

PREPARAÇÃO DE UMA NOVA FASE ESTACIONÁRIA QUIRAL PARA HPLC BASEADA NUMA ARQUITECTURAS DO TIPO CALIX[4]ARENO

Ana Patrícia Cristóvão¹, Cristina Moiteiro¹, M. J. Marcelo Curto¹ e Vitor Félix²

¹INETI - Instituto Nacional de Engenharia, Tecnologia e Inovação, I.P., DTIQ, Estrada do Paço do Lumiar, 1649-038 Lisboa, Portugal; e-mail: cristina.moiteiro@ineti.pt; ²Universidade de Aveiro, Departamento de Química, CICECO, 3810-193 Aveiro, Portugal.

Nos sistemas vivos, os enantiómeros de um fármaco exibem frequentemente efeitos farmacológicos diferentes e antagónicos. Este facto tem levado a indústria farmacêutica à procura de métodos analíticos para quantificação e separação de enantiómeros. Nas duas últimas décadas surgiu um número significativo de fases estacionárias quirais para HPLC com diferentes selectores quirais ligados quimicamente a um suporte sólido de sílica gel.¹ Recentemente, os calixarenos têm atraído muita atenção devido à sua capacidade de formar complexos reversíveis com moléculas neutras ou carregadas (e.g. moléculas orgânicas ou catiões metálicos).² As Fases Estacionárias Quirais (FEQ's) à base de calixarenos podem ser obtidas por introdução de substituintes quirais nos bordos superior ou inferior, recorrendo a reacções apropriadas, apesar de actualmente o interesse estar focado na síntese de calix[4]arenos "inerentemente" quirais. Na literatura existe um número reduzido de FEQ's para HPLC construídas a partir de calixarenos quirais directamente imobilizados em sílica. Usualmente, o calixareno é ligado à sílica através de um espaçador alquilo (fases Caltrex®), sendo este tipo de fases apropriadas apenas para a separação de pequenas moléculas aromáticas (isómeros geométricos) e de esteróides com semelhante lipofilia.³ A imobilização em sílica do alcalóide cinchona, previamente ligado no bordo superior do calix[4]areno, produziu FEQ's que separaram enantiómeros de aminoácidos *N*-derivatizados.⁴ Glennon *et al.* sintetizaram uma FEQ baseada num derivado do calix[4]areno funcionalizado no bordo inferior com a L-(-)-efedrina e ligado à sílica pelo bordo superior. Esta fase separou unicamente os enantiómeros de 1-fenil-2,2,2-trifluoroetanol.⁵

No INETI, foram desenvolvidas FEQ's, através da ligação do ácido desidroabiético e do seu derivado dinitrado à sílica, que proporcionam separações dos enantiómeros de aminoácidos e do binaftol.⁶

Neste trabalho, será descrita a estratégia utilizada na obtenção de uma FEQ, em que o receptor quiral natural, o ácido desidroabiético, é introduzido no bordo superior do calix[4]areno e subsequentemente este selector quiral híbrido será ligado à sílica através do bordo inferior. Através desta metodologia os grupos quirais ficam completamente livres para o reconhecimento enantiosselectivo dos racematos. A capacidade dos calixarenos para acomodar moléculas nas suas cavidades de tamanho diferente, associada à discriminação quiral proporcionada por unidades de ligação quirais, torna estes hospedeiros úteis como selectores em FEQ's para HPLC, que podem ser utilizadas na separação de misturas racémicas de fármacos.

1. F. Gasparini, D. Misiti, C. Villani, *J. Chromatogr. A*, **2001**, 906, 35-50.
2. M. Sliwaka-Kaszinska, K. Jaszczolt, D. Witt, J. Rachon, *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1055, 21-28;
3. a) T. Sokolieb, J. Schonherr, U. Menyes, U. Roth, T. Jira, *J. Chromatogr. A*, **2003**, 1021, 71-82; b) A. Katz, P. Da Costa, A. C. P. Lam e J. M. Notestein, *Chem. Mater.*, **2002**, 14, 3364-3368; c) T. Sokoliess, U. Menyes, U. Roth e T. Jira, *J. Chromatogr. A*, **2002**, 948, 309-319; d) U. Menyes, U. Roth, C. Troltsch, Patente US 6 136 438, 24 de Outubro, **2000**.
4. K. H. Krawinkler, N. M. Maier, E. Sajovic e W. Lindner, *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1053, 119-131.
5. L. O. Healy, M. M. McEnery, D. G. McCarthy, S. J. Harris, J. D. Glennon, *Anal.Lett.*, **1998**, 31 (9), 1543-1551.
6. a) Síntese de Fases Estacionárias Quirais para Separação de Enantiómeros em Cromatografia Líquida (HPLC), C. M. M. Moiteiro, Tese de Doutoramento, UNL-FCT, Lisboa, **2002**; b) Síntese de uma Fase Estacionária Quiral para Separação de Enantiómeros em HPLC, A. P. V. Cristóvão, Relatório de Estágio, ISEL, Lisboa, **2003**.