



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



FERNANDO MACHADO DOS SANTOS

**NOVOS COMPOSTOS SUPRAMOLECULARES DE  
CALIXARENOS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES  
IONOFÓRICAS**

Goiânia  
2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE QUÍMICA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação      Tese

#### 2. Nome completo do autor

Fernando Machado dos Santos

#### 3. Título do trabalho

NOVOS COMPOSTOS SUPRAMOLECULARES DE CALIXARENOS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES IONOFÓRICAS

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM      NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

**a)** consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

**b)** novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Terra Martins, Coordenador de Pós-graduação**, em 28/12/2020, às 10:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDO MACHADO DOS SANTOS, Usuário Externo**, em 28/12/2020, às 10:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1777070** e o código CRC **8664AD62**.

---

Referência: Processo nº 23070.053442/2020-82

SEI nº 1777070

FERNANDO MACHADO DOS SANTOS

**NOVOS COMPOSTOS SUPRAMOLECULARES DE  
CALIXARENOS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES  
IONOFÓRICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Goiás, como exigência parcial para obtenção do título de Doutor em Química.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Felipe Terra Martins

Goiânia  
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do  
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Santos, Fernando Machado dos  
Novos compostos supramoleculares de calixarenos com  
potenciais aplicações ionofóricas [manuscrito] / Fernando Machado dos  
Santos. - 2020.  
vii, 53 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Terra Martins.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de  
Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2020.  
Bibliografia. Anexos.  
Inclui siglas, abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Calixarenos. 2. Complexo de coordenação. 3. Propriedade  
paramagnética. 4. Agregado supramolecular. I. Martins, Felipe Terra,  
orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**ATA DE DEFESA DE TESE**

Ata nº **117** da sessão da Defesa de Doutorado de **Fernando Machado dos Santos**, que confere o título de **Doutor em Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos **18 (dezoito) dias do mês de dezembro de 2020 (dois mil e vinte)**, a partir das **13h30m**, **via Videoconferência**, realizou-se a sessão pública da Defesa de Doutorado intitulada "**NOVOS COMPOSTOS SUPRAMOLECULARES DE CALIXARENOS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES IONOFÓRICAS**". Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, **Prof. Dr. Felipe Terra Martins (UFG)**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Prof. Dr. Rodrigo de Souza Corrêa (UFOP)**, **Prof. Dr. Aparecido Ribeiro de Souza (UFG)**, **Prof. Dr. Boniek Gontijo Vaz (UFG)** e **Profª. Drª. Danielle Cangussu de Castro Gomes (UFG)**. Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Defesa de Doutorado, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Prof. Dr. Felipe Terra Martins, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, ao(s) 18 (dezoito) dias do mês de dezembro de 2020 (dois mil e vinte).

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Boniek Gontijo Vaz, Professor do Magistério Superior**, em 18/12/2020, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Terra Martins, Coordenador de Pós-graduação**, em 18/12/2020, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Cangussu De Castro Gomes, Professor do Magistério Superior**, em 18/12/2020, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aparecido Ribeiro De Souza, Professor do Magistério Superior**, em 18/12/2020, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo de Souza Corrêa, Usuário Externo**, em 18/12/2020, às 18:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?)



[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](#), informando o código verificador **1763389** e o código CRC **49D8293A**.

---

**Referência:** Processo nº 23070.053442/2020-82

SEI nº 1763389

*“Guarda-me, ó Deus, porque em ti confio.”*

Salmos 16:1

Dedico este trabalho primeiramente a Deus que sempre está presente na minha vida, e aos meus pais por acreditarem na minha capacidade para enfrentar toda essa jornada.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela oportunidade de estudo, saúde e todas as bênçãos derramadas em minha vida.

Agradeço a força, amizade, carinho, conselhos e incentivos proporcionados pelos meus amigos e familiares. Ao amor e compreensão de meus pais, Domingos e Teresinha, e irmãos, Juliano e Ludmila.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Dr. Felipe Terra Martins, pela dedicação, orientação e ensinamentos transmitidos sempre com muita ética e sabedoria na realização deste trabalho.

Ao grupo do Laboratório de Processamento de Dados Cristalográficos – LPDC, o meu muito obrigado aos colegas José Antônio, Ana Karoline, Meiry, Patrícia, Leandro, Cameron e João Humberto.

Enfatizo em agradecer ao Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo material fornecido para a realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Boniek Gontijo Vaz e Dra. Danielle Cangussu de Castro, e à colega Lidya Cardozo da Silva pela prestatividade sempre que necessário.

Agradeço aos demais professores do programa de pós-graduação em química que estão sempre transmitindo conhecimento e contribuindo para o nosso aprendizado.

À Universidade Federal de Goiás-UFG pela oportunidade e pelas condições para realização desse trabalho.

Muito obrigado a todos!

## SUMÁRIO

|  |     |
|--|-----|
| <b>LISTA DE FIGURAS</b> .....  | i   |
| <b>LISTA DE TABELAS</b> .....  | iv  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....  | v   |
| <b>RESUMO</b> .....  | vi  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | vii |
| <b>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....  | 1   |
| 1.1. Objetivo geral .....  | 3   |
| 1.2. Objetivos específicos .....   | 3   |
| <b>CAPÍTULO 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....   | 4   |
| 2.1. Calixarenos: propriedades físicas e conformacionais .....                         | 4   |
| 2.2. Funcionalização da coroa superior .....   | 6   |
| 2.3. Funcionalização da coroa inferior.....  | 7   |
| 2.4. Complexos calixarenos-metais .....  | 8   |
| <b>CAPÍTULO 3: MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....   | 11  |
| 3.1. Reagentes e amostras de calixarenos .....   | 11  |
| 3.2. Preparação das fases cristalinas de calixarenos .....                             | 11  |
| 3.3. Difração de raios X em monocristal .....  | 12  |
| 3.4. Espectrometria de Massas e Análise Elementar .....                                | 13  |
| 3.5. Espectroscopia de raios X por comprimento de onda dispersivo .....                | 14  |
| 3.6. Ressonância Paramagnética Eletrônica em banda X .....                             | 14  |
| 3.7. Procedimento Computacional.....   | 15  |
| <b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....  | 17  |
| 4.1. Hexa(carboximetoxi)calix[6]areno (1) .....  | 17  |
| 4.2. Tetra- <i>p</i> -flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno (2).....        | 21  |
| 4.3. Complexos tetra(carboximetoxi)calix[4]areno-metais .....                          | 27  |
| 4.3.1. Complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (3).....            | 28  |
| 4.3.2. Complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio (4) .....           | 32  |
| 4.3.3. Complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio (5) .....           | 37  |
| 4.3.4. Complexo hexamérico tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio (6)..... | 39  |
| <b>CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....                                     | 47  |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....  | 49  |
| <b>ANEXO</b> .....   | 53  |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> – Esquema de síntese geral de calixarenos. ....   | 1  |
| <b>Figura 2</b> – Esquema das ligações de hidrogênio em calix[4]arenos neutros e no monoânion. .  | 4  |
| <b>Figura 3</b> – Conformações mais estáveis dos calix[4]arenos. ....   | 5  |
| <b>Figura 4</b> – Diagrama esquemático da estrutura de um calix[n]areno, em que R é o <i>p</i> -substituinte na coroa superior, X é a unidade de ponte e R' é o substituinte na coroa inferior. ....  | 6  |
| <b>Figura 5</b> – Esquema geral de funcionalização da coroa superior. ....  | 7  |
| <b>Figura 6</b> – Esquema de síntese e formação de complexo com sódio para um calix[4]areno funcionalizado (Adaptado de Chang et al., 1986). ....   | 8  |
| <b>Figura 7</b> – Perfil de extração de metais alcalinos com <i>p-t</i> -butilcalix[n]arenos ésteres (Arnaud-Neu et al., 2001). ....  | 9  |
| <b>Figura 8</b> – Estrutura otimizadas pela DFT do (a) calix[4]areno funcionalizado em coroa inferior e seus complexos com os íons (b) Na <sup>+</sup> , (c) Rb <sup>+</sup> e (d) Ba <sup>2+</sup> (Chinta et al., 2012). ....   | 10 |
| <b>Figura 9</b> – Fórmula estrutural do (a) hexa(carboximetoxi)calix[6]areno, (b) tetra- <i>p</i> -flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno e (c) tetra(carboximetoxi)calix[4]areno. ....   | 11 |
| <b>Figura 10</b> – Projeções (a) superior e (b) lateral da unidade assimétrica do hexa(carboximetoxi)-calix[6]areno (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As ligações de hidrogênio clássicas são mostradas como linhas tracejadas de ciano, enquanto os contatos envolvendo sistemas $\pi$ são representados como linhas tracejadas verdes. Todos os átomos de H ligados a C são omitidos para maior clareza. O rótulo dos anéis também é exibido, assim como os átomos doadores e receptores de ligação de hidrogênio. ....  | 17 |
| <b>Figura 11</b> – Empacotamento (a) do hexa(carboximetoxi)calix[6]areno em camadas destacando suas principais interações com DMSO em (b) diferentes camadas e (c) nas mesmas camadas. ....   | 19 |
| <b>Figura 12</b> – (a) Sobreposição molecular entre a conformação teórica (cinza) e experimental (amarelo) para o calix[6]areno 1. (b) Geometria otimizada pela DFT para a conformação de cone 1,3,5-fechado, com ligações de hidrogênio clássicas mostradas como linhas tracejadas de ciano, enquanto as interações OH $\cdots$ $\pi$ e CH $\cdots$ $\pi$ são exibidas como linhas tracejadas de verde. Todos os H ligados a C são omitidos para maior clareza, exceto os envolvidos nas interações retratadas. (c) Conformação de cone 1,2,3-alternado com substituição de rotulagem das unidades (A a F) pela numeração de posição (1 a 6) apresentada ao longo do texto. .... | 20 |
| <b>Figura 13</b> – Duas moléculas da unidade assimétrica do tetra- <i>p</i> -flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). A interação envolvendo sistemas $\pi$ é representado por linha tracejada em preto, enquanto a ligação de hidrogênio é representada por linha tracejada de azul. Os demais H ligados a C são omitidos e a marcação dos anéis é exibida para maior clareza da descrição estrutural. ....   | 22 |
| <b>Figura 14</b> – Empacotamento do tetra- <i>p</i> -flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno em camadas destacando o comportamento alternado das moléculas 1 e 2 perfazendo a primeira e segunda camada, respectivamente. A cauda butil de cada molécula do empacotamento foi omitida para maior clareza. As interações intermoleculares presentes estão apresentadas nas próximas figuras. ....   | 23 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 15</b> – Molécula 1 e sua conformação alternada (molécula 1') destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano, na formação da primeira camada. ....   | 24 |
| <b>Figura 16</b> – Molécula 2 e sua conformação alternada (molécula 2') destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano, na formação da segunda camada. ....  | 24 |
| <b>Figura 17</b> – Interações intermoleculares entre camadas com (a) o empilhamento da molécula 2 sobre a molécula 1 destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano, e (b) o empilhamento da molécula 1 na molécula 2 destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano e a interação envolvendo sistemas $\pi$ representado por linha tracejada em preto.....                                  | 25 |
| <b>Figura 18</b> – Interações intermoleculares entre camadas com o empilhamento da molécula 2' na molécula 1' destacando as ligações de hidrogênio representadas por linhas tracejadas de ciano. ....  | 26 |
| <b>Figura 19</b> – Sobreposição molecular entre a conformação teórica (cinza) e experimental (amarelo) para a (a) molécula 1 e (b) molécula 2 do tetra- <i>p</i> -flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalex[4]areno. Todos os H ligados a C são omitidos para maior clareza. ....   | 27 |
| <b>Figura 20</b> – Espectro de massas ESI(+) do ligante tetra(carboximetoxi)calix[4]areno H <sub>4</sub> L...  | 28 |
| <b>Figura 21</b> – Duas moléculas da unidade assimétrica do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As interações envolvendo os oxigênios rotulados e o bário estão representadas por linha verde. Quatro moléculas de DMSO, seis moléculas de água e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza dos calix[4]tubos. .... | 29 |
| <b>Figura 22</b> – Projeções (a) lateral e (b) superior da conformação tubular do calix[4]tubo 2 na estrutura cristalina do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza dos calix[4]tubos. ....  | 30 |
| <b>Figura 23</b> – Empacotamento do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio em camadas, destacando o comportamento alternado dos calix[4]tubos 1 e 2 perfazendo a primeira e segunda camada, respectivamente. Quatro moléculas de DMSO, seis moléculas de água e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio são omitidas para maior clareza do calix[4]tubo.....  | 31 |
| <b>Figura 24</b> – Espectro de massas ESI(+) do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (calix[4]tubo 2). ....  | 32 |
| <b>Figura 25</b> – Molécula da unidade assimétrica do complexo de tetra(carboximetoxi)-calix[4]areno de cobre e sódio (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). Uma molécula de DMSO e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza do complexo. ....   | 32 |
| <b>Figura 26</b> – Projeções (a) lateral e (b) superior da conformação tubular do complexo na estrutura cristalina do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza dos complexos. ....  | 33 |
| <b>Figura 27</b> – Empacotamento do complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio em camadas destacando o comportamento alternado dos (a) complexos 1 e 1' perfazendo a primeira camada, dos (b) complexos 2 e 2' na segunda camada e da (c) sobreposição das camadas na estrutura cristalina. Uma molécula de DMSO e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio são omitidas para maior clareza do complexo.....            | 35 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 28</b> – Espectro de massas ESI(+) do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio. ....   | 35 |
| <b>Figura 29</b> – Dependência térmica de $\chi_M T$ para o complexo 4. (○) experimental; (-) curva de melhor ajuste por meio da lei de Curie-Weiss. A inserção mostra o espectro de EPR em banda X da amostra policristalina a 4,0 K. ....  | 36 |
| <b>Figura 30</b> – Elipsóides com probabilidade de 50% para átomos não hidrogenóides do tetrâmero (direita) e o nanotubo de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio co-cristalizado (esquerda). Os hidrogênios CH foram omitidos para maior clareza. Linhas tracejadas em ciano desenham ligações de hidrogênio. No nanotubo de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio estão presentes três grupos carboxilato, que formam ligações de hidrogênio carboxílicas de vedação. Dois outros grupos carboxílicos estão inclinados para fora da estrutura do nanotubo, que está presente com um ângulo de $4,87(8)^\circ$ entre os planos basais médios do calixareno, sendo cada um definido como os quatro carbonos de metileno da coroa. .... | 37 |
| <b>Figura 31</b> – Tetrâmero tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio. Linhas tracejadas em ciano representam as ligações de hidrogênio (operador de simetria i: 2-x, 1-y, 2-z). ....  | 38 |
| <b>Figura 32</b> – Espectro de massas ESI(+) do tetrâmero tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio. ....   | 39 |
| <b>Figura 33</b> – Elipsóides com probabilidade de 50% para átomos não hidrogenóides do complexo 6. Todos os hidrogênios foram omitidos para maior clareza. ....   | 40 |
| <b>Figura 34</b> – Projeção do composto octaédrico 6 retirando íons, água e ligações do calixareno ( $L^4$ ) adequadamente. O símbolo @ indica íons de $Zn^{2+}$ e $Na^+$ do núcleo ligados a grupos carboxilato (ligações não mostradas para $Na^+$ para maior clareza). ....   | 41 |
| <b>Figura 35</b> – Planos quadrados do núcleo do complexo supramolecular de zinco. As setas para cima e para baixo indicam a distância ortogonal de $1,2 \text{ \AA}$ de $Na^+$ ao centro da camada no desenho do núcleo. ....   | 42 |
| <b>Figura 36</b> – Representação dos íons metálicos nas camadas superior, central e inferior do núcleo, rotulados como t, c e b, respectivamente (operador de simetria i: x, y, 1-z). ....   | 42 |
| <b>Figura 37</b> – Representação do cubo mais externo formado com os oito íons de zinco tetraédricos dos vértices no núcleo do composto 6. ....  | 43 |
| <b>Figura 38</b> – Espectro de WDS de um cristal do complexo 6. ....   | 44 |
| <b>Figura 39</b> – Imagem direta de microscopia eletrônica de varredura (centro superior e direita) do suporte de amostra de WDS com cristais de 6 (superior à esquerda). O primeiro cristal com asterisco marcado teve sua célula unitária determinada em difratômetro de raios X de monocristal (parte inferior) e, em seguida, foi cuidadosamente colocado no suporte de amostra de WDS para aquisição de imagem e medição de espectros. À direita, cruzeiros vermelhos indicam pontos de feixe de elétrons de WDS com $2 \mu\text{m}$ de tamanho (proporção molar Zn/Na encontrada nos pontos: 1 = 1,49; 2 = 1,32; 3 = 1,31; 4 = 1,11; 5 = 1,38; 6 = 1,59; 9 = 1,26; 10 = 1,05; média = 1,32). ....  | 45 |
| <b>Figura 40</b> – Espectro de massas MALDI-TOF na configuração linear do complexo 6. ....   | 46 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> – Dados cristalográficos e estatística de refinamento.....   | 16 |
| <b>Tabela 2</b> – Medidas de ligação de hidrogênio no hexa(carboximetoxi)calix[6]areno.....                          | 18 |
| <b>Tabela 3</b> – Geometria de interações no tetra- <i>p</i> -flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxi-calix[4]areno..... | 23 |
| <b>Tabela 4</b> – Medidas de interações na coordenação do bário no composto 3.....                                   | 30 |
| <b>Tabela 5</b> – Medidas de interações na coordenação do cobre no composto 4. ....                                  | 34 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CMI** – Concentração mínima inibitória

**DCTB** – Trans-2-[3-(4-terc-butilfenil)-2-metil-2-propenilideno]malononitrila

**DFT** – *Density Functional Theory*

**DMF** – Dimetilformamida

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**ESI-MS** – Espectrometria de massas com ionização por eletrospray

**IV** – Infravermelho

**MALDI-TOF-MS** – Espectrometria de massas por tempo de voo com ionização por dessorção a laser assistida por matriz

**MS** – Espectrometria de massas

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

**RMSD** – *root-mean-square deviation*

**THF** – Tetrahydrofurano

**WDS** – Espectroscopia de raios X por comprimento de onda dispersivo

## RESUMO

Calixarenos são moléculas orgânicas macrocíclicas que possuem como principal característica a capacidade hospedeira e de transporte de íons e moléculas neutras de modo seletivo. O presente trabalho tem como objetivo sintetizar novos compostos de coordenação e agregados supramoleculares de calixarenos, fornecendo assim, novos materiais com potencial aplicação em química analítica, ambiental e tecnológica. Espera-se que o padrão de coordenação de calixarenos auto-organizados à íons metálicos possa apresentar propriedades paramagnéticas de acoplamento diferentes das propriedades conhecidas até o momento. Além disso, tem-se por objetivo elucidar estas estruturas de calixarenos ácidos e básicos, avaliando assim, a formação de complexos receptor-ligante desejados. No preparo de seis novas amostras cristalinas foram utilizados os solventes dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF), os sais dos metais bário, cobre e zinco, e os calixarenos hexa(carboximetoxi)calix[6]areno, tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetrabutocalix[4]areno e o tetra(carboximetoxi)calix[4]areno. O composto hexa(carboximetoxi)calix[6]areno **1** cristalizou no grupo espacial  $P\bar{1}$  com uma molécula macrocíclica inteira e cinco moléculas de DMSO compreendendo a unidade assimétrica, enquanto o iminecalix[4]areno **2** foi cristalizado no grupo espacial  $P2_1$  com duas moléculas na unidade assimétrica utilizando DMF como solvente. Dois complexos dímeros de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno foram cristalizados em DMSO no grupo espacial  $P\bar{1}$  com  $Ba^{2+}$  **3**, e no grupo espacial  $P4_2bc$  com  $Cu^{2+}$  **4**, o qual apresentou propriedades paramagnéticas. Um novo complexo tetrâmérico de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno **5** foi cristalizado no grupo espacial  $P\bar{1}$  com dois calix[4]tubos distorcidos compartilhando dois íons de zinco. Outro complexo supramolecular hexamérico de zinco **6**, formado por seis ligantes tetra(carboximetoxi)calix[4]areno e 16  $Zn^{2+}$ , cristalizou no grupo espacial  $Ibam$  com coordenação a um núcleo misto inorgânico. A estrutura de **6** inova a pesquisa em compostos supramoleculares e cria inspiração química na busca de complexos com novo centro estrutural (núcleo) no interior de seis ligantes de calixarenos. Em conclusão, novos compostos de coordenação de calix[4]areno-metal foram descritos, prevendo propriedades paramagnéticas e novas plataformas macromoleculares para coordenação, abrindo novas oportunidades para a química de calixarenos.

**Palavras-chave:** calixarenos; complexo de coordenação; propriedade paramagnética; agregado supramolecular.

## ABSTRACT

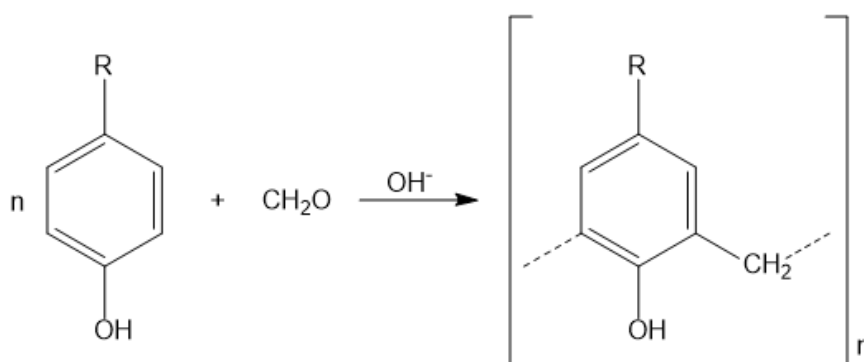
Calixarenes are macrocyclic organic molecules whose main characteristic is the host capacity and transport of ions and neutral molecules selectively. This work aims to synthesize new coordination compounds and supramolecular aggregates of calixarenes, thus providing new materials with potential application in analytical, environmental and technological chemistry. It is expected that the coordination pattern of self-organizing calixarenes to metal ions may present paramagnetic coupling properties different from the properties known so far. In addition, the objective is to elucidate these structures of acid and basic calixarenes, thus evaluating the formation of desired receptor-ligand complexes. In the preparation of six new crystalline samples, the solvents dimethylsulfoxide (DMSO) and dimethylformamide (DMF), the barium, copper and zinc metals salts, and the hexa(carboxymethoxy)calix[6]arene, tetra-*p*-fluoro-aminobenzylidene-tetrabutocalix[4]arene and tetra(carboxymethoxy)calix[4]arene. The compound hexa(carboxymethoxy)calix[6]arene **1** crystallized in the space group  $P\bar{1}$  with an entire macrocyclic molecule and five molecules of DMSO comprising the asymmetric unit, while the iminecalix[4]arene **2** was crystallized in the space group  $P2_1$  with two molecules in the asymmetric unit using DMF as the solvent. Two dimers complexes of tetra(carboxymethoxy)calix[4]arene were crystallized in DMSO in the space group  $P\bar{1}$  with  $Ba^{2+}$  **3**, and in the space group  $P4_2bc$  with  $Cu^{2+}$  **4**, which had paramagnetic properties. A new tetra(carboxymethoxy)calix[4]arene tetramer complex **5** was crystallized in the space group  $P\bar{1}$  with two distorted calix[4]tubes sharing two zinc ions. Another zinc hexameric supramolecular complex **6**, formed by six tetra(carboxymethoxy)calix[4]arene ligands and 16  $Zn^{2+}$ , crystallized in the  $Ibam$  space group with coordination to a mixed inorganic core. The structure of **6** innovates research in supramolecular compounds and creates chemical inspiration in the search for complexes with a new structural center (core) inside the six calixarenes ligands. In conclusion, new coordination compounds of calix[4]areno-metal have been described, providing paramagnetic properties and new macromolecular platforms for coordination, opening new opportunities for the chemistry of calixarenes.

**Keywords:** calixarenes; coordination complex; paramagnetic property; supramolecular aggregate.

## CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Calixarenos são moléculas orgânicas macrocíclicas contendo pontes metilênicas formadas por meio da orto-condensação de compostos fenólicos *p*-substituídos e formaldeído. Estes compostos apresentam conformações variáveis e tamanho de cavidade que os possibilitam atuar como receptores formando conjuntos supramoleculares com vários íons e moléculas. Devido à sua ampla capacidade em complexar uma variedade de ânions, cátions, aminoácidos e pequenas moléculas orgânicas, os estudos com calixarenos se tornaram alvo de pesquisas por diversas comunidades científicas (DUPONT et al., 2008; VAREJÃO et al., 2013).

A síntese dos calixarenos pode ser realizada principalmente por meio da condensação de fenóis *p*-substituídos com formaldeído em meio básico, onde ocorre a síntese sequencial de unidades fenólicas e depois a ciclização. Outra forma de síntese ocorre por meio da condensação de fragmentos, onde é sintetizado primeiramente um produto linear de duas ou três unidades, seguido da ciclização com fenóis substituídos. A primeira forma de síntese citada é a mais importante e utilizada, pois consegue-se obter calixarenos em uma única etapa de análise. O precursor *p-t*-butilfenol é o mais utilizado por produzir *p-t*-butilcalix[n]arenos por meio de um método de síntese que apresenta rendimentos de até 85% (GUTSCHE, 2008). A Figura 1 representa um esquema com a síntese geral de calixarenos.



**Figura 1** – Esquema de síntese geral de calixarenos.

As condições experimentais estabelecidas na condensação direta de fenóis *p*-substituídos com formaldeído em meio básico fornecem diferentes porcentagens de produtos na mistura obtida. A quantidade de base, a proporção molar dos reagentes e a temperatura são fatores experimentais que influenciam na seletividade e nos rendimentos dos produtos originados. Gutsche (2008) desenvolveu e estabeleceu as condições experimentais para a síntese em uma só etapa de calixarenos com quatro, seis e oito unidades de *p-t*-butilfenol.

Baseados em suas estruturas receptoras supramoleculares, os calixarenos têm sido aplicados em diversas áreas, como catálise de reações de síntese (LI et al., 2011), produção de sensores (KUMAR et al., 2017), reconhecimento molecular (BALDINI et al., 2012), separações iônicas e separações moleculares (ALEXANDRATOS et al., 2000). Estudos recentes, nas áreas biológica, ambiental e clínica, também mostraram a aplicação de calixarenos, no qual um material polimérico, com unidades derivadas de calixarenos, apresentou resultados satisfatórios como sensor óptico para CO<sub>2</sub> (DUPONT et al., 2008).

A capacidade hospedeira e de transporte de íons e moléculas neutras de modo seletivo estão claramente entre as principais características dos calixarenos. Os compostos sintetizados podem passar por posteriores modificações, nas coroas superior e inferior, de forma a alterar o tamanho da cavidade de complexação. A complexação desta classe de materiais está diretamente relacionada às suas propriedades ionofóricas (capacidade em coordenar íons metálicos). Dessa forma, os derivados de calixarenos que se tornam ideais hospedeiros iônicos em meio aquoso (FRANCISCO, 2010). Não obstante, o tamanho, a conformação e a natureza dos grupos substituintes na coroa inferior são os principais fatores determinantes do poder complexante de um calixareno. Estas substituições podem agregar grupos ácidos ou básicos às estruturas dos calixarenos, podendo fazer com que estes atuem como bases de Lewis e se liguem a metais (COQUIÈRE et al., 2006; REDON et al., 2003).

As construções supramoleculares em nanoescala de calixarenos não são apenas intrigantes, mas também fornecem informações sobre os mecanismos de automontagem, inspirando-nos a refazer tais padrões para criar novos materiais funcionais (GUO et al., 2012; SAMENI et al., 2009). Além disso, esses agregados atraem muita atenção por causa de seus recursos como hospedeiro e de sinalização (SCHOTTLE et al., 2019; WEI et al., 2013). A capacidade do calixareno de se ligar a íons metálicos tem sido explorada há décadas, especialmente sua afinidade por íons alcalinos (GHIDINI et al., 1990; BLIX et al., 1995). Uma classe de dímeros de calixareno com ponte covalente de borda estreita, chamados calix[4]tubos, é exemplo para o aprisionamento seletivo de potássio (MATTHEWS et al., 2002; SCHMITT et al., 1997).

Recentemente, calix[4]tubos semelhantes estabilizados por ligações de hidrogênio entre grupos carboxilato/carboxílicos em vez de ligações covalentes mostrou uma afinidade para íons de sódio em solução e no estado sólido, significando novos compostos ionóforos estáveis e robustos através da dimerização não covalente de borda estreita. Este trabalho prospectou a potencial aplicação dos calix[4]tubos na complexação com metais diferentes de sódio (MARTINS et al., 2016).

## 1.1. Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo sintetizar novos compostos de coordenação e agregados supramoleculares de calixarenos, fornecendo assim, novos materiais com potencial aplicação em química analítica, ambiental e tecnológica.

## 1.2. Objetivos específicos

Tem-se por objetivos específicos, expandir o conhecimento e as aplicações dos calix[4]tubos dimerizados não covalentemente com íons de metais mais pesados, como alcalinos terrosos e íons de metais de transição, demonstrando novas plataformas com calix[4]tubos e conduzindo estratégias na procura de novas entidades químicas.

Pretende-se avaliar a coordenação de calixarenos com íons metálicos de transição buscando propriedades paramagnéticas de acoplamento diferentes das propriedades conhecidas até o momento.

Além disso, elucidar novas estruturas de plataformas supramoleculares de calixarenos ácidos e básicos por meio das técnicas:

- Difração de raios X em monocristal;
- Espectrometria de massas;
- Análise elementar;
- Espectroscopia de raios X por comprimento de onda dispersivo.

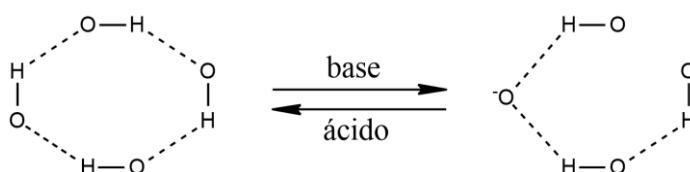
## CAPÍTULO 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Calixarenos: propriedades físicas e conformacionais

Os calixarenos apresentam elevados pontos de fusão, geralmente superiores a 300 °C, os quais estão diretamente relacionados ao número de suas unidades fenólicas. Este fato se deve à formação de ligações de hidrogênio intermoleculares dos vários grupos hidroxila livres. Calixarenos ímpares, geralmente apresentam pontos de fusão inferiores aos dos pares, pois sempre um destes grupos não consegue formar ligação de hidrogênio. Outro fator que também pode afetar o ponto de fusão dos calixarenos é a natureza dos grupos substituintes em posição *para* e a introdução de substituintes na coroa inferior (TEIXEIRA, 2014).

Os precursores e derivados de calixarenos são insolúveis em água, mesmo em meio alcalino, porém, apresentam considerável solubilidade em solventes orgânicos, sendo suficiente para se realizar sua purificação e caracterização. A presença de substituintes em ambas as coroas também pode influenciar a solubilidade dos calixarenos. Por exemplo, grupos de ácidos carboxílicos na coroa inferior ou grupos sulfonados na coroa superior melhoram a solubilidade destes em água, enquanto que grupos éter e éster aumentam a solubilidade em solventes orgânicos (TEIXEIRA, 2014).

As ligações de hidrogênio intermoleculares influenciam também a propriedade de acidez dos calixarenos. A elevada acidez para a perda do primeiro hidrogênio, comparada aos valores dos correspondentes fenóis acíclicos, pode ser explicada pela estabilização da carga do monoânion por ligações de hidrogênio. Na Figura 2 está representado a estabilização do fenolato por ligações de hidrogênio (GUTSCHE, 2008).

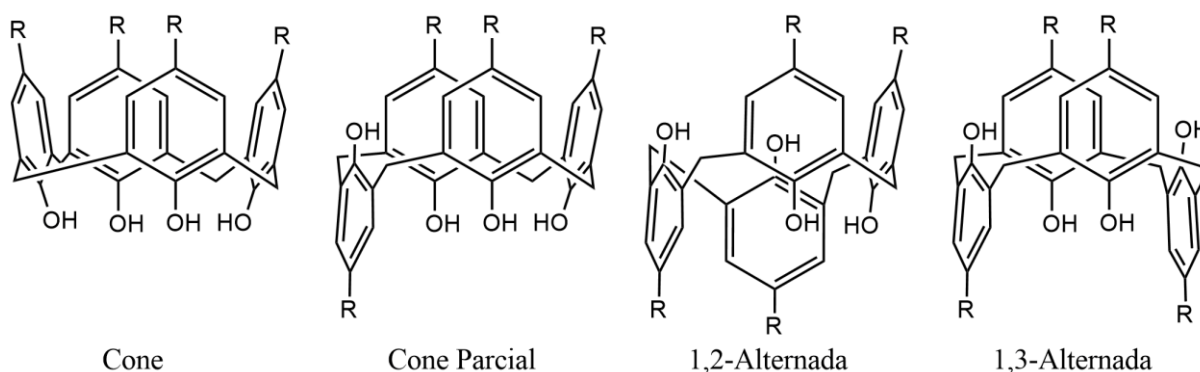


**Figura 2** – Esquema das ligações de hidrogênio em calix[4]arenos neutros e no monoânion.

As fortes ligações de hidrogênio estabelecidas entre os calixarenos precursores afetam as propriedades espectroscópicas. Por meio das técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV), com bandas de absorção de alongamento devido aos grupos hidroxila a frequências na faixa de 3100 e 3300  $\text{cm}^{-1}$ , e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de próton,

onde as ligações de hidrogênio provocam um aumento do deslocamento químico do grupo hidroxila, torna-se possível a caracterização de calixarenos. Devido a sua simetria, os espectros de RMN dos calixarenos precursores são relativamente simples de interpretar. A técnica de espectroscopia de massa e a cristalografia de raios X também são usadas na caracterização dos calixarenos, pois permitem obter informações estruturais para estes macrociclos (GUTSCHE, 1998).

Os calixarenos podem assumir diversas conformações e este fato desperta ainda mais o interesse no estudo destes compostos (MARTINS et al. 2018). Cornforth (1955) propôs pela primeira vez que os calix[4]arenos podiam assumir quatro conformações estáveis devido à inversão dos anéis fenílicos. Estas estruturas de calix[4]arenos receberam os nomes de conformação cone, cone parcial, 1,2-alternada e 1,3-alternada (Figura 3). O aumento de unidades fenólicas na estrutura dos calixarenos provoca um aumento do número de conformações mais estáveis, por exemplo, os calix[6]arenos apresentam oito conformações estáveis e os calix[8]arenos apresentam dezesseis (GUTSCHE, 2008).



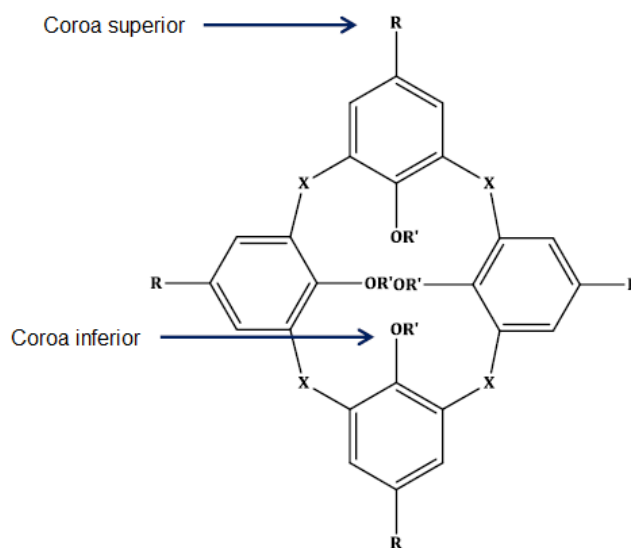
**Figura 3** – Conformações mais estáveis dos calix[4]arenos.

Os calixarenos precursores podem ser funcionalizados na coroa superior, por substituições na posição *para*, na coroa inferior por reações dos grupos hidroxila, e também nas pontes que ligam as porções fenólicas, conforme representado na Figura 4. A funcionalização vai alterar as suas propriedades e tornar as cavidades menos flexíveis, de modo a permitir a inclusão de espécies como cátions, ânions ou moléculas neutras, originando moléculas mais sofisticadas para as mais diversas aplicações (DUPONT et al., 2008).

Segundo Taylor (2013), os calixarenos são ligantes versáteis, pois podem ser funcionalizados em várias partes de sua estrutura. Por exemplo, o número de unidades fenólicas pode ser variado ( $n = 4, 5, 6, 7, 8$ , etc.), tornando maiores as possibilidades de funcionalização

e, conseqüentemente, de suas propriedades estruturais, podendo atuar como hospedeiros para uma diversidade de espécies.

Trabalhos realizados por Atwood e Ripmeester demonstraram a síntese e aplicação de calix[4]arenos e seus complexos de inclusão, a fim de compreender os motivos estruturais e propriedades requeridas para o reconhecimento molecular (ATWOOD et al., 2005; RIPMEESTER et al., 2006).



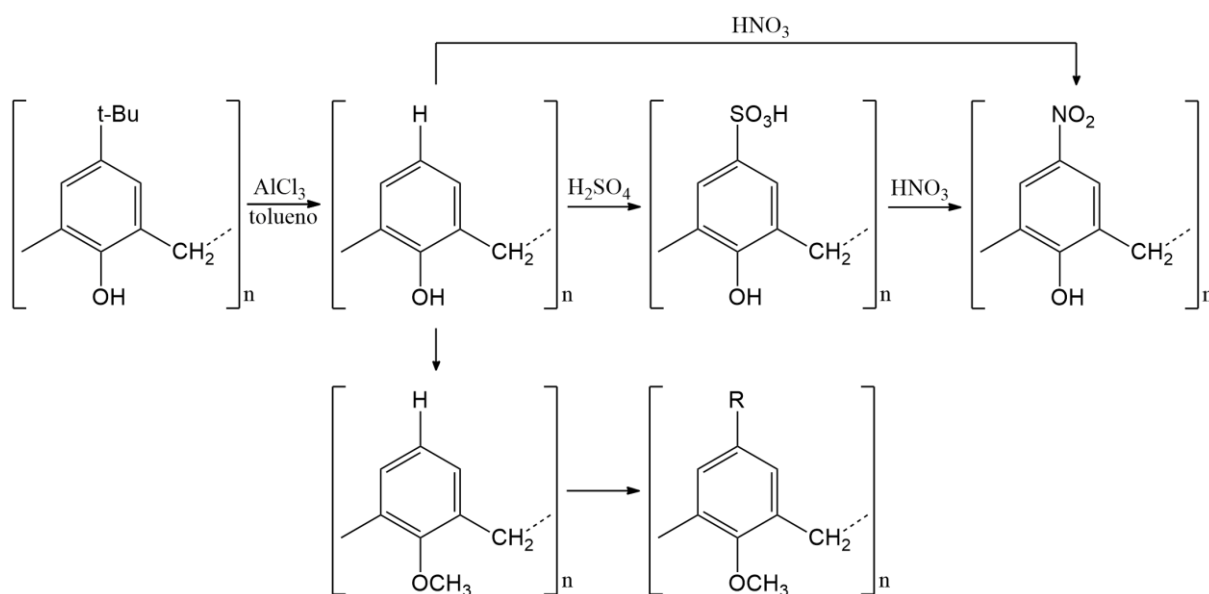
**Figura 4** – Diagrama esquemático da estrutura de um calix[n]areno, em que R é o *p*-substituinte na coroa superior, X é a unidade de ponte e R' é o substituinte na coroa inferior.

## 2.2. Funcionalização da coroa superior

A funcionalização da coroa superior inicia-se pela desalquilação dos *p-t*-butilcalixarenos precursores por meio de substituição eletrofílica. O grupo *p-t*-butil pode ser facilmente removido por uma reação de Friedel-Crafts inversa ou transalquilação catalisada por  $\text{AlCl}_3$  e na presença de tolueno. A introdução direta de grupos funcionais através de reações de substituição eletrofílica nem sempre apresentou resultados satisfatórios, obtendo-se derivados substituídos na coroa inferior por grupos alquil, principalmente o éter metílico. Já as reações de sulfonação e nitração na coroa superior são realizadas diretamente a partir dos calixarenos contendo grupos hidroxila, sendo a nitração possível também a partir do produto sulfonado, conforme o esquema geral representado na Figura 5 (GUTSCHE, 1998).

Algumas vias alternativas para a funcionalização da coroa superior em posições *para* também foram estudadas, como por exemplo, o rearranjo de Claisen e a via da *p*-

quinonametileno. No primeiro caso, o éter tetraalílico é refluxado em N,N-dietilanilina sofrendo rearranjos de *p*-Claisen para dar o *p*-alilcalix[4]areno com bom rendimento. Este calixareno pode ser convertido no *p*-tolueno-sulfonato, o qual por sua vez tem sido transformado numa variedade de calix[4]arenos funcionalizados. Na via da *p*-quinonametileno envolve aminometilação, eliminação e adição de um nucleófilo ao intermediário quinonametileno formado, permitindo assim a introdução de diferentes substituintes (GUTSCHE, 1998).



**Figura 5** – Esquema geral de funcionalização da coroa superior.

### 2.3. Funcionalização da coroa inferior

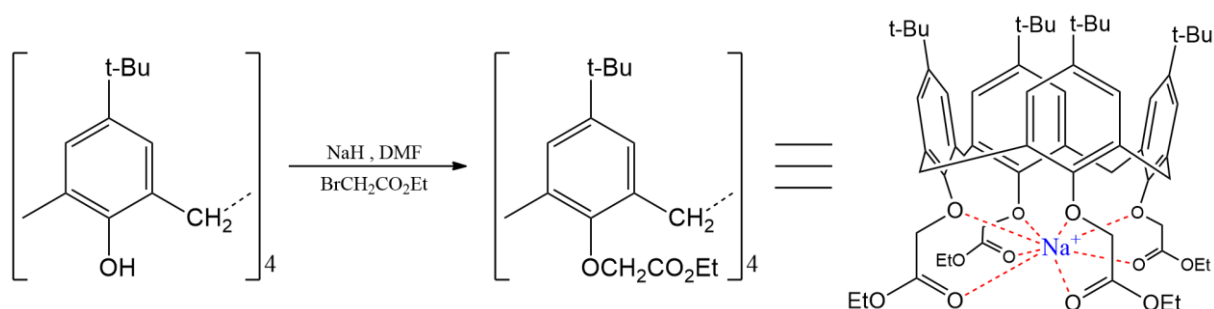
As afinidades da cavidade de inclusão para inserção de íons e moléculas neutras em calixarenos são maiores, principalmente, devido à funcionalização por meio de grupos substituintes na coroa inferior. A substituição dos átomos de hidrogênio fenólicos por outros grupos pode ser feita, por exemplo, por esterificação, eterificação ou alquilação. A esterificação pode dar-se em todos os grupos hidroxila de um calixareno, usando excesso de reagente. Dessa forma, têm sido feitas acetilações com cloreto de acetila ou de benzoíla respectivamente, em presença de  $\text{AlCl}_3$  e  $\text{NaH}$ , e também, utilizando anidrido acético na presença de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A eterificação parcial também tem sido obtida na presença de bases mais fracas, usando halogenetos de ácidos em quantidades limitantes (NING et al., 2019). A alquilação dos grupos hidroxila pode ser realizado utilizando-se halogenetos de alquila em refluxo de tetrahidrofurano (THF) e dimetilformamida (DMF) na presença de  $\text{NaH}$ . Esta reação tem sido amplamente

aplicada para calix[4]arenos, e também, aplicada com sucesso em calix[5]arenos, [6] e [8] (GUTSCHE, 2008).

Os calixarenos funcionalizados na coroa inferior têm sido sintetizados e as suas capacidades complexantes estudadas, principalmente, por meio de sua aplicação em experimentos de extração. O tamanho da cavidade dos calixarenos, juntamente de sua conformação e da natureza dos grupos substituintes na coroa inferior são os principais fatores investigados e que influenciam o poder complexante destes compostos (GUTSCHE, 1998).

Utilizando haletos de alquila substituídos pode-se obter derivados com grupos éster, cetona e amida, e, a partir destes, tem sido obtido outros derivados, como ácidos carboxílicos (OSHIMA et al., 2009).

Um dos derivados de calixarenos funcionalizados de grande relevância foi sintetizado por Chang et al. (1986) reagindo *p-t*-butilcalix[4]areno com bromoacetato de etila em presença de NaH em DMF obtendo-se um calixareno com alta afinidade para sódio, na conformação de “cone” e de complexo com o metal (Figura 6).



**Figura 6** – Esquema de síntese e formação de complexo com sódio para um calix[4]areno funcionalizado (Adaptado de Chang et al., 1986).

## 2.4. Complexos calixarenos-metais

Os calixarenos precursores, em solução, exibem fraca ou nenhuma atividade ionofórica. A funcionalização toma especial relevância neste contexto, pois irá permitir que a cavidade seja mais favorável a inclusão de determinados íons. Desta forma, têm sido obtidos calixarenos funcionalizados na coroa inferior com substituintes contendo o grupo carbonila de ésteres, cetonas e amidas, com semelhança a antibióticos macrocíclicos naturais contendo estes grupos (LEMLI et al., 2006).

Os derivados de calix[4], [5] e [6]arenos com grupos ésteres e cetonas mostram preferência pelos metais alcalinos e relativamente aos metais alcalino-terrosos. Os derivados tetraméricos são seletivos ao íon  $\text{Na}^+$ , sendo as cetonas ligantes mais fortes e os ésteres mais

seletivos. A natureza do substituinte no grupo éster dos calix[4]arenos influencia a seletividade da complexação. Os calix[5]arenos exibem considerável seletividade para os cátions  $K^+$ ,  $Rb^+$  e  $Cs^+$ . Para complexar metais alcalinos, os calix[5]arenos ésteres apresentam uma forte dependência da natureza do substituinte da coroa superior, por exemplo, derivados substituídos na posição *para* com grupos benzila, são mais seletivos do que os análogos contendo o grupo *t*-butil, devido a um aumento de rigidez. Os calix[6]arenos tem preferência pelo  $Cs^+$ , enquanto que os calix[7] e [8]arenos são agentes complexantes ineficazes para este tipo de cátion, conforme apresentado na Figura 7 (ARNAUD-NEU et al., 2001; MARCOS et al., 2006).

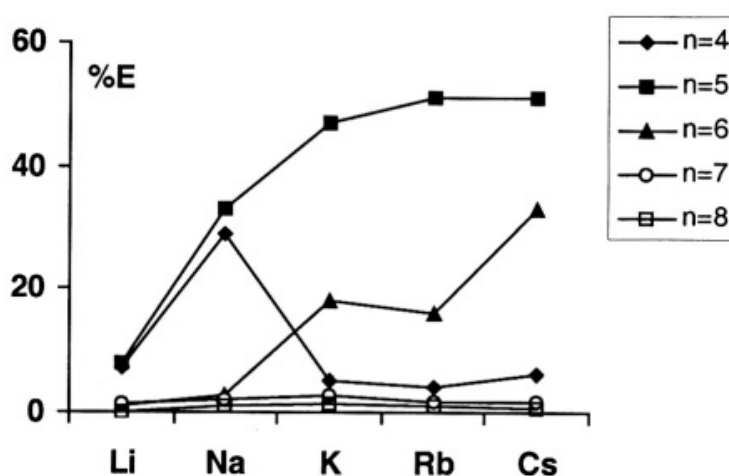


Figura 7 – Perfil de extração de metais alcalinos com *p-t*-butilcalix[n]arenos ésteres (Arnaud-Neu et al., 2001).

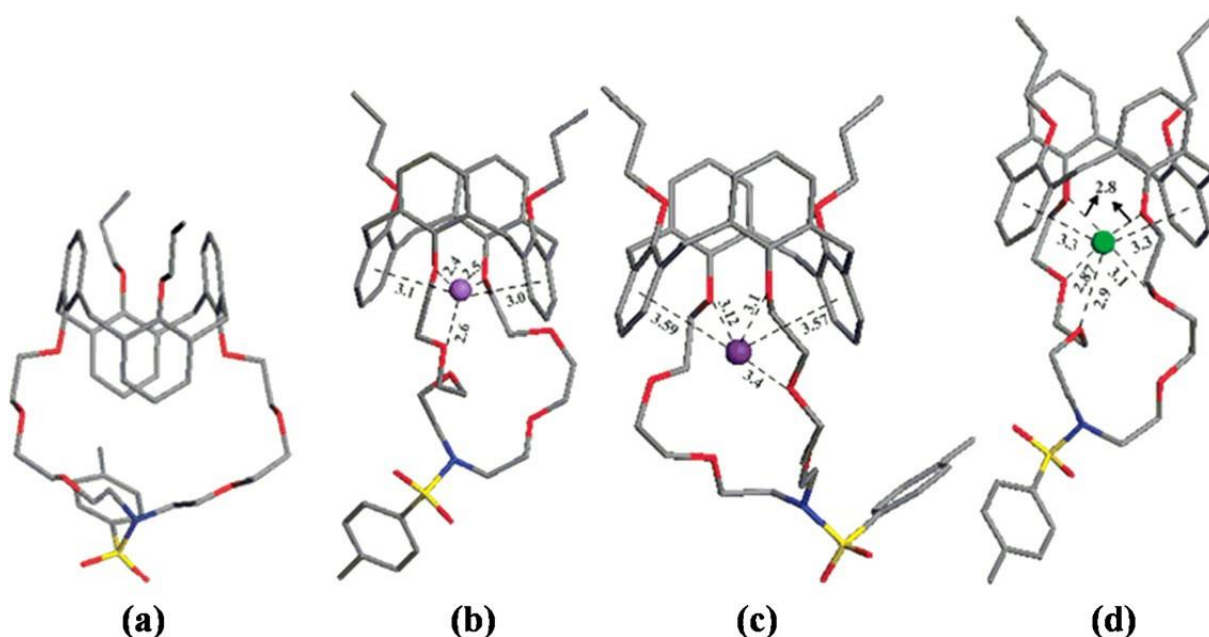
As tetraamidas terciárias apresentam maior afinidade para os íons alcalinos e alcalino-terrosos do que os ésteres e as cetonas, porém, são menos seletivas. As amidas são agentes complexantes mais eficientes para os cátions alcalino-terrosos. Calix[6] e [8]arenos com derivações de amida terciárias mostram elevada afinidade para o  $Sr^{2+}$  em relação ao  $Na^+$ . Calixarenos com grupos ionizáveis também têm sido estudados como ligantes de cátions. Os derivados ácidos carboxílicos de calix[4]arenos formam ligações ainda mais fortes com os metais alcalinos e alcalino-terrosos do que as amidas, com preferência pelos últimos, exibindo uma elevada seletividade para o  $Ca^{2+}$  em relação ao  $Mg^{2+}$  (ARNAUD-NEU et al., 2001).

Derivados de calix[5] e [6]arenos com grupos sulfonados,  $SO_3H$ , na coroa superior e grupos carboxílicos na coroa inferior, complexam seletivamente o íon uranilo,  $UO_2^{2+}$ , presente na água do mar. Isto se deve ao fato deste íon formar complexos com uma geometria hexacoordenada, a qual é fornecida por calixarenos numa conformação 1,3-alternada fixa. Os calixarenos podem também formar complexos com cátions orgânicos e com moléculas neutras (SHINKAI et al., 1989).

De forma geral, na complexação de metais de transição, dentre os íons mais estudados se destacam:  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Ag^+$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$  e  $Pb^{2+}$ . Porém, as propriedades complexantes de calixarenos funcionalizados na coroa superior têm sido menos estudadas. Há, no entanto, alguns exemplos de calix[4], [5] e [6]arenos com grupos  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2PO_3H_2$ , bipyridila e sulfonados, na coroa superior, que complexam essencialmente com metais de transição (GUTSCHE, 1998). Sliwa et al. (2008), descrevem os complexos de calixarenos com íons cobre, prata, ouro, zinco, cádmio e mercúrio, mostrando suas propriedades e possibilidades de aplicação, por exemplo, na busca de enzimas artificiais.

Sviben et al. (2013) sintetizaram novos derivados de calix[4]arenos pela introdução de subunidades de dietilenoglicol na coroa inferior do calixareno. Estes compostos demonstraram capacidade de complexação em relação a cátions de metais alcalinos e alcalino-terrosos. De acordo com as estabilidades dos complexos observados, todos os cátions ( $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$  e  $Ba^{2+}$ ) estudados foram extraídos com o derivado de amida terciária.

Calixarenos funcionalizados na coroa inferior também demonstraram a formação de complexos de derivados de calix[4]areno (Figura 8a) com os íons metais alcalinos  $Na^+$  e  $Rb^+$ , e alcalino-terrosos  $Ba^{2+}$  (Figuras 8b, 8c e 8d, respectivamente). As estruturas foram investigadas por estudos de modelagem molecular e cálculos de Teoria Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* - DFT). Este calixareno pode formar complexos usando os átomos de oxigênio da coroa, bem como os anéis fenílicos (CHINTA et al., 2012).



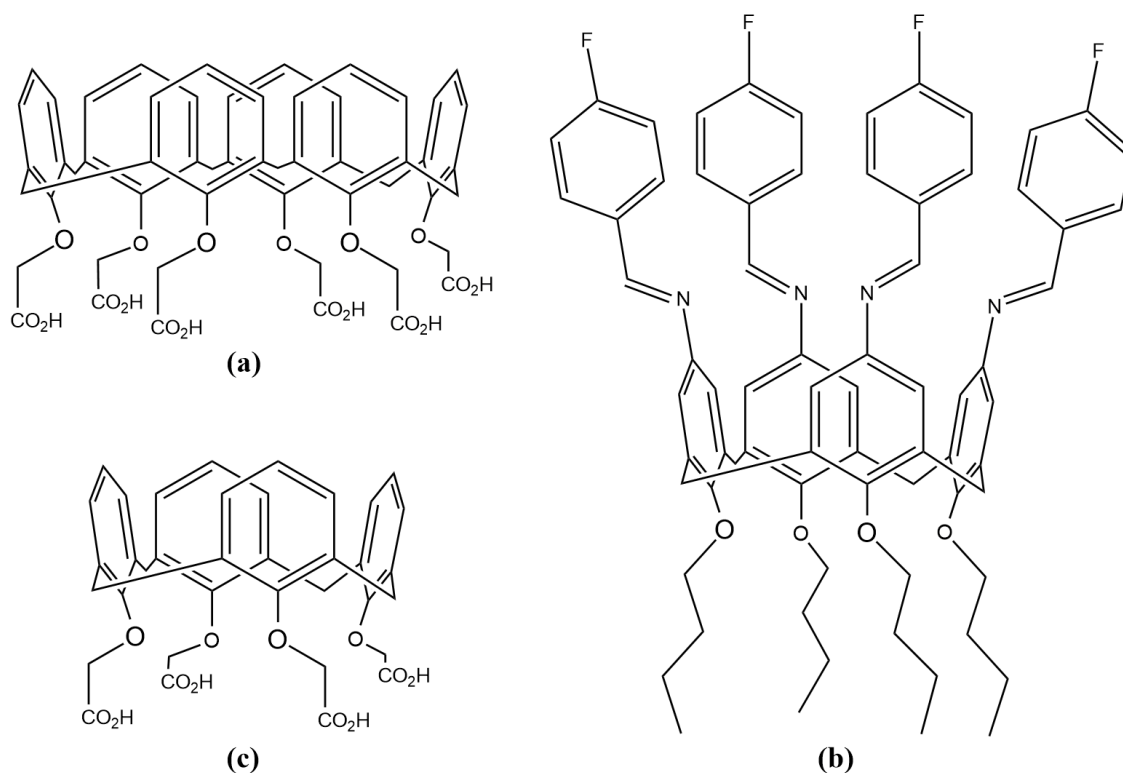
**Figura 8** – Estrutura otimizadas pela DFT do (a) calix[4]areno funcionalizado em coroa inferior e seus complexos com os íons (b)  $Na^+$ , (c)  $Rb^+$  e (d)  $Ba^{2+}$  (Chinta et al., 2012).

## CAPÍTULO 3: MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1. Reagentes e amostras de calixarenos

No preparo das amostras cristalinas foram utilizados reagentes de grau analítico P.A. (sem purificação prévia) e água deionizada. Os reagentes utilizados foram os solventes dimetilsulfóxido (DMSO) e DMF, ambos da marca Sigma-Aldrich, e os sais de cloreto de bário, cloreto de cobre, cloreto de sódio, sulfato de zinco e acetato de zinco, da marca Synth.

Os calixarenos hexa(carboximetoxi)calix[6]areno, tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno e tetra(carboximetoxi)calix[4]areno foram sintetizados e fornecidos pelo Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), da Universidade Federal de Minas Gerais, para realização deste trabalho.



**Figura 9** – Fórmula estrutural do (a) hexa(carboximetoxi)calix[6]areno, (b) tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno e (c) tetra(carboximetoxi)calix[4]areno.

### 3.2. Preparação das fases cristalinas de calixarenos

O preparo das fases cristalinas dos novos calixarenos e complexos de bário, cobre e zinco foi realizado seguindo a metodologia descrita em Martins et al. (2016). A razão

dos reagentes foi alterada na triagem de cristalização, e as quantidades estequiométricas que geram os cristais estão descritas na sequência. Os rendimentos das fases cristalinas dos calixarenos não foram avaliados.

O composto hexa(carboximetoxi)calix[6]areno (**1**) foi cristalizado utilizando-se 5 mL de solução de DMSO com hexa(carboximetoxi)calix[6]areno (0,01 mmol; 9,8 mg), à temperatura ambiente. O frasco de vidro foi mantido aberto para evaporação do solvente. Após 4 semanas, foram obtidos os cristais individuais do solvato.

A cristalização do tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno (**2**) foi realizada utilizando-se 2 mL de solução de DMF com tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno (0,01 mmol; 11,3 mg), à temperatura ambiente. De mesma forma à cristalização do composto **1**, o frasco de vidro foi mantido aberto para evaporação do solvente. Após 6 semanas, foram obtidos os cristais individuais do solvato.

A cristalização dos complexos tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (**3**) e tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio (**4**) envolveu a dissolução do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio (0,020 mmol, 13,6 mg) em DMSO (3 mL). Esta solução foi cuidadosamente misturada com 10 µL de soluções aquosas de BaCl<sub>2</sub> 1,0 mol.L<sup>-1</sup> (0,010 mmol, 2,1 mg) e 10 µL de CuCl<sub>2</sub> 1,0 mol.L<sup>-1</sup> (0,010 mmol, 1,3 mg), respectivamente. Após 6 semanas, foram obtidos os cristais individuais do solvato.

Para a cristalização do complexo tetrâmico tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio (**5**), 0,040 mmol (27,1 mg) de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio foi dissolvido em DMSO (3 mL), e em seguida foi misturado com 10 µL de ZnSO<sub>4</sub> 1,0 mol.L<sup>-1</sup> (0,010 mmol, 1,6 mg). Após 8 semanas, foram obtidos os cristais individuais do solvato.

Na cristalização do complexo hexamérico tetra(carboximetoxi)-calix[4]areno de zinco e sódio (**6**), a quantidade de calixareno foi de 6,8 mg (0,010 mmol), também dissolvido em 3 mL de DMSO, seguido pela adição de 27 µL de solução aquosa de Zn(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O 1,0 mol.L<sup>-1</sup> (0,027 mmol, 5,9 mg) e NaCl (0,01 mmol; 0,6 mg). Após 6 meses, foram obtidos os cristais individuais do solvato.

### 3.3. Difração de raios X em monocristal

Foram selecionados monocristais dos seis compostos de forma adequada para coleta de dados por difração de raios X em difratômetro. Todos os dados de reflexão

foram coletados em um difratômetro Bruker-AXS Kappa Duo com um detector APEX II CCD com feixe de raios X monocromado por grafite (radiação Cu-K $\alpha$  = 1,54178 Å e Mo-K $\alpha$  = 0,71073 Å).

Para a integração do conjunto de dados foram utilizados os programas SAINT e SADABS. As estruturas foram resolvidas por métodos diretos de recuperação de fase com SHELXS-2014, e o refinamento foi realizado por mínimos quadrados de matriz completa em F2 com SHELXL-2014. Todos os átomos diferentes de hidrogênio foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópico livre, enquanto os hidrogênios tiveram seu parâmetro fixado e definido como isotrópico. Seus parâmetros térmicos isotrópicos foram definidos como 1,2 vezes o Ueq da ligação sp<sup>2</sup> do carbono ou nitrogênio ou 1,5 vezes o Ueq da ligação sp<sup>3</sup> do carbono ou oxigênio. As posições de hidrogênio foram calculadas de acordo com as exigências intramoleculares e intermoleculares, e restringidas acompanhando as posições dos carbonos adjacentes (*riding model*). A análise da estrutura e a preparação das figuras foram realizadas com o MERCURY e o ORTEP-3 no pacote de software WinGX. Os dados cristalográficos e estatísticas de refinamento para os seis cristais de calixarenos estão apresentados na Tabela 1.

### 3.4. Espectrometria de Massas e Análise Elementar

Os produtos cristalinos foram dissolvidos em metanol a uma concentração de 10  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . As análises de espectrometria de massas com ionização por eletrospray (*electrospray ionization mass spectrometry* - ESI-MS) foram realizadas em um microQTOF-Q III (Bruker Daltonics, GmbH) em modo de varredura completa por infusão direta a uma taxa de fluxo de 4  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . A fonte de eletrospray foi operada usando nitrogênio de alta pureza como dessolvatação, nebulizador, e gás de colisão. Para a dessolvatação, a temperatura foi mantida a 200°C, o fluxo a 3,8  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  e a pressão do nebulizador a 0,3 bar.

As análises foram realizadas no modo positivo com tensão capilar definida na faixa de 3500-4500 V. As condições do Q-TOF foram: End Plate Offset: -500 V; Funil 1: 300-400 Vpp; Funil 2: 400-450 Vpp; Hexapole RF: 400-450 Vpp; RF de colisão: 650 Vpp; Tempo de transferência: 50-100 $\mu\text{s}$ ; Armazenamento de pré-pulso: 12-20  $\mu\text{s}$ ; Quadrupolo - energia de ionização: 5-25 eV; Média móvel: 2 x 1Hz. Os espectros de

massa foram adquiridos e processados, respectivamente, usando os softwares oftofControl e Bruker Compass DataAnalysis (Bruker Daltonik, GmbH).

Os espectros de espectrometria de massas por tempo de voo com ionização por dessorção a laser assistida por matriz (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry* - MALDI-TOF-MS) foram obtidos em um espectrômetro Bruker Autoflex III, equipado com um laser Nd: YAG modificado (330-360, 495-540, 808, 990-1080 nm). As medidas foram realizadas no modo positivo utilizando configuração linear, com os seguintes parâmetros: tensão da fonte de íons 1 de 16,6 kV, tensão da fonte de íons 2 de 9 kV, 300 disparos de laser por espectro a uma taxa de 100 Hz. Trans-2-[3-(4-terc-butilfenil)-2-metil-2-propenilideno]malononitrila (DCTB), dissolvido em diclorometano (0,1 mg.mL<sup>-1</sup>), foi usado como matriz e aplicado no local contendo as amostras de calixarenos em DMSO na chapa de aço inoxidável. A melhor visualização das espécies de íons moleculares no espectro foi alcançada em soluções concentradas de **6** em DMSO e quando a intensidade do laser foi ajustada para um limiar mínimo necessário para ionização (35% neste caso), preservando a integridade da estrutura. A deposição de DCTB no local seguido pela amostra levou a um espectro com melhor relação sinal-ruído em comparação com a ordem de aplicação oposta.

A análise elementar do ligante tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio foi realizada usando um analisador de elementos EA-1108 CHNS FISIONS no Departamento de Microanalítica da Universidade Federal de São Carlos.

### **3.5. Espectroscopia de raios X por comprimento de onda dispersivo**

A espectroscopia de raios X por comprimento de onda dispersivo (*Dispersive Wavelength X-ray Spectroscopy* – WDS) foi realizada em uma microsonda eletrônica JEOL JXA-8230 equipada com cinco detectores WDS e cristais LDE1, LDE2, TAP, PET/L-H e LIF-L/H. A configuração analítica foi: 15 kV e 20 nA, tamanho do ponto de 2 µm e o tempo de acumulação do sinal foi de 10 segundos para zinco e sódio.

### **3.6. Ressonância Paramagnética Eletrônica em banda X**

Os espectros obtidos na Ressonância Paramagnética Eletrônica (*Electronic Paramagnetic Resonance* – EPR) em banda X da amostra policristalina de **4** foram

registrados como função da temperatura sob condições de não saturação com um espectrômetro Bruker ER 200 D equipado com um criostato de fluxo de hélio. Medições de susceptibilidade magnética de corrente contínua em temperatura variável (2,0–250 K) sob campos aplicados de 0,25 (T < 20 K) e 5,0 kG (T > 20 K) foram realizadas em **4** com um Magnetômetro SQUID (Quantum Design). Os dados de susceptibilidade magnética foram corrigidos para o diamagnetismo dos átomos constituintes e do porta-amostra.

### 3.7. Procedimento Computacional

Estudos teóricos foram realizados por meio de cálculos de energia, *single point* e otimização de geometria. Estes estudos considerando a molécula no vácuo. A metodologia computacional empregada foi a DFT para descrever o comportamento das moléculas do composto **2**, juntamente com o funcional híbrido de três parâmetros de Becke (BECKE, 1983) e do operador de correlação Lee-Yang-Parr (B3LYP) (LEE, et al., 1988) que foi aplicado com o conjunto de funções de base 6-31++G. As duas moléculas da unidade assimétrica foram otimizadas para se comparar os parâmetros geométricos com os dados experimentais e obter os mínimos de energia. Foram calculados os orbitais de fronteira HOMO e LUMO para caracterizar o comportamento das moléculas com e sem as pontes metilênicas dos calixarenos. Os cálculos quânticos foram executados pelo programa Gaussian 09, versão A (FRISCH et al., 2016). Para a visualização dos resultados foram utilizados os programas Gaussview 4 (DENNINGTON et al., 2008).

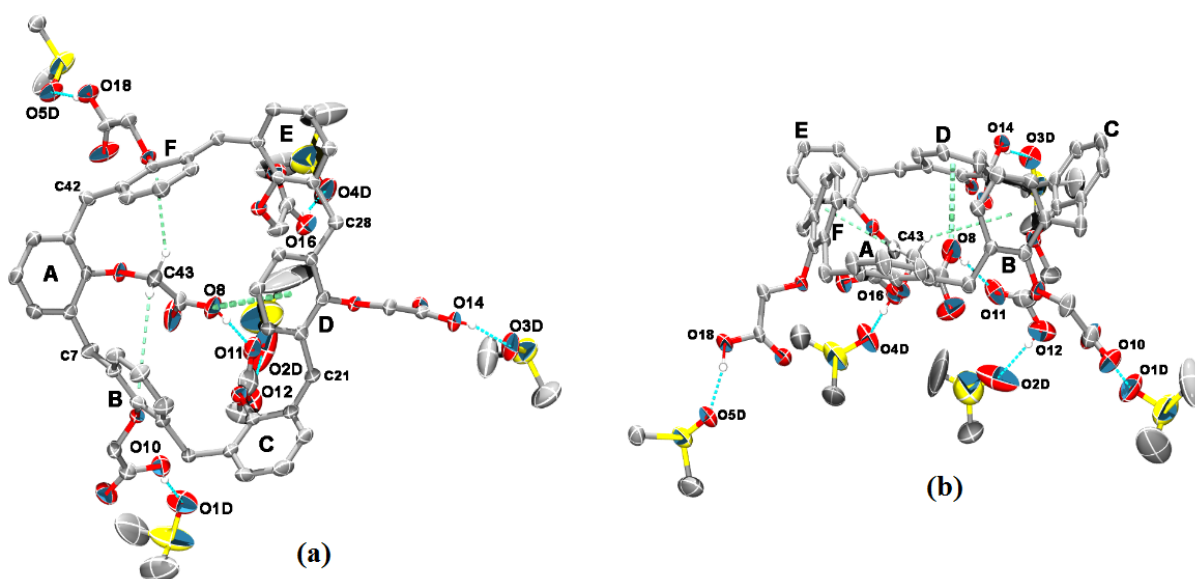
**Tabela 1** – Dados cristalográficos e estatística de refinamento.

|  | 1  | 2  | 3  | 4  | 5   | 6   |
|--|--|--|--|--|---|---|
| Fórmula Estrutural                               | C <sub>64</sub> H <sub>78</sub> O <sub>23</sub> S <sub>5</sub> | C <sub>144</sub> H <sub>144</sub> F <sub>8</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> | C <sub>154</sub> H <sub>163</sub> Ba <sub>2</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>59</sub> S <sub>5</sub> | C <sub>76</sub> H <sub>74</sub> CuNa <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>26</sub> S <sub>2</sub> | C <sub>146</sub> H <sub>133</sub> ZnNa <sub>5</sub> O <sub>52</sub> S | C <sub>228</sub> H <sub>250</sub> Zn <sub>16</sub> Na <sub>12</sub> O <sub>111</sub> S <sub>6</sub> |
| Massa Molecular                                  | 1375,56  | 1133,34  | 6985,55  | 1647,90  | 2931,90   | 6280,77   |
| Sistema Cristalino                               | Triclínico   | Monoclínico  | Triclínico   | Tetragonal   | Triclínico  | Ortorrômbico  |
| Grupo Espacial                                   | P $\bar{1}$  | P2 <sub>1</sub>  | P $\bar{1}$  | P4 <sub>2</sub> bc   | P $\bar{1}$   | Ibam  |
| $\lambda$ (Å)                                    | 1,54178  | 1,54178  | 1,54178  | 0,71073  | 1,54178   | 1,54178   |
| a (Å)  | 13,132(4)  | 13,3082(4)   | 15,11(5)   | 21,229(6)  | 14,6326(2)  | 38,7960(16)   |
| b (Å)  | 15,552(4)  | 22,7565(6)   | 21,53(5)   | 21,229(6)  | 21,6788(4)  | 19,3541(8)  |
| c (Å)  | 18,702(5)  | 20,5012(7)   | 25,24(12)  | 16,471(4)  | 24,9354(4)  | 34,5194(12)   |
| $\alpha$ (°)                                     | 110,552(15)  | 90   | 80,77(4)   | 90   | 79,0166(10)   | 90  |
| $\beta$ (°)                                      | 95,302(16)   | 91,960(2)  | 81,12(3)   | 90   | 81,3602(10)   | 90  |
| $\gamma$ (°)                                     | 99,703(17)   | 90   | 86,4(2)  | 90   | 86,7297(10)   | 90  |
| V (Å <sup>3</sup> )                              | 3477,4(16)   | 6205,1(3)  | 8002(50)   | 7423(5)  | 7673,6(2)   | 25919,3(18)   |
| Z  | 2  | 4  | 1  | 4  | 2   | 4   |
| Densidade calculada (mg/m <sup>3</sup> )         | 1,314  | 1,213  | 1,450  | 1,475  | 1,269   | 1,610   |
| Coefficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )     | 0,241  | 0,672  | 5,285  | 0,517  | 1,198   | 3,064   |
| Intervalo $\theta$ para coleta de dados (°)      | 1,5-26,4   | 2,9-43,3   | 2,1-66,5   | 2,1-25,1   | 1,8-73,6  | 2,3-68,5  |
| Dados coletados                                  | 18.283   | 30.625   | 71.952   | 21.928   | 250.232   | 96.201  |
| Reflexões únicas                                 | 12.747   | 17.418   | 28.200   | 6.596  | 30.390  | 12.107  |
| Reflexões únicas com $I > 2\sigma(I)$            | 3439   | 5080   | 18185  | 2378   | 23.077  | 6441  |
| R <sub>int</sub>                                 | 0,062  | 0,105  | 0,068  | 0,441  | 0,0826  | 0,1795  |
| F(000)   | 1452   | 2400   | 3598   | 3420   | 3052  | 12856   |
| Parâmetros refinados                             | 832  | 1514   | 2009   | 458  | 1974  | 941   |
| Qualidade de ajuste em F <sup>2</sup>            | 0,98   | 0,91   | 1,043  | 0,995  | 1,083   | 1,582   |
| Fator R <sub>1</sub> final para $I > 2\sigma(I)$ | 0,129  | 0,066  | 0,097  | 0,116  | 0,1081  | 0,1771  |
| Fator wR2 para todos os dados                    | 0,454  | 0,212  | 0,305  | 0,299  | 0,3322  | 0,4770  |
| Maior pico/buraco difração (e/Å <sup>3</sup> )   | 0,68/-0,55   | 0,22/-0,23   | 2,96/-2,27   | 0,50/-1,55   | 2,32/-2,28  | 2,99/-2,39  |
| Número de deposição CCDC                         | 1556143  | 1854711  | 1859264  | 1876681  | 2000511   | 2000512   |

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Hexa(carboximeto)calix[6]areno (1)

O composto **1** cristalizou no grupo espacial  $P\bar{1}$  com uma molécula macrocíclica inteira e cinco moléculas de DMSO compreendendo a unidade assimétrica (Figura 10). Cada DMSO faz ligação de hidrogênio com um dos seis grupos carboxila, deixando um grupo carboxila como não doador de ligação de hidrogênio para DMSO. Este pertence ao grupo carboximeto rotulado como A (Figura 10a) e é apontada para dentro da cavidade do cone para estabelecer quatro interações não covalentes que conduzem o conjunto da conformação molecular. Consequentemente, o seu anel fenílico é achatado e projetado longe da cavidade do cone, com um ângulo de  $36,8(2)^\circ$  em relação ao plano basal do calixareno calculado pelo método dos mínimos quadrados (calculado através dos átomos metilênicos C7, C21, C28 e C42), bem como os anéis fenílicos rotulados como C e E (ângulos correspondentes de  $47,9(2)^\circ$  e  $29,71(2)^\circ$ , respectivamente).



**Figura 10** – Projeções (a) superior e (b) lateral da unidade assimétrica do hexa(carboximeto)calix[6]areno (elipsóides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As ligações de hidrogênio clássicas são mostradas como linhas tracejadas de ciano, enquanto os contatos envolvendo sistemas  $\pi$  são representados como linhas tracejadas verdes. Todos os átomos de H ligados a C são omitidos para maior clareza. O rótulo dos anéis também é exibido, assim como os átomos doadores e receptores de ligação de hidrogênio.

Primeiramente, esse grupo carboxila da unidade A é um doador de ligação de hidrogênio para um oxigênio carbonílico da unidade rotulada como C, que tem sua cadeia de ácido terminal apontada perpendicularmente à base de calixareno. Isto é

descrito pelo ângulo de  $89,1(5)^\circ$  entre o plano basal calculado pelos átomos sem hidrogênio do carboximetoxi da unidade C e o plano basal do calixareno. Em segundo lugar, o mesmo oxigênio (OH) doador de ligação de hidrogênio interage com anel fenílico D por meio de um contato  $O\cdots\pi$ , direcionando este anel para dentro do cone. As medidas desses contatos não covalentes são apresentadas na Tabela 2. Finalmente, os anéis fenílicos B e F também são puxados para dentro do cone por duas interações  $CH\cdots\pi$  com o grupo metilênico da unidade A.

**Tabela 2** – Medidas de ligação de hidrogênio no hexa(carboximetoxi)calix[6]areno.

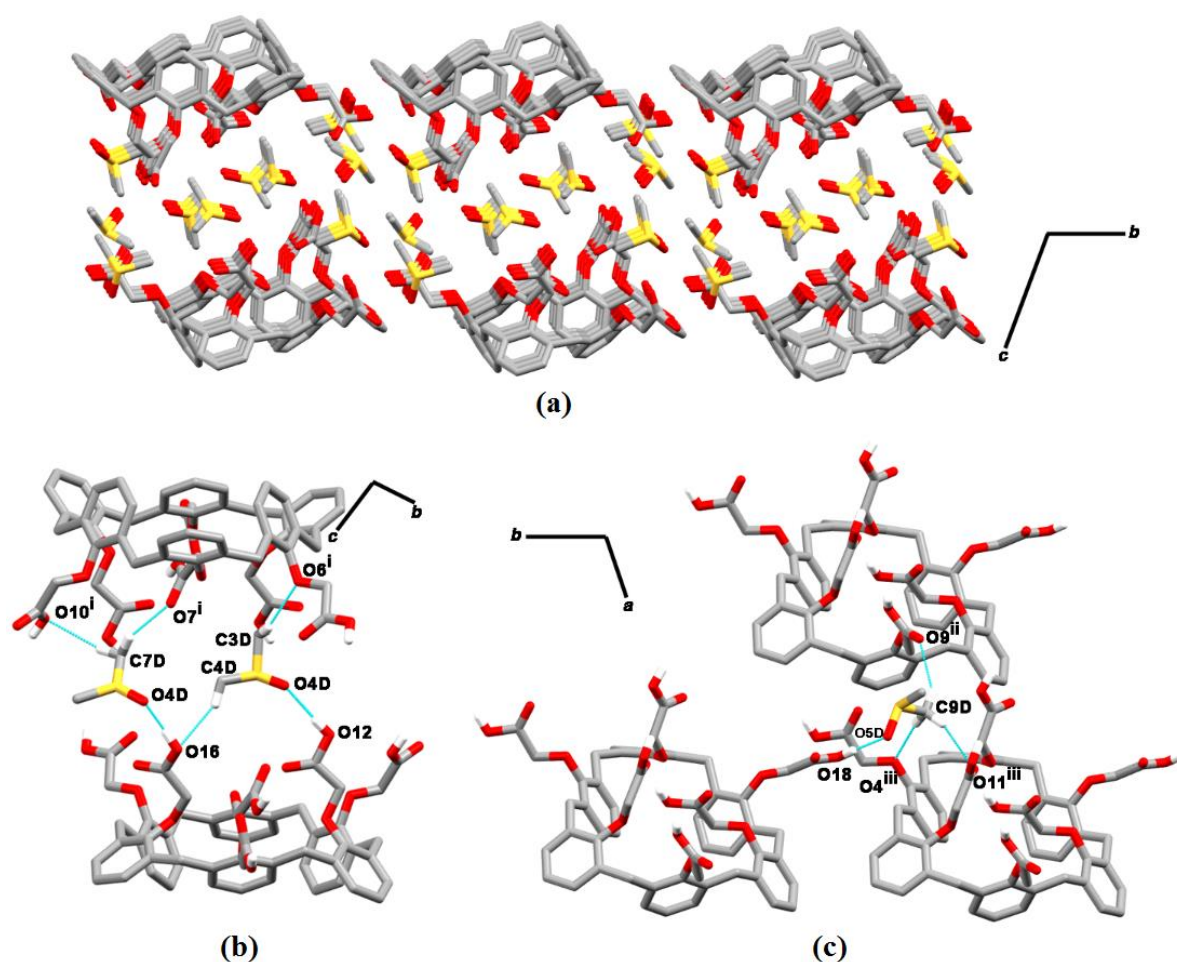
| Ligação                              | D–H/Å | H $\cdots$ A/Å | D $\cdots$ A/Å | D–H $\cdots$ A/ $^\circ$ |
|--------------------------------------|-------|----------------|----------------|--------------------------|
| O8–H8O $\cdots$ O11                  | 0.82  | 1.92           | 2.736(19)      | 172                      |
| O10–H10O $\cdots$ O1D                | 0.82  | 1.77           | 2.574(19)      | 167                      |
| O12–H12O $\cdots$ O2D                | 0.82  | 1.97           | 2.78(3)        | 176                      |
| O14–H14O $\cdots$ O3D                | 0.82  | 1.7            | 2.487(15)      | 159                      |
| O16–H16O $\cdots$ O4D                | 0.82  | 1.78           | 2.549(14)      | 156                      |
| O18–H18O $\cdots$ O5D                | 0.82  | 1.76           | 2.564(13)      | 166                      |
| C43–H43a $\cdots$ Cg(B)              | 0.97  | 3.28           | 4.080(10)      | 142                      |
| C43–H43b $\cdots$ Cg(F)              | 0.97  | 2.74           | 3.593(14)      | 147                      |
| C3D–H3D2 $\cdots$ O6 <sup>i</sup>    | 0.96  | 2.4            | 3.20(3)        | 140                      |
| C4D–H4D2 $\cdots$ O16                | 0.96  | 2.42           | 3.31(6)        | 153                      |
| C7D–H7D1 $\cdots$ O10 <sup>i</sup>   | 0.96  | 2.6            | 3.45(4)        | 148                      |
| C7D–H7D2 $\cdots$ O7 <sup>i</sup>    | 0.96  | 2.27           | 2.93(4)        | 125                      |
| C9D–H9D1 $\cdots$ O9 <sup>ii</sup>   | 0.96  | 2.42           | 3.248(17)      | 144                      |
| C9D–H9D2 $\cdots$ O11 <sup>iii</sup> | 0.96  | 2.52           | 3.436(11)      | 159                      |
| C9D–H9D3 $\cdots$ O4 <sup>iii</sup>  | 0.96  | 2.37           | 3.3105(13)     | 165                      |
| O8 $\cdots$ Cg(D)                    | -     | -              | 3.540(9)       | -                        |

Operadores de simetria: <sup>i</sup>1 - x, 1 - y, -z; <sup>ii</sup>-1 + x, -1 + y, z; <sup>iii</sup>x, -1 + y, z.

Como consequência dos contatos acima mencionados com sistemas  $\pi$  aromáticos, os anéis fenílicos B, D e F são achatados e projetados para dentro do cone, fechando assim a entrada do cone. Os planos médios calculados pelos anéis fenílicos formam ângulos de  $66,2(3)^\circ$ ,  $39,4(2)^\circ$  e  $68,7(2)^\circ$  com o plano basal do calixareno. Exceto para os grupos carboximetoxi A e C, todos os outros são direcionados para fora da cavidade do cone, incluindo a cadeia da subunidade E cujo anel fenílico também aponta para fora do cone. Consequentemente, a unidade E tem uma conformação em forma de U. A importância da interação não covalente acima mencionada na conformação de cone 1,3,5-fechado do composto **1**, pode ser observada pela comparação de derivados de éster

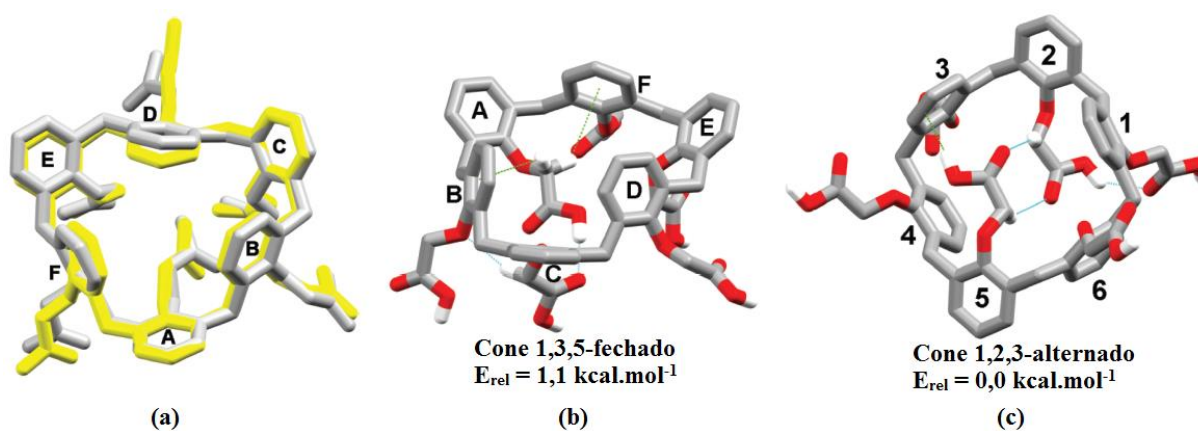
etílico (PODOPRYGORINA et al., 2003). Não há doador de ligação de hidrogênio clássico no composto **1**, o qual está presente com a conformação de cone 1,2,3-alternada com dois contatos  $\text{CH}\cdots\text{O}$  direcionados para a cavidade do cone entre os grupos carboximetoxi. Além disso, a conformação de cone 1,2,3-alternada é comum em calix[6]arenos (DUYNHOVEN et al., 1994; LAWSON et al., 2009) e apresenta conformação de mais baixa energia. Nesse sentido,  $\text{CH}\cdots\pi$ ,  $\text{O}\cdots\pi$  e, principalmente, interações  $\text{OH}\cdots\text{O}$  são responsáveis pela alteração de conformação observada em **1** comparada ao observado em análogos.

No empacotamento molecular do composto **1**, uma estrutura em camadas é encontrada (Figura 11a). As moléculas de calixareno são arranjadas lado a lado em camadas. As camadas de calixarenos são intercaladas por uma camada de moléculas de DMSO. As moléculas do solvente atuam conectando as unidades de calixareno entre camadas diferentes (Figura 11b) e na mesma camada (Figura 11c) por ligação de hidrogênio como aceptores clássicos e doadores não clássicos.



**Figura 11** – Empacotamento (a) do hexa(carboximetoxi)calix[6]areno em camadas destacando suas principais interações com DMSO em (b) diferentes camadas e (c) nas mesmas camadas.

Uma conformação de cone 1,3,5-fechado é mantida após a otimização por DFT (Figura 12b), mostrando concordância com a geometria experimental com um desvio médio-quadrático (*root-mean-square deviation* - RMSD) para os átomos não hidrogenóides de 0,657 Å. No entanto, com exceção do anel fenílico C, todos os outros são menos achatados do que na conformação do cristal. Os anéis fenílicos A-F formam ângulos de 40, 67, 42, 61, 31 e 81° com o plano basal médio do calix[6]areno na estrutura teórica. A ligação de hidrogênio clássica intramolecular na cavidade do cone também é conservada na conformação otimizada, bem como as interações CH $\cdots$  $\pi$ , mas o contato O $\cdots$  $\pi$  é perdido na otimização. A distância da interação O $\cdots$  $\pi$  (anel D) é de 3,99 Å na conformação teórica que indica um contato não significativo, enquanto na conformação do cristal esses fragmentos de interação são separados por uma menor distância de 3,540(9) Å. Por sua vez, a ligação de hidrogênio não clássica intramolecular entre grupos carboximetoxi B e C é agora encontrado na geometria de fase gasosa, em que o grupo metilênico da unidade C é um doador para o oxigênio metoxi da unidade B (distâncias H $\cdots$ O e C $\cdots$ O de 2,35 Å e 3,29 Å, e ângulo CH $\cdots$ O de 144°).



**Figura 12** – (a) Sobreposição molecular entre a conformação teórica (cinza) e experimental (amarelo) para o calix[6]areno **1**. (b) Geometria otimizada pela DFT para a conformação de cone 1,3,5-fechado, com ligações de hidrogênio clássicas mostradas como linhas tracejadas de ciano, enquanto as interações OH $\cdots$  $\pi$  e CH $\cdots$  $\pi$  são exibidas como linhas tracejadas de verde. Todos os H ligados a C são omitidos para maior clareza, exceto os envolvidos nas interações retratadas. (c) Conformação de cone 1,2,3-alternado com substituição de rotulagem das unidades (A a F) pela numeração de posição (1 a 6) apresentada ao longo do texto.

A geometria do composto **1** na conformação de cone 1,2,3-alternado também foi otimizado (Figura 12c), o qual apresenta energia menor por aproximadamente 1,1 kcal.mol $^{-1}$  que a do cone 1,3,5-fechado. Isso está de acordo com o fato de que a conformação alternada ser mais estável é mais comumente encontrada em cristais de estruturas de calix[6]arenos

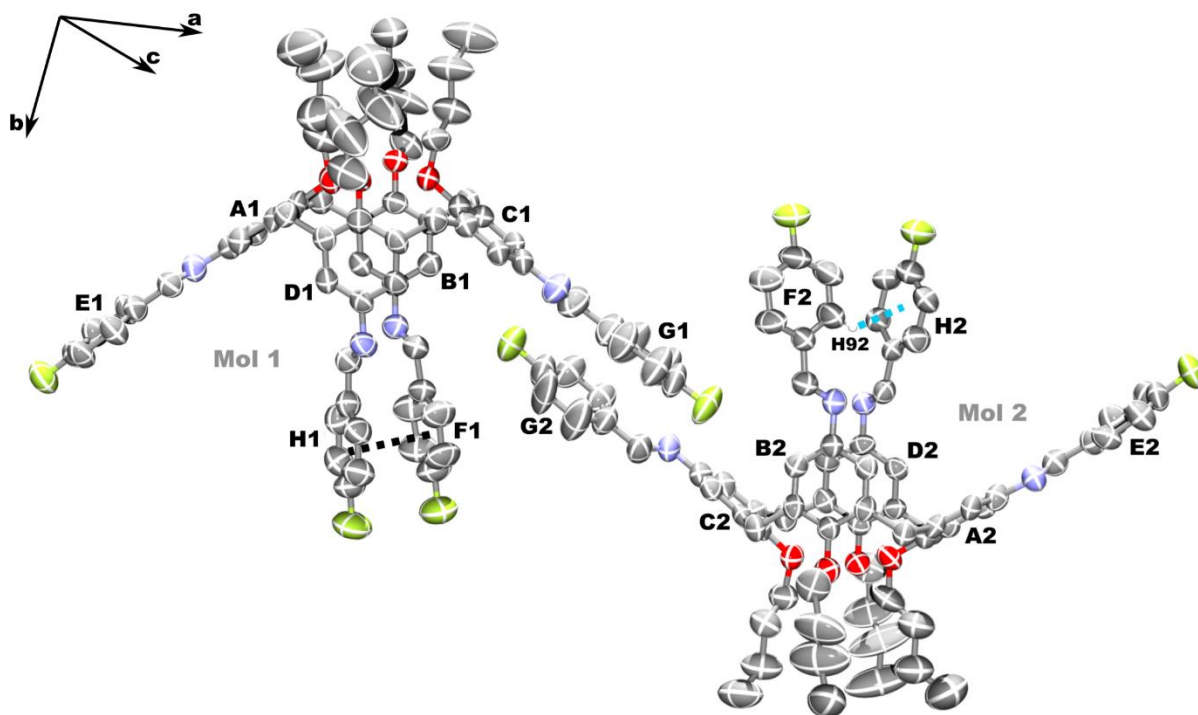
(DUYNHOVEN et al., 1994; LAWSON et al., 2009). Nesta conformação alternada, a estrutura **1** é estabilizada pelas mesmas duas interações  $\text{CH}\cdots\text{O}$  também encontradas no derivado relatado éster etílico, com dois grupos carboximetoxi de unidades nas posições 2 e 5 entrando na cavidade do cone. Além disso, a ligação de hidrogênio  $\text{OH}\cdots\text{O}$  clássica intramolecular também ocorre na conformação de cone 1,2,3-alternada otimizada. Porém, ela é estabelecida entre grupos de ácido de unidades nas posições 1 e 2, isto é, diferentes do que na conformação de cone 1,3,5-fechado, que envolve grupos ácidos nas posições 1 e 3 para estabelecer esta interação. Uma interação  $\text{OH}\cdots\pi$  entre o grupo ácido e dois carbonos fenílicos pertencentes a unidades alternadas nas posições 3 e 5 podem também ser descritas (distâncias  $\text{H}\cdots\text{Cg}(\text{C}=\text{C})$  e  $\text{O}\cdots\text{Cg}(\text{C}=\text{C})$  de 2,61 Å e 3,54 Å, e o ângulo  $\text{OH}\cdots\text{Cg}(\text{C}=\text{C})$  de 159°). Nestas ligações de hidrogênio,  $\text{OH}\cdots\text{O}$  e  $\text{OH}\cdots\pi$ , os grupos doadores ácidos estão nas posições 2 e 5, respectivamente, pertencentes, portanto, aos dois grupos carboximetoxi incorporados na cavidade do cone. Desta forma, existem apenas quatro grupos de ácidos livres na conformação de cone 1,2,3-alternada de menor energia, como os grupos de ácido nas posições 3 e 4 ou 1 e 6, as quais, por exemplo, poderiam se ligar a um íon metálico, e que estão apontados para lados opostos da estrutura do calix[6]areno. Em contraste, a conformação de cone 1,3,5-fechado tem cinco grupos ácidos livres apontando para o mesmo lado do plano basal do calix[6]areno.

#### 4.2. Tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno (**2**)

Um novo iminecalix[4]areno foi cristalizado no grupo espacial  $P2_1$  utilizando DMF como solvente. O composto **2** cristalizou com duas moléculas na unidade assimétrica (Figura 13), onde a molécula 1 apresentou anéis fenílicos halogenados paralelos (anéis F1 e H1), enquanto a molécula 2 apresentou anéis fenílicos halogenados antiparalelos (anéis F2 e H2), em seus substituintes da coroa superior.

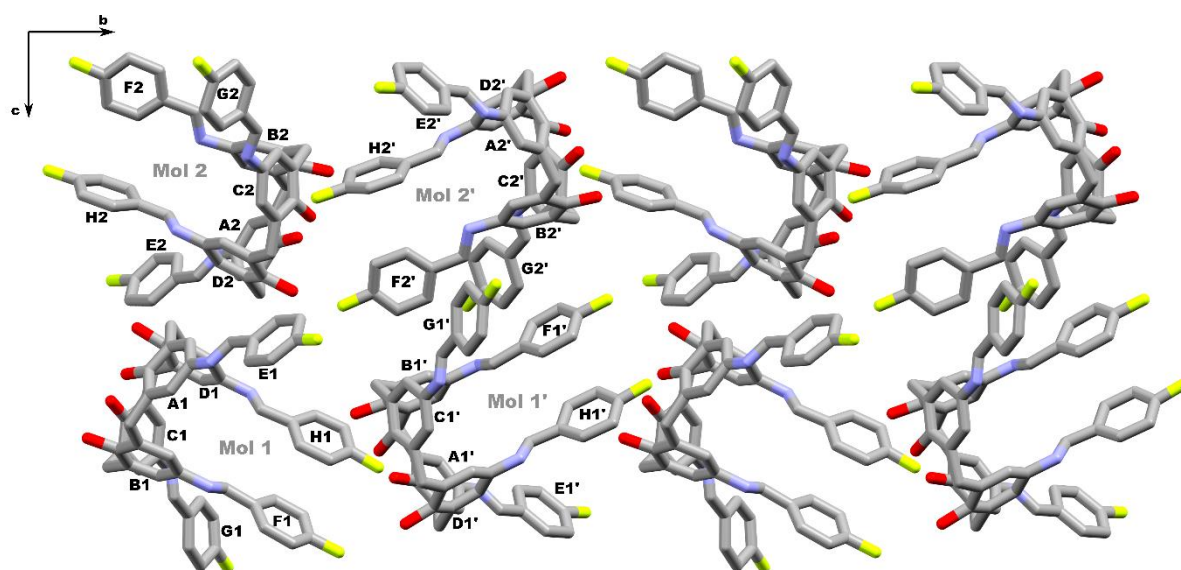
Essa conformação incomum do cone pinçado é estabilizada pelas interações intramoleculares  $\pi\cdots\pi$  entre os anéis fenílicos paralelos na molécula 1 e pela interação  $\text{CH}\cdots\pi$  entre os anéis antiparalelos da molécula 2. Estas interações intramoleculares,  $\text{Cg}(\text{F1})\cdots\text{Cg}(\text{H1})$  e  $\text{CH92}\cdots\text{Cg}(\text{H2})$ , com distâncias de 3,951(2) Å e 2,84 Å, respectivamente, direcionam os dois substituintes da coroa superior para o centro da cavidade, deixando ambas moléculas pertencentes à unidade assimétrica com conformações de cone pinçado. Dois iminecalix[4]arenos já foram determinados obtendo-se cristais e volumes semelhantes, além de mesma simetria de rede. Esses compostos adotaram uma conformação de cone fortemente

pinçado devido a dois substituintes da coroa superior apontando para a cavidade aromática por meio da interação intramolecular  $\pi\cdots\pi$  dos anéis fenílicos, enquanto os outros dois substituintes apontando para fora da cavidade (SILVA et al., 2016).



**Figura 13** – Duas moléculas da unidade assimétrica do tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno (elipsóides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). A interação envolvendo sistemas  $\pi$  é representado por linha tracejada em preto, enquanto a ligação de hidrogênio é representada por linha tracejada de azul. Os demais H ligados a C são omitidos e a marcação dos anéis é exibida para maior clareza da descrição estrutural.

O empacotamento molecular do composto **2** apresentou uma estrutura em camadas (Figura 14). As moléculas do iminecalix[4]areno são arranjadas lado a lado em camadas por interações intermoleculares com arranjo cauda-cabeça. Na primeira camada estão presentes as moléculas 1 e sua forma alternada por simetria rototranslacional de segunda ordem (molécula 1') em mesma direção cristalográfica. A segunda camada é constituída por moléculas 2 e sua forma alternada (molécula 2') em mesma direção cristalográfica, porém, oposta à direção da primeira camada. Esta estrutura de empacotamento, com moléculas alternadas em mesma camada e camadas com direções cristalográficas opostas, é estabilizada tanto por interações intermoleculares  $\text{CH}\cdots\pi$  presentes em mesma camada quanto por interações intermoleculares  $\text{CH}\cdots\pi$  e  $\pi\cdots\pi$  entre camadas diferentes, conduzindo o conjunto de moléculas ao empacotamento encontrado.



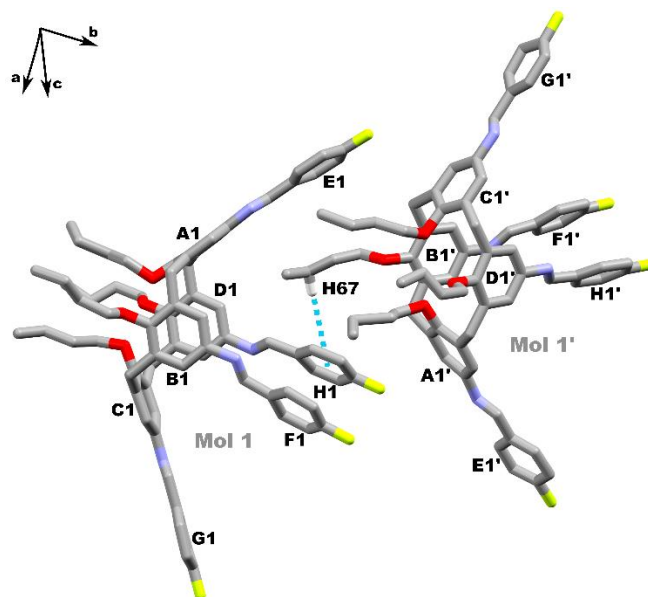
**Figura 14** – Empacotamento do tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno em camadas destacando o comportamento alternado das moléculas 1 e 2 perfazendo a primeira e segunda camada, respectivamente. A cauda butil de cada molécula do empacotamento foi omitida para maior clareza. As interações intermoleculares presentes estão apresentadas nas próximas figuras.

A interação intermolecular  $\text{CH}\cdots\pi$  [ $\text{CH67}\cdots\text{Cg}(\text{H1})$ ] presente entre o anel fenílico da molécula 1 e o hidrogênio de sua conformação alternada (molécula 1'), com distância de 2,83 Å e ângulo de 159°, é responsável pelo arranjo molecular da primeira camada (Figura 15). Esta mesma interação intermolecular ocorre por toda extensão da primeira camada. Todas as medidas de interações intermoleculares não covalentes presentes no empacotamento do composto 2 estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3** – Geometria de interações no tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno.

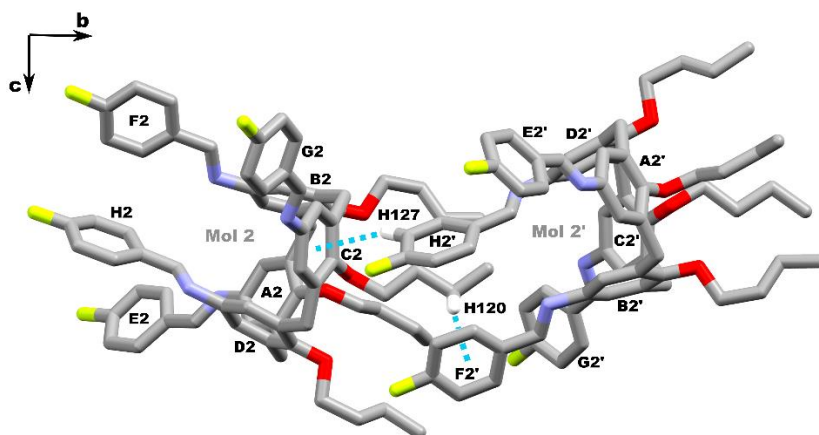
| Ligação                                 | D–H/Å | H $\cdots$ A/Å | D $\cdots$ A/Å | D–H $\cdots$ A/° |
|---|-------|----------------|----------------|------------------|
| C34–H67 $\cdots$ Cg(H1) <sup>i</sup>    | 0,97  | 2,83           | 3,897(2)       | 159              |
| C72–H17 $\cdots$ Cg(D2) <sup>ii</sup>   | 0,97  | 2,97           | 3,905(2)       | 162              |
| C93–H92 $\cdots$ Cg(H2)                 | 0,93  | 2,84           | 3,568(2)       | 136              |
| C95–H93 $\cdots$ N2 <sup>iii</sup>      | 0,93  | 2,83           | 3,588(2)       | 139              |
| C97–H95 $\cdots$ FG1 <sup>iv</sup>      | 0,93  | 2,64           | 3,319(2)       | 130              |
| C104–H98 $\cdots$ FF1 <sup>viii</sup>   | 0,97  | 2,82           | 3,243(2)       | 107              |
| C124–H120 $\cdots$ Cg(F2') <sup>v</sup> | 0,97  | 2,85           | 3,801(2)       | 166              |
| C128–H127 $\cdots$ Cg(C2) <sup>v</sup>  | 0,93  | 2,39           | 3,668(2)       | 158              |
| Cg(F1) $\cdots$ Cg(H1)                  | -     | -              | 3,951(2)       | -                |
| Cg(G1) $\cdots$ Cg(G2) <sup>iv</sup>    | -     | -              | 3,711(2)       | -                |

Operadores de simetria: <sup>i</sup>3 - x, 1/2 + y, 1 - z; <sup>ii</sup>1 + x, -1 + y, -1 + z; <sup>iii</sup>1 + x, -1 + y, z; <sup>iv</sup>2 + x, -1 + y, z;  
<sup>v</sup>1 - x, 1/2 + y, 2 - z.



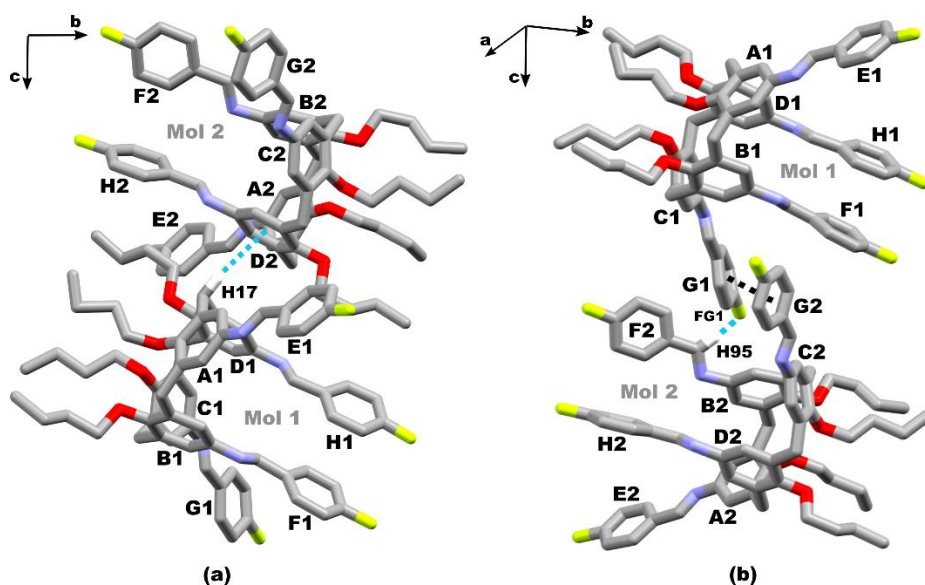
**Figura 15** – Molécula 1 e sua conformação alternada (molécula 1') destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano, na formação da primeira camada.

Na segunda camada estão presentes duas interações intermoleculares  $\text{CH}\cdots\pi$ . Uma das interações ocorre entre o anel fenílico da molécula 2 e o hidrogênio de sua conformação alternada (molécula 2'),  $\text{CH127}\cdots\text{Cg}(\text{C2})$ , com distância e ângulo de 2,39 Å e  $158^\circ$ , e a outra interação ocorre entre o anel fenílico da molécula 2' e o hidrogênio da molécula 2,  $\text{CH120}\cdots\text{Cg}(\text{F2}')$ , com distância e ângulo de 2,85 Å e  $166^\circ$ . Estas ligações de hidrogênio são responsáveis pela disposição molecular na segunda camada (Figura 16). Esta mesma interação intermolecular ocorre por toda extensão da segunda camada por simetria, e também, em direção oposta à primeira camada.



**Figura 16** – Molécula 2 e sua conformação alternada (molécula 2') destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano, na formação da segunda camada.

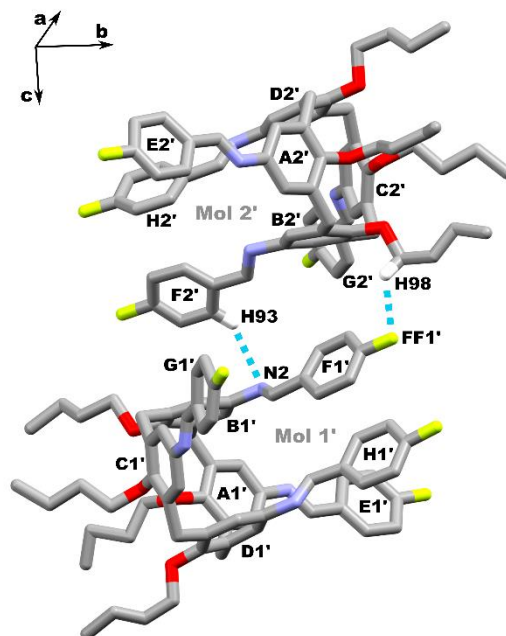
As duas camadas descritas apresentam entre si cinco interações intermoleculares relevantes, sendo destas, quatro interações  $\text{CH}\cdots\pi$  e uma  $\pi\cdots\pi$ , conduzindo ao empilhamento das mesmas no empacotamento do composto **2**. Três das interações existentes entre a primeira e segunda camada ocorrem entre a molécula 1 da primeira camada e a molécula 2 da segunda camada (Figura 17). No empilhamento da molécula 2 na molécula 1 ocorre uma interação entre o anel fenílico da molécula 2 e o hidrogênio da molécula 1,  $\text{CH17}\cdots\text{Cg(D2)}$ , com distância e ângulo de 2,97 Å e 162°. No empilhamento da molécula 1 na molécula 2 ocorrem duas interações, uma delas entre o flúor da molécula 1 e o hidrogênio da molécula 2,  $\text{CH95}\cdots\text{FG1}$ , com distância e ângulo de 2,64 Å e 130°, e a outra interação ocorre entre anéis fenílicos das moléculas 1 e 2,  $\text{Cg(G1)}\cdots\text{Cg(G2)}$ , com distância de 3,711(2) Å.



**Figura 17** – Interações intermoleculares entre camadas com (a) o empilhamento da molécula 2 sobre a molécula 1 destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano, e (b) o empilhamento da molécula 1 na molécula 2 destacando a ligação de hidrogênio representada por linha tracejada de ciano e a interação envolvendo sistemas  $\pi$  representado por linha tracejada em preto.

As outras duas interações existentes entre a primeira e segunda camada ocorrem entre a molécula 1' da primeira camada e a molécula 2' da segunda camada (Figura 18). No empilhamento da molécula 2' na molécula 1' ocorrem duas interações, uma delas entre o flúor da molécula 1' e o hidrogênio da molécula 2',  $\text{CH98}\cdots\text{FF1}'$ , com distância e ângulos de 2,82 Å e 107°, e a outra interação ocorre entre o nitrogênio da molécula 1' e o hidrogênio da molécula 2',  $\text{CH93}\cdots\text{N2}$ , com distância e ângulos de 2,83 Å e 139°.

Estas mesmas interações intermoleculares ocorrem no empilhamento da molécula 1' na molécula 2' por simetria.



**Figura 18** – Interações intermoleculares entre camadas com o empilhamento da molécula 2' na molécula 1' destacando as ligações de hidrogênio representadas por linhas tracejadas de ciano.

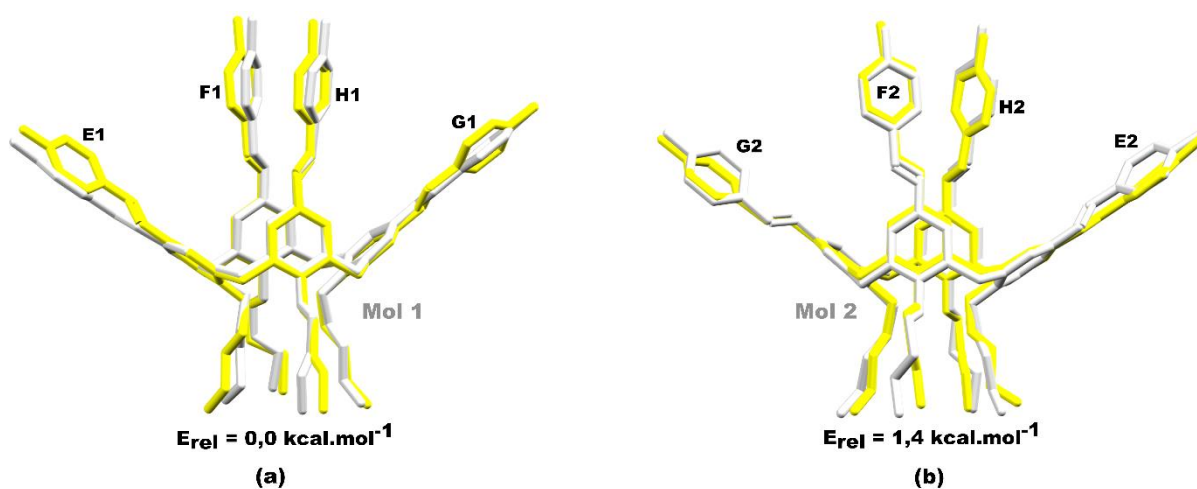
As interações não covalentes presentes no composto **2** são responsáveis pela estabilidade da conformação molecular encontrada na unidade assimétrica e seu empacotamento. Além de estabilizar a conformação de iminecalix[4]arenos, as interações  $\pi \cdots \pi$  também são importantes no reconhecimento de moléculas hóspedes, como ocorre no calix[4]areno funcionalizado com benzimidazol usado como receptores para moléculas de trinitrotolueno (KANDPAL et al., 2013).

Compostos de iminecalix[4]arenos também demonstraram aplicação biológica devido às interações intramoleculares presentes e conformação de cone pinçado. Doze compostos, dentre estes seis iminecalix[4]arenos, incluindo o composto **2**, foram avaliados quanto sua concentração mínima inibitória (CMI), em  $\text{mmol.L}^{-1}$ , na inibição de seis diferentes cepas de fungos do gênero *Candida*. Essa propriedade antifúngica permitiu estabelecer uma relação estrutura-atividade na perspectiva de melhorar o perfil de inibição de fungos por meio da utilização de iminecalix[4]arenos (SILVA et al., 2016).

Os estudos teóricos por meio de cálculos de energia, *single point* e otimização de geometria foram realizados para as moléculas do composto **2**, as quais mantiveram suas

conformações de cone pinçado, considerando as moléculas no vácuo. Os parâmetros geométricos otimizados por DFT das duas moléculas da unidade assimétrica apresentaram variação do mínimo de energia relativa igual a 1,4 kcal.mol<sup>-1</sup> (Figura 19). Esta baixa diferença de energia justifica, por interações intramoleculares, a coexistência das duas conformações moleculares encontradas. Devido a livre rotação dos grupos aminobenzilidenos da coroa superior deste calixareno, estes demonstram estabilidade conformacional tanto por interações  $\pi\cdots\pi$  quanto por interações CH $\cdots\pi$  intramoleculares entre os anéis fenílicos.

A geometria otimizada da molécula 1, a qual apresenta menor energia, também é estabilizada pela interações  $\pi\cdots\pi$  dos anéis fenílicos halogenados paralelos (anéis F1 e H1), mostrando concordância com a geometria experimental, com RMSD para os átomos não hidrogenóides de 0,299 Å. Da mesma forma, a otimização da molécula 2, que possui maior energia, também é estabilizada pela interações CH $\cdots\pi$  dos anéis fenílicos halogenados antiparalelos (anéis F2 e H2), em concordância com a geometria experimental, com RMSD para os átomos não hidrogenóides de 0,395 Å.



**Figura 19** – Sobreposição molecular entre a conformação teórica (cinza) e experimental (amarelo) para a (a) molécula 1 e (b) molécula 2 do tetra-*p*-flúor-aminobenzilideno-tetra-butoxicalix[4]areno. Todos os H ligados a C são omitidos para maior clareza.

### 4.3. Complexos tetra(carboximetoxi)calix[4]areno-metais

O tetra(carboximetoxi)calix[4]areno (H<sub>4</sub>L) foi o ligante utilizado na formação dos complexos com bário, cobre e zinco. Este composto de partida H<sub>4</sub>L de fórmula molecular C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub>, após ser fornecido pelo GEQOB, teve sua estrutura confirmada por espectrometria

de massas e análise elementar como um ligante monossódico. O espectro de massas para caracterização do calixareno ligante H<sub>4</sub>L foi obtido por ESI no modo positivo, contendo 1 Na<sup>+</sup> e 1 H<sub>4</sub>L indicado pela presença do sinal intenso com *m/z* 679 (Figura 20). O resultado para a análise elementar também confirmou a caracterização do ligante monossódico, pois foram obtidos valores equivalentes nos percentuais encontrado e calculado de carbono e hidrogênio [% Encontrado (% Calc.) para C<sub>36</sub>H<sub>31</sub>NaO<sub>12</sub> (MM = 678,61)]: C, 63,53 (63,72); H, 4,64 (4,60).

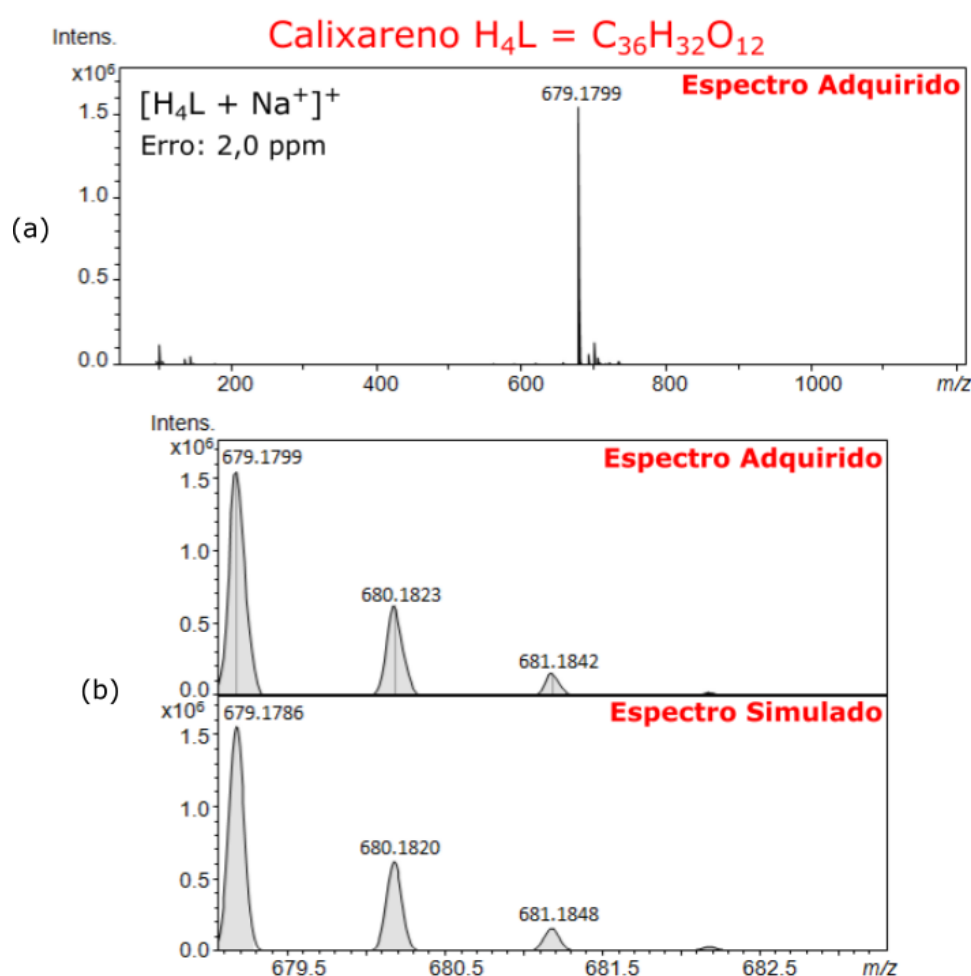
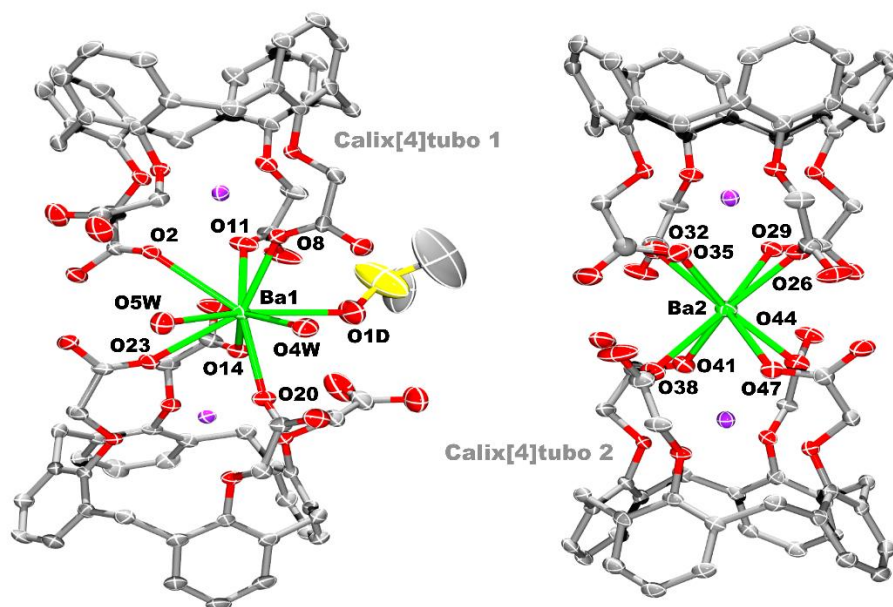


Figura 20 – (a) Espectro de massas ESI(+) e (b) extensão do espectro para o ligante H<sub>4</sub>L.

#### 4.3.1. Complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (3)

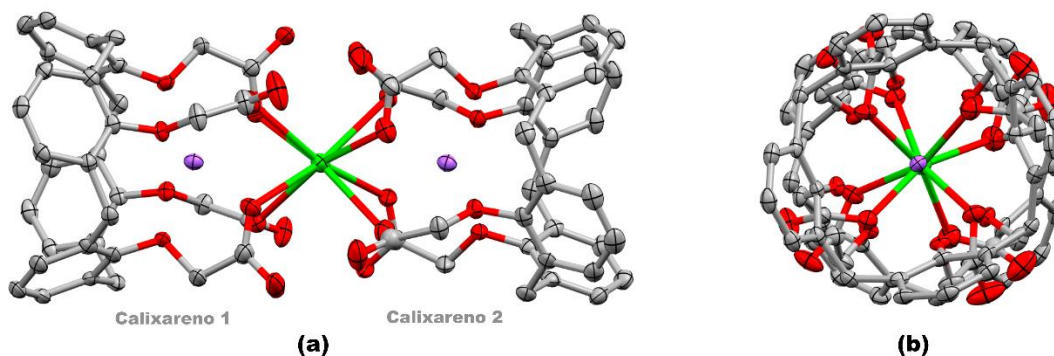
Uma nova estrutura de calix[4]areno foi cristalizada no grupo espacial P $\bar{1}$  utilizando DMSO como solvente. O composto **3** cristalizou com dois ligantes H<sub>4</sub>L na unidade assimétrica (Figura 21). O calix[4]tubo 1 é constituído por duas moléculas de calixarenos coordenadas a um bário pelos oxigênios carboxílicos (O2, O8, O11, O14, O20 e O23) e a dois sódios, além de

duas moléculas de água e uma de DMSO, coordenadas pelos oxigênios (O4W, O5W e O1D, respectivamente). O calix[4]tubo 2 apresenta duas moléculas de calixarenos coordenadas a um bário pelos oxigênios carboxílicos (O26, O29, O32, O35, O38, O41, O44 e O47).



**Figura 21** – Duas moléculas da unidade assimétrica do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As interações envolvendo os oxigênios rotulados e o bário estão representadas por linha verde. Quatro moléculas de DMSO, seis moléculas de água e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza dos calix[4]tubos.

Nestes calix[4]tubos pode ser observado duas formas diferentes de coordenação do metal bário. O calix[4]tubo 1 apresentou uma estrutura de nanotubo torcido uma vez que o bário coordenou três moléculas de solvente, deixando os calixarenos com suas cavidades deslocadas quanto à formação do nanotubo com o bário. Diferentemente do calix[4]tubo 1, o calix[4]tubo 2 apresentou uma estrutura tubular onde as duas cavidades dos calixarenos são direcionadas ao metal bário e coordenadas por oito oxigênios carboxílicos na formação do calix[4]tubo (Figura 22). O nanotubo do calix[4]tubo 2 apresenta 17,867(5) Å de comprimento e diâmetros de cavidade de 9,022(3) Å para o calixareno 1 e de 9,129(24) Å para o calixareno 2. A dimerização cauda-a-cauda do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno já foi relatada encapsulando três íons de sódio em nanotubo com comprimento e diâmetro de 17,57 Å e 9,21 Å, respectivamente (MARTINS et al., 2016).



**Figura 22** – Projeções (a) lateral e (b) superior da conformação tubular do calix[4]tubo 2 na estrutura cristalina do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza dos calix[4]tubos.

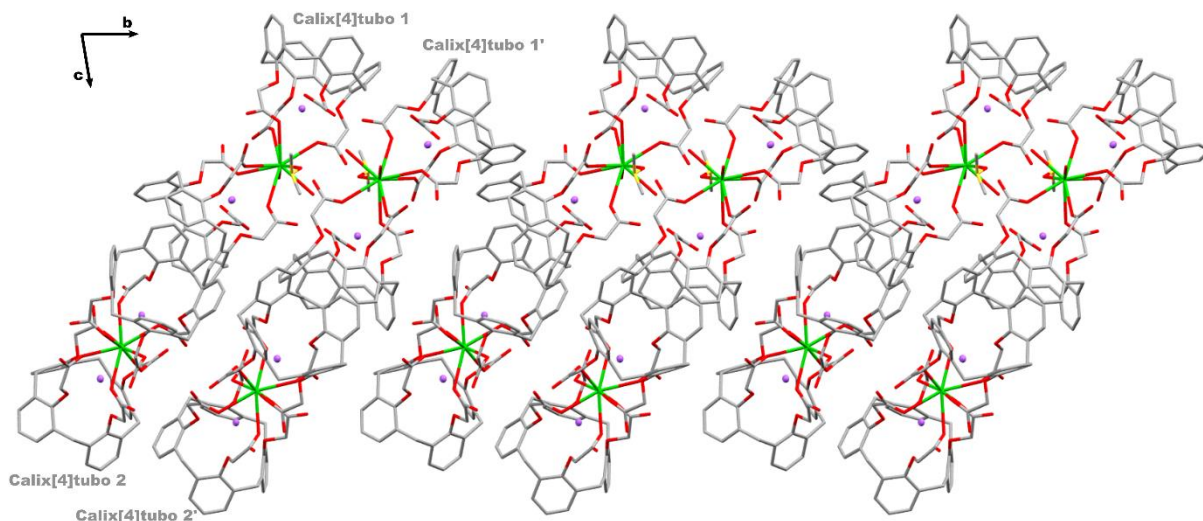
O tetra(carboximetoxi)calix[4]areno demonstra seletividade na coordenação com bário com potencial aplicação ambiental na remoção de metais pesados. O bário é um metal alcalino terroso situado no 6º período e de raio atômico 2,17 Å. No calix[4]tubo 1 o bário apresenta número de coordenação 9 e geometria prismática trigonal tri-encapada, enquanto que no calix[4]tubo 2 o bário apresenta número de coordenação 8 e geometria antiprismática quadrada. Na tabela 4 estão apresentados os comprimentos das interações entre os oxigênios dos calixarenos e dos solventes na coordenação ao bário nos calix[4]tubos 1 e 2 do composto **3**.

**Tabela 4** – Medidas de interações na coordenação do bário no composto **3**.

| Interação Calix[4]tubo 1 | Comprimento (Å) | Interação Calix[4]tubo 2 | Comprimento (Å) |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| O2...Ba1                 | 2,901(7)        | O26...Ba2                | 2,702(7)        |
| O8...Ba1                 | 2,811(2)        | O29...Ba2                | 2,729(2)        |
| O11...Ba1                | 2,864(8)        | O32...Ba2                | 2,687(7)        |
| O14...Ba1                | 2,931(2)        | O35...Ba2                | 2,721(9)        |
| O20...Ba1                | 2,800(6)        | O38...Ba2                | 2,772(2)        |
| O23...Ba1                | 2,876(9)        | O41...Ba2                | 2,689(7)        |
| O1D...Ba1                | 2,791(9)        | O44...Ba2                | 2,707(8)        |
| O4W...Ba1                | 2,757(8)        | O47...Ba2                | 2,732(6)        |
| O5W...Ba1                | 2,815(9)        | -                        | -               |

O empacotamento molecular do composto **3** apresentou uma estrutura em camadas (Figura 23). As moléculas dos calix[4]tubos são arranjadas lado a lado em camadas. Na primeira camada estão presentes o calix[4]tubo 1 e sua forma alternada (calix[4]tubo 1') em mesma direção cristalográfica. A segunda camada é constituída pelo

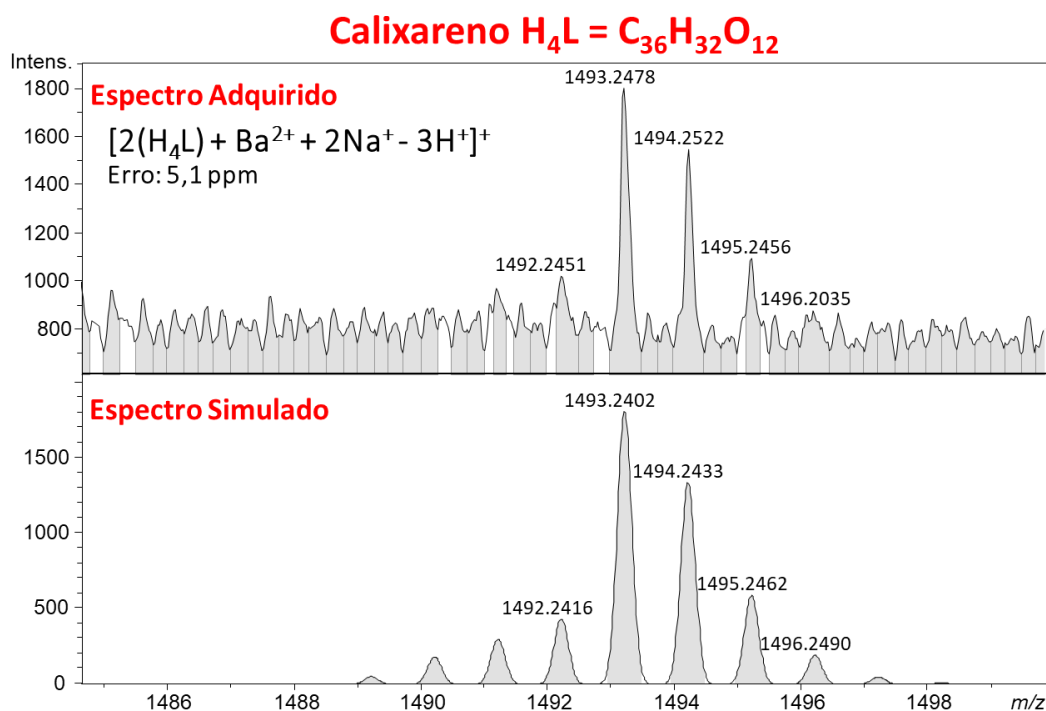
calix[4]tubo 2 e sua forma alternada (calix[4]tubo 2') também em mesma direção cristalográfica. Esta estrutura de empacotamento, com moléculas alternadas em mesma camada, é estabilizada tanto por interações intermoleculares  $\text{CH}\cdots\pi$  quanto ligações de hidrogênio presentes em mesma camada, conduzindo o conjunto de moléculas ao empacotamento encontrado.



**Figura 23** – Empacotamento do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio em camadas, destacando o comportamento alternado dos calix[4]tubos 1 e 2 perfazendo a primeira e segunda camada, respectivamente. Quatro moléculas de DMSO, seis moléculas de água e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio são omitidas para maior clareza do calix[4]tubo.

Chinta et al. (2012) determinaram estruturas com íons bário coordenados a calix[4]arenos e as avaliaram quanto à aspectos de geometria de coordenação, mobilidade conformacional dos braços e da plataforma calix[4]areno. Calix[4]tubos de íons bário e seus derivados podem ser úteis no estudo conformacional destas estruturas para possíveis aplicações ambientais.

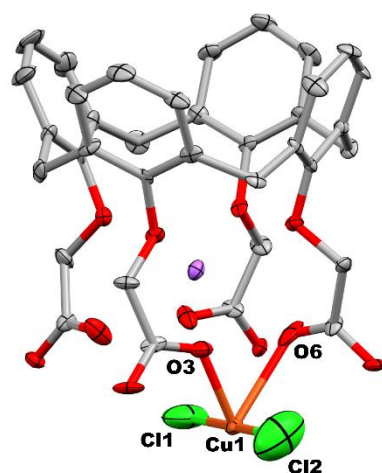
O composto **3** foi analisado por ESI-MS no modo positivo e o calixareno ligante  $\text{H}_4\text{L}$  reagindo com três desprotonações nos grupos carboxilatos. Portanto, houve a caracterização do complexo contendo  $1 \text{ Ba}^{2+}$ ,  $2 \text{ Na}^+$  e  $2 \text{ H}_4\text{L}$  devido à presença do sinal intenso com  $m/z$  1493. Na Figura 24 contém o espectro de massas obtido para a confirmação do complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio.



**Figura 24** – Espectro de massas ESI(+) do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de bário e sódio (calix[4]tubo 2).

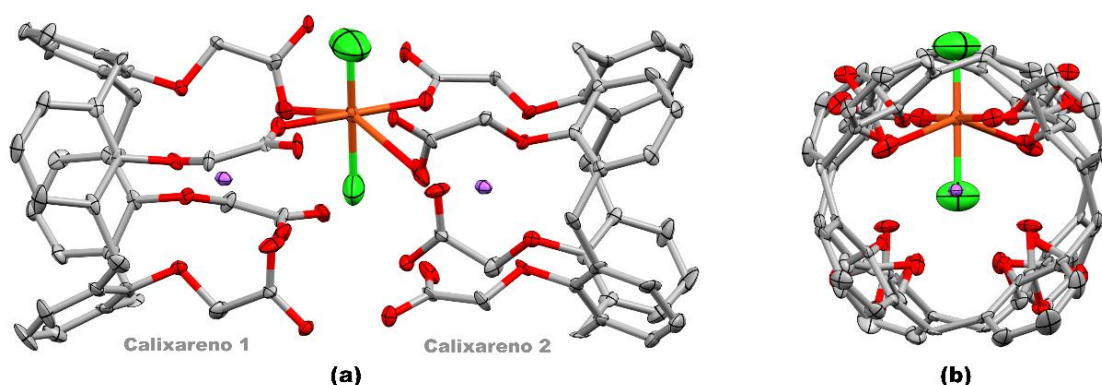
#### 4.3.2. Complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio (4)

O composto **4** cristalizou no grupo espacial  $P4_2bc$  utilizando DMSO como solvente. O novo complexo de calix[4]areno de cobre e sódio foi cristalizado com um complexo na unidade assimétrica (Figura 25). Este complexo é constituído por uma molécula de calixareno coordenada a um cobre pelos oxigênios carboxílicos (O3 e O6) e a um sódio. Dois átomos de cloro (Cl1 e Cl2) também são coordenados pelo cobre em um sistema cristalino tetragonal.



**Figura 25** – Molécula da unidade assimétrica do complexo de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio (elipsóides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). Uma molécula de DMSO e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza do complexo.

Nesta estrutura cristalina pode ser observada a coordenação do metal cobre em duas moléculas de calixarenos e dois cloros, formando um nanotubo. O complexo apresentou uma estrutura tubular onde as duas cavidades dos calixarenos são direcionadas ao metal cobre e coordenadas por dois oxigênios carboxílicos, de cada calixareno (Figura 26). O nanotubo do complexo apresenta comprimento de 17,897(5) Å e diâmetro de cavidade do calixareno de 8,646(2) Å.



**Figura 26** – Projeções (a) lateral e (b) superior da conformação tubular do complexo na estrutura cristalina do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio (elipsoides com probabilidade de 30% para átomos não hidrogenóides). As interações entre os oxigênios metoxi e o sódio foram omitidas para maior clareza dos complexos.

Conforme discutido para o composto **3**, onde o tetra(carboximetoxi)calix[4]areno demonstrou seletividade na coordenação com o metal bário, este calixareno também apresentou resultados satisfatórios na coordenação do metal cobre, reforçando a sua potencial aplicação ambiental pela seletividade na coordenação e remoção de metais pesados.

Novos derivados de calix[4]areno com ligantes doadores contendo fósforo já foram estudados para a coordenação de cobre. Este ligante é um tetrâmero cíclico capaz de coordenar quatro átomos de cobre em um único complexo (FLORIANI et al., 1989).

O cobre é um metal de transição situado no grupo 11 (1B) e no 4º período da classificação periódica dos elementos, e possui raio atômico igual a 1,28 Å. Neste complexo o cobre apresenta número de coordenação 6 e geometria octaédrica, a qual se torna favorável devido à afinidade eletrônica, ao raio do metal e à cavidade dos calixarenos ligantes. As ligações dos oxigênios (O3 e O6) com cobre se repetem por simetria para completar o octaedro. Estas ligações são maiores no plano axial comparado às ligações do plano equatorial devido ao efeito Jahn-Teller, que leva a distorção do

octaedro (diminuição da simetria) ocasionado pela redução da repulsão eletrônica ao longo do eixo  $z$ . Na tabela 5 estão apresentados os comprimentos das interações de coordenação do composto **4**.

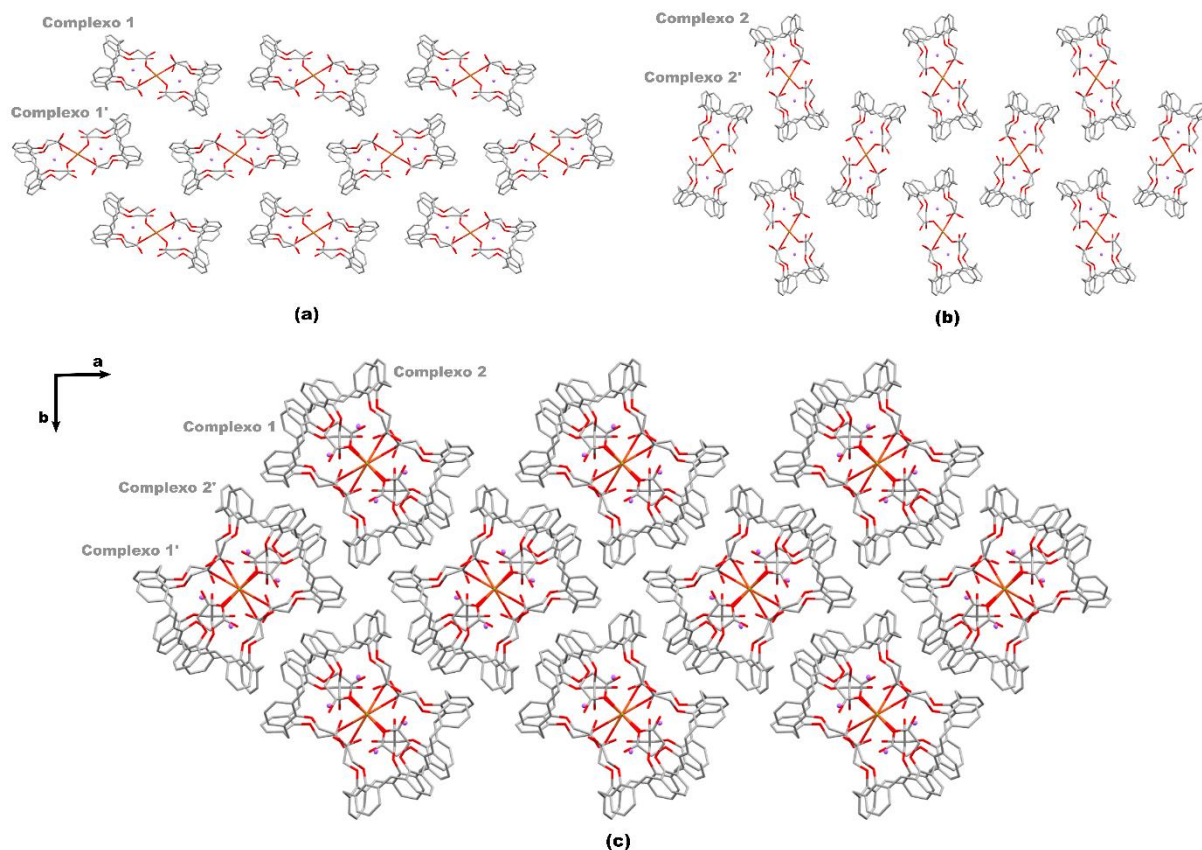
**Tabela 5** – Medidas de interações na coordenação do cobre no composto **4**.

| <b>Interação Complexo</b> | <b>Comprimento (Å)</b> |
|---------------------------|------------------------|
| O3...Cu1                  | 1,948(4)               |
| O3 <sup>i</sup> ...Cu1    | 1,948(4)               |
| O6...Cu1                  | 2,750(5)               |
| O6 <sup>i</sup> ...Cu1    | 2,750(5)               |
| Cl1...Cu1                 | 2,001(5)               |
| Cl2...Cu1                 | 1,834(4)               |

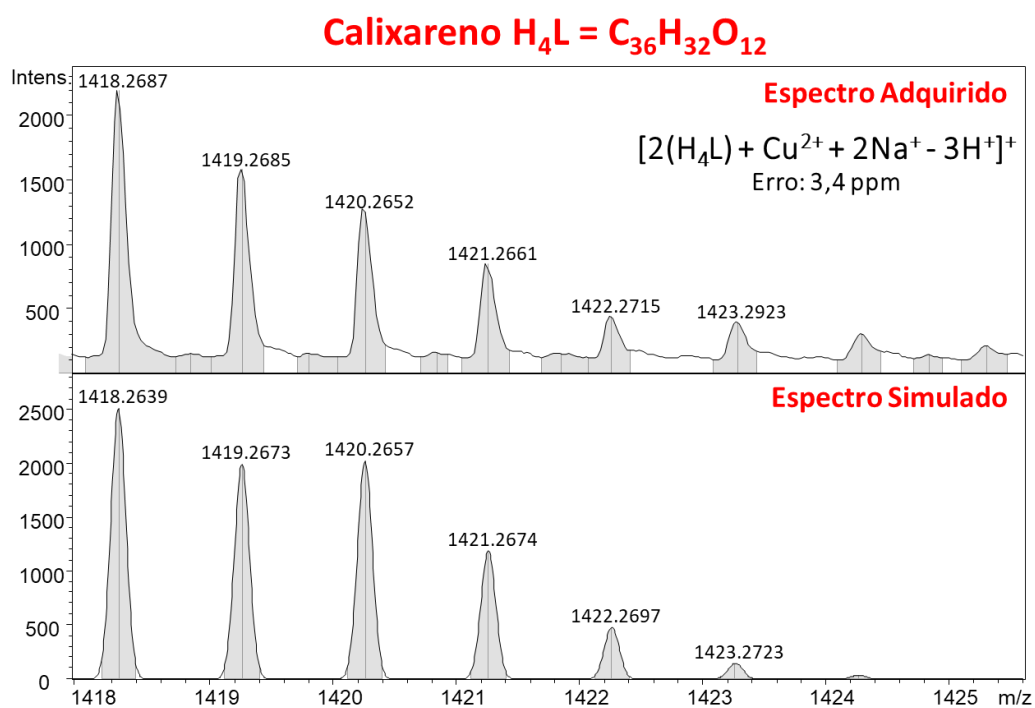
Operador de simetria: <sup>i</sup>1 - x, -y, z.

No empacotamento molecular do composto **4**, dois tipos de camadas foram encontradas contendo, em cada uma delas, nanotubos alternados dos complexos de calix[4]areno de cobre e sódio (Figura 27). A primeira camada é formada pelo complexo 1 e sua forma alternada (complexo 1') em mesma direção cristalográfica (Figura 27a). A segunda camada é formada pelo complexo 2 e sua forma alternada (complexo 2'), também em mesma direção cristalográfica, porém, em direção diferente da primeira camada (Figura 27b). No entanto, analisando a projeção destas camadas ao longo do eixo cristalográfico  $c$ , pode-se observar a sobreposição dos complexos 1 e 2, e dos complexos 1' e 2', periodicamente, por toda a estrutura cristalina (Figura 27c). Este empacotamento molecular é estabilizado por interações intermoleculares CH... $\pi$  dentro da mesma camada, e ligações de hidrogênio entre as camadas, orientando espacialmente as moléculas no empacotamento encontrado.

O composto **4** também foi analisado por ESI-MS no modo positivo e os ânions cloreto foram eliminados após ionização. O calixareno ligante H<sub>4</sub>L reagiu com três desprotonações nos grupos carboxilatos e a caracterização do complexo ocorreu com 1 Cu<sup>2+</sup>, 2 Na<sup>+</sup> e 2 H<sub>4</sub>L devido à presença do sinal intenso com  $m/z$  1418. Na Figura 28 contém o espectro de massas obtido para a confirmação do complexo tetra-(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio.



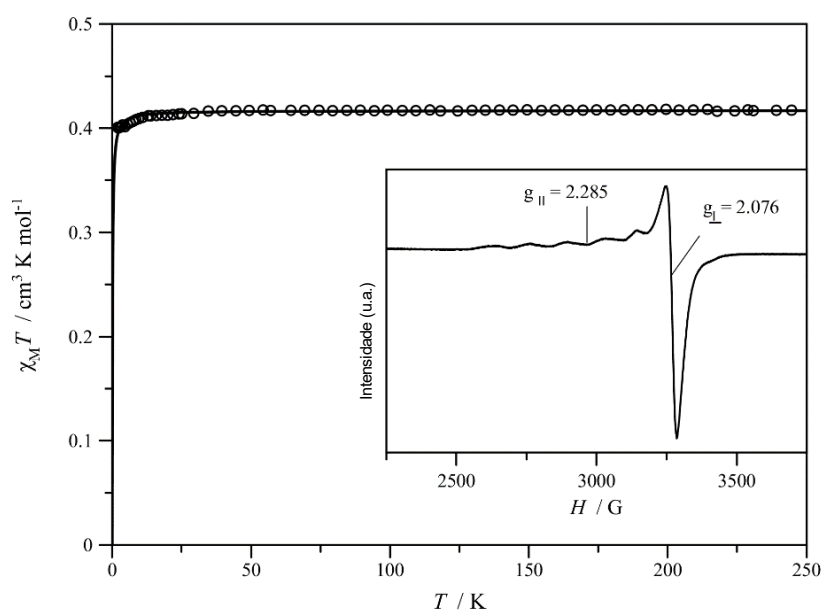
**Figura 27** – Empacotamento do complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio em camadas destacando o comportamento alternado dos (a) complexos 1 e 1' perfazendo a primeira camada, dos (b) complexos 2 e 2' na segunda camada e da (c) sobreposição das camadas na estrutura cristalina. Uma molécula de DMSO e as demais interações entre os oxigênios metoxi e o sódio são omitidas para maior clareza do complexo.



**Figura 28** – Espectro de massas ESI(+)- do tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de cobre e sódio.

Baseado na relevância das propriedades magnéticas de complexos de calixareno com cobre (PALACIOS et al., 2015), também foi investigado o  $\chi_M T$  versus o gráfico T [ $\chi_M$  é a suscetibilidade magnética pelo íon  $\text{Cu}^{2+}$ ] de **4**, como mostrado na Figura 29. Em temperatura ambiente,  $\chi_M T$  é igual a  $0,417 \text{ cm}^3 \cdot \text{K} \cdot \text{mol}^{-1}$ , um valor que é esperado para um dubleto de spin magneticamente isolado ( $\chi_M T = 0,413$  com  $S_{\text{Cu}} = 1/2$  e  $g_{\text{Cu}} = 2,10$ ). Após o resfriamento,  $\chi_M T$  segue a lei de Curie até 20 K e depois diminui ligeiramente para  $0,40 \text{ cm}^3 \cdot \text{K} \cdot \text{mol}^{-1}$  a 2,0 K. O parâmetro de Weiss na forma de  $(T - \theta)$  foi introduzido na equação da lei de Curie para o complexo de Cu(II) mononuclear para levar em consideração as interações magnéticas intermoleculares muito fracas, as quais são responsáveis pela pequena diminuição observada de  $\chi_M T$  em temperaturas muito baixas. Os parâmetros de melhor ajuste são  $g_{\text{Cu}} = 2,11$  e  $\theta = -0,116 \text{ K}$ .

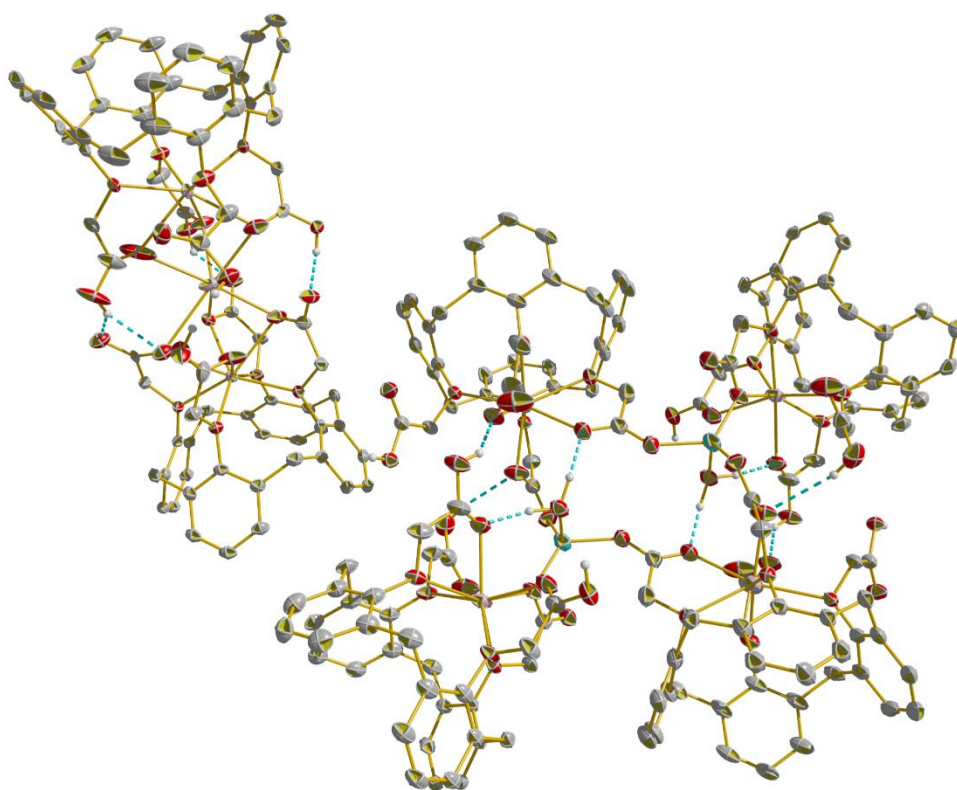
O espectro de EPR em banda X da amostra policristalina de **4** à temperatura ambiente é quase isotrópico com um sinal em  $g = 2,12$ . Em 4,0 K, este sinal é típico de um tripleto com uma divisão hiper fina em sete componentes nitidamente resolvidos na borda do campo baixo da transição  $\Delta M = 1$ , o sétimo aparecendo como um ombro no sinal em 3270 G. Os valores de  $g_{\parallel}$ ,  $g_{\perp}$  e  $A_{\parallel}$  são 2,285, 2,076 e 133 G, respectivamente. A sequência  $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2,0$  indica um estado fundamental principal de orbital  $d_{x^2-y^2}$  que está de acordo com a estrutura e o valor da separação pico a pico ( $A_{\parallel}$ ) está na faixa dos relatados para padrões hiper finos em outros complexos de cobre (II) estruturalmente caracterizados (WILKINSON et al., 2004).



**Figura 29** – Dependência térmica de  $\chi_M T$  para o complexo **4**. (○) experimental; (-) curva de melhor ajuste por meio da lei de Curie-Weiss. A inserção mostra o espectro de EPR em banda X da amostra policristalina a 4,0 K.

### 4.3.3. Complexo tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio (5)

A reação de sulfato de zinco e tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio em DMSO originou o composto **5**, com dois ligantes de calix[4]arenos tripróticos, dois monopróticos, duas águas, dois zínco e quatro íons de sódio. Portanto, um tetrâmero neutro de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio foi cristalizado no grupo espacial  $P\bar{1}$ . Curiosamente, um nanotubo de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio cristalizou junto com este tetrâmero de zinco (Figura 30).

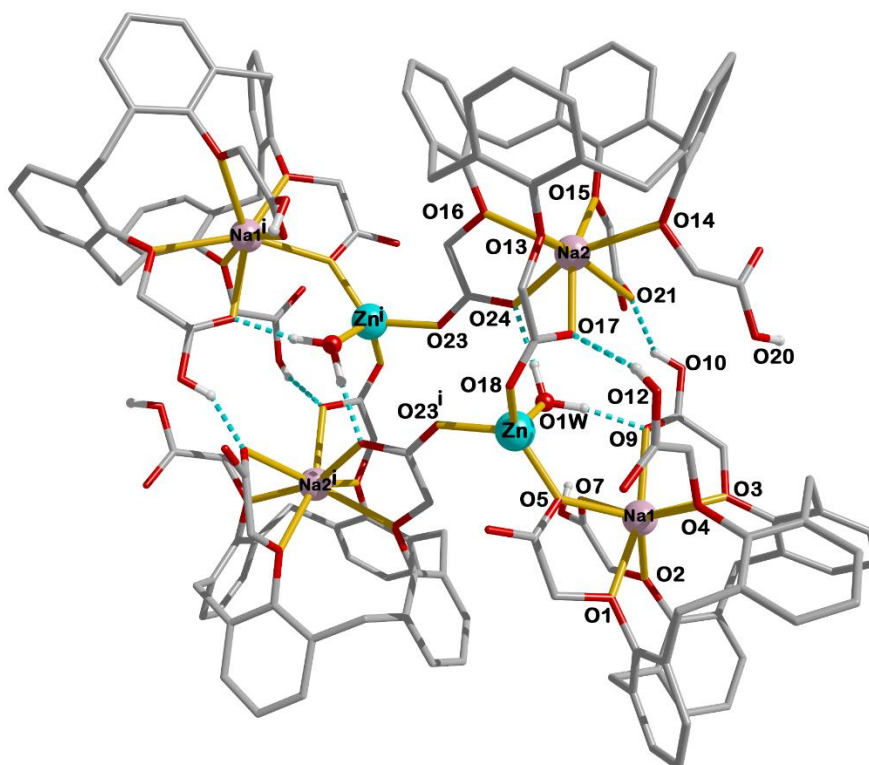


**Figura 30** – Elipsóides com probabilidade de 50% para átomos não hidrogenóides do tetrâmero (direita) e o nanotubo de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio co-cristalizado (esquerda). Os hidrogênios CH foram omitidos para maior clareza. Linhas tracejadas em ciano desenharam ligações de hidrogênio. No nanotubo de tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio estão presentes três grupos carboxilato, que formam ligações de hidrogênio carboxílicas de vedação. Dois outros grupos carboxílicos estão inclinados para fora da estrutura do nanotubo, que está presente com um ângulo de  $4,87(8)^\circ$  entre os planos basais médios do calixareno, sendo cada um definido como os quatro carbonos de metileno da coroa.

O composto **5** pode ser entendido como dois calix[4]tubos distorcidos compartilhando dois íons de zinco (Figura 31). Cada íon zinco é coordenado a três grupos carboxilato, sendo dois oxigênios carboxílicos de cada unidade de calixareno formando seu nanotubo (O5 e O18) e outro a partir do calix[4]tubo ligado ao centro de simetria relacionado (O23<sup>i</sup>, operador de simetria  $i: 2-x, 1-y, 2-z$ ). Este mesmo padrão de

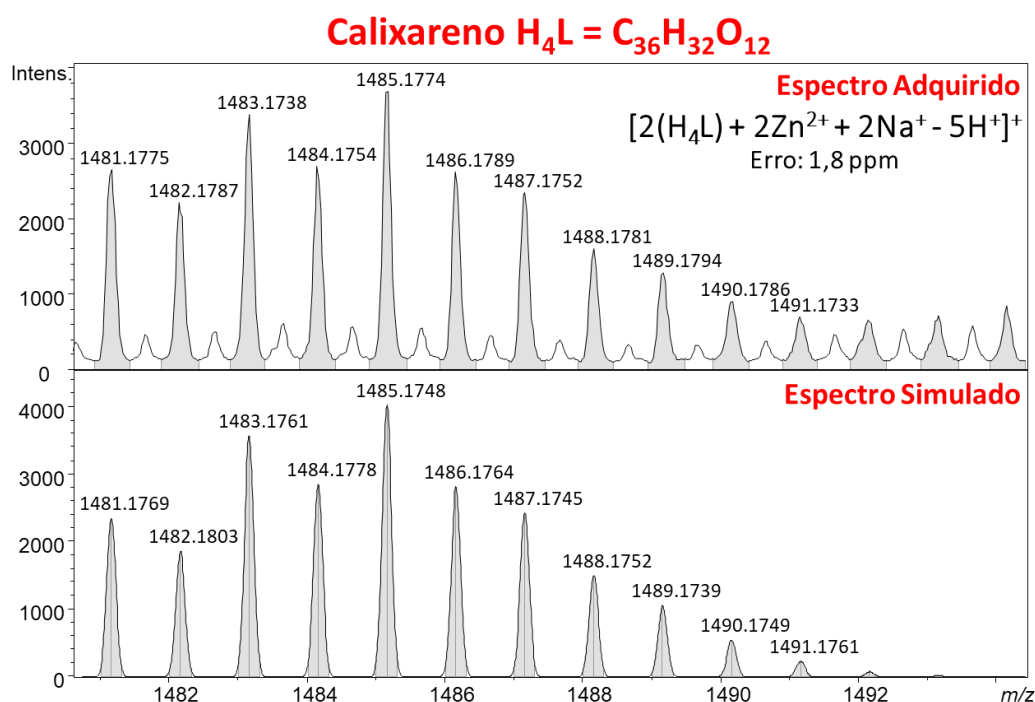
coordenação de zinco para grupos carboxilato também é visto na estrutura hexamérica a ser descrita em sequência. A coordenação tetraédrica de cada  $Zn^{2+}$  é completada por uma molécula de água. Há também um íon de sódio aprisionado na coroa estreita de cada unidade de calixareno, que é coordenado com os quatro oxigênios fenólicos (O1-O4 para Na1; O13-O16 para Na2) e três carboxílicos (O5, O7 e O9 para Na1; O17, O21 e O24 para Na2) em uma geometria prismática trigonal coberta.

A distorção do calix[4]tubo pode ser descrita pelo ângulo de  $54,67(12)^\circ$  entre os planos basais médios das unidades de calixarenos na formação de cada nanotubo, sendo cada plano basal definido pelos quatro carbonos metilênicos da coroa. Dois grupos carboxílicos não estão envolvidos à íons metálicos na ligação (aqueles contendo O12 e O20 na Figura 31). As ligações de hidrogênio também contribuem para a estabilização estrutural do tetrâmero. Existem duas ligações de hidrogênio de vedação entre grupos carboxílicos e carboxilatos (O10-H $\cdots$ O21 e O12-H $\cdots$ O17). A molécula de água coordenada ao  $Zn^{2+}$  também atua como doador nas ligações de hidrogênio para grupos carboxílicos e carboxilatos de diferentes unidades de calixarenos formando o mesmo nanotubo (O1W-H $\cdots$ O9 e O1W-H $\cdots$ O24).



**Figura 31** – Tetrâmero tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio. Linhas tracejadas em ciano representam as ligações de hidrogênio (operador de simetria *i*: 2-x, 1-y, 2-z).

Na caracterização por ESI(+)-MS, o tetrâmero é rompido com a ionização por eletrospray, conseqüentemente, cada um dos íons de zinco passa a ser coordenado por apenas duas unidades de calixarenos em vez de três na estrutura cristalina. Portanto, as duas moléculas de água são eliminadas de ambas as esferas de coordenação do zinco. Na Figura 32 contém o espectro de massas obtido no modo positivo para o complexo **5**.

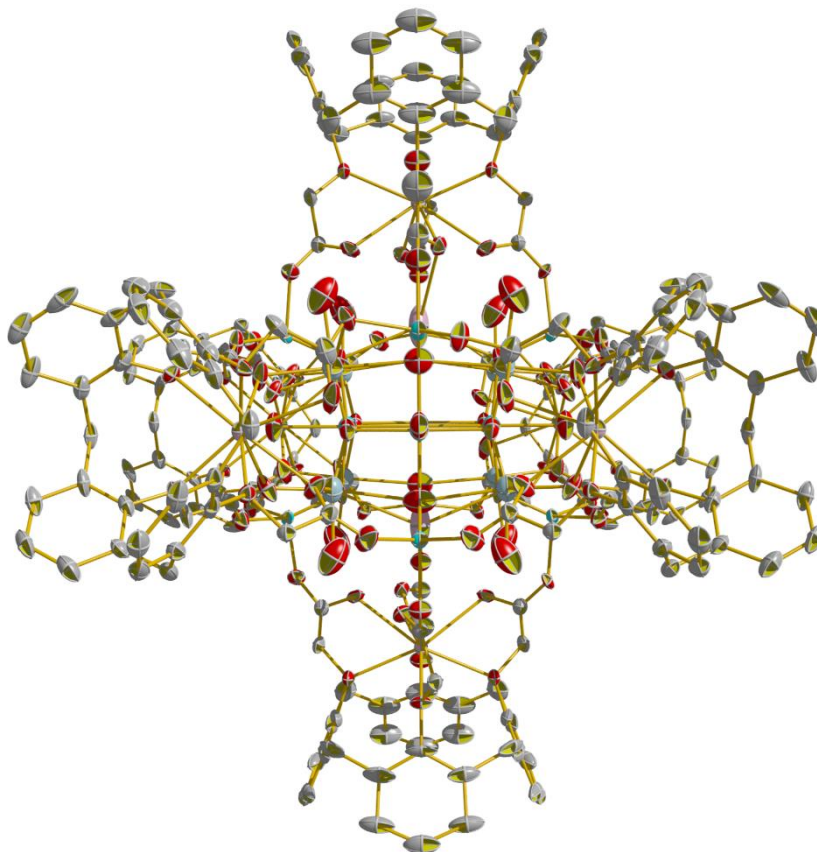


**Figura 32** – Espectro de massas ESI(+) do tetrâmero tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio.

#### 4.3.4. Complexo hexamérico tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de zinco e sódio (**6**)

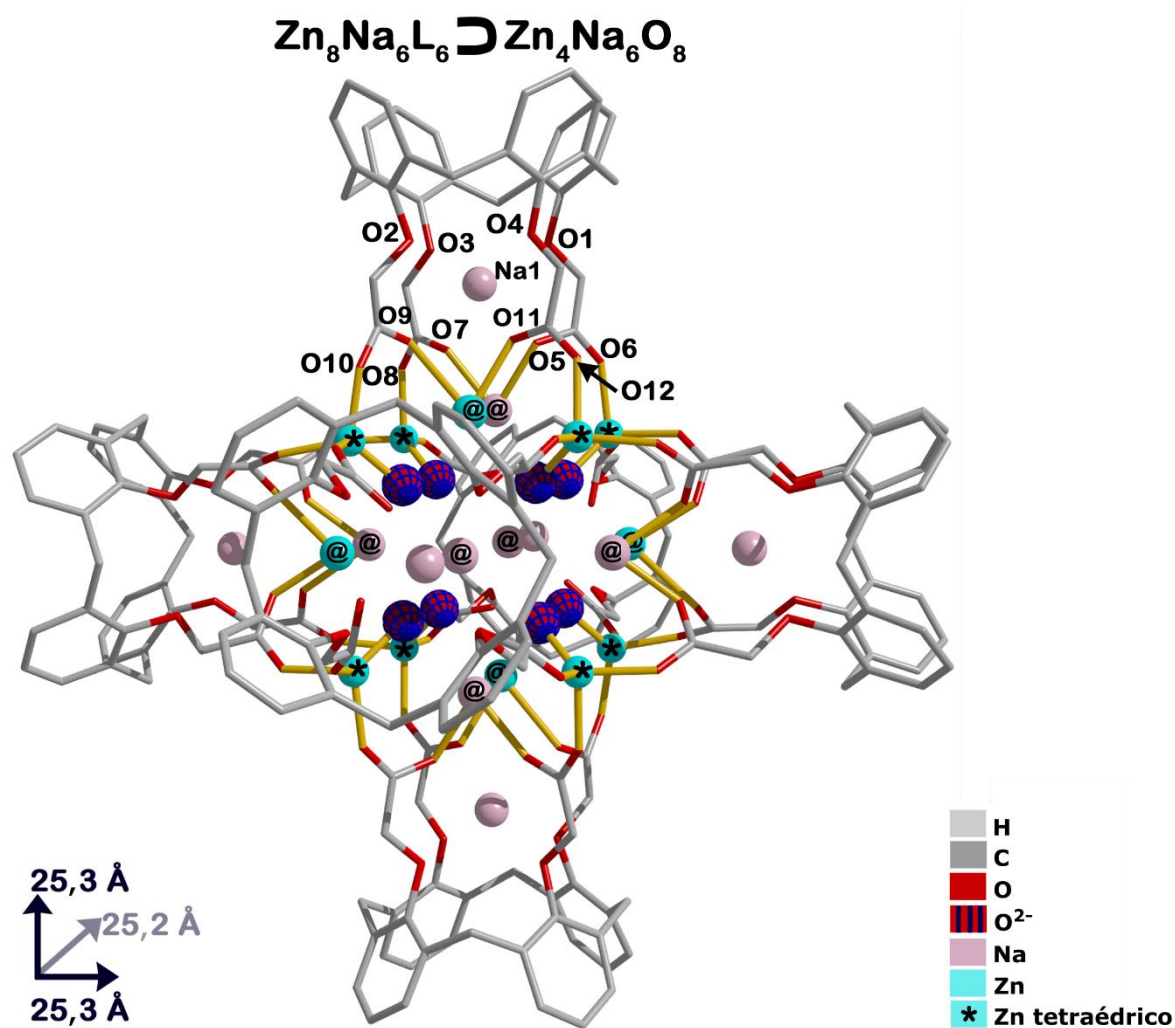
Quando o sal de acetato de zinco é usado na reação com o ligante de partida tetra(carboximetoxi)calix[4]areno de sódio, após suplemento de  $Na^+$ , a coordenação octaédrica hexamérica do composto **6** foi formada com  $16 Zn^{2+}$ ,  $12 Na^+$ ,  $8 O^{2-}$ ,  $4 OH^-$ ,  $13$  água e  $6$  ligantes desprotonados ( $L^4-$ ), cristalizando no grupo espacial Ibam (Figura 33). De fato, o sal de zinco desempenhou um papel crítico na formação do composto hexamérico. O acetato de zinco é um sal básico, portanto, na presença de água, o acetato sofre hidrólise, resultando em uma solução básica. Nesse caso, os íons hidróxido são coordenados com os íons tetraédricos de zinco em vez de água, como no caso do

tetrâmero **5**. Em seguida, os íons hidróxido são decompostos em íons óxido e ambos ânions são encontrados no interior de **6**.



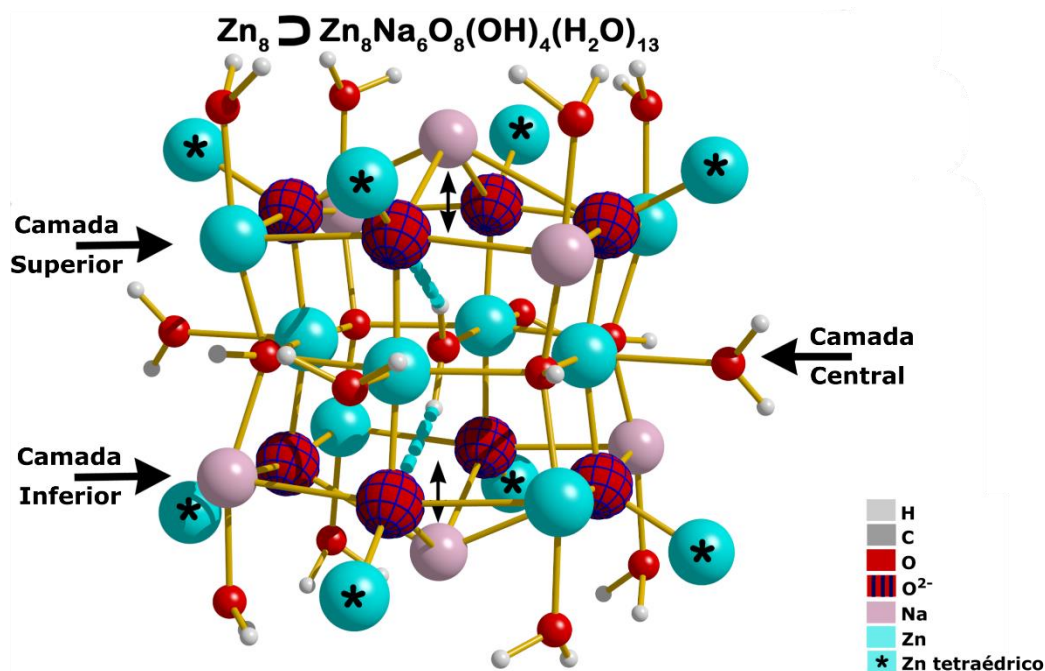
**Figura 33** – Elipsoides com probabilidade de 50% para átomos não hidrogenóides do complexo **6**. Todos os hidrogênios foram omitidos para maior clareza.

O complexo supramolecular de zinco possui duas dimensões simétricas de 25,3 Å no plano basal e a dimensão apical medindo 25,2 Å (Figura 34), que foram medidas por meio dos centroides calculados entre os hidrogênios mais externos na posição *para* dos anéis fenílicos. Essa estrutura possui as seis coroas expostas, sendo preenchidas com moléculas de DMSO na rede cristalina. Na bipirâmide descrita por Pasquale et al. (2012), composto também de seis calixarenos, os grupos OH na coroa inferior são livres e apontadas para fora da cavidade do metal, enquanto os grupos carboxilato na coroa superior estão envolvidos na formação da estrutura através da coordenação com  $\text{UO}_2^{2+}$ . No composto **6**, ao contrário, a coordenação ocorre na coroa inferior ligando todas as quatro pernas carboximetoxi totalmente desprotonadas, de seis unidades do ligante, aos metais zinco.

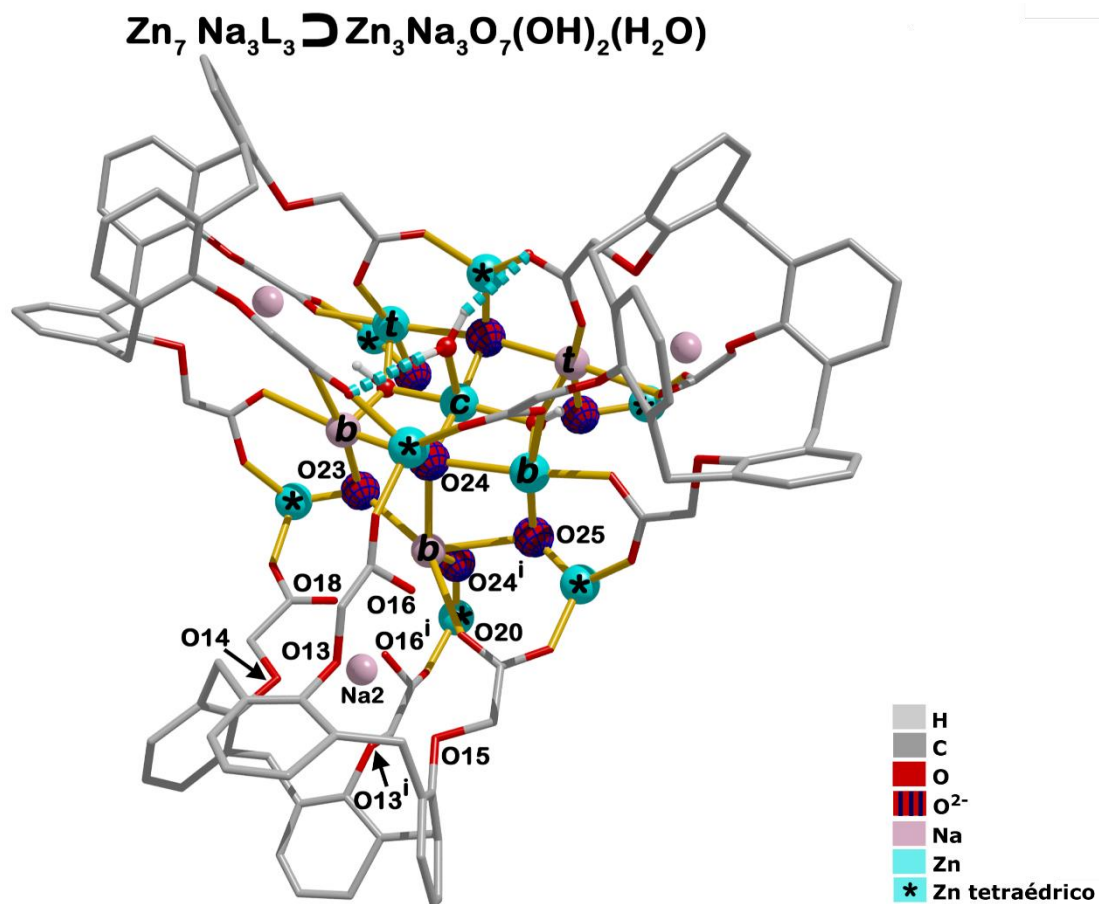


**Figura 34** – Projeção do composto octaédrico **6** retirando íons, água e ligações do calixareno ( $L^4$ ) adequadamente. O símbolo @ indica íons de  $Zn^{2+}$  e  $Na^+$  do núcleo ligados a grupos carboxilato (ligações não mostradas para  $Na^+$  para maior clareza).

O núcleo de **6** é descrito como uma grade  $3 \times 3 \times 3$  de átomos dando origem a três planos quadrados (Figura 35). As camadas superior e inferior são semelhantes, com dois zínco octaédricos e dois íons de sódio nos vértices, ao lado de um íon sódio no centro da camada, mas deslocado por  $1,2 \text{ \AA}$  em direção ao calixareno vizinho, e quatro  $O^{2-}$  no centro das coroas. A camada central tem quatro íons de zinco no centro das arestas e quatro oxigênios de  $OH^-$  nos vértices, ao lado de uma molécula de água presa no centro da camada. Os íons de sódio e zinco do vértice estão, portanto, ligados a seis oxigênios em uma geometria octaédrica, sendo dois oxigênios de dois carboxilatos vizinhos da mesma unidade de calixareno, dois  $O^{2-}$ , um  $OH^-$  e um oxigênio de água. Cada íon de sódio no centro das camadas superior e inferior é ligado a cinco oxigênios ( $O23$ ,  $O25$ ,  $O24$  e  $O24^i$ ; operador de simetria  $i$ :  $x, y, 1-z$ ) nos vértices da camada correspondente, e o oxigênio do carboxilato  $O20$  (Figura 36).



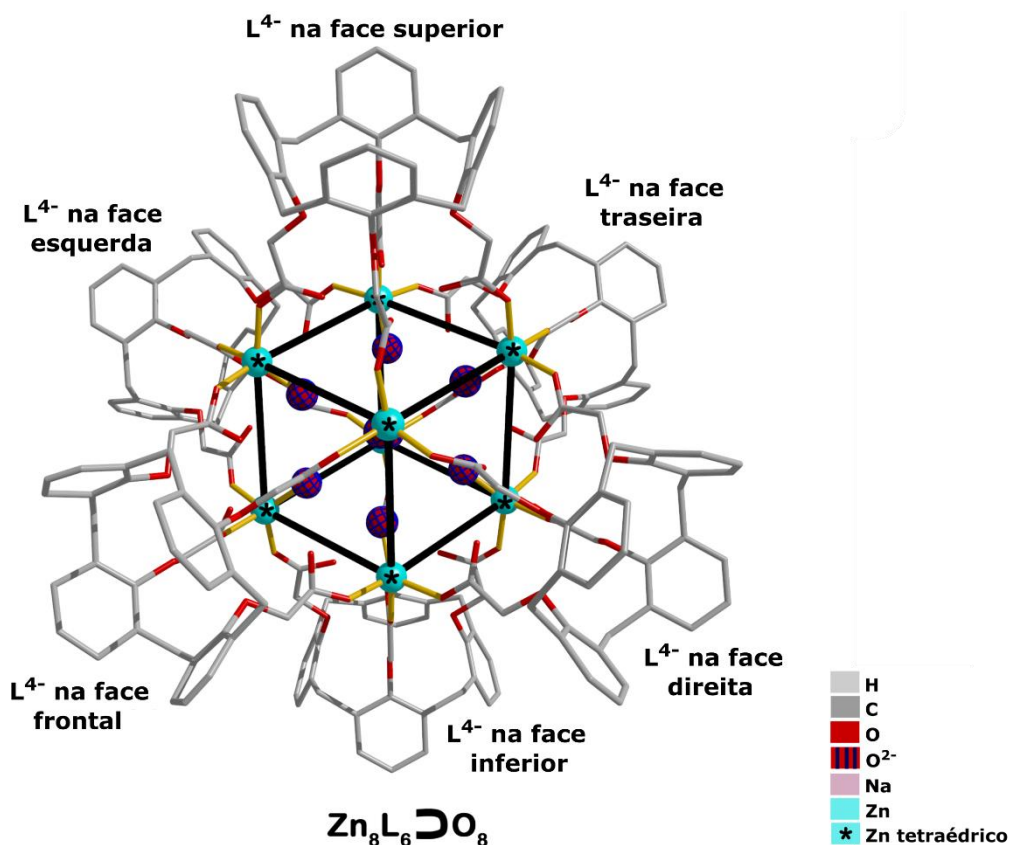
**Figura 35** – Planos quadrados do núcleo do complexo supramolecular de zinco. As setas para cima e para baixo indicam a distância ortogonal de 1,2 Å de  $Na^+$  ao centro da camada no desenho do núcleo.



**Figura 36** – Representação dos íons metálicos nas camadas superior, central e inferior do núcleo, rotulados como t, c e b, respectivamente (operador de simetria i: x, y, 1-z).

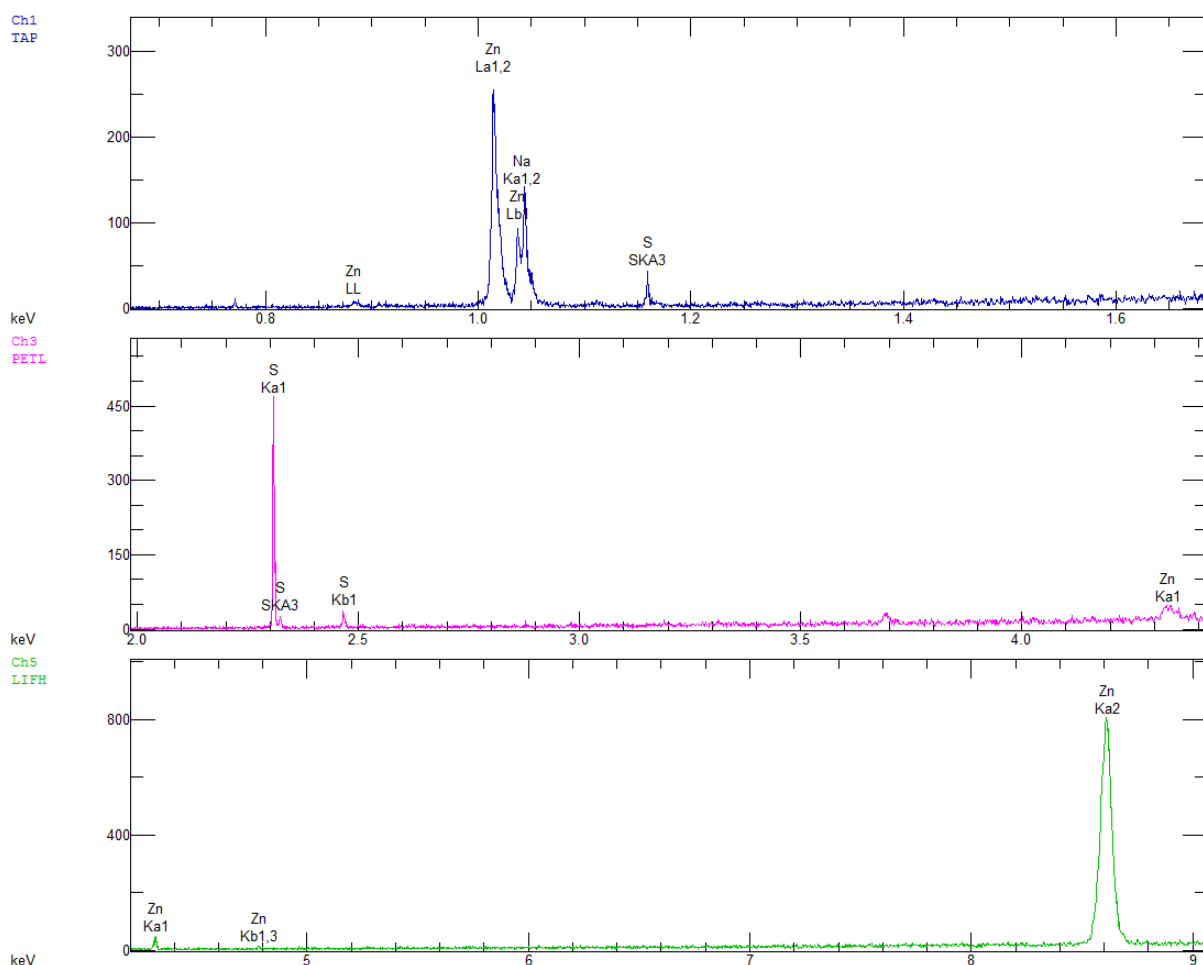
As duas unidades de calixarenos ligadas aos dois íons  $\text{Na}^+$  no centro da camada dão origem a menor dimensão geral da estrutura de 25,2 Å, enquanto aqueles grupos carboxilato ligados a íons  $\text{Zn}^{2+}/\text{Na}^+$  nos vértices do núcleo pertencem às unidades  $\text{L}^{4-}$  do plano basal. Em relação aos íons de zinco na camada central do núcleo, seus cinco oxigênios coordenados vêm de dois íons óxidos, dois hidróxidos e de uma molécula de água apontado para fora do núcleo.

Os oito oxigênios de óxido nas camadas superior e inferior do núcleo também estão coordenados com os oito íons tetraédricos de zinco, que também se coordenam com oxigênios carboxílicos de três unidades diferentes de calixareno. Este conjunto externo pode ser descrito como  $[\text{Zn}_8\text{Na}_6\text{L}_6]^{2-}$ . Portanto, esses oito íons tetraédricos de zinco estão formando os vértices de um cubo mais externo, onde cada  $\text{L}^{4-}$  é fixado em uma de suas faces através das quatro pernas com carboxilatos (Figura 37). Portanto, os oito  $\text{Zn}^{2+}$  tetraédricos podem ser interpretados como a conexão entre o núcleo  $[\text{Zn}_8\text{Na}_6\text{O}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_{13}]^{2+}$  e as seis unidades de calix[4]areno de sódio. Por fim, as partes externa e interna se conectam para montar a supramolécula **6** de fórmula geral  $\text{Zn}_8\text{Na}_6\text{L}_6 \supset \text{Zn}_8\text{Na}_6\text{O}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_{13}$ , onde L é  $(\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{O}_{12})^{4-}$ .



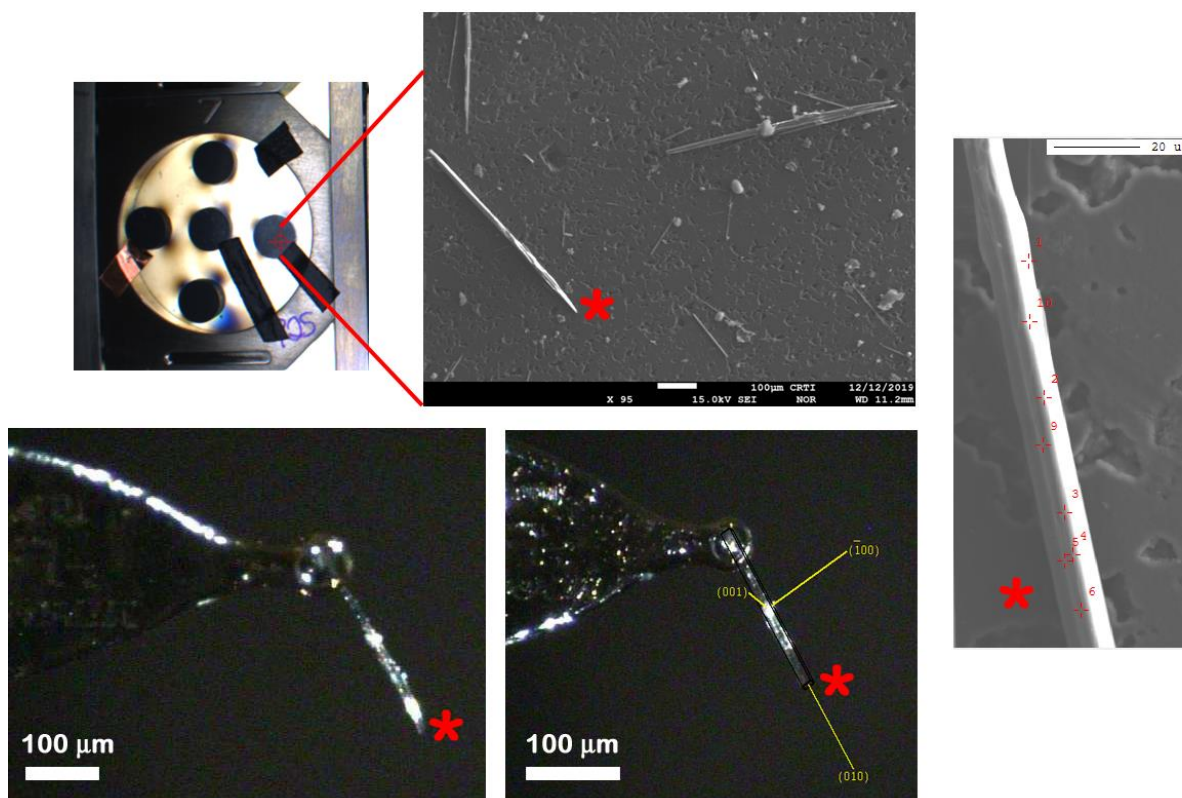
**Figura 37** – Representação do cubo mais externo formado com os oito íons de zinco tetraédricos dos vértices no núcleo do composto **6**.

A elucidação do núcleo do complexo foi a parte mais desafiadora na análise de difração de raios X de **6**, devido à incerteza na atribuição dos óxidos, hidróxidos e da água. Assim, a espectroscopia de raio X por comprimento de onda dispersivo e a espectrometria de massas por MALDI-TOF foram usadas para apoiar a elucidação estrutural. Nenhum outro átomo além dos definidos pelos dados de difração de raios X foi encontrado no espectro de WDS (Figura 38).



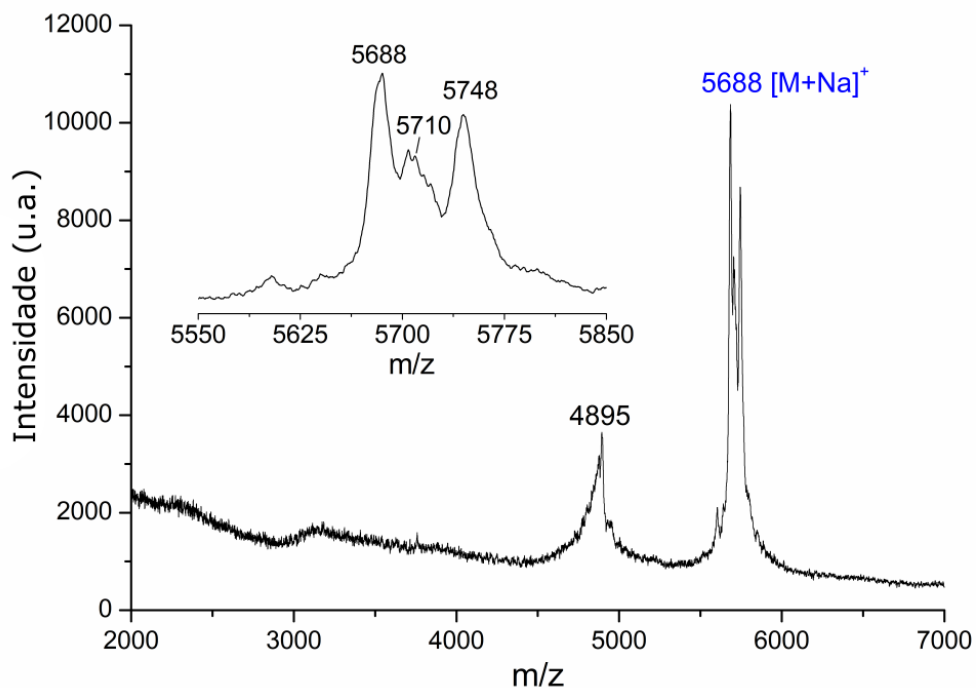
**Figura 38** – Espectro de WDS de um cristal do complexo **6**.

Da mesma forma, o conteúdo de zinco e sódio determinado por WDS em vários pontos da célula unitária do cristal esteve em concordância com o estimado pela elucidação de difração de raios X em monocristal. Por cristalografia, a razão Zn/Na é 1,33 ( $\text{Zn}_{16}\text{Na}_{12}$ ), sendo uma razão média de 1,32 encontrada por WDS na amostra apresentada na Figura 39.



**Figura 39** – Imagem direta de microscopia eletrônica de varredura (centro superior e direita) do suporte de amostra de WDS com cristais de **6** (superior à esquerda). O primeiro cristal com asterisco marcado teve sua célula unitária determinada em difratômetro de raios X de monocristal (parte inferior) e, em seguida, foi cuidadosamente colocado no suporte de amostra de WDS para aquisição de imagem e medição de espectros. À direita, cruzes vermelhas indicam pontos de feixe de elétrons de WDS com 2 μm de tamanho (proporção molar Zn/Na encontrada nos pontos: 1 = 1,49; 2 = 1,32; 3 = 1,31; 4 = 1,11; 5 = 1,38; 6 = 1,59; 9 = 1,26; 10 = 1,05; média = 1,32).

Enquanto o tetrâmero **5** e os dímeros de bário **3** e cobre **4** podem ser identificados por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletrospray (ESI-HRMS), o hexâmero **6** do calixareno de zinco só foi detectado por espectrometria de massas por MALDI-TOF no modo positivo e na configuração linear (Figura 40). Apesar do alargamento do pico, sinais claros e intensos foram observados em  $m/z$  5688, 5710 e 5748, que poderia ser atribuído às espécies  $[M+Na]^+$ ,  $[M+2Na-H]^+$  e  $[M+2Na+K-2H]^+$ , respectivamente, onde considera-se que para cada um destes fragmentos temos  $M = Zn_8Na_6(C_{36}H_{28}O_{12})_6 \Rightarrow Zn_8Na_6O_8(OH)_4(H_2O)_{13}$ . A visualização dos adutos de  $Na^+$  e  $K^+$  no espectro é comum na análise de massa, especialmente para compostos com alta afinidade a íons alcalinos, como calixarenos. Embora seja difícil atribuir com precisão quaisquer fragmentos de **6**, o sinal amplo com pico em  $m/z$  4895 no espectro pode se originar da perda de uma unidade de calixareno, coordenada a dois dos íons de zinco do vértice por meio dos carboxilatos (perda de 782u).



**Figura 40** – Espectro de massas MALDI-TOF na configuração linear do complexo **6**.

Este resultado, referente à formação de um novo complexo supramolecular de calix[4]areno-zinco, demonstra mais uma vez a potencial capacidade seletiva destes substratos se ligarem à diferentes metais, podendo ser aplicado na detecção e quantificação de amostras de interesse ambiental, biológico e tecnológico, e também, no desenvolvimento de novas plataformas moleculares de coordenação.

## CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A conformação de cone 1,3,5-fechado, conduzida por ligação de hidrogênio intramolecular entre grupos ácidos, é descrita por meio da funcionalização da coroa inferior com grupo carboximetoxi do calix[6]areno **1**. Esta conformação de cone com entrada da cavidade fechada apresenta cinco moléculas de DMSO com ligações de hidrogênio a grupos ácidos livres apontando para o centro da estrutura do calixareno. De acordo com a conformação de **1**, cinco grupos ácidos são capazes de coordenar íons metálicos ou interagir com espécies básicas no coroa inferior. Porém, a habilidade de inclusão e coordenação dos grupos ácidos são reduzidas na conformação de cone 1,2,3-alternado de menor energia. Desta forma, este estudo adiciona conhecimento estrutural relevante ao calix[6]areno impactando na habilidade de formação de complexo receptor-ligante.

Uma nova estrutura cristalina de iminecalix[4]areno **2** assume a conformação estável de cone pinçado por meio da interação intramolecular  $\pi \cdots \pi$  entre anéis fenílicos dos substituintes da coroa superior, apontando para dentro da cavidade do calixareno. Este composto apresentou prévia aplicação biológica a partir de sua propriedade antifúngica. Tal conclusão abre uma nova perspectiva para melhorar o perfil antifúngico de compostos utilizados como fungicidas, tornando destas estruturas agentes antifúngicos promissores. Além disso, também pode orientar a busca por análogos antifúngicos mais potentes baseado na estrutura do iminecalix[4]areno **2**.

A estrutura cristalina do composto **3** é descrita pela formação de dois nanotubos de calix[4]areno e íons metálicos (bário e sódio) na unidade assimétrica. Esta conformação apresenta aplicação ambiental devido à sua capacidade de formação de diferentes calix[4]tubos na coordenação de bário. O tetra(carboximetoxi)calix[4]areno com os metais cobre e sódio, composto **4**, também é descrito pela formação de um complexo na unidade assimétrica. Esta estrutura contribui para o estudo de compostos de coordenação baseado em plataformas calix[n]arenos na remoção de metais pesados e na aplicação de propriedades paramagnéticas.

Por fim, dois novos compostos de coordenação de calix[4]areno-zinco foram descritos, sendo o primeiro com quatro unidades de calixarenos coordenados a dois zínco originando o tetrâmero **5**, e o segundo com seis calixarenos totalmente desprotonados coordenados, simetricamente, a um núcleo inorgânico misto de cátions de zinco e sódio e ânions de óxido e hidróxido, formando uma coordenação octaédrica hexamérica **6**. A estrutura de **6** inova a pesquisa em compostos supramoleculares e cria inspiração química na busca de complexos com novo centro estrutural (núcleo) no

interior de seis ligantes de calixarenos. Portanto, além de prever a coordenação de estruturas supramoleculares semelhantes com outros calixarenos funcionalizados, o composto **6** também prevê novas plataformas moleculares e macromoléculas para coordenação de grupos carboxilatos ao núcleo misto inorgânico, abrindo novas oportunidades para a química de calixarenos.

A possibilidade de funcionalização das coroas inferior e superior desta nova plataforma supramolecular de coordenação com calix[4]areno-metal abre campo para novas pesquisas e aplicações na área da biologia, na busca de melhor atividade biológica destes complexos no reconhecimento molecular de células, como antivirais, antitrombóticos e inibidores de enzimas. Além disso, estas macromoléculas de coordenação podem fornecer importantes informações para o desenvolvimento de vacinas, na área da medicina, e de estruturas com potenciais perfis de extração de metais pesados, para a área ambiental.

Em conclusão, numerosos trabalhos surgiram a partir dos primeiros estudos de calixarenos, os quais iniciaram com Adolf von Bayer, em 1872, através de reações de condensação de fenóis com aldeídos e cetonas. Desde então, pesquisadores de todo o mundo ampliaram o escopo dos calix[n]arenos, que antes eram meramente receptores de íons na química, para agora poder ser aplicado nas mais diversas áreas da pesquisa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRATOS, S. D.; NATESAN, S. Coordination chemistry of phosphorylated calixarenes and their application to separations science. **Ind. Eng. Chem. Res.** v. 39, n. 11, p. 3998-4010, 2000.

ARNAUD-NEU, E. M. F.; MCKERVEY, M. A.; SCHWING-WEILL M.-J. Metal-ion complexation by narrow rim carbonyl derivatives. **Calixarenes 2001**, p. 385-406, 2001.

ATWOOD, J. L.; BARBOUR, L. J.; THALLAPALLY, P. K.; WIRSIG, T. B. A crystalline organic substrate absorbs methane under STP conditions. **Chemical Communications**, p. 51, 2005.

BALDINI, L.; SANSONE, F.; CASNATI, A.; UNGARO, R. Calixarenes in molecular recognition. **Supramolecular Chemistry: from Molecules to Nanomaterials**, 2012. p. 863-894.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 87, n. 7, p. 5648-5652, 1983.

BLIXT, J.; DETELLIER, C. Kinetics and mechanism of the sodium cation complexation by 5, 11, 17, 23-tetra-p-tert-butyl-25, 26, 27, 28-tetramethoxycalix [4] arene in solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 33, p. 8536-8540, 1995.

CHANG, S.-K.; CHO, I. New metal cation-selective ionophores derived from calixarenes: their syntheses and ion-binding properties. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 211, 1986.

CHINTA, J. P.; RAMANUJAM, B.; RAO, C. P. Structural aspects of the metal ion complexes of the conjugates of calix[4]arene: Crystal structures and computational models. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 256, p. 2762-2794, 2012.

COQUIÈRE, D. et al. Ipso-chlorosulfonylation of calixarenes: A powerful tool for the selective functionalization of the large rim. **The Journal of organic chemistry**, v. 71, n. 11, p. 4059-4065, 2006.

CORNFORTH, J. W.; HART, P. D.; NICHOLLS, G. A.; REES, R. J. W.; STOCK, J. A. Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers. **British Journal of Pharmacology**, v. 10, p. 73-86, 1955.

DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. **Gaussview**: version 4. Shawnee Mission KS: Semicem Inc., 2008.

DUPONT, N.; LAZAR, A. N.; PERRET, F.; DANYLYUK, O.; SUWINSKA, K.; NAVAZA, A.; COLEMAN, A. W. Solid state structures of the complexes between the antiseptic chlorhexidine and three anionic derivatives of calix[4]arene. **The Royal Society of Chemistry**, v. 10, p. 975-977, 2008.

DUYNHOVEN, J. P. M.; JANSSEN, R. G.; VERBOOM, W.; FRANKEN, S. M.; CASNATI, A.; POCHINI, A.; UNGARO, R.; MENDOZA, J.; NIETO, P. M.; PRADOS, P.; REINHOUDT, D. N. Control of calix[6]arene conformations by self-inclusion of 1,3,5-tri-*o*-alkyl substituents: synthesis and NMR studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, p. 5814-5822, 1994.

FLORIANI, C.; JACOBY, D.; CHIESI-VILLA, A.; GUASTINI, C. Aggregation of metal ions with functionalized calixarenes: synthesis and structure of an octanuclear copper chloride complex. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 360, p. 1376-1377, 1989.

FRANCISCO, M. M. **Síntese de ésteres fenólicos de calixarenos: complexação de 6 alcalinos e parâmetros de Hammett**. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

FRISCH, M. J. et al. **GAUSSIAN 09**. Wallingford: Gaussian, Inc., 2016.

GHIDINI, E. et al. Complexation of alkali metal cations by conformationally rigid, stereoisomeric calix[4]arene crown ethers: a quantitative evaluation of preorganization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 19, p. 6979-6985, 1990.

GUO, D-S; LIU, Yu. Calixarene-based supramolecular polymerization in solution. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 18, p. 5907-5921, 2012.

GUTSCHE, C. D. Calixarenes: an introduction. **Royal Society of Chemistry**, n. 10, 2008.

GUTSCHE, C. D. Calixarenes Revisited. **The Royal Society of Chemistry**, Cambridge, 1998.

KANDPAL, M.; BANDELA, A. K.; HINGE, V. K.; RAO, V. R.; RAO, C. P. Fluorescence and piezoresistive cantilever sensing of trinitrotoluene by an upper-rim tetrabenzimidazole conjugate of calix[4]arene and delineation of the features of the complex by molecular dynamics. **Applied Materials Interfaces**, v. 5, p. 13448-13456, 2013.

KUMAR, S.; CHAWLA, S.; ZOU, M. C. Calixarenes based materials for gas sensing applications: a review. **J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.** v. 88, n. 3-4, p. 129-158, 2017.

LAWSON, M. N.; BLANDA, M. T.; STAGGS, S. J.; SEDERHOLM, L. N.; EASTER, D. C. Computational studies of the cone and 1,2,3 alternate calix[6]arene bis-crown-4 isomers: structures, NMR shifts, atomic charges, and steric compression. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 22, p. 1212-1224, 2009.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.

LEMLI, B. et al. The rate of host-guest complex formation of some calixarene derivatives towards neutral aromatic guests. **Supramolecular Chemistry**, v. 18, n. 3, p. 251-256, 2006.

- LI, S. Y.; XU, Y. W.; LIU, J. M.; SU, C. Y. Inherently chiral calixarenes: synthesis, optical resolution, chiral recognition and asymmetric catalysis. **Int. J. Mol. Sci.** v. 12, n. 1, p. 429-455, 2011.
- MARCOS, P. M.; FÉLIX, S.; ASCENSO, J. R.; SEGURADO, M. A. P.; MELLAH, B.; ABIDI, R.; HUBSCHER-BRUDER, V.; ARNAUD-NEU, F. Complexation and Transport of Alkali and Alkaline Earth Metal Cations by p-tert-Butyldihomooxalix[4]arene Tetraketone Derivatives. **Supramolecular Chemistry**, v. 18, p. 285-297, 2006.
- MARTINS, F. T.; SILVA, C. M.; VASCONCELOS, G. A.; VAZ, B. G.; VIEIRA, T. S.; QUEIROZ JÚNIOR, L. H. K.; FÁTIMA A. Lower Rim Dimerization of Calixarene through the Encapsulation of Sodium Ions. **CrystEngComm**, v. 18, p. 6987-6991, 2016.
- MARTINS, F. T.; MAIA, A. F. S.; SANTOS, F. M.; ALVARENGA, M. E.; RIBEIRO, L.; NETO, L. S.; FÁTIMA, A. Guest-driven unusual conformations in two calix[6]arene solvates and a new calix[8]arene. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. X, p. 1-14, 2018.
- MATTHEWS, S. E. et al. Calix[4]tubes: A new class of potassium-selective ionophore. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 7, p. 1341-1353, 2002.
- NING, Y. et al. Calixarene-based cyanate ester resin for high-temperature material. **High Performance Polymers**, v. 31, n. 3, p. 359-366, 2019.
- OSHIMA, T. et al. Adsorption of amino acid derivatives on calixarene carboxylic acid impregnated resins. **Reactive and Functional Polymers**, v. 69, n. 2, p. 105-110, 2009.
- PALACIOS, M. A. et al. Facile interchange of 3d and 4f ions in single-molecule magnets: stepwise assembly of [Mn<sub>4</sub>], [Mn<sub>3</sub>Ln] and [Mn<sub>2</sub>Ln<sub>2</sub>] cages within calix[4]arene scaffolds. **Chem. Eur. J.**, v. 21, p. 11212-11218, 2015.
- PASQUALE, S. et al. Giant regular polyhedra from calixarene carboxylates and uranyl. **Nature communications**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2012.
- PODOPRYGORINA, G.; ZHANG, J.; BRUSKO, V.; BOLTE, M.; JANSHOFF, A.; BOHMER, V. Supramolecular structures formed by calix[8]arene derivatives. **Organic Letters**, v. 5, n. 26, p. 5071-5074, 2003.
- REDON, S.; LI, Y.; REINAUD, O. Unprecedented selective ipso-nitration of calixarenes monitored by the o-substituents. **The Journal of organic chemistry**, v. 68, n. 18, p. 7004-7008, 2003.
- RIPMEESTER, J. A.; ENRIGHT, G. D.; RATCLIFFE, C. I.; UDACHIN, K. A.; MOUDRAKOVSKI, I. L. What we have learned from the study of solid p-tert-butylcalix[4]arene compounds. **Chemical Communications**, p. 4986, 2006.
- SAMENI, S.; JEUNESSE, C.; MATT, D.; HARROWFIELD, J. Calix[4]arene daisy-chains. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 7, p. 2117-2146, 2009.

SCHMITT, P. et al. Calix[4]tube: a tubular receptor with remarkable potassium ion selectivity. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 36, n. 17, p. 1840-1842, 1997.

SCHÖTTLE, C. et al. Bulky calixarene ligands stabilize supported iridium pair-site catalysts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 9, p. 4010-4015, 2019.

SHINKAI, S.; SHIRAMAMA, Y.; SATOH, H.; MANABE, O. Selective extraction and transport of  $\text{UO}_2^{2+}$  with calixarene-bases uranophiles. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, p. 1167-1171, 1989.

SILVA, C. M.; SILVA, D. L.; MAGALHÃES, T. F. F.; ALVES, R. B.; RESENDE-STOIANOFF, M. A.; MARTINS, F. T.; FÁTIMA, A. Iminecalix[4]arenes: Microwave-assisted synthesis, X-ray crystal structures, and anticandidal activity. **Arabian Journal of Chemistry**, 2016.

SLIWA, W.; DESKA, M. Calixarene complexes with soft metal ions. **Arkivoc**, p. 87-127, 2008.

SVIBEN, I.; GALIC, N.; TOMISIC, V.; FRKANEC, L. Extraction and complexation of alkali and alkaline earth metal cations by lower-rim calix[4]arene diethylene glycol amide derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 39, p. 6099-6107, 2013.

TAYLOR, S. M. **Calixarene Supported Transition Metal Clusters**. Tese de Doutorado. Universidade de Edinburgh, Edinburgh, 2013.

TEIXEIRA, F. A. G. **Síntese e estudo de propriedades complexantes de homooxalixarenos receptores de íons**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

VAREJÃO, E. V. V.; FATIMA, A.; FERNANDES, S. A. Calix[n]arenes as Goldmines for the Development of Chemical Entities of Pharmaceutical Interest. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, p. 1-15, 2013.

WEI, W. et al. Stabilization and Controlled Release of Reactive Molecules by Solid-State van der Waals Capsules. **Chemistry – A European Journal**, v. 19, n. 2, p. 469-473, 2013.

WILKINSON, S. G.; GILLARD, R. D.; McCLEVERTY, J. A. **Comprehensive coordination chemistry**. (Pergamon Press, 2004).

## ANEXO

### Anexo I – Artigos Publicados

Felipe Terra Martins, Angélica Faleiros da Silva Maia, Fernando Machado dos Santos, Meiry Edivirges Alvarenga, Leandro Ribeiro, Leonardo da Silva Neto and Ângelo de Fátima. Guest-driven unusual conformations in two calix[6]arene solvates and a new calix[8]arene. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. X, p. 1-14, 2018.

Fernando Machado dos Santos, Patrícia Cruz Souza, José Antônio do Nascimento Neto, Ana Karoline Silva Mendanha Valdo, Leandro Ribeiro, Guilherme P Guedes, Cleiton Moreira da Silva, Ângelo de Fátima and Felipe Terra Martins. Inter and intra-phase conformerism in two calix[4]arenes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1198, p. 126849, 2019.

Fernando Machado dos Santos, Meiry Edivirges Alvarenga, Ana Karoline Silva Mendanha Valdo, Renato Rabelo, Danielle Cangussu de Castro Gomes, Ângelo de Fátima, Thiago Vinicius Costa Lara, Cleiton Moreira da Silva, Thiago Teixeira Tasso, João Honorato Araujo Neto, Alzir Azevedo Batista, Alejandro Pedro Ayala, Javier Alcides Ellena, Vinicius Ferraz Guimarães, Cecília Maria Alves Oliveira, Lidya Cardozo da Silva, Boniek Gontijo Vaz and Felipe Terra Martins. A Giant Hybrid Organic-Inorganic Octahedron from a Narrow Rim Carboxylate Calixarene. **Chem. Commun.**, v. 56, n. 95, p. 15024-15027, 2020.