



SÍNTESE E AVALIAÇÃO SENSORIAL DE NOVOS RECEPTORES FLUORESCENTES BASEADOS EM CALIXARENOS

SÉRGIO FIDALGO DOS SANTOS COSTA

(Licenciado em Engenharia Química e Biológica)

**Trabalho Final de Mestrado para obtenção do
Grau de Mestre em Engenharia Química e Biológica**

Orientadores:

Professora Doutora Alexandra Isabel Costa

Professora Doutora Patrícia David Barata

Júri:

Presidente: Professora Doutora Isabel Silva João

Vogais: Doutor Carlos Manuel Brandão Teixeira

Professora Doutora Alexandra Isabel Costa

Lisboa

Mai de 2021

INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA

Área Departamental de Engenharia Química

SÍNTESE E AVALIAÇÃO SENSORIAL DE NOVOS RECEPTORES FLUORESCENTES BASEADOS EM CALIXARENOS

Por

SÉRGIO FIDALGO DOS SANTOS COSTA

Orientadores:

Professora Doutora Alexandra Isabel Costa

Professora Doutora Patrícia David Barata

Lisboa

Mai de 2021

Agradecimentos

À Professora Doutora Patrícia Barata, minha orientadora, expresso o meu agradecimento pela orientação deste trabalho, pelos conhecimentos transmitidos e pelo apoio, disponibilidade, compreensão, amizade e dedicação demonstrados durante este percurso.

À Professora Doutora Alexandra Costa, minha orientadora, agradeço pela orientação deste trabalho, pelos conhecimentos transmitidos e pelo apoio, disponibilidade, paciência, amizade, dedicação e empenho demonstrados no decorrer deste percurso.

Ao Professor Doutor José Virgílio Prata agradeço pela disponibilidade e por todos os conhecimentos transmitidos não só durante este trabalho, mas também enquanto professor.

Ao Instituto Superior de Engenharia de Lisboa e Área Departamental de Engenharia Química pela realização do trabalho experimental no Laboratório de Química Orgânica.

A todos os meus colegas de laboratório, agradeço o apoio, entreatajuda, compreensão, boa disposição e bom ambiente no laboratório, mesmo quando sujeitos a ouvir a minha música.

À minha família, especialmente aos meus sobrinhos Débora, João Pedro e Santiago, e aos meus amigos Ricardo Ferreira, Pedro Alves, Diogo Sousa, Manuel Verganista, Ana Dias, Diogo Barradas e Carina Fialho, agradeço pelas palavras de carinho, momentos de boa disposição, diversão e apoio durante a realização desta tese. Agradeço ainda aos meus afilhados Sara Pimenta, Joana Pereira e José Tiago, pelas bonitas memórias que me proporcionaram durante o meu percurso académico, bem como os momentos de diversão e apoio durante a realização desta tese.

À Rafa, agradeço pelos conselhos, pela paciência e compreensão de santa demonstradas, pelo incansável apoio nos momentos bons e menos bons, sem olhar a meios, não só ao longo desta tese, mas também de todo o percurso académico, e por ser a minha motivação para sair da cama e esforçar-me por um futuro melhor ao seu lado, mesmo nos dias mais cinzentos.

À minha irmã e ao meu cunhado, agradeço por serem como uns segundos pais para mim, por todo o apoio, por sempre acreditarem em mim e pelas palavras de encorajamento nos momentos mais difíceis, incentivando-me a dar sempre o meu melhor e nunca desistir.

Por fim, dedico esta tese à minha mãe, que com todo o sofrimento que suportou nesta vida, sobretudo por mim e pelos meus irmãos, nunca limitou os meus sonhos, e sempre fez todos os possíveis para me proporcionar os meios necessários para os atingir, mantendo o seu típico discurso de orgulho, carinho, paciência e apoio.

Resumo

A presente dissertação teve como objetivo o desenvolvimento e caracterização de novos sistemas fluorescentes baseados em calix[4]areno seletivamente funcionalizados, possuindo cavidades intramoleculares ampliadas através da introdução de unidades fluorogénicas de carbazole no seu bordo superior, com potencial aplicação como sensores de moléculas de grandes dimensões (*e.g.* fulerenos).

A síntese dos novos bis-calixarenos foi realizada por acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara entre derivados de calix[4]areno mono-iodados no bordo superior e monómeros de etinil-carbazole possuindo diferentes padrões de substituição, resultando em macromoléculas com estruturas e propriedades distintas.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), ressonância magnética nuclear de protão e carbono (RMN ^1H e ^{13}C), e, sempre que se justificou, RMN bidimensional.

As propriedades fotofísicas foram estudadas por espectroscopia de absorção de estado fundamental (UV-Vis) e de fluorescência de estado estacionário, com os sistemas sintetizados a exibirem rendimentos quânticos de fluorescência moderados e elevada estabilidade sob condições de irradiação contínua.

A magnitude da capacidade de formação de complexos supramoleculares entre os bis-calixarenos-carbazole e fulerenos (C_{60} e C_{70}) foi avaliada através da determinação das constantes de associação por titulações fluorimétricas, revelando-se a configuração do tipo “cápsula” dos novos fluoróforos fundamental no processo de deteção.

A estequiometria dos complexos formados foi determinada recorrendo ao método de variações contínuas (método de Job), revelando estequiometrias de complexação similares para os diferentes pares analisados.

Palavras-Chave: Bis-calixarenos, Carbazole, Cápsula, Fulereño, Sensores Fluorescentes.

Abstract

The objective of the current dissertation was the development and characterization of new fluorescent systems based in selectively functionalized calix[4]arenes, possessing amplified intramolecular cavities through the introduction of fluorogenic carbazole units on its upper rim, with potential application as sensors for large molecules (*e.g.* fullerenes).

The synthesis of the new bis-calixarenes was achieved by Sonogashira-Hagihara cross-coupling of mono-iodized calix[4]arene derivatives with ethynyl-carbazole monomers possessing different substitution patterns, resulting in macromolecules with different structures and properties.

The synthesized compounds were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), Proton and Carbon Nuclear Magnetic Resonance (NMR ^1H and ^{13}C) and, when appropriate, bidimensional NMR.

The photophysical properties were studied by ground state absorption spectroscopy (UV-Vis) and steady-state fluorescence, with the developed systems exhibiting moderate fluorescence quantum yields and high stability under continuous irradiation conditions.

The ability to form supramolecular complexes between bis-calixarenes-carbazole and fullerenes (C_{60} and C_{70}) was assessed by association constants determination through fluorimetric titrations, with the “capsule”-like configuration of the new fluorophores being essential in the detection process.

The stoichiometry of the formed complexes was determined using the method of continuous variations (Job’s Method), revealing similar complexations stoichiometries for the different pairs analyzed.

Keywords: Bis-calixarenes, Carbazole, Capsule, Fullerene, Fluorescent Sensors.

Divulgação Científica

Da presente tese de mestrado resultaram as seguintes publicações científicas:

Publicações em Actas de Encontros Científicos

- Costa, Sérgio, Barata, Patrícia D., Costa, Alexandra I., Prata, José V. “*New Fluorescent Calixarene Dimer: Synthesis, Optical Properties and Sensory Applications*”, *Chem. Proc.* **2021**, 3, 95. 24th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, *online*, 15 de novembro a 15 de dezembro de 2020. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-24-08340>

Comunicações em Conferências (Comunicações em Painel)

- Costa, Sérgio, Barata, Patrícia D., Costa, Alexandra I., Prata, José V. “*New Fluorescent Calixarene Dimer: Synthesis, Optical Properties and Sensory Applications*”, 24th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 15 de novembro a 15 de dezembro de 2020, *online*.
- Costa, Sérgio, Barata, Patrícia D., Costa, Alexandra I., Prata, José V. “*Novos Dímeros Fluorescentes baseados em Calixarenos: Síntese, Propriedades Ópticas e Aplicações Sensoriais*”, Fórum de Engenharia Química e Biológica’21 - ISEL, 11 a 13 de maio de 2021, *online*.
- Costa, S. F., Barata, P. D., Costa, A. I., Prata, J. V. “*Novel Calixarene-Carbazole Capsule for Fullerene Complexation*” submetido no XXVII Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química a realizar em Braga, entre 11 e 13 de julho de 2021.

Glossário, Símbolos e Abreviaturas

A

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AE	Agente de extinção
Ar	Arilo

C

ca.	Quantidade aproximada
CBZ	Carbazole
c.c.	Cromatografia em coluna
c.c.f.	Cromatografia em camada fina
c.c.p.	Cromatografia em camada preparativa
COSY	^1H - ^1H <i>CORrelation Spectroscopy</i>

D

d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
9,10-DPA	9,10-difenilantraceno

E

EfI	Efeito de Filtro Interno
<i>e.g.</i>	<i>Exempli gratia</i> (do latim, por exemplo)
E_g	Energia do intervalo entre bandas
<i>et al.</i>	<i>Et alia</i> (do latim, referência a outras pessoas)
EtOH	Etanol
Et ₃ N	Trietilamina

F

FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier)
f	Frequência de absorção de intensidade <u>f</u> orte no IV
fr	Frequência de absorção de intensidade <u>f</u> raca no IV

H

Hex	<i>n</i> -Hexano
HMBC	^1H - ^{13}C <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (Orbital molecular ocupada de maior energia)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia líquida de alta eficiência)
HSQC	^1H - ^{13}C <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>

I

i.e. *Id est* (do latim, isto é)

J

J Constante de acoplamento

L

LUMO *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (Orbital molecular desocupada de menor energia)

M

m	Multiplete
Me	Metilo
MeOH	Metanol
m.p.	Material de partida
m.r.	Mistura reacional

N

NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>

P

p.a.	Pró-análise
<i>p.f.</i>	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
PTSA	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid (Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico)

Q

q	Quarteto
---	----------

R

R_f	Retention factor (Fator de retenção)
RMN ^1H	(Espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Protão
RMN ^{13}C	(Espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

S

s	Singuleto
sl	Singuleto largo
sol. aq.	Solução aquosa

T

t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutílamônio
THF	Tetra-hidrofurano
TMSA	Trimetilsililacetileno

U

u.a.	Unidade arbitrária
UV	Ultravioleta
UV-Vis	(Espectroscopia de) Ultravioleta-Visível

V

vs.	<i>Versus</i>
-----	---------------

Símbolos

ϵ	Coefficiente de absorção molar ou absortividade molar
λ	Comprimento de onda
λ_{exc}	Comprimento de onda de excitação
$\lambda_{em/abs,max}$	Comprimento de onda de emissão/absorção máxima
η	Rendimento da reação
Φ_F	Rendimento quântico de fluorescência
Δ	Aquecimento
δ	Desvio químico em relação ao TMS (ppm)
ν	Frequência
K_a	Constante de associação
K_d	Constante de Stern-Volmer (mecanismo dinâmico)
K_e	Constante de Stern-Volmer (mecanismo estático)
K_{SV}	Constante de Stern-Volmer

ÍNDICE

Agradecimentos	I
Resumo	III
Abstract	V
Divulgação Científica	VII
Glossário, Símbolos e Abreviaturas	IX
ÍNDICE	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XVII
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XXI
I. INTRODUÇÃO TEÓRICA.....	1
I.1. Enquadramento.....	3
I.2. Calixarenos	4
I.2.1. Funcionalização de Calixarenos.....	6
I.2.1.1. Funcionalização no Bordo Inferior	6
I.2.1.2. Funcionalização no Bordo Superior.....	7
I.2.2. Bis-calixarenos	17
I.3. Sensores Químicos Fluorescentes.....	19
I.3.1. Sensores Químicos baseados em Calixarenos.....	21
I.3.1.1. Fullerenos	21
I.3.1.2. Complexação de Fullerenos	22
II. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
II.1. Enquadramento.....	27
II.2. Síntese e Caracterização Estrutural de Calix[4]arenos Substituídos no Bordo Superior	28
II.2.1. Síntese de Derivados de Calix[4]areno.....	29
II.2.1.1. <i>p</i> -terc-Butilcalix[4]areno (1)	29
II.2.1.2. 25,26,27,28-Tetrahidroxi-calix[4]areno (2)	29
II.2.1.3. 25-Hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (3).....	30

II.2.1.4.	25-Hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (5)	30
II.2.2.	Síntese de Derivados de Calix[4]arenos Substituídos no Bordo Superior	31
II.2.2.1.	5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (4)	31
II.2.2.2.	5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (6) ...	32
II.2.3.	Síntese de Derivados de Carbazole	33
II.2.3.1.	3-Etilil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (10)	34
II.2.3.2.	2-Etilil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (11)	35
II.2.3.3.	3,6-Dietinil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (15)	35
II.2.3.4.	2,7-Dietinil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (20)	36
II.2.4.	Sistemas de Calixareno-Carbazole Monossustituídos	38
II.2.4.1.	Síntese de <i>p</i> -H-Calix-triprop-CBZ	39
II.2.4.2.	Caracterização Estrutural de <i>p</i> -H-Calix-triprop-CBZ	40
II.2.4.3.	Propriedades Fotofísicas de <i>p</i> -H-Calix-triprop-3-CBZ	44
II.3.	Síntese e Caracterização Estrutural de Sistemas Diméricos de Calixareno-Carbazole ..	46
II.3.1.	Síntese	47
II.3.1.1.	Síntese Clássica	47
II.3.1.2.	Síntese <i>via</i> Microondas	51
II.3.1.3.	Compostos Modelo bis-Ph-CBZs	52
II.3.2.	Caracterização Estrutural	53
II.3.3.	Propriedades Fotofísicas	59
II.4.	Avaliação Sensorial	63
II.4.1.	Estudos de Extinção de Fluorescência	64
II.4.1.1.	Estudos de Complexação com Fullerenos	67
II.4.2.	Estequiometria de Reconhecimento Molecular	75
II.5.	Considerações Finais	79
III.	PARTE EXPERIMENTAL	81
III.1.	Preâmbulo	83
III.2.	Materiais, Equipamentos e Métodos	84

III.2.1.	Reagentes e Solventes.....	84
III.2.2.	Equipamentos e Métodos	85
III.2.2.1.	Ensaio de Extinção de Fluorescência	86
III.3.	Síntese e Caracterização Estrutural de Sistemas de Calixareno-Carbazole	87
III.3.1.	Síntese de Derivados de Calix[4]areno.....	87
III.3.1.1.	25,26,27,28-Tetrahidroxi- <i>p</i> -terc-butilcalix[4]areno (1) ⁶⁹	87
III.3.1.2.	25,26,27,28-Tetrahidroxi-calix[4]areno (2) ¹¹	87
III.3.1.3.	25-Hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (3) ⁷⁰	88
III.3.1.4.	5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (4) ^{18,72}	89
III.3.1.5.	25-Hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (5) ⁷¹	89
III.3.1.6.	5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (6) ...	90
III.3.2.	Síntese de Derivados de Carbazole	91
III.3.2.1.	3-Etínil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (10).....	91
III.3.2.1.1.	3-Iodo-9 <i>H</i> -carbazole (7) ⁶⁸	91
III.3.2.1.2.	3-Iodo-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (8) ⁶⁸	91
III.3.2.1.3.	9-Propil-3-(trimetilsilil)etínil-9 <i>H</i> -carbazole (9) ⁶⁸	92
III.3.2.1.4.	3-Etínil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (10) ⁶⁸	92
III.3.2.2.	3,6-Dietínil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (15)	93
III.3.2.2.1.	3,6-Diiodo-9 <i>H</i> -carbazole (12) ⁶⁸	93
III.3.2.2.2.	3,6-Diiodo-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (13) ⁶⁸	93
III.3.2.2.3.	9-Propil-3,6-bis((trimetilsilil)etínil)-9 <i>H</i> -carbazole (14) ⁶⁸	94
III.3.2.2.4.	3,6-Dietínil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (15) ⁶⁸	94
III.3.2.3.	2,7-Dietínil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (20)	95
III.3.2.3.1.	4,4'-Dibromo-2-nitrobifenilo (16) ⁶⁸	95
III.3.2.3.2.	2,7-Dibromo-9 <i>H</i> -carbazole (17) ⁶⁸	95
III.3.2.3.3.	2,7-Dibromo-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (18) ⁶⁸	96
III.3.2.3.4.	9-Propil-2,7-bis((trimetilsilil)etínil)-9 <i>H</i> -carbazole (19) ⁶⁸	96
III.3.2.3.5.	2,7-Dietínil-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (20) ⁶⁸	97

III.3.3.	Síntese de Sistemas Calixareno-Carbazole Monossustituídos.....	98
III.3.3.1.	<i>p</i> -H-Calix-trirop-3-CBZ (21)	98
III.3.3.2.	<i>p</i> -H-Calix-trirop-2-CBZ (22)	99
III.3.4.	Síntese de Sistemas Diméricos de Calixareno-Carbazole	100
III.3.4.1.	Bis-(<i>p</i> -H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)	100
III.3.4.2.	Bis-(<i>p</i> -H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)	101
III.3.5.	Síntese de Compostos Modelo	103
III.3.5.1.	Composto Modelo Bis-Ph-3,6-CBZ (25).....	103
III.3.5.2.	Composto Modelo Bis-Ph-2,7-CBZ (26).....	104
IV.	PERSPETIVAS FUTURAS	107
V.	BIBLIOGRAFIA.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I.1 - Estrutura de um calix[4]areno.	5
Figura I.2 - Conformações diastereoméricas de calix[4]arenos. ²	5
Figura I.3 - Estrutura de fluoróforos utilizados como sensores de TNT. ³³	14
Figura I.4 - Estrutura de fluoróforo utilizado como sensor de <i>p</i> -nitrofenol. ³⁴	15
Figura I.5 - Bis-calixarenos conforme local de ligação (Y = diferentes tipos de elementos de ligação). ³⁷	17
Figura I.6 - Bis-calixareno recetor de catiões de grandes dimensões. ⁴⁰	19
Figura I.7 - Estruturas de diferentes tipos de fulerenos. ⁵²	22
Figura I.8 - Complexação de fulerenos por bis-calixarenos. ⁶²	24
Figura II.1 - Monómeros de etinil-carbazole preparados.	33
Figura II.2 - Estruturas de <i>p</i>-H-Calix-trirop-CBZ	38
Figura II.3 - Espetros de FTIR dos compostos 4 (KBr), 10 e 21 (filme em discos de NaCl) com ampliação da zona 2250 a 2050 cm ⁻¹	41
Figura II.4 - Espetro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 21	42
Figura II.5 - Espetro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do composto 22	43
Figura II.6 - Espetro de absorção (linha laranja) e de fluorescência (linha azul) no estado estacionário ($\lambda_{exc} = 300$ nm) em solução (CH ₂ Cl ₂ , 2,5x10 ⁻⁵ M e 6,0x10 ⁻⁷ M, respetivamente) de <i>p</i>-H-Calix-trirop-3-CBZ	44
Figura II.7 - Estruturas dos bis-calixarenos 23 e 24 , e respetivos compostos modelo 25 e 26	46
Figura II.8 - Espetros de FTIR dos compostos 4 (KBr), 15 , 20 , 23 e 24 (discos de NaCl) com ampliação da zona 2250 a 2050 cm ⁻¹	54
Figura II.9 - Espetro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) de bis-(<i>p</i>-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)	55
Figura II.10 - Espetro de RMN ¹³ C DEPT (CDCl ₃ , 100 MHz) de bis-(<i>p</i>-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)	56
Figura II.11 - Espetro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) de bis-(<i>p</i>-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)	57
Figura II.12 - Espetro de RMN ¹³ C DEPT (CDCl ₃ , 100 MHz) de bis-(<i>p</i>-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)	57
Figura II.13 - Espetros de FTIR (discos de NaCl) dos compostos 15 e 25 com ampliação da zona 2250 a 2050 cm ⁻¹	58
Figura II.14 - Espetro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto modelo 25	59
Figura II.15 - Espetros de absorção (linhas a cheio) e de fluorescência no estado estacionário (linhas a tracejado; $\lambda_{exc} = 340$ nm e 360 nm respetivamente) em solução (CH ₂ Cl ₂ , 2,5x10 ⁻⁵ M para	

absorção, $6,0 \times 10^{-7}$ M para emissão) de bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) e bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)	60
Figura II.16 - Espectro de absorção (linha laranja) e de fluorescência (linha azul) no estado estacionário ($\lambda_{exc} = 340$ nm) em solução (CH_2Cl_2 , $2,5 \times 10^{-5}$ M e $6,0 \times 10^{-7}$ M, respectivamente) do composto modelo 25	61
Figura II.17 - Estrutura de fulerenos C_{60} e C_{70}	63
Figura II.18 - A : Fluorescência de fluoróforo na ausência de AE; B : Extinção da fluorescência por mecanismo de transferência eletrônica fotoinduzida entre fluoróforo e AE (diagrama de Jablonski adaptado). ⁸⁵	65
Figura II.19 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de C_{60} e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 340$ nm.	68
Figura II.20 - Espectros de absorção de fulereno C_{60} (linha azul) e C_{70} (linha laranja); ($3,5 \times 10^{-5}$ M, CH_2Cl_2).	68
Figura II.21 - Eficiência de extinção de fluorescência corrigida de bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) após adição sucessiva de C_{60}	69
Figura II.22 - Curva ajustada para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) após adição sucessiva de C_{60}	70
Figura II.23 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de fulereno C_{70} e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 340$ nm.	70
Figura II.24 - (A) Eficiência de extinção de fluorescência corrigida de bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) após adição sucessiva de C_{70} e (B) Curva ajustada para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) após adições de C_{70}	71
Figura II.25 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24) ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de C_{60} (A) e C_{70} (B) e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 360$ nm.	71
Figura II.26 - Curvas ajustadas para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24) após adições de C_{60} (A) e C_{70} (B)	72
Figura II.27 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de bis-Ph-3,6-CBZ (25) ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de C_{60} (A) e C_{70} (B) e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 340$ nm.	73

Figura II.28 - Curvas ajustadas para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de bis-Ph-3,6-CBZ (25) após adições de C ₆₀ (A) e C ₇₀ (B).	73
Figura II.29 - Gráficos de Job para os complexos entre bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23) e C ₆₀ (A) e C ₇₀ (B) (6,0 x 10 ⁻⁷ M em CH ₂ Cl ₂). Curvas obtidas através da variação da intensidade de fluorescência; λ_{exc} = 340 nm.	76
Figura II.30 - Gráficos de Job para os complexos entre bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24) e C ₆₀ (A) e C ₇₀ (B) (6,0 x 10 ⁻⁷ M em CH ₂ Cl ₂). Curvas obtidas através da variação da intensidade de fluorescência; λ_{exc} = 360 nm.	76
Figura II.31 - Estruturas dos complexos de C ₆₀ (A) e C ₇₀ (B) com bis-(p-H-calix-trirop)-3,6-CBZ (23) após cálculos da mecânica molecular de Monte Carlo/MMFF94. ⁹² ,	77
Figura II.32 - Estruturas dos complexos de C ₆₀ (A) e C ₇₀ (B) com bis-(p-H-calix-trirop)-2,7-CBZ (24) após cálculos da mecânica molecular de Monte Carlo/MMFF94. ^{92,i}	77

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema I.1 - Síntese e representação de calix[n]arenos. ²	4
Esquema I.2 - Esquema reacional da desalquilação de <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno. ¹¹	8
Esquema I.3 - Exemplos de reações no bordo superior de um calix[4]areno.	9
Esquema I.4 - Esquema geral do acoplamento cruzado de Sonogashira. ²⁵	10
Esquema I.5 - Ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Sonogashira. ²⁴	11
Esquema I.6 - Síntese de tetra-alquinil-calix[4]arenos contendo derivados de fenilacetileno e trimetilsililacetileno. ³⁰	12
Esquema I.7 - Acoplamento cruzado de Sonogashira de derivado de calix[4]areno tetra-bromado e fenilacetileno. ³¹	13
Esquema I.8 - Síntese de sistemas baseados em calix[4]arenos para a complexação de catiões quaternários. ³¹	13
Esquema I.9 - Acoplamento cruzado de Sonogashira de derivado de calix[4]areno tetra-iodado e diferentes derivados etínicos. ^{10,32}	14
Esquema I.10 - Síntese de derivados de calix[4]arenos incorporando unidades de ferroceno. ³⁵ ..	15
Esquema I.11 - Síntese de bis-aril-alquinil-calix[4]areno. ¹⁰	16
Esquema I.12 - Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira por irradiação microondas de calix[4]arenos iodados no bordo superior. ⁵	16
Esquema I.13 - Síntese de U por diferentes vias de acoplamento cruzado de Sonogashira. ³⁹	18
Esquema I.14 - Mecanismo de associação e desassociação explorado para a purificação de fulerenos (adap). ⁵⁴	23
Esquema II.1 - Linhas sintéticas propostas para a preparação de derivados de calix[4]areno.	28
Esquema II.2 - Esquema reacional dos derivados de calix[4]arenos sintetizados.	29
Esquema II.3 - Tentativa de iodação dos derivados 3 e 5	31
Esquema II.4 - Linha sintética para a preparação de 3-CBZ . i) KI, KIO ₃ , AcOH, Δ, 1h; ii) K ₂ CO ₃ , 1-bromopropano, DMF, 40 °C (7h)/ 60 °C (34h); iii) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , CuI, HC≡CSi(CH ₃) ₃ , Et ₃ N, 30 °C, 5h; iv) TBAF, THF, t.a., 2h.....	34
Esquema II.5 - Linha sintética para a preparação de 15 . i) KI, KIO ₃ , AcOH, Δ, 30 min; ii) K ₂ CO ₃ , 1-iodopropano, DMF, 40 °C (19h)/60 °C (24h); iii) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , CuI, HC≡CSi(CH ₃) ₃ , Et ₃ N, THF, 30 °C, 5h; iv) sol. aq. NaOH (5M), THF:MeOH (3:1), 25 °C, 5h.....	35
Esquema II.6 - Linha sintética para a preparação de 20 . i) mistura de HNO ₃ fumante:H ₂ O (37:3), AcOH, Δ (durante adição)/ 100 °C (30min); ii) P(OEt) ₃ , Δ, 20h; iii) K ₂ CO ₃ , 1-bromopropano, DMF, 60	

°C, 23h; iv) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , CuI, PPh ₃ , HC≡CSi(CH ₃) ₃ , Et ₃ N, tolueno, 130 °C, 1 h; v) TBAF, THF, t.a., 50min.	36
Esquema II.7 - Síntese de <i>p</i>-H-Calix-trirop-CBZ	39
Esquema II.8 - Síntese de bis-(<i>p</i>-H-Calix-trirop)-CBZs	47
Esquema II.9 - Síntese dos compostos modelo bis-Ph-CBZs	52

I. INTRODUÇÃO TEÓRICA

I.1. Enquadramento

As preocupações com questões climáticas e de saúde/segurança humana resultam numa procura contínua por novos sistemas de deteção de ameaças. Consequentemente, a determinação da presença de analitos através de sensores químicos tem vindo a ser um tópico de vasta investigação por parte da comunidade científica, com inúmeros sensores desenvolvidos para o reconhecimento de moléculas prejudiciais à saúde humana e ambiental como metais tóxicos, explosivos, poluentes, entre outros.

Determinadas características como a relativa facilidade de síntese, rigidez estrutural, versatilidade de funcionalização com diversos grupos funcionais e capacidade de interagir seletivamente com espécies neutras e iónicas, têm tornado os calixarenos uma das classes mais utilizadas e relevantes dentro dos sensores químicos.

Os bis-calixarenos consistem numa subclasse destes macrociclos, sendo constituídos por duas unidades de calixareno unidas por uma entidade intermédia. Os bis-calixarenos ligados pelo bordo superior, em particular, apresentam uma estrutura em forma de cápsula originando uma macrocavidade que possibilita a complexação com analitos de maiores dimensões.

Assim, tendo por base esta capacidade de interação de bis-calixarenos ligados pelo bordo superior com moléculas de maiores dimensões, foram sintetizados novos sistemas de calix[4]areno/etnil-carbazole, que devido às propriedades fotofísicas conferidas pela unidade fluorogénica de carbazole, foram testados como sensores químicos fluorescentes de fulerenos.

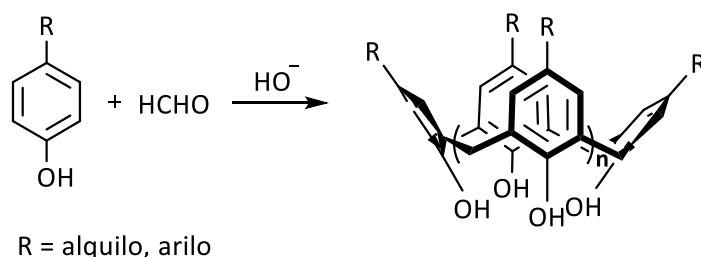
Neste capítulo será realizada uma revisão bibliográfica acerca dos tópicos acima mencionados.

I.2. Calixarenos

Os calixarenos são uma classe de macrociclos baseados em fenol que consistem num dos esqueletos moleculares mais estudados na Química Supramolecular. Esta preferência é justificada pela relativa facilidade de obtenção dos mesmos, para além de outras vantagens como a versátil funcionalização dos seus bordos superior e inferior e a existência de uma cavidade não polar pré-organizada.^{1,2} Estas e outras propriedades levaram a que em 1993, Shinkai tenha cunhado os calixarenos como a terceira geração de supramoléculas, após as ciclodextrinas e os éteres de coroa.³

O nome calix[n]areno deriva do grego *calix* que significa "vaso" ou "cálice" e *areno* que indica a presença de grupos arilo no macrociclo, tendo sido introduzido em 1975 por Gutsche, que verificou a semelhança entre a estrutura destes compostos e um vaso grego chamado "*calix crater*". Mais tarde, a designação [n] foi incorporada entre os dois componentes do nome, com "n" a fazer referência ao número de unidades fenólicas presentes na estrutura do macrociclo.²

A origem destes compostos data ao século XIX, quando Adolph von Baeyer verificou a formação de um material resinoso duro aquando da reação entre fenol e formaldeído sobre aquecimento (Esquema I.1). Atualmente, o procedimento sintético mais comum para a obtenção dos calixarenos envolve a reação entre estes dois reagentes com catálise básica, existindo procedimentos distintos consoante o número de unidades fenólicas que se pretenda no macrociclo final, e sendo os calix[4]arenos, calix[6]arenos e calix[8]arenos os mais estudados.²



Esquema I.1 - Síntese e representação de calix[n]arenos.²

Nesta tese, as estruturas estudadas são constituídas exclusivamente por quatro unidades fenólicas (calix[4]arenos).

Os calixarenos possuem uma estrutura única, caracterizada pela existência de uma cavidade tridimensional constituída por unidades aromáticas unidas por pontes metilénicas e de um bordo

superior e inferior (Figura I.1). Nos calixarenos de base, o bordo superior é formado pelos substituintes nas posições *para* das unidades fenólicas, enquanto o bordo inferior é constituído pelos grupos hidroxilo.

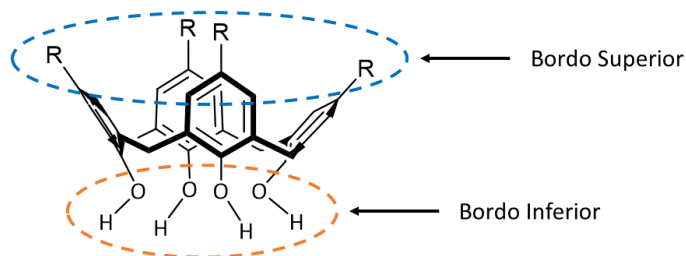


Figura I.1 - Estrutura de um calix[4]areno.

Estes compostos podem apresentar quatro conformações diastereoméricas distintas designadas por cone, cone parcial, 1,2-alternada e 1,3-alternada (Figura I.2),² que resultam da flexibilidade de rotação das ligações Ar-CH₂-Ar das pontes metilénicas. De entre todas as estruturas, destaca-se a conformação em cone devido à maior estabilidade termodinâmica, resultante das fortes interações intramoleculares por pontes de hidrogénio estabelecidas entre os grupos hidroxilo do bordo inferior.^{4,5}

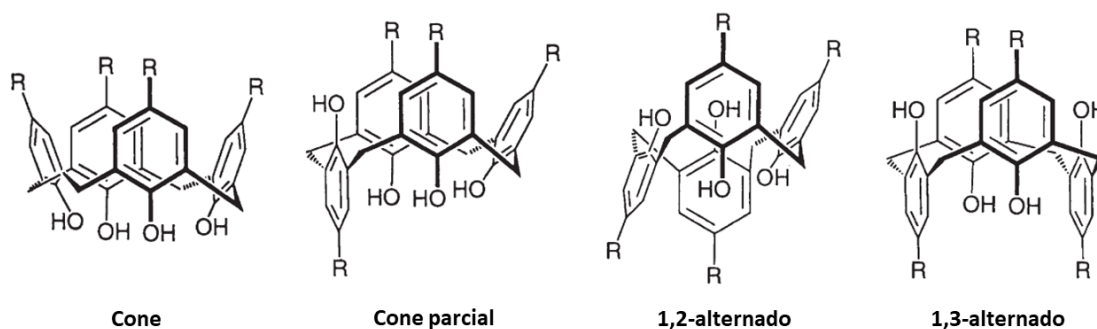


Figura I.2 - Conformações diastereoméricas de calix[4]arenos.²

Em termos de propriedades físicas desta família de compostos, destacam-se os elevados pontos de fusão, a insolubilidade em água, a baixa solubilidade em solventes orgânicos e a extrema acidez.^{2,6,7}

Embora possam, naturalmente, ser bastante afetados pela derivatização da molécula base, os elevados pontos de fusão são uma propriedade característica de calixarenos, e são muitas vezes

úteis na determinação da pureza do calixareno.² A insolubilidade em água e baixa solubilidade em solventes orgânicos são frequentemente responsáveis pelas dificuldades em isolar, purificar e caracterizar derivados de calixarenos, e a conversão de calixarenos em ésteres ou éteres geralmente aumenta a solubilidade em solventes orgânicos.^{2,7} Por fim, a acidez destes compostos é associada às fortes interações intramoleculares por pontes de hidrogénio nos grupos hidroxilo do bordo inferior.^{6,7}

A arquitetura dos calixarenos possibilita o desenvolvimento de uma grande variedade de recetores moleculares para iões e pequenas moléculas orgânicas. A presença de uma região hidrofóbica e hidrofílica e a conformação exata que podem adotar são condições cruciais que tornam os calixarenos estruturas que se destacam no reconhecimento molecular comparativamente a outros blocos de construção utilizados na conceção de recetores moleculares.⁸

I.2.1. Funcionalização de Calixarenos

A funcionalização de calixarenos é uma das mais-valias desta classe de macrociclos. Embora a estrutura base do calixareno apresente uma cavidade pré-organizada não polar, as propriedades da molécula podem ser adicionalmente otimizadas consoante o fim a que se destina, através da funcionalização seletiva, podendo esta ser realizada no bordo superior e/ou inferior.¹

Assim, embora os compostos de base como o *p-terc*-butilcalix[4]areno possuam aplicação limitada, a grande variedade de estruturas, resultado da funcionalização dos bordos superior e/ou inferior, permitiu o *design* e a síntese de uma gama de agentes complexantes, fases estacionárias de HPLC, sensores óticos e fluorescentes, entre outros.⁵

I.2.1.1. Funcionalização no Bordo Inferior

Os grupos hidroxilo fenólicos no bordo inferior dos calixarenos apresentam uma excelente função reativa para a introdução de substituintes que modificam a forma e as propriedades complexantes destes macrociclos.⁴

As possibilidades de funcionalizações no bordo inferior são diversas face à presença de grupos hidroxilo nas moléculas de base. Historicamente, as primeiras reações desenvolvidas foram as

esterificações, seguidas das alquilações, permitindo a conceção de métodos importantes para a funcionalização seletiva dos macrociclos.⁴

Vulgarmente, as reações de funcionalização no bordo inferior envolvem a substituição nos quatro grupos hidroxilo, contudo, caso não seja pretendida a funcionalização total, pequenas modificações nas condições reacionais permitem o controlo da substituição efetuada. Estas alterações incluem, por exemplo, a variação da quantidade/tipo de agente de substituição, quantidade/tipo de base ou a natureza do solvente.^{2,4}

A aplicação destes compostos pode ser bastante dependente da sua estrutura, pelo que por vezes é importante bloquear o calixareno numa determinada conformação. Deste modo, a introdução *via* esterificação ou esterificação de substituintes como grupos acetilo e/ou propilo (ou maiores) no bordo inferior inviabiliza de forma eficiente a inversão do anel, bloqueando a estrutura numa dada conformação fixa.^{5,9}

1.2.1.2. Funcionalização no Bordo Superior

A funcionalização do bordo superior dos calixarenos viabiliza a amplificação da cavidade, e, por consequência, do sistema de ligação a outras moléculas, possibilitando assim a interação com moléculas de maior dimensão e/ou ainda o desenvolvimento de sistemas de emparelhamento com moléculas ou analitos específicos, como se é possível observar através da extensa literatura existente neste sentido.^{4,10}

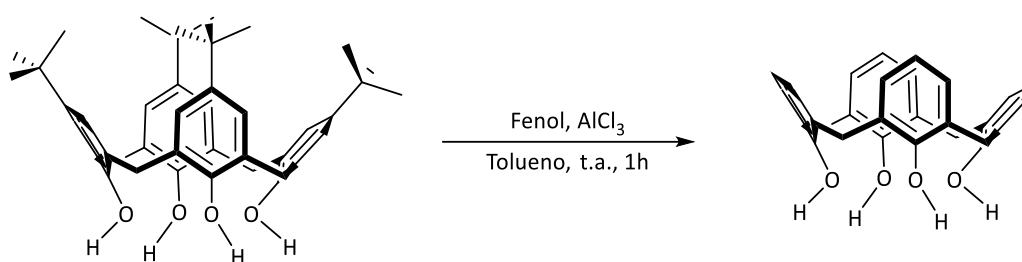
Este tipo de funcionalização pode ocorrer nas posições *para* ou *meta* das unidades fenólicas, contudo, a derivatização na posição *para* tem sido mais explorada, uma vez que esta posição se encontra ativada pela presença do átomo de oxigénio no bordo inferior.⁹

Em comparação com a funcionalização no bordo inferior, a funcionalização do bordo superior encontra-se menos explorada, o que pode ser explicado pela química relativamente mais difícil envolvida neste tipo de substituição.^{4,9} Os exemplos de calix[4]arenos modificados no bordo superior passam pela incorporação de grupos funcionais como $-SO_3^-$, $-NO_2$ e $-NH_2$, entre outros, na estrutura da molécula base. Estes derivados são, na maioria das vezes, espécies 1,3-di e tetrassubstituídas.⁹

Contrariamente ao que sucede no bordo inferior, a funcionalização de calixarenos no bordo superior não é necessariamente direta, com o primeiro passo desta reação, usualmente, a ser a remoção dos grupos alquilo presentes nas posições *para* das unidades fenólicas.²

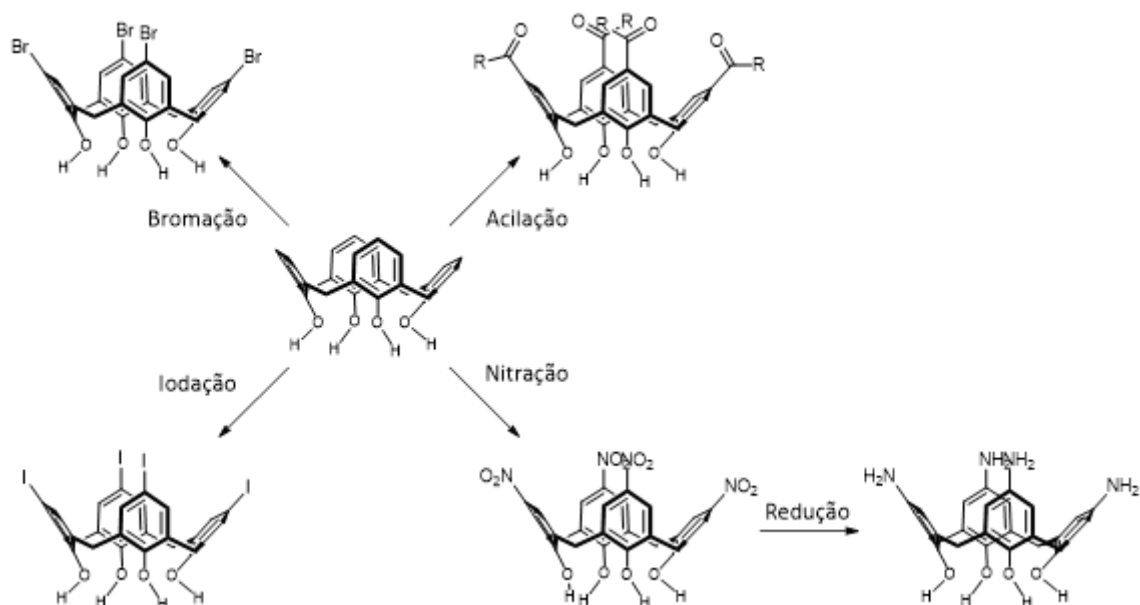
Esta abordagem é reforçada pela relativa facilidade de preparação de *p-tert*-butil-calixarenos em diferentes escalas, juntamente com a simplicidade de remoção dos grupos alquilo em moléculas de calixareno, conduzindo à utilização destes compostos como base para o desenvolvimento de calixarenos funcionalizados no bordo superior.^{2,4}

A remoção destes grupos é realizada através de uma reação de Friedel-Crafts inversa, também designada por transalquilação ou retro Friedel-Crafts, catalisada por um ácido de Lewis, geralmente AlCl_3 , na presença de fenol. O papel do fenol nesta reação consiste em aceitar o grupo *tert*-butilo, sendo este passo indispensável para a conclusão da reação com sucesso (Esquema I.2).^{5,11}



Esquema I.2 - Esquema reacional da desalquilação de *p-tert*-butilcalix[4]areno.¹¹

A desalquilação de calixarenos de base resulta no desimpedimento das posições *para* dos anéis fenólicos, tornando essas posições acessíveis à introdução de uma grande variedade de grupos funcionais, nomeadamente através de nitração, sulfonação, halogenação, acilação, entre outras (Esquema I.3).^{2,12}



Esquema I.3 - Exemplos de reações no bordo superior de um calix[4]areno.

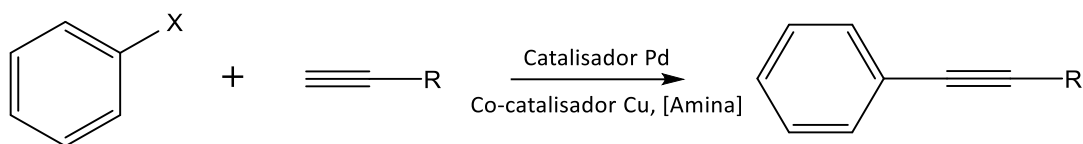
A tetrabromação de calix[4]arenos é possível através da utilização de bromo (Br_2) ou de *N*-bromosuccinimida (NBS), com as reações envolvendo este último a conduzirem a rendimentos mais elevados.^{13,14} Posteriormente, é possível proceder à substituição seletiva de forma a obter derivados mono-, di- ou tribromados.¹⁴ Alternativamente, a obtenção de derivados dibromados a partir de calixarenos de base é realizada através da utilização de bromo (Br_2) em clorofórmio (CHCl_3) a baixa temperatura, com elevado rendimento.^{15,16}

A iodação de calix[4]arenos no bordo superior, por sua vez, é usualmente realizada com iodo (I_2) e trifluoroacetato de prata (CF_3COOAg) em CHCl_3 seco, dependendo o padrão de substituição obtido da quantidade de reagentes utilizada.^{2,17} Outras alternativas a este procedimento envolvem a utilização de cloreto de iodo (ICl) ou *N*-iodosuccinimida (NIS).¹⁸

A introdução de determinados substituintes na posição *para* das unidades fenólicas também é possível através da substituição direta dos grupos presentes por reações de *ipso*-substituição. Estas podem ser, por exemplo, *ipso*-nitrações¹⁹, que possibilitam ainda a subsequente redução do grupo nitro para dar origem a grupo(s) amina²⁰, ou *ipso*-acilações²¹.

Uma outra reação de grande relevância, é o acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara,²² uma reação que conduz à formação de ligações carbono-carbono $\text{sp}^2\text{-sp}$ e amplamente utilizada em síntese orgânica.^{23,24}

O acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara (por uma questão de simplificação será designado por reação de Sonogashira) consiste na reação entre um halogeneto de arilo ou vinilo e um alcino terminal, promovida por um catalisador de paládio, um co-catalisador de cobre e uma amina (Esquema I.4).^{23,24,25}



R = H, alquilo, arilo, TMS, C(CH₃)₂OH, etc.

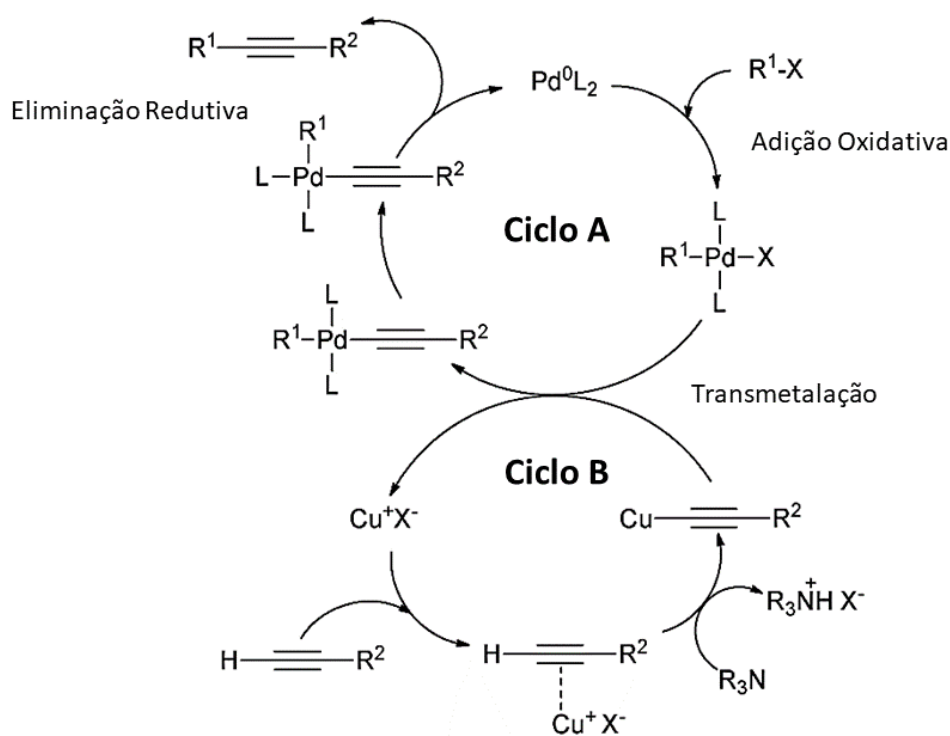
X = I, Br, Cl

Esquema I.4 - Esquema geral do acoplamento cruzado de Sonogashira.²⁵

A sua larga aplicabilidade deve-se ao facto de oferecer uma alternativa versátil para a obtenção de alcinos terminais ou internos em condições suaves, uma classe importante de moléculas com aplicação em diversas áreas como dos produtos naturais e farmacêuticos. Adicionalmente, a reação pode integrar vários grupos funcionais, incluindo nitro e amino, minimizando a necessidade de proteção/desproteção destes grupos.^{23,25}

Outras áreas de aplicação incluem a indústria dos corantes e dos agroquímicos, sensores, síntese de polímeros conjugados, entre outros, conferindo-lhe o estatuto de reação importante na funcionalização de moléculas de base.^{23,24}

O mecanismo do acoplamento cruzado de Sonogashira não é conhecido com exatidão. Geralmente, é aceite que este consiste em dois ciclos catalíticos independentes: o ciclo de paládio (Ciclo A; Esquema I.5), que segue o processo normal de adição oxidativa e eliminação redutiva comum a outras reações de formação de ligações carbono-carbono catalisadas por paládio, e o ciclo de cobre (Ciclo B; Esquema I.5), sendo este último aquele em que persistem dúvidas, nomeadamente, na estrutura das espécies cataliticamente ativas, no papel do co-catalisador e no comportamento da combinação dos dois catalisadores metálicos.^{24,26,27}

Esquema I.5 - Ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Sonogashira.²⁴

A reação de acoplamento cruzado de Sonogashira possui, no entanto, algumas limitações, sendo a mais relevante a ocorrência de homoacoplamento oxidativo entre grupos etínicos terminais (acoplamento de Glaser) resultando na formação de um dímero.²⁸

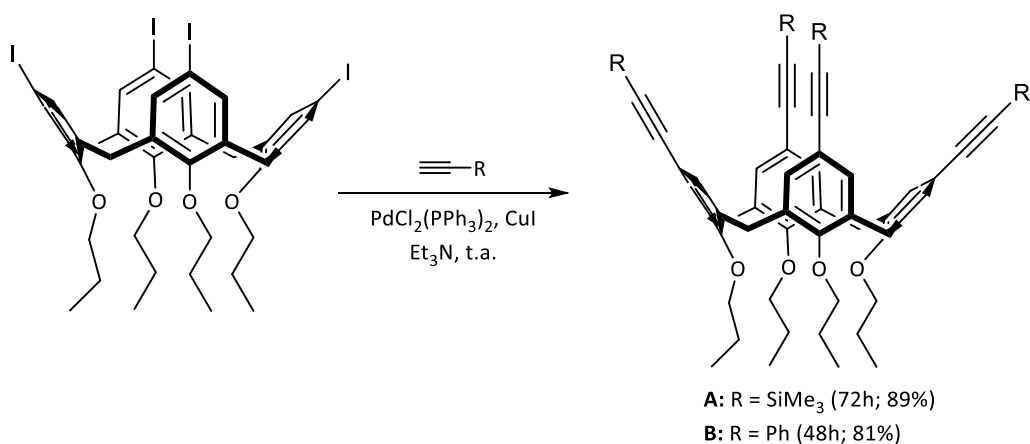
Embora a maioria das reações sejam realizadas em atmosfera inerte, a presença mesmo que residual de oxigénio no sistema, pode provocar o homoacoplamento dos alcinos terminais. Este ciclo ocorre continuamente até que todo o oxigénio seja consumido, resultando na utilização indesejada de alcino e na consequente formação de produto de acoplamento oxidativo.²⁹

De modo a diminuir a ocorrência desta reação, Thorand *et al.*²⁸ testaram a adição lenta de alcino ao sistema, de modo a manter a sua concentração reduzida na mistura reacional, minimizando a formação de produto de homoacoplamento. Por um lado, tal metodologia mostrou ser benéfica, verificando-se um aumento do rendimento geral da reação nos sistemas em que foi aplicada; por outro lado, a diminuição da concentração de alcino originou tempos de reação mais elevados.²⁹

Alternativamente, Elangovan *et al.*²⁹ sugeriram a utilização de uma atmosfera redutora de hidrogénio para a eliminação do oxigénio potencialmente presente no sistema. O papel deste gás

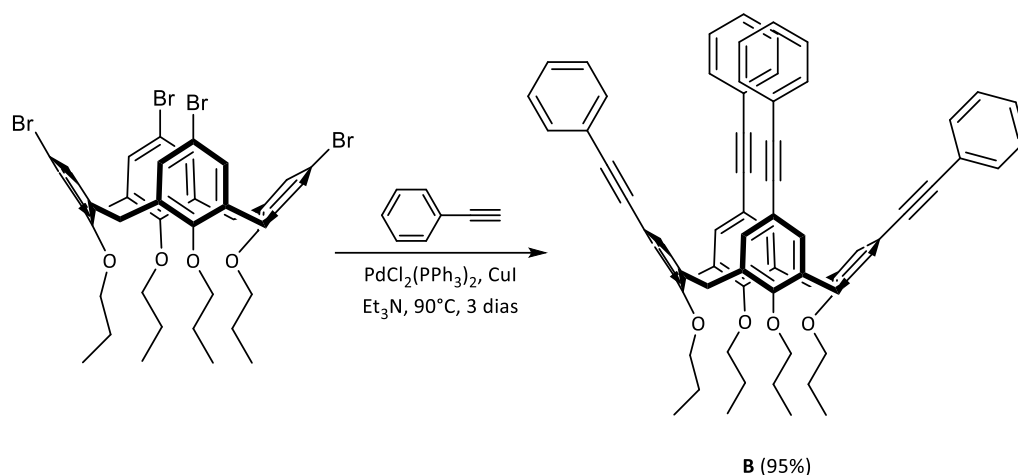
não é totalmente claro, contudo, tal procedimento revelou-se eficaz, direcionando o sistema para o acoplamento cruzado pretendido.

É possível encontrar na literatura alguns exemplos de acoplamentos cruzados de Sonogashira realizados no bordo superior de derivados de calix[4]areno. Perspetivando a síntese de um oligómero de calix[4]areno-fenileno-etinileno complexo, Armaroli *et al.*³⁰ testaram a obtenção de sistemas mais simples através do acoplamento cruzado entre um derivado de calix[4]areno tetra-iodado no bordo superior e fenilacetileno/trimetilsililacetileno (Esquema I.6). Tais tentativas revelaram-se bem sucedidas, com a obtenção de bons rendimentos, comprovando a viabilidade desta via sintética na obtenção de entidades moleculares mais complexas.



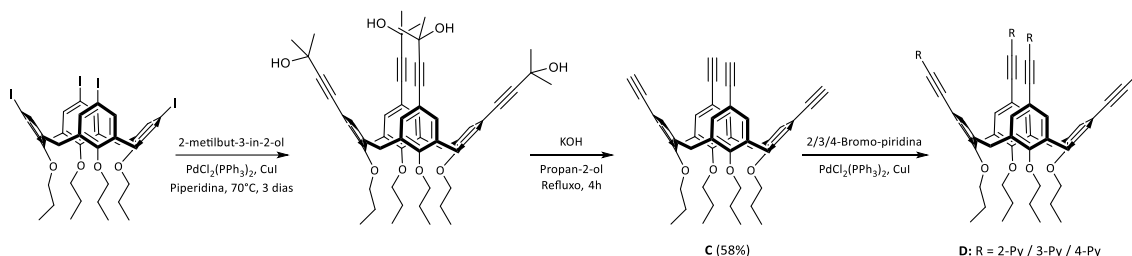
Esquema I.6 - Síntese de tetra-alkinil-calix[4]arenos contendo derivados de fenilacetileno e trimetilsililacetileno.³⁰

Com o objetivo de desenvolver cavidades adequadas para a complexação de catiões quaternários, foi realizada a síntese do derivado **B**, recorrendo, contudo, a um calix[4]areno tetra-bromado em condições mais agressivas (90 °C/3 dias) (Esquema I.7).³¹ Embora a reação tenha sido bem sucedida, a remoção do subproduto resultante do acoplamento de Glaser revelou-se difícil de realizar. Outras condições reacionais menos clássicas, nomeadamente a utilização de THF como solvente, a diminuição da quantidade de amina ou a ausência de cobre, conduziram a acoplamentos incompletos, ocorrendo substituição em apenas uma a duas posições do bordo superior.



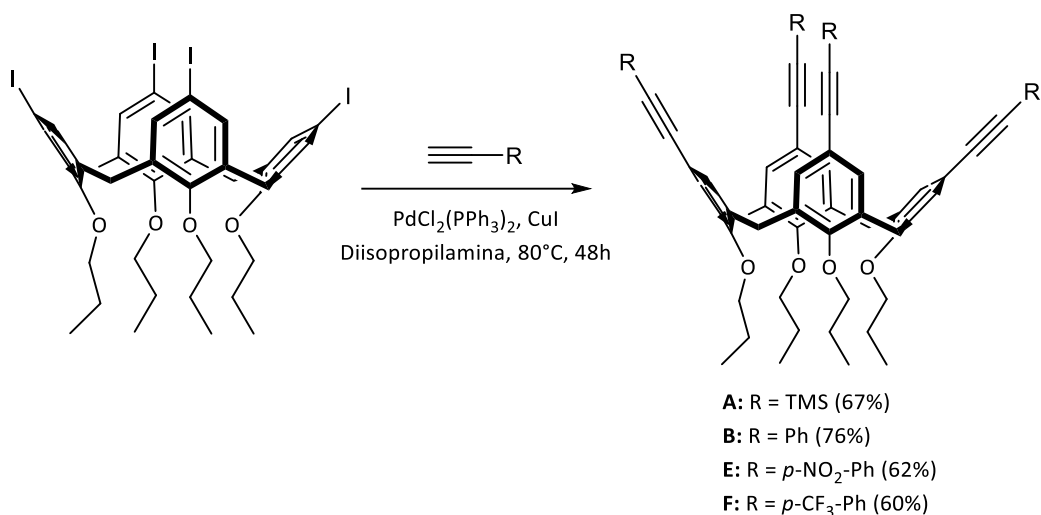
Esquema I.7 - Acoplamento cruzado de Sonogashira de derivado de calix[4]areno tetra-bromado e fenilacetileno.³¹

No sentido de minimizar a ocorrência de subprodutos, os mesmos autores reportaram uma via alternativa para a obtenção dos sistemas complexantes anteriormente referidos através da síntese do derivado tetraetnilcalixareno **C** (Esquema I.8), cuja utilização posterior como precursor na reação de acoplamento com bromo-piridinas, conduziu à formação de entidades (**D**) aptas para a complexação de *N*-metilpiridínio e tetrametilamônio.³¹



Esquema I.8 - Síntese de sistemas baseados em calix[4]areno para a complexação de cátions quaternários.³¹

A obtenção dos derivados tetra-alkinil-calix[4]areno **A** e **B** anteriores foi igualmente conseguida utilizando o mesmo precursor de tetra-iodo-calix[4]areno e condições reacionais ligeiramente diferentes, embora com rendimentos mais moderados (Esquema I.9).³² No entanto, a dessilação do calixareno **A** conduziu à obtenção do composto **C** num rendimento mais elevado (77%) do que o anteriormente obtido pela via apresentada no Esquema I.8. Os mesmos autores sintetizaram ainda outros sistemas etinílicos (**E** e **F**; Esquema I.9) contendo grupos eletroatratores (*e.g.* NO₂, CF₃) no anel aromático.¹⁰



Esquema I.9 - Acoplamento cruzado de Sonogashira de derivado de calix[4]areno tetra-iodado e diferentes derivados etinílicos.^{10,32}

Com o objetivo de desenvolver sistemas conjugados baseados em calixarenos capazes de atuarem como sensores para 2,4,6-trinitro-tolueno (TNT) em meio aquoso e em fase de vapor, Sukwattanasinitt *et al.*³³ sintetizaram *via* acoplamento cruzado de Sonogashira diversos calix[4]areno-arilenos-etinilenos fluorescentes, destacando-se deste conjunto como melhor sensor para TNT o fluoróforo contendo unidades etinil-fenil-*p*-dimetilamina (**I**) no bordo superior do macrociclo (Figura I.3).

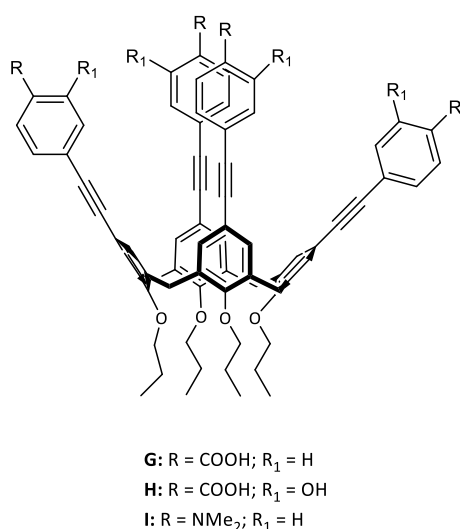


Figura I.3 - Estrutura de fluoróforos utilizados como sensores de TNT.³³

Outros sensores para a detecção de compostos nitroaromáticos foram sintetizados com o recurso a acoplamento cruzado de Sonogashira. Li *et al.*³⁴ utilizaram tetraiodo-calix[4]areno para obter o derivado tetra-naftilcalix[4]areno (J, Figura I.4) que demonstrou elevada seletividade e afinidade para *p*-nitro-fenol comparativamente a outros derivados de nitrobenzeno.

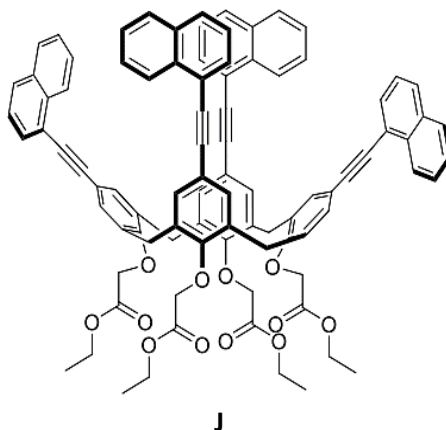
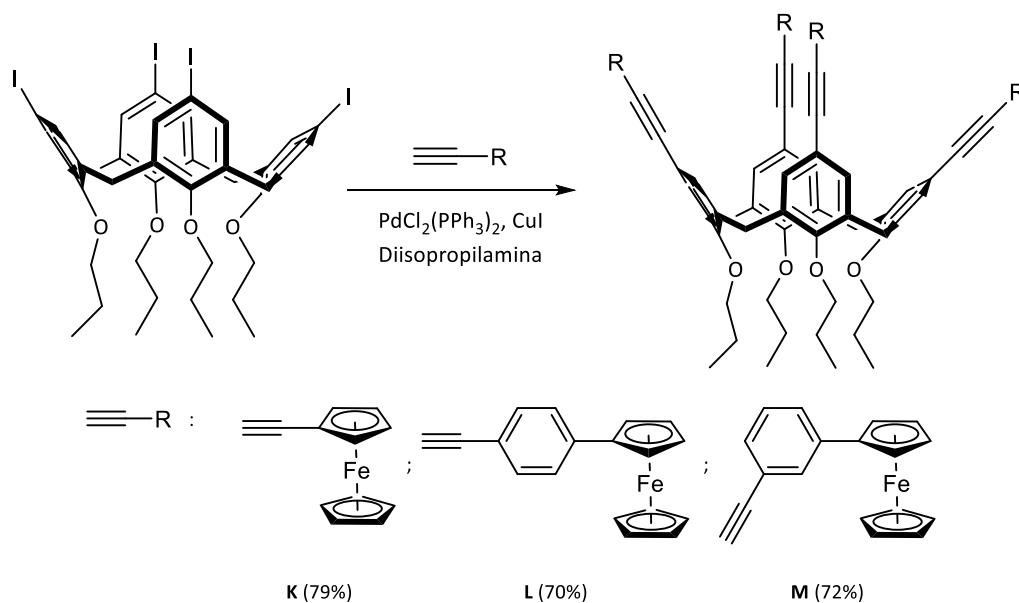


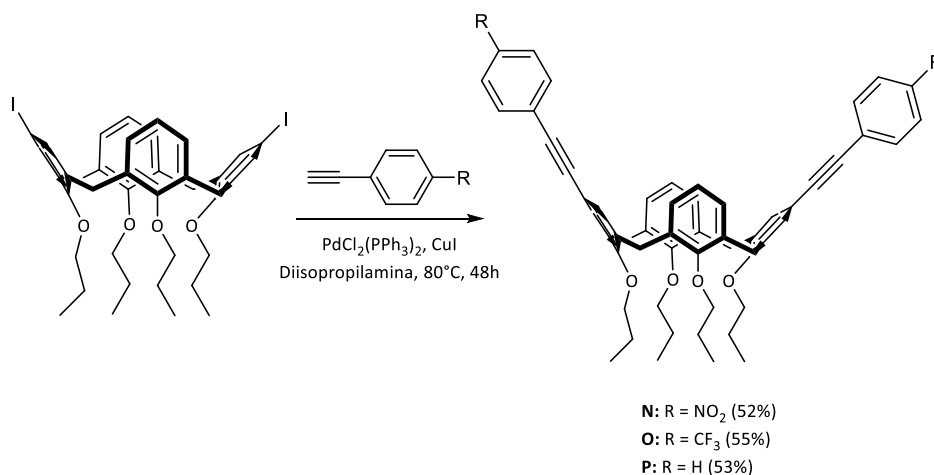
Figura I.4 - Estrutura de fluoróforo utilizado como sensor de *p*-nitrofenol.³⁴

A reação de acoplamento cruzado de Sonogashira também provou ser útil para a incorporação de unidades de ferroceno nas posições *para* de calix[4]arenos (Esquema I.10). A avaliação da presença destes grupos fortemente eletrodoadores no macrociclo foi posteriormente estudada em função das suas propriedades de ótica não linear (*Nonlinear Optical (NLO)*).³⁵



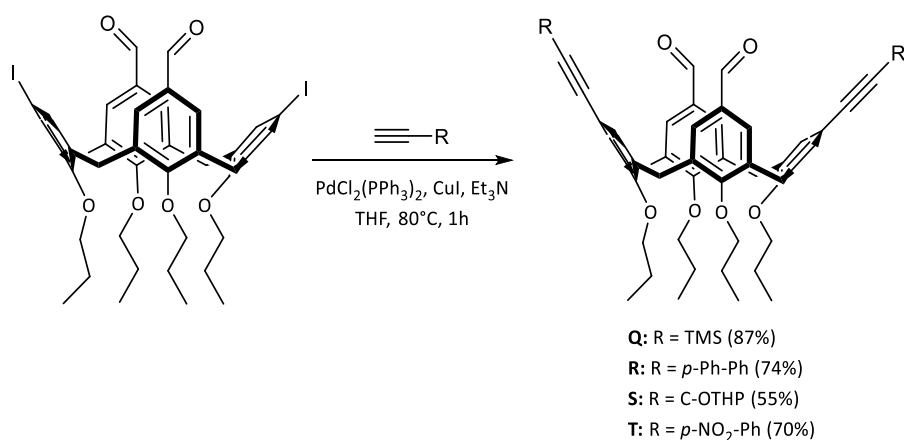
Esquema I.10 - Síntese de derivados de calix[4]arenos incorporando unidades de ferroceno.³⁵

Contudo, o acoplamento cruzado de Sonogashira não é exclusivo para a funcionalização total do macrociclo. Hennrich *et al.*,¹⁰ que anteriormente se revelaram bem sucedidos na incorporação de quatro entidades etílicas diferenciadas no bordo superior de calix[4]arenos (*vide* Esquema I.9), aplicaram as mesmas condições reacionais com quantidades ajustadas a um precursor di-iodado no bordo superior, na síntese de derivados bis-aril-alquinil-calix[4]areno (Esquema I.11). Esta funcionalização seletiva provou ser mais difícil, justificando os valores inferiores dos rendimentos obtidos.



Esquema I.11 - Síntese de bis-aril-alquinil-calix[4]areno.¹⁰

Alternativamente à síntese convencional, o acoplamento cruzado de Sonogashira também foi realizado com recurso a irradiação microondas. Diferentes agentes etílicos foram empregues com calix[4]arenos iodados no bordo superior originando produtos de acoplamento diferenciados com rendimentos bons a moderados (Esquema I.12).⁵



Esquema I.12 - Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira por irradiação microondas de calix[4]arenos iodados no bordo superior.⁵

I.2.2. Bis-calixarenos

O recurso à reação de Sonogashira permite assim a obtenção de outro tipo de arquiteturas moleculares como é o caso de bis-calixarenos, também designados por calixarenos duplos.

Os bis-calixarenos são sistemas diméricos que resultam da ligação de duas moléculas de macrociclo (iguais ou distintas), unidas entre si através de diferentes tipos de espaçadores por intermédio do bordo superior e/ou inferior.³⁶

Dependendo do local de ligação, existem três formas de combinação possíveis dos calixarenos duplos (Figura I.5): através das posições *para* (bordo superior-bordo superior; *head-to-head*), através do oxigénio fenólico (bordo inferior-bordo inferior; *tail-to-tail*) e ainda através de uma combinação dos arranjos anteriores (bordo superior-bordo inferior; *head-to-tail*).³⁷

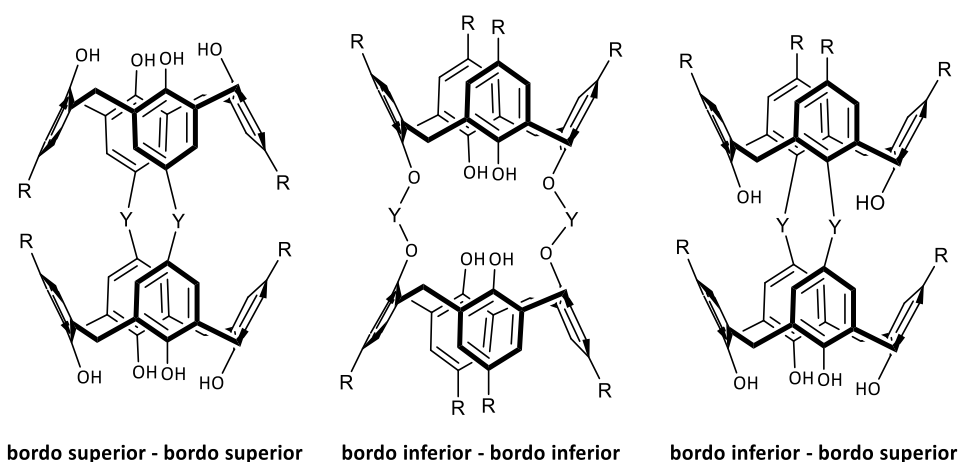
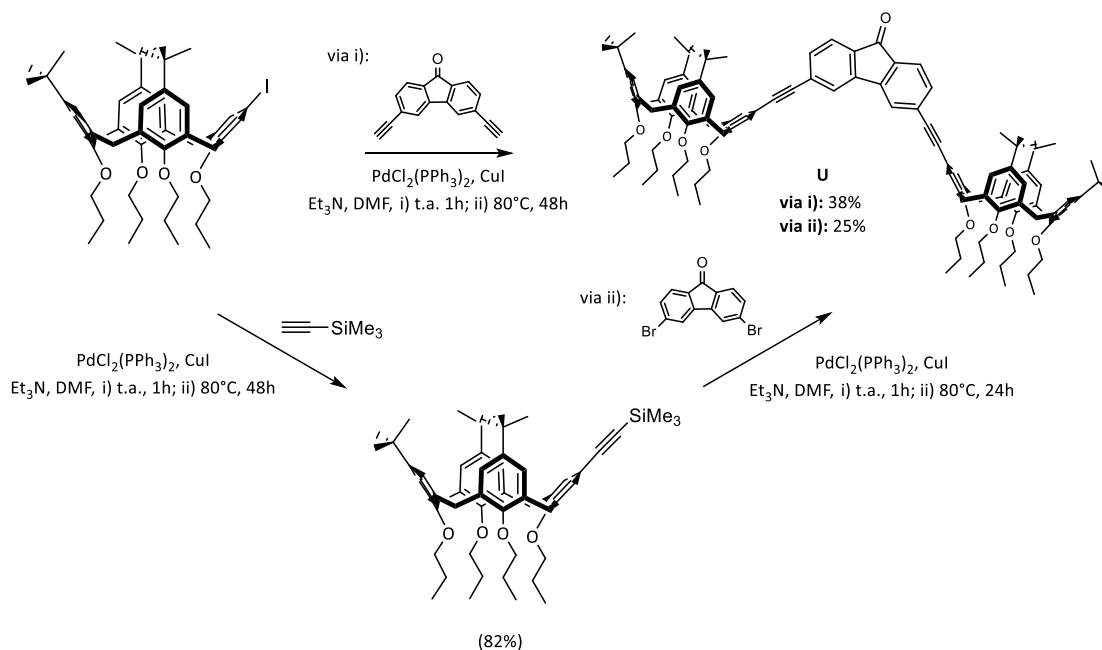


Figura I.5 - Bis-calixarenos conforme local de ligação (Y = diferentes tipos de elementos de ligação).³⁷

Quando ligadas pelo bordo superior, as duas cavidades hemisféricas dos calixarenos originam uma estrutura complexa contendo uma cavidade globular, que possibilita a inclusão e reconhecimento de espécies de maiores dimensões e complexidade, nomeadamente iões metálicos e moléculas orgânicas neutras, face aos calixarenos de base.^{37,38}

O tamanho da cavidade globular resultante pode ainda ser ajustada em função da dimensão do analito a complexar, nomeadamente através da substituição do elemento de ligação entre os dois macrociclos, *e.g.* incorporação de grupos etinílicos lineares e rígidos *via* acoplamento cruzado de Sonogashira de modo a aumentar o intervalo entre os dois calixarenos.³⁹

Estruturas de calixarenos diméricos foram sintetizadas através da ligação entre as posições *para* do bordo superior do macrociclo recorrendo a duas vias sintéticas distintas apresentadas no Esquema I.13.³⁹ Ambos os métodos partiram de um derivado de *p-terc*-butil-calix[4]areno mono-iodado no bordo superior, utilizando como entidade espaçadora unidades 3,6-dissubstituídas-9*H*-fluoren-9-onas que conduziram à obtenção do produto de interesse (**U**), embora com rendimentos baixos a moderados.



Esquema I.13 - Síntese de **U** por diferentes vias de acoplamento cruzado de Sonogashira.³⁹

Com o objetivo de desenvolver novos bis-calixarenos recetores de catiões de tetra-alkilamónio e *N*-metilpiridínio, e estudar o efeito do comprimento e da natureza das pontes entre as duas unidades de calix[4]areno sobre a eficiência e seletividade da interação com os catiões, Arduini *et al.*⁴⁰ sintetizaram diversos compostos de bis-calixarenos. Entre estes, destaca-se o composto **V** (Figura I.6), obtido por acoplamento cruzado de Sonogashira. Os compostos desenvolvidos revelaram uma eficiência muito superior aos homólogos mono-calixarenos na ligação aos catiões.

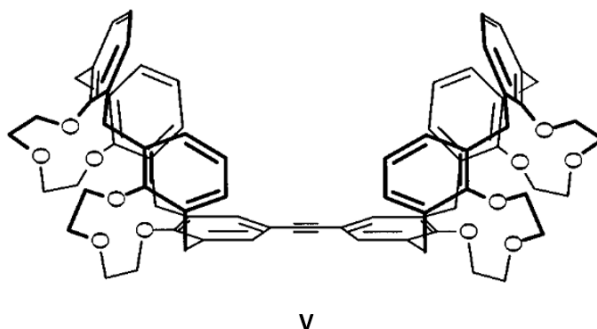


Figura I.6 - Bis-calixareno recetor de catiões de grandes dimensões.⁴⁰

Embora a literatura relacionada com bis-calixarenos seja relativamente extensa, os exemplos de sínteses destes compostos ligados pelo bordo superior através de acoplamento cruzado de Sonogashira são escassos, aumentando assim a relevância da exploração desta via sintética.

I.3. Sensores Químicos Fluorescentes

O desenvolvimento de sensores químicos representa atualmente uma área de importância vital, possuindo estes a função de detetar espécies químicas nocivas numa grande diversidade de campos, nomeadamente em contextos ambientais, medicinais, biológicos e de segurança. Face à relevância da função desempenhada, a rapidez e sensibilidade são características essenciais destes sistemas.⁴¹

Prova do interesse nesta área, consiste na vasta investigação realizada, resultando no desenvolvimento de inúmeras famílias de sensores químicos com a capacidade de detetar diferentes tipos de analitos, desde pequenas a grandes moléculas, catiões e aniões, a moléculas neutras.⁴¹

Um sensor químico consiste numa molécula capaz de fornecer informação analítica acerca de espécies presentes num sistema químico, sendo constituído por dois componentes base: um recetor, capaz de interagir com a espécie de interesse, e um transdutor, responsável por sinalizar a interação entre a espécie e o recetor. O sinal originado pode, assim, ser traduzido e utilizado para recolher informação.⁴²

Os sensores químicos oferecem, entre outras vantagens, a possibilidade de serem produzidos usando as ferramentas da química sintética, e, portanto, serem modificados de modo a alterar a

seletividade do recetor ou a sensibilidade do transdutor de acordo com as necessidades da aplicação para que se destina.⁴¹

As duas principais classes de sensores químicos são os eletroquímicos e os óticos. Estes últimos são baseados na medição de alterações numa propriedade ótica, como índice de refração, refletância, absorvância, fluorescência, entre outras. Após a ligação substrato-recetor, a interação é transduzida como um sinal eletromagnético que é quantificado e conseqüentemente fornece informação acerca do sistema químico em análise.^{41,43}

A utilização da fluorescência de um sensor químico para sinalizar um evento de reconhecimento molecular foi demonstrado pela primeira vez no início dos anos 1980, quando Tsien *et al.*^{44,45} relataram a síntese dos primeiros indicadores fluorescentes de cálcio. Desde então, a utilização da fluorescência enquanto ferramenta de deteção tem sido largamente explorada, fruto das características atrativas deste tipo de sistemas, como a simplicidade, alta seletividade e sensibilidade e rápida resposta analítica.⁴²

Uma família de compostos amplamente utilizada no desenvolvimento de novos sensores químicos é a dos calixarenos. A pré-organização das cavidades não polares dos calixarenos confere excelentes capacidades de ligação a hóspedes específicos, de diferentes dimensões e forma, e a funcionalização através de diversos tipos de reação confere uma versatilidade que amplifica estas capacidades intrínsecas. Estes macrociclos, quando em contacto com os analitos, podem formar complexos supramoleculares por interações eletrostáticas, doador-aceitador e de empilhamento π - π através do sistema aromático da cavidade macrocíclica.^{1,34}

Com todas as características benéficas para a utilização enquanto moléculas base para a síntese de sensores químicos, o tamanho da cavidade nos calix[4]arenos ainda assim origina restrições, nomeadamente em termos da dimensão da mesma, sendo que alguns compostos orgânicos neutros podem não se ajustar completamente na mesma. Neste sentido, e tendo como objetivo a deteção de compostos orgânicos neutros^{46,47} e/ou analitos de maiores dimensões,^{48,49} tem sido realizada investigação que permita expandir a cavidade através da funcionalização estratégica dos calixarenos, verificando-se no entanto que a deteção deste tipo de analitos por calixarenos de cavidades profundas ainda se encontra pouco explorada.³⁴

Neste trabalho foram projetados novos materiais fluorescentes baseados em calix[4]arenos e unidades de etinil-carbazole com a finalidade de atuarem como sensores químicos de analitos de maiores dimensões, nomeadamente fulerenos. De seguida serão apresentados alguns exemplos

de aplicações de sistemas baseados em calix[4]areno na deteção de analitos de maiores dimensões.

I.3.1. Sensores Químicos baseados em Calixarenos

Os bis-calixarenos, face às suas propriedades diferenciadas, possuem diversas aplicações, nomeadamente na complexação de catiões, aniões ou moléculas orgânicas neutras ou carregadas, enquanto elétrodos seletivos de iões, recetores ditópicos, materiais funcionais, meios de reação, entre outros.³⁷

Estas aplicações, em particular as relativas à complexação, devem-se em grande parte à capacidade de associação melhorada dos bis-calixarenos face aos macrociclos isolados, que resultam na ampliação e ajuste da macrocavidade por funcionalização adequada do calixareno de acordo com o analito que se pretende complexar. Adicionalmente, a proximidade entre as cavidades pode amplificar as propriedades físico-químicas dos componentes individuais, melhorando a capacidade de complexação, e conseqüentemente, a capacidade de deteção dos analitos.^{37,50}

Desta forma, os bis-calixarenos apresentam-se como uma alternativa interessante para a deteção de analitos de grandes dimensões.

Tendo como objetivo o desenvolvimento de sensores químicos fluorescentes para fulerenos, a versatilidade da cavidade dos bis-calixarenos torna-se particularmente relevante face à reconhecida dificuldade de reconhecimento de moléculas orgânicas neutras em solução, comparativamente a analitos iónicos ou eletronicamente carregados. Isto resulta das interações tipicamente envolvidas no reconhecimento de moléculas neutras (ligações de Van der Waals e pontes de hidrogénio) serem de intensidade muito menor do que as que se estabelecem com espécies carregadas.^{43,51}

I.3.1.1. Fulerenos

Os fulerenos, compostos utilizados na avaliação da capacidade de complexação dos bis-calixarenos projetados nesta dissertação, são moléculas constituídas por carbonos sp^2 que se encontram ligados entre si como anéis de cinco ou seis membros, formando estruturas em cápsula

simétricas. As diferentes razões e quantidades de anéis nas estruturas das moléculas possibilitam a diferenciação de diversos tipos de fulerenos (C_{60} , C_{70} , etc.; Figura I.7).⁵²

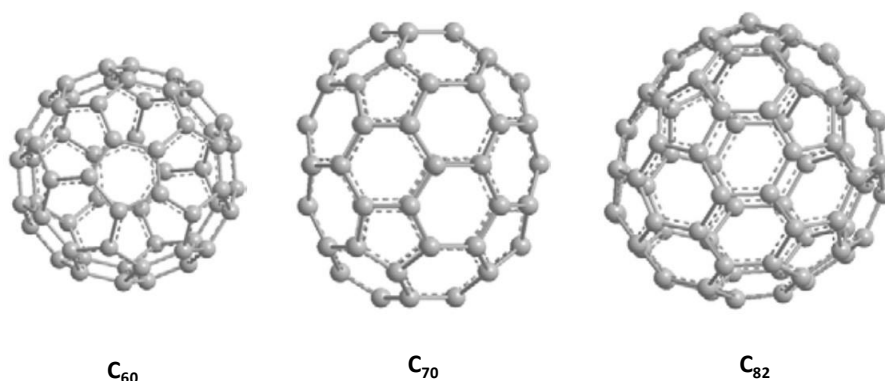


Figura I.7 - Estruturas de diferentes tipos de fulerenos.⁵²

Devido às suas superfícies repletas de elétrons π (não ligantes), os fulerenos possuem propriedades eletrônicas características, nomeadamente alta afinidade para interagir e aceitar elétrons e a capacidade de eliminar radicais, que possibilitam a sua exploração em áreas como a biologia, medicina e materiais avançados.^{52,53,54}

Assim, das várias aplicações dos fulerenos destacam-se (i) a utilização da sua cavidade para encapsular e transportar espécies medicamente relevantes como metais para aplicações em diagnóstico e terapêutica, (ii) a exploração da sua forma, dimensão e hidrofobicidade como meio para inibir a capacidade de proliferação de vírus, (iii) a capacidade de eliminar espécies de radicais livres para a proteção contra danos e morte celular, (iv) a utilização de complexos metálicos de fulereno enquanto agentes de contraste em imagens de ressonância magnética.⁵²

A estrutura dos fulerenos pode ainda ser funcionalizada, obtendo-se derivados com propriedades aprimoradas para as aplicações pretendidas, porém, o foco da utilização destes compostos consiste no desenvolvimento e formulação de medicamentos.^{52,55}

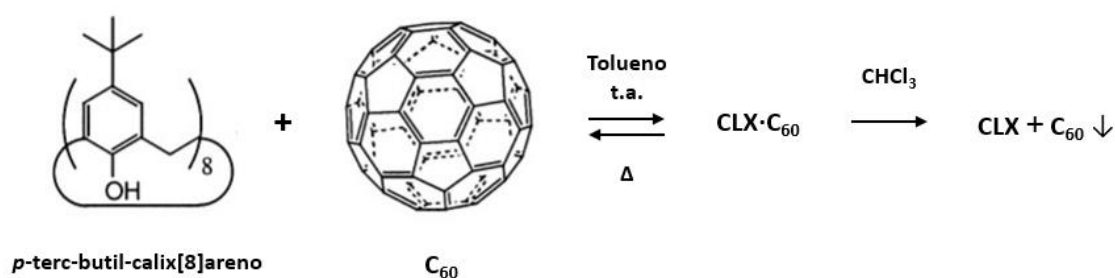
I.3.1.2. Complexação de Fulerenos

A crescente utilização de fulerenos em investigações médicas e biomédicas requer, assim, o desenvolvimento de métodos rápidos e seletivos para deteção destas moléculas em solução. Possuindo os fulerenos estruturas globulares com superfícies de elétrons π externas e os

calixarenos estruturas de cavidades com superfícies de eletrões π internos, seria expectável a complexação entre as duas espécies através de interações hóspede-hospedeiro, por exemplo, interações π - π . De facto, diversos trabalhos de investigação permitiram demonstrar a capacidade de complexação entre derivados de calixarenos e fulerenos, particularmente C_{60} e C_{70} . O uso de calix[n]arenos superiores e compostos diméricos de calixareno possibilitou uma forte complexação hospedeiro-hóspede com vários fulerenos.^{54,56}

Um dos primeiros estudos acerca do reconhecimento de fulerenos por derivados de calixareno foi relatado por Shinkai *et al.*,⁵⁷ que tentaram utilizar calix[8]arenos, calix[6]arenos e calix[4]arenos na separação de fulerenos C_{60} de C_{70} de modo a reduzir os custos de produção destes compostos. Assim, foi possível obter C_{60} com 99,8% de pureza através da precipitação do complexo formado entre este e *p*-*terc*-butil-calix[8]areno. Tal separação não foi possível com os outros calixarenos testados, levando à conclusão que o tamanho da cavidade do macrociclo, e possivelmente a interação com os grupos substituintes do mesmo, possuem papéis importantes na complexação com o fullereno.

Com o mesmo objetivo, Atwood *et al.*⁵⁸ comunicaram a complexação de *p*-*terc*-butil-calix[8]areno com o crude da produção de fullereno, que seguida de recristalizações deu origem a fullereno C_{60} com pureza acima de 99,5% (Esquema I.14). Os mesmos autores verificaram ainda a ausência de formação de complexo entre *p*-*terc*-butil-calix[8]areno e fullereno C_{70} , assumindo que a cavidade do macrociclo não é suficientemente larga para a inclusão desta molécula.



Esquema I.14 - Mecanismo de associação e desassociação explorado para a purificação de fulerenos (adap).⁵⁴

Posteriormente, foi demonstrado que *p*-benzil-calix[5]areno e *p*-benzil-homo-oxa-calix[3]areno formam-se complexos sólidos 2:1 com C_{60} a partir de uma solução de fullerite em tolueno e cuja subsequente adição de diclorometano ao complexo permitiu obter C_{60} com pureza >99,5%.^{54,59}

Contribuições adicionais para o estudo das capacidades de deteção de fulerenos por derivados de calixareno foram obtidas através da investigação de Haino *et al.*,⁶⁰ que reportaram o

desenvolvimento de recetores de calix[5]areno capazes de complexarem fortemente fulereno C_{60} em solventes orgânicos, originando complexos cristalinos com razões hospedeiro/hóspede de 1:1 e 2:1.⁶¹ Tendo por base a estrutura do complexo 2:1, os investigadores teorizaram que duas unidades calix[5]areno ligadas entre si poderiam dar origem a recetores seletivos de forma e com cavidades de dimensões bem definidas.⁶²

O mesmo grupo de investigação reportou a síntese de bis-calixarenos recetores de fulerenos C_{60} e C_{70} com unidades de calix[5]areno (Figura I.8). Estes bis-calixarenos revelaram elevada seletividade para fulereno C_{70} com constantes de complexação bastante elevadas.⁶²

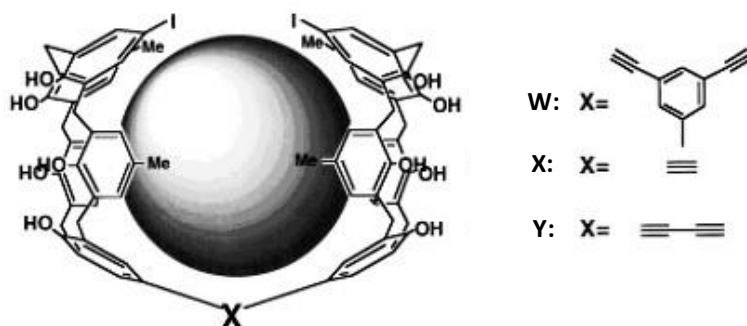


Figura I.8 - Complexação de fulerenos por bis-calixarenos.⁶²

Adicionalmente, a determinação das constantes de associação entre C_{60} e os bis-calixarenos em tolueno revelaram uma melhoria considerável face às obtidas com os equivalentes calix[5]arenos isolados (mais de 36 vezes superior). Todos estes fatores permitiram concluir que o efeito da cooperação entre as duas cavidades de calix[5]areno é favorável no processo de complexação.⁶²

Esta mesma conclusão foi corroborada por estudos de Araki *et al.*³⁸ e Koji *et al.*,⁶³ que compararam, para os mesmos analitos, as constantes de associação de diferentes bis-calixarenos com as dos derivados de calixarenos simples comprovando o efeito benéfico da macrocavidade constituída por dois calix[4]arenos frente-a-frente, através de um aumento considerável das constantes de associação. Neste contexto, Koji *et al.*,⁶³ obtiveram uma constante de associação 500 vezes superior para um complexo bis-calixareno/*N*-metilpiridínio face ao seu homólogo calixareno/*N*-metilpiridínio em clorofórmio.³⁷

II. RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.1. Enquadramento

O objetivo principal da presente dissertação consistiu no desenvolvimento de sensores químicos sensíveis e seletivos para com moléculas de fulerenos de dimensões diferenciadas.

Para o efeito foram sintetizados novos dímeros de calix[4]arenos constituídos por unidades de macrociclo ligadas entre si pelo seu bordo superior através de uma unidade fluorogénica de carbazole (**bis-(*p*-H-Calix-tri prop)-CBZs**). Os novos sistemas de calixareno-carbazole, caracterizados pela presença de uma cavidade intramolecular amplificada em forma de cápsula, foram posteriormente testados na complexação de fulerenos C_{60} e C_{70} , analitos de dimensão superior em comparação aos previamente estudados pelo grupo de investigação (*e.g.* explosivos⁶⁴⁻⁶⁶ e metais tóxicos⁶⁷).

Os calix[4]arenos foram escolhidos como entidades complexantes devido à sua relativamente fácil e versátil funcionalização, que permitiu a introdução de átomos de halogéneos e posterior reação de acoplamento cruzado de Sonogashira no bordo superior, bem como à presença de locais de interação inerentes no seu bordo inferior (*i.e.* átomos de oxigénio).

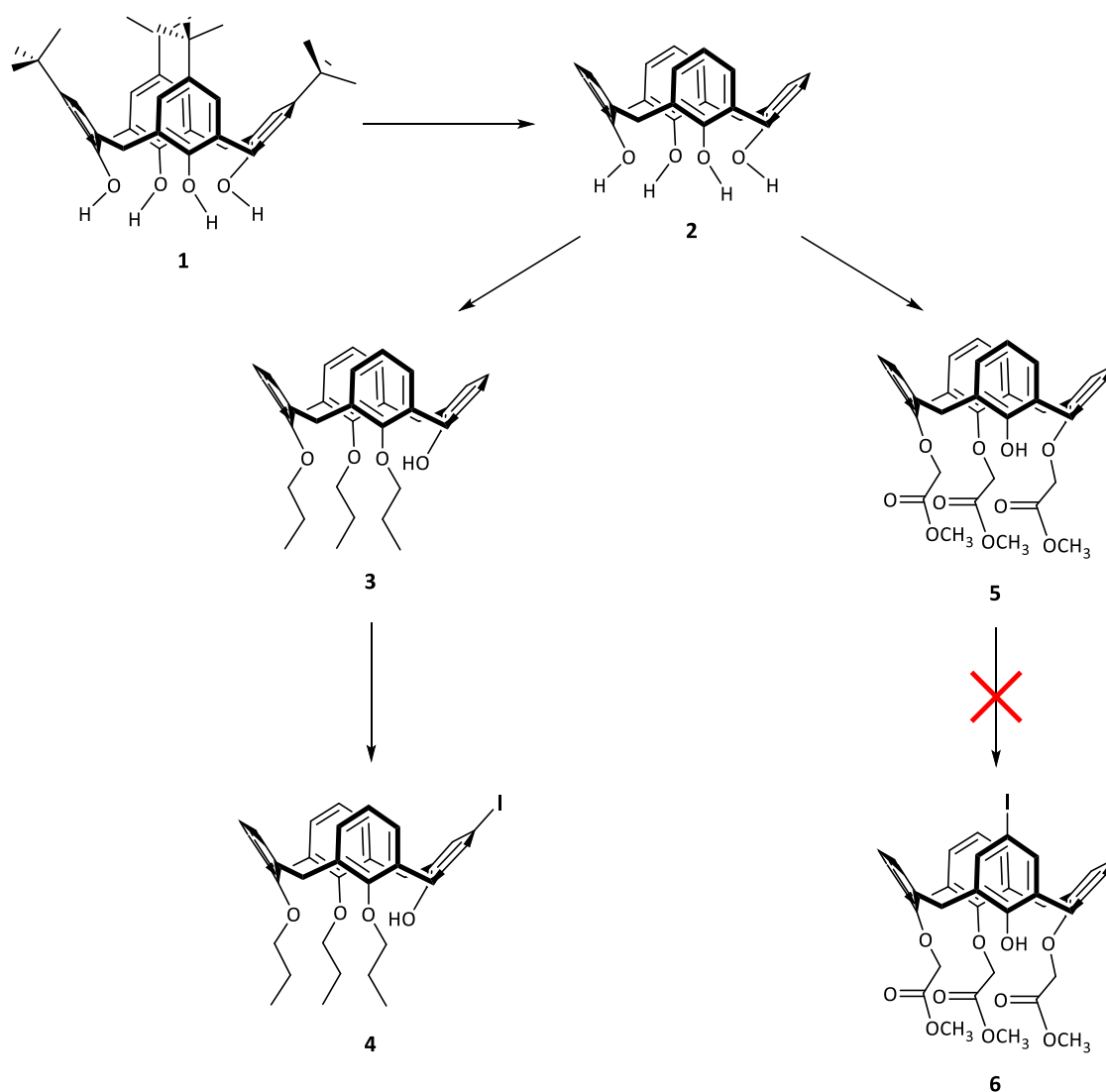
A ligação entre os dois macrociclos foi realizada recorrendo a uma unidade fluorogénica de carbazole dissubstituída com padrões de substituição distintos (2,7-/3,6-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole),⁶⁸ permitindo a obtenção de sistemas com cavidades de diferentes dimensões devido aos ângulos formados entre as duas pontes etinílicas.

Neste capítulo serão apresentados os métodos sintéticos aplicados para a obtenção dos compostos referidos, assim como dos seus precursores. A caracterização estrutural e as propriedades fotofísicas em solução dos novos sistemas fluorescentes serão descritas, bem como os estudos de complexação realizados com fulerenos selecionados para o efeito.

II.2. Síntese e Caracterização Estrutural de Calix[4]arenos Substituídos no Bordo Superior

Nesta secção serão descritas as linhas sintéticas realizadas para a obtenção de derivados de calix[4]areno substituídos no bordo superior, para posterior utilização como precursores na preparação dos bis-calixarenos-carbazole (**bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZ**).

As linhas sintéticas propostas para a obtenção dos derivados de calix[4]areno encontra-se apresentada no seguinte esquema:

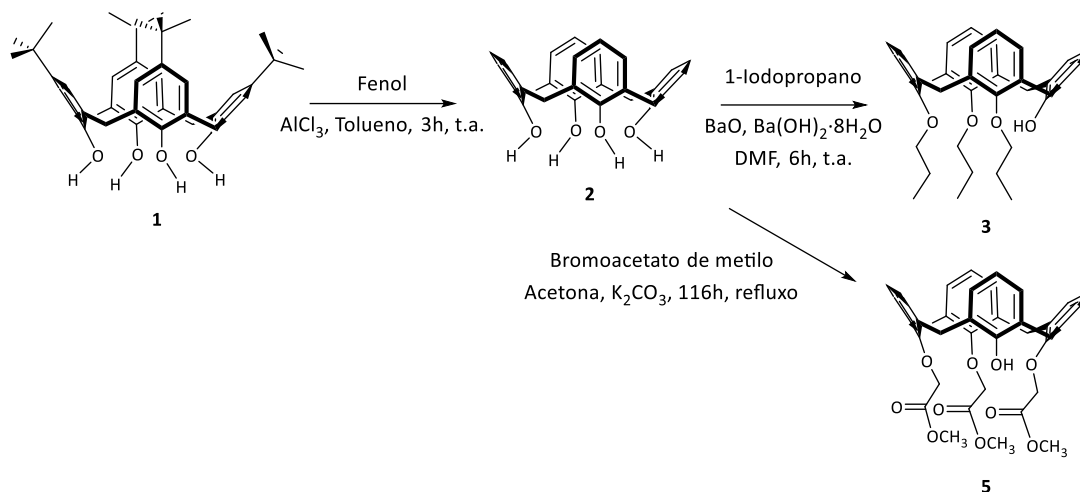


Esquema II.1 - Linhas sintéticas propostas para a preparação de derivados de calix[4]areno.

Os procedimentos experimentais utilizados para a síntese dos compostos representados acima serão apresentados e discutidos de seguida.

II.2.1. Síntese de Derivados de Calix[4]areno

Partindo de *p*-*terc*-butilcalix[4]areno **1**,⁶⁹ sintetizou-se o *p*-H-calix[4]areno **2**¹¹ e, de seguida, os respetivos derivados tripropilado **3**⁷⁰ e trimetil-éster **5** (Esquema II.2).



Esquema II.2 - Esquema reacional dos derivados de calix[4]arenos sintetizados.

II.2.1.1. *p*-*terc*-Butilcalix[4]areno (**1**)

O composto **1**, *p*-*terc*-butilcalix[4]areno, foi obtido através da reação entre *p*-*terc*-butilfenol e formaldeído com catálise básica de NaOH, como descrito na literatura.⁶⁹ A pureza foi avaliada por cromatografia em camada fina (c.c.f.) [CH₂Cl₂:EP (1:1), UV], RMN ¹H, FTIR e ponto de fusão (*p.f.*). Este composto foi utilizado como material de partida (m.p.) para a síntese do composto **2**.

II.2.1.2. 25,26,27,28-Tetrahidroxi-calix[4]areno (**2**)

Partindo do composto **1**, obteve-se o respetivo derivado desbutilado **2** através de uma reação de desalquilação, denominada de retro Friedel-Crafts. Para tal, a uma suspensão de **1** em tolueno seco é adicionado AlCl₃ e fenol seco.¹¹ O progresso da reação foi avaliado por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:1), UV] e após precipitação provocada pela adição de metanol à fase orgânica (f.o.), obteve-se um sólido branco em 89,1%, cuja pureza foi validada por c.c.f., RMN ¹H, FTIR e *p.f.*. A análise do espectro de RMN ¹H validou a permanência da estrutura em cone do seu precursor. O composto **2** foi utilizado como m.p. para a obtenção dos derivados **3** e **5**.

II.2.1.3. 25-Hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (3)

O composto **3** foi obtido por tripropilação de *p*-H-calix[4]areno **2** com 1-iodopropano em DMF na presença de Ba(OH)₂·8H₂O e BaO.⁷⁰ Após purificação por cromatografia em coluna (c.c.) [CHCl₃:Hex (1:1)], obteve-se um sólido branco em 27,5%, cuja pureza foi validada por c.c.f., FTIR e *p.f.*. Ao longo dos diversos ensaios realizados para a obtenção de **3** por este procedimento, foi possível verificar a obtenção de rendimentos baixos (≈15-30%), podendo tal facto ser associado à possível formação do produto dissubstituído.

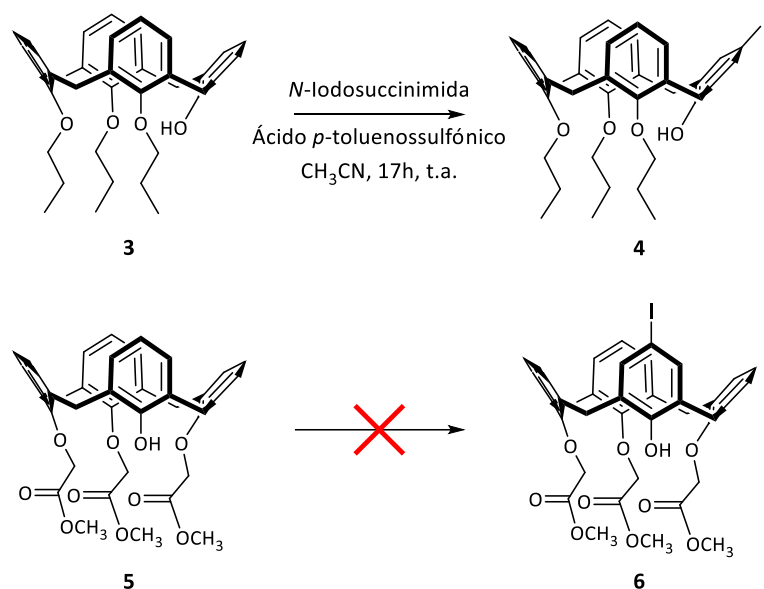
A análise do espectro de RMN ¹H (*vide* Parte Experimental) revelou tratar-se exclusivamente do derivado na conformação cone, face aos valores das ressonâncias para os protões metilénicos (dois pares de dupletos com desvios químicos a 3,22 e 3,30 ppm (protões equatoriais) e 4,39 e 4,43 ppm (protões axiais)).

II.2.1.4. 25-Hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (5)

O derivado triéster **5** foi obtido por adaptação do procedimento experimental utilizado na preparação do homólogo *terc*-butilado,⁷¹ na presença de bromoacetato de metilo em acetona utilizando K₂CO₃ como base. O progresso da reação foi controlado por c.c.f. [CH₂Cl₂:MeOH (99:1), UV] tendo sido possível a obtenção do produto desejado (sólido branco) com um rendimento baixo (16,2%) após purificação por c.c. [CH₂Cl₂:MeOH (95:5)] e maceração adicional com CH₂Cl₂. A pureza do produto foi avaliada por FTIR e RMN ¹H.

II.2.2. Síntese de Derivados de Calix[4]arenos Substituídos no Bordo Superior

Tendo sintetizado os derivados **3** e **5**, o passo seguinte em cada uma das linhas sintéticas envolveu a tentativa de iodação seletiva do bordo superior dos calix[4]arenos, perspetivando-se a obtenção dos compostos **4**¹⁸ e **6**, respetivamente (Esquema II.3).



Esquema II.3 - Tentativa de iodac\u00e3o dos derivados **3** e **5**.

II.2.2.1. 5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (**4**)

A prepara\u00e7\u00e3o do composto **4** foi realizada atrav\u00e9s da adapta\u00e7\u00e3o de uma t\u00e9cnica experimental de iodac\u00e3o de fen\u00f3is reportada por Bovonsombat *et al.*⁷² O procedimento implementado envolveu a dissolu\u00e7\u00e3o do m.p. em CH₃CN e adi\u00e7\u00e3o de \u00e1cido *p*-toluenossulf\u00f3nico (PTSA) e *N*-iodosuccinimida (NIS). O desenvolvimento da rea\u00e7\u00e3o foi seguido por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:1), UV], atrav\u00e9s do qual foi poss\u00edvel verificar o consumo do m.p., tal como a forma\u00e7\u00e3o de um novo composto. O processamento da m.r. originou um s\u00f3lido branco em 70,0% cuja an\u00e1lise dos espectros de FTIR e RMN ¹H confirmou tratar-se do produto pretendido.

A caracteriza\u00e7\u00e3o por RMN ¹H comprovou que o derivado **4** manteve a conforma\u00e7\u00e3o cone do seu precursor, conclus\u00e3o validada pelos valores das resson\u00e2ncias para os prot\u00f5es metil\u00e9nicos - par de dupletos com desvios qu\u00edmicos distintos a 3,21 e 3,23 ppm (4H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,2 e 13,6 Hz, respetivamente) e 4,30 e 4,39 ppm (4H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,8 e 13,1 Hz, respetivamente).

A adaptação com sucesso desta técnica a calixarenos deve-se à relatada similaridade entre a reatividade destes macrociclos e dos fenóis,^{7,73} em particular no caso dos derivados trissubstituídos em que um dos anéis do calixareno não se encontra substituído no átomo de oxigénio, possuindo assim uma estrutura semelhante à do fenol.

Uma técnica alternativa para a obtenção do composto **4** foi reportada por Gunji *et al.*¹⁸ usando um procedimento que envolve a dissolução de **3** em 1,4-dioxano anidro, seguida de adição de monocloreto de iodo (ICl) e posterior purificação por c.c. Contudo, o rendimento obtido é inferior (56,2%), revelando-se a técnica utilizada neste trabalho uma alternativa viável para a obtenção de **4**.

II.2.2.2. 5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (**6**)

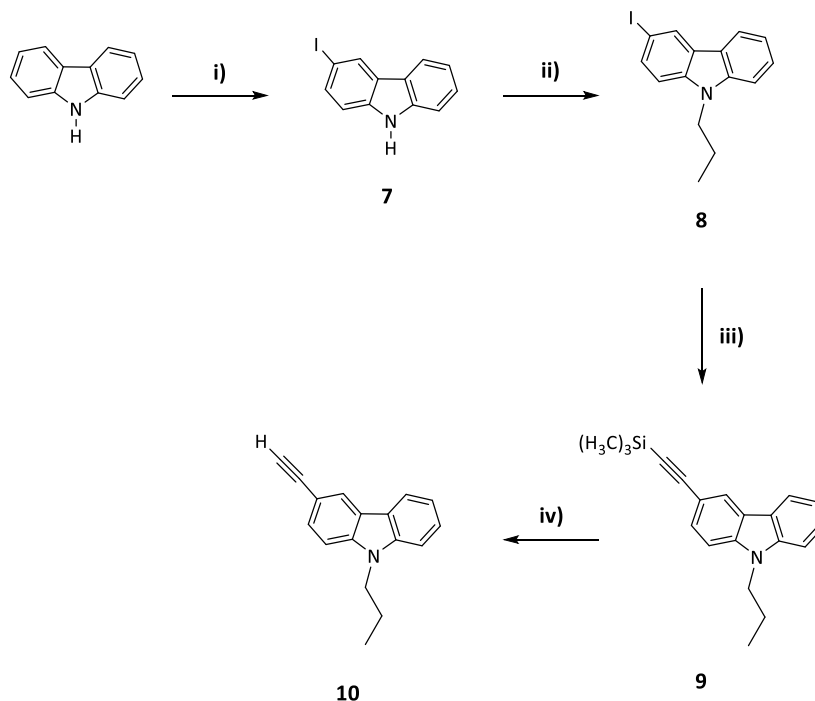
A pesquisa bibliográfica realizada não se revelou profícua na consecução de um procedimento experimental para a iodação do derivado tri-metiléster **5**. Deste modo, e tendo por base o resultado anteriormente obtido na síntese do calixareno **4**,^{7,73} aplicou-se o mesmo procedimento na tentativa de preparação do composto **6**.

Ao contrário do observado na síntese de **4**, o m.p. **5** não se mostrou solúvel no solvente da reação (CH₃CN), formando uma suspensão que após diversas tentativas de solubilização (*e.g.* aquecimento, banho de ultrassons), continuou a apresentar sólido suspenso. Mesmo nestas condições, prosseguiu-se a reação com a adição de PTSA e NIS. O controlo por c.c.f. [AcOEt:MeOH:AcOH (9:1:1), UV] ao fim de 18h à t.a. indicou a formação de novos compostos, com a manutenção de m.p., situação que se manteve idêntica ao longo das 66h de reação.

O processamento da m.r. originou um sólido branco amarelado que foi sujeito a cromatografia em camada preparativa (c.c.p.) [AcOEt:MeOH:AcOH (9:1:1)], mas cuja separação não se revelou eficaz, originando frações recuperadas em quantidades muito reduzidas e impuras. Perante o insucesso desta reação, a linha sintética planeada para obtenção do derivado **6** foi abandonada.

II.2.3.1. 3-Etínil-9-propil-9*H*-carbazole (10)

O monómero 3-etínil-9-propil-9*H*-carbazole (**10**; **3-CBZ**) foi preparado através da linha sintética apresentada no Esquema II.4 e encontra-se descrito na literatura.⁶⁸



Esquema II.4 - Linha sintética para a preparação de **3-CBZ**. i) KI, KIO₃, AcOH, Δ, 1h; ii) K₂CO₃, 1-bromopropano, DMF, 40 °C (7h)/ 60 °C (34h); iii) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, HC≡CSi(CH₃)₃, Et₃N, 30 °C, 5h; iv) TBAF, THF, t.a., 2h.

A iodação de carbazole originou o derivado mono-iodado **7** como um sólido bege em 35,0%, após recristalização de AcOH. A propilação posterior na presença de K₂CO₃/DMF/1-bromopropano durante 7h a 40 °C e 34h a 60 °C, conduziu ao produto **8** que, após maceração de *n*-hexano, originou um sólido bege em 75,0%.

A obtenção do composto silitado (**9**) foi realizada recorrendo ao acoplamento de **8** com TMSA segundo o procedimento de Sonogashira, na presença de PdCl₂(Ph₃P)₂/CuI em Et₃N, tendo sido obtido um rendimento de 80,4%. A última etapa consistiu na hidrólise de **9** na presença de TBAF/THF originando 3-etínil-9-propil-9*H*-carbazole (**10**), que após purificação por c.c. resultou num óleo laranja-acastanhado em 41,8%. A pureza deste composto foi confirmada pelas técnicas usuais.

Da análise do espectro de FTIR, foi possível identificar a existência de uma banda a 2103 cm⁻¹ atribuída à vibração de extensão da ligação C≡C e da vibração correspondente à ligação -C≡C-H a

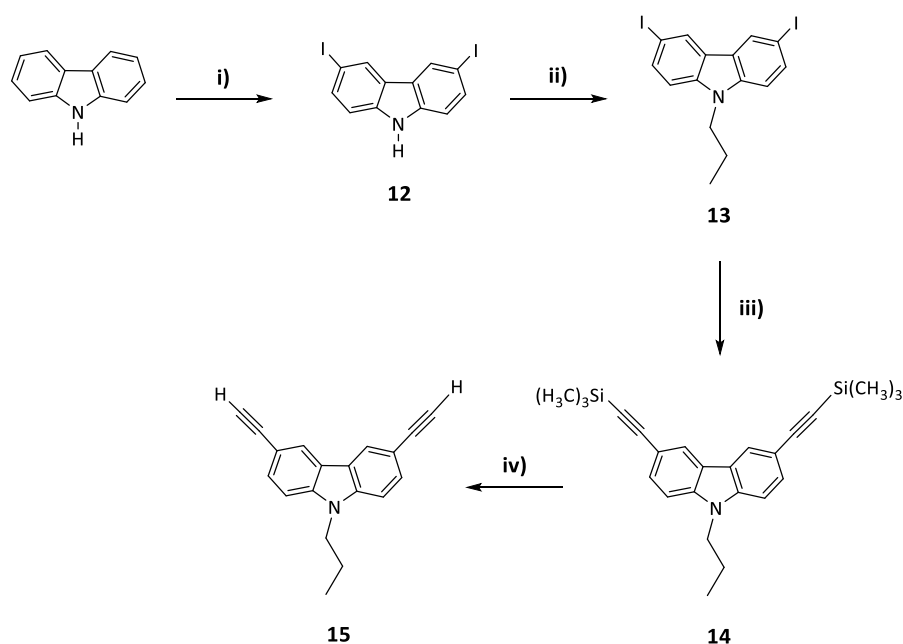
3297 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H verifica-se que o sinal do próton etínico terminal surge como um singuleto a δ 3,07 ppm.

II.2.3.2. 2-Etinil-9-propil-9H-carbazole (11)

A amostra de 2-etinil-9-propil-9H-carbazole (**11**) utilizada foi cedida pela Professora Alexandra Costa.

II.2.3.3. 3,6-Dietinil-9-propil-9H-carbazole (15)

O monómero dissustituído 3,6-dietinil-9-propil-9H-carbazole (**15**) foi preparado conforme o Esquema II.5 e a sua síntese encontra-se descrita na literatura.⁶⁸



Esquema II.5 - Linha sintética para a preparação de **15**. i) KI, KIO₃, AcOH, Δ , 30 min; ii) K₂CO₃, 1-iodopropano, DMF, 40 °C (19h)/60 °C (24h); iii) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, HC≡CSi(CH₃)₃, Et₃N, THF, 30 °C, 5h; iv) sol. aq. NaOH (5M), THF:MeOH (3:1), 25 °C, 5h.

A preparação de 3,6-diiodo-9H-carbazole (**12**) foi efetuada pelo mesmo procedimento empregue na síntese do seu homólogo monossustituído (**7**) utilizando o dobro da quantidade de iodeto de potássio, sendo obtido um sólido bege em 70,9%. A posterior propilação de **12** na presença de

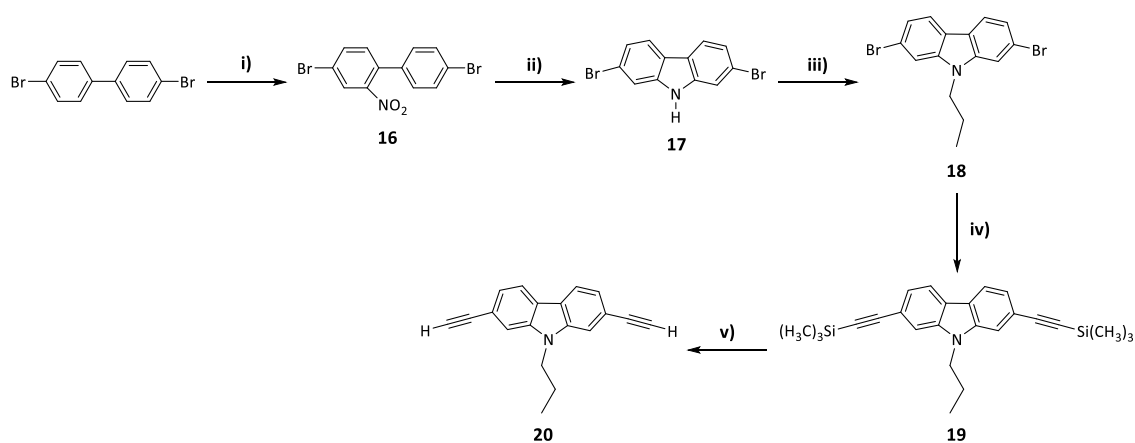
K_2CO_3 /1-iodopropano em DMF originou o derivado **13** na forma de um sólido alaranjado em 60,8% após recristalização de AcOEt/Hex.

As reações subsequentes de acoplamento cruzado Sonogashira (originando **14** em 68,1%) e desproteção conduziram à obtenção do derivado dietinílico **15** sob a forma de um sólido amarelo-acinzentado em 23,7% após purificação por cromatografia em coluna.

A confirmação da pureza/estrutura do produto obtido foi avaliada por FTIR e por RMN 1H , sendo possível observar o aparecimento das bandas a 3292 cm^{-1} (absorção etinílica terminal $-C\equiv C-H$) e a 2100 cm^{-1} (vibração de extensão da ligação $C\equiv C$). Os dois prótons etinílicos surgem no espectro de RMN 1H como um singuleto com desvio químico de 3,08 ppm. A análise do espectro de RMN permitiu validar o padrão de substituição 3,6- das unidades de carbazole.

II.2.3.4. 2,7-Dietinil-9-propil-9H-carbazole (**20**)

A preparação do homólogo dissustituído 2,7-dietinil-9-propil-9H-carbazole (**20**) foi realizada com base na literatura conforme representado no Esquema II.6, e recorreu a procedimentos indiretos que envolvem precursores de 2-nitrobifenilo funcionalizados nas posições 4 e 4', seguida de uma reação de fecho de anel (reação de Cadogan).⁶⁸



Esquema II.6 - Linha sintética para a preparação de **20**. i) mistura de HNO_3 fumante: H_2O (37:3), AcOH, Δ (durante adição)/ $100\text{ }^\circ\text{C}$ (30min); ii) $P(OEt)_3$, Δ , 20h; iii) K_2CO_3 , 1-bromopropano, DMF, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 23h; iv) $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, PPh_3 , $HC\equiv CSi(CH_3)_3$, Et_3N , tolueno, $130\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; v) TBAF, THF, t.a., 50min.

A preparação de 2,7-dibromocarbazole (**17**) envolveu dois passos: a nitração de 4,4'-dibromobifenilo com ácido nítrico concentrado que após recristalização de EtOH originou 4,4'-dibromo-2'-nitrobifenilo (**16**) como um sólido amarelo em 77,7%, e a posterior ciclização na presença de trietilfosfite sob refluxo, obtendo-se um óleo viscoso castanho-escuro. Após cromatografia em coluna, foi isolado o derivado **17** como um sólido amarelo claro com um rendimento de 64,9%.

Subsequentemente o composto **17** foi sujeito a reações de propilação (originando **18** como um sólido branco em 71,2% após maceração de *n*-hexano), dietinilação por acoplamento cruzado de Sonogashira (resultando no derivado **19**, resíduo castanho em 78,0%), seguido de hidrólise com TBAF/THF, originando 2,7-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**20**) sob a forma de um sólido amarelo-alaranjado em 58,0%. A pureza do composto final foi validada pelas técnicas usuais.

De acordo com o anteriormente observado para o derivado **15**, verifica-se a presença de um singuleto a δ 3,16 ppm relativo ao sinal dos prótons etinílicos, bem como as ressonâncias que confirmam o padrão de substituição nas posições 2,7-. Da avaliação dos espectros de FTIR foi possível identificar a vibração de extensão da ligação C \equiv C (2103 cm⁻¹) e a vibração correspondente à ligação -C \equiv C-H terminal (3292 cm⁻¹).

II.2.4. Sistemas de Calixareno-Carbazole Monossustituídos

O foco principal desta tese envolveu a síntese de derivados de calix[4]areno com cavidades amplificadas para posterior utilização como sensores químicos de espécies de grandes dimensões. Com este objetivo presente, e de forma a avaliar qual a melhor estratégia sintética para a obtenção dos compostos-alvo, a primeira fase do trabalho envolveu a síntese de entidades semelhantes aos compostos pretendidos, mas com estruturas moleculares mais simples.

Assim, os primeiros compostos desenvolvidos neste trabalho tiveram por base a introdução de unidades etílicas de carbazole monossustituídas (2- e 3-) em unidades de calix[4]areno mono-iodadas no bordo superior, originando sistemas de calixareno-carbazole monossustituídos (*p*-H-Calix-tri prop -CBZ; Figura II.2).

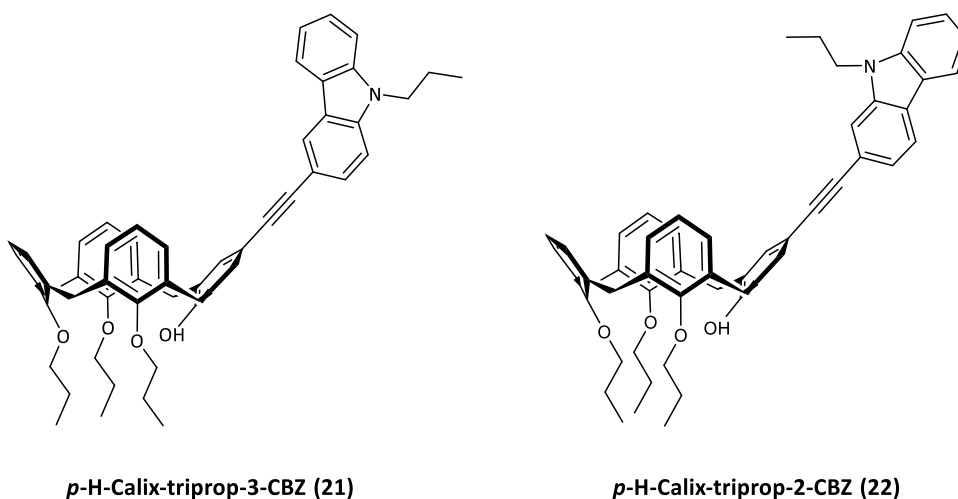
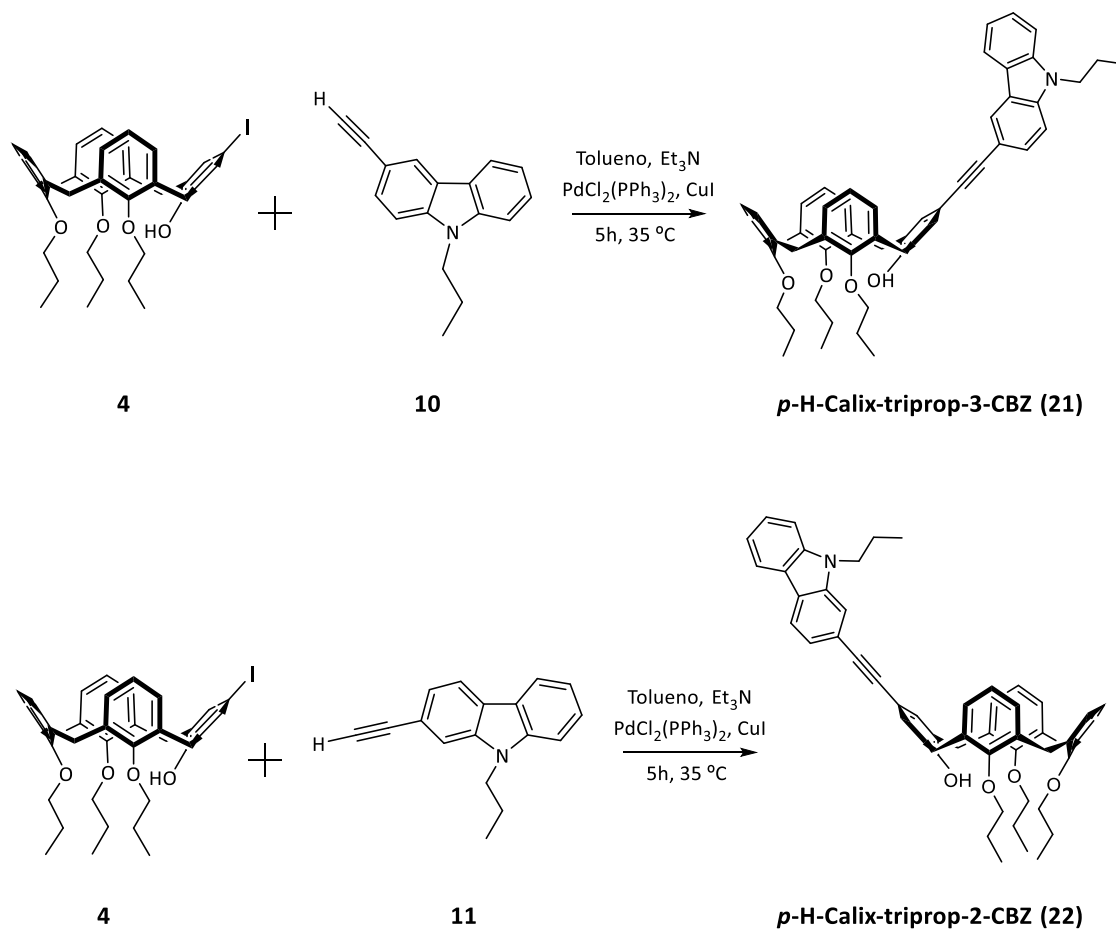


Figura II.2 - Estruturas de *p*-H-Calix-tri(prop)-CBZ.

A metodologia utilizada para a preparação dos compostos **21** e **22**, tal como a respetiva caracterização estrutural, serão descritas de seguida.

II.2.4.1. Síntese de *p*-H-Calix-trirop-CBZ

A síntese dos sistemas monossubstituídos *p*-H-Calix-trirop-CBZ (Esquema II.7) foi realizada por acoplamento cruzado de Sonogashira entre 5-iodo-25-hidroxi-26,27,28-triisopropoxi-calix[4]areno (**4**) e 3-2-etinil-9-propil-9*H*-carbazole recorrendo às condições típicas (tolueno/Et₃N na presença de 7% molar Pd/CuI durante 5 horas a 35 °C) anteriormente utilizadas na síntese de sistemas conjugados de calixareno-carbazole ligados pelo bordo inferior do macrociclo.⁷⁴



Esquema II.7 - Síntese de *p*-H-Calix-trirop-CBZ.

Na tentativa de minimizar a ocorrência de reações secundárias de acoplamento oxidativo com possível origem no oxigénio presente no meio, foi utilizado como procedimento de desarejamento o *freeze-pump-thaw* (quatro ciclos) realizado durante as etapas antecedentes da reação.

A uma suspensão amarela constituída pelo derivado de calixareno mono-iodado (**4**) em tolueno/Et₃N e pelo sistema catalítico, foi adicionada *via* seringa, sob condições anidras e atmosfera inerte, uma solução de etinil-9-propil-9*H*-carbazole (**10** ou **11**, consoante o sistema

conjugado a sintetizar) em tolueno. Terminada a adição, mantiveram-se as m.r. a 35 °C durante 5h, ao fim das quais o controlo por c.c.f. indicou, para ambas as sínteses, o consumo dos materiais de partida, bem como a formação de novas espécies.

Os resíduos obtidos do processamento das m.r. foram sujeitos a purificação por c.c.p. [CHCl₃:Hex (1:1) para **21** e CHCl₃:Hex (1:2) para **22**], das quais se recuperaram os derivados **21** e **22** como óleos cor de laranja em 13,4 e 13,8%, respetivamente.

II.2.4.2. Caracterização Estrutural de *p*-H-Calix-trirop-CBZ

A caracterização estrutural dos sistemas *p*-H-Calix-trirop-CBZ **21** e **22** foi realizada por FTIR e RMN ¹H.

Da análise do espetro de FTIR do composto **21** foi possível identificar a presença de uma banda de baixa intensidade a 2205 cm⁻¹ correspondente à ligação etínica interna (C≡C) e a ausência dos sinais característicos de alcinos terminais a 3297 e 2103 cm⁻¹ presentes na unidade de 3-etinil-carbazole (**10**), bem como do sinal a 594 cm⁻¹ referente à ligação C-I no espetro de **4** (Figura II.3).

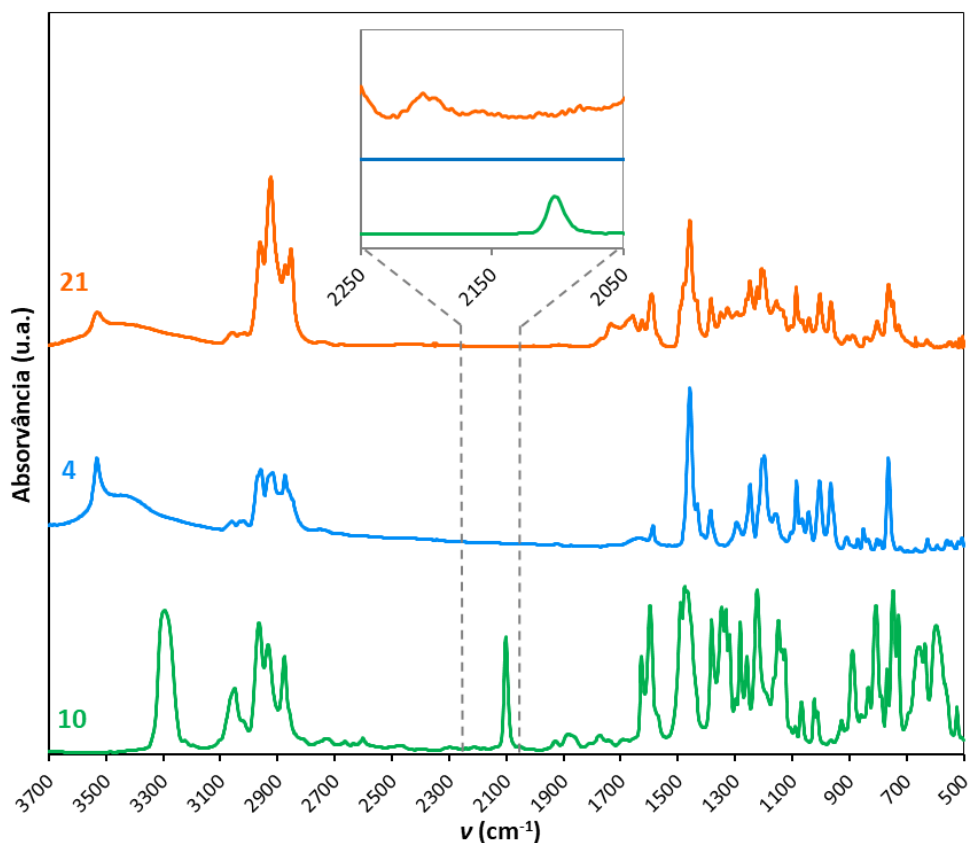


Figura II.3 - Espectros de FTIR dos compostos **4** (KBr), **10** e **21** (filme em discos de NaCl) com ampliação da zona 2250 a 2050 cm^{-1} .

A caracterização por RMN ^1H confirmou as estruturas propostas para os sistemas de ***p*-H-Calix-trirop-CBZs**.

Na análise do espectro de RMN ^1H do derivado de ***p*-H-Calix-trirop-3-CBZ (21)** (Figura II.4) foram identificados os sinais relativos aos grupos propilo da unidade de calix[4]areno a δ 0,94, 1,13, 1,83-2,02, 2,22-2,38, 3,70-3,80 e 3,81-3,89 ppm e do carbazole a δ 1,10, 1,83-2,02 e 4,29 ppm, ocorrendo sobreposição de sinais de calix[4]areno e carbazole dos sinais a δ 1,83-2,02 ppm. Devido ao padrão de substituição da unidade de calix[4]areno, verificou-se uma razão 1:2 nestes prótons, verificando-se ainda a existência de um sinal a δ 5,09 ppm relativo ao próton fenólico do calix[4]areno. Os sinais das pontes metilénicas encontram-se a δ 3,23 e 3,33 ppm para os prótons equatoriais e δ 4,37 e 4,42 ppm para os prótons axiais, comprovando assim a conformação em cone. Os sinais dos prótons aromáticos da unidade de calix[4]areno encontram-se a δ 6,35-6,44, 6,48, 6,98, 7,18 e 7,38-7,53 ppm (sobreposto com o sinal dos prótons 7 e 8 da unidade de carbazole), enquanto os prótons aromáticos do carbazole foram identificados a δ 7,24-7,27 (sobreposto com o sinal de CHCl_3), 7,37, 7,38-7,53, 7,65, 8,10 e 8,31 ppm, validando o padrão de substituição desta unidade.

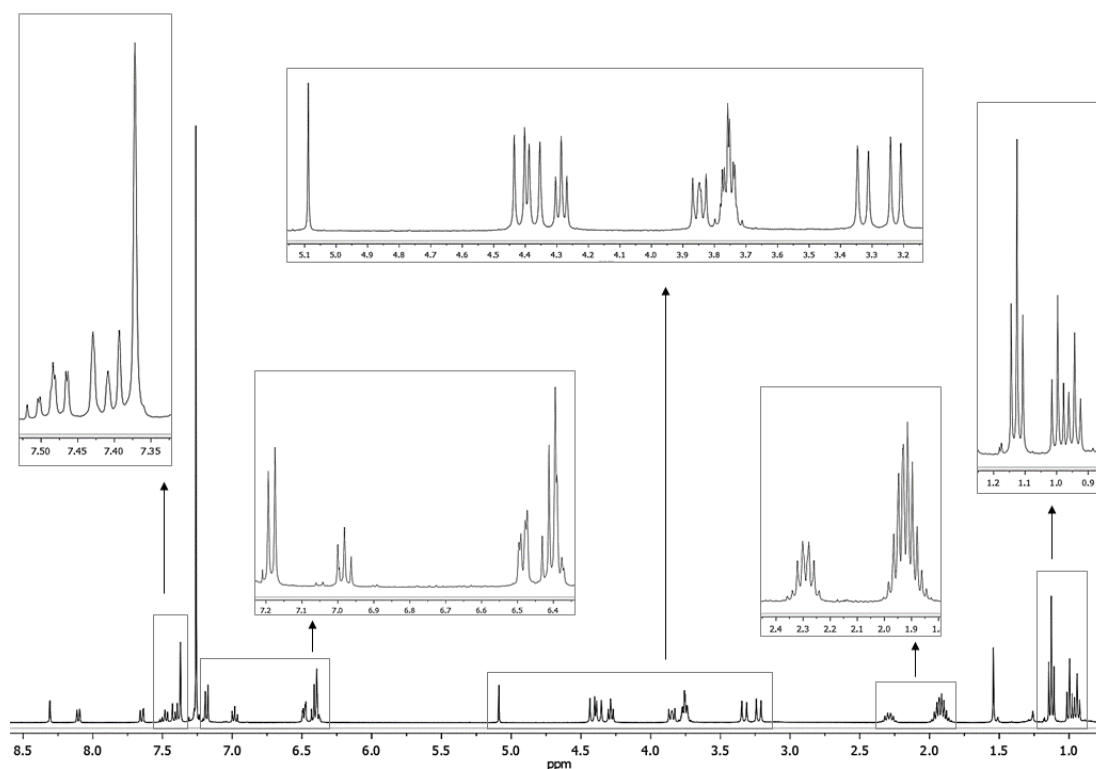


Figura II.4 - Espetro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 21.

Análise idêntica realizada ao espectro de RMN ¹H de *p*-H-Calix-trirop-2-CBZ (22) (Figura II.5) permitiu identificar todos os sinais que validam a ligação etínlica na posição 2- do carbazole à unidade de calixareno.

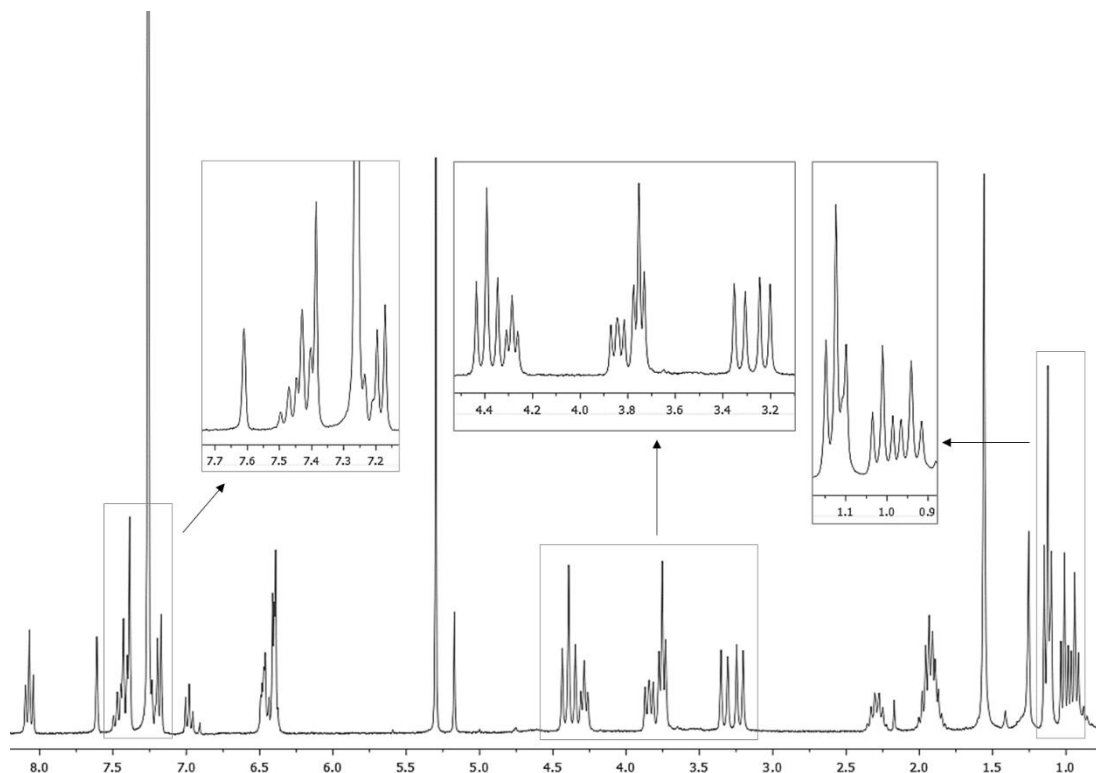


Figura II.5 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **22**.

Neste espectro, os sinais relativos aos grupos propilo do calix[4]areno e do carbazole encontram-se a δ 0,94, 1,01, 1,12, 1,83-2,01, 2,23-2,36, 3,75, 3,84 e 4,29 ppm. Também para este derivado, foi possível confirmar a conformação em cone do macrociclo pela presença dos sinais relativos às pontes metilénicas a δ 3,23 e 3,33 ppm (protões equatoriais) e a δ 4,37 (sinal sobreposto com propilo de carbazole) e 4,41 ppm (protões axiais). O sinal do protão ligado ao oxigénio não substituído do calix[4]areno foi identificado a δ 5,17 ppm. Para o carbazole os sinais dos protões aromáticos aparecem a δ 7,24-7,30 (sobreposto com o sinal do CDCl_3), 7,39-7,50 (sobreposto com dois protões aromáticos do calixareno), 7,61 e 8,07 ppm, comprovando o padrão de substituição desta unidade. No caso do calixareno, os sinais a δ 6,39-6,49, 6,98, 7,18, 7,39-7,50 ppm correspondem aos protões dos anéis aromáticos.

II.2.4.3. Propriedades Fotofísicas de *p*-H-Calix-tri prop -3-CBZ

Com a síntese de *p*-H-Calix-tri prop -3-CBZ a ser realizada com sucesso, avaliaram-se de seguida as propriedades fotofísicas deste composto. Embora a utilização enquanto sensores químicos fluorescentes fosse perspectivada para os produtos dissustituídos (**23** e **24**) devido à sua estrutura tipo cápsula, considerou-se relevante o conhecimento das propriedades fotofísicas do composto monossustituído, de modo a ter uma primeira ideia do comportamento deste tipo de compostos enquanto moléculas luminescentes.

As propriedades fotofísicas foram avaliadas através da realização e análise dos espectros de absorção no estado fundamental (UV-Vis) e de fluorescência de estado estacionário em solução (CH_2Cl_2).

As determinações foram realizadas a 21 °C em células de quartzo de 1 cm e os espectros de fluorescência foram realizados ao comprimento de onda de excitação de 300 nm. Os espectros de emissão em solução foram obtidos com geometria a 90° (*right-angle*, RA).

Os espectros de absorção e fluorescência de *p*-H-Calix-tri prop -3-CBZ (**21**) encontram-se representados na Figura II.6.

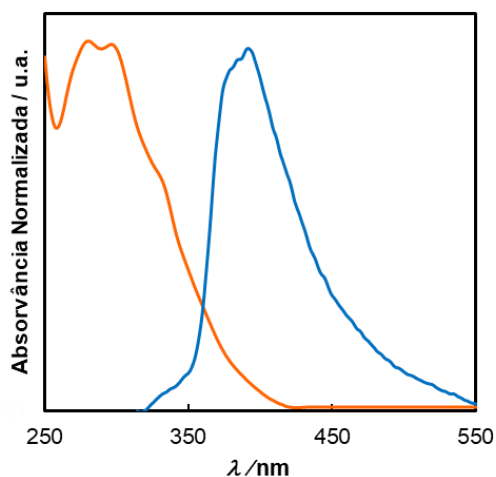


Figura II.6 - Espectro de absorção (linha laranja) e de fluorescência (linha azul) no estado estacionário ($\lambda_{exc} = 300$ nm) em solução (CH_2Cl_2 , $2,5 \times 10^{-5}$ M e $6,0 \times 10^{-7}$ M, respetivamente) de *p*-H-Calix-tri prop -3-CBZ.

Outra propriedade fotofísica determinada para este material foi o rendimento quântico. Esta grandeza consiste na razão entre o número de fótons emitidos e o número de fótons absorvidos por uma dada molécula (fluoróforo). A determinação desta propriedade deve ser realizada

obedecendo a alguns requisitos, nomeadamente a utilização de soluções diluídas de modo a minimizar ou mesmo eliminar processos de auto-absorção e auto-extinção colisional, recorrendo a soluções com uma densidade ótica (OD) aos comprimentos de onda de extinção inferior a 0,05, e as emissões do padrão e do fluoróforo devem ser, sempre que possível, coincidentes na escala espectral.

O rendimento quântico de **21** foi determinado em CH₂Cl₂, utilizando como padrão 9,10-difenilantraceno (9,10-DPA) em etanol ($\Phi_f = 0,72$ a 340 nm em condições de equilíbrio com o ar).^{75,76}

Este fluoróforo apresenta ainda elevada fotoestabilidade sob condições de irradiação contínua ($\lambda_{exc} = 300$ nm) em solução (CH₂Cl₂, 6,0x10⁻⁷ M).

As propriedades fotofísicas mais relevantes referentes ao composto anterior encontram-se reunidas na Tabela II.1.

Tabela II.1 - Propriedades fotofísicas do composto **21**.

	$\lambda_{abs\ max}/nm$ ($\log \epsilon_{max}$)	E_g/eV^a	$\lambda_{em\ max}/nm$	Desvio de Stokes/nm ^b	Φ_f^c
p-H-Calix-trirop-3-CBZ (21)	296 (4,293)	3,44	392	96	0,05

^aO intervalo de bandas (E_g) foi calculado a partir do *onset* das bandas de absorção de mais baixa energia; ^bDesvio de Stokes calculado através de $\lambda_{f,max}$ (0-0) - $\lambda_{a,max}$; ^cRendimento quântico de fluorescência determinado em CH₂Cl₂ utilizando como referência 9,10-DPA em EtOH em condições de equilíbrio com ar.

II.3. Síntese e Caracterização Estrutural de Sistemas Diméricos de Calixareno-Carbazole

Como já referido anteriormente, o objetivo desta tese consistiu na síntese de novos compostos baseados em calix[4]areno possuindo cavidade amplificada e posterior aplicação enquanto sensores químicos fluorescentes de analitos de grandes dimensões. Para o efeito, foram sintetizados sistemas conjugados constituídos por duas unidades de calix[4]areno ligadas pelo bordo superior através de uma unidade intermédia, cuja utilidade seria não só de elo de ligação entre as duas unidades do macrociclo, mas também conferir propriedades emissivas à molécula. Estes novos dímeros de calix[4]areno-carbazole (**bis-(p-H-Calix-trirop)-CBZ**), face à sua estrutura, podem ser designados de bis-calixarenos.

As entidades fluorogénicas escolhidas para incorporação nestes sistemas conjugados foram derivados de etinil-carbazole com padrões de substituição distintos (3,6-/2,7-CBZ) e que possuem excelentes propriedades reativas e emissoras, bem como flexibilidade para a preparação de diferentes tipos de monómero.

Para efeitos comparativos, nomeadamente nas propriedades fotofísicas e sensoriais, foram preparados como modelo, dois sistemas isentos de unidades de calixareno e possuindo os dois padrões de substituição impostos pelas unidades de carbazole (**bis-Ph-CBZs**; **25** e **26**).

As estruturas dos compostos sintetizados encontram-se apresentadas na Figura II.7.

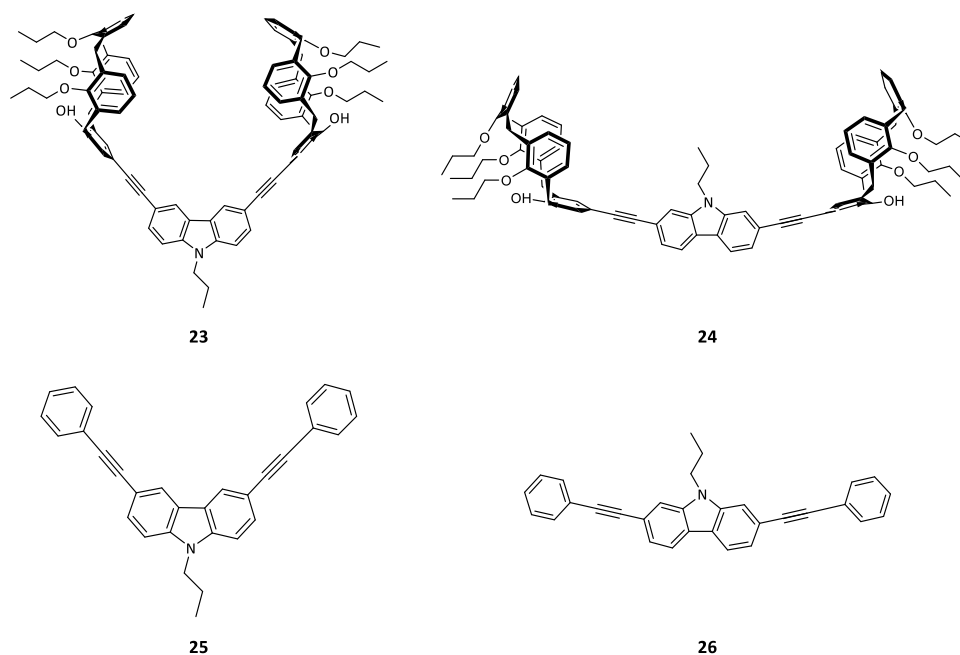


Figura II.7 - Estruturas dos bis-calixarenos **23** e **24**, e respetivos compostos modelo **25** e **26**.

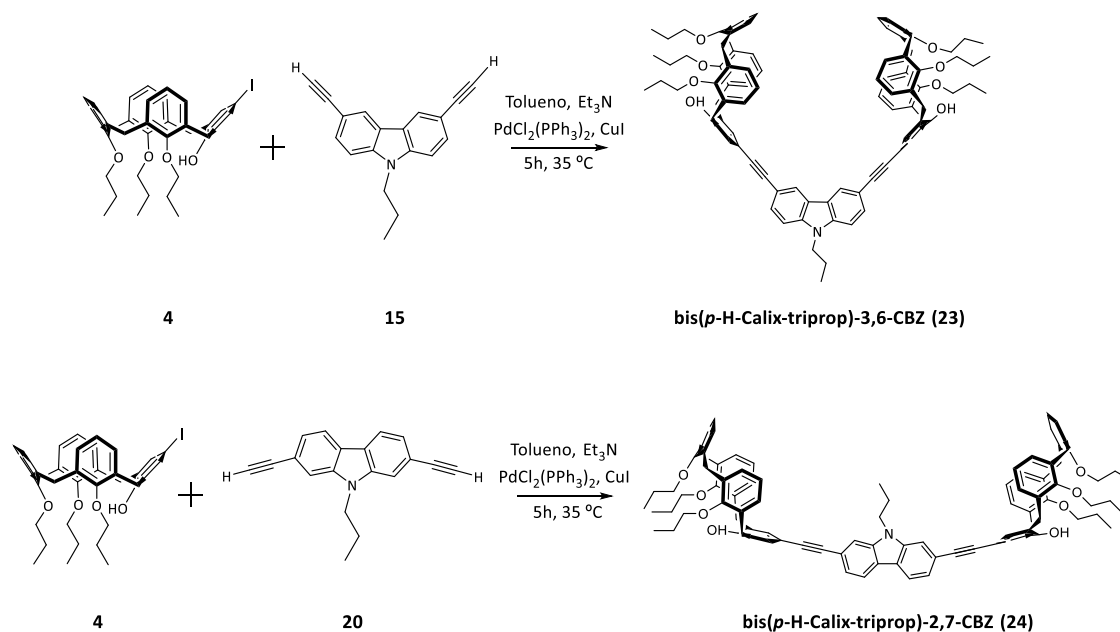
De seguida, serão apresentadas as metodologias de síntese testadas e desenvolvidas, bem como a caracterização estrutural e as propriedades fotofísicas dos **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs (23 e 24)**, bem como dos respetivos compostos modelo (**bis-Ph-CBZs; 25 e 26**).

II.3.1. Síntese

Tendo definido as condições reacionais para os acoplamentos cruzados de Sonogashira entre derivados de calix[4]areno substituídos no bordo superior e monómeros de etinil-carbazole (*Vide* II.2.4.), o foco do trabalho foi redirecionado para a síntese de bis-calixarenos conjugados contendo unidades de carbazole com diferentes padrões de substituição (**bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs**). Os sólidos obtidos exibiram elevada solubilidade em CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, ciclohexano e tolueno.

II.3.1.1. Síntese Clássica

O procedimento experimental empregue para a síntese destes sistemas conjugados fluorescentes (**bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs; 23 e 24**) foi realizado recorrendo a acoplamento cruzado de Sonogashira entre o derivado de calix[4]areno **4** com 3,6- e 2,7-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**15** e **20**, respetivamente) nas condições anteriormente utilizadas para a preparação de *p*-H-Calix-trirop-CBZs (**21 e 22**) (Esquema II.8).



Esquema II.8 - Síntese de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs**.

Na tabela seguinte encontram-se reunidos os ensaios mais relevantes do acoplamento de calixareno **4** com 3,6-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**3,6-CBZ**; **15**).

Tabela II.2 - Síntese de bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ.

Entrada	Temperatura (°C)	Tempo de Reação (h)	Relação Molar (Calix:CBZ)	Catalisadores (Pd/Cu) (%)	Rendimento (%)
1 ^a	35 (6h a 55)	48	2,1:1	7	-
2	35	71	2:1,05	7	7,4
3	35	5	2:1,2	7	14,6
4	80	48	2,2:1	7	-
5	35	5	2,1:1	7	25,3
6 ^b	35	5	2,1:1	7	12,0
7 ^c	35	5	2,1:1	7	37,0

^aSistema catalítico adicionado em duas vezes; ^bDesarejamento por *freeze-pump-thaw*; ^cAdição lenta de CBZ *via* seringa.

As primeiras condições testadas (entrada 1, Tabela II.2) na tentativa de preparação de bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (**23**) utilizando o monómero 3,6-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**15**) revelaram ao fim de 5 horas, através de controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV], que a reação não tinha evoluído. O prolongamento do tempo de reação até 48h e o aumento de temperatura não conduziu a qualquer melhoria.

Face aos resultados anteriores, o passo seguinte envolveu a alteração da relação estequiométrica entre **4** e 3,6-CBZ (**15**) (entrada 2, Tabela II.2). O controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV] ao fim de 5 horas de reação mostrou o consumo dos reagentes, contudo, sem se observar a formação de novos compostos. Para clarificar esta situação, foram testados outros sistemas eluentes, revelando-se a mistura AcOEt:Hex (1:8) adequada, confirmando-se a ausência de m.p. e a formação de um produto maioritário com um *R_f* semelhante ao produto **15**.

A reação foi interrompida, a m.r. processada e purificada por c.c.p. [AcOEt:Hex (1:8)]; após análise por RMN ¹H da fração maioritária concluiu-se que se tratava do produto pretendido bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (**23**), obtido como um sólido branco-amarelado com baixo rendimento (3,7%).

Na tentativa de melhorar o rendimento anterior, foram testadas diversas temperaturas, tempos de reação, estequiometrias entre m.p.:entidade fluorogénica e técnicas (entradas 3-7, Tabela II.2), verificando-se que a estequiometria 2,1:1,0 (**4:15**) e a temperatura ≈35°C, conduziu a melhores

conversões ao fim de 5h de reação (entradas 5-7, Tabela II.2). Adicionalmente, e de modo a minimizar reações de auto-condensação entre unidades de carbazole, este composto foi adicionado lentamente *via* seringa à mistura contendo o calixareno e o sistema catalítico, dando origem a reações mais limpas. Após purificação por c.c. [AcOEt:Hex (1:8)], obteve-se o composto **23** como um sólido puro com um rendimento melhorado em 37,0% comparativamente aos 3,7% iniciais (entrada 7, Tabela II.2).

O recurso à técnica de *freeze-pump-thaw* anteriormente utilizada na síntese dos sistemas monossustituídos, não se revelou vantajosa no desenvolvimento da presente reação (entrada 6, Tabela II.2).

A preparação do **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** através do acoplamento cruzado de Sonogashira entre o calixareno **4** e 2,7-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**20**) (Tabela II.3), revelou-se mais complexa.

Tabela II.3 - Síntese de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ**.

Entrada	Temperatura (°C)	Tempo de Reação (h)	Relação Molar (Calix:CBZ)	Catalisadores (Pd/Cu) (%)	Rendimento (%)
1^a	35 (6h a 55)	48	2,1:1	7	-
2	35	24	2:1,2	7	-
3	35	5	2:1,2	10	-
4	35	27	2:1,1	7	-
5	80	48	2,2:1	7	-
6^b	35	28,5	2,1:1	7	-
7^b	35	4	1,05:1	7	6,5
8^{b,c}	35	4	2,1:1	7	-
9^b	35	5	1,05:1	7	3,7

^aSistema catalítico adicionado em duas vezes; ^bAdição lenta de CBZ *via* seringa; ^cDesarejamento por *freeze-pump-thaw*.

As primeiras condições testadas na síntese de **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)**, tal como para **23**, foram as previamente utilizadas na síntese dos compostos monossustituídos. O controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV] ao fim de 5h de reação evidenciou a ausência de novos compostos. A extensão do tempo de reação até 48h e o aumento da temperatura não contribuíram para uma melhoria no decurso da reação (entrada 1, Tabela II.3).

Face aos resultados acima descritos, alterou-se a proporção estequiométrica entre **4** e **20** (entrada 2, Tabela II.3). O primeiro controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV] ao fim de 5 horas, revelou o consumo dos reagentes, embora não se tenha observado a presença de novos compostos. A repetição do controlo por c.c.f. recorrendo a AcOEt:Hex (1:8), revelou a presença de uma mancha, anteriormente sobreposta com o 2,7-CBZ, tendo a reação sido interrompida e a m.r. processada

A purificação foi tentativamente realizada por c.c.p. [AcOEt:Hex (1:8)], seguida de maceração, precipitação e c.c. [AcOEt:Hex (1:8)], contudo, nenhuma destas técnicas se revelou eficaz no isolamento do produto pretendido.

Associando a purificação inadequada à reduzida quantidade de produto formado na reação, testaram-se diversas condições de modo a tentar melhorar a conversão. Estas incluíram a alteração da quantidade de catalisador e co-catalisador (entrada 3, Tabela II.3), temperatura, tempo de reação (entrada 5, Tabela II.3), estequiometria e procedimento experimental, nomeadamente a técnica de desarejamento e a velocidade de adição do agente de etinilação (entradas 6-9, Tabela II.3).

Com as diferentes condições testadas, verificou-se que a estequiometria 1,05:1 (**4:20**), mantendo a temperatura moderada ($\approx 35^{\circ}\text{C}$) e a adição lenta de **20** *via* seringa, originou a melhor conversão no produto **24** (entrada 7, Tabela II.3). Assim, o produto foi obtido como um sólido amarelo após purificação por c.c. [AcOEt:Hex(1:8)], com um rendimento de 6,5%.

Como referido para **23**, o recurso à técnica de *freeze-pump-thaw* utilizada na síntese dos compostos monossustituídos não se revelou uma mais-valia na preparação de **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** (entrada 8, Tabela II.3).

Destes resultados pode inferir-se que, em comparação com o seu isómero 3,6-CBZ, a disposição mais linear exibida pela unidade de 2,7-CBZ promove uma maior apetência para reações de homoacoplamento oxidativo entre si, refletindo o papel crucial do padrão de substituição das unidades de carbazole no decurso da reação.

II.3.1.2. Síntese *via* Microondas

Uma das técnicas emergentes na Química Orgânica atual é a síntese por microondas. Os métodos convencionais de síntese orgânica geralmente requerem longos tempos de aquecimento, o que resulta em maior custo do processo e no uso excessivo de solventes ou reagentes, contrariando os princípios da sustentabilidade.⁷⁷

Neste sentido, a síntese por microondas oferece relevantes vantagens, como:

- (i) Reações mais rápidas - a taxa de conversão das reações *via* reator de microondas pode ser até 1000 vezes mais rápida que as verificadas com aquecimento convencional;⁷⁷
- (ii) Melhor rendimento com maior pureza - devido à redução do tempo de reação ocorre menor formação de produtos secundários, sendo o produto principal recuperado com maior rendimento, e conseqüentemente, a purificação é também mais fácil;^{77,78}
- (iii) Aquecimento uniforme - ao contrário dos métodos clássicos, apenas o solvente e as moléculas de reagente são aquecidas, resultando num aquecimento uniforme;⁷⁷
- (iv) Reprodutibilidade - devido ao aquecimento uniforme e ao melhor controlo dos parâmetros de reação, as sínteses por microondas são altamente reprodutíveis.^{77,78}

Tendo sido anteriormente bem sucedida a utilização de irradiação microondas em reações de acoplamento cruzado de Sonogashira de derivados de calix[4]areno iodados no bordo superior (*vide* Esquema I.12),⁵ o passo seguinte envolveu o recurso a esta técnica na preparação dos **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs (23 e 24)**.

Para o efeito, utilizaram-se as condições reacionais anteriormente empregues nas sínteses clássicas (2,1:1,0 eq. calixareno:carbazole para **23** e 1,05:1,0 eq. para **24**, 7% Pd/Cu, tolueno/Et₃N) e que conduziram à obtenção dos produtos pretendidos. As reações de acoplamento cruzado foram realizadas em tubo de vidro selado com septo de PTFE durante 1h a 35 °C, revelando-se os resultados obtidos por esta via bastante promissores.

O controlo realizado por c.c.f. revelou que ao fim de 1 hora de irradiação ambas as reações se apresentavam completas, constituindo este parâmetro uma diminuição considerável do tempo de reação (de 5 para 1 hora). Para além desta evidente melhoria, outra vantagem desta metodologia reside no facto de não ser necessário recorrer à adição lenta *via* seringa do derivado de carbazole à solução do calixareno.

Se por um lado, em relação ao composto **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** não foi observado um aumento de rendimento (31,0% face aos 37,0% da síntese tradicional), o mesmo não

aconteceu com o isómero **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)**, para o qual o rendimento sofreu uma melhoria significativa (14,5% vs. 6,5% obtido pelo método clássico).

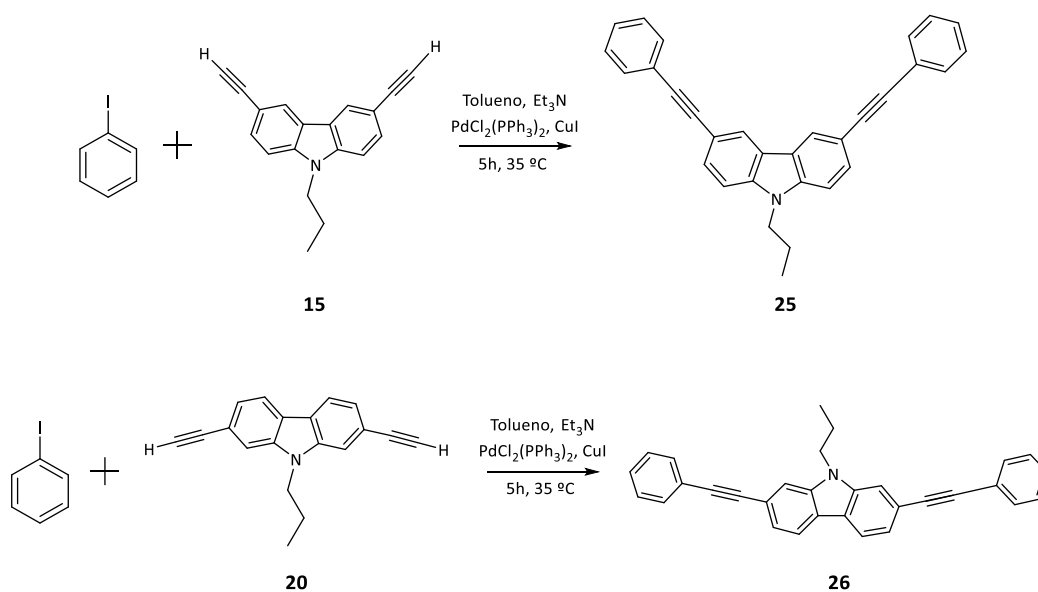
Adicionalmente, para este último composto foi possível realizar a sua purificação recorrendo a maceração do resíduo da reação em *n*-hexano, originando o composto **24** como um sólido amarelo-alaranjado com elevada pureza, revelando-se assim uma síntese mais eficiente e limpa.

Face aos resultados obtidos, parece evidente que o recurso a esta metodologia sintética mais sustentável é uma mais-valia na obtenção destes sistemas conjugados calixareno-carbazole.

II.3.1.3. Compostos Modelo bis-Ph-CBZs

De modo a avaliar a contribuição das unidades de calixareno, designadamente no processo sensorial, foram preparados em condições idênticas compostos modelo de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs** isentos de unidades de calix[4]areno (**bis-Ph-CBZs**).

A síntese destes compostos foi realizada por acoplamento cruzado de Sonogashira entre iodobenzeno e 3,6-/2,7-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole, recorrendo às condições típicas anteriormente utilizadas (relação estequiométrica 2,1:1,0 eq. iodobenzeno:carbazole para **25** e 1,05:1,0 eq. para **26**, tolueno/ Et_3N na presença de 7% molar Pd/CuI) durante 5 horas a 35 °C (Esquema II.9). A escolha de iodobenzeno em substituição da unidade de calix[4]areno deve-se ao facto de possuir uma estrutura similar a **4**, embora estruturalmente mais simples.



Esquema II.9 - Síntese dos compostos modelo **bis-Ph-CBZs**.

O processamento da m.r. da reação entre iodobenzeno e 3,6-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**15**) originou, após maceração com *n*-hexano, o composto **bis-Ph-3,6-CBZ (25)** como um sólido castanho-alaranjado em 52,3%.

A reação entre iodobenzeno e 2,7-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**20**), porém, não foi bem sucedida, verificando-se por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:2), UV] o consumo de 2,7-CBZ, com a consequente formação de uma mistura complexa. Assim, face à composição do resíduo obtido do processamento da m.r., não se procedeu à sua purificação.

Como previamente realizado para os **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs**, também se testou a síntese por irradiação de microondas dos compostos modelo. As condições reacionais utilizadas para a tentativa de preparação de **25** e **26** foram idênticas às empregues na síntese de **23** e **24** por microondas, respetivamente.

Contrariamente ao que se verificou na síntese *via* microondas de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs**, esta metodologia não conduziu a um melhoramento significativo dos resultados obtidos pelo método clássico, obtendo-se o **bis-Ph-3,6-CBZ (25)** com um rendimento semelhante (52,0% face aos 52,3% alcançados por síntese clássica) e a tentativa de síntese de **bis-Ph-2,7-CBZ (26)** a originar misturas reacionais muito complexas.

Ainda assim, é importante realçar que embora o rendimento para a obtenção de **25** por microondas seja semelhante ao obtido por via clássica, esta metodologia conduz à obtenção do produto com uma redução considerável do tempo de reação (5 para 1h), dispensando a adição lenta de carbazole à m.r..

II.3.2. Caracterização Estrutural

A análise dos espectros de FTIR de ambos os compostos **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs (23 e 24;** Figura II.8) revela a ausência das bandas correspondentes à vibração etinílica terminal de extensão C≡C-H, presentes nas unidades de carbazole a 3292 e 2100 cm⁻¹ para **15** e a 3292 e 2103 cm⁻¹ para **20**. Adicionalmente foi observado o aparecimento de bandas correspondentes à vibração C≡C de alcinos internos, a 2206 cm⁻¹ (**23**) e 2205 cm⁻¹ (**24**), inexistentes no m.p., e a ausência da banda relativa à ligação C-I nos espectros de **23** e **24**, presente no espectro de **4** a 594 cm⁻¹.

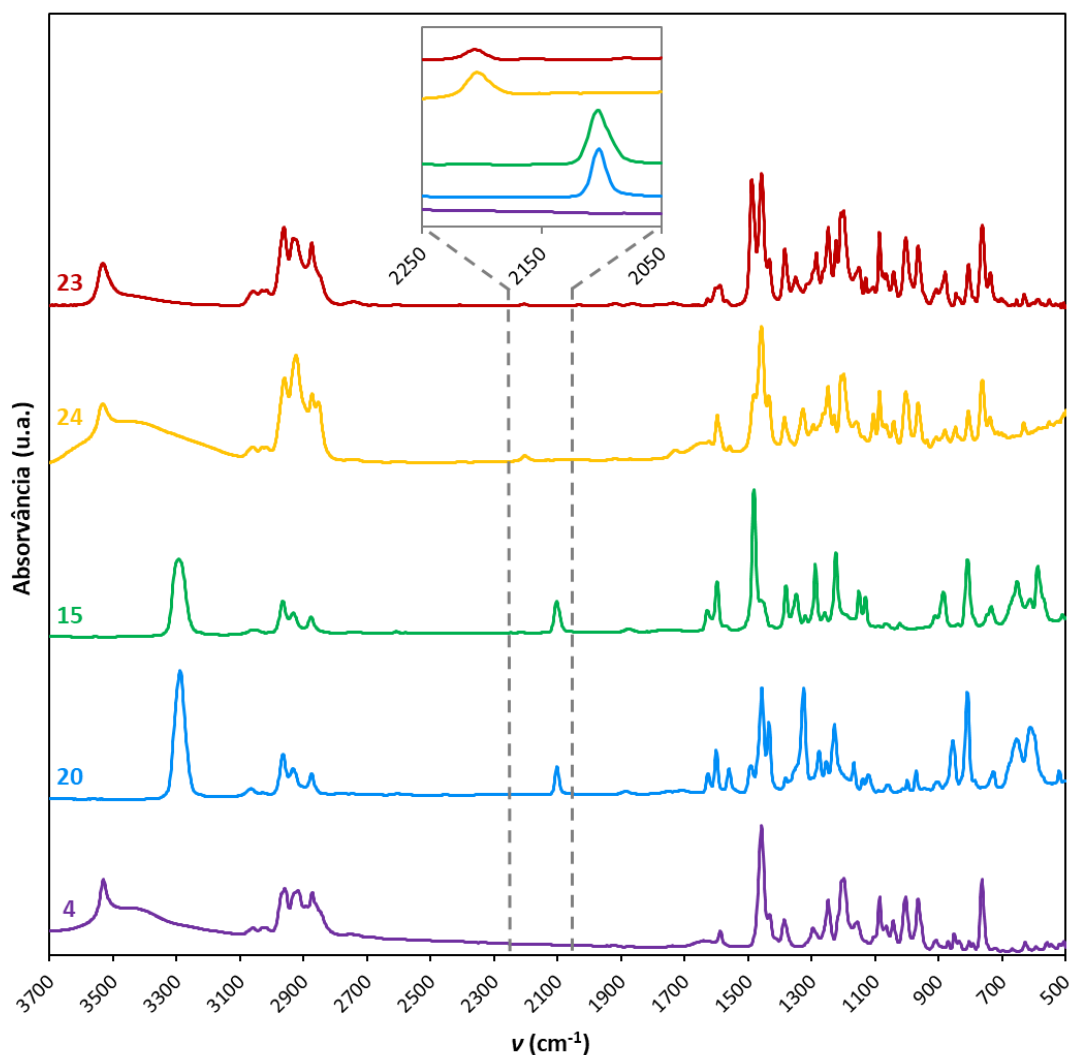


Figura II.8 - Espectros de FTIR dos compostos **4** (KBr), **15**, **20**, **23** e **24** (discos de NaCl) com ampliação da zona 2250 a 2050 cm^{-1} .

A avaliação dos espectros de RMN ^1H dos **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs** (**23** e **24**) evidencia menor complexidade relativamente ao espectro de RMN ^1H do sistema calixareno-carbazole monossustituído **21** pelo facto das moléculas dos compostos **23** e **24** apresentarem simetria.

A análise do espectro de RMN ^1H do **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ** (**23**) (Figura II.9), permitiu confirmar a conformação em cone das unidades de calixareno, através da presença dos dupletos dos prótons equatoriais [3,22 (4H, d, ArCH_2Ar , $J = 13,1$ Hz) e 3,34 (4H, d, ArCH_2Ar , $J = 13,7$ Hz)] e axiais [4,38 (4H, d, ArCH_2Ar , $J = 13,9$ Hz) e 4,42 (4H, d, ArCH_2Ar , $J = 13,2$ Hz)]. As ressonâncias relativas aos grupos propilo das unidades de calix[4]areno e de carbazole são assinaladas a δ 0,94, 1,01, 1,13, 1,86-1,89, 2,25-2,31, 3,74-3,78, 3,83-3,87 e 4,29 ppm, bem como a dos prótons do

oxigênio fenólico das unidades de calix[4]areno a δ 5,08 ppm. Por fim, os sinais dos prótons aromáticos das unidades de calix[4]areno são identificáveis a δ 6,37-6,43, 6,48-6,50, 6,98 e 7,18. O padrão de substituição da unidade de carbazole foi confirmado pela presença dum conjunto de três sinais com ressonâncias características dos prótons localizados nas posições 1,8-CBZ (δ 7,36-7,42 parcialmente sobreposto com próton aromático do calixareno), 2,7-CBZ (δ 7,67 ppm) e 4,5-CBZ (δ 8,30 ppm).

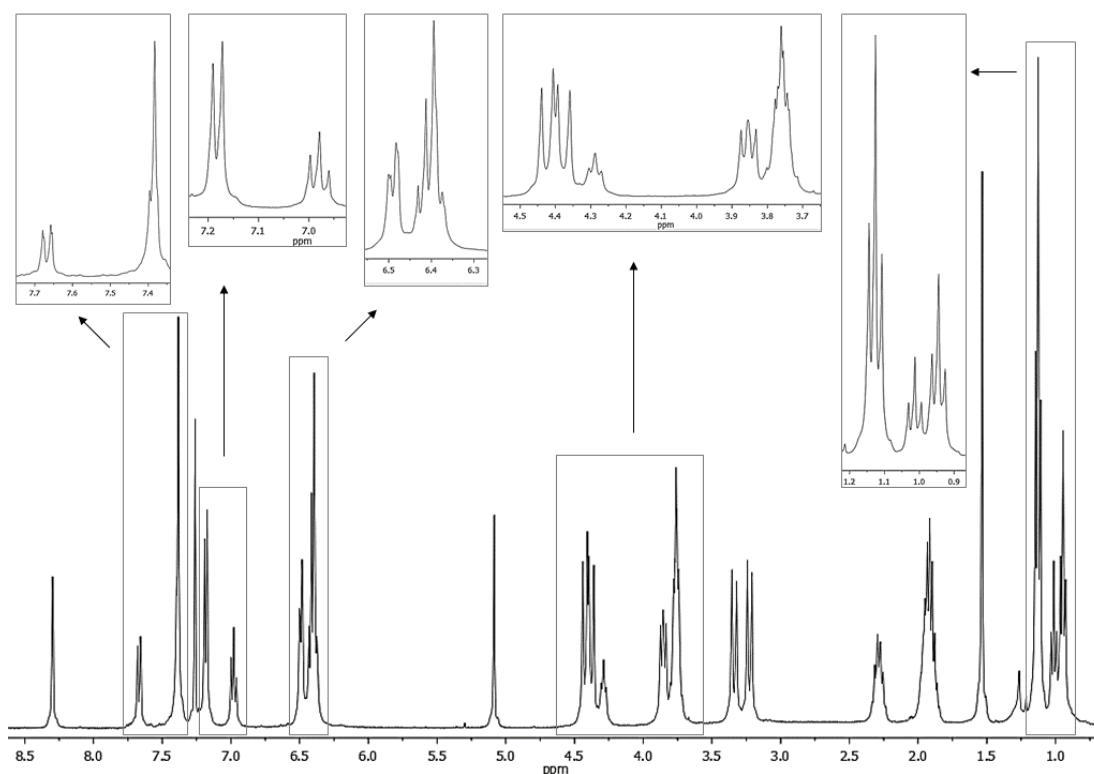


Figura II.9 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (**23**).

O espectro de RMN ^{13}C do composto **23** (Figura II.10) permitiu completar a caracterização estrutural deste sistema conjugado.

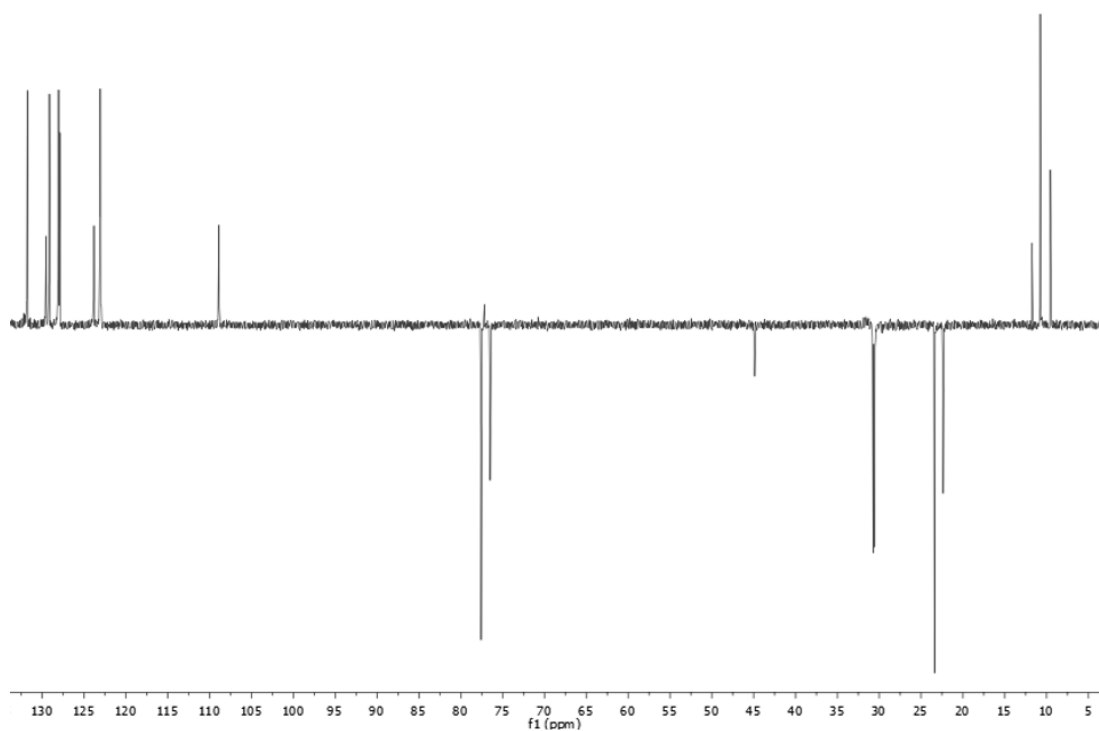


Figura II.10 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)**.

Análise semelhante aos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** (Figura II.11 e Figura II.12, respectivamente) permitiu validar a estrutura proposta.

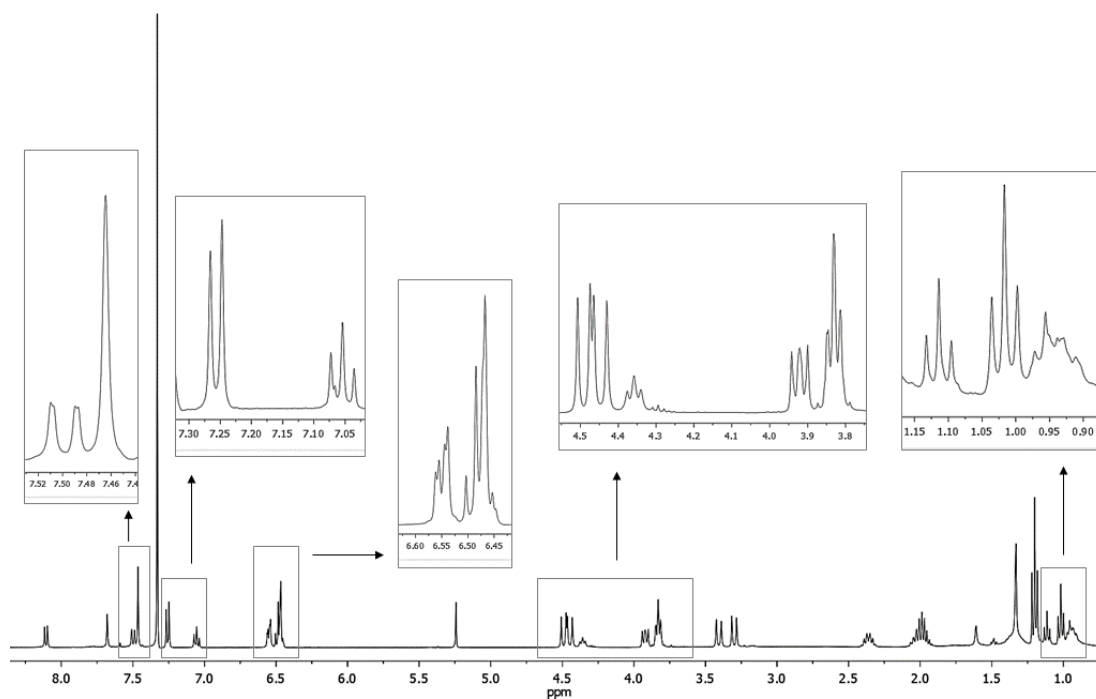


Figura II.11 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24).

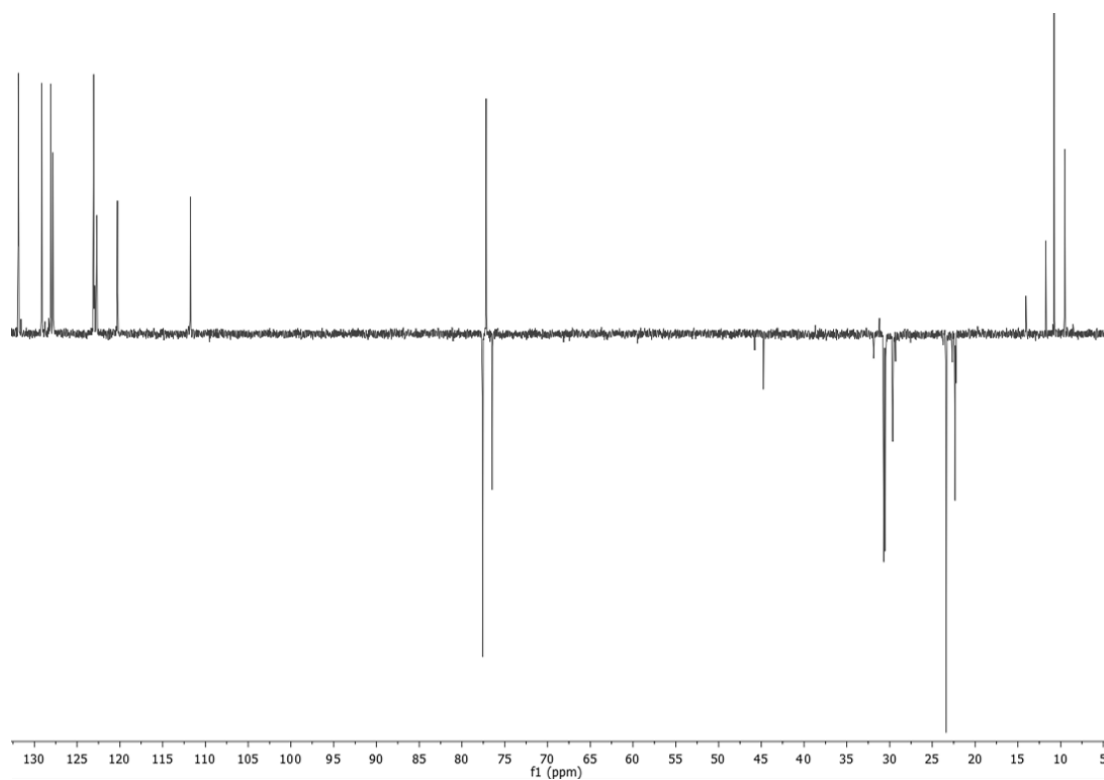


Figura II.12 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) de bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24).

O espectro de FTIR referente ao composto modelo **bis-Ph-3,6-CBZs (25)** (Figura II.13) mostrou, de modo análogo ao anteriormente observado para os **bis-(p-H-Calix-tripro)-CBZs**, a ausência das absorções típicas dos grupos alcino terminais a 3292 cm^{-1} ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) e a 2103 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$), surgindo a 2210 cm^{-1} a banda característica dos alcinos internos. Como seria de esperar, verificou-se também uma menor complexidade deste espectro em comparação com os anteriores, devido à substituição das unidades de calix[4]areno por grupos fenilo simples.

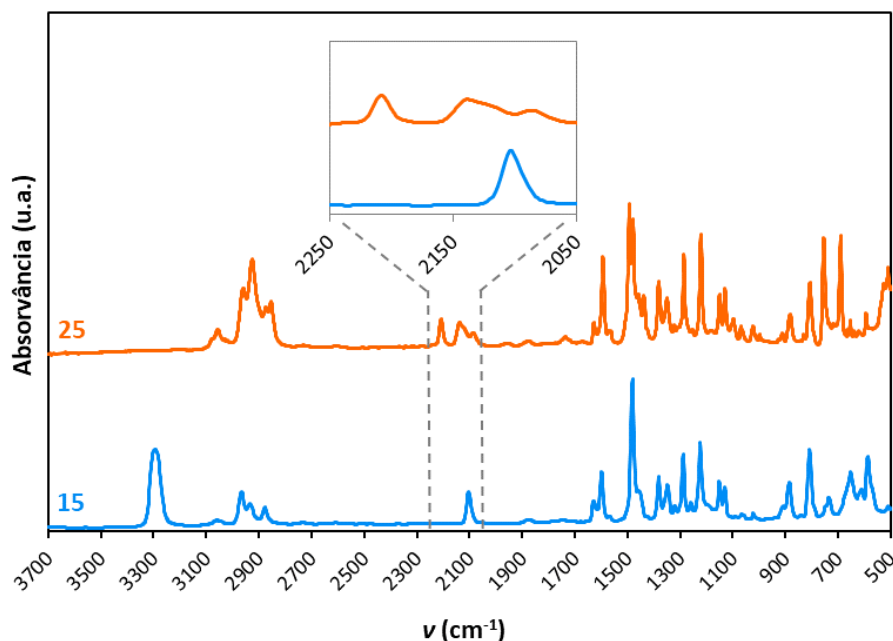


Figura II.13 - Espectros de FTIR (discos de NaCl) dos compostos **15** e **25** com ampliação da zona 2250 a 2050 cm^{-1} .

Como é possível verificar pela Figura II.14, o espectro RMN ^1H do composto modelo **25** é consideravelmente mais simples que o do seu homólogo contendo calixareno (**bis-(p-H-Calix-triprop)-3,6-CBZ**), devido à ausência de unidades de calix[4]areno. Assim, os sinais dos grupos propilo do carbazole foram identificados a δ 0,99, 1,93 e 4,28 ppm, enquanto os prótons aromáticos da unidade de carbazole foram identificados a δ 7,31-7,43 ($\text{H}_{1,8}$), 7,66 ($\text{H}_{2,7}$) e 8,29 ($\text{H}_{4,5}$) ppm.

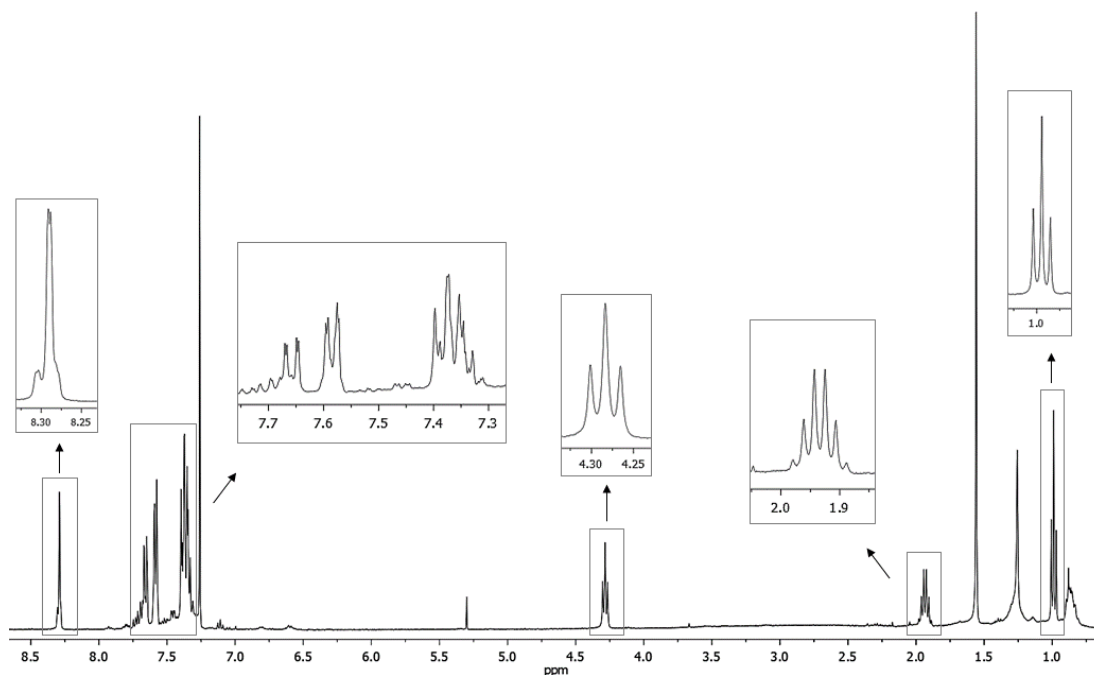


Figura II.14 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto modelo **25**.

II.3.3. Propriedades Fotofísicas

Perspetivando a aplicação destes materiais como sensores químicos fluorescentes e tendo a caracterização estrutural confirmado a obtenção dos bis-calixarenos **23** e **24** pretendidos, bem como do composto modelo **25**, foram avaliadas as suas propriedades fotofísicas, traçando os espectros de absorção no estado fundamental (UV-Vis) e de fluorescência em solução (CH_2Cl_2). Os procedimentos experimentais adotados são idênticos aos descritos anteriormente.

Os espectros de absorção e fluorescência dos bis-(*p*-H-Calix-tri prop)-CBZs **23** e **24** encontram-se representados na Figura II.15.

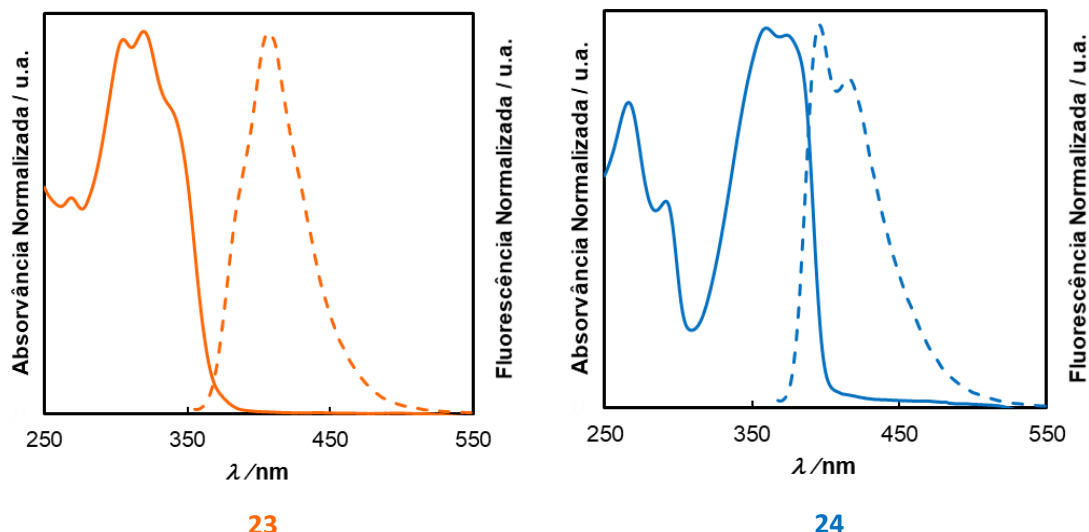


Figura II.15 - Espectros de absorção (linhas a cheio) e de fluorescência no estado estacionário (linhas a tracejado; λ_{exc} = 340 nm e 360 nm respectivamente) em solução (CH_2Cl_2 , $2,5 \times 10^{-5}$ M para absorção, $6,0 \times 10^{-7}$ M para emissão) de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** e **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)**.

Embora em termos estruturais as duas moléculas difiram apenas na localização das unidades de etinil-calix[4]areno, esta diferença confere ao **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ** um sistema conjugado mais extenso, ao contrário do observado para o **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ**, onde a conjugação é interrompida devido ao padrão de substituição da unidade de carbazole. Por esta razão, e como seria de esperar, os perfis e os máximos dos espectros de absorção e emissão são distintos.

Da análise dos espectros de absorção, verifica-se um desvio do espectro de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ** para comprimentos de onda superiores em comparação com o espectro do homólogo 3,6-substituído. Este desvio batocrômico, deve-se à maior extensão do sistema conjugado de **24** face a **23**. Este efeito é particularmente relevante quando se comparam os máximos de absorção dos dois compostos, exibindo o **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ** um máximo a 320 nm (ombro a 344 nm), enquanto o **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ** apresenta o máximo a 360 nm. Esta conclusão é ainda corroborada pelos valores de E_g (calculados a partir do *onset* das bandas de absorção de mais baixa energia), mais elevados para o **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ** e justificados pela limitação de conjugação na sequência *fenileno-etinileno-carbazole-etinileno-fenileno* devido à quebra de conjugação imposta pelas unidades de 3,6-carbazole.

Os espectros de emissão dos dois bis-calixarenos **23** e **24** apresentam perfis com estruturas vibrónicas distintas. Como seria de esperar, a luminescência de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ**

(**24**) é consideravelmente mais elevada e o seu máximo de emissão encontra-se deslocado para energias mais baixas, em comparação com o **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ**.

Para o composto-modelo **bis-Ph-3,6-CBZ (25)** foi observado um comportamento semelhante ao registado para o bis-calixareno **23**. Os seus espectros de absorção e fluorescência encontram-se apresentados na Figura II.16.

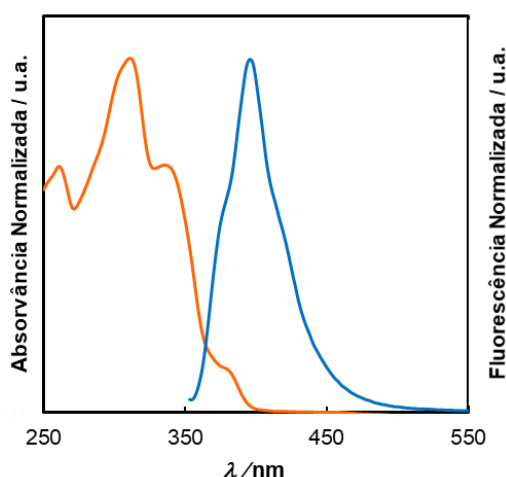


Figura II.16 - Espectro de absorção (linha laranja) e de fluorescência (linha azul) no estado estacionário ($\lambda_{exc} = 340$ nm) em solução (CH_2Cl_2 , $2,5 \times 10^{-5}$ M e $6,0 \times 10^{-7}$ M, respetivamente) do composto modelo **25**.

Analisando o espectro de absorção de **25**, é possível verificar semelhanças entre o perfil do espectro deste e o espectro de **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ**, visto que o efeito do sistema conjugado *fenileno-etinileno-carbazole-etinileno-fenileno* é comum em ambos, sendo as eventuais diferenças entre os dois espectros resultantes da substituição do macrociclo de calix[4]areno por unidades fenólicas simples no composto modelo. O máximo de emissão do composto modelo surge, porém, a comprimentos de onda mais baixos que o de **23**.

Da determinação do rendimento quântico de fluorescência do **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ**, verificou-se que o mesmo é fortemente dependente da natureza solvente, sendo obtido o valor mais baixo para CHCl_3 ($\Phi_f = 0,028$), seguido de CH_2Cl_2 ($\Phi_f = 0,13$), THF ($\Phi_f = 0,18$) e ciclohexano ($\Phi_f = 0,20$).

Um dos requisitos fundamentais para a utilização de um determinado material como sensor químico é a sua fotoestabilidade nas condições empregues nas aplicações a que se destina. Deste modo, os compostos foram sujeitos a condições de irradiação contínua ($\lambda_{exc} = 340$ nm para **23** e

25 e $\lambda_{exc} = 360$ nm para **24**) revelando elevada fotoestabilidade em CH_2Cl_2 , o solvente utilizado na avaliação sensorial.

Na tabela seguinte encontram-se reunidas as propriedades fotofísicas mais relevantes dos bis-calixarenos sintetizados e do respetivo composto-modelo.

Tabela II.4 - Propriedades fotofísicas dos compostos **23**, **24** e **25**.

	$\lambda_{abs\ max}/\text{nm}$ ($\log \epsilon_{\max}$)	E_g/eV^a	$\lambda_{em\ max}/\text{nm}$	Desvio de Stokes/ nm^b	Φ_f^c
bis-(p-H-Calix-tripro)-3,6-CBZ (23)	320 (4,837)	3,36	407	87	0,13
bis-(p-H-Calix-tripro)-2,7-CBZ (24)	360 (4,748)	3,18	396 ^d 416 ^e	36	0,51
bis-Ph-3,6-CBZ (25)	311 (4,370)	4,00	396	85	0,09

^aO intervalo de bandas (E_g) foi calculado a partir do *onset* das bandas de absorção de mais baixa energia; ^bDesvio de Stokes calculado através de $\lambda_{F, \max} (0-0) - \lambda_{A, \max}$; ^cRendimento quântico de fluorescência determinado em CH_2Cl_2 utilizando como referência 9,10-DPA em EtOH em condições de equilíbrio com ar; ^dMáximo da primeira banda vibrónica (0-0); ^eMáximo da segunda banda vibrónica (0-1).

II.4. Avaliação Sensorial

Nos últimos anos, o grupo de investigação tem comprovado a capacidade sensorial demonstrada por compostos fluorescentes baseados em calix[4]areno na deteção diversos analitos, nomeadamente nitroaromáticos explosivos,⁶⁴⁻⁶⁶ nitroanilinas,^{66,79-82} proteínas⁸³ e também catiões metálicos⁶⁷.

Tendo sido alcançado o desenvolvimento de novos sistemas de bis-calixarenos com unidades de calix[4]areno ligadas através de uma entidade fluorogénica de carbazole (**bis-(*p*-H-Calix-tri prop)-CBZs**), a segunda parte do trabalho envolveu a avaliação da sua capacidade sensorial na complexação de analitos de grandes dimensões, *e.g.* fulerenos (C_{60} e C_{70} , esférico e elipsoide, respetivamente) (Figura II.17), recorrendo à utilização da espectroscopia de fluorescência de estado estacionário como técnica de deteção.

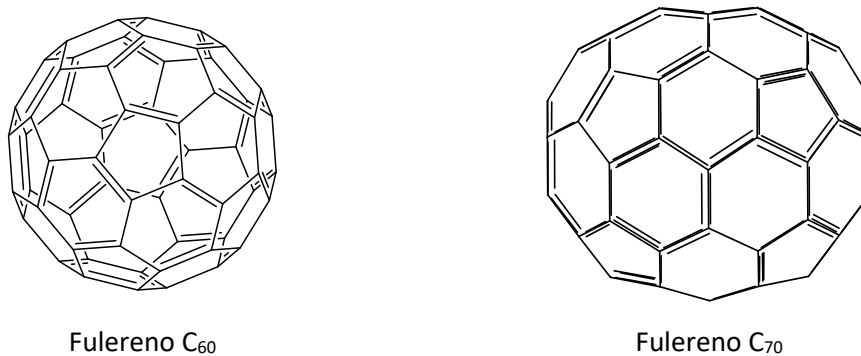


Figura II.17 - Estrutura de fulerenos C_{60} e C_{70} .

Os **bis-(*p*-H-Calix-tri prop)-CBZs** sintetizados destacam-se pela cavidade de grandes dimensões formada pelo posicionamento das duas unidades de calix[4]areno opostas entre si. Esta característica serviu assim como fator determinante na escolha dos fulerenos para a determinação das capacidades sensoriais dos novos compostos.

Tendo com conta as aplicações relevantes em áreas como a medicina e biomedicina^{52,84} e materiais avançados,⁵³ o elevado volume e a estrutura intrínseca propícia a interações intermoleculares, os fulerenos apresentam características bastante interessantes para a projetada aplicação dos novos compostos sintetizados. Adicionalmente, encontram-se publicados estudos de deteção de fulerenos por compostos baseados em calixarenos com macrociclos superiores, comprovando a boa compatibilidade entre os dois tipos de compostos.^{51,60-62}

Assim, serão de seguida apresentados os estudos de extinção de fluorescência dos diferentes **bis-(p-H-Calix-trirop)-CBZs** sintetizados quando na presença de fulerenos C₆₀ e C₇₀, bem como a análise do efeito das estruturas diméricas na complexação destes compostos.

II.4.1. Estudos de Extinção de Fluorescência

A extinção de fluorescência consiste em qualquer processo que diminui a intensidade de fluorescência de uma amostra. Existem diversos tipos de interações moleculares que resultam em extinção de fluorescência, como reações de estado excitado, rearranjos moleculares, transferência de energia, extinção dinâmica e formação de complexos de estado fundamental (extinção estática).⁷⁶

A extinção dinâmica ou colisional, é resultante de encontros difusivos entre o fluoróforo e o agente de extinção durante o tempo de vida no estado excitado. Ao entrarem em contacto, ocorre transferência eletrónica e o fluoróforo retorna ao estado fundamental, sem emissão de fotões. A extinção de fluorescência estática, por sua vez, ocorre como resultado da formação de um complexo de estado fundamental não fluorescente entre o fluoróforo e o agente de extinção. Quando este complexo absorve radiação, retorna ao estado fundamental sem a emissão de radiação, sendo a fluorescência remanescente da amostra provocada pelas moléculas de fluoróforo não complexadas.⁷⁶

Assim, a fluorescência, e mais precisamente a sua extinção, é uma propriedade que pode ser utilizada para aferir a eficácia de um sensor quando na presença de diferentes analitos, admitindo que são cumpridos determinados requisitos como elevada luminescência, afinidade com o(s) analito(s) e níveis energéticos entre as orbitais do fluoróforo e a LUMO do analito adequados. Sendo a fluorescência provocada pela emissão de radiação aquando da transição do estado excitado (LUMO) para o estado fundamental (HOMO), para que ocorra extinção da fluorescência do fluoróforo, a LUMO do agente de extinção tem de se encontrar entre a HOMO e a LUMO do fluoróforo. Assim, quando no estado excitado e após contacto com o analito, pode ocorrer transferência eletrónica do eletrão da LUMO do fluoróforo para a LUMO do agente de extinção e, quando este eletrão retornar ao estado fundamental, não será emitida radiação (Figura II.18). A quantificação destas interações permite aferir a capacidade sensorial do fluoróforo.

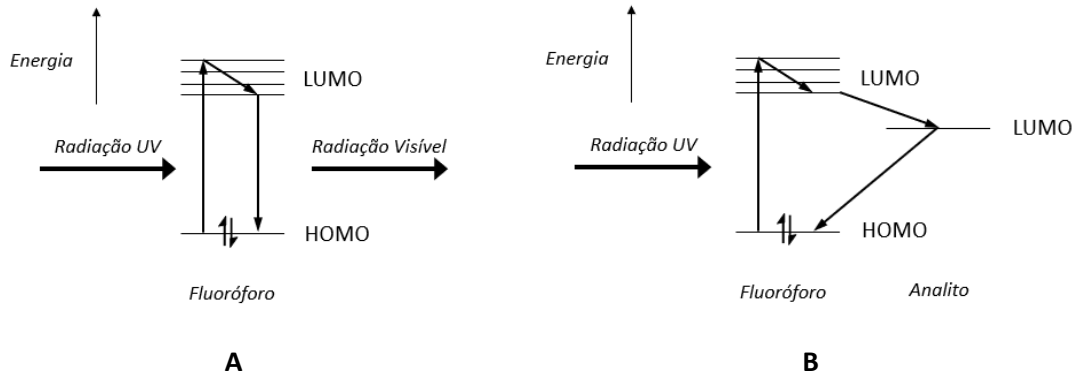


Figura II.18 - A: Fluorescência de fluoróforo na ausência de AE; **B:** Extinção da fluorescência por mecanismo de transferência eletrônica fotoinduzida entre fluoróforo e AE (diagrama de Jablonski adaptado).⁸⁵

As interações fluoróforo-analito em solução podem ser quantificadas pelo formalismo de Stern-Volmer, em que o declive da reta do quociente entre F_0 , intensidade de fluorescência na ausência do agente de extinção, e F , intensidade de fluorescência na presença do agente de extinção, em função de $[AE]$, concentração do agente de extinção (AE), conduz à constante de Stern-Volmer.

Quando o mecanismo de extinção é dinâmico, a constante de Stern-Volmer dinâmica (K_D) obtém-se a partir da seguinte Equação (1):⁷⁶

$$\frac{F_0}{F} = 1 + k_q \tau_0 [AE] = 1 + K_D [AE] \quad (1)$$

em que k_q consiste na constante de extinção biomolecular e τ_0 no tempo de vida do fluoróforo na presença do AE.

Contudo, se o mecanismo de extinção for estático, obtém-se a constante de Stern-Volmer estática (K_E) através da Equação (2):

$$K_E = \frac{[F - AE]}{[F][AE]} \quad (2)$$

em que $[F-AE]$, $[F]$ e $[AE]$ consistem nas concentrações do complexo fluoróforo-AE, fluoróforo e AE, respetivamente. Assim, substituindo na equação anterior obtém-se a seguinte relação linear:

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_E [AE] \quad (3)$$

Dado que ambas as constantes (estática e dinâmica) são obtidas pela relação linear de F_0/F em função de $[AE]$, a menos que sejam recolhidas informações adicionais, não é possível distinguir entre os tipos de mecanismo de extinção estático ou dinâmico. De modo a permitir essa distinção, deverá ser explorada a dependência da constante da temperatura e/ou da viscosidade ou determinado o tempo de vida do estado excitado, sendo este último o método mais expedito.⁷⁶ Não tendo sido determinado o tipo de mecanismo de extinção, a constante de Stern-Volmer será designada por K_{SV} .

Contudo, a avaliação do efeito de filtro interno (EFI) não pode ser descurada na realização de estudos de extinção de fluorescência. Este fenómeno consiste na interferência das espécies presentes não complexadas através da absorção da radiação incidente ou por reabsorção da radiação emitida, o que resulta na modificação (por defeito) da intensidade de fluorescência da solução, para além do efeito decorrente da potencial formação de complexos fluoróforo-agente de extinção. O efeito de filtro interno é potenciado com o aumento da concentração do agente de extinção, contudo, este fenómeno é analiticamente eliminado através da inclusão de um fator de correção na relação de Stern-Volmer:^{43,76}

$$\frac{F_0}{F} \eta = 1 + K_{SV \text{ corr}} [AE] \quad (4)$$

O fator de correção, η , é obtido através da Expressão (5):

$$\eta = \frac{A_{x0} A_{y0} (1 - 10^{-A_{xi}}) (1 - 10^{-A_{yi}})}{A_{xi} A_{yi} (1 - 10^{-A_{x0}}) (1 - 10^{-A_{y0}})} \quad (5)$$

em que

A_{x0} – Absorção do fluoróforo ao comprimento de onda de excitação;

A_{y0} – Absorção do fluoróforo ao comprimento de onda de emissão;

A_{xi} – Soma da absorção do fluoróforo e do AE ao comprimento de onda de excitação;

A_{yi} – Soma da absorção do fluoróforo e do AE ao comprimento de onda de emissão.

Os valores de A_{x0} , A_{y0} , A_{xi} e A_{yi} podem ser obtidos diretamente do espectro de absorção no estado fundamental.

A avaliação sensorial dos novos compostos sintetizados, **bis-(p-H-Calix-trirop)-CBZs**, na deteção de C_{60} e C_{70} foi realizada em solução recorrendo ao formalismo de Stern-Volmer para a sua quantificação.

II.4.1.1. Estudos de Complexação com Fulerenos

Os **bis-(*p*-H-Calix-tri*prop*)-CBZs** sintetizados, para além dos átomos de oxigénio existentes nas unidades de calix[4]areno, possuem ainda um sistema não-ligante conjugado que poderá atuar como local de interação com o sistema π dos fulerenos. Assim, de modo a estudar a ocorrência de interação efetiva entre as diferentes espécies, foram realizados ensaios de extinção de fluorescência.

Atendendo aos relevantes rendimentos quânticos de fluorescência e à boa solubilidade exibida pelos novos bis-calixarenos, realizaram-se os ensaios de extinção de fluorescência em CH_2Cl_2 . Contudo, as concentrações de trabalho foram em parte condicionadas pela baixa solubilidade dos fulerenos neste solvente.⁸⁶

Como referido anteriormente, os fluoróforos apresentaram elevada fotoestabilidade sobre condições de irradiação contínua em CH_2Cl_2 , bem como perfis de absorção bem definidos no estado fundamental. O EFI decorrente da absorção de radiação por parte dos analitos em estudo foi rastreado e realizada a respetiva correção.

Os ensaios foram conduzidos em solução de **bis-(*p*-H-Calix-tri*prop*)-3,6-CBZ (23)**, **bis-(*p*-H-Calix-tri*prop*)-2,7-CBZ (24)** e composto modelo **bis-Ph-3,6-CBZ (25)** de concentração conhecida ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2), sendo medida a intensidade da fluorescência de cada amostra após sucessivas adições de solução de fulereno C_{60} ou C_{70} ($7,0 \times 10^{-5}$ M). De modo a manter a concentração de fluoróforo constante durante todo o ensaio, as soluções de fulereno foram preparadas com solução do respetivo fluoróforo.

Os espetros de fluorescência de **bis-(*p*-H-Calix-tri*prop*)-3,6-CBZ (23)** após sucessivas adições de fulereno C_{60} numa gama de concentração de $2,04 \times 10^{-6}$ a $2,21 \times 10^{-5}$ M, encontram-se na Figura II.19, bem como a curva de Stern-Volmer antes da correção do EFI (*inset* Figura II.19).

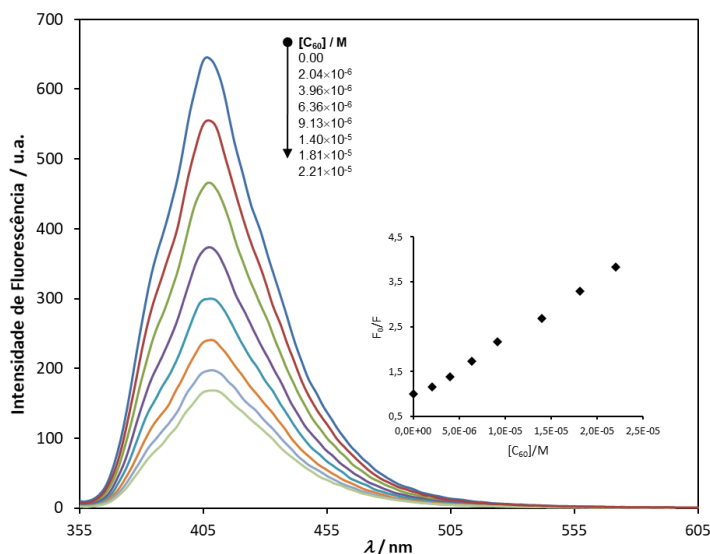


Figura II.19 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de C_{60} e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 340$ nm.

Como anteriormente referido, e verificando-se absorção de radiação por parte dos fulerenos (C_{60} e C_{70}) ao comprimento de onda de excitação e de emissão (Figura II.20), os valores de intensidade de fluorescência foram corrigidos por aplicação da Equação (5) e subsequentemente calculadas as K_{SV} corrigidas ($K_{SV\ corr}$) através da Equação (4).

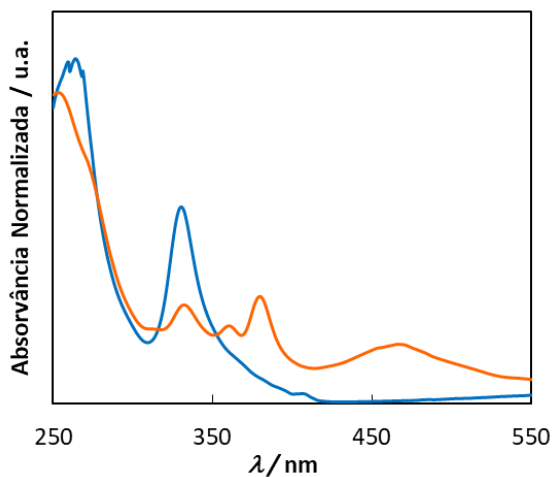


Figura II.20 - Espectros de absorção de fulereno C_{60} (linha azul) e C_{70} (linha laranja); ($3,5 \times 10^{-5}$ M, CH_2Cl_2).

Para o efeito, foram traçados os espectros de absorção dos diversos sistemas fluoróforo-AE, mantendo a concentração de fluoróforo constante e utilizando concentrações crescentes de AE idênticas às empregues nos ensaios de extinção de fluorescência.

Deste tratamento matemático, resultou a curva de Stern-Volmer corrigida (Figura II.21).

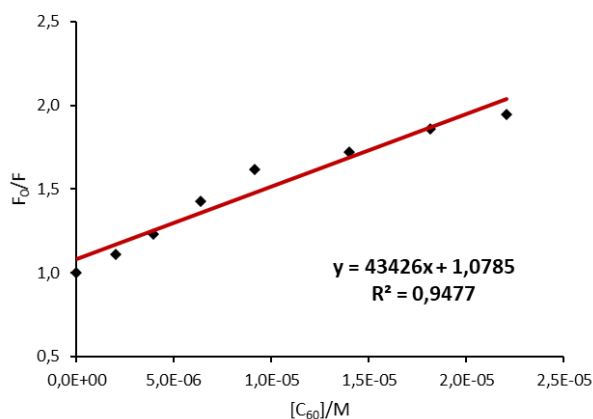


Figura II.21 - Eficiência de extinção de fluorescência corrigida de **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** após adição sucessiva de C₆₀.

Conforme é possível observar pela análise da Figura II.21, as correções realizadas aos valores de intensidade de fluorescência originaram um comportamento não-linear da curva anterior. Desta forma, verificando-se a ineficiência da correção na determinação da constante de Stern-Volmer pelo método linear, ajustaram-se os dados recorrendo ao método não-linear da seguinte expressão:⁸⁷

$$\Delta F = \frac{1}{2} \times \left(\Delta \varepsilon_F \left([H]_0 + [G]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\Delta \varepsilon_F^2 \left([H]_0 + [G]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4 \Delta \varepsilon_F^2 [H]_0 [G]_0} \right) \quad (6)$$

onde ΔF e $\Delta \varepsilon_F$ correspondem às variações da intensidade de fluorescência e da intensidade de fluorescência molar do fluoróforo (**bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ**) após complexação com o fulereno, K_a representa a constante de associação e $[H]_0$ e $[G]_0$ as concentrações iniciais de fluoróforo e de fulereno, respetivamente.

Recorrendo ao ajuste dos valores experimentais e aplicando o modelo acima descrito (função *Solver* do *MS Excel*)⁸⁸ foi obtida a curva da Figura II.22, observando-se a ocorrência de um bom ajuste dos valores experimentais ao modelo, de onde se obtém a constante de associação (K_a).

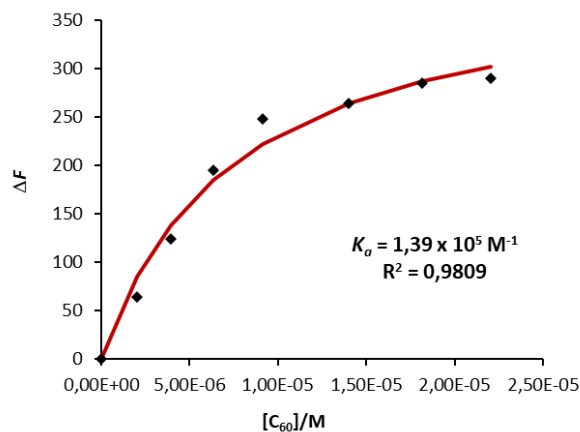


Figura II.22 - Curva ajustada para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** após adição sucessiva de C_{60} .

A mesma metodologia foi aplicada para a avaliação da capacidade de complexação de **23** com fulereno C_{70} . As figuras II.23 e II.24 representam os resultados obtidos para o par **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)/ C_{70}** .

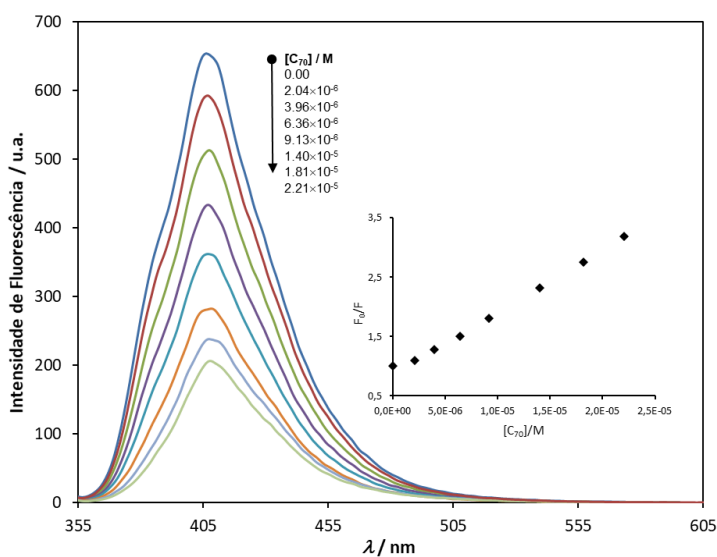


Figura II.23 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de fulereno C_{70} e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 340$ nm.

Após correção do EFI foi obtida a curva de Stern-Volmer da figura seguinte (A) e a curva obtida pelo método não-linear (B).

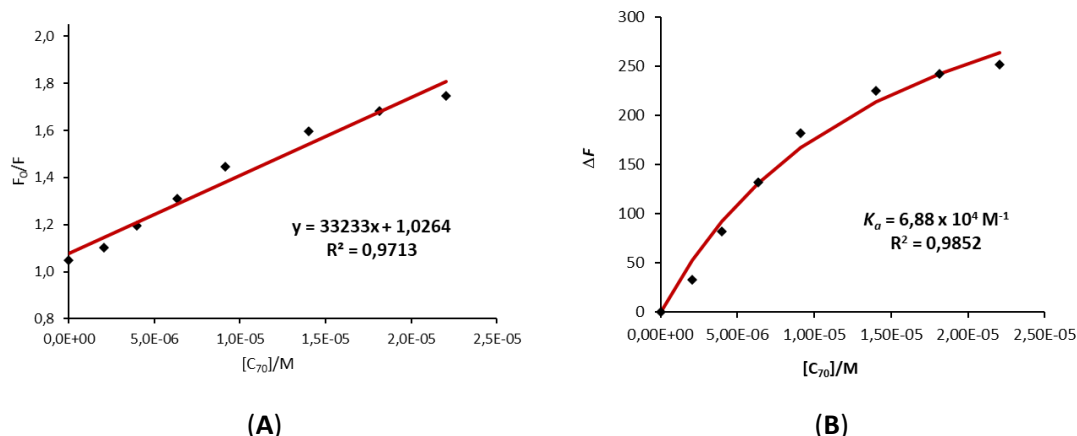


Figura II.24 - (A) Eficiência de extinção de fluorescência corrigida de **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** após adição sucessiva de C_{70} e (B) Curva ajustada para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** após adições de C_{70} .

Dos resultados anteriores, é possível observar afinidades de ligação diferenciadas para o bis-calixareno **23** com ambos os fulerenos, sendo o valor da constante de associação para C_{60} ($K_a = 1,39 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) consideravelmente superior a C_{70} ($K_a = 6,88 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$), podendo considerar-se o **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ** um hospedeiro seletivo para C_{60} .

Foi igualmente avaliada a capacidade sensorial de **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** para ambos os fulerenos em estudo. A Figura II.25 apresenta a resposta obtida deste fluoróforo na presença de concentrações crescentes de C_{60} (A) e C_{70} (B).

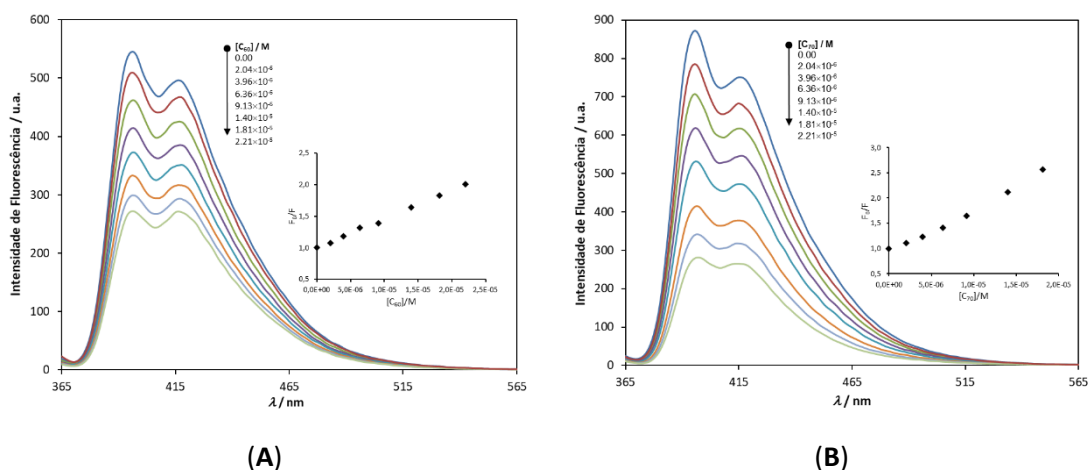


Figura II.25 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** ($6,0 \times 10^{-7} \text{ M}$, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de C_{60} (A) e C_{70} (B) e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 360 \text{ nm}$.

Após aplicada a respetiva correção, verificou-se mais uma vez a não-linearidade nas curvas de Stern-Volmer corrigidas, aplicando-se assim o ajuste pelo método não-linear anteriormente utilizado. Na Figura II.26 é apresentado o resultado da aplicação do modelo aos valores experimentais, obtendo-se constantes de associação para **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ** de $4,15 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ e $4,20 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ na presença de C_{60} e C_{70} , respetivamente.

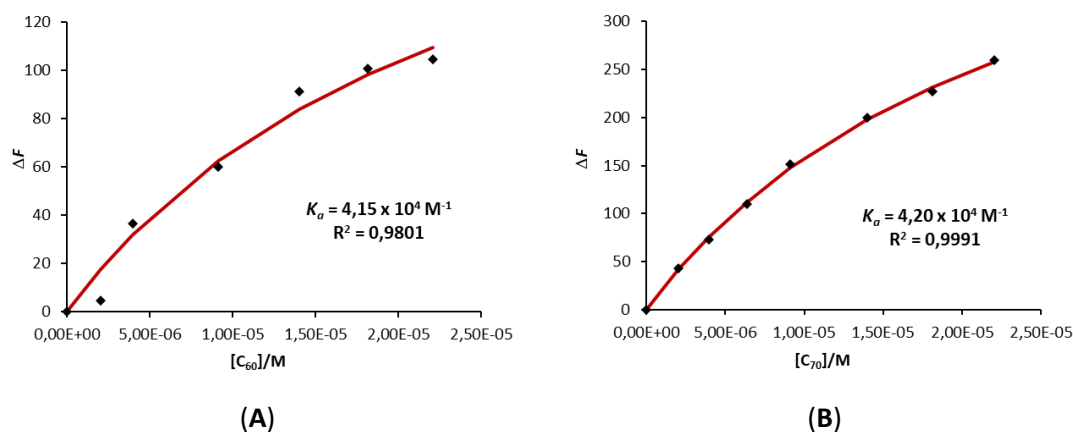


Figura II.26 - Curvas ajustadas para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** após adições de C_{60} (A) e C_{70} (B).

Os valores de K_a obtidos para **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** são inferiores aos registados para o seu isómero 3,6-CBZ para ambos os fulerenos. Adicionalmente, a similaridade dos valores de K_a indicam a ausência de seletividade deste fluoróforo para os fulerenos em análise.

Para avaliar o impacto dos macrociclos de calix[4]areno na deteção/complexação de fulerenos foi igualmente avaliado o comportamento sensorial do composto modelo (**bis-Ph-3,6-CBZ, 25**) na deteção destes analitos, seguindo o procedimento anteriormente descrito (Figura II.27).

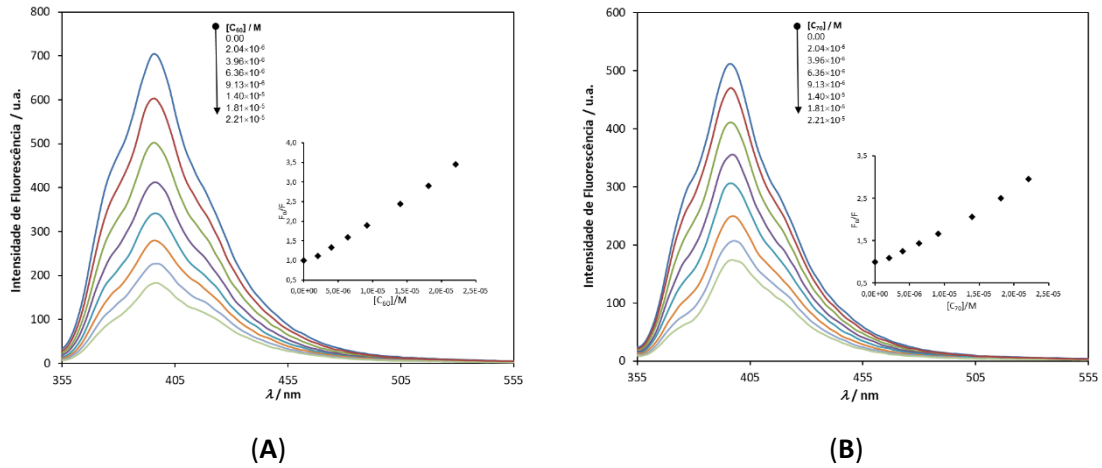


Figura II.27 - Espectros de fluorescência no estado estacionário de **bis-Ph-3,6-CBZ (25)** ($6,0 \times 10^{-7}$ M, CH_2Cl_2) após sucessivas adições de C_{60} (A) e C_{70} (B) e correspondente eficiência de extinção de fluorescência não corrigida; $\lambda_{exc} = 340$ nm.

A correção das intensidades de fluorescência decorrente do efeito de filtro interno foi igualmente realizada, com recurso às Equações (4) e (5), bem como o ajuste dos valores experimentais obtidos pelo método não-linear (Figura II.28). Foram obtidas constantes de associação de $1,31 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ para C_{60} (Figura II.28A) e $5,46 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ para C_{70} (Figura II.28B).

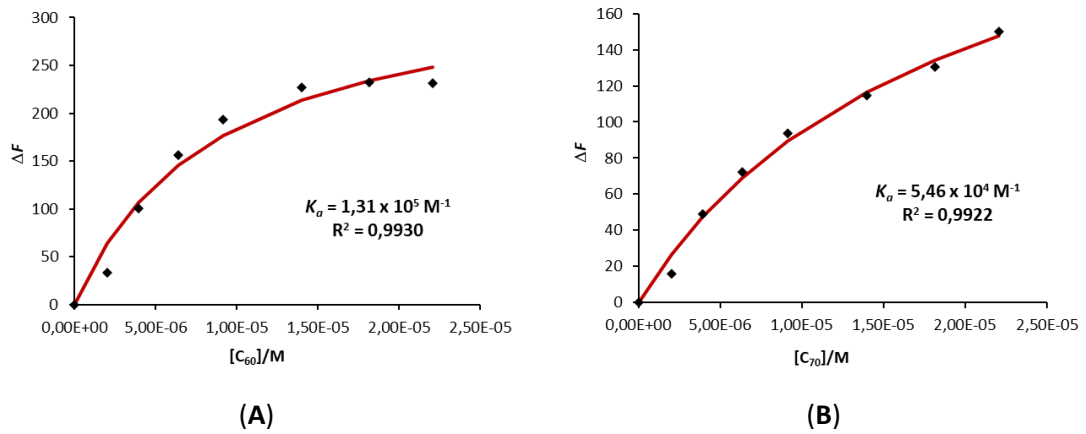


Figura II.28 - Curvas ajustadas para obtenção da constante de associação da extinção de fluorescência de **bis-Ph-3,6-CBZ (25)** após adições de C_{60} (A) e C_{70} (B).

A Tabela II.5 reúne os valores de K_a obtidos para os diferentes pares fluoróforo/fulereno.

Tabela II.5 - Constantes de associação obtidas para os diferentes pares de Fluoróforo/Fulereo.

	Fulereo C ₆₀		Fulereo C ₇₀	
	K _a (M ⁻¹)	R ²	K _a (M ⁻¹)	R ²
bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)	1,39 x 10 ⁵	0,9809	6,88 x 10 ⁴	0,9852
bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (24)	4,15 x 10 ⁴	0,9801	4,20 x 10 ⁴	0,9991
bis-Ph-3,6-CBZ (25)	1,31 x 10 ⁵	0,9930	5,46 x 10 ⁴	0,9922

Da pesquisa bibliográfica realizada sobre complexação de fulerenos por entidades baseadas em calixarenos, foi possível concluir que este processo é fortemente dependente do solvente utilizado.⁶⁰

Foram encontradas na literatura constantes de associação de bis-calix[5]arenos de 7,6 x 10⁴ M⁻¹ para C₆₀ e 1,63 x 10⁵ M⁻¹ para C₇₀ em tolueno, que diminuem para 5,4 x 10³ M⁻¹ (C₆₀) e 9,6 x 10³ M⁻¹ (C₇₀) em dissulfeto de carbono, evidenciando a influência do solvente. Neste estudo foi ainda comprovado o papel importante da estrutura do elemento de ligação entre as unidades de calixareno na complexação.^{51,62} A influência do solvente foi igualmente observada na complexação do derivado 4-iso-propil-calix[4]areno com fulerenos C₆₀ e C₇₀, tendo sido obtidos valores de K_a de 1,6 x 10⁴ M⁻¹ (C₆₀) e 8,2 x 10⁴ M⁻¹ (C₇₀) em tolueno, enquanto em benzonitrilo as constantes obtidas foram de 6,1 x 10⁴ e 1,0 x 10⁵ M⁻¹ para C₆₀ e C₇₀, respetivamente.⁸⁹

Golan *et al.*⁵⁶ reportaram valores de constantes de complexação de 2,97 x 10⁴ M⁻¹ para 5,5'-bis-*p*-*terc*-butil-calix[4]areno com C₇₀ em CHCl₃, enquanto estruturas supramoleculares de semitubos de *p*-*terc*-butil-calix[4]areno originaram complexos com C₆₀ em tolueno com K_a numa gama entre 15 e 525 M⁻¹.⁹⁰

Assim, tendo em conta alguns dos valores das constantes de associação reportados e analisando os dados da Tabela II.5, verifica-se que as K_a obtidas são das mais altas registadas para estes analitos, revelando-se estes sistemas calixareno-carbazole bastante promissores como entidades complexantes de fulerenos. Neste contexto, o **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** mostrou ser bastante sensível às propriedades moleculares (volume molecular e ambiente eletrónico) de ambos os fulerenos. Adicionalmente, os valores obtidos indicam uma seletividade de **23** para a complexação com C₆₀, com uma razão de seletividade C₆₀/C₇₀ = 2,0, indicando que este fluoróforo

consegue discriminar entre os dois fulerenos em estudo. Por outro lado, o isômero 2,7-carbazole **24** não exibiu seletividade entre C₆₀ e C₇₀, apresentando valores de K_a muito similares.

A comparação das K_a de **23** vs. **24** possibilita inferir de forma muito preliminar que o efeito da cápsula de maiores dimensões de **24**, resultante do ângulo de maior amplitude formado entre as ligações etinílicas no carbazole, poderá contribuir na redução da eficiência de complexação deste sistema com os fulerenos.

As constantes de associação do composto modelo **bis-Ph-3,6-CBZ (25)**, indicam uma forte complexação deste fluoróforo com os analitos em estudo, verificando-se valores ligeiramente inferiores aos obtidos para os complexos **23/fulereno** embora com a mesma ordem de grandeza. Destes resultados, poder-se-á deduzir que, embora de forma muito ligeira, a presença das unidades de macrociclo poderão contribuir para um melhor desempenho do fluoróforo durante o processo de complexação.

Também para o composto modelo, foi verificada uma seletividade para C₆₀ face a C₇₀, com um fator de aproximadamente 2,4.

II.4.2. Estequiometria de Reconhecimento Molecular

A estequiometria de formação de um complexo de inclusão entre os compostos **bis-(p-H-Calix-trirop)-CBZs (23 e 24)** e os analitos em estudo foi avaliada através do método de variação contínua (método de Job) por fluorescência de estado estacionário. Esta metodologia resulta num gráfico de Job, no qual é representada a concentração do complexo substrato-analito, [S-A], em função da fração molar (*f*) do analito. Assim, através da concentração máxima do complexo no gráfico, é possível retirar a fração molar que, conseqüentemente, indica a estequiometria do complexo.

A concentração do complexo foi determinada pela seguinte expressão:

$$[S - A] = \frac{F_0 - F}{F_0} \times [S] \quad (7)$$

em que [S-A] e [S] correspondem, respetivamente, às concentrações do complexo e do substrato, enquanto (F₀/F)/F₀ corresponde à intensidade de fluorescência.

A determinação da estequiometria dos complexos formados entre os bis-calixarenos (**23** e **24**) e os fulerenos (C_{60} e C_{70}) foi realizada através da determinação e análise dos gráficos de Job para cada um dos pares fluoróforo/analito (Figura II.29 para **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ** e Figura II.30 para **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ**).

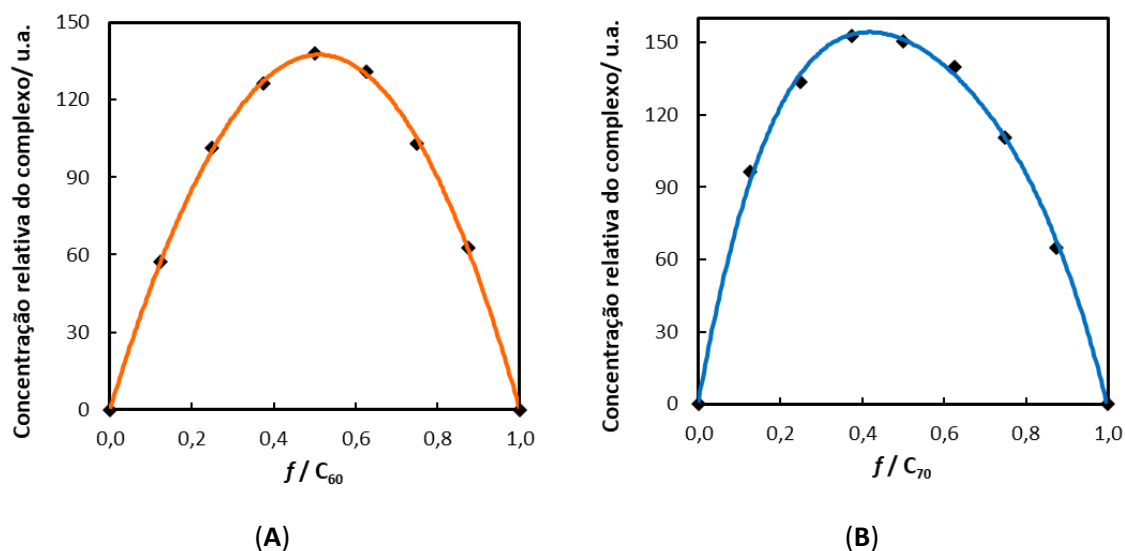


Figura II.29 - Gráficos de Job para os complexos entre **bis-(p-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ** (**23**) e C_{60} (A) e C_{70} (B) ($6,0 \times 10^{-7}$ M em CH_2Cl_2). Curvas obtidas através da variação da intensidade de fluorescência; $\lambda_{exc} = 340$ nm.

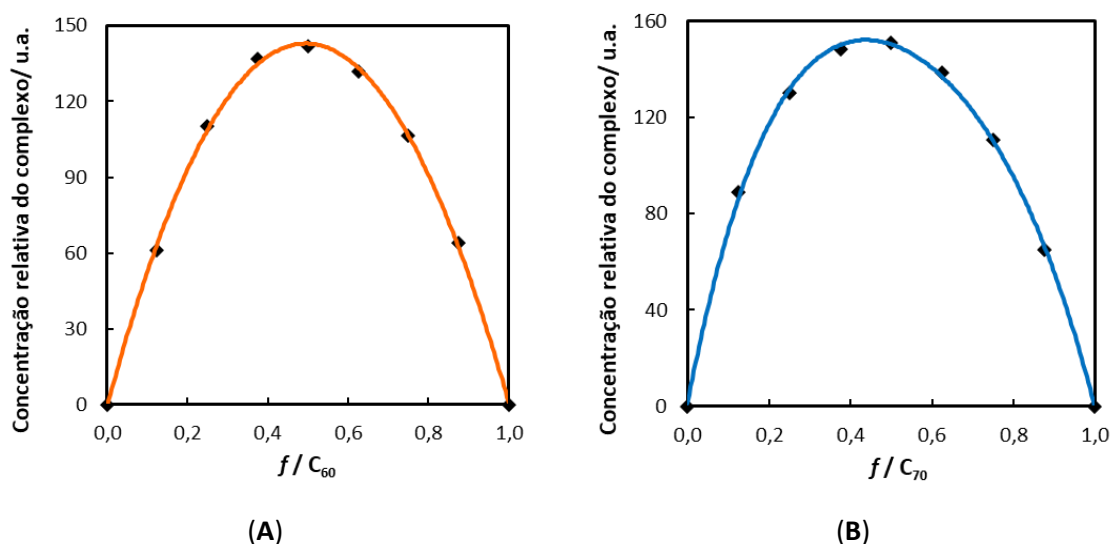


Figura II.30 - Gráficos de Job para os complexos entre **bis-(p-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ** (**24**) e C_{60} (A) e C_{70} (B) ($6,0 \times 10^{-7}$ M em CH_2Cl_2). Curvas obtidas através da variação da intensidade de fluorescência; $\lambda_{exc} = 360$ nm.

As curvas referentes aos complexos **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs/C₆₀** (Figura II.29A e Figura II.30A) registaram o seu máximo para a fração molar de analito de 0,5. Este resultado revela que a complexação ocorrida nestes pares possui uma estequiometria 1:1, levando a concluir que apenas uma molécula de fulereno é inserida na cavidade tipo cápsula presente na estrutura do fluoróforo, não ocorrendo interação entre as moléculas de analito e o bordo inferior das unidades de calix[4]areno, o que conduziria a uma maior fração de analito.⁹¹

Embora exibindo um perfil mais desviado que os gráficos anteriores, mas mantendo o máximo da curva para um valor de $f = 0,5$, poderá inferir-se, tal como observado anteriormente, a formação de um complexo com estequiometria 1:1 entre os **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs** e C₇₀ (Figura II.29B e Figura II.30B).⁹¹

As estruturas presumíveis dos complexos de **bis-(*p*-H-Calix-trirop)-CBZs** com os fulerenos obtidas por Modelação Molecular pelo método de Monte Carlo encontram-se representadas nas figuras seguintes.

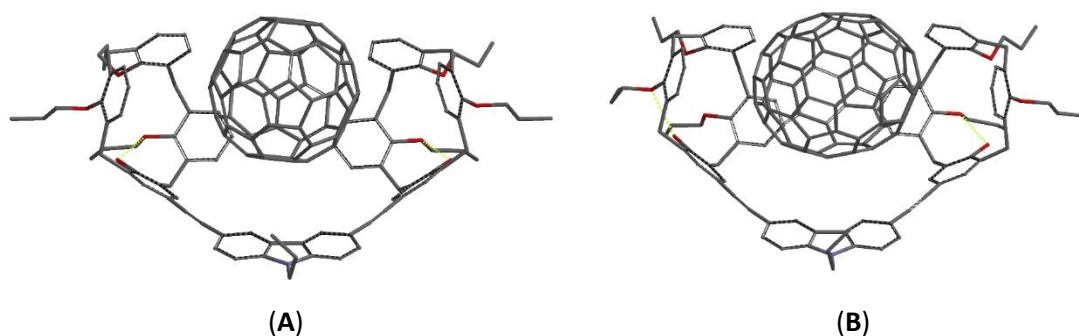


Figura II.31 - Estruturas dos complexos de C₆₀ (A) e C₇₀ (B) com **bis-(*p*-H-calix-trirop)-3,6-CBZ (23)** após cálculos da mecânica molecular de Monte Carlo/MMFF94.^{92,i}

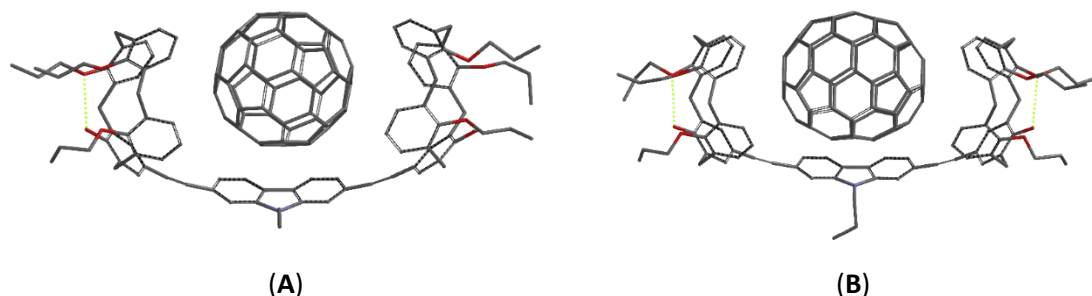


Figura II.32 - Estruturas dos complexos de C₆₀ (A) e C₇₀ (B) com **bis-(*p*-H-calix-trirop)-2,7-CBZ (24)** após cálculos da mecânica molecular de Monte Carlo/MMFF94.^{92,i}

ⁱFigura cedida pelo Prof. Doutor José V. Prata.

As figuras anteriores permitem visualizar a possível geometria através da qual ocorre a complexação dos bis-calixarenos **23** e **24** com os fulerenos C₆₀ (Figuras II.31A e II.32A) e C₇₀ (Figuras II.31B e II.32B), bem como a inserção dos analitos na cavidade tipo cápsula desenvolvida nestes fluoróforos, segundo a estequiometria de complexação de 1:1 determinada através do método de Job.

II.5. Considerações Finais

Nesta tese foi reportada a síntese de novos sistemas diméricos de calix[4]areno ligados através do bordo superior por unidades de carbazole dissubstituídas (**bis-(*p*-H-Calix-tri prop)-CBZs**), recorrendo a reações de acoplamento cruzado de Sonogashira. A integração de unidades fluorogénicas de carbazole com diferentes padrões de substituição conduziu à obtenção de compostos com propriedades luminescentes relevantes e diferenciadas. A cavidade do tipo cápsula e a fluorescência destes sistemas possibilitaram a sua utilização como sensores químicos de moléculas de maiores dimensões, nomeadamente de fulerenos.

De forma a avaliar o papel desempenhado pelas unidades do calixareno nos novos sistemas conjugados fluorescentes, foram preparados para efeitos comparativos compostos modelo isentos de macrociclo, contendo unidades de benzénicas simples (**bis-Ph-CBZs**).

O recurso a irradiação microondas como método de síntese alternativo revelou-se bastante promissor, originando reações mais limpas, mais rápidas e, em alguns casos, com rendimentos melhorados face às reações realizadas por síntese convencional.

Os compostos foram obtidos com rendimentos moderados e caracterizados por FTIR, RMN ^1H e RMN ^{13}C . As suas propriedades fotofísicas foram ainda estudadas por espectroscopia de absorção de estado fundamental (UV-Vis) e fluorescência de estado estacionário.

As capacidades sensoriais destes sistemas foram avaliadas por ensaios de extinção de fluorescência em solução, na presença de fulerenos esféricos (C_{60}) e elipsoides (C_{70}). A quantificação da resposta sensorial foi aferida recorrendo à determinação das constantes de associação através de titulações fluorimétricas. Dos resultados obtidos foi possível confirmar a maior sensibilidade do dímero **bis-(*p*-H-Calix-tri prop)-3,6-CBZ** na presença dos analitos em estudo, revelando-se este sistema capacitado para a diferenciação entre os dois fulerenos exibindo uma razão de seletividade $\text{C}_{60}/\text{C}_{70}$ de 2.

O trabalho apresentado demonstrou uma relevante capacidade sensorial dos sistemas estudados na deteção de analitos de grande dimensão.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Preâmbulo

A Parte Experimental integra as seguintes Secções:

III.2. Materiais, Equipamentos e Métodos

III.3. Síntese e Caracterização Estrutural de Sistemas de Calixareno-Carbazole

III.3.1. Síntese de Derivados de Calix[4]areno

III.3.2. Síntese de Derivados de Carbazole

III.3.3. Síntese de Sistemas de Calixareno-Carbazole Monossubstituídos

III.3.4. Síntese de Sistemas Diméricos de Calixareno-Carbazole

III.3.5. Síntese de Compostos Modelo

Em cada Secção serão descritas as sínteses e os procedimentos gerais aplicados.

III.2. Materiais, Equipamentos e Métodos

III.2.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados foram purificados e secos, sempre que necessário, por métodos referenciados.^{93,94} O tetra-hidrofurano (THF) pró-análise foi sujeito a uma pré-secagem sobre sódio e retificado sob sódio e N₂, utilizando benzofenona como indicador. O diclorometano e o clorofórmio foram destilados sobre P₂O₅. O acetonitrilo, a acetona pró-análise e o dimetilsulfóxido (DMSO) foram secos sobre peneiros moleculares 4Å. O tolueno pró-análise foi pré-seco sobre sódio, destilado sob N₂ e armazenado sobre sódio. O K₂CO₃ utilizado foi sempre recém-flamejado. A trietilamina (Et₃N; Riedel-de-Haën, 99%) foi pré-seca sobre hidreto de cálcio e destilada sob N₂ sobre peneiros moleculares 4Å. A *N,N*-dimetilformamida (DMF) foi seca sobre peneiros moleculares 4Å. Nas reações de acoplamento cruzado todos os solventes e bases empregues foram recém-destilados, secos e desarejados antes da sua utilização.

Os reagentes/solventes *p*-*terc*-butilfenol (Fluka, ≥ 97%), formaldeído (Fluka, ≥ 36,5% em solução de água), éter difenílico (Sigma-Aldrich, 99%), iodeto de potássio (Prolab, p.a.), iodato de potássio (ACS, 99,9%), tricloreto de alumínio (Merck, > 98%), óxido de bário (Aldrich, 90%), hidróxido de bário octa-hidratado (Sigma-Aldrich, > 98%), butan-2-ona (Merck, 99,5%), iodeto de cobre (I) (Aldrich, 98%), dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) (Sigma-Aldrich, 98%), fluoreto de tetrabutílamónio hidratado (TBAF; Aldrich, 98%), trimetilsililacetileno (TMSA; Fluka, 98%), 1-bromopropano (Fluka, 98%), 1-iodopropano (Fluka, 98%), carbazole (Fluka, ≥ 96%), bromoacetato de metilo (Aldrich, 97%), 4,4'-dibromobifenilo (Aldrich, 98%), trietilfosfito (Aldrich, 97%) e iodobenzeno (Acros, 98%) foram utilizados conforme recebidos.

As fases orgânicas, sempre que necessário, foram secas com sulfato de magnésio anidro.

A trifenilfosfina (Merck, 98%) foi recristalizada de hexano. O fenol foi seco de benzeno. A *N*-iodosuccinimida foi recristalizada de 1,4-dioxano/CCl₄. O ácido *p*-toluenossulfónico (PTSA; Sigma-Aldrich, ≥ 98,5 %) foi recristalizado de clorofórmio.

Os analitos estudados, Fulereno-C₆₀ (Aldrich, 99,5%) e Fulereno-C₇₀ (Aldrich, 98%), foram utilizados conforme recebidos.

As amostras para estudos fotofísicos foram sempre preparadas com solventes de elevada pureza (> 99,8%, HPLC ou espectroscópicos).

Para a realização de espectros de RMN foram utilizados solventes deuterados CDCl_3 e CD_2Cl_2 da marca Aldrich.

III.2.2. Equipamentos e Métodos

O controlo da extensão de certas reações e a avaliação de intermediários e produtos sintetizados foi realizado por cromatografia em camada fina (c.c.f.) utilizando placas de sílica gel 60 F_{254} (Merck ou Macherey-Nagel) com 0,2 mm de espessura. Os sistemas eluentes, bem como a sua relação volumétrica, são referidos em cada caso. Após eluição, as placas foram visualizadas à luz ultravioleta (254 e 366 nm).

Na cromatografia em camada preparativa (c.c.p.) utilizaram-se placas de sílica (20x20 cm) E. Merck kieselgel 60, F_{254} com 0,5 mm de espessura. Os sistemas eluentes utilizados serão referidos em cada caso, bem como a sua relação volumétrica. Após eluição, as placas foram visualizadas à luz ultravioleta (254 e 366 nm).

Nas purificações por cromatografia em coluna (c.c.) utilizou-se sílica gel 60 (Merck) de granulometria 230-400 μm em colunas de vidro com placa porosa P3; o sistema eluente e a sua razão volumétrica serão indicados em cada caso.

Os ensaios de preparação de bis-calixarenos ligados através do bordo superior sob radiação de microondas foram realizados num reator monomodo CEM Focused Microwave Synthesis, Modelo Discover.

Os pontos de fusão (*p.f.*) foram determinados em capilar fechado num aparelho de pontos de fusão Büchi 530 e não foram corrigidos.

Os espectros de ultravioleta-visível (UV-Vis) foram realizados em espectrofotómetros VWR UV 3011PC e Jasco J-815 CD; as concentrações/solventes das soluções analisadas serão indicadas caso a caso.

Os espectros de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foram registados num espectrofotómetro Brüker Vertex 70 com uma resolução de 2 cm^{-1} . Na descrição de cada espectro, os dados serão indicados do seguinte modo: ν_{max} (estado da amostra: KBr (pastilha de brometo de potássio); filme (aplicação sobre células de NaCl)); nº de onda (cm^{-1}) correspondente à frequência do máximo de absorção de uma banda.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) e de carbono desacoplado e APT (RMN ^{13}C) foram realizados em espectrômetros Brüker AVANCE II+ (300,130 e 400,130 MHz), utilizando como referência interna para o RMN ^1H o CDCl_3 (7,26 ppm) ou o CD_2Cl_2 (5,33 ppm) e para o RMN ^{13}C o CDCl_3 (77,0 ppm) ou o CD_2Cl_2 (54,0 ppm), a 25 °C. Na descrição de cada espectro, os dados serão apresentados na seguinte forma: no caso de ^1H , δ (solvente, frequência), desvio químico (δ , em ppm), intensidade relativa (nH, nº de prótons), multiplicidade do sinal [s (singuleto), sl (singuleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), t (tripleto), q (quarteto), m (multiplete)], identificação do próton na molécula, constante de acoplamento (J , em Hz), e no caso de ^{13}C , δ (solvente, frequência), desvio químico (δ , em ppm), identificação do carbono na molécula. Em alguns casos, foi utilizada Correlação Espectroscópica de ^1H - ^1H (COSY), Correlação Espectroscópica Heteronuclear Bidimensional de ^{13}C - ^1H (HSQC e HMBC) e Espectroscopia Bidimensional de Efeito Nuclear de Overhauser (NOESY).

Os espectros de fluorescência de estado estacionário foram obtidos num espectrofluorímetro Perkin Elmer, modelo LS 45 utilizando geometria a 90° utilizando sempre que necessário *cut-off* com filtros de densidade neutra. As condições de realização dos ensaios serão indicadas para cada caso. Todos os ensaios foram realizados à temperatura de 25 °C, utilizando células de quartzo de 1 cm com um varrimento entre 250 e 700 nm.

A determinação dos rendimentos quânticos de fluorescência⁷⁶ em solução foi realizada em CHCl_3 , CH_2Cl_2 , ciclo-hexano e tetrahidrofurano (THF), utilizando-se como padrão o 9,10-DPA⁷⁵ (condições de equilíbrio com o ar, geometria a 90°).

III.2.2.1. Ensaios de Extinção de Fluorescência

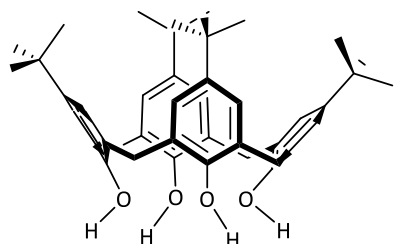
As soluções em estudo foram sempre recém-preparadas em solventes de qualidade espectroscópica, sendo a concentração usada indicada caso a caso.

Nos estudos realizados os espectros de emissão foram obtidos após sucessivas adições de uma solução de analito à solução do fluoróforo. A solução de analito foi preparada a partir da solução de fluoróforo, de modo que a concentração do fluoróforo seja mantida constante durante todo o ensaio. A concentração de fluoróforo, bem como o solvente utilizado, será indicada caso a caso. A quantificação da interação fluoróforo-analito foi inicialmente determinada através do formalismo de Stern-Volmer e posteriormente aplicado um modelo não-linear.

III.3. Síntese e Caracterização Estrutural de Sistemas de Calixareno-Carbazole

III.3.1. Síntese de Derivados de Calix[4]areno

III.3.1.1. 25,26,27,28-Tetrahidroxi-*p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**1**)⁶⁹

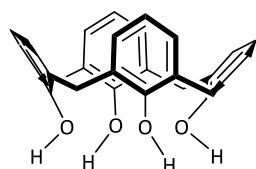


1

Num balão de três tubuladuras adaptado com um termómetro colocou-se 50 g (332,5 mmol) de *p*-*tert*-butilfenol e adicionou-se 31 mL (412,7 mmol) de solução de formaldeído a 37%, formando-se uma mistura branca. Dissolveu-se 612,0 mg (15,3 mmol) de NaOH em 1,5 mL de H₂O e adicionou-se à mistura, colocando de seguida o balão num banho de óleo pré-aquecido a 120 °C. Deixou-se a m.r. com aquecimento para

remoção da água por evaporação, formando-se um resíduo amarelo ao fim de 2h. Adicionou-se 450 mL de éter difenílico de modo a dissolver o resíduo formado e, ainda a 120 °C, fez-se passar um fluxo de azoto para remover a água ainda presente na mistura. Decorrido este processo, a m.r. foi sujeita a refluxo e mantida nessas condições durante 3h. Após arrefecimento, adicionaram-se 750 mL de AcOEt, verificando-se a precipitação de um sólido. Colocou-se a mistura em banho de gelo e filtrou-se sob vácuo, lavando o sólido com AcOEt (ca. 2 x 50 mL), AcOH (ca. 100 mL) e H₂O (ca. 2 x 50 mL). O material resultante foi seco sob vácuo e recristalizado de tolueno, obtendo-se 22,08 g de um sólido branco (35,8%); *p.f.*: > 250°C (*p.f.* lit.:⁶⁹ 342-344°C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3156 (f, O-H), representando um complexo 1:1 com tolueno; δ_H (CDCl₃, 300,130 MHz) 1,21 (36H, s, C(CH₃)₃), 3,49 (4H, d, ArCH₂Ar, *J* = 12,0 Hz), 4,25 (4H, d, ArCH₂Ar, *J* = 12,0 Hz), 7,05 (8H, s, ArH), 10,34 (4H, s, ArOH).

III.3.1.2. 25,26,27,28-Tetrahidroxi-calix[4]areno (**2**)¹¹



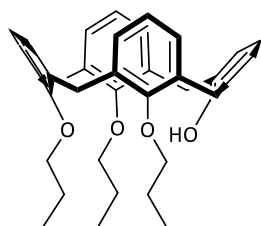
2

A uma suspensão de 10 g (13,5 mmol) de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**1**) em 100 mL de tolueno seco foram adicionados 6,1 g (64,8 mmol) de fenol seco e 9,9 g (72,6 mmol) de AlCl₃ e deixou-se a m.r. à t.a. sob atmosfera inerte durante 3h. Decorrido esse período, realizou-se controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:1), UV] verificando-se o consumo do m.p.. A m.r. foi vertida

sobre uma solução aquosa HCl 0,2 N e a fase orgânica resultante lavada com solução aquosa HCl

0,2 N e H₂O. Levou-se a f.o. parcialmente à secura e adicionou-se MeOH, tendo-se verificado precipitação. Após filtração, isolou-se um sólido branco em 89,1% (5,10 g); *p.f.*: > 250°C (*p.f. lit.*:¹¹ 315-318°C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3156 (f, O-H); δ_H (CDCl₃, 300,130 MHz) 3,56 (4H, sl, ArCH₂Ar), 4,28 (4H, sl, ArCH₂Ar), 6,74 (4H, t, ArH, *J* = 6,0 Hz), 7,07 (8H, d, ArH, *J* = 6,0 Hz), 10,21 (4H, s, ArOH).

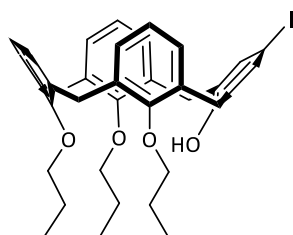
III.3.1.3. 25-Hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (3)⁷⁰



3

Num balão colocou-se 3,0 g (7,07 mmol) de 25,26,27,28-tetrahidroxi-calix[4]areno (2) e adicionou-se 60 mL de DMF seca, 7,97 g (24,75 mmol) de Ba(OH)₂·8H₂O e 1,81 g (10,61 mmol) de BaO, deixando-se a m.r. a reagir à t.a. sob atmosfera inerte durante 20 min, ao fim dos quais se adicionou 21,1 mL (212,1 mmol) de 1-iodopropano. Deixou-se a m.r. durante 6h e, após esse período, o controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (3:1), UV] revelou a ausência de m.p., mas também a possível formação de produto dissustituído. Adicionou-se CH₂Cl₂ à m.r. e a f.o. resultante foi lavada com H₂O, sendo depois seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura, obtendo-se um óleo laranja viscoso. Realizou-se purificação por c.c. [CHCl₃:Hex (1:1)], tendo sido previamente filtrado um sólido que precipitou no sistema eluente [verificou-se ser o produto dissustituído (459,3 mg; 12,8%)]. O produto foi isolado em 27,5% (1,07 g) como um sólido branco; *p.f.*: 122-124 °C (*p.f. lit.*:⁷⁰ 101-102°C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3547 (f, O-H); δ_H (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,93 (3H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,5 Hz), 1,12 (6H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,4 Hz), 1,90 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 2,28 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,22 e 3,30 (2H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,2 e 13,6 Hz, respetivamente), 3,78 (4H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,7 Hz), 3,85 (2H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 8,4 Hz), 4,39 e 4,43 (2H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,9 e 13,4 Hz, respetivamente), 4,69 (1H, s, ArOH), 6,38 (6H, m, ArH), 6,78 (1H, t, ArH, *J* = 7,4 Hz), 6,98 (1H, t, ArH, *J* = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, ArH, *J* = 7,4 Hz), 7,18 (2H, d, ArH, *J* = 7,5 Hz).

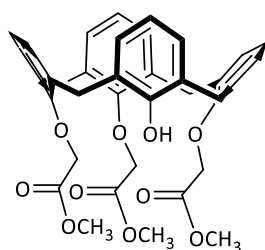
III.3.1.4. 5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (**4**)^{18,72}



4

Num balão colocou-se 950 mg (1,725 mmol) de 25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (**3**) e adicionou-se 27 mL de CH₃CN seco, aquecendo-se ligeiramente a mistura de modo a que ocorresse a dissolução total do m.p.. Adicionou-se 297,1 mg (1,725 mmol) de ácido *p*-toluenossulfónico (recristalizado de CHCl₃ seco), deixando-se reagir a t.a. sob atmosfera inerte durante 5 min, ao fim dos quais se adicionaram 427 mg (1,900 mmol) de *N*-iodosuccinimida (recristalizada de 1,4-dioxano/CCl₄), mantendo a m.r. durante 17h à t.a.. Decorrido esse período, realizou-se controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:1), UV], verificando-se o consumo total do m.p.. Levou-se a m.r. à secura, dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂ e lavou-se com solução aquosa NaHCO₃ 10% e H₂O. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de CH₂Cl₂/MeOH, obtendo-se 818,2 mg de um sólido branco em 70,0%; *p.f.*: 183-190 °C (*p.f.* lit.:¹⁸ 172,0-172,5 °C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3533 (f, O-H), 594 (fr, C-I); δ_H (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,92 (3H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,5 Hz), 1,11 (6H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,4 Hz), 1,82-1,96 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 2,19-2,29 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,21 e 3,23 (2H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,2 e 13,6 Hz, respetivamente), 3,72 (4H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 6,7 Hz), 3,82 (2H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 8,4 Hz), 4,30 e 4,39 (2H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,8 e 13,1 Hz, respetivamente), 4,86 (1H, s, ArOH), 6,31-6,49 (6H, m, ArH), 6,98 (1H, t, ArH, *J* = 7,4 Hz), 7,17 (2H, d, ArH, *J* = 7,4 Hz), 7,40 (2H, s, ArH).

III.3.1.5. 25-Hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (**5**)⁷¹

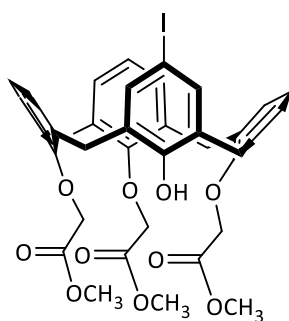


5

Num balão introduziu-se 1,0 g (2,356 mmol) de 25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (**2**) e adicionou-se 61 mL de acetona, formando-se uma suspensão incolor. Adicionou-se 400 mg (2,898 mmol) de K₂CO₃ recém-flamejado, sujeitando a m.r. a refluxo sob N₂ durante 1h, ao fim da qual se adicionou 554 µL (5,678 mmol) de bromoacetato de metilo. Sujitou-se novamente a m.r. a refluxo. Decorridas 24h, adicionou-se 488,4 mg (3,534 mmol) de K₂CO₃ recém-flamejado e 230 µL (2,356 mmol) de bromoacetato de metilo, sujeitando a m.r. a refluxo de novo. Decorridas mais 24h (48h no total após a primeira adição de bromoacetato de metilo), o controlo por c.c.f. [CH₂Cl₂:MeOH (99:1), UV] indicou a formação de três produtos. Ao fim de ca. 68h do primeiro controlo (116h no total após a primeira adição de bromoacetato de metilo), o controlo por c.c.f. revelou o consumo de um dos

produtos previamente verificados no controlo anterior, pelo que se processou a m.r.. Levou-se a m.r. à secura, adicionou-se CH₂Cl₂ ao resíduo, até dissolução e lavou-se a f.o. com solução aquosa HCl 10% até pH ~ 2, e por último com H₂O. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura. O resíduo branco resultante foi sujeito a purificação por c.c. [CH₂Cl₂:MeOH (95:5)] e, face ao baixo grau de pureza obtido, foi posteriormente macerado com CH₂Cl₂ sobre ligeiro aquecimento, obtendo-se o produto sob a forma de um sólido branco que se recuperou através de filtração a pressão reduzida (244,0 mg; 16,2%); *p.f.*: > 220°C; ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3437 (f, OH), 1760 (f, C=O); δ_H (CDCl₃, 300,130 MHz) 3,25 (2H, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,7 Hz), 3,46 (2H, m, ArCH₂Ar), 3,65, 3,76, 3,98 (3H cada, s, -O-CH₃), 4,12 e 4,28 (2H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,4 e 13,3 Hz, respetivamente), 4,68, 4,75 (2H cada, s, -O-CH₂-), 4,84 (2H, d, -O-CH₂-, *J* = 14,0 Hz), 6,64 (1H, s, ArOH), 6,65-6,74 (4H, m, ArH), 6,80-6,86 (2H, m, ArH), 6,91-6,99 (4H, m, ArH), 7,08 (2H, d, ArH, *J* = 7,5 Hz).

III.3.1.6. 5-Iodo-25-hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (6)



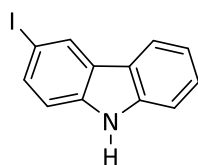
6

Num balão introduziu-se 200 mg (0,312 mmol) de 25-hidroxi-26,27,28-tri((metoxicarbonil)metoxi)-calix[4]areno (5) e adicionou-se 5 mL de acetonitrilo seco de peneiros moleculares 4Å, formando-se uma suspensão. À suspensão adicionou-se 53,76 mg (0,312 mol) de ácido *p*-toluenossulfónico (recristalizado de CHCl₃ seco), e deixou-se a reagir a t.a. sob atmosfera inerte durante 5 min, ao fim dos quais se adicionaram 77,23 mg (0,343 mmol) de *N*-iodosuccinimida (recristalizada de 1,4-dioxano/CCl₄). Decorridas 18h a t.a. e sob atmosfera inerte, o controlo por c.c.f. [AcOEt:MeOH:AcOH (9:1:1), UV] indicou a presença de m.p., pelo que se prolongou a reação durante 48h, processando a m.r. ao fim de um total de 66h de reação. A m.r. foi filtrada a pressão reduzida, o filtrado levado à secura, dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com solução aquosa NaHCO₃ 10% e H₂O. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura. O resíduo resultante foi sujeito a purificação por c.c.p. [AcOEt:MeOH:AcOH (9:1:1)], obtendo-se quatro frações sem quantidade ou qualidade razoável para serem analisadas.

III.3.2. Síntese de Derivados de Carbazole

III.3.2.1. 3-Etínil-9-propil-9H-carbazole (10)

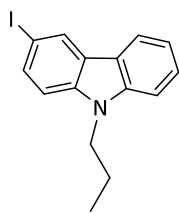
III.3.2.1.1. 3-Iodo-9H-carbazole (7)⁶⁸



7

A um balão de três tubuladuras equipado com condensador de refluxo e termómetro adicionou-se 17,4 g (99,87 mmol) de carbazole e 250 mL de AcOH. Sujeitou-se a mistura a refluxo, verificando-se a dissolução do sólido. Após 45 min em refluxo, removeu-se a m.r. do banho, adicionou-se 11,0 g (66,26 mmol) de KI e, após arrefecimento adicional até 80 °C, juntou-se 16,0 g (74,77 mmol) de KIO₃, voltando a sujeitar a m.r. a refluxo. Após 1h, observou-se mudança de cor da m.r. de carmim para bege, pelo que se deu a reação como terminada. A m.r. foi filtrada a quente e, após arrefecimento do filtrado, precipitou um sólido castanho. Filtrou-se sob vácuo e recristalizou-se de AcOH, isolando-se um sólido bege em 35,0% (10,25 g); *p.f.*: 188-192 °C (*p.f.* lit.:⁶⁸ 192-194°C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3405 (f, N-H), 3048 (fr, H-C=C), 1618, 1596, 1489 (fr, C=C), 1466, 1443, 1331, 1241, 809 (f, H-C=C), 567 (f, C-I); δ_H (CDCl₃, 400,130 MHz) 7,22 (1H, d, ArH, *J* = 8,5 Hz), 7,23-7,27 (1H, m, ArH, parcialmente sobreposto com o sinal de CHCl₃), 7,41-7,47 (2H, m, ArH), 7,66 (1H, dd, ArH, *J* = 8,5 e 1,7 Hz), 8,02 (1H, dd, ArH, *J* = 7,8 e 0,6 Hz), 8,06 (1H, sl, NH), 8,39 (1H, d, ArH, *J* = 1,6 Hz).

III.3.2.1.2. 3-Iodo-9-propil-9H-carbazole (8)⁶⁸

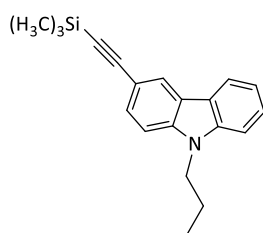


8

A uma solução laranja de 3-iodo-9H-carbazole (7) (5,0 g; 17,06 mmol) em DMF seca (45 mL) foram adicionados 2,35 mL (25,3 mmol) de 1-bromopropano e 8,0 g (57,88 mmol) de K₂CO₃ recém-flamejado, formando-se uma suspensão laranja escura. Colocou-se a suspensão num banho de óleo pré-aquecido a 40 °C e deixou-se sob atmosfera inerte durante 7h, ao fim das quais se aumentou a temperatura para 60 °C. Após *ca.* 16h a 60 °C, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:3), UV] revelou a manutenção do m.p., pelo que se adicionou mais 1,18 mL de 1-bromopropano e aqueceu-se a m.r. a 60 °C durante 18h adicionais. O controlo por c.c.f. mostrou o consumo do m.p. e a m.r. foi processada. Verteu-se a m.r. sobre H₂O, extraiu-se o produto com CH₂Cl₂ e a f.o. resultante foi lavada com H₂O, seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e evaporada. O resíduo obtido foi macerado com *n*-hexano frio, tendo sido isolado um sólido bege em 75,0% (4,29 g); *p.f.*: 65-68 °C (*p.f.* lit.:⁶⁸ 65-66°C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3049 (fr, H-C=C), 2964, 2940, 2930, 2872, 2862 (m, C-H), 1620, 1598, 1586 (m, C=C), 1488, 1466, 1444, 1343, 1219, 798, 751, 723 (m, H-C=C), 593

(f, C-I); δ_H (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,96 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,90 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,2$ Hz), 4,23 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,1$ Hz), 7,19 (1H, d, ArH, $J = 8,6$ Hz), 7,22-7,29 (1H, m, ArH, parcialmente sobreposto com o sinal de CHCl₃), 7,40 (1H, d, ArH, $J = 8,2$ Hz), 7,45-7,53 (1H, m, ArH), 7,70 (1H, dd, ArH, $J = 8,6$ e 1,7 Hz), 8,04 (1H, dd, ArH, $J = 7,8$ e 0,8 Hz), 8,41 (1H, d, ArH, $J = 1,6$ Hz).

III.3.2.1.3. 9-Propil-3-(trimetilsilil)etnil-9H-carbazole (9)⁶⁸

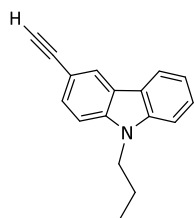


9

Num balão colocou-se 3,0 g (8,94 mmol) de 3-iodo-9-propil-9H-carbazole (8) e 33 mL de Et₃N destilada e seca. À solução resultante foram adicionados sucessivamente 112,0 mg (0,178 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂, 54,5 mg (0,286 mmol) de CuI e 1,53 mL (11,06 mmol) de trimetilsililacetileno (TMSA). Introduziu-se o balão num banho de óleo pré-aquecido a 30 °C, sob atmosfera inerte durante 5h, ao fim das quais o controlo por c.c.f.

[AcOEt:Hex (1:3), UV] mostrou o consumo do m.p.. Filtrou-se a m.r., levou-se o filtrado à secura e dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂, lavando de seguida com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e novamente H₂O. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura, isolando-se 2,20 g de um sólido castanho (80,4%). O material obtido foi usado no passo seguinte sem purificação adicional; ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3055 (fr, H-C=C), 2960, 2942, 2873 (m, C-H), 2155 (f, C≡C), 1624, 1597 (m, C=C), 1249 (f, Si(CH₃)₃), 1222, 1130, 891 (m, H-C=C), 842 (f, Si(CH₃)₃).

III.3.2.1.4. 3-Etnil-9-propil-9H-carbazole (10)⁶⁸



10

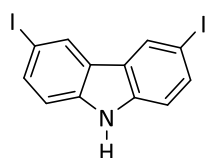
A uma solução castanha-alaranjada de 9-propil-3-(trimetilsilil)etnil-9H-carbazole (9) (1,6 g; 5,24 mmol) em 200 mL de THF seco adicionou-se 1,55 g (5,93 mmol) de TBAF, deixando-se a m.r. à t.a. e sob atmosfera inerte durante 2h. Decorrido esse período, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV] confirmou o consumo completo do m.p.. Levou-se a m.r. à secura, dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂ e lavou-se a f.o. com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa

NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e novamente H₂O. Secou-se a f.o. com MgSO₄ anidro, filtrou-se por gravidade e levou-se à secura, obtendo um óleo laranja escuro que foi purificado por c.c. [CHCl₃:Hex (1:3)], obtendo-se o produto em 41,8% (511,1 mg) como um óleo laranja-acastanhado; ν_{max}/cm^{-1} (filme) 3297 (f, H-C≡C), 3053 (m, H-C=C), 2966, 2934, 2878 (f, C-H), 2103

(f, C≡C), 1627, 1597, 1570 (m, C=C), 1492, 1475, 1466, 1383, 1348, 1331, 1259, 1223, 808 (f, H-C=C), 657 (m, H-C≡C); $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon_{\text{máx}} \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 280 (4,73), 293 (ombro, 2,13), 339 (0,38), 354 (0,37); δ_{H} (CDCl₃, 300,130 MHz) 0,97 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,91 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 3,07 (1H, s, -C≡C-H), 4,27 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,1$ Hz), 7,21-7,30 (1H, m, ArH, parcialmente sobreposto com o sinal de CHCl₃), 7,34 (1H, d, ArH, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (1H, d, ArH, $J = 8,1$ Hz), 7,45-7,53 (1H, m, ArH), 7,59 (1H, dd, ArH, $J = 8,5$ e 1,6 Hz), 8,08 (1H, dd, ArH, $J = 7,8$ e 0,9 Hz), 8,27 (1H, d, ArH, $J = 1,1$ Hz).

III.3.2.2. 3,6-Dietinil-9-propil-9H-carbazole (15)

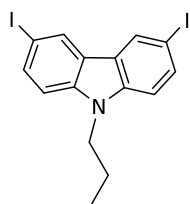
III.3.2.2.1. 3,6-Diiodo-9H-carbazole (12)⁶⁸



12

Num balão colocou-se 16,0 g (96,0 mmol) de carbazole e adicionou-se 250 mL de AcOH glacial. Sujeitou-se a mistura a refluxo, observando-se a dissolução do m.p. e, após 15 min, removeu-se o balão do aquecimento, deixou-se arrefecer e adicionou-se 21,91 g (132 mmol) de KI. Após arrefecimento até 75 °C, adicionou-se 16,24 g (75,89 mmol) de KIO₃ e sujeitou-se novamente a m.r. a refluxo. Após 30 min, verificou-se a alteração da cor da m.r. de carmim para bege, interrompeu-se o aquecimento e filtrou-se a m.r. a quente, obtendo-se 28,05 g de um sólido bege (70,9%); *p.f.*: 195-201 °C (*p.f.* lit.:⁶⁸ 202-204 °C); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3413 (f, N-H), 3053 (fr, H-C=C), 1615, 1578 (m, C=C), 1468, 1425, 1347, 1240, 805 (m, H-C=C), 565 (f, C-I); δ_{H} (CDCl₃, 300,130 MHz) 7,22 (2H, d, ArH, $J = 8,5$ Hz), 7,68 (2H, dd, ArH, $J = 8,5$ e 1,7 Hz), 8,10 (1H, sl, NH), 8,33 (2H, d, ArH, $J = 1,6$ Hz).

III.3.2.2.2. 3,6-Diiodo-9-propil-9H-carbazole (13)⁶⁸

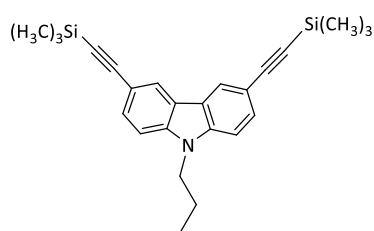


13

A uma solução de 3,6-diiodo-9H-carbazole (12) (5,0 g; 11,93 mmol) em DMF seca (20 mL) adicionou-se 5,0 g (36,18 mmol) de K₂CO₃ recém-flamejado e 1,65 mL (8,1 mmol) de 1-iodopropano. Colocou-se a suspensão castanha resultante num banho de óleo pré-aquecido a 40 °C e sob atmosfera inerte durante 19 h. Decorrido este período, verificou-se por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:3), UV] a presença de m.p., pelo que sujeitou a m.r. a aquecimento a 60 °C durante mais 24 h. Decorridas 43h de reação, verificou-se o consumo total do m.p.. A m.r. foi vertida sobre H₂O e o produto extraído com CH₂Cl₂. A f.o. resultante foi lavada com H₂O, seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura e o resíduo recristalizado de AcOEt/Hex, obtendo-se 3,34 g de um

sólido alaranjado (60,8%); *p.f.*: 110-113 °C (*p.f.* lit.:⁶⁸ 104-106 °C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3053 (fr, H-C=C), 2962, 2926, 2873 (m, C-H), 1618, 1582 (m, C=C), 1468, 1430, 1347, 1221, 795 (m, H-C=C), 560 (f, C-I); δ_H (CDCl₃, 300,130 MHz) 0,93 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,4 Hz), 1,87 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,3 Hz), 4,21 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,1 Hz), 7,18 (2H, d, ArH, *J* = 8,6 Hz), 7,71 (2H, dd, ArH, *J* = 8,6 e 1,7 Hz), 8,33 (2H, d, ArH, *J* = 1,6 Hz).

III.3.2.2.3. 9-Propil-3,6-bis((trimetilsilil)etnil)-9H-carbazole (14)⁶⁸

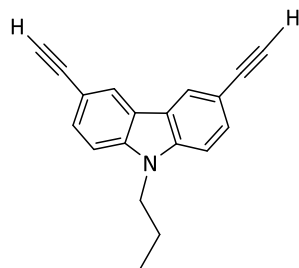


14

Num balão colocou-se 3,2 g (6,936 mmol) de 3,6-diiodo-9-propil-9H-carbazole (13) e adicionaram-se 2,56 mL de THF seco e 25,6 mL de NEt₃ destilada e seca. À solução amarela resultante foram adicionados 87,4 mg (0,122 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂, 43,1 mg (0,222 mmol) de CuI e 2,4 mL (16,65 mmol) de TMSA, verificando-se a alteração da coloração da m.r. de amarela para

uma cor muito escura. A m.r. foi desarejada, o balão fechado com suba e introduzido em banho de óleo pré-aquecido a 30 °C. Ao fim de 5h, fez-se controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV], verificando-se o consumo do m.p.. Levou-se a m.r. à secura, dissolveu-se o resíduo resultante em CH₂Cl₂ e lavou-se a respetiva f.o. com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e novamente H₂O. Secou-se a f.o. com MgSO₄ anidro, filtrou-se por gravidade e levou-se à secura, obtendo-se 1,89 g de um resíduo castanho (68,1%). O material obtido foi usado no passo seguinte sem purificação adicional; ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3063 (fr, H-C=C), 2961, 2899, 2878 (f, C-H), 2153 (m, C≡C), 1629, 1599 (m, C=C), 1249 (f, Si-(CH₃)₃), 1210, 1150, 935 (m, H-C=C), 863, 842 (f, Si-(CH₃)₃).

III.3.2.2.4. 3,6-Dietnil-9-propil-9H-carbazole (15)⁶⁸



15

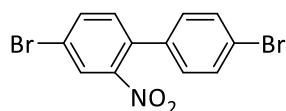
Num balão contendo uma solução de 9-propil-3,6-bis((trimetilsilil)etnil)-9H-carbazole (14) (1,88 g; 4,68 mmol) em 32 mL de uma mistura THF:MeOH (3:1) introduziu-se 3,3 mL de uma solução aquosa NaOH 5M, deixando-se reagir a 25 °C durante 5h. Decorrido esse período, realizou-se controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV] confirmando-se o consumo do m.p.. Verteu-se a m.r. sobre H₂O e extraiu-se o produto com CH₂Cl₂, lavando a f.o. resultante com H₂O.

Secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se por gravidade e levou-se à secura. O resíduo obtido foi

purificado por c.c. [AcOEt:Hex (1:4)] obtendo-se 285,9 mg de um sólido amarelo-acinzentado (23,7%); *p.f.*: 83-85 °C (*p.f. lit.*:⁶⁸ 74-77 °C); ν_{max}/cm^{-1} (filme) 3292 (f, H-C≡C), 3066 (fr, H-C=C), 2964, 2938, 2879 (f, C-H), 2100 (fr, C≡C), 1629, 1597, 1570 (m, C=C), 1480, 1460, 1379, 1348, 1288, 1225, 799 (f, H-C=C), 654 (fr, H-C≡C); λ_{max}/nm ($\epsilon_{max} \times 10^{-4} M^{-1} cm^{-1}$) 255 (6,02), 290 (6,03), 302 (2,70), 344 (0,37), 361 (0,29); δ_H (CDCl₃, 300,130 MHz) 0,96 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,4 Hz), 1,91 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 3,08 (2H, s, -C≡C-H), 4,26 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,2 Hz), 7,34 (2H, d, ArH, *J* = 8,5 Hz), 7,60 (2H, dd, ArH, *J* = 8,5 e 1,5 Hz), 8,22 (2H, d, ArH, *J* = 1,5 Hz).

III.3.2.3. 2,7-Dietinil-9-propil-9H-carbazole (20)

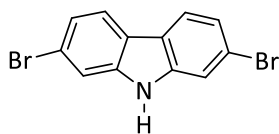
III.3.2.3.1. 4,4'-Dibromo-2-nitrobifenilo (16)⁶⁸



16

Num balão de três tubuladuras equipado com condensador de refluxo, ampola isobárica e termómetro foram colocados 8,16 g (25,6 mmol) de 4,4'-dibromobifenilo e 120 mL de AcOH. Sujeitou-se a suspensão a refluxo e adicionou-se lentamente 40 mL de uma mistura HNO₃ fumante:H₂O (37:3) *via* ampola isobárica, adquirindo a m.r. progressivamente uma coloração laranja. Após adição completa, deixou-se reagir a 100 °C durante 30 minutos. Decorrido esse período, fez-se controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV], verificando-se o consumo do m.p.. A m.r. foi arrefecida à t.a., seguida de banho de gelo, observando-se a precipitação de um sólido amarelo. Filtrou-se a mistura e lavou-se abundantemente com H₂O até pH neutro. O material obtido foi recristalizado de EtOH, isolando-se 7,10 g de um sólido amarelo (77,7%); *p.f.*: 122-127 °C (*p.f. lit.*:⁶⁸ 125-127 °C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3093, 3074 (fr, H-C=C), 1592, 1494 (m, C=C), 1523, 1350 (f, C-NO₂), 1072 (m, C-Br); δ_H (CDCl₃, 400,130 MHz) 7,16 (2H, d, ArH, *J* = 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, ArH, *J* = 8,2 Hz), 7,56 (2H, d, ArH, *J* = 8,4 Hz), 7,76 (1H, dd, ArH, *J* = 8,2 e 2,0 Hz), 8,03 (2H, d, ArH, *J* = 1,9 Hz).

III.3.2.3.2. 2,7-Dibromo-9H-carbazole (17)⁶⁸

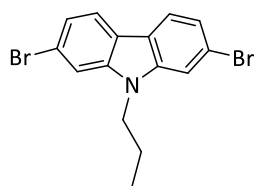


17

Num balão colocou-se 6,9 g (19,3 mmol) de 4,4'-dibromo-2-nitrobifenilo (16) e adicionou-se 25,4 mL de P(OEt)₃, formando-se uma suspensão amarela. Levou-se a m.r. a refluxo, verificando-se a solubilização da suspensão com o aumento da temperatura. Após 18h em refluxo, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV] revelou ainda a presença de m.p.,

mantendo-se o refluxo por mais 2h. Levou-se a m.r. à secura, obtendo-se um óleo viscoso castanho escuro que foi sujeito a purificação por c.c. [CHCl_3 :Hex (3:1)], obtendo-se 4,07 g de um sólido amarelo claro (64,9%); *p.f.*: 210-214 °C (*p.f.* lit.:⁶⁸ 236-238 °C); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3408 (f, N-H), 3085 (fr, H-C=C), 1623, 1600 (m, C=C), 1477, 1422, 1325, 1318, 1248, 1048, 800 (f, H-C=C), 663 (fr, C-Br); δ_{H} (CDCl_3 , 300,130 MHz) 7,36 (2H, dd, ArH, $J = 8,3$ e 1,3 Hz), 7,58 (2H, d, ArH, $J = 1,3$ Hz), 7,88 (2H, d, ArH, $J = 8,3$ Hz), 8,05 (1H, sl, NH).

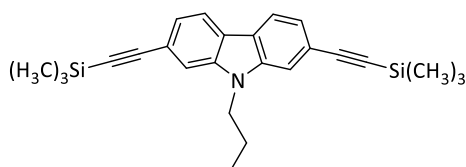
III.3.2.3.3. 2,7-Dibromo-9-propil-9H-carbazole (18)⁶⁸



18

Num balão contendo uma solução amarela de 2,7-dibromo-9H-carbazole (17) (1,2 g; 3,69 mmol) em DMF seca (6,2 mL), introduziu-se 1,55 g (11,21 mmol) de K_2CO_3 recém-flamejado e 515 μL (5,61 mmol) de 1-bromopropano. Colocou-se o balão sobre um banho de óleo pré-aquecido a 60 °C e sob atmosfera inerte. Passadas 23h de reação fez-se controlo por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (3:1), UV] verificando-se o consumo do m.p.. A m.r. foi vertida sobre H_2O , extraindo-se o produto com CH_2Cl_2 . A f.o. resultante foi lavada com H_2O , seca com MgSO_4 anidro, filtrada por gravidade e levada à secura, obtendo-se um resíduo amarelo. Após suspensão em *n*-hexano, isolou-se um sólido branco em 28,3% (382,5 mg). Uma segunda fração foi recuperada das águas-mãe em 42,9% (581,3 mg); *p.f.*: 107-110 °C (*p.f.* lit.:⁶⁸ 86-88°C); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3057 (fr, H-C=C), 2964, 2933, 2875 (m, C-H), 1620, 1585 (m, C=C), 1484, 1424, 1324, 1314, 1221, 1056, 787 (f, H-C=C), 667 (fr, C-Br); δ_{H} (CDCl_3 , 400,130 MHz) 0,99 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,89 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 4,18 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,3$ Hz), 7,34 (2H, dd, ArH, $J = 8,3$ e 1,6 Hz), 7,54 (2H, d, ArH, $J = 1,5$ Hz), 7,89 (2H, d, ArH, $J = 8,3$ Hz).

III.3.2.3.4. 9-Propil-2,7-bis((trimetilsilil)etnil)-9H-carbazole (19)⁶⁸

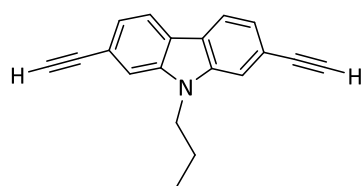


19

Num tubo de vidro colocou-se 110 mg (0,3 mmol) de 2,7-dibromo-9-propil-9H-carbazole (18) e adicionou-se 1,29 mL de tolueno seco, 3,9 mL de Et_3N destilada, 10,5 mg (0,015 mmol) de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 5,71 mg (0,030 mmol) de CuI e 7,87 mg (0,030 mmol) de PPh_3 . Por fim, adicionou-se 260 μL (1,8 mmol) de TMSA, desarejou-se a m.r. com árgon, selou-se o tubo com septo de PTFE (pressão máxima até 35 atm; 10 mL de capacidade) e colocou-se num banho de óleo pré-aquecido a 130 °C. Após 1h, foi feito controlo por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (1:2), UV] verificando-

se o consumo do m.p.. A m.r. foi levada à securo, o resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1M, solução aquosa NH₄SCN 10% e novamente H₂O. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à securo, obtendo-se um resíduo castanho em 78,0% (94,0 mg). O material obtido foi usado no passo seguinte sem purificação adicional; ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3056 (fr, H-C=C), 2962, 2899, 2874 (m, C-H), 2150 (m, C≡C), 1625, 1599 (m, C=C), 1249 (m, Si(CH₃)₃), 1188, 1127, 980 (m, H-C=C), 847 (f, Si(CH₃)₃).

III.3.2.3.5. 2,7-Dietinil-9-propil-9H-carbazole (20)⁶⁸



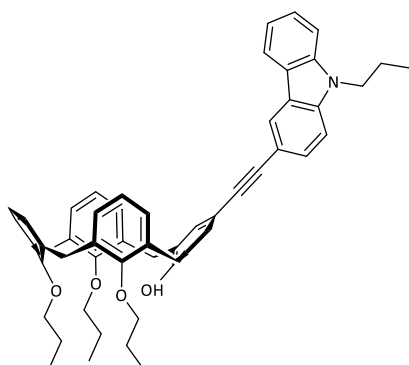
20

A uma solução amarela de 9-propil-2,7-bis(trimetilsililetinil)-9H-carbazole (19) (450 mg; 1,12 mmol) em THF seco (42 mL), adicionou-se 656,3 mg (2,46 mmol) de TBAF, adquirindo a m.r. coloração avermelhada. Após 50 min à t.a. e sob atmosfera inerte, realizou-se controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:2), UV]

verificando-se o consumo do m.p.. A m.r. foi levada à securo e o resíduo obtido foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com solução aquosa HCl 10% e H₂O até pH neutro. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à securo, obtendo-se um resíduo oleoso castanho que foi purificado por c.c. [CHCl₃:Hex (1:2)], sendo isolado o produto como um sólido amarelo-alaranjado em 58,0% (167,2 mg); *p.f.*: 71-78 °C (*p.f. lit.*:⁶⁸ 75-77°C); ν_{max}/cm^{-1} (filme) 3292 (f, H-C≡C), 3069 (fr, H-C=C), 2966, 2934, 2877 (m, C-H), 2103 (m, C≡C), 1627, 1602, 1560 (m, C=C), 1491, 1458, 1435, 1325, 1277, 1228, 810 (f, H-C=C), 654, 611 (m, H-C≡C); λ_{max}/nm ($\epsilon_{max} \times 10^{-4} M^{-1}cm^{-1}$) 261 (6,16), 314 (3,14), 328 (5,63), 359 (0,87), 376 (0,65); δ_H (CDCl₃, 300,130 MHz) 0,98 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,4 Hz), 1,91 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 3,16 (2H, s, -C≡C-H), 4,23 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,2 Hz), 7,37 (2H, dd, ArH, *J* = 8,0 e 0,7 Hz), 7,56 (2H, sl, ArH), 8,00 (2H, d, ArH, *J* = 8,1 Hz).

III.3.3. Síntese de Sistemas Calixareno-Carbazole Monossustituídos

III.3.3.1. *p*-H-Calix-trirop-3-CBZ (21)

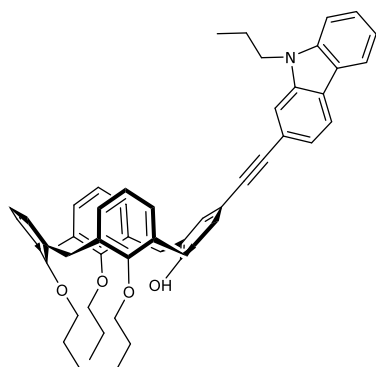


21

Num balão introduziu-se 20 mg ($2,96 \times 10^{-2}$ mmol) de 5-iodo-25-hidroxi-26,27,28-triropoxi-calix[4]areno (**4**) e dissolveu-se o sólido em 600 μ L de tolueno seco e 1,20 mL de Et₃N destilada e seca. À solução resultante adicionou-se 1,48 mg ($2,07 \times 10^{-3}$ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ e 0,40 mg ($2,07 \times 10^{-3}$ mmol) de CuI, formando-se uma suspensão amarela. O conteúdo do balão foi desarejado e o balão selado com uma suba. Noutro recipiente preparou-se uma solução de 7,6 mg ($3,26 \times 10^{-2}$ mmol) 3-etinil-9-propil-9H-carbazole (**10**) em 600 μ L de tolueno seco, desarejou-se a mesma e selou-se o recipiente com uma suba. O conteúdo de ambos os recipientes foi sujeito a quatro ciclos de *freeze-pump-thaw* cada. A solução de **10** foi adicionada ao balão *via* seringa e a suspensão resultante foi desarejada e sujeita a aquecimento num banho de óleo pré-aquecido a 35 °C durante 5h. Decorrido esse período, o controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:1), UV] indicou o consumo dos m.p.. A m.r. foi levada à secura e o resíduo resultante dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura. O resíduo obtido foi purificado por c.c.p. [CHCl₃:Hex (1:1)], obtendo-se o produto pretendido em 3,1 mg (13,4%) sob a forma de resíduo oleoso laranja escuro; ν_{max}/cm^{-1} (filme) 3533 (f, OH), 3060 (fr, H-C=C), 2961, 2926, 2853 (f, C-H), 2205 (fr, C=C interno), 1626, 1592, 1565 (m, C=C), 1492, 1479, 1459, 1435, 1385, 1350, 1327, 1295, 1260, 1248, 1223, 1208, 1201, 1156, 1087, 1004, 965, 804 (f, H-C=C); λ_{max}/nm ($\epsilon_{max} \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 296 (1,96), 332 (ombro, 1,19); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,94 (3H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,5$ Hz), 1,10 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,13 (6H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,5$ Hz), 1,83-2,02 (6H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃ (2H) e -O-CH₂-CH₂-CH₃ (4H)), 2,22-2,38 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,23 e 3,33 (2H cada, d, ArCH₂Ar, $J = 13,1$ e 13,8 Hz respetivamente), 3,70-3,80 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,81-3,89 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 4,29 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,2$ Hz), 4,37 e 4,42 (2H cada, d, ArCH₂Ar, $J = 13,8$ e 13,1 Hz respetivamente), 5,09 (1H, s, ArOH), 6,35-6,44 (4H, m, Ar_{CALIX}H), 6,48 (2H, dd, Ar_{CALIX}H, $J = 7,0$ Hz e 2,4 Hz), 6,98 (1H, t, Ar_{CALIX}H, $J = 7,5$ Hz), 7,18 (2H, d, Ar_{CALIX}H, $J = 7,4$ Hz), 7,24-7,27 (1H, m, Ar_{CBZ}H₍₆₎; sobreposto com o sinal de CHCl₃), 7,37 (1H, sl, Ar_{CBZ}H₍₁₎), 7,38-7,53 (4H, m, Ar_{CALIX}H (2H) e Ar_{CBZ}H_(7,8)(2H)), 7,65 (1H, dd, Ar_{CBZ}H₍₂₎, $J = 8,5$ e 1,6 Hz), 8,10 (1H, d, Ar_{CBZ}H₍₅₎, $J = 7,7$), 8,31 (1H, d, Ar_{CBZ}H₍₄₎, $J = 1,3$ Hz); δ_{C} (CDCl₃, 100,613 MHz) 9,54 (-O-CH₂-CH₂-CH₃ distal), 10,76 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 11,76 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 22,30 e 22,35 (-O-CH₂-CH₂-

CH₃), 23,40 (-O-CH₂-CH₂-CH₃ e -N-CH₂-CH₂-CH₃), 30,55 e 30,72 (ArCH₂Ar), 44,73 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 76,47 e 77,56 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 108,67 e 108,86 (Ar_{CBZ}C₍₁₎), 119,17 (Ar_{CBZ}C₍₆₎), 120,45 (Ar_{CBZ}C₍₅₎), 122,96 e 123,06 (Ar_{CALIX}C), 123,73 (Ar_{CBZ}C₍₄₎), 125,92 (Ar_{CBZ}C_(7,8) e Ar_{CALIX}C), 127,89 e 128,04 (Ar_{CALIX}C), 129,13 (Ar_{CBZ}C₍₂₎ e Ar_{CALIX}C), 131,73 (Ar_{CALIX}C); a atribuição de sinais ¹H e ¹³C foi realizada com recurso ao espectro de ¹³C-¹H HSQC (CDCl₃).

III.3.3.2. *p*-H-Calix-tri-prop-2-CBZ (22)



22

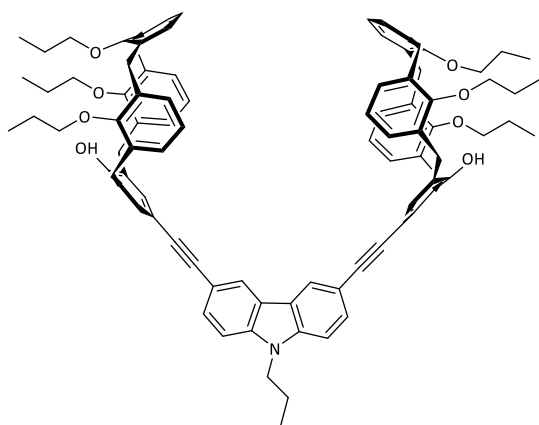
A um balão contendo 20 mg ($2,96 \times 10^{-2}$ mmol) de 5-iodo-25-hidroxi-26,27,28-tri-propoxi-calix[4]areno (**4**) adicionou-se 600 μ L de tolueno seco, 1,20 mL de Et₃N destilada e seca, 1,48 mg ($2,07 \times 10^{-3}$ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ e 0,40 mg ($2,07 \times 10^{-3}$ mmol) de CuI, formando-se uma suspensão amarela. Desarejou-se a suspensão e selou-se o balão com uma suba. Noutro recipiente preparou-se uma solução de 2-etinil-9-propil-9H-carbazole (**11**) (7,6 mg; $3,26 \times 10^{-2}$ mmol) em 600 μ L de tolueno seco, que se

desarejou antes de se selar o recipiente com uma suba. O conteúdo de cada recipiente foi submetido a quatro ciclos de *freeze-pump-thaw*. A solução de **11** foi adicionada à suspensão contida no balão *via* seringa. A m.r. foi desarejada e colocada sobre um banho de óleo pré-aquecido a 35 °C durante 5h. Passadas as 5h, o controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:2), UV] indicou o consumo dos m.p., pelo que se processou a m.r.. Levou-se a m.r. à *secura* e o resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O. A f.o. foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à *secura*. O resíduo foi sujeito a uma purificação por c.c.p. [CHCl₃:Hex (1:2)], obtendo-se o produto desejado em 3,2 mg (13,8%) enquanto um resíduo oleoso laranja; δ_{H} (CDCl₃, 300,130 MHz) 0,94 (3H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,5 Hz), 1,01 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,4 Hz), 1,12 (6H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7,5 Hz), 1,83-2,01 (6H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃ (2H) e -O-CH₂-CH₂-CH₃ (4H)), 2,23-2,36 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,23 e 3,33 (2H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,1 Hz e 13,8 Hz, respetivamente), 3,75 (4H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 6,8 Hz), 3,84 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 4,29 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 4,37 e 4,41 (2H cada, d, ArCH₂Ar, *J* = 13,7 Hz e 13,1 Hz, respetivamente), 5,17 (1H, s, ArOH), 6,39-6,49 (6H, m, Ar_{CALIX}H), 6,98 (1H, t, Ar_{CALIX}H, *J* = 7,4 Hz), 7,18 (2H, d, Ar_{CALIX}H, *J* = 7,4 Hz), 7,24-7,30 (1H, m, Ar_{CBZ}H₍₆₎); sobreposto com o sinal do CDCl₃), 7,39-7,50 (5H, m, Ar_{CALIX}H (2H) e Ar_{CBZ}H_(3,7,8) (3H)), 7,61 (1H, s, Ar_{CBZ}H₍₁₎), 8,07 (2H, t, Ar_{CBZ}H_(4,5), *J* = 7,8 Hz).

III.3.4. Síntese de Sistemas Diméricos de Calixareno-Carbazole

III.3.4.1. Bis-(*p*-H-Calix-trirop)-3,6-CBZ (**23**)

Síntese clássica



23

Num balão contendo uma solução de 5-iodo-25-hidroxi-26,27,28-triisopropoxi-calix[4]areno (**4**) (120 mg; 0,177 mmol) em Et₃N destilada e seca (7,09 mL) introduziu-se 8,89 mg (1,24 x 10⁻² mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ e 2,41 mg (1,24 x 10⁻² mmol) de CuI, formando-se uma suspensão amarela. Desarejou-se a m.r., o balão foi selado com suba e introduzido num banho de óleo pré-aquecido a 35 °C. Adicionou-se lentamente durante 4h, *via* seringa, uma solução previamente preparada de

21,73 mg (8,50 x 10⁻² mmol) de 3,6-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**15**) em 7,09 mL de tolueno seco (solução amarela-alaranjada). Após a adição, a m.r. foi mantida nessas condições durante 1h, verificando-se a alteração progressiva da cor da m.r. para laranja-avermelhada. Ao fim das 5h, realizou-se o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:8), UV], verificando-se o consumo do m.p., pelo que se levou a m.r. à secura. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e a f.o. resultante lavada com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O, seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura. O resíduo resultante foi purificado por c.c. [AcOEt:Hex (1:8)], obtendo-se 42,6 mg de um sólido branco-amarelado (37,0%); ν_{max}/cm^{-1} (filme) 3533 (f, OH), 3060 (fr, H-C=C), 2963, 2929, 2877 (f, C-H), 2206 (fr, C≡C interno), 1627, 1605, 1568 (fr, C=C), 1490, 1458, 1433, 1385, 1351, 1285, 1249, 1224, 1209, 1201, 1088, 1005, 965, 806 (f, H-C=C); λ_{max}/nm ($\epsilon_{max} \times 10^{-4} M^{-1} cm^{-1}$) 269 (4,85), 305 (6,72), 320 (6,86), 344 (ombro, 5,11); δ_H (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,94 (6H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,5$ Hz), 1,01 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,13 (12H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,86-1,98 (10H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃ (8H) e -N-CH₂-CH₂-CH₃ (2H)), 2,25-2,31 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,22 (4H, d, ArCH₂Ar, $J = 13,1$ Hz), 3,34 (4H, d, ArCH₂Ar, $J = 13,7$ Hz), 3,74-3,78 (8H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,83-3,87 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 4,29 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,3$ Hz), 4,38 (4H, d, ArCH₂Ar, $J = 13,9$ Hz), 4,42 (4H, d, ArCH₂Ar, $J = 13,2$ Hz), 5,08 (2H, s, ArOH), 6,37-6,43 (8H, m, Ar_{CALIX}H), 6,48-6,50 (4H, m, Ar_{CALIX}H), 6,98 (2H, t, Ar_{CALIX}H, $J = 7,4$ Hz), 7,18 (4H, d, Ar_{CALIX}H, $J = 7,5$ Hz), 7,36-7,42 (6H, m, Ar_{CALIX}H (4H) e Ar_{CBZ}H_(1,8) (2H)), 7,67 (2H, dd, Ar_{CBZ}H_(2,7), $J = 8,5$ e 1,7 Hz), 8,30 (2H, d, Ar_{CBZ}H_(4,5), $J = 1,7$ Hz); δ_C (CDCl₃, 100,613 MHz) 9,54 (-

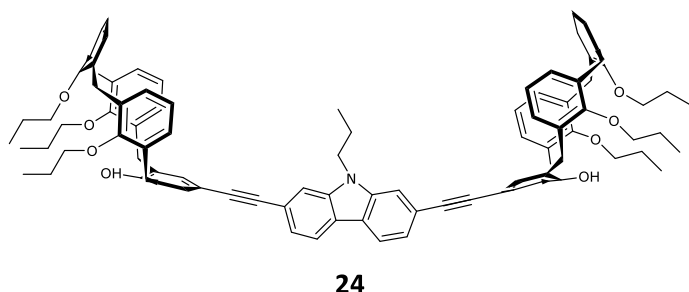
O-CH₂-CH₂-CH₃ distal), 10,76 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 11,74 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 22,36 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 23,40 (-O-CH₂-CH₂-CH₃ distal e -N-CH₂-CH₂-CH₃), 30,56 e 30,72 (Ar-CH₂-Ar), 44,87 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 76,47 e 77,55 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 108,89 (Ar_{CBZ}-C_(1,8) e Ar_{Calix}-C), 122,95 e 123,07 (Ar_{Calix}-C), 123,82 (Ar_{CBZ}-C_(4,5)), 127,90, 128,05 e 129,14 (Ar_{Calix}-C), 129,53 (Ar_{CBZ}-C_(2,7)), 131,77 (Ar_{Calix}-C); a atribuição de sinais ¹H e ¹³C foi realizada com recurso a espectros de ¹³C-¹H HSQC, ¹³C-¹H HMBC, COSY e NOESY (CDCl₃).

Síntese via reator de microondas

Num tubo de vidro introduziu-se 25 mg ($3,69 \times 10^{-2}$ mmol) de 5-iodo-25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (**4**) e adicionou-se 1,48 mL de tolueno seco e 1,48 mL de Et₃N destilada e seca. À solução resultante adicionou-se 1,85 mg ($2,59 \times 10^{-3}$ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂, 0,50 mg ($2,59 \times 10^{-3}$ mmol) de CuI e 4,53 mg ($1,76 \times 10^{-2}$ mmol) de 3,6-dietinil-9-propil-9H-carbazole (**15**). A m.r. foi desarejada e o tubo selado com um septo de PTFE (pressão máxima até 35 atm; 10 mL de capacidade). Colocou-se o tubo a reagir num reator de microondas durante 1h, a 35 °C. Decorrido esse período, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:8), UV] indicou o consumo total de **15** pelo que se processou a m.r.. Esta foi levada à secura e o resíduo resultante dissolvido em CH₂Cl₂. A f.o. foi lavada com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O, seca com MgSO₄ anidro, filtrada por gravidade e levada à secura. O resíduo foi macerado em *n*-Hexano. Após filtração, levou-se o filtrado à secura, obtendo-se o produto pretendido sobre a forma de um sólido laranja pálido em 7,4 mg (31,0%).

III.3.4.2. Bis-(*p*-H-Calix-trirop)-2,7-CBZ (**24**)

Síntese clássica



A um ballão contendo uma solução de 5-iodo-25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (**4**) (165,7 mg; 0,245 mmol) em Et₃N destilada e seca (9,8 mL), adicionou-se 12,3 mg ($1,71 \times 10^{-2}$ mmol) de

PdCl₂(PPh₃)₂ e 3,33 mg ($1,71 \times 10^{-2}$ mmol) de CuI, formando-se uma suspensão amarela. Desarejou-se a suspensão, selou-se o balão com uma suba e colocou-se sobre um banho de óleo

pré-aquecido a 35 °C. Noutro recipiente, preparou-se uma solução de 60 mg (0,233 mmol) de 2,7-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**20**) em 9,8 mL de tolueno seco, que se adicionou lentamente ao balão *via* seringa, durante 4h. Com esta adição terminada, deixou-se a m.r. sobre as condições previamente descritas durante 1h adicional, ao fim da qual o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:8), UV] indicou o consumo dos m.p.. Levou-se a m.r. à secura, dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂ e lavou-se o mesmo com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O. Secou-se a f.o. com MgSO₄ anidro, filtrou-se por gravidade e levou-se à secura, obtendo-se um resíduo que purificado por c.c. [AcOEt:Hex (1:8)] deu origem a 10,7 mg do produto desejado (6,5%) sob a forma de um sólido amarelo-alaranjado; ν_{max}/cm^{-1} (filme) 3533 (f, OH), 3062 (fr, H-C≡C), 2960, 2925, 2875 (f, C-H), 2205 (fr, C≡C interno), 1626, 1598, 1559 (fr, C=C), 1482, 1458, 1435, 1387, 1328, 1295, 1249, 1230, 1208, 1200, 1087, 1004, 965, 806 (f, H-C=C); λ_{max}/nm ($\epsilon_{max} \times 10^{-4} M^{-1} cm^{-1}$) 267 (4,50), 292 (3,04), 360 (5,59), 373 (5,49); δ_H (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,95 (6H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,6$ Hz), 1,04 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,13 (12H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,82-2,04 (10H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃ (8H) e -N-CH₂-CH₂-CH₃ (2H)), 2,23-2,36 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,23 e 3,34 (4H cada, d, ArCH₂Ar, $J = 13,1$ e 13,8 Hz, respetivamente), 3,70-3,81 (8H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,81-3,90 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 4,29 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,3$ Hz), 4,38 e 4,42 (4H cada, d, ArCH₂Ar, $J = 13,8$ e 13,1 Hz, respetivamente), 5,17 (2H, s, ArOH), 6,35-6,54 (12H, m, Ar_{CALIX}H), 6,98 (2H, t, Ar_{CALIX}H, $J = 7,4$ Hz), 7,19 (4H, d, Ar_{CALIX}H, $J = 7,5$ Hz), 7,39 (4H, s, Ar_{CALIX}H), 7,43 (2H, dd, Ar_{CBZ}H_(3,6), $J = 8,0$ e 1,3 Hz), 7,61 (2H, s, Ar_{CBZ}H_(1,8)), 8,04 (2H, d, Ar_{CBZ}H_(4,5), $J = 8,1$ Hz); δ_C (CDCl₃, 100,613 MHz) 9,53 (-O-CH₂-CH₂-CH₃ distal), 10,76 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 11,75 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 22,25 e 22,35 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 23,39 (-O-CH₂-CH₂-CH₃ e -N-CH₂-CH₂-CH₃), 30,52 e 30,70 (ArCH₂Ar), 44,75 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 76,46 e 77,48 (-O-CH₂-CH₂-CH₃), 111,75 (Ar_{CBZ}C_(1,8)), 120,27 (Ar_{CBZ}C_(4,5)), 122,72 (Ar_{CBZ}C_(3,6)), 122,72, 123,07, 127,84, 128,08, 129,14 e 131,87 (Ar_{CALIX}C); a atribuição de sinais ¹H e ¹³C foi realizada com recurso ao espetro de ¹³C-¹H HSQC (CDCl₃).

Síntese *via* reator de microondas

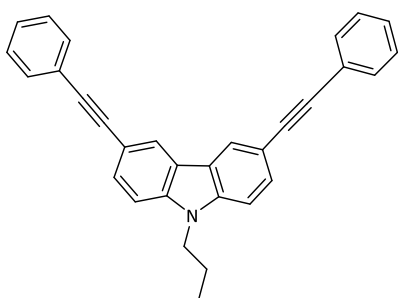
Num tubo de vidro adicionou-se 25 mg ($3,69 \times 10^{-2}$ mmol) de 5-iodo-25-hidroxi-26,27,28-tripropoxi-calix[4]areno (**4**), que se dissolveu em 1,48 mL de tolueno seco e 1,48 mL de Et₃N destilada e seca. A esta solução adicionou-se 1,85 mg ($2,59 \times 10^{-3}$ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂, 0,50 mg ($2,59 \times 10^{-3}$ mmol) de CuI e 9,05 mg ($3,52 \times 10^{-2}$ mmol) de 2,7-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**20**). Desarejou-se o conteúdo do tubo, selou-se o mesmo com um septo de PFTE (pressão máxima até 35 atm; 10 mL de capacidade) e colocou-se o tubo a reagir num reator de microondas durante 1h,

a 35 °C. Decorrido este período, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:8), UV] revelou o consumo dos m.p.. Transferiu-se o conteúdo do tubo para um balão, arrastando o mesmo com CH₂Cl₂, e levou-se à secura. Dissolveu-se o resíduo resultante em CH₂Cl₂ e lavou-se com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O. Recuperou-se a f.o., secou-se a mesma com MgSO₄ anidro, filtrou-se e levou-se à secura. O resíduo obtido foi macerado em *n*-Hexano, verificando-se a formação de um sólido laranja escuro. Após filtração, levou-se o filtrado à secura e constatou-se que este consistia no produto de interesse, em 6,9 mg (14,5%) sob a forma de um sólido amarelo.

III.3.5. Síntese de Compostos Modelo

III.3.5.1. Composto Modelo Bis-Ph-3,6-CBZ (25)

Síntese clássica



25

Num balão colocou-se 14,01 µL (0,123 mmol) de iodobenzeno e adicionou-se 4,92 mL de Et₃N destilada e seca, 6,17 mg (8,61 x 10⁻³ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ e 1,67 mg (8,61 x 10⁻³ mmol) de CuI, formando-se uma suspensão amarela. Desarejou-se a mesma e selou-se o sistema com uma suba, colocando o balão num banho de óleo pré-aquecido a 35 °C. A esta suspensão adicionou-se uma solução previamente preparada de 3,6-dietinil-9-propil-9*H*-carbazole (**15**) (15,02 mg; 5,84 x 10⁻² mmol) em tolueno seco (4,92 mL). Após adição lenta durante 4h, deixou-se a m.r. 1h adicional e, decorrido esse período, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:8), UV] indicou o consumo do m.p., pelo que se processou a m.r.. Levou-se a m.r. à secura, dissolveu-se o resíduo resultante em CH₂Cl₂ e lavou-se com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O. Secou-se a f.o. com MgSO₄ anidro, filtrou-se e levou-se à secura. O resíduo foi macerado em *n*-Hexano, obtendo-se o produto desejado enquanto um sólido castanho alaranjado em 12,5 mg (52,3%); ν_{max}/cm^{-1} (filme) 3057 (fr, H-C=C), 2960, 2926, 2875 (m, C-H), 2210 (fr, C≡C interno), 1629, 1594, 1572 (m, C=C), 1494, 1479, 1460, 1440, 1381, 1350, 1286, 1222, 1150, 1130, 807 (f, H-C=C); λ_{max}/nm ($\epsilon_{max} \times 10^{-4} M^{-1} cm^{-1}$) 261 (3,03), 311 (4,36), 337 (3,05), 383 (0,48); δ_H (CDCl₃, 300,130 MHz) 0,99 (3H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,4$ Hz), 1,93 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 4,28 (2H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J = 7,2$ Hz), 7,31-7,43 (8H, m, Ar_H (6H) e Ar_{CBZH(1,8)} (2H)), 7,59 (4H, d, Ar(H)-C≡C-, $J = 6,9$ Hz), 7,66 (2H, d, Ar_{CBZH(2,7)}}, $J = 8,5$ Hz), 8,29 (2H, s, Ar_{CBZH(4,5)}}); δ_C (CDCl₃, 75,468 MHz) 11,71

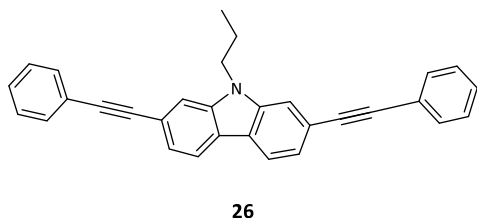
(-N-CH₂-CH₂-CH₃), 22,73 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 44,83 (-N-CH₂-CH₂-CH₃), 108,98 (Ar_{CBZ}C_(1,8)), 124,10 (Ar_{CBZ}C_(4,5)), 127,80 e 128,28 (Ar(CH)_{m,p}-C≡C-), 129,65 (Ar_{CBZ}C_(2,7)), 131,43 (Ar(CH)_o-C≡C-); a atribuição de sinais ¹H e ¹³C foi realizada com recurso ao espetro de ¹³C-¹H HSQC (CDCl₃).

Síntese via reator de microondas

A um tubo de vidro adicionou-se 6,8 µL (5,91 x 10⁻² mmol) de iodobenzeno, 2,35 mL de tolueno seco e 2,35 mL de Et₃N destilada e seca. A esta solução adicionou-se 2,96 mg (4,14 x 10⁻³ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂, 0,80 mg (4,14 x 10⁻³ mmol) de CuI e 7,24 mg (2,81 x 10⁻² mmol) de 3,6-dietinil-9-propil-9H-carbazole (**15**). O conteúdo do tubo foi desarejado, selou-se com um septo de PTFE (pressão máxima até 35 atm; 10 mL de capacidade) e colocou-se o tubo a reagir num reator de microondas a 35 °C durante 1h. Este procedimento foi realizado para dois tubos. Decorrido este período, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:8), UV] revelou o consumo dos m.p. em ambos, pelo que se transferiu o conteúdo dos tubos para um balão, arrastando com CH₂Cl₂, e levou-se à secura. Dissolveu-se o resíduo resultante em CH₂Cl₂ e lavou-se com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O. Recuperou-se a f.o., secou-se a mesma com MgSO₄ anidro, filtrou-se e levou-se à secura. O resíduo obtido foi macerado em *n*-Hexano, verificando-se a formação de um sólido laranja escuro. Após filtração, levou-se o filtrado à secura e constatou-se que este consistia no produto de interesse, em 12,0 mg (52,0%) sob a forma de um sólido branco amarelado.

III.3.5.2. Composto Modelo Bis-Ph-2,7-CBZ (**26**)

Síntese clássica



Num balão colocou-se 14,01 µL (0,123 mmol) de iodobenzeno e adicionou-se 4,92 mL de Et₃N destilada e seca, 6,17 mg (8,61 x 10⁻³ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ e 1,67 mg (8,61 x 10⁻³ mmol) de CuI. Desarejou-se a suspensão formada e selou-se o sistema com uma suba, colocando o balão sobre um banho de óleo pré-aquecido a 35 °C. Ao conteúdo do balão foi adicionada uma solução previamente preparada de 30,14 mg (0,117 mmol) de 2,7-dietinil-9-propil-9H-carbazole (**20**) em 4,92 mL de tolueno seco. A adição foi realizada ao longo de 4h, deixando-se a m.r. a reagir 1h adicional sob as condições descritas. Decorridas as 5h de reação, o

controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:2), UV] revelou o consumo do m.p.. Levou-se a m.r. à secura, dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂ e lavou-se a f.o. resultante com H₂O acidulada, H₂O, solução aquosa NaHSO₃ 0,1 M, solução aquosa NH₄SCN 10% e H₂O. Secou-se a f.o. com MgSO₄ anidro, filtrou-se por gravidade e levou-se à secura, obtendo-se um resíduo laranja. Por c.c.f., verificou-se que a composição do resíduo consistia numa mistura complexa, pelo que não se prosseguiu com a purificação do mesmo.

Síntese via reator de microondas

Num tubo de vidro colocou-se 6,8 µL ($5,91 \times 10^{-2}$ mmol) de iodobenzeno, 2,35 mL de tolueno seco, 2,35 mL de Et₃N destilada e seca, 2,96 mg ($4,14 \times 10^{-3}$ mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ e 0,80 mg ($4,14 \times 10^{-3}$ mmol) de CuI. Por fim, adicionou-se 7,24 mg ($2,81 \times 10^{-2}$ mmol) de 2,7-dietinil-9-propil-9H-carbazole (**20**). Desarejou-se o conteúdo do tubo, selou-se o mesmo com um septo de PTFE (pressão máxima até 35 atm; 10 mL de capacidade) e colocou-se a reagir num reator de microondas a 35 °C durante 1h. Decorrido este período, o controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:8), UV] revelou o consumo parcial do m.p., embora também a formação de uma mistura complexa. Colocou-se o tubo a reagir 1h adicional, contudo novo controlo por c.c.f. apresentou a mesma mistura complexa que anteriormente, pelo que se abandonou esta via sintética.

IV. PERSPETIVAS FUTURAS

Neste trabalho foi possível sintetizar novos sistemas diméricos **bis-(*p*-H-Calix-tri prop)-CBZ** e avaliar a sua capacidade sensorial para com fulerenos (C_{60} e C_{70}), verificando-se constantes de associação bastante significativas para todos os pares estudados com seletividades variáveis.

A baixa solubilidade exibida pelos fulerenos em CH_2Cl_2 condicionou a realização dos ensaios de extinção de fluorescência em concentrações mais elevadas. Como trabalho futuro, poderão ser utilizados solventes onde os fulerenos sejam mais solúveis, nomeadamente tolueno.

Face aos resultados obtidos na complexação de moléculas de grandes dimensões por parte dos novos sistemas calixareno-carbazole, outros analitos com características idênticas poderão ser testados, nomeadamente ftalocianinas, porfirinas, entre outros.

Futuramente, poderão ainda ser desenvolvidos sistemas de calixareno-carbazole contendo diferentes substituintes no bordo inferior, por exemplo com maior carácter hidrofílico, que possam contribuir para melhorar a seletividade dos sensores para analitos específicos. Alternativamente, poderão ser desenvolvidas novas cápsulas constituídas por uma unidade de calix[4]areno central ligada a duas unidades de carbazole mono-etinílicas.

Por fim, tendo sido possível sintetizar com sucesso os bis-calixarenos com o recurso a um reator de microondas, esta será uma via interessante a explorar como técnica mais sustentável para a obtenção de sensores químicos fluorescentes.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Kumar, R.; Sharma, A.; Singh, H.; Suating, P.; Kim, H. S.; Sunwoo, K.; Shim, I.; Gibb, B. C.; Kim, J. S., *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 9657–9721.
2. Gutsche, C. D., *Calixarenes - An Introduction*, The Royal Society of Chemistry, **2008**.
3. Shinkai, S., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8933–8968.
4. Jose, P.; Menon, S., *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2007**, 2007.
5. Gardiner, W. H., Tese de Doutorado, *Investigations into the synthesis of upper-rim functionalised calix[4]arenes and their applications*, University of East Anglia, Norwich, **2016**.
6. Gutsche, C. D., *Aldrichimica Acta*, **1995**, 28, 3–9.
7. Böhmer, V., *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1995**, 34, 713–745.
8. Bajaj, L.; Chawla, H. M.; Kumar, S.; Hundal, G.; Hundal, M. S., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2014**, 78, 89–96.
9. Harvey, P. D., *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 233–234, 289–309.
10. Hennrich, G.; Murillo, T.; Prados, P.; Al-saraierh, H.; El-Dali, A.; Thompson, D. W.; Collins, J.; Georghiou, P. E.; Teshome, A.; Asselberghs, I.; Clays, K., *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 7753–7761.
11. Gutsche, C. D.; Lin, L.-G., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1633–1640.
12. Tlustý, M.; Eigner, V.; Babor, M.; Kohout, M.; Lhoták, P., *RSC Adv.*, **2019**, 9, 22017–22030.
13. Gutsche, C. D.; Pagoria, P. F., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5795–5802.
14. Larsen, M.; Jørgensen, M., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6651–6655.
15. van Loon, J.-D.; Arduini, A.; Verboom, W.; Ungaro, R.; van Hummel, G. J.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N., *Tetrahedron*, **1989**, 30, 2681–2684.
16. Linnane, P.; James, T. D.; Shinkai, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1997–1998.

-
17. Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Arduini, A.; Grandi, S.; Sicuri, A. R.; Pochini, A.; Ungaro, R., *Synthesis*, **1994**, 1994, 185–189.
 18. Gunji, A.; Takahashi, K., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 3933–3941.
 19. Verboom, W.; Durie, A.; Egberink, R. J. M.; Asfari, Z.; Reinhoudt, D. N., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1313–1316.
 20. Agrawal, Y. K.; Pancholi, J. P.; Vyas, J. M., *J. Sci. Ind. Res.*, **2009**, 68, 745–768.
 21. Kumar, S.; Chawla, H. M.; Varadarajan, R., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2495–2498.
 22. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 50, 4467–4470.
 23. Mohajer, F.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Poormohammad, N., *RSC Adv.*, **2021**, 11, 6885–6925.
 24. Chinchilla, R.; Nájera, C., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5084–5121.
 25. Boulton, L., *Sonogashira coupling in Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, 2628–2635.
 26. Sonogashira, K., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 46–49.
 27. Wang, X.; Song, Y.; Qu, J.; Luo, Y., *Organometallics*, **2017**, 36, 1042–1048.
 28. Thorand, S.; Krause, N., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8551–8553.
 29. Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1841–1844.
 30. Armaroli, N.; Accorsi, G.; Rio, Y.; Ceroni, P.; Vicinelli, V.; Welter, R.; Gu, T.; Saddik, M.; Holler, M.; Nierengarten, J.-F., *New J. Chem.*, **2004**, 28, 1627–1637.
 31. Dyker, G.; Mastalerz, M.; Müller, I. M., *European J. Org. Chem.*, **2005**, 3801–3812.
 32. Hennrich, G.; Murillo, M. T.; Prados, P.; Song, K.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Persoons, A.; Benet-Buchholz, J.; De Mendoza, J., *Chem. Commun.*, **2005**, 2747–2749.
 33. Boonkitpatarakul, K.; Yodta, Y.; Niamnont, N.; Sukwattanasinitt, M., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 33306–33311.
 34. Cao, X.; Luo, L.; Zhang, F.; Miao, F.; Tian, D.; Li, H., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2029–2032.
 35. Sharma, R.; Margani, R.; Mobin, S. M.; Misra, R., *RSC Adv.*, **2013**, 3, 5785–5788.
 36. Asfari, Z.; Weiss, J.; Vicens, J., *Synlett*, **1993**, 719–725.
-

-
37. Agrawal, Y. K.; Bhatt, S., *Rev. Anal. Chem.*, **2008**, 27, 1–62.
 38. Shinkai, S.; Araki, K.; Hisaichi, K.; Kanai, T., *Chem. Lett.*, **1995**, 24, 569–570.
 39. Taghvaei-Ganjali, S.; Zadmard, R., *Supramol. Chem.*, **2008**, 20, 527–530.
 40. Arduini, A.; Pochini, A.; Secchi, A., *European J. Org. Chem.*, **2000**, 2325–2334.
 41. Wong, J. K.-H.; Todd, M. H.; Rutledge, P. J., *Molecules*, **2017**, 22.
 42. Basabe-Desmonts, L.; Reinhoudt, D. N.; Crego-Calama, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 993–1017.
 43. Valeur, B., *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-VCH, **2002**.
 44. Tsien, R. Y., *Biochemistry*, **1980**, 19, 2396–2404.
 45. Grynkiewicz, G.; Poenie, M.; Tsien, R. Y., *J. Biol. Chem.*, **1985**, 260, 3440–3450.
 46. Paci, B.; Deleuze, M. S.; Caciuffo, R.; Tomkinson, J.; Ugozzoli, F.; Zerbetto, F., *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 6910–6915.
 47. Li, W. Y.; Li, H.; Zhang, G. M.; Chao, J. Bin; Ling, L. X.; Shuang, S. M.; Dong, C., *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, **2008**, 197, 389–393.
 48. Botana, E.; Nättinen, K.; Prados, P.; Rissanen, K.; Mendoza, J. De, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1091–1094.
 49. Chawla, H. M.; Kumar, S.; Pant, N.; Santra, A.; Srinivas, K.; Kumar, N.; Black, D. S., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2011**, 71, 169–178.
 50. Sameni, S.; Jeunesse, C.; Matt, D.; Harrowfield, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 2117–2146.
 51. Haino, T.; Yanase, M.; Fukunaga, C.; Fukazawa, Y., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2025–2035.
 52. Anilkumar, P.; Lu, F.; Cao, L.; Luo, P. G.; Liu, J.-H.; Sahu, S.; Tackett II, K. N.; Wang, Y.; Sun, Y.-P., *Curr. Med. Chem.*, **2011**, 18, 2045–2059.
 53. Li, C.-Z.; Yip, H.-L.; Jen, A. K.-Y., *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 4161–4177.
 54. Asfari, Z.; Böhmer, V.; Harrowfield, J.; Vicens, J., *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, **2001**.
 55. de la Cruz, J. L. D.; Nierengarten, J.-F., *Fullerenes and Calixarenes in Calixarenes in the Nanoworld*, Springer, **2007**, 173–196.
-

-
56. Golan, A.; Goldberg, I.; Vigalok, A., *Supramol. Chem.*, **2016**, 28, 526–535.
 57. Suzuki, T.; Nakashima, K.; Shinkai, S., *Chem. Lett.*, **1994**, 23, 699–702.
 58. Atwood, J. L.; Koutsantonis, G. A.; Raston, C. L., *Nature*, **1994**, 368, 229–231.
 59. Atwood, J. L.; Barbour, L. J.; Nichols, P. J.; Raston, C. L.; Sandoval, C. A., *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 990–996.
 60. Haino, T.; Yanase, M.; Fukazawa, Y., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 259–260.
 61. Haino, T.; Yanase, M.; Fukazawa, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3739–3742.
 62. Haino, T.; Yanase, M.; Fukazawa, Y., *Angew. Chemie Int. Ed.*, **1998**, 37, 997–998.
 63. Araki, K.; Hayashida, H., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1209–1213.
 64. Costa, A. I.; Prata, J. V., *Sensors Actuators, B Chem.*, **2012**, 161, 251–260.
 65. Costa, A. I.; Pinto, H. D.; Ferreira, L. F. V.; Prata, J. V., *Sensors Actuators, B Chem.*, **2012**, 161, 702–713.
 66. Prata, J. V.; Costa, A. I.; Teixeira, C. M., *J. Fluoresc.*, **2020**, 30, 41–50.
 67. Costa, A. I.; Barata, P. D.; Fialho, C. B.; Prata, J. V., **2020**, 25, 2456.
 68. Barata, P. D., Tese de Doutoramento, *Novos Sensores baseados em Calixarenos. Síntese, Propriedades e Aplicações*, Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade Nova de Lisboa, **2015**.
 69. Gutsche, C. D.; Iqbal, M., *Org. Synth.*, **1990**, 68, 234.
 70. Dondoni, A.; Ghiglione, C.; Marra, A.; Scoponi, M., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9535–9539.
 71. Abidi, R.; Oueslati, I.; Amri, H.; Thuéry, P.; Nierlich, M.; Asfari, Z.; Vicens, J., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1685–1689.
 72. Bovonsombat, P.; Leykajakul, J.; Khan, C.; Pla-on, K.; Krause, M. M.; Khanthapura, P.; Ali, R.; Doowa, N., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2664–2667.
 73. Gutsche, D. C.; Nam, K. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6153–6162.
 74. Barata, P. D.; Prata, J. V., *Supramol. Chem.*, **2013**, 25, 782–797.
 75. Eaton, D. F., *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60, 1107–1114.
-

-
76. Lakowicz, J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, **2006**.
 77. Sahoo, B. M.; Banik, B. K.; Panda, J., *Microwave Synthetic Technology in Advances in Microwave Chemistry*, CRC Press, **2018**, 429–474.
 78. Kumar, A.; Kuang, Y.; Liang, Z.; Sun, X., *Mater. Today Nano*, **2020**, 11, 100076.
 79. Costa, A. I.; Ferreira, L. F. V.; Prata, J. V., *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **2008**, 46, 6477–6488.
 80. Barata, P. D.; Costa, A. I.; Prata, J. V., *React. Funct. Polym.*, **2012**, 72, 627–634.
 81. Teixeira, C. M.; Costa, A. I.; Prata, J. V., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 6602–6606.
 82. Teixeira, C. M., Tese de Mestrado, *Novos Receptores Moleculares Baseados em Calix[4]arenos - Aplicação à Química Sensoral*, Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, **2013**.
 83. Prata, J. V.; Barata, P. D., *RSC Adv.*, **2016**, 6, 1659–1669.
 84. Bakry, R.; Vallant, R. M.; Najam-ul-Haq, M.; Rainer, M.; Szabo, Z.; Huck, C. W.; Bonn, G. K., *Int. J. Nanomedicine*, **2007**, 2, 639–649.
 85. Toal, S. J.; Trogler, W. C., *J. Mater. Chem.*, **2006**, 16, 2871–2883.
 86. Sivaraman, N.; Dhamodaran, R.; Kaliappan, I.; Srinivasan, T. G.; Vasudeva Rao, P. R.; Mathews, C. K. C., *Fuller. Sci. Technol.*, **1994**, 2, 233–246.
 87. Liu, Y.; Han, B.; Chen, Y., *J. Phys. Chem- B*, **2002**, 106, 4678–4687.
 88. Brown, A. M., *Comput. Methods Programs Biomed.*, **2001**, 65, 191–200.
 89. Halder, A.; Nayak, S. K.; Chattopadhyay, S.; Bhattacharya, S., *J. Solution Chem.*, **2012**, 41, 223–240.
 90. Mizyed, S.; Marji, D.; Rawashdeh, A. M.; Foudeh, A., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2013**, 76, 113–118.
 91. Gil, V. M. S.; Oliveira, N. C., *J. Chem. Educ.*, **1990**, 67, 473–478.
 92. Spartan '18, Wavefunction Inc., Irvine, CA, EUA, **2019**.
 93. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, **1988**.
-

94. Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G., *Advanced Practical Organic Chemistry*, Stanley Thornes Ltd, **1995**.