



**SEPARAÇÃO DE DIASTERIÓMEROS DE CALIXARENOS
INERENTEMENTE QUIRAIS E APLICAÇÃO À
ENANTIODIFERENCIAÇÃO DE ESPÉCIES MOLECULARES
COM IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA**

MANUEL JOSÉ VERGANISTA ALVES

(Licenciado em Engenharia Química e Biológica)

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

Orientadores:

Professor Doutor José Virgílio Prata

Professora Doutora Patrícia David Barata

Júri:

Presidente: Professora Doutora Isabel Maria da Silva João

Vogais: Doutor Vasco Daniel Bigas Bonifácio

Professora Doutora Patrícia David Barata

Lisboa

Outubro de 2019

INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA

Área Departamental de Engenharia Química

**SEPARAÇÃO DE DIASTERIÓMEROS DE CALIXARENOS
INERENTEMENTE QUIRAIS E APLICAÇÃO À
ENANTIODIFERENCIAÇÃO DE ESPÉCIES MOLECULARES
COM IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA**

Por

MANUEL JOSÉ VERGANISTA ALVES

Orientadores:

Professor Doutor José Virgílio Prata

Professora Doutora Patrícia David Barata

Lisboa

Outubro de 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Virgílio Prata, expresso o meu agradecimento, pela sua orientação, dedicação, disponibilidade e paciência sempre demonstradas durante todo o período deste trabalho. Também pela transmissão dos muitos conhecimentos e gosto que tem pela química orgânica.

À minha orientadora, Professora Doutora Patrícia David Barata, expresso o meu agradecimento, pela sua constante disponibilidade, incentivo, muita paciência, pelos conhecimentos transmitidos já desde antes do início deste trabalho, por estar sempre pronta a ouvir a minhas mil ideias e pelos conselhos dados.

À Professora Doutora Alexandra Costa pelo bom ambiente de trabalho, apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Ao Instituto Politécnico de Lisboa pelo financiamento concedido através do projeto IPL/2018/INCALIX/ISEL.

Aos meus companheiros de laboratório, em especial à Carina Fialho, por todo o apoio e amizade que me deu desde o início deste trabalho, mas também à Jéssica Cruz, Diogo Sousa, Sérgio Costa e restantes que igualmente agradeço o apoio, amizade e bom ambiente no laboratório que tornaram os dias de trabalho mais alegres.

Às Técnicas Cristina e Jacinta, agradeço não só o apoio e incentivo, como a disponibilidade e o bom ambiente de trabalho.

Aos meus pais, Fátima Verganista e Carlos Alves e à minha avó Dina pelos valores e educação transmitidos, por sempre me incentivarem. É graças a eles que vejo esta etapa concluída.

Aos meus amigos do coração, Ana Luísa, Joana Ribeiro, João Simões, Liliana Vaz, Maria Cardoso, Patrícia Cardoso e Pedro Coelho pelos momentos de descontração, apoio e força que tornaram tudo mais fácil.

Aos meus afilhados Diogo Dias e Rui Pratas pela amizade, apoio e palhaçadas que sempre me ajudaram terminar o meu dia de uma forma mais alegre.

Aos meus amigos que também passaram pelo mesmo desafio durante este ano, Luís Correia, Patrícia Castro, Sofia Alves, Soraia Gil, Teresa Rosa pela amizade e apoio incansáveis.

A todos os amigos que fiz no ISEL, em especial à Ana Lopes, Ricardo Ferreira, Catarina Henriques, Rafaela Cabral, André Shimura pela amizade e bons momentos.

Resumo

O objetivo principal desta dissertação compreendeu a síntese, resolução ótica através de técnicas expeditas e aplicação dos enantiómeros de uma família particular de calixarenos inerentemente quirais (CIQs) luminescentes dotados de quiralidade planar (**Calix-OCP-CBZs**). As capacidades de discriminação quiral foram avaliadas na enantiodiferenciação de espécies moleculares com importância biológica, nomeadamente hidróxi-ácidos (*e.g.* ácido mandélico).

Numa primeira abordagem foi idealizada a síntese por funcionalização direta dos **Calix-OCP-CBZs** com um agente homoquiral (cloreto de (1*S*)-canforsulfonilo; **CCS**) levando à formação de um par diastereomérico (**Calix-OCP-CBZ-CSs**), cuja posterior separação dos diastereómeros *via* coluna cromatográfica convencional ou por recristalização seguida de remoção do agente homoquiral, conduziria à obtenção de CIQs enantiomericamente puros. Adicionalmente foi desenvolvida uma via sintética alternativa que envolveu a tentativa de construção do anel de oxaciclofano a partir da ciclização de calixarenos dissubstituído com unidades de (1*S*)-canforsulfonilo (**Calix-DiCS**) e com unidades de (bromometil)benzilóxi (**Calix-DiBr**).

Com a finalidade de estudar as melhores condições reacionais para introdução do agente de resolução na plataforma do calixareno, foram preparados compostos modelo dotados de menor impedimento estereoquímico. A sua síntese foi realizada tendo por base calixarenos aquirais contendo grupos propilo ou benzilo no bordo inferior posteriormente funcionalizados com unidades de (1*S*)-canforsulfonilo. Os novos calixarenos quirais sintetizados foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Protão (¹H RMN), Espectroscopia de Infravermelho de Transformada de Fourier (FTIR) e Análise Elementar (AE).

Sendo que a resolução ótica por formação de misturas diastereoméricas não foi conseguida, os CIQs foram resolvidos de forma analítica por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) quiral e as frações isoladas foram caracterizadas por dicroísmo circular eletrónico (ECD) e espectroscopia de ultravioleta-visível (UV-Vis).

A avaliação da possível formação de complexos entre o racemato de **Calix-OCP-2-CBZ** e o ácido (*R*)-mandélico foi realizada através de titulação por ¹H RMN permitindo desta forma avaliar o local de interação mais provável entre as espécies envolvidas. Estudos de enantiodiferenciação realizados por espectroscopia de fluorescência de estado estacionário com um dos enantiómeros de **Calix-OCP-2-CBZ** demonstraram a ocorrência de enantiodiscriminação para os enantiómeros do ácido mandélico.

Palavras-Chave: Calixarenos, Quiralidade Inerente, Resolução Ótica, Fluorescência, Ácido Mandélico, Enantiodiferenciação

Abstract

The main goal of this dissertation comprised the synthesis, optical resolution with simple techniques and application of a family of luminescent inherently chiral calixarenes (ICCs) possessing planar chirality (**Calix-OCP-CBZs**). The chiral discrimination properties of molecular species with biological relevance, such as hydroxy acids (*e.g.* mandelic acid) were evaluated.

In a first approach, the formation of the diastereomeric pairs was attempted by direct functionalization of **Calix-OCP-CBZs** with a homochiral agent ((1*S*)-camphorsulfonyl chloride; **CSC**), followed by conventional column chromatography or recrystallization separation and removal of the homochiral agent. Alternately, the diastereomeric pairs were developed by building the oxacyclophane ring from disubstituted calixarenes with (1*S*)-camphorsulfonyl (**Calix-DiCS**) or (bromomethyl)benzyloxy (**Calix-DiBr**) moieties.

In order to study the best reaction conditions for the introduction of the homochiral agent into the calixarene platform, model compounds with lower steric hindrance were prepared. Their synthesis was performed based on achiral calixarenes containing propyl or benzyl groups at the lower rim functionalized with (1*S*)-camphorsulfonyl moieties. The new chiral calixarenes were characterized by Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (^1H NMR), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Elemental Analysis (EA).

Since optical resolution by formation of diastereomeric mixtures was not achieved, the ICCs were analytically resolved by chiral high performance liquid chromatography (HPLC) and the isolated fractions were characterized by electronic circular dichroism (ECD) and ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis).

The evaluation of possible complex formation between the **CALIX-OCP-2-CBZ** racemate and (*R*)-mandelic acid was performed by ^1H NMR titration, thus allowing to evaluate the most probable interaction site between the involved species. Enantiodifferentiation studies performed by steady state fluorescence spectroscopy with one of the **Calix-OCP-2-CBZ** enantiomers demonstrated the occurrence of enantiodiscrimination for mandelic acid enantiomers.

Keywords: Calixarenes, Inherent Chirality, Optical Resolution, Fluorescence, Mandelic Acid, Enantiodifferentiation

Divulgação Científica

Comunicações em Conferências (Comunicações em Painel)

- Verganista, M. J., Barata, P. D., Prata, J. V., “*Resolução Diastereomérica de Calix[4]arenos Inerentemente Quirais*”, 6º Fórum de Engenharia Química e Biológica, ISEL, 7 a 9 de Maio de 2019, Lisboa, Portugal.
- Verganista, M. J., Barata, P. D., Prata, J. V., “*Diastereomeric Resolution of Inherently Chiral Calix[4]arenes*”, XXVI Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química, 24 a 26 de Julho de 2019, Porto, Portugal.
- Barata, P. D., Verganista, M. J., Prata, J. V., “*New Synthetic Approaches for Fluorescent Inherently Chiral Calix[4]arenes*”, XXV Encontro Galego-Português de Química, 20 a 22 de Novembro de 2019, Santiago de Compostela, Espanha.

Glossário, Símbolos e Abreviaturas

A

abs	absorção
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
AE	análise elementar
Ar	arilo

B

BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	benzilo

C

<i>ca.</i>	<i>circa</i> (do Latim, quantidade aproximada)
Calix-CS	calixarenos funcionalizados com unidades de (1S)-canforsulfonilo
Calix-OCP-CBZ	sistema conjugado de carbazolileno-etinileno-fenileno baseado em calix[4]areno contendo oxaciclofano
Calix-OCP-CBZ-CS	sistema conjugado de carbazolileno-etinileno-fenileno baseado em calix[4]areno contendo oxaciclofano com unidades de (1S)-canforsulfonilo
Calix-OCP-Diiodo	calix[4]areno bicíclico contendo oxaciclofano diiodo
CBZ	carbazole
c.c.	cromatografia em coluna
c.c.f.	cromatografia em camada fina
c.c.p.	cromatografia em camada preparativa
<i>cf.</i>	confrontar com
CIQ	calixareno inerentemente quiral
COSY	¹ H- ¹ H <i>CORrelation SpectroscopY</i>
CQ	calixareno quiral

D

d	duplete
dd	duplo duplete
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

E

ECD	<i>Eletronic Circular Dichroism</i> (Dicroísmo Circular Eletrônico)
-----	---

<i>e.g.</i>	<i>exempli gratia</i> (do Latim, por exemplo)
EP	éter de petróleo
eq.	equivalente(s)
Et	etilo
<i>et al.</i>	<i>et alia</i> (do latim, referência a outras pessoas)
EtOH	etanol
Et ₃ N	trietilamina
F	
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espetroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier)
F	intensidade de fluorescência
f	frequência de absorção de intensidade <u>f</u> orte no IV
fr	frequência de absorção de intensidade <u>f</u> raca no IV
H	
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)
Hex	hexano
J	
<i>J</i>	constante de acoplamento
I	
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
L	
Lit.	literatura
M	
m	múltiplo
Me	metilo
MeOH	metanol
m.p.	material de partida
m.r.	mistura reacional
N	
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
P	
<i>p.f.</i>	ponto de fusão
Ph	fenilo

Pr	propilo
Q	
q	quarteto
R	
¹ H RMN	(espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Protão
S	
s	singuleto
sl	singuleto largo
T	
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutílamónio
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSA	trimetilsililacetileno
U	
u.a.	unidade arbitrária
UV	ultravioleta
UV-Vis	(espectroscopia) Ultravioleta-Visível
Y	
Y	saturação fraccional

Símbolos

λ	comprimento de onda
λ_{exc}	comprimento de onda de excitação
η	rendimento da reação
Δ	Aquecimento
K_a	constante de associação
K_d	constante de dissociação
δ	desvio químico em relação a TMS (ppm)
ν	frequência

ÍNDICE

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Divulgação Científica	ix
Glossário, Símbolos e Abreviaturas	xi
ÍNDICE	xv
ÍNDICE DE FIGURAS	xix
ÍNDICE DE ESQUEMAS	xxi
I- INTRODUÇÃO	1
I.1- PREÂMBULO.....	3
I.2- CALIXARENOS.....	4
I.2.1- ORIGEM E SÍNTESE	4
I.2.2- PROPRIEDADES FÍSICAS E CONFORMAÇÕES EM CALIXARENOS	6
I.2.3- FUNCIONALIZAÇÃO DE CALIXARENOS	8
I.2.4- APLICAÇÕES RECENTES	8
I.3- CALIXARENOS QUIRAIS	9
I.3.1- SÍNTESE E APLICAÇÕES	10
I.4- CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS	12
I.4.1- SÍNTESE DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS	13
I.4.1.1- Síntese de Calixarenos Inerentemente Quirais via Funcionalização Assimétrica	13
I.4.1.2- Calixarenos Inerentemente Quirais com Quiralidade Planar.....	16
I.4.2- RESOLUÇÃO ÓTICA DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS	20
I.4.3- APLICAÇÕES DOS CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS	22
II- RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
I.1 - PREÂMBULO	25

I.2 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS LUMINESCENTES	26
II.1.1- SÍNTESE DOS RACEMATOS DE CALIX-OCP-CBZs	27
II.1.1.1- <i>p-terc</i> -Butilcalix[4]areno (1)	27
II.1.1.2- 25,27-Bis-(bromometil-benzilóxi)-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (2)	28
II.1.1.3- Calix-OCP-Diiodo (3)	29
II.1.1.4- Calix-OCP-CBZ's (4-5)	30
II.1.1.5- Calix-OCP-CBZ-CSs	33
II.2- COMPOSTOS MODELO DE CALIXARENOS CANFORSULFONADOS	36
II.2.1- SÍNTESE DOS COMPOSTOS MODELO	37
II.2.1.1- 25,27-Dipropóxi-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (20)	37
II.2.1.2- 25,27-Dibenzilóxi-26,28-dihidroxi- <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (23)	37
II.2.2- CANFORSULFONILAÇÃO DE COMPOSTOS MODELO	38
II.2.2.1- Calix-DiPr-CSs (21 e 22).....	40
II.2.2.2- Calix-DiBn-CSs (24 e 25)	42
II.3- VIA ALTERNATIVA PARA A DIASTERIOMERIZAÇÃO DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS	46
II.4- AVALIAÇÃO DAS CAPACIDADE DE ENANTIODIFERENCIAÇÃO DOS CIQS ENANTIOMERICAMENTE PUROS	50
II.4.1- RESOLUÇÃO ÓTICA DE CALIX-OCP-2-CBZ POR HPLC QUIRAL	51
II.4.1.1- Titulação por ¹ H RMN entre o racemato de Calix-OCP-2-CBZ e Ácido (<i>R</i>)-Mandélico .	54
II.4.1.2- Titulação por Fluorescência de Estado Estacionário	60
II.5- CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
III- PARTE EXPERIMENTAL	67
III.1- PREÂMBULO	69
III.2- MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	70
III.2.1- REAGENTES E SOLVENTES	70
III.2.2- EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS	70

III.3- SÍNTESE DE UNIDADES PRECURSORAS DE CALIX[4]ARENOS	72
III.3.1- SÍNTESE DE <i>P</i>-TERC-BUTILCALIX[4]ARENO (1)	72
III.3.2- 25,27-BIS-4-(BROMOMETIL)BENZILÓXI-26,28-DIHI-DROXI-<i>P</i>-TERC-BUTILCALIX[4]ARENO (2)	72
III.3.3- SÍNTESE DE 25,27-DIPROPÓXI-26,28-DIHI-DRÓXI-<i>P</i>-TERC-BUTILCALIX[4]ARENO (20)	73
III.3.4- SÍNTESE DE 25,27-DIBENZILÓXI-26,28-DIHI-DRÓXI-<i>P</i>-TERC-BUTILCALIX[4]ARENO (23)	73
III.4- SÍNTESE DE AGENTES ALQUILANTES.....	74
III.4.1- 1,4-BIS(BROMOMETIL)BENZENO (8).....	74
III.4.2- SÍNTESE DE 1,4-BIS(IODOMETILBENZENO) (27).....	74
III.5- SÍNTESE DAS UNIDADES DE CARBAZOLE	75
III.5.1- SÍNTESE DE 9-PROPIL-2-ETINIL-9<i>H</i>-CARBAZOLE	75
III.5.1.1- 4'-Bromo-2-nitrobifenilo (10).....	75
III.5.1.2- 2-Bromo-9 <i>H</i> -carbazole (11).....	75
III.5.1.3- 2-Bromo-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (12)	75
III.5.1.4- 9-Propil-2-((trimetilsilil)etnil)-9 <i>H</i> -carbazole (13)	76
III.5.1.5- 9-Propil-2-etnil-9 <i>H</i> -carbazole (14)	76
III.5.2- SÍNTESE DE 9-PROPIL-3-ETINIL-9<i>H</i>-CARBAZOLE.....	77
III.5.2.1- 3-Iodo-9 <i>H</i> -carbazole (15)	77
III.5.2.2- 3-iodo-9-propil-9 <i>H</i> -carbazole (16)	77
III.5.2.3- 9-Propil-3-((trimetilsilil)etnil)-9 <i>H</i> -carbazole (17)	78
III.5.2.4- 9-Propil-3-etnil-9 <i>H</i> -carbazole (18)	78
III.6- SÍNTESE DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS LUMINESCENTES	79
III.6.1- 1,4-DIIODO-HIDROQUINONA (9)	79
III.6.2- SÍNTESE DE CALIX-OCP-DIIODO (3).....	79
III.6.3- SÍNTESE DE CALIX-OCP-2-CBZ (4).....	80
III.6.4- SÍNTESE DE CALIX-OCP-3-CBZ (5).....	81
III.7- CANFORSULFONILAÇÃO DE CALIXARENOS.....	82
III.7.1- PROCEDIMENTO GERAL	82
III.7.2- TENTATIVA DA SÍNTESE DE CALIX-OCP-3-CBZ-CS (7)	82

III.7.3- TENTATIVA DE CALIX-OCP-DIIODO-CS	83
III.7.4- SÍNTESE DE CALIX-DIPR-CSS (21 E 22)	83
III.7.5- SÍNTESE DE CALIX-DIBN-CSS (24 E 25)	84
III.7.6- SÍNTESE DE CALIX-DICS (26).....	85
III.7.7- TENTATIVA DE SÍNTESE DE CALIX-DIBR-DICS (28).....	86
III.7.7.1- Via canforsulfonilação	86
III.7.7.2- Via eterificação.....	86
IV- PERSPETIVAS FUTURAS.....	87
V- BIBLIOGRAFIA	89
VI - ANEXOS	93

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I.1: Interconversão e conformeros possíveis de <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno.....	7
Figura I.2: Interconversão entre cone e cone achatado do calix[4]areno.	7
Figura I.3: Primeiro calixareno quiral sintetizado.....	9
Figura I.4: Calixarenos quirais usado na enantiodiferenciação de aminas quirais.....	10
Figura I.5: Catalisadores assimétricos usados na adição de Michael assimétrica.....	11
Figura I.6: Polímeros quirais poli(<i>p</i> -fenilenoetilenos) contendo calixarenos.....	11
Figura I.7: Calixarenos intrinsecamente quirais. ⁵⁹	12
Figura I.8: Bis-calixareno inerentemente quiral.	14
Figura I.9: CIQ funcionalizado com ácido fosfónico. ⁶⁹	15
Figura I.10: Primeiro CIQ com quiralidade planar reportado.....	16
Figura I.11: CIQs com quiralidade planar sintetizados por Prata <i>et al.</i> :	17
Figura I.12: Catalisadores assimétricos baseados em CIQs. ⁹⁴	22
Figura I.13: CIQ usado no reconhecimento quiral do leucinol.....	22
Figura II.1: CIQs luminescentes funcionalizados com unidades de (1 <i>S</i>)-canforsulfonilo.....	26
Figura II.2: Estruturas das unidades de carbazole.	30
Figura II.3: Espectro de ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) de Calix-DiPr-DiCS (22)	41
Figura II.4: Espectros de FTIR (filme) dos compostos Calix-DiBn (23) , Calix-DiBn-CS (24) e Calix-DiBn-DiCS (25)	43
Figura II.5: Espectro de ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) de Calix-DiBn-DiCS (25)	44
Figura II.6: Estruturas dos analitos propostos para os estudos de enantiodiferenciação.	50
Figura II.7: Cromatogramas da resolução ótica de Calix-OCP-2-CBZ (4)	51
Figura II.8: Espectros de UV-Vis e CD das frações isoladas 4-F₁ (2,02x10 ⁻⁵ M) e 4-F₂ (1,33x10 ⁻⁵ M) em CHCl ₃	52
Figura II.9: Estruturas dos enantiómeros de Calix-OCP-2-CBZ	53
Figura II.10: Espectro de ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) de Calix-OCP-2-CBZ com as respectivas atribuições dos sinais dos prótons.	54
Figura II.11: Espectro de ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) do ácido (<i>R</i>)-mandélico.....	55
Figura II.12: Espectro parcial de ¹ H RMN referente aos prótons das pontes metilénicas (ArCH ₂ Ar) com adições entre 0 e 15 eq.	56
Figura II.13: Espectro parcial de ¹ H RMN referente aos prótons das pontes metilénicas (Ar _{calix} OCH ₂ Ar _{benzileno} e Ar _{benzileno} CH ₂ OAr _{fenileno}) com adições entre 0 e 15 eq.	57

Figura II.14: Espectro parcial de ^1H RMN referente aos prótons das unidades de carbazole ($\text{ArC}_{(n)}\text{H}$ (CBZ)) e $\text{Ar}_{\text{benzilenoHorto}}(\text{CH}_2\text{OAr}_{\text{calix}})$ com adições entre 0 e 15 eq.	58
Figura II.15: Espectro parcial de ^1H RMN referente aos prótons das unidades propilo ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) com adições entre 0 e 15 eq.	59
Figura II.16: Espectros de fluorescência em estado estacionário de (<i>pR</i>)- Calix-OCP-2-CBZ após sucessivas adições de ácido (<i>R</i>)-mandélico; $\lambda_{\text{exc}}=380$ nm	61
Figura II.17: Espectros de fluorescência em estado estacionário de (<i>pR</i>)- Calix-OCP-2-CBZ após sucessivas adições de ácido (<i>S</i>)-mandélico; $\lambda_{\text{exc}}=380$ nm.....	62
Figura II.18: Ajuste hiperbólico para a titulação de (<i>pR</i>)- Calix-OCP-2-CBZ com os enantiômeros do ácido mandélico.....	62
Figura II.19: Gráfico de Job correspondente ao complexo formado entre (<i>pR</i>)- Calix-OCP-2-CBZ : ácido (<i>R</i>)-mandélico ($4,8 \times 10^{-7}$ M em CHCl_3). Curvas obtidas pelas variações na intensidade de fluorescência ($\lambda_{\text{exc}}=380$ nm).....	64

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema I.1: Síntese de <i>p-terc</i> -butilcalix[n]arenos.....	4
Esquema I.2: Síntese de calix[n]arenos passo-a-passo.....	5
Esquema I.3: Síntese por condensação de fragmentos do tipo a) “3+1” e b) “2+2”. ¹⁴	6
Esquema I.4: Nitro-calixarenos sintetizados por Zheng <i>et al.</i>	13
Esquema I.5: CIQs obtidos via reação de Canizarro intramolecular.....	14
Esquema I.6: <i>Meta</i> funcionalização direta por intermédio de organomercúrios. ⁷²	15
Esquema I.7: Representação geral da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira. ⁸²	18
Esquema I.8: Ciclo catalítico no acoplamento cruzado de Sonogashira. ⁸²	19
Esquema I.9: Resolução diastereomérica por coluna cromatográfica convencional.....	20
Esquema I.10: Resolução cinética de CIQs.....	21
Esquema II.1: Linha sintética para a obtenção dos diastereómeros de CIQs.....	27
Esquema II.2: Síntese de 1,4-bis(bromometil)benzeno. ¹⁰⁰	28
Esquema II.3: Síntese do derivado 2 . ⁷⁵	28
Esquema II.4: Síntese de 1,4-diiodohidroquinona.....	29
Esquema II.5: Síntese de Calix-OCP-Diiodo	29
Esquema II.6: Linha sintética para a obtenção do composto 14 .’.....	30
Esquema II.7: Linha sintética para a obtenção do composto 18 .’.....	31
Esquema II.8: Síntese dos compostos 4 e 5 , via acoplamento cruzado de Sonogashira.....	32
Esquema II.9: Tentativa de síntese do composto 7	34
Esquema II.10: Tentativa de canforsulfonilação do composto 3	35
Esquema II.11: Linha sintética para a obtenção de calixarenos canforsulfonados.....	36
Esquema II.12: Síntese do composto 20	37
Esquema II.13: Síntese do composto 23 . ¹⁰⁷	38
Esquema II.14: Síntese dos derivados canforsulfonados de Calix-DiPr-DiOH 21 e 22	40
Esquema II.15: Síntese dos derivados canforsulfonilados de Calix-DiPr 24 e 25	42
Esquema II.16: Via alternativa para a obtenção dos diastereómeros de CIQs.....	46
Esquema II.17: Primeira via para a síntese do composto 28	47
Esquema II.18: Síntese do composto 26	47
Esquema II.19: Síntese do composto 27	48
Esquema II.20: Tentativa de síntese dos compostos 28 e 29	48

I-INTRODUÇÃO

I.1-PREÂMBULO

O reconhecimento molecular é um conceito bastante importante devido ao papel da quiralidade em vários processos biológicos. Os sistemas naturais vivos são majoritariamente compostos por moléculas quirais, que existem apenas numa das formas enantioméricas possíveis, e que, por exemplo, podem interagir de forma diferente com cada estereoisómero de um componente ativo.

Neste contexto, incluem-se os calixarenos, estruturas largamente usadas como plataforma de base para a construção de sensores enantiosseletivos.

O trabalho apresentado na presente dissertação envolveu a síntese de calixarenos inerentemente quirais (CIQs) e a sua tentativa de resolução ótica por formação de pares diastereoméricos com um reagente homoquiral para posterior aplicação à enantiodiferenciação de espécies moleculares com importância biológica.

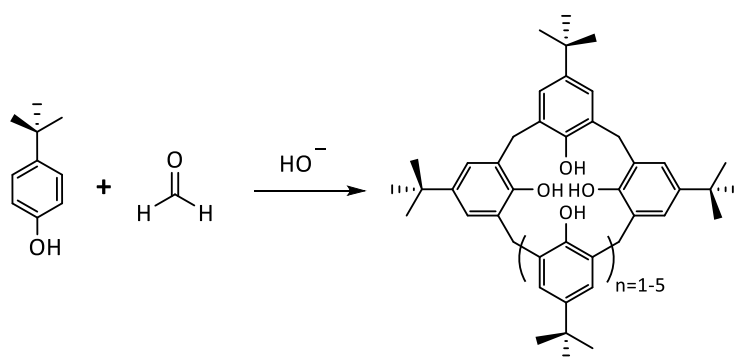
Neste capítulo será efetuada uma breve revisão bibliográfica da síntese e aplicações dos calixarenos quirais, com especial ênfase nos calixarenos inerentemente quirais, sendo apresentados alguns exemplos da resolução ótica destes últimos.

I.2-CALIXARENOS

I.2.1-ORIGEM E SÍNTESE

No campo da química supramolecular são sintetizados e estudados sistemas com arquiteturas complexas que lhes conferem propriedades para reconhecimento molecular.¹ A arquitetura supramolecular é construída a partir de estruturas com elevada complexidade, resultando na associação de duas ou mais espécies sustentada por interações não-covalentes.² Dentro da elevada diversidade de supramoléculas estudadas e sintetizadas até à data, podem-se identificar três grandes gerações: as ciclodextrinas, os éteres-coroa e a última geração, os calixarenos.³

Apesar dos calixarenos serem alvo de estudo desde há 30 anos, a sua origem data do fim do século XIX, quando Adolf von Bayer observou que o aquecimento de formaldeído aquoso com fenol, formava uma substância que se assemelhava a cimento. O estudo desta classe de compostos foi revolucionado por Carl David Gutsche, que estudou uma mistura de produtos da reação de *p*-*tert*-butilfenol e formaldeído em meio básico, obtida por Zinke e colaboradores. Gutsche concluiu que esta mistura era composta por tetrâmeros, hexâmeros e octâmeros cíclicos (Esquema I.1).^{4,5}



Esquema I.1: Síntese de *p*-*tert*-butilcalix[n]arenos.

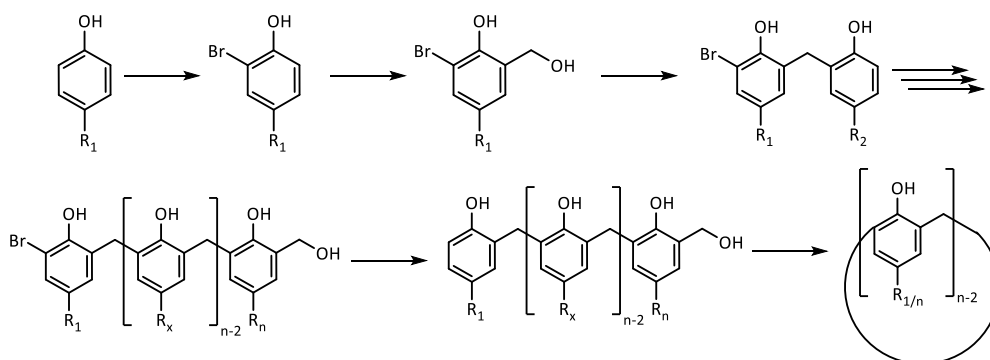
Os calixarenos são oligómeros cíclicos compostos por unidades fenólicas ligadas por pontes metilénicas, o que lhes confere uma cavidade tridimensional composta por um bordo superior formado pelos substituintes na posição *para*, um anel central e um bordo inferior constituído pelos substituintes hidroxilo. Esta classe de macrociclos foi designada de várias formas ao longo dos anos, sendo atualmente aceite pela comunidade científica a designação “calixareno” para descrever esta família de compostos. Este termo deriva da palavra grega *calyx*, que significa cálice e o sufixo -areno que representa o número de unidades aromáticas presentes no macrociclo.

Por exemplo, a designação do tetrâmero cíclico derivado de *p*-*terc*-butilfenol é designada simplesmente de *p*-*terc*-butilcalix[4]areno no lugar de designações mais complexas como 5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-25,26,27,28-tetra-hidroxicalix[4]areno⁶ ou 5,11,17,23-tetra-*terc*-butilcalix[4]areno-25,26,27,28-tetrol.⁵ No seguimento desta dissertação, os termos calixareno e calix[4]areno serão usados indistintamente.

A síntese clássica de calixarenos é realizada em meio básico, envolvendo a condensação de fenóis *p*-substituídos com formaldeído. Através desta metodologia, Gutsche e colaboradores, obtiveram compostos puros com rendimentos bastante aceitáveis, tendo estudado a influência da temperatura, quantidade de base e o catião metálico da base no mecanismo da reação.⁷

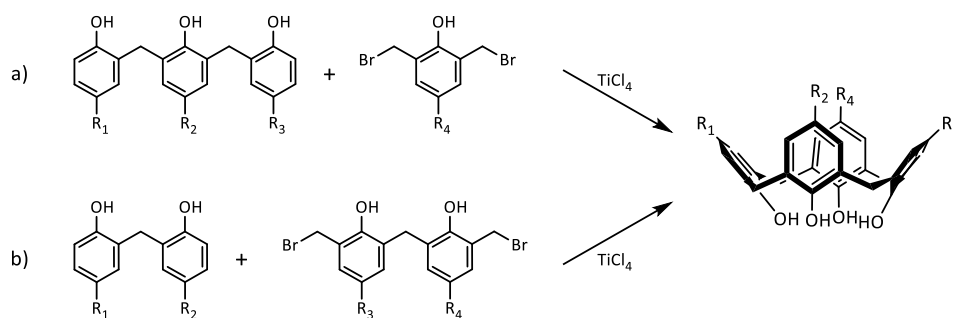
A síntese destes macrociclos também pode ocorrer em meio ácido, no entanto, verifica-se que com esta metodologia há formação de oligômeros cíclicos de maiores dimensões e em maior quantidade do que o observado com catálise básica, sendo por este motivo esta última a metodologia preferida para a preparação de calixarenos.^{8,9}

Alternativamente, os calixarenos podem ser sintetizados por outros dois métodos: síntese passo-a-passo ou por condensação de fragmentos. A síntese passo-a-passo permite uma maior variedade de calixarenos *p*-substituídos, recorrendo a passos de arilação individuais. No entanto, a síntese por esta via é longa e conduz a rendimentos globais inferiores a 10% (Esquema I.2).^{10,11,12,13,14}



Esquema I.2: Síntese de calix[n]arenos passo-a-passo.¹⁴

Em comparação com a estratégia anterior, a síntese por condensação de fragmentos apresenta a vantagem de ser uma síntese convergente constituída por menos passos apresentando, no entanto, uma maior restrição na variação dos substituintes na posição *para*. A síntese de calix[4]arenos pode ser conduzida por uma condensação do tipo “3+1”¹⁵ ou “2+2”,¹⁶ como exemplificado no Esquema I.3.



Esquema 1.3: Síntese por condensação de fragmentos do tipo a) “3+1” e b) “2+2”.¹⁴

1.2.2-PROPRIEDADES FÍSICAS E CONFORMAÇÕES EM CALIXARENOS

Os calixarenos apresentam elevados pontos de fusão, por exemplo, para calixarenos com os quatro grupos hidroxilo livres o seu ponto de fusão é geralmente superior a 250°C. Esta propriedade pode ser significativamente alterada, funcionalizando o calixareno no bordo inferior, *via* eterificação ou esterificação, que por norma causam um decréscimo do ponto de fusão.⁶

Outra característica dos calixarenos é a sua insolubilidade, tanto em água como em soluções básicas, e sua baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns, sendo esta uma das características que por vezes condiciona a purificação e caracterização destes macrociclos. A solubilidade, analogamente ao ponto de fusão, é bastante alterada após funcionalização no bordo inferior, sendo que os derivados obtidos apresentam uma maior solubilidade em solventes orgânicos.⁶ A solubilidade em água é possibilitada pela funcionalização com grupos hidrofílicos (ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos e aminas) tanto no bordo superior e inferior.^{17,18,19}

Os calixarenos são ácidos consideravelmente mais fortes que os fenóis correspondentes, ocorrendo a primeira dissociação a valores de pK_a bastante baixos, enquanto que as restantes três dissociações acontecem a valores de pK_a relativamente elevados (*e.g.* *p*-nitrocalix[4]areno $pK_{a1} < 2,9$, enquanto que os valores de pK_{a2} a pK_{a4} encontram-se entre 10,9 e 14). Esta variação de acidez tem por base a existência de uma “cintura de hidrogénios” no calix[4]areno não dissociado composta por quatro pontes de hidrogénio intramoleculares, que dificultam a dissociação do primeiro protão.^{3,20,21}

A capacidade dos calix[4]arenos assumirem quatro confórmeros foi descoberta por Cornforth em 1955.²² Mais tarde, Gustche classificou as conformações em “cone”, “cone parcial”, “1,2-alternada” e “1,3-alternada” (Figura I.1). Esta flexibilidade conformacional é tanto maior quanto o número de unidades arílicas do macrociclo e resulta da possibilidade de rotação em torno das pontes metilénicas.²³

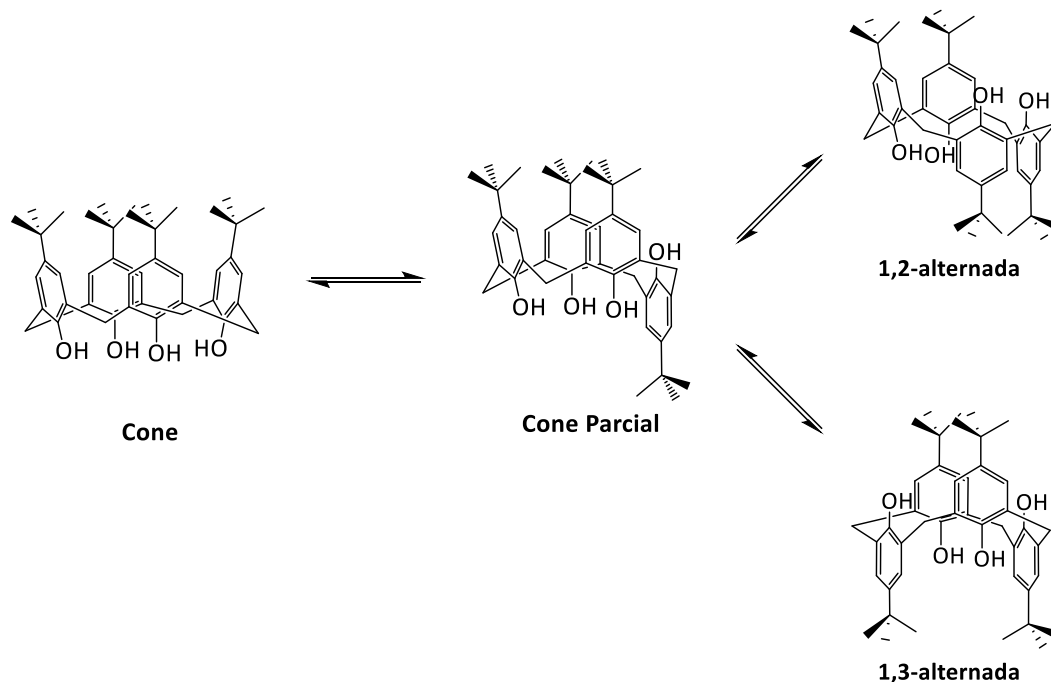


Figura I.1: Interconversão e confórmeros possíveis de *p*-terc-butilcalix[4]areno.²³

Todos derivados de calix[4]areno sintetizados neste trabalho apresentam exclusivamente conformação em cone. Devido ao volume dos substituintes introduzidos em alguns dos compostos sintetizados é possível observar uma distorção do cone (*pinched cone*) provocada pelo achatamento das unidades arílicas (Figura I.2).

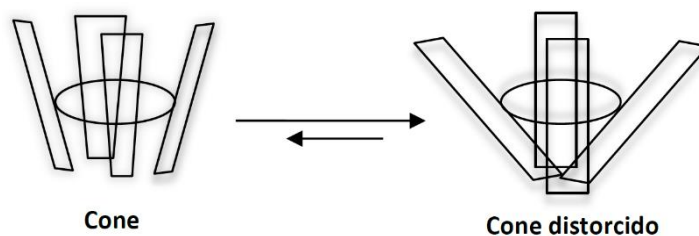


Figura I.2: Interconversão entre cone e cone achatado do calix[4]areno.

I.2.3-FUNCIONALIZAÇÃO DE CALIXARENOS

Os calixarenos já foram reconhecidos pelo seu potencial de utilização em várias aplicações, no entanto, esta versatilidade não depende apenas da sua estrutura em cesto, mas também da introdução de grupos funcionais adequados no macrociclo para uma determinada aplicação. Há dois locais principais para a modificação de calixarenos, nos grupos hidroxilo (bordo inferior) e na posição *para* (bordo superior). As pontes metilénicas^{24,25} e as posições *meta*^{26,27} do calixareno, embora menos usuais, também podem ser funcionalizadas.

A funcionalização pelo bordo inferior ocorre *via* eterificação ou acilação, sendo a imobilização conformacional do macrociclo conseguida com grupos maiores que propilo. A percentagem de cada confórmero é dependente das condições reacionais (temperatura, solvente e base), do substituinte na posição *para*, do impedimento estereoquímico e da reatividade do substrato.⁶

Pelo bordo superior, a derivatização de *p-terc*-butilcalix[4]arenos pode ser iniciada pela remoção dos grupos *terc*-butilo, tornando esta posição *para* apta para os vários tipos de reação de substituição eletrófila aromática (S_EA) ou por substituição na posição *ipso*.²⁸

I.2.4- APLICAÇÕES RECENTES

Os calixarenos foram denominados como moléculas de terceira geração dos compostos da química de inclusão, pois apresentam vantagens relativamente aos seus precedentes, nomeadamente as ciclodextrinas, macrociclos de difícil funcionalização, e os éteres coroa que são estruturas demasiado flexíveis.⁶ Esta versatilidade permite que os calixarenos atuem em diversas áreas da ciência.

Destacam-se algumas aplicações na área da saúde, tais como agentes anticancerígenos,²⁹ plataformas de *drug delivery*,³⁰ separação e quantificação de urânio em água engarrafada³¹ e na deteção de compostos nitroaromáticos.^{32,33,34,35}

A complexação com proteínas hémicas tem sido alvo de grande atenção. Prata *et al.*³⁶ avaliaram a interação entre sensores fluorescentes baseados em bis-calixarenos na discriminação de proteínas hémicas, em que os sensores demonstraram grande seletividade e sensibilidade para o citocromo *c* (vs mioglobina).

Este macrociclos têm outras potenciais aplicações como sensores colorimétricos³⁷ e eletroquímicos³⁸, fases estacionárias para cromatografia gasosa,³⁹ agentes de transferência de fase,⁴⁰ entre outros.

I.3- CALIXARENOS QUIRAIS

A quiralidade quando induzida, monitorizada ou controlada, sob os princípios da química supramolecular, é uma área de pesquisa moderna e interdisciplinar que lida com a transferência de informação assimétrica em sistemas multimoleculares por interações não covalentes.⁴¹

Os calixarenos quirais (CQs) têm sido alvo de grande interesse nos últimos anos, demonstrando grande potencial como sensores enantiosseletivos^{42,43,44} e catalisadores assimétricos.^{45,46} O primeiro calixareno quiral foi reportado por Gutsche *et al.*,⁴⁷ que sintetizou um derivado de *p-terc*-butilcalix[8]areno com uma unidade de (1*S*)-canforsulfonilo (Figura I.3).

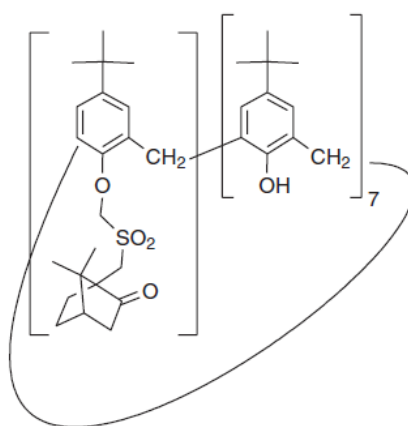


Figura I.3: Primeiro calixareno quiral sintetizado.⁶

Existem duas estratégias principais para a preparação de calixarenos com atividade ótica: a primeira consiste na funcionalização do calixareno com sub-unidades quirais de origem natural (*e.g.* aminoácidos⁴⁸, açúcares⁴⁹, alcalóides⁵⁰) ou sintética (*e.g.* aminas e amino alcoóis)⁵¹ no bordo superior ou inferior do macrociclo e segunda envolve a funcionalização do calixareno com unidades aquirais e sua quiralidade deve-se, conseqüentemente, ao facto da sua arquitetura molecular não possuir um plano de simetria (quiralidade “inerente”).

Os métodos sintéticos e resolução ótica de calixarenos inerentemente quirais encontram-se discutidos em detalhe no **Capítulo I.4**.

I.3.1- SÍNTESE E APLICAÇÕES

Na síntese de calixarenos quirais *via* derivatização com reagentes quirais, os grupos funcionais mais comuns a serem introduzidos no esqueleto calixarénico são aminas, aminoálcoois e aminoácidos.

Yilmaz *et al.*⁵² desenvolveram calixarenos funcionalizados com aminas e aminoálcoois, tendo como analitos de estudo os enantiómeros da feniletilamina e ciclohexiletilamina. Alguns dos derivados (Figura I.4) apresentaram elevada enantiosseletividade para os analitos estudados, sendo que os valores das constantes de associação obtidos são mais elevados para derivados cujas sub-unidades quirais estão providas de grupos hidroxilo, sendo que estes auxiliam na complexação e na enantiodiscriminação pela formação de ligações de hidrogénio.

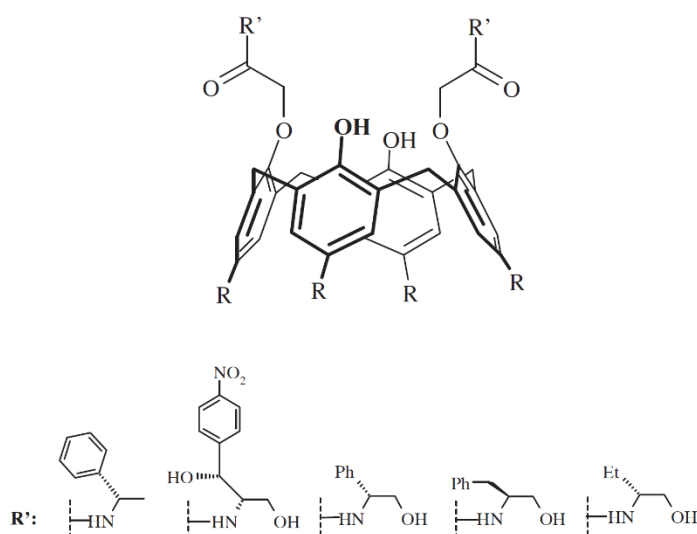


Figura I.4: Calixarenos quirais usado na enantiodiferenciação de aminas quirais.⁵²

O mesmo grupo de investigação usou alguns destes CQs para extração em fase líquida de ésteres metílicos de α -aminoácidos, mostrando estes macrociclos uma boa capacidade de extração não exibindo, no entanto, extração enantiosseletiva para nenhum dos analitos estudados.⁵³

Em termos de catálise assimétrica, calixarenos funcionalizados com aminas ligados por tioureia (Figura I.5), mostraram grande enantiosseletividade na reação de adição de Michael assimétrica entre a acetilacetona e o *trans*- β -nitroestireno.⁵⁴

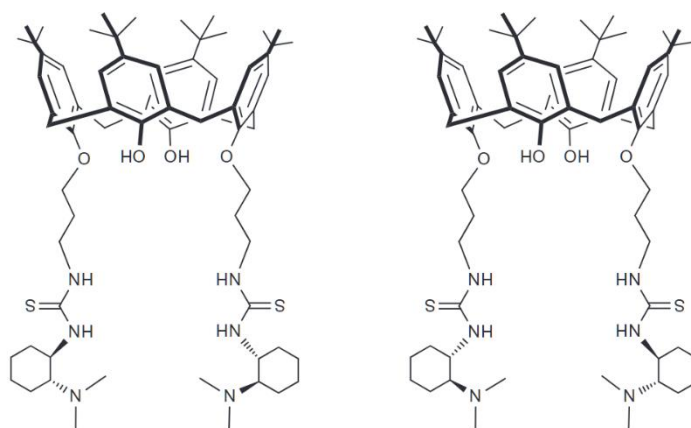


Figura I.5: Catalisadores assimétricos usados na adição de Michael assimétrica.⁵⁴

Yang *et al.*,⁵⁵ desenvolveram calixarenos fluorescentes com unidades de *L*-triptofano, sendo que a capacidade enantiodiscriminadora destes sensores foi avaliada por espectroscopia de fluorescência com carboxilatos quirais. Um dos sensores revelou elevado reconhecimento enantiosseletivo para os enantiômeros do carboxilato do ácido mandélico.

Mais recentemente, Prata *et al.*⁵⁶ sintetizaram poli(*p*-fenilenoetilenos) quirais que foram usados no reconhecimento enantiosseletivo da α -metilbenzamina. A influência da presença do calixareno na constituição do polímero foi avaliada por comparação com ensaios de enantiodiscriminação realizados com um polímero-modelo de *p*-*tert*-butilfenol isento de unidades de macrociclo.

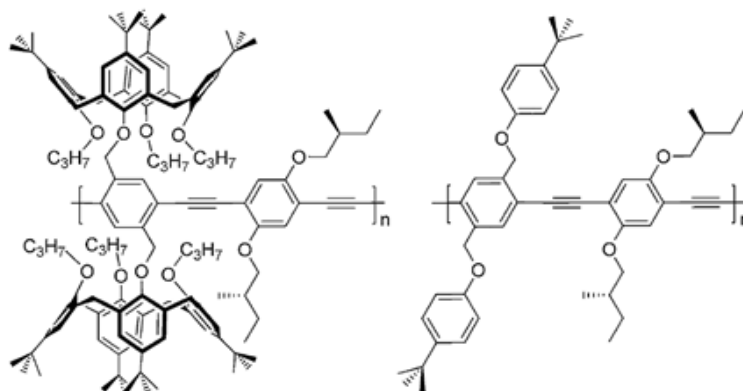


Figura I.6: Polímeros quirais poli(*p*-fenilenoetilenos) contendo calixarenos.⁵⁶

As propriedades quiróticas de ambos os polímeros foram avaliadas, tendo o polímero com unidades de calixareno (Figura I.6) revelado enantiodiscriminação significativa para (*R*)- α -metilbenzamina.

I.4-CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS

A quiralidade dos calixarenos inerentemente quirais (CIQs) deve-se, não há existência de uma subunidade assimétrica, mas sim há ausência de um plano de simetria ou de um centro de inversão da molécula.

Os calixarenos inerentemente quirais em conjunto com os calixarenos de ponte quiral (*bridging chiral calixarenes*), fazem parte da família dos calixarenos intrinsecamente quirais (Figura I.7).⁵⁷ Os CIQs diferenciam-se dos seus parentes por serem o resultado da substituição assimétrica na região aromática do macrociclo e/ou nos bordos superior e inferior; neste caso, a hipotética rutura do anel central do macrociclo resultaria numa molécula aquiral.⁵⁸ A funcionalização das pontes metilénicas origina um calixareno quiral, que, em caso de cisão hipotética do macrociclo, dará origem a uma molécula quiral.⁵⁹ Esta sub-classe de calixarenos quirais encontram-se fora do âmbito desta revisão bibliográfica pelo que não serão abordados os seus métodos de síntese.

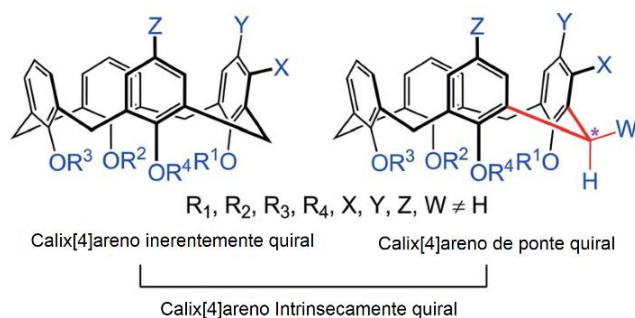


Figura I.7: Calixarenos intrinsecamente quirais.⁵⁹

Os CIQs podem ser divididos em macrociclos cuja quiralidade inerente é conseguida pela funcionalização assimétrica com substituintes aquirais, nos bordos superior ou inferior do calixareno, resultando padrões de substituição dos anéis aromáticos do tipo AABC ou ABCD. Alternativamente, a *meta*-funcionalização dos anéis aromáticos do calixareno também induz quiralidade inerente no macrociclo.⁶ Em qualquer um dos exemplos anteriores a simetria inicial C_{4v} do calixareno é substituída por estruturas dissimétricas (C_2) ou assimétricas (C_1).

Gutsche, que mais uma vez se encontrava na vanguarda da exploração do potencial dos calixarenos, reportou o primeiro calixareno inerentemente quiral, obtido *via* síntese passo-a-passo.⁶⁰ No entanto, o conceito de “quiralidade inerente” foi introduzido só mais tarde por Böhmer.⁵⁸

Do ponto de vista sintético, a obtenção de calixarenos quirais é mais simples sendo que adicionalmente, o passo de resolução ótica é obviado com o uso de reagentes homoquirais comercialmente disponíveis.

No caso dos CIQs são necessários procedimentos sintéticos mais complexos, uma vez que para além da maior complexidade sintética, a sua resolução ótica revela-se difícil em escala apropriada.⁶¹ Apesar da grande popularidade dos calixarenos quirais, a introdução assimétrica de substituintes tem-se revelado uma tarefa mais desafiante e atrativa.⁶²

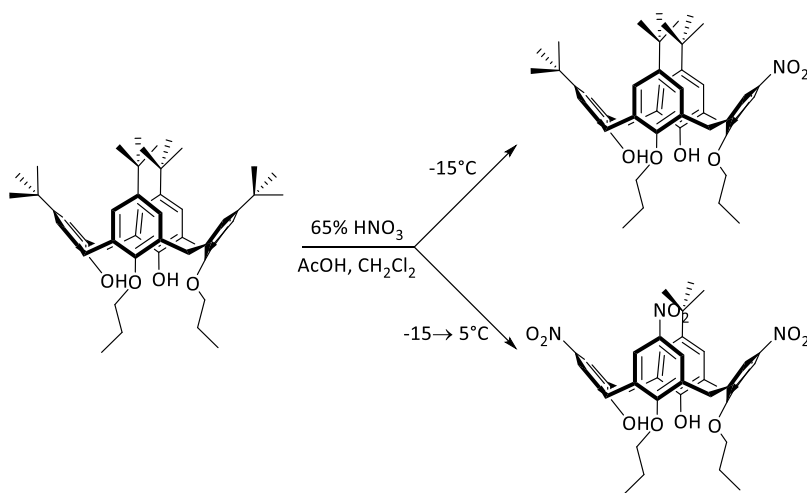
I.4.1-SÍNTESE DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS

A condensação de fragmentos e a funcionalização assimétrica do calixareno começaram por ser as vias principais para a síntese de CIQs. A primeira via caiu em desuso devido ao procedimento sintético tedioso e aos baixos rendimentos obtidos tendo permitido, no entanto, a síntese de CIQs diversos.⁶²

I.4.1.1-Síntese de Calixarenos Inerentemente Quirais via Funcionalização Assimétrica

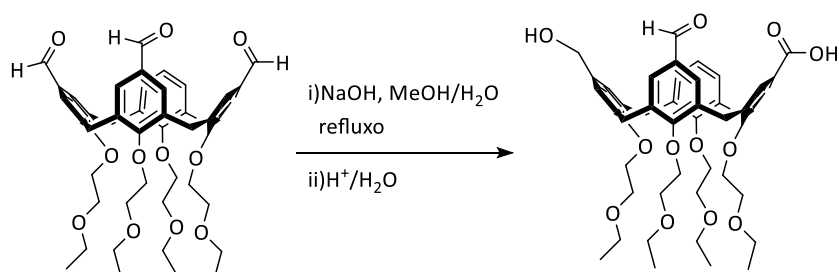
A funcionalização assimétrica é, sem dúvida, o método mais popular para a síntese de CIQs, uma vez que, combinando a funcionalização em diferentes posições e a mobilidade conformacional, é possível obter uma grande variedade de CIQs.⁶²

Zheng *et al.*⁶³ demonstraram que a nitração seletiva na posição *ipso* de derivados dipropilados de *p*-*terc*-butilcalix[4]areno nas posições proximais, permite a obtenção de CIQs de forma bastante simples (Esquema I.4). A sua quiralidade inerente foi comprovada por espectroscopia de ¹H RMN com aminas enantiomericamente puras.



Esquema I.4: Nitro-calixarenos sintetizados por Zheng *et al.*⁶³

Baldini e Stefano sintetizaram CIQs de forma expedita por dissimetriação de um calixareno triformalado, via reação de Canizarro intramolecular (Esquema I.5). Apesar da sua resolução ainda não se encontrar reportada, o racemato demonstrou pequenas interações com aminas quirais, por espectroscopia de ^1H RMN.⁶⁴



Esquema I.5: CIQs obtidos via reação de Canizarro intramolecular.⁶⁴

Os primeiros exemplos de CIQs funcionalizados no bordo inferior envolveram introdução de grupos alquila ou migração do grupo acilo da posição distal para a posição proximal, na presença de base.⁶⁵

Shinkai classificou sistematicamente todos os isómeros inerentemente quirais possíveis de obtenção por di-, tri- ou tetra-*O*-alquilação com grupos propilo e benzilo, percorrendo todos os padrões de substituição e confórmeros. Dois dos trinta e sete CIQs obtidos foram opticamente resolvidos por HPLC quiral e por formação de pares diastereoméricos.⁶⁶

Um dos poucos exemplos de bis-calixareno inerentemente quiral encontrado na literatura, foi sintetizado por Chung *et al.*⁶⁷ através da união pelo bordo inferior dos calixarenos através de unidades de trietilenoglicol (Figura I.8). Estes bis-calixarenos foram posteriormente resolvidos por formação de pares diastereoméricos com (*S*)-BINOL e os enantiómeros foram aplicados à enantiodiscriminação de aminoálcoois quirais.⁶⁸

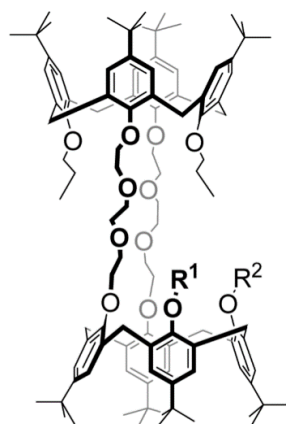


Figura I.8: Bis-calixareno inerentemente quiral.⁶⁷

O CIQ enantiomericamente puro contendo unidade de ácido fosfónico (Figura I.9) foi avaliado como organocatalisador em reações de aza-Diels-Alder assimétricas e abertura de epóxido assimétrica. Para ambas as reações, o organocatalisador demonstrou baixa indução de quiralidade, resultando em excessos enantioméricos pouco significativos.⁶⁹

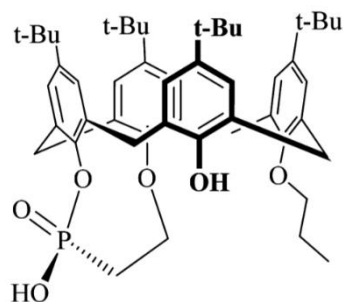
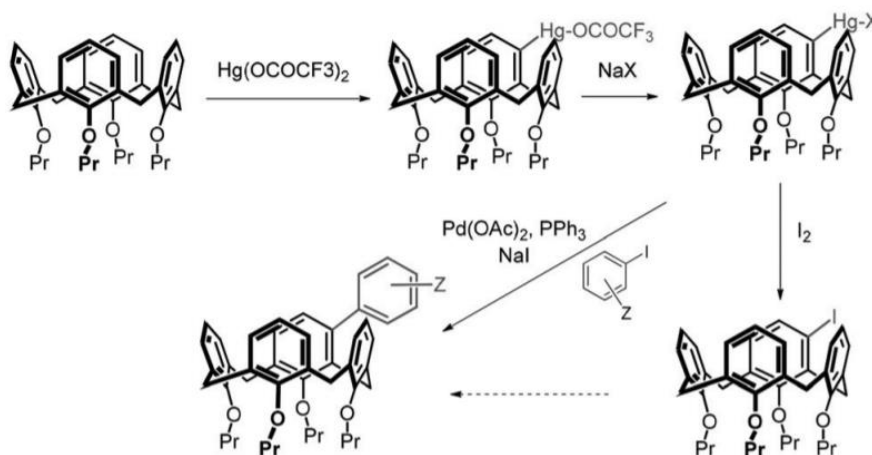


Figura I.9: CIQ funcionalizado com ácido fosfónico.⁶⁹

Do ponto de vista sintético, a *meta* funcionalização é um objetivo mais árduo. Ao longo do tempo foram delineadas algumas estratégias para a *meta* funcionalização de calixarenos, como a substituição *via* S_EA ,⁷⁰ fecho de anel⁷¹ e substituição direta.⁷²

Em 2013, foi reportado um método de substituição na posição *meta* de derivados de calixarenos tetra-propilados por mercuração direta seguida de acoplamento cruzado com iodoarenos (Esquema I.6).⁷²



Esquema I.6: *Meta* funcionalização direta por intermédio de organomercúrios.⁷²

I.4.1.2- Calixarenos Inerentemente Quirais com Quiralidade Planar

Adicionalmente às metodologias clássicas da síntese de CIQs, também surgiram outras formas de dissimetrizar a plataforma calixarénica dotando os macrociclos de quiralidade planar. Este tipo de quiralidade não se deve à existência de um estereocentro ou à assimetria causada pelos substituintes, mas ao arranjo fora-do plano associados a um plano de quiralidade.⁷³

Um dos primeiros exemplos de CIQ desta classe foi obtido por ciclização de um derivado 1,3-diácido de *p-terc*-butilcalix[4]areno com várias diaminas. Da reação com *N,N'*-dimetiletilenodiamina foi obtido um derivado ciclizado com simetria C_2 (Figura I.10), originada pela rigidez conformacional imposta pela presença da ligação em ponte. A sua quiralidade inerente em solução foi comprovada por estudos de ^1H RMN com reagente de Pirkle, no entanto, a resolução ótica deste racemato não foi realizada.⁷⁴

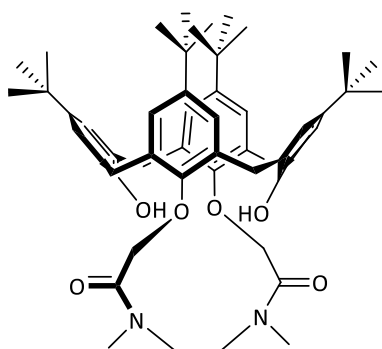


Figura I.10: Primeiro CIQ com quiralidade planar reportado.⁷⁴

Prata *et al.*^{34,75} sintetizaram através de acoplamento cruzado de Sonogashira (*vide* I.4.1.2.1-), calixarenos-oxaciclofanos luminescentes (Figura I.11) com um padrão de substituição ABAB cuja quiralidade inerente provem da inibição da rotação dos fluoróforos (unidades de etinil-carbazole e fenilacetileno) em torno da ligação *O*-fenileno e cujo impedimento estereoquímico origina um plano de quiralidade na sub-unidade quinol do anel de oxaciclofano. Estudos de ^1H RMN e de extinção de fluorescência revelaram o papel dos sistemas com unidades de fluorogénicas de fenilacetileno como sensores seletivos e sensíveis para nitroanilinas isoméricas.³⁴

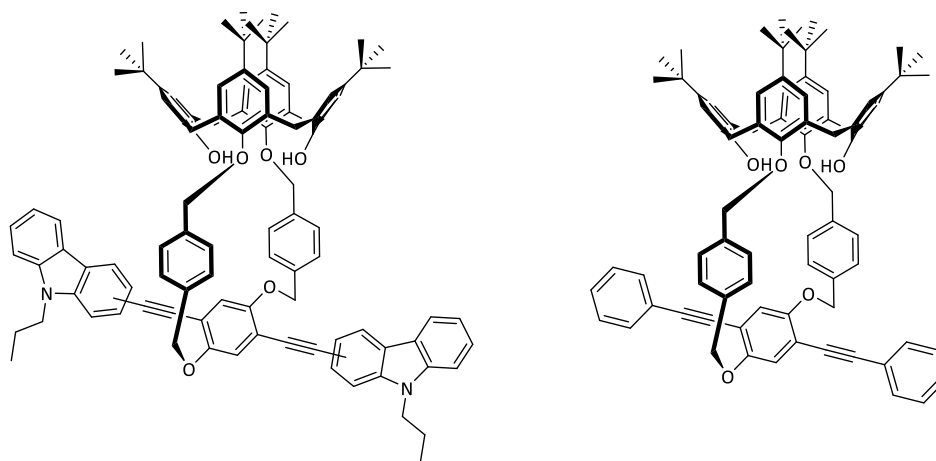


Figura I.11: CIQs com quiralidade planar sintetizados por Prata *et al.*^{34,75}

Recentemente, estes calixareno-oxacalixarenes foram usados como fluoróforos no estudo da detecção de metais tóxicos (Hg, Pb, Cd e Cu) e nitroanilinas, sendo que os sensores providos de unidades de etinil-carbazole mostraram elevada sensibilidade para a detecção de Cu^{2+} e de *orto*-anilina.⁷⁶

I.4.1.2.1- Sensores Fluorescentes por Acoplamento Cruzado de Sonogashira-Hagihara

Um quimiossensor fornece informação analítica sobre espécies presentes num sistema químico sendo composto por dois componentes essenciais, o recetor, que se liga ao analito, e um transdutor que responde ao estímulo produzido por esta ligação e que se pode manifestar numa alteração do perfil de absorvância, variação ou extinção da emissão do sensor ou num sinal eletroquímico. A síntese orgânica permite a produção de quimiossensores modificáveis de forma a alterar a seletividade do recetor ou a sensibilidade do transdutor.⁷⁷

A fluorescência é um dos mecanismos de transdução mais poderosos para monitorização de reconhecimento químico devido à alta sensibilidade do método, baixo consumo de analitos e rápidas respostas.⁷⁸ O primeiro quimiossensor fluorescente foi reportado por Goppelsröder em 1867, para a determinação de Al^{3+} por formação de um quelato altamente fluorescente.⁷⁹

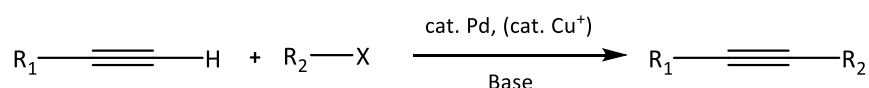
A aplicação dos primeiros sensores fluorescentes encontrava-se mais direcionada para a detecção de iões metálicos do que de aniões e espécies neutras, devido ao facto da complexação seletiva de iões metálicos em meio aquoso ser consideravelmente mais simples do que as espécies aniónicas e neutras. No entanto, a partir de 1980, os quimiossensores foram amplamente desenvolvidos e a extensão da

sua aplicabilidade aumentou de tal forma, que atualmente é possível incluir analitos de importância biológica.⁸⁰

A capacidade de enantiodiferenciação de analitos pela técnica de fluorescência pode utilizar unidades fluorogénicas covalentemente ligadas a recetores moleculares, como por exemplo calixarenos. Após coordenação do analito pela unidade de calixareno, a interação pode ocorrer por processos de extinção ou aumento da fluorescência da unidade de transdução, podendo servir para a avaliação qualitativa e quantitativa do analito.⁸¹

Os sensores fluorescentes sintetizados no âmbito desta dissertação foram preparados via acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara.

O processo de formação de ligações C-C catalisado por paládio que permite a ligação de um carbono sp terminal de um alcino com um carbono sp² de um halogeneto/triflato de arilo ou vinilo é comumente denominada de acoplamento cruzado de Sonogashira (Esquema I.7).⁸²



R₁: Alquilo, Arilo, SiR₃

R₂: Arilo, Vinilo

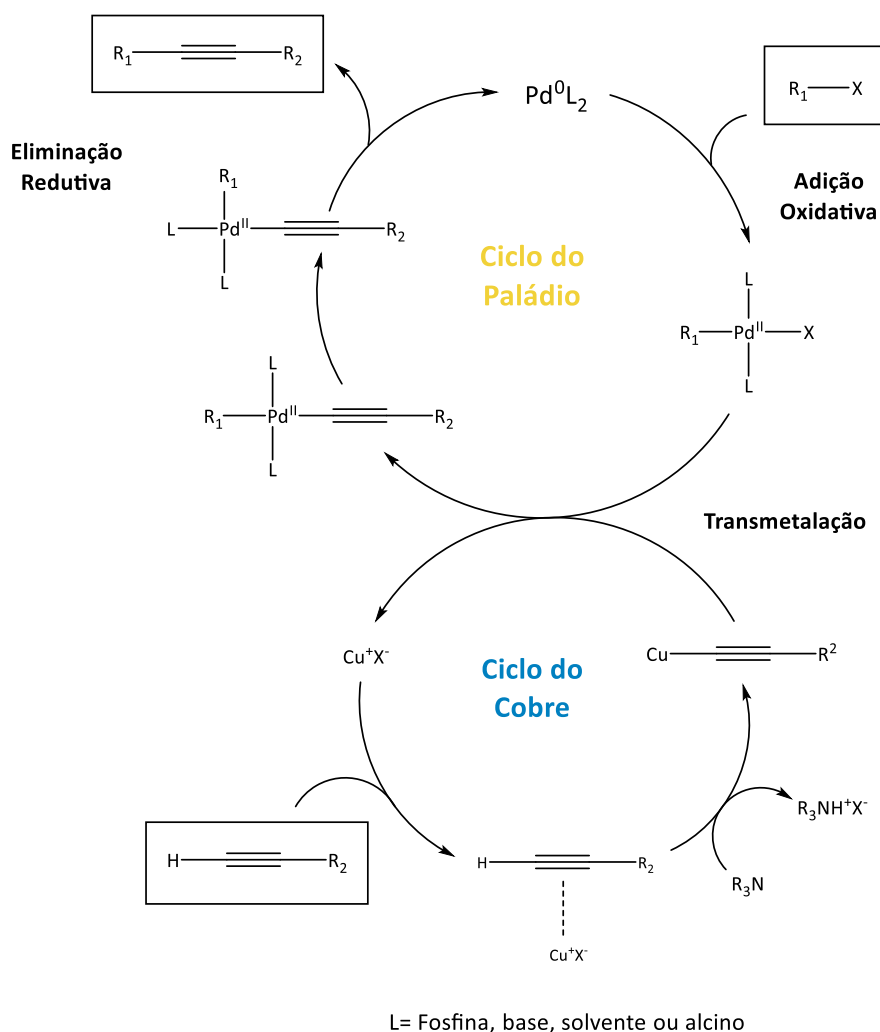
X: Cl, Br, I, OTf

Esquema I.7: Representação geral da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.⁸²

A sua descoberta foi feita em 1975 por Sonogahira, Hagihara e Tohda que desenvolveram um procedimento facilmente realizado à temperatura ambiente e catalisado por uma fonte de paládio combinado com um co-catalisador de cobre em solvente aminado.⁸³ Esta metodologia foi reportada pouco tempo depois de Cassar⁸⁴ e Heck⁸⁵ terem realizado este acoplamento catalisado apenas por paládio a temperaturas elevadas.

Apesar da adição do co-catalisador de cobre se revelar benéfica para o aumento da reatividade do sistema, esta também trouxe alguns contratempos ao desenvolvimento da reação como a necessidade de trabalhar em atmosfera inerte, ou seja, com total exclusão de oxigénio, a fim de reduzir o homocoplamento do alcino. Duas formas de minimizar o acoplamento oxidativo indesejado são a utilização de atmosfera redutora⁸⁶ ou a adição lenta do alcino.⁸⁷

Outros fatores importantes na reação de acoplamento cruzado são a reatividade do (pseudo)halogeneto, sendo que os substratos vinílicos são mais reativos que os substratos arílicos, e a qualidade do grupo de saída, sendo a ordem de reatividade destes grupos a seguinte: iodeto > triflato > brometo > cloreto.



Esquema I.8: Ciclo catalítico no acoplamento cruzado de Sonogashira.⁸²

O mecanismo da reação ainda não se encontra completamente definido devido à dificuldade em analisar o efeito cooperativo dos dois catalisadores metálicos. No entanto, é possível assumir que existem dois ciclos catalíticos independentes, o “ciclo do paládio” e o “ciclo do cobre” (Esquema I.8).

O primeiro ciclo exemplifica a formação clássica de novas ligações C-C, começando pela espécie cataliticamente ativa $Pd^{(0)}L_2$ formada a partir de pré-catalisadores como $Pd(PPh_3)_2(Cl)_2$ onde ocorre adição oxidativa após junção do (pseudo)halogeneto.

O segundo passo consiste na transmetalização entre o intermediário $[Pd^{(II)}R_1L_2X]$ e o acetileno de cobre formado no ciclo do cobre, seguida de eliminação redutiva, dando origem ao produto de acoplamento cruzado de Sonogashira.

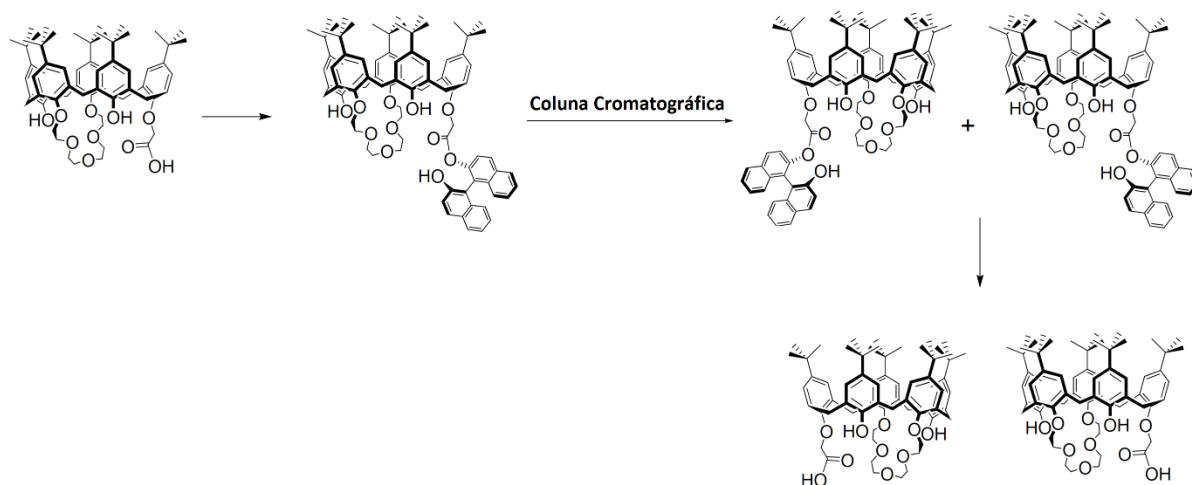
O produto de acoplamento oxidativo, resultante do acoplamento de Glaser, é formado através do intermediário $[Pd^{(II)}L_2(C\equiv CR_2)_2]$, que por eliminação redutiva origina o diino.

1.4.2-RESOLUÇÃO ÓTICA DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS

Inicialmente, a resolução ótica de CIQs foi conseguida por HPLC quiral. No entanto, as baixas quantidades obtidas de enantiômeros puros tornam este método inapropriado para *scale-up*, inviabilizando a utilização dos enantiômeros resolvidos em aplicações práticas. Ao longo dos anos foram desenvolvidos alguns métodos alternativos para o isolamento dos enantiômeros de CIQs que permitiram a sua obtenção em escalas preparativas, promovendo a sua aplicação em reconhecimento quiral e catálise assimétrica.⁶²

Um dos métodos de resolução ótica de CIQs envolve a separação de diastereómeros recorrendo a um agente de resolução, permitindo a sua posterior separação por cromatografia convencional (não quiral).

Um exemplo deste tipo de separação foi realizado por Huang e Chen que derivatizaram um calix[5]areno com (*R*)-BINOL permitindo a separação do par diastereomérico resultante por cromatografia em coluna convencional, terminando o processo com a remoção do agente de resolução (Esquema I.9).⁸⁸



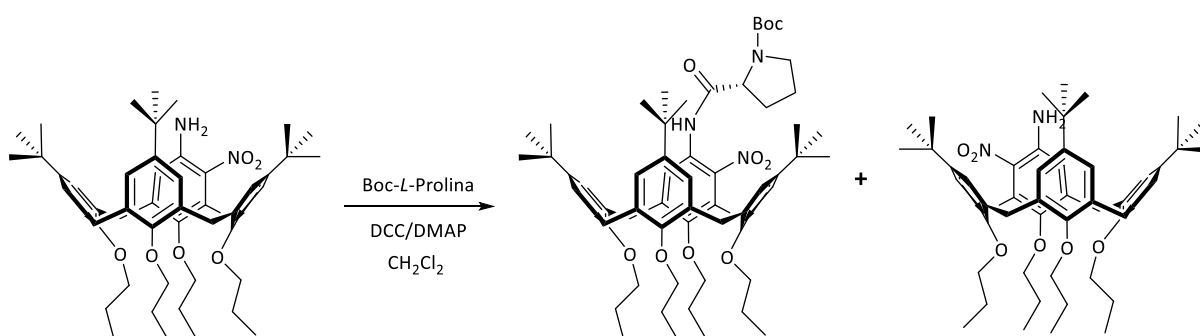
Esquema I.9: Resolução diastereomérica por coluna cromatográfica convencional.⁸⁸

Outros métodos cromatográficos reportados incluem a separação através de cromatografia em camada fina preparativa.⁸⁹

O segundo método clássico para resolução ótica de calixarenos inerentemente quirais é a cristalização. A cristalização com um agente de resolução é apenas viável se o CIQ apresentar na sua estrutura grupos com propriedades ácidas ou básicas, de forma a que o agente de resolução quiral e o racemato possam formar misturas de sais diastereoméricos, como é o caso dos derivados de calixarenos com grupos amino reportados por Shimizu *et al.*⁹⁰

Outro exemplo deste tipo de abordagem foi descrita por Kalchenko *et al.*⁹¹ que resolveram CIQs por recristalização de diastereómeros usando grupos (1S)-canforsulfonilo como agente de resolução.

Outro método de resolução ótica menos comum consiste na resolução cinética não-enzimática. Esta técnica baseia-se na diferença de reatividade dos enantiómeros para com um reagente ou catalisador quiral.⁹² Huang *et al.* reportaram a resolução cinética de um CIQ *meta*-substituído com um derivado de prolina (Esquema I.10), resultando elevados excessos diastereoméricos e enantioméricos.⁹³



Esquema I.10: Resolução cinética de CIQs.⁹³

I.4.3-APLICAÇÕES DOS CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS

Os fenómenos quirais como o reconhecimento quiral ou a catálise assimétrica são universais nos sistemas bioquímicos. A construção de recetores quirais artificiais para o estudo de fenómenos contribui para a elucidação do comportamento destes sistemas. Até à data, as aplicações dos CIQs focam-se na catálise assimétrica e na discriminação quiral.⁶²

Os enantiómeros de CIQs com duas unidades fosfina complexados com paládio-(2-metil-alil) e ródio-(norbornadieno) foram usados como catalisadores assimétricos em reações de hidrogenação e alquilação alílica, tendo sido obtidos excessos enantioméricos consideráveis (Figura I.12).⁹⁴

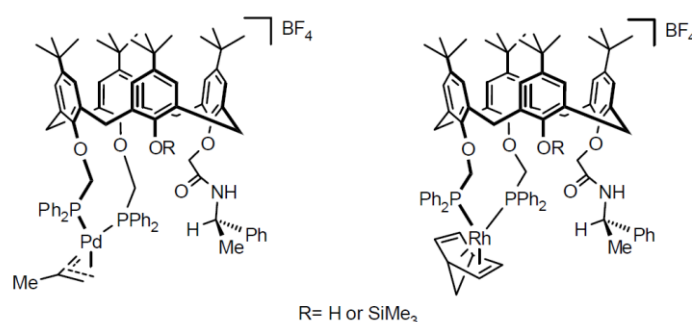


Figura I.12: Catalisadores assimétricos baseados em CIQs.⁹⁴

A adição de Michael assimétrica é bastante explorada para a avaliação do potencial catalítico dos CIQs, no entanto, e apesar de se observar enantiosseletividade, a indução de quiralidade por parte dos CIQs é bastante moderada.^{95,96}

O primeiro exemplo de reconhecimento quiral por parte de um CIQ foi reportado Jin *et al.*,⁹⁷ que sintetizaram sensores fluorescentes baseados em CIQs com duas unidades de pireno. Estes sensores foram utilizados na enantiodiferenciação dos ésteres metílicos da *L*-fenilalanina, *L*-alanina e *L*-fenilglicinol não se tendo, no entanto, observado capacidade enantiodiscriminadora por espectroscopia de fluorescência.

Mais recentemente, outro CIQ fluorescente foi testado no reconhecimento quiral de diversos aminoácidos, demonstrando elevada enantiosseletividade para com os enantiómeros do leucinol (Figura I.13).⁹⁸

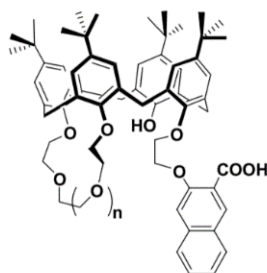


Figura I.13: CIQ usado no reconhecimento quiral do leucinol.⁹⁸

II-RESULTADOS E DISCUSSÃO

I.1 - PREÂMBULO

A proposta deste trabalho consiste na síntese e resolução ótica de uma família particular de calixarenos inerentemente quirais luminescentes (**Calix-OCP-CBZs**) que possuem quiralidade planar. O objetivo final envolveu a aplicação destes calixarenos enantiomericamente puros em processos de enantiodiferenciação de espécies moleculares com importância biológica.

Foram delineadas duas estratégias para a obtenção do par diastereomérico de calixarenos inerentemente quirais (CIQs) luminescentes. A primeira abordagem consistiu na funcionalização direta do bordo inferior de CIQs (**Calix-OCP-CBZs**) anteriormente sintetizados pelo grupo, com um agente homoquiral, o reagente comercial cloreto de (1*S*)-canforsulfonilo, levando à formação de um par diastereomérico fluorescente (**Calix-OCP-CBZ-CSs**); a separação dos diastereómeros *via* coluna cromatográfica convencional ou por recristalização, seguida da remoção do agente de resolução, resultaria na obtenção de CIQs enantiomericamente puros.

A segunda abordagem envolveu a construção do anel de oxaciclofano a partir de calixarenos 1,3-dissubstituído com unidades de (1*S*)-canforsulfonilo (**Calix-DiCS**) ou com unidades de (bromometil)benzilóxi (**2**), seguida de acoplamento cruzado de Sonogashira dos enantiómeros puros com unidades de etinil-carbazole e posterior resolução ótica pelos métodos anteriores.

A avaliação da formação de complexos diastereoméricos entre o racemato de **Calix-OCP-2-CBZ** e ácido (*R*)-mandélico foi realizada com o recurso a titulações por ¹H RMN.

Os CIQs luminescentes foram separados de forma analítica por HPLC quiral, possibilitando a realização, de ensaios de enantiodiferenciação por espectroscopia de fluorescência de estado estacionário com os enantiómeros do ácido mandélico.

I.2 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS LUMINESCENTES

Nesta Secção serão descritas as linhas sintéticas realizadas na preparação dos calixarenos inerentemente quirais na forma racémica, funcionalizados no bordo inferior com um anel de oxaciclofano e unidades fluorogénicas de etinil-carbazole e posterior introdução do agente homoquiral, levando assim à formação de um par diastereomérico (**Calix-OCP-CBZ-CS**; Figura II.1).

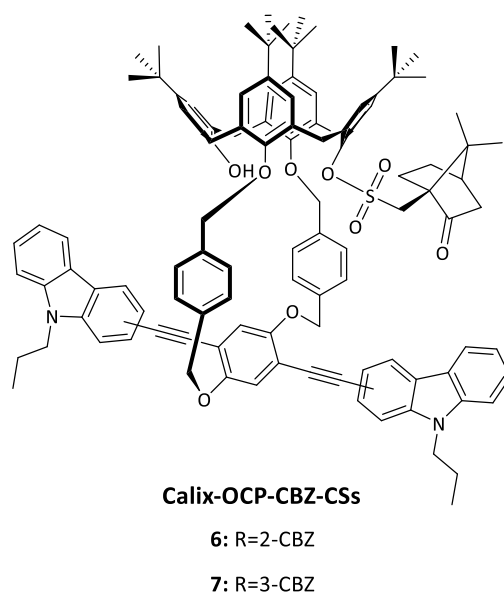
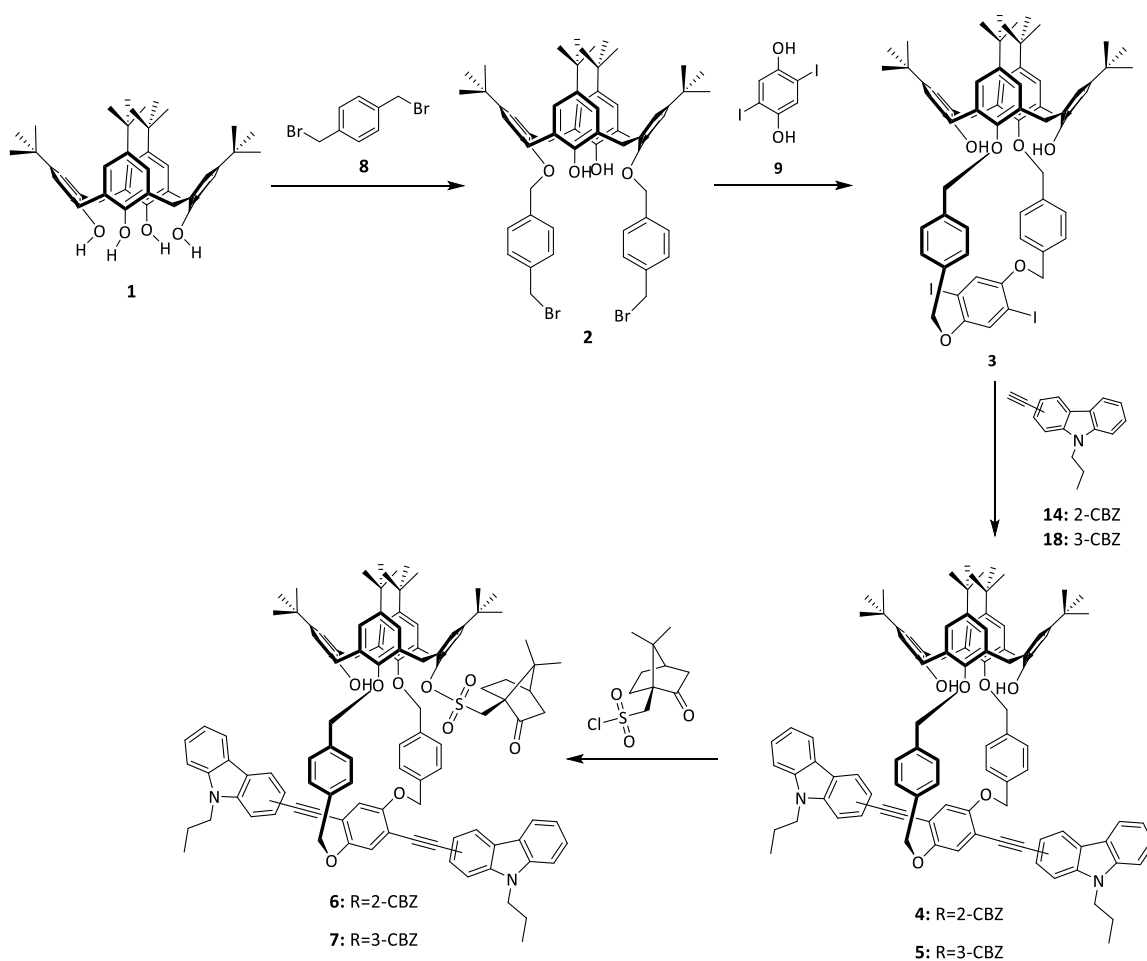


Figura II.1: CIQs luminescentes funcionalizados com unidades de (1S)-canforsulfonilo.

A linha sintética desenhada para a obtenção do racemato e conseqüente formação do par diastereomérico de CIQs encontra-se descrita no Esquema II.1:



Esquema II.1: Linha sintética para a obtenção dos diastereómeros de CIQs.

A discussão do procedimento experimental e caracterização dos compostos **1-7** será discutida de seguida.

II.1.1-SÍNTESE DOS RACEMATOS DE CALIX-OCP-CBZS

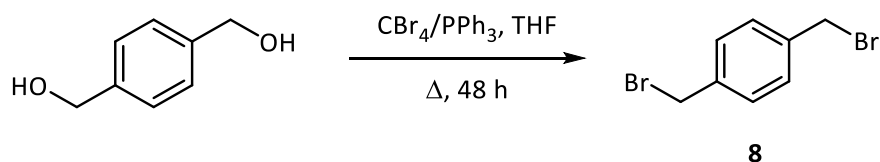
II.1.1.1- *p*-*tert*-Butilcalix[4]areno (**1**)

O composto **1** foi obtido através de procedimento adotado da literatura,⁹⁹ tendo como materiais de partida *p*-*tert*-butilfenol e formaldeído aquoso. Após avaliação da pureza por c.c.f. [(CH₂Cl₂:EP (1:1))] procedeu-se à sua caracterização estrutural por ¹H RMN e FTIR, confirmando a estrutura proposta.

O *p*-*tert*-butilcalix[4]areno foi usado como precursor dos derivados **2**, **20** (*vide* adiante) e **23** (*vide* adiante).

II.1.1.2- 25,27-Bis-(bromometil-benzilóxi)-26,28-dihidroxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (**2**)

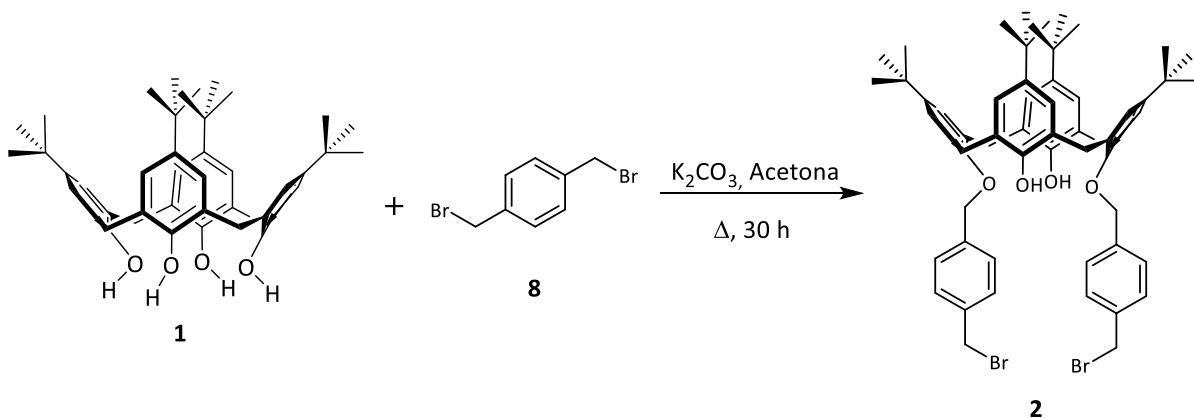
A síntese do derivado de calixareno **2** recorreu à utilização de 1,4-bis(bromometil)benzeno (**8**) que foi obtido via reação de Appel, a partir de 1,4-benzenodimetanol através de um procedimento descrito na literatura (Esquema II.2).¹⁰⁰



Esquema II.2: Síntese de 1,4-bis(bromometil)benzeno.¹⁰⁰

Após 48 horas de refluxo e recristalização de CHCl_3 , foi obtido 1,4-bis(bromometilbenzeno) (**8**) como um sólido branco cristalino em 81% de rendimento. A sua caracterização estrutural foi realizada por FTIR, observando-se a presença da banda correspondente à vibração da ligação C-Br a 580 cm^{-1} e por ^1H RMN que confirmou a ausência dos prótons dos grupos hidroxilo, originalmente presentes no m.p..

A preparação do derivado **2** envolveu a eterificação seletiva nas posições 1,3-distal na presença de um excesso do composto **8** com K_2CO_3 /acetona em refluxo (Esquema II.3).⁷⁵



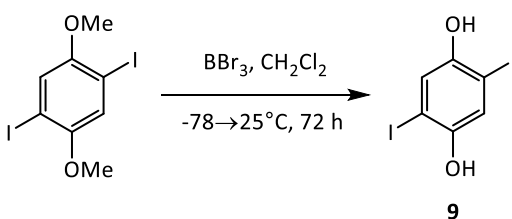
Esquema II.3: Síntese do derivado **2**.⁷⁵

Após purificação por cromatografia em coluna [CHCl_3 :Hex (2:1)], foi obtido um sólido branco amorfo em 37%. A sua pureza foi validada por FTIR, que analogamente ao composto **8** comprovou a existência da banda correspondente à vibração da ligação de deformação C-Br a 560 cm^{-1} . A análise de ^1H RMN permitiu validar a obtenção do produto dissustituído nas posições 1,3-distal na conformação em cone pela presença de um par de dupletos correspondentes às pontes metilénicas (ArCH_2Ar) com desvios químicos a 3,29 e 4,27 ppm.

Com o intuito de melhorar o rendimento desta reação, foi realizada uma alteração ao protocolo original, usando DMSO como solvente. No entanto o controlo por c.c.f. revelou a formação de uma m.r. complexa que não foi posteriormente processada.

II.1.1.3-Calix-OCP-Diiodo (3)

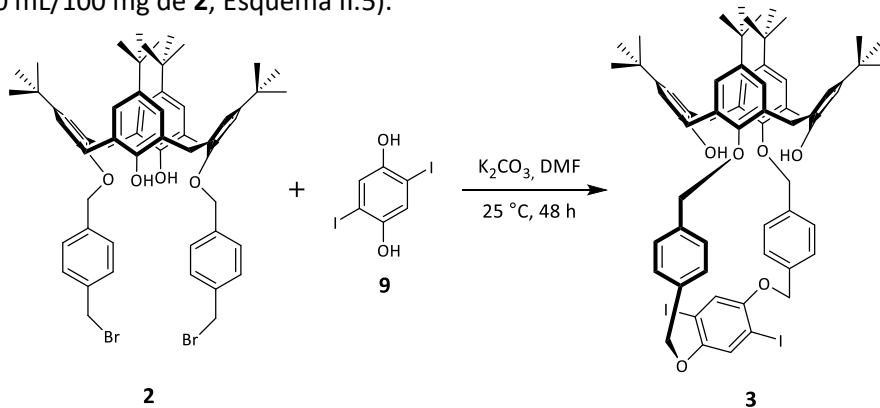
A preparação do derivado ciclizado **Calix-OCP-Diiodo (3)** envolveu a eterificação intramolecular entre **2** e 2,5-diiodo-1,4-hidroquinona (**9**), sendo este último composto obtido através da desmetilação de 2,5-diiodo-1,4-dimetóxi-benzeno. O esquema reacional para a obtenção do composto **9** encontra-se descrito no Esquema II.4.¹⁰¹



Esquema II.4: Síntese de 1,4-diiodohidroquinona.¹⁰¹

A reação foi realizada em condições anidras, através da adição gota-a-gota do tribrometo de boro (BBr_3) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Terminada a adição, a m.r. foi mantida a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 72h. Da recristalização de benzeno, foi obtido um sólido acastanhado em 68% cuja pureza foi avaliada por c.c.f. [$\text{AcOEt}:\text{Hex}$ (1:5)] e caracterização estrutural do composto realizada por FTIR (presença da banda correspondente à vibração da ligação $-\text{OH}$ a 3256 cm^{-1}) e ^1H RMN (sinal com desvio químico a 7,41 e 8,80 ppm correspondente aos prótons aromáticos e dos grupos hidroxilo, respetivamente).

A síntese de **Calix-OCP-Diiodo (3)** foi realizada através da ciclização intramolecular de **2** e **9** em DMF na presença de K_2CO_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48h. Com a finalidade de minimizar a formação de produtos poliméricos e favorecer a formação do anel de oxaciclofano, esta reação foi realizada em condições de alta diluição (80 mL/100 mg de **2**; Esquema II.5).³⁴



Esquema II.5: Síntese de **Calix-OCP-Diiodo**.³⁴

O produto bruto foi purificado por c.c. [AcOEt:Hex (1:5)] originando um sólido esbranquiçado em 41%, cuja caracterização estrutural por FTIR e ^1H RMN, validou a estrutura proposta de acordo com a literatura.³⁴

II.1.1.4-Calix-OCP-CBZ's (4-5)

Os derivados **Calix-OCP-2-CBZ (4)** e **Calix-OCP-3-CBZ (5)** resultaram do acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara entre **Calix-OCP-Diiodo (3)** e as unidades fluorogénicas de etinil-carbazole, originando calixarenos inerentemente quirais luminescentes racémicos. Foram preparadas duas unidades fluorogénicas de etinil-carbazole com padrões de substituição distintos na molécula de carbazole (2-etinil-9-propil-9*H*-carbazole (**14**) e 3-etinil-9-propil-9*H*-carbazole (**18**)); (Figura II.2).

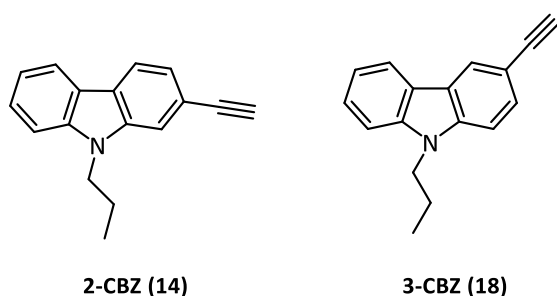
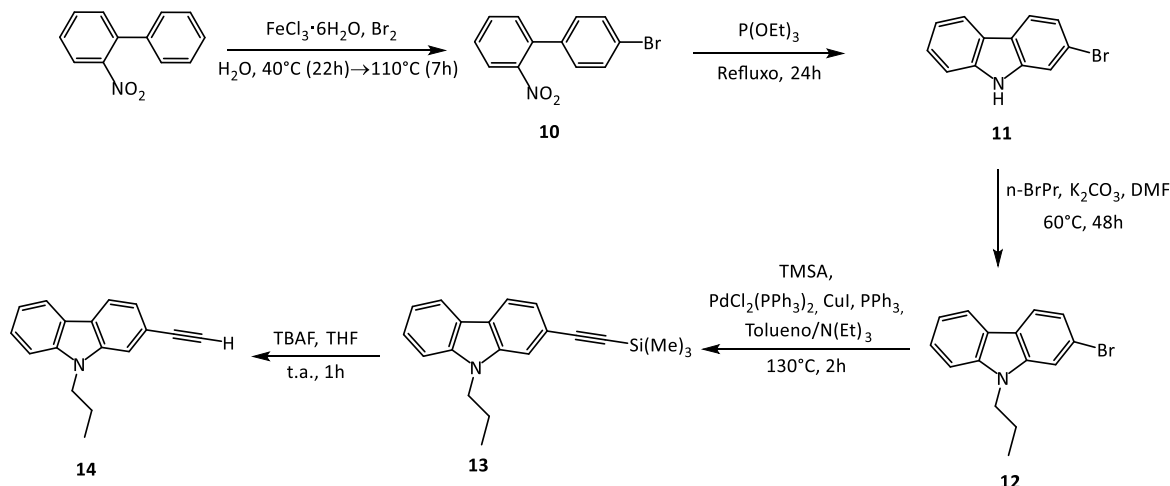


Figura II.2: Estruturas das unidades de carbazole.

A síntese do composto 2-etinil-9-propil-9*H*-carbazole (**14**) foi realizada por fecho do anel, uma vez que a funcionalização direta da posição 2 da molécula de carbazole se encontra inibida devido à maior reatividade da posição 3,¹⁰² sendo que a estratégia sintética adotada se encontra descrita no Esquema II.6.^{103,104}



Esquema II.6: Linha sintética para a obtenção do composto **14**.^{103,104}

A síntese do primeiro intermediário consistiu na bromação do reagente comercial 2-nitrobifenilo, tendo sido obtido o 4'-bromo-2-nitrobifenilo (**10**), como um sólido esverdeado em 47%.

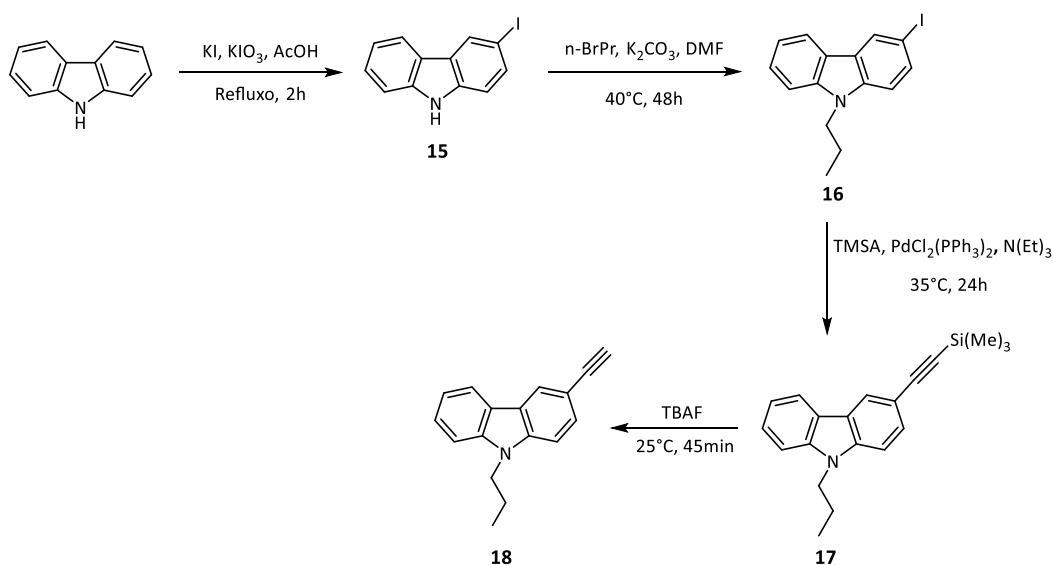
A reação de Cadogan foi realizada com trietilfosfite em condições de refluxo originando, após recristalização de etanol, 2-bromo-9*H*-carbazole (**11**) como um sólido bege em 44%.

A posterior alquilação de **11** (K_2CO_3 /1-bromopropano/DMF) durante 48h a 60°C conduziu à formação do respectivo composto alquilado (**12**) na forma de um óleo laranja-avermelhado que, após purificação por c.c. flash [$CHCl_3$:Hex (1:3)], originou um sólido branco em 64%.

O passo seguinte envolveu a etinilação de **12** por acoplamento cruzado de Sonogashira com TMSA ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, PPh_3 em Et_3N /tolueno em vaso fechado a 130°C), resultando na obtenção do produto sililado **13**, num curto período de tempo (3 horas). Durante o aquecimento, a m.r. inicialmente alaranjada adquiriu uma tonalidade escura. O sólido foi purificado por lavagem em coluna [CH_2Cl_2], originando um óleo acastanhado em 95%.

A última etapa desta linha sintética envolveu a desproteção do derivado sililado **13** com recurso a fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) em THF durante 1 hora seguida de purificação c.c. [$CHCl_3$:Hex (1:3)], originando 2-etinil-9-propil-9*H*-carbazole (**14**) como um óleo castanho-alaranjado em 71%. A pureza dos produtos foi avaliada por c.c.f. e a respetiva caracterização estrutural efetuada por FTIR e 1H RMN.

O composto **18** (3-etinil-9-propil-9*H*-carbazole) foi sintetizado via funcionalização direta uma vez que a posição 3 se encontra mais ativada face a eletrófilos. O plano sintético para a obtenção deste composto encontra-se representado no esquema abaixo (Esquema II.7).^{104,105}

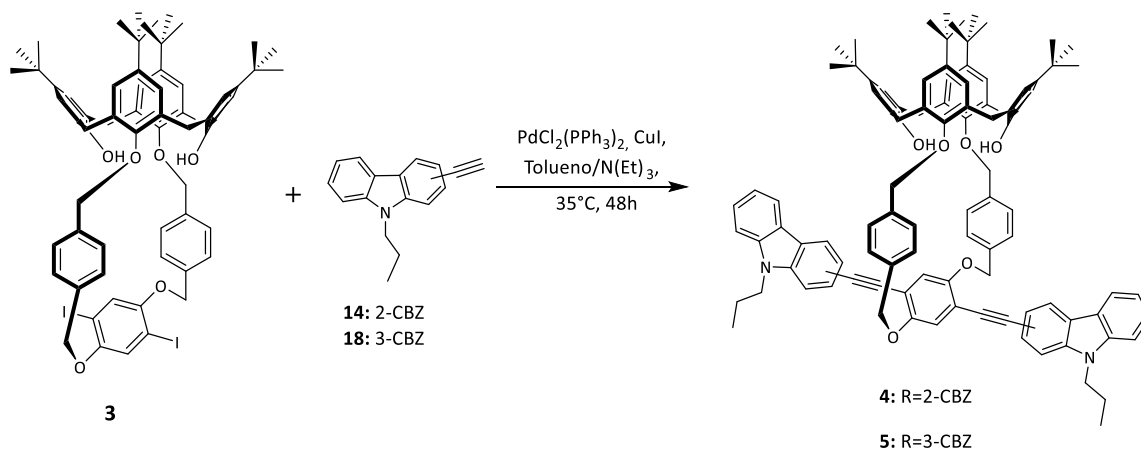


Esquema II.7: Linha sintética para a obtenção do composto **18**.^{104,105}

A preparação de 3-iodo-9*H*-carbazole (**18**) foi iniciada pela iodação do carbazole conduzindo à obtenção de **15** como um sólido acastanhado em 66%. Este último, foi alquilado com 1-iodopropano na presença de K_2CO_3 em DMF originando 3-iodo-9-propil-9*H*-carbazole (**16**) como um óleo alaranjado que após adição de AcOEt/hexano, precipitou como um sólido laranja em 72%.

A obtenção de 9-propil-3,6-bis((trimetilsili)etnil)-9*H*-carbazole (**17**) foi realizada recorrendo ao acoplamento de **16** com TMSA segundo o procedimento de Sonogashira, na presença de $Pd(PPh_3)_2Cl_2/CuI$ em Et_3N , sendo isolado como um sólido castanho em 60%; após desproteção deste último foi obtido 3-etnil-9-propil-9*H*-carbazole (**18**) como um óleo acastanho em 56% após lavagem em coluna de cromatografia [$CHCl_3$:Hex (1:3)]. A análise por FTIR e 1H RMN confirmaram a estrutura do produto.

O acoplamento de Sonogashira entre o oxaciclofano-diiodo **3** e as unidades fluorescentes de carbazole **14** e **18**, originou **Calix-OCP-2-CBZ (4)** e **Calix-OCP-3-CBZ (5)**, respetivamente. A reação encontra-se descrita no Esquema II.8.⁷⁵



Esquema II.8: Síntese dos compostos **4** e **5**, via acoplamento cruzado de Sonogashira.⁷⁵

O procedimento envolveu a adição de sistema catalítico $Pd(PPh_3)_2Cl_2/CuI$ a uma solução contendo o composto **3** em tolueno e Et_3N , seguida da adição da unidade de carbazole em atmosfera inerte e sob condições anidras. Ambas as reações decorreram a $35^\circ C$, sob agitação, durante 48 horas, tendo o controlo por c.c.f. [$AcOEt$:Hex (1:4)] revelado o consumo do m.p, a formação dos produtos desejados (**4** e **5**) e de um produto resultante do acoplamento oxidativo entre duas unidades de carbazole. Após recristalização de $CHCl_3$ /Hex, ambos os compostos foram obtidos na forma de sólidos amarelos com rendimento de 61% e 69%, respetivamente. A sua pureza foi avaliada por c.c.f. [$AcOEt$:Hex (1:5)] e a sua caracterização estrutural foi efetuada por FTIR e 1H RMN.

Da análise dos espectros de FTIR dos compostos **4** e **5** foi verificada a presença das bandas correspondentes à vibração etinílica de extensão a 2206-2209 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$) e à vibração de extensão do grupo hidroxilo da unidade de calixareno (*ca.* 3451-3455 cm^{-1}). Adicionalmente foi possível observar a ausência da banda relativa à vibração da ligação C-I (1017 cm^{-1}).

A caracterização por ^1H RMN validou as estruturas dos **CALIX-OCP-CBZs**, identificando-se para ambos os compostos os sinais característicos da unidade de calix[4]areno através da presença de dois singletos na razão de 1:1 relativos aos grupos *terc*-butilo (δ 0,87-0,88 ppm para os anéis B e (δ 1,28 ppm para os anéis A).

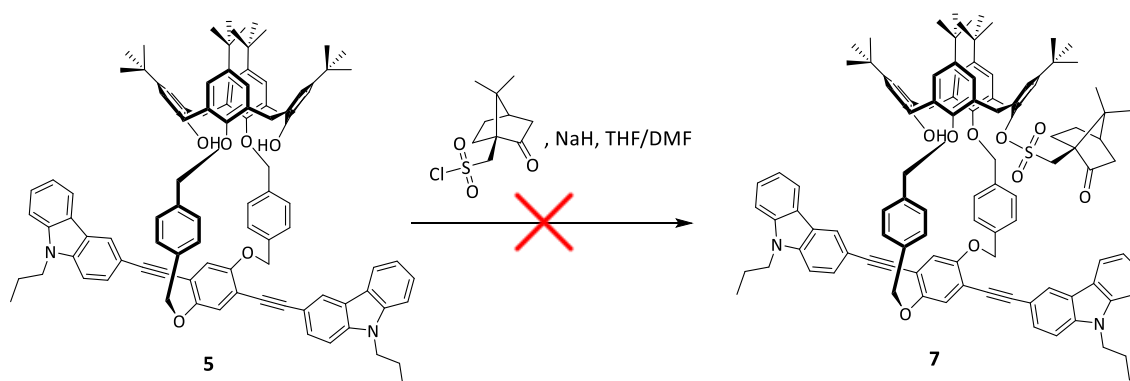
A conformação em cone do macrociclo, para o composto **4**, foi confirmada pela presença de dois pares de dupletos a aproximadamente a 3.24 e 3.33 ppm ($J=13.0$ e 13.2 Hz, respetivamente) e a 4.32 e 4.35 ppm ($J=13.2$ Hz) relativos aos prótons equatoriais e axiais das pontes de metileno, respetivamente. Os sinais relativos aos prótons benzílicos surgem na forma quatro pares de dupletos situados a 4.92, 5,04, 5.32 e 5.56 ppm.

De igual modo também se verificou a exclusividade da conformação em cone do composto **5**, que foi confirmada pela presença de dois pares de dupletos a aproximadamente a 3.21 e 3.33 ppm ($J=13.0$ e 13.2 Hz, respetivamente) e a 4.33 e 4.34 ppm ($J=13.2$ Hz) relativos aos prótons equatoriais e axiais das pontes de metileno, respetivamente. Os sinais relativos aos prótons benzílicos surgem na forma quatro pares de dupletos situados a 4.93, 5.10, 5.32 e 5.58 ppm.

II.1.1.5-Calix-OCP-CBZ-CSs

Tendo como objetivo a síntese dos derivados diastereoméricos de CIQs **6** e **7** foi idealizada a reação representada no esquema Esquema II.9 que consiste na introdução de um agente de resolução (cloreto de (1S)-canforsulfonilo; **CCS**) no bordo inferior do calixareno. Posteriormente, as misturas diastereoméricas de **6** e **7**, sofreriam um processo de separação por métodos convencionais, como a cromatografia em coluna não-quiral ou cristalização, sendo resolvidas nos seus enantiómeros após remoção do agente de resolução.

A preparação de **Calix-OCP-3-CBZ-CS** foi realizada na presença de NaH e numa mistura de THF:DMF (16:1) em atmosfera inerte e condições anidras. O primeiro passo da reação envolveu a formação do ião fenolato do composto **5** na presença da base, seguida de ataque nucleófilo ao grupo clorosulfonilo. A reação encontra-se descrita no Esquema II.9.



Esquema II.9: Tentativa de síntese do composto 7.

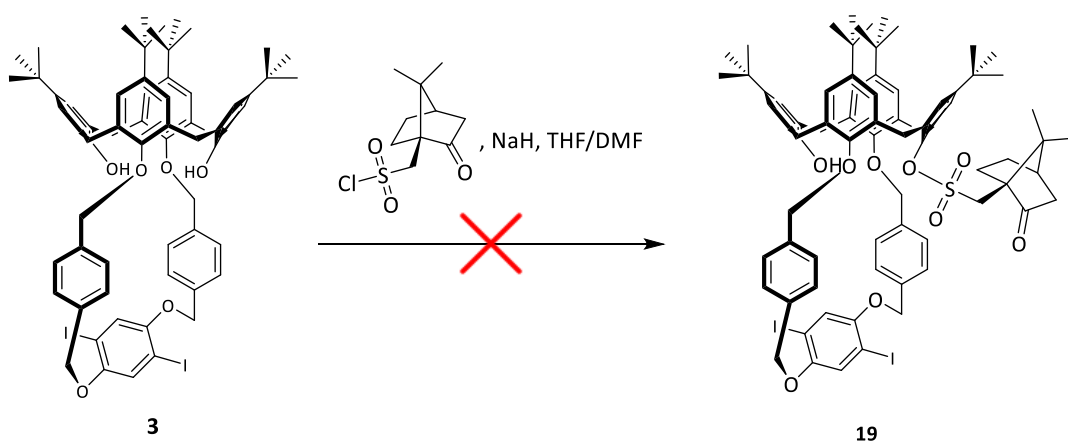
Nos ensaios preliminares para a realização desta reação, foi usado um excesso de base e de agente de resolução em relação ao m.p. **Calix-OCP-3-CBZ**. Após 44 h de reação, a análise qualitativa por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (70:30)] indicou a manutenção do m.p., acompanhado da presença de vários produtos em baixa conversão.

Com o intuito de proceder à caracterização estrutural dos produtos obtidos, a m.r. foi purificada por c.c.f. preparativa, não tendo sido conclusiva a análise dos espectros de ^1H RMN das frações isoladas.

Uma possível explicação para o resultado anterior pode ser encontrada na baixa reatividade exibida pelos grupos hidroxilos fenólicos do calixareno, resultante do elevado impedimento estereoquímico causado pela presença dos grupos *terc*-butilo na coroa superior que conduzem ao achatamento do cone, dificultando o ataque nucleófilo ao agente de resolução. Adicionalmente, a própria estrutura bicíclica do **CCS**, pode igualmente prejudicar o acesso a centro reativo do calixareno.

Face aos resultados obtidos para a canforsulfonilação de **Calix-OCP-3-CBZ**, esta reação não foi realizada com o seu homólogo **Calix-OCP-2-CBZ** (**4**).

Acreditando que o insucesso da reação anterior se baseou em constrangimentos estereoquímicos causados pelas unidades de etinil-carbazole, as mesmas condições de canforsulfonilação foram aplicadas ao precursor dos **Calix-OCP-CBZs** (composto **3**; Esquema II.10).



Esquema II.10: Tentativa de canforsulfonilação do composto **3**.

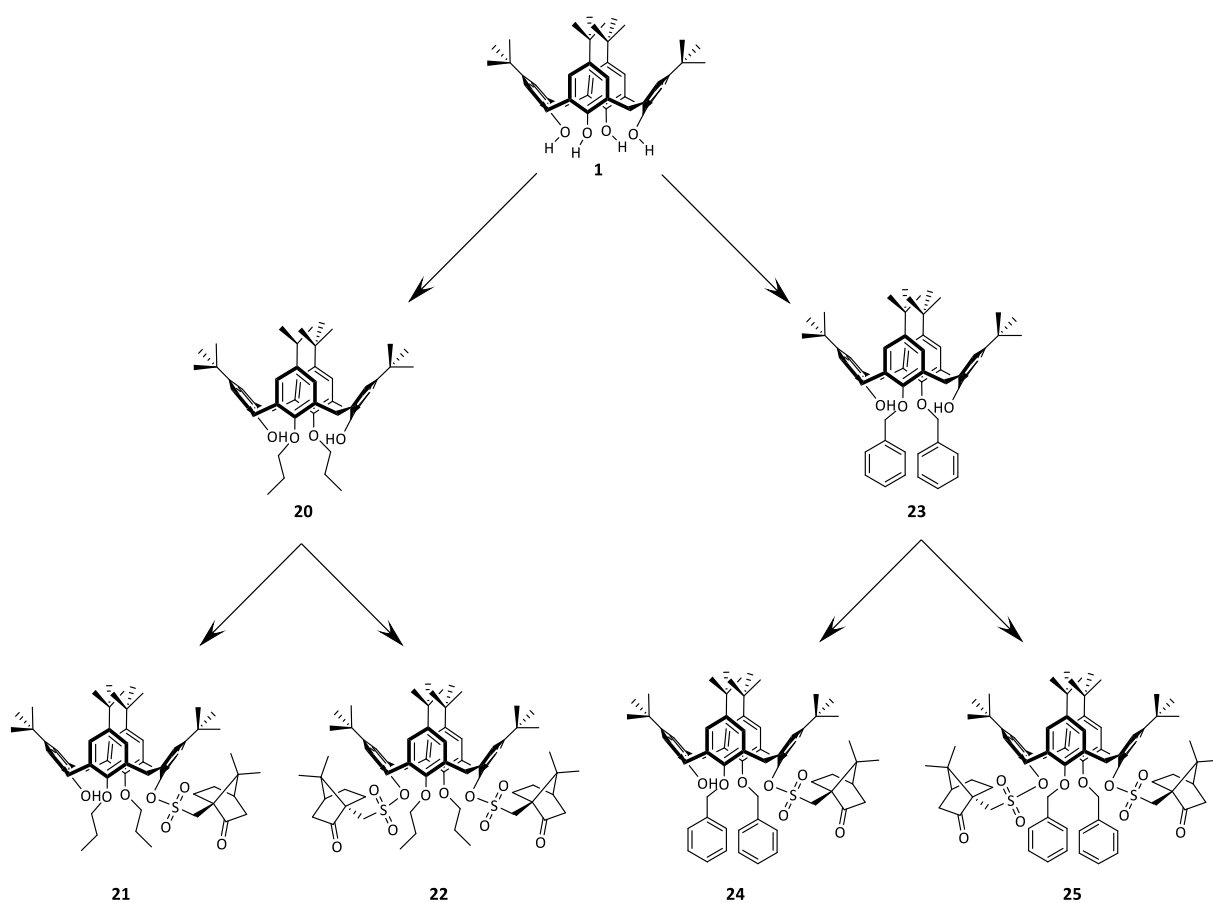
A avaliação por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (80:20)] da reação anterior, revelou ao fim de 16 horas de refluxo uma situação idêntica à observada na síntese com o **Calix-OCP-3-CBZ**, ou seja, a manutenção de m.p., acompanhada pela formação de produtos em baixa conversão. Após o isolamento dos produtos obtidos, por c.c.p. [CH_2Cl_2 :Hex (80:20)] foi efetuada a sua análise por ^1H RMN que se mostrou inconclusiva.

Apesar das várias tentativas de canforsulfonilação do sistema fluorescente **Calix-OCP-2-CBZ (4)** e do seu precedente **Calix-OCP-Diodo (3)**, variando as quantidades de base e de agente de resolução, não foi possível a obtenção dos compostos pretendidos, tendo esta linha sintética sido abandonada.

II.2-COMPOSTOS MODELO DE CALIXARENOS CANFORSULFONADOS

Devido ao insucesso nas tentativas de introdução direta do agente de resolução nos compostos baseados em calixarenos com maior complexidade (**Calix-OCP-CBZs**) e seu precursor (**Calix-OCP-Diiodo**) apresentados anteriormente, recorreu-se à utilização de derivados de calixarenos com menor impedimento estereoquímico para o estudo da reação de canforsulfonilação.

Este sub-capítulo descreve as linhas sintéticas para a obtenção de calixarenos canforsulfonados (**Calix-CSs; 21-22/24-25**), usados como compostos modelo para o estudo da reação de introdução do grupo (1S)-canforsulfonilo no(s) grupo(s) hidróxilo(s) fenólico(s) do calixareno (Esquema II.11).



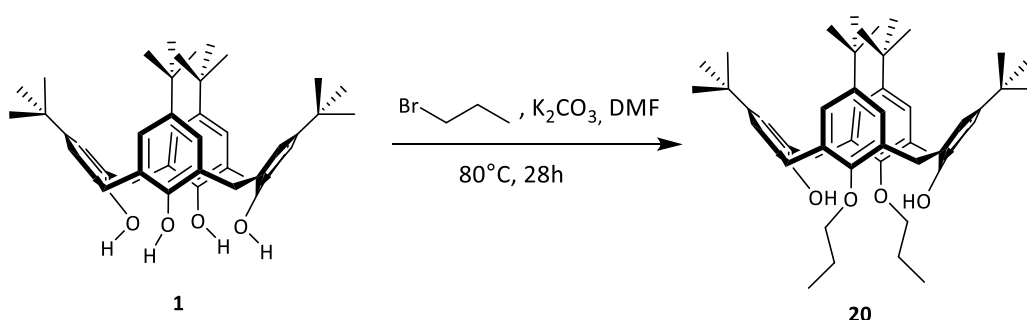
Esquema II.11: Linha sintética para a obtenção de calixarenos canforsulfonados.

II.2.1-SÍNTESE DOS COMPOSTOS MODELO

Devido à presença de menor impedimento estereoquímico e do mesmo padrão de substituição no bordo inferior, foram selecionados como compostos modelo, os calixarenos contendo grupos propilo (**Calix-Di-Pr**; **20**) e benzilo (**Calix-Di-Bn**; **23**) nas posições 1,3-distal.

II.2.1.1- 25,27-Dipropóxi-26,28-dihidroxi-*p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**20**)

O derivado de calix[4]areno dipropilado **20** foi obtido via eterificação do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno **1** com 1-bromopropano em DMF na presença de K_2CO_3 (Esquema II.12).¹⁰⁶



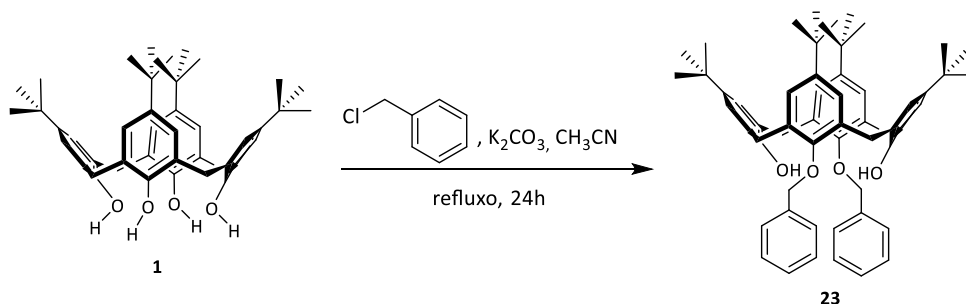
Esquema II.12: Síntese do composto **20**.¹⁰⁶

Após recristalização de $CH_2Cl_2/MeOH$ foi obtido um sólido amarelo-esbranquiado em 44%. A sua caracterização estrutural foi realizada por FTIR e 1H RMN (*vide* Parte Experimental). A presença exclusiva do macrociclo na conformação em cone e do posicionamento dos grupos propilo nas posições 1,3-distal foi validada através do espectro de 1H RMN, pela existência de apenas dois dupletos correspondentes aos prótons das pontes metilénicas com desvios químicos a 3,32 e 4,31 ppm. Adicionalmente, foi possível identificar todos os sinais referentes aos grupos propilo (CH_3 -: tripleto a δ 1,23 ppm, $-CH_2-$: multiplete a δ 1,98-2,11 ppm e $-OCH_2-$: multiplete a δ 3,92-4,00 ppm), bem como os singletos dos grupos *tert*-butilo (δ 1,02 e 1,28 ppm) e dos grupos hidroxilo (δ 7,93 ppm).

II.2.1.2- 25,27-Dibenzilóxi-26,28-dihidroxi-*p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**23**)

O composto dibenzílico **23** foi selecionado como composto modelo, além das razões anteriormente apontadas, pela sua semelhança com a parte superior do anel de oxaciclofano dos compostos **Calix-OCP-CBZs**.

Este derivado foi sintetizado através da reação de **1** na presença de cloreto de benzilo em CH₃CN e K₂CO₃ como base (Esquema II.13).¹⁰⁷



Esquema II.13: Síntese do composto **23**.¹⁰⁷

Foi obtido um sólido branco após recristalização de CHCl₃/MeOH em 67%. A estrutura do composto **23** foi validada por FTIR e ¹H RMN (*vide* Parte Experimental). À semelhança do derivado **20**, a análise por ¹H RMN confirmou a ocorrência de eterificação seletiva nas posições 1,3-distal e a existência do macrociclo na conformação em cone (sinais das pontes de metileno na forma de dois dupletos com desvios químicos a 3,26 e 4,28 ppm para os prótons equatoriais e axiais, respetivamente).

II.2.2-CANFORSULFONILAÇÃO DE COMPOSTOS MODELO

O procedimento geral da reação de canforsulfonilação iniciou-se pela dissolução do calixareno numa mistura de solventes THF:DMF (16:1) seguida de adição da base. Após 1 hora de agitação, o cloreto de (1S)-canforsulfonilo (**CCS**) dissolvido em THF foi adicionado gota-a-gota, deixando-se a m.r. em agitação a 25°C até o controlo por c.c.f. validar o fim da reação.

Foram encontradas algumas adversidades, aquando da adição da solução de **CCS** verificou-se a alteração de aspeto da m.r. para um gel, dificultando a agitação eficaz da mesma. O controlo por c.c.f. permitiu concluir que após gelificação não houve progressão da reação. Este problema foi ultrapassado, dissolvendo o cloreto de (1S)-canforsulfonilo no dobro de volume original de THF.

Foram ensaiadas várias condições reacionais (Tabela II.1), nomeadamente o tipo e a quantidade de base, a quantidade de cloreto de (1S)-canforsulfonilo (1,05 a 5,5 equivalentes) e a temperatura da reação (35 e 50°C).

As bases testadas nestas reações foram o hidreto de sódio (NaH) e *n*-Butil-Lítio (*n*-BuLi) em quantidades que variaram entre 1,1 e os 10 equivalentes. Nos ensaios em que foi usado *n*-BuLi, o controlo por c.c.f. revelou uma m.r. mais complexa, possivelmente justificada pela natureza mais nucleófila desta base.

Das várias reações realizadas, pelo menos uma destas duas condições foi sempre verificada: manutenção de m.p. ou mistura de produtos mono- e dissustituídos, sendo que com nenhuma das relações molares base:CCS testadas foi possível obter seletivamente o produto mono- ou dissustituído sem a presença de m.p. (Tabela II.1).

Tabela II.1: Condições reacionais usadas na canforsulfonilação dos compostos **20** e **23**.

Entrada	Material de partida	Base	[Base] (eq.)	[CCS] (eq.)	T (°C)	Manutenção de m.p.	Produto Mono- ou Dissustituído
1	20	NaH	2,2	1,1	35	Sim	Ambos
2	20	NaH	3	1,2	35	Sim	Mono
3	20	NaH	2,2	2,2	35	Sim	Mono
4 ^a	20	NaH	2,2	2,2	35	Sim	Mono
5	20	NaH	6,0	2,2	50	Sim	Mono
6	20	NaH	1,5	3,0	35	Sim	Mono
7	20	NaH	2,2	3,0	35	Sim	Mono
8	20	NaH	6,0	3,3	35	Não	Ambos
9	20	NaH	1,5	4,0	35	Sim	Mono
10	20	NaH	10	5,5	35	Não	Ambos
11 ^b	20	<i>n</i> -BuLi	1,2	1,05	35	Sim	Mono
12 ^c	20	<i>n</i> -BuLi	1,2	1,05	35	Sim	Ambos
13 ^b	20	<i>n</i> -BuLi	3,0	1,2	35	Não	Ambos
14 ^c	20	<i>n</i> -BuLi	3,0	1,2	35	Sim	Mono
15 ^b	20	<i>n</i> -BuLi	6,0	3,3	35	Sim	Ambos
16 ^c	20	<i>n</i> -BuLi	6,0	3,3	35	Não	Ambos
17 ^c	23	NaH	1,1	1,1	35	Sim	Ambos
18	23	NaH	2,2	2,2	35	Sim	Ambos
19	23	NaH	6,0	3,3	35	Não	Ambos

^aCH₃CN usado como solvente; ^bAdição de *n*-BuLi realizada a -20 °C; ^cAdição de *n*-BuLi realizada a -78 °C.

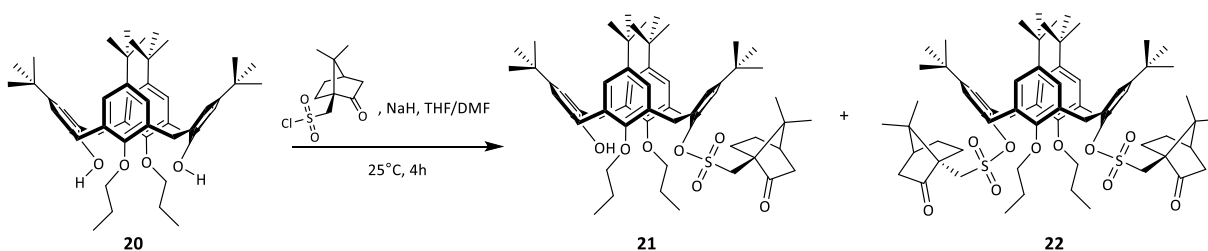
Nas reações em que foi usado uma quantidade de 1,05 eq. de cloreto de (1S)-canforsulfonilo (entradas 12 e 13, Tabela II.1), verificou-se a presença do produto dissustituído, comprovando que o composto monofuncionalizado é um substrato mais reativo que o composto de partida.

O aumento da temperatura da reação de 35°C para 50°C (entrada 5, Tabela II.1), embora com alteração simultânea de outros parâmetros da reação (quantidade de base e CCS), não conduziu a um melhoramento da seletividade da reação.

Perante estas evidências, foram escolhidas condições reacionais que conduziram ao consumo total de m.p. e à formação dos produtos mono- e dissustituídos; a análise qualitativa por c.c.f. destas reações demonstrou que estes dois produtos eram obtidos numa relação aproximadamente equimolar. Face aos resultados anteriormente obtidos, foram usados 6 eq. de NaH, 3,3 eq. de **CCS** a 35°C para a síntese dos pares dipropilados **21** e **22** (entrada 8, Tabela II.1) e dibenzílicos **24** e **25** (entrada 19, Tabela II.1).

II.2.2.1-Calix-DiPr-CSs (**21** e **22**)

Os calixarenos canforsulfonados derivados de calix[4]areno dipropilado (**20**) foram obtidos por formação do ião fenolato na presença de NaH seguida de ataque nucleófilo ao grupo sulfonilo do agente de resolução. Após 4 horas de reação o controlo por c.c.f. [CH₂Cl₂] validou o consumo de m.p e a formação de dois produtos em quantidades aproximadas. A reação encontra-se descrita no Esquema II.14.



Esquema II.14: Síntese dos derivados canforsulfonados de **Calix-DiPr 21** e **22**.

O controlo por c.c.f. [CH₂Cl₂:MeOH (99:1)] da reação do derivado **20** revelou, ao fim de 72 horas, a formação dos produtos mono e dissustituído desejados sem manutenção de material de partida.

O processamento da m.r. originou, após cromatografia em coluna, os compostos **Calix-DiPr-CS (21)** e **Calix-DiPr-DiCS (22)** como sólidos brancos em 30 e 34%, respetivamente. Ambos os compostos foram caracterizados por FTIR, ¹H RMN e AE.

Da análise do espetro de FTIR do composto **22** verificou-se a ausência da banda do grupo hidroxilo (-OH) a 3400 cm⁻¹, presente no m.p. (3440 cm⁻¹) e no derivado monossustituído **21** (3436 cm⁻¹). Adicionalmente, foi observado para os compostos **21** e **22** o aparecimento das bandas a frequências correspondentes aos grupos carbonilo C=O (ca. 1752 cm⁻¹) e aos grupos sulfonatos (R-SO₂-OR) das unidades de canforsulfonilo (1346 e 1361 cm⁻¹, para o composto **21** e **22**, respetivamente).

A análise por ¹H RMN confirmou inequivocamente as estruturas propostas para os compostos **21** e **22**.

Da avaliação do espectro de ^1H RMN do derivado **Calix-DiPr-DiCS (22)** (Figura II.3) foi possível identificar dois singletos respeitantes aos grupos *terc*-butilo (δ 0.85 e 1.31 ppm) e outros dois atribuídos aos 12 protões presentes nos quatro grupos metilo das unidades de canforsulfonilo (δ 0.93 e 1.19 ppm). Avaliação idêntica efetuada ao espectro do composto **21** (*vide* Parte Experimental) revelou a presença de quatro singletos relativos aos grupos *terc*-butilo (δ 0.77, 0.85, 1.34 e 1.35) e um par de singletos (δ 1.10 e 1.30) referentes aos 6 protões dos grupos CS-CH₃.

O resultado das integrações anteriores, juntamente com o singuleto com desvio químico a 6.44 ppm atribuído ao protão do grupo hidroxilo no espectro de **21**, permitiu validar inequivocamente a existência de compostos com padrões de substituição distintos, nomeadamente de um produto monossustituído (**Calix-DiPr-CS; 21**) e de outro dissustituído (**Calix-DiPr-DiCS; 22**).

As ressonâncias relativas aos protões metilénicos equatoriais surgem a 3.21-3.28 ppm sobrepostos com protões do grupo canforsulfonilo e a 4.43 ppm são assinalados sob a forma de um duplo duplete os quatro protões axiais das pontes de metileno, validando a conformação cone do calixareno.

No espectro da Figura II.3 foi ainda possível identificar os diversos picos relativos aos protões das duas unidades de CS, assim como os sinais dos grupos propilo e dos anéis aromáticos do calixareno.

O recurso a espectros bidimensionais de COSY e NOESY permitiram validar a análise anteriormente apresentada (ver Anexos).

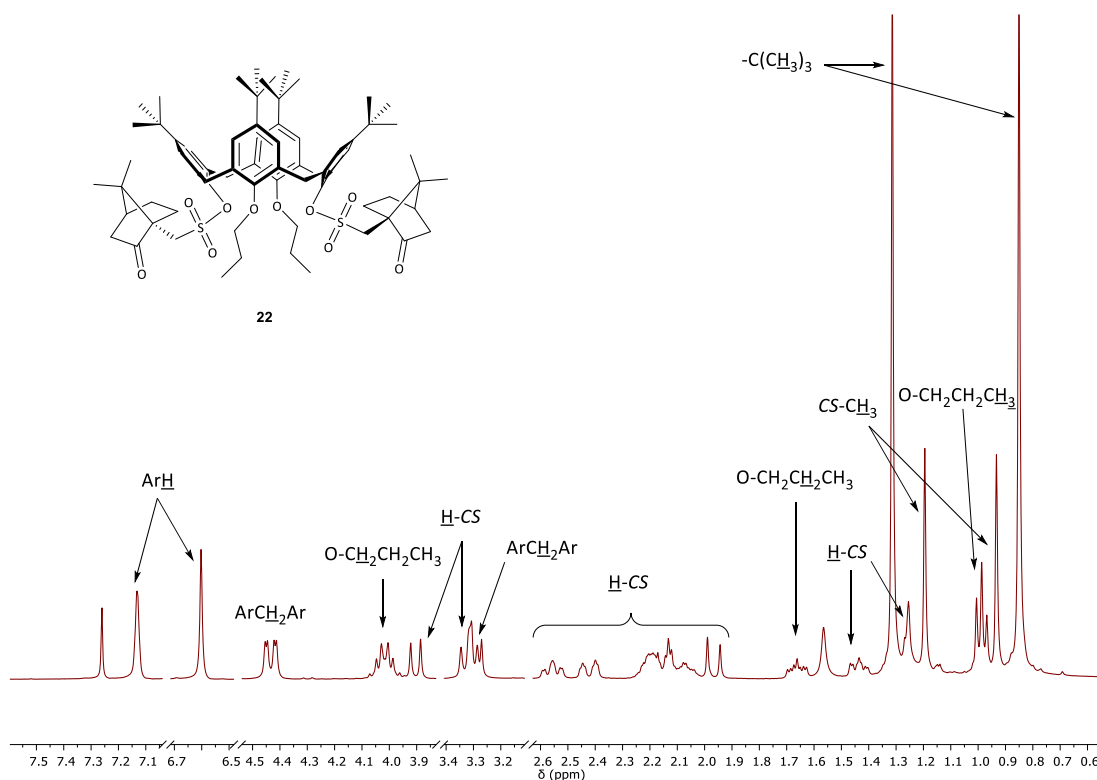
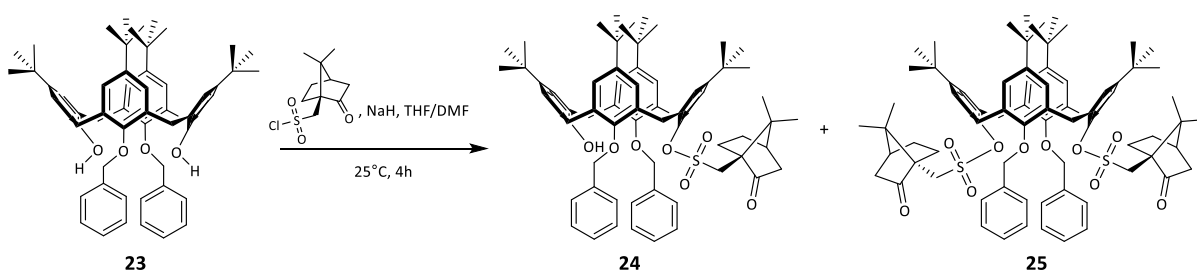


Figura II.3: Espectro de ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) de **Calix-DiPr-DiCS (22)**.

A ausência de simetria do composto monosubstituído **Calix-DiPr-CS (21)** traduziu-se numa maior complexidade no espectro de ^1H RMN (*vide* Parte Experimental) deste produto face ao seu homólogo dissustituído.

II.2.2.2-Calix-DiBn-CSs (24 e 25)

Condições idênticas às anteriormente descritas para os derivados de **Calix-DiPr-CSs** foram usadas para a síntese dos calixarenos canforsulfonados a partir de **Calix-DiBn (23)**. O controlo por c.c.f. [CH_2Cl_2] validou após 4 horas de reação o consumo de m.p. A reação encontra-se descrita no esquema seguinte.



Esquema II.15: Síntese dos derivados canforsulfonilados de **Calix-DiPr 24 e 25**.

Após *work-up* e lavagem até pH neutro, o extrato bruto foi purificado por c.c. [CH_2Cl_2 :MeOH (99,5:0,5)] originando os derivados benzílicos monosubstituído (**24**) e dissustituído (**25**) como sólidos brancos em 31 e 28%, respetivamente. A caracterização estrutural dos compostos anteriores foi efetuado através de FTIR, ^1H RMN e AE.

+A figura seguinte estabelece a comparação entre os espectros de FTIR do m.p. e dos calixarenos canforsulfonados **Calix-DiBn-CSs** (Figura II.4). Para ambos os derivados **24 e 25** foi verificada a presença das bandas correspondentes à vibração de extensão da ligação C=O (*ca.* 1750 cm^{-1}) e a 1375 cm^{-1} a banda do grupo sulfonato ($\text{R-SO}_2\text{-OR}$) das unidades de canforsulfonilo, ausentes no m.p. (**23**). Adicionalmente, verificou-se para o composto **25** a ausência da banda correspondente ao grupo hidroxilo (-OH) a 3440 cm^{-1} .

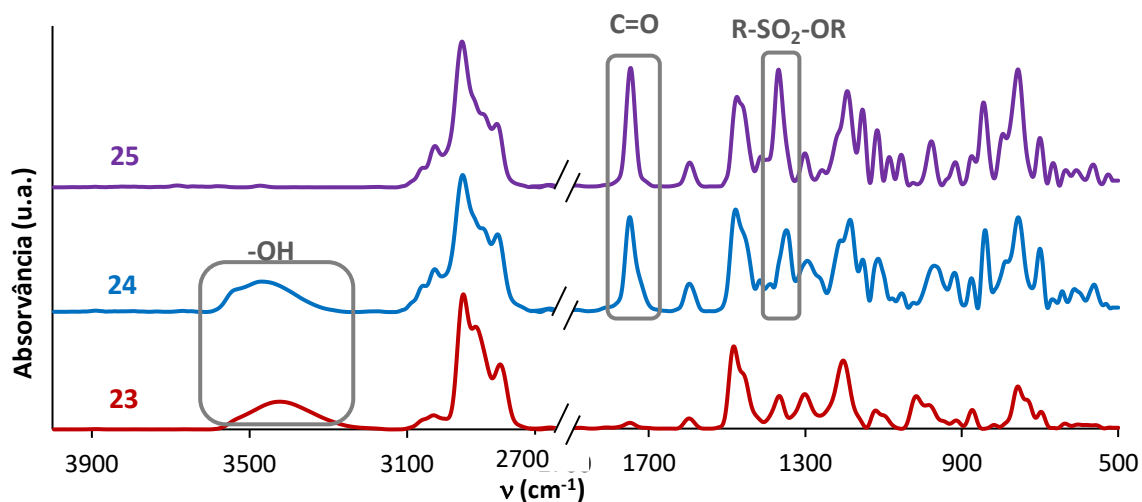


Figura II.4: Espectros de FTIR (filme) dos compostos **Calix-DiBn** (23), **Calix-DiBn-CS** (24) e **Calix-DiBn-DiCS** (25).

As estruturas dos compostos **24** e **25** foram confirmadas por ¹H RMN (Figura II.5), sendo o padrão de substituição de cada derivado determinado através de avaliação idêntica à realizada para os compostos derivados de **Calix-DiPr** (21 e 22). Assim, os compostos **24** e **25** foram identificados como os produtos monossubstituído e dissusstituído, respectivamente.

Os espectros de ^1H RMN de **24** (*vide* Parte Experimental) e **25** (Figura II.5) evidenciam maior complexidade quando comparados com os dos seus homólogos dipropilados **21** e **22**, em particular no que diz respeito ao derivado monossubstituído.

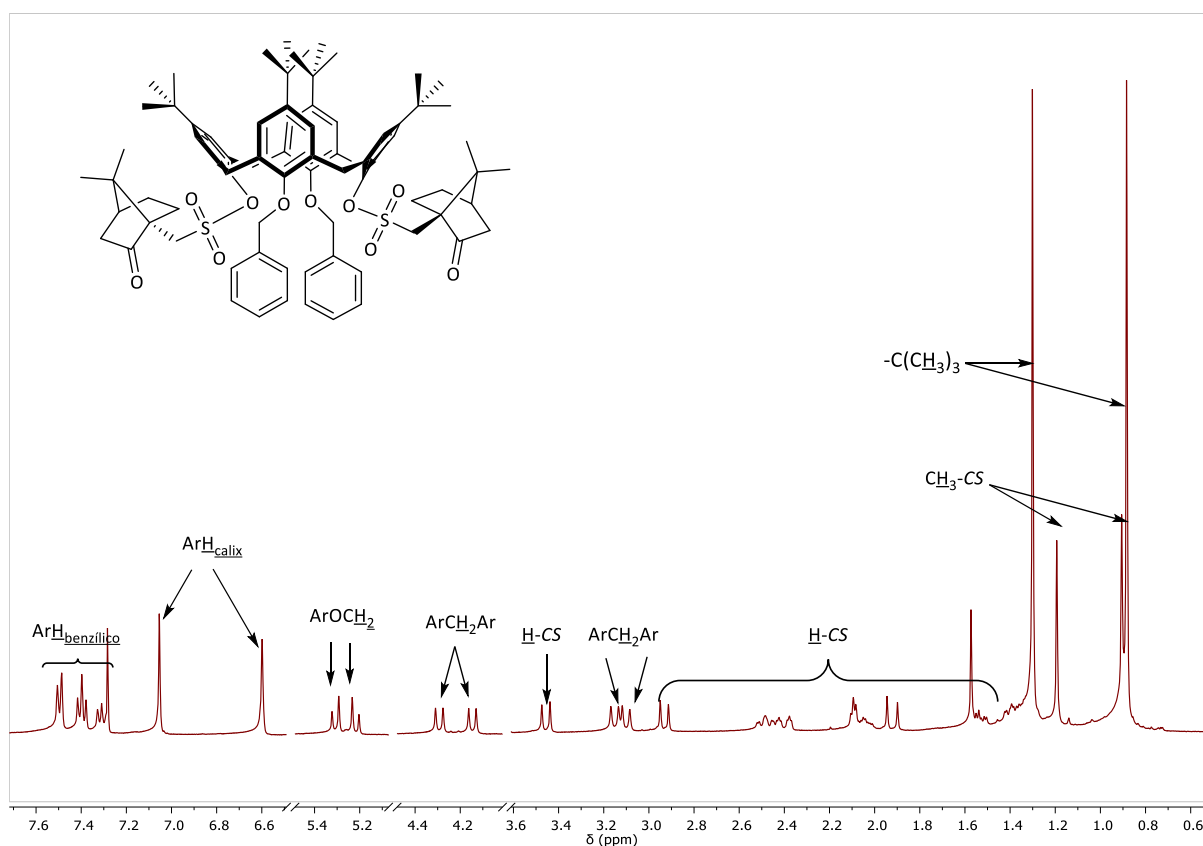


Figura II.5: Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de Calix-DiBn-DiCS (**25**).

No espectro de ^1H RMN, e com o auxílio dos espectros bidimensionais de COSY e NOESY (ver Anexos), foi possível observar a presença dos singletos dos grupos *tert*-butilo (δ 0,86 e 1,28 ppm correspondentes a 18 prótons cada) e dos grupos metilo da unidade CS (δ 0,88 e 1,17 ppm correspondentes a 6 prótons cada) que validam o padrão de dissubstituição.

Para o composto **25**, as pontes de metileno surgem na forma de quatro dupletos que surgem para os prótons equatoriais a 3,08 e 3,13 ppm ($J=13,2$ e 13,5 Hz, respetivamente) e para os prótons axiais a 4,12 e 4,27 ppm ($J=13,1$ e 13,3 Hz, respetivamente).

Os sinais respeitantes ao grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-$ das sub-unidades benzílicas aparecem como dois dupletos a 5,20 e 5,28 ppm, revelando este tipo de desdobramento os diferentes ambientes sentidos por este tipo de prótons. A análise da zona correspondente aos prótons aromáticos permitiu distinguir os prótons do calixareno (dois singletos a 6,58 e 7,03 ppm correspondentes a quatro prótons cada) e da

sub-unidade benzílica (dois multipletos a 7,35 e 7,47 ppm a integrar para seis e quatros prótons, respetivamente).

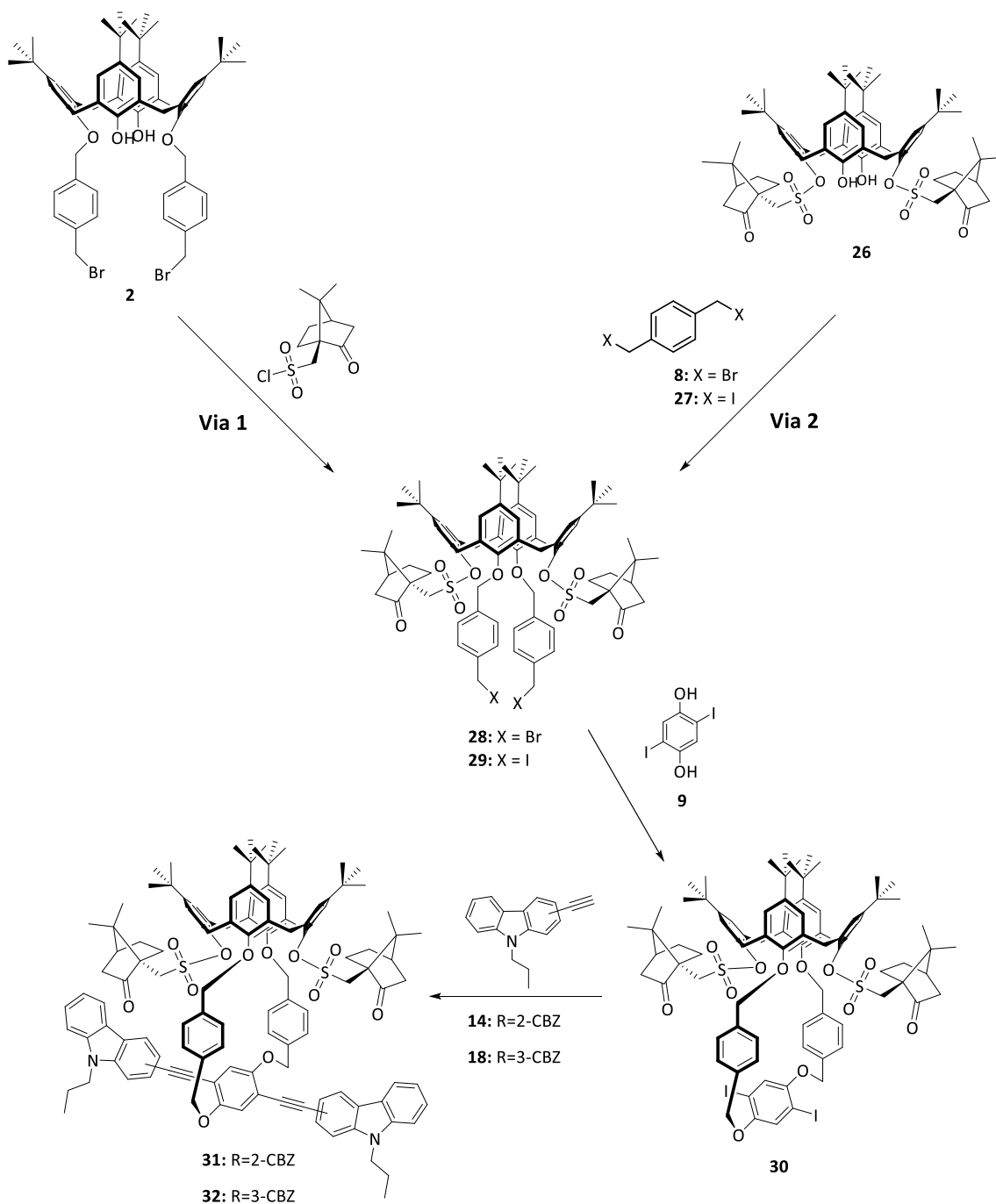
Da análise do espetro anterior foi ainda possível identificar os restantes prótons das sub-unidades CS com de vários sinais na zona entre δ 1,34-2,91 ppm e de um duplete a δ 3,43 ppm.

À semelhança do anteriormente observado para o derivado monosubstituído **Calix-DiPr-CS (21)**, o espetro de ^1H RMN do composto **Calix-DiBn-CS (24)** revelou um grau de complexidade adicional em comparação com o seu homólogo dissustituído.

Após as inúmeras tentativas para a realização da reação de canforsulfonação e face aos resultados obtidos na canforsulfonação dos compostos modelo, foi testada uma via sintética alternativa para a obtenção dos **Calix-OCP-CBZ-CSs**.

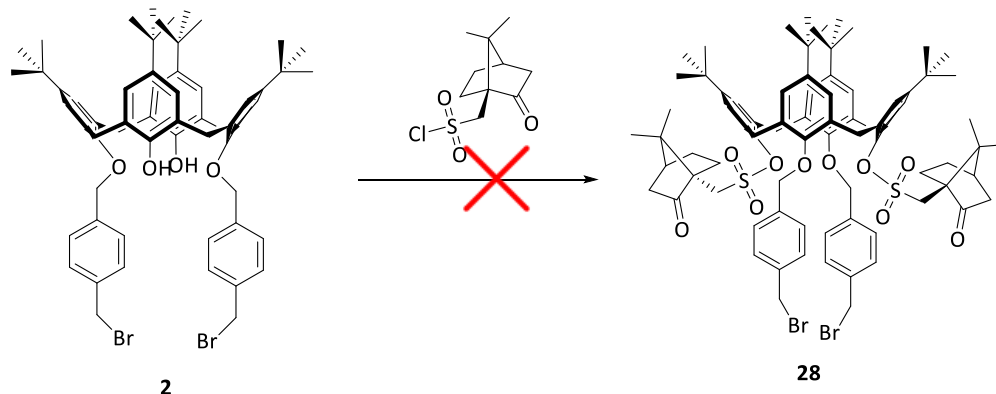
II.3- VIA ALTERNATIVA PARA A DIASTERIOMERIZAÇÃO DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS

Devido à baixa reatividade dos **Calix-OCP-CBZs** (**4** e **5**), a diasteriomeração destes CIQs não foi possível por funcionalização direta. Alternativamente, delineou-se uma nova estratégia sintética que consistiu na introdução prévia das unidades homoquirais seguida da construção do anel de oxaciclofano. O plano sintético desta via alternativa encontra-se descrito no Esquema II.16.



Esquema II.16: Via alternativa para a obtenção dos diastereómeros de CIQs

Um dos primeiros passos envolveu a canforsulfonilação do composto **2** (Via 1, Esquema II.16), utilizando as condições anteriormente otimizadas para os compostos modelo (*vide* II.2.2-Canforsulfonilação de Compostos Modelo).



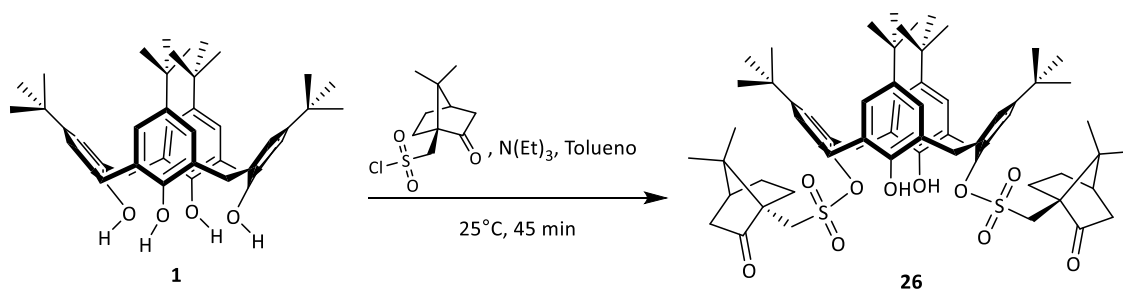
Esquema II.17: Primeira via para a síntese do composto **28**.

Mesmo utilizando as condições anteriormente otimizadas, o controlo da reação por c.c.f. [$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (95:5)] revelou ao fim de 4 horas a formação de uma m.r. complexa constituída por produtos de elevada polaridade. Após *work-up*, o extrato bruto foi separado por c.c.p. [CH_2Cl_2] e as três frações isoladas foram sujeitas a análise por ^1H RMN. A análise do espetro das amostras separadas permitiu concluir que nenhuma destas frações correspondia ao composto **28**.

Outras condições foram testadas, nomeadamente a utilização de K_2CO_3 como base e CH_3CN /tolueno como solvente, no entanto, o controlo por c.c.f. indicou, mesmo após de 96 horas de reação, a manutenção de m.p., não tendo sido processada a mistura reacional.

Com base nos resultados anteriores, não foi prosseguido este método de preparação do composto **28**, testando-se a sua síntese através da via alternativa (Via 2, Esquema II.16) que de seguida se apresenta.

O primeiro passo envolveu a preparação do derivado di-canforsulfonado do *p-terc*-butilcalix[4]areno **1** através de procedimento reportado da literatura (Esquema II.18).¹⁰⁸

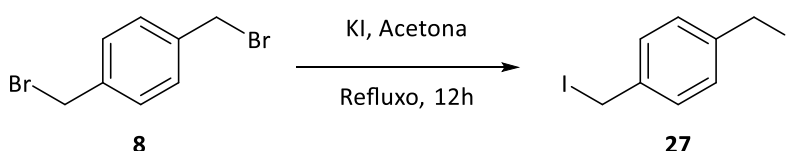


Esquema II.18: Síntese do composto **26**.¹⁰⁸

O derivado dissustituído foi obtido, após recristalização de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, como um sólido branco em 65%. O composto **26** foi caracterizado por FTIR e ^1H RMN, validando este último método a estrutura do composto **26** conforme descrito na literatura.¹⁰⁸

Da análise do espectro de ^1H RMN destacam-se os sinais do calixareno referentes aos grupos *tert*-butilo (dois singletos a δ 0,86 e 1,34 ppm), aos prótons metilênicos equatoriais (um duplete a δ 3,48 ppm) e axiais (dois dupletos a δ 4,33 e 4,34 ppm), aos prótons dos grupos hidroxilo (singlete a δ 4,66 ppm) e aos prótons aromáticos (dois singletos a δ 6,70 e 7,15 ppm), validando um padrão de dissustituição nas posições 1,3-distal. Foi possível igualmente identificar os sinais das unidades de CS.

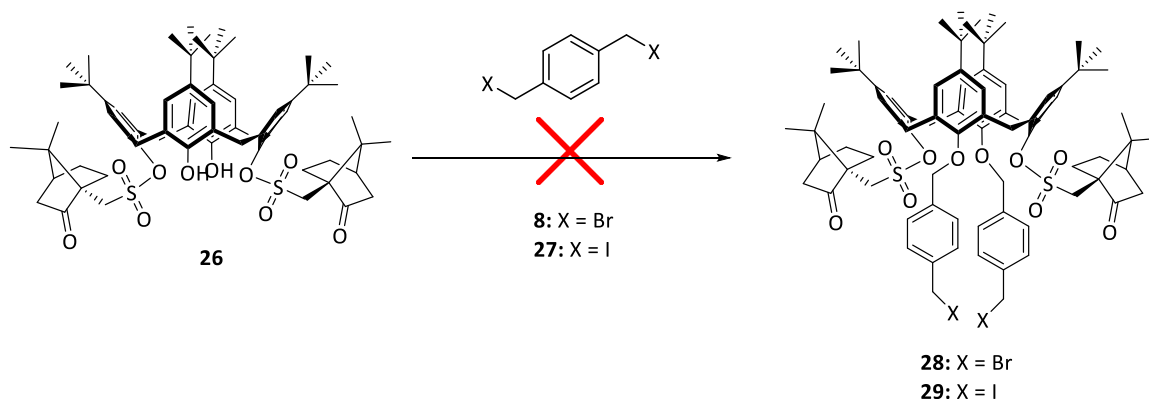
Com o objetivo de sintetizar um agente alquilante mais reativo para a reação de alquilação do derivado **26**, foi preparado o composto 1,4-bis(iodometil)benzeno (**27**) através da conversão de 1,4-bis(bromometil)benzeno (**8**) por reação de Filinkelstein, conforme procedimento reportado da literatura (Esquema II.19).¹⁰⁹



Esquema II.19: Síntese do composto **27**.

A reação ocorreu sob refluxo utilizando um elevado excesso de KI em acetona durante 16 horas; após recristalização de CHCl_3 , foi obtido um sólido branco-amarelado com um rendimento de 91% que foi posteriormente caracterizado por FTIR e ^1H RMN.

O composto **Calix-DiCS (26)** foi de seguida sujeito a eterificação com os dois agentes alquilantes (**8** e **27**) na presença de K_2CO_3 e CH_3CN . As reações encontram-se descritas no Esquema II.20.



Esquema II.20: Tentativa de síntese dos compostos **28** e **29**.

O controlo por c.c.f [CH₂Cl₂:MeOH (99,5:0,5)] da reação do derivado **26** com 1,4-bis(bromometil)benzeno (**8**) revelou, ao fim de 4 horas de refluxo, o consumo de m.p. e a formação de uma mistura reacional bastante complexa. Após remoção do excesso de agente alquilante por recristalização de CHCl₃, a mistura foi separada por c.c. [CH₂Cl₂:MeOH (99:1)] resultando o isolamento de duas frações cuja caracterização por ¹H RMN não se revelou conclusiva, não permitindo a identificação do produto pretendido **28**.

Na expectativa de que a utilização de um agente alquilante mais reativo conduzisse a melhores resultados do que os obtidos na reação anterior, foi realizada a tentativa de síntese do composto **29** em condições análogas às do produto **28** utilizando como agente alquilante 1,4-bis(iodometil)benzeno (**27**). Contudo, os resultados obtidos revelaram-se idênticos não tendo sido, neste caso, a m.r. processada e analisada.

Não tendo sido possível eterificar com sucesso o derivado canforsulfonado (**26**) em nenhuma das condições reacionais testadas, não foi possível dar continuidade à linha sintética alternativa proposta.

II.4- AVALIAÇÃO DAS CAPACIDADE DE ENANTIODIFERENCIAÇÃO DOS CIQS ENANTIOMERICAMENTE PUROS

Concluída a etapa de síntese dos sistemas baseados em calixarenos inerentemente quirais, a segunda fase do trabalho envolveu a avaliação das suas capacidades de discriminação de analitos quirais. Numa primeira fase foram escolhidos para este efeito analitos de diversas origens (Figura II.6.), nomeadamente hidróxi-ácidos (*e.g.* (*R*)-/(*S*)-ácido mandélico), aminoácidos (*e.g.* *L*-/*D*-fenilalanina) e aminoálcoois (*e.g.* (*R,R*)-/(*S,S*)-1-amino-2-indanol).

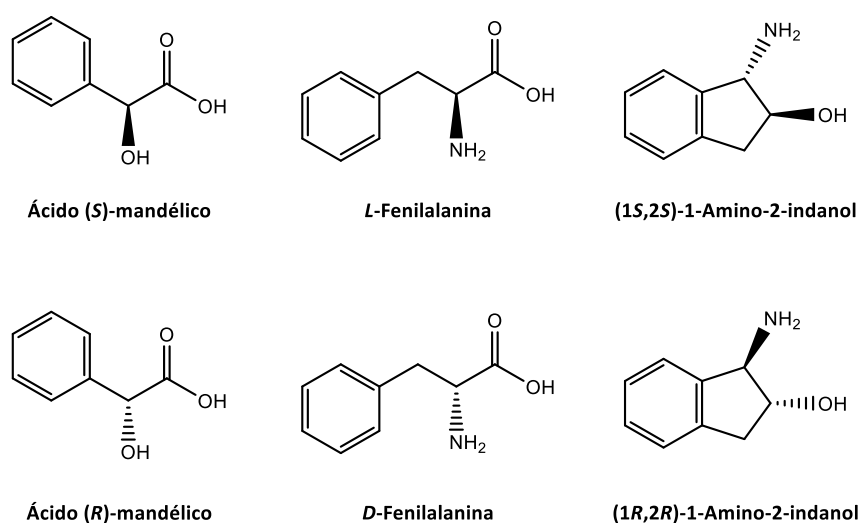


Figura II.6: Estruturas dos analitos propostos para os estudos de enantiodiferenciação.

Contudo, o ácido mandélico foi o único analito que apresentou as condições necessárias de pureza e solubilidade para prosseguir para os ensaios de enantiodiscriminação, uma vez que os estereoisómeros da fenilalanina exibiram elevada insolubilidade em CHCl_3 e os do 1-amino-2-indanol não se encontravam nas condições de pureza necessárias para este estudo, apesar de terem sido usados conforme recebidos.

Atualmente, o ácido mandélico é bastante utilizado como antibacteriano para o tratamento de infeções urinárias¹¹⁰ e como antibiótico oral na área da dermatologia.¹¹¹

II.4.1-RESOLUÇÃO ÓTICA DE CALIX-OCP-2-CBZ POR HPLC QUIRAL

Não tendo sido possível concretizar o objetivo da resolução ótica dos CIQs por formação de pares diastereoméricos, recorreu-se à separação dos enantiômeros do racemato de **Calix-OCP-2-CBZ** (*rac-4*) por HPLC com uma coluna quiral (ChiralPak AD-H) a 35°C e 75 MPa. Após otimização das condições de separação pela alteração da proporção dos componentes da fase móvel, a resolução ótica do racemato do composto **4** foi efetuada com Hex:*i*-PrOH (80:20) como eluente com um caudal de 1 mL/min.

Realizando injeções sucessivas (20 µL; 3 mg/mL), o *rac-4* foi resolvido, obtendo-se duas frações isoladas (**4-F₁** e **4-F₂**). A primeira fração foi recuperada com um excesso enantiomérico de 99,3% e a segunda fração foi recuperada com um excesso enantioméricos de 80,6%.

Na Figura II.7 encontram-se representados os cromatogramas resultantes da separação enantiomérica do racemato de **Calix-OCP-2-CBZ**.

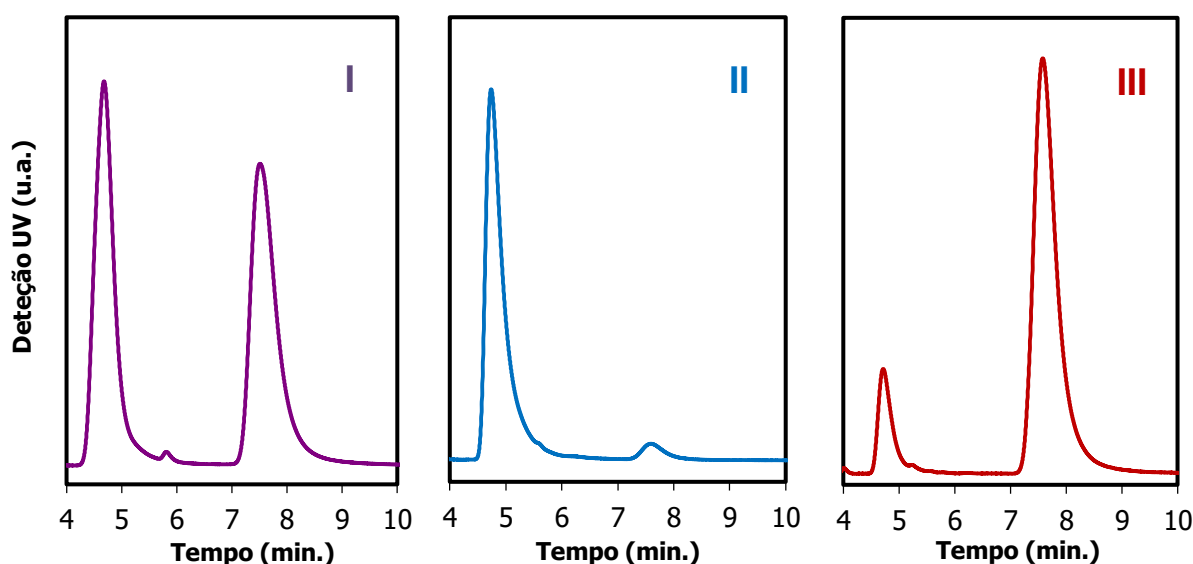


Figura II.7: Cromatogramas da resolução ótica de **Calix-OCP-2-CBZ** (**4**).

I - racemato e II e III – frações isoladas dos enantiomeros

Face ao excesso enantiomérico pouco satisfatório e à baixa quantidade de enantiômero obtido, não foi possível usar a segunda fração para posteriores ensaios de enantiodiferenciação.

As propriedades quiróticas das frações isoladas foram avaliadas por espectroscopia de UV-Vis e dicroísmo circular eletrônico (ECD), cujos espectros se apresentam na Figura II.8.

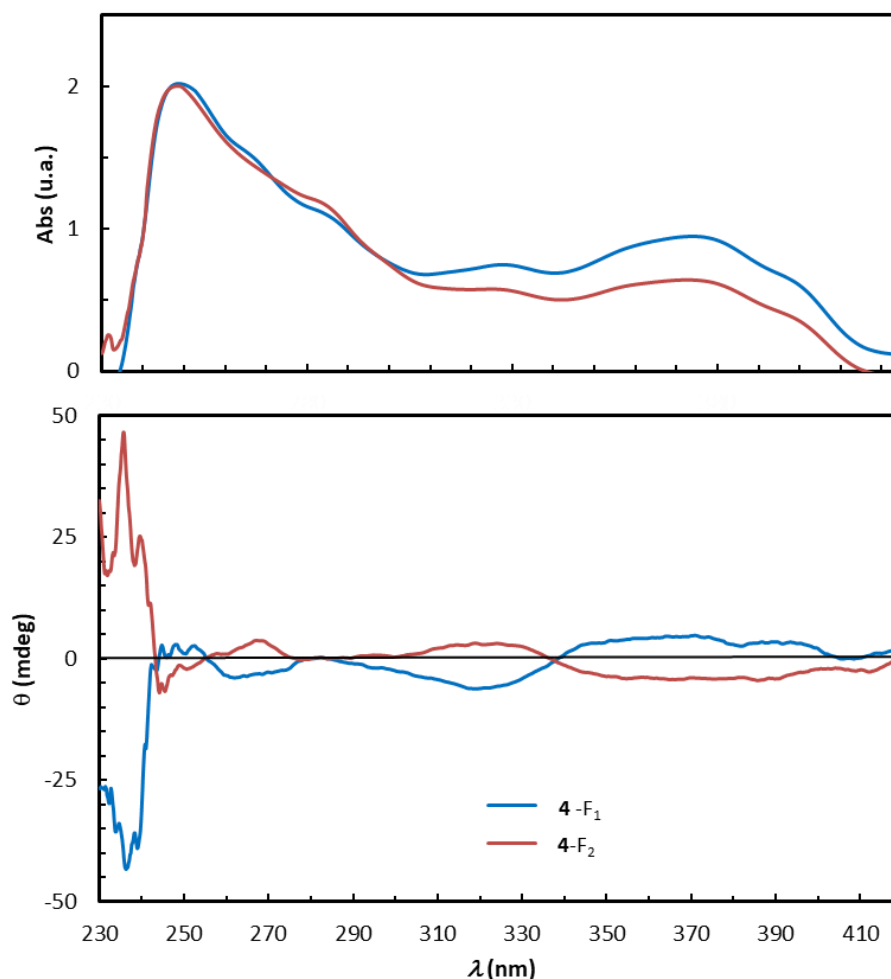


Figura II.8: Espectros de UV-Vis e CD das frações isoladas **4-F₁** ($2,02 \times 10^{-5}$ M) e **4-F₂** ($1,33 \times 10^{-5}$ M) em CHCl_3 .

Da análise do espectro de ECD (Figura II.8), é possível verificar que a fração **4-F₂** não corresponde à imagem especular de **4-F₁**, comprovando baixa a pureza ótica obtida pela separação por HPLC quiral.

As configurações absolutas dos enantiômeros correspondentes às frações **4-F₁** e **4-F₂** foram determinadas em comparação com as configurações reportadas na literatura.⁷⁵ No estudo anterior foi usada para a resolução ótica do racemato uma coluna analítica LiChroCart-(*R,R*)-Whelk01, tendo o primeiro enantiômero eluído sido identificado como (*pS*)-**Calix-OCP-2-CBZ** e o segundo como (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ**.

No presente trabalho, verificou-se uma inversão da ordem de eluição, sendo atribuídas as configurações (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ** e (*pS*)-**Calix-OCP-2-CBZ** às frações **4-F₁** e **4-F₂**, respetivamente.

Uma possível explicação para este resultado pode ser encontrada na diferente natureza da coluna quiral (ChiralPak AD-H) utilizada para realizar a separação do racemato.

Na Figura II.9 encontram-se as estruturas dos enantiômeros de **Calix-OCP-2-CBZ (4)**.

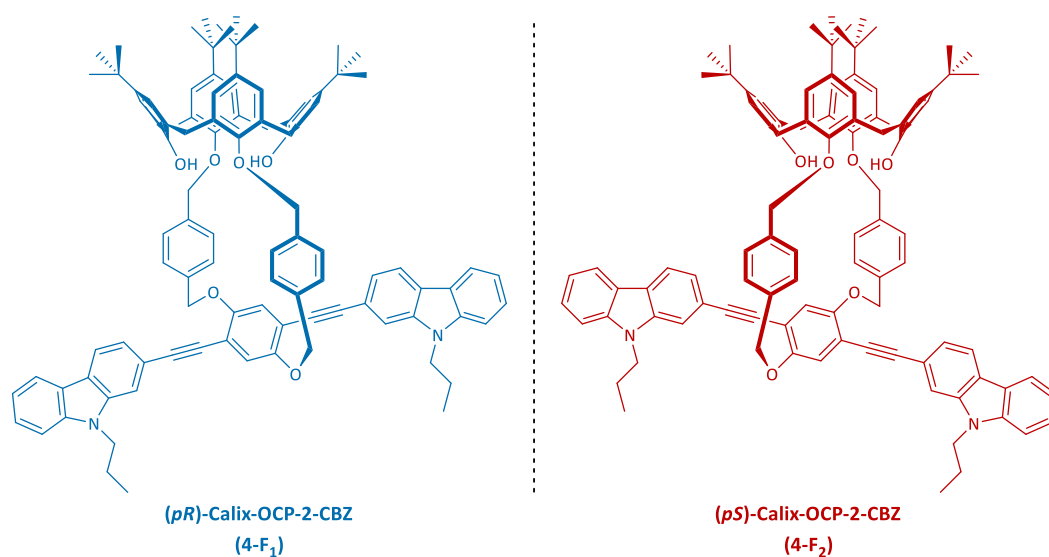


Figura II.9: Estruturas dos enantiômeros de **Calix-OCP-2-CBZ**

II.4.1.1- Titulação por ^1H RMN entre o racemato de Calix-OCP-2-CBZ e Ácido (*R*)-Mandélico

A avaliação da possível formação de complexos entre o *rac*-Calix-OCP-2-CBZ e o ácido (*R*)-mandélico foi de seguida realizada. Para o efeito, e tendo por objetivo estabelecer o local de interação mais provável entre ambas as espécies, foram realizadas titulações por ^1H RMN.

Na figura seguinte encontra-se os espetros de ^1H RMN de Calix-OCP-2-CBZ (4) com as respetivas atribuições Figura II.10.

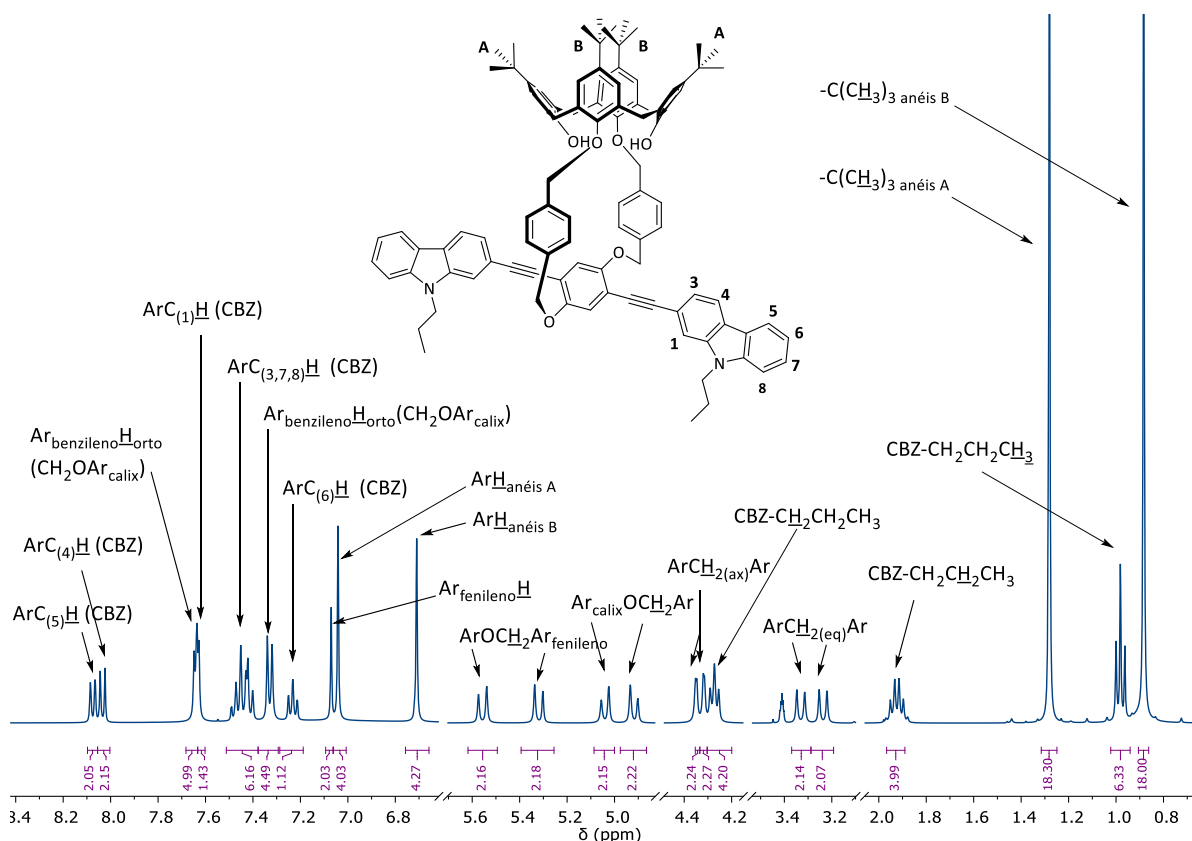


Figura II.10: Espetro de ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de Calix-OCP-2-CBZ com as respetivas atribuições dos sinais dos prótons.

Para a realização deste estudo foram selecionadas regiões do espetro correspondentes aos prótons das pontes metilénicas (ArCH_2Ar), aos prótons benzílicos ($\text{Ar}_{\text{calix}}\text{OCH}_2\text{Ar}_{\text{benzileno}}$ e $\text{Ar}_{\text{benzileno}}\text{CH}_2\text{OAr}_{\text{fenileno}}$), aos prótons das unidades de carbazole ($\text{ArC}_{(n)}\text{H}$ (cbz)) e aos prótons das sub-unidades propilo ligadas ao átomo de azoto ($-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

O espectro do analito, o ácido mandélico, foi igualmente realizado encontrando-se na Figura II.11.

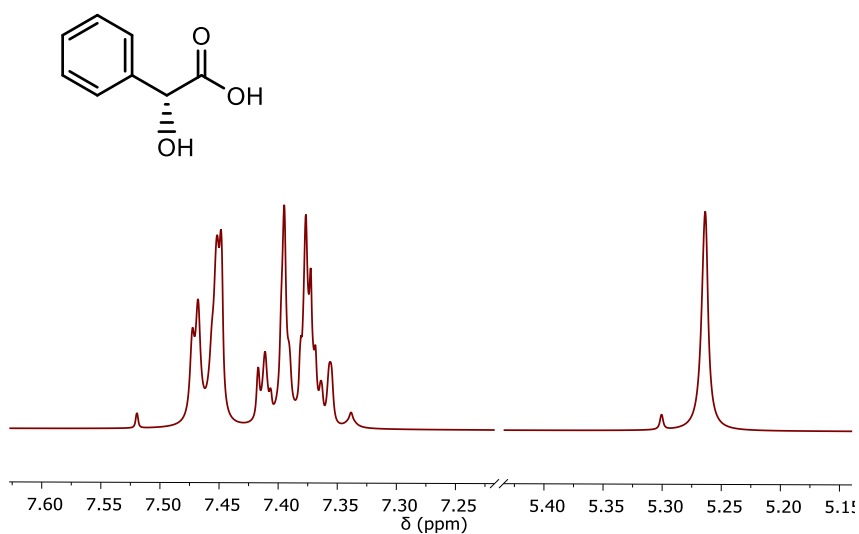


Figura II.11: Espectro de ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) do ácido (*R*)-mandélico.

As titulações foram realizadas em CDCl₃ utilizando uma concentração de racemato de 4×10^{-4} M. A esta solução foi adicionado sucessivamente ácido (*R*)-mandélico em quantidades que variaram entre 1 e 15 equivalentes.

Na Figura II.12 é possível observar os desvios dos dupletos referentes aos prótons equatoriais e axiais das pontes de metileno após adições sucessivas de ácido (*R*)-mandélico. Com o aumento da quantidade de ácido (*R*)-mandélico, verifica-se que os sinais de todos os prótons metilênicos se deslocam para campo mais baixo. Para os prótons axiais verifica-se um $\Delta\delta$ mais elevado (0,0038 e 0,0050 ppm, respectivamente) do que o observado para os prótons equatoriais (0,0023 e 0,0020 ppm, respectivamente).

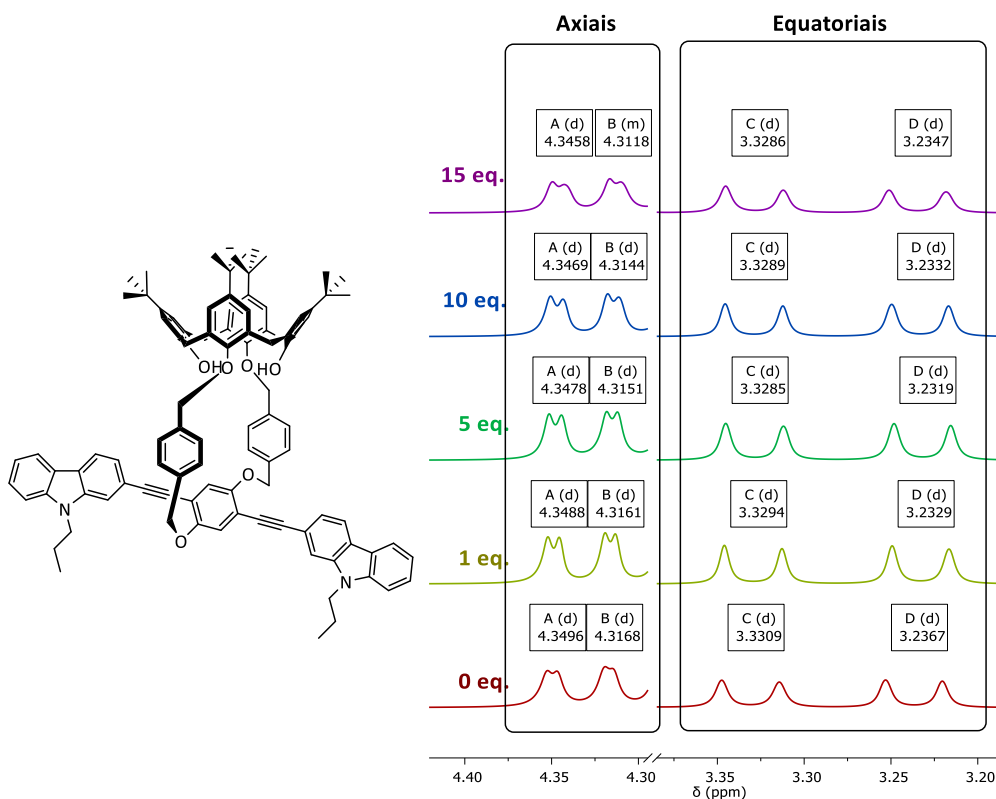


Figura II.12: Espectro parcial de ^1H RMN referente aos prótons das pontes metilênicas (ArCH_2Ar) com adições entre 0 e 15 eq.

No caso dos prótons benzílicos (Figura II.13) é possível observar que a adição até 5 eq. de ácido (*R*)-mandélico não é significativa, uma vez que até esta quantidade a variação de desvio químico é oscilatória. Os valores de $\Delta\delta$ dos prótons **G** e **H** (0,0136 e 0,0100 ppm, respectivamente) pertencentes a $\text{Ar}_{\text{benzileno}}\text{CH}_2\text{OAr}_{\text{fenileno}}$ são mais elevadas do que as observadas para os prótons **E** e **F** (0,0061 e 0,0025 ppm, respectivamente) atribuídos a $\text{Ar}_{\text{calix}}\text{OCH}_2\text{Ar}_{\text{benzileno}}$.

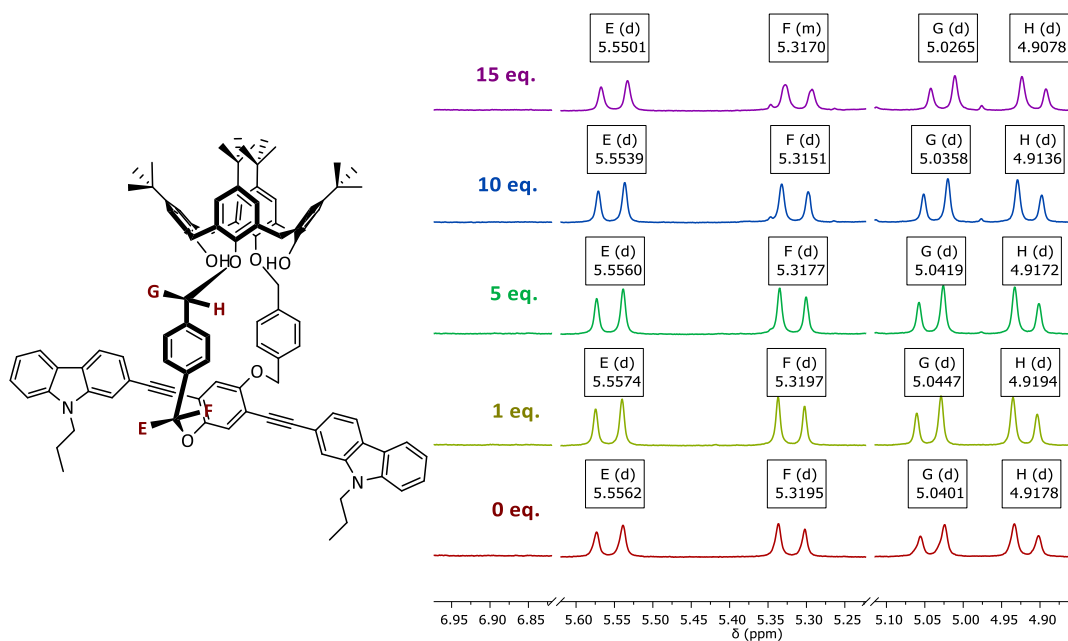


Figura II.13: Espectro parcial de ^1H RMN referente aos prótons benzílicos ($\text{Ar}_{\text{calix}}\text{OCH}_2\text{Ar}_{\text{benzileno}}$ e $\text{Ar}_{\text{benzileno}}\text{CH}_2\text{OAr}_{\text{fenileno}}$) com adições entre 0 e 15 eq.

No sentido de avaliar a contribuição do carbazole no processo de complexação, foram de seguida analisados dois conjuntos de prótons característicos desta unidade. Foi selecionada a região contendo os prótons da molécula de carbazole ($\text{ArC}_{(n)}\text{H}$ (cbz)), bem como os prótons aromáticos de $\text{Ar}_{\text{benzileno}}\text{H}_{\text{orto}}(\text{CH}_2\text{OAr}_{\text{calix}})$ (Figura II.14). Por se encontrarem sobrepostos com os sinais referentes ao ácido (*R*)-mandélico, não foi possível estudar os restantes prótons das unidades de benzileno.

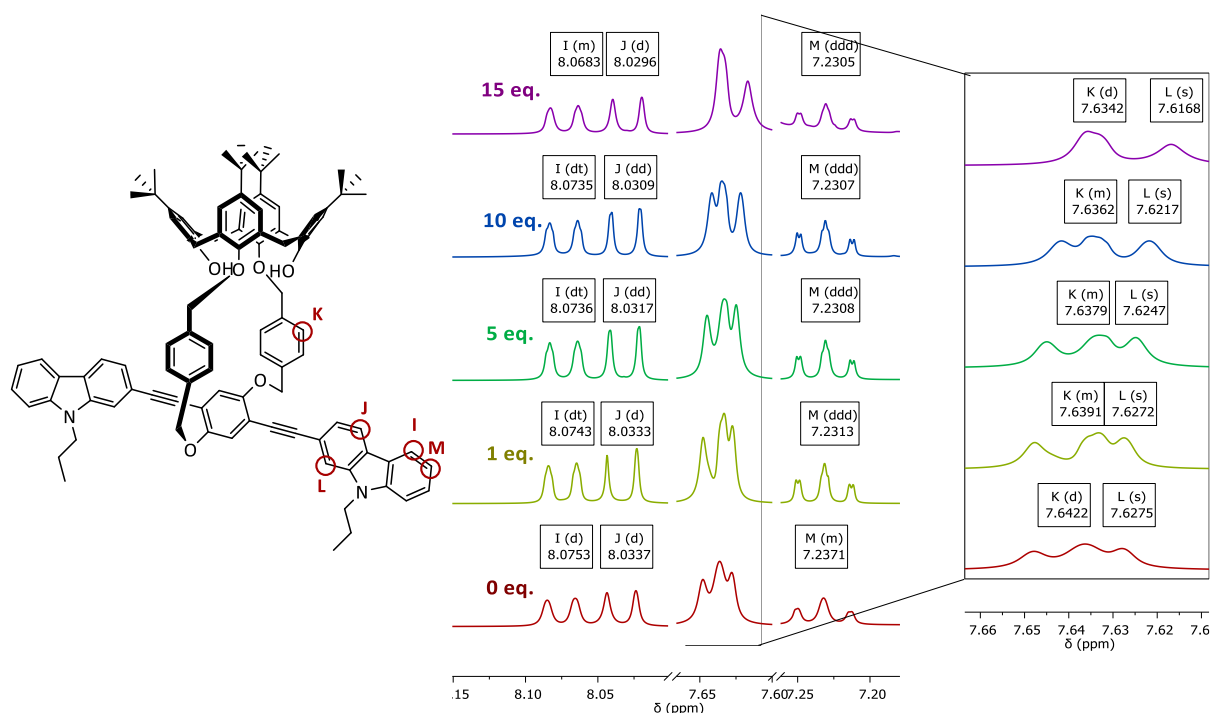


Figura II.14: Espectro parcial de ^1H RMN referente aos prótons das unidades de carbazole ($\text{ArC}_{(n)}\text{H}$ (CBZ)) e $\text{Ar}_{\text{benzileno}}\text{H}_{\text{orto}}(\text{CH}_2\text{OAr}_{\text{calix}})$ com adições entre 0 e 15 eq.

No espectro de ^1H RMN que compreende a zona entre δ 7.20 e 8.15 ppm relativa aos prótons I, J e L não são observados desvios significativos até ao último ponto da titulação, sendo que o maior $\Delta\delta$ pertence ao próton de $\text{C}_{(1)}$ da unidade de carbazole, sendo que este é o átomo mais próximo do anel de oxaciclofano. Os prótons K e M, ao contrário dos restantes, apresentam uma diminuição gradual dos valores de desvio químico.

Por último, surgem os prótons pertencentes ao grupo propilo da unidade de carbazole. Os sinais característicos deste grupo compreendem um tripleto com δ 0.98 ppm atribuído ao grupo metilo, um multiplete com desvio químico *c.a.* 1.85-1.97 ppm referente ao grupo metileno e um tripleto com desvio químico mais elevado (δ 0.98 ppm) da responsabilidade do grupo metileno ligado ao átomo de azoto (Figura II.15).

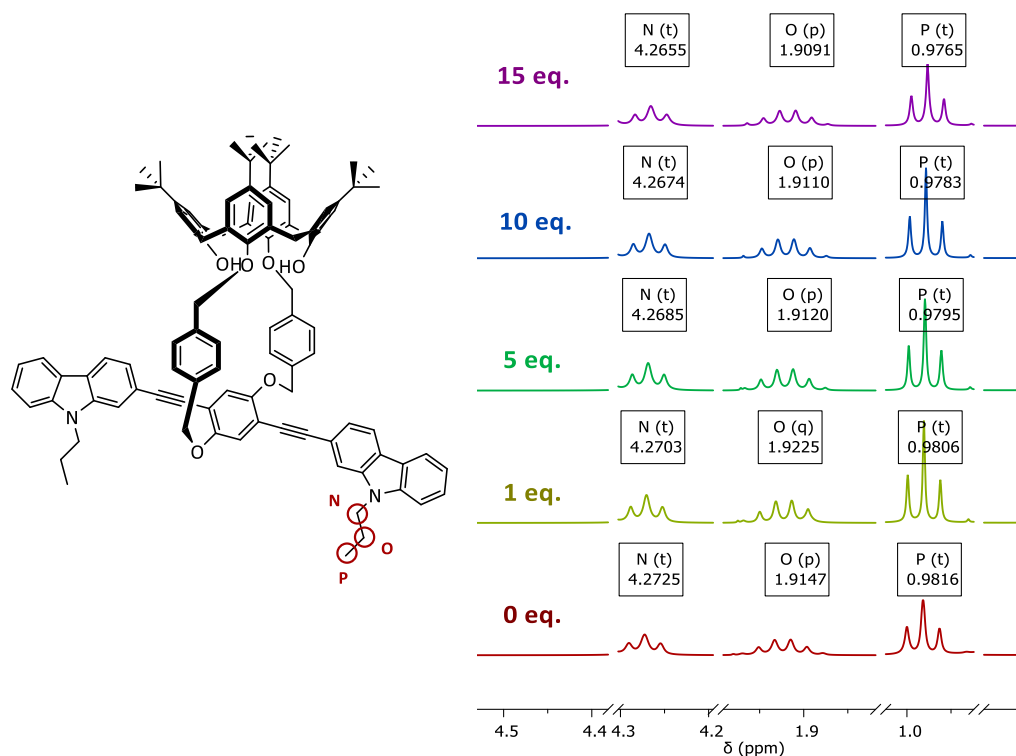


Figura II.15: Espectro parcial de ^1H RMN referente aos prótons das unidades propilo ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) com adições entre 0 e 15 eq.

É possível observar que no último ponto da titulação, os desvios de químicos são menores para os prótons mais distantes do átomo de azoto, sendo que os valores de $\Delta\delta$ para os prótons **N**, **O** e **P** são 0,0070, 0,0056 e 0,0051, respetivamente.

Através da informação fornecida pelas titulações assistidas por ^1H RMN, é observável a ocorrência de interação entre o analito quiral e o racemato de **Calix-OCP-2-CBZ**. De forma muito preliminar, é possível adiantar que o local mais provável de interação poderá ser a parte da molécula contendo os prótons de $\text{Ar}_{\text{calix}}\text{OCH}_2\text{Ar}_{\text{benzileno}}$.

II.4.1.2- Titulação por Fluorescência de Estado Estacionário

Tendo em conta as propriedades luminescentes dos enantiômeros isolados, foram realizados estudos de enantiodiferenciação por espectroscopia de fluorescência de estado estacionário. As interações fluoróforo-analito em solução foram quantificadas com base num método reportado na literatura, cujo formalismo matemático se apresenta de seguida.⁵⁶

Para a realização da titulação por fluorescência de estado estacionário, foi preparada uma solução de fluoróforo de concentração definida $[F]_0$, à qual são adicionadas quantidades crescentes dos enantiômeros do ácido mandélico, cuja concentração total se designa por $[AM]_0$. Em todas as etapas, as concentrações de fluoróforo e analito são designadas por $[F]$ e $[AM]$, respetivamente, e o complexo 1:1 das duas espécies é representado por $[FAM]$. A constante de dissociação do complexo formado pode ser expressa por:

$$K_d = \frac{[F][AM]}{[FAM]} \quad \text{Eq. II.1}$$

Rearranjando a expressão anterior, e usando equações mássicas, a saturação fraccional Y , que exprime a relação molar entre moléculas de ácido mandélico ligadas a uma molécula de fluoróforo, é igual a:

$$Y = \frac{[FAM]}{[F]_0} = \frac{[AM]}{K_d + [AM]} \quad \text{Eq. II.2}$$

Se em cada ponto o ácido mandélico se encontra em excesso em relação ao fluoróforo, e/ou a constante de associação é suficientemente pequena, então na expressão anterior, a concentração de ácido livre $[AM]$ pode ser substituída com a quantidade total de ácido $[AM]_0$:

$$Y \approx \frac{[AM]_0}{K_d + [AM]_0} \quad \text{Eq. II.3}$$

A um comprimento de onda determinado, o espectro de emissão de uma mistura de $[F]$ e $[FAM]$ (fluoróforo e complexo fluoróforo/ácido mandélico) é expresso por:

$$F = F_F + F_{FAM} \quad \text{Eq. II.4}$$

No primeiro passo, havendo apenas fluoróforo presente, o espectro de emissão é dado por:

$$F_0 = F_F \quad \text{Eq. II.5}$$

Assumindo que há saturação, ou seja, quando todo o fluoróforo está complexado, então:

$$F_\infty = F_{FAM} \quad \text{Eq. II.6}$$

Deste modo, a variação da intensidade de emissão (ΔF), que representa a fração entre as diferenças em cada etapa da titulação, é igual à saturação fraccional Y :

$$\Delta F = \frac{F_0 - F}{F_0 - F_\infty} = \frac{[FAM]}{[F]_0} = Y \quad \text{Eq. II.7}$$

Rearranjando a equação anterior, será obtida uma função hiperbólica do tipo:

$$F_0 - F = \frac{(F_0 - F_\infty) \times [AM]}{K_d + [AM]} \quad \text{Eq. II.8}$$

A expressão anterior será utilizada na determinação da constante de associação (K_d) que de seguida se apresenta.

II.4.1.2.1- Enantiodiferenciação dos Estereoisômeros do Ácido Mandélico

Os ensaios foram realizados a partir de soluções de (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ** de concentração conhecida ($4,8 \times 10^{-7}$ M), em que se registaram os respetivos espetros de fluorescência após sucessivas adições dos enantiômeros do ácido mandélico. A concentração do fluoróforo foi mantida constante durante todo o ensaio.

O solvente selecionado para realização foi o CHCl_3 pois demonstrou-se adequado na solubilização do fluoróforo e do analito, nas concentrações estudadas.

Os perfis de fluorescência obtidos após cada adição de ácido (*R*)-mandélico à solução de (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ** encontram-se representados na Figura II.16:

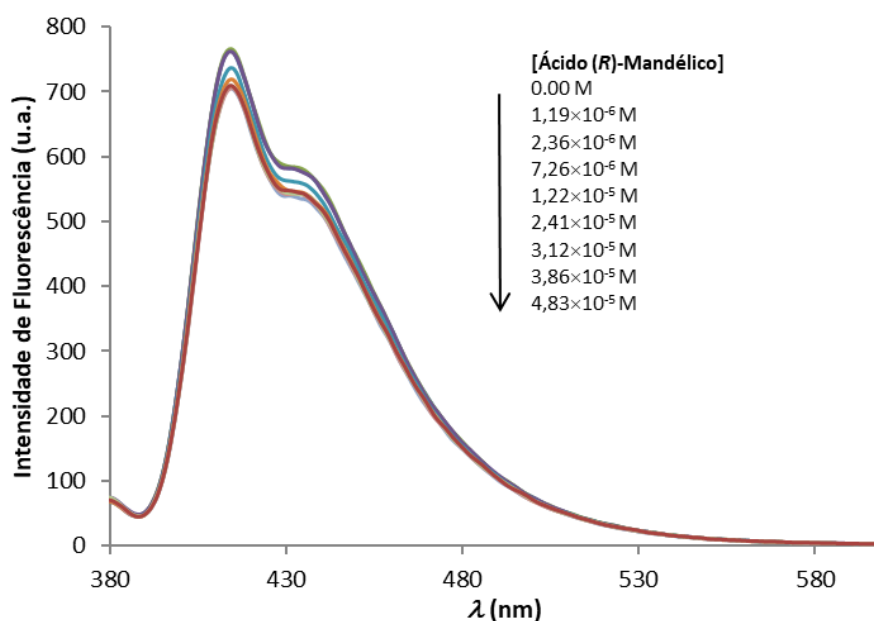


Figura II.16: Espetros de fluorescência em estado estacionário de (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ** após sucessivas adições de ácido (*R*)-mandélico; $\lambda_{\text{exc}}=380$ nm

De forma análoga, foi realizado o estudo de extinção de fluorescência para o ácido (*S*)-mandélico, que encontra representado na Figura II.17:

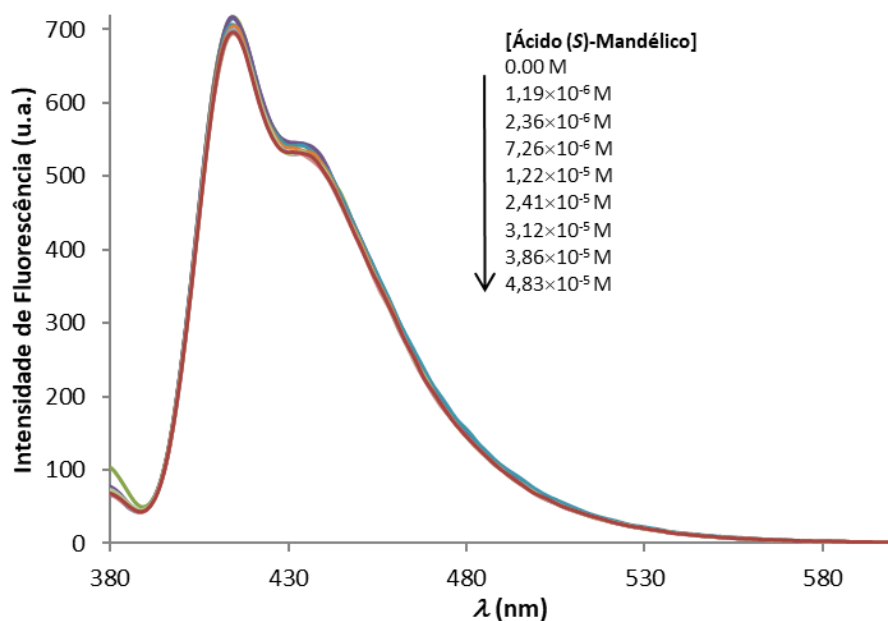


Figura II.17: Espectros de fluorescência em estado estacionário de (*pR*)-Calix-OCP-2-CBZ após sucessivas adições de ácido (*S*)-mandélico; $\lambda_{\text{exc}}=380$ nm

Aplicando o formalismo matemático acima mencionado, e recorrendo ao método não-linear de ajuste da curva, foram obtidas curvas hiperbólicas de extinção de fluorescência para o ácido (*R*)- e (*S*)-mandélico (Figura II.18).

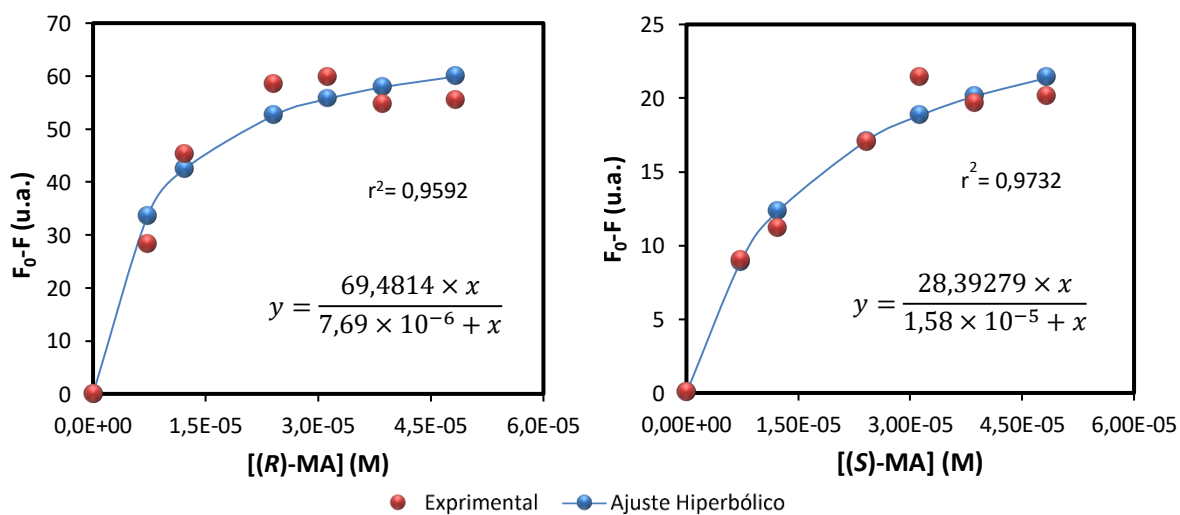


Figura II.18: Ajuste hiperbólico para a titulação de (*pR*)-Calix-OCP-2-CBZ com os enantiômeros do ácido mandélico.

Através do ajuste das curvas foram obtidos os valores da constante de dissociação (K_d) para o ácido (*R*)-mandélico ($7,69 \times 10^{-6}$ M) e para o ácido (*S*)-mandélico ($1,56 \times 10^{-5}$ M). Tendo em conta que o valor da constante de associação (K_a) do complexo formado é o inverso da constante de dissociação, os valores das constantes de associação entre (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ** e os enantiómeros dos ácido mandélico foram de $1,30 \times 10^5$ M⁻¹ para o enantiómero (*R*) e $6,32 \times 10^4$ M⁻¹ para o enantiómero (*S*).

A enantiosseletividade pode ser determinada pelo quociente das constantes de associação dos complexos formados.

$$\text{Enantiosseletividade} = \frac{K_a(R)}{K_a(S)} \quad \text{Eq. II.9}$$

Aplicando a expressão anterior aos valores das constantes de associação obtidas para os enantiómeros do ácido mandélico, foi possível observar que o composto (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ** demonstrou uma enantiosseletividade de 2,1 para o ácido (*R*)-mandélico. Outros sensores fluorescentes usados na enantiodiscriminação dos estereoisómeros do ácido mandélico apresentam valores semelhantes.¹¹²

Adicionalmente, foi efetuada a avaliação da estequiometria do complexo formado pelo método de variação contínua de concentrações (método de Job) por fluorescência.¹¹³ O gráfico de Job resulta da representação da concentração do complexo fluoróforo-ácido mandélico [FAM] em função da fração molar (*f*) do ácido mandélico.

Nesta representação gráfica, a fração molar para a qual a concentração do complexo [FAM] é máxima, indica a estequiometria do complexo. A concentração do complexo foi determinada pela expressão seguinte onde [FAM] e [F] são as concentrações do complexo formado e do fluoróforo, respetivamente e $(F_0 - F)/F_0$ a intensidade de fluorescência.

$$[\text{FAM}] = \frac{F_0 - F}{F_0} \times [F] \quad \text{Eq. II.10}$$

O gráfico de Job para (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ** e ácido (*R*)-mandélico encontra-se representado na Figura II.19.

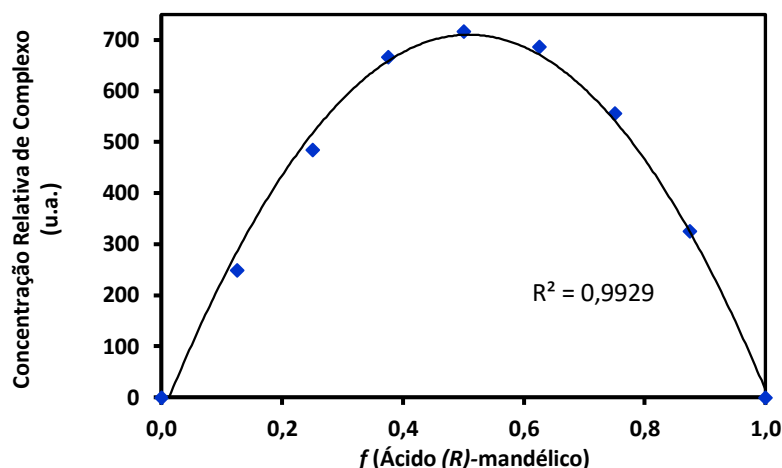


Figura II.19: Gráfico de Job correspondente ao complexo formado entre (*pR*)-Calix-OCP-2-CBZ : ácido (*R*)-mandélico ($4,8 \times 10^{-7}$ M em CHCl_3). Curvas obtidas pelas variações na intensidade de fluorescência ($\lambda_{\text{exc}}=380$ nm).

É possível observar no gráfico acima que o máximo da intensidade de fluorescência se encontra para o valor de fração molar de 0,5, indicando que o complexo formado tem uma estequiometria de $n:n$ (1:1, 2:2 ou superior) entre (*pR*)-Calix-OCP-2-CBZ e o ácido (*R*)-mandélico.

Com base noutra metodologia reportada,¹¹⁴ foi possível validar a formação de um complexo 1:1, uma vez que os valores de $\Sigma c/c_{\text{máx}}$, sendo c o valor da concentração em cada ponto e $c_{\text{máx}}$ a concentração para a qual se verifica o máximo da intensidade de fluorescência ($f=0,5$), determinados experimentalmente com nove pontos (5,14) apresenta uma boa correlação com o valor teórico (5,25), confirmando a formação de um complexo 1:1.

Devido às quantidades limitadas de fluoróforo, não foi possível avaliar a estequiometria do complexo (*pR*)-Calix-OCP-2-CBZ com o enantiómero ácido (*S*)-mandélico.

II.5-CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação reportou a tentativa de diastereomerização de uma família particular de calixarenos inerentemente quirais luminescentes (**Calix-OCP-CBZs**) com um reagente comercial, o cloreto de (1S)-canforsulfonilo e posterior aplicação a ensaios de enantiodiscriminação de espécies moleculares com importância biológica.

Porém, apesar de terem sido delineadas duas vias distintas para a obtenção destes materiais, tanto o método de funcionalização direta como a funcionalização seguida da construção do anel de oxaciclofano, não se revelaram eficazes na obtenção dos compostos pretendidos.

Foram igualmente sintetizados novos calixarenos quirais (**Calix-CSs**), que tiveram a função de servirem como compostos modelo para a canforsulfonilação de calixarenos e cujas condições reacionais foram amplamente exploradas. Os novos calixarenos quirais foram caracterizados por FTIR, ¹H RMN e AE permitindo a validação das estruturas propostas.

Alternativamente, os enantiómeros dos CIQs luminescentes foram resolvidos por HPLC quiral, possibilitando a atribuição da sua configuração absoluta e a avaliação das propriedades quiróticas por espectroscopia de ultravioleta-visível (UV-Vis) e dicroísmo circular eletrônico (ECD).

Embora de forma condicionada em virtude da quantidade limitada de enantiómeros puros obtidos, foi efetuada a enantiodiferenciação dos enantiómeros do ácido mandélico por parte de (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ**, tendo sido obtida uma enantiosseletividade de 2,1 para o enantiómero (*R*).

A determinação da estequiometria do complexo (*pR*)-**Calix-OCP-2-CBZ**:ácido (*R*)-mandélico de 1:1, foi determinada pelo método de Job.

Os resultados obtidos revelaram o potencial enantiodiscriminador do sensor fluorescentes de **Calix-2-OCP-CBZ** mostrando que os estudos desta família particular de CIQs são merecedoras de posterior estudo.

III-PARTE EXPERIMENTAL

III.1-PREÂMBULO

A Parte Experimental integra as seguintes Secções:

III.2- Materiais e Equipamentos

III.3-Síntese de Unidades Precursoras de Calix[4]arenos

III.4- Síntese de Agentes Alquilantes

III.5- Síntese de Unidades de Carbazole

III.6- Síntese de Calixarenos Inerentemente Quirais Luminescentes

III.7- Canforsulfonilação de Calixarenos

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

III.2-MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

III.2.1- REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e solventes empregues foram purificados e secos, sempre que necessário, por métodos referenciados na literatura.^{115,116} O tetra-hidrofurano (THF) pró-análise foi sujeito a uma pré-secagem sobre sódio e de seguida destilado sob atmosfera inerte, sob sódio, utilizando benzofenona como indicador. O diclorometano (CH_2Cl_2) foi destilado sobre P_2O_5 . A acetona, a DMF (*N,N*-dimetilformamida) e o DMSO (dimetilsulfóxido) foram sujeitos a secagem sobre peneiros moleculares 4Å. O tolueno pró-análise foi seco e armazenado sobre sódio sendo destilado sempre que necessário. O K_2CO_3 utilizado foi sempre recém-flamejado. A Et_3N (Riedel-de-Haën, 99%) utilizada foi destilada sob atmosfera inerte e seca sob peneiros moleculares 4Å. Nas reações de acoplamento cruzado de Sonogashira todos os solventes e bases foram recém-destilados, secos e desarejados antes da sua utilização.

Os reagentes *tert*-butilfenol (Fluka, $\geq 97\%$), formaldeído (Fluka, $\geq 96,5\%$), éter difenílico (Sigma-Aldrich, 99%), 1,4-benzenodimetanol (TCl, 99%), CBr_4 (Alfa Aesar, 98%), BBr_3 (Alfa Aesar, 99%), CuI(I) (Aldrich 98%), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{II})$ (Aldrich, 98%), cloreto de benzilo (Fluka, 99%), fluoreto de tetrabutílamónio hidratado (Aldrich, 98%), TMSA (Fluka, 98%), 1-bromopropano (Fluka, 98%), carbazole (Fluka, $\geq 96\%$), 2-nitrobifenilo (TCl, $>98\%$), trietilfosfite (Aldrich, 97%), NaH (Acros Organics, 60% em óleo mineral), *n*-BuLi (Acros Organics, 1.0 M em hexanos), cloreto de (1*S*)-canforsulfonilo (Aldrich, 97%), foram utilizados conforme recebidos.

A trifenilfosfina (Merck, 98%) foi recristalizada de *n*-hexano.

Os analitos ácido (*R*) e (*S*)-mandélico (Sigma, 99%) foram utilizados conforme recebidos.

Os solventes deuterados para espectroscopia de RMN, CDCl_3 e $(\text{CD}_3)_2\text{C(O)}$ foram da marca Aldrich.

III.2.2- EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS

Para o controlo das reações foi realizada cromatografia em camada fina (c.c.f.) com placas de sílica gel 60 F254 (Merck ou Macherey-Nagel) com 0,2 mm de espessura. Os sistemas eluentes, assim como a sua relação volumétrica, são referidos em cada caso. Após eluição, as placas foram visualizadas à luz ultravioleta (254 e/ou 366 nm).

Na cromatografia em camada preparativa (c.c.p.) utilizaram-se placas de sílica (20×20 cm) E.Merck kieselgel 60, F-254 com 0.5 mm de espessura. Os sistemas eluentes utilizados serão referidos em cada caso, bem como a sua relação volumétrica. Após eluição, as placas foram visualizadas à luz ultravioleta (254 e/ou 366 nm).

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

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 (FTIR) foram realizados num espectrofotómetro Brüker Vertex 70 com uma resolução de 2 cm^{-1} . Na descrição de cada espectro, os dados serão indicados do seguinte modo: $\nu_{\text{máx}}$ (estado da amostra: KBr (pastilha de brometo de potássio); filme fino (aplicação sobre células de NaCl); n° de onda (cm^{-1}) correspondente à frequência do máximo de absorção de uma banda.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de protão (^1H RMN) foram realizados em espectrómetros Brüker AVANCE II+ (300,130 e 400,130 MHz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Na descrição de cada espectro, os dados serão apresentados na seguinte forma: 1H , δ (solvente), desvio químico (δ , em ppm), intensidade relativa (nH, n° de protões), multiplicidade do sinal, identificação do protão na molécula e constante de acoplamento (J , em Hz).

A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) quiral foi realizada num sistema de cromatografia líquida Jasco equipado com um detetor de UV-Vis Jasco 1575 e com uma coluna ChiralPak AD-H utilizando *n*-Hex:*i*-PrOH (80:20) como eluente a 35°C e um fluxo de $1,0\text{ mL/min}$.

Os espectros de ultravioleta-visível (UV-Vis) e de dicroísmo circular eletrónico (ECD) foram realizados num espectrofotómetro Jasco J-815 CD, sendo que as concentrações e solventes das soluções analisadas são indicadas em cada caso.

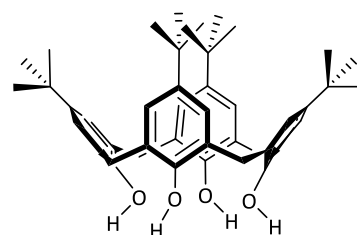
Os espectros de fluorescência em estado estacionário foram traçados num espectrofluorímetro Perkin Elmer, modelo LS 45 utilizando geometria a 90° e sempre que necessário foram utilizados atenuadores de densidade neutra, sendo todos os ensaios foram realizados a 25°C com células de quartzo de 1 cm .

As análises elementares foram efetuadas nos Serviços de Microanálises (C.A.C.T.I.) da Universidade de Vigo.

III.3-SÍNTESE DE UNIDADES PRECURSORAS DE CALIX[4]ARENOS

III.3.1-Síntese de *p*-*tert*-Butilcalix[4]areno (**1**)⁹⁹

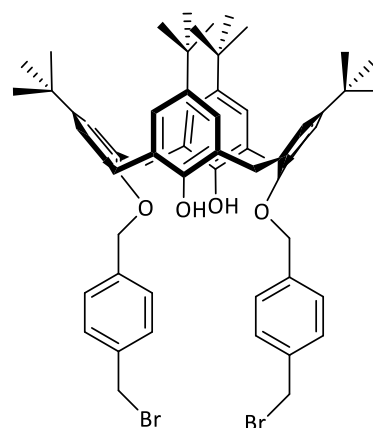
Em balão de 3 tubuladuras equipado com termómetro, foi adicionado 50 g (333 mmol) de *p*-*tert*-butilfenol triturados e 31 mL (413 mmol) de formaldeído aquoso a 37% e 600 mg (15,3 mmol) de NaOH. A mistura foi aquecida a 120°C durante 2 horas, removendo-se a água presente por evaporação obtendo-se um resíduo amarelado. Findo 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, fez-se passar pela mistura um fluxo de azoto durante 1 hora, colocando-se de seguida a m.r. sob refluxo durante duas horas. Após arrefecimento, adicionou-se AcOEt (ca. 700 mL) ao balão reacional; agitou-se e deixou-se em repouso durante a noite. O sólido obtido foi filtrado e lavado sucessivamente com AcOEt (2 × 50 mL), AcOH (100 mL) e H₂O (2 × 50 mL) e seco sob vácuo a 60°C durante 24 horas. Este material foi recristalizado de tolueno, obtendo-se um sólido branco cristalino em 53%; *p.f.* >250°C (*p.f. lit.*:⁹⁹ 342-344°C); $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3177; δ_{H} (CDCl₃, 300.130 MHz) 1.21 (36H, s, C(CH₃)₃), 3.49 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=12.0 Hz), 4.25 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=12.0 Hz), 7.05 (8H, s, ArH), 10.34 (4H, s, ArOH).

III.3.2-25,27-Bis-4-(bromometil)benzilóxi-26,28-dihidroxi-*p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**2**)⁷⁵

A uma suspensão de 2,43 g (3,28 mmol) de **1** em 105 mL de acetona seca foram adicionados 1,17 g (8,36 mmol) de K₂CO₃ recém-flamejado e 7,45 g de **8** (28,23 mmol). A mistura foi colocada em refluxo durante 24 horas em atmosfera inerte e findo esse tempo foi realizado controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (2:1); UV] que validou o consumo de m.p. e formação de uma m.r. bastante complexa. A m.r. foi levada à secura, redissolvida em CH₂Cl₂ e lavada com solução aquosa de HCl (0,1 M; 100 mL) e H₂O (100 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo obtido foi recristalizado de CHCl₃ até



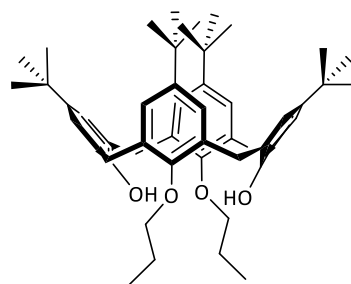
o controlo por c.c.f. demonstrar o desaparecimento de **8**. Por fim, o resíduo resultante da recristalização foi purificado por c.c. [CHCl₃:Hex (2:1)], tendo sido obtido um sólido branco espumoso em 40%; *p.f.*: 229-231 °C (*p.f. lit.*:⁷⁵ 230-232 °C); $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3429 (f, O-H), 2959 (f, C-H, (CH₃)₃), 2866 (m, C-H, CH₂), 1487 (m, C=C), 560 (m, C-Br); δ_{H} (CDCl₃, 400.130 MHz) 0,93 (18H, s, C(CH₃)₃), 1,29 (18H, s, C(CH₃)₃), 3,29 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 4,27 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 4,61 (4H, s, ArCH₂Br), 5,06

(4H, s, ArCH₂OAr), 6,77 (4H, s, ArH), 7,05 (4H, s, ArH), 7,18 (2H, s, ArOH), 7,43 (4H, d, ArH_{orto}(CH₂Br), *J*=8,0 Hz), 7,68 (4H, d, ArH_{orto}(CH₂OAr), *J*=8,0 Hz).

Reação idêntica, mas utilizando DMSO seca como solvente foi realizada, não tendo sido processada a m.r. devido à sua complexidade.

III.3.3- Síntese de 25,27-Dipropóxi-26,28-dihidróxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (20)¹⁰⁶

Em balão de fundo redondo foram adicionados 30 mL de DMF seca, 1,5 g (2,024 mmol) de *p*-*terc*-butilcalix[4]areno **1** e 560 mg (4,048 mmol) de K₂CO₃ pré-flamejado. Após 5 minutos de agitação foram adicionados 0,740 mL (8,096 mmol) de 1-bromopropano. A suspensão branca obtida foi colocada em

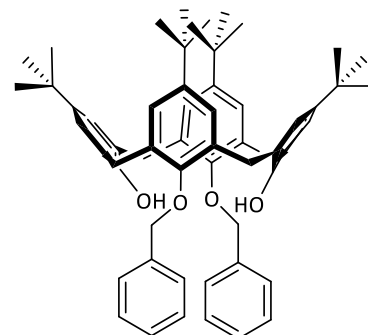


banho de óleo a 80 °C durante 24 horas. O controlo por c.c.f.

[CH₂Cl₂:EP (1:1)] confirmou o consumo de m.p.. A m.r. foi vertida em 300 mL de H₂O, ocorrendo a formação de uma emulsão que foi extraída com CHCl₃ (2 x 200 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi dissolvido a quente na mínima quantidade de CH₂Cl₂ e precipitado com MeOH, tendo sido obtido um sólido branco em 45%. *p.f.*: >250 °C (*p.f.* lit.:¹⁰⁶ 249-251 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3440; δ_{H} (CDCl₃, 400.130 MHz) 1.02 (18H, s, C(CH₃)₃), 1.28 (18H, s, C(CH₃)₃), 1.23 (6H, t, -CH₂-CH₃; sobreposto), 1.98-2.11 (m, 4H, -CH₂-CH₃), 3.32 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=12.5 Hz), 3.92-4.00 (4H, m, -O-CH₂-), 4.31 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=12.7 Hz), 6.87 e 7.05 (4H cada, s, ArH), 7.93 (2H, s, OH).

III.3.4- Síntese de 25,27-Dibenzilóxi-26,28-dihidróxi-*p*-*terc*-butilcalix[4]areno (23)¹⁰⁷

A uma solução de 1,00 g (1,35 mmol) de **1** e 100 mL de CH₃CN seco, foram adicionados 706 mg (5,13 mmol) de K₂CO₃ recém flamejado e 370 μ L (3,21 mmol) de cloreto de benzilo. A m.r. foi colocada em refluxo sob atmosfera inerte durante 24 horas. O controlo por c.c.f. [CHCl₃:Hex (2:1)] após este período comprovou o consumo de m.p. Após arrefecimento, a m.r. foi filtrada e o sólido lavado com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com H₂O (2 x 100 mL), solução saturada de



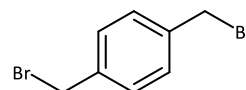
NaCl (100 mL) e evaporada à secura no rota-vapor. O resíduo sólido resultante foi dissolvido a quente no mínimo volume de CH₂Cl₂ e com a adição de MeOH frio, observou-se precipitação de um sólido branco recuperado em 67%; *p.f.*: >250°C (*p.f.* lit.:¹⁰⁷ 252°C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3450; δ_{H} (CDCl₃, 300.130 MHz) 0.94 (18H, s, C(CH₃)₃), 1.28 (18H, s, C(CH₃)₃), 3.26 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=13.1 Hz), 4.28 (4H, d, ArCH₂Ar,

$J=13.0$ Hz), 5.05 (4H, s, ArOCH₂Ar), 6.78 (4H, s, ArH_{calix}), 7.04 (4H, s, ArH_{calix}), 7.28 (2H, s, OH), 7.35-7.38 (6H, m, ArH_{benzilico}), 7.63-7.66 (4H, m, ArH_{benzilico}).

III.4- SÍNTESE DE AGENTES ALQUILANTES

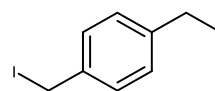
III.4.1- 1,4-Bis(bromometil)benzeno (**8**)¹⁰⁰

A uma solução de 5,0 g (36,19 mmol) de 1,4-benzenodimentanol em 290 mL de THF seco, foram adicionados 23,3 g (90,5 mmol) de PPh₃ e 30,6 g (90,5 mmol) de CBr₄. A suspensão foi colocada em refluxo durante 48 horas em atmosfera inerte. Decorrido este período, realizou-se controlo por c.c.f. [CH₂Cl₂:MeOH (95:5)] que comprovou o fim da reação. A m.r. foi filtrada e lavada abundantemente com THF. O filtrado foi levado à secura e recristalizado de CHCl₃ tendo sido obtido um sólido branco cristalino em 81%; *p.f.*: 133-136 °C (*p.f.lit.*:¹⁰⁰ 135-137 °C); $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 1440 (m, C=C) 1415 (m, C-H (CH₂)), 580 (fr, C-Br); δ_{H} (CDCl₃, 400.130 MHz) 4,48 (4H, s, ArCH₂Br), 7,37 (4H, s, ArH).



III.4.2-Síntese de 1,4-Bis(iodometilbenzeno) (**27**)¹⁰⁹

Em balão de fundo redondo com 29 mL de acetona, foram colocados 300 mg (1,14 mmol) de **8** e 1,70 g (11,40 mmol) de NaI. A suspensão foi colocada em agitação sob atmosfera inerte e em refluxo. Após 16 h de refluxo, a m.r. foi levada à secura. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e filtrado em cadinho G4 e o filtrado lavado com H₂O (50 mL), sol. aq. Na₂S₂O₃(20%; 2 x 50 mL) e solução saturada NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e levada à secura. Após recristalização de CHCl₃ foi obtido um sólido branco em 81%; *p.f.*: 132-134 °C (*p.f. lit.*:¹⁰⁹ 133 °C); $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 1450 (m, C=C) 1415 (m, C-H (CH₂)), 615 (fr, C-I); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 4,48 (4H, s, ArCH₂I), 7,37 (4H, s, ArH).

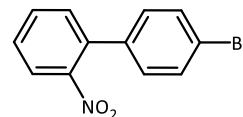


III.5- SÍNTESE DAS UNIDADES DE CARBAZOLE

III.5.1- Síntese de 9-Propil-2-etinil-9H-carbazole ¹⁰⁴

III.5.1.1- 4'-Bromo-2-nitrobifenilo (10)¹⁰³

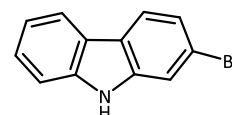
A um balão de 3 tubuladuras foram adicionados 10 g (50,2 mmol) de 2-nitrobifenilo, 12 mL de H₂O e 814 mg (3,01 mmol) de FeCl₃·6H₂O. À suspensão alaranjada resultante adicionou-se 3,55 mL (69,03 mmol) de Br₂



gota-a-gota via ampola isobárica. Colocou-se a m.r. em banho de óleo a 40°C em atmosfera inerte durante 22 horas. Concluído este tempo, a m.r. foi aquecida a 105°C durante 7 horas de modo a possibilitar a remoção do excesso de bromo. O controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:6)] validou o consumo de m.p. A m.r. foi arrefecida até à t.a. e adicionou-se 50 mL de Et₂O. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na₂CO₃ (2 x 20 mL), solução aquosa de Na₂S₂O₃ (10%; 2 x 20 mL), solução saturada de NaCl (2 x 20 mL) e H₂O (20 mL). Após evaporação da fase orgânica, foi obtido um resíduo amarelado que foi lavado em coluna cromatográfica (Et₂O; Al₂O₃ neutra), resultando um sólido esverdeado que, após recristalização de EtOH, originou um sólido amarelo em 47%; *p.f.*: 63-65 °C (*p.f. lit.*:¹⁰⁴ 59-61 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3083, 3065 (fr, H-C), 1608, 1562 (m, C=C), 1516, 1346 (f, C-NO₂); δ_{H} (CDCl₃, 400.130 MHz) 7,19 (2H, d, ArH, *J*=8,2Hz), 7,55 (5H, m, ArH), 7,89 (1H, d, ArH, *J*=8,0 Hz).

III.5.1.2- 2-Bromo-9H-carbazole (11)¹⁰⁴

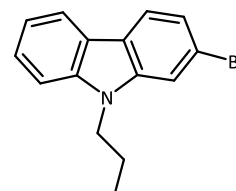
Num balão com 6,59 g (23,70 mmol) de **10** foram adicionados 9,75 mL (56,87 mmol) de trietilfosfito, originando uma solução amarelada. A m.r. foi agitada em atmosfera inerte e em refluxo. Após 24 horas realizou-se controlo por c.c.f.



[CH₂Cl₂:Hex (2:1); UV] que validou o fim da reação. A m.r. foi vertida em 300 mL de MeOH:H₂O (10:1), ocorrendo a formação de um precipitado beje. O precipitado foi dissolvido com CH₂Cl₂ (200 mL) e separaram-se as fases em ampola de decantação. A fase orgânica foi seca MgSO₄ e levada à secura, tendo sido obtido um óleo amarelado em 44%, sem necessidade de posterior purificação. *p.f.*: 247-250°C (*p.f. lit.*:¹⁰⁴ 245-247°C) $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3391 (f, N-H), 3052 (fr, H-C), 1599 (m, C=C), 809 (f, H-C=C), 574 (f, C-Br); δ_{H} (CDCl₃, 400.130 MHz) 7,24-7,27 (1H, m, ArH), 7,35 (1H, dd, ArCH, *J_o*=8,3 Hz, *J_m*=1,6 Hz), 7,43 (2H, m, ArH), 7,59 (1H, d, ArCH, *J_m*=1,5), 7,92 (1H, d, ArCH, *J_o*=8,3 Hz), 8,04 (1H, d, ArCH, *J*=7,8 Hz).

III.5.1.3- 2-Bromo-9-propil-9H-carbazole (12)¹⁰⁴

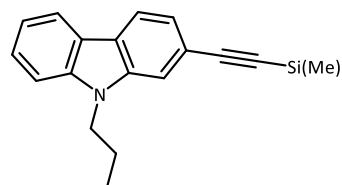
Num balão foram colocados 2,54 g (10,30 mmol) de **11** em 18 mL de DMF seca foram adicionados 4,33 g (31,32 mmol) de K₂CO₃ e 2,9 mL (31,32 mmol) de 1-bromopropano. A m.r. foi agitada em atmosfera inerte a 60 °C durante



48h. Realizou-se controlo por c.c.f. [CH_2Cl_2 :Hex (2:1); UV] para validar o fim da reação. A m.r. foi vertida em 200 mL de H_2O e transferida para ampola de decantação onde foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 100mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (100 mL), seca com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado. O resíduo oleoso alaranjado foi purificado por c.c. [CHCl_3 :Hex (1:3)] tendo sido obtido um sólido amarelado em 64%; *p.f.*: 58-60 °C (*p.f. lit.*:¹⁰⁴ 60-62 °C) $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3058 (fr, H-C), 2871 (m, C-H), 721 (m, H-C=C), 593 (f, C-Br); δ_{H} (CDCl_3 , 400.130 MHz) 0,99 (3H, t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7,4$), 1,91 (2H, sext, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7,2$), 4,23 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7,2$), 7,21-7,28 (1H, m, ArH, parcialmente sobreposto com o sinal do CHCl_3), 7,33 (1H, dd, ArH, $J_o=8,3$ Hz, $J_m=1,6$ Hz), 7,41 (1H, d, ArH, $J_o=8,2$ Hz), 7,44-7,53 (1H, m, ArH), 7,55 (1H, d, ArH, $J_m=1,6$ Hz), 7,94 (1H, d, ArH, $J_o=8,3$ Hz), 8,06 (1H, d, ArH, $J=7,8$).

III.5.1.4- 9-Propil-2-((trimetilsilil)etnil)-9H-carbazole (13)¹⁰⁴

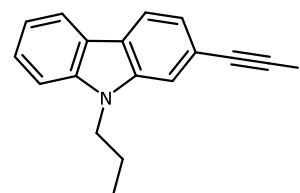
Em tubo de vidro (10 mL de capacidade) foram colocados 100 mg (0,365 mmol) de **12** em 1,50 mL de tolueno seco e 4,51 mL de Et_3N recém-distilada. Sucessivamente, foram adicionados 12,18 mg (0,017 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 6,61 mg (0,035 mmol) de CuI e 9,1 mg (0,035



mmol) de PPh_3 formando uma suspensão amarelada. Após adição de 288,4 μL (204,50 mmol) de TMSA, a m.r. foi desarejada com argon e o tubo foi selado com septo de PTFE (pressão máxima de 35 atm) e colocado num banho de óleo pré-aquecido a 130 °C; após 5 minutos a m.r. adquiriu uma tonalidade cinzenta-escura. O controlo por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (1:2); UV] após 3 horas de reação validou o consumo de m.p.. Transferiu-se a m.r. para um balão (lavando-se o tubo com CH_2Cl_2) e evaporou-se à secura, resultando um resíduo sólido preto que foi redissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com H_2O acidulada (50 mL), H_2O (50 mL), solução saturada de NaHSO_3 (50 mL), solução aquosa de NH_4SCN (10%; 50 mL) e H_2O (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado. Após lavagem em coluna de cromatografia (CH_2Cl_2) foi isolado um óleo amarelado em 95%; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3057 (fr, H-C=C), 2962, 2933, 2898, (f, C-H), 2155, 1625, 1598 (m, C=C), 1249 (f, Si-CH₃), 1225, 1183, 960 (m, H-C=C), 843 (f, Si-CH₃).

III.5.1.5- 9-Propil-2-etnil-9H-carbazole (14)¹⁰⁴

Num balão colocaram-se 1,15 g (3,76 mmol) de **13** e 141 mL de THF. Adicionaram-se 1,11 g (4,14mmol) de TBAF e a solução amarela escura resultante foi agitada sob argon à t.a. durante 60 minutos. O consumo do material de partida foi validado por c.c.f. [CHCl_3 :Hex (1:2), UV]. A m.r. foi



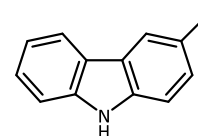
levada à secura e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 , lavando-se com solução aquosa de HCl a 10% (50

mL) e H₂O (50 mL). A fase orgânica foi seca, o solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo. Após purificação por c.c. [CHCl₃:Hex (1:3)] obteve-se um óleo castanho-alaranjado em 71%; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3286 (f, H-C (etnil)), 3060 (fr, H-C=C), 2876 (f, C-H), 2104 (m, C≡C), 1563 (fr, C=C), 747 (f, H-C=C); δ_{H} (CDCl₃, 400.130 MHz) 0,98 (3H, t, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,4$), 1,92 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,2$), 3,15 (1H, s, -C≡C-H), 4,26 (2H, t, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,2$), 7,21-7,27 (1H, m, ArH parcialmente sobreposto com o sinal do CHCl₃), 7,37 (1H, dd, ArH, $J_o=8,0$ Hz, $J_m=1,3$ Hz), 7,41 (1H, d, ArH, $J_o=8,1$ Hz), 7,45-7,52 (1H, m, ArH), 7,57 (1H, s, ArH), 8,03 (1H, d, ArH, $J_o=8,0$ Hz), 8,08 (1H, d, ArH, $J_o=7,8$ Hz).

III.5.2- Síntese de 9-Propil-3-etnil-9H-carbazole

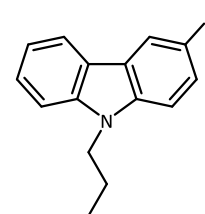
III.5.2.1- 3-Iodo-9H-carbazole (15)¹⁰⁵

Num balão com 17,7 g (101,76 mmol) de carbazole foram adicionados 255 mL de ácido acético glacial. A mistura foi colocada em refluxo até dissolução completa de m.p. (ca. 30 minutos); após arrefecimento até 75 °C adicionaram-se 11,21 g (67,54 mmol) de KI e 16,31 g (76,20 mmol) de KIO₃ e a m.r. foi novamente colocada em refluxo durante 90 minutos. O consumo de m.p. foi validado por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:3), UV], dando início ao processamento da m.r. Após ser arrefecida, a m.r. foi filtrada, tendo ocorrido a formação de um precipitado bege no filtrado. O precipitado foi filtrado e sujeito a recristalização de AcOH, tendo sido obtido um sólido bege em 66%; *p.f.*: 195-197 °C (*p.f. lit.*:¹⁰⁹ 192-194 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3409 (f, N-H), 3050 (fr, H-C=C), 1617, 1594, 1498 (fr, C=C), 1465, 1442, 1330, 1240, 808 (f, H-C=C), 567 (f, C-I); δ_{H} (CDCl₃, 400.130 MHz) 7,22 (1H, d, ArH, $J_o=8,5$ Hz), 7,23-7,27 (1H, m, ArH, parcialmente sobreposto com o sinal do CHCl₃), 7,41-7,47 (2H, m, ArH), 7,66 (1H, dd, ArH, $J_o=8,5$ Hz, $J_m=1,7$ Hz), 8,02 (1H, dd, ArH, $J_o=7,8$ Hz, $J_m=0,6$ Hz), 8,06 (1H, sl, NH), 8,39 (1H, d, ArH, $J_m=1,6$ Hz).



III.5.2.2- 3-iodo-9-propil-9H-carbazole (16)¹⁰⁴

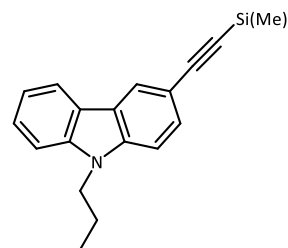
A um balão de fundo redondo foram adicionados 9,97 g (34,00 mmol) de **15** e 90 mL de DMF seca. À solução avermelhada foram adicionados 4,76 mL (50,32 mmol) de 1-bromopropano e 4,33 g (31,32 mmol) de K₂CO₃. A suspensão resultante foi colocada em banho de óleo a 60 °C durante 48h, após as quais a reação foi dada por completa através de c.c.f. [AcOEt:Hex (1:2), UV]. A m.r. foi vertida em H₂O (ca. 200 mL), ocorrendo a formação de um precipitado branco. O precipitado foi extraído com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) e de seguida foi lavado com solução saturada de NaCl (100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e levada à secura. O resíduo foi recristalizado de AcOEt/Hex, tendo sido obtido um sólido castanho em 72%. *p.f.*: 62-64 °C (*p.f. lit.*:¹⁰⁹ 63-64 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3048 (f, H-C=C), 2964, 2928, 2872



(m, C-H), 1620, 1596, 1585 (m, C=C), 1487, 1465, 1443, 1343, 1219, 797, 751, 723 (m, H-C=C), 593 (f, C-I); δ_H (CDCl₃, 400.130 MHz) 0,96 (3H, t, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,4$ Hz), 1,90 (2H, sext, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,2$ Hz), 4,23 (2H, t, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,1$ Hz), 7,19 (1H, d, ArH, $J_o=8,6$ Hz), 7,22-7,29 (1H, m, ArH, parcialmente sobreposto com o sinal do CHCl₃), 7,40 (1H, d, ArH, $J_o=8,2$ Hz), 7,45-7,53 (1H, m, ArH), 7,70 (1H, dd, ArH, $J_o=8,6$ Hz, $J_m=1,7$ Hz), 8,04 (1H, dd, ArH, $J_o=7,8$ Hz, $J_m=0,8$ Hz), 8,41 (1H, d, ArH, $J_m=1,6$ Hz).

III.5.2.3- 9-Propil-3-((trimetilsilil)etnil)-9H-carbazole (17) ¹⁰⁴

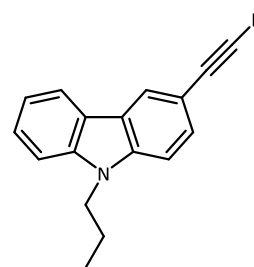
Num balão de fundo redondo foram adicionados 2,52 g (7,53 mmol) de **16** e 28 mL de Et₃N, originando uma solução acastanhada. A solução foi desarejada e foram adicionados sucessivamente 92,90 mg (0,752 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 45,60 mg (0,752 mmol) de CuI e 1,29 mL (9,32 mmol) de TMSA.



A m.r. foi colocada a 30°C durante 10 h, e após terminado este período validou-se a formação do produto de interesse por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:4), UV]. A m.r. foi levada à secura e foi dissolvida em CH₂Cl₂ lavada com H₂O acidulada (50 mL), H₂O (50 mL), solução saturada de NaHSO₃ (50 mL), sol. NH₄SCN (10%; 50 mL) e H₂O (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e levada à secura. O resíduo foi sujeito a lavagem em coluna [CH₂Cl₂] tendo sido obtido óleo acastanhado em 60%; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3053 (fr, H-C=C), 2962, 2998, 2877 (f, C-H), 2150, 1627, 1598 (m, C=C), 1249 (f, Si-CH₃), 1222, 1124, 890 (m, H-C=C), 842 (f, Si-CH₃).

III.5.2.4- 9-Propil-3-etnil-9H-carbazole (18) ¹⁰⁴

Num balão colocaram-se 2,38 g (7,79 mmol) de **17** e 292 mL de THF. De seguida, adicionou-se 2,92 g (8,57 mmol) de TBAF e a solução acastanhada foi agitada sob argon à t.a. durante 2 horas. O consumo do material de partida foi validado por c.c.f. [CHCl₃:Hex (1:2), UV]. A m.r. foi levada à secura e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavando-se sucessivamente com solução aquosa de HCl a 10% (50 mL) e H₂O (50 mL). A fase orgânica foi seca, o



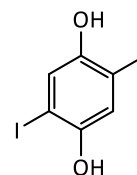
solvente evaporado e o resíduo seco sob vácuo. Após purificação por c.c. [CHCl₃:Hex (1:3)] obteve-se um óleo castanho-alaranjado em 56%; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3297 (f, H-C (etnil)), 3053 (fr, H-C=C), 2876 (f, C-H), 2102 (C≡C), 1477 (m, C=C), 747 (f, H-C=C); δ_H (CDCl₃, 400.130 MHz) 0,97 (3H, t, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,4$ Hz), 1,91 (2H, sext, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,2$ Hz), 3,07 (1H, s, -C≡C-H), 4,27 (2H, t, -CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,1$ Hz), 7,21-7,30 (1H, m, ArH, parcialmente sobreposto com o sinal de CHCl₃), 7,34 (1H, d, ArH, $J_o=8,5$ Hz), 7,41

(1H, d, ArH, $J_o=8,1$ Hz), 7,45-7,53 (1H, m, ArH), 7,59 (1H, dd, ArH, $J_o=8,5$ Hz, $J_m=1,6$ Hz), 8,08 (1H, dd, ArH, $J_o=7,8$ Hz, $J_m=0,9$ Hz), 8,27 (1H, d, ArH, $J_m=1,1$ Hz).

III.6-SÍNTESE DE CALIXARENOS INERENTEMENTE QUIRAIS LUMINESCENTES

III.6.1- 1,4-Diiodo-hidroquinona (**9**)¹⁰¹

Uma solução de 5,5 g (14,1 mmol) de 1,4-diiodo-2,5-dimetóxi-benzeno em 120 mL de CH₂Cl₂ seco foi arrefecida até -78°C. De seguida, foram adicionados 30,23 mL de BBr₃ (1 M em CH₂Cl₂) gota-a-gota *via* ampola isobárica em atmosfera inerte, tendo a m.r. adquirido uma cor rosada. Após 15 minutos da adição ter sido concluída, a

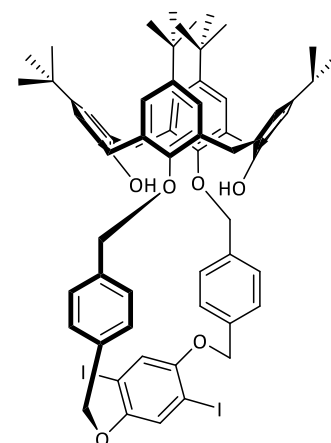


m.r. foi colocada a 25°C durante 72 horas, mantendo inalterado o seu aspeto. Terminado este período, foi realizado controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:5); UV] que validou o consumo do material de partida. A reação foi extinta com 100 mL de H₂O, originando uma emulsão que foi agitada por 10 minutos. Após separação em ampola de decantação, a fase orgânica foi recolhida e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 100 mL). Às fases orgânicas reunidas foram adicionados 300 mL de solução aquosa de NaOH 2M e adicionou-se HCl 10% (v/v) em agitação até pH neutro. A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄ e levada à secura, tendo sido obtido um resíduo acastanhado que, após recristalização de benzeno originou um sólido castanho-claro em 68%;

p.f.: 194-6°C (*p.f.* lit.¹⁰¹ 194-7 °C); $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3256 (m, O-H), 1046 (m, C-I), 859, 784 (m, =C-H); δ_H ((CD₃)₂CO, 400.130 MHz) 8.80 (2H, s, -OH), 7.41 (2H, s, ArH).

III.6.2-Síntese de Calix-OCP-Diiodo (**3**)³⁴

A 441 mg (1,22 mmol) de 1,4-diiodo-hidroquinona (**9**) em 900 mL de DMF seca foram adicionados 338 mg (2,44 mmol) de K₂CO₃ recém-flamejado e 1,13 g (1,63 mmol) de **2**. A solução amarelada foi agitada a 25°C em atmosfera inerte durante 48 horas. Terminado este período, realizou-se controlo por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:5)] que validou o consumo de m.p. A m.r. foi levada à secura e o resíduo roxo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com H₂O (2 x 100 mL). A fase orgânica foi levada à secura, originando um resíduo castanho-escuro que foi purificado por c.c. [AcOEt:Hex (1:5)] tendo um obtido um sólido branco em 40%;

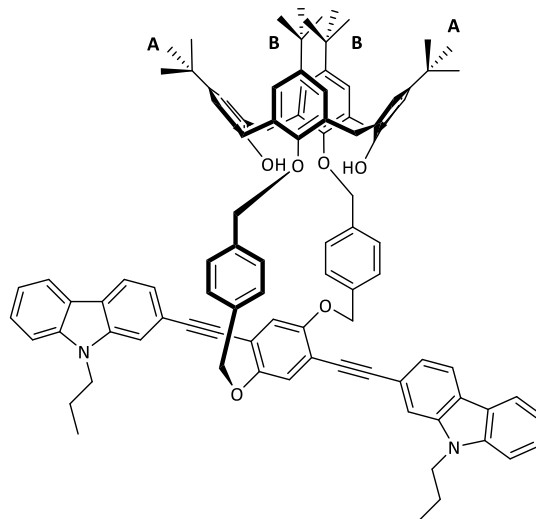


p.f.: 194-6°C (*p.f.* lit.³⁴ 194-7 °C); $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3422 (f, O-H), 2924 (fr, C-H (CH₂)), 1465 (f, C=C), 1017 (f, C-I); δ_H (CDCl₃, 400.130 MHz) 0,93 (18H, s, C(CH₃)₃), 1,29 (18H, s, C(CH₃)₃), 3,29 (4H, d, ArCH₂Ar, $J=13,1$ Hz), 4,27 (4H, d, ArCH₂Ar, $J=13,1$ Hz), 4,61 (4H, s, ArCH₂Br), 5,06 (4H, s, ArCH₂OAr), 6,77 (4H, s,

ArH), 7,05 (4H, s, ArH), 7,18 (2H, s, ArOH), 7,43 (4H, d, ArH_{orto}(CH₂Br), $J=8,0$ Hz), 7,68 (4H, d, ArH_{orto}(CH₂OAr), $J=8,0$ Hz).

III.6.3- Síntese de Calix-OCP-2-CBZ (4)⁷⁵

Em balão de fundo redondo, contendo uma solução de 330 mg (0,272 mmol) de **3** em 11 mL de tolueno seco e 11 mL de Et₃N recém destilada, foram adicionados sob atmosfera inerte 13,34 mg (0,019 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 3,60 mg (0,019 mmol) de CuI e 177,42 mg (0,760 mmol) de 2-etinil-9-propil-9H-carbazole (**14**). O balão foi subado e introduzido num banho de óleo pré-aquecido a 35 °C, ficando em agitação por 48 horas. Decorrido esse período realizou-se o controle por c.c.f. [AcOEt:Hex (1:5), UV] que revelou o consumo do m.p. assim como a formação do produto de



interesse. A m.r. foi levada à secura e o resíduo alaranjado obtido foi dissolvido em CH₂Cl₂ seguido de lavagem com água acidulada (50 mL), H₂O (50 mL), solução aquosa de NaHSO₃ 0,1 M (50 mL), solução aquosa NH₄SCN a 10% (50 mL) e novamente com H₂O (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e levada à secura. O resíduo alaranjado obtido foi recristalizado de CHCl₃/*n*-Hex conduzindo ao isolamento de um sólido amarelo em 61%; *p.f.*: 214-216 °C (*p.f.* lit.:⁷⁵ 215-219 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3455 (f, O-H), 2209 (fr, C≡C); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,88 (18H, s, -C(CH₃)₃, anéis B), 0,98 (6H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,3$ Hz), 1,28 (18H, s, -C(CH₃)₃, anéis A), 1,85-1,97 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 3,24 (2H, d, ArCH₂Ar, $J=13,0$ Hz), 3,33 (2H, d, ArCH₂Ar, $J=13,2$ Hz), 4,27 (4H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, $J=7,2$ Hz), 4,32 (2H, d, ArCH₂Ar, $J=13,2$ Hz), 4,35 (2H, d, ArCH₂Ar, $J=13,2$ Hz), 4,92 (2H, d, Ar_{calix}OCH(H)Ar_{benzileno}, $J=12,7$ Hz), 5,04 (2H, d, Ar_{calix}OCH(H)Ar_{benzileno}, $J=12,8$ Hz), 5,32 (2H, d, Ar_{benzileno}CH(H)OAr_{fenileno}, $J=13,8$ Hz), 5,56 (2H, d, Ar_{benzileno}CH(H)OAr_{fenileno}, $J=13,5$ Hz), 6,71 (4H, s, Ar_{calix}H, anéis B), 7,04 (4H, s, Ar_{calix}H, anéis A), 7,07 (2H, s, Ar_{fenileno}H), 7,23 (2H, t, ArC₍₆₎H(cbz), $J=7,4$ Hz), 7,33 (4H, d, Ar_{benzileno}H_{meta}(CH₂OAr_{calix}), $J=8,0$ Hz), 7,40-7,50 (6H, m, ArC_(3,7,8)H(cbz)), 7,63 (2H, s, ArC₍₁₎H(cbz)), 7,64 (4H, d, Ar_{benzileno}H_{orto}(CH₂OAr_{calix}), $J=8,0$ Hz; parcialmente sobreposto), 8,04 (2H, d, ArC₍₄₎H(cbz), $J=8,0$ Hz), 8,08 (2H, d, ArC₍₅₎H(cbz), $J=7,8$ Hz);

III.6.4- Síntese de Calix-OCP-3-CBZ (5)⁷⁵

Procedimento análogo ao descrito anteriormente utilizando

330 mg (0,272 mmol) de **3**, 11 mL de tolueno, 11 mL de Et₃N,

13,34 mg (0,019 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 3,60 mg (0,019

mmol) de CuI e 177,42 mg (0,760 mmol) de 3-etinil-9-propil-

9*H*-carbazole (**18**) que foi isolado na forma de um sólido

amarelo em 69%; *p.f.*: 211-214°C; *p.f.*: 209-212°C (*p.f. lit.*:⁷⁵

209-214 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3451 (f, O-H), 2206 (fr, C≡C); δ_{H}

(CDCl₃, 400,130 MHz) 0,87 (18H, s, -C(CH₃)₃, anéis B), 0,97

(6H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J*=7,4 Hz), 1,28 (18H, s, -C(CH₃)₃, anéis

A), 1,87-1,96 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-CH₃), 3,21 (2H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,0 Hz), 3,33 (2H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,3

Hz), 4,27 (4H, t, -N-CH₂-CH₂-CH₃, *J*=7,1 Hz), 4,33 (2H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,2 Hz), 4,34 (2H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,2

Hz), 4,93 (2H, d, Ar_{calix}OCH(H)Ar_{benzileno}, *J*=12,8 Hz), 5,10 (2H, d, Ar_{calix}OCH(H)Ar_{benzileno}, *J*=12,8 Hz), 5,32

(2H, d, Ar_{benzileno}CH(H)OAr_{fenileno}, *J*=13,8 Hz), 5,58 (2H, d, Ar_{benzileno}CH(H)OAr_{fenileno}, *J*=13,8 Hz), 6,69 (4H,

s, Ar_{calix}H, anéis B), 6,72 (2H, s, ArOH), 7,03 (6H, s, Ar_{calix}H (4H), anéis A e Ar_{fenileno}H (2H)), 7,22-7,26 (2H,

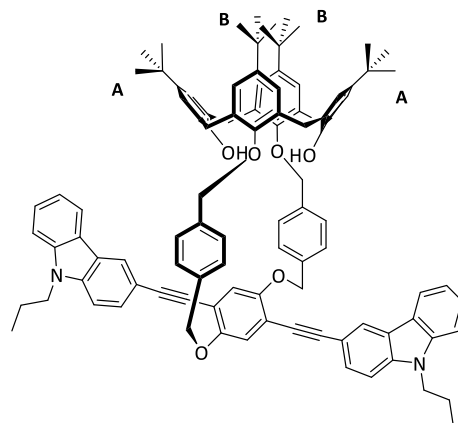
m, ArC₍₆₎H (cbz); parcialmente sobreposto com o sinal do CHCl₃), 7,31 (4H, d, Ar_{benzileno}H_{meta}(CH₂OAr_{calix}),

J= 8,0 Hz), 7,35 (2H, d, ArC₍₁₎H (cbz), *J*=8,2 Hz), 7,41 (2H, d, ArC₍₈₎H (cbz), *J*=8,2 Hz), 7,45-7,52 (2H, m,

ArC₍₇₎H (cbz)), 7,64 (4H, d, Ar_{benzileno}H_{orto}(CH₂OAr_{calix}), *J*=8,1 Hz; parcialmente sobreposto com ArC₍₂₎H

(cbz)), 7,64-7,68 (2H, m, ArC₍₂₎H (cbz), 8,10 (2H, d, ArC₍₅₎H (cbz), *J*=7,7 Hz), 8,32 (2H, d, ArC₍₄₎H (cbz),

J=1,0 Hz);



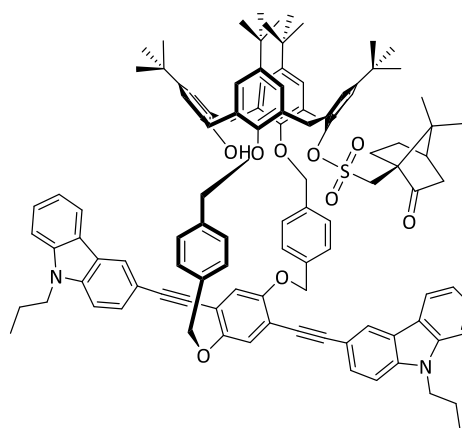
III.7-CANFORSULFONILAÇÃO DE CALIXARENOS

III.7.1-Procedimento Geral

As reações de canfosulfonilação de **Calix-OCP-2-CBZs (5)**, **Calix-OCP-Diiodo (3)**, **Calix-DiPr (20)** e **Calix-DiBn (23)** utilizaram o procedimento experimental otimizado abaixo descrito. Outras condições (nomeadamente base, temperatura, relações molares) além das abaixo descritas foram testadas na preparação dos compostos canfosulfonilados, sendo os detalhes destas reações apresentados no capítulo dos Resultados e Discussão.

III.7.2-Tentativa da síntese de Calix-OCP-3-CBZ-CS (7)

Em balão de fundo redondo foram adicionados 150 mg (0,1052 mmol) de **Calix-OCP-3-CBZ (5)** e 25,25 mg (6 eq.; 0,6312 mmol) de NaH, que foram sujeitos a secagem a 100°C em linha de vácuo durante 2 horas. Após este período, o balão foi subado e foi adicionada, via seringa, 2550 µL de uma mistura de THF:DMF (16:1; proporção 17 µL THF:DMF/mg m.p) formando-se uma suspensão acastanhada. A m.r. foi colocada em agitação à t.a. durante 1 hora adicionando-se gota-a-gota, após este período, uma

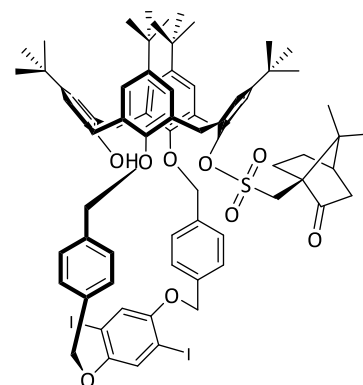


solução de 89,74 mg (0,3472 mmol) de cloreto de (1S)-canforsulfonilo (**CCS**) em 1060 µL de THF (12 µL THF/mg **CCS**). A m.r. foi deixada em agitação à t.a. durante 72 horas, ao fim das quais a c.c.f. [CH₂Cl₂:Hex (70:30)] revelou a manutenção de m.p acompanhado pela formação de produtos em baixa conversão. À m.r. foi adicionada H₂O (2 mL) e CH₂Cl₂ (2 mL); a fase orgânica foi lavada até pH neutro com água acidulada, seca com MgSO₄ anidro e levada à secura no rota-vapor. O resíduo sólido alaranjado resultante foi purificado por c.c. [CH₂Cl₂:Hex (70:30)] originando três frações isoladas (excluindo m.p.), cuja análise por ¹H RMN se mostrou inconclusiva.

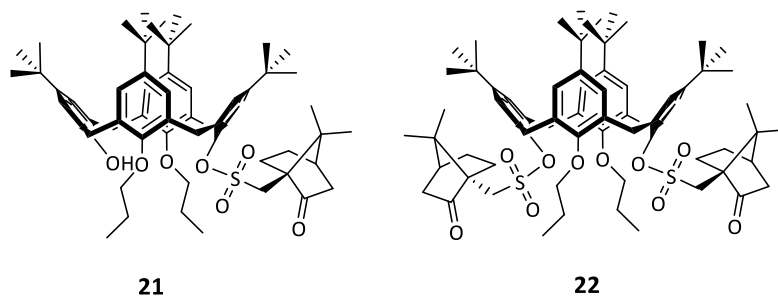
III.7.3- Tentativa de Calix-OCP-Diiodo-CS

Procedimento experimental idêntico ao descrito para **Calix-OCP-3-CBZ-CS** utilizando 65 mg (0,054 mmol) de **Calix-Diiodo (3)**, 4,71 mg (0,1177 mmol) de NaH e 30,42 mg (0,1177 mmol) de CCS.

A avaliação por c.c.f [CH₂Cl₂:Hex (80:20)] da reação anterior, revelou ao fim de 16 horas de a manutenção de m.p., acompanhada pela formação de produtos em baixa conversão. A m.r. foi purificada por c.c.p. [CH₂Cl₂:Hex (80:20)] foi efetuada a sua análise por ¹H RMN que se mostrou inconclusiva.



III.7.4-Síntese de Calix-DiPr-CSs (21 e 22)

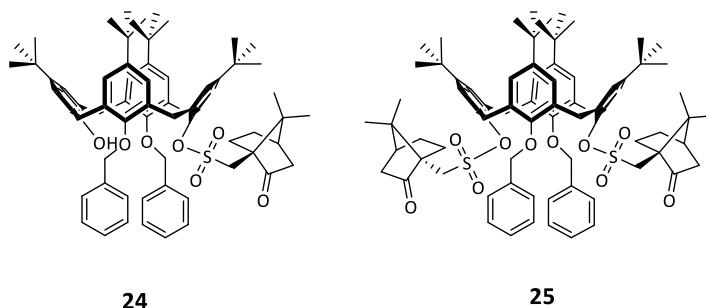


Procedimento reacional idêntico ao descrito anteriormente utilizando 150 mg (0,181 mmol) de **Calix-DiPr (20)**, 43,45 mg (1,086 mmol) de NaH e 154,44 mg (0,598 mmol) de **CCS** foi empregue na obtenção dos derivados canforsulfonados **21** e **22**. Após purificação por c.c. [CH₂Cl₂:MeOH (99,5:0,5)], obteve-se como primeira fração o composto monossubstituído **21** em 30% e como última fração, o composto dissubstituído **22** em 34%, ambos na forma de sólidos brancos.

21: *p.f.*: >250°C; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (filme) 3436 (-OH), 2962, 1752 (C=O), 1346 (R-SO₂-OR); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,77 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,88-0,92 (6H, m, -CH₂-CH₃), 1,10 (3H, s, CH₃-CS), 1,30 (3H, s, CH₃-CS), 1,34 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,35 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,57 (1H, s, H-CS), 1,71-1,95 (6H, m, -CH₂-CH₃ (4H) e H-CS (2H)), 2,01 (1H, d, H-CS, *J*=18,3 Hz), 2,13-2,19 (2H, m, -O-CH₂), 2,43-2,52 (1H, m, H-CS), 2,60-2,71 (1H, m, H-CS), 3,24 (2H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,4 Hz), 3,26 (2H, dd, ArCH₂Ar, *J*=15,2 e 2,4 Hz), 3,18-3,38 (1H, m, H-CS), 4,18 (1H, d, H-CS, *J*=14,9 Hz), 4,27 (1H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,6 Hz), 4,36 (1H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,3 Hz), 4,56 (1H, d, H-CS, *J*=14,9 Hz), 4,92 (2H, dd, ArCH₂Ar, *J*=13,1 e 1,6 Hz), 6,41, 6,47, 6,52, 6,60, 7,06, 7,09, 7,20 e 7,22 (1H cada, d, ArH, *J*=2,5 Hz), 6,44 (1H, s, OH); Análise elementar calculada para C₆₀H₈₂O₇S: C, 76,07%; H, 8,72%; O, 11,82%; S, 3,38%. Obtido: C, 75,69%; H, 9,05%; O, 13,77%; S, 1,49%.

22: *p.f.*: >250°C; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (filme) 2962, 1752 (C=O), 1361 (R-SO₂-OR); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,85 (18H, s, C(CH₃)₃), 0,93 (6H, s, CH₃-CS), 0,99 (6H, s, -CH₂-CH₃), 1,19 (6H, s, CH₃-CS), 1,31 (18H, s, C(CH₃)₃), 1,39-1,48 (2H, m, H-CS), 1,61-1,71 (2H, m, H-CS), 1,97 (2H, d, H-CS, *J*=18,5 Hz), 2,02-2,15 (4H, m, H-CS), 2,15-2,27 (4H, m, -CH₂-CH₃), 2,37-2,47 (2H, m, H-CS), 2,49-2,61 (2H, m, H-CS), 3,21-3,28 (6H, m, ArCH₂Ar (4H) e H-CS (2H)), 3,90 (2H, d, H-CS, *J*=14,4 Hz), 3,96-4,07 (4H, m, -O-CH₂-), 4,43 (4H, dd, ArCH₂Ar, *J*=13,1 e 3,7 Hz), 6,60 (4H, s, ArH), 7,13 (4H, s, ArH); Análise elementar calculada para C₇₀H₉₆O₁₀S₂: C, 72,38%; H, 8,33%; O, 13,77%; S, 5,52%. Obtido: C, 72,20%; H, 8,72%; O, 16,34%; S, 2,74%.

III.7.5- Síntese de Calix-DiBn-CSs (24 e 25)



Procedimento experimental idêntico ao descrito para **Calix-OCP-3-CBZ-CS** utilizando 150 mg (0,181 mmol) de **Calix-DiBn (23)**, 43,45 mg (1,086 mmol) de NaH e 154,44 mg (0,598 mmol) de **CCS** foi utilizado para a síntese dos compostos **24 e 25**.

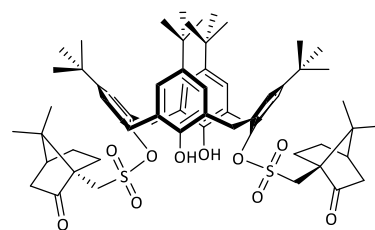
Após *work-up*, o extrato bruto resultante foi sujeito a c.c. [CH₂Cl₂:MeOH (99,5:0,5)], obtendo-se os compostos **24 e 25** na forma de sólidos brancos com rendimentos de 31 e 28%, respetivamente.

24: *p.f.*: >250°C; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3454 (-OH), 2954, 1743 (C=O), 1346 (R-SO₂-OR); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,71 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,85 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,03 (3H, s, CH₃-CS), 1,16 (3H, s, CH₃-CS), 1,29 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,32 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,45-1,54 (1H, m, H-CS), 1,77-1,90 (1H, m, H-CS), 2,02 (1H, d, H-CS, *J*=18,3 Hz), 1,99-2,20 (2H, m, H-CS), 2,42-2,62 (2H, m, H-CS), 2,88 (1H, d, H-CS, *J*=14,1 Hz), 2,89 (1H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,2 Hz), 2,99 (1H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,3 Hz), 3,87 (1H, d, H-CS, *J*=13,8 Hz), 4,19 (1H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,2 Hz), 4,22 (1H, d, H-CS, *J*=14,7 Hz), 4,63 (1H, d, H-CS, *J*=14,8 Hz), 4,76 (1H, d, H-CS, *J*=13,3 Hz), 4,87 (1H, d, ArH_{benzílico}, *J*=11,7 Hz), 4,88 (1H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,2 Hz), 5,01, 5,03 (1H cada, d, ArH_{benzílico}, *J*=11,7 Hz), 5,28 (1H, d, ArH_{benzílico}, *J*=11,6 Hz), 6,06 (1H, s, OH), 6,28, 6,35, 6,46, 6,54, 6,94 e 7,00 (1H cada, d, ArH_{calix}, *J*=2,5 Hz), 7,14 (2H cada, s, ArH_{calix}); Análise elementar calculada para C₆₈H₈₂O₇S: C, 78,27%; H, 7,92%; O, 10,73%; S, 3,07%. Obtido: C, 77,92%; H, 8,16%; O, 12,52%; S, 1,48%.

25: *p.f.*: >250°C; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (filme) 2964, 1745 (C=O), 1367 (R-SO₂-OR); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,86 (18H, s, C(CH₃)₃), 0,88 (6H, s, CH₃-CS), 1,17 (6H, s, CH₃-CS), 1,28 (18H, s, C(CH₃)₃), 1,34-1,40 (2H, m, H-CS), 1,48-1,53 (2H, m, H-CS), 1,90 (2H, d, H-CS, *J*=18,4 Hz), 1,99-2,10 (4H, m, H-CS), 2,35-2,50 (4H, m, H-CS), 2,91 (2H, d, H-CS, *J*=14,5 Hz), 3,08 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,2 Hz), 3,13 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,5 Hz), 3,43 (2H, d, H-CS, *J*=14,5 Hz), 4,12 (2H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,1 Hz), 4,27 (2H, d, ArCH₂Ar, *J*=13,3 Hz), 5,20 e 5,28 (2H cada, d, -O-CH₂-, *J*=11,9 Hz), 6,58 (4H, s, ArH_{calix}), 7,03 (4H, s, ArH_{calix}), 7,35 (6H, m, ArH_{benzilico}), 7,47 (4H, m, ArH_{benzilico}); Análise elementar calculada para C₇₈H₉₆O₁₀S₂: C, 74,49%; H, 7,69%; O, 12,72%; S, 5,10%. Obtido: C, 74,17%; H, 8,05%; O, 17,99%; S, 2,79%.

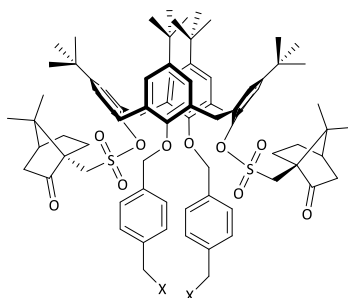
III.7.6-Síntese de Calix-DiCS (26)¹⁰⁸

A 20 mL de tolueno seco foram adicionados 250 mg (0,337 mmol) de *p*-terc-butilcalix[4]areno **1**. A suspensão foi colocada em refluxo até dissolução do m.p., juntando-se de seguida 523 mg (2,13 mmol) de **CCS**. Após dissolução completa, foi retirado o aquecimento e foram adicionados 1 mL (7,08 mmol) de Et₃N e 40



mL de tolueno, verificando-se a formação de um precipitado. Após 30 minutos de agitação, o controlo por c.c.f. [CH₂Cl₂:MeOH (99,5:0,5)] a reação foi dada como completa e a m.r. foi levada à secura. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com solução aquosa de HCl 1 M (30 mL), solução saturada de NaCl (30 mL), solução saturada de NaHCO₃ (30 mL) e novamente com solução saturada NaCl (30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, levada à secura e o resíduo sólido obtido foi recristalizado de CH₂Cl₂/MeOH originando um sólido branco em 61%; *p.f.*: >250 °C (*p.f.* lit.:¹⁰⁸ >250 °C); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (filme) 3436 (f, -OH), 2964, 1638 (m, C=O); δ_{H} (CDCl₃, 400,130 MHz) 0,86 (18H, s, C(CH₃)₃), 0,96 (6H, s, CH₃-CS), 1,21 (6H, s, CH₃-CS), 1,34 (18H, s, C(CH₃)₃), 1,44-1,54 (2H, m, H-CS), 1,55 (2H, s, H-CS), 1,84-1,91 (2H, m, H-CS), 2,02 (2H, d, H-CS, *J*=18,5 Hz), 2,07-2,19 (4H, m, H-CS), 2,40-2,49 (2H, m, H-CS), 2,56-2,69 (2H, m, H-CS), 3,43 (2H, d, H-CS, *J*=14,8 Hz), 3,48 (4H, d, ArCH₂Ar, *J*=14,1 Hz), 4,00 (2H, d, H-CS, *J*=14,8 Hz), 4,33 e 4,34 (2H cada, d, *J*=14,1 Hz), 4,66 (2H, s, ArOH), 6,70 (4H, s, ArH), 7,15 (4H, s, ArH).

III.7.7- Tentativa de síntese de Calix-DiBr-DiCS (28) e Calix-DiI-DiCS (29)



28: X = Br

29: X = I

III.7.7.1- Via canforsulfonilação (28)

Procedimento reacional idêntico ao descrito anteriormente (*vide* III.7-CANFORSULFONILAÇÃO DE CALIXARENOS) utilizando 100 mg (0,099 mmol) de **2**, 23,60 mg (0,594 mmol) de NaH e 81,90 mg (0,327 mmol) de **CCS**. Após purificação por c.c.f. preparativa [CH_2Cl_2], obtiveram-se três frações cuja análise por ^1H RMN não foi conclusiva para nenhuma das frações isoladas.

III.7.7.2-Via eterificação

III.7.7.2.1- Com 1,4-bis(bromometil)benzeno (28)

A uma solução de 25 mg (0,023 mmol) de **Calix-DiCS (26)** em 980 μL de acetonitrilo seco foram adicionados 705 mg (0,051 mmol) de K_2CO_3 recém-flamejado e 14,3 mg de **8** (0,058 mmol). A mistura foi colocada em refluxo durante 24 horas em atmosfera inerte e findo esse tempo foi realizado controle por c.c.f. [CH_2Cl_2 :MeOH (99,5:0,5)] que validou o consumo de m.p. e formação de uma m.r. bastante complexa. A m.r. foi levada à secura, redissolvida em CH_2Cl_2 e lavada com solução aquosa de HCl (0,1 M; 100 mL) e H_2O (100 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo obtido foi recristalizado de CHCl_3 até o controle por c.c.f. demonstrar o desaparecimento de **8**. Por fim, o resíduo resultante da recristalização foi purificado por c.c. [CH_2Cl_2 :MeOH (99,5:0,5)] que resultou no isolamento de duas frações cuja determinação da estrutura por ^1H RMN não foi conclusiva.

III.7.7.2.2-Com 1,4-bis(iodometil)benzeno (29)

Procedimento análogo ao descrito anteriormente utilizando 25 mg (0,023 mmol) de **Calix-DiCS (26)** em 980 μL de acetonitrilo seca foram adicionados 705 mg (0,051 mmol) de K_2CO_3 recém-flamejado e 19,97 mg de **8** (0,052 mmol). Após remoção do excesso de **8** por recristalização de CHCl_3 , foi realizada c.c.p. [CH_2Cl_2 :MeOH (99,5:0,5)] que resultou no isolamento de três frações cuja determinação da estrutura por ^1H RMN não foi conclusiva.

IV-PERSPETIVAS FUTURAS

Neste trabalho foi realizada a tentativa de resolução ótica de calixarenos inerentemente quirais luminescentes por separação de misturas diastereoméricas (**Calix-OCP-CBZ-CSs**) após introdução de um agente homoquiral. Na impossibilidade de obter os enantiómeros puros por esta via, o racemato do **Calix-OCP-2-CBZ** foi resolvido por HPLC quiral possibilitando a avaliação da capacidade enantiodiscriminadora de um dos seus enantiómeros com o ácido (*R*)- e (*S*)-mandélico.

Futuramente, e no sentido de dar continuidade à diastereomerização destes CIQs, poderá ser testada a utilização de outro agente de resolução quiral menos impedido que o usado neste trabalho.

Alternativamente, poderá ser efetuada a síntese de **Calix-OCP-CBZs** desprovidos das unidades *terc*-butilo, que possivelmente conduzem a um hidroxilo fenólico mais reativo, devido ao menor achatamento do cone.

V-BIBLIOGRAFIA

- ¹ Lehn, J. M., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 1, Pergammon Press, Oxford, **1996**.
- ² Steed, J. W., Turner, D. R., Wallace, K. J., *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2007**.
- ³ Shinkai, S., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8933.
- ⁴ Gutsche, C. D., *Calixarenes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.
- ⁵ Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J., *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, **2001**.
- ⁶ Gutsche, C. D., *Calixarenes - An Introduction*, The Royal Society of Chemistry, 2nd ed., Cambridge, **2008**.
- ⁷ Dhawan, B., Chen, S.-I., Gutsche, C. D., *Makromol. Chem.* **1987**, 188, 921.
- ⁸ Högberg, A. G. D., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4498.
- ⁹ Högberg, A. G. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6046.
- ¹⁰ Kammerer, H., Happel, G., Mathiasch, B., *Makromol. Chem.*, **1981**, 182, 1685.
- ¹¹ Kammerer, H., Happel, G., *Monatsh. Chem.*, **1981**, 112, 759.
- ¹² Kammerer, H., Happel, G., *Makromol. Chem.*, **1980**, 181, 2049.
- ¹³ Kammerer, H., Happel, G., Böhmer, V., Rathay, D., *Monatsh. Chem.*, **1978**, 176, 3317.
- ¹⁴ Böhmer, V., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1995**, 34, 713.
- ¹⁵ Böhmer, V., Marschollek, F., Zetta, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3200.
- ¹⁶ Böhmer, V., Merkel, L., Kunz, U., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 896.
- ¹⁷ Arduini, A., Pochini, A., Reverberi, S., Ungaro, R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 981.
- ¹⁸ Gutsche, C. D., Alam, I., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4689.
- ¹⁹ Shinkai, S., Araki, K., Tsubaki, T., Arimura, T., Manabe, O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 2297.
- ²⁰ Gutsche, C. D., *Aldrichimica Acta*, **1995**, 28, 3.
- ²¹ Shinkai, S., Araki, K., Koreshi, H., Tsubaki, T., Manabe, O., *Chem. Lett.*, **1986**, 1351.
- ²² Cornforth, J. W., Hart, P., Nicholls, G.A., Rees, R. J. W., Stock, J. A., *Br. J. Pharmacol.*, **1955**, 10, 73.
- ²³ Gutsche, C. D., Dhawan, B., Levine, J. A., Hyun No, K., & Bauer, L. J., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 409.
- ²⁴ Fischer, C., Lin, G., Seichter, W., & Weber, E., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 2187.
- ²⁵ Columbus, I., Biali, S. E., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2927.
- ²⁶ Mascal, M., Naven, R. T., Warmuth, R., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9361.
- ²⁷ Slavik, P., Dudic, M., Flidrova, K., Sykora, J., Cisarova, I., Böhm, S., Lhotak, P., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3628.
- ²⁸ Gutsche, C. D., Lin, L. G., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1633.
- ²⁹ Nasuhi Pur, F., Dilmaghani, K. A., *J. Coord. Chem.*, **2014**, 67, 440.
- ³⁰ Mo, J., Eggers, P. K., Yuan, Z., Raston, C. L., Lim, L. Y., *Scientific Reports*, **2016**, 6.
- ³¹ Bouvier-Capely, C., Bonthonneau, J. P., Dadache, E., Rebière, F., *Talanta*, **2014**, 118, 180.
- ³² Costa, A. I., Pinto, H. D., Ferreira, L. F. V., Prata, J. V., *Sens. Actuators, B*, **2012**, 161, 702.
- ³³ Costa, A. I., Prata, J. V., *Sens. Actuators, B*, **2012**, 161, 251.
- ³⁴ Teixeira, C. M., Costa, A. I., Prata, J. V., *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 6602.
- ³⁵ Barata, P. D., Prata, J. V., *ChemPlusChem*, **2013**, 79, 83.

-
- ³⁶ Prata, J. V., Barata, P. D., *RSC Advances*, **2016**, 6, 1659.
- ³⁷ Maity, D., Kumar, A., Gunupuru, R., Paul, P., *Colloids Surf., A*, **2014**, 455, 122.
- ³⁸ Göde, C., Yola, M. L., Yilmaz, A., Atar, N., Wang, S., *J. Colloid Interf. Sci.*, **2017**, 508, 525.
- ³⁹ Sun, T., Qi L., Li, W., Li, Y., Shuai, X., Cai, Z., Chen, H., Qiao, X., Ma, L., *J. Chromatogr. A*, **2019**, 1601, 310.
- ⁴⁰ Shimizu, S., Shirakawa, S., Suzuki, T., Sasaki, Y., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6169
- ⁴¹ Hembury, G. A., Borovkov, V. V., Inoue, Y., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1.
- ⁴² Qing, G., He, Y., Chen, Z., Wu, X., Meng, L., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 3144.
- ⁴³ Bozkurt, S., Turkmen, M. B., Soykan, C., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*, **2016**, 84, 35.
- ⁴⁴ Mačková, M., Mikšátko, J., Budka, J., Eigner, V., Cuřínová, P., Lhoták, P., *New J. Chem.*, **2015**, 39, 1382.
- ⁴⁵ Bonaccorso, C., Brancatelli, G., Ballistreri, F. P., Geremia, S., Pappalardo, A., Tomaselli, G. A., Tomaselli, G.A., Sciotto, D., *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 2183.
- ⁴⁶ Natarajan, N., Pierrevelcin, M. C., Sémeril, D., Bauder, C., Matt, D., Ramesh, R., *Catal. Commun.*, **2018**, 118, 70.
- ⁴⁷ Muthukrishnan, R., Gutsche, C. D., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3926.
- ⁴⁸ Qing, G.-Y., He, Y.-B., Zhao, Y., Hu, C.-G., Liu, S.-Y., Yang, X., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1574.
- ⁴⁹ Dondoni, A., Marra, A., Scherrmann, M.-C., Casnati, A., Sansone, F., Ungaro, R., *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 1774.
- ⁵⁰ Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19, 618.
- ⁵¹ Darbost, U., Zeng, X., Giorgi, M., Jabin, I., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10552.
- ⁵² Kocabas, E., Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., *Chirality*, **2008**, 20, 26.
- ⁵³ Kocabas, E., Karakucuk, A., Sirit, A., Yilmaz, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 1514.
- ⁵⁴ Durmaz, M., Tataroglu, A., Yilmaz, H., Sirit, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 148.
- ⁵⁵ Qing, G., He, Y., Wang, F., Qin, H., Hu, C., Yang, X., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1768.
- ⁵⁶ Prata, J. V., Costa, A. I., Pescitelli, G., Pinto, H. D., *Polym. Chem.*, **2014**, 5, 5793.
- ⁵⁷ Liu, W.-S., He, D., Ma, H., Weng, X.-F., Ren, S.-S., Liu, X., Tang, S.-A., Ma, S.-K., Liu, J.-M., Li, S.-Y., *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 10153.
- ⁵⁸ Böhmer, V., Kraft, D., Tabatabai, M., *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit Chem.*, **1994**, 19, 17.
- ⁵⁹ An, F.-J., Xu, W.-Q., Zheng, S., Ma, S.-K., Li, S.-Y., Wang, R.-L., Liu, J.-M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 1012.
- ⁶⁰ Kwang, H. N., Gutsche, C. D., *J. Org. Chem.*, **1981**, 47, 2713.
- ⁶¹ Barata, P. D., *Novos Sensores Baseados em Calixarenos: Síntese, Propriedades e Aplicações*, Tese de Doutoramento em Química Sustentável, Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Lisboa, **2015**.
- ⁶² Li, S.-Y., Xu, Y.-W., Liu, J.-M., Su, C.-Y., *Int. J. Mol. Sci.*, **2011**, 12, 429
- ⁶³ Wang, J.-H., Chen, Y.-C., Zheng, Y.-S., Shen, C.-H., *J. Incl. Phenom. Macro.*, **2014**, 80, 449.
- ⁶⁴ Ciaccia, M., Tosi, I., Cacciapaglia, R., Casnati, A., Baldini, L., Di Stefano, S., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 3642.
- ⁶⁵ Kim, J.M., Nam, K.C., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1996**, 18, 1327.
- ⁶⁶ Iwamoto, K., Shimizu, H., Araki, K., Shinkai, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3997.
- ⁶⁷ Luo, J., Shen, L.-C., Chung, W.-S., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 464.
- ⁶⁸ Li, S.-Z., Shi, J., Yang, K., Luo, J., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8557

- ⁶⁹ Karpus, A., Yesypenko, O., Boiko, V., Daran, J.-C., Voitenko, Z., Kalchenko, V., Manoury, E., *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 1146.
- ⁷⁰ Amato, M. E., Ballistreri, F. P., Pappalardo, A., Tomaselli, G. A., Toscano, R. M., Williams, D. J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3562.
- ⁷¹ Mastalerz, M., Hüggenberg, W., Dyker, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3977
- ⁷² Slavík, P., Flídrová, K., Dvořáková, H., Eigner, V., Lhoták, P., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 5528.
- ⁷³ Moss, G. P., *Pure and Applied Chemistry*, **1996**, 68, 2193.
- ⁷⁴ Bohmer, V., Ferguson, G., Gallagher, J. F., Lough, A. J., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Phillips, J., Williams, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1521.
- ⁷⁵ Prata, J. V., Barata, P. D., Pescitelli, G., *Pure App. Chem.*, **2014**, 86, 1819.
- ⁷⁶ Fialho, C. B., *Sensores Fluorescentes na Detecção de Poluentes*, Tese de Mestrado em Engenharia Química e Biológica, Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, Lisboa, **2018**.
- ⁷⁷ Wong, J., Todd, M., Rutledge, P., *Molecules*, **2017**, 22, 200.
- ⁷⁸ Basabe-Desmonts, L., Reinhoudt, D. N., Crego-Calama, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 993.
- ⁷⁹ A. W. Czarnik, American Chemical Society, Washington, DC, **1993**.
- ⁸⁰ Wu, D., Sedgwick, A. C., Gunnaugsson, T., Akkaya, E. U., Yoon, J., James, T. D., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46, 7105.
- ⁸¹ Sirit, A., Yilmaz, M., *Turk. J. Chem.*, **2009**, 33, 159.
- ⁸² Chinchilla, R., Najera, C., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5084.
- ⁸³ Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.
- ⁸⁴ Cassar, L., *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 253.
- ⁸⁵ Dieck, H., Heck, F., *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 259.
- ⁸⁶ Elangovan, A., Wang, Y.-H., Ho, T.-I., *Org. Lett.*, **2003**, 511, 1841.
- ⁸⁷ Thorand, S., Krause, N., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8551.
- ⁸⁸ Li, S.-Y., Zheng, Q.-Y., Chen, C.-F., Huang, Z.-T., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 641.
- ⁸⁹ Xu, Z.-X., Zhang, C., Zheng, Q.-Y., Chen, C.-F., Huang, Z.-T., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4447.
- ⁹⁰ Shirakawa, S., Moriyama, A., Shimizu, S., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3117.
- ⁹¹ Yakovenko, A. V., Boyko, V. I., Danylyuk, O., Suwinska, K., Lipkowski, J., Kalchenko, V. I., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1183.
- ⁹² Robinson, D. E. J. E., Bull, S. D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 1407.
- ⁹³ Xu, Z.-X., Zhang, C., Yang, Y., Chen, C.-F., Huang, Z.-T. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 47.
- ⁹⁴ Dieleman, C., Steyer, S., Jeunesse, C., Matt, D., *Dalton Transactions*, **2001**, 2508.
- ⁹⁵ Shirakawa, S., Kimura, T., Murata, S., Shimizu, S., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1288.
- ⁹⁶ Shirakawa, S., Shimizu, S., *New J. Chem.*, **2010**, 34, 1217.
- ⁹⁷ Jin, T., Monde, K., *Chem. Commun.*, **1998**, 1357.
- ⁹⁸ Luo, J., Zheng, Q.-Y., Chen, C.-F., Huang, Z.-T., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8517.
- ⁹⁹ Gutsche, C. D., Iqbal, M., *Org. Synth.*, **1990**, 68, 234.
- ¹⁰⁰ Höger, S., Gaefke, G., Enkelmann, V., *Synthesis*, **2006**, 17, 2971.
- ¹⁰¹ Zhou, Q., Swager, T.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7017.

- ¹⁰² Boudreault, P.-L. T., Beaupre, S., Leclerc, M., *Polym. Chem.*, **2010**, 1, 127.
- ¹⁰³ Percec, V., Obata, M., Rudick, J. G., De, B. B., Glodde, M., Bera, T. K., Magonov, S. N., Balagurusamy, V. S. K., Heiney, P. A., *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, **2002**, 40, 3509.
- ¹⁰⁴ Barata, P. D., Prata, J. V., *Supramol. Chem.*, **2013**, 25, 782.
- ¹⁰⁵ Tucker, S.H., *J. Chem. Soc.*, **1926**, 546.
- ¹⁰⁶ Matthews, S. E., Saadioui, M., Böhmer, V., Barbosa, S., Arnaud-Neu, F., Schwing-Weill, M.-J., Dozol, J.-F., *Journal Für Praktische Chemie*, **1999**, 341, 264.
- ¹⁰⁷ Gutsche, C. D., Reddy, P. A., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4783.
- ¹⁰⁸ Motta, L., De Vains, J.-B. R., Bavoux, C., Perrin, M., *J. Chem. Crystallogr.*, **1995**, 25, 401.
- ¹⁰⁹ Kida, T., Kikuzawa, A., Higashimoto, H., Nakatsuji, Y., Akashi, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 5763.
- ¹¹⁰ Van-Putten, P. L., *Antonie van Leeuwenhoek*, **1979** 45, 622.
- ¹¹¹ Taylor, M.B., *Cosmet. Dermatol.*, **1999**, 12, 26.
- ¹¹² Lin, J., Hu, Q.-S., Xu, M.-H., & Pu, L, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2088.
- ¹¹³ Mahapatra, A. K., Roy, J., Sahoo, P., Mukhopadhyay, S. K., Chattopadhyay, A., *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 2231.
- ¹¹⁴ Olson, E. J., Buhlmann, P., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 8406.
- ¹¹⁵ Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, 3rd ed., Oxford, **1988**.
- ¹¹⁶ Leonard, J., Lygo, B., Procter, G., *Advanced Practical Organic Chemistry*, Stanley Thornes Ltd, 2nd ed., London, **1995**.

VI - ANEXOS

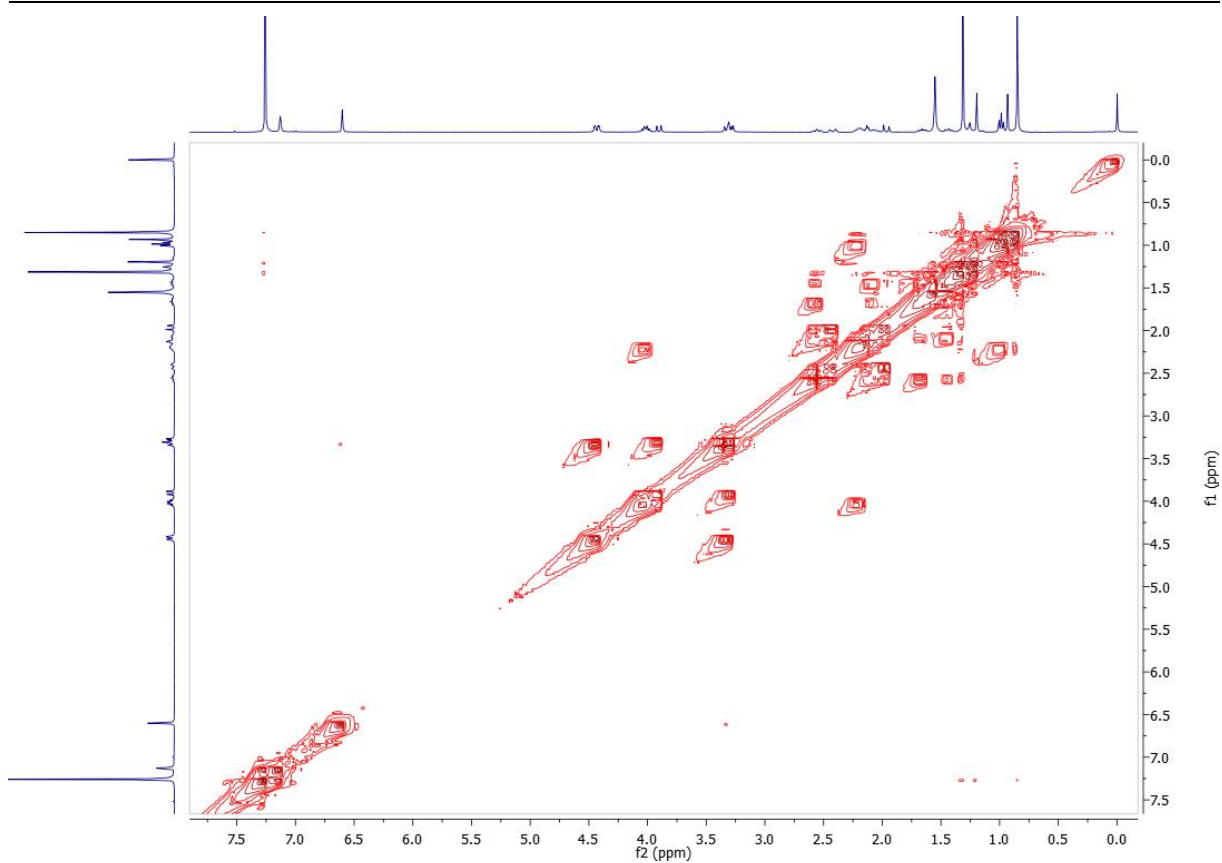


Figura VI.1 - Espectro de COSY (CDCl₃, 400 MHz) de Calix-DiPr-DiCS (22).

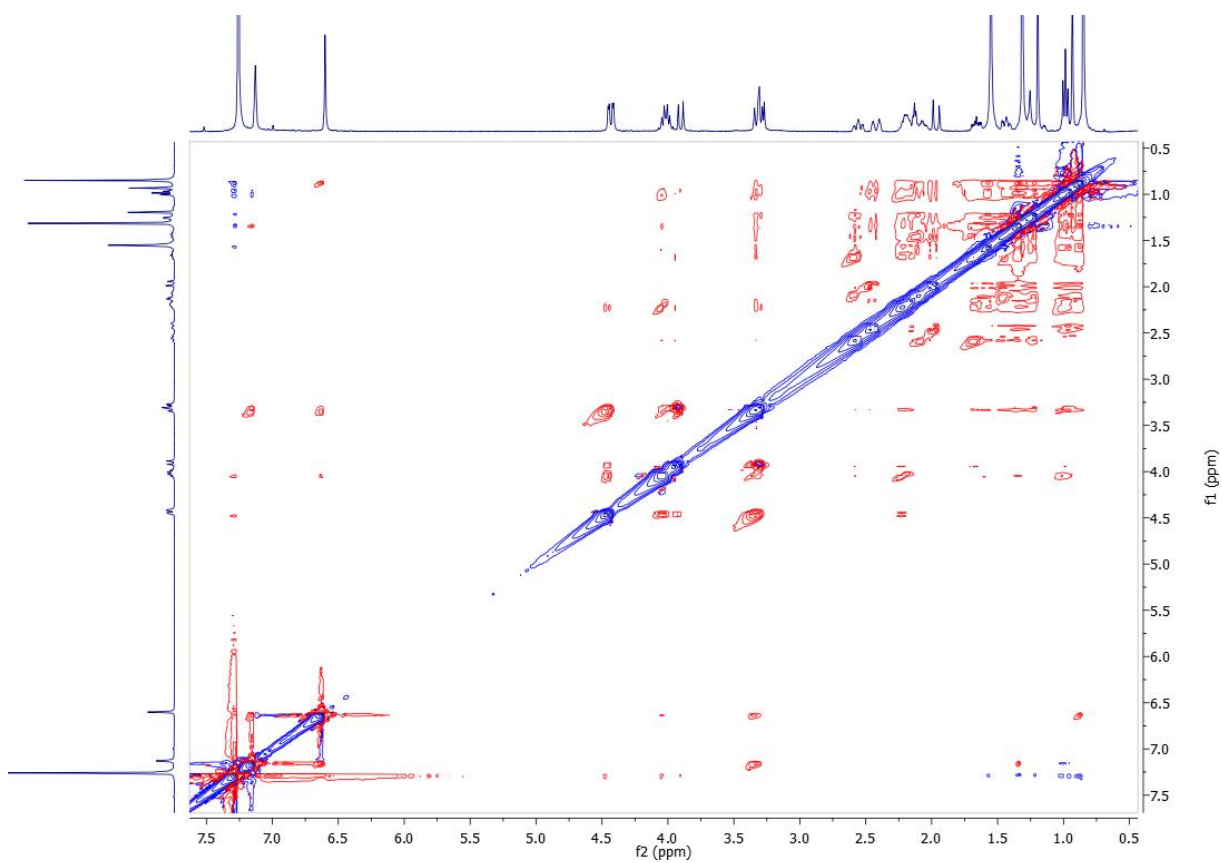


Figura VI.2 - Espectro de NOESY (CDCl₃, 400 MHz) de Calix-DiPr-DiCS (22).

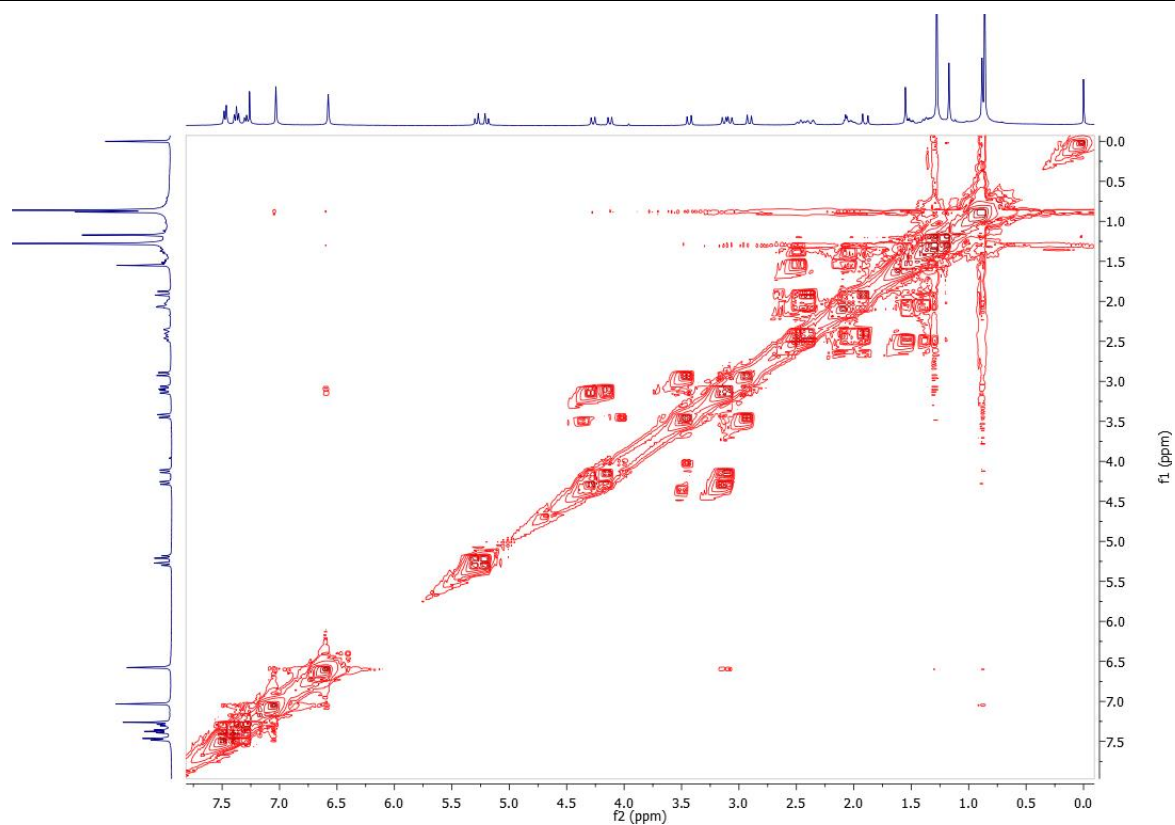


Figura VI.3 - Espectro de COSY (CDCl₃, 400 MHz) de Calix-DiBn-DiCS (25).

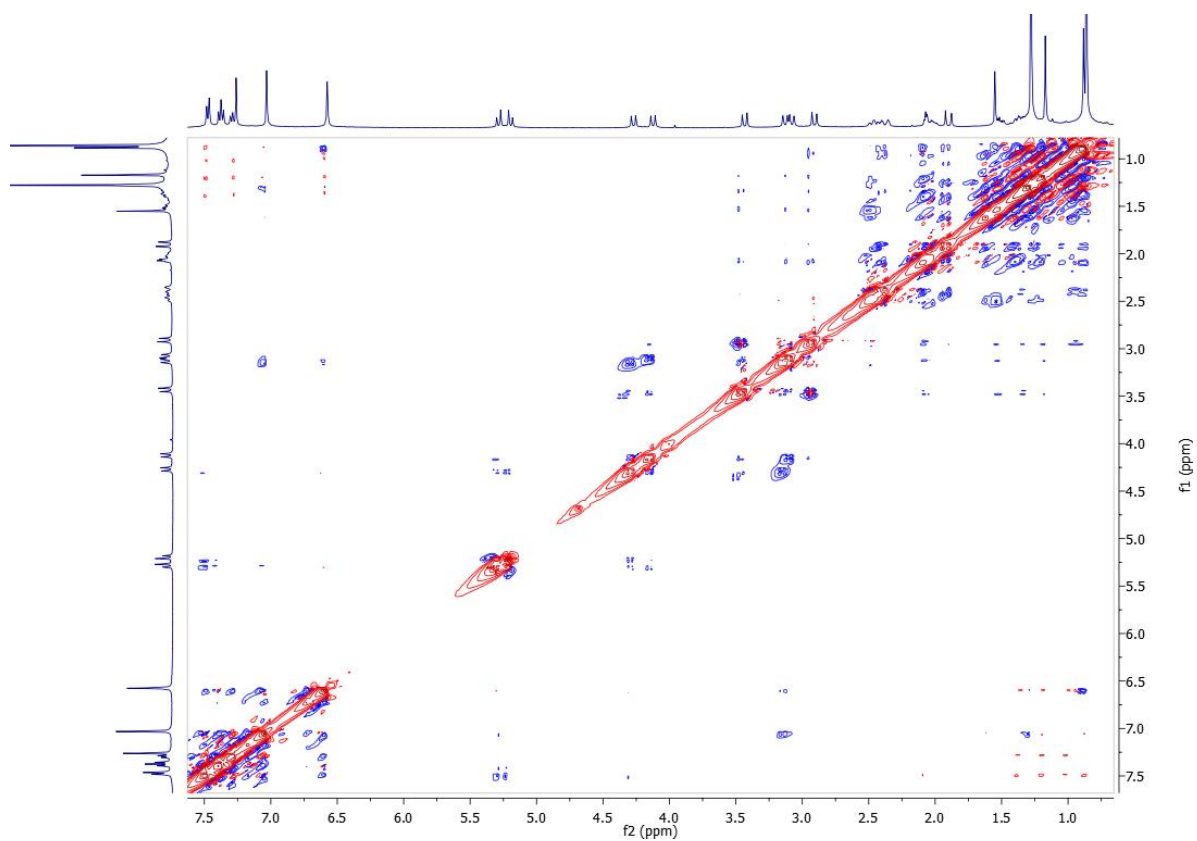


Figura VI.4 - Espectro de NOESY (CDCl₃, 400 MHz) de Calix-DiBn-DiCS (25).