

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Instituto de Ciências Exatas**  
**Departamento de Química**

**Thiago Vinicius Costa Lara**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS  
CALIX[4]ARENO-PIRAZINA COM POTENCIAIS PROPRIEDADES  
LUMINESCENTES**

**Belo Horizonte**  
**2019**

UFMG/ICEX/DQ. 1.352

D. 735

Thiago Vinicius Costa Lara

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS  
CALIX[4]ARENO-PIRAZINA COM POTENCIAIS PROPRIEDADES  
LUMINESCENTES**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química – Química Orgânica.

Orientador: Prof. Cleiton Moreira da Silva

Coorientador: Prof<sup>a</sup>. Rosemeire Brondi Alves

Belo Horizonte

2019

Ficha Catalográfica

L318s Lara, Thiago Vinicius Costa  
2019 Síntese e caracterização de novos derivados  
D calix[4]areno-pirazina com potenciais propriedades  
luminescentes [manuscrito] / Thiago Vinicius Costa  
Lara. 2019.  
[viii], 112 f. : il.

Orientador: Cleiton Moreira da Silva.  
Coorientadora: Rosemeire Brondi Alves.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Minas Gerais - Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Calixarenos - Teses  
3. Síntese orgânica - Teses 4. Luminescência - Teses  
5. Diodos emissores de luz - Teses 6. Cristais  
líquidos - Teses 7. Compostos macrocíclicos - Teses  
I. Silva, Cleiton Moreira da, Orientador II. Alves,  
Rosemeire Brondi, Coorientadora III. Título.

CDU 043

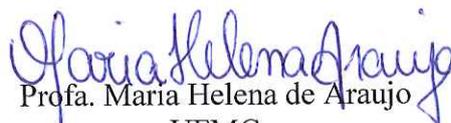
**"Síntese e Caracterização de Novos Derivados Calix[4]Areno-Pirazina com  
Potenciais Propriedades Luminescentes"**

**Thiago Vinicius Costa Lara**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Cleiton Moreira da Silva - Orientador  
UFMG



Profa. Maria Helena de Araujo  
UFMG



Prof. Adão Aparecido Sabino  
UFMG

Belo Horizonte, 18 de julho de 2019.

## **DEDICATÓRIA**

*À Deus, por todas as oportunidades.*  
*Aos meus pais, Eurico e Rosa, pelo apoio incondicional em todos os meus projetos.*  
*Aos meus irmãos, Eduardo, Marcelo, André e Thaís pelo incentivo.*  
*À minha amada namorada Melissa pela companhia em todos os meus desafios.*  
*Ao meu orientador e amigo Cleiton pelas conversas e apoio.*  
*À minha co-orientadora pela acolhida e apoio nos momentos difíceis.*  
*Aos meus queridos colegas de laboratório, Juliana, Yuri, Daniel, Éverton, Léo, e Pâmela por*  
*compartilhar os momentos de alegria e de dificuldade.*  
*À todos que contribuíram para esta pesquisa.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, professor Dr. Cleiton Moreira da Silva pelos ensinamentos, paciência e apoio durante esse trabalho.

À minha co-orientadora professora Dr<sup>a</sup> Rosemeire Brondi Alves pela prontidão e auxílio nesse curso de mestrado.

Ao professor Dr. Felipe Terra Martins da Universidade Federal de Goiás (UFG) pela contribuição com as análises cristalográficas

Aos meus colegas do grupo GECOB (Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica) pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Departamento de Química e à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Às agências de Fomento CAPES, CNPQ e FAPEMIG pelo indispensável auxílio da bolsa de estudos para a realização dessa pesquisa.

A todos.

Obrigado.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1. Luminescência .....	1
1.2. Calixarenos .....	5
1.3. Pirazinas .....	7
1.4. Calixarenos como sensores e agentes complexantes.....	11
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>15</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>16</b>
3.1. Síntese dos derivados calix[4]pirazina .....	16
3.2. Difratomia de raios X .....	84
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>89</b>
4.1. Considerações gerais .....	89
4.2. Procedimentos de síntese .....	89
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES</b> .....	<b>106</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>107</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição de elétrons no estado fundamental (E.F), no estado singleto e no estado tripleto. ....	2
Figura 2: Diagrama de Jablonski para os processos de fluorescência e fosforescência a partir da absorção de energia por elétrons. ....	4
Figura 3: C-metilcalix[4]resorcinareno e <i>p-terc</i> -butil-tetratiacalix[4]areno. ....	6
Figura 4: Possíveis conformações para o <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno. ....	7
Figura 5: Estruturas químicas dos diferentes núcleos diazina. ....	8
Figura 6: Equilíbrio de formação do complexo TPPZ com o metal na proporção 2:1 (modo “off”) e 1:1 (modo “on”). ....	8
Figura 7: Composto com unidade pirazínica – sintetizado por .HAGIMORI <i>et al.</i> , (2019) .....	9
Figura 8: Representação simplificada do monômero obtido. ....	9
Figura 9: Complexos difluoroboronatos que possuem propriedades luminescentes. ....	9
Figura 10: Estrutura do derivado 3,4,5,6-tetrakis(4-metoxifenil)piridazina (TPP). ....	10
Figura 11: Exemplos de derivados calixarenos com propriedades luminescentes. ....	11
Figura 12: Derivado calixareno com quatro ligantes pirazínicos na coroa inferior. ....	12
Figura 13: Estruturas utilizadas, ligante e monômero, no estudo da formação de complexos com os lantanídeos Dy <sup>3+</sup> e Er <sup>3+</sup> . ....	13
Figura 14: Complexo calix[4]areno-lantanídeo. ....	13
Figura 15: Calix[4]arenos funcionalizados com o anel pirazínico na coroa superior. ....	15
Figura 16: Ligação de hidrogênio intramolecular característica de calix[4]arenos com hidroxilas na coroa inferior. ....	19
Figura 17: Espectro no infravermelho do composto 1 (KBr). ....	20
Figura 18: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 1 (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	21
Figura 19: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) DEPT 135 do composto 1 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	22
Figura 20: Espectro no infravermelho do composto 2 (KBr). ....	24
Figura 21: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 2 (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	25
Figura 22: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) DEPT 135 do composto 2 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	26
Figura 23: Espectro no infravermelho do composto 3 (KBr). ....	30
Figura 24: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3 (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	31
Figura 25: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) DEPT 135 do composto 3 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	32
Figura 26: Espectro no infravermelho do composto 4 (KBr). ....	35
Figura 27: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4 (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	36

Figura 28: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 4 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	37
Figura 29: Representação de uma amida primária N-substituída, nas conformações <i>s-cis</i> e <i>s-trans</i> , realizando ligações de hidrogênio (Adaptado de BARBOSA, 2008).....	40
Figura 30: Espectro no infravermelho do composto 5 (KBr). ....	41
Figura 31: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5 (400 MHz, TFA-d). ....	42
Figura 32: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 5 (100 MHz, TFA-d).....	43
Figura 33: Superbase de Verkade. ....	45
Figura 34: Ligação de hidrogênio intramolecular no <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno dialquilado na conformação 1,3-cone. (Adaptado de ARAKI <i>et al.</i> 1990). ....	46
Figura 35: Espectro no infravermelho do composto 6 (KBr). ....	48
Figura 36: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 6 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	49
Figura 37: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 6 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	50
Figura 38: Espectro no infravermelho do composto 7 (KBr). ....	52
Figura 39: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	53
Figura 40: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 7 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	54
Figura 41: Espectro no infravermelho do composto 8 (KBr). ....	56
Figura 42: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 8 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	57
Figura 43: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 8 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	58
<b>Figura 44:</b> Espectro no infravermelho do composto <b>9</b> (KBr). ....	60
Figura 45: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 9 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	61
Figura 46: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 9 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	62
Figura 47: Espectro no infravermelho do composto 10 (KBr). ....	65
Figura 48: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	66
Figura 49: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 10 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	67
Figura 50: Espectro no infravermelho do composto 11 (KBr). ....	69
Figura 51: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 11 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	70
Figura 52: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 11 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	71
Figura 53: Espectro no infravermelho do composto 12 (KBr). ....	73
Figura 54: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	74

Figura 55: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 12 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	75
Figura 56: Espectro no infravermelho do composto 13 (KBr). .....	77
Figura 57: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 13 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	78
Figura 58: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 13 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	79
Figura 59: Espectro no infravermelho do composto 14 (KBr). .....	81
Figura 60: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 14 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	82
Figura 61: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) DEPT 135 do composto 14 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	83
Figura 62: Vistas do composto 9 obtido pela recristalização com metanol e acetato de níquel. a) Da coroa superior b) Frontal. Os hidrogênios foram omitidos na representação para melhor compreensão da estrutura. ....	84
Figura 63: Imagem da cela unitária do composto 9. ....	85
Figura 64: a) Estrutura cristalográfica do composto 9 – b) estrutura com átomos atribuídos. ....	86
Figura 65: Célula unitária, triclínica, do composto 9, recristalizado em metanol e dimetilformamida. ....	86
Figura 66: a) Estrutura cristalográfica do composto 14 – b) estrutura com átomos atribuídos. ....	87
Figura 67: Célula unitária, triclínica, do composto 14, recristalizado em metanol, tetrahydrofurano e dimetilformamida. ....	87

## ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno.....	5
Esquema 2: Síntese do 5,11,17,23-tetra-pirazina-2-carboxamida-25,26,27,28-tetra-butoxicalix[4]areno. <i>i</i> ) éter difenílico, NaOH, refluxo; <i>ii</i> ) NaH, <i>n</i> -BuBr, DMF, 60°C; <i>iii</i> ) TFA/HNO <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a; <i>iv</i> ) N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O, Pd/C, EtOH, refluxo; <i>v</i> ) Ácido pirazinóico, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato (Pybop), DMF, t.a. ....	16
Esquema 3: Mecanismo de reação para a formação do <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (GUTSCHE, 2008) <sup>24</sup> .....	17
Esquema 4: Orientação da reação de <i>ipso</i> -nitração do <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno.....	27
Esquema 5: Proposta mecanística de formação do nitrato de trifluoroacetila a partir do ácido trifluoroacético e do ácido nítrico.....	28
Esquema 6: Efeito de ressonância na parte aromática da molécula do calix[4]areno devido aos grupos substituintes NO <sub>2</sub> e NH <sub>2</sub> . ....	34
Esquema 7: Mecanismo de formação da amida pela utilização do reagente de acoplamento PyBop. ....	39
Esquema 8: Síntese dos derivados 9 e 14. <i>vi</i> , <i>xi</i> ) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , KI, <i>n</i> -BuBr, MeCN, refluxo; <i>vii</i> , <i>xii</i> ) HOAc/HNO <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a; <i>viii</i> , <i>xiii</i> ) N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O, Pd/C, EtOH, refluxo; <i>ix</i> , <i>xiv</i> ) Ácido pirazinóico, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato (Pybop), DMF, t.a. <i>x</i> ) AlCl <sub>3</sub> , fenol, tolueno, t.a.....	44
Esquema 9: Síntese do calix[4]areno. ....	63
Esquema 10: Mecanismo envolvido na síntese do calix[4]areno. ....	64

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de recristalização dos compostos 9 e 14. ....	84
Tabela 2: Dados cristalográficos para os compostos calix – pirazínicos. ....	88

## LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
$\delta$	Deslocamento químico
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Dupleto duplo
DIPEA	Diisopropietilamina
DMF	Dimetilformamida
DRMX	Difração de raios X por monocristal
Hz	Hertz
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	Constante de Acoplamento Escalar
MHz	Megahertz
ppm	Partes por Milhão
PyBop	Benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato
<i>q</i>	Quinteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>s</i>	Simpleto
<i>sext</i>	Sexteto
<i>sl</i>	Simpleto largo
<i>t</i>	Tripleto
TFA-d	Trifluoroacetic acid deuterated
THF	Tetrahidrofurano

## RESUMO

Os calixarenos são compostos macrocíclicos caracterizados pela presença de um número variável de unidades fenólicas unidas por pontes metilênicas. Características como a possibilidade de obtenção em larga escala a partir de precursores de baixo custo, a estabilidade química e térmica e ainda a facilidade de funcionalização, fazem dos calixarenos plataformas versáteis para o desenvolvimento de uma ampla gama de materiais com potenciais aplicações na área tecnológica. Os anéis pirazínicos são conhecidos por possuir interessantes propriedades fotofísicas, com potenciais aplicabilidades em sensores, diodos orgânicos emissores de luz, (OLEDs), cristais líquidos e materiais para óptica não linear. A propriedade de captação de íons e moléculas pela cavidade dos calixarenos aliada à potencial propriedade luminescente do anel pirazínico está sendo estudada por nosso grupo de pesquisa. Com esse fim, neste trabalho foram sintetizados três novos derivados calix[4]arenos funcionalizados com anéis pirazínicos na coroa superior. Os calix[4]arenos com unidades pirazínicas **5**, **9** e **14** foram obtidos em bons rendimentos, sendo os seus rendimentos globais de 10%, 5% e 3%. Ao todo, foram sintetizados cinco calixarenos inéditos na literatura, sendo os compostos **5**, **9**, **12**, **13** e **14**.

**Palavras chave:** Calixarenos, pirazinas, síntese, luminescência, difratometria.

## ABSTRACT

Calixarenes are macrocyclic compounds characterized by the presence of a variable number of phenolic units joined by methylene bridges. Characteristics such as the possibility of obtaining large scale from low cost precursors, chemical and thermal stability and ease of functionalization, make the calixarenes versatile platforms for the development of a wide range of materials with potential applications in the biological and technological. Pyrazinic rings are known to have interesting photophysical properties, with potential applicabilities in sensors, organic light emitting diodes (OLEDs), liquid crystals and materials for non-linear optics. The capture property of ions and molecules by the calixarenes cavity allied to the potential luminescent property of the pyrazine ring is being studied by our research group. To this end, in this work three new calix derivatives [4] arenes functionalized with pyrazine rings in the upper rim were synthesized. Calix[4]arenes with pyrazine units **5**, **9** and **14** are obtained in good yields, with their overall yields of 10%, 5% and 3%. In total, were synthesized five calixarenes never describe in literature, being the compounds, **5**, **9**, **12**, **13** and **14**.

**Key words:** Calixarenes, pyrazines, synthesis, luminescence, diffractometry.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Luminescência

Luminescência é um termo geral usado para descrever o processo em que um material absorve energia a partir de uma fonte externa e a reemite na forma de fótons nas frequências do ultravioleta, infravermelho ou visível (VALEUR B. 2003)<sup>1</sup> e (PENELOPE e WILLIAMS, 2008)<sup>2</sup>. A emissão luminescente envolve transições eletrônicas radiativas a partir de estados mais energéticos para estados menos energéticos e é uma característica inerente ao material que a emite, não dependendo da radiação incidente. Tal processo pode ser causado pela absorção de fótons, reações químicas ou bioquímicas, atividade de partículas subatômicas, radiação, ou estresse em um cristal. De acordo com a fonte de excitação, o processo de luminescência pode ser classificado como: fotoluminescência, radioluminescência, eletroluminescência, quimioluminescência, termoluminescência, mecanoluminescência, e cristaloluminescência (KALYANI *et al.*, 2017)<sup>3</sup>.

Um processo fotoluminescente é aquele em que ocorre a emissão de luz na região do visível pelas moléculas após a sua excitação com uma fonte de fótons, podendo ser classificado como fluorescência, fosforescência ou fluorescência atrasada (VALEUR B. 2003)<sup>1</sup>.

Einstein foi o primeiro a introduzir o conceito de *eficiência quântica* ( $\Phi$ ) quando investigava os mecanismos em reações fotoquímicas. A *eficiência quântica* pode ser definida em termos do número de moléculas do reagente consumido, ou do número de moléculas do produto formado, por quantum de luz absorvida (SUPPAN, 1973)<sup>4</sup>. De maneira similar, a eficiência em um processo fotoluminescente pode ser expressa como:

$$\text{eficiência quântica da fotoluminescência } (\Phi) = \frac{\text{quantum emitido}}{\text{quantum absorvido}}$$

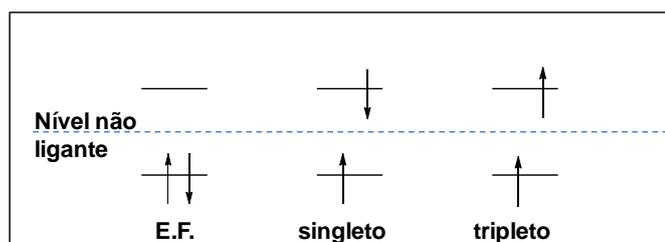
### 1.1.1. Fluorescência

A fluorescência pode ser definida como a emissão de luz proveniente de transições eletrônicas entre estados de energia com mesma multiplicidade de spin, correspondendo à transição do primeiro estado singleto  $S_1$  para o estado fundamental  $S_0$ . Para um átomo isolado o comprimento de onda de emissão é o mesmo do comprimento da absorção. Já a emissão que ocorre em moléculas é praticamente observada a partir do mais baixo estado excitado, e muito raramente a partir do mais alto estado excitado. O tempo de emissão para a fluorescência é normalmente muito curto, na ordem de  $10^{-8}$  s (SUPPAN, 1973)<sup>4</sup>.

O espectro de fluorescência é, na maioria das vezes, similar à primeira banda de absorção do espectro de absorção, porém deslocado para maiores valores de comprimento de onda. Isso ocorre devido à perda de energia no estado excitado devido à relaxação por vibração (VALEUR B. 2003)<sup>1</sup>. O intervalo em comprimento de onda nesse espectro, entre o máximo da primeira banda de absorção e o máximo da banda de fluorescência é denominada de *Deslocamento de Stokes* (VALEUR B. 2003)<sup>1</sup>.

### 1.1.2. O estado tripleto e a fosforescência

Pelo princípio de exclusão de Pauli, dois elétrons que ocupam o mesmo orbital precisam ter seus spins opostos, resultando no número quântico com valor nulo no estado fundamental. Porém, quando um elétron é promovido a um orbital mais energético o seu spin pode estar orientado na mesma direção ou em direção oposta em relação àquele elétron que permaneceu no orbital menos energético (**Figura 1**) (PARKER, 1968)<sup>5</sup>.

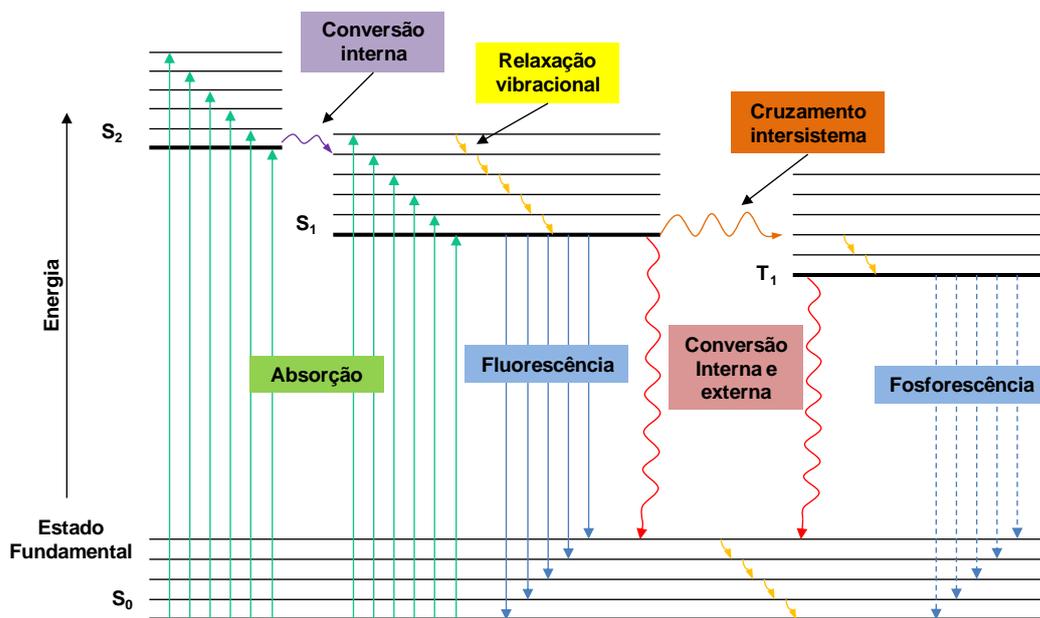


**Figura 1:** Distribuição de elétrons no estado fundamental (E.F), no estado simpleto e no estado tripleto.

Contudo, se os spins permanecem paralelos o número quântico de spin resultante é  $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$ , e o vetor resultante pode assumir três valores +1, 0 ou -1. Os três valores do número quântico de spin correspondem a três componentes que possuem energias levemente diferentes entre si. Por isso, uma molécula nesse estado é dita estar no *estado tripleto*. Por outro lado, se o spin do elétron excitado é antiparalelo ao spin do elétron no orbital mais baixo, a molécula é dita estar no *estado singleto* (PARKER, 1968)<sup>5</sup>.

Transições radiativas entre estados de diferentes multiplicidades, como por exemplo, entre singleto e tripleto, são proibidas, e são chamadas de *transição entre sistemas* ou *cruzamento entre sistemas*. Apesar disso, essas transições ocorrem com pouca probabilidade e, uma vez que suas bandas nos espectros são fracas e o tempo de vida para a transição para o estado fundamental pode ser longo. Assim, uma transição a partir do nível mais baixo do estado tripleto para o estado fundamental raramente ocorre em um tempo menor do que  $10^{-4}$  s, podendo ocorrer em períodos de até alguns segundos (PARKER, 1968)<sup>5</sup>. O termo *fosforescência* é usado para descrever a luminescência com elevado tempo de vida, proveniente de transições radiativas, proibidas, do estado tripleto para o estado fundamental. O que faz essa transição proibida ser possível é o acoplamento spin-orbita, que consiste na troca entre o momento do spin e o momento do orbital, fazendo com que o momento angular global seja conservado enquanto o spin varia (SUPPAN, 1973)<sup>4</sup>.

O termo *conversão interna* é usado para descrever uma transição entre dois estados de mesma multiplicidade, sendo mais eficiente quando dois níveis eletrônicos se sobrepõem em energia. Já o termo *conversão externa* diz respeito à desativação do estado eletrônico excitado pela transferência de energia da molécula excitada para o solvente ou outros solutos (HOLLER *et al.* 2009)<sup>6</sup>. O diagrama de Jablonski (**Figura 2**) ilustra esses processos de maneira simplificada.



**Figura 2:** Diagrama de Jablonski para os processos de fluorescência e fosforescência a partir da absorção de energia por elétrons.

### 1.1.3. Relevância dos compostos luminescentes para o trabalho

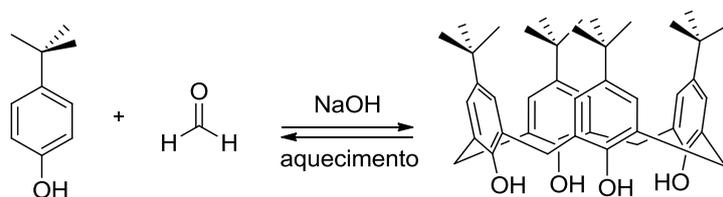
Materiais luminescentes, também chamados de fósforos ou luminóforos, são componentes-chave em uma ampla gama de aplicações como lasers, LEDs, cintiladores, sensores e marcadores biológicos (GETZ *et al.*, 2017)<sup>7</sup>, e devido à crescente demanda por tais materiais nas últimas décadas, grandes esforços científicos e tecnológicos tem sido dedicados ao desenvolvimento de novos materiais luminescentes mais efetivos (ZHANG e LIN, 2012)<sup>8</sup>. Atualmente os sistemas utilizados em materiais luminescentes são construídos usando uma grande variedade de luminóforos que incluem sistemas baseados puramente em compostos orgânicos, em metais emissivos (metais de transição e lantanídeos) e aqueles baseados em materiais híbridos (KALYANI *et al.*, 2017)<sup>3</sup>.

O interesse por materiais orgânicos luminescentes tem sido motivado principalmente por suas aplicações em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs). Desde a invenção do dispositivo OLED na década de 1980, milhares de diferentes materiais orgânicos luminescentes tem surgido para esta aplicação (CUI *et al.*, 2011)<sup>9</sup>. Devido ao amplo campo de pesquisa nessa área,

decidimos explorar a capacidade dos calixarenos como potenciais agentes complexantes para fins de luminescência.

## 1.2. Calixarenos

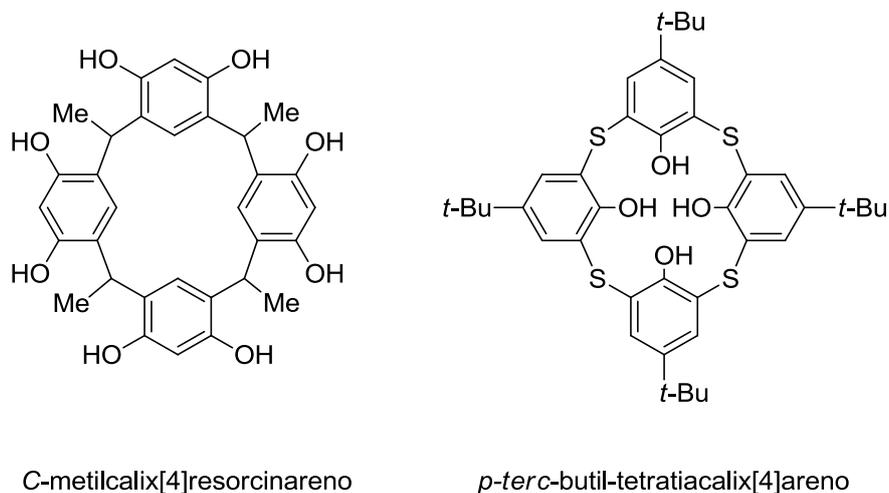
Os calixarenos são formados basicamente por unidades fenólicas *para*-substituídas unidas por ligações entre grupos metilênicos. Seu nome foi dado por Gutsche em 1975, quando se percebeu que o formato da molécula possuía similaridade com o vaso grego chamado de *calix crater*. O nome calixareno é derivado do grego *calix*, que significa vaso ou cálice; e *arene*, que faz menção a presença de resíduos arila no macrociclo (GUTSCHE, 2008)<sup>24</sup>. Essas macromoléculas foram sintetizadas pela primeira vez pelos pesquisadores Zinke e Ziegler, na década de 1940, por meio da reação de condensação entre o *p-terc*-butilfenol e formaldeído em meio básico, obtendo-se tetrâmeros a partir dos monômeros. Um deles, e o mais popular, é o tetrâmero cíclico *p-terc*-butilcalix[4]areno) (**Esquema 1**). Porém, esses tetrâmeros só foram elucidados na década de 70 com o desenvolvimento da técnica de ressonância magnética nuclear (RMN). Pouco tempo depois, com a emergência da química bioorgânica, os calixarenos pareceram ser a escolha ideal para mimetizar enzimas, funcionando como receptores moleculares (GUTSCHE, 2008)<sup>24</sup>. Nos dias atuais, os calixarenos são plataformas populares na comunidade científica, sendo estudadas para diversas aplicações, como por exemplo, no papel de complexos de inclusão, no reconhecimento de íons e em aplicações biológicas (GUÉRINEAU *et al.*, 2019)<sup>10</sup>.



**Esquema 1:** Síntese do *p-terc*-butilcalix[4]areno.

Além dos calix[4]arenos, são encontrados na literatura outros calixarenos com diferentes unidades monoméricas, como por exemplo 5, 6, 7, 8, 10 e 12 unidades. Adicionalmente, a síntese dos calixarenos na história científica não se limitou a condensação do *p-terc*-butilfenol com o formaldeído,

sendo também explorada por meio da condensação de outros anéis fenólicos possuindo substituintes distintos nas posições *orto*, *meta* e *para*, em relação à hidroxila. Um exemplo são os tiacalixarenos, que possuem um átomo de enxofre no lugar do carbono na ponte metilênica, aumentando as possibilidades de manipulação estrutural. Outro exemplo é o *C*-metilcalix[4]resorcinareno, obtido pela condensação do resorcinol com o acetaldeído em etanol (GUTSCHE, 2008)<sup>24</sup>. (**Figura 3**).

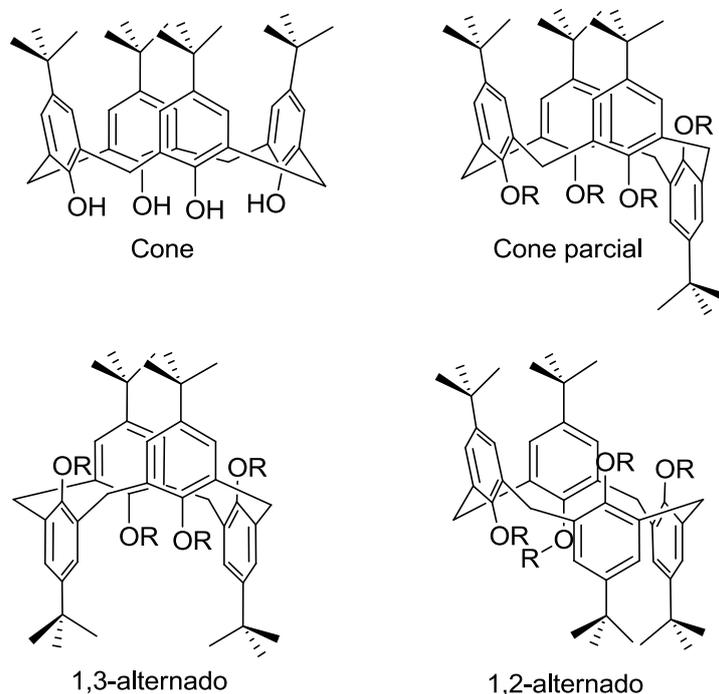


**Figura 3:** *C*-metilcalix[4]resorcinareno e *p*-terc-butil-tetratiacalix[4]areno

Entre os muitos fenóis *para* substituídos que podem ser condensados com o formaldeído, os fenóis contendo o grupamento *p*-terc-butil fornecem os produtos de mais fácil manipulação e com melhores rendimentos (GUTSHE, 1986)<sup>11</sup>. Nesse grupo, os *p*-terc-butilcalix[4]areno, *p*-terc-butilcalix[6]areno e *p*-terc-butilcalix[8]areno podem ser obtidos por meio de precursores de baixo custo a partir da variação adequada do tipo e a quantidade da base empregada, os solventes e o tempo de reação. Por exemplo, o tetrâmero é o produto termodinâmico, sendo assim, sua formação é favorecida em temperaturas mais elevadas. O cátion da base empregada também influencia no tamanho do macrociclo, sendo que cátions com menores raios iônicos, por exemplo, o sódio, favorece a formação do tetrâmero. Já os cátions com maiores raios, como o potássio, direcionam para a formação majoritária de macrocíclicos com seis unidades fenólicas (GUTSCHE, 2008)<sup>24</sup>.

Uma propriedade a ser destacada nesse grupo de calixarenos é a capacidade de adotar diferentes conformações. Em temperatura ambiente, a conformação preferencial adotada é a chamada cone, devido às ligações de

hidrogênio existentes na coroa inferior. Com o aumento da energia, ocorre a inversão dos anéis a partir do giro da coroa fenólica, gerando as conformações cone parcial, 1,3-alternada e 1,2 alternada (**Figura 4**). Esse comportamento possui a vantagem de permitir a obtenção de vários compostos funcionalizados nas mesmas posições, porém em diferentes conformações, controlando-se as condições reacionais (GUTSCHE, 2008)<sup>24</sup>.

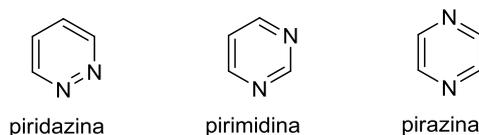


**Figura 4:** Possíveis conformações para o *p*-*tert*-butilcalix[4]areno.

### 1.3. Pirazinas

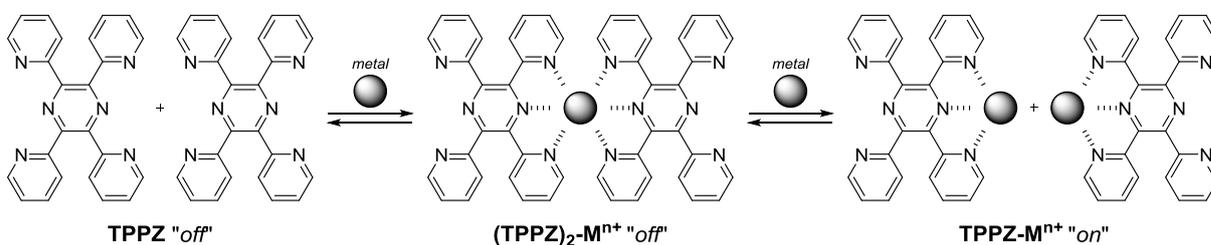
A pirazina pertence ao grupo de moléculas chamado de diazinas, as quais são heterociclos aromáticos de seis membros contendo dois átomos de nitrogênio em sua estrutura. Dependendo da posição em que estes se encontram no anel pode-se distinguir a piridazina (1,2-diazina), a pirimidina (1,3-diazina) e a pirazina (1,4-diazina) (**Figura 5**) (ACHELLE e GUEN, 2017)<sup>12</sup>. Devido ao significativo caráter  $\pi$ -deficiente dos anéis diazina, resultado da presença do átomo eletronegativo de nitrogênio no anel, fragmentos diazinil podem ser usados como grupos retiradores de elétrons em estruturas do tipo doador-aceptor nas quais ocorre o processo de transferência intramolecular de carga (LIN *et al.*, 2017)<sup>13</sup>. Dessa forma, compostos contendo o núcleo diazina

apresentam interessantes propriedades fotofísicas, com potencial aplicabilidade em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), cristais líquidos, materiais para óptica não linear e sensores diversos (ACHELLE e GUEN, 2017)<sup>12</sup>.



**Figura 5:** Estruturas químicas dos diferentes núcleos diazina.

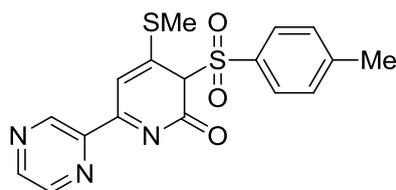
Pensando nisso, YUASA e FUKUZUMI (2006)<sup>14</sup> descreveram o uso do derivado 2,3,5,6-tetrakis(2-piridil)pirazina (TPPZ) (**Figura 6**) como sensor fluorescente tipo *off-off-on* para a detecção de íons  $Sc^{3+}$   $Zn^{2+}$ . Para os complexos na fase *On*, que ocorreram para a estequiometria de 1:1 - ligante e metal, foram obtidos rendimentos quânticos de 2,2% e 1,9% para os complexos contendo  $Sc^{3+}$  e  $Zn^{2+}$ , respectivamente.



**Figura 6:** Equilíbrio de formação do complexo TPPZ com o metal na proporção 2:1 (modo “*off*”) e 1:1 (modo “*on*”).

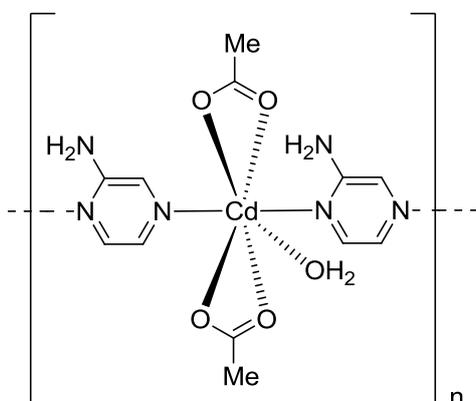
HAGIMORI *et al.*, (2019)<sup>15</sup> também sintetizaram um sensor com uma unidade pirazínica com o fim de detectar o íon  $Zn^{2+}$  no meio celular (**Figura 7**). Foi mostrada a habilidade *in-vitro* desse sensor na detecção desse íon em células tumorais em fase de apoptose, especificamente, em células de adenocarcinoma A549, proveniente de pulmões humanos. Além disso, também foi mostrada a maior seletividade da molécula em quelar o íon  $Zn^{2+}$  nesse meio quando comparado aos metais  $Al^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  e  $Na^+$ . Em experimentos de competitividade de íons, a fluorescência do sensor com o potássio foi suprimida na presença de íons  $Co^{2+}$  ou  $Cu^{2+}$ , enquanto não foi afetada pela adição dos íons  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$ , os quais existem em quantidades abundantes no corpo humano. Por fim, é importante destacar que

a molécula não apresentou fluorescência na ausência de íons, possuindo a propriedade “on-off”.



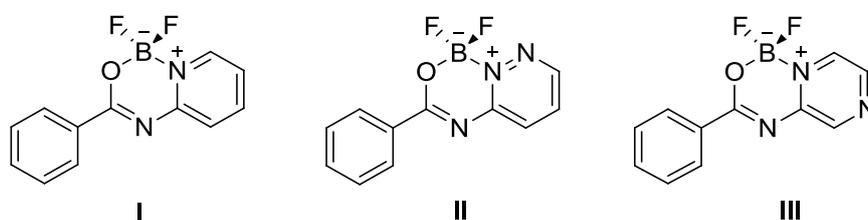
**Figura 7:** Composto com unidade pirazínica – sintetizado por .HAGIMORI *et al.*, (2019)<sup>15</sup>.

NETO *et al.*, (2019)<sup>16</sup>, com o objetivo de obter um novo material para a fabricação de dispositivos OLED, sintetizaram um composto sólido polimérico a partir do acetato de cádmio diidratado ( $[\text{Cd}(\text{AcO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ ) e aminopirazina (**Figura 8**). Esse material sólido apresentou a maior energia de conversão a partir da radiação UV, emitindo para o visível um brilho azul, com uma eficiência quântica de 75,4%.



**Figura 8:** Representação simplificada do monômero obtido.

Já YAMAJI *et al.*, (2017)<sup>17</sup> prepararam três compostos contendo os anéis piridina, piridazina e pirazina, para possíveis aplicações no campo biológico e de materiais. Essas substâncias foram reagidas com trifluoreto de boro – éter etílico para originar complexos difluoroboronato que possuem propriedades luminescentes (**Figura 9**).

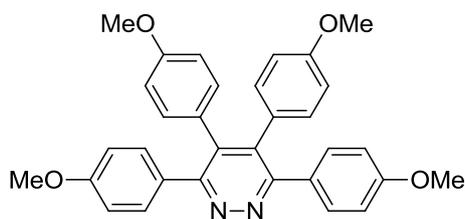


**Figura 9:** Complexos difluoroboronatos que possuem propriedades luminescentes.

Esses compostos apresentaram bandas de absorção intensas na região UV-visível, com coeficientes de absorção molar ( $\epsilon$ ) na ordem de  $10^4 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , típicas de transições  $\pi$ - $\pi^*$ . As moléculas **II** e **III** apresentaram fluorescência fraca em solução de etanol a 295 K, tendo eficiência quântica de 5,0% e 13,0%, respectivamente, enquanto a molécula **I** não apresentou fluorescência nessa mesma solução. A fosforescência foi observada para as três moléculas em solução de etanol a 77 K. De acordo com os autores, a ausência de fluorescência na molécula **I** pode ser devido a processos não radiativos, que consiste na conversão interna do estado  $S_1$  para o  $S_0$  e o cruzamento intersistemas de  $S_1$  para o estado tripleto  $T_1$ .

Os autores também mediram a emissão dos compostos sólidos, recristalizados em solução, encontrando valores de rendimento quântico de 0,66, 0,18 e 0,16 para os compostos **I**, **II** e **III**, respectivamente. Para explicar tal diferença, foi efetuado um estudo cristalográfico que mostrou que o arranjo das estruturas sólidas **II** e **III**, formadas por dímeros, seguia um padrão de cristalização em formato de folha, enquanto a molécula **I** seguia um padrão no formato de espinha de peixe. Essa diferença na estrutura cristalina foi atribuída à menor quantidade de nitrogênio do heterociclo da molécula **I**. Outra explicação para tal fato foi realizada com base no cálculo do rendimento quântico. A diferença no valor de  $\Phi^{\text{sólido}}$  entre os sólidos está relacionada à estrutura molecular nos cristais em termos da dispersão de energia através da rede cristalina.

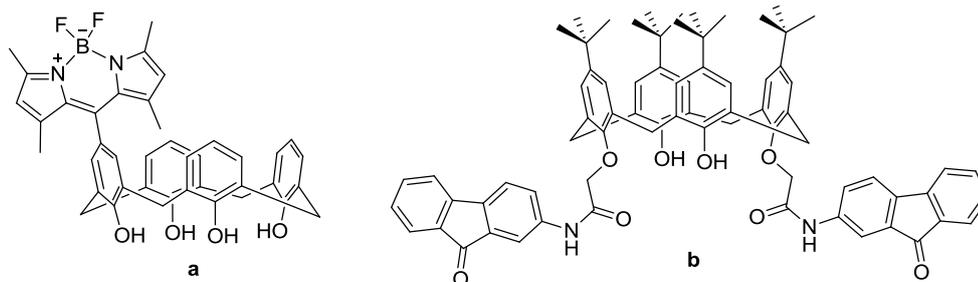
Outro exemplo recente consiste no derivado 1,2-piridazina (3,4,5,6-tetrakis(4-metoxifenil)piridazina (TPP), (**Figura 10**), que exibe fluorescência quando exposto à condições ácidas, tanto em solução quanto no estado sólido (LI *et al.*, 2018).<sup>130</sup>



**Figura 10:** Estrutura do derivado 3,4,5,6-tetrakis(4-metoxifenil)piridazina (TPP).

#### 1.4. Calixarenos como sensores e agentes complexantes

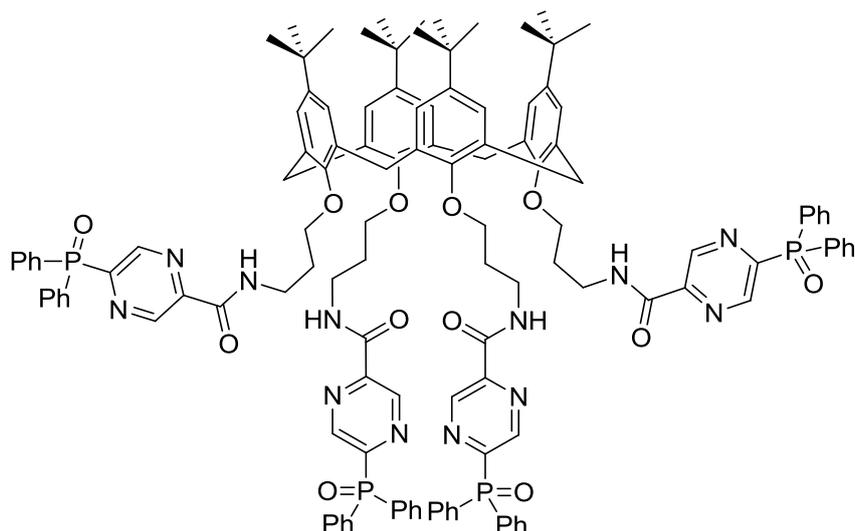
A união da plataforma calixareno a estruturas que apresentam luminescência tem sido empregada como estratégia promissora para o desenvolvimento de sensores luminescentes, assim como novos materiais luminescentes para aplicações tecnológicas. Alguns exemplos incluem os calixarenos **a** e **b** (**Figura 11**), que apresentam aplicações como sonda fluorescente para medição de pH intracelular e sensor fluorescente seletivo para íons flúor, respectivamente (HAN *et al.* 2013)<sup>18</sup>, (NEMATI *et al.* 2017)<sup>19</sup>.



**Figura 11:** Exemplos de derivados calixarenos com propriedades luminescentes.

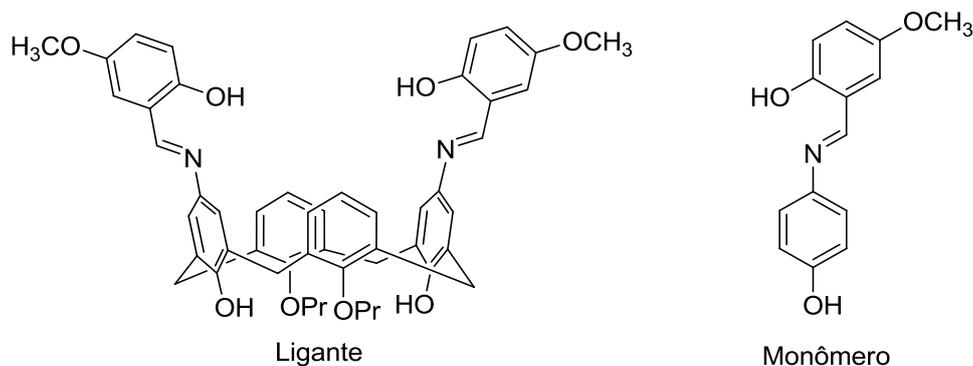
ANSARI *et al.*, (2014)<sup>20</sup>, buscando o desenvolvimento de uma nova tecnologia na extração de cátions provenientes de rejeitos radioativos, testaram a plataforma calix[4]areno funcionalizada na coroa inferior com dois e quatro grupos pirazínicos. Para isso, os autores utilizaram os calixarenos dissolvidos no líquido iônico 1-butil-3-metilimidazol bis(trifluorometanossulfonil)imida (Bmim Tf2N) para a extração dos metais,  $\text{Am}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Pu}^{4+}$ ,  $\text{Cs}^+$  e  $\text{Sr}^{+2}$ , os quais estavam presentes em uma solução de 3 M de  $\text{HNO}_3$ , semelhante a obtida de rejeitos radioativos. Os ligantes tetrafuncionalizados (**Figura 12**) foram os que apresentaram melhores habilidades de extração. Isso foi possível devido ao grande número de átomos doadores nos ligantes que contém quatro substituintes, os quais, uma vez coordenados, podem resultar na completa desidratação da esfera de coordenação interna dos íons metálicos. O composto também se mostrou seletivo para os íons  $\text{Am}^{3+}$  e  $\text{Eu}^{3+}$ , sendo extraídos em uma estequiometria de 1:1 metal-ligante, a qual foi confirmada por experimentos de titulação. Os demais íons não foram extraídos pelos ligantes. Por fim, os autores afirmam que a possibilidade de participação do átomo de nitrogênio do anel pirazínico é responsável por uma maior extração

do íon  $\text{Am}^{3+}$  frente ao  $\text{Eu}^{3+}$ , devido à interação macio-macio entre ligante e metal.



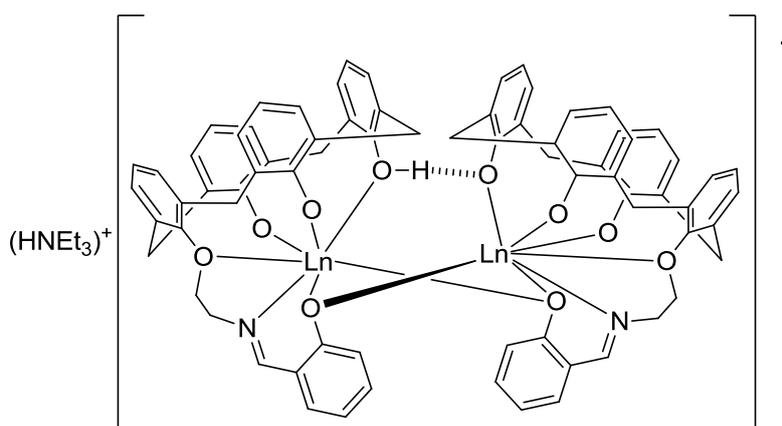
**Figura 12:** Derivado calixareno com quatro ligantes pirazínicos na coroa inferior.

Outro grupo (LIANG *et al.*, 2007)<sup>21</sup> incorporou substituintes imina na coroa superior do calix[4]areno para formar um sistema conjugado para favorecer uma maior emissão (**Figura 13**). Os autores observaram que o ligante calixareno se apresentou incolor em solução, porém com a adição de íons  $\text{Dy}^{3+}$  a solução imediatamente se torna rosa, enquanto com a adição de íons  $\text{Er}^{3+}$  a solução se torna amarela após 24 h na ausência de luz. Além disso, os picos de emissão máximos aumentaram com os metais em solução. Esses autores também testaram a complexação do monômero da estrutura do calix[4]areno contendo os ligantes imínicos com os metais. Foi verificada a presença de bandas localizadas na mesma região de absorção do ligante calixareno, porém, esse composto apresentou pouca mudança de cor, sugerindo que a plataforma do calixareno é importante para uma ligação mais efetiva, funcionando como um melhor sensor.



**Figura 13:** Estruturas utilizadas, ligante e monômero, no estudo da formação de complexos com os lantanídeos  $Dy^{3+}$  e  $Er^{3+}$ .

Outro trabalho envolvendo lantanídeos foi o desenvolvido por ULLMANN *et al.* (2019)<sup>22</sup>. Nesse trabalho foi sintetizado um ligante calix[4]areno monosubstituído na coroa inferior com uma base de Schiff. Foram obtidos complexos diméricos calix[4]areno, por meio de sua reação com nitratos dos metais  $Sm^{3+}$ ,  $Eu^{3+}$ ,  $Gd^{3+}$  e  $Tb^{3+}$ , utilizando trietamina como base. O complexo caracterizado por estudos cristalográficos possui três ligações em ponte e contém dois lantanídeos com o número de coordenação sete (**Figura 14**).



**Figura 14:** Complexo calix[4]areno-lantanídeo.

Esses autores determinaram a estequiometria por titulação espectrofotométrica utilizando UV-visível, resultando na proporção 1:1 de ligante e metal. A mudança dos íons lantanídeos no complexo demonstrou pouco impacto, uma vez que a sequência de troca do  $Sm^{3+}$  para o  $Tb^{3+}$  demonstrou um leve deslocamento para o azul de 2 nm da menor banda de energia no espectro de absorção. As propriedades luminescentes dos complexos também foram avaliadas. O ligante livre demonstrou apenas uma emissão em 455 nm quando excitado em 285 nm, no solvente acetonitrila e

diclorometano na proporção 1:1. Os complexos contendo  $\text{Eu}^{3+}$  e  $\text{Tb}^{3+}$  não emitiram nessa solução, porém, quando incorporados a um polímero de policarbonato, passaram a emitir quatro bandas. Especificamente para o  $\text{Eu}^{3+}$  foram observadas duas bandas referentes à transição  ${}^5\text{D}_0 - {}^7\text{F}_1$  (580 nm, 595 nm) e duas referentes à transição  ${}^5\text{D}_0 - {}^7\text{F}_2$  (620 nm, 630 nm), quando excitados em 311 nm a 77 K. Essa emissão foi possível pelo fenômeno chamado de *efeito antena*, que consistiu na utilização do polímero para fazer o papel de receptor da radiação na sensibilização da luminescência nos lantanídeos.

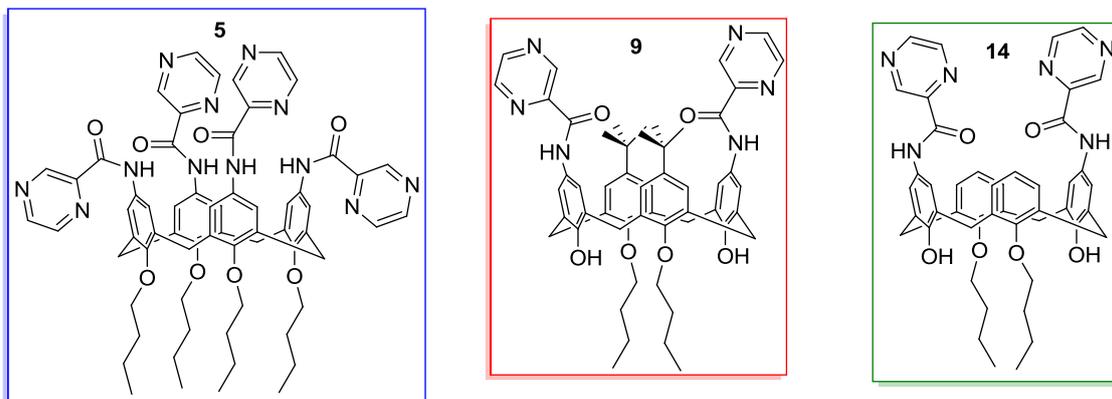
## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos gerais

Tendo em vista as propriedades dos calixarenos em atuarem como agentes complexantes de moléculas e íons, podendo como resultado apresentarem luminescência ou mudança de cor, e ainda as propriedades luminescentes do núcleo pirazínico, teve-se como objetivo desse trabalho a união dessas duas moléculas para produzir um potencial agente complexante, que na presença de certos íons, tem o potencial de apresentar luminescência.

### 2.2. Objetivos específicos

Sintetizar e caracterizar, a partir da plataforma calix[4]areno, três diferentes calix[4]arenos, sendo **5**, **9** e **14** **Figura 15**, funcionalizados na coroa superior com o núcleo pirazínico.



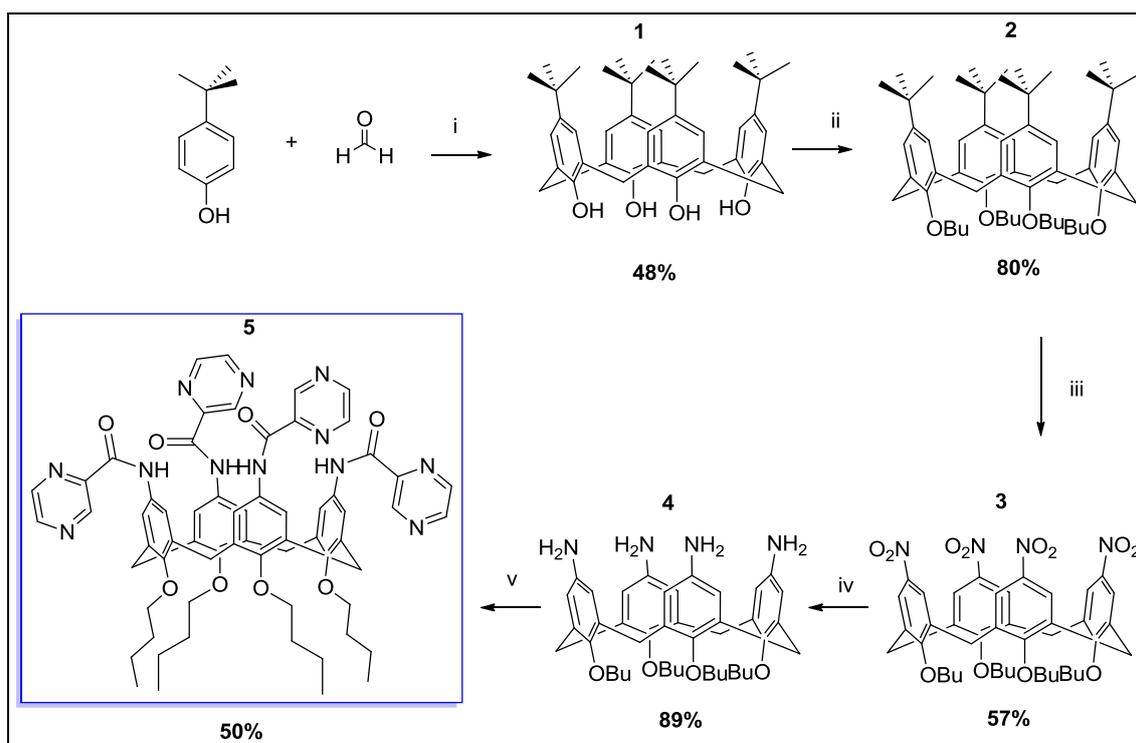
**Figura 15:** Calix[4]arenos funcionalizados com o anel pirazínico na coroa superior.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese dos derivados calix[4]pirazina

Inicialmente foi sintetizado 5,11,17,23-tetra-pirazina-2-25,26,27,28-tetra-butoxicalix[4]areno (**5**). Isso foi possível por meio de modificações estruturais do *p-terc*-butilcalix[4]areno (**1**) em quatro ilustrado no

Esquema 2.

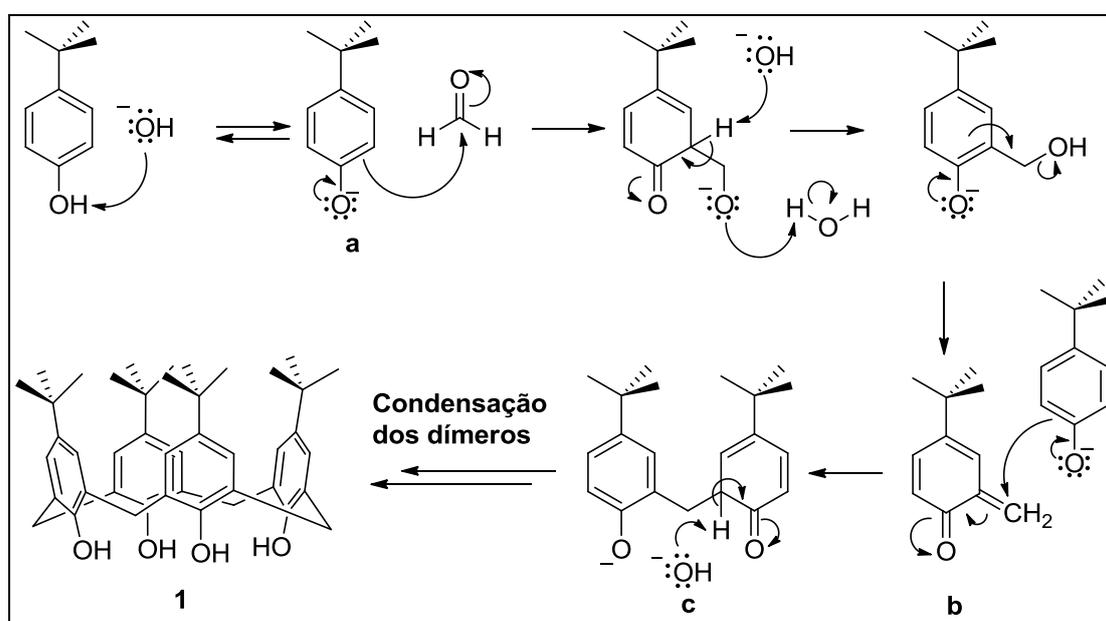


**Esquema 2:** Síntese do 5,11,17,23-tetra-pirazina-2-carboxamida-25,26,27,28-tetra-butoxicalix[4]areno. **i)** éter difenílico, NaOH, refluxo; **ii)** NaH, *n*-BuBr, DMF, 60°C; **iii)** TFA/HNO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.; **iv)** N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, Pd/C, EtOH, refluxo; **v)** Ácido pirazínico, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato (Pybop), DMF, t.a.

A síntese do *p-terc*-butilcalix[4]areno (**1**) foi baseada nos procedimentos gerais de GUTSCHE *et al.*, (1990)<sup>11</sup> e também em técnicas específicas já bem consolidadas em nosso grupo de pesquisa. Essa etapa consistiu na reação de condensação entre o *p-terc*-butilfenol e o formaldeído, catalisada por base, especificamente o hidróxido de sódio.

O mecanismo da reação (**Esquema 3**) tem sido objeto de discussão desde o início do século vinte. Inicialmente ocorre a formação do íon fenóxido

(a) gerado em meio básico, que por sua vez, reage com uma unidade de formaldeído em uma reação de adição nucleofílica, uma vez que o carbono *orto* ao íon fenóxido efetua um ataque ao carbono eletrofílico do formaldeído, gerando um intermediário *o*-quinona-metídio (b) WOHL, A.; MYLO, B., (1912)<sup>23</sup>. Sob temperaturas mais elevadas, esse intermediário reage com o íon fenóxido em uma reação tipo Michael para a geração de compostos diarilmetídeos (c), que por sua vez, participam do mesmo processo para a geração de, majoritariamente, tetrâmeros lineares. Essa primeira fase é destacada na literatura como a formação do precursor. Na segunda fase da reação, quando é efetuado o aquecimento extremo, é que ocorre ciclização e consequente formação do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (1). Esse aquecimento é necessário, pois na etapa de ciclização o produto cinético gerado é o *p*-*tert*-butilcalix[8]areno enquanto o produto termodinâmico é o *p*-*tert*-butilcalix[4]areno. Foi comprovado que a formação do tetrâmero cíclico pode ser efetuada via ciclização de tetrâmeros lineares ou mesmo via fragmentação do octâmero cíclico seguida da recombinação entre os seus fragmentos. Caminhos envolvendo dímeros ou trímeros lineares são sugeridos na literatura como mecanismo de ciclização para a formação de tetrâmeros cíclicos ou hexâmeros cíclicos, porém, não existem evidências experimentais que comprovem tal fato (GUTSCHE, 2008)<sup>24</sup>.

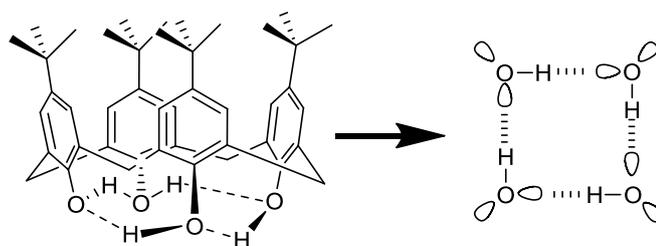


**Esquema 3:** Mecanismo de reação para a formação do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (GUTSCHE, 2008)<sup>24</sup>.

No espectro na região do infravermelho obtido para o composto **1** (**Figura 17**) observa-se em  $3164\text{ cm}^{-1}$  uma banda alargada característica do estiramento da ligação O-H do grupo fenólico, típico de hidroxila que participa de ligação de hidrogênio intermolecular e intramolecular (BARBOSA, 2008)<sup>25</sup>. Outra evidência da presença do grupamento hidroxila é a banda intensa e fina em  $1202\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação C-O. Por sua vez, em  $2956\text{ cm}^{-1}$  e  $2906\text{ cm}^{-1}$  são observadas as bandas provenientes dos estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  dos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ . Adicionalmente podem ser observadas as bandas de deformação angular em  $1306\text{ cm}^{-1}$  e  $1362\text{ cm}^{-1}$  características de  $\text{CH}_3$  do grupo *terc*-butil. Por fim, o estiramento da ligação C=C de anel aromático é evidenciado em  $1482\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 18**) é possível notar um simpleto em 10,34 ppm, referente aos hidrogênios das hidroxilas fenólicas; um simpleto em 7,05 ppm referente aos hidrogênios  $\text{H}_3$ ; um simpleto em 1,21 ppm dos hidrogênios  $\text{H}_6$  do grupo *terc*-butil; e finalmente, o par de dupletos centrados em 4,25 ppm e 3,49 ppm. Arduini *et al.* (1984)<sup>26</sup> fizeram um estudo baseado no Efeito Nuclear Overhauser do composto **1** e comprovaram que o duplete em 3,49 ppm é referente ao hidrogênio **H<sub>b</sub>**, enquanto o duplete em 4,25 ppm é referente ao hidrogênio **H<sub>a</sub>**. A diferenciação destes dois hidrogênios pode ser explicada quando se considera que a molécula está na conformação de cone e se interconverte em outras conformações dependendo da temperatura. Até 60 °C a interconversão para outras conformações é suficientemente lenta, predominando a conformação em cone, enquanto acima dessa temperatura observa-se apenas um simpleto, resultado da interconversão rápida dos hidrogênios das pontes metilênicas (KÄMMER *et al.*, 1972<sup>27</sup> apud GUTSCHE, 2008<sup>24</sup>).

De acordo com GUTSCHE, (1983)<sup>28</sup>, moléculas de calix[4]areno que possuem hidroxilas livres tendem a permanecer na conformação em cone, devido às ligações de hidrogênio intramoleculares que ocorrem no aro inferior, formando um círculo de ligações, o que confere estabilidade ao sistema (**Figura 16**). Esse fato explica o porquê do sinal dos hidrogênios das hidroxilas estar localizado em valores maiores de deslocamento químico (10,34 ppm) quando comparado aos sinais das hidroxilas de fenóis, 4 a 7 ppm (PAVIA *et al.* 2015)<sup>29</sup>, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .



**Figura 16:** Ligação de hidrogênio intramolecular característica de calix[4]arenos com hidroxilas na coroa inferior.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 19**) é observado em 31,62 ppm um sinal mais intenso referente aos carbonos  $\text{CH}_3$  do grupo *terc*-butil. Em seguida observa-se o sinal do carbono referente à ponte metilênica em 32,84 ppm e o seu correspondente no subespectro DEPT135 com fase invertida. Em 34,23 ppm encontra-se o sinal do carbono **C**<sub>5</sub>. Finalmente, na região de aromáticos encontram-se os sinais dos carbonos **C**<sub>3</sub>, **C**<sub>2</sub>, **C**<sub>4</sub> e **C**<sub>1</sub> em 126,16 ppm, 127,91 ppm, 144,60 ppm e 146,90 ppm, respectivamente.

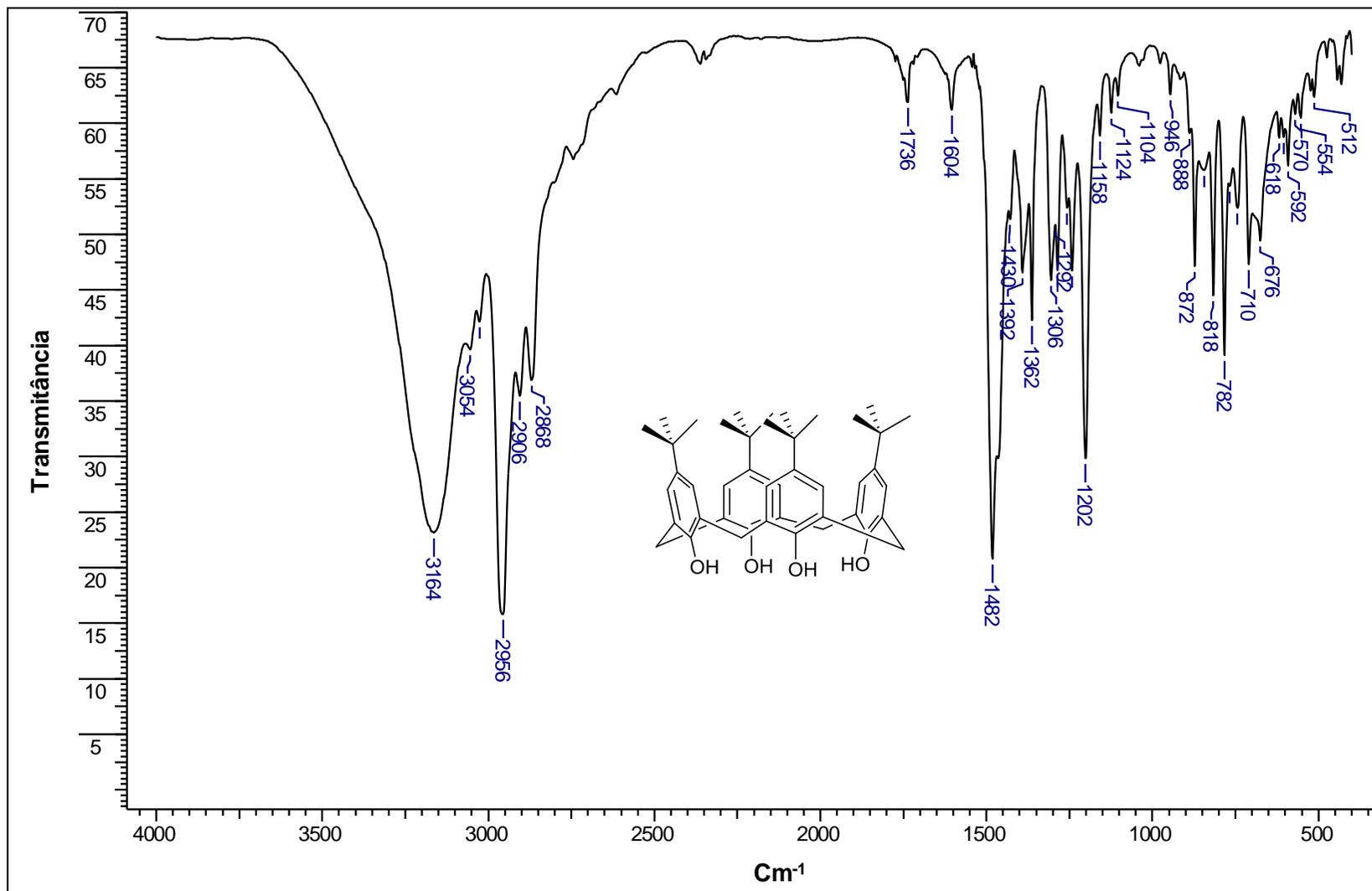


Figura 17: Espectro no infravermelho do composto 1 (KBr).

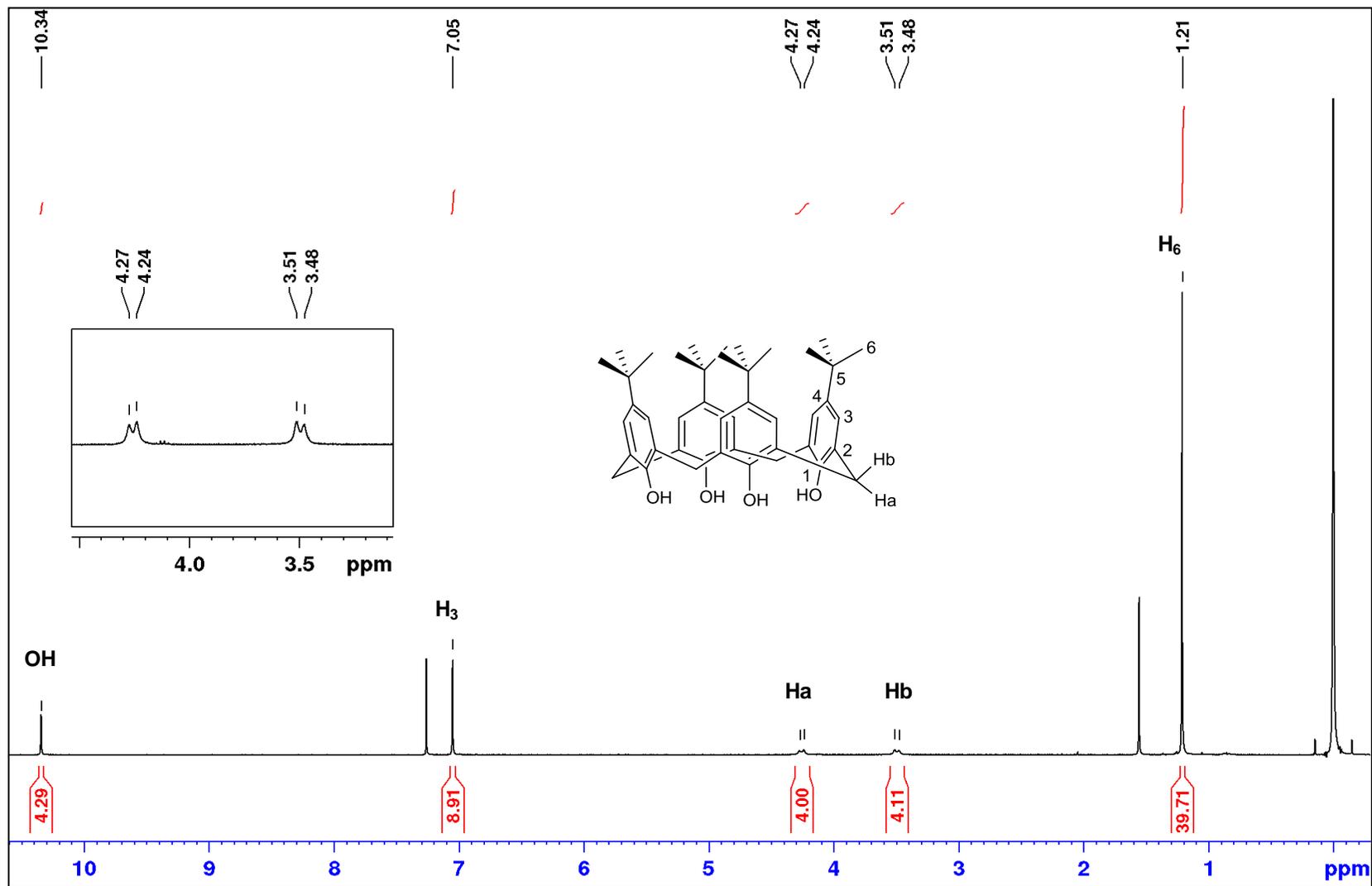


Figura 18: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

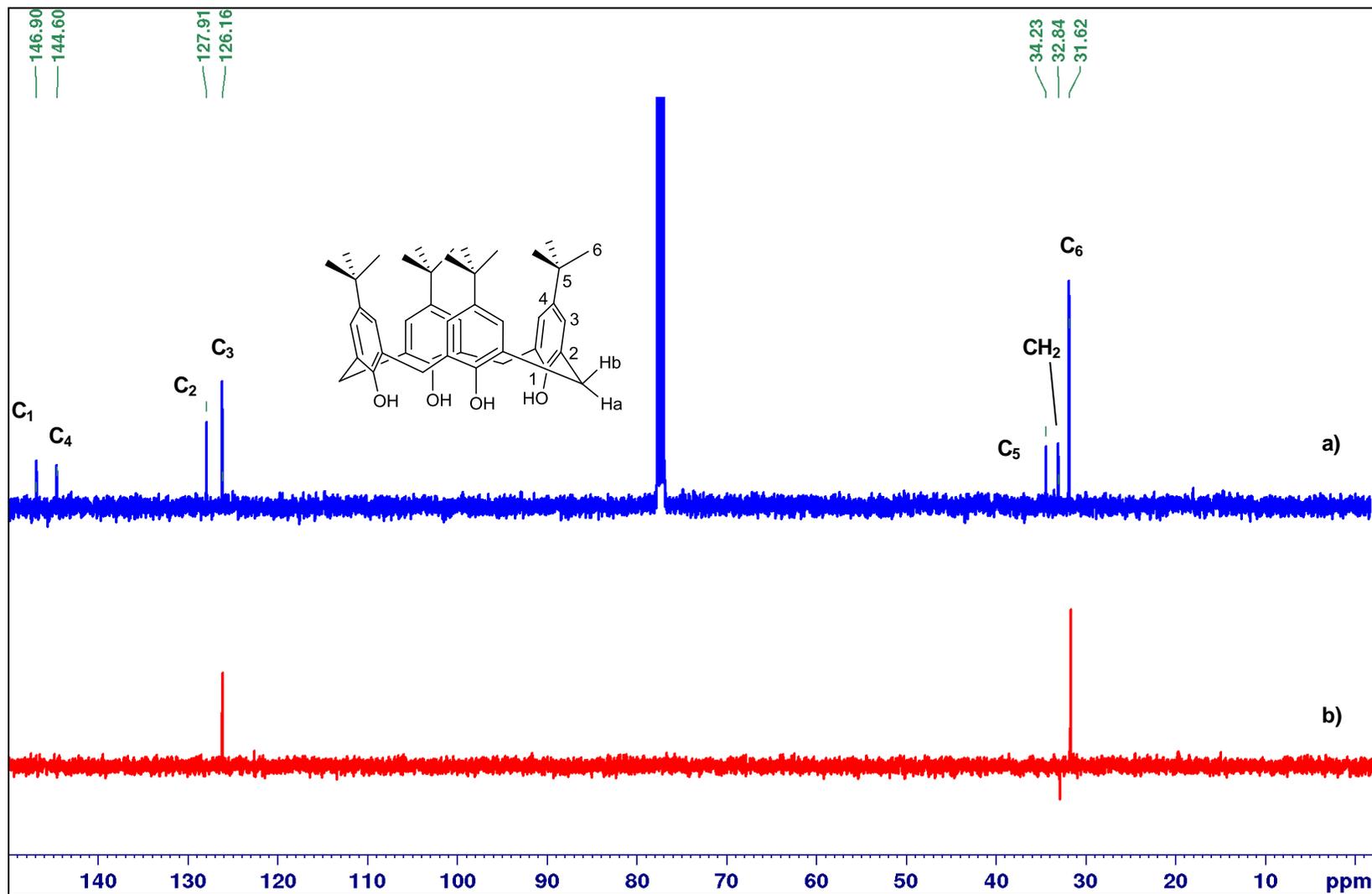


Figura 19: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto 1 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

A próxima etapa da síntese consistiu no processo de alquilação dos grupos hidroxila. Para isso, utilizou-se uma metodologia baseada no trabalho de KENIS *et al.* (1998)<sup>49</sup>, o qual utiliza excesso de hidreto de sódio para a completa desprotonação das hidroxilas, em dimetilformamida (DMF), e excesso de *n*-bromobutano. Esse haleto de alquila foi escolhido devido ao seu tamanho, que na molécula do calix[4]areno impede a sua interconversão, fixando a conformação em cone (IWAMOTO *et al.* 1991)<sup>30</sup>.

Comparando-se o espectro na região do infravermelho obtido para o composto **2 (Figura 20)** com o seu material de partida, não se observa a banda larga referente aos estiramentos O-H, indicando a substituição pelo grupo *n*-butil.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **2 (Figura 21)** não são observados os sinais referentes às hidroxilas fenólicas em 10,34 ppm e verifica-se o aparecimento de sinais na região alifática, devido à reação de *o*-alquilação. Pode-se notar a presença de dois dupletos, centrados em 4,22 ppm e 3,11 ppm, referentes aos hidrogênios das pontes metilênicas **H<sub>a</sub>** e **H<sub>b</sub>**. Tais sinais são característicos de calix[4]arenos na conformação em cone. Em 3,86 ppm observa-se um tripleto, referente aos grupos metilênicos vizinhos ao átomo de oxigênio **H<sub>7</sub>**. À medida que a distância em relação ao oxigênio aumenta, diminui-se o deslocamento químico. Assim, são observados os sinais dos hidrogênios **H<sub>8</sub>** e **H<sub>9</sub>**, sendo um quinteto e um sexteto, centrados em 2,01 ppm e 1,45 ppm respectivamente. Por fim, é possível notar a presença do tripleto referente aos hidrogênios **H<sub>10</sub>**, em 1,01 ppm.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 22**) obtido para esse composto observa-se o aparecimento de sinais na região alifática dos carbonos da cadeia do *n*-butil, além dos demais sinais já presentes no material de partida.

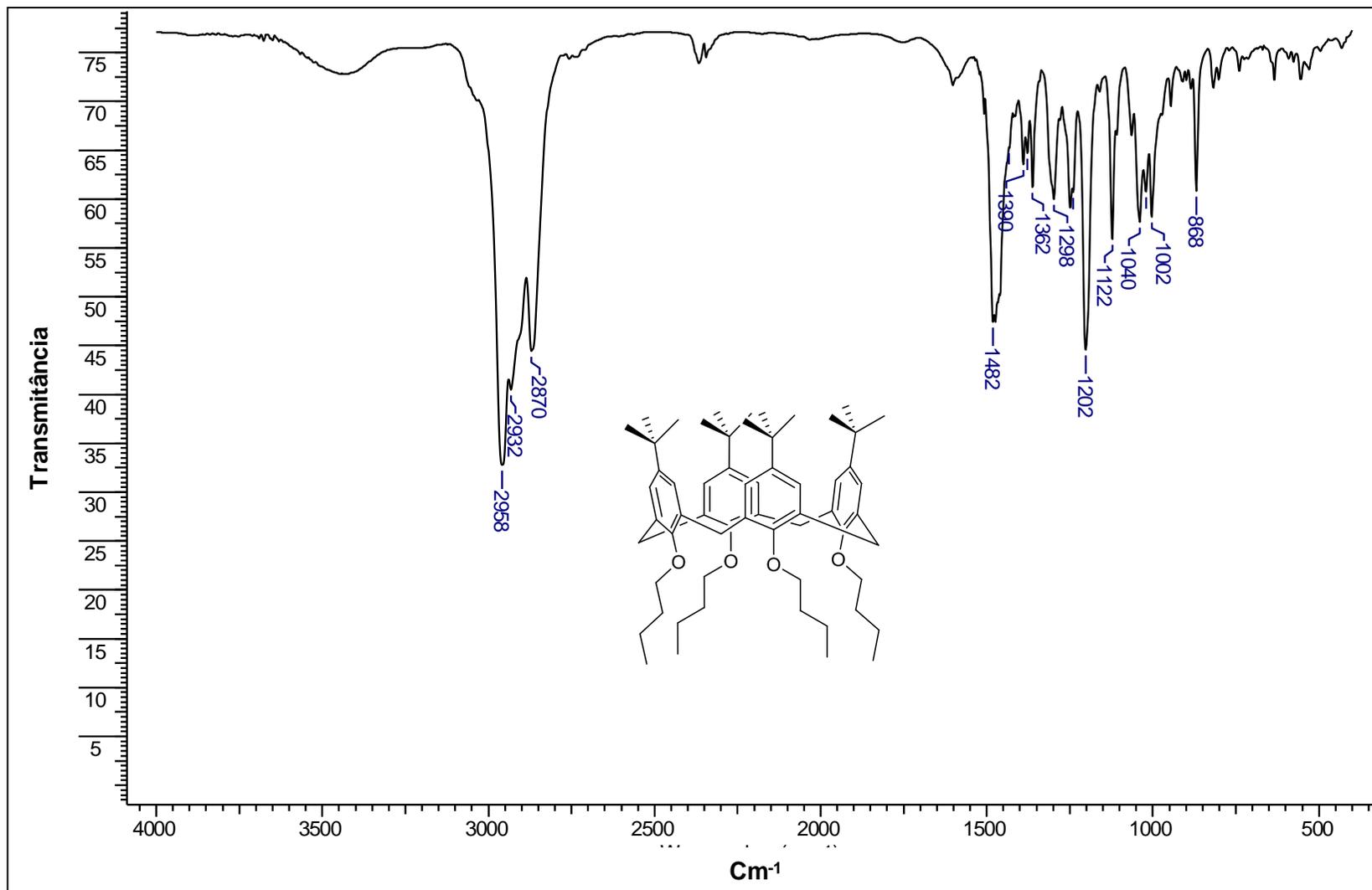


Figura 20: Espectro no infravermelho do composto 2 (KBr).

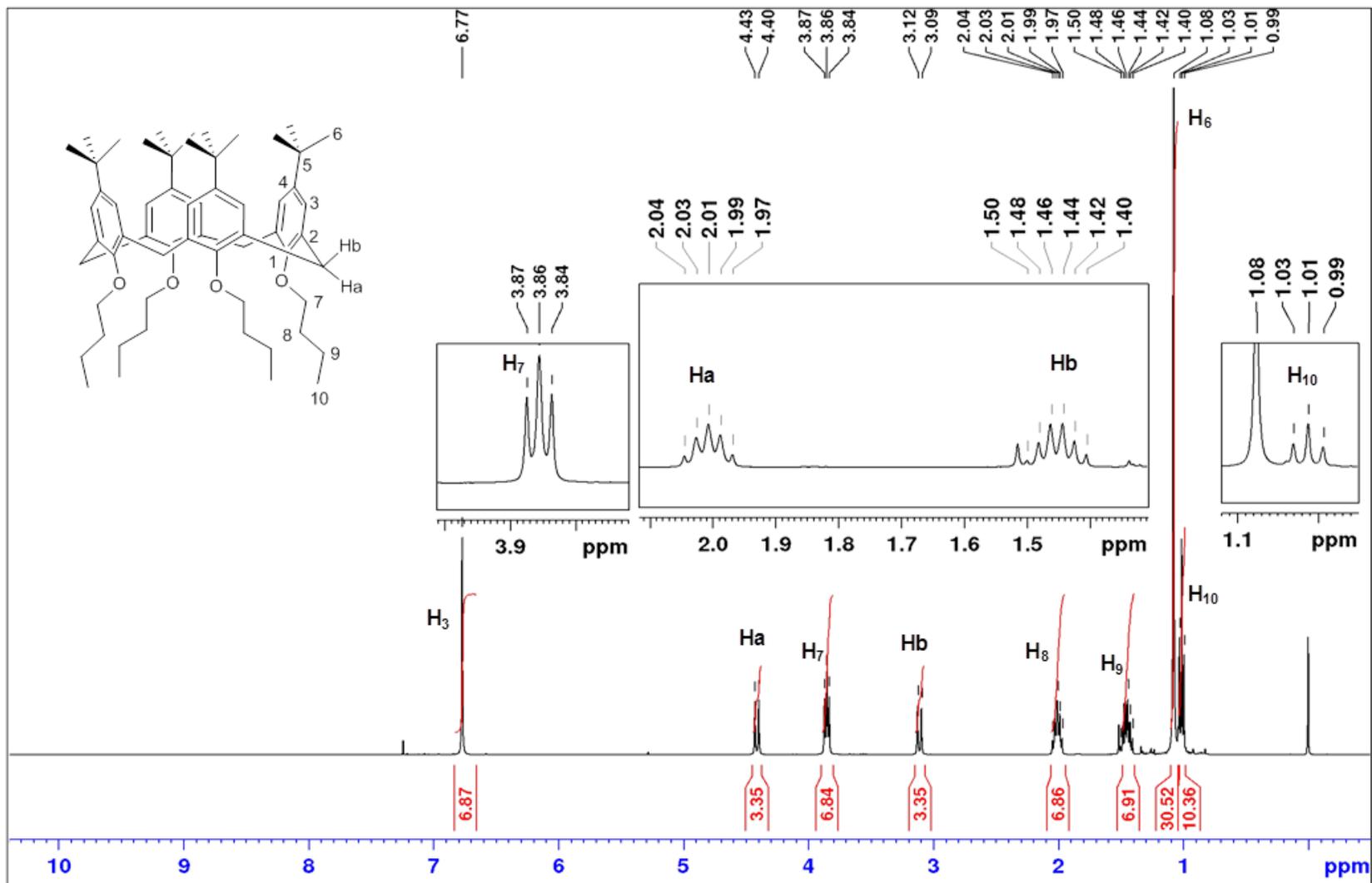


Figura 21: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **2** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

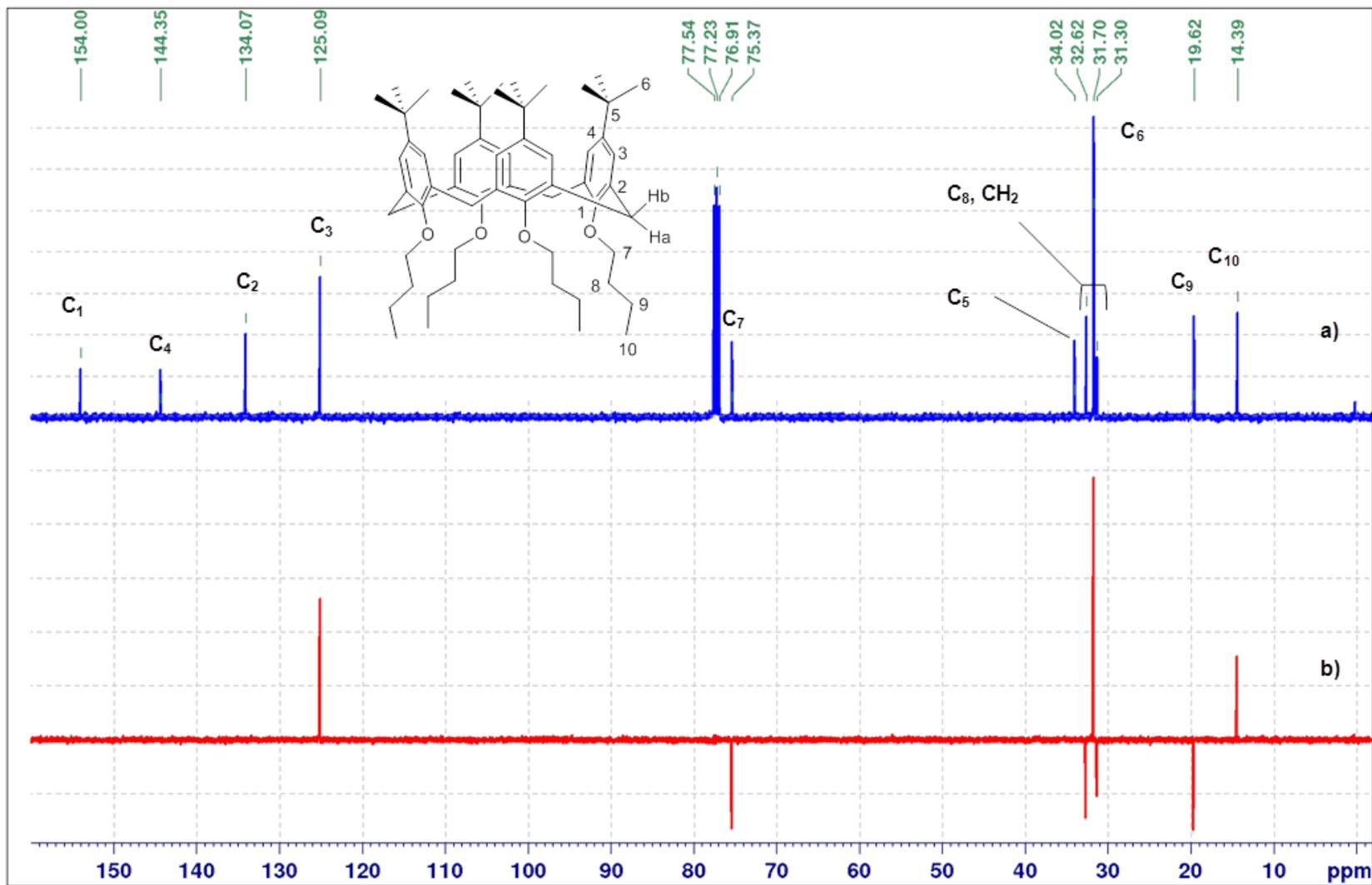
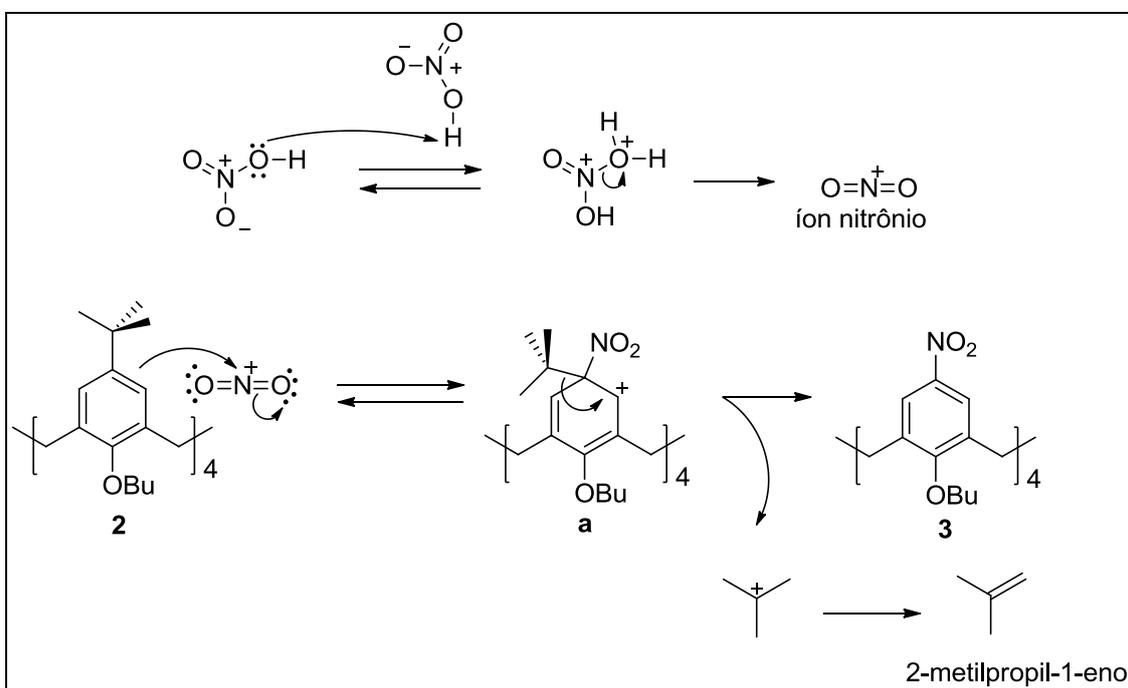


Figura 22: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto **2** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

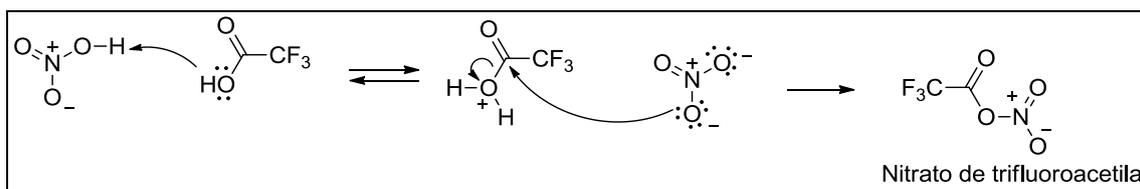
A próxima etapa consistiu na *ipso*-nitração (MOODIE e SCHOFIELD 1976)<sup>31</sup> do anel aromático, em relação ao grupo *terc*-butil, da unidade do 1-butóxido-4-*terc*-butilbenzeno. Para isso foi utilizado ácido nítrico fumegante e ácido trifluoroacético, que promove a produção de quantidade suficiente de íons nitrônio (CAREY e SUDBERG, 2007)<sup>32</sup> no meio reacional para a completa nitração nas quatro posições do calixareno. Uma proposta de mecanismo é ilustrada na (fig23) na qual ocorre a formação do íon nitrônio a partir do ácido nítrico protonado. Uma vez formado, esse o eletrófilo (íon nitrônio) é atacado por um par de elétrons do composto **2** para a formação do intermediário arênio (**a**). Em seguida a reação é favorecida pela liberação do carbocátion terciário, estável, que por sua vez se converte no gás 2-metilprop-1-eno por uma reação de eliminação. Uma vez que o gás é liberado, a reação tende a se deslocar para a formação do produto desejado (**3**) (**Esquema 4**).



**Esquema 4:** Orientação da reação de *ipso*-nitração do *p-terc*-butilcalix[4]areno.

Em nosso caso, utilizamos o ácido nítrico na presença do ácido trifluoroacético para a geração de íons nitrônio na forma de nitrato de trifluoroacetila SMITH, K. et al (2000)<sup>33</sup>. Nessa forma, o átomo de nitrogênio é mais eletrofílico devido à presença dos átomos de oxigênio e flúor vizinhos, de

modo a favorecer a reação de substituição eletrofílica em todas as quatro unidades benzênicas do composto **2** (**Esquema 5**).



**Esquema 5:** Proposta mecanística de formação do nitrato de trifluoroacetila a partir do ácido trifluoroacético e do ácido nítrico.

Na reação do (**Esquema 4**) ocorre somente a formação de produtos nitrados na posição *para* do anel, em relação ao grupo butóxido. Como esse grupo é um melhor doador de elétrons frente ao grupo *terc*-butil, devido à sua propriedade de doar elétrons por ressonância, a nitração ocorre preferencialmente nas posições *orto-para* em relação a esse mesmo grupo. Porém, a posição *orto* não é preferível, uma vez que a presença da ligação através da ponte metilênica com outro anel, desfavorece a reação por impedimento estérico (MOGCK *et al.*, 1996)<sup>34</sup>. Até o momento não existem trabalhos que comprovem a formação de isômeros nitrados nas posições *orto/para* calix[4]arenos tetraalquilados.

No espectro no infravermelho do composto **3** (**Figura 23**) são evidências da presença do grupo nitro as bandas  $1520\text{ cm}^{-1}$  e  $1348\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo O=N-O. Adicionalmente, não é possível observar as bandas em  $1392\text{ cm}^{-1}$  e  $1362\text{ cm}^{-1}$  do grupo *terc*-butil.

Já no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 24**) não é observado o sinal referente aos hidrogênios do grupo *terc*-butil, devido à reação de *ipso*-nitração. Também se pode observar que o hidrogênio **H<sub>3</sub>** está mais desblindado quando comparado ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1**, devido à presença dos grupos nitro vizinhos. Por fim, observa-se a presença dos sinais referentes à **Ha** e **Hb**, e os sinais do grupo butil, **H<sub>7</sub>**, **H<sub>8</sub>**, **H<sub>9</sub>** e **H<sub>10</sub>**, confirmando que o restante da estrutura permaneceu inalterada.

Seguindo o mesmo raciocínio na análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 25**) não são observados os sinais referentes aos carbonos do grupamento *terc*-butil, **C<sub>5</sub>** e **C<sub>6</sub>**. Adicionalmente, é importante observar que os

sinais dos carbonos dos anéis aromáticos estão mais desblindados, principalmente o do carbono **C<sub>1</sub>**, que foi de 154,00 ppm para 161,89 ppm, devido à presença do grupo nitro.

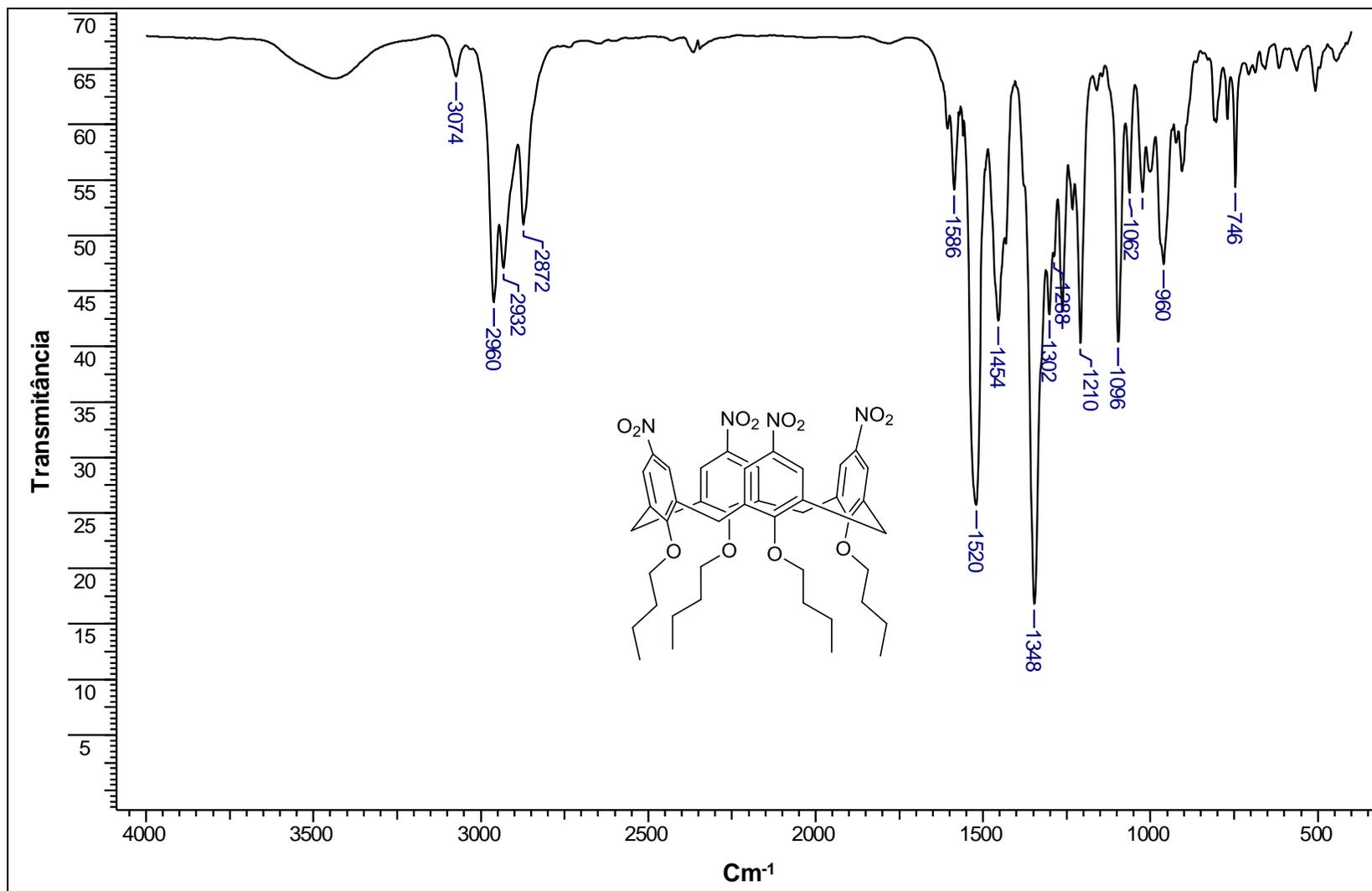


Figura 23: Espectro no infravermelho do composto 3 (KBr).

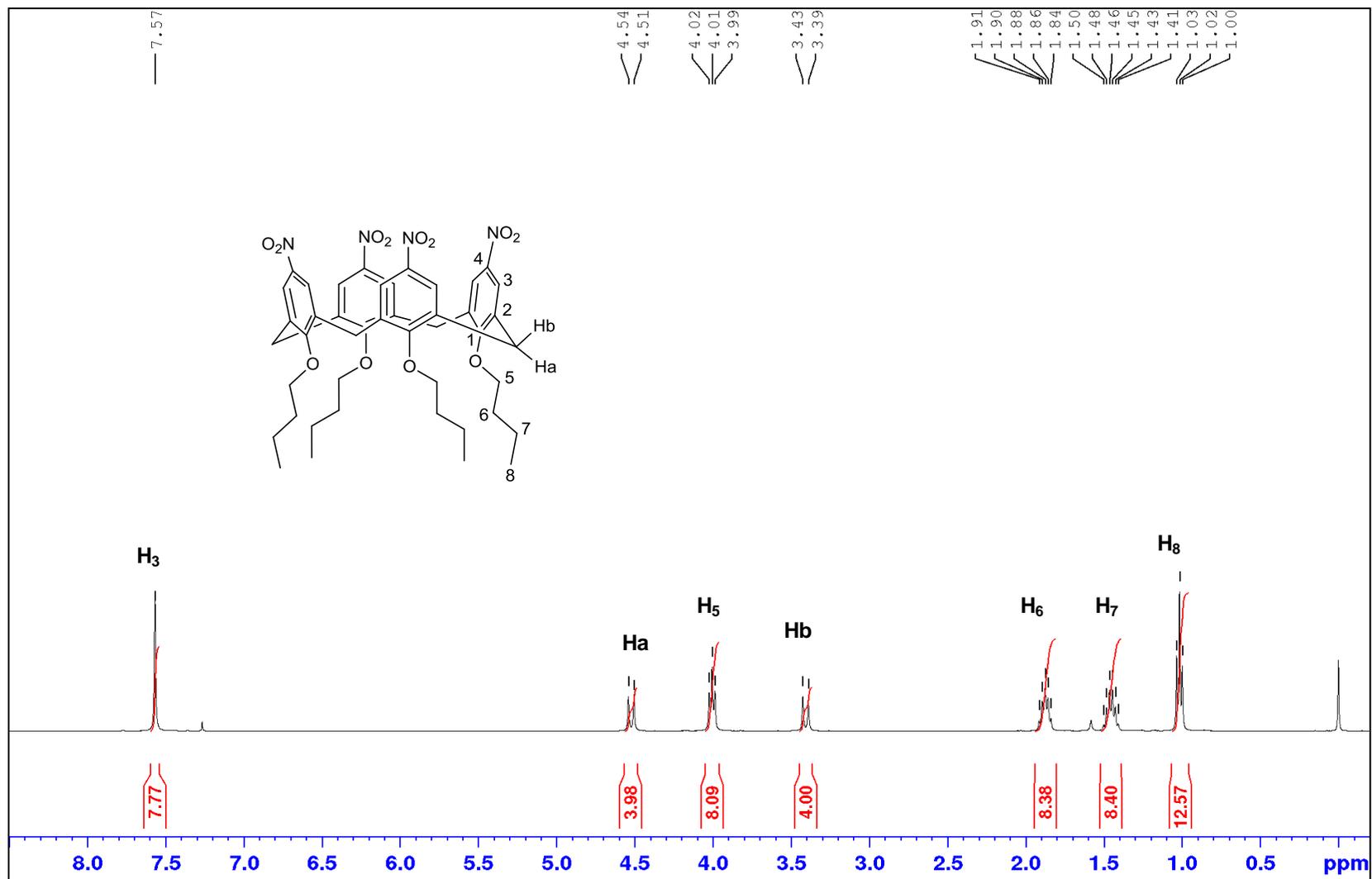


Figura 24: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 3 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



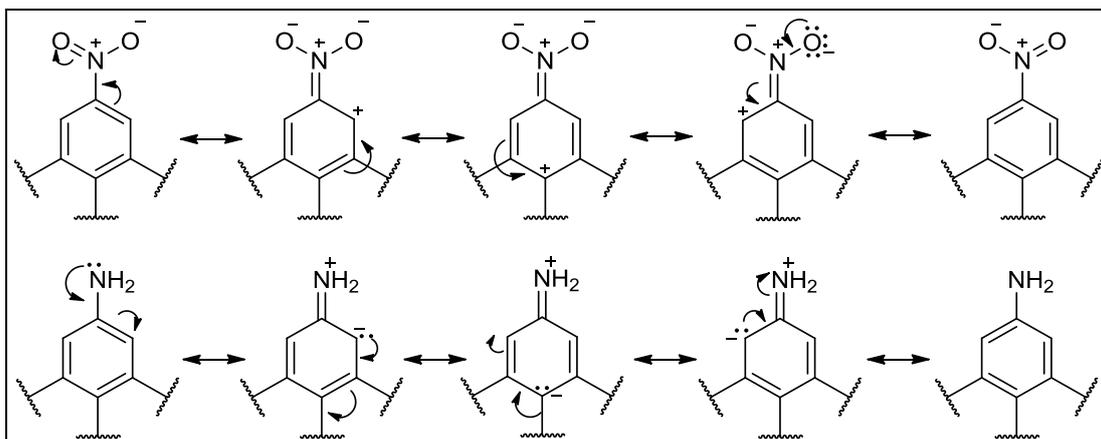
A próxima etapa da síntese consistiu na redução do grupo nitro a amino. Nessa etapa foi utilizado hidrato de hidrazina juntamente com o catalisador de paládio/carbono (10%). Na presença de catalisadores finamente divididos como, níquel, paládio ou platina, a hidrazina se decompõe espontaneamente, gerando os gases amônia, nitrogênio e hidrogênio, nas proporções que dependem da natureza do catalisador empregado. É sabido que uma vez gerado, o gás hidrogênio atua como agente redutor frente ao grupo nitro (FURST *et al.*, 1965)<sup>35</sup>.

A redução de grupos nitro em amino em calix[4]arenos é comumente encontrada em diversos trabalhos utilizando-se o cloreto de estanho como agente redutor, como por exemplo: CREAVEN *et al.* (2006)<sup>40</sup>, ZENG C *et al.* (2003)<sup>36</sup>, DANILA *et al.* (2005)<sup>37</sup>, dentre outros. Neste trabalho optou-se pela utilização do hidrato de hidrazina em todas as reduções, devido à facilidade de se eliminar o excesso de hidrazina em evaporador rotatório. Além disso, o uso do cloreto de estanho tornaria a elaboração mais trabalhosa, com o inconveniente do metal poder ser complexado pelo calix[4]areno nesta etapa.

No espectro na região do infravermelho do composto **4** (**Figura 26**) é notada a presença de duas bandas largas sobrepostas em  $3406\text{ cm}^{-1}$  e  $3348\text{ cm}^{-1}$ , características do estiramento de ligações N-H de aminas primárias, associadas por ligação de hidrogênio. Em  $1608\text{ cm}^{-1}$  observa-se a banda referente à deformação angular  $\text{NH}_2$ , bem como a sua banda harmônica em  $3208\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 27**) é possível observar um sinal largo em 3,02 ppm, atribuído aos hidrogênios dos grupamentos  $-\text{NH}_2$ . Além disso, com a conversão do grupo nitro a amino observa-se o deslocamento do hidrogênio  $\text{H}_3$  de 7,57, ppm para 6,06 ppm, causado pela substituição de um grupo retirador de densidade eletrônica do anel por um grupo doador de densidade eletrônica, como mostrado no **Esquema 6**.

No espectro de RNM de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 28**) também se percebe que o sinal referente ao carbono  $\text{C}_1$  passou de 161,89 ppm para 150,27 ppm, e o sinal referente ao carbono  $\text{C}_3$  passou de 124,20 ppm para 115,98 ppm. Fato que pode ser explicado pela troca do grupo nitro, que é um retirador de densidade eletrônica do anel aromático, pela substituição por um grupo amino, doador.



**Esquema 6:** Efeito de ressonância na parte aromática da molécula do calix[4]areno devido aos grupos substituintes NO<sub>2</sub> e NH<sub>2</sub>.

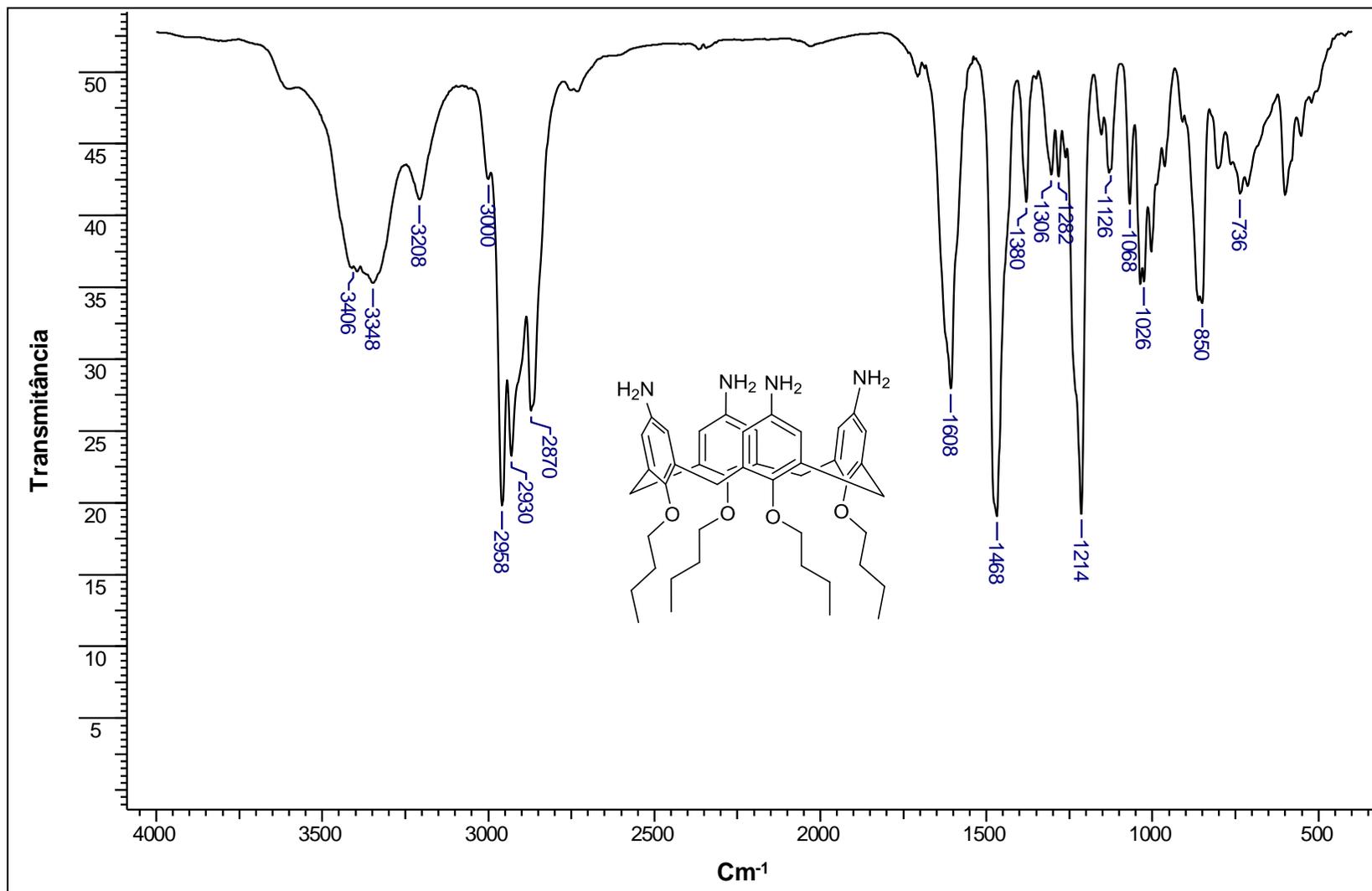


Figura 26: Espectro no infravermelho do composto 4 (KBr).

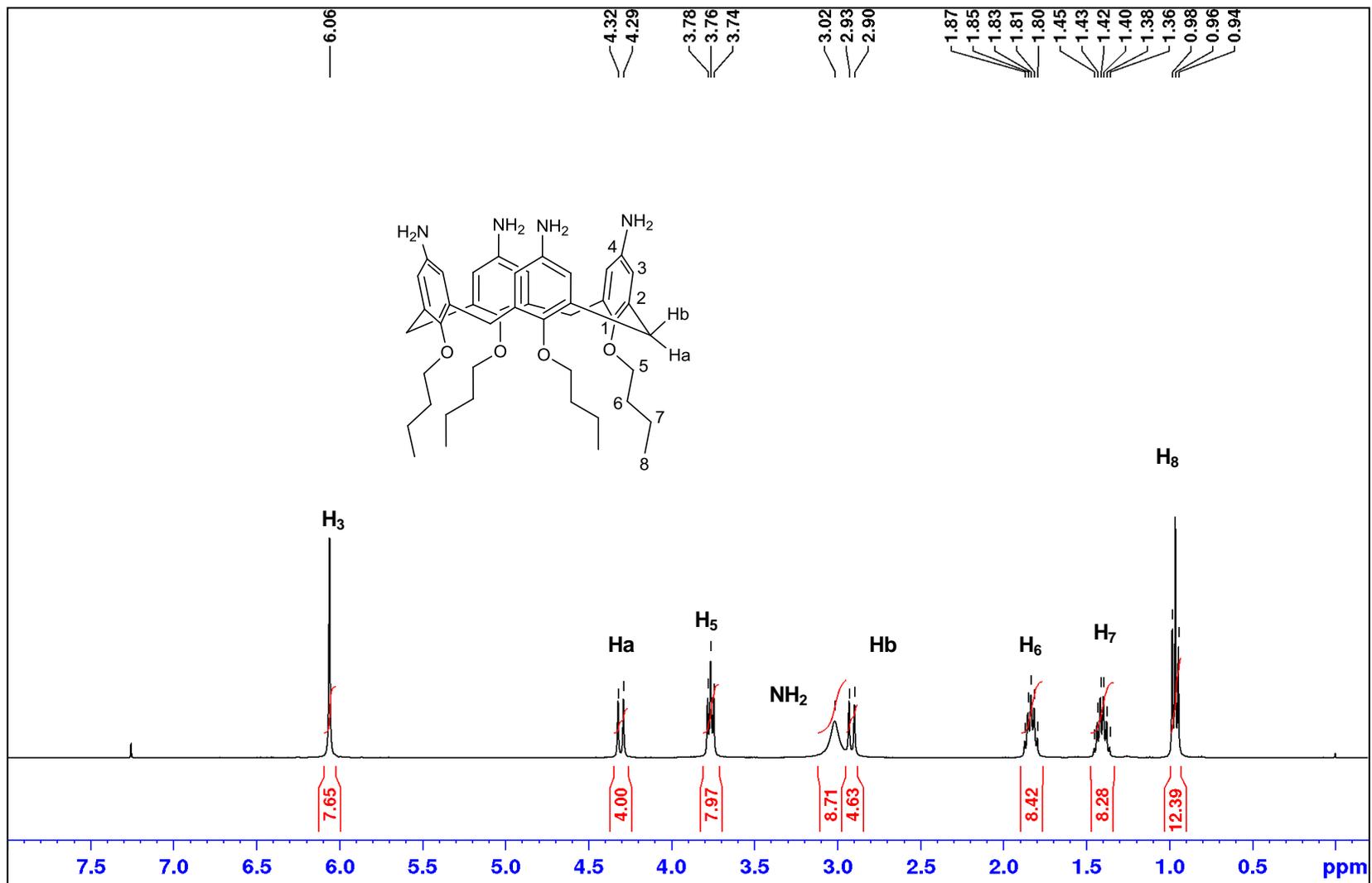


Figura 27: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 4 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

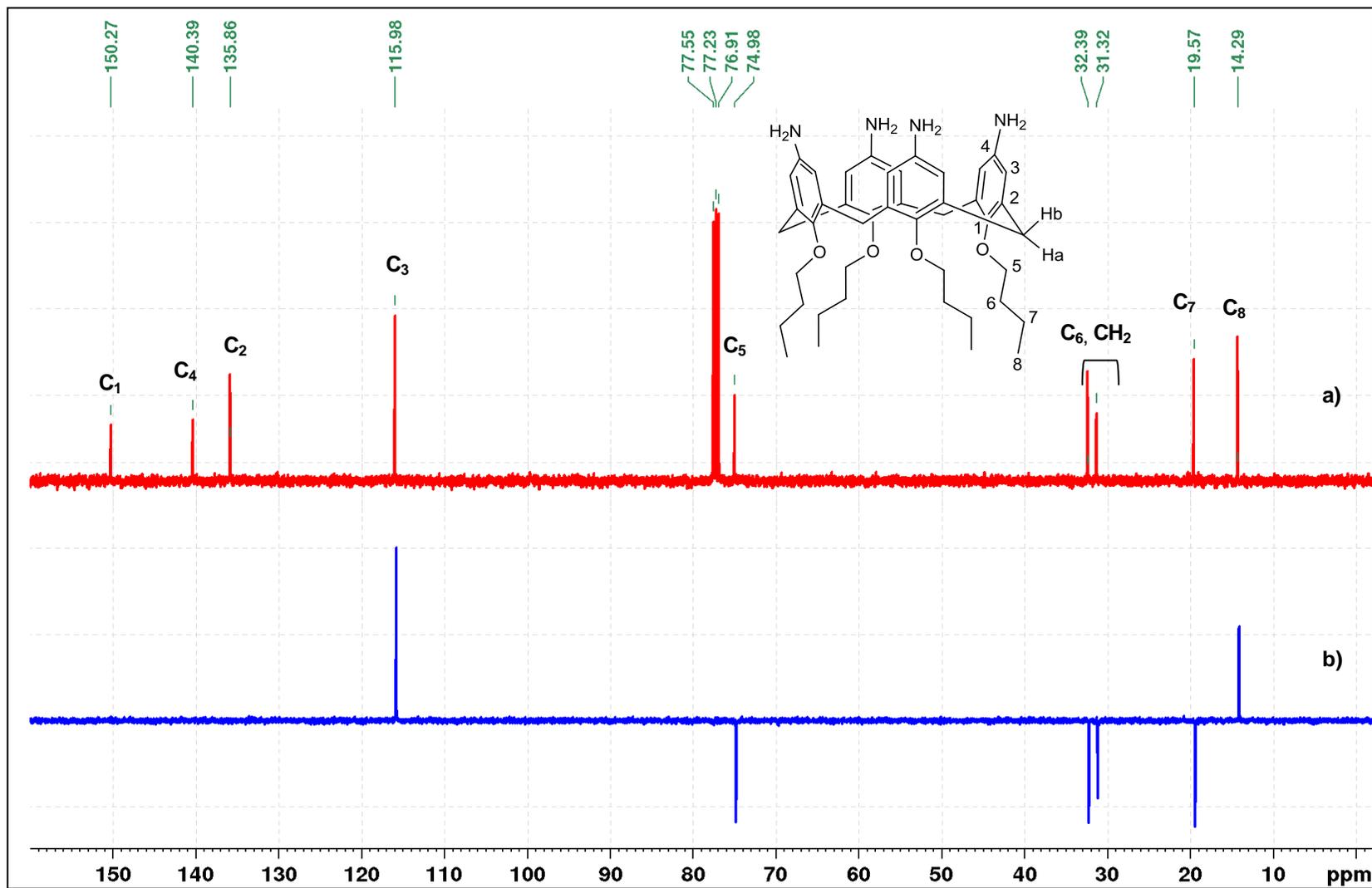
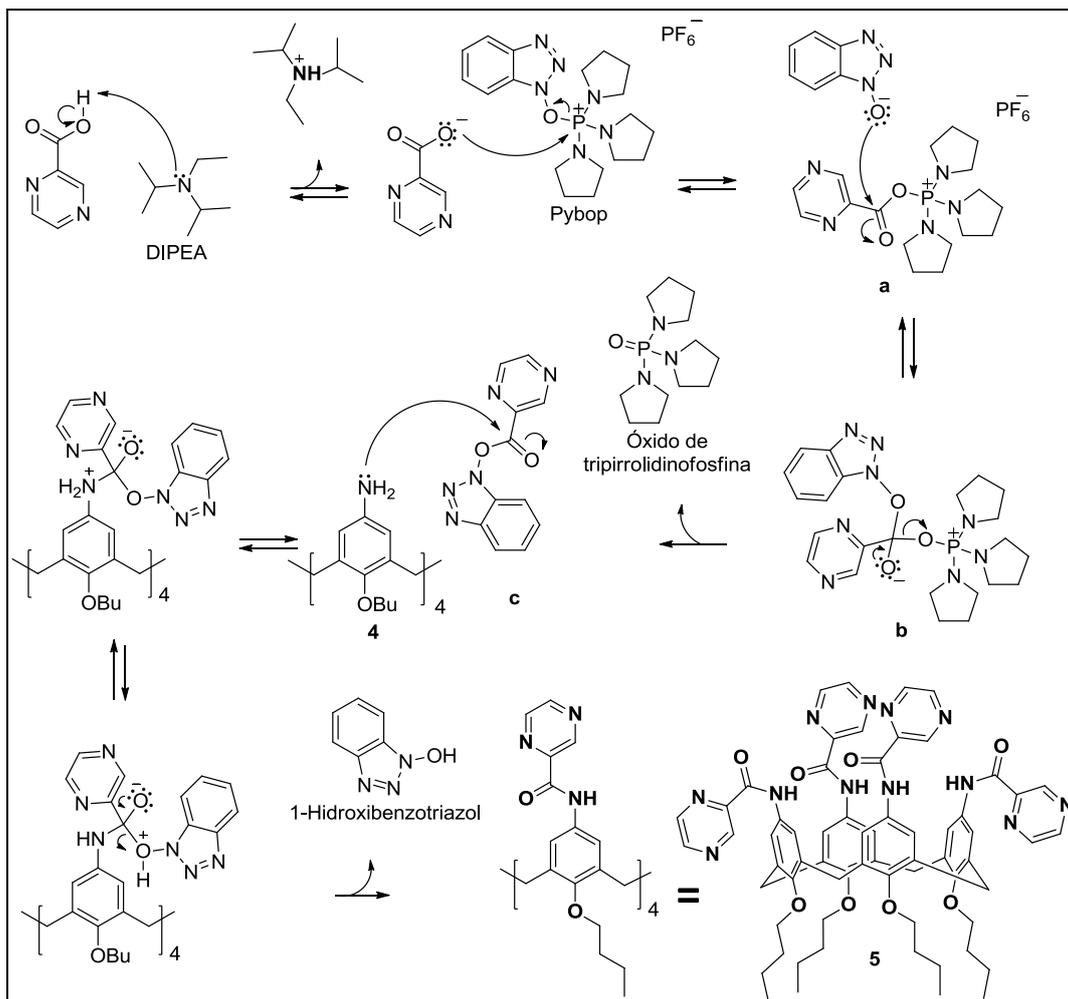


Figura 28: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto 4 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Após a redução do grupo nitro a amino, a próxima etapa consistiu em sua reação com o ácido pirazinoico, em meio aos reagentes PyBop e Dipea, em solvente DMF para a geração da amida, composto **5**. De acordo com a proposta de mecanismo para a reação (**Esquema 7**). Em meio básico ocorre a desprotonação do ácido pirazinoico, que por sua vez ataca o átomo de fósforo do reagente de acoplamento PyBop, levando à saída do íon 1H-Benzotriazol-1-iloxi, gerando o intermediário **a**. Por sua vez, o 1H-Benzotriazol-1-iloxi reage em uma reação de adição ao carbono carbonílico de **a**, gerando o intermediário tetraétrico **b**. Em seguida ocorre a rápida eliminação do óxido de tripirrolidino-fosfina para formar o intermediário **c**. É importante destacar que a formação desse óxido é a força motriz para deslocar a reação para a formação dos produtos de interesse. De acordo com VALEUR e BRADLEY, (2009)<sup>38</sup>, esse éster, no caso o composto **c**, é muito reativo com a amina, uma vez que o ambiente químico favorece a aproximação desses grupos via ligação de hidrogênio. Por fim, ocorre uma reação de adição entre o composto **4** e o intermediário **c**, resultando na eliminação do 1-Hidroxibenzotriazol para a formação do produto de interesse **5** com 50% de rendimento.



**Esquema 7:** Mecanismo de formação da amida pela utilização do reagente de acoplamento PyBop.

No espectro no infravermelho da molécula **5** (Figura 30) são feitas algumas considerações. De acordo com BARBOSA, (2008)<sup>25</sup>, substâncias que contém o grupo amida do tipo RCONHR' analisadas em pastilhas de KBr estarão sempre associadas por ligações de hidrogênio por meio das porções amidas nas conformações *s-cis* e *s-trans* (Figura 29), fazendo com que apareçam bandas de estiramento da ligação N-H em 3370-3270 cm<sup>-1</sup> e 3180-3140 cm<sup>-1</sup>. É possível observar mais de duas bandas nessas regiões, dependendo do grau de associação entre as moléculas. No espectro da Figura 30 estão presentes três bandas, possivelmente devido ao estiramento N-H, observadas em 3498 cm<sup>-1</sup>, 3346 cm<sup>-1</sup> e 3290 cm<sup>-1</sup>.



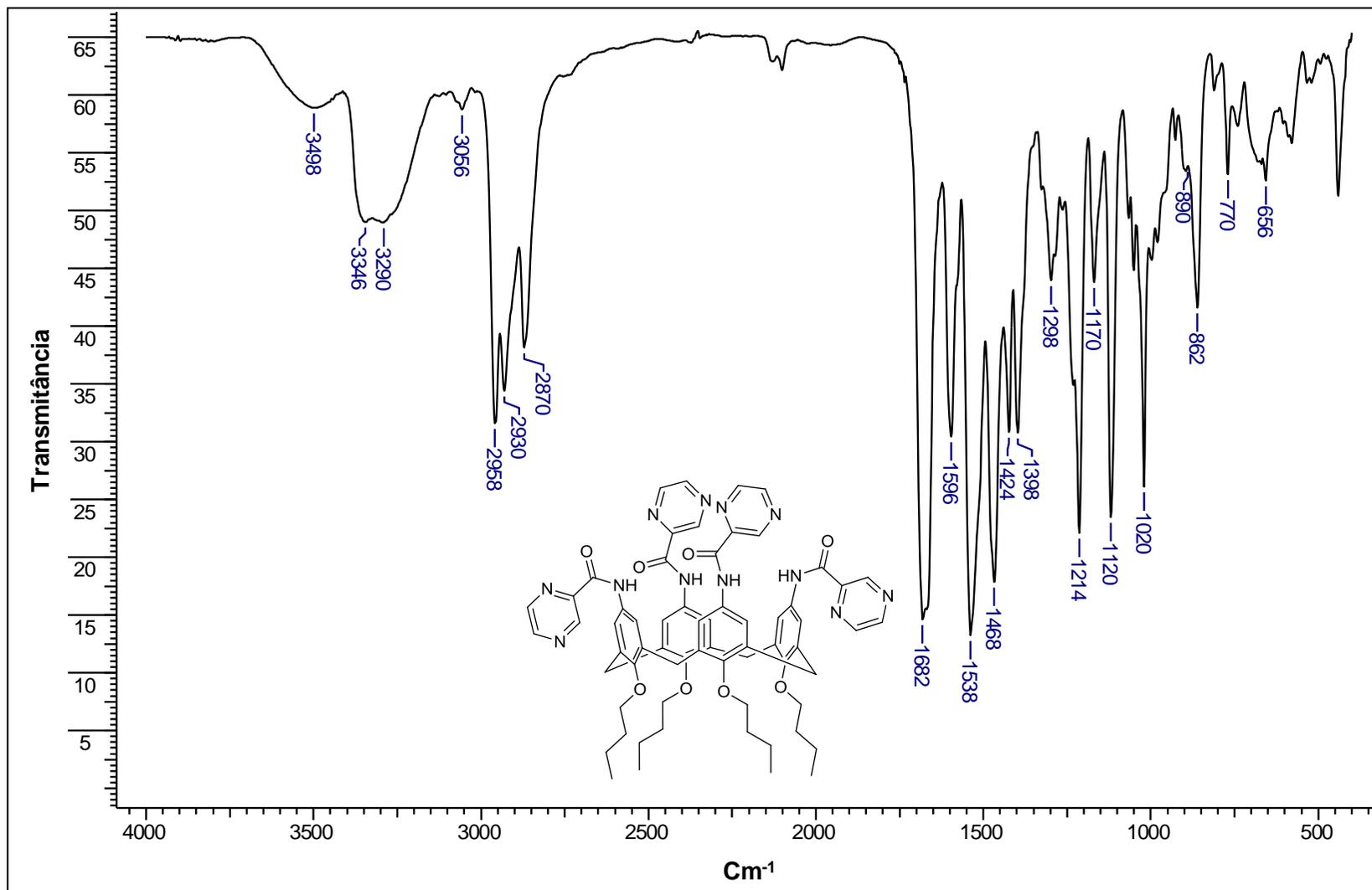


Figura 30: Espectro no infravermelho do composto 5 (KBr).

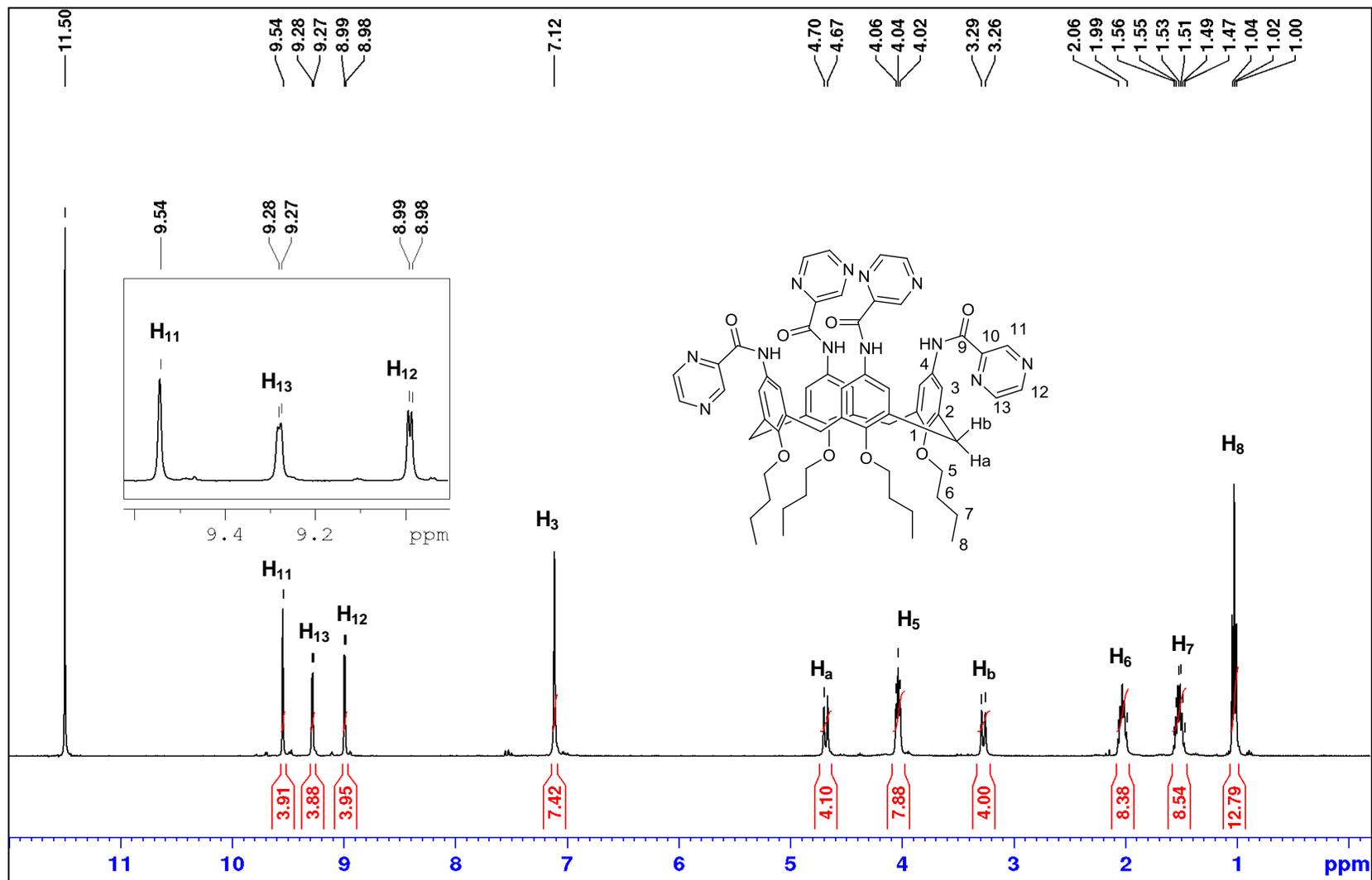


Figura 31: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5** (400 MHz, TFA-d).

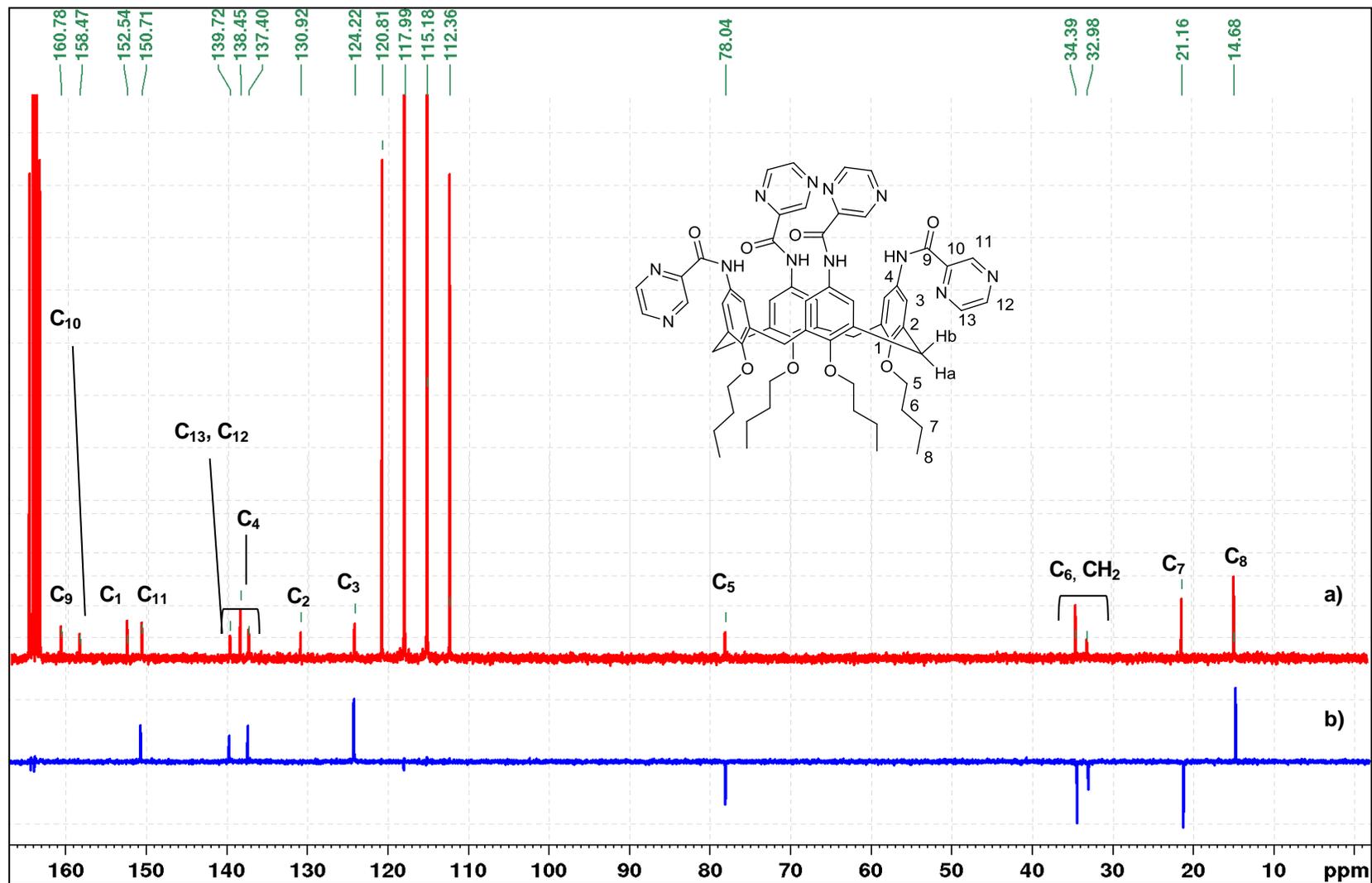
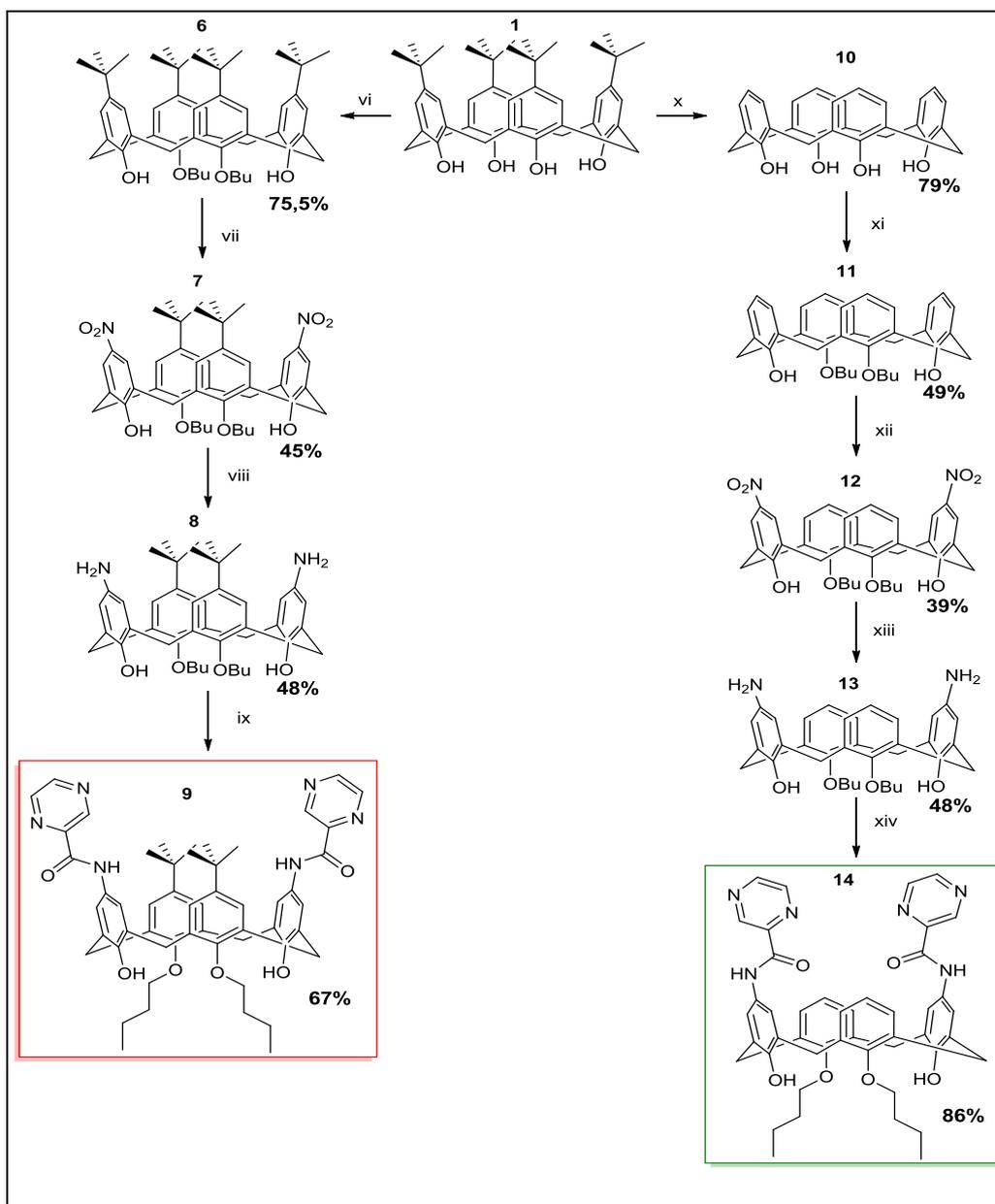


Figura 32: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto 5 (100 MHz, TFA-d).

Para a obtenção do calix[4]areno contendo quatro unidades de anéis pirazínicos utilizou-se de uma rota bem estabelecida na literatura até a síntese do composto **4**. Com isso em mente, foi decidido realizar a síntese de mais dois derivados calix-pirazina explorando-se os calix[4]arenos na conformação em cone, com os grupos funcionais de interesse inseridos nas posições 1,3, com e sem a presença do grupo *tert*-butil (**Esquema 8**). Essa variação tem como objetivo avaliar a diferença de complexação, com a molécula contendo quatro e duas unidades pirazínicas.

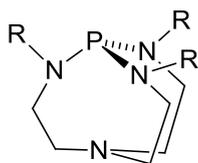


**Esquema 8:** Síntese dos derivados **9** e **14**. **vi,xi)**  $K_2CO_3$ , KI, *n*-BuBr, MeCN, refluxo; **vii, xii)** HOAc/HNO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a; **viii,xiii)** N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, Pd/C, EtOH, refluxo; **ix,xiv)** Ácido pirazínico, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato (Pybop), DMF, t.a. **x)** AlCl<sub>3</sub>, fenol, tolueno, t.a.

Para a síntese do composto **6** foi necessário partir do composto **1** e efetuar a *o*-alquilação em apenas duas posições. Para isso, foi utilizado o carbonato de potássio, acetonitrila como solvente. Realizou-se a reação sob refluxo por vinte e quatro horas. Nessas condições é observada na literatura apenas a dialquilação nas posições 1,3 na conformação em cone. BURILOV *et al.*, (2013)<sup>39</sup> relataram a síntese de calix[4]arenos mono e dialquilados, nas posições 1,2 e 1,3, em aquecimento por microondas.

Nesta etapa, a síntese do composto **6** foi baseada nos trabalhos de (CREAVEN *et al.* 2006<sup>40</sup> e ARORA *et al.* 2017<sup>41</sup>) para a otimização do rendimento e a formação exclusiva do calixareno na conformação 1,3-cone. É importante destacar o uso de iodeto de potássio para aumentar o rendimento, uma vez que em meio reacional ocorre a troca do bromo por iodo favorecendo a reação de substituição pelo calixareno.

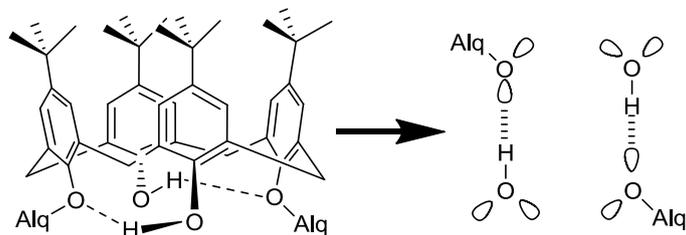
Quanto a explicação da alquilação em hidroxilas opostas, GROOTENHUIS *et al.* (1990)<sup>42</sup>, após a realização de um estudo computacional, concluíram que quando a primeira hidroxila ser desprotonada, o monoânion é estabilizado por ligações de hidrogênio com as hidroxilas adjacentes, favorecendo a segunda desprotonação na hidroxila oposta. CUNNINGHAM e WOOLFALL, (2005)<sup>43</sup> realizaram um estudo de determinação de pKa para o *p*-*terc*-butilcalix[4]areno em acetonitrila e conseguiram determinar apenas o valor do pKa<sub>1</sub> = 19,06. O valor de pKa<sub>2</sub> não foi determinado, mesmo com a utilização de bases como o DBU (pka = 25,49) e a superbases de Verkade (pka = 33,53) (**Figura 33**). Assim, os autores apenas garantiram que o valor do pKa<sub>2</sub> é maior do que 33, referente a autoprotólise da acetonitrila, e que nesse meio é possível apenas se ter o monoânion.



**Figura 33:** Superbase de Verkade.

Uma propriedade importante comentada por ARAKI *et al.* (1990)<sup>44</sup> em um estudo de determinação de pKa e revisão bibliográfica relativa aos calix[4]arenos mono, di e trialquilados, é que em calixarenos com as hidroxilas

fenólicas livres há a formação do “cinturão” de ligações de hidrogênio, sendo mais intensas quanto maior o número de hidroxilas livres (**Figura 34**). Isso explica o fato da conformação tender a permanecer em cone em alguns solventes. Esses autores também destacaram que quanto maior a força da ligação de hidrogênio no “cinturão”, menor será a frequência no infravermelho e maior o valor de deslocamento químico do hidrogênio da hidroxila no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .



**Figura 34:** Ligação de hidrogênio intramolecular no *p*-*terc*-butilcalix[4]areno dialquilado na conformação 1,3-cone. (Adaptado de ARAKI *et al.* 1990<sup>44</sup>).

Assim, no espectro no infravermelho obtido para o composto **6** (**Figura 35**) nota-se que a banda de estiramento referente à ligação O-H sofreu um deslocamento para um maior número de onda, em  $3390\text{ cm}^{-1}$ , quando comparado ao valor de  $3164\text{ cm}^{-1}$  do *p*-*terc*-butilcalix[4]areno. Isso é devido a diminuição da força das ligações de hidrogênio intramoleculares formadas no “cinturão”, como explicado anteriormente. Podem ser percebidas as bandas de estiramento das ligação  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  em  $2958\text{ cm}^{-1}$  e  $2870\text{ cm}^{-1}$ ; a banda de deformação angular de  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ , sobrepostas às de estiramento  $\text{C}=\text{C}$  em  $1486\text{ cm}^{-1}$ ; e a presença de duas bandas em  $1392\text{ cm}^{-1}$  e  $1362\text{ cm}^{-1}$ , provavelmente devido à deformação angular de  $\text{CH}_3$  pertencente ao *terc*-butil, grupo que possui um padrão parecido nessa faixa (BARBOSA, 2008)<sup>25</sup>. Isso evidencia a remoção parcial da função fenol na molécula.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o referido composto (**Figura 36**), podem-se observar os sinais dos hidrogênios  $\text{H}_3$  e  $\text{H}_3$  em 7,03 ppm e 6,83 ppm, respectivamente. Os dois dupletos **Ha** e **Hb** são observados em 4,29 ppm e 3,29 ppm, respectivamente, integrados para quatro hidrogênios cada, característicos de calix[4]arenos na conformação em cone 1,3 alternada. É importante ressaltar que, caso ocorresse a *n*-alquilação nas posições 1,2, seriam observados seis dupletos referentes aos hidrogênios das pontes metilênicas. No espectro também são observados os sinais dos substituintes *n*-

butil, sendo eles **H<sub>7</sub>**, tripleto centrado em 3,98 ppm; **H<sub>8</sub>**, quinteto centrado em 1,99 ppm; **H<sub>9</sub>** sexteto centrado em 1,75 ppm e **H<sub>10</sub>**, sendo um tripleto centrado em 1,06 ppm. Os sinais correspondentes aos grupos *terc*-butil aparecem como simpletos em deslocamentos químicos diferentes, sendo **H<sub>6</sub>'** e **H<sub>6</sub>**, em 1,27 ppm e 0,99 ppm, respectivamente. Finalmente, o sinal referente aos hidrogênios das hidroxilas foi deslocado para um menor valor de deslocamento químico, 7,79 ppm, devido à diminuição da intensidade das ligações de hidrogênio intramoleculares.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 37**) foi possível verificar a presença de mais quatro sinais referentes aos carbonos da cadeia alquílica, assim como a presença de três sinais adicionais em fase negativa no subespectro de DEPT 135, referentes aos carbonos **C<sub>7</sub>**, **C<sub>8</sub>** e **C<sub>9</sub>**.

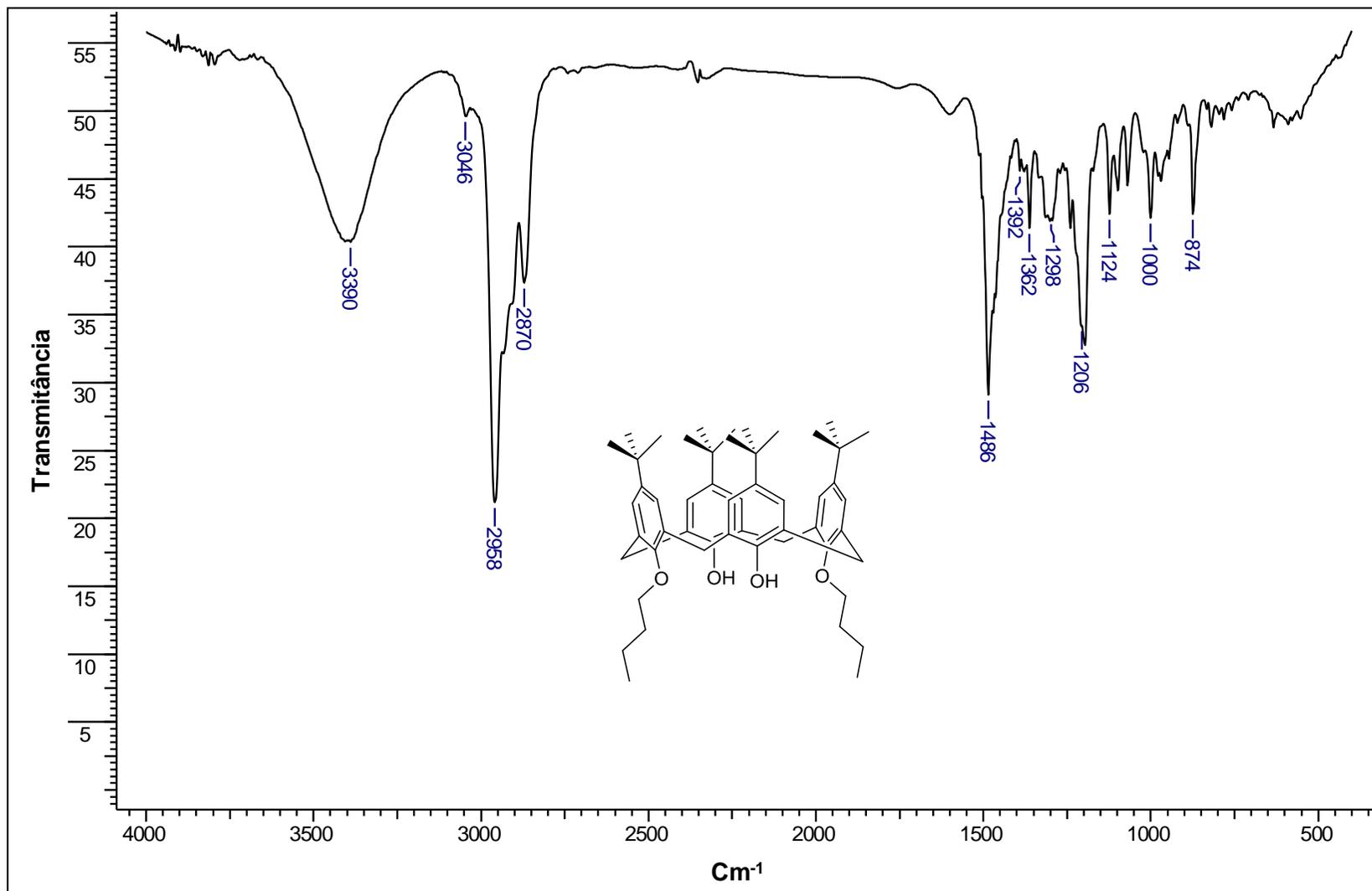


Figura 35: Espectro no infravermelho do composto 6 (KBr).

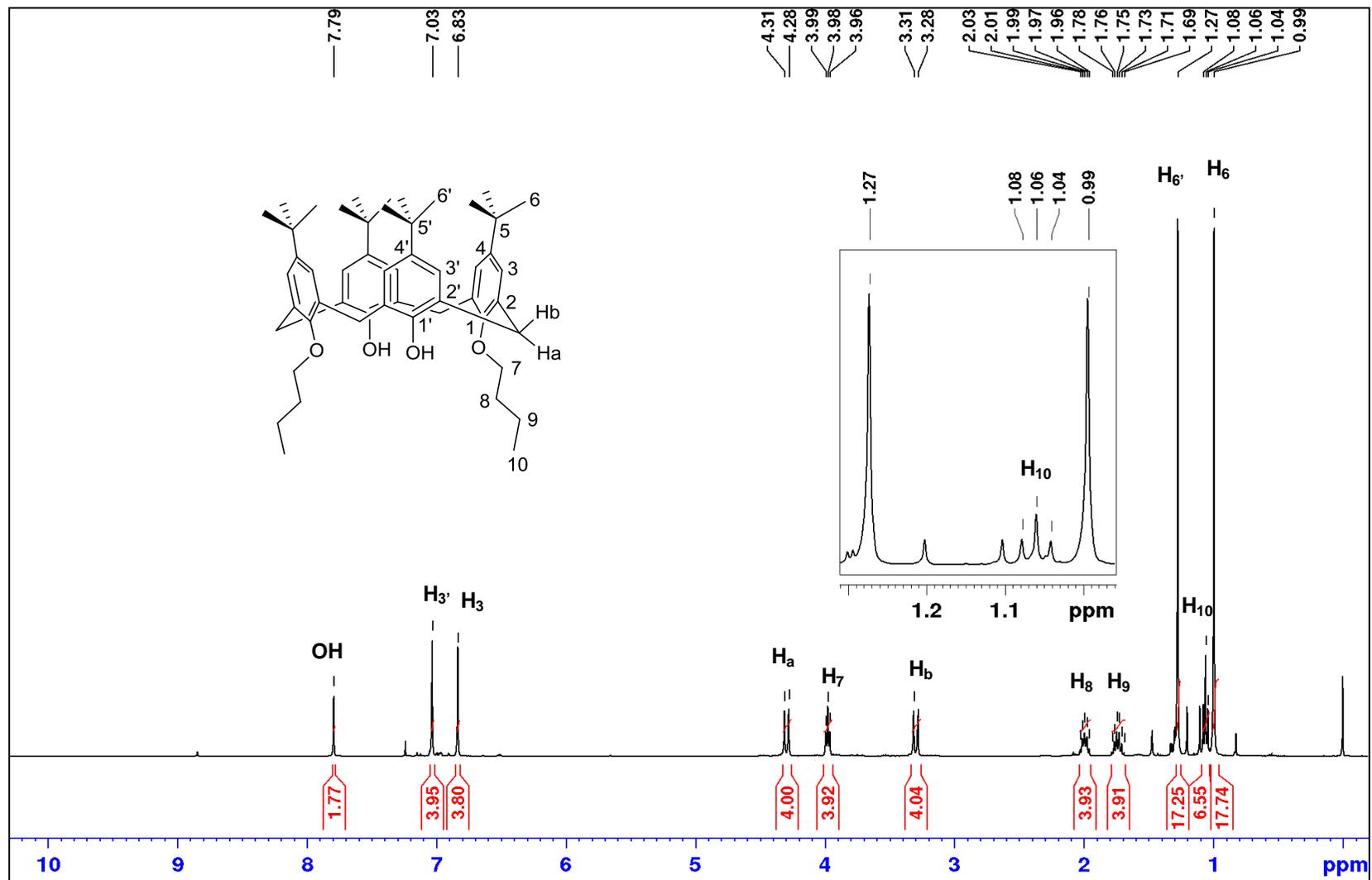


Figura 36: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 6 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

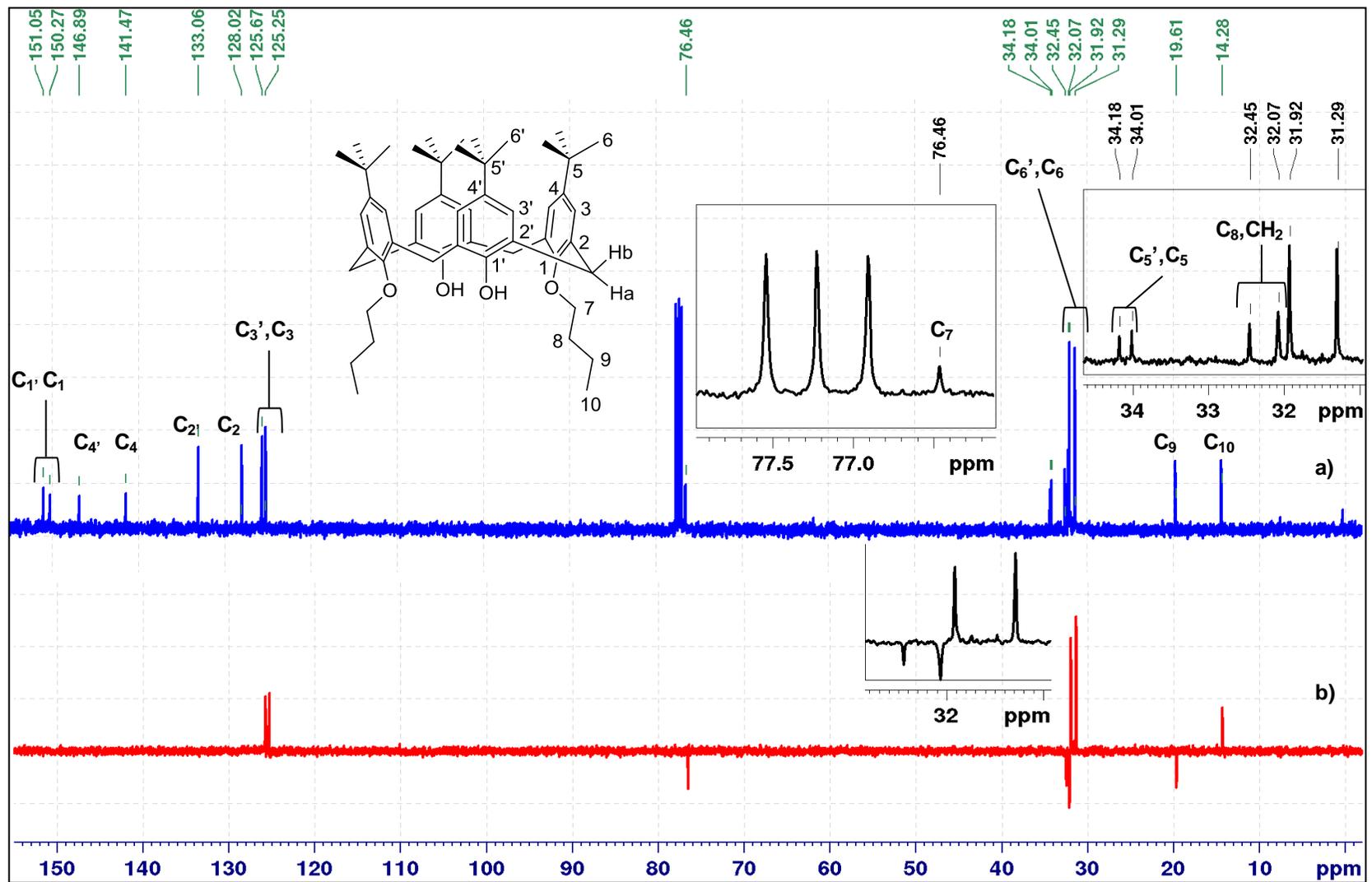


Figura 37: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto 6 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Uma vez obtido o *p-terc-butilcalix*[4]areno com dois grupos alquila em posições 1,3 na coroa inferior, esse foi reagido com ácido nítrico concentrado e ácido acético para fornecer o composto dinitrado **7**. VERBOOM *et al.*, (1992)<sup>45</sup> sugerem que a presença do grupo doador hidroxila nas unidades fenólicas é responsável pela regioseletividade da reação.

Comparando-se o espectro no infravermelho do composto **7** àquele obtido para seu material de partida (**Figura 38**) percebe-se que a banda referente ao estiramento da ligação O-H se deslocou 100 cm<sup>-1</sup> para a direita, em 3296 cm<sup>-1</sup>. Fato ocasionado pelo efeito retirador de elétrons do grupo nitro do anel fenólico, resultando no aumento da acidez, no aumento da intensidade das ligações de hidrogênio e conseqüente enfraquecimento das ligações O-H SHINKAI *et al.*, (1986). Finalmente, é possível notar as bandas de estiramento do grupo NO<sub>2</sub> em 1516 cm<sup>-1</sup> e 1336 cm<sup>-1</sup>.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 39**) não se observam os sinais referentes aos hidrogênios **H<sub>6</sub>**, indicando a remoção do grupo *terc-butil*. Também se observa um deslocamento dos sinais dos hidrogênios das hidroxilas, de 7,79 ppm para 9,39 ppm, explicado pelo efeito retirador de elétrons do grupamento nitro. Por fim, também se observa o deslocamento dos sinais referente aos hidrogênios **H<sub>3</sub>**, de 7,03 ppm para 8,04 ppm., confirmando a *ipso*-nitração nos anéis fenólicos.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **7** (**Figura 40**) foram atribuídos os sinais com base no trabalho de VERBOOM *et al.* (1992)<sup>54</sup>. Comparando esse espectro com o do seu material de partida não se observa um dos sinais correspondentes aos carbonos metílicos do grupo *terc-butil*. Também se observa o deslocamento dos sinais dos carbonos **C<sub>1</sub>** e **C<sub>4</sub>** para uma região mais desblindada, devido ao efeito retirador de elétrons do grupo nitro.

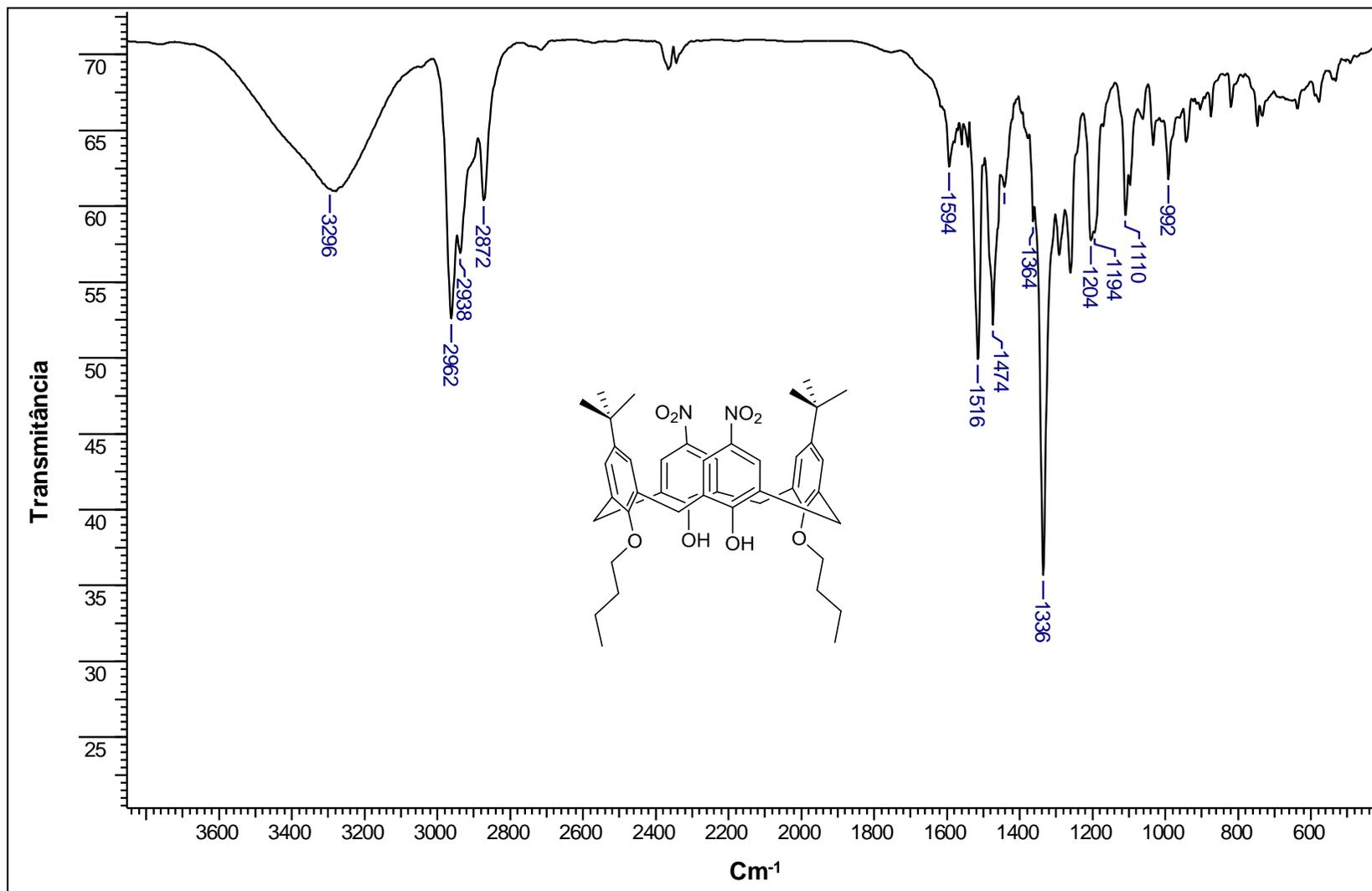


Figura 38: Espectro no infravermelho do composto 7 (KBr).

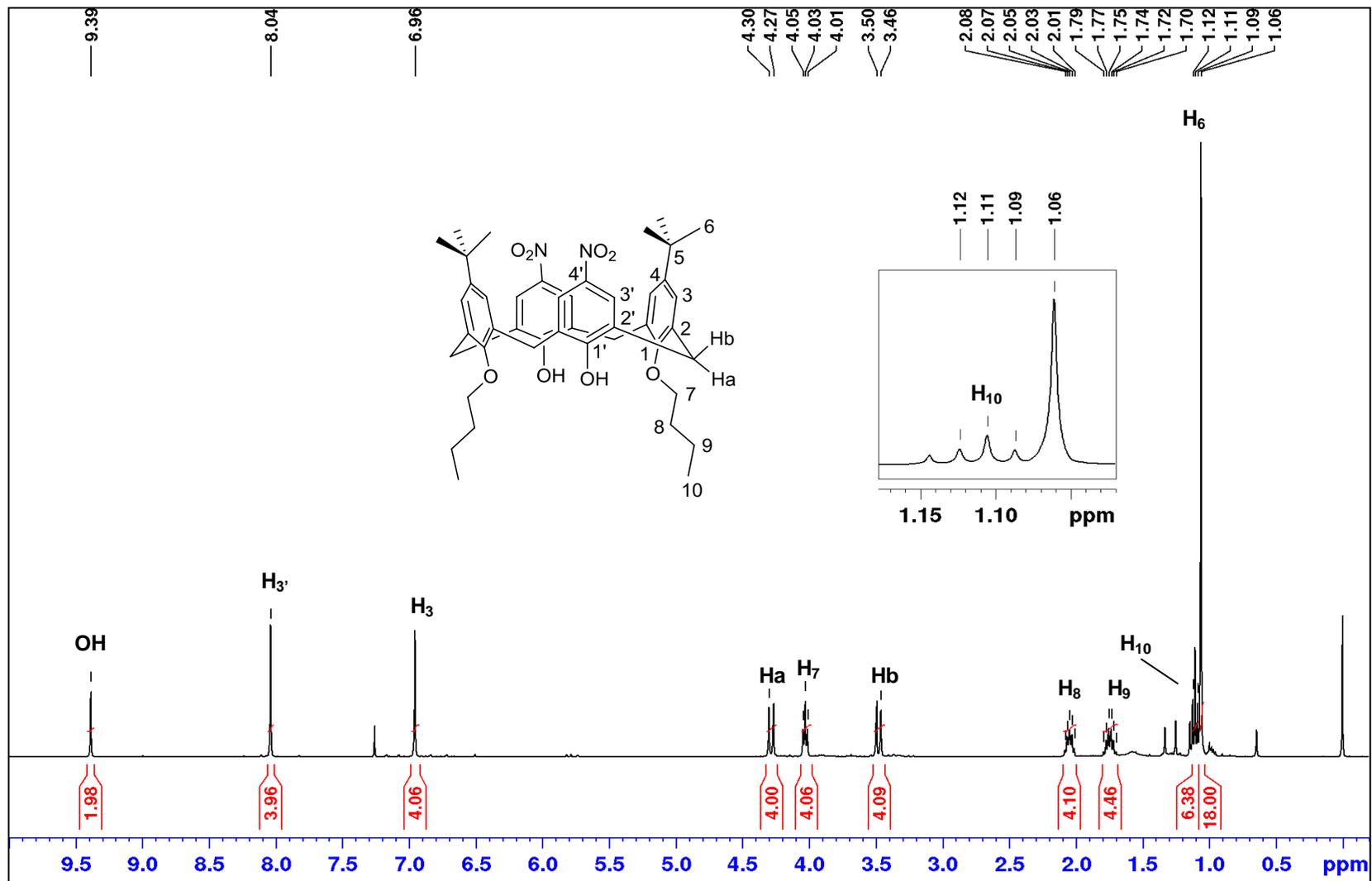


Figura 39: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

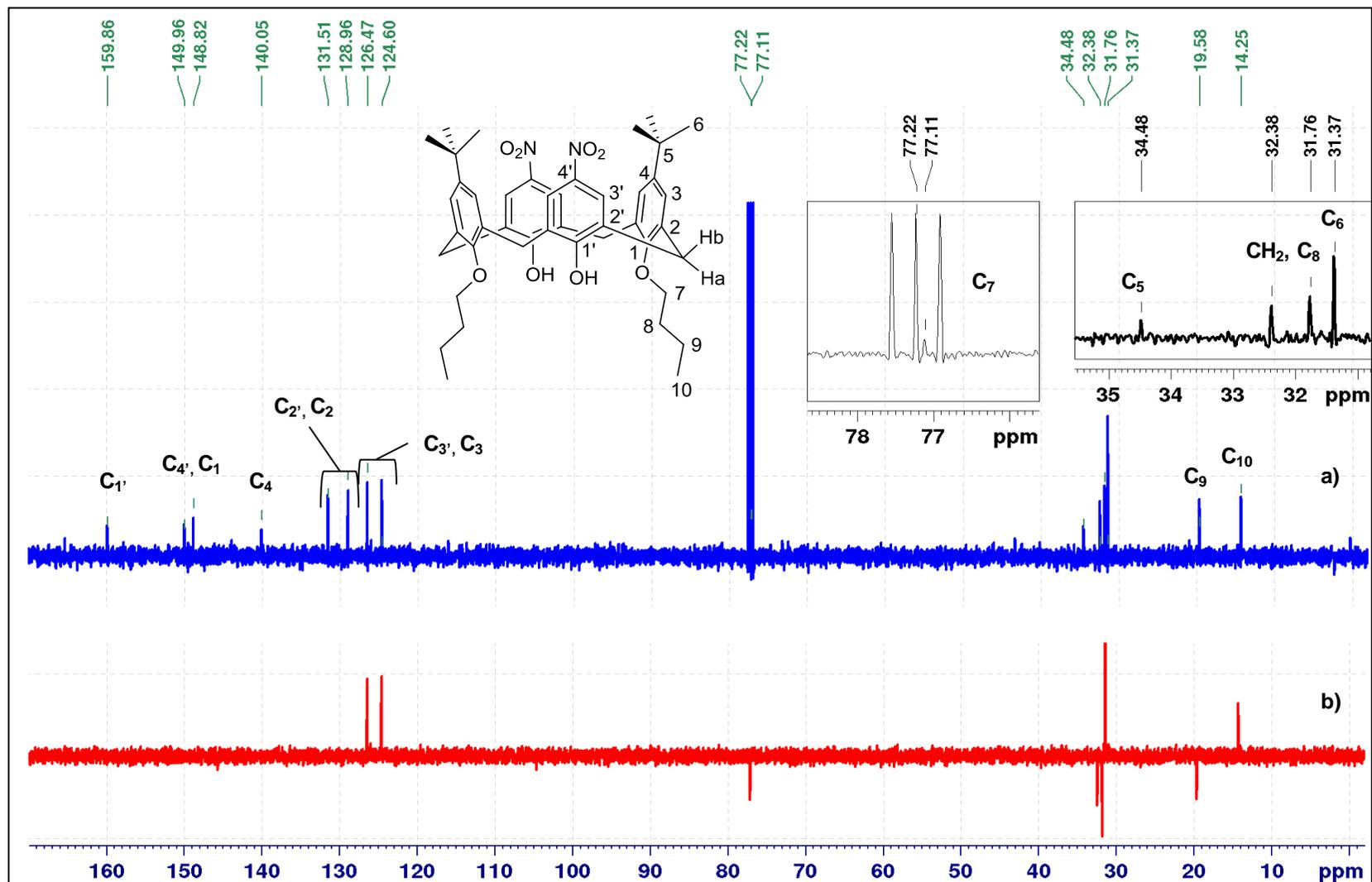


Figura 40: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto 7 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Prosseguindo com a rota de síntese, a próxima etapa consistiu na redução do grupo nitro utilizando-se a mesma metodologia empregada para o composto **4**. Assim, o composto **8** foi obtido com 48 % de rendimento.

Analisando o espectro no infravermelho (**Figura 41**) e comparando-o com o seu material de partida, verifica-se o aparecimento de duas bandas, sobrepostas à banda de estiramento O-H, as quais são referentes aos estiramentos das ligações N-H, localizadas em  $3404\text{ cm}^{-1}$  e  $3292\text{ cm}^{-1}$ . Também se percebe o aparecimento de uma banda larga em  $1614\text{ cm}^{-1}$ , provavelmente devido à deformação angular da ligação N-H. Também não são observadas as bandas em  $1516\text{ cm}^{-1}$  e  $1336\text{ cm}^{-1}$ , devido ao estiramento das ligações do grupamento  $\text{NO}_2$ .

Por sua vez, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 42**) percebe-se o deslocamento para a região de maior blindagem dos sinais dos hidrogênios - **OH, H<sub>3</sub> e H<sub>3</sub>'**. Isso pode ser explicado pela substituição do grupo nitro, retirador de densidade eletrônica do anel por indução e por ressonância, por um grupo amino, doador de densidade eletrônica. Também pode-se verificar a presença do sinal correspondente ao grupamento  $\text{NH}_2$ , em 2,86 ppm, alargado pelo efeito de quadrupolo exercido pelo nitrogênio.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 43**) podem ser observados quinze sinais referentes aos carbonos da molécula e no subespectro DEPT 135 observam-se apenas os sinais dos carbonos ligados a hidrogênios.

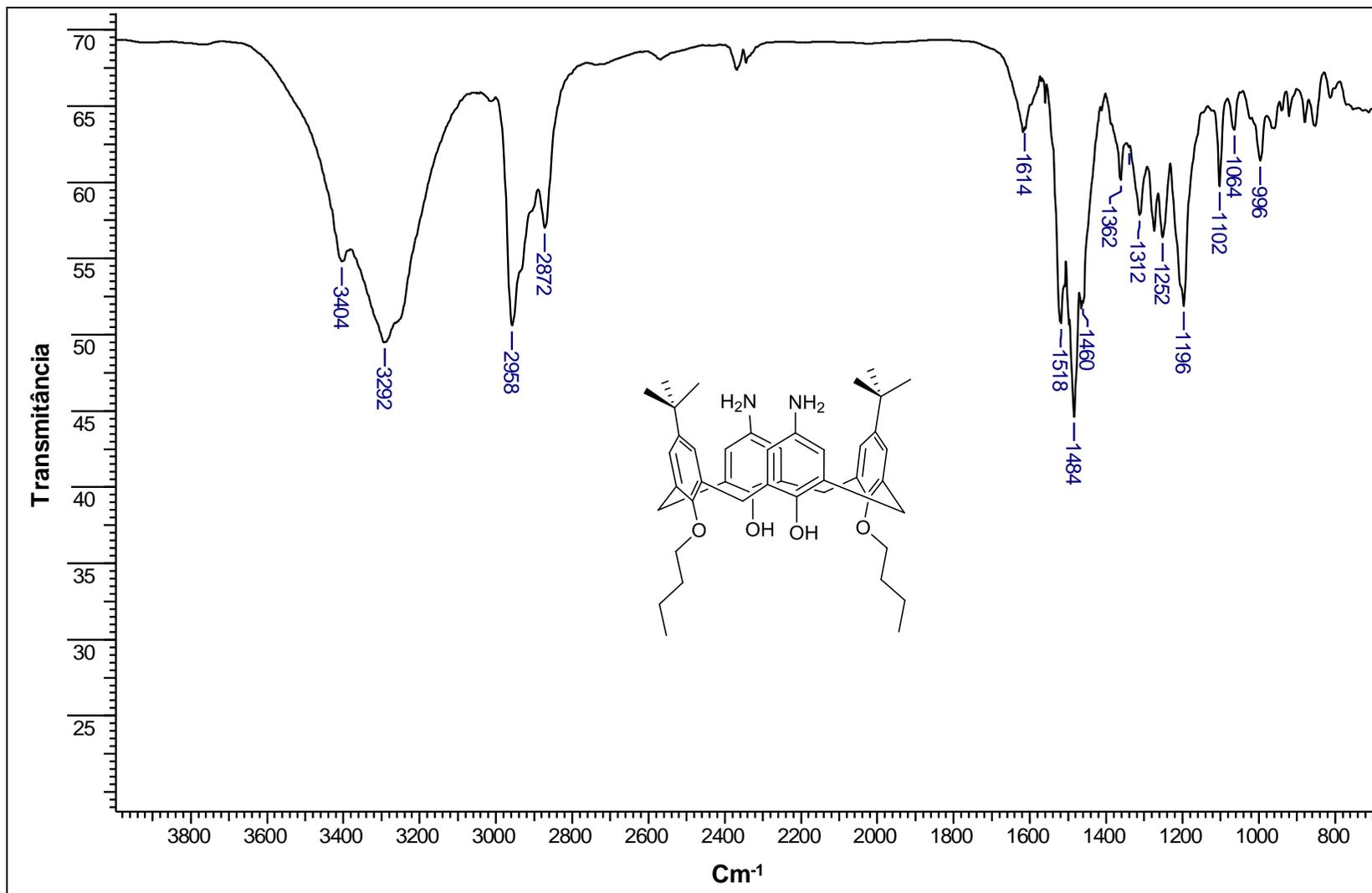


Figura 41: Espectro no infravermelho do composto 8 (KBr).

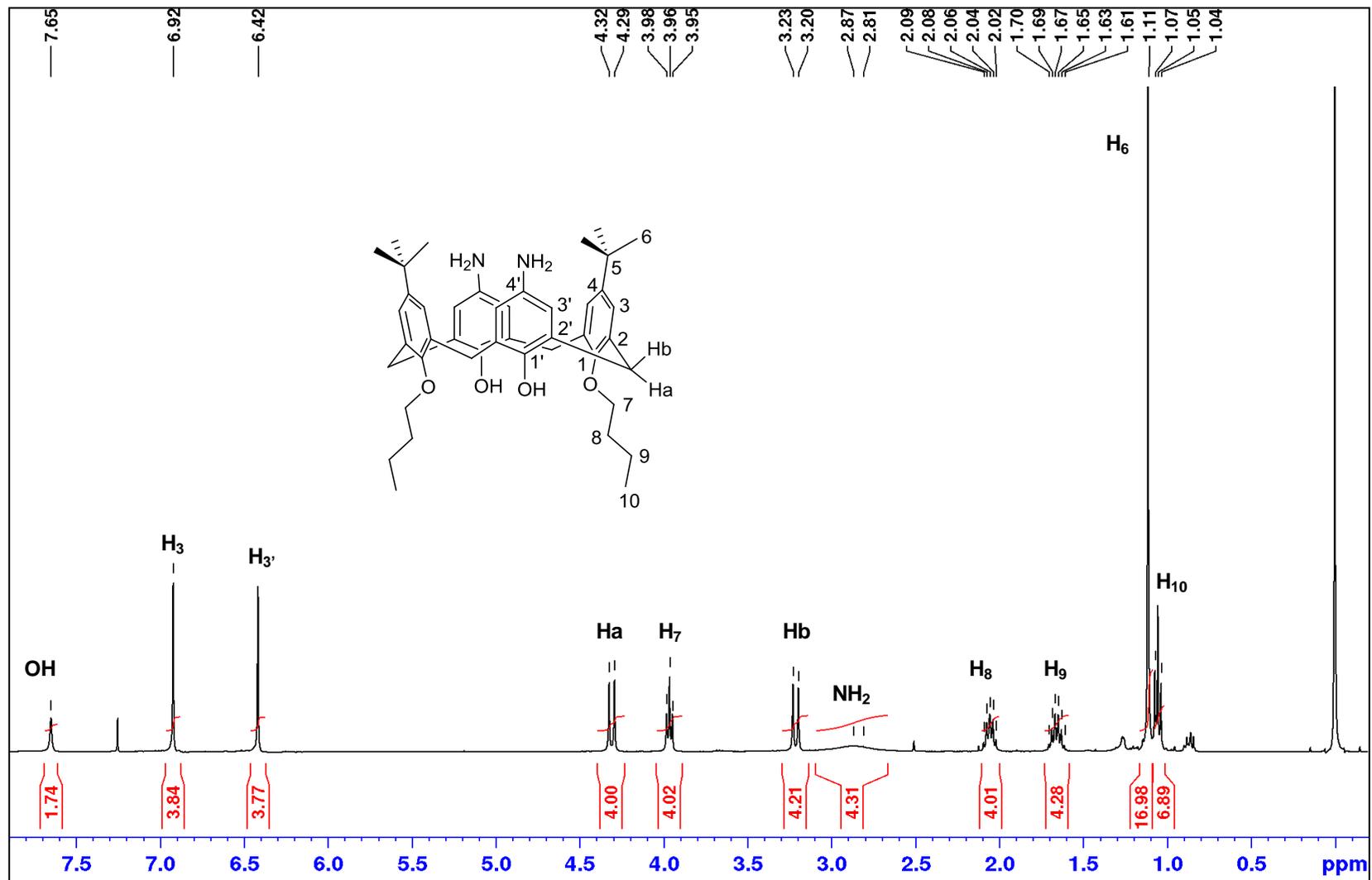


Figura 42: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

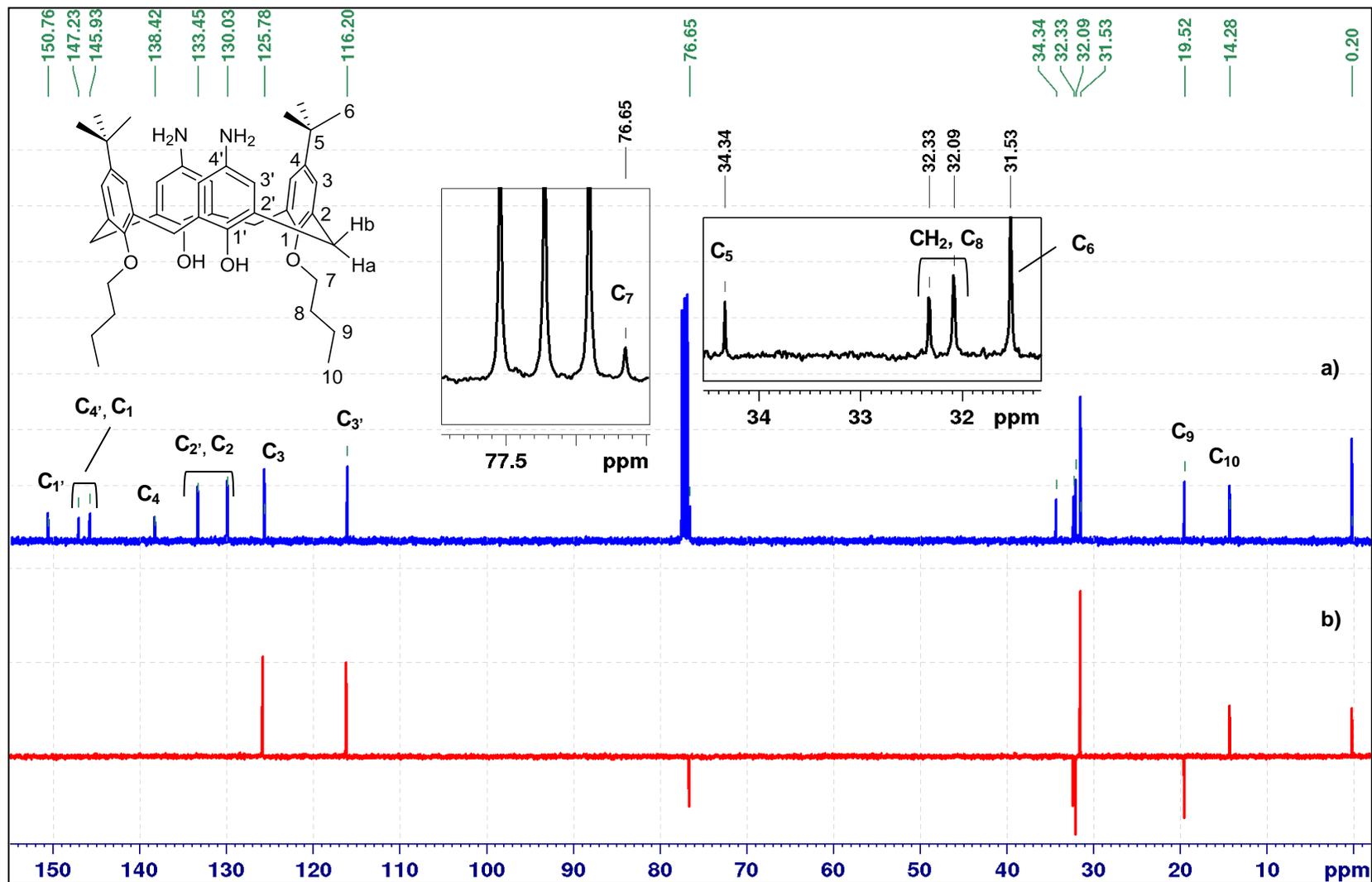


Figura 43: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup>C e (b) DEPT 135 do composto 8 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Uma vez obtida a amina (composto **8**) a próxima etapa consistiu em sua reação com o ácido pirazínico. Para isso, foram utilizadas as mesmas condições de reação empregadas para a síntese do composto **5**, o que conduziu ao composto **9** com 67% de rendimento.

No espectro na região do infravermelho obtido para o composto **9** (**Figura 23**) observa-se aparecimento da banda referente à carbonila de amida, em  $1676\text{ cm}^{-1}$ . Em  $1542\text{ cm}^{-1}$ , aparece uma banda forte, quando comparada ao material de partida, provavelmente devido à deformação angular da ligação N-H do grupo amida. Por fim, em  $3342\text{ cm}^{-1}$  e  $3294\text{ cm}^{-1}$  percebem-se duas bandas, devido ao estiramento N-H de amida associada por ligação de hidrogênio, sobrepostas à banda de estiramento O-H em  $3422\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dessa molécula pode-se observar o aparecimento de três sinais a mais, correspondentes aos hidrogênios do anel da pirazina. O mais desblindado, devido a sua proximidade com o grupo carbonila, **H<sub>7</sub>**, aparece como um duplete centrado em 9,50 ppm. Em seguida, aparece o sinal referente ao hidrogênio **H<sub>9</sub>**, também um duplete centrado em 8,74 ppm. Por fim, pode-se perceber um duplete duplo, centrado em 8,54 ppm, referente ao hidrogênio **H<sub>8</sub>**, que se acopla com os hidrogênios **H<sub>9</sub>** e **H<sub>7</sub>**. Outro aspecto importante é a presença do sinal referente ao hidrogênio de amida, centrado em 9,43 ppm. Assim como discutido para compostos anteriores, é possível notar que o sinal referente ao grupamento **OH** está em uma região mais desblindada em comparação ao mesmo sinal no espectro do material de partida, devido à presença do grupo retirador de densidade eletrônica na coroa superior.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  aparecem cinco sinais a mais, quando comparado ao seu material de partida. Os três sinais dos carbonos hidrogenados do anel pirazínico são evidenciados, aparecendo no subespectro DEPT 135, em fase positiva. Também é possível perceber o sinal do carbono **C<sub>5</sub>** da função amida, localizado em 160,15 ppm.

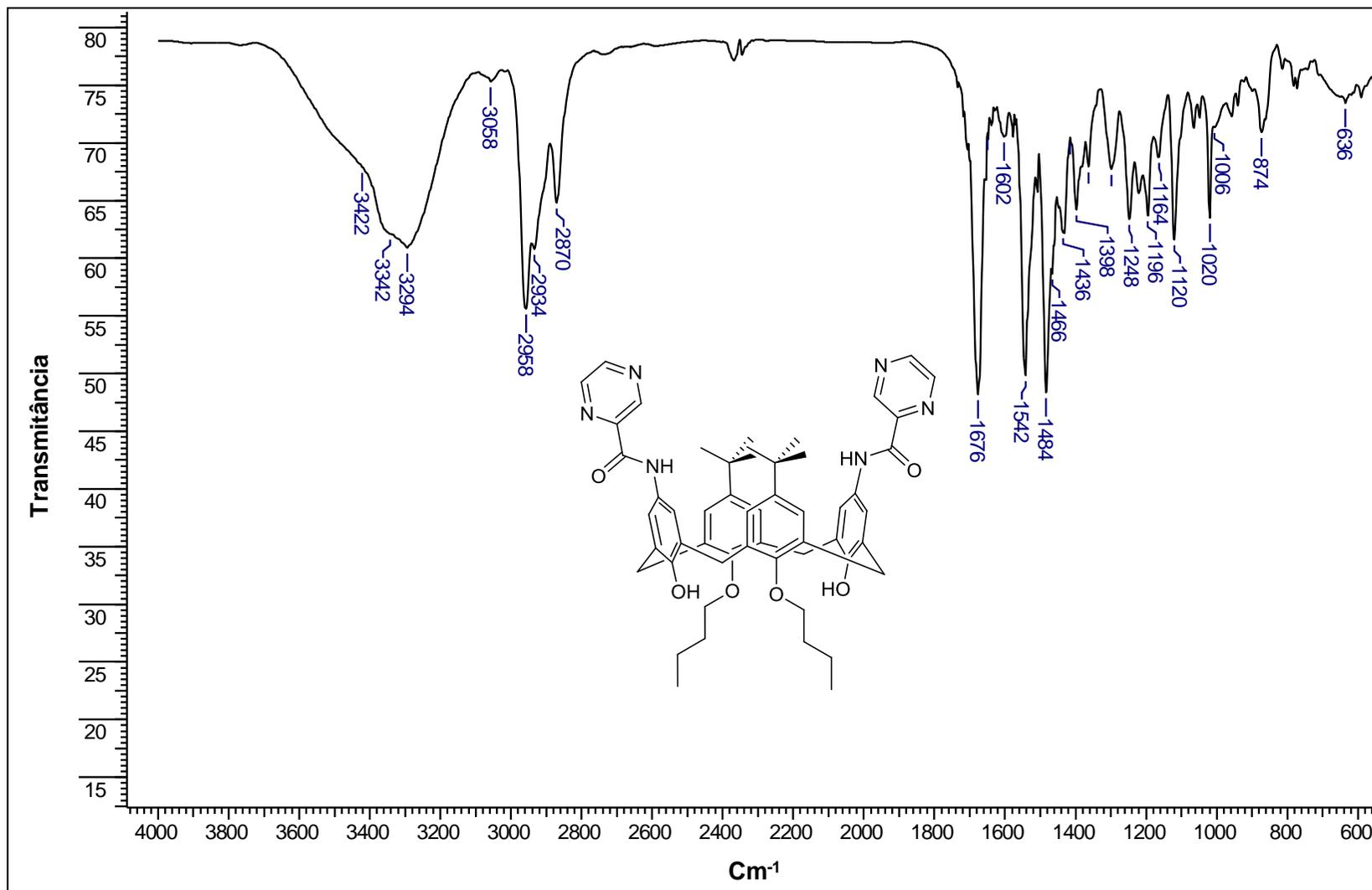


Figura 44: Espectro no infravermelho do composto 9 (KBr).

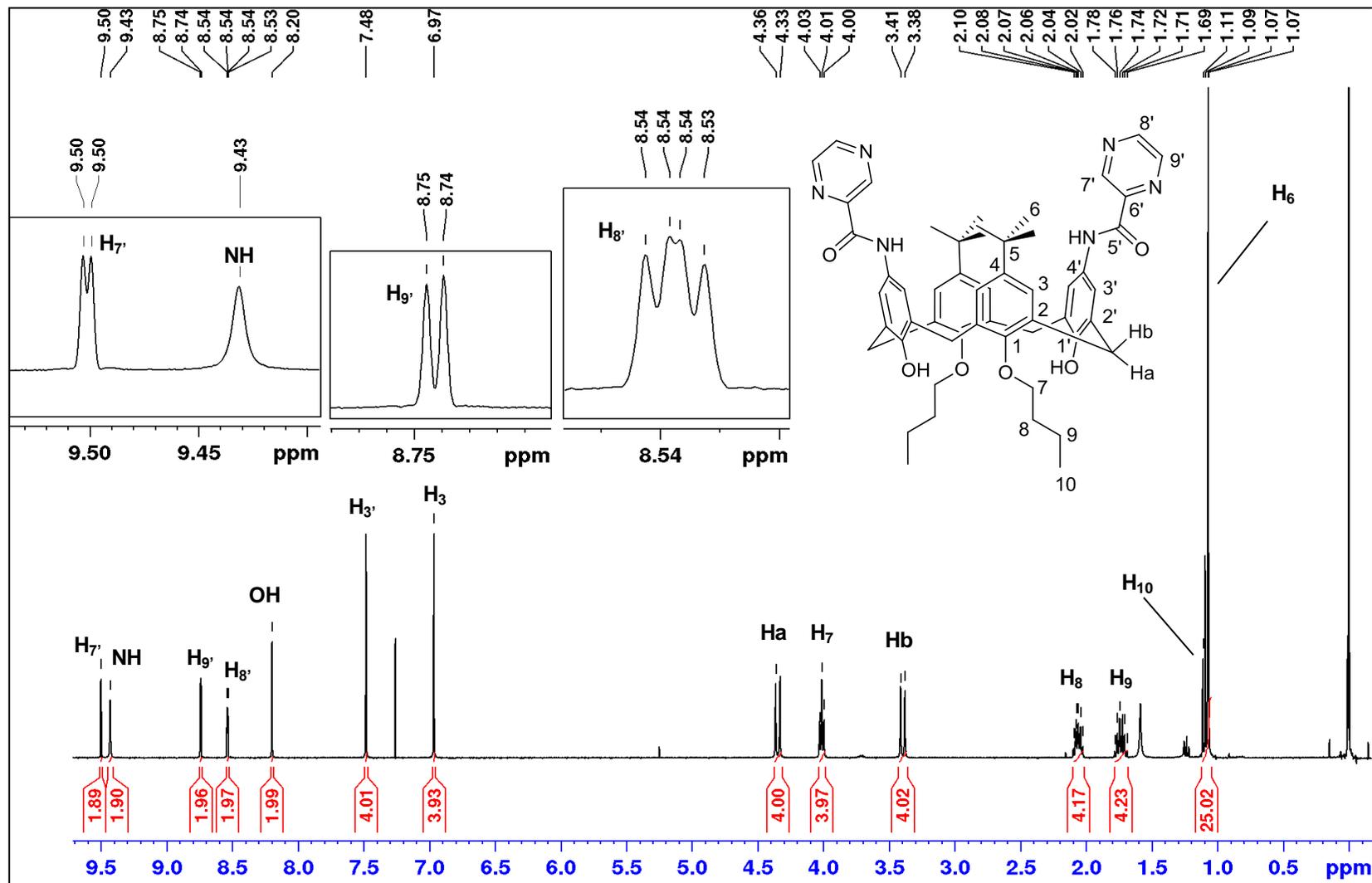


Figura 45: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

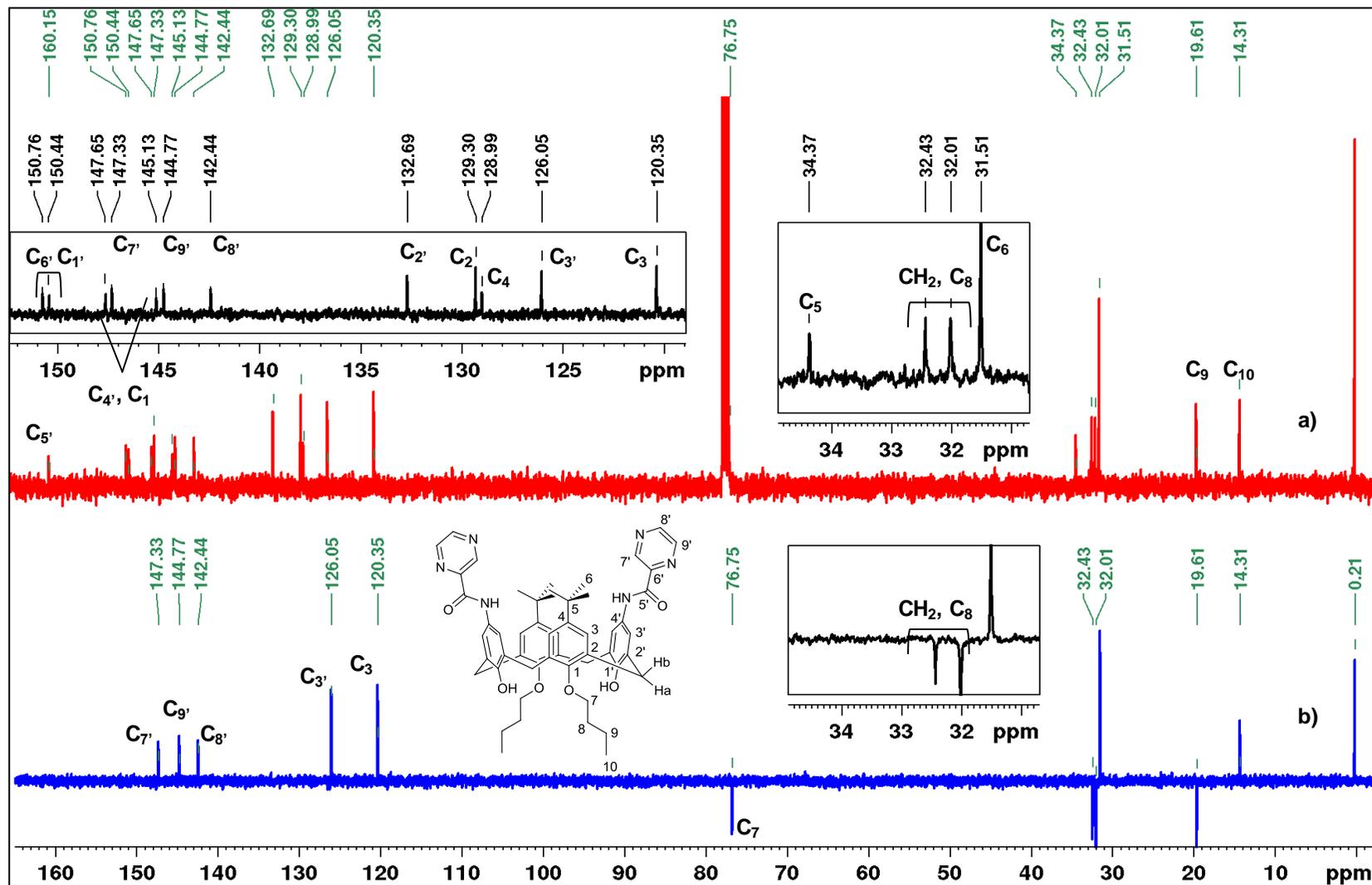
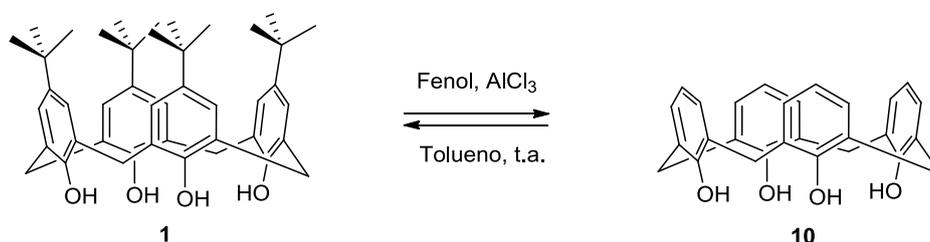


Figura 46: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto **9** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

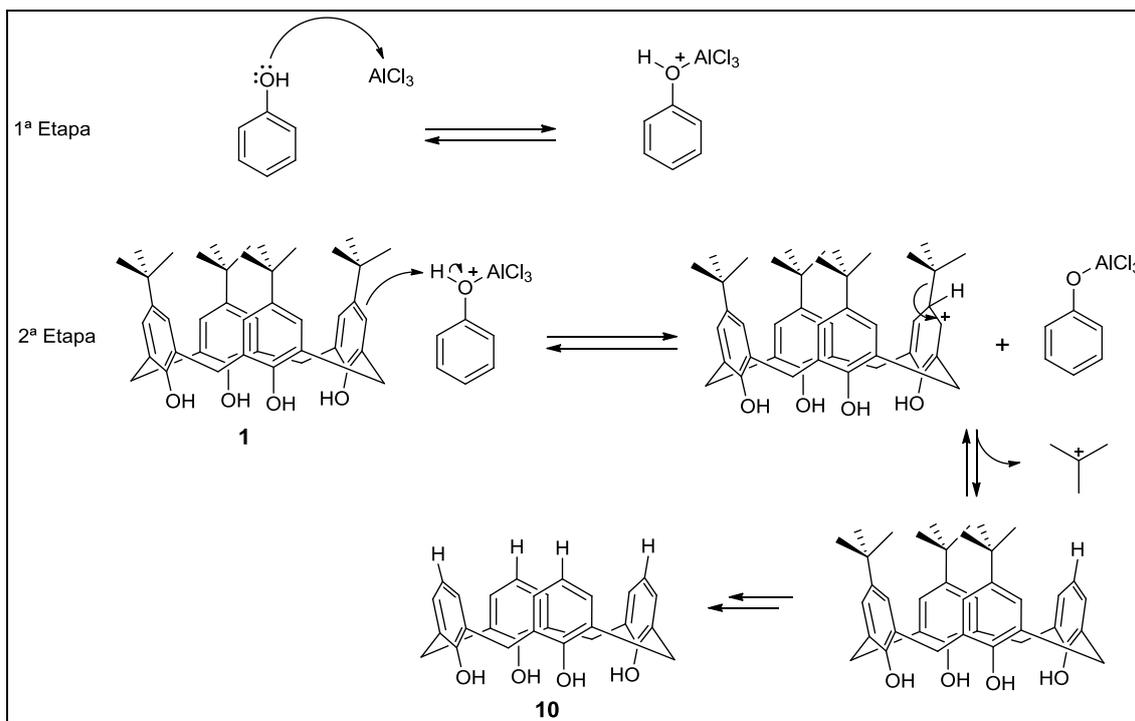
Uma vez obtido o composto com duas unidades de anel pirazínico e dois grupos *terc*-butil, a proposta seguinte consistiu em obter um derivado dissustituído com o anel pirazínico, porém sem a presença dos grupamentos *terc*-butil. Para isso, a primeira etapa consistiu na síntese do calix[4]areno utilizando a reação de desalquilação chamada de Friedel-Crafts reversa (**Esquema 9**).



**Esquema 9:** Síntese do calix[4]areno.

O procedimento de síntese foi baseado no trabalho de GUTSCHE e LIN, (1985)<sup>11</sup>, o qual por sua vez se baseou nos procedimentos de desalquilação de TASHIRO e TSUGE, (1974)<sup>46</sup>. Na primeira etapa do mecanismo de reação proposto (

**Esquema 10**) o cloreto de alumínio age como um catalisador, reagindo como um ácido de Lewis com o oxigênio da hidroxila fenólica. Esse processo gera uma carga positiva nesse oxigênio, favorecendo o ataque ao hidrogênio por um par de elétrons de um dos anéis aromáticos do calixareno, o que resulta na perda de aromaticidade do anel. Na segunda etapa de reação ocorre a saída do grupo *terc*-butil como um carbocátion terciário estável e o reestabelecimento da aromaticidade do anel.



**Esquema 10:** Mecanismo envolvido na síntese do calix[4]areno.

No espectro no infravermelho para o composto **10** (**Figura 47**) não são observados sinais em  $2956\text{ cm}^{-1}$  e  $2906\text{ cm}^{-1}$ , provavelmente devido ao estiramento das ligações C-H do grupo *tert*-butil. Outra evidência da obtenção de **10** o aparecimento de uma banda forte em  $752\text{ cm}^{-1}$ , provavelmente referente a deformação angular da ligação =C-H presente nos anéis aromáticos.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 48**) não é observado o sinal dos hidrogênios do grupamento *tert*-butil na região de hidrogênios alifáticos, presentes no composto anterior. Adicionalmente, são observados os sinais de duplete, centrado em 7,04 ppm, referente ao hidrogênio **H**<sub>3</sub>, e um tripleto centrado em 6,72 ppm, referente ao hidrogênio **H**<sub>4</sub>, confirmam a total remoção do grupo alquil.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 49**) a não observação dois sinais referentes aos carbonos do grupo *tert*-butil na região alifática e a presença de mais um sinal de fase positiva no subespectro DEPT 135, referente ao carbono *para* em relação à hidroxila do anel aromático confirmam a estrutura do composto **10**.

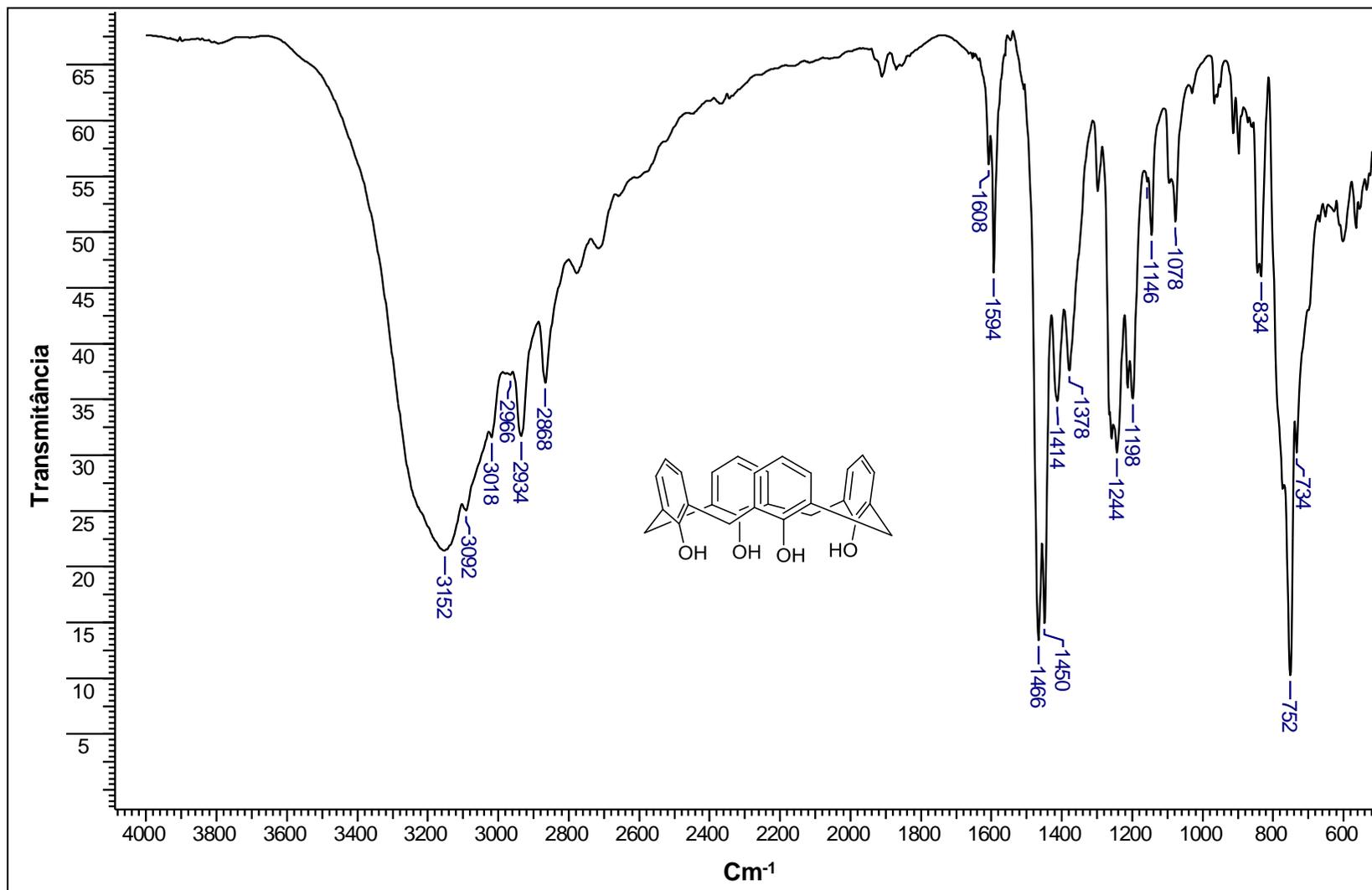


Figura 47: Espectro no infravermelho do composto 10 (KBr).

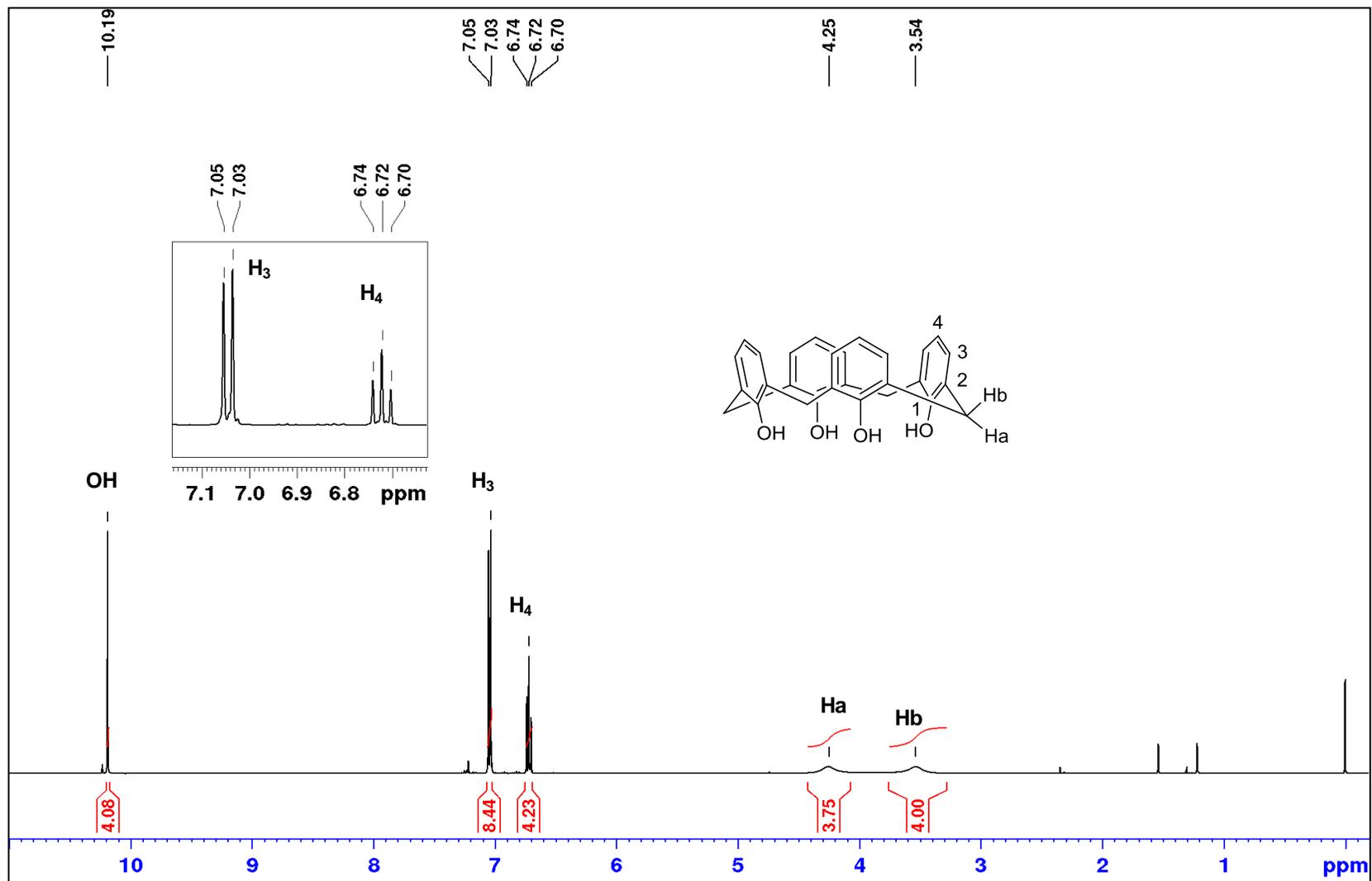


Figura 48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

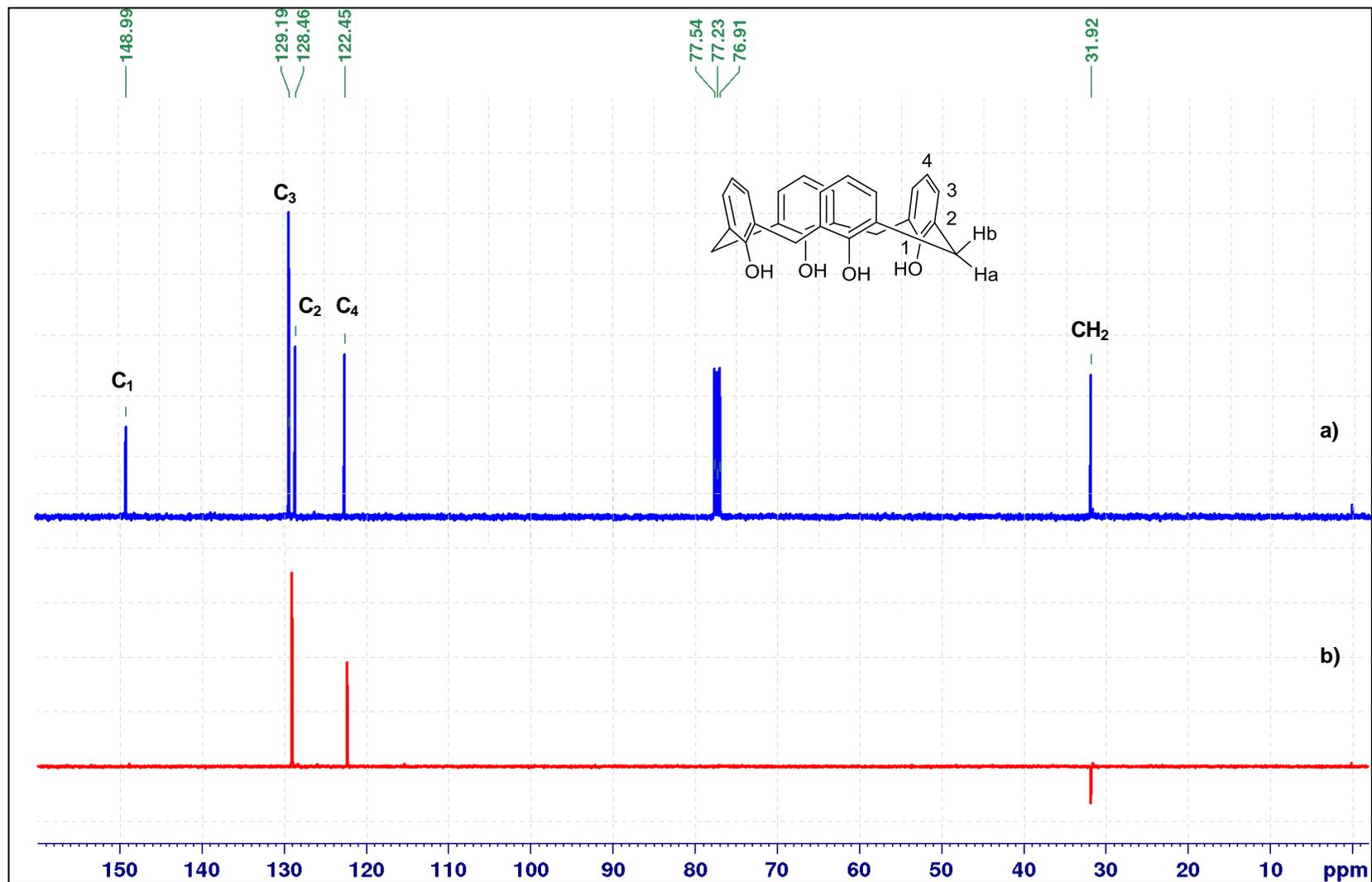


Figura 49: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto **10** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

De posse do calix[4]areno (**composto 10**) a próxima etapa consistiu na reação de *n*-alquilação nas posições 1,3 dessa molécula, para obtenção do **composto 11** com 49% de rendimento.

No espectro na região do infravermelho (**Figura 50**), como indício de alquilação em alguma posição da coroa inferior, é observada a banda referente ao estiramento da função O-H e o seu deslocamento para um maior valor de frequência, de 3152 cm<sup>-1</sup> para 3284 cm<sup>-1</sup>, quando comparado ao composto anterior, causado pela diminuição da intensidade das ligações de hidrogênio no cinturão, e conseqüente aumento da força de estiramento O-H.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 51**) é possível verificar a *o*-alquilação nas posições 1,3 do calix[4]areno na conformação em cone, devido ao padrão dos sinais dos dupletos em 4,30 ppm e 3,39 ppm, característicos dessa conformação. O hidrogênio referente à hidroxila foi deslocado de 10,19 ppm no composto anterior para 8,26 ppm nesse composto, devido à diminuição das ligações de hidrogênio. As atribuições dos hidrogênios **H<sub>3</sub>**, **H<sub>3'</sub>**, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>4'</sub>** foram feitas baseando-se no trabalho de MAČKOVÁ *et al.*, (2011)<sup>47</sup>, que deuteraram seletivamente os anéis fenólicos na posição *para* em relação à hidroxila. Também se observam os sinais referentes aos hidrogênios **H<sub>4</sub>**, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>** e **H<sub>7</sub>**, indicativos do grupo *n*-butil.

Por sua vez, no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 52**), percebe-se o aparecimento de mais quatro sinais na região alifática, sendo que os sinais de carbono contendo dois hidrogênios podem ser bem visualizados com fase negativa no subespectro de DEPT 135.

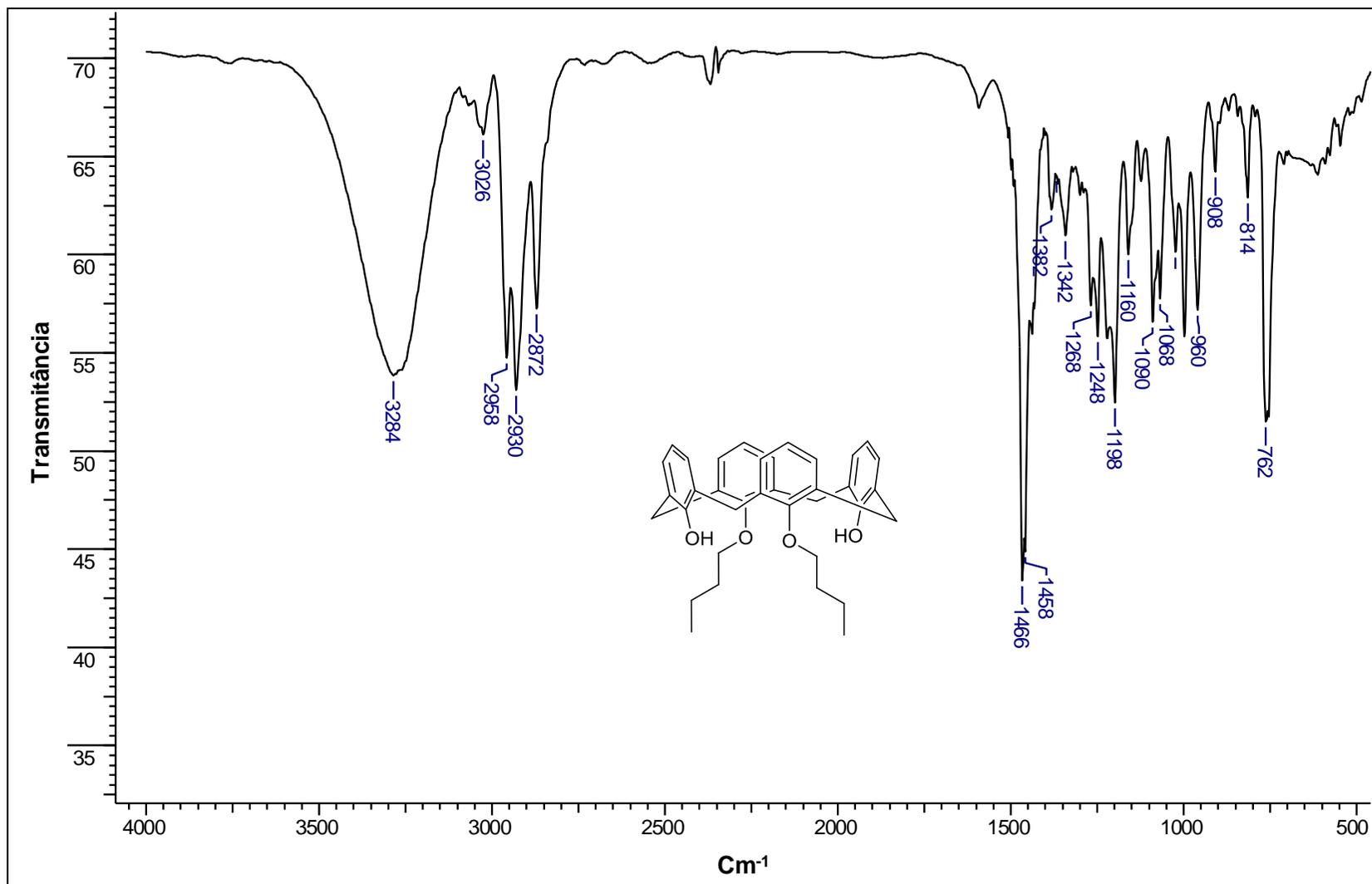


Figura 50: Espectro no infravermelho do composto 11 (KBr).

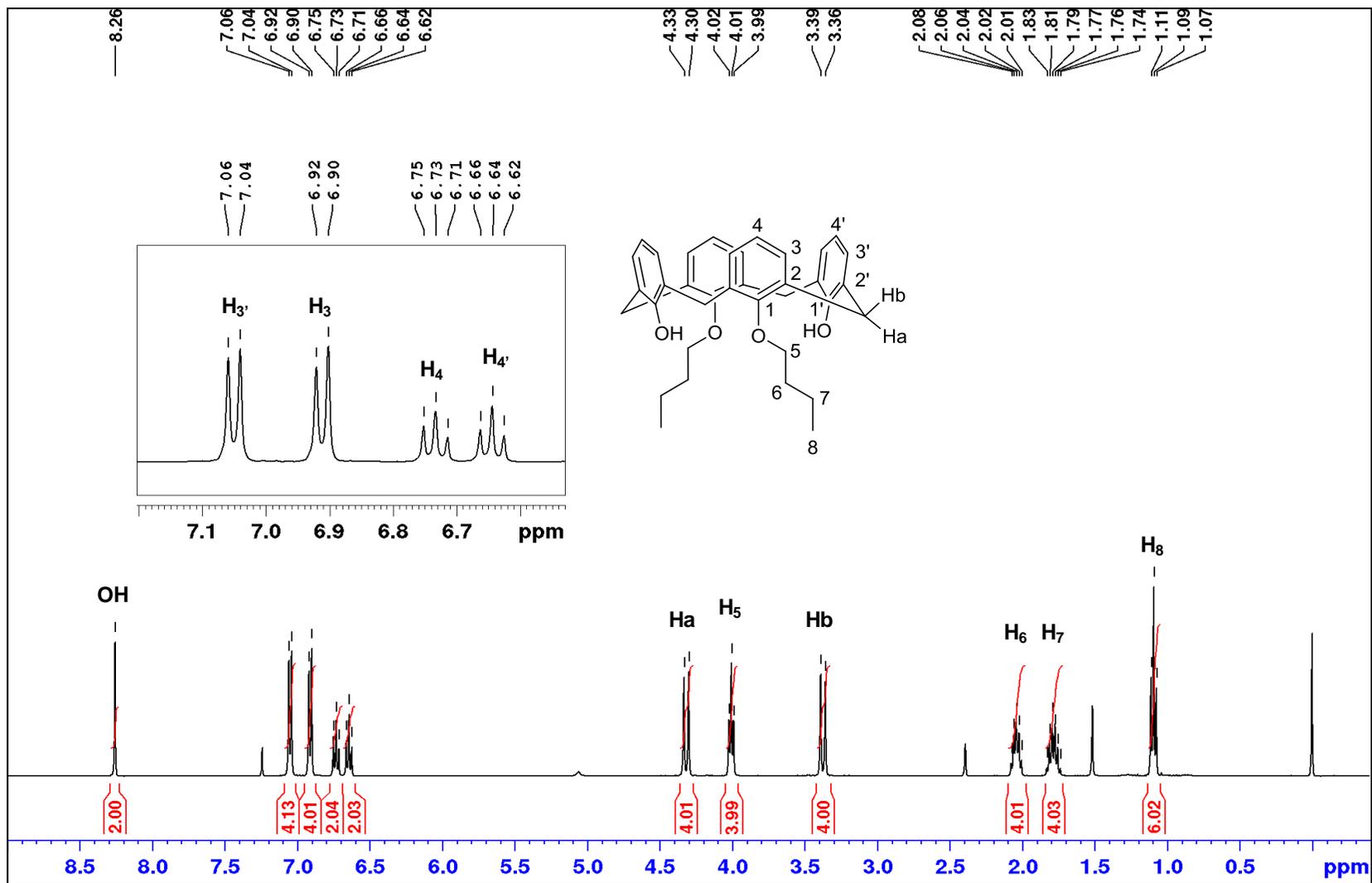


Figura 51: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

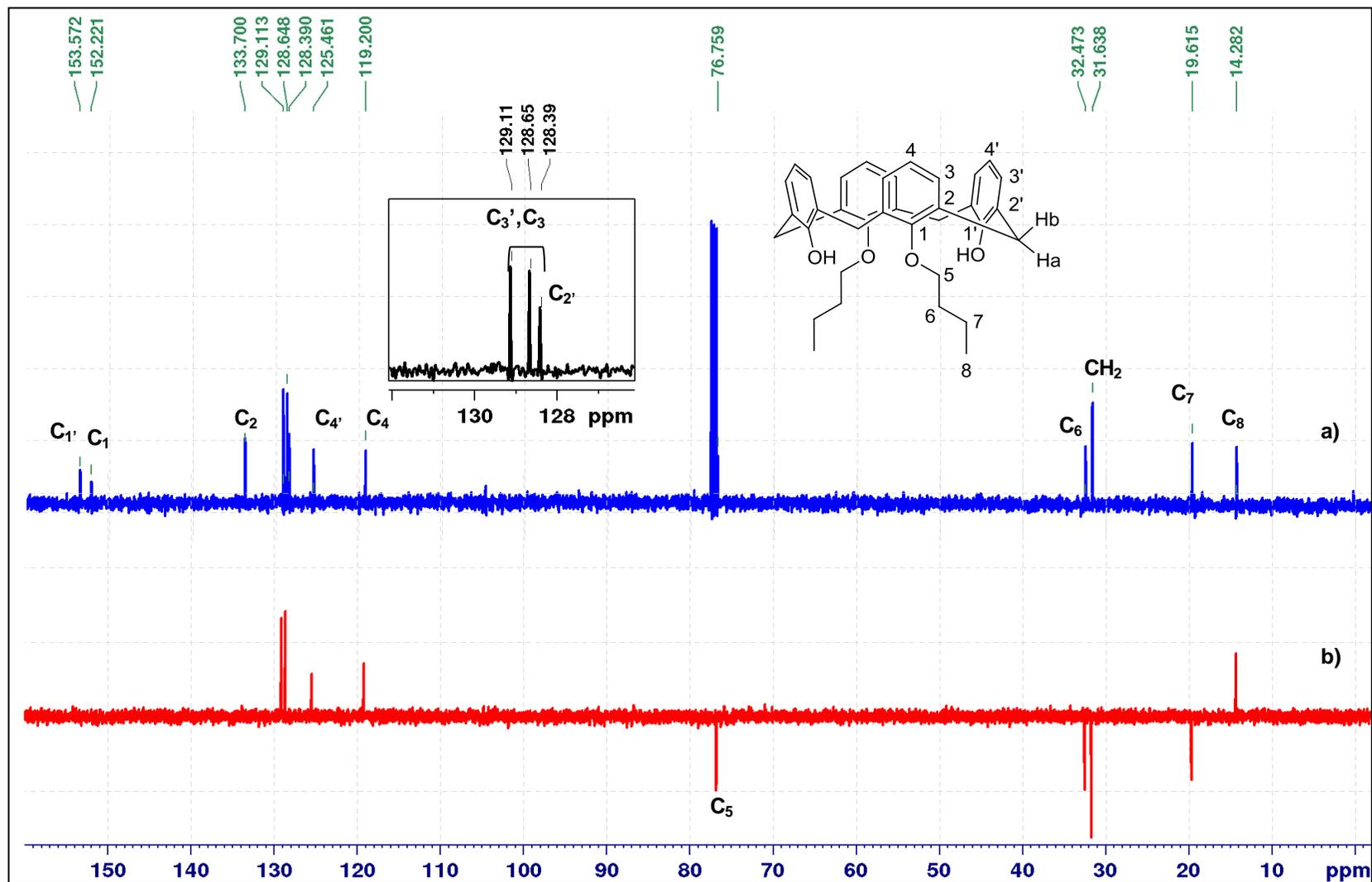


Figura 52: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto 11 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Prosseguindo com a rota de síntese, a próxima etapa consistiu na nitração na posição *para* em relação às hidroxilas fenólicas. Para isso, a síntese se baseou, com adaptações, nos procedimentos para a síntese dos compostos **3** e **7**, com a diferença do uso exclusivo de ácido nítrico para a nitração, sendo obtido 39% de rendimento para o composto **12**. Como já mencionado, o uso de apenas ácido nítrico favorece a geração do íon nitrônio, menos eletrofílico do que o nitrato de trifluoroacetila ou o nitrato de acetila, para a nitração de duas unidades benzênicas do composto **11**.

No espectro no infravermelho da substância **12** (**Figura 53**) percebe-se a presença de duas bandas fortes, características de estiramento das ligações do grupo NO<sub>2</sub>, em 1512 cm<sup>-1</sup> e 1334 cm<sup>-1</sup>. Além disso, observa-se que a banda referente ao estiramento da ligação O-H foi deslocada de 3284 cm<sup>-1</sup> para 3210 cm<sup>-1</sup>, devido à presença do grupo retirador de densidade eletrônica NO<sub>2</sub>, que enfraquece a ligação O-H, tornando o hidrogênio mais ácido.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12** (**Figura 54**) não são observados os sinais duplete e tripleto localizados na região de anéis aromáticos, presentes no espectro da **Figura 51**, dando lugar a um simpleto localizado em 8,04 ppm, referente aos hidrogênios **H<sub>3</sub>**. Além disso, o sinal referente às hidroxilas se deslocou de 8,26 ppm antes da nitração para 9,40 ppm, devido ao aumento da acidez do hidrogênio da unidade fenólica após a nitração.

Por sua vez, nos espectro de RMN de <sup>13</sup>C, os sinais referentes aos carbonos **C<sub>1</sub>** e **C<sub>4</sub>**, se deslocaram consideravelmente para uma região mais desblindada, devido à presença do grupo retirador NO<sub>2</sub>, além de não estarem mais presentes no subespectro DEPT 135, por serem não hidrogenados.

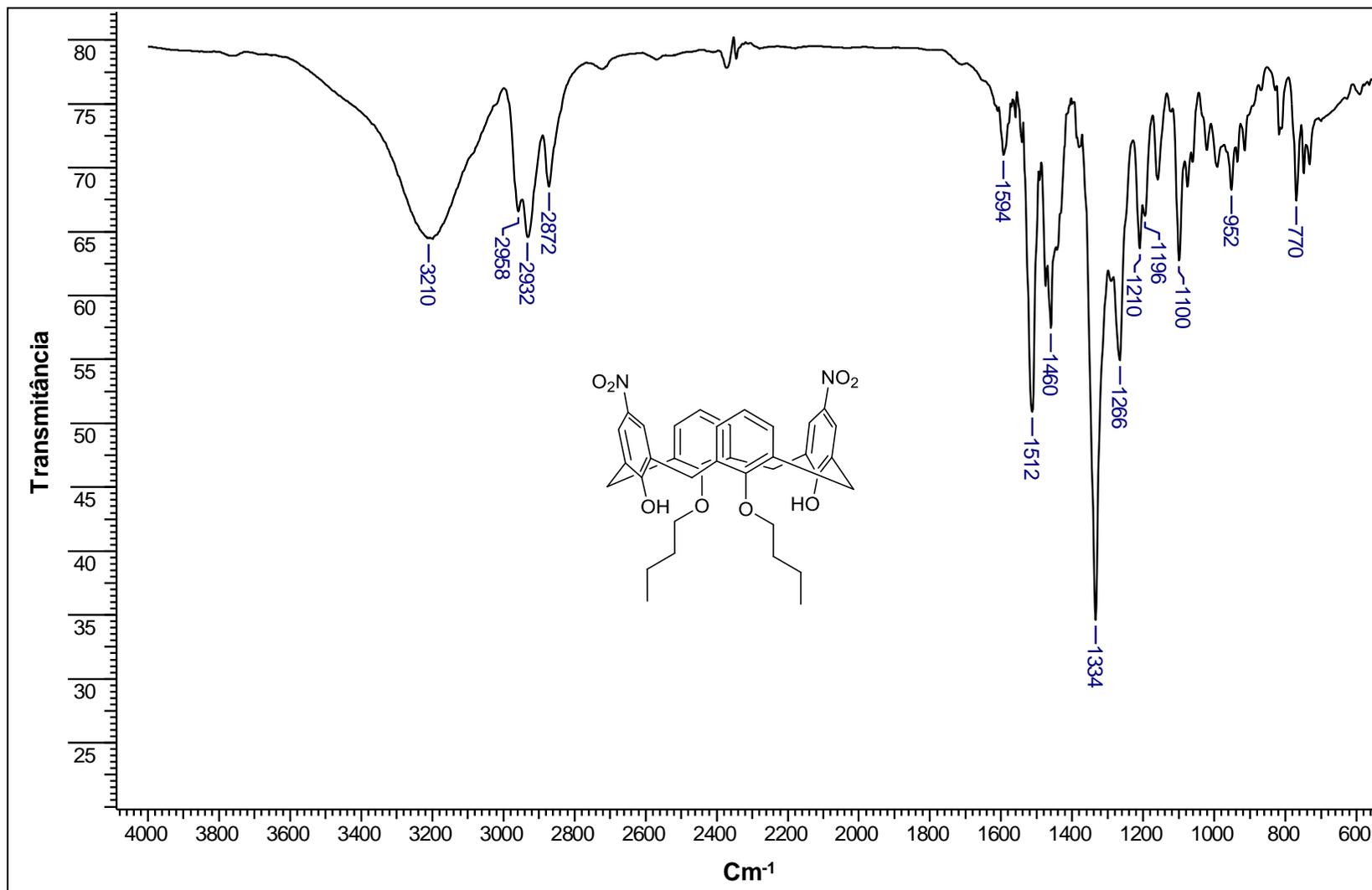


Figura 53: Espectro no infravermelho do composto 12 (KBr).

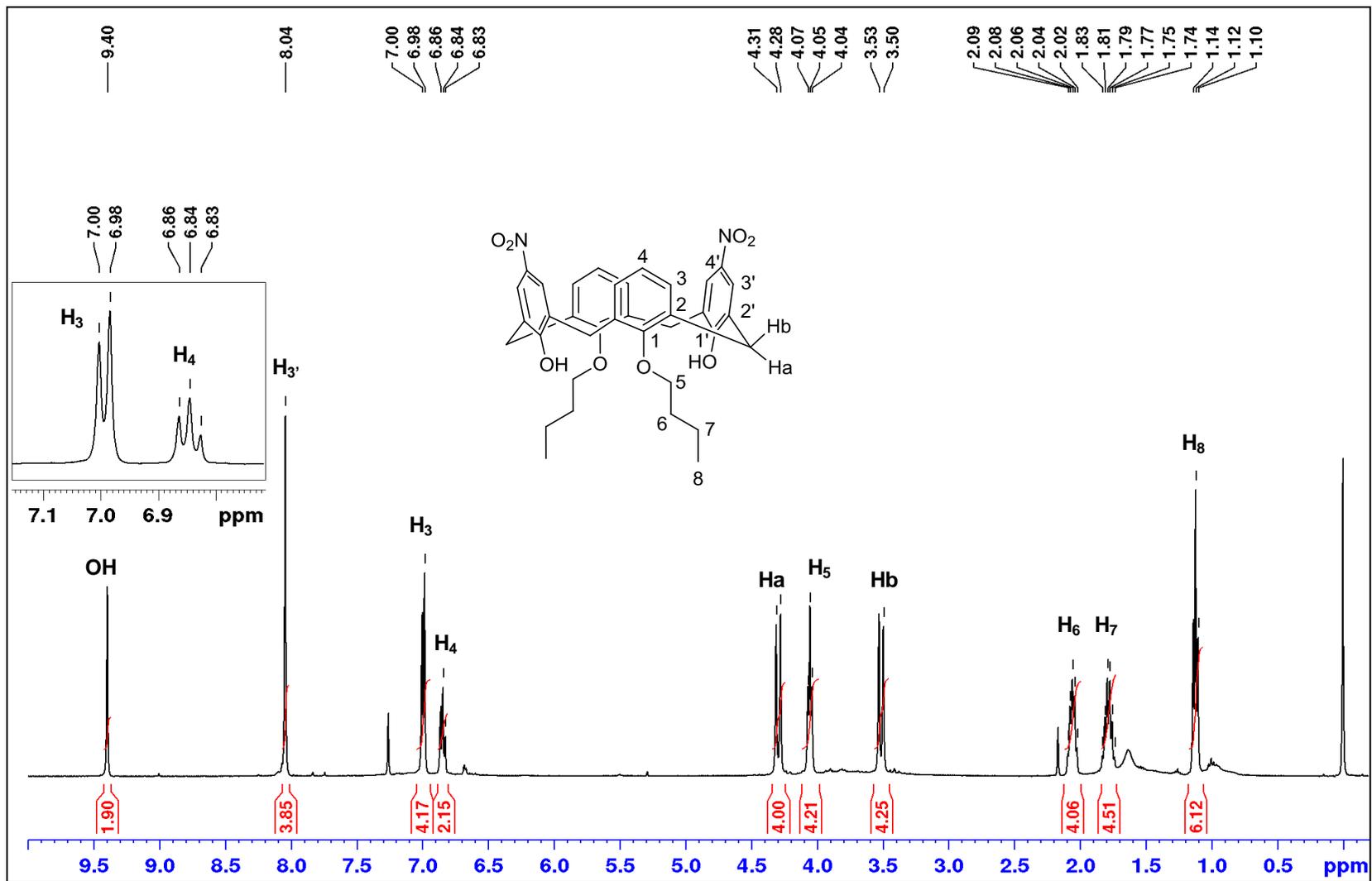


Figura 54: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 12 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

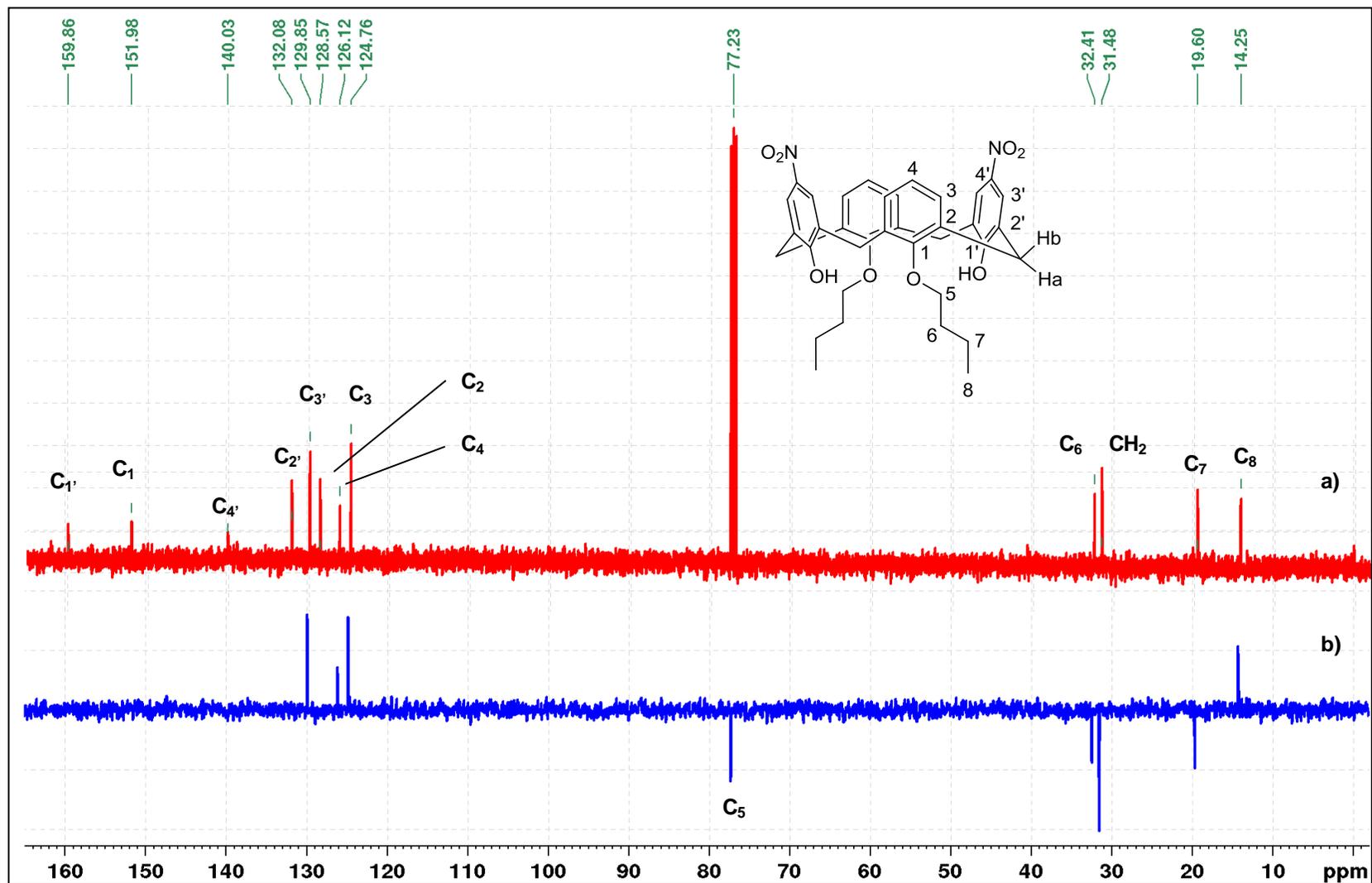


Figura 55: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto **12** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Para a redução do grupo nitro do composto **12** utilizou-se da mesma metodologia empregada para a síntese dos compostos **4** e **8**, obtendo-se 48% de rendimento para o composto **13**.

No espectro na região do infravermelho (**Figura 56**) é possível verificar duas bandas sobrepostas provenientes ao estiramento das ligações N-H em  $3400\text{ cm}^{-1}$  e  $3344\text{ cm}^{-1}$ , além de uma banda referente à deformação angular da ligação  $\text{NH}_2$  em  $1616\text{ cm}^{-1}$ . Não são observadas duas bandas, que estavam presentes em  $1512\text{ cm}^{-1}$  e  $1334\text{ cm}^{-1}$  no composto anterior, causado pelos estiramentos das ligações do grupo  $\text{NO}_2$ . A banda correspondente ao estiramento da ligação O-H não aparece nitidamente, porém fica evidente que se deslocou para a direita, quando comparado ao composto anterior, devido ao efeito doador de densidade eletrônica do grupamento  $\text{NH}_2$ .

Já no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13** (**Figura 57**) observa-se que, devido à redução do grupo nitro a amino, os sinais dos hidrogênios – **OH** e **H<sub>3</sub>**, se deslocaram consideravelmente para direita. Isso pode ser explicado pela substituição do grupo nitro por um grupo amino que, como explicado anteriormente, pode doar densidade eletrônica para o anel por ressonância, aumentando a força da ligação O-H. Observa-se também um deslocamento não tão considerável dos sinais referentes aos hidrogênios **H<sub>3</sub>** e **H<sub>4</sub>** para uma região mais blindada pelo mesmo motivo. Por fim, a presença de um sinal alargado em 2,77 ppm é característico dos hidrogênios do grupamento  $\text{NH}_2$ .

Também é observado no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 58**) que os carbonos **C<sub>1</sub>**, **C<sub>1'</sub>** e **C<sub>3</sub>** estão localizados em regiões de maior blindagem do que antes da reação. Esses dados aliados aos presentes nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , DEPT 135 e infravermelho confirmam a redução dos grupos nitro.

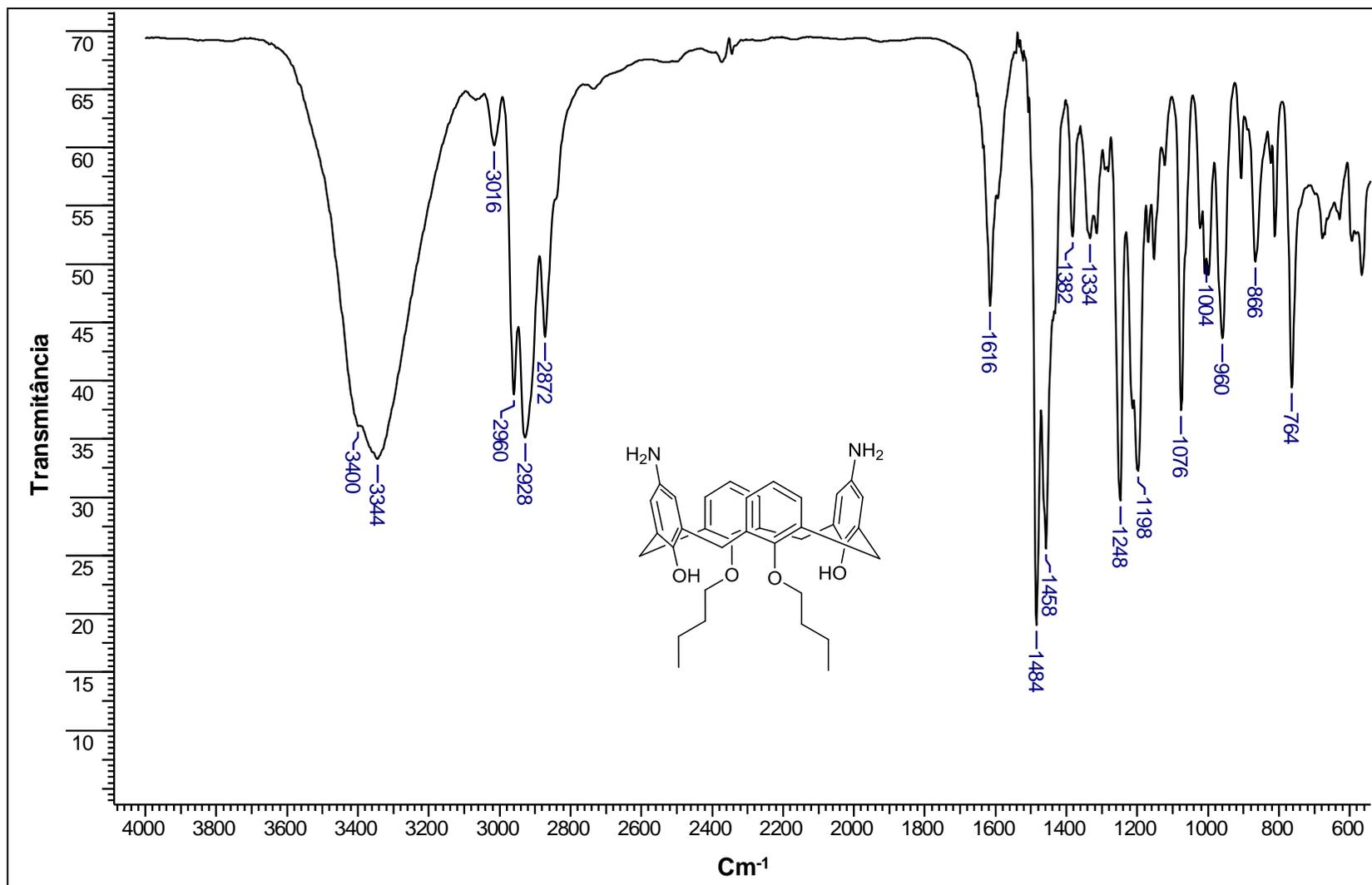


Figura 56: Espectro no infravermelho do composto 13 (KBr).

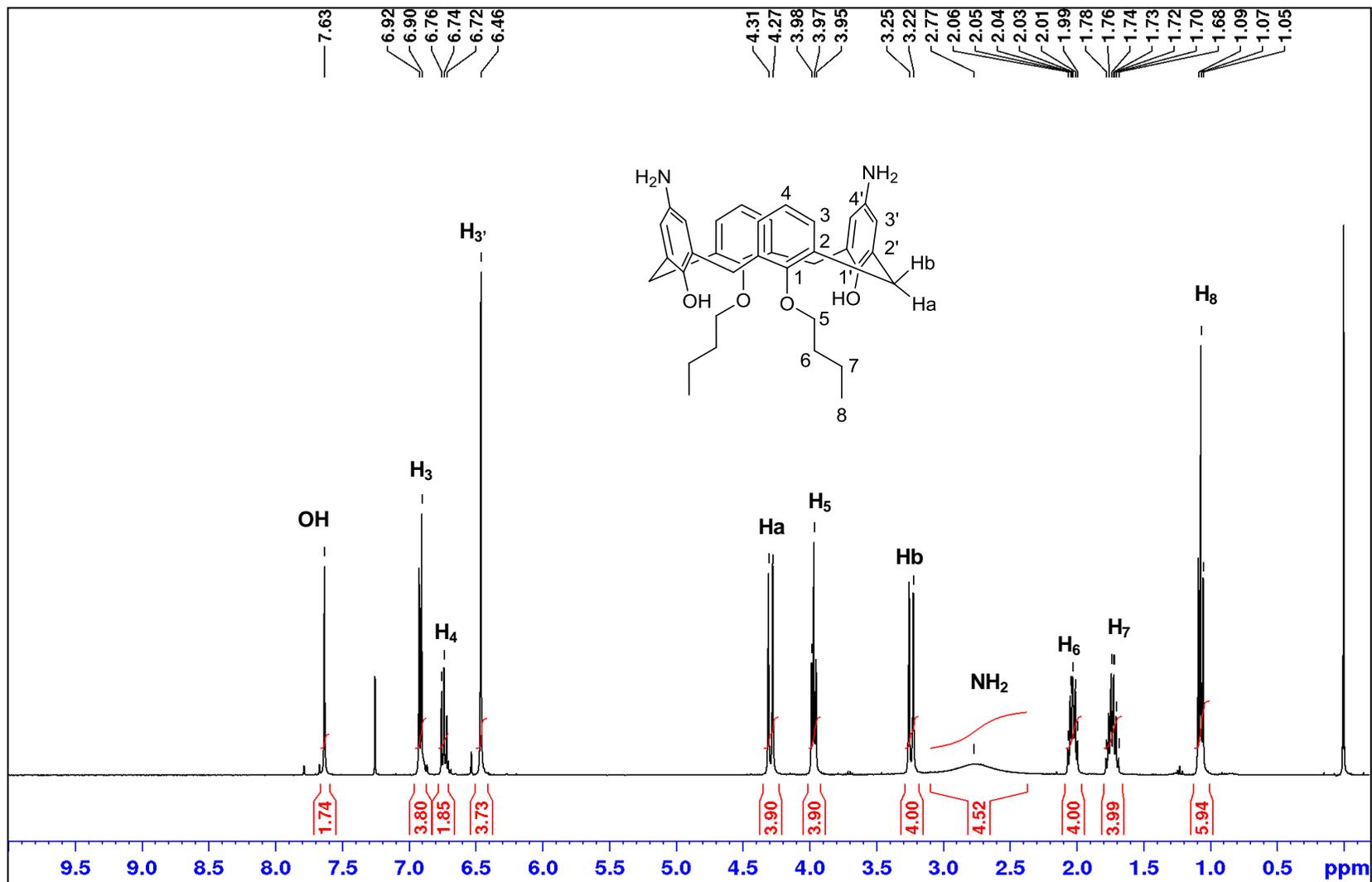


Figura 57: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

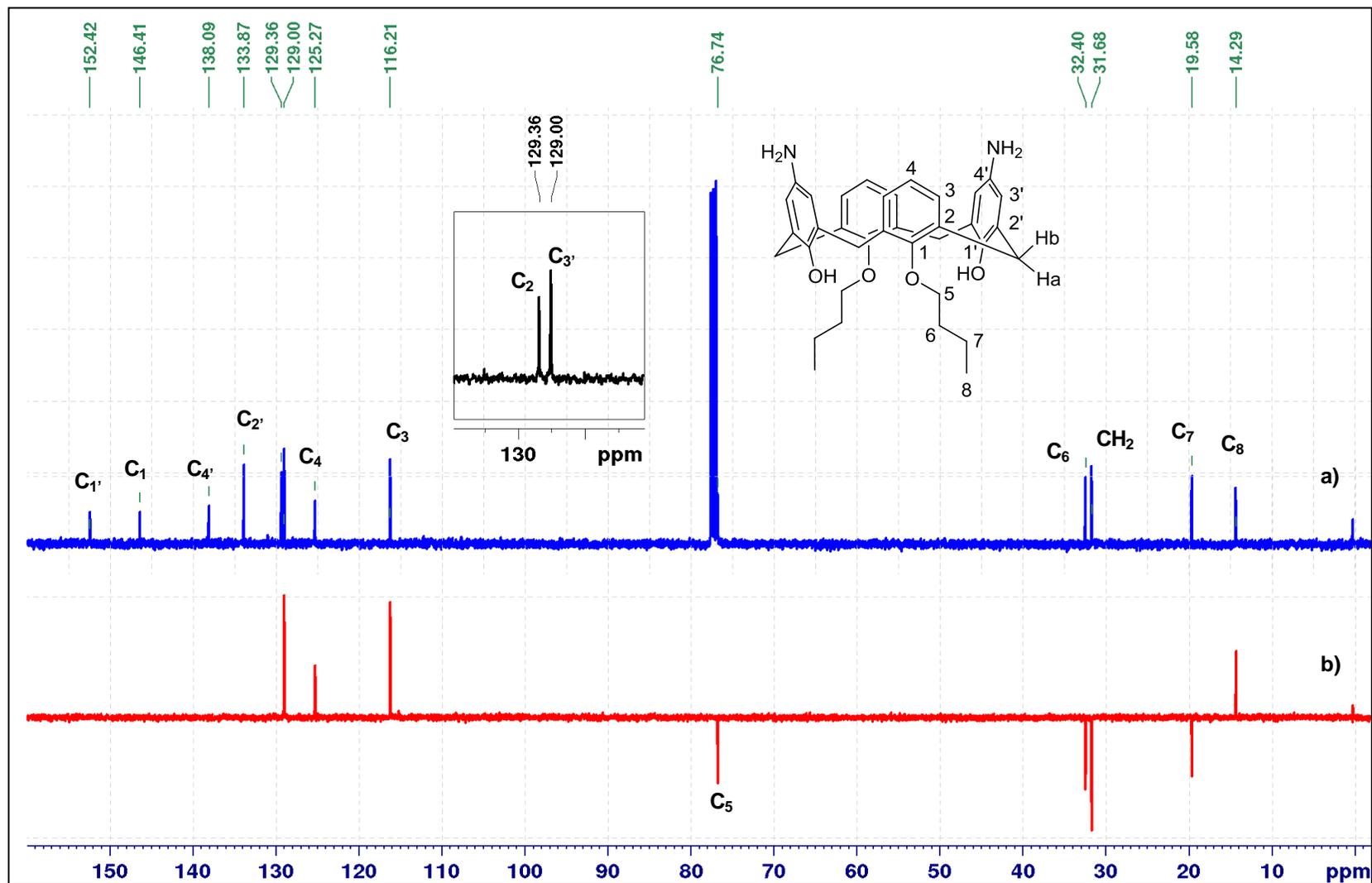


Figura 58: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto **13** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Finalmente, a última etapa para a síntese do terceiro derivado calixpirazina foi efetuada seguindo-se o mesmo procedimento adotado para os compostos **5** e **9**, obtendo-se um rendimento de 86% para o composto **14**.

Comparando-se os espectros no infravermelho do composto **14** (**Figura 59**) com o do seu material de partida, observa-se o aparecimento da banda na região de estiramento C=O de amida, em  $1676\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, verifica-se o aparecimento de uma banda forte em  $1542\text{ cm}^{-1}$ , devido à deformação angular N-H.

Enquanto no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 60**) verificam-se novos sinais referentes ao anel pirazínico. Um duplete duplo referente ao hidrogênio **H<sub>8</sub>**, centrado em 8,51 ppm; um duplete referente ao hidrogênio **H<sub>9</sub>**, centrado em 8,73 ppm; um duplete referente ao hidrogênio **H<sub>7</sub>**, e um simpleto do hidrogênio do grupamento -NH, centrados em 9,49 ppm e 7,73 ppm, respectivamente. Mais uma vez observa-se que o sinal do hidrogênio referente ao grupo OH se deslocou para uma região mais desblindada, devido ao efeito retirador do grupo amida no aro superior.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 61**) verificam-se a presença de três sinais relativos aos três carbonos hidrogenados **C<sub>7</sub>**, **C<sub>8</sub>** e **C<sub>9</sub>**, do anel pirazínico, evidenciados em fase positiva no subespectro DEPT 135. Também são verificados os sinais referentes ao carbono **C<sub>5</sub>**, do grupamento amida, em 160,29 ppm, e ao carbono não hidrogenado do anel pirazínico **C<sub>6</sub>**, em aproximadamente 150 ppm.

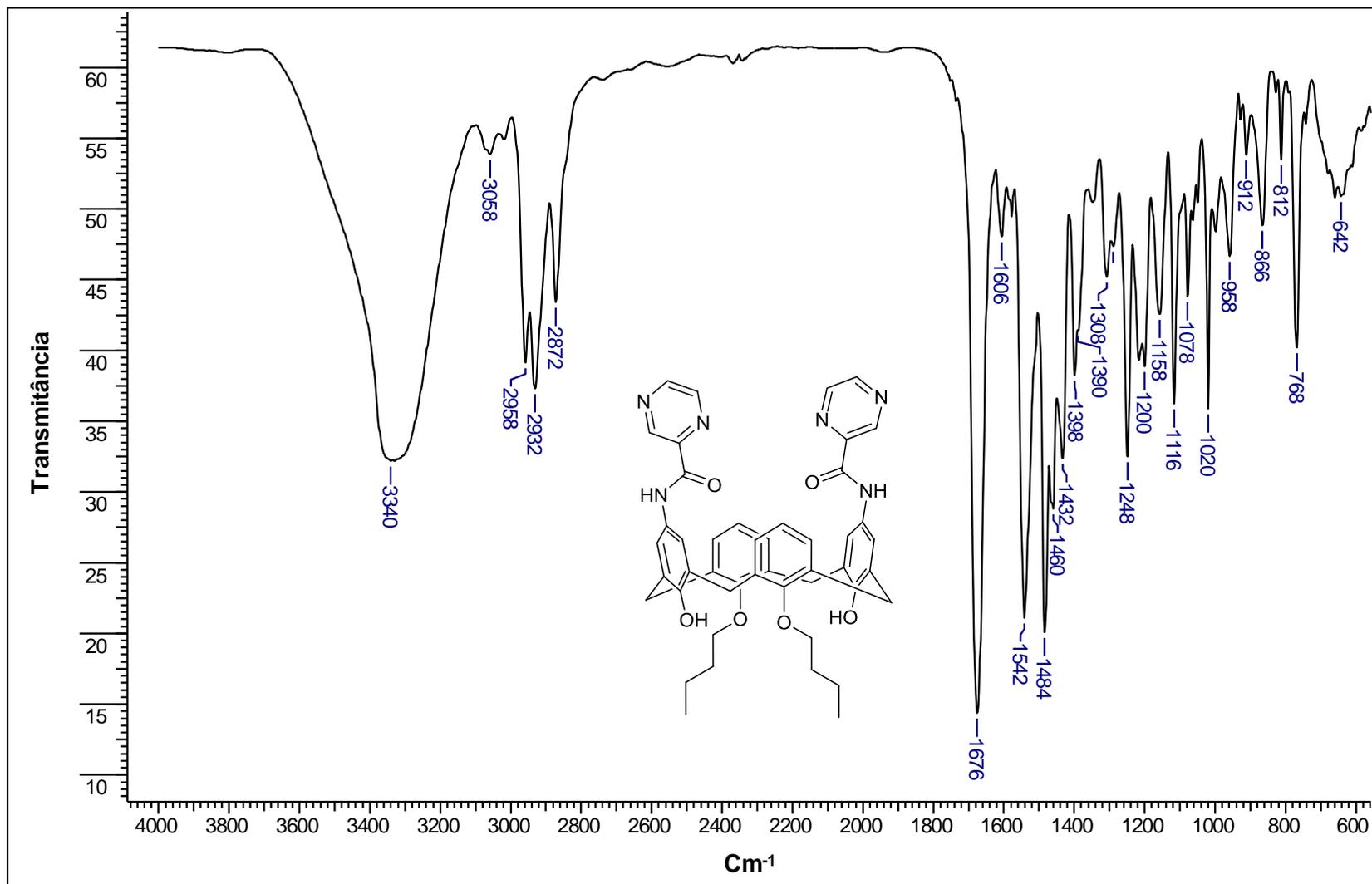


Figura 59: Espectro no infravermelho do composto 14 (KBr).

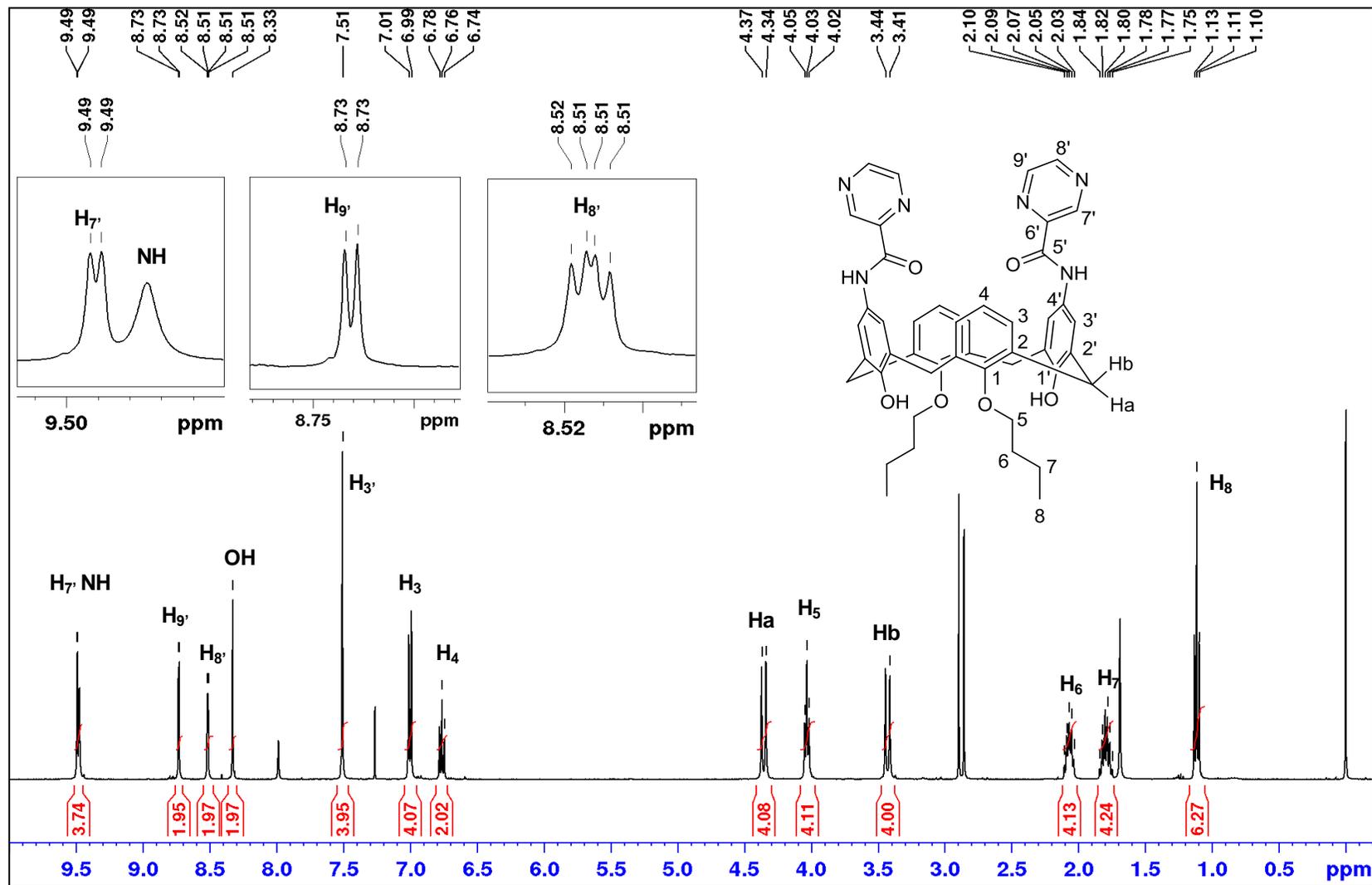


Figura 60: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 14 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

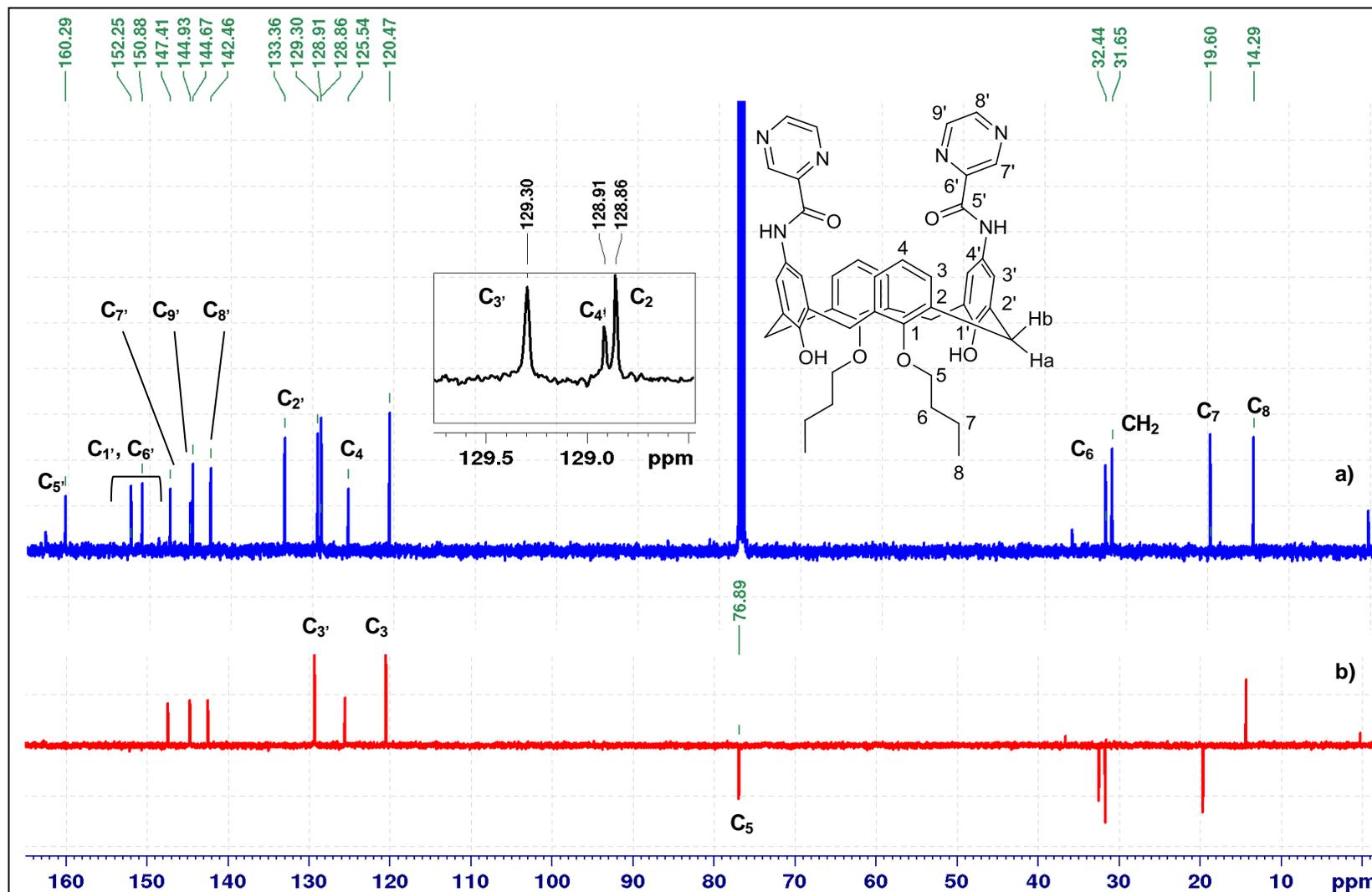


Figura 61: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) DEPT 135 do composto **14** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

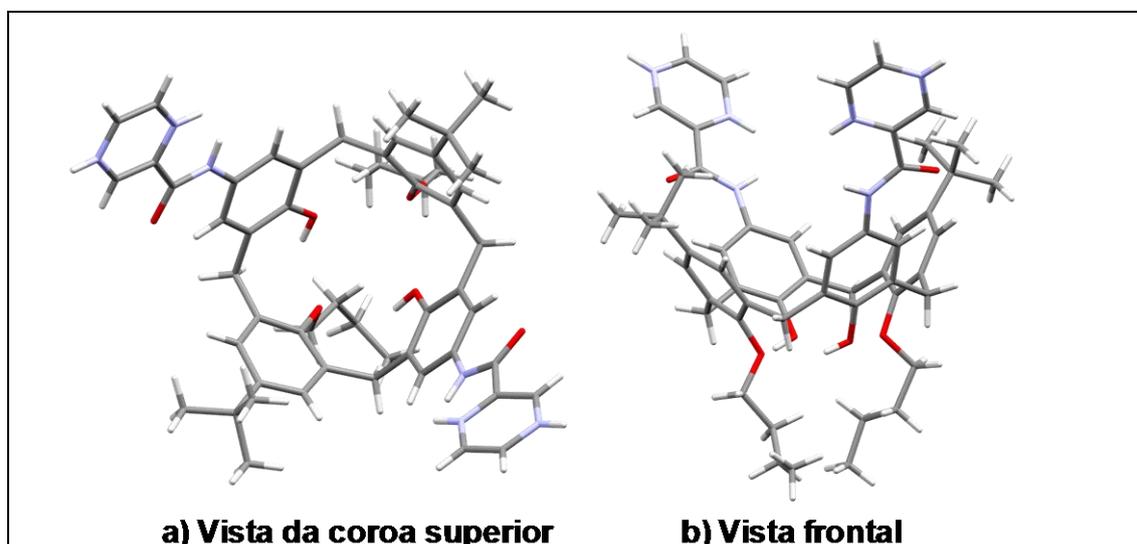
### 3.2. Difractometria de raios X

A estrutura cristalográfica dos compostos **9** e **14** foi determinada em diferentes condições (**Tabela 1**). Para o composto **9** foram efetuadas duas cristalizações, uma com acetato de níquel em metanol (MeOH) e outra com acetato de zinco em solução de dimetilformamida (DMF) e metanol. Para o composto **14**, foi efetuada a cristalização com acetato de zinco em solvente tetrahydrofurano (THF) e metanol. Os parâmetros cristalográficos das moléculas **9** e **14** estão apresentados na **Tabela 2**.

**Tabela 1:** Condições de recristalização dos compostos 9 e 14.

Composto	Condição	Solvente
<b>9</b>	Composto 9 + acetato de níquel	MeOH
<b>9</b>	Composto 9 + acetato de zinco	MeOH + DMF
<b>14</b>	Composto 14 + acetato de zinco	MeOH + THF + DMF

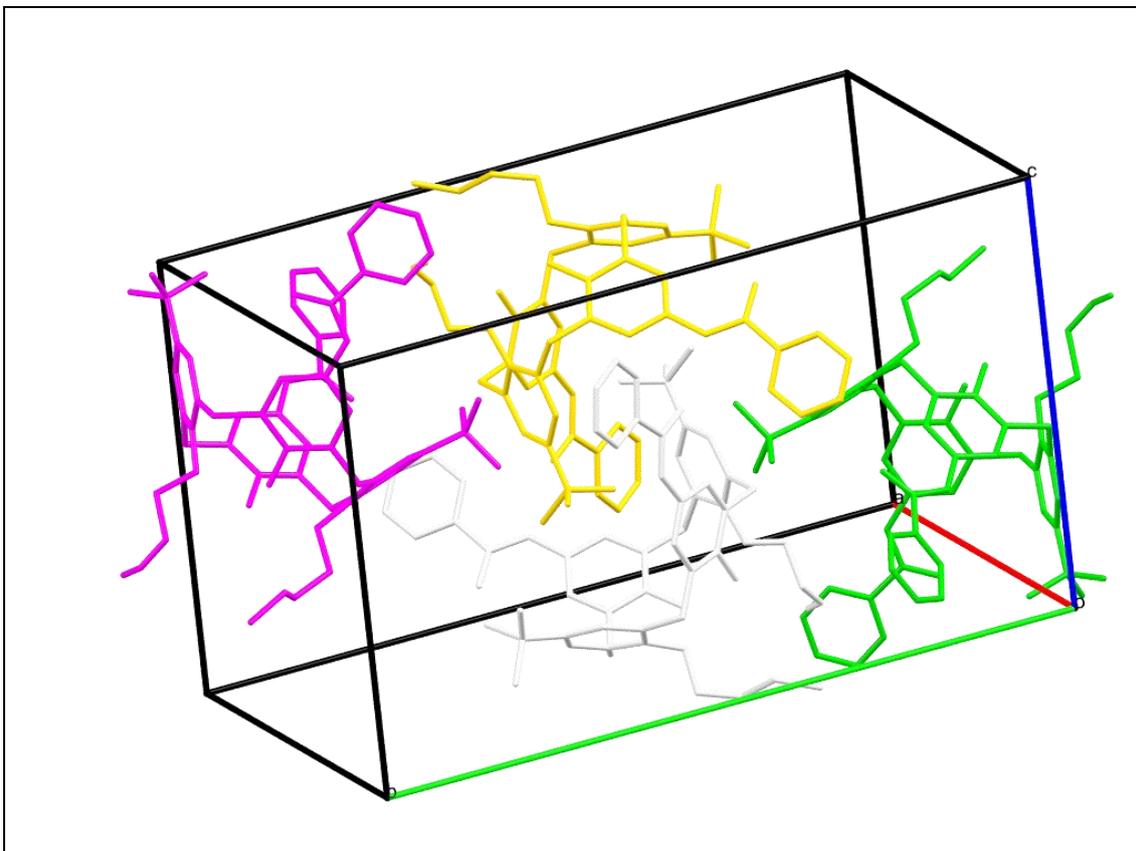
Na **Figura 62** é ilustrada a estrutura do composto **9** recristalizado com acetato de níquel em metanol.



**Figura 62:** Vistas do composto **9** obtido pela recristalização com metanol e acetato de níquel. **a)** Da coroa superior **b)** Frontal. Os hidrogênios foram omitidos na representação para melhor compreensão da estrutura.

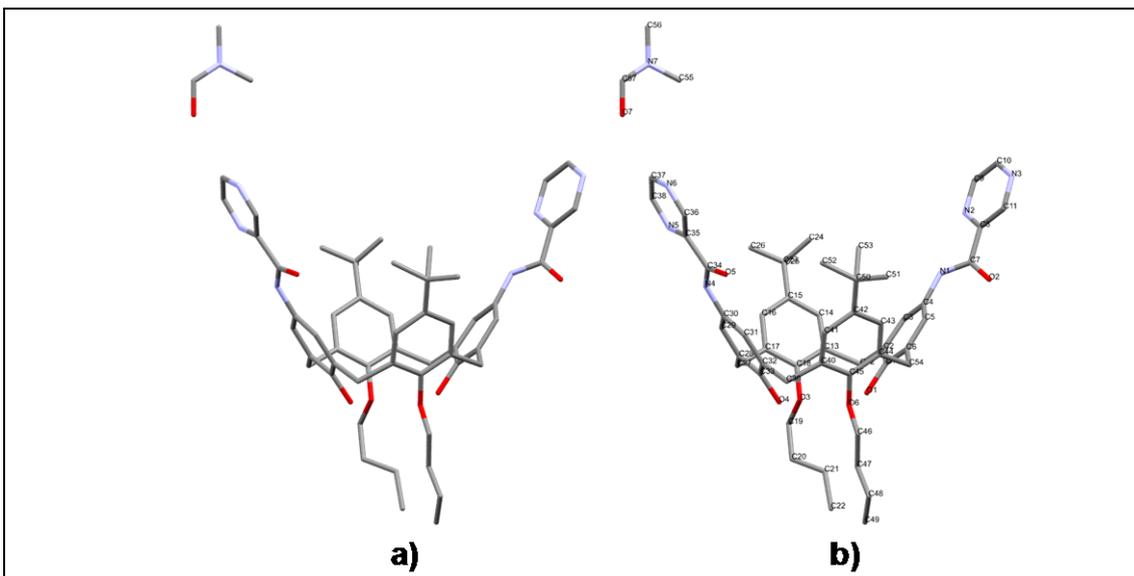
A **Figura 63** ilustra esse mesmo composto em sua célula unitária, a qual contém quatro estruturas da molécula em uma geometria monoclinica. É importante notar o padrão de ligação no cristal. Ao que parece, a cavidade desse derivado calix-pirazina mostra afinidade pelo grupo *tert*-butil, localizado na coroa superior, uma vez que está envolvendo esse grupo (estruturas amarela e branca). Também se percebe que as estruturas roxa e verde

envolvem parte da cadeia da porção *n*-butila da coroa inferior das estruturas amarela e branca. Não houve interação da cavidade do calixareno com o metanol e com acetato de níquel.

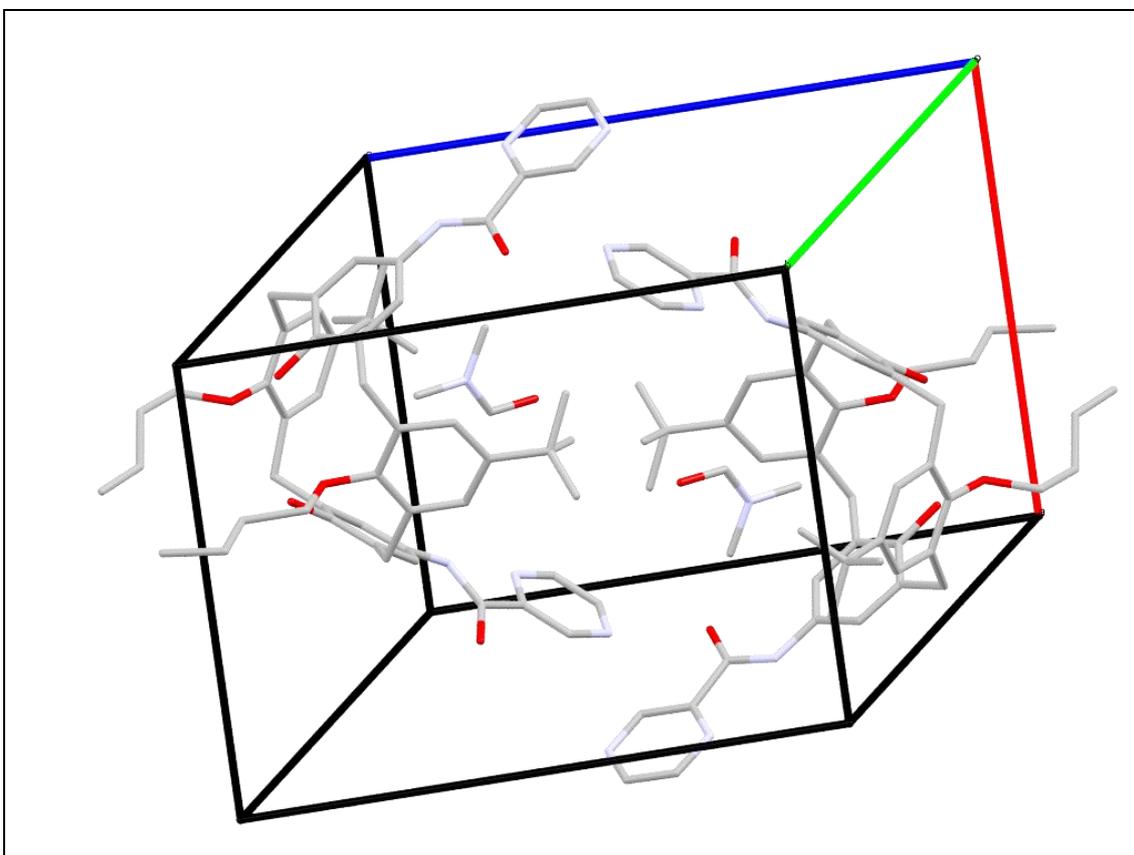


**Figura 63:** Imagem da cela unitária do composto **9**.

A **Figura 64** ilustra a estrutura cristalográfica do composto **9** recristalizado em metanol e dimetilformamida. Dessa vez, percebe-se uma molécula de dimetilformamida dentro da cavidade do calixareno. A Figura 65 mostra a célula unitária, na geometria triclinica, formada por duas estruturas do derivado calix-pirazina contendo em sua cavidade uma molécula de dimetilformamida.



**Figura 64:** a) Estrutura cristalográfica do composto **9** – b) estrutura com átomos atribuídos.



**Figura 65:** Célula unitária, triclinica, do composto **9**, recristalizado em metanol e dimetilformamida.

Por fim, na figura **66** é ilustrada estrutura cristalográfica do composto **14**. Já na figura **67** é ilustrada a célula unitária do composto, na geometria triclinica, a qual contém seis moléculas do derivado calix-pirazina, sendo que cada uma



**Tabela 2:** Dados cristalográficos para os compostos calix – pirazínicos.

<b>Composto</b>	<b>9 + MeOH + Ni(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O</b>	<b>9 + MeOH/DMF + Zn(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O</b>	<b>14 + MeOH/DMF/THF + Zn(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (Dados da célula unitária).</b>
Fórmula mínima	C <sub>54</sub> H <sub>62</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>57</sub> H <sub>69</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>295</sub> H <sub>3140</sub> N <sub>42</sub> O <sub>42</sub>
Massa da fórmula mínima (g/mol)	891,11	964,19	5152,33
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P12 <sub>1</sub> /c1	P-1	P1
Z / Z'	4	2	1
Temperatura (K)	273(2)	273 (2)	273 (2)
Dimensões da cela unitária (Å)			
a	13,7397(17)	11,531(3)	12,9967
b	23,987(3)	15,648(4)	24,5803
c	14,9453(18)	15,803(5)	25,5653
α	90	83,361(7)	63,092
β	94,826(3)	87,437(8)	87,707
γ	90	79,217(7)	75,222
Volume da cela unitária (Å <sup>3</sup> )	4906,34	2781,5(13)	7014,9(19)
Densidade calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,206	1,151	1,220
Coefficiente de absorção μ (mm <sup>-1</sup> )	0,070	0,076	0,083
Faixa em θ para a coleta de dados(°)	2,112 a 25,477	2.193 a 25.399	1,735/ 25,572
Intervalo dos índices			
h	-16 a 16	-13 a 13	-15 a 15
k	-28 a 28	-18 a 18	-29 a 29
l	-18 a 18	-19 a 19	-30 a 30
Reflexões coletadas	225730	116415	254604
Reflexões independentes	9126	10237	51237
Fator de simetria (R <sub>int</sub> )	0,0840	0,1495	0,1834
Completeza para θ <sub>máx</sub> (%)	99,5	99,6	99,4
F <sub>000</sub>	1600	1032	2730,5
Dados/Restrições/Parâmetros	595	630	1530
Qualidade do ajuste sobre F <sup>2</sup> (S) <sup>a</sup>	1,019	1,434	1,030
R Fator final [I>2σ(I)]	0,0840	0,1332	0,1834
Fator wR <sub>2</sub> <sup>o</sup> R (todos os dados)	0,2001	0,4259	0,4926
Maior e menor picos de densidade	0,622/-0,584	1,664/-0,512	0,704/-0,426

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1. Considerações gerais

Para a síntese de todos os compostos foram utilizados reagentes de grau PA de pureza. Os produtos obtidos em cada etapa da rota de síntese passaram por purificação antes de serem utilizados nas reações seguintes.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 foram obtidos utilizando-se um espectrômetro Bruker Nanobay 400 MHz do Departamento de Química da UFMG. Foram utilizados como solventes deuterados o clorofórmio e o ácido trifluoroacético.

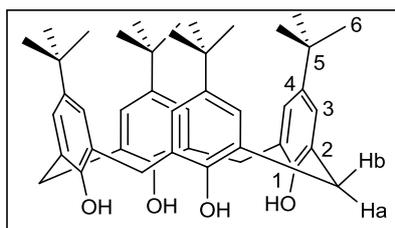
Já os espectros no infravermelho foram obtidos utilizando-se o aparelho Perkin Elmer FTIR BX desse mesmo departamento, sendo as amostras analisadas em pastilhas de KBr.

As medidas dos pontos de fusão de cada composto foram realizadas no aparelho MQAPF-302, em triplicatas, sendo os resultados obtidos pela média aritmética.

As estruturas cristalográficas dos compostos calix-pirazina foram obtidas pelo grupo de pesquisa do professor Felipe Terra Martins do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (UFG). Para a realização dos experimentos utilizou-se o equipamento difratômetro Kappa Duo Bruker-AXS e um detector APEX II CCD.

### 4.2. Procedimentos de síntese

#### 4.2.1. Síntese do *p*-*terc*-butilcalix[4]areno (1)



A síntese de *p*-*terc*-butilcalix[4]areno (1) foi descrita por GUTSCHE *et al.*, 1990<sup>48</sup>. O procedimento foi conduzido num balão tritubulado de 1L

contendo 25,0 g de *p-terc*-butifenol (166,5 mmol), 18 mL de formaldeído (solução a 37%) e 0,3 g de hidróxido de sódio (7,5 mmol). A mistura reacional foi mantida sob vigorosa agitação mecânica, sob aquecimento em uma manta a 110-120 °C, por aproximadamente duas horas até a formação de um sólido amarelo. Em seguida, esse sólido foi triturado no mesmo balão com um bastão de vidro e em seguida foram adicionados 250 mL de éter difenílico. O sistema foi mantido sob agitação mecânica por duas horas, a 110-120 °C e, em seguida, mantido sob refluxo a aproximadamente 260°C por quatro horas. Após esse período o balão foi retirado do aquecimento para alcançar a temperatura ambiente e foram adicionados 350 mL de acetato de etila. A mistura foi então guardada a temperatura ambiente por um período superior a vinte e quatro horas para garantir a formação de precipitado, que foi filtrado e lavado com acetato de etila, ácido acético (100 mL de cada) e 1L de água destilada, obtendo-se finalmente 26 g do produto **1** (48% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

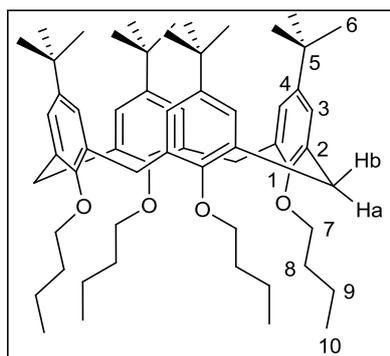
**Temperatura de fusão:** 314 - 315 °C. [Lit (GUTSCHE *et al.*, 1990)<sup>48</sup>: 342 – 344°C.].

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3164, 3054, 2956, 2906, 2868, 1736, 1604, 1482, 1302, 1362, 1306, 1202, 872, 818, 782, 710, 676.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 10,34 (s, 4H, OH), 7,05 (s, 8H, H<sub>3</sub>), 4,26 (d, 4H,  $J_{a,b} = 14,01$ , Ha), 3,49 (d, 4H,  $J_{b,a} = 14,01$ , Hb), 1,21 (s, 36H, H<sub>6</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 146,90 (C<sub>1</sub>), 144,60 (C<sub>4</sub>), 127,91 (C<sub>2</sub>), 126,16 (C<sub>3</sub>), 34,23 (C<sub>5</sub>), 32,84 (CH<sub>2</sub>), 31,62 (C<sub>6</sub>).

#### 4.2.2. Síntese do 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetrabutocalix[4]areno (2)



A síntese do 5,11,17,23-*p-tert*-butil-25,26,27,28-tetrabutocalix[4]areno (2) foi realizada com metodologia adaptada de KENIS *et al.*,1998<sup>49</sup>. Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 1,0 g (2,36 mmol) de *p-tert*-butilcalix [4] areno 2, dimetilformamida anidra ( 20 mL) e 0,3 g de hidreto de sódio (11,8 mmol, 60% em óleo mineral). A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, durante 10 minutos quando foram adicionados 1,25 mL (11,8 mmol) de *n*-bromobutano. O sistema foi mantido sob refluxo por vinte e quatro horas. Após esse período o balão foi resfriado até a temperatura ambiente e em seguida gotejado água destilada até a formação de um precipitado branco. Manteve-se a mistura sob agitação para favorecer a formação do sólido por uma hora. Por fim, foi feita filtração a vácuo e a lavagem do sólido com metanol gelado, obtendo-se 1,0 g do produto 2 (80% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

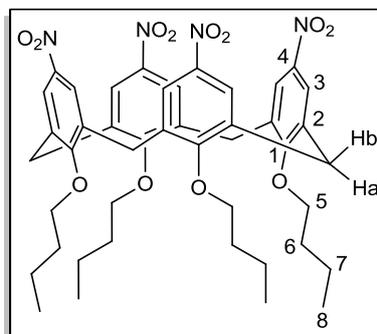
**Temperatura de fusão:** 173 - 175 °C. [Lit (KENIS *et al.*,1998)<sup>49</sup> 164 - 166 °C].

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2858, 2932, 2870, 1482, 1390, 1298, 1202, 1122, 1040, 1002, 868.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 6,77 (s, 8H, H<sub>3</sub>), 4,41 (d, 4H,  $J_{a,b} = 12,4$ , Ha), 3,86 (t, 8H,  $J_{7,8} = 7,7$ , H<sub>7</sub>), 3,10 (d, 4H,  $J_{b,a} = 12,4$ , Hb), 2,01 (q, 8H,  $J_{8,7} = J_{8,9} = 7,7$ , H<sub>8</sub>), 1,45 (sxt, 8H,  $J_{9,8} = J_{9,10} = 7,7$ , H<sub>9</sub>), 1,08 (s, 36H, H<sub>6</sub>), 1,01 (t, 12H,  $J_{10,9} = 7,7$ , H<sub>10</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 154,00 ( $\text{C}_1$ ), 144,35 ( $\text{C}_2$ ), 134,07 ( $\text{C}_4$ ), 125,09 ( $\text{C}_3$ ), 75,37 ( $\text{C}_7$ ), 34,02 ( $\text{C}_5$ ), 32,62, 31,30 ( $\text{C}_8$ ,  $\text{CH}_2$ ), 31,70 ( $\text{C}_6$ ), 19,62 ( $\text{C}_9$ ), 14,39 ( $\text{C}_{10}$ ).

#### 4.2.3. Síntese do 5,11,17,23-tetranitro-25,26,27,28-tetrabutoxicalix[4]areno (3)



A síntese do 5,11,17,23-tetranitro-25,26,27,28-tetrabutoxicalix[4]areno (3) foi realizada por adaptações dos procedimentos descritos de KENIS *et al.*, 1998<sup>49</sup>. A um balão de 250 mL foram adicionados 1,0 g (1,57 mmol) de 5,11,17,23-*p-terc*-butil-25,26,27,28-tetrabutoxicalix[4]areno, 100 mL de diclorometano e 10 mL de ácido acético. Manteve-se a mistura sob agitação magnética e em banho de gelo, quando foram adicionados lentamente 15 mL de ácido nítrico a 65%, fazendo a solução adquirir uma coloração escura. Após aproximadamente 24 horas, a solução sofreu uma mudança de cor para alaranjado, quando então essa foi adicionada a um béquer contendo 50 mL de água gelada. Em seguida foi feita uma extração líquido-líquido com clorofórmio (2 x 50 mL), sendo a fase orgânica lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 40 mL) e uma solução de brine (2 x 40 mL). Por fim, a fase orgânica foi concentrada e o produto recristalizado em clorofórmio e metanol, obtendo-se então 540 mg do produto 3 (57% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido amarelo.

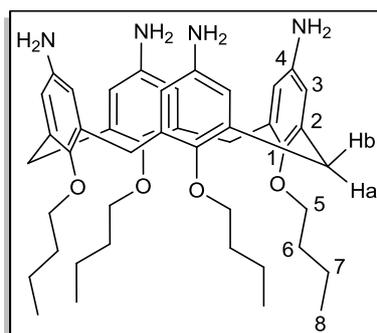
**Temperatura de fusão:** decomposição em 240 °C. [Lit (KENIS *et al.*, 1998<sup>49</sup>): decomposição 237 °C].

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3074, 2960, 2932, 2872, 1586, 1520, 1454, 1348, 1302, 1210, 1096, 1062, 960, 746.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 7,57 (s, 8H,  $\text{H}_3$ ), 4,52 (d, 4H,  $J_{a,b} = 14,1$ , Ha), 4,01 (t, 8H,  $J_{5,6} = 7,4$ ,  $\text{H}_5$ ), 3,42 (d, 4H,  $J_{b,a} = 14,1$ , Hb), 1,88 (q, 8H,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7,4$ ,  $\text{H}_6$ ), 1,45 (sxt, 8H,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7,4$ ,  $\text{H}_7$ ), 1,02 (t, 12H,  $J_{8,7} = 7,4$ ,  $\text{H}_8$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 161,89 ( $\text{C}_1$ ), 143,08 ( $\text{C}_4$ ), 135, 65 ( $\text{C}_2$ ), 124,20 ( $\text{C}_3$ ), 76,17 ( $\text{C}_5$ ), 32,35, 31,32 ( $\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_2$ ), 19,35 ( $\text{C}_7$ ), 14,10 ( $\text{C}_8$ ).

#### 4.2.4. Síntese do 5,11,17,23-tetraamino-25,26,27,28-tetrabutoxicalix[4]areno (4)



A síntese de *p*-tetra-amino-tetrabutoxicalix[4]areno **4** foi modificada de acordo com procedimentos de SANSONE *et al.*, 2006<sup>50</sup>. A uma suspensão de 1,0 g (1,2 mmol) de 5,11,17,23-tetranitro-25,26,27,28-tetrabutoxicalix[4]areno (**3**) em 50 mL de etanol foram adicionados 5 mL de hidrato de hidrazina (80% em água) e uma quantidade catalítica de Pd / C (10%). A mistura foi agitada sob refluxo durante vinte e quatro horas. O catalisador foi removido por filtração com celite, a fase líquida concentrada e o sólido filtrado, obtendo-se 760 mg do composto **4** puro (89% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

**Temperatura de fusão:** decomposição em 208 °C. [Lit (SANSONE *et al.*, 2006<sup>50</sup>): 221 – 223 °C].

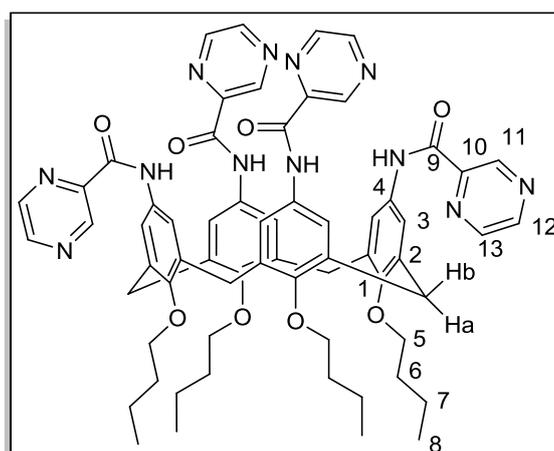
**IV (KBR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3406, 3348, 3208, 3000, 2858, 2930, 2870, 1608, 1468, 1380, 1306, 1282, 1214, 1126, 1068, 1026, 850, 736.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 6,06 (s, 8H,  $\text{H}_3$ ), 4,30 (d, 4H,  $J_{a,b} = 13,2$ , Ha), 3,76 (t, 8H,  $J_{5,6} = 7,4$ ,  $\text{H}_5$ ), 3,02 (sl, 8H,  $\text{NH}_2$ ), 2,91 (d, 4H,  $J_{b,a} = 13,2$ , Hb), 1,83

(q, 8H,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7.4$ , H<sub>6</sub>), 1,41 (sxt, 8H,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7,4$ , H<sub>7</sub>), 0,96 (t, 12H,  $J_{8,7} = 7,4$ , H<sub>8</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 150,27 (C<sub>1</sub>), 140,39 (C<sub>4</sub>), 135,86 (C<sub>2</sub>), 115,98 (C<sub>3</sub>), 74,98 (C<sub>5</sub>), 32,39, 31,32 (C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>), 19,57 (C<sub>7</sub>), 14,29 (C<sub>8</sub>).

#### 4.2.5. Síntese do 5,11,17,23-tetra-pirazina-2-carboxamida-25,26,27,28-tetrabutoxicalix[4]areno (5)



A síntese do composto **5** teve como base as proporções para as reações de acoplamento utilizadas no trabalho de SHAH *et al.*, 2016<sup>51</sup>. Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 200 mg (0,282 mmol) de **4**, 210,96 mg (1,69 mmol) de pirazina ácido carboxílico e 20 mL de dimetilformamida seca. O sistema foi fechado, agitado e mantido sob uma atmosfera de argônio. Em seguida, adicionaram-se 884 mg (1,70 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio (Pybop®) seguindo-se da adição de 313 µL (1,80 mmol) de *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante quarenta e oito horas, sendo monitorada por CCD, utilizando-se como eluentes clorofórmio e metanol 3:1, respectivamente. O produto foi extraído com clorofórmio, a fase orgânica foi lavada duas vezes com solução saturada de bicarbonato de sódio e cinco vezes com água. A fase orgânica foi concentrada e o produto precipitado em acetona, resultando em 160 mg de **5** (50 % de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido amarelo.

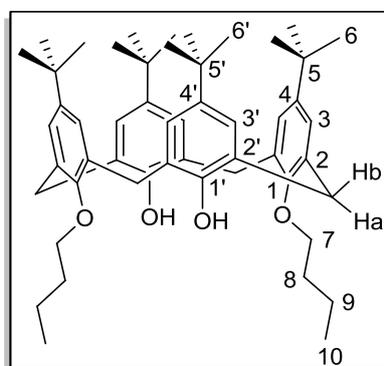
**Temperatura de fusão:** decomposição em 350 °C.

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3498, 3346, 3290, 3056, 2958, 2930, 2870, 1682, 1596, 1538, 1468, 1424, 1398, 1298, 1214, 1170, 1120, 1020.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição): 9,54 (s, 4H,  $\text{H}_{11}$ ), 9,27 (d, 4H,  $J_{13,12} = 3,0$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 8,98 (d, 4H,  $J_{12,13} = 3,0$ ,  $\text{H}_{12}$ ), 7,12 (s, 8H,  $\text{H}_3$ ), 4,68 (d, 4H,  $J_{a,b} = 13,3$ ,  $\text{H}_a$ ), 4,04 (t, 8H,  $J_{5,6} = 7,4$ ,  $\text{H}_5$ ), 3,27 (d, 4H,  $J_{b,a} = 13,3$ ,  $\text{H}_b$ ), 2,02 (q, 8H,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7,4$ ,  $\text{H}_6$ ), 1,52 (sxt, 8H,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7,4$ ,  $\text{H}_7$ ), 1,02 (t, 12H,  $J_{8,7} = 7,4$ ,  $\text{H}_8$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 160,78 ( $\text{C}_9$ ), 158,47 ( $\text{C}_{10}$ ), 152,54 ( $\text{C}_1$ ), 150,71 ( $\text{C}_{11}$ ), 139,72 ( $\text{C}_{13}$ ), 138,45 ( $\text{C}_4$ ), 137,40 ( $\text{C}_{12}$ ), 130,92 ( $\text{C}_2$ ), 124,22 ( $\text{C}_3$ ), 78,04 ( $\text{C}_5$ ), 34,39, 32,98 ( $\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_2$ ), 21,16 ( $\text{C}_7$ ), 14,68 ( $\text{C}_8$ ).

#### 4.2.6. Síntese do 5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-25,27-dibutoxicalix[4]areno (6)



Essa síntese foi baseada nos trabalhos de CREAVEN *et al.*, (2006)<sup>40</sup> e ARORA *et al.*, 2017<sup>41</sup>. A um balão de 50 mL foram adicionados 1,0 g (1,54 mmol) de **1**, 851 mg (6,16 mmol) de carbonato de potássio, 50 mg (0,30 mmol) de iodeto de potássio e 20 ml de acetonitrila. O sistema foi mantido sob agitação magnética em refluxo por trinta minutos, quando foram adicionados 693  $\mu\text{L}$  (6,16 mmol) de *n*-bromobutano. A reação foi mantida por vinte e quatro horas. Ao final desse tempo, esperou-se a mistura esfriar até a temperatura ambiente. Essa suspensão foi filtrada, lavada com água e o composto extraído duas vezes com 50 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, concentrada, o produto precipitado com metanol sob agitação em banho de gelo por uma hora e, por fim, filtrado, resultando em 886 mg de **6** (75,5% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

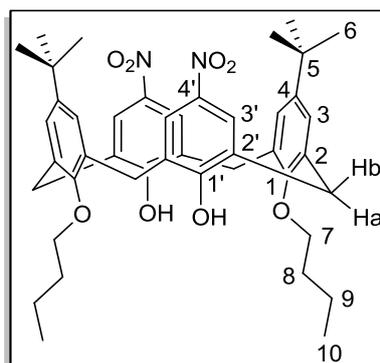
**Temperatura de fusão:** 221 – 223 °C. [Lit. (CREAVEN *et al.*, 2006<sup>40</sup>, 262 – 265 °C]

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3390, 3046, 2958, 2870, 1486, 1392, 1362, 1298, 1206, 1124, 1000, 874.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 7,79 (s, 2H, OH), 7,03 (s, 4H, H<sub>3'</sub>), 6,83 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,29 (d, 4H, J<sub>a,b</sub> = 12,9, Ha), 3,98 (t, 4H, J<sub>7,8</sub> = 6,5, H<sub>7</sub>), 3,29 (d, 4H, J<sub>b,a</sub> = 12,9, Hb), 1,99 (q, 4H, J<sub>8,7</sub> = J<sub>8,9</sub> = 7,4, H<sub>8</sub>), 1,74 (sxt, 4H, J<sub>9,10</sub> = 7,4, H<sub>9</sub>), 1,27 (s, 18H, H<sub>6'</sub>), 1,6 (t, 6H, J<sub>10,9</sub> = 7,4), 0,99 (s, 18H, H<sub>6</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 151,05, 150,27 (C<sub>1</sub>,C<sub>1'</sub>), 146,89 (C<sub>4'</sub>), 141,47 (C<sub>4</sub>), 166,06 (C<sub>2'</sub>), 128,02 (C<sub>2</sub>), 125,67, 125,25 (C<sub>3'</sub>, C<sub>3</sub>), 76,46 (C<sub>7</sub>), 34,18, 34,01 (C<sub>5'</sub>, C<sub>5</sub>), 32,45 (C<sub>8</sub>), 32,07(CH<sub>2</sub>), 31,92(C<sub>6'</sub>), 31,29(C<sub>6</sub>), 19,61(C<sub>9</sub>), 14,28(C<sub>10</sub>).

#### 4.2.7. Síntese do 5,17-di-terc-butil-11,23-dinitro-25,27-dibutoxicalix[4]areno (7)



Essa síntese foi baseada no trabalho de CREAVEN *et al.*, (2006)<sup>40</sup>. A um balão de 25 mL, foram adicionados 600 mg (0,79 mmol) do composto **6**, 3,6 mL de diclorometano e 3,6 mL de ácido acético. Manteve-se a mistura sob agitação magnética e em banho de gelo até o seu resfriamento. Em seguida, foram adicionados 540 µL de ácido nítrico 65%, divididos em porções de 10 unidades, sendo adicionados 54 µL a cada minuto. A reação foi mantida em banho de gelo por quinze minutos antes de ser aquecida à temperatura

ambiente por três horas. Ao final desse período, a reação foi interrompida pela adição de 10 mL de água gelada e em seguida foram efetuadas três extrações com 30 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, concentrada, e o produto precipitado com metanol, sendo então filtrado, obtendo-se 262 mg do composto **7** (45% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido amarelo.

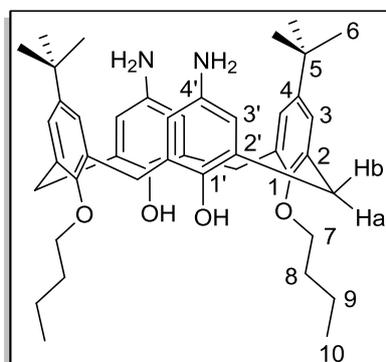
**Temperatura de fusão:** decomposição em 268 °C. [Lit. (CREAVEN *et al.* 2006)<sup>40</sup>: decomposição em 280 °C].

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3296, 2962, 2938, 2872, 1594, 1516, 1474, 1364, 1336, 1204, 1110, 992.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 9,39 (s, 2H, OH), 8,04 (s, 4H, H<sub>3'</sub>), 6,96 (s, 4H, H<sub>3</sub>), 4,28 (d, 4H,  $J_{a,b} = 13,2$ , Ha) 4,03 (t, 4H,  $J_{7,8} = 7,5$ , H<sub>7</sub>), 3,47 (d, 4H,  $J_{b,a} = 13,2$ , Hb), 2,05 (q, 4H,  $J_{8,7} = J_{8,9} = 7,5$ , H<sub>8</sub>), 1,74 (sxt, 4H,  $J_{9,8} = J_{9,10} = 7,5$ , H<sub>9</sub>), 1,11 (t, 6H,  $J_{10,9} = 7,5$ , H<sub>10</sub>), 1,06 (s, 18H, H<sub>6</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 159,86 (C<sub>1'</sub>), 149,96 (C<sub>4</sub>), 148,82 (C<sub>1</sub>), 140,05 (C<sub>4'</sub>), 131,51 (C<sub>2'</sub>), 128,96 (C<sub>2</sub>), 126,47 (C<sub>3'</sub>), 124,60 (C<sub>3</sub>), 77,11 (C<sub>7</sub>), 34,48 (C<sub>5</sub>), 32,38 (CH<sub>2</sub>), 31,76 (C<sub>8</sub>), 31,37 (C<sub>6</sub>), 19,58 (C<sub>9</sub>), 14,25 (C<sub>10</sub>).

#### 4.2.8. Síntese do 5,17-di-*terc*-butil-11,23-diamino-25,27-dibutoxicalix[4]areno (**8**)



A síntese do calixareno **8** foi baseada no procedimento de SANSONE *et al.*, (2006)<sup>50</sup>. Em um balão de 125 mL contendo uma suspensão de 1,0 g (1,2 mmol) de **7** em 50 mL de etanol, foram adicionados 5,0 mL (80% em água) de

hidrato de hidrazina e quantidade catalítica de Pd/C 10%. A mistura foi mantida sob refluxo por vinte e quatro horas. Ao final desse período o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o catalisador filtrado em celite. A solução foi concentrada em rotaevaporador e o sólido filtrado, sendo lavado com etanol gelado, obtendo-se 441 mg de **8** (48% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

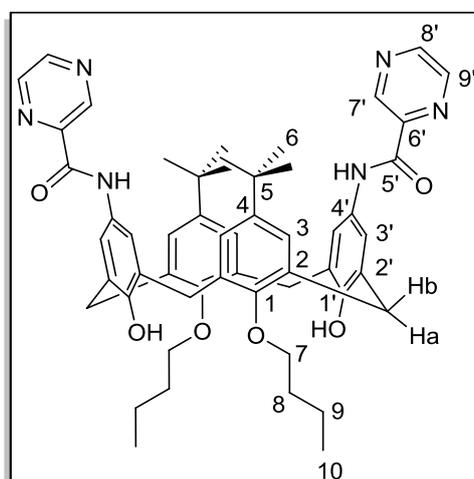
**Temperatura de fusão:** decomposição em 124 °C. [Lit. (CREAVEN *et al.*, 2006<sup>40</sup>): 140 – 142 °C].

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3404, 3292, 2958, 2872, 1614, 1518, 1484, 1460, 1362, 1312, 1252, 1196, 1102, 1064, 996.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 7,65 (s, 2H, OH), 6,92 (s, 4H, H<sub>3</sub>), 6,42 (s, 4H, H<sub>3</sub>), 4,31 (d, 4H, J<sub>a,b</sub> = 12,7, H<sub>a</sub>), 3,98 (t, 4H, J<sub>7,8</sub> = 6,8, H<sub>7</sub>), 3,24 (d, 4H, J<sub>b,a</sub> = 12,7, H<sub>b</sub>), 2,86 (sl, NH<sub>2</sub>), 2,08 (q, 4H, J<sub>8,7</sub> = J<sub>8,9</sub> = 7,4, H<sub>8</sub>), 1,72 (sxt, 4H, J<sub>9,8</sub> = J<sub>9,10</sub> = 7,4, H<sub>9</sub>), 1,14 (s, 18H, H<sub>6</sub>), 1,08 (t, 6H, J<sub>10,9</sub> = 7,4).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 150,76 (C<sub>1'</sub>), 147,23, 145,93 (C<sub>4'</sub>, C<sub>1</sub>), 138,42 (C<sub>4</sub>), 133,45, 130,03 (C<sub>2'</sub>, C<sub>2</sub>), 125,78 (C<sub>3</sub>), 116,20 (C<sub>3'</sub>), 76,65 (C<sub>7</sub>), 34,34 (C<sub>5</sub>), 32,33, 32,09 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 31,53 (C<sub>6</sub>), 19,52 (C<sub>9</sub>), 14,28 (C<sub>10</sub>).

#### 4.2.9. Síntese do 5,17-di-*terc*-butil-11,23-di-pirazina-2-carboxamida-25, 27-dibutoxicalix[4]areno (**9**)



Para a síntese do composto **9** utilizou-se a mesma metodologia empregada para o composto **5**. Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 346 mg (0,509 mmol) de **8**, 190 mg (1,53 mmol) de pirazina ácido carboxílico e 20 mL de dimetilformamida seca. O sistema foi fechado, agitado e mantido em uma atmosfera de argônio até a solubilização dos reagentes. Em seguida, adicionaram-se 833 mg (1,60 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio (Pybop®) seguindo-se da adição de 301  $\mu$ L (1,73 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante setenta e duas horas, sendo monitorada por CCD, utilizando-se como eluentes hexano/acetato de etila 1:1. Ao fim da reação, efetuou-se uma extração líquido-líquido com três vezes de 50 mL de clorofórmio. Em seguida, a fase orgânica foi lavada três vezes com 50 mL de solução saturada de carbonato de sódio e duas vezes com 50 mL de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em rotaevaporador. O sólido foi recristalizado com acetado de etila/hexano 5:1, sob agitação em banho de gelo por vinte minutos, obtendo-se 300 mg do produto **9** (67% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido esverdeado.

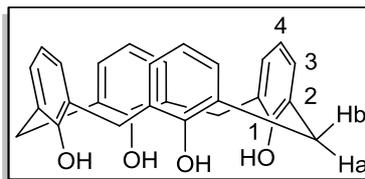
**Temperatura de fusão:** degradação em 235 °C.

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3422, 3342, 3294, 3058, 2958, 2934, 2870, 1676, 1602, 1542, 1484, 1436, 1398, 1248, 1196, 1120, 1020, 874, 636.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição): 9,50 (d, 2H,  $J_{7',8'} = 1,45$ ,  $\text{H}_{7'}$ ), 4,43 (s, 2H, NH), 8,74 (d, 2H,  $J_{9',8'} = 2,46$ ,  $\text{H}_{9'}$ ), 8,54 (dd, 2H,  $J_{8',7'} = 1,45$ ,  $J_{8',9'} = 2,46$ ,  $\text{H}_{8'}$ ), 8,20 (s, 2H, OH), 7,48 (s, 4H,  $\text{H}_{3'}$ ), 6,97 (s, 4H,  $\text{H}_3$ ), 4,35 (d, 4H,  $J_{a,b} = 12,90$ , Ha), 4,01 (t, 4H,  $J_{7,8} = 7,30$ ,  $\text{H}_7$ ), 3,40 (d, 4H,  $J_{b,a} = 12,90$ , Hb), 2,06 (q, 4H,  $J_{8,7} = J_{8,9} = 7,30$ ,  $\text{H}_8$ ), 1,72 (sxt, 4H,  $J_{9,8} = J_{9,10} = 7,30$ ,  $\text{H}_9$ ), 1,09 (t, 6H,  $J_{10,9} = 7,30$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 1,07 (s, 18H,  $\text{H}_6$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 160,15 ( $\text{C}_{5'}$ ), 150,76, 150,44 ( $\text{C}_{6'}$ ,  $\text{C}_{1'}$ ), 147,65, 145,13 ( $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{C}_1$ ), 147,33 ( $\text{C}_{7'}$ ), 144,77 ( $\text{C}_{9'}$ ), 142,44 ( $\text{C}_{8'}$ ), 132,69 ( $\text{C}_{2'}$ ), 129,30 ( $\text{C}_2$ ), 128,99 ( $\text{C}_4$ ), 126,05 ( $\text{C}_{3'}$ ), 120,35 ( $\text{C}_3$ ), 34,37 ( $\text{C}_5$ ), 32,43, 32,01 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ), 31,51 ( $\text{C}_6$ ), 19,61 ( $\text{C}_9$ ), 14,31 ( $\text{C}_{10}$ ).

#### 4.2.10. Síntese do Calix[4]areno (10)



A síntese de **10** foi baseada no trabalho de GUTSCHE *et. al.*, (1986)<sup>11</sup>. A um balão bitubulado de 250 mL, foram adicionados, nessa ordem, 5,0 g (7,7 mmol) de **1**, 50 mL de tolueno, 3,1 g (32,95 mmol) de fenol e 6,0 g (45 mmol) de cloreto de alumínio. O sistema foi colocado sob agitação a temperatura ambiente e em atmosfera de argônio por vinte e quatro horas. Ao final desse período a solução foi vertida em um béquer com 250 mL de água gelada. A fase orgânica foi separada em funil de separação e concentrada em rotaevaporador. O sólido foi precipitado com metanol, filtrado, e lavado com o mesmo solvente obtendo-se 2,57 g de **10** (79 % de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

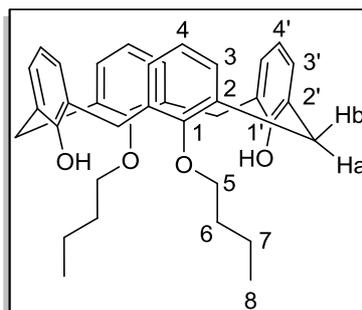
**Temperatura de fusão:** 288 – 292 °C [Lit. (GUTSCHE *et al.*, 1986)<sup>11</sup>: 315 – 316 °C].

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3152, 3092, 3018, 2934, 2868, 1608, 1594, 1466, 1450, 1414, 1378, 1244, 1198, 1146, 1078, 834, 752, 734.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 10,19 (s, 4H, OH), 4,04 (d, 8H,  $J_{3,4} = 7,6$ , H<sub>3</sub>), 6,72 (t, 4H,  $J_{4,3} = 7,6$ , H<sub>4</sub>), 4,25 (d, 4H, Ha), 3,54 (d, 4H, Hb).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 148,99 (C<sub>1</sub>), 129,19 (C<sub>3</sub>), 128,46 (C<sub>2</sub>), 122,45 (C<sub>4</sub>), 31,92 (CH<sub>2</sub>).

#### 4.2.11. Síntese do 25,27-dibutoxicalix[4]areno (**11**)



A síntese de **11** foi baseada nos trabalhos de CASNATI *et. al.*, (1995)<sup>52</sup> e KIM *et. al.*, (1998).<sup>53</sup> A um balão de 250 mL contendo uma suspensão de 4,0 g (9,42 mmol) de **10** em 80 mL de acetonitrila anidra, foram adicionados 3,74 g (27,0 mmol) de carbonato de potássio e 746 mg (4,5 mmol) de iodeto de potássio. Manteve-se a mistura sob refluxo, em atmosfera de argônio, por uma hora e meia, quando foram adicionados 4,89 mL (45 mmol) de *n*-bromobutano. A reação foi mantida por aproximadamente quarenta e oito horas até o total consumo do material de partida. Em seguida, deixou-se o sistema esfriar até a temperatura ambiente. Removeram-se os sais inorgânicos por filtração a vácuo, sendo a fase orgânica lavada uma vez com 50 mL de água e submetida a três extrações líquido-líquido com 50 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi concentrada, o produto precipitado em hexano sob agitação em banho de gelo e, por fim, filtrado, obtendo-se 2,50 g de **11** (49% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

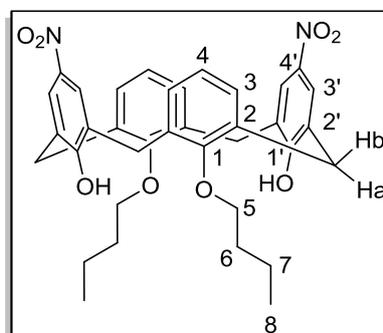
**Temperatura de fusão:** 226 – 229 °C [Lit. (KIM *et. al.*, 1998)<sup>53</sup>): 227 - 229 °C].

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3284, 3026, 2958, 2930, 2872, 1466, 1382, 1342, 1268, 1248, 1198, 1160, 1090, 1068, 1024, 960, 908, 814, 762.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 8,26 (s, 2H, OH), 7,05 (d, 4H,  $J_{3',4'} = 7,4$ , H<sub>3'</sub>), 6,91 (d, 4H,  $J_{3,4} = 7,4$ , H<sub>3</sub>), 6,73 (t, 2H,  $J_{4',3'} = 7,4$ , H<sub>4</sub>), 6,64 (t, 2H,  $J_{4,3} = 7,4$ , H<sub>4</sub>), 4,32 (d, 4H,  $J_{a,b} = 12,8$ , Ha), 4,00 (t, 4H,  $J_{5,6} = 7,2$ , H<sub>5</sub>), 2,04 (q, 4H,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7,2$ , H<sub>6</sub>), 1,78 (s, 4H,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7,2$ , H<sub>7</sub>), 1,09 (t, 6H,  $J_{8,7} = 7,2$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 153,57 ( $\text{C}_{1'}$ ), 151,22 ( $\text{C}_1$ ), 133,70 ( $\text{C}_2$ ), 129,11 ( $\text{C}_{3'}$ ), 128,65 ( $\text{C}_3$ ), 128,39 ( $\text{C}_2$ ), 76,76 ( $\text{C}_5$ ), 32, 47 ( $\text{C}_6$ ), 31,64 ( $\text{CH}_2$ ), 19,62 ( $\text{C}_7$ ), 14,28 ( $\text{C}_8$ ).

#### 4.2.12. Síntese do 11,23-dinitro-25,27-dibutoxicalix[4]areno (12)



Essa síntese teve como base o trabalho de VERBOOM *et al.*, (1992)<sup>54</sup> e também o trabalho de BOTHA *et al.*, (2013)<sup>55</sup> A um balão de 25 mL foram adicionados 2,20g (4,10 mmol) de **11** e 8 mL de diclorometano. Colocou-se o sistema sob agitação em banho de gelo, quando foram adicionados 2,74 mL de ácido nítrico (65%) gota a gota. Observou-se a mudança de cor da solução para alaranjado em um tempo aproximado de cinco minutos, indicando o final da reação. Com isso, a solução foi vertida em um béquer com 50 mL de água gelada para interromper o processo e, em seguida, efetuou-se o processo de extração líquido-líquido por três vezes com 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada duas vezes com 50 mL de água, concentrada em rotaevaporador e o produto recristalizado com diclorometano/metanol 3:1, respectivamente. Ao final da filtração obtiveram-se 950 mg de **12** (39% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido amarelo.

**Temperatura de fusão:** Degradação em 247 °C.

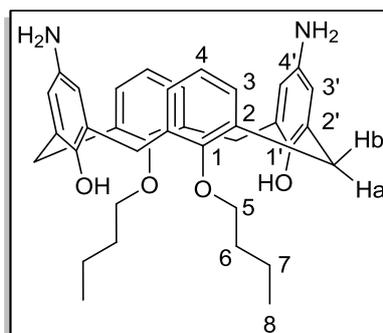
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3210, 2958, 2932, 2872, 1594, 1512, 1460, 1334, 1266, 1210, 1100, 952, 770.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição): 9,40 (s, 2H, OH), 8,04 (s, 4H,  $\text{H}_3$ ), 6,99 (d, 4H,  $J_{3,4} = 7,5$ ,  $\text{H}_3$ ), 6,84 (t, 2H,  $J_{4,3} = 7,5$ ,  $\text{H}_4$ ), 4,29 (d, 4H,  $J_{a,b} = 13,3$ , Ha), 4,05 (t,

4H,  $J_{5,6} = 6,3$ , H<sub>5</sub>), 3,52 (d, 4H,  $J_{b,a} = 13,3$ , H<sub>b</sub>), 2,06 (q, 4H,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7,4$ , H<sub>6</sub>), 1,78 (sxt, 4H,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7,4$ , H<sub>7</sub>), 1,12 (t, 6H,  $J_{8,7} = 7,4$ , H<sub>8</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 159,86 (C<sub>1'</sub>), 151,98 (C<sub>1</sub>), 140,03 (C<sub>4'</sub>), 132,08 (C<sub>2'</sub>), 129,85 (C<sub>3'</sub>), 128,57 (C<sub>2</sub>), 126,12 (C<sub>4</sub>), 124,76 (C<sub>3</sub>), 77,04 (C<sub>5</sub>), 32,41 (C<sub>6</sub>), 31,48 (CH<sub>2</sub>), 19,60 (C<sub>7</sub>), 14,25 (C<sub>8</sub>).

#### 4.2.13. Síntese do 11,23-diamino-25, 27-dibutoxicalix[4]areno (13)



Esse procedimento foi baseado na síntese do composto **8**. Em um balão de 125 mL contendo uma suspensão de 850 mg (1,36 mmol) de **12** em 40 mL de etanol, foram adicionados 3,0 mL (122,4 mmol) (80% em água) de hidrato de hidrazina e quantidade catalítica de Pd/C 10%. A mistura foi mantida sob refluxo por vinte e quatro horas. Ao final desse período o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o catalisador foi removido por filtração em celite. A solução foi concentrada em rotaevaporador e o sólido recristalizado em hexano, obtendo-se 580 mg de **13** (48% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido branco.

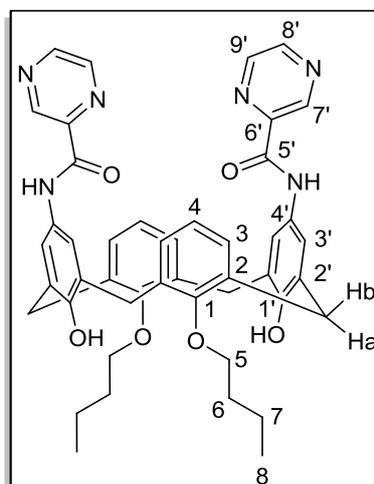
**Temperatura de fusão:** 186 °C - 189 °C

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3400, 3344, 3016, 2960, 2928, 2872, 1616, 1484, 1458, 1382, 1334, 1248, 1198, 1076, 1004, 960, 866, 764.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J$ /Hz), atribuição): 7,63 (s, 2H, OH), 6,91 (d, 4H,  $J_{3,4} = 7,5$ , H<sub>3</sub>), 6,74 (t, 2H,  $J_{4,3} = 7,5$ , H<sub>4</sub>), 4,29 (d, 4H,  $J_{a,b} = 12,5$ , H<sub>a</sub>), 3,97 (t, 4H,  $J_{5,6} = 7,3$ , H<sub>5</sub>), 3,23 (d, 4H,  $J_{b,a} = 12,5$ , H<sub>b</sub>), 2,77 (sl, 4H, NH<sub>2</sub>), 2,03 (q, 4H,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7,3$ , H<sub>6</sub>), 1,73 (sxt, 4H,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7,3$ , H<sub>7</sub>), 1,07 (t, 6H,  $J_{8,7} = 7,3$ , H<sub>8</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 152,42 ( $\text{C}_{1'}$ ), 146,41 ( $\text{C}_1$ ), 138,09 ( $\text{C}_{4'}$ ), 133,87 ( $\text{C}_{2'}$ ), 129,36 ( $\text{C}_2$ ), 129,00 ( $\text{C}_{3'}$ ), 76,74 ( $\text{C}_5$ ), 32,40 ( $\text{C}_6$ ), 31,68 ( $\text{CH}_2$ ), 19,58 ( $\text{C}_7$ ), 14,29 ( $\text{C}_8$ ).

#### 4.2.14. Síntese do 11,23-di-pirazina-2-carboxamida-25,27-dibutoxicalix[4]areno (**14**)



Para a síntese do composto **14** utilizou-se o mesmo procedimento de síntese do composto **9**. Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 350 mg (0,62 mmol) de **13**, 230 mg (1,85 mmol) de pirazina ácido carboxílico e 20 mL de dimetilformamida anidra. O sistema foi fechado, agitado e mantido em uma atmosfera de argônio até a solubilização dos reagentes. Em seguida, adicionaram-se 1,0 g (1,94 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio (Pybop®) seguindo-se da adição de 364  $\mu\text{L}$  (2,09 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante vinte e quatro horas, sendo monitorada por CCD, utilizando-se como eluentes hexano/acetato de etila 1:2, respectivamente. Ao fim da reação, efetuou-se uma extração líquido-líquido com três vezes de 50 mL de clorofórmio. Em seguida, a fase orgânica foi lavada três vezes com 50 mL de solução saturada de carbonato de sódio e duas vezes com 50 mL de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em rotaevaporador. O sólido foi recristalizado com etanol, sob agitação em banho de gelo por uma hora, obtendo-se 415 mg do produto **14** (86% de rendimento).

**Aspecto físico:** sólido esverdeado.

**Temperatura de fusão:** degradação em 267 °C.

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3340, 3058, 2958, 2932, 2872, 1676, 1606, 1542, 1484, 1460, 1432, 1398, 1308, 1248, 1200, 1158, 1116, 1078, 1020, 958, 912, 866, 768, 642.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição): 9,49 (d, 2H,  $J_{7,8'} = 1,4$ ,  $\text{H}_7$ ), 9,47 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8,73 (d, 2H,  $J_{9',8'} = 2,5$ ,  $\text{H}_9$ ), 8,51 (dd, 2H,  $J_{8',7'} = 1,5$ ,  $J_{8',9'} = 2,5$ ,  $\text{H}_{12}$ ), 8,33 (s, 2H, OH), 7,51 (s, 4H,  $\text{H}_{3'}$ ), 7,00 (d, 4H,  $J_{3,4} = 7,6$ ,  $\text{H}_3$ ), 6,76 (t, 2H,  $J_{4,3} = 7,6$ ,  $\text{H}_4$ ), 4,35 (d, 4H,  $J_{a,b} = 12,8$ ,  $\text{H}_a$ ), 4,03 (t, 4H,  $J_{5,6} = 7,5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3,42 (d, 4H,  $J_{b,a} = 12,8$ ,  $\text{H}_b$ ), 2,07 (q, 4H,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7,5$ ,  $\text{H}_6$ ), 1,79 (sxt, 4H,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7,5$ ,  $\text{H}_7$ ), 1,11 (t, 6H,  $J_{8,7} = 7,5$ ,  $\text{H}_8$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 160,29 ( $\text{C}_9$ ), 152,25 ( $\text{C}_{1'}$ ), 150,88 ( $\text{C}_1$ ), 147,41 ( $\text{C}_{11}$ ), 144,93 ( $\text{C}_{13}$ ), 142,46 ( $\text{C}_{12}$ ), 133,36 ( $\text{C}_{2'}$ ), 129,30 ( $\text{C}_{3'}$ ), 128,91 ( $\text{C}_{4'}$ ), 128,86 ( $\text{C}_2$ ), 76,89 ( $\text{C}_5$ ), 32,44 ( $\text{C}_6$ ), 31,65 ( $\text{CH}_2$ ), 19,60 ( $\text{C}_7$ ), 14,29 ( $\text{C}_8$ ).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Neste trabalho foram apresentadas a síntese de quatorze moléculas, sendo os compostos **5**, **9**, **12**, **13** e **14** inéditos na literatura.

Os calix[4]arenos contendo unidades pirazínicas **5**, **9** e **14** apresentaram bons rendimentos em suas etapas de síntese, sendo 50%, 67% e 86%, respectivamente. Seus rendimentos globais de síntese foram 10% (cinco etapas), 5% (cinco etapas) e 3% (seis etapas) respectivamente.

Como perspectivas futuras pretende-se avaliar propriedades de complexação dos compostos **5**, **9** e **14** com metais de transição e avaliar as suas propriedades luminescentes.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> VALEUR, BERNARD. Molecular fluorescence. **digital Encyclopedia of Applied Physics**, p. 477-531, 2003.
- <sup>2</sup> PENELOPE, A. R.; WILLIAMS, J. **Farr's physics for medical imaging**. 2008.
- <sup>3</sup> KALYANI, N. T.; SWART, H.; DHOBLE, S. J. **Principles and applications of organic light emitting diodes (OLEDs)**. Woodhead Publishing, 2017.
- <sup>4</sup> SUPPAN, P. **Principles of photochemistry**. 1973.
- <sup>5</sup> PARKER, C. A. **Photoluminescence of Solutions: with applications to photochemistry and analytical chemistry**. Elsevier Publishing Company, 1968.
- <sup>6</sup> HOLLER, F. JAMES; SKOOG, DOUGLAS A.; CROUCH, STANLEY R. **Principios de análise instrumental**. Bookman, 2009.
- <sup>7</sup> GETZ, M. N.; HANSEN, P. A.; FJELLVÅG, H.; NILSEN, O. Luminescent properties of europium titanium phosphate thin films deposited by atomic layer deposition. **RSC Advances**, v. 7, n. 13, p. 8051-8059, 2017.
- <sup>8</sup> ZHANG, C.; LIN, J. Defect-related luminescent materials: synthesis, emission properties and applications. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 23, p. 7938-7961, 2012.
- <sup>9</sup> CUI, Y., YUE, Y., QIAN, G., CHEN, B. Luminescent functional metal–organic frameworks. **Chemical reviews**, v. 112, n. 2, p. 1126-1162, 2011.
- <sup>10</sup> GUÉRINEAU, V.; ROLLET, M.; VIEL, S.; LEPOITTEVIN, B.; COSTA, L.; AGUET, P. S.; LAURENT, R.; ROGER, P.; GIGMES, D.; MARTINI, C.; HUC, V. The synthesis and characterization of giant Calixarenes. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 113, 2019.
- <sup>11</sup> GUTSCHE, C. D.; LIN, L. Calixarenes 12: the synthesis of functionalized calixarenes. **Tetrahedron**, v. 42, n. 6, p. 1633-1640, 1986.
- <sup>12</sup> ACHELLE, S.; ROBIN-LE GUEN, F. Emission properties of diazines chromophores: Structure-properties relationship. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 348, p. 281-286, 2017.
- <sup>13</sup> LI, M.; YUAN, Y.; CHEN, Y. Acid-induced multicolor fluorescence of pyridazine derivative. **ACS applied materials & interfaces**, v. 10, n. 1, p. 1237-1243, 2017.

- 
- <sup>14</sup> YUASA, J.; FUKUZUMI, S. An OFF–OFF–ON Fluorescence Sensor for Metal Ions in Stepwise Complex Formation of 2, 3, 5, 6-Tetrakis (2-pyridyl) pyrazine with Metal Ions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 50, p. 15976-15977, 2006.
- <sup>15</sup> HAGIMORI, M.; TANIURA, M.; MIZUYAMA, N.; KARIMINE, Y.; KAWAKAMI, S.; SAJI, H.; MUKAI, T. Synthesis of a Novel Pyrazine–Pyridone Biheteroaryl-Based Fluorescence Sensor and Detection of Endogenous Labile Zinc Ions in Lung Cancer Cells. **Sensors**, v. 19, n. 9, p. 2049, 2019.
- <sup>16</sup> VALDO, A. K. S. M.; GUIMARÃES, F. F.; QUEIROZ, L. J.; MAIA, L. J. Q.; SANTANA, R. C.; MARTINS, F. T. A Blue Light Emitting Cadmium Coordination Polymer with 75.4% External Quantum Efficiency. **Journal of the American Chemical Society**, 2019.
- <sup>17</sup> YAMAJI, M.; KATO, S. I.; TOMONARI, K.; MAMIYA, M.; GOTO, K.; OKAMOTO, H.; NAKAMURA, Y.; TANI, F. Blue Fluorescence from BF<sub>2</sub> Complexes of N, O-Benzamide Ligands: Synthesis, Structure, and Photophysical Properties. **Inorganic chemistry**, v. 56, n. 20, p. 12514-12519, 2017.
- <sup>18</sup> HAN, F.; XU, Y.; JIANG, D.; QIN, Y.; CHEN, H. A BODIPY-derived fluorescent probe for cellular pH measurements. **Analytical biochemistry**, v. 435, n. 2, p. 106-113, 2013.
- <sup>19</sup> NEMATI, M.; HOSSEINZADEH, R.; ZADMARD, R.; MOHADJERANI, M. Highly selective colorimetric and fluorescent chemosensor for fluoride based on fluorenone armed calix[4]arene. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 241, p. 690-697, 2017.
- <sup>20</sup> ANSARI, S. A.; MOHAPATRA, P. K.; SENGUPTA, A.; NIKISHKIN, N. I.; HUSKENS, J.; VERBOOM, W. An Insight into the Complexation of Pyrazine-Functionalized Calix[4]arenes with Am<sup>3+</sup> and Eu<sup>3+</sup>–Solvent Extraction and Luminescence Studies in Room-Temperature Ionic Liquids. **European journal of inorganic chemistry**, v. 2014, n. 33, p. 5689-5697, 2014.
- <sup>21</sup> LIANG, Z.; LIU, Z.; GAO, Y. A selective colorimetric chemosensor based on calixarene framework for lanthanide ions-Dy<sup>3+</sup> and Er<sup>3+</sup>. **Tetrahedron letters**, v. 48, n. 20, p. 3587-3590, 2007.

- 
- <sup>22</sup> ULLMANN, S.; HAHN, P.; BLÖMER, L.; MEHNERT, A.; LAUBE, C.; ABEL, B.; KERSTING, B. Dinuclear lanthanide complexes supported by a hybrid salicylaldiminato/calix[4]arene-ligand: synthesis, structure, and magnetic and luminescence properties of (HNEt<sub>3</sub>)[Ln<sub>2</sub>(HL)(L)](Ln= Sm<sup>III</sup>, Eu<sup>III</sup>, Gd<sup>III</sup>, Tb<sup>III</sup>). **Dalton Transactions**, 2019.
- <sup>23</sup> WOHL, A.; MYLO, B. Über die Darstellung von Acrolein. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 45, n. 2, p. 2046-2054, 1912.
- <sup>24</sup> GUTSCHE, C. D. **Calixarenes: an introduction**. Royal Society of Chemistry, 2008.
- <sup>25</sup> BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho: na caracterização de compostos orgânicos**. Ed. UFV, 2008.
- <sup>26</sup> ARDUINI, A.; POCHINI, A.; RAVERBERI, S.; UNGARO, R. *p-t-Butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid*. A water soluble calixarene in a cone structure. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 15, p. 981-982, 1984.
- <sup>27</sup> KÄMMERER, H.; HAPPEL, G.; CAESAR, F. Die spektroskopische untersuchung einer cyclischen, tetrameren verbindung aus p-kresol und formaldehyd. **Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 162, n. 1, p. 179-197, 1972.
- <sup>28</sup> GUTSCHE, C. D. Calixarenes. **Accounts of Chemical Research**, v. 16, n. 5, p. 161-170, 1983.
- <sup>29</sup> PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**, tradução da 5ª edição norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2015.
- <sup>30</sup> IWAMOTO, K.; ARAKI, K.; SHINKAI, S. Conformations and structures of tetra-*O-alkyl-p-tert-butylcalix[4]arenes*. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized?. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 16, p. 4955-4962, 1991.
- <sup>31</sup> MOODIE, R. B.; SCHOFIELD, K. *Ips*o attack in aromatic nitration. **Accounts of Chemical Research**, v. 9, n. 8, p. 287-292, 1976.
- <sup>32</sup> CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry: part A: structure and mechanisms**. Springer Science & Business Media, 2007.

- 
- <sup>33</sup> Smith, K.; Gibbins, T.; Millar, R. W.; Claridge, R. P. A novel method for the nitration of deactivated aromatic compounds. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 16, p. 2753-2758, 2000.
- <sup>34</sup> MOGCK, O.; BÖHMER, V.; FERGUSON, G.; VOGT, W. Selective *ipso*-nitration of *tert*-butylcalix[4]arene 1,3-diethers: X-ray structure of an unexpected side product. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 14, p. 1711-1715, 1996.
- <sup>35</sup> FURST, A.; BERLO, R. C.; HOOTON, S. Hydrazine as a reducing agent for organic compounds (catalytic hydrazine reductions). **Chemical Reviews**, v. 65, n. 1, p. 51-68, 1965.
- <sup>36</sup> ZENG, C. C.; ZHENG, Q. Y.; TANG, Y. L.; HUANG, Z. T. Synthesis of new calix[4]arenes containing nucleoside bases. **Tetrahedron**, v. 59, n. 14, p. 2539-2548, 2003.
- <sup>37</sup> DANILA, C.; BOLTE, M.; BÖHMER, V. 1,3-Alternate calix[4]arenes, selectively functionalized by amino groups. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 3, n. 1, p. 172-184, 2005.
- <sup>38</sup> VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 2, p. 606-631, 2009.
- <sup>39</sup> NUGMANOV, R.; IBRAGIMOVA, R.; BURILOV, V.; KONOVALOV, A.; ANTIPIN, I.; SOLOVIEVA, S. Microwave-assisted alkylation of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene lower rim: The effect of alkyl halides. **Mendeleev Communications**, v. 2, n. 23, p. 113-115, 2013.
- <sup>40</sup> CREAVER, B. S.; GERON, T. L.; MCGINLEY, J.; MOORE, A. M.; TOFTLUND, H. Wide-and narrow-rim functionalised calix[4]arenes: synthesis and characterisation. **Tetrahedron**, v. 62, n. 38, p. 9066-9071, 2006.
- <sup>41</sup> ARORA, L. S.; CHAWLA, H. M.; SHAHID, M.; PANT, N. Synthesis of Distally Substituted Calix[4]arene Dialkyl Ethers in High Yield. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 49, n. 3, p. 228-235, 2017.
- <sup>42</sup> GROOTENHUIS, P. D.; KOLLMAN, P. A.; GROENEN, L. C.; REINHOUDT, D. N.; VAN HUMMEL, G. J.; UGOZZOLI, F.; ANDRETTI, G. D. Computational study of the structural, energetic, and acid-base properties of calix[4]arenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 11, p. 4165-4176, 1990.

- 
- <sup>43</sup> CUNNINGHAM, I. D.; WOOLFALL, M. Deprotonation of calixarenes in acetonitrile. **The Journal of organic chemistry**, v. 70, n. 23, p. 9248-9256, 2005.
- <sup>44</sup> ARAKI, K.; IWAMOTO, K.; SHINKAI, S.; MATSUDA, T. "pKa" of Calixarenes and Analogs in Nonaqueous Solvents. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 12, p. 3480-3485, 1990.
- <sup>45</sup> VERBOOM, W.; DURIE, A.; EGBERINK, R. J.; ASFARI, Z.; REINHOUDT, D. N. *Ips*o nitration of *p*-*tert*-butylcalix[4]arenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 1313-1316, 1992.
- <sup>46</sup> TASHIRO, M.; WATANABE, H.; TSUGE, O. Studies on positional protective groups on aromatic rings I. A new preparative method for halophenols with the *t*-butyl or benzyl group as a protective group. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 6, n. 3, p. 107-115, 1974.
- <sup>47</sup> MAČKOVÁ, MICHAELA; HIML, M., MINÁŘOVÁ, L., LANG, J., LHOTÁK, P. Regioselective deuteration of 25, 27-dialkoxycalix [4] arenes. **Tetrahedron letters**, v. 52, n. 20, p. 2543-2546, 2011.
- <sup>48</sup> GUTSCHE, C.D.; IQBAL, M. *p*-*tert*-Butylcalix[4]arene. **Org Synth**, 68: 234-236, 1990.
- <sup>49</sup> KENIS, P. J.; NOORDMAN, O. F.; SCHÖNHERR, H.; KERVER, E. G.; SNELLINK-RUËL, B. H.; VAN HUMMEL, G. J.; HARKEMA, S.; VORST, C. P. J. M.; HARE, J.; PICKEN, S. J.; ENGERSEN, J. F. J.; HULST N. F.; VANCOSO, G. J.; REINHOUDT, D. N. Supramolecular Materials: Molecular Packing of Tetranitrotetrapropoxycalix[4]arene in Highly Stable Films with Second-Order Nonlinear Optical Properties. **Chemistry—A European Journal**, v. 4, n. 7, p. 1225-1234, 1998.
- <sup>50</sup> SANSONE, F.; DUDIC, M.; DONOFRIO, G.; RIVETTI, C.; BALDINI, L.; CASNATI, A.; UNGARO, R. DNA condensation and cell transfection properties of guanidinium calixarenes: Dependence on macrocycle lipophilicity, size, and conformation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 45, p. 14528-14536, 2006.
- <sup>51</sup> SHAH, R. B.; VALAND, N. N.; SUTARIYA, P. G.; MENON, S. K. Design, synthesis and characterization of quinoline–pyrimidine linked calix[4]arene

---

scaffolds as anti-malarial agents. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 84, n. 1-2, p. 173-178, 2016.

<sup>52</sup> CASNATI, A.; POCHINI, A.; UNGARO, R.; UGOZZOLI, F.; ARNAUD, F.; FANNI, S.; REINHOUDT, D. N. Synthesis, complexation, and membrane transport studies of 1,3-alternate calix[4]arene-crown-6 conformers: a new class of cesium selective ionophores. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 10, p. 2767-2777, 1995.

<sup>53</sup> KIM, J. S.; YU, I. Y.; PANG, J. H.; KIM, J. K.; LEE, Y. I.; LEE, K. W.; OH, W. Z. New calix[4]arene dibenzocrown ethers for selective sensing of cesium ion in an aqueous environment. **Microchemical journal**, v. 58, n. 2, p. 225-235, 1998.

<sup>54</sup> VERBOOM, W.; DATTA, S.; ASFARI, Z.; HARKEMA, S.; REINHOUDT, D. N. Tetra-O-alkylated calix[4]arenes in the 1,3-alternate conformation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 20, p. 5394-5398, 1992.

<sup>55</sup> BOTHA, F.; BUDKA, J.; EIGNER, V.; HUDEČEK, O.; VRZAL, L.; CÍSAŘOVÁ, I.; LHOTÁK, P. Recognition of chiral anions using calix[4]arene-based ureido receptor in the 1,3-alternate conformation. **Tetrahedron**, v. 70, n. 2, p. 477-483, 2014.