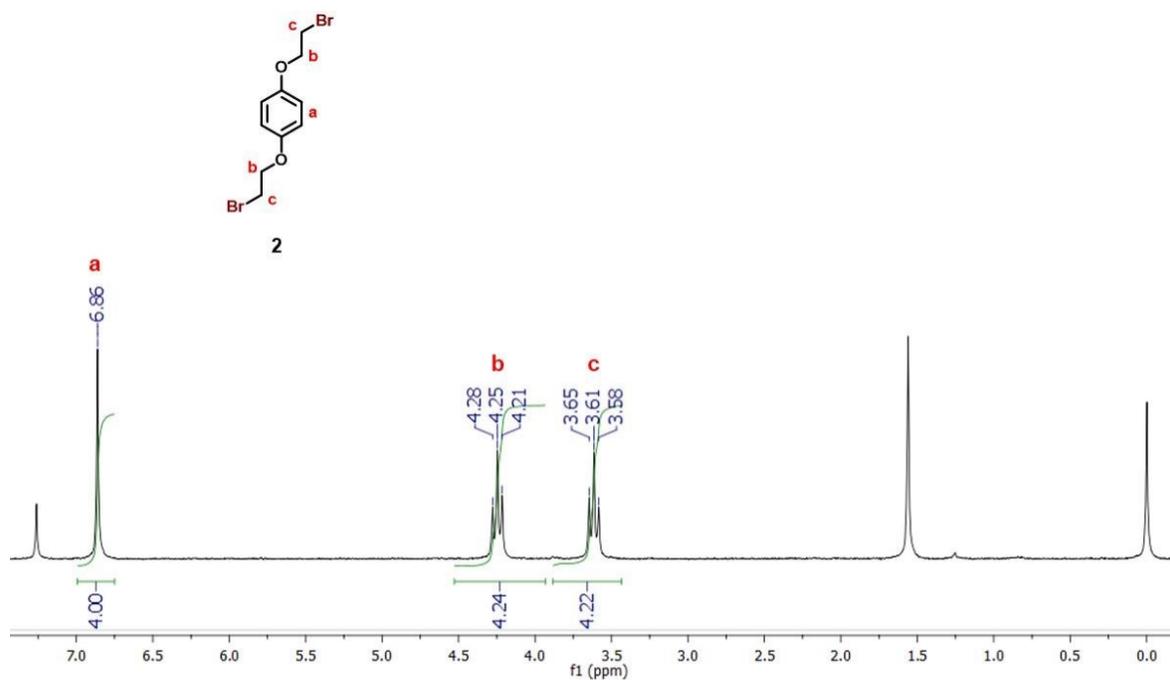
Em uma segunda etapa o CBr_3^- pode promover a desprotonação da hidroquinona 1, formando um alcóxido nucleofílico que ataca o átomo de fósforo do $[\text{Ph}_3\text{P-Br}]^+$. Na última etapa o brometo liberado ataca o átomo de oxigênio ligado ao fósforo, formando o produto desejado. A realização desta etapa se faz necessária para evitar que haja uma polimerização indevida dos monômeros na etapa de formação dos macrociclos pilararenos, bem como para garantir a existência de bons grupos de saída na extremidade da molécula para uma posterior funcionalização.

Esquema 8: Mecanismo reacional, da reação de Appel, para a formação da bromo hidroquinona



A **Figura 24** mostra o espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **2**. É possível observar dois tripletos em 3,61 e 4,25 ppm que podem ser atribuídos aos 4 hidrogênios dos dois grupos metilenos (H^b e H^d) presentes entre o oxigênio e os bromos, e que os hidrogênios mais próximos ao oxigênio (H^b) devem ser mais desblindados devido a maior eletronegatividade do átomo de oxigênio quando comparado com o bromo. Já em 6,86 ppm, é possível perceber a presença de um simpleto referente aos 4 hidrogênios aromáticos (H^a), na região característica do espectro devido ao efeito anisotrópico diamagnético dos elétrons π do anel.

Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) para o composto **2**, em CDCl_3

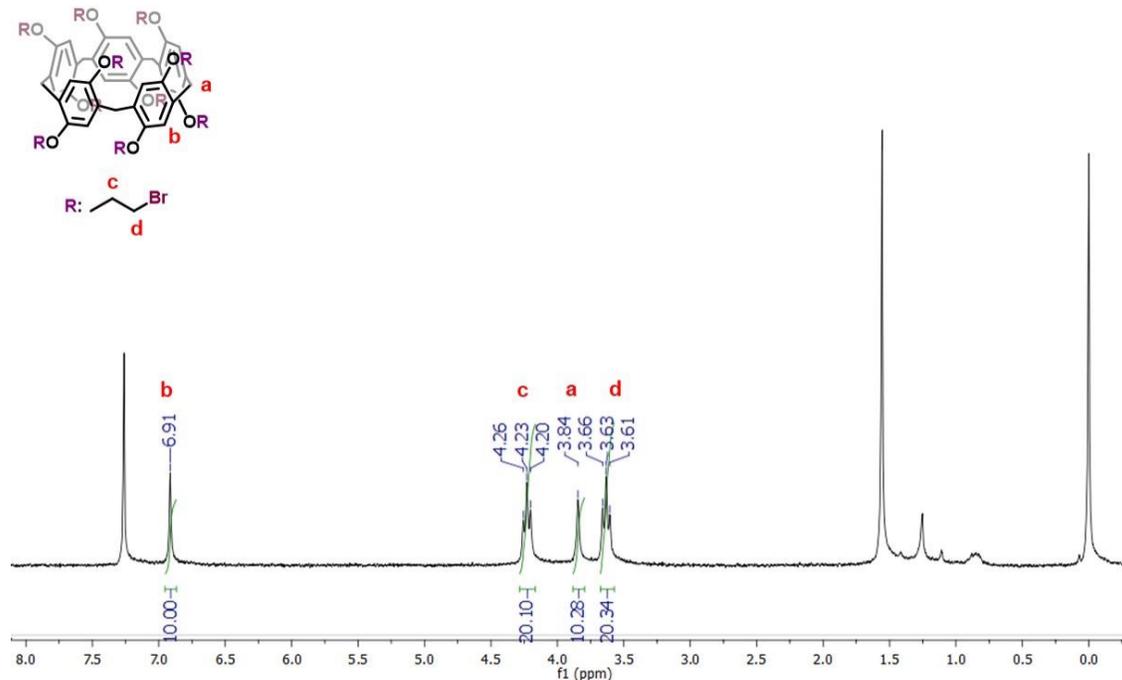


Desta forma, por comparação com trabalhos previamente publicados na literatura comprovou-se a obtenção do composto **2**, o qual foi obtido como um pó branco, cintilante, com um rendimento reacional de 75%.

5.2.1.2. Síntese do bromo pilar[5]areno – P[5]Br (4)

Após a comprovação da obtenção do composto **2**, seguiu-se para a etapa de ciclização, a qual é amplamente descrita na literatura (OGOSHI et al., 2008; XUE et al., 2012), para a obtenção do composto **4**. Nesta etapa, ocorre uma condensação entre os monômeros de hidroquinona **2** com o paraformaldeído, sendo que o último serve como fonte das pontes metilênicas na presença de um ácido de Lewis. Trata-se, portanto, de uma reação típica de alquilação Friedel-Crafts, cujo mecanismo foi previamente discutido na seção 2.2.

Figura 25: Espectro de RMN de ^1H para o composto **4**, em CDCl_3 . O sinal em 7,26 ppm refere-se ao solvente e o sinal em 1,60 ppm refere-se ao sinal da água presente.



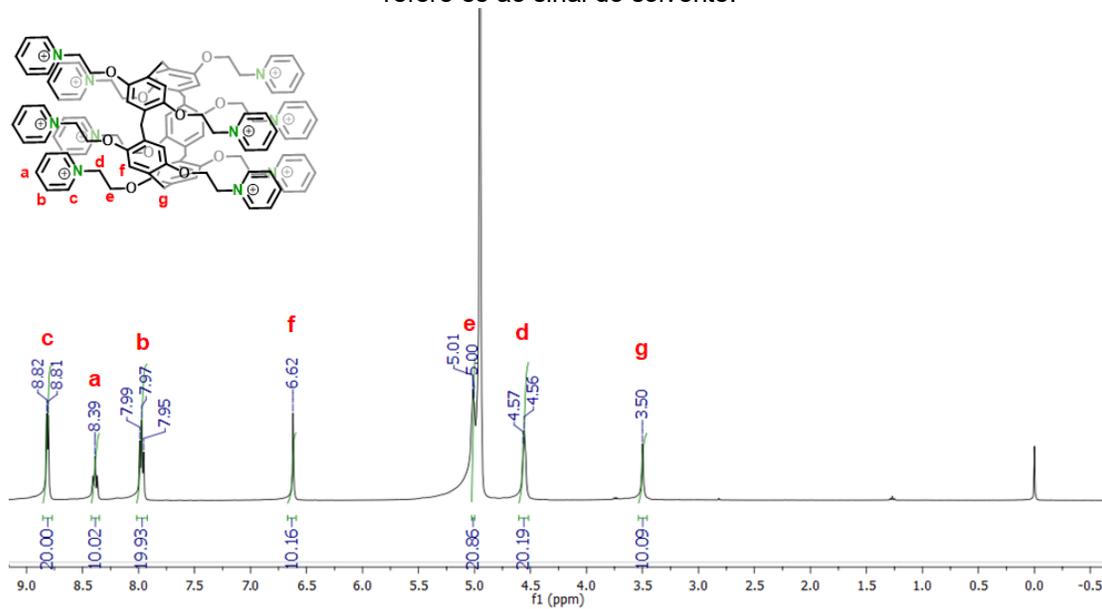
Na **Figura 25** apresenta-se o espectro de RMN de ^1H para o composto **4**. Dois tripletos em 3,63 ppm ($J = 5,4$ Hz) e 4,23 ppm ($J = 5,5$ Hz), referentes aos hidrogênios H^d e H^c , respectivamente, podem ser observados. É possível notar, ainda, nesta região, o surgimento de um simpleto, em 3,84 ppm, referente aos hidrogênios da ponte metilênica, H^a , o qual é bastante característico para macrociclos pilararenos, podendo-se assim comprovar a obtenção do composto desejado. Outra evidência importante é que a integral dos hidrogênios ponte é a

metade da integral dos demais grupos metileno, uma vez que para cada grupo CH₂ ponte há 4 grupos CH₂ do éter. Na região aromática do espectro, é possível perceber a presença de um simpleto em 6,91 ppm, sendo este sinal referente aos hidrogênios H^b, do anel benzênico de cada unidade. Importante observar que este sinal se apresenta como um simpleto com integração referente aos dois hidrogênios aromáticos, evidenciando a alta simetria da molécula. O composto foi obtido como um pó branco opaco com um rendimento de 85%.

5.2.1.3. Síntese do brometo de piridínio pilar[5]areno – P[5]Py⁺.10Br (6)

Com a confirmação, via análise de RMN de ¹H da obtenção do macrociclo funcionalizado com bromo – P[5]Br – seguiu-se para a funcionalização com grupamentos derivados da piridina, a fim de se obter os macrociclos carregados positivamente. Trata-se de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) com brometos como grupo de saída. Seguindo o procedimento já previamente descrito (KAIZERMAN-KANE et al., 2021), obteve-se o macrociclo desejado, cujo espectro de RMN de ¹H, obtido em D₂O, é apresentado na **Figura 26**.

Figura 26: Espectro de RMN de ¹H para o composto 5, em D₂O. O sinal intenso em 4,8 ppm refere-se ao sinal do solvente.

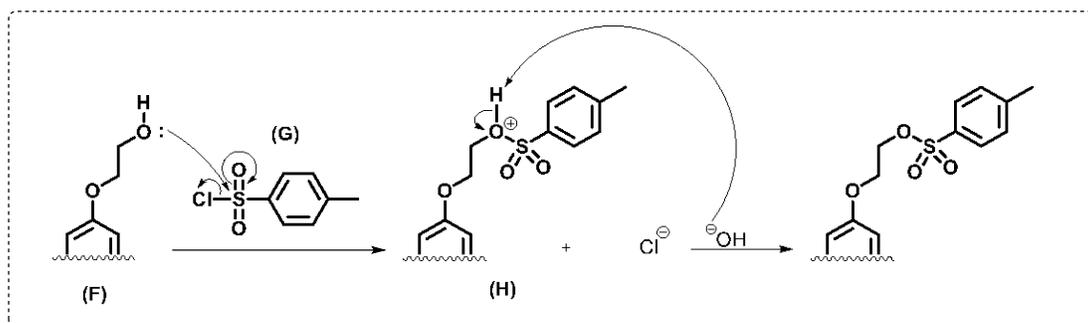


Na região entre 8 e 9 ppm é possível perceber os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos piridínicos: os dupletos em 8,81 ppm ($^3J = 5,5$ Hz) e em 7,97 ppm ($^3J = 5,6$ Hz) referem-se aos hidrogênios do anel piridínico (H^b e H^c), sendo o H^c mais desblindado devido à presença da carga positiva do átomo de nitrogênio. Ainda nesta região, é possível observar um tripleto em 8,30 ppm ($J = 8,0$ Hz) que se refere aos hidrogênios, H^a , na posição *para* ao átomo de nitrogênio e um simpleto em 6,53 ppm, relativo aos hidrogênios aromático. Em campo mais alto, observam-se os hidrogênios dos grupos metilênicos. A partir das integrais e multiplicidades observadas, pode-se afirmar que os sinais em 4,92 ppm ($J = 2$ Hz) e 4,46 ppm são referentes aos grupos CH_2 do éter, enquanto o simpleto em 3,39 ppm corresponde ao grupo em ponte. O simpleto referente à ponte metileno é bastante característico dos macrociclos do tipo pilarareno, e neste caso sofreu uma blindagem gerando um deslocamento bastante significativo do sinal para a regiões mais baixas do espectro. Desta forma, houve o levantamento de hipóteses e especulações sobre o motivo desse grande deslocamento mas, como o espectro estava de acordo com a literatura (KAIZERMAN-KANE et al., 2021), a obtenção da molécula foi confirmada. Ademais, a análise de RMN de ^{13}C apresentada no **Anexo 1** confirma a obtenção do macrociclo desejado. Análises de massas de alta resolução (**Anexo 2**) também foram efetuadas, comprovando novamente a obtenção do macrociclo.

5.2.1.4. Síntese da 1,4-bis(2-toluenossulfoniletoxi) benzeno – **HQTs** (3)

O ponto de partida para o emprego da metodologia 2 utilizada neste trabalho foi a transformação do grupo $-OH$ da hidroquinona bis(hidroxietil) éter (**1**) em um éster de sulfato (RUENGSUK et al., 2020), tornando-o assim um bom grupo de saída. Para tanto, utilizou-se o cloreto de tosila (TsCl), conforme procedimento descrito anteriormente. O mecanismo para a transformação do grupo hidroxila de **1** em um bom grupo de saída é apresentado no **Esquema 9**.

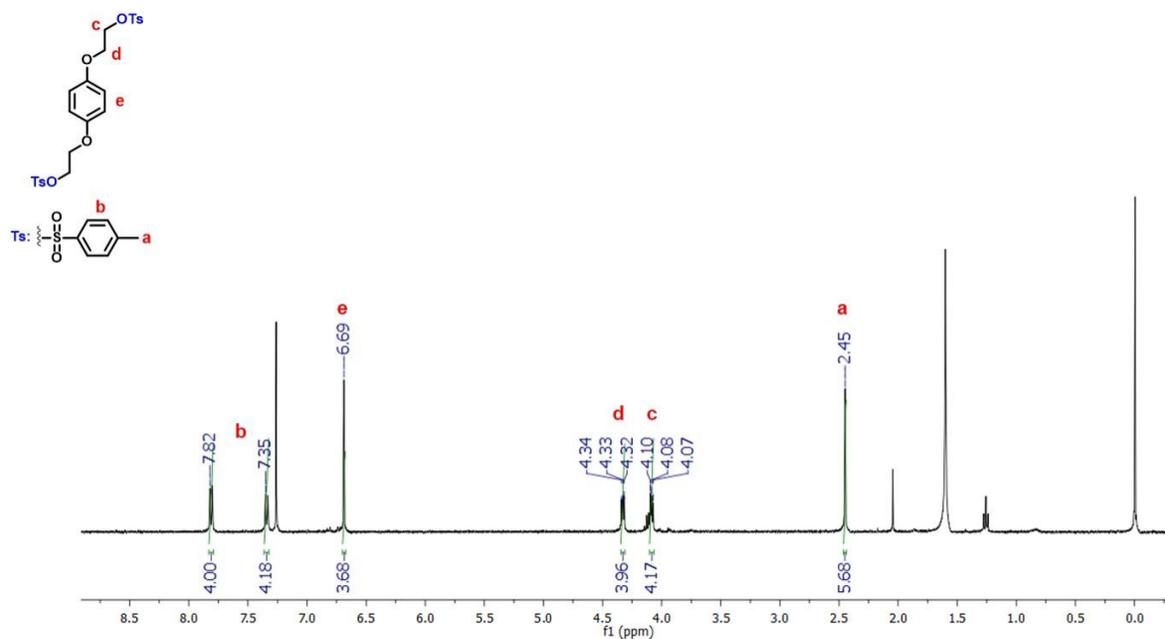
Esquema 9: mecanismo reacional para a obtenção da espécie 2,2 – bis (tosil etil) hidroquinona



Inicialmente os pares de elétrons do oxigênio, do composto **F** atacam o enxofre do cloreto de tosil (**H**), que possui uma densidade eletrônica positiva. Desta forma, uma espécie com carga positiva (**H**) é gerada e devido à presença de hidroxilas no meio, o próton ligado diretamente ao oxigênio é abstraído. O composto 2,2–bis (toluenossulfoniletil) hidroquinona (**5**) foi obtido, como um pó branco opaco e com um rendimento de 72%.

Na **Figura 27** é apresentado o espectro de RMN ^1H obtido para o composto **3**.

Figura 27: Espectro de RMN de ^1H para o composto **3**, em CDCl_3



É possível observar na região de 2,45 ppm um simpleto, com integral correspondente a 6 hidrogênios, referente às metilas dos grupos toсила. Na região entre 4,0 e 4,5 ppm observam-se os tripletos referentes aos grupos metileno da hidroquinona, sendo o tripleto em 4,33 ppm ($J = 5,6$ Hz) referente aos hidrogênios H^d e o tripleto em 4,09 ppm ($^3J = 5,6$ Hz) referente aos hidrogênios H^c, mais blindados por estarem próximos ao grupamento toсила. Em 7,35 e 7,82 ppm ($^3J = 8$ Hz e $^3J = 8,3$ Hz, respectivamente) observa-se dois dupletos dos anéis aromáticos do grupo toсила, H^b. Com base neste espectro e nas características evidenciadas chega-se à conclusão de que o composto **5** foi obtido com êxito.

5.2.1.5. Síntese do tosil pilar[5]areno – P[5]Ts (5)

Com a obtenção do composto **4** a próxima etapa realizada foi a tentativa de ciclização do monômero, para a obtenção dos macrociclos com o grupamento toсила. Sendo assim, algumas alternativas aos reagentes utilizados por Ogoshi foram propostos e testados, sendo apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Tentativas de ciclização do composto 3 para obtenção do macrociclo 5

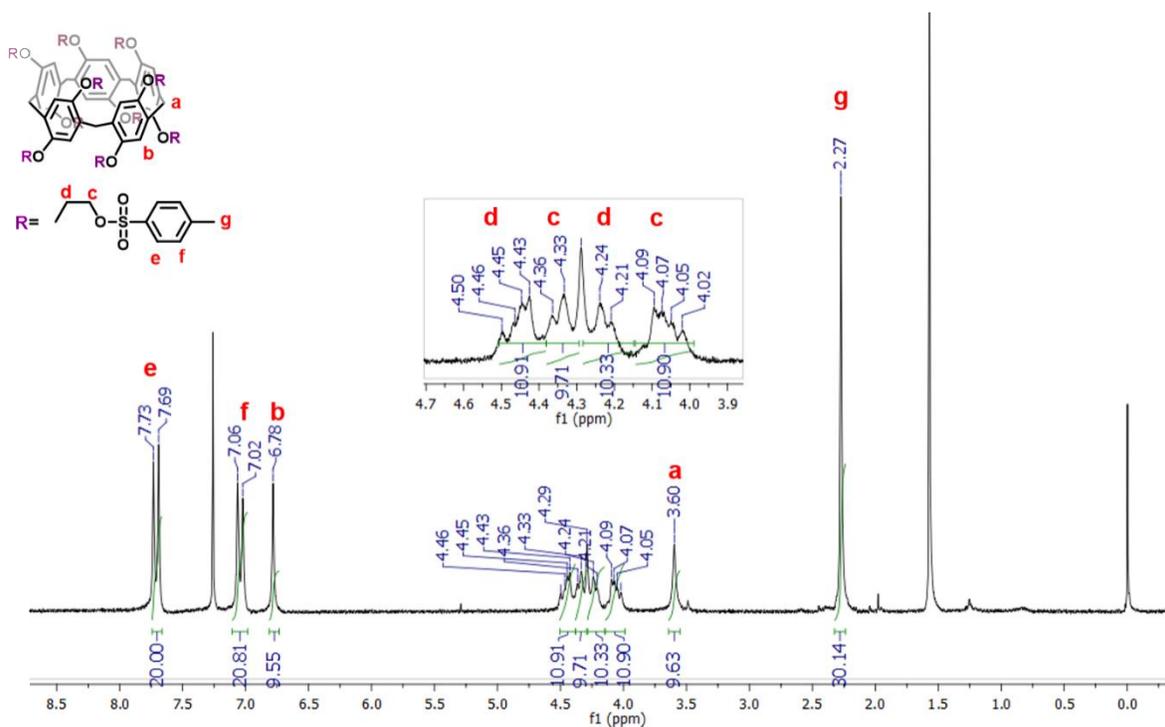
Entrada	Ác. de Lewis	Solvente	T°C	Tempo (h)	
1	CF ₃ COOH	DCE	84	2	Não ocorreu
2	FeCl ₃	DCE	84	2	Não ocorreu
3	H ₂ SO ₄	-	25	0,16	Não ocorreu
4	BF ₃	DCM	25	2	Não ocorreu
5	TfOH	DCM	25	6	Não ocorreu
6	H₂SO₄	DCM	25	24	31%

7	CoCl ₂	DCM	25	72	Não ocorreu
8	Al ₂ Cl ₃	DCM	25	72	Não ocorreu
9	CaCl ₂	DCM	25	72	Não ocorreu
10	HNO ₃	DCM	25	72	Não ocorreu
11	BF₃.OEt₃	DCM	25	24	30%
12	BF₃.OEt₃	DCE	25	4	31%

As principais alterações se deram no uso de diferentes ácidos de Lewis, ou de Bronsted. Já os solventes foram utilizados diclorometano (DCM) ou dicloroetano (DCE). De maneira geral, para todas as entradas testadas, apenas as entradas 6, 11 e 12 levaram ao produto de interesse, sendo que a entrada 12 resultou em um rendimento satisfatório. É importante destacar aqui a importância do solvente utilizado para a etapa de ciclização, principal diferença entre as entradas 11 e 12. Devido ao efeito *template* do solvente (OGOSHI, 2015) durante a ciclização, permitiu-se que o tempo de reação da entrada 12 fosse muito menor que a entrada 11, apesar de o rendimento reacional ser praticamente o mesmo. O procedimento da entrada 12 é baseado em artigo publicado recentemente por Ruengsuk e colaboradores (RUENGSUK et al., 2020), que descreve um tempo reacional de apenas 4 horas, utilizando os mesmos reagentes obtendo um rendimento de aproximadamente 80%. Entretanto, percebe-se que para o presente trabalho obteve-se um rendimento de 31%, o que é baixo em comparação ao publicado, mas provavelmente é justificado por erros durante o experimento, purificação ou até mesmo a pureza dos reagentes utilizados na síntese. É importante manter um controle rigoroso da atmosfera inerte para estas reações, sendo utilizadas purgas com argônio ou nitrogênio gasoso na vidraria antes da adição dos reagentes e mantido o sistema fechado durante a reação, bem como empregados solventes anidros.

Sendo assim, por apresentar um menor tempo reacional e um rendimento razoável, a entrada 12 foi utilizada como procedimento padrão para a obtenção do macrociclo **5**, cujo RMN de ^1H é apresentado na **Figura 28**.

Figura 28: Espectro de RMN de ^1H para o composto **5**, em CDCl_3



No espectro apresentado acima, é possível perceber na região de 3,60 ppm o simpleto característico da ponte de metileno dos macrociclos pilararenos, forte evidência da obtenção do composto **5** desejado. É possível perceber ainda que, em campos mais baixos a este sinal um simpleto aparece, referente aos hidrogênios H^g dos grupos metila. Na região de 4 e 4,5 ppm 4 multipletos são observados referentes aos hidrogênios dos grupos metilenos (H^c e H^d) localizados entre os dois oxigênios, na extremidade da cavidade do macrociclo, sendo o hidrogênio H^c mais blindado devido à presença do enxofre e anel aromático do grupo tosila. Na região aromática, é possível notar um simpleto em 6,78 ppm referente aos hidrogênios H^b dos anéis benzênicos dos monômeros formadores da cavidade macrocíclica. Por fim, os hidrogênios da parte aromática do grupo tosila, H^e e H^f, são indicados como dois

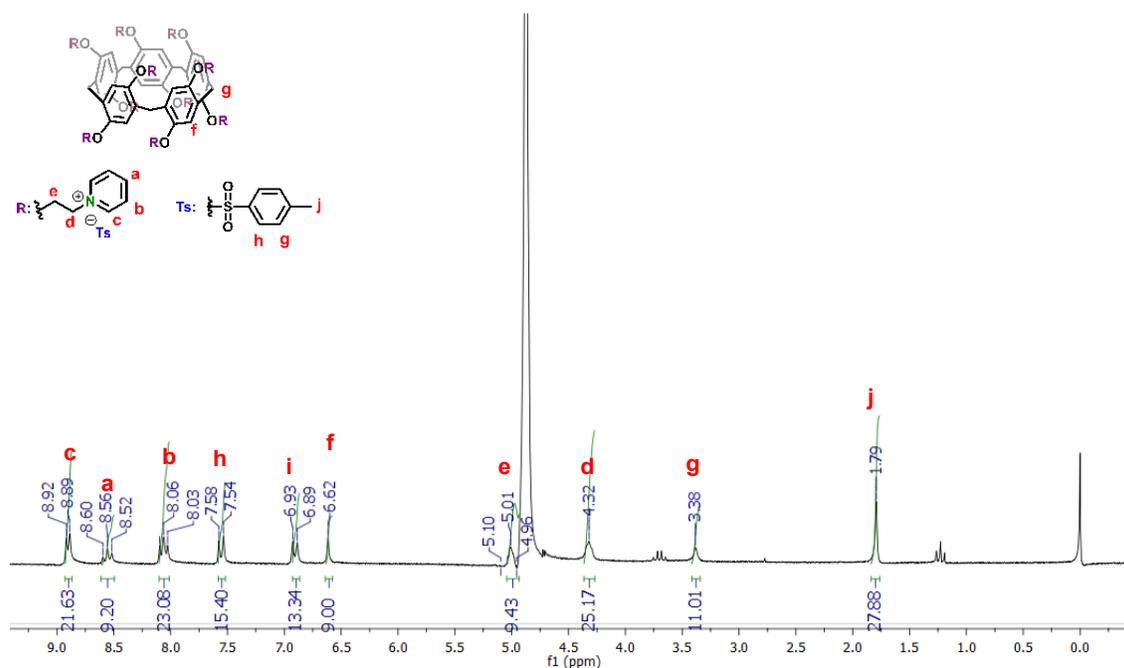
dupletos em 7,71 e 7,04 ppm, respectivamente. Desta forma, o composto **5** foi efetivamente sintetizado.

5.2.1.6. Síntese do tosilato de piridínio pilar[5]areno – $P[5]Py^+.10Ts^-$ (7)

A etapa final para a metodologia 2 foi a síntese do macrociclo **P[5]Py** a partir do **P[5]Ts**, seguindo o mesmo procedimento indicado para o macrociclo **P[5]Py** obtido a partir do **P[5]Br**. O espectro obtido para o composto **6** é apresentado na **Figura 29**.

De maneira geral, por se tratar do mesmo composto, diferenciando apenas no contra-íon, o espectro obtido foi similar ao do **P[5]Py_Br**. Entretanto, para este caso, a presença dos contra-íons é evidenciada no espectro. Sendo assim, os dois dupletos aparentes em 6,91 ppm ($^3J = 8,2$ Hz) e 7,56 ppm ($^3J = 8,0$ Hz), referem-se aos hidrogênios aromáticos H^g e H^h dos grupos tosil e o simpleto em 1,79 ppm, refere-se as metilas também do grupo tosil.

Figura 29: Espectro de RMN de 1H para o composto 7, em D₂O



A integração destes sinais corrobora com a formação do sal com 10 contra-íons. Vale ressaltar ainda que no espectro obtido o simpleto referente à ponte

metileno do macrociclo também sofreu um deslocamento para a região mais blindada do espectro, de forma semelhante ao anterior. Desta forma, o composto desejado foi obtido, podendo ser confirmado também via RMN de ^{13}C , cujo espectro está apresentado no **Anexo 3**.

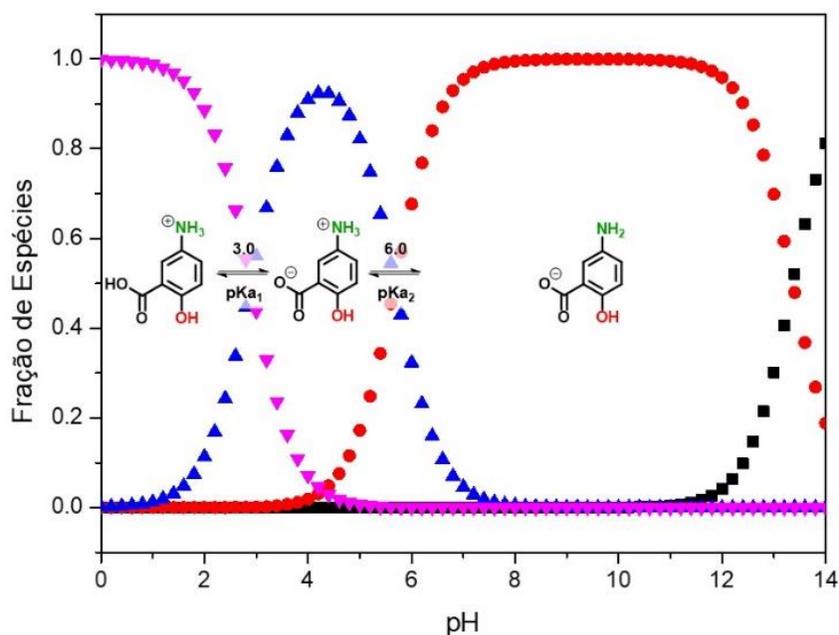
5.2.2. Caracterização da Mesalazina

Antes de avaliar qualquer possível interação da Mesalazina (**MSZ**) com o macrociclo obtido, realizou-se uma caracterização desta por técnicas como espectroscopia de absorção na região do UV-VIS e de emissão de fluorescência. Ainda, por possuir em sua estrutura sítios básicos e ácidos foi necessário incluir nesses estudos efeitos da variação com pH do meio

5.2.2.1. Espectros de absorção via UV-VIS

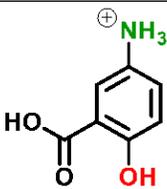
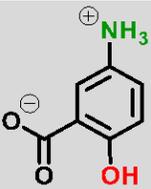
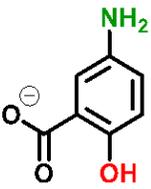
Com auxílio do *software* CurTiPot (GUTZ, I. G. R.) e com base nos pKa's já reportados na literatura (ELBASHIR; ABDALLA; ABOUL-ENEIN, 2015a), uma curva de distribuição de espécies (**Figura 30**) foi construída para servir como um guia para posteriores escolhas de qual melhor pH para a realização das medidas.

Figura 30: Distribuição das espécies de **MSZ** de acordo com seus valores de pKa's



Como esperado, três regiões distintas foram obtidas a partir das distribuições de espécies, o que permitiu escolher três pH's para a realização das análises, onde uma espécie estaria presente majoritariamente. Sendo assim, com uma maior ideia de qual pH escolher, diferentes curvas de calibração, para a **MSZ**, foram preparadas para determinar qual seria a melhor concentração a ser utilizada nos futuros experimentos. Essa análise, permitiria então determinar um valor de concentração cuja absorvância não ultrapassasse o valor unitário, e até mesmo determinar o comprimento máximo de absorção de cada espécie. As curvas de calibração obtidas (**Anexos 4A – 4C**), de forma geral, mostraram que a utilização de uma concentração igual a $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹ promoveria um valor adequado de concentração a ser trabalhado. Na **Tabela 4**, os valores máximos de absorção, juntamente com os comprimentos de onda máximos de absorção de cada espécie, são apresentados.

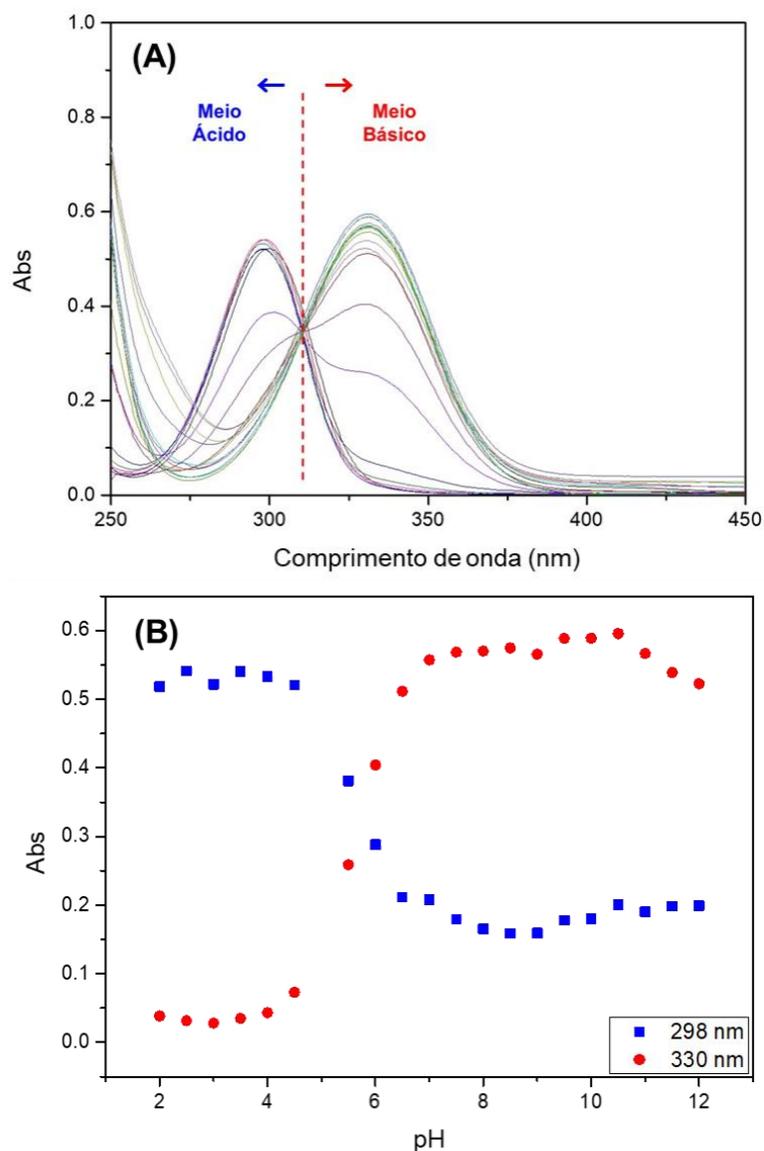
Tabela 4: Valores máximos de absorvância e comprimento de onda para as espécies de **MSZ**, de acordo com o pH do meio

Espécie	pH	Absorvância máxima	Comprimento de onda máximo (nm)
	1,0	0,72	298
	7,0	0,51	330
	12,0	0,71	330

É importante ressaltar ainda, a dependência do comprimento de onda máximo de absorção para com o pH do meio, uma vez que quanto maior o pH maior

foi deslocamento batocrômico observado. Sendo assim observou-se duas bandas distintas e até mesmo uma pequena transição conforme o aumento do pH do meio: uma em 298 nm ($\epsilon=3,71 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, transição $\pi-\pi^*$) e outra em 330 nm ($\epsilon=4,00 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, transição $\pi-\pi^*$), devido a uma maior solvatação das espécies de **MSZ** (Figura 31).

Figura31: (A) Espectro de absorção na região do UV-Vis para a mesalazina em pH's ácidos (linhas em azul) e pH's básicos (linhas em vermelho); (B) variação dos comprimentos de onda máximos para as bandas características da mesalazina. Em ambos, **MSZ**= $1,4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, a 25 °C

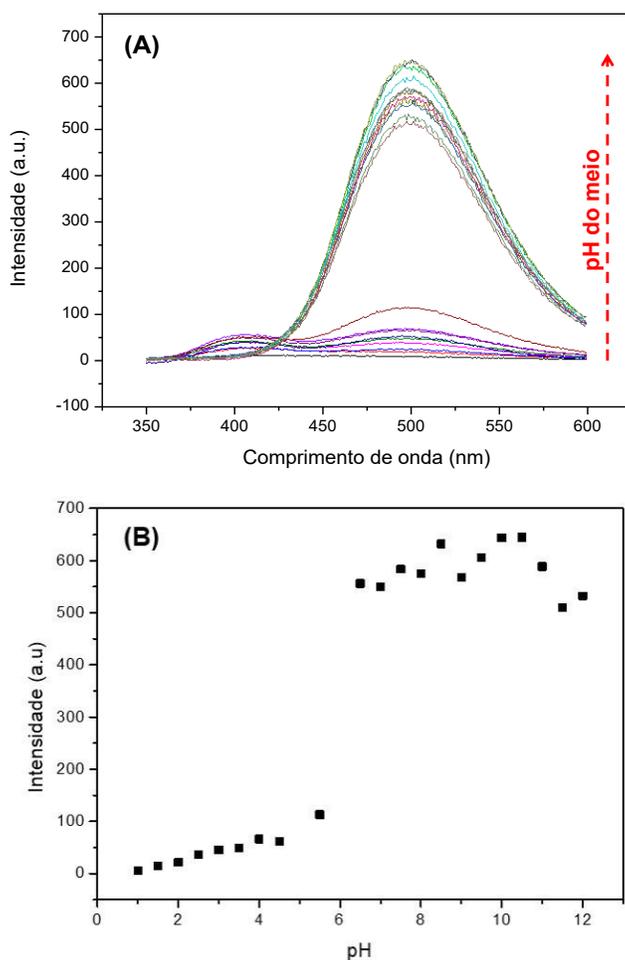


Com a concentração ideal e os espectros de absorção para as espécies determinadas foi possível seguir para uma caracterização fotofísica da **MSZ**, a fim de conhecer seu comportamento em diferentes pH's do meio.

5.2.2.2. Caracterização Fotofísica da MSZ

Por apresentar diferentes características estruturais em diferentes pH's, os espectros de fluorescência da **MSZ** foram obtidos, em diferentes pH's, utilizando os valores de concentração e comprimentos de onda, previamente definidos pelos máximos de absorção no espectro de UV-Vis, 298 nm (para pH's ácidos) e 330 nm (para pH's básicos) (**Figura 32-A**). Os espectros de emissão de fluorescência obtidos são apresentados na **Figura 32**.

Figura 32: (A) Espectro de emissão de fluorescência para a mesalazina em diferentes pH's; (B) variação do comprimento de onda máximo de emissão da mesalazina. Em ambos, **MSZ**= $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹, a 25 °C



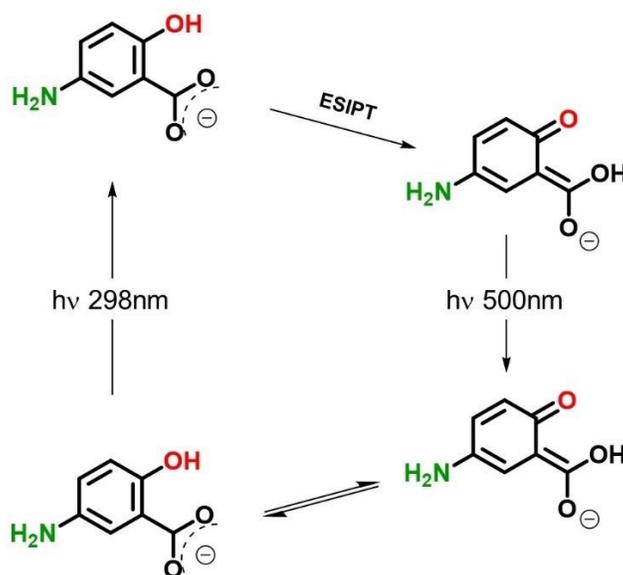
Conforme o pH do meio é aumentando, percebeu-se um incremento na fluorescência da mesalazina, apresentando uma intensidade bastante elevada para o pH = 7,5. Esse comportamento se deve à presença do grupo NH₂ que, por ser um bom doador de elétrons, acaba provocando um aumento da densidade eletrônica no anel benzênico (efeito mesomérico positivo), gerando um efeito favorável para o processo de fluorescência da **MSZ**, o que acaba sendo ilustrado pela **Figura 34B**, que compara a intensidade de fluorescência dos três pH's, onde há a presença das espécies indicadas pela distribuição da **Figura 33** (MIKHEEV; GUSEVA; ERSHOV, 2010; VALEUR; BERBERAN-SANTOS, 2001).

Figura 33: Variação da intensidade de fluorescência da **MSZ** ($1,4 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹) de acordo com o pH do meio, a 25°C



Outra característica evidenciada no espectro de fluorescência da **MSZ**, foi a presença de apenas uma banda de emissão (~500 nm) em pH mais básico, ao contrário de pH's mais ácidos, onde se evidenciam duas bandas (~400 e 500nm). Essa característica da **MSZ** refere-se ao processo **ESIPT**, característico de muitos outros derivados de ácidos salicílicos, que possuem em sua estrutura um grupo hidroxila e uma carbonila, em posição *orto*, ocorrendo então a transferência do próton intramolecular no estado excitado (*Excited State Intramolecular Proton Transfer* – ESIPT), conforme ilustrado no **Esquema 10**.

Esquema 10: Representação do diagrama de transição para o processo ESIPT da mesalazina

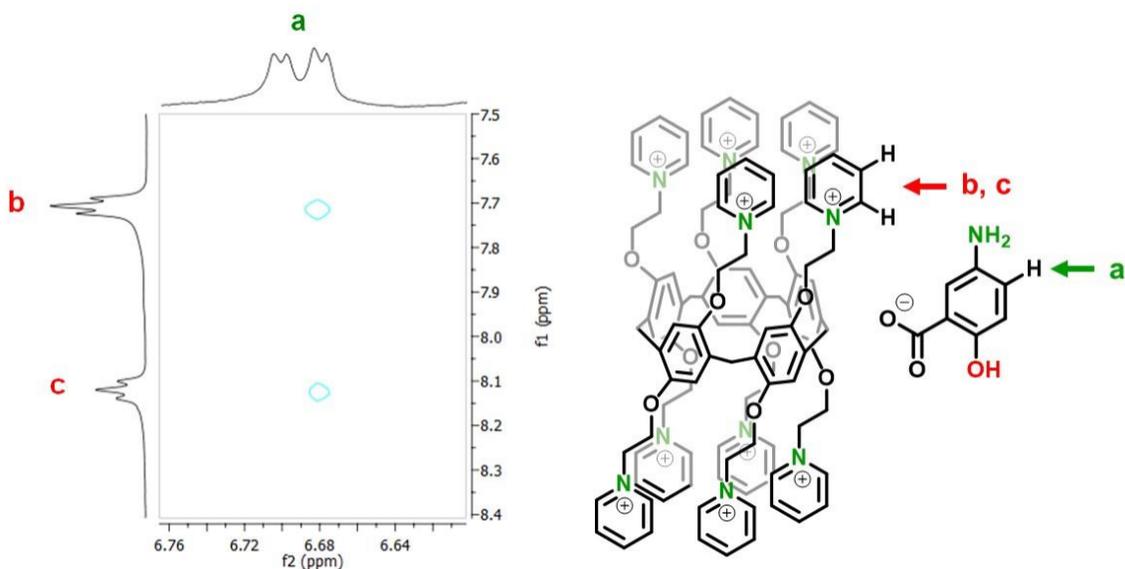


A partir da caracterização espectroscópica da **MSZ** reportada acima foi possível determinar alguns parâmetros para o estudo da interação com o macrociclo sintetizado. Desta forma, determinou-se que a concentração utilizada de **MSZ** seria de $1,4 \times 10^{-4}\ \text{mol.L}^{-1}$ e que devido a uma maior intensidade de fluorescência e natureza da espécie de **MSZ**, o pH do meio seria igual a 7,5, garantindo assim que apenas a espécie com grupos NH_2 , COO^- e OH estaria presente no meio, ou seja, a espécie aniônica.

5.2.3. Interação entre P[5]Py e MSZ

Como primeiro passo para avaliar se há alguma interação significativa entre **P[5]Py** e **MSZ**, realizou-se uma análise de RMN NOESY, em três pH's distintos: 1, 5 e 7,5. Os espectros obtidos estão mostrados nos **Anexos 5A–C**. Para os primeiros valores de pH's nenhuma interação entre as espécies foi evidenciada, havendo uma interação entre o macrociclo e o fármaco apenas em pH 7,5. A região de interesse em pH 7,5 encontra-se na **Figura 34**.

Figura 34: Espectro de RMN NOESY parcial em D₂O, pH 7,5 e representação da interação entre **P[5]Py** e **MSZ**. **MSZ**=**P[5]Py**= $1,4 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹.

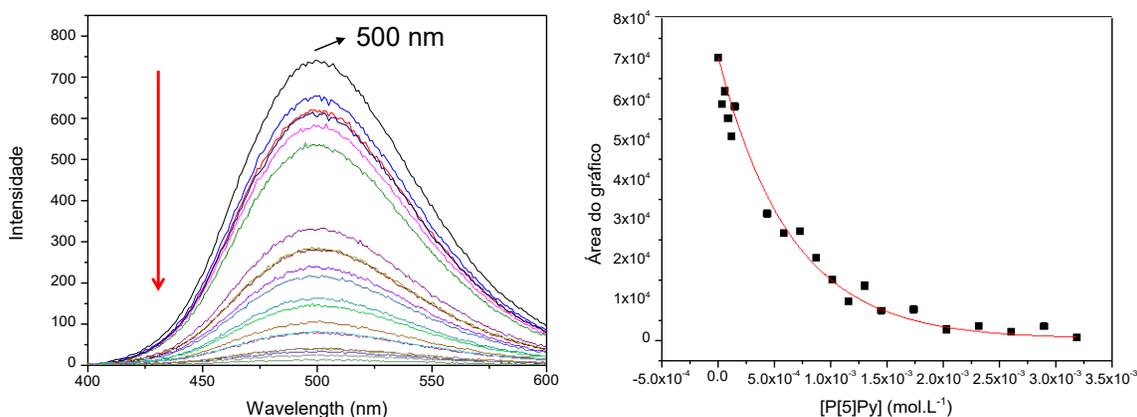


Com a análise do espectro de NOESY foi possível perceber que há uma interação entre o macrociclo e a molécula de **MSZ** que ocorre entre os hidrogênios dos grupos piridínicos (H^b e H^c) e o hidrogênio H^a (**Figura 34**) evidenciando que a estrutura do sistema supramolecular consiste na acomodação das moléculas de **MSZ** no portal de entrada do macrociclo **P[5]Py**. Comprovada a interação entre as espécies, pôde-se seguir para uma estudo mais a fundo do sistema em questão. Porém, antes de partir para o estudo do sistema supramolecular, uma curva de calibração, utilizando a técnica de UV-Vis, foi preparada para o macrociclo **P[5]Py**, com o intuito de determinar a concentração mais indicada para a realização de experimentos posteriores. A curva está apresentada no **Anexo 6**.

De maneira geral, o macrociclo apresentou uma única banda, bastante característica em 291 nm, com um valor de absorvidade molar elevado ($\epsilon=17150,82$ L.mol⁻¹.cm⁻¹) quando comparado com os coeficientes da **MSZ**. Isso é resultado da grande quantidade de conjugações em sua estrutura. Sendo assim, com o conhecimento do comportamento do **P[5]Py** e da **MSZ** seguiu-se para a avaliação de uma possível interação entre as duas estruturas para a formação de um agregado supramolecular.

Para avaliar a interação entre as duas espécies, manteve-se constante a concentração de **MSZ** e aumentou-se a concentração de **P[5]Py** no meio até se atingir uma relação de 20 vezes em relação à quantidade de **MSZ**. Inicialmente o experimento seria acompanhado tanto por UV-VIS quanto por fluorescência. Entretanto, devido ao alto valor de coeficiente de absorvidade molar do **P[5]Py**, a banda de absorção deste se sobrepõe à da **MSZ** em toda a faixa espectral, inviabilizando o acompanhamento de alguma mudança no espectro da **MSZ**. Em virtude disso, as interações entre as moléculas puderam ser acompanhadas apenas por fluorescência, cujo espectro obtido é apresentado na **Figura 35**.

Figura 35: Variação da intensidade de fluorescência de **MSZ** ($1,4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) na presença de **P[5]Py**, em pH 7,5 e 25°C . A linha vermelha representa o ajuste utilizando decaimento exponencial.

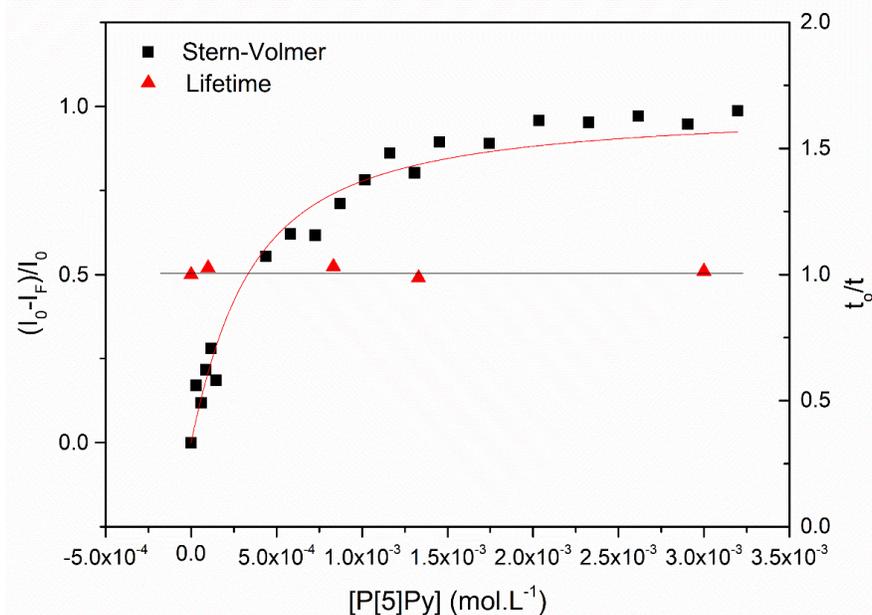


À medida que o **P[5]Py** foi sendo adicionado no meio, a intensidade de fluorescência, da **MSZ**, foi diminuindo, comprovando assim a interação evidenciada pelo espectro de NOESY. É perceptível também que, na presença do macrociclo, apenas a banda mais à direita da **MSZ** é visível, justamente àquela referente ao processo de ESIPT, sugerindo assim que a interação com o macrociclo, de certa forma, favorece a conformação capaz de realizar o processo de transferência de próton.

Nesse aspecto, por evidenciar uma supressão da fluorescência uma avaliação a respeito do tipo de supressão existente é importante, podendo ser esta realizada pela análise do *plot* de Stern-Volmer e medidas de tempo de vida de

fluorescência. Além de mostrar se existe uma supressão dinâmica e/ou estática, essas análises permitem avaliar a intensidade da interação entre as espécies (CASAREJOS, 2009; VARGAS, 2003). O espectro obtido para o *plot* de Stern-Volmer e tempo de vida de fluorescência é mostrado na **Figura 36**.

Figura 36: Gráfico de Stern-Volmer (eixo y a esquerda) e tempo de vida de fluorescência (eixo y a direita) para a **MSZ** na presença das mesmas concentrações de **P[5]Py**, em pH 7,5 a 25°C



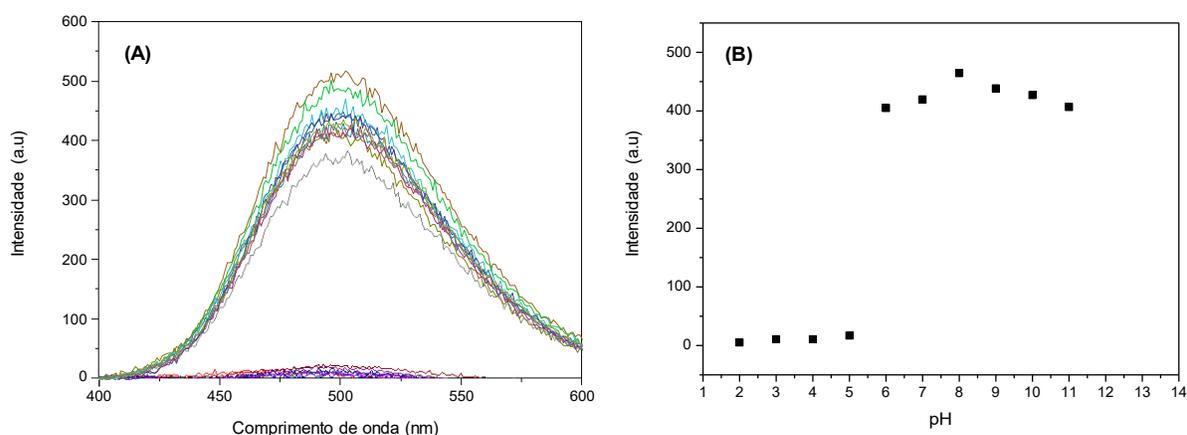
A obtenção de um perfil linear de Stern-Volmer demonstraria a presença concomitante de supressão estática e dinâmica. Entretanto, o perfil obtido para o sistema **MSZ/P[5]Py** apresentou uma curva exponencial crescente que pode evidenciar apenas um dos dois tipos de supressão. Desta forma, para um melhor entendimento de qual supressão ocorre no sistema supramolecular a análise via tempo de vida de fluorescência foi realizada e os resultados obtidos são apresentados também na **Figura 28** e nos **Anexos 7A–G**. Os valores obtidos para o tempo de vida de fluorescência mostram que mesmo com quantidades excessivas de **P[5]Py**, não há uma alteração significativa dos valores, mostrando que há uma supressão do tipo estática para o sistema supramolecular formado. Além disso, um ajuste do gráfico de Stern-Volmer utilizando a **Equação 6** permite obter a constante de Stern-Volmer, em um valor igual a $3,99 \times 10^3$ M, o que permite comprovar a forte interação entre as espécies no sistema supramolecular em questão.

$$\frac{I_0 - I}{I_0} = \frac{1}{2[F_0]} \left[\frac{1}{K_{SV}} + [F_0] + [Q_0] - \sqrt{\left(\frac{1}{K_{SV}} + [F_0] + [Q_0] \right)^2 - 4[F_0][Q_0]} \right] \quad (\text{Equação 06})$$

Onde I_0 e I representam as intensidades de fluorescência iniciais e finais, respectivamente, $[F_0]$ representa a concentração de fluoróforo (**MSZ**), $[Q_0]$ representa a concentração de supressor (**P[5]Py**) e K_{SV} representa a constante de Stern-Volmer.

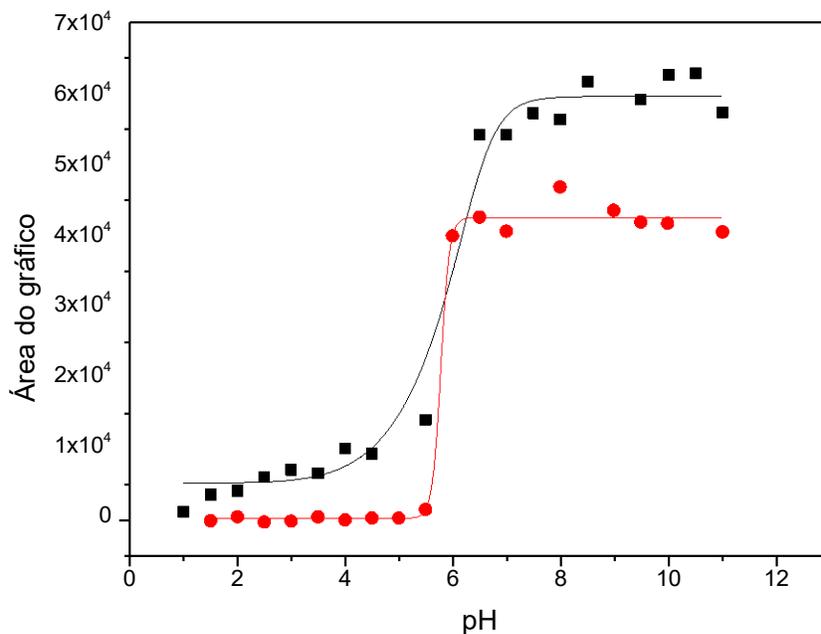
Por fim, para melhor entender o comportamento do sistema **MSZ/P[5]Py** uma análise da variação do pH do meio foi realizada, mantendo a proporção e **MSZ** e **P[5]Py** constante. O espectro obtido é apresentado na **Figura 37**. Da mesma forma que a **MSZ** pura sofreu um aumento significativo da intensidade de fluorescência com o aumento de pH do meio, o sistema supramolecular manteve a tendência. E, assim como esclarecido anteriormente, apenas a banda referente à transferência de próton no estado excitado é evidenciada, quando as duas espécies estão em interação.

Figura 37: (A) espectro de emissão de fluorescência para a **MSZ** na presença de **P[5]Py** em diferentes pH's; (B) Variação do comprimento de onda máximo de emissão de fluorescência para a **MSZ** na presença de **P[5]Py**. Em ambos $[MSZ]=[P[5]Py]=1,4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, a 25°C



Uma comparação válida a ser realizada é emissão de fluorescência da **MSZ** na ausência e presença de **P[5]Py**. Entretanto, duas situações distintas são encontradas: (i) na ausência do macrociclo a **MSZ** apresenta duas bandas de emissão de fluorescência em toda a faixa de pH e (ii) na presença de **P[5]Py** ocorre o aparecimento apenas de uma única banda de emissão. Desta forma os sistemas devem ser comparados avaliando-se a área do gráfico da banda de emissão em ~ 500 nm da **MSZ** na presença e ausência de **P[5]Py** (**Figura 38**), uma vez que uma análise tradicional por variação da intensidade não forneceria uma precisão adequada.

Figura 38: Comparação entre as áreas matemáticas do gráfico de emissão de fluorescência da **MSZ** na ausência (■) e presença (●) de **P[5]Py**, em diferentes pH's, a 25°C

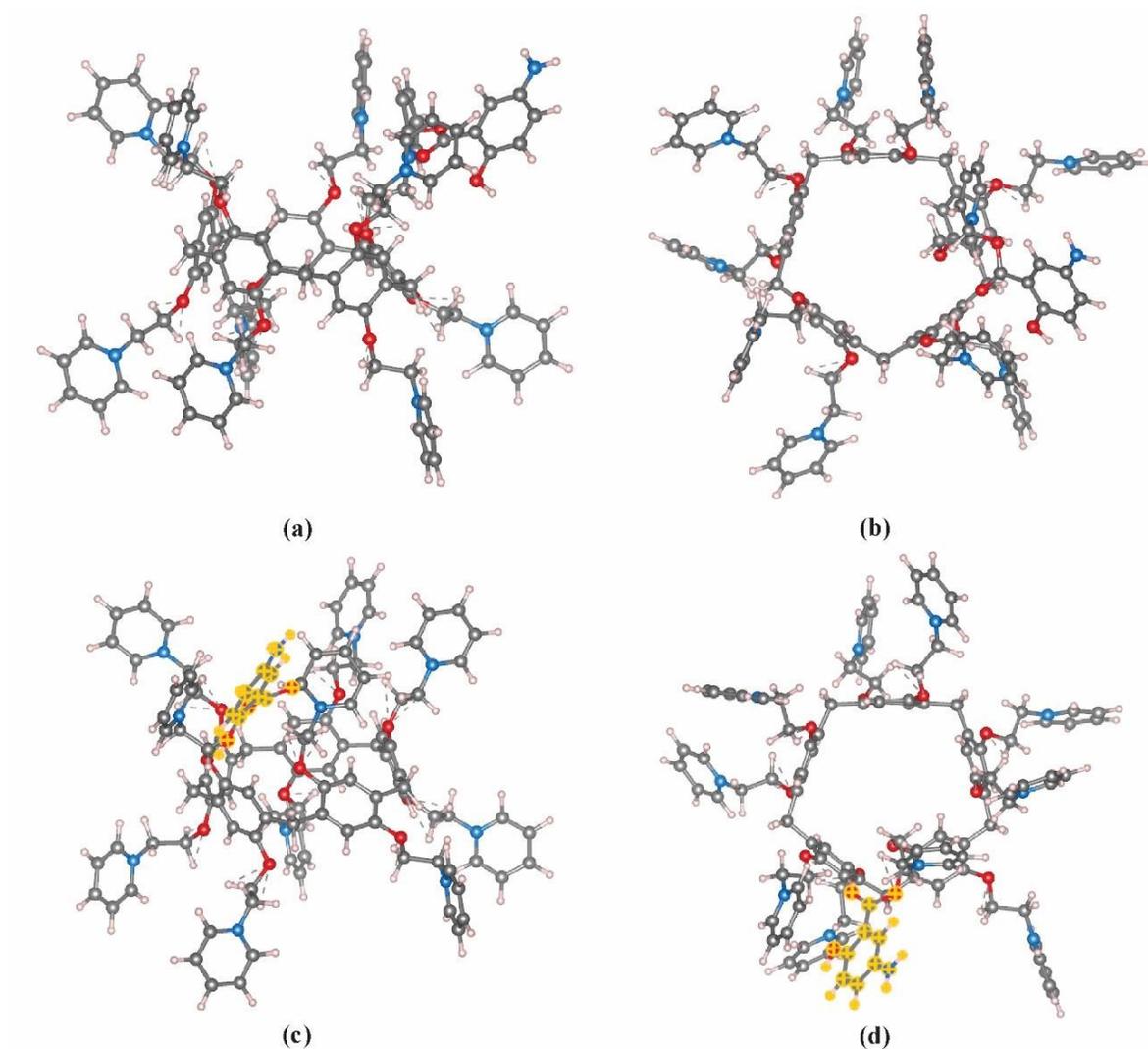


Na presença do macrociclo, a intensidade de fluorescência da **MSZ** sofre uma diminuição significativa nos valores totais, quando comparado com a análise na ausência de **P[5]Py**, fato que já era esperado e que corrobora com as conclusões observadas no quesito supressão de fluorescência causada pelo macrociclo.

5.2.3.1. Cálculos teóricos

Para confirmar a interação entre as espécies **P[5]Py** e **MSZ** cálculos computacionais foram realizados pelo Professor Dr. Luis Henrique da Silveira Lacerda, do Departamento de Química da UFSC. As imagens obtidas são representadas na **Figura 39**.

Figura 39: Estruturas calculadas para: (a) e (b) **P[5]Py**; (c) e (d) para a interação entre **P[5]Py** com a **MSZ**



As simulações demonstram que as interações entre as moléculas ocorrem entre os átomos de carbono dos grupos piridínicos com os grupos carboxilatos da

MSZ. Desta forma os resultados sugerem que há interações eletrostáticas entre as espécies (como já evidenciado por RMN NOESY) e que provavelmente cada molécula de **MSZ** pode substituir um contra-íon Br/OTs do macrociclo.

Portanto, com a finalização do estudo referente a interação entre o macrociclo piridínio pilarareno e a mesalazina, foi possível a publicação de um artigo na revista Journal of the Brazilian Chemical Society, com um qualis A2 que representa a veracidade e importância do trabalho realizado durante o desenvolvimento desta tese.

5.3. SISTEMA SUPRAMOLECULAR P[5]PY/SDS

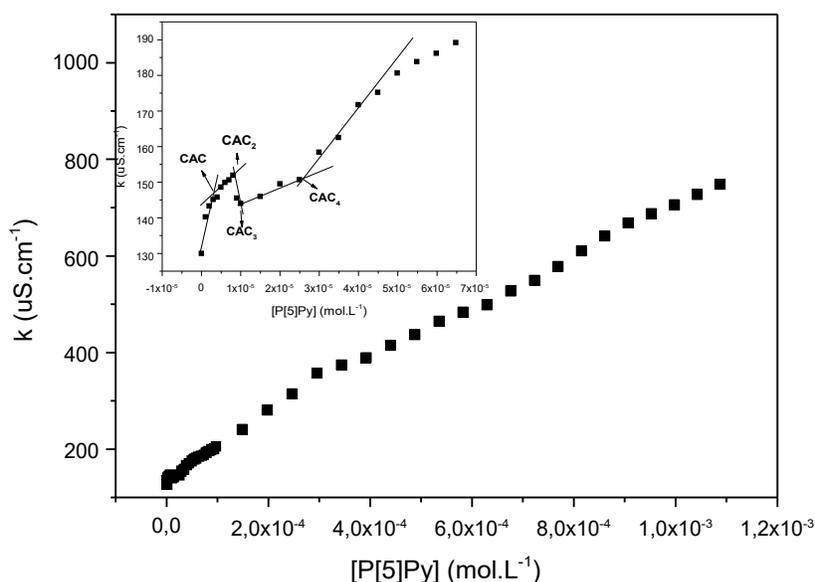
5.3.1. Medidas de condutividade

5.3.1.1. *P[5]Py na ausência de SDS*

Para um melhor entendimento do sistema supramolecular inicialmente medidas de condutividade foram realizadas apenas para o macrociclo **P[5]Py_Br**, cujo gráfico é mostrado na **Figura 40**. Como pode ser visto no *insert* na **Figura 40**, em concentrações baixas de **P[5]Py** $< 3 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹, há um aumento linear da condutividade, como esperado com o aumento das espécies iônicas. Para **P[5]Py** $> 3 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ observa-se que o aumento da condutividade com a concentração é menor, o que indica a formação de agregados de pilarareno, com menor condutividade elétrica. A concentração onde ocorre a intersecção dessas duas regiões é denominada de concentração agregacional crítica (**CAC**). Aumentando ainda mais a concentração de **P[5]Py**, observa-se um perfil complexo de aumento de condutividade, com várias intersecções, sendo encontradas pelo menos mais três **CAC**, em 8×10^{-6} , 9×10^{-6} e $3,5 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹, indicando diferentes perfis de agregação do pilarareno, em função da concentração do mesmo. Para a primeira agregação, pode-se calcular o grau de ionização, α , dado pela razão das inclinações das retas, S_2/S_1 , e nesse caso o grau de ionização foi de 0,22. Considerando que β ($1-\alpha$) é o grau de neutralização do sistema, o sistema teria 0,78 das cargas

neutralizadas. Após a **CAC₂**, há uma diminuição da condutividade com o aumento da concentração de íons, o que pode indicar a incorporação de íons da solução no segundo agregado formado. Isso deve ocorrer devido ao grande número de cargas positivas do pilarareno, que na forma agregada engloba grande quantidade de contra-íons para neutralização das cargas. O envolvimento dos contra-íons na formação é dependente da concentração de pilarareno, e da reorganização desses agregados. Por exemplo, para o agregado 4 (**CAC₄**) o grau de ionização de 1,75 indica a liberação de íons que foram concentrados nos agregados de menor concentração de pilarareno.

Figura 40: Condutância específica (κ) para o **P[5]Py**, em pH 7,5 a 25°C



A ocorrência desses agregados em baixas concentrações, de certa forma, corrobora com o valor encontrado para o deslocamento da ponte metileno no espectro de RMN do **P[5]Py**, no item 5.1.1, indicando que a blindagem do simpleto característico ocorreu, possivelmente, devido a presença de uma maior densidade eletrônica próxima às pontes metilênicas do macrociclo.

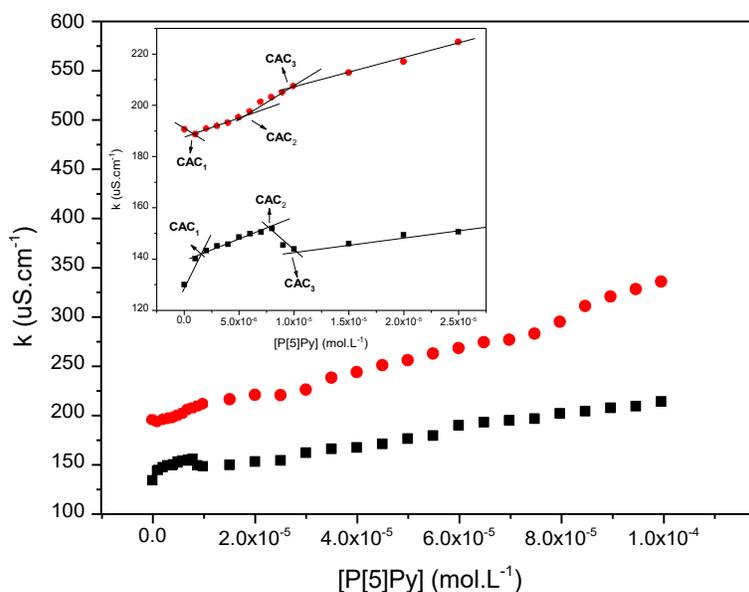
5.3.1.2. *P[5]Py na presença de SDS*

No intuito de avaliar a interferência e interação que um surfactante aniônico teria com o macrociclo, avaliou-se a variação da condutividade do **P[5]Py** na

presença do surfactante dodecil sulfato de sódio (**SDS**). Os perfis obtidos, na ausência e presença de **SDS**, para fins comparativos, estão apresentados na **Figura 41**.

Nota-se que com o aumento da concentração de macrociclo no meio, na presença de surfactante, a formação de agregados e reorganização dos mesmos, assim como acontece na ausência de **SDS**. Uma pequena diminuição nos valores de **CAC** foram observados na presença de surfactante, sendo os valores de **CAC**, em ordem de $5,8 \times 10^{-7}$, $5,3 \times 10^{-6}$, e $9,5 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹. Em adição, o perfil de aumento de condutividade foi diferente na presença de **SDS**, em geral tem-se o aumento da concentração da condutividade com o aumento da concentração do macrociclo, como o esperado. As diferenças observadas no perfil de condutividade e nos valores de **CAC**, são decorrentes da presença de cargas negativas do surfactante, que diminuem a repulsão das cargas positivas do macrociclo, favorecendo a agregação em menores concentrações. Além disso, a presença das cargas negativas do surfactante inibiram a absorção de contra-íons pelo agregado para a formação dos agregados.

Figura 41: Condutância específica (κ) para o **P[5]Py** na ausência (■) e presença de **SDS** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹) (●). Em ambos, pH 7,5 e 25°C

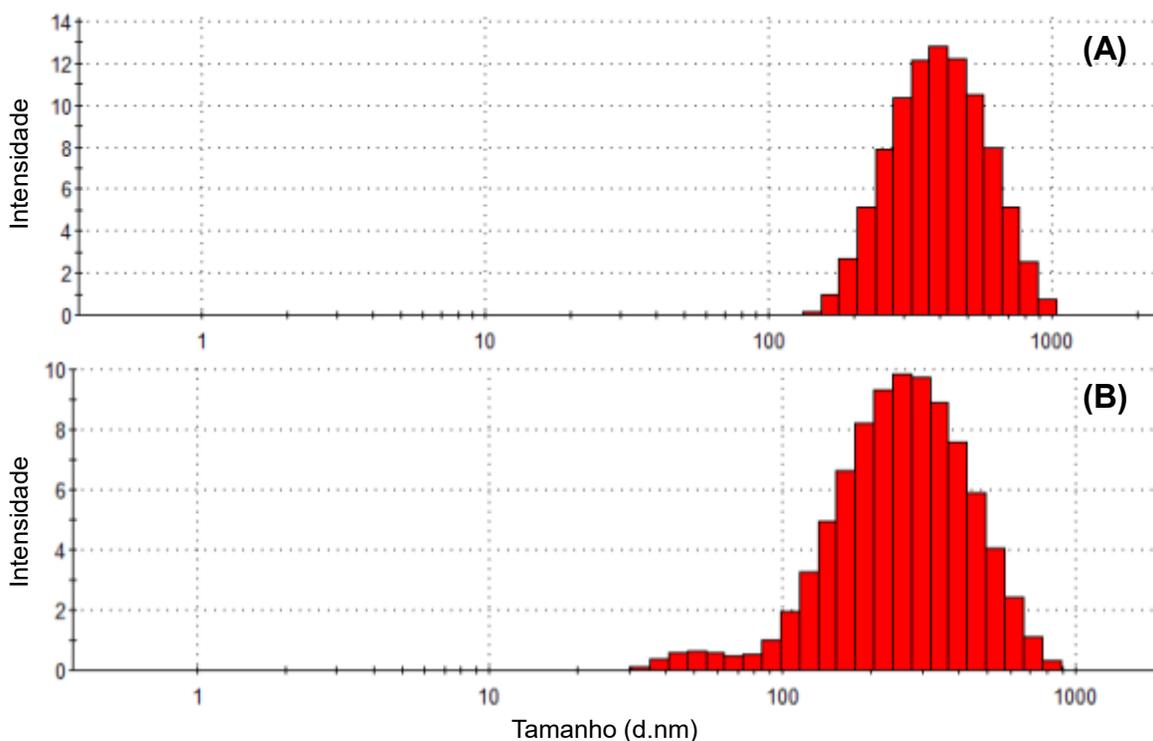


Entretanto, ao se adicionar mais pilarareno no meio, é possível perceber o aparecimento de uma constante de agregação adicional em $8 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$, indicando que há ainda outros processos agregacionais ocorrendo evidenciando então a formação de agregados entre as espécies de **P[5]Py** e **SDS**.

5.3.2. Caracterização dos agregados

Medidas de tamanho dos agregados e potencial zeta foram realizadas no intuito de caracterizar o sistema **P[5]Py** na presença e ausência de **SDS**. Os gráficos obtidos para os tamanhos médio de partículas são apresentados na **Figura 42**.

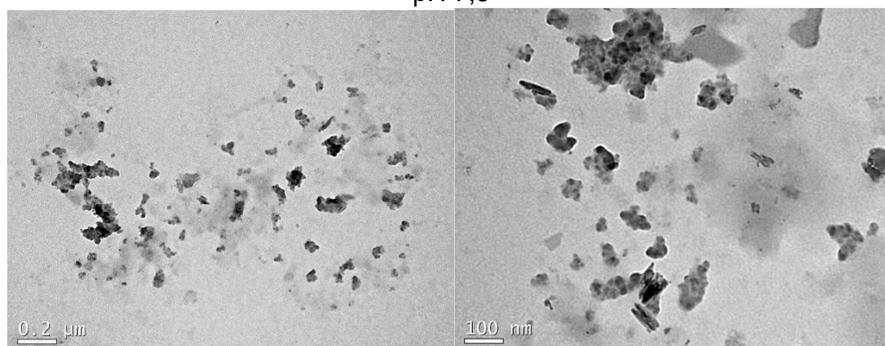
Figura 42: Diâmetro hidrodinâmico dos agregados de: (A) **P[5]Py** ($1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) e (B) **P[5]Py/SDS** (ambos $1,2 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C



Para o sistema formado apenas por **P[5]Py** é possível perceber que o tamanho médio dos agregados ficou por volta de 400 nm indicando a formação de agregados com um diâmetro hidrodinâmico elevado. Em contrapartida, quando **SDS** é adicionado ao meio, o diâmetro hidrodinâmico médio cai para 290 nm,

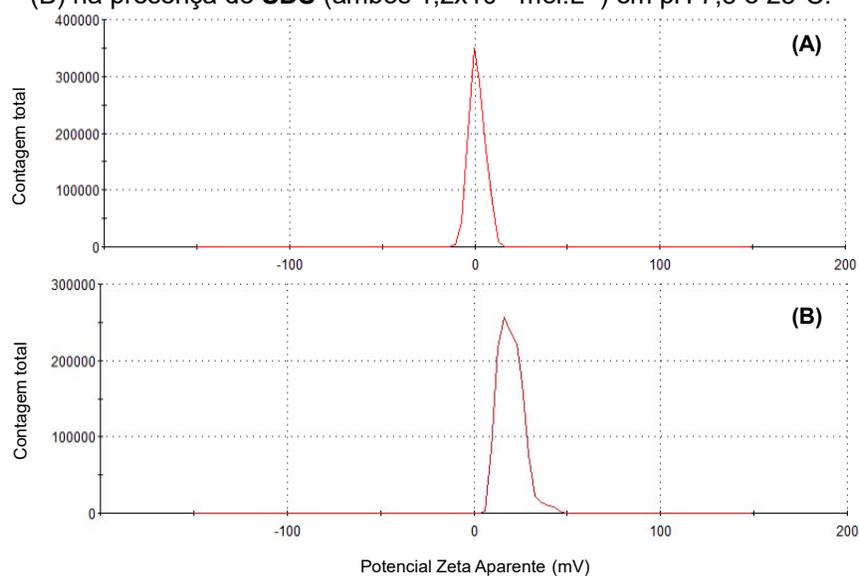
comprovando que há um processo agregacional entre as espécies acompanhado por uma estabilização do sistema pelas espécies de surfactante. De modo a confirmar a obtenção dos agregados, análises via Microscopia eletrônica de Transmissão foram realizadas. As imagens obtidas são apresentadas na **Figura 43**.

Figura 43: TEM para os agregados de **P[5]Py** na ausência de **SDS**. $[P[5]Py]=1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹, em pH 7,5



Ao serem analisadas, as imagens comprovam a formação de agregados polidispersos, com um diâmetro médio de 35 nm, mostrando que os valores evidenciados por DLS representam grandes aglomerados dos agregados formados entre as moléculas de **P[5]Py**. Uma outra análise realizada para a caracterização dos agregados formados foi o potencial zeta, cujas medidas são mostradas na **Figura 44** para o sistema na presença e ausência de **SDS**.

Figura 44: Potencial ζ para os agregados de: (A) **P[5]Py** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹) na ausência de **SDS** e (B) na presença de **SDS** (ambos $1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹) em pH 7,5 e 25°C.



Conforme esperado, na ausência de **SDS** o sistema **P[5]Py** não apresenta nenhuma carga superficial, devido à presença dos contra-íons que neutralizam todas as cargas positivas dos grupos piridínicos. Entretanto, para o sistema **P[5]Py/SDS** nota-se uma ligeira presença de cargas superficiais positivas nos agregados, devido à proporção de cargas utilizadas no experimento ser de 1:10 (**SDS:P[5]Py**). Além disso, os agregados contam com a presença de contra-íons do pilarareno, mas como evidenciado na **Figura 45**, na presença de **SDS** o grau de ionização é maior, e logo o grau de neutralização do agregado é menor.

5.3.3. Cinética de desfosforilação

As cinéticas de hidrólise do triéster **DEDNPP** foram acompanhadas através do aparecimento do produto **DNP** (**Esquema 11**), na região de 360 nm, como representado pelas setas na **Figura 45**.

Esquema 11: Esquema reacional para a reação de hidrólise do DEDNPP na presença do sistema **P[5]Py/SDS**

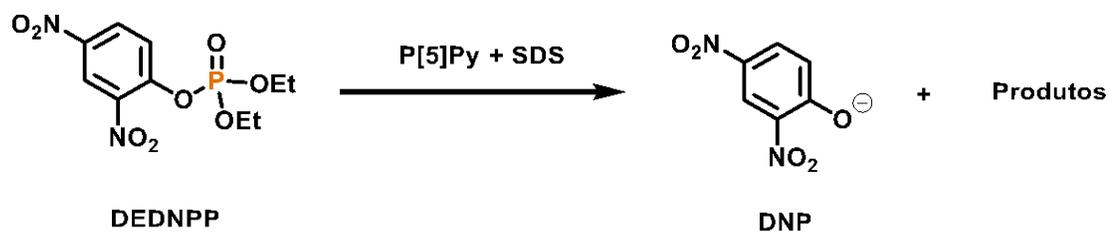
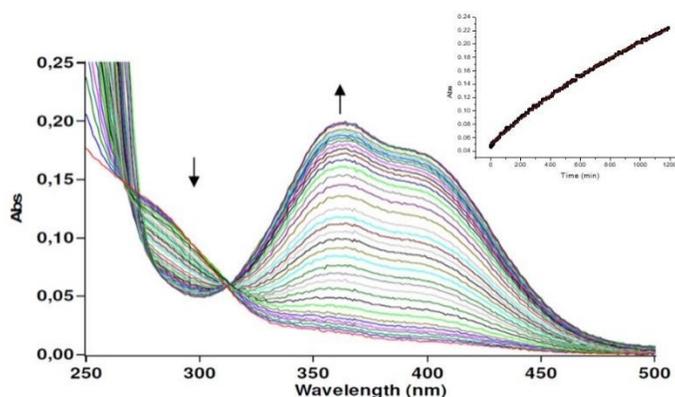


Figura 45: Espectros sucessivos de absorção na região do UV-Vis para a reação de hidrólise do triéster **DEDNPP** em pH 7,5 a 25°C

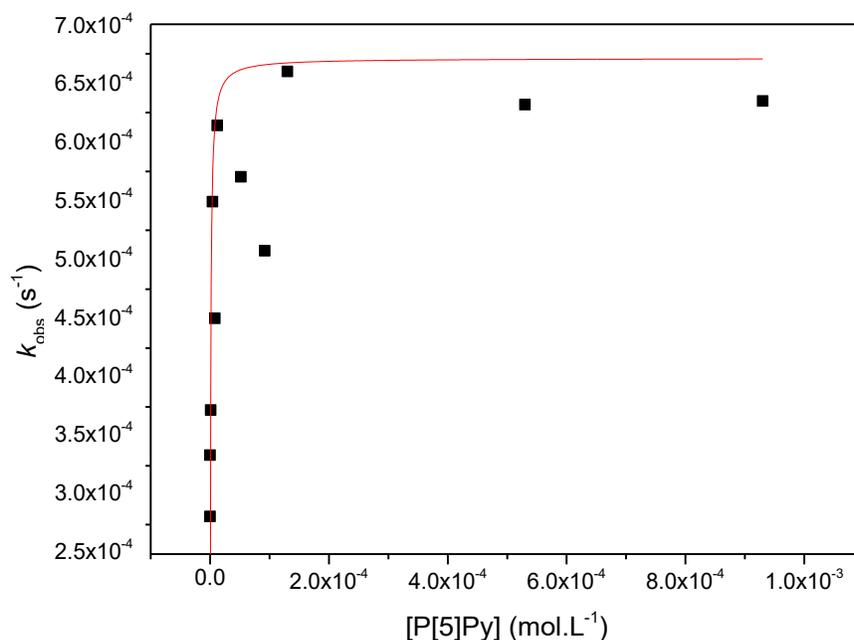


Todas as reações cinéticas demonstraram um perfil de primeira ordem em relação ao substrato, como representado pela imagem inserida no canto direito da **Figura 45**, que demonstra o aumento da absorvância em função do tempo de acordo com a formação do produto **DNP**.

5.3.3.1. Efeito catalítico do P[5]Py na presença e ausência de SDS

De modo a avaliar o efeito cinético do sistema **P[5]Py/SDS** na degradação de ésteres de fosfato, realizou-se a reação de desfosforilação do triéster **DEDNPP**, na presença do sistema supramolecular, variando-se a concentração do macrociclo no meio, na presença de uma quantidade fixa de **SDS**. O gráfico obtido é representado na **Figura 46**.

Figura 46: Perfil de concentração obtido para a reação de desfosforilação do **DEDNPP** na presença do sistema **P[5]Py/SDS**. [SDS]= $1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹, em pH 7,5 a 25 °C



É perceptível que com o aumento da concentração de macrociclo no meio há um incremento na velocidade de reação de degradação do **DEDNPP**, obtendo-se um valor máximo da constante de velocidade observada (k_{obs}) igual a $6,6 \times 10^{-4}$ s⁻¹,

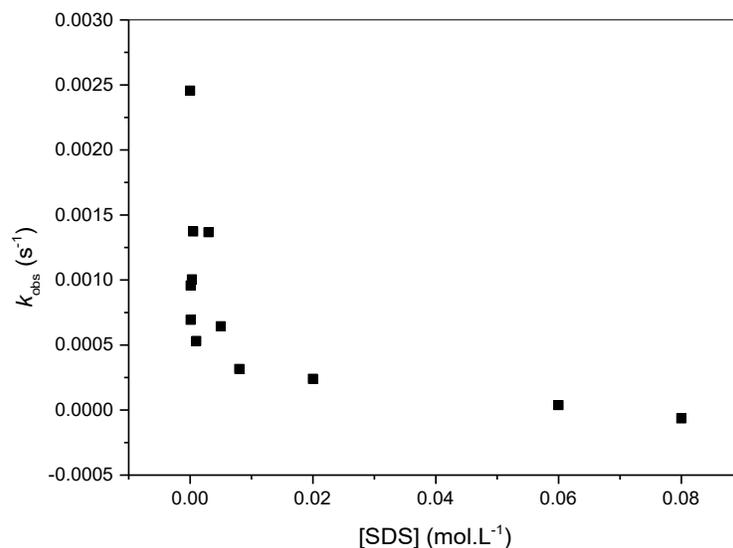
o que é referente a um aumento de 2,33 vezes quando comparado com a reação apenas em meio aquoso. Desta forma, utilizando a **Equação 7**, foi realizado um ajuste do gráfico, no intuito de se obter uma constante de associação (K_{Ass}) que representa a interação dos agregados de **P[5]Py/SDS** com o substrato **DEDNPP**, levando em consideração as constantes de velocidade do substrato em água (k_0) e a constante máxima do processo de desfosforilação (k_p) na presença do sistema **P[5]Py/SDS**.

$$k_{obs} = \frac{k_0 + k_p K_{Ass} [P[5]Py]}{1 + k_{Ass} [P[5]Py]} \quad (\text{Equação 7})$$

Após o ajuste, o valor de K_{Ass} obtido foi de $1,33 \times 10^6$ indicando uma boa interação entre as espécies envolvidas no processo e que juntamente com o pequeno incremento evidenciado no gráfico, permite muitas vezes, uma estabilização do estado estacionário, nesse caso pelas cargas positivas do grupo piridínio do macrociclo.

Um outro estudo cinético realizado foi o acompanhamento da reação de degradação do substrato **DEDNPP**, também na presença do sistemas **P[5]Py/SDS**, mas agora mantendo fixo a quantidade de **P[5]Py** e variando-se a quantidade de **SDS** no meio. O gráfico obtido é apresentado na **Figura 47**.

Figura 47: Perfil de concentração obtido para a reação de desfosforilação do **DEDNPP** na presença do sistema **P[5]Py/SDS**. $[P[5]Py] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$, em pH 7,5 a 25 °C



Apesar de estabilizar os agregados, como já indicado no item 5.3.2, as cinéticas de desfosforilação realizadas com **SDS** na presença de **P[5]Py** apresentaram um perfil decrescente mostrando-se como um sistema não favorável para a quebra do substrato. Os resultados, de certa forma, corroboram com estudos realizados por Orth (ORTH, 2008) , onde micelas de **SDS** não apresentaram um efeito catalítico favorável em pH's básicos devido a uma maior repulsão das cargas presentes no processo catalítico.

Entretanto, para se ter uma conclusão plausível sobre o processo é necessário que seja realizado um estudo mais detalhado utilizando-se solventes deuterados e variações no pH do meio, para entender se realmente há uma estabilização no estado de transição pelos agregados supramoleculares e também se o processo é promovido por outras espécies presentes no meio ou não.

6. CONCLUSÕES

Após a realização de experimentos espectroscópios, para avaliar a interação entre um macrociclo do tipo pilar[5]areno, previamente sintetizado e funcionalizado com grupos piridínicos (**P[5]Py**), e o ácido 5-aminossalicílico aniônico (conhecido como droga mesalazina), foi possível concluir que ambas as espécies interagem fortemente através da formação de um sistema supramolecular em meio aquoso. Porém, através de estudos via RMN de NOESY, percebeu-se que não houve a formação de complexos de inclusão classicamente evidenciados na química supramolecular, mas sim a interação da **MSZ** nos portais de entrada da macromolécula, sendo suficiente para causar uma mudança drástica nas características da droga, como a supressão total de fluorescência na presença do macrociclo. Uma outra conclusão referente ao sistema **P[5]Py/MSZ** foi o tipo de supressão existente que, após análises via *plot* de Stern-Volmer e tempos de vida, apresentou um mecanismo de supressão do tipo estática. Sem falar que os cálculos teóricos demonstraram que a interação entre o macrociclo **P[5]Py** e **MSZ** ocorre devido à fortes interações eletrostáticas entre os grupos piridínicos e carboxilatos.

Análises mais detalhadas a respeito do macrociclo, envolvendo experimentos como condutividade mostraram que em baixas concentrações de **P[5]Py** há a formação de agregados supramoleculares desta espécie, levando então à possibilidade de interação do macrociclo com o **SDS**, para a formação de agregados entre ambas as espécies. Os ensaios de condutividade na presença e ausência de **SDS** mostraram a presença de processos agregacionais, comprovando então a interação das espécies, que ao serem caracterizadas por tamanho de partícula e potencial zeta, comprovaram, a formação dos agregados. Por fim, ao ser testado na reação de desfosforilação com o **DEDNPP** o sistema **P[5]Py/SDS** apresentou uma boa interação das espécies supramoleculares para com o substrato, porém resultados mais específicos merecem a realização de outros experimentos para mostrarem como e por qual espécie a desfosforilação é realizada.

REFERÊNCIAS

- ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. **Modern Physical Organic Chemistry**. [s.l.] University Science Books, 2006.
- APPEL, R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P–N Linkage. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 14, n. 12, p. 801–811, 1975.
- BARROS, F. F. C. et al. Surfactina: propriedades químicas, tecnológicas e funcionais para aplicações em alimentos. **Química Nova**, v. 30, p. 409–414, abr. 2007.
- BENNER, S. A. Enzyme kinetics and molecular evolution. **Chemical Reviews**, v. 89, n. 4, p. 789–806, 1 jun. 1989.
- BEREZIN, M. Y.; ACHILEFU, S. Fluorescence Lifetime Measurements and Biological Imaging. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 5, p. 2641–2684, 12 maio 2010.
- BERNARDINO, N. D. **Impacto de aspectos nanoestruturais sobre a estabilidade de corantes e pigmentos de interesse arqueológico**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 7 abr. 2016.
- BHALLA, V. Supramolecular Chemistry. **Resonance**, v. 23, n. 3, p. 277–290, 1 mar. 2018.
- BIEDERMANN, F.; NAU, W. M.; SCHNEIDER, H.-J. The Hydrophobic Effect Revisited—Studies with Supramolecular Complexes Imply High-Energy Water as a Noncovalent Driving Force. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 42, p. 11158–11171, 2014.
- BITTENCOURT, C. R. et al. Bioinspired Catalysts Based on Poly(acrylic acid) and Surfactant Aggregates: Effect of the Organization on Nucleophilic Catalysis by Carboxylate. **ACS Applied Polymer Materials**, v. 4, n. 12, p. 9313–9322, 9 dez. 2022.
- BOINSKI, T.; SZUMNA, A. A facile, moisture-insensitive method for synthesis of pillar[5]arenes—the solvent templation by halogen bonds. **Tetrahedron**, v. 68, n. 46, p. 9419–9422, 18 nov. 2012.
- BRESLOW, R.; SCHMUCK, C. Goodness of Fit in Complexes between Substrates and Ribonuclease Mimics: Effects on Binding, Catalytic Rate Constants, and Regiochemistry. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 28, p. 6601–6605, 1 jan. 1996.
- BUNTON, C. A.; SAVELLI, G. Organic Reactivity in Aqueous Micelles and Similar Assemblies. Em: GOLD, V.; BETHELL, D. (Eds.). **Advances in Physical Organic Chemistry**. [s.l.] Academic Press, 1986. v. 22p. 213–309.

- CAMPBELL, M. K.; FARRELL, S. O. **Biochemistry**. [s.l.] Cengage Learning, 2011.
- CAMPREGHER, C.; GASCHE, C. Aminosalicylates. **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, v. 25, n. 4–5, p. 535–546, ago. 2011.
- CANEVARI, M. et al. Poly(ethylene glycol)-mesalazine conjugate for colon specific delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 368, n. 1–2, p. 171–177, 23 fev. 2009.
- CARRARA, S. **Towards new efficient nanostructured hybrid materials for ECL applications**. Estrasburgo: UNIVERSITÉ DE STRASBOURG, 11 abr. 2017.
- CASAREJOS, F. L. L. **ESTUDOS DE FLUORESCÊNCIA ESTACIONÁRIA E RESOLVIDA NO TEMPO DE ANESTÉSICOS LOCAIS E DE ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS FLUOROQUINOLONAS**. DOUTOR EM FÍSICA—Rio de Janeiro, Brazil: PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO, 19 out. 2009.
- CHEN, J.-F. et al. Pillararene-based fluorescent chemosensors: recent advances and perspectives. **Chemical Communications**, v. 53, n. 100, p. 13296–13311, 14 dez. 2017.
- CHENG, H. et al. Dynamic optical contrast imaging (DOCI): system theory for rapid, wide-field, multispectral optical imaging using fluorescence lifetime contrast mechanism. **Medical Imaging 2019: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling**, p. 102, 8 mar. 2019.
- CHEVALLARD, Y. **La transposition didactique: du savoir savant au savoir enseigné**. [s.l.] La Pensée Sauvage, 1985.
- COLLINS, T. Toward Sustainable Chemistry. **Science**, v. 291, n. 5501, p. 48–49, 5 jan. 2001.
- CORDEIRO, P. DA S. Síntese de pilar[n]arenos e copilar[n]arenos para aplicação em reações enantiosseletivas. 2019.
- DELFINO, R. T.; RIBEIRO, T. S.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, p. 407–428, 2009.
- DEMOS, W. et al. Self-Assembled Multifunctional Nanoreactors for Dephosphorylation Reactions. **ACS Applied Nano Materials**, v. 4, n. 1, p. 644–651, 22 jan. 2021.
- DEMOS, W.; REGIANI, A. M.; AFFELDT, R. F. Um panorama sobre veículos controladores da entrega de medicamentos no tratamento do câncer. **Química Nova na Escola**, v. 43, n. 2, maio 2021.

DEPERASIŃSKA, I. et al. 12-Hydroxy-1-azaperylene—Limiting Case of the ESIPT System: Enol–Keto Tautomerization in S₀ and S₁ States. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 9, p. 2109–2116, 8 mar. 2012.

DESILETS, D. J.; KISSINGER, P. T.; LYTLE, F. E. Improved method for determination of Stern-Volmer quenching constants. **Analytical Chemistry**, v. 59, n. 8, p. 1244–1246, 15 abr. 1987.

DOMINGOS, J. B. et al. A química dos ésteres de fosfato. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 745–753, out. 2003.

DOROSHENKO, A. O. et al. Excited state intramolecular proton transfer reaction revisited: S₁ state or general reversibility? **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 250, p. 40–49, 15 dez. 2012.

EADEN, J. Colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 20, n. s4, p. 24–30, 2004.

ELBARY, A. A.; ABOELWAF, A. A.; AL SHARABI, I. M. Once Daily, High-Dose Mesalazine Controlled-Release Tablet for Colonic Delivery: Optimization of Formulation Variables Using Box–Behnken Design. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 4, p. 1454–1464, 29 out. 2011.

ELBASHIR, A. A.; ABDALLA, F. A. A.; ABOUL-ENEIN, H. Host-guest inclusion complex of mesalazine and β -cyclodextrin and spectrofluorometric determination of mesalazine. **Luminescence: The Journal of Biological and Chemical Luminescence**, v. 30, n. 4, p. 444–450, jun. 2015a.

ELBASHIR, A. A.; ABDALLA, F. A. A.; ABOUL-ENEIN, H. Y. Supramolecular interaction of 18-crown-6 ether with mesalazine and spectrofluorimetric determination of mesalazine in pharmaceutical formulations. **Luminescence**, v. 30, n. 8, p. 1250–1256, 2015b.

ENCHEV, V. et al. Excited state proton transfer in 3,6-bis(4,5-dihydroxyoxazo-2-yl)benzene-1,2-diol. **Chemical Physics Letters**, v. 563, p. 43–49, 20 mar. 2013.

EVANS, D. F. Self-organization of amphiphiles. **Langmuir**, v. 4, n. 1, p. 3–12, 1 jan. 1988.

EVANS, D. F.; NINHAM, B. W. Molecular forces in the self-organization of amphiphiles. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 90, n. 2, p. 226–234, 1 jan. 1986.

FENDLER, E. J.; FENDLER, J. H. Micellar Catalysis in Organic Reactions: Kinetic and Mechanistic Implications. Em: GOLD, V. (Ed.). **Advances in Physical Organic Chemistry**. [s.l.] Academic Press, 1970. v. 8p. 271–406.

FENDLER, J. **Catalysis in Micellar and Macromoleular Systems**. [s.l.] Elsevier, 2012.

FENG, W. et al. Supramolecular delivery systems based on pillararenes. **Chemical Communications**, v. 54, n. 97, p. 13626–13640, 4 dez. 2018.

FISCHER, E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 27, n. 3, p. 2985–2993, 1894.

FRAGA. Razões da atividade biológica: interações micro- e biomacro-molecular. **Cadernos Temáticos QNEsc**, n. 3, p. 33–42, 2001.

FRANCO, D. G. Nuclear transcription factor Kappa B in the central nervous system: from physiological to pathological. **Revista da Biologia**, v. 4, n. 1, p. 35–39, 2010.

FRENCH, D. L.; MAUGER, J. W. Evaluation of the Physicochemical Properties and Dissolution Characteristics of Mesalamine: Relevance to Controlled Intestinal Drug Delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 9, p. 1285–1290, 1 set. 1993.

GEHLEN, M. H. The centenary of the Stern-Volmer equation of fluorescence quenching: From the single line plot to the SV quenching map. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 42, p. 100338, 1 mar. 2020.

GENNARO, A. R. **Remington - A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20. ed. [s.l.: s.n.].

GEROLA, A. P. et al. Supramolecular Polymer/Surfactant Complexes as Catalysts for Phosphate Transfer Reactions. **ACS Catalysis**, v. 7, n. 3, p. 2230–2239, 3 mar. 2017.

GIUSTI, L. A. et al. Polymers containing imidazole groups as nanoreactors for hydrolysis of esters. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 297–302, 2014.

GOSWAMI, S. et al. Competitive intra- and inter-molecular proton transfer in hydroxynaphthyl benzothiazole: selective ratiometric sensing of acetate. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 32, p. 4215–4220, 7 ago. 2013.

GRATTON, E. et al. Fluorescence lifetime imaging for the two-photon microscope: time-domain and frequency-domain methods. **Journal of Biomedical Optics**, v. 8, n. 3, p. 381–390, jul. 2003.

GUPTA, R. B. et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. **Gastroenterology**, v. 133, n. 4, p. 1099–1105; quiz 1340–1341, out. 2007.

GUTZ, I. G. R. **CurTiPot – pH and Acid–Base Titration Curves: Analysis and Simulation freeware, version 4.3.1.** , [s.d.]. Disponível em: <http://www.iq.usp.br/gutz/Curtipot_.html>

HOLLER, M. et al. The high yielding synthesis of pillar[5]arenes under Friedel–Crafts conditions explained by dynamic covalent bond formation. **Chemical Communications**, v. 48, n. 20, p. 2576–2578, 8 fev. 2012.

IACUCCI, M.; DE SILVA, S.; GHOSH, S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? **Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie**, v. 24, n. 2, p. 127–133, fev. 2010.

INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxico>>. Acesso em: 28 dez. 2022.

JIE, K. et al. CO₂-Responsive Pillar[5]arene-Based Molecular Recognition in Water: Establishment and Application in Gas-Controlled Self-Assembly and Release. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 33, p. 10472–10475, 26 ago. 2015.

JOSHI, H. C.; ANTONOV, L. Excited-State Intramolecular Proton Transfer: A Short Introductory Review. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 5, p. 1475, 9 mar. 2021.

KAIZERMAN-KANE, D. et al. Design Guidelines for Cationic Pillar[n]arenes that Prevent Biofilm Formation by Gram-Positive Pathogens. **ACS Infectious Diseases**, v. 7, n. 3, p. 579–585, 12 mar. 2021.

KANICKY, J. et al. Surface Chemistry in the Petroleum Industry. **Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry**, 1 jan. 2001.

KARKOSSA, F.; KLEIN, S. A Biopredictive In Vitro Comparison of Oral Locally Acting Mesalazine Formulations by a Novel Dissolution Model for Assessing Intraluminal Drug Release in Individual Subjects. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 6, p. 1680–1689, jun. 2018.

KEIZER, J. Nonlinear fluorescence quenching and the origin of positive curvature in Stern-Volmer plots. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 6, p. 1494–1498, 1 mar. 1983.

KOLLMAN, P. A. et al. Elucidating the Nature of Enzyme Catalysis Utilizing a New Twist on an Old Methodology: Quantum Mechanical–Free Energy Calculations on Chemical Reactions in Enzymes and in Aqueous Solution. **Accounts of Chemical Research**, v. 34, n. 1, p. 72–79, 1 jan. 2001.

KOSHLAND, D. E.; NÉMETHY, G.; FILMER, D. Comparison of Experimental Binding Data and Theoretical Models in Proteins Containing Subunits*. **Biochemistry**, v. 5, n. 1, p. 365–385, 1 jan. 1966.

KRISHNAIAH, Y. S.; SATYANARAYANA, S.; PRASAD, Y. V. Studies of guar gum compression-coated 5-aminosalicylic acid tablets for colon-specific drug delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, n. 5, p. 651–657, maio 1999.

LAKOWICZ, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. **Choice Reviews Online**, 1 jan. 1999.

LAKOWICZ, J. R. **Topics in Fluorescence Spectroscopy. Vol. 2 Principles. Center for Fluorescence Spectroscopy.** Department of Biological Chemistry. University of Maryland School of Medicine. Baltimore, Maryland: [s.n.]. v. 2

LAKOWICZ, J. R.; MASTERS, B. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy, Third Edition. **Journal of Biomedical Optics**, v. 13, n. 2, p. 029901, 2008.

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.

LEHN, J.-M.; BALL, P. **The New Chemistry | Chemistry: general interest.** Cambridge, U.K.: NINA HALL, 2000.

LEIFELD, L. et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 34, n. 9, p. 1115–1122, nov. 2011.

LEOPOLDINO, E. C. et al. Post-modified polymer with imidazole groups as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for organophosphate degradation. **Materials Today Communications**, v. 26, p. 101904, 1 mar. 2021.

LI, S.; PURDY, W. C. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 6, p. 1457–1470, 1 set. 1992.

LIN, T.-Y. et al. The Empirical Correlation between Hydrogen Bonding Strength and Excited-State Intramolecular Proton Transfer in 2-Pyridyl Pyrazoles. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 18, p. 4438–4444, 10 maio 2012.

LIN, Y.; REN, J.; QU, X. Catalytically Active Nanomaterials: A Promising Candidate for Artificial Enzymes. **Accounts of Chemical Research**, v. 47, n. 4, p. 1097–1105, 15 abr. 2014.

LIU, C. et al. DNA hydrolysis promoted by di- and multi-nuclear metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 1–2, n. 248, p. 147–168, 2004.

LIZ, D. G. et al. Supramolecular phosphate transfer catalysis by pillar[5]arene. **Chemical Communications**, v. 52, n. 15, p. 3167–3170, 2016.

LIZ, D. G. EFEITO SUPRAMOLECULAR DE MACROCICLOS NA DEGRADAÇÃO DE ÉSTERES DE FOSFATOS. 2017.

LUKEMAN, M.; BURNS, M.; WAN, P. Excited state intramolecular proton transfer in 1-hydroxypyrene. v. 89, n. 3, fev. 2011.

MA, Y. et al. A cationic water-soluble pillar[5]arene: synthesis and host–guest complexation with sodium 1-octanesulfonate. **Chemical Communications**, v. 47, n. 45, p. 12340–12342, 8 nov. 2011.

MAHESHWARI, S. et al. Ground and Excited State Intramolecular Proton Transfer in Salicylic Acid: an Ab Initio Electronic Structure Investigation. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 103, n. 31, p. 6257–6262, 1 ago. 1999.

MANIASSO, N. Ambientes micelares em química analítica. **Química Nova**, v. 24, p. 87–93, fev. 2001.

MARANDINO, M. The expositive discourse as pedagogical discourse: studying recontextualization in the production of a science museum exhibition. **Cultural Studies of Science Education**, v. 11, n. 2, p. 481–514, jun. 2016.

MEEUWISSEN, J.; REEK, J. N. H. Supramolecular catalysis beyond enzyme mimics. **Nature Chemistry**, v. 2, n. 8, p. 615–621, ago. 2010.

MEHTA, S. K. et al. Biomimetic Amphiphiles: Properties and Potential Use. Em: SEN, R. (Ed.). **Biosurfactants**. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York, NY: Springer, 2010. p. 102–120.

MEI, Y. et al. Pillar[5]arene-Based Fluorescent Sensor Array for Biosensing of Intracellular Multi-neurotransmitters through Host–Guest Recognitions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 144, n. 5, p. 2351–2359, 9 fev. 2022.

MIKHEEV, YU. A.; GUSEVA, L. N.; ERSHOV, YU. A. The nature of chromaticity of triphenylmethane, xanthene, phthalocyanine, and thiazine dyes. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, v. 84, n. 10, p. 1778–1791, 1 jan. 2010.

MONTANARI, C., M. L.; MONTANARI, C. A.; PILO-VELOSO, D. Drug delivery systems. p. 470–476, 1998.

MONTERO, M. T.; HERNÁNDEZ, J.; ESTELRICH, J. Fluorescence quenching of albumin. A spectrofluorimetric experiment. **Biochemical Education**, v. 18, n. 2, p. 99–101, 1990.

MONTES-GARCÍA, V. et al. Pillar[5]arene-Mediated Synthesis of Gold Nanoparticles: Size Control and Sensing Capabilities. **Chemistry – A European Journal**, v. 20, n. 27, p. 8404–8409, 2014.

MOREIRA, M. B. et al. Investigação da supressão de fluorescência de soro albumina bovina e humana por complexo de rutênio. **Química Nova**, v. 38, n. 2, p. 227–232, 2015.

NAZAROVA, A. et al. Self-Assembling Systems Based on Pillar[5]arenes and Surfactants for Encapsulation of Diagnostic Dye DAPI. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6038, jan. 2021.

NIBBERING, E. T. J.; FIDDER, H.; PINES, E. Ultrafast chemistry: using time-resolved vibrational spectroscopy for interrogation of structural dynamics. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 56, p. 337–367, 2005.

NITSCHKE, M.; PASTORE, G. M. Biosurfactantes: propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 25, p. 772–776, set. 2002.

NOTHLING, M. D. et al. Simple Design of an Enzyme-Inspired Supported Catalyst Based on a Catalytic Triad. **Chem**, v. 2, n. 5, p. 732–745, 11 maio 2017.

NOTHLING, M. D. et al. Synthetic Catalysts Inspired by Hydrolytic Enzymes. **ACS Catalysis**, v. 9, n. 1, p. 168–187, 4 jan. 2019.

OGOSHI, T. et al. para-Bridged Symmetrical Pillar[5]arenes: Their Lewis Acid Catalyzed Synthesis and Host–Guest Property. n. 130, p. 5022–5023, 2008.

OGOSHI, T. et al. Ionic liquid pillar[5]arene: its ionic conductivity and solvent-free complexation with a guest. **Chemical Communications**, v. 48, n. 29, p. 3536–3538, 12 mar. 2012.

OGOSHI, T. **Pillararenes**. [s.l.] Royal Society of Chemistry, 2015.

ORTH, E. S. **Catálise intramolecular na reação de hidrólise de ésteres naftóicos: relação entre a conformação e o efeito do grupo carboxilato**. Florianópolis: UFSC, 2008.

PAULING, L. Molecular Architecture and Biological Reactions. **Chemical & Engineering News Archive**, v. 24, n. 10, p. 1375–1377, 25 maio 1946.

POPLE, J. A.; BEVERIDGE, D. L. **APPROXIMATE MOLECULAR ORBITAL THEORY**. 1. ed. Canada: McGraw-Hill, 1970.

POZDNYAKOV, I. P. et al. The photophysics of salicylic acid derivatives in aqueous solution. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 22, n. 5, p. 449–454, 2009.

PRANTERA, C. et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. **Gastroenterology**, v. 116, n. 3, p. 521–526, mar. 1999.

QURESHI, A. I.; COHEN, R. D. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 2, p. 281–302, 6 jan. 2005.

RAMOS, J. K. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS FLUORESCENTES DERIVADOS DA 2,3-DIFENILQUINOXALINA ATRAVÉS DE REAÇÕES FOTOQUÍMICAS**. Florianópolis: UFSC, 2020.

RAYNAL, M. et al. Supramolecular catalysis. Part 2: artificial enzyme mimics. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 5, p. 1734–1787, 10 fev. 2014.

REINHOUDT, D. N.; CREGO-CALAMA, M. Synthesis Beyond the Molecule. **Science**, v. 295, n. 5564, p. 2403–2407, 29 mar. 2002.

ROCHA, E. P. DA; RAMALHO, T. C. Processo De Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT): Aplicações em Sondas Fluorescentes. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 2, p. 466–482, 2016.

ROHATGI-MUKHERJEE, K. K. **Fundamentals of Photochemistry**. [s.l.] New Age International, 1978.

RUENGSUK, A. et al. Pertosylated pillar[5]arene: self-template assisted synthesis and supramolecular polymer formation. **Chemical Communications**, v. 56, n. 62, p. 8739–8742, 4 ago. 2020.

SANTOS, E. C. S. et al. A reversible, switchable pH-driven quaternary ammonium pillar[5]arene nanogate for mesoporous silica nanoparticles. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 4, p. 703–714, 29 jan. 2020.

SBCP. **Maio Roxo: estudo revela que cumulativo de casos de doenças inflamatórias intestinais aumentou 14,8% ao ano no Brasil no período de 9 anos**. SBCP, 9 maio 2022. Disponível em: <<https://sbc.org.br/noticias/maio-roxo-estudo-revela-que-cumulativo-de-casos-de-doencas-inflamatorias-intestinais-aumentou-148-ao-ano-no-brasil-no-periodo-de-9-anos/>>. Acesso em: 2 jan. 2023

SCHALLEY, C. A. **Analytical Methods in Supramolecular Chemistry**. 2. ed. [s.l.: s.n.]. v. 1

SHELLEKENS, R. C. A. et al. A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. **European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 30, n. 1, p. 15–20, jan. 2007.

SCHRAMM, L. L. (ED.). **Surfactants: fundamentals and applications in the petroleum industry**. Cambridge, U.K.; New York: Cambridge University Press, 2000.

SHODA, S. et al. Enzymes as Green Catalysts for Precision Macromolecular Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 2307–2413, 24 fev. 2016.

SKALA, M. C. et al. In vivo multiphoton microscopy of NADH and FAD redox states, fluorescence lifetimes, and cellular morphology in precancerous epithelia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 49, p. 19494–19499, 4 dez. 2007.

SUBRAMANIAN, V.; LOGAN, R. F. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Chemoprevention in Gastroenterology. v. 25, n. 4, p. 593–606, 1 ago. 2011.

TADROS, T. F. **An Introduction to Surfactants**. [s.l.] De Gruyter, 2014.

TALAEI, F. et al. Overcoming therapeutic obstacles in inflammatory bowel diseases: a comprehensive review on novel drug delivery strategies. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 49, n. 4, p. 712–722, 1 jul. 2013.

TANFORD, C. Theory of micelle formation in aqueous solutions. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 78, n. 24, p. 2469–2479, 1 nov. 1974.

TANFORD, C. **The hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes**. 2d ed ed. New York: Wiley, 1980.

TANG, K.-C. et al. A Genuine Intramolecular Proton Relay System Undergoing Excited-State Double Proton Transfer Reaction. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 2, n. 24, p. 3063–3068, 15 dez. 2011.

THARWAT F. TADROS. **Colloids in Cosmetics and Personal Care: Colloids and Interface Science**. [s.l.] Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. v. 4

ULLMAN, T. et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 6, n. 11, p. 1225–1230; quiz 1177, nov. 2008.

VALEUR, B.; BERBERAN-SANTOS, N. M. **Molecular Fluorescence: Principles and Applications**. 2. ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 2001.

VANCE, J. A.; DEVARAJ, N. K. Membrane Mimetic Chemistry in Artificial Cells. **Journal of the American Chemical Society**, v. 143, n. 22, p. 8223–8231, 9 jun. 2021.

VARGAS, L. **DETERMINAÇÃO FLUORIMÉTRICA E ESTUDOS DE BIO-DISPONIBILIDADE DE Pb(II) EM SISTEMAS AQUÁTICOS. APLICAÇÃO DO MÉTODO PARA OUTRAS ESPÉCIES QUÍMICAS.** Florianópolis: UFSC, 2003.

VINCENT, J. B.; CROWDER, M. W.; AVERILL, B. A. Hydrolysis of phosphate monoesters: a biological problem with multiple chemical solutions. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 17, n. 3, p. 105–110, mar. 1992.

VISHWASRAO, H. D. et al. Conformational dependence of intracellular NADH on metabolic state revealed by associated fluorescence anisotropy. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 26, p. 25119–25126, 1 jul. 2005.

WANDERLIND, E. H. et al. Imidazole-Functionalized Pillar[5]arenes: Highly Reactive and Selective Supramolecular Artificial Enzymes. **ACS Catalysis**, v. 8, n. 4, p. 3343–3347, 6 abr. 2018.

WANG, K. et al. One-pot synthesis of pillar[n]arenes catalyzed by a minimum amount of TfOH and a solution-phase mechanistic study. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 47, p. 9405, 2012.

WECKER, G. S. **ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS POR INCORPORAÇÃO EM SISTEMAS MACROCÍCLICOS.** Florianópolis: UFSC, 2020.

WESTHEIMER, F. H. The Role of Phosphorus in Chemistry and Biochemistry. Em: **Phosphorus Chemistry.** ACS Symposium Series. [s.l.] American Chemical Society, 1992. v. 486p. 1–17.

WILHELM, E. Dugas, H.: Bioorganic Chemistry. A Chemical Approach to Enzyme Action. Springer Advanced Texts in Chemistry. Editor C. R. Cantor. Second edition 1989. 90 figs. 651 pp. Hardcover DM 98.-. ISBN 0-387-96795-8. Springer-Verlag New-York, Heidelberg, Berlin 1989. **Starch - Stärke**, v. 43, n. 4, p. 161–161, 1991.

WOLFRAM SAENGER. **Principles of Nucleic Acid Structure.** 2nd. ed. New York, NY, United States: Springer-Verlag New York Inc., 1988.

XIAO, T. et al. Supramolecular vesicles based on pillar[n]arenes: design, construction, and applications. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 6, p. 1336–1350, 6 fev. 2019.

XUE, M. et al. Pillararenes, A New Class of Macrocycles for Supramolecular Chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 45, n. 8, p. 1294–1308, 21 ago. 2012.

YANG, D. et al. Ultrafast excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) mechanism for 2,6-bis(benzothiazolyl-2-yl)phenol: A theoretical investigation. **Chemical Physics Letters**, v. 744, p. 137226, 1 abr. 2020.

YANG, Y. C.; BAKER, J. A.; WARD, J. R. Decontamination of chemical warfare agents. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 8, p. 1729–1743, 1 dez. 1992.

ZHANG, H.; LIU, Z.; ZHAO, Y. Pillararene-based self-assembled amphiphiles. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n. 14, p. 5491–5528, 17 jul. 2018.

ZHANG, X.; HOUK, K. N. Why Enzymes Are Proficient Catalysts: Beyond the Pauling Paradigm. **Accounts of Chemical Research**, v. 38, n. 5, p. 379–385, 1 maio 2005.

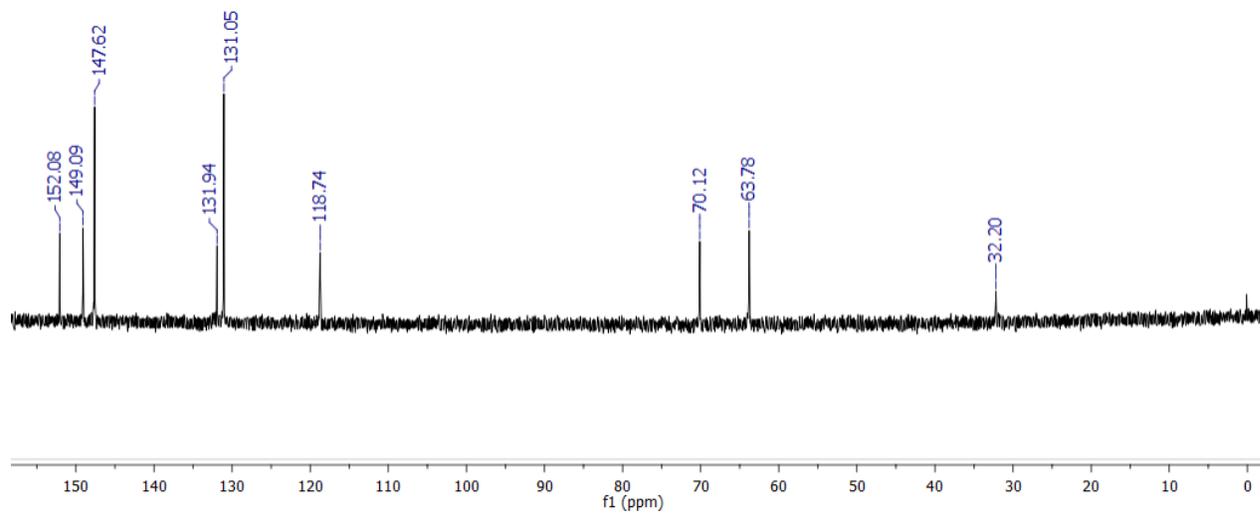
ZHANG, X.; LIU, J.-Y. Solvent dependent photophysical properties and near-infrared solid-state excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) fluorescence of 2,4,6-trisbenzothiazolylphenol. **Dyes and Pigments**, v. 125, p. 80–88, 1 fev. 2016.

ZHOU, Y.; JIE, K.; HUANG, F. A redox-responsive supramolecular amphiphile fabricated by selenium-containing pillar[5]arene-based host–guest recognition. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 4, n. 12, p. 2387–2391, 21 nov. 2017.

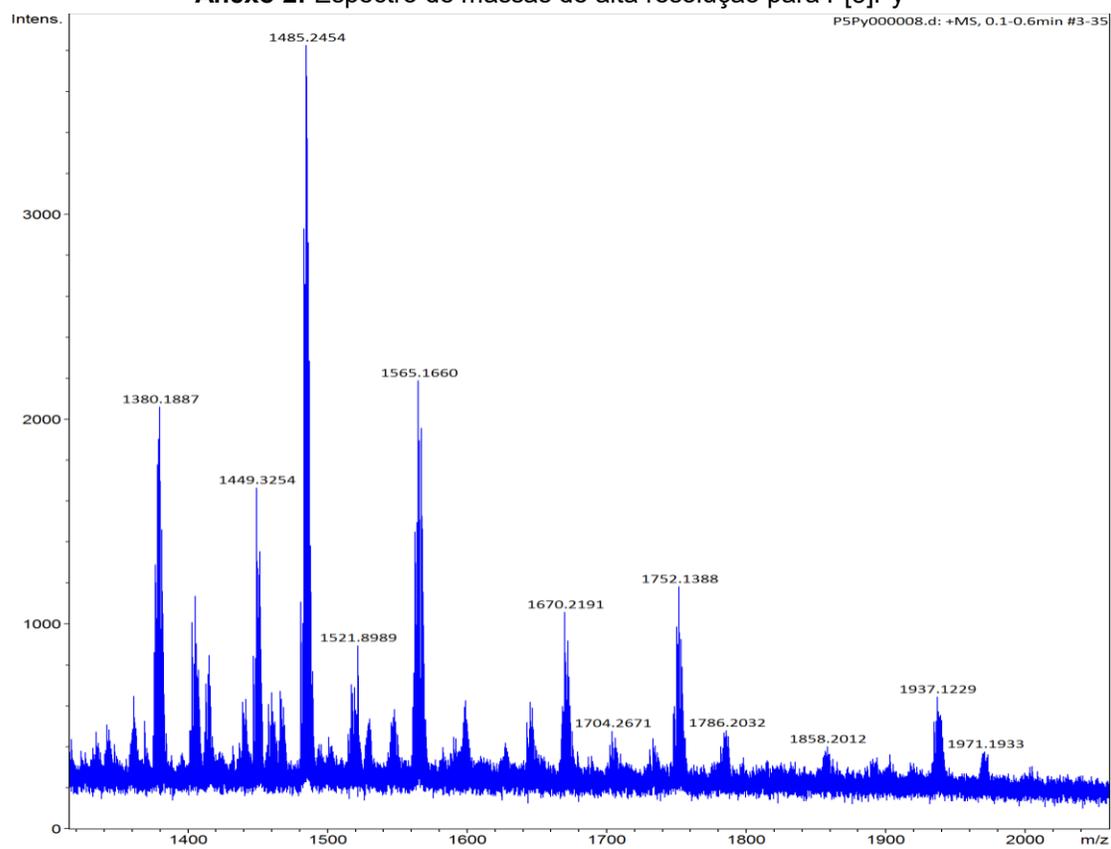
ZYRYANOV, G. V. et al. Pillararenes as Promising Carriers for Drug Delivery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5167, jan. 2023.

ANEXOS

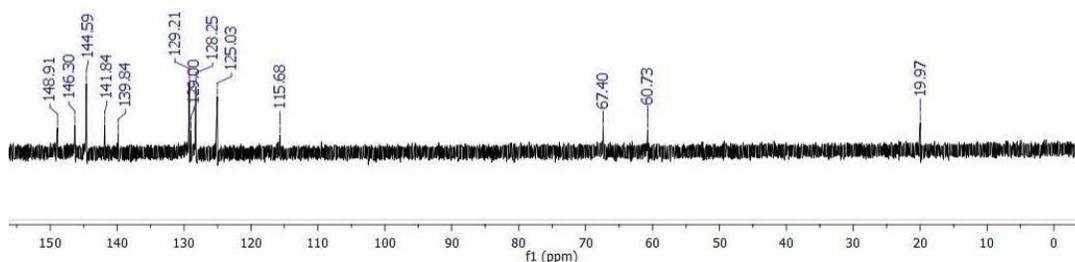
Anexo 1: Espectro de RMN de ^{13}C para **P[5]Py**, a partir da **HQBr**, em D_2O , a 25°C e 50 MHz



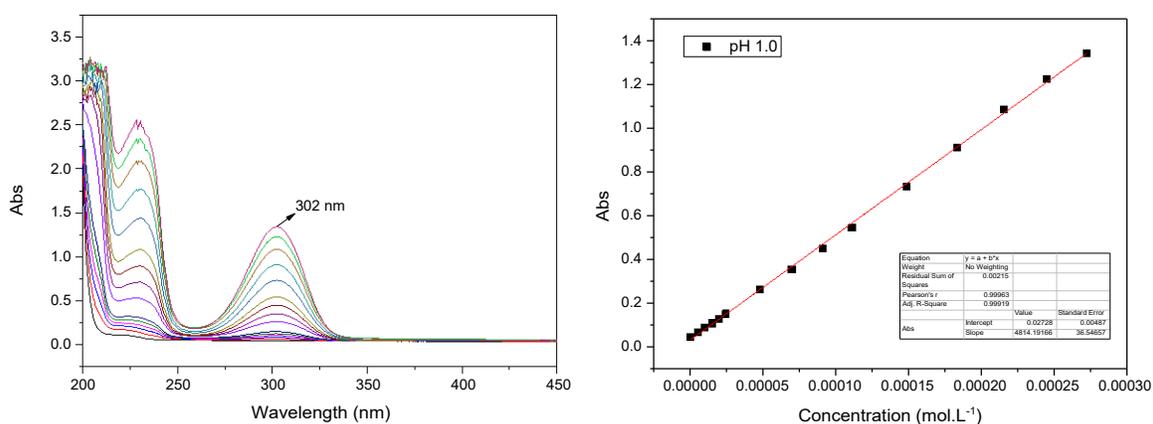
Anexo 2: Espectro de massas de alta resolução para **P[5]Py**



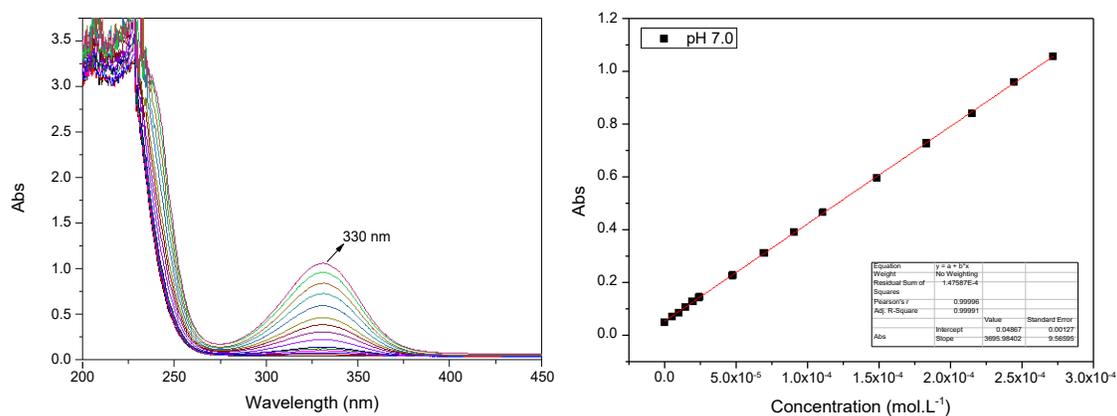
Anexo 3: Espectro de RMN de ^{13}C para **P[5]Py**, a partir da **HQTs**, em D_2O , a 25°C e 50 MHz

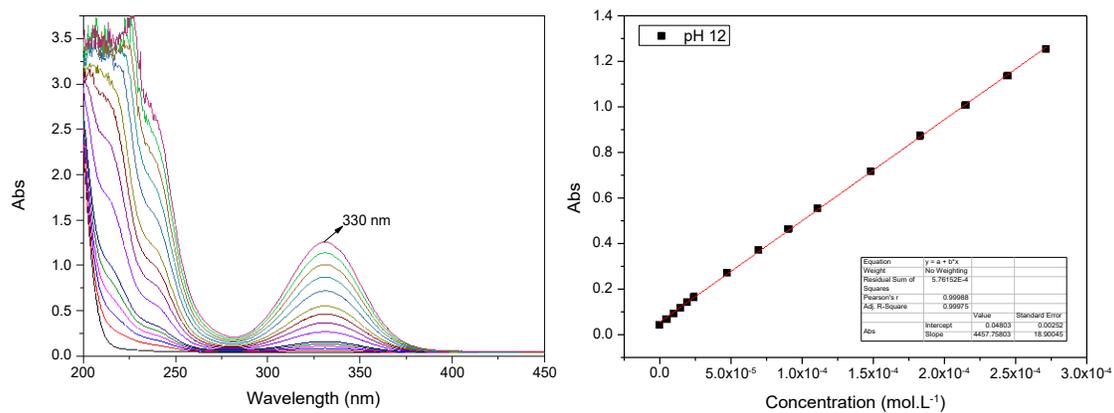
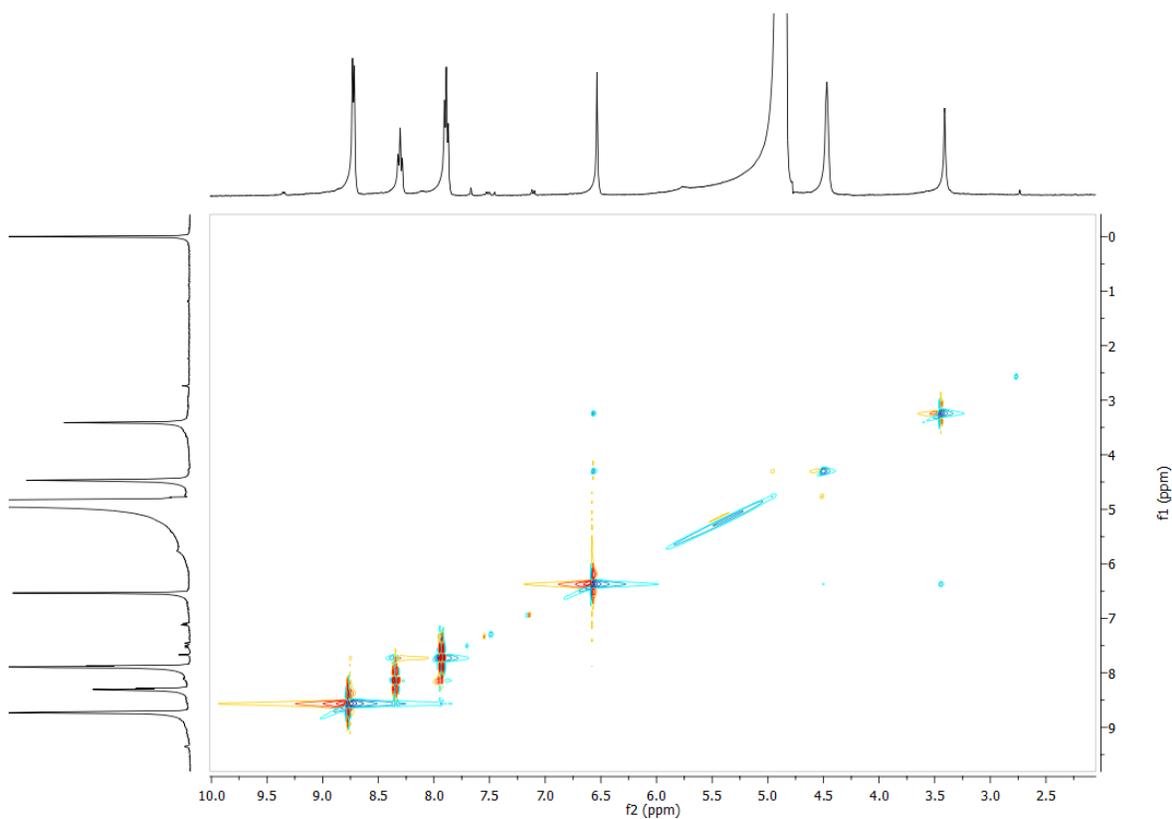


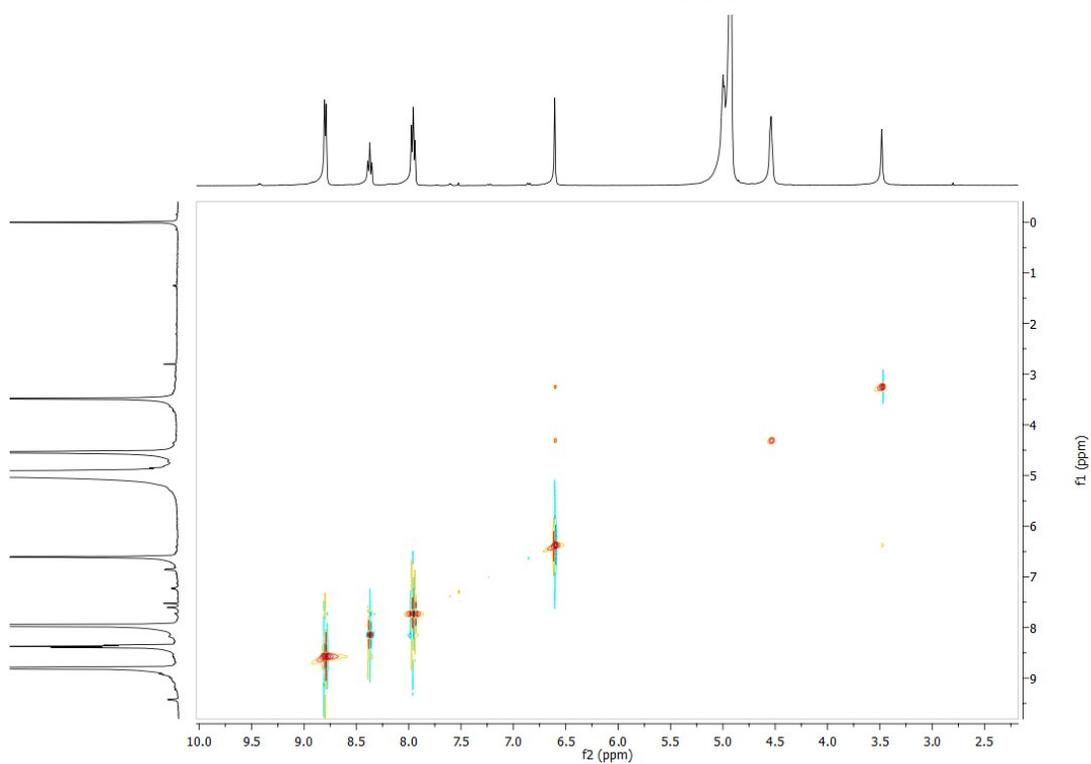
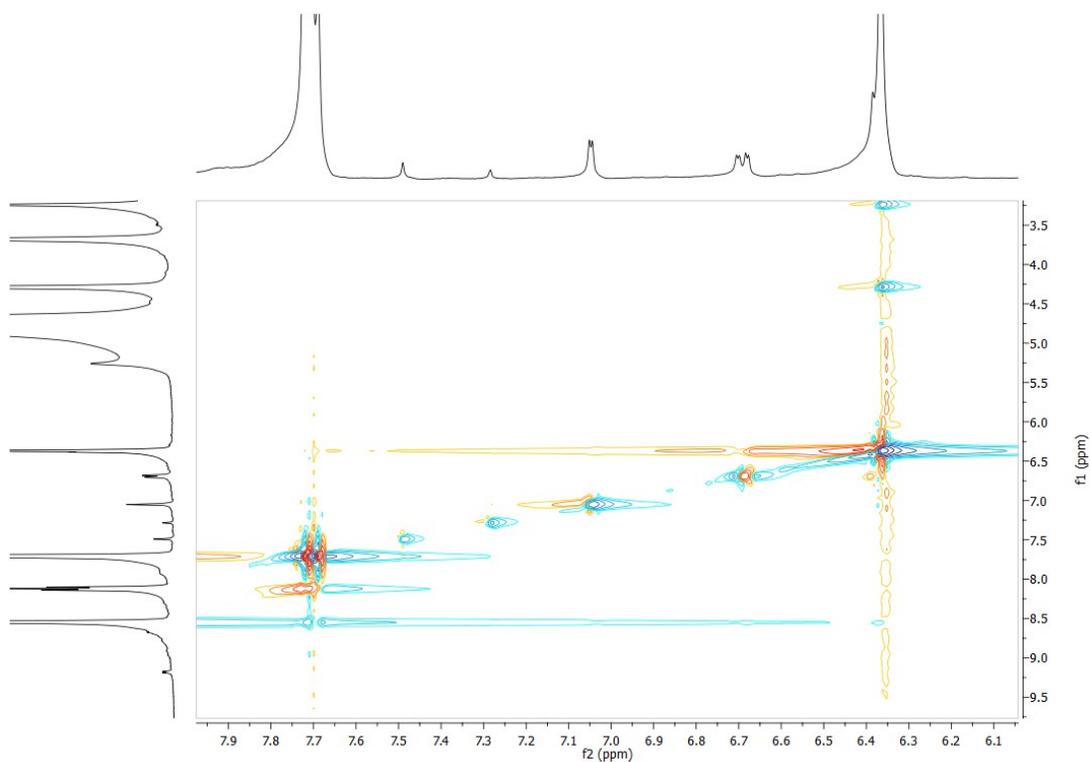
Anexo 4A: Espectro de absorção e curva de calibração para a **MSZ**, em pH 7,0 a 25°C .



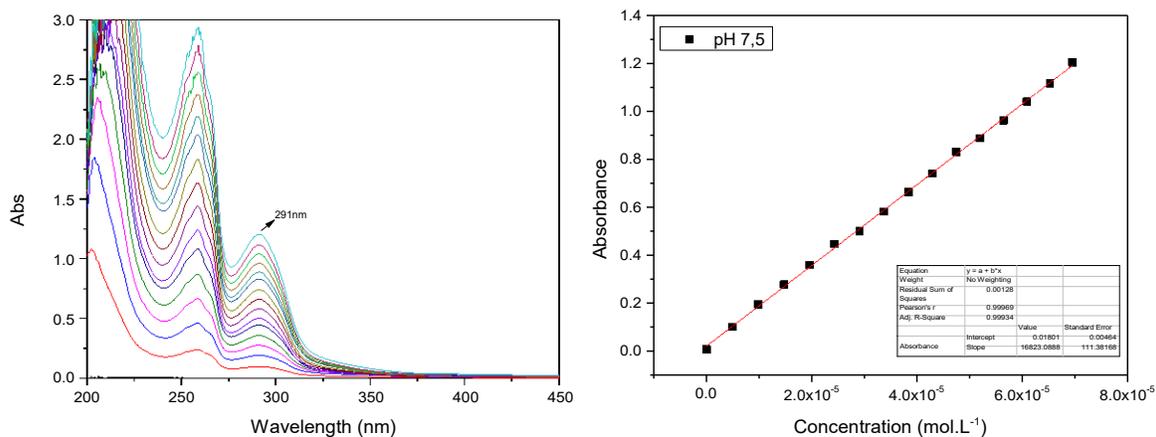
Anexo 4B: Espectro de absorção e curva de calibração para a **MSZ**, em pH 7,0 a 25°C .



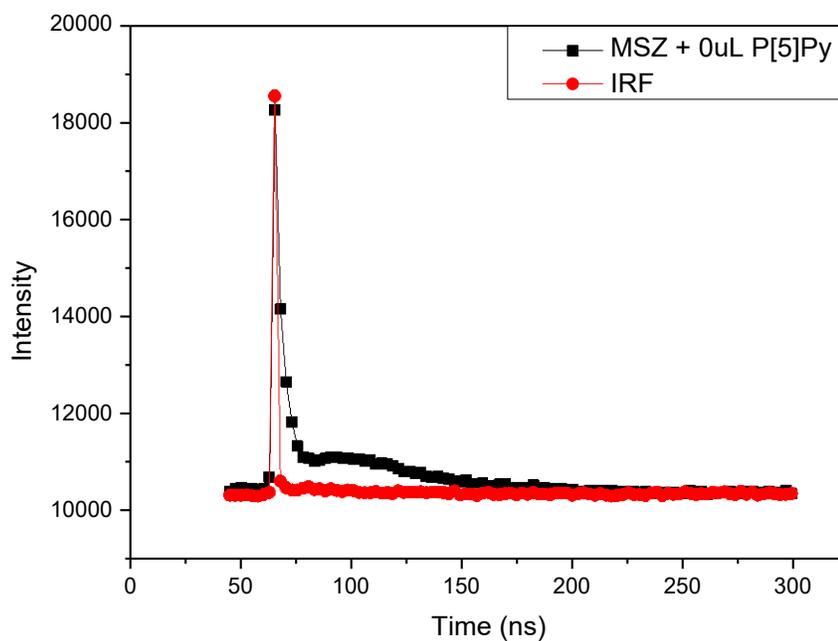
Anexo 4C: Espectro de absorção e curva de calibração para a MSZ, em pH 12,0 a 25°C.**Anexo 5A:** Espectro de NOESY para MSZ@P[5]Py em pH 1,0, 25°C

Anexo 5B: Espectro de NOESY para **MSZcP[5]Py** em pH 5,0, 25°C**Anexo 5C:** Espectro de NOESY para **MSZcP[5]Py** em pH 7,5, 25°C

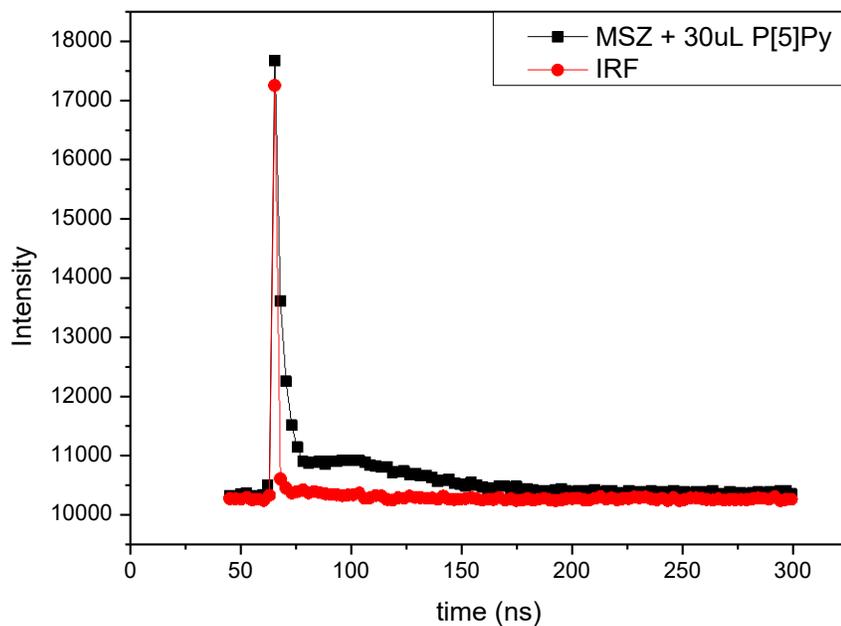
Anexo 6: Espectro de absorção e curva de calibração para a o **P[5]Py**, em pH 7,5 a 25°C.



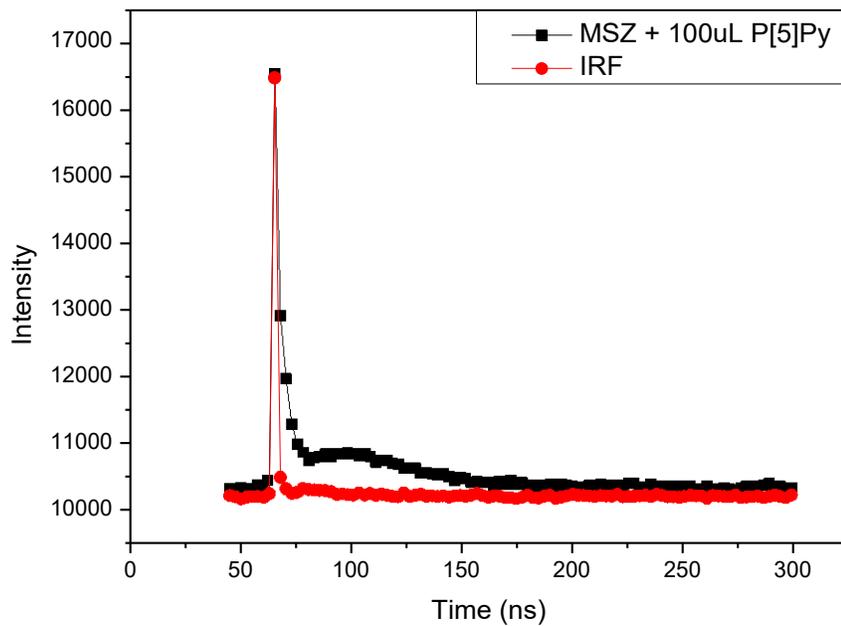
Anexo 7A: Espectro de tempo de meia vida de fluorescência para a **MSZ** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹) na ausência de **P[5]Py** em pH 7,5 a 25°C.



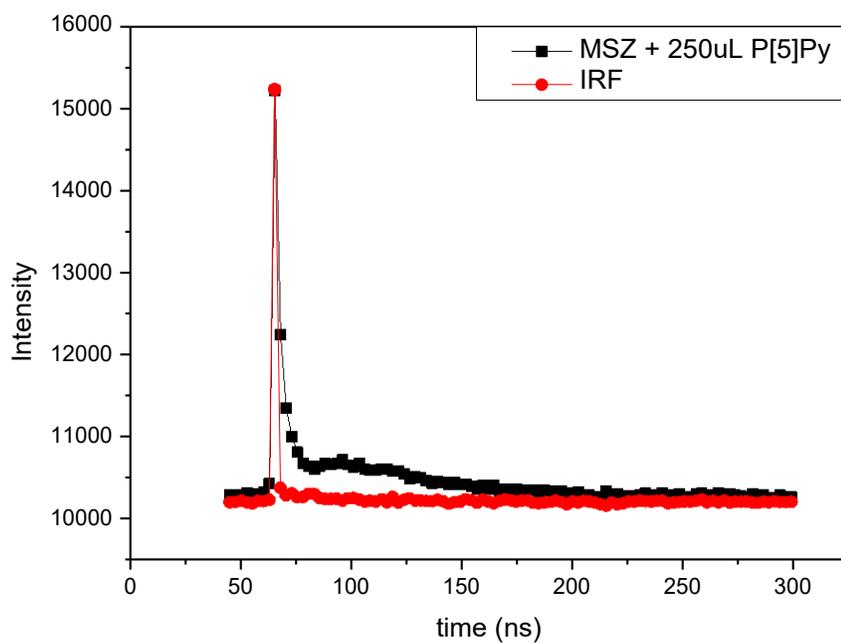
Anexo 7B: Espectro de tempo de meia vida de fluorescência para a **MSZ** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) na presença de **P[5]Py** ($1,0 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C.



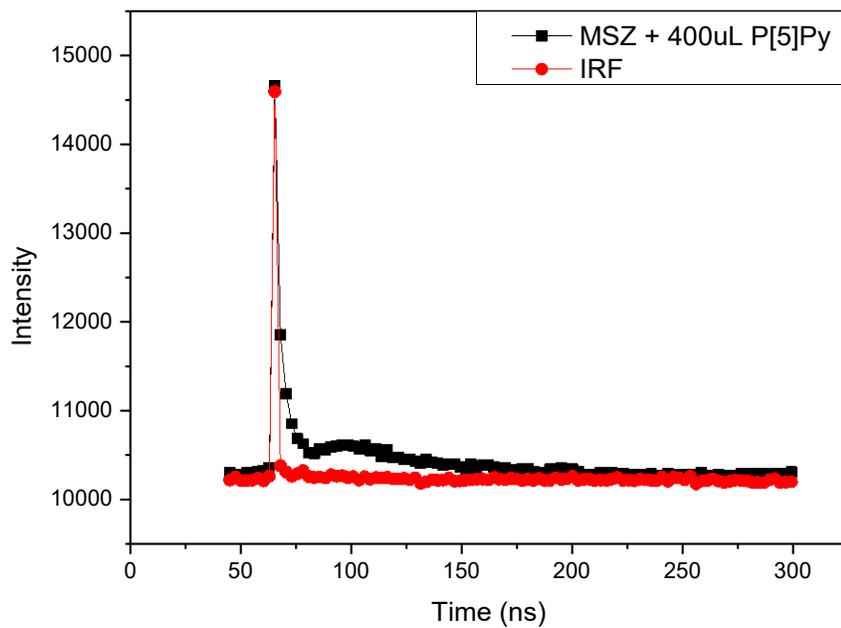
Anexo 7C: Espectro de tempo de meia vida de fluorescência para a **MSZ** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) na presença de **P[5]Py** ($3,33 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C.



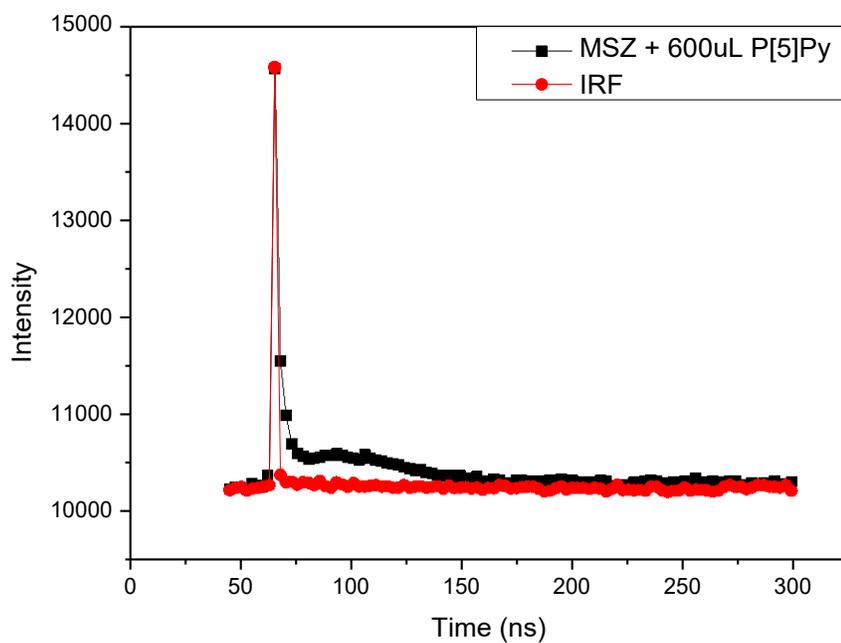
Anexo 7D: Espectro de tempo de meia vida de fluorescência para a **MSZ** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) na presença de **P[5]Py** ($8,33 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C.



Anexo 7E: Espectro de tempo de meia vida de fluorescência para a **MSZ** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) na presença de **P[5]Py** ($1,33 \times 10^{-3}$ mol.L $^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C.



Anexo 7F: Espectro de tempo de meia vida de fluorescência para a **MSZ** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) na presença de **P[5]Py** ($2,0 \times 10^{-3}$ mol.L $^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C.



Anexo 7G: Espectro de tempo de meia vida de fluorescência para a **MSZ** ($1,2 \times 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$) na presença de **P[5]Py** ($3,0 \times 10^{-3}$ mol.L $^{-1}$) em pH 7,5 a 25°C.

