

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Instituto de Ciências Exatas**

**Programa de Pós-Graduação em Química**

Guilherme Martins Fernandes

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO DERIVADO CALIX[4]ARENO  
FUNCIONALIZADO COM O GRUPAMENTO OXAMATO: potenciais aplicações como  
agente complexante**

**Belo Horizonte**

**2025**

UFMG/ICEX/DQ, 1.637  
D. 890

Guilherme Martins Fernandes

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO DERIVADO CALIX[4]ARENO  
FUNCIONALIZADO COM O GRUPAMENTO OXAMATO: potenciais aplicações como  
agente complexante**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Química da Universidade Federal  
de Minas Gerais, como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: Cleiton Moreira da Silva

**Belo Horizonte**

**2025**

Ficha Catalográfica

F363s  
2025  
D

Fernandes, Guilherme Martins.  
Síntese e caracterização de um novo derivado calix[4]areno funcionalizado com o grupamento oxamato [manuscrito] : potenciais aplicações como agente complexante / Guilherme Martins Fernandes. 2025.  
107 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Cleiton Moreira da Silva.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.  
Bibliografia: f. 104-107.

1. Química orgânica – Teses. 2. Síntese orgânica – Teses. 3. Calixarenos – Teses. 4. Compostos de coordenação – Teses. 5. Espectroscopia de infravermelho – Teses. 6. Ressonância magnética nuclear – Teses. 7. Espectrometria de massa – Teses. 8. Química supramolecular – Teses. I. Silva, Cleiton Moreira da, Orientador. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**"Síntese e caracterização de um novo derivado calix[4]areno funcionalizado com o grupamento oxamato: potenciais aplicações como agente complexante"**

**Guilherme Martins Fernandes**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Cleiton Moreira da Silva - Orientador  
UFMG

Prof. Inácio Luduvico  
UFV

Profa. Rosemeire Brondi Alves  
UFMG

Belo Horizonte, 31 de janeiro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Moreira da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 06/02/2025, às 12:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Inácio Luduvico, Usuário Externo**, em 09/02/2025, às 21:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosemeire Brondi Alves, Professora do Magistério Superior**, em 11/02/2025, às 08:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3918980** e o código CRC **10132ACD**.

*A Deus.  
Aos meus queridos pais e irmãos.  
Á minha amada namorada, Livia.  
Aos meus fiéis amigos.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder a oportunidade de realizar este sonho de cursar a Pós-Graduação e desenvolver este trabalho, sempre me guiando e protegendo.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realizar este trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, pelo apoio financeiro e concessão de bolsas de estudo. Ao Núcleo de Extensão do Departamento de Química da UFMG, especialmente ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LAREMAR) e ao Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas, pelo suporte na caracterização estrutural dos compostos.

Ao meu orientador, Dr. Cleiton Moreira da Silva, pela parceria, confiança e pelos inúmeros ensinamentos e conselhos que contribuíram para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal.

Ao Prof. Dr. Ângelo de Fátima, por toda a sabedoria e experiência compartilhadas durante este período de formação.

Aos meus amigos do Grupo de Estudo de Química Orgânica e Biologia (GEQOB), por toda a ajuda no desenvolvimento deste trabalho e pela fiel companhia em todos os momentos.

À minha querida mãe, Luzia Fernandes, por todas as orações a Deus, que me fortalecem e me fazem crescer a cada dia.

Ao meu querido pai, Nelson Moreira, pela criação que me foi dada e que hoje me ilumina do céu.

À minha amada namorada, Lívia Martins, por todo o seu amor, cuidado e por ser meu amparo em todos os momentos.

Ao meu amigo André Montijo, pela parceria ao longo de todo o processo e por me incentivar a ingressar no programa de Pós-Graduação.

## RESUMO

O calix[4]areno é menor composto da classe dos calixarenos, estruturalmente formado por quatro unidades fenólicas ligadas na posição *orto* por pontes metilênicas. Em suma, os calixarenos são excelentes plataformas de construção, uma vez que possuem estruturas simples, estáveis, de fácil funcionalização e precursores de baixo custo. Diante da emergente demanda por novos materiais tecnológicos voltados a aplicações industriais e medicinais, neste trabalho propomos a síntese e o estudo das propriedades do calix[4]areno funcionalizado com o grupo oxamato. Os compostos à base de oxamato vêm se destacando no campo da Química de Coordenação, em especial na exploração de complexos com propriedades magnéticas e luminescentes. O oxamato é um agente complexante versátil, que, por meio de sua estrutura composta por grupos funcionais amida e ácido carboxílico, abre possibilidade para coordenar diversos metais de forma bidentada, além de formar complexos polinucleares. Nesse contexto, foi realizado o desenvolvimento de um novo calix[4]areno contendo quatro unidades de ácido oxâmico na coroa superior de sua estrutura, alcançado por meio de uma rota de síntese de seis etapas, partindo do *p-terc*-butilfenol. Além disso, foi sintetizado o ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético por meio de uma rota de síntese em quatro etapas, partindo do *p*-nitrofenol. Esse composto foi desenvolvido como parâmetro para avaliar, no futuro, a influência do tetrâmero cíclico na coordenação de metais em comparação com seu respectivo monômero. De acordo com os resultados obtidos na etapa sintética e na caracterização por espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear e espectroscopia de massas de alta resolução, foi possível obter o ácido *p*-oxâmico-butoxicalix[4]areno com rendimento global de 12%.

Palavras-Chave: calix[4]areno; oxamato; calixareno-oxamato.

## ABSTRACT

The calix[4]arene is the smallest compound of the calixarene class, structurally composed of four phenolic units linked at the ortho position by methylene bridges. In summary, calixarenes are excellent construction platforms, as they have simple, stable structures, are easily functionalized, and are derived from low-cost precursors. Given the emerging demand for new technological materials aimed at industrial and medicinal applications, this work proposes the synthesis and study of the properties of calix[4]arene functionalized with the oxamate group. Oxamate-based compounds have gained prominence in the field of Coordination Chemistry, particularly in the exploration of complexes with magnetic and luminescent properties. Oxamate is a versatile complexing agent that, through its structure composed of amide and carboxylic acid functional groups, enables the coordination of various metals in a bidentate manner and the formation of polynuclear complexes. In this context, we developed a new calix[4]arene containing four oxamic acid units on the upper rim of its structure, achieved through a six-step synthesis route starting from p-tert-butylphenol. Additionally, 2-((4-butoxyphenyl)amino)-2-oxoacetic acid was synthesized via a four-step synthesis route starting from p-nitrophenol. This compound was developed as a reference to assess, in the future, the influence of the cyclic tetramer on metal coordination compared to its respective monomer. Based on the results obtained in the synthetic stage and characterization by infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance, and high-resolution mass spectrometry, p-oxamic-butoxycalix[4]arene was successfully obtained with an overall yield of 12%.

Keywords: calix[4]arene; oxamate; calixarene-oxamate.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura genérica do calix[n]areno e Calix-Crater. ....	13
<b>Figura 2:</b> Sítios ativos do calix[n]areno. ....	14
<b>Figura 3:</b> Conformações do calix[4]areno. ....	15
<b>Figura 4:</b> Cocrystalização calix[4]areno-resveratrol. ....	16
<b>Figura 5:</b> Calix[4]areno-pirazinamida. ....	17
<b>Figura 6:</b> Calix[4]areno-Aldimina. ....	18
<b>Figura 7:</b> Complexo dinuclear formado a partir do mono- <i>O</i> -propargil-calix[4]areno. ....	20
<b>Figura 8:</b> Derivado de Calix[4]areno-Éter de Coroa. ....	20
<b>Figura 9:</b> Sistema de detecção do itraconazol. ....	21
<b>Figura 10:</b> Estrutura química do ácido oxâmico. ....	22
<b>Figura 11:</b> Ligantes a base de oxamato. ....	23
<b>Figura 12:</b> Estrutura molecular da unidade $[\mu\text{-O}\{\text{Fe}(\text{DMSO})(\text{H}_2\text{edpba})\}_2]$ . ....	24
<b>Figura 13:</b> Estrutura molecular do polímero $[\text{Eu}(\text{Hmpa})_3(\text{DMSO})_2]_n$ . ....	25
<b>Figura 14:</b> Estrutura do polímero $n\text{-Bu}_4\text{N}[\text{Ln}(\text{Htmpa})_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{DMSO} \cdot y\text{H}_2\text{O}$ . ....	27
<b>Figura 15:</b> Tioalix[4]areno e calix[4]areno funcionalizados com ácido oxâmico. ....	27
<b>Figura 16:</b> Estrutura química do ácido <i>p</i> -tetraoxâmico-tetrabutoxicalix[4]areno ( <b>6</b> ). ....	29
<b>Figura 17:</b> Estrutura química do ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético ( <b>10</b> ). ....	29
<b>Figura 18:</b> Cinturão de ligação de hidrogênio e estabilização da conformação cone. ....	33
<b>Figura 19:</b> Espectro na região do infravermelho do composto <b>1</b> (ATR). ....	35
<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz). ....	36
<b>Figura 21:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>1</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)...	37
<b>Figura 22:</b> Estabilização do ânion correspondente ao <i>p</i> -terc-butilcalix[4]areno. ....	39
<b>Figura 23:</b> Espectro na região do Infravermelho do composto <b>2</b> (ATR). ....	42
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz). ....	43
<b>Figura 25:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)...	44
<b>Figura 26:</b> Espectro na região do infravermelho do composto <b>3</b> (ATR). ....	49
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz). ....	50
<b>Figura 28:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>3</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)...	51
<b>Figura 29:</b> Espectro na região do Infravermelho do composto <b>4</b> (ATR). ....	54
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz). ....	55

<b>Figura 31:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>4</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)...	56
<b>Figura 32:</b> Espectro na região do Infravermelho do composto <b>5</b> (ATR). ....	60
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz). ....	61
<b>Figura 34:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>5</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz). ...	62
<b>Figura 35:</b> Espectro na região do Infravermelho do composto <b>6</b> (ATR). ....	66
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>6</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).....	67
<b>Figura 37:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>6</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz). .....	68
<b>Figura 38:</b> Espectro de massas de alta resolução usando ESI ( $m/z$ 120-300) do composto <b>6</b> . ....	69
<b>Figura 39:</b> Espectro na região do Infravermelho do composto <b>7</b> (ATR). ....	73
<b>Figura 40:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).....	74
<b>Figura 41:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>7</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz). .....	75
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz). ....	78
<b>Figura 43:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)...	79
<b>Figura 44:</b> Espectro na região do Infravermelho do composto <b>9</b> (ATR). ....	82
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz). ....	83
<b>Figura 46:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>9</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)...	84
<b>Figura 47:</b> Espectro na região do Infravermelho do composto <b>10</b> (ATR). ....	87
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).....	88
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (a) e DEPT 135 (b) do composto <b>10</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz). .....	89
<b>Figura 50:</b> Espectro de massas de alta resolução usando ESI ( $m/z$ 120-300) do composto <b>10</b> ....	90

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Catalisadores a base de ácido <i>p</i> -sulfônico-calix[ <i>n</i> ]areno. ....	19
<b>Esquema 2:</b> Síntese do ácido <i>p</i> -tetraoxâmico-tetrabutocalix[4]areno.....	30
<b>Esquema 3:</b> Reação de obtenção do <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno <b>1</b> .....	31
<b>Esquema 4:</b> Mecanismo de reação para formação do composto <b>1</b> .....	32
<b>Esquema 5:</b> Reação de obtenção do <i>p-terc</i> -butil-butoxicalix[4]areno <b>2</b> .....	38
<b>Esquema 6:</b> Mecanismo de reação da obtenção do composto <b>2</b> . ....	39
<b>Esquema 7:</b> Reação de obtenção do <i>p</i> -nitro-butoxicalix[4]areno <b>3</b> . ....	45
<b>Esquema 8:</b> Mecanismo de reação da formação do composto <b>3</b> .....	47
<b>Esquema 9:</b> Reação de obtenção do <i>p</i> -amino-butoxicalix[4]areno <b>4</b> .....	52
<b>Esquema 10:</b> Reação de obtenção do <i>p</i> -etil-oxamato-butoxicalix[4]areno <b>5</b> .....	57
<b>Esquema 11:</b> Mecanismo de reação da formação do composto <b>5</b> .....	58
<b>Esquema 12:</b> Reação de obtenção do ácido <i>p</i> -oxâmico-butoxicalix[4]areno <b>6</b> . ....	63
<b>Esquema 13:</b> Mecanismo de reação da obtenção do composto <b>6</b> . ....	64
<b>Esquema 14:</b> Síntese do Ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético. ....	70
<b>Esquema 15:</b> Reação de obtenção do <i>p</i> -nitro-butoxibenzeno <b>7</b> . ....	70
<b>Esquema 16:</b> Reação de obtenção do <i>p</i> -amino-butoxibenzeno <b>8</b> .....	76
<b>Esquema 17:</b> Reação de obtenção do etil 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacetato <b>9</b> . ....	80
<b>Esquema 18:</b> Reação de obtenção do Ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético <b>9</b> .....	85

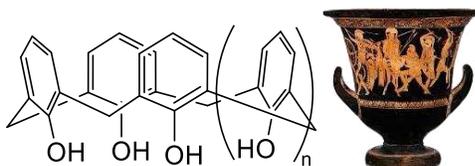
## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
1.1. Calix[4]areno .....	13
1.2. Compostos a base de Oxamato.....	21
2. OBJETIVO.....	29
2.1. Objetivos Gerais .....	29
2.2. Objetivos Específicos.....	29
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
3.1. Síntese do novo derivado calix[4]areno-ácido oxâmico .....	30
3.2. Síntese do ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético.....	70
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	91
4.1. Considerações Gerais .....	91
4.2. Metodologia de síntese.....	91
5. CONCLUSÃO .....	103
Referências .....	104

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Calix[4]areno

Os calixarenos são compostos macrocíclicos formados pela condensação de fenóis unidos nas posições *orto* por grupos metilênicos (-CH<sub>2</sub>-), conforme ilustrado na Figura 1 (Alvarenga *et al.*, 2022). A nomenclatura usual foi proposta por David Gutsche na década de 1970, devido à semelhança do macrociclo formado por quatro unidades fenólicas em sua conformação em cone com o cálice grego, chamado “calix-crater” (Figura 1). Assim, o prefixo “calix” refere-se ao cálice, enquanto o sufixo “areno” está relacionado aos compostos aromáticos. Além disso, o número entre colchetes indica a quantidade de unidades aromáticas presentes na estrutura. Por exemplo, o calix[4]areno possui quatro unidades aromáticas em sua composição (Gutsche *et al.*, 1981).

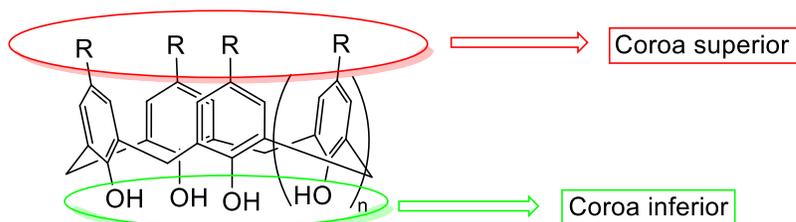


**Figura 1:** Estrutura genérica do calix[n]areno e Calix-Crater.

Sua descoberta foi precedida por diversos acontecimentos, dentre eles o estudo realizado por Zinke e Ziegler em 1941. Os autores, com o objetivo de investigar as etapas do processo de cura da resina Baquelite, analisaram a reação entre o *p-terc*-butilfenol, formaldeído e hidróxido de sódio em óleo de linhaça a 200°C. A reação originou um produto inicialmente indesejado, que, em 1944, foi identificado como o tetrâmero cíclico *p-terc*-butilcalix[4]areno. Posteriormente, na década de 1980, com a elucidação estrutural e o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética via ciclocondensação direta proposta por Gutsche, despertou-se grande interesse científico nos calixarenos e suas aplicações (Gutsche, 2008).

A síntese proposta por Gutsche baseia-se em uma reação do tipo *one pot*, que envolve a formação direta do *p-terc*-butilcalix[4]areno via ciclocondensação. Nessa reação, o *p-terc*-butilfenol reage diretamente com formaldeído em meio básico, podendo gerar preferencialmente macrocíclicos contendo 4, 6 ou 8 unidades fenólicas. As condições de reação, como temperatura, tempo, concentração de reagentes e tipo de base utilizada, influenciam a seletividade do calixareno formado (Gutsche *et al.*, 1981). Recentemente, foi relatada a síntese de calixarenos gigantes contendo até 90 unidades fenólicas utilizando bases maiores, como hidróxido de rubídio e césio (Guérineau *et al.*, 2019).

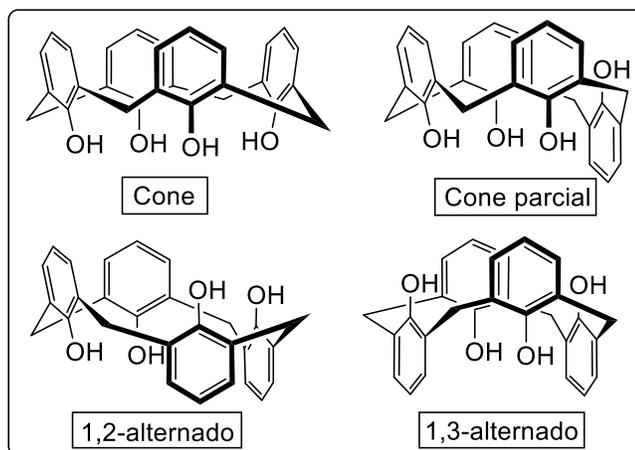
Os sítios ativos dos calixarenos são denominados coroa superior e coroa inferior da plataforma (Figura 2). A coroa inferior é definida como a região onde está localizada a hidroxila fenólica, enquanto a coroa superior corresponde à região oposta à hidroxila, como a posição *para* em relação à hidroxila das unidades fenólicas.



**Figura 2:** Sítios ativos do calix[n]areno.

Devido ao fato dos calixarenos serem obtidos em poucas etapas de síntese, a partir de precursores de baixo custo, e poderem ser facilmente funcionalizados em ambas as faces de sua coroa, eles se destacam como excelentes plataformas de construção (Guérineau *et al.*, 2019; Sliwa and Girek, 2010). A química reacional dos calixarenos apresenta grande versatilidade no desenvolvimento de inúmeros compostos, estes têm mostrado grande potencial para diversas aplicações, como mimetizadores enzimáticos, transportadores seletivos de íons ou moléculas por meio de complexos supramoleculares do tipo hospedeiro-hóspede, sinalizadores moleculares e sensores de metais (McMahon *et al.*, 2023; Hanna *et al.*, 2003).

O calix[4]areno é o composto mais simples e comum da família dos calixarenos (Zeller *et al.*, 2004). Ele pode existir em quatro conformações distintas: cone, cone parcial, 1,2-alternada e 1,3-alternada, conforme ilustrado na Figura 3 (p. 15). Sua estrutura, sem modificações, permite livre mudança conformacional da plataforma. Essa mudança ocorre devido à rotação livre da coroa inferior sobre o centro do macrociclo, característica associada à rotação do tipo C-2/C-6. No entanto, essa conformação livre pode ser restringida pela funcionalização da estrutura, induzindo a estabilidade de uma conformação específica (Iqbal *et al.*, 1987; Iwamoto *et al.*, 1991). Assim, a química dos calixarenos torna-se ainda mais extraordinária, abrindo possibilidades para o desenvolvimento de inúmeras plataformas estruturais com grupos funcionais dispostos de formas espaciais diferentes.



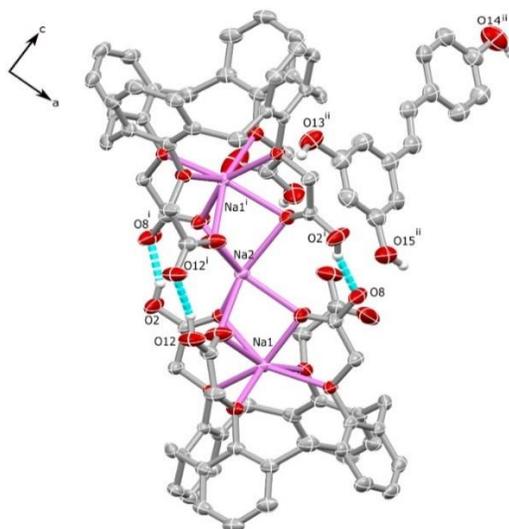
**Figura 3:** Conformações do calix[4]areno.

Dentre as inúmeras propriedades dos calixarenos, destaca-se seu uso na química de coordenação, atuando como ligantes em inúmeros complexos metálicos. Por serem moléculas estruturalmente bem organizadas, com cavidades pré-formadas e grupos doadores de elétrons, os calixarenos são úteis no reconhecimento de espécies moleculares e iônicas. Devido à simplicidade estrutural, muitos trabalhos na área de química de coordenação utilizam o calix[4]areno e seus derivados como agentes complexantes (Creaven, Donlon and McGinley, 2009).

A funcionalização do calix[4]areno pode ser realizada de forma seletiva, tanto na coroa superior quanto na inferior, permitindo a redução da mobilidade conformacional e o direcionamento da química supramolecular conforme os grupos inseridos e o complexo formado. Além disso, a cavidade presente na plataforma atua como hospedeira para diversos núcleos, sendo aplicável em tecnologias como carregamento de fármacos, encapsulamento de íons metálicos, sistemas catalíticos, entre outros (Chinta, Ramanujam and Rao, 2012; Creaven, Donlon and McGinley, 2009)

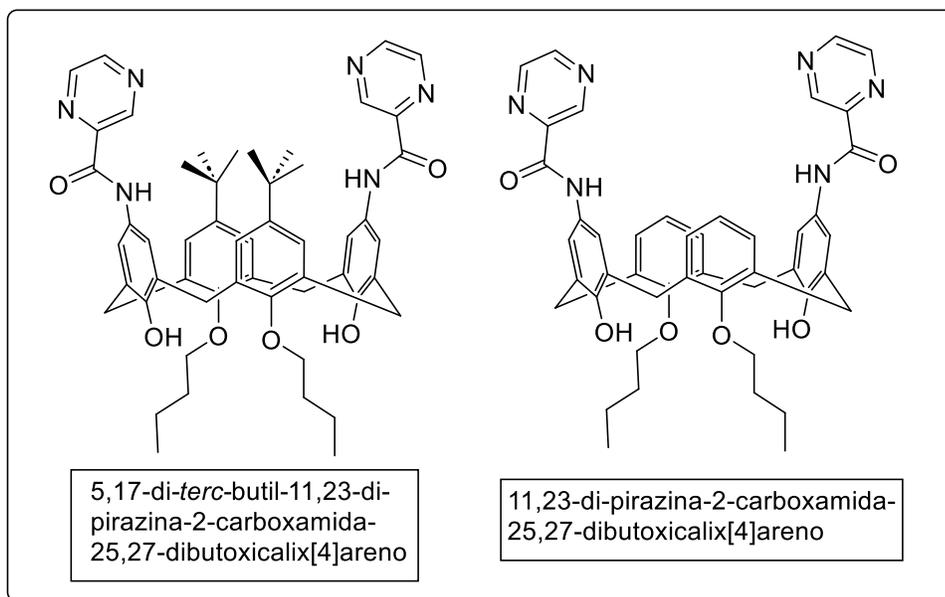
Recentemente, nosso grupo de pesquisa tem trabalhado com a química dos calixarenos, explorando suas propriedades e as de seus derivados. Um exemplo deste é o estudo relatado por Alvarenga e colaboradores (2025), no qual utiliza-se do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno (Figura 4, p. 16) como coformador na cocristalização do resveratrol, visando melhorar a solubilidade da substância. O resveratrol é um suplemento alimentar natural presente em diversos tipos de alimentos, como por exemplo a uva. O seu consumo apresenta diversos benefícios para a saúde humana, como ação antioxidante, antibacteriana, antifúngica e anticancerígenas. No entanto, o resveratrol apresenta alguns limitantes que atrapalham exploração de seus benefícios, no qual pode-se destacar a sua baixa solubilidade em fase aquosa e suas degradações como isomerização

induzida pela luz, auto-oxidação, metabolismo rápido e alterações químicas facilmente induzidas no pH. A cocristalização é uma técnica que promove melhorias em diversas propriedades de fármacos, como aumento da estabilidade, solubilidade e controle no sistema de liberação. A técnica consiste na combinação de duas substâncias em uma única estrutura cristalina. Nesse contexto, a escolha do calix[4]areno baseou-se em sua capacidade hospedeira para formação de cocristais. O cocristal calix[4]areno-resveratrol formado, foi caracterizado por difração de raios X, e testes de solubilidade indicaram um aumento de até duas vezes do resveratrol puro.



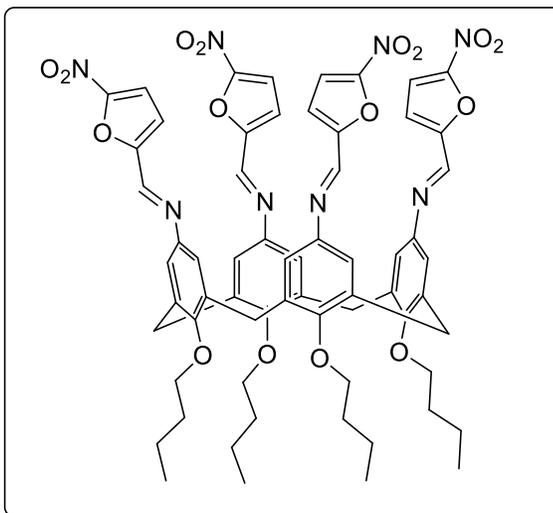
**Figura 4:** Cocristalização calix[4]areno-resveratrol.

O estudo descrito por Alvarenga e colaboradores (2022) abordou a síntese de uma plataforma de calix[4]areno funcionalizada com o grupamento pirazinamida, com o objetivo de investigar suas propriedades luminescentes, visando o desenvolvimento de um novo sensor óptico baseado em reconhecimento molecular. Neste trabalho, foram sintetizados os compostos 5,17-di-*tert*-butil-11,23-di-pirazina-2-carboxamida-25,27-dibutoxicalix[4]areno e 11,23-di-pirazina-2-carboxamida-25,27-dibutoxicalix[4]areno (Figura 5, p. 17), e avaliadas suas respectivas propriedades luminescentes. Como resultado, foi observada uma emissão máxima em torno de 500 nm, embora com baixa taxa de conversão de luz.



**Figura 5:** Calix[4]areno-pirazinamida.

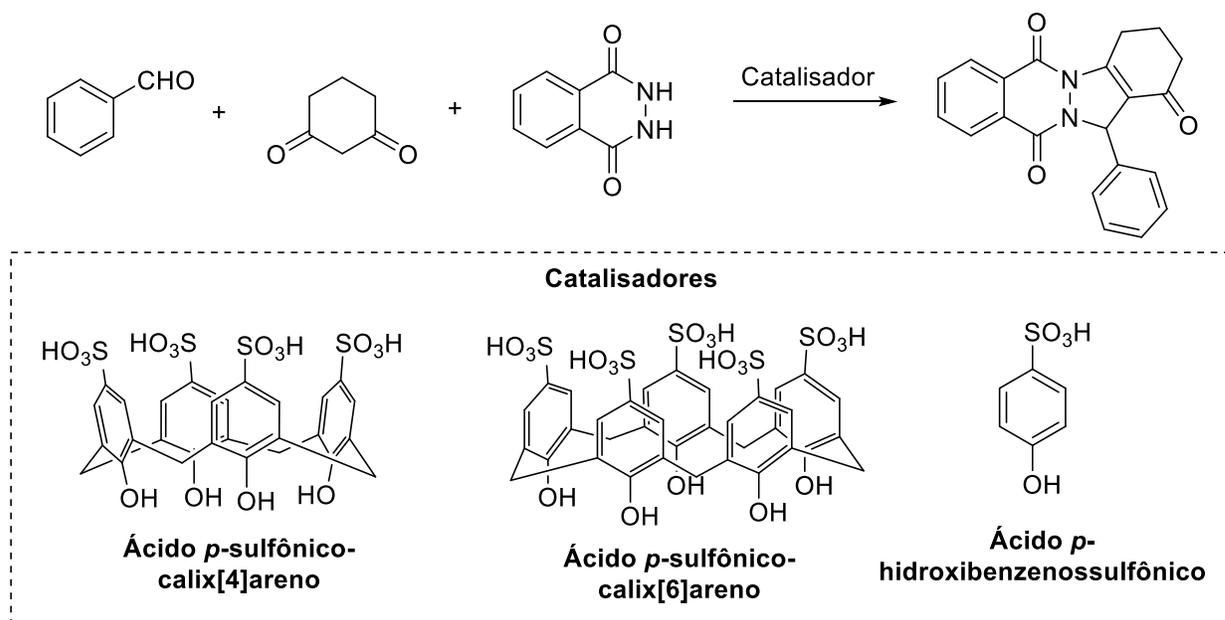
Derivados de calix[4]arenos também foram explorados no campo da química medicinal. Um exemplo disso é o trabalho de Da Silva e colaboradores (2019) que realizou a síntese de calixarenos e avaliou as atividades antifúngicas contra cepas de *Candida*. O desenvolvimento desse trabalho baseou-se na funcionalização da coroa superior do calix[4]areno com quatro grupos aldiminas. Além dos derivados de calix[4]areno, também foram sintetizadas unidades monoméricas correspondentes aos respectivos calix[4]areno-aldeídos, utilizadas como padrão de comparação. Neste estudo, foi demonstrado o alto potencial inibitório das espécies calix[4]areno-aldeídos, que apresentaram uma ação antifúngica extremamente superior à das unidades monoméricas correspondentes. Além do mais, a plataforma funcionalizada com o grupo nitrofurano (Figura 6, p. 18) exibiu resultados comparáveis ao composto de referência, fluconazol.



**Figura 6:** Calix[4]areno-Aldimina.

Outro trabalho realizado pelo nosso grupo foi descrito por Rego e colaboradores (2019), no qual foi utilizado o ácido *p*-sulfônico-calix[4]areno como catalisador na reação multicomponente para a formação de ftalazinas. Nesse estudo, foi abordada a síntese de trionas de ftalazina e a avaliação de suas propriedades anticancerígenas. Além disso, foi investigado o uso do ácido *p*-sulfônico-calix[4]areno e do ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno como catalisadores na reação multicomponente (Esquema 1, p. 19). Neste trabalho foi obtido o produto de interesse utilizando o derivado de calix[4]areno, com rendimentos de até 94%. Contudo, ao substituir o catalisador pelo derivado de calix[6]areno, o rendimento reduziu para valores inferiores a 40%.

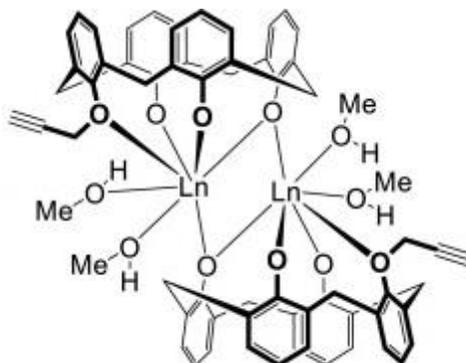
Para fins comparativos, o mesmo estudo foi realizado utilizando a unidade monomérica do ácido *p*-sulfônico-calix[*n*]areno, o ácido *p*-hidroxibenzenossulfônico e a reação sem o uso de catalisador. Os resultados mostraram que quando o ácido *p*-hidroxibenzenossulfônico foi utilizado como catalisador, a reação não apresentou rendimento comparável ao calix[4]areno, evidenciando a influência estrutural da plataforma no processo catalítico. Por fim, foi identificado que a reação, na ausência de catalisadores, não formou o produto de interesse (Rego *et al.*, 2019).



**Esquema 1:** Catalisadores a base de ácido *p*-sulfônico-calix[*n*]areno.

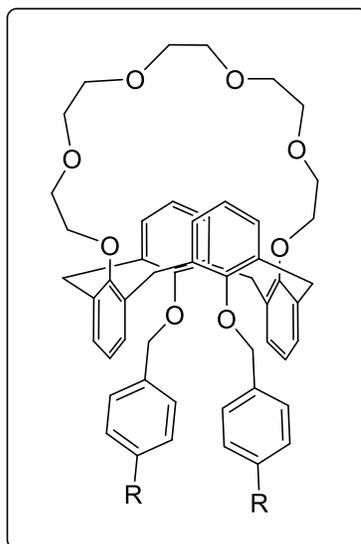
O estudo do calix[4]areno e seus derivados tem sido amplamente explorado por diversos grupos de pesquisa, como destacado no artigo de revisão de Creaven, Donlon e McGinley (2009). Neste artigo são descritos vários trabalhos com derivados de calix[4]arenos funcionalizados na coroa inferior e classificados de acordo com suas aplicações como: aplicações biológicas, catálise, complexação, detecção eletroquímica, transferência de energia e entre outros. Outro artigo relevante de revisão é o de Chinta, Ramanujam e Rao (2012), que aborda os aspectos estruturais dos complexos de íons metálicos formados pelo calix[4]areno e seus derivados. Nesse estudo, os autores relatam diversos complexos metálicos envolvendo diferentes classes de metais, como alcalinos, alcalino-terrosos, de transição e lantanídeos.

Trabalhos mais recentes demonstram o interesse atual da comunidade científica pelo estudo dos calix[4]arenos, como o descrito por Taut e colaboradores (2024). Os autores deste estudo exploraram o uso do 25-(2-propiniloxi)-26,27,28-triidroxi-calix[4]areno, o mono-O-propargil-calix[4]areno, como ligante na coordenação de cátions metálicos de lantanídeos ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  e  $\text{Tm}^{3+}$ ), resultando na formação de complexos dinucleares (Figura 7, p. 20) com propriedades magnéticas de caráter antiferromagnético.



**Figura 7:** Complexo dinuclear formado a partir do mono-*O*-propargil-calix[4]areno.

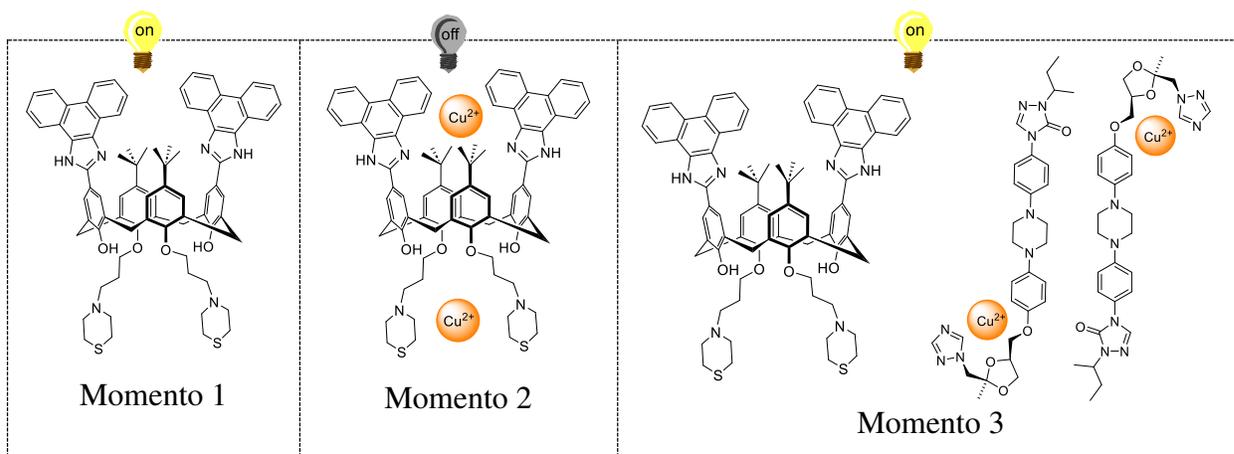
Wang e colaboradores (2024) com o objetivo de remover isótopos radioativos de césio ( $^{137}\text{Cs}$  e  $^{135}\text{Cs}$ ) presentes em resíduos de combustível nuclear irradiado, sintetizaram quatro compostos à base de calix[4]arenos funcionalizados com éter de coroa, utilizados como agentes complexantes para extrair esses resíduos (Figura 8). No reprocessamento de combustível nuclear irradiado, que visa a obtenção de urânio (U) e plutônio (Pu), são gerados resíduos de fissão, como o radionuclídeo  $^{137}\text{Cs}$ . Esse resíduo é extremamente prejudicial à saúde humana e ao ambiente, tornando sua remoção fundamental para o descarte seguro de resíduos nucleares. Como resultado do trabalho de Wang e colaboradores, foi observada a remoção de 99,9% de Cs presentes nos resíduos, por meio da complexação com ligantes de calix[4]areno-éter de coroa.



**Figura 8:** Derivado de Calix[4]areno-Éter de Coroa.

Outro estudo interessante envolvendo derivados de calix[4]areno é descrito no trabalho desenvolvido por Akceylan e colaboradores (2022). Nele, os autores relatam o uso de um composto derivado de calix[4]areno como sensor óptico para a detecção de itraconazol (Figura 9, p. 21). O

itraconazol é um fármaco antifúngico amplamente utilizado, mas também um micropoluente, causador de desregulação endócrina e do retardo no crescimento de plantas. Neste trabalho, é proposto um sensor óptico formado a partir da coordenação de um derivado de calix[4]areno com dois cátions  $\text{Cu}^{2+}$ . O derivado de calix[4]areno utilizado possui propriedades fluorescentes, ilustrada pela lâmpada acesa (amarela) no momento 1. O cátion  $\text{Cu}^{2+}$  atua como inibidor da luminescência, assim, o complexo formado a partir de calix[4]areno- $\text{Cu}(\text{II})$  não é capaz de emitir energia luminosa, conforme ilustrado no momento 2, com a lâmpada apagada (cinza). Quando esse complexo é exposto a uma matriz contendo itraconazol, o fármaco atua como sequestrador de cátions metálicos, liberando a espécie luminescente de calix[4]areno no meio, funcionando como sensor, conforme mostrado no momento 3. Dessa forma, é possível detectar e quantificar a presença do itraconazol no meio, de acordo com o comprimento de onda emitido pelo calix[4]areno fluorescente livre no sistema. Como resultado do estudo, o limite de detecção e o limite de quantificação foram determinados em  $3,34 \mu\text{g/L}$  e  $11,1 \mu\text{g/L}$ , respectivamente, para o itraconazol.

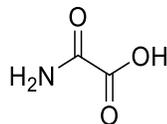


**Figura 9:** Sistema de detecção do itraconazol.

## 1.2. Compostos a base de Oxamato

O ligante oxamato é a espécie iônica derivada do ácido oxâmico, composto por uma estrutura química que combina as funções orgânicas amida e ácido carboxílico, conforme ilustrado na Figura 10 (p. 22). Devido às suas características estruturais, os compostos derivados de oxamato podem se ligar facilmente a diferentes tipos de centros de coordenação por meio de ligações não covalentes. Estes apresentam grande flexibilidade de ligação, podendo realizar diversos tipos de coordenação por meio do átomo de nitrogênio ou dos três átomos de oxigênio. Assim, esses compostos possuem elevado potencial na química inorgânica/de coordenação, com aplicações em

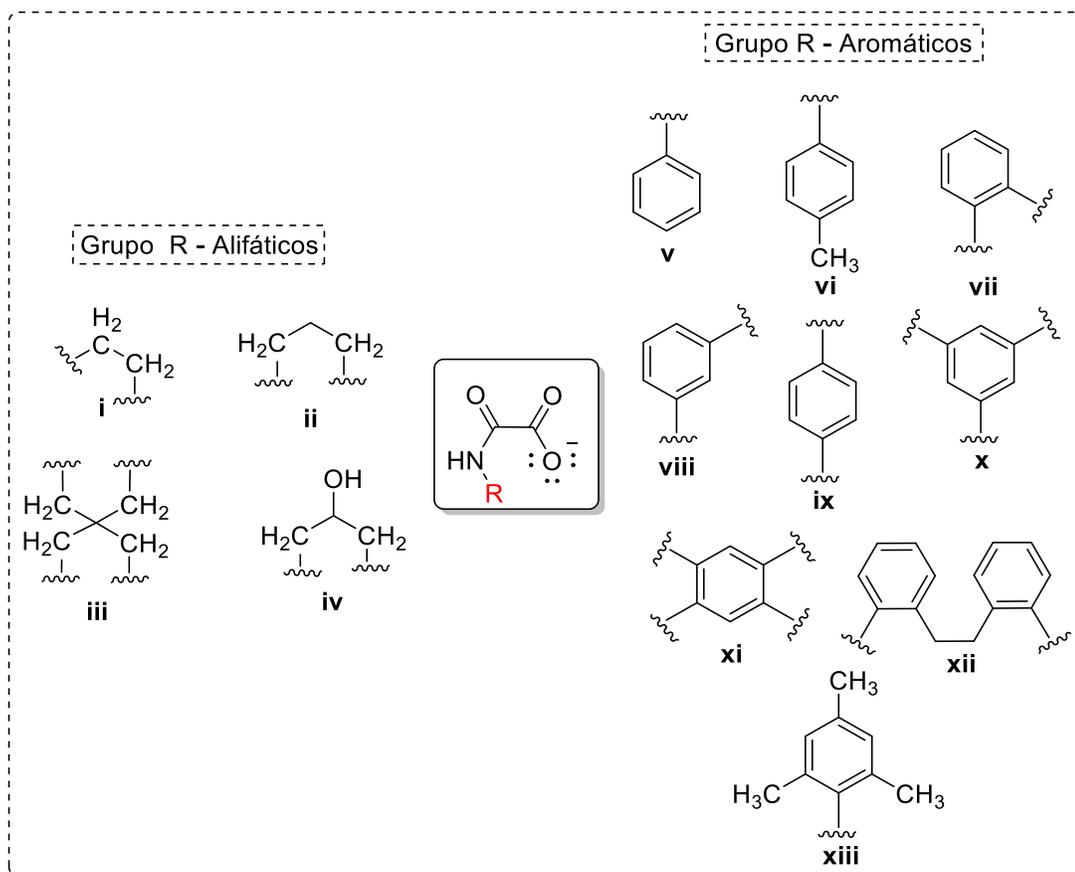
áreas como propriedades magnéticas, luminescentes, catalíticas e medicinais (Perlepes *et al.*, 1981; Novosad *et al.*, 2000; Diogo *et al.*, 2024).



**Figura 10:** Estrutura química do ácido oxâmico.

Uma das principais vantagens do oxamato é sua capacidade de coordenar metais de transição e lantanídeos. A forma de coordenação desses ligantes podem ser variadas, dependendo da estrutura, quando se tem até dois ânions oxamatos, a espécie ligante pode coordenar de forma tetradentada ao centro de coordenação (Novosad *et al.*, 2000).

Com o aumento da demanda por materiais capazes de atender necessidades humanas, como dispositivos tecnológicos que respondam a estímulos externos, como luz e campo magnético, ou para avanços medicinais, a obtenção de novos compostos é fundamental. Nesse contexto, pesquisas em todo o mundo têm explorado os compostos de oxamato como blocos de construção de novas estruturas. Um caminho promissor envolve a modificação química do grupo amídico, permitindo a incorporação de grupos aromáticos ou alifáticos. Essas alterações, além de modificar propriedades estruturais, também influenciam as propriedades físicas e químicas do composto de coordenação gerado, ampliando a versatilidade do ligante oxamato. Atualmente, há diversos tipos de ligantes à base de oxamato amplamente utilizados no desenvolvimento de inúmeras plataformas, como ilustrado na Figura 11 (p. 23) (Do Pim, 2016; Da Silveira *et al.*, 2023).

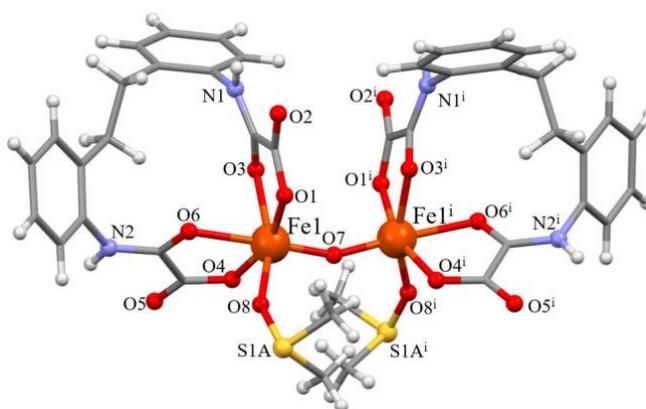


**Figura 11:** Ligantes a base de oxamato. **i.**  $N,N'$ -1,2-etilenobis(oxamato) (edpba); **ii.**  $N,N'$ -1,3-propilenobis(oxamato) (pba); **iii.**  $N,N',N'',N'''$ -tetrametilenometanotetraquis(oxamato) (bpba); **iv.**  $N,N'$ -2-hidroxi-1,3-propilenobis(oxamato) (pbaOH); **v.**  $N$ -fenil(oxamato); **vi.**  $N$ -4-metilfenil(oxamato) (Hmpa); **vii.**  $N,N'$ -1,2-fenilenobis(oxamato) (opba); **viii.**  $N,N'$ -1,3-fenilenobis(oxamato) (mpba); **ix.**  $N,N'$ -1,4-fenilenobis(oxamato) (opba); **x.**  $N,N',N''$ -1,3,5-fenilenetris(oxamato) (pta); **xi.**  $N,N',N'',N'''$ -1,2,4,5-fenilenotetraquis(oxamato) (bopba); **xii.**  $N,N'$ -2,2'-etilenodifenilenobis(oxamato) (edpba); **xiii.**  $N$ -2,4,6-trimetilfenil(oxamato) (Htpa) (Da Silveira *et al.*, 2023; Diogo *et al.*, 2024).

Os compostos de coordenação formados por sistemas metalo-orgânicos com propriedades magnéticas são classificados como magnetos moleculares. Esses materiais apresentam uma gama de aplicações tecnológicas, como por exemplo em dispositivos de armazenamento de informações, ou seja, memórias. O magnetismo molecular é uma área interdisciplinar que combina conhecimentos químicos e físicos para desenvolver materiais multifuncionais avançados. O planejamento detalhado do design de materiais metalo-orgânicos é essencial para seu desenvolvimento, tornando o estudo de ligantes orgânicos e cátions metálicos fundamental. Nesse contexto, muitos estudos têm explorado os ligantes de oxamato para criar novos magnetos moleculares. Esses ligantes atuam como “pontes” entre os centros metálicos, transmitindo

momentos magnéticos aos núcleos com propriedades paramagnéticas (Do Pim, 2016; Simões, 2014).

Trabalhos como o de Da Silveira e colaboradores (2023) destacam compostos supramoleculares formados a partir de sistemas metalo-orgânicos à base de oxamato com propriedades magnéticas. Nesse estudo, foi sintetizado um composto de coordenação binuclear, formado pelo núcleo metálico de Fe (III) e pelo ligante *N,N'*-2,2'-etilenodifenilenobis(oxamato) (edpba), conforme ilustrado na Figura 12.

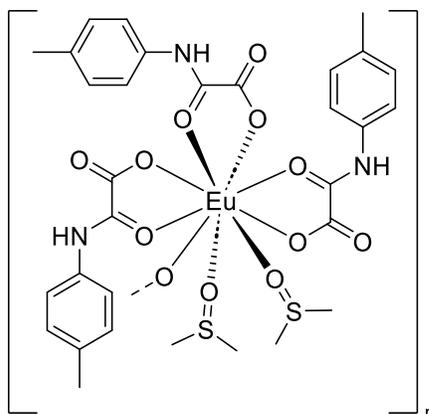


**Figura 12:** Estrutura molecular da unidade  $[\mu\text{-O}\{-\text{Fe}(\text{DMSO})(\text{H}_2\text{edpba})\}_2]$ .

Diante das propriedades fotofísicas de compostos de coordenação, muitos trabalhos vêm sendo realizados com o uso de cátions de lantanídeos (III) como núcleo de coordenação para ligantes à base de oxamato. Uma característica marcante dos cátions de lantanídeos (III) é sua capacidade de emitir energia luminosa, fenômeno denominado luminescência. A luminescência se dá pela exposição do material à radiação luminosa em um adequado comprimento de onda, que posteriormente ocorre as transições eletrônicas f-f e por sua vez essa energia é liberada na forma de emissão de luz. Contudo, devido à baixa absorvidade molar dos íons de lantanídeos, a excitação direta de seus elétrons é ineficiente, impedindo as transições eletrônicas necessárias para a emissão luminosa. Esse obstáculo pode ser superado pelo "efeito antena", no qual a energia é primeiramente absorvida por um ligante orgânico e transferida ao íon lantanídeo, levando à emissão de fótons (Buenzli, 2015; Vaz *et al.*, 2020; Diogo *et al.*, 2024).

Atualmente, diversos estudos investigam as propriedades luminescentes de compostos de coordenação baseados em lantanídeos-oxamato, em que o ligante promove o efeito antena, superando a baixa absorvidade molar dos íons de lantanídeos. Diogo e colaboradores (2024) sintetizaram e caracterizaram um polímero de coordenação  $[\text{Eu}(\text{Hmpa})_3(\text{DMSO})_2]_n$  formado a

partir do cátion Európio (III) e o ligante N-(4-metilfenil)oxamato (Figura 13). O composto apresentou sensibilidade luminescente na região visível no estado sólido.



**Figura 13:** Estrutura molecular do polímero  $[\text{Eu}(\text{Hmpa})_3(\text{DMSO})_2]_n$ .

Outro aspecto notável dos complexos de oxamato é sua estabilidade em soluções aquosas, permitindo aplicações em catálise homogênea e heterogênea. Estudos relatam o uso de complexos de paládio(II) contendo oxamatos como catalisadores eficientes em reações de Suzuki e Heck, ampliando o campo da catálise orgânica (Fortea-Pérez *et al.*, 2014). Esses avanços destacam a importância dos oxamatos na química de coordenação e sua contribuição para o desenvolvimento de tecnologias sustentáveis.

Além das aplicações em dispositivos tecnológicos, também existem estudos voltados ao desenvolvimento de compostos anticancerígenos baseados em complexos de oxamatos. Esses estudos exploram as propriedades do ácido oxâmico e de complexos de lantanídeos com ácidos carboxílicos na inibição de células tumorais. Nesse contexto, complexos de lantanídeos-oxamato têm sido investigados por seu potencial citotóxico frente a diferentes linhagens de células tumorais (Madanhire *et al.*, 2020; Fortea-Pérez *et al.*, 2014).

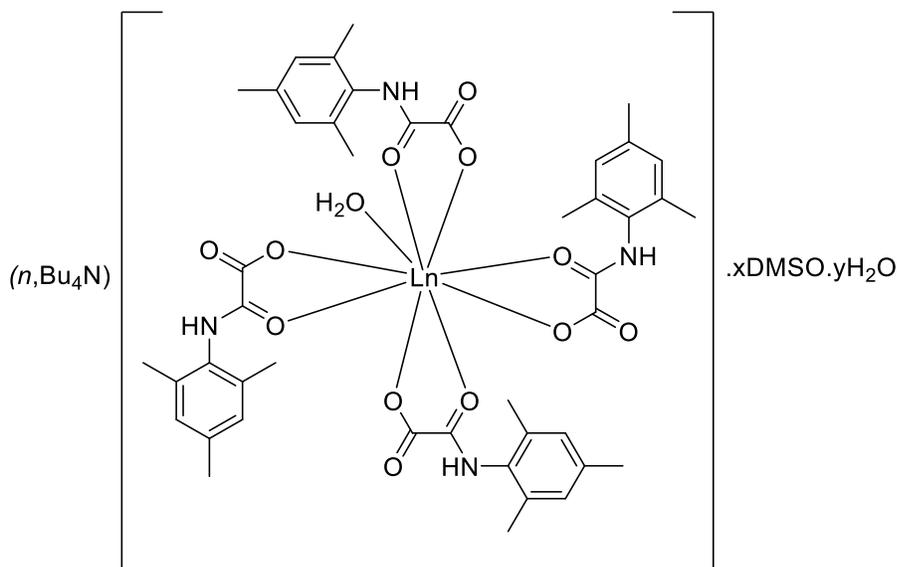
A principal via metabólica de produção energética em células tumorais é a glicólise aeróbica, que fornece a energia necessária para a proliferação de células malignas. Essa via é regulada pela enzima lactato-desidrogenase (LDH), responsável pela conversão do piruvato em lactato. Compostos à base de oxamato inibem a LDH por funcionarem como análogos do piruvato. Dessa forma, o oxamato inibe competitivamente a ligação do piruvato à LDH, conferindo propriedades anticancerígenas. Essa ação antimetabólica tem sido explorada em estudos que demonstram a citotoxicidade de complexos de oxamato contra diversos tipos de câncer, como leucemia, glioblastoma e câncer de mama. Além disso, esses complexos podem potencializar a

eficácia de quimioterápicos, como a doxorrubicina, em células resistentes à quimioterapia (Madanhire *et al.*, 2020; Vaalvona and Fillmore, 2018; Zhao *et al.*, 2015).

O ligante oxamato combina propriedades estruturais únicas, capacidade de funcionalização e um amplo grau de aplicações, que vão desde a química medicinal até o design de materiais avançados. Sua versatilidade e funcionalidade continuam a impulsionar pesquisas voltadas à exploração de novos complexos e suas propriedades, consolidando o oxamato como uma ferramenta indispensável na química de coordenação moderna. Assim, ele se destaca como um excelente grupo para incorporação na estrutura macrocíclica dos calixarenos, oferecendo ao substrato um grande potencial como agente complexante, com perspectivas promissoras para inúmeras aplicações.

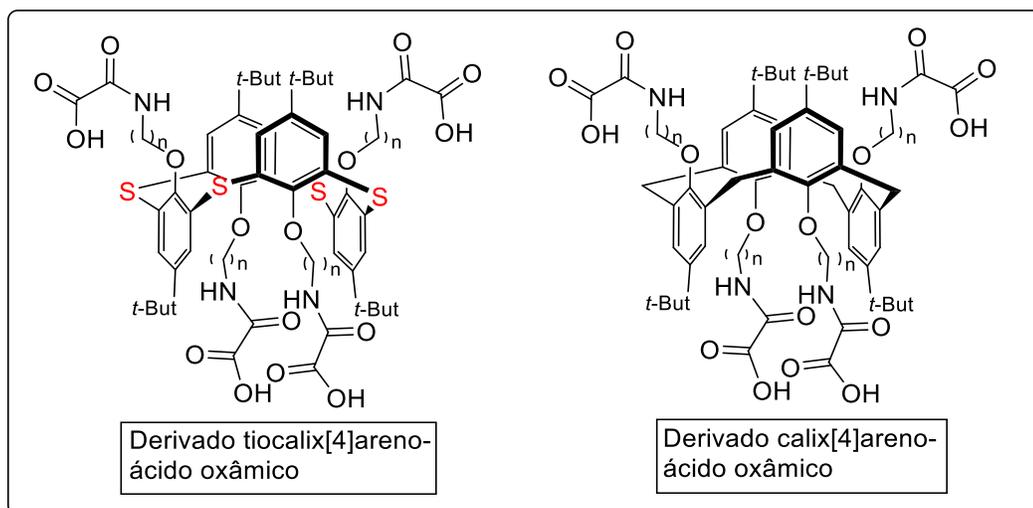
Recentemente, Da Cunha e colaboradores (2024) sintetizaram novos complexos de lantanídeos à base de oxamato, formados a partir do ligante Htmpa e núcleos de coordenação constituídos pelos cátions Nd(III), Gd(III), Tb(III) e Dy(III). O ligante Htmpa é derivado do fenil-oxamato tri-substituído nas posições 2, 4 e 6 do anel aromático por grupos metila. O padrão de substituição desse ligante remete às unidades fenólicas dos calixarenos, que possuem as mesmas posições do anel ocupadas. Os complexos sintetizados foram caracterizados por difração de raios X e posteriormente avaliados quanto às suas propriedades magnéticas. Os resultados indicaram que os complexos formados pelo cátion Dy(III) apresentaram propriedades magnéticas mesmo na ausência de um campo magnético externo, enquanto os demais funcionaram como ímãs induzidos por campo externo.

Ambas as estruturas obtidas neste estudo foram formadas a partir de quatro unidades de ligantes (Figura 14, p. 27), coordenadas de forma bidentada. Esse padrão de coordenação sugere a possibilidade de explorar novos estudos utilizando uma plataforma de calix[4]areno.



**Figura 14:** Estrutura do polímero  $n\text{-Bu}_4\text{N}[\text{Ln}(\text{Htmpa})_4(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{DMSO} \cdot y\text{H}_2\text{O}$ .

Noamene e colaboradores (2017) descreveram a primeira síntese baseada na funcionalização da estrutura de calix[4]areno e tiocalix[4]areno frente a ácidos oxâmicos, com a perspectiva de avaliar seu poder complexante. No trabalho, foram exploradas as sínteses das plataformas de calix[4]areno e tiocalix[4]areno nas conformações 1,3-alternadas, conforme ilustrado na Figura 15.



**Figura 15:** Tiocalix[4]areno e calix[4]areno funcionalizados com ácido oxâmico.

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um novo derivado de calix[4]areno substituído nas posições *para* da unidade fenólica pelo grupamento ácido oxâmico. Dessa forma, espera-se obter um novo composto de caráter ligante, com propriedades importantes que resultem na coordenação de metais e na ação quelante de forma polidentada, uma vez que o calix[4]areno pode, possivelmente, conter até quatro unidades de grupos oxamatos em

sua superfície. Também se espera obter, com esses possíveis complexos, propriedades ópticas e magnéticas que possam ser exploradas futuramente.

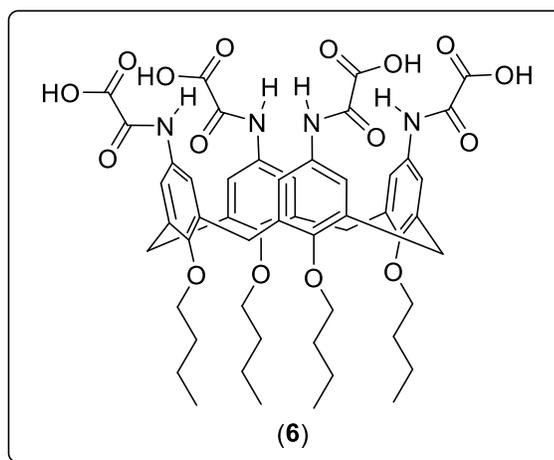
## 2. OBJETIVO

### 2.1. Objetivos Gerais

Tendo em vista as propriedades dos calixarenos e do grupamento oxamato em atuar como agente complexante de moléculas e íons, onde, separadamente, ambos impulsionam diversas aplicações tecnológicas e medicinais, este trabalho teve como objetivo a união dessas duas espécies químicas para produzir uma estrutura inédita com potencial para atuar como agente complexante.

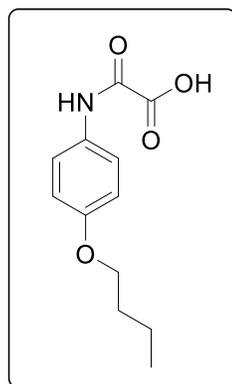
### 2.2. Objetivos Específicos

Sintetizar, purificar e caracterizar o ácido *p*-tetraoxâmico-tetrabutoxicalix[4]areno (**6**) (Figura 16) a partir do *p*-*tert*-butilfenol.



**Figura 16:** Estrutura química do ácido *p*-tetraoxâmico-tetrabutoxicalix[4]areno (**6**).

Com o intuito de avaliar futuramente a propriedade complexante do composto **6** e a influência do macrociclo em termos de coordenação em diferentes núcleos metálicos, este trabalho teve como segundo objetivo a síntese e a caracterização do monômero de referência, o ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético (**10**) (Figura 17) a partir do *p*-nitro-fenol.

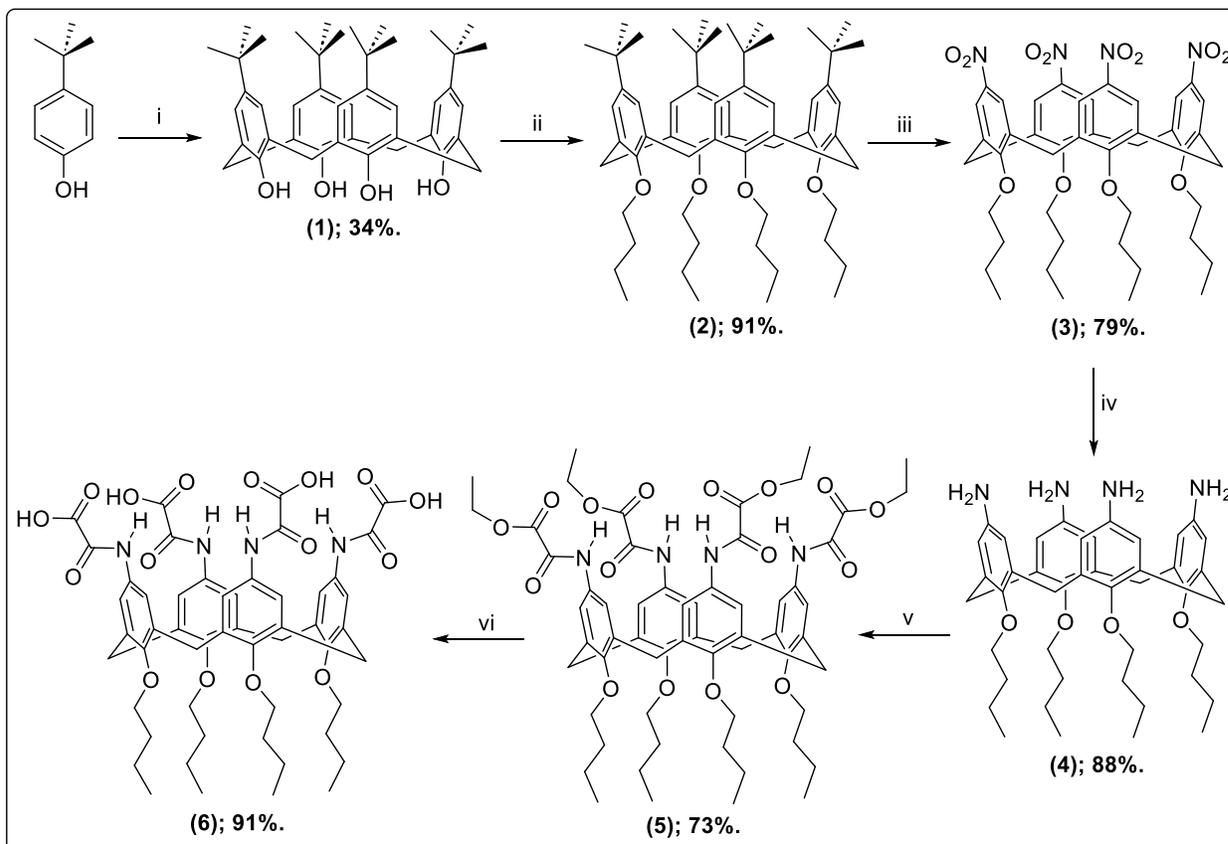


**Figura 17:** Estrutura química do ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético (**10**).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

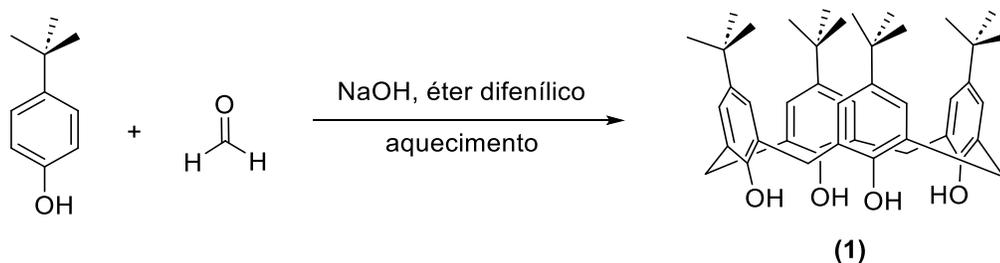
#### 3.1. Síntese do novo derivado calix[4]areno-ácido oxâmico

A síntese de ácido *p*-tetraoxâmico-tetrabutoxicalix[4]areno (**6**) foi realizada por meio de uma rota de seis etapas, partindo-se do *p*-*tert*-butilfenol, conforme mostrado no Esquema 2 com os respectivos rendimentos parciais.



**Esquema 2:** Síntese do ácido *p*-tetraoxâmico-tetrabutoxicalix[4]areno. i) Formaldeído, NaOH, éter difenílico, refluxo; ii) NaH, *n*-BuBr, DMF, 80°C; iii) CH<sub>3</sub>COOH/HNO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → t.a; iv) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, Pd/C, EtOH, 80°C; v) 2-Cloro-2-oxoacetato de etila, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C → t.a; vi) NaOH, etanol/H<sub>2</sub>O, 0°C → t.a, HCl.

O composto **1** é a primeira plataforma derivada de calix[4]areno descrita na rota de síntese. Sua obtenção ocorre a partir da condensação entre *p*-*tert*-butilfenol e formaldeído, catalisada por hidróxido de sódio, assim como descrito por Gutsche e Iqbal (1990), Esquema 3 (p. 31).



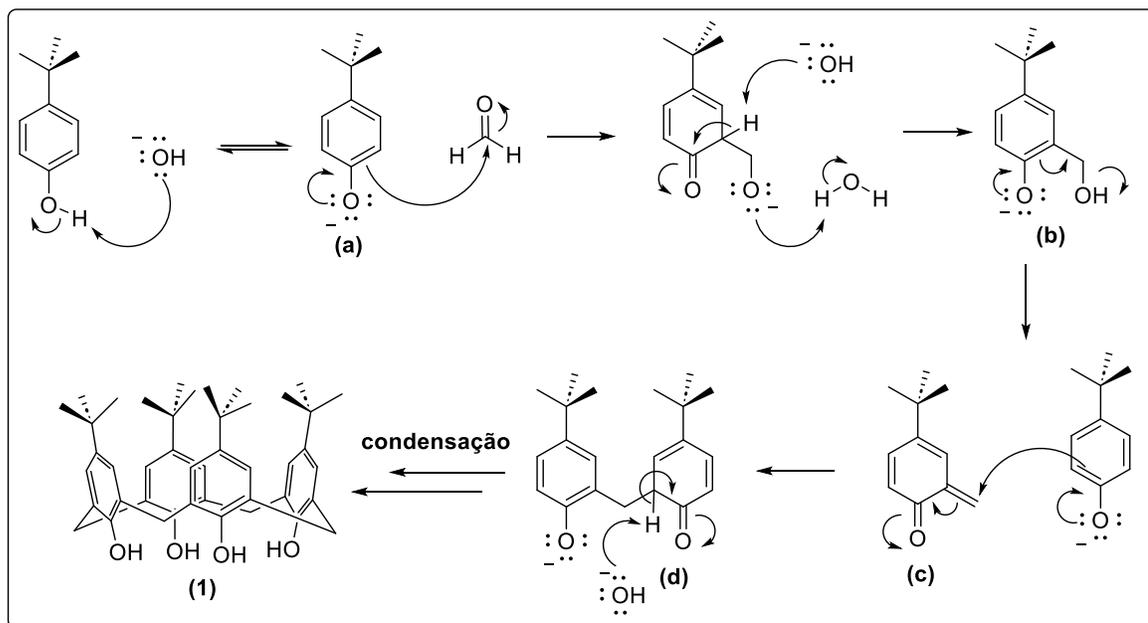
**Esquema 3:** Reação de obtenção do *p-tert*-butilcalix[4]areno **1**.

Segundo Gutsche e colaboradores (2008), a condensação do *p-tert*-butilfenol sucede de inúmeras etapas de mecanismo, como ilustrado no Esquema 4 (p. 32). Inicialmente, ocorre a desprotonação do *p-tert*-butilfenol, formando o ânion fenóxido (**a**), que, por apresentar um substituinte ativador do anel aromático, direciona a densidade eletrônica para as posições *orto* e *para* do anel, tornando-as mais propícias para reações de substituição eletrofílica. Em seguida, o par de elétrons na posição *orto* atua como nucleófilo, atacando o carbono da carbonila do formaldeído. Por meio de etapas de protonação do íon alcóxido e de re-aromatização via desprotonação na posição *orto*, chega-se ao intermediário hidroximetilfenóxido (**b**).

Sequencialmente, a deslocalização de elétrons na espécie **b** provoca a eliminação da hidroxila de álcool para o meio, formando o intermediário *o*-quinona-metídio (**c**). Através de uma reação do tipo Michael, o intermediário **c** reage com outro grupo fenóxido presente no meio. Após nova etapa de re-aromatização, obtém-se o dímero linear do composto **1**, os diarilmetídeos (**d**). Os diarilmetídeos passam por uma série de condensações do tipo Michael, como nas etapas anteriores, até a formação do precursor do composto **1**, o tetrâmero linear.

A última etapa do mecanismo de reação ocorre em condições mais extremas de temperatura, por volta de 260 °C. Nesta etapa, ocorre a ciclização dos tetrâmeros lineares, formando o *p-tert*-butilcalix[4]areno. A temperatura de ciclização deve ser rigorosamente controlada, pois, segundo Gutsche (2008), nesta etapa podem ser formados dois calixarenos distintos: o tetrâmero cíclico e o octâmero cíclico. O autor destaca que o *p-tert*-butilcalix[8]areno é o composto cinético da reação, formado em temperaturas menos intensas. Além disso, o octâmero cíclico pode ser convertido no produto termodinâmico da reação, o tetrâmero cíclico, quando submetido novamente a hidróxido de sódio, formaldeído e refluxo em difenil éter. Vale ressaltar a semelhança de ambos os compostos, no qual os espectros de RMN de <sup>1</sup>H do tetrâmero e do octâmero são similares, apresentam o mesmo número de sinais, multiplicidade e integração idênticas. Os espectros diferem apenas em deslocamento químico, sendo mais evidente a mudança no hidrogênio da hidroxila

fenólica. Akari e colaboradores (1990) destacam que, em experimentos de RMN de  $^1\text{H}$ , o deslocamento químico observado para o hidrogênio da hidroxila presente no *p-terc*-butilcalix[4]areno é de  $\delta$  10,34 ppm, enquanto para o *p-terc*-butilcalix[8]areno, esse sinal é observado em  $\delta$  9,60 ppm.



**Esquema 4:** Mecanismo de reação para formação do composto 1. Proposta descrita por Gutsche (2008).

Após a obtenção do composto 1, foi realizada a sua devida caracterização por métodos espectroscópicos, como Espectroscopia na região do Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135.

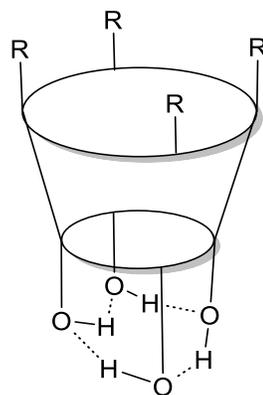
O espectro obtido na região do infravermelho, ilustrado na Figura 19 (p. 35), apresenta bandas características do composto 1. A banda em  $3173\text{ cm}^{-1}$  exibe deslocamento químico e formato compatíveis com o estiramento da ligação O-H. Barbosa (2008) descreve deslocamentos entre  $3400$  e  $3200\text{ cm}^{-1}$  para álcoois e fenóis sob interações do tipo ligações de hidrogênio, como ocorre nas hidroxilas fenólicas do tetrâmero cíclico, conforme abordado por Gutsche (2008).

Além disso, destacam-se as bandas correspondentes às ligações entre carbono e hidrogênio em  $2952$  e  $2865\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento da ligação C-H em alcanos. Bandas nas regiões de  $1481$  e  $1361\text{ cm}^{-1}$  correspondem à deformação angular da ligação C-H em grupos metila ( $\text{CH}_3$ ) e, em  $1460\text{ cm}^{-1}$ , à deformação angular da ligação C-H em grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ), comportamento vibracional típico do grupo *terc*-butila e da ponte metilênica na estrutura. Por fim, as bandas em  $1241$  e  $1200\text{ cm}^{-1}$  estão localizadas na região característica do estiramento da ligação C-O, conforme descrito por Barbosa (2008).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 20, p. 36) do composto **1**, destacam-se seis sinais atribuídos à estrutura de interesse. O sinal de menor deslocamento químico, em  $\delta$  1,24 ppm, aparece como um simpleto com integração de 38H, atribuído aos hidrogênios dos grupos *terc*-butila, localizados na coroa superior do macrociclo. Sequencialmente, os sinais em  $\delta$  3,51 ppm e  $\delta$  4,28 ppm correspondem a dois dupletos atribuídos aos hidrogênios da ponte metilênica,  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_a$ , respectivamente. Ambos apresentam integração de 4H, valor esperado para o tetrâmero cíclico. Apesar de estarem ligados ao mesmo átomo de carbono, os hidrogênios  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$  possuem ambientes químicos distintos, resultando no acoplamento entre ambos os prótons e na formação dos dois dupletos. De acordo com os experimentos de Arduini e colaboradores (1984), realizados por meio de estudos de RMN com efeito nuclear Overhauser (NOE), o sinal de menor deslocamento químico foi atribuído a  $\text{H}_b$ .

O padrão dos hidrogênios da ponte metilênica no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é o artifício mais simples e prático para determinar a conformação do tetrâmero cíclico. Outras conformações apresentam padrões distintos para os hidrogênios das pontes metilênicas. O padrão observado, de dois dupletos, é característico da conformação cone (Iwamoto *et al.*, 1991).

A conformação cone é a mais estável em condições de temperatura ambiente para o composto **1**. Este comportamento se deve às fortes interações intramoleculares do tipo ligação de hidrogênio, promovidas pelas quatro hidroxilas fenólicas, formando uma espécie de “cinturão” que estabiliza a conformação, assim como mostrado na Figura 18 (Gutsche., 2008).



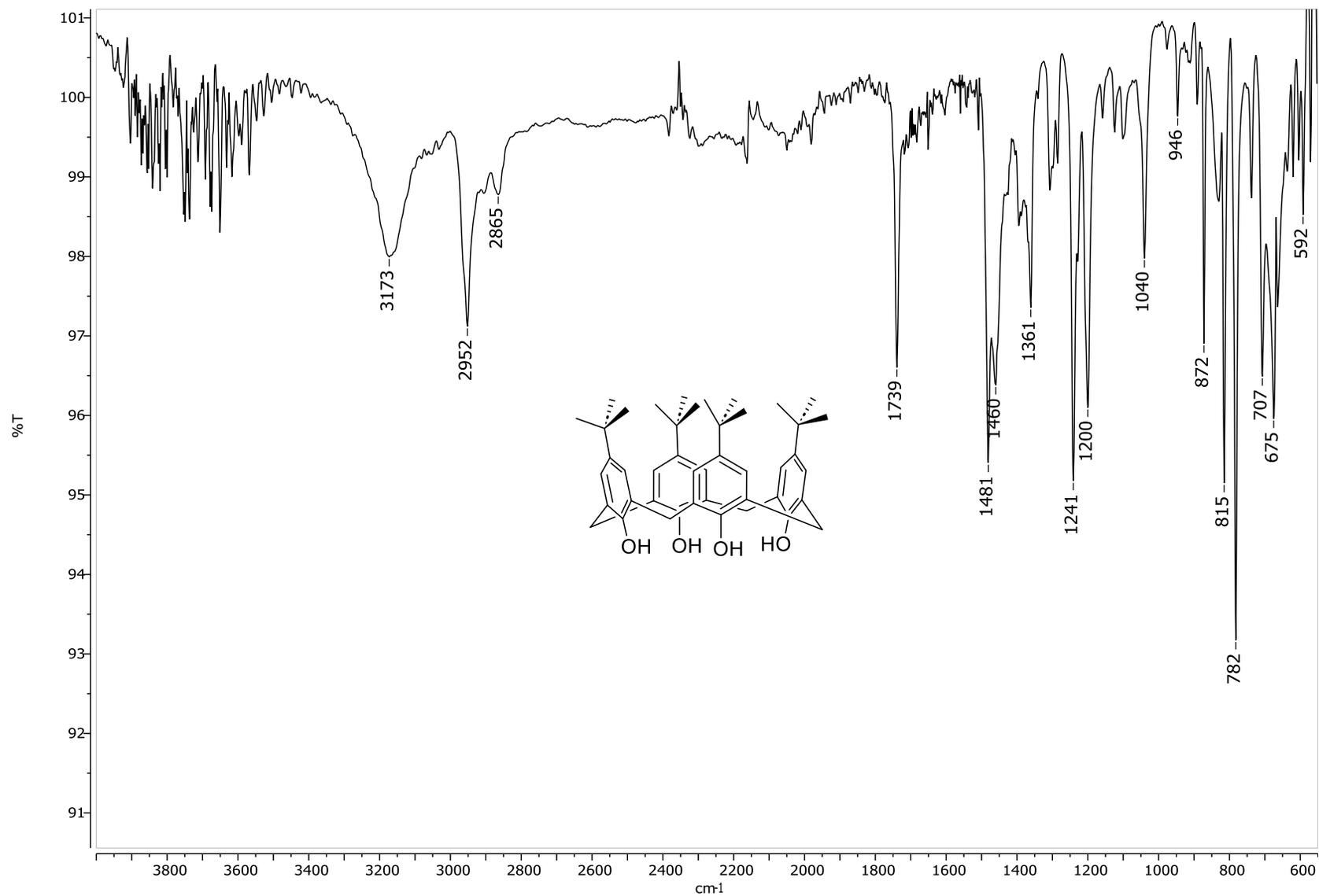
**Figura 18:** Cinturão de ligação de hidrogênio e estabilização da conformação cone.

Por fim, os dois simpletos em  $\delta$  7,07 ppm e  $\delta$  10,36 ppm correspondem, consecutivamente, aos hidrogênios aromáticos  $\text{H}_3$  e às hidroxilas fenólicas. Pode-se destacar também que o alto deslocamento químico das hidroxilas fenólicas se deve as suas interações intramoleculares (Araki *et al.*, 1990). Tais interações fazem com que os hidrogênios das hidroxilas do *p-terc*-

butilcalix[4]areno sejam mais desblindados quando comparados com o hidrogênio da hidroxila de um fenol, cujos valores encontram-se entre  $\delta$  4-7 ppm (Pavia *et al.*, 2012).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** (Figura 21, p. 37) apresenta o número de sinais de carbono esperado para a estrutura de interesse. O espectro possui três sinais de carbono localizados na região de carbonos alifáticos, em  $\delta$  31,40 ppm, 32,62 ppm e 34,01 ppm, atribuídos aos carbonos  $\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{C}_5$ , respectivamente. O experimento de DEPT 135 auxilia na caracterização desses sinais, diferenciando os carbonos hidrogenados. Nesse experimento, carbonos mono e tri-hidrogenados aparecem dispostos para cima no espectro, os di-hidrogenados são dispostos para baixo, e os carbonos não hidrogenados não são detectados no espectro. Dessa forma, com o espectro de DEPT 135 sobreposto ao espectro de  $^{13}\text{C}$ , pode-se observar que o sinal em  $\delta$  31,40 ppm está disposto para cima (fase positiva),  $\delta$  32,62 ppm para baixo (fase negativa), e  $\delta$  34,01 ppm não aparece no DEPT, indicando que é um carbono não hidrogenado.

Os quatro sinais restantes encontram-se na região de carbonos aromáticos, em  $\delta$  125,94, 127,69, 144,37 e 146,67 ppm, correspondendo sucessivamente aos carbonos  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_1$ . O carbono  $\text{C}_3$  é o único carbono hidrogenado entre os aromáticos do composto **1**, sendo, portanto, o único sinal que aparece no espectro de DEPT 135, onde aparece em  $\delta$  125,94 ppm. O sinal em  $\delta$  127,69 ppm pode ser atribuído ao carbono  $\text{C}_2$ , uma vez que apresenta intensidade aproximadamente duas vezes maior que os demais. Isso acontece, devido à presença de dois átomos de  $\text{C}_2$  para um átomo de  $\text{C}_1$  e  $\text{C}_4$  por unidade monomérica. Por fim, como o carbono  $\text{C}_1$  está diretamente ligado à hidroxila fenólica, apresenta menor blindagem em relação ao  $\text{C}_4$ , sendo, portanto, o carbono com maior deslocamento químico.



**Figura 19:** Espectro na região do infravermelho do composto **1** (ATR).

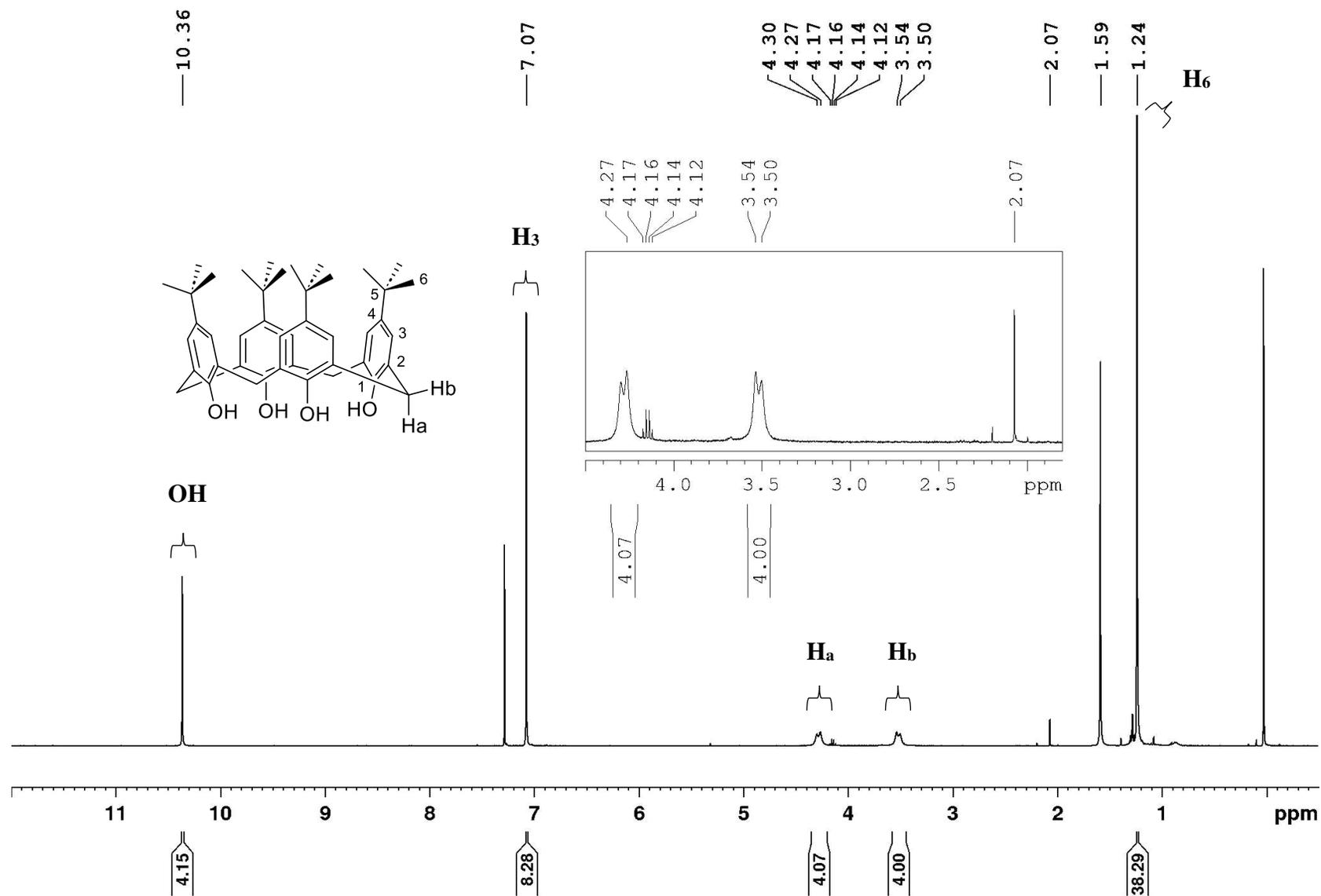


Figura 20: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

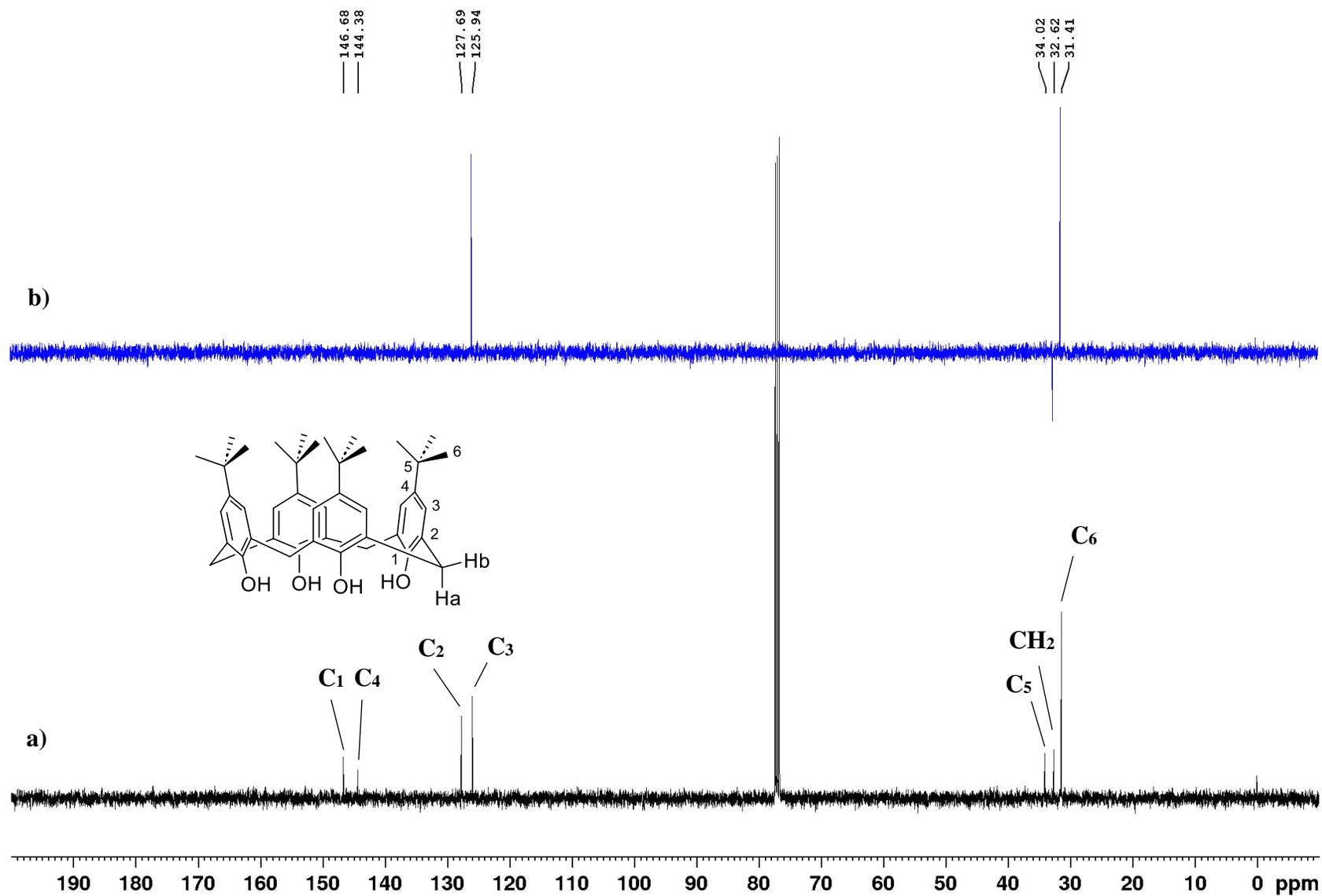
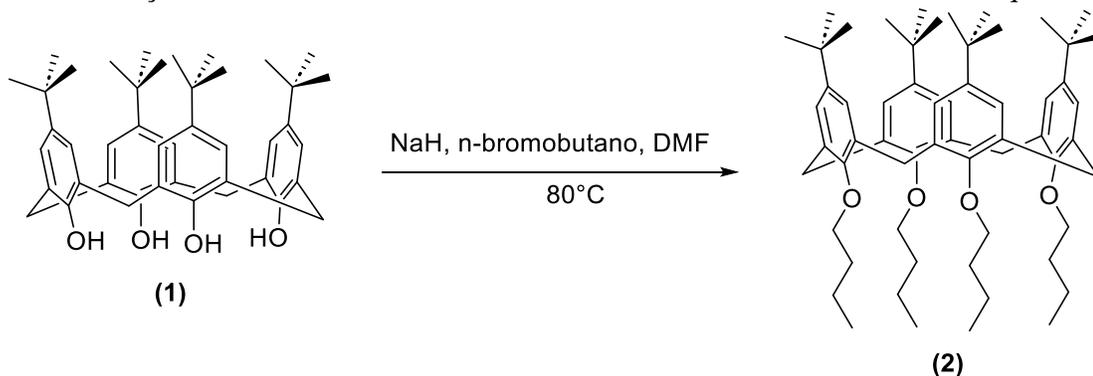


Figura 21: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) e DEPT 135 (b) do composto 1 ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

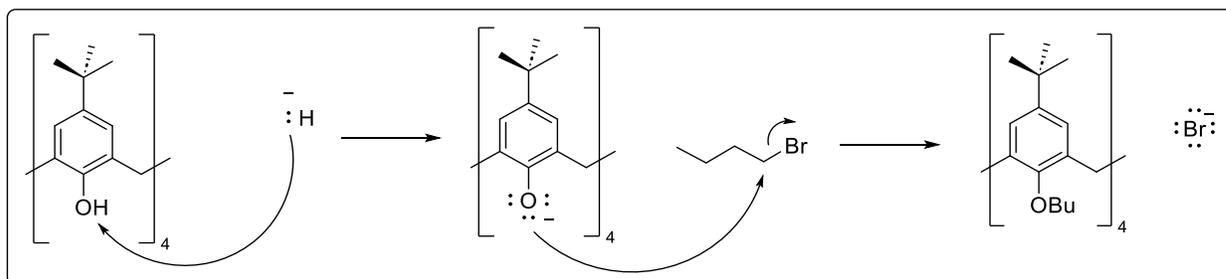
A segunda etapa da rota de síntese consistiu na alquilação do composto **1**, realizada por meio da reação com bromobutano e hidreto de sódio, conforme ilustrado no Esquema 5.



**Esquema 5:** Reação de obtenção do *p-tert*-butil-butoxicalix[4]areno **2**.

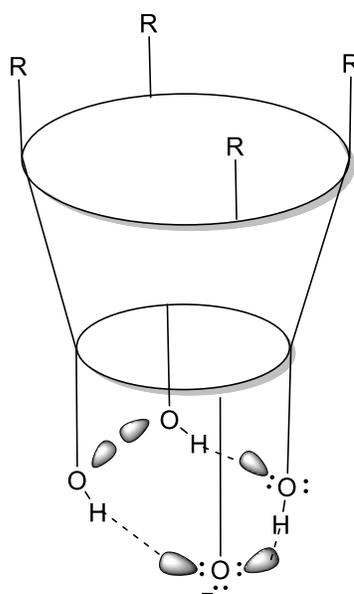
Este trabalho tem como proposta a funcionalização do grupo ácido oxâmico na coroa superior do calix[4]areno. No entanto, existem quatro possíveis conformações para o tetrâmero cíclico. A inserção direta do oxamato pode resultar na formação de uma plataforma com conformação indesejada ou, até mesmo, em uma mistura de diferentes conformações do calix[4]areno-oxamato. Uma estratégia adotada para estabilizar uma conformação desejada é a adição de uma cadeia carbônica de  $C \geq 3$  (Iwamoto *et al.*, 1991). A conformação da plataforma imobilizada pela inserção na coroa inferior depende de condições reacionais, como temperatura, solvente, base e do substituinte, considerando seus efeitos estéricos (Pappalardo *et al.*, 1992). Assim, foi proposto a fixação da conformação cone por meio da inclusão de uma cadeia de quatro carbonos na coroa inferior da plataforma, conforme descrito por Kenis e colaboradores (1998).

A reação de obtenção do composto **2** foi realizado por meio de uma metodologia clássica de síntese orgânica, formado via reação de Williamson (Solomons., 2006). O mecanismo de formação do composto **2** (Esquema 6, p. 39), inicia-se pela desprotonação das hidroxilas fenólicas do composto **1** pelo ataque do íon hidreto, formando-se o ânion fenóxido nas quatro unidades do tetrâmero cíclico. Em seguida, o ânion formado atua como nucleófilo atacando o bromobutano, especificamente no carbono halogenado. Nesta etapa, a reação se processa por meio de uma substituição nucleofílica de segunda ordem ( $S_N2$ ), onde o bromo atua como um excelente grupo abandonador.



**Esquema 6:** Mecanismo de reação da obtenção do composto **2**. Proposta baseada na Síntese de éter de Williamson, descrito por Solomons (2006).

As hidroxilas fenólicas da plataforma do *p-tert*-butilcalix[4]areno estão constantemente envolvidas em interações intramoleculares do tipo ligação de hidrogênio. Essas interações influenciam diversas propriedades físicas e químicas da estrutura, como a conformação e a interação com radiações eletromagnéticas nas regiões do infravermelho e da radiofrequência, conforme observado nos espectros apresentados nas Figuras 19 e 20 (p. 35 e 36), respectivamente. Além disso, essas interações afetam a desprotonação dos hidrogênios correspondentes. O trabalho de Araki e colaboradores (1990) descreve que a estabilização por ligações de hidrogênio das hidroxilas fenólicas no ânion gerado exerce influência significativa nesse processo. Os autores apontam que a primeira desprotonação é facilitada pela estabilização proporcionada por duas ligações de hidrogênio das hidroxilas adjacentes (Figura 22).



**Figura 22:** Estabilização do ânion correspondente ao *p-tert*-butilcalix[4]areno. Ilustração inspirada no trabalho de Araki e colaboradores (1990).

Cunningham e Woolfall (2005), em um estudo sobre a acidez do *p-terc*-butilcalix[4]areno em acetonitrila, relataram um valor de pKa igual a 19,06 para a primeira desprotonação. Na espécie formada a partir da primeira desprotonação, temos a estabilização do íon fenóxido por ligação de hidrogênio promovida por dois átomos de hidrogênio presentes nas hidroxilas vizinhas, na proporção 1:2. No entanto, para a segunda desprotonação tem-se o aumento do pKa alcançando valores superiores a 33. Esse aumento é atribuído à diminuição do efeito estabilizador proporcionado pelas ligações de hidrogênio, de forma que, quando ocorre a segunda desprotonação, resta apenas duas hidroxilas para estabilizar a espécie conjugada constituída por dois íons fenóxidos, na proporção de 1:1. Dessa forma, a desprotonação completa da plataforma requer o uso de bases fortes, como o hidreto de sódio, conforme empregado nesta metodologia. O trabalho de Cunningham e Woolfall também descreve o pKa do fenol (unidade monométrica do calix[4]areno) em acetonitrila, no qual corresponde a 26. Dessa forma, pode-se destacar que a primeira desprotonação do *p-terc*-butilcalix[4]areno ocorre mais facilmente que o próprio fenol, entretanto as próximas desprotonações são menos propensas de ocorrerem.

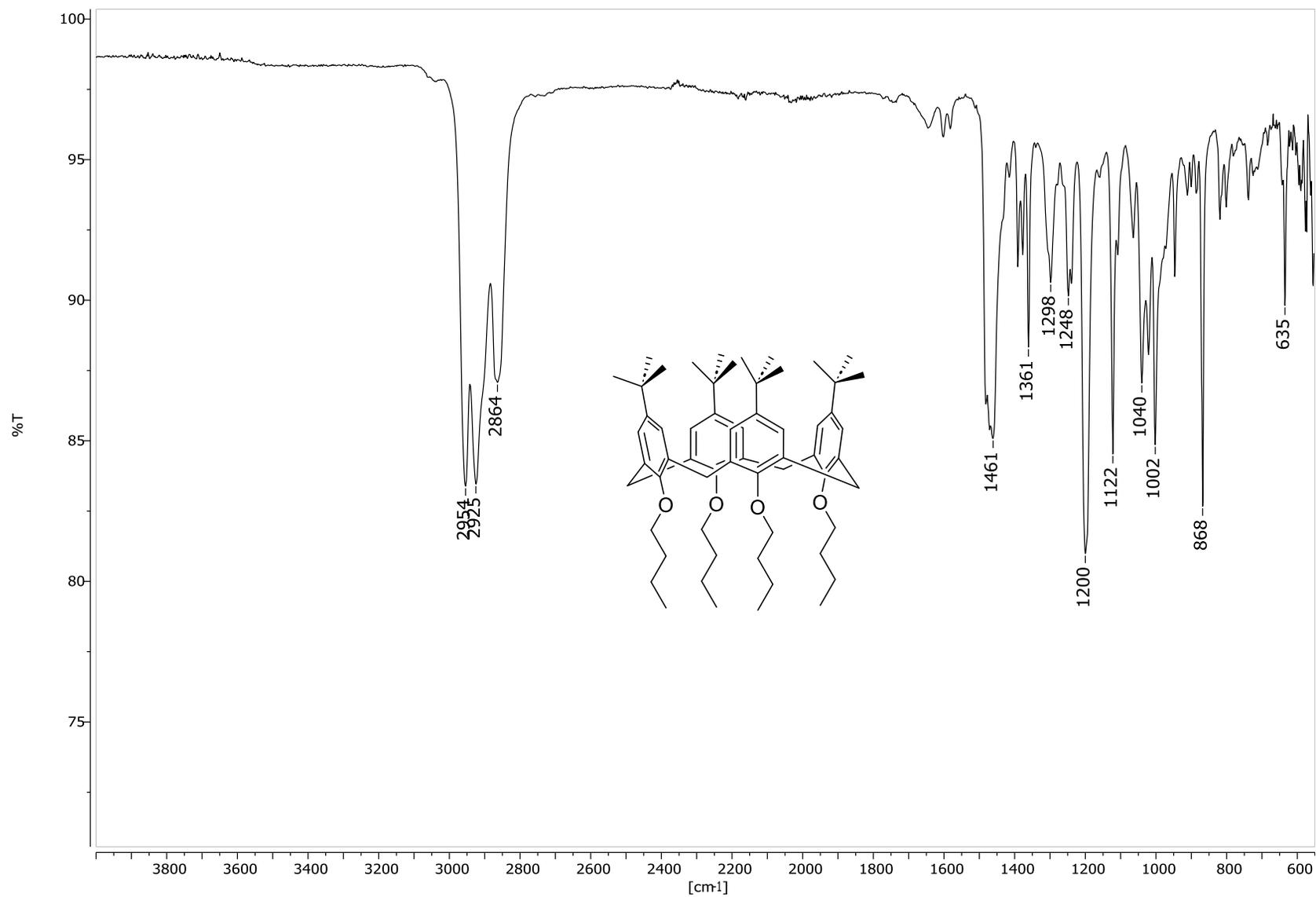
Após a etapa de síntese, realizou-se a caracterização do produto obtido. Nesse contexto, o composto **2** foi analisado por espectroscopia na região do IV (Figura 23, p. 42), permitindo a comparação do espectro com o do composto **1**. Primeiramente, destaca-se a ausência da banda correspondente ao O-H, presente no material de partida em  $3173\text{ cm}^{-1}$ . Essa alteração no espectro sugere a ocorrência da alquilação das quatro hidroxilas fenólicas da plataforma. As bandas na região de estiramento da ligação C-O ( $1300\text{ a }1000\text{ cm}^{-1}$ ) permaneceram no espectro do composto **2**, indicando a possível formação do éter correspondente.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2** (Figura 24, p. 43), em comparação com o espectro do material de partida, não se observa o sinal em  $\delta\ 10,36\text{ ppm}$ , atribuído ao hidrogênio da hidroxila fenólica do *p-terc*-butilcalix[4]areno. Além disso, surgem quatro novos sinais na região de alifáticos, em  $\delta\ 1,04, 1,48, 2,03\text{ e }3,88\text{ ppm}$ , correspondentes aos hidrogênios H<sub>10</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>8</sub> e H<sub>7</sub>, respectivamente. Com base nos deslocamentos químicos, é possível associar esses sinais à blindagem relativa de cada hidrogênio, sendo que o hidrogênio mais distante do grupo retirador de densidade eletrônica apresenta maior blindagem e, portanto, menor deslocamento químico em relação ao tetrametilsilano (TMS).

Juntamente com o deslocamento químico, a análise realizada a partir da multiplicidade de cada sinal reforça suas atribuições de acordo com o acoplamento *spin-spin*. O hidrogênio H<sub>10</sub>

acopla com dois hidrogênios de H<sub>9</sub> desdobrando-se em um sinal de tripleto, assim como observado em  $\delta$  1,04ppm ( $^3J = 7,5$  Hz). Em seguida, para o H<sub>9</sub> espera-se uma multiplicidade de um sexteto, uma vez que este hidrogênio está acoplando com mais cinco átomos de hidrogênio, onde também é evidenciado no espectro, em  $\delta$  1,48 ppm ( $^3J = 7,5$  Hz). Sob mesma perspectiva para os hidrogênios H<sub>8</sub> e H<sub>7</sub> são esperados o desdobramento de quinteto e tripleto, que estão presentes em  $\delta$  2,03 ( $^3J = 7,5$  Hz) e 3,88 ppm ( $^3J = 7,5$  Hz).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 25, p. 44) complementa e corrobora a análise de funcionalização do calix[4]areno de partida, evidenciando a presença de quatro novos sinais atribuídos aos carbonos do grupo alquila inserido. Diante do deslocamento químico de cada carbono presente no grupo alquila inserido e com o auxílio do experimento DEPT 135 junto ao RMN de  $^{13}\text{C}$ , ilustrado na Figura 24 (p. 46), podemos relacionar os sinais em  $\delta$  14,21, 19,40, 31,09 e 75,16 ppm aos respectivos carbonos C<sub>10</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>8</sub> e C<sub>7</sub>.



**Figura 23:** Espectro na região do Infravermelho do composto **2** (ATR).

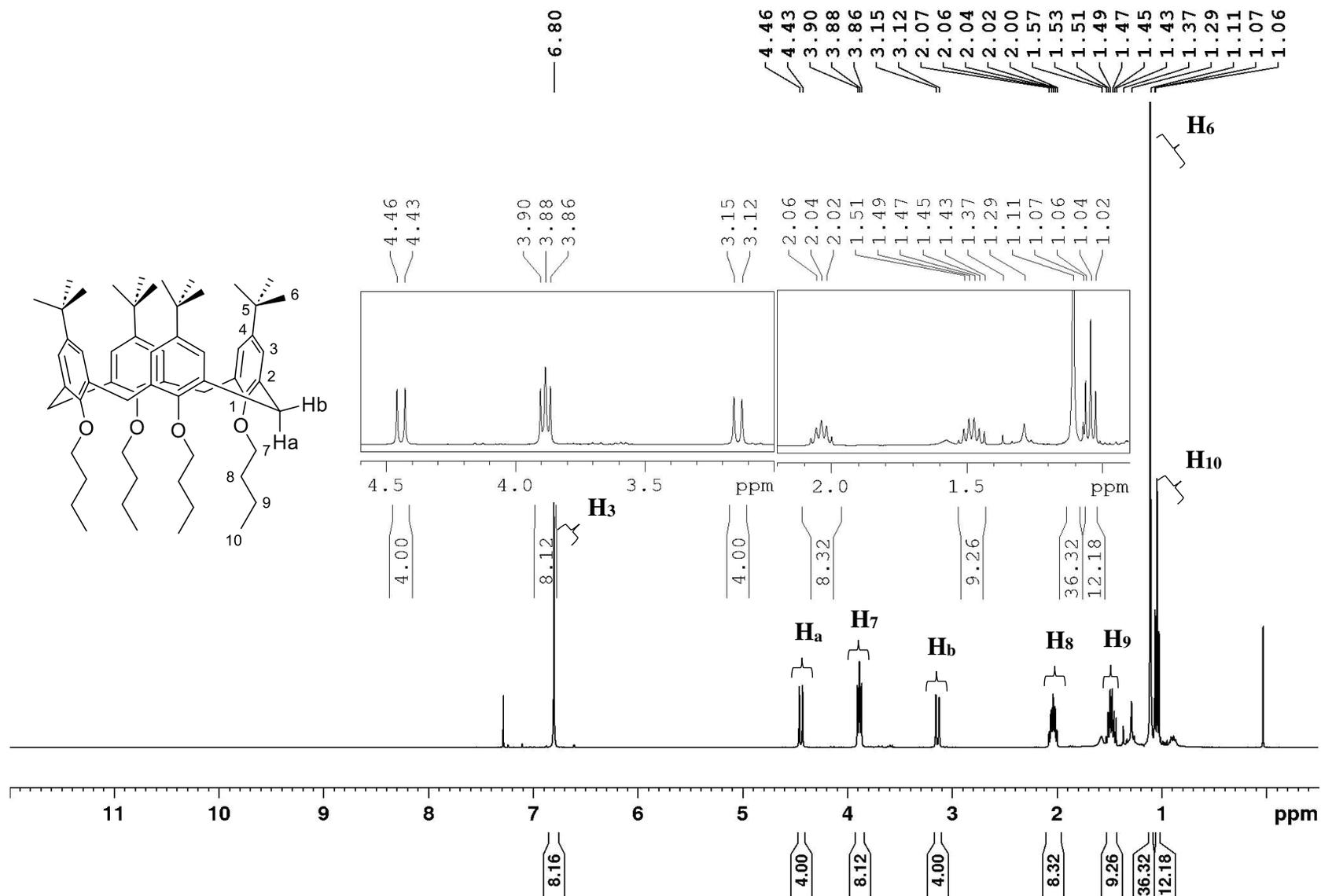


Figura 24: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

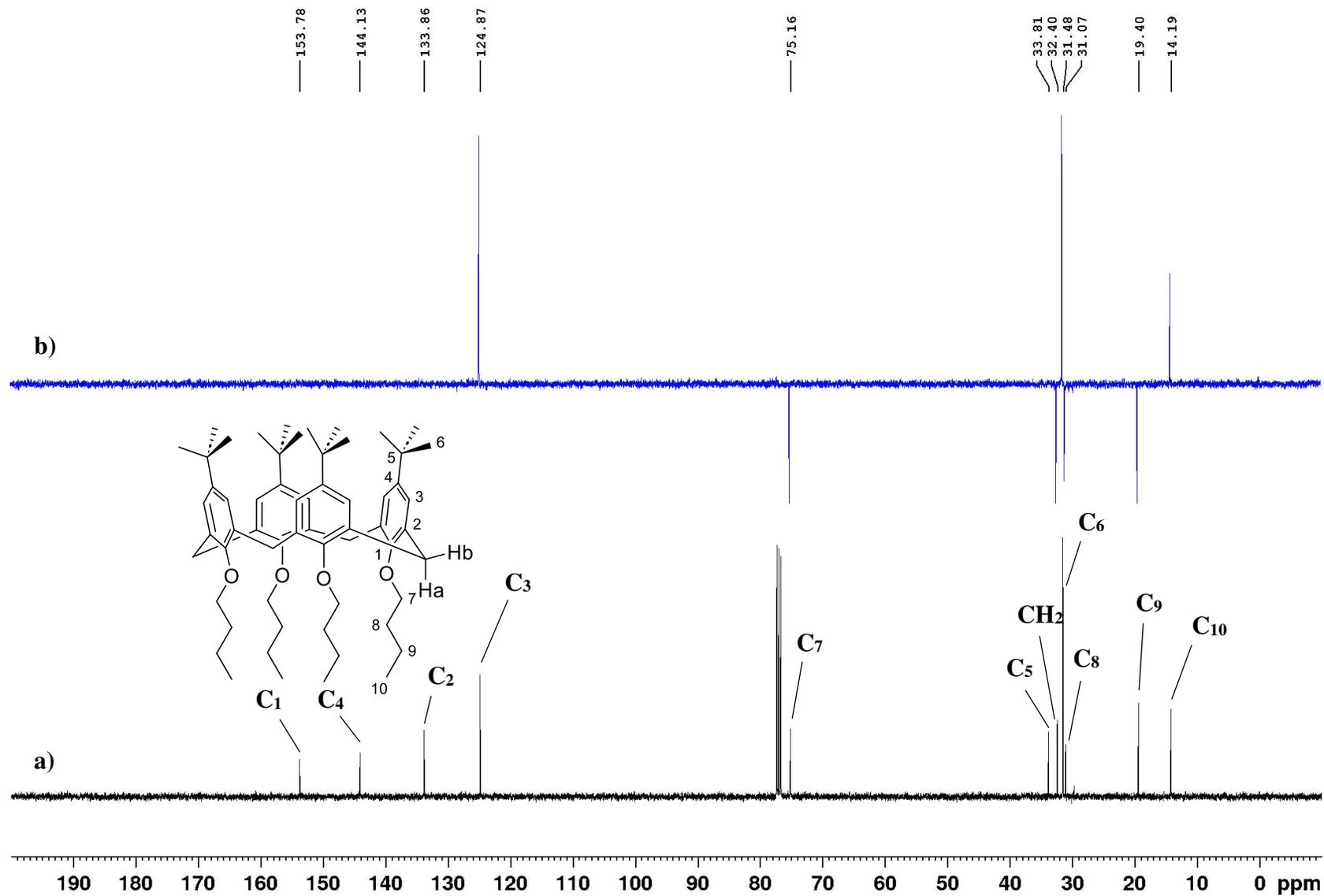
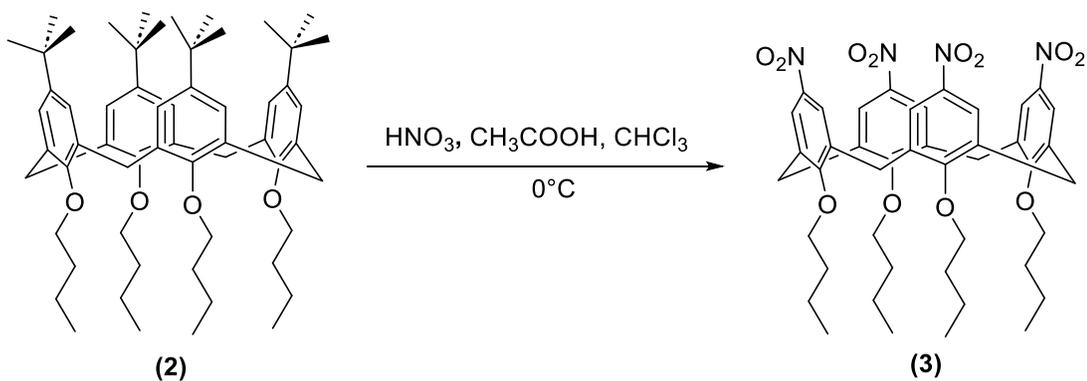


Figura 25: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) e DEPT 135 (b) do composto 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

Para dar continuidade à construção da estrutura desejada, a inclusão de nitrogênio na coroa superior da plataforma é necessária devido ao fato do ácido oxâmico conter um nitrogênio de amida em sua estrutura. Nesse contexto, a estratégia adotada para a síntese do calix[4]areno-ácido oxâmico envolve a funcionalização do calix[4]areno com o grupamento amino, que, em seguida, reagirá com o reagente comercial cloroacetato de etila, resultando no precursor do produto final.

A inserção do grupamento nitro na coroa superior do calix[4]areno está consolidada na literatura, sendo baseada em uma química simples de compostos aromáticos, como abordado por Kenis e colaboradores (1998). Li e colaboradores (2009) também descrevem a metodologia de nitração do calix[4]areno, destacando sua relevância como material de partida para outras plataformas, bem como a facilidade de redução do grupamento nitro para amino.

Para a obtenção do composto **3**, adotamos uma metodologia baseada na *ipso*-nitração descrita por Kenis e colaboradores (1998), com modificações no agente nitrante utilizado. O autor menciona o uso de ácido nítrico fumegante e ácido trifluoroacético. Contudo, devido à elevada periculosidade desses reagentes, optamos por utilizar ácido nítrico 65% e ácido acético glacial. A reação de nitração está ilustrada no Esquema 7.



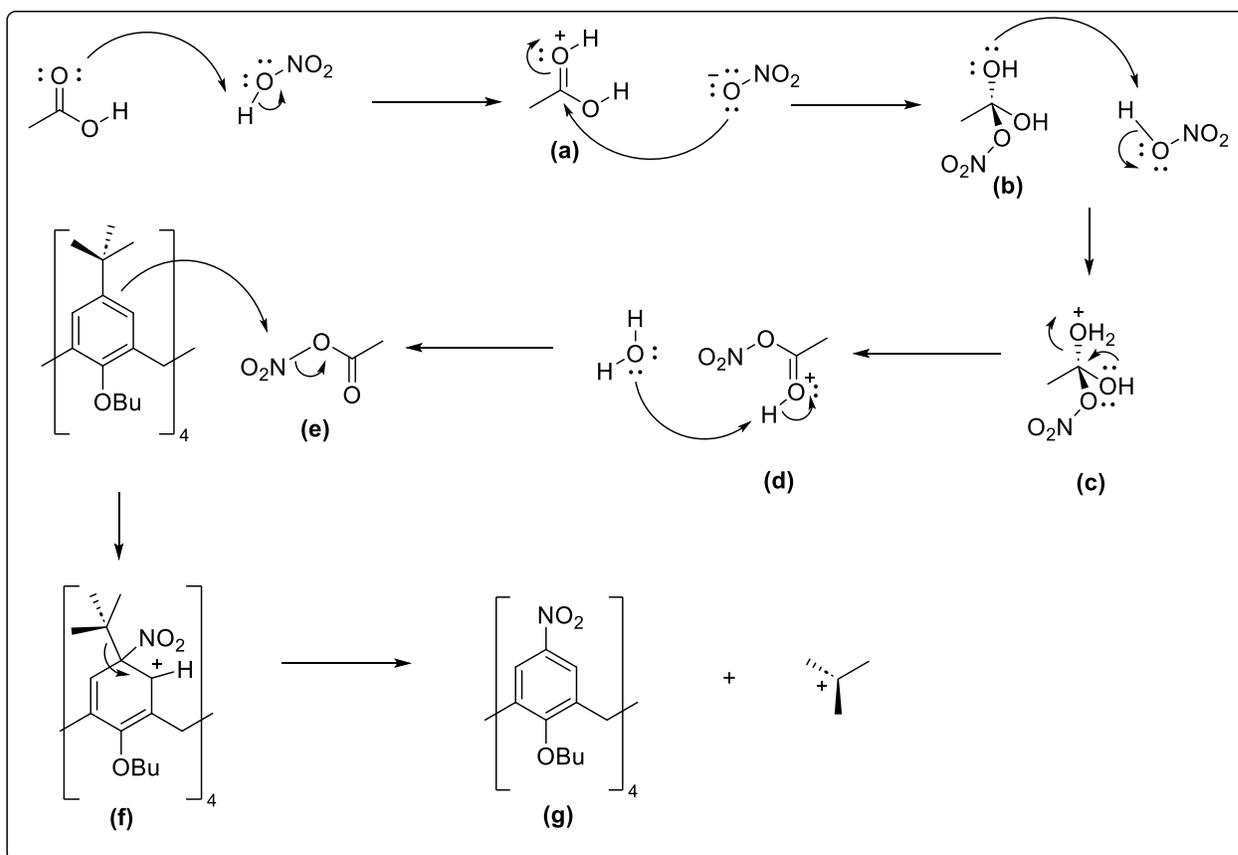
**Esquema 7:** Reação de obtenção do *p*-nitro-butoxicalix[4]areno **3**.

A nível molecular, essa reação pode ser descrita como um mecanismo em duas etapas. A primeira consiste na formação da espécie nitrante, o nitrato de acetila (**e**), e a segunda envolve a reação de substituição eletrofílica no anel aromático, como ilustrado no Esquema 8 (p. 47).

Na primeira etapa da reação tem-se a desprotonação do ácido nítrico ( $\text{pK}_a = -1,4$ ) pelo ácido acético ( $\text{pK}_a = 4,75$ ), onde os pares de elétrons na carbonila do ácido acético atacam o hidrogênio do ácido nítrico, atuando como uma base de Brønsted-Lowry. Sequencialmente à ativação da

carbonila do ácido acético (**a**), o ânion nitrato ataca a carbonila ativada, neste momento ocorre a quebra da ligação dupla (C=O), formando o intermediário (**b**). Com o meio ácido, uma hidroxila do intermediário **b** ataca o próton de um ácido nítrico, formando o cátion correspondente (**c**). Posteriormente, o par de elétrons da hidroxila da espécie **c** ataca seu respectivo carbono, promovendo a formação de uma nova ligação dupla C=O, simultaneamente eliminando uma molécula de água para o meio e formando o intermediário (**d**). Após a abstração de um próton da espécie **d** por uma molécula de água, é formada a espécie nitrante, o grupo nitrato de acetila **e**.

Na segunda etapa, ocorre a funcionalização do composto **2** (Esquema 8, p. 49) na posição *para* em relação ao grupo butoxila, uma vez que essa posição é ativada pelo referido grupo. Os elétrons  $\pi$  do anel aromático atacam o nitrogênio da espécie **e**. Nesse estágio, ocorre a perda temporária da aromaticidade do anel, formando-se um carbocátion arênio, na posição *meta* ao grupo butoxila, e ocorre a quebra e reconstrução da ligação dupla N=O. A reconstrução da dupla ligação (N=O) é acompanhada pela eliminação do acetato como grupo abandonador, resultando no intermediário (**f**). Por fim, a aromaticidade do anel é restaurada pela eliminação do carbocátion terciário da *terc*-butila, reestabelecendo a conjugação do anel aromático e formando o produto de interesse (**g**) (Esquema 8, p. 47).



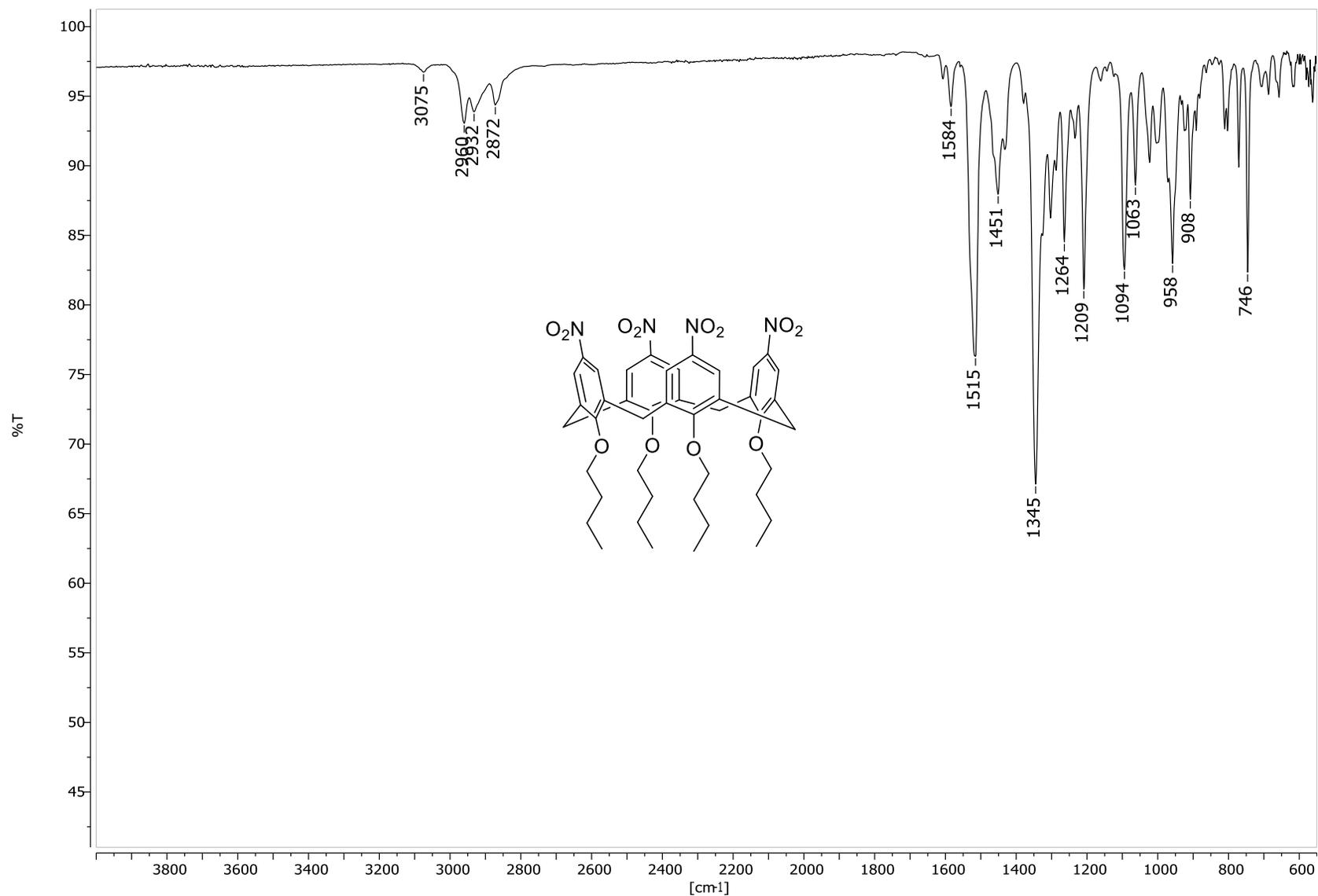
**Esquema 8:** Mecanismo de reação da formação do composto **3**.

Após a reação de nitração, o produto formado foi caracterizado por métodos espectroscópicos. A investigação dos grupos funcionais do composto **3**, realizada por meio do espectro de espectroscopia na região do infravermelho (Figura 26, p. 49), indicou a presença das bandas de estiramento N-O localizadas em de 1515 e 1345  $\text{cm}^{-1}$  (Barbosa, 2008). Embora essas bandas estejam em uma região do espectro altamente povoada de outras bandas, destaca-se sua forte intensidade e ausência dessas bandas no espectro do material de partida, sugerindo a possível formação do *p*-tetranitro-tetracalix[4]areno.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 27, p. 50) do composto **3** assemelha-se bastante ao espectro do composto **2**. Contudo, nesse não se observa o sinal referente aos hidrogênios do grupamento *tert*-butila. Em relação ao deslocamento químico dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  quando comparados com o material de partida, pode-se destacar o sinal presente em  $\delta$  7,57 ppm, que corresponde ao sinal de  $\text{H}_3$ . Este hidrogênio quando analisado no material de partida encontra-se em  $\delta$  6,77 ppm, dessa forma a inserção do grupo nitro na estrutura comprometeu a variação do deslocamento químico em  $\delta$  0,8 ppm. Esse deslocamento é consistente com a estrutura do composto **3**, uma vez que ele possui um grupo retirador de densidade eletrônica em cada unidade

do anel aromático da plataforma de calix[4]areno. A presença do grupo nitro influenciou outros sinais de hidrogênio, mas de forma menos pronunciada, como é o caso do H<sub>a</sub>, H<sub>6</sub> e H<sub>b</sub> quando comparados ao composto **2**, temos a variação de  $\delta$  0,11, 0,15 e 0,30 ppm, respectivamente. Além disso, é curioso e interessante ressaltar que o hidrogênio H<sub>7</sub> foi o único que obteve um deslocamento em direção ao TMS, onde foi deslocado  $\delta$  0,13 ppm para a direita do espectro. Além disso, pode-se destacar que apesar do grupo nitro orientar sua desativação nas posições *orto* e *para* do anel, podemos observar que os hidrogênios da ponte metilênica tiveram os deslocamentos para a esquerda do TMS, mesmo estando presentes na posição *meta* do anel.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3** (Figura 28, p. 51) apresenta alterações nos sinais quando comparado ao espectro do composto **2**. A principal mudança é a ausência dos sinais dos carbonos C<sub>5</sub> e C<sub>6</sub> presentes no composto **2**, anteriormente localizados em  $\delta$  31,48 e 33,82 ppm. Essa alteração é consistente com a reação de *ipso*-nitração, na qual o grupo *terc*-butila é substituído pelo grupo nitro. Outra alteração notável é o deslocamento químico do sinal do carbono C<sub>1</sub>, localizado na posição *para* em relação ao grupo nitro. Como o grupo nitro é um forte retirador de densidade eletrônica do anel aromático, as posições mais frequentemente afetadas são as *orto* e *para* referentes a ele. Dessa forma, o sinal referente ao carbono C<sub>1</sub> que se encontrava em  $\delta$  161,69 ppm para o composto **2**, apresentou um deslocamento para a esquerda de  $\delta$  7,91 ppm após a inclusão do grupo nitro. Assim, esses resultados corroboram a caracterização do composto **3**.



**Figura 26:** Espectro na região do infravermelho do composto 3 (ATR).

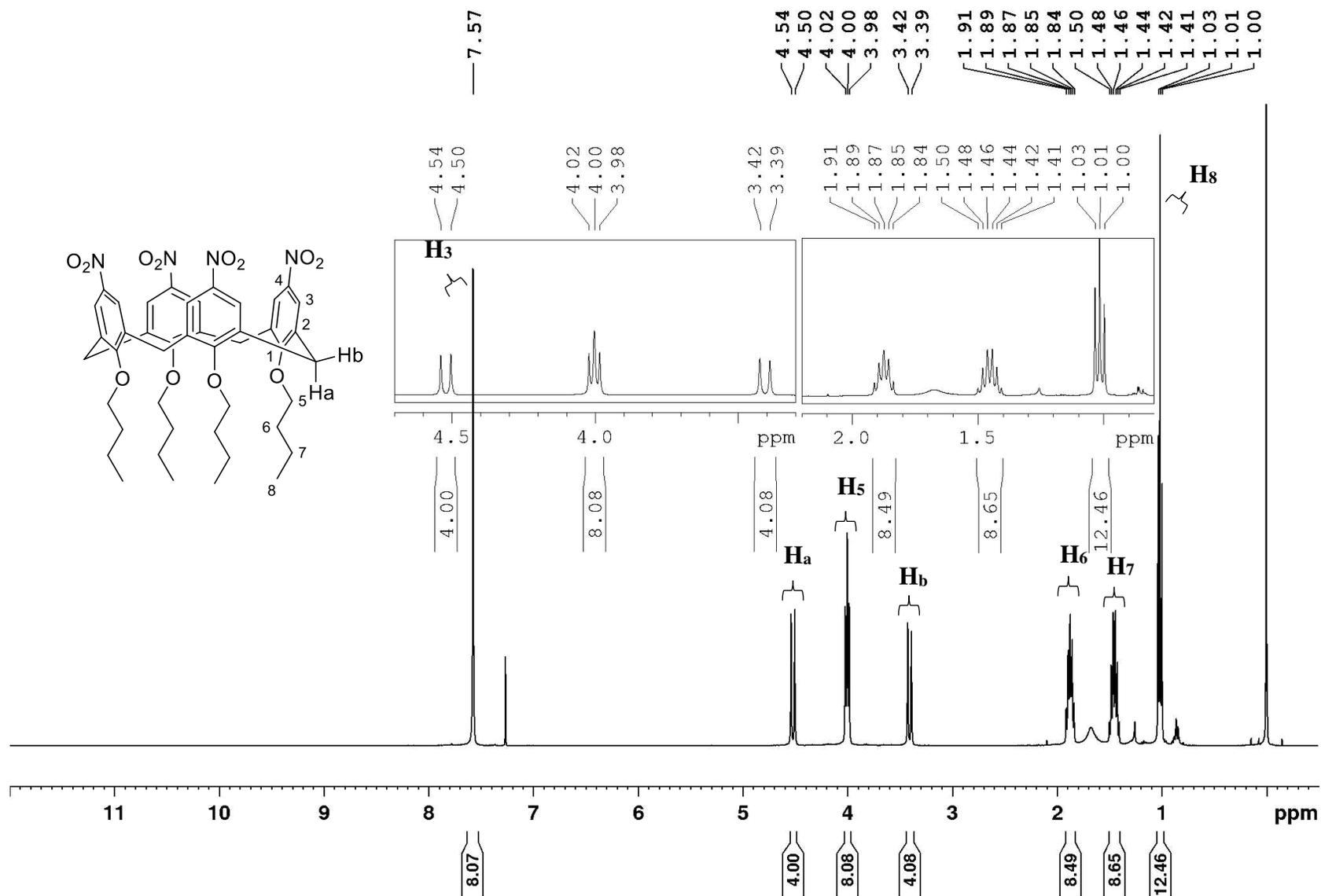


Figura 27: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

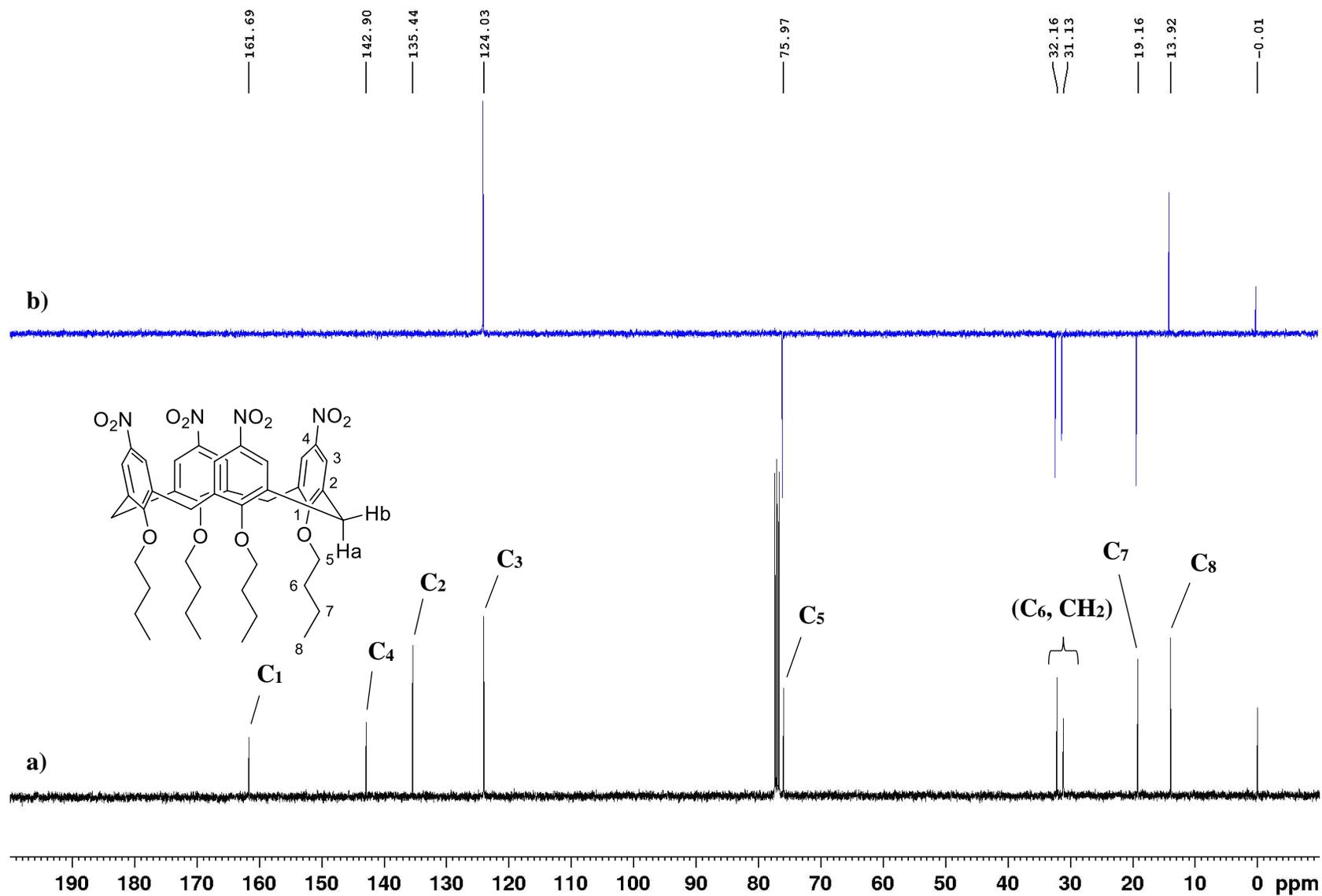
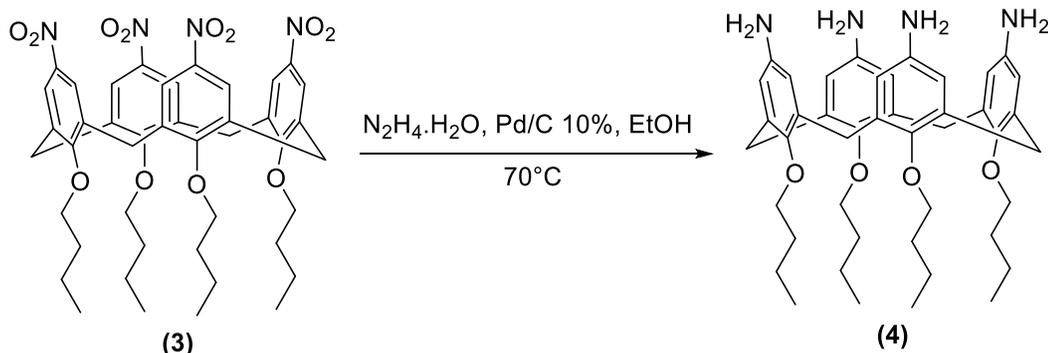


Figura 28: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) e DEPT 135 (b) do composto **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

A obtenção do composto **4** foi realizada por meio da reação de redução do grupo nitro do composto **3** (Esquema 9), utilizando hidrazina monoidratada ( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) como reagente e catalisada por paládio em superfície de carbono (10%), conforme descrito na metodologia de Sansone e colaboradores (2006).



**Esquema 9:** Reação de obtenção do *p*-amino-butocalix[4]areno **4**.

A reação ocorre de forma catalítica, do tipo heterogênea, utilizando paládio. Este atua na decomposição da hidrazina formando de forma *in situ* o hidrogênio molecular como espécie redutora (Furst *et al.*, 1965). O uso deste método de redução se faz extremamente aplicável dado que é realizado de forma simples, não havendo necessidade de uso de ambiente anidro, facilidade de remoção do catalisador e com bons rendimentos (Sansone *et al.*, 2006).

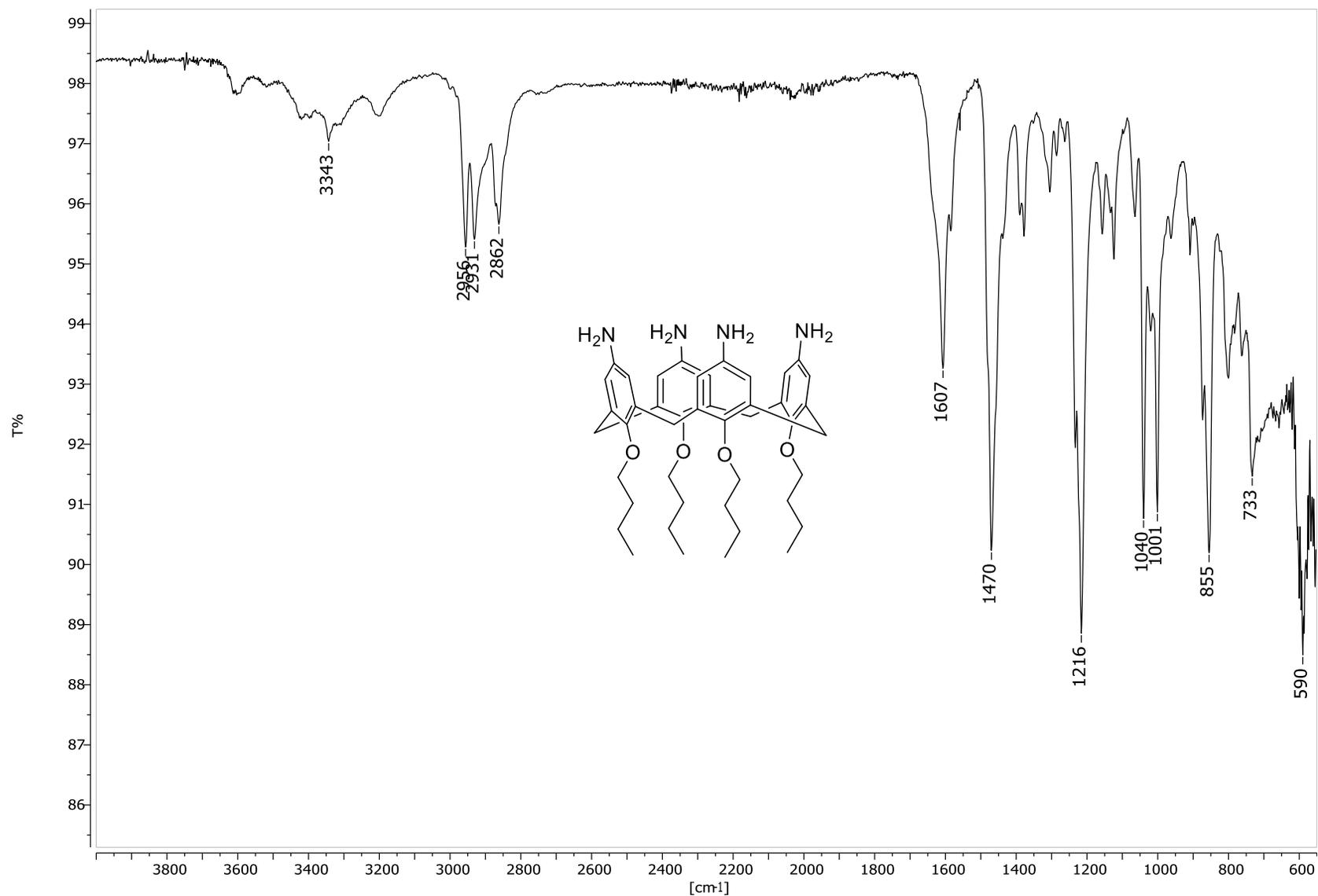
Após o emprego da etapa reacional o produto foi caracterizado de forma a confirmar a obtenção do produto de interesse. Conforme a espectroscopia na região do infravermelho do composto **4** (Figura 29, p. 54), é possível identificar bandas características que sugerem a redução do grupamento nitro presente no composto **3** para amino no composto **4**. Primeiramente, destaca-se a banda localizada em  $3343 \text{ cm}^{-1}$ , presente na região característica do estiramento da ligação N-H, que, segundo Barbosa (2008), se enquadra na faixa de  $3500\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$ . Essa banda, ausente no espectro do composto **3**, sugere uma alteração estrutural neste composto. Além disso, observa-se uma banda em  $1640 \text{ cm}^{-1}$ , que também não é identificada no composto **3**, que pode ser atribuída à deformação angular da ligação N-H. As bandas previamente atribuídas aos estiramentos da ligação N-O, em  $1515 \text{ cm}^{-1}$  e  $1345 \text{ cm}^{-1}$ , contidas no espectro do composto anterior não estão presentes no espectro do composto **4**. Esses resultados indicam a formação do composto de interesse.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 30, p. 55) do composto **4**, observa-se um padrão de sinais muito semelhante ao do composto **3**. No entanto, devido ao caráter doador de densidade eletrônica do grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ) no anel aromático, os sinais dos hidrogênios deslocaram-se para valores mais próximos do TMS. O efeito doador do grupo amino, em contraposição ao efeito

retirador do grupo nitro presente no material de partida, é mais evidente no hidrogênio H<sub>3</sub>. No composto **3**, esse hidrogênio aparece em  $\delta$  7,57 ppm, enquanto no composto **4** está deslocado para  $\delta$  6,06 ppm.

Adicionalmente, destaca-se que no espectro do composto **4**, o sinal referente ao hidrogênio do grupo amino está sobreposto ao sinal de H<sub>b</sub>, aproximadamente em  $\delta$  2,91 ppm. Nessa região do espectro, observa-se um duplete sobreposto a um sinal largo. A integração desse conjunto de sinais corresponde à soma dos hidrogênios H<sub>b</sub> e NH<sub>2</sub> presentes na estrutura.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **4** (Figura 31, p. 56), são observadas alterações nos deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos, especialmente nos aromáticos. Assim como discutido no experimento de RMN de <sup>1</sup>H, também há influência do efeito doador do grupo amino nos deslocamentos químicos. Ressalta-se que os carbonos C<sub>3</sub> e C<sub>1</sub> apresentam maior deslocamento em direção ao TMS, evidenciando o efeito pronunciado do grupo amino nessas posições.



**Figura 29:** Espectro na região do Infravermelho do composto 4 (ATR).

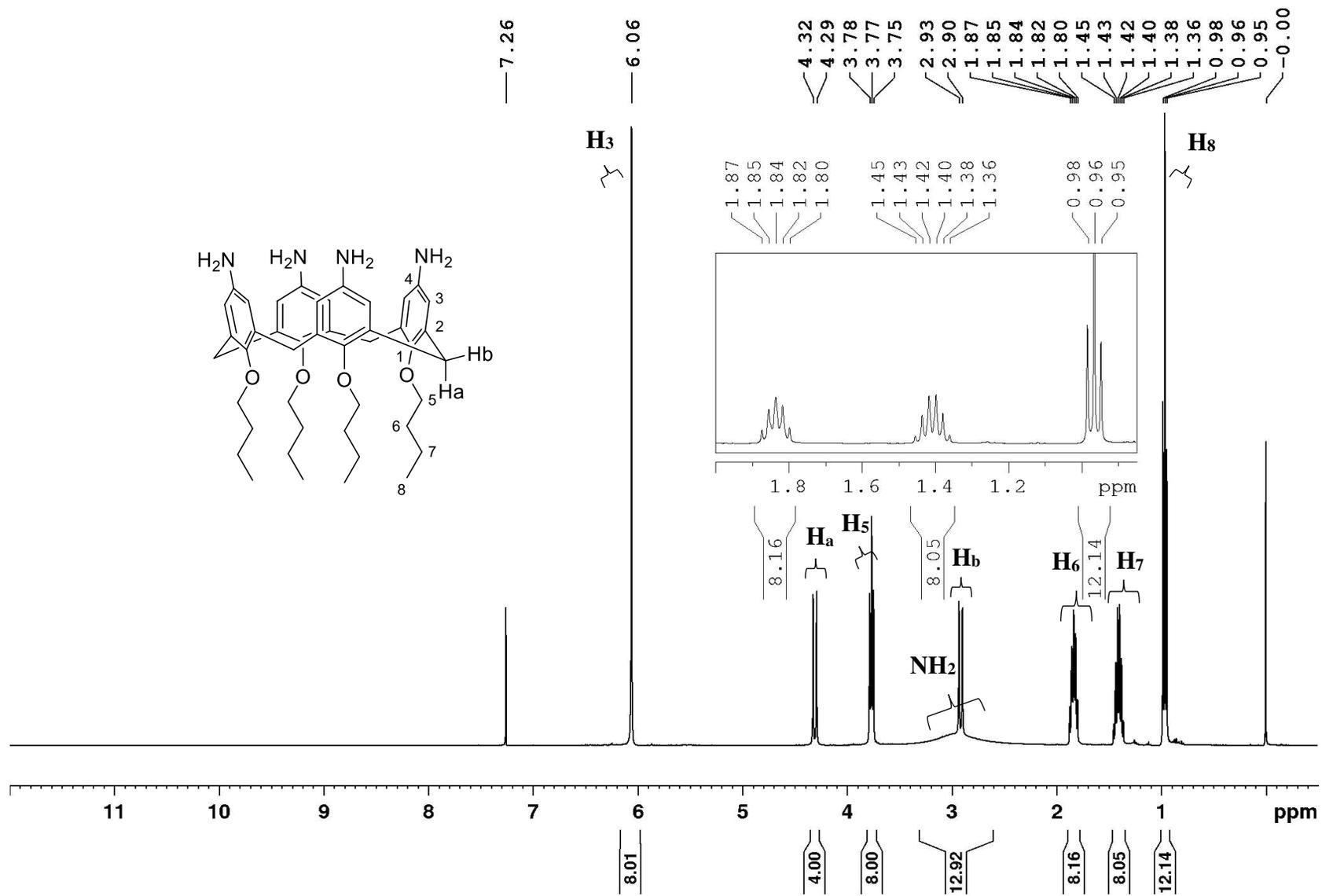


Figura 30: Espectro de RMN de  $^1H$  do composto 4 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

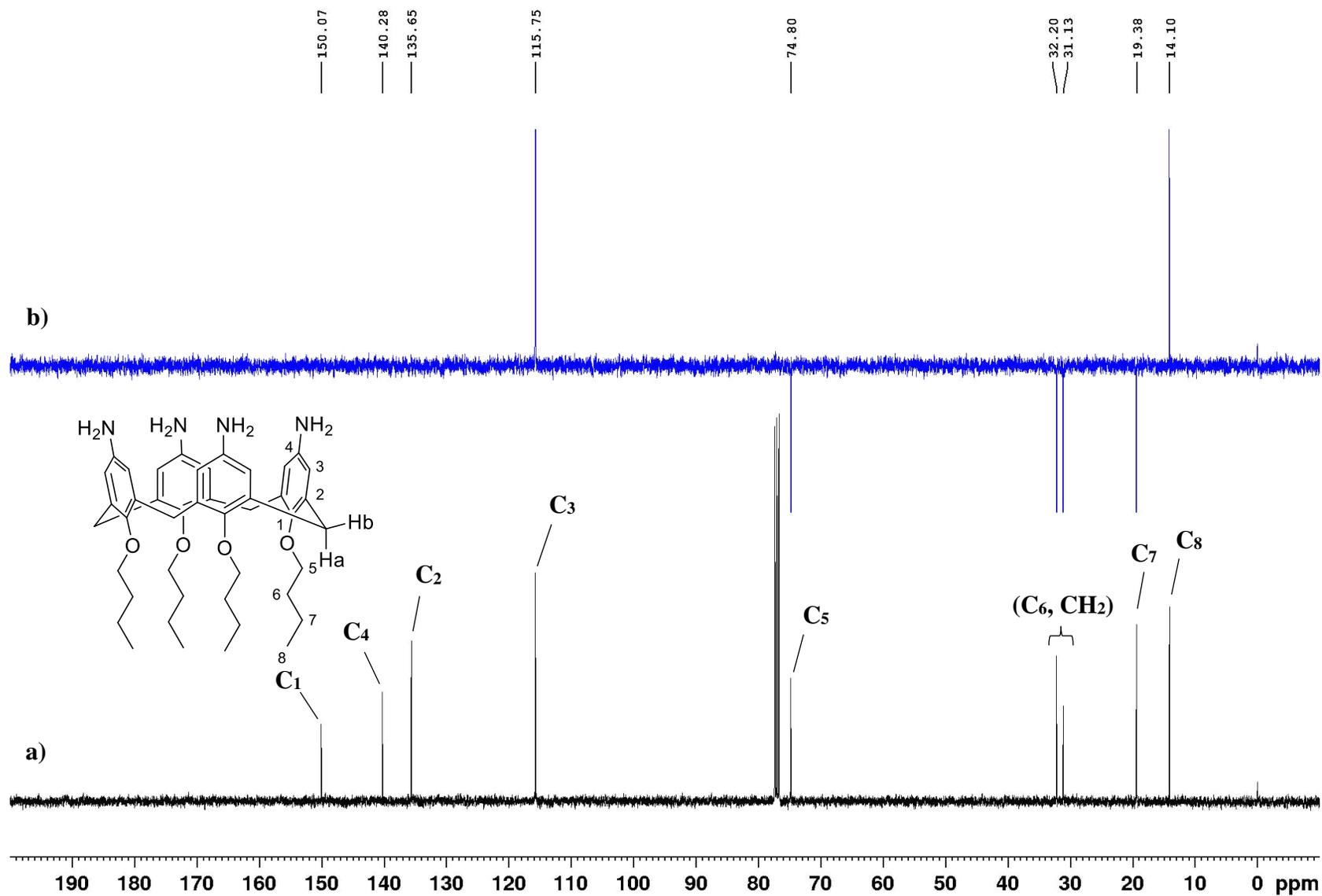
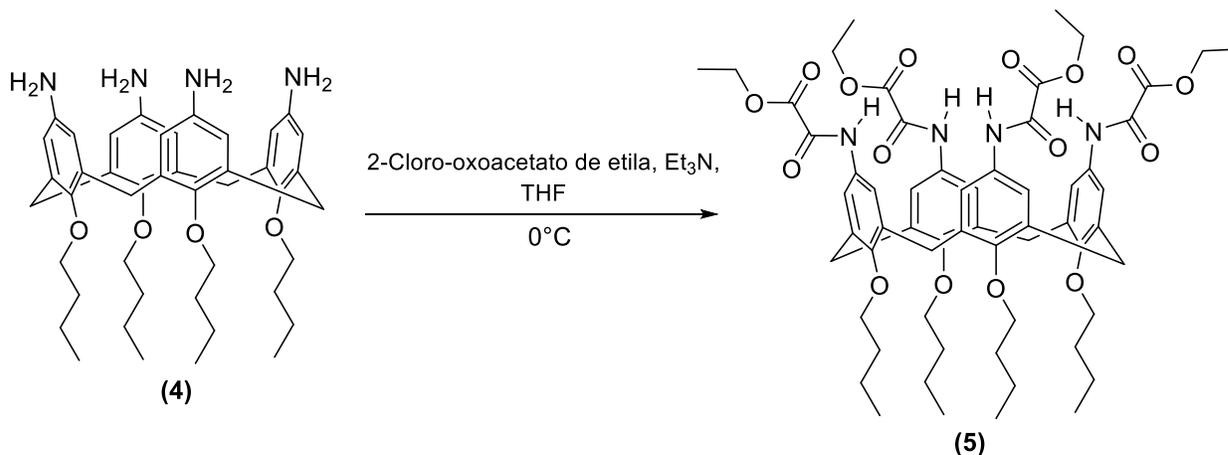


Figura 31: Espectros de RMN de <sup>13</sup>C (a) e DEPT 135 (b) do composto 4 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

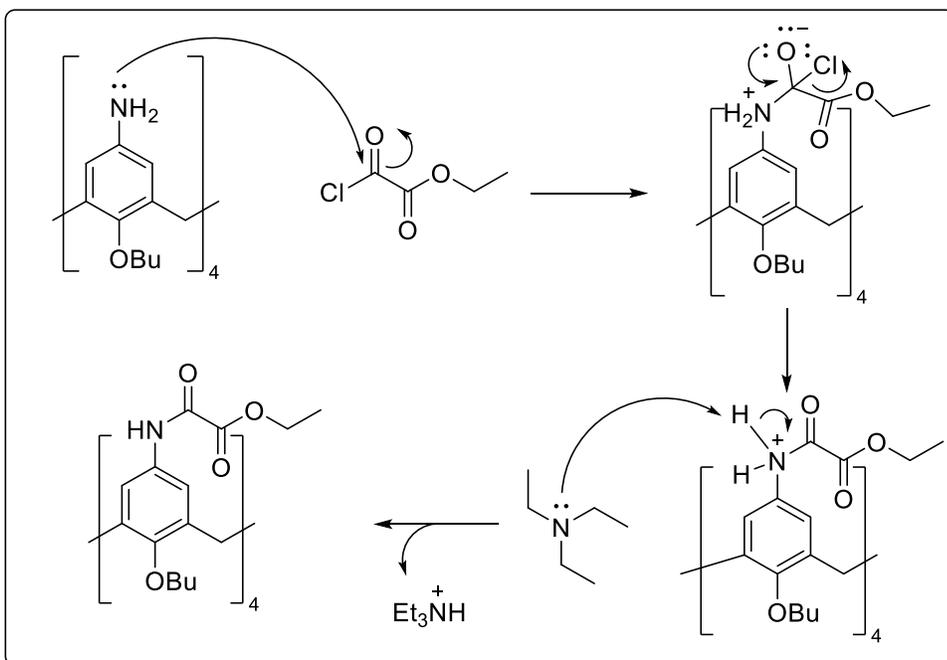
De posse do calix[4]areno-amino, procedeu-se à etapa subsequente, que consistiu na síntese do precursor do produto final. O *p*-tetraetil-oxamato-tetrabutocalix[4]areno foi obtido por meio de uma reação de substituição, em presença de cloreto de ácido (Esquema 10), fundamentada na metodologia descrita por Dato (2020).



**Esquema 10:** Reação de obtenção do *p*-etil-oxamato-butoxicalix[4]areno **5**.

O mecanismo de formação do composto **5** (Esquema 11, p. 58) baseia-se na síntese de amidas a partir de cloretos de ácido, conforme descrito por Costa e colaboradores (2019). Primeiramente, ocorre o ataque nucleofílico do calix[4]areno-amino **4** ao 2-cloro-oxoacetato de etila. Nesta etapa, o par de elétrons não ligantes do nitrogênio ataca o carbono da carbonila vizinha ao átomo de cloro. Esse ataque nucleofílico provoca a quebra da ligação dupla da carbonila, seguida pela sua recomposição e pela eliminação do íon cloreto no meio reacional, resultando em um cátion amídico. Em seguida, o par de elétrons não ligantes da trietilamina abstrai o próton do cátion amídico, formando o composto de interesse.

O reagente utilizado para a formação da amida possui duas carbonilas: uma do cloreto de ácido e outra do éster. O carbono da carbonila do éster é menos deficiente em densidade eletrônica, devido ao efeito estabilizador do oxigênio do grupamento éster, que doa densidade eletrônica ao carbono por deslocalização eletrônica. O oxigênio, por possuir nível de energia orbitalar semelhante ao do carbono, possibilita uma sobreposição orbitalar mais eficiente em comparação ao cloro. Assim, os pares de elétrons não ligantes do oxigênio estabilizam o carbono carbonílico, tornando a carbonila do cloreto de ácido o principal alvo para o ataque nucleofílico.

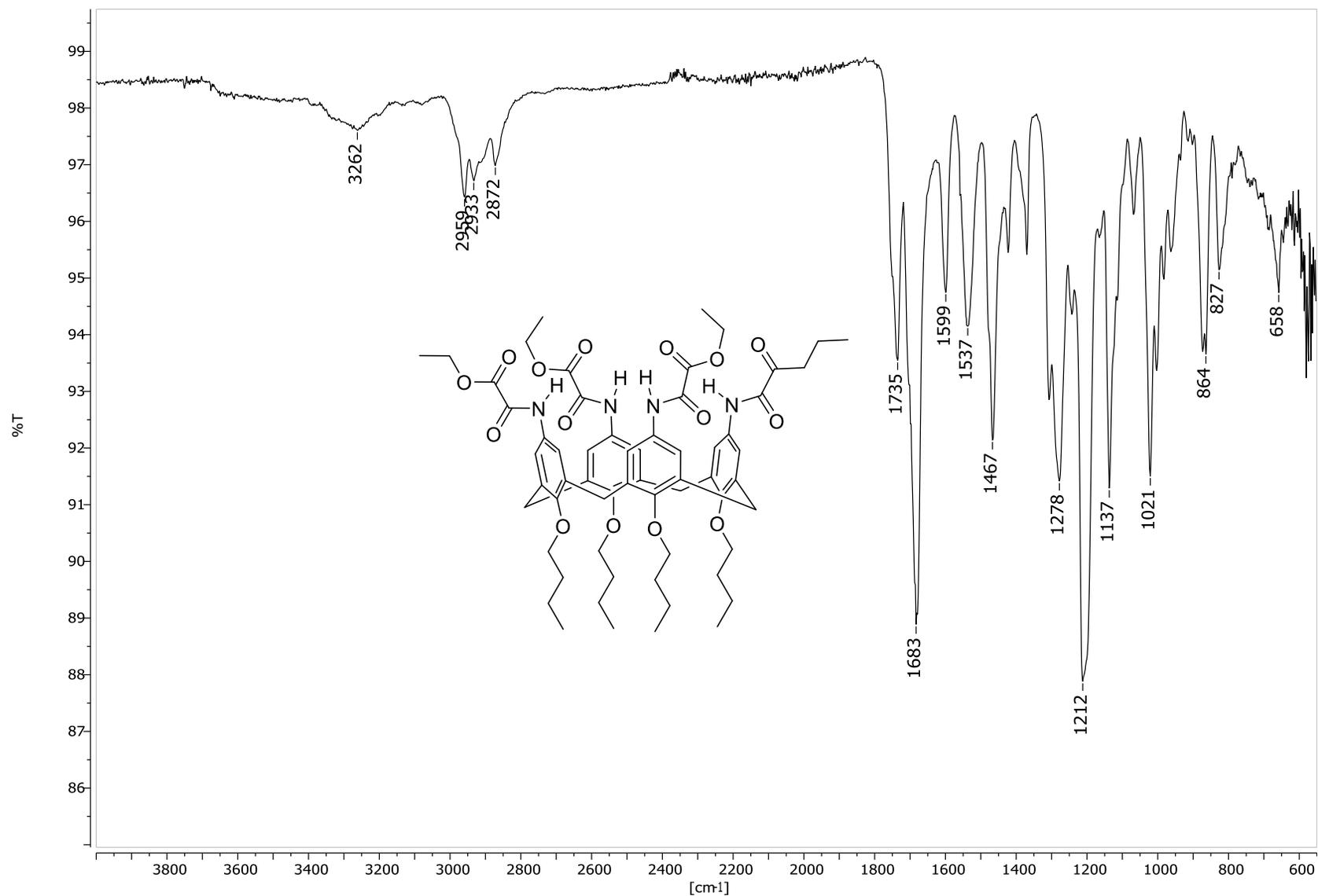


**Esquema 11:** Mecanismo de reação da formação do composto **5**.

Sequencialmente à reação de formação do composto **5**, o produto obtido foi caracterizado de forma a obter informações que condizem com as do composto de interesse. Para a atribuição de grupos funcionais foi realizada análise espectroscópica na região do IV (Figura 32, p. 60). A banda em  $3262\text{ cm}^{-1}$  foi associada ao movimento vibracional de estiramento da ligação N-H. As bandas em  $1735\text{ cm}^{-1}$  e  $1683\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas ao estiramento das ligações C=O de éster e amida, respectivamente. Além disso, o espectro apresentou bandas em  $1599\text{ cm}^{-1}$  e  $1537\text{ cm}^{-1}$ , que podem ser relacionadas à deformação angular da ligação N-H. Também foram observadas bandas de alta intensidade nas regiões de  $1278$ ,  $1212$  e  $1137\text{ cm}^{-1}$ , associadas aos estiramentos das ligações C-N e C-O (Barbosa, 2008).

A investigação da modificação estrutural do calix[4]areno-amino por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5** (Figura 33, p. 61), permitiu a identificação de dois novos sinais de hidrogênio. O primeiro sinal, presente em  $\delta$  1,42 ppm corresponde a um tripleto ( $^3J = 7,5\text{ Hz}$ ), sobrepondo ao sinal do hidrogênio H<sub>7</sub>. A junção destes sinais aparece como um multiplete com integração de 20H, condizente com a inserção dos hidrogênios H<sub>12</sub>. O sinal em  $\delta$  4,35 ppm, que se desdobra em um quarteto ( $^3J = 7,5\text{ Hz}$ ) com integração de 8H, foi atribuído ao H<sub>11</sub>. Além desses novos sinais, observou-se um deslocamento químico referente ao hidrogênio do grupo NH da amida, em comparação ao grupo NH<sub>2</sub> do material de partida, onde neste espectro encontra-se em  $\delta$  8,60 ppm.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 34, p. 62), foram identificados quatro novos sinais no espectro, em comparação com o espectro obtido para o material de partida. Dois deles estão localizados na região dos alifáticos, associados aos carbonos  $\text{C}_{12}$  e  $\text{C}_{11}$ . O sinal que corresponde ao carbono  $\text{C}_{12}$  encontra-se em  $\delta$  14 ppm, juntamente com o  $\text{C}_8$ , estes não podem ser atribuídos devido à proximidade de ambos. Já o sinal de carbono  $\text{C}_{11}$  está presente em  $\delta$  63,27 ppm. Os outros dois sinais estão contidos na região de carbonos carbonílicos/aromáticos, estes são descritos como  $\text{C}_9$  e  $\text{C}_{10}$ . A atribuição do carbono  $\text{C}_9$  não pode ser definida com precisão, devido sua proximidade com o sinal do  $\text{C}_1$ . Este par de sinais encontram-se em  $\delta$  153,80 e 154,28 ppm. Já o carbono  $\text{C}_{10}$ , pode ser facilmente caracterizado de acordo com sua natureza, no qual consiste em um carbono da carbonila de um éster, que corresponde ao carbono mais desblindado da molécula, atribuído em de  $\delta$  161,05 ppm.



**Figura 32:** Espectro na região do Infravermelho do composto 5 (ATR).

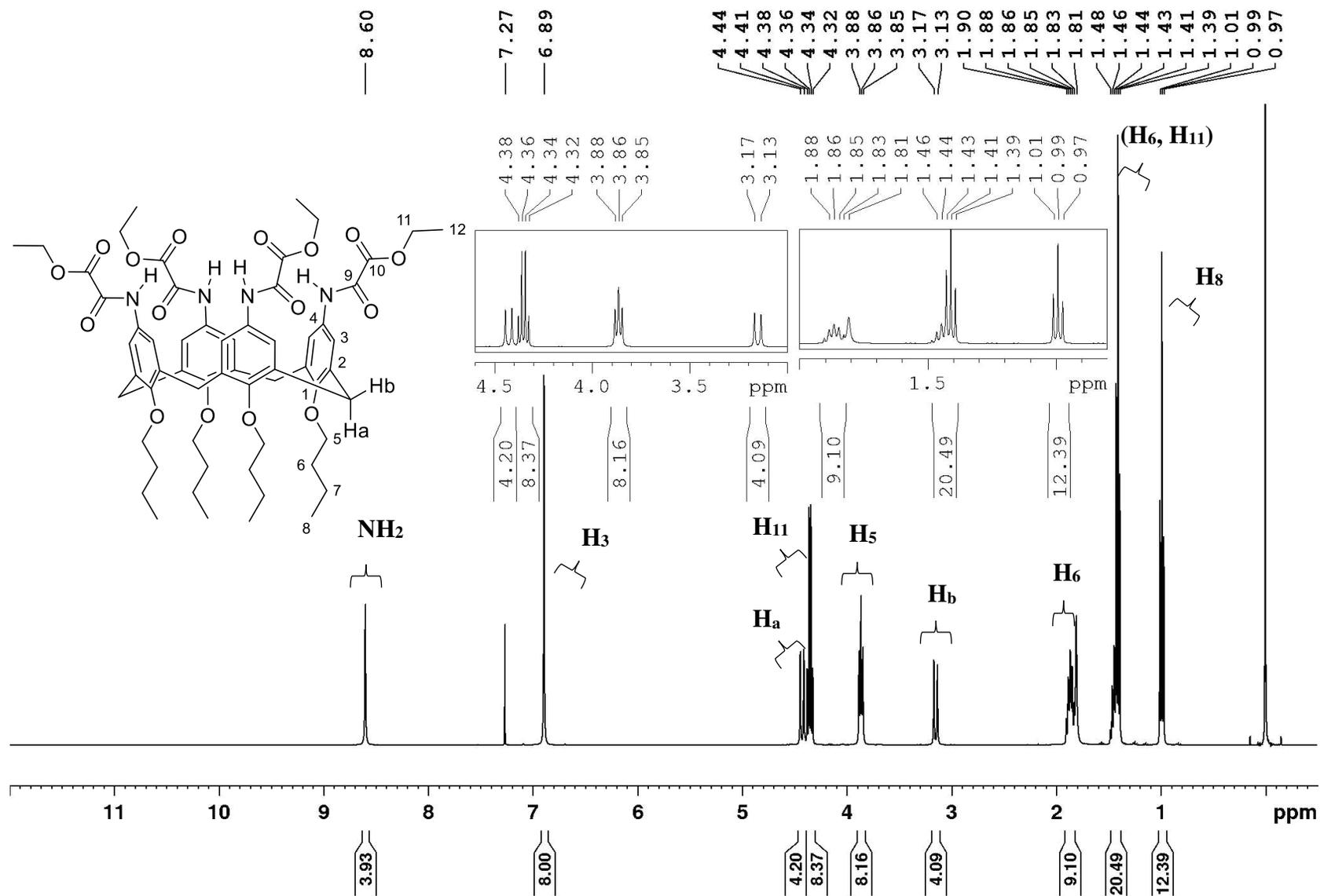


Figura 33: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

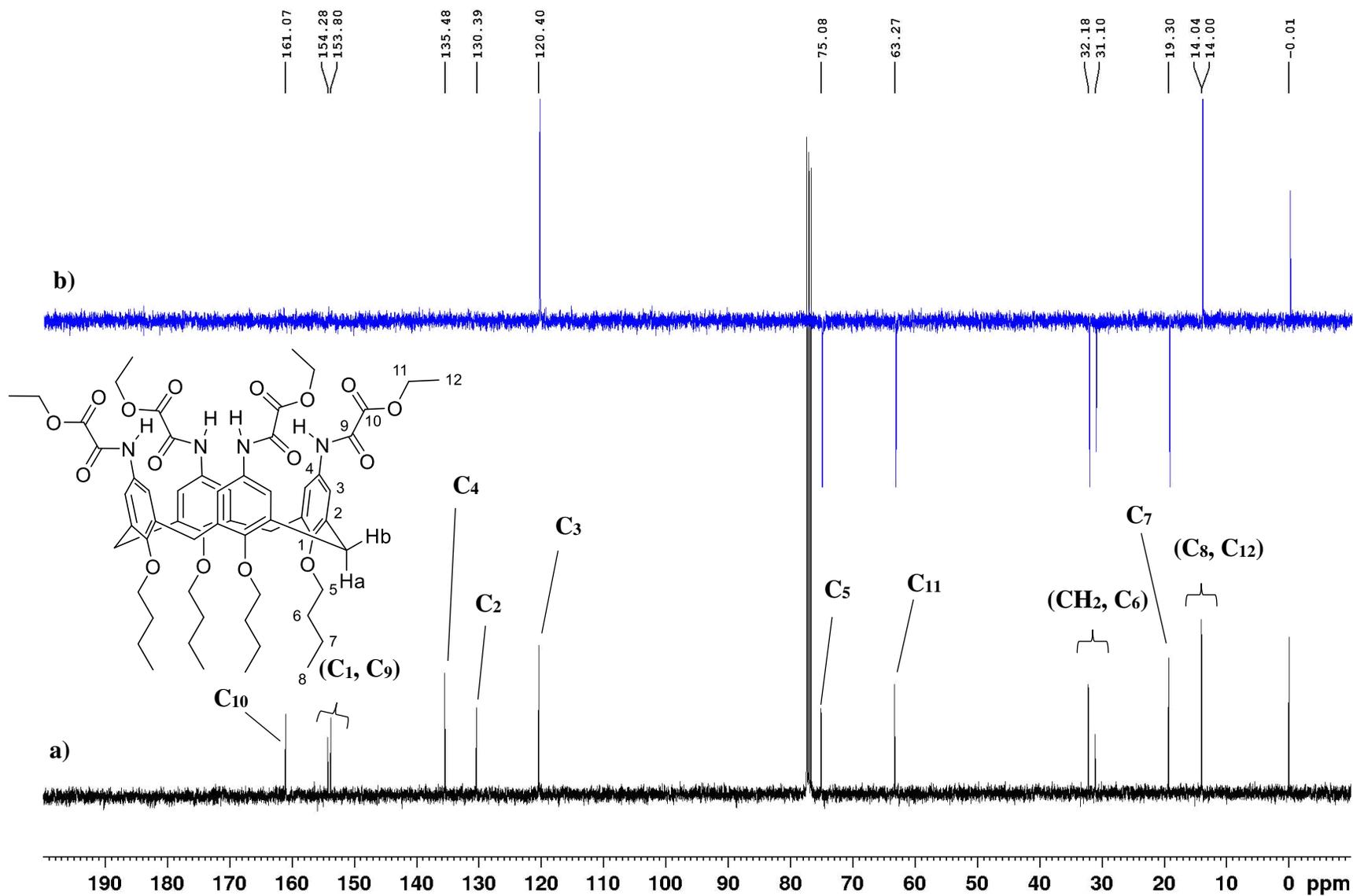
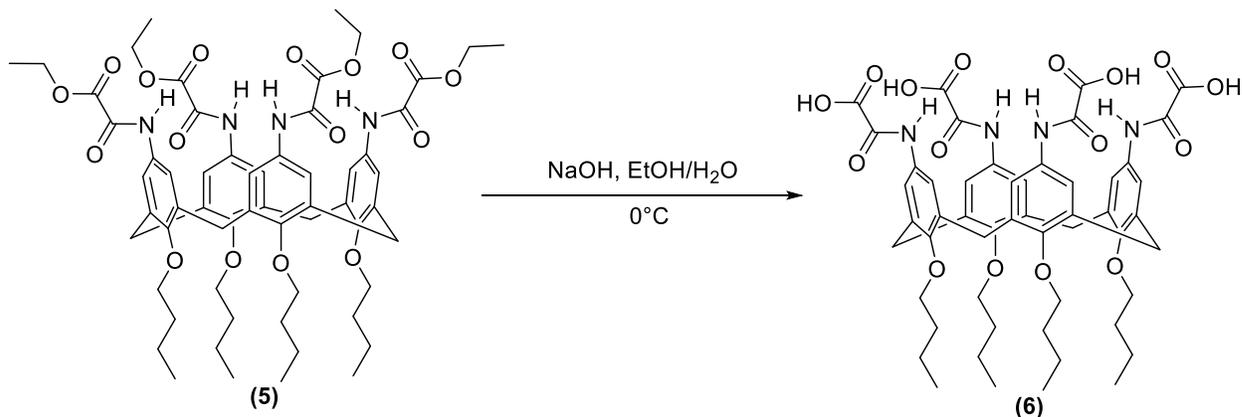


Figura 34: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) e DEPT 135 (b) do composto **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

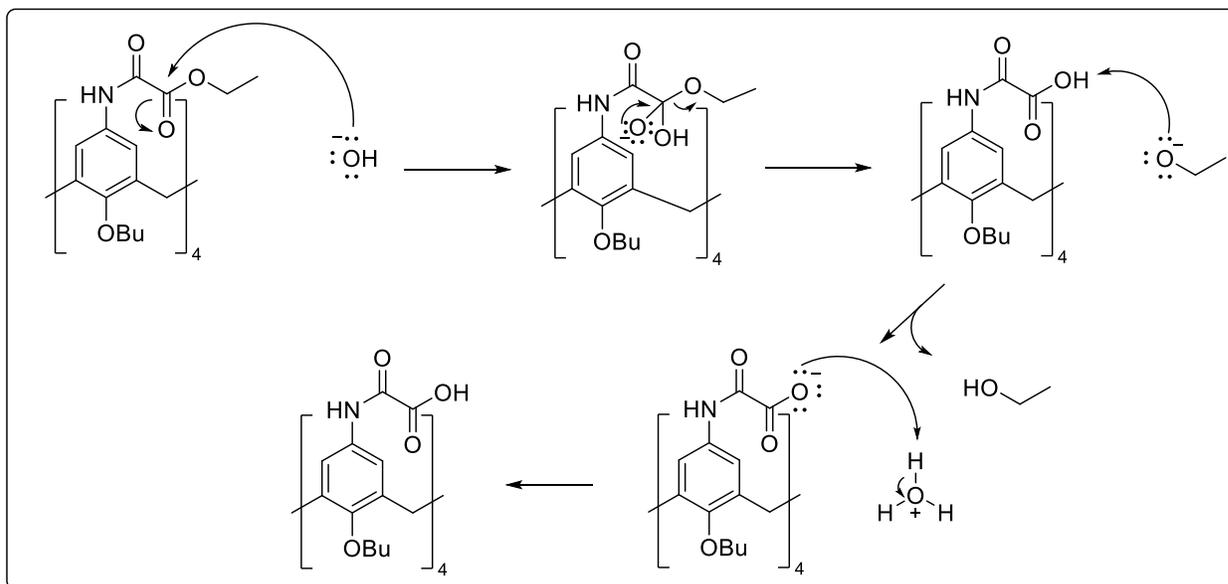
A obtenção do produto final foi realizada mediante a hidrólise do *p*-tetraetiloxamato-tetrabutoxicalix[4]areno. Este foi desenvolvido fazendo uso da metodologia descrita por Dato e colaboradores (2020), onde a hidrólise foi conduzida em meio básico, conforme ilustrado no esquema 12.



**Esquema 12:** Reação de obtenção do ácido *p*-oxâmico-butoxicalix[4]areno **6**.

O mecanismo reacional para obtenção do composto **6**, envolve a hidrólise seletiva do composto **5** (Esquema 13, p. 64). Em termos de definição do sítio ativo para hidrólise, tem-se uma carbonila derivada de um grupo amida e uma carbonila derivada de éster. A primeira etapa do mecanismo reacional envolve o ataque nucleófilico do ânion hidróxido no carbono da carbonila do grupo éster. Nesta etapa, ocorre sequencialmente a quebra da ligação dupla da carbonila, regeneração da ligação dupla e a eliminação do grupo etóxido para o meio, gerando o ácido de interesse. Todavia, como o sistema é formado por um meio totalmente básico, o ácido formado é desprotonado formando o ânion oxamato correspondente. Com o ajuste do pH para aproximadamente 1, tem-se a protonação do oxamato e a obtenção do produto final.

Diante dos dois sítios ativos mencionados acima, tanto o nitrogênio da amida quanto o oxigênio do éster estabilizam o carbono de suas respectivas carbonilas por deslocalização eletrônica. Ambos possuem níveis de orbitais atômicos semelhantes ao do carbono, o que facilita a sobreposição e, conseqüentemente, a deslocalização eletrônica. No entanto, devido à maior eletronegatividade do oxigênio, seus pares de elétrons estão mais localizados em comparação ao do nitrogênio. Assim, a carbonila da amida é mais estabilizada e protegida contra ataques nucleofílicos em comparação com a carbonila do éster.



**Esquema 13:** Mecanismo de reação da obtenção do composto **6**.

Após a obtenção do produto final, foi realizada caracterização por técnicas espectroscópicas e também pela técnica de Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

A caracterização do composto **6** por espectroscopia na região do IV (Figura 35, p. 66) consistiu na identificação de uma banda larga em  $3359\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento da ligação O-H de uma carboxila (Barbosa, 2008). Além disso, foram observadas outras bandas presentes no material de partida, como as de estiramento das ligações C=O, C-O, C-N e a de deformação angular de N-H, reforçando a hipótese da obtenção do produto final.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6**, ilustrado na Figura 36 (p. 67), foi obtido em DMSO- $d_6$ , neste foi observado um sinal intenso de água que suprimia os demais sinais. Para melhorar a resolução do espectro, foi necessária a pré-saturação do sinal de água presente em  $\delta$  3,59 ppm. Contudo, essa presaturação afetou a integração do sinal presente em  $\delta$  3,83 ppm, tornando-o próximo de 5H.

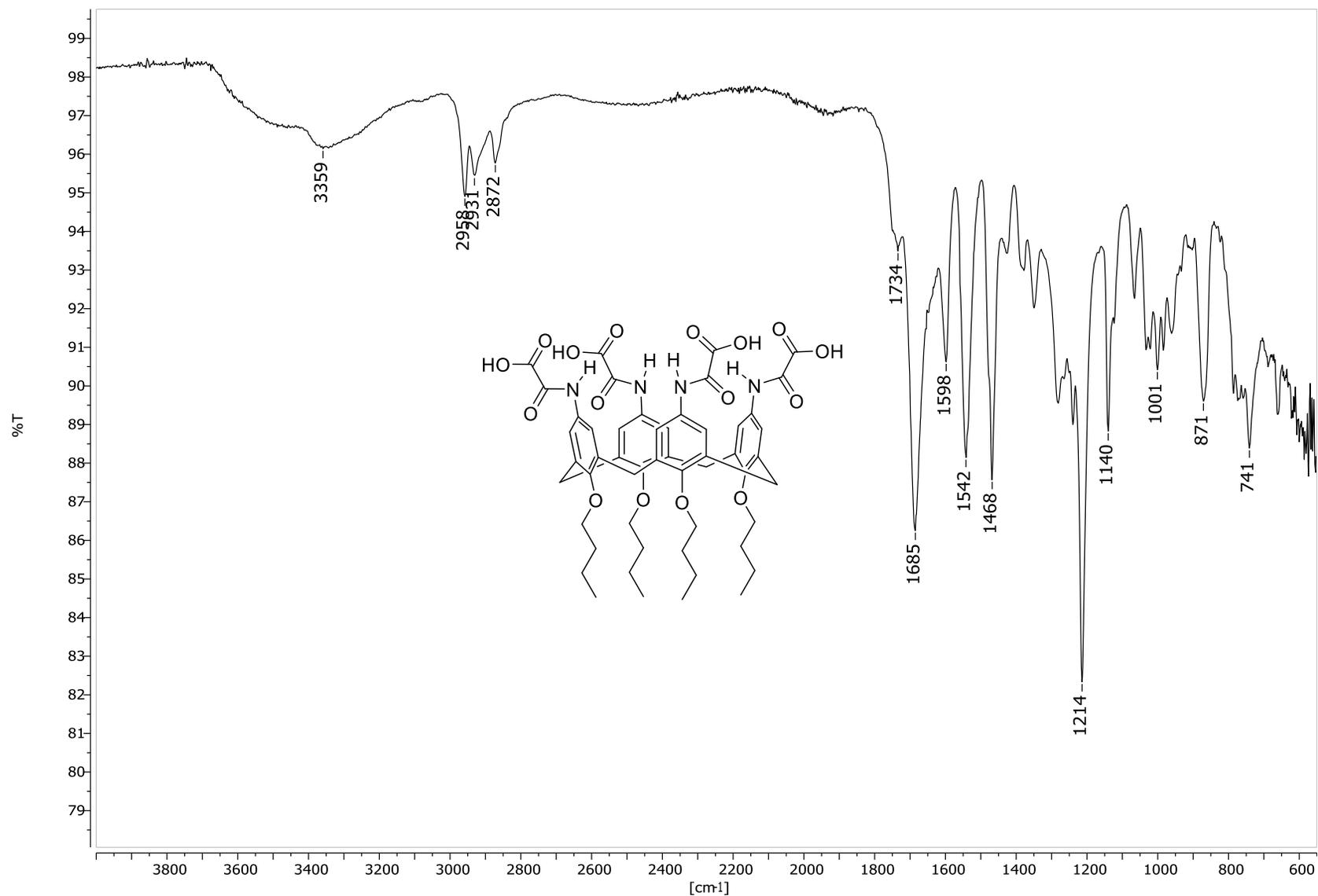
De acordo com os dados de RMN de  $^1\text{H}$ , destacou-se o desaparecimento de dois sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo éster do material de partida,  $\text{H}_{11}$  e  $\text{H}_{12}$ . Além disso, devido à presença de água no DMSO, o sinal do hidrogênio da hidroxila do ácido carboxílico não foi observado no espectro, resultado das trocas rápidas de prótons entre o ácido carboxílico e a água (Pavia *et al.*, 2012).

O experimento de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 37, p. 68) reforçou a caracterização do composto **6**. Essa técnica permitiu identificar 11 sinais, correspondentes a todos os átomos de carbono da estrutura do composto final. Desses sinais, cinco estavam na região de alifáticos, enquanto os

outros seis foram atribuídos às regiões de aromáticos e carbonílicos. Além disso, em comparação com o material de partida podemos destacar o não aparecimento de dois sinais, que estavam presentes nas regiões de aproximadamente  $\delta$  14 e 63 ppm. Esses sinais eram atribuídos aos carbonos C<sub>11</sub> e C<sub>12</sub> da cadeia carbônica do grupo éster do material de partida.

Essas análises forneceram informações detalhadas sobre o esqueleto de carbono e hidrogênio da molécula que condizem com a estrutura esperada, além de confirmar a presença dos grupos funcionais observados.

Para a consolidação da caracterização do composto **6**, além das três técnicas espectroscópicas mencionadas anteriormente, foi realizada a análise por Espectrometria de Massas de Alta Resolução, e o espectro obtido está ilustrado na Figura 38 (p. 69). Diante dos resultados deste experimento, pode-se observar o íon base presente em m/z 497,1814, que refere-se à estrutura do composto **6** sem dois prótons (H<sup>+</sup>). Também pode-se observar no espectro os isótopos do íon base nas proximidades do mesmo, além do íon referente a espécie sem três prótons em m/z 331,1145.



**Figura 35:** Espectro na região do Infravermelho do composto 6 (ATR).

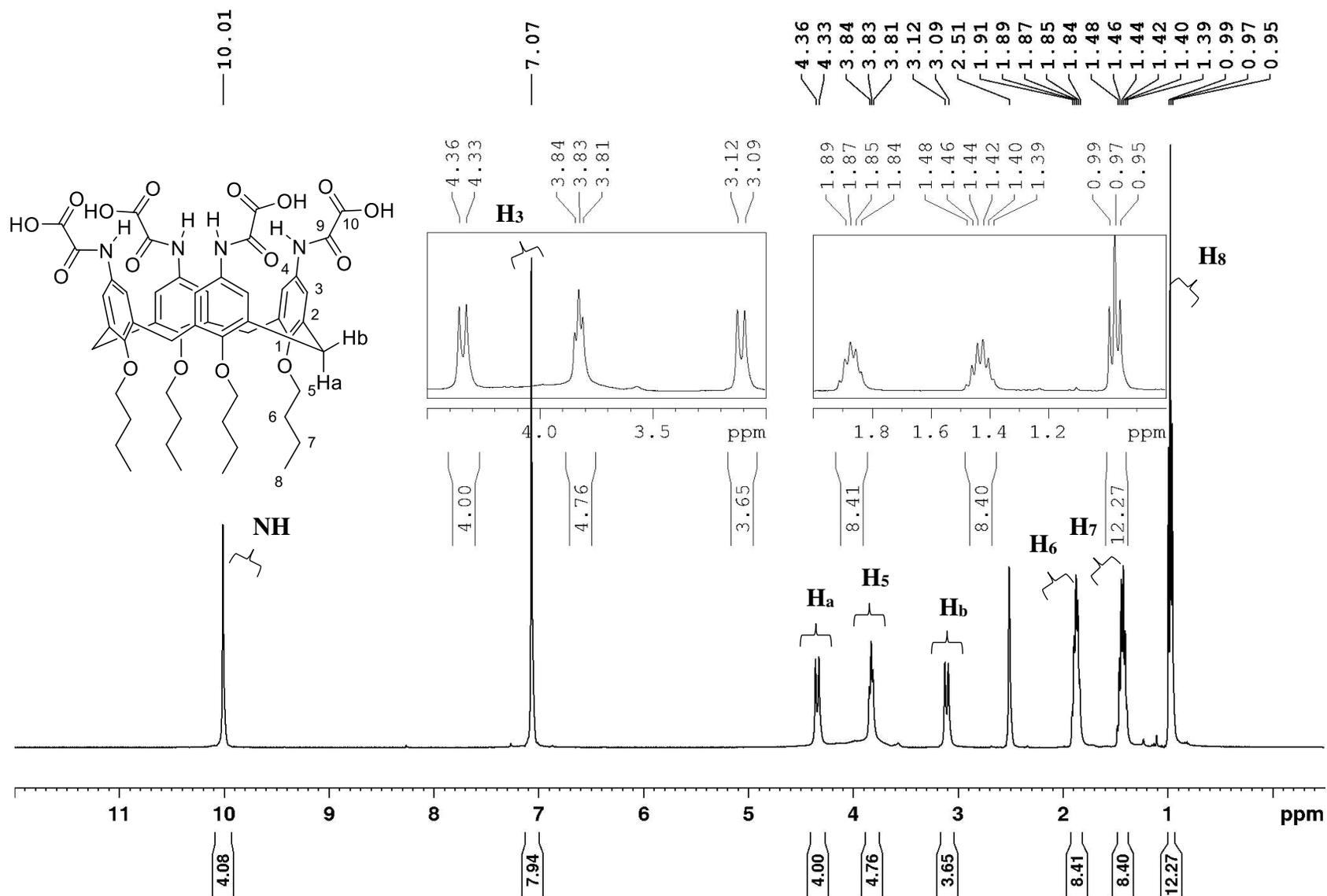


Figura 36: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

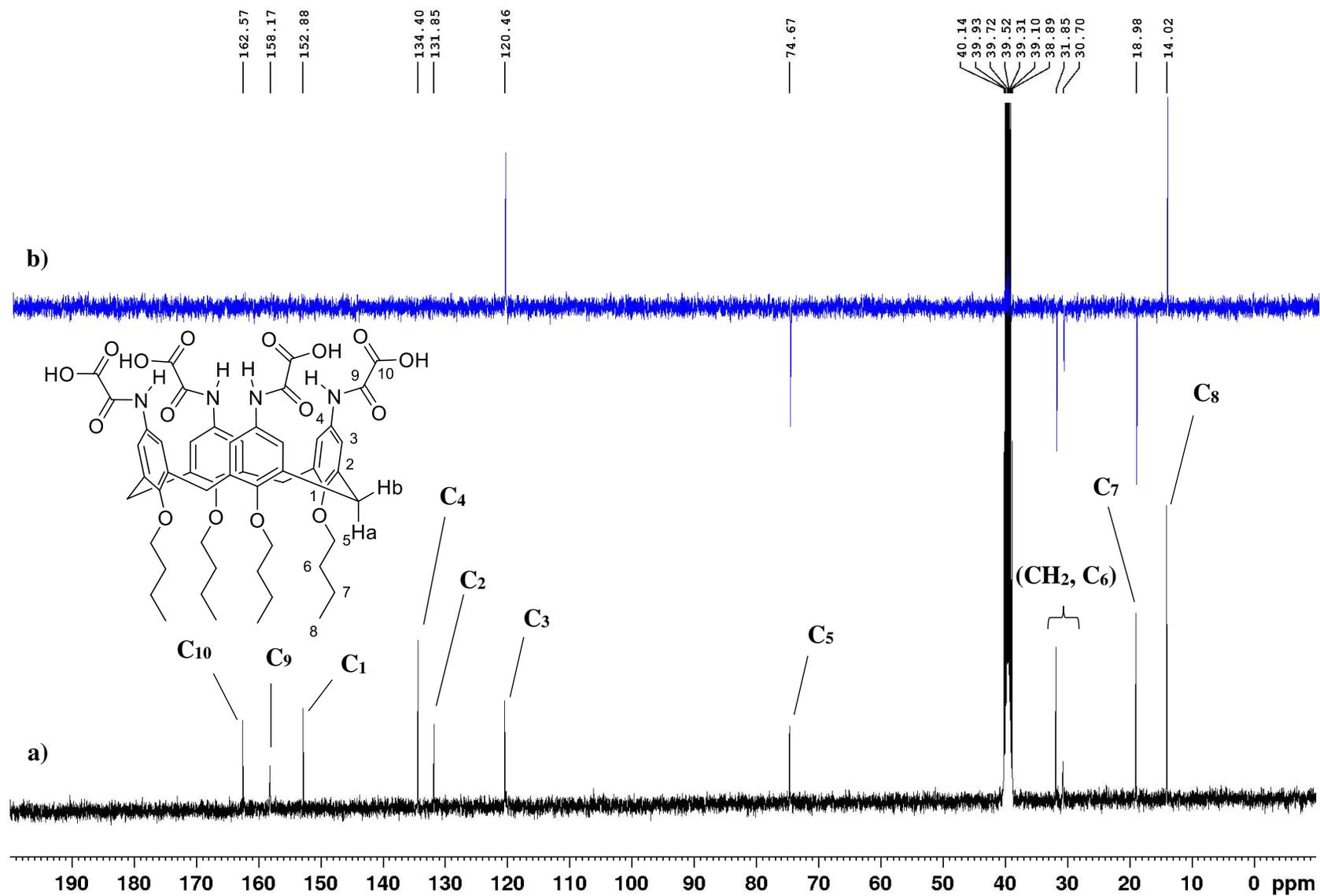
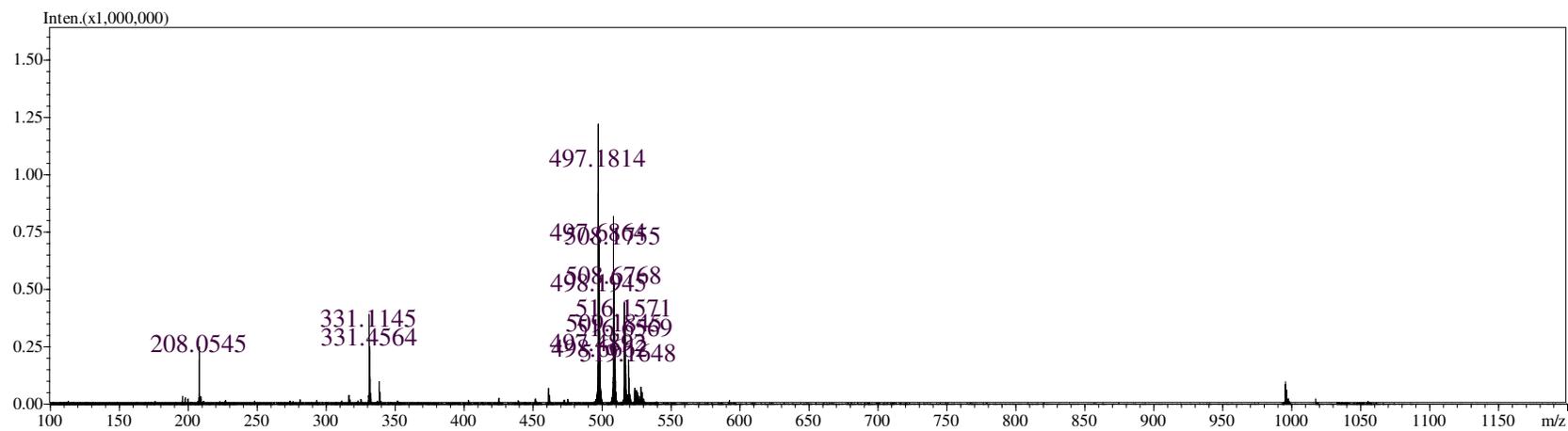


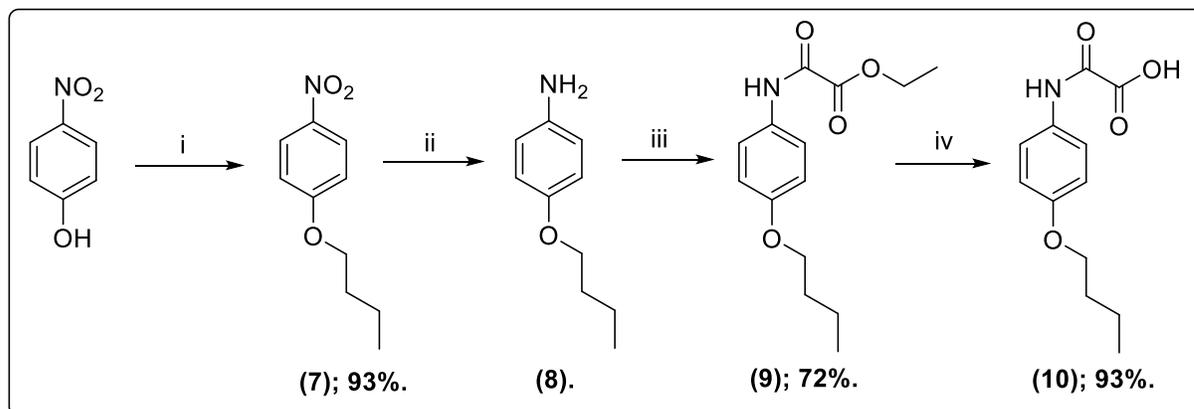
Figura 37: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) e DEPT 135 (b) do composto **6** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).



**Figura 38:** Espectro de massas de alta resolução usando ESI (m/z 120-300) do composto **6**.

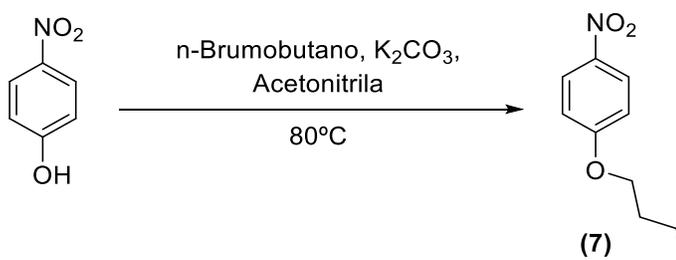
### 3.2. Síntese do ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético

Para fins comparativos em estudo futuros das propriedades complexantes do calix[4]areno-ácido oxâmico, foi proposta uma rota de síntese para a obtenção do monômero correspondente, o ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético (**10**). Para a obtenção do composto **10**, partiu-se do *p*-nitrofenol passando por uma rota de síntese de quatro etapas, assim como é ilustrado no Esquema 14.



**Esquema 14:** Síntese do Ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético. i) *n*-BuBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetonitrila, 80°C; ii) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, Pd/C, EtOH, 80°C; iii) 2-Cloro-2-oxoacetato de etila, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C → t.a; vi) NaOH, EtOH/H<sub>2</sub>O, 0°C → t.a, HCl.

A primeira etapa da rota sintética consistiu na alquilação do *p*-nitrofenol a partir da reação com *n*-bromobutano e carbonato de potássio, conforme mostrado no Esquema 15. O desenvolvimento dessa reação ocorreu por meio de um mecanismo de substituição nucleofílica de segunda ordem.



**Esquema 15:** Reação de obtenção do *p*-nitro-butoxibenzeno **7**.

Na investigação dos grupos funcionais, por meio do experimento de espectroscopia na região do IV do composto **7** (Figura 39, p. 73), foram identificadas bandas características das principais ligações do composto de interesse. Na atribuição do espectro, destacam-se as bandas referentes ao estiramento das ligações C-H, localizadas em 2957, 2920 e 2850 cm<sup>-1</sup>. Também foram encontradas bandas em 1515 e 1341 cm<sup>-1</sup>, atribuídas ao estiramento das ligações N-O do grupo

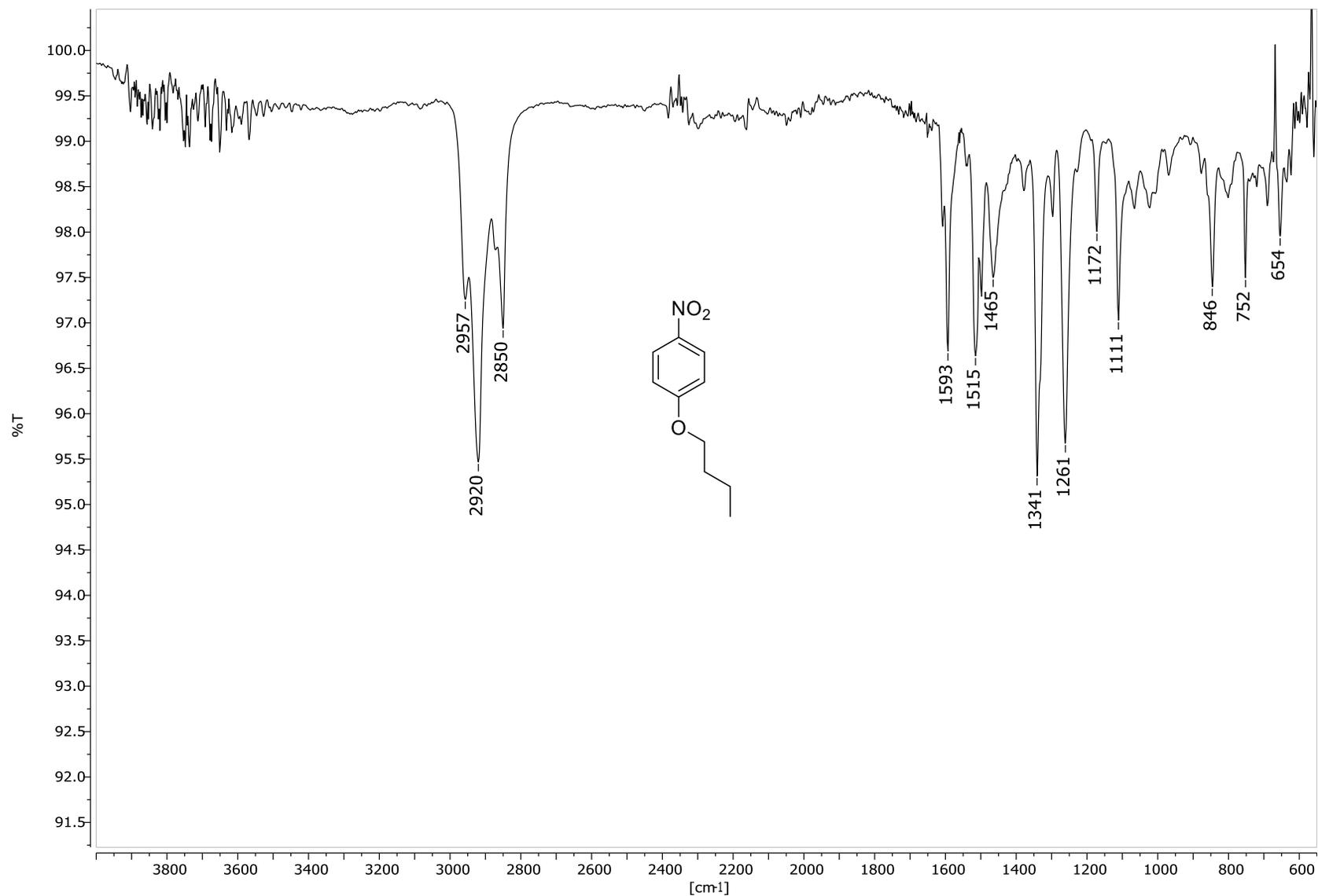
nitro. Vale ressaltar que, neste espectro, não foi evidenciada a banda de estiramento da ligação O-H de fenóis, o que é um forte indício da modificação estrutural do material de partida Barbosa (2008).

A investigação estrutural, por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 40, p. 74), foram identificados quatro sinais de hidrogênios na região de alifáticos, localizados em  $\delta$  0,93, 1,44, 1,73 e 4,11 ppm, correspondendo aos hidrogênios H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub> e H<sub>5</sub>. A atribuição dos sinais aos hidrogênios do grupo butoxila, se faz válida devido, ao deslocamento químico de cada um dos referidos hidrogênios, pela constante de acoplamento  $^3J = 7,5$  Hz e pela respectiva multiplicidade. Para o grupo alquila inserido, espera-se um padrão de sinais com o desdobramento de tripleto, sexteto, quinteto e tripleto, assim como estão descritos respectivamente aos hidrogênios acima. Juntamente com esses parâmetros de análise, a integração de cada sinal observado também confirma a presença do grupo alquila inserido na estrutura. Aos sinais presentes na região dos aromáticos pode-se atribuir ao hidrogênio H<sub>2</sub> o deslocamento de  $\delta$  7,13 ppm e para o H<sub>3</sub> o sinal presente em  $\delta$  8,19 ppm, dado que o H<sub>3</sub> está sob influência do efeito retirador de densidade eletrônica do grupo nitro, enquanto o H<sub>2</sub> é afetado pelo caráter doador do grupo butoxila.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 41, p. 75), foram identificados oito sinais de carbono, dos quais quatro destes estão na região de alifáticos e os demais na região de aromáticos. Esses resultados, em conjunto com os de RMN de  $^1\text{H}$ , consolidam a caracterização do composto de interesse, visto que foram identificados um total de quatro átomos de carbono e nove hidrogênios que correspondem ao grupo butoxila.

De forma a atribuir os sinais do RMN de  $^{13}\text{C}$  aos seus respectivos carbonos, pode-se destacar que os quatro primeiros sinais correspondem sequencialmente a C<sub>8</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>6</sub> e C<sub>5</sub>, dado que esses estão presentes em regiões de carbonos alifáticos e estão sob ordem decrescente de blindagem. Dessa forma, o carbono C<sub>8</sub> encontra-se mais distante do átomo de oxigênio e o C<sub>5</sub> mais próximo do mesmo. Os dois primeiros sinais na região de aromático cujos deslocamentos são  $\delta$  115,42 e 126,34 ppm, são correspondentes aos carbonos C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>. Assim como discutido para o RMN de  $^1\text{H}$ , o grupo butoxila é doador de densidade eletrônica nas posições *orto* e *para* em relação a ele, logo o carbono C<sub>2</sub> encontra-se blindado. O grupo nitro retira densidade eletrônica na posição *orto* e *para* em relação ao mesmo, dessa forma C<sub>3</sub> encontra-se mais desblindado em relação ao carbono C<sub>2</sub>. Os últimos dois sinais de carbonos presentes na região dos aromáticos, contidos em  $\delta$  141,12 e 164,52 ppm podem ser atribuídos a C<sub>4</sub> e C<sub>1</sub>, respectivamente. O carbono C<sub>1</sub>, por estar na

posição *para* ao grupo nitro, se encontra sob efeito de desativação por ressonância. Além disso, o C<sub>1</sub> encontra-se ligado diretamente ao oxigênio sofrendo perda de densidade eletrônica também por efeito indutivo. O C<sub>4</sub> encontra-se na posição *para* de um doador de densidade eletrônica, o grupo butoxila. Visto isso, o carbono C<sub>1</sub> encontra-se mais desblindado, logo encontra-se em um maior deslocamento químico.



**Figura 39:** Espectro na região do Infravermelho do composto **7** (ATR).

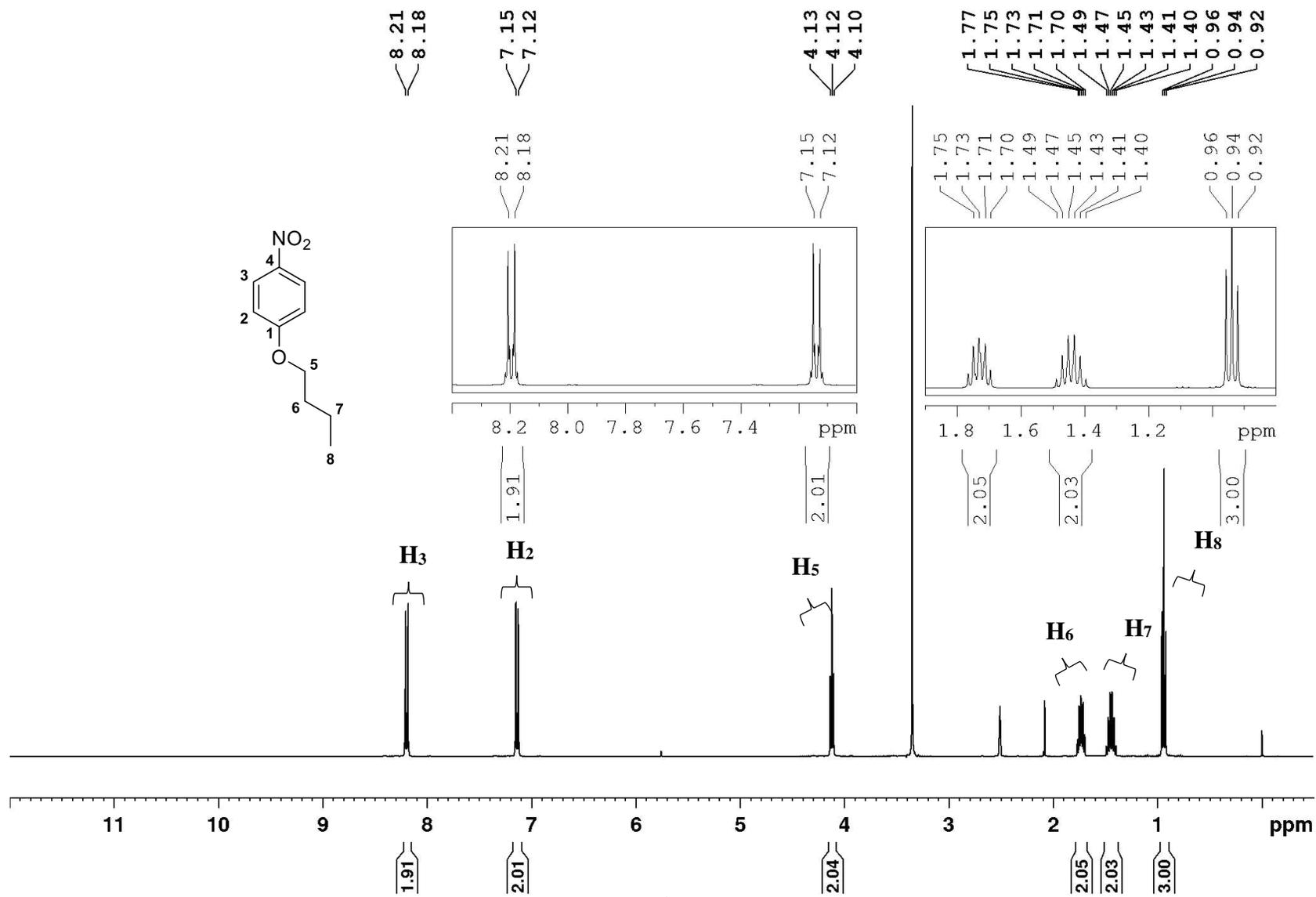


Figura 40: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

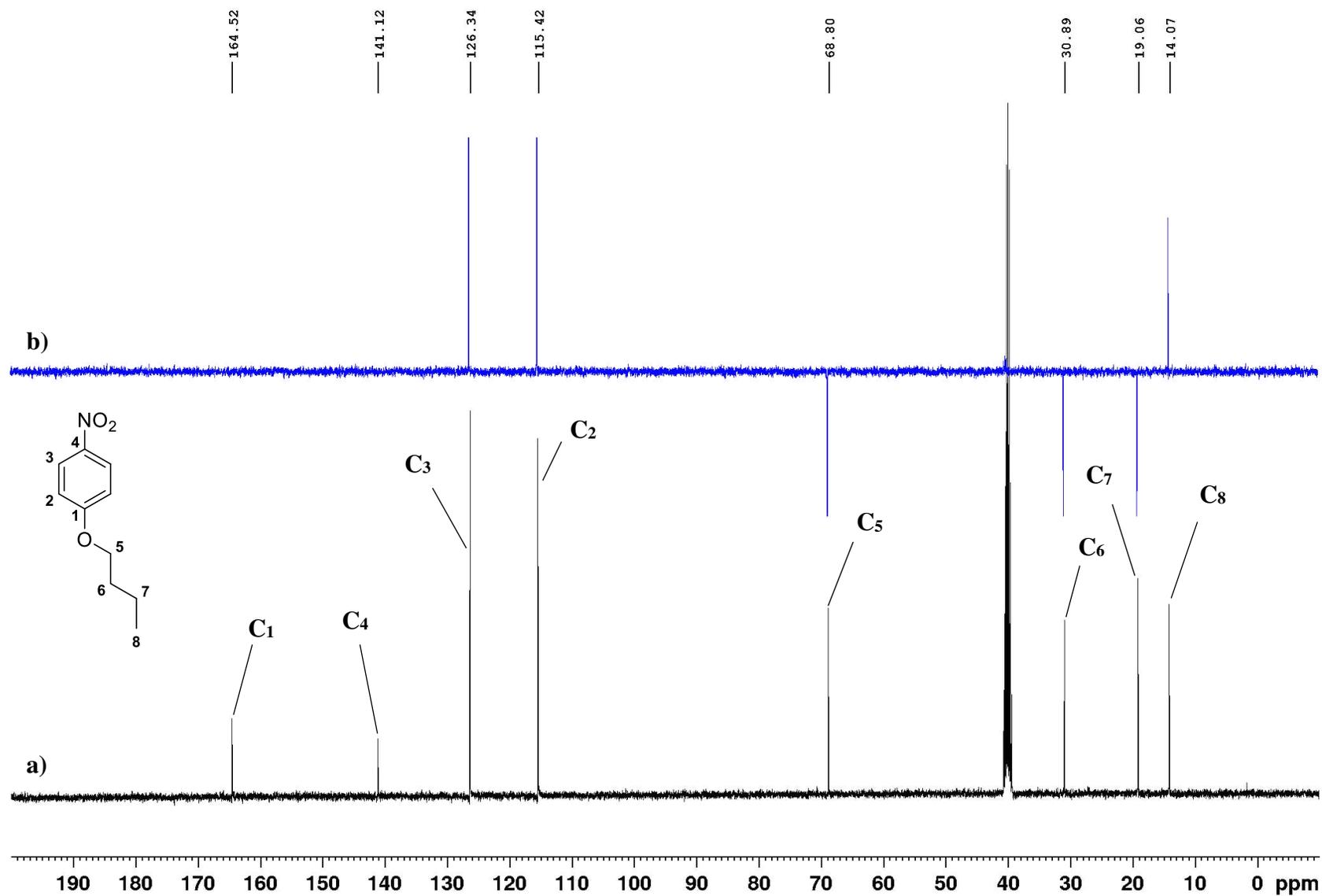
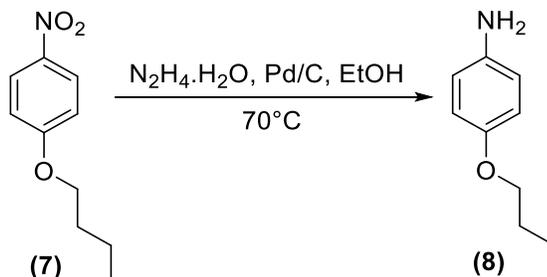


Figura 41: Espectros de RMN de <sup>13</sup>C (a) e DEPT 135 (b) do composto 7 (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz).

A etapa seguinte foi marcada pela reação de redução do *p*-nitro-butoxibenzeno para a formação do *p*-amino-butoxibenzeno (**8**) (Esquema 16). Assim como na obtenção do composto **4**, foi adotada a metodologia descrita por Sansone e colaboradores (2006).



**Esquema 16:** Reação de obtenção do *p*-amino-butoxibenzeno **8**.

Após inúmeras tentativas de formação do composto **8** a partir da mesma reação, foi observada a instabilidade do composto de interesse. Visualmente, o aspecto físico incolor do produto da redução é alterado tornando-se avermelhado com o passar do tempo, indicando alterações químicas que impediram a continuidade das reações subsequentes da rota sintética. Diante disso, o produto da reação não foi submetido a purificação adicional, sendo utilizado diretamente como material de partida na etapa seguinte. Além disso, o composto foi caracterizado apenas por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135, por se tratarem de técnicas rápidas e de maiores potenciais de caracterização.

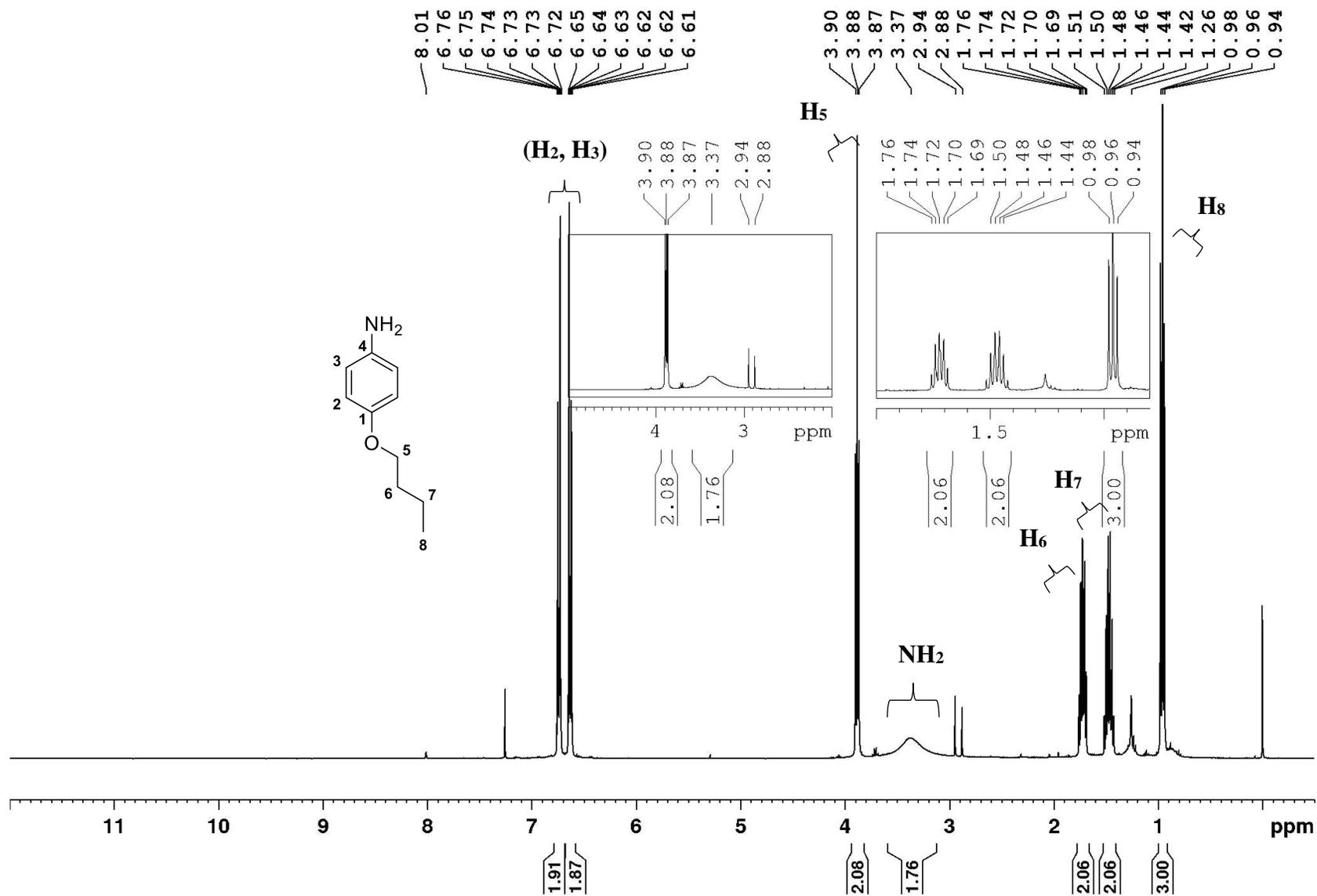
Diante do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 42, p. 78), foi observada a inserção de um novo sinal em relação ao material de partida, presente em  $\delta$  3,36 ppm. Esse sinal, que se apresenta como um simpleto alargado com uma integração de aproximadamente 2H, corresponde à formação do grupo amino obtido a partir da redução do grupo nitro presente no material de partida.

Neste espectro, também é possível destacar os sinais remanescentes do material de partida correspondentes ao grupo alquila. Estes permaneceram sob a mesma atribuição de sinais, no entanto, houve pequenas mudanças de deslocamento químico. Para os dois sinais na região de aromáticos, a atribuição é extremamente difícil, dado que há dois grupos ativadores do anel aromático, butoxila e amino. Dessa forma, como  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  possuem pequena diferença de deslocamento químico entre ambos os sinais, não há como distinguir cada sinal apenas por essa técnica.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 43, p. 79), foi observado que não houve nenhuma mudança no número de carbonos em relação do material de partida. Esse resultado corrobora o RMN de  $^1\text{H}$  na elucidação estrutural do composto de interesse, tendo em vista que ambos os

experimentos indicam números de hidrogênios e carbonos quimicamente compatíveis com o *p*-amino-butoxibenzeno.

Na atribuição dos sinais do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , temos que os primeiros quatro sinais permanecem inalterados ao do material de partida. Assim como foi discutido na análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais de carbono de  $\text{C}_2$  e  $\text{C}_3$  associados aos sinais presentes nas regiões de  $\delta$  115,67 e 116,42 ppm não podem ser diferenciados por esta técnica, visto que seus ambientes químicos são parecidos. Os sinais presentes em  $\delta$  139,82 e 152,36 ppm, correspondem consecutivamente aos carbonos  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_1$ , a distinção do deslocamento químico de ambos está relacionada ao átomo eletronegativo que ambos estão ligados.



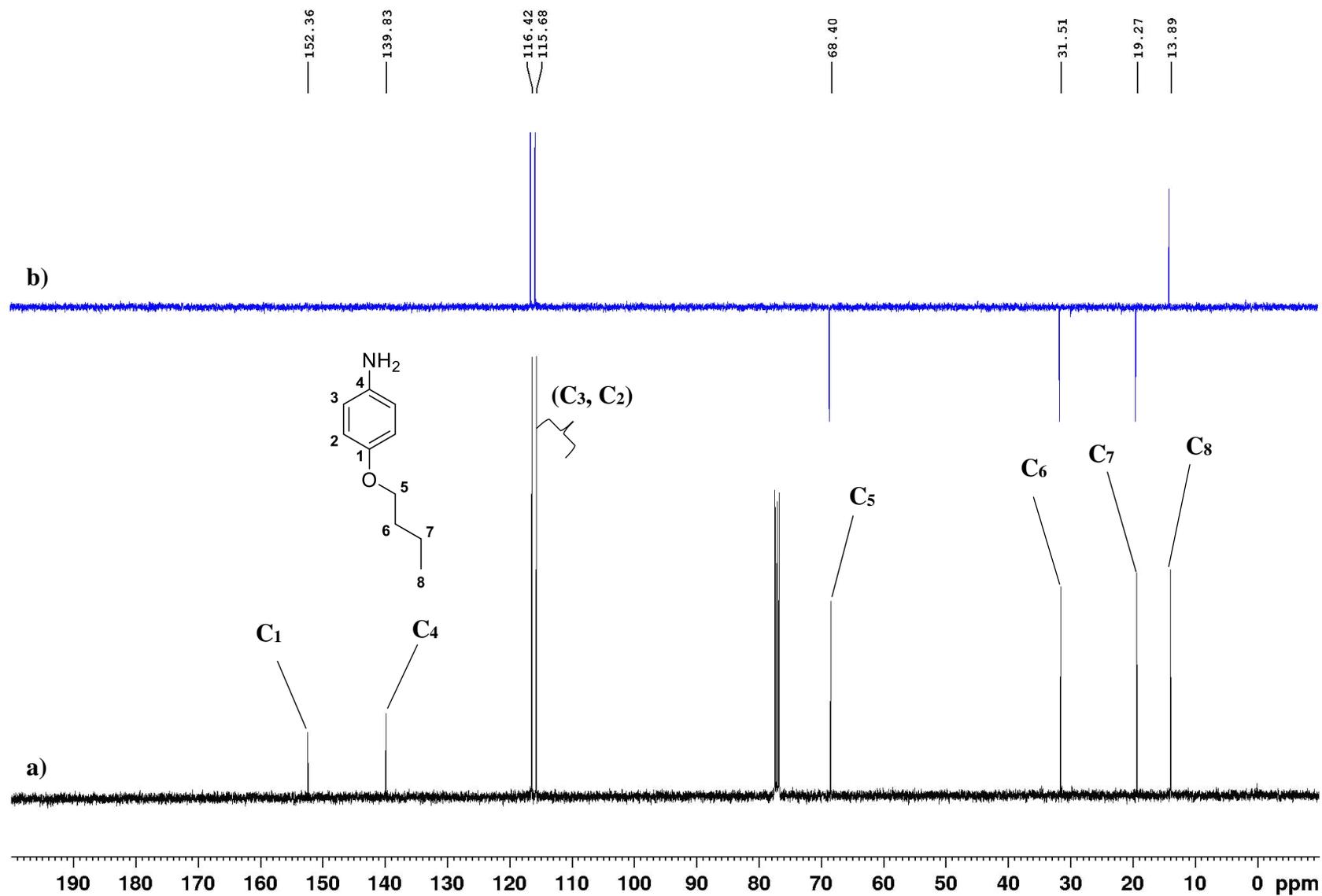
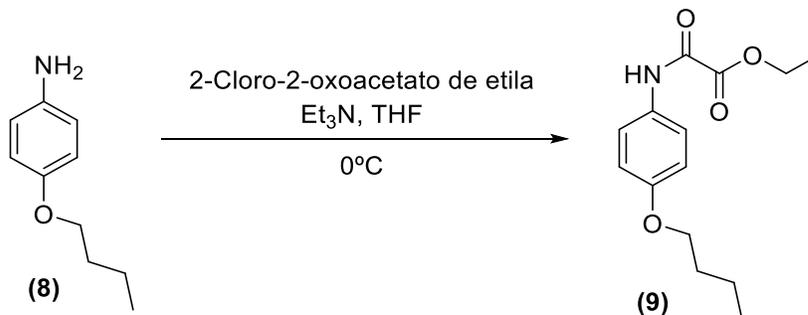


Figura 43: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) e DEPT 135 (b) do composto **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

A terceira etapa da rota de síntese foi realizada por meio da reação do *p*-aminobutoxibenzeno com o cloroacetato de etila (Esquema 17), assim como realizado na síntese do composto **5**.



**Esquema 17:** Reação de obtenção do etil 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacetato **9**.

Na espectroscopia na região do infravermelho realizada para o composto **9**, ilustrada na Figura 44 (p. 82), foram identificadas bandas que confirmam a funcionalização do composto **8** pelo éster de oxamato. Os resultados mostram duas bandas características do estiramento e uma de deformação angular da ligação N-H, localizadas em 3359, 3335 e 1547  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Adicionalmente, foi observada a banda correspondente ao estiramento das ligações C=O, presente em 1700  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída às funções amida e éster do composto de interesse.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9** (Figura 45, p. 83) foram identificados sinais do grupo etil éster inserido no material de partida, em  $\delta$  1,35 e 4,34 ppm, com multiplicidades de tripleto ( $^3J = 7,1$  Hz) e quarteto ( $^3J = 7,1$  Hz), respectivamente. Esses sinais, cujas integrações correspondem a 3 e 2H, foram atribuídos sucessivamente aos hidrogênios  $\text{H}_{11}$  e  $\text{H}_{12}$ . Além disso, houve um deslocamento químico significativo do hidrogênio NH, que estava em  $\delta$  3,36 ppm no material de partida e passou para  $\delta$  8,71 ppm no composto **9**. Essa mudança reflete a conversão do grupo funcional de amina para amida, que exerce maior efeito retirador de densidade eletrônica no hidrogênio em questão.

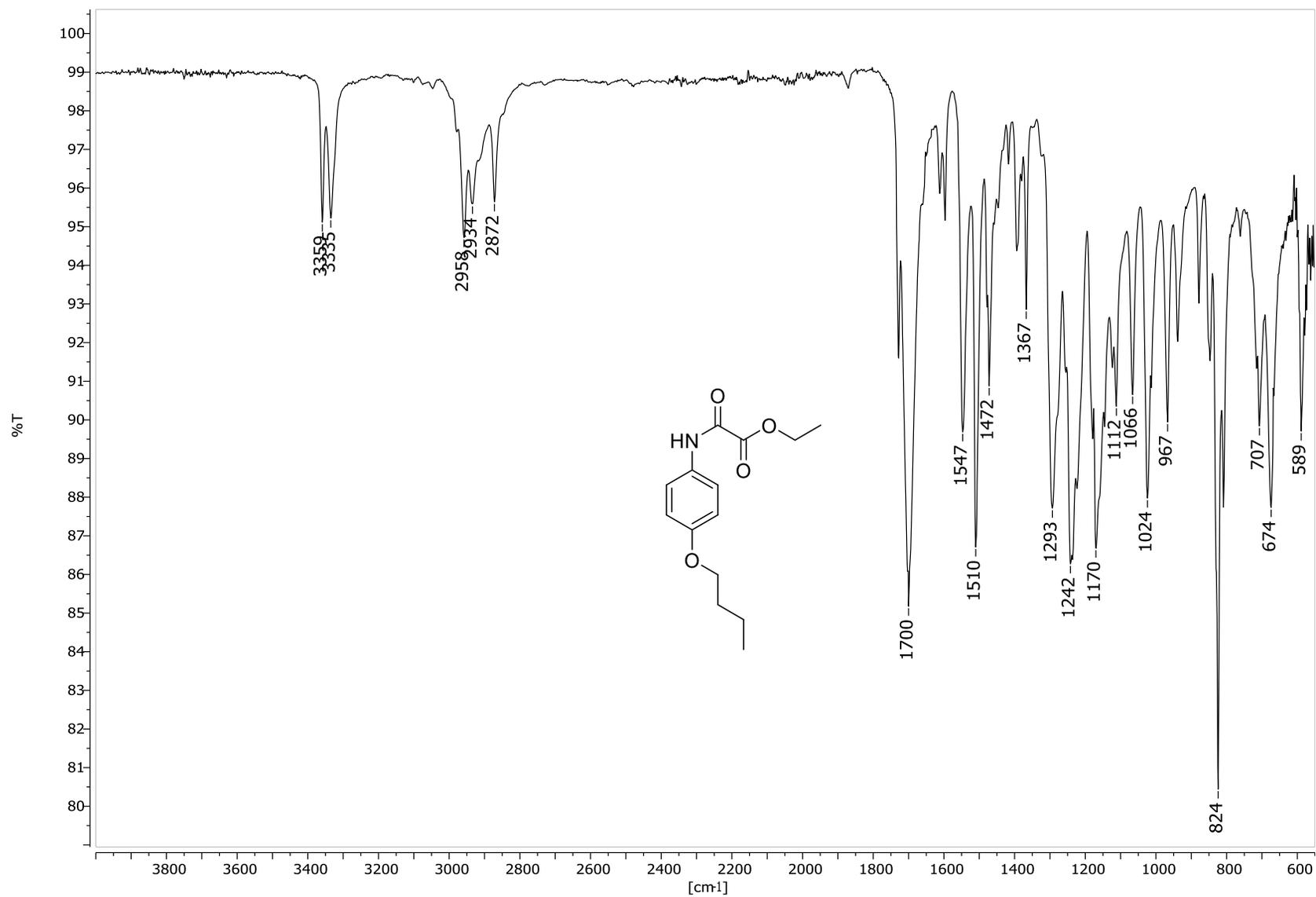
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 46, p. 84), foram observados quatro novos sinais de carbono em comparação ao material de partida. Esses sinais estão distribuídos entre as regiões alifática e aromática. Na região alifática, os sinais mais próximos do TMS aparecem em  $\delta$  13,83 e 14,01 ppm, atribuídos aos carbonos  $\text{C}_8$  e  $\text{C}_{12}$ . No entanto, a atribuição específica desses carbonos não pode ser realizada apenas com base nos deslocamentos químicos, devido à proximidade dos sinais. Para a caracterização destes sinais, é necessária uma outra técnica, como de Correlação Heteronuclear de Múltiplas (HMBC). Outros sinais na região alifática incluem  $\delta$  19,21 e 31,27

ppm, correspondentes aos carbonos C<sub>7</sub> e C<sub>6</sub>, identificados com base na distância desses carbonos de grupos retiradores de densidade eletrônica e pela comparação com o espectro do composto **8**. Como não houve modificação estrutural no grupo butoxila do material de partida para o composto de interesse, os sinais relacionados a ele não sofreram grandes alterações. Em  $\delta$  63,62 e 67,97 ppm, foram atribuídos os carbonos C<sub>5</sub> e C<sub>11</sub>, átomos que estão diretamente ligados a oxigênio. A comparação com o espectro do material de partida permitiu identificar  $\delta$  67,97 ppm como C<sub>5</sub> e  $\delta$  63,62 ppm como C<sub>11</sub>.

Na região de aromáticos, os sinais em  $\delta$  114,93 e 121,35 ppm correspondem aos carbonos C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>, respectivamente. O carbono C<sub>2</sub>, está localizado na posição *orto* do grupo butoxila da estrutura (forte grupo doador *orto* e *para*), logo, apresenta maior densidade eletrônica. Já o carbono C<sub>3</sub>, está presente na posição *orto* do grupo amida (grupo doador moderado *orto* e *para*), que se encontra mais desblindado em relação ao C<sub>2</sub>. O sinal em  $\delta$  129,33 ppm foi atribuído ao carbono C<sub>4</sub>, pois este encontra-se na posição *para* da butoxila, que doa parte de sua densidade eletrônica. Em contrapartida, ele sofre uma pequena perda de sua densidade eletrônica devido ao efeito retirador por efeito indutivo causado pelo nitrogênio ao qual está diretamente ligado.

Os sinais em  $\delta$  153,62 e 156,78 ppm, correspondentes aos carbonos C<sub>1</sub> e C<sub>9</sub>, não puderam ser distinguidos devido à proximidade de seus deslocamentos químicos e ao efeito de desblindagem significativo nestes núcleos. Por fim, o sinal em  $\delta$  161,21 ppm foi atribuído ao carbono C<sub>10</sub>, que apresenta o maior efeito de desblindagem por se tratar de uma carbonila de éster.

A numeração dos átomos de carbono e hidrogênio utilizada para discutir os resultados de RMN não segue a nomenclatura do composto **9**, mas sim a ordem descrita nas Figuras 44 e 45.



**Figura 44:** Espectro na região do Infravermelho do composto **9** (ATR).



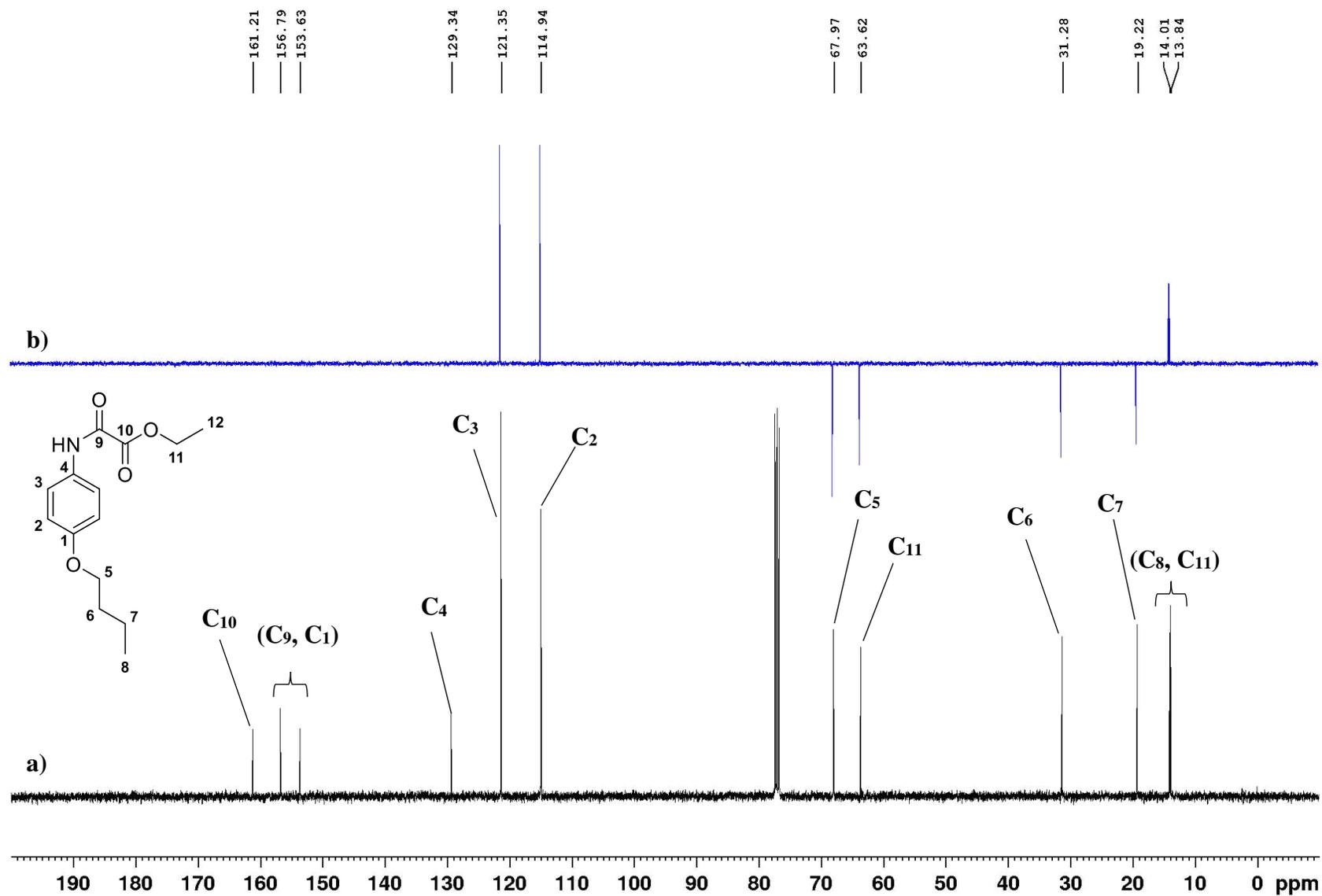
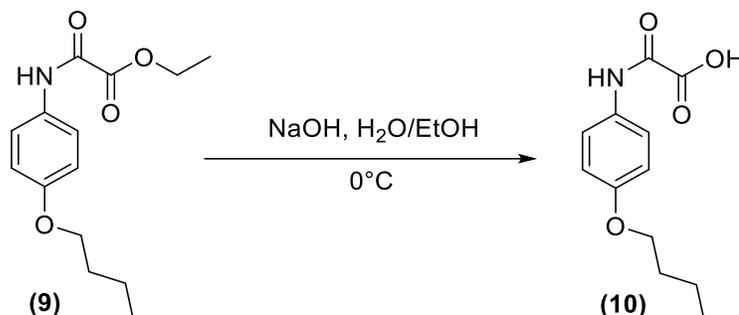


Figura 46: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a) e DEPT 135 (b) do composto **9** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

A última etapa da rota de síntese consistiu na hidrólise do éster oxamato obtido na etapa anterior, como pode ser observado no Esquema 18. A obtenção do composto final foi baseada na mesma metodologia utilizada na reação de obtenção do composto **6**.



**Esquema 18:** Reação de obtenção do Ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético **9**.

No espectro de espectroscopia na região do infravermelho (Figura 47, p. 87) realizado para o produto final do monômero, foram identificadas bandas correspondentes às principais ligações do composto. Primeiramente, pode-se destacar a banda presente em 3320 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento da ligação N-H, e além disso, em 3224 cm<sup>-1</sup> é apresentada a banda referente ao estiramento da ligação O-H, ligação contida na carboxila do composto **10**. Em seguida, foram observadas bandas de estiramento das ligações C-H, presentes em 2973, 2941 e 2872 cm<sup>-1</sup>. Na região da carbonila, foram identificadas bandas de estiramento C=O dos grupos carboxila e amida, em 1759 e 1679 cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

Na espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 48, p. 88), o principal resultado a destacar é referente a ausência dos hidrogênios do grupo éster do material de partida. Inicialmente, esses hidrogênios apresentavam dois sinais, em  $\delta$  1,42 e 4,40 ppm, desdobrados em tripleto e quarteto, respectivamente. A ausência desses sinais é um forte indício da ocorrência de hidrólise no composto **9**. Além disso, foi observada uma mudança no deslocamento químico do sinal do hidrogênio NH, com uma variação de  $\delta$  1,76 ppm entre os compostos **9** e **10**.

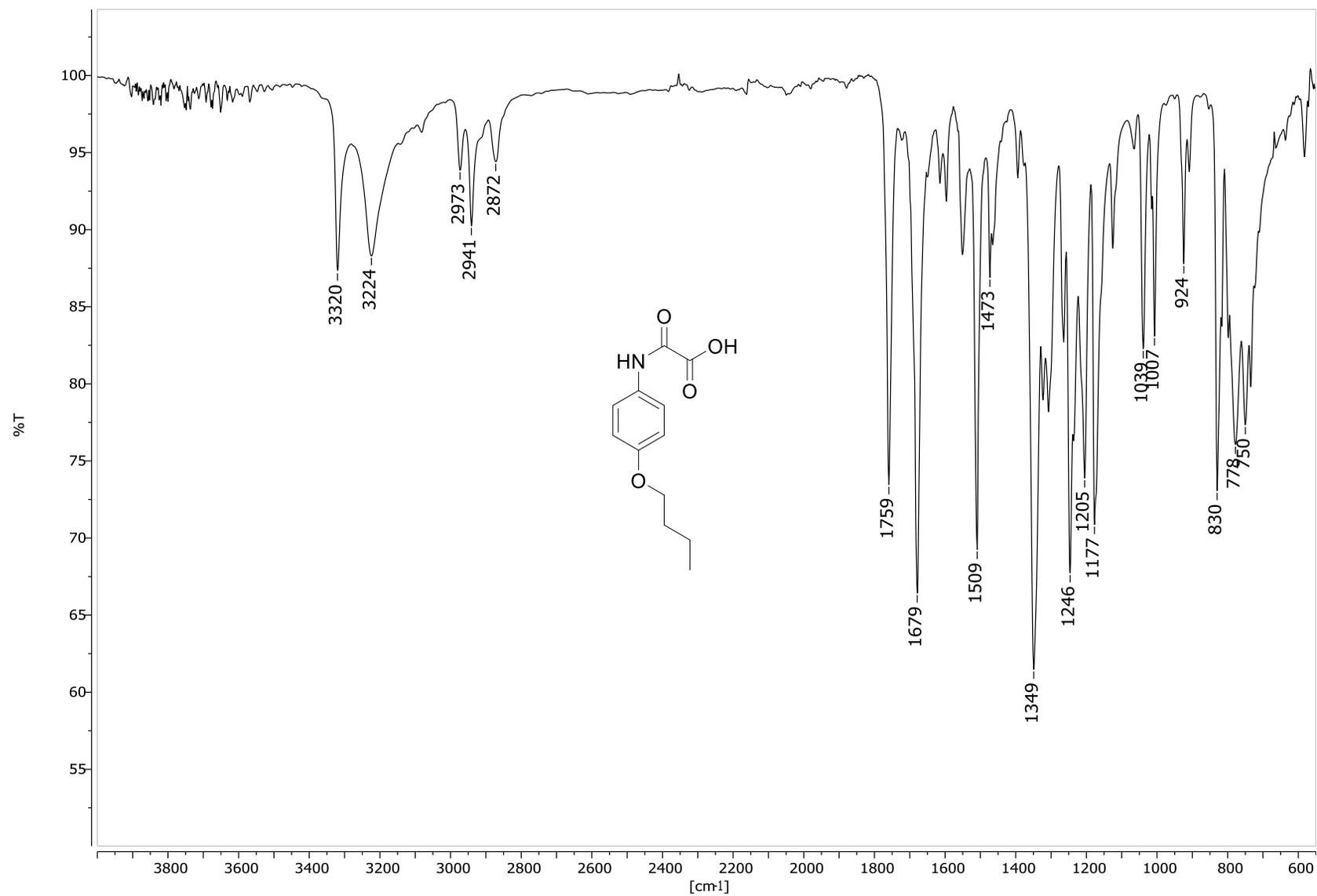
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **10** (Figura 49, p. 89), foram identificados dez sinais de carbono. Quatro desses sinais estão na região alifática, com deslocamentos em  $\delta$  14,15, 19,20, 31,22 e 67,70 ppm, correspondendo aos carbonos C<sub>8</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>6</sub> e C<sub>5</sub>, em ordem decrescente de blindagem. Na região aromática, os primeiros dois sinais correspondem aos carbonos C<sub>2</sub> ( $\delta$  114,83 ppm) e C<sub>3</sub> ( $\delta$  122,19 ppm). Devido ao moderado efeito doador de densidade eletrônica do grupo amida, o carbono C<sub>3</sub> (posição *orto*) apresenta maior deficiência eletrônica em relação ao carbono C<sub>2</sub>, que é mais blindado pelo efeito doador do grupo butoxila, este último com efeito mais

significativo. O sinal do carbono C<sub>4</sub> ( $\delta$  131,14 ppm) reflete o caráter retirador de densidade eletrônica pelo nitrogênio da amida por efeito indutivo.

Os sinais em  $\delta$  155,97 e 156,95 ppm não puderam ser atribuídos com precisão apenas por este experimento, devido à proximidade entre os deslocamentos químicos. No entanto, esses sinais podem ser associados aos carbonos C<sub>1</sub> e C<sub>9</sub>. O último sinal, em  $\delta$  162,77 ppm, foi atribuído ao carbono C<sub>10</sub>, que apresenta maior desblindagem por ser uma carbonila de ácido carboxílico.

A numeração dos átomos de carbono e hidrogênio utilizada para discutir os resultados de RMN não segue a nomenclatura do composto **10**, mas sim a ordem descrita nas Figuras 47 e 48.

Para consolidar a caracterização do composto **10**, foi realizada a análise por Espectrometria de Massas de Alta Resolução, cujo espectro está ilustrado na Figura 50 (p. 90). Os resultados mostraram um íon base em m/z 236,0901, correspondente à estrutura do composto **10** sem um próton.



**Figura 47:** Espectro na região do Infravermelho do composto **10** (ATR).

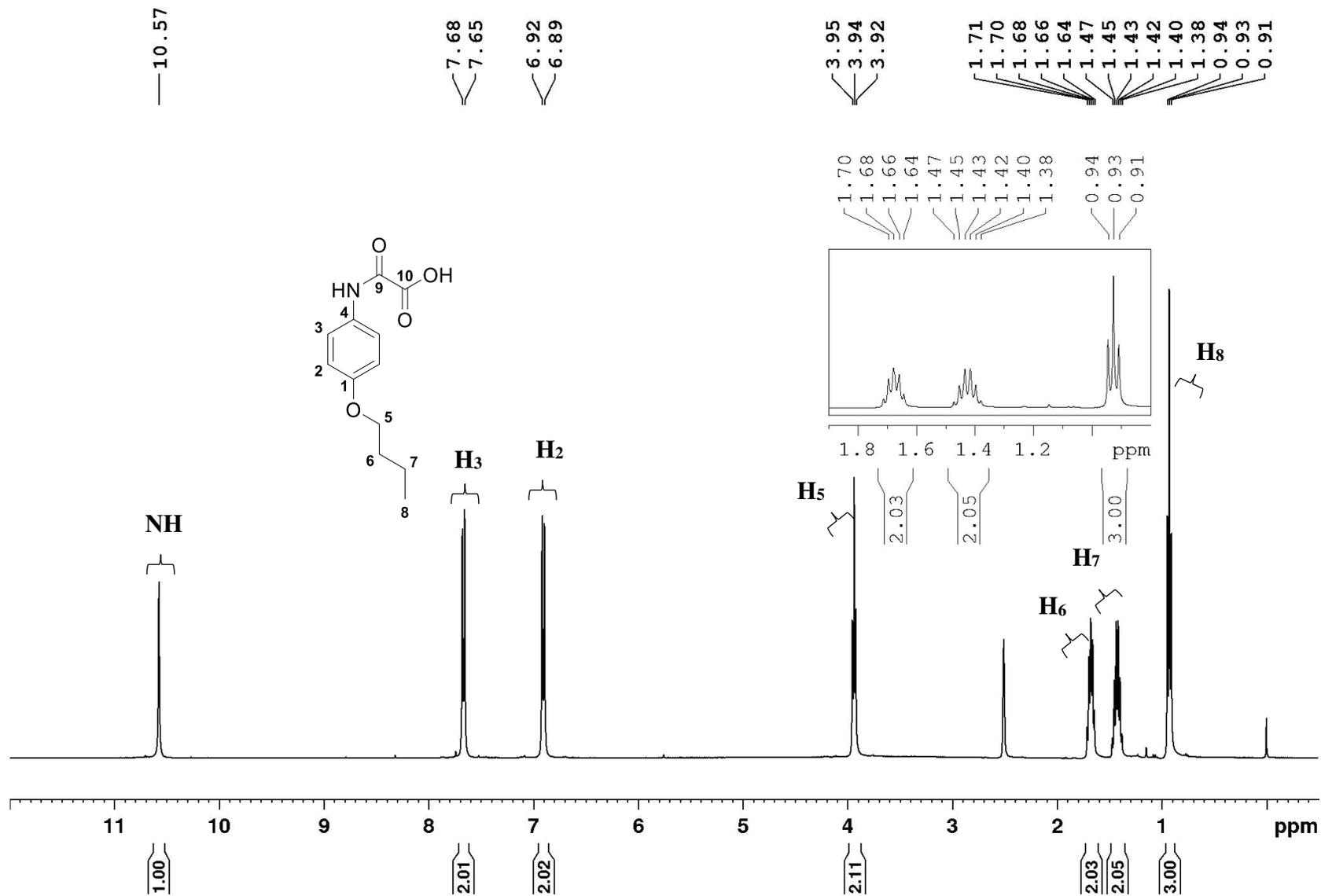
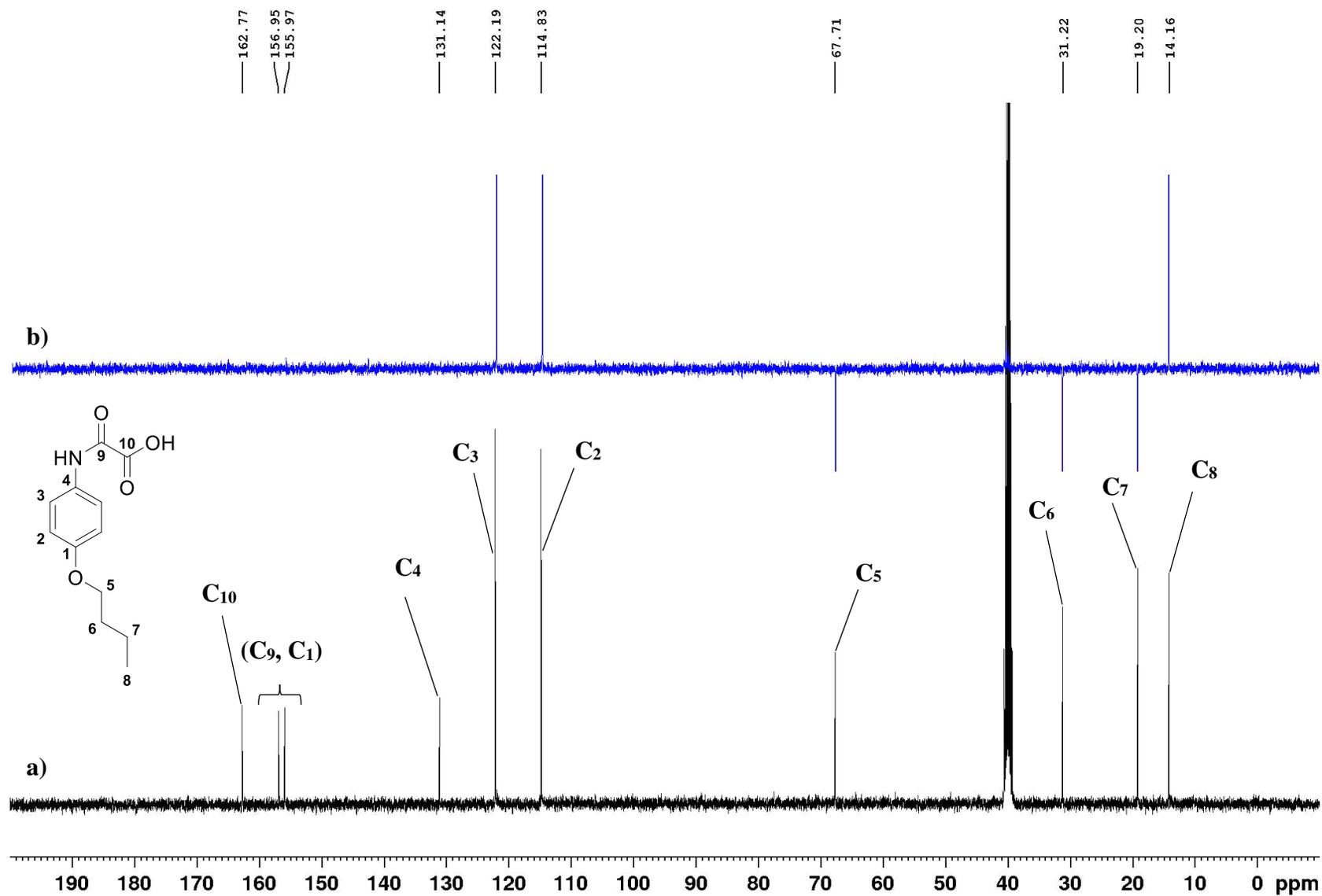
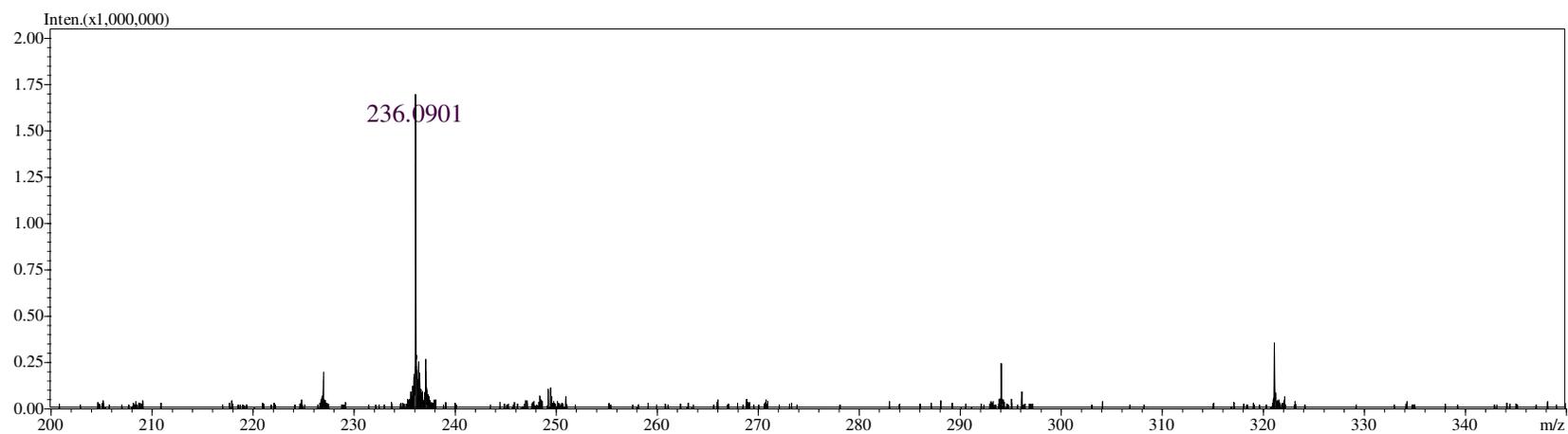


Figura 48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).





**Figura 50:** Espectro de massas de alta resolução usando ESI (m/z 120-300) do composto **10**.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1. Considerações Gerais

Para o desenvolvimento de cada etapa de síntese foram utilizados reagentes e solventes de grau PA de pureza. Os solventes dimetilformamida (DMF) e tetraidrofurano (THF) foram tratados com o intuito de remoção de água antes do respectivo uso. O DMF foi submetido a tratamento com peneira molecular, processo que envolve a adsorção de água pela peneira. O THF foi seco por meio de reação com sódio metálico, seguida por destilação e tratamento com peneira molecular.

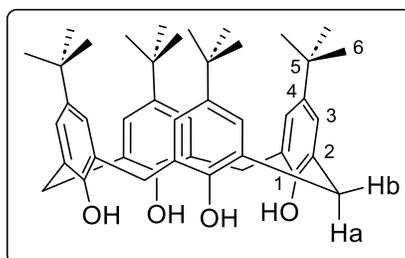
Os espectros na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR, do inglês *Fourier Transform Infrared*) no modo de reflexão total atenuada (ATR, do inglês *Attenuated Total Reflectance*) foram obtidos em equipamento modelo Perkin Elmer Frontier operando na faixa de 600-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 foram realizados utilizando o espectrômetro Bruker Nanobay 400 MHz pertencente ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da UFMG. Para realização dos experimentos foram utilizados os solventes deuterados clorofórmio e o dimetilsulfóxido.

Os compostos finais das duas rotas de sínteses foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução (HR-MS) em espectrômetro IT-TOF Shimadzu utilizando ionização por eletrospray (ESI).

### 4.2. Metodologia de síntese

#### 4.2.1. Síntese do 5,11,17,23-tetra-*terc*-butilcalix[4]areno (1)



A síntese do *p*-tetra-*terc*-butilcalix[4]areno (1) foi realizada com base na metodologia descrita por Gutsche e Iqbal (1990). Inicialmente, montou-se o sistema de reação em um balão de fundo redondo tritubulado de 1 L, equipado com agitador mecânico na boca central e manta de aquecimento. No balão, adicionaram-se 25,05 g (166,88 mmol) de *p*-*terc*-butilfenol, 21 mL (282,02

mmol) de solução de formaldeído 37% e 0,30 g (7,50 mmol) de NaOH, mantendo o sistema sob agitação mecânica à temperatura ambiente por cerca de 15 minutos.

Em seguida, adicionaram-se 5 mL de água destilada e ajustou-se a temperatura da manta aquecedora para 110 °C, mantendo as bocas laterais do balão abertas para facilitar a remoção de água. Após atingir a temperatura de 110 °C, a reação foi conduzida até a formação de um sólido amarelado, o que ocorreu em aproximadamente 2 horas. Após o resfriamento do sistema à temperatura ambiente, o sólido obtido foi triturado com auxílio de um bastão de vidro, e foram adicionados 250 mL de éter difenílico. O sistema foi mantido sob agitação mecânica a 110 °C por 1 hora. Posteriormente, o agitador mecânico foi removido, adicionaram-se cacos de porcelana ao balão, e um condensador de bolas foi conectado à boca central. As bocas laterais foram vedadas com rolhas esmerilhadas, fixadas com papel alumínio e elásticos. A temperatura do banho foi ajustada para 260 °C, e a reação foi mantida por 3 horas. Após esse período, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e a mistura reacional transferida para um erlenmeyer de 2 L. Adicionaram-se 500 mL de acetato de etila, mantendo-se a agitação magnética por 1 hora, quando se observou a formação de precipitado.

O sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado sequencialmente com 150 mL de acetato de etila, 100 mL de ácido acético, 200 mL de água destilada e 100 mL de metanol. Por fim, o sólido foi seco em estufa a 110 °C por 9 horas e posteriormente pesado, obtendo-se 9,21 g de produto, com rendimento reacional de 34%.

**Aspecto físico:** Sólido branco.

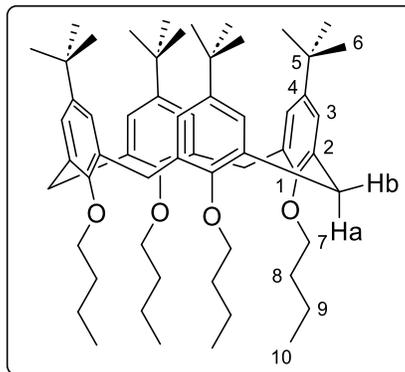
**Temperatura de fusão:** 330 °C.

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3173, 2952, 2865, 1739, 1481, 1460, 1361, 1241, 1200, 1040, 946, 872, 815, 782, 707, 675, 592.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição):** 1,23 (s, 38H,  $\text{H}_6$ ), 3,51 (d, 4H,  $J_{b,a} = 13,2$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 4,28 (d, 4H,  $J_{a,b} = 13,2$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 7,07 (s, 8H,  $\text{H}_3$ ), 10,36 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{OH}}$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 31,4 ( $\text{C}_6$ ), 32,6, 34,0 ( $\text{C}_5$ ,  $\text{CH}_2$ ), 125,9 ( $\text{C}_3$ ), 127,6 ( $\text{C}_2$ ), 144,3 ( $\text{C}_4$ ), 146,6 ( $\text{C}_1$ ).

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



A síntese do *p*-tetra-*tert*-butil-tetrabutoxicalix[4]areno (**2**) foi realizada com base na metodologia descrita por Kenis e colaboradores (1998). Em um sistema de refluxo previamente montado, adicionaram-se, em um balão de fundo redondo de 50 mL, 0,5015 g (0,77 mmol) do composto **1** e 0,1549 g (3,86 mmol) de NaH (suspensão de 60% em óleo mineral). O sistema foi inertizado com atmosfera de argônio e, em seguida, adicionaram-se 15 mL de DMF, deixando-o sob agitação magnética à temperatura ambiente até cessar o desprendimento de bolhas, o que ocorreu em aproximadamente 30 minutos. Adicionou-se lentamente 0,45 mL (4,19 mmol) de *n*-bromobutano e ajustou-se a temperatura para 80 °C, mantendo essas condições por 24 horas. Após esse período, o aquecimento foi desligado, mantendo-se a agitação constante até o resfriamento à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionadas, gota a gota, alíquotas de metanol e acetona até a formação de um precipitado branco. O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol e seco em um dessecador acoplado a uma bomba de vácuo. Ao final, obteve-se 0,61 g do composto **2**, com um rendimento de cerca de 91%.

**Aspecto físico:** Sólido branco.

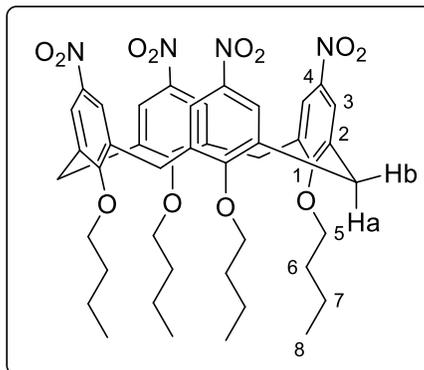
**Temperatura de fusão:** 159 – 164 °C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2925, 2864, 1461, 1361, 1298, 1248, 1200, 1122, 1040, 1002, 868, 635.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição):** 1,04 (t, 12H,  $J_{10,9} = 7,5$  Hz, H<sub>10</sub>), 1,10 (s, 36H, H<sub>6</sub>), 1,48 (st, 9H,  $J_{9,10} = J_{9,8} = 7,5$  Hz, H<sub>9</sub>), 2,03 (qt, 8H,  $J_{8,9} = J_{8,7} = 7,5$  Hz, H<sub>8</sub>), 3,13 (d, 4H,  $J_{b,a} = 12,5$  Hz, H<sub>b</sub>), 3,88 (t, 8H,  $J_{7,8} = 7,5$  Hz, H<sub>7</sub>), 4,44 (d, 4H,  $J_{a,b} = 12,5$  Hz, H<sub>a</sub>), 6,80 (s, 8H, H<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 14,1 (C<sub>10</sub>), 19,4 (C<sub>9</sub>), 31,0 (C<sub>8</sub>), 31,4 (C<sub>6</sub>), 32,4 (CH<sub>2</sub>), 33,8 (C<sub>5</sub>), 75,1 (C<sub>7</sub>), 124,88 (C<sub>3</sub>), 133,8 (C<sub>2</sub>), 144,1 (C<sub>4</sub>), 153,7 (C<sub>1</sub>).

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



A síntese do *p*-tetranitro-tetrabutoxicalix[4]areno foi realizada com base na metodologia descrita por Kenis e colaboradores (1998). Em um sistema composto por um balão de fundo redondo de 25 mL, banho de gelo e agitação magnética, foram adicionados 0,5007 g (0,57 mmol) do composto **2** e 5 mL de diclorometano. Em seguida, adicionaram-se 5 mL (86,59 mmol) de ácido acético glacial, mantendo o sistema sob resfriamento e agitação constante por 20 minutos. Posteriormente, adicionaram-se, gota a gota, 7,5 mL (107,54 mmol) de HNO 65%. Durante o processo, observou-se a mudança de cor da mistura reacional de incolor para azul escuro. Após essa etapa, o banho de gelo foi removido, e o sistema foi mantido apenas sob agitação magnética por aproximadamente 48 horas. Ao longo do tempo, a coloração da mistura reacional mudou novamente, passando de azul escuro para amarelo claro. Após 48 horas, adicionaram-se 25 mL de água gelada, e o composto de interesse foi extraído com duas frações de 25 mL de clorofórmio, utilizando um funil de separação de 125 mL. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio até a neutralização, seguida por 25 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se a solução em um evaporador rotatório. Após reduzir o volume do solvente para aproximadamente 10 mL, adicionou-se hexano gota a gota até o turvamento da solução. A mistura turva foi então colocada no freezer por cerca de 24 horas para forçar a precipitação do produto. Ao final, obteve-se um precipitado amarelado, que foi filtrado a vácuo e seco em um dessecador acoplado a uma bomba de vácuo. O precipitado seco teve massa de 0,37 g que corresponde a um rendimento de 79%.

**Aspecto físico:** Sólido amarelo claro.

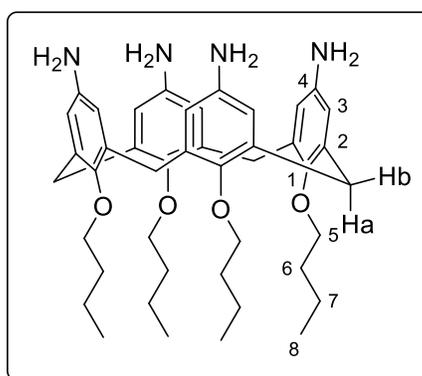
**Temperatura de fusão:** 294-296 °C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3075, 2960, 2932, 2872, 1584, 1515, 1451, 1345, 1264, 1209, 1094, 1063, 958, 908, 746.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição):** 1,01 (t, 12H,  $J_{8,7} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_8$ ), 1,45 (st, 9H,  $J_{7,8} = J_{7,6} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_7$ ), 1,87 (qt, 8H,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 3,40 (d, 4H,  $J_{b,a} = 14,1$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 4,00 (t, 8H,  $J_{5,6} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 4,52 (d, 4H,  $J_{a,b} = 14,1$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 7,57 (s, 8H,  $\text{H}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 13,92 ( $\text{C}_8$ ), 19,16 ( $\text{C}_7$ ) 31,12, 32,15 ( $\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_2$ ), 75,97 ( $\text{C}_5$ ), 124,02 ( $\text{C}_3$ ), 135,44 ( $\text{C}_2$ ), 142,89 ( $\text{C}_4$ ), 161,68 ( $\text{C}_1$ ).

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



A metodologia adotada para a obtenção do *p*-tetraamino-tetrabutoxicalix[4]areno (**4**) foi inspirada no trabalho de Sansone e colaboradores (2006). Inicialmente, em um balão bitubulado de 50 mL acoplado a um sistema de refluxo, foram adicionados 0,5000 g (0,60 mmol) do composto **3**, 25 mL de etanol absoluto e aproximadamente 0,25 g de Pd/C 10%. O sistema foi ajustado para agitação magnética e aquecimento a 80 °C. Ao atingir a temperatura desejada, adicionaram-se 2,5 mL (50,57 mmol) de hidrazina monoidratada a 98%, mantendo-se o sistema sob as mesmas condições de aquecimento e agitação por 36 horas. Após esse período, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o catalisador foi removido por filtração a vácuo. A fase líquida resultante da filtração foi transferida para um funil de separação, onde foram adicionados 50 mL de água destilada. A mistura foi extraída com duas frações de 25 mL de clorofórmio. A fase orgânica obtida na extração foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada para remoção do sólido e concentrada em um evaporador rotatório, reduzindo o volume da solução para aproximadamente 15 mL. Na solução concentrada, adicionou-se hexano gota a gota até ocorrer o turvamento. A mistura turva foi então levada ao freezer, onde permaneceu sob resfriamento por cerca de 24 horas, formando-se um precipitado de coloração levemente amarelada. O precipitado formado foi filtrado a vácuo e, após

ser seco em um dessecador acoplado a uma bomba de vácuo, obteve-se 0,37 g do composto **4**, correspondendo a um rendimento de 88%.

**Aspecto físico:** Sólido amarelo claro.

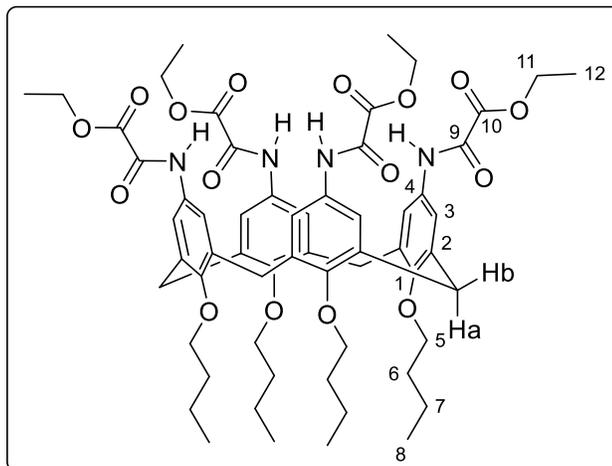
**Temperatura de fusão:** 241-248.

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3603, 3420, 3343, 3204, 2956, 2931, 2862, 1607, 1470, 1216, 1040, 1001, 855, 733, 590.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição):** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,96 (t, 12H,  $J_{8,7} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_8$ ), 1,40 (st, 8H,  $J_{7,8} = J_{7,6} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_7$ ), 1,83 (qt, 8H,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 2,91 (d, 4H,  $J_{b,a} = 13,2$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 3,76 (t, 8H,  $J_{5,6} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 4,30 (d, 4H,  $J_{a,b} = 13,2$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 6,05 (s, 8H,  $\text{H}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 14,1 ( $\text{C}_8$ ), 19,3 ( $\text{C}_7$ ), 31,1, 32,2 ( $\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_2$ ), 74,7 ( $\text{C}_5$ ), 115,7 ( $\text{C}_3$ ). 135,6 ( $\text{C}_2$ ), 140,2 ( $\text{C}_4$ ), 150,0 ( $\text{C}_1$ ).

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



A obtenção do *p*-tetraetiloxamato-tetrabutoxicalix[4]areno (**5**) foi baseada na metodologia inspirada no trabalho de Dato e colaboradores (2020). Inicialmente, montou-se o sistema de reação composto por um balão de fundo redondo bitubulado de 125 mL, funil de adição, agitador magnético e banho de gelo. No balão, adicionou-se 0,5619 g (0,79 mmol) do composto **4**, e todo o sistema reacional foi inertizado com gás Argônio. Posteriormente, adicionaram-se 18 mL de THF e 0,5 mL (3,50 mmol) de trietilamina ao balão, mantendo-se o sistema sob resfriamento em banho de gelo por cerca de 20 minutos. Em seguida, preparou-se uma solução com 20 mL de THF e 0,4 mL (3,49 mmol) de 2-cloro-2-oxoacetato de etila no funil de adição, a qual foi escoada gota a gota

no balão contendo o material de partida. Após a adição do reagente, a reação foi mantida sob agitação constante por 24 horas, com a temperatura variando gradualmente de 0 °C à temperatura ambiente. Após esse período, adicionaram-se 25 mL de uma solução aquosa de HCl a 5% à reação, e o produto foi extraído em duas frações de 25 mL de acetato de etila utilizando um funil de separação. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em um evaporador rotatório. O material bruto, livre de solvente, foi solubilizado na menor quantidade possível de metanol e, em seguida, água destilada foi adicionada lentamente até a formação de um precipitado branco. Por fim, o precipitado foi filtrado, lavado com água destilada e seco em um dessecador acoplado a uma bomba de vácuo, obtendo-se 0,64 g do produto **5**, o que corresponde a um rendimento reacional de aproximadamente 73%.

**Aspecto físico:** Sólido branco

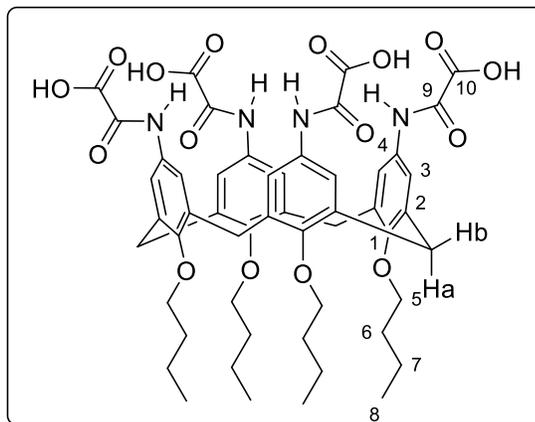
**Temperatura de fusão:** 137-143 °C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3262, 2959, 2933, 2872, 1735, 1683, 1599, 1537, 1467, 1278, 1212, 1137, 1021, 864, 827, 658.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição):** 0,98 (t, 12H,  $J_{8,7} = 7,4$  Hz, H<sub>8</sub>), 1,43 (mult, 20H, H<sub>7</sub>, H<sub>12</sub>), 1,86 (qt, 9H,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,4$  Hz, H<sub>6</sub>), 3,15 (d, 4H,  $J_{b,a} = 13,5$  Hz, H<sub>b</sub>), 3,86 (t, 8H,  $J_{5,6} = 7,4$  Hz, H<sub>5</sub>), 4,42 (q, 8H,  $J_{11,12} = 7,2$  Hz, H<sub>11</sub>), 4,42 (d, 4H,  $J_{a,b} = 13,5$  Hz, H<sub>a</sub>), 6,89 (s, 8H, H<sub>3</sub>), 8,60 (s, 4H, H<sub>NH</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 13,9, 14,0 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>), 19,3 (C<sub>7</sub>), 31,1, 32,1 (C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>), 63,2 (C<sub>11</sub>), 75,0 (C<sub>5</sub>), 120,3 (C<sub>3</sub>), 130,3 (C<sub>2</sub>), 135,4 (C<sub>4</sub>), 153,8, 158,2 (C<sub>1</sub>, C<sub>9</sub>), 161,0 (C<sub>10</sub>).

#### 4.2.6. Síntese do ácido-5,11,17,23-oxâmico-25,26,27,28-tetrabutoxicalix[4]areno (**6**)



A metodologia de obtenção do ácido *p*-tetraoxâmico-tetrabutoxicalix[4]areno foi inspirada no trabalho de Dato e colaboradores (2020). Inicialmente, adicionaram-se em um balão de fundo redondo de 50 mL, 0,2511 g (0,23 mmol) do composto **5** e 12 mL de etanol, deixando a mistura sob agitação magnética em banho de gelo. Com o auxílio de um funil de adição, adicionou-se lentamente 0,1060 g (2,65 mmol) de NaOH dissolvidos em 12 mL de água destilada. Após a adição do reagente, a reação foi mantida sob agitação por sete horas, permitindo que a temperatura aumentasse gradualmente até alcançar a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Após esse período, adicionou-se, gota a gota, HCl a 37% até atingir pH menor ou igual a 1, resultando na formação de um precipitado branco e consistente. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada e seco em um dessecador a vácuo para remoção da umidade. Ao final, obteve-se 0,22 g do produto final, com rendimento reacional de aproximadamente 91%

**Aspecto físico:** Sólido branco

**Temperatura de fusão:** 320 °C.

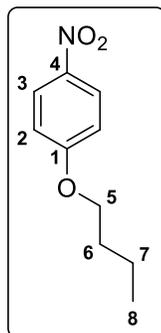
**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3359, 2958, 2951, 2872, 1685, 1598, 1542, 1468, 1214, 1140, 1001, 871, 741.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) - δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição):** 0,97 (t, 12H, *J*<sub>8,7</sub> = 7,3 Hz, H<sub>8</sub>), 1,43 (st, 8H, *J*<sub>7,8</sub> = *J*<sub>8,6</sub> = 7,3 Hz, H<sub>7</sub>), 1,87 (qt, 8H, *J*<sub>6,7</sub> = *J*<sub>5,6</sub> = 7,3 Hz, H<sub>6</sub>), 3,10 (d, 4H, *J*<sub>b,a</sub> = 12,9 Hz, H<sub>a</sub>), 3,82 (t, 5H, *J*<sub>5,6</sub> = 7,3 Hz, H<sub>5</sub>), 4,34 (d, 4H, *J*<sub>a,b</sub> = 12,9 Hz, H<sub>a</sub>), 7,06 (s, 8H, H<sub>3</sub>), 10,00 (s, 4H, H<sub>NH</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 14,0 (C<sub>8</sub>), 18,9 (C<sub>7</sub>), 30,7, 31,8 (C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>), 74,6 (C<sub>5</sub>), 120,4 (C<sub>3</sub>), 131,8 (C<sub>2</sub>), 134,4 (C<sub>4</sub>), 152,8 (C<sub>1</sub>), 158,1 (C<sub>9</sub>), 162,5 (C<sub>10</sub>).

**HRMS-ESI (m/z):** Calculado para C<sub>52</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub> (M-2H)<sup>2-</sup>: 497.1929; Experimental: 497,1814.

#### 4.2.7. Síntese do 4-nitro-1-butoxibenzeno (7)



A reação de obtenção do *p*-nitro-butoxibenzeno foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Li e colaboradores (2011). Em um balão de fundo redondo de 50 mL acoplado a um

sistema de refluxo, adicionaram-se 0,6958 g (5,00 mmol) de *p*-nitrofenol, 0,7733 g (5,50 mmol) de  $K_2CO_3$  e 20 mL de acetonitrila. O sistema foi mantido sob agitação magnética constante por cerca de 20 minutos e, em seguida, adicionaram-se 0,55 mL (5,00 mmol) de *n*-bromobutano. A temperatura foi ajustada para 80 °C, e a reação foi mantida sob aquecimento e agitação constante por 18 horas. Após esse período, foi mantido apenas a agitação magnética do sistema até o resfriamento à temperatura ambiente. Em seguida, adicionaram-se 25 mL de água destilada e o produto foi extraído com duas frações de 25 mL de diclorometano, utilizando-se um funil de separação. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, os sólidos presentes foram removidos por filtração simples, e o solvente foi evaporado completamente em um evaporador rotatório. Ao final, obteve-se 0,90 g do produto **7**, com rendimento de 93%.

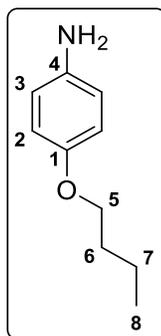
**Aspecto físico:** Óleo amarelo.

**IV (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 2957, 2920, 2850, 1593, 1515, 1465, 1341, 1261, 1172, 1111, 846, 752, 654.

**RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/Hz$ ), atribuição):** 0,93 (t, 3H,  $J_{8,7} = 7,0$  Hz, H<sub>8</sub>), 1,44 (st, 2H,  $J_{7,8} = J_{7,6} = 7,0$  Hz, H<sub>7</sub>), 1,73 (qt, 2H,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,0$  Hz, H<sub>6</sub>), 4,11 (t, 2H,  $J_{5,6} = 7,0$  Hz, H<sub>5</sub>), 7,13 (d, 2H,  $J_{2,3} = 9,3$  Hz, H<sub>2</sub>), 8,19 (d, 2H,  $J_{3,2} = 9,3$  Hz, H<sub>3</sub>).

**RMN de  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 14,0 (C<sub>8</sub>), 19,0 (C<sub>7</sub>), 30,8 (C<sub>6</sub>), 68,7 (C<sub>5</sub>), 115,4 (C<sub>2</sub>), 126,3 (C<sub>3</sub>), 141,1 (C<sub>4</sub>), 164,5 (C<sub>1</sub>).

#### 4.2.8. Síntese do 4-amino-1-butoxibenzeno (**8**)



A síntese do *p*-amino-butoxibenzeno foi realizada com base na metodologia adotada para o produto **4**. Inicialmente, montou-se um sistema de refluxo utilizando um balão de fundo redondo bitubulado de 50 mL, ao qual foram adicionados 0,4059 g (2,08 mmol) do composto **7**, 20 mL de etanol e aproximadamente 0,25 g de Pd/C 10%. O sistema reacional foi inertizado com gás Argônio e homogeneizado por 20 minutos. Em seguida, ajustou-se a temperatura para 70 °C, adicionaram-

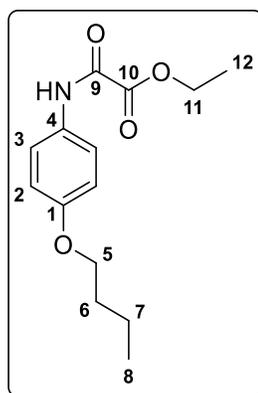
se 0,85 mL (17,19 mmol) de hidrazina monoidratada a 98%, e a reação foi conduzida sob as mesmas condições por 24 horas. Após o término da reação, o sistema foi mantido sob agitação e em ambiente inerte até atingir a temperatura ambiente. Em seguida, o catalisador Pd/C foi removido por filtração a vácuo, e a fase líquida foi transferida para um funil de separação. Adicionaram-se 50 mL de água destilada, e o produto foi extraído com duas frações de 25 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, posteriormente filtrada, e o solvente removido em um evaporador rotatório. Ao final, obteve-se o composto **8**, cuja massa final não foi contabilizada devido à sua baixa estabilidade. O produto obtido foi levado rapidamente para caracterização por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135, seguido pela próxima etapa sem purificação prévia.

**Aspecto físico:** Óleo incolor.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento ( $J/\text{Hz}$ ), atribuição):** 0,95 (t, 3H,  $J_{8,7} = 7,1$  Hz, H<sub>8</sub>), 1,46 (st, 2H,  $J_{7,8} = J_{7,6} = 7,1$  Hz, H<sub>7</sub>), 1,72 (qt, 2H,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,1$  Hz, H<sub>6</sub>), 3,36 (s, 2H, H<sub>NH</sub>), 3,88 (t, 2H,  $J_{5,6} = 7,1$  Hz, H<sub>5</sub>), 6,62 (d, 2H,  $J_{3,2} = 8,8$  Hz, H<sub>2</sub>), 6,73 (d, 2H,  $J_{2,3} = 8,8$  Hz, H<sub>3</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 13,8 (C<sub>8</sub>), 19,2 (C<sub>7</sub>), 31,5 (C<sub>6</sub>), 68,3 (C<sub>5</sub>), 115,6 (C<sub>2</sub>), 116,4 (C<sub>3</sub>), 139,8 (C<sub>4</sub>), 152,3 (C<sub>1</sub>).

#### 4.2.9. Síntese do etil 2-((4-butoxilfenil)amino)-2-oxoacetato (**9**)



A síntese do etil 2-((4-butoxilfenil)amino)-2-oxoacetato foi realizada utilizando a mesma metodologia empregada na obtenção do composto **5**. Inicialmente, montou-se um sistema composto por um balão de fundo redondo bitubulado de 125 mL, funil de adição e banho de gelo. Todo o material referente ao composto **8** foi adicionado ao balão, e o sistema foi inertizado com gás Argônio. Posteriormente, adicionaram-se ao balão 50 mL de THF e 0,95 mL (6,68 mmol) de

trietilamina, mantendo-se o sistema sob agitação constante em banho de gelo por 20 minutos. Em seguida, foram colocados no funil de adição 10 mL de THF e 0,30 mL (6,68 mmol) de 2-cloro-2-oxoacetato de etila, os quais foram transferidos gota a gota para o balão. A reação foi conduzida por 24 horas e finalizada com a adição de 25 mL de uma solução de HCl a 5%. O produto foi extraído em duas frações de 25 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e, em seguida, concentrada em um evaporador rotatório. Para a obtenção do composto **9**, foi realizada uma purificação por cromatografia em coluna, utilizando como eluente isocrático uma solução de 30% de hexano em acetato de etila. Ao final, obteve-se 0,39 g do produto, com um rendimento de 72%.

**Aspecto físico:** Sólido branco.

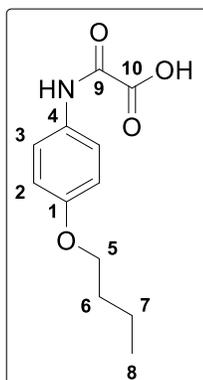
**Temperatura de fusão:** 74-78 °C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3359, 3335, 2958, 2934, 2872, 1700, 1547, 1510, 1472, 1367, 1293, 1242, 1170, 1112, 1066, 1024, 967, 824, 707, 674, 589.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição):** 0,97 (t, 3H,  $J_{8,7} = 7,1$  Hz, H<sub>8</sub>), 1,42 (t, 2H,  $J_{12,11} = 7,1$  Hz, H<sub>12</sub>), 1,41 (st, 2H,  $J_{7,8} = J_{7,6} = 7,40$  Hz, H<sub>7</sub>), 1,76 (qt, 2H,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,1$  Hz, H<sub>6</sub>), 3,95 (t, 2H,  $J_{5,6} = 7,1$  Hz, H<sub>5</sub>), 4,40 (q, 2H,  $J_{11,12} = 7,1$  Hz, H<sub>11</sub>), 6,88 (d, 2H,  $J_{2,3} = 8,9$  Hz, H<sub>2</sub>), 7,54 (d, 2H,  $J_{3,2} = 8,9$  Hz, H<sub>3</sub>), 8,81 (s, 1H, H<sub>NH</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 13,8, 14,0 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>), 19,2 (C<sub>7</sub>), 31,2 (C<sub>6</sub>), 63,6 (C<sub>11</sub>), 67,9 (C<sub>5</sub>), 114,9 (C<sub>2</sub>), 121,3 (C<sub>3</sub>), 129,3 (C<sub>4</sub>), 153,6, 156,7 (C<sub>1</sub>, C<sub>9</sub>), 161,2 (C<sub>10</sub>).

#### 4.2.9. Síntese do ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético (**10**)



A síntese do ácido 2-((4-butoxifenil)amino)-2-oxoacético foi realizada utilizando a metodologia adotada para a obtenção do composto **6**. Em um sistema composto por um balão

bitubulado de 50 mL, funil de adição, agitador magnético e banho de gelo, foram adicionados ao balão 0,5540 g (2,08 mmol) do composto **9** e 24 mL de etanol. Após 20 minutos de agitação, adicionaram-se 24 mL de uma solução de NaOH com concentração de 0,0104 g/mL no funil de adição, que foi gotejada lentamente no balão. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação constante, com aumento gradual da temperatura até atingir a temperatura ambiente, aproximadamente 25 °C, durante 24 horas. Inicialmente, observou-se a formação de um precipitado de consistência gelatinosa com a adição do NaOH. Após as 24 horas de reação, foi gotejado HCl a 37% até o pH atingir um valor menor ou igual a 1, deixando o sistema sob agitação por mais 30 minutos. Com o ajuste de pH, formou-se um precipitado branco consistente, que foi filtrado a vácuo, lavado com água e metanol, e, em seguida, seco em um dessecador acoplado a uma bomba de vácuo. Ao final, obteve-se 0,32 g do composto **10**, com rendimento de aproximadamente 93%.

**Aspecto físico:** Sólido branco.

**Temperatura de fusão:** 128- 132 °C.

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3320, 3224, 2973, 2941, 2872, 1759, 1679, 1509, 1349, 1246, 1205, 1177, 1033, 1007, 924, 830, 778, 750.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) -  $\delta$  (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição):** 0,92 (t, 3H,  $J_{8,7} = 7,1$  Hz, H<sub>8</sub>), 1,42 (st, 2H,  $J_{7,8} = J_{8,6} = 7,1$  Hz, H<sub>7</sub>), 1,67 (qt, 2H,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,1$  Hz, H<sub>6</sub>), 3,93 (t, 2H,  $J_{5,6} = 7,1$  Hz, H<sub>5</sub>), 6,90 (d, 2H,  $J_{2,3} = 9,0$  Hz, H<sub>2</sub>). 7,66 (d, 2H,  $J_{3,2} = 9,0$  Hz, H<sub>3</sub>), 10,57 (s, 1H, H<sub>NH</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 14,1 (C<sub>8</sub>), 19,2 (C<sub>7</sub>), 31,2 (C<sub>6</sub>), 67,7 (C<sub>5</sub>), 114,8 (C<sub>2</sub>), 122,1 (C<sub>3</sub>), 131,1 (C<sub>4</sub>), 155,9, 156,9 (C<sub>1</sub>, C<sub>9</sub>), 162,7 (C<sub>11</sub>)

**HRMS-ESI (m/z):** Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (M-H)<sup>-</sup> 236,0928; Experimental: 236,0901.

## 5. CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo a síntese de um novo derivado de calix[4]areno funcionalizado com ácido oxâmico, visando sua exploração como potencial ligante de coordenação. O planejamento estrutural baseou-se nas propriedades do calix[4]areno e do grupamento oxamato, conhecidos como fortes agentes de coordenação amplamente estudados na química supramolecular.

Foram sintetizados tanto a nova plataforma ácido *p*-tetraoxâmico-tetrabutocalix[4]areno, um composto inédito e promissor para aplicações em Química de Coordenação, com rendimento global de 12%, quanto o ácido 2-((4-butoxilfenil)amino)-2-oxoacético, com rendimento global de aproximadamente 60%. A síntese desse novo derivado calixareno representa um avanço significativo na funcionalização de plataformas macrocíclicas, ampliando suas possibilidades de interação com metais e abrindo possibilidade para desenvolvimento de materiais avançados. As técnicas de caracterização confirmaram os resultados obtidos em cada etapa, evidenciando a estrutura inovadora e a viabilidade sintética do novo composto.

A síntese do monômero foi necessária para futuros estudos de complexação, juntamente com a plataforma de calixareno sintetizada. Nestes testes serão investigadas a influência do macrociclo em comparação à unidade aromática equivalente na interação com diferentes núcleos de coordenação. Diante disso, estudos de complexação e testes cristalográficos dessa nova plataforma com diferentes metais já estão sob desenvolvimento em parcerias. Espera-se que essa nova plataforma atue como um excelente agente complexante para metais de transição e lantanídeos, apresentando propriedades interessantes em compostos de coordenação, especialmente no contexto da química supramolecular.

## REFERÊNCIAS

- AKCEYLAN, Ezgi *et al.* Fluorescence switchable sensor enabled by a calix[4]arene-Cu (II) complex system for selective determination of itraconazole in human serum and aqueous solution. **Talanta**, v. 250, p. 123742, 2022.
- ALVARENGA, Meiry Edivirges *et al.* A calix[4]tube-resveratrol cocrystal improving the nutraceutical solubility in water. **Journal of Molecular Structure**, v. 1322, p. 140217, 2025.
- ALVARENGA, Meiry Edivirges *et al.* Joining a host-guest platform and a light-emission motif: Pyrazinamide-calixarene hybrids. **Journal of Molecular Structure**, v. 1258, p. 132694, 2022.
- ARAKI, Koji *et al.* "pKa" of calixarenes and analogs in nonaqueous solvents. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 12, p. 3480-3485, 1990.
- ARDUINI, A. *et al.*; *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.
- BARBOSA, L.C.A. Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. Viçosa, MG: Editora UFV, 2008.
- CHINTA, J. P., RAMANUJAM, B., RAO, C. P. (2012). Structural aspects of the metal ion complexes of the conjugates of calix[4]arene: Crystal structures and computational models. **Coordination Chemistry Reviews**, 256(23-24), 2762-2794.
- COSTA, P. *et al.* Substâncias Carboniladas e Derivados, 2ª ed., Bookman/SBQ: São Paulo, 2019.
- CREAVEN, Bernadette S.; DONLON, Denis F.; MCGINLEY, John. Coordination chemistry of calix[4]arene derivatives with lower rim functionalisation and their applications. **Coordination Chemistry Reviews**, p. 893-962, 2009.
- CUNNINGHAM, Ian D.; WOOLFALL, Marc. Deprotonation of calixarenes in acetonitrile. **The Journal of organic chemistry**, v. 70, n. 23, p. 9248-9256, 2005.
- DA CUNHA, Tamyris T. *et al.* Calixarene-like Lanthanide Single-Ion Magnets Based on NdIII, GdIII, TbIII and DyIII Oxamate Complexes. **Magnetochemistry**, v. 10, n. 12, p. 103, 2024.
- DA SILVA, Cleiton M. *et al.* Iminecalix[4]arenes: microwave-assisted synthesis, X-ray crystal structures, and anticandidal activity. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 4365-4376, 2019.
- DA SILVEIRA, Cleverton O. C. *et al.* Magnetic properties of an oxo-bridged dinuclear iron (III) complex resulting from the oxidation of mononuclear iron metallacycles with a flexible ethylenediphenylenebis (oxamate) ligand. **Journal of Molecular Structure**, v. 1294, p. 136472, 2023.

DATO, Florian M. *et al.*  $\omega$ -Quinazolinonylalkyl aryl ureas as reversible inhibitors of monoacylglycerol lipase. **Bioorganic Chemistry**, v. 94, p. 103352, 2020.

DIOGO, Emilay BT. *et al.* Isostructural Oxamate Complexes with Visible Luminescence ( $\text{Eu}^{3+}$ ) and Field-Induced Single-Molecule Magnet ( $\text{Nd}^{3+}$ ). **Chemistry–An Asian Journal**, v. 19, 2024.

DO PIM, W. D. **Complexos à base de ligantes do tipo oxamato: estratégia metalossupramolecular no desenvolvimento de materiais moleculares e híbridos contendo nanotubos de carbono de poucas paredes**. 2016. Tese (Doutorado em Ciência-Química)- Departamento de Química- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2016.

FORTEA-PÉREZ, Francisco Ramón *et al.* Bis (oxamato) palladate (II) complexes: synthesis, crystal structure and application to catalytic Suzuki reaction. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 67, n. 23-24, p. 4003-4015, 2014.

GUÉRINEAU, Vincent *et al.* The synthesis and characterization of giant Calixarenes. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 113, 2019.

GUTSCHE, C. D. *et al.* Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization, and Properties of the Calixarenes from *p*-terf-Butylphenol. **Am. Chem. Soc.**, v. 103, n. 13, 1981 3783.

GUTSCHE, C. D. Calixarenes: An Introduction, and Edition. **The Royal Society of Chemistry**, 2008.

GUTSCHE, C. D; IQBAL M. *p*-tert-Butylcalix[4]arene. **Org. Synth.**, v. 68, p. 234, 1990.

HANNA, Tracy A. *et al.* Synthesis, structures, and conformational characteristics of calixarene monoanions and dianions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 20, p. 6228-6238, 2003.

IQBAL, Muzaffar; MANGIAFICO, Thomas; GUTSCHE, C. David. Calixarenes 21: The conformations and structures of the products of arylation of the, calix [4] arenes. **Tetrahedron**, v. 43, n. 21, p. 4917-4930, 1987.

IWAMOTOETAL. *et al.* Conformations and Structures of Tetra-O-alkyl-*p*-tert-butylcalix[4]arenes. How Is the Conformation of Calix[4]arenes Immobilized?. **J.Org.Chem.** v. 56, n. 16, 1991.

KENIS, P. J. *et al.* 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.

KENIS, P. J.; NOORDMAN, O. F. *et al.* 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.

Li, Z.Y.; Xing, *et al.* Wang, L.Y. Novel supramolecular organocatalysts of hydroxyprolinamide based on calix[4]arene scaffold for the enantioselective Biginelli reaction. **Sci Chin Chem**, v. 54, p. 1726-1734, 2011.

MADANHIRE, Tatenda *et al.* Lanthanide complexes with N-(2, 6-dimethylphenyl) oxamate: Synthesis, characterisation and cytotoxicity. **Polyhedron**, v. 184, p. 114561, 2020.

MCMAHON, Gillian. *et al.* Important calixarene derivatives-their synthesis and applications. **Arkivoc**, v. 7, p. 23-31, 2003.

NOAMANE, Mohamed Habib *et al.* Synthesis of multivalent oxamate ligands based on calix [4] arene and thiacalix [4] arene backbones in 1, 3-Alternate conformation. **Tetrahedron**, v. 73, n. 30, p. 4259-4264, 2017.

NOAMANE, Mohamed Habib *et al.* Synthesis of multivalent oxamate ligands based on calix [4] arene and thiacalix [4] arene backbones in 1, 3-Alternate conformation. **Tetrahedron**, v. 73, n. 30, p. 4259-4264, 2017.

NOVOSAD, Josef *et al.* Copper (II) oxalate and oxamate complexes. **Transition metal chemistry**, v. 25, p. 664-669, 2000.

PAPPALARDO, Sebastiano *et al.* Functionalization of calix [4] arenes by alkylation with 2-(chloromethyl) pyridine hydrochloride. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 9, p. 2611-2624, 1992.

PAVIA, D.L. *et al.* Introdução à espectroscopia. Cengage Learning, 2012.

PERLEPES, S. P. *et al.* Lanthanide (III) complexes of oxamic acid. **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 36, n. 6, p. 697-703, 1981.

REGO, Yuri F. *et al.* Phthalazine-triones: Calix[4]arene-assisted synthesis using green solvents and their anticancer activities against human cancer cells. **Arabian journal of chemistry**, v. 12, n. 8, p. 4065-4073, 2019.

SÁNCHEZ-VIESCA, F., GÓMEZ, M. R., BERROS, M. Electric hindrance and precursor complexes in the regiochemistry of some nitrations. **Journal of Chemical Education**, v. 88, n. 7, p. 944-946, 2011.

SANSONE, F. *et al.* 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.

SIMÕES, T. R. G. **Síntese de magnetos moleculares à base de ligantes derivados de fenilenobis(oxamato) via estratégia metalosupramolecular**. 2014. Tese (Doutorado em Ciência-Química)-Departamento de Química- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2014.

SLIWA, Wanda; GIREK, Tomasz. Calixarene complexes with metal ions. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 66, p. 15-41, 2010.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química orgânica: volume 2. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

TAUT, Josef *et al.* Lanthanide complexes of monosubstituted Calix[4]arene-ligands: Synthesis, structures, and magnetic properties of  $[\text{Ln}_2(\text{L})_2(\text{MeOH})_4]$  (Ln= La, Gd, Tb, Tm) (H<sub>3</sub>L= mono-O-propargyl-calix [4] arene). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 1014, p. 123187, 2024.

VALVONA, Cara J.; FILLMORE, Helen L. Oxamate, but not selective targeting of LDH-A, inhibits medulloblastoma cell glycolysis, growth and motility. **Brain sciences**, v. 8, n. 4, p. 56, 2018.

VAZ, Raphael CA *et al.* Mononuclear lanthanide (III)-oxamate complexes as new photoluminescent field-induced single-molecule magnets: solid-state photophysical and magnetic properties. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 45, p. 16106-16124, 2020.

WANG, Haolong *et al.* Efficient separation of Cs (I) from high-level liquid Waste: Synthesis of new Calix [4] arene-2, 4-crown-6 Ethers, counter-current extraction and structures of Cs complexes. **Separation and Purification Technology**, p. 131261, 2024.

ZELLER, Jürgen; KOENIG, Sven; RADIUS, Udo. Synthesis and structural analysis of calix [4] arene-supported iron (III) complexes. **Inorganica chimica acta**, v. 357, n. 6, p. 1813-1821, 2004.

ZHAO, Zhi *et al.* Oxamate-mediated inhibition of lactate dehydrogenase induces protective autophagy in gastric cancer cells: Involvement of the Akt–mTOR signaling pathway. **Cancer letters**, v. 358, n. 1, p. 17-26, 2015.