



***Novos recetores de aniões baseados em
homooxacalixarenos fluorescentes com potenciais
aplicações biotecnológicas***

Micael Alexandre Santos Miranda

2016



***Novos recetores de aniões baseados em
homooxalixarenos fluorescentes com potenciais
aplicações biotecnológicas***

Micael Alexandre Santos Miranda

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Biotecnologia dos Recursos Marinhos

Projeto de Mestrado realizado sob a orientação da Professora Doutora Paula M. Marcos e
orientação interna do Professor Doutor Professor Raul J. Bernardino

2016

***Novos recetores de aniões baseados em
homooxacalixarenos fluorescentes com potenciais
aplicações biotecnológicas***

Copyright © 2016, Micael Alexandre Santos Miranda, ESTM, IPL

A Escola Superior de Turismo e Tecnologia do Mar e o Instituto Politécnico de Leiria têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

ÍNDICE

Agradecimentos

Resumo

Abstract

Índice de Calixarenos

Índice de Esquemas

Índice de Figuras

Índice de Tabelas

Símbolos e Abreviaturas

1. INTRODUÇÃO

1.1. Origem dos Calixarenos	01
1.2. Síntese de Calixarenos Precursores	03
1.3. Propriedades	06
1.3.1. Propriedades físicas	06
1.3.2. Propriedades espectrais	07
1.3.3. Propriedades conformacionais	08
1.4. Síntese de Calixarenos Funcionalizados	11
1.4.1. Reações na coroa superior	11
1.4.2. Reações na coroa inferior	12
1.5. Calixarenos Quirais	13
1.6. Complexação em Solução	14
1.6.1. Espécies neutras e catiónicas	14
1.6.2. Espécies aniónicas	18
1.7. Aplicações Biotecnológicas	23
1.8. Patentes	29

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1. Homooxalixarenos Funcionalizados com Grupos Ureia ou Tioureia na Coroa Inferior	31
2.1.1. Bis[[naftilureia/naftiltioureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxa calix[4]areno	31
2.1.1.1. Síntese	31
2.1.1.2. Análise estrutural	33
2.1.2. Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxalix[3]areno	38
2.1.2.1. Síntese	38

2.1.2.2. Análise estrutural	39
2.2. Complexação de Aniões por RMN	40
2.2.1. Considerações gerais	40
2.2.2. Bis[[naftilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno	41
2.2.3. Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno	45
2.2.4. Conclusões	49
2.3. Complexação de Aniões por Espectroscopia de Absorção no UV-Vis	49
2.3.1. Considerações gerais	49
2.3.2. Recetores do tipo Bis[[naftilureia/fenilureia)butil]oxi]- dibutoxi-dihomooxa calix[4]areno	50
2.3.3. Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno	55
2.3.4. Conclusões	58
2.4. Complexação de Aniões por Espectroscopia de Emissão em Estado Estacionário	58
2.4.1. Considerações gerais	58
2.4.2. Recetores do tipo Bis[[naftilureia/fenilureia)butil]oxi]- dibutoxi-dihomooxa calix[4]areno	59
2.4.3. Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno	63
2.4.4. Conclusões	66
2.5. Fotodegradação	66
2.5.1. Diclorometano e Acetonitrilo	66
2.5.2. Clorofórmio	69
2.5.3. Conclusões	71
2.6. Conclusões Finais	71
3. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Homooxacalixarenos Funcionalizados com Grupos Ureia ou Tioureia na Coroa Inferior	73
3.1.1. Equipamento e reagentes	73
3.1.2. Síntese de bis[[naftilureia/naftiltioureia)butil]oxi]-dibutoxi- dihomooxacalix[4]arenos	74
3.1.2.1. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]- 28,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (38a)	74
3.1.2.2. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-28,29-bis[(cianopropil)oxi]- 27,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (38b)	74
3.1.2.3. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]- 28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (39)	75

3.1.2.4.	7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[(aminobutil)oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (40)	75
3.1.2.5.	7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[[<i>N</i> -naftilureia)butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (41)	76
3.1.2.6.	7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[[<i>N</i> -naftiltioureia)butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (42)	77
3.1.3.	Síntese de tri[[naftilureia)butil]oxi]-oxi-hexahomotrioxa calix[3]areno	78
3.1.3.1.	7,15,23-Tri- <i>terc</i> -butil-25,26,27-[(aminobutil)oxi]-2,3,10,11,18,19-hexahomo-3,11,19-trioxacalix[3]areno (44)	78
3.1.3.2.	7,15,23-Tri- <i>terc</i> -butil-25,26,27-[[<i>N</i> -naftilureia)butil]oxi]-2,3,10,11,18,19-hexahomo-3,11,19-trioxacalix[3]areno (45)	78
3.2.	Complexação de Aniões por RMN	79
3.3.	Complexação de Aniões por Espectroscopia de Absorção no UV-Vis e de Emissão em Estado Estacionário	80
4.	BIBLIOGRAFIA	81
	APÊNDICES	87
	ANEXOS	92

Agradecimentos

Uma Tese de Mestrado com base num trabalho de investigação é um processo solitário a que qualquer investigador está sujeito. É uma batalha dura muitas vezes vencida pelo cansaço ou frustração, mas com a ajuda de várias pessoas torna-se mais fácil arranjar força e vontade para continuar e alcançar o objetivo final. Durante este ano e meio contei com o apoio e confiança de inúmeras pessoas, sem as quais esta jornada não teria sido possível e às quais estarei eternamente grato. O espaço limitado desta secção de agradecimentos, seguramente, não me permite agradecer a todas essas pessoas que de uma forma direta ou indireta me ajudaram a conseguir realizar mais esta etapa da minha formação académica.

À Coordenadora do Mestrado em Biotecnologia dos Recursos Marinhos, Professora Doutora Clélia Paulete Afonso, agradeço a oportunidade e o privilégio de frequentar este Mestrado que muito contribuiu para o engrandecimento da minha formação académica e científica. E ainda por toda a disponibilidade, preocupação e amizade que demonstrou desde a Licenciatura. Muito obrigado Professora.

O meu profundo agradecimento à Professora Doutora Paula Maria de Jorge Marcos, orientadora desta Tese, por todo apoio, dedicação, interesse, disponibilidade e amizade demonstrados. Foram muitas horas de laboratório e de revisão de todo o texto, muitos *e-mails* e telefonemas, foi a pessoa que acima de tudo nunca me deixou desistir e sempre esteve quando e onde era necessário, com quem eu aprendi muito e de quem tento absorver a maior quantidade de informação possível, tanto em termos profissionais como pessoais. Mais uma vez o meu muito obrigado.

Ao Professor Doutor Raul José Silvério Bernardino, orientador interno deste trabalho, estou grato pela oportunidade e apoio prestado.

Ao Professor Doutor Mário Nuno Berberan e Santos, do IST, por toda a ajuda e disponibilidade demonstradas. Foi um orientador com o qual pude contar a qualquer hora do dia, sem o qual grande parte deste trabalho não teria sido possível. Estarei sempre grato por todas as horas de reuniões a analisar resultados e a decidir qual seria o melhor caminho a tomar. Uma peça fundamental não só pelo seu vasto conhecimento em fotoquímica, como também pelo seu companheirismo, preocupação e boa vontade em me receber e ajudar no que fosse necessário.

Ao Professor Doutor José do Rosário Ascenso, do IST, agradeço a colaboração ao nível da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, nomeadamente na interpretação de alguns espectros.

A Filipa Teixeira, por toda a partilha de informação e auxílio prestado na síntese e purificação dos compostos estudados nesta Tese.

A Liliana Martelo, por toda a paciência, dedicação e amizade demonstradas, dentro e fora do laboratório. Foi de facto uma peça fundamental neste trabalho, esteve sempre presente com uma palavra amiga e de força.

Ao Centro de Química Estrutural e ao Centro de Química Física Molecular, pela utilização das suas instalações na realização deste trabalho e por me permitirem fazer parte de dois Centros de Investigação de tão alta qualidade e exigência. A Aleksander Fedorov e aos meus colegas do CQFM, David Conceição, Diana Ferreira, Tiago Palmeira, Bruno Pedras, Tânia Sousa, Joana Ricardo, Maria João Sarmento, Tânia Santos, Estér Ventura e Luís Araújo, pela amizade, companheirismo e ajuda, bem como pela partilha de conhecimentos. Um especial agradecimento também ao Professor Doutor Manuel Prieto e à Professora Doutora Ana Coutinho por toda a boa disposição e preocupação que tiveram comigo.

À Susana Ribeiro, um muito obrigado por todo o carinho, preocupação e amizade que sempre manifestou, foi sem dúvida a pessoa mais importante desta jornada. Por isso aqui fica o meu agradecimento, de uma forma especial, por toda a ajuda, por todo o apoio e por todas as palavras que disse, nos momentos de maior aflição. Nunca teria sido possível sem a sua paciência e dedicação.

Ao João Dias, por todo o companheirismo, ajuda e amizade que demonstrou ter por mim e por todas as horas e dias que partilhámos juntos.

À Joana Galrinho pela amizade e pelas sábias palavras no momentos cruciais. Por toda a dedicação e ajuda demonstradas, mesmo estando noutra continente.

A todos os meus amigos, Ana Marques, Ana Pinto, Ana Vieira, Carla Firmo, Isa Ferreira, João Portal, Letícia Silva, Liliana Gomes, Raquel Nunes, Rita Vaz, Tiago Santos, Vasco Mota, Vanda Silva e José Aparício que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, com todos os momentos de amizade e descontração.

E por fim, mas não menos importante, tenho e quero agradecer à minha família. O maior e mais especial agradecimento é para os meus pais, por todo o apoio e segurança que me deram, por terem sempre uma palavra amiga, por me ajudarem nas decisões difíceis, por me incentivarem a ser mais e melhor, porque é a eles que lhes devo tudo, uma dívida que terei com eles para o resto da minha vida. À minha irmã e ao meu cunhado por toda a ajuda e disponibilidade prestadas ao longo desta Tese. À minha tia Ana e à minha avó Mena por todo o apoio, força e palavras carinhosas. Aos meus primos Ana, Bruna, Daniela, Diogo, Márcia, Rafaela e Solange por estarmos juntos desde sempre.

Quero ainda deixar um agradecimento especial à *MyCamp* que sempre contou comigo e onde aprendi muito, por tudo isso um obrigado a esta família, Ana Catarina Carvalho e Silva, Bruna Domingos, Eduardo Reis, Filipa Nobre e Laurinda Santana.

Resumo

A reação de condensação de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico conduz à formação de calixarenos, compostos macrocíclicos com cavidades que podem exibir diversos tamanhos e conformações. Estes compostos têm sido alvo de grande interesse devido à sua capacidade complexante e de transporte seletivo de íons e moléculas neutras, para além de serem usados como plataforma na obtenção de moléculas recetoras mais complexas.

Nesta Tese de Mestrado realizou-se a síntese de novos recetores de aniões baseados em homooxacalixarenos fluorescentes contendo grupos ureia ou tioureia na coroa inferior e determinaram-se as suas propriedades complexantes relativamente a aniões com diversas geometrias.

Primeiramente, efetuou-se a síntese de dois derivados dihomooxacalix[4]arenos (a partir do precursor *p*-*terc*-butildihomooxacalix[4]areno), compostos bidentados contendo grupos naftilureia (ou tioureia) na coroa inferior, através de um espaçador com quatro átomos de carbono, e de um derivado tri-substituído idêntico, a partir do precursor *p*-*terc*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno. Os novos compostos foram caracterizados através das técnicas usuais e foi feita a sua análise conformacional por RMN.

Em seguida investigaram-se as propriedades complexantes de aniões de diferentes geometrias (esférica, linear, trigonal planar e tetraédrica) com dois dos recetores sintetizados. Estes estudos foram realizados por RMN de próton e por espectroscopia de absorção no UV-Vis e de emissão em estado estacionário, utilizando três solventes diferentes (clorofórmio, diclorometano e acetonitrilo). Um terceiro recetor bidentado análogo já existente (dihomooxa fenilureia) foi também estudado por espectroscopia de absorção e emissão.

De um modo geral, o derivado hexahomotrioxa trinaftilureia mostrou uma afinidade ligeiramente superior para com os aniões. Todos os recetores apresentaram as maiores constantes de associação para o anião fluoreto. Foram ainda feitos estudos de fotodegradação que indicaram a impossibilidade do uso do clorofórmio como solvente nos estudos por fluorescência.

Abstract

The base-induced condensation reaction of *para*-substituted phenols with formaldehyde yields to the formation of calixarenes – macrocyclic compounds that have cavities with different sizes and conformations. These compounds have been the subject of great interest due to its ability to complex and selectively transport ions and neutral molecules, along with their use as a platform to obtain more complex receptor molecules.

In this Master Thesis, new anion receptors based on fluorescent homooxalixarenes containing urea or thiourea groups at the lower rim were synthesized and their binding properties regarding anions with different geometries determined.

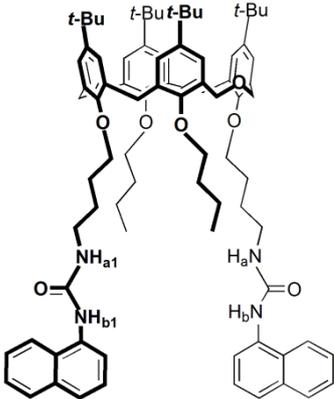
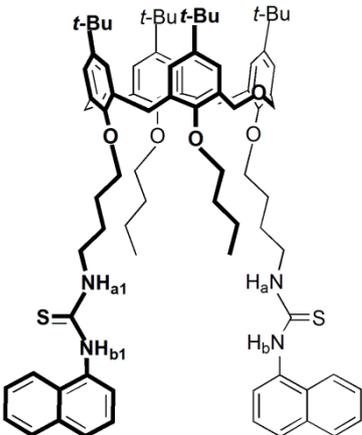
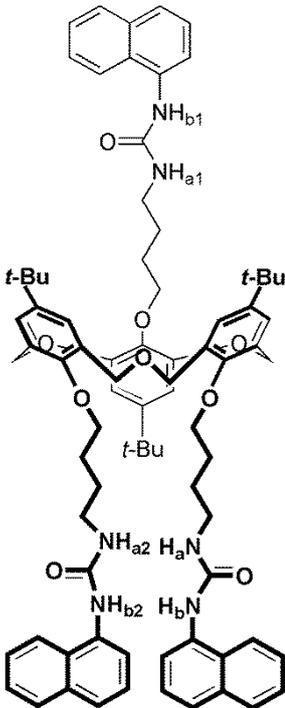
Firstly, the synthesis of two dihomooxalix[4]arene derivatives (from the parent *p-tert*-butyldihomooxalix[4]arene), bidentate compounds containing naphthylurea or thiourea groups at the lower rim through a spacer with four carbon atoms, were synthesized, as well as a trisubstituted derivative analogue, from the parent *p-tert*-butylhexahomotrioxalix[3]arene. The new compounds were characterized by usual techniques and its conformational analysis was done by NMR.

Secondly, the complexation properties of two of these synthesized receptors for anions of different geometries (spherical, linear, trigonal planar and tetrahedral) were evaluated. These studies were performed by proton NMR and by Uv-vis absorption and steady state emission spectroscopy, using three different solvents (chloroform, dichloromethane and acetonitrile). A third analogue bidentate receptor (dihomooxaphenylurea) was also studied by absorption and emission spectroscopy.

In general, the hexahomotrioxa trinaphthylurea derivative showed a slightly higher affinity for the anions than the other receptors. All derivatives exhibited the highest association constants for fluoride. Finally, some photo-degradation studies were also made, indicating the impossibility of using chloroform as a solvent in the fluorescence studies.

Índice de Calixarenos

Número	Nome Abreviado	Estrutura	Página
3	<i>p</i> - <i>terc</i> -butildihomooxa calix[4]areno		2
4	<i>p</i> - <i>terc</i> -butilhexahomotrioxa calix[3]areno		4
20c	Bis[[(fenilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxa calix[4]areno		21

<p>41</p>	<p>Bis[[<i>(naftilureia)butil</i>oxi]- dibutoxi-dihomooxa calix[4]areno</p>		<p>32</p>
<p>42</p>	<p>Bis[[<i>(naftiltiourea)</i> butil]oxi]-dibutoxi- dihomooxacalix[4]areno</p>		<p>32</p>
<p>45</p>	<p>Tri[[<i>(naftilureia)butil</i>oxi]- hexahomotrioxa calix[3]areno</p>		<p>38</p>

Índice de Esquemas

	Página
Esquema 1.1.	4
Esquema 1.2.	12
Esquema 1.3.	24
Esquema 1.4.	26
Esquema 2.1.	32
Esquema 2.2.	38

Índice de Figuras

	Página
Figura 1.1.	1
Figura 1.2.	3
Figura 1.3.	6
Figura 1.4.	8
Figura 1.5.	8
Figura 1.6.	9
Figura 1.7.	9
Figura 1.8.	10
Figura 1.9.	16
Figura 1.10.	22
Figura 2.1.	34
Figura 2.2.	34
Figura 2.3.	35
Figura 2.4.	35
Figura 2.5.	36
Figura 2.6.	37
Figura 2.7.	39
Figura 2.8.	40
Figura 2.9.	42
Figura 2.10.	42
Figura 2.11.	45
Figura 2.12.	47
Figura 2.13.	47
Figura 2.14.	48
Figura 2.15.	48

Figura 2.16.	52
Figura 2.17.	52
Figura 2.18.	53
Figura 2.19.	54
Figura 2.20.	54
Figura 2.21.	56
Figura 2.22.	57
Figura 2.23.	57
Figura 2.24.	60
Figura 2.25.	61
Figura 2.26.	61
Figura 2.27.	62
Figura 2.28.	62
Figura 2.29.	63
Figura 2.30.	64
Figura 2.31.	65
Figura 2.32.	65
Figura 2.33.	67
Figura 2.34.	68
Figura 2.35.	69
Figura 2.36.	70
Figura 2.37.	70
Figura 2.38.	71

Índice de Tabelas

	Página
Tabela 1.1.	28
Tabela 2.1.	43
Tabela 2.2.	44
Tabela 2.3.	46
Tabela 2.4.	51
Tabela 2.5.	55
Tabela 2.6.	59
Tabela 2.7.	64

Símbolos e Abreviaturas

Abs	Absorvância
Ar	Aromático
Bn	Benzilo
BNAH	1-Benzil-1,4-dihidronicotinamida
<i>iso</i> -Bu	<i>iso</i> -butilo
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butilo
Bz	Benzoílo
<i>cat</i>	Catalisador
CMPO	Óxido de octil(fenil)- <i>N,N</i> -diisobutil-carbamoilmetil-fosfina
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Dupleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
equiv.	equivalente
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
ISE	<i>Ion Selective Electrode</i>
I	Intensidade
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K_a	Constante de acidez
K_{ass}	Constante de associação
Log	Logaritmo
m	Multiplete
Me	Metilo
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
NOE	<i>Nuclear OverHouser Effect</i>
NO _x	Óxido de Azoto
p. f.	Ponto de fusão
PAHs	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
Pr	Propilo
PVC	Policloroeteno
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de protão
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13
S	Seletividade
s	Singuleto
t. amb.	Temperatura ambiente
t	Triplete

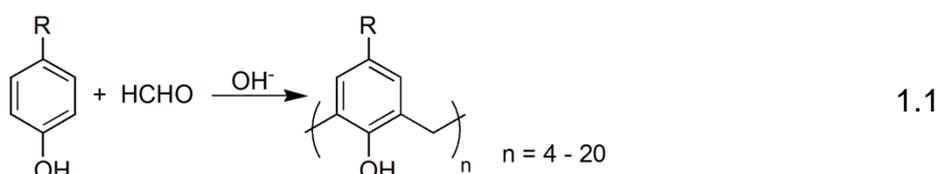
TBA	Tetrabutylamônio
THF	Tetrahidrofurano
u.a	Unidades arbitrárias
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
Δ	Calor ou Diferença
δ	Desvio químico
ϵ	Coeficiente de absorção molar
ϵ_{\max}	Coeficiente de absorção molar máximo
λ_{emi}	Comprimento de onda de emissão
λ_{exc}	Comprimento de onda de excitação
τ_f	Tempo de vida de fluorescência
ϕ_f	Rendimento quântico de fluorescência

1. INTRODUÇÃO

1.1. Origem dos Calixarenos

A descoberta dos éteres de coroa por Charles Pedersen em 1967 fez aumentar o interesse no estudo das interações moleculares não-covalentes, a base da Química Supramolecular. Esta área está intimamente relacionada com a formação de complexos hóspede-hospedeiro, bem como com o reconhecimento molecular.¹

Uma das famílias mais interessantes da química hóspede-hospedeiro é a dos calixarenos,²⁻⁶ compostos macrociclos resultantes da condensação direta de fenóis *para*-substituídos com formaldeído, em meio básico (equação 1.1).



A história destes compostos remete-nos à química do fenol-formaldeído e remonta ao ano de 1872, quando o químico Adolph von Baeyer, Nobel da química em 1905, fez reagir pela primeira vez formaldeído aquoso com fenol obtendo um produto resinoso e impossível de caracterizar. Já no início do século XX, Leo Baekeland, o inventor do papel fotográfico *Velox*, utilizou a reação de Baeyer para produzir um material muito resistente e elástico. O processo foi patenteado em 1907 e o produto comercializado com o nome de *Bakelite* (figura 1.1), iniciando-se a chamada *era moderna* dos plásticos sintéticos.

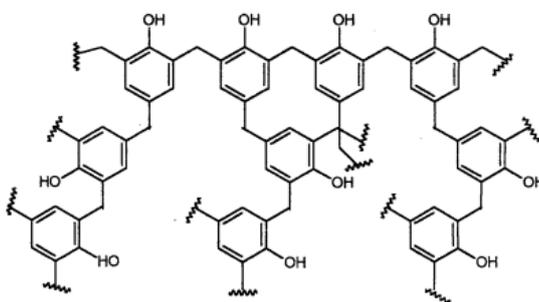
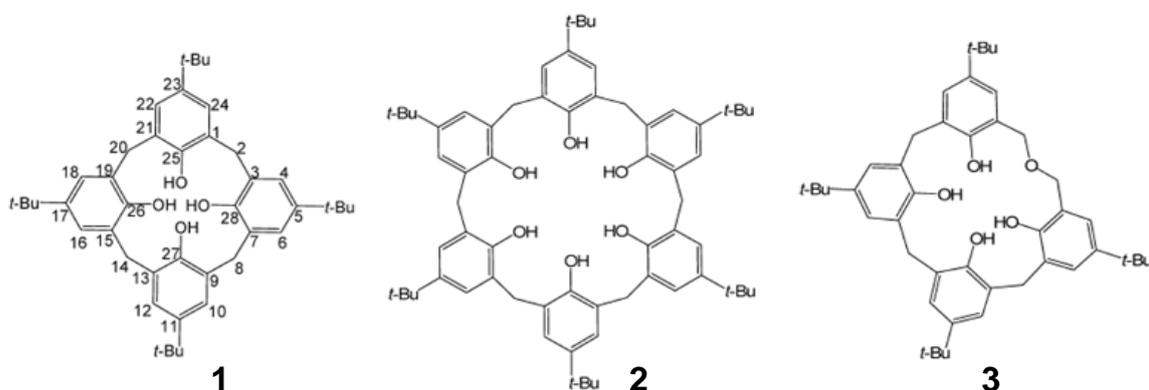


Figura 1.1. Representação da matriz do polímero *Bakelite* exibindo as ligações ramificadas.

A comercialização desta resina levou ao estudo aprofundado do processo de condensação por parte de diversos laboratórios, destacando-se as pesquisas de Alois Zinke e do seu colaborador Erich Ziegler. Na década de 40 do século XX, Zinke e Ziegler

simplificaram a reação anterior ao utilizarem fenóis *para*-substituídos em alternativa ao fenol. Deste modo, eliminavam a reação de condensação na posição *para*, obtendo apenas polímeros lineares. Estes investigadores condensaram diversos *p*-alquilfenóis com formaldeído aquoso e hidróxido de sódio obtendo produtos insolúveis com pontos de fusão elevados. Zinke atribuiu a estes compostos estruturas tetraméricas cíclicas, com base na determinação do peso molecular do acetato do produto obtido a partir do *p*-*tert*-octilfenol. Estas reações foram repetidas em 1955 por John Cornforth com dois fenóis *para*-substituídos (o *p*-*tert*-butil e o *p*-*tert*-octil), isolando em cada caso um par de produtos com pontos de fusão distintos. Este facto parecia indicar que se tratava de isómeros conformacionais dos tetrâmeros cíclicos. Posteriormente, Hermann Kämmerer e John Munch verificaram através de estudos de RMN de protão a temperatura variável que ocorria interconversão conformacional rápida à temperatura ambiente, invalidando a hipótese de Cornforth sobre o par de compostos isolados.

No início da década de 70, o químico americano David Gutsche da Universidade de Washington focou-se nos tetrâmeros cíclicos de Zinke vendo nestes compostos cavidades apropriadas para a obtenção de simuladores enzimáticos. Assim, as investigações realizadas pelo seu grupo demonstraram que a condensação direta de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico produzia misturas de oligómeros cíclicos com anéis de diferentes tamanhos. Utilizando o *p*-*tert*-butilfenol (o fenol mais estudado) obtinham-se o tetrâmero (**1**), o hexâmero (**2**), o octâmero, o composto dihomooxa (**3**), análogo do calix[4]areno mas no qual uma ponte metilénica (-CH₂-) é substituída por uma oxadimetilénica (-CH₂OCH₂-), e ainda pequenas quantidades de pentâmero e heptâmero cíclicos.



O nome calixareno foi proposto por Gutsche aquando da comparação do modelo molecular de um dos confórmeros do tetrâmero cíclico com um vaso grego (*calix crater*). Esta designação resulta da união entre *calix* (vaso) e *areno*, indicativo da presença de anéis aromáticos (figura 1.2).

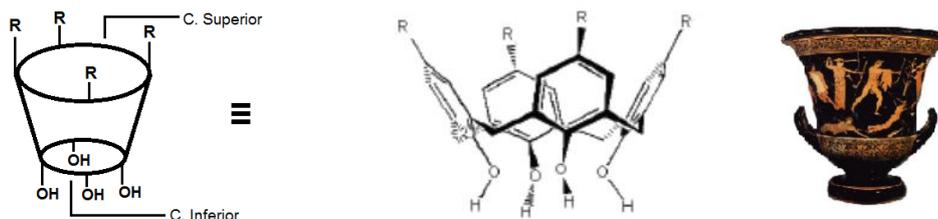


Figura 1.2. Estrutura de um calix[4]areno (conformação cone) e representação de um vaso grego.

O tamanho do macrociclo, a natureza e a posição dos substituintes nos anéis aromáticos são indicados por números e prefixos adequados. Assim, por exemplo, o nome do composto **1** é 5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno ou simplesmente *p-terc*-butilcalix[4]areno, onde o número entre parênteses retos indica o tamanho do macrociclo e os restantes números e prefixos indicam a natureza e a posição dos substituintes. No caso do composto **3**, o prefixo dihomos refere-se à presença de dois átomos adicionais (um de carbono e outro de oxigénio) e oxa indica um átomo de oxigénio em substituição de um de carbono. Relativamente à sua estrutura, os calixarenos são geralmente desenhados com os substituintes *para* voltados para cima, a que se deu o nome de coroa (ou bordo) superior e com os grupos hidroxilo direcionados para baixo, designando-se por coroa (ou bordo) inferior (figura 1.2). Denominam-se, ainda, como calixarenos precursores os que apresentam grupos OH livres.

Apesar da longevidade dos calixarenos as suas grandes potencialidades em Química Supramolecular só foram descobertas num passado relativamente recente. O crescimento quase exponencial no estudo destes compostos deu-se durante as décadas de 80 e 90. Atualmente os calixarenos são vistos como uma importante classe de hospedeiros sintéticos, capazes de incluir diversos tipos de substratos como iões e moléculas neutras, para além de serem utilizados como "blocos de construção" na obtenção de moléculas hospedeiras altamente sofisticadas.

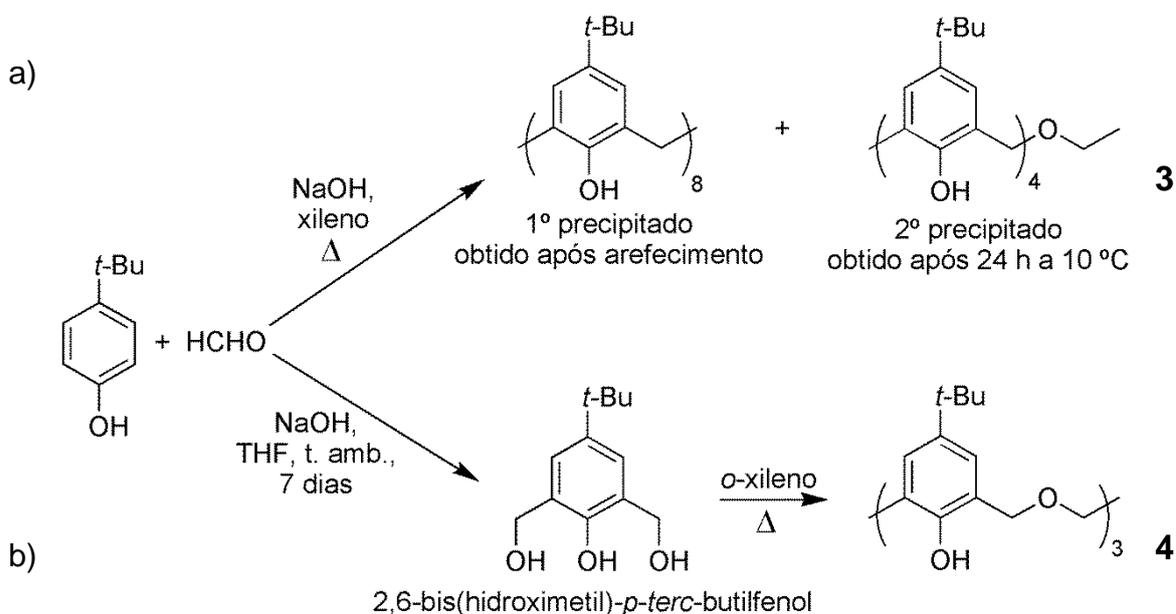
1.2. Síntese de Calixarenos Precursores

Os calixarenos precursores são obtidos através da condensação direta de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico. Este método produz uma mistura de compostos, cujos rendimentos vão depender das condições experimentais, como a razão molar dos reagentes, a quantidade de base, o catião e a temperatura.^{2,5}

É possível sintetizar os *p-terc*-butilcalix[4], [6] e [8]arenos com rendimento após recristalização de 50, 85 e 63 %, respetivamente, de acordo com os procedimentos

otimizados por Gutsche.⁷ Assim, para a formação do tetrâmero **1** as condições são baixa concentração de base (0,045 moles de NaOH por cada mole de *p*-*tert*-butilfenol) e altas temperaturas (refluxo em éter difenílico), para o hexâmero **2** são fundamentais quantidades mais elevadas de base (0,35 moles), cátions maiores (K⁺ ou Rb⁺) e temperaturas mais baixas (refluxo em xileno) e, por último, no caso do octâmero são necessárias quantidades muito reduzidas de base (0,03 moles) e uma temperatura idêntica à do hexâmero. Os calixarenos análogos que contêm um número ímpar de anéis aromáticos, como os *p*-*tert*-butilcalix[5], [7] e [9]arenos, têm também sido sintetizados por condensação direta, mas com rendimentos significativamente inferiores aos acima referidos (< 20 %).² Calixarenos contendo até 20 unidades fenólicas foram já isolados e caracterizados por espectrometria de massa e RMN.⁸

No caso do composto dihomooxa **3**, inicialmente obtido por Gutsche⁹, é preparado através de um procedimento simplificado usando as mesmas condições experimentais do octâmero e com um rendimento de aproximadamente 24 % (esquema 1.1.a).¹⁰ Outro homooxacalixareno precursor também sintetizado por Gutsche¹¹, o *p*-*tert*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno, é obtido através de uma síntese em dois passos, em que o *p*-*tert*-butilfenol é convertido no 2,6-bis(hidroximetil)-*p*-*tert*-butilfenol, o qual é refluxado em *o*-xileno originando o hexahomotrioxa **4** em cerca de 15 % de rendimento (esquema 1.1.b).

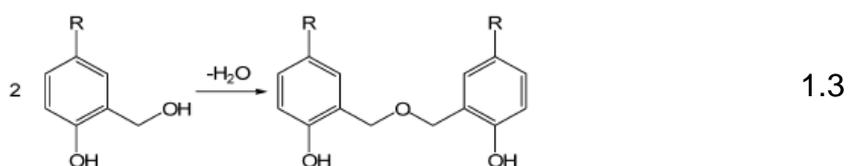
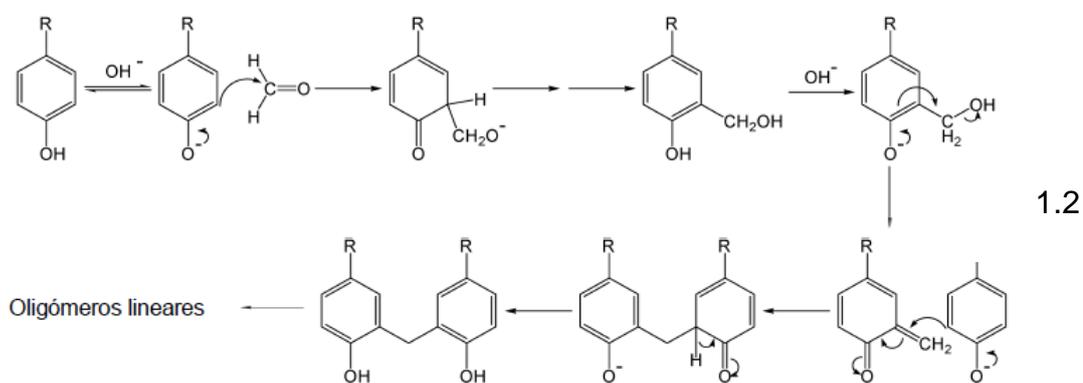


Esquema 1.1. Síntese dos homooxacalixarenos: a) *p*-*tert*-butildihomooxacalix[4]areno (**3**); b) *p*-*tert*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno (**4**).

Para além do *p*-*tert*-butilfenol, o mais utilizado na reação de formação dos calixarenos, têm sido estudados outros fenóis.⁵ É o caso dos *p*-*tert*-pentil e *p*-*tert*-octil

fenóis contendo também carbonos quaternários diretamente ligados ao anel fenilo e do *p*-*iso*-propilfenol, que reagem de forma semelhante ao *p*-*terc*-butilfenol, mas com rendimentos mais reduzidos. O *p*-cresol, o *p*-etilfenol, o *p*-fenilfenol, bem como fenóis com grupos *n*-alquila de cadeia longa em posições *para* têm também sido utilizados.

A síntese dos calixarenos catalisada por base inicia-se com a formação do anião fenóxido que ataca o grupo carbonilo do formaldeído resultando o hidroximetilfenol. Este condensa posteriormente com o fenol de partida, resultando em dímeros, trímeros, tetrâmeros, etc. (equação 1.2). A desidratação entre pares de hidroximetilfenóis pode também ocorrer levando à formação de fenóis ligados por pontes tipo éter dibenzílico (equação 1.3).⁴ Assim, obtêm-se misturas contendo compostos lineares com pontes CH₂ e CH₂OCH₂ em diferentes graus de oligomerização.



O mecanismo para a ciclização daqueles oligómeros lineares em calixarenos não é totalmente claro. Contudo, Gutsche propôs as duas vias representadas na figura 1.3.⁴ A via **A** permite a formação do calix[4]areno e do dihomooxacalix[4]areno, enquanto que a via **B** apenas conduz à formação do primeiro.

Ao contrário do que acontece na síntese de calixarenos por condensação direta, é possível obter-se calixarenos com substituintes diferentes nas posições *para* através da síntese em vários passos. Este método é, contudo, mais demorado devido ao grande número de etapas e origina rendimentos totais muito baixos. Para combater estas desvantagens foram propostas sínteses convergentes, que recorrem à condensação de fragmentos reduzindo assim o número total de passos. A maioria destas sínteses tem

sido direcionada para a produção de calix[4]arenos, embora tenham também sido aplicadas a calix[6] e [8]arenos.⁴

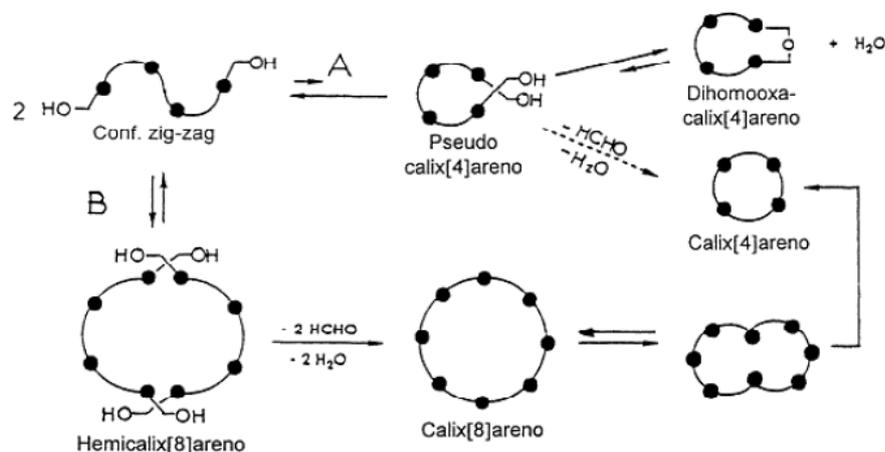


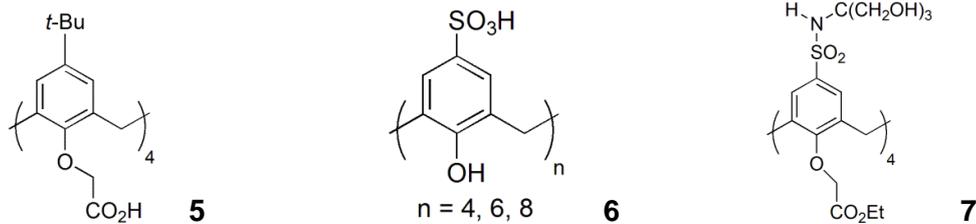
Figura 1.3. Vias possíveis para a formação de calix[4] e [8]arenos. Reproduzida da ref. 4.

1.3. Propriedades

1.3.1. Propriedades físicas

Os calixarenos precursores apresentam pontos de fusão muito elevados, de um modo geral acima dos 300 °C. Estes valores aumentam com o aumento do tamanho do anel, apresentando geralmente os compostos ímpares pontos de fusão inferiores aos dos pares. Este facto é explicado pela existência de grupos OH livres. Nos precursores pares todos os grupos formam ligações de hidrogénio intramoleculares, enquanto nos ímpares existe um grupo hidroxilo que não as consegue formar.⁶ A introdução de substituintes, tanto na coroa inferior como nas posições *para* (ver ponto 1.4), afeta igualmente o ponto de fusão dos calixarenos.⁵

Outra característica muito relevante dos calixarenos precursores é a sua insolubilidade em água, mesmo em condições básicas e a baixa solubilidade em solventes orgânicos.⁴ No entanto, são suficientemente solúveis em solventes orgânicos comuns o que permite a sua caracterização espectral. A solubilidade é influenciada pela introdução de grupos substituintes nas coroas superior e inferior. O primeiro calixareno solúvel em água (**5**), contendo grupos ácido carboxílico na coroa inferior, exhibe uma solubilidade de cerca de 10⁻⁴ M. Já os calixarenos **6**, com grupos sulfonados na coroa superior, e o **7** exibem solubilidades bastante superiores (≈ 0,1 e 0,3 M, respetivamente).⁴



A acidez dos calixarenos é influenciada pelas ligações de hidrogénio intramoleculares presentes nestes compostos. A dissociação do primeiro protão nos calix[4]arenos dá-se a valores de pH bastante baixos, quando comparados com os dos fenóis correspondentes, pois a carga do monoanião formado é estabilizada por fortes ligações de hidrogénio.^{2b} Para os restantes pK_a os valores são iguais ou superiores, visto que nestes casos a estabilização dos iões por ligações de hidrogénio não é capaz de contrariar as repulsões electrostáticas. Nos calix[5] e [7]arenos a rede de ligações de hidrogénio é mais fraca do que nos calix[4], [6] e [8]arenos levando a que os valores da primeira constante de ionização sejam mais baixos para os três últimos.¹²

Os momentos dipolares de diversos calix[4]arenos foram obtidos através de estudos computacionais, os quais indicaram que estes decrescem na seguinte ordem de conformações: cone > cone parcial > 1,2-alternada > 1,3-alternada (ver ponto 1.3.3).^{2c}

1.3.2. Propriedades espectrais

As propriedades espectroscópicas dos calixarenos precursores são influenciadas pelas ligações de hidrogénio extremamente fortes que se formam entre os seus grupos OH, podendo esta força ser estabelecida por IV ou por RMN de protão.² Os calixarenos exibem absorções de alongamento dos seus grupos hidroxilo a frequências relativamente baixas, no intervalo de 3100 a 3500 cm^{-1} . No que diz respeito ao RMN de ^1H , as ligações de hidrogénio intramoleculares provocam um aumento do desvio químico do grupo OH, que é tanto maior quanto maior for a força dessas ligações.^{2c}

Devido à simetria existente nos calixarenos a interpretação dos seus espectros de RMN é mais simples do que a dos seus homólogos acíclicos. O espectro de RMN de protão do *p-terc*-butilcalix[4]areno à temperatura ambiente apresenta singuletos para os protões dos grupos *terc*-butilo e hidroxilo, bem como para os protões aromáticos e um par de dupletos para os protões CH_2 das pontes, que assume o aspeto mais interessante e importante do espectro (figura 1.4). Verificou-se que este par de dupletos em clorofórmio e a 20 °C colapsava para um singuleto a 60 °C. Posteriormente, através de técnicas de NOE, atribuiu-se o duplete de menor desvio químico aos protões equatoriais, mais

próximos dos anéis aromáticos, e o de maior desvio aos prótons axiais, mais próximos dos grupos OH. Os espectros de ^{13}C apresentam para os *p-tert*-butilcalix[*n*]arenos quatro linhas para as ressonâncias correspondentes aos carbonos aromáticos, uma para os carbonos metilénicos e duas para os carbonos do grupo *tert*-butilo.⁴

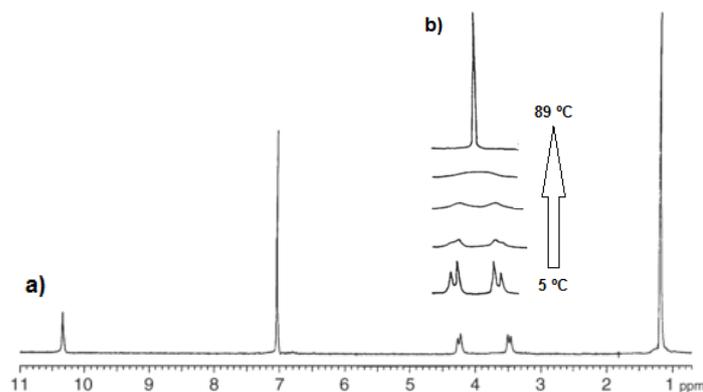


Figura 1.4. Espectros de RMN de ^1H do *p-tert*-butilcalix[4]areno em CDCl_3 : a) 20 °C; b) temperatura variável (zona metilénica).

A espectrometria de massa e a cristalografia de raios-X permitem também obter importantes informações estruturais para a caracterização destes macrociclos. O primeiro espectro de massa de um calixareno foi obtido em 1964 por Erdtman, em Estocolmo.^{2c}

1.3.3. Propriedades conformacionais

Um dos aspetos mais interessantes dos calixarenos é poderem assumir diversas conformações. Os calix[4]arenos podem existir em quatro conformações mais estáveis devido à inversão dos anéis fenilo relativamente ao plano médio da molécula, como propôs Cornforth em 1955. Mais tarde, Gutsche atribuiu os nomes cone, cone parcial, 1,2-alternada e 1,3-alternada a estas conformações (figura 1.5). O aumento do número de unidades fenólicas leva ao aumento do número de conformações mais estáveis, apresentando os calix[6] e [8]arenos oito e dezasseis conformações, respetivamente. Já os calix[5]arenos apresentam o mesmo número de conformações que os tetrâmeros.⁵

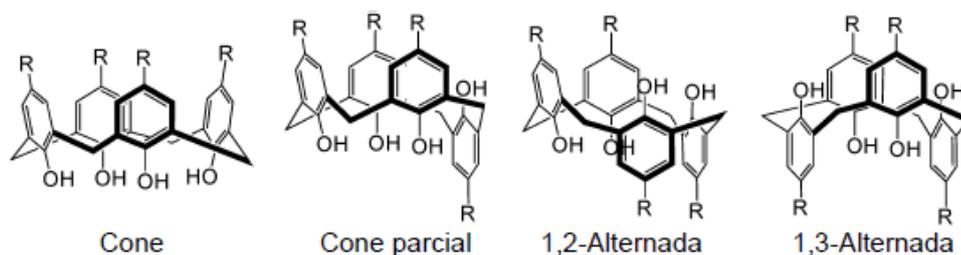


Figura 1.5. Conformações mais estáveis dos calix[4]arenos.

Nos dihomooxacalix[4]arenos o número de conformações possíveis aumenta devido à existência de uma ponte $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ que implica a perda de simetria da molécula comparativamente à do calix[4]areno. Como tal, o composto **3** possui seis conformações mais estáveis sendo elas a cone, a cone parcial A, a cone parcial B, a 1,2-alternada, a 1,3-alternada e a 1,4-alternada (figura 1.6).¹³

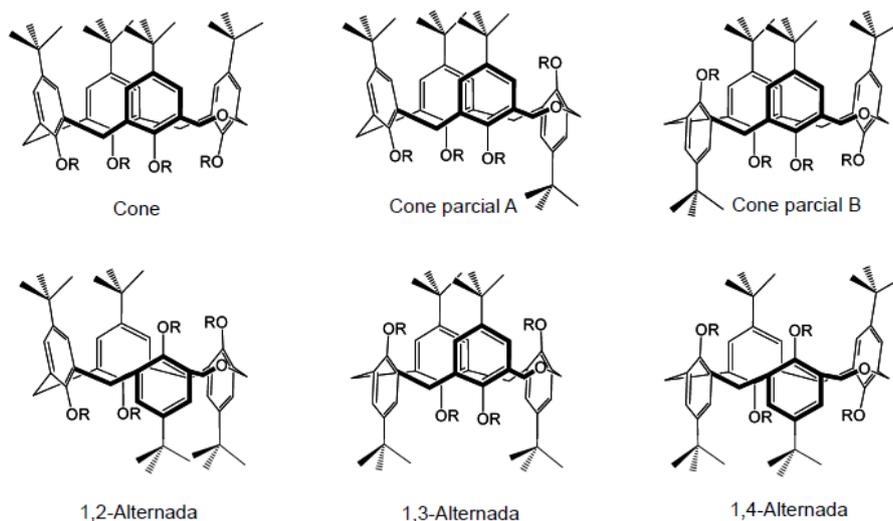


Figura 1.6. Conformações mais estáveis dos dihomooxacalix[4]arenos.

No que diz respeito aos hexahomotrioxacalix[3]arenos, as três pontes oxadimetilénicas conferem uma total simetria à molécula, levando a que o composto **4** apresente apenas duas conformações mais estáveis, a cone (três planos de simetria) e a cone parcial (um plano de simetria) (figura 1.7).⁶

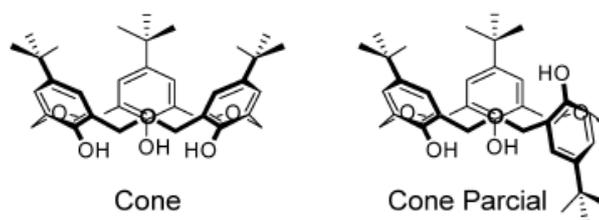


Figura 1.7. Conformações mais estáveis dos hexahomotrioxacalix[3]arenos.

Os calixarenos precursores são conformacionalmente móveis em solução e à temperatura ambiente. Kämmerer mostrou, por RMN de protão a temperatura variável, que as quatro conformações de um calix[4]areno eram convertíveis entre si.^{2a,4} Assim, os estudos em clorofórmio mostraram que a ressonância dos protões metilénicos apresentava-se como um par de dupletos a temperaturas inferiores a 20 °C, os quais colapsavam para um singuleto a 60 °C, como mencionado anteriormente (figura 1.4.b).

Este comportamento indica a existência de uma interconversão entre uma conformação cone e a sua imagem no espelho, processo que ocorre rapidamente a altas temperaturas mas de uma forma lenta a temperaturas mais baixas.^{2c} A temperaturas altas, o próton equatorial (H_B) em **A** transforma-se em axial em **B** e vice-versa, produzindo apenas um sinal médio no espectro de próton (figura 1.8).

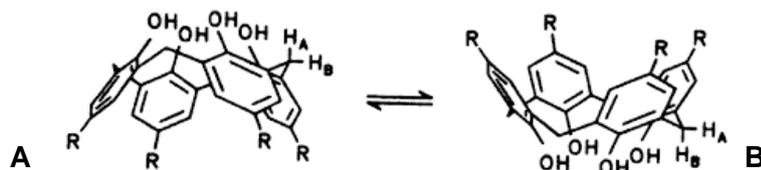


Figura 1.8. Interconversão da conformação cone num calix[4]areno.

A inversão conformacional envolve a rotação dos grupos OH através do interior do anel, direcionando os *p*-substituintes para fora. No caso dos calix[4]arenos, o movimento de rotação contrário, através da coroa superior, está impedido seja qual for o tamanho do substituinte na posição *para*. Estes substituintes têm assim pouca influência na barreira de energia que leva à inversão do anel. Em contrapartida, a polaridade do solvente, o tamanho do calixareno e a sua capacidade de formar ligações de hidrogénio intramoleculares têm uma elevada influência na conformação adotada por cada macrociclo em solução.² À semelhança do que acontece no estado sólido, os calix[4], [5], dihomooxalix[4] e hexahomotrioxalix[3]arenos adotam também uma conformação cone em solução, estabilizada por fortes ligações de hidrogénio intramoleculares.⁶

Embora os calixarenos possuam capacidade para incluir variadas espécies químicas, não apresentam cavidades rígidas devido à sua mobilidade conformacional. É pois necessário fixá-los, impedindo a inversão conformacional. Isto é possível através da introdução de grupos substituintes suficientemente volumosos ou estabelecendo pontes, nas duas coroas. Nos calix[4]arenos a rotação dos anéis arilo é impedida pela substituição dos átomos de hidrogénio dos grupos hidroxilo por grupos de maior tamanho do que o etilo, tornando-se assim possível fixar as quatro conformações e isolá-las como conformémeros estáveis, os quais podem ser facilmente diferenciados por RMN de 1H (tabela 1, Apêndice A).^{2,5}

No que diz respeito aos dihomooxalix[4]arenos, cuja cavidade é maior do que a dos calix[4]arenos, a inversão conformacional é impedida pela substituição dos hidrogénios dos grupos OH por grupos maiores do que o propilo. Estes compostos dihomooxa possuem seis conformações mais estáveis e apenas se conseguem distinguir por RMN de próton conformémeros com um plano de simetria (cone e 1,2-alternado), com

um eixo de simetria (1,3-alternado e 1,4-alternado) e nenhum elemento de simetria (cone parcial A e B) (tabela 2, Apêndice A).⁴ No entanto, o RMN de ¹³C permite diferenciar os conformeros com o mesmo elemento de simetria recorrendo à regra de Mendoza que, embora enunciada para os calix[4]arenos, tem também sido aplicada com sucesso a outros oligómeros cíclicos, incluindo os dihomooxa. Mendoza¹⁴ verificou que quando dois anéis arilo adjacentes estão numa orientação *syn* (ambos para o mesmo lado) a ressonância do grupo ArCH₂Ar aparece a cerca de 31 ppm e quando estão numa orientação *anti* (um para cima e outro para baixo) a mesma ressonância aparece a aproximadamente 37 ppm.

No caso dos hexahomotrioxacalix[3]arenos, as suas duas conformações são facilmente diferenciadas por RMN de protão, visto uma ser totalmente simétrica, apresentando três planos de simetria (conformação cone) e a outra ter apenas um plano (conformação cone parcial).⁶

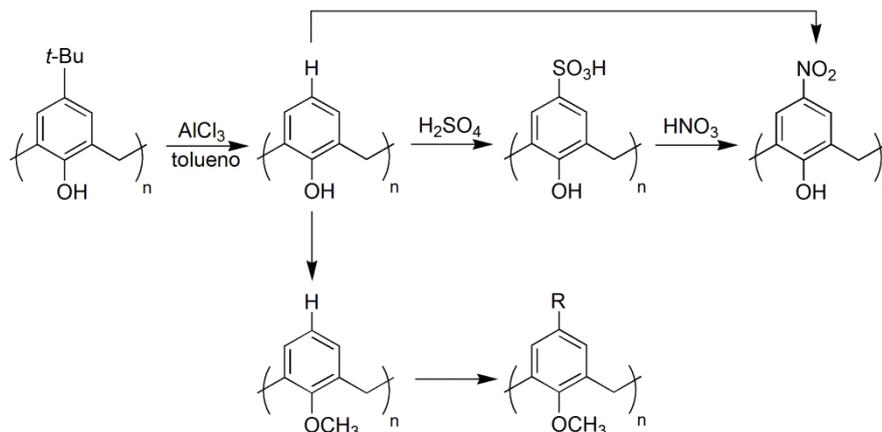
1.4. Síntese de Calixarenos Funcionalizados

Muito do interesse dos calixarenos surge pela sua potencial utilização num grande número de aplicações biotecnológicas (ver ponto 1.7). Na maioria dos casos, esta depende não só do seu carácter para atuar como molécula hospedeira, mas também da presença de grupos funcionais apropriados que lhes irão conferir menor flexibilidade, de modo a possibilitar a inclusão de espécies como aniões, catiões ou moléculas neutras. Como tal, os calixarenos podem ser funcionalizados quer ao nível da coroa superior, por reações de substituição nas posições *para*, quer ao nível da coroa inferior, por reações dos grupos hidroxilo.²

1.4.1. Reações na coroa superior

A funcionalização da coroa superior começa com a remoção dos grupos *terc*-butilo das posições *para* através da reação de Friedel-Crafts inversa catalizada por AlCl₃ e na presença de um aceitador apropriado, como o tolueno. As posteriores reações de substituição eletrófila, com vista à introdução dos vários grupos funcionais, não têm funcionado diretamente nos fenóis, pelo que a maioria destas reações dá-se em derivados de éteres alquílicos, particularmente o éter metílico. Contudo, tanto a sulfonação como a nitração têm sido conseguidas diretamente a partir dos calixarenos

fenólicos e os derivados nitro obtidos também através dos compostos sulfonados (esquema 1.2).⁵



Esquema 1.2. Funcionalização da coroa superior de calixarenos.

A remoção dos grupos *tert*-butilo por reação de Friedel-Crafts inversa não é aplicável aos *p-tert*-butilhomooxacalixarenos devido à fragilidade da ligação éter dibenzílica em condições ácidas, o que promove a sua clivagem.⁴ Como tal, a introdução de diferentes grupos funcionais na coroa superior dos homooxacalixarenos tem que ser feita variando o substituinte *para* no fenol inicial.

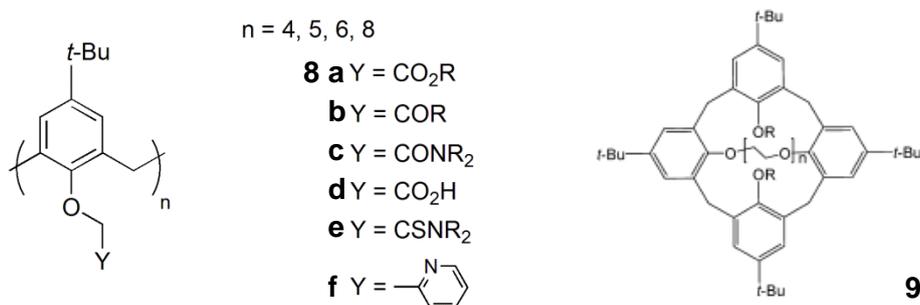
1.4.2. Reações na coroa inferior

A funcionalização da coroa inferior é muito importante, principalmente no domínio da química hóspede-hospedeiro, dado que são os grupos substituintes desta coroa que vão determinar as afinidades da cavidade. A substituição dos átomos de hidrogénio das funções hidroxilo por grupos maiores que impeçam a rotação das unidades arilo pode ser feita por esterificação ou eterificação.⁵

Os ésteres foram os primeiros derivados de calixarenos a serem obtidos. Este processo pode ocorrer em todos os grupos OH de um calixareno, utilizando um excesso de reagente, como o cloreto de acetilo ou o cloreto de benzoílo e na presença de bases como a piridina, o NaH ou o AlCl_3 .⁵ Outras acetilações têm sido feitas usando o anidrido acético na presença de H_2SO_4 . A esterificação parcial tem também sido conseguida através do uso de halogenetos de ácidos em quantidades limitantes e na presença de bases mais fracas ou utilizando reagentes mais volumosos.^{2c} Relativamente aos éteres, um método útil na sua obtenção é fazer reagir os calixarenos com halogenetos de alquilo em refluxo de THF/DMF na presença de NaH, uma vez que a alquilação completa dos grupos hidroxilo só é conseguida se os reagentes em causa forem bastante reativos. Têm

sido sintetizados diversos éteres metílicos, etílicos, propílicos, alílicos, benzílicos, entre outros.⁵ Esta reação tem sido estudada de uma forma sistemática para os calix[4]arenos,¹⁵ mas também tem sido utilizada com sucesso em macrociclos de índice superior, como os calix[5],¹⁶ [6],^{17,18} [8],^{17,18} dihomooxacalix[4]^{13,19,20} e hexahomotrioxacalix[3]arenos.^{19,21,22} A eterificação parcial tem sido efetuada através, por exemplo, do uso de bases mais fracas como o K₂CO₃ e o CsF. Compostos 1,3-di-substituídos têm sido obtidos na presença de diazometano e de tosilatos. Halogenetos de alquilo substituídos do tipo XCH₂Y, onde X é um grupo abandonante e Y um grupo funcional, têm também sido utilizados como agentes alquilantes, obtendo-se derivados com grupos éster (**8a**),²³ cetona (**8b**)²³ ou amida (**8c**).²⁴ A partir destes têm sido sintetizados outros derivados, como ácidos carboxílicos (**8d**),²⁵ cloretos de ácidos, tioamidas (**8e**),²⁶ etc. A utilização de halogenetos de metilarilo contendo heteroátomos tem levado a derivados com grupos metilpiridilo (**8f**).²⁷ Derivados análogos têm também sido obtidos a partir do *p*-*tert*-butildihomooxacalix[4]areno^{20,28-30} e do *p*-*tert*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno.^{22,31}

Outra maneira de transformar a coroa inferior de um calixareno é através da formação de calixcoroas,³² compostos nos quais uma unidade éter coroa liga dois átomos de oxigénio fenólicos do calixareno. Compostos do tipo **9** são os mais conhecidos, mas também existem calixcoroas com pontes na coroa superior ligando duas posições *para* de dois anéis arilo. Já as reações de calixarenos com reagentes bifuncionais podem conduzir a outras moléculas macrocíclicas mais complexas, como os calixesferandos, os calixcriptandos, os calixarenos duplos ligados por metais, entre outros.⁴



1.5. Calixarenos Quirais

Um dos principais interesses no uso de compostos desta família como moléculas hospedeiras é a sua potencial capacidade para reconhecimento quiral. Assim, pode-se dizer que a quiralidade é uma das características mais importantes na utilização dos

calixarenos como catalisadores, recetores ou sensores enantiosseletivos de moléculas quirais, como as aminas e os aminoácidos.

Os calixarenos quirais podem ser obtidos pela introdução de substituintes quirais nas coroas superior ou inferior. Os calixarenos podem contudo apresentar outro tipo de quiralidade devido à não planaridade da sua estrutura. Esta quiralidade intrínseca baseia-se na ausência de um plano de simetria ou de um centro de inversão na molécula como um todo. Esta característica resulta do modelo de substituição e/ou da conformação. No caso dos calix[4]arenos, a quiralidade intrínseca exige a introdução de pelo menos três substituintes diferentes, se a molécula apresentar a conformação cone e pelo menos dois para as outras conformações. Os tetrâmeros cíclicos quirais resultantes terão que ser conformacionalmente rígidos de maneira a poderem ser resolvidos nos respetivos enantiómeros.⁵

Como referido anteriormente, os dihomooxacalix[4]arenos têm uma simetria menor devido à ponte oxadimetilénica, o que faz com que estes compostos possam ser inerentemente quirais mesmo que os seus substituintes sejam todos iguais. Para isso basta que adotem uma conformação cone parcial (totalmente assimétrica) ou as conformações 1,3- ou 1,4-alternadas (eixo de simetria) e que os substituintes na coroa inferior sejam suficientemente volumosos para impedir a inversão conformacional. Quando estes compostos estão na conformação cone, a quiralidade intrínseca é obtida com apenas dois substituintes diferentes, incluindo o grupo OH.⁴

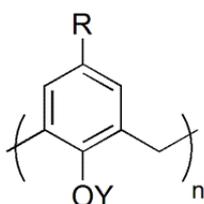
A quiralidade tem sido demonstrada através da utilização de reagentes opticamente ativos, que na presença de calixarenos quirais duplicam os sinais no espectro de RMN de ¹H. Alguns calixarenos têm sido resolvidos nos seus enantiómeros, quer através de HPLC com colunas com fases estacionárias quirais, quer pela formação de diastereómeros.⁵

1.6. Complexação em Solução

1.6.1. Espécies neutras e catiónicas

Os calixarenos precursores formam compostos de inclusão no estado sólido com diversas moléculas e as suas estruturas são estabelecidas por cristalografia de raios-X. Em solução, estes compostos exibem pouca ou nenhuma atividade ionofórica. Como tal, são os macrociclos derivados que executam o papel de moléculas hospedeiras com capacidade para incluir e transportar iões e moléculas neutras de forma seletiva.⁵

A interação entre calixarenos e moléculas neutras tem sido estudada, como por exemplo no caso do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**1**) com o tolueno e o clorofórmio, revelando complexos fracos e não seletivos. Calix[4]arenos sulfonados na coroa superior com funções ácido carboxílico e contendo grupos hidroxilo na coroa inferior complexam acetonitrilo, acetona e etanol.¹² O derivado sulfonado **10a**, solúvel em água, extrai o fulereno C₆₀ de uma fase orgânica para a água. Todavia, as cavidades dos calix[5] e [6]arenos, bem como dos hexahomotrioxacalix[3]arenos, ostentam um tamanho mais apropriado à inclusão destes compostos, apresentando interações fortes entre estes e os grupos OH dos calixarenos na conformação cone.³³ Outros calixarenos solúveis em água, como os *p*-(dialilaminoetil)calixarenos **10b** e os *p*-(carboxietil)calixarenos **10c**, formam complexos moderadamente fortes com diversos hidrocarbonetos aromáticos, em que a seletividade depende do tamanho do anel.⁴



- | | | | |
|-------------|------------|--|---|
| 10 a | $n = 4,$ | $Y = (\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na},$ | $R = \text{H}$ |
| b | $n = 4-8,$ | $Y = \text{H},$ | $R = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CHCH}_2)_2$ |
| c | $n = 4-8,$ | $Y = \text{H},$ | $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |

Têm sido sintetizados calixarenos ionofóricos funcionalizados na coroa inferior com substituintes contendo grupos carbonilo de ésteres, cetonas e amidas e as suas propriedades de inclusão estudadas através de experiências de extração, de transporte a partir de membranas líquidas e da determinação de constantes de estabilidade, nomeadamente, com cátions alcalinos e alcalino-terrosos.^{31,34-38} Os fatores mais relevantes que influenciam a afinidade demonstrada por um calixareno em relação a um cátion são o tamanho, a conformação e a natureza dos grupos substituintes na coroa inferior.

As principais conclusões retiradas dos estudos mencionados anteriormente indicam que os derivados ésteres e cetonas dos calix[4], [5] e [6]arenos, bem como os análogos dihomooxacalix[4] e hexahomotrioxacalix[3]arenos, têm preferência pelos cátions alcalinos relativamente aos alcalino-terrosos. Os calix[4] e os hexahomotrioxa são seletivos ao ião Na⁺, os dihomooxa preferem o K⁺, os calix[5] mostram um patamar de seletividade K⁺-Rb⁺-Cs⁺, enquanto que os calix[6]arenos têm preferência pelo ião Cs⁺. De um modo geral, as cetonas são ligandos mais fortes do que os ésteres, embora estes últimos sejam mais seletivos. As tetraamidas terciárias extraem e complexam de uma forma mais eficaz os iões alcalinos e alcalino-terrosos do que os ligandos referidos anteriormente, mas são menos seletivos do que os ésteres. Estes ligandos exibem maior

afinidade para os cátions alcalino-terrosos. Para além dos ligandos neutros, derivados contendo grupos ionizáveis têm também sido investigados. Os derivados ácidos carboxílicos dos calix[4]arenos complexam os iões alcalino e alcalino-terrosos de uma maneira ainda mais eficaz que as correspondentes amidas, apresentando uma seletividade $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ bastante elevada.

A maioria dos derivados dos calix[4], dihomooxa e hexahomotrioxa contendo o grupo carbonilo apresenta uma conformação cone, na qual os grupos substituintes possuem um certo grau de pré-organização, definindo uma cavidade hidrófila apropriada à receção dos cátions.^{4,5} Assim, um ligeiro movimento de rotação dos grupos $\text{C}=\text{O}$ para o interior da cavidade coloca o número total de locais ligantes em torno do cátion, como ilustrado na estrutura cristalográfica de raios-X do complexo K^+ -*p-terc*-butilcalix[4]areno tetraacetamida (figura 1.9.a). A partir desta estrutura e com base em estudos de RMN, foi assumido que os complexos 1:1 idênticos apresentam uma estrutura semelhante em solução. Os cátions estão assim localizados no interior da cavidade formada pelos átomos de oxigénio fenólicos e carbonílicos. Estes complexos ião-macrosciclo são suportados por atrações electrostáticas ião-dipolo, entre o cátion e a extremidade negativa dos dipolos $\text{C}-\text{O}$ e $\text{C}=\text{O}$ (figura 1.9.b).⁵

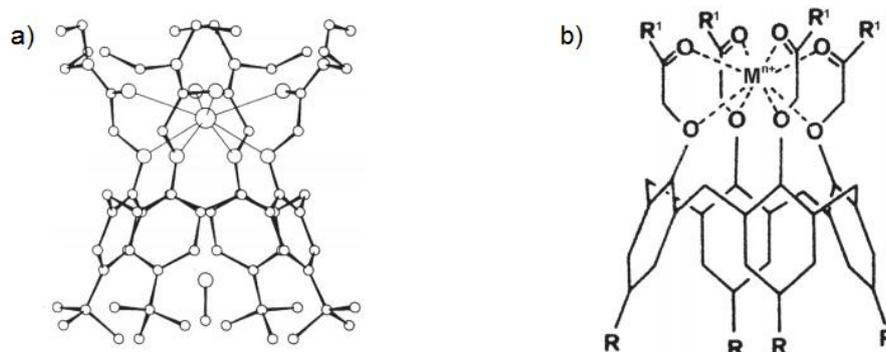
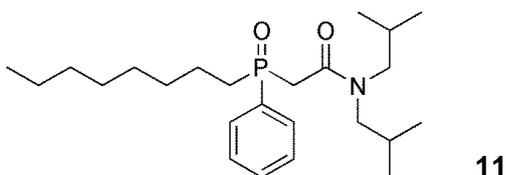


Figura 1.9. a) Estrutura cristalográfica de raios-X do complexo (1:1) K^+ -*p-terc*-butilcalix[4]areno tetraacetamida; b) Localização de um cátion no centro da cavidade hidrófila de um calix[4]areno contendo grupos carbonilo.

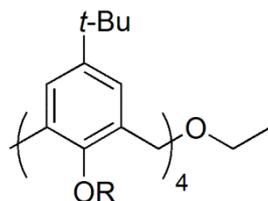
Cátions de transição, pesados, lantanídeos e actinídeos têm sido extraídos e complexados por calixarenos contendo grupos carbonilo,³⁹⁻⁴¹ principalmente pelos derivados amida.^{24,37,38,42} Embora estes possuam átomos de oxigénio doadores duros,⁴³ exibem contudo uma afinidade elevada para cátions macios como o Ag^+ e Pb^{2+} , e uma preferência razoável pelo Cu^{2+} , de carácter intermediário. Calixarenos contendo átomos doadores mais macios do que o oxigénio, como o azoto (grupo piridilo)⁴⁴⁻⁴⁷ e o enxofre (tioamidas)²⁶ têm sido estudados e favorecem a complexação com iões de transição e

pesados, mais macios. Derivados contendo átomos doadores de fósforo têm sido usados com eficácia na extração de lantanídeos e actinídeos. Por exemplo, calix[4]arenos contendo derivados do tipo CMPO (óxido de octil(fenil)-*N,N*-diisobutil-carbamoilmetil-fosfina, **11**), um agente complexante de actinídeos, mostraram resultados de extração superiores aos obtidos apenas com o CMPO e preferência pelo Th⁴⁺ em relação a diversos lantanídeos.⁴⁰ Calix[5] e [6]arenos derivados com grupos carboxílicos na coroa inferior e grupos sulfonados na coroa superior complexam de um modo seletivo o ião uranilo (UO²⁺) presente na água do mar.⁵



Calixarenos funcionalizados na coroa superior têm sido muito menos investigados ao nível da complexação de iões. Existem porém alguns exemplos como os calix[4], [5] e [6]arenos substituídos com grupos CH₂CH₂NH₂, SO₃H, CH₂PO₃H₂ e bipyridilo com afinidade para os metais de transição e, mais recentemente, calix[4]arenos com bases de Schiff, capazes de extrair cátions de transição e pesados.⁵ As calixcoroas têm demonstrado propriedades ionofóricas excelentes no que diz respeito aos cátions alcalinos, exibindo grande seletividade. As calix[4]-coroas-4 exibem preferência pelo ião Na⁺, enquanto que as calix[4]-coroas-5 e -coroas-6 são seletivas para o K⁺ e o Cs⁺, respetivamente.³²

Os calixarenos têm igualmente capacidade para complexar cátions orgânicos.^{4,6} Por exemplo, o *p*-alilcalix[4]areno complexa a *tert*-butilamina através de uma transferência de protão do calixareno para a amina. Derivados éteres alquílicos dos calix[4], [6] e [8]arenos complexam cátions tetraalquilamónio através de interações catião- π . Os calixarenos sulfonados na coroa superior e solúveis em água têm sido estudados na complexação de cátions orgânicos contendo o grupo amónio. Os homooxalixarenos precursores (compostos **3** e **4**) são também capazes de complexar, de uma forma muito eficaz, iões de amónio quaternário, como a acetilcolina.¹⁹ Os derivados dihomooxa **12** contendo grupos éteres (R = Bn, *n*-hexil ou Me)^{48,49} na coroa inferior complexam eficazmente cátions alquilamónio lineares e ramificados, assim como cátions di-*n*-alquilamónio. Várias calixcoroas foram utilizadas para distinguir enantiómeros de diversas aminas e aminoácidos quirais.³² Outras têm mostrado uma complexação seletiva do catião *n*-BuNH₃⁺, relativamente aos seus isómeros ramificados.⁵⁰



12 a R = Bn

b R = *n*-hexil

c R = Me

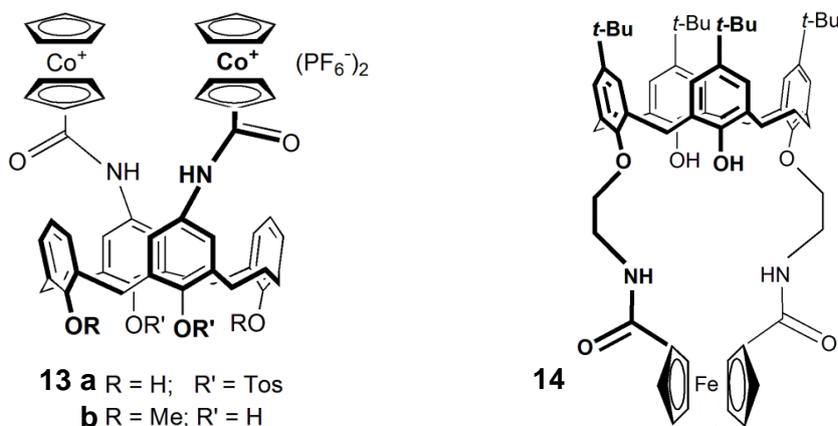
1.6.2 Espécies aniônicas

Os aniões desempenham papéis fundamentais em processos biológicos e estão presentes no ambiente, tendo uma importância muito grande ao nível da biotecnologia ambiental, farmacêutica e industrial.⁵¹ Atualmente o desenvolvimento de recetores sintéticos seletivos a aniões é assim uma área de extrema importância. Grande parte dos substratos enzimáticos e co-fatores são aniônicos e a má regulação de funções aniônicas pode estimular o desenvolvimento de doenças como a fibrose cística, o cancro e o Alzheimer. A nível ambiental, aniões como o nitrato e o fosfato, por exemplo, são responsáveis pela poluição de cursos de água e poços causando grandes danos para o meio ambiente e, conseqüentemente, para a saúde humana.

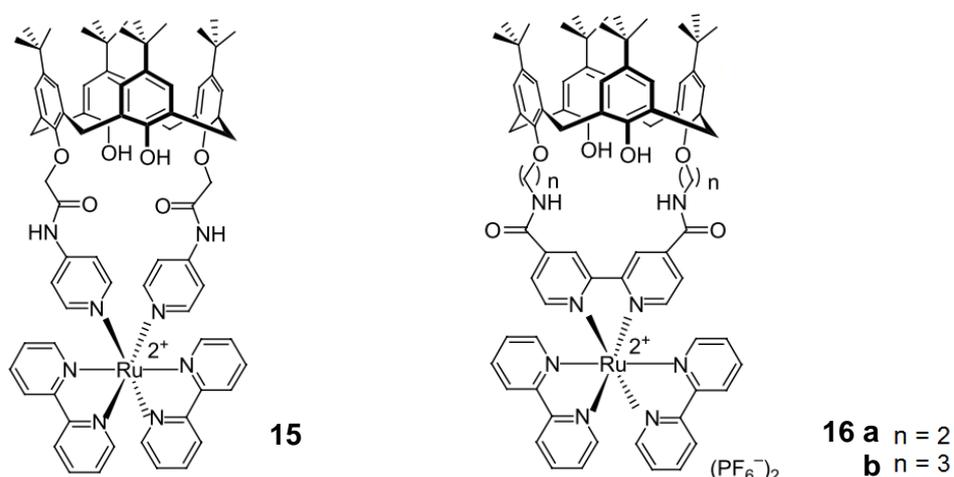
Como foi evidenciado no ponto anterior, as capacidades complexantes de calixarenos funcionalizados na coroa inferior têm sido estudadas extensivamente no que diz respeito a catiões metálicos. Pelo contrário, a complexação de aniões tem sido menos investigada devido à sua maior complexidade. Os aniões, comparativamente aos catiões, são maiores apresentando uma razão carga/raio menor o que leva a interações electrostáticas mais fracas. Para além disto, exibem uma maior gama de geometrias e são dependentes do pH e da solvatação. Porém, nos últimos anos, a síntese de calixarenos recetores de aniões, assim como de outros macrociclos, tem tido um grande desenvolvimento.^{52,53}

Existem vários tipos de recetores sintéticos. No que diz respeito aos recetores inorgânicos, Beer e os seus colaboradores têm estudado estes sistemas utilizando unidades de cobaltoceno e ferroceno combinadas com grupos amida, para determinar electroquimicamente a complexação de aniões. Foram obtidos derivados com unidades de cobaltoceno carregadas positivamente na coroa superior de um calix[4]areno, como é o caso do recetor **13a** com seletividade para o ião H_2PO_4^- relativamente aos aniões HSO_4^- e NO_3^- ($K_{\text{ass}} = 6380, 40$ e 125 M^{-1} em DMSO, respetivamente)⁵⁴ e do calixareno substituído na coroa inferior com grupos metilo (**13b**) com capacidade para complexar seletivamente dicarboxilatos.⁵⁵ Ao contrário dos recetores com cobaltoceno, os calixarenos análogos substituídos na coroa inferior com unidades de ferroceno originam

sistemas com ligações de hidrogénio neutras. Por exemplo, o recetor **14** é seletivo para o H_2PO_4^- na presença de um grande excesso dos aniões HSO_4^- e Cl^- .⁵⁶



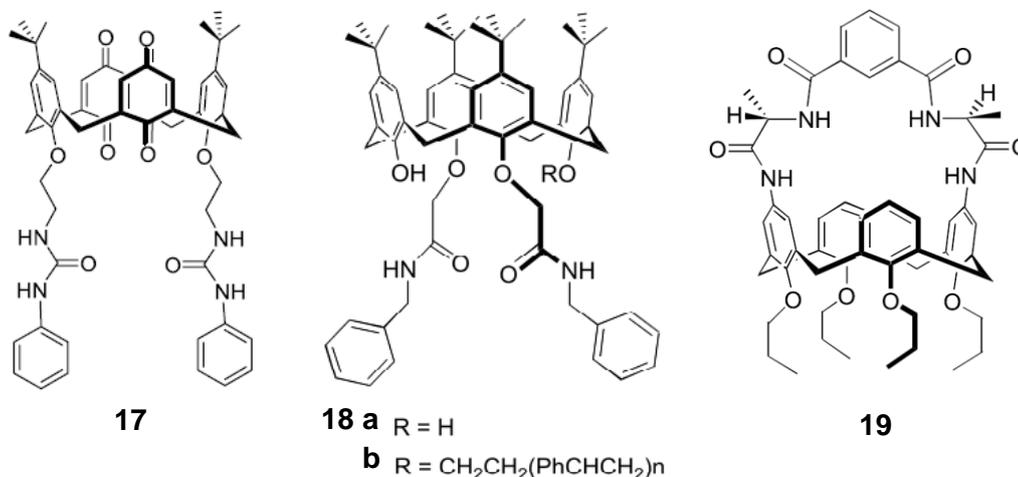
Outros estudos têm-se debruçado sobre calix[4]arenos substituídos com grupos amida e unidades bipyridina de ruténio (II) na coroa inferior, do tipo **15**. A introdução destes grupos permite a deteção dos aniões por técnicas eletroquímicas, de UV-Vis e de luminescência. O composto **15** é seletivo para o Cl^- e para o Br^- , enquanto que os compostos **16a** e **16b** mostram uma seletividade maior para o H_2PO_4^- (**16b**, $K_{\text{ass}} = 5,2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ em DMSO), quando comparado com o HSO_4^- e Cl^- .⁵²



No que concerne aos recetores orgânicos,^{51, 52} estes utilizam grupos capazes de estabelecer ligações de hidrogénio, como as ureias, as amidas e os pirrolos. As unidades NH destes grupos formam ligações de hidrogénio efetivas e direcionais, qualidades indispensáveis no design destes recetores.

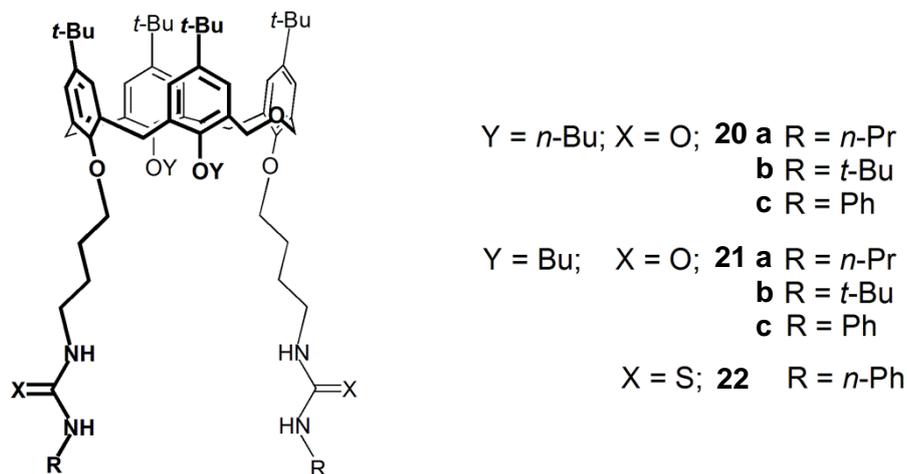
Derivados de calix[4]arenos di- e tetra-substituídos na coroa inferior com grupos ureia ou tioureia demonstraram seletividade para os aniões halogenetos, particularmente para o Cl^- em CDCl_3 .⁵⁷ Outras pesquisas mencionam tetrâmeros cíclicos como as

calix[4]diquinonas **17** com grupos ureia que exibem maior seletividade para o anião tetraédrico HSO_4^- relativamente aos aniões Cl^- , H_2PO_4^- e CH_3COO^- .⁵⁸ Outro exemplo é o de um calixareno duplo unido por dois grupos OCH_2CO nas coroas inferiores que mostra seletividade para o F^- em relação ao Cl^- , HSO_4^- e H_2PO_4^- (1330, 172, 21 e 91 M^{-1} , respetivamente).^{2c} Outros recetores com grupos amida na coroa inferior (**18a** e **18b**) revelaram-se eficientes na extração de iões dicromato de uma fase aquosa para uma fase orgânica, principalmente quando o recetor **18b** é incorporado num polímero.⁵² Calix[4]arenos funcionalizados com grupos tioureia na coroa superior foram estudados quanto à influência da rigidez da cavidade na selectividade de aniões. Os calixarenos mais rígidos, substituídos com dois éteres coroa na coroa inferior, apresentaram maior afinidade para os aniões esféricos mas pior para o anião H_2PO_4^- do que os seus análogos mais flexíveis substituídos na coroa inferior com grupos propilo.⁵⁹ Ungaro e colaboradores descreveram péptidocalix[4]arenos com seletividade para aniões carboxilatos e potencial para reconhecimento quiral,⁵² como é o caso do recetor **19** que exhibe uma grande capacidade complexante para o anião BzO^- ($K_{\text{ass}} = 4,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$).



As propriedades complexantes de dihomooxalix[4]arenos contendo grupos ureia ou tioureia na coroa inferior (**20-22**) para com diversos tipos de aniões foram determinadas por RMN de ^1H em CDCl_3 .^{60, 61} Os resultados mostraram que as constantes de associação dependem fortemente da natureza do substituinte (alquilo/arilo) ligado ao grupo ureia e diminuem com a diminuição da basicidade dos aniões. A Ph-ureia **20c** é o melhor recetor de aniões, exibindo a complexação mais forte para o anião F^- ($\log K_{\text{ass}} = 3,10$) e também uma afinidade elevada para os oxoaniões AcO^- e BzO^- ($\log K_{\text{ass}} = 2,88$ e $2,93$, respetivamente).⁶⁰ A Ph-ureia **21c** e a Ph-tioureia **22** exibiram seletividade para com os aniões F^- , AcO^- , BzO^- e H_2PO_4^- .⁶¹ Apesar do aumento da acidez dos seus grupos NH,

a Ph-tioureia **22** foi, em geral, um recetor mais fraco do que a correspondente ureia **21c**. As interações estereoquímicas entre o átomo de enxofre maior e o grupo fenilo destabilizam a geometria *cis* requerida para a complexação dos aniões.²⁰ As Ph-tioureias apresentam assim uma menor pré-organização do que as Ph-ureias, sendo portanto menos favoráveis energeticamente.



Até aqui foram descritos recetores monotópicos de catiões ou aniões, mas mais recentemente têm sido sintetizados recetores heteroditópicos capazes de complexar simultaneamente o catião e o anião de um sal. O reconhecimento de pares iónicos por este tipo de recetores afigura-se uma área muito promissora na Química Supramolecular, uma vez que apresenta aplicações importantes nas áreas biológica e analítica. Estes recetores conseguem combinar grupos electroatratores como amidas ou ureias, na mesma coroa, com grupos electrodoadores como éteres coroa ou ésteres na outra coroa. Por exemplo, um derivado do calix[4]areno com quatro grupos etiléster na coroa inferior e dois grupos ureia na coroa superior (**23**), só após complexação do catião Na⁺ na coroa inferior é capaz de se ligar a aniões.⁶² A complexação do catião leva a uma alteração da conformação, o que conduz à quebra das ligações de hidrogénio intramoleculares, impulsionando a complexação dos aniões.

As dihomooxa ureias **20c** e **21c** foram também testadas como recetores heteroditópicos para halogenetos de *n*-butilamónio através de titulações por RMN de ¹H em CDCl₃.⁶³ A inclusão do catião *n*-BuNH₃⁺ na cavidade dihomooxa foi demonstrada pelo aparecimento das ressonâncias do grupo alquilo na zona negativa do espectro, enquanto a complexação simultânea do anião halogeneto foi evidenciada pelo deslocamento para campo baixo dos desvios químicos dos protões NH. Todos estes sistemas apresentaram constantes de associação muito elevadas ($K_{\text{ass}} > 10^9 \text{ M}^{-2}$). Estes derivados foram ainda avaliados quanto ao reconhecimento de monoaminas neurotransmissoras e aminas traço, na forma de cloridratos (figura 1.10).⁶³ Os estudos por RMN de protão (CDCl₃/CD₃OD,

10:1, – 40 °C) indicaram que a ureia **20c** é ligeiramente mais eficiente do que a **21c**, mas ambas apresentam uma seletividade forte para a feniletilamina e a tiramina, cerca de 5 a 10 vezes superior à das outras aminas (**20c**, $K_{\text{ass}} = 4,1 \times 10^4$ e $3,6 \times 10^4 \text{ M}^{-2}$, respetivamente).⁶³

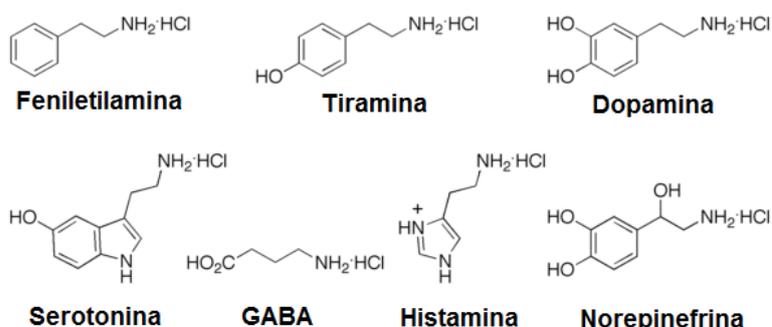
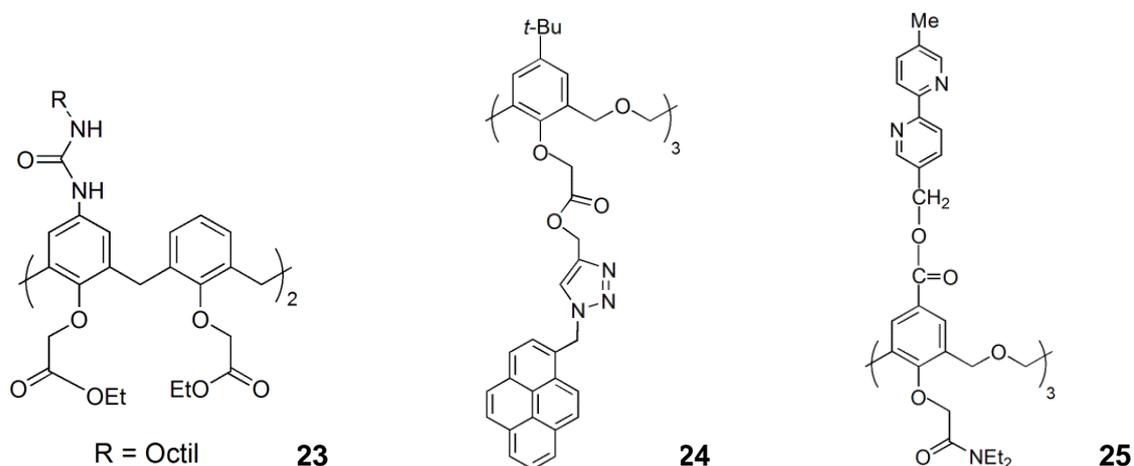


Figura 1.10. Estruturas das monoaminas neurotransmissoras e aminas traço testadas na forma de cloridratos.

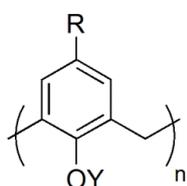
Sensores químicos fluorescentes foram desenvolvidos baseados em hexahomotrioxacalix[3]arenos, evidenciando as suas propriedades heteroditópicas.²⁰ Por exemplo, o recetor **24** na conformação cone e incorporando unidades pireno (ligadas ao esqueleto calixarénico através de grupos triazol), mostrou capacidade para detetar e reconhecer ambos os iões Zn^{2+} e H_2PO_4^- com diferentes sinais óticos. O complexo **24**· Zn^{2+} evidenciou uma seletividade elevada para o anião H_2PO_4^- , através do aumento da emissão de excímero do pireno. O hexahomotrioxa **25**, contendo unidades 2,2'-bipiridilo na coroa superior ligadas através de um grupo carbonilo e de grupos *N,N*-dietilacetamida na coroa inferior, mostrou capacidade para complexar dois catiões alcalinos e um de transição, de um modo cooperativo. Estudos de RMN de ¹H em $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ indicaram que este recetor heterotritópico complexa o catião Li^+ na coroa inferior e o Na^+ e o Ag^+ na coroa superior.



1.7 Aplicações Biotecnológicas

As aplicações dos calixarenos dependem da sua capacidade de complexar e transportar iões e moléculas neutras de um modo seletivo, como foi dito anteriormente. A funcionalização das coroas superior e inferior dos calixarenos, aliada à grande variedade de tamanhos e conformações das suas cavidades, permite o controlo da seletividade destes macrociclos, tornando-os muito versáteis, com aplicações em diversas áreas. Estes macrociclos podem ser utilizados em separações iónicas e moleculares, como catalisadores, como sensores, como estruturas modelo para biossimuladores, entre outras áreas.⁶⁴

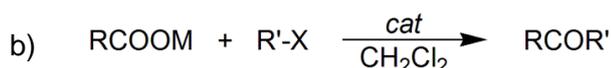
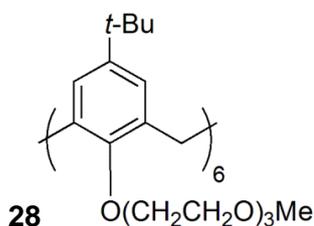
A aplicação dos calixarenos em separações iónicas tem como foco o tratamento de resíduos radioativos. Estes compostos têm sido usados na remoção de catiões Cs^+ e urânio (ião UO_2^{2+}) de misturas aquosas. A extração de Cs^+ de amostras que simulam resíduos nucleares tem sido realizada por derivados calix[4]coroa-6.⁶⁵ Já a remoção seletiva do ião UO_2^{2+} é importante no tratamento de resíduos nucleares, mas igualmente importante em questões energéticas, devido à grande relevância do urânio neste campo.⁶⁴ Diversas investigações realizadas com os calixarenos **26** indicaram que estes são competentes na remoção de UO_2^{2+} da água do mar e de meios extremos, muito ácidos ou muito básicos. O Sr^{2+} radioativo tem sido eficazmente extraído por derivados amida dos calix[4], [6] e [8]arenos, principalmente pelo composto **27a**, que exibiu uma grande eficácia extractante, com seletividades $\text{Sr}^{2+}/\text{Na}^+$ acima de 20000. Derivados do tetrâmero contendo unidades tipo CMPO na coroa inferior (**27b**) são eficazes na remoção de lantanídeos e actinídeos de soluções teste para resíduos nucleares.⁶⁶



26 a	n = 6,	Y = CH_2CONHOH ,	R = <i>t</i> -Bu
b	n = 6,	Y = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,	R = <i>t</i> -Bu
c	n = 5,	Y = H,	R = SO_3Na
27 a	n = 8,	Y = $\text{CH}_2\text{CONEt}_2$,	R = <i>t</i> -Bu
b	n = 4,	Y = $\text{NHCOCH}_2\text{POPh}_2$,	R = <i>t</i> -Bu

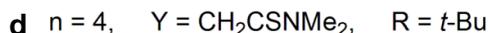
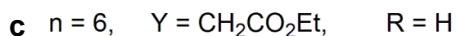
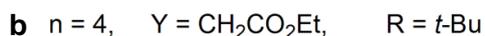
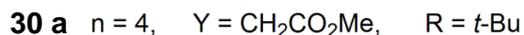
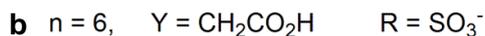
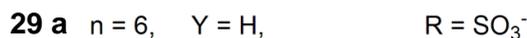
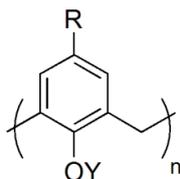
No que respeita a separações moleculares, os calixarenos têm sido usados como fases estacionárias. Por exemplo, o derivado hexapropílico do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno ligado a uma matriz de sílica-gel, revelou-se muito eficiente na separação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e fulerenos, estando esta utilização já patenteada.⁶

Em catálise os calixarenos podem funcionar como agentes de transferência de fase ou como recetores na simulação enzimática. O calix[6]areno **28**, por exemplo, foi utilizado como agente de transferência de fase de um modo muito eficaz, tanto na catálise da reação de formação de éteres, a partir de fenóis e halogenetos de alquilo e arilo na presença de KOH (esquema 1.3.a), como na reação de formação de ésteres através de carboxilatos metálicos e halogenetos de alquilo (esquema 1.3.b).⁶ Os calix[6]arenos **29**, solúveis em água, catalisam a reação de hidratação da 1-benzil-1,4-dihidronicotinamida (BNAH), um análogo sintético do dinucleótido de nicotinamida e adenina no estado de oxidação reduzido (NADH). A catálise ocorre por um mecanismo idêntico ao indicado para a hidratação do NADH, catalisada pela enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase.⁶⁷

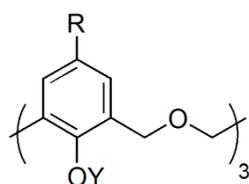


Esquema 1.3. a) Reação de formação de éteres a partir de fenóis; b) Reação de formação de ésteres a partir de carboxilatos metálicos e halogenetos de alquilo.

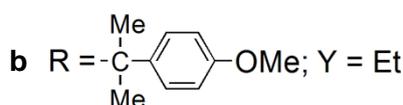
As propriedades ionofóricas dos calixarenos são a base da construção de vários tipos de sensores, como os elétrodos seletivos de iões (membrana líquida de PVC). Foi construído um elétrodo contendo o derivado tetrametil éster do calix[4]areno (**30a**) que demonstrou ser muito seletivo para o Na^+ , mais até que os elétrodos de vidro existentes no mercado.⁴ Na área da saúde, elétrodos incorporando o calix[4]areno **30b** foram usados na determinação da concentração daquele ião no sangue.⁶⁴ Foram também desenvolvidos elétrodos com seletividade para outros catiões, como os derivados **30c** e **30d** (estando o segundo já a ser comercializado) seletivos para o Cs^+ ou para o Pb^{2+} , respetivamente.^{68, 69}



Os homooxalixarenos têm também sido utilizados na preparação ISE.²⁰ O derivado éter *n*-butílico **31a** foi incorporado numa membrana líquida de PVC, tendo-se obtido um eletrodo muito seletivo à dopamina relativamente a outras catecolaminas, como a adrenalina e a noradrenalina, assim como aos cátions Na⁺ e K⁺. Um outro eletrodo contendo o ionóforo **31b** exibiu uma seletividade elevada para a serotonina comparativamente a outras aminas biogênicas, bem como para cátions orgânicos e inorgânicos. Além disso, este eletrodo foi utilizado para monitorizar *in situ* a acumulação de serotonina em lipossomas.

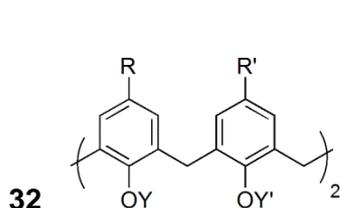


31 a R = *t*-Bu; Y = *n*-Bu

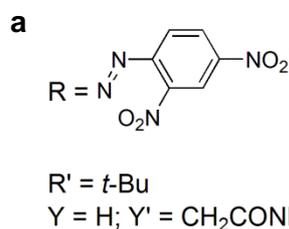


b R = -C(Me)₂-C₆H₄-OMe; Y = Et

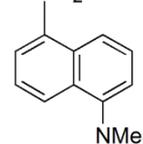
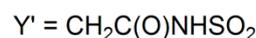
Os calixarenos têm também sido utilizados na produção de sensores óticos cromogênicos ou fluorescentes, com capacidade para detetar e analisar iões ou moléculas por alteração da cor ou da fluorescência, respetivamente. O calixareno **32a** em solução de clorofórmio apresenta uma alteração na coloração (de amarelo para azul) quando em contacto com o cátion Ca²⁺, o que representa uma elevada seletividade para com este ião. Esta mudança de cor dá-se a pH fisiológico, permitindo a aplicação deste sensor em sistemas biológicos.⁷⁰ Já o composto **32b** consegue extrair seletivamente o ião Hg²⁺ de uma fase aquosa para uma fase orgânica na presença de outros cátions (como Ag⁺, Tl⁺, Cd⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺, Pb²⁺, Cu²⁺ e Fe³⁺). Neste estudo o derivado **32b** mostrou uma diminuição da fluorescência, o que o leva a ser um ótimo candidato para a construção de sensores fluorescentes para o Hg²⁺.⁷¹



32



b R = R' = *t*-Bu; Y = Me

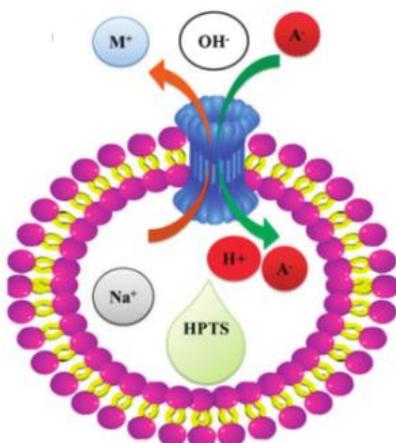


Calixarenos com propriedades óticas não lineares têm sido utilizados no aperfeiçoamento de materiais que operem como guias de ondas, com potencial a serem aplicados em lasers, em dispositivos eletrônicos e de comunicações.⁶⁴

Para além da simulação enzimática, as aplicações dos calixarenos no reconhecimento de moléculas com importância biológica estendem-se por diversos

campos. A síntese e as aplicações de calixarenos glicoconjugados representam uma nova função para os calixarenos, em particular no que diz respeito ao seu papel tradicional como recetores iónicos e moleculares.⁷² Experiências preliminares efetuadas por Dondoni e Marra mostraram que o composto **33** atua como um inibidor da hemaglutinação induzida pelo vírus BK. Em 2008, Mueller e colaboradores investigaram a captação e localização de calix[4]arenos fluorescentes do tipo **34** em organelos celulares, conduzindo ao desenvolvimento de calix[4]arenos como sistemas de entrega de fármacos.

A utilização de calixarenos como uma ferramenta poderosa para o reconhecimento e separação de moléculas bioativas, tais como aminoácidos, péptidos, proteínas, lecitinas, nucleótidos, nucleósidos, sacáridos e esteroides tem sofrido um avanço significativo nos últimos anos.⁷² O transporte de iões através das membranas é um dos processos mais importantes em células vivas. Em 2007, Davis e colaboradores desenvolveram calix[4]arenos na conformação cone parcial (**35a** e **35b**) para controlar o transporte transmembranar de Cl^- (esquema 1.4). Verificaram que o calixareno **35a** permite o transporte transmembranar de Cl^- de uma forma muito semelhante ao mecanismo natural de transporte de iões através da membrana celular, enquanto o **35b** inibe este processo. Como se pode verificar no esquema 1.4, este processo dá-se através de um gradiente de pH que resulta da adição de uma solução de NaOH extravesicular. A carga causada pelo efluxo de H^+ ou pelo influxo de OH^- é compensada pela entrada de cátions ou pela saída de aniões. O aumento do pH intravesicular, monitorizado por um corante (HPTS), reflete a taxa de permuta do eletrólito. Estes estudos permitiram o desenvolvimento de pequenas moléculas que facilitam a troca de aniões bicarbonato e cloreto através das membranas de lipossomas.

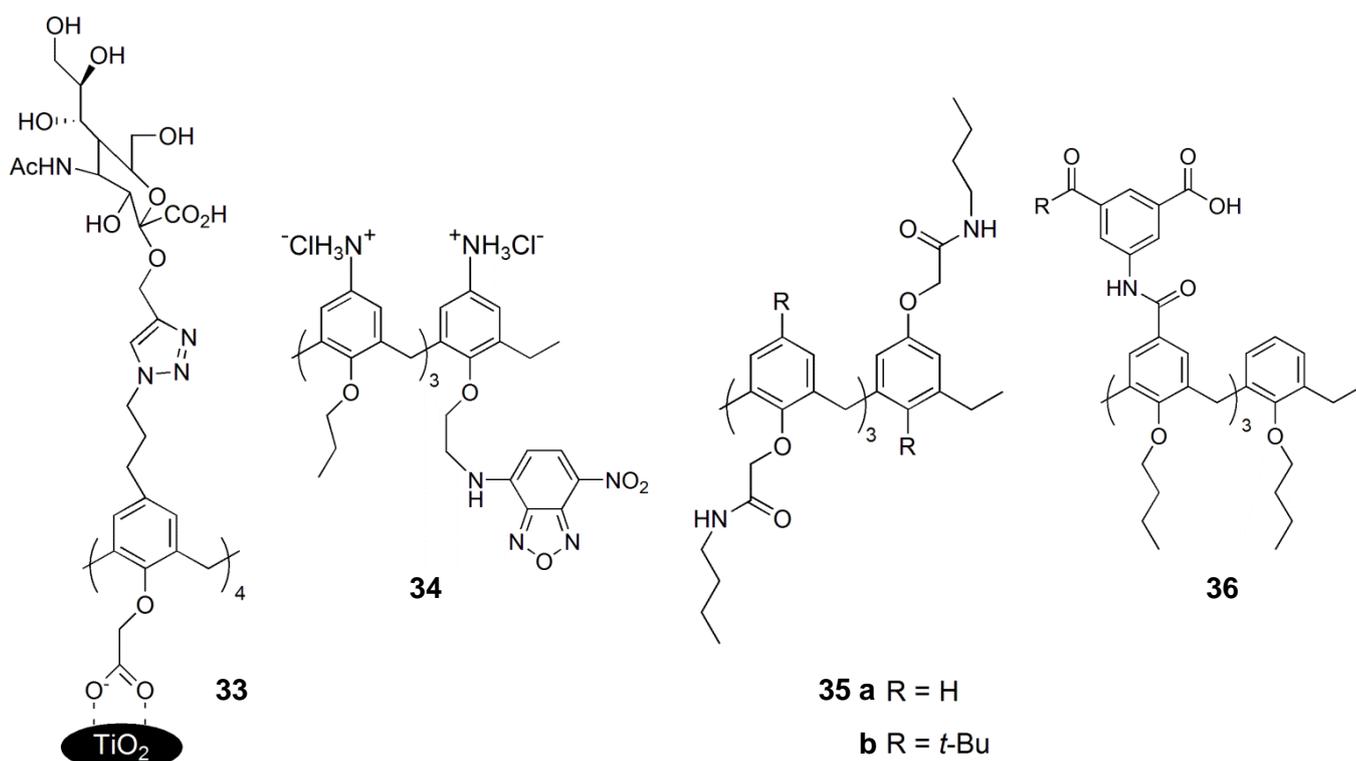


Esquema 1.4. Representação esquemática do transporte transmembranar de aniões mediado pelo composto **35a**.

É sabido que a toxicidade é um obstáculo para a descoberta e desenvolvimento de fármacos potentes. No entanto, a maioria dos derivados de calixarenos testados mostrou pouca ou nenhuma toxicidade em modelos animais. Os calixarenos têm revelado atividades antivirais, antibacterianas, antifúngicas, antituberculosas e anticancerígenas.⁷²

Calixarenos sulfonados na coroa superior foram testados em ensaios *in vitro* e *in vivo* como agentes anticoagulantes e antitrombóticos e exibiram propriedades similares às dos fármacos convencionais heparina e cumarina, mas ainda com menor risco de hemorragia.⁷³

A interação do fator de crescimento derivado das plaquetas com o seu recetor provoca o crescimento de tumores e da angiogénese, pelo que a perturbação daquela interação deve levar à redução do seu crescimento.⁷² Hamilton descobriu um potente antagonista desta ação, através da síntese de uma série de compostos baseados em calix[4]arenos do tipo **36**.



A co-infecção com os vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV) tornou-se num grave problema de saúde pública, que atinge mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo. Recentemente, Hamilton descreveu uma série de compostos (**37a-g**) baseados num tetrabutoxi-calix[4]areno, que possuem dupla inibição tanto para o HIV como para o HCV.⁷² Esta capacidade é devida às unidades aromáticas isoftalato e aos grupos di-ácido na coroa superior, com actividade anti-HIV e anti-HCV,

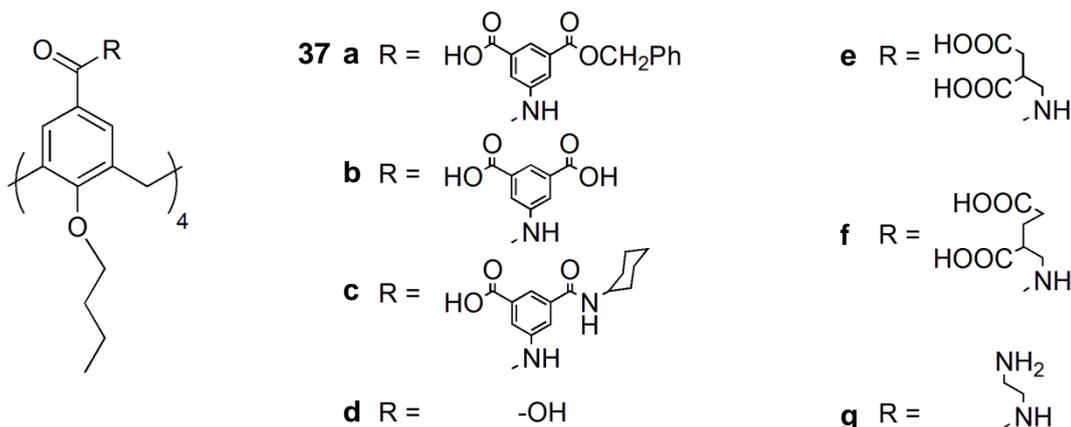
respetivamente. Dos compostos obtidos, o **37b** foi o que exibiu a melhor atividade anti-HIV. Quando o grupo isoftalato foi substituído pelo ácido aspártico (**37e**), a atividade anti-HIV diminuiu cerca de 10 vezes, mas a atividade anti-HCV foi ligeiramente melhorada, enquanto que a citotoxicidade permaneceu a mesma. Isto sugere que os substituintes aromáticos na coroa superior são melhores que os alifáticos para a inibição do HIV, enquanto que a atividade anti-HVC não parece ser tão sensível a essa mudança. Além disto, a conformação cone do esqueleto calixarênico é de extrema importância para a atividade antiviral.

Para além dos exemplos anteriores, vários calixarenos funcionalizados têm sido referidos como possuindo atividade anticancerígena.⁷⁴ Devido à sua forma tridimensional única, os calixarenos podem formar complexos de inclusão com moléculas de fármacos com atividade anticancerígena. A libertação controlada destes fármacos pelos calixarenos pode ter aplicações em quimioterapia. Algumas destas aplicações e outras no campo farmacêutico encontram-se na tabela 1.1.

Tabela 1.1. Aplicações biomédicas de calixarenos

Tipo	Modificações	Atividade	Mecanismo de ação
Calix[4]areno	Funcionalizado com grupos ácido metileno-difosfónico e hidroximetileno-difosfónico	Anti-obesidade e antidiabética	Inibe a proteína tirosina fosfatase 1B
	Funcionalizado com grupos amina, metilo e guanidínio na coroa superior e grupos Pr, <i>t</i> -Bu, <i>iso</i> -Bu e <i>iso</i> -pentilo na coroa superior	Anticancerígena	Inibidor da angiogénese
	Funcionalizado com compostos de platina dinucleares	Anticancerígena	Inibe o crescimento tumoral
	Funcionalizado com polietilenoglicol	Anticancerígena	Terapia fotodinâmica
	Funcionalizado com unidades timina/adenina 2'-desoxinucleotídeos	Anticancerígena e antibacteriana	Inibe a replicação do DNA
Calix[6]areno	Modificação policatiónica	Anticancerígena	Inibe o cresc. tumoral
	Funcionalizado com grupo imidazol	Anticancerígena	Regula o gene supressor de tumores
Calix[8]areno	<i>p</i> -sulfonados	Anticancerígena	Evita a migração e proliferação do tumor

A preocupação ambiental tem levado ao estudo dos calixarenos e dos seus derivados com potencial aplicação nesta área. Existem estudos de nanomateriais baseados em calix[4]arenos tetraalquilados com capacidade para encapsular gases NO_x (os quais têm grande interferência no aquecimento global) de forma seletiva, reversível e monitorizada pela mudança de cor.⁷⁵



1.8 Patentes

Além de todas as aplicações referidas no ponto 1.7, existem mais de 1000 patentes internacionais registadas, sendo cerca de metade patentes europeias que reiteram a utilização dos calixarenos em áreas como a indústria de materiais, a indústria farmacêutica ou no âmbito ambiental e da saúde.⁷⁶

A primeira patente foi registada por Izatt em 1984 e descreve um processo de recuperação de céσιο a partir de desperdícios radioativos, usando calixarenos precursores.⁷⁷ Outras se seguiram, enunciando a remoção de metais de transição, pesados, etc., de diversos meios por ação dos calixarenos e seus derivados. Ao nível da indústria de materiais, muitas destas patentes descrevem a utilização dos calixarenos em processos de produção de adesivos, tintas para cabelos, como aditivos para combustíveis diesel, antioxidantes estabilizadores, sensores de temperatura, agentes de controlo de carga em *torners* e em aparelhos electrofotográficos, entre outras.⁶

Uma patente mais recente (2015) descreve a descoberta de uma composição fotossensível que inclui uma resina e um derivado de calixareno sensível à radiação.⁷⁸ Este possui uma conformação com um local iónico capaz de gerar um ácido após sofrer irradiação e um outro com pelo menos um grupo hidroxilo fenólico. A presente invenção pode ser aplicável na fotofabricação e na fotolitografia, ajudando no processo de fabrico

em larga escala de materiais de alta capacidade como micro-fichas. Outra patente, esta de 2016, revela a utilização de derivados de triazina como unidades de indução de vidro.⁷⁹ Várias aplicações requerem hoje em dia o uso de materiais processados na forma vítrea, principalmente vidros inorgânicos ou polímeros. Moléculas mais pequenas são também uma alternativa muito promissora, devido à sua fácil purificação e caracterização. Neste estudo, derivados de triazina conseguem formar fases vítreas que recristalizam extremamente devagar, fator importante para a obtenção deste tipo de materiais. Estes compostos estão ligados covalentemente ao *p-terc*-butilcalix[4]areno, cujos grupos OH vão reagir com os derivados de triazina e ajudar na formação deste novo material.

No que diz respeito às aplicações biológicas, destaca-se a patente que descreve a utilização de sais de sulfonato- e acetato-calixarenos na deteção de colesterol contido em lipoproteínas de baixa densidade no soro humano.⁸⁰ No campo farmacológico, designadamente em anestesiologia, os *p*-sulfonilcalix[6] e [8]arenos foram utilizados como agentes quelantes de fármacos de indução de bloqueio neuromuscular.⁸¹ Outras patentes referentes a calixarenos com atividade biológica, indicam-nos como sendo simuladores de péptidos que apresentam atividade bactericida, antiangiogénica e antitumoral⁸² ou a sua utilização em ensaios imunológicos.⁸³

Na área da saúde, uma das patentes registada diz respeito à possível aplicação de neurotrofinas modificadas em diagnóstico e os seus aspetos terapêuticos.⁸⁴ O estudo revela que as neurotrofinas sofrem modificações que levam à apoptose de células neurológicas. Os calixarenos utilizados têm um papel de reconhecimento de anticorpos através da sua ligação às neurotrofinas modificadas, proporcionando agentes úteis para o tratamento de doenças que envolvam dor crónica e/ou perda de neurónios.

A nível ambiental existem também diversas patentes que envolvem calixarenos. Para além da já mencionada que utiliza derivados tetraalquilados de calix[4]arenos na deteção de gases NO_x na atmosfera, uma patente muito recente (maio 2016) refere uma membrana polimérica sobre um suporte que inclui um polímero ligado covalentemente a um calix[4]areno.⁸⁵ Este é funcionalizado com pelo menos um grupo amina e forma uma fase dispersa embebida na matriz do polímero. Estas membranas podem ser usadas como filtros, ou quando aplicadas sobre outra membrana, formar uma camada de reforço. A filtração por membranas com base em osmose inversa é uma das técnicas mais promissoras para dessalinizar água do mar ou água salobra, mas o grande fluxo de água sobre a membrana leva à redução da energia operacional global durante o processo. Estas membranas melhoram o fluxo de água e, conseqüentemente, o rendimento do processo, mantendo uma afinidade elevada para com o sal.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1. Homooxalixarenos Funcionalizados com Grupos Ureia ou Tioureia na Coroa Inferior

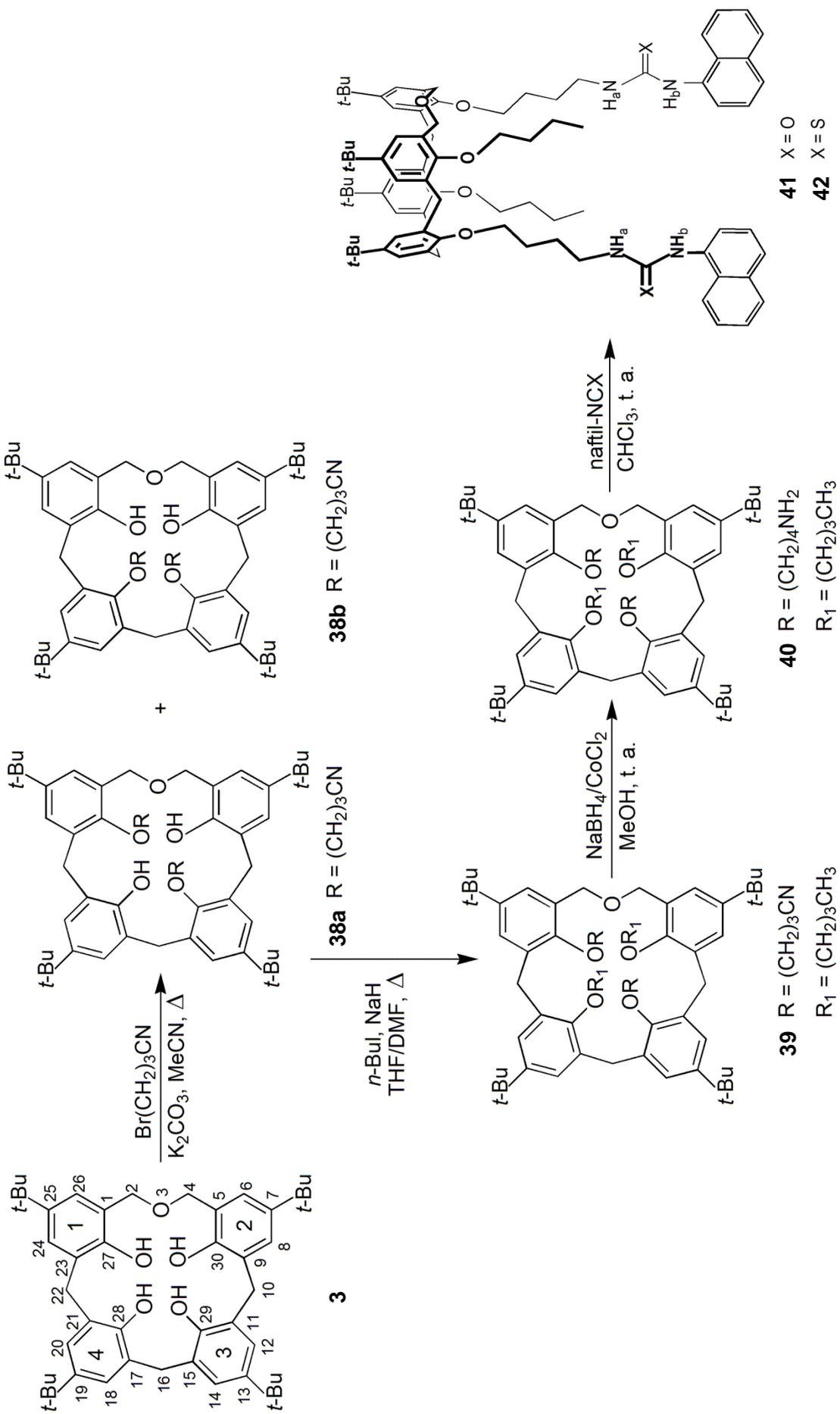
Um dos objetivos deste trabalho foi a síntese de novos homooxalixarenos, nomeadamente dihomooxalix[4]arenos e hexahomotrioxalix[3]arenos, fluorescentes recetores de aniões. Como tal, pretendeu-se introduzir grupos ureia ou tioureia e unidades fluorogénicas de naftaleno na coroa inferior dos calixarenos através de um espaçador com quatro átomos de carbono. De modo a avaliar a influência do número de ligações de hidrogénio doadores dos ligandos, sintetizaram-se derivados bidentados e totalmente substituídos.

2.1.1. Bis[[naftilureia/naftiltioureia]butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxalix[4]arenos

2.1.1.1. Síntese

Partindo-se do *p*-*terc*-butildihomooxalix[4]areno (**3**) e através da sequência reacional em quatro passos (esquema 2.1) anteriormente usada na obtenção de compostos análogos,⁶⁰ obtiveram-se os derivados bidentados naftilureia (**41**) e naftiltioureia (**42**) pretendidos. Primeiramente, tratou-se o calixareno precursor **3** com 2 equivalentes de 4-bromobutironitrilo e K₂CO₃ em refluxo de acetonitrilo durante 6 dias. Obteve-se, a partir desta reação, uma mistura de dois compostos di-substituídos, o derivado 1,3-diciano-dihidroxilo (**38a**), composto maioritário, e em menor quantidade o derivado 3,4-diciano-dihidroxilo (**38b**). A separação dos compostos foi conseguida recorrendo-se a uma cromatografia em coluna.

O composto **38a** foi posteriormente alquilado com 1-iodobutano e NaH em THF/DMF, obtendo-se o derivado diciano-dibutoxi **39** na conformação cone (produto maioritário) e um isómero conformacional na conformação cone parcial A (produto minoritário). O composto **39** (conformação cone) foi reduzido com borohidreto de sódio e cloreto de cobalto em metanol dando origem à diamina **40**, a qual reagiu de imediato com 1-naftil-isocianato ou 1-naftil-isotiocianato em clorofórmio, obtendo-se os derivados naftilureia **41** ou naftiltioureia **42**, respetivamente, ambos na conformação cone.



Esquema 2.1. Via sintética para a preparação dos derivados bidentados ureia **41** e tiourea **42**.

No caso dos composto **42**, não foi possível contudo obter-se este derivado com a pureza necessária aos posteriores estudos de complexação. O resíduo obtido após cromatografia em coluna era composto por duas frações (A e B), ambas com tioureia mais impurezas. A fração A, com mais impurezas e com maior quantidade, foi sujeita a uma nova cromatografia em coluna, tendo-se obtido uma fração A1, mais pura do que a anterior, mas ainda não satisfatória para a continuidade dos estudos. Posteriormente, juntaram-se as frações mais puras, A1 e B, e foram feitas várias tentativas de recristalização, mas sem sucesso. Estas frações foram evaporadas à secura e em seguida foi realizada uma terceira cromatografia em coluna. O resíduo obtido continha ainda uma pequena percentagem de impurezas, pelo que não foram feitos estudos de complexação com a naftiltioureia **42**, apenas foi feita a sua análise conformacional por RMN. Pensa-se que com uma nova síntese seguida de uma purificação por cromatografia em coluna usando um eluente ainda menos polar, se consiga obter este composto suficientemente puro a fim de se estudarem as suas propriedades complexantes de aniões.

2.1.1.2. Análise estrutural

Todos os dados espectroscópicos dos compostos **38-40** estão de acordo com os publicados na referência 60. Apresenta-se contudo um resumo da análise conformacional desses compostos, salientando-se os dados de RMN de ^{13}C .

As ressonâncias dos átomos de carbono do grupo ArCH_2Ar do composto **38a** apresentam desvios de 29,3, 30,0 e 32,7 ppm indicando que este derivado está na conformação cone, de acordo com a Regra de Mendoza,¹⁴ como referido anteriormente. O derivado 1,3-diciano (**38b**) apresenta também uma conformação cone de acordo com as ressonâncias dos seus átomos de carbono para o mesmo grupo (δ 30,7 e 31,6, correspondendo a um e dois átomos de carbono, respetivamente). A formação preferencial do derivado **38a** era a esperada, pois assume-se que a substituição se dá passo a passo, com a substituição de um grupo hidroxilo de cada vez (figura 2.1).³⁰ A formação preferencial de **I** ocorre muito provavelmente devido à menor distância das ligações de hidrogénio entre o anião fenóxido e o grupo OH, o que confere uma maior estabilidade à carga negativa do anião formado (figura 2.2). O segundo passo da alquilação origina preferencialmente o derivado **Ia** em que o anião fenóxido **C** é estabilizado por duas ligações de hidrogénio, enquanto que os intermediários **D** e **E** têm capacidade para formarem apenas uma ligação (figura 2.2).

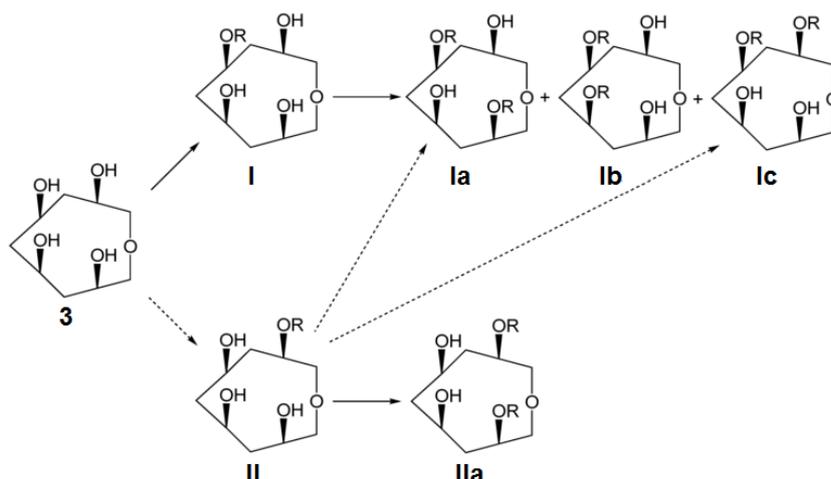


Figura 2.1. Possíveis vias para a formação de derivados di-substituídos (setas a tracejado indicam percursos reacionais menos prováveis). Reproduzida da ref. 30.

O derivado diciano-dibutoxi **39** foi obtido numa mistura de conformações: cone e cone parcial A, como já foi mencionado. Para o produto maioritário, as três ressonâncias do grupo ArCH_2Ar aparecem à volta de 30 ppm, indicando a conformação cone, já para o produto minoritário, estas aparecem uma a cerca de 39 ppm e as outras duas a 30 ppm evidenciando a conformação cone parcial A.

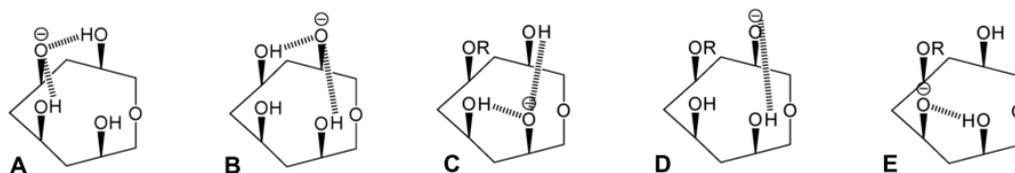


Figura 2.2. Ligações de hidrogénio em anões fenóxido do calixareno precursor (**A** e **B**) e em derivados mono-substituídos (**C**, **D** e **E**).

Depois da obtenção do derivado diamino-dibutoxi **40**, este reagiu de imediato com o objetivo de se obterem a ureia **41** e a tioureia **42**. No caso da naftilureia **41**, este composto não apresenta qualquer elemento de simetria, sendo inerentemente quiral, como confirmado pelos espectros RMN de próton e de carbono obtidos em CDCl_3 e à temperatura ambiente. O espectro de RMN de ^1H indica quatro singletos para os grupos *tert*-butilo, dois tripletos para os CH_3 dos grupos *n*-butilo, diversos multipletos para os grupos $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$, três quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes ArCH_2Ar (3,18, 4,33 $J = 13,9$ Hz, 3,19, 4,38 com $J = 12,7$ Hz e 3,21, 4,35 com $J = 12,9$ Hz) e dois quadrupletos AB para os prótons metilénicos da ponte de oxigénio CH_2OCH_2 (4,45, 4,54 com $J = 13,3$ Hz e 4,48, 4,87 com $J = 12,8$ Hz), oito dupletos para os prótons aromáticos da estrutura calixarénica e dois tripletos e dois dupletos para os grupos NH_a e NH_b , respetivamente (figura 2.3). Observaram-se ainda

diversos dupletos e tripletos para os prótons do grupo naftilo. Esta atribuição foi obtida através de correlações ^1H - ^1H observadas no espectro de COSY (figura 2.4).

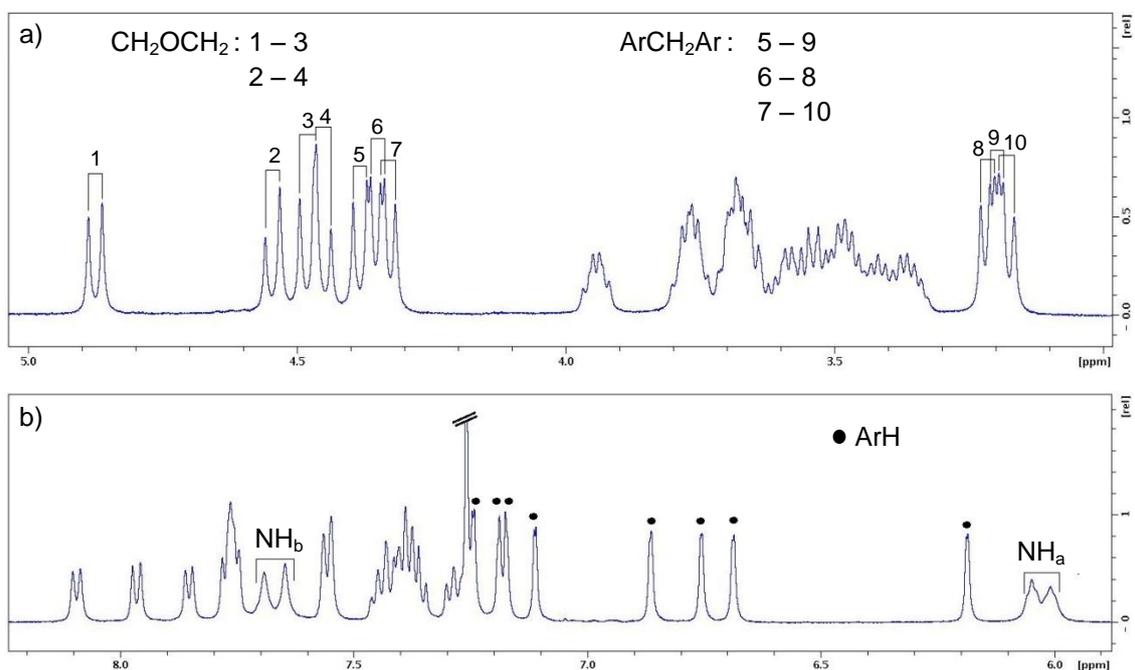


Figura 2.3. Espectros parciais de RMN ^1H do derivado **41** (500 MHz, CDCl_3 , 22 °C): a) zona metilénica (quadrupletos AB indicados); b) zona aromática (hidrogénios da estrutura calixarénica e NH indicados).

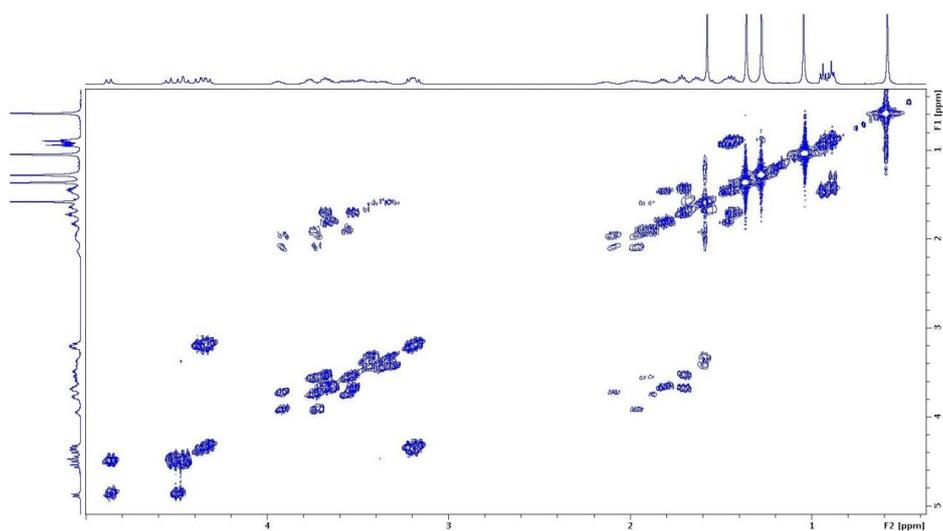


Figura 2.4. Espectro parcial de COSY (zona metilénica) da naftilureia **41** em CDCl_3 à temperatura ambiente e a 500 MHz.

O espectro de RMN de ^{13}C exibe a campo alto duas ressonâncias para os átomos de carbono CH_3 do grupo *n*-butilo, dez para os grupos $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$, três para o grupo ArCH_2Ar e ainda oito ressonâncias para os carbonos do grupo *terc*-butilo. A campo médio observam-se uma ressonância para os

carbonos da ponte de oxigênio CH_2OCH_2 (devido a sobreposição de sinais) e quatro para os grupos $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$. Por fim, a campo baixo identificaram-se vinte ressonâncias relativas aos vinte e dois átomos de carbono aromáticos CH (devido a sobreposição), dezanove referentes aos vinte e dois átomos de carbono aromáticos quaternários (também devido a sobreposição de sinais) e duas ressonâncias para os átomos de carbono carbonílicos. As três ressonâncias para o grupo ArCH_2Ar aparecem a 29,5, 30,7 e 30,8 ppm, indicando a conformação cone para a naftilureia **41** (figura 2.5). Todas as ressonâncias foram atribuídas através de experiências de DEPT.

O espectro de infravermelho deste composto apresenta a elongação característica do grupo carbonilo a 1638 cm^{-1} e do grupo NH a 3314 cm^{-1} .

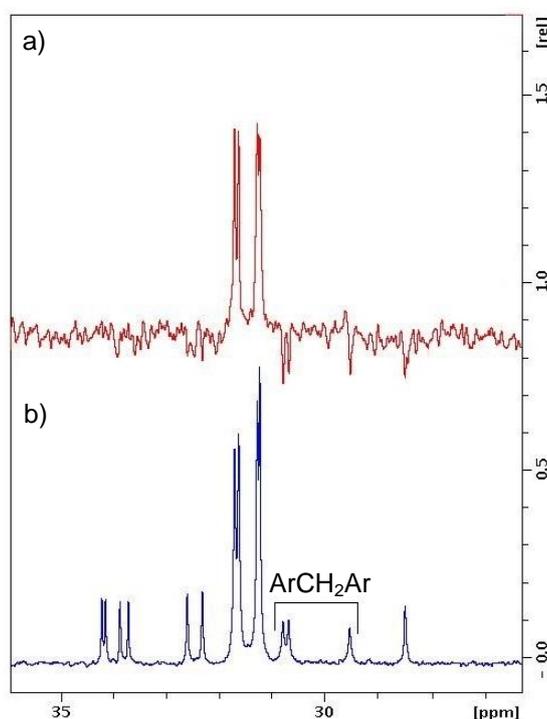


Figura 2.5. Espectros parciais de RMN do derivado **41** (500 MHz, CDCl_3 , 22 °C): a) DEPT; b) ^{13}C (pontes ArCH_2Ar indicadas).

A naftiltioureia **42** apresenta espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C totalmente assimétricos, sendo também inerentemente quiral. Tal como para o composto anterior, o espectro de próton da tioureia apresenta quatro singletos para os grupos *tert*-butilo, um tripleto para os CH_3 dos grupos *n*-butilo (devido a sobreposição), diversos multipletos para os grupos $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$, cinco quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes ArCH_2Ar e CH_2OCH_2 , oito dupletos para os prótons aromáticos da estrutura calixarénica e dois tripletos e dois dupletos para os grupos NH_a e

NH_b, respetivamente (figura 2.6). Observaram-se ainda diversos multipletos para os prótons do grupo naftilo.

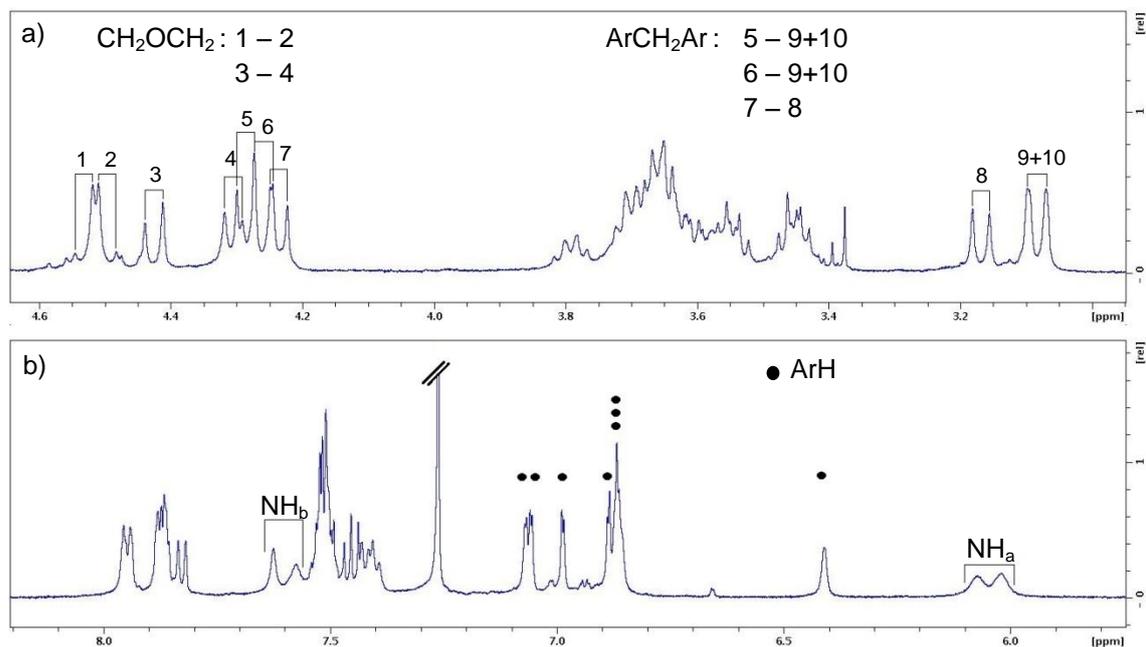


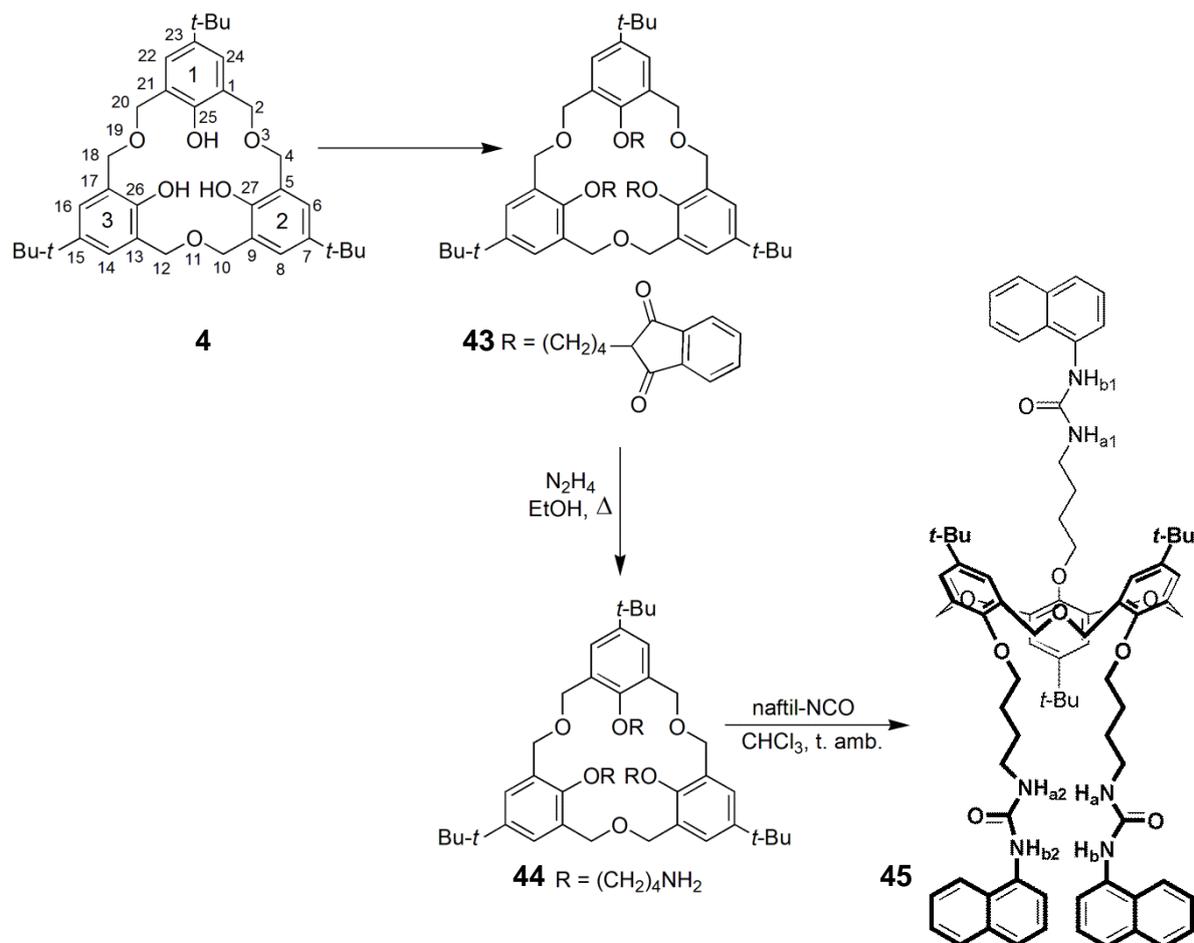
Figura 2.6. Espectros parciais de RMN ¹H do derivado **42** (500 MHz, CDCl₃, 22 °C): a) zona metilénica (quadrupletos AB indicados); b) zona aromática (hidrogénios da estrutura calixarénica e NH indicados).

O espectro de RMN de ¹³C exibe a campo alto duas ressonâncias para os átomos de carbono CH₃ do grupo *n*-butilo, nove das dez esperadas devido a à sobreposição para os grupos OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a, três para o grupo ArCH₂Ar e ainda sete ressonâncias (também devido a sobreposição) para os carbonos do grupo *terc*-butilo. A campo médio observam-se duas ressonâncias para os carbonos da ponte de oxigénio CH₂OCH₂ e quatro para os grupos OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a. Por fim, a campo baixo identificaram-se vinte ressonâncias relativas aos vinte e dois átomos de carbono aromáticos CH (devido a sobreposição), dezanove referentes aos vinte e dois átomos de carbono aromáticos quaternários (também devido a sobreposição de sinais) e duas ressonâncias para os átomos de carbono do grupo C=S. As três ressonâncias para o grupo ArCH₂Ar aparecem a 29,7, 30,1 e 30,7 ppm, indicando a conformação cone para a naftiltioureia **42**. Todas as ressonâncias foram atribuídas através de experiências de DEPT.

2.1.2. Tri[[[(naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno

2.1.2.1. Síntese

O derivado trinaftilureia **45** do *p*-*terc*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno foi obtido através de uma seqüência reacional em três passos (esquema 2.2). O precursor **4** foi tratado com *N*-(4-bromobutil)ftalimida, K_2CO_3 e KI em refluxo de acetonitrilo durante 7 dias. Após purificação por cromatografia em coluna, obteve-se o composto **43** na conformação cone parcial. Este derivado ftalimida já se encontrava preparado no laboratório, pelo que esta seqüência reacional se iniciou no segundo passo, no que diz respeito a esta Tese. De modo a remover os grupos ftalimida, o derivado **43** foi refluxado sob atmosfera de azoto com hidrazina monohidratada em etanol dando origem à diamina **44**, que reagiu em seguida com 1-naftil-isocianato em clorofórmio, obtendo-se o derivado trinaftilureia **45**, na conformação cone parcial.



Esquema 2.2. Via sintética para a preparação do derivado triureia **45**.

2.1.2.2. Análise estrutural

O derivado triamina **44** apresenta um espectro de RMN de próton em CDCl_3 e à temperatura ambiente com um plano de simetria, o que indica uma conformação cone parcial. O espectro mostra dois singuletos com intensidades 2:1 para os grupos *tert*-butilo, três quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes CH_2OCH_2 e um par de dupletos e um singuleto para os prótons aromáticos, para além de vários multipletos para os prótons metilénicos dos grupos $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$.

A trinaftilureia **45** apresenta, tal como o derivado anterior, espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C compatíveis com a conformação cone parcial (um plano de simetria). O espectro de RMN de próton indica dois singuletos (2:1) para os grupos *tert*-butilo, diversos multipletos para os prótons metilénicos dos grupos $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$, três quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes CH_2OCH_2 , dois tripletos e dois singuletos, com intensidades 2:1 para os prótons NH_a e NH_b , respetivamente, um par de dupletos e um singuleto para os prótons aromáticos da estrutura calixarénica, para além de vários dupletos e tripletos para os prótons do grupo naftilo (figura 2.7).

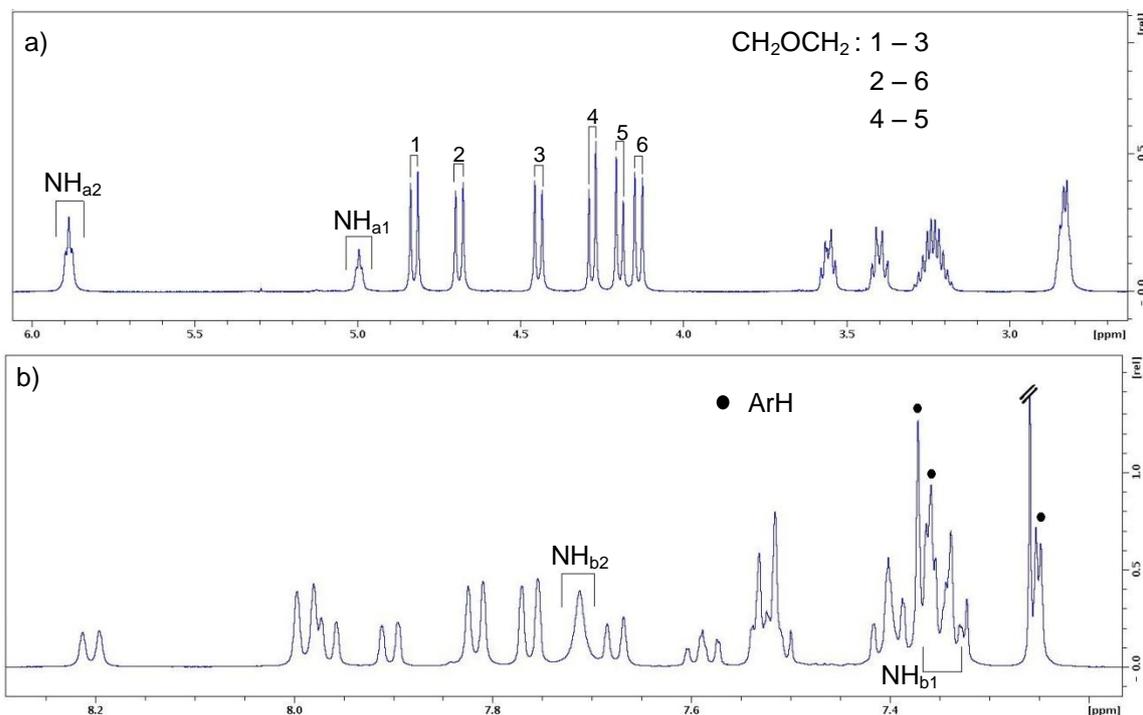


Figura 2.7. Espectros parciais de RMN ^1H do derivado **45** (500 MHz, CDCl_3 , 22 °C): a) zona metilénica (quadrupletos AB e NH_a indicados); b) zona aromática (hidrogénios da estrutura calixarénica e NH_b indicados).

As atribuições acima referidas foram obtidas através de correlações ^1H - ^1H observadas no espectro de COSY (figura 2.8). O anel invertido é bem identificado no

espectro, não só pela integração dos seus picos, como também pelos desvios químicos que aparecem a campo baixo, como por exemplo os dois prótons metilénicos do grupo $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$ que aparecem a 0,68 ppm.

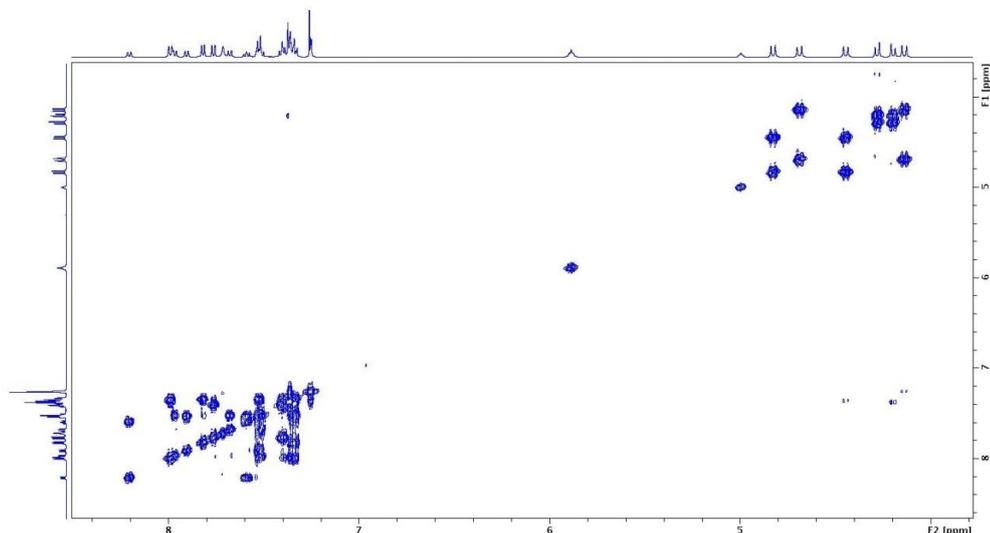


Figura 2.8. Espectro parcial de COSY da naftilureia **44** em CDCl_3 à temperatura ambiente e a 500 MHz.

O espectro de RMN de ^{13}C mostra a campo alto cinco ressonâncias para os átomos de carbono metilénicos do grupo $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$ e quatro para os carbonos do grupo *tert*-butilo. A campo médio observam-se três ressonâncias para os carbonos das pontes oxigénio CH_2OCH_2 e duas para o grupo $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$. Por fim, a campo baixo identificaram-se quinze ressonâncias relativas aos átomos de carbono aromáticos CH (devido a sobreposição), onze referentes aos átomos de carbono aromáticos quaternários (também devido a sobreposição de sinais) e duas ressonâncias para os átomos de carbono carbonílicos. Estas atribuições foram confirmadas no espectro de DEPT.

O espectro de infravermelho deste composto apresenta a elongação característica do grupo carbonilo a 1647 cm^{-1} e do grupo NH a 3343 cm^{-1} .

2.2. Complexação de Aniões por RMN

2.2.1. Considerações gerais

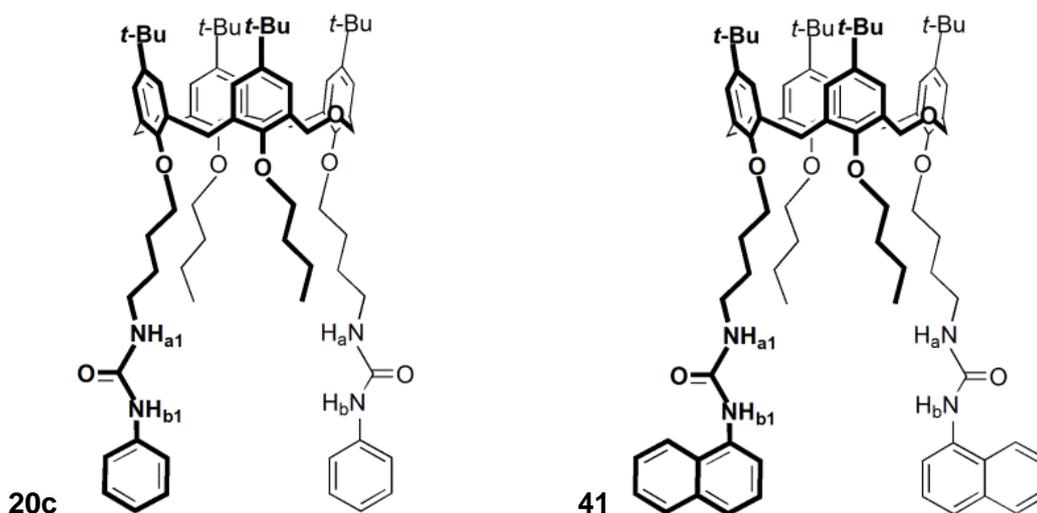
Depois da obtenção dos novos recetores contendo grupos ureia na coroa inferior, estudaram-se as suas capacidades complexantes relativamente a aniões com vários tipos de geometria, nomeadamente esférica (F^- , Cl^- , Br^- e I^-), linear (CN^- e SCN^-),

triagonal planar (NO_3^- , AcO^- e BzO^-) e tetraédrica (HSO_4^- , H_2PO_4^- e ClO_4^-). Não foi contudo possível estudar-se a naftilureia **42** uma vez que este derivado não se encontra suficientemente puro, como referido anteriormente.

O estudo das propriedades complexantes dos derivados ureia relativamente aos aniões supracitados foi realizado através de titulações por RMN de próton em CDCl_3 , em que se utilizaram sais de tetrabutilamónio (TBA). Nos tubos de RMN contendo os recetores adicionaram-se diversas alíquotas (até um máximo de 10 equivalentes) dos sais de TBA dos respetivos aniões e registaram-se os espectros obtidos após cada adição do sal, mantendo a temperatura constante. Seguindo o deslocamento dos desvios químicos dos prótons NH das ureias e utilizando o programa WinEQNMR2⁸⁶ foi possível determinar as constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$) dos complexos formados.

2.2.2. Bis[[[(naftilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno

As constantes de associação obtidas para a dihomooxa naftilureia bidentada **41**, contendo dois grupos *n*-butilo pendentos, apresentam-se na tabela 2.1. Para efeitos comparativos, os resultados obtidos com a fenilureia **20c**⁶⁰ análoga encontram-se também nesta tabela. Os perfis de titulação conseguidos com a naftilureia **41**, como por exemplo os apresentados na figura 2.9 para os aniões esféricos, indicam a formação de complexos recetor-anião 1:1, tal como observado com o derivado análogo fenilureia **20c**.



Em todas titulações por RMN de próton verificou-se um deslocamento para campo baixo dos desvios químicos dos prótons NH após a adição dos diversos sais de TBA. Este facto indica claramente a ocorrência de interações por ligações de hidrogénio (figura

2.10). Observou-se em todas as situações uma velocidade de troca rápida entre o ligando livre e o ligando complexado na escala de tempo do RMN à temperatura ambiente.

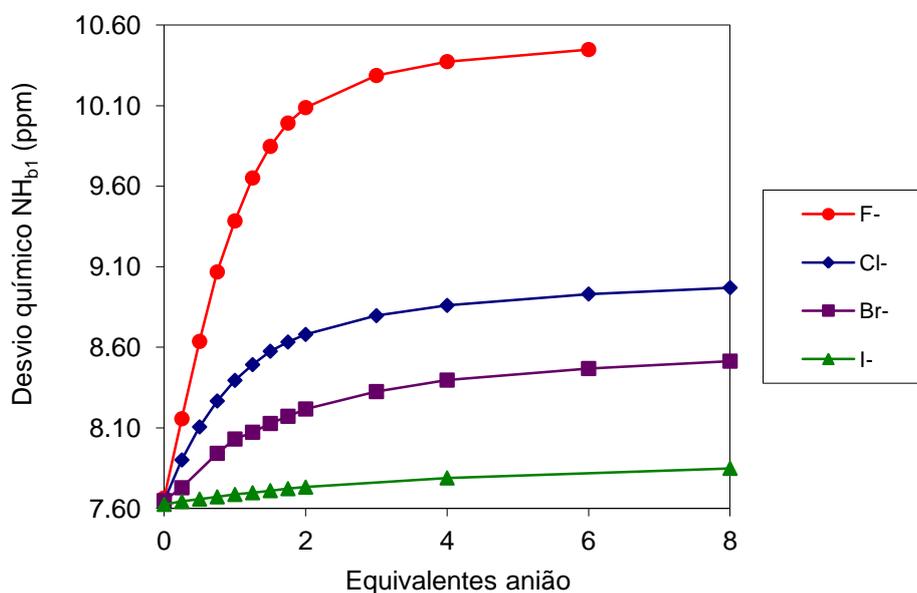


Figura 2.9. Curvas de titulação da naftilureia **41** com sais de TBA em CDCl₃.

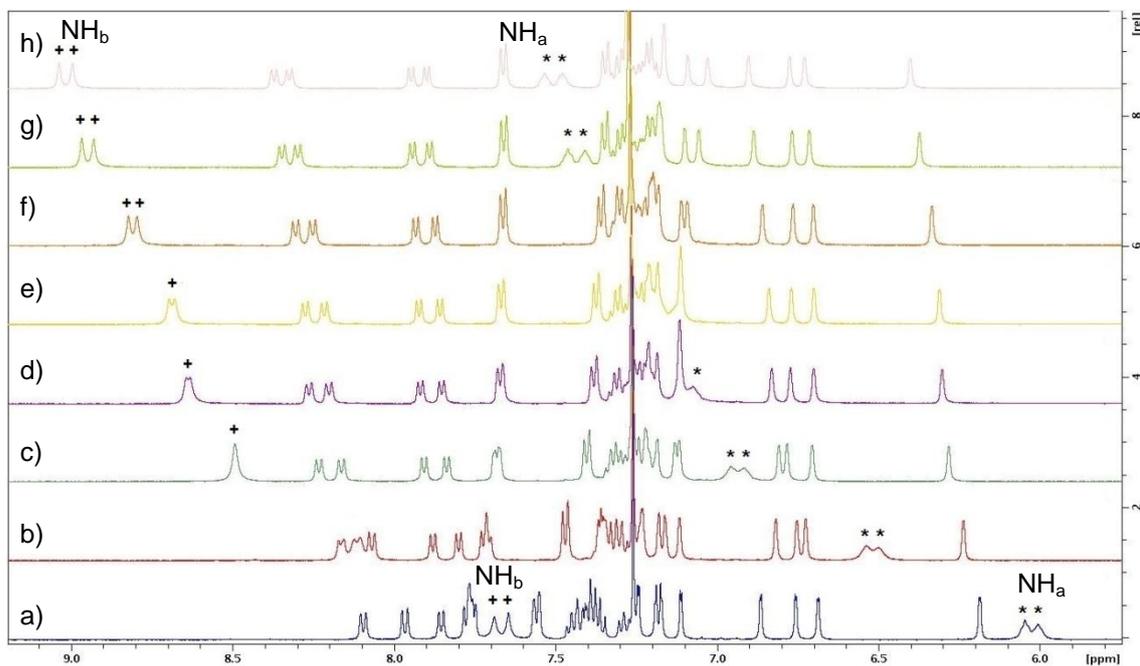


Figura 2.10. Espectro parcial de RMN de ¹H da naftilureia **41** (500 MHz, CDCl₃, 22 °C). a) Ligando livre; b) após a adição de 0,5; c) 1,25; d) 1,75; e) 2; f) 3; g) 6 e h) 10 equiv. de TBACl.

Tabela 2.1. Constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$)^a das dihomooxa ureias bidentadas **41** e **20c** em CDCl_3 a 25 °C, determinadas por RMN de ^1H

	Esférica				Linear		Trigonal Planar			Tetraédrica		
	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	CN ⁻	SCN ⁻	NO ₃ ⁻	AcO ⁻	BzO ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	ClO ₄ ⁻
Raio iónico ^b /Å	1,33	1,81	1,96	2,20	1,91	2,13	1,79	2,32	—	1,90	2,00	2,40
Naftilureia 41	2,80	2,60	2,12	1,78	2,35	1,78	2,12	2,51	2,76	2,54	2,25	1,75
Fenilureia 20c ^c	3,10	2,73	2,23	1,59	2,71	1,90	2,42	2,88	2,93	2,58	2,69	1,65

^a Erro estimado < 5 %.

^b Referência 87.

^c Referência 60.

Os dados da tabela 2.1 indicam que, de um modo geral, as constantes de associação da naftilureia **41** decrescem com a diminuição da basicidade dos aniões em CHCl_3 (tabela 2.2).⁶⁰ No caso dos aniões halogenetos (figura 2.9) verifica-se que a adição de 2 equiv. de iodeto de TBA ao recetor **41** provoca um deslocamento para campo baixo de apenas 0,11 ppm para os aniões NH_4^+ . No caso do Br^- , este deslocamento aumenta para 0,57 ppm e para os aniões Cl^- e F^- é de 1,03 e 2,33 ppm, respetivamente. A variação no desvio químico do próton abranda após a adição de 2-3 equiv. de sal, tendendo para um patamar. A naftilureia **41** apresenta a maior constante de associação para o F^- ($\log K_{\text{ass}} = 2,80$), com alguma seletividade relativamente aos aniões Cl^- e Br^- ($S_{\text{F}^-/\text{X}^-} = 1,6$ e $4,8$, respetivamente).

Tabela 2.2. Basicidade dos aniões em CHCl_3 e MeCN

Geometria	Basicidade dos aniões ($\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$)
Esférica	$\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$
Linear	$\text{CN}^- > \text{SCN}^-$
Trigonal planar	$\text{AcO}^- > \text{BzO}^- > \text{NO}_3^-$
Tetraédrica	$\text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{HSO}_4^- > \text{ClO}_4^-$

No caso das titulações com os aniões pseudohalogenetos (geometria linear) observa-se a mesma tendência encontrada para os halogenetos, isto é, a complexação com o anião CN^- , mais básico, exibe um valor de $\log K_{\text{ass}}$ maior do que com o anião SCN^- , menos básico.

No que diz respeito aos aniões triagonal planares (figura 2.11), a naftilureia **41** exibe uma afinidade grande para os carboxilatos BzO^- e AcO^- ($\log K_{\text{ass}} = 2,76$ e $2,51$, respetivamente). A tendência observada com estes oxoaniões foi contudo ligeiramente diferente das anteriores. A naftilureia **41** exibiu valores de $\log K_{\text{ass}}$ que aumentaram do AcO^- para o BzO^- , descendo depois para o NO_3^- (como esperado). Esta inversão da ordem esperada para o acetato e benzoato de acordo com as suas basicidades foi também observada nos estudos com a fenilureia **20c**, embora de uma forma menos acentuada. Também como observado com a fenilureia **20c**, nos estudos com o recetor **41** por UV-Vis esta inversão não se mantém (ver ponto 2.3). A explicação sugerida anteriormente, da existência de um modo específico de solvatação dos complexo ureia-benzoato em clorofórmio, pode também aplicar-se aos resultados do presente trabalho.

Relativamente à complexação do recetor **41** com os aniões tetraédricos, verificou-se também uma inversão da ordem esperada para o anião H_2PO_4^- e o anião HSO_4^- de

acordo com as suas basicidades. Este facto não tinha sido observado anteriormente com a fenilureia **20c**. Para o anião menos básico ClO_4^- , a naftilureia **41** apresenta a menor constante de associação.

Da comparação dos dois recetores dihomooxa, verifica-se que a naftilureia **41** apresenta constantes de associação ligeiramente inferiores às da sua análoga fenilureia **20c**, embora o parâmetro σ de Taft⁸⁸ seja de 0,60 para o grupo fenilo e de 0,75 para o naftilo. Maiores rearranjos conformacionais do macrociclo após a complexação devido à maior rigidez do grupo naftilo, parecem sobrepor-se à pequena diferença de acidez dos grupos NH das respectivas ureias. Ambos os derivados seguem, no entanto, a mesma tendência.

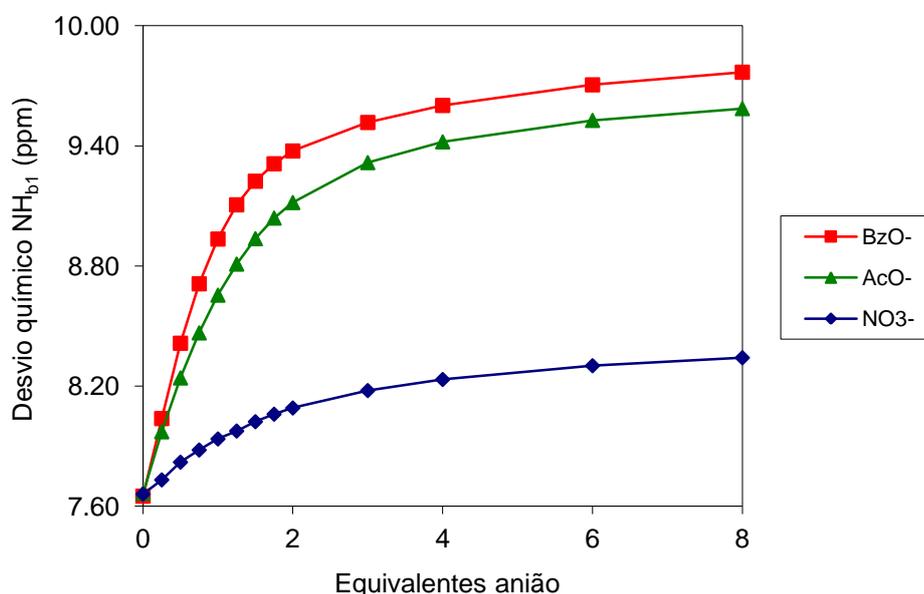


Figura 2.11. Curvas de titulação da naftilureia **41** com sais de TBA em CDCl_3 .

2.2.3. Tri[[[(naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno

Como mencionado anteriormente, obteve-se também um recetor totalmente substituído com grupos ureia pendentes. Esta segunda família de recetores é representada pela hexahomotrioxa naftilureia **45**. Este composto possui três grupos ureia pendentes e uma conformação cone parcial, em contraste com o anterior bidentado e apresentando uma conformação cone. As constantes de associação obtidas para a complexação do recetor **45** com os mesmos aniões estudados anteriormente encontram-se na tabela 2.3. Também aqui a estequiometria encontrada foi 1:1. Esta estequiometria foi confirmada pelo método de Job, ilustrado na figura 2.12 para o anião brometo.

Tabela 2.3. Constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$)^a da hexahomotrioxa ureia **45** em CDCl_3 a 25 °C, determinadas por RMN de ^1H

	Esférica				Linear		Trigonal Planar			Tetraédrica		
	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	CN ⁻	SCN ⁻	NO ₃ ⁻	AcO ⁻	BzO ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	ClO ₄ ⁻
Raio iónico ^b /Å	1,33	1,81	1,96	2,20	1,91	2,13	1,79	2,32	—	1,90	2,00	2,40
Naftilureia 45	2,91	2,88	2,33	1,83	2,58	1,82	2,29	2,69	3,01	2,70	2,51	1,57

^a Erro estimado < 5 %.

^b Referência 87.

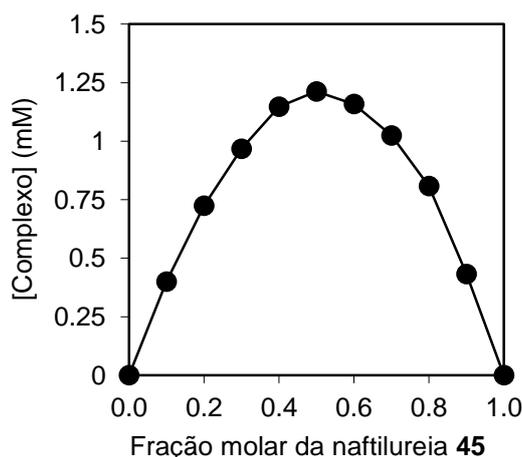


Figura 2.12. Método de Job baseado em dados de RMN de ^1H para a naftilureia **45** + Br^- , concentração total de 5×10^{-3} M em CDCl_3 .

Para os aniões halogenetos (figura 2.13) observa-se um desvio químico bastante acentuado (2,56 ppm) para campo baixo para o próton NH_{b2} do grupo naftilureia após a adição de 2 equivalentes de fluoreto de TBA. Este recetor exibe os maiores valores de $\log K_{\text{ass}}$ para os aniões esféricos F^- e Cl^- (2,91 e 2,88, respetivamente), com uma preferência muito pequena pelo primeiro ($S_{\text{F}^-/\text{Cl}^-} = 1,1$). Para este grupo de aniões, assim como para os pseudohalogenetos (CN^- e SCN^-), observa-se a mesma tendência do aumento das constantes de associação com o aumento da basicidade dos aniões.

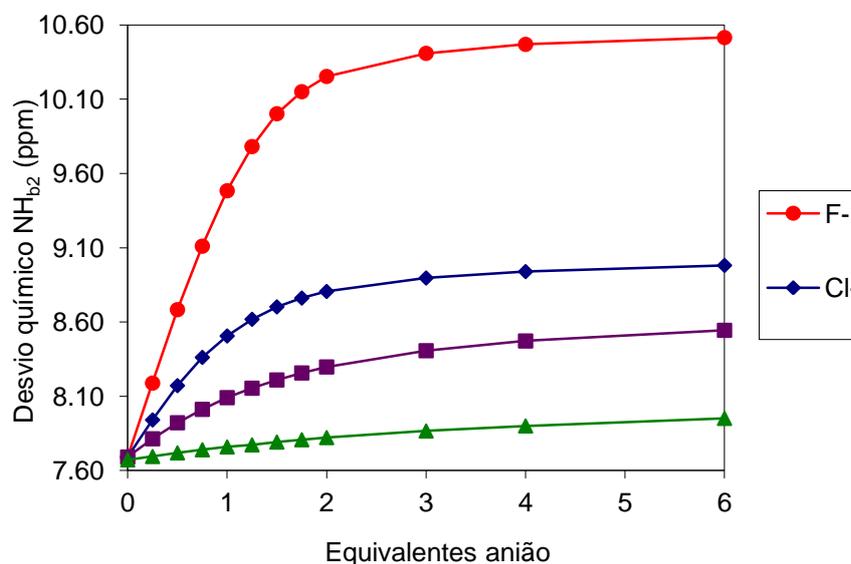


Figura 2.13. Curvas de titulação da naftilureia **45** com sais de TBA em CDCl_3 .

Relativamente às outras duas geometrias, triangular planar (figura 2.14) e tetraédrica, a naftilureia **45** apresentou tal como a **41** uma inversão da ordem das afinidades esperadas para os pares de aniões $\text{AcO}^-/\text{BzO}^-$ e $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HSO}_4^-$ de acordo

com as suas basicidades. As constantes de associação para os aniões menos básicos (NO_3^- e ClO_4^- , respetivamente) seguiram contudo a ordem esperada. Este recetor apresentou um valor de $\log K_{\text{ass}}$ de 3,01 para o oxoanião BzO^- , o mais elevado obtido nestes estudos.

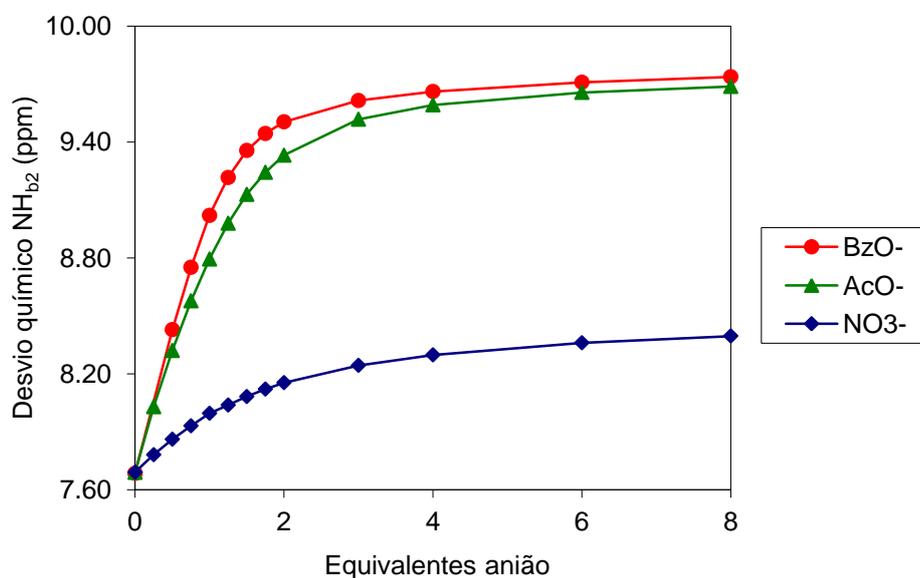


Figura 2.14. Curvas de titulação da naftilureia **45** com sais de TBA em CDCl_3 .

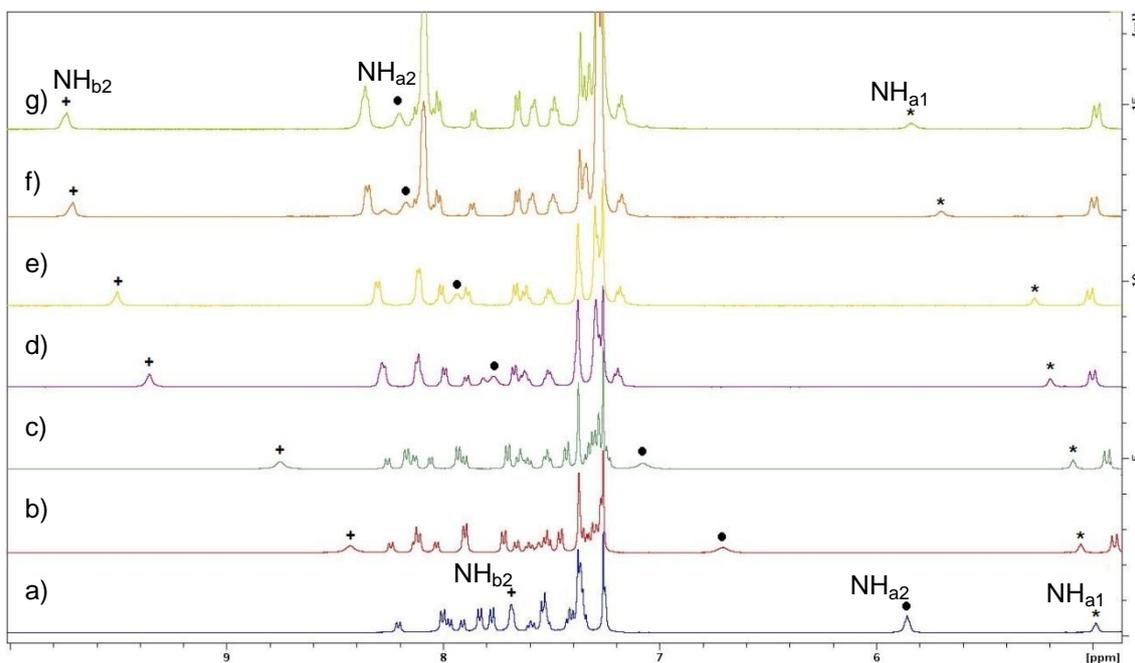


Figura 2.15. Espectro parcial de RMN de ^1H da naftilureia **45** (500 MHz, CDCl_3 , 22 °C). a) Ligando livre; b) após a adição de 0,5; c) 0,75; d) 1,5; e) 2; f) 6 e g) 8 equiv. de TBABzO.

Como ilustrado na figura 2.15, a adição do sal benzoato de TBA provocou uma variação mais ou menos acentuada para campo baixo dos desvios químicos dos prótons

NH. Por exemplo a adição de 2 equiv. do sal causou uma variação de 2,08 ppm no desvio químico do próton NH_{a2} , mas apenas uma variação de 0,28 ppm para o próton NH_{a1} do grupo pendente invertido, indicando assim a fraca participação deste grupo na complexação dos aniões. Este facto foi observado na complexação com todos os aniões.

2.2.4. Conclusões

Destes estudos pode-se concluir que as propriedades complexantes de aniões dos recetores naftilureia **41** e **45** seguem ambos a mesma tendência, exibindo as maiores constantes de associação para os aniões mais básicos F^- e BzO^- e também uma afinidade elevada para o Cl^- e os oxoaniões AcO^- e HSO_4^- .

O recetor **45**, tri-substituído, revelou-se ligeiramente mais eficaz na complexação de aniões do que o recetor bidentado **41**. Se por um lado o derivado **45** possui três grupos ureia, por outro encontra-se na conformação cone parcial em que um desses grupos está invertido, não participando assim (pelo menos de forma eficaz) na complexação dos aniões (como indicado no ponto anterior). Deste modo, a maior afinidade apresentada pelo recetor **45** relativamente ao **41**, deve ser principalmente devida à maior aproximação entre as duas unidades ureia pendentes, que no primeiro caso encontram-se em anéis fenilo adjacentes, enquanto que no segundo estão em anéis alternados.

2.3. Complexação de Aniões por Espectroscopia de Absorção no UV-Vis

2.3.1. Considerações gerais

As interações entre as naftilureias **41** e **45** e os aniões F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , AcO^- , BzO^- , HSO_4^- e H_2PO_4^- e entre a fenilureia **20c** e os aniões F^- , NO_3^- e HSO_4^- foram igualmente estudadas por espectroscopia de absorção no UV-Vis, utilizando como contra-íão o tetrabutylamónio.

O objetivo inicial deste estudo consistia em utilizar dois solventes, o clorofórmio, solvente menos competitivo, e o acetonitrilo, solvente mais competitivo, a fim de determinar o efeito da competitividade do solvente nas constantes de associação dos complexos. O efeito aceitador de ligações de hidrogénio, HBA (*hydrogen bond acceptor*)

destes solventes, traduzido pelo parâmetro β (Kamlet e Taft)⁸⁹ é de 0,10 e 0,40, respetivamente. Os estudos em clorofórmio permitiriam comparar os valores determinados anteriormente por RMN de protão, enquanto que os estudos em acetonitrilo permitiriam a comparação da capacidade complexante da naftilureia **41** com a análoga fenilureia **20c**, cujos resultados se encontram publicados na referência 60.

Para a realização das titulações adicionaram-se alíquotas dos sais de TBA dos respetivos aniões (até um máximo de 10 equivalentes) às soluções contendo as ureias em estudo. Foram registados os espectros obtidos após cada adição do sal a temperatura constante. As constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$) dos complexos formados foram determinadas através de modelos matemáticos descritos na literatura (Apêndice B).⁹⁰

2.3.2. Recetores do tipo Bis[[naftilureia/fenilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno

Não foi possível determinar as constantes de associação para a naftilureia **41** em acetonitrilo, visto este recetor não ser solúvel naquele solvente. Passou-se então para os estudos no solvente menos polar, o clorofórmio. Tal como explicado no ponto 2.5, existiram alguns problemas na utilização deste solvente, nomeadamente a sua interação com os calixarenos levando à formação de fotoprodutos. Escolheu-se assim o diclorometano, solvente com polaridade muito semelhante à do clorofórmio. Contudo, e uma vez que o clorofórmio impossibilita apenas os estudos por fluorescência, foram também determinadas algumas constantes de associação por absorção neste solvente para a naftilureia **41**. Os valores de $\log K_{\text{ass}}$ obtidos para a ureias **41** e **20c** nos diferentes solventes estão apresentados na tabela 2.4.

Estes derivados formam complexos com estequiometria 1:1, uma vez que os modelos matemáticos⁹⁰ utilizados revelaram ajustes lineares muito bons. As constantes de associação obtidas em CH_2Cl_2 para o recetor **41** seguem a ordem de basicidade dos aniões esféricos e trigonal planares, sendo o valor mais elevado obtido para o anião F^- ($\log K_{\text{ass}} = 3,9$), seguindo de perto pelo AcO^- e BzO^- ($\log K_{\text{ass}} = 3,7$ e $3,6$, respetivamente). Apenas para os aniões de geometria tetraédrica se observa (como anteriormente por RMN) uma inversão da ordem esperada para o H_2PO_4^- e HSO_4^- de acordo com as respetivas basicidades.

De um modo geral, estes resultados seguem a mesma tendência que os resultados obtidos por RMN, embora estes valores sejam cerca de uma unidade de logaritmo superiores aos obtidos por ressonância magnética nuclear. Esta diferença de

resultados pode ser justificada pela utilização de concentrações muito mais baixas nos estudos de UV-Vis, o que vai favorecer a dissociação dos sais, permitindo a complexação de mais moléculas de anião pelo recetor.⁶⁰

Tabela 2.4. Constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$)^a das dihomooxa ureias bidentadas **41** e **20c** a 25 °C, determinadas por absorção no UV-Vis

	Solvente	Esférica			Trigonal planar			Tetraédrica	
		F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻	AcO ⁻	BzO ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
Naftilureia 41	CH ₂ Cl ₂	3,9	3,6	3,2	3,5	3,7	3,6	3,6	3,3
	CHCl ₃	—	3,6	3,4	3,3	—	3,5	3,7	3,4
Fenilureia 20c	CH ₂ Cl ₂	3,8	—	—	3,2	—	—	3,5	—

^a Erro estimado < 5 %.

A naftilureia **41** tem um máximo de absorção aos 283 nm, com um coeficiente molar de absorção de $2,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Foram observadas variações espectrais significativas com o aparecimento de uma nova banda com um máximo aos 315 nm, no caso dos aniões F⁻ (como se pode verificar na figura 2.16), Cl⁻, AcO⁻ e BzO⁻. Os sistemas com Br⁻, NO₃⁻, HSO₄⁻ e H₂PO₄⁻ registaram alterações pouco significativas. A curva **a** (figura 2.16A), refere-se à naftilureia livre. Após a adição de fluoreto de TBA sofre uma diminuição no seu máximo de absorção e surge o aparecimento de uma nova banda, culminando no máximo da curva **b** (figura 2.16A). Estas variações revelam a existência de dois pontos isobésticos, demonstrando que durante a complexação existem apenas duas espécies químicas,⁹¹ o calixareno livre e o complexado, com coeficientes de absorção molar (ϵ) idênticos nesses comprimentos de onda.⁹²

Através dos estudos da fração de calixareno complexado (figura 2.17) pode-se perceber que o valor desta fração aumenta de uma forma significativa até à adição de 2 equivalentes de fluoreto e depois tende para um patamar. Isto indica que quando se adicionam 10 equivalentes de sal obtém-se cerca de 80 % da concentração de calixareno sob a forma complexada, o que revela a proximidade da curva **b** com o espectro de absorção do complexo, como se pode verificar na figura 2.16B. Verifica-se também que

para que toda a concentração de calixareno fosse complexada ter-se-ia que adicionar mais de 30 equivalentes de fluoreto.

Os valores determinados de ϵ_{\max} em diclorometano ($1,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e em clorofórmio ($2,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) são bastante próximos, devendo-se esta pequena diferença a possíveis erros experimentais. Estes valores foram determinado usando modelos matemáticos com base na referência 88 e as suas equações estão deduzidas no Apêndice B.

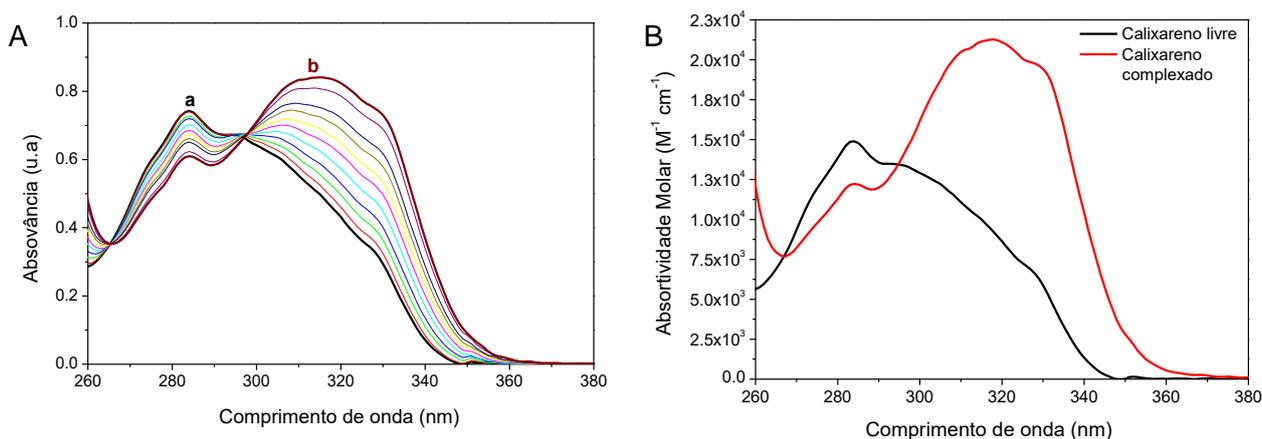


Fig. 2.16. A) Variações espectrais da naftilureia **41** após adições de fluoreto de TBA (de 0 a 10 equiv.) em CH_2Cl_2 ; B) Absortividade molar do calixareno livre (preto) e complexado (vermelho).

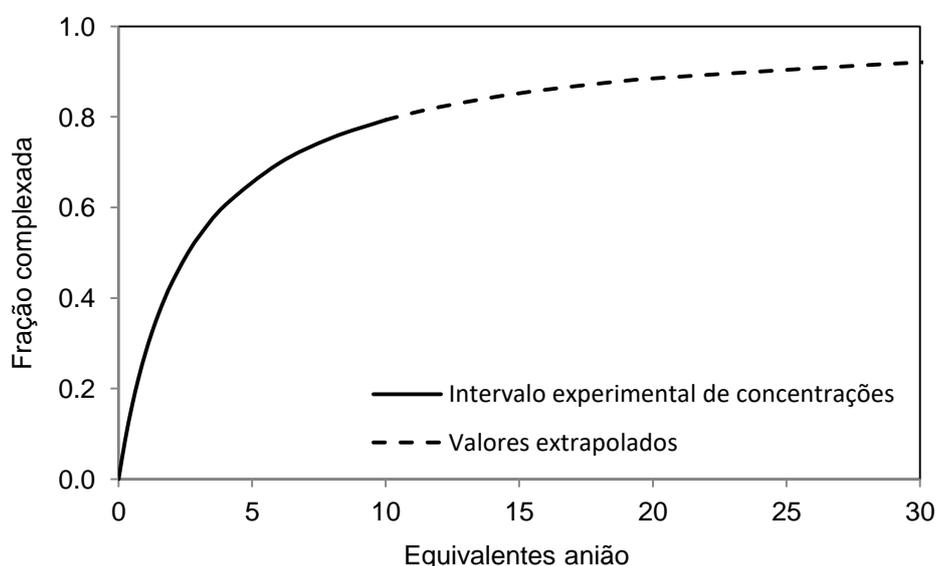


Fig. 2.17. Fração complexada da naftilureia **41** em função da concentração de fluoreto após adições sucessivas de TBAF (até $5 \times 10^{-4} \text{ M}$) em CH_2Cl_2 .

Como visto anteriormente e assumindo que a curva **b** está próxima do espectro do complexo recetor-anião, pode-se estudar da influência de cada anião nas alterações dos espectros de absorção em relação ao calixareno livre ($\frac{\text{Abs}-\text{Abs}_0}{\text{Abs}_0} \times 100$). Como se pode

verificar no gráfico da figura 2.18, as variações ocorridas nos espectros de absorção da naftilureia **41** ($\lambda = 315$ nm) são significativas para os aniões F^- , Cl^- , AcO^- e BzO^- . Estas variações indicam que estes aniões possam contribuir mais significativamente para alterações conformacionais do calixareno aquando da formação do complexo recetor-anião.

As constantes de associação obtidas em clorofórmio, como esperado, são muito semelhantes às determinadas em diclorometano, uma vez serem solventes com grandes semelhanças.

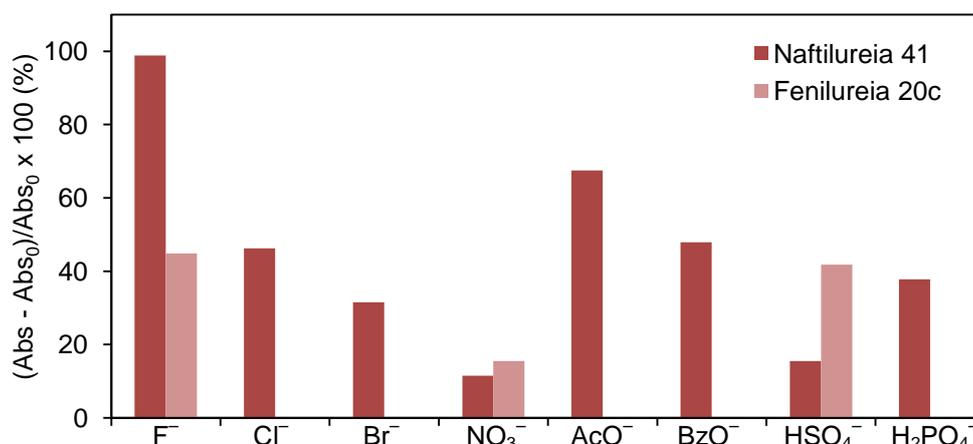


Fig. 2.18. Variações da absorvância dos recetores **41** e **20c** após a adição de 10 equiv. dos aniões em CH_2Cl_2 . Abs_0 é a absorvância para os recetores livres a 315 nm (naftilureia **41**) e 280 nm (fenilureia **20c**) e Abs é a absorvância após a adição dos aniões.

A fenilureia **20c** tem um máximo de absorção aos 278 nm e demonstra uma forte afinidade para o F^- ($\log K_{ass} = 3,8$), como se pode ver na tabela 2.4. Nos três sistemas estudados foram observadas variações espectrais significativas, com o aumento sucessivo da absorção, como se pode verificar na figura 2.19A para o anião NO_3^- . A curva **a** é referente à fenilureia livre e a curva **b** estará próxima de representar o espectro de absorção do complexo recetor-anião, como se pode observar através dos estudos da fração complexada, que parece tender para um patamar (figura 2.20).⁹⁰ Quando se adicionam 10 equivalentes de sal obtém-se cerca de 70 % da concentração de calixareno sob a forma complexada, o que revela a proximidade da curva **b** com o espectro de absorção do complexo, como se pode verificar na figura 2.19B. Verifica-se também que para que toda a concentração do calixareno fosse complexada ter-se-ia que adicionar mais de 60 equivalentes do sal, concentrações muito superiores quando comparadas às da naftilureia **41**.

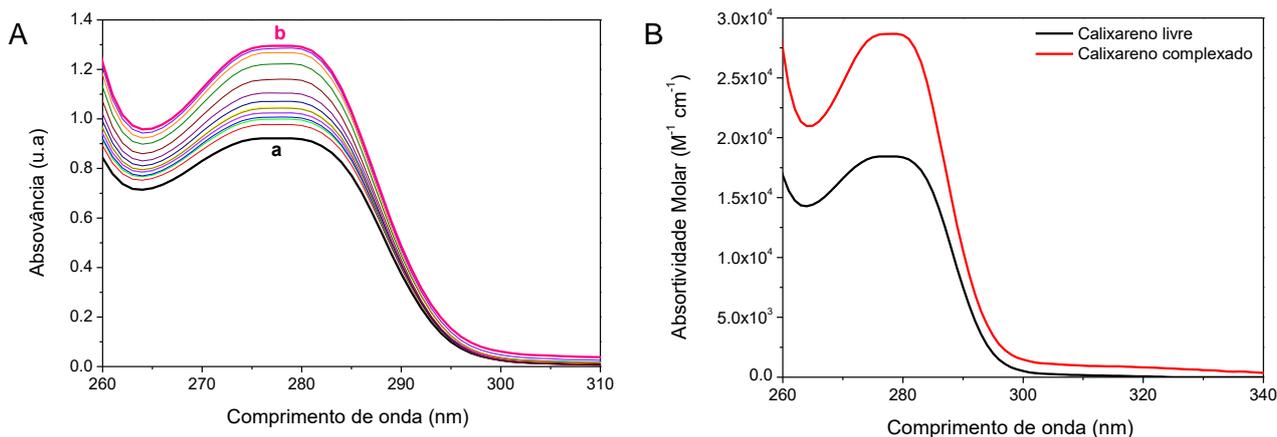


Fig. 2.19. A) Variações espectrais da fenilureia **20c** após adições de nitrato de TBA (de 0 a 10 equiv.) em CH_2Cl_2 ; B) Absortividade molar do calixareno livre (preto) e complexado (vermelho).

As variações espectrais ocorridas para a fenilureia **20c** ($\lambda = 280$ nm) são significativas, existindo um aumento da absorvância, mas sem alteração da formados espectros (figura 2.19A). Nesta figura também se observa a ausência de pontos isobésticos o que leva à conclusão que não ocorrem alterações conformacionais significativas do recetor **20c**, como provavelmente acontece no caso da naftilureia **41**. Como tal, pode pensar-se que as unidades pendentes da fenilureia **20c** são mais flexíveis do que as da sua análoga **41**, pois os grupos naftilo conferem mais rigidez à molécula.

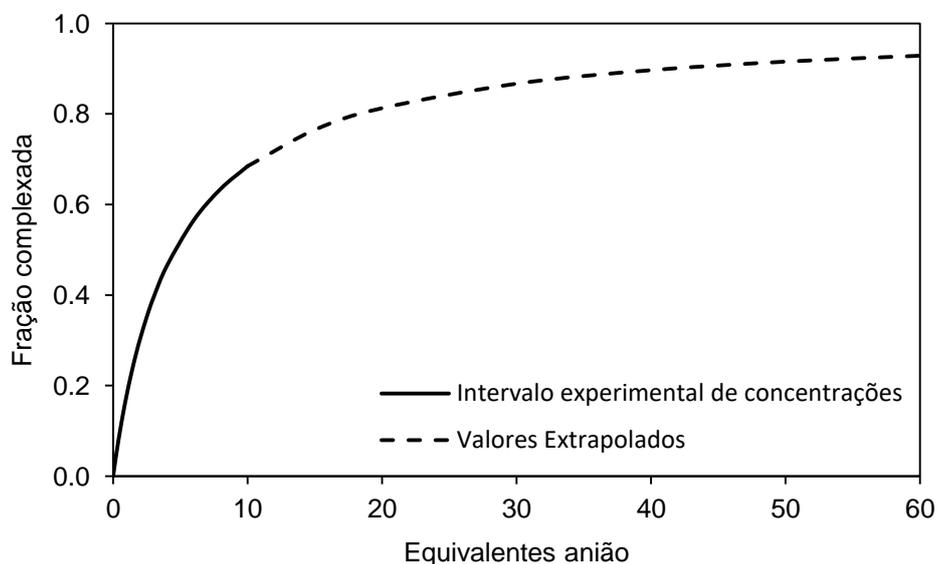


Fig. 2.20. Fração complexada da fenilureia **20c** em função da concentração de nitrato após adições sucessivas de $TBANO_3$ (até 5×10^{-4} M) em CH_2Cl_2 .

A forma dos espectros dos dois calixarenos livres (**41** e **20c**) é relativamente diferente devido aos grupos fenilo e naftilo que estão presentes na coroa inferior destes

dois macrociclos. Os espectros de absorção de espécies químicas contendo grupos naftilureia são muito característicos, como verificado para outros derivados naftilureia.⁹²

Verifica-se que os valores das constantes de associação obtidos para a fenilureia **20c** são ligeiramente menores comparativamente aos determinados para a naftilureia **41**, o que não se verifica nos estudos feitos por RMN. Esta diferença de valores pode não ser significativa, pois está para a maioria dos sistemas dentro do erro experimental.

2.3.3. Tri[[[(naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno

As constantes de associação obtidas para a naftilureia **45** em acetonitrilo estão apresentadas na tabela 2.5. Não foi possível, no entanto, a obtenção destas constantes em diclorometano por falta de tempo. O recetor **45** forma com todos os aniões complexos com estequiometria 1:1, tal como explicado no ponto anterior. Os valores obtidos para as constantes de associação são superiores aos determinados nos estudos por RMN, mas seguem de um modo geral a tendência verificada em relação à basicidade dos aniões.

Tabela 2.5. Constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$)^a da hexahomotrioxanaftilureia **45** em MeCN a 25 °C, determinadas por absorção no UV-Vis

	Solvente	Esférica			Trigonal planar			Tetraédrica	
		F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻	AcO ⁻	BzO ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
Naftilureia 45	MeCN	4,2	3,7	3,3	3,4	3,8	3,7	3,9	3,4

^a Erro estimado < 5 %.

A naftilureia **45** apresenta um máximo de absorção aos 298 nm com um coeficiente molar de absorção $\epsilon_{\text{max}} = 2,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ e exhibe uma complexação forte para com os aniões mais básicos, como o F⁻, o AcO⁻ e o BzO⁻. Para os aniões tetraédricos HSO₄⁻ e H₂PO₄⁻ apresenta contudo a já observada inversão da ordem esperada de acordo com as basicidades dos aniões, exibindo um valor elevado de $\log K_{\text{ass}}$ de 3,9 para o anião HSO₄⁻ menos básico.

Foram observadas variações espectrais, com um deslocamento do máximo de absorção para os 305 nm, como se pode observar na figura 2.21A para o anião acetato. Os sistemas com F⁻, Cl⁻, BzO⁻, HSO₄⁻ e H₂PO₄⁻ registaram alterações semelhantes. A

curva **a**, referente ao recetor **45** livre é característica de um composto contendo unidades naftilureia.⁹² Ao longo das sucessivas adições de sal, o máximo de absorção sofre um deslocamento para a zona vermelha do espectro eletromagnético e dá-se o aparecimento de uma nova banda, que culmina na curva **b**. Este deslocamento torna-se significativo a partir da adição de 2 equivalentes de anião, um pouco diferente do que ocorreu com a naftilureia **41**, que desde o início da titulação se tornou evidente a interação recetor-anião.

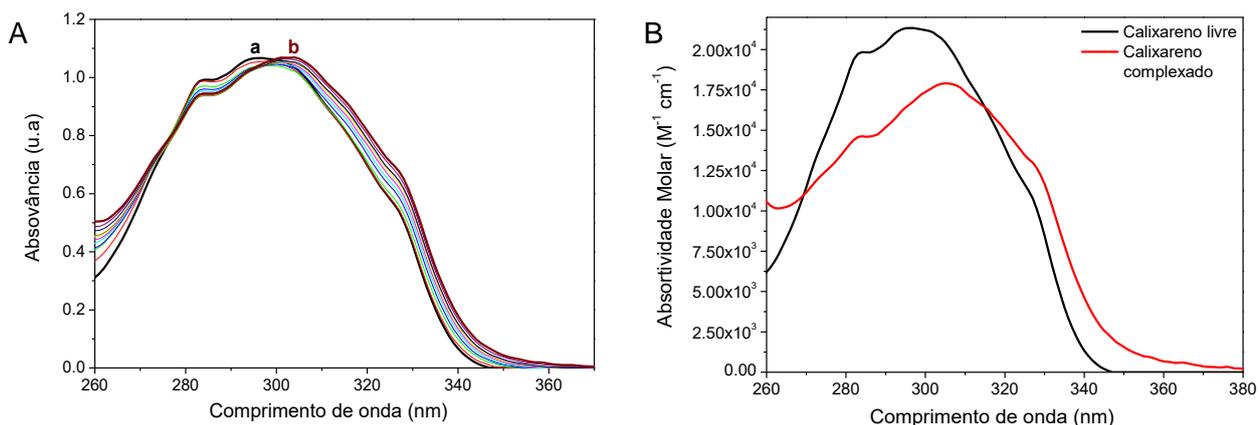


Fig. 2.21. A) Variações espectrais da naftilureia **45** após adições de acetato de TBA (de 0 a 10 equiv.) em CH₂Cl₂; B) Absortividade molar do calixareno livre (preto) e complexado (vermelho).

As variações existentes ao longo da adição de sal revelam a existência de dois pontos isobésticos nas curvas espectrais, podendo-se concluir que existem duas espécies em solução, o calixareno livre e na forma complexada com o respetivo anião. Como justificado no ponto anterior, o gráfico da figura 2.22 tende para um patamar, o que poderá indicar que a curva **b** estará próxima do espectro do calixareno complexado, pois após a adição de 10 equivalentes de acetato cerca de 70 % de naftilureia **45** estará na forma complexada, revelando a proximidade da curva **b** com o espectro de absorção do complexo, como se pode verificar na figura 2.21B. Verifica-se também que para que toda a concentração de calixareno seja complexada ter-se-ia que adicionar mais de 70 equivalentes de fluoreto. Os gráficos da fração complexada para os restantes aniões seguem a mesma tendência da verificada para este sistema.

As variações espectrais foram muito pequenas para os sistemas com Br⁻ e NO₃⁻. Estes sistemas revelam as menores constantes de associação obtidas para este recetor (log K_{ass} = 3,3 e 3,4, respetivamente).

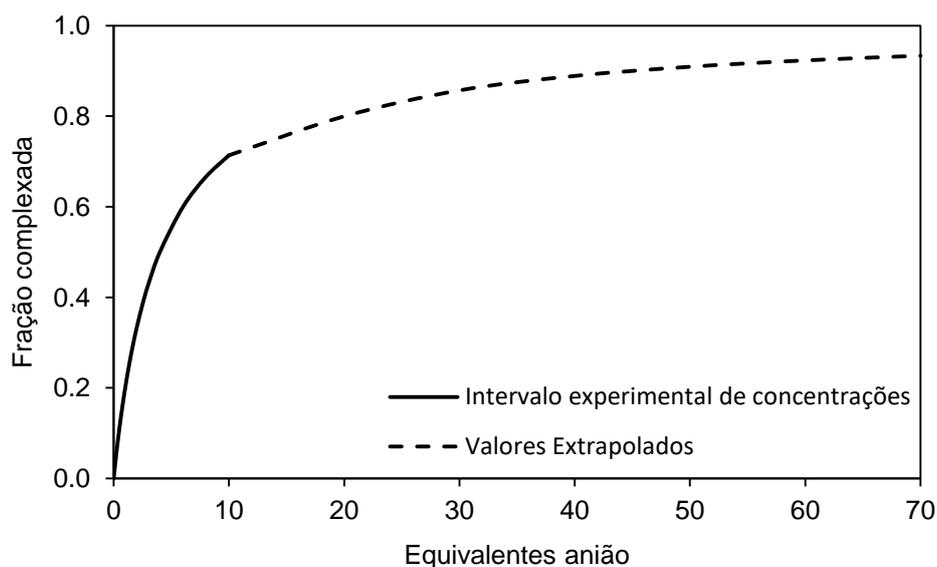


Fig. 2.22. Fração complexada da naftilureia **45** em função da concentração de acetato após adições sucessivas de TBAAcO (até $6,5 \times 10^{-4}$ M) em MeCN.

Assumindo que a curva **b** estará próxima de revelar o espectro do complexo recetor-anião, pode-se estudar a percentagem das alterações da intensidade de absorção como explicado anteriormente. Após a adição de 10 equivalentes do sal, como se pode verificar no gráfico da figura 2.23, as variações ocorridas para a naftilureia **45** ($\lambda = 305$ nm) são significativas para os aniões F^- , AcO^- e BzO^- , tal como aconteceu com a naftilureia **41**. Estas variações indicam a possibilidade destes aniões serem os que mais contribuem para que ocorram alterações conformacionais do calixareno aquando da formação do complexo recetor-anião.

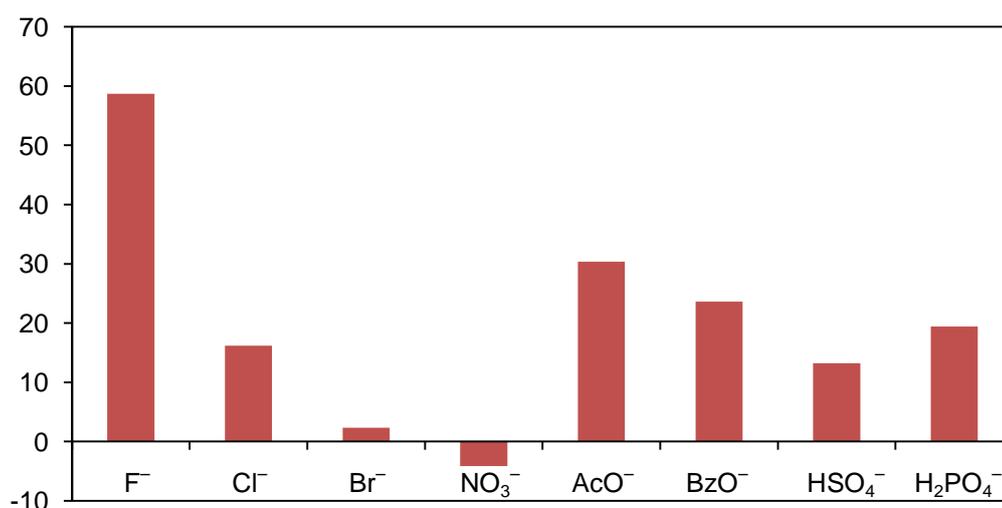


Fig. 2.23. Variações da intensidade de absorção dos recetores **45** após a adição de 10 equiv. dos aniões em MeCN. Abs_0 é a absorvância para o recetor livre a 305 nm e Abs é a absorvância após a adição dos aniões.

2.3.4. Conclusões

Poder-se-á concluir em relação aos recetores dihomooxalix[4]arenos que as constantes de associação são muito semelhantes, o que pode indicar que os grupos fenilo e naftilo influenciam de uma forma idêntica na complexação de aniões. Nota-se que as constantes determinadas por UV-Vis para a naftilureia **41** são um pouco superiores às constantes obtidas para a fenilureia **20c**, o contrário do que foi determinado por RMN.

O recetor tri-substituído **45** parece ser relativamente mais eficaz na complexação de aniões do que o recetor bidentado **41**, devido à maior proximidade existente entre os grupos naftilureia da coroa inferior. Conclui-se ainda que os três recetores apresentam maior afinidade para o anião fluoreto, registando as maiores variações espectrais.

2.4. Complexação de Aniões por Espectroscopia de Emissão em Estado Estacionário

2.4.1. Considerações gerais

A espectroscopia molecular de emissão em estado estacionário baseia-se comumente na fluorescência de uma substância. A molécula, após ser excitada por absorção de luz a um determinado comprimento de onda, passa do seu estado fundamental, S_0 , para um estado eletrónico excitado S_n ($n = 1, 2, \dots$). A fluorescência ocorre quando a mesma relaxa para S_1 e volta depois ao estado fundamental, emitindo um fóton.⁹⁴

Com o objetivo de se obter mais informações sobre o comportamento dos recetores e aproveitando a presença dos grupos naftilo presentes nas ureias **41** e **45** foram realizados estudos por espectroscopia de emissão em estado estacionário. As capacidades complexantes das naftilureias foram determinadas para os mesmos aniões estudados por absorção (F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , AcO^- , BzO^- , HSO_4^- e $H_2PO_4^-$), utilizando os mesmos sais. No caso do recetor **20c** estudaram-se apenas os aniões F^- , NO_3^- e HSO_4^- .

As experiências foram realizadas adicionando-se alíquotas dos sais de TBA dos respetivos aniões (até um máximo de 10 equivalentes) às soluções contendo as ureias. Foram registados os espectros obtidos após cada adição do sal a temperatura constante. As constantes de associação ($\log K_{ass}$) dos complexos formados foram determinadas através de modelos matemáticos descritos na literatura (Apêndice B).⁹⁰ Para além da

determinação das constantes de associação realizaram-se estudos de caracterização fotoquímica dos recetores naftilureias e dos complexos formados.

2.4.2. Recetores do tipo Bis[[naftilureia/fenilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxalix[4]areno

Os valores das constantes de associação obtidos para as naftilureias **41** e **20c** em diclorometano encontram-se na tabela 2.6. Estes derivados formam com os aniões complexos com estequiometria 1:1, como os bons ajustes lineares observados indicam.⁹⁰ Os valores $\log K_{\text{ass}}$ obtidos para a naftilureia **41** são um pouco superiores ($\Delta \leq 0,5$ unidades de logaritmo) aos determinados por absorção. Uma situação idêntica foi encontrada na literatura para um derivado calix[5]areno contendo três grupos naftilureia pendentos.⁹³

Tabela 2.6. Constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$)^a das dihomooxa ureias bidentadas **41** e **20c** em CH_2Cl_2 a 25 °C, determinadas por emissão em estado estacionário

	Esférica			Trigonal planar			Tetraédrica	
	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻	AcO ⁻	BzO ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
Naftilureia 41	4,4	4,0	3,5	4,1	4,2	4,0	3,9	3,6
Fenilureia 20c	4,2	—	—	3,4	—	—	3,3	—

^a Erro estimado < 5 %.

De uma forma geral, estes valores seguem a mesma tendência que os obtidos por absorção, ou seja, seguem a ordem da basicidade dos aniões dentro de cada grupo de geometrias. As exceções encontradas dizem respeito aos aniões tetraédricos (como já observado anteriormente por absorção) e ainda ao anião NO₃⁻, para o qual se obteve uma constante de associação 0,1 unidades de logaritmo superior à do BzO⁻ ($\log K_{\text{ass}} = 4,1$, e 4,0, respetivamente), estando esta diferença dentro do erro experimental. O valor mais elevado de $\log K_{\text{ass}}$ obtido com o recetor **41** foi para com o anião F⁻ ($\log K_{\text{ass}} = 4,4$), seguindo o AcO⁻, BzO⁻ e Cl⁻ ($\log K_{\text{ass}} = 4,2$, e 4,0, respetivamente).

A naftilureia **41** tem um máximo de emissão aos 383 nm ($\lambda_{exc} = 283$ nm), com um rendimento quântico de fluorescência (ϕ_f) de 0,42 ($\tau_f = 4,4$ ns). Foram observados aumentos progressivos da intensidade com a adição de sal no caso dos aniões F^- (como se pode verificar na figura 2.24, Cl^- , NO_3^- , AcO^- , BzO^- e $H_2PO_4^-$). O sistema com Br^- também registou alterações significativas, mas com algumas oscilações entre as adições de sal e no caso do HSO_4^- verificou-se uma descida de intensidade. A curva **a**, refere-se à naftilureia livre. Após a adição de fluoreto de TBA sofre um aumento da intensidade. Estas variações revelam a existência de dois pontos isoemissivos (figura 2.25),⁹⁴ demonstrando que durante a complexação existem apenas duas espécies químicas emissivas, o calixareno livre e o complexado.

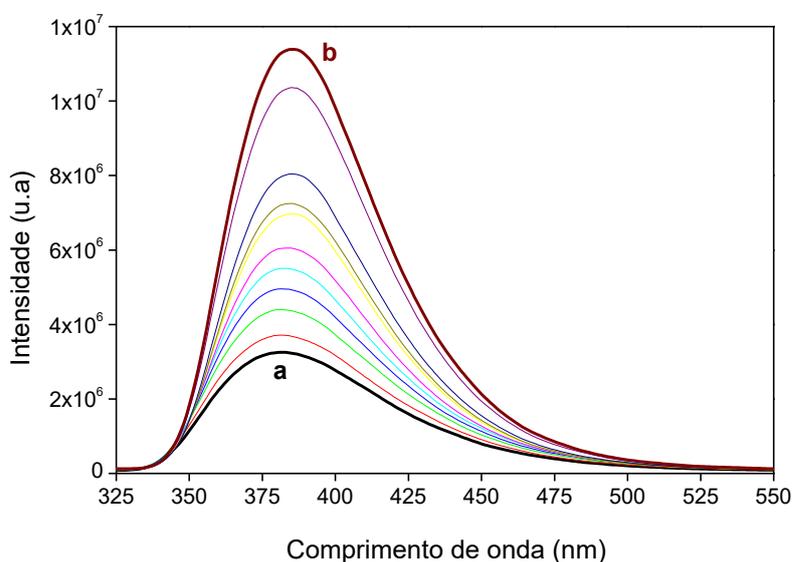


Fig. 2.24. Variações espectrais da naftilureia **41** após adições de fluoreto de TBA (de 0 a 10 equiv.) em CH_2Cl_2 .

Através dos estudos da fração de calixareno complexado pode-se perceber que o valor desta fração aumenta de uma forma significativa até à adição de 2 equivalentes de fluoreto e depois tende para um patamar. Isto indica que quando se adicionam 10 equivalentes de sal obtém-se mais de 80 % da concentração de calixareno sob a forma complexada (figura 2.26), o que revela a proximidade da curva **b** com o espectro de emissão do complexo. Verifica-se também que para que toda a concentração de calixareno fosse complexada ter-se-ia que adicionar mais de 60 equivalentes de fluoreto. Os gráficos de fração complexada para os restantes aniões seguem a mesma tendência.

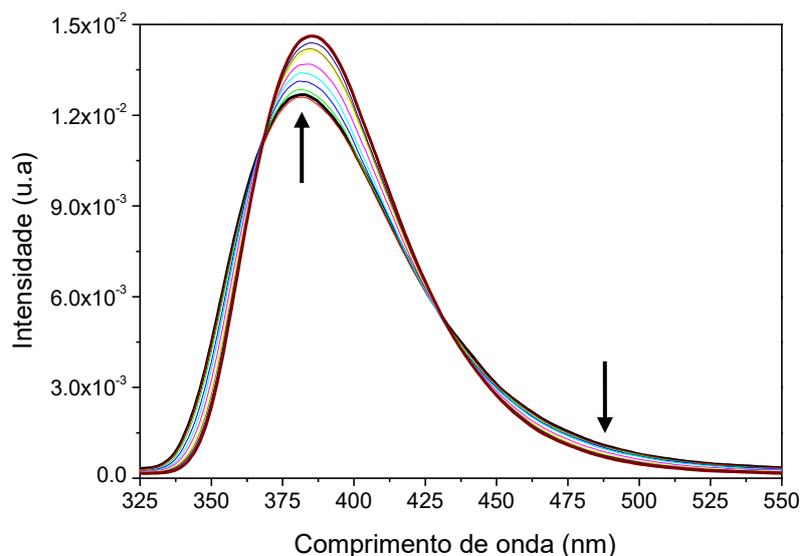


Fig. 2.25. Espectros de emissão normalizados em área da naftilureia **41** após adições de fluoreto de TBA (de 0 a 10 equiv.) em CH_2Cl_2 .

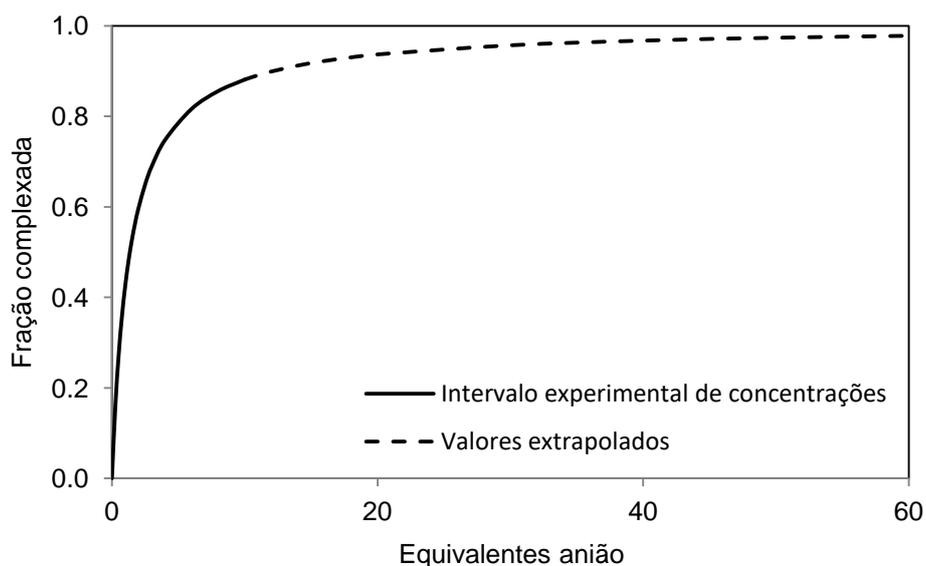


Fig. 2.26. Fração complexada da naftilureia **41** em função da concentração de fluoreto após adições sucessivas de TBAF (até 5×10^{-4} M) em CH_2Cl_2 .

A fenilureia **20c** tem um máximo de emissão aos 311 nm ($\lambda_{\text{exc}} = 278$ nm). As variações espectrais foram semelhantes às ocorridas para a sua análoga **41**. Os três sistemas de aniões estudados exibiram variações espectrais significativas com o aumento da intensidade do máximo de emissão, como se pode verificar na figura 2.27 para o anião nitrato. A curva **a**, refere-se à fenilureia **20c** sem qualquer adição de sal e a curva **b** após a adição de nitrato de TBA. Através da normalização em área dos espectros da figura 2.27, percebe-se a existência de dois pontos isoemissivos (figura 2.28), o que revela a existência de apenas duas espécies químicas emissivas, o calixareno livre e o complexado.⁹⁴

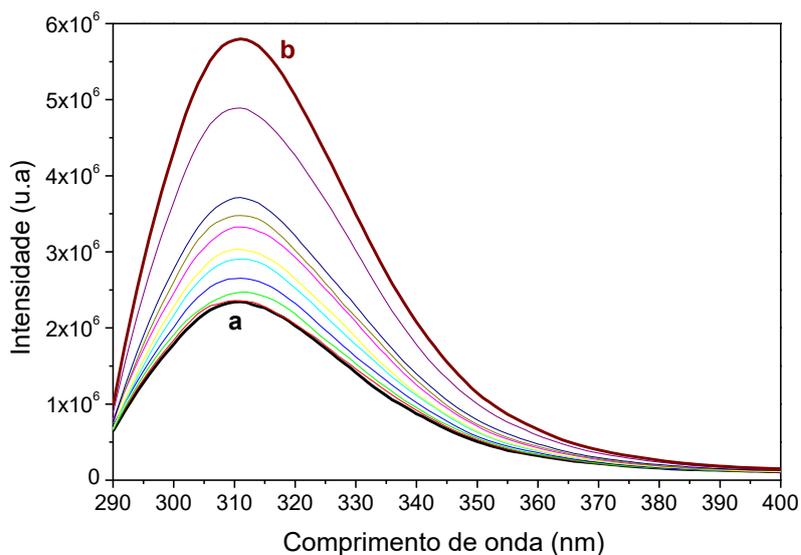


Fig. 2.27. Variações espectrais da fenilureia **20c** após adições de nitrato de TBA (de 0 a 10 equiv.) em CH_2Cl_2 .

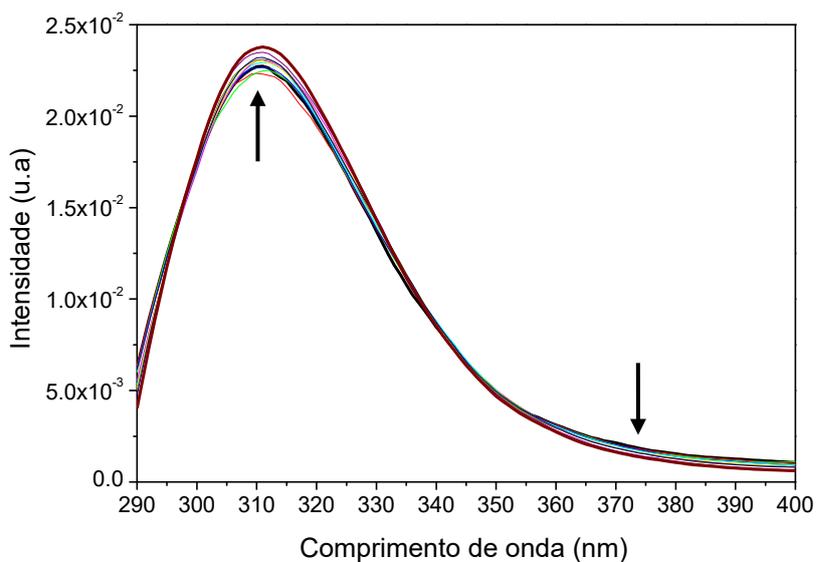


Fig. 2.28. Espectros de emissão normalizados em área da fenilureia **20c** adições de nitrato de TBA (de 0 a 10 equiv.) em CH_2Cl_2 .

A curva **b** estará próxima de representar o espectro de absorção do complexo recetor-anião, como se pode observar através dos estudos da fração complexada, que parece tender para um patamar (figura 2.29).⁹⁰ Quando se adicionam 10 equivalentes de sal obtém-se cerca de 70 % da concentração de calixareno sob a forma complexada, percentagem muito idêntica obtida nos estudos por absorção. Verifica-se também que para que toda a concentração do calixareno fosse complexada ter-se-ia que adicionar mais de 90 equivalentes do sal, concentrações muito superiores quando comparadas às da naftilureia **41**.

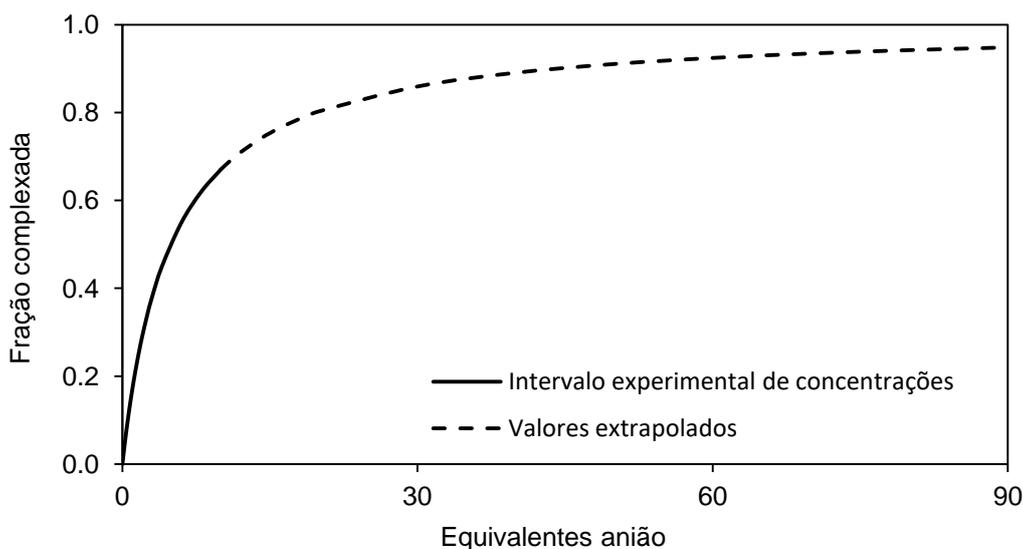


Fig. 2.29. Fração complexada da fenilureia **20c** em função da concentração de nitrato após adições sucessivas de TBANO_3 (até 5×10^{-4} M) em CH_2Cl_2 .

Os estudos por absorção e fluorescência são concordantes entre si, percebendo-se que os dois recetores têm uma elevada afinidade para o anião fluoreto. A diferença de intensidades verificada entre os derivados **41** e **20c** deve-se à natureza do grupo substituinte da ureia (grupo naftilo/fenilo).

2.4.3. Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno

As constantes de associação obtidas para a naftilureia **45** em acetonitrilo estão apresentadas na tabela 2.7. O derivado **45** forma com todos os aniões complexos com estequiometria 1:1, tal como justificado no ponto anterior. Os valores obtidos para as constantes de associação seguem de um modo geral a mesma tendência anteriormente verificada, em relação à basicidade dos aniões. Tal como para o recetor **41**, verifica-se também uma inversão da ordem esperada para o NO_3^- e o BzO^- . O valor mais elevado de $\log K_{\text{ass}}$ determinado por fluorescência para o recetor **45** foi de 4,1 para o anião F^- , seguido de perto pelo AcO^- e HSO_4^- ($\log K_{\text{ass}} = 4,0$ e $3,8$, respetivamente).

A naftilureia **45** tem um máximo de emissão aos 377 nm ($\lambda_{\text{exc}} = 293$ nm), com um rendimento quântico de fluorescência (ϕ_f) de 0,41, muito semelhante ao da naftilureia **41**, podendo ser explicado muito provavelmente pela presença dos grupos naftilo em ambos os recetores ($\tau_f = 1,4$ ns). As variações espectrais foram, contudo, diferentes das observadas para as ureias apresentadas anteriormente. Para os sistemas estudados, verificou-se uma descida de intensidades e um ligeiro deslocamento do máximo para a

zona vermelha do espectro eletromagnético, como se pode observar na figura 2.30, para o anião hidrogenossulfato, em que a curva **a**, mostra a naftilureia **45** livre e a curva **b** após a adição de 10 equiv. de hidrogenossulfato de TBA.

Tabela 2.7. Constantes de associação ($\log K_{\text{ass}}$)^a da hexahomotrioxa naftilureia **45** em MeCN a 25 °C, determinadas por emissão em estado estacionário

	Esférica			Trigonal planar			Tetraédrica	
	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻	AcO ⁻	BzO ⁻	HSO ₄ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻
Naftilureia 45	4,1	3,6	3,4	3,7	4,0	3,6	3,8	3,7

^a Erro estimado < 5 %.

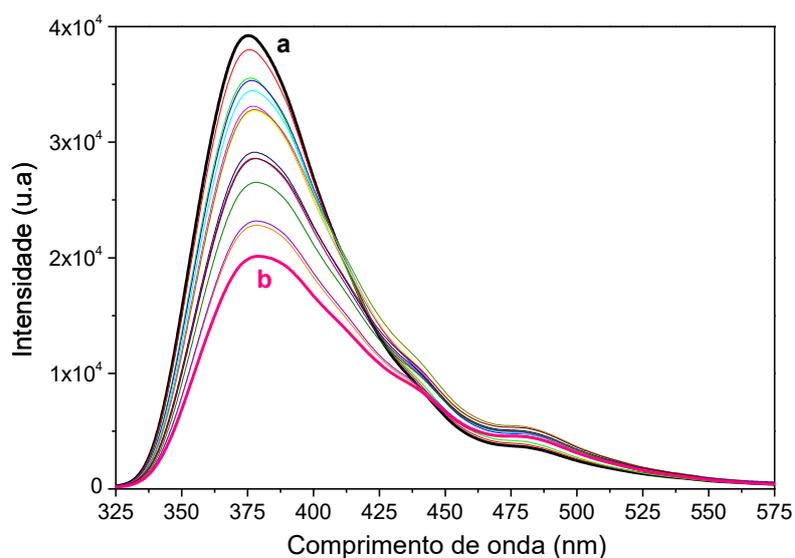


Fig. 2.30. Variações espectrais da naftilureia **45** adições de hidrogenossulfato de TBA (de 0 a 10 equiv.) em MeCN.

Através da normalização em área dos espectros da figura 2.31, ficou claro o deslocamento do máximo para a direita, bem como a existência de um ponto isoemissivo, o que revela a existência de apenas duas espécies químicas emissivas, o calixareno livre e o complexo.⁹⁴ Além disto percebe-se também o aumento da intensidade aos 475 nm, com o aparecimento de uma nova banda, que poderá ser justificada por variações conformacionais mais significativas aquando da complexação.

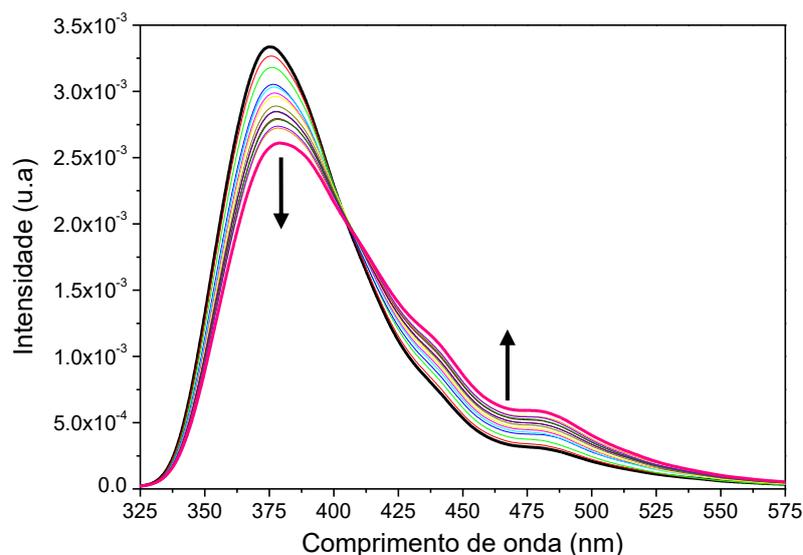


Fig. 2.31. Espectros de emissão normalizados em área da naftilureia **45** adições de hidrogenossulfato de TBA (de 0 a 10 equiv.) em MeCN.

Através dos estudos da fração de calixareno complexado verifica-se que o valor desta fração aumenta de uma forma significativa até à adição de 2 equivalentes de HSO_4^- e depois tende para um patamar. Quando se adicionam 10 equivalentes de sal obtém-se cerca de 80 % da concentração de calixareno sob a forma complexada (figura 2.32), o que revela a proximidade da curva **b** (figura 2.30) com o espectro de emissão do complexo. Para que toda a concentração de calixareno seja complexada ter-se-ia que adicionar mais de 70 equivalentes de fluoreto. Os gráficos de fração complexada para os restantes aniões seguem a mesma tendência da verificada para este sistema.

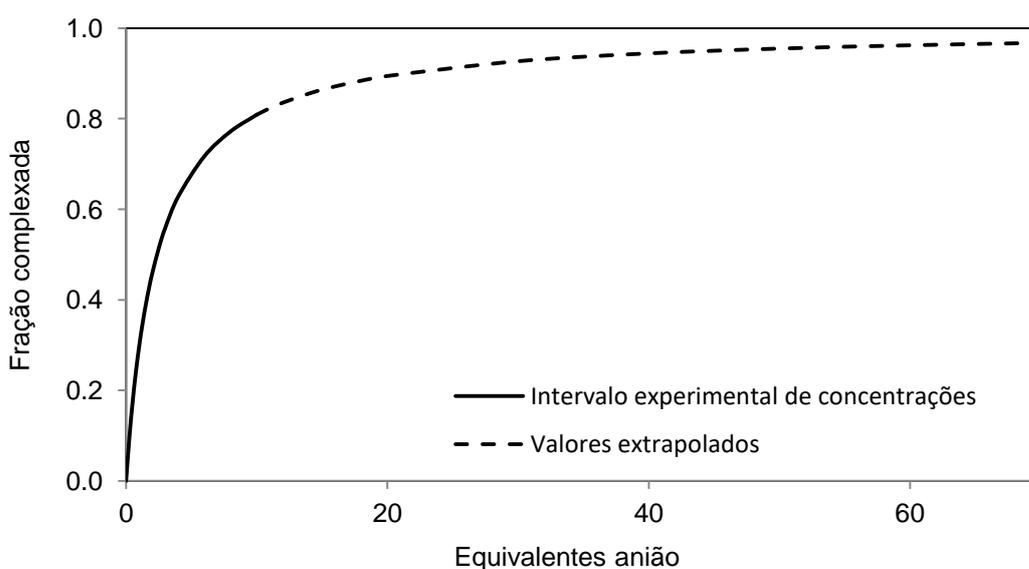


Fig. 2.32. Fração complexada da naftilureia **45** em função da concentração de hidrogenossulfato após adições sucessivas de TBAHSO₄ (até 5×10^{-4} M) em MeCN.

2.4.4. Conclusões

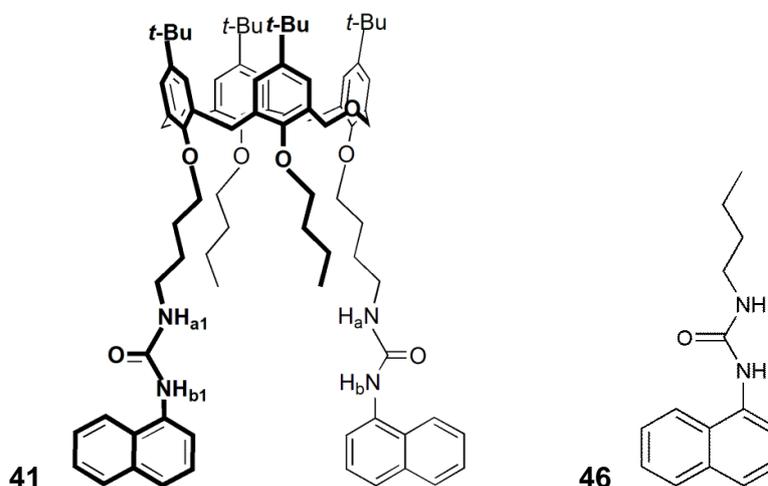
Pelos estudos de emissão em estado estacionário pode-se concluir que os recetores dihomooxalix[4]arenos apresentam constantes de associação muito semelhantes, embora os resultados obtidos com a naftilureia **41** sejam um pouco superiores aos obtidos para a fenilureia **20c**.

De um modo geral, o recetor trinaftilureia **45** parece ser ligeiramente menos eficaz na complexação de aniões que o recetor bidentado **41**. Conclui-se ainda que os três recetores apresentam maior afinidade para o anião fluoreto, registando as maiores variações espectrais.

2.5. Fotodegradação

2.5.1. Diclorometano e acetonitrilo

Como mencionado no ponto 2.3.1, pretendiam-se determinar as constantes de associação dos complexos formados entre as naftilureias **41** e **45** e os diversos aniões em dois solventes (clorofórmio e acetonitrilo). Como é explicado mais à frente, em clorofórmio observou-se a formação de fotoprodutos, causada por radiação UV. Neste seguimento efetuaram-se alguns estudos de fotodegradação, através de cinéticas espectrais, isto é o registo de espectros ao longo de um determinado tempo de irradiação. Para estes estudos utilizaram-se as naftilureias **41** e **45** e o composto 1-butil-3-(1-naftil)ureia **46**, muito semelhante ao grupo substituinte da coroa inferior dos calixarenos.



Os estudos cinéticos mostraram que tanto em acetonitrilo como em diclorometano não existe a formação de fotoprodutos, pois após irradiação contínua não apareceram novas bandas espectrais (figura 2.33). Não existem quaisquer alterações nos espectros de absorção como se pode verificar na figura 2.33A e C, em que a curva vermelha (solução irradiada continuamente no seu máximo de absorção) é praticamente igual à preta (solução não irradiada). Os máximos de emissão permaneceram constantes (figura 2.33B e D), existindo algumas variações nas intensidades como esperado, mas não se verifica o aparecimento de uma nova banda com um novo máximo de emissão.⁹⁵

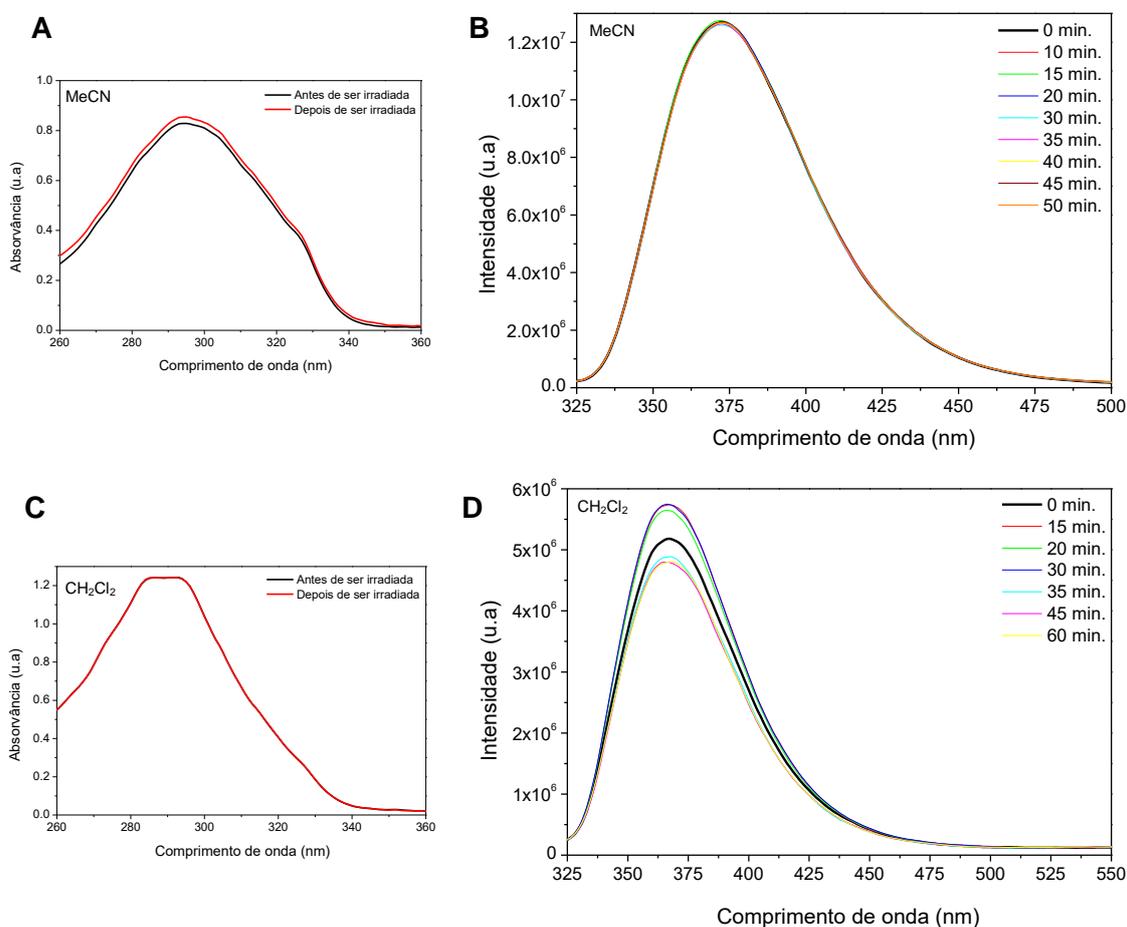


Fig. 2.33. Espectros da butil-naftilureia **46** (5×10^{-5} a $6,25 \times 10^{-5}$ M): A) absorção em CH_2Cl_2 antes (preto) e depois (vermelho) da amostra ser irradiada; B) emissão em MeCN durante 50 min. de irradiação; C) absorção em CH_2Cl_2 antes (preto) e depois (vermelho) da amostra ser irradiada; D) emissão em CH_2Cl_2 durante 60 min. de irradiação.

Os mesmos estudos foram realizados para as naftilureias **41** e **45** em diclorometano e acetonitrilo, respetivamente. Como se pode verificar na figura 2.34, tal como nestes casos também não existe a formação de produtos resultantes de um processo de fotodegradação, pelas razões anteriormente mencionadas.

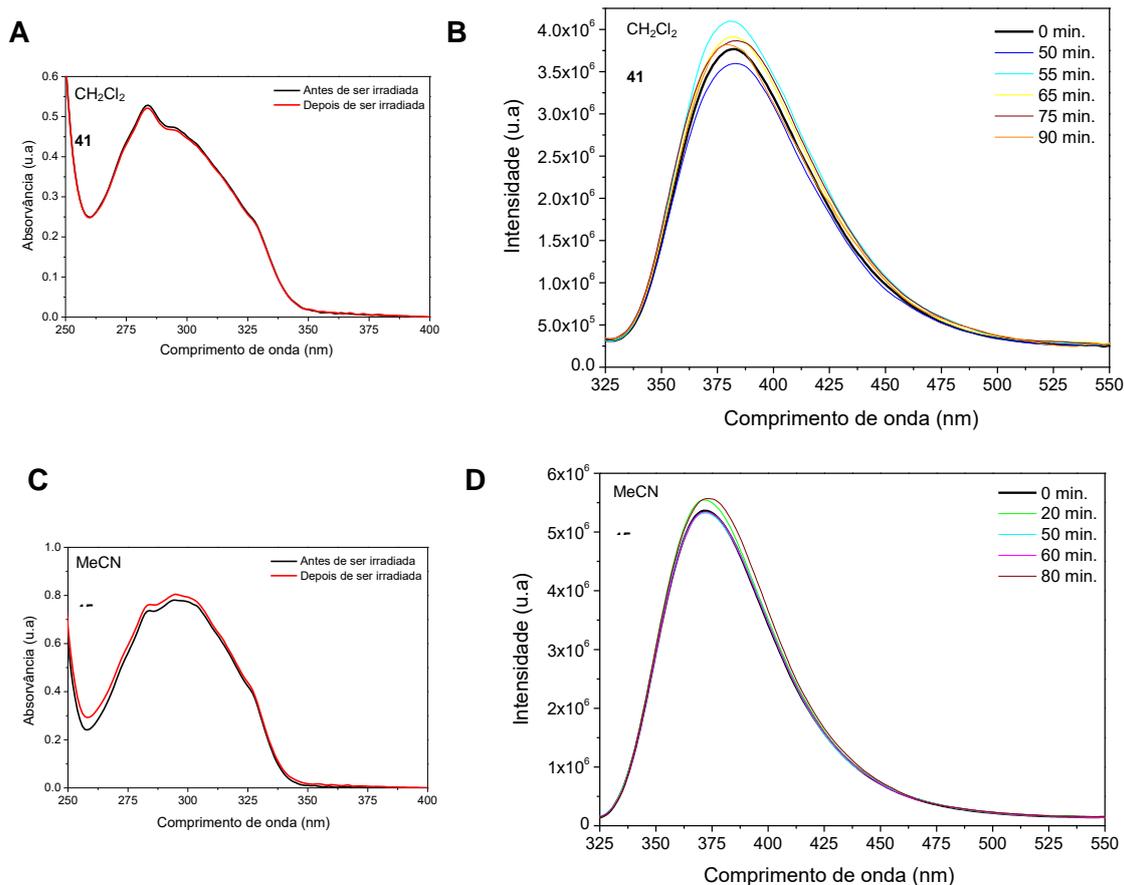


Fig. 2.34. Espectros das naftilureias **41** (5×10^{-5} M): A) absorção em CH_2Cl_2 antes (preto) e depois (vermelho) da solução ser irradiada; B) emissão em CH_2Cl_2 durante 90 min. de irradiação; e **45** ($6,25 \times 10^{-5}$ M): C) absorção em MeCN antes (preto) e depois (vermelho) da amostra ser irradiada; D) emissão em MeCN durante 60 min. de irradiação.

2.5.2. Clorofórmio

Para os estudos de fotodegradação escolheram-se os comprimentos de onda de excitação anteriormente referidos para cada composto (283 nm para a naftilureia **41** e 298 nm para a naftilureia **45**) e 290 nm para a butil-naftilureia **46**.

Como se pode verificar na figura 35B e D existe a formação de fotoprodutos para as naftilureias **41** e **45**, uma vez que durante a irradiação contínua surge uma nova banda deslocada para a zona vermelha do espectro eletromagnético com um máximo de emissão aos 490 nm. Este máximo característico destes recetores perde intensidade, enquanto que o máximo da nova banda ganha intensidade. Isto indicia que quando estes calixarenos são irradiados com radiação ultravioleta UVB (280-320 nm) ocorre um processo de fotodegradação. Este processo leva a que as propriedades de absorção e de emissão dos compostos em estudo sejam modificadas, o que pode indicar alterações estruturais e/ou conformacionais.⁹⁵

Nos espectros de absorção em ambos os casos ocorre uma modificação muito acentuada da forma da curva. Isto confirma a alteração das propriedades de absorção das naftilureias em estudo após serem irradiadas (figura 2.35A e C).

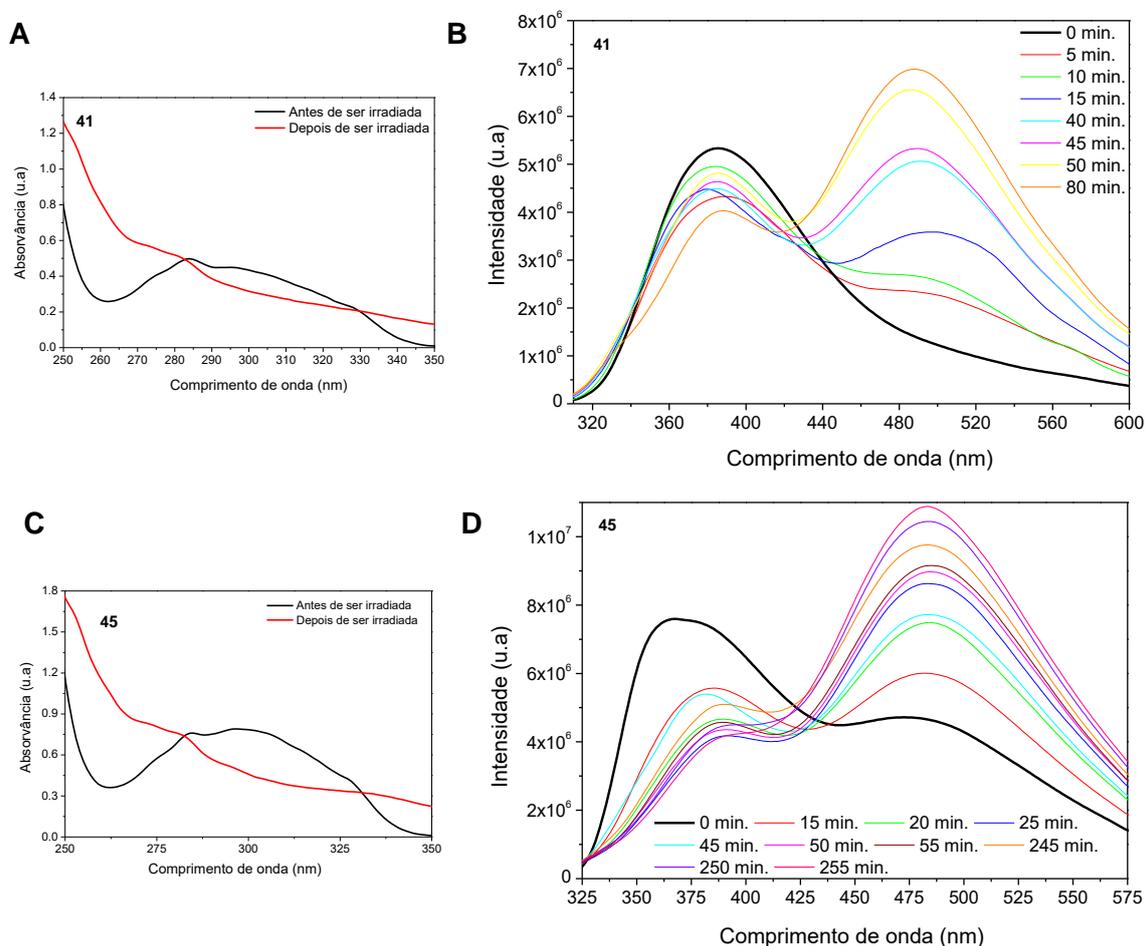


Fig. 2.35. Espectros das naftilureias **41** (5×10^{-5} M) em CHCl_3 : A) absorção antes (preto) e depois (vermelho) da solução ser irradiada; B) emissão durante 80 min. de irradiação; e **45**: C) absorção antes (preto) e depois (vermelho) da amostra ser irradiada; D) emissão durante 255 minutos de irradiação.

Realizou-se também uma cinética com filtro de densidade neutra da naftilureia **41** (figura 2.36). Preparou-se uma solução do recetor, a qual foi sujeita a radiação UVB sem filtro durante 20 minutos, revelando uma curva ascendente em intensidade (curva preta). A curva vermelha é resultado de uma solução que foi irradiada durante 20 minutos no mesmo comprimento de onda de excitação utilizando um filtro de densidade neutra com 31 % de retenção de luz. A figura 2.36 revela assim a existência da formação de fotoprodutos devido à irradiação, esta formação é mais lenta quando se utiliza um filtro que reduz a intensidade de luz de excitação que atinge a amostra. Este estudo indica ainda que os fotoprodutos se formam em menos de 20 minutos de irradiação contínua.

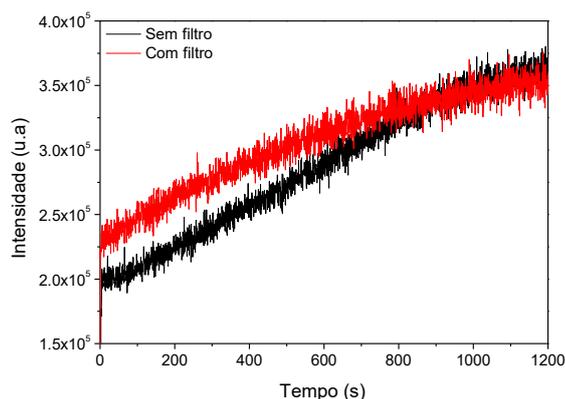


Fig. 2.36. Cinética da naftilureia **41** (5×10^{-5} M) em CHCl_3 sem filtro (preto) e com filtro de densidade neutra (vermelho), durante 20 min.

Realizou-se também um estudo cinético com o composto **46** tendo este sido submetido a 70 minutos de irradiação contínua. Os resultados obtidos foram semelhantes aos das naftilureias **41** e **45** (figura 2.37B), indicando que a fotodegradação ocorre provavelmente nos grupos substituintes da coroa inferior destes calixarenos. Obtiveram-se resultados semelhantes no espectro de absorção deste composto após ter sido irradiado (figura 2.37A).

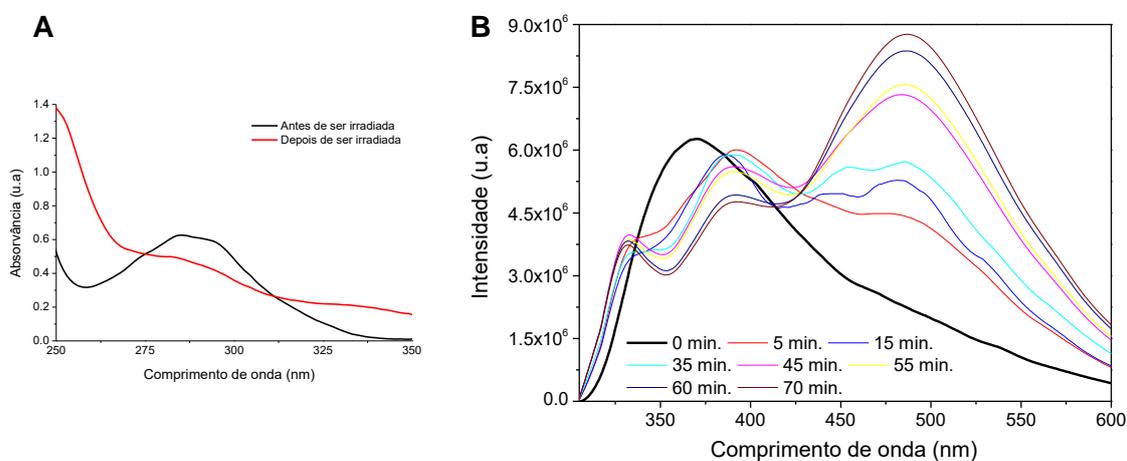


Fig. 2.37. Cinética espectral da butil-naftilureia **46** (5×10^{-5} M): A) absorção em CHCl_3 antes (preto) e depois (vermelho) da solução ser irradiada; B) emissão em CHCl_3 durante 70 min. de irradiação contínua.

Através da normalização em área dos espectros de emissão observa-se a existência de dois pontos isoemissivos em comprimentos de onda muito semelhantes para a naftilureia **45** (≈ 325 e 430 nm) e a butil-naftilureia **46** (≈ 325 e 440 nm) (figura 2.38). Isto indica a possibilidade de formação de um único fotoproduto por irradiação destes compostos. Obtiveram-se resultados semelhantes para o composto **41**.

Realizaram-se ainda cinéticas espectrais de absorção em clorofórmio para os três compostos, em que os espectros não sofreram qualquer modificação ao longo do tempo. A sua forma só foi alterada após as soluções dos compostos terem sido irradiadas, o que permitiu o estudo da complexação de aniões por espectroscopia de absorção no UV-Vis naquele solvente, como foi referido no ponto 2.3.

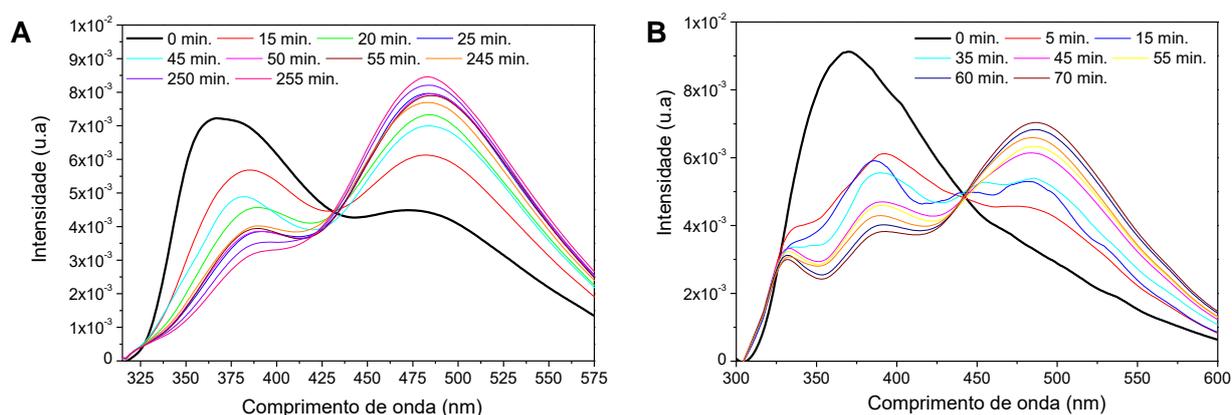


Fig. 2.38. A) Espectros normalizados da cinética espectral de: A) emissão em CHCl_3 durante 255 min. de irradiação da naftilureia **45** (5×10^{-5} M); B) emissão em CHCl_3 durante 70 min. de irradiação da butil-naftilureia **46** (5×10^{-5} M).

2.5.3. Conclusões

Pode-se concluir que os solventes utilizados neste trabalho (diclorometano e acetonitrilo) são adequados para os estudos de complexação de aniões por fluorescência. O clorofórmio, pelo contrário, não deve ser utilizado, pois promove a formação de fotoprodutos envolvendo as naftilureias **41** e **45**. Esta formação dá-se possivelmente em menos de 20 minutos de irradiação contínua. Esta reação envolve pelo menos os grupos substituintes da coroa inferior dos calixarenos que contêm o grupo naftilo, uma vez que os resultados utilizando o composto modelo butil-naftilureia **46** seguem a mesma tendência.

2.6. Conclusões Finais

Neste trabalho foram sintetizados pela primeira vez dois derivados dihomooxacalix[4]arenos bidentados, contendo na coroa inferior grupos naftilureia (**41**) ou naftiltioureia (**42**), e um derivado tri-substituído (**45**), com o mesmo grupo pendente de

ureia, a partir do precursor *p-terc*-butilhexahomotrioxa[3]areno (**4**). Os dois primeiros derivados foram obtidos na conformação cone e são inerentemente quirais (como mostram os seus espectros assimétricos de RMN), enquanto que o terceiro foi obtido na conformação cone parcial (plano de simetria). As propriedades complexantes de aniões dos recetores **41** e **45** foram determinadas através de estudos de RMN de próton, espectroscopia de absorção no UV-Vis e de emissão em estado estacionário. O derivado naftiltioureia (**42**) não foi estudado devido a não se encontrar suficientemente puro para esse fim. Determinaram-se ainda as constantes de associação por absorção e por emissão para a fenilureia **20c** previamente sintetizada.

Os estudos indicaram a estequiometria 1:1 para os complexos recetor-anião e a ocorrência de interações por ligações de hidrogénio hóspede-hospedeiro. As propriedades complexantes de aniões dos recetores **41** e **45** seguem a mesma tendência, exibindo de um modo geral, as maiores constantes de associação para os aniões mais básicos, como o F^- e o BzO^- e também uma afinidade elevada para o Cl^- e os oxoaniões AcO^- e HSO_4^- . As exceções encontradas dizem respeito aos pares de aniões AcO^-/BzO^- e $H_2PO_4^-/HSO_4^-$. Os valores de $\log K_{ass}$ determinados por RMN para o anião F^- foram de 2,80 e 2,91, respetivamente, exibindo o recetor **41** alguma seletividade relativamente ao anião Cl^- e Br^- ($S_{F^-/X^-} = 1,6$ e 4,8, respetivamente). A naftilureia **45** exibiu o maior $\log K_{ass}$ obtido neste estudo para o anião BzO^- ($\log K_{ass} = 3,01$).

As constantes de associação determinadas tanto por absorção no UV-Vis como por emissão em estado estacionário são superiores (cerca de 0,7 a 1,7 unidades logaritmo) às obtidas por RMN. Este facto pode ser justificado pela gama de concentrações utilizada nos estudos espectroscópicos ser muito inferior à usada nos estudos por RMN. Contudo, estes resultados seguem, em geral, a mesma tendência que os resultados obtidos por RMN. Relativamente à absorção, as naftilureias **41** e **45** têm espectros semelhantes, característicos de compostos contendo o grupo naftilo. Verificou-se o aparecimento de pontos isobésticos através da descida do máximo e o aparecimento de uma nova banda. No caso do recetor **41** esta nova banda apresentou um máximo com valores de absorvância superiores ao máximo inicial, enquanto que para o **45** notou-se um deslocamento do máximo para a zona vermelha do espectro eletromagnético. Os pontos isobésticos revelam a existência de apenas duas espécies presentes, o calixareno livre e o complexado. No caso da fenilureia **20c** verificou-se uma subida dos máximos de absorvância, além da ausência de pontos isobésticos. As naftilureias **41** e **45** apresentam espectros de emissão com sentidos de intensidades diferentes, isto é, aumentam com a adição dos sais (como acontece também para a

fenilureia **20c**) no primeiro caso, mas diminuem no segundo. A normalização dos espectros de emissão revelou a existência de um ponto isoemissivo nos gráficos de todos os receptores, indicando a existência de apenas duas espécies emissivas, o calixareno livre e sob a forma complexada.

De entre os solventes estudados neste trabalho (clorofórmio, diclorometano e acetonitrilo), verificou-se que o clorofórmio não pode ser usado nos estudos de fluorescência, pois promove a formação de fotoprodutos causados pela irradiação UVB incidente.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Homooxacalixarenos Funcionalizados com Grupos Ureia ou Tioureia na Coroa Inferior

3.1.1. Equipamento e reagentes

Os solventes e os reagentes utilizados eram produtos puros e foram usados conforme adquiridos. Foram utilizados os calixarenos precursores *p-terc*-butildihomooxacalix[4]areno **3** e *p-terc*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno **4** existentes no laboratório.

As reações foram monitorizadas por cromatografia em camada fina usando placas de sílica-gel 60 F₂₅₄ da Merck, em que os compostos foram revelados por luz UV. As separações por cromatografia em coluna foram efetuadas utilizando sílica-gel 60 com granulometria 40-63 µm (230-400 "mesh") da Merck.

Os solventes foram evaporados num evaporador rotativo BÜCHI e os pontos de fusão não corrigidos medidos num aparelho Stuart Scientific. Os espectros de infravermelho foram registados num espectrofotómetro modelo IRAffinity-1 da Shimadzu com transformada de Fourier (FTIR) e as amostras preparadas em pastilhas de KBr.

Os espectros de RMN de próton e de carbono foram efetuados num espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz, usando como referência interna o TMS. Os espectros de COSY foram obtidos com 256 x 2K pontos. As análises elementares foram realizadas num microanalisador Fisons EA 1108.

Os espectros de absorção foram registados num espectrofotómetro UV-Vis, modelo UV-3101PC da Shimadzu, com o programa UV Probe 2.31, enquanto que os espectros de emissão em estado estacionário foram obtidos através de um espectrofluorímetro, modelo Fluorolog iHR320 da Horiba Join Yvon, com o aquecedor/refrigerador de amostras, modelo LFI-3751 da Avelength Electronics, através do programa Fluorescence 3.5.

3.1.2. Síntese de bis[[naftilureia/naftiltiourea]butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxalix[4]arenos

3.1.2.1. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxalix[4]areno (38a)

Procedeu-se de acordo com a técnica descrita na referência 60. Colocou-se uma mistura de *p-terc*-butildihomooxalix[4]areno **3** (6,0 g, 8,85 mmol), K₂CO₃ (2,45 g, 17,7 mmol) e 4-bromobutironitrilo (1,85 mL, 17,7 mmol) em acetonitrilo (140 mL), em refluxo e agitação, sob atmosfera de azoto, durante 6 dias. Após arrefecimento, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (330 mL). A fase orgânica foi sucessivamente lavada com uma solução de HCl 1 M (150 mL), H₂O (100 mL) e uma solução saturada de NaCl (100 mL). Posteriormente, esta fase foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi sujeito a cromatografia em coluna usando-se como eluente CH₂Cl₂/MeOH (99,5:0,5). Obtiveram-se 3,3 g (46 %) de **38a** na forma de um sólido branco. Obteve-se uma amostra analiticamente pura por recristalização de MeOH. Todos os dados espectroscópicos estão de acordo com os publicados na referência 60 (Apêndice C).

3.1.2.2. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-28,29-bis[(cianopropil)oxi]-27,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxalix[4]areno (38b)

Obteve-se, ainda, um outro conjunto de frações através da cromatografia em coluna supramencionada. Estas frações foram sujeitas a uma nova cromatografia em coluna usando como eluente CH₂Cl₂/MeOH (99,8:0,2), o que permitiu obter o derivado **38b** em pequena quantidade. Todos os dados espectroscópicos estão de acordo com os publicados na referência 60 (Apêndice C).

3.1.2.3. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (39)

Procedeu-se de acordo com a técnica descrita na referência 60. Uma mistura do composto **38a** (4,4 g, 5,4 mmol) e de NaH (dispersão em óleo a 60 %, 1,30 g, 32,4 mmol) em 130 mL de THF/DMF (8:1, v/v) foi agitada durante 1 h sob atmosfera de N₂. Ao fim deste tempo adicionou-se 1-iodobutano (3,72 mL, 32,4 mmol) e deixou-se a mistura em refluxo e agitação, sob atmosfera de azoto durante 14 h. Após arrefecimento, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (300 mL) e sucessivamente lavado com uma solução de HCl 1 M (2 x 150 mL), uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 100 mL) e uma solução saturada de NaCl (150 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido a cromatografia em coluna usando como eluente um gradiente de *n*-hexano/acetato de etilo (95:5 até 90:10). Obtiveram-se 3,11 g (62 %) de **39** na conformação cone e uma pequena quantidade na conformação cone parcial A, ambos na forma de sólidos brancos. Os dados espectroscópicos do confórmero cone estão de acordo com os publicados na referência 60 (Apêndice C).

3.1.2.4. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(aminobutil)oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (40)

Procedeu-se de acordo com a técnica descrita na referência 60. A uma suspensão do composto **39** (0,95 g, 1,03 mmol), na conformação cone, e de CoCl₂·6H₂O (1,47 g, 6,17 mmol) em MeOH (35 mL), foram lentamente adicionados 0,81g de NaBH₄ (20,56 mmol). Formou-se uma suspensão negra que foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente, adicionou-se uma segunda porção de NaBH₄ e deixou-se a suspensão em agitação por igual período de tempo. Adicionaram-se então à mistura reacional 110 mL de uma solução de amoníaco a 25 %, tendo a solução resultante ficado a agitar durante a noite. A solução foi extraída com CH₂Cl₂ (50 mL e 2 x 40 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Evaporou-se o solvente à securo, obtendo-se 0,77g de diamina **40** (80 %) na forma de um sólido creme, suficientemente puro para ser imediatamente utilizado no passo seguinte. Todos os dados espectroscópicos estão de acordo com os publicados na referência 60 (Apêndice C).

3.1.2.5. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[[*(N*-naftilureia)butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (41)

Este procedimento foi baseado no descrito na referência 60. A uma solução do composto **40** (0,77 g, 0,83 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foram adicionados 0,24 mL de 1-naftil-isocianato (1,65 mmol, Aldrich, 98%). A mistura foi agitada durante 4 h sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando-se como eluente um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH (99,5:0,5 até 95:5) e posteriormente recristalizado de CH₂Cl₂/*n*-hexano tendo-se obtido 0,25 g (24 %) do composto **41**: p. f. 258-259 °C; IV (KBr) 3314 cm⁻¹ (NH), 1638 cm⁻¹ (CO); RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,58, 1,04, 1,28, 1,36 [4s, 36H, C(CH₃)₃], 0,89, 0,94 (2t, 6H, *J* = 7,45 Hz, CH₃), 1,45 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,64, 1,71, 1,82, 1,95, 2,13 (5m, 12H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a e OCH₂CH₂CH₂CH₃), 3,18, 4,33 (ABq, 2H, *J* = 13,9 Hz, ArCH₂Ar), 3,20, 4,38 (ABq, 2H, *J* = 12,7 Hz, ArCH₂Ar), 3,21, 4,35 (ABq, 2H, *J* = 12,9 Hz, ArCH₂Ar), 3,35-3,62, 3,68, 3,76, 3,94 (vários m, 12H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a, OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 4,45, 4,54 (ABq, 2H, *J* = 13,3 Hz, CH₂OCH₂), 4,48, 4,87 (ABq, 2H, *J* = 12,8 Hz, CH₂OCH₂), 6,01, 6,05 (2t, 2H, NH_a), 6,19, 6,69, 6,76, 6,86, 7,11, 7,18, 7,19, 7,24 (8d, 8H, ArH), 7,29 (t, 1H, Naftil-H), 7,56, 7,85, 7,97, 8,09 (4d, 5H, Naftil-H), 7,35-7,47 (m, 5H, Naftil-H), 7,65, 7,69 (2s, 2H, NH_b), 7,76 (m, 3H, Naftil-H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 MHz) δ 13,9, 14,1 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 19,35, 19,41 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 26,4, 26,7, 27,0, 28,5 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 29,5, 30,7, 30,8 (ArCH₂Ar), 31,2, 31,3, 31,6, 31,7 [C(CH₃)₃], 32,3, 32,6 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 33,7, 33,9, 34,15, 34,22 [C(CH₃)₃], 40,3, 40,6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 69,2 (2C) (CH₂OCH₂), 73,1, 74,0, 74,6, 75,4 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a e OCH₂CH₂CH₂CH₃), 119,7, 121,3, 121,5, 121,6, 123,6, 124,2 (2C), 124,4, 125,0, 125,2, 125,5, 125,7 (2C), 125,84, 125,87, 125,94, 126,0, 126,3, 126,8, 127,2, 128,3, 128,48 (ArH), 127,6, 128,52, 129,6, 131,8, 132,3, 132,6 (2C), 133,8, 134,1, 134,2 (3C), 134,3, 135,7, 144,4, 145,0, 145,1, 145,2, 152,4, 152,5, 153,0, 153,9 (Ar), 157,1, 157,6 (CO). Análise elementar calculada para C₈₃H₁₀₆N₄O₇: C 78,39; H 8,40; N 4,04. Composição determinada: C 77,97; H 8,68; N 4,28.

3.1.2.6. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[[*(N'*-naftiltioureia) butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (42)

Procedeu-se como no ponto anterior, partindo-se de 0,74 g do composto **40** (0,79 mmol) e de 0,31 g do reagente 1-naftil-isotiocianato (1,59 mmol, Aldrich, 95%). O resíduo de 1,03 g obtido foi sujeito a uma cromatografia em coluna utilizando-se como eluente CH₂Cl₂/MeOH (99,5:0,5) em que resultaram duas frações principais uma fração **A** com 0,50 g de uma mistura de tioureia com impurezas e uma fração **B** com aproximadamente 0,32 g de tioureia mais pura do que a anterior, mas com um grau de pureza não satisfatório. Fez-se nova cromatografia em coluna com fração a **A** (0,50 g) usando-se como eluente um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH (99,7:0,3 até 97:3), da qual se retiraram 0,29 g de tioureia com maior grau de pureza (fração **A1**), mas ainda não viável para os estudos de complexação. Juntaram-se as frações **A1** e **B** (0,61 g) e tentaram-se recristalizações em diversos solventes, mas sem sucesso. Evaporou-se então aquele resíduo à secura e realizou-se uma terceira cromatografia em coluna usando-se como eluente um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH (99,7:0,3 até 97:3), obtendo-se 0,25 g de tioureia ainda com algumas impurezas. Este resíduo foi sujeito a recristalizações em diferentes solventes sempre sem sucesso. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.75, 1.08, 1.11, 1.25 [4s, 36H, C(CH₃)₃], 0.87 (t, 6H, CH₃), 1.23-1.42, 1.54-1.87 (vários m, 16H, OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 3.08, 4.26 (ABq, 2H, ArCH₂Ar), 3.08, 4.28 (ABq, 2H, ArCH₂Ar), 3.17, 4.24 (ABq, 2H, ArCH₂Ar), 3.43-3.82 (vários m, 12H, OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 4.30, 4.43 (ABq, 2H, CH₂OCH₂), 4.50, 4.53 (ABq, 2H, CH₂OCH₂), 6.02, 6.07 (2t alarg, 2H, NH_a), 6.41, 6.87, 6.89, 6.99, 7.06, 7.07 (6d, 8H, ArH), 7.39-7.53 (vários m, 8H, Naftil-H), 7.57, 7.62 (2s, 2H, NH_b), 7.82-7.96 (vários m, 6H, Naftil-H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 MHz) δ 14,10, 14,12 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 19,26, 19,34 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 25,7, 25,8, 27,3, 27,8 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 29,7, 30,1, 30,7 (ArCH₂Ar), 31,4 (2C), 31,51, 31,54 [C(CH₃)₃], 32,2, 32,4 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 33,8, 33,9, 34,0, 34,1 [C(CH₃)₃], 45,7 (2C) (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 68,4, 68,5 (CH₂OCH₂), 73,4, 73,8, 74,1, 74,9 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a e OCH₂CH₂CH₂CH₃), 122,5 (2C), 123,4, 123,6, 124,9, 125,2, 125,3, 125,4, 125,5, 125,7, 125,8, 125,9, 126,2, 126,3, 127,0, 127,1, 127,4, 127,5, 128,5 (2C), 128,9, 129,0 (ArH), 129,96, 130,02, 130,5, 131,5, 131,8, 132,8, 132,9, 133,4, 133,5, 133,7, 134,6, 134,7 (2C), 144,5, 144,9 (2C), 145,1, 152,0, 152,1, 152,5, 153,2 (Ar), 181,6 (CS).

3.1.3. Síntese do tri[[*(naftilureia)butil*]oxi]-hexahomotrioxacalix [3]areno

3.1.3.1. 7,15,23-Tri-*terc*-butil-25,26,27-[[*(aminobutil)oxi*]-2,3,10,11,18,19-hexahomo-3,11,19-trioxacalix[3]areno (44)

Este procedimento é baseado no descrito na referência 96. Uma mistura do composto **43** (0,90 g, 0,76 mmol) e hidrazina monohidratada (5,5 mL, 0,11 mol) em etanol (40 mL) foi refluxada e agitada durante 15 h sob atmosfera de azoto. Após arrefecimento e evaporação do solvente, adicionou-se ao resíduo resultante 55 mL de CH₂Cl₂ e a mesma quantidade de H₂O, deixando-se em agitação durante 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais 10 mL de CH₂Cl₂. Juntaram-se as fases orgânicas, as quais foram lavadas novamente com 35 mL de H₂O. Após secagem com Na₂SO₄ anidro, filtração e evaporação do solvente à secura, obtiveram-se 0,53 g (88 %) de amina **44** suficientemente pura para ser imediatamente utilizada no passo seguinte: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.77, 0.87 (2m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ invertido), 1.28 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.34 [s, 9H, C(CH₃)₃ invertido], 1,42 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 1,55 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂) 2.39 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ invertido), 2.64-2.70 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ invertido e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 3.49, 3.56 (2m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 4,25, 4,66 (ABq, 4H, *J* = 12,3 Hz, CH₂OCH₂), 4,26, 4,34 (ABq, 4H, *J* = 11,5 Hz, CH₂OCH₂), 4,43, 4,72 (ABq, 4H, *J* = 11,0 Hz, CH₂OCH₂), 7,22, 7,28 (2d, 4H, ArH), 7,34 (s, 2H, ArH).

3.1.3.2. 7,15,23-Tri-*terc*-butil-25,26,27-[[*(N-naftilureia)butil*]oxi]-2,3,10,11,18,19-hexahomo-3,11,19-trioxacalix[3]areno (45)

Este procedimento é baseado no descrito na referência 60. Uma mistura contendo 0,53 g de amina **44** (0,67 mmol) e 0,29 mL de 1-naftil-isocianato (2,03 mmol, Aldrich, 98%) em 30 mL de CHCl₃ foi agitada à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto durante 4 h. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando-se como eluente um gradiente de CH₂Cl₂/MeOH (99,5:0,5 até 99:1). Obtiveram-se 0,46 g (53 %) de ureia **45** pura: p. f. 157-159 °C; IV (KBr) 3343 cm⁻¹ (NH), 1647 cm⁻¹ (CO); RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,68 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a-invertido), 1,25 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1,30 [s, 9H, C(CH₃)₃ invertido], 1,39 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a) 1,53, 1,63 (2m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 2,83 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a-invertido), 3,23 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 3,40, 3,56 (2m, 4H,

OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 4,14, 4,69 (ABq, 2H, $J = 12,1$ Hz, CH₂OCH₂), 4,20, 4,28 (ABq, 2H, $J = 11,0$ Hz, CH₂OCH₂), 4,44, 4,83 (ABq, 2H, $J = 11,4$ Hz, CH₂OCH₂), 4,99 (t, 1H, NH_a-invertido), 5,88 (t, 2H, NH_a), 7,25, 7,36 (2d, 4H, ArH), 7,32-7,36 (m, 4H, NH_b-invertido e Naftil-H), 7,37 (s, 2H, ArH-invertido), 7,40, 7,59 (2t, 4H, Naftil-H), 7,50-7,54 (d+t, 4H, Naftil-H), 7,68, 7,76, 7,82, 7,90, 7,96, 7,99, 8,20 (7d, 10H, Naftil-H) 7,71 (s, 2H, NH_b); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 MHz) δ 25,0, 26,3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 27,77, 27,80 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 31,4, 31,5 [C(CH₃)₃], 34,31, 34,33 [C(CH₃)₃], 40,0 (2C) (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 64,0, 66,3, 68,4 (CH₂OCH₂), 74,8, 75,3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂NH_a), 119,8, 120,9, 121,3, 124,40, 124,43, 125,8, 125,9 (3C), 126,0, 126,1, 126,2, 127,4, 127,6, 128,5, 128,7, 128,8 (ArH), 127,5, 127,6, 129,4, 130,1, 130,3, 133,9, 134,2 (2C), 134,4, 146,3, 146,6, 155,3 (Ar), 156,1, 157,2 (CO). Análise elementar calculada para C₈₁H₉₆N₆O₉: C 74,97; H 7,46; N 6,48. Composição determinada: C 75,04; H 7,82; N 6,24.

3.2. Complexação de Aniões por RMN

As constantes de associação para os sistemas ureia-anião foram determinadas por RMN de ¹H em CDCl₃ e a 25 °C. As ureias **41** e **45** foram as estudadas e os aniões, sob a forma de sal de tetrabutylamónio, foram o fluoreto, o cloreto, o brometo, o iodeto, o acetato, o cianeto (Aldrich), o nitrato, o hidrogenossulfato (Acros Organics), o benzoato, o tiocianato, o dihidrogenofosfato e o perclorato (Fluka). Os sais foram secos em vácuo (exsicador) na presença de P₂O₅ até peso constante. As titulações foram realizadas adicionando a 0,5 mL de solução do calixareno recetor ($2,5 \times 10^{-3}$ - 5×10^{-3} M) sucessivas alíquotas, até um máximo de 10 equivalentes, de soluções dos aniões (sais de TBA) no tubo de RMN, tendo os espectros sido registados após cada adição. Seguiram-se os desvios químicos dos prótons dos grupos NH e as constantes de associação foram determinadas utilizando o programa WinEQNMR2, versão 2.00.⁸⁶ As titulações foram repetidas pelo menos duas vezes para cada sistema anião-recetor.

Para a realização do método de Job,⁹⁷ prepararam-se soluções mãe dos calixarenos e dos sais na mesma concentração (5×10^{-3} M) em CDCl₃. Em 10 tubos de RMN foram colocados 500 μ L das soluções anteriores nas razões: 500:0, 450:50, 400:100, 350:150, 300:200, 250:250, 200:300, 150:350, 100:400, 50:450. Registaram-se os espectros e calculou-se a concentração do complexo através da seguinte fórmula: $[complexo] = [calix]_t \times (\delta_{obs} - \delta_{calix}) / (\delta_{complexo} - \delta_{calix})$, onde $[calix]_t$ é a concentração total do calixareno em solução, δ_{obs} é o desvio químico observado, δ_{calix} é o desvio químico dos prótons NH do calixareno e $\delta_{complexo}$ é o desvio químico dos prótons NH do complexo.

3.3. Complexação de Aniões por Espectroscopia de Absorção no UV-Vis e de Emissão em Estado Estacionário

No caso dos aniões esféricos (F^- , Cl^- e Br^-), trigonais planares (NO_3^- , AcO^- e BzO^-) e tetraédricos (HSO_4^- e $H_2PO_4^-$) as constantes de associação foram também calculadas por espectroscopia de absorção no UV-Vis e por espectroscopia de emissão em estado estacionário a $25,0 \pm 1,0$ °C, em dois solventes diferentes: diclorometano e acetonitrilo, através de modelos matemáticos descritos na literatura (Apêndice B).⁹⁰

As titulações foram realizadas em células de quartzo com 1 cm de percurso ótico, em que a 2 mL de solução do recetor (5×10^{-5} – $6,25 \times 10^{-5}$ M) adicionaram-se sucessivas alíquotas de 20 μ L, até um máximo de 10 equivalentes, de solução dos sais de TBA ($6,25 \times 10^{-3}$ M). Os sais utilizados foram também secos em vácuo (exsicador) na presença de P_2O_5 até peso constante. Nos estudos por absorção as alterações espectrais foram realizadas entre 200 e 400 nm, com correções prévias da linha de base com os solventes apropriados, enquanto que nos estudos de fluorescência em estado estacionário as modificações espectrais registaram-se entre 300 e 550 nm. Nas duas técnicas, os espectros foram corrigidos para a resposta instrumental e tratados no programa OriginPro 8.

4. BIBLIOGRAFIA

1. K. Ariga e T. Kunitake, *Supramolecular Chemistry – Fundamentals and Applications*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2006**, pp. 1-6.
2. a) C. D. Gutsche, *Calixarenes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**; b) C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**; c) C. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2008**.
3. *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, J. Vicens e V. Böhmer (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1991**: C. D. Gutsche, *Single Step Synthesis and Properties of Calixarenes*, pp. 3-37.
4. P. M. Marcos, Tese de Doutoramento, Universidade de Lisboa, **1997**.
5. P. M. Marcos e S. Félix, *Química*, **2007**, 107, 31-38.
6. F. A. Teixeira, Tese de Mestrado, Universidade de Lisboa, **2014**.
7. a) C. D. Gutsche e M. Iqbal, *Org. Synth.* **1990**, 68, 234-236; b) C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Lenois e D. Stewart, *Org. Synth.* **1990**, 68, 238-240; c) J. H. Munch e C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **1990**, 68, 243-245.
8. D. R. Stewart e C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4136-4146.
9. a) C. D. Gutsche, R. Muthukrishnan e K. No, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2213-2216; b) C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. No e R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3782-3792.
10. C. Bavoux, F. Vocanson, M. Perrin e R. Lamartine, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn.* **1995**, 22, 119-130.
11. B. Dhawan e C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1536-1539.
12. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: A. Casnati, D. Sciotto e G. Arena, *Water Soluble Calixarenes*, pp. 440-456.
13. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, R. Lamartine e J. L. C. Pereira, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11791-11802.
14. C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto e C. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3372-3376.
15. C. D. Gutsche, B. Dhawan, J. Levine, K. No e L. Bauer, *Tetrahedron* **1983**, 39, 409-426.
16. D. Stewart, M. Krawiec, R. Kashyap, W. Watson e C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 586-601.
17. C. D. Gutsche e L. Lin, *Tetrahedron* **1986**, 42, 1633-1640.
18. C. D. Gutsche e L. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6059-6063.
19. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: B. Masci, *Homooxa- and Homoaza-Calixarenes*, pp. 235-249.
20. *Calixarenes and Beyond*, P. Neri, J. L. Sessler, M.-X. Wang (Eds.), Springer International Publishing, Switzerland, **2016**: P. M. Marcos, *Functionalization and Properties of Homooxalixarenes*, pp. 445-466.
21. K. Araki, K. Inada, H. Otsuka e S. Shinkai, *Tetrahedron* **1993**, 49, 9465-9478.
22. K. Cottet, P. M. Marcos e P. J. Cragg, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 201-226.

23. F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKerverve, E. Marques, B. L. Ruhl, M. J. Schwing-Weill e E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8681-8691.
24. F. Arnaud-Neu, M. J. Schwing, K. Ziat, S. Cremin, S. J. Harris e M. A. McKerverve, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 33-37.
25. F. Arnaud-Neu, G. Barrett, S. J. Harris, M. Owens, M. A. McKerverve, M. J. Schwing-Weill e P. Schwinté, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2644-2650.
26. M. J. Schwing-Weill, F. Arnaud-Neu e M. A. McKerverve, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, *5*, 496-501.
27. S. Pappalardo, L. Giunta, M. Foti, G. Ferguson, J. F. Gallagher e B. Kaither, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2611-2624.
28. S. Félix, J. R. Ascenso, R. Lamartine e J. L. C. Pereira, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8539-8546.
29. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado e J. L. C. Pereira, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6977-6984.
30. P. M. Marcos, J. R. Ascenso e J. L. C. Pereira, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3034-3041.
31. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado, R. J. Bernardino e P. J. Cragg, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 496-503.
32. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: A. Casnati, R. Ungaro, Z. Asfari e J. Vicens, *Crown Ethers Derived from Calix[4]arenes*, pp. 365-384.
33. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: Z. L. Zhang, A. Ikeda e S. Shinkai, *Complexation of Fullerenes*, pp. 476-495.
34. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. M. Lehn e G. W. Gokel (Eds.), Elsevier, Oxford, **1996**: M. A. McKerverve, M. J. Schwing-Weill e F. Arnaud-Neu, *Cation Binding of Calixarenes*, pp. 537-603.
35. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: F. Arnaud-Neu, M. A. McKerverve e M. J. Schwing-Weill, *Metal-Ion Complexation of Narrow Rim Carbonyl Derivatives*, pp. 385-406.
36. P. M. Marcos, S. Félix, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado, B. Mellah, R. Abidi, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 285-297.
37. P. M. Marcos, S. Félix, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado, J. L. C. Pereira, P. Khazaeli-Parsa, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 748-755.
38. P. M. Marcos, J. R. Ascenso e P. J. Cragg, *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 199-206.
39. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: D. M. Roundhill e J. Y. Shen, *Phase Transfer Extraction of Heavy Metals*, pp. 407-420.
40. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: F. Arnaud-Neu, M. J. Schwing-Weill e J. F. Dozal, *Calixarenes for a Nuclear Waste Treatment*, pp. 642-662.
41. P. M. Marcos, S. Félix, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado, P. Thuéry, B. Mellah, S. Michel, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 2111-2119.
42. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado, P. J. Cragg, S. Michel, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 93-101.

43. R. G. Pearson, *Science* **1966**, *151*, 172-177.
44. S. Pappalardo, G. Ferguson, P. Neri e C. Rocco, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4576-4584.
45. P. M. Marcos, B. Mellah, J. R. Ascenso, S. Michel, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1655-1661.
46. P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, P. J. Cragg, S. Michel, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 295-305.
47. P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, P. J. Cragg, S. Michel, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *Supramol. Chem.* **2013**, *26*, 522-532.
48. C. Gaeta, C. Talotta, F. Farinha, F. A. Teixeira, P. M. Marcos, J. R. Ascenso e P. Neri, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10285-10293.
49. C. Talotta, C. Gaeta, M. De Rosa, J. R. Ascenso, P. M. Marcos e P. Neri, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 158-167.
50. S. Pappalardo e M. F. Parisi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8724-8725.
51. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: S. E. Matthews e P. D. Beer, *Calixarene-Based Anion Receptors*, pp. 421-439.
52. S. E. Matthews e P. D. Beer, *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 411-435.
53. N. Y. Edwards e A. L. Possanza, *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 446-463.
54. P. D. Beer, M. G. Drew, D. Hesek e K. C. Nam, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 107-108.
55. P. D. Beer, D. Hesek, J. E. Kingston, D. K. Smith, S. E. Stokes e M. G. B. Drew, *Organometallics* **1995**, *14*, 3288-3295.
56. P. D. Beer, Z. Chen, A. J. Goulden, A. Graydon, S. E. Stokes e T. Wear, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1834-1836.
57. J. Scheerder, M. Fochi, J. F. J. Engbersen e D. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7815-7820.
58. S. O. Kang, J. M. Oh, Y. S. Yang, J. C. Chun, S. Jeon e K. C. Nam, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 145-148.
59. A. Casnati, L. Pirondini, N. Pelizzi e R. Ungaro, *Supramol. Chem.* **2000**, *12*, 53-65.
60. P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, S. Michel e V. Hubscher-Bruder, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 742-751.
61. P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, G. Brancatelli e S. Geremia, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6497-6505.
62. J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen e D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1090-1093.
63. G. Gattuso, A. Notti, M. F. Parisi, I. Pisagatti, P. M. Marcos, J. R. Ascenso, G. Brancatelli, S. Geremia, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 817-821.
64. S. Félix e P. M. Marcos, *Química* **2009**, *113*, 33-38.
65. *Calixarenes for Separations*, G. J. Lumetta, R. D. Rogers e A. S. Gopalan (Eds.), American Chemical Society, Washington, **2000**: P. V. Bonnesen, T. J. Haverlock, N. L. Engle, R. A. Sachleben e B. A. Moyer, *Development of Process Chemistry for the Removal of Cesium from Acidic Nuclear Waste by Calix[4]arene-crown-6 Ethers*, pp. 26-44.

66. *Calixarenes for Separations*, G. J. Lumetta, R. D. Rogers e A. S. Gopalan (Eds.), American Chemical Society, Washington, **2000**: V. Böhmer, *CMPO-Substituted Calixarenes*, pp. 135-149.
67. *Calixarenes in Action*, L. Mandolini e R. Ungaro (Eds.), Imperial College Press, London, **2000**: R. Cacciapaglia e L. Mandolini, *Calixarene Based Catalytic Systems*, pp. 241-264.
68. A. Cadogan, D. Diamond, M. R. Smyth, G. Svehla, M. A. McKervey, E. M. Seward e S. J. Harris, *Analyst* **1990**, *115*, 1207-1210.
69. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: F. Cadogan, K. Nolan e D. Diamond, *Sensor Applications*, pp. 627-641.
70. N. Y. Kim e S. K. Chang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2362-2364.
71. G. G. Talanova, N. S. A. Elkarim, V. S. Talanov e R. A. Bartsch, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3106-3109.
72. S. B. Nimse e T. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366-386.
73. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: F. Sansone, M. Segura e R. Ungaro, *Calixarenes in Bioorganic and Biomimetic Chemistry*, pp. 496-512.
74. A. Yousaf, S. A. Hamid, N. M. Bunnori e A. Ishola, *Drug Design, Development and Therapy* **2015**, *9*, 2831-2838.
75. *Calixarenes in the Nanoworld*, J. Vicens e J. Harrowfield (Eds.), Springer, Dordrecht, **2007**: D. M. Rudkevich, *Calixarene-based Nanomaterials*, pp. 151-172.
76. a) <http://patft.uspto.gov> (acedido em maio de 2016); b) <http://epo.org> (acedido em maio de 2016).
77. R. M. Izatt, J. J. Christensen e R. T. Hawkins, US Patent 4.477.377, **1984**, "Recovery césium".
78. H. Takahashi, Y. Tsuchimura, T. Tsuchihaski, K. Yamashita e N. Nishikawa, US Patent 9.217.919, **2015**, "Photosensitive composition, pattern-forming method using the composition, and used in the composition".
79. O. Lebel, US Patent 9.346.768, **2016**, "Molecular glasses with functionalizable grups".
80. K. Kishi, T. Kakuyama e K. Ochiai, US Patent 6.986.998, **2006**, "Method for analyzing components in biological samples".
81. A. H. A. Bom, A. W. Muir e D. Rees, US Patent 7.265.099, **2007**, "Use of chemical chelators as reversal agents for drug-induced neuromuscular block".
82. K. H. Mayo, T. R. Hoye e X. Chen, US Patent 8.716.343, **2014**, "Calixarene-based peptide conformation mimetics, methods of use, and methods of making".
83. M. Yamamoto e A. Suzuki, US Patent 8.722.342, **2014**, "Method for enhancing sensitivity or method for avoiding influence of hemoglobin in immunological measurement".
84. L. Barbeito, M. Pehar, P. Cassima e P. M. Alzari, US Patent 9.328.163, **2016**, "Post-translationally modified neutrophin antibodies".
85. J. T. Diep, Y. H. Na, R. Souriyakumaran e A. Vora, US Patent 9.333.465, **2016**, "Thin film composite membranes embedded with molecular cage compounds".
86. M. J. Hynes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, *2*, 311-312.
87. Y. Marcus, *Ion Properties*, Marcel Dekker, New York, 1997, pp. 50-51.
88. D. D. Perrin, B. Dempsey e E. P. Sergeant, *pKa Prediction for Organic Acids and Bases*, Springer-Science Business Media, B. V., **1981**.

89. M. E. Jones, R. W. Taft e M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8452-8453.
90. B. Valeur e M. N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley, **2012**, 465-469.
91. R. Sanjeev, V. Jagannadham e R. V. V. Rath, *Chem. New Zealand* **2012**, *76*, 133-135.
92. G. D. Christian, *Analytical Chemistry*, Wiley, Washington, **2004**.
93. C. Capici, R. De Zorzi, C. Gargiulli, G. Gattuso, S. Geremia, A. Notti, S. Pappalardo, M. F. Parisi e F. Puntoriero, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4987-4993.
94. J. R. Lakowik, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, New York, **1999**.
95. M. Mei e S. Wu, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 471-475.
96. S. Barbosa, A. Carrera, S. Matthews, F. Arnaud-Neu, V. Bohmer, J. Dozol, H. Rouquette e M. J. Schwing-Weill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 719-723.
97. K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, *39*, 193-209.

APÊNDICES

Apêndice A

Tabela 1.1. Características espectrais de RMN de ^1H para os conformêros de derivados do *p*-*terc*-butilcalix[4]areno

Conformação	ArH	CH ₂	C(CH ₃) ₃
Cone	1 singuleto	1 par de dupletos	1 singuleto
Cone parcial	2 singuletos e 2 dupletos ou 4 singuletos (1:1:1:1)	2 pares de dupletos ou 1 par de dupletos e 1 singuleto (1:1)	3 singuletos (1:3:1)
1,2-alternada	2 singuletos (1:1)	1 singuleto e 2 dupletos (1:1)	1 singuleto
1,3-alternada	1 singuleto	1 singuleto	1 singuleto

Tabela 1.2. Características espectrais de RMN de ^1H e de ^{13}C para os conformêros do *p*-*terc*-butildihomooxalix[4]areno

Elementos de simetria	Conformação	RMN ^1H			RMN ^{13}C				
		ArH	CH ₂	C(CH ₃) ₃	Ar	CH ₂	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	ArCH ₂ Ar
Plano	Cone	2 pares de dupletos (1:1)	3 pares de dupletos (2:2:1)	2 singuletos (1:1)	12	3	2	2	1 ≈ δ 31
	1,2-alternada								1 ≈ δ 31
Eixo	1,3-alternada		2 pares de dupletos e 1 singuleto (2:2:1)						1 ≈ δ 31
	1,4-alternada								1 ≈ δ 37
Nenhum	Cone parcial A	4 pares de dupletos (1:1:1:1)	5 pares de dupletos (1:1:1:1:1)	4 singuletos (1:1:1:1)	24	5	4	4	1 ≈ δ 31
	Cone parcial B								1 ≈ δ 31
									1 ≈ δ 37
									1 ≈ δ 37
									1 ≈ δ 37

Apêndice B

Modelos Matemáticos para determinação da constante de equilíbrio de um complexo 1:1 por medições de fluorescência e de absorção

1. Seja o equilíbrio supramolecular



em que H é o hospedeiro (*host*), G o hóspede (*guest*) e C o complexo 1:1.

Tem-se a constante de equilíbrio de formação do complexo

$$K = \frac{[C]}{[H][G]}. \quad (1)$$

2. Admitindo que o hóspede G não absorve (nem emite), mas que H e C absorvem e podem ser fluorescentes, com coeficientes de absorção molar ao comprimento de onda de excitação e rendimentos quânticos de fluorescência ε_H e ε_C e Φ_H e Φ_C , respectivamente, a intensidade de fluorescência será,

$$F = \alpha (\varepsilon_H \Phi_H f_H [H] + \varepsilon_C \Phi_C f_C [C]), \quad (2)$$

em que α é uma constante de proporcionalidade e f_H e f_C são as frações dos espectros de emissão normalizados de H e de C ao comprimento de onda de emissão.

A concentração total de hospedeiro H , $[H]_0$, é

$$[H]_0 = [H] + [C]. \quad (3)$$

Usando a eq. 1, a eq. 3 fica

$$[H] = \frac{[H]_0}{1 + K[G]}. \quad (4)$$

Considerando que G está em excesso, a concentração de G livre, $[G]$, é aproximadamente igual à sua concentração total, $[G]_0$.

Usando as eqs. (3) e (4), a eq. (2) fica

$$F = \alpha [H]_0 \frac{\varepsilon_H \Phi_H f_H + \varepsilon_C \Phi_C f_C K [G]}{1 + K [G]}. \quad (5)$$

Na ausência de hóspede ($[G] = 0$), fica

$$F_0 = \alpha \varepsilon_H \Phi_H f_H [H]_0, \quad (6)$$

donde, admitindo que a concentração total de hospedeiro, $[H]_0$, é constante,

$$\frac{F}{F_0} = \frac{1 + RK [G]}{1 + K [G]}, \quad (7)$$

sendo

$$R = \frac{\varepsilon_C \Phi_C f_C}{\varepsilon_H \Phi_H f_H}. \quad (8)$$

3. A determinação da constante de equilíbrio pode ser feita usando a eq. (7), na forma de um ajuste não linear do tipo

$$y = \frac{1 + ax}{1 + bx}. \quad (9)$$

Os parâmetros de ajuste a e b permitem calcular K (e R).

4. A eq. (7) pode, também, ser linearizada,

$$\frac{1}{\frac{F}{F_0} - 1} = \frac{1}{(R-1)K[G]} + \frac{1}{R-1}, \quad (10)$$

Deste modo, a representação de $1/\left(\frac{F}{F_0} - 1\right)$ em função de $1/[G]$ permite obter K (e R).

5. Se for possível atingir experimentalmente o patamar (F_∞) das concentrações elevadas, o valor de R é imediato,

$$\frac{F_\infty}{F_0} = R, \quad (11)$$

e a constante K pode obter-se da representação linear

$$\frac{F/F_0 - 1}{R - F/F_0} = K[G]. \quad (12)$$

6. Quando a concentração total de hospedeiro, $[H]_0$, não é constante, e dadas as eqs. (5) e (6), é necessário corrigir o valor experimental de F de cada solução, multiplicando-o pelo inverso do factor de diluição respectivo.

7. De notar que, se o complexo não for emissivo ($R = 0$), a eq. (7) reduz-se a

$$\frac{F}{F_0} = \frac{1}{1 + K[G]}, \quad (13)$$

o que admite uma representação linear de Stern-Volmer,

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K[G]. \quad (14)$$

8. As equações acima são igualmente válidas se substituirmos F pela absorvência A .

Nesse caso $R = \frac{\varepsilon_C}{\varepsilon_H}$.

Apêndice C

Dados espectroscópicos dos produtos intermediários das reações publicados na referência 60

7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (38a)

p.f. 175-177 °C; IV (KBr) 2247 cm^{-1} (CN); RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,10, 1,23, 1,25, 1,27 [4s, 36H, C(CH₃)], 2,35-2,43 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CN), 2,83-2,99 (m, 3H, OCH₂CH₂CH₂CN), 3,15-3,21 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂CN), 3,34, 4,42 (ABq, 2H, J = 13,1 Hz, ArCH₂Ar), 3,35, 4,54 (ABq, 2H, J = 12,8 Hz, ArCH₂Ar), 3,53, 4,10 (ABq, 2H, J = 13,3 Hz, ArCH₂Ar), 4,02-4,23 (3m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CN), 4,25, 4,77 (ABq, 2H, J = 9,7 Hz, CH₂OCH₂), 4,43, 4,69 (ABq, 2H, J = 10,0 Hz, CH₂OCH₂), 6,88, 6,91, 7,01, 7,05, 7,06, 7,18, 7,28, 7,51 (8d, 8H, ArH), 7,12, 7,78 (2s, 2H, OH); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,8 MHz) δ 14,4, 14,5 (OCH₂CH₂CH₂CN), 26,2, 26,7 (OCH₂CH₂CH₂CN), 29,3, 30,0, 32,7 (ArCH₂Ar), 31,1, 31,4, 31,5, 31,6 [C(CH₃)], 33,9 (2C), 34,2, 34,3 [C(CH₃)], 71,5, 72,4 (CH₂OCH₂), 72,8, 73,7 (OCH₂CH₂CH₂CN), 119,1, 120,1 (CN), 123,9, 125,1, 125,4, 125,6, 126,0, 126,2, 128,0, 129,6 (ArH), 122,3, 127,2, 127,4, 128,4, 129,1, 131,9, 132,2, 135,1, 141,9, 142,4, 147,2, 147,6, 149,3 (2C), 152,5, 153,3 (Ar). Análise elementar calculada para C₅₃H₆₈N₂O₅·MeOH: C 76,75; H 8,59; N 3,32. Composição determinada: C 77,07; H 8,51; N 3,57.

7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (38b)

p.f. 143-145 °C; IV (KBr) 2250 cm^{-1} (CN); RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,00, 1,26 [2s, 36H, C(CH₃)], 2,35 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CN), 2,75, 2,87 (2m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CN), 3,45, 4,20 (ABq, 4H, J = 13,9 Hz, ArCH₂Ar), 3,46, 4,45 (ABq, 2H, J = 13,5 Hz, ArCH₂Ar), 4,05, 4,23 (2m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CN), 4,26, 4,67 (ABq, 4H, J = 10,0 Hz, CH₂OCH₂), 6,81, 6,86, 6,93, 7,23 (4d, 8H, ArH), 7,53 (s, 2H, OH); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,8 MHz) δ 14,3 (OCH₂CH₂CH₂CN), 26,1 (OCH₂CH₂CH₂CN), 30,7, 31,6 (ArCH₂Ar), 31,0, 31,5 [C(CH₃)], 33,9, 34,0 [C(CH₃)], 71,6 (CH₂OCH₂), 72,8 (OCH₂CH₂CH₂CN), 119,7 (CN), 124,8, 125,1, 126,1, 128,0 (ArH), 123,3, 128,0, 132,8, 133,3, 142,2, 147,0, 151,0, 151,7 (ArH). Análise elementar calculada para C₅₃H₆₈N₂O₅: C 78,29; H 8,43; N 3,45. Composição determinada: C 78,54; H 8,74; N 3,61.

7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (39)

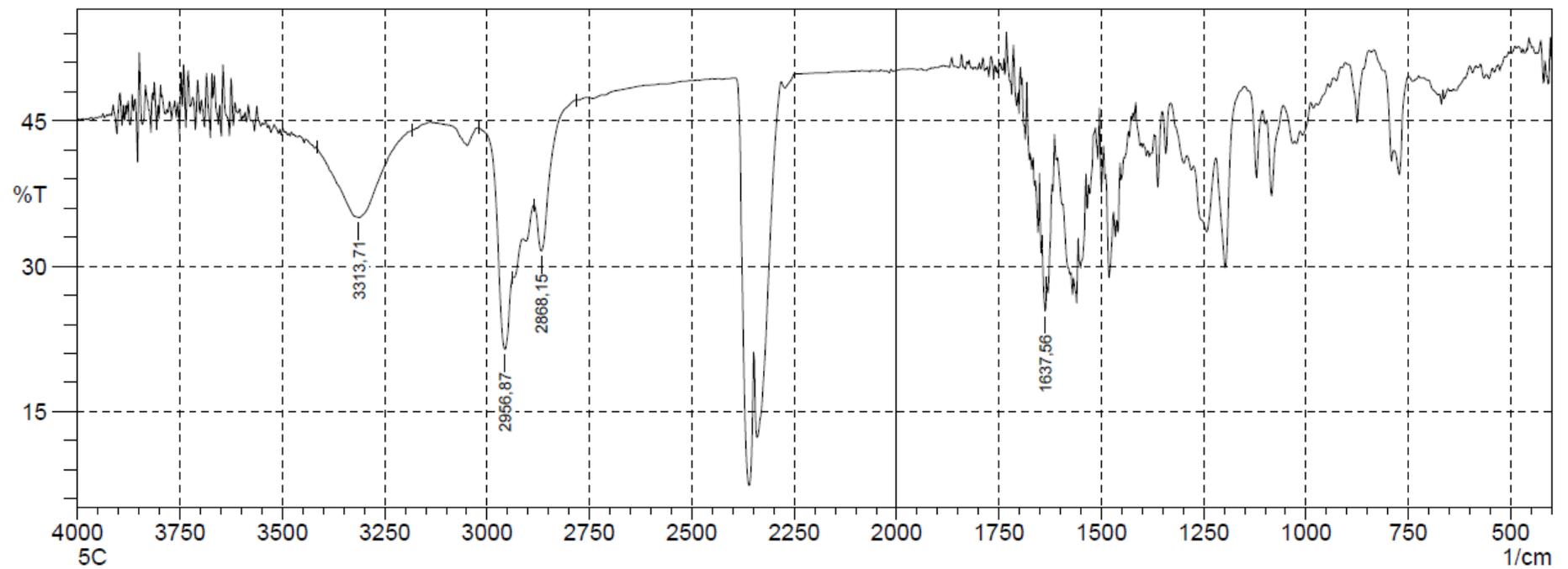
p. f. 104-106 °C; IV (KBr) de 2247 cm^{-1} (CN); RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,65, 1,04, 1,23, 1,34 [4s, 36H, C(CH₃)], 1,01, 1,03 (2t, 6H, $J = 7,4$ Hz, CH₃), 1,47, 1,55 (2m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,84 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2,16, 2,28, 2,37, (3m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CN), 2,60, 2,66 (2m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CN), 3,22, 4,30 (ABq, 2H, $J = 13,9$ Hz, ArCH₂Ar), 3,23, 4,34 (ABq, 2H, $J = 12,9$ Hz, ArCH₂Ar), 3,26, 4,32 (ABq, 2H, $J = 13,0$ Hz, ArCH₂Ar), 3,59, 3,74, 3,85, 4,02 (4m, 8H, OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CN), 4,33, 4,65 (ABq, 2H, $J = 13,2$ Hz, CH₂OCH₂), 4,65, 4,77 (ABq, 2H, $J = 13,0$ Hz, CH₂OCH₂), 6,28, 6,79, 6,85, 6,89, 7,10, 7,12, 7,20, 7,22 (8d, 8H, ArH); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,8 MHz) δ 14,0 (2C) [O(CH₂)₃CH₃], 14,1, 14,4, 19,3, 19,5 (OCH₂CH₂CH₂CN e OCH₂CH₂CH₂CH₃), 26,1, 26,3 (OCH₂CH₂CH₂CN), 29,7, 30,1, 30,5 (ArCH₂Ar), 31,2 (2C), 31,5, 31,6 [C(CH₃)], 32,4, 32,5 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 33,8, 33,9, 34,2, 34,3 [C(CH₃)], 67,7, 68,2 (CH₂OCH₂), 71,9 (2C), 74,8, 75,6 (OCH₂CH₂CH₂CN e OCH₂CH₂CH₂CH₃), 119,7, 120,3 (CN), 123,2, 124,3, 124,6, 125,1, 125,4, 126,5, 126,6, 127,0 (ArH), 130,0, 131,9, 132,3, 132,4, 132,6, 133,7, 133,9, 135,2, 144,8, 145,3, 145,8, 145,9, 151,3, 151,9, 152,0, 152,9 (Ar). Análise elementar calculada para C₆₁H₈₄N₂O₅: C 79,18; H 9,15; N 3,03. Composição determinada: C 78,92; H 9,12; N 3,21.

7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(aminobutil)oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (40)

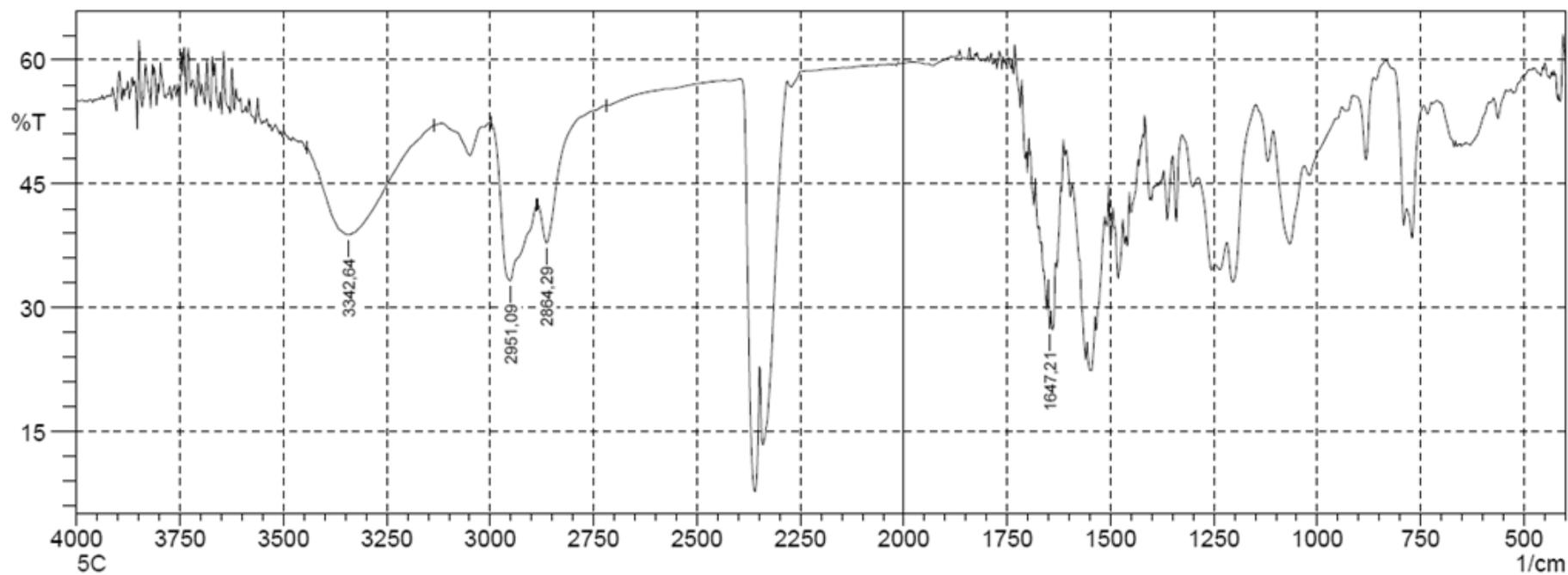
RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,90, 0,99, 1,16, 1,20 [4s, 36H, C(CH₃)], 1,00, 1,01 (2t, 6H, $J = 7,4$ Hz, CH₃), 1,42-1,67, 1,77-2,05 (vários m, 16H, OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2,79 (2t, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 3,18, 4,38 (ABq, 2H, $J = 13,2$ Hz, ArCH₂Ar), 3,18, 4,40 (ABq, 2H, $J = 13,2$ Hz, ArCH₂Ar), 3,22, 4,39 (ABq, 2H, $J = 13,0$ Hz, ArCH₂Ar), 3,61-3,90 (vários m, 8H, OCH₂CH₂CH₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 4,59, 4,64 (ABq, 2H, $J = 13,1$ Hz, CH₂OCH₂), 4,59, 4,68 (ABq, 2H, $J = 13,1$ Hz, CH₂OCH₂), 6,62, 6,81, 6,93, 6,94, 6,97, 7,00, 7,03, 7,07 (8d, 8H, ArH).

ANEXOS

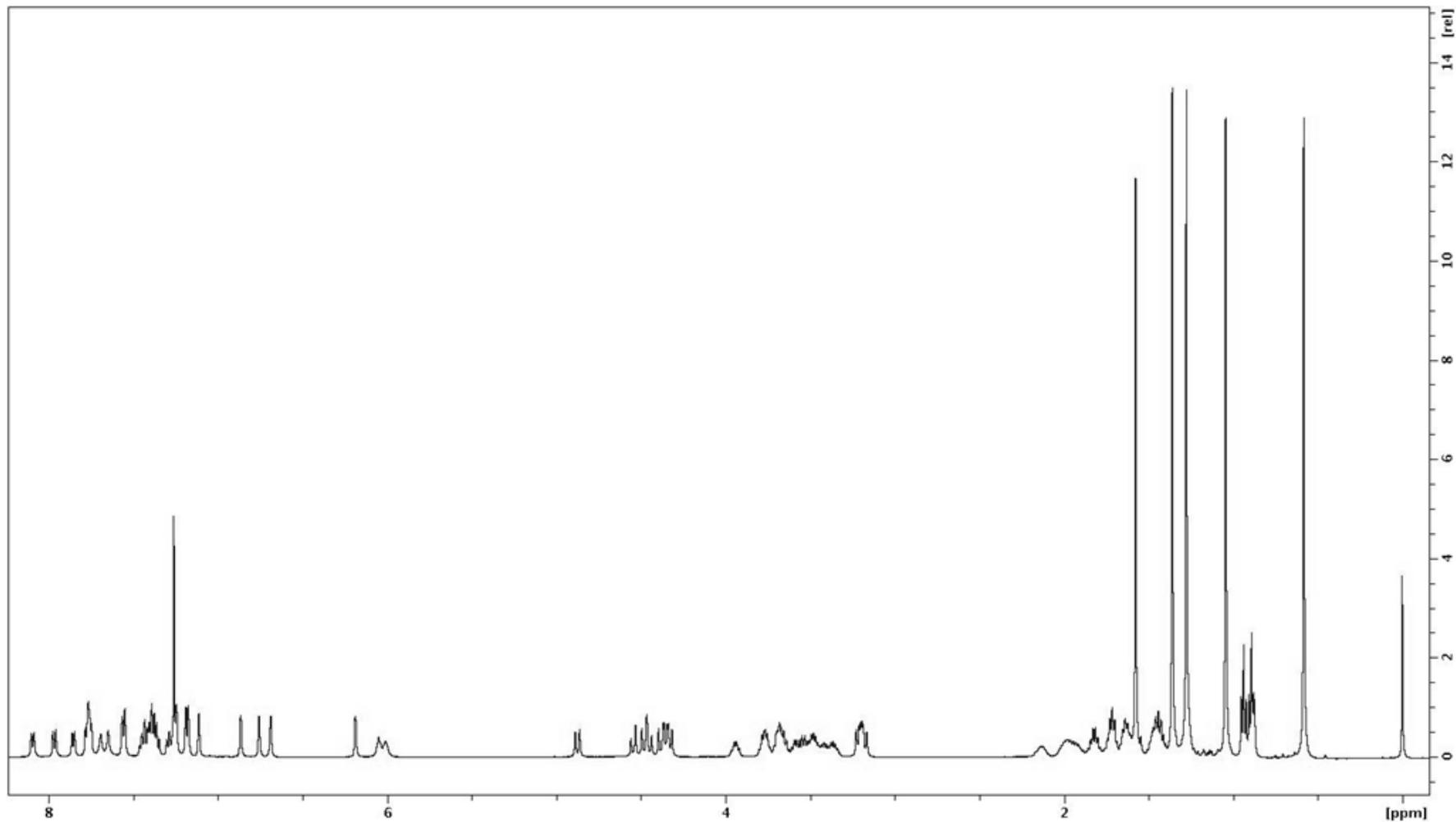
Anexo 1 - Espectro de IV do Bis[[naftilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (41)



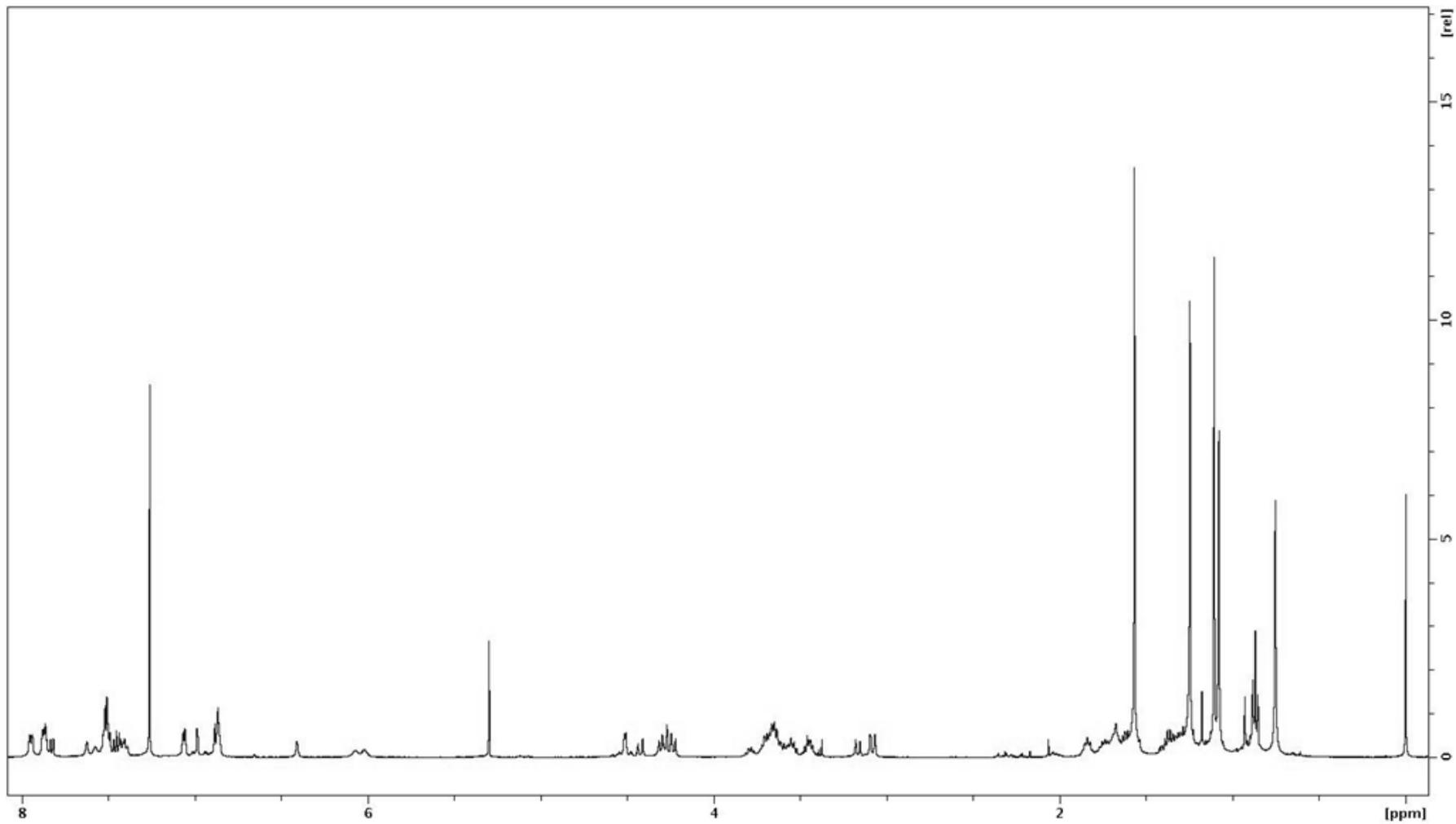
Anexo 2 - Espectro de IV do Tri[[[(naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno (45)



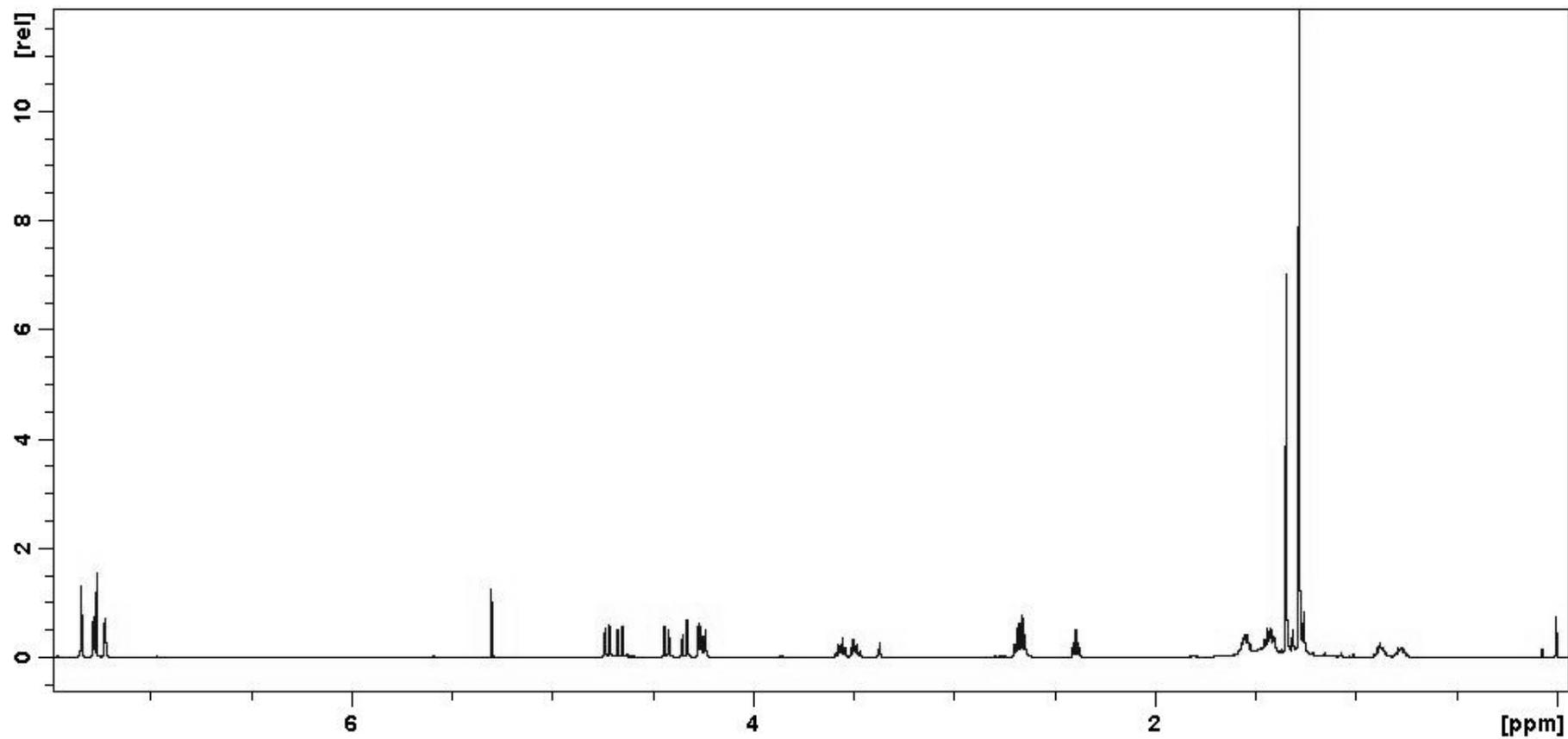
Anexo 3 - Espectro de RMN de ^1H do Bis[[naftilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (41)



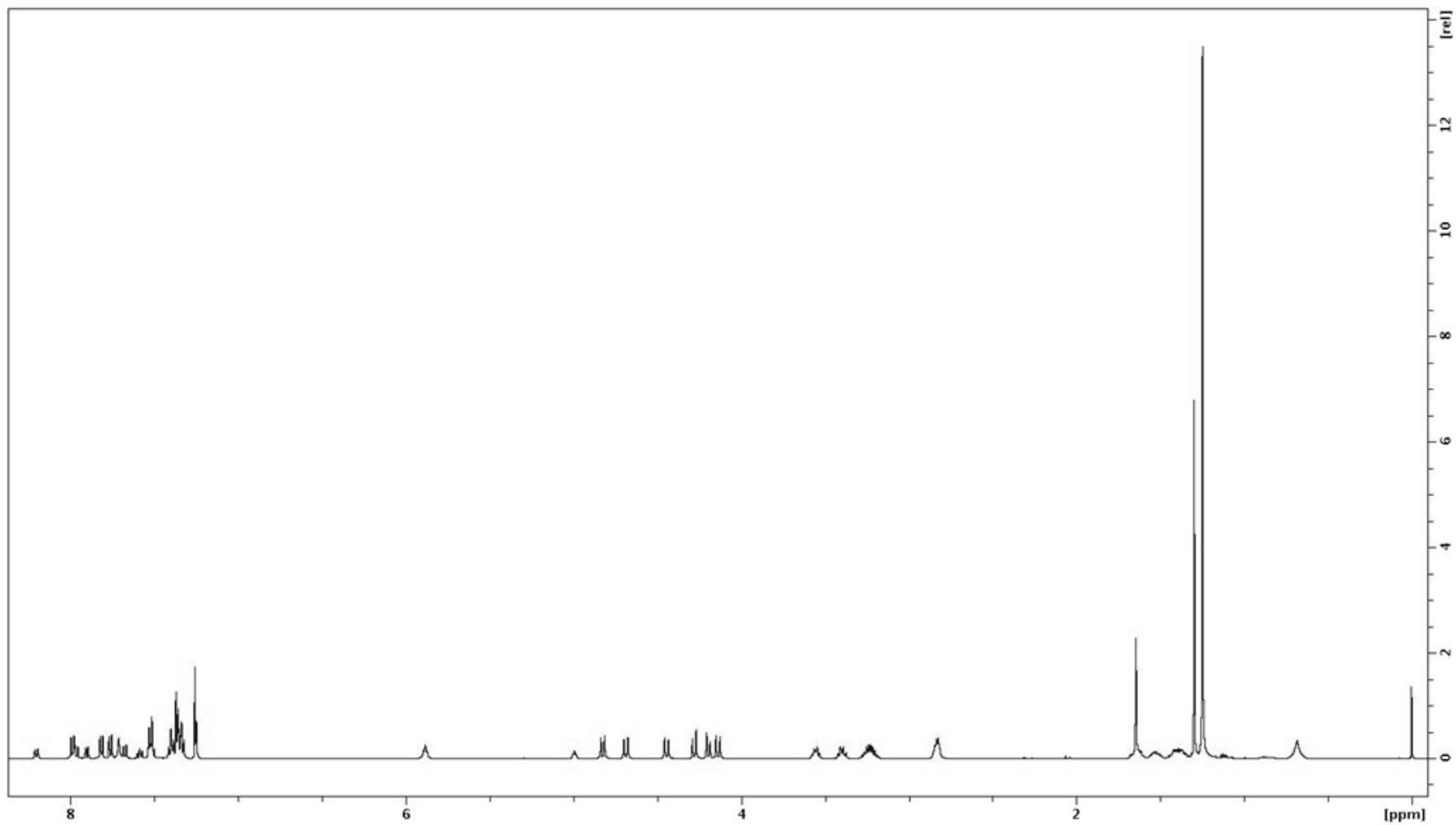
Anexo 4 - Espectro de RMN de ^1H do Bis[[naftiltioureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (42)



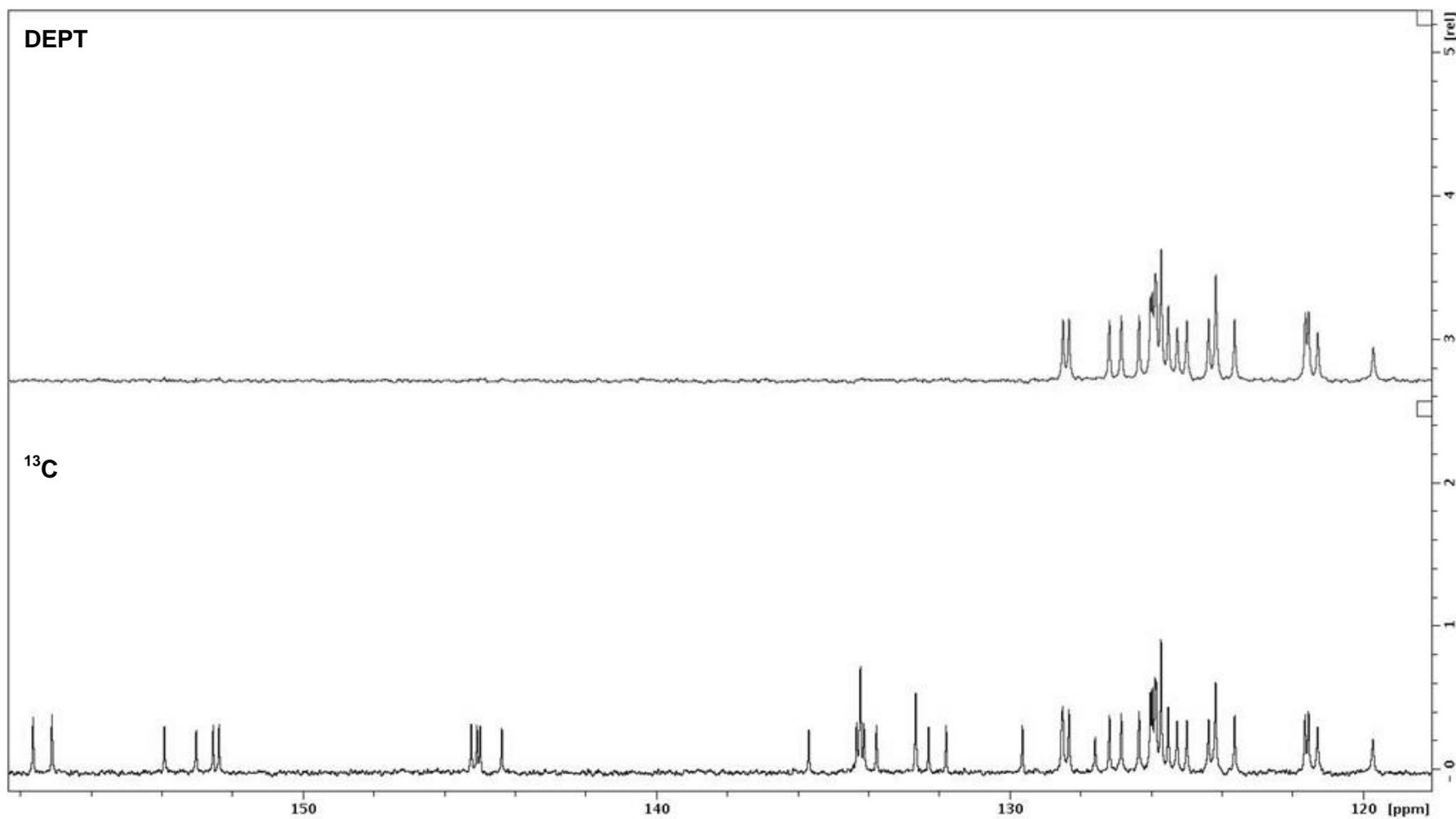
Anexo 5 - Espectro de RMN de ^1H do Tri[(aminobutil)oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno (44)



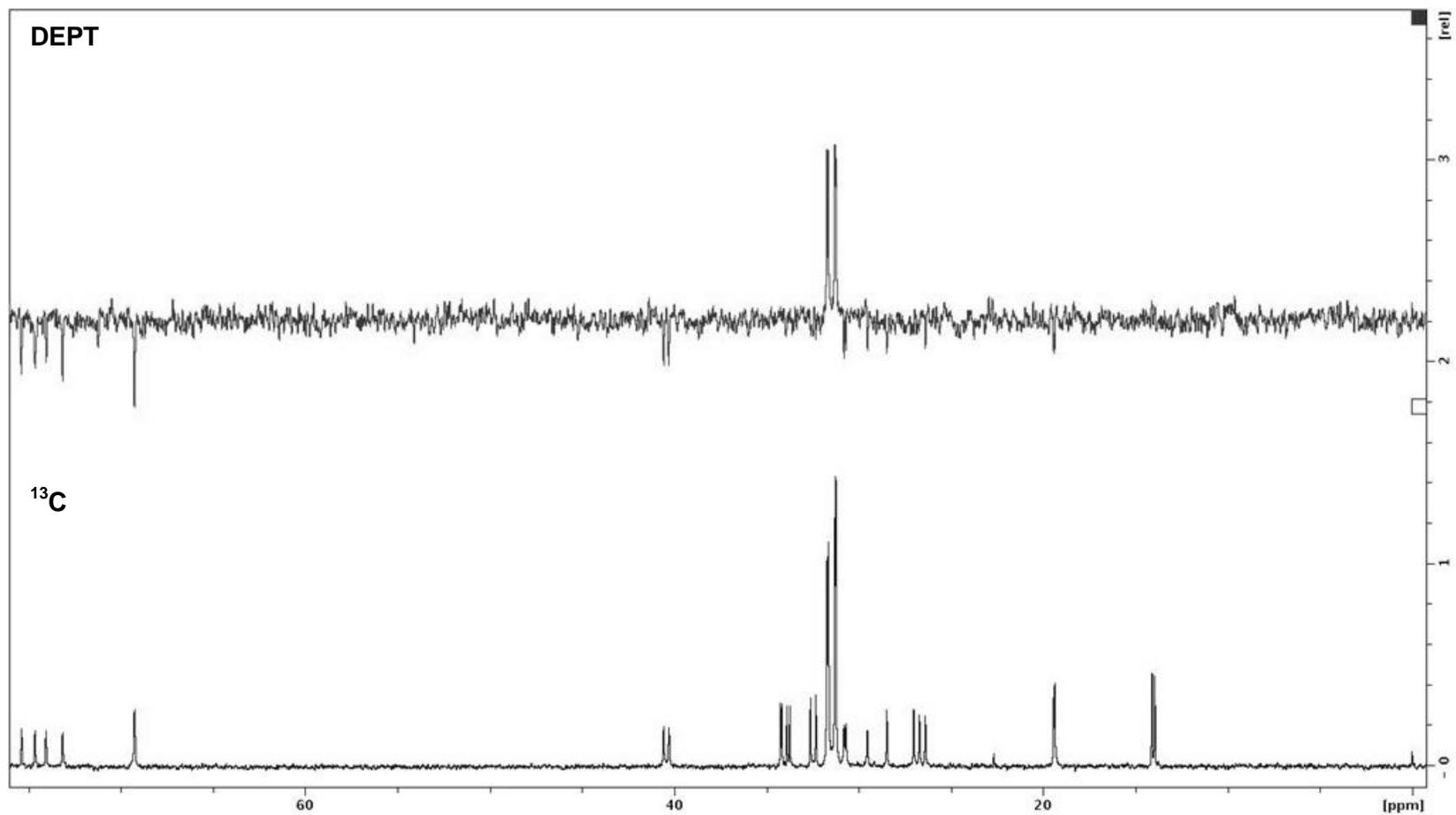
Anexo 6 - Espectro de RMN de ^1H do Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno (45)



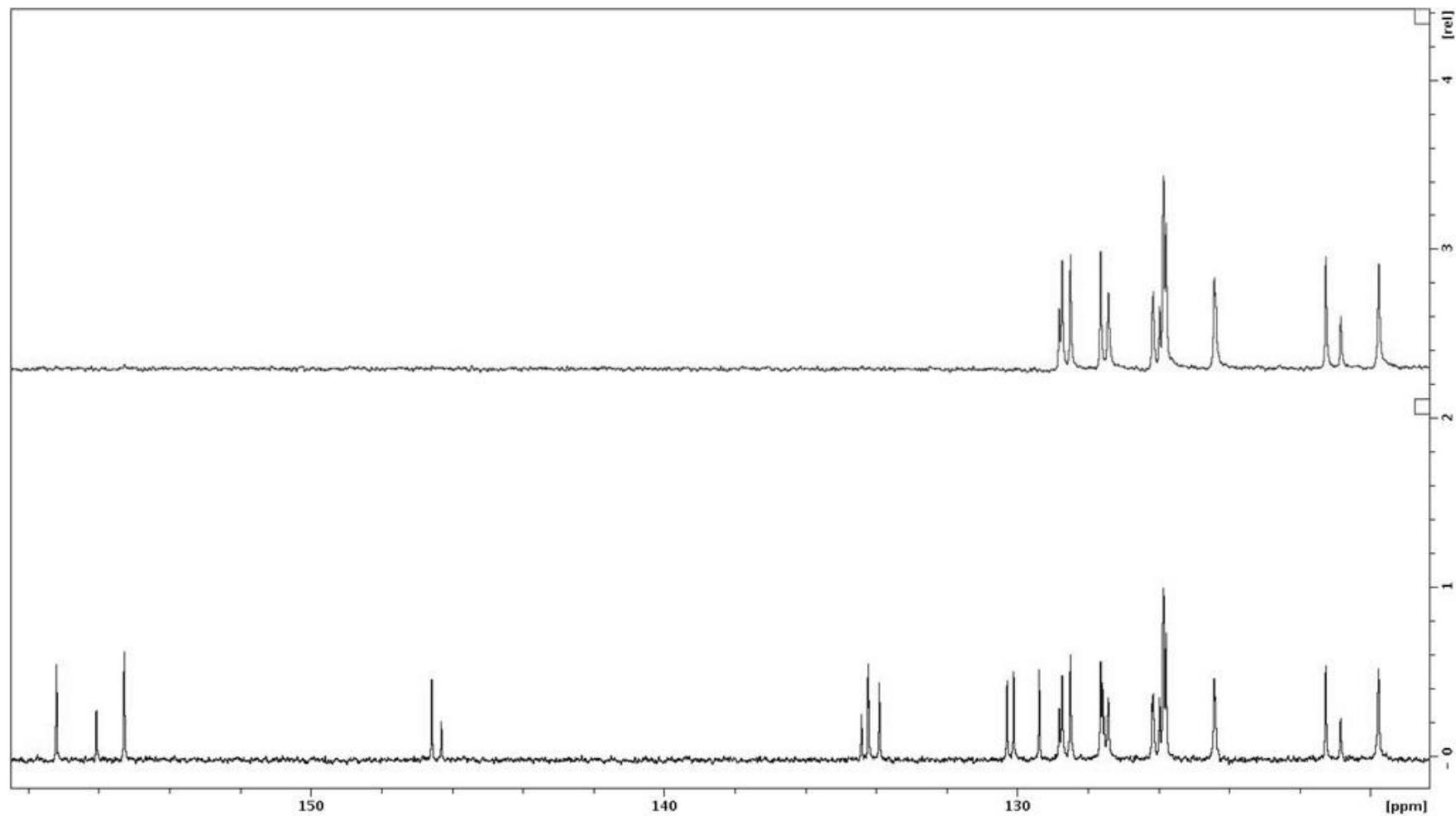
Anexo 7.1 - Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT do Bis[[naftilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (41)



Anexo 7.2 - Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT do Bis[[naftilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (41)
(continuação)



Anexo 8.1 - Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT do Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno (45)



Anexo 8.2 - Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT do Tri[[naftilureia)butil]oxi]-hexahomotrioxacalix[3]areno (45)
(continuação)

