

COMPLEXAÇÃO MOLECULAR POR RECEPTORES SINTÉTICOS

MOLECULAR COMPLEXATION BY SYNTHETIC RECEPTORS

Márcio Lazzarotto*

RESUMO

A complexação molecular por receptores sintéticos, tais como ciclodextrinas, calixarenos e éteres de coroa, foi revisada com foco na inclusão de íons orgânicos e metálicos.

Palavras-chave: Química supramolecular. Calixarenos. Complexação.

ABSTRACT

Molecular complexation by synthetic receptors like cyclodextrines, calixarenes and crown ethers has been revised with a special focus in the inclusion of organic and metal ions.

Keywords: Supramolecular chemistry. Calixarenes. Complexation.

Introdução

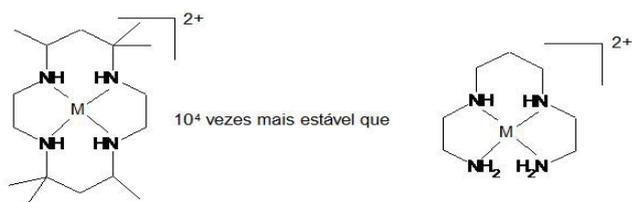
Existe hoje à disposição uma grande quantidade de informação a respeito de estruturas de moléculas orgânicas e inorgânicas, e diversas metodologias sintéticas têm sido desenvolvidas para a obtenção de novas moléculas orgânicas e inorgânicas, a partir da construção de ligações covalentes. Na formação destas ligações estão envolvidas energias entre 200 a 800 kJ.mol⁻¹, porém metodologias para a formação de ligações não-covalentes são pouco conhecidas e pouco exploradas na síntese de agregados moleculares e apenas recentemente têm sido exploradas para a obtenção de estruturas organizadas.

Estas energias são da ordem de 12-20 kJ.mol⁻¹ para as ligações de hidrogênio e da ordem de 5 kJ.mol⁻¹ para interações dipolares (STEED; ATWOOD, 2000). A dificuldade para a síntese de complexos supramoleculares é consequência das baixas energias envolvidas, da ordem de grandeza similar às energias de movimentos translacionais e de rotação das ligações. Assim, mudanças confor-

macionais podem levar à perda das interações entre as espécies químicas. Um exemplo está abaixo, em que o número de conformações do receptor acíclico, originárias da rotação em torno das ligações C-C, é bem maior do que o número de conformações para o receptor cíclico (HANCOCK, 1992). No complexo formado, o número de conformações possíveis é reduzido; logo existe uma perda maior na entropia para o receptor acíclico (valor de ΔS negativo) em comparação com o receptor cíclico. Este ganho de energia pelo efeito entrópico na complexação torna o complexo molecular com o receptor acíclico menos estável. Este efeito é conhecido como efeito macrociclo.

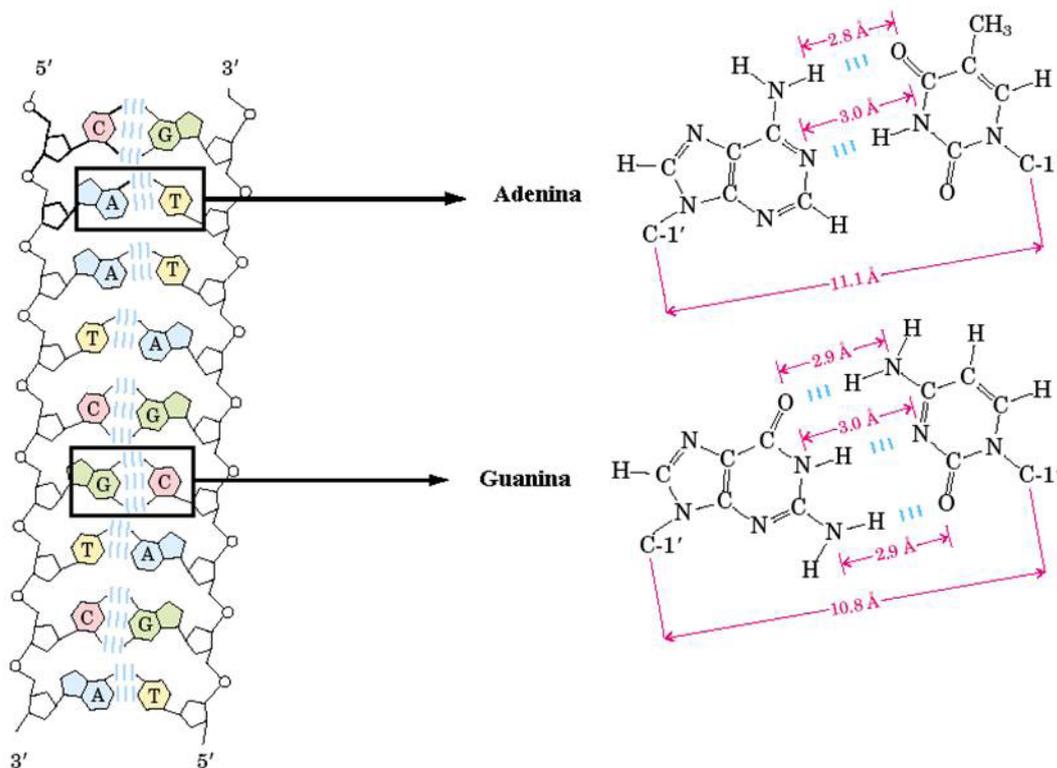
* UFRGS - Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química. E-mail: marcio@iq.ufrgs.br

Esquema 1 - receptores cíclicos e acíclicos para metais
(M = Ni²⁺, Co²⁺)



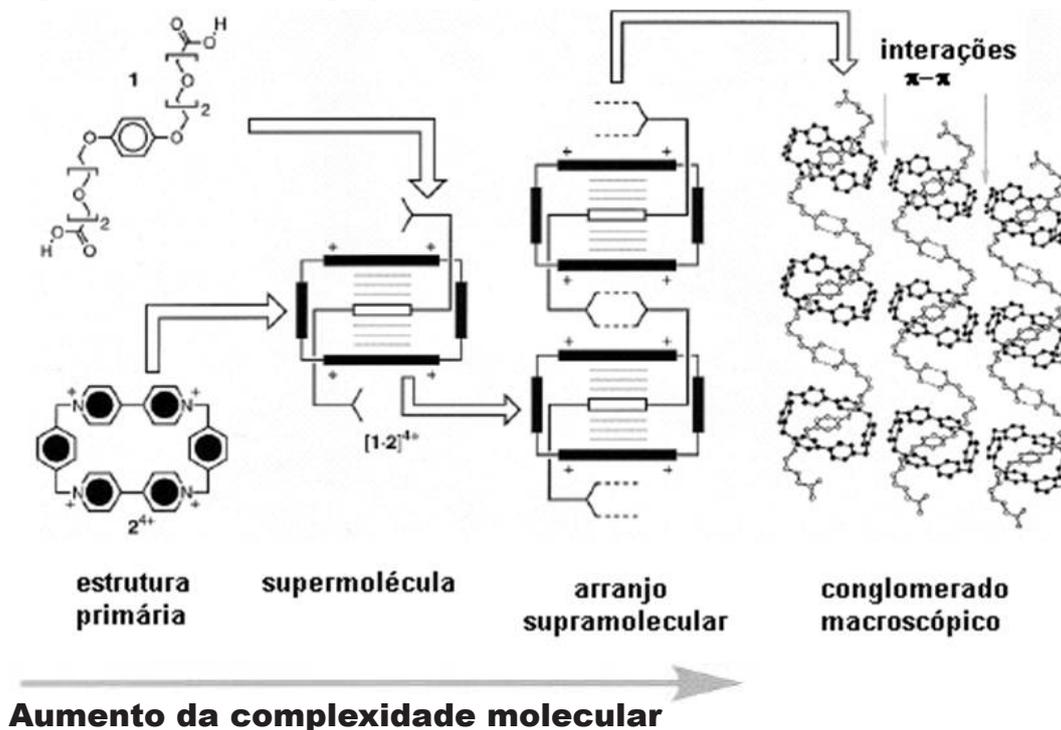
Entretanto, a soma de diversas destas interações leva a estruturas bem definidas, como as estruturas de dupla-hélice do ADN (SEEMAN, 1997), ligado ao acúmulo e transmissão de informação, as enzimas, que juntam o reconhecimento molecular com a função catalítica e os canais iônicos, que desempenham o papel de transporte de massa e a formação de agregados moleculares, com uma estrutura definida.

Figura 1 - padrões de ligação de hidrogênio definido por Watson e Crick no ADN (ligações de hidrogênio representadas por linhas pontilhadas), adaptado de Biochemistry, Lehninger, 5 ed.



No exemplo abaixo (Figura 2), o agregado molecular é constituído por interações entre as nuvens π de um sistema do tipo hidroquinona-diéter 1 com um macrociclo tetrapiridínio 2⁴⁺ e mantido por ligações de hidrogênio entre os grupos ácido carboxílicos (FYFE; STODDART, 1997).

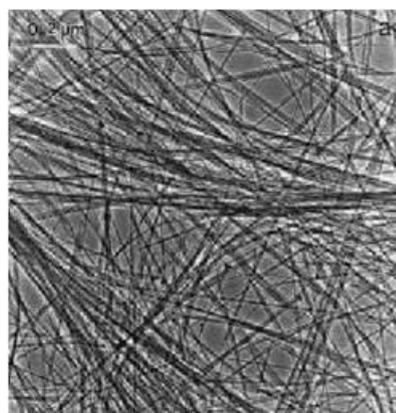
Figura 2 - formação de agregados a partir de moléculas orgânicas



Moléculas sintéticas que apresentem uma relação entre estrutura e propriedades auto-organizacionais estão sendo desenhadas e sintetizadas por pesquisadores com o objetivo de imitar estruturas encontradas em sistemas biológicos, porém com uma complexidade menor do que as moléculas naturais. A vantagem é que suas propriedades podem ser programadas conforme a possibilidade tecnológica requerida.

As aplicações tecnológicas de agregados moleculares transpõem os campos tradicionais da química e se estendem à medicina, engenharia de alimentos, energias alternativas, entre outros. Alguns exemplos são os fármacos inteligentes, capazes de passar pelo estômago sem serem destruídos pelas enzimas e pelo suco gástrico (SCHAFFAZICK et al., 2003), ou o uso de reagentes para MRI (magnetic resonance imaging) (AIME et al., 1998), capazes de estabilizar estados fotoquímicos excitados de sais de terras raras, a “língua eletrônica”, desenvolvida pela EMBRAPA, que simula as papilas gustativas, com receptores para as moléculas correspondentes aos sabores ou o uso de nanotubos de carbono para armazenar hidrogênio para pilhas de combustível (EBBESSEN, 1998).

Figura 3 - nanotubos multicamada purificados

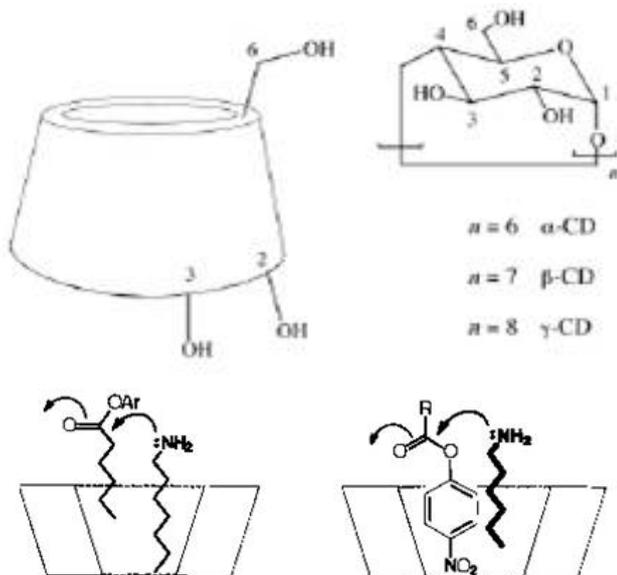


A complexação molecular se dá pelo contato entre as superfícies moleculares, por isso os receptores moleculares apresentam superfícies côncavas ou cavidades (HARTLEY et al. 2000), para interagir com os grupos das moléculas hospede. O processo de complexação é favorecido por entalpia (formação de interações que diminuem a energia) e desfavorecido por entropia (formação de uma espécie molecular a partir de duas e perda de modos de liberdade após a complexação). Os exemplos mais importantes são as ciclodextrinas, os calixarenos e os éteres de coroa. A complexação molecular tem

dado origem a estudos como receptores moleculares seletivos, em alguns casos com aplicações em catálise molecular (FEITERS et al., 2000).

As ciclodextrinas ocorrem naturalmente e apresentam vantagens, como a sua disponibilidade e biocompatibilidade, contudo apresentam dificuldades para funcionalização, devido ao grande número de grupos $-OH$, sendo que alguns são primários (C-6) e outros secundários (C-2 e C-3) (GATTUSO et al., 1998). As ciclodextrinas são oligosacarídeos cíclicos que consistem de unidades de α -1,4-glicopiranosose ligadas. Os membros mais importantes desta classe consistem de 6 (α -CD), 7 (β -CD) ou 8 (γ -CD). O arranjo cíclico dos sacarídeos produz uma cavidade hidrofóbica, cujo diâmetro interno é de 4,9 Å para a α -ciclodextrina, 6,2 Å para a β -ciclodextrina e 7,9 Å para a γ -ciclodextrina (HEDGES, 1998). As ciclodextrinas são normalmente representadas como um cone truncado. Os grupos OH primários estão na parte mais estreita do cone, enquanto que os grupos secundários estão na parte mais larga.

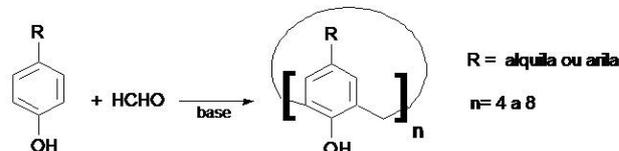
Esquema 2 - estrutura de ciclodextrinas



As propriedades de inclusão de ciclodextrinas podem atuar na catálise ou na inibição da aminólise de alcenoatos de *para*-nitrofenila, em que os parâmetros de tamanho da cavidade da ciclodextrina e comprimento da cadeia são importantes na definição do comportamento (GADOSY et al., 2000). A catálise é observada quando a amina e o éster estão incluídos simultaneamente na cavidade, conforme o esquema 2 acima.

Calixarenos são obtidos a partir da condensação de fenóis *para*-substituídos com formaldeído e, de acordo com a base utilizada e a temperatura, podem ser obtidos majoritariamente calixarenos com 4, 6 ou 8 unidades fenólicas, conforme o esquema 3. Uma vantagem dos calixarenos é que podem ser modificados na parte fenólica e na parte aromática, conforme metodologias de síntese descritas (LAZZAROTTO et al., 1995).

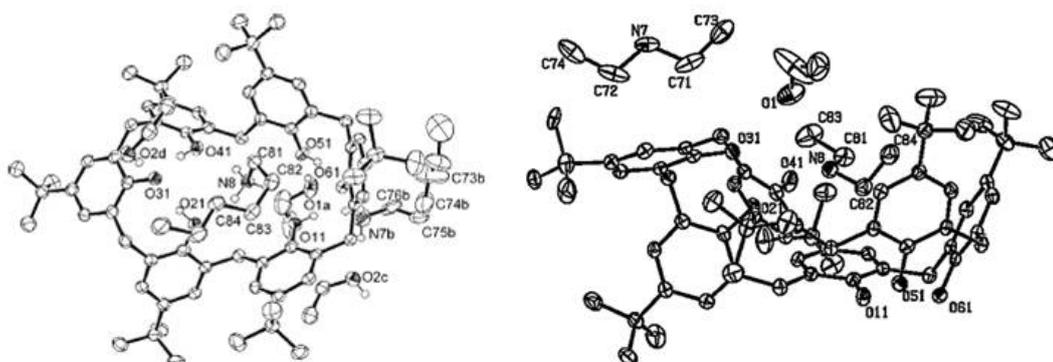
Esquema 3 - síntese de calixarenos



Um dos exemplos de complexação que temos estudado são as interações de calixarenos com íons amônio. A adição de aminas leva a transferência protônica do calixareno para a amina, seguida da inclusão do cátion amônio formado. Enquanto que a magnitude da complexação do calix[4]areno com as aminas depende apenas do pK_a da amina (NACHTIGALL et al., 2002) (na verdade, o pK_a do ácido conjugado amônio), a complexação de calix[6]areno depende também de fatores estéreos, relacionados com o espaço ocupado pelos grupos próximos ao átomo de nitrogênio (NACHTIGALL et al., 2004). Estes efeitos afetam a magnitude da complexação que é maior para aminas primárias como a hexilamina do que para aminas secundárias como a piperidina.

Da mesma forma, a descomplexação também ocorre a energias menores em aminas secundárias do que aminas primárias (LAZZAROTTO et al., 2005). As estruturas de raio-X (Figura 4) do complexo do *p-terc*-butilcalix[6]areno diânion com o hexilamônio e dietilamônio mostram estes efeitos.

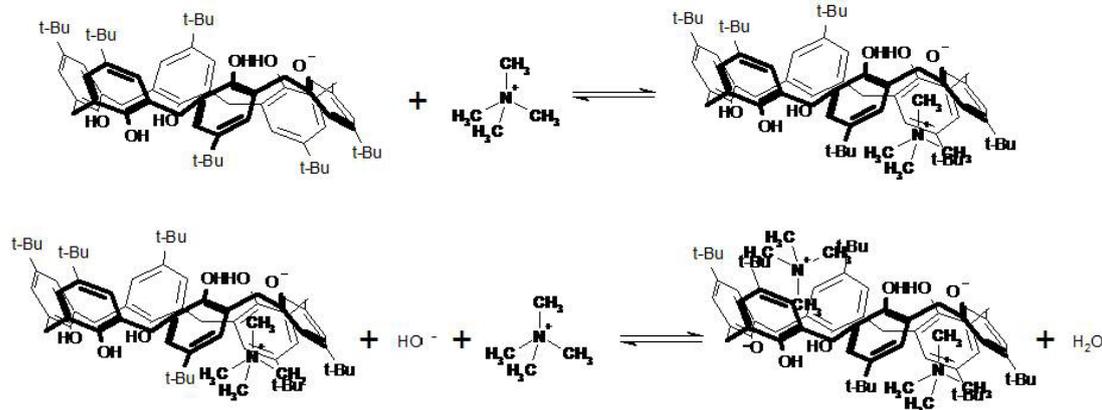
Figura 4 - estruturas obtidas por difração de raio-X para os sais de *p-terc*-butilcalix[6]areno diânion com hexilamônio e dietilamônio, respectivamente.



A inclusão do íon amônio afeta as propriedades ácido-base dos calixarenos. Por exemplo, titulações realizadas recentemente com *p-terc*-butilcalix[6]areno com hidróxido de tetrametilamônio e tetrabutilamônio mostraram grande diferença no comportamento, em que a segunda desprotonação do calixareno com tetrametilamônio se dá logo após a primeira e com o tetrabutilamônio, a desprotonação somente ocorre em estequiometrias de

hidróxido/ calixareno mais altas. Esta é uma evidência da complexação do tetrametilamônio, que neutraliza o monoânion formado por inclusão e facilita a segunda desprotonação. A conformação do sal com tetrametilamônio é conhecida como sendo 1,2,3 alternado com a formação de dois semi-cálices, em que se acomodam duas moléculas do cátion trimetilamônio.

Esquema 4 - equilíbrios de associação entre ânions de *p-terc*-butilcalix[6]areno e tetrametilamônio.



Os calixarenos são facilmente funcionalizados com diversos grupos capazes de

interagir com metais ou moléculas neutras. As características destes grupos serão determinantes na seletividade molecular. Entre estas características estão :

1) o tamanho da cavidade é um fator importante, como no caso da complexação de metais, em que derivados de calix[4]arenos complexam seletivamente o íon Na^+ derivados de calix[6]arenos complexam seletivamente o íon Cs^+ ;

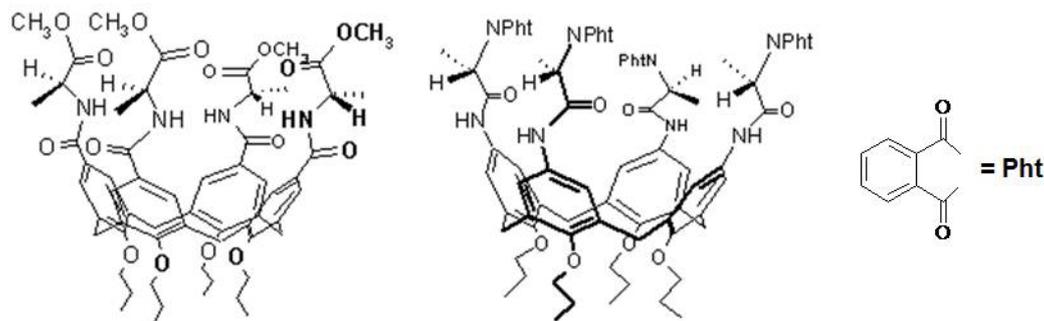
2) a presença de elétrons não-ligantes (pares de elétrons isolados), que permitem a interação com metais, mediada pelo caráter duro-mole do grupo. No exemplo abaixo o ligante 1, com oxigênio (caráter eletrostática ou “base dura”) complexa seletivamente o íon sódio (ácido duro) e o ligante 2, com enxofre (caráter covalente ou “base mole”) complexa seletivamente o íon prata (ácido mole);

3) a formação de ligações de hidrogênio com geometria adequada; um exemplo é o caso de amidas de calixarenos, que variam a seletividade de acordo com o grupo ligado diretamente ao anel; se

o C=O se liga ao anel, ocorre a complexação de cátions amônio (LIEN et al., 1996), e, se o grupo

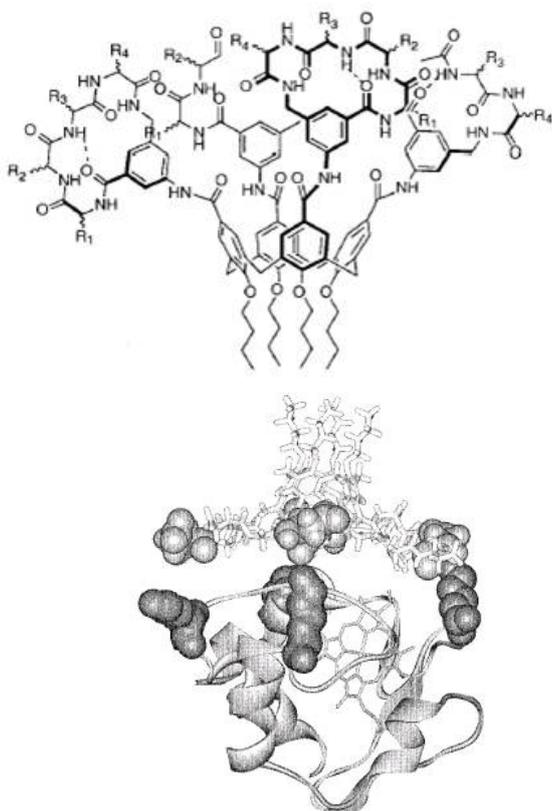
N-H se liga ao anel, carboxilatos são complexados (LAZZAROTTO et al., 2001).

Esquema 5 - calixarenos amido com C=O ligado e N ligado ao anel



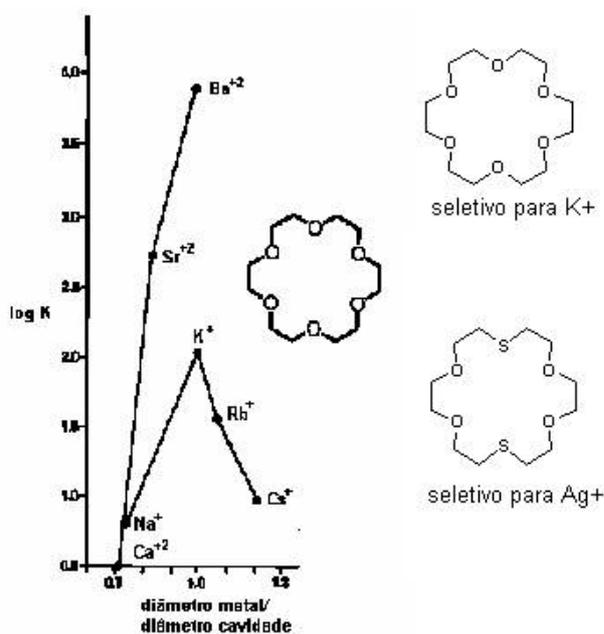
A compreensão das forças em ação tem permitido o uso destes derivados para imitar efeitos biológicos, como o transporte iônico (DE MENDOZA et al, 1998), a interação de calixarenos-depsipeptídios, conforme a figura 5, com a superfície de enzimas, resultando na sua inativação pelo impedimento do acesso do substrato ao sítio ativo (PECZUH; HAMILTON, 2000).

Figura 5 - estrutura proposta para o complexo citocromo-anticorpo



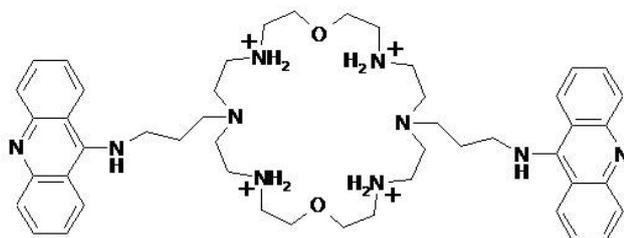
Os éteres-coroa possuem uma estrutura cíclica com átomos de oxigênio (oxa-coroa), nitrogênio (aza-coroa) ou enxofre (tia-coroa), com tamanhos diversos. Novamente aqui, a relação entre o diâmetro da cavidade e o raio iônico do metal é determinante na seletividade da complexação metal, conforme a figura 6, que demonstra a seletividade do éter [18]coroa-6 para potássio. O conceito duro-mole para ácidos e bases aqui também é importante para a seletividade na complexação metálica. Éteres coroa apenas com oxigênio na estrutura complexam íons de metais alcalinos, enquanto que éteres com enxofre complexam Ag^+ e Hg^{2+} (IZATT et al., 1978).

Figura 6 - macrocíclicos e gráfico de seletividade na extração.



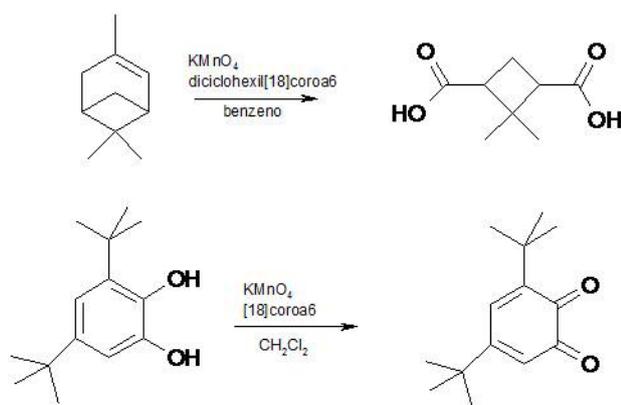
Hexa-aza-coroa protonados, como aquele do esquema abaixo, ligam nucleosídeos como ATP, ADP e AMP, inclusive aumentam a velocidade de hidrólise do ATP (BAZZICALUPI et al., 1999). Interações adicionais entre os anéis acridina e o anel de adenina aumentam a constante de complexação (FENNIRI et al., 1997).

Esquema 6 - aza-coroa com anéis de acridina para complexação de nucleotídeos



O uso de éteres coroa na catálise é bastante conhecido e largamente aplicado em reações orgânicas. Um dos exemplos é a oxidação de moléculas orgânicas apolares por KMnO_4 em benzeno, realizada em sistema bifásico. O éter-coroa complexa o íon potássio e transporta para o benzeno, levando consigo o íon permanganato que é o reagente oxidante (SAM; SIMMONS, 1972). Este tipo de procedimento é conhecido como catálise de transferência de fase. Algumas reações usando esta metodologia estão descritas no esquema abaixo:

Esquema 7 - oxidação usando KMnO_4 e éteres-coroa.



Conclusões

A complexação molecular tem se caracterizado pela riqueza de possibilidades de investigação, envolvendo distintos campos do conhecimento, tais como a química, através da síntese de receptores e complexação metais e moléculas orgânicas, determinação de fatores termodinâmicos; também na física, na resolução de estruturas cristalinas e estudos de propriedades elétricas, magnéticas e fotofísicas; e na bioquímica, para a compreensão de receptores moleculares e canais iônicos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES/SPU, INCT- Catálise.

Referências

- HEDGES, A. R. Industrial applications of cyclodextrins. **Chem. Rev.**, v.98, p.2035-2044, 1998.
- AIME, S.; BOTTA, M.; FASANO, M. E.; TERRENO, E. Lanthanide (III) chelates for NMR biomedical applications. **Chem. Soc. Rev.**, v.27, p.19-29, 1998.
- BAZZICALUPI, C.; BECONCINI, A.; BENCINI, A.; FUSI, V.; GIORGI, C.; MASOTTI, A.; VALTANCOLI, B. Phenanthroline-containing macrocycles as multifunctional receptors for nucleotide anions. A thermodynamic and NMR study. **J. Chem. Soc. Perkin Trans.**, v.8, p.1675-1682, 1999.
- EBBESSEN, T. W. Cones and tubes: geometry in the chemistry of carbon. **Acc. Chem. Res.**, v.31, p.558-566, 1998.
- FEITERS, M. C.; ROWAN, A. E.; NOLTE, R. J. M. From simple to supramolecular cytochrome P450 mimics. **Chem. Soc. Rev.**, v.29, p.375-384, 2000.
- FENNIRI, H.; HOSSEINI, M. W.; LEHN, J. M. Molecular recognition of NADP(H) and ATP by macrocyclic polyamines bearing acridine groups. **Helv. Chim. Acta**, v.80, n.3, p.786-803, 1997.
- FYFE, M. C. T.; STODDART, J. F. Synthetic Supramolecular Chemistry. **Acc. Chem. Res.** v.30, n.10, p.393-401, 1997.
- GADOSY, T. A.; BOYD, M. J.; TEE, O. S. Catalysis of Ester Aminolysis by Cyclodextrins. The Reaction of Alkylamines with *p*-Nitrophenyl Alkanoates. **J. Org. Chem.**, v.65, p.6879-6889, 2000.
- GATTUSO, G.; NEPOGODIEV, S. A.; STODDART, J. F. Synthetic cyclic oligosaccharides. **Chem. Rev.**, v.98, p.1919-1958, 1998.

- HANCOCK, R. D. Chelate ring size and metal ion selection. The basis of selectivity for metal ions in open-chain ligands and macrocycles., **J. Chem. Educ.**, v.69, n.8, p.615-621, 1992.
- HARTLEY, J. H.; JAMES, T. D.; WARD, C. J. Synthetic receptors. **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**, v.1, p.3155-3184, 2000.
- IZATT, R. M.; TERRY, R. E.; HANSEN L. D.; AVONDET, A. G.; BRADSHAW, J. S.; DALLEY, N. K.; JENSEN, T. E.; CHRISTENSEN, J. J. Calorimetric titration study of univalent and bivalent-metal ion derivatives of 9-Crown-3, 12-Crown-4, 15-Crown-5, 18-Crown-6, 24-Crown-8, and with several oxathiapentadecanes in water or water-methanol solvents at 25-degrees-C. **Inorg. Chim. Acta**, v.30, n.1, p.1-8, 1978.
- LIEN, L.; JAIKARAN, D. C. J.; ZHANG, Z.; WOOLLEY, G. A. Photomodulated blocking of gramicidin ion channels. **J. Am. Chem. Soc.**, v.118, n.48, p.2222-12223, 1996.
- LAZZAROTTO, M.; SANSONE, F.; BALDINI, L.; CASNATI, A.; COZZINI, P.; UNGARO, R. Synthesis and properties of upper rim C-linked peptidocalix[4]arenes. **Eur. J. Org. Chem.** v.3, p.595-602, 2001.
- _____; NACHTIGALL, F. F.; NOME, F. Calixarenes: receptores para reconhecimento molecular. **Quim. Nova**, v.18, n.5, p.444-451, 1995.
- _____; _____; SCHNITZLER, E.; CASTELLANO, E. E. Thermo gravimetric analysis of supramolecular complexes of *p-tert*-butylcalix[6]arene and ammonium cations: crystal structure of diethylammonium complex. **Therm. Acta**, v.429, n. 1, p.111-117, 2005.
- MENDOZA J. et. al, A synthetic cation-transporting calix[4]arene derivative active in phospholipid bylayers, **Angew. Chem., Int. Ed.**, v.37, p. 1534-1537, 1998.
- NACHTIGALL, F. F.; LAZZAROTTO, M.; NOME, F. Interaction of calix[4] arene and aliphatic amines: A combined NMR, spectrophotometric and conductimetric investigation. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.13, n.3, p.95-299, 2002.
- NACHTIGALL, F.F.; LAZZAROTTO, M.; CASTELLANO, E. E.; NOME, F. Endo-cavity complexes between calix[6]arene dianions and aliphatic ammonium cations: Structure of the hexylammonium complex by X-ray crystallography. **Supram. Chem.**, v.16, n.6, p.453-458, 2004.
- PECZUH, M. W.; HAMILTON, A. D. Peptide and protein recognition by Designed Molecules. **Chem. Rev.**, v.100, p.2479-2494, 2000.
- SAM, D. J.; SIMMONS, H. E. **J. Am. Chem. Soc.** v.94, p.4024-4025, 1972.
- SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos para administração de fármacos. **Quim. Nova**, v.6, n.5, p.726-37, 2003.
- SEEMAN, N. A. DNA components for molecular architecture. **Acc. Chem. Res.**, v.30, p.357-363, 1997.
- STEED, J. W.; ATWOOD, J. L. **Supramolecular chemistry**. Chichester: John Wiley & Sons, 2000. 744p.