



ISEL
INSTITUTO SUPERIOR DE
ENGENHARIA DE LISBOA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
Mestrado em Engenharia Química e Biológica

**MECANOSSÍNTESE DE SISTEMAS BASEADOS EM
CALIX[4]ARENO - UMA ALTERNATIVA SUSTENTÁVEL À
QUÍMICA CONVENCIONAL**

CLARA PINTO SILVEIRO

(Licenciada 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 Paulo da Costa

Professora Doutora Patrícia Alexandra Miranda David Barata

Professor Doutor Vasco Daniel Bigas Bonifácio

Júri:

Presidente: Professora Doutora Isabel Silva João

Vogais: Doutora Rita Figueiredo Pires

Professora Doutora Patrícia Alexandra Miranda David Barata

Lisboa

Julho 2021

INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA

Área Departamental de Engenharia Química

**MECANOSSÍNTESE DE SISTEMAS BASEADOS EM
CALIX[4]ARENO - UMA ALTERNATIVA SUSTENTÁVEL
À QUÍMICA CONVENCIONAL**

CLARA PINTO SILVEIRO

Orientadores:

Professora Doutora Alexandra Isabel Paulo da Costa

Professora Doutora Patrícia Alexandra Miranda David Barata

Professor Doutor Vasco Daniel Bigas Bonifácio

Lisboa

Julho 2021

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram de alguma maneira para a conclusão desta fase, com especial agradecimento aos meus orientadores por todo apoio e compreensão no decorrer de todo este processo.

À Professora Doutora Alexandra Costa, minha orientadora, a quem agradeço sinceramente pela sua dedicação, empenho, disponibilidade constante, paciência, incentivo, preocupação, orientação e conhecimentos transmitidos que me foram demonstrados ao longo deste percurso.

À Professora Doutora Patrícia Barata, minha orientadora, expresso o meu profundo agradecimento, por toda a sua paciência, empenho, incentivo, disponibilidade, preocupação, orientação e conhecimentos transmitidos durante a realização deste trabalho.

Ao Doutor Vasco Bonifácio, meu orientador, agradeço profundamente todos os conhecimentos transmitidos, apoio, paciência, disponibilidade, incentivo, empenho, preocupação e orientação, que me disponibilizou durante esta etapa.

Ao Professor Doutor José Virgílio Prata, agradeço todo o apoio, disponibilidade e conhecimento que me foram transmitidos ao longo do meu trabalho e como sua aluna.

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

Ao Instituto Superior de Engenharia de Lisboa e Área Departamental de Engenharia Química pela realização do trabalho experimental no Laboratório de Química Orgânica, bem como ao Instituto Superior Técnico e Área Departamental do Instituto de Bioengenharia e Biociência pela realização do trabalho experimental no Grupo de Investigação de Bioespetroscopia e Interfaces.

À minha família e amigos agradeço o apoio, motivação e paciência, por terem acreditado em mim e nas minhas capacidades, para a concretização desta etapa.

Ao Jorge agradeço imenso por sempre acreditares em mim, pela compreensão, apoio, motivação e incentivo constantes, por todos os conselhos, ajuda e força em todos os momentos, ao longo de todo este tempo.

Aos meus colegas de laboratório agradeço todo o apoio, ajuda, compreensão, motivação, bons momentos e disposição no laboratório.

Resumo

O principal objetivo deste trabalho consistiu no desenvolvimento de uma nova metodologia sintética sustentável, baseada na mecanoquímica, para a preparação de monómeros e respectivos precursores contendo unidades de calix[4]areno funcionalizados no bordo inferior, com aplicação prática como materiais de partida no desenvolvimento de sistemas poliméricos conjugados e não conjugados com aplicações comprovadas como sensores de explosivos, poluentes ambientais e biomoléculas.

A mecanossíntese é uma metodologia sintética emergente, simples e ecológica, que se enquadra nos princípios da Química Verde, nomeadamente na produção de menos resíduos e redução energética. A sua aplicação na síntese e funcionalização no bordo inferior de compostos incorporando unidades de calix[4]arenos atesta a eficiência desta metodologia face aos métodos convencionais. A preparação dos compostos-alvo envolveu, numa primeira fase, a sua síntese através de processos convencionais, sendo posteriormente realizada a sua obtenção via mecanossíntese com recurso a dois tipos de moinho de bolas distintos, um moinho vibratório e um moinho planetário, conduzindo na maioria dos casos à obtenção dos produtos pretendidos com rendimentos aceitáveis e elevado grau de pureza.

A eficácia desta via sintética foi aferida não só pelo estudo das variáveis técnicas reacionais, como o tempo de reação, o grau de enchimento, o tamanho e número de esferas e o material do reator, mas também pelo controlo das variáveis energéticas, nomeadamente o efeito da frequência das colisões e a temperatura da reação.

A análise destes parâmetros permitiu validar algumas das vantagens associadas à mecanoquímica, como por exemplo a redução considerável dos tempos de reação e o menor consumo de energia. Através dos diferentes estudos realizados, foi possível evidenciar os desafios da aplicação de uma síntese convencional realizada em solução, a uma química no estado sólido para sistemas macrocíclicos como os calixarenos, nomeadamente no que diz respeito à possível complexação e/ou interação *host-guest* de iões de ferro e potássio com os macrociclos estudados.

Foi ainda realizada de forma exploratória a mecanossíntese de polímeros conjugados e não conjugados incorporando na sua estrutura as unidades monoméricas de calix[4]arenos anteriormente sintetizadas. Embora esta via se tenha revelado promissora, será necessário o seu estudo mais aprofundado.

A caracterização estrutural dos derivados de calix[4]arenos obtidos por ambas as vias sintéticas foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear de Protão (RMN ^1H) e Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR).

Palavras-chave: Calixarenos, Mecanossíntese, Moinho de bolas, Química Verde, Sustentabilidade

Abstract

The main objective of this work was the development of a new sustainable methodology, based on mechanochemistry, for the synthesis of monomers and respective precursors containing units of calix[4]arene functionalized in the lower edge. These macrocycles have practical application as starting materials for the preparation of conjugated and non-conjugated polymeric systems with proven applications as explosives, environmental pollutants and biomolecules sensors.

Mechanosynthesis is an emergent, simple and ecological synthetic methodology, which fits the principles of Green Chemistry, namely in the production of less wastes and energy cost reduction. Its application in the synthesis and functionalization of the lower rim of systems incorporating calix[4]arenes units attests the efficiency of this methodology when compared with conventional methods. The preparation of the target compounds involved, in a first stage, their synthesis through conventional processes. Subsequently, the compounds were obtained through mechanosynthesis using two different ball mill types, a vibrating mill and a planetary mill, with acceptable yields and a high degree of purity.

The effectiveness of this synthetic route was measured not only by studying the reaction variables, such as the reaction time, the reaction scale, the size and number of spheres and the material of the reactor, but also by controlling the other variables, namely the frequency of collisions and the reaction temperature.

These parameters allowed the validation of mechanochemistry as an alternative methodology, with especial focus in the reduction of reaction times and lower energy consumption. Through the different studies carried out, it was possible to highlight the challenges of applying a conventional synthesis performed in solution, to a solid-state chemistry for macrocyclic systems such as calixarenes, namely with regard, for example, to the possible complexation and/or host-guest interaction of iron and potassium ions with the studied macrocycles.

The mechanosynthesis of conjugated and non-conjugated polymers was also carried out in an exploratory way, incorporating in its structure calix[4]arene monomeric units previously synthesized. Although this path has proved to be promising, further studies are still needed.

The structural characterization of the obtained calix[4]arenes by both synthetic routes was carried out by Proton Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR) and Fourier-Transformed Infrared Spectroscopy (FT-IR).

Keywords: Calixarenes, Mechanosynthesis, Ball mill, Green Chemistry, Sustainability

Divulgação Científica

- Silveiro, C., Bonifácio, V. D. B., Prata, J. V., Costa, A. I., Barata, P. D., “*Towards Greener Mechanochemistry of Functional Calixarenes*”, 24th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 15th November - 15th December 2020 (online).
- Silveiro, Clara, Bonifácio, V. D. B., Prata, J. V., Costa, A. I., Barata, P. D., “*Towards Greener Mechanochemistry of Functional Calixarenes*”, 24th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry and Chemistry Proceedings, 15th November - 15th December 2020, published on 15th November 2020, doi 10.3390/ecsoc-24-08405.
- Silveiro, C., Bonifácio, V. D. B., Prata, J. V., Costa, A. I., Barata, P. D., “*Mecanossíntese: Uma Alternativa à Síntese Convencional na Funcionalização de Calixarenos*”, 7^o Fórum de Engenharia Química e Biológica, ISEL, 11 a 13 de Maio de 2021, Lisboa, Portugal.

Glossário, Símbolos e Abreviaturas

A

Ar arilo

C

Calix-PPE polímero de fenileno-etinileno baseado em calix[4]areno

CBZ carbazole

c.c. cromatografia em coluna

c.c.f. cromatografia em camada fina

D

d duplete

dd duplo duplete

DMF *N,N*-dimetilformamida

E

eq. equivalente(s)

Et₂NH dietilamina

Et₃N trietilamina

F

FT-IR Fourier-Transformed Infrared Spectroscopy (espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier)

f forte (frequência de absorção no FT-IR)

fr fraca (frequência de absorção no FT-IR)

I

ILAG Ion Liquid Assisted Grinding (moagem assistida por líquidos iônicos)

H

RMN ¹H Ressonância Magnética Nuclear de próton

Hex hexano

J

J constante de acoplamento

L

LAG Liquid Assisted Grinding (moagem assistida por um líquido)

M

m multiplete

m média (frequência de absorção no FT-IR)

MeOH	metanol
m.p.	material de partida
m.r.	mistura reaccional
P	
PC	polímero conjugado
<i>p.f.</i>	ponto de fusão
POLAG	Polymer Assisted Grinding (moagem assistida por um polímero)
PPE	poli(fenileno-etinileno)
PTFE	politetrafluoretileno
Q	
q	quarteto
R	
R_f	Retention factor (factor de retenção)
rpm	rotações por minuto
S	
s	singuleto
T	
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	tetrabutylammonium fluoride (fluoreto de tetrabutílamónio)
THF	tetrahidrofurano
U	
UV	ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visível (espectroscopia)

Símbolos

$\lambda_{\text{abs, max}}$	comprimento de onda de absorção máxima
η	rendimento da reação
η	parâmetro para a moagem assistida por líquido
Δ	aquecimento
ρ	massa volúmica
δ	desvio químico em relação ao tetrametilsilano (TMS) (ppm)
Hz	Hertz

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iii
Divulgação Científica.....	ix
Glossário, Símbolos e Abreviaturas.....	xi
ÍNDICE.....	xiii
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	xvii
I. INTRODUÇÃO.....	1
I.1. ENQUADRAMENTO.....	3
I.2. Química Verde.....	4
I.2.1. Introdução.....	4
I.2.2. Mecanossíntese na Química Verde.....	6
I.3. Mecanossíntese.....	7
I.3.1. Introdução.....	7
I.3.2. Reações em Mecanossíntese.....	16
I.3.3. Polímeros Conjugados e Não Conjugados.....	21
I.4. Calixarenos.....	26
I.4.1. Introdução.....	26
I.4.2. Polímeros Conjugados contendo Calixarenos.....	28
I.4.3. Polímeros Não Conjugados contendo Calixarenos.....	29
I.4.4. Mecanossíntese em Calixarenos.....	30
II. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
II.1. ENQUADRAMENTO.....	35
II.2. SÍNTESE E CARATERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE MONÓMEROS BASEADOS EM CALIXARENOS.....	36
II.2.1. Síntese de derivados de calix[4]areno por via clássica.....	38
II.2.1.1. <i>p-terc</i> -Butilcalix[4]areno (1).....	38
II.2.1.2 Derivados de <i>p-terc</i> -Butilcalix[4]areno (1).....	38
II.2.1.2.1. 25,27-Bis-(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (2).....	38

II.2.1.2.2. 25,26,27-Tripropoxi-28-hidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (5)	39
II.2.1.2.3. 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (11) ..	39
II.2.1.3. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (3) e 25,27- Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (4).....	39
II.2.1.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (6).....	41
II.2.1.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (7)	42
II.2.1.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-silil-etinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (8) e 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (9)	43
II.2.2. Síntese de Derivados de Calix[4]areno por Mecanossíntese	44
II.2.2.1. 25,27-Bis-(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (2)	44
II.2.2.2. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (3)	45
II.2.2.3. 25,27- Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (4).....	47
II.2.2.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-hidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (5).....	48
II.2.2.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (6).....	49
II.2.2.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (7)	51
II.2.2.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-silil-etinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (8) ...	52
II.2.2.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (9)	54
III.2.2.8. 1,4-Bis-25-(oximetil)-26,27,28-tripropoxi-2,5-di-iodo-benzeno- <i>p-terc</i> - butilcalix[4]areno (10)	55
III.2.2.9. 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (11)	56
II.2.2.10. Bromação de 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> - butilcalix[4]areno (12)	57
II.2.3. Síntese de Polímeros baseados em Calixarenos	60
II.2.3.1. Calix- <i>p</i> -PPE (13).....	60
II.2.3.2. Homopolimerização de 25,27-bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> - butilcalix[4]areno (14)	61
II.3.1. Parâmetros Reacionais	63
II.3.2. Alterações efetuadas face à síntese convencional	68
II.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
III. PARTE EXPERIMENTAL	73

III.1. PREÂMBULO	75
III.2. REAGENTES, EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	76
III.2.2. Equipamentos e Procedimentos.....	76
III.3.1. ENSAIOS VIA CLÁSSICA.....	78
III.3.1.1. 25,26,27,28-Tetrahidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (1) ⁸⁵	78
III.3.1.2. 25,27-Bis(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (2) ⁶⁹	79
III.3.1.3. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> - butilcalix[4]areno (3) ⁶⁹	79
III.3.1.4. 25,27-Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (4) ⁶⁹	80
III.3.1.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-hidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (5) ⁶⁴	81
III.3.1.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (6) ⁷⁹	81
III.3.1.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (7) ⁸⁶	82
III.3.1.8. 25,26,27-Tripropoxi-28-[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (8) ⁸⁶	83
III.3.1.9. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (9) ⁸⁶	84
III.3.1.10. 1,4-Bis-25-(oximetil)-26,27,28-tripropoxi-2,5-di-iodo-benzeno- <i>p-terc</i> - butilcalix[4]areno (10) ⁷²	85
III.3.2. ENSAIOS VIA MECANOQUÍMICA EM MOINHO VIBRATÓRIO	86
III.3.2.1. 25,27-Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (4) ⁶⁹	86
III.3.2.2. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (6) ⁷⁹	86
III.3.2.3. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (7) ⁸⁶	87
III.3.2.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (9) ⁸⁶	88
III.3.3. ENSAIOS VIA MECANOQUÍMICA EM MOINHO PLANETÁRIO.....	89
III.3.3.1. 25,27-Bis(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (2) ⁶⁹	89
III.3.3.2. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> - butilcalix[4]areno (3) ⁶⁹	90
III.3.3.3. 25,27-Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (4) ⁶⁹	90
III.3.3.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (6) ⁷⁹	91
III.3.3.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (7) ⁸⁶	92

III.3.3.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (8) ⁸⁶	93
III.3.3.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (9) ⁸⁶	93
III.3.3.8. Tentativa de formação de 1,4-Bis-25-(oximetil)-26,27,28-tripropoxi-2,5-di-iodo-benzeno- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (10) ⁷²	94
III.3.3.9. 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (11) ⁷⁶ ..	94
III.3.3.10. Bromação de 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (12) ³⁴	95
III.3.4. ENSAIOS DE POLIMERIZAÇÃO VIA MECANOQUÍMICA	96
III.3.4.1. Calix- <i>p</i> -PPE (13) ⁷²	96
III.3.4.2. Homopolimerização de 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (14) ⁷⁶	97
IV. PERSPETIVAS FUTURAS	99
V. BIBLIOGRAFIA	101

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema I.1- 12 Princípios da Química Verde.	6
Esquema I.2 - Variáveis que influenciam uma reação por mecanossíntese.	10
Esquema I.3 - Reação de oxidação por mecanossíntese. ⁷	17
Esquema I.4 - Reação de redução por mecanossíntese. ³¹	17
Esquema I.5 - Reação de cicloadição de Diels-Alder por mecanossíntese. ³²	18
Esquema I.6 - Reação de halogenação por mecanossíntese. ³³	18
Esquema I.7 - Reação geral do acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara. ³⁸	19
Esquema I.8 - Ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara. ³⁹	19
Esquema I.9 - Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira por mecanossíntese. ⁴²	20
Esquema I.10 - Reação de cisão química em polímeros promovida por mecanoquímica. ⁵²	22
Esquema I.11 - Reação química produtiva em mecanossíntese. ⁵²	23
Esquema I.12 - Polimerização de PPV por mecanossíntese. ⁵⁴	24
Esquema I.13 - Reação geral de preparação de <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno.	26
Esquema I.14 - Reação de imobilização de calix[4]areno em resina de Merrifield. ⁷⁹	30
Esquema I.15 - Reação de mecanossíntese de <i>p</i> -benzilcalix[6,8]arenos. ⁸⁰	31
Esquema I.16 - Reação de mecanossíntese de calix[4]resorcinarenos. ⁸¹	31
Esquema II.1 - Vias sintéticas de funcionalização no bordo inferior de calix[4]areno.	36
Esquema II.2 - Vias sintéticas de funcionalização no bordo inferior de calix[4]areno.	37
Esquema II.3 - Síntese de derivados de calix[4]areno 2, 5 e 11. ^{64,69,76}	38
Esquema II.4 - Síntese do derivado di-etinílico de <i>p-terc</i> -butil-calix[4]areno. ⁶⁹	40
Esquema II.5 - Síntese de derivados 6, 7 e 10. ^{72,79,86}	41
Esquema II.6 - Síntese do 1,4-diiodo-2,5-bis(bromometil-benzeno (E)). ⁸⁷	42
Esquema II.7 - Síntese dos derivados de <i>p-terc</i> -butil-calix[4]areno monofuncionalizados 8 e 9. ⁸⁶	43
Esquema II.8 - Mecanossíntese do derivado di-iodo 2.	45
Esquema II.9 - Tentativa de obtenção do derivado 3 por mecanoquímica.	45
Esquema II.10 - Hidrólise do derivado dietinílico de <i>p-terc</i> -butil-calix[4]areno (3) por mecanossíntese.	48
Esquema II.11 - Tentativa de mecanossíntese do derivado 5.	49
Esquema II.12 - Síntese de derivado de calix[4]areno-monovinílico 6.	49
Esquema II.13 - Síntese do derivado tripropilado monoiodobenzilo 7.....	51
Esquema II.14 - Mecanossíntese do derivado 8.....	52
Esquema II.15 - Tentativa de mecanossíntese do bis-calix[4]areno 10.	55
Esquema II.16 - Tentativa de mecanossíntese do derivado 11.....	57
Esquema II.17 - Síntese do derivado calix[4]areno-dibromado 12.	58
Esquema II.18 - Tentativa de obtenção de Calix- <i>p</i> -PPE (13) por mecanossíntese.	61
Esquema II.19 - Tentativa de mecanossíntese do homopolímero 14.....	62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela II.1- Rendimento e condições de mecanossíntese para obtenção do derivado 6.	51
Tabela II.2- Condições de Mecanossíntese para obtenção do derivado 7.	52
Tabela II.3- Condições de mecanossíntese para obtenção do derivado 8.	53
Tabela II.4- Rendimento e condições de mecanossíntese para obtenção do derivado 9.	55
Tabela II.5- Tempos reacionais por síntese clássica e por mecanossíntese.....	65
Tabela II.6- Rendimentos da síntese clássica vs. mecanossíntese.....	66
Tabela II.7- Estudo do tamanho das esferas para obtenção do derivado 7.	67

I. INTRODUÇÃO

I.1. ENQUADRAMENTO

A preocupação gradual relativamente a questões relacionadas com o ambiente, a saúde e a segurança tem um peso considerável sobre diferentes ramos da química. Considerando o paradigma da Química Sustentável e a redução urgente da produção de resíduos, têm sido desenvolvidas novas metodologias que possibilitam sínteses mais verdes, e que permitam a produção de sensores químicos com capacidade para o reconhecimento molecular eficaz de agentes tóxicos, explosivos, poluentes e biomoléculas.

Os calix[4]arenos são macrociclos que possuem uma reconhecida capacidade de interação seletiva com espécies moleculares e iónicas. A sua estrutura tridimensional, a versatilidade de funcionalização de ambos os bordos e as propriedades óticas e eletroquímicas únicas, a incorporação destes em sistemas poliméricos conjugados e saturados, têm demonstrado uma grande aplicabilidade como sensores químicos.

Assim, atendendo a estas características notáveis, tornou-se necessário encontrar metodologias que permitissem a sua síntese de forma mais sustentável, revelando-se neste sentido a mecanoquímica uma alternativa bastante interessante.

A mecanoquímica é um método inovador e eficaz que se tem revelado bastante promissor não só na síntese de pequenas moléculas, como também na preparação de materiais poliméricos. A sua facilidade de aplicação, em conjunto com a minimização do uso de solventes, redução dos custos energéticos e volume de resíduos produzidos, bem como a possibilidade de produção em contínuo, são fatores indicativos da potencialidade de implementação desta metodologia numa perspetiva industrial.

Neste trabalho, propõe-se a utilização de forma inovadora da mecanoquímica para a obtenção de derivados de calix[4]arenos funcionalizados no bordo inferior anteriormente obtidos com sucesso por via convencional e empregues como monómeros na síntese de sistemas poliméricos conjugados e saturados, com aplicações comprovadas no reconhecimento molecular de agentes tóxicos.

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

I.2. Química Verde

I.2.1. Introdução

A definição e o conceito da Química Verde foram formulados em 1990. A Química Verde é definida como o “*design* de produtos químicos e processos para redução ou eliminação da utilização e geração de substâncias perigosas”. A abordagem da Química Verde esforça-se para atingir a sustentabilidade a um nível molecular.¹

O conceito de Química Verde teve um elevado impacto, uma vez que a sua aplicabilidade não se limita à escala laboratorial sendo extensível a sua implementação na indústria. O campo da Química Verde demonstrou a possibilidade de projetar produtos e processos de nova geração lucrativos e, ao mesmo tempo, benéficos para a saúde humana e para o meio ambiente. A Química Verde está estruturada em três pontos principais que podem ser resumidos como:¹

1. *Designs* de Química Verde em todos os estágios do ciclo de vida do produto químico.
2. A Química Verde procura projetar a natureza inerente dos produtos químicos e processos para reduzir o perigo.
3. A Química Verde funciona como um sistema coeso de princípios ou critérios de *design*.

Os Doze Princípios da Química Verde são um conjunto de critérios ou diretrizes de *design* que quando usados na concepção, desenvolvimento e implementação de produtos químicos e processos, permitem aos cientistas e engenheiros desenvolver *designs* pouco nocivos para o ambiente e para a saúde humana. O objetivo da Química Verde em reduzir os riscos em todos os estágios do ciclo de vida, tem demonstrado ser económica e ambientalmente lucrativo.¹

Os Doze Princípios da Química Verde foram apresentados em 1998 por Paul Anastas e John Warner (Esquema I.1). São uma plataforma de orientação que se aplica a todos os aspetos do ciclo de vida do processo, das matérias-primas utilizadas, abrangendo a eficiência e segurança da transformação, a toxicidade e biodegradabilidade dos produtos e dos reagentes empregues. Recentemente, estes princípios foram resumidos numa sigla mais conveniente e memorizável, PRODUTIVAMENTE.¹⁻³

1. **Prevenção** - É melhor prevenir a formação de resíduos do que os tratar ou remediar após a sua criação;
2. **Economia Atómica** - Os métodos sintéticos devem ser concebidos de modo a maximizar a incorporação de todos os materiais usados no processo no produto final;

-
3. **Sínteses químicas menos perigosas** - Sempre que praticável, os métodos sintéticos devem ser criados para utilizarem e gerarem substâncias que possuam baixa ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;
 4. **Conceção de produtos químicos mais seguros** - Os produtos químicos devem ser criados de modo a serem eficazes na sua função e ao mesmo tempo minimizarem a sua toxicidade;
 5. **Solventes e meios auxiliares mais seguros** - A utilização de solventes e meios auxiliares (e.g. agentes de separação/purificação) deve ser reduzida ou eliminada sempre que possível e, quando usados, devem ser o mais inócuos possível;
 6. **Conceção de processos energeticamente eficientes** - Os requisitos energéticos para os processos químicos devem ser ponderados face aos impactos ambientais e económicos e devem ser minimizados;
 7. **Utilização de fontes renováveis de matérias-primas** - Sempre que seja económica e tecnicamente praticável, as matérias-primas deverão ser provenientes de fontes renováveis;
 8. **Redução da utilização de derivados em síntese** - A derivatização desnecessária (e.g. utilização de grupos protetores, estratégias de proteção/desproteção, modificação temporária de processos físicos/químicos) deve ser reduzida ou evitada, dado que requerem reagentes e separações adicionais que geram resíduos;
 9. **Catálise** - Processos catalíticos, tão seletivos quanto possível, são superiores aos processos estequiométricos;
 10. **Conceção pela degradação** - Os produtos químicos devem ser concebidos de modo que, após o cumprimento da sua função, possam ser degradados em produtos inócuos que não persistam no ambiente;
 11. **Análise em tempo real para a prevenção da poluição** - Necessidade de desenvolver metodologias analíticas que possibilitem, em tempo real, a monitorização e controlo de processos antes da formação de substâncias perigosas;
 12. **Química inerentemente mais segura para a prevenção de acidentes** - As substâncias e a forma como são usadas num dado processo químico, devem ser escolhidas de modo a minimizar o potencial de acidentes químicos, incluindo libertações não controladas para o ambiente, explosões e incêndios.^{1,2}



Esquema I.1- 12 Princípios da Química Verde.

I.2.2. Mecanossíntese na Química Verde

A síntese mecanoquímica (também designada por mecanossíntese) é um método de preparação alternativo, que encoraja os principais conceitos de uma abordagem da Química Verde. De entre os 12 princípios, a mecanoquímica encontra-se abrangida pelo 1º, 5º, 6º e 11º princípios que requerem um desenvolvimento aprofundado das estratégias sintéticas empregues face à via convencional.^{2,3}

O 1º princípio engloba a prevenção, pela diminuição ou escassez de resíduos, diminuindo consequentemente a necessidade de tratamento e eliminação associados. Desta forma, a mecanossíntese aplicada à Química Orgânica, dado não envolver o uso de solventes durante a reação, requerendo apenas a sua utilização durante a etapa de *work-up*, diminui significativamente a geração de resíduos. Embora já se encontrem relatadas na literatura sínteses que não englobam a utilização de solventes em todo o processo, é necessária uma investigação mais aprofundada de modo a tornar a sua aplicação mais abrangente.^{4,5}

O 5º princípio, que enuncia a eliminação ou capacidade de tornar segura a utilização de solventes e outros auxiliares de reação, pode ser considerado uma das bases de uma reação mecanoquímica que, de um modo geral, se realiza na ausência de solvente. Contudo, existem processos em que é necessário a adição de auxiliares de modo a permitir a realização da reação desejada.^{4,5}

A mecanossíntese é considerada uma forma de síntese que não requer aquecimento por uma via externa, seja ela por irradiação ou calor, uma vez que é induzida pela absorção direta de energia mecânica. Esta característica é abrangida pelo 6º princípio que se refere à otimização da energia utilizada no processo, evidenciando a diminuição da quantidade de energia utilizada e apelando à aplicação de energias renováveis.^{4,5}

O 11º princípio da Química Verde enuncia a monitorização/controlo de processos em tempo real, de forma a ser possível detetar e corrigir qualquer problema em tempo útil, evitando danos ou resíduos indesejados no processo. Desenvolvimentos recentes nesta área permitiram a monitorização das reações mecanoquímicas *in situ*, conduzindo a um controlo mais eficaz da reação sem necessidade de abertura do reator até a reação se encontrar concluída.^{4,5}

I.3. Mecanossíntese

I.3.1. Introdução

De acordo com a definição da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), "Mecanoquímica" refere-se a "uma reação química que é induzida pela absorção direta de energia mecânica", ou seja, é a aplicação de força mecânica na realização de reações químicas. Esta energia mecânica pode ocorrer através de cisalhamento, alongamento, compressão, atrito ou outros tipos de ação mecânica.⁶

Um processo mecanoquímico pode ser diferenciado em moagem mecânica, moagem reativa e liga mecânica. A moagem mecânica refere-se à moagem de um composto puro ou metal que se encontra num estado de equilíbrio termodinâmico no início da reação, a moagem reativa utiliza a moagem mecânica para induzir reações químicas e a liga mecânica refere-se à formação de ligas com base em precursores elementares.⁶

A mecanossíntese é uma área que tem sido recentemente alvo de diversos estudos dado promover reações entre sólidos de forma rápida e quantitativa, sem adição de solvente ou em quantidade muito reduzida, o que se encontra em consenso com os princípios da Química Verde anteriormente enunciados.⁷ Nos seus primórdios, a mecanoquímica era realizada manualmente, no entanto atualmente já existe uma larga gama de equipamentos que permitem uma maior eficácia do processo.

A necessidade constante da indústria, em particular a farmacêutica e a química, em promover o recurso a transformações mais limpas, seguras e eficientes, minimizando a atual dependência de solventes que se torna cada vez mais insustentável, não só pelo desperdício de materiais derivados de fontes fósseis, ambientalmente problemáticos e que requerem

energia na produção, purificação e reciclagem de solventes, tem motivado uma investigação mais aprofundada dos processos envolvendo a mecanoquímica.⁸

Neste processo, o facto das reações se realizarem na ausência de um solvente, ou seja, no estado sólido, contorna vários problemas, minimizando o recurso a processos energeticamente dispendiosos, como a destilação ou desgaseificação,^{9,10} e elimina problemas de solubilidade, sendo uma enorme vantagem desta metodologia. Dado ser uma técnica recente existe ainda uma considerável quantidade de processos e variáveis que requerem investigação, no entanto a mecanossíntese já demonstrou permitir a síntese de compostos de forma mais eficiente (e.g. menor tempo de reação e ausência de solvente) quando comparada com a síntese convencional (Figura I.1).¹¹

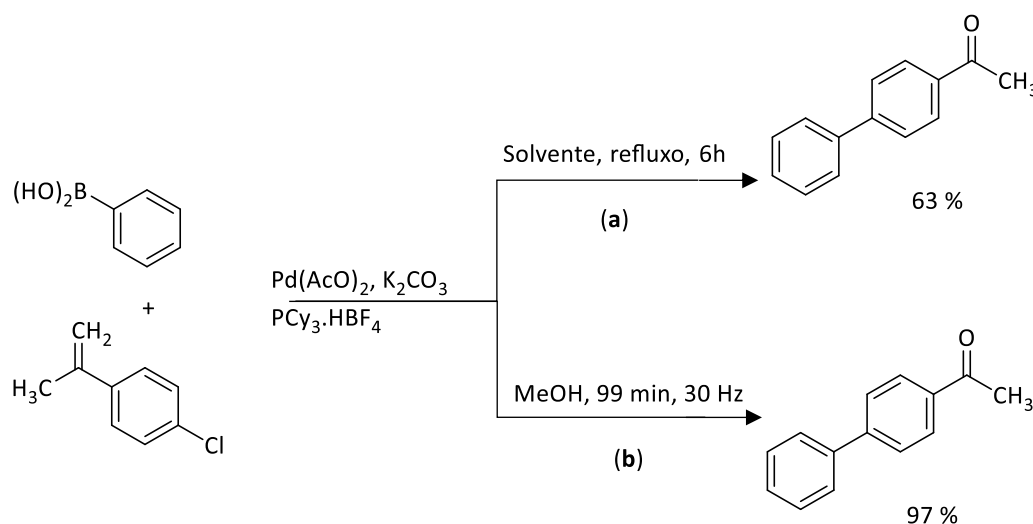


Figura I.1 - Exemplo comparativo de reação clássica (a) e reação por mecanossíntese (b).¹¹

Contudo, e embora a mecanoquímica possa excluir o recurso a solventes, o processamento da mistura reacional para a obtenção do produto final é ainda largamente dependente da sua utilização. A mecanossíntese revela-se no entanto como uma vertente sintética de elevado potencial, promovendo a síntese em estado sólido, com elevados rendimentos e pouco desperdício, suplantando as ineficiências encontradas em alguns casos da síntese clássica.^{7,10,12}

A mecanoquímica é promovida principalmente por moagem manual ou mecânica. A moagem manual, geralmente é realizada recorrendo a um almofariz e um pilão, enquanto que a moagem mecânica utiliza um moinho de alta energia, nomeadamente moinho de bolas, planetário, vibracional ou misturador, e de pinos e lâminas. Os principais tipos de moinhos

mecânicos utilizados são os moinhos misturador/vibratório e planetário e a extrusão de parafuso duplo que, embora não seja considerado um moinho, é largamente utilizado à escala industrial (Figura I.2).⁹ Todos os equipamentos anteriormente enunciados podem operar em modo contínuo ou em lote (*batch*), possuindo no entanto características diferenciadoras entre si, como por exemplo, os moinhos vibratórios são os que detêm um baixo custo de operação, os moinhos planetários possuem uma larga gama de operação (miligrama até quilograma) e a extrusão por parafuso permite a implementação de reações em contínuo à escala industrial.^{13,14}

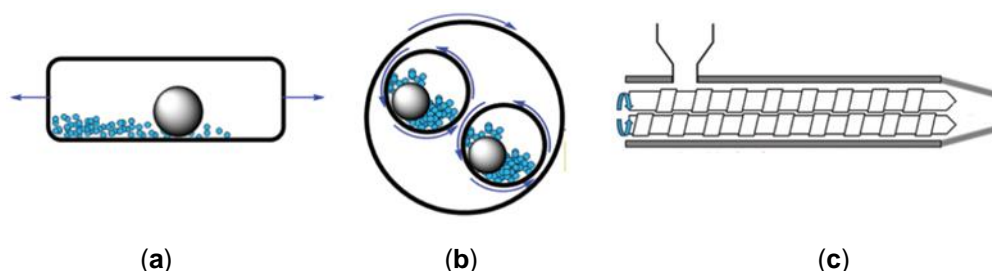


Figura I.2 - Movimento efetuado por moinho vibratório (a), planetário (b) e por extrusão de parafuso duplo (c).⁹

A extrusão de parafuso duplo é um processo contínuo em que os reagentes são moídos por um par de parafusos contra-rotatórios, ao longo de um barril ou tanque, onde diferentes seções do parafuso podem ser facilmente substituídas para permitir ações mecânicas distintas. As variáveis que afetam o processo são a taxa de alimentação, o comprimento dos parafusos e do barril e a velocidade de rotação dos parafusos.^{9,15}

O moinho misturador é um tipo de moinho de bolas, que utiliza o movimento de esferas/bolas para aplicar força mecânica aos reagentes que são adicionados diretamente para o reator com uma ou mais esferas para aplicar força mecânica. Os reatores são colocados horizontalmente e agitados na frequência desejada, sendo a principal energia mecânica aplicada aos reagentes a força de impacto (Figura I.3a).¹⁵

O moinho planetário, por sua vez apresenta algumas semelhanças com o moinho misturador em relação à adição dos componentes, mas o principal tipo de força aplicada é o cisalhamento, sendo o tipo de movimento diferente. Neste caso, os reatores giram na direção contrária ao disco giratório central ou 'roda solar' no qual estão montados os reatores, orbitando em torno do eixo giratório central (Figura I.3b).^{15,16}

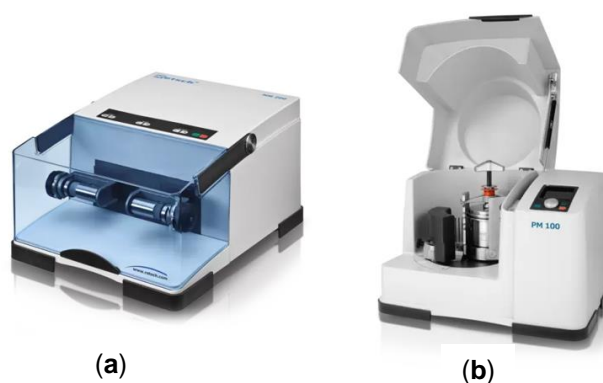
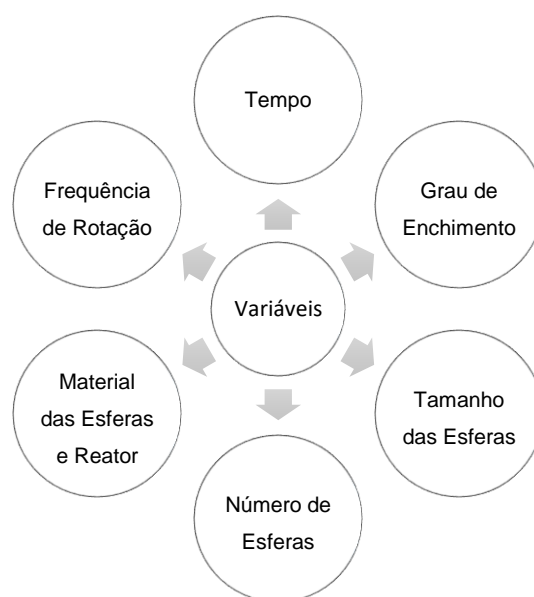


Figura I.3 - Moinho vibratório (a) e moinho planetário (b).^{15,16}

Uma reação mecanoquímica ocorre de forma simples, incluindo três fenômenos: 1) deformação elástica, 2) deformação plástica e estiramento e 3) fratura, amortização e reação química. Estas etapas levam à produção do produto final e a eficiência depende apenas das variações associadas aos parâmetros/variáveis que a afetam.¹⁴ Os dois conjuntos de variáveis que afetam o processo são as variáveis técnicas e energéticas. As primeiras englobam o tempo, a atmosfera, o grau de enchimento, o tamanho e o número de esferas, o material das esferas e dos reatores,¹³ enquanto que as segundas abrangem a energia cinética da(s) bola(s) antes da colisão, a forma como essa energia é transferida para os reagentes e a frequência das colisões (Esquema I.2). De um modo geral, a influência destes parâmetros, no rendimento da reação pode seguir a seguinte ordem: frequência de rotação > tempo > tamanho de esferas > números de esferas > material do reator e esferas.¹⁴



Esquema I.2 - Variáveis que influenciam uma reação por mecanossíntese.

O grau de enchimento considera o volume do reator ocupado pelos reagentes e bolas em comparação com o volume total do reator, o que se reflete significativamente na trajetória das bolas e, conseqüentemente, na transferência de energia.¹⁵ Esferas de maiores dimensões e simultaneamente maior massa, levam a uma taxa de reação muito mais rápida, o que se deve ao aumento de partículas cada vez mais reduzidas que são ativadas a cada impacto. Por outras palavras, quanto maior a dimensão das esferas, maior a massa, maior a superfície de contato, maior o calor gerado, o que conduz a reações mais rápidas.¹⁷

O número de esferas empregues na reação varia de acordo com o moinho utilizado, no caso de um moinho vibracional é comum utilizar-se no máximo três bolas durante a operação, enquanto que um moinho planetário pode conter centenas de bolas, o que pode resultar em temperaturas de operação diferentes. Os moinhos vibracionais usualmente atingem temperaturas entre 30 °C e 75 °C, enquanto que os moinhos planetários podem chegar a temperaturas muito mais elevadas (cerca de 200 °C), podendo nestes incorporar-se intervalos de pausa, intercalados no tempo total de moagem, para permitir o arrefecimento do reator.¹⁸

A variação da temperatura é um dos parâmetros com impacto relevante no decurso da reação, sendo difícil o seu controlo em reações realizadas por mecanossíntese. O aquecimento do reator, depende do grau de enchimento e frequência das colisões decorrente da produção de calor por atrito entre as bolas e as paredes do reator. Contudo, a quantidade de calor gerada pelas colisões não pode ser comparada à temperatura alcançada em função do solvente numa reação convencional (e.g. aquecimento em refluxo). O aumento da temperatura de uma reação por mecanossíntese depende essencialmente do tipo de material que constitui o reator.⁹ Contudo, a possibilidade de se realizarem reações por mecanossíntese a baixa temperatura tem vindo a revelar-se uma alternativa promissora. Embora com algumas limitações, é possível trabalhar abaixo da temperatura ambiente, ou mesmo a temperaturas bastante baixas (e.g. -196 °C recorrendo a nitrogénio líquido),¹⁸ sendo este parâmetro uma vantagem relativamente à síntese clássica, cuja energia de ativação é muitas vezes elevada. Outra vantagem relativamente à síntese convencional tem a ver com a quantidade elevada de energia requerida para a ativação química associada a estas reações comparativamente com as reações mecanoquímicas que demonstram por sua vez uma redução energética significativa.¹² O controlo da temperatura durante o decurso de uma reação sob condições de moagem é difícil de conseguir, obrigando a equipamentos desenhados para o efeito, e conseqüentemente mais dispendiosos.¹⁵

Em relação ao material das esferas este pode ser de natureza inerte (e.g. aço inoxidável, óxido de zircónio, carbetto de tungstênio ou politetrafluoretileno (PTFE)) ou fonte de catalisador (e.g. cobre). O aço inoxidável ($\rho = 7,5 \text{ g/mL}$) é o material habitualmente utilizado, possuindo

como principal desvantagem a corrosão que sofre ao longo do tempo, originando contaminações. O recurso a esferas de óxido de zircónio permite evitar este problema, uma vez que este material possui uma densidade semelhante ($\rho = 5,6 \text{ g/mL}$) e portanto um impacto idêntico.⁸ As esferas de carboneto de tungsténio ($\rho = 15,6 \text{ g/mL}$) conduzem à produção de maior quantidade de energia cinética durante o processo comparativamente aos outros materiais. Por outro lado, materiais quimicamente resistentes como o PTFE ($\rho = 2,3 \text{ g/mL}$), são materiais bastante suaves, no entanto apresentam uma elevada taxa de desgaste e de rutura.⁹

No que diz respeito aos reatores, estes são geralmente feitos do mesmo material que as esferas. No entanto, outros tipos de materiais podem ser empregues na sua construção, caso se necessite de uma aplicação específica de utilização. Por exemplo, caso seja necessário realizar a monitorização de reações *in situ*, o poli(metil)metacrilato (PMMA) dado ser transparente deverá ser escolhido como material de fabrico do reator (Figura I.4).^{16,14}



Figura I.4 - Reatores e bolas para uso num moinho planetário: aço inoxidável (a), ágata (b), óxido de zircónio (c) e carbeto de tungsténio (d).^{16,14}

A quantidade de energia cinética que as esferas possuem antes da colisão é a quantidade máxima de energia que pode ser transferida para os reagentes. Numa colisão, a forma como essa energia é transferida pode afetar o decorrer da reação, podendo esta ocorrer por impacto direto, sob o qual o material é comprimido localmente, ou por força de cisalhamento na qual uma face reativa é exposta, sendo que diferentes tipos de energia absorvida provocam resultados diferentes.¹⁶

A frequência de rotação é, talvez, a variável mais fácil de controlar, uma vez que apenas envolve a alteração das configurações no moinho. O aumento da frequência, traduz-se no aumento da velocidade das bolas e conseqüentemente da sua energia cinética.¹⁵

A finalidade de um equipamento ideal para uma síntese mecanoquímica é transferir a quantidade máxima de energia ao sólido, de modo a possibilitar a acumulação da energia na entrada. A frequência das colisões é uma das formas mais fáceis de transformar a entrada de energia numa reação.²

No entanto, a monitorização do efeito destes parâmetros nas reações mecanoquímicas é realizada na maioria dos casos *ex situ*, ou seja, para compreender como ocorrem as reações é necessário proceder à interrupção intermitente do processo de moagem. As interrupções frequentes e a exposição dos compostos à atmosfera podem afetar o resultado da reação; o mesmo se observa para sistemas nos quais a extração de amostra para análise provoca a perda por evaporação da fase líquida.^{19,20} Por outro lado, a contínua interrupção do processo pode levar à formação de produtos distintos aos obtidos por moagem contínua, uma vez que ocorre perda da energia cinética da reação, o que interfere negativamente no decurso reacional.²¹ Adicionalmente, e uma vez que um dos métodos de controlo é a clássica c.c.f. para a monitorização do decurso de uma reação orgânica, a interrupção do funcionamento do reator é a única maneira para obter amostra necessária para a realização do controlo por c.c.f..¹⁸

Embora apresente as desvantagens enunciadas anteriormente, a monitorização *ex situ* das reações é rápida e acessível, podendo este tipo de monitorização ser também realizada por técnicas analíticas como a espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de estado sólido (ssRMN), entre outras.²²

Para contornar os problemas associados à interrupção da reação anteriormente enunciados e permitir a monitorização direta dos parâmetros reacionais, foram construídos equipamentos que permitem a medição *in situ*, ou seja, medição em tempo real pela implementação de técnicas como espectroscopia de Raman ou a difração de raios X em pó (PXDR) por radiação síncrotrão.²² Nesse caso, a mistura de reação pode ser caracterizada sem qualquer interrupção do processo de moagem, permitindo o controlo e caracterização em tempo real dos produtos e intermediários formados, bem como a obtenção de medidas cinéticas precisas (Figura I.5).⁹

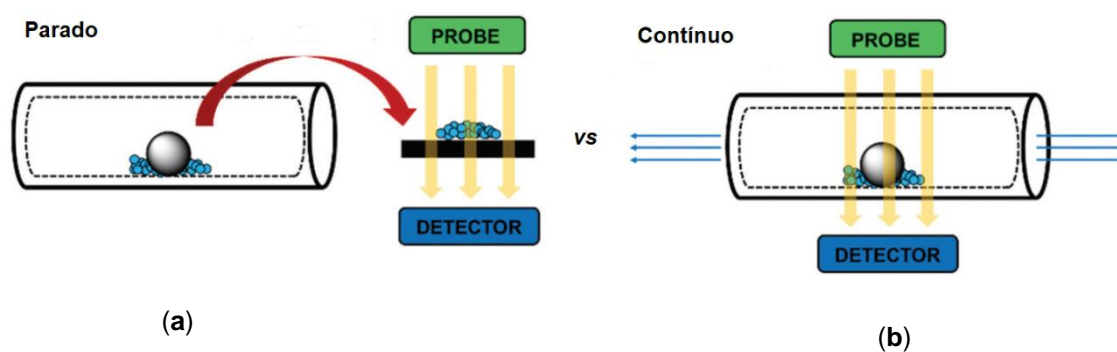


Figura I.5 - Comparação das técnicas de *ex situ* (a) e *in situ* (b) em reações por mecanoquímica.⁹

A PXDR por radiação síncrotron e a espectroscopia de Raman, têm como vantagem a possibilidade de verificar a pressão e temperatura.⁹ A PXDR fornece um alto nível de sensibilidade às transformações estruturais, permitindo a caracterização de materiais, embora possua a desvantagem de ser necessária a comparação com os padrões simulados já existentes. A espectroscopia de Raman mede diretamente as energias relativas (frequências de alongamento) das ligações químicas, ou seja, avalia qualitativamente as alterações nas interações de ligação covalente, por cisão ou formação de ligações.^{9,23} A implementação deste método requer ainda a sua personalização para poder ser utilizado eficientemente.²⁴

Uma reação mecanoquímica na sua forma mais simples é caracterizada pela moagem pura de dois ou mais componentes, em que o produto resultante depende maioritariamente das condições empregues.²¹ Caso todos os reagentes envolvidos sejam sólidos, este tipo de reações podem ser designadas como reações secas e para a obtenção de uma maior eficiência a relação bolas/amostra deverá ser de 30% em massa. A mecanossíntese húmida consiste na moagem de uma suspensão dos reagentes, ou seja, contrariamente à moagem seca, um dos materiais de partida é um líquido. Nestes casos, para se alcançar uma eficiência elevada deverá ser empregue uma relação líquido/pó de aproximadamente 60 a 95% em massa.²⁵ A moagem criogénica, por sua vez, é um processo de alto impacto que decorre à temperatura do nitrogénio líquido (-196 °C), o que implica uma redução de gastos energéticos, sendo a reação consideravelmente rápida permitindo a formação de compostos sem que ocorra degradação térmica.^{26,27}

Embora a implementação dos métodos referidos anteriormente apresente vantagens nos processos mecanoquímicos, nomeadamente a redução do consumo energético e de solventes, a sua aplicação em sínteses orgânicas convencionais possui ainda alguns desafios. Para além da escolha de equipamento, dos parâmetros inerentemente adjacentes e dos métodos de análise, as reações mecanoquímicas requerem em alguns casos a adição de

catalisadores. Esta adição resulta na modificação das técnicas existentes por via convencional, de modo a aumentar a reatividade e cinética geral da mistura reacional.²¹

As técnicas modificadas utilizando aditivos que têm sido estudadas nos últimos anos são a moagem assistida por um líquido (LAG – *Liquid Assisted Grinding*), a moagem assistida por líquidos iônicos (ILAG - *Ion Liquid Assisted Grinding*) e a moagem assistida por polímeros (POLAG - *Polymer Assisted Grinding*).²⁸

A LAG é definida como a proporção de um líquido (em mL) para as massas combinadas de reagentes sólidos (em mg), ou seja, a razão do volume de um líquido adicionado à massa total de reagentes.⁸ Normalmente, a LAG é utilizada numa reação onde não se verifica formação de uma fase/produto por moagem pura, nem ocorre alteração das variáveis técnicas e energéticas (frequência, tempo, tipo de força gerada, etc). No entanto, não existem estudos conclusivos que justifiquem a eficiência da LAG em comparação com a moagem pura.²⁸

A ILAG foi desenvolvida tendo como base a moagem assistida por líquidos iônicos, usando para o efeito, além de um líquido, pequenas quantidades de um sal ($\leq 5\%$ molar), com o intuito de possibilitar a conversão direta em sistemas em que não ocorre reação ou os reagentes reagem apenas parcialmente, por moagem assistida por um líquido.²⁹

A POLAG, por sua vez, refere-se à aplicação de polímeros em sistemas reacionais como auxiliares na formação de substâncias sólidas altamente energéticas, tendo em consideração as propriedades físicas e químicas do polímero. Esta técnica foi apenas recentemente aplicada na área farmacêutica.²⁸

Com o propósito de permitir a comparação entre as diferentes técnicas de moagem (pura, LAG, ILAG e POLAG), foi definido um parâmetro para a moagem assistida por líquido (η). No caso da moagem pura, o valor de η é igual a zero, na moagem assistida por líquido fica compreendido entre $0 < \eta \leq 1$ e em reações homogeneamente dissolvidas possui valores superiores à unidade. Este parâmetro permite assim a comparação entre as diferentes técnicas de moagem para uma reação por mecanossíntese.⁹

Alternativamente, em determinados casos são adicionados agentes de moagem auxiliares ou adsorventes inertes como sílica, alumina, talco, sais inorgânicos entre outros, em quantidades estequiométricas ou superiores (1 a 5 equivalentes). Estes agentes auxiliares são adicionados não só para influenciar a cinética da reação mas também com o intuito de ajudar na decomposição de aglomerados/agregados sólidos, prevenindo assim a formação de misturas com maior viscosidade, o que por sua vez, compromete a ação apropriada das esferas, facilitando adicionalmente o isolamento dos produtos.^{9,14,15}

O recurso à mecanossíntese como método alternativo à síntese clássica deverá considerar os diferentes fatores envolvidos, avaliando as vantagens e desvantagens que poderão condicionar e direcionar a escolha do método a implementar. Enumeram-se de seguida algumas vantagens da mecanossíntese:⁷

- (i) Geralmente a reação por mecanossíntese permite restringir o uso de solventes (exceto na purificação), evitando o uso de solventes particularmente indesejáveis (tóxicos, cancerígenos, etc), podendo simultaneamente contornar problemas de solubilidade;
- (ii) Permite um menor consumo energético;
- (iii) Fornece uma reatividade única ou melhorada, como a obtenção de produtos não acessíveis por meio da química clássica, taxas de conversão mais rápidas e melhor seletividade, minimizando muitas das vezes o número de passos;
- (iv) O produto obtido pela reação de mecanossíntese pode ser em alguns casos analiticamente puro e, portanto, não requer subsequentemente processos de purificação complexos e/ou dispendiosos;
- (v) O produto da reação obtido por mecanoquímica de determinadas reações contém impurezas detetáveis, mas que são aceitáveis para o uso pretendido ou requer apenas processos de purificação simples;
- (vi) A reação por mecanossíntese permite a obtenção do produto em curtos períodos de tempo;
- (vii) Permite a utilização de reagentes que são normalmente considerados inertes ou altamente insolúveis (e.g. carbonatos, óxidos);
- (viii) As reações por mecanossíntese são mais ecológicas e económicas.

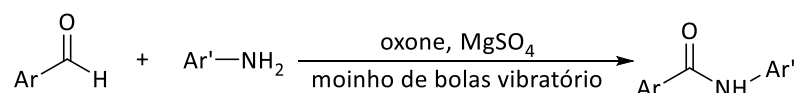
A mecanoquímica não é, contudo, uma solução para todos os problemas sintéticos, apresentando os métodos clássicos algumas vantagens, tais como o controlo da temperatura e pressão.⁹

I.3.2. Reações em Mecanossíntese

I.3.2.1. Reações Gerais

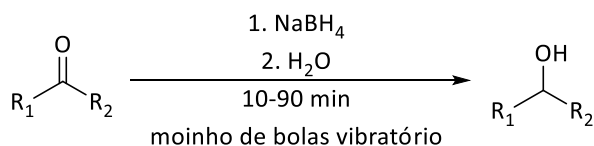
A implementação da mecanoquímica tem permitido a redução dos tempos de reação, assim como a quantidade de solventes. Desta forma, uma grande variedade de reações, nomeadamente halogenações, adições, oxidações, acoplamentos (Sonogashira-Hagihara, Heck, Suzuki), condensações e reduções, têm vindo a ser realizadas por mecanossíntese.¹⁵

A reação por via clássica para a obtenção de uma amida é realizada recorrendo a catalisadores de metais de transição e/ou reagentes tóxicos. Com o intuito de minimizar a utilização destes reagentes, Wang *et al.*³⁰ realizaram a reação por mecanossíntese, para a obtenção da amida partindo de aldeídos aromáticos e anilinas substituídas (Esquema I.3). A presença de MgSO₄ e OXONE[®], provaram ser necessários para a promoção da reação de oxidação. Embora em comparação com a via clássica tenha sido obtido um rendimento inferior, na reação por mecanossíntese foi observada uma maior quimiosseletividade do oxidante.⁷



Esquema I.3 - Reação de oxidação por mecanossíntese.⁷

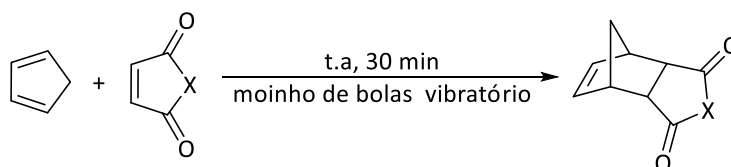
A obtenção de álcoois é vulgarmente realizada através da redução de aldeídos e cetonas usando NaBH₄. No entanto, por via convencional, a maioria destas reações são morosas e o isolamento do produto final complexo. Um estudo realizado por Naimi-Jamal e colaboradores³¹ demonstrou que a síntese de álcoois por redução de aldeídos e cetonas por mecanossíntese ocorre com sucesso. Esta reação revelou ser mais simples, fácil e rápida apenas na presença de H₂O e NaBH₄, permitindo a obtenção de rendimentos mais elevados comparativamente à via convencional (Esquema I.4).



Esquema I.4 - Reação de redução por mecanossíntese.³¹

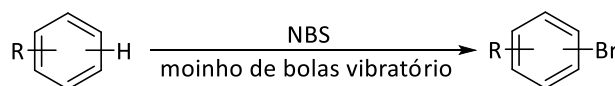
Também a cicloadição de Diels-Alder a partir do norboneno é um dos protocolos mais usuais na síntese de heterociclos de seis membros, podendo ser realizada com recurso a diferentes solventes, catalisadores e condições reacionais. Contudo, os métodos convencionais envolvem a utilização de solventes tóxicos, catalisadores nocivos e dispendiosos, bem como tempos de reação e processos de purificação longos e morosos. Zhang *et al.*³² testaram a síntese de vários derivados de norborneno *via* cicloadição de Diels-Alder de ciclopentadieno com anidrido maleico e derivados de maleimida por mecanossíntese (Esquema I.5). Esta reação decorreu à temperatura ambiente durante 30 minutos, sem a utilização de solvente ou

catalisador, de forma mais rápida, simples, limpa e originando um maior rendimento em comparação com a síntese clássica.^{14,32}



Esquema I.5 - Reação de cicloadição de Diels-Alder por mecanossíntese.³²

As reações de halogenação são uma metodologia sintética largamente estudada, necessitando, contudo, de modificações que introduzam melhorias. Por exemplo, no caso da bromação com recurso a Br_2 , além de poderem ocorrer reações colaterais indesejadas, os reagentes utilizados são pouco ecológicos. Com o intuito de contornar estes problemas, Bose *et al.*³³ demonstraram que uma ampla gama de substratos eram compatíveis com *N*-halosuccinimidas em reações de halogenação eletrofílica quimio- e regioseletiva por mecanossíntese à temperatura ambiente (Esquema I.6). As reações mecanossintéticas foram realizadas em condições mais suaves, revelando-se mais limpas e económicas, apresentando rendimentos consideráveis (75-90%) dependendo do substrato. A succinimida, produto de acoplamento, foi isolada e reciclada após regeneração da *N*-bromosuccinimida (NBS).^{33,34}



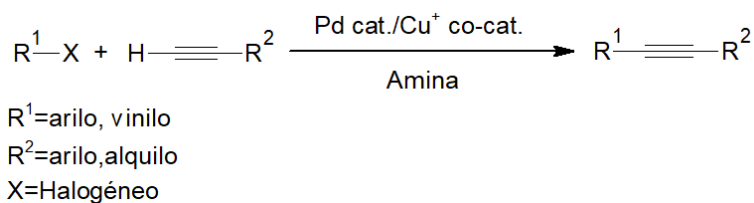
Esquema I.6 - Reação de halogenação por mecanossíntese.³³

Estes são apenas alguns exemplos de reações realizadas por mecanoquímica, sendo as reações de acoplamento aquelas que despertam maior interesse e que se têm revelado mais desafiantes.

1.3.2.2. Reações de Acoplamento de Sonogashira-Hagihara por Mecanossíntese

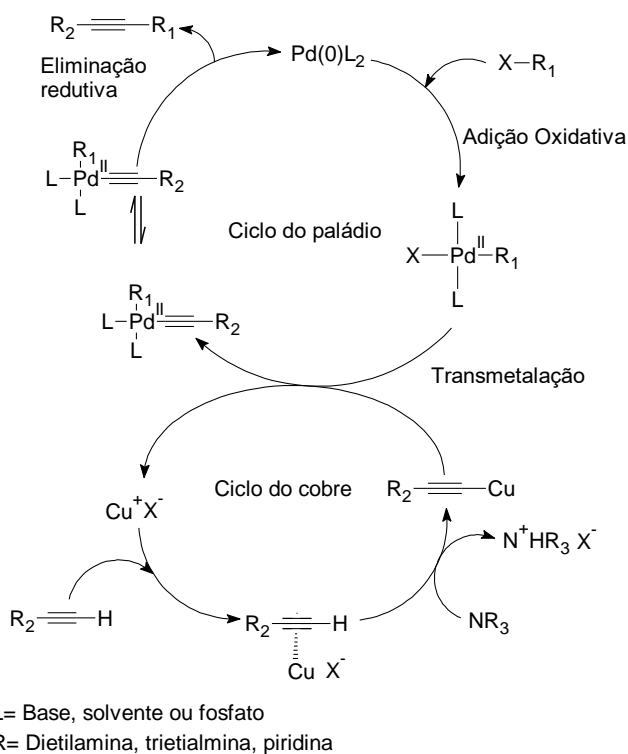
O acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara é uma metodologia utilizada para a funcionalização de compostos com unidades etínicas, usualmente realizada com o recurso a paládio e cobre como sistema catalítico e uma amina como base.

Os trabalhos precursores de Heck³⁵ e Cassar³⁶ em 1975, utilizando um sistema catalítico de paládio-fosfinas a temperaturas superiores a 100 °C, foram melhorados por Sonogashira e Hagihara,³⁷ que reportaram que a adição de uma quantidade catalítica de cobre acelerava a reação, permitindo assim a sua realização à temperatura ambiente. Dessa forma, a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara (designada de forma simplificada por reação de Sonogashira), tornou-se a metodologia mais usual para a alquilação de halogenetos de arilo ou vinilo (Esquema I.7).³⁸



Esquema I.7 - Reação geral do acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara.³⁸

Embora não se encontre totalmente definido, o ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Sonogashira, assume a ocorrência de dois ciclos independentes, o “ciclo do paládio” e o “ciclo do cobre” (Esquema I.8).³⁹



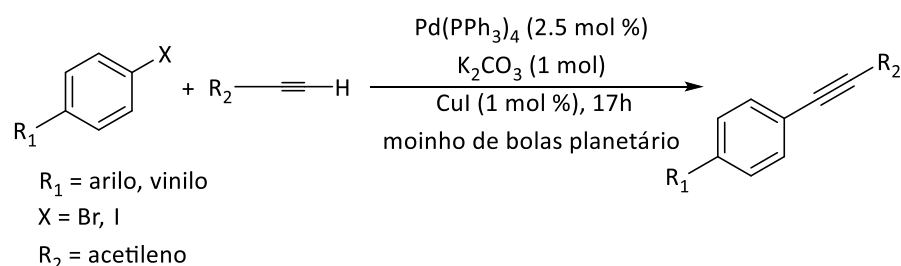
Esquema I.8 - Ciclo catalítico do acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara.³⁹

A implementação das reações de acoplamento cruzado de Sonogashira usando a mecanossíntese tem como base estudos previamente realizados de reações em estado sólido por via convencional, ou seja, na ausência de solvente.

Alguns exemplos podem ser encontrados na literatura, nomeadamente métodos gerais de reações de acoplamento cruzado entre diversos halogenetos de arilo com alcinos terminais, na ausência de solvente, usando aminas e cobre. De entre os catalisadores usualmente empregues nestas reações, o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ demonstrou possuir o melhor desempenho em termos de rendimento.⁴⁰

Como em todas as reações químicas é importante determinar a influência dos diferentes parâmetros reacionais no decurso da reação. No caso do acoplamento de Sonogashira no estado sólido, este estudo foi realizado utilizando uma reação sem solvente, metais e fosfatos entre halogenetos de arilo e fenilacetileno, na presença de 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octano (DABCO) como base. Foi observado que o aumento significativo da quantidade de base não se refletiu num aumento de conversão, verificando-se no entanto que a redução da quantidade de base originou menores conversões com razões de 1:1:2 (fenilacetileno:halogeneto:base) tendo sido consideradas as ideais. O mesmo estudo permitiu verificar ainda que o aumento da temperatura da reação até 130 °C conduz à obtenção dos melhores resultados, embora com elevados tempos de reação.⁴¹

Com base nos trabalhos anteriormente desenvolvidos, foram realizadas as primeiras reações de Sonogashira aplicadas à mecanossíntese. As principais diferenças observadas em relação ao acoplamento clássico, devem-se à utilização de bases sólidas, que podem ou não ser aminas, à ausência de co-solvente e à sua realização em condições aeróbias num reator de aço inoxidável. (Esquema I.9).⁴²



Esquema I.9 - Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira por mecanossíntese.⁴²

Outros parâmetros como a adição de agentes de moagem auxiliares também se revelaram importantes nas reações de acoplamento cruzado desenvolvidas por mecanossíntese. Por exemplo, a obtenção de rendimentos e conversões mais elevados, bem como de polímeros de peso molecular elevado, pode ser alcançada através da adição de um agente de moagem

auxiliar, como SiO_2 , TiO_2 , $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$, entre outros. Por outro lado, a utilização de reatores de óxido de zircônio ou de ágata em reações de acoplamento cruzado de Sonogashira em mecanossíntese demonstraram ter resultados mais favoráveis, tendo sido confirmada a validade dos resultados obtidos num estudo realizado por Thorwin e colaboradores.⁴³

Estudos paralelos demonstraram que a utilização de catalisador numa concentração até 1% molar resulta num aumento da conversão, confirmando ainda os resultados anteriormente alcançados para a quantidade de base num rácio de 1:2 (fenilacetileno:base). Contudo, é necessário referir que nestas condições foram obtidos bons rendimentos com tempos de reação bastante curtos.³⁴

I.3.3. Polímeros Conjugados e Não Conjugados

I.3.2.1. Introdução

Os polímeros conjugados (PCs) são macromoléculas orgânicas constituídas por átomos de carbono com hibridação sp ou sp^2 que possuem no mínimo uma cadeia principal com ligações duplas e simples alternadas. Em termos das suas propriedades eletrónicas, os PCs apresentam propriedades semelhantes às dos semicondutores e de alguns metais, bem como propriedades mecânicas e óticas. Os PCs podem ser modificados de acordo com as aplicações pretendidas, devido à sua leveza, estabilidade ambiental e versatilidade.^{44,45}

Entre os diversos PCs usualmente utilizados, quer de forma isolada ou hibridizados com outros materiais para funcionar como um sensor, destacam-se pelas suas propriedades o poliacetileno (PA), o poli(fenileno-etileno) (PPE), o poli(fenileno-vinileno) (PPs), o politiofeno (PT) e o poli-*para*-fenileno (PPP) (Figura I.6).⁴⁴

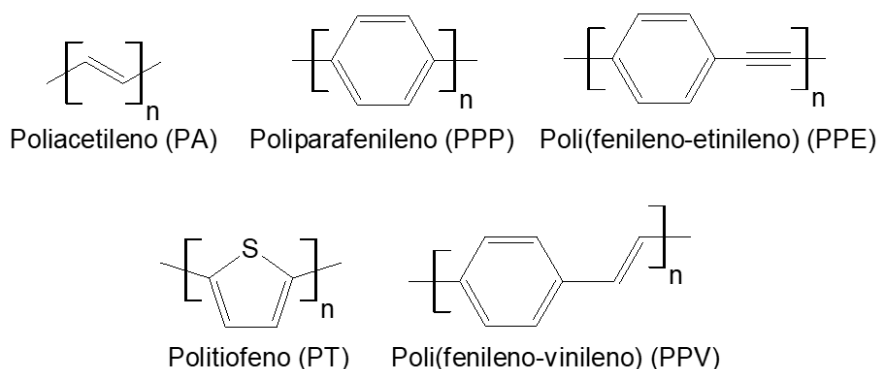


Figura I.6 - Estruturas de alguns polímeros conjugados.⁴⁴

A ciclopolymerização é um termo que engloba qualquer tipo de polimerização de adição de crescimento da cadeia conduzindo por sua vez à introdução de estruturas cíclicas na cadeia

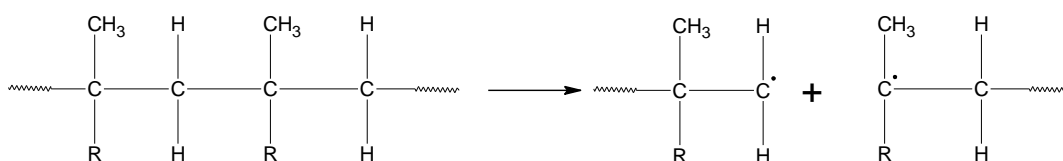
principal do polímero. Um dos primeiros estudos realizados sobre ciclopolymerização foi realizado por Staudinger que instituiu o princípio geral no qual a polimerização de dienos não conjugados conduz à obtenção de polímeros ou copolímeros reticulados sendo estes não solúveis e não lineares.⁴⁶

A ciclopolymerização não abrange apenas equivalentes simétricos de monómeros de dienos capazes de sofrer polimerização, como também monómeros assimétricos, estas reações de ciclopolymerização podem ocorrer através da maioria das metodologias de iniciação de polimerização conhecidas.^{46,47}

Os polímeros lineares que apresentam estruturas cíclicas através de uma cadeia principal são formados em reações com maior potencialidade de sofrerem ciclização intramolecular comparativamente à propagação intermolecular. A ciclopolymerização é um método útil para controlar a regio- e estereosseletividade da adição de monómeros, conduzindo a polímeros com microestruturas bem definidas.^{48,49}

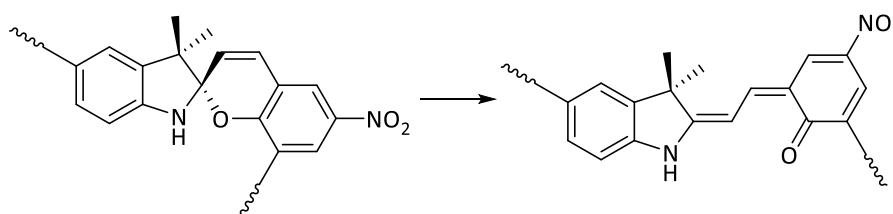
I.3.2.2. Polímeros obtidos por Mecanossíntese

Desde a sua descoberta, os polímeros têm despertado um elevado interesse, razão pela qual também têm sido alvo de diversos estudos na área da mecanoquímica.^{50,51} A resposta molecular de materiais poliméricos sintéticos ao *stress* mecânico aplicado foi considerada pela primeira vez por Staudinger e colaboradores na década de 1930. O envolvimento da cisão homolítica das ligações covalentes C-C ao longo da estrutura do polímero sob *stress* mecânico foi posteriormente demonstrado⁵² usando ressonância de rotação eletrônica nas cadeias principais de poliestireno e poli(metacrilato de metilo) (Esquema I.10). Estes primeiros estudos focaram-se na degradação mecanoquímica dos polímeros. Consequentemente, foi desenvolvida uma tendência na qual as mudanças químicas induzidas mecanicamente por este processo encontravam-se associadas à degradação de materiais e a falhas mecânicas.⁵²



Esquema I.10 - Reação de cisão química em polímeros promovida por mecanoquímica.⁵²

No entanto, nos últimos anos, houve uma mudança no cenário da mecanoquímica moderna de polímeros de “destrutivo” para “produtivo”, concentrado, em parte, em torno da ideia do “mecanóforo” (Esquema I.11).⁵² Um mecanóforo é uma unidade molecular sensível à força que possui ligações mecanicamente lábeis. Quando incorporados em polímeros sob tensão mecânica, os mecanóforos sofrem transformações químicas. Em 2005, Moore *et al.*⁵³ demonstraram a possibilidade de gerar uma clivagem num local específico através da inserção de “elos fracos”, inserindo assim uma única ligação azo no centro da estrutura do polietilenoglicol. Quando submetido a um campo acústico gerado por ultrassons, foi verificada uma diminuição do peso molecular e da polidispersidade, comprovando assim a quebra de ligação, o que levou à introdução do termo mecanóforo.^{52,53}



Esquema I.11 - Reação química produtiva em mecanossíntese.⁵²

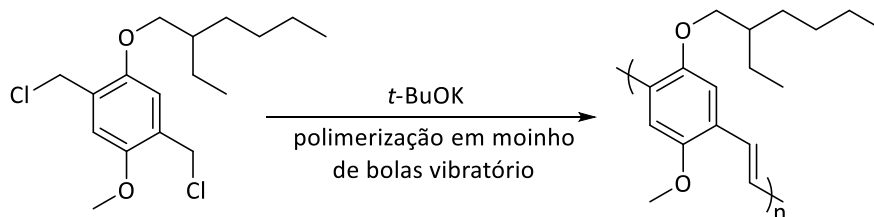
O *design* de mecanóforos sofreu avanços consideráveis nos últimos anos, contendo estas entidades uma ligação fraca, um anel tenso ou uma ligação isomerizável, que sofre seletivamente cisão ou altera a conformação quando submetida a tensão. Desta forma, fornecem acesso a uma ampla gama de transformações desejáveis, incluindo mudança de cor/fluorescência, percursos reacionais de polarização para o acesso a reações de abertura de anel eletrocíclico proibido por simetria, isomerizações, libertação de pequenas moléculas, geração de catalisadores de prótons e ativação dos catalisadores de metais de transição latentes.⁵²

Devido à mudança do paradigma da síntese de polímeros por mecanossíntese, foi inicialmente efetuada a avaliação dos parâmetros (tempo, frequência, diluição dos monómeros, etc.) que precisam de ser considerados para determinar o potencial da mecanossíntese na sua obtenção.⁵⁴ Os polímeros conjugados podem ser sintetizados por inúmeras vias convencionais, como a polimerização química, a eletroquímica ou a fotoquímica a partir dos monómeros correspondentes, podendo ser igualmente sintetizados, embora de forma menos explorada, através da via mecanoquímica.

A preparação de polímeros conjugados por mecanossíntese tem sido alvo na última década de diversos estudos com o intuito de comprovar a eficácia desta metodologia mais verde face à síntese clássica. Recentemente, foi estudada a síntese de três polímeros conjugados

distintos, o poli-*p*-fenileno (PPP), o polipirrole (PPy) e o politiofeno (PT).⁵⁵ Cada uma das reações foi realizada num moinho planetário equipado com um reator de ágata contendo o monómero correspondente (bifenilo, pirrole ou tiofeno), um oxidante e um catalisador. As condições impostas foram idênticas para todas as reações, nomeadamente uma taxa de rotação de 300 rpm durante 1h sob atmosfera de árgon, tendo sido obtidos rendimentos de 66% (PPP), 56,9% (PT) e 92,3% (PPy) para os vários polímeros.⁵⁵

Um dos polímeros conjugados mais estudados é o poli(fenileno-vinileno), não só devido à sua aplicação em diversos setores, como também por ser possível a sua síntese por inúmeras vias, sendo o método de Gilch o mais explorado. Ravnsbaek *et al.*⁵⁴ tentaram efetuar a polimerização de Gilch no estado sólido utilizando como monómero o MEH-PPV (poli(2-metoxi-5-2'-etil-hexiloxi-fenileno-vinileno)) e o *tert*-butóxido de potássio, usando um reator de óxido de zircónio e um moinho vibracional durante 30 min (Esquema I.12). Após a reação, foi adicionado metanol acidificado à mistura, eliminando a possibilidade de polimerização durante o *work-up*, obtendo-se um produto com um rendimento de 70% e massa molecular média de 40 kDa.



Esquema I.12 - Polimerização de PPV por mecanossíntese.⁵⁴

Devido às suas importantes propriedades óticas, termoelétricas e elevada condutividade e estabilidade, as polianilinas são um tipo de polímeros conjugados muito utilizados nos mais diversos setores. Este polímero é sintetizado por via convencional através da polimerização oxidativa química em soluções aquosas ácidas ou electroquimicamente, onde se produz um filme de polianilina na superfície de um eletrodo. Com o intuito de comprovar a eficiência da mecanossíntese, Huang *et al.*⁵⁰ produziram polianilinas recorrendo apenas a um sal de anilina e utilizando como oxidante peroxidissulfato de amónio num moinho planetário. Os reagentes foram adicionados num reator de aço contendo seis esferas de aço inoxidável com diâmetros diferenciados, tendo a reação decorrido a uma taxa de rotação de 300 rpm durante 1h à t.a., tendo sido alcançado um rendimento de 65%.⁵⁰

Posteriormente, um estudo comparativo de preparação de polianilinas por polimerização oxidativa convencional e por mecanossíntese revelou a maior eficácia da via mecanoquímica, não só pelo menor tempo de reação (3h vs. 1h, respetivamente), como também pelo

rendimento superior (98% vs. 76%) à via convencional. No entanto, a massa molecular média do polímero obtido pela reação mecanoquímica foi consideravelmente menor (51 kDa vs. 73 kDa).⁵¹

Apenas recentemente foi explorada a preparação de polímeros orgânicos porosos por via mecanoquímica, como por exemplo polímeros contendo unidades de carbazole para captura e sequestração de CO₂. No estudo destas capacidades e propriedades, Zhu *et al.*⁵⁶ demonstraram uma síntese rápida e isenta de solventes, de polícarbazóis com alta porosidade e capacidade de armazenamento de CO₂ através da aplicação de polimerização de acoplamento oxidativo por mecanossíntese. Esta polimerização foi promovida em estado sólido com FeCl₃ e 1,3-bis-(*N*-carbazolil)-benzeno num reator de óxido de zircónio com bolas de aço inoxidável, tendo sido obtido um rendimento sintético de 82% (Figura I.7a).⁵⁶ Também Yuan *et al.*⁵⁷ recorreram à polimerização por acoplamento oxidativo por *via* mecanoquímica catalisada por FeCl₃ com (4-(9*H*-carbazol-9-il)fenil)-metano, obtendo um polímero com elevada área superficial e excelente estabilidade com um rendimento de 91% (Figura I.7b). A vantagem destas vias reacionais deve-se ao facto dos grupos carbazole, ricos em eletrões, serem acoplados quimicamente na presença de um oxidante como o FeCl₃.⁵⁷ Uma abordagem alternativa recorreu à alquilação de Friedel-Crafts para sintetizar estruturas porosas covalentes de triazina, empregando como monómero 9*H*-carbazole, cloreto cianúrico, AlCl₃ como reagente ativador e o ZnCl₂ como agente progénico, obtendo-se um material poroso com um rendimento de 98% (Figura I.7c).⁵⁸

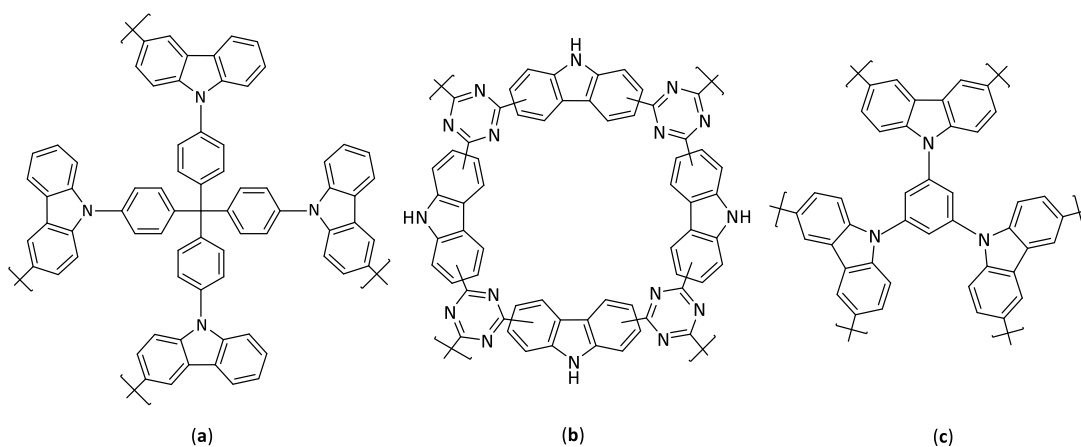


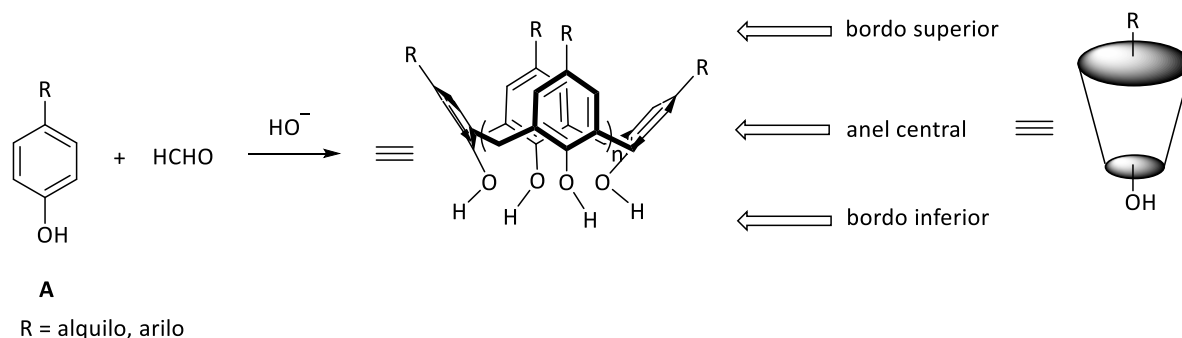
Figura I.7 - Estruturas de polícarbazóis obtidos por mecanossíntese.⁵⁶⁻⁵⁸

I.4. Calixarenos

I.4.1. Introdução

Os calixarenos são macrociclos ou oligómeros cíclicos constituídos por unidades fenólicas, ligadas entre si por pontes metilénicas, que resultam da condensação de um fenol e formaldeído em meio básico (Esquema I.13).^{59,60}

Em 1872, Adolf von Bayer verificou a formação de um produto resinoso e duro após aquecimento de formaldeído com fenol. Posteriormente, em 1940 Alois Zinkle e os seus colaboradores exploraram a possibilidade da reação entre *p*-alquilfenóis com formaldeído e hidróxido de sódio sob temperaturas elevadas em meio básico, atribuindo aos produtos obtidos uma estrutura cíclica tetramérica. Estes compostos foram classificados como [1n] metaciclofanos, em que n representa o número de anéis aromáticos. No entanto, o crédito pela designação de calixareno deve-se a Gutsche e seus colaboradores, que em 1970 notaram na semelhança existente entre a estrutura cíclica tetramérica e um tipo de vaso grego conhecido como “*calix crater*”.^{59,60}



Esquema I.13 - Reação geral de preparação de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno.

Estes compostos possuem uma cavidade intramolecular tridimensional estruturalmente constituída por um bordo superior formado pelos substituintes *para* da unidade fenólica, um bordo inferior formado pelos grupos *endo* hidroxilo e um anel central formado por anéis aromáticos unidos através de grupos metilénicos, o que lhes confere uma considerável liberdade conformacional.^{60,61}

Os calixarenos são particularmente atrativos devido às suas características únicas de interação com diversas espécies químicas, ou seja, a sua cavidade intramolecular tridimensional permite a formação de uma variedade de complexos de inclusão com catiões, aniões e outras espécies moleculares.⁵⁹ Para além disso, estas macromoléculas apresentam uma característica interessante que se baseia na capacidade de assumirem diferentes conformações devido à flexibilidade de rotação da ligação Ar-CH₂-Ar. No caso do calix[4]areno, esta mobilidade permite a existência de quatro conformações distintas

denominadas de cone, cone parcial, 1,2-alternada e 1,3-alternada, sendo que a conformação em cone é a que se revela mais estável (Figura I.8). Esta conformação apresenta a maior estabilidade termodinâmica, devido às fortes pontes de hidrogénio intramoleculares entre os grupos hidroxilo.^{60,61}

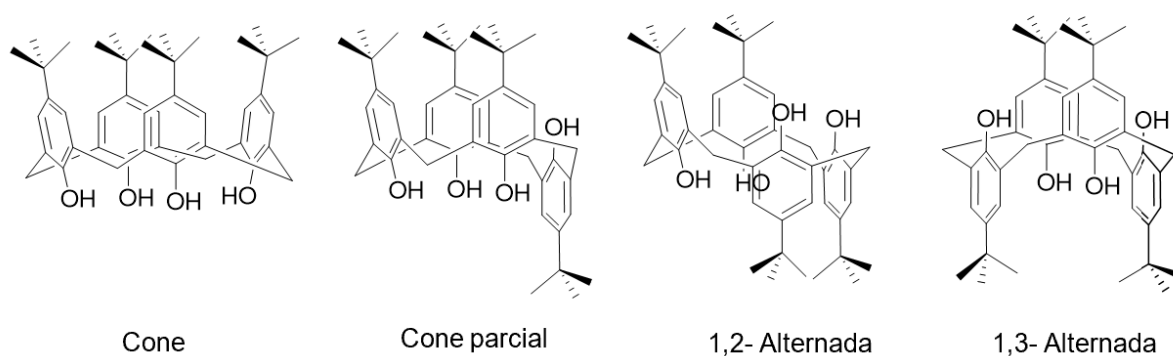


Figura I.8 - Conformações de *p*-*tert*-Butilcalix[4]areno.^{60,61}

A aplicação de calix[*n*]arenos com muitas unidades fenólicas para reconhecimento molecular não é muito utilizada devido à flexibilidade da sua estrutura. A funcionalização dos calixarenos com vários grupos fluorogénicos e a sua incorporação em diferentes locais de ligação ao longo do esqueleto dos calixarenos tornou-os adequados para o reconhecimento e encapsulamento de espécies iónicas e neutras e sensores moleculares.^{62,63}

Uma característica importante destes macrociclos baseia-se na possibilidade de manipulação do tamanho e comportamento electrónico da sua estrutura, através da funcionalização seletiva quer do seu bordo inferior, quer do seu bordo superior.

A substituição no bordo superior é normalmente iniciada pela desbutilação dos grupos *p*-*tert*-butilo permitindo a funcionalização posterior na posição *para* através de diversas reações, nomeadamente bromação, iodação, sulfonação, acilação e acoplamento diazo.^{59,61}

A funcionalização no bordo inferior pode ocorrer através de várias reações como esterificação, eterificação, alquilação e acilação, originando aplicações mais vastas do que as resultantes da substituição no bordo superior. Os grupos hidroxilo no bordo inferior representam uma boa função reativa para a introdução de outros grupos, resultando na expansão/modificação da cavidade podendo facilitar a complexação de moléculas.^{60,64}

De entre as reações de funcionalização do bordo inferior, as alquilações e acilações são as mais importantes dado permitirem a fixação da conformação, ou seja, permitem bloquear a estrutura na conformação desejada.^{60,64} Alternativamente, a introdução de um determinado

grupo pode permitir que ocorra uma alteração na conformação em resposta à ligação, o que por sua vez altera as propriedades fotofísicas do calixareno. Em reações de polimerização, a ligação de determinados grupos ao calixareno influencia as suas propriedades optoelectrónicas (absorção e emissão) e conseqüentemente, as suas aplicações.⁶³

A funcionalização com unidades etinílicas é também um dos procedimentos mais comuns, dada a sua vasta aplicação, sendo realizadas usualmente por reações de acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara.⁶⁵

A funcionalização do bordo inferior permite a alteração do ponto de fusão destes macrociclos que é consideravelmente elevado. Por exemplo, a funcionalização *via* eterificação ou esterificação comparativamente à presença de quatro grupos hidroxilo livres permite uma diminuição do ponto de fusão.⁶⁶

É conhecido que os grupos hidroxilo livres dos calixarenos formam uma forte ligação por ligações de hidrogénio intramoleculares, o que afeta as propriedades de dissociação ácidas destes grupos. A primeira dissociação nos calixarenos ocorre com valores de pK_a muito baixos, enquanto que, as três dissociações residuais ocorrem a valores de pK_a relativamente elevados. Os calixarenos não dissociados possuem uma cintura de hidrogénio circular organizada, composta por quatro ligações de hidrogénio intramoleculares, que podem suprimir a dissociação do primeiro protão e que pode causar uma variação da acidez.⁶⁷ Uma característica interessante dos calixarenos é a sua solubilidade, dado por vezes dificultar a sua purificação. Estes compostos possuem uma baixa solubilidade em determinados solventes orgânicos, e são muito pouco solúveis em água e soluções básicas. Contudo, a introdução no bordo inferior de determinados grupos funcionais melhora a sua solubilidade em solventes orgânicos e em água.^{61, 66, 68}

1.4.2. Polímeros Conjugados contendo Calixarenos

A incorporação de recetores macrocíclicos como grupos pendentes ou como parte do esqueleto polimérico na estrutura de polímeros conjugados, provou ser bastante vantajosa na área dos sensores químicos e biológicos. Em comparação com os sensores baseados em sistemas contendo um recetor único e isentos de extensão de conjugação, estes possuem uma maior amplificação de sinal e conseqüentemente uma maior sensibilidade.⁶⁹

De acordo com estas propriedades, polímeros desta natureza foram inicialmente desenvolvidos por Swager e colaboradores, que investigaram o comportamento fluorescente sensorial de poli(fenileno-tiofeno) contendo recetores de iões baseados em calix[4]areno para utilização como sensor seletivo para iões Na^+ .^{70,71}

Posteriormente, Prata *et al.*^{72,73,74,75} reportaram a síntese de um polímero fluorescente por acoplamento cruzado de um bis-calix[4]areno com 1,4-dietinilbenzeno, o qual demonstrou excelentes propriedades luminescentes e solubilidade em diversos solventes orgânicos não próticos (Figura I.9a).⁷² Mais recentemente, o mesmo grupo desenvolveu dois novos polímeros conjugados fluorescentes contendo unidades fluorogênicas de 2,7- e 3,6-carbazole ligados ao anel central do bis-calix[4]areno, que exibiram boas propriedades óticas, incluindo elevada estabilidade fotoquímica e sensibilidade na detecção de compostos nitroaromáticos e nitroalifáticos explosivos (Figura I.9b).⁷³ Ficou demonstrado que a presença de unidades de calix[4]areno na cadeia polimérica de polímeros conjugados, permite a criação de locais de interação analito-hóspede, o que por sua vez resulta num aumento da extinção de fluorescência, inibindo a formação de espécies exciméricas e fenômenos de auto-extinção no estado sólido.^{74,75}

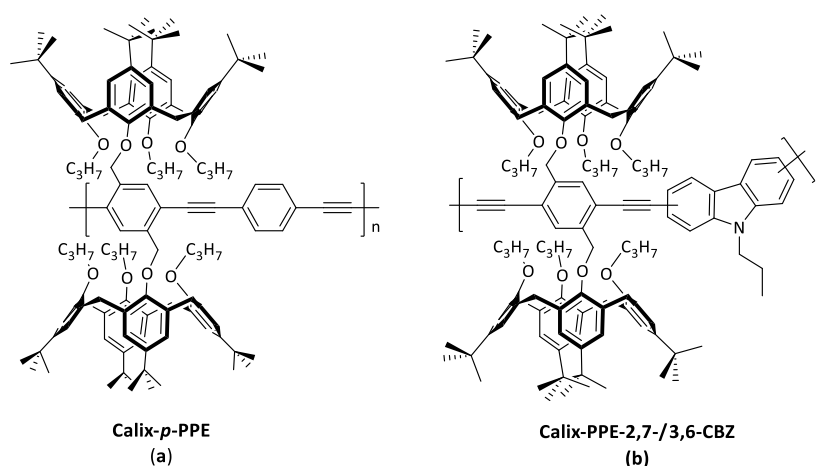


Figura I.9 - Estruturas de poli(*p*-fenileno-etinileno) contendo unidades de calix[4]areno.^{72,73}

Se por um lado a preparação polímeros conjugados contendo calixarenos através da via convencional se encontra relativamente explorada, por outro lado da revisão da literatura não foram encontrados exemplos da síntese destes compostos com o recurso à mecanoquímica.

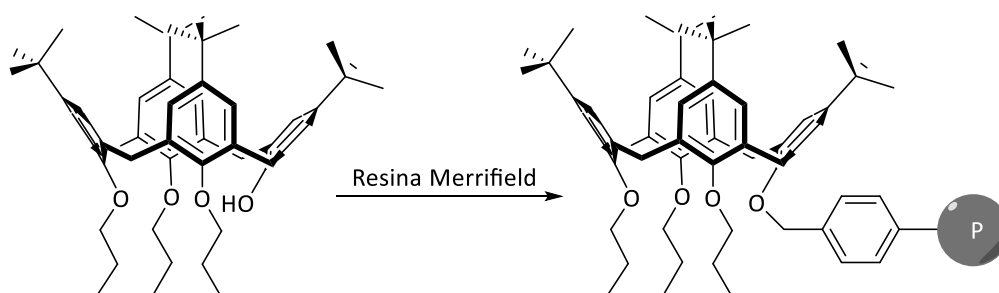
I.4.3. Polímeros Não Conjugados contendo Calixarenos

A ciclopolymerização de monómeros bifuncionais adequados é um método vantajoso para a obtenção de polímeros que possuem estruturas bem definidas. Este tipo de polimerização pode ser afetado por inúmeros fatores. No caso da implementação de estruturas com anéis de grande dimensão, deve ter-se particular atenção ao *design* dos seus monómeros e prevenir a ocorrência de reações de propagação intermolecular.⁷⁶

A copolimerização destes monómeros pode ser realizada por polimerização linear por etapa de crescimento ou por reações de adição radicalar, sendo esta a metodologia que providencia um melhor controlo sobre as propriedades físicas, químicas e mecânicas do polímero final.⁷⁷

A síntese de polímeros reticulados por copolimerização através de adição radicalar de um monómero de calix[4]areno com estireno e divinilbenzeno originou polímeros com boa estabilidade térmica e solubilidade em solventes orgânicos comuns e com elevados rendimentos.⁷⁸ Metodologia similar conduziu à obtenção de um homopolímero com elevado peso molecular.⁷⁷

A incorporação de calixarenos em polímeros pode ocorrer como alternativa através da ligação directa do macrociclo a matrizes poliméricas pré-existentes, contendo funcionalidades adequadas, como por exemplo a imobilização através do ião fenolato de monómeros de um derivado tripropilado de calix[4]areno a resinas do tipo Merrifield (Esquema I.14).⁷⁹



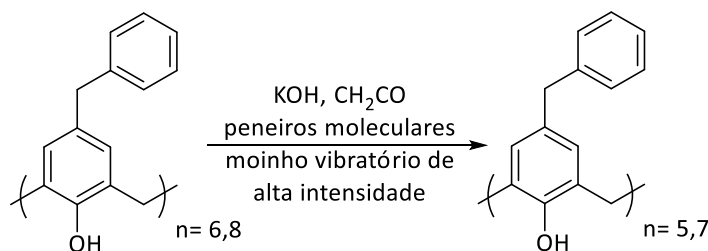
Esquema I.14 - Reação de imobilização de calix[4]areno em resina de Merrifield.⁷⁹

I.4.4. Mecanossíntese em Calixarenos

Os calixarenos são macrociclos que estão entre as estruturas mais interessantes e investigadas da química supramolecular, uma vez que, apresentam uma considerável diversidade funcional e ajustável em ambos os bordos, bem como propriedades óticas extremamente importantes. A síntese convencional de compostos à base de calix[4]arenos funcionalizados, tanto no bordo superior como no bordo inferior, tem sido alvo de inúmeros estudos (*vide* Seção I.4.1), no entanto, os exemplos reportados por via mecanoquímica são escassos.⁶³

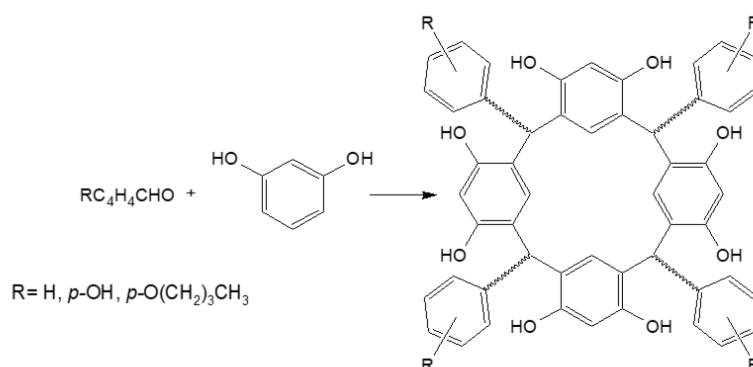
Um dos primeiros estudos reportados nesta área utilizou um moinho de bolas vibratório de alta intensidade na obtenção de *p*-benzilcalix[6,8]areno na presença de KOH e peneiros moleculares, tendo sido obtida uma mistura de *p*-benzilcalix[5]areno e *p*-benzilcalix[7]areno. O mesmo grupo de investigação relatou também a obtenção de *p*-benzilcalix[7]areno

resultante da reação de condensação de *p*-benzilfenol e formaldeído, empregando condições reacionais mais severas (Esquema I.15).⁸⁰



Esquema I.15 - Reação de mecanossíntese de *p*-benzilcalix[6,8]arenos.⁸⁰

Posteriormente, foi reportada a síntese de calix[4]resorcinarenos através da reação entre um aldeído e resorcinol, na presença de quantidades catalíticas de um ácido de Brønsted (ácido *p*-toluenossulfônico) durante 1h recorrendo a moagem manual (Esquema I.16).⁸¹ Embora tenha conduzido a rendimentos consideravelmente elevados, foram obtidos os dois isômeros deste composto.⁸¹ Com base nos resultados deste trabalho, outros derivados de calix[4]resorcinareno foram posteriormente obtidos por moagem manual com rendimentos bastante elevados.⁸²



Esquema I.16 - Reação de mecanossíntese de calix[4]resorcinarenos.⁸¹

Com intuito de comprovar a aplicação desta metodologia em nano-cápsulas, foi realizada a moagem manual de *iso*-valeraldeído e uma dispersão de pirogalol com quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico na síntese de *iso*-butilpirogolol[4]areno.⁸³

Mais recentemente, e com recurso a um moinho de bolas, foi reportada a síntese de complexos resultantes do encapsulamento de hexâmeros de pirogalol[4]areno com moléculas de fluoreno, antraceno, entre outras, resultado da elevada estabilidade e capacidade de *self-assembly* demonstradas por estes hexâmeros.⁸⁴

Embora com aplicações comprovadas, a aplicação da mecanossíntese na síntese de calixarenos e seus derivados, ainda tem um longo caminho de investigação pela frente.

II. RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.1. ENQUADRAMENTO

A necessidade crescente de desenvolver processos sintéticos com impactos mais reduzidos a nível ambiental e que se sustentem nos princípios da Química Verde, tem sido um dos maiores desafios da química moderna.

O principal objetivo deste trabalho consistiu no desenvolvimento de uma nova metodologia sintética sustentável, baseada na mecanoquímica, para a preparação de monómeros e respetivos precursores contendo unidades de calix[4]areno funcionalizados no bordo inferior com aplicação prática como materiais de partida no desenvolvimento de sistemas poliméricos conjugados e não conjugados.

A mecanoquímica, por ser um método simples e eficaz, que reduz o consumo de solventes, tem-se revelado uma técnica muito atrativa, tanto na síntese de moléculas pequenas como na obtenção de materiais poliméricos.

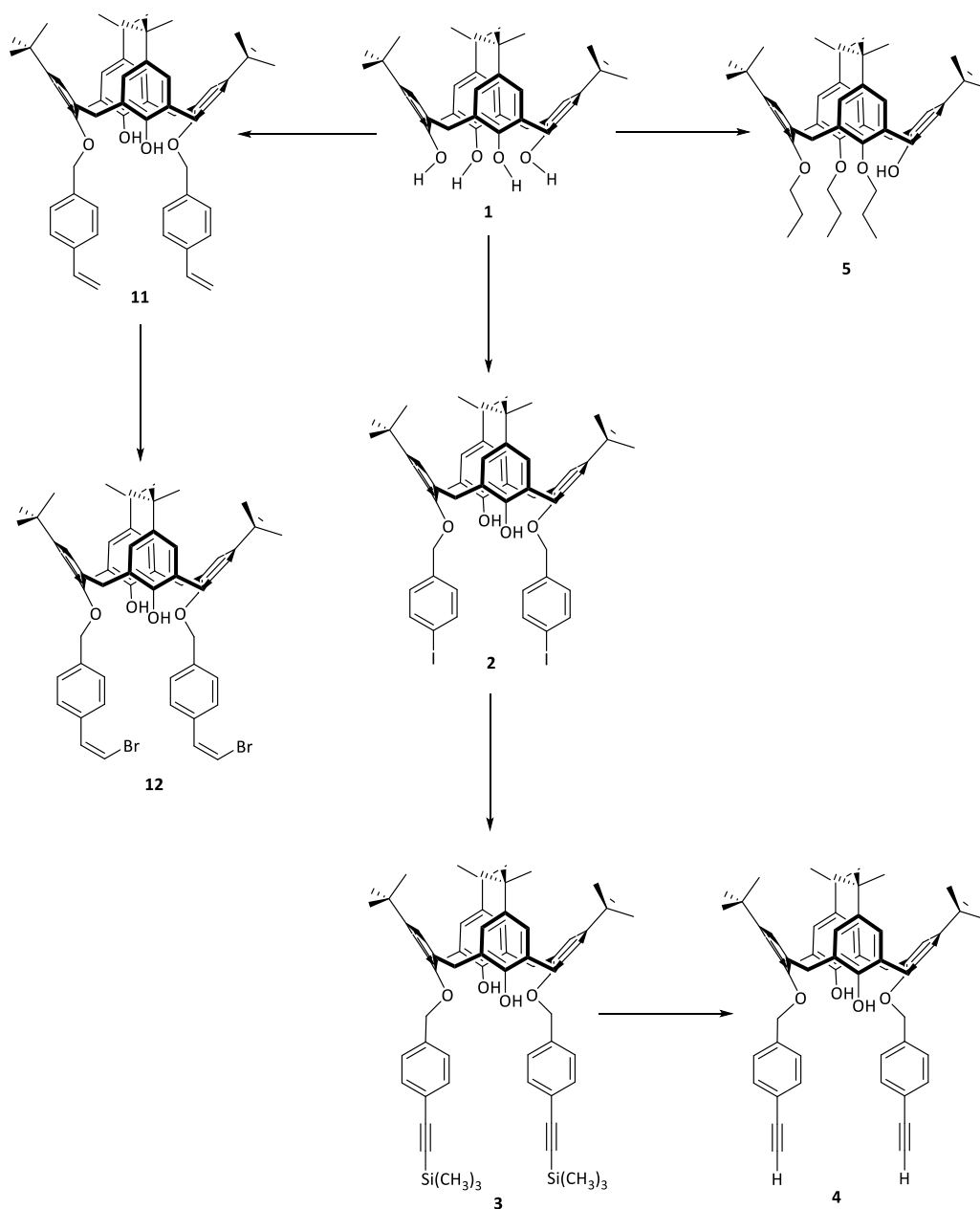
Com o intuito de cumprir o propósito deste trabalho, foi realizada numa primeira fase a síntese dos compostos-alvo por via clássica, sendo numa fase posterior adaptadas as condições reacionais à mecanossíntese. Adicionalmente, foram realizadas por mecanossíntese reações de polimerização envolvendo os monómeros anteriormente sintetizados.

Neste capítulo, serão ainda apresentadas as melhorias introduzidas pelo processo de mecanoquímica em relação a diferentes parâmetros, nomeadamente ao rendimento, tempo e eficiência das reações, bem como a otimização de parâmetros reacionais face à eliminação das fontes de aquecimento, utilização de solventes, entre outros.

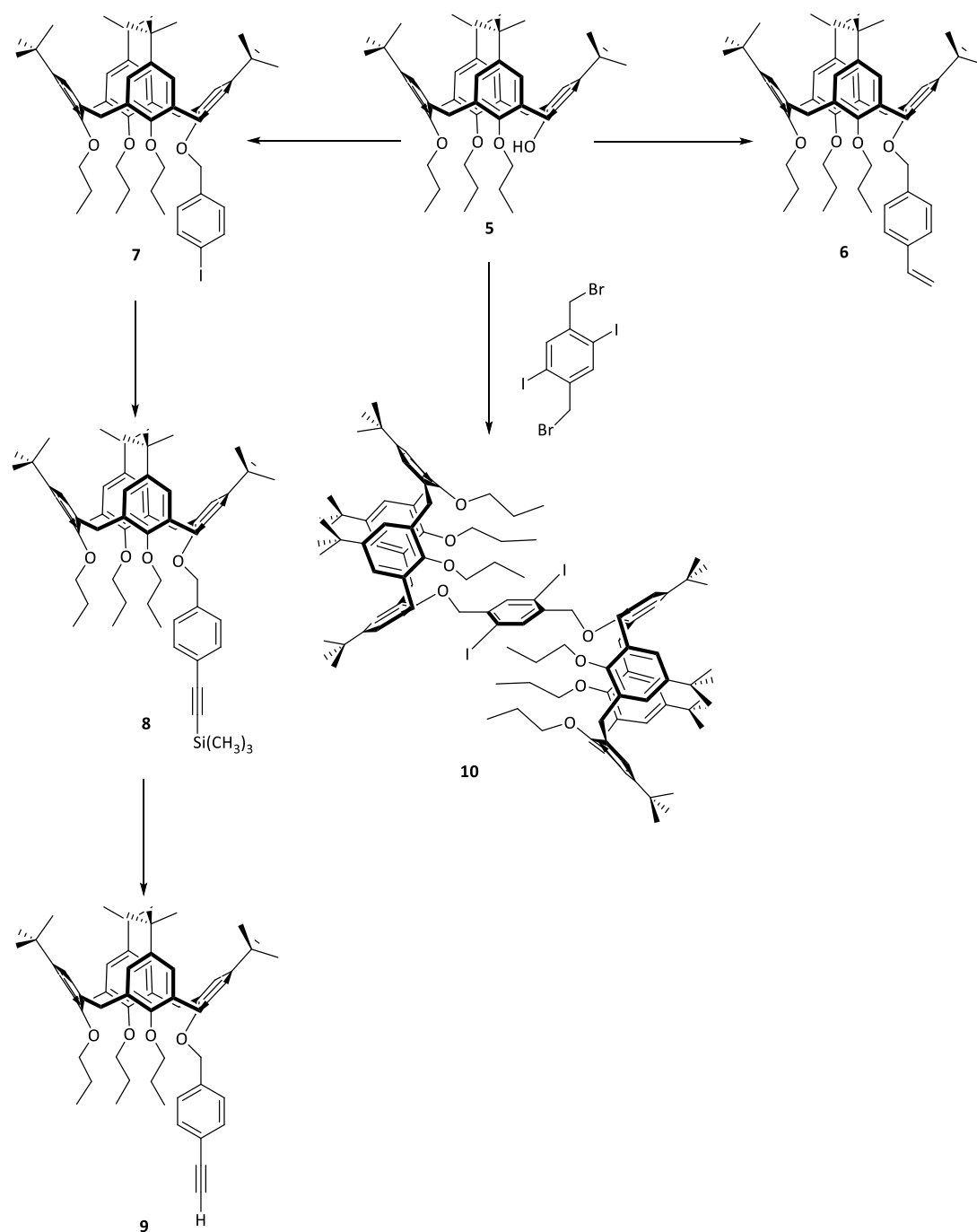
A caracterização estrutural dos diversos precursores e materiais obtidos foi realizada recorrendo à espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) e à ressonância magnética nuclear de protão (RMN ^1H), permitindo concluir acerca do sucesso das reações realizadas.

II.2. SÍNTESE E CARATERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE MONÓMEROS BASEADOS EM CALIXARENOS

Nesta Secção serão descritas as metodologias sintéticas para a obtenção de diferentes unidades monoméricas baseadas em calix[4]areno, seletivamente funcionalizadas no bordo inferior por via convencional e por mecanossíntese. A caraterização estrutural foi realizada por diferentes técnicas espectroscópicas, nomeadamente FT-IR e RMN ^1H . As vias sintéticas, são apresentadas de seguida (Esquema II.1 e Esquema II.2).



Esquema II.1 - Vias sintéticas de funcionalização no bordo inferior de calix[4]areno.



Esquema II.2 - Vias sintéticas de funcionalização no bordo inferior de calix[4]areno.

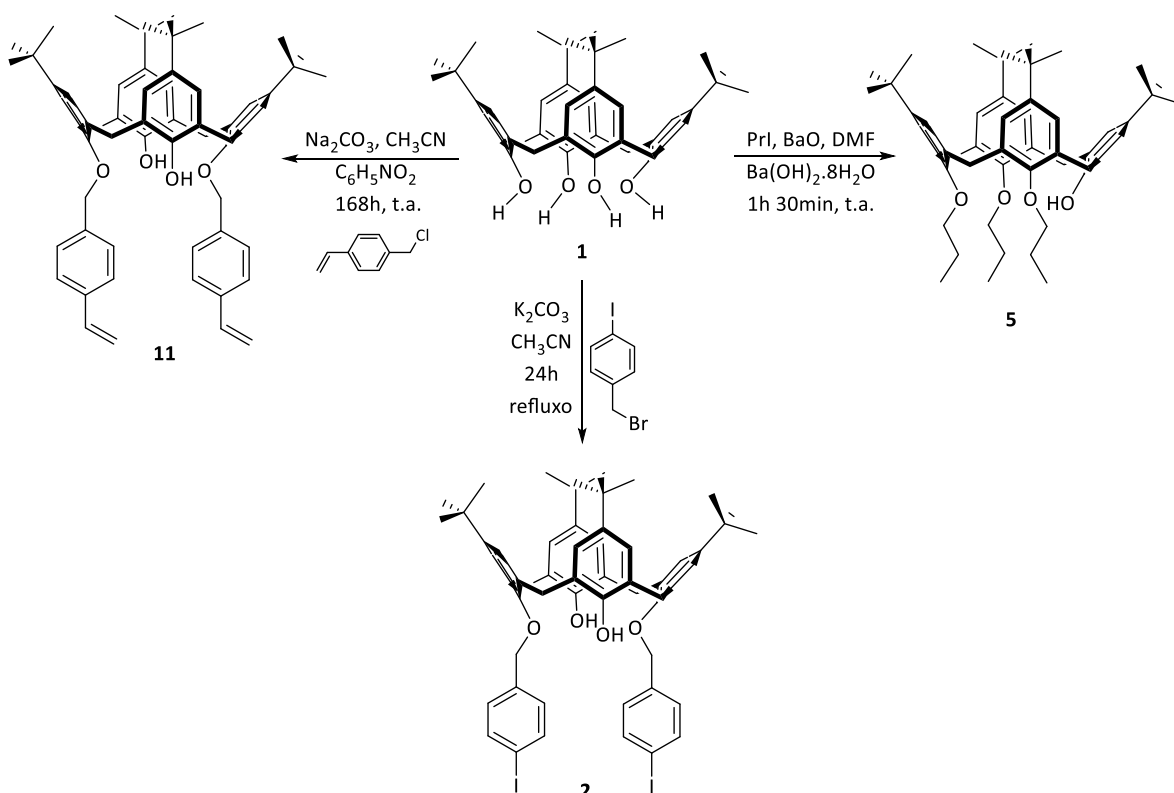
De seguida, serão apresentados e discutidos os procedimentos sintéticos e a caracterização estrutural dos compostos.

II.2.1. Síntese de derivados de calix[4]areno por via clássica

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

O *terc*-butilfenol na presença de *p*-formaldeído foi utilizado como m.p. para a preparação de *p*-*terc*-butilcalix[4]areno **1**, de acordo com protocolo descrito na literatura,⁸⁵ tendo a sua pureza sido validada por cromatografia em camada fina (c.c.f.) [CH₂Cl₂:Éter de Petróleo (EP) (1:1), UV], FT-IR e RMN ¹H.

Este composto foi utilizado como precursor na funcionalização seletiva do bordo inferior do calixareno, tendo sido sintetizados vários derivados, nomeadamente o 25,27-bis-(4-vinilbenziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno **2**, o 25,26,27-tripropoxi-28-hidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno **5** e o 25,27-bis-(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno **11** (Esquema II.3).



Esquema II.3 - Síntese de derivados de calix[4]areno **2**, **5** e **11**.^{64,69,76}

II.2.1.2 Derivados de *p*-*terc*-Butilcalix[4]areno (1)

II.2.1.2.1. 25,27-Bis-(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (2)

A síntese do derivado **2** foi realizada a partir de **1** por reação com brometo de 4-iodobenzilo na presença de K_2CO_3 em acetonitrilo (Esquema II.3).⁶⁹ A evolução da reação foi controlada por c.c.f. [CH₂Cl₂:EP (1:1), UV] e após 24h, verificou-se a formação do produto de interesse. A reação foi interrompida, a m.r. processada e o produto purificado por recristalização de

CHCl₃:Hex tendo-se isolado um sólido branco com 81% de rendimento. A sua pureza foi confirmada por FT-IR e RMN ¹H. A análise de RMN ¹H mostrou a obtenção do produto na sua conformação cone, verificando-se a presença de um par de dupletos a 4.25 e 3.30 ppm, referentes aos prótons das pontes metilénicas e um singuleto a 5.02 ppm atribuído aos prótons da ligação do brometo de 4-iodobenzilo a **1**.

II.2.1.2.2. 25,26,27-Tripropoxi-28-hidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (**5**)

A tripropilação de **1** para obtenção do composto **5** foi realizada com 1-iodopropano na presença de Ba(OH)₂.8H₂O e BaO em *N,N*-dimetilformamida (DMF) recorrendo ao procedimento da literatura (Esquema II.3).⁶⁴ O decurso da reação foi avaliado por c.c.f. [CH₂Cl₂:EP (1:1), UV], verificando-se ao fim de 1h 30min, a formação do produto desejado. A m.r. foi processada e o produto purificado por recristalização (CHCl₃:MeOH), tendo sido isolado um sólido branco com 84% de rendimento. A análise de RMN ¹H mostrou a presença dos prótons metilénicos exibindo dois pares de dupletos a 4.37, 4.33, 3.25 e 3.18 ppm.

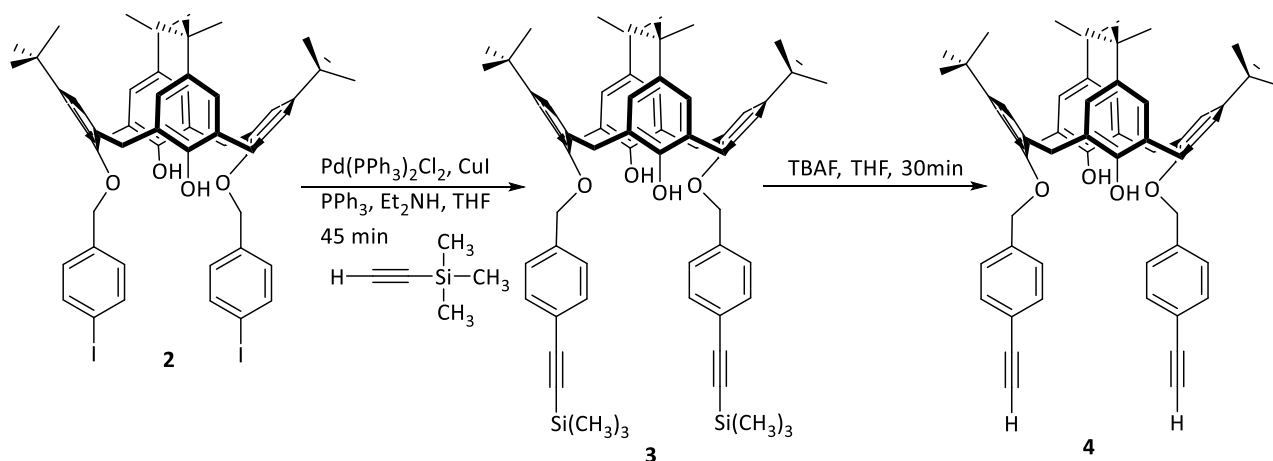
II.2.1.2.3. 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (**11**)

O derivado divinílico **11**^a (Esquema II.3)⁷⁶ foi recristalizado de *iso*-butanol:CHCl₃ e a sua pureza avaliada por FT-IR e RMN ¹H. O espectro de RMN ¹H revelou a presença de dois dupletos a 4.29 e 3.28 ppm referentes aos prótons das pontes metilénicas, bem como dois singuletos a 5.28 e 5.78 ppm e um multiplete a 6.76 ppm atribuídos aos prótons vinílicos. Da análise do espectro de FT-IR foi possível observar o aparecimento de uma banda a 3088 cm⁻¹ e de uma banda a 3028 cm⁻¹ correspondente à ligação =CH₂, uma banda atribuída à vibração de extensão da ligação C=C a 1629 cm⁻¹ e ainda a exibição de uma banda a 907 cm⁻¹ correspondente à ligação -CH=CH₂.

II.2.1.3. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (**3**) e 25,27-Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (**4**)

O composto **2** foi utilizado como precursor para a obtenção o derivado **3**, sendo obtido o composto **4** por hidrólise deste último (Esquema II.4).

^a Composto fornecido pela Engenheira Alexandra Costa.⁷⁶

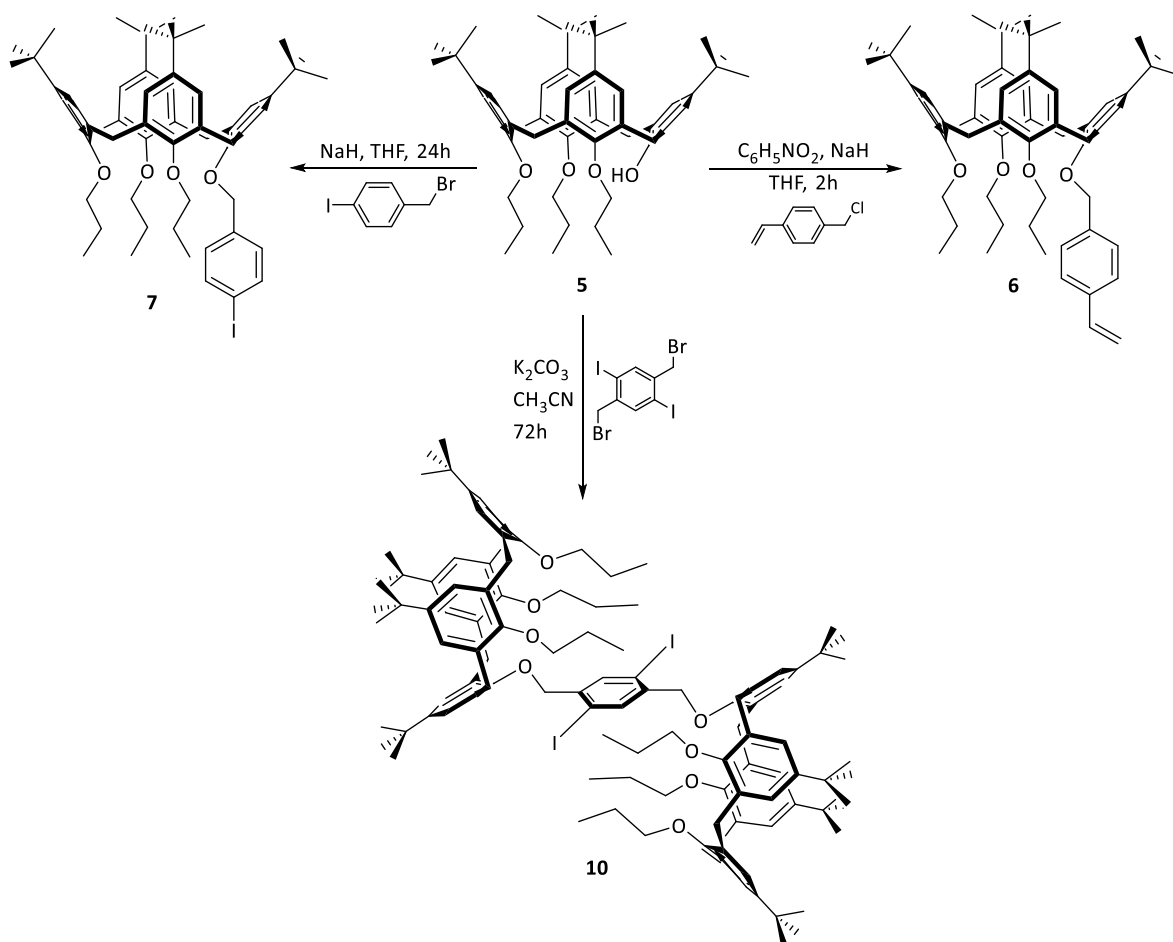


Esquema II.4 - Síntese do derivado di-etínico de *p*-*tert*-butil-calix[4]areno.⁶⁹

O derivado **3** foi obtido da reação de **2** com trimetilsililacetileno ($C_5H_{10}Si$) por acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara utilizando $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ como catalisador, CuI como co-catalisador, trifetilfosfina (Ph_3P), dietilamina (Et_2NH) como base/solvente e tetrahidrofurano (THF) como solvente, utilizando o procedimento já descrito na literatura (Esquema II.4).⁶⁹ A reação foi realizada a $130\text{ }^\circ C$ durante 45 minutos, observando-se progressivamente o escurecimento da mistura reacional, com o aparecimento de um óleo vermelho/preto. O decurso da reação foi avaliado por c.c.f. [$CHCl_3$:Hex (3:1), UV], verificando-se o consumo do m.p. e a presença do produto desejado. Procedeu-se ao processamento da reação sendo o produto purificado por c.c., sendo isolado como um sólido amarelado com 68% de rendimento. A avaliação da pureza foi efetuada por FT-IR e RMN 1H , confirmando-se a presença dos prótons das pontes metilénicas (dois dupletos a 4.17 e 3.18 ppm) e um singuleto a 0.27 ppm dos prótons $Si(CH_3)_3$. O espectro de FT-IR validou os dados anteriormente obtidos, verificando-se o aparecimento de uma banda correspondente à vibração de extensão da ligação $C\equiv C$ a 2159 cm^{-1} e para os grupos $Si(CH_3)_3$ três bandas a 1250, 842 e 758 cm^{-1} .

A hidrólise de **3** foi realizada na presença de fluoreto de tetrabutylamónio (TBAF) em THF (Esquema II.4). A m.r. apresentou alteração progressiva de cor (límpida e incolor para vermelha/castanha), verificando-se o consumo do m.p. ao fim de 45 minutos por c.c.f. [$CHCl_3$:Hex (3:1), UV]. A reação foi interrompida e a m.r. processada, sendo o produto purificado por c.c. *flash*, sendo isolado um sólido branco com 49% de rendimento. A pureza foi validada por FT-IR e RMN 1H , observando-se no espectro de RMN 1H um par de dupletos a 4.24 e 3.27 ppm (prótons metilénicos) e um singuleto a 3.11 ppm atribuível aos prótons etínicos. A análise de FT-IR corroborou os dados anteriores pela exibição de uma banda atribuída à vibração de extensão da ligação $C\equiv C$ a 2107 cm^{-1} e pelas bandas de vibração correspondentes à ligação etínica terminal $\equiv C-H$ a 3304, 3280 e 3257 cm^{-1} .

O composto **5** foi utilizado como precursor na preparação de 25,26,27-tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**6**),⁷⁹ 25,26,27-tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**7**)⁸⁶ e 1,4-bis[(1,1-dimetil-etil)-25-(oximetil)-26,27,28-tripropiloxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno]-2,5-diiodo-benzeno (**10**),⁷² conforme se apresenta no Esquema II.5.



Esquema II.5 - Síntese de derivados **6**, **7** e **10**.^{72,79,86}

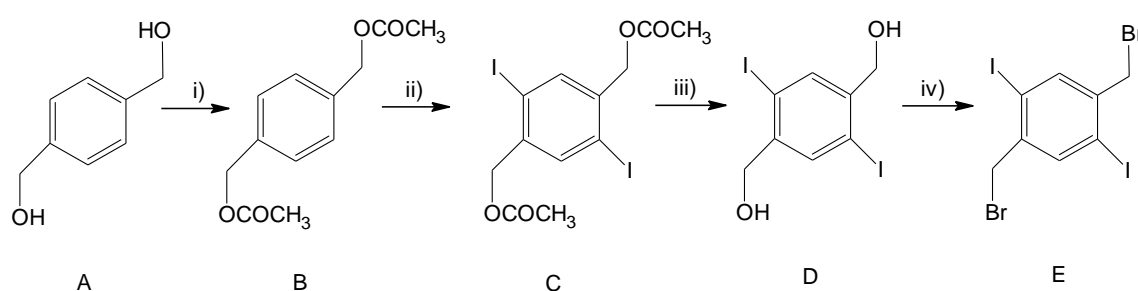
II.2.1.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**6**)

A síntese do derivado **6** foi efetuada recorrendo ao precursor **5** como material de partida, usando hidreto de sódio (NaH) como base, em THF, resultando na formação do ião fenolato. Após 45min, foi adicionado o cloreto de 4-vinilbenzil e o nitrobenzeno como co-solvente, mantendo a m.r. em refluxo durante 2h (Esquema II.5). A reação foi seguida por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:3); UV], que mostrou o consumo do m.p.. O processamento da m.r. decorreu conforme descrito na literatura,⁷⁹ sendo a purificação do produto realizada por cromatografia em coluna [CH_2Cl_2 :Hex (1:3) e CH_2Cl_2], isolando-se um sólido amarelo esbranquiçado com 59% de rendimento. A pureza foi validada por FT-IR e RMN 1H , observando-se três dupletos respeitantes aos prótons das pontes metilénicas (4.41, 4.38 e 3.09 ppm), assim como os prótons vinílicos com ressonâncias a 5.77 e 5.26 ppm ($-CH=CH_2$) e a 6.76 ppm ($-CH=CH_2$). A

análise do espectro de FT-IR permitiu confirmar os dados obtidos previamente exibindo uma banda de vibração correspondente à ligação -CH=CH_2 a 906 cm^{-1} .

II.2.1.5. 1,4-Bis[(1,1-dimetil-etil)-25-(oximetil)-26,27,28-tripropiloxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno]-2,5-diiodo-benzeno (**10**)

Para a obtenção do composto **10** foi realizada previamente a síntese do precursor 1,4-diiodo-2,5-bis(bromometil-benzeno) (**E**), de acordo com o plano sintético apresentado no Esquema II.6 e já descrito na literatura.⁸⁷



- i) Ac_2O , piridina, THF, t.a., 12 h
 ii) I_2 , HIO_3 , AcOH , H_2SO_4 , H_2O , CCl_4 , Δ , 15h
 iii) NaOH (aq.), MeOH , Δ , 12h
 iv) CBr_4 , Ph_3P , THF, refluxo, 12h

Esquema II.6 - Síntese do 1,4-diiodo-2,5-bis(bromometil-benzeno) (**E**).⁸⁷

O bis-calix[4]areno **10** foi preparado utilizando K_2CO_3 como base em acetonitrilo na presença de **E** e sob refluxo (Esquema II.5). O decurso da reação foi controlado por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (1:2); UV], verificando-se o consumo do m.p., tendo a m.r. sido processada e o produto purificado por recristalização de CH_2Cl_2 : MeOH , sendo isolado como um sólido branco com 20% de rendimento. A sua pureza foi avaliada por FT-IR e RMN ^1H , permitindo confirmar tratar-se do produto puro. Foi possível identificar um singlete a 8.03 ppm atribuído à ligação benzílica do precursor **E** às unidades de calixareno e a manutenção da conformação em cone do macrociclo confirmada pelos dupletos a 4.42, 4.41, 3.11 e 3.09 ppm dos prótons das pontes metilénicas.

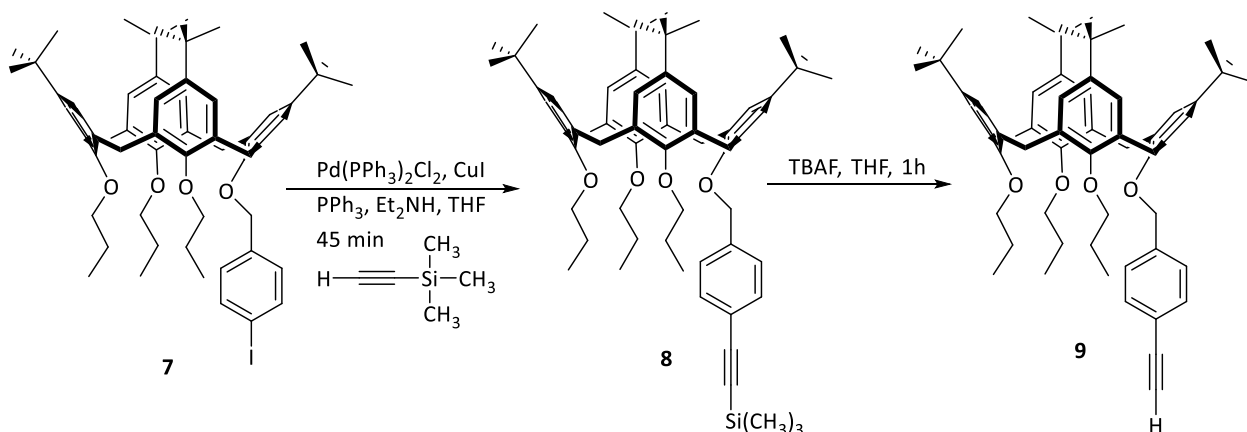
II.2.1.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**7**)

A uma solução de **5** em THF adicionou-se o NaH e a m.r. foi mantida em refluxo durante 30 minutos, promovendo a formação do ião fenolato. De seguida, foi adicionado o brometo de 4-iodobenzilo, deixando-se a reação em curso durante 24h (Esquema II.5).⁸⁶ A m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :EP (1:1); UV], verificando-se o consumo do m.p., tendo a reação

sido interrompida e a m.r. processada. O produto puro foi obtido por maceração com MeOH, tendo sido isolado um sólido branco com 81% de rendimento. A pureza do composto foi comprovada por FT-IR e RMN ^1H , verificando-se a existência de dupletos a 4.38, 4.34, 3.10 e 3.07 ppm, atribuídos aos prótons metilénicos, bem como as ressonâncias a 7.70 e 7.24 ppm dos prótons benzílicos da ligação do precursor ao macrociclo.

II.2.1.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-silil-etinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (8) e 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (9)

A etinilação do composto **7** foi realizada por acoplamento cruzado de Sonogashira recorrendo à utilização de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, PPh_3 em $\text{Et}_2\text{NH}/\text{THF}$ num curto período de tempo (45 min), resultando na obtenção do correspondente produto sililado **8** (Esquema II.7).



Esquema II.7 - Síntese dos derivados de *p*-terc-butil-calix[4]areno monofuncionalizados **8** e **9**.⁸⁶

A m.r. inicialmente amarelada adquiriu rapidamente coloração laranja escura com um aspeto oleoso. A evolução da reação foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (2:1), UV], demonstrando a formação do produto de interesse. O processamento da m.r. foi realizado conforme descrito na literatura⁸⁶ e o produto foi purificado por c.c., obtendo-se um sólido branco com 81% de rendimento. A validação da pureza do produto foi confirmada por FT-IR e RMN ^1H (identificação dos prótons das pontes metilénicas como dois pares de dupletos a 4.38, 4.33, 3.09 e 3.07 ppm e um singlete a 0.26 ppm respeitante aos prótons $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). A análise do espectro de FT-IR mostrou uma banda de vibração de extensão correspondente à ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ a 2160 cm^{-1} e as bandas respeitantes ao grupo $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ a 1250 , 869 , 843 e 760 cm^{-1} .

A obtenção do composto **9** foi realizada em THF utilizando como base o TBAF (Esquema II.7). A reação foi controlada após 1h por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV], que comprovou o consumo do m.p., tendo a m.r. sido processada e o produto purificado por recristalização de

CH₂Cl₂:MeOH, obtendo-se um sólido branco com 77% de rendimento. A pureza do produto foi validada por FT-IR e RMN ¹H, estando presentes dois pares de dupletos a 4.38, 4.33, 3.11 e 3.07 ppm (protões das pontes metilénicas) e uma ressonância a 3.09 ppm do protão etínico terminal (C≡CH). O espectro de FT-IR corroborou os dados anteriores, verificando-se a presença de uma banda de vibração de extensão a 2110 cm⁻¹ da ligação C≡C, bem como a existência de duas bandas a 3308 e 3267 cm⁻¹ correspondentes à ligação ≡CH.

II.2.2. Síntese de Derivados de Calix[4]areno por Mecnossíntese

Os derivados baseados em calix[4]areno seletivamente funcionalizados no bordo inferior anteriormente enunciados foram sintetizados por métodos convencionais e encontravam-se já descritos na literatura.^{64,69,72,76,79,85,86}

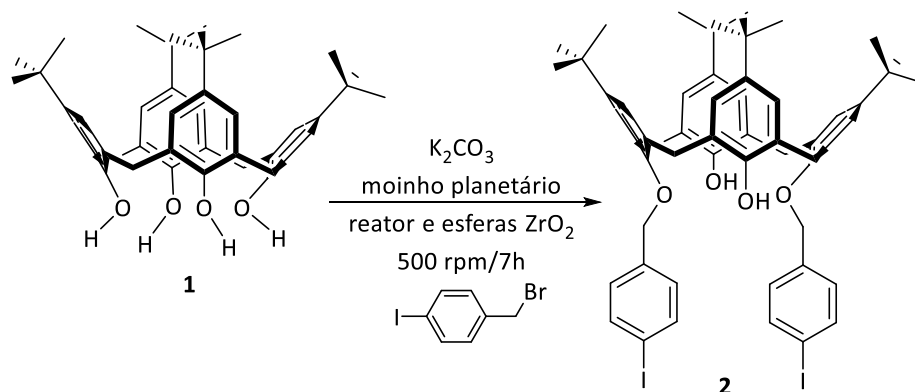
A necessidade de encontrar metodologias sintéticas alternativas é atualmente uma preocupação da comunidade científica de forma a promover o recurso a técnicas mais sustentáveis.³⁴

Nesta Secção serão descritas linhas sintéticas para a obtenção de alguns destes compostos monoméricos recorrendo à mecnossíntese. A aplicação desta metodologia permite a obtenção de materiais de forma mais rápida, simples e eficiente através de processos sintéticos mais limpos, excluindo a necessidade de condições anidras, de solventes e fontes de aquecimento externas, revelando-se por isso uma alternativa mais sustentável.

No decorrer do presente estudo foram utilizados dois moinhos de bolas distintos, um moinho vibratório equipado com um reator de aço inoxidável e um moinho planetário com um reator de aço inoxidável e outro de óxido de zircónio. As condições reacionais empregues serão descritas em cada reação apresentada.

II.2.2.1. 25,27-Bis-(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (2)

A obtenção do composto **2** foi tentativamente realizada por mecnossíntese recorrendo à utilização de um moinho planetário equipado com um reator de zircónio com 200 esferas de óxido de zircónio com 5 mm, utilizando as condições reacionais descritas para o método clássico, excluindo apenas a utilização de solvente (CH₃CN) (Esquema II.8).

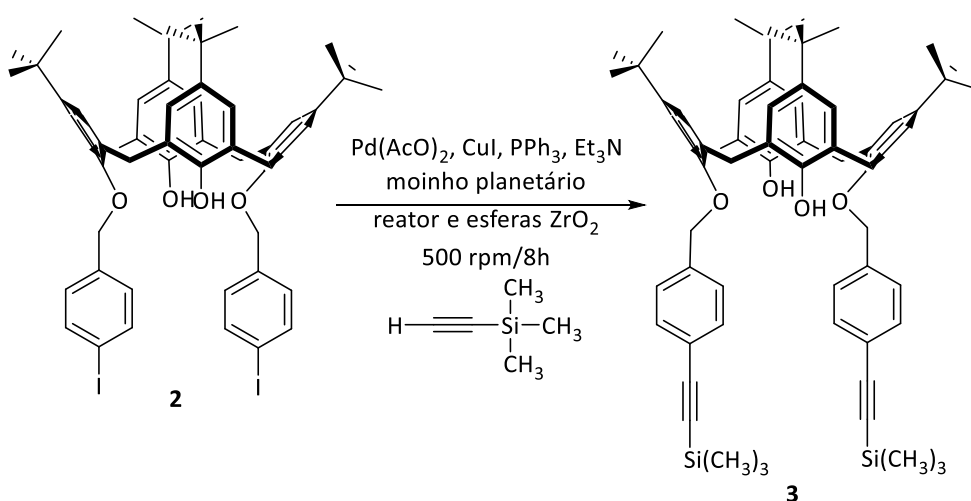


Esquema II.8 - Mecanossíntese do derivado di-iodo **2**.

Após 7h com rotação de 500 rpm, a composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :EP (1:1), UV], verificando-se o consumo do m.p.. A m.r. apresentou-se como um sólido castanho que foi dissolvido em CH_2Cl_2 para sua remoção completa do reator, tendo de seguida sido processada de acordo com o método convencional,⁶⁹ sendo o produto purificado por recristalização de CHCl_3 :Hex e isolado com 27% de rendimento como um sólido creme-acastanhado. A avaliação dos espectros de FT-IR e RMN ^1H , permitiu confirmar tratar-se do produto puro.

II.2.2.2. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (**3**)

A obtenção do derivado **3** por mecanossíntese foi tentativamente realizada em dois tipos de moinhos (vibratório e planetário) (Esquema II.9).



Esquema II.9 - Tentativa de obtenção do derivado **3** por mecanoquímica.

Recorrendo à utilização de um moinho vibratório de aço inoxidável, com 2 esferas de 10 mm do mesmo material, uma frequência de 20 Hz e mantendo todas as outras condições reacionais excetuando a utilização de solvente (THF) empregues na via convencional, foi realizada uma tentativa de síntese do composto **3** por acoplamento cruzado de Sonogashira. Contudo, após 1h 30min, o controlo da m.r. por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (3:1), UV] revelou apenas material de partida. Decorrente dos resultados obtidos, foi tentada uma nova abordagem tendo como base reações de acoplamento cruzado de Sonogashira realizadas por mecanossíntese descritas na literatura.^{42,43}

Thorwirth *et al.*⁴³ utilizaram como catalisadores o $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ e o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e uma vasta diversidade de halogenetos de arilo e acetilenos, recorrendo a 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octano (DABCO) como base, CuI como co-catalisador e um agente auxiliar de moagem (SiO_2 ou $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$), tendo as reações sido realizadas num reator de óxido de zircónio ou ágata. A utilização deste tipo de catalisadores na mecanoquímica por comparação com a via convencional, resulta do facto da espécie ativa no ciclo catalítico ser o Pd(II), sendo a espécie catalítica mais ativa de paládio a que provém da reação de redução *in situ* de Pd(II) a Pd(0). A adição de um agente auxiliar de moagem inerte (e.g. SiO_2) contribui, não só para manter o reagente de etinilação, atendendo à sua volatilidade, bem como para tornar o meio reacional mais compacto, permitindo uma melhor interação entre os reagentes. A utilização de reatores de aço inoxidável não se revelou viável, conduzindo à degradação dos reagentes.⁴³

A síntese de *p*-iodobenzeno, trimetilsililacetileno ou fenilacetileno por mecanossíntese foi reportada por Fulmer e colaboradores,⁴² tendo sido utilizada como fonte de paládio o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou o $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, o K_2CO_3 como base e CuI como co-catalisador, revelando-se uma alternativa viável, contudo, com tempos de reação consideravelmente superiores aos da via convencional (17h) e exigindo condições mais energéticas (frequência ou rotações).

Face às limitações observadas nas reações de acoplamento no estado sólido, Kubota *et al.*⁸⁸ verificaram que o recurso a aditivos, nomeadamente o uso de olefinas como dispersantes moleculares para catalisadores de paládio, tem um papel significativo para a promoção da reação de acoplamento cruzado com este tipo de catalisadores. Da sua utilização em reações de acoplamento, ocorre a coordenação da olefina às espécies de paládio fora do ciclo catalítico, inviabilizando mais facilmente a agregação do catalisador no meio sólido, o que poderia potenciar a sua desativação.

Conforme referido, face à inviabilidade da realização da reação em moinhos de aço inoxidável,⁴³ esta reação foi realizada num moinho planetário em reator de óxido de zircónio, com 200 esferas de zircónio de 5 mm, a 500 rpm durante 8h, na presença de MgSO_4 anidro (agente auxiliar de moagem), ciclo-hexeno como dispersante molecular, $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ como

catalisador e CuI como co-catalisador, Ph_3P e Et_3N como base na presença do reagente de etinilação. No entanto, após 8h, o controlo da reação por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:4), 2 eluições, UV] revelou uma reação incompleta, existindo ainda o precursor **2**, embora com a formação do produto dissustituído **3** desejado. A m.r. apresentou-se como um sólido castanho claro, tendo sido removida do reator por solubilização com CH_2Cl_2 e tentativamente purificada por recristalização de CH_2Cl_2 :MeOH, obtendo-se no final um sólido castanho claro. A pureza foi avaliada por FT-IR e RMN ^1H , verificando-se a existência parcial de m.p., bem como a formação do produto pretendido **3**; por extrapolação através da análise de RMN ^1H estima-se que o produto de interesse foi obtido com 37% de rendimento (Figura II.1).

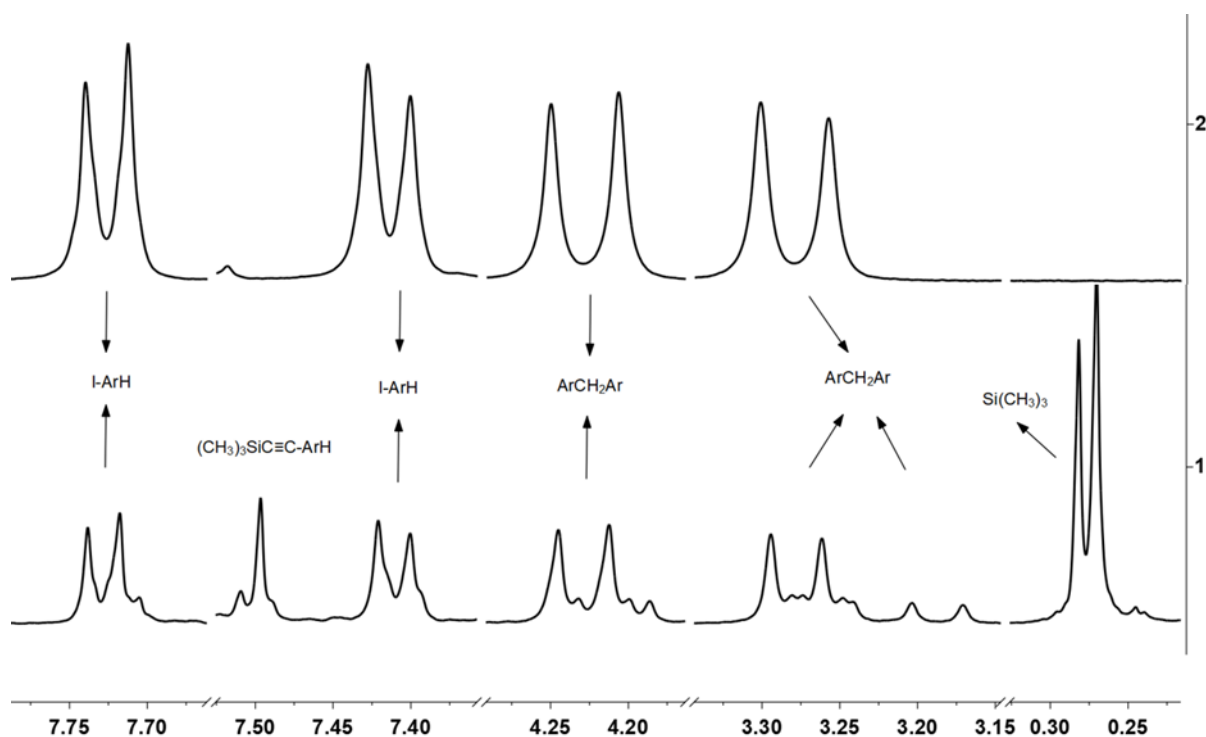
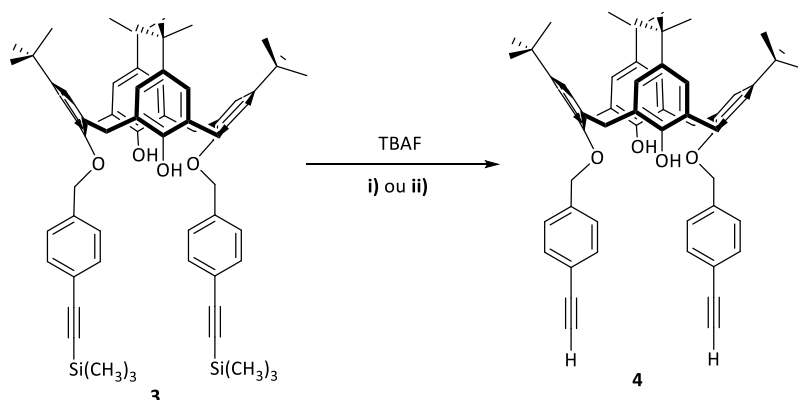


Figura II.1 - Comparação dos espectros de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado **3** (1) com o m.p. (2).

A determinação do rácio dos compostos **2:3** demonstrou a presença maioritária do m.p. (1:0.59), tendo a reação sido abandonada.

II.2.2.3. 25,27- Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-calix[4]areno (**4**)

A síntese do composto **4** foi realizada conforme procedimento clássico, mas na ausência de solvente (THF), num moinho planetário utilizando um reator de óxido de zircónio contendo 200 esferas de zircónio de 5 mm a 500 rpm (Esquema II.10).



i) moinho planetário/reactor e esferas ZrO_2 /500 rpm/1h; ii) moinho vibratório/reactor e esferas aço inoxidável/20 Hz/10 min.

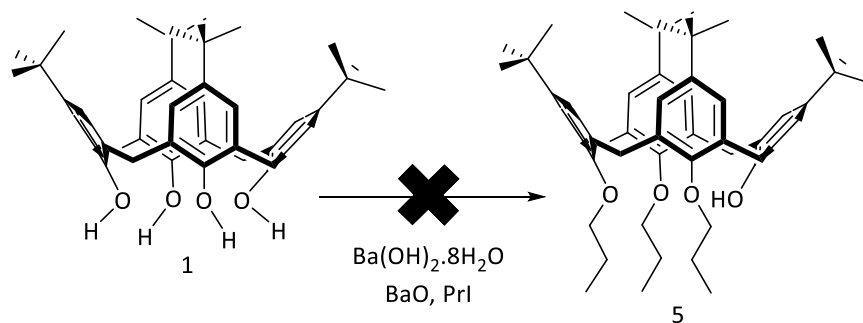
Esquema II.10 - Hidrólise do derivado dietinílico de *p-terc*-butil-calix[4]areno (**3**) por mecanossíntese.

O controlo da reação foi efetuado por c.c.f. [$CHCl_3$:Hex (3:1), UV], verificando-se ao fim de 1h o consumo do material de partida, tendo a m.r. (sólido castanho claro) sido removida do reator com CH_2Cl_2 e processada. O produto foi isolado por recristalização de CH_2Cl_2 :MeOH, sendo obtido como um sólido espumoso castanho claro com 58% de rendimento. A sua pureza foi avaliada por FT-IR e RMN 1H , confirmando tratar-se do produto pretendido.

Paralelamente, o ensaio de hidrólise foi realizado num moinho vibratório durante 1h com uma frequência de 30 Hz, utilizando um reator de aço inoxidável e duas esferas de aço inoxidável com 10 mm, tendo sido obtido o produto dietinílico com 70% de rendimento e pureza aceitável.

II.2.2.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-hidroxi-*p-terc*-butilcalix[4]areno (**5**)

A obtenção do derivado tripropilado **5** foi tentativamente realizada no moinho planetário equipado com um reator de óxido de zircónio com 200 esferas de 5 mm do mesmo material, a 500 rpm e num moinho vibratório durante 4h 30 min com uma frequência de 20 Hz, utilizando um reator de aço inoxidável e duas esferas de aço inoxidável com 10 mm, na ausência de solvente (DMF) (Esquema II.11).

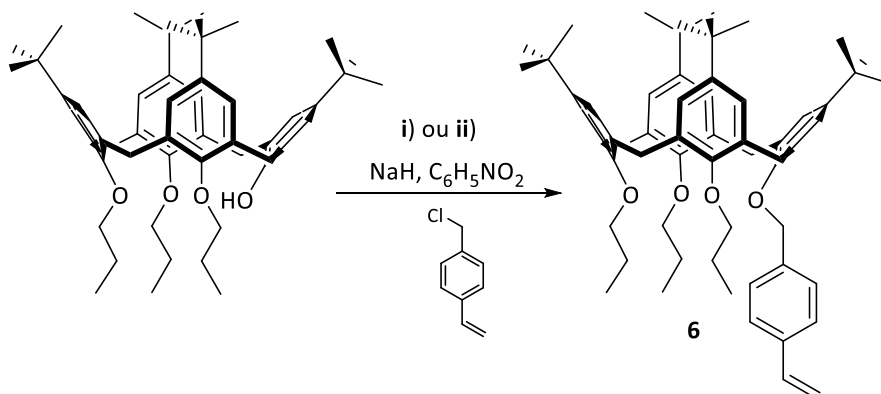


Esquema II.11 - Tentativa de mecanossíntese do derivado 5.

Contudo, o controlo da reação por c.c.f. [CH_2Cl_2 :EP (1:1), UV], no reator de óxido de zircónio, após 4h 30 minutos, revelou a manutenção do m.p.. Como alternativa ao $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ / BaO , foi testada como base o NaH , dado ter sido reportada a sua eficiência na síntese convencional por Iwamoto *et al.*⁶⁴ No entanto, após 3h de reação no reator de óxido de zircónio do moinho planetário não se verificou a obtenção do produto de interesse, tendo a mesma sido abandonada. O mesmo resultado foi obtido para ambas as reações realizadas no reator de aço inoxidável do moinho vibratório.

II.2.2.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (6)

A tentativa de obtenção do composto 6 por mecanossíntese foi realizada no moinho vibratório com uma frequência de 20 Hz, utilizando um reator de aço inoxidável e duas esferas de aço inoxidável com 10 mm e no moinho planetário num reator de óxido de zircónio com 200 esferas de zircónio de 5 mm, a 500 rpm, na ausência de THF e mantendo as restantes condições utilizadas na síntese clássica (Esquema II.12).



- i) moinho planetário/reator e esferas ZrO_2 /500 rpm/1h;
- ii) moinho vibratório/reator e esferas aço inoxidável/20 Hz/1h

Esquema II.12 - Síntese de derivado de calix[4]areno-monovinílico 6.

Após 1h de reação no reator de óxido de zircônio do moinho planetário, o controle por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (1:3); UV], comprovou a formação do produto de interesse, embora contaminado por um produto menos polar. A m.r. apresentou-se como uma resina amarela, que foi removida do reator de óxido de zircônio com CH₂Cl₂ e processada. Após sucessivas lavagens com CH₂Cl₂ foi isolado um produto com aspeto resinoso de cor amarelada com 58% de rendimento. A sua pureza foi aferida por FT-IR e RMN ¹H, verificando-se a existência das ressonâncias a 3.12, 4.36 e 4.41 ppm dos prótons das pontes metilénicas e os prótons vinílicos foram identificados a 5.27, 5.77 e 6.77 ppm (Figura II.2). O espectro de FT-IR validou os dados anteriores, pela exibição de uma banda de vibração correspondente à ligação -CH=CH₂ a 906 cm⁻¹.

O produto obtido no moinho vibratório foi caracterizado de forma análoga.

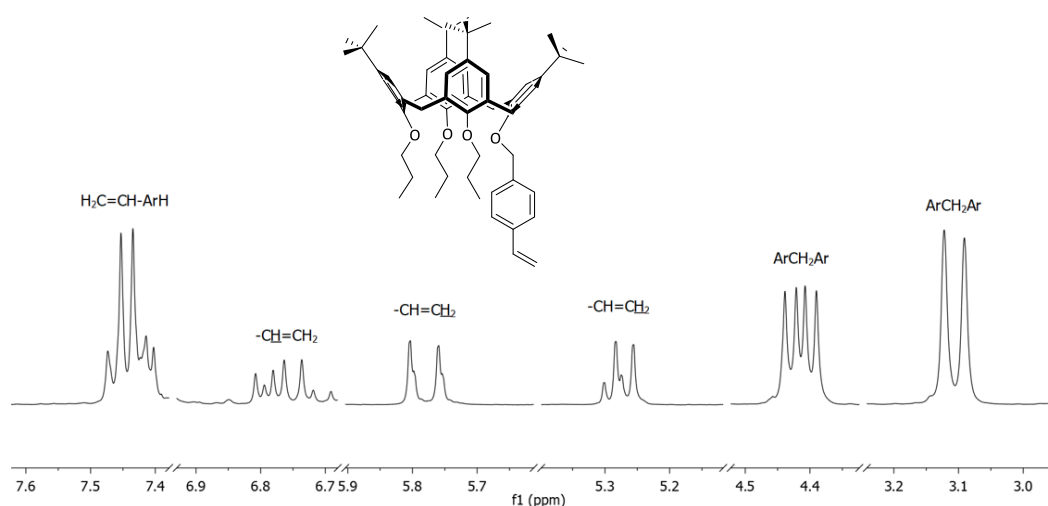
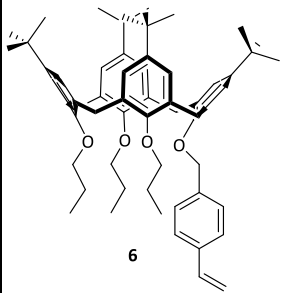


Figura II.2 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 6.

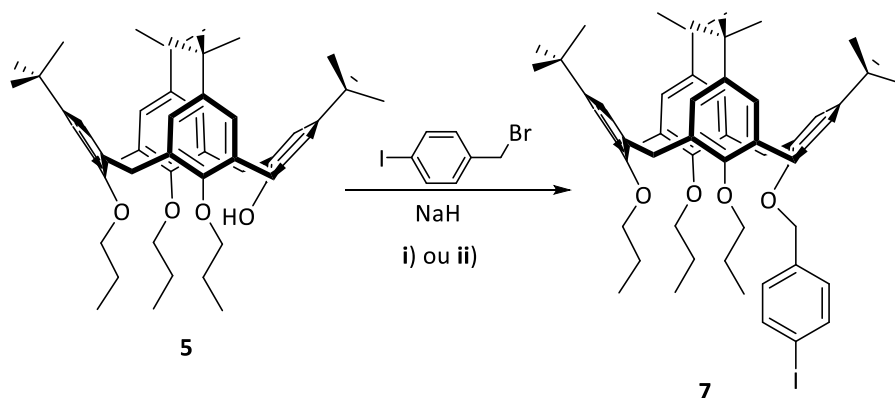
A Tabela II.1 reúne as condições reacionais e os resultados obtidos da reação de preparação do derivado 6 por mecanossíntese com os dois tipos de moinhos de bolas.

Tabela II.1- Rendimento e condições de mecanossíntese para obtenção do derivado 6.

Composto	Moinho vibracional			Moinho planetário		
	Tempo de reação (h)	η (%)	Frequência (Hz)	Tempo de reação (h)	η (%)	Rotações (rpm)
	1	68	20	1	58	500

II.2.2.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (7)

O derivado tripropilado monoiodobenzilo **7** foi obtido através da reação de **5** com NaH e brometo de 4-iodobenzilo na ausência de solvente (THF). A mecanossíntese deste material foi tentativamente realizada, quer num moinho planetário equipado com um reator de óxido de zircônio com 200 esferas (5 mm) do mesmo material a 500 rpm, quer num moinho vibratório num reator de aço inoxidável e 2 esferas de aço inoxidável, a uma frequência de 20 Hz (Esquema II.13).



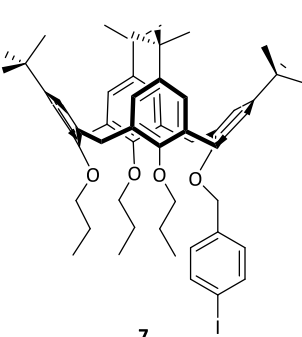
- i) moinho planetário/reator e esferas ZrO_2 /500 rpm/8h;
 ii) moinho vibratório/reator e esferas aço inoxidável/20 Hz/11h

Esquema II.13 - Síntese do derivado tripropilado monoiodobenzilo **7**.

Em ambos os sistemas o produto foi obtido com pureza aceitável, verificando-se um rendimento mais elevado e em menor tempo (8h vs. 11h) no moinho planetário (Tabela II.2). A m.r. apresentou-se como um sólido amarelo claro, tendo sido removida do reator do moinho de óxido de zircônio com CH_2Cl_2 e processada, isolando-se o produto como um sólido branco após maceração com MeOH. A caracterização do produto foi realizada por FT-IR e RMN 1H que comprovaram a sua pureza, sendo identificados dois pares de dupletos a 3.07, 3.10, 4.34

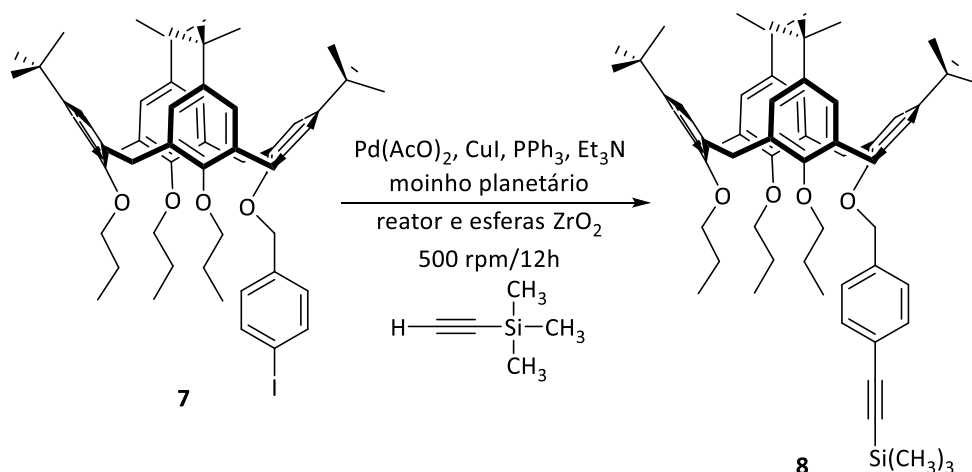
e 4.38 ppm atribuídos aos prótons das pontes metilénicas e de um singuleto a 4.77 ppm dos prótons benzílicos da ligação do brometo de 4-iodobenzilo ao calixareno.

Tabela II.2- Condições de Mecanossíntese para obtenção do derivado 7.

Composto	Moinho vibracional			Moinho planetário		
	Tempo de reação (h)	η (%)	Frequência (Hz)	Tempo de reação (h)	η (%)	Rotações (rpm)
 7	11	27	20	8	50	500

II.2.2.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-silil-etinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (8)

A tentativa de obtenção do 25,26,27-tripropoxi-28-(4-silil-etinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno **8** por mecanossíntese foi realizada num moinho planetário utilizando-se um reator de óxido de zircónio e 200 esferas do mesmo material (Esquema II.14).



Esquema II.14 - Mecanossíntese do derivado **8**.

A reação foi realizada nas condições clássicas de acoplamento cruzado de Sonogashira, utilizadas na preparação deste derivado, excluindo apenas a presença de solvente (THF).⁸⁶ Recorrendo ao sistema catalítico $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$, Ph_3P , Et_2NH e ao reagente de etinilação, após 2h de reação, o controlo por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (3:1), UV] mostrou manutenção do m.p..

Face aos resultados obtidos, foram aplicadas as condições empregues na obtenção do derivado **4**, onde foram adaptadas condições de acoplamento cruzado de Sonogashira já exploradas em reações por mecanossíntese.^{42,43} A reação foi realizada num reator de óxido de zircónio onde se adicionou SiO₂ como auxiliar de moagem e uma rotação máxima de 650 rpm. Contudo, após 17h de reação confirmou-se por c.c.f. [CHCl₃:Hex (3:1), UV] a permanência do m.p..

Como alternativa, recorreu-se à utilização de Pd(AcO)₂ como catalisador e Et₃N como base, verificando-se a formação do produto de interesse. A variação das condições operatórias (tempo e rotação) demonstraram impacto relevante no rendimento da reação (Tabela II.3).

Tabela II.3- Condições de mecanossíntese para obtenção do derivado **8**.

Catalisador	Base	Tempo de reação (h)	Rotações(rpm)	Rendimento (%)
Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂	Et ₂ NH	2	650	-
Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂	Et ₂ NH	17	650	-
Pd(AcO) ₂	Et ₃ N	1	650	22
Pd(AcO) ₂	Et ₃ N	12	500	50

Adicionou-se ao reator de óxido de zircónio MgSO₄ anidro como auxiliar de moagem e ciclohexeno como dispersante molecular. Após 12h de reação, o controlo por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (1:4), UV] revelou a presença do produto de interesse, mas a manutenção de algum material de partida. A m.r. apresentou-se como um sólido creme-acastanhado e foi removida do reator com CH₂Cl₂. Filtrou-se o MgSO₄ anidro e procedeu-se ao isolamento do produto por recristalização de CH₂Cl₂:MeOH, obtendo-se um sólido creme-esbranquiçado. A sua pureza foi validada por FT-IR e RMN ¹H, confirmando-se a existência das bandas e das ressonâncias típicas, respetivamente, deste derivado. Da análise de RMN ¹H foi possível confirmar a existência de material de partida num rácio 1:1 (m.p:derivado **8**), tendo-se extrapolado o rendimento do produto de interesse em 50% (Figura II.3).

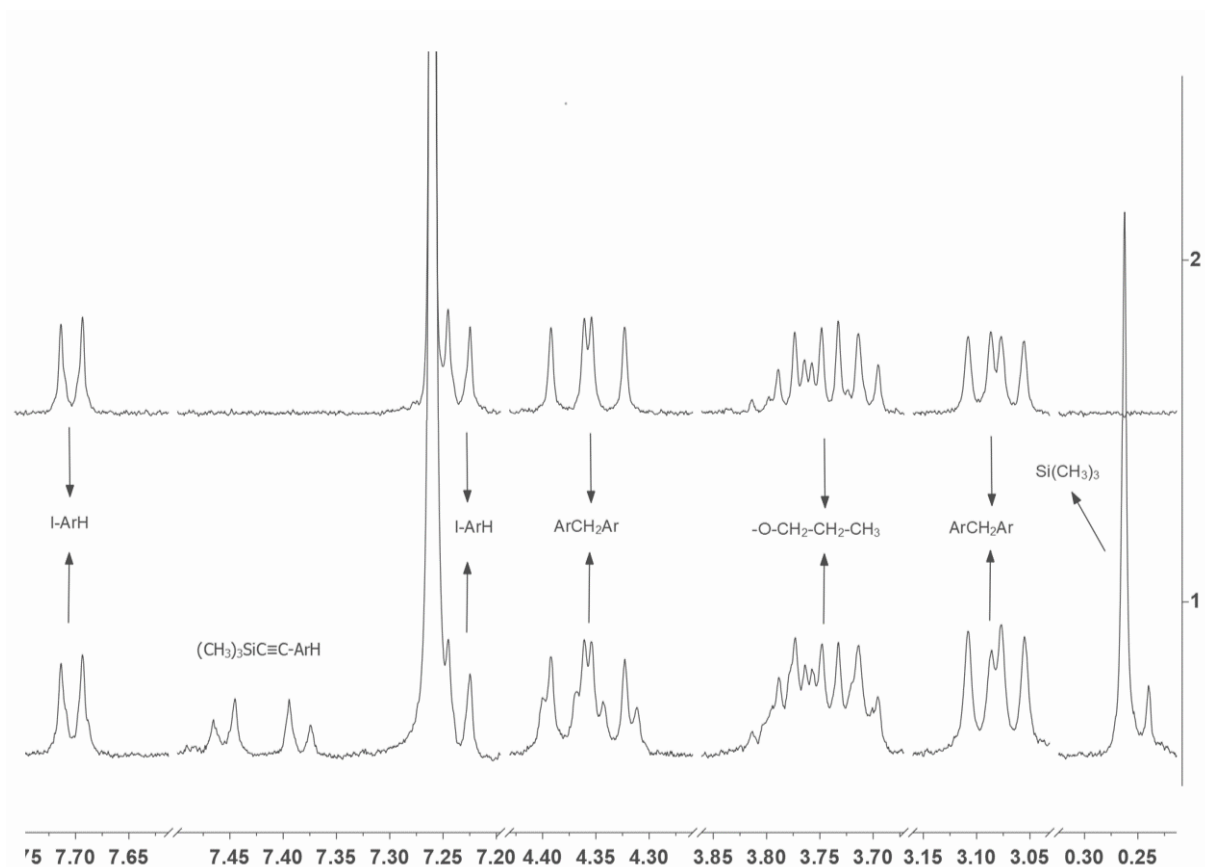


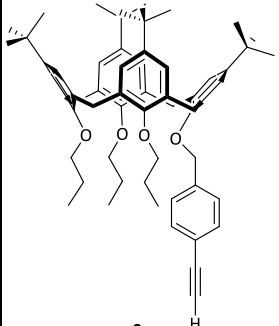
Figura II.3 - Comparação dos espectros de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado **8** (1) com m.p. (2).

II.2.2.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**9**)

A hidrólise do derivado **8** foi tentativamente realizada na presença de TBAF, de acordo com o procedimento efetuado na síntese convencional⁸⁶ no moinho vibratório usando um reator de aço inoxidável com 2 esferas de 10 mm do mesmo material e no moinho planetário num reator de óxido de zircónio com 200 esferas do mesmo material. A obtenção do produto foi confirmada por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (3:1), UV] ao fim de 1h de reação, em ambos os sistemas, tendo a m.r. (sólido creme-acastanhado) sido removida do reator com CH_2Cl_2 e processada. O produto foi purificado por recristalização de CH_2Cl_2 :MeOH, tendo sido obtido como um sólido espumoso castanho claro. A sua pureza foi validada por FT-IR e RMN ^1H , exibindo as bandas e as ressonâncias características do produto.

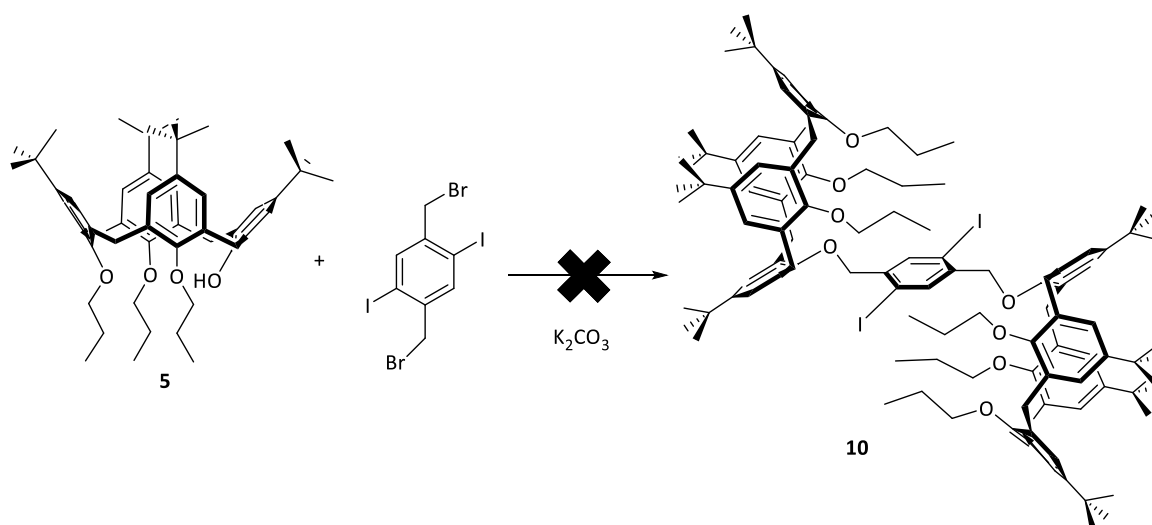
As condições operatórias empregues em ambos os moinhos e o rendimento da síntese são apresentados na tabela seguinte.

Tabela II.4- Rendimento e condições de mecanossíntese para obtenção do derivado 9.

Composto	Moinho vibracional			Moinho planetário		
	Tempo de reação (h)	η (%)	Frequência (Hz)	Tempo de reação (h)	η (%)	Rotações (rpm)
 9	1	50	20	1	16	500

III.2.2.8. 1,4-Bis-25-(oximetil)-26,27,28-tripropoxi-2,5-di-iodo-benzeno-*p*-terc-butilcalix[4]areno (10)

A tentativa de preparação do bis-calixareno (10) (Esquema II.15) foi realizada no moinho vibratório e no moinho planetário nas condições convencionais, excetuando a utilização do solvente (CH₃CN).⁷²



Esquema II.15 - Tentativa de mecanossíntese do bis-calix[4]areno 10.

O controlo da reação por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:2); UV] após 24h no moinho vibratório a 20 Hz utilizando um reator de aço inoxidável com 2 esferas do mesmo material, revelou o consumo do m.p., embora sem a formação do produto pretendido e o surgimento de um composto de elevada polaridade retido no ponto de aplicação.

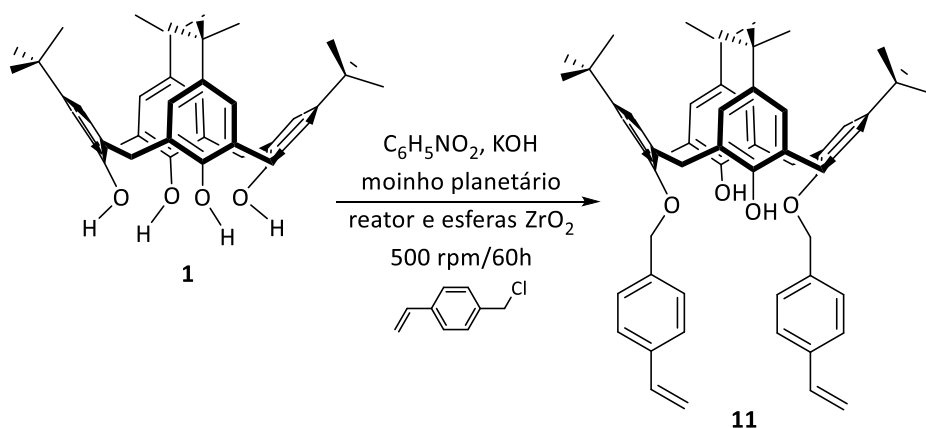
Face ao resultado observado, foi testada a utilização de NaH, uma base mais forte, perspetivando a formação do produto de interesse. A reação foi controlada por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:2); UV] após 13h, verificando-se a presença de um produto muito polar retido no ponto de aplicação e ausência de m.p.. A m.r. (sólido castanho claro) foi removida do reator com CH₂Cl₂ e processada. O produto foi isolado por lavagem com CH₃CN e H₂O e a sua pureza avaliada por RMN ¹H. Surpreendentemente, o espetro revelou tratar-se do material de partida, sugerindo face à polaridade observada na c.c.f. que este se encontra na forma de sal. A tentativa de acidificação do meio reacional de forma a comprovar esta situação, corroborou os dados anteriores.

Considerando ser o ião potássio o interferente, a reação foi realizada utilizando o éter de coroa 18-6, apropriado para a captação de iões K⁺ no meio reacional. Contudo, reações por mecanoquímica realizadas por Dong e colaboradores⁸⁹ mostraram que a utilização do éter de coroa 18-6 apenas se mostrou eficiente na abstração de iões K⁺ quando utilizado KOH em quantidades catalíticas, mas com rendimentos moderados. O recurso a KOH foi assim implementado na tentativa de obtenção do derivado **10**, no entanto, após 37h no moinho planetário a 500 rpm recorrendo-se a um reator e 200 esferas de zircónio, o controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:2); UV] revelou a formação de um composto desconhecido.

Outras condições reacionais virão a ser exploradas, nomeadamente os equivalentes molares da base, bem como a natureza do éter de coroa.

III.2.2.9. 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (11)

A preparação do derivado divinílico **11** por mecanossíntese foi tentativamente realizada no moinho planetário em reator de zircónio com 200 esferas do mesmo material a 500 rpm, mantendo as condições de síntese clássica,⁷⁶ apenas excluindo a utilização de solvente (CH₃CN) (Esquema II.16).



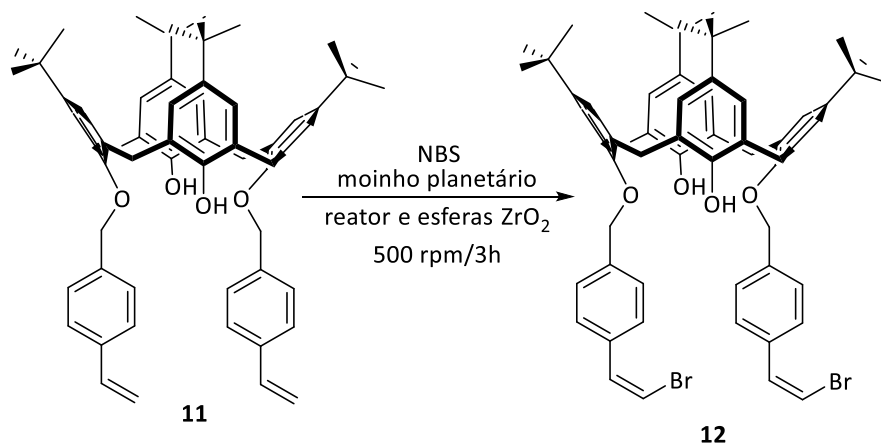
Esquema II.16 - Tentativa de mecanossíntese do derivado **11**.

Após 13h, a composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV] verificando-se a formação de um composto preto de baixa solubilidade em CH_2Cl_2 . Menores tempos de reação originaram compostos de elevada polaridade (retidos no ponto de aplicação na c.c.f.) e o consumo integral do m.p..

Em alternativa ao Na_2CO_3 , a reação foi realizada em KOH recorrendo ainda à utilização de éter de coroa 18-6 pelas razões já anteriormente apontadas.⁸⁹ Contudo, ao fim de 60h o controlo por c.c.f. confirmou a formação do produto de interesse, mas ainda a presença de m.p. não convertido, removendo-se a m.r. (sólido amarelo-esbranquiçado) do reator com CH_2Cl_2 . O derivado **11** foi isolado por recristalização de CHCl_3 :isopropanol, obtendo-se um sólido amarelo. A sua pureza foi avaliada por FT-IR e RMN ^1H , verificando-se, no entanto, ressonâncias indicativas da presença de m.p. como contaminante. A análise de RMN ^1H permitiu quantificar a formação do produto de interesse num rendimento de 10%.

II.2.2.10. Bromação de 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (**12**)

A obtenção de derivados etinílicos baseados em calixarenos teve como objetivo a obtenção de precursores adequados para reações de polimerização. A tentativa de bromação de derivados divinílicos contendo unidades de calixareno, apresentou-se como uma via alternativa para a preparação desses precursores, promovendo a sua posterior β -eliminação, conduzindo à obtenção do derivado etinílico (Esquema II.17).



Esquema II.17 - Síntese do derivado calix[4]areno-dibromado **12**.

A obtenção do derivado **12** foi efetuada recorrendo a método descrito na literatura para reações por mecanossíntese,³⁴ utilizando *N*-Bromossuccinimida (NBS) como fonte de bromo. A reação foi realizada num moinho planetário num reator de aço inoxidável com 200 esferas do mesmo material, durante 3h a 500 rpm, tendo a composição da m.r. sido avaliada por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4); UV] revelando uma quantidade vestigial de m.p. e a formação do produto desejado. A m.r. (sólido castanho-amarelado) foi removida do reator com CH₂Cl₂ e o ferro libertado durante a reação foi removido das paredes do reator com um ímã durante 12h. A m.r. (solução amarela) foi processada, recorrendo a lavagem com uma solução saturada de NaCl, solução de NaHCO₃ a 10% e H₂O e a fase orgânica seca com MgSO₄ anidro. O composto foi purificado por recristalização de CH₂Cl₂:MeOH e isolado como um sólido castanho-amarelado com 36% de rendimento.

A pureza do composto **12** foi avaliada por FT-IR e RMN ¹H, confirmando-se a formação do produto pretendido. No espectro de RMN ¹H foi possível identificar os prótons das pontes metilénicas (3.29 e 4.27 ppm) e os prótons vinílicos (7.10 ppm e 6.77 ppm) (Figura II.4).

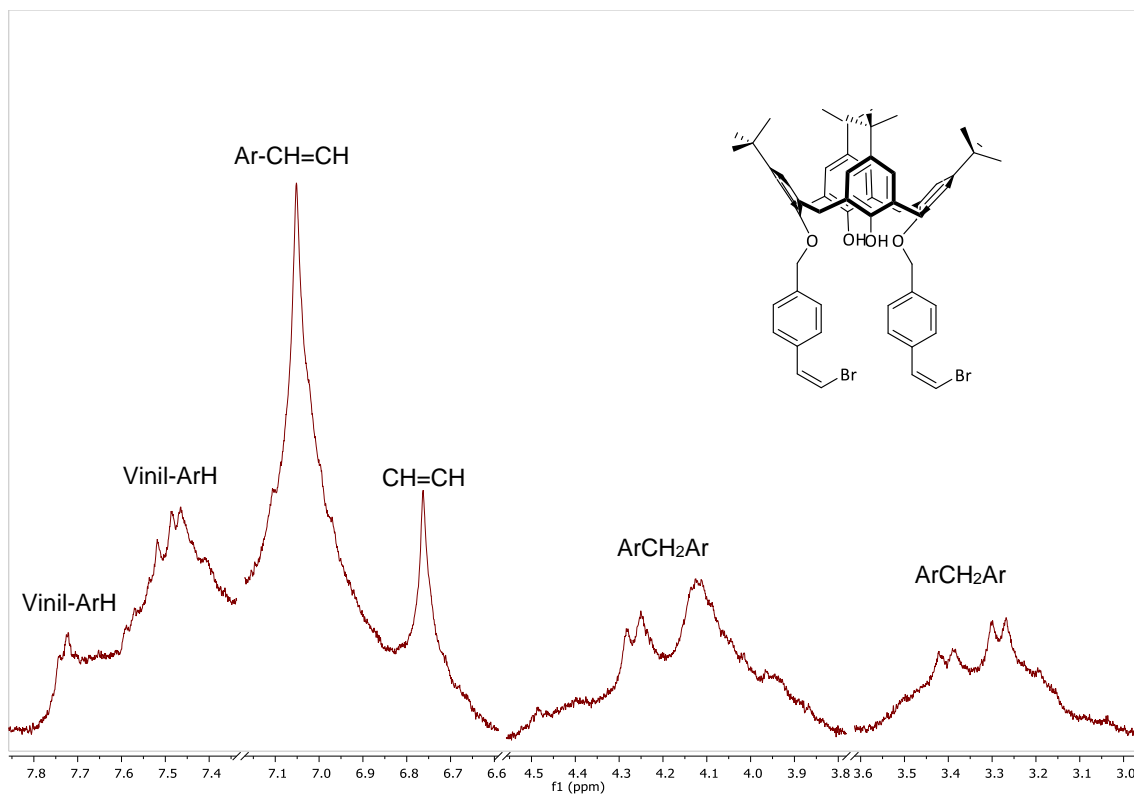


Figura II.4 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado 12.

A análise de FT-IR (Figura II.5) permitiu corroborar a informação obtida no espectro de RMN ^1H , exibindo as bandas características da ligação C-Br a 670 cm^{-1} , a banda de extensão relativa à ligação $=\text{CH}$ a 3048 cm^{-1} e ainda a banda a 706 cm^{-1} , correspondente à ligação $-\text{HC}=\text{CH}-$.

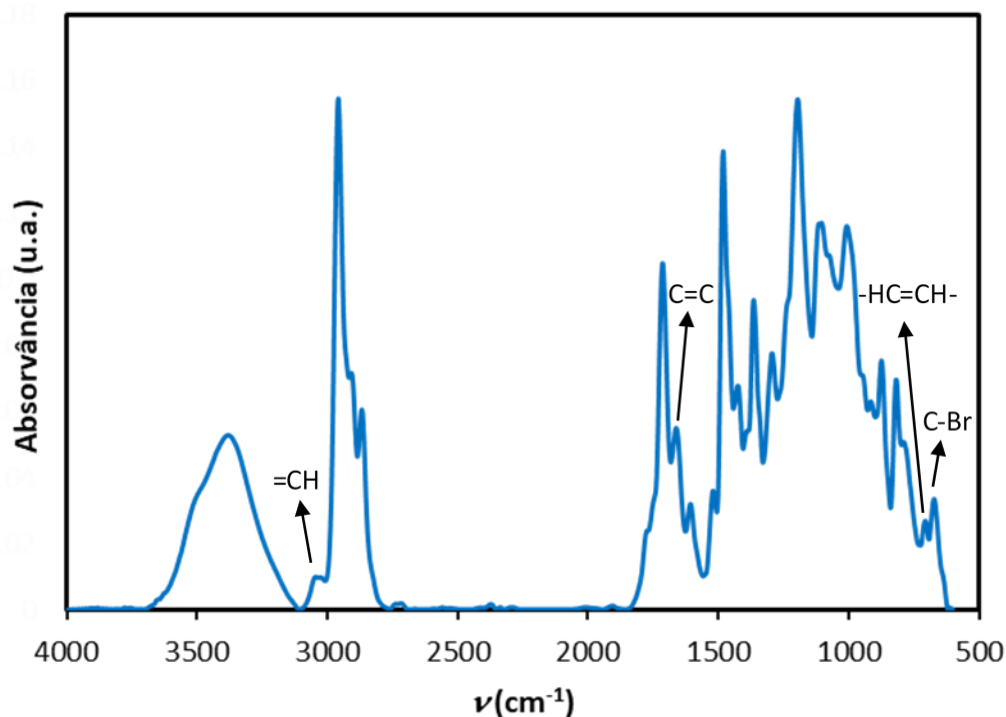


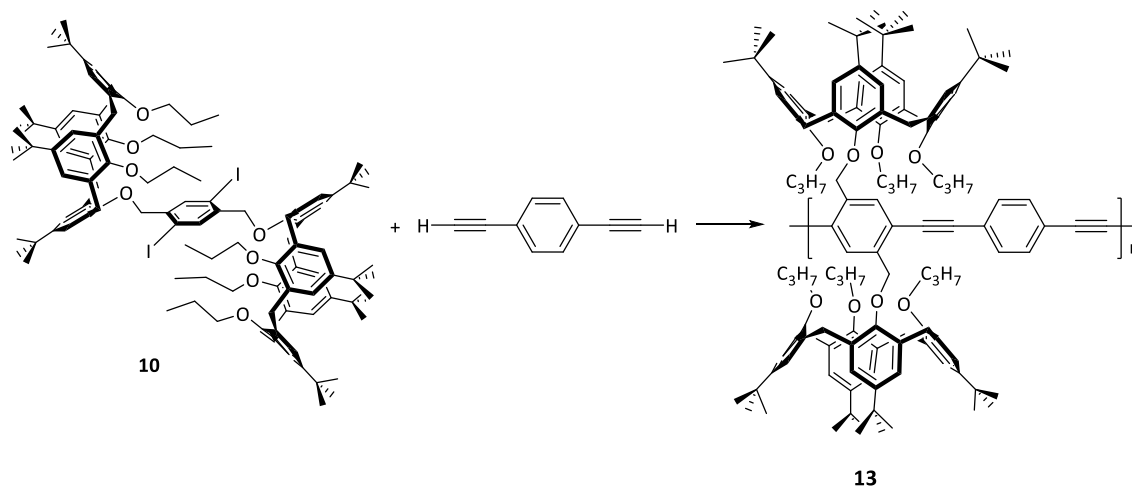
Figura II.5 - Espectro de FT-IR (pastilha de KBr) do derivado 12.

II.2.3. Síntese de Polímeros baseados em Calixarenos

Nesta Secção serão descritas as vias sintéticas implementadas para a tentativa de mecanossíntese de compostos poliméricos conjugados e não conjugados integrando unidades de calix[4]areno. Os polímeros de interesse utilizam como precursores alguns dos derivados descritos anteriormente, preparados por mecanossíntese.

II.2.3.1. Calix-*p*-PPE (13)

A síntese convencional do polímero 13 encontra-se descrita na literatura.⁷² Perspetivando a mais-valia de optar por sínteses alternativas mais sustentáveis, foi tentada a obtenção do polímero conjugado por acoplamento cruzado de Sonogashira recorrendo à mecanossíntese. Para o efeito, foi utilizado um moinho planetário equipado com reator de óxido de zircónio com 200 esferas do mesmo material a 500 rpm (Esquema II.18).



Esquema II.18 - Tentativa de obtenção de Calix-*p*-PPE (**13**) por mecanossíntese.

Em alternativa ao $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ empregue na síntese clássica, face aos resultados obtidos para a síntese dos derivados **3** e **8** (*vide* Seção II.2.2.6), foi utilizado $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador. Adicionou-se à m.r. um auxiliar de moagem (MgSO_4 anidro) e um dispersante molecular (ciclo-hexeno). Ao fim de 18h, a composição da m.r. (sólido creme-acastanhado) foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:4); 2 eluições; UV], verificando-se o surgimento de um composto maioritário no ponto de aplicação, mas também a presença de m.p.. A m.r. foi removida do reator com CH_2Cl_2 , o MgSO_4 anidro removido por filtração e a m.r. processada conforme habitual. O produto foi isolado por dissolução/precipitação (CH_2Cl_2 :MeOH), tendo sido obtido um produto sólido creme amarelado. Contudo, a análise de RMN ^1H revelou manutenção do m.p. e do precursor, não tendo sido efetuado o isolamento do composto retido no ponto de aplicação, sendo a reação descartada.

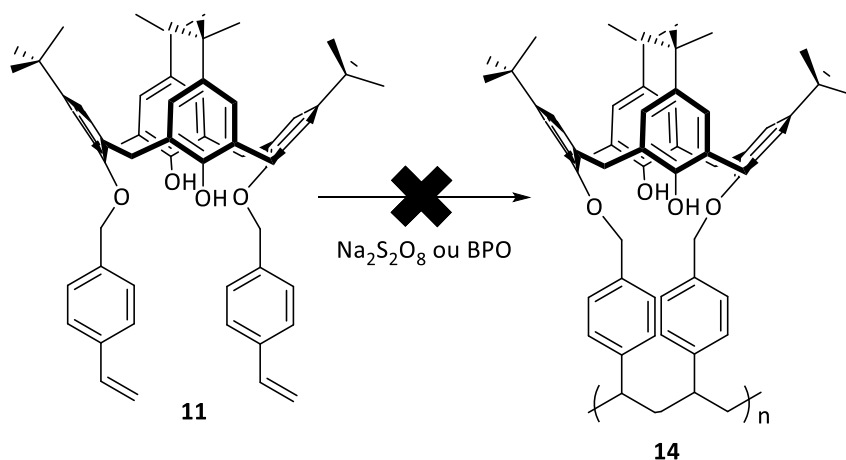
A inviabilidade da reação pode ser justificada pela utilização de uma fonte de paládio diferente da empregue na via convencional, não sendo esta a mais indicada para a reação de polimerização. Por outro lado, o agente auxiliar de moagem, poderia não ser o mais indicado pelo que o uso de um composto mais inerte poderá revelar-se uma alternativa a explorar.

II.2.3.2. Homopolimerização de 25,27-bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (**14**)

A polimerização radicalar para obtenção do homopolímero divinílico **14** foi tentada por mecanossíntese num moinho planetário utilizando-se um reator de aço inoxidável com 200 esferas do mesmo material (Esquema II.19). Esta reação foi realizada num reator de aço

inoxidável, dado o material deste reator permitir que sejam atingidas temperaturas mais elevadas.

A tentativa de homopolimerização do derivado **11** foi testada utilizando como iniciador radicalar persulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$), considerado um poderoso agente oxidante e fonte de radicais livres, frequentemente empregue em reações de polimerização por via clássica.⁹⁰ Após 2h, o ferro libertado no reator foi removido da m.r. recorrendo-se a um íman durante 16h (solução passou de castanha para amarela). A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV], revelando a manutenção integral de m.p..



Esquema II.19 - Tentativa de mecanossíntese do homopolímero **14**.

Face aos resultados obtidos, foi testada a polimerização recorrendo ao peróxido de benzoílo (BPO) como iniciador radicalar (Esquema II.19), já descrito como eficaz na obtenção do polímero **14** por síntese clássica⁷⁶ e também em reações realizadas por mecanossíntese.⁹¹ Após 4h, o ferro libertado pelo reator foi removido da m.r. recorrendo-se a um íman durante 24h (solução passou de preta a amarela-acastanhada) e a sua composição avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV], revelando a presença de apenas m.p. e de um aparente composto polar, retido no ponto de aplicação. No entanto, após processamento da m.r., o controlo por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV] revelou não ter ocorrido reação.

Uma possível justificação para o insucesso da reação poderá ter a ver com o fato da temperatura necessária para a cisão homolítica do BPO (60 °C) não ter sido alcançada. O recurso a outros iniciadores radicalares (e.g. azobisisobutironitrilo, AIBN; 2,2'-azobis(2,4-dimetil-valeronitrilo, V-65), poderão ser alternativas a avaliar futuramente.

Estudos mais aprofundados nesta vertente serão um desafio na obtenção sustentável destes polímeros, nomeadamente as relações molares dos reagentes, tipo de iniciador e de reator, tempo/frequência/rotações implementadas no moinho.

II.3. SÍNTESE CLÁSSICA VS. MECANOSSÍNTESE – ESTUDO COMPARATIVO

O recurso a métodos mais sustentáveis na obtenção de pequenas moléculas ou materiais complexos é uma preocupação emergente na comunidade científica. Vários derivados baseados em calixarenos, úteis como precursores sintéticos, foram já obtidos recorrendo à mecanossíntese.

Um dos principais objetivos deste trabalho foi explorar a viabilidade de processos mais sustentáveis na obtenção de precursores sintéticos e de polímeros de grande utilidade, alternativos à química convencional.

Diferentes parâmetros foram testados na tentativa de viabilizar a transformação pretendida com bom rendimento, nomeadamente o tempo de reação, tipo de moinho/reator, frequência/rpm, tamanho/número de esferas.

Nesta Seção será realizado um estudo comparativo dos resultados obtidos por ambas as vias sintéticas (convencional vs. mecanossíntese) utilizadas na obtenção dos derivados e polímeros contendo unidades de calix[4]areno.

II.3.1. Parâmetros Reacionais

Os parâmetros reacionais são determinantes na viabilidade de uma reação. O recurso à utilização de solventes é uma característica da química convencional,⁹ podendo a mecanossíntese apresentar-se como uma alternativa mais sustentável, uma vez que exclui a sua utilização durante o processo reacional.

Dada a diferença significativa no ambiente de reação entre os métodos convencionais e os métodos mecanoquímicos, é razoável sugerir que se esperaria observar diferenças significativas no decurso reacional e na viabilidade dos produtos obtidos nesta vertente.¹⁵

Uma outra vantagem da mecanoquímica, e não menos importante, é a economia de tempo, sendo possível obter conversões análogas à via convencional em períodos de tempo muito menores.¹⁵

O tempo de reação para a obtenção dos derivados de calixarenos aqui reportados variou entre os 30 minutos e as 168 horas, sendo no presente estudo um dos parâmetros a explorar. As reações em moinho planetário foram na sua maioria realizadas num reator de óxido de zircónio, tendo sido também realizadas algumas num reator de aço inoxidável e no caso do moinho vibratório foram realizadas num reator de aço inoxidável.

De entre os ensaios realizados por mecanossíntese (moinho vibratório e planetário) serão descritos os que se revelaram mais promissores relativamente aos tempos reacionais testados comparativamente aos observados na síntese convencional (Figura II.6).

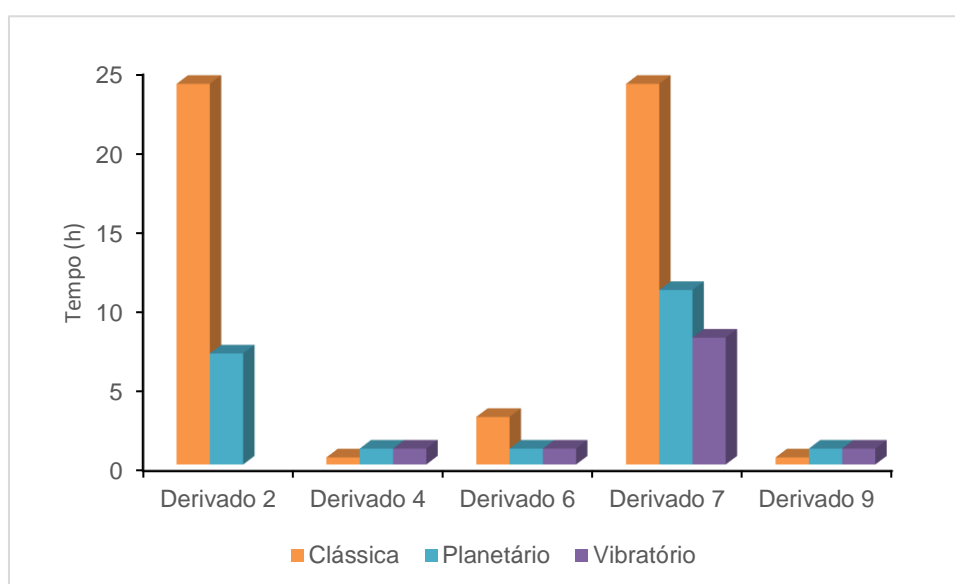


Figura II.6 - Comparação dos tempos de reação obtidos por síntese clássica e por mecanossíntese.

Analisando a Figura II.6 conclui-se que ocorre uma redução significativa do tempo de reação na mecanossíntese dos derivados de calixareno **2**, **6** e **7**, quando comparado com a via clássica, sendo esta redução mais notória para o derivado **7** no caso do moinho vibratório em comparação com o moinho planetário.

Para além dos fatores inerentes à reação, as condições aplicadas, nomeadamente rotação/frequência operacional do moinho, apresentam uma elevada influência na redução do tempo reacional.¹⁵

Globalmente, ocorre uma redução muito significativa do tempo de reação na obtenção da maioria dos derivados (Tabela II.5).

Tabela II.5- Tempos reacionais por síntese clássica e por mecanossíntese.

Derivado	Tempo (h)		Redução de tempo (%)
	Síntese Clássica	Mecanossíntese ⁱ	
2	24	7	29.2
3	24	8	33.3
6	3	1	33.3
7	24	11	45.8
8	24	12	50.0
11	168	60	35.7

ⁱUsando um moinho planetário.

O rendimento de uma reação permite-nos avaliar a sua viabilidade como via sintética. As reações realizadas por mecanossíntese conduziram a menores rendimentos quando comparadas com a via convencional, contudo, uma otimização dos parâmetros reacionais poderá contribuir para uma melhoria significativa destes valores (Figura II.7).

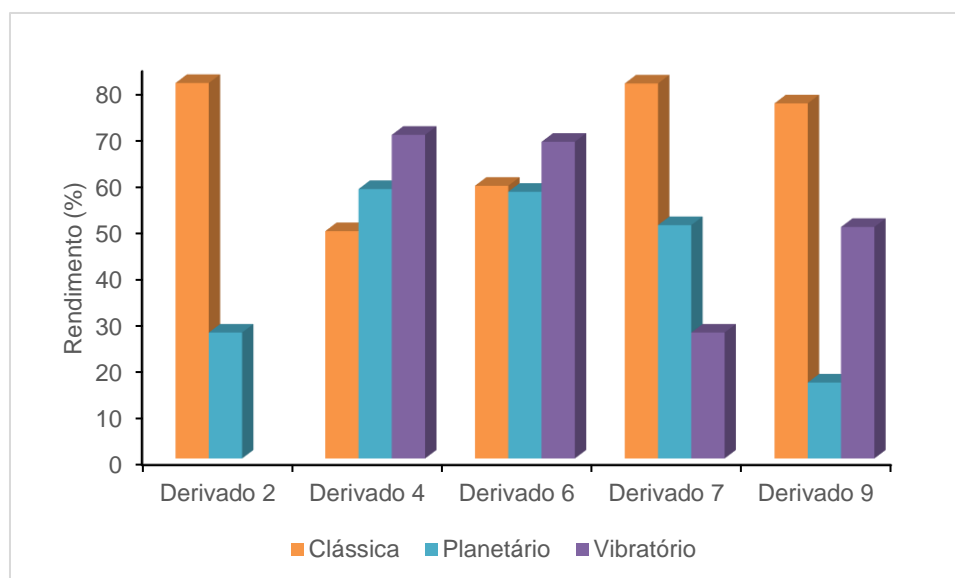


Figura II.7- Rendimentos das reações realizadas por síntese clássica e por mecanossíntese.

Verificam-se, no entanto, algumas exceções, nomeadamente na obtenção dos derivados de calixareno **4** e **6**, sendo que consoante o tipo de moinho (vibratório vs. planetário) são alcançados resultados distintos.

Na Tabela II.6 são enumerados os rendimentos obtidos para os vários derivados de calixarenos.

Tabela II.6- Rendimentos da síntese clássica vs. mecanossíntese.

Derivado de calixareno	Rendimento (%)		Variação (%)
	Síntese clássica	Mecanossíntese ⁱ	
2	81.1	27.2	-66.5
3	68.1	36.8 ⁱⁱ	-46.0
6	58.9	57.6	-2.2
7	81.0	50.4	-37.8
8	80.6	50.0 ⁱⁱ	-38.0
9	76.7	16.4	-78.6
11	48.0	10.0	-79.2

ⁱUsando um moinho planetário. ⁱⁱRendimentos calculados por análise do espectro de RMN ¹H.

Um outro parâmetro que tem impacto no resultado é a escala da reação, podendo esta ser limitada ao volume do reator no caso da mecanossíntese em lote (volume do reator ou grau de enchimento, bem como a razão entre o número de esferas e a quantidade de reagentes a utilizar). Embora seja conhecida a razão a implementar para reações cujos reagentes sejam apenas sólidos ou envolvam também a presença de líquidos, esta poderá variar consoante o tipo de reação. Uma reação em estado sólido requer um rácio de 1/3 entre cada uma das variáveis, considerando bolas com tamanho superior a 3 mm; por outro lado, numa reação com reagentes líquidos deve observar-se um rácio entre 60 a 95% em massa, utilizando bolas com dimensão inferior a 3 mm. Adicionalmente, numa síntese contendo reagentes líquidos ou por moagem líquida, é aconselhável a utilização de materiais resistentes à abrasão, nomeadamente o óxido de zircónio.⁹²

O tamanho das esferas é um parâmetro ainda pouco explorado nas reações por mecanossíntese, existindo normalmente três tamanhos de esferas (pequenas, médias e grandes) variando o seu diâmetro consoante o tipo de material que as constitui. No presente trabalho, a avaliação do efeito do tamanho das esferas na reação, apenas foi explorado para a obtenção do derivado tripropilado-monoiodobenzilo de calix[4]areno **7** no moinho vibratório (Tabela II.7).

Tabela II.7- Estudo do tamanho das esferas para obtenção do derivado 7.

Tipo de esfera	Tamanho de esfera (mm)	Número de esferas	Rendimento (%)
Pequenas	5	3	48.1
Médias	10	2	27.2
Grandes	15	1	41.0

Os resultados obtidos parecem demonstrar que a dimensão das esferas tem um impacto significativo no rendimento da reação. Refira-se, no entanto, que o número de esferas utilizadas vs. a dimensão do reator, varia consoante o seu tamanho, utilizando-se mais esferas para diâmetros mais reduzidos. Esta variação no número de esferas pode influenciar o decurso da reação, dado que para a mesma energia imposta, existe um maior choque entre as esferas e possivelmente, um maior contato entre estas, com o concomitante maior impacto das moléculas.

A energia cinética imposta para uma reação por via mecanoquímica é estipulada pela frequência ou número de rotações por minuto. Este parâmetro, embora seja de fácil controlo dado ser imposto inicialmente, permite determinar a velocidade das esferas durante a reação. No caso de um moinho vibratório, essa frequência é constante ao longo do tempo, enquanto que num moinho planetário, o número de rotações por minuto pode não ser constante. O mecanismo de operação de um moinho planetário permite a alteração do sentido de rotação do moinho, tendo nestas condições, sempre um breve momento de paragem, podendo o mesmo ser previamente programado. Deste modo, o número de rotações num moinho planetário não é constante ao longo do tempo, o que significa que a velocidade das esferas varia, influenciando assim inúmeros parâmetros, nomeadamente a energia e a temperatura a que a m.r. fica sujeita. A frequência e o número de rotações por minuto (rpm), não são por isso parâmetros facilmente comparáveis.

As reações dos derivados de calix[4]areno sintetizados no moinho vibratório decorreram sempre a uma frequência de 20 Hz, enquanto que no moinho planetário as reações foram realizadas a 500 rpm ou a 650 rpm. Refira-se como exemplo, a reação de acoplamento de Sonogashira para obtenção do composto monossustituído **8**. Após 1h a 650 rpm, o produto foi obtido com 22% de rendimento, enquanto que a 500 rpm, embora com rendimento mais elevado (50%), a reação foi dada por concluída após 12h.

A temperatura é também um parâmetro de elevado interesse para qualquer reação, no entanto, o seu controlo em reações de mecanossíntese é de elevada complexidade.⁹ A temperatura depende principalmente do material do reator, das esferas e da frequência

imposta no equipamento sendo, no entanto, possível a realização de reação a baixa temperatura recorrendo a nitrogénio líquido. Em geral, quanto maior a frequência, maior o calor gerado por atrito entre as esferas, sendo este dependente do tipo de material que as constitui.^{15,18} O controlo da temperatura no decurso de uma reação de mecanossíntese é difícil, podendo ser realizado por equipamentos feitos por medida, o que torna o processo consideravelmente dispendioso.^{9,18}

II.3.2. Alterações efetuadas face à síntese convencional

A aplicação da mecanossíntese revelou-se, na generalidade, uma via promissora na síntese de derivados de calixareno. A ausência de solvente, menores períodos de reação com a consequente mais-valia energética daí decorrente e rendimentos satisfatórios, são aspetos a realçar. No entanto, a temperatura é muitas vezes um fator decisivo no decurso de uma reação, sendo um parâmetro de difícil controlo na mecanoquímica. Por outro lado, as reações no estado sólido originam frequentemente a ocorrência de reações secundárias que se refletem negativamente no rendimento da reação.

Um dos principais desafios observados nesta abordagem sintética, resultou da possibilidade de ocorrerem fenómenos de complexação e interações *host-guest* entre os compostos. Encontra-se reportado na literatura que os calix[4]arenos são compostos que permitem a complexação de iões como o Na^+ e o K^+ .^{93,94} Decorrente desta evidência experimental, recorreu-se à utilização de éteres de coroa para a abstração destes iões, contudo a natureza da base utilizada não conduziu a resultados satisfatórios.

O tipo de material que constitui o reator e as respetivas esferas são também um aspeto determinante no decurso reacional. Os reatores de aço inoxidável, por serem os menos dispendiosos, são os mais comuns e habitualmente mais utilizados, no entanto, apresentam como desvantagem o desgaste ao longo do tempo. O tipo de aço inoxidável utilizado é composto por ferro, crómio e níquel sendo estes compostos libertados durante a reação devido ao choque entre as esferas e as paredes do reator, promovendo a ocorrência de contaminações nas misturas reacionais.⁹⁵

A remoção do ferro (elemento em maior quantidade) é usualmente feita por decantação ou remoção com auxílio de um íman. No entanto este processo nem sempre é totalmente eficaz na eliminação do ferro libertado. No presente caso, a aptidão da cavidade do calixareno na complexação deste metal, poderá interferir negativamente no processo sintético. Embora não existam muitos estudos que comprovem a ocorrência de processos de complexação ou de

interações *host-guest* com íons em reações por mecanossíntese, é uma possibilidade que este fenómeno ocorra em macrociclos como os calixarenos (Figura II.8).^{93,94}

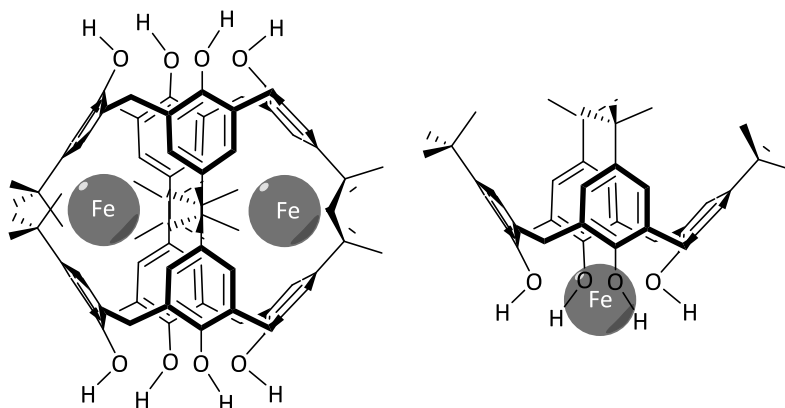


Figura II.8 - Complexação e interação *host-guest* de calix[4]areno com íons ferro.^{93,94}

A difícil remoção do ferro dos derivados de calixareno, torna a utilização de reatores de aço inoxidável uma opção pouco vantajosa na obtenção destes derivados. A presença do ferro nos compostos contendo unidades de calix[4]areno está inerentemente relacionada com o tempo de reação e/ou com a rotação/frequência do moinho. No entanto, a alternativa de se utilizarem materiais com densidades semelhantes, mais suaves e inertes como o óxido de zircónio, tem demonstrando resultados promissores na síntese de derivados de calixarenos. O óxido de zircónio embora seja um material que possui uma elevada densidade e resistência à abrasão é, no entanto, mais dispendioso.⁹⁵

A implementação das condições de síntese convencionais à mecanoquímica nem sempre resulta, sendo necessário efetuar alterações às condições reacionais, de modo a obter uma reação mais homogénea e eficiente. A comparação entre a mecanoquímica e a síntese clássica é por isso bastante complexa, considerando-se a sua natureza interdependente das variáveis reacionais na mecanossíntese.^{7,18}

A adição de uma pequena quantidade de um reagente líquido (e.g. LAG, ILAG e POLAG), embora ainda esteja pouco esclarecida a sua vantagem, pressupõe que o mesmo tenha alguma influência no decurso da reação, tornando-a mais eficiente.⁹

A utilização dos auxiliares de moagem também se revela vantajosa para a realização de reações por mecanossíntese, principalmente quando a maioria dos reagentes são líquidos. Embora a mecanoquímica seja uma via sintética usualmente atribuída a reações em estado sólido, a natureza do produto a obter, poderá obrigar à utilização de reagentes líquidos. O recurso a um auxiliar de moagem permite a impregnação dos reagentes líquidos, favorecendo

um melhor contato dos reagentes com as esferas. A escolha do auxiliar de moagem deverá ser criteriosa uma vez que certos componentes, embora inertes, podem reagir com determinados compostos, interferindo negativamente na reação.¹⁸

II.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram exploradas várias abordagens sustentáveis recorrendo à mecanossíntese como técnica alternativa à síntese clássica, visando a obtenção de diferentes derivados baseados em calixarenos funcionalizados no bordo inferior, com aplicação na síntese de monómeros e materiais poliméricos. As reações foram realizadas em dois tipos de moinhos de bolas, moinho vibratório e moinho planetário e neste último, avaliado o impacto do tipo de material do reator (aço inoxidável ou óxido de zircónio) na formação dos produtos.

No sentido de avaliar ambos os métodos (clássico vs. mecanoquímica) e identificar eventuais vantagens da síntese sustentável, foram implementadas, sempre que possível, as condições otimizadas da via convencional. Pontualmente, foram necessárias algumas alterações atendendo às particularidades da síntese no estado sólido, nomeadamente a introdução de auxiliares de moagem e de dispersantes moleculares.

Os derivados obtidos foram caracterizados por FT-IR e RMN ^1H , sendo a sua pureza comparável à síntese convencional e os rendimentos satisfatórios. Vários parâmetros reacionais e energéticos, nomeadamente a frequência (ou rpm), o grau de enchimento do reator e tempo de reação, foram igualmente explorados. Na generalidade, as reações que decorreram favoravelmente, foram realizadas em menor tempo comparativamente à via clássica.

O recurso a diferentes tipos de moinhos e consequentemente o tipo de energia desenvolvida em cada um deles, bem como o material do reator, permitiu verificar variações relevantes no desempenho das reações. Refira-se que a utilização do reator de aço inoxidável se revelou menos vantajoso, sendo o reator de óxido de zircónio o que conduziu a melhores resultados.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. PREÂMBULO

A Parte Experimental integra as seguintes Secções:

III.2. Reagentes, Equipamentos e Procedimentos

III.2.1. Reagentes e Solventes

III.2.2. Equipamentos e Procedimentos

III.3. Síntese de Monómeros baseados em Calixarenos para Polimerização

III.3.1. Ensaio por via clássica

III.3.2. Ensaio por via mecanoquímica em moinho vibratório

III.3.3. Ensaio por via mecanoquímica em moinho planetário

Em cada Secção serão enunciadas as sínteses e procedimentos gerais aplicados.

III.2. REAGENTES, EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS

III.2.1. Reagentes e Solventes

Os solventes e reagentes utilizados foram secos e purificados sempre que necessário recorrendo a técnicas descritas na literatura. Os solventes comerciais empregues foram sempre retificados. O tetra-hidrofurano (THF) pró-análise utilizado foi sujeito a uma pré-secagem sobre sódio e posteriormente retificado sob atmosfera inerte, sob sódio, recorrendo a benzofenona com indicador. A dimetilformamida (DMF) e o acetonitrilo (CH_3CN) foram sujeitos a secagem sobre peneiros moleculares 4Å. A trietilamina (Et_3N) utilizada foi destilada sob atmosfera inerte e seca sob peneiros moleculares 4 Å. O carbonato de potássio (K_2CO_3) utilizado foi sempre recém-flamejado. A dietilamina (Et_2NH) foi sujeita a secagem sobre hidróxido de potássio (KOH). Nas reacções de acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara todos os solventes e bases empregues foram secos, recém-destilados e desarejados antes da sua utilização. A trifenilfosfina (Ph_3P) foi recristalizada com *n*-hexano. A realização dos espetros de RMN ^1H foi sempre realizada em CDCl_3 .

Os reagentes/solventes, *terc*-butilfenol (Fluka, $\geq 97\%$), formaldeído (Fluka, $\geq 96.5\%$), éter difenílico (Sigma-Aldrich, 99%), CuI (I) (Aldrich, 98%), dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) (Aldrich, 98%), (fluoreto de tetrabutilamónio hidratado (Aldrich, 99%), trimetilsililacetileno (Fluka, 98%), 1-bromopropano (Fluka, 98%), 1-iodopropano (Fluka, 98%), acetato de paládio (II) (Fluka, 98%), ciclo-hexeno (Fluka, 99%), sulfato de magnésio anidro (Sigma-Aldrich, 99%) e éter de coroa 18-6 (Fluka, 98%) foram utilizados conforme recebidos.

III.2.2. Equipamentos e Procedimentos

O decurso das reacções foi avaliado por cromatografia em camada fina (c.c.f.) recorrendo a placas de sílica gel 60 F_{254} E. Merck kieselgel ou Macherey-Nagel com 0.2 mm de espessura. Os sistemas eluentes utilizados serão mencionados em cada caso, tal como a sua relação volumétrica. Após eluição, as placas foram observadas à luz ultravioleta (254 e 366 nm).

Na cromatografia em coluna (c.c.) e purificação por lavagem utilizou-se sílica E. Merck kieselgel 60 de granulometria 230-400 μm ; o sistema eluente e a sua razão volumétrica são referidos para cada caso.

Nas reacções de acoplamento de Sonogashira a elevada temperatura (120 $^\circ\text{C}$) e as reacções de polimerização foram utilizados tubos selados (pressão até 35 atm; 10 mL de capacidade) com septos de politetrafluoretileno (PTFE).

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

Os espectros de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) foram efetuados num espectrofotómetro Brüker Vertex 70 com uma resolução de 2 cm⁻¹. Na descrição de cada espectro os dados serão mencionados da seguinte forma: $\nu_{\text{máx}}$ (estado de amostra: KBr (pastilha de KBr); filme fino (aplicação em células de NaCl); n^o de onda (cm⁻¹) corresponde à frequência do máximo de absorção de uma banda.

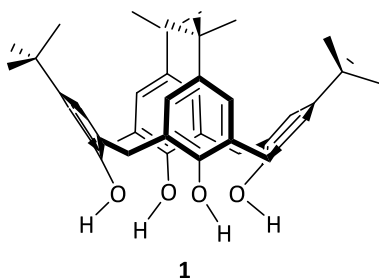
Os espectros de ressonância magnética nuclear de protão (RMN ¹H) foram efetuados num espectrofotómetro Brüker AVANCE II+ (300 e 400 MHz), utilizando com referência interna (¹H) tetrametilsilano (TMS). Na descrição de cada espectro, os dados são referenciados do seguinte modo: ¹H, δ (solvente), desvio químico (δ , em ppm), intensidade relativa (nH, n^o de protões), multiplicidade do sinal [s (singuleto), sl (singuleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), dl (duplete largo), t (triplete), q (quarteto), sext (sexteto), m (multiplete)], identificação do protão na molécula e constante de acoplamento (*J*, em Hz).

Os ensaios de mecanossíntese foram realizados no moinho de bolas vibratório MM20 da Retsch com um reator de aço inoxidável de 5 mL, com esferas de aço inoxidável de 5, 10 e 15 mm e no moinho de bolas planetário PM100 da Retsch com um reator de aço inoxidável de 50 mL com esferas de aço inoxidável de 5 mm e com um reator de óxido de zircónio de 50 mL com esferas de óxido de zircónio de 5 mm, ambos estanques.

III.3. SÍNTESE DE MONÓMEROS BASEADOS EM CALIXARENOS PARA POLIMERIZAÇÃO

III.3.1. ENSAIOS VIA CLÁSSICA

III.3.1.1. 25,26,27,28-Tetrahidroxi-*p*-*tert*-butilcalix[4]areno (1)⁸⁵



Num balão de 3 tubuladuras equipado com termómetro, foram colocados 50 g (0.333 mol) de *p*-*tert*-butilfenol, 31 mL (1.24 eq., 0.415 mol) de solução de formaldeído a 37% e 600 mg (0.046 eq., 0.015 mol) de hidróxido de sódio. A m.r. foi aquecida a 120 °C durante 2 horas, ocorrendo a remoção de água de evaporação até à obtenção de um resíduo espumoso

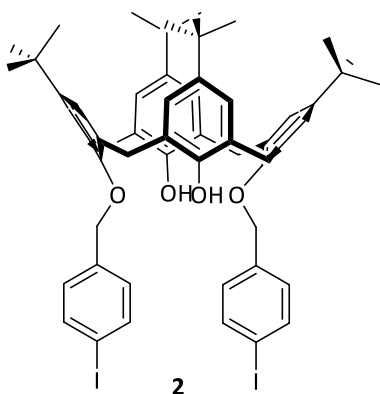
amarelado. Decorrido este período, a m.r. foi arrefecida até 40 °C e foram adicionados 400 mL de éter difenílico de modo a dissolver o resíduo formado anteriormente; agitou-se a m.r. durante 1 hora. Mantendo o aquecimento a 120 °C, passou-se pela mistura um fluxo de azoto durante uma hora e de seguida a m.r. foi colocada sob refluxo durante duas horas.

Após arrefecimento, adicionou-se acetato de etilo (ca. 700 mL) ao balão reacional; agitou-se e deixou-se em repouso durante a noite.

O sólido obtido foi lavado sucessivamente com AcOEt (ca. 2x50 mL), ácido acético (ca. 100 mL) e água (ca. 2x50 mL) e seco sob vácuo a uma temperatura superior a 140 °C durante ca. 12h. O produto foi recristalizado de tolueno; a análise por c.c.f. [CH₂Cl₂:EP (1:1); UV] revelou a formação do produto puro.

Obteve-se um sólido branco cristalino com 30% de rendimento; *p.f.* > 250 °C (*p.f.* lit.⁸⁵ 342-344 °C); $\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$ (KBr) 3150 (f, OH); δ_{H} (CDCl₃) 10.37 (s, 4H, ArOH), 7.08 (s, 8H, ArH), 4.28 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.9), 3.52 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.9), 1.24 (s, 36H, C(CH₃)₃).

III.3.1.2. 25,27-Bis(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**2**)⁶⁹

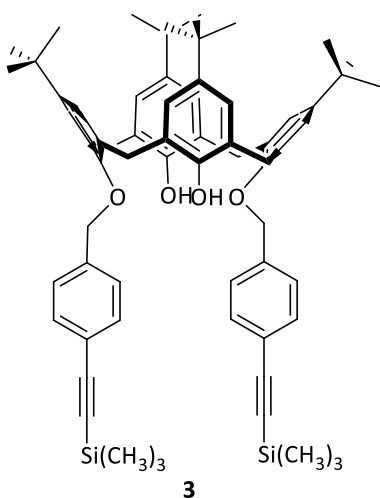


Num balão de 2 tubuladuras aquecido com condensador de refluxo foram colocados 1.97 g (2.66 mmol) de *p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**1**), 1.40 g (3.8 eq., 10.10 mmol) de K₂CO₃ anidro (recém-flamejado) em 200 mL de acetonitrilo seco e 1.98 g (2.38 eq., 6.33 mmol) de brometo de 4-iodobenzilo. A suspensão amarela resultante foi então agitada e aquecida a refluxo sob atmosfera inerte durante 24 horas.

Após arrefecimento a ca. 40 °C a m.r. foi filtrada e o solvente removido por evaporação. Foi efetuado controlo por c.c.f. [CH₂Cl₂:EP (1:1), UV] indicando a presença apenas do produto desejado. O resíduo obtido foi dissolvido em 100 mL de diclorometano e extraído com três porções de H₂O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo, sendo obtido um sólido amarelo-esbranquiçado.

O produto foi recristalizado de CH₂Cl₂:MeOH, tendo sido obtido 2.33 g de um sólido branco com 81% de rendimento; *p.f.* 239-241°C (*p.f.* lit.⁶⁹ 228-229°C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3530, 3401 (f, OH), 2960 (f, C-H, (CH₃)₃), 1599 (m, C=C), 1485 (f, C-H, CH₂), 873, 807 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl₃) 7.75 (d, 4H, I-ArH, *J*=8.3), 7.43 (d, 4H, I-ArH, *J*=8.1), 7.17 (s, 2H, ArOH), 7.07 (s, 4H, ArH), 6.81 (s, 4H, I-ArH), 5.02 (s, 4H, ArOCH₂Ar), 4.25 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.0), 3.30 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.1), 1.31 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.1.3. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**3**)⁶⁹



Num tubo de vidro foram colocados 200 mg (0.185 mmol) de **2** e 0.8 mL de tetra-hidrofurano (THF) seco, adicionaram-se sucessivamente 2.4 mL de Et₂NH (seca em KOH), 6.5 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5% molar, 9.3 μmol), 3.5 mg de CuI (10% molar, 18.5 μmol) e 4.85 mg (10% molar, 18.5 μmol) de Ph₃P (recristalizada de *n*-hexano), resultando numa solução amarela.

A esta solução foram adicionados 62 μL (2.4 eq., 0.44 mmol) de etinil-trimetilsilano, adquirido a mistura reacional uma coloração amarela-avermelhada. O tubo foi desarejado com árgon, selado com septo de politetrafluoretileno (PTFE) (pressão até 35 atm; 10 mL de capacidade) e aquecido a 120°C (banho pré-aquecido) durante 45 minutos. Durante o

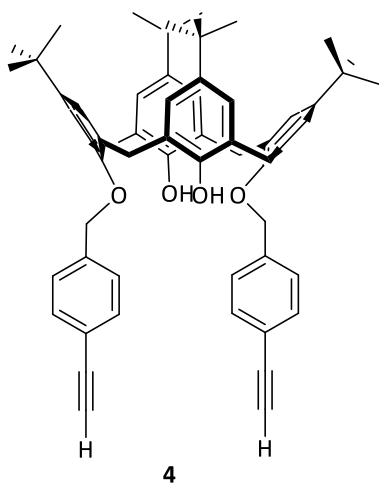
aquecimento a m.r. adquiriu coloração amarela intensa com formação de um óleo de coloração laranja disperso nas paredes.

Após arrefecimento à t.a., a composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (3:1); UV], indicando o consumo de m.p..

Transferiu-se a m.r. para um balão e evaporou-se à securo, resultando num resíduo oleoso castanho-avermelhado. Dissolveu-se em 50 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se com duas porções de solução saturada de NH_4Cl (2 x 50 mL), solução aquosa de NaHSO_3 a 0.1 M (2 x 50 mL), solução aquosa de NH_4SCN a 10% (2 x 50 mL) e água. Separam-se as fases e o extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, evaporado e seco sob vácuo.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (c.c.) [CHCl_3 :Hexano (3:1)], isolando-se 1.12 g de um sólido amarelado com 68% de rendimento; *p.f.* 126-129 °C (*p.f.* lit.⁶⁹ 128-130 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3425 (f, OH), 2960 (f, C-H , $(\text{CH}_3)_3$), 2159 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1602 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1484 (f, C-H , CH_2), 1250 (f, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 868 (f, $=\text{C-H}$), 842, 820, 759, 636 (f, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); δ_{H} (CDCl_3) 7.49 (s, 8H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiC}\equiv\text{C-ArH}$), 7.05 (s, 2H, ArOH), 7.01 (s, 4H, ArOH), 6.75 (s, 4H, ArH), 5.04 (s, 4H, ArOCH_2Ar), 4.17 (d, 4H, ArCH_2Ar , $J=13.2$), 3.18 (d, 4H, ArCH_2Ar , $J=13.2$), 1.27 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.27 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

III.3.1.4. 25,27-Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (**4**)⁶⁹



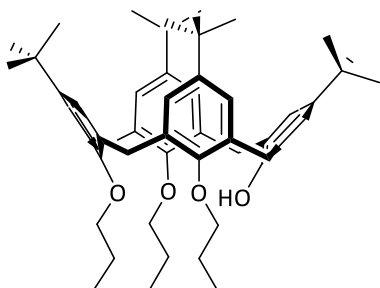
Num balão colocaram-se 909.7 mg (0.89 mmol) de **3** e 34 mL de THF seco. Adicionaram-se 498.94 mg (2.1 eq., 1.87 mmol) de TBAF e a mistura foi agitada sob árgon à t.a. durante 45 minutos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (3:1); UV], indicando o consumo de m.p..

Evaporou-se o solvente no rota-vapor, dissolveu-se o resíduo em 50 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se com solução aquosa de HCl a 10% (50 mL) e 50 mL de água. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo.

O produto foi recristalizado de CH_2Cl_2 :MeOH, tendo sido obtido 388.3 mg de um sólido espumoso castanho-alaranjado com 49% de rendimento; *p.f.* 155-157 °C (*p.f.* lit.⁶⁹ 155-156 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3398 (f, OH), 3304, 3280, 3257 (f, $\text{H-C}\equiv\text{C}$), 2959 (f, C-H , $(\text{CH}_3)_3$), 2107 (fr, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1598 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1484 (f, C-H , CH_2), 873, 820, 737 (f, $\text{C}=\text{H}$), 616 (f, $\text{H-C}\equiv\text{C}$); δ_{H} (CDCl_3) 7.60 (d, 4H, $-\text{C}\equiv\text{C-ArH}$, $J=8.1$), 7.52 (d, 4H, $-\text{C}\equiv\text{C-ArH}$, $J=8.1$), 7.11 (s, 2H, ArOH), 7.04 (s, 4H, ArH), 6.77 (s, 4H, ArH), 5.04 (s, 4H, ArOCH_2Ar), 4.24 (d, 4H, ArCH_2Ar , $J=13.1$),

3.27 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.1), 3.11 (s, 2H, ≡CH), 1.29 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.93 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.1.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-hidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (5)⁶⁴



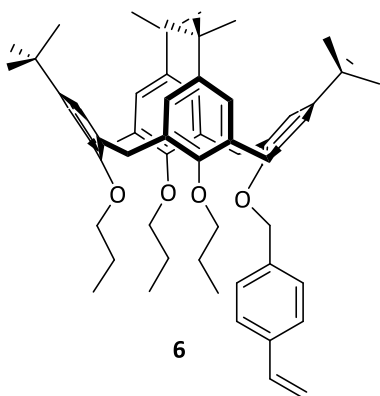
5

Num balão colocaram-se 8 g (10.8 mmol) de **1** em 160 mL de DMF (seca em BaO), introduziram-se 32 mL (30 eq., 0.33 mol) de 1-iodopropano, 12.21 g (3.51 eq., 37.91 mmol) de hidróxido de bário e 10.67 g (5.8 eq., 62.64 mmol) de óxido de bário. A suspensão resultante foi agitada sob árgon à t.a. durante 1 hora. O controlo foi efetuado por c.c.f. [CH₂Cl₂:EP (1:1); UV] revelou que a reação estava concluída. A m.r. foi vertida em

água (ca. 1.1 L), extraída com três porções de CHCl₃ (3x600 mL), a fase orgânica resultante foi seca com MgSO₄ anidro e evaporada.

O produto foi recristalizado de CHCl₃:MeOH (1:1), tendo sido obtido 6.99 g de um sólido amarelo-esbranquiçado com 84% de rendimento; *p.f.* 190-192 °C (*p.f.* lit.⁶⁴ 194-196 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3538 (f, OH); δ_{H} (CDCl₃) 7.13 (s, 2H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 6.51 (s, 4H, ArH), 5.58 (s, 1H, ArOH), 4.37 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=11.7), 4.31 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=11.7), 3.84 (t, 2H, -OCH₂), 3.75 (t, 4H, -OCH₂), 3.23 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=13.2), 3.16 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.7), 2.34 (m, 2H, -CH₂-CH₃, *J*=7.6), 1.93 (m, 4H, -CH₂-CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.10 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.2), 0.97 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.5), 0.82 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.1.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (6)⁷⁹



6

Num balão com 2 tubuladuras equipado com condensador de refluxo e termómetro foram colocados 1 g (1.35 mmol) de **5** e 59 mL de THF seco até dissolução do sólido; adicionou-se 221.09 mg (4 eq., 5.16 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral) às porções. A mistura passou de uma solução límpida e incolor a branca que adquiriu gradualmente uma coloração acinzentada. Refluxou-se a mistura sob árgon durante 45 minutos e após arrefecimento à t.a., adicionou-se

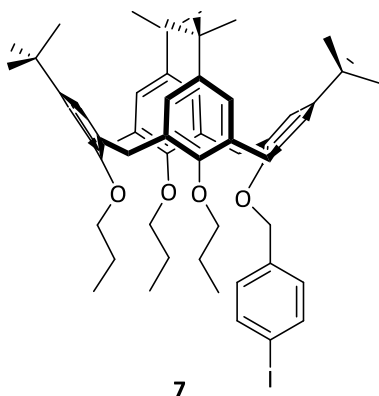
810 µL (4 eq., 5.16 mmol) de cloreto de 4-vinilbenzilo e 20 µL de nitrobenzeno. Deixou-se a m.r. sob refluxo durante 10 horas, após este período adicionou-se MeOH e concentrou-se a m.r. até ca. 1/5 do seu volume. Obteve-se um líquido amarelo escuro, que foi precipitado em água fria originando um depósito sólido amarelo com um sobrenadante oleoso amarelo. Após acidificação com uma solução aquosa de HCl 2M, a mistura foi extraída com três porções de

CH₂Cl₂ (3x100 mL); as fases orgânicas foram juntas e lavadas com água, secas com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado.

O controlo efetuado por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (1:3); UV] revelou a presença de um composto maioritário de *R_f* superior ao m.p., contaminado com cloreto de 4-vinilbenzilo.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (c.c.) [CH₂Cl₂:Hex (1:3) e CH₂Cl₂], tendo sido obtido 707.5 mg de um sólido espumoso amarelo com 59% de rendimento; *p.f.* 129-132 °C (*p.f.* lit.⁷⁹ 127-130 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3091 (fr, =CH₂), 1389, 1362 (m, C(CH₃)₃), 906 (m, H₂C=CH-); δ_{H} (CDCl₃) 7.45 e 7.41 (d, 4H, H₂C=CH-ArH, *J*=8.1), 6.93 (m, 4H, ArH), 6.76 (dd, 1H, -CH=CH₂, *J*=10.9 e 17.6), 6.63 (s, 2H, ArH), 6.58 (s, 2H, ArH), 5.77 (d, 1H, -CH=CH₂, *J*=17.6), 5.26 (d, 1H, -CH=CH₂, *J*=10.9), 4.79 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.41 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=8.2), 4.38 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=8.2), 3.78 (t, 4H, ArOCH₂Ar, *J*=7.8), 3.69 (t, 2H, ArOCH₂Ar, *J*=7.4), 3.09 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.6), 1.90 (m, 6H, -CH₂-CH₃), 1.21 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.02 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.5), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.77 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.5).

III.3.1.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**7**)⁸⁶



Num balão equipado com refrigerante de Liebig e termómetro colocaram-se 1.5 g (1.94 mmol) de **5** em 46.5 mL de THF seco e introduziram-se às porções 317.36 mg (4.1 eq., 7.94 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral). A suspensão resultante foi levada a refluxo sob agitação e atmosfera de árgon durante 30 minutos e de seguida arrefecida à t.a..

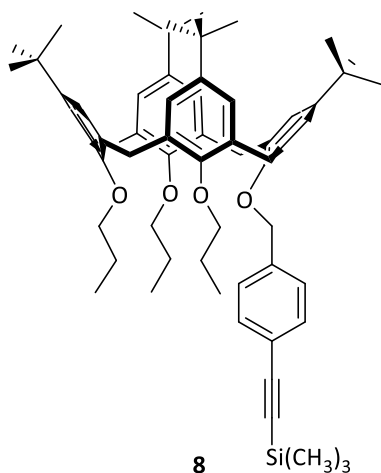
Adicionou-se 1.41 g (2.33 eq., 4.51 mmol) de brometo de 4-iodobenzilo, a suspensão foi novamente levada a refluxo sob agitação e sob atmosfera inerte. Após 24 horas, a composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH₂Cl₂:EP (1:1); UV], revelando que a reação estava concluída; a m.r. foi assim arrefecida e o solvente evaporado.

Ao resíduo obtido, adicionaram-se ca. 20 mL de solução aquosa de HCl a 5% e extraiu-se a fase orgânica com CHCl₃ (3x30 mL); as fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado.

Após secagem sob vácuo, o produto foi macerado com MeOH, tendo sido obtido 1.56 g de um sólido branco cristalino com 81% de rendimento; *p.f.* 150-152 °C (*p.f.* lit.⁸⁶ 149-151°C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3040 (fr, =CH), 2961, 2872 (f, C-H, (CH₃)₃), 1601, 1587 (m, C=C), 1481 (f, C-H, CH₂), 1203, 1009, 868, 806 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl₃) 7.70 (d, 2H, I-ArH, *J*=8.2), 7.24 (d, 2H, I-

ArH, $J=8.2$), 6.90 (s, 4H, ArH), 6.66 (s, 2H, ArH), 6.62 (s, 2H, ArH), 4.77 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.38 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.4$), 4.34 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.4$), 3.75 (6H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.10 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.5$), 3.07 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.5$), 1.97 (m, 2H, -CH₂-CH₃, $J=7.5$), 1.86 (m, 4H, -CH₂-CH₃), 1.18 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.04 (t, 3H, -CH₂-CH₃, $J=7.5$), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.81 (t, 6H, -CH₂-CH₃, $J=7.5$).

III.3.1.8. 25,26,27-Tripropoxi-28-[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-*p*-terc-butilcalix[4]areno (8)⁸⁶



Num tubo de vidro foram colocados 200 mg (0.202 mmol) de **7** e 0.9 mL de tetra-hidrofurano (THF) seco, adicionaram-se sucessivamente 2.6 mL de Et₂NH (seca em KOH), 3.54 mg de Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2.5% molar, 5.1 μmol), 1.92 mg de CuI (5% molar, 10.1 μmol) e 2.65 mg (5% molar, 10.1 μmol) de Ph₃P (recristalizada de *n*-hexano), resultando numa solução amarela.

A esta solução foram adicionados 34.3 μL (1.2 eq., 0.24 mmol) de etinil-trimetilsilano, adquirindo a mistura reacional coloração amarela-avermelhada. O tubo foi desarejado com

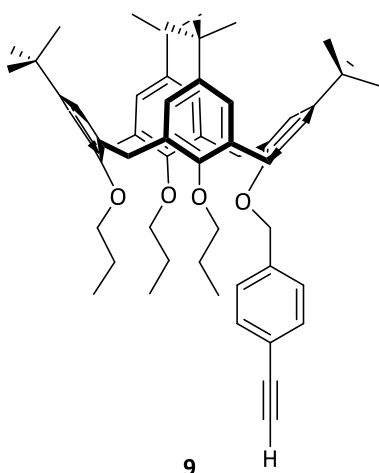
árgon, selado com septo de politetrafluoretileno (PTFE) (pressão até 35 atm; 10 mL de capacidade) e aquecido a 120°C (banho pré-aquecido) durante 45 minutos. Durante o aquecimento, observou-se que a m.r. adquiriu coloração amarela intensa com formação de um óleo de coloração laranja disperso nas paredes.

Após arrefecimento à t.a., a composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (2:1); UV], indicando o consumo de m.p.. Transferiu-se a m.r. para um balão e evaporou-se à secura, resultando num resíduo oleoso castanho. Dissolveu-se em 50 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com duas porções de solução saturada de NH₄Cl (2x50 mL), solução aquosa de NaHSO₃ a 0.1 M (2x50 mL), solução aquosa de NH₄SCN a 10% (2x50 mL) e água. Separam-se as fases e o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, evaporado e seco sob vácuo.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (c.c.) [CH₂Cl₂:Hexano (2:1); UV], isolando-se 1.01 g de um sólido espumoso branco com 81% de rendimento; *p.f.* 198-200 °C (*p.f.* lit.⁸⁶ 198-199 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3033 (fr, =CH), 2962, 2873 (f, C-H, (CH₃)₃), 2160 (C≡C), 1602 (m, C=C), 1582, 1481 (f, C-H, CH₂), 1250 (f, Si(CH₃)₃), 1203, 1123, 1009, 869 (f, =C-H), 843, 760 (f, Si(CH₃)₃); δ_{H} (CDCl₃) 7.46 (d, 8H, (CH₃)₃SiC≡C-ArH), 7.29 (d, 8H, (CH₃)₃SiC≡C-ArH), 6.89 (s, 4H, ArH), 6.64 (s, 2H, ArH), 6.64 (s, 2H, ArH), 4.82 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.38 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.7$), 4.33 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.7$), 3.76 (m, 6H, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.09 (d,

2H, ArCH₂Ar, $J=12.7$), 3.07 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.7$), 2 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 1.87 (m, 4H, -CH₂-CH₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 (t, 3H, -CH₂-CH₃, $J=7.9$), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.83 (t, 6H, -CH₂-CH₃, $J=7.9$), 0.26 (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

III.3.1.9. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (9)⁸⁶

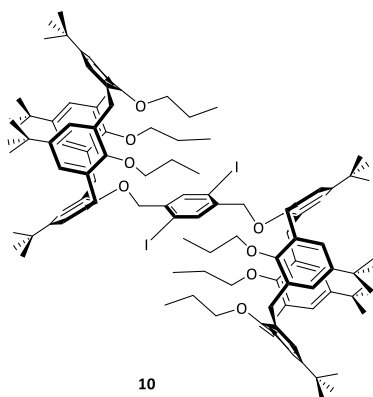


Num balão colocaram-se 1.10 g (0.99 mmol) de **8** e 37 mL de THF seco. Adicionaram-se 290.92 mg (1.1 eq., 1.09 mmol) de TBAF e a mistura foi agitada sob árgon à t.a. durante 30 minutos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hexano (1:1); UV], indicando o consumo de m.p..

Evaporou-se o solvente no rota-vapor, dissolveu-se o resíduo em 50 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com solução aquosa de HCl a 10% (50 mL) e água. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo.

O produto foi recristalizado de CH₂Cl₂:MeOH, tendo sido isolado 676 mg de um sólido branco-marfim com 77% de rendimento; *p.f.* 80-83 °C (*p.f.* lit.⁸⁶ 82-84 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3308, 3267 (f, H-C≡C), 3035 (fr, =CH), 2962, 2873 (f, C-H, (CH₃)₃), 2110 (fr, C≡C), 1604 (m, C=C), 1583, 1480 (f, C-H, CH₂), 1203, 1123, 1008, 869, 823 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl₃) 7.50 (d, 4H, HC≡C-ArH, $J=8.0$), 7.44 (d, 4H, HC≡C-ArH, $J=8.0$), 6.90 (s, 4H, ArH), 6.65 (s, 2H, ArH), 6.62 (s, 2H, ArH), 4.82 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.38 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.0$), 4.33 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.0$), 3.75 (m, 6H, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.11 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.0$), 3.09 (s, 1H, ≡CH), 3.07 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J=12.0$), 1.98 (m, 2H, -CH₂-CH₃, $J=7.5$), 1.81 (m, 4H, -CH₂-CH₃, $J=7.5$), 1.18 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.04 (t, 3H, -CH₂-CH₃, $J=7.9$), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.81 (t, 6H, -CH₂-CH₃, $J=7.9$).

III.3.1.10. 1,4-Bis-25-(oximetil)-26,27,28-tripropoxi-2,5-di-iodo-benzeno-*p*-terc-butilcalix[4]areno (10)⁷²

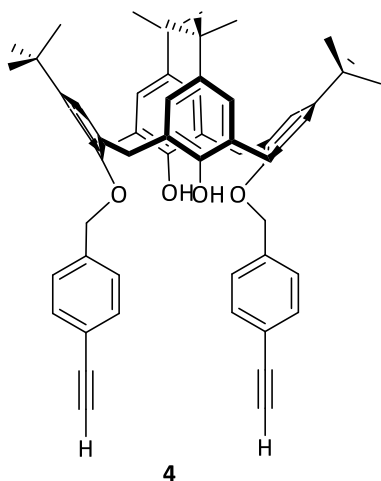


Num balão adicionaram-se 1.2 g (1.55 mmol) de **5** e 0.4 g (0.5 eq., 0.77 mmol) de 1,4-diiodo-2,5-bis(bromometil)benzeno à t.a.; adicionou-se 115 mL de CH₃CN (seco de peneiros 4 Å) e 0.81 g (3.8 eq., 5.88 mmol) de K₂CO₃ recém-flamejado. A suspensão branca resultante foi levada a refluxo sob agitação e atmosfera de argon, durante 72 horas. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:2); UV], revelou que a reação estava concluída.

Após arrefecimento à t.a. a suspensão bege foi filtrada e lavada com quantidades abundantes de CH₃CN, H₂O e CH₃CN, respetivamente. O produto foi recristalizado de CH₂Cl₂:MeOH tendo sido isolado 600 mg de um sólido fino bege-esbranquiçado com 20% de rendimento; *p.f.* 235-237 °C (*p.f. lit.*⁷² 237-238 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3044 (fr, =CH), 2962, 2905, 2874 (f, C-H, (CH₃)₃), 1601, 1584, 1480, 1202, 1122, 1045, 1009, 870 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl₃) 8.03 (s, 2H, ArH(I)₂), 7.06 (s, 8H, ArH), 6.50 (s, 4H, ArH), 6.49 (s, 4H, ArH), 4.82 (s, 4H, ArOCH₂Ar), 4.45 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.4), 4.40 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.4), 3.97 (m, 8H, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.65 (t, 8H, -O-CH₂-CH₂-CH₃, *J*=7.2), 3.11 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.4), 3.07 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.4), 2.03 (m, 8H, -CH₂-CH₃, *J*=7.9), 1.93 (m, 4H, -CH₂-CH₃), 1.30 (s, 36H, C(CH₃)₃), 1.06 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.1), 0.87 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.86 (t, 12H, -CH₂-CH₃, *J*=7.2, parcialmente sobreposto), 0.86 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.2. ENSAIOS VIA MECANOQUÍMICA EM MOINHO VIBRATÓRIO

III.3.2.1. 25,27-Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**4**)⁶⁹

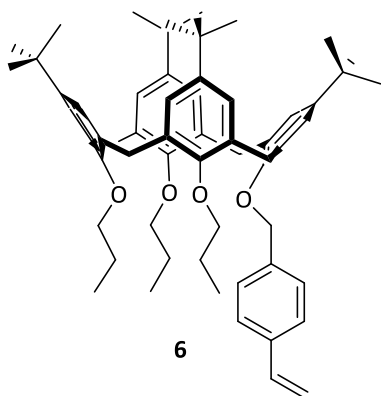


Num reator de aço inoxidável colocaram-se 20 mg (0.02 mmol) de **3** e 10.75 mg (2.1 eq., 0.04 mmol) de TBAF; colocaram-se duas bolas de aço inoxidável (10 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho vibratório foi programado para funcionar a uma frequência de 30 Hz durante 1 hora. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CHCl₃:Hex (3:1); UV], indicando o consumo de m.p..

O resíduo castanho dissolveu-se em 30 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com solução aquosa de HCl a 10% (30 mL) e H₂O. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, o solvente evaporado e

o resíduo seco sob vácuo. O produto foi recristalizado de CH₂Cl₂:MeOH, tendo sido obtido 12 mg de um sólido espumoso castanho-alaranjado com 70% de rendimento; *p.f.* 81-83 °C (*p.f.* lit.⁶⁹ 82-84 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3400 (f, OH), 3302, 3276, 3257 (f, H-C≡C), 2961 (f, C-H, (CH₃)₃), 2107 (fr, C≡C), 1598 (m, C=C), 1485 (f, C-H, CH₂), 872, 821, 734 (f, C=H), 612 (f, H-C≡C); δ_{H} (CDCl₃) 7.60 (d, 4H, -C≡C-ArH, *J*=8.2), 7.51 (d, 4H, -C≡C-ArH, *J*=8.1), 7.16 (s, 2H, ArOH), 7.04 (s, 4H, ArH), 6.78 (s, 4H, ArH), 5.04 (s, 4H, ArOCH₂Ar), 4.24 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.1), 3.27 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.1), 3.11 (s, 2H, ≡CH), 1.28 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.94 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.2.2. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**6**)⁷⁹



Num reator de aço inoxidável foram colocados 20 mg (0.03 mmol) de **5**, 4.13 mg (4 eq., 0.103 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral), 16.16 μL (4 eq., 0.103 mmol) de cloreto de 4-vinilbenzilo e 0.4 μL de nitrobenzeno. Adicionaram-se duas bolas de aço inoxidável (10 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho vibratório foi programado para operar numa frequência de 20 Hz durante 1 hora. O controlo foi efetuado por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (1:3); UV]

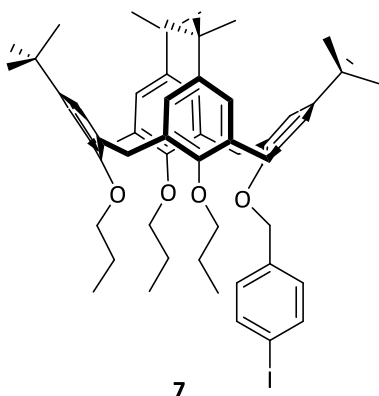
revelando a presença de um composto maioritário de *R_f* superior ao m.p., contaminado com cloreto de 4-vinilbenzilo e indicando o consumo do m.p..

O resíduo amarelo oleoso foi dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ e evaporado à *secura*.

Adicionaram-se 3 mL de MeOH, obtendo-se uma solução amarela escura, que foi vertida em H₂O fria, originando a precipitação de um sólido bege-esbranquiçado com um sobrenadante oleoso amarelado. Após acidificação com uma solução de HCl 2M, a mistura foi extraída com três porções de CH₂Cl₂ (3x40 mL); as fases orgânicas foram juntas e lavadas com H₂O, secas com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado.

O produto foi quantificado, tendo sido obtido 17 mg de uma resina amarela com 74% de rendimento; *p.f.* 126-129 °C (*p.f.* lit.⁷⁹ 127-130 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3086 (fr, =CH₂), 1388, 1362 (m, C(CH₃)₃), 907 (m, H₂C=CH-); δ_{H} (CDCl₃) 7.44 e 7.43 (d, 4H, H₂C=CH-ArH, *J*=8.3), 6.95 (m, 4H, ArH), 6.76 (dd, 1H, -CH=CH₂, *J*=10.9 e 17.1), 6.63 (s, 2H, ArH), 6.58 (s, 2H, ArH), 5.77 (d, 1H, -CH=CH₂, *J*=17.6), 5.26 (d, 1H, -CH=CH₂, *J*=10.9), 4.79 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.41 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.2), 4.38 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.2), 3.81 (t, 4H, ArOCH₂Ar, *J*=7.4), 3.71 (t, 2H, ArOCH₂Ar, *J*=7.4), 3.13 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=12.6), 1.95 (m, 6H, -CH₂-CH₃), 1.21 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.02 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.5), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.80 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.5).

III.3.2.3. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (7)⁸⁶

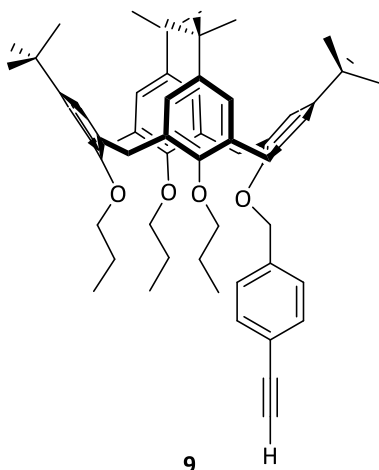


Num reator de aço inoxidável colocaram-se 20 mg (0.03 mmol) de **5**, 4.23 mg (4.1 eq., 0.11 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral) e 18.79 mg (2.33 eq., 0.06 mol) de brometo de 4-iodobenzilo; adicionaram-se duas bolas de aço inoxidável (10 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho vibratório foi programado para operar numa frequência de 20 Hz durante 11 horas. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH₂Cl₂:EP (1:1); UV], revelando o consumo do m.p..

O produto branco obtido foi dissolvido 15 mL de CH₂Cl₂ e evaporado à secura no rota-vapor. Ao resíduo adicionou-se 10 mL de solução aquosa de HCl a 5% e extraiu-se a fase orgânica com CHCl₃ (3x25 mL); as fases orgânicas reunidas, secas com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado. Após secagem sob vácuo, o produto foi macerado com MeOH, tendo sido obtido 7 mg de um sólido branco cristalino com 27% de rendimento; *p.f.* 148-150 °C (*p.f.* lit.⁸⁶ 149-151 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3040 (fr, =CH), 2961, 2872 (f, C-H, (CH₃)₃), 1602, 1585 (m, C=C), 1482 (f, C-H, CH₂), 1204, 1009, 869, 806 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl₃) 7.70 (d, 2H, I-ArH, *J*=8.0), 7.24 (d, 2H, I-ArH, *J*=8.2), 6.90 (s, 4H, ArH), 6.65 (s, 2H, ArH), 6.61 (s, 2H, ArH), 4.76 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.39 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.5), 4.33 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.5), 3.76 (m, 6H, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.10 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.5), 3.06 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.5), 1.97 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 1.87 (m, 4H, -CH₂-CH₃), 1.18 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.05 (t, 3H, -CH₂-CH₃, *J*=7.4), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃),

0.95 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.81 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=7.5).

III.3.2.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**9**)⁸⁶



Num reator de aço inoxidável adicionaram-se 20 mg (0.02 mmol) de **8** e 5.75 mg (1.1 eq., 0.02 mmol) de TBAF; introduziram-se duas bolas de aço inoxidável (10 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho vibratório foi programado para operar numa frequência de 20 Hz durante 1 hora. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (1:1); UV], indicando o consumo de m.p..

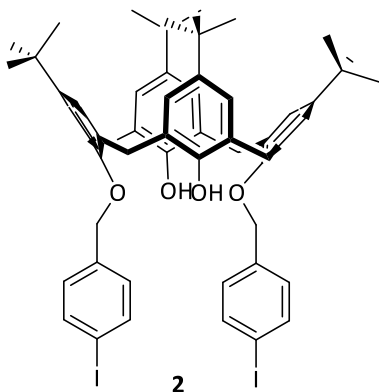
Dissolveu-se o resíduo em 20 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com solução aquosa de HCl a 10% (20 mL) e água. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, o solvente evaporado e o resíduo

seco sob vácuo.

O produto foi quantificado, tendo sido isolado 8.7 mg de um sólido castanho esbranquiçado com 50% de rendimento; *p.f.* 145-148 °C (*p.f.* lit.⁸⁶ 146-148 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3308, 3266 (f, H-C≡C), 3035 (fr, =CH), 2960, 2873 (f, C-H, (CH₃)₃), 2113 (fr, C≡C), 1604 (m, C=C), 1582, 1481 (f, C-H, CH₂), 1204, 1123, 1009, 868, 820 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl₃) 7.51 (d, 4H, HC≡C-ArH, *J*=8.2), 7.45 (d, 4H, HC≡C-ArH, *J*=8.2), 6.91 (s, 4H, ArH), 6.66 (s, 2H, ArH), 6.62 (s, 2H, ArH), 4.80 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.39 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.4), 4.35 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.4), 3.77 (m, 6H, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.11 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.2), 3.07 (s, 1H, ≡CH), 3.07 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.2), 2.01 (m, 2H, -CH₂-CH₃, *J*=7.3), 1.87 (m, 4H, -CH₂-CH₃, *J*=7.2), 1.19 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.05 (t, 3H, -CH₂-CH₃, *J*=8.2), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.82 (t, 6H, -CH₂-CH₃, *J*=8.1).

III.3.3. ENSAIOS VIA MECANOQUÍMICA EM MOINHO PLANETÁRIO

III.3.3.1. 25,27-Bis(4-iodo-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**2**)⁶⁹



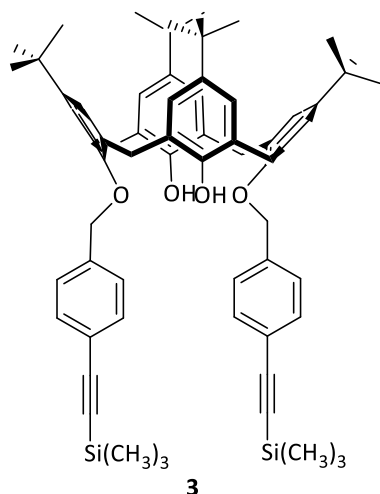
Num reator de zircónio foram colocados 50 mg (0.07 mmol) de **1**, 35.45 mg (3.8 eq., 0.26 mmol) de K_2CO_3 anidro (recém-flamejado) e 50.19 mg (2.38 eq., 0.16 mmol) de brometo de 4-iodobenzilo; colocaram-se duzentas bolas de zircónio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para 500 rpm durante 7 horas, com intervalo de viragem ao fim de 15 minutos e com tempo de paragem de 5 segundos. A composição da m.r. foi avaliada

por c.c.f. [CH_2Cl_2 :EP (1:1); UV], indicando o consumo de m.p..

O resíduo castanho claro obtido foi dissolvido em 50 mL de diclorometano e extraído com três porções de H_2O (3x50 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo, sendo obtido um sólido creme.

O produto foi recristalizado de CH_2Cl_2 :MeOH, tendo sido obtido 19.8 mg de um sólido branco com 27% de rendimento; *p.f.* 240-242 °C (*p.f.* lit.⁶⁹ 228-229 °C); ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3530, 3409 (f, OH), 2961 (f, C-H, $(CH_3)_3$), 1594 (m, C=C), 1482 (f, C-H, CH_2), 871, 800 (f, =C-H); δ_H ($CDCl_3$) 7.72 (d, 4H, I-ArH, $J=8.3$), 7.41 (d, 4H, I-ArH, $J=8.1$), 7.10 (s, 2H, ArOH), 7.04 (s, 4H, ArH), 6.77 (s, 4H, I-ArH), 4.99 (s, 4H, ArOCH₂Ar), 4.22 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J=13.0$), 3.27 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J=13.1$), 1.29 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.93 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.3.2. 25,27-Bis[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**3**)⁶⁹



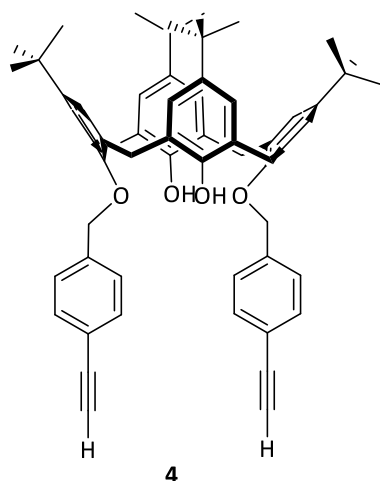
Num reator de zircónio foram colocados 200 mg (0.19 mmol) de **2** e 740 μ L de Et_3N , 2.08 mg de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (5% molar, 9.25 μ mol), 3.5 mg de CuI (10% molar, 18.5 μ mol), 4.85 mg (10% molar, 18.5 μ mol) de Ph_3P (recristalizada de *n*-hexano) e adicionados 62 μ L (2.4 eq., 0.44 mmol) de etinil-trimetilsilano, 1 g (5 eq./mg) de MgSO_4 anidro e 40 μ L (0.2 μ L/mg) de ciclohexeno. Colocaram-se duzentas bolas de zircónio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 8 horas, com intervalo de viragem ao fim de 30 minutos e com tempo de paragem de 2 minutos e 30 segundos.

A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hexano (1:4); 2 eluições; UV], indicando a presença de m.p., para além do produto desejado.

O resíduo sólido castanho claro obtido foi dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2 e de seguida filtrado por gravidade, para remoção do MgSO_4 anidro. A m.r. foi evaporada à secura, redissolvida em 50 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se com duas porções de solução saturada de NH_4Cl (2x50 mL) e H_2O . Separam-se as fases e o extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, evaporado e seco sob vácuo.

O resíduo foi recristalizado de CH_2Cl_2 :MeOH, tendo sido obtido 69.7 mg de um sólido creme acastanhado com 37% de rendimento. A avaliação por RMN ^1H , corrobora a presença de m.p. e de produto dissubstituído, numa proporção de ca. 1.0:0.59.

III.3.3.3. 25,27-Bis(4-etinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**4**)⁶⁹



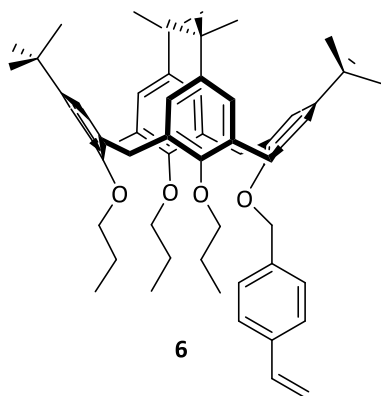
Num reator de zircónio colocaram-se 20 mg (0.02 mmol) de **3** e 11.49 mg (2.1 eq., 0.04 mmol) de TBAF; colocaram-se duzentas bolas de zircónio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 1 hora, com intervalo de viragem ao fim de 15 minutos e com tempo de paragem de 5 segundos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (3:1); UV], indicando o consumo de m.p..

O resíduo branco dissolveu-se em 25 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se

com solução aquosa de HCl a 10% (25 mL) e água. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo.

O produto foi recristalizado de CH₂Cl₂:MeOH, tendo sido obtido 10 mg de um sólido espumoso castanho-alaranjado com 58% de rendimento; *p.f.* 156-158 °C (*p.f.* lit.⁶⁹ 155-156 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3400 (f, OH), 3303, 3282, 3257 (f, H-C≡C), 2961 (f, C-H, C(CH₃)₃), 2107 (fr, C≡C), 1598 (m, C=C), 1485 (f, C-H, CH₂), 873, 820, 735 (f, C=H), 618 (f, H-C≡C); δ_{H} (CDCl₃) 7.60 (d, 4H, -C≡C-ArH, *J*=8), 7.52 (d, 4H, -C≡C-ArH, *J*=7.9), 7.12 (s, 2H, ArOH), 7.04 (s, 4H, ArH), 6.77 (s, 4H, ArH), 5.04 (s, 4H, ArOCH₂Ar), 4.24 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13.0), 3.27 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J*=13), 3.11 (s, 2H, ≡CH), 1.29 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.93 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.3.4. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-vinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (6)⁷⁹



Num reator de zircónio foram colocados 60 mg (0.08 mmol) de **5**, 12.39 mg (4 eq., 0.31 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral), 48.5 µL (4 eq., 0.31 mmol) de cloreto de 4-vinilbenzilo e 1.2 µL de nitrobenzeno. Introduziram-se duzentas bolas de zircónio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 1 hora, com intervalo de viragem ao fim de 15 minutos e com tempo de paragem de 5 segundos. O

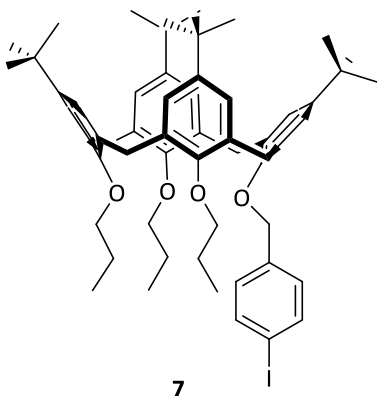
controlo da reação foi efetuado por c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (1:3); UV] revelando a presença de um composto maioritário de *R_f* superior ao m.p., contaminado com cloreto de 4-vinilbenzilo e indicando o consumo do m.p..

O resíduo oleoso amarelo foi dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂ e evaporado à secura. Adicionou-se 10 mL de MeOH, obtendo-se um líquido amarelo escuro, que foi precipitado em água fria originando um depósito sólido bege-esbranquiçado com um sobrenadante oleoso amarelo. Após acidificação com solução de HCl 2M, a mistura foi extraída com três porções de CH₂Cl₂ (3x20 mL); as fases orgânicas foram juntas e lavadas com água, secas com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado.

O produto foi quantificado, tendo sido obtido 39.7 mg de uma resina amarela com 58% de rendimento; *p.f.* 129-131 °C (*p.f.* lit.⁷⁹ 127-130 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3088 (fr, =CH₂), 1389, 1362 (m, C(CH₃)₃), 907 (m, H₂C=CH-); δ_{H} (CDCl₃) 7.46 e 7.42 (d, 4H, H₂C=CH-ArH, *J*=7.5), 6.95 (m, 4H, ArH), 6.76 (dd, 1H, -CH=CH₂), 6.65 (s, 2H, ArH), 6.60 (s, 2H, ArH), 5.78 (d, 1H, -CH=CH₂, *J*=17.6), 5.28 (d, 1H, -CH=CH₂, *J*=10.9), 4.81 (s, 2H, ArOCH₂Ar), 4.43 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.5), 4.40 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J*=12.5), 3.81 (t, 4H, ArOCH₂Ar, *J*=7.4), 3.72 (t, 2H, ArOCH₂Ar), 3.11 (d, 4H, ArCH₂Ar), 1.91 (m, 6H, -CH₂-CH₃), 1.23 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.05 (m, 3H, -CH₂-

CH_3), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.8 (t, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7.5$).

III.3.3.5. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-iodo-benziloxi)-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (7)⁸⁶



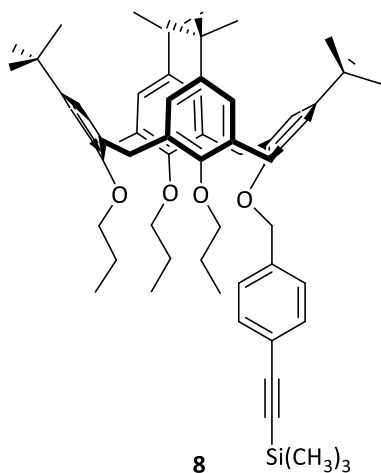
Num reator de zircônio colocaram-se 60 mg (0.08 mmol) de **5**, 12.69 mg (4.1 eq., 0.32 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral) e 56.37 mg (2.33 eq., 0.18 mol) de brometo de 4-iodobenzilo; introduziram-se duzentas bolas de zircônio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 8 horas, com intervalo de viragem ao fim de 30 minutos e com tempo de paragem de 2 minutos e 30 segundos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :EP (1:1);

UV], revelando o consumo do m.p..

Foi obtido um produto branco que se dissolveu em 40 mL de CH_2Cl_2 e evaporou-se à secura no rota-vapor. Ao resíduo adicionou-se 40 mL de solução aquosa de HCl a 5% e extraiu-se a fase orgânica com CHCl_3 (3x50 mL); as fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado.

Após secagem sob vácuo, o produto foi macerado com MeOH, tendo sido obtido 38.7 mg de um sólido branco cristalino com 50% de rendimento; *p.f.* 148-150 °C (*p.f.* lit.⁸⁶ 149-151 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3040 (fr, =CH), 2961, 2873 (f, C-H , $(\text{CH}_3)_3$), 1600, 1586 (m, C=C), 1481 (f, C-H , CH_2), 1203, 1009, 868, 804 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl_3) 7.70 (d, 2H, I-ArH, $J=8.0$), 7.24 (d, 2H, I-ArH, $J=8.2$), 6.90 (s, 4H, ArH), 6.65 (s, 2H, ArH), 6.61 (s, 2H, ArH), 4.76 (s, 2H, ArOCH_2Ar), 4.39 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=12.5$), 4.33 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=12.5$), 3.76 (m, 6H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.10 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=12.5$), 3.06 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=12.5$), 1.97 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.87 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.18 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7.4$), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.81 (t, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7.5$).

III.3.3.6. 25,26,27-Tripropoxi-28-[4-(trimetilsilil-etinil)-benziloxi]-*p*-terc-butilcalix[4]areno (8)⁸⁶



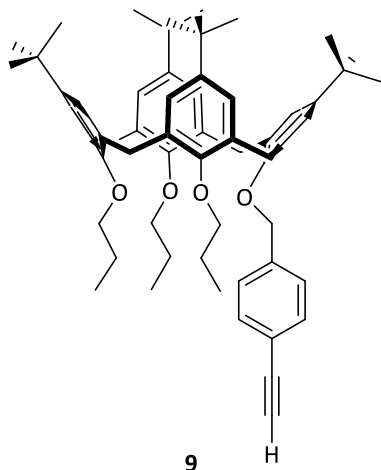
Num reator de zircônio foram colocados 200 mg (0.20 mmol) de **7** e 800 μL de Et_3N , 1.2 mg de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (2.5% molar, 5.1 μmol), 1.92 mg de CuI (5% molar, 10.1 μmol) e 2.65 mg (5% molar, 10.1 μmol) de Ph_3P (recristalizada de *n*-hexano) e 34.3 μL (1.2 eq., 0.24 mmol) de etinil-trimetilsilano, 1 g (5 eq./mg) de MgSO_4 anidro e 40 μL (0.2 $\mu\text{L}/\text{mg}$) de ciclo-hexeno. Introduziram-se duzentas bolas de zircônio (5.05 mm de diâmetro) e de seguida o reator foi selado. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 12 horas, com intervalo de viragem ao fim de 30 minutos e com

tempo de paragem de 2 minutos e 30 segundos.

A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:4); 2 eluições; UV], indicando a presença de m.p. e do produto de interesse.

O resíduo castanho claro obtido foi dissolvido em 50 mL de diclorometano e de seguida filtrado por gravidade, para remoção do MgSO_4 anidro. A m.r. foi evaporada à secura, redissolvida em 50 mL de CH_2Cl_2 e lavada com duas porções de solução saturada de NH_4Cl (2x50 mL) e H_2O . As fases foram separadas e a fase orgânica seca com MgSO_4 anidro, evaporada e seca sob vácuo. O resíduo foi recristalizado de CH_2Cl_2 :MeOH, isolando-se 41.8 mg de um sólido espumoso castanho claro com 50% de rendimento. A sua caracterização por RMN ^1H confirmou a presença de m.p. e de produto monossubstituído, num rácio 1:1.

III.3.3.7. 25,26,27-Tripropoxi-28-(4-etinil-benziloxi)-*p*-terc-butilcalix[4]areno (9)⁸⁶



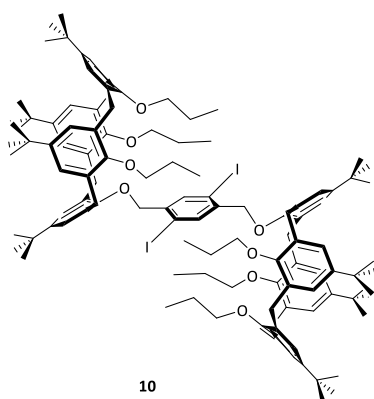
Num reator de zircônio adicionaram-se 50 mg (0.05 mmol) de **8** e 15.26 mg (1.1 eq., 0.06 mmol) de TBAF; introduziram-se duzentas bolas de zircônio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 1 hora, com intervalo de viragem ao fim de 15 minutos e com tempo de paragem de 5 segundos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV], revelando o consumo de m.p..

Dissolveu-se o resíduo em 25 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se com 25 mL de solução aquosa de HCl a 10% e H_2O . A fase

orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo.

O produto foi recristalizado de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, tendo sido isolado 7.6 mg de um sólido creme esbranquiçado com 16% de rendimento; *p.f.* 79-81 °C (*p.f.* lit.⁸⁶ 82-84 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3309, 3268 (f, $\text{H-C}\equiv\text{C}$), 3033 (fr, =CH), 2961, 2872 (f, C-H , $(\text{CH}_3)_3$), 2110 (fr, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1603 (m, C=C), 1583, 1481 (f, C-H , CH_2), 1203, 1122, 1009, 870, 820 (f, =C-H); δ_{H} (CDCl_3) 7.50 (d, 4H, $\text{HC}\equiv\text{C-ArH}$), 7.44 (d, 4H, $\text{HC}\equiv\text{C-ArH}$), 6.90 (s, 4H, ArH), 6.66 (s, 2H, ArH), 6.62 (s, 2H, ArH), 4.80 (s, 2H, ArOCH_2Ar), 4.37 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=12.1$), 4.33 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=12.1$), 3.75 (m, 6H, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.10 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=11.9$), 3.09 (s, 1H, =CH), 3.07 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J=11.9$), 1.98 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.8$), 1.87 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.8$), 1.18 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.4$), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.82 (t, 6H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.4$).

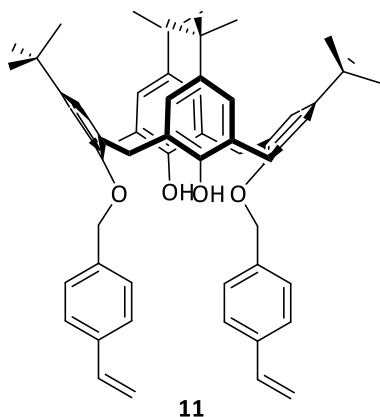
III.3.3.8. Tentativa de formação de 1,4-Bis-25-(oximetil)-26,27,28-tripropoxi-2,5-di-iodo-benzeno-*p-terc*-butilcalix[4]areno (10)⁷²



Num reator de zircônio adicionaram-se 20 mg (1.55 mmol) de **5**, 0.81 g (3.8 eq., 5.88 mmol) de KOH, 0.4 g (0.5 eq., 0.77 mmol) de 1,4-diiodo-2,5-bis(bromometil)benzeno e 14.5 μL (2.5 eq., 0.066 mmol) de éter de coroa 18-6. Introduziram-se duzentas bolas de zircônio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 37 horas, com intervalo de viragem ao fim de 30 minutos e com tempo de paragem de 2 minutos e 30 segundos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f.

$[\text{CHCl}_3:\text{Hex}$ (1:2); UV], revelando a formação de um composto desconhecido, tendo a reação sido abandonada.

III.3.3.9. 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p-terc*-butilcalix[4]areno (11)⁷⁶



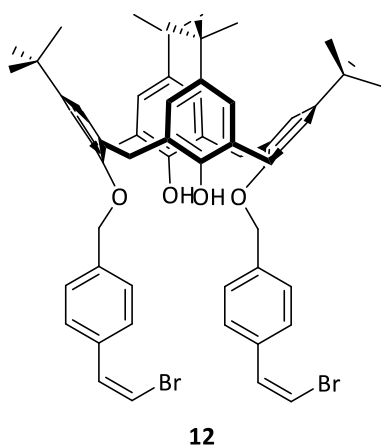
Num reator de zircônio foram introduzidos 20 mg de (0.03 mmol) de **1** e de 3.79 mg (2.5 eq, 0.07 mmol) de KOH, 9.8 μL (2.3 eq., 0.06 mmol) de cloreto de 4-vinilbenzilo, 0.4 μL de nitrobenzeno e 14.5 μL (2.5 eq., 0.07 mmol) de éter de coroa 18-6. Introduziram-se duzentas bolas de zircônio (5.05 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 60 horas, com intervalo de viragem ao fim de 30 minutos e com tempo de paragem de 2 minutos e 30 segundos. A composição da m.r.

foi aferida por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV], indicando a presença de m.p. e do produto de interesse.

A resina amarela esbranquiçada obtida foi dissolvida em 50 mL de CH_2Cl_2 e de seguida filtrada por gravidade, para remoção do éter de coroa 18-6. A m.r. foi posteriormente evaporada à secura e o resíduo amarelo dissolvido com 50 mL de HCl a 5%, seguido de extração com CHCl_3 (3x50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 anidro, evaporadas à secura e o resíduo obtido seco sob vácuo.

O produto foi recristalizado de CHCl_3 :*n*-propanol obtendo-se 2.2 mg de um sólido amarelo esbranquiçado com 10% de rendimento. A caracterização por RMN ^1H confirmou a presença de m.p. e de produto dissubstituído, num rácio 9:1.

III.3.3.10. Bromação de 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (**12**)³⁴



Num reator de aço inoxidável colocaram-se 500 mg (0.57 mmol) de **11** e 807.87 mg (8 eq., 4.54 mmol) de *N*-bromosuccinimida; introduziram-se duzentas bolas de aço inoxidável (5 mm de diâmetro) tendo o reator sido selado. O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 3 horas, com intervalo de viragem ao fim de 15 minutos e com tempo de paragem de 5 segundos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [AcOEt :Hex (1:4); UV], exibindo a presença de m.p. e a formação de um produto

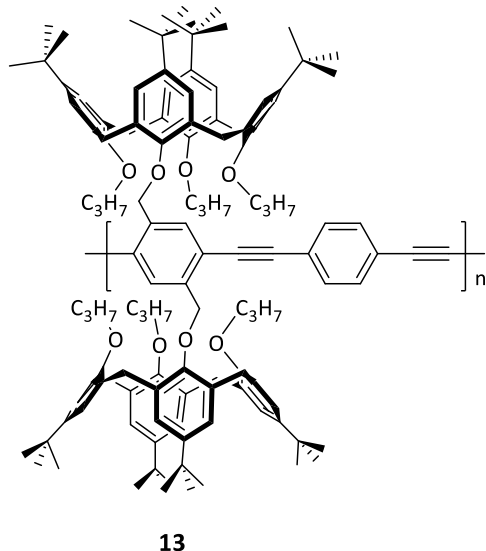
muito polar retido no ponto de aplicação.

A m.r. foi removida do reator com 40 mL de CH_2Cl_2 , o ferro libertado das paredes do reator removido da m.r. com um íman e a fase orgânica lavada com solução de NaHCO_3 a 10%, solução de NaCl saturada e H_2O (40 mL cada). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 anidro, evaporadas e secas sob vácuo.

O resíduo amarelado foi recristalizado de CH_2Cl_2 :MeOH e de seguida quantificado, tendo sido obtido 209.9 mg de um sólido amarelo acastanhado com 36% de rendimento; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3048 (fr, =CH), 1657 (m, C=C), 706 (m, -HC=CH), 670 (f, C-Br); δ_{H} (CDCl_3) 7.73 e 7.48 (d, cada, 4H cada, vinil-ArH, $J=8.0$), 7.10 (s, 1H, Ar-CH=CH), 7.05 (s, 4H, ArH), 6.79 (s, 4H, ArH), 6.77 (s, 2H, -CH=CH , $J=9.1$), 5.09 (s, 4H, ArOCH₂Ar), 4.27 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J=13.4$), 3.29 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J=13.4$), 1.29 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.97 (s, 18H, C(CH₃)₃).

III.3.4. ENSAIOS DE POLIMERIZAÇÃO VIA MECANOQUÍMICA

III.3.4.1. Calix-*p*-PPE (13)⁷²

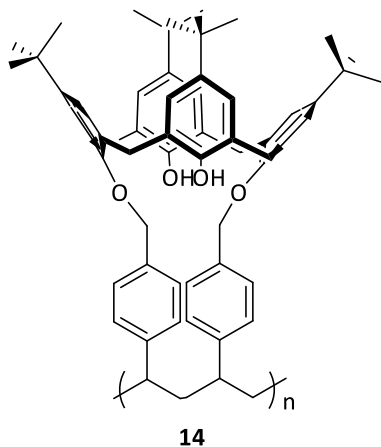


Num reator de zircónio colocaram-se 100 mg (52.5 μmol) de **11**, 2.1 mL de Et_3N seca, 7.28 mg (1.1 eq., 57.8 μmol) de 1,4-dietnilbenzeno, 0.83 mg de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (7% molar, 3.7 μmol), 0.7 mg de CuI (7% molar, 3.7 μmol), 500 mg (5 eq./mg) de MgSO_4 anidro e 20 μL (0.2 $\mu\text{L}/\text{mg}$) de ciclo-hexeno. De seguida, o reator foi selado após terem sido introduzidas duzentas bolas de zircónio (5.05 mm de diâmetro). O moinho planetário foi programado para operar a 500 rpm durante 18 horas, com intervalo de viragem ao fim de 30 minutos e com tempo de paragem de 2 minutos e 30 segundos.

A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:4); 2 eluições; UV], indicando a presença de um produto muito polar. A m.r. apresentou-se como um resíduo castanho escuro que foi removido do reator por dissolução com 50 mL de CH_2Cl_2 e de seguida filtrado por gravidade para remoção do MgSO_4 anidro. A m.r. foi evaporada à secura e o resíduo castanho claro amarelado dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2 , lavado com a solução aquosa de HCl a 2% (50 mL) e H_2O . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo.

O produto foi redissolvido em CH_2Cl_2 e precipitado para MeOH , tendo sido isolado 50 mg de um sólido amarelo claro com 54% de rendimento. Contudo, a análise por RMN ^1H , revelou a manutenção do m.p., não sendo evidente a formação do polímero.

III.3.4.2. Homopolimerização de 25,27-Bis-(4-vinil-benziloxi)-26,28-dihidroxi-*p*-terc-butilcalix[4]areno (14)⁷⁶



Num reator de aço inoxidável introduziram-se 100 mg (0.11 mmol) de **4**, 13.5% molar de peróxido de benzoílo (0.015 mmol, 3.71 mg), 200 bolas de aço inoxidável (5 mm de diâmetro) e selou-se o reator. O moinho planetário foi programado para operar numa rotação de 650 rpm durante 4 horas, com intervalo de viragem ao fim de 15 minutos e com tempo de paragem de 5 segundos. A composição da m.r. foi avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV].

A m.r. foi dissolvida em CH_2Cl_2 e o ferro libertado das paredes do reator removido da m.r. com um imã, sendo esta posteriormente evaporada à secura. O resíduo castanho escuro foi redissolvido em CH_2Cl_2 e a sua composição avaliada por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (1:1); UV], verificando contudo apenas a presença de m.p..

IV. PERSPETIVAS FUTURAS

Com este trabalho foi possível avaliar a potencialidade da mecanoquímica como método sintético alternativo à síntese convencional, nomeadamente na obtenção de derivados versáteis baseados em calixarenos funcionalizados no bordo inferior. A possibilidade de redução do consumo energético, a minimização, quer da utilização de solventes orgânicos nocivos, quer da acumulação de resíduos, torna a mecanossíntese uma abordagem reconhecida na vertente da Química Verde.

Dado que a aplicação desta metodologia na síntese de derivados de calixarenos foi aqui explorada pela primeira vez, perspectiva-se dar continuidade ao presente estudo, aprofundando a otimização das condições reacionais, atendendo em particular, às reações em estado sólido. O desenvolvimento de metodologias mecanossintéticas eficazes para a síntese de polímeros conjugados e não conjugados incorporando unidades de calixarenos será também um desafio a considerar futuramente.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Anastas, P., Eghbali, N.; *Chem. Soc. Rev.*; **2010**, 39, 301–312.
2. Baláž, P., Achimovicová, M., Baláž, M., Billik, P. Zara, C. Z., Criado, J. M., Delogu, F., Dutková, E., Gaffet, E., Gotor, F. J., Kumar, R., Mitov, I., Rojac, T., Senna, M., Streletskii, A., Wieczorek-Ciurowa, K.; *Chem. Soc. Rev.*; **2013**, 42, 7571–7637.
3. Gomes, C., Vinagreiro, C. S., Damas, L., Aquino, G., Quaresma, J., Chaves, C., Pimenta, J., Campos, J., Pereira, M., Pineiro, M.; *ACS Omega*; **2020**, 5, 10868–10877.
4. Sheldon, R. A.; *Chem. Soc. Rev.*; **2012**, 41, 1437–1451.
5. Erythropel, H. C., Zimmerman, J. B., De Winter, T. M., Petitjean, L., Melnikov, F., Lam, C. H., Lounsbury, A. W., Mellor, K. E., Janković, N. Z., Tu, Q., Pincus, L. N., Falinski, M. M., Shi, W., Coish, P., Plata, D. L., Anastas, P. T.; *Green Chem.*; **2018**, 20, 1929–1961.
6. Wieczorek-Ciurowa, K., Gamrat, K.; *J. Therm. Anal. Calorim.*; **2007**, 88, 213–217.
7. James, S. L., Adams, C. J., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Friščić, T., Grepioni, F., Harris, K. D. M., Hyett, G., Jones, W., Krebs, A., Mack, J., Maini, L., Orpen, A. G., Parkin, Ivan P., Shearouse, W. C., Steed, Jonathan W., Waddell, D. C.; *Chem. Soc. Rev.*; **2012**, 41, 413–447.
8. Do, J. L., Friščić, T.; *ACS Cent. Sci.*; **2017**, 3, 13–19.
9. Tan, D., García, F.; *Chem. Soc. Rev.*; **2019**, 48, 2274–2292.
10. Darwish, S., Wang, S. Q., Croker, D. M., Walker, G. M., Zaworotko, M. J.; *ACS Sustain. Chem. Eng.*; **2019**, 7, 19505–19512.
11. Jiang, Z. J., Li, Z. H., Yu, J. B., Su, W. K.; *J. Org. Chem.*; **2016**, 81, 10049–10055.
12. Avila-Ortiz, C. G., Juaristi, E.; *Molecules*; **2020**, 25.
13. Wang, G. W.; *Chem. Soc. Rev.*; **2013**, 42, 7668–7700.
14. Bonifácio, V. Mecanoquímica: Moer, Esmagar... Reacção! *Soc. Port. Química*; **2016**, 17–22.
15. Howard, J. L., Cao, Q., Browne, D. L.; *Chem. Sci.*; **2018**, 9, 3080–3094.
16. Tan, D., Friščić, T.; *European J. Org. Chem.*; **2017**, 1–17.
17. Michakchuk, A. A. L., Tumanov, I. A.; Boldyreva, E. V.; *R. Soc. Chem.*; **2013**, 1–9.
18. Andersen, J., Mack, J.; *Green Chem.*; **2018**, 20, 1435–1443.
19. Tan, D., Loots, L., Friščić, T.; *Chem. Commun.*; **2016**, 52, 7760–7781.
20. Halasz, I., Friščić, T., Kimber, S. A. J., Užarević, K., Puškarić, A., Mottillo, Cr., Julien, P., Štrukil, V., Honkimäki, V., Dinnebier, R. E.; *Faraday Discuss.*; **2014**, 170, 203–221.
21. Friščić, T., Halasz, I., Beldon, P. J., Belenguer, A. M., Adams, F., Kimber, S. A. J., Honkimäki, V., Dinnebier, R. E.; *Nat. Chem.*; **2013**, 5, 66–73.
22. Margetic, D., Strukil, V.; *IntechOpen*; **2020**, 1–24.
23. Strukil, V., Fábíán, L., Reid, D. G., Duer, M. J., Jackson, G. J., Eckert-Maksić, M., Friščić, T.; *Chem. Commun.*; **2010**, 46, 9191–9193.
24. Halasz, I., Kimber, S. A. J., Beldon, P. J., Belenguer, A. M., Adams, F., Honkimäki, V., Nightingale, R. C., Dinnebier, R. E., Friščić, T.; *Nat. Protoc.*; **2013**, 8, 1718–1729.

25. El Briak-BenAbdeslam, H., Ginebra, M. P., Vert, M., Boudeville, P.; *Acta Biomater.*; **2008**, 4, 378–386.
26. Pas, T., Bergonzi, A., Michiels, E., Rousseau, F., Schymkowitz, J., Koekoekx, R., Clasen, C., Vergauwen, B., Van Den Mooter, G.; *Mol. Pharm.*; **2020**, 17, 1001–1013.
27. Kaminska, E., Adrjanowicz, K., Kaminski, K., Wlodarczyk, P., Hawelek, L., Kolodziejczyk, K., Tarnacka, M., Zakowiecki, D., Pilch, J., Paluch, M.; *Mol. Pharm.*; **2013**, 10, 1824–1835.
28. Hasa, D., Jones, W.; *Adv. Drug Deliv. Rev.*; **2017**, 1–15.
29. Friščić, T., Mottillo, C., Titi, H. M.; *Angew. Chemie*; **2019**, 1–14.
30. Gao, J., Wang, G., Soc, E. J. A. C.; *J. Org. Chem.*; **2008**, 73, 2955–2958.
31. Naimi-Jamal, M. R., Mokhtari, J., Dekamin, M. G., Kaupp, G.; *European J. Org. Chem.*; **2009**, 4, 3567–3572.
32. Zhang, Z., Peng, Z. W., Hao, M. F., Gao, J. G.; *Synlett*; **2010**, 2895–2898.
33. Bose, A., Mal, P.; *Tetrahedron Lett.*; **2014**, 55, 2154–2156.
34. Margetić, D., Štrukil, V.; *Mechanochemical Organic Synthesis.*; **2016**.
35. Dieck, H. A., Heck, F. R.; *J. Organomet. Chem.*; **1975**, 93, 259–263.
36. Cassar, L.; *J. Appl. Polym. Sci.*; **1975**, 93, 253–257.
37. Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.*; **1975**, 4467–4470.
38. Alonso, D. A., Baeza, A., Chinchilla, R., Gomez, C., Guillena, G., Pastor, I. M., Ramon, D. J.; *Catalysts*; **2018**, 8, 202.
39. Chinchilla, R., Nájera, C.; *Chem. Soc. Rev.*; **2011**, 40, 5084–5121.
40. Liang, Y., Xie, Y., Li, J.; *Society*; **2006**, 379–381.
41. Luque, R., MacQuarrie, D. J.; *Org. Biomol. Chem.*; **2009**, 7, 1627–1632.
42. Fulmer, D. A., Shearouse, W. C., Medonza, S. T., Mack, J.; *Green Chem.*; **2009**, 11, 1821–1825.
43. Thorwirth, R., Stolle, A., Ondruschka, B.; *Green Chem.*; **2010**, 12, 985–99.
44. Isa, N. M., Baharin, R., Majid, R. A., Rahman, W. A. W. A.; *Polym. Adv. Technol.*; **2017**, 28, 1559–1571.
45. Basabe-Desmots, L., Müller, T. J. J., Crego-Calama, M.; *Chem. Soc. Rev.*; **2007**, 36, 993–1017.
46. Butler, G. B.; *Acc. Chem. Res.*; **1982**, 15, 370–378.
47. Butler, G. B.; *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*; **2000**, 38, 3451–3461.
48. Kodaira, T.; *Prog. Polym. Sci.*; **2000**, 25, 627–676.
49. Kim, T. H., Dokolas, P., Feeder, N., Giles, M., Holmes, A. B., Walther, M.; *Chem. Commun.*; **2000**, 2419–2420.
50. Huang, J., Moore, J. A., Acquaye, J. H., Kaner, R. B.; *Macromolecules*; **2005**, 38, 317–321.
51. Posudievsky, O. Y., Goncharuk, O. A., Barillé, R., Pokhodenko, V. D.; *Synth. Met.*; **2010**, 160, 462–467.
52. Li, J., Nagamani, C., Moore, J. S.; *Acc. Chem. Res.*; **2015**, 48, 2181–2190.
53. Willis-Fox, N., Rognin, E., Aljohani, T. A., Daly, R.; *Chem.*; **2018**, 4, 2499–2537.

54. Ravnsbaek, J. B., Swager, T. M.; *ACS Macro Lett.*; **2014**, 3, 305–309.
55. Posudievsky, O. Y., Goncharuk, O. A., Pokhodenko, V. D.; *Synth. Met.*; **2010**, 160, 47–51.
56. Zhu, X., Tian, C., Jin, T., Browning, K. L., Sacci, R. L., Veith, G. M., Dai, S.; *ACS Macro Lett.*; **2017**, 6, 1056–1059.
57. Yuan, R., Yan, Z., Shaga, A., He, H.; *J. Solid State Chem.*; **2020**, 287.
58. Troschke, E., Grätz, S., Lübken, T., Borchardt, L.; *Angew. Chemie - Int. Ed.*; **2017**, 56, 6859–6863.
59. Agrawal, Y, K; Pancholi, J , P; Vyas, J, M.; *J. Sci. Ind. Res.*; **2009**, 68, 745–768.
60. Jose, P., Menon, S.; *Bioinorg. Chem. Appl.*; **2007**.
61. Gutsche, C.D., Calixarenes, Ed. J. F. Stoddart, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.
62. Ocak, Ü., Ocak, M., Bartsch, R. A.; *Inorganica Chim. Acta*; **2012**, 381, 44–57.
63. 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.
64. Iwamoto, K., Araki, K., Shinkai, S.; *J. Organomet. Chem.*; **1991**, 29, 4955–4962.
65. Sonogashira, K.; *J. Organomet. Chem.*; **2002**, 653, 46–49.
66. Gutsche, D. C. *Calixarenes Revisited.*; **2008**.
67. Shinkai, S.; *Tetrahedron*; **1993**, 49, 8933–8968.
68. Arduini, A., Pochini, A., Reverberi, S., Ungaro, R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*; **1984**, 981–982.
69. Costa, A. I., Prata, J. V.; *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*; **2006**, 44, 7054–7070.
70. Thomas, S. W., Joly, G. D., Swager, T. M.; *Chem. Rev.*; **2007**, 107, 1339–1386.
71. Crawford, K. B., Goldfinger, M. B., Swager, T. M.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, 120, 5187–5192.
72. Costa, A. I., Ferreira, L. F. V., Prata, J. V.; *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*; **2008**, 46, 6477–6488.
73. Barata, P. D., Costa, A. I., Prata, J. V.; *React. Funct. Polym.*; **2012**, 72, 627–634.
74. Costa, A. I., Pinto, H. D., Ferreira, L. F. V., Prata, J. V.; *Sensors Actuators, B Chem.*; **2012**, 161, 702–713.
75. Barata, P. D., Prata, J. V.; *Chemosensors*; **2020**, 8, 1–15.
76. Costa, A. I., Barata, P. D., Prata, J. V.; *React. Funct. Polym.*; **2006**, 66, 465–470.
77. Costa, A. I., Barata, P. D., Prata, J. V.; *Supramol. Chem.*; **2006**, 18, 191–198.
78. Mendes, A. R., Gregório, C. C., Barata, P. D., Costa, A. I., Prata, J. V.; *React. Funct. Polym.*; **2005**, 65, 9–21.
79. Barata, P. D., Costa, A. I., Granja, P., Prata, J. V.; *React. Funct. Polym.*; **2004**, 61, 147–151.
80. Atwood, J. L., Hardie, M. J., Raston, C. L., Sandoval, C. A.; *Org. Lett.*; **1999**, 1, 1523–1526.
81. Roberts, B. A., Cave, G. W. V., Raston, C. L., Scott, J. L.; *Green Chem.*; **2001**, 3, 280–284.
82. Abbasi, S., Naghipoor, A.; *Asian J. Chem.*; **2009**, 21, 4943–4946.

-
83. Antesberger, J., Cave, G. W. V., Ferrarelli, M. C., Heaven, M. W., Raston, C. L., Atwood, J. L.; *Chem. Commun.*; **2005**, 892–894.
 84. Journey, S. N., Teppang, K. L., Garcia, C. A., Brim, S. A., Onofrei, D., Addison, J. B., Holland, G. P., Purse, B. W.; *Chem. Sci.*; **2017**, 8, 7737–7745.
 85. Gutsche, C. D., Iqbal, M.; *Org. Synth.*; **1990**, 68, 234.
 86. Costa, A. I., Prata, J. V.; *Supramol. Chem.*; **2008**, 20, 95–108.
 87. Gaefke, G., Enkelmann, V., Höger, S.; *Synthesis (Stuttg)*; **2006**, 2971–2973.
 88. Kubota, K., Seo, T., Koide, K., Hasegawa, Y., Ito, H.; *Nat. Commun.*; **2019**, 10, 1–11.
 89. Dong, Y. W., Wang, G. W., Wang, L.; *Tetrahedron*; **2008**, 64, 10148–10154.
 90. Hickstein, B., Peuker, U. A.; *Biotechnol. Prog.*; **2008**, 24, 409–416.
 91. Qiu, W., Endo, T., Hirotsu, T.; *Eur. Polym. J.*; **2005**, 41, 1979–1984.
 92. Butt, T., Beckers, G.; *Retsch GmbH Haan*; **2017**, 72.
 93. Bühlmann, P., Pretsch, E., Bakker, E.; *Chem. Rev.*; **1998**, 98, 1593–1687.
 94. Ludwig, R., Dzung, N. T. K.; *Sensors*; **2002**, 2, 397–416.
 95. Métro, T. X., Bonnamour, J., Reidon, T., Duprez, A., Sarpoulet, J., Martinez, J., Lamaty, F.; *Chem. - A Eur. J.*; **2015**, 21, 12787–12796.

