

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Ciências  
Departamento de Química e Bioquímica



**SÍNTESE E ESTUDO DE PROPRIEDADES COMPLEXANTES  
DE HOMOOXACALIXARENOS RECEPTORES DE IÕES**

**Filipa Alexandra Gerales Teixeira**

Dissertação  
Mestrado em Química  
Especialização em Química

**2014**



Universidade de Lisboa  
Faculdade de Ciências  
Departamento de Química e Bioquímica



**SÍNTESE E ESTUDO DE PROPRIEDADES COMPLEXANTES  
DE HOMOOXACALIXARENOS RECEPTORES DE IÕES**

**Filipa Alexandra Gerales Teixeira**

Dissertação  
Mestrado em Química  
Especialização em Química

Orientadora: Paula Maria de Jorge Marcos

Orientadora interna: Ângela Filomena Simões Santos

**2014**



# ÍNDICE

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Índice de Calixarenos Precursores.....	xi
Índice de Calixarenos Sintetizados e Estudados.....	xii
Índice de Esquemas.....	xv
Índice de Figuras.....	xvi
Índice de Tabelas.....	xix
Símbolos e Abreviaturas.....	xxi

## 1. INTRODUÇÃO

1.1. Calixarenos – Uma Perspectiva Histórica.....	3
1.2. Síntese de Calixarenos Precursores.....	5
1.3. Propriedades.....	8
1.3.1. Propriedades físicas e espectrais.....	8
1.3.2. Propriedades conformacionais.....	9
1.4. Modificações Estruturais.....	14
1.4.1. Funcionalização da coroa superior.....	14
1.4.2. Funcionalização da coroa inferior.....	15
1.5. Quiralidade.....	16
1.6. Complexação em Solução.....	17
1.6.1. Catiões metálicos.....	17
1.6.2. Catiões orgânicos.....	21
1.6.3. Aniões.....	21
1.6.4. Moléculas neutras.....	24
1.7. Aplicações Diversas.....	24

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1. Preâmbulo.....	31
2.2. Homooxalixarenos Funcionalizados com Grupos Piridilo na Coroa Inferior....	32
2.2.1. Estudos de extracção.....	32
2.2.1.1. Catiões de transição e pesados.....	32
2.2.1.2. Catiões lantanídeos.....	36

2.2.2. Estudos de complexação por espectrofotometria de absorção no UV.....	38
2.2.2.1. Catiões de transição e pesados.....	38
2.2.2.2. Catiões lantanídeos.....	41
2.2.3. Estudos de complexação por RMN.....	43
2.2.3.1. Catiões de transição e pesados.....	43
2.2.3.2. Catiões lantanídeos.....	49
2.2.4. Conclusões.....	53
2.3. Dihomooxacalix[4]arenos Contendo Grupos Ureia e Tioureia na Coroa Inferior.	55
2.3.1. Bis[(R-ureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxacalix[4]arenos.....	55
2.3.1.1. Síntese.....	55
2.3.1.2. Análise conformacional por RMN.....	57
2.3.1.2.1. Bis[(cianopropil)oxi]-dihidroxi-dihomooxacalix[4]arenos (21 e 21a).....	57
2.3.1.2.2. Bis[(cianopropil)oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (22).....	61
2.3.1.2.3. Bis[(aminobutil)oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (23).....	62
2.3.1.2.4. Bis[(N'-fenilureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxacalix[4] areno (24a).....	63
2.3.1.2.5. Bis[(N'-n-propilureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxa- calix[4]areno (24b).....	65
2.3.1.2.6. Bis[(N'-terc-butilureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxa- calix[4]areno (24c).....	65
2.3.2. Bis[(Ph-ureia/Ph-tioureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxacalix[4]arenos....	67
2.3.2.1. Síntese.....	67
2.3.2.2. Análise conformacional por RMN.....	69
2.3.2.2.1. Bis[(cianopropil)oxi]-dibenziloxi-dihomooxacalix[4] areno (26).....	69
2.3.2.2.2. Bis[(aminopropil)oxi]-dibenziloxi-dihomooxacalix[4] areno (27).....	71
2.3.2.2.3. Bis[(N'-fenilureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxa- calix[4]areno (28).....	71
2.3.2.2.4. Bis[(N'-feniltioureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxa- calix[4]areno (29).....	73

2.3.2.3. Estudos de complexação com aniões por RMN.....	74
2.3.2.3.1. Considerações gerais.....	74
2.3.2.3.2. Receptores do tipo bis[(R-ureia)butil]oxi-dibutoxi- dihomooxacalix[4]areno.....	74
2.3.2.3.3. Receptores do tipo bis[(Ph-ureia/Ph-tioureia)butil]oxi- dibenziloxi-dihomooxacalix[4]areno.....	80
2.3.2.4. Estudos de complexação com aniões por espectrofotometria de absorção no UV.....	84
2.3.3. Conclusões.....	86
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b>	
3.1. Homooxacalixarenos Funcionalizados com Grupos Piridilo na Coroa Inferior....	91
3.1.1. Estudos de extracção.....	91
3.1.2. Estudos de complexação por espectrofotometria de absorção no UV.....	92
3.1.3. Estudos de complexação por RMN.....	93
3.2. Dihomooxacalix[4]arenos Contendo Grupos Ureia e Tioureia na Coroa Inferior.....	93
3.2.1. Reagentes e equipamento.....	93
3.2.2. Síntese de bis[(R-ureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxacalix[4]arenos.....	94
3.2.2.1. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-di hidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>21</b> ).....	94
3.2.2.2. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-28,29-bis[(cianopropil)oxi]-27,30- dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>21a</b> ).....	95
3.2.2.3. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30- dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>22</b> ).....	95
3.2.2.4. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[(aminobutil)oxi]-28,30- dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>23</b> ).....	97
3.2.2.5. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[[ <i>N'</i> -fenilureia)butil]oxi]- 28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>24a</b> ).....	98
3.2.2.6. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[[ <i>N'</i> - <i>n</i> -propilureia)butil]oxi]- 28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>24b</b> ).....	99
3.2.2.7. 7,13,19,25-Tetra- <i>terc</i> -butil-27,29-bis[[ <i>N'</i> - <i>terc</i> -butilureia)butil]oxi]- 28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>24c</b> ).....	100
3.2.3. Síntese de bis[(Ph-ureia/Ph-tioureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxa calix[4]arenos.....	101

3.2.3.1. 7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>26</b> ).....	101
3.2.3.2. 7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[(aminopropil)oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>27</b> ).....	102
3.2.3.3. 7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[[ <i>N'</i> -fenilureia)butil]oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>28</b> ).....	103
3.2.3.4. 7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[[ <i>N'</i> -feniltioureia)butil]oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno ( <b>29</b> ).....	104
3.2.4. Estudos de complexação com aniões por RMN.....	104
3.2.5. Estudos de complexação com aniões por espectrofotometria de absorção no UV.....	105
4. Bibliografia.....	107

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora Prof. Doutora Paula Maria de Jorge Marcos pelo seu interesse, orientação e disponibilidade que teve para partilhar comigo o seu vasto conhecimento na área dos calixarenos, bem como pelo tempo despendido na revisão de todo o texto. Queria também agradecer à Prof. Doutora Ângela Filomena Simões, orientadora interna da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, pelo seu apoio a este trabalho. Ao Prof. Doutor José do Rosário Ascenso do Instituto Superior Técnico pela colaboração ao nível da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear. Ao Prof. Doutor Manuel António Piteira Segurado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa pela partilha de conhecimentos. Agradeço também a Rui Matheus, técnico da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, pela ajuda na realização dos espectros de infravermelho.

Agradeço ainda à Dra. Françoise Arnaud-Neu e em especial à Dra. Vèronique Hubscher-Bruder pela orientação do trabalho desenvolvido na “École Nationale Supérieure de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg”, Universidade de Estrasburgo e também por todo o apoio pessoal que permitiu que a minha estadia em Estrasburgo tenha sido agradavelmente memorável. A Sylvia Michel pela amizade e por toda a ajuda e colaboração dentro do laboratório.

Terei de agradecer também sem sombra de dúvida ao meu irmão, Carlos Teixeira, por todo o apoio psicológico (e não só), por ser um exemplo a seguir, por me ajudar sempre nas decisões difíceis, por me incentivar a ser mais e melhor e por nunca duvidar, nem me deixar a mim duvidar do que eu sou capaz. À minha mãe e ao meu pai, por me darem a segurança de saber que posso sempre contar com eles. À restante família, tios, tias, primos e primas, por me incentivarem sempre.

Um muito obrigado à família que se escolhe, as minhas amigas Ana Neca, Ana Sofia Augusto, Inês Manteigas, Andreia Cepeda, Clarisse Costa e Verónica Hing, por todos os momentos de diversão e descontração que me permitiam voltar ao trabalho mais concentrada e motivada. Agradeço também aos restantes amigos e às famílias Neca e Augusto por me aturarem e acolherem com carinho, desde sempre.

Por último mas não menos importante quero agradecer ao meu namorado, Jorge Revés,

por nunca se queixar de ter de partilhar a namorada com o mestrado, por me motivar quando a motivação era fraca e pelo amor e carinho que me dá desde que nos conhecemos.

Quero ainda deixar uma palavra de apreço às instituições que me acolheram, o Centro de Ciências Moleculares e Materiais da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, “École Nationale Supérieure de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg” da Universidade de Estrasburgo e ao Instituto Superior Técnico pela utilização do espectrómetro de RMN. Agradeço ainda à Fundação para a Ciência e a Tecnologia pela ajuda financeira prestada.

## Resumo

Os macrociclos denominados calixarenos resultam da reacção de condensação do *p-terc*-butilfenol com formaldeído em meio básico. São macrociclos com cavidades que podem ter várias conformações, tamanhos e flexibilidade, dependendo do número de anéis fenólicos existentes na molécula. A variedade de tamanhos e conformações das cavidades destes compostos, bem como a facilidade de funcionalização (em posição *para* ou nos grupos hidroxilo) dos precursores permite alterar as suas propriedades, tornando-os muito atractivos para reconhecimento e transporte selectivo de iões e moléculas neutras.

O trabalho apresentado nesta Tese de Mestrado divide-se em duas partes. Na primeira foram estudadas as propriedades extractantes e complexantes de homooxacalixarenos (compostos análogos onde as pontes CH<sub>2</sub> são parcial ou totalmente substituídas por pontes CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), nomeadamente dihomooxacalix[4]arenos e hexahomotrioxacalix[3]arenos, contendo grupos piridilo na coroa inferior, relativamente a catiões metálicos. Estes estudos foram feitos por espectrofotometria de absorção no UV e por RMN. O derivado tripiridilo na conformação cone parcial foi o que apresentou a maior afinidade para metais de transição, pesados e lantanídeos.

Na segunda parte foi feita a síntese (a partir do precursor *p-terc*-butildihomooxacalix[4]areno) de dihomooxacalix[4]arenos contendo grupos ureia ou tioureia na coroa inferior, através de um espaçador com quatro átomos de carbono. Entre compostos intermediários e finais, foram sintetizadas treze novos calixarenos. A afinidade receptora destas ureias e tioureias para com aniões de várias geometrias (esférica, linear, trigonal planar e tetraédrica) foi determinada através de estudos de RMN de protão e, para um dos derivados, também por espectrofotometria de absorção no UV. A dibutil-difenilureia foi o melhor receptor de aniões, apresentando o maior valor de constante de associação encontrado neste estudo para o F<sup>-</sup>, com alguma selectividade em relação aos aniões Cl<sup>-</sup> e Br<sup>-</sup>.



## Abstract

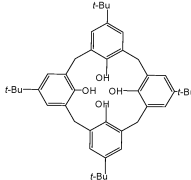
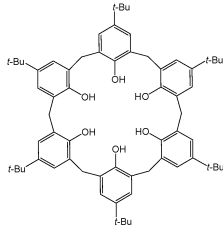
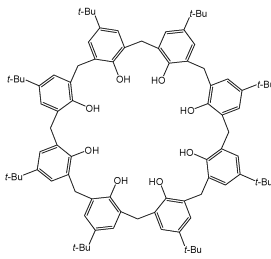
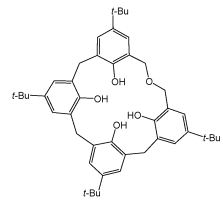
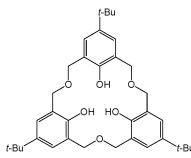
The macrocycles named calixarenes result from the condensation reaction of *p-tert*-butylphenol and formaldehyde in basic medium. These macrocycles have cavities that can adopt several conformations, sizes and flexibility, depending on the number of phenolic units in the molecule. This variety of sizes and conformations, as well as the easy functionalization (in the *para* position or at the hydroxyl groups) of the precursors, allows the properties of these compounds to be changed, making them very attractive for recognition and selective transport of ions and neutral molecules.

The work presented in this Master Thesis is divided in two parts. In the first part, the extraction and complexation properties of homooxacalixarenes (analogous compounds where some or all of the CH<sub>2</sub> bridges are replaced by CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> bridges), namely dihomooxacalix[4]arenes and hexahomotrioxacalix[3]arenes, containing pyridyl groups on the lower rim, towards metal cations were evaluated. These studies were performed by UV absorption and NMR spectrophotometry. The tripyridyl derivative in the partial cone conformation showed the highest affinity for transition, heavy metal and lanthanide cations.

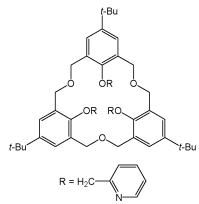
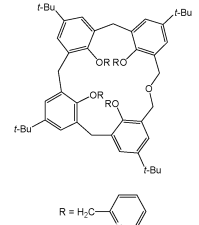
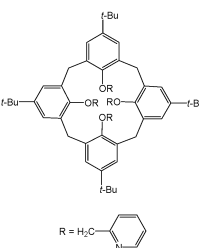
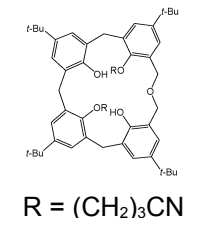
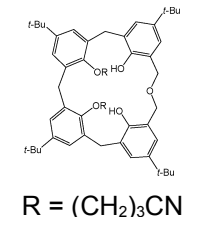
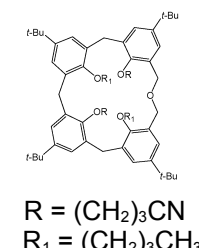
In the second part of this Thesis, dihomooxacalix[4]arenes containing urea or thiourea groups in the lower rim, through a spacer with four carbon atoms, were synthesized (from the precursor *p-tert*-butildihomooxacalix[4]arene). Thirteen new calixarenes were synthesized, among intermediate and final compounds. The binding ability of these urea and thiourea derivatives for anions with different geometries (spherical, linear, trigonal planar and tetrahedral) was determined by proton NMR studies and, for one of the derivatives, also by UV absorption spectrophotometry. The dibutyl-diphenylurea was the best anion receptor, showing the highest association constant found in this study for F<sup>-</sup>, with some selectivity against Cl<sup>-</sup> and Br<sup>-</sup>.



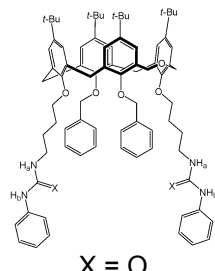
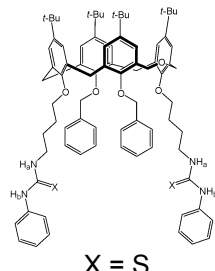
## Índice de calixarenos precursores

Número	Nome	Abreviatura	Estrutura	Página
1	5,11,17,23-Tetra- <i>tert</i> -butil-25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno	<i>p-tert</i> -butilcalix[4]areno		4
2	5,11,17,23,29,35-Hexa- <i>tert</i> -butil-37,38,39,40,41,42-hexahidroxicalix[6]areno	<i>p-tert</i> -butilcalix[6]areno		4
3	5,11,17,23,29,35,41,47-Octa- <i>tert</i> -butil-49,50,51,52,53,54,55,56-octahidroxicalix[8]areno	<i>p-tert</i> -butilcalix[8]areno		4
4	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,28,29,30-tetrahidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	<i>p-tert</i> -butildi homooxacalix [4]areno		4
5	7,15,23-Tri- <i>tert</i> -butil-25,26,27-trihidroxi-2,3,10,11,18,19-hexahomo-3,11,19-trioxacalix[3]areno	<i>p-tert</i> -butilhexa homotrioxa calix[3]areno		6

## Índice de Calixarenos Sintetizados e Estudados

Número	Nome	Abreviatura	Estrutura	Página
18	7,15,23-Tri- <i>tert</i> -butil-25,26,27-tri[(2-piridil)metoxi]-2,3,10,11,18,19-hexahomo-3,11,19-trioxacalix[3]areno	Tri[(2-piridil)metoxi]hexa homotrioxacalix[3]areno		32
19	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,28,29,30-tetra[(2-piridil)metoxi]-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	Tetra[(2-piridil)metoxi]dihomooxa calix[4]areno		33
20	5,11,17,23-Tetra- <i>tert</i> -butil-25,26,27,28-tetra[(2-piridil)metoxi]calix[4]areno	Tetra[(2-piridil)metoxi]calix[4]areno		33
21	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dihidroxil-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[(cianopropil)oxi]-dihidroxil-dihomo oxacalix[4]areno		56
21a	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-28,29-bis[(cianopropil)oxi]-27,30-dihidroxil-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	3,4-Bis[(cianopropil)oxi]-dihidroxil-dihomo oxacalix[4]areno		56
22	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dibutoxil-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[(cianopropil)oxi]-dibutoxil-dihomooxa-calix[4]areno		56

Número	Nome	Abreviatura	Estrutura	Página
23	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[(aminobutil)oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[(aminobutil)oxi]-dibutoxi-dihomo oxacalix[4]areno	<p>R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> R<sub>1</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></p>	56
24a	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[[(N'-fenilureia)butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[[(fenilureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno	<p>R = Ph</p>	56
24b	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[[(N'-n-propil ureia)butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[[(n-propil ureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno	<p>R = n-Pr</p>	56
24c	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[[(N'- <i>tert</i> -butil ureia)butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[[( <i>tert</i> -butil ureia)butil]oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno	<p>R = <i>t</i>-Bu</p>	56
26	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[(cianopropil)oxi]-dibenziloxi-dihomo oxacalix[4]areno	<p>R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></p>	68
27	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[(aminopropil)oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[(aminopropil)oxi]-dibenziloxi-dihomo oxacalix[4]areno	<p>R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></p>	68

Número	Nome	Abreviatura	Estrutura	Página
28	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[[ <i>N'</i> -fenilureia)butil]oxi]-28,30-di benziloxi-2,3-di homo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[[ <i>(</i> fenilureia)butil]oxi]-dibenziloxi-dihomooxacalix[4]areno	 <p>X = O</p>	68
29	7,13,19,25-Tetra- <i>tert</i> -butil-27,29-bis[[ <i>N'</i> -feniltioureia)butil]oxi]-28,30-di-benziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno	1,3-Bis[[ <i>(</i> feniltioureia)butil]oxi]-dibenziloxi-dihomooxacalix[4]areno	 <p>X = S</p>	68

## Índice de Esquemas

Número	Nome	Página
1.1.	Síntese geral de calixarenos.	3
1.2.	Mecanismo de formação de oligómeros lineares.	6
1.3.	Formação de fenóis ligados por pontes tipo éter dibenzílico.	7
1.4.	Síntese geral de oxacalix[3]arenos.	8
1.5.	Esquema geral de funcionalização da coroa superior.	14
1.6.	<b>a)</b> Reacção de formação de éteres a partir de fenóis; <b>b)</b> Reacção de formação de ésteres a partir de carboxilatos metálicos e halogenetos de alquilo.	25
2.1.	Via sintética para a preparação dos derivados ureia bidentados <b>24a-c</b> .	56
2.2.	Ligações de hidrogénio nos aniões fenóxido do calixareno precursor.	59
2.3.	Ligações de hidrogénio dos aniões fenóxido dos derivados mono-substituídos.	59
2.4.	Via sintética para preparação dos derivados ureia e tioureia bidentados <b>28</b> e <b>29</b> .	68

## Índice de Figuras

Número	Nome	Página
1.1.	Vias possíveis para a formação de calix[4] e [8]arenos.	7
1.2.	Conformações mais estáveis dos calix[4]arenos.	10
1.3.	Conformações mais estáveis dos dihomooxacalix[4]arenos.	10
1.4.	Conformações mais estáveis dos hexahomotrioxacalix[3]arenos.	11
1.5.	<b>a)</b> Estrutura cristalográfica de raios-X do complexo (1:1) $K^+$ - <i>p</i> - <i>terc</i> -butilcalix[4]areno tetraacetamida; <b>b)</b> Localização de um catião no centro da cavidade hidrófila de um calix[4]areno contendo grupos carbonilo.	19
2.1.	Percentagem de extracção (% <i>E</i> ) de picratos de metais de transição para $CH_2Cl_2$ a 25 °C.	35
2.2.	Percentagem de extracção (% <i>E</i> ) de picratos de metais pesados para $CH_2Cl_2$ a 25 °C.	35
2.3.	Percentagem de extracção (% <i>E</i> ) de picratos de lantanídeos para $CH_2Cl_2$ a 25 °C.	37
2.4.	Variações espectrais correspondentes à complexação de $Ni^{2+}$ com <b>18</b> -cone em acetonitrilo ( $C_L = 4 \times 10^{-5}$ M; $0 \leq C_M/C_L \leq 1,7$ ). A seta indica o aumento da quantidade de catião.	39
2.5.	Variações espectrais correspondentes à complexação de $Gd^{3+}$ com <b>18</b> -cone em acetonitrilo ( $C_L = 4 \times 10^{-5}$ M; $0 \leq R = C_M/C_L \leq 2,3$ ). A seta indica o aumento da quantidade de catião.	42
2.6.	Espectro parcial de RMN $^1H$ do tripiridilo <b>18</b> -cone (500 MHz, $CDCl_3$ , 22 °C). <b>a)</b> ligando livre, <b>b)</b> após adição de 0,5, <b>c)</b> 1 e <b>d)</b> 2 equivalentes de $AgCF_3SO_3$ .	44
2.7.	Espectro parcial de RMN $^1H$ do tripiridilo <b>18</b> -cone parcial (500 MHz, $CDCl_3$ , 22 °C). * Representa o singuleto do grupo $OCH_2Py$ invertido. <b>a)</b> ligando livre, <b>b)</b> após adição de 0,5, <b>c)</b> 1, <b>d)</b> 1,5 e <b>e)</b> 3 equivalentes de $AgCF_3SO_3$ .	47
2.8.	Método de Job baseado em dados de RMN $^1H$ para o composto <b>18</b> -cone parcial + $Pb^{2+}$ ; concentração total de $5 \times 10^{-3}$ M em $CDCl_3/MeOD$ (9:1, v/v).	48

Número	Nome	Página
2.9.	Espectro parcial de RMN <sup>1</sup> H do tripiridilo <b>18</b> -cone parcial (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C). <b>a)</b> ligando livre, <b>b)</b> após adição de 0,5, <b>c)</b> 1 e <b>d)</b> 2 equivalentes de La(CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .	50
2.10.	Método de Job baseado em dados de RMN <sup>1</sup> H para o ligando <b>19</b> + La <sup>3+</sup> ; concentração total de 5 × 10 <sup>-3</sup> M em CDCl <sub>3</sub> /MeOD (9:1, v/v).	51
2.11.	Derivado diciano-dibutoxi <b>22</b> na conformação cone parcial A.	57
2.12.	Possíveis vias para a formação de derivados di-substituídos; setas a tracejado indicam percursos reaccionais menos prováveis.	58
2.13.	Secção do espectro de NOESY do derivado 1,3-dicianio-dihidroxi <b>21</b> .	60
2.14.	Secção do espectro de NOESY do derivado 3,4-diciano-dihidroxi <b>21a</b> .	60
2.15.	Secção do espectro de NOESY do derivado diciano-dibutoxi <b>22</b> na conformação cone parcial A.	62
2.16.	Espectro parcial (zona metilénica) de RMN <sup>1</sup> H do derivado <b>24a</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C).	63
2.17.	Espectros parciais de RMN do derivado <b>24a</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C); <b>a)</b> DEPT; <b>b)</b> <sup>13</sup> C.	64
2.18.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H parcial (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C) de: <b>a)</b> Ph-ureia <b>24a</b> ; <b>b)</b> <i>n</i> -Pr-ureia <b>24b</b> ; <b>c)</b> <i>t</i> -Bu-ureia <b>24c</b> ; <b>d)</b> <i>n</i> -Pr-ureia <b>24b</b> em DMF-d <sub>7</sub> .	66
2.19.	Derivado diciano-dibenziloxi <b>26</b> na conformação cone parcial A.	67
2.20.	Espectros parciais de RMN do derivado <b>26</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C) nas conformações: <b>a)</b> cone parcial A; <b>b)</b> cone.	70
2.21.	Espectros parciais de RMN do derivado <b>28</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C); <b>a)</b> <sup>13</sup> C; <b>b)</b> DEPT.	72
2.22.	Espectro parcial (zona metilénica) de RMN <sup>1</sup> H do derivado <b>29</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C).	73

<b>Número</b>	<b>Nome</b>	<b>Página</b>
<b>2.23.</b>	Curvas de titulação da Ph-ureia <b>24a</b> com sais de TBA em CDCl <sub>3</sub> .	76
<b>2.24.</b>	Método de Job baseado em dados de RMN <sup>1</sup> H para a Ph-ureia <b>24a</b> + Br <sup>-</sup> ; concentração total de 5 x 10 <sup>-3</sup> M em CDCl <sub>3</sub> .	76
<b>2.25.</b>	Espectro parcial de RMN <sup>1</sup> H da Ph-ureia <b>24a</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 22 °C). <b>a)</b> ligando livre, <b>b)</b> após adição de 0,5, <b>c)</b> 1; <b>d)</b> 1,5, <b>e)</b> 2, <b>f)</b> 4, <b>g)</b> 6 e <b>h)</b> 8 equivalentes de cloreto de TBA.	77
<b>2.26.</b>	Curvas de titulação da Ph-ureia <b>24a</b> com sais de TBA em CDCl <sub>3</sub> .	79
<b>2.27.</b>	Método de Job baseado em dados de RMN <sup>1</sup> H para a Ph-ureia <b>28</b> + Cl <sup>-</sup> ; concentração total de 5 x 10 <sup>-3</sup> M em CDCl <sub>3</sub> .	82
<b>2.28.</b>	Curvas de titulação da Ph-ureia <b>28</b> com sais de TBA em CDCl <sub>3</sub> .	82
<b>2.29.</b>	Curvas de titulação da Ph-ureia <b>28</b> com sais de TBA em CDCl <sub>3</sub> .	83
<b>2.30.</b>	Curvas de titulação da Ph-tioureia <b>29</b> com sais de TBA em CDCl <sub>3</sub> .	84
<b>2.31.</b>	Variações espectrais da Ph-ureia <b>24a</b> após adição de acetato (C <sub>L</sub> = 1,5 x 10 <sup>-5</sup> M; 0 ≤ R = C <sub>A</sub> /C <sub>L</sub> ≤ 4,24) em acetonitrilo. A seta indica o aumento da quantidade de acetato.	85

## Índice de Tabelas

Número	Nome	Página
1.1.	Características espectrais de RMN de $^1\text{H}$ para os conforméromos dos calix[4]arenos	12
1.2.	Características espectrais de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para os conforméromos do <i>p-terc</i> -butildihomooxacalix[4]areno	13
2.1.	Percentagem de extracção de picratos de metais de transição e pesados para $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a $25^\circ\text{C}$	34
2.2.	Percentagem de extracção de picratos de lantanídeos para $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a $25^\circ\text{C}$	36
2.3.	Constantes de estabilidade ( $\log \beta$ ) para os complexos de metais de transição e pesados em acetonitrilo ( $I = 10^{-2}$ M, $\text{Et}_4\text{NClO}_4$ ; $T = 25^\circ\text{C}$ )	40
2.4.	Constantes de estabilidade ( $\log \beta$ ) para complexos de lantanídeos em acetonitrilo ( $I = 10^{-2}$ M, $\text{Et}_4\text{NClO}_4$ ; $T = 25^\circ\text{C}$ )	41
2.5.	Desvios químicos dos prótons ( $\delta$ , ppm) do ligando <b>18</b> -cone e dos seus complexos metálicos	45
2.6.	Desvios químicos dos prótons ( $\delta$ , ppm) do tripiridilo <b>18</b> -cone parcial e dos seus complexos metálicos	46
2.7.	Desvios químicos dos prótons ( $\delta$ , ppm) dos ligandos <b>18</b> -cone, <b>18</b> -cone parcial, <b>19</b> e <b>20</b> e dos seus complexos com $\text{La}^{3+}$	52
2.8.	Constantes de associação ( $\log K_{\text{assoc}}$ ) das dihomooxa ureias bidentadas <b>24a-c</b> em $\text{CDCl}_3$ a $25^\circ\text{C}$	75
2.9.	Basicidade dos aniões estudados em $\text{CHCl}_3$ e MeCN	78
2.10.	Constantes de associação ( $\log K_{\text{assoc}}$ ) das dihomooxa ureia e tioureia bidentadas <b>28</b> e <b>29</b> em $\text{CDCl}_3$ a $25^\circ\text{C}$	81
2.11.	Constantes de associação ( $\log K_{\text{assoc}}$ ) da Ph-ureia <b>24a</b> em MeCN a $25^\circ\text{C}$	85



## Símbolos e Abreviaturas

A	Absorvância
alarg.	Alargado
Ar	Aromático
ax	Axial
BNAH	1-Benzil-1,4-dihidronicotinamida
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butilo
Bz	Benzoílo
C	Concentração
<i>cat</i>	Catalisador
CMPO	Óxido de octil(fenil)- <i>N,N</i> -diisobutilcarbamoilmetilfosfina
COSY	“Correlated Spectroscopy”
cp	Cone parcial
d	Dupleto
DEPT	“Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>E</i>	Extracção
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
eq	Equatorial
equiv.	Equivalente
Et	Etilo
FTIR	“Fourier Transform Infrared”
<i>I</i>	Força iónica
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
$K_a$	Constante de acidez
$K_{assoc}$	Constante de associação
L	Ligando
M	Metal
m	Multiplete
Me	Metilo
ML	Complexo metal-ligando
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
NOE	“Nuclear OverHouser Effect”
NOESY	“Nuclear OverHouser Effect Spectroscopy”
NOx	Óxidos de Azoto
<i>n</i> -Oct	<i>n</i> -Octilo
p. f.	Ponto de fusão
PAHs	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão

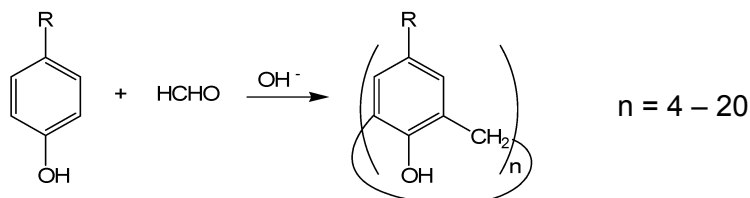
<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -Propilo
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propilo
PVC	Policloroeteno
py	Piridilo
q	Quadruplete
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de próton
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13
S	Selectividade
s	Singuleto
T	Temperatura
t	Triplete
TBA	Tetrabutylamónio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
$\beta$	Constante de estabilidade
$\Delta$	Diferença
$\delta$	Desvio químico em relação ao TMS
$\lambda$	Comprimento de onda

# **1. INTRODUÇÃO**



## 1.1. Calixarenos – Uma Perspectiva Histórica

Os calixarenos<sup>1-4</sup> são compostos macrocíclicos que resultam da condensação directa, em meio básico, de fenóis *para*-substituídos com formaldeído (esquema 1.1).



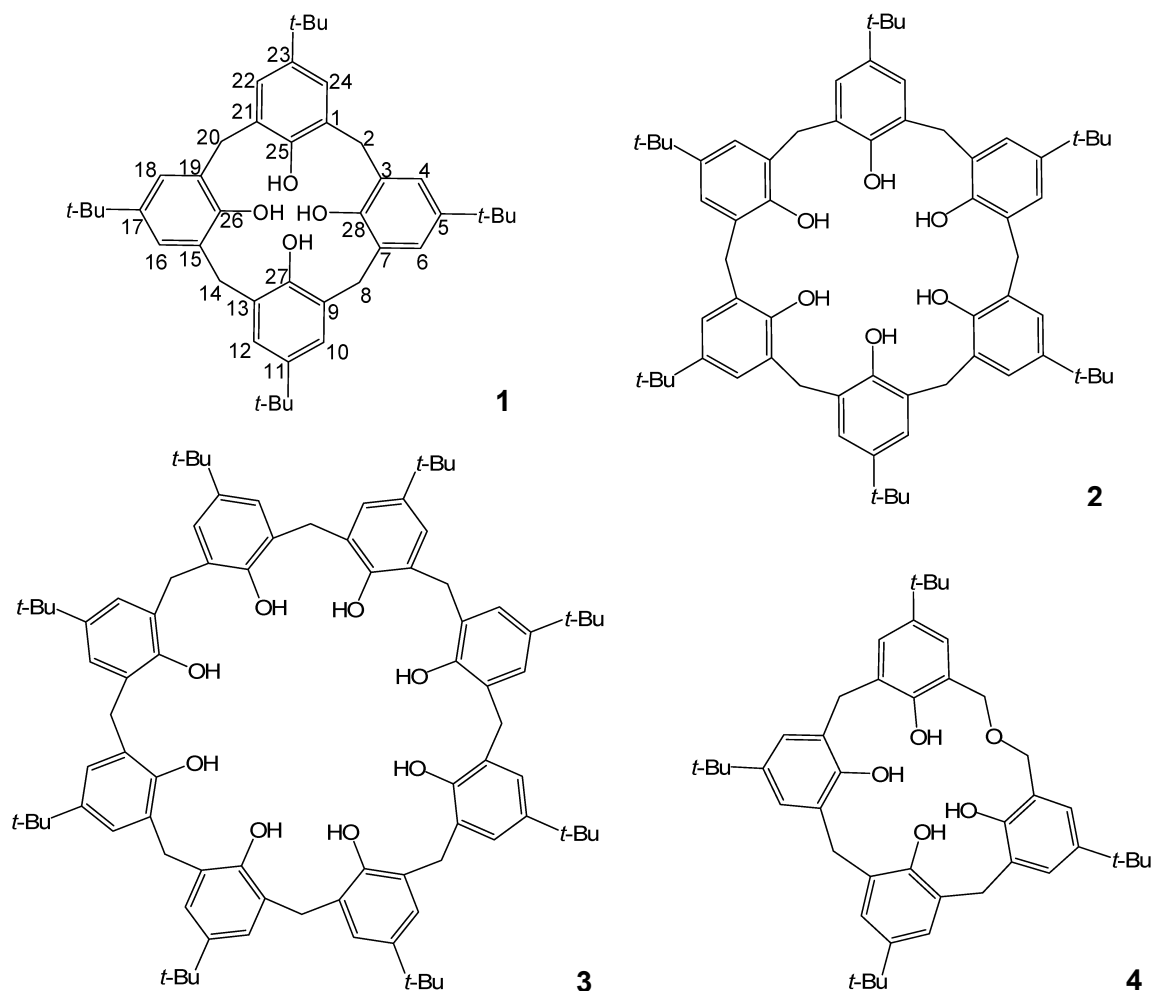
**Esquema 1.1.** Síntese geral de calixarenos.

O início da sua história remonta ao ano de 1872, quando Adolph von Baeyer efectuou pela primeira vez a reacção entre formaldeído aquoso e fenol em meio ácido, tendo obtido uma resina que não conseguiu caracterizar com os métodos disponíveis na altura. Passaram entretanto cerca de 30 anos até que a química do fenol-formaldeído conhecesse mais desenvolvimentos. Em 1907 Leo Baekeland usou aquela reacção para formar uma resina elástica e resistente que comercializou sob o nome de Bakelite.

O nascimento dos calixarenos propriamente ditos deu-se pelas mãos de Alois Zinke e Erich Ziegler, que durante os anos 40 e 50 do século passado estudaram aquela reacção de condensação. Estes químicos utilizaram fenóis *para*-substituídos em vez do fenol, eliminando assim a possibilidade de ocorrer reacção na posição *para* (que promove a polimerização) e obtendo produtos lineares. Zinke e o seu colaborador Ziegler condensaram vários *p*-alquilfenóis com formaldeído aquoso e hidróxido de sódio, obtendo produtos insolúveis com elevados pontos de fusão. Com base na determinação do peso molecular do acetato do produto obtido a partir do *p*-*terc*-octilfenol, Zinke atribuiu àqueles produtos, estruturas tetraméricas cíclicas. Estas reacções foram mais tarde repetidas por John Cornforth (1955) e os resultados obtidos pareciam de facto indicar que a reacção de Zinke produzia tetrâmeros cíclicos.

No início da década de 70 do século passado, David Gutsche, um químico americano da universidade de Washington, lembrou-se dos tetrâmeros cíclicos de Zinke como sendo compostos contendo cavidades apropriadas para a obtenção de simuladores enzimáticos. Assim, as investigações levadas a cabo pelo seu grupo demonstraram que a condensação directa de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico produzia geralmente misturas de oligómeros cíclicos com anéis de vários tamanhos.

Usando *p*-*tert*-butilfenol (o fenol mais estudado) obtinham o tetrâmero (**1**), o hexâmero (**2**), o octâmero (**3**), o composto dihomooxa (**4**), no qual uma ponte metilênica é substituída por uma oxodimetilénica (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) e ainda pequenas quantidades de pentâmero e heptâmero cíclicos.<sup>5</sup>



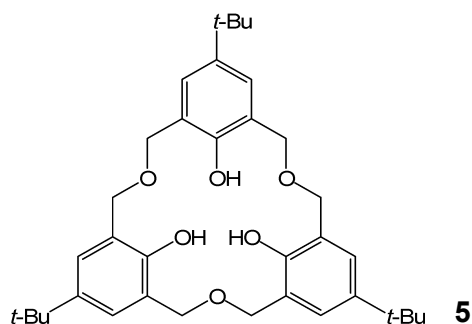
O nome calixareno foi também proposto por Gutsche devido à semelhança por ele observada entre a forma de um vaso grego (*calix crater*) e o modelo molecular de um dos conformémeros do tetrâmero cíclico. *Calix* vem de vaso e *areno* indica a presença de anéis aromáticos. Por exemplo, o nome do composto **1** é 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra-hidroxicalix[4]areno ou simplesmente *p*-*tert*-butilcalix[4]areno, no qual o número entre parênteses recto indica o tamanho do macrociclo e os restantes números e prefixos indicam a natureza e posição da substituição nos anéis aromáticos. No caso do composto **4**, o prefixo dihomo indica a presença de dois átomos adicionais (um de carbono e outro de oxigénio) e oxa indica um átomo de oxigénio em vez de um carbono. Devido também à

semelhança com um vaso grego, os calixarenos são normalmente desenhados com os substituintes *para* dirigidos para cima (coroa ou bordo superior) e os grupos hidroxilo dirigidos para baixo (coroa ou bordo inferior).<sup>4,5</sup>

## 1.2. Síntese de Calixarenos Precursores

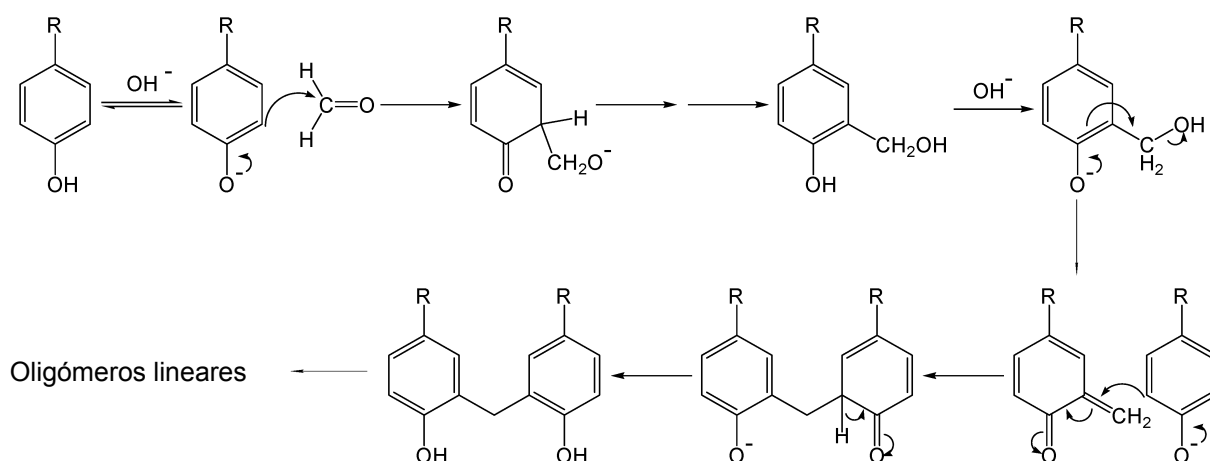
Como foi referido no início desta introdução, o principal método de síntese dos calixarenos precursores (aqueles que contêm grupos OH livres) é a condensação directa de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico. Esta reacção leva a misturas de produtos, cujas percentagens dependem das condições experimentais. Deste modo, a razão molar dos reagentes, a quantidade de base, o catião e a temperatura são factores que influenciam as selectividades e rendimentos de formação de cada produto.<sup>4</sup>

As condições experimentais óptimas para a síntese num só passo de calixarenos com quatro, seis ou oito unidades de *p-terc*-butilfenol são conhecidas e foram desenvolvidas por Gutsche.<sup>6-8</sup> É possível sintetizar os compostos **1**, **2** e **3** com rendimentos após recristalização de aproximadamente 50, 85 e 63%, respectivamente. Para a formação do tetrâmero as condições são baixa concentração de base (0,045 moles de NaOH por mole de *p-terc*-butilfenol) e altas temperaturas (refluxo em éter difenílico), para o hexâmero são necessárias quantidades bastante maiores de base (0,3 moles), catiões maiores (K<sup>+</sup> ou Rb<sup>+</sup>) e temperaturas mais baixas (refluxo em xileno) e no caso do octâmero são necessárias pequenas quantidades de base (0,03 moles de NaOH) e temperatura igual à do hexâmero. Os calixarenos análogos contendo um número ímpar de anéis aromáticos, nomeadamente os *p-terc*-butilcalix[5] e [7]arenos, têm também sido obtidos por condensação directa, mas com rendimentos bastante inferiores. Mais recentemente foram isolados e caracterizados por espectrometria de massa, calixarenos contendo de 9 a 20 unidades fenólicas.<sup>2</sup> No caso do *p-terc*-butildihomooxacalix[4]areno (**4**), inicialmente sintetizado por Gutsche, é actualmente preparado através de um procedimento mais simplificado (mesmas condições que o octâmero **3**) e com melhores rendimentos (cerca de 24%).<sup>9</sup> Outro homooxacalixareno precursor posteriormente sintetizado por Gutsche, o *p-terc*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno (**5**) é obtido numa síntese em dois passos que transforma o *p-terc*-butilfenol no 2,6-bis(hidroximetil)fenol, o qual sofre desidratação induzida termicamente originando o trímero cíclico **5**.<sup>10,11</sup>



Embora o *p*-*tert*-butilfenol seja o reagente mais usado na reacção de formação dos calixarenos, têm também sido usados outros fenóis *para*-substituídos como o *p*-*tert*-pentil-, o *p*-*tert*-octil e o *p*-*iso*-propilfenol, embora com menores rendimentos. Fenóis com grupos alquilo lineares em posição *para* também têm dado origem a calixarenos.<sup>5</sup>

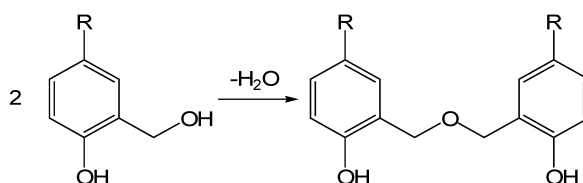
A síntese dos calixarenos catalisada por base, inicia-se com a formação de um anião fenóxido, que por adição nucleofílica ataca o carbonilo do formaldeído (esquema 1.2).<sup>4</sup>



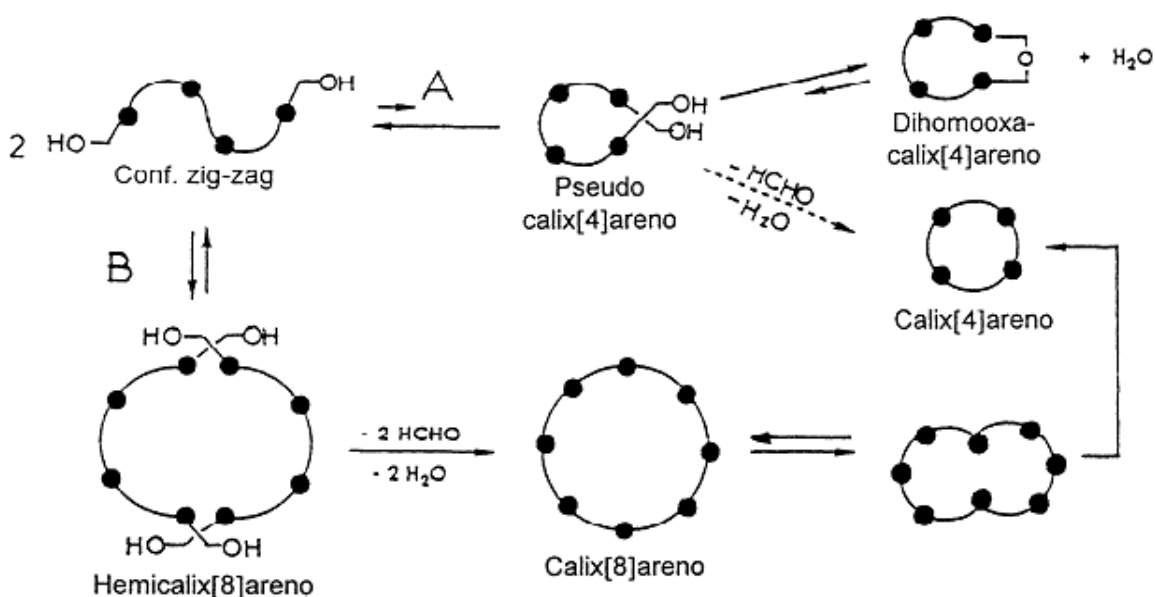
**Esquema 1.2.** Mecanismo de formação de oligómeros lineares.

Posteriormente, a condensação do hidroximetilfenol resultante com o fenol de partida origina oligómeros lineares, dímeros, trímeros, tetrâmeros, etc. Pode também ocorrer desidratação entre pares de hidroximetilfenóis, formando-se fenóis ligados por pontes tipo éter dibenzílico (esquema 1.3). Obtêm-se assim misturas contendo compostos lineares com pontes  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ , em vários graus de oligomerização. Não há certeza quanto ao mecanismo de transformação destes oligómeros lineares em calixarenos, contudo Gutsche propôs duas vias alternativas (figura 1.1). A primeira via (**A**) requer a transformação do tetrâmero linear, numa conformação zig-zag conhecida no estado

sólido, num pseudo-calix[4]areno, o qual por perda de uma molécula de água e de formaldeído dará origem ao calix[4]areno ou ao dihomooxacalix[4]areno por perda apenas de água. Na segunda via (**B**) dá-se a associação de um par de confórmeros em zig-zag através de ligações de hidrogénio intermoleculares, formando-se um hemicalix[8]areno. Este, por perda de água e formaldeído, originará o calix[8]areno que por elevação de temperatura se comprime no meio do anel, resultando num par de tetrâmeros. A hipótese de formação do tetrâmero cíclico a partir do octâmero cíclico foi suportada por evidência experimental.<sup>4,12</sup>



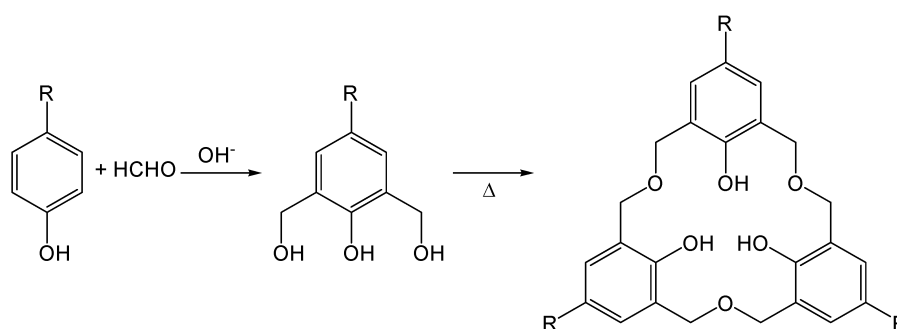
**Esquema 1.3.** Formação de fenóis ligados por pontes tipo éter dibenzílico.



**Figura 1.1.** Vias possíveis para a formação de calix[4] e [8]arenos. Reproduzida da referência 4.

A síntese de calixarenos pode também ser feita em vários passos recorrendo à condensação de fragmentos. Este método é mais demorado e origina rendimentos inferiores, mas permite a obtenção de calixarenos com substituintes diferentes nas posições *para*. O composto **5** anteriormente mencionado, é obtido através de uma síntese

em dois passos de acordo com o esquema 1.4.<sup>11</sup>



**Esquema 1.4.** Síntese geral de oxacalix[3]arenos.

## 1.3. Propriedades

### 1.3.1. Propriedades físicas e espectrais

Os calixarenos são caracterizados por apresentarem pontos de fusão elevados, geralmente superiores a 300 °C, que aumentam com o aumento das unidades fenólicas. Os calixarenos ímpares apresentam geralmente pontos de fusão inferiores aos dos pares. Este facto deve-se à existência de vários grupos OH livres, nos calixarenos precursores, que formam ligações de hidrogénio intramoleculares, havendo nos calixarenos ímpares sempre um grupo que não consegue formar essas ligações. A introdução de substituintes na coroa inferior (ver ponto 1.4.2) afecta bastante o ponto de fusão, tal como a natureza dos grupos substituintes em posição *para*.<sup>4</sup>

Os calixarenos precursores são insolúveis em água, mesmo em meio básico, bem como a generalidade dos seus derivados. A sua solubilidade em solventes orgânicos é também reduzida, mas suficiente para permitir o seu isolamento, purificação e caracterização. A solubilidade de um calixareno pode também ser influenciada pelos grupos substituintes em ambas as coroas. Por exemplo, grupos sulfonados na coroa superior ou grupos ácido carboxílico na coroa inferior permitem a solubilização em água e grupos éster e éter aumentam a solubilidade em solventes orgânicos.<sup>1,4</sup>

A acidez dos calixarenos precursores é influenciada pelas ligações de hidrogénio intramoleculares. A dissociação do primeiro protão dá-se a valores de pH bastante baixos comparativamente aos valores dos correspondentes fenóis, pois a carga do monoânion formado é estabilizada por fortes ligações de hidrogénio. Já os restantes  $pK_a$  são

comparáveis aos de outros fenóis, pois nestes casos a estabilização por ligações de hidrogénio dos iões não é capaz de contrariar as repulsões electroestáticas.<sup>5</sup>

As propriedades espectroscópicas dos calixarenos precursores são afectadas pelas ligações de hidrogénio fortes que estes são capazes de formar. A força destas ligações pode ser estabelecida por infravermelho e por ressonância magnética nuclear de protão. Os calixarenos exibem bandas de absorção de alongamento dos grupos OH a frequências baixas, entre 3100 e 3300  $\text{cm}^{-1}$ . No caso do RMN de  $^1\text{H}$ , as ligações de hidrogénio provocam um aumento do desvio químico do grupo OH, que é tanto maior quanto mais fortes forem essas ligações.<sup>4,5</sup>

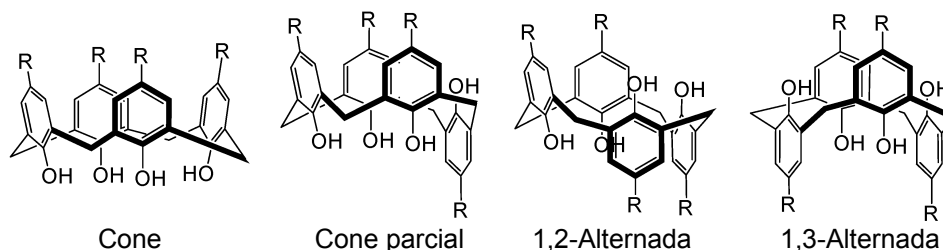
Os espectros de RMN dos calixarenos precursores são relativamente simples de interpretar devido à sua simetria. Por exemplo, para o *p-terc*-butilcalix[4]areno, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta à temperatura ambiente apenas singletos para os protões aromáticos, *terc*-butilo e hidroxilo e um par de dupletos para os protões  $\text{CH}_2$  das pontes. Este par de dupletos é um dos aspectos mais importantes nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . Foi verificado que este par de dupletos em  $\text{CDCl}_3$  e a 20 °C colapsava para um singuleto quando a temperatura atingia 60 °C. Posteriormente, através de experiências de NOE foi atribuído o duplete de menor desvio químico aos protões equatoriais (mais próximos dos anéis aromáticos) e o de maior desvio químico aos protões axiais (mais próximos dos grupos hidroxilo). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentam apenas quatro picos para as ressonâncias dos átomos de carbono aromáticos, uma para os átomos de carbono metilénicos e duas para os átomos de carbono dos grupos *terc*-butilo.<sup>5</sup>

Outra técnica espectrofotométrica usada na caracterização dos calixarenos é a espectrofotometria de massa, que com a cristalografia de raios-X permitem obter mais informação estrutural para estes macrociclos.<sup>5</sup>

### 1.3.2. Propriedades conformacionais

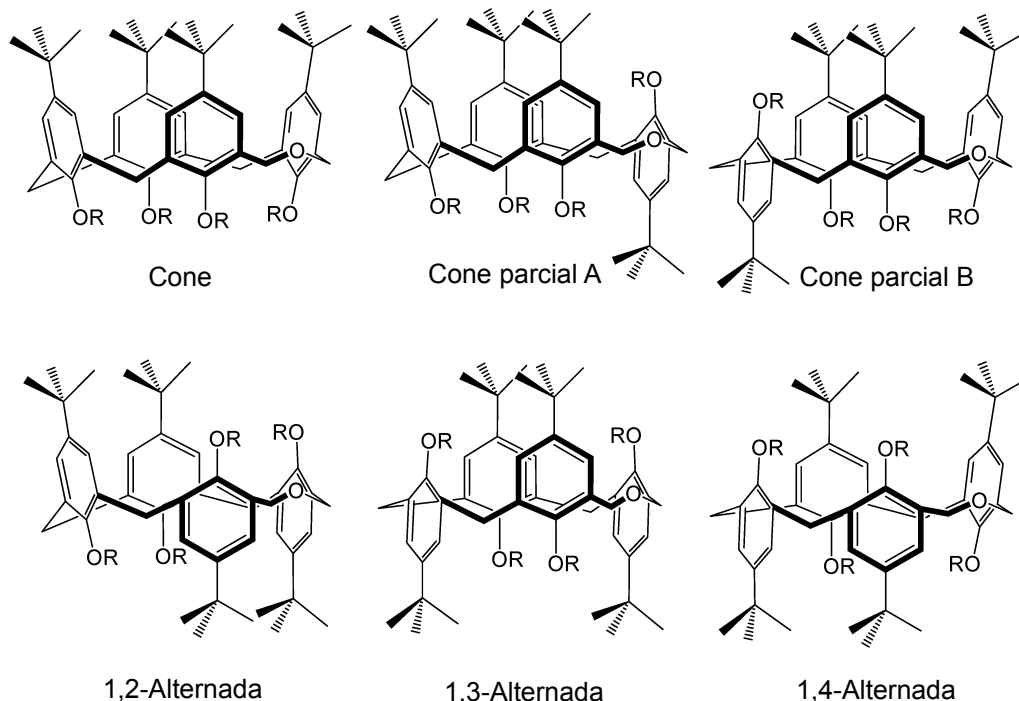
Um dos aspectos que despertam mais interesse nos calixarenos é a diversidade de conformações que estes podem assumir. Embora tenha sido Cornforth (1955) a propor pela primeira vez que os calix[4]arenos podiam existir em quatro conformações mais estáveis devido à inversão dos anéis fenilo relativamente ao plano médio da molécula, foi Gutsche quem lhes deu o nome. Deste modo, os calix[4]arenos podem existir nas conformações cone, cone parcial, 1,3-alternada e 1,2-alternada (figura 1.2). O aumento de

unidades fenólicas no esqueleto dos calixarenos provoca um aumento do número de conformações mais estáveis, embora para os calix[5]arenos este número seja o mesmo que para os calix[4]arenos, enquanto que para os calix[6]arenos o número é de oito e para os calix[8]arenos é de dezasseis conformações.<sup>4,5</sup>



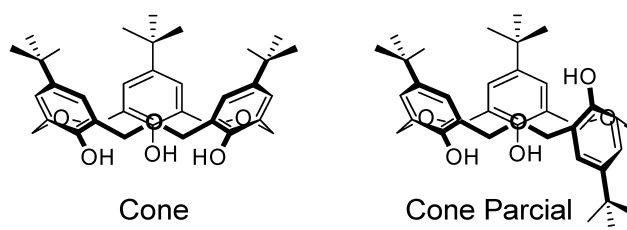
**Figura 1.2.** Conformações mais estáveis dos calix[4]arenos.

Nos dihomooxalix[4]arenos (compostos do tipo 4) a existência de uma ponte  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  implica uma perda de simetria da molécula em relação à do calix[4]areno, e por isso apresentam um maior número de conformações. Deste modo, os dihomooxalix[4]arenos possuem seis conformações mais estáveis: cone, cone parcial A, cone parcial B, 1,2-alternada, 1,3-alternada e 1,4-alternada (figura 1.3).<sup>4,13</sup>



**Figura 1.3.** Conformações mais estáveis dos dihomooxalix[4]arenos.

No caso dos hexahomotrioxacalix[3]arenos (compostos do tipo **5**) todas as pontes são do tipo  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ , tornando a molécula totalmente simétrica e apresentando apenas duas conformações mais estáveis, a cone e a cone parcial (figura 1.4).



**Figura 1.4.** Conformações mais estáveis dos hexahomotrioxacalix[3]arenos.

Os calixarenos precursores são conformacionalmente móveis em solução e à temperatura ambiente, especialmente em solventes polares que provocam uma diminuição da barreira de inversão, sendo esta mais acentuada se os solventes forem básicos e portanto capazes de estabelecer ligações de hidrogénio com os grupos hidroxilo do calixareno.

Através de estudos de RMN de  $^1\text{H}$  de temperatura variável, Kämmerer mostrou que as quatro conformações de um calix[4]areno eram facilmente interconvertíveis. Ele verificou que em clorofórmio e a temperaturas inferiores a  $20\text{ }^\circ\text{C}$  os prótons metilénicos apresentavam um par de dupletos, os quais colapsavam para um singuleto a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . A interpretação deste comportamento indica uma interconversão entre uma conformação cone e a sua imagem no espelho, a qual ocorre rapidamente a altas temperaturas, mas lentamente a baixas temperaturas.<sup>4</sup>

A inversão conformacional envolve a rotação dos grupos OH através do interior do anel, colocando para fora os substituintes *para*, pois para o calix[4]areno, o movimento oposto em que os substituintes *para* rodariam para o interior do anel está impedido, seja qual for o substituinte. Deste modo, os factores referidos acima, como a polaridade do solvente, o tamanho do calixareno e a sua capacidade de formar ligações de hidrogénio intramoleculares têm uma grande influência na conformação adoptada por cada macrociclo em solução e factores como os substituintes em posição *para* têm uma influência bastante reduzida. Por exemplo os calix[4], [5], dihomooxacalix[4] e hexahomotrioxacalix[3]arenos preferem adoptar a conformação cone, a qual é estabilizada por ligações de hidrogénio intramoleculares fortes.<sup>4</sup>

Embora os calixarenos possuam capacidade para incluir espécies químicas diversas,

são demasiado móveis, não possuindo cavidades rígidas. É assim necessário fixá-los, impedindo a sua inversão conformacional, quer pela introdução de grupos substituintes volumosos nas coroas ou estabelecendo pontes através de uma ou ambas as coroas. Nos calix[4]arenos a substituição do hidrogénio dos grupos hidroxilo por grupos maiores do que etilo é suficiente para evitar a inversão conformacional, permitindo a separação dos quatro confórmeros e sua distinção por RMN de  $^1\text{H}$  (tabela 1.1).<sup>5</sup> No caso dos dihomooxacalix[4]arenos, cuja cavidade é maior do que a dos calix[4]arenos, é necessária a substituição do átomo de hidrogénio do grupo OH por grupos maiores do que o propilo para impedir a inversão conformacional. No caso destes macrociclos, que possuem seis conformações mais estáveis, apenas é possível distinguir por RMN de  $^1\text{H}$  confórmeros com um plano de simetria (cone e 1,2-alternada), com um eixo de simetria (1,3-alternada e 1,4-alternada), e nenhum elemento de simetria (cone parcial A e B). Contudo, recorrendo ao RMN de  $^{13}\text{C}$  e à chamada “regra de Mendoza”<sup>14</sup> esta diferenciação pode ser possível (tabela 1.2).<sup>13</sup> Esta regra determina que quando dois anéis arilo estão numa orientação *syn* (para o mesmo lado) a ressonância do grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  aparece a cerca de 31 ppm e quando estão numa orientação *anti* (um para cima e o outro para baixo) a mesma ressonância aparece a 37 ppm. A “regra de Mendoza”, como passou a ser chamada, embora observada para calix[4]arenos tem também sido estendida a calix[5], [6] e dihomooxacalix[4]arenos.

**Tabela 1.1.** Características espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  para os confórmeros dos calix[4]arenos

Conformação	ArH	$\text{CH}_2$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
Cone	1 singuleto	1 par dupletos	1 singuleto
Cone parcial	2 singuletos e 2 dupletos ou 4 singuletos (1:1:1:1)	2 pares dupletos ou 1 par de dupletos e 1 singuleto (1:1)	3 singuletos (1:2:1)
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

As duas conformações do hexahomotrioxacalix[3]areno são facilmente distinguíveis por RMN de  $^1\text{H}$ , pois uma é totalmente simétrica, com 3 planos de simetria (cone) e a outra só tem um plano de simetria (cone parcial).

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

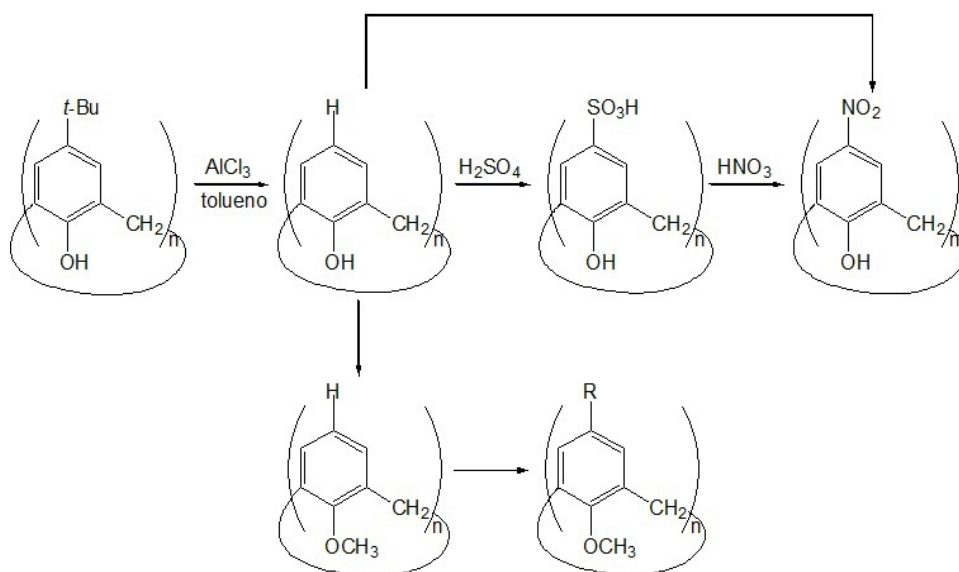
Elementos de simetria	Conformação	RMN $^1\text{H}$			RMN $^{13}\text{C}$				
		ArH	$\text{CH}_2$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Ar	$\text{CH}_2$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Ar $\text{CH}_2$ Ar
Plano	Cone	2 pares de dupletos	3 pares de dupletos	2 singuletos	12	3	2	2	1 $\approx$ $\delta$ 31
	1,2-Alternada	(1:1)	(2:2:1)	(1:1)					1 $\approx$ $\delta$ 31
Eixo	1,4-Alternada	2 pares de dupletos	2 pares de dupletos e 1 singuleto	2 singuletos	12	3	2	2	1 $\approx$ $\delta$ 31
	1,3-Alternada	(1:1)	(2:2:1)	(1:1)					1 $\approx$ $\delta$ 37
Nenhum	Cone parcial A	4 pares de dupletos	5 pares de dupletos	4 singuletos	24	5	4	4	1 $\approx$ $\delta$ 31
	Cone parcial B	(1:1:1:1)	(1:1:1:1:1)	(1:1:1:1)					1 $\approx$ $\delta$ 31
									1 $\approx$ $\delta$ 37
									1 $\approx$ $\delta$ 37

## 1.4. Modificações Estruturais

Os calixarenos precursores podem ser funcionalizados tanto na coroa superior, por substituições na posição *para*, como na coroa inferior por reacções dos grupos hidroxilo. A funcionalização vai alterar as suas propriedades e tornar as cavidades menos flexíveis, de modo a permitir a inclusão de espécies como catiões, aniões ou moléculas neutras, originando moléculas mais sofisticadas para as mais diversas aplicações.

### 1.4.1. Funcionalização da coroa superior

A funcionalização da coroa superior inicia-se pela desalquilação dos *p-terc*-butilcalixarenos precursores através de substituição electrófila. O grupo *p-terc*-butilo pode ser facilmente removido por uma reacção de Friedel-Crafts inversa ou transalquilação catalisada por  $\text{AlCl}_3$  e na presença de um aceitador adequado, como o tolueno.<sup>4</sup> A introdução directa de grupos funcionais através de reacções de substituição electrófila nem sempre tem resultado, pelo que tem sido conseguida a partir dos derivados substituídos na coroa inferior por grupos alquilo, principalmente o éter metílico (ver ponto 1.4.2). Já reacções como a sulfonação e a nitração têm sido feitas directamente a partir dos calixarenos contendo grupos hidroxilo, sendo a nitração possível também a partir do produto sulfonado (esquema 1.5).



**Esquema 1.5.** Esquema geral de funcionalização da coroa superior.

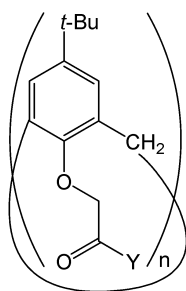
No caso dos *p-terc*-butildihomooxalixarenos a reacção de deterbutilação não tem sido conseguida, pois a ligação éter dibenzilica  $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$  é sensível à presença de ácidos de Lewis, como o  $\text{AlCl}_3$ , que provocam a sua clivagem.<sup>4</sup> Deste modo, para se obterem homooxalixarenos funcionalizados é necessário modificar o substituinte *para* no fenol inicial.<sup>10,11</sup>

### 1.4.2. Funcionalização da coroa inferior

A funcionalização da coroa inferior é de extrema importância para a inclusão de iões e moléculas neutras, pois são os grupos substituintes desta coroa que vão determinar as afinidades da cavidade. A substituição dos átomos de hidrogénio fenólicos por outros grupos pode ser feita por esterificação ou eterificação. A esterificação pode dar-se em todos os grupos OH de um calixareno, usando excesso de reagente. Deste modo, têm sido feitas acetilações e aroilações com cloreto de acetilo ou de benzoílo respectivamente, em presença de bases como a piridina, NaH ou  $\text{AlCl}_3$ . Também têm sido feitas acetilações usando anidrido acético na presença de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A esterificação parcial também tem sido obtida na presença de bases mais fracas, usando halogenetos de ácidos em quantidades limitantes e/ou usando reagentes mais volumosos.<sup>5</sup>

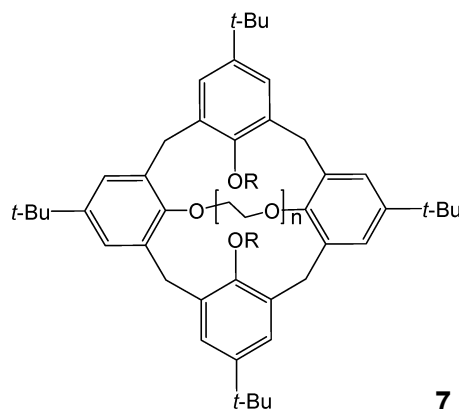
A alquilação de todos os grupos OH exige reagentes mais reactivos e isto é conseguido usando-se halogenetos de alquilo em refluxo de THF/DMF na presença de NaH. Esta reacção tem sido extensivamente usada para calix[4]arenos,<sup>15</sup> mas também tem sido aplicada com sucesso em calix[5],<sup>16</sup> [6],<sup>17,18</sup> [8],<sup>17,18</sup> dihomooxalix[4]arenos<sup>13</sup> e hexahomotrioxalix[3]arenos.<sup>19</sup> Usando halogenetos de alquilo substituídos do tipo  $\text{XCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{XCH}_2\text{COR}$  e  $\text{XCH}_2\text{CONR}_2$  podem obter-se derivados (**6**) com grupos éster,<sup>20</sup> cetona<sup>20</sup> e amida<sup>21</sup>, respectivamente. A partir destes têm sido obtidos outros derivados, como ácidos carboxílicos,<sup>22</sup> cloretos de ácidos, tioamidas,<sup>23</sup> etc. O uso de halogenetos de metilarilo contendo heteroátomos, tem levado à obtenção de derivados contendo grupos metilpiridilo.<sup>24</sup> Derivados análogos têm também sido obtidos a partir do *p-terc*-butildihomooxalix[4]areno<sup>25-27</sup> e do *p-terc*-butilhexahomotrioxalix[3]areno.<sup>11,28</sup>

As reacções de alquilação também podem originar calixcoroas,<sup>29</sup> que são compostos nos quais uma unidade éter coroa liga dois átomos de oxigénio fenólicos do calixareno (tipo **7**). Embora estes sejam as calixcoroas mais conhecidas, existem também calixarenos com pontes na coroa superior, ligando duas posições *para* de dois anéis arilo.



$n = 4, 5, 6, 8$

- 6a**  $Y = OR$
- b**  $Y = R$
- c**  $Y = NR_2$
- d**  $Y = OH$



**7**

## 1.5. Quiralidade

A quiralidade é um factor importante na utilização dos calixarenos como catalisadores, receptores ou sensores enantioselectivos de moléculas quirais como aminas e aminoácidos.

A introdução de substituintes quirais nas coroas inferior ou superior dos calixarenos pode conferir-lhes quiralidade. Contudo, estes macrociclos devido à não planaridade da sua estrutura molecular, podem apresentar outro tipo de quiralidade. Esta quiralidade inerente ou intrínseca é devida à ausência de um plano de simetria ou de um centro de inversão da molécula como um todo.<sup>4</sup> Este tipo de quiralidade pode provir do modelo de substituição e/ou conformação. Para os calix[4]arenos, a quiralidade inerente implica a introdução de pelo menos três substituintes diferentes na conformação cone e pelo menos dois para as restantes conformações. Estes calixarenos quirais terão ainda de ser conformacionalmente rígidos, a fim de poderem ser resolvidos nos respectivos enantiómeros.

A existência de uma ponte  $CH_2OCH_2$  como já foi anteriormente referido, significa que os dihomooxalix[4]arenos são menos simétricos do que os calix[4]arenos. Assim, os dihomooxalix[4]arenos podem ser inerentemente quirais mesmo tendo todos os substituintes iguais, bastando para isso que adoptem uma conformação cone parcial (totalmente assimétrica) ou as 1,3-alternada ou 1,4-alternada (eixo de simetria) e que os substituintes na coroa inferior sejam suficientemente volumosos para impedir a inversão conformacional. No caso do dihomooxalix[4]areno adoptar a conformação cone, a quiralidade inerente é obtida com apenas dois substituintes diferentes, incluindo o grupo OH.

## 1.6. Complexação em Solução

### 1.6.1. Catiões metálicos

Uma das características mais importantes dos calixarenos é a sua capacidade para incluírem e transportarem iões e moléculas neutras de forma reversível. Em solução, os calixarenos precursores exibem fraca ou nenhuma actividade ionofórica. Assim a funcionalização toma especial relevância nesta matéria, pois vai permitir que a cavidade seja mais favorável à inclusão de determinados iões. Desta forma, têm sido obtidos calixarenos funcionalizados na coroa inferior com substituintes contendo o grupo carbonilo de ésteres, cetonas e amidas, à semelhança de antibióticos macrocíclicos naturais contendo estes grupos.<sup>4</sup> Estes compostos têm sido extensamente estudados quanto à sua capacidade de extracção, complexante e de transporte através de membranas líquidas.<sup>4,5</sup> Os principais factores que podem influenciar a afinidade de um calixareno para com um catião são o tamanho, a conformação e a natureza dos grupos substituintes. As conclusões mais importantes encontradas para aqueles calixarenos ionóforos são as seguintes:<sup>5,30,31</sup>

Os derivados ésteres e cetonas de calix[4], [5] e [6]arenos, assim como os análogos homooxalixarenos mostram preferência pelos catiões alcalinos relativamente aos alcalino-terrosos. Os derivados tetraméricos são selectivos ao ião  $\text{Na}^+$ , sendo as cetonas ligandos mais fortes e os ésteres mais selectivos. A natureza do substituinte R no grupo éster dos calix[4]arenos influencia a selectividade da complexação. Os calix[5]arenos exibem um patamar de selectividade para os catiões  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ , e  $\text{Cs}^+$ , exibindo no entanto pouca discriminação entre eles. No que toca aos metais alcalinos, os calix[5]arenos ésteres apresentam uma forte dependência da natureza do substituinte *para* da coroa superior. Por exemplo, derivados substituídos na posição *para* com grupos benzilo, são mais selectivos do que os análogos contendo o grupo *terc*-butilo, provavelmente devido a um aumento de rigidez.<sup>31</sup> Os calix[6]arenos têm preferência pelo  $\text{Cs}^+$ , enquanto que os calix[7] e [8]arenos são agentes complexantes ineficazes para este tipo de catiões.

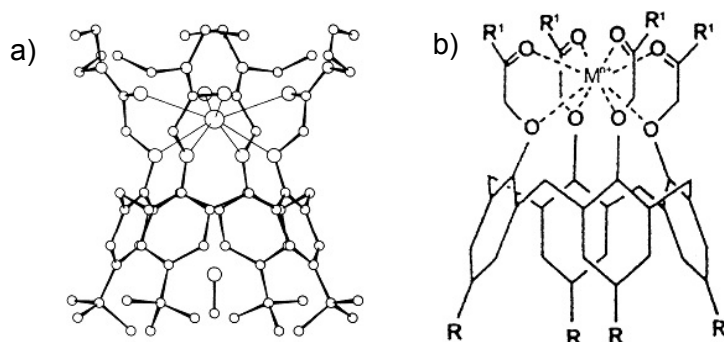
As tetraamidas terciárias apresentam maior afinidade para os iões alcalinos e alcalino-terrosos do que os ésteres e as cetonas, mas são menos selectivas do que os ésteres. As amidas são agentes complexantes mais fortes para os catiões alcalino-terrosos. Derivados amida terciários de calix[6] e [8]arenos mostram elevada afinidade para o  $\text{Sr}^{2+}$  em relação ao  $\text{Na}^+$ .<sup>31</sup>

Calixarenos com grupos ionizáveis também têm sido estudados como ligandos de catiões. Os derivados ácidos carboxílicos de calix[4]arenos formam ligações ainda mais fortes com os metais alcalinos e alcalino-terrosos do que as amidas, com preferência pelos últimos, exibindo uma elevada selectividade para o  $\text{Ca}^{2+}$  em relação ao  $\text{Mg}^{2+}$ .

Possuindo um tamanho ligeiramente maior do que o dos calix[4]arenos, os dihomooxacalix[4]arenos apresentam maior flexibilidade. Estes ligandos possuem em geral uma maior capacidade de extracção e complexação que os seus análogos calix[4]arenos, no entanto exibem menor selectividade. No caso dos hexahomotrioxacalix[3]arenos, estes apresentam uma flexibilidade conformacional ainda maior do que a dos dihomooxacalix[4]arenos e possuem apenas um máximo de três grupos substituintes, num total de seis sítios ligantes. Os dihomooxacalix[4]arenos<sup>32,33</sup> exibem um patamar de selectividade para o  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , com ligeira preferência pelo  $\text{K}^+$ , enquanto que os hexahomotrioxacalix[3]arenos<sup>28,34</sup> apresentam um pico de selectividade para o  $\text{Na}^+$ .

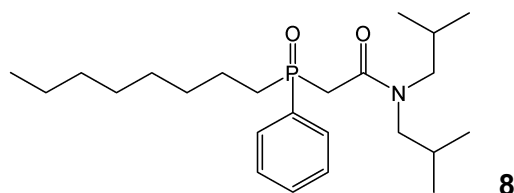
A maior parte dos derivados calix[4]arenos, dihomooxacalix[4]arenos e hexahomotrioxacalix[3]arenos com grupos carbonilo exibem a conformação cone em solução, a qual apresenta um elevado grau de pré-organização favorável à recepção de hóspedes. Desta forma, os grupos ligantes têm apenas de fazer um ligeiro movimento de rotação para o interior da cavidade para proporcionarem o número adequado de locais de ligação, como é indicado no exemplo da figura 1.5. Esta figura mostra a estrutura cristalográfica do complexo  $\text{K}^+$ -*p-terc*-butilcalix[4]areno tetraacetamida, com oito sítios ligantes entre o ião e o calixareno. A partir deste exemplo e com base em medidas de RMN tem-se assumido que complexos 1:1 análogos formem uma estrutura semelhante em solução. Os catiões estão assim localizados no interior da cavidade compreendida entre os átomos de oxigénio fenólicos e carbonílicos, sendo a complexação assegurada por atracções electroestáticas ião-dipolo entre o catião e as extremidades negativas dos dipolos C-O e C=O.<sup>5</sup>

Catiões de transição, pesados, lantanídeos e actinídeos têm também sido extraídos e complexados por calixarenos contendo grupos carbonilo.<sup>28,31,35-38</sup> Apesar destes compostos possuírem átomos de oxigénio doadores duros,<sup>39</sup> exibem ainda assim uma elevada afinidade para catiões macios como o  $\text{Ag}^+$  e o  $\text{Pb}^{2+}$  e também alguma preferência por catiões de natureza intermédia, como o  $\text{Cu}^{2+}$ . Esta capacidade extractante/complexante é particularmente acentuada no caso dos derivados amida.<sup>21,33,34</sup>



**Figura 1.5.** a) Estrutura cristalográfica de raios-X do complexo (1:1) K<sup>+</sup>-*p*-*tert*-butilcalix[4]areno tetraacetamida; b) Localização de um catião no centro da cavidade hidrófila de um calix[4]areno contendo grupos carbonilo.

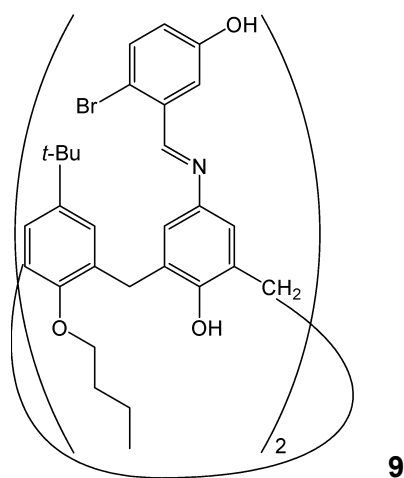
Derivados contendo átomos doadores mais macios como o azoto (por exemplo o grupo piridilo)<sup>40-42</sup> ou o enxofre (tioamidas),<sup>23</sup> têm também sido estudados e mostram maior afinidade para catiões mais macios, como os metais de transição e pesados. Outros derivados contendo átomos doadores de fósforo, além de extraírem metais pesados, permitem ainda a extração bem sucedida de lantanídeos e actinídeos. Por exemplo, calix[4]arenos contendo derivados do tipo CMPO (óxido de octil(fenil)-*N,N*-diisobutylcarbamoilmetilfosfina **8**), um conhecido agente complexante de actinídeos, mostraram preferência pelo actinídeo Th<sup>4+</sup> em relação a lantanídeos e resultados de extração superiores aos obtidos apenas com o CMPO.<sup>36</sup> Derivados ácidos carboxílicos de calix[4] e [8]arenos também apresentam preferência pelo actinídeo Th<sup>4+</sup> em relação a lantanídeos formando por vezes complexos mais fortes com estes do que os formados com metais alcalino-terrosos.<sup>31</sup>



A cavidade de derivados de calix[5] e [6]arenos sulfonados na coroa superior e substituídos na coroa inferior por ácidos carboxílicos é adequada à complexação do ião uranilo UO<sub>2</sub><sup>2+</sup>, presente na água do mar e que geralmente forma complexos com uma geometria pseudo planar penta ou hexacoordenada. Nesta complexação é destacada a

importância da neutralidade de carga do agente de extracção que pode ser atingida por adição de catiões orgânicos lipofílicos.<sup>43</sup>

Calixarenos funcionalizados na coroa superior têm sido muito menos estudados relativamente às suas propriedades complexantes. Já foram no entanto mencionadas as capacidades complexantes de calixarenos sulfonados na coroa superior, bem como derivados contendo substituintes do tipo CMPO. Há ainda exemplos de calix[4], [5] e [6]arenos substituídos com grupos  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$  e bipyridilo capazes de se ligarem a metais de transição.<sup>5</sup> Um dos exemplos mais recentes é o caso de um derivado do calix[4]areno substituído na coroa inferior com grupo propilo e fosforilado na coroa superior ( $\text{PO}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ), que é capaz de extrair selectivamente o ião  $\text{Th}^{4+}$  em relação a lantanídeos com dependência da concentração de sais de  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$ .<sup>44</sup> Outro exemplo recente são os calix[4]arenos com bases de Schiff na coroa superior com capacidade de extrair catiões de transição e pesados.<sup>45</sup> De entre os derivados estudados destaca-se o composto **9** que apresenta uma grande selectividade de extracção para o  $\text{Ni}^{2+}$  (quase 100% *E*) e valores próximos de zero para a maioria dos restantes catiões de transição e pesados estudados (tais como  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$  e  $\text{Pb}^{2+}$ ).



As calixcoroas (tipo **7**) têm demonstrado propriedades ionofóricas notáveis em relação a metais alcalinos exibindo elevada selectividade no seu reconhecimento. Deste modo, os calix[4]coroa-4 têm geralmente preferência pelo  $\text{Na}^+$ , enquanto os calix[4]coroa-5 e coroa-6 são selectivos para o  $\text{K}^+$  e  $\text{Cs}^+$ , respectivamente.<sup>29</sup> Os derivados mais importantes contêm grupos  $\text{R} = n\text{-Pr}$ ,  $i\text{-Pr}$  ou  $n\text{-octil}$  e encontram-se numa conformação 1,3-alternada. De um modo geral, estes derivados exibem fraca selectividade para os catiões alcalino-terrosos.

## 1.6.2. Catiões orgânicos

Os calixarenos também têm a capacidade de complexar catiões orgânicos, como alquilamónio e guanidínio.<sup>4,5</sup> Os calixarenos precursores como o *p*-alilcalix[4]areno, são capazes de receber na sua cavidade aminas, como a *terc*-butilamina, através de uma transferência de protão do calixareno para a amina.

Derivados éteres alquilo de calix[4], [6] e [8]arenos são capazes de complexar catiões tetralquilamónio em solventes orgânicos através de interacção catião- $\pi$ .

Calixarenos sulfonados na posição *para* são dos calixarenos solúveis em água mais estudados. As suas cavidades hidrofóbicas são ideais para complexação de catiões orgânicos, nomeadamente contendo função amónio, como é o caso do arenodiazónio, 1-adamantiltrimetilanilínio, trimetilanilínio e azul de fenol.

Os homooxacalixarenos são também capazes de complexar fortemente iões de amónio quaternário em solventes lipofílicos. Estudos indicam que os homooxacalixarenos precursores, *p-terc*-butildihomooxacalix[4]areno (**4**) e *p-terc*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno (**5**), com os grupos OH livres, são capazes de complexar vários iões de amónio quaternários, entre os quais a acetilcolina.<sup>10</sup> Derivados de **4** substituídos com grupos éter benzílico ou *n*-hexílico na coroa inferior, também demonstraram capacidade para complexar catiões alquilamónio (lineares e ramificados) e di-*n*-alquilamónio.<sup>46</sup>

Já foram também estudadas calixcoroas capazes de distinguir enantiómeros de várias aminas e aminoácidos quirais.<sup>29</sup> Outras calixcoroas estudadas são capazes de complexar o catião *n*-BuNH<sub>3</sub><sup>+</sup> selectivamente em relação aos seus isómeros ramificados.<sup>47</sup>

## 1.6.3. Aniões

Apenas nos últimos anos tem surgido uma grande variedade de calixarenos receptores de aniões. Isto porque a complexação de aniões é mais difícil que a de catiões, pois os aniões têm um tamanho maior (logo uma razão carga/raio menor, resultando em interacções electrostáticas mais fracas), uma maior variedade de geometrias e são dependentes do pH e da solvatação. No entanto, têm sido desenvolvidos calixarenos substituídos na coroa superior ou na inferior com unidades carregadas positivamente ou deficientes em electrões e também calixarenos neutros que complexam os aniões através de ligações de hidrogénio.<sup>48,49</sup>

Os aniões têm elevada importância biológica uma vez que a maioria dos substratos

enzimáticos e co-factores são aniônicos e a má regulação de funções aniônicas pode provocar o desenvolvimento de doenças como a fibrose cística, o cancro e o Alzheimer. Também a nível ambiental os aniões têm grande importância, pois aniões como o nitrato e o fosfato resultantes de actividades humanas, são responsáveis pela poluição de cursos de água e poços.

Como foi dito, existem vários tipos de receptores sintéticos. Os sistemas inorgânicos mais estudados fazem uso das unidades cobaltoceno e ferroceno, combinados com o grupo amida, para determinar electroquimicamente a complexação de aniões. Por exemplo, derivados de calix[4]arenos di-substituídos na coroa superior por grupos amida e unidades cobaltoceno positivamente carregadas e por grupos metilo na coroa inferior, são capazes de complexar selectivamente dicarboxilatos.<sup>50</sup>

Calix[4]arenos substituídos na coroa inferior por grupos amida contendo unidades bipyridina de ruténio (II) têm também sido largamente investigados. A ligação de catiões de transição como o ruténio aos anéis aromáticos do calix[4]areno confere-lhe uma redução da densidade de carga propícia à ligação de aniões com preferência pelos halogenetos, em especial o cloreto.<sup>51</sup>

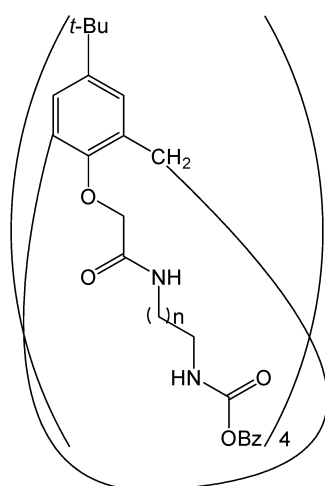
Relativamente aos receptores orgânicos, estes usam apenas grupos doadores de ligações de hidrogénio, como as amidas, as ureias e os pirrolos.<sup>49</sup> Calix[4]arenos contendo grupos ureia e tioureia têm sido os mais estudados relativamente ao reconhecimento de aniões. Os grupos NH das ureias (e tioureias) fornecem ligações de hidrogénio efectivas e direccionais, propriedades importantes no design de receptores de aniões.<sup>48</sup>

Foram obtidos derivados de calix[4]arenos di e tetra-substituídos na coroa inferior com grupos ureia ou tioureia e apresentaram boa selectividade para os aniões halogenetos, nomeadamente para o  $\text{Cl}^-$  em  $\text{CDCl}_3$ .<sup>52</sup> Têm também sido mencionados estudos de calix[4]arenos receptores de oxoaniões. Por exemplo, calix[4]diquinonas com grupos ureia mostraram uma selectividade elevada para o anião tetraédrico  $\text{HSO}_4^-$  sobre os  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ .<sup>53</sup> Oxoaniões planares têm também sido estudados, assim como calix[4]arenos funcionalizados com grupos ureia (ou tioureia) na coroa superior, os quais apresentaram uma eficiência elevada para aniões carboxilato em DMSO.<sup>54</sup> Foram estudados calix[4]arenos funcionalizados com grupos tioureia na coroa superior quanto à influência da rigidez da cavidade na selectividade. Os calixarenos mais rígidos, substituídos com dois éteres coroa na coroa inferior, apresentaram melhor capacidade para complexar aniões esféricos mas pior para o anião tetraédrico  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  do que os seus

análogos mais flexíveis substituídos na coroa inferior com grupos propilo.<sup>55</sup>

Há ainda calixarenos funcionalizados com grupos carregados positivamente capazes de formar ligações com aniões, como por exemplo calix[4]arenos contendo grupos alquilamónio. Estes são capazes de extrair selectivamente iões cromato e dicromato na presença de outros aniões.<sup>56</sup>

Recentemente, têm sido sintetizadas novas moléculas hospedeiras que complexam simultaneamente ambos os iões de um dado sal. O reconhecimento de pares iónicos por estes receptores ditópicos representa uma área muito promissora no domínio da química supramolecular.<sup>49</sup> Os primeiros receptores ditópicos estudados recebiam ambos os iões na mesma cavidade, como é o caso do derivado **10** em que a complexação com o catião  $\text{Na}^+$  promove a ligação ao anião.<sup>57</sup> Neste caso a selectividade depende do tamanho da cadeia espaçadora, apresentando os derivados **10a** e **b** constantes de associação elevadas para os aniões  $\text{Cl}^-$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , enquanto que **10c** é selectivo para o  $\text{Br}^-$ .



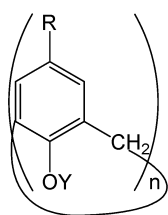
**10 a**     $n = 1$   
**b**         $n = 3$   
**c**         $n = 5$

Actualmente estudam-se receptores heteroditópicos propriamente ditos, nos quais há dois locais separados de complexação para o catião e o anião. Os receptores heteroditópicos podem combinar grupos electroattractores como amidas ou ureias numa coroa, com grupos electrodoadores como éteres coroa ou ésteres na outra coroa. É o caso de um derivado calix[4]areno contendo quatro grupos etiléster na coroa inferior e dois grupos ureia na coroa superior.<sup>58</sup> Este só é capaz de se ligar a aniões depois de complexar o catião  $\text{Na}^+$  na coroa inferior. A complexação do catião origina uma alteração conformacional que provoca a quebra das ligações de hidrogénio intramoleculares promovendo assim a complexação dos aniões.

### 1.6.4. Moléculas neutras

Além de iões, os calixarenos são também capazes de incluir nas suas cavidades moléculas neutras. Por exemplo o *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**1**) é capaz de formar complexos fracos com o tolueno e o clorofórmio, enquanto que calix[4]arenos sulfonados na coroa superior e contendo grupos OH livres ou funções ácido carboxílico na coroa inferior, são capazes de complexar acetonitrilo, acetona e etanol.<sup>59</sup>

O derivado sulfonado **11a**, solúvel em água, é capaz de extrair fulereno C<sub>60</sub> de um meio orgânico para água.<sup>60</sup> Contudo, as cavidade dos calix[5], [6] e hexahomotrioxacalix [3]arenos apresentam um tamanho mais adequado à inclusão destes compostos, apresentando fortes interacções entre estes e os grupos OH dos calixarenos na conformação cone.<sup>60</sup> Outros derivados solúveis em água, como os *p*-(dialilaminoetil)calixarenos **11b** e os *p*-(caboxietil)calixarenos **11c**, são capazes de complexar hidrocarbonetos aromáticos, com selectividade dependente do tamanho do anel.<sup>4</sup>



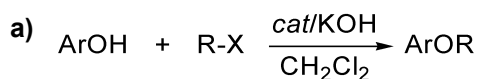
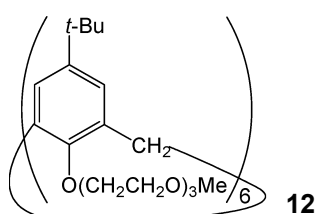
<b>11a</b> n = 4,	Y = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na,	R = H
<b>b</b> n = 4-8,	Y = H,	R = CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
<b>c</b> n = 4-8,	Y = H,	R = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H

## 1.7. Aplicações Diversas

As aplicações dos calixarenos são fortemente dependentes da sua capacidade de complexar e transportar de um modo selectivo iões e moléculas neutras, como descrito anteriormente. É possível ajustar a selectividade dos calixarenos funcionalizando as suas coroas superior e inferior com substituintes que lhe confirmam as propriedades desejadas, podendo ainda obter-se macrociclos com tamanhos muito variados. Esta grande versatilidade tem permitido a aplicação dos calixarenos nas mais variadas áreas, tais como catalisadores, sensores, em separações iónicas e moleculares, como estruturas modelo para biossimuladores, entre outras.<sup>61</sup>

Os calixarenos usados como catalisadores podem funcionar como agentes de transferência de fase ou como agentes receptores na simulação de enzimas. O

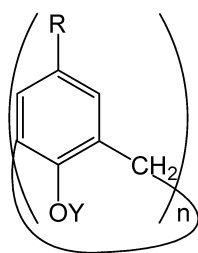
calix[6]areno **12** foi usado como agente de transferência de fase eficiente na catálise da reacção de formação de éteres a partir de fenóis e halogenetos de alquilo e arilo na presença de KOH (esquema 1.6a), bem como na reacção de formação de ésteres a partir de carboxilatos metálicos e halogenetos de alquilo (esquema 1.6b). A capacidade catalítica de **12** parece ser determinada pela sua capacidade de se ligar ao catião metálico e conseqüente solubilização e activação do anião.<sup>62</sup>



**Esquema 1.6. a)** Reacção de formação de éteres a partir de fenóis; **b)** Reacção de formação de ésteres a partir de carboxilatos metálicos e halogenetos de alquilo.

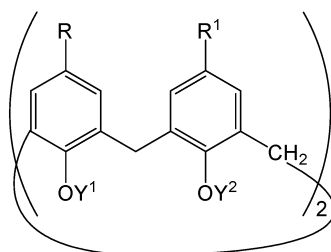
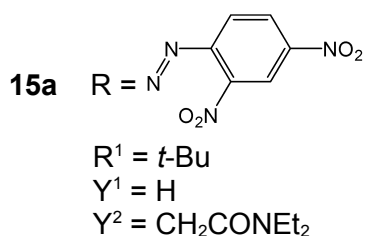
Os calix[6]arenos do tipo **13**, solúveis em água, são capazes de catalisar de forma eficiente a hidratação da 1-benzil-1,4-dihidronicotinamida (BNAH), um análogo sintético do dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH) de importância biológica. A catálise dá-se através de um mecanismo semelhante ao sugerido para a hidratação do NADH catalisada pela enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase.<sup>62</sup>

A construção de vários tipos de sensores, como eléctrodos selectivos de iões (membrana líquida ou policloroeteno, mais conhecido como PVC), tem por base as propriedades ionofóricas dos calixarenos. Por exemplo, o eléctrodo contendo o derivado tetrametil éster do *p-terc*-butilcalix[4]areno (**14a**) demonstrou selectividade para o Na<sup>+</sup>, sendo esta até superior à exibida por eléctrodos de vidro comerciais.<sup>4</sup> Outros eléctrodos selectivos ao Na<sup>+</sup> contendo o derivado **14b** têm sido usados com sucesso na determinação da concentração deste ião no sangue.<sup>61</sup> Também existem eléctrodos selectivos para outros catiões como o eléctrodo contendo o derivado **14c** que apresenta excelente selectividade para o Cs<sup>+</sup> em relação a outros catiões do grupo I e II.<sup>63</sup> Há ainda eléctrodos com selectividade para catiões de metais pesados, como o Pb<sup>2+</sup>. O eléctrodo contendo o derivado tetra(dimetil)tioamida **14d** exibiu uma selectividade elevada contra os metais alcalinos, o Cu<sup>2+</sup>, o Zn<sup>2+</sup> e o Cd<sup>2+</sup> e encontra-se disponível comercialmente como um agente selectivo ao Pb<sup>2+</sup>.<sup>64</sup>

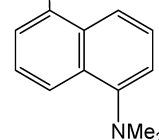


- |            |        |                                    |  |
|------------|--------|------------------------------------|--|
| <b>13a</b> | n = 6, | R = SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , | Y = H                                  |
| <b>b</b>   | n = 6, | R = SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , | Y = CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H  |
| <b>14a</b> | n = 4, | R = <i>t</i> -Bu,                  | Y = CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me |
| <b>b</b>   | n = 4, | R = <i>t</i> -Bu,                  | Y = CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et |
| <b>c</b>   | n = 6, | R = H,                             | Y = CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et |
| <b>d</b>   | n = 4, | R = <i>t</i> -Bu,                  | Y = CH <sub>2</sub> CSNMe <sub>2</sub> |

As propriedades ionofóricas dos calixarenos permitem ainda a construção de sensores ópticos capazes de detectar e analisar iões ou moléculas por alteração de cor (cromogénicos) ou fluorescência (fluorescentes). Uma solução do calix[4]areno **15a** em clorofórmio apresenta uma mudança de cor de amarelo para azul esverdeado quando em contacto com o catião Ca<sup>2+</sup>.<sup>65</sup> **15a** exibe ainda elevada selectividade para Ca<sup>2+</sup> a pH fisiológico o que pode permitir a sua utilização em sensores cromogénicos para aplicações biológicas. O derivado **15b** é capaz de extrair o catião Hg<sup>2+</sup> selectivamente na presença de outros catiões (como Ag<sup>+</sup>, Tl<sup>+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> ou Fe<sup>3+</sup>) de um meio aquoso para clorofórmio, apresentando uma diminuição da sua fluorescência, o que o torna um candidato promissor para a construção de sensores fluorescentes para o Hg<sup>2+</sup>.<sup>66</sup>



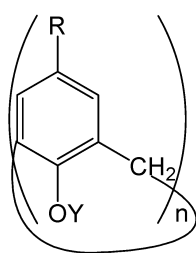
- 15b** R = R<sup>1</sup> = *t*-Bu  
 Y<sup>1</sup> = Me  
 Y<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C(O)NHSO<sub>2</sub>



Calixarenos com propriedades ópticas não lineares podem ser usados no desenvolvimento de materiais que funcionem como guias de ondas, podendo vir a ser aplicados em lasers, dispositivos electrónicos ou em comunicações.<sup>61</sup>

A aplicação de calixarenos em separações iónicas tem-se centrado no tratamento de resíduos radioactivos. No que diz respeito a estes resíduos, os calixarenos têm sido usados principalmente na remoção de iões Cs<sup>+</sup> e de urânio (ião UO<sub>2</sub><sup>2+</sup>) de resíduos aquosos. No entanto, soluções para remover o Sr<sup>2+</sup> radioactivo bem como lantanídeos e actinídeos também têm sido desenvolvidas, assunto já referido no ponto 1.6.1. O Cs<sup>+</sup> radioactivo tem sido removido por derivados calix[4]coroa-6<sup>67</sup> a partir de amostras que simulam resíduos nucleares. A extracção selectiva do ião UO<sub>2</sub><sup>2+</sup> tem interesse não só para

o tratamento de resíduos radioactivos, mas também devido à importância do urânio em questões energéticas.<sup>61</sup> Foram já estudados vários calixarenos (**16**) capazes de extrair  $UO_2^{2+}$  da água do mar ou de meios fortemente ácidos ou básicos. O  $Sr^{2+}$  radioactivo tem sido extraído selectivamente por derivados amida calix[4], [6] e [8]arenos, nomeadamente o octâmero **17a** mostrou uma elevada eficiência extractante, com selectividades  $Sr^{2+}/Na^+ > 20000$ .<sup>61</sup> Derivados de calix[4]arenos contendo CMPO na coroa inferior (**17b**) são capazes de extrair lantanídeos e actinídeos de amostras que simulam resíduos nucleares.<sup>68</sup>



- 16a**  $n = 6$ ,  $Y = CH_2CONHOH$ ,  $R = t\text{-Bu}$   
**b**  $n = 6$ ,  $Y = CH_2CO_2H$ ,  $R = t\text{-Bu}$   
**c**  $n = 5$ ,  $Y = H$ ,  $R = SO_3Na$
- 17a**  $n = 8$ ,  $Y = CH_2CONEt_2$ ,  $R = t\text{-Bu}$   
**b**  $n = 4$ ,  $Y = NHCOCH_2POPh_2$ ,  $R = t\text{-Bu}$

Os calixarenos têm também sido usados como fases estacionárias na separação de diversos compostos (separações moleculares). Por exemplo, o derivado hexapropílico do *p*-*tert*-butilcalix[6]areno quando ligado a uma matriz de sílica-gel revelou-se eficiente na separação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e fulerenos, estando esta aplicação patenteada.<sup>61</sup>

No que diz respeito às aplicações biológicas dos calixarenos, estas não se restringem à simulação enzimática. Por exemplo, alguns calixarenos sulfonados na coroa superior demonstraram em ensaios *in vitro* e *in vivo* propriedades anticoagulantes e antitrombóticas semelhantes às dos fármacos convencionais heparina e cumarina, respectivamente, apresentando ainda um risco de hemorragia mais reduzido.<sup>69</sup> Calix[4]arenos contendo grupos éteres propílico na coroa inferior e funcionalizados com pontes peptídicas na coroa superior demonstraram actividade inibitória para bactérias gram-positivas, por vezes muito próxima da do antibiótico natural vancomicina.<sup>69</sup>

A nível ambiental, os calixarenos têm também sido aplicados. Por exemplo, existem nanomateriais baseados em calix[4]arenos tetraalquilados capazes de encapsular gases  $NO_x$  (os quais têm influência no aquecimento global) de uma forma selectiva, reversível e visível por alteração da cor.<sup>70</sup>

Para além das diversas aplicações já descritas, existem mais de 400 patentes registadas que referem a aplicação de calixarenos à escala industrial ou essa

possibilidade.<sup>71</sup> Muitas destas patentes envolvendo calixarenos dizem respeito à sua utilização como adesivos, *toners* fotográficos, tintas de cabelo, aditivos para combustíveis diesel, antioxidantes estabilizadores, sensores de temperatura, entre outros. No campo das aplicações biológicas, existem patentes como a que descreve a utilização de sais de sulfonato- e acetato-calixarenos na detecção de colesterol contido em lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) no soro humano.<sup>72</sup> Na área da farmacologia, nomeadamente em anestesiologia, foram usados *p*-sulfonilcalix[6] e [8]arenos como agentes quelantes de fármacos de indução de bloqueio neuromusculares.<sup>73</sup> Algumas das patentes mais recentes dizem também respeito a calixarenos com actividade biológica, como é o caso da patente referente a simuladores de péptidos que apresentam actividade bactericida, antiangiogénica e antitumoral<sup>74</sup> ou a patente que refere a utilização de calixarenos em ensaios imunológicos.<sup>75</sup>

## **2. RESULTADOS E DISCUSSÃO**



## 2.1. Preâmbulo

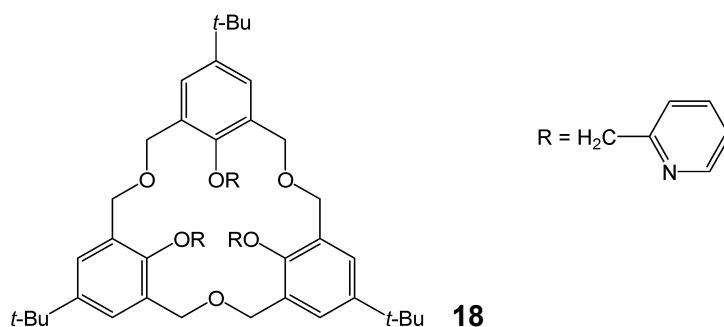
O trabalho apresentado nesta Tese de Mestrado divide-se em duas partes. Na primeira foram estudadas as propriedades extractantes e complexantes de homooxacalixarenos, nomeadamente dihomooxacalix[4]arenos e hexahomotrioxacalix[3]arenos, contendo grupos piridilo na coroa inferior, relativamente a catiões metálicos. Estes resultados encontram-se publicados nas referências 76 e 77. Na segunda parte foi feita a síntese e determinada a afinidade receptora de dihomooxacalix[4]arenos contendo grupos ureia ou tioureia na coroa inferior para com aniões de várias geometrias. Estes resultados encontram-se também publicados nas referências 78 e 79.

## 2.2. Homooxacalixarenos Funcionalizados com Grupos Piridilo na Coroa Inferior

### 2.2.1. Estudos de extracção

#### 2.2.1.1. Catiões de transição e pesados

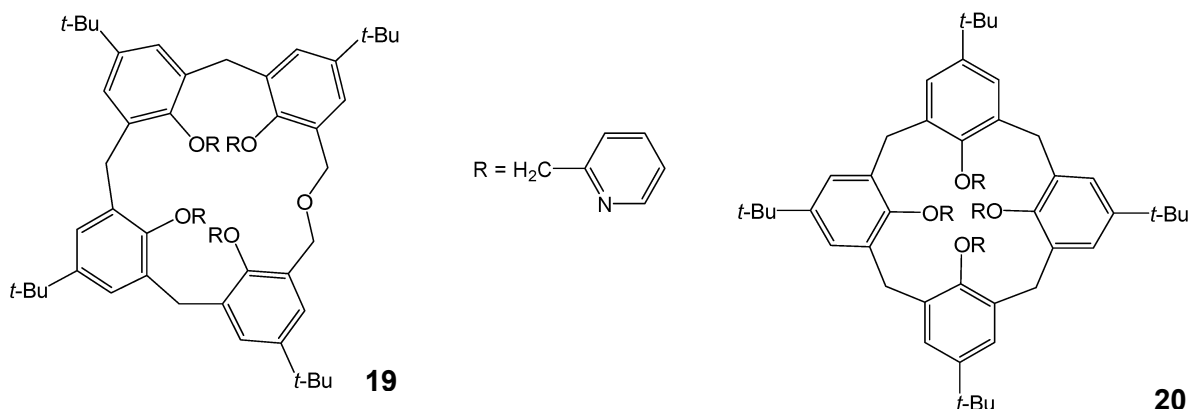
Este trabalho iniciou-se com o estudo das propriedades extractantes do calixareno tripiridilo **18**, derivado do *p-terc*-butilhexahomotrioxacalix[3]areno (**5**), nas suas duas conformações possíveis: cone e cone parcial (cp). Apesar de já ter sido anteriormente sintetizado,<sup>80,81</sup> as propriedades ionofóricas deste ligando não tinham ainda sido estudadas quanto à sua afinidade com diversos tipos de iões metálicos. Deste modo, foram feitos estudos usando o método de extracção do picrato desenvolvido por Pedersen.<sup>82</sup> Este método representa um meio semi-quantitativo, apropriado para medir a capacidade de transferência de iões de uma solução aquosa para um solvente orgânico. Pedersen verificou que ao colocar uma solução orgânica contendo um éter coroa em contacto com uma solução aquosa contendo um sal, havia transferência do sal da fase aquosa para a fase orgânica. Uma vez que o sal não era solúvel em solventes orgânicos, a medida da quantidade de sal na fase orgânica poderia ser uma forma de avaliar as interacções entre o catião e o macrociclo, tendo em conta no entanto outros factores como a solubilização do complexo e a interacção do anião com o solvente. Tentando maximizar a eficiência da extracção, Pedersen usou o anião picrato, que por ser grande e bastante polarizável é mais facilmente solubilizável. Além disso, o ião picrato apresenta um máximo de absorção próximo dos 360 nm, facilitando assim a utilização de métodos espectrofotométricos.



Apesar dos resultados da extracção não dependerem apenas das interacções entre o catião e o macrociclo, este método tem sido útil na avaliação de propriedades ionofóricas de diferentes compostos, como por exemplo relativamente ao efeito dos tamanhos da cavidade e do catião, sendo os resultados muitas vezes consistentes com os obtidos por outros métodos.

Prepararam-se então soluções aquosas de picratos dos diversos metais e soluções dos derivados piridilo em diclorometano, em concentrações iguais ( $2,5 \times 10^{-4}$  M). Volumes iguais destas soluções foram misturados para cada par calixareno/catão e a mistura resultante foi vigorosamente agitada e termostaticada a 25 °C. Após separação completa das fases, determinou-se a concentração do ião picrato, na fase aquosa, por espectrofotometria de UV-visível a 354 nm (comprimento de onda do máximo de absorção do ião picrato). Fizeram-se ainda ensaios em branco (apenas com diclorometano) que mostraram que não ocorre extracção significativa de picrato na ausência dos calixarenos.

Os resultados obtidos (percentagem de extracção) são apresentados na tabela 2.1 e nas figuras 2.1 e 2.2, bem como os resultados anteriormente determinados para os compostos análogos **19** e **20**,<sup>42</sup> derivados do *p*-*tert*-butildihomooxacalix[4]areno (**4**) e do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**3**), respectivamente.



O derivado tripiridilo **18**-cone parcial é um extractante que varia de fraco a bom para os catiões de transição, apresentando valores de extracção que vão desde os 8 aos 54 %. Este derivado, com apenas três grupos substituintes (comparativamente aos quatro dos derivados **19** e **20**), apresenta valores de extracção mais elevados para a generalidade dos metais de transição do que os seus análogos, enquanto o derivado **18**-cone apresenta os menores valores, com excepção para o  $\text{Co}^{2+}$  e o  $\text{Ni}^{2+}$ . Estes resultados parecem indicar que a interacção com o catião sofre uma forte participação do grupo

piridilo que se encontra invertido. Os catiões  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Cu}^{2+}$  foram os mais bem extraídos da série, com clara preferência pelo  $\text{Fe}^{2+}$  (54 e 20 %, respectivamente para o **18-cone** parcial) como se pode ver na figura 2.1. De acordo com o princípio de Pearson sobre a dureza dos ácidos e bases de Lewis,<sup>39</sup> os ácidos duros preferem associar-se a bases duras e os ácidos macios a bases macias. Nestes casos a associação destes catiões metálicos, ácidos de Lewis com carácter intermédio, é favorecida pela interacção com os átomos de azoto doadores do grupo piridilo.

**Tabela 2.1.** Percentagem de extracção de picratos de metais de transição e pesados para  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $25^\circ\text{C}^{\text{a}}$

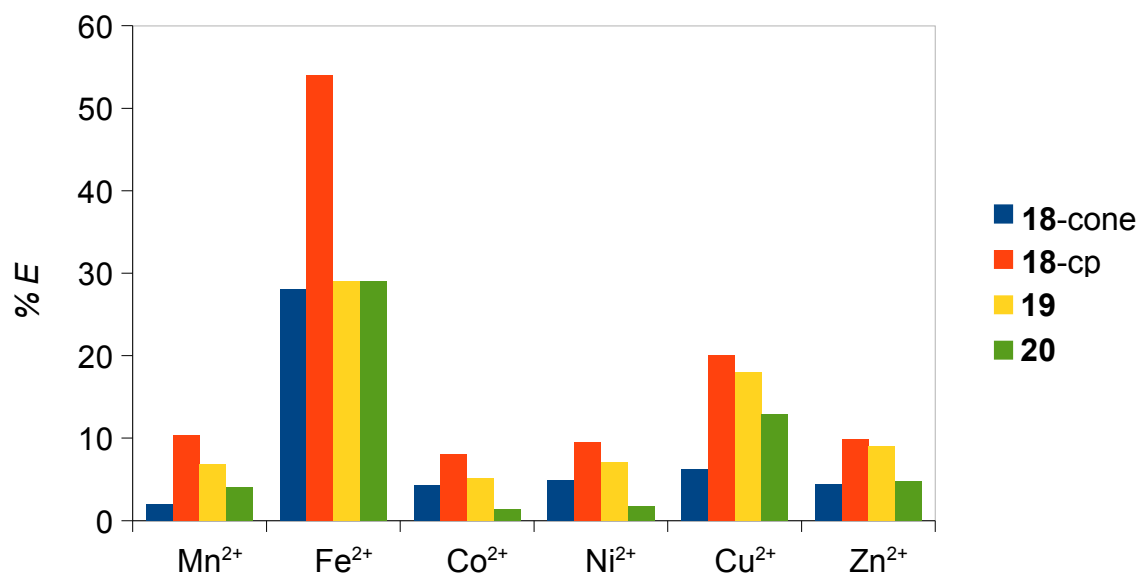
	$\text{Mn}^{2+}$	$\text{Fe}^{2+}$	$\text{Co}^{2+}$	$\text{Ni}^{2+}$	$\text{Cu}^{2+}$	$\text{Zn}^{2+}$	$\text{Ag}^+$	$\text{Cd}^{2+}$	$\text{Pb}^{2+}$
Raio iónico <sup>b</sup> /Å	0,83	0,78	0,75	0,69	0,73	0,75	1,15	0,95	1,18
<b>18-cone</b>	2,0	28	4,3	4,9	6,2	4,4	81	5,1	7,9
<b>18-cp</b>	10,4	54	8,0	9,5	20	9,8	79	10,8	23
<b>19<sup>c</sup></b>	6,8	29	5,1	7,1	18	9,0	90	5,4	40
<b>20<sup>c</sup></b>	4,1	29	1,4	1,8	12,9	4,8	91	1,5	17

<sup>a</sup> Valores com incertezas inferiores a 5%.

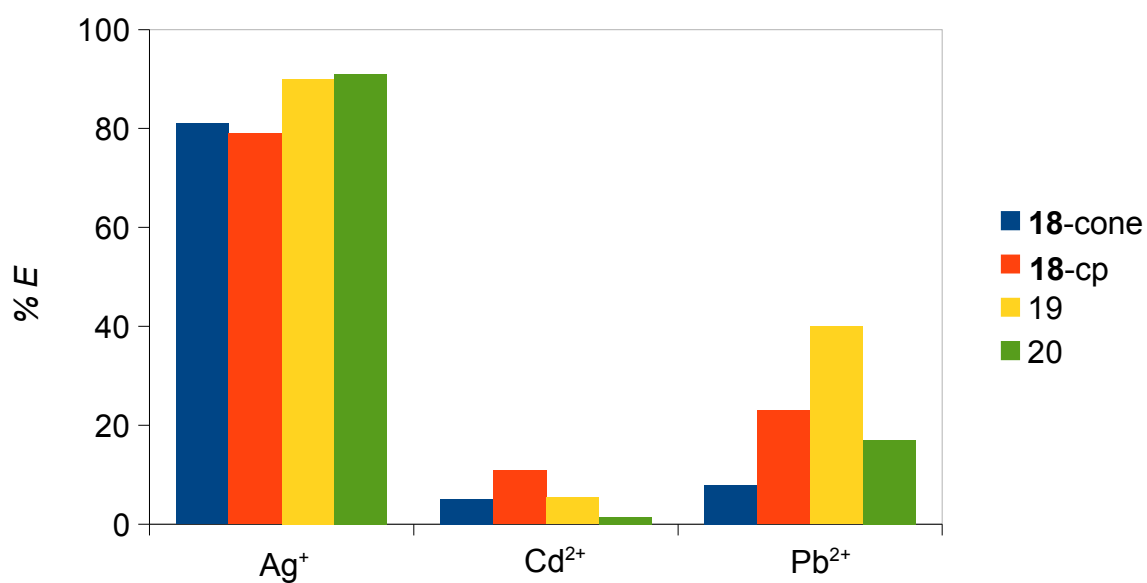
<sup>b</sup> Dados retirados da referência 83.

<sup>c</sup> Dados retirados da referência 42.

Relativamente ao catião pesado  $\text{Ag}^+$ , ambos os derivados **18** apresentam percentagens de extracção muito elevadas (81 e 79 %, respectivamente) embora ligeiramente inferiores aos análogos tetra-substituídos **19** e **20** (figura 2.2). O **18-cone** parcial é mais eficiente para o  $\text{Pb}^{2+}$  (23 %) do que o **18-cone** (8 %), embora este último mostre maior selectividade  $\text{Ag}^+/\text{Pb}^{2+}$  ( $S = 3,4$  e  $10,3$ , respectivamente). Todos os quatro ligandos apresentam perfis de extracção semelhantes em relação a metais de transição e pesados.



**Figura 2.1.** Percentagem de extracção (% *E*) de picratos de metais de transição para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 25 °C.



**Figura 2.2.** Percentagem de extracção (% *E*) de picratos de metais pesados para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 25 °C.

### 2.2.1.2. Catiões lantanídeos

As propriedades ionofóricas dos derivados piridilo **18-cone**, **18-cone** parcial, **19** e **20** relativamente a catiões lantanídeos também foram estudadas pelo mesmo método. Os valores de percentagem de extracção obtidos são apresentados na tabela 2.2 e na figura 2.3.

**Tabela 2.2.** Percentagem de extracção de picratos de lantanídeos para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 25 °C<sup>a</sup>

	La <sup>3+</sup>	Ce <sup>3+</sup>	Pr <sup>3+</sup>	Nd <sup>3+</sup>	Sm <sup>3+</sup>	Eu <sup>3+</sup>	Gd <sup>3+</sup>	Dy <sup>3+</sup>	Er <sup>3+</sup>	Yb <sup>3+</sup>
Raio iónico <sup>b</sup> /Å	1,03	1,01	0,99	0,98	0,96	0,95	0,94	0,91	0,89	0,87
Dureza <sup>c</sup> /eV	4,60	4,20	3,52	3,32	2,56	1,72	4,83	3,63	4,07	2,71
<b>18-cone</b>	6,6	6,3	6,4	6,0	6,2	6,6	4,9	6,7	6,9	5,8
<b>18-cp</b>	15,8	14,7	15,1	16,0	16,6	17,1	13,5	18,1	18,0	18,0
<b>19</b>	11,2	11,6	11,2	12,3	13,6	14,8	11,4	13	13,2	12,5
<b>20</b>	8,3	10,8	10,0	10,0	10,7	11,6	9,6	11,9	11,8	10,8

<sup>a</sup> Valores com incertezas inferiores a 5%.

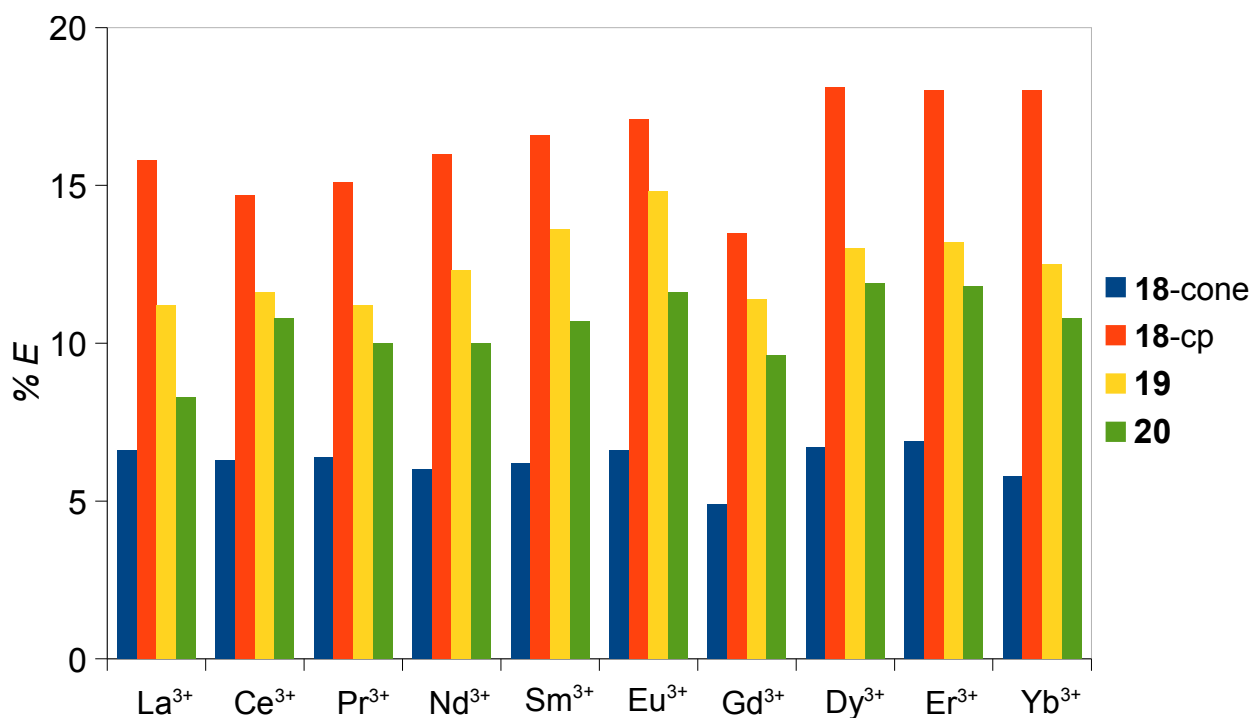
<sup>b</sup> Dados retirados da referência 83.

<sup>c</sup> Dados retirados da referência 84.

Tal como verificado anteriormente para os metais de transição e pesados o derivado **18-cone** parcial é o melhor extractante, com percentagens de extracção que variam entre 13,5 e 18,1 %. Este comportamento não era esperado, pois os lantanídeos requerem números de coordenação elevados (8 ou 9) e o derivado **18-cone** parcial possui apenas três grupos piridilos, estando um deles invertido. A falta de sítios ligantes deveria ser ainda mais acentuada neste caso, quando comparando com o derivado **18-cone**. Novamente, estes resultados parecem indicar uma forte participação do grupo piridilo invertido na interacção com o catião.

Relativamente aos derivados na conformação cone, o **19** é o melhor agente de transferência de fases, apresentando no entanto níveis de extracção baixos (11 a 15 %) e

o **18-cone** é o pior (valores entre 5 e 7 %), sendo praticamente incapaz de distinguir entre os dez lantanídeos estudados. A tendência de extracção observada para todos os derivados piridilo é semelhante, favorecendo ligeiramente os lantanídeos mais pesados, tais como o Dy<sup>3+</sup> e o Er<sup>3+</sup>, e no caso de **19** também o Eu<sup>3+</sup> e o Sm<sup>3+</sup>.



**Figura 2.3.** Percentagem de extracção (% *E*) de picratos de lantanídeos para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 25 °C.

O Gd<sup>3+</sup> exibe, com todos os piridilos estudados, uma extractibilidade inferior à esperada pela tendência geral (figura 2.3). É sabido que muitas das propriedades dos lantanídeos não apresentam uma variação monótona, ocorrendo descontinuidades ou valores extremos (máximos ou mínimos) ao longo da série. Como se pode ver pelos valores apresentados na tabela 2.2., o Gd<sup>3+</sup> é o lantanídeo mais duro,<sup>84</sup> o que pode justificar a menor afinidade para o grupo piridilo, que contém um átomo de azoto macio.

## 2.2.2. Estudos de complexação por espectrofotometria de absorção no UV

### 2.2.2.1. Catiões de transição e pesados

O método de extracção do picrato descrito no ponto anterior é bastante usado pela sua utilidade na comparação das capacidades ligantes de vários receptores. No entanto, a constante de estabilidade  $\beta$  do complexo em água é uma medida mais precisa para descrever a afinidade de um ligando para determinado ião.  $\beta$  exprime a razão das concentrações  $[ML^{n+}] / [M^{n+}] [L]$  correspondente ao equilíbrio  $M^{n+} + L \rightleftharpoons ML^{n+}$ , onde  $M^{n+}$  representa o catião e L o ligando.

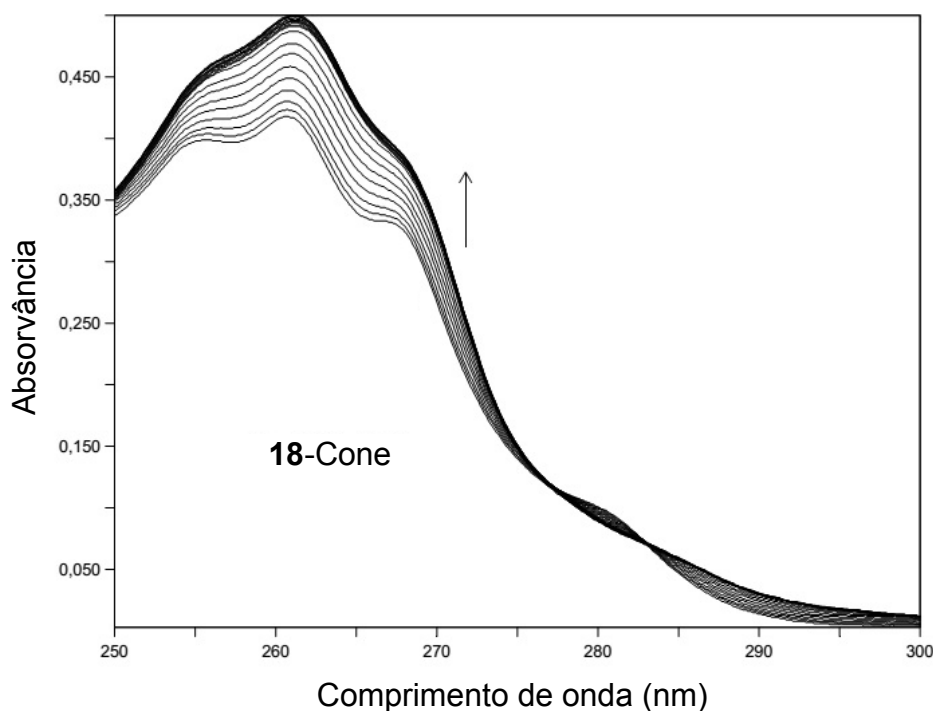
Uma vez que a entrada do ião na cavidade do ligando implica primeiro a substituição de moléculas de solvente da esfera de coordenação do ião, as diferenças de energia resultantes da competição entre moléculas do ligando e do solvente pelo catião devem ser as principais responsáveis pela estabilidade total do complexo, tornando por isso as constantes de estabilidade bastante sensíveis à variação do solvente.<sup>4</sup>

Devido à insolubilidade em água dos ligandos aqui estudados, não é possível a determinação de  $\beta$  neste solvente. Também foi encontrada dificuldade em dissolver os ligandos em metanol, um solvente prótico semelhante à água que tem sido bastante usado em estudos com outros calixarenos. Assim, os estudos foram na sua maioria realizados em acetonitrilo, outro solvente muito usado que permite também a comparação entre ligandos.

As constantes de estabilidade  $\beta$  dos complexos foram determinadas na sua maioria em acetonitrilo por espectrofotometria de absorção no UV. Adições sucessivas de alíquotas de uma solução do catião em estudo a uma solução do ligando, provocaram variações no seu espectro de absorvância, as quais foram registadas entre 250 e 300 nm, como mostrado na figura 2.4 que representa a titulação do derivado **18**-cone com o  $Ni^{2+}$ . Os dados obtidos foram tratados com o programa SPECFIT.<sup>85</sup>

Foram realizados estudos preliminares com os derivados **18** (cone e cone parcial) e o ião  $Cu^{2+}$  em metanol. Estes não apresentaram variações espectrais interpretáveis, pois as diferenças de absorvância correspondiam apenas à absorção do catião. Este facto levou à decisão de realizar os estudos em acetonitrilo, que é um solvente mais fracamente coordenante e que origina geralmente constantes de estabilidade maiores. Os resultados obtidos para as constantes de estabilidade ( $\log \beta$ ) são apresentados na tabela 2.3 onde

estão também incluídos os resultados para os derivados tetra-substituídos **19** e **20**.



**Figura 2.4.** Variações espectrais correspondentes à complexação de  $\text{Ni}^{2+}$  com **18-cone** em acetonitrilo ( $C_L = 4 \times 10^{-5} \text{ M}$ ;  $0 \leq C_M/C_L \leq 1,7$ ). Seta indica o aumento da quantidade de catião.

Apesar das diferentes conformações ambos os derivados **18** apresentaram em geral variações espectrais consideráveis, correspondendo a constantes de estabilidade muito elevadas para os catiões de transição  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ . O melhor ajuste para o catião  $\text{Cu}^{2+}$  considerou a formação de complexos do tipo ML apenas, à semelhança do observado com os derivados tetrapiridilos **19** e **20**. Para os restantes catiões observou-se a formação de duas espécies, ML e  $\text{ML}_2$ . Este facto pode ficar a dever-se a uma maior flexibilidade conformacional e a um menor número de átomos de azoto dos compostos tri-substituídos em relação aos tetra-substituídos. Para os metais de transição o derivado **18-cone** apresenta em geral constantes de estabilidade ligeiramente maiores do que o **18-cone** parcial, no entanto este último apresenta-se mais selectivo.

No que diz respeito aos metais pesados, os complexos ML e  $\text{ML}_2$  mais estáveis foram formados com o  $\text{Cd}^{2+}$  e o  $\text{Pb}^{2+}$ , com valores de constantes de estabilidade muito semelhantes entre si. Os valores de  $\log \beta$  determinados para o catião  $\text{Ag}^+$  são inferiores ( $\log \beta_{11} \approx 4$ ), mas dentro da mesma ordem de grandeza para ambos os ligandos **18** e

também semelhantes aos obtidos para os ligandos tetra-substituídos **19** e **20**. Isto pode ser resultado da competição entre o catião e as moléculas do solvente. As constantes mais baixas para o  $\text{Ag}^+$  conferem aos tripiridilos **18-cone** e **18-cone** parcial boa selectividade  $\text{Cd}^{2+}/\text{Ag}^+$  ( $S = 426$  e  $S = 512$ , respectivamente) e  $\text{Pb}^{2+}/\text{Ag}^+$  ( $S \geq 630$  para ambos os derivados).

**Tabela 2.3.** Constantes de estabilidade ( $\log \beta$ )<sup>a</sup> para os complexos de metais de transição e pesados em acetonitrilo ( $I = 10^{-2}$  M,  $\text{Et}_4\text{NClO}_4$ ;  $T = 25^\circ \text{C}$ )

M:L	$\text{Co}^{2+}$	$\text{Ni}^{2+}$	$\text{Cu}^{2+}$	$\text{Zn}^{2+}$	$\text{Ag}^{+c}$	$\text{Cd}^{2+}$	$\text{Pb}^{2+}$
<b>18-cone</b> 1:1	$\geq 7$	$\geq 7$	$6,3 \pm 0,1$	$\geq 7$	$4,2 \pm 0,1$	$6,83 \pm 0,01$	$\geq 7$
1:2	$13,0 \pm 0,6$	$13,5 \pm 0,5$	—	$13 \pm 2$	—	$13,4 \pm 0,5$	$14,6 \pm 0,2$
<b>18-cp</b> 1:1	$5,1 \pm 0,2$	$\geq 7$	$5,3 \pm 0,2$	$\geq 7$	$4,09 \pm 0,08$	$6,8 \pm 0,1$	$\geq 7$
1:2	$9,4 \pm 0,3$	$13 \pm 2$	—	$15 \pm 2$	—	$12,1 \pm 0,2$	$14,6 \pm 0,1$
<b>19b</b> 1:1	5,3	4,9	3,53	4,57	4,79	5,7	5,3
<b>20b</b> 1:1	5,05	4,41	5,6	5,89	4,91	6,0	6,5

<sup>a</sup> Intervalos de confiança correspondendo a  $\pm \sigma_{n-1}$ , o desvio padrão do valor médio de pelo menos duas experiências.

<sup>b</sup> Dados retirados da referência 42.

<sup>c</sup> Nitrato como contra-íão.

De um modo geral, para todos os catiões estudados (excepto para o  $\text{Ag}^+$ ) os valores das constantes de estabilidade foram maiores para os ligandos tri-substituídos **18** do que para os tetra-substituídos **19** e **20**.

Uma vez que a maioria das constantes de estabilidade obtidas com os ligandos **18** e alguns metais de transição e pesados são demasiado elevadas e no limite do método espectrofotométrico, foram realizadas também experiências potenciométricas, baseadas na competição com o catião  $\text{Ag}^+$ . Os resultados de  $\log \beta$  ( $4,81 \pm 0,01$  para o **18-cone** e  $4,34 \pm 0,01$  para o **18-cone** parcial) para este catião confirmaram as estequiometrias e as constantes de estabilidade obtidas por espectrofotometria (tabela 2.3). No entanto, estas condições também não são adequadas à realização de potencimetria competitiva, uma vez que a diferença entre os valores de  $\log \beta$  para o  $\text{Ag}^+$  e para os metais de transição e pesados é demasiado elevada ( $> 3$  unidades log).

### 2.2.2.2. Catiões lantanídeos

Tal como para os metais de transição e pesados, os estudos de complexação dos derivados **18**, **19** e **20** com catiões lantanídeos foram primeiramente feitos em metanol. Estes apresentaram variações espectrais demasiado pequenas para permitir a obtenção de resultados de confiança. Os estudos foram assim realizados em acetonitrilo. Ainda assim, foi possível interpretar os resultados obtidos entre o **18**-cone parcial e o  $\text{Eu}^{3+}$  que, à semelhança da maioria dos metais de transição e pesados, formaram dois complexos, ML e  $\text{ML}_2$ , com valores de  $\log \beta$  de  $6,2 \pm 0,4$  e  $11 \pm 1$ , respectivamente.

Os resultados obtidos em acetonitrilo para cinco catiões lantanídeos representativos da série ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Pr}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  e  $\text{Yb}^{3+}$ ) e os quatro ligandos piridilo apresentam-se na tabela 2.4. Foram observadas alterações significativas no espectro de cada ligando durante a titulação com os triflatos metálicos, como é demonstrado na figura 2.5 representando a titulação do derivado **18**-cone com o  $\text{Gd}^{3+}$ .

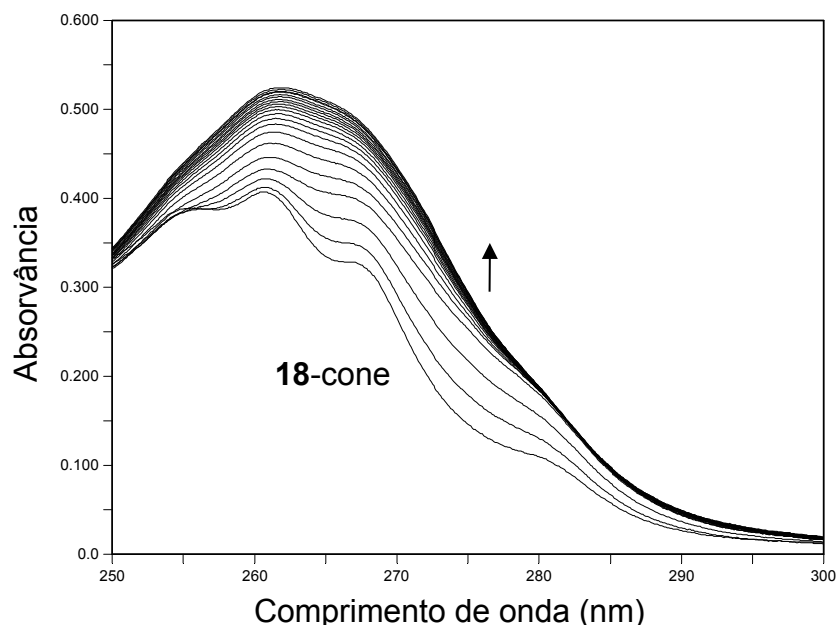
**Tabela 2.4.** Constantes de estabilidade ( $\log \beta$ )<sup>a</sup> para complexos de lantanídeos em acetonitrilo ( $I = 10^{-2}$  M,  $\text{Et}_4\text{NClO}_4$ ;  $T = 25^\circ \text{C}$ )

	M:L	$\text{La}^{3+}$	$\text{Pr}^{3+}$	$\text{Eu}^{3+}$	$\text{Gd}^{3+}$	$\text{Yb}^{3+}$
<b>18</b> -cone	1:1	—	—	$5,2 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,08$	$\geq 7$
	1:2	$10,3 \pm 0,2$	$9,5 \pm 0,1$	$11,0 \pm 0,2$	$11,12 \pm 0,01$	$14,3 \pm 0,2$
<b>18</b> -cp	1:1	$3,46 \pm 0,01$	$4,71 \pm 0,09$	$5,60 \pm 0,01$	$6,08 \pm 0,09$	$\geq 7$
	1:2	—	$10,1 \pm 0,1$	$10,93 \pm 0,08$	$11,8 \pm 0,2$	$12,7 \pm 0,5$
<b>19</b>	1:1	$3,55 \pm 0,02$	$5,0 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,1$	$5,25 \pm 0,08$	$\geq 7$
	1:2	—	$10,5 \pm 0,9$	$10,5 \pm 0,1$	$10,6 \pm 0,6$	$13,06 \pm 0,06$
<b>20</b>	1:1	$3,7 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,1$	$6,48 \pm 0,04$	$\geq 7$
	1:2	—	$10,8 \pm 0,2$	$10,9 \pm 0,3$	$12,4 \pm 0,1$	$13,4 \pm 0,1$

<sup>a</sup> Intervalo de confiança correspondendo a  $\pm \sigma_{n-1}$ , o desvio padrão do valor médio de pelo menos duas experiências.

A maioria dos lantanídeos formaram dois complexos do tipo ML e  $\text{ML}_2$ , excepto no caso do  $\text{La}^{3+}$  com os ligandos **18**-cone parcial, **19** e **20** (apenas complexos ML) e para o

tripiridilo **18-cone** com o  $\text{La}^{3+}$  e o  $\text{Pr}^{3+}$  (apenas complexos  $\text{ML}_2$ ). Isto indica que é necessária a presença de um segundo ligando para fornecer sítios de coordenação suficientes para a ligação destes lantanídeos. Os espectros dos restantes piridilos (**18-cone** parcial, **19** e **20**) com o  $\text{La}^{3+}$  foram difíceis de interpretar, mas o modelo que apresentou o melhor ajuste foi o que correspondia à formação da espécie  $\text{ML}$  unicamente.



**Figura 2.5.** Variações espectrais correspondentes à complexação de  $\text{Gd}^{3+}$  com **18-cone** em acetonitrilo ( $C_L = 4 \times 10^{-5} \text{ M}$ ;  $0 \leq R = C_M/C_L \leq 2,3$ ). Seta indica o aumento da quantidade de cátion.

Todos os complexos formados são estáveis, em especial os complexos formados com  $\text{Yb}^{3+}$  que apresentam constantes de estabilidade para a espécie  $\text{ML}$  muito elevadas ( $\log \beta > 7$ ), ou seja, acima do limite do método espectrofotométrico. Pelas mesmas razões indicadas anteriormente, o método potenciométrico não pode ser utilizado.

A estabilidade de complexação é da mesma ordem de grandeza com os quatro ligandos. O aumento das constantes de estabilidade do  $\text{La}^{3+}$  para o  $\text{Yb}^{3+}$  ( $\log \beta$  varia entre 3,5 e  $\geq 7$  para  $\text{ML}$  e entre 10,3 e 14,3 para  $\text{ML}_2$ ) é consistente com o aumento da densidade de carga dos cátions ao longo da série.

## 2.2.3. Estudos de complexação por RMN

### 2.2.3.1. Catiões de transição e pesados

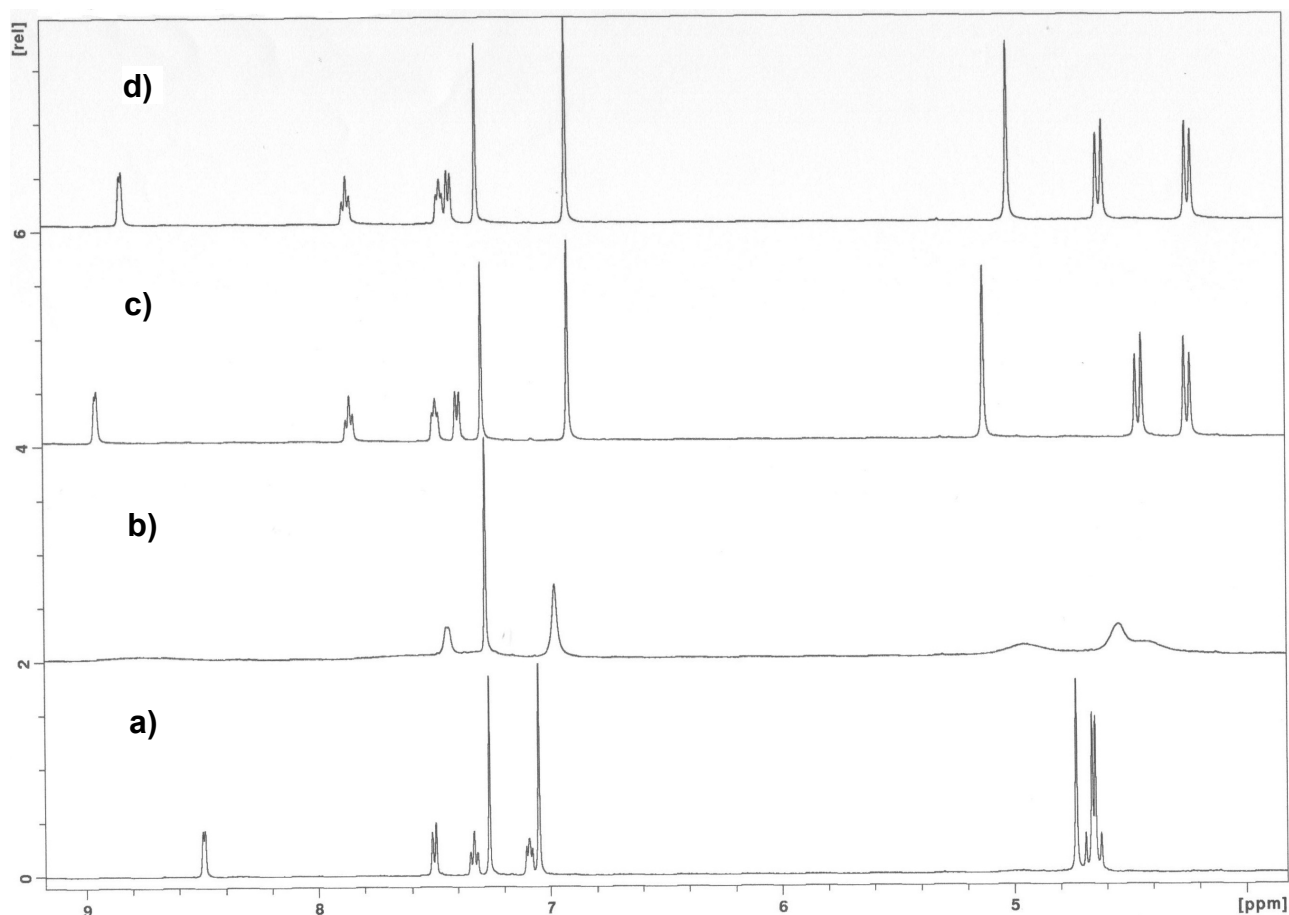
Com o objectivo de obter mais informação sobre o comportamento ligante dos derivados tripiridilo **18**, especificamente no que diz respeito a sítios doadores, foram realizadas titulações por RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  com estes ligandos e o catião de transição  $\text{Zn}^{2+}$  e os pesados  $\text{Ag}^+$  e  $\text{Pb}^{2+}$ . Novamente, os resultados foram comparados com os resultados previamente obtidos para os tetrapiridilos **19** e **20**.<sup>42</sup>

As titulações do ligando **18-cone** com os catiões pesados  $\text{Ag}^+$  (figura 2.6) e  $\text{Pb}^{2+}$  originaram alargamento dos sinais até a razão  $[\text{sal}]/[\text{ligando}]$  atingir o valor unitário, tornando-se aguçados a partir daí. No caso do  $\text{Zn}^{2+}$ , os picos mantiveram-se alargados mesmo após a adição de três equivalentes de sal, indicando uma rápida interconversão entre o ligando livre e o ligando complexado na escala de tempo do RMN à temperatura ambiente. Os resultados destas experiências sugerem uma estequiometria metal-ligando 1:1, pois os sinais permanecem inalterados mesmo após a adição de mais sal.

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  para o ligando livre e complexado são apresentados na tabela 2.5. A complexação dos três catiões afecta os desvios químicos de todos os protões do ligando. As maiores variações foram observadas para os protões heteroaromáticos H4, H5 e H6 (este último numa menor extensão) e os protões metilénicos do grupo  $\text{OCH}_2\text{Py}$ , que se deslocaram para campo baixo, e pelos protões metilénicos equatoriais da ponte de oxigénio ( $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), que se deslocaram para campo alto. O protão heteroaromático H3 e os protões aromáticos do esqueleto do calixareno, sofreram também deslocamento para campo alto, mas com variações mais pequenas.

A conformação da ponte oxigénio sofreu uma alteração significativa após a complexação, havendo maior efeito de blindagem sobre os protões equatoriais do que sobre os axiais. Após a complexação com todos os catiões estudados verificou-se que a diferença entre os desvios químicos ( $\Delta\delta$ ) dos protões axiais e equatoriais aumenta. Gutsche<sup>1</sup> estabeleceu um critério que relaciona a diferença entre os desvios químicos dos protões axiais e equatoriais no caso das pontes  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ , com o grau de abertura da conformação cone de um calixareno. Se este critério ( $\Delta\delta_{\text{Hax-Heq}} = 0,9$  ppm ou 0 ppm para uma conformação cone regular ou 1,3-alternada, respectivamente) também se aplicar às pontes  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ , pode-se concluir que os grupos fenilo no ligando **18-cone** formam uma

conformação bastante mais aberta do que no caso dos ligandos **19** e **20**, a qual se torna mais regular após a complexação com os catiões. A maior diferença foi observada para o  $\text{Pb}^{2+}$  ( $\Delta\delta = 0,6$  ppm).



**Figura 2.6.** Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  do tripiridilo **18-cone** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C). **a)** ligando livre, **b)** após adição de 0,5, **c)** 1 e **d)** 2 equivalentes de  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ .

As variações espectrais maiores observadas para campo baixo pelos prótons metilínicos e heteroaromáticos (H4, H5 e H6) dos grupos  $\text{OCH}_2\text{Py}$  indicam uma interação dos catiões com ambos os átomos doadores de oxigénio e azoto, que resulta num efeito de desblindagem nos prótons adjacentes a estes átomos. Este facto sugere que os catiões se localizam dentro da cavidade definida pelos três grupos pendentes  $\text{OCH}_2\text{Py}$  e estão ligados através de interações metal-oxigénio e metal-azoto.

**Tabela 2.5.** Desvios químicos dos prótons ( $\delta$ , ppm) do ligando **18-cone** e dos seus complexos metálicos

	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>			OCH <sub>2</sub> Py	ArH	PyH			
	eq	ax	$\Delta\delta$			3	4	5	6
<b>18-cone</b>	4,65	4,67	0,02	4,73	7,05	7,50	7,33	7,09	8,49
<b>18-cone + Zn<sup>2+</sup></b>	4,40	4,69	0,29	5,04	6,94	7,42	7,90	7,52	8,59
<b>18-cone + Ag<sup>+</sup></b>	4,24	4,55	0,31	5,12	6,91	7,39	7,85	7,48	8,88
<b>18-cone + Pb<sup>2+</sup></b>	4,17	4,77	0,60	5,25	6,92	7,44	7,91	7,55	8,81

O ligando **18-cone** exibiu as maiores variações espectrais para o Pb<sup>2+</sup>, seguidas de perto pelo Ag<sup>+</sup> e Zn<sup>2+</sup>, em concordância com os dados de UV.

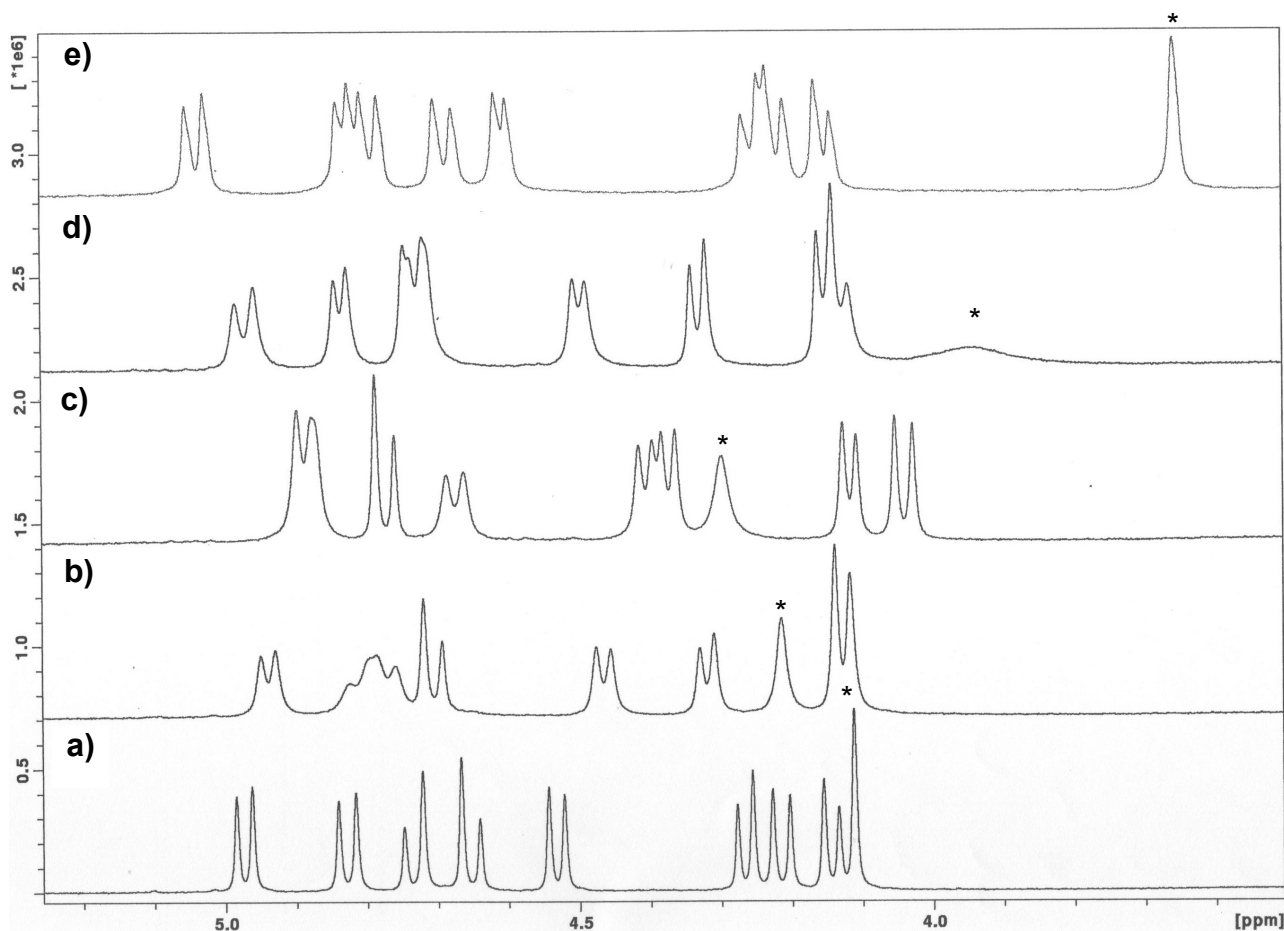
Relativamente ao ligando **18-cone** parcial, as titulações com o Ag<sup>+</sup> originaram alargamento dos sinais até a razão [sal]/[ligando] atingir o valor unitário, tornando-se os picos aguçados a partir daí. Isto indica também uma velocidade de troca rápida entre as duas espécies na escala de tempo do RMN, à temperatura ambiente. Ao continuar a adição de Ag<sup>+</sup> à solução (após 1 equivalente) os picos sofrem alteração nos seus desvios até aos 2 equivalentes (tabela 2.6), após o que não ocorre mais alteração. Uma análise mais detalhada do espectro de RMN <sup>1</sup>H mostra que a adição de 1 equivalente do sal provoca uma ligeira variação dos prótons aromáticos para campo alto, mas após a adição do segundo equivalente a variação é para campo baixo, com um dos prótons de uma das unidades não invertidas a sofrer uma variação bastante elevada ( $\Delta\delta = 0,56$  ppm). A adição de mais Ag<sup>+</sup> à solução (até 2 equivalentes) provocou um deslocamento significativo de todos os picos, o qual cessou ao fim da adição de 3 equivalentes, como se verifica, por exemplo, para a zona metilénica do espectro (figura 2.7).

**Tabela 2.6.** Desvios químicos dos prótons ( $\delta$ , ppm) do tripíridilo **18**-cone parcial e dos seus complexos metálicos

	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>		OCH <sub>2</sub> Py	ArH	PyH							
	eq	ax			3'	4'	5'	6'	3	4	5	6
<b>18-cp</b>	4,15	4,97	4,11 <sup>a</sup>	7,17	6,44	7,56	7,06	8,31	7,00	7,31	6,96	8,34
	4,22	4,83	4,65	7,23								
	4,26	4,53	4,73	7,37 <sup>b</sup>								
<b>18-cp + Ag<sup>+</sup></b> (1 equiv.)	4,04	4,67	4,30 <sup>a</sup>	7,06	6,90	7,58	7,16	8,33	7,43	7,77	7,33	8,55
	4,12	4,89	4,77	7,16								
	4,37	4,40	4,89	7,35 <sup>b</sup>								
<b>18-cp + Ag<sup>+</sup></b> (2 equiv.)	4,22	4,79	3,62 <sup>a</sup>	7,25	7,78	7,78	7,28	8,32	7,40	7,84	7,50	8,84
	4,58	4,78	4,68	7,79								
	4,18	4,29	5,04	7,39 <sup>b</sup>								

<sup>a</sup> Singuleto correspondente aos prótons metilénicos (OCH<sub>2</sub>Py) do grupo fenilo invertido.

<sup>b</sup> Singuleto correspondente aos prótons aromáticos do grupo fenilo invertido.



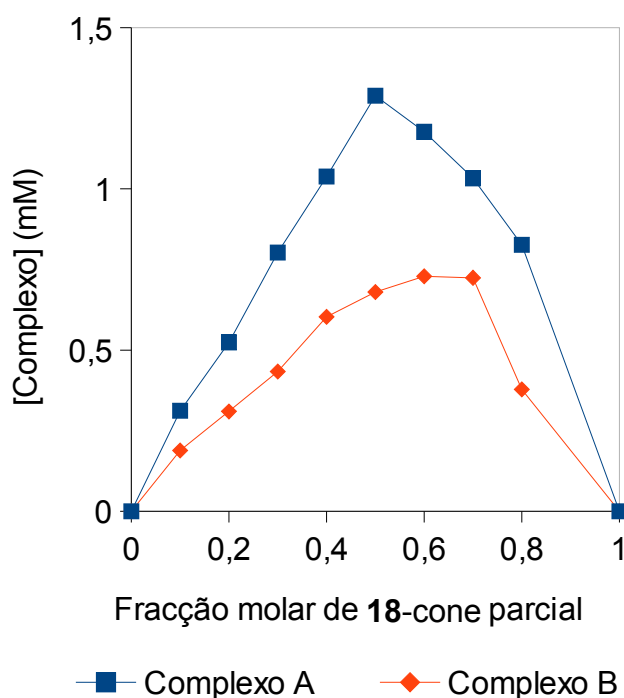
**Figura 2.7.** Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  do tripiridilo **18**-cone parcial (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C). \* Representa o singuleto do grupo  $\text{OCH}_2\text{Py}$  invertido. **a)** ligando Livre, **b)** após adição de 0,5, **c)** 1, **d)** 1,5 e **e)** 3 equivalentes de  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ .

Foi referido na literatura<sup>86</sup> que interações catião- $\pi$  induzem grandes variações para campo baixo dos desvios químicos dos prótons aromáticos dos calixarenos, como foi observado para a ligação com o  $\text{Ag}^+$  em derivados calix[4]arenos nas conformações cone parcial e alternada. Além disso, também foi relatada a capacidade de um derivado tetra éster calix[4]areno na conformação 1,3-alternada poder formar complexos metal-ligando do tipo 1:1 e 2:1.<sup>87</sup> O **18**-cone parcial pode também ter dois sítios de ligação ao metal e deve ser capaz de formar um complexo metal-ligando 2:1 adicional. Estudos de DFT demonstram também que um catião  $\text{Ag}^+$  se encontra encapsulado na cavidade superior formada por dois anéis benzénicos e um grupo piridilo da unidade invertida através de interações metal-azoto e catião- $\pi$ , e o outro encontra-se na cavidade inferior composta

por dois grupos  $\text{OCH}_2\text{Py}$  e um anel benzénico invertido através de interacções metal-azoto e metal-oxigénio.

A adição de 2 equivalentes de  $\text{Ag}^+$  provoca também uma variação significativa dos desvios químicos dos prótons heteroaromáticos do grupo  $\text{OCH}_2\text{Py}$  invertido e dos prótons metilénicos, uns para campo baixo e os outros para campo alto, respectivamente, indicando um efeito de blindagem dos anéis benzénicos ligados às unidades invertidas.

No caso do  $\text{Pb}^{2+}$  e após a adição da primeira alíquota de sal, observaram-se três conjuntos de sinais no espectro de próton correspondentes ao ligando livre e a duas espécies complexadas. A fim de investigar a estequiometria destes complexos realizou-se o método de Job.<sup>88</sup> As curvas obtidas (figura 2.8) indicam a formação de um complexo metal-ligando 1:1 (máximo da curva situa-se a uma fracção molar do **18**-cone parcial de 0,5) e um outro complexo, ligeiramente mais fraco, com uma estequiometria 1:2 (curva com um patamar entre fracções molares 0,6 e 0,7). Estes resultados estão de acordo com os anteriormente encontrados por UV.



**Figura 2.8.** Método de Job baseado em dados de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **18**-cone parcial +  $\text{Pb}^{2+}$ ; concentração total de  $5 \times 10^{-3}$  M em  $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$  (9:1, v/v).

A titulação entre o **18**-cone parcial e o  $Zn^{2+}$  provoca alargamento e algumas variações nos desvios químicos dos picos, alargamento esse que se mantém até à adição de 3 equivalentes do sal. Foi feito um estudo cinético com este ligando contendo 2 equivalentes de  $Zn^{2+}$ , mas não se observaram mais alterações após 68 horas.

### 2.2.3.2. Catiões lantanídeos

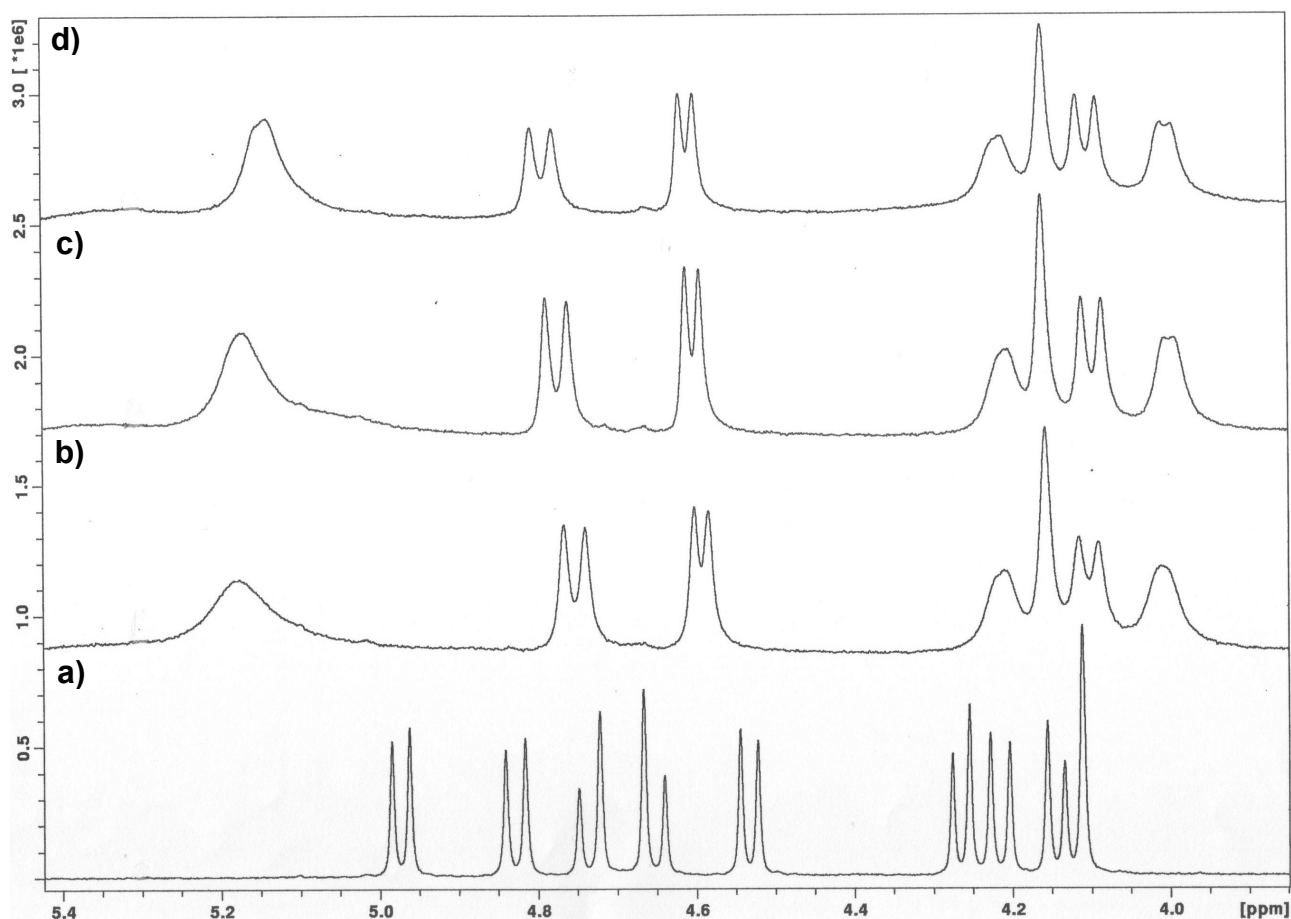
Foram também realizadas titulações por RMN de protão com os ligandos **18**-cone, **18**-cone parcial, **19** e **20** e o catião lantanídeo  $La^{3+}$ .

Os quatro ligandos apresentaram comportamento semelhante durante a titulação, que consistiu num alargamento e deslocamento dos sinais logo após a primeira adição do sal. Isto indica uma velocidade de troca rápida entre a espécie livre e a complexada na escala de tempo do RMN à temperatura ambiente. Após adições posteriores do sal, até 3 equivalentes, os sinais permaneceram alargados, mas invariáveis (figura 2.9). Este comportamento parece reflectir uma afinidade fraca dos ligandos para o  $La^{3+}$ , tal como foi observado nos estudos de UV. A fim de investigar a estequiometria destes complexos, realizaram-se também métodos de Job com os ligandos **18**-cone, **18**-cone parcial e **19**. O máximo da curva aparece a uma fracção molar de 0,7 para o derivado **19**, indicando que o  $La^{3+}$  forma um complexo  $ML_2$  com este ligando (figura 2.10). A mesma estequiometria (1:2) foi encontrada para o complexo com o ligando **18**-cone e o  $La^{3+}$ , mas no caso do **18**-cone parcial foi observada uma estequiometria de 1:1. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por UV, excepto no caso do ligando **19**. As condições diferentes de solvente e concentração podem ser responsáveis por esta diferença. Além disso, as variações espectrais observadas em UV para o derivado **19** após a adição do  $La^{3+}$  foram difíceis de interpretar, como mencionado anteriormente.

Os dados de RMN  $^1H$  dos ligandos livres e complexados apresentam-se na tabela 2.7. A total interpretação dos espectros para os compostos **18**-cone parcial e **19** só foi possível com experiências de COSY.

As maiores variações para campo baixo foram observadas para os protões heteroaromáticos H4, H5 e H6 (menor extensão), para os protões metilénicos dos grupos  $OCH_2Py$  e para os protões metilénicos axiais da ponte oxigénio, no caso do **18**-cone parcial. Os protões H3 (principalmente para os ligandos **19** e **20**), os protões metilénicos equatoriais da ponte oxigénio ( $CH_2OCH_2$ ) e os protões metilénicos axiais ( $ArCH_2Ar$ )

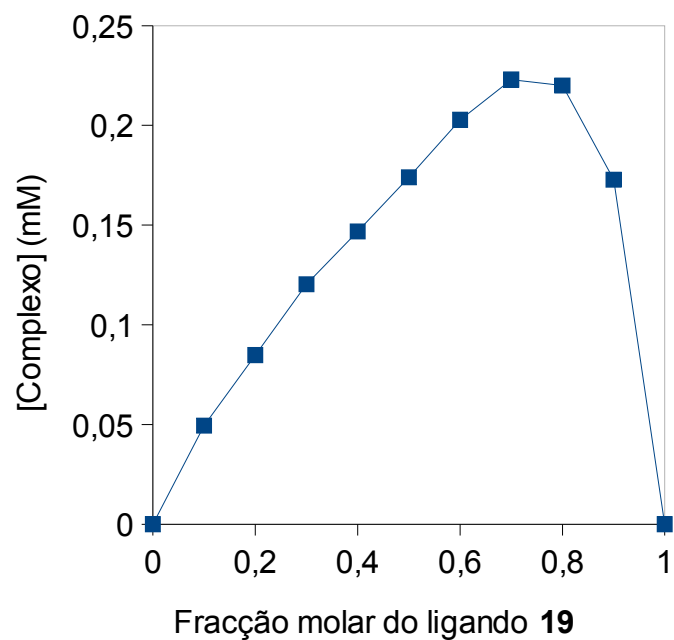
exibiram os maiores desvios para campo alto. Os prótons equatoriais das pontes  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  sofrem maior variação do que os axiais, o que sugere que a conformação da ponte oxigênio varia significativamente após a complexação, com os prótons equatoriais a sofrerem uma maior blindagem do que os axiais. Resultados semelhantes já tinham sido obtidos em relação à complexação do tetrapiridilo **19** com outros metais,<sup>42</sup> bem como com outros derivados homooxa.<sup>28,38</sup>



**Figura 2.9.** Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  do tripiridilo **18**-cone parcial (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C). **a)** ligando livre, **b)** após adição de 0,5, **c)** 1 e **d)** 2 equivalentes de  $\text{La}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ .

Em geral, o efeito de desblindagem observado para os prótons aromáticos indica o envolvimento dos átomos de oxigênio fenólicos na complexação, como referido na literatura.<sup>89</sup> Contudo, as pequenas variações de desvios químicos observadas para os prótons aromáticos destes derivados piridilo e as variações mais pronunciadas para campo baixo exibidas principalmente pelos prótons heteroaromáticos H4, H5 e H6

parecem indicar uma interação mais forte do catião com os átomos de azoto dos grupos piridilo do que com os átomos de oxigénio fenólicos.



**Figura 2.10.** Método de Job baseado em dados de RMN  $^1\text{H}$  para o ligando **19** +  $\text{La}^{3+}$ ; concentração total de  $5 \times 10^{-3}$  M em  $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$  (9:1, v/v).

**Tabela 2.7.** Desvios químicos dos prótons ( $\delta$ , ppm) dos ligandos **18-cone**, **18-cone** parcial, **19** e **20** e dos seus complexos com  $\text{La}^{3+}$ <sup>a</sup>

	ArCH <sub>2</sub> Ar		CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>		OCH <sub>2</sub> Py	ArH	PyH							
	eq	ax	eq	ax			3'	4'	5'	6'	3	4	5	6
<b>18-cone</b>			4,65	4,67	4,73	7,05					7,50	7,33	7,09	8,49
<b>18-cone + La<sup>3+</sup></b>			4,54	4,72	4,70	7,03					7,45	7,45	7,16	8,47
<b>18-cp</b>			4,15	4,97	4,11	7,17								
			4,22	4,83	4,65	7,23	6,44	7,56	7,06	8,31	7,00	7,31	6,96	8,34
			4,26	4,53	4,73	7,37								
<b>18-cp + La<sup>3+</sup></b>			4,61	5,15	4,16	7,10								
			4,10	5,15	4,78	7,28	6,45	7,59	7,18	8,27	7,10	7,55	7,18	8,23
			4,00	4,20	5,35	<sup>b</sup>								
<b>19</b>	3,17	4,32			4,48	6,69								
			4,63	4,75	4,61	7,05	6,93	7,40	7,05	8,44	7,52	7,40	7,12	8,50
	3,24	4,43			4,83	7,06								
					4,97	7,14								
<b>19 + La<sup>3+</sup></b>	3,08	4,19			4,75	6,77								
			4,30	4,69	4,82	7,05	6,91	7,49	7,23	8,42	7,23	7,79	7,60	8,65
	3,27	4,30			4,84	7,15								
					4,86	<sup>b</sup>								
<b>20</b>	3,04	4,37			4,99	6,83				7,66	7,27	7,05	8,47	
<b>20 + La<sup>3+</sup></b>	3,01	4,20			4,93	6,83				7,39	7,59	7,26	8,69	

<sup>a</sup> Após adição de 3 equivalentes de sal.<sup>b</sup> Não foi possível atribuir.

## 2.2.4. Conclusões

Na primeira parte deste trabalho avaliaram-se as propriedades extractantes e complexantes de um hexahomotrioxacalix[3]areno contendo o grupo piridilo na coroa inferior, em duas conformações diferentes (cone e cone parcial), relativamente a catiões de transição e pesados. Os resultados foram comparados com os obtidos anteriormente com dois dihomooxacalix[4]arenos análogos.

Os estudos de extracção de água para diclorometano permitiram concluir que o derivado tripiridilo **18**-cone parcial é o melhor agente de transferência de fase para os metais de transição e pesados, enquanto que o **18**-cone apresenta a maior selectividade  $\text{Ag}^+/\text{Pb}^{2+}$  ( $S = 10,3$ ). Estes resultados parecem indicar uma forte participação do grupo piridilo invertido na interacção com o catião. Todos os quatro ligandos se comportaram de modo idêntico. As maiores percentagens de extracção foram apresentadas para o  $\text{Ag}^+$  ( $E \geq 79\%$ ), seguido do  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  e  $\text{Cu}^{2+}$ .

No que respeita aos estudos de complexação as constantes de estabilidade, as quais reflectem a real capacidade ligante destes compostos macrocíclicos, foram determinadas em acetonitrilo por espectrofotometria de absorção no UV. Ambos os derivados tripiridilo **18** apresentaram estequiometria metal-ligando 1:1 e 1:2 com valores de constantes de estabilidade ( $\log \beta_{11}$ ) bastante elevados para os catiões macios e de natureza intermédia  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Ni}^{2+}$  (espécies ML,  $\log \beta \geq 7$ ). No caso do catião  $\text{Ag}^+$  não se forma o complexo 1:2, sendo os valores das constantes de estabilidade ( $\log \beta$ ) mais baixos, mas dentro da mesma ordem de grandeza para todos os ligandos. De um modo geral, para todos os catiões estudados (excepto para o  $\text{Ag}^+$ ) os valores das constantes de estabilidade foram maiores para os ligandos tri-substituídos **18** do que para os tetra-substituídos **19** e **20**.

Relativamente aos estudos de RMN, observou-se que a adição do catião de transição  $\text{Zn}^{2+}$  e dos catiões pesados  $\text{Ag}^+$  e  $\text{Pb}^{2+}$  afecta os desvios químicos de todos os prótons do ligando **18**-cone e os resultados indicam uma estequiometria para os complexos obtidos do tipo 1:1. Os dados destes estudos indicam ainda uma interacção dos catiões com ambos os átomos doadores de oxigénio e azoto, sugerindo que os catiões se localizam dentro da cavidade definida pelos três grupos pendentes  $\text{OCH}_2\text{Py}$  e estão ligados através de interacções metal-oxigénio e metal-azoto. O ligando **18**-cone exibiu as maiores variações espectrais para o  $\text{Pb}^{2+}$ , seguidas de perto pelo  $\text{Ag}^+$  e pelo  $\text{Zn}^{2+}$ , em concordância com os dados de UV. No caso da titulação do **18**-cone parcial com  $\text{Ag}^+$ , ocorreram

variações nos desvios químicos dos prótons do ligando após a adição de 1 equivalente, mas as maiores diferenças foram observadas após a adição de 2 equivalentes do sal. Este resultado é indicativo da formação de um complexo do tipo  $M_2L$ .

Avaliaram-se também as propriedades destes quatro ligandos contendo o grupo piridilo na coroa inferior relativamente a cátions lantanídeos. Os estudos de extração de água para diclorometano permitiram concluir que o derivado tripiridilo **18**-cone parcial é o melhor agente de transferência de fase também para os lantanídeos e o **18**-cone o pior. Também neste caso parece haver uma forte participação do grupo piridilo invertido na interação com o cátion. Todos os quatro ligandos se comportaram de modo idêntico, exibindo baixa percentagem de extração e uma ligeira preferência pelos lantanídeos mais pesados, tais como o  $Dy^{3+}$ , o  $Er^{3+}$  e o  $Yb^{3+}$ .

Em relação aos estudos de complexação, as constantes de estabilidade determinadas em acetonitrilo por espectrofotometria de absorção no UV para os quatro derivados indicam a formação de complexos estáveis, com estequiometria metal-ligando 1:1 e 1:2 para a maioria dos cátions lantanídeos (com exceção do  $La^{3+}$  para todos os ligandos e o  $Pr^{3+}$  para o **18**-cone) e com valores de constante de estabilidade ( $\log \beta_{11}$ ) ligeiramente maiores para os lantanídeos mais pesados, especialmente para o  $Yb^{3+}$  ( $\log \beta_{11} \geq 7$ ).

Os estudos de complexação do  $La^{3+}$  por RMN mostraram um comportamento semelhante para todos os ligandos com fraca afinidade para este cátion. A estequiometria obtida pelo método de Job para ambos os derivados **18** com o  $La^{3+}$  está em concordância com as obtidas por espectrofotometria UV. Os resultados dos estudos de RMN sugerem que ocorre uma alteração significativa da conformação ao nível da ponte oxigênio e também uma interação mais forte do cátion com os átomos de azoto dos grupos piridilo do que com os átomos de oxigênio fenólicos.

## 2.3. Dihomooxacalix[4]arenos Contendo Grupos Ureia e Tioureia na coroa inferior

### 2.3.1. Bis[(R-ureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxacalix[4]arenos

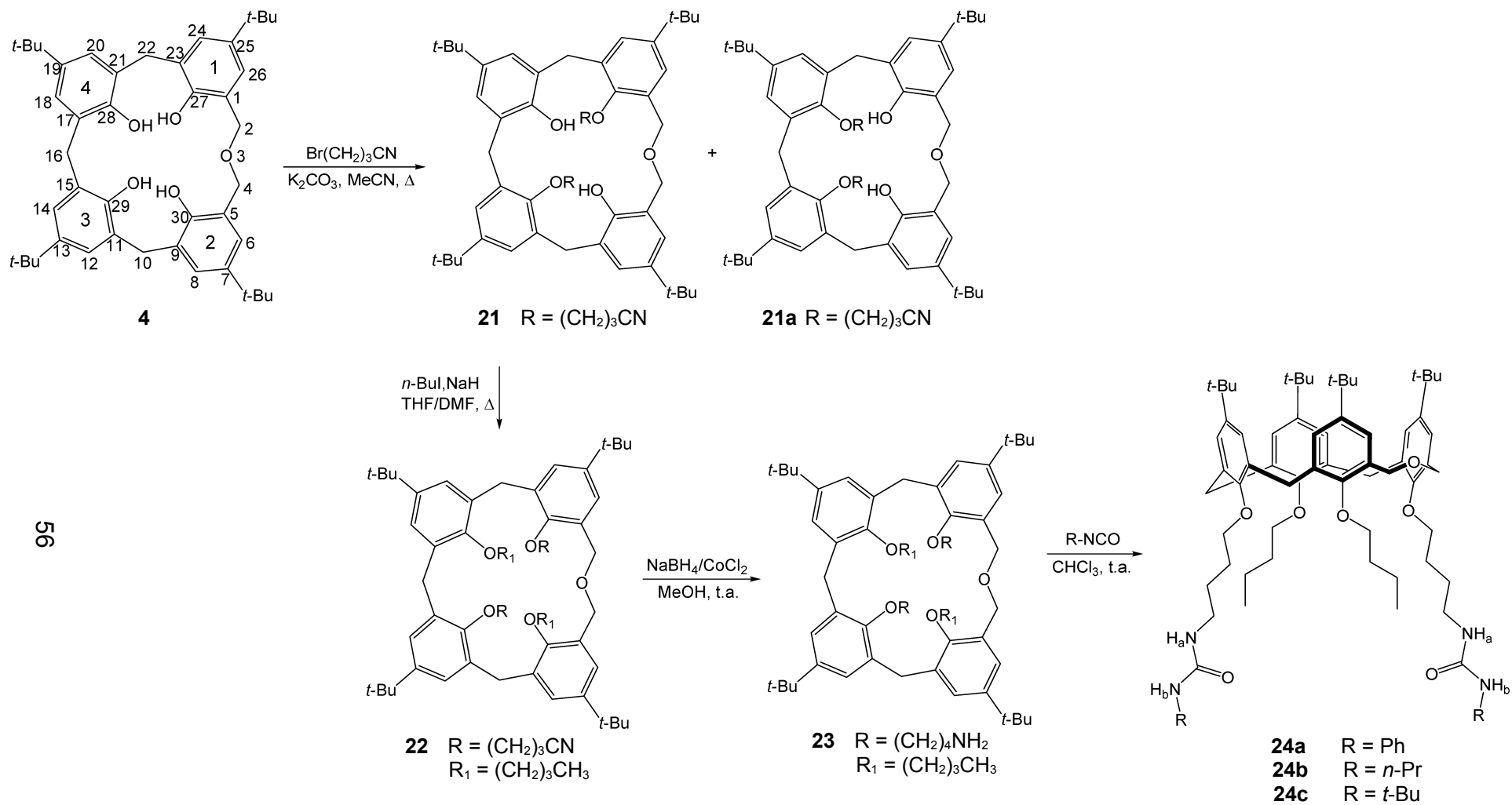
#### 2.3.1.1. Síntese

Como foi mencionado no ponto 2.1. (Preâmbulo) este trabalho consta de duas partes. Nesta segunda parte descreve-se a síntese e propriedades de novos receptores de aniões baseados em dihomooxacalix[4]arenos bidentados contendo grupos ureia ou tioureia na coroa inferior.

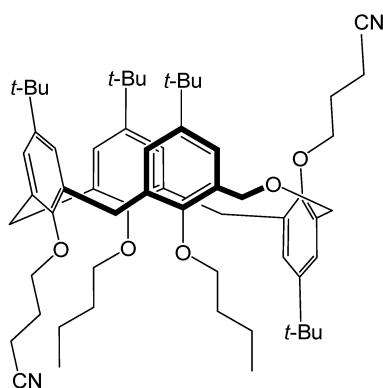
Com o objectivo de introduzir grupos ureia, via um espaçador de quatro átomos de carbono, na coroa inferior do *p-terc*-butildihomooxacalix[4]areno (**4**), iniciou-se uma sequência reaccional em quatro passos (esquema 2.1). Assim, o calixareno precursor **4** foi tratado com 2 equivalentes de 4-bromobutironitrilo e  $K_2CO_3$  em refluxo de acetonitrilo durante 6 dias. Esta reacção originou uma mistura de dois compostos di-substituídos. Separação por cromatografia em coluna permitiu obter o derivado 1,3-diciano-dihidroxilo **21** como produto maioritário, bem como uma pequena quantidade do derivado 3,4-diciano-dihidroxilo **21a**.

O derivado 1,3-diciano-dihidroxilo **21** foi posteriormente alquilado com iodeto de *n*-butilo e NaH em THF/DMF, originando o derivado diciano-dibutoxi **22** na conformação cone (produto maioritário) e na cone parcial A (produto minoritário) (figura 2.11).

O derivado diciano-dibutoxi **22** na conformação cone foi então reduzido com borohidreto de sódio e cloreto de cobalto em metanol originando a diamina **23**, que reagiu com isocianato de arilo ou de alquilo em clorofórmio, dando os correspondentes derivados diaril- ou dialquil-ureia (fenil **24a**, *n*-propil **24b**, *terc*-butil **24c**) na conformação cone.



**Esquema 2.1.** Via sintética para a preparação dos derivados ureia bidentados **24a-c**.



**Figura 2.11.** Derivado diciano-dibutoxi **22** na conformação cone parcial A.

## 2.3.1.2. Análise conformacional por RMN

### 2.3.1.2.1. Bis[(cianopropil)oxi]-dihidroxi-dihomooxacalix[4]areno (**21** e **21a**)

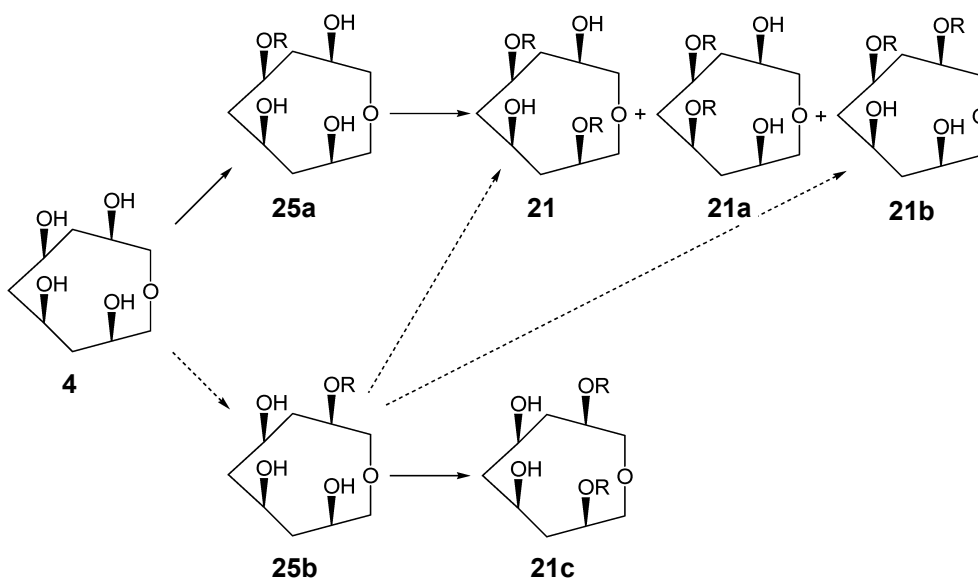
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do derivado 1,3-diciano-dihidroxi **21** apresenta quatro singletos para os grupos *tert*-butilo, cinco quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes, quatro pares de dupletos para os prótons aromáticos, dois singletos para o grupo OH e vários multipletos para os prótons metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ . O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto catorze ressonâncias, sete para os átomos de carbono metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e outras sete para os átomos de carbono quaternários e  $\text{CH}_3$  dos grupos *tert*-butilo (com sobreposição de dois sinais, evidente pela sua intensidade). A campo médio observam-se duas ressonâncias para os átomos de carbono metilénicos da ponte oxigénio  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  e outras duas para os dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ . A campo baixo observam-se duas ressonâncias para os grupos **CN**, oito para os átomos de carbono aromáticos **CH** e quinze correspondendo a dezasseis quaternários (novamente devido a sobreposição). As ressonâncias dos átomos de carbono do grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  apresentam os desvios de 29,3, 30,0 e 32,7 ppm indicando a conformação cone para este derivado, segundo a regra de Mendoza.<sup>14</sup>

O derivado 3,4-diciano-dihidroxi **21a** apresenta um espectro de RMN  $^1\text{H}$  simétrico com dois singletos para os grupos *tert*-butilo, três quadrupletos AB numa proporção 2:2:1 para os prótons  $\text{CH}_2$  das pontes, dois pares de dupletos para os prótons aromáticos, um singlete para o grupo OH e cinco multipletos para os prótons metilénicos dos grupos

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN. O espectro de RMN <sup>13</sup>C mostra a campo alto oito ressonâncias, quatro para os átomos de carbono CH<sub>2</sub> dos grupos OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN e ArCH<sub>2</sub>Ar e outras quatro para os átomos de carbono dos grupos C(CH<sub>3</sub>). A campo médio observam-se duas ressonâncias, uma para a ponte de oxigénio CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> e outra para o grupo OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, enquanto que a campo baixo observam-se doze ressonâncias, uma para os grupos CN e onze para os átomos de carbono aromáticos (quatro correspondem aos átomos de carbono CH e sete aos quaternários, havendo sobreposição de dois sinais). As duas ressonâncias para o grupo ArCH<sub>2</sub>Ar, uma a δ 30,7 correspondendo a um átomo de carbono e outra a δ 31,6, correspondendo a dois átomos de carbono, indicam também a conformação cone para este derivado.

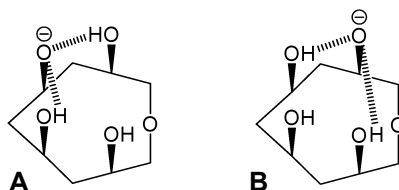
Para ambos os compostos, as conformações e padrões de substituição foram confirmados por correlações próton-próton observadas em espectros de NOESY.

A formação preferencial do derivado **21** era esperada, pois assumindo que a substituição se dá passo a passo, substituindo um grupo hidroxilo de cada vez, o primeiro passo da alquilação do precursor **4** pode originar os derivados **25a** e **25b** (figura 2.12).<sup>27</sup> A formação preferencial de **25a** ocorre possivelmente devido à menor distância das ligações de hidrogénio entre o anião fenóxido e o grupo OH, conferindo a **25a** uma maior estabilização da carga negativa do anião formado (esquema 2.2). A posterior alquilação de **25a** origina preferencialmente o derivado **21** em que o anião fenóxido **C** é estabilizado

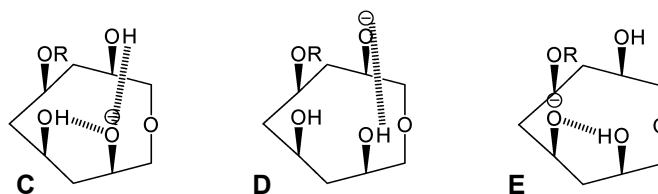


**Figura 2.12.** Possíveis vias para a formação de derivados di-substituídos; setas a tracejado indicam percursos reaccionais menos prováveis.

por duas ligações de hidrogénio, enquanto os intermediários **D** e **E** apenas são capazes de formar uma ligação (esquema 2.3). Além disso, efeitos estereoquímicos também podem ter um papel importante na posterior alquilação da espécie mono-substituída, que ocorre no sítio menos impedido.

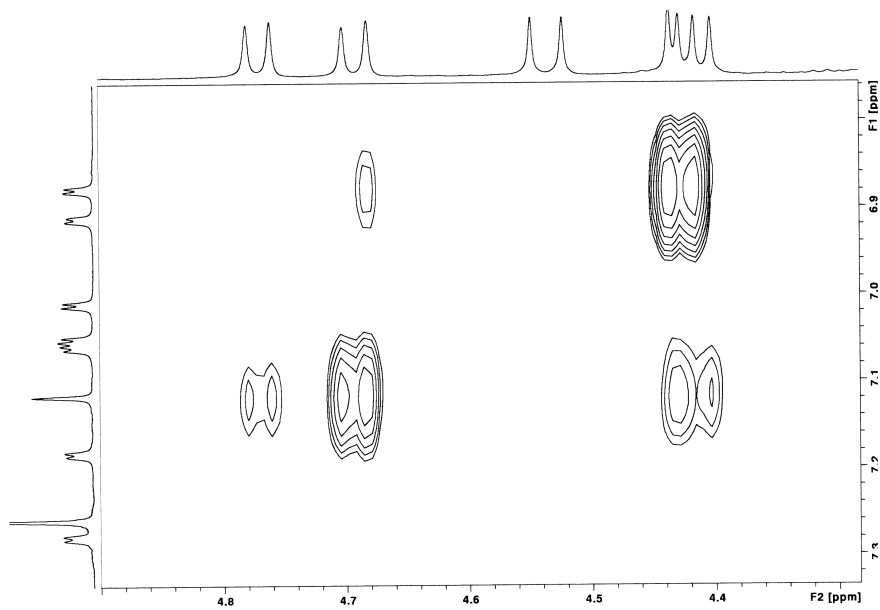


**Esquema 2.2.** Ligações de hidrogénio nos aniões fenóxido do calixareno precursor.

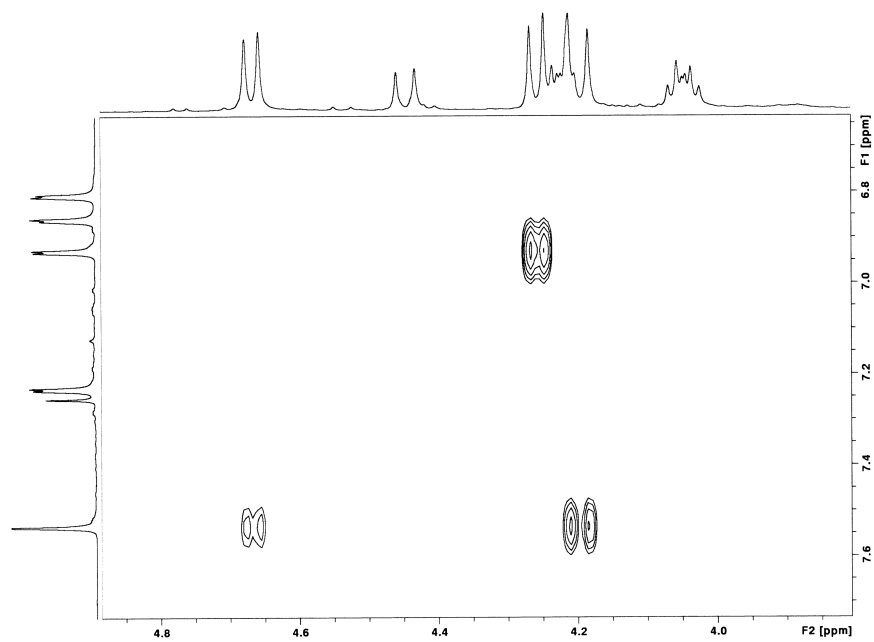


**Esquema 2.3.** Ligações de hidrogénio dos aniões fenóxido dos derivados mono-substituídos.

Este tipo de substituição foi confirmada para o composto **21** assimétrico (figura 2.13) pela observação de dois efeitos de NOE entre o protão OH a 7,12 ppm (posição 30) e dois protões metilénicos axiais a 4,42 e 4,69 ppm (posições 10 e 4, respectivamente). No caso do derivado 3,4-diciano-dihidroxilo **21a** simétrico a substituição foi confirmada (figura 2.14) por observação de dois efeitos de NOE entre o protão OH (posição 27) e dois protões metilénicos axiais a 4,20 e 4,67 ppm (posições 22 e 2 respectivamente), bem como entre os protões (cianopropil)oxi (posição 28) e os dois protões metilénicos axiais a 4,20 e 4,45 ppm (posições 22 e 16, respectivamente).



**Figura 2.13.** Secção do espectro de NOESY do derivado 1,3-diciano-dihidroxiolo **21**.



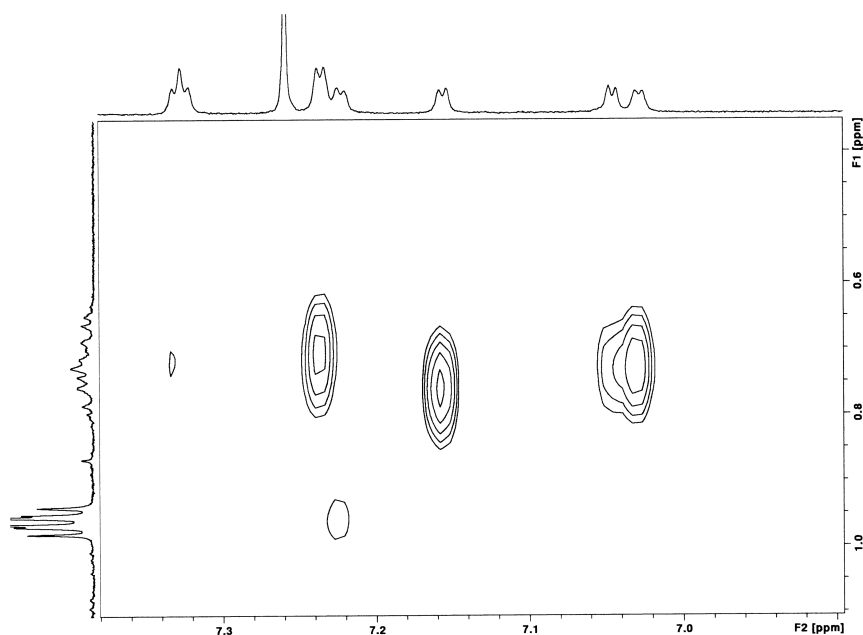
**Figura 2.14.** Secção do espectro de NOESY do derivado 3,4-diciano-dihidroxiolo **21a**.

### 2.3.1.2.2. Bis[(cianopropil)oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (22)

Como já foi dito, o derivado diciano-dibutoxi **22** foi obtido numa mistura de conformações: cone e cone parcial A. Após a separação dos dois confórmeros, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresenta para o derivado cone quatro singuletos para os grupos *terc*-butilo, dois tripletos para os  $\text{CH}_3$  do grupo *n*-butilo, vários multipletos para os prótons metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ , cinco quadrupletos AB para os prótons  $\text{CH}_2$  das pontes e oito dupletos para os prótons aromáticos. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto nove ressonâncias, uma para os átomos de carbono  $\text{CH}_3$  dos grupos *n*-butilo e oito para os átomos de carbono metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ , três ressonâncias para os grupos  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e sete para os grupos *terc*-butilo (apenas três referentes aos átomos de carbono  $\text{CH}_3$  devido a sobreposição). A campo médio observam-se duas ressonâncias para os átomos de carbono da ponte oxigénio  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  e três que correspondem a quatro átomos de carbono dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (novamente devido a sobreposição). A campo baixo observam-se duas ressonâncias para os grupos  $\text{CN}$ , oito para os átomos de carbono aromáticos  $\text{CH}$  e dezasseis para os quaternários. As três ressonâncias para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  aparecem à volta de 30 ppm, indicando a conformação cone para este confórmero.

Para o derivado cone parcial A o espectro de RMN  $^1\text{H}$  é idêntico ao anterior: apresenta dois tripletos para os  $\text{CH}_3$  dos grupos *n*-butilo, quatro singuletos para os grupos *terc*-butilo, vários multipletos para os prótons metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , quatro quadrupletos AB e um falso singuleto para os prótons  $\text{CH}_2$  das pontes e sete dupletos para os prótons aromáticos (sobreposição de sinais). O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto oito ressonâncias referentes aos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , uma para os átomos de carbono  $\text{CH}_3$  do grupo *n*-butilo, três para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e apenas seis das oito ressonâncias para o grupo *terc*-butilo, devido a sobreposição. A campo médio observam-se quatro ressonâncias para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e duas para a ponte  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ . A campo baixo observam-se duas ressonâncias para os grupos  $\text{CN}$  e vinte e quatro para os átomos de carbono aromáticos (oito referentes aos  $\text{CH}$  e dezasseis aos quaternários). Das três ressonâncias  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  exibidas por este composto, uma está perto dos 39 ppm e as outras duas a 30 ppm indicando, de acordo com a regra de Mendoza, a conformação

cone parcial A (ver figura 2.11). A identificação de qual o grupo (butiloxi ou cianopropiloxi) invertido, foi dada pelo espectro de COSY. De acordo com este espectro, os quatro prótons metilénicos do grupo invertido apresentados no espectro de  $^1\text{H}$  a campo alto (0,73 ppm)<sup>90</sup> não têm correlação com os prótons metílicos a 0,96 ppm, o que indica que eles pertencem a um grupo (cianopropil)oxi e não a um grupo (butil)oxi. Para além disso, a identificação do grupo invertido foi ainda apoiada por correlações próton-próton observadas num espectro de NOESY (figura 2.15), especialmente pelo efeito entre o próton aromático a 7,03 ppm (posição 20) e os prótons metilénicos a 0,73 ppm.



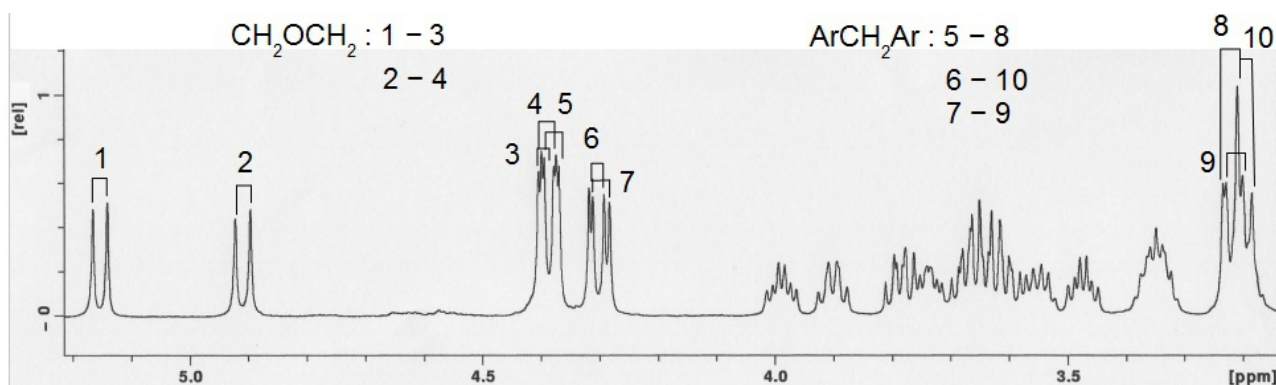
**Figura 2.15.** Secção do espectro de NOESY do derivado diciano-dibutoxi **22** na conformação cone parcial A.

### 2.3.1.2.3. Bis[(aminobutil)oxi]-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (**23**)

Após obtenção do derivado diamino-dibutoxi **23**, este reagiu de imediato a fim de se obterem as ureias pretendidas. Uma amostra do derivado **21** (sem purificação) revelou um espectro de RMN  $^1\text{H}$  com quatro singuletos para os grupos *terc*-butilo, dois tripletos para os  $\text{CH}_3$  do grupo *n*-butilo, vários multipletos e dois tripletos para os prótons metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , cinco quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes e oito dupletos para os prótons aromáticos.

#### 2.3.1.2.4. Bis[(fenilureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno (24a)

A fenilureia **24a** foi obtida pela reacção do derivado **23** com fenilisocianato em clorofórmio à temperatura ambiente e na conformação cone. Este composto não tem simetria, é pois inerentemente quiral, como indicado pelos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de protão indica quatro singletos para os grupos *terc*-butilo, dois tripletos para os  $\text{CH}_3$  dos grupos *n*-butilo, vários 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 protões metilénicos das pontes (figura 2.16), oito dupletos para os protões aromáticos da estrutura calixarénica e dois tripletos e dois singletos para os grupos  $\text{NH}_a$  e  $\text{NH}_b$ , respectivamente. Observam-se ainda quatro tripletos para os protões *para* e *meta* e dois dupletos para os protões *orto* dos grupos fenilureia. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto duas ressonâncias para os átomos de carbono  $\text{CH}_3$  do grupo *n*-butilo, nove para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  (devido a sobreposição), três para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e ainda oito ressonâncias para  $\text{C}(\text{CH}_3)$  (figura 2.17). A campo médio observam-se duas ressonâncias para os átomos de carbono da ponte oxigénio  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  e quatro para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ . A campo baixo observam-se catorze ressonâncias referentes aos dezoito átomos de carbono aromáticos  $\text{CH}$  (devido a sobreposição de sinais), dezassete referentes aos dezoito átomos de carbono aromáticos quaternários (também devido a sobreposição) e duas ressonâncias para os átomos de carbono carbonílicos.



**Figura 2.16.** Espectro parcial (zona metilénica) de RMN  $^1\text{H}$  do derivado **24a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C).

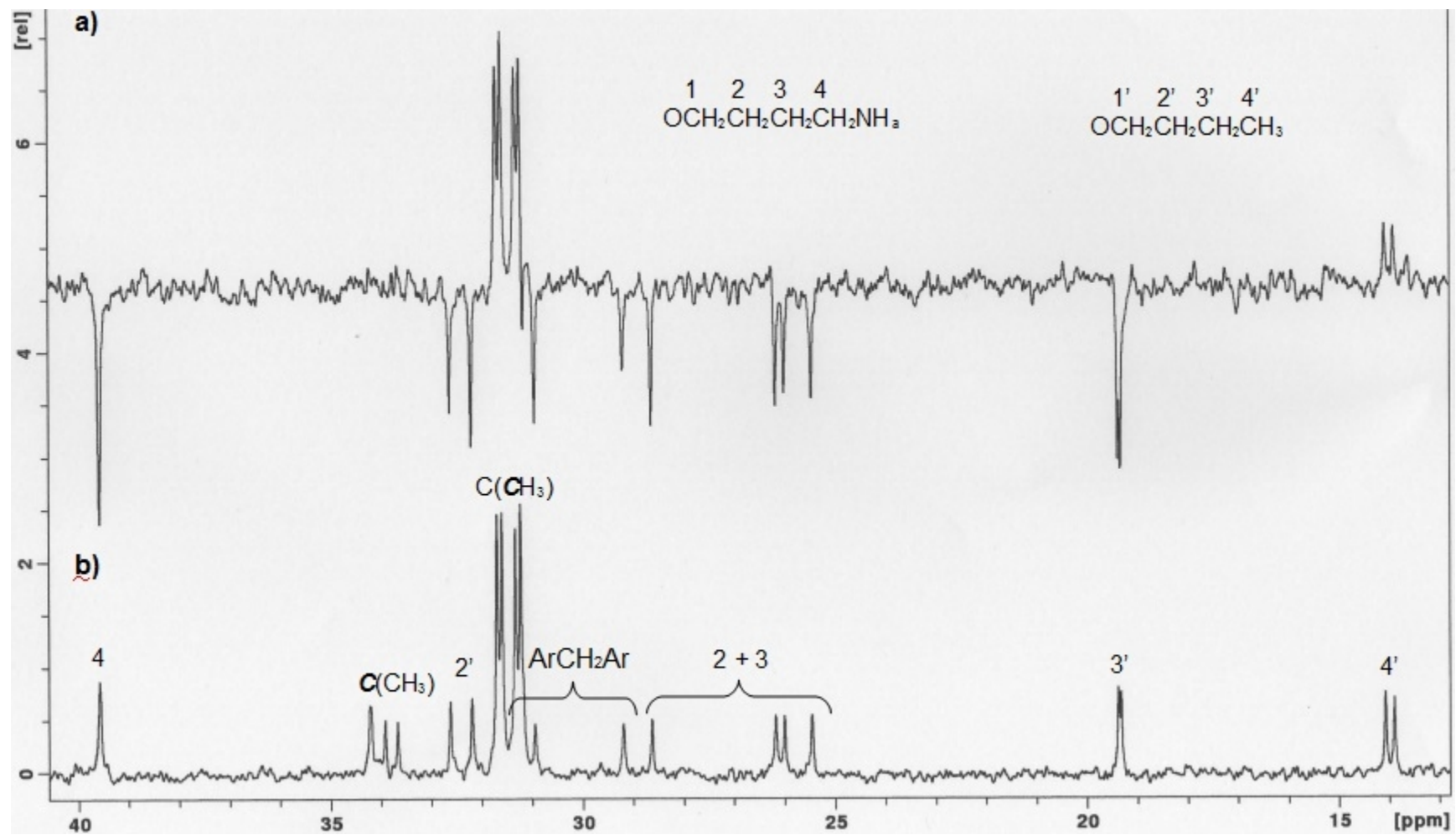


Figura 2.17. Espectros parciais de RMN do derivado **24a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C); **a**) DEPT; **b**)  $^{13}\text{C}$ .

### 2.3.1.2.5. Bis[(*n*-propilureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxalix[4]areno (24b)

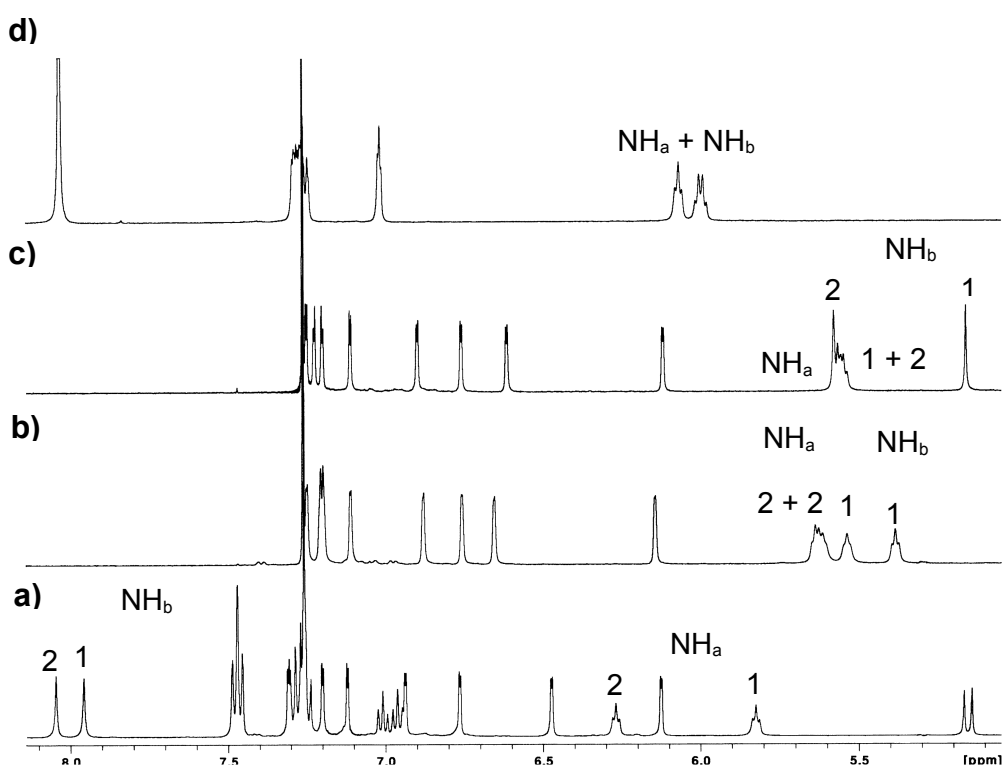
A *n*-propilureia **24b** foi obtida pela reacção do derivado **23** com *n*-propilisocianato em clorofórmio à temperatura ambiente e na conformação cone. Também esta ureia é inerentemente quiral, como indicado pelos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de protão indica quatro singuletos para os grupos *terc*-butilo, quatro tripletos para os protões metílicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $\text{NH}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , vários multipletos para os protões metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{NH}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , cinco quadrupletos AB para os protões  $\text{CH}_2$  das pontes, quatro tripletos para os protões  $\text{NH}$  e oito dupletos para os protões aromáticos. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto três das quatro ressonâncias esperadas para os átomos de carbono  $\text{CH}_3$  dos grupos  $\text{NH}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (devido a sobreposição de sinais), dezasseis das dezassete ressonâncias para os átomos de carbono metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e ainda oito ressonâncias referentes aos átomos de carbono dos grupos *terc*-butilo ( $\text{CH}_3$  e quaternários). A campo médio observam-se uma ressonância para os átomos de carbono da ponte oxigénio  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  (devido a sobreposição de sinais) e quatro para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ . A campo baixo observam-se oito sinais referentes aos átomos de carbono aromáticos  $\text{CH}$ , quinze referentes aos dezasseis átomos de carbono aromáticos quaternários (também devido a sobreposição) e duas ressonâncias para os átomos de carbono carbonílicos.

### 2.3.1.2.6. Bis[(*terc*-butilureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxa-calix[4]areno (24c)

A *terc*-butilureia **24c** foi obtida pela reacção do derivado **23** com *terc*-butilisocianato em clorofórmio à temperatura ambiente e na conformação cone. Tal como as anteriores, esta ureia é inerentemente quiral, como indicado pelos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de protão indica seis singuletos para os protões  $\text{CH}_3$  dos grupos *terc*-butilo do esqueleto calixarénico e da ureia, dois tripletos para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , vários 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 protões metilénicos das pontes, dois singuletos e dois tripletos para os protões  $\text{NH}_b$  e  $\text{NH}_a$ , respectivamente e ainda oito

dupletos para os prótons aromáticos. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto duas ressonâncias para os átomos de carbono  $\text{CH}_3$  dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , treze para os átomos de carbono  $\text{CH}_2$  dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e ainda doze ressonâncias para os átomos de carbono  $\text{CH}_3$  e quaternários dos grupos *terc*-butilo da ureia e do esqueleto calixarénico. A campo médio observam-se duas ressonâncias para a ponte  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  e quatro para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ . A campo baixo observam-se oito ressonâncias referentes aos átomos de carbono aromáticos  $\text{CH}$ , dezasseis para os quaternários e uma ressonância para os dois átomos de carbono carbonílicos (devido a sobreposição).

Todas as ureias mostraram espectros de RMN  $^1\text{H}$  claros e com picos aguçados em  $\text{CDCl}_3$  e à temperatura ambiente e independentes da concentração, indicando ausência de agregação (figura 2.12a-c). Quando é usado um solvente mais polar como a DMF, os sinais dos NH mantêm-se aguçados mas deslocam-se para campo baixo de acordo com a formação de ligações de hidrogénio intermoleculares entre estes grupos e o solvente, como por exemplo no caso da *n*-Pr-ureia **24b** (figura 2.18d).

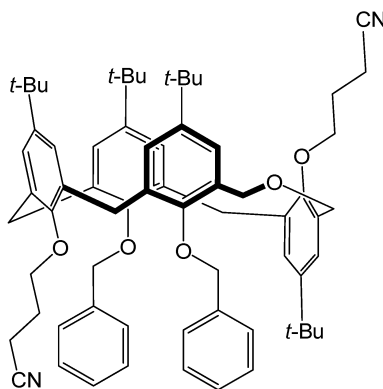


**Figura 2.18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  parcial (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C) de: **a)** Ph-ureia **24a**; **b)** *n*-Pr-ureia **24b**; **c)** *t*-Bu-ureia **24c**; **d)** *n*-Pr-ureia **24b** em  $\text{DMF-}d_7$ .

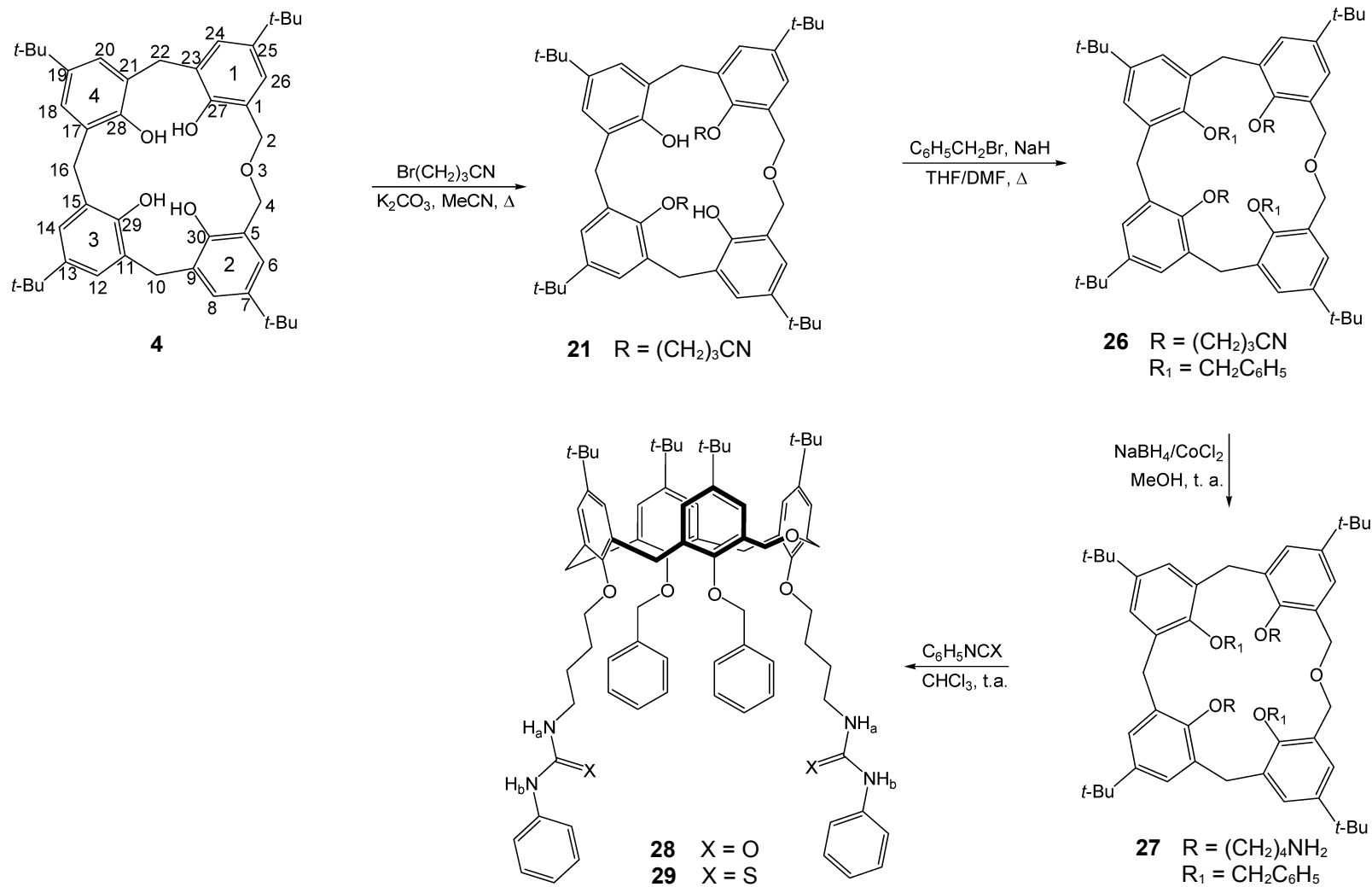
## 2.3.2. Bis[(Ph-ureia/Ph-tioureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxalix[4]arenos

### 2.3.2.1. Síntese

A partir do *p*-*terc*-butildihomooxalix[4]areno precursor **4**, foram também obtidas outro tipo de ureia e tioureia bidentadas. Assim, o derivado 1,3-diciano-dihidroxilo **21** foi alquilado com brometo de benzilo e NaH em THF/DMF, originando o derivado diciano-dibenziloxi **26** (esquema 2.4), nas conformações cone (produto maioritário) e cone parcial A (figura 2.19). Após separação dos confórmeros, o derivado **26** na conformação cone sofreu redução dos grupos ciano, com borohidreto de sódio e cloreto de cobalto em metanol, originando a diamina **27**. A adição de fenil- ou feniltioisocianato em clorofórmio ao composto **27** originou respectivamente a di-fenilureia **28** e a di-feniltioureia **29**, ambas na conformação cone. Estes derivados apresentaram espectros de RMN de  $^1\text{H}$  claros e com picos aguçados, com os prótons  $\text{NH}_a$  e  $\text{NH}_b$  aos desvios químicos esperados em  $\text{CDCl}_3$  e à temperatura ambiente e independentes da concentração, indicando também aqui ausência de agregação.



**Figura 2.19.** Derivado diciano-dibenziloxi **26** na conformação cone parcial A.



Esquema 2.4. Via sintética para a preparação dos derivados ureia e tiourea bidentados **28** e **29**.

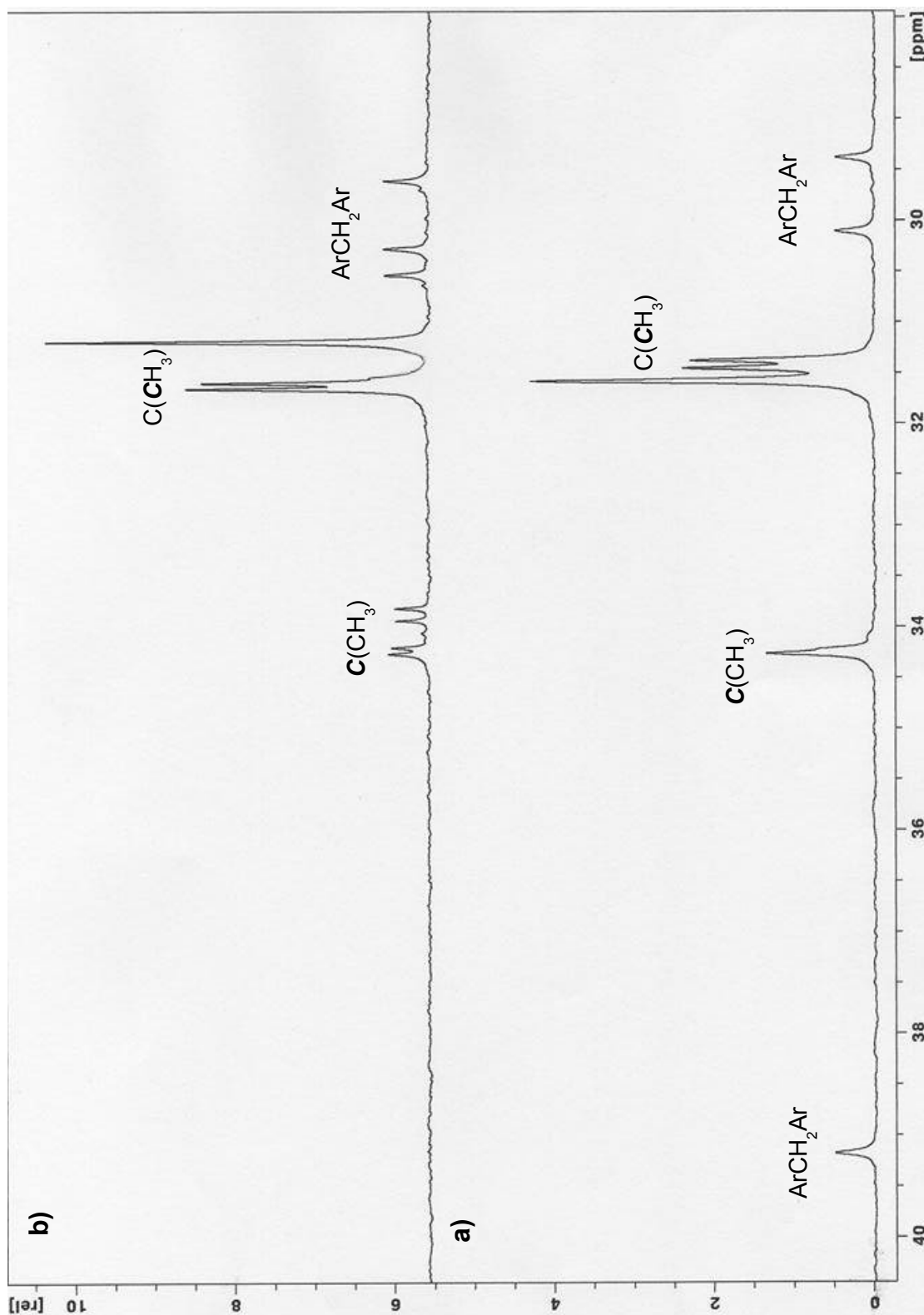
## 2.3.2.2. Análise conformacional por RMN

### 2.3.2.2.1. Bis[[cianopropil)oxi]-dibenziloxi-dihomooxacalix[4]areno (26)

Tal como o seu análogo diciano-dibutoxi **23**, o derivado diciano-dibenziloxi **26** foi obtido numa mistura de conformações: cone e cone parcial A. Após a separação dos dois confórmeros, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou para o derivado cone quatro singletos para os grupos *tert*-butilo, vários multipletos e dois tripletos para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ , cinco quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes, dois quadrupletos AB para o grupo  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , sete dupletos para os oito prótons aromáticos (sobreposição de dois sinais) e vários multipletos para o grupo Ph. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto quatro ressonâncias para os átomos de carbono metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ , três para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  (figura 2.20) e sete referentes aos átomos de carbono  $\text{CH}_3$  e quaternários dos grupos  $\text{C}(\text{CH}_3)$  (devido a sobreposição). A campo médio observam-se duas ressonâncias para os átomos de carbono da ponte oxigénio  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  e quatro para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ . A campo baixo observam-se duas ressonâncias para os grupos  $\text{CN}$ , catorze para os dezoito átomos de carbono  $\text{CH}$  (devido a sobreposição) e dezassete para os dezoito aromáticos quaternários (também devido a sobreposição). Este confórmero apresenta as três ressonâncias para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  à volta de 30 ppm, indicando a conformação cone.

Para o derivado cone parcial A o espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresenta vários multipletos para os prótons metilénicos dos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ , quatro singletos para os grupos *tert*-butilo, cinco quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes, dois quadrupletos AB para o grupo  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , oito dupletos para os prótons aromáticos e vários multipletos para os grupos Ph. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto quatro ressonâncias referentes aos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ , três para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  (figura 2.20), e cinco das oito referentes aos átomos de carbono  $\text{CH}_3$  e quaternários dos grupos *tert*-butilo, devido a sobreposição. A campo médio observam-se duas ressonâncias para o grupo  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ , duas para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  e duas para os grupos  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ . A campo baixo observam-se duas ressonâncias para os grupos  $\text{CN}$ , treze para os átomos de carbono aromáticos  $\text{CH}$  (devido a sobreposição) e dezoito para os quaternários. Das três ressonâncias  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  existentes para este composto, uma está perto dos 39 ppm e

as outras duas a 30 ppm, indicando a conformação cone parcial A. A identificação do grupo invertido foi confirmada pela presença, no espectro de próton de dois multipletos a campo alto ( $\delta$  0,29 – 0,54 ppm) correspondendo a quatro prótons metilênicos de um grupo (cianopropil)oxi invertido.<sup>90</sup>



**Figura 2.20.** Espectros parciais de RMN do derivado **26** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22 °C) nas conformações: **a)** cone parcial A; **b)** cone.

#### 2.3.2.2.2. Bis[(aminopropil)oxi]-dibenziloxi-dihomooxacalix[4] areno (27)

O derivado diamino-dibenziloxi **27** reagiu de imediato a fim de se obterem a ureia e a tioureia pretendidas. Uma amostra do derivado **27** (sem purificação) revelou um espectro de RMN  $^1\text{H}$  com quatro singuletos para os grupos *terc*-butilo, vários multipletos e dois tripletos para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  e  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , respectivamente, quatro quadrupletos AB e um singuleto para os prótons  $\text{CH}_2$  das pontes, dois quadrupletos AB para o grupo  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , oito dupletos para os prótons aromáticos e vários multipletos para os grupos Ph.

#### 2.3.2.2.3. Bis[(fenilureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxacalix[4] areno (28)

A fenilureia **28** foi obtida pela reacção do derivado **27** com fenilisocianato em clorofórmio à temperatura ambiente e na conformação cone. Tal como os anteriores este composto é inerentemente quiral, como indicado pelos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de próton indica quatro singuletos para os grupos *terc*-butilo, vários multipletos para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$ , cinco quadrupletos AB para os prótons metilénicos das pontes, dois quadrupletos AB para os grupos  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , dois tripletos e dois singuletos para os prótons  $\text{NH}_a$  e  $\text{NH}_b$ , respectivamente, seis dupletos para seis prótons aromáticos do esqueleto do calixareno, dois tripletos para o grupo  $\text{NH}_b\text{-Ph-H}_p$  e vários multipletos para os restantes prótons aromáticos. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exibe a campo alto seis ressonâncias para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$ , três para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e sete para os átomos de carbono  $\text{CH}_3$  e quaternários dos grupos *terc*-butilo (devido a sobreposição). A campo médio observam-se duas ressonâncias para os átomos de carbono da ponte oxigénio  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  e quatro para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ . A campo baixo observam-se vinte ressonâncias referentes aos átomos de carbono aromáticos  $\text{CH}$ , vinte aos átomos de carbono quaternários e duas ressonâncias para os átomos de carbono carbonílicos (figura 2.21).

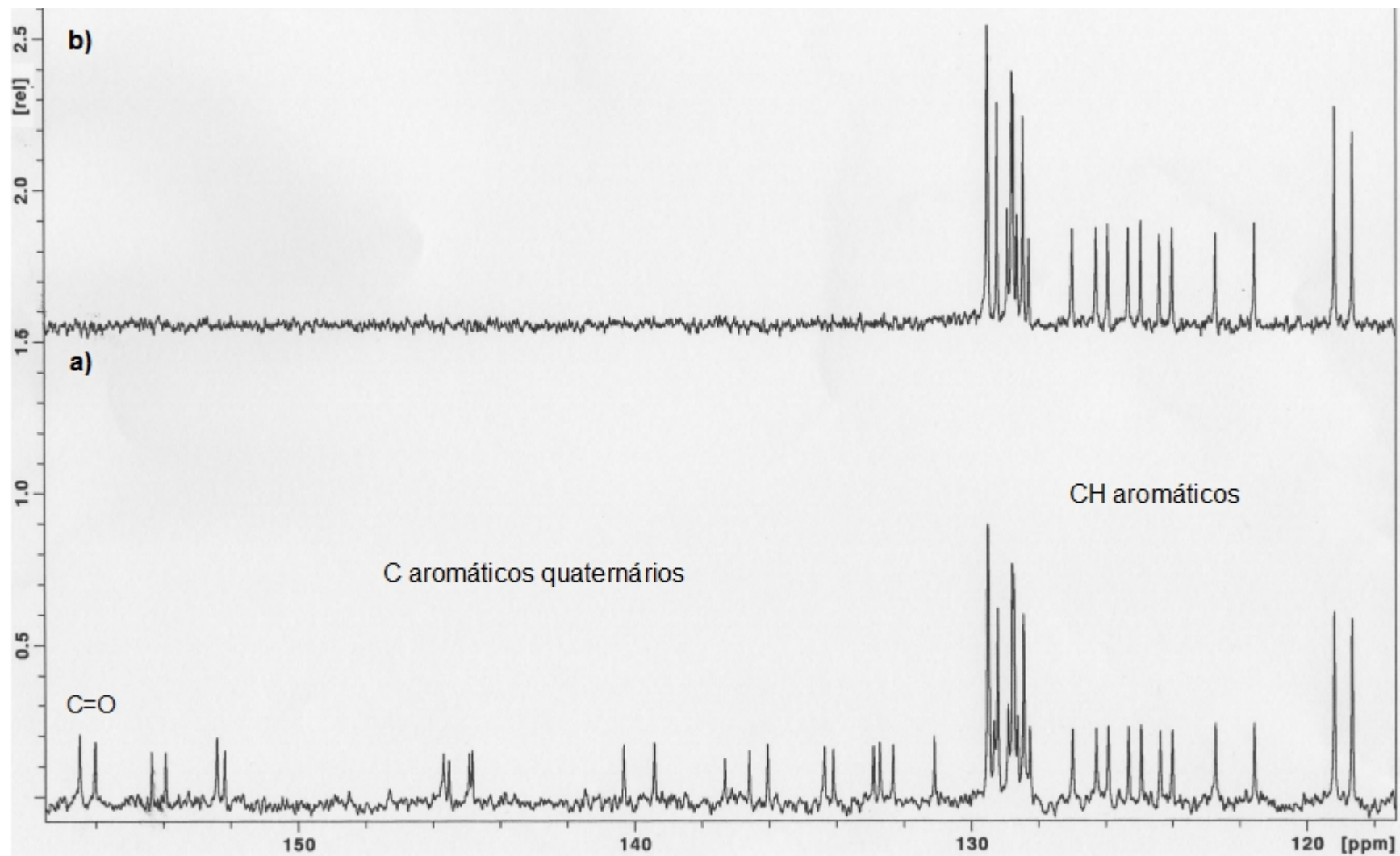
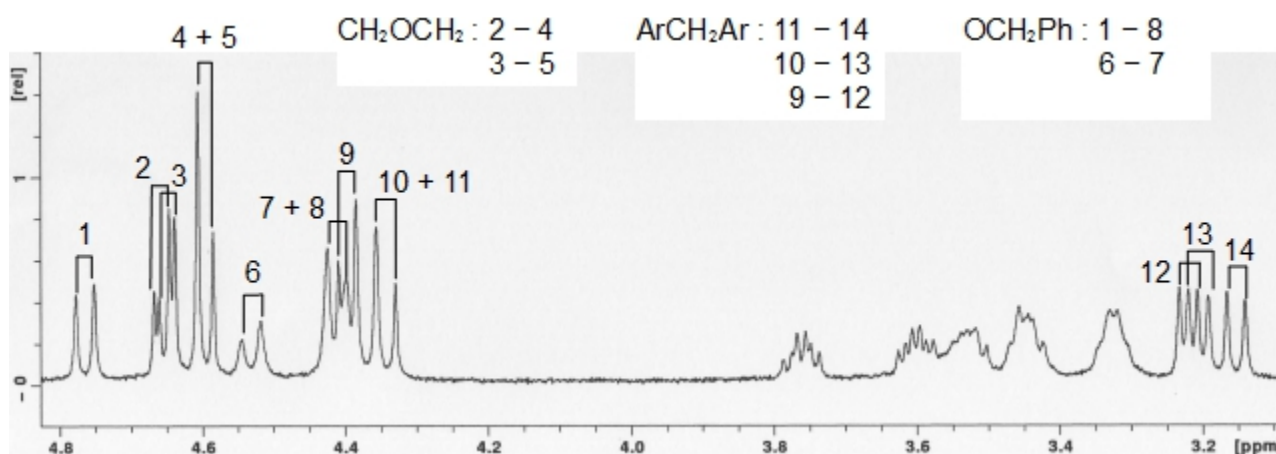


Figura 2.21. Espectros parciais de RMN do derivado **28** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C); **a)**  $^{13}\text{C}$ ; **b)** DEPT.

#### 2.3.2.2.4. Bis[(feniltioureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxacalix [4]areno (29)

A feniltioureia **29** foi obtida pela reacção do derivado **27** com feniltioisocianato em clorofórmio à temperatura ambiente e na conformação cone. Também este composto é inerentemente quiral, como indicado pelos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de protão indica quatro singletos para os grupos *tert*-butilo, vários multipletos referentes aos grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$ , cinco quadrupletos AB para os protões metilénicos das pontes, dois quadrupletos AB para os grupos  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  (figura 2.22), oito dupletos para os protões  $\text{ArH}$ , dois tripletos e dois singletos para os protões  $\text{NH}_a$  e  $\text{NH}_b$ , respectivamente, e vários multipletos para os restantes protões aromáticos. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  exhibe a campo alto seis ressonâncias para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$ , três para o grupo  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  e sete para os grupos  $\text{C}(\text{CH}_3)$  (devido a sobreposição). A campo médio observam-se duas ressonâncias para os átomos de carbono da ponte oxigénio  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  e quatro para os grupos  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_a$  e  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ . A campo baixo observam-se dezoito ressonâncias referentes a vinte e quatro átomos de carbono aromáticos  $\text{CH}$  (devido a sobreposição de sinais), dezoito referentes aos vinte átomos de carbono quaternários (também devido a sobreposição de sinais) e duas ressonâncias para o grupo  $\text{CS}$ .



**Figura 2.22.** Espectro parcial (zona metilénica) de RMN  $^1\text{H}$  do derivado **29** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C).

### 2.3.2.3. Estudos de complexação com aniões por RMN

#### 2.3.2.3.1. Considerações Gerais

Após obtenção dos novos receptores bidentados dihomooxacalix[4]areno contendo grupos ureia ou tioureia na coroa inferior, estudaram-se as suas capacidades complexantes relativamente a aniões com vários tipos de geometria, nomeadamente esférica ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$  e  $I^-$ ), trigonal planar ( $NO_3^-$ ,  $AcO^-$  e  $BzO^-$ ), linear ( $CN^-$  e  $SCN^-$ ) e tetraédrica ( $HSO_4^-$ ,  $H_2PO_4^-$  e  $ClO_4^-$ ). Estes estudos foram realizados através de titulações por RMN de protão em  $CDCl_3$ , utilizando sais de tetrabutilamónio (TBA). Adicionaram-se várias alíquotas (até um máximo de 10 equivalentes) dos sais de TBA dos respectivos aniões aos tubos de RMN contendo os receptores. Os espectros foram registados após cada adição do sal, mantendo-se a temperatura constante. As constantes de associação ( $\log K_{ass}$ ) dos complexos formados foram determinadas seguindo os desvios químicos dos protões NH das ureias e usando o programa WinEQNMR2.<sup>91</sup> Nos poucos casos em que os sinais desses protões alargaram ou desapareceram, as constantes de associação foram determinadas através dos desvios induzidos pela complexação dos protões aromáticos do esqueleto do calixareno.

#### 2.3.2.3.2. Receptores do tipo bis[(R-ureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxacalix[4]areno

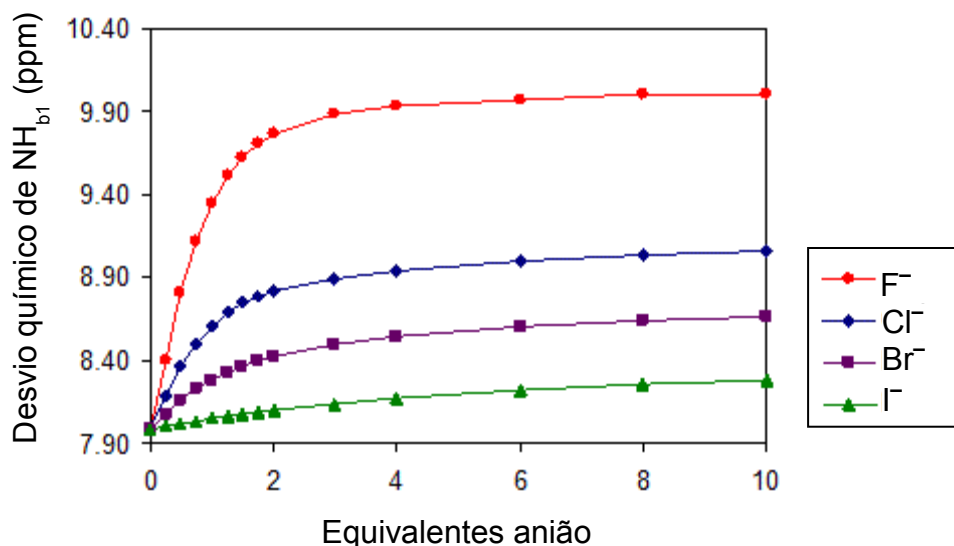
As constantes de associação ( $\log K_{ass}$ ) obtidas para o primeiro conjunto de ureias bidentadas, contendo dois grupos pendentes *n*-butilo, encontram-se na tabela 2.8.

Os perfis de titulação obtidos com estes compostos (por exemplo figura 2.23) indicam claramente a formação de complexos receptor-anião 1:1, tendo sido esta estequiometria confirmada também pelo método de Job (figura 2.24).

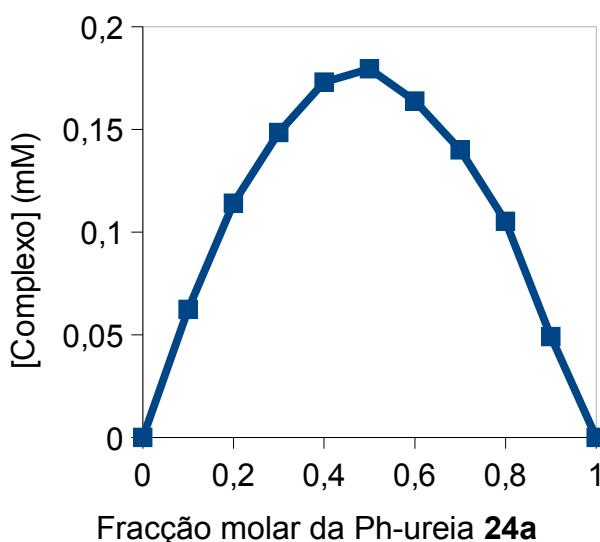
**Tabela 2.8.** Constantes de associação ( $\log K_{\text{ass}}$ )<sup>a</sup> das dihomooxa ureias bidentadas **24a-c** em  $\text{CDCl}_3$  a 25° C

	Esférica				Linear		Trigonal planar			Tetraédrica		
	F <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	CN <sup>-</sup>	SCN <sup>-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	AcO <sup>-</sup>	BzO <sup>-</sup>	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
Raio iónico <sup>b</sup> /Å	1,33	1,81	1,96	2,20	1,91	2,13	1,79	2,32	—	1,90	2,00	2,40
Ph-ureia <b>24a</b>	3,10	2,73	2,23	1,59	2,71	1,90	2,42	2,88	2,93	2,58	2,69	1,65
<i>n</i> -Pr-ureia <b>24b</b>	1,65	1,57	1,35	1,34	1,61	1,46	1,54	1,59	1,65	1,40	1,21	1,56
<i>t</i> -Bu-ureia <b>24c</b>	1,38	1,21	1,02	1,18	1,28	1,20	1,00	0,90	0,89	1,05	1,17	1,13

<sup>a</sup> Erro estimado < 10%.<sup>b</sup> Referência 93.



**Figura 2.23.** Curvas de titulação da Ph-ureia **24a** com sais de TBA em  $\text{CDCl}_3$ .

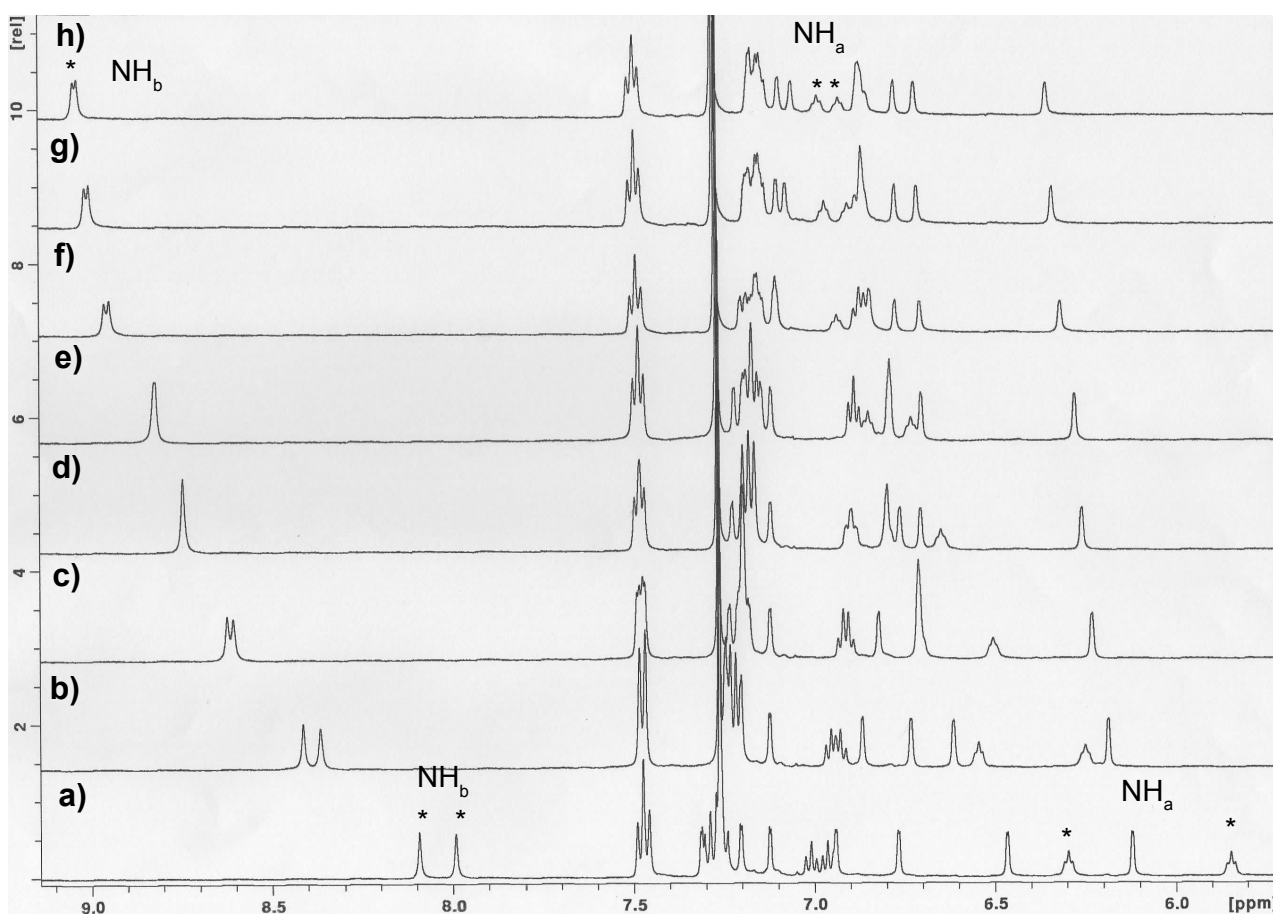


**Figura 2.24.** Método de Job baseado em dados de RMN  $^1\text{H}$  para a Ph-ureia **24a** +  $\text{Br}^-$ ; concentração total de  $5 \times 10^{-3}$  M em  $\text{CDCl}_3$ .

Os dados da tabela 2.8 indicam que a natureza do substituinte (arilo/alquilo) ligado ao grupo ureia influencia fortemente as constantes de associação. Em geral, as arilureias são receptores mais fortes que as alquilureias<sup>93</sup> devido à maior acidez dos seus grupos NH. A Ph-ureia **24a** é o melhor receptor de aniões, apresentando uma capacidade de complexação que varia de moderada a elevada. Ambos os derivados *n*-Pr-ureia **24b** e *t*-Bu-ureia **24c** são fracos receptores, apresentando a *n*-Pr-ureia **24b** constantes ligeiramente maiores. Estes resultados podem ficar a dever-se à maior flexibilidade e

menor impedimento estereoquímico provocado pelo grupo *n*-Pr relativamente ao grupo *t*-Bu, levando no primeiro caso a uma disposição conformacional mais favorável à formação de ligações de hidrogénio. Contudo, os três receptores exibem a mesma tendência relativamente à sua afinidade para com os aniões.

A adição dos aniões aos derivados ureia provocou sempre uma variação, mais ou menos acentuada, para campo baixo dos desvios dos prótons NH, indicando claramente a ocorrência de interações por ligações de hidrogénio (figura 2.25). Em todos os casos foi observada uma velocidade de troca rápida entre o ligando livre e o ligando complexado na escala de tempo do RMN, à temperatura ambiente.



**Figura 2.25.** Espectro parcial de RMN <sup>1</sup>H da Ph-ureia **24a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22 °C).

**a)** ligando livre, **b)** após adição de 0,5, **c)** 1, **d)** 1,5, **e)** 2, **f)** 4, **g)** 6 e **h)** 8 equivalentes de cloreto de TBA.

De um modo geral, as constantes de associação dos receptores **24a** a **24c** diminuem com a diminuição da basicidade dos aniões em CHCl<sub>3</sub> (tabela 2.9) com excepção da *t*-Bu-

ureia **24c** com os aniões  $I^-$  e  $Br^-$  em que o ião menos básico ( $I^-$ ) apresenta uma constante de associação ligeiramente maior. Não foram encontrados na literatura valores de  $pK_a$  em  $CHCl_3$ . Contudo, sabe-se que os valores de  $pK_a$  seguem a mesma tendência em solventes semelhantes.<sup>94</sup> Assim, considerou-se para o  $CHCl_3$  a mesma ordem encontrada na literatura para o 1,2-dicloroetano.

**Tabela 2.9.** Basicidade dos aniões estudados em  $CHCl_3$  e MeCN

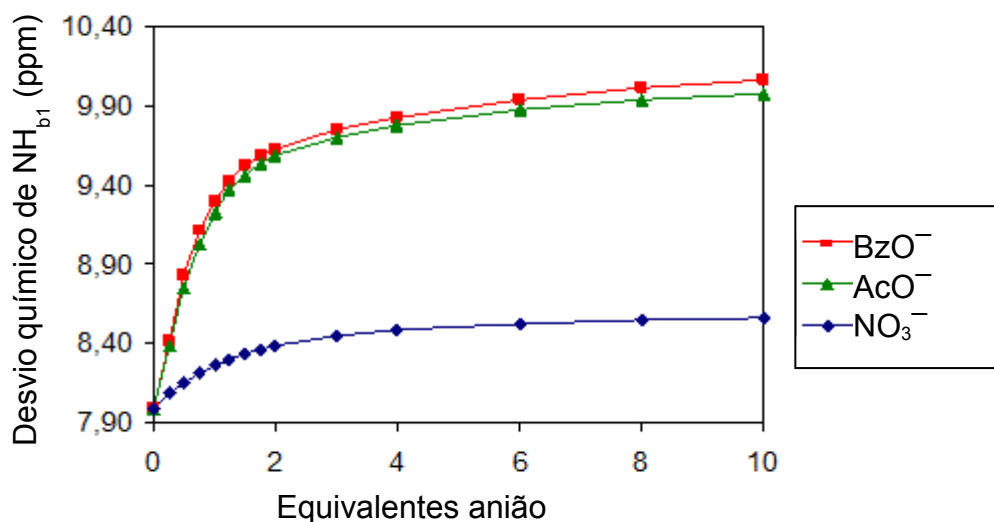
Geometria	Ordem de basicidade dos aniões ( $CHCl_3/MeCN$ )
Esférica	$F^- > Cl^- > Br^- > I^-$
Linear	$CN^- > SCN^-$
Trigonal planar	$AcO^- > BzO^- > NO_3^-$
Tetraédrica	$H_2PO_4^- > HSO_4^- > ClO_4^-$

Observando em detalhe os dados da tabela 2.8 e da figura 2.23, verifica-se que no caso do derivado Ph-ureia **22a** com os aniões halogenetos (simetria esférica) a adição de 2 equivalentes de iodeto de TBA causa um pequeno deslocamento para campo baixo do próton  $NH_{b1}$  (0,12 ppm), o qual aumenta para o  $Br^-$  (0,44 ppm) e ainda mais para o  $Cl^-$  (0,83 ppm). No caso do anião  $F^-$  esta variação é substancial (1,82 ppm), ocorrendo também uma variação para campo baixo de 1,52 ppm para o próton  $NH_{a1}$ . Observam-se também pequenas variações para campo baixo dos prótons *orto* dos grupos fenilo ligados à ureia, assim como variações para campo alto dos prótons em posição *meta* e *para*. Estes efeitos já tinham sido observados em receptores análogos<sup>52,95,96</sup> e estão de acordo com o esperado para a formação de complexos através de ligações de hidrogénio. Estes efeitos são o resultado do aumento da densidade electrónica nos anéis fenólicos causando um efeito de blindagem e da polarização das ligações C–H provocando um efeito de desblindagem. A Ph-ureia **24a** exhibe um valor de  $\log K_{ass}$  de 3,10 para o anião  $F^-$ , o maior obtido com estes receptores e apresenta alguma selectividade em relação a  $Cl^-$  e a  $Br^-$  ( $S_{F/X^-} = 2,3$  e  $7,4$ , respectivamente).

No caso das titulações com os pseudohalogenetos (geometria linear) observa-se um comportamento semelhante para os três receptores, o qual segue a mesma tendência observada com os halogenetos. A complexação com o anião mais básico ( $CN^-$ ) apresenta constantes de associação maiores do que com o ião menos básico ( $SCN^-$ ) para todos os

ligandos. A Ph-ureia **24a** exibe um  $\log K_{\text{ass}}$  de 2,71 para o  $\text{CN}^-$  com alguma selectividade sobre o  $\text{SCN}^-$  ( $S_{\text{CN}^-/\text{SCN}^-} = 6,5$ ).

Relativamente aos aniões trigonais planares (figura 2.26), a Ph-ureia **24a** mostrou uma afinidade elevada para com os carboxilados  $\text{BzO}^-$  e  $\text{AcO}^-$  ( $\log K_{\text{ass}} = 2,93$  e  $2,88$ , respectivamente). A tendência observada com estes oxoaniões, ao contrário das situações anteriores, foi ligeiramente diferente. Os receptores **24a** e **24b** apresentaram constantes de associação que aumentaram ligeiramente do  $\text{AcO}^-$  para o  $\text{BzO}^-$  e depois decresceram novamente para o  $\text{NO}_3^-$  (como esperado). Esta ligeira inversão da ordem esperada para o  $\text{AcO}^-$  e  $\text{BzO}^-$  de acordo com as suas basicidades está dentro do erro experimental e não tem significado quando comparadas as diferenças entre o  $\text{p}K_{\text{a}}$  dos ácidos correspondentes em  $\text{CHCl}_3$  [ $\Delta\text{p}K_{\text{a}} (\text{AcOH} \rightarrow \text{BzOH}) = 1,7$  e  $\Delta\text{p}K_{\text{a}} (\text{BzOH} \rightarrow \text{HNO}_3) = 12,6$ ].<sup>97,98</sup> Isto significa que o  $\text{AcO}^-$  é uma base apenas 50 vezes mais forte que o  $\text{BzO}^-$ , enquanto o  $\text{NO}_3^-$  é uma base quase  $4 \times 10^{12}$  vezes mais fraca que o  $\text{BzO}^-$ . No entanto, esta inversão não se mantém nos estudos de UV (ver ponto 2.3.2.4), uma explicação possível pode estar num modo específico de solvatação dos complexos ureia-benzoato em clorofórmio. A *t*-Bu-ureia **24c** é o receptor mais fraco, apresentando um valor de constante de associação ( $\log K_{\text{ass}}$ ) ligeiramente maior para o anião mais pequeno  $\text{NO}_3^-$ . Isto pode ser devido a um impedimento estereoquímico provocado pelos grupos *t*-Bu.



**Figura 2.26.** Curvas de titulação da Ph-ureia **24a** com sais de TBA em  $\text{CDCl}_3$ .

Por último, para os aniões tetraédricos a fenil ureia **24a** seguiu a ordem da basicidade dos aniões, apresentando constantes de associação para os  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  e  $\text{H}_2\text{SO}_4^-$  muito maiores do que para o  $\text{ClO}_4^-$ . No caso da *n*-Pr-ureia **24b** a ordem de basicidade está invertida. O anião maior e menos básico  $\text{ClO}_4^-$  é ligeiramente mais bem complexado do que os outros. Isto pode dever-se a uma adequada complementariedade de tamanhos entre **24b** e o anião. A complexação dependente do tamanho já tinha sido descrita, em especial para os halogenetos esféricos.<sup>99</sup> Além disso, a flexibilidade da *n*-Pr-ureia **22c** deve ser suficiente para favorecer um modo de complexação baseado no ajuste dos tamanhos (anião/cavidade do receptor). A *t*-Bu-ureia **24c** mostrou novamente os valores de  $\log K_{\text{ass}}$  mais baixos, mas seguindo a ordem de basicidade.

### 2.3.2.3.3. Receptores do tipo bis[(Ph-ureia/Ph-tioureia)butil]oxi-dibenziloxi-dihomooxacalix[4]areno

A segunda família de receptores bidentados estudados foram a Ph-ureia **28** e a Ph-tioureia **29**, contendo dois grupos pendentes benzilo. Pretendeu-se assim comparar a afinidade aniónica dos derivados ureia *versus* tioureia.

Os resultados obtidos para a complexação com os mesmos aniões encontram-se na tabela 2.10. Também aqui a estequiometria encontrada foi de 1:1, receptor-anião. Esta estequiometria foi confirmada pelo método de Job, como se pode ver no exemplo da figura 2.27 para Ph-ureia **28** +  $\text{Cl}^-$ .

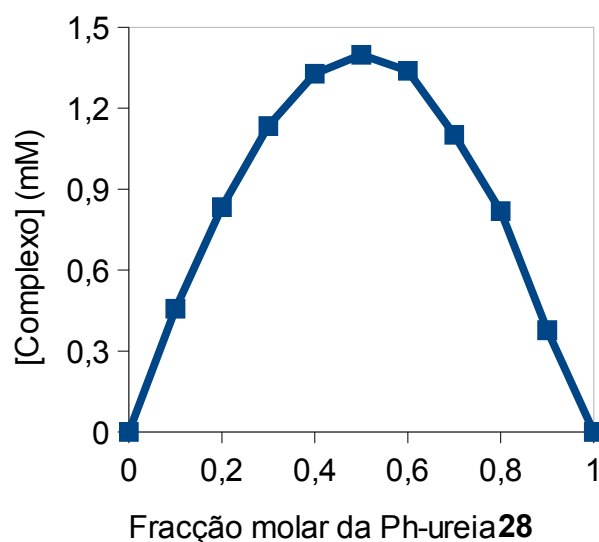
A Ph-ureia **28** é de um modo geral, um melhor receptor aniónico, apresentando constantes de associação razoavelmente elevadas. Para os aniões halogenetos, observa-se um grande desvio para campo baixo de 1,92 ppm para o protão  $\text{NH}_{\text{b1}}$  da ureia (figura 2.28), após a adição de 2 equivalentes de fluoreto de TBA. Esta apresenta um  $\log K_{\text{ass}}$  de 2,70 para o  $\text{F}^-$ , o melhor obtido para os halogenetos e muito próximo do maior obtido com esta família de receptores. Tanto para os aniões halogenetos como para os pseudohalogenetos (geometria linear), é observada a mesma tendência, em que os valores das constantes de associação ( $\log K_{\text{ass}}$ ) decrescem com a basicidade dos aniões.

**Tabela 2.10.** Constantes de associação ( $\log K_{\text{ass}}$ )<sup>a</sup> das dihomooxa ureia e tioureia bidentadas **28** e **29** em  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ \text{C}$

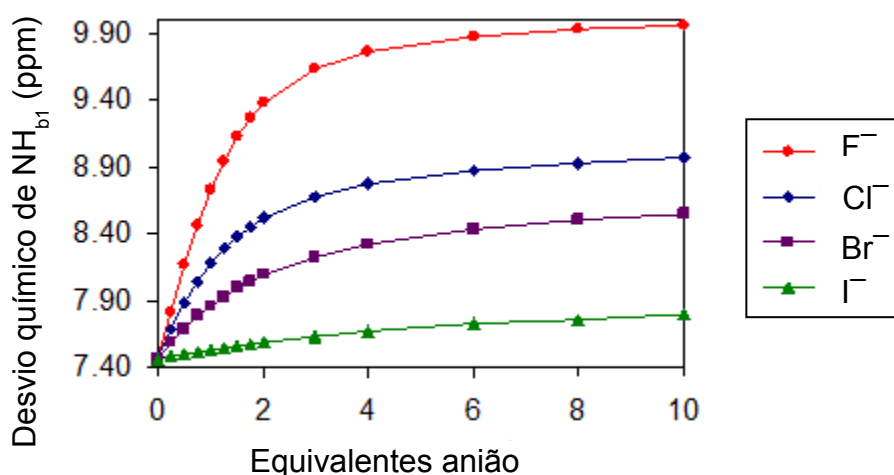
	Esférica				Linear		Trigonal planar			Tetraédrica		
	$\text{F}^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{Br}^-$	$\text{I}^-$	$\text{CN}^-$	$\text{SCN}^-$	$\text{NO}_3^-$	$\text{AcO}^-$	$\text{BzO}^-$	$\text{HSO}_4^-$	$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$\text{ClO}_4^-$
Raio iónico <sup>b</sup> /Å	1,33	1,81	1,96	2,20	1,91	2,13	1,79	2,32	—	1,90	2,00	2,40
Ph-ureia <b>28</b>	2,70	2,43	2,09	1,54	2,24	1,70	2,18	2,65	2,75	2,27	2,57	1,54
Ph-tioureia <b>29</b>	2,75	2,10	1,55	1,30	1,77	1,40	1,66	2,59	2,58	1,85	2,61	1,22

<sup>a</sup> Erro estimado < 10%.

<sup>b</sup> Referência 92.



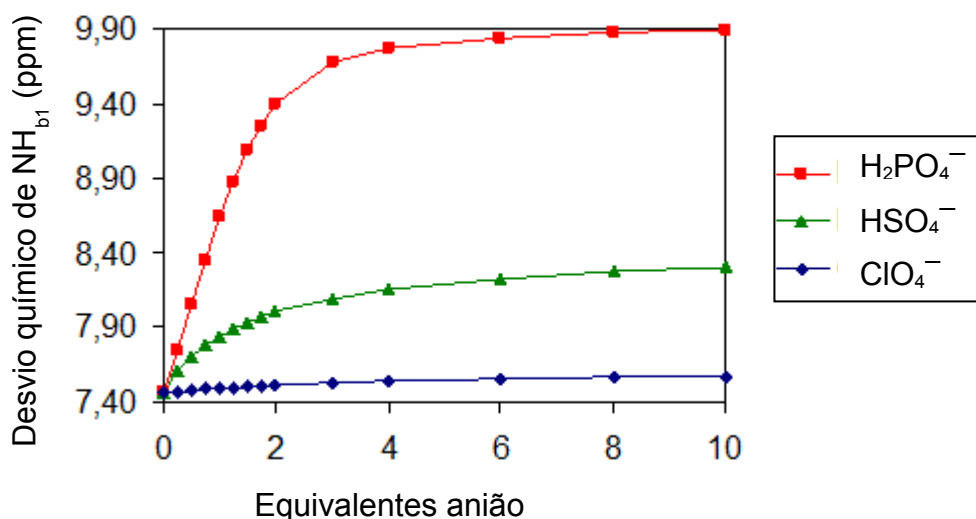
**Figura 2.27.** Método de Job baseado em dados de RMN  $^1\text{H}$  para a Ph-ureia **28** +  $\text{Cl}^-$ ; concentração total de  $5 \times 10^{-3}$  M em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 2.28.** Curvas de titulação da Ph-ureia **28** com sais de TBA em  $\text{CDCl}_3$ .

Relativamente aos aniões trigonais planares, a Ph-ureia **28** apresentou uma elevada capacidade de se associar aos aniões carboxilados  $\text{BzO}^-$  e  $\text{AcO}^-$  ( $\log K_{\text{ass}}$  de 2,75 e 2,65, respectivamente). O valor para o  $\text{BzO}^-$  foi o maior obtido com este receptor. Verificou-se também aqui uma ligeira inversão da ordem esperada de acordo com as basicidades destes aniões. Esta diferença, muito pequena e que está dentro do erro experimental, pode no entanto indicar uma solvatação específica do complexo ureia-benzoato em clorofórmio, como foi observado para os derivados **24** análogos. Na presença dos oxoaniões tetraédricos a Ph-ureia **28** seguiu a ordem da basicidade (figura 2.29),

apresentando a complexação mais elevada para o anião mais básico  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ( $\log K_{\text{ass}} = 2,57$ ).

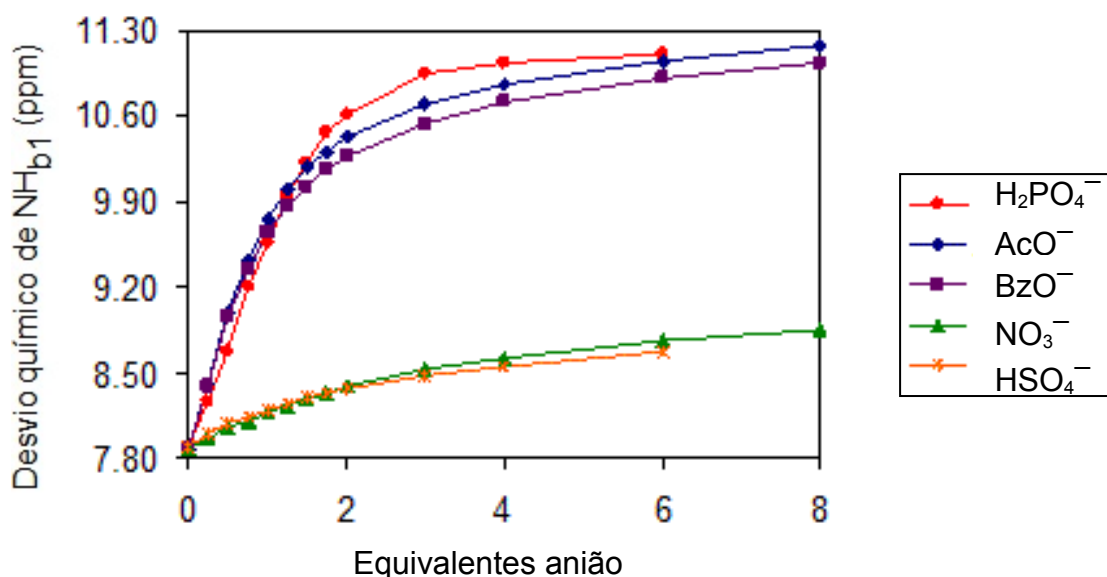


**Figura 2.29.** Curvas de titulação da Ph-ureia **28** com sais de TBA em  $\text{CDCl}_3$ .

Esperava-se que a Ph-tioureia **29** fosse um receptor melhor do que a Ph-ureia **25**, devido a uma maior acidez dos seus grupos NH comparando com os da ureia. No entanto, apesar de apresentarem a mesma tendência, a Ph-tioureia **29** é na maior parte dos casos um receptor aniônico mais fraco do que a Ph-ureia **28**, com exceção dos aniões  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{BzO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  e  $\text{F}^-$ , para os quais apresenta valores muito semelhantes ou mesmo superiores. Resultados idênticos foram encontrados para derivados tioureia-calix[4] e [6]arenos análogos.<sup>52,100</sup> Uma possível explicação pode ser dada com base nas ligações de hidrogênio inter- e intramoleculares. Tanto as ureias como as tioureias podem formar ligações de hidrogênio inter- e intramoleculares, mas estas são estabelecidas de modos diferentes. O átomo de enxofre é maior e mais polarizável que o átomo de oxigênio, o que resulta numa maior flexibilidade do átomo de enxofre como aceitador de pontes de hidrogênio. Assim, no caso das tioureias, apesar da maior acidez dos seus grupos NH, elas precisam de competir com ligações inter- e intramoleculares mais fortes, o que pode resultar em menor capacidade complexante. Um outro estudo realizado com ureias e tioureias *N*-fenil-substituídas concluiu que as tioureias apresentam uma menor pré-organização do que as ureias em relação à complexação com aniões.<sup>101</sup> Assim, as tioureias são energeticamente menos favoráveis, o que pode explicar a capacidade

ligante inferior destes derivados. No caso da complexação da Ph-tioureia **29** com os aniões mais básicos, tais como  $F^-$ ,  $AcO^-$ ,  $BzO^-$  e  $H_2PO_4^-$ , o efeito da maior acidez é preponderante e os valores de  $\log K_{ass}$  tornam-se maiores do que aqueles obtidos com a Ph-ureia **28**.

Uma observação mais detalhada da tabela 2.10 indica ainda que as constantes de associação para a Ph-tioureia **29** decrescem com a basicidade dos aniões, para todas as geometrias. A Ph-tioureia **29** exibe um valor de  $\log K_{ass}$  de 2,75 para o  $F^-$ , o maior valor obtido para estes derivados. Relativamente aos oxoaniões, a Ph-tioureia **29** apresentou elevada afinidade para o  $AcO^-$ ,  $BzO^-$  e  $H_2PO_4^-$  ( $\log K_{ass}$  de 2,59, 2,58 e 2,61, respectivamente), como mostrado na figura 2.30.

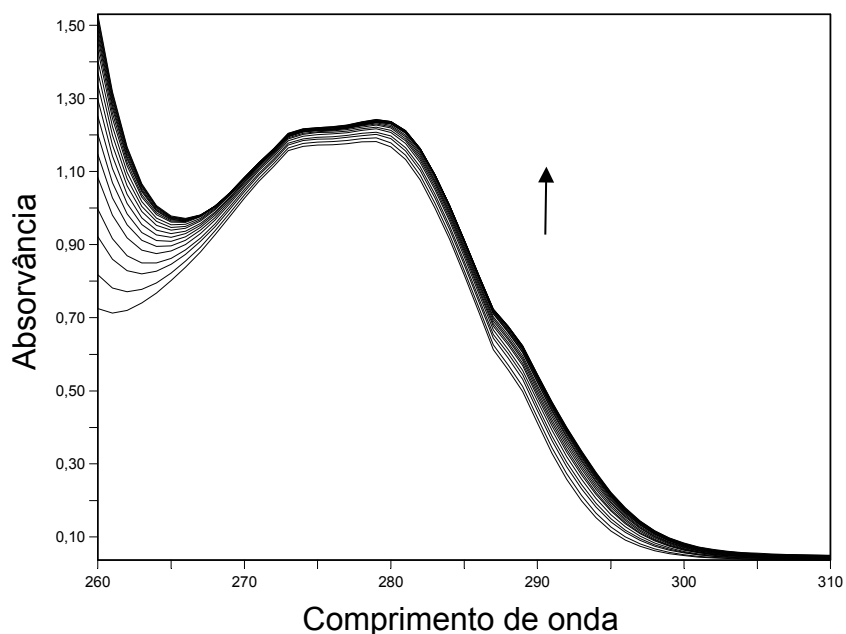


**Figura 2.30.** Curvas de titulação da Ph-tioureia **29** com sais de TBA em  $CDCl_3$ .

#### 2.3.2.4. Estudos de complexação com aniões por espectrofotometria de absorção no UV

As interações entre a Ph-ureia **24a** e alguns aniões com geometrias esférica ( $F^-$  e  $Cl^-$ ), linear ( $SCN^-$ ), trigonal planar ( $NO_3^-$ ,  $AcO^-$  e  $BzO^-$ ) e tetraédrica ( $HSO_4^-$  e  $H_2PO_4^-$ ) foram também estudadas por espectrofotometria de absorção no UV em acetonitrilo, utilizando como contra-íon o tetrabutylamónio (TBA).

No caso dos aniões  $F^-$ ,  $AcO^-$ ,  $BzO^-$  e  $H_2PO_4^-$  foram observadas variações espectrais significativas, como é mostrado na figura 2.31 para o anião  $AcO^-$ . Para os outros sistemas, as variações foram muito pequenas ou inexistentes, não podendo ser interpretadas. Os resultados estão apresentados na tabela 2.11.



**Figura 2.31.** Variações espectrais da Ph-ureia **24a** após adição de acetato ( $C_L = 1,5 \times 10^{-5}$  M;  $0 \leq R = C_A/C_L \leq 4,24$ ) em acetonitrilo. A seta indica o aumento da quantidade de acetato.

**Tabela 2.11.** Constantes de associação ( $\log K_{\text{ass}}$ )<sup>a</sup> da Ph-ureia **24a** em MeCN a 25° C

X:L	$F^-$	$AcO^-$	$BzO^-$	$H_2PO_4^-$
1:1	4,6	4,5	4,2	4,2
2:1	4,6	4,3	4,4	4,0

<sup>a</sup>Erro estimado < 10%.

A Ph-ureia **24a** exibiu a complexação mais forte para com o  $F^-$  ( $\log K_{\text{ass}} = 4,6$ ), seguido de perto pelos aniões  $AcO^-$ ,  $BzO^-$  e  $H_2PO_4^-$ , de acordo com a ordem de basicidade em acetonitrilo. Este derivado forma com todos os aniões complexos 1:1 e também 2:1, com constantes de associação maiores do que as obtidas por RMN. Esta aparente discordância de resultados pode ficar a dever-se ao solvente e às concentrações diferentes usadas para os dois tipos de estudos. As concentrações das soluções usadas

nos estudos de UV são bastante inferiores às das usadas por RMN e esta diferença pode influenciar não só a estequiometria das espécies formadas, mas também as suas constantes de associação. As soluções mais diluídas usadas nos estudos de UV favorecem a dissociação dos sais, o que permite que mais moléculas de anião entrem em contacto com o receptor, aumentando assim as constantes de associação. Contudo, estes resultados seguem a mesma tendência que os resultados obtidos por RMN.

### 2.3.3. Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados pela primeira vez cinco dihomooxalix[4]arenos derivados di-substituídos na coroa inferior com grupos ureia (**24a-c** e **28**) ou tioureia (**29**), através de um espaçador contendo quatro átomos de carbono. Esta nova família de receptores bidentados de aniões foi obtida através de uma sequência reaccional em quatro passos a partir do calixareno precursor *p-terc*-butildihomooxalix[4]areno (**4**). Todos os cinco derivados foram obtidos na conformação cone e são inerentemente quirais, como mostram os seus espectros assimétricos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

As propriedades complexantes de aniões destes derivados foram determinadas através de estudos de RMN de  $^1\text{H}$  e, para um dos derivados, também por espectrofotometria de absorção no UV. Os esqueletos destes receptores sofrem alterações conformacionais após complexação com os aniões, uma vez que os prótons mais relevantes (tais como os aromáticos, os metilénicos das pontes e os grupos *terc*-butilo) sofrem variações dos seus desvios químicos para campo alto ou baixo. Estas alterações estruturais são devidas à orientação assumida pelos grupos ureia após ligação, que induz variações na cavidade superior dos macrociclos.

Os perfis de titulação obtidos por RMN com as ureias **24**, **28** e tioureia **29** indicam a formação de complexos receptor-anião 1:1, tendo sido esta estequiometria confirmada também pelo método de Job. Estes estudos indicam também a formação de ligações de hidrogénio entre os receptores e os aniões.

No caso das ureias **24a-c**, a natureza do substituinte (arilo/alquilo) ligado ao grupo ureia influencia fortemente as constantes de associação. A Ph-ureia **24a** é o melhor receptor de aniões, apresentando o maior valor de constante de associação encontrado neste estudo ( $\log K_{\text{ass}} = 3,10$ ) para o  $\text{F}^-$ , com alguma selectividade em relação aos aniões  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Br}^-$  ( $S_{\text{F}^-/\text{X}^-} = 2,3$  e  $7,4$  respectivamente). Esta ureia apresentou também uma

complexação elevada com os oxoaniões  $\text{AcO}^-$  e  $\text{BzO}^-$ . A *t*-Bu-ureia **24c** é o receptor mais fraco, provavelmente devido a impedimento estereoquímico provocado pelos volumosos grupos *terc*-butilo. Os três receptores exibem a mesma tendência relativamente à sua afinidade para com os aniões. De um modo geral, as constantes de associação dos receptores **24a-c** diminuem com a diminuição da basicidade dos aniões em  $\text{CHCl}_3$ . A espectrofotometria de UV realizada para a Ph-ureia **24a** sugere a formação de complexos do tipo 1:1, mas também 2:1, e as constantes de associação obtidas por este método são superiores às obtidas por RMN. Estes resultados podem dever-se à utilização de solvente e concentrações diferentes. Contudo estes resultados seguem a mesma tendência que os obtidos por RMN.

Da comparação entre os derivados contendo o grupo benzilo como grupo pendente, observa-se que a Ph-tioureia **29** é na maior parte dos casos um receptor aniónico mais fraco do que a Ph-ureia **28**. Apesar da maior acidez dos seus grupos NH, as tioureas formam também ligações de hidrogénio inter- e intramoleculares mais fortes com as quais é preciso competir e apresentam uma menor pré-organização relativamente à complexação com aniões, podendo estes factores conduzir a uma menor capacidade ligante. No caso da complexação da Ph-tioureia **29** com os aniões mais básicos ( $\text{F}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{BzO}^-$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) o efeito da maior acidez é preponderante e os valores de  $\log K_{\text{ass}}$  tornam-se maiores do que aqueles obtidos com a Ph-ureia **28**. Em geral, as constantes de associação decrescem com a basicidade dos aniões. Estes derivados apresentam uma complexação elevada para o anião  $\text{F}^-$  ( $\log K_{\text{ass}} = 2,70$  e  $2,75$ , respectivamente para **28** e **29**), bem como para os oxoaniões  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{BzO}^-$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

Comparando por fim ambas as Ph-ureias, verifica-se que a Ph-ureia **24a** contendo grupos pendentes *n*-butilo é um receptor de aniões ligeiramente melhor do que a Ph-ureia **28** que contém grupos pendentes benzilo. No entanto, ambas as ureias exibem a mesma tendência relativamente à sua afinidade para com os aniões.



### **3. PARTE EXPERIMENTAL**



## 3.1. Homooxalixarenos Funcionalizados com Grupos Piridilo na Coroa Inferior

### 3.1.1. Estudos de extracção

Os solventes utilizados eram produtos puros e foram usados sem se recorrer a posterior purificação.

O método de extracção do picrato foi realizado para os derivados tripiridilo **18**-cone, **18**-cone parcial e tetrapiridilos **19** e **20** com metais de transição ( $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ ), pesados ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  e  $\text{Pb}^{2+}$ ) e lantanídeos ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Pr}^{3+}$ ,  $\text{Nd}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$  e  $\text{Yb}^{3+}$ ), sendo cada catião estudado individualmente. Os catiões foram usados na forma de picratos, que já se encontravam preparados e tinham sido sintetizados<sup>28</sup> pela seguinte técnica geral: os carbonatos dos metais respectivos são adicionados em excesso, sob agitação, a uma solução aquosa saturada e quente (80 – 90° C) de ácido pícrico até precipitação. Após algumas horas de agitação, o carbonato em excesso é filtrado a quente. A solução do picrato assim obtida é depois concentrada até cerca de um quinto do seu volume e arrefecida até a precipitação estar completa. Os cristais obtidos são depois submetidos a várias recristalizações a partir das suas soluções aquosas quentes. Na preparação do picrato de prata foi usado óxido de prata em vez do carbonato e o procedimento foi efectuado evitando a luz directa. Também a síntese do picrato de Fe(II) foi diferente: neste caso foram misturadas soluções concentradas quentes de picrato de bário e de sulfato ferroso, tirando partido da pouca solubilidade do sulfato de bário.<sup>102</sup>

O catião tem alguma influência na absorvidade do anião picrato a que está associado, foram construídas por isso curvas de calibração (absorvância vs. concentração) usando soluções padrão. Para cada série foi escolhido um catião representativo ( $\text{Cd}^{2+}$  e  $\text{Pb}^{2+}$  para os metais de transição e pesados,  $\text{Gd}^{3+}$  para os lantanídeos e no caso do  $\text{Ag}^+$  usou-se a curva de calibração dos metais alcalinos, feita a partir da solução padrão do  $\text{K}^+$ ) para preparação das soluções padrão. Utilizando estas curvas foram determinadas as concentrações das soluções-mãe dos picratos a partir das quais foram preparadas as soluções usadas.

A capacidade extractante dos calixarenos foi determinada do seguinte modo: iguais volumes (5 mL) de solução aquosa de picrato metálico ( $2,5 \times 10^{-4}$  M) e solução do

respectivo calixareno ( $2,5 \times 10^{-4}$  M) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Fisher Scientific, 99,99 %) foram agitados vigorosamente durante 2 minutos e depois termostatizados num banho de água (marca GFL 1086) com agitação mecânica a  $20^\circ\text{C}$  durante a noite. Para cada sistema catião-calixareno foram feitos quatro ensaios. Após separação completa das fases, a absorvância ( $A$ ) do ião picrato na fase aquosa foi determinada espectrofotometricamente ( $\lambda_{\text{max}} = 354$  nm). Foram feitos ensaios em branco, sem calixareno, nas mesmas condições que originaram uma absorvância ( $A_0$ ). A percentagem de ião extraído é calculada como a razão  $100 \times (A_0 - A)/A_0$ . Os dados de absorvância foram obtidos num espectrofotómetro de feixe duplo da marca Shimadzu, modelo UV-1603 acoplado a um controlador de temperatura da mesma marca, modelo CPS-240A. A célula usada era de quartzo com 1 cm de comprimento.

### 3.1.2. Estudos de complexação por espectrofotometria de absorção no UV

As constantes de estabilidades  $\beta$  que exprimem a razão das concentrações  $[\text{ML}^{n+}] / [\text{M}^{n+}] [\text{L}]$  correspondente ao equilíbrio  $\text{M}^{n+} + \text{L} \rightleftharpoons \text{ML}^{n+}$ , onde  $\text{M}^{n+}$  representa o catião e L o ligando, foram determinadas por espectrofotometria de absorção no UV a  $25,0 \pm 0,1$  °C a força iónica constante resultante de uma concentração de  $10^{-2}$  mol  $\text{L}^{-1}$  de  $\text{Et}_4\text{NCl}$  (Fluka,  $\geq 98$  %) ou  $\text{Et}_4\text{NClO}_4$  (Acros Organics,  $\geq 98$  %) em metanol (Sigma-Aldrich,  $\leq 0,03$  % de água) ou acetonitrilo (Sigma-Aldrich,  $\leq 0,001$  % de água), respectivamente. As alterações espectrais de 2,5 mL de solução de ligando após adição passo a passo (10 ou 20  $\mu\text{L}$ ) da solução dos sais metálicos directamente na célula, foram obtidas entre os 250 e 300 nm. As concentrações de ligando usadas foram de  $4 \times 10^{-5}$  a  $2 \times 10^{-4}$  mol  $\text{L}^{-1}$ . Os dados assim obtidos foram tratados com o programa SPECFIT,<sup>85</sup> que realiza uma análise estatística e permite determinar o melhor modelo de complexação metal-ligando. Foram usados os seguintes sais:  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$  (Alfa Aesar),  $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$  (Fluka),  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Aldrich),  $\text{AgNO}_3$  e  $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Merck) e triflato de lantânio, praseodímio, európio, gadolínio e itérbio (Alfa Aesar). Todos estes sais foram secos em vácuo na presença de  $\text{P}_2\text{O}_5$  (Acros Organics), durante pelo menos 24 h, à temperatura ambiente antes de utilizados. A concentração de todas as soluções-mãe foi determinada por titulações complexométricas com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA).

### 3.1.3. Estudos de complexação por RMN

A 0,5 mL de uma solução de calixareno ( $5 \times 10^{-3}$  M) em  $\text{CDCl}_3$  (Merck) foram adicionadas várias alíquotas (até 3 equivalentes) de soluções do sal (0,25 M) em  $\text{CD}_3\text{OD}$  (Aldrich) directamente no tubo de RMN. Os espectros foram registados num espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz usando TMS como referência interna, após cada adição dos sais, a uma temperatura constante de 22 °C. Os sais usados foram perclorato de chumbo e triflatos de zinco, prata e lantânio. Estes sais foram secos em vácuo (exsicador), na presença de  $\text{P}_2\text{O}_5$  (*Sicapent*), até peso constante.

Para o método de Job, foram preparadas soluções mãe dos calixarenos ( $5 \times 10^{-3}$  M) e dos sais ( $5 \times 10^{-3}$  M) em  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$  (9:1). Em 10 tubos de RMN foram colocados 500  $\mu\text{L}$  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. Os espectros foram registados e a concentração do complexo foi calculada da seguinte forma:  $[\text{complexo}] = [\text{calix}]_t \times n / (m + n)$ , onde  $[\text{calix}]_t$  é a concentração total do calixareno em solução,  $n$  é o resultado da integração do pico do complexo e  $m$  é o resultado da integração do pico do calixareno livre.<sup>88</sup>

## 3.2. Dihomooxacalix[4]arenos Contendo Grupos Ureia e Tioureia na Coroa Inferior

### 3.2.1. Reagentes e equipamento

Os solventes e reagentes utilizados eram produtos puros e foram usados sem se recorrer a posterior purificação.

Todas as reacções foram monitorizadas por cromatografia em camada fina usando placas de sílica-gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) e os compostos foram revelados por luz ultravioleta. Em cromatografia preparativa usou-se o mesmo tipo de placas com 0,5 e 2 mm de espessura. As cromatografias em coluna foram realizadas usando como fase estacionária sílica-gel 60 com granulometria 40-63  $\mu\text{m}$ , 230-400 “mesh” (Merck).

Os solventes foram evaporados num evaporador rotativo BÜCHI.

Os pontos de fusão, não corrigidos, foram medidos num aparelho Stuart Scientific.

Os espectros de infravermelho foram registados num espectrofotómetro com

transformada de Fourier (FTIR), marca Shimadzu, modelo IRAffinity-1, tendo as amostras sido preparadas em pastilhas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton e carbono foram efectuados num espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz, usando TMS como referência interna e  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Os espectros de COSY e NOESY foram adquiridos com  $256 \times 2\text{K}$  pontos e no espectro de NOESY usou-se um tempo de mistura de 0,7 s.

As análises elementares foram realizadas num microanalisador Fisons EA 1108.

### 3.2.2. Síntese de bis[(R-ureia)butil]oxi-dibutoxi-dihomooxa calix[4]arenos

#### 3.2.2.1. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (21)

Este procedimento é baseado no descrito na referência 52.

Uma mistura de *p-terc*-butildihomooxacalix[4]areno **4** (6,0 g, 8,85 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,45 g, 17,7 mmol, Aldrich, 99 %) e 4-bromobutironitrilo (1,81 mL, 17,7 mmol, Aldrich, 97 %) em acetonitrilo (140 mL, Sigma-Aldrich,  $\leq 0,001$  % de água) foi colocada em refluxo e agitação, sob atmosfera de  $\text{N}_2$  durante 6 dias. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL). A fase orgânica foi então sucessivamente lavada com uma solução de HCl 1 M (150 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  100 mL) e uma solução saturada de NaCl (2  $\times$  100 mL). Esta fase foi de seguida seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro (99%), filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi sujeito a cromatografia em coluna usando-se como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (99,5:0,5). Obtiveram-se 3,5 g (49 %) de **21** na forma de um sólido branco. Uma amostra analiticamente pura foi obtida por recristalização de MeOH (Fisher Scientific, 99,99 %): p. f. 175-177 °C; IV (KBr) 2247  $\text{cm}^{-1}$  (CN); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1,10, 1,23, 1,25, 1,27 [4s, 36H, C( $\text{CH}_3$ )], 2,35-2,43 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,83-2,99 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3,15-3,21 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3,34, 4,42 (ABq, 2H,  $J = 13,1$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3,35, 4,54 (ABq, 2H,  $J = 12,8$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3,53, 4,10 (ABq, 2H,  $J = 13,3$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4,02-4,23 (3m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ), 4,25, 4,77 (ABq, 2H,  $J = 9,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 4,43, 4,69 (ABq, 2H,  $J = 10,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 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  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125,8 MHz)  $\delta$  14,4,

14,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 26,2, 26,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 29,3, 30,0, 32,7 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,1, 31,4, 31,5, 31,6 [C(CH<sub>3</sub>)], 33,9 (2C), 34,2, 34,3 [C(CH<sub>3</sub>)], 71,5, 72,4 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72,8, 73,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 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 C<sub>53</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·MeOH: C 76,75; H 8,59; N 3,32. Composição determinada: C 77,07; H 8,51; N 3,57.

### **3.2.2.2. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-28,29-bis[(cianopropil)oxi]- 27,30-dihidroxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (21a)**

Da cromatografia em coluna anteriormente mencionada foi obtido um outro conjunto de fracções, as quais se sujeitaram a uma nova cromatografia em coluna usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99,8:0,2), o que permitiu obter o derivado **21a** em pequena quantidade: p. f. 143-145 °C; IV (KBr) 2250 cm<sup>-1</sup> (CN); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,00, 1,26 [2s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 2,35 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 2,75, 2,87 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 3,45, 4,20 (ABq, 4H, *J* = 13,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,46, 4,45 (ABq, 2H, *J* = 13,5 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4,05, 4,23 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 4,26, 4,67 (ABq, 4H, *J* = 10,0 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6,81, 6,86, 6,93, 7,23 (4d, 8H, ArH), 7,53 (s, 2H, OH); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 14,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 26,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 30,7, 31,6 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,0, 31,5 [C(CH<sub>3</sub>)], 33,9, 34,0 [C(CH<sub>3</sub>)], 71,6 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 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 C<sub>53</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 78,29; H 8,43; N 3,45. Composição determinada: C 78,54; H 8,74; N 3,61.

### **3.2.2.3. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]- 28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (22)**

Uma mistura do composto **21** (1,0 g, 1,23 mmol) e (0,30 g, 7,4 mmol) de NaH (Aldrich, 60 % dispersão em óleo mineral) em 40 mL de THF/DMF (7:1, v/v) foi agitada sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. Adicionou-se então 1-iodobutano (0,85 mL, 7,4 mmol, Aldrich, 99 %) e a mistura foi refluxada e agitada, sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 14 h. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido

em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) e sucessivamente lavado com uma solução de HCl 1 M (2 × 40 mL), uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 × 30 mL) e uma solução saturada de NaCl (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi sujeito a cromatografia em coluna usando como eluente um gradiente de *n*-heptano/acetato de etilo (95:5 até 90:10). Obtiveram-se 0,55 g (54 %) de **22** na conformação cone e 0,14 g (14 %) na conformação cone parcial A, ambos na forma de sólidos brancos.

*Cone*: p. f. 104-106 °C; IV (KBr) 2247 cm<sup>-1</sup> (CN); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,65, 1,04, 1,23, 1,34 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 1,01, 1,03 (2t, 6H, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,47, 1,55 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,84 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,16, 2,28, 2,37, (3m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 2,60, 2,66 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 3,22, 4,30 (ABq, 2H, *J* = 13,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,23, 4,34 (ABq, 2H, *J* = 12,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,26, 4,32 (ABq, 2H, *J* = 13,0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,59, 3,74, 3,85, 4,02 (4m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 4,33, 4,65 (ABq, 2H, *J* = 13,2 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,65, 4,77 (ABq, 2H, *J* = 13,0 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6,28, 6,79, 6,85, 6,89, 7,10, 7,12, 7,20, 7,22 (8d, 8H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 14,0 (2C) [O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], 14,1, 14,4, 19,3, 19,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26,1, 26,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 29,7, 30,1, 30,5 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,2 (2C), 31,5, 31,6 [C(CH<sub>3</sub>)], 32,4, 32,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33,8, 33,9, 34,2, 34,3 [C(CH<sub>3</sub>)], 67,7, 68,2 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 71,9 (2C), 74,8, 75,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 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 C<sub>61</sub>H<sub>84</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 79,18; H 9,15; N 3,03. Composição determinada: C 78,92; H 9,12; N 3,21.

*Cone parcial A*: p. f. 108-110 °C; IV (KBr) 2243 cm<sup>-1</sup> (CN); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,73 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN invertido), 0,96, 0,97 (2t, 6H, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,21, 1,25, 1,38, 1,39 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 1,38 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,66, 1,75, 1,92, 2,37 (4m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN invertido), 3,30, 4,39 (ABq, 2H, *J* = 13,1 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,31, 4,28 (ABq, 2H, *J* = 13,1 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,49-3,77 (vários m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 3,81, 3,88 (ABq, 2H, *J* = 15,8 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4,10, 5,05 (ABq, 2H, *J* = 11,9 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 7,03, 7,05, 7,16, 7,22, 7,24, 7,32, 7,33 (7d, 8H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 12,2, 13,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN invertido e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 14,0 (2C) [O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], 19,2, 19,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25,2, 26,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN invertido e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 29,1, 30,1, 39,2 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,4, 31,5, 31,6 (2C) [C(CH<sub>3</sub>)], 32,1, 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34,1 (2C),

34,2, 34,3 [C(CH<sub>3</sub>)], 64,6, 68,5 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 70,3, 70,4, 73,9, 75,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 119,7, 121,1 (CN), 125,3, 125,9, 126,2, 126,7, 126,8, 126,9, 127,0, 128,2 (ArH), 130,2, 130,6, 132,9, 133,2, 133,4, 133,44, 134,5, 143,5, 145,3, 145,4, 145,8, 146,6, 152,4, 152,9, 153,7, 154,3 (Ar). Análise elementar calculada para C<sub>61</sub>H<sub>84</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 79,18; H 9,15; N 3,03. Composição determinada: C 78,79; H 9,06; N 3,21.

### 3.2.2.4. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(aminobutil)oxi]- 28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (23)

Este procedimento é baseado nos descritos nas referências 52 e 103.

A uma suspensão de 1,0 g (1,08 mmol) de **22** (na conformação cone) e 1,54 g (6,48 mmol) de CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (AppliChem) em MeOH (35 mL) foram adicionados lentamente 0,85 g (21,6 mmol) de NaBH<sub>4</sub> (Aldrich, ≥ 96 %). Formou-se uma suspensão negra que foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Foi então adicionada mais uma porção (0,85 g) de NaBH<sub>4</sub> e a suspensão ficou a agitar mais 24 h. Após esse tempo foram adicionados à mistura reaccional 110 mL de uma solução de amoníaco a 25 % (Panreac), e a mistura ficou a agitar durante a noite. A solução foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) e a fase orgânica foi então seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente evaporado à secura, obtendo-se assim a diamina **23** (88 %) na forma de um sólido bege, que estava suficientemente puro para ser imediatamente utilizado no passo seguinte. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,90, 0,99, 1,16, 1,20 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 1,00, 1,01 (2t, 6H, J = 7,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,42-1,67, 1,77-2,05 (vários m, 16H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,79 (2t, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,18, 4,38 (ABq, 2H, J = 13,2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,18, 4,40 (ABq, 2H, J = 13,2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,22, 4,39 (ABq, 2H, J = 13,0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,61-3,90 (vários m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 4,59, 4,64 (ABq, 2H, J = 13,1 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,59, 4,68 (ABq, 2H, J = 13,1 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6,62, 6,81, 6,93, 6,94, 6,97, 7,00, 7,03, 7,07 (8d, 8H, ArH).

### 3.2.2.5. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[[*(N'*-fenilureia)butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (24a)

Este procedimento é baseado no descrito na referência 52.

A uma solução contendo 0,90 g (0,966 mmol) de **23** em 30 mL de CHCl<sub>3</sub> (Merck) foram adicionadas 1,93 mmol de fenilisocianato (Fluka, 98%). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 4 h. A evaporação do solvente originou um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1 até 97:3) e posterior recristalização de MeOH, com rendimento de 45 % (0,56 g); p. f. 214-216 °C; IV (KBr) 3327 cm<sup>-1</sup> (NH), 1647 cm<sup>-1</sup> (CO); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,55, 1,08, 1,33, 1,37 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 0,91, 0,94 (2t, 6H, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,44 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,50, 1,78, 1,92, 2,27 (4m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,20, 4,31 (ABq, 2H, *J* = 14,1 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,21, 4,30 (ABq, 2H, *J* = 12,7 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,22, 4,38 (ABq, 2H, *J* = 12,6 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,21, 3,35, 3,55 (3m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 3,47, 3,58-3,81, 3,90, 3,99 (vários m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,39, 4,91 (ABq, 2H, *J* = 13,2 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,40, 5,15 (ABq, 2H, *J* = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 5,82, 6,27 (2t, 2H, NH<sub>a</sub>), 6,13, 6,47, 6,76, 6,94, 7,12, 7,20, 7,30, 7,31 (8d, 8H, ArH), 6,96, 7,01 (2t, 2H, Ph-H<sub>p</sub>), 7,25, 7,27 (2t, 4H, Ph-H<sub>m</sub>), 7,46, 7,48 (2d, 4H, Ph-H<sub>o</sub>), 7,96, 8,05 (2s, 2H, NH<sub>b</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 13,9, 14,1 [O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], 19,3, 19,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25,4, 26,0, 26,2, 28,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 29,2, 30,9, 31,2 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,2, 31,3, 31,6, 31,7 [C(CH<sub>3</sub>)], 32,2, 32,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33,7, 33,9, 34,19, 34,21 [C(CH<sub>3</sub>)], 39,6 (2C) (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 70,8, 71,7 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72,3, 74,7, 75,0, 75,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 118,9, 119,2, 121,8, 122,7, 123,8, 124,8, 125,0, 125,2, 125,9, 126,2, 126,9, 128,5, 128,8, 129,2 (ArH), 129,1, 131,0, 132,0, 132,7, 132,9, 134,37, 134,43, 136,0, 139,6, 140,1, 144,3, 145,0 (2C), 145,5, 152,6, 153,0, 153,9, 154,5 (Ar), 156,2, 156,9 (CO). Análise elementar calculada para C<sub>75</sub>H<sub>98</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C 77,15; H 8,46; N 4,80. Composição determinada: C 77,15; H 8,69; N 4,79.

**3.2.2.6. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[[*(N'*-*n*-propilureia) butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (24b)**

Procedeu-se como no ponto anterior, sendo o reagente usado o *n*-propilisocianato (Acros Organics, 99 %). O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1 até 96:4) e posteriormente recristalizado de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano, com rendimento de 36 % (0,42 g); p. f. 183-185 °C; IV (KBr) 3345 cm<sup>-1</sup> (NH), 1634 cm<sup>-1</sup> (CO); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,55, 1,06, 1,29, 1,36 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 0,95, 0,96, 0,97, 0,99 [4t, 12H, *J* = 7,3 Hz, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> e NH<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 1,43-1,61, 1,68 (vários m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 1,72-1,86, 1,91, 2,16 (3m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,19, 4,31 (ABq, 2H, *J* = 13,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,20, 4,33 (ABq, 2H, *J* = 12,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,21, 4,36 (ABq, 2H, *J* = 12,6 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,14-3,35, 3,42 (vários m, 8H, NH<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 3,49, 3,59-3,70, 3,75, 3,84, 3,91 (vários m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,46, 4,59 (ABq, 2H, *J* = 13,4 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,50, 4,92 (ABq, 2H, *J* = 12,9 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 5,36, 5,59 (2t, 2H, NH<sub>b</sub>) 5,51, 5,62 (2t, 2H, NH<sub>a</sub>), 6,14, 6,65, 6,76, 6,88, 7,11, 7,20, 7,21, 7,25 (8d, 8H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 11,5 (2C) (NH<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,0, 14,1 [O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], 19,3, 19,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23,7 (2C) (NH<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25,9, 26,4, 26,6, 28,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 29,4, 30,8, 30,9 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,2, 31,3, 31,6, 31,7 [C(CH<sub>3</sub>)], 32,2, 32,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33,7, 33,9, 34,1, 34,2 [C(CH<sub>3</sub>)], 39,8, 40,0, 41,9, 42,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e NH<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69,5 (2C) (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72,6, 74,4, 74,9, 75,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 123,6, 124,0, 124,5, 125,0, 125,6, 126,3, 126,9, 127,4 (ArH), 129,3, 131,6, 132,2, 132,66, 132,70, 134,2 (2C), 135,9, 144,3, 145,0, 145,1, 145,3, 152,5, 152,6, 153,3, 153,8 (Ar), 159,1, 159,2 (CO). Análise elementar calculada para C<sub>69</sub>H<sub>102</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C 75,37; H 9,35; N 5,10. Composição determinada: C 75,02; H 9,29; N 5,20.

**3.2.2.7. 7,13,19,25-Tetra-*tert*-butil-27,29-bis[[*N'*-*tert*-butilureia]butil]oxi]-28,30-dibutoxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (24c)**

Procedeu-se como no ponto 3.2.2.5, sendo o reagente usado o *tert*-butilisocianato (Acros Organics, 99 %) e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1 até 95:5) com rendimento de 49 % (0,59 g); p. f. 160-162 °C; IV (KBr) 3366 cm<sup>-1</sup> (NH), 1638 cm<sup>-1</sup> (CO); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,54, 1,07, 1,30, 1,36 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 0,96, 0,98 [2t, 6H, *J* = 7,5 Hz, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], 1,38, 1,43 [(2s, 18H, NH<sub>b</sub>C(CH<sub>3</sub>)], 1,41-1,52 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 1,64-1,93, 2,19 (vários m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 3,19, 4,36 (ABq, 2H, *J* = 12,6 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,20, 4,31 (ABq, 2H, *J* = 12,6 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,21, 4,29 (ABq, 2H, *J* = 13,5 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,18-3,27, 3,48 (vários m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 3,36, 3,57-3,80, 3,87-3,98 (vários m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,46, 4,67 (ABq, 2H, *J* = 13,3 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,47, 4,95 (ABq, 2H, *J* = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 5,16, 5,58 (2s, 2H, NH<sub>b</sub>), 5,56, 5,57 (2t, 2H, NH<sub>a</sub>), 6,12, 6,62, 6,76, 6,90, 7,11, 7,20, 7,22, 7,25 (8d, 8H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 14,0, 14,1 [O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], 19,3, 19,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25,5, 26,4, 26,5, 28,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 29,6, 30,8, 31,1 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 29,7, 29,8 [NH<sub>b</sub>C(CH<sub>3</sub>)], 31,2, 31,3, 31,6, 31,7 [C(CH<sub>3</sub>)], 32,3, 32,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33,7, 33,9, 34,1, 34,2 [C(CH<sub>3</sub>)], 39,3, 39,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 49,9, 50,2 [NH<sub>b</sub>C(CH<sub>3</sub>)], 69,6, 69,9 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72,4, 74,8, 74,9, 75,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 123,6, 124,0, 124,5, 125,1, 125,6, 126,2, 126,9, 127,6 (ArH), 129,1, 131,5, 132,2, 132,7, 132,8, 134,1, 134,3, 136,0, 144,3, 144,9, 145,1, 145,4, 152,6, 152,7, 153,6, 153,9 (Ar), 158,4 (2C) (CO). Análise elementar calculada para C<sub>71</sub>H<sub>106</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C 75,63; H 9,47; N 4,97. Composição determinada: C 75,60; H 9,30; N 5,03.

### 3.2.3. Síntese de bis[(Ph-ureia/Ph-tioureia)butil]oxi-dibenzil oxidihomooxacalix[4]arenos

#### 3.2.3.1. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(cianopropil)oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (26)

Uma mistura contendo 1,0 g de **21** (1,23 mmol) e 0,30 g (7,4 mmol) de NaH (60 % dispersão em óleo mineral) em 40 mL de THF/DMF (7:1, v/v) foi agitada sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. Adicionou-se então brometo de benzilo (0,88 mL, 7,4 mmol) e a mistura foi colocada em refluxo e agitação, sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 12 h. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado, o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) e sucessivamente lavado com uma solução de HCl 1 M (2 × 30 mL), uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 × 35 mL) e uma solução saturada de NaCl (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi sujeito a cromatografia em coluna usando como eluente um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1). Obtiveram-se 0,49 g (40 %) de **26** na forma de sólido branco na conformação cone e 0,12 g (10 %) na conformação cone parcial A, ambos na forma de sólidos brancos.

*Cone*: p. f. 110-112 °C; IV (KBr) 2245 cm<sup>-1</sup> (CN); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,66, 1,03, 1,26, 1,37 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 1,75-1,95 (vários m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 1,96, 2,21 (2 td, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 3,19, 4,28 (ABq, 2H, J = 13,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,24, 4,37 (ABq, 2H, J = 12,7 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,27, 4,38 (ABq, 2H, J = 12,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,51-3,63, 3,73 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 4,32, 4,60 (ABq, 2H, J = 13,7 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,60, 4,81 (ABq, 2H, J = 12,9 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,63, 4,69 (ABq, 2H, J = 10,7 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,64, 4,68 (ABq, 2H, J = 10,2 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6,31, 6,78, 6,87, 7,14, 7,16, 7,20, 7,27 (7d, 8H, ArH), 7,37-7,50 (m, 10H, Ph); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 13,6, 13,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 25,5, 26,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 29,6, 30,3, 30,5 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,2 (2C), 31,6, 31,7 [C(CH<sub>3</sub>)], 33,8, 33,9, 34,2, 34,3 [C(CH<sub>3</sub>)], 68,0, 68,5 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 71,7, 71,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 76,9, 78,1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 119,7, 120,0 (CN), 123,4, 124,3, 124,6, 125,1, 125,5, 126,6, 126,7, 126,9, 127,0, 128,4, 128,5, 128,69, 128,71, 129,8 (ArH), 130,3, 131,9, 132,3, 132,4, 132,6, 133,8, 134,0, 135,2, 137,27, 137,32, 145,2, 145,7, 145,8, 145,9, 151,38 (2C), 151,41, 153,0 (Ar). Análise elementar calculada para C<sub>67</sub>H<sub>80</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 81,01; H 8,12; N 2,82. Composição determinada: C 80,60; H 8,36; N 2,77.

*Cone Parcial A*: Uma amostra analiticamente pura foi obtida por recristalização de

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; p. f. 174-176 °C; IV (KBr) 2243 cm<sup>-1</sup> (CN); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,29-0,54 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN invertido), 1,15-1,52 (vários m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 1,24, 1,27, 1,35, 1,38 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 1,74, 2,06 (2m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN invertido), 3,08, 4,07 (ABq, 2H, J = 13,0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,21, 4,27 (ABq, 2H, J = 13,1 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,37 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 3,79, 3,84 (ABq, 2H, J = 16,2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4,15, 4,22 (ABq, 2H, J = 11,0 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,20, 5,09 (ABq, 2H, J = 12,6 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,58, 4,78 (ABq, 2H, J = 10,9 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,65, 4,80 (ABq, 2H, J = 11,0 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 7,06, 7,10, 7,12, 7,17, 7,19, 7,21, 7,28, 7,38 (8d, 8H, ArH), 7,12, 7,24-7,43 (m, 10H, Ph); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 11,7, 12,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 25,0, 25,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 29,4, 30,1, 39,2 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,37, 31,44, 31,6 (2C) [C(CH<sub>3</sub>)], 34,2, 34,3 (3C) [C(CH<sub>3</sub>)], 64,5, 68,2 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 70,3, 70,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 75,9, 77,3 (OCH<sub>2</sub>Ph), 119,8, 120,9 (CN), 125,1, 125,9, 126,2, 126,7, 126,8, 126,9, 127,0, 127,8, 128,1, 128,4 (2C), 128,6, 128,9, 129,2 (ArH), 130,5, 130,6, 132,9, 133,0, 133,2, 133,8, 134,2, 134,5, 136,8, 136,9, 145,9, 146,0, 146,1, 146,9, 152,7, 152,9, 153,4, 153,8 (Ar). Análise elementar calculada para C<sub>67</sub>H<sub>80</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 81,01; H 8,12; N 2,82. Composição determinada: C 80,57; H 8,29; N 2,82.

### 3.2.3.2. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[(aminopropil)oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (27)

Este procedimento é baseado nos descritos nas referências 52 e 103.

A uma suspensão de 1,0 g (1,01 mmol) de **26** (na conformação cone) e 1,44 g (6,06 mmol) de CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O em MeOH (35 mL) foram adicionados lentamente 0,80 g (20,2 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Formou-se uma suspensão negra que foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Foi então adicionada mais uma porção (0,80 g) de NaBH<sub>4</sub> e a suspensão agitou mais 24 h. Após esse tempo, foram adicionados à mistura reaccional 110 mL de uma solução de amoníaco a 25 % e a mistura ficou a agitar durante a noite. A solução foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) e a fase orgânica foi então seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente evaporado à secura, obtendo-se assim a diamina **27** (89 %) na forma de um sólido bege, que estava suficientemente puro para ser imediatamente utilizado no passo seguinte. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,75, 1,10, 1,14, 1,32 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 1,10-1,73 (vários m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,44, 2,55 (2t, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,14, 4,37 (ABq, 2H, J = 12,9 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,20, 4,48 (ABq, 2H, J

= 13,6 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,21, 4,42 (ABq, 2H, *J* = 12,8 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,48, 3,65, 3,79 (3m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 4,47, 4,63 (ABq, 2H, *J* = 13,9 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,62, 4,67 (ABq, 2H, *J* = 11,3 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,64, 4,78 (ABq, 2H, *J* = 13,3 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6,45, 6,86, 6,89, 6,94, 6,96, 7,11, 7,14, 7,19 (8d, 8H, ArH), 7,33-7,42, 7,56 (m, 10H, Ph).

### 3.2.3.3. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[[*(N'*-fenilureia)butil]oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4]areno (28)

Este procedimento é baseado no descrito na referência 52.

A uma solução contendo 0,90 g (0,90 mmol) de **27** em 30 mL de CHCl<sub>3</sub> foram adicionadas 1,80 mmol de fenilisocianato. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 4 h. A evaporação do solvente originou um resíduo que foi purificado por recristalização de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano, com rendimento de 40 % (0,45 g); p. f. 272-274 °C; IV (KBr) 3346 cm<sup>-1</sup> (NH), 1649 cm<sup>-1</sup> (CO); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,54, 1,10, 1,31, 1,39 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 0,99-1,88 (vários m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 2,85, 2,99, 3,09-3,20 (3m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 3,21, 4,37 (ABq, 2H, *J* = 12,6 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,25, 4,42 (ABq, 2H, *J* = 12,7 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,31, 4,38 (ABq, 2H, *J* = 14,2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,26, 3,58, 3,77 (3m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 4,29, 4,85 (ABq, 2H, *J* = 12,7 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,31, 4,69 (ABq, 2H, *J* = 13,1 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,56, 4,63 (ABq, 2H, *J* = 10,5 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,56, 4,83 (ABq, 2H, *J* = 10,5 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 5,73, 5,88 (2t, 2H, NH<sub>a</sub>), 6,14, 6,49, 6,80, 6,96, 7,16, 7,17 (6d, 6H, ArH), 6,96, 7,01 (2t, 2H, NH<sub>b</sub>-Ph-H<sub>ρ</sub>), 7,21-7,34 (m, 12H, ArH, NH<sub>b</sub>-Ph-H<sub>m</sub> e OCH<sub>2</sub>Ph-H<sub>m</sub> and H<sub>ρ</sub>), 7,38-7,43 (m, 8H, NH<sub>b</sub>-Ph-H<sub>o</sub> e OCH<sub>2</sub>Ph-H<sub>o</sub>), 7,46, 7,87 (2s, 2H, NH<sub>b</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,8 MHz) δ 24,8, 25,3, 25,6, 28,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 29,5, 31,1, 31,4 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,2, 31,3, 31,6, 31,7 [C(CH<sub>3</sub>)], 33,7, 34,0, 34,2 (2C) [C(CH<sub>3</sub>)], 39,1, 39,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 70,3, 71,0 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72,1, 74,6, 77,3, 78,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>Ph), 118,6, 119,2, 121,5, 122,7, 124,0, 124,4, 124,9, 125,3, 125,9, 126,3, 127,0, 128,2, 128,4, 128,6, 128,7, 128,8, 128,9, 129,2, 129,46, 129,48 (ArH), 129,3, 131,1, 132,3, 132,7, 132,9, 134,1, 134,3, 136,0, 136,6, 137,3, 139,4, 140,3, 144,8, 144,9, 145,5, 145,7, 152,2, 152,4, 153,9, 154,3 (Ar), 156,0, 156,5 (CO). Análise elementar calculada para C<sub>81</sub>H<sub>98</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C 78,48; H 7,97; N 4,52. Composição determinada: C 78,24; H 8,34; N 4,59.

### 3.2.3.4. 7,13,19,25-Tetra-*terc*-butil-27,29-bis[[*(N'*-feniltiourea) butil]oxi]-28,30-dibenziloxi-2,3-dihomo-3-oxacalix[4] areno (29)

Procedeu-se como no ponto anterior, sendo o reagente usado o fenilisotiocianato (Acros Organics, 98 %) e o resíduo obtido foi purificado por recristalização de éter diisopropílico (Merck,  $\geq 99$  %), com rendimento de 36 % (0,38 g); p. f. 195-197 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  0,64, 1,08, 1,24, 1,36 [4s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)], 1,11-1,79 (vários m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 3,15, 4,34 (ABq, 2H,  $J = 12,8$  Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,21, 4,34 (ABq, 2H,  $J = 13,8$  Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,22, 4,40 (ABq, 2H,  $J = 13,0$  Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3,32, 3,44 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 3,50-3,63, 3,76 (3m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 4,41, 4,76 (ABq, 2H,  $J = 13,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,41, 4,53 (ABq, 2H,  $J = 13,3$  Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,59, 4,65 (ABq, 2H,  $J = 10,7$  Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,59, 4,66 (ABq, 2H,  $J = 10,7$  Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6,29, 6,70, 6,82, 6,91, 7,12, 7,13, 7,14, 7,24 (8d, 8H, ArH), 6,37, 6,57 (2t alarg., 2H, NH<sub>a</sub>), 7,17-7,43 (m, 22H, NH<sub>b</sub>-Ph and OCH<sub>2</sub>Ph), 7,87, 8,07 (2s, 2H, NH<sub>b</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125,8 MHz)  $\delta$  25,0, 25,3, 26,7, 27,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 29,5, 30,7, 30,9 (ArCH<sub>2</sub>Ar), 31,25, 31,28, 31,6, 31,7 [C(CH<sub>3</sub>)], 33,8, 34,0, 34,2 (2C) [C(CH<sub>3</sub>)], 45,1, 45,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub>), 69,6, 69,9 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 73,1, 73,7, 76,6, 77,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>a</sub> e OCH<sub>2</sub>Ph), 123,9, 124,4, 124,6, 124,8 (2C), 125,1, 125,3, 125,8, 126,3, 126,4, 126,7, 127,3, 128,2, 128,3, 128,4, 128,5, 128,8, 129,6 (2C), 129,8 (ArH), 130,0, 131,5, 132,5, 132,9, 133,0, 134,0 (2C), 135,5, 137,2, 137,3, 137,6, 145,0, 145,2, 145,4, 145,5, 151,8, 151,9, 152,9, 153,6 (Ar), 180,5, 180,8 (CS). Análise elementar calculada para C<sub>81</sub>H<sub>98</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C 76,50; H 7,77; N 4,41; S 5,04. Composição determinada: C 76,17; H 8,10; N 4,40; S 4,70.

### 3.2.4. Estudos de complexação com aniões por RMN

A 0,5 mL de uma solução dos calixarenos receptores ( $2,5 \times 10^{-3}$  M -  $5 \times 10^{-3}$  M) foram adicionadas várias alíquotas (até 10 equivalentes) de soluções dos aniões (sais de TBA) em  $\text{CDCl}_3$  (Merck) directamente no tubo de RMN. Os espectros foram registados após cada adição dos sais, a uma temperatura constante de 25 °C. Para cada sistema anião-receptor as titulações foram repetidas pelo menos duas vezes. Seguiram-se os desvios químicos dos prótons dos grupos NH e as constantes de associação foram determinadas usando o programa WinEQNMR2, versão 2.00.<sup>91</sup> Sempre que possível,  $K_{\text{ass}}$  foi calculado

como uma média dos quatro desvios químicos NH. Foram usados os seguintes sais de tetrabutilamónio: fluoreto, cloreto, iodeto (Aldrich, 98 %), brometo (Sigma-Aldrich, 99 %), nitrato, hidrogenossulfato (Acros Organics, 98 %), acetato (Aldrich, 97 %), benzoato (Fluka, 99 %), cianeto (Aldrich, 95 %), tiocianato, dihidrogenofosfato (Fluka,  $\geq 97$  %) e perclorato (Fluka,  $\geq 99$  %). Estes foram secos em vácuo (exsicador), na presença de  $P_2O_5$  (*Sicapent*, Merck), até peso constante.

Para o método de Job, foram preparadas soluções mãe dos calixarenos ( $2,5 \times 10^{-3}$  M –  $5 \times 10^{-3}$  M) e dos sais de TBA ( $2,5 \times 10^{-3}$  M –  $5 \times 10^{-3}$  M) em  $CDCl_3$ . Em 10 tubos de RMN foram colocados 500  $\mu$ 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. Os espectros foram registados e a concentração do complexo foi calculada da seguinte forma:  $[complexo] = [calix]_t \times (\delta_{obs} - \delta_{calix}) / (\delta_{complexo} - \delta_{calix})$ , onde  $[calix]_t$  é a concentração total do calixareno em solução,  $\delta_{obs}$  é o desvio químico observado,  $\delta_{calix}$  é o desvio químico dos prótons NH do calixareno e  $\delta_{complexo}$  é o desvio químico dos prótons NH do complexo.<sup>88</sup>

### 3.2.5. Estudos de complexação com aniões por espectrofotometria de absorção no UV

As constantes de associação para a Ph-ureia **24a**, foram também determinadas por espectrofotometria de absorção no UV a  $25,0 \pm 0,1$  °C e em acetonitrilo. As alterações espectrais provocadas em 2 mL de solução do receptor ( $10^{-5}$  –  $2 \times 10^{-4}$  M) após adição de vinte alíquotas de 10  $\mu$ l de solução dos sais de TBA directamente na célula de quartzo (1 cm de comprimento) foram registadas entre os 260 e 310 nm. Os dados assim obtidos foram tratados com o programa SPECFIT.<sup>85</sup> O acetonitrilo foi usado sem purificação adicional e os sais foram secos em vácuo na presença de  $P_2O_5$  (Acros Organics), e à temperatura ambiente, durante pelo menos 24 h antes de utilizados.



#### 4. BIBLIOGRAFIA

1. C. D. Gutsche, *Calixarenes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.
2. C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
3. *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, J. Vicens e V. Böhmer (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1991**: C. D. Gutsche, *History and Synthesis of Calixarenes*, pp. 3-37.
4. P. M. Marcos, Tese de Doutoramento, Universidade de Lisboa, Lisboa, **1997**.
5. P. M. Marcos, S. Felix, *Química*, **2007**, *107*, 31-38.
6. C. D. Gutsche e M. Iqbal, *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 234-236.
7. C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis e D. Stewart, *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 238-240.
8. J. H. Munch e C. D. Gutsche, *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 243-245.
9. C. Bavoux, F. Vocanson, M. Perrin e R. Lamartine, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn.*, **1995**, *22*, 119-130.
10. *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.
11. K. Cottet, P. M. Marcos e P. J. Cragg, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 201–226.
12. B. Dhawan, S.-I. Chen e C. D. Gutsche, *Makromol. Chem.*, **1987**, *188*, 5, 921-950.
13. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, R. Lamartine e J. L. C. Pereira, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 34, 11791-11802.
14. C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanchez, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 10, 3372-3376.
15. C. D. Gutsche, B. Dhawan, J. Levine, K. No e L. Bauer, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2, 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. K. Araki, K. Inada, H. Otsuka e S. Shinkai, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9465-9478.
20. F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKerverey, E. Marques, B. L. Ruhl, M. J. Schwing-Weill e E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8681-8691.

21. F. Arnaud-Neu, M. J. Schwing, K. Ziat, S. Cremin, S. Harris e M. McKervey, *New. J. Chem.*, **1991**, *15*, 33-37.
22. F. Arnaud-Neu, G. Barrett, S. J. Harris, M. Owens, M. A. McKervey, M.-J. Schwing-Weill, P. Schwinté, *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 12, 2644-2650.
23. M. J. Schwing-Weill, F. Arnaud-Neu e M. A. McKervey, *J. Phys. Org. Chem*, **1992**, *5*, 496-501.
24. S. Pappalardo, L. Giunta, M. Foti, G. Ferguson, J. F. Gallagher e B. Kaitner, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 9, 2611-2624.
25. S. Félix, J. R. Ascenso, R. Lamartine e J. L. C. Pereira, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8539-8546.
26. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado e J. L. C. Pereira, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6977-6984.
27. P. M. Marcos, J. R. Ascenso e J. L. C. Pereira, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3034-3041.
28. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado, R. J. Bernardino e P. J. Cragg, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 496-503.
29. *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.
30. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. M. Lehn e G. W. Gokel (Eds), Elsevier, Oxford, **1996**, *Vol 1*: M. A. McKervey, M. J. Schwing-Weill e F. Arnaud-Neu, *Cation Binding by Calixarenes*, pp. 537-603.
31. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: F. Arnaud-Neu, M. A. McKervey e M.-J. Schwing-Weill, *Metal-Ion Complexation by Narrow Rim Carbonyl Derivatives*, pp. 385-406.
32. 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.
33. 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.
34. P. M. Marcos, J. R. Ascenso e P. J. Cragg, *Supramol. Chem.*, **2007**, *19*, 3, 199-206.
35. *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.

36. *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. Dozol, *Calixarenes for Nuclear Waste Treatment*, pp. 642-662.
37. 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.
38. 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.
39. R. G. Pearson, *Science*, **1966**, *151*, 172-177.
40. S. Shinkai, T. Otsuka, K. Araki e T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1989**, *62*, 4055-4057.
41. S. Pappalardo, G. Ferguson, P. Neri e C. Rocco, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, *14*, 4576-4584.
42. P. M. Marcos, B. Mellah, J. R. Ascenso, S. Michel, V. Hubscher-Bruder e F. Arnaud-Neu, *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1655-1661.
43. S. Shinkai, Y. Shiramama, H. Satoh e O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1167-1171.
44. Y. Lu, Y. Bi, Y. Bai e W. Liao, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2013**, *88*, 1836-1840.
45. J. P. Ward, J. M. White e C. G. Young, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8824-8830.
46. C. Gaeta, C. Talotta, F. Farina, F. A. Teixeira, P. M. Marcos, J. R. Ascenso e P. Neri, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 10285-10293.
47. S. Pappalardo e M. F. Parisi, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8724-8725.
48. *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.
49. S. E. Matthews e P. D. Beer, *Supramol. Chem.*, **2005**, *17*, 411-435.
50. P. D. Beer, D. Heseck, J. E. Kingston, D. K. Smith, S. E. Stokes, M. G. B. Drew, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3288-3295.
51. J. W. Steed, R. K. Juneja e J. L. Atwood, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2456-2457.
52. J. Scheerder, M. Fochi, J. F. J. Engbersen e D. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7815-7820.
53. a) K. C. Nam, S. O. Kang, H. S. Jeong, S. Jeon, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7343-7346; b) S. O. Kang, J. M. Oh, Y. S. Yang, J. C. Chun, S. Jeon, K. C. Nam, *Bull.*

- Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 145-148.
54. A. Casnati, M. Fochi, P. Minari, A. Pochini, M. Reggiani, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *Gazz Chim. Ital.*, **1996**, 126, 99-106.
  55. A. Casnati, L. Pirondini, N. Pelizzi, R. Ungaro, *Supramol. Chem.*, **2000**, 12, 53-65.
  56. E. M. Georgiev, N. Wolf e D. M. Roundhill, *Polyhedron*, **1997**, 16, 1581-1584.
  57. I. Stibor, D. S. M. Hafeed, P. Lhotak, J. Hodacova, J. Koca, M. Cajan, *Gazz Chim. Ital.*, **1997**, 127, 673-685.
  58. J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1090-1093.
  59. *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.
  60. *Calixarenes 2001*, Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield e J. Vicens (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**: Z. L. Zhong, A. Ikeda e S. Shinkai, *Complexation of Fullerenes*, pp. 476-495.
  61. S. Félix e P. M. Marcos, *Química*, **2009**, 113, 33-38.
  62. *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.
  63. A. Cadogan, D. Diamond, M. R. Smyth, G. Svehla, M. A. McKervey, E. M. Seward e S. J. Harris, *Analyst*, **1990**, 115, 1207-1210.
  64. *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.
  65. N. Y. Kim e S.-K. Chang, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2362-2364.
  66. G. G. Talanova, N. S. A. Elkarim, V. S. Talanov e R. A. Bartsch, *Anal. Chem.*, **1999**, 71, 3106-3109.
  67. *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.
  68. *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.

69. *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.
70. *Calixarenes in the Nanoworld*, J. Vicens e J. Harrowfield (Eds.), Springer, Dordrecht, **2007**: D. M. Rudkevich, *Calixarene-based Nanomaterials*, pp. 151-172.
71. a) <http://patft.uspto.gov> (acedido em Julho de 2014), b) <http://www.epo.org> (acedido em Julho de 2014).
72. K. Kishi, T. Kakuyama e K. Ochiai, *US Patent 6986998*, **2006**, "Method for analyzing components in biological samples".
73. A. H. A. Bom, A. W. Muir e D. Rees, *US Patent 7265099*, **2007**, "Use of chemical chelators as reversal agents for drug-induced neuromuscular block".
74. K. H. Mayo, T. R. Hoye e X. Chen, *US Patent 8716343*, **2014**, "Calixarene-based peptide conformation mimetics, methods of use, and methods of making".
75. M. Yamamoto e A. Suzuki, *US Patent 8722342*, **2014**, "Method for enhancing sensitivity or method for avoiding influence of hemoglobin in immunological measurement".
76. 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.
77. 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**, *25*, 8, 522-532.
78. 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.
79. 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.
80. T. Yamato, M. Haraguchi, J. Nishikawa, S. Ide e H. Tsuzuki, *Can. J. Chem.*, **1998**, *76*, 989-996.
81. P. J. Cragg, M. G. B. Drew e J. W. Steed, *Supramol. Chem.*, **1999**, *11*, 5-15.
82. C. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 391-394.
83. R. D. Shannon e C. T. Prewitt, *Acta Cryst.*, **1969**, B25, 925; **1970**, B26, 1046; dados citados em Y. Marcus, *Ion Properties*, Marcel Dekker, New York, **1997**, pp 46-47.
84. G. Ionova, S. Ionov, C. Rabbe, C. Hill, C. Madic, R. Guillaumont, G. Modolo e J. C.

- Krupa, *New J. Chem.*, **2001**, 25, 491-501.
85. H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer e A. D. Zueberbuhler, *Talanta*, **1985**, 32, 257-264.
86. A. Ikeda e S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3102-3110.
87. K. Iwamoto e S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7066-7073.
88. K. Hirose, *J. of Inclusion Phen. and Macrocyclic Chem.*, **2001**, 39, 193-209.
89. A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi, R. Ungaro, G. D. Andreetti e F. Ugozzoli, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2089-2100.
90. P. M. Marcos, C. S. Proença, F. A. Teixeira, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, P. J. Cragg, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7430-7437.
91. M. J. Hynes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 2, 311-312.
92. Y. Marcus, *Ion Properties*, Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 50-51.
93. L. Ai-Fang, J.-H. Wang, F. Wang e Y.-B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 3729-3745.
94. K. Izutsu, *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp 66-67.
95. J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar e R. K. Puri, *New J. Chem.*, **2009**, 33, 675-681.
96. C. Pérez-Casas e A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2275-2284.
97. A. Trummal, A. Rummel, E. Lippmaa, I. Koppel e I. A. Koppel, *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, 6641-6645.
98. M. Bos e W. E. van der Linden, *Anal. Chim. Acta*, **1996**, 332, 201-211.
99. V. Stastny, P. Lhotak, V. Michlova, I. Stibor e J. Sykora, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7207-7211.
100. M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla e I. Jabin, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7067-7071.
101. V. S. Bryantsev e B. P. Hay, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, 110, 4678-4688.
102. P. M. Marcos, J. R. Ascenso, M. A. P. Segurado e J. L. C. Pereira, *J. of Inclusion Phen. and Macrocyclic Chem.*, **2002**, 42, 281-288.
103. B. Schazmann e D. Diamond, *New J. Chem.* **2007**, 31, 587-592.