

Universidade Federal de Santa Catarina
Departamento de Química

Tese de Doutorado

**REAÇÕES DE CALIXARENOS COM
BIOMOLÉCULAS**

Márcio Lazzarotto

Orientador: Faruk José Nome Aguilera
Florianópolis, agosto de de 1997.

REAÇÕES DE CALIXARENOS COM BIOMOLÉCULAS

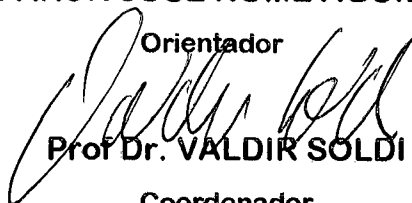
MÁRCIO LAZZAROTTO

Esta Tese foi julgada e aprovada em sua forma final pelo
Orientador e membros da Banca Examinadora



Prof. Dr. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA

Orientador



Prof. Dr. VALDIR SOLDI

Coordenador

Banca Examinadora:



Prof. Dr. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA

Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC



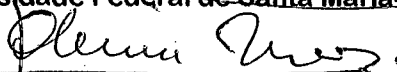
Prof. Dr. ANGELO DA CUNHA PINTO

Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ



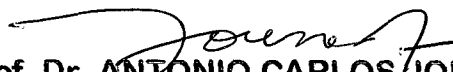
Prof. Dr. MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Universidade Federal de Santa Maria- UFSM



Prof. Dr. ADEMIR NEVES

Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC



Prof. Dr. ANTONIO CARLOS JOUSSEF

Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC

Dedico esta Tese ao pequeno Davi e
a amada Francine.

**“... porque em parte conhecemos e
em parte profetizamos.**

**Quando, porém, vier o que é perfeito,
então o que é em parte será aniquilado.”**

(1 Cor. 13 : 9-10)

Agradecimentos:

- Ao Professor Faruk Nome
- Aos Professores do Departamento de Química, especialmente ao Prof. Ivo Vencato e ao Prof. Hugo Gallardo;
- Aos membros da Banca Examinadora;
- Aos funcionários e professores da Central de Análises;
- Aos funcionários do CFM, especialmente à Graça e ao Jadir;
- Aos meus pais;
- A minha esposa, Francine,
- A Deus.

Resumo

Calixarenos são uma classe de moléculas que apresentam uma cavidade hidrofóbica e podem reconhecer e transportar moléculas neutras e metais.

Derivados de calixarenos com biomoléculas foram sintetizados e suas conformações determinadas. As biomoléculas foram ligadas formando éteres, ésteres e amidas de biomoléculas, agregando em alguns casos quiralidade à estrutura do calixareno.

Na reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com o *O*-tosil-*S*-(+)-lactato de etila, em K_2CO_3 /acetona, obteve-se apenas o produto bis-substituído na conformação cone com inversão do centro assimétrico. Tentativas posteriores para reagir o produto da reação anterior com $BrCH_2CO_2Me$ falharam. Os espectros de RMN de 1H e ^{13}C mostram que o centro assimétrico desdobra os sinais dos hidrogênios metilênicos e aromáticos e os carbonos aromáticos. A determinação estrutural através de difratometria de raio-X em monocristais do calix-lactato mostrou a existência de duas moléculas por cela de acordo com a conformação cone presumida por RMN; onde uma etila de uma molécula encontra-se imersa na cavidade da outra. O éster foi hidrolisado, obtendo o derivado láctico sem racemização, observando variação no sinal de α .

Sintetizaram-se derivados de *para-terc*-butilcalix[4]areno com *N*-Ftaloil-aminoácidos (gli, ala, β -ala, phe, leu e *N*-Ft-orn) a partir dos cloretos em Et_3N/CH_2Cl_2 , obtendo em todos os casos os produtos de bis-substituição com conformação alternado 1,3. No caso da glicina, testou-se $AlCl_3$ como catalisador da reação, obtendo o mesmo resultado. Com a variação dos substituintes ocorrem pequenas variações na estrutura, detectadas através de IV e RMN.

Nos derivados com carbonos assimétricos, os hidrogênios aromáticos e metilênicos ligados são diastereotópicos. O produto com *N*-Ft-ala racemiza

completamente, gerando dois diastereoisômeros em igual proporção e os produtos com outros aminoácidos quirais sofreram racemização parcial.

Amidas de calixarenos com ésteres metílicos de aminoácidos (gli, L-ala, L-asp-Me) foram sintetizadas a partir de cloro-carboxi-metano-*para-terc*-butilcalix[4]arenos em conformação cone.

Determinaram-se as porcentagens e as constantes de extração de metais alcalinos, alcalino-terrosos e amônio pelo produto com glicinato de metila e aspartato de metila via espectrofotometria de ultravioleta, e os valores encontrados foram baixos, com valores entre 2 a 3 % de extração, com exceção do sódio com o tetrakis-L-aspartato de metila-*para-terc*-butilcalix[4]areno, com 12,7 % de extração.

A inserção do metal foi qualitativamente avaliada através do deslocamento da banda do picrato.

Abstract

Calixarenes are a class of compounds with a hydrophobic cavity, that recognize and transport metals and neutral molecules.

Derivatives of calixarenes with biomolecules were synthesized and their conformations were determined. Ethers, esters and amides of biomolecules were linked to the calixarene structures and some chiral derivatives were obtained.

O-Tosyl-S-ethyl lactate reacted with *para-tert*-butylcalix[4]arene in K_2CO_3 /acetone with inversion of configuration on the asymmetric centre, and only the bis-substitution product in the distal oxygens was obtained. Further attempts to react the bis-lactate-*para-tert*-butylcalix[4]arene with $BrCH_2CO_2CH_3$ under the same conditions failed to occur. The X-ray analysis of the lactate derivative shows two independent molecules in the unit cell; one CH_3 of the ethyl radical is immersed in the cavity of the other molecule. Both adopt a slightly distorted cone conformation. NMR shows that carbons and hydrogens of the methylene bridges and meta positions are diastereotopic. Ester hydrolysis was carried out without racemization, and the diastereotopic behaviour of the lactic derivative was maintained.

Derivatives of *para-tert*-butylcalix[4]arene and *N*-Phthaloyl-aminoacids-chlorides in Et_3N/CH_2Cl_2 were obtained and at all cases only bis-substitution and 1,3 alternate conformation was achieved. There was not variation in the results when $AlCl_3$ was used as catalyst for the synthesis of *N*-Pht-gly-*para-tert*-butylcalix[4]arene. The different substituents leads to little structural variations, detected by IR and NMR analysis.

For chiral derivatives, the aromatic and methylenic hydrogens binded at same ring are not chemically equivalents, and give different signals at NMR. The product with *N*-Pht-ala suffered racemizations, and yield two diastereoisomers at equal amounts. For other aminoacids was observed partial racemization.

Amides of calixarenes with methyl-aminoacid esters were synthesized from chloro-carboxy-methane-*para-terc*-butylcalix[4]arenes at cone conformation with good yields. These products were tested as ionophores to some monovalent cations and ferrous-alkaline ions.

The percentage extraction were low, around 2-3 %, with exception of sodium ion and methyl-L-aspartate, which gives 12,7 % of metal extraction. The insertion of the metal was avaliated by the displacement of the picrate band.

Sumário

Introdução	1
Síntese de Calixarenos	3
Propriedades Físico-químicas	8
Acidez de Calixarenos	8
Estrutura de Calixarenos	9
Espectroscopia de Calixarenos	11
Derivados de Calixarenos	13
Calixarenos Quirais	16
Substituição Parcial	18
Química Supramolecular	20
Calixarenos como Receptores	24
Receptores de Moléculas Neutras	24
Receptores de Metais	28
Técnicas para Determinação de Constantes	
Objetivo Geral	33

Discussão e Resultados	34
Reação do <i>para-terc-butilcalix</i> [4]areno com lactato de etila	34
Dados Espectrais	35
Reação com o <i>para-terc-butilcalix</i> [4]areno com O-tosil-N-tosil-L-serinato de metila	41
Reação do <i>para-terc-butilcalix</i> [4]areno com cloretos de <i>N-ftaloil</i> -aminoácidos	43
Análise dos dados de RMN	48
Reação do <i>para-terc-butilcalix</i> [4]areno com cloridratos dos ésteres metílicos dos aminoácidos	54
Extração de metais	58
Conclusões	67
Experimental	68
Referências	79
Apêndices	
Apêndice 1: Moléculas Sintetizadas	
Apêndice 2: Espectros de Infravermelho	
Apêndice 3: Espectros de RMN	
Apêndice 4: Dados de Raio-X de 15	
Apêndice 5: Publicações e artigos submetidos	

Índice de esquemas

<i>Esquema 1 : nomenclatura usual de calixarenos</i>	2
<i>Esquema 2: fragmento de “Bakelite”</i>	2
<i>Esquema 3: síntese de calixareno através da condensação de fenóis.</i>	3
<i>Esquema 4: mecanismo proposto por Gutsche para formação de calixarenos</i>	4
<i>Esquema 5: calix[4,6 e 8]arenos</i>	5
<i>Esquema 6: síntese sequencial de calixarenos</i>	6
<i>Esquema 7: condensação de fragmentos de calixarenos</i>	7
<i>Esquema 8 : calixarenos solúveis em água</i>	8
<i>Esquema 9: representação das pontes de hidrogênio em calix[4]arenos neutros e no monoânion.</i>	8
<i>Esquema 10: conformações possíveis para calix[4]arenos</i>	9
<i>Esquema 11: representação do movimento de inversão do cone.</i>	10
<i>Esquema 12: hidrogênios equatoriais e axiais</i>	12
<i>Esquema 13: transbutilação de para-terc-butilcalix[n]arenos</i>	13
<i>Esquema 14: conformações obtidas na esterificação de calix[4]arenos</i>	14
<i>Esquema 15: reação do para-terc-butilcalix[4]areno com $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.</i>	15
<i>Esquema 16: reação de bases de Mannich com nucleófilos.</i>	15
<i>Esquema 17: calixarenos quirais sintetizados</i>	16
<i>Esquema 18: calixarenos com assimetria intrínseca à estrutura</i>	17
<i>Esquema 19: calixareno intrinsecamente quiral meta-substituído</i>	17
<i>Esquema 20: síntese de éteres bis-substituídos</i>	18
<i>Esquema 21: síntese do monoalilcalix[4]areno</i>	18
<i>Esquema 22: ipso-nitração em calixarenos parcialmente substituídos</i>	19
<i>Esquema 23: síntese do dibenzocoroa-éter</i>	20
<i>Esquema 24: receptores utilizados em estudos de Química Supramolecular</i>	21
<i>Esquema 25: clatrato formado entre o para-terc-butilcalix[4]areno com tolueno</i>	24
<i>Esquema 26: complexos de calixarenos e amina</i>	26

<i>Esquema 27: complexação de terc-butil-amônio por alcoxi-carboxi-metano-calix[4]arenos.</i>	27
<i>Esquema 28: calixareno-coroa.</i>	27
<i>Esquema 29: complexação do “PB” por para-sulfonatocalix[6]areno.</i>	28
<i>Esquema 30: síntese de ionóforos de para-terc-butilcalix[4]arenos</i>	30
<i>Esquema 31: monohidrólise do éster 14 em CF₃COOH e inibição por Na⁺</i>	30
<i>Esquema 32: complexação de uranila por uranófilo derivado de calixareno.</i>	31
<i>Esquema 33: reação do O-Tos-lactato de etila com o para-terc-butilcalix [4]areno e subsequente hidrólise do éster.</i>	34
<i>Esquema 34 : representação do ângulo formado entre o plano do anel benzênico com o plano dos metilenos.</i>	40
<i>Esquema 35: rota sintética proposta para a reação da serina com para-terc-butilcalix[4]areno.</i>	41
<i>Esquema 36: eliminação no O-Tos-N-Tos-L-serMe catalisada por base.</i>	42
<i>Esquema 37 : síntese de ésteres de N-Ft-aminoácidos-para-terc-butilcalix[4]arenos</i>	43
<i>Esquema 38: N-Ft-aminoácido-para-terc-butilcalix[4]areno em conformação 1,3 alternado</i>	45
<i>Esquema 39 : parâmetros usados para cálculo de geometria de derivados de calixarenos</i>	47
<i>Esquema 40 : diastereoisômeros do para-terc-butilcalix[4]areno-N-ftaloil-alanina</i>	51
<i>Esquema 41 : racemização do resíduo N-Ft-L-ala</i>	53
<i>Esquema 42 : formação de 2,4 dicetopiperazinas a partir de ésteres de aminoácidos.</i>	54
<i>Esquema 43 : síntese de derivados de calixarenos a partir de aminoácidos.</i>	55

Índice de tabelas

<i>Tabela 1: padrões dos sinais de RMN ¹H dos prótons metilênicos de calix[4]arenos tetrasubstituídos.</i>	12
<i>Tabela 2: valores de porcentagem de metal extraído (% extração) para metais alcalinos; extraída de J. Am. Chem. Soc., 111 (1989), 8681.</i>	29
<i>Tabela 3: deslocamentos químicos de calixarenos bis-substituídos.</i>	39
<i>Tabela 4 :ângulos calculados para derivados de para-terc-butilcalix[4]arenos com resíduos de N-Ft-aminoácidos.</i>	47
<i>Tabela 5 : energia dos conformêros cone e alternado 1,3 para o derivado N-Ft-gli</i>	49
<i>Tabela 6: deslocamentos químicos de ésteres (ver estrutura acima) de para-terc-butilcalix[4]areno.</i>	53
<i>Tabela 7: constantes de extração de cátions monovalentes com o para-terc-butilcalix[4]-glicinato de metila em sistema bifásico diclorometano-água.</i>	60
<i>Tabela 8: constantes de extração de cátions bivalentes com o para-terc-butilcalix[4]areno-glicinato de metila em sistema bifásico diclorometano-água.</i>	62
<i>Tabela 9: constantes de extração de cátions monovalentes com o para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila em sistema bifásico diclorometano-água.</i>	62
<i>Tabela 10: constantes de extração dos cátions bivalentes Mg⁺² e Ca⁺² com o para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila em sistema bifásico diclorometano-água.</i>	63
<i>Tabela 11: valores de l_{max} e raios octaédricos para cátions alcalino terrosos.</i>	65

Índice de equações

<i>Equação 1: constante de equilíbrio de extração em função das atividades para cátions monovalentes.</i>	58
<i>Equação 2: equação de Debye-Hückel aproximada.</i>	58
<i>Equação 3: lei de Lambert-Beer.</i>	59
<i>Equação 4.</i>	60
<i>Equação 5</i>	60
<i>Equação 6: cálculo da percentagem (%) de extração</i>	60
<i>Equação 7: cálculo da constante de extração em função das atividades para cátions divalentes.</i>	61
<i>Equação 8</i>	61

Índice de figuras

<i>Figura 1: Donald Cram</i>	22
<i>Figura 2: representação da complexação de um substrato quiral por um éter-coroa quiral.</i>	23
<i>Figura 3: diagrama obtido através de raio-X do complexo formado entre o para-terc-butilcalix[8]areno e o fulereno C₆₀.</i>	25
<i>Figura 4: gráfico de % extração vs. raio iônico octaédrico para a extração de metais com etoxi-carboxi-metano-para-terc-butilcalix[4]areno.</i>	29
<i>Figura 5: experimento de transporte.</i>	32
<i>Figura 6: RMN-¹H de 15.</i>	36
<i>Figura 7: RMN-¹³C de 15.</i>	37
<i>Figura 8: diagrama de raio-X do composto 1 mostrando a numeração dos átomos; para maior clareza, os átomos foram mostrados como esferas de raio arbitrário.</i>	40
<i>Figura 9: estrutura do N-Ft-L-phe- para-terc-butilcalix[4]areno obtida através do PC-Model (apenas os hidrogênios fenólicos foram mostrados, a fim de facilitar a visualização).</i>	46
<i>Figura 10: estruturas CPK obtidas através do PCModel do N-Ft-gli e [R,R]-N-Ft-ala-para-terc-butilcalix[4]areno (apenas os hidrogênios fenólicos foram mostrados a fim de facilitar a visualização).</i>	48
<i>Figura 11: estrutura obtida pelo PCModel do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno</i>	52
<i>Figura 12: estrutura obtida através do PCModel para o derivado para-terc-butilcalix[4]-glicinato de metila.</i>	57
<i>Figura 13: espectro de absorção da solução orgânica obtida da extração de picrato de sódio pelo para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila.</i>	63
<i>Figura 14: gráfico de valores de constante de extração ($K_{ext} \cdot 10^4 M^2$) versus raio iônico (N. C. = 8) para a extração de metais alcalinos com o para-terc-butilcalix[4]-glicinato de metila.</i>	64
<i>Figura 15: gráfico de valores de constante de extração ($K_{ext} \cdot 10^7 M^3$)</i>	

versus raio iônico (N. C. = 8) para a extração de metais alcalino-terrosos com o para-terc-butilcalix[4]-glicinato de metila. 64

Figura 16: gráfico de valores de constante de extração ($K_{ext} \cdot 10^5 M^2$) versus raio iônico (N. C. = 8) para a extração de metais alcalinos com o para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila. 65

Abreviaturas e unidades utilizadas

Bz=benzoiil

THF= tetrahidrofurano

Tos= para-toluenosulfonato

Ft=ftaloil

Gli=glicina

Ala=alanina

Orn=ornitina

Phe=fenil-alanina

β -ala= β -alanina

Leu=leucina

Asp=aspartato

RMN= Ressonância Magnética Nuclear

IV= infravermelho

IV-TF= Infravermelho por Transformada de Fourier

p.f. = ponto de fusão

J = constante de acoplamento

e.d.= excesso diastereoisomérico

ax.=axial

eq.=equatorial

s, d, t, q, m = singlete, dublete, triplete, quarteto e multiplete, respectivamente.

$[\alpha]^D$ = coeficiente de desvio de luz polarizada (unidade= graus.dm⁻².unidade de concentração(g/mL)⁻¹)

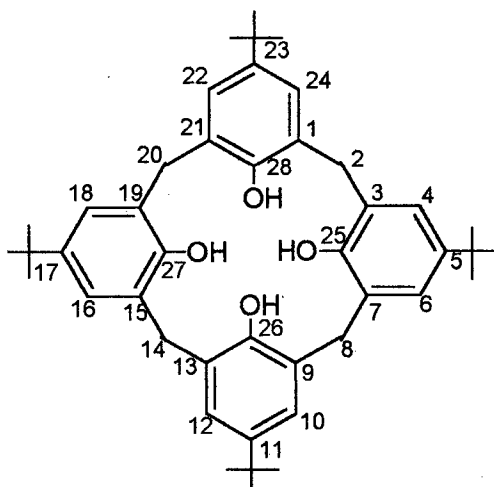
1 Å= 1.10⁻¹⁰ m

1 nm= 1. 10⁻⁹ m

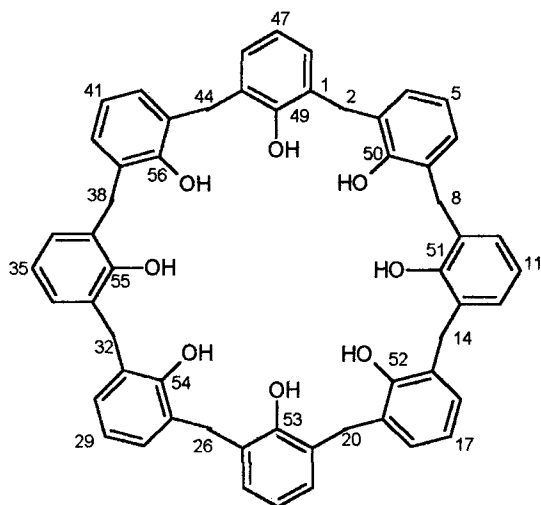
Introdução

Calixarenos são macrociclos compostos de unidades fenólicas ligadas por pontes metilênicas nas posições *orto* à hidroxila, que combinam uma região polar e uma apolar. O nome calixareno (calix = cálice) foi dado por David Gutsche e provém da forma de cone truncado dos calix[4]arenos, que permite a inclusão de vários substratos. Esta propriedade, aliada a uma funcionalização adequada, torna os calixarenos receptores muito interessantes em estudos de Química Supramolecular, possibilitando reconhecimento molecular, catálise e transporte de íons metálicos e moléculas.

Pertencem à classe dos meta-ciclofanos, juntamente com os callixresorcinarenos. A nomenclatura sistemática IUPAC é extensa e na literatura é adotada uma nomenclatura simplificada, que considera a estrutura anelar como um bloco. O número de unidades é especificado em chaves entre o "calix" e "areno", e os substituintes são especificados por números, conforme mostra o esquema acima.



5,11,17,23 tetra-*tert*-butil-25,26,27,28 tetraidroxi-calix[4]areno, ou *para-tert*-butilcalix[4]areno

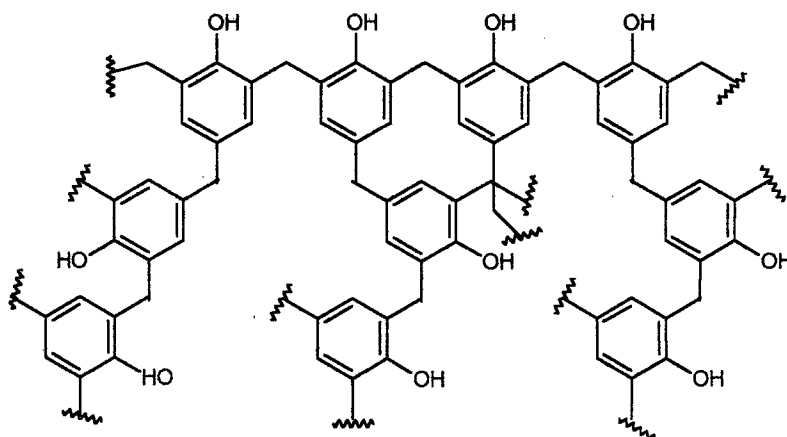


49,50,51,52,53,54,55,56 octaidroxicalix[8]areno, ou calix[8]areno

Esquema 1 : Nomenclatura usual de calixarenos

Remontam a 1872 os primórdios da história dos calixarenos, com Adolf von Baeyer obtendo corantes em reações de vários fenóis com uma série de aldeídos e cetonas. Mas ao usar fenol e formaldeído, obtinha uma resina escura, que ele se recusou a tratar.

Já no século vinte, Leo Baekeland descobriu que usando uma pequena quantidade de base na condensação de fenol e formaldeído poderia ser obtido um material com possibilidades aplicativas, que ele denominou "bakelite", onde no processo de cura a massa viscosa é aquecida para produzir um sólido denso e quebradiço. O processo foi patenteado a 18 de fevereiro de 1907, dando início à moderna era dos plásticos sintéticos.



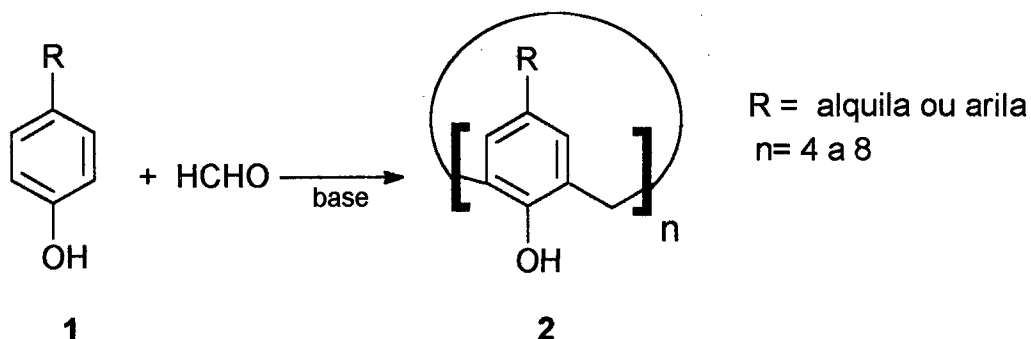
Esquema 2: Fragmento de "Bakelite"

Para compreender o processo de cura, Alois Zinke e seu colaborador Erich Ziegler¹ imaginaram que em *para*-alquilfenóis o cruzamento de ligações deveria ser menor, facilitando a investigação. Ao misturar *para-terc*-butilfenol, formaldeído e hidróxido de sódio, aquecendo a temperaturas superiores a 200°C, obteve um produto de alto ponto de fusão, insolúvel em solventes orgânicos, cuja estrutura proposta por Niederl e Vogel² foi um tetrâmero cíclico. Mais tarde^{3,4}, foi descoberto que o produto obtido foi o octâmero, porém ao variar a quantidade de base e as temperaturas de cura, outros oligômeros cíclicos com quatro, cinco, seis, sete e recentemente, nove membros, bem como fenóis lineares com várias unidades, são formados nestas reações.

Síntese de calixarenos

Os principais métodos de obtenção de calixarenos **2** são: i) a condensação de fenóis *para*-substituídos **1** com formaldeído em meio básico; ii) a síntese seqüencial, onde as unidades fenólicas são acrescentadas e depois ciclizadas; iii) e a condensação de fragmentos, em que sintetiza-se um produto linear de duas ou três unidades, ciclizado com fenóis adequadamente substituídos.

Destes, o primeiro é o mais importante, pois em uma única etapa permite obter calixarenos com rendimentos razoáveis.



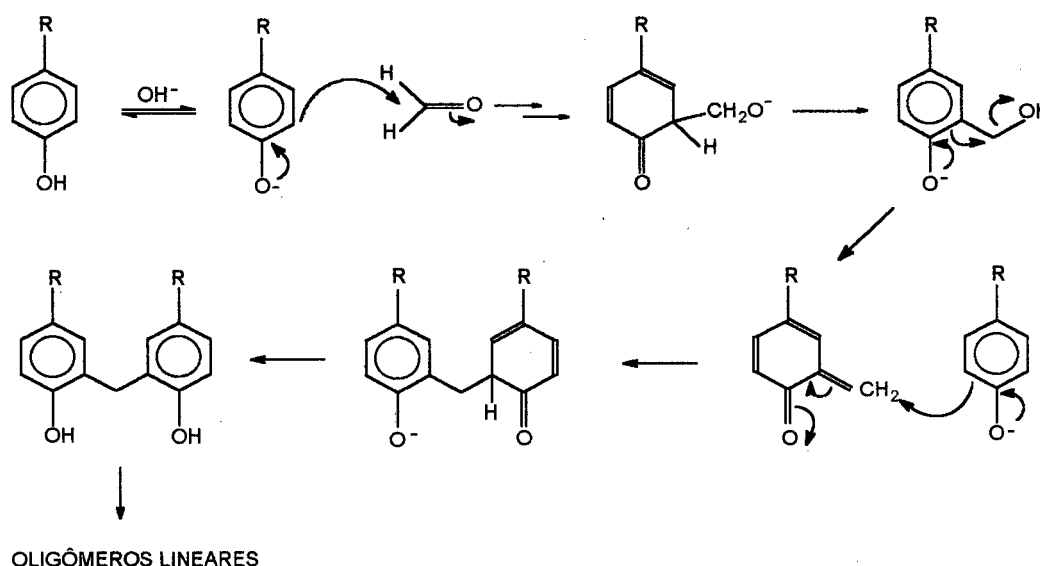
Esquema 3: síntese de calixareno através da condensação de fenóis.

O precursor mais importante é o *para-terc*-butilfenol (**1**, R=t-Bu), que fornece *para-terc*-butilcalix[n]arenos (**2**, R= t-Bu) com bons rendimentos, e

cuja síntese está bem descrita na literatura⁵. Por exemplo, o *para-terc*-butilcalix[4]areno (R= *t*-Bu, n= 4) é obtido com rendimento de 49%, o *para-terc*-butilcalix[6]areno(R= *t*-Bu, n= 6) com 83% e *para-terc*-butilcalix[8]areno (R= *terc*-Bu, n= 8) com 62% de rendimento.

A condensação de fenóis com substituintes R= aril⁶ ou alquil⁷ com formaldeído em tetralina produz apenas calix[6] e calix[8]arenos.

O mecanismo de formação não é completamente conhecido. As etapas iniciais são razoavelmente bem compreendidas; inicialmente forma-se o produto hidroximetilado, que sofre adição nucleofílica via intermediário *o*-quinometídio, que rearranja para um bisfenol, e assim por diante.

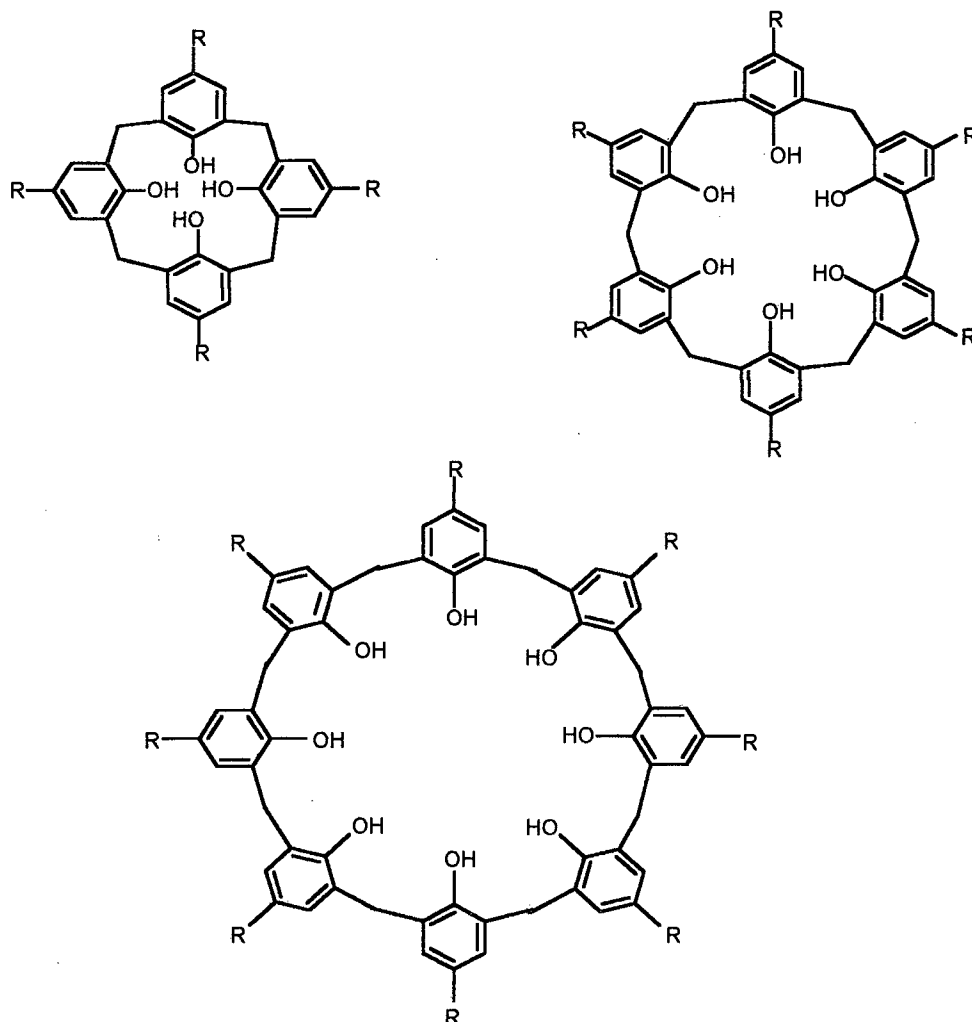


Esquema 4: mecanismo proposto por Gutsche para formação de calixarenos

O ponto onde ocorre a ciclização e a força diretora desta não estão claros. Gutsche e colaboradores propuseram que o oligômero linear com quatro unidades existe sob a forma de dímero denominado "hemicalix[8]areno", baseados em considerações quanto ao arranjo de ligações de hidrogênio e reações de interconversão de oligômeros. O "hemicalix[8]areno" através de extrusão de água e formaldeído formaria o calix[8]areno.

Gutsche⁸ estudou a condensação do *para-terc*-butilfenol com formaldeído em meio básico, e observou que o calix[8]areno é o produto de *controle cinético*, obtido em maior proporção na reação em condições mais

brandas do que aquelas usadas para outros calix[n]arenos: xileno e NaOH. Nesta mistura final, foram encontrados por HPLC, trinta e seis produtos, inclusive calixarenos de peso molecular mais elevado, por exemplo, derivados de calix[14]arenos.



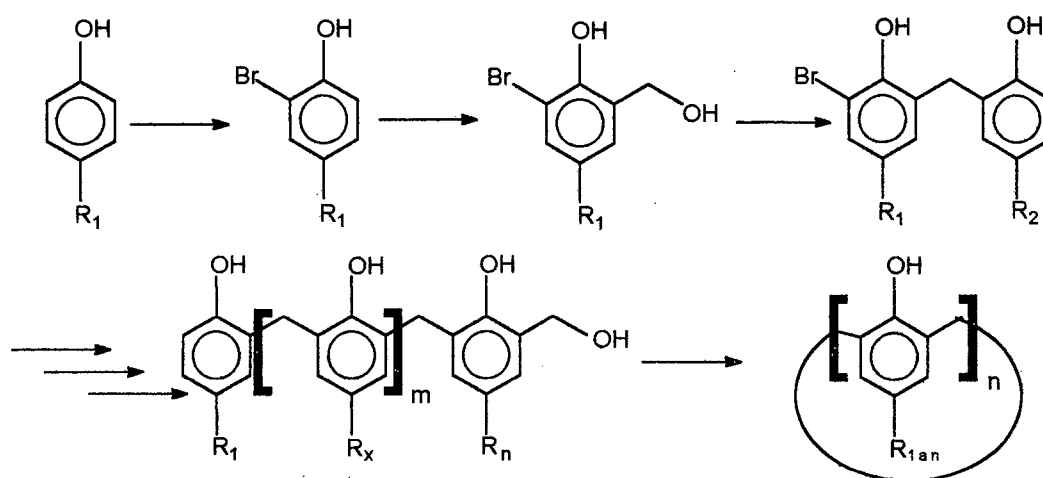
Esquema 5: calix[4,6 e 8]arenos

Para obter o *para-terc*-butilcalix[6]areno é necessário o uso de KOH ou RbOH como base, em quantidade maior do que a utilizada para obter os outros calix[n]arenos. Este fato leva a crer que atuem mecanismos de *controle tempórario*, idênticos aqueles observados na síntese de éteres coroa, ou seja, o metal atua como um direcionador da reação em direção ao produto que esteja de acordo com a esfera de coordenação e o volume do metal.

As condições para o *para-terc*-butilcalix[4]areno são as mais vigorosas, tal como refluxo em éter fenílico (p. eb.: 210°C). Também ao

refluxar *para-terc*-butilcalix[8]areno ou *para-terc*-butilcalix[6]areno em éter fenílico e NaOH, obtém-se uma mistura que contém *para-terc*-butilcalix[4]areno, daí afirma-se que este é o produto de *controle termodinâmico*.

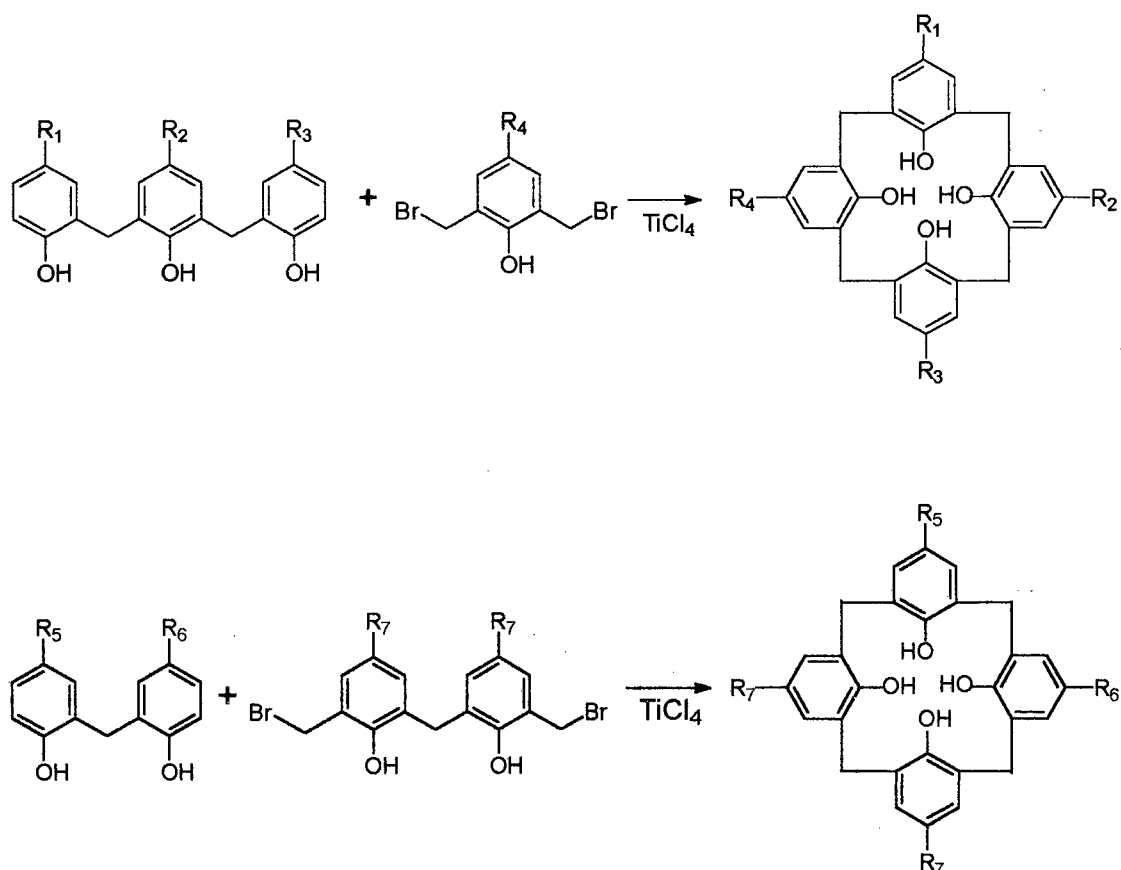
A síntese sequencial⁹ de calixarenos é de importância histórica, pois serviu para comprovar inequivocamente a estrutura dos produtos, pela semelhança entre os produtos obtidos através das diferentes rotas. A desvantagem é o elevado número de etapas e o baixo rendimento na ciclização, o que exige trabalhar com massas elevadas nas etapas iniciais.



$$x = 2 \text{ a } n-1; m = n-2$$

Esquema 6: síntese sequencial de calixarenos

A condensação de fragmentos é uma síntese convergente^{10,11}, e permite obter, em um menor número de etapas, calixarenos com diversos radicais na posição *para* à hidroxila. Na ciclização final, o ácido de Lewis que leva a melhores rendimentos é o TiCl₄. Os dois caminhos possíveis estão ilustrados a seguir; ou a partir de um trifenol com bisbromometil-fenol, ou a partir de um bifenol com bisbromometil-bifenolmetano.

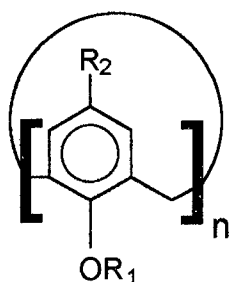


Esquema 7: Condensação de fragmentos de calixarenos

Quando os radicais R₁ a R₆ são diferentes entre si, os calixarenos são intrinsecamente assimétricos, ou seja, mesmo sem possuir um carbono quiral, a estrutura total é quiral. Para separar os enantiômeros é necessária a imobilização da estrutura (ver estrutura de calixarenos).

Propriedades Físico-químicas

Os *para-terc*-butilcalix[n]arenos são insolúveis em água, mesmo em solução básica, e pouco solúveis em solventes orgânicos. Radicais lineares na posição *para* aumentam a solubilidade. É possível, através de funcionalização adequada, obter calixarenos solúveis em água **3**, como sulfonamida-calixarenos, nitro-calixarenos, sulfonato-calixarenos, amônio-calixarenos e carboxil-calixarenos.



$R_1: H; R_2: SO_2N(CH_2CH_2OH)_2, SO_3^-Na^+, NO_2, NMe_4^+Cl^-$

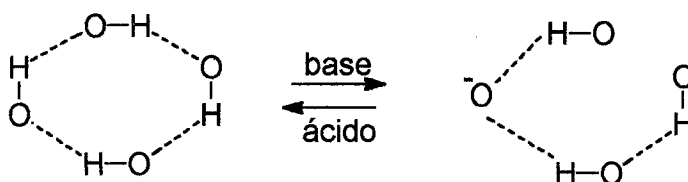
$R_1: CH_2COOH; R_2: SO_3^-Na^+, H.$

3

Esquema 8 : calixarenos solúveis em água

Acidez de calixarenos

Uma das propriedades de calixarenos é a elevada acidez para a perda do primeiro hidrogênio, comparada com os fenóis acíclicos correspondentes, explicada pela estabilização do fenolato por ligações de hidrogênio intramoleculares.



Esquema 9: representação das ligações de hidrogênio em calix[4]arenos neutros e no monoânion.

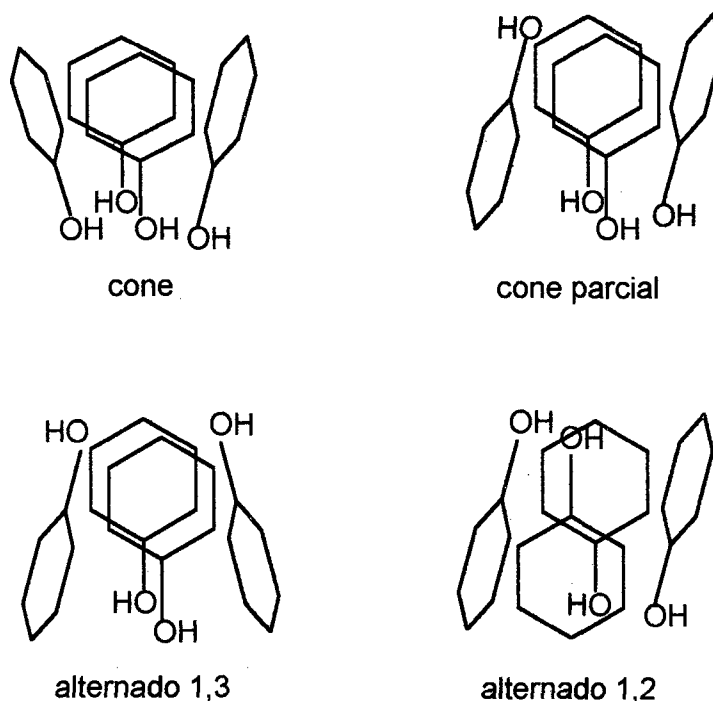
Nos calix[5]arenos a rede de ligações de hidrogênio é mais fraca do que em calix[4]arenos, o que diminui os valores da primeira constante de ionização, fato comprovado pelos valores de ν_{OH} no infravermelho. Comparando os valores de pK_{a1} para os sulfonatos de calix[4]areno (3, $R_1=H; R_2=SO_3Na$) e calix[5]arenos, foram encontrados, respectivamente $pK_{a1} \sim 1$ e $pK_{a1} = 4.31$.

Shinkai e colaboradores¹² determinaram os valores de pK_a de calixarenos neutros (3, $R_1 = H$; a) $R_2 = SO_2N(CH_2CH_2OH)_2$; b) $R_2 = NO_2$), realizando as medidas em água ou água-etanol. Os valores de pK_a

encontrados foram de $pK_a=1,8$ para **3a** e $2,9$ para **3b**; valores bastante abaixo de trimeros acíclicos análogos ($pK_a= 4,71$ e $3,6$ respectivamente) e muito abaixo dos fenóis correspondentes ($pK_a= 8,25$ e $8,67$, respectivamente).

Estrutura de calixarenos

As unidades fenólicas de calixarenos não-substituídos são móveis, o que leva a várias conformações. Por exemplo, calix[4]arenos podem existir na conformação cone, cone parcial, alternado 1, 3 e alternado 1,2.

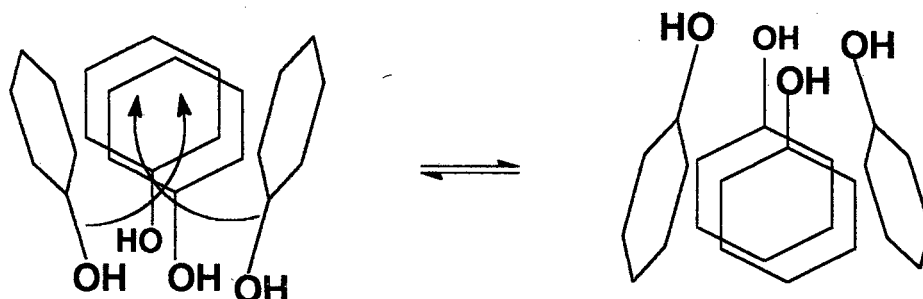


Esquema 10: conformações possíveis para calix[4]arenos.

No estado sólido ou em solução, a conformação adotada é a cone, devido ao arranjo circular de ligações de hidrogênio. Porém, em solventes que podem formar pontes de hidrogênio com o solvente e quebrar as ligações de hidrogênio intramoleculares, como acetona, acetonitrila e piridina, o processo de interconversão entre os conformêros é favorecido, porém a proporção do conformêro cone continua majoritária. A interconversão ocorre através da passagem dos grupos OH por dentro da cavidade, mesmo em éteres metílicos e etílicos¹³ do *para-terc-*

butilcalix[4]areno, cuja conformação mais estável é a cone parcial. Em éteres propílicos, a interconversão é completamente suprimida.

Calix[6]arenos são mais flexíveis, porém a conformação preferida é a "cone pinçada", isto é, hidroxilas vizinhas situam-se alternadamente em zigzag, formando um círculo interno com três OH e outro mais externo com os outros três. Mesmo em éteres com grupos volumosos, a interconversão não é suprimida e ocorre pelo movimento dos grupos nas posição *para*, mesmo em derivados do *para-terc*-butilcalix[6]areno. Os calix[8]arenos apresentam algumas propriedades conformacionais semelhantes aos calix[4]arenos, o que é atribuído à formação de dois arranjos quase-circulares de quatro unidades fenólicas ligados por ligações de hidrogênio.



Esquema 11: representação do movimento de inversão do cone.

No caso de calix[6] e calix[8]arenos, para suprimir a interconversão é necessário "amarrar" as hidroxilas fenólicas com substituintes que formem pontes entre as unidades¹⁴.

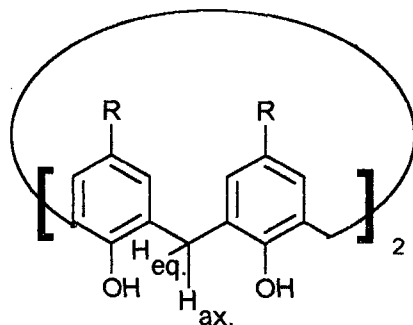
Espectroscopia de calixarenos

As fortes ligações de hidrogênio em calixarenos não-funcionalizados abaixam o valor de frequência de estiramento (ν) de O-H para próximo a 3150 cm^{-1} , enquanto que em fenóis acíclicos gira em torno de 3300 cm^{-1} e levam os valores de δ do H ligado ao oxigênio fenólico próximo a 10 ppm, enquanto em análogos acíclicos encontra-se entre 7 e 9 ppm.

O assinalamento estrutural de derivados de calixarenos é feito com base nos sinais de ^1H dos hidrogênios metilênicos, entre δ 3 e 5 ppm, que apresentam padrões diferentes para cada confôrmero. O hidrogênio axial encontra-se mais desblindado (campo baixo) do que o equatorial, e ambos acoplam entre si, com J na ordem entre 12 a 14 Hz, gerando um padrão de duplo dublete em calixarenos não-substituídos. A mobilidade conformacional pode levar a uma coalescência dos picos e a temperatura que ocorre depende do grupo em *para* e do solvente. Por exemplo, a temperatura de coalescência do *para-terc*-butilcalix[4]areno é 52 °C em CDCl_3 e 15 °C em tetraidrofurano, enquanto que para o calix[4]areno a temperatura de coalescência é de 36°C em CDCl_3 .

Para a síntese de modelos enzimáticos é necessário um modelo mais rígido, e para eliminar a mobilidade conformacional ligam-se substituintes cujo volume não permite que passem pela cavidade. Para os calix[4]arenos, substituintes maiores que etila, e para calix[6] e [8] arenos são necessários substituintes que formem pontes entre as diferentes unidades fenólicas.

A diferença entre os deslocamentos químicos entre os hidrogênios equatoriais e axiais são utilizadas para inferir a estrutura. No confôrmero cone, o ambiente é bastante distinto, e a diferença oscila entre 0,7 a 2 ppm, enquanto que no confôrmero 1,3 alternado as diferenças são muito pequenas ou inexistentes. Os padrões para calix[4]arenos tetrasubstituídos são mostrados na tabela abaixo.



Esquema 12: hidrogênios equatoriais e axiais.

Tabela 1 : Padrões dos sinais de RMN ^1H dos hidrogênios metilênicos de calix[4]arenos tetrasubstituídos.

Conformação	Padrão do RMN ^1H
cone	um par de dubletes
cone parcial	dois pares de dubletes
alternado 1,2	um singlete e dois dubletes
alternado 1,3	um singlete

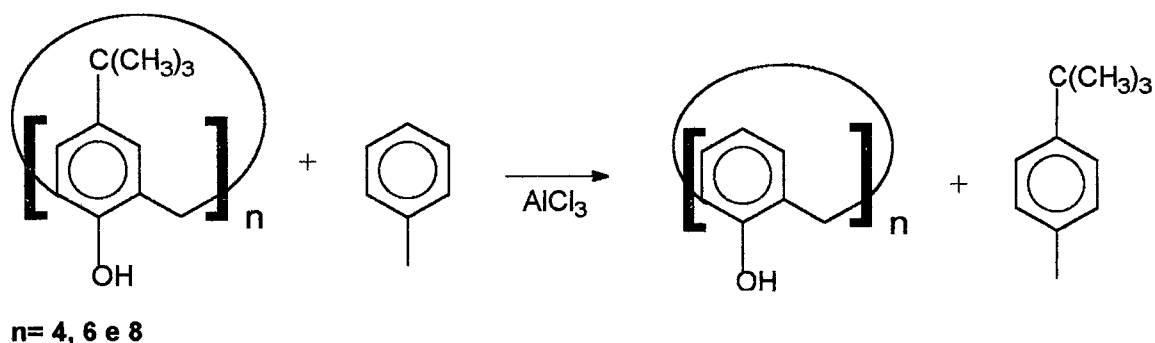
Outra ferramenta importante é a difratometria de raio-X, que é a prova conclusiva da estrutura molecular.

A primeira estrutura de calixareno determinada pelo Grupo de Parma, constituído por Andretti, Ungaro e Pochini foi o complexo formado entre o tolueno e o *para-terc*-butilcalix[4]areno¹⁵, confirmando a estrutura cone, que também determinaram a estrutura do calix[5]areno¹⁶ e do *para-terc*-butilcalix[6]areno,¹⁷ que adquire a estrutura de “cone pregueado”. A estrutura do *para-terc*-butilcalix[8]areno foi determinada por Karaulov¹⁸.

Vários derivados tiveram suas estruturas determinadas por difratometria de raio-X, por exemplo o tetra-acetato do *para-terc*-butilcalix[4]areno, que adota a conformação “cone parcial” e do tetrakis-*terc*-butiloxi-carboxi-metano-*para-terc*-butilcalix[4]areno, que atua como complexante seletivo para sódio. A estrutura determinada revela que as carbonilas orientam-se para fora da cavidade, e no processo de complexação se reordenam, voltando-se para o íon sódio que se situa no centro da cavidade formada pelos quatro grupos $\text{OCH}_2\text{C}=\text{O}$.

Derivados de Calixarenos

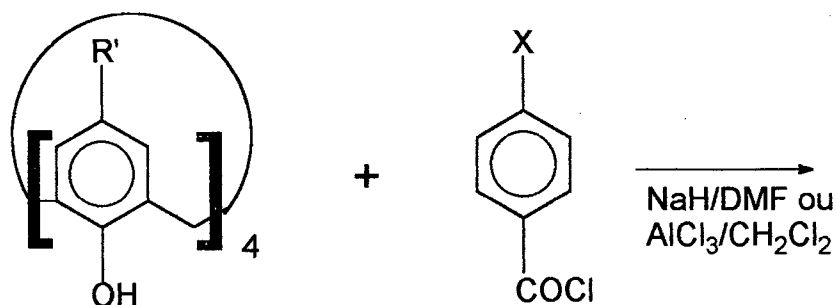
Os *para-terc*-butilcalix[n]arenos obtidos através de síntese direta podem ser transbutilados com AlCl_3 e fenol ou tolueno¹⁹, liberando a posição *para*, com rendimentos entre 50 e 90 %. Os calix[n]arenos obtidos são produtos versáteis, e possibilitam derivações tanto nos oxigênios quanto nos anéis.

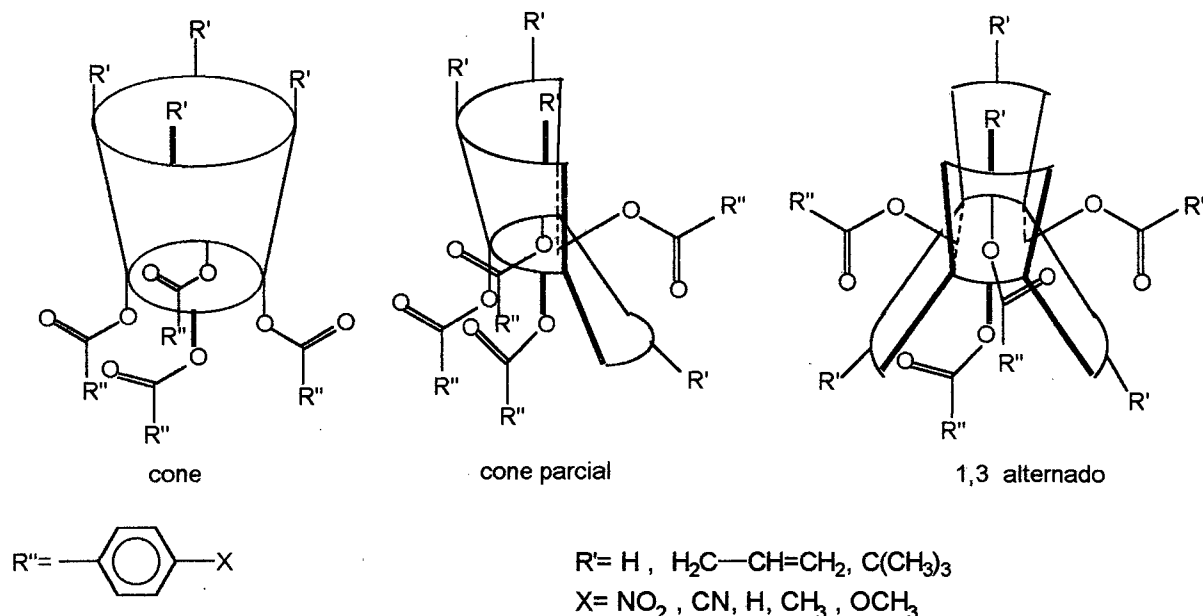


Esquema 13: transbutilação de *para-terc-butilcalix[n]arenos*

Calixarenos exibem algumas reações típicas de fenóis, como eterificação, esterificação, sulfonação²⁰ e nitração²¹. A acetilação e benzoilação do calix[4]areno em condições de Friedel-Crafts, fornecem os ésteres, que aquecidos na presença de AlCl_3 podem sofrer rearranjo de Fries para os compostos acilados na posição *para*.^{22,23}

A esterificação total de calix[4]arenos ocorre com rendimentos entre 70 a 90%. A conformação dos produtos depende do cloreto de ácido usado, do grupo "R'" (ver Esquema abaixo) e do método usado (por exemplo, NaH ou AlCl_3).^{24,25} O aumento do volume de "R'" dificulta a inversão conformacional e aumenta a proporção do confômero cone; e na sequência $\text{R}' = \text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2, -\text{C}(\text{CH}_3)_3$, aumenta a proporção do confômero cone no produto, em detrimento dos confômeros cone parcial e 1,3 alternado. Por exemplo, o *para-terc-butilcalix[4]areno* fornece principalmente derivados com conformação cone, enquanto o calix[4]areno, derivados 1,3 alternado e cone parcial.

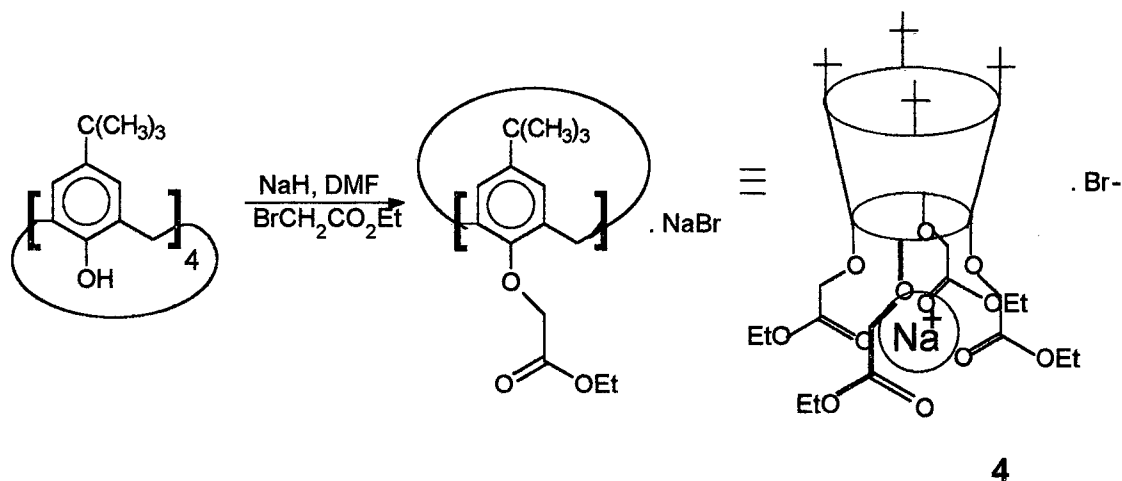




Esquema 14: conformações obtidas na esterificação de calix[4]arenos

Na eterificação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com brometos de alquila, podem ser feitas algumas generalizações²⁶: 1) a mobilidade conformacional do produto tetraalquilado é suprimida por radicais propila, 2) com etila, a mudança de conformação é lenta; 3) com metila, o produto mais estável apresenta a conformação cone parcial, no qual a repulsão entre os radicais *terc*-butila é menor; 4) com radicais propila e butila, foram obtidos os confôrmeros cone e cone parcial (aproximadamente 1:1).

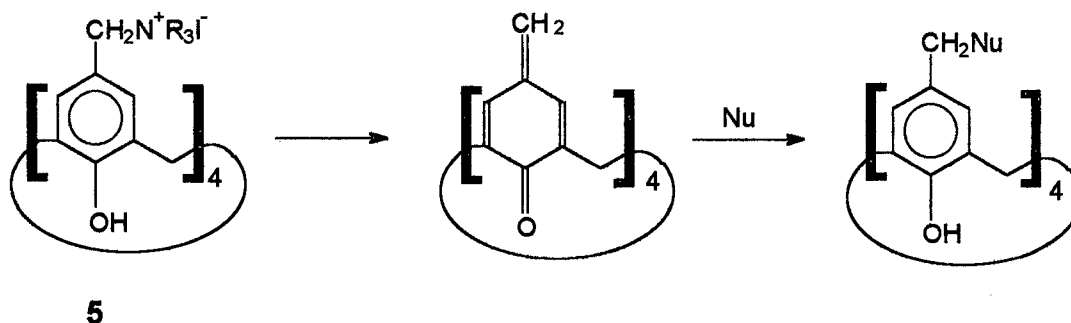
Um dos derivados de calixarenos de maior interesse foi sintetizado por Chang e Cho²⁷, através da reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com bromoacetato de etila em presença de NaH/dimetilformamida. O calixareno obtido mostrou alta afinidade para sódio, isolando o produto **4** na conformação cone e na forma de complexo com NaBr, com rendimento de 72%.



Esquema 15: reação do para-terc-butilcalix[4]areno com $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

Carbonatos de metais alcalinos também podem ser usados como base, e na série Na_2CO_3 , K_2CO_3 e Cs_2CO_3 ²⁸ aumenta a proporção do confômero "cone parcial" no produto. Por exemplo, Na_2CO_3 dá 100% do confômero cone, e Cs_2CO_3 fornece uma mistura com 27% do confômero "cone" e 73% do confômero "cone parcial". Este efeito é devido ao volume do cério, que força um dos grupos etoxi-carbonilmetano ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) a passar para o outro lado da cavidade.

A reação de bases de Mannich^{29,30} **5** com nucleófilos leva a uma série de calixarenos funcionalizados via intermediário quinometídeo, nos quais Nu pode ser H^- , NH_2^- , N_3^- , CN^- , $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2^-$ e $\text{CH}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}^-$.

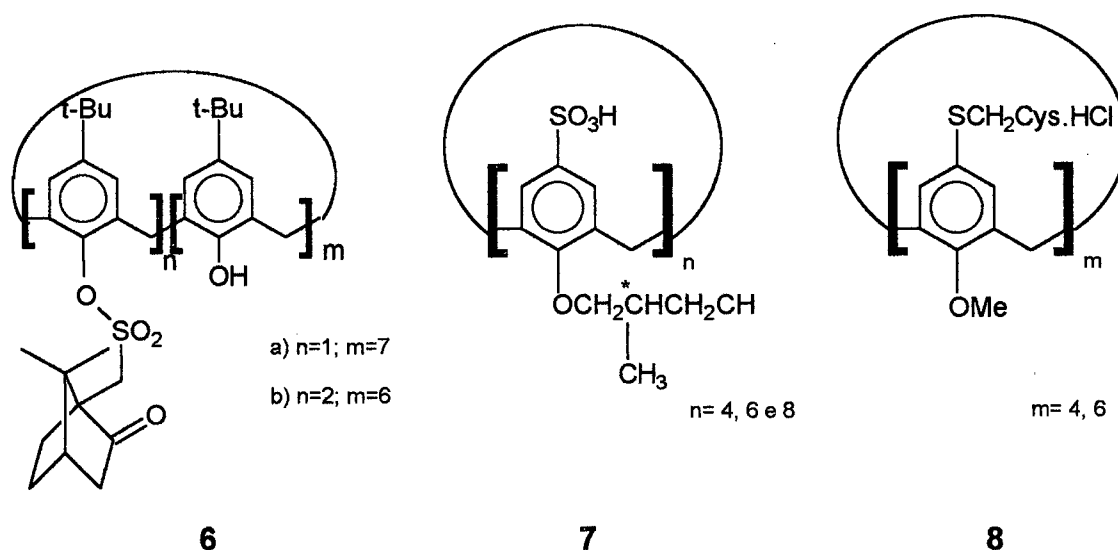


Esquema 16: reação de bases de Mannich com nucleófilos.

CALIXARENOS QUIRAIS

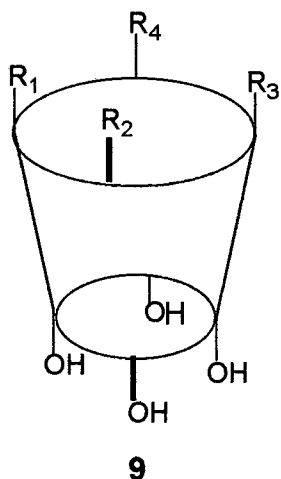
Calixarenos quirais podem ser obtidos tornando a estrutura intrinsecamente quiral ou acoplando radicais na parte superior ou na parte inferior dos calixarenos com carbonos assimétricos.

Muthukrishnan e Gutsche **6 a, b**³¹ sintetizaram derivados ésteres mono e di-canforsulfonílicos e estudaram o dicroísmo circular destes derivados, bem como Shinkai³² **7** sintetizou calixarenos com substituintes quirais no anel hidroxílico através da reação de sulfonato-calixarenos com S-1-bromo-2-metilbutano e NaH, e estudos de dicroísmo circular indicaram alta assimetria molecular, bem como calixarenos modificados com L-cisteína³³ **8**, solúvel em água, particularmente em pHs ácidos e básicos.



Esquema 17: Calixarenos quirais

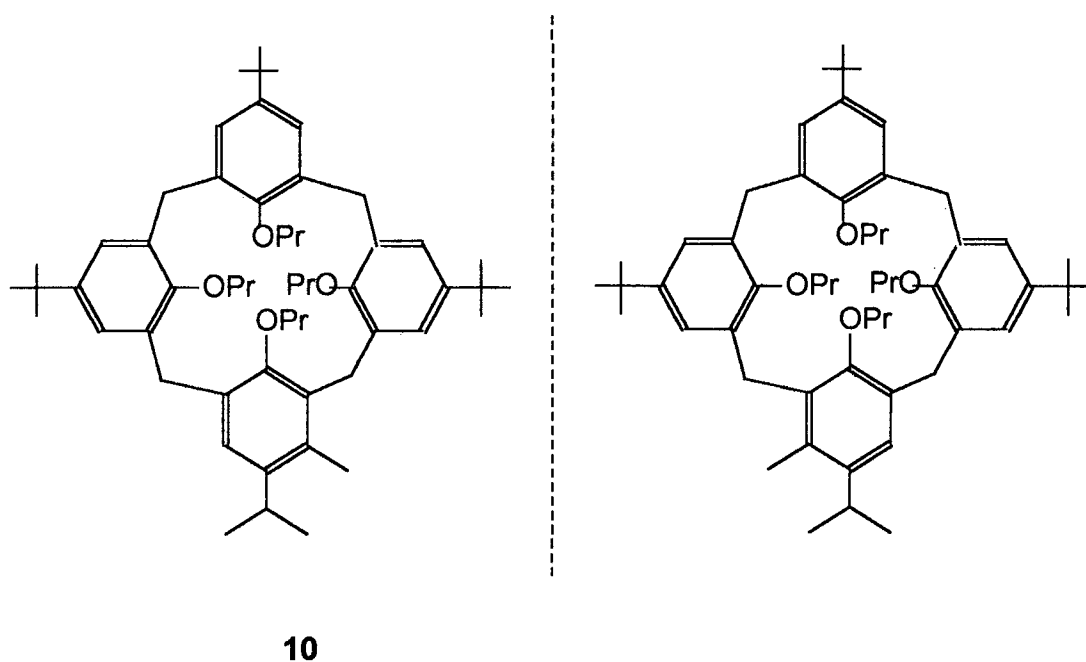
Böhmer³⁴ e Vicens³⁵, obtiveram misturas racêmicas de calix[4]arenos assimétricos **9**, com quatro substituintes diferentes nos anéis benzênicos, através da condensação de fragmentos. Mas devido à mobilidade conformacional não foi possível resolver os racematos interconversíveis.



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃
C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₃	CH ₃	COOC ₂ H ₅
CH ₃	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₁₁	C ₈ H ₁₇

Esquema 18: calixarenos com assimetria intrínseca à estrutura

Outra possibilidade de obter quiralidade é através da introdução de grupos em posição *meta* à hidroxila em um dos anéis. Deste modo foi sintetizado e resolvido o calixareno quiral **10** e a configuração "cone" foi fixada por reação com *i*-PrBr/Ba(OH)₂.³⁶

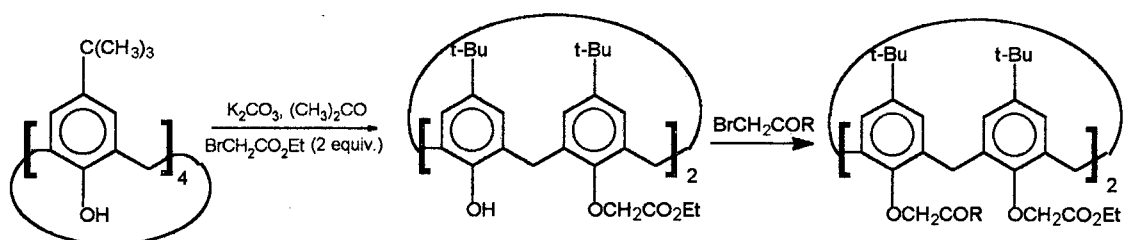


Esquema 19: calixareno intrinsecamente quiral meta-substituído

Substituição parcial

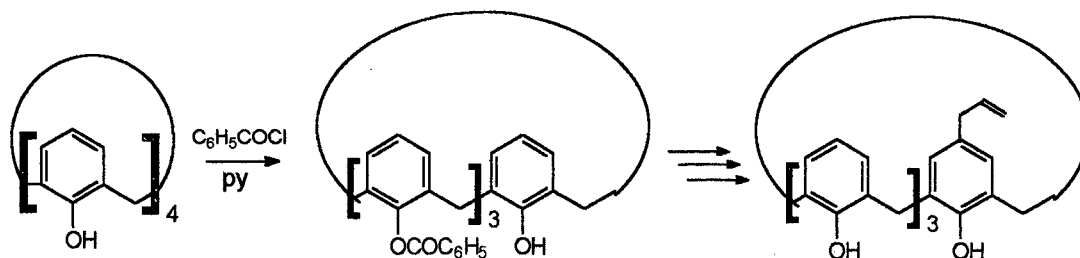
É possível controlar o grau de substituição em reações de derivação sobre calixarenos através do uso de quantidades limitadas de reagentes, da força das bases utilizadas ou utilizando algum cátion específico.

Os éteres bis-substituídos são obtidos através do controle da relação estequiométrica entre os reagentes. Por exemplo, a reação do *para-terc-butilcalix[4]areno* com bromoacetato de metila, em proporção de 2 : 1, após 18 horas de reação permite o isolamento do derivado bis-substituído com conformação cone. A química deste produto já foi bastante explorada, pois o grupo éster introduzido pode ser convertido em amidas, via ácido e cloreto. As hidroxilas fenólicas remanescentes podem sofrer derivações, o que permitiu a obtenção de ionóforos com duas variedades de grupos substituintes, conforme esquema abaixo.



Esquema 20: síntese de éteres bis-substituídos

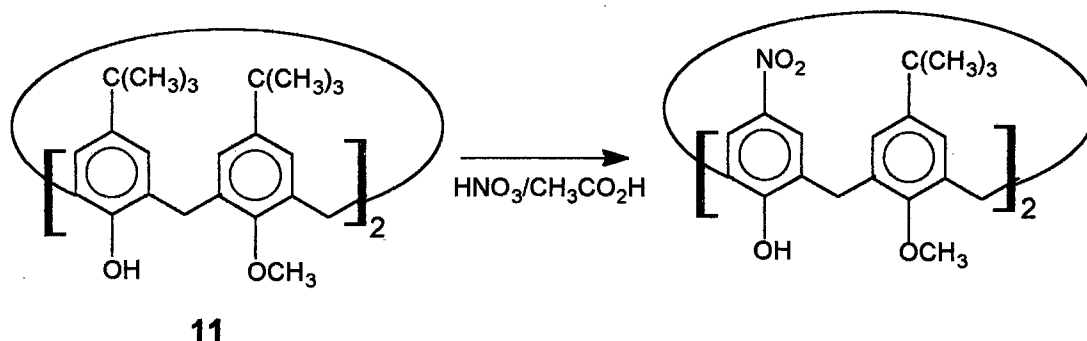
A reação do calix[4]areno com cloreto de benzoíla em piridina leva ao tribenzoato de calix[4]areno. A partir deste, Gutsche e colaboradores sintetizaram o mono-*para-alil*-calix[4]areno, via reação com brometo de alila, rearranjo de Claisen e desproteção.



Esquema 21: síntese do monoalilcalix[4]areno

É possível a síntese de mono, di, e triésteres de 3,5-dinitrobenzoíla do *para-terc*-butilcalix[4]areno³⁷, com rendimentos entre 50 e 95%, bem como a clivagem seletiva dos triésteres para diésteres ou monoésteres utilizando bases imidazólicas como catalisadores. Nestas reações, evidenciou-se que é necessária a presença de uma hidroxila fenólica livre para que ocorra a catálise. A ordem de reação em relação ao imidazol é 2,7, o que leva a crer que haja algum mecanismo complexo de transferência de hidrogênios.

A ipso-nitração de calixarenos foi aplicada sobre diésteres **11**,³⁸ diésteres e triésteres³⁹ do *para-terc*-butilcalix[4]areno seletivamente nos anéis não substituídos. O *para-terc*-butilcalix[4]areno não reage devido à pouca solubilidade no meio utilizado.



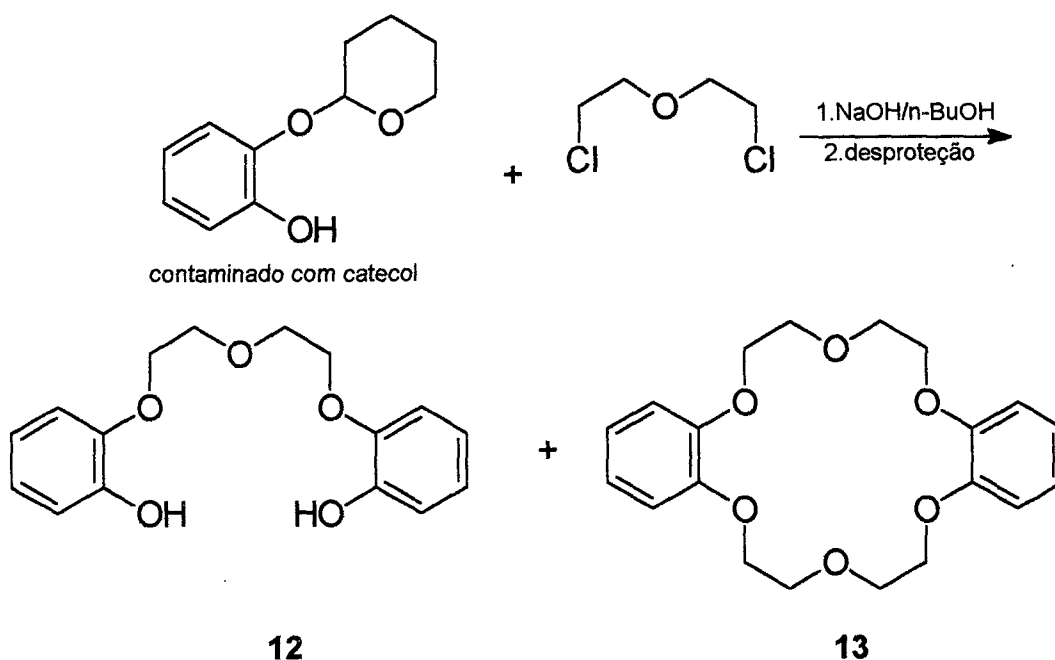
Rendimento: 46%

Esquema 22: ipso-nitração em calixarenos parcialmente substituídos

Éteres de calix[4]arenos parcialmente substituídos^{40,41} foram descritos, e todos os isômeros possíveis sintetizados⁴², bem como derivados de calix[6]arenos⁴³ mono, di, tri, tetra e pentametilados. Alguns procedimentos utilizam $\text{Ba}(\text{OH})_2$ e Cs_2CO_3 , que impedem a substituição total. A explicação aceita é a formação de complexos com os cátions, que limitam o grau de substituição pelo seu volume. Este mesmo efeito, em alguns casos, propicia a obtenção dos conformeros "alternado 1,3 e parcial cone".

Química Supramolecular

Quando Pedersen no fim dos anos 60 tentava sintetizar ligantes que complexassem cátions bivalentes, como **12**, jamais imaginaria que ali pudesse estar sendo lançada a pedra fundamental da Química Supramolecular⁴⁴. Pedersen sabia que seu reagente de partida estava contaminado com catecol (cerca de 10%), mas resolveu continuar a sequência para obter o produto desejado.

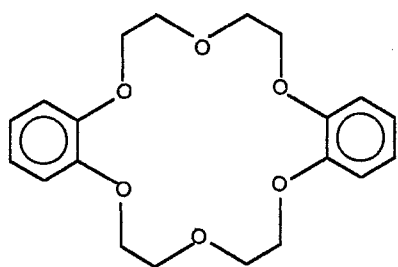


Esquema 23: síntese do dibenzocoroa-éter

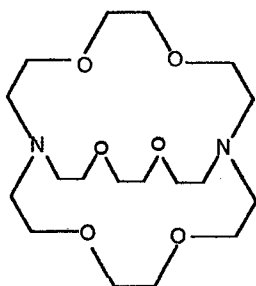
Observou pequenos cristais fibrosos (0,4% do rendimento) insolúveis em etanol, e que após isolados, foram caracterizados como dibenzo-18-coroa-6 **13**. Na sequência, reagiu o catecol com o éter 2,2'-diclorodietílico em NaOH em butanol obtendo o esperado dibenzo-18-coroa-6. Através de modelos CPK, Pedersen avaliou o tamanho da cavidade como suficiente para "coroar" o íon potássio. De fato, **13** complexa K⁺ seletivamente, e é capaz de corar uma solução de **13** em CHCl₃ em contato com uma solução

aquosa de KMnO_4 . A partir da publicação dos resultados, seguiu-se um grande desenvolvimento na compreensão dos fatos relacionados com a síntese e complexação. Por exemplo, a idéia do efeito templário, onde o íon metálico organiza o estado de transição que favorece a formação do macrociclo.

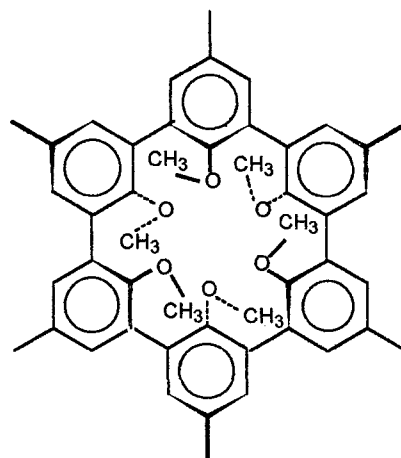
Na sequência, Lehn obteve os criptandos pela introdução de átomos de nitrogênio e mais uma ponte de polietilenoglicol na estrutura. A novidade é o arranjo tridimensional, que confere força e seletividade à complexação. Daí surgiu o conceito de pré-organização, relacionado com a entropia de complexação.



éter coroa ou coronando



criptando



esferando

Esquema 24: receptores utilizados em estudos de Química Supramolecular

Quanto menor o rearranjo estrutural na complexação, menores as perdas entrópicas, e o conseqüente aumento de entalpia com o direcionamento correto dos ligantes. Com essa idéia, Cram sintetizou os esferandos, moléculas rígidas altamente seletivas para lítio e sódio, cujas constante de associação são da ordem de 10^{13} . Por exemplo, o esferando mostrado na esquema anterior não complexa potássio.

Éteres coroa também formam complexos com íons amônio, com estrutura tripodal, ou seja, cada hidrogênio do grupo amônio apóia-se em um oxigênio do éter coroa. Cram propôs um modelo que agregasse quiralidade à estrutura do éter coroa, que proporcionasse reconhecimento quiral, ou seja, um dos enantiômeros de um amônio quiral seria ligado mais fortemente ao éter coroa do que o outro enantiômero.

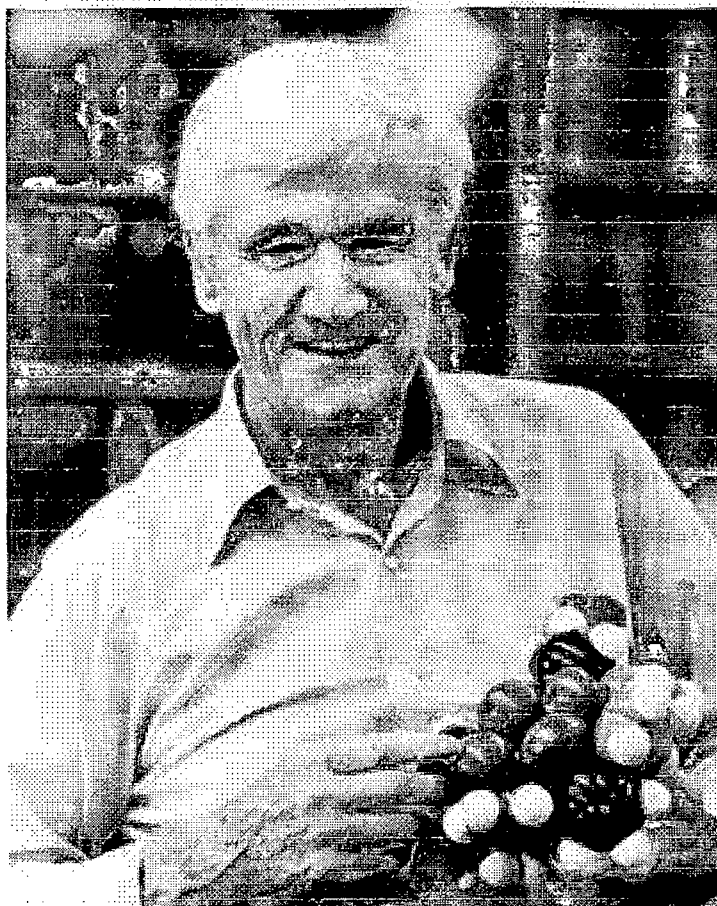


Figura 1: Donald Cram

A unidade quiral de 1,1' bisnaftila foi escolhida, os éteres coroa enantiomericamente puros sintetizados e determinadas as constantes de complexação e as diferenças entre os valores de energias livre de Gibbs entre os dois enantiômeros ($\Delta\Delta G$) para uma série de amônios e aminoácidos quirais. A estrutura do complexo proposta está representada na figura a seguir.

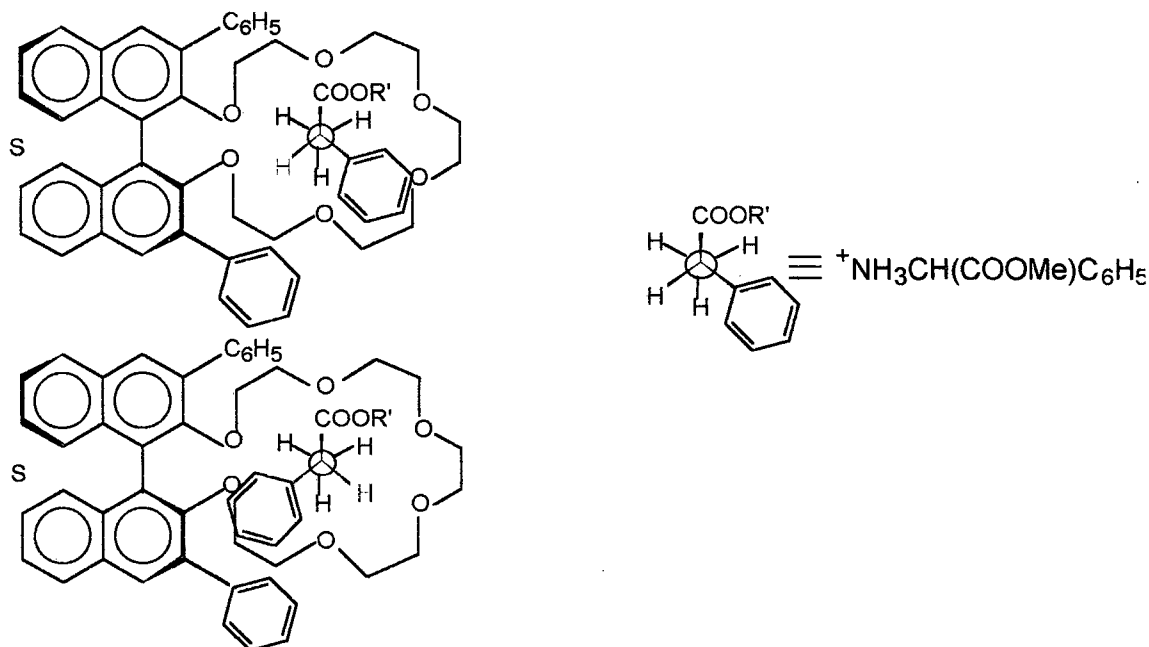


Figura 2: Representação da complexação de um substrato quiral por um éter-coroa quiral.

Os maiores valores de $\Delta\Delta G$ foram para o exemplo acima, onde a molécula complexada foi o hexafluorofosfato do fenilglicinato de metila, ($\Delta\Delta G = 1,6 \text{ Kcal.mol}^{-1}$).

Os calixarenos têm uma grande contribuição no campo da química supramolecular, a ponto de Shinkai chamá-los da "terceira super-molécula"⁴⁵, juntamente com os éteres-coroa e as ciclodextrinas. Suas características como hospedeiros de moléculas neutras, cátions e ânions são de grande utilidade na compreensão de forças atuantes nos processos de reconhecimento, por exemplo, a formação do complexo do *para-terc*-butilcalix[4]areno com tolueno, através de interações C-H - nuvem π , a rotação de ligações para a formação de complexos com metais alcalinos e a relação entre tamanho do cátion e tamanho da cavidade.

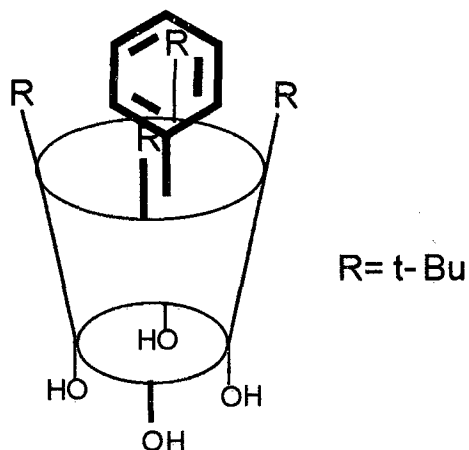
Calixarenos como Receptores

As propriedades complexantes de calixarenos como receptores de moléculas neutras, cátions e ânions, aliadas a possibilidade de trabalhar com receptores de diversos tamanhos de cavidade (principalmente calix 4, 6 ou 8 arenos) e a relativa facilidade de derivações sobre a estrutura foram os responsáveis pelo interesse de vários pesquisadores por estas moléculas. A seguir tentaremos dar uma modesta visão da abrangência do conhecimento acumulado sobre receptores baseados na estrutura dos calixarenos.

Receptores de moléculas neutras

Calixarenos podem atuar como receptores de moléculas neutras através da cavidade hidrofóbica ou como suporte de fragmentos com potencial complexante, tal como cadeias de polietilenoglicol.

O primeiro composto de inclusão cuja estrutura foi elucidada por análise de difração de raio-X foi o clatrato do *para-terc*-butilcalix[4]areno com tolueno. A molécula de tolueno que encontra-se imersa na cavidade. A interação entre os hidrogênios da *terc*-butilas com o anel do tolueno determina a formação do clatrato, uma vez que o calix[4]areno não forma complexo com o tolueno. Para retirar o tolueno são necessários dois dias a 140°C a 2mmHg.



Esquema 25: clatrato formado entre o *para-terc*-butilcalix[4]areno com tolueno.

Uma aplicação interessante é a complexação⁴⁶ e separação dos fulerenos C_{60} e C_{70} através de calix[8]arenos, através de precipitação fracionada. Apenas o C_{60} forma o composto de inclusão com o *para-terc*-butilcalix[8]areno, devido à complementaridade dos tamanhos, como pode ser observado no diagrama de raio-X abaixo.

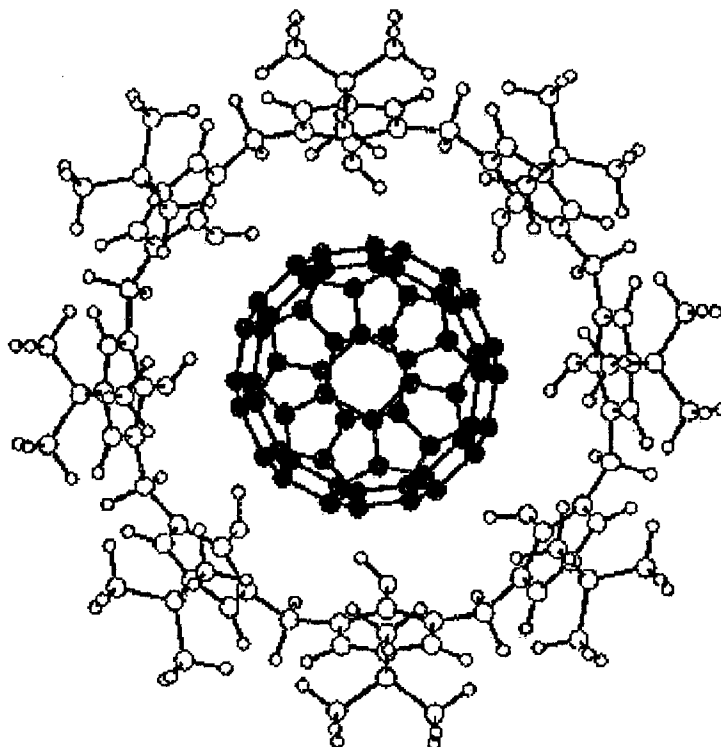
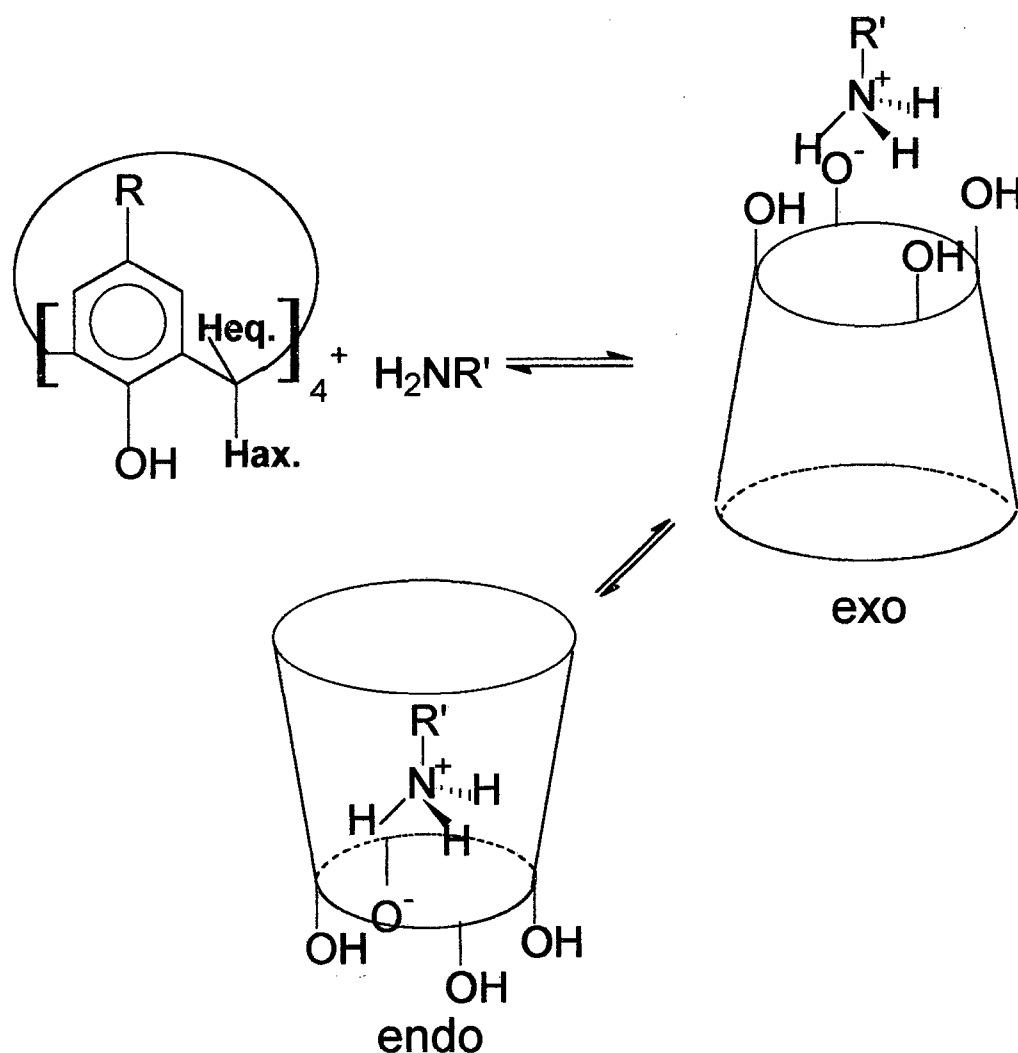


Figura 3: Estrutura resolvida através de difratometria de raio-X do complexo formado entre o para-terc-butilcalix[8]areno e o fulereno C_{60} . (obtido através da Internet, no site de Seiki Shinkai).

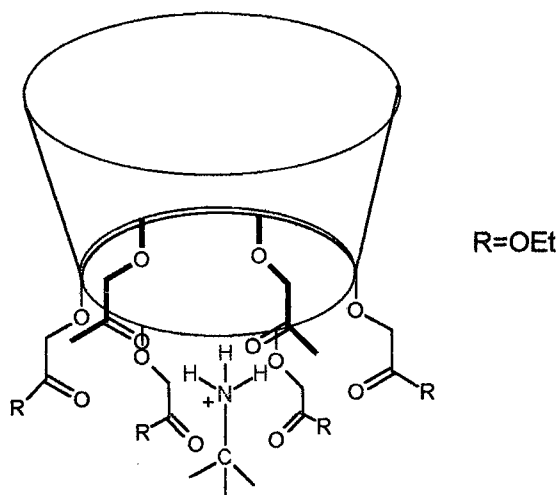
Aminas complexam com calixarenos em um processo, que, segundo Gutsche, ocorre em duas etapas: a) transferência do hidrogênio para a amina, formando o complexo “exo-calix” ; b) rotação das unidades fenólicas, envolvendo o amônio, gerando o complexo “endo-calix”. A estrutura foi proposta a partir de observações de interações entre a *terc*-butilamina e o *para-alil*-calix[4]areno. O complexo de piperidina com o calix[4]areno teve sua estrutura determinada por análise de difração de raio-X,⁴⁷ e a piperidina encontra-se na boca da cavidade, porém não existe interação

entre o cátion piperidíneo e a cavidade. O processo em solução é mais complexo que o inicialmente proposto, pois os complexos coexistem com os íons livres. Nachtigall e colaboradores⁴⁸ determinaram as constantes de equilíbrio entre diversas aminas e o calix[4]areno, observando a existência de vários equilíbrios entre íons livres, par-iônico, que pode existir nas formas “endo e exo-cálix”, conforme a posição da amina em relação a cavidade.



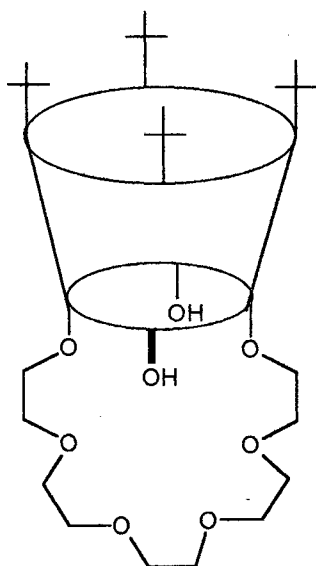
Esquema 26: complexos de calixarenos e aminas

Alcoxi-carboxi-metano-calix[6]arenos também atuam como receptores de aminas⁴⁹, e dados de relaxação de 1H -RMN⁵⁰ sugerem que a amina encontra-se em posição “endo” à cavidade formada pelos grupos $-OCH_2CO-$ R.



Esquema 27: complexação de *terc*-butil-amônio por alcoxi-carboxi-metano-calix[4]arenos.

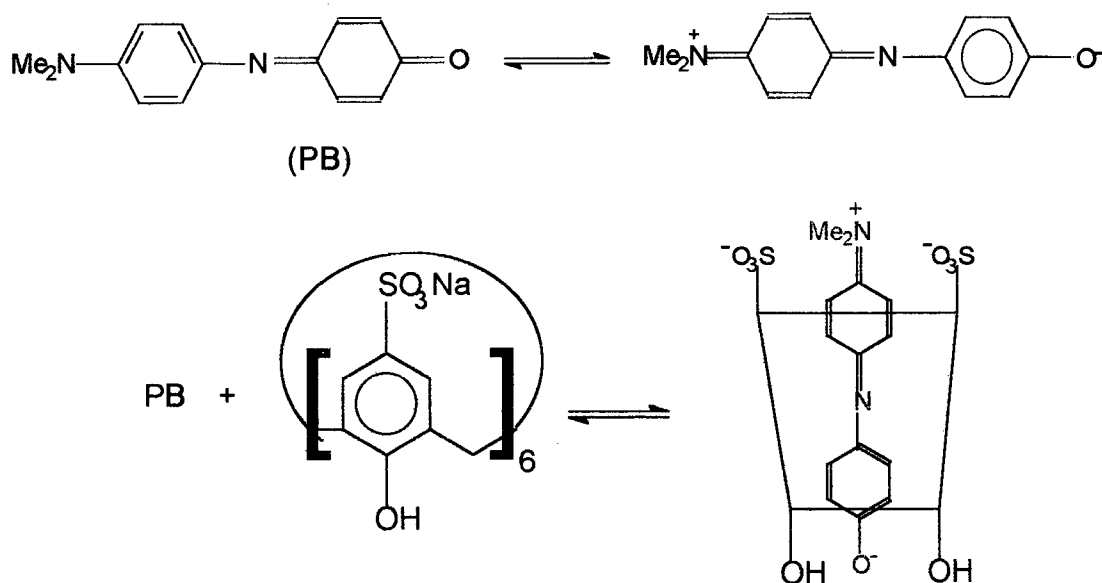
Derivados que combinam a estrutura do calixareno com uma coroa de polietilenoglicol também complexam aminas. Valores de ΔG° determinados por extração de alquil-aminas lineares com o calixareno oscilam por volta de $-9,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, e diminuem com aminas ramificadas⁵¹.



Esquema 28: calixareno-coroa.

Calixarenos podem complexar com fenóis⁵², por exemplo, com a adição de *para*-sulfonatocalix[6]areno à água, o máximo de absorção da 4-[[4-(dimetilamino)fenil]imino]-2,5-ciclodien-1-ona (Phenol Blue, PB) desloca-

se de 668 para 685 nm, indicando que o ambiente onde o substrato se encontra complexado é mais polar do que a água. De acordo com o autor, o PB localiza-se dentro da cavidade, onde o grupo imínio é estabilizado pelos sulfonatos e o fenóxido pelos hidroxilas do calixareno, conforme o esquema a seguir.



Esquema 29: complexação do "PB" por para-sulfonatocalix[6]areno.

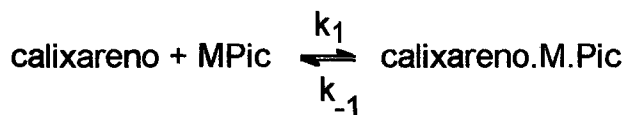
Calixarenos como receptores de metais

Provavelmente, a área de maior desenvolvimento na química de calixarenos é o desenho e estudo de receptores de metais. Os calixarenos oferecem uma plataforma rígida e de geometria conhecida para ligar radicais com reconhecidas propriedades complexantes.

Porém, nos primeiros testes realizados com calixarenos não funcionalizados, ocorreu transporte apenas em meio fortemente básico, com seletividade para céσιο.

Os primeiros derivados de calixarenos efetivos na complexação de metais, foram os produtos de reação de bromoacetatos de alquila com calix[4]arenos, que desde a síntese foram isolados como complexo com NaBr, conforme descrito anteriormente. Determinou-se, na sequência, as

constantes de extração (K_{ext}) de picratos de metais alcalinos de água para clorofórmio para o equilíbrio representado abaixo.

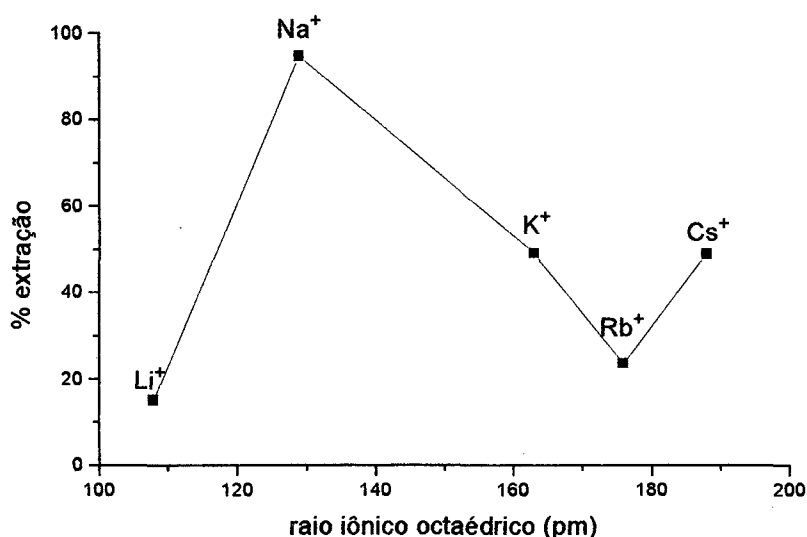


$$K_{ext} = k_1 / k_{-1} \quad \Delta G_{ext} = -RT \ln K_{ext} \quad ; M = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Rb}^+, \text{Cs}^+$$

Observou-se clara seletividade para o íon sódio, cuja magnitude varia conforme o radical. As constantes de extração para cátions maiores que potássio são relativamente pequenas.

*Tabela 2: valores de porcentagem de metal extraído (% extração) para metais alcalinos usando etoxi-carboxi-metano-para-terc-butilcalix[4]areno **14** como receptor; extraídos de J. Am. Chem. Soc., 111 (1989), 8681.*

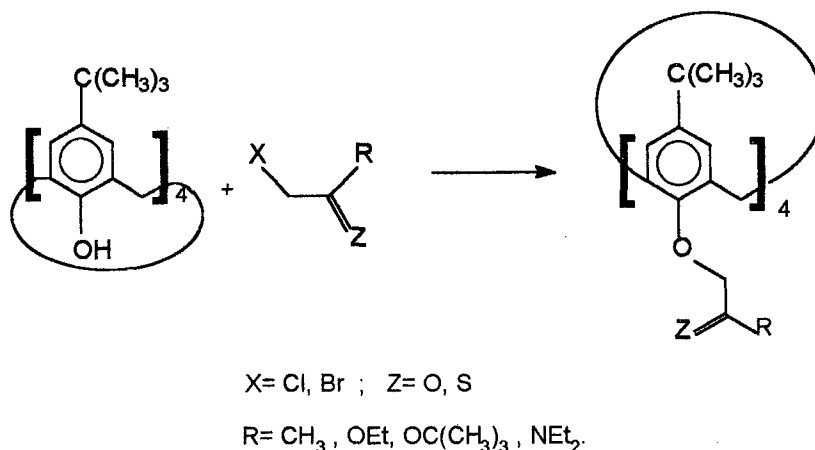
	Li+	Na+	K+	Rb+	Cs+
% extração	15,0	94,6	49,1	23,6	48,9



*Figura 4: gráfico de % extração vs. raio iônico octaédrico para a extração de metais com **14**.*

Os resultados motivaram Reinhoudt⁵³ e McKervery⁵⁴ a sintetizar e avaliar uma série de derivações sobre os nos grupos hidroxílicos (esquema

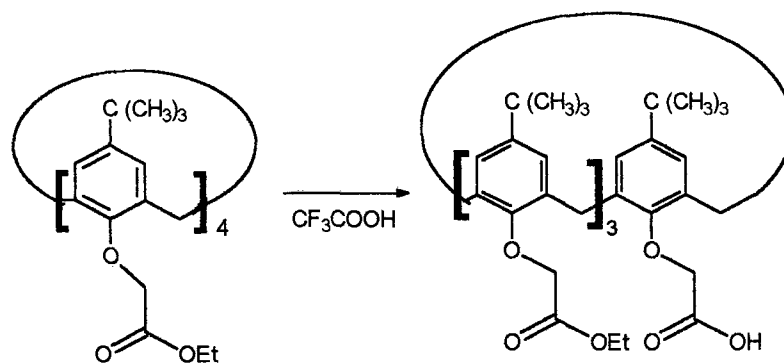
18), como ésteres, cetonas, amidas e sulfenamidas. Ésteres e cetonas de calix[4]arenos são seletivas para íons Na^+ , e os derivados de calix[6] e [8]arenos são seletivos para íons Cs^+ .



Esquema 30: síntese de ionóforos de para-terc-butilcalix[4]arenos

Daí em diante, rapidamente foram criados eletrodos⁵⁵ e membranas^{56,57} seletivos a partir de calixarenos. Uma das aplicações foi a determinação de potássio em plasma sanguíneo, minimizando a interferência do sódio.

Böhmer e colaboradores⁵⁸ realizaram um experimento muito interessante, em que demonstraram a influência do sódio na inibição da monohidrólise do éster **14** em CF_3COOH . Os autores propuseram que o íon sódio iniba a complexação do íon hidrônio, porém uma outra possibilidade é que com a complexação com sódio, as quatro carbonilas voltem-se para o interior da cavidade, e deste modo fiquem impedidas de reagir.

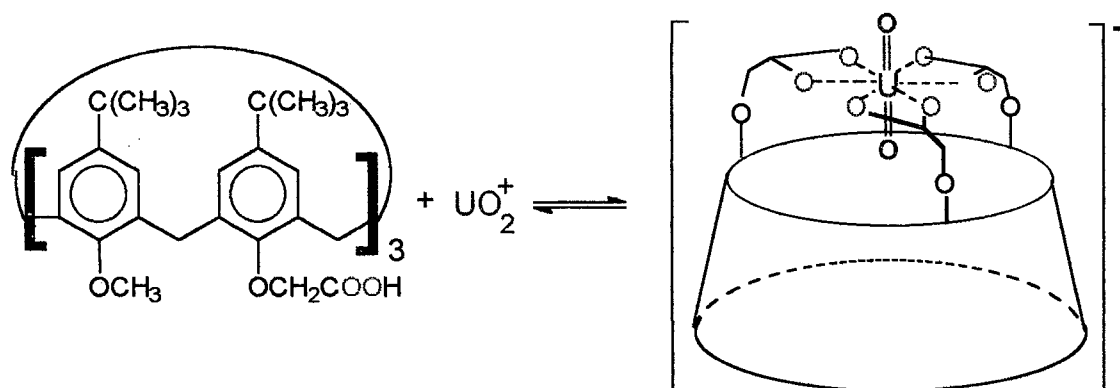


14- inibição por Na^+

Esquema 31: monohidrólise do éster **14** em CF_3COOH e inibição por Na^+ .

Além da relação de complementaridade entre o tamanho do cátion e a cavidade do receptor, existe uma relação entre a polarizabilidade do cátion e do receptor, conforme a teoria de ácidos duros e moles. Quando substitui-se o grupo éster (duro) por sulfenamida (mole), o íon prata (mole) é extraído com alta seletividade. A prata também pode formar complexos através das nuvens π dos anéis benzênicos.

Metais de transição interna também têm sido complexados com calixarenos⁵⁹, com atenção especial ao desenho de receptores seletivos para o cátion uranila (UO_2^{2+}),⁶⁰ conforme exemplo abaixo. O objetivo é a recuperação de urânio de rejeitos nucleares.



Esquema 32: complexação de uranila por uranófilo derivado de calixareno.

Técnicas para determinação de constantes

Os experimentos com metais dividem-se em experimentos de extração, complexação, transporte e competição.

Na extração, tem-se a fase em que o sal do metal é solúvel, geralmente aquosa, e a fase em que o receptor é solúvel, geralmente diclorometano ou clorofórmio. Quando as fases são colocadas em contato, ocorre a extração do íon metálico, que carrega consigo o contra-íon, que absorve na faixa do UV-visível. Logo a determinação da concentração do

contra-íon, pela Lei de Beer permite a determinação da concentração do íon metálico, e desta forma pode-se determinar a constante de extração.

O experimento de complexação ocorre em um solvente (ex.: metanol), em que o sal do metal e o receptor são solúveis. Com a formação do complexo ocorre o deslocamento das bandas de UV-visível do contra-íon, e é possível determinar a constante de complexação através de tratamento matemático adequado.

No transporte, o experimento é realizado em um tubo em "U", que contém na sua parte inferior o solvente mais denso (ex.: CHCl_3), com o receptor e na parte superior, num dos braços o sal do metal dissolvido geralmente em água, e no outro apenas o solvente.

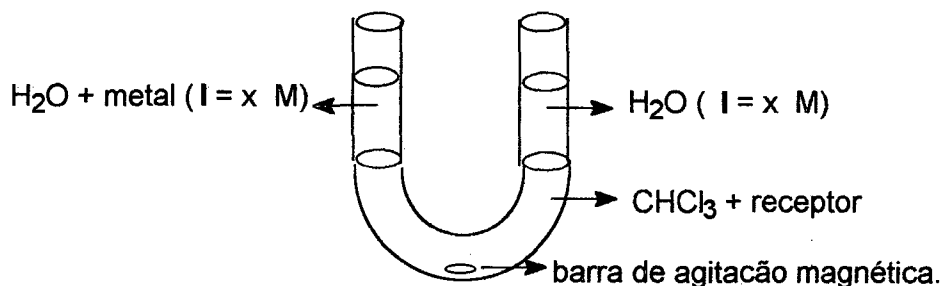


Figura 5: experimento de transporte

O sal do metal é transportado de um dos braços para o outro através da fase orgânica até que todo o sistema encontre-se em equilíbrio. Este experimento permite observar as velocidades de fluxo entre as fases.

A competição entre dois receptores pelos metais é utilizada para avaliar valores elevados de constantes de complexação, onde um receptor cuja constante seja conhecida compete com o receptor cuja constante se deseja determinar. Conhecendo a razão entre as proporções de metal que complexam com um ou com outro é possível determinar o valor da constante desejada.

Objetivo Geral

Os receptores podem ser naturais ou sintéticos; os primeiros são constituídos de unidades básicas, tais como aminoácidos, hidroxísteres, porfirinas, etc., e a combinação destes pode levar a uma infinidade de moléculas com características distintas.

Os químicos que trabalham em Química Supramolecular têm desenvolvido uma série de produtos sintéticos que imitam algumas propriedades dos receptores naturais, porém a efetividade dos produtos está longe de se igualar aos naturais.

O objetivo desta tese é ligar algumas moléculas encontradas normalmente em seres vivos com uma classe de receptores sintéticos com grandes perspectivas, em que o nosso grupo é pioneiro no país, os calixarenos. Com isso agrega-se à estrutura do calixareno algumas características destas moléculas, uma delas é a assimetria, tendo em vista o reconhecimento quiral de enantiômeros através da complexação com estes receptores quirais desenvolvidos.

É possível dividir este objetivo geral em uma série de pequenos passos:

- revisão bibliográfica sobre Química Supramolecular e calixarenos; apresentada anteriormente;
- propor e executar rotas sintéticas que sejam válidas para uma classe de compostos, e que preferencialmente forneça bons rendimentos e não acarrete em racemização dos produtos;
- determinação das conformações através dos métodos analíticos disponíveis: infravermelho, RMN e quando possível, difratometria de raios-X;
- avaliação dos produtos como receptores para moléculas neutras e íons metálicos.

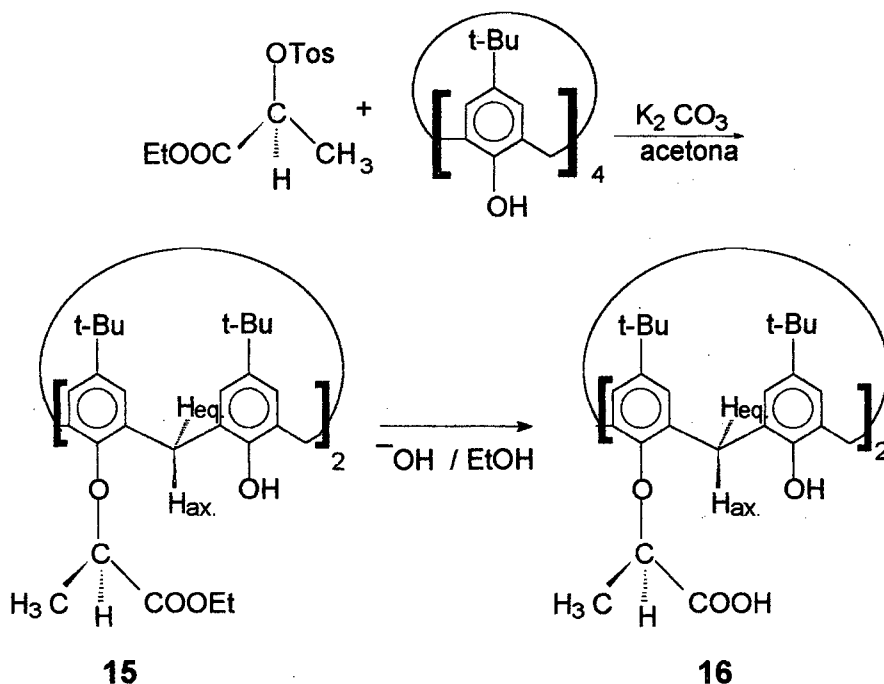
Discussão e Resultados

Reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com lactato de etila

O lactato de etila é o mais simples radical quiral análogo ao etoxi-carboxi-metano, que é o radical mais usado para a obtenção de calixarenos ionóforos.

A reação com o *S*-(-)-*O*-tosil-lactato de etila ocorre com inversão do centro assimétrico, através de uma típica reação de S_N2 . A reação via mecanismo S_N1 , que levaria a uma racemização, não ocorre devido a instabilidade de um possível carbocátion, e pela baixa polaridade do meio (acetona).

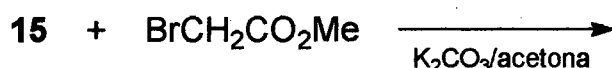
Isolou-se o produto bis-substituído com bom rendimento, que cristaliza em belas agulhas, de qualidade suficiente para análise de difração de raio-X. Mesmo numa relação de 10:1 de tosil-lactato para calixareno, não foi possível obter a tetra-substituição. A pureza enantiomérica do produto pôde ser comprovada por RMN, onde não foi observada a formação de diastereoisômeros.



Esquema 33: Reação do *O*-Tos-lactato de etila com o *para-terc*-butilcalix[4]areno e subsequente hidrólise do éster.

A reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno e bromoacetato de etila, sob as mesmas condições fornece apenas o produto tetra-substituído⁶¹, e para obter o produto bis-substituído é necessária a reação numa relação 2:1 de BrCH₂CO₂Et e *para-terc*-butilcalix[4]areno.⁶²

Em vista disso, tentou-se a completa substituição em **15** através da reação com o BrCH₂CO₂Me, menos volumoso que o lactato nas mesmas condições (K₂CO₃/acetona), porém sem sucesso.



A hidrólise do éster **15** foi realizada em EtOH/NaOH, e através dos espectros de RMN foi possível comprovar que não ocorreu racemização durante a hidrólise. É interessante observar a mudança no sinal de $[\alpha]_D$.

Dados espectrais

O espectro de infravermelho de **15** mostra uma banda forte e larga em 3390 cm⁻¹, relativa à frequência de estiramento da ligação O-H, revelando a existência de ligações de hidrogênio intramoleculares. Este é um primeiro indício da conformação cone, pois somente neste confômero todos os oxigênios encontram-se do mesmo lado da molécula, o que permitiria a formação destas ligações.

Os espectros RMN-¹H exibem dois singletes em 1,30 e 0,93 para **15** e 1,31 e 1,02 para **16** correspondentes aos sinais dos hidrogênios *terc*-butílicos ligados aos anéis com e sem lactato de etila e ácido láctico, respectivamente. Os sinais relativos aos hidrogênios da estrutura do *cálix* fora do eixo definido pelos oxigênios fenólicos e o carbono ligado às *terc*-butilas são diastereotópicos e quimicamente distintos no RMN devido à presença do radical quiral. Por exemplo, os hidrogênios **15** dão dois pares de dubletes, os hidrogênios equatoriais centrados em 3,30 e 3,29 ppm, e os hidrogênios axiais em 4,46 e 4,38. Os sinais dos hidrogênios aromáticos foram desdobrados para dois pares de dubletes, centrados em 6,72 e 6,78,

que acoplam entre si, para os hidrogênios do anel ligado ao lactato de etila, dois dubletes centrados em 7,01 e 7,09 para os hidrogênios do anel não-ligado, também acoplados. Isso significa, no esquema abaixo que $H_1 \neq H_4$ e $H_2 \neq H_3$, acoplados entre si e que $H_5 \neq H_6$ e $H_7 \neq H_8$. É digno de nota que a diferença entre os deslocamentos químicos do hidrogênios é maior para os hidrogênios do anel não-ligado ao lactato do que para os hidrogênios do anel ligado.

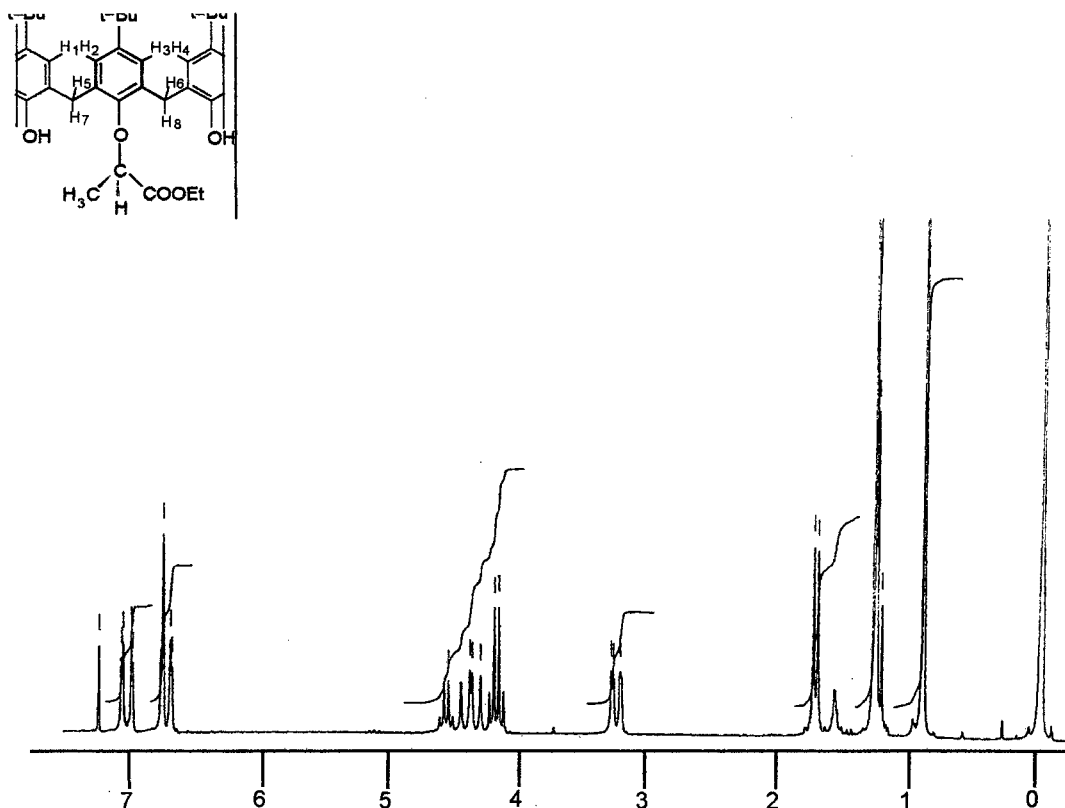


Figura 6: RMN-¹H de 15

Os hidrogênios metilênicos de 16 aparecem como dubletes centrados em 3,42 e 3,47 para os hidrogênios equatoriais e em 4,05 e 4,23 para os hidrogênios axiais. Os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos aparecem em 6,89 e 6,96 para os hidrogênios do anel substituído, acoplados entre si, e 7,05 e 7,10 para o anel não-substituído, também acoplados. Os valores de 2 Hz para J correspondem ao acoplamento "meta".

A diferença no deslocamento químico entre ambos hidrogênios axiais de **15** é de 0,1 ppm e aumenta para c.a. 0,18 ppm no composto **16** . O desdobramento dos hidrogênios equatoriais varia de 0,01 ppm em **15** a 0,05 ppm em **16** .

O RMN ^{13}C de **15** e **16** também mostra desdobramento dos sinais devido ao ambiente assimétrico. Observam-se 12 carbonos aromáticos, tanto para **15** , quanto para **16**, devido á diferença entre os dois carbonos orto e meta à hidroxila. Os carbonos ligados aos hidrogênios estão em campo mais alto.

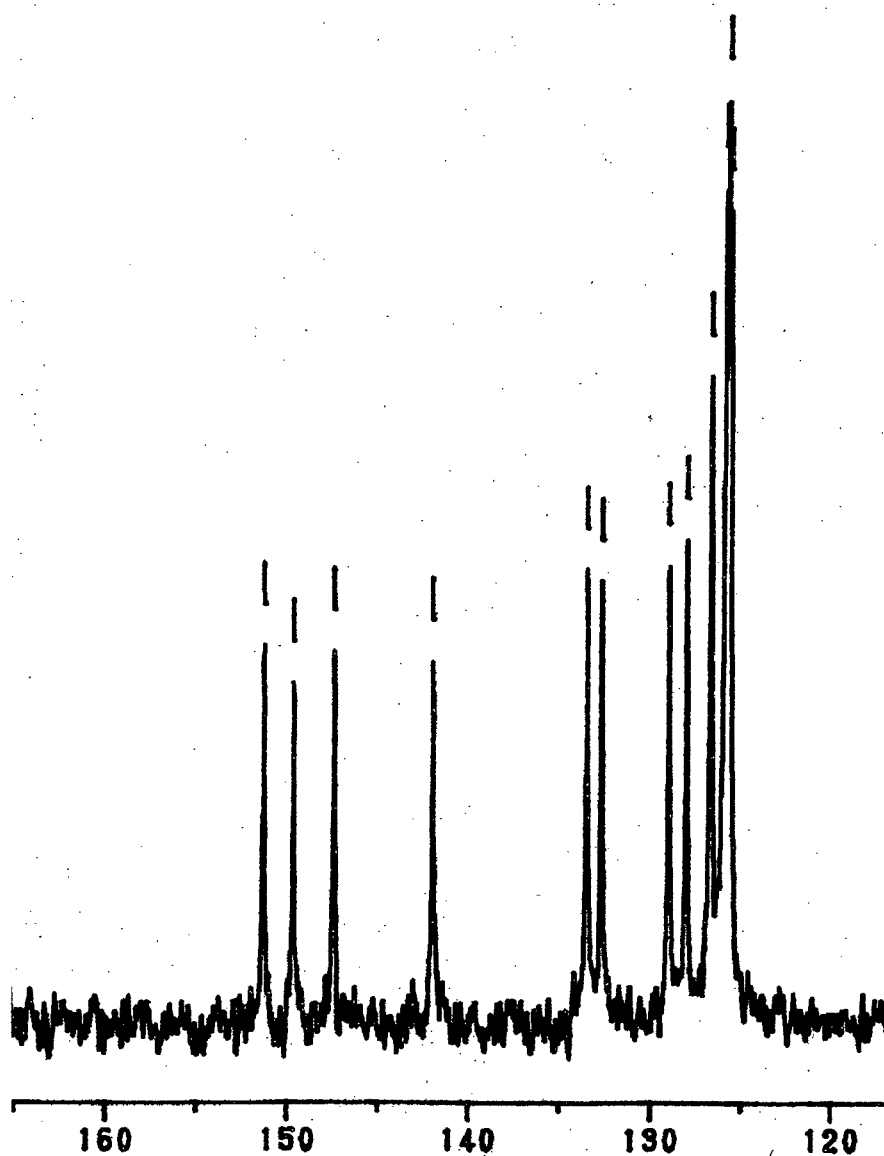


Figura 7: RMN- ^{13}C de **15**.

Esta identificação foi possível pelas alturas relativas dos picos, pois os carbonos ligados ao hidrogênios relaxam mais rápido que aqueles ligados somente a outros carbonos, e conseqüentemente absorvem mais energia no tempo do RMN na sua frequência de ressonância específica, logo as magnitudes dos picos são maiores. Para **16** a distinção assimétrica foi maior nos hidrogênios metilênicos, aumentando a diferença entre as duas espécies de hidrogênios axiais e os dois tipos de hidrogênios equatoriais, mas a diferença entre os grupos de hidrogênios equatoriais e axiais, entre si, diminuiu. A consequência é a desblindagem dos hidrogênios *terc*-butílicos de **16** em relação a **15**.

Comparando os dados de RMN é possível notar que os sinais de ^1H e ^{13}C da parte superior (próximos a boca do cone) de **15** são mais blindados que aqueles correspondentes de **16**, (por exemplo, os hidrogênios *terc*-butílicos), enquanto a parte inferior (próximo ao vértice do cone) enquanto que a parte inferior é menos blindada (por exemplo, os carbonos ligados aos oxigênios fenólicos. Acreditamos que os radicais láticos estão mais próximos um do outro, o que força a abertura da cavidade e afastam os radicais *terc*-butilas. A consequência é a desblindagem dos hidrogênios *terc*-butílicos de **16** em relação a **15**.

É possível relacionar grosseiramente o volume do radical com a diferença entre os sinais dos hidrogênios metilênicos equatoriais e axiais ($\Delta = \delta\text{H}_{\text{eq}} - \delta\text{H}_{\text{ax}}$). Em uma série de calixarenos bis-substituídos derivados de carboxiacetatos **17**, os grupos em que $\Delta = \delta\text{H}_{\text{eq}} - \delta\text{H}_{\text{ax}}$ são menores são aqueles grupos menores (COOH , CONH_2).

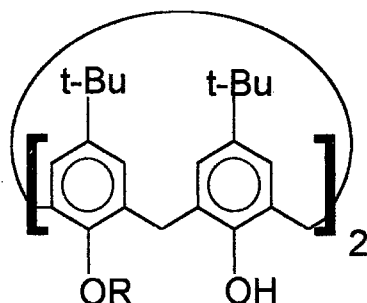


Tabela 3: deslocamentos químicos de calixarenos bis-substituídos.

R	δH_{eq}	δH_{ax}	$\Delta = \delta H_{eq} - \delta H_{ax}$
15 , CH(CH ₃)CO ₂ Et)	3,32; 3,33	4,35; 4,45	1,03; 1,13
16 , CH(CH ₃)CO ₂ H)	3,42; 3,47	4,05; 4,23	0,63; 0,76
CH ₂ CO ₂ Et ^a	3,31	4,44	1,13
CH ₂ CO ₂ H ^a	3,38	4,23	0,81
CH ₂ COMe ^a	3,31	4,21	0,90
CH ₂ CN ^a	3,42	4,24	0,82
CH ₂ CONEt ₂ ^a	3,15	4,77	1,62
CH ₂ CONH ₂ ^a	3,42	4,17	0,75

^a Valores de ¹H-RMN retirados da referência *J. Chem Soc- Perkin Trans. 1* (1991), 3137.

A conformação suposta através dos dados de RMN concorda com o diagrama de raio-X de **15**. A cela cristalográfica contém duas moléculas assimétricas, o que levou a uma grande dificuldade ao tratamento de dados. Um dos grupamentos etóxi de uma das moléculas está imerso na cavidade da outra, e o grupo metila da etoxila encontra-se no centro da cavidade.

Cada anel aromático define um plano, conforme ilustrado no esquema abaixo (fig. 42), que intercepta o plano formado pelos quatro metilenos. Esta medida é utilizada para avaliar a geometria da molécula, e para o derivado calix-lactato **15**, os ângulos (θ) encontrados foram 113,2°; 122,9°; 117,4° e 126,6°, revelando que a molécula adota a forma de cone com pequena distorção.

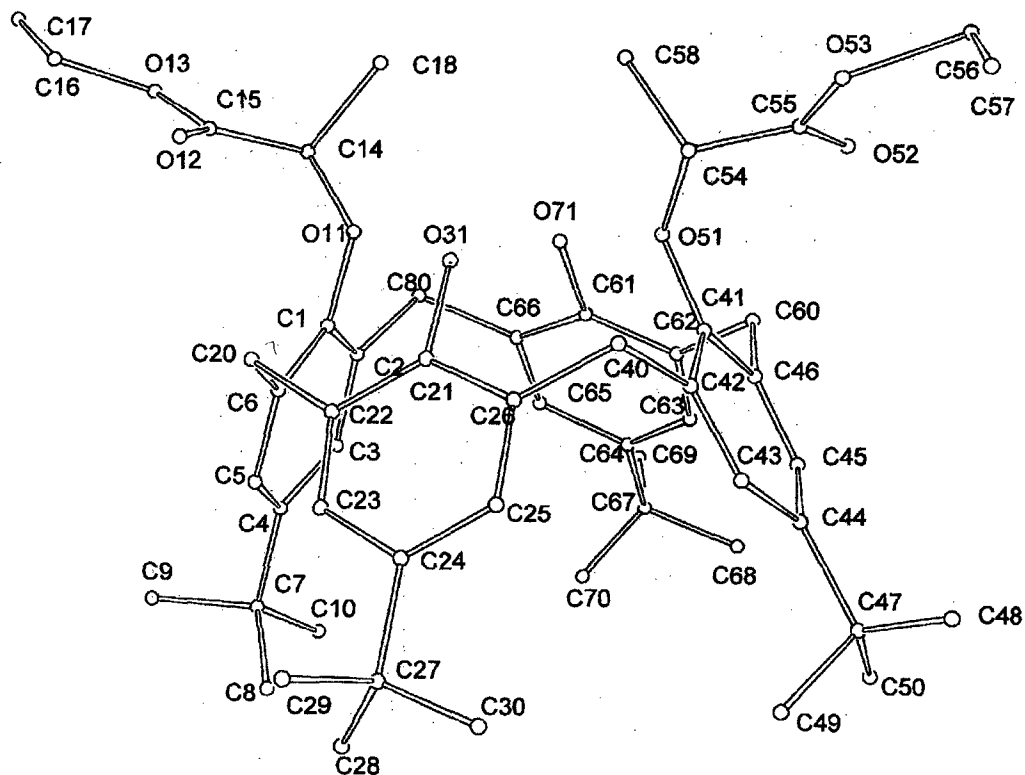
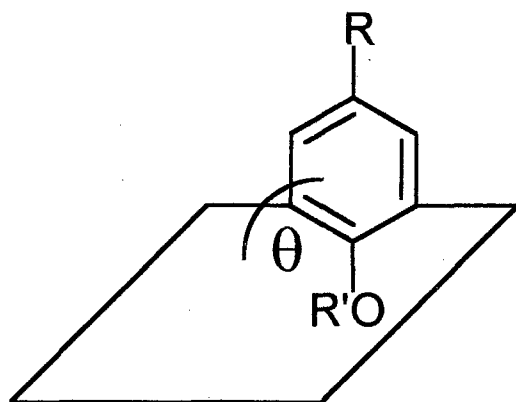


Figura 8: Diagrama de raio-X do composto **15** mostrando a numeração dos átomos; para maior clareza, os átomos foram mostrados como esferas de raio arbitrário.



Esquema 34 : representação do ângulo formado entre o plano do anel benzênico com o plano dos metilenos.

Os grupos lactato afastam-se um do outro, as carbonilas estão orientadas para fora da cavidade e apontam para lados diferentes. Também, os dois grupos α -metil apontam para lados opostos, e aparentemente bloqueiam os oxigênios fenólicos remanescentes, o que confirma a baixa reatividade para substituições posteriores.

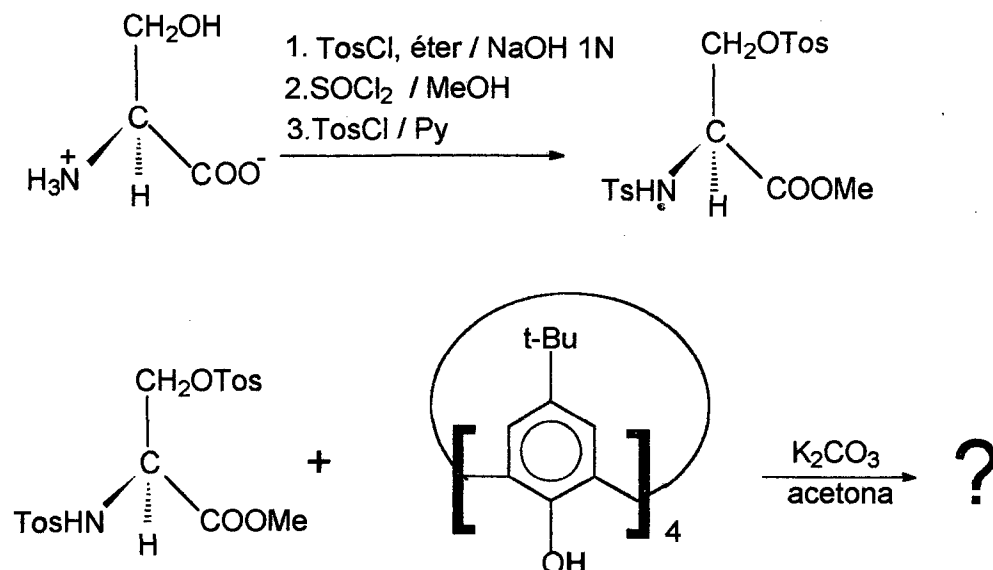
Os oxigênios dos anéis não-substituídos formam ligações de hidrogênio com as hidroxilas vizinhas, conforme observado pela distância de 2,7 Å entre os oxigênios. Esta observação é confirmada pelo espectro de infravermelho, conforme já assinalado. As pontes de hidrogênio contribuem na fixação da estrutura do calixareno-lactato na conformação cone, e o valor de deslocamento químico do hidrogênio fenólico em 6,77 ppm é condizente com os valores observados para fenóis, indicando uma ponte de hidrogênio de força média, intermediária entre o valor de δ observado para o *para-terc-butilcalix[4]areno* (10,2), onde as pontes de hidrogênio são fortes. e para os derivados substituídos em conformação 1,3 alternado , por exemplo ocalix-N-Ft-gli (4,55).

Os radicais *terc-butilas* e o grupo lactato estão desordenados termicamente (vibração), o que aumenta o valor de R, relacionado com a resolução (quanto menor R, maior a resolução).

Reação com *O*-tosil-*N*-tosil-*L*-serinato de metila

A primeira tentativa de ligar um aminoácido à estrutura do calixareno foi com a *L*-serina. A intenção era acoplar a serina no calixareno via tosilato, conforme esquema abaixo.

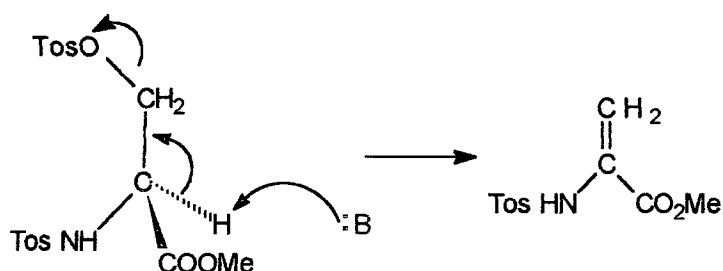
Testamos dois grupos amino protetores : ftaloil e tosil. Quando tentou-se proteger o grupo amino com ftaloil, obteve-se uma massa marrom, provavelmente produto de polimerização, que não mereceu tratamento posterior. O grupo de proteção tosil forneceu um produto incolor, insolúvel em



Esquema 35: rota sintética proposta para a reação da serina com *para-terc-butilcalix[4]areno*.

meio ácido, cuja análise de infravermelho mostrou o desaparecimento da banda característica de aminoácidos. Na sequência, este produto foi esterificado com metanol, e a reação comprovada por infravermelho, que mostra duas bandas acima de 3100 cm^{-1} , uma correspondente ao estiramento N-H, e outra correspondente ao estiramento O-H. Esta última desapareceu após a reação de tosilização, o que confirmou a reação, juntamente com a análise de RMN-¹H.

No entanto, todas as vezes que realizou-se a reação do O-tosil-N-tosil-L-serinato de metila com o *para-terc-butilcalix[4]areno* em K_2CO_3 /acetona, apenas isolava-se o reagente de partida (*para-terc-butilcalix[4]areno*), o que leva a crer que ocorreu a eliminação do O-tosil, formando deidroalanina, conforme esquema abaixo.



Esquema 36: eliminação no O-Tos-N-Tos-L-serMe catalisada por base.

A eliminação em tosilatos de serina protegidos em meio básico foi descrita na literatura por Photaki⁶³ e Hiskey⁶⁴ em vários meios (inclusive a -78°C). Os únicos casos de sucesso para a O-substituição em serina reportados foram a reação com selenolato de benzila e sódio ($\text{Na}^+ \text{SeC}_6\text{H}_5^-$) fornecendo derivados de Se-benzil-L-selenocisteína⁶⁵, onde o selenolato de benzila é uma base fraca, e um nucleófilo eficiente, e a reação de organocupratos com O-Tos-N-Boc-L-serMe por Viallefont⁶⁶ a -78°C , porém quando usou O-Tos-N-Tos-L-serMe, obteve apenas deidroalanina.

Hiskey, no entanto, conseguiu a adição de Michael na deidroalanina, fato que não foi observado em nosso caso.

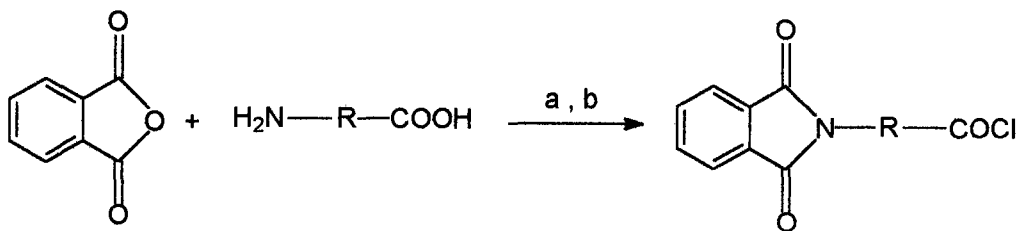
Reação do para-terc-butilcalix[4]areno com cloretos de N-Ftaloil-aminoácidos

Várias biomoléculas possuem grupos carboxílicos, que podem reagir com calixarenos formando ésteres, e a mais representativa destas são os aminoácidos.

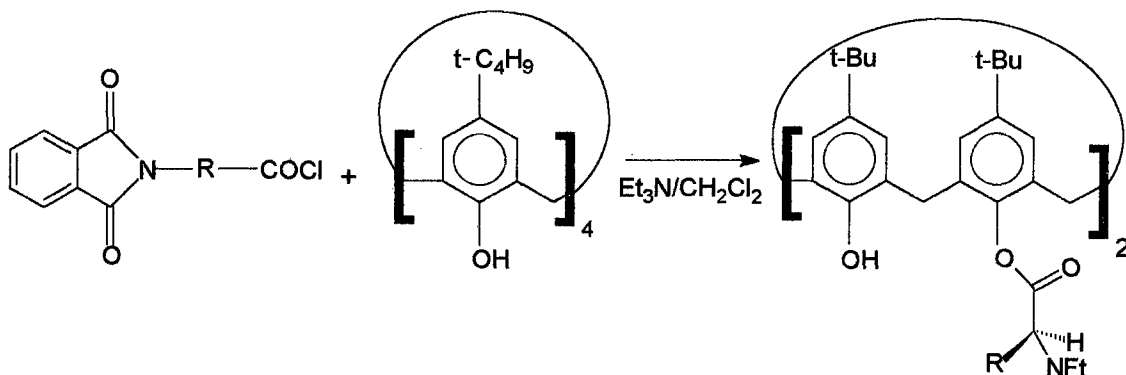
Os métodos de síntese de ésteres de calixarenos usam cloretos de ácido, com exceção do triacetato de *para-terc-butilcalix[4]areno* (conformação "parcial-cone"), obtido a partir de anidrido acético, por isso foram escolhidos como intermediário sintético os cloretos de ácidos dos aminoácidos.

Na rota sintética proposta é necessária a proteção da amina para que não ataque o cloreto; porém muitos grupos amino-protetores são incompatíveis com o cloreto de ácido, levando à racemização do centro assimétrico, tais o benzil-oxi-carbonato (Z) e o terc-butil-oxi-carbonato (Boc), cujos cloretos racemizam rapidamente.

A rota usada na síntese dos ésteres de *N-Ft-aminoácidos* com *para-terc-butilcalix[4]areno* está representada no esquema abaixo:



a) Et_3N , tolueno; b) SOCl_2 .



Esquema 37 : síntese de ésteres de *N*-Ft-aminoácidos-para-*tert*-butilcalix[4]arenos

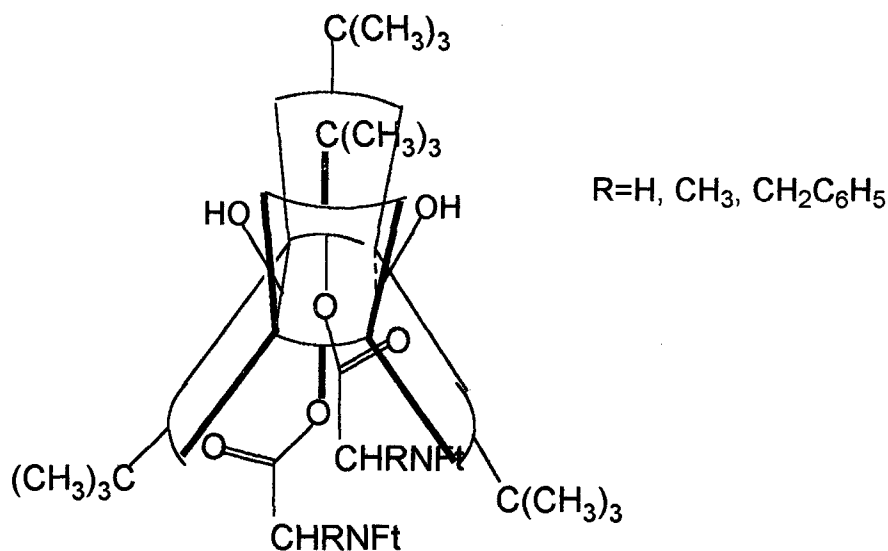
O grupo Ftaloil é atualmente pouco utilizado na química de aminoácidos devido ao fato que a etapa de desproteção com hidrazina pode degradar os ésteres formados, embora Sheehan e colaboradores conseguiram reagir seletivamente o grupo ftalimido em ésteres metílicos de aminoácidos protegidos com *N*-Ft⁶⁷. A vantagem é a possibilidade de obtenção e cristalização dos cloretos de *N*-Ftaloil aminoácidos de uma maneira simples.

A obtenção dos *N*-ftaloil-aminoácidos foi comprovada pelo desaparecimento da banda de infravermelho do aminoácido por volta de 2200 cm^{-1} e pelo aparecimento das bandas relativas aos estiramentos $\text{C}=\text{O}$ simétricos e não-simétricos em 1772 e 1725 cm^{-1} .

A reação em $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ forneceu apenas o produto de bis-substituição. Na tentativa de obter a tetra-substituição usou-se *N*-Ft-gliCl e AlCl_3 , conforme descrito por Gutsche, mas novamente somente o produto de bis-substituição foi obtido. A reação foi feita utilizando relações de 2:1 e 7:1 de AlCl_3 e cloreto. Na primeira condição, a reação não ocorreu, enquanto na segunda isolamos o produto bis-substituído. Uma explicação é a existência

de sítios básicos de Lewis (p. ex. :O=C-N-C=O:), que podem formar adutos com o AlCl_3 , inativando-o, logo é necessário usar um bom excesso de AlCl_3 .

Duas explicações podem ser dadas a especificidade da reação pela bissubstituição: diminuição da acidez dos oxigênios fenólicos (para formar a espécie mais nucleofílica R-O^-) e impedimento estéreo. Creio que o segundo é o fator predominante, devido ao resultado com AlCl_3 , em que a acidez do fenol é de somenos importância, pois neste caso, o cloreto é que é ativado. No confôrmero alternado 1,3 os oxigênios fenólicos remanescentes estão ao lado de duas *terc*-butilas, o que deve impedir a entrada de um novo resíduo de aminoácido.



conformação 1,3 alternado

Esquema 38: N-Ft-aminoácido-para-terc-butilcalix[4]areno em conformação 1,3 alternado.

O espectro de infravermelho de todos os produtos mostra uma banda estreita acima de 3500 cm^{-1} , cuja frequência depende do resíduo do aminoácido, o que é coerente com a conformação alternado 1,3, onde os oxigênios vizinhos estão em lados diferentes, o que impossibilita a formação

de ligações de hidrogênio intramoleculares. Conforme aumenta o volume do resíduo, esta banda desloca-se para valores de número de onda maiores, chegando a 3560 cm^{-1} no derivado com *N*-Ftaloil-L-fenilalanina. Observe que na figura abaixo, os hidrogênios fenólicos (em branco) situam-se entre os anéis benzênicos e não é possível a formação de ligações de hidrogênio intra ou intermoleculares.

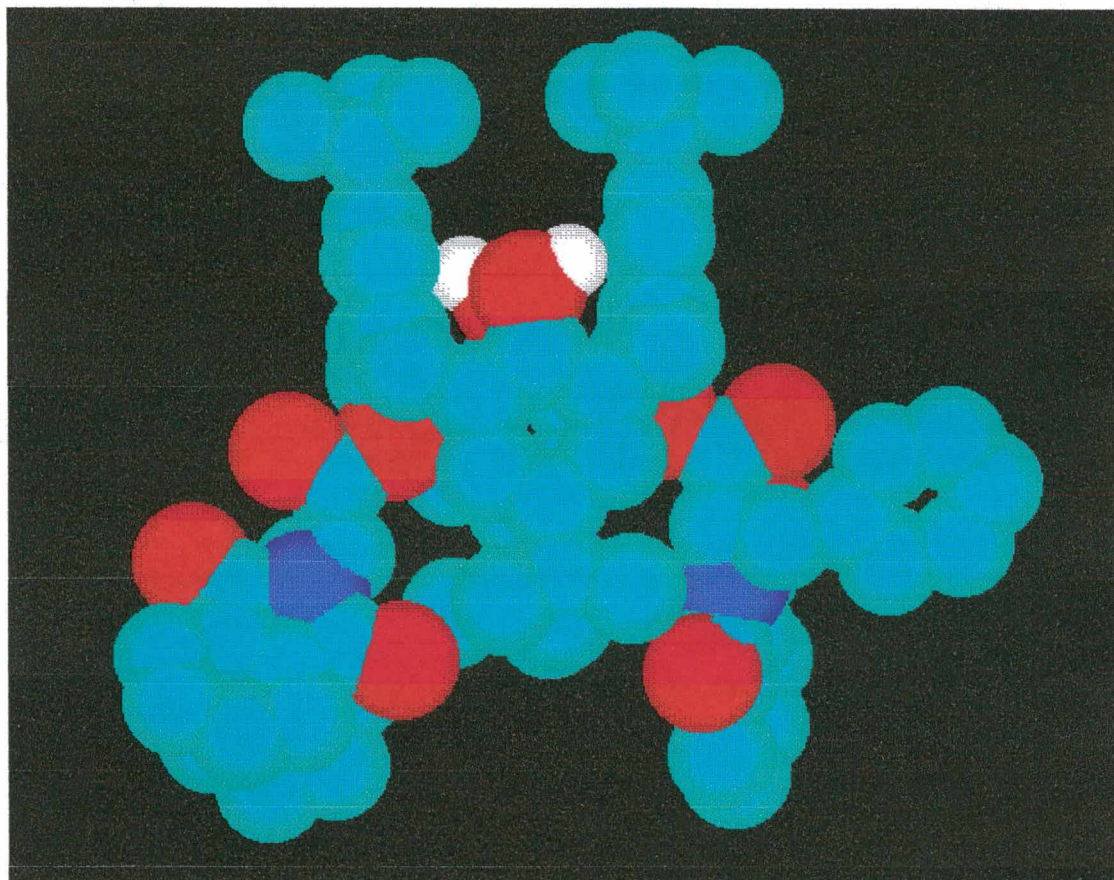
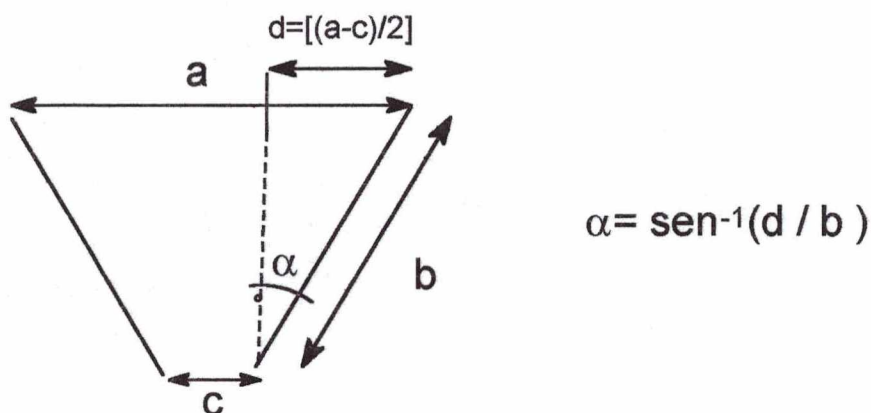


Figura 9: estrutura do N-Ft-L-phe- para-tert-butylcalix[4]areno obtida através do PC-Model (apenas os hidrogênios fenólicos foram mostrados, a fim de facilitar a visualização).

Este deslocamento pode ser compreendido por um aumento nas repulsões entre as *tert*-butilas e os resíduos de aminoácidos do mesmo lado, que provocam variações na geometria da molécula com o aumento do volume do resíduo. O ângulo θ pode ser estimado através de dados obtidos a partir de cálculos de MM2.



Esquema 39 : parâmetros usados para cálculo de geometria de derivados de calixarenos

Para os derivados com *N*-Ftalóil-glicina e *N*-Ftalóil-alanina, têm-se os seguintes valores (' refere-se às unidades não-substituídas):

Tabela 4 : ângulos calculados para derivados de para-terc-butilcalix[4]arenos com resíduos de *N*-Ft-aminoácidos

	$\theta = \alpha + 90^\circ$	$\theta' = \alpha' + 90^\circ$
<i>N</i> -Ft-gli	105,1	112,2
<i>N</i> -Ft-ala	100,4	121,3
Bz	98,5	112,8

Estes resultados demonstram as unidades substituídas estão mais paralelas entre si, e este paralelismo aumenta com o volume do substituinte, conforme esperado.

Resultados obtidos a partir do PCModel, demonstram que no derivado com *N*-Ft-glicina, os anéis benzênicos e ftalimido ligados estão situados no mesmo eixo, formando uma cavidade com dois eixos de simetria; enquanto

que no derivado com *N*-Ft-ala, os anéis ftalimido estão torcidos em relação aos anéis benzênicos, o que rompe a simetria e “abre” a cavidade. É possível que o diminuto tamanho da cavidade no *N*-Ft-gli-*para-terc*-butilcalix[4]areno seja a explicação para a sua pequena solubilidade.

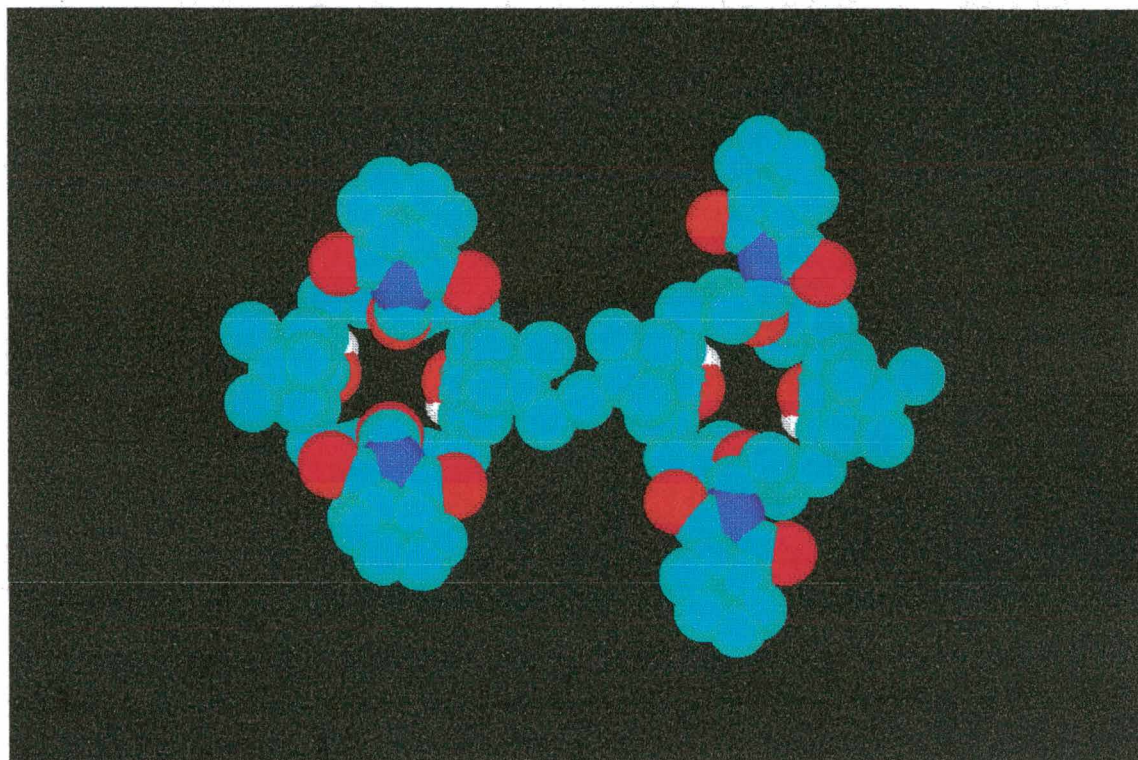


Figura 10: Estruturas CPK obtidas através do PCModel do N-Ft-gli e [R,R]-N-Ft-ala-para-terc-butylcalix[4]areno (apenas os hidrogênios fenólicos foram mostrados a fim de facilitar a visualização).

Análise dos dados de RMN

O espectro de RMN-¹H do derivado com glicina mostra dois sinais relativos às *terc*-butilas com a mesma integração e dois dubletes correspondentes aos hidrogênios metilênicos, distantes 0,16 ppm um do outro. No confômero cone, os hidrogênios axial e equatorial situam-se em ambientes químicos bastante diferentes, o que é refletido na diferença entre os deslocamentos químicos ($\Delta\delta = 0,9 \pm 0,2$). Porém no confômero alternado

1,3 esta diferença é bem menor, porque tem-se dois oxigênios para cada lado do plano dos metilenos. Para os derivados tetrasubstituídos $\Delta\delta$ é nulo, porque os substituintes são iguais, enquanto que para os bis-substituídos, dois oxigênios encontram-se ligados a hidrogênios, e os outros participam de ligação éster. Então, concluímos que a conformação adotada pelo produto é alternado 1,3.

O hidrogênio ligado ao carbono metilênico da glicina dá em 4,55 ppm e o carbono referente ao OH dá em 4,37 ppm. Os sinais dos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos concordam com a estrutura, com dois singletes, um para o anel não-substituído (campo mais alto) e outro para o substituído.

Cálculos no programa PCMODEL (MM2) mostram que o confômero "1,3-alternado" tem realmente a energia mais baixa, e que a diferença de cerca de 9 Kcal.mol⁻¹ deve-se ao termo referente às interações de Van der Waals. Os cálculos de MM2 levam apenas a informações qualitativas, e podem ser usados para comparações dentro de uma mesma série de compostos.

Tabela 5 : energia dos confômeros cone e alternado 1,3 para o derivado N-Ft-gli

confômero	VDW (kcal/mol)	BND (kcal/mol)
cone	23,51	77,44
alternado 1,3	14,72	68,28

Este resultado é compreendido pelo volume dos grupos N-Ft, que forçam as *terc*-butilas umas em direção às outras, e aumentam a repulsão das nuvens eletrônicas no confômero cone. Este efeito é diminuído no confômero alternado 1,3.

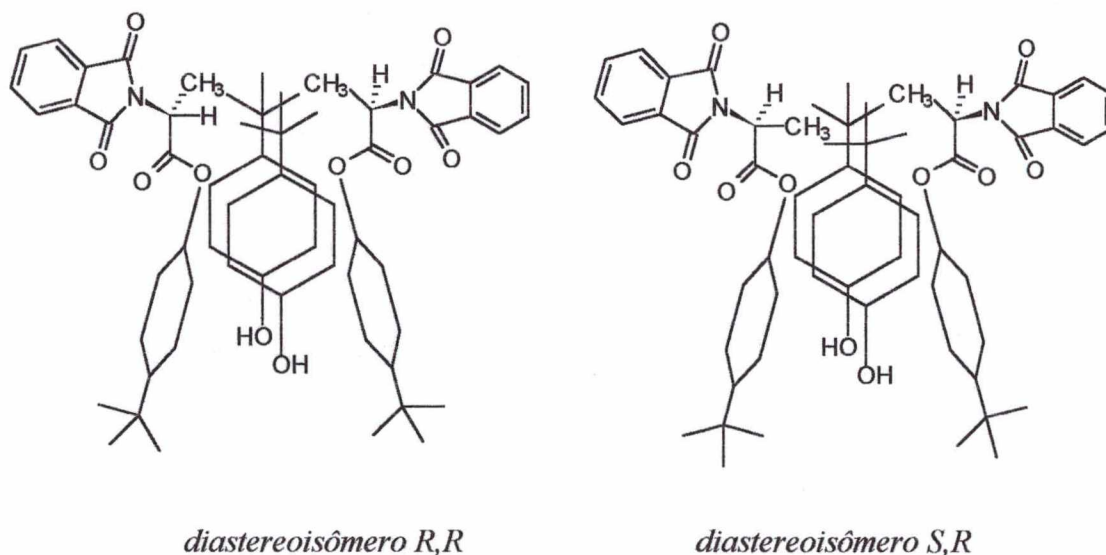
Os dados de RMN-¹H da N-Ft- β -ala concordam com a estrutura alternado 1,3. O RMN-¹H do N-Ft- β -ala-*para-terc*-butilcalix[4]areno tem o mesmo padrão, e apenas aumenta a diferença entre os hidrogênios equatoriais e axiais, devido ao aumento do volume do radical.

Quando agrega-se quiralidade à estrutura, o espectro torna-se mais complicado, por exemplo, os hidrogênios metilênicos no derivado com *N*-Ftaloil-fenilalanina são desdobrados em quatro dubletes entre 3,0 e 4,5 , devido ao centro assimétrico e os hidrogênios aromáticos ligados às mesmas unidades fenólicas não são equivalentes. É digno de observação que o centro assimétrico encontra-se a seis ligações de distância dos hidrogênios aromáticos não substituídos, logo o desdobramento decorre de interações através do espaço.

Porém uma análise mais detalhada do espectro de RMN-¹H revela um pico em 5,25, que foi atribuído ao O-H fenólico do produto resultante da racemização, enquanto que o sinal do hidrogênio fenólico do produto não-racemizado dá em 5,06 e o excesso diastereoisomérico estimado pela integração dos picos foi de 72 %.

O produto de reação com cloreto de *N*-Ftaloil-L-alanina racemizou totalmente, e apresenta um espectro ainda mais complicado na região dos hidrogênios metilênicos. São sete dubletes, sendo seis deles com valores de integração igual e o outro com integração duas vezes maior que os outros. Na região dos sinais dos hidrogênios fenólicos, observam-se três sinais, dois deles com integração referente a um hidrogênio e o outro, situado entre os dois anteriores, apresenta a integração referente a dois hidrogênios. A região aromática é bastante complicada, com superposição de alguns picos.

Interpretou-se o espectro de RMN de acordo com a formação de dois diastereoisômeros, onde um deles (*R,R* e *S,S*) apresentam apenas um tipo de hidrogênio fenólico, e o outro deles (*R,S* e *S,R*) apresenta dois tipos de hidrogênio. Enquanto um enxerga dois hidrogênios da alanina próximo a si, situado provavelmente em campo mais baixo, o outro enxerga as duas metilas da alanina, logo não são equivalentes. O valor de α para este produto foi zero, o que corrobora a suspeita de racemização completa no meio reacional.



Esquema 40: diastereoisômeros do para-terc-butilcalix[4]areno-N-Ftaloyl-alanina.

O fato de que os dois sinais do par diastereoisomérico [S, R] e [R,S] apresentarem dois sinais separados mostra que na escala de tempo do RMN não ocorre a troca de hidrogênios entre uma unidade fenólica e outra e nem ocorre troca intermolecular, uma vez que não ocorre troca com a água do meio. Juntamente com os dados de IV, conclui-se que os hidrogênios fenólicos estão profundamente imersos na cavidade lipofílica, sem acesso para que ocorra a troca intermolecular e a uma distância que impede a troca intramolecular.

No caso do produto com N-Ftaloyl-leucina e N-Ftaloyl-ornitina, obteve-se o mesmo padrão de RMN dos produtos anteriores, com racemização parcial. Em ambos os casos estimou-se o excesso diastereoisomérico (e.d.) em 50 %.

Sintetizou-se o derivado com benzoil em $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, e através das diferenças entre os sinais dos hidrogênios metilênicos foi possível atribuir a estrutura 1,3 alternado ao produto. A estrutura obtida através do PCModel mostra que os anéis aromáticos do grupo benzoíla estão atravessados, ocupando a cavidade, mas em solução são móveis, como pode-se perceber pelo RMN^{-1}H , que mostra a equivalência dos hidrogênios *orto* e *meta* ao oxigênio.

A consequência disto é a blindagem dos hidrogênios das *terc*-butilas que se situam do mesmo lado dos anéis, ou seja, das unidades não-substituídas, que nos derivados com *N*-Ft-aminoácidos dão por volta de 1,30 a 1,38 ppm, no derivado com benzoil dá em 1,15. Os hidrogênios aromáticos das unidades fenólicas não-substituídas também são blindados em relação aos derivados com aminoácidos.

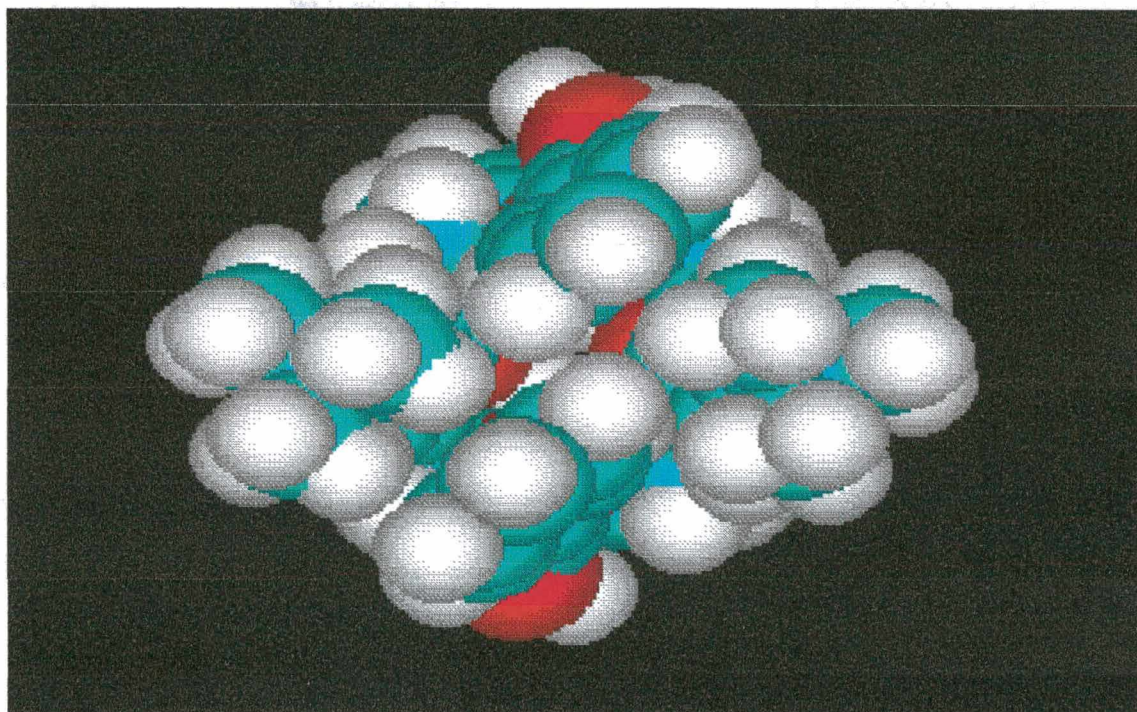
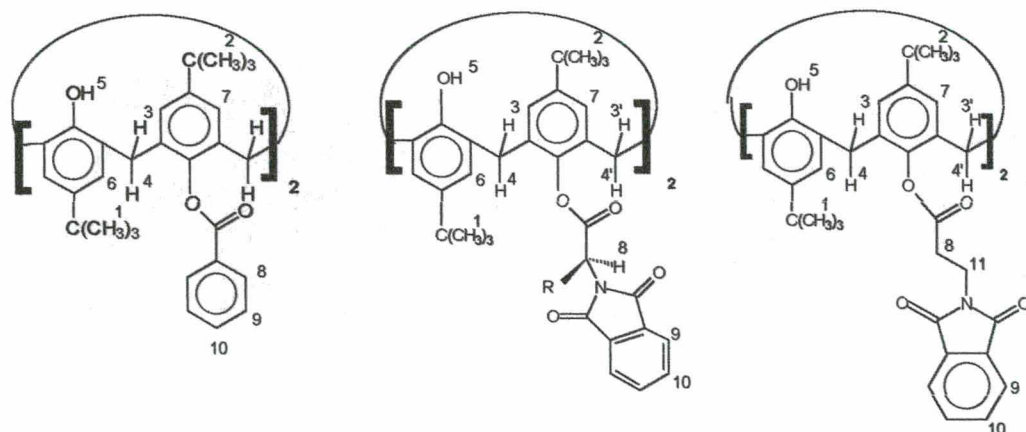


Figura 11: estrutura obtida pelo PCModel do bis-benzoil-para-terc-butylcalix[4]areno



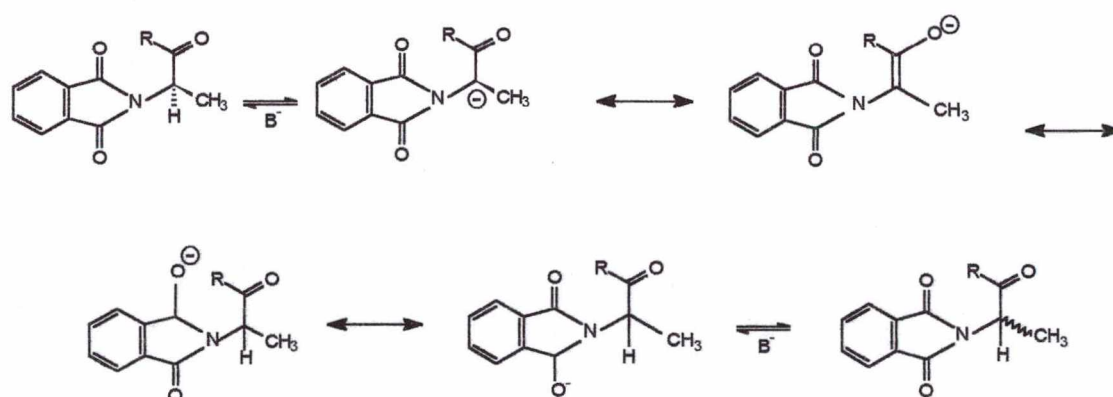
Gli- R=H; Phe- R= CH₂-C₆H₅

Tabela 6: deslocamentos químicos dos hidrogênios de ésteres (ver estrutura acima) de para-terc-butilcalix[4]areno.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gli	1,11	1,38	3,65	3,81	4,37	7,06	7,28	4,45	7,75	7,92		
β -Ala	0,93	1,30	3,40	3,70	5,10	6,79	7,04	4,22	7,62	7,75	3,19	
Phe	0,89	1,38	3,49;	4,01;	5,08	6,71;	7,17;	5,45	7,62	7,69	3,97	7,21
			3,33	4,24		6,73	7,21					
Bz	1,01	1,15	3,49	3,96	5,14	6,91	7,01	7,52	7,72	8,33		

Analisando os deslocamentos químicos e comparando com a tabela dos ângulos, observa-se que δ dos hidrogênios aromáticos aumenta com o ângulo da unidade substituída, e que não se correlaciona com o ângulo da unidade não-substituída. Nos compostos em que o hidrogênio fenólico se situa mais próximo do anel (θ maiores) ocorre um deslocamento para campo baixo, o que demonstra que com a aproximação o hidrogênio entra na região de desblindagem do anel.

Verificou-se o valor de $[\alpha]$ da L-ala de partida, e coincide com o valor da literatura, e também o derivado protegido mantém a atividade ótica. A racemização deve ocorrer através da perda do hidrogênio do carbono α (relativamente ácido), segundo a proposta abaixo:



Esquema 41 :Racemização do resíduo N-Ft-L-ala

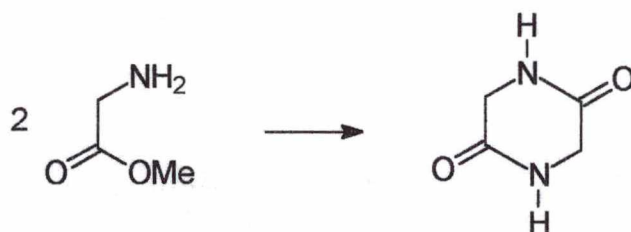
Este comportamento diastereotópico de hidrogênios metilênicos já foi relatado por Böhmer e Vicens⁶⁸ relataram o comportamento diastereotópico

de hidrogênios metilênicos em misturas racêmicas de calixarenos quirais meta-substituídos, e o padrão de H-RMN observado foi idêntico àquele dos derivados com aminoácidos quirais. Porém, dentro do nosso conhecimento é a primeira vez que este comportamento é relatado para calixarenos com unidades fenólicas iguais.

Reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com cloridratos dos ésteres metílicos de aminoácidos

A reação de obtenção do cloro-carboxi-metano-*para-terc*-butilcalix[4]areno com aminas e álcoois alifáticos catalisada por base foi bastante explorada por McKerverey (ver referências anteriores) na obtenção de ionóforos e permitiu uma grande variação nos radicais.

Dentro do nosso objetivo, imaginou-se a possibilidade da introdução de aminoácidos através de ligações amida. A obtenção de cloridratos de ésteres metílicos de aminoácidos⁶⁹ não é difícil e ocorre com bons rendimentos em MeOH/SOCl₂. A principal vantagem dos cloridratos sobre as aminas é evitar as reações de formação de ligações peptídicas ou 2,5 dicetopiperazinas, além disso são sólidos que podem ser estocados por meses e a oxidação da parte nitrogenada é mais lenta.

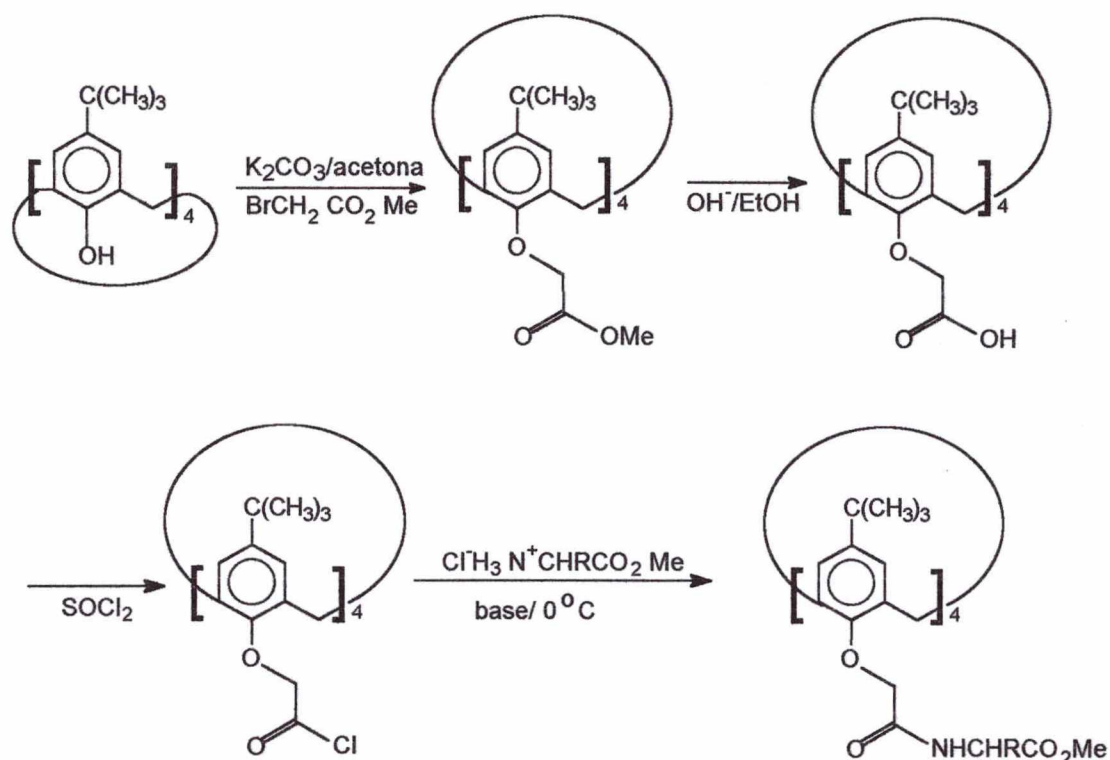


Esquema 42 : formação de 2,5 dicetopiperazinas a partir de ésteres de aminoácidos.

Também introduziu-se uma variação que permite trabalhar com sais de amônio, através da adição de uma maior quantidade de base, para liberar a amina *in situ*.

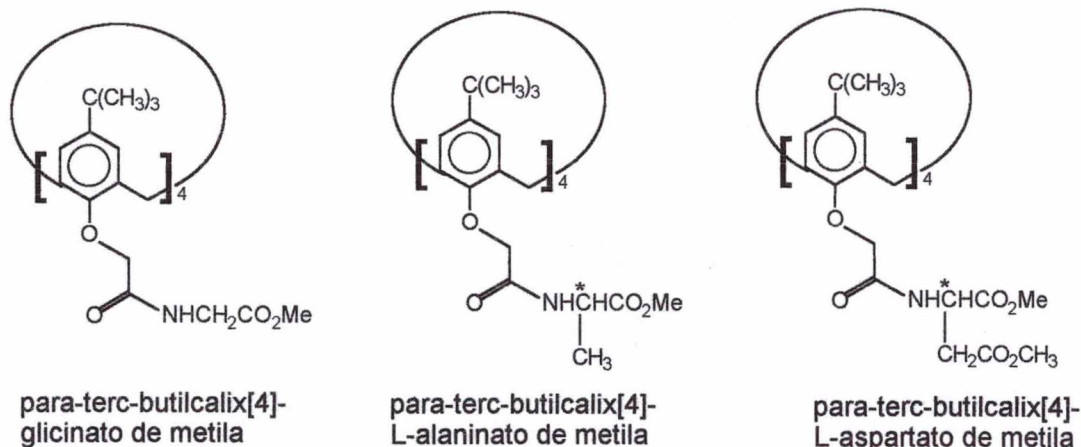
Na síntese do etoxi-carboxi-*para-terc*-butilcalix[4]areno (ver esquema seguinte), testou-se o uso de Na_2CO_3 e K_2CO_3 como bases. Em ambos os casos obteve-se o confôrmero cone com rendimentos semelhantes e adequados para a sequência da rota.

A conformação cone foi confirmada na primeira etapa da síntese pela existência de apenas um par de dubletes correspondentes ao hidrogênios metilênicos, distantes 1,07 ppm. Esta conformação é fixada na primeira etapa da síntese, deste modo, sabe-se de antemão a conformação do produto.



Esquema 43 : síntese de derivados de calixarenos a partir de aminoácidos.

Durante a tese sintetizamos os derivados com glicinato de metila, L-alaninato de metila e L-aspartato de metila.



A reação com os cloridratos de ésteres de aminoácidos foram realizadas em excesso de 10:1 em relação ao cloreto. A temperatura baixa visa diminuir o ataque da amina presente na reação sobre o grupo éster do produto formado, enquanto que a atmosfera de N_2 tem por objetivo diminuir a oxidação da amina livre. Usou-se uma relação de 2:1 de Et_3N para cloridrato, porque a primeira libera a amina, enquanto que a segunda atua como catalisadora.

A reação com o glicinato de metila forneceu o produto desejado como um sólido cristalino, muito solúvel em clorofórmio e solúvel em metanol, permanecendo em solução mesmo quando pequenas porções de água são adicionadas ao metanol, o que demonstra a hidrofiliabilidade do produto comunicada pelos resíduos de aminoácidos e abre a perspectiva para uso em sistemas aquosos mistos.

O RMN- 1H é adequado a estrutura proposto, com apenas um sinal de hidrogênio *tert*-butílico (1,09) e um sinal de hidrogênio aromático (6,83). O sinal do CH_2 (4,14) da glicina aparece como um dublete devido ao acoplamento com o H ligado ao nitrogênio (7,93), que aparece como um triplete. Os hidrogênios dos hidrogênios metilênicos aparecem com um par de dubletes em 3,31 para o hidrogênio equatorial e 4,55 para o hidrogênio axial. Com a adição de algumas gotas de água ao $CDCl_3$, o sinal referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio desaparece, e o dublete transforma-se em um singlete.

A estrutura do *para-terc*-butilcalix[4]-glicinato de metila obtida através do programa PCModel revela que a molécula tem uma parte bastante apolar, constituída pelos anéis benzênicos e *terc*-butilas e outra parte bastante polar, constituída pelos resíduos $-\text{CH}_2\text{C}=\text{O}-$ e do glicinato de metila .

O espectro de RMN- ^{13}C está de acordo com a estrutura proposta: apenas um sinal referente à *terc*-butila em 31,99 , um sinal referente aos carbonos metilênicos 34,62, quatro sinais referentes aos carbonos aromáticos em 126,67 (C_{meta} , em relação ao oxigênio), 133,33 (C_{orto}) , 146,88 (C_{para}) e 153,142 (C_{ipso}). Não é possível afirmar qual dos dois sinais de carbono carbonílico em 171,11 e 171,27 refere-se ao éster ou a amida.

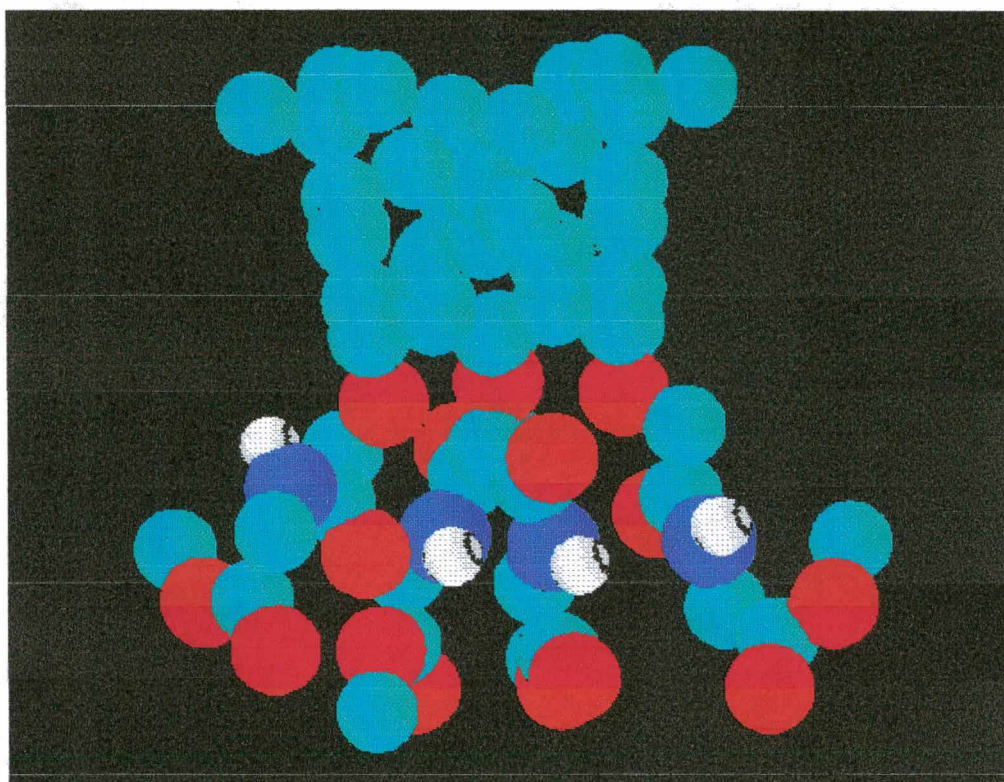


Figura 12: estrutura obtida através do PCModel para o derivado *para-terc*-butilcalix[4]-glicinato de metila.

Em um experimento qualitativo de RMN, onde procedeu-se a extração de cálcio, através da adição de uma solução bastante concentrada de picrato de cálcio (cerca de 1 M) a uma solução do *para-terc*-butilcalix[4]-glicinato de metila, observou-se um pico em 9,18 referente ao íon picrato em CDCl_3 , mas

a integral revela que uma pequena parte (cerca de 25 %) do calixareno está complexado. Os sinais permaneceram na mesma posição.

Os espectros de RMN e IV dos produtos obtidos com aminoácidos quirais, L-aspartato de metila e L-glutamato de metila são semelhantes aqueles obtidos para o produto com glicinato de metila. Porém, novamente, existe um efeito diastereotópico sobre a estrutura do calixareno, que pode ser observado principalmente nos espectros de ^{13}C . Por exemplo, têm-se seis sinais de carbono aromático tanto para o derivado com alaninato de metila, quanto para o aspartato de metila. No primeiro caso, os carbonos em posição *meta* ao oxigênio estão em δ 126,22 e 126,51 ppm, e os carbonos em posição *orto* em 133,23 e 133,88 ppm. Para o aspartato de metila, estão em 125,73 e 125,74, para os carbonos *meta* e 132,60 e 132,93 para os carbonos em *orto*.

Extração de metais

Realizou-se o experimento de extração com metais alcalinos, alcalinos terrosos e amônio com o derivado da glicina e do aspartato de metila.

Para cátions monovalentes, o equilíbrio é representado pela seguinte equação química:



e a equação matemática que representa o equilíbrio pode ser escrita como:

Equação 1: constante de equilíbrio de extração em função das atividades para cátions monovalentes.

$$K_{\text{ext}} = \frac{a[\text{LM}^{+}, \text{Pi}_{\text{org}}^{-}]}{a[\text{M}_{\text{aq}}^{+}] \cdot a[\text{Pi}_{\text{aq}}^{-}] \cdot a[\text{L}_{\text{org}}]}$$

Onde a_i é a atividade do i -ésimo constituinte do equilíbrio, e pode ser calculado por :

$$a_i = \gamma_i \cdot c_i;$$

γ_i é o coeficiente de atividade do i -ésimo constituinte do equilíbrio e c_i , a respectiva concentração. Considerando os coeficientes de atividades para as fases orgânicas unitários e determinando os valores dos coeficiente de atividade médios através da equação de Debye-Hückel aproximada, é possível determinar K_e .

Equação 2: Equação de Debye-Hückel aproximada:

$$\log \gamma_{\pm} = A \cdot z_+ \cdot z_- \cdot I^{1/2}$$

Onde A é um termo dependente da constante dielétrica e da temperatura e vale aproximadamente 0,5 para sistemas aquosos a 25 °C; z_+ e z_- as cargas do cátions e ânion, respectivamente, e I a força iônica do sistema.

Calculou-se para os cátions monovalentes $\gamma_{\pm} = 0,79$ e para os cátions bivalentes $\gamma_{\pm} = 0,67$; $[LM^+, Pi_{org}^-]$ pode ser determinado através da absorvância do picrato, conhecendo o valor da absortividade molar (ϵ), através da lei de Lambert-Beer:

Equação 3: Lei de Lambert-Beer

$$A = \epsilon \cdot [LM^+, Pi_{org}^-] \cdot l$$

onde l é o caminho ótico. Em todos os casos, o caminho ótico foi de $l = 1$ cm; $[M_{aq}^+] = 10^{-2}$ M, $[Pi_{aq}^-] = ([Pi_{aq}^-]^{\circ} - [LM^+, Pi_{org}^-])$ e $[L_{org}] = [L_{org}]^{\circ} - [LM^+, Pi_{org}^-]$.

Deste modo, encontramos a equação 4 que foi usada para calcular K_{ext} em função da absorvância:

Equação 4

$$K_{ext} = \frac{\left(\frac{A}{\varepsilon}\right)}{\gamma \cdot c_M \cdot \left[Pi_{aq}^- - \left(\frac{A}{\varepsilon}\right)\right] \cdot \left[L - \left(\frac{A}{\varepsilon}\right)\right]}$$

Substituindo os valores de ε , γ , Pi_{aq}^- e c_M calculou-se K_{ext} através da equação 5, abaixo:

Equação 5

$$K_{ext} = \frac{1,875 \cdot 10^6 \cdot A}{(3,75 - A)^2}$$

As porcentagens de extração podem ser determinadas através da equação usada por McKerverey⁷⁰

Equação 6: cálculo da porcentagem (%) de extração

$$\%_{extracao} = \frac{A_{365} \cdot 100}{[C]_{org} \cdot \varepsilon_{365} \cdot l \cdot n}$$

onde $[C]_{org}$ é a concentração do calixareno na fase orgânica, ε_{365} é a absorvidade molar em 365 nm, l é o caminho ótico e n é a carga do cátion.

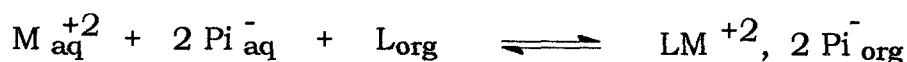
Tabela 7: Constantes de extração de cátions monovalentes com o para-terc-butilcalix[4]-glicinato de metila em sistema bifásico diclorometano-água.

	Na+	K+	Rb+	Cs+	NH ₄ ⁺
$K_{ext} \cdot 10^4 \text{ (mol/L)}^{-2}$	1,10	1,12	0,87	0,86	0,92
%ext	2,11	2,26	1,67	1,67	1,78

experimentos realizados em triplicata, a 25°C.

Além destes, realizou-se o experimento de extração com o cloridrato do glicinato de metila e do L-fenilalaninato de metila, porém nestes casos, observou-se que ocorria a passagem para a fase orgânica mesmo sem a presença do calixareno-ionóforo, devido a maior hidrofobicidade do meio, por exemplo, a absorvância do cloridrato de glicinato de metila em CH_2Cl_2 sem calixareno é $A=0,25$ ($\lambda_{\text{max}}= 338 \text{ nm}$), e a do fenilalaninato de metila é de $A=1,20$ ($\lambda_{\text{max}}= 338 \text{ nm}$).

No caso de cátions bivalentes o equilíbrio total de extração pode ser representado por:



onde M_{aq}^{+2} e $\text{Pi}_{\text{aq}}^{-}$ representam o cátion alcalino na fase aquosa e L_{org} e LM^{+2} , $2\text{Pi}_{\text{org}}^{-}$ são, respectivamente, o ligante e o picrato do complexo metal-ligante em solução orgânica. A constante de extração K_{ext} é dada por:

Equação 7: cálculo da constante de extração em função das atividades para cátions divalentes.

$$K_{\text{ext}} = \frac{a[\text{LM}^{+2}, 2\text{Pi}_{\text{org}}^{-}]}{a[M_{\text{aq}}^{+2}] \cdot a[\text{Pi}_{\text{aq}}^{-}]^2 \cdot a[L_{\text{org}}]}$$

O valor de $[\text{LM}^{+2}, 2\text{Pi}_{\text{org}}^{-}]$ é determinado através de absorvância do picrato, que após ser dividida por 2, é calculada pela equação de Lambert-Beer, através de valor de $\epsilon_{256} = 15000$; $[M_{\text{aq}}^{2+}] = 10^{-2} \text{ M}$, $[\text{Pi}_{\text{aq}}^{-}] = ([\text{Pi}_{\text{aq}}^{-}]^{\circ})^{-2} [\text{LM}^{2+}, 2\text{Pi}_{\text{org}}^{-}]$ e $[L_{\text{org}}] = [L_{\text{org}}]^{\circ} - [\text{LM}^{2+}, 2\text{Pi}_{\text{org}}^{-}]$.

Substituindo os valores de ϵ e das concentrações, encontramos a equação abaixo:

Equação 8

$$K_{ext} = \frac{3,358.10^{10} \cdot A}{(7,5 - A)^2 \cdot (3,75 - A)}$$

Os valores de K_{ext} e % extração calculados estão sumarizados na tabela abaixo.

Tabela 8: Constantes de extração de cátions bivalentes com o para-terc-butilcalix[4]areno-glicinato de metila em sistema bifásico diclorometano-água.

	Mg ⁺²	Ca ⁺²	Sr ⁺²	Ba ⁺²
$K_{ext} (\cdot 10^7 \text{ (mol/L}^{-3} \text{))}$	2,70	3,04	2,97	2,93
% ext.	2,08	2,32	2,26	2,24

experimentos realizados em triplicata, a 25°C.

O mesmo procedimento foi utilizado para o para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila. Os valores de K_{ext} e %ext. foram determinados para os metais alcalinos e NH₄⁺ e para o Mg⁺² e Ca⁺², e estão sumariados nas tabelas abaixo:

Tabela 9: Constantes de extração de cátions monovalentes com o para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila em sistema bifásico diclorometano-água.

	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	NH ₄ ⁺
$K_{ext} (\cdot 10^4 \text{ M}^{-2} \text{)}$	8,44	1,95	2,12	1,34	1,10
% ext.	12,71	3,59	3,87	2,51	2,14

Tabela 10: Constantes de extração dos cátions bivalentes Mg^{+2} e Ca^{+2} com o *para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila* em sistema bifásico diclorometano-água.

	Mg^{+2}	Ca^{+2}
$K_{ext} (\cdot 10^7 M^{-3})$	2,78	4,35
% ext.	2,13	3,20

Um típico espectro de absorção está reproduzido abaixo. O máximo que interessa é aquele acima de 300 nm, referente ao picrato na fase orgânica.

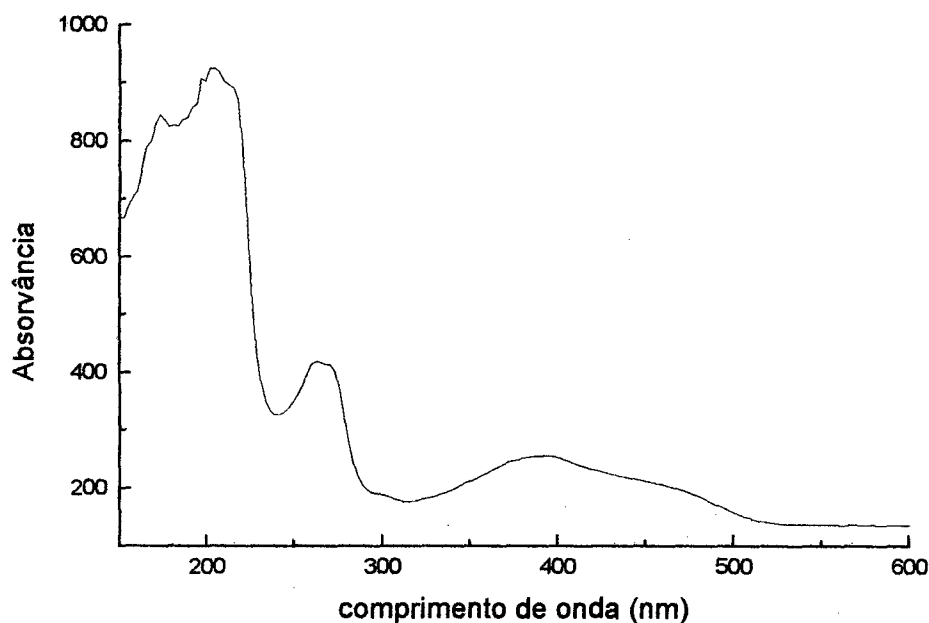


Figura 13: Espectro de absorção da solução orgânica obtida da extração de picrato de sódio pelo *para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila*.

Os valores absolutos de constantes de extração (K_{ext}) e de %ext. são pequenos, quando comparados com valores encontrados para o etoxi-carboxi-metano-*para-terc-butilcalix[4]areno*, que atinge até 94,6% de extração para o sódio. Porém é uma característica destes ionóforos oriundos da reação de aminas primárias e cloretos de calixarenos, conforme já havia sido assinalado por McKervey (ver referências anteriores).

Os valores de constantes de extração podem ser graficados em relação aos valores de raio iônico. Foram escolhidos os valores de raio de coordenação octaédrico em virtude da simetria do ionóforo, com quatro grupos $\text{OCH}_2\text{C}=\text{O}$, com dois pontos de contato cada um, perfazendo oito.

Os gráficos para os dados do derivado calix-glicinato estão representados abaixo, e mostra uma pequena seletividade para potássio e cálcio. O valor mais elevado para o potássio manteve-se nas três repetições, logo acredita-se que é uma tendência real do ionóforo, e fornece uma idéia do tamanho do sítio onde ocorre a complexação, que situa-se entre o raio iônico do sódio e do potássio, que têm valores semelhantes e maiores de constante de complexação. A diminuição do valor constante para o rubídio e césio são pouco acentuadas.

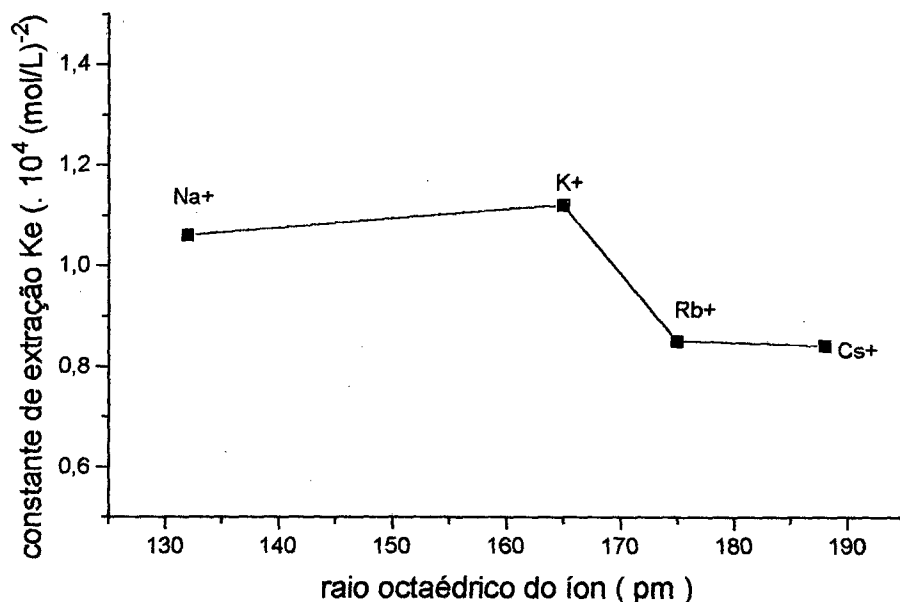


Figura 14: gráfico de valores de constante de extração ($K_{ext}, 10^4 M^{-2}$) versus raio iônico ($N. C. = 8$) para a extração de metais alcalinos com o para-terc-butilcalix[4]-glicinato de metila.

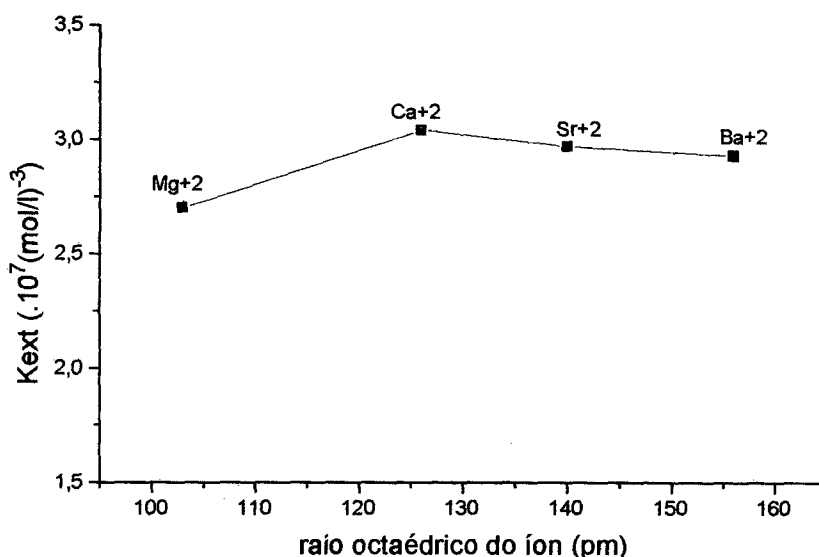


Figura 15: gráfico de valores de constante de extração (K_{ext} , $10^7 M^{-3}$) versus raio iônico ($N. C. = 8$) para a extração de metais alcalino-terrosos com o para-terc-butilcalix[4]-glicinato de metila.

O deslocamento do comprimento de onda de máxima absorvância (λ_{max}) da banda do picrato também fornece informações sobre a natureza do complexo entre o metal e o calixareno. O valor reflete a distância entre o íon picrato e o íon metálico, ou seja, a passagem de um par iônico forte $\{M^+Pic^-\}$ para um par iônico separado pelo ligante $\{M^+calix-Pic^-\}$.⁷¹

O valor de λ_{max} correlaciona-se qualitativamente com os valores do raio do metal ou seja é maior para o sódio, e diminui para o potássio, rubídio e césio.

Tabela 11 valores de λ_{max} para extração de cátions alcalino-terrosos com para-terc-butilcalix-glicinato de metila vs. raios octaédricos dos metais.⁷²

metal	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺
λ_{max} (nm)	352	346	342	342
raio octaédrico do íon (pm)	132	165	175	188

Uma possível explicação para os baixos valores de K_{ext} , e para a baixa seletividade, é a formação de ligações de hidrogênio internas entre os

grupos N-H e C=O, que dificultariam a entrada do íon na parte formada pelos O-CH₂-C=O. O íon ficaria na periferia composta pelos resíduos de aminoácidos, que se acomodaria ao metal, porém sem o requerimento geométrico para ligar fortemente o metal.

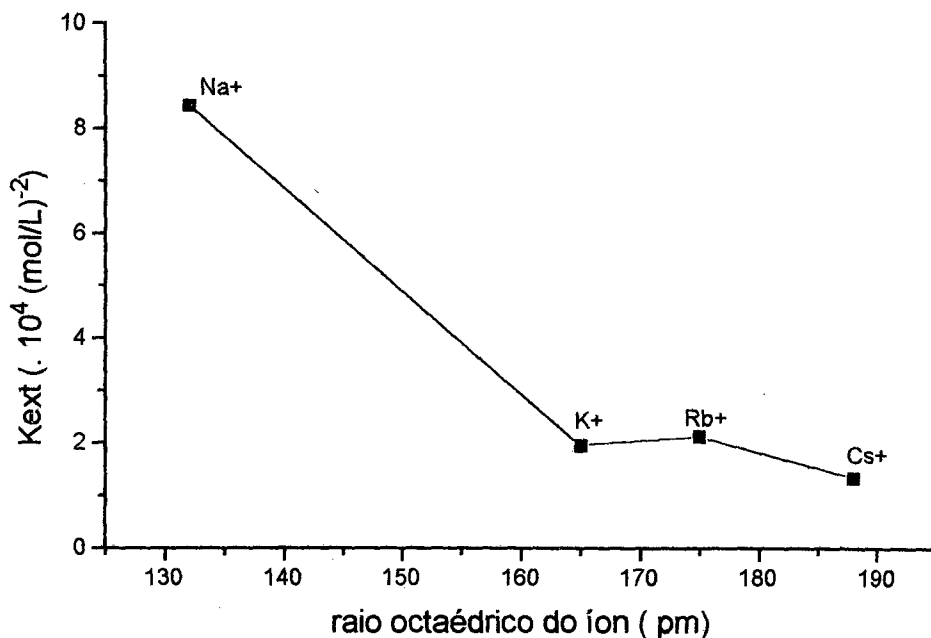


Figura 16: gráfico de valores de constante de extração ($K_{ext} \cdot 10^5 M^2$) versus raio iônico ($N. C. = 8$) para a extração de metais alcalinos com o para-terc-butilcalix[4]-L-aspartato de metila.

Realmente, ionóforos de calix[4]arenos com aminas secundárias, que não podem formar ligações de hidrogênio intramoleculares, têm porcentagens de extração na ordem de 95% para a o produto com a dietilamina.

No caso da extração com o derivado L-aspartato de metila, existe uma nítida seletividade para o íon sódio, que definida pelo quociente entre as constantes, e que vale $S (Na^+/K^+) = 3,54$, maior que os valores encontrados por McKerverey para derivados com aminas bis-substituídas, por volta de 1,1 a 1,6 (uma exceção é a amida di-propargílica, com $S (Na^+/K^+) = 6,67$).

O valor de de %ext. para o sódio é que constitui a exceção, e possivelmente deve-se ao fato de que neste caso o íon sódio atinge a região formada pelos grupos O-CH₂-C=O. Essa conclusão provém da análise do comprimento de onda e da forma do espectro deste caso. Entre todos os espectros de UV, é aquele cujo λ_{\max} é maior.

Os valores baixos de constantes de extração permanecem para os outros metais, porém os valor da constante para o rubídio é muito próxima a do potássio. O introdução do braço CH₂-CO₂CH₃ do aspartato pode favorecer a complexação de cátions maiores. No caso dos cátions divalentes, não houve para o cálcio um aumento equivalente na constante de extração àquele observado para o sódio, uma vez que ambos possuem raios iônicos próximos (126 e 132 pm, respectivamente).

Nos experimentos com ambos ionóforos, observou-se deslocamentos de máximos de absorção (porém, usou-se o mesmo valor de ϵ para todos). Por exemplo, para o sódio, o λ_{\max} foi de 352 nm para a extração com o *para-terc*-butilcalix[4]-glicinato de metila e de 376 nm para a extração com o *para-terc*-butilcalix[4]-L-aspartato de metila, enquanto para o potássio o λ_{\max} foi de 348 nm e 358 nm, respectivamente. Para os íons de metais alcalino-terrosos, a variação foi bem menor, por exemplo para o cálcio, λ_{\max} foi 342 nm e 348 nm, o que mostra que estes estão inseridos menos profundamente na cavidade.

Conclusões

A reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com o O-Tos-*R*-(+)-lactato de etila ocorre com bom rendimento com inversão do centro quiral. Forma-se apenas o produto bis-substituído em K₂CO₃/acetona com conformação cone, cujo padrão de RMN revela a influência do centro quiral sobre toda a estrutura, que é mantida após a hidrólise do éster em meio básico.

A determinação estrutural através de difratometria de raio-X do derivado com lactato de etila foi obtida, e revela duas unidades por célula, e uma etila de uma das unidades está imersa na cavidade da outra unidade. O produto está em uma conformação cone quase perfeita, com pequena distorção, e a inclinação das unidades substituídas com lactato é levemente maior que nas unidades não-substituídas.

A reação do O-Tos-*N*-Tos-*L*-serMe com o *para-terc*-butilcalix[4]areno não ocorreu em K₂CO₃/acetona, provavelmente devido a eliminação catalisada pelo K₂CO₃.

A reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com cloretos de *N*-Ft-aminoácidos leva apenas a derivados bis-substituídos com conformação 1,3 alternado com bons rendimentos. Os hidrogênios fenólicos não formam ligações de hidrogênio intramoleculares. Ocorreu racemização com todos os aminoácidos, total no derivado com *N*-Ft-ala, formando dois diastereoisômeros. Com *N*-Ft-*L*-leu, *N*-Ft-*L*-orn e *N*-Ft-*L*-phe houve racemização parcial, menor para o último deles. Nos aminoácidos com assimétricos, os hidrogênios metilênicos e aromáticos ligados ao mesmo anel não são quimicamente equivalentes.

Sintetizaram-se também derivados tetra-amida através de cloro-carboxi-metano-*para-terc*-butilcalix[4]arenos, com rendimentos razoáveis. Os produtos adotam a conformação cone, e têm propriedades ionofóricas em relação a cátions monovalentes e bivalentes, porém os valores das constantes e das percentagens de extração são baixos, com exceção do *para-terc*-butilcalix[4]-*L*-aspartato de metila, que complexa sódio

seletivamente, com valor médio para %ext. , que foi atribuído a uma maior inserção do metal na cavidade.

Acrescenta-se a estes fatos o pioneirismo deste grupo na química de calixarenos em termos nacionais, e o enorme avanço da Química Supramolecular a nível mundial ainda não encontra eco em nosso país, tanto na parte de síntese de ligantes, quanto na determinação de propriedades associativas. Dentro deste panorama, creio que este trabalho é de grande relevância na pesquisa de novos receptores baseados na estrutura dos calixarenos.

Experimental

Pontos de fusão foram determinados em um aparelho em um aparelho de lâmina dupla e não foram corrigidos; os espectros de infravermelho obtidos em um aparelho TF-IV Bomem sob a forma de pastilhas de KBr. Espectros de RMN foram obtidos em um aparelho Bruker, sendo que para os espectros de hidrogênio o campo foi de 200 Mhz e para os espectros de carbono o campo foi de 32 Mhz, e as amostras dissolvidas em CDCl_3 . Tetrametilsilano (TMS, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) foi usado como referência interna e as constantes de acoplamento são dadas em Hz. A acetona usada na reação do *para-terc*-butilcalix[4]areno com o *O*-tosil-*S*-lactato de etila foi seca sob K_2CO_3 . *O*-Tosil-*S*-lactato de etila foi sintetizado conforme procedimento descrito na literatura.⁷³ 1,84 g (9,74 mmóis) de cloreto de *para*-toluenosulfonila (cloreto de tosila) foi dissolvido em 4 mL de piridina a 0°C, e 1,0 ml (8,46 mmóis) de *S*-(-)-lactato de etila. A solução permaneceu a 0°C e agitação magnética durante 2 h, quando foi vertida em água. A fase aquosa foi extraída com 3 x 20 mL de éter etílico. As frações etéreas foram juntas e lavadas com 20 mL de solução HCl 1 M e depois com 20 mL de aolução NaHCO_3 5%. Evaporou-se o solvente e utilizou-se o produto sem purificação posterior. Após um dia na geladeira, obteve-se 1,50 g (rend. 66%) de um produto incolor, que não apresenta banda de estiramento OH no infravermelho e p.f. = 35 ° C.

5,11,17,23-Tetra-*tert*-butil-25,27-bis (R-(+) - 1-metil - (etoxi carboxi) etane) -26,28-dihidrocalix[4]areno 15.-Uma suspensão com *para-terc*-butilcalix [4]areno (1,0 g, 1.54 mmol), *S*-(-)-*O*-tosil-lactato de etila (3,0 g, 11.1 mmol) e K_2CO_3 (1.0 g, 7,14 mmol) em 20 mL de acetona foi mantida sob agitação magnética, refluxo e atmosfera inerte (N_2) durante 24h, quando então o solvente foi evaporado e adicionados 20 mL de água ao resíduo. A mistura foi extraída três vezes com 20 mL de CH_2Cl_2 , que foram reunidas e lavadas com solução 1 M HCl e salmoura , e seca sobre MgSO_4 . O solvente

foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado em etanol / água, resultando em 1,05 g de cristais sem cor. Rendimento: 78 %; p.f. = 151 °C; RMN¹H : δ 7,09 (d, Ar-H, 2H *J* 2); 7,01 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 6,78 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 6,77 (s, H-O, 2H); 6,72 (d, Ar-H, 2H *J* 2); 4,60 (q, CH, 2H); 4,46 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13,8); 4,38 (d, ArCH₂Ar, 2H, *J* 12,8); 4,41 (q, CH₂, 4 H); 3,30 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13,8); 3,29 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 12,8); 1,76 (d, 6H, CH₃ *J* 6,6); 1,30 (s, 18 H, C(CH₃)₃); 1,28 (t, 6H, CH₃); 0,93 (s, 18 H, C(CH₃)₃); RMN¹³C δ 151,3; 149,7; 147,4; 142,0; 133,5; 132,7; 129,0; 128,0; 125,9; 125,8; 125,7; 80,7; 61,9; 34,5; 32,9; 32,4; 31,7; 18,9; 14,8; IR (KBr) 3390 (ν O-H), 2960 (ν C-H), 1735 (ν C=O) cm⁻¹; calculado para C₅₄H₇₂O₈: C 76,38 %, H 8,55 %, encontrado: C 76,43 %, H 8,05 %; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 5, CHCl₃) = +58,0; R_f (hexano/éter 1:1 (v/v))=0,72; (CH₂Cl₂)=0,62

Dados cristalográficos do 5,11,17,23-Tetra-para-terc-butil-25,27-bis (R- (+) - 1-metil - (etoxi carboxi) etano) -26,28-dihidrocalix[4]areno 15.

Dados cristalinos:--- C₅₄H₇₂O₈, M = 849,17, Triclínico, a = 11,484(3), b = 12,865(2), c = 18,656(6) Å, α = 76,21(2), β = 84,40(3), γ = 74,02(2)°, V = 2572,1(9) Å³ (por refinamento de mínimos quadrados sobre ângulos difratométricos para 23 reflexões auto-centradas, λ = 0,71073 Å), grupo espacial P1, Z = 2, D_c = 1,096 kg.m⁻³, μ (MoK α) = 0,673 cm⁻¹, F(000) = 920 A um cristal transparente de dimensões aproximadas de 0,30 x 0,45 x 0,65 mm foi usado para a coleção de dados. Dados foram medidos a temperatura ambiente em um difratômetro automático de quatro círculos CAD4 no intervalo de 2,2-24°. 8423 reflexões foram coletadas das quais 6872 foram únicas e 4326 foram observadas com I \geq 3 σ (I). Dados foram corrigidos para Lorentz e efeitos de polarização, mas não para absorção. A estrutura foi resolvida por métodos diretos⁷⁴ e refinada usando os programas do pacote MOLEN⁷⁵. Nos ciclos de mínimos quadrados finais, somente os átomos diferentes do hidrogênio dos anéis fenílicos foram refinados anisotropicamente, devido ao pequeno número de reflexões observadas, em comparação ao grande número de parâmetros a ser refinados (duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Átomos de hidrogênio

foram incluídos em posições calculadas com distâncias fixadas de 0,95 Å, e $B_{\text{iso}} = 4,0 \text{ \AA}^2$, exceto para os grupos OH. Um esquema ponderal $w^{-1} = [\sigma^2(F) + (0,02 \cdot F)^2 + 1]$ foi usado. Os parâmetros térmicos foram geralmete grandes, que são características de cristais de calixareno.^{76,77,78} Por estas razões, o R final convergiu para 0,11, $R_w = 0,12$ e $S = 1e297$ para 854 parâmetros refinados, o mapa de diferenças de Fourier mostrou parâmetros de 0.48 to -0,35 e \AA^3 . Distâncias e ângulos de ligação, bem como outros parâmetros encontrados estão no apêndice de dados de Raio-X.

5,11,17,23-Tetra-tert-butil-25,27-bis (R-(-) - 1-metil - (etoxi carboxi) etano) -26,28-dihidrocalix[4]areno 16- Suspendeu-se **15** (138 g, 0,16 mmol) em 5 ml of etanol. e adicionou-se duas gota de solução aquosa NaOH 4 N. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h, e então acidificada a pH 1. O precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol-água resultando em 100 mg de cristais sem cor. Rendimento: 77 %; p.f. = 250 °C (dec.); RMN ¹H δ 7,10 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 7,05 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 6,96 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 6,89 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 4,70 (q, CH, 2 H), 4,23 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13,7), 4,05 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13,2), 3,47 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13,7), 3,42 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13,2), 1,70 (d, CH₃, 6 H, J 6,7), 1,31 (s, C(CH₃)₃, 18 H), 1,02 (s, C(CH₃)₃, 18 H); ¹³C RMN δ 172,5; 149,3; 148,2; 147,3; 143,1; 132,6; 132,3; 127,3; 127,1; 126,9; 125,7; 125,6; 125,4; 80,8; 34,1; 33,9; 32,6; 32,3; 31,6; 30,9; 17,1; IV (KBr) 1730 (C=O) cm⁻¹; calculado para C₅₀H₈₄O₈ + H₂O : C 74,03 %, H 8,21 %; encontrado : C 74,20 %, H 8,08 %; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 5, CHCl₃) = -39,1°. Rf (EtOH) = 0,58; (CH₂Cl₂) > 0,1.

Síntese de N-Ftaloil-aminoácidos:

0,1 mol de aminoácido e 0,11 mol de anidrido ftálico (para a ornitina foram usados 0,22 mol) foram triturados num gral até formar uma mistura uniforme, que foi vertida em um balão com 50 mL de tolueno, equipado com um aparelho de Dean-Stark. Adicionou-se 0,5 mL de trietilamina e iniciou-se a agitação e o aquecimento até o refluxo, mantido por cerca de duas horas. A saída de água é rápida no início e diminuiu com o tempo, recolhendo-se

aproximadamente 2,0 ml de água. Após esfriar, o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo tratado com HCl 1 M e filtrado. O precipitado foi lavado com água e recristalizado em água. Os rendimentos foram de 65 a 98 %. A síntese destes produtos é bem conhecida, e por isso foram apenas caracterizados através de ponto de fusão e infravermelho, através do surgimento de duas bandas em aproximadamente 1750 e 1730 cm^{-1} , correspondendo aos estiramentos C=O simétrico e assimétrico.

N-Ft-gli: Rendimento=98 % *N*-Ft-gli: 198°C (lit: 192°C);

N-Ft-L-ala: Rendimento= 90 % *N*-Ft-L-ala: 161 162°C (Lit.: 161°C);

N-Ft-L-phe: Rendimento= 98 % 162°C (Lit.: 161°C);

N-Ft- β -ala: Rendimento= 85 %

N-Ft-L-leu: Rendimento: 80% ; *N*-Ft-L-leu: 188°C

Bis-*N*-Ft-L-orn: Rendimento= 67% Bis-*N*-Ft-L-orn: 185-6°C

Síntese dos cloretos de *N*-Ftaloil-aminoácidos.

10 mmol de *N*-Ft-aminoácido foi suspenso em 10 mL de benzeno, ao qual adicionou-se 1,08 g (11 mmol) de PCl_5 , observando a dissolução do sólido. A mistura foi mantida a 50°C durante duas horas, quando evaporou-se o benzeno sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado em benzeno/hexano e rapidamente utilizado na preparação posterior.

Síntese dos ésteres de *N*-Ft-aminoácidos-*para-terc*-butilcalix[4]arenos em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$

5 mmóis do cloreto de *N*-Ft-aminoácido preparado recentemente foi dissolvido em 5 mL de CH_2Cl_2 e lentamente adicionado a uma suspensão de 0,5 mmóis (330 mg) de *para-terc*-butilcalix[4]areno, 0,5 mL de Et_3N e 5 mL of CH_2Cl_2 a 0°C durante 15 min. A suspensão foi mantida a 0°C durante trinta minutos e por 24 h a temperatura ambiente. O diclorometano foi evaporado sob pressão reduzida, quando adicionou-se metanol. Filtrou-se a solução e recristalizou-se o precipitado em CHCl_3 para o derivado com *N*-Ft-gli e mistura de CHCl_3 / metanol para os outros derivados. O derivado de benzoíla

foi sintetizado da mesma maneira descrita acima, utilizando *para-terc*-butilcalix[4]areno e cloreto de benzoíla.

Os dados dos produtos obtidos segundo este método estão descritos a seguir:

bis-N-Ft-gli-*para-terc*-butilcalix[4]areno : Rendimento: 461 mg (88 %); p. f.: Rf (CH₂Cl₂)=0,52; p.f. :320°C (dec.); IV (cm⁻¹) : 3504 (νO-H, aguda), 2954 (νC-H), 1765 (ν-C=O), 1725 (ν C=O), 1180 (νCar-CH₂); RMN- ¹H: 1,11 (s , 18 H, t-Bu,); 1,37(s, 18H, t-Bu,); 3,65 (d, 4H, Ar-CH_{eq}-Ar) 3,81 (d, 4H, Ar-CH_{ax}-Ar); 4,37 (s, 4H, COCH₂); 4,55(s, 2H, OH), 7,06 (s, 8H, CHar), 7,28 (s, 8H, CHar); ¹³C: 31,14 e 31,81 (C(CH₃)₃); 34,12 (C(CH₃)₃); 35,38 (Ar-CH₂); 38,63 (CH₂ gli); 123,72; 125,88; 126,74;127,30; 132,08; 132,38; 134,33; 142,61; 149,37; 150,69 (C arom.); 165,60 e 167,46 (C=O) ; CHN calculado para H₆₆C₈₄O₁₀N₂: C 75,12, H 6,50, N 2,74, encontrado: C 74,60 , H 6,26 , N 2,80.

bis-N-Ft-ala-*para-terc*-butilcalix[4]areno: Rendimento: 400 mg (72 %) Rf (CH₂Cl₂)=0,71; p.f > 350 °C; [α]= 0,0 (c=3; CHCl₃); IV (cm⁻¹) : 3509 (ν O-H, aguda), 2954 (ν C-H), 1760,1725; RMN- ¹H: 0,97 (s, 18H , t-Bu não-subst.), 1,35, 1,34* e 1,44 (s, 18 H, t-Bu subst.), 1,81 e 1,85 (d, 6H, CH₃), 3,42-3,60 (m, 4H, CH₂-Ar) 3,75- 4,12 (m, 4H, CH₂-Ar), 4,52, 4,87*, 5,09 (s, 2H, OH), 6,88-6,88 (d, CHar, 4H, J₂), 7,12-7,22 (d, CHar, 4H, J₂), 7,70-7,74 (m, 4H, CH-Ft); 7,85-7,89(m, 4H, CH-Ft); CHN calculado para H₇₀C₆₆O₁₀N₂: C, 75,41; H 6,71 , N , 2,66. encontrado: C 74,74, H 6,80 , N 2,63. * refere-se aos hidrogênios do par diastereoisomérico (*R, R*) e (*S, S*)

bis-N-Ft-phe-*para-terc*-butilcalix[4]areno: Rendimento : 440 mg (74 %); p. f. = 320 °C (com dec.) [α]= 88,7 (c=3; CHCl₃); IV (cm⁻¹): 3558, 2954, 1760, 1715, 1155. RMN-¹H : 0,89 (s, 18H, CH₃ t-Bu não-subst.); 1,38 (s, 18H, CH₃ t-Bu subst.); 3,33 (d, 2H, J_{13,3}, Heq.); 3,49(d, 2H, J_{14,3}, Heq.); 3,83 (m, 4H, CH₂ phe) 4,01 (d, 2H, J_{13,3}, Hax.); 4,24 (d, 2H, J_{14,3}, Hax.); 5,08 , 5,30 (s, 2H, OH), 5,46 (q, 2H, CHphe); 6,70 (d, 2H, J₂, Har subst.) 6,72 (d, 2H, J₂, Har subst.); 6,90 (s, 10H, Har-phe); 7,17 (d, 2H, J₂, Har subst.); 7,20 (d, 2H,

*J*2, Har subst.); multiplete entre 7,60 e 7,73 (8H, H_{ar}-Nft); e.d. : 72% ; CHN: calculado para H₇₈C₇₈O₁₀N₂: C 77,85, H, 6,53 , N 2,33; encontrado: C 77,38, H 6,57, N 2,30.

bis-*N*-Ft-orn-para-terc-butilcalix[4]areno: p.f. > 320 °C; IV (cm⁻¹): 3560, 2957, 1765, 1716, 1388, RMN-¹H : 0,79 e 0,80* (s, 18 H, t-Bu subst.), 1,29 e 1,37* (s, t-Bu não-subst.), 1,9-2,1 (m, 4H , CH₂β), 2,58 (q, 4H, CH₂ α); 3,2-3,4 (m, 4H, CH₂Ar); 3,7-4,0 (m, 4H, CH₂Ar); 3,8 -4,1 (m, 4H, CH₂γ), 4,64, 4,73 , 4,97 (s,2H, OH); 5,68 (m , CH, 2H); 6,50, 6,55*, 6,62 (d , CH_{ar}, 2H *J*2), 6,90, 7,07*, 7,10 (d , CH_{ar}, 2H *J*2), 7,47 (d , CH_{ar}, 2H *J*2), e 7,53 (d , CH_{ar}, 2H *J*2), 7,68- 7,77 (m, 4 H, CH-Ft), 7,85-7,95 (m, 4 H, CH-Ft) ; e.d. = 50%; CHN calculado para H₈₈C₉₀O₁₀N₄; C 72,96 , H 6,09 , N 3,78; encontrado: C 73,01, H 6,55 , N 3,94. [α]_D²⁵= -40,7 .

bis-*N*-Ft-leu-para-terc-butilcalix[4]areno : p.f. > 320 °C; IV (cm⁻¹): 3560, 2955, 1764, 1721, 1390. RMN-¹H : 0,82, 0,83* (s , 18 H, t-Bu,); 1,08 (m, 12H, CH₃-CH); 1,29, 1,35*, 1,36 (s, 18H, t-Bu); 2,45 e 2,75 (m, 2H, CH₂); 3,15-3,50 (m, CH₂, 4H) 3,65-4,15 (m, CH₂, 4H) 4,98 e 5,0 (s, 2H, OH); 5,48 e 5,55 (q, 2H, CH); 6,58 (s, 4H, CH_{ar}.), 7,11 (d, 4H, CH_{ar}, *J*2); 7,73 (m, 4H, CH-Ft); 7,89 (m, 4H, CH-Ft); e.d.= 75%. CHN calculado para H₈₂C₇₂O₁₀N₂ C 76,16 , H 7,28 , N 2,47; encontrado C 75,22, H 7,45 , N 2,41, [α]_D²⁵=15.

bis-*N*-Ft-β-ala-para-terc-butilcalix[4]areno: p. f. : 256 °C; RMN-¹H: 0,93,11 (s , 18 H, t-Bu,); 1,30 (s, 18H, t-Bu,); 3,19 (t, 4H, CH₂-N); 3,40 (d, 4H, Ar-CH-Ar); 3,70 (d, 4H, Ar-CH-Ar); 4,22 (s, 4H, COCH₂); 5,10(s, 2H, OH), 7,04 (s, 8H, CH_{ar}), 7,62 (s, 8H, CH_{ar}); 7,75 (m, 8H, CH_{ar}-Nft); IV (cm⁻¹): 3553, 2954, 1760, 1715, 1155; CHN calculado para H₇₀C₆₆O₁₀N₂ + 1/4CHCl₃: C, 75,41 , H 6,71 , N 2,66 ; encontrado: C 73,55 , H 6,50 , N 3,05.

bis-*Bz*-para-terc-butilcalix[4]areno : Rendimento : 390 mg (91 %) IV (cm⁻¹): 3560, 2955, 1740, 1274; p.f = 350 °C (dec.) RMN-¹H: 1,01 (s, 18 H, t-Bu subst.); 1,15 (s, 18 H, t-Bu não-subst.) ; 3,49 (d, 4H, CH₂, *J*14,0), 3,96 (d, 4H,

CH₂, J14,0), 5,14 (s, 2H, OH), 6,91 (s, 10H, CHar. benzoil), 7,01 (s, 4H, CH subst.); 7,52 (s, 4H, CH não subst.); 7,72 (m, 4H, CH meta- Ft), 8,33 (m, 4H, CH orto- Ft). RMN-13C: 31,04 (C-CH₃); 31,48 (C-CH₃); 33,35 (CH₂); 33,81; 34,07 (C-CH₃), 125,098; 126,08; 127,73; 128,94; 129,32; 130,15; 131,8; 133,66; 142,553; 143,30; 148,82; 150,38 (aromáticos) 154,969 (C=O).

Síntese do éster bis-*N*-Ft-gli-*para-terc*-butilcalix[4]areno em CH₂Cl₂/AlCl₃. À uma suspensão contendo 5 mL de CH₂Cl₂ e 1,03 g (0,46 mmóis) NFtgliCl e 200 mg de *para-terc*-butilcalix(4)areno (0,3 mmóis), adicionou-se em pequenas porções 700 mg de AlCl₃. A reação foi mantida durante 2h a 35°C, quando adicionou-se uma solução aquosa de HCl 1 M. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída duas vezes mais com duas vezes 10 ml of CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1M, NaHCO₃ 5% e água, secas sobre MgSO₄ e evaporadas no evaporador rotatório sob pressão reduzida. O sólido residual foi lavado com MeOH e cristalizado de CHCl₃. O produto foi analisado e as análises revelaram ser idêntico àquele obtido da reação do *N*-Ft-gliCl com *para-terc*-butilcalix[4]areno.

Síntese de *N*-tos-L-ser

100 mL de uma solução aquosa 1 M de NaOH contendo 10,5 g (0,10 mmóis) de L-serina foi posta em contato com uma solução contendo 20g (0,11 mmóis) de cloreto de *para*-toluenosulfonila dissolvidos em 100 mL de éter etílico. A mistura bifásica foi agitada vigorosamente durante 2 h, quando separou-se a fase aquosa com um funil de extração. Adicionou-se HCl 1M até a mudança do papel tornassol (pH 2-3), com precipitação do *N*-Tos-aminoácido. Filtrou-se a solução, lavou-se com água e recristalizou-se em água. Rendimento: 66 %

Síntese dos cloretos de *N*-Tos-aminoácidos

10 mmol de *N*-Tos-aminoácido foi suspenso em 10 mL de éter etílico anidro, ao qual adicionou-se 11 mmol de PCl₅, com concomitante dissolução do

sólido. Após uma hora, evaporou-se o solvente. O cloreto foi recristalizado de uma mistura de éter-hexano, e usado rapidamente na sequência sintética.

Síntese do *N*-Tos-L-serMe

Adicionou-se 21,0 mL de SOCl₂ a 70 mL de metanol a 0°C gota a gota durante 10min. Adicionou-se 20g (11,6 mmóis) de *N*-Tos-L-ser e aqueceu-se levemente (aprox 45°C) durante 15 h , quando evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi recristalizado de uma mistura de metanol-água.

Rendimento: 15,3 g; 73 %

Síntese do *O*-Tos-*N*-Tos-L-serMe

5,0g (18 mmol) de *N*-Tos-L-serMe foi dissolvido, sob agitação, em piridina a 0°C. Adicionou-se então, em pequenas porções, 3,75 (20 mmol) de TosCl e observou-se a formação de um precipitado (cloridrato de piridíneo). A mistura foi mantida sob agitação durante 2 h a 0°C e uma hora a temperatura ambiente. Adicionou-se 25 mL de água e extraiu-se a solução aquosa com 3 porções de 10 mL de éter etílico. As frações etéreas foram combinadas e lavadas com 2 porções de 10 mL de HCl 1 M e 10 mL de NaHCO₃ 5 %. A fase etérea foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi recristalizado em metanol-água.

RMN-H : 2,42 (s, 3H, CH₃tos), 2,47 (s, 3H, CH₃tos), 3,59 (s, 3H, H₃C-O), 4,17 (m, 2H, CH₂),

Rendimento: 3,0 g ; 40%

Reação do *O*-Tos-*N*-Tos-L-serMe com *para-terc*-butilcalix[4]areno

0,33 g (0,5 mmóis) de *para-terc*-butilcalix[4]areno e 0,33 g de K₂CO₃ foram suspensos em 25 mL de acetona seca contendo 5 mmóis de *O*-Tos-*N*-Tos-L-serMe. Refluxou-se a mistura durante 24 h, com escurecimento da solução.

Evaporou-se o solvente, e lavou-se o resíduo com água, e na sequência, metanol. O resíduo sólido foi analisado por IV e era *para-terc*-butilcalix[4]areno, que foi recuperado quase totalmente.

Síntese do tetrakis (metóxi - carbóxi - metano) - *para-terc*-butilcalix[4]areno.

Uma suspensão contendo *para-terc*-butilcalix[4]areno(1,3 g, 2,0 mmóis) , 5,6g de K_2CO_3 (40 mmóis) 5 mL de bromoacetato de metila, (20 mmóis) e 50 mL de acetona foi mantida sob refluxo durante 48 h, quando evaporou-se o solvente, lavando o resíduo com metanol. o precipitado foi recolhido e recristalizado de $CHCl_3$ e metanol. Rendimento: 79%

RMN-H : 1,07(s, 36H, CH_3 - t-Bu); 3,19 (d, 4H, C-Heq); 3,76 (s, 12H, CH_3 met.); 4,81 (s, 8H, OCH_2CO), 4,83(d, 4H, CHax), 6,78 (s, 8H, C-Har)

Repetiu-se o mesmo procedimento usando Na_2CO_3 (4,2g; 40 mmóis), e obteve-se igualmente o mesmo produto, com rendimento de 75%.

Síntese do tetrakis(hidroxi-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno.

Uma suspensão de tetrakis (metoxi-carboxi-metano) - *para-terc*-butilcalix[4]areno (4,00 g, 4 mmóis) em 60 mL de etanol, a qual adicionou-se 4 g de NaOH (10 mmol) e 10 mL de água. A solução foi mantida sob refluxo durante 12 h, quando evaporou-se o etanol. Adicionou-se à massa branca obtida HCl 6M até pH=1, e deixou-se agitando por 24 h, quando filtrou-se e recolheu-se o precipitado, que foi recristalizado de clorofórmio-metanol .

RMN- 1H : 1,10 (s, 36H, CH_3); 3,27 (d, 4H, Heq ; J13); 4,50 (d, 4H, Hax, J13); 4,62 (s, 8H, CH_2); 6,90 (s, 8H, Har)

Rendimento 3,80 g (96%)

Síntese do tetrakis(cloro-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno

500 mg (0,57 mmol) foram refluxado em 5 mL de $SOCl_2$ sob agitação magnética. O tetra-ácido solubilizou-se com o decorrer da reação. Após duas horas, desligou-se o aquecimento e evaporou-se sob pressão reduzida. O

cloreto foi analisado por IV e mostrou o aparecimento de uma banda em 1820 cm^{-1} .

Síntese dos cloridratos dos ésteres metílicos de aminoácidos

Adicionaram-se 13 mL de SOCl_2 a 50 mL de metanol a 0°C durante 10 min. Adicionou-se 0,5 mol de aminoácido e deixou-se agitando por 24 h. A reação é acompanhada pela solubilização do aminoácido. Evaporou-se o solvente e recristalizou-se o cloridrato em mistura de metanol-éter.

GliMe.HCl; Rendimento: 80%

L-alaMe.HCl; Rendimento: 98%

L-glu(Me)Me.HCl; Rendimento : 63%

Síntese do glicinato de metila-carboxi-*para-terc*-butilcalix[4]areno:

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 250 mg (0,26 mmóis) de cloro-carbóxi-*para-terc*-butilcalix[4]areno recém-preparado em 5 ml de CH_2Cl_2 a uma suspensão contendo 3,27 g (2,6 mmóis) de cloridrato de glicinato de metila, 3 mL de Et_3N em 15 ml de THF sob N_2 a 0°C . Após 2 h sob agitação magnética, evaporou-se a mistura reacional, e recristalizou-se em metanol / água. Após 2 dias recolheu-se 200 mg de um sólido cristalizado como agulhas. p. f. = 225°C RMN-H: 1,09 s (36 H, t-Bu), 3,31d (H eq., 4H, $J_{12,8}$), 3,74 s (CH_3 , 12H), 4,13 d (CH_2 gli, 8 H , $J_{9,0}$), 4,55 d (Hax., 4H, $J_{12,8}$), 4,58 s (CH_2 , 8 H), 6,83 s (CH ar, 8 H), 7,93 t (N H , 4 H, $J_{9,0}$); ^{13}C : 31,99 (CH_3 t-Bu), 34,62 (ArCH_2Ar), 41,52 (OCH_2), 52,92 (CH_3OOC), 74,93 (NCH_2CO), 126,66 (CHar), 133,32 (Car-CH_2), 146,88 (C-tBu), 153,14 (Car-O), 171,11 e 171,27 (C=O); CHN calculado para $\text{C}_{84}\text{C}_{64}\text{O}_{16}\text{N}_4 + \text{H}_2\text{O}$: C 64,96 , H 7,32 , N 4,73; encontrado: C 64,99 , H 7,60, N 4,41.

Síntese do L-alaninato de metila-carboxi-metano-*para-terc*-butilcalix[4]areno: conforme a síntese do derivado com glicinato de metila.

Rendimento: 140 mg (60 %) a partir de 250 mg; p.f = $187\text{-}189^\circ\text{C}$; RMN- ^1H : 1,08 (s, 36H, CH_3 t-Bu), 1,40 (d, 12 H, CH_3 ala), 3,25 (d, 4H, CHeq), 3,71 (s, 12 H, COOCH_3), 4,55-4,75 (m, CHala, CHax e O- $\text{CH}_2\text{-C=O}$, 16H), 6,76 (s,

8H, CHar), 7,65 (d, 4H, N-H), ^{13}C -RMN: 18,53 (CH_3 ala), 31,69 (CH_2 -Ar), 32,04 (CH_3 -t-Bu), 32,04 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 48,54 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 53,01 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$), 126,21 e 126,51 (Cmeta), 133,23 e 133,88 (Corto), 146,24 (Cpara), 153,64 (Cipso), 170,49 N- $\underline{\text{C}}\text{=O}$, 174,22 (O- $\underline{\text{C}}\text{=O}$). CHN: calculado para $\text{H}_{92}\text{C}_{68}\text{N}_4\text{O}_{16} + \text{H}_2\text{O}$: C 65,89; H 7,64; N 4,52, encontrado: C 66,20, H 7,88, N 3,58.

Síntese do L-aspartato de metila-carboxi-metano-para-terc-butilcalix[4]areno: conforme a síntese do derivado com glicinato de metila.

Rendimento: 170 mg (60%) a partir de 250 mg; p.f = 230-231 °C RMN-H: 1,07 (CH_3 t-Bu, s, 36H); 2,96 ($\text{CH}_2\text{-CO}_2$, q, 8H); 3,13 (CHeq.-Ar, d, 4H, J_{14} Hz), 3,66 (COOCH_3 , s, 12 H), 3,73 (COOCH_3 , s, 12H), 4,57 (CHax.-Ar, d, 4H, = 14 Hz), 4,68 ($\text{OCH}_2\text{C=O}$, d, 4H, J_{16} Hz), 4,76 ($\text{OCH}_2\text{C=O}$, d, 4H, J_{16} Hz), 5,02 (NCHCOOMe), 6,76 (CHar., s, 8H), 7,95 (NH, d, 4H, $J_{8\text{Hz}}$); RMN- ^{13}C : 31,32 (CH_3 -t-Bu), 31,74 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO}_2$), 33,62 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ t-Bu), 35,90 (CH_2 -Ar), 48,67 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 51,89 e 52,65 (CO_2CH_3 α e β), 74,05 (N-CH), 125,73 e 125,74 ($\text{C}_m\text{H ar.}$), 132,60 e 132,93 ($\underline{\text{C}}\text{ar-CH}_2$), 145,49 ($\underline{\text{C}}_p\text{-C}$) 153,13 ($\text{C}_r\text{-O}$), 170,01 (HN $\underline{\text{C}}\text{O}$), 171,23 (O $\underline{\text{C}}\text{=O}$ α e β), CHN calculado para $\text{H}_{100}\text{C}_{68}\text{N}_4\text{O}_{24} + \text{H}_2\text{O}$: C 62,03, H 6,99, N 3,81, encontrado: C 62,07, H 7,32, N 3,46. $[\alpha]_D^{25} = 0,0$.

Pontos de fusão

O-Tos-N-Tos-L-SerMe: 103°C; N-Tos-L-ser 222°C (lit. 216°C); N-Tos-L-serMe: 90°C; N-Ft-gli: 198°C (lit: 192°C); Bis-N-Ft-L-orn: 185-6°C; N-FtIL-leu: 188°C; GliMe.HCl: p.f.: 171-2°C

Experimentos de extração:

As medidas foram realizadas a 25°C; a fase aquosa estava saturada com CH_2Cl_2 e a fase orgânica saturada com água, para evitar mudanças de volume na extração. Uma solução aquosa (10,0 mL) $1,0 \cdot 10^{-2}$ M de cloreto do metal alcalino, alcalino-terroso ou amônio, $2,5 \cdot 10^{-4}$ M ($5,0 \cdot 10^{-4}$ M para os sais de metais alcalino-terrosos) foi colocada em contato com uma solução $2,5 \cdot 10^{-4}$ M de ionóforo em CH_2Cl_2 . As soluções foram agitadas por 1 min e deixadas em repouso por 10 min. Este procedimento foi repetido mais três

vezes para assegurar que o sistema esteja em equilíbrio. Retirou-se a fase orgânica e determinou-se a absorvância do picrato na fase orgânica através de um espectrofotômetro de ultravioleta HP 8452 de arranjo de diodos.

Referências

1. a) Zinke, A.; Ziegler, E.; Acid Condensation of 2,4 dibromo and dimethylphenols with trioxymethylene; *Ber.*, (1944), 77 264 ; b) Zinke, A.; Ziegler, E.; Condensation of tertiary alicyclic chloro compounds with phenol *Ber.*, (1941), B74, 1729. Existem dois livros sobre calixarenos: Calixarenes - Monographs in Supramolecular Chemistry, de David Gutsche- Royal Society of Chemistry, 1993, Cambridge e Calixarenes - A Versatile Class of Macrocyclic Compounds, por Böhmer, V. e Vicens, A.; Topics in Inclusion Science, Kluwer Academic Publishers, 1 ed., Dordrecht, Holanda, 1987.; uma revisão em português encontra-se em Calixarenos: Receptores para Reconhecimento Molecular, por Lazzarotto, M.; Nachtigall, F. F. e Nome, F., em Química Nova.
2. Niederl , J. B.; Vogel, H. J.; Aldehyde-resorcinol condensations *J. Am. Chem. Soc.*, (1940), **62**, 2512.
3. Gutsche, C.D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R.; Calixarenes 4. The synthesis, Characterization and properties of the calixarenes from *p*-*tert*-butylphenol; *J. Am. Chem Soc.* (1981), **103**, 3782.
4. Ludwig, F. J.; Gibbes Bailie Jr., A.; Reversed-Phase Liquid Chromatographic Separation of *Para-tert*-butylphenol-Formaldehyde Linear and Cyclic Oligomers; *Anal Chem.*, (1986), **58**, 2069.
5. Gutsche, D.; Iqbal, M.; *p-tert*-butylcalix[4]arene; *Org. Synth.* (1989), **68**, 234.
6. Gutsche, C. D.; Pagoria, P. F.; Calixarenes 16. Functionalized Calixarenes: the Direct Substitution Route; *J. Org. Chem.* (1985), **50**, 5795.

-
7. Asfari, Z.; Vicens, J.; Preparation of Series of Calix[6]arenes and calix[8]arenes derived from *p-n*-alkylphenols; *Tetrahedron Lett.* (1988), **29**, 2659.
 8. Gutsche, C. D., Dhawan, B., Chen, S.; Calixarenes 19-Studies of the Formation of Calixarenes via Condensation of O-alkylphenols and Formaldehyde; *Makromol. Chem.* (1987), 921.
 9. Turner, C.; Hunter, R. F.; PhOH-HCHO and allied resins (V). Synthesis of a Bridged Decanuclear Novalak and a Case of Hardening by way of *meta*-substitution; *J. Appl. Chem.* (1958), **8**, 743.
 10. Böhmer, V., Merkel, L., Kunz, U.; Asymmetrically Substituted Calix[4]arenes; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1987), 896.
 11. Aetta, L.; Wolff, A.; Vogt, W.; Platt, K. L.; Böhmer, V.; Asymmetrically substituted calix[4]arenes; a two dimensional proton NMR study of a tetraester derivative in the cone conformation; *Tetrahedron* (1991), **47**, 1911.
 12. Shinkai, S.; Araki, K.; Grootenhuis, P. D. J.; Reinhoudt, K. N.; The pKa determination of Water-soluble Calix[4]arenes. *J. Chem. Soc. Perkin - Trans. 2* (1991), 1883.
 13. Iwamoto, K.; Araki, K.; Shinkai, S.; Conformations and Structures of Tetra-O-Alkyl-P-tert-butyl-calix[4]arenes. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized? *J. Org. Chem.* ; (1991), **56**, 4955.
 14. Geraci, C.; Piattelli, M.; Neri, P.; Preorganization of calix[8]arenes. Synthesis of basket-shaped doubly-crowned calix[8]arenes; *Tetrahedron Lett.* (1995), **36** ; 5429.
 15. Andretti, G. D. ; Ungaro, R.; Pochini, A.; Crystal and Molecular Structure of Cyclo{[quater(5-*t*-butyl-2-hydroxy-1,3-phenylene) methylene]}toluene (1:1) clathrate; *J. Chem Soc. , Chem Commun.*, (1979), 1005.
 16. Coruzzi, M.; Andretti, G. D.; Bocchi, V.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Molecular Inclusion in Functionalized Macrocycles- Part 6- The Crystal and Molecular Structure of the Calix[4]arene from -(1,1,3,3)-tetramethylbutylphenol and its 1:1 complex with toluene; *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 2*, (1983), 1773.

-
17. Andretti, G. D.; Calestani, G.; Ugozzoli, F.; Arduini, A.; Ghidini, E.; Pochini, A.; Ungaro, R.; The Crystal and Molecular Structure of *p*-*t*-butylcalix[6]arene; *J. Inclusion Phenom.* (1987), **5**, 123..
 18. Gutsche, D.; Gutsche, A. E.; Karaulov, I.; X-Ray of Calix[8]arene; *J. Inclusion Phenom.*; (1985), **3**, 447.
 19. Gutsche, C. D.; Lin, L.; The Synthesis of Functionalized Calixarenes; *Tetrahedron* (1986), **42**, 1633
 20. Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Arimura, T.; Manabe, O.; New Synthesis of calixarene-*p*-sulphonates and *p*-nitrocalixarenes; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2297 (1987)
 21. No, K.; Noh, Y.; The Synthesis of *P*-Acetylcalix[4]arene via Fries Rearrangement Route; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1986), **7**, 442.
 22. Gutsche C. D.; Pagoria, P. F; Calixarenes 16. Functionalized calixarenes. the direct substitution route.; *J. Org. Chem.* (1985), **50**, 5795.
 23. No, K; Kim, Y.; The synthesis of *p*-acylcalix[4]arenes. *Bull. Korean Chem. Soc.* (1988), **9**, 52.
 24. Iqbal, M.; Mangiafico, T.; Gutsche, C.; Calixarenes 21- The Conformations and Structures of the Products of Aroylation of the Calix[4]arenes; *Tetrahedron* (1987), **43**, 4917.
 25. No, K. H.; Koo, H. J.; Conformations of the Acyl Esters of *p*-*tert*-Butylcalix[4]Arene and Calix[4]Arene; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1994), **15**, 483.
 26. ver ref. 13.
 27. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*; New metal cation-selective ionophres derived from calixarenes: their syntheses and ion-binding properties. Chang, S.; Cho, I.; (1986), 211.
 28. Iwamoto, K.; Shinkai, S.; Synthesis and ion selectivity of all conformational isomers of tetrakis[(ethoxycarbonyl) methoxy]calix[4]arene; *J. Org. Chem.* (1992), **57**, 7066.

-
29. Gutsche, D.; Iqbal, M. , Nam, K.; See, K.; Alam, I.; Conformational and Complexational Characteristics of Calixarenes; *Pure & Appl. Chem* (1988), **60**, 483.
30. Alam, I.; Sharma, S. K.; Gutsche, C. D.; Calixarenes.38. The quinonemethide route to mono- and tetrasubstituted calix[4]arenes; *J. Org. Chem.* (1994), **59**, 3716.
31. Muthukrishnan, R.; Gutsche, C. D.; Calixarenes 3. Preparation of the 2,4-Dinitrophenol and Camphorsulphonl derivatives of the calix[8]arene from *p*-*tert*-butylphenol *J. Org. Chem.*, (1979), **44**, 3962.
32. Atsushi, I.; Nagasaki, T.; Shinkai, S.; Conformational Analysis of calix[4]arenes with Chiral Substituents by Using Circular Dichroism; *J. Phys. Org. Chem.* (1992), **5**, 699.
33. New Water-Soluble Calixarenes Modified with Aminoacids at the Upper Rim; Nagasaki, T.; Yusuke, T.; Shinkai, S.; *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas.*, (1993), **112**, 407.
34. Boehmer, V.; Marschollek, F.; Zetta, L.; Calix[4]arenes with Four Differently Substituted Phenolic Units; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 3200.
35. H.; Royer, J.; Satrallah, A.; Taty, C.; Vicens, J.; Synthesis of Calix[4]arenes presenting no plane of Symmetry; Casabianca; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 6595.
36. Shinkai, S.; Arimura, R.; Kawabata, H.; Murakami, H.; Iwamoto, K.; Chiral calix[4]arene; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1991), 2429.
37. See, K. A.; Fronczek, F. R. I Watson, W. H.; Kashiap, R. P.; Gutsche, C. D.; Calixarenes 26- Selective esterification and selective ester cleavage of calix[4]arenes; *J. Org. Chem.* (1991), **56**, 7256.
38. Willem, V.; Durie, A.; Egberink, R.; Zouhair, A.; Rheinhoudt, D.; Ipso nitration of *p*-*tert*-butylcalix[4]arenes; *J. Org. Chem.* (1992), **57**, 1313.
39. Nam, K. C.; Kim, D. S.; Selective Nitration of calix[4]arene; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1994), **15**; 284.
40. Casnati, A.; Arduini,; Ghidini, E. ; Pochini, A.; Rocco, U.; A General Synthesis of calix[4]arene monoalkyl ethers; *Tetrahedron* (1991), **47**, 2221.

-
41. Groenen, L. C.; Ruel, B. H. M.; Casnati, A.; Timmerman, P.; Verboom, W.; Harkema, S.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. N.; Syn-1,2-dialkylated calix[4]arenes: General Intermediates in the Sodium Hydride/Dimethylformamide Tetraalkylation of Calix[4]arenes.; *Tetrahedron Lett.* (1991), **32**, 2675.
42. Iwamoto, K.; Araki, K.; Shinkai, S.; Synthesis of all possible conformational isomers of O-alkyl-p-tert-butylcalix[4]arenes; *Tetrahedron* (1991), **47**, 7197.
43. Janssen, R. G.; Verboom, W.; Rheinoudt, D.; Casnati, A.; Frerika, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Nieto, P. M.; Procedures for the selective alkylation of calix[6]arenes at the lower rim; *Synthesis* (1993), 380.
44. Algumas referências sobre Química Supramolecular e Reconhecimento Molecular estão em Lehn, J. M.; *Supramolecular Chemistry- Scope and Perspectives: Molecules- Supermolecules- Molecular Devices- Nobel Prize Lecture*; (1987); *J. Incl. Phenom.* (1988), **6**, 351; *Container Molecules and Their Guests- Monographs in Supramolecular Chemistry- Cram, D. J.; Cram, J. - The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994*, e recentemente um número de *Chemical Reviews* foi dedicado ao Reconhecimento Molecular- *Chem. Rev.* (1997), **97**.
45. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* ; Takeshita, M., Shinkai, S.; Recent topics on functionalization and recognition ability of calixarenes: The third host molecule; (1995), **68**, 1088.
46. Williams, R. M.; Verhoeven, J. W.; Supramolecular encapsulation of fullene C₆₀ in a water soluble-calixarene: a core-shell charge transfer complex ; *Recl. Trav. Chim. Pays. Bas.*; (1992), **111**, 531.
47. Nachtigall, F. F.; Vencato, I.; Lazzarotto, M.; Nome, F.; Estrutura do calix[4]areno-piperidina; Resumos da 20^a Reunião Anual da SBQ.
48. Associação de calix[4]areno com aminas; Nome, F.; Lazzarotto, M.; Nachtigall, F.; *Resumos da XVII Reunião SBQ* (1993).

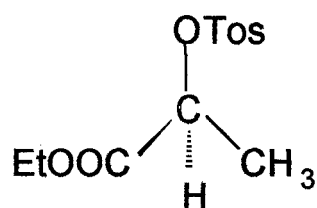
-
49. Chang, S. K.; Jang, M. J.; Han, S. Y.; Lee, Y. H.; Kang, M. H.; No, K. T.; Molecular recognition of butyl-amines by calixarene-based ester ligands.; *Chem. Lett.* (1992), **10**, 1937.
50. Ahn, S.; Chang S. K.; Kim, T.; Lee, J. W.; An NMR study on complexation of p-tert-butylcalix[6]arene ester derivatives with ethylammonium picrate; *Chem. Lett.* : (1995), **4**, 297.
51. Jung, Y. E.; Song, B. M.; Chang, S. K.; Molecular recognition of alkyl- and arylalkyl-amines in dichloromethane and chloroform by calix[4]-crown ethers; *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 2* (1995) 2031.
52. Shinkai, S.; Calixarenes as New Functionalized Molecules; *Pure & Appl. Chem.* (1986), **58**, 1523.
53. Cobbem, P. L. H. M.; Egberink, R. J. M.; Bomer, J. G.; Bergveld, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Transduction of selective recognition of heavy metal ions by chemically modified field effect transistors (CHEMFETS); *J. Amer. Chem. Soc.* (1992), **114**, 10573.
54. a) Arnaud-Neu, F.; Barret, G.; Cremim, S.; Deasy, M.; Ferguson, G.; Harris, S. J.; Lough, A. J.; Guerra, L.; McKervey, M. A.; Schwing-Weill, M.; Schwinte, P.; Selective alkali-metal cation complexation by chemically modified calixarenes. Part 4. Effect of substituent variation on the Na^+/K^+ selectivity in the ester series and X-ray crystal structure of the trifluoroethyl ester. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 2*; (1992), 1119. b) Arnaud-Neu, F.; Barret, G.; Fanni, S.; Marrs, D.; McGregor, W.; McKervey, M. A.; Schwing-Weill, M.; Vetrogen, V.; Wechsler, S.; Extraction and solution thermodynamics of complexation of alkali and alkaline-earth cations by calix[4]arene amides; *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 2* (1995), 453; c) Spectroscopic characterization of the interactions between calixarene ionophores and metal ions in solution; Lynch, B.; Ryan, M.; Creaven, B.; Barrett, G.; McKervey, A.; Harris, S.; *Anal. Proc.* (1993), **30**, 150.
- 55.; O'Connor, K.; Svehla, G.; Harris, S.; McKervey, M.; Evaluation of calixarene-based ionophores for silver sensors; *Anal. Proc.*, (1993), **30**, 137.

-
56. Kimura K.; Y Tsujimura, Y. M.; Yokoyama; Silicone-rubber membrane sodium-ion sensors based on calix[4]arene neutral carriers; *Pure and Applied Chemistry* (1995); **67**, 1085.
57. Y Tsujimura, Y.; M Yokoyama, M.; Kimura, K.; Practical applicability of silicone rubber membrane sodium-selective electrode based on oligosiloxane-modified calix[4]arene neutral carrier ; *Anal. Chem.* (1995), **67**, 2401.
58. Shibuton, Y.; Yakabe, K.; Shono, T.; Yamashoji, Y.; Tamaka, M.; Sodium-selective polymeric membrane electrodes based on calix[4]arene derivatives; *Anal. Sci.* (1991), 1671.
59. Boehmer, W.; Vogt, W.; Harris, S.; Leopold, R.; Collins, E.; Deasy, M.; McKervey, M.; Owens, M.; Selective Monohydrolysis of a Calix[4]arene tetraethyl ester with trifluoroacetic acid and its Inhibition by Na⁺ ion: Evidence for hydronium ion complexation. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* (1990), 431.
60. a) Kearney, G. A.; Horne, E.; Lynch, B.; Glennon, J. D.; Mckervey, M. A.; Harris S. J.; Solid phase extraction of metal ions using immobilised chelating calixarene tetrahydroxamates; Hutchinson, S.; *Anal. Chim. Acta*; (1994), **291**, 269; b) Cameron, B. R.; Vanveggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N ; Transition metal complexes of lower rim 1,3-diphosphinite and 1,3-diphosphino calix[4]arenes; *J. Org. Chem.* (1995), **60** , 2802; c) Xu, W.; Vittal, J. J.; Puddephatt, R. J.; Inorganic inclusion chemistry: A novel anion inclusion system ; *J. Amer. Chem. Soc.* (1995), **117**, 8362 ; d) Giannini, L.; Solari, E.; Zanottigerosa, A.; Floriani, C.; Chiesivilla, A.; Rizzoli, C.; The organometallic chemistry of zirconium on an oxo surface provided by p-tert-butylcalix[4]arene *Angew. Chem.- Int. Ed. Eng.* (1996), **35**, 85.
61. Araki, K.; Hashimoti, N. I Otsuca, H.; Nagasaki, T. Shinkai, S.; Molecular design of a calix[6]arene-based super uranophile with C₃ symmetry. High UO₂⁺ selectivity in solvent extraction; *Chem. Lett.* (1993), **5**, 829.
62. ver ref. 13
63. Collins, E.; McKervey, M. A.; Madigan, E.; Moran, M. B.; Owens, M.; Ferguson, G.; Harris, E. J.; Chemically modified calix[4]arenes;

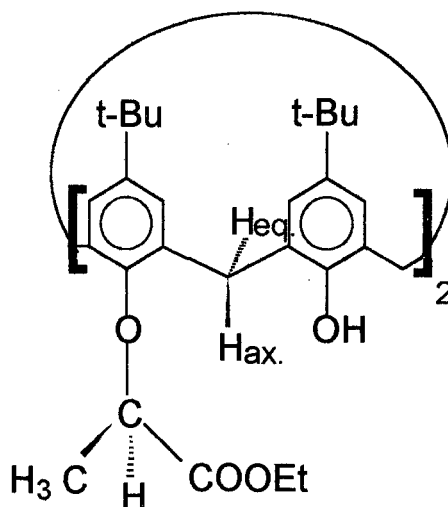
-
- Regioselective Synthesis of 1,3-(Distal) Derivatives and Related Compounds. X-Ray Crystal Structure of a Diphenol- Dinitrile. *J. Chem Soc. Perkin - Trans. 1*, (1991), 3137.
- 64.a) Photaki, I.; Transformation of Serine to Cisteyne, β - elimination in Serine Derivatives *J. Am. Chem. Soc.*, (1963), **85**, 1123;b) Photaki, I. e Bardakos, V. (1964); Transformation of L-Serine Peptides to L-Cisteyne Peptides; *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3489.
- 65.Gawley, R. E.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. A.; Boggs III, N. .; Synthesys of DL-Carboxyglutamic Acid Derivatives, *J. Org. Chem.*, (1975), **40**, 2850.
- 66.Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. W.; Walter, R.; Synthesis of Selenium-Containing Peptides; *Biochemistry* (1967), **12**, 3927.
- 67.Bajgrowicz, J. A.; Hallaou, A.; Jacquier, R.; Viallefont, P.; Les Organocuprates dans une Nouvelle Synthes D'aminoacides Enantiomeriquement Purs, *Tetrahedron*, **41**, (1985), 1833.
- 68.Sheehan, J.; Richardson, W. L.; A new method for the synthesis of macrocyclic peptides; *J. Am. Chem. Soc.* , (1954), **76**, 6329.
- 69.Böhmer, V. ; Vicens, J.; Calixarenes: a versatile class of macrocyclic compounds; Topics in Inclusion Science, Kluwer Academic Publishers, 1 ed., Dordrecht, Holanda, pg. 53.
- 70.Um exemplo de síntese de cloridratos de ésteres metílicos de aminoácidos está em Guttmann, S.; Boissonnas, R. A.; Sinthèse du N-acétyl-L-tyrosyl-L-séryl-L-méthyonyl- γ -L-glutamato de benzyle et de peptides apparentés; *Helv. Chim. Acta*, (1958), **41**, 1853.
71. ver rev. 53.
- 72.Arduini, A.; Pochini, A.; Reverberi, S., Ungaro, R.; The Preparation and properties of a new lipophilic sodium selective ether ester ligand derived from p-t-butylcalix[4]arene; *Tetrahedron*, **32**, (1986), 2089.
- 73.Os valores de raios iônicos foram retirados de Huheey, J.; *Química Inorgánica*, pg.77, 1981, Ciudad del Mexico.
- 74.Johnston, D.; Slessor, K. N.; Facile Synthesis of the enantiomers of sulcatol; *Can. J. Chem.*, (1979) , **57**, 233.

-
75. Fair, C. K.; *MoLEN, An Interactive Structure Solution Procedure*, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1990
76. ver ref. 13.
77. Pepe, B.; Astier, J. P.; Estienne, J.; Bressot, C.; Asfari, Z.; Vicens, J.; 1,2-bis-crown-5-calix[4]arene *Acta Cryst. C*, 1995, **C51**, 726.
78. Ting, Y. H.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Harkema, S.; 1,3-diethoxy-2,4-didehydroxy-p-tert-butylcalix[4]arene; *Acta Cryst. C*, 1995, **C51**, 1465.

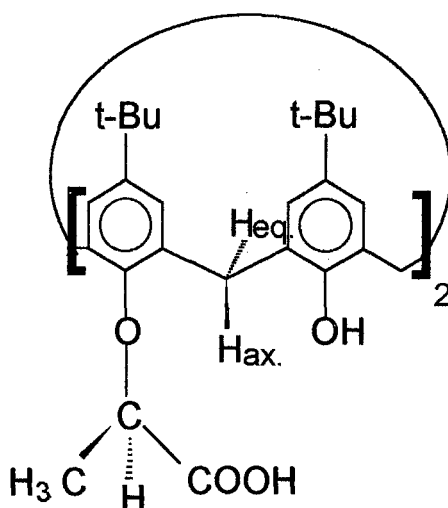
Apêndice 1- Moléculas sintetizadas:



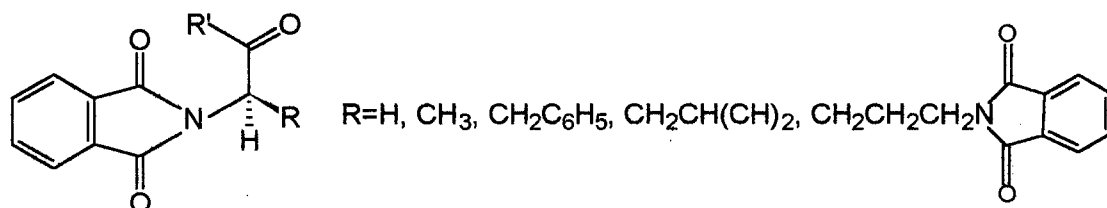
O-tosil-S-lactato de etila.



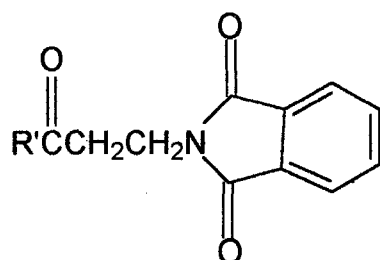
bis-R-lactato de etila-*para-tert*-butilcalix[4]areno ou 25,27-bis-(etoxi-carboxi-metil-metano)-*para-tert*-butilcalix[4]areno



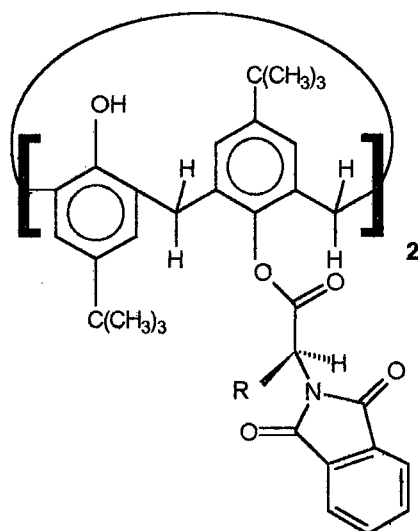
ácido bis-R-lático-*para-tert*-butilcalix[4]areno ou 25,27-bis(hidroxi-carboxi-metil-metano)-*para-tert*-butilcalix[4]areno



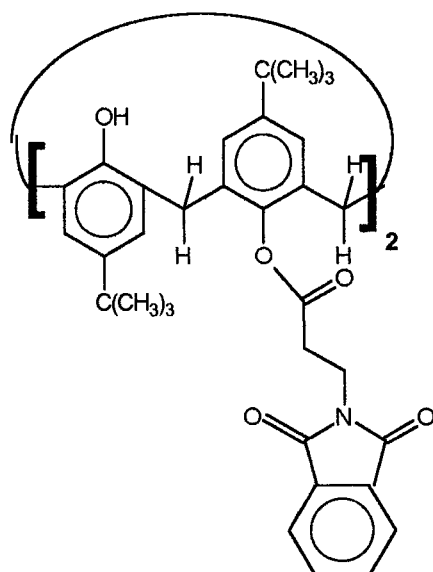
N-Ftaloyl- α - aminoácidos ($R'=OH$) e cloretos ($R'=Cl$) de *N*-Ftaloyl- α - aminoácidos: $R=H$: glicina; $R=CH_3$: alanina; $R=CH_2C_6H_5$: fenilalanina; $R=CH_2CH(CH_3)_2$: leucina; $R= CH_2CH_2CH_2N$ Ft.



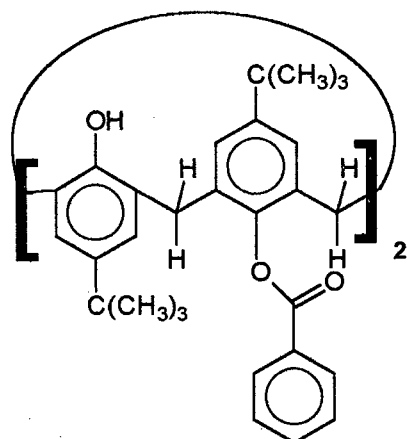
N-Ftaloyl- β -alanina ($R'=OH$) e cloreto de *N*-Ftaloyl- β -alanina ($R'=Cl$)



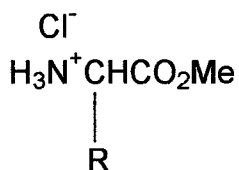
éster 25,27-bis(*N*-Ftaloyl- α -aminoácido)-*para-terc*-butilcalix[4]areno (1,3 alternado).



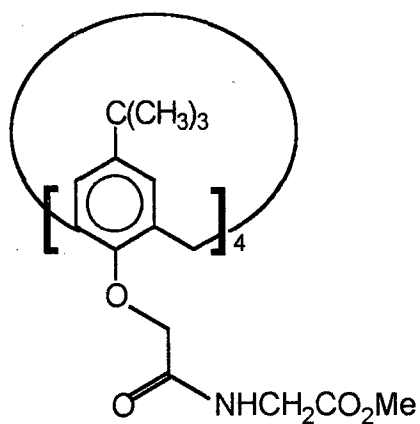
éster 25,27-bis(*N*-Ftaloyl- β -alanina)-*para-tert*-butilcalix[4]areno (1,3-alternado)



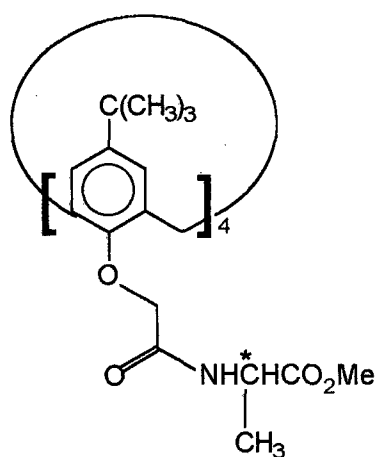
25,27-bis(benzoyl)-*para-tert*-butilcalix[4]areno (1,3-alternado).



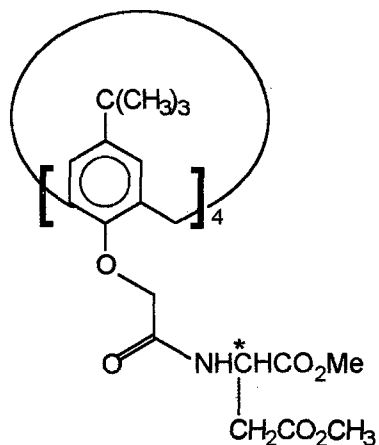
cloridrato de éster metílico de glicina (R=H), L-alanina (R=CH₃) e aspartato de metila (R=CH₂CO₂Me)



tetrakis ((*N*-glicinato de metila)-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno



tetrakis ((*N*-*L*-alaninato de metila)-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno



tetrakis ((*N*-*L*-aspartato de dimetila)-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno

Apêndice 2 : espectros de Infravermelho

Figura 1: espectro de IV do R -bis-lactato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 2: espectro de IV do ácido-R -bis-lático-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 3: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-glicina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 4: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-alanina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 5: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-β-alanina -para terc-butilcalix[4]areno.

Figura 6: espectro do bis-N-Ftaloil-leucina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 7: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-ornitina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 8: espectro de IV do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 9: espectro do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 10: espectro de IV do tetrakis-L-alaninato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 11: espectro de IV do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 12: espectro de IV do tetrakis acetato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 13: espectro de IV do ácido-tetrakis-acético -para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 14: espectro de IV do N-ftaloil-glicina.

Figura 15: espectro de IV do cloridrato do glicinato de metila.

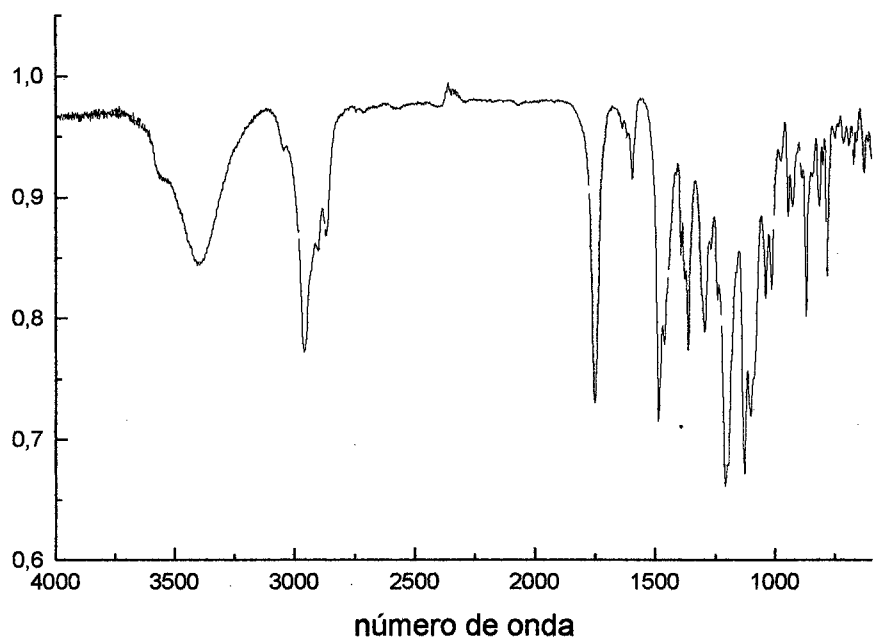


Figura 1: espectro de IV do R-bis-lactato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

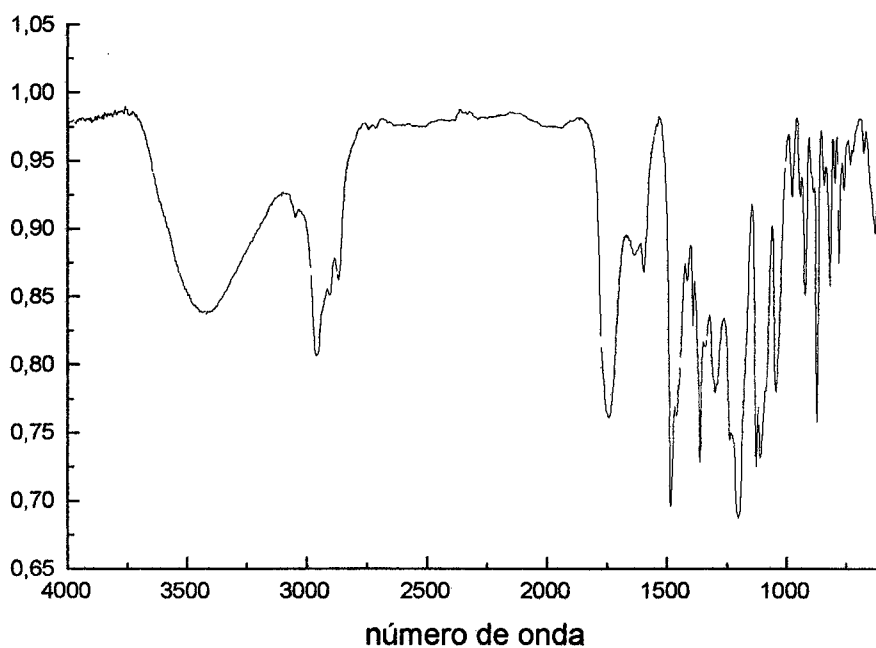


Figura 2: espectro de IV do ácido-R-bis-lático-para-terc-butilcalix[4]areno.

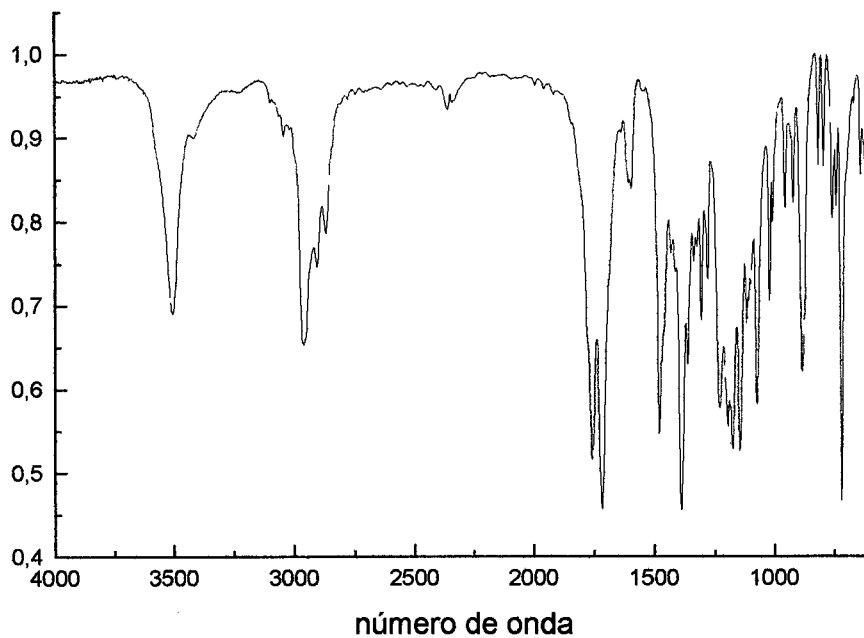


Figura 3: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl-glicina-para-tert-butylcalix[4]areno.

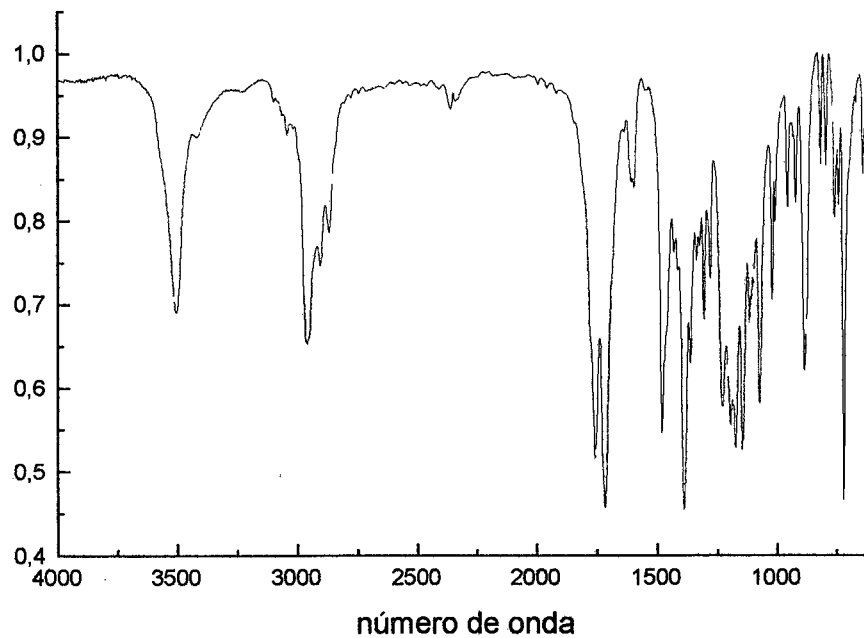
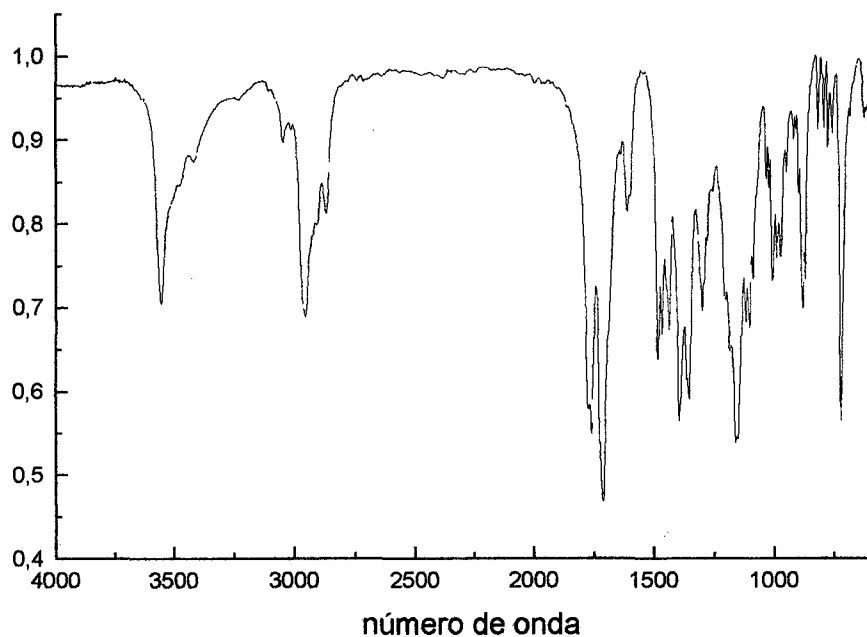
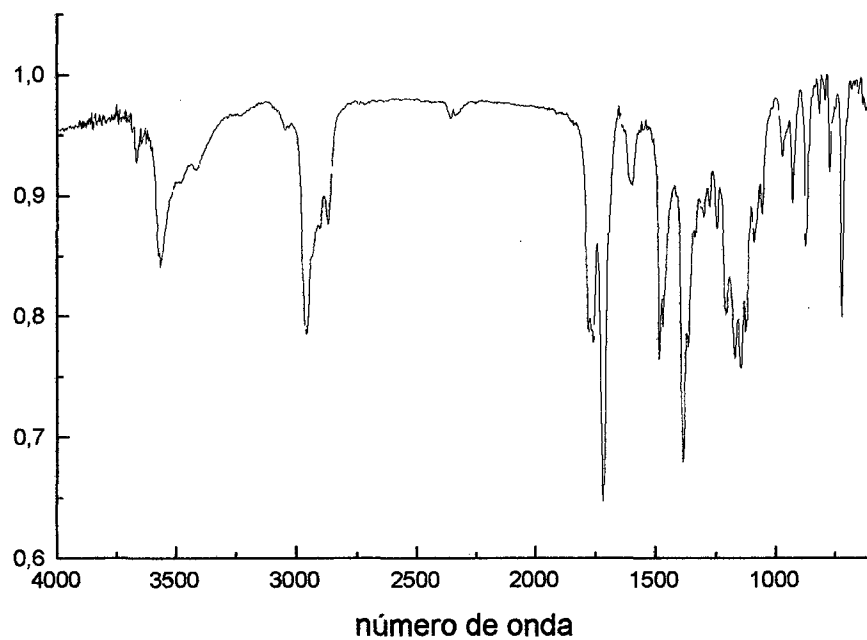


Figura 4: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl-alanina-para-tert-butylcalix[4]areno.



*Figura 5: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl- β -alanina-para-*tert*-butylcalix[4]areno.*



*Figura 6: espectro do bis-N-Ftaloyl-leucina-para-*tert*-butylcalix[4]areno.*

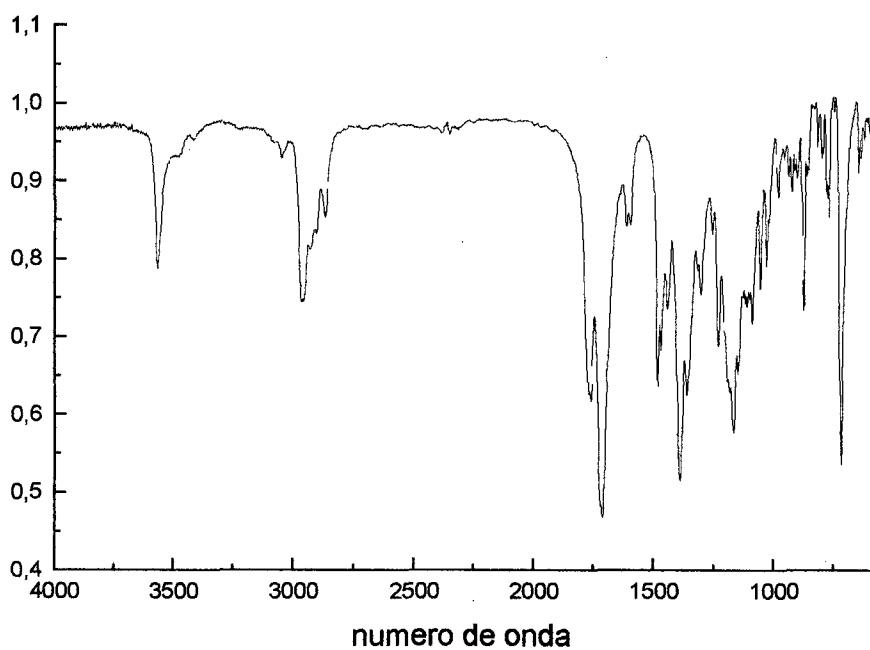


Figura 7: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl-ornitina-para-terc-butylcalix[4]areno.

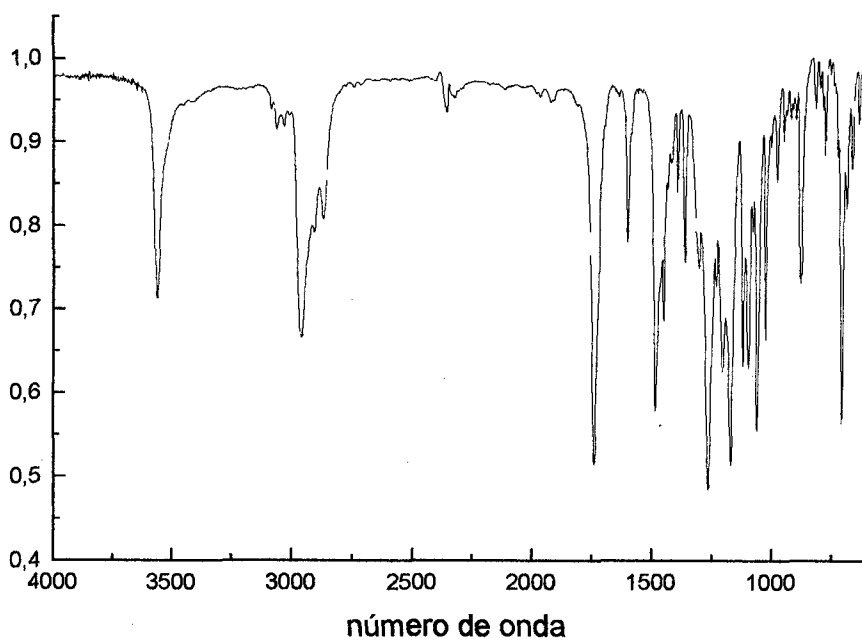


Figura 8: espectro de IV do bis-benzoil-para-terc-butylcalix[4]areno.

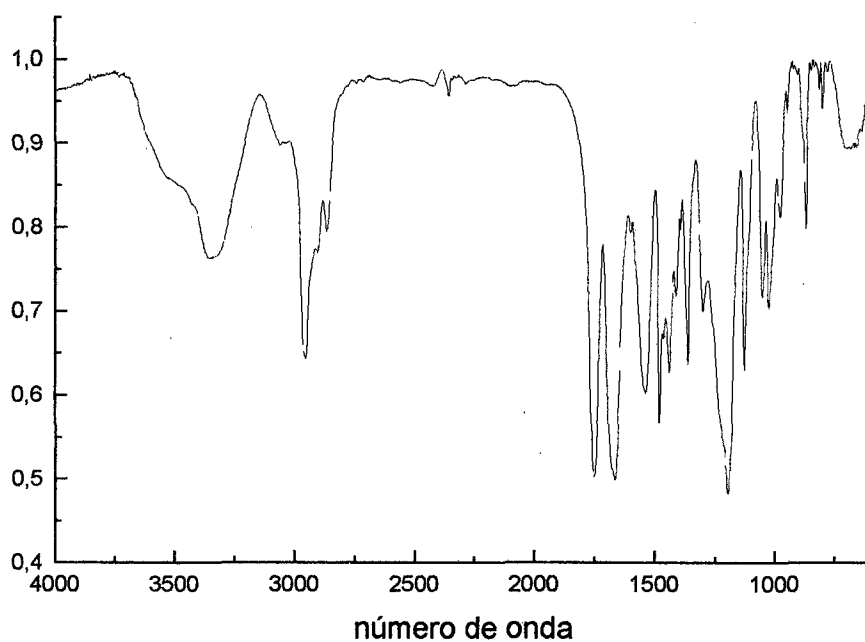


Figura 9: espectro do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

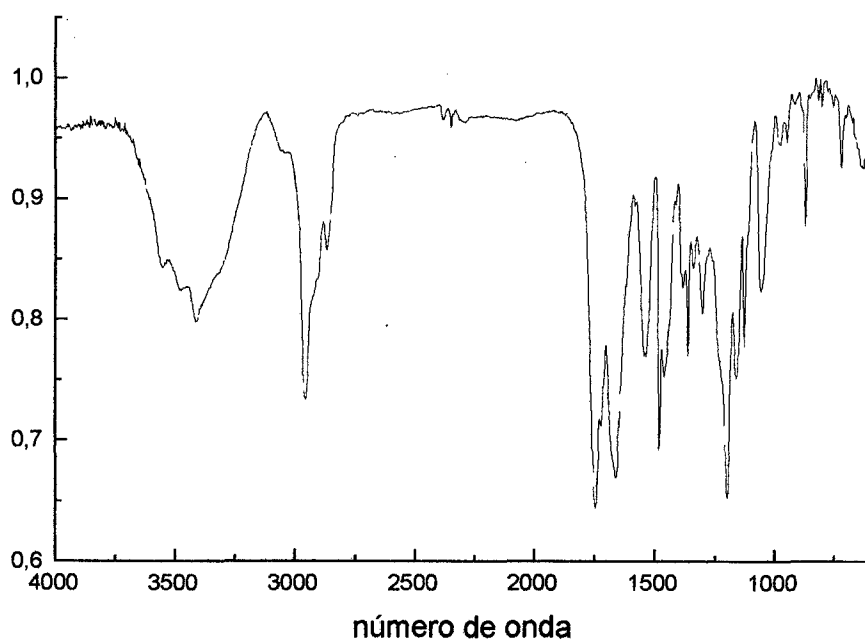


Figura 10: espectro de IV do tetrakis-L-alaninato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

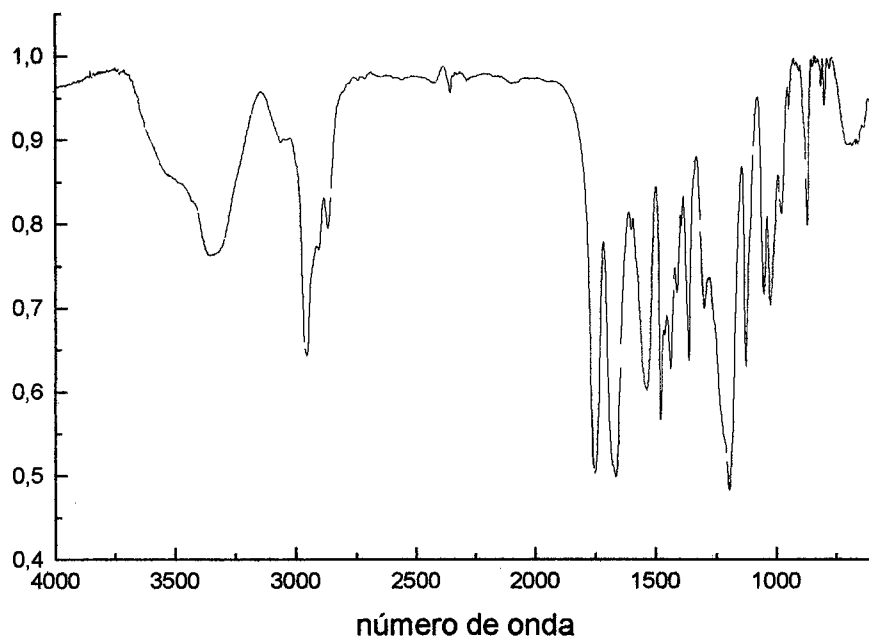


Figura 11: espectro de IV do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

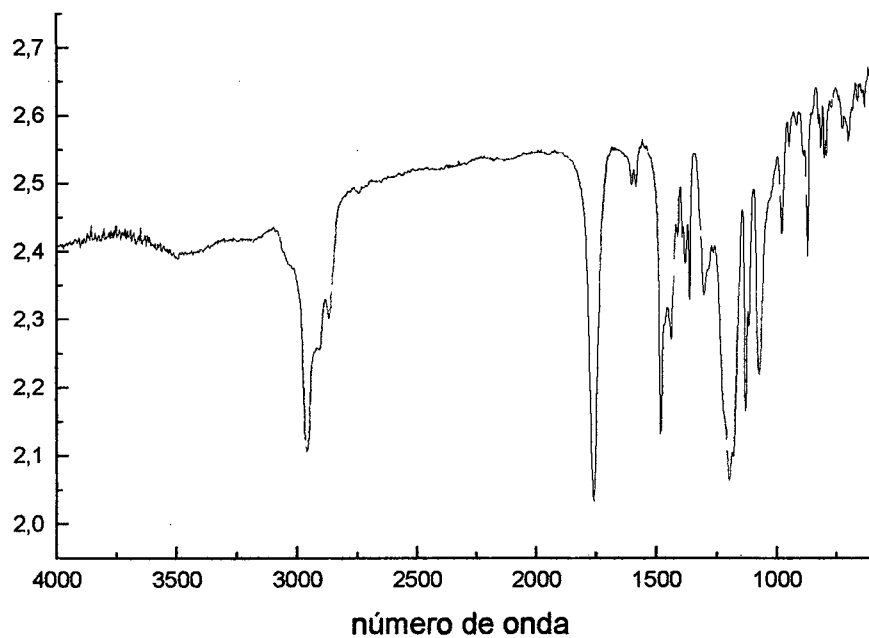


Figura 12: espectro de IV do tetrakis acetato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

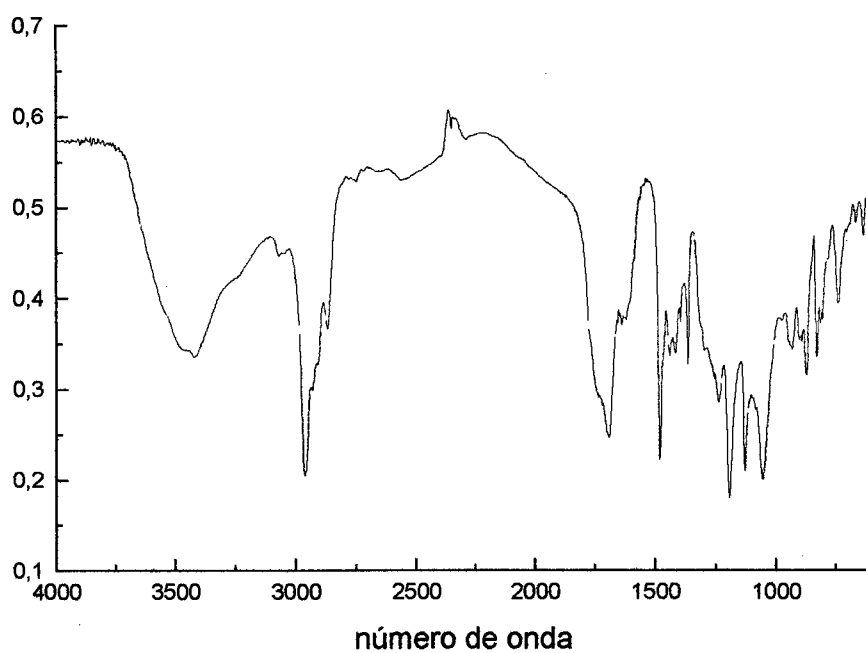


Figura 13: espectro de IV do ácido-tetrakis-acético -para-terc-butilcalix[4]areno.

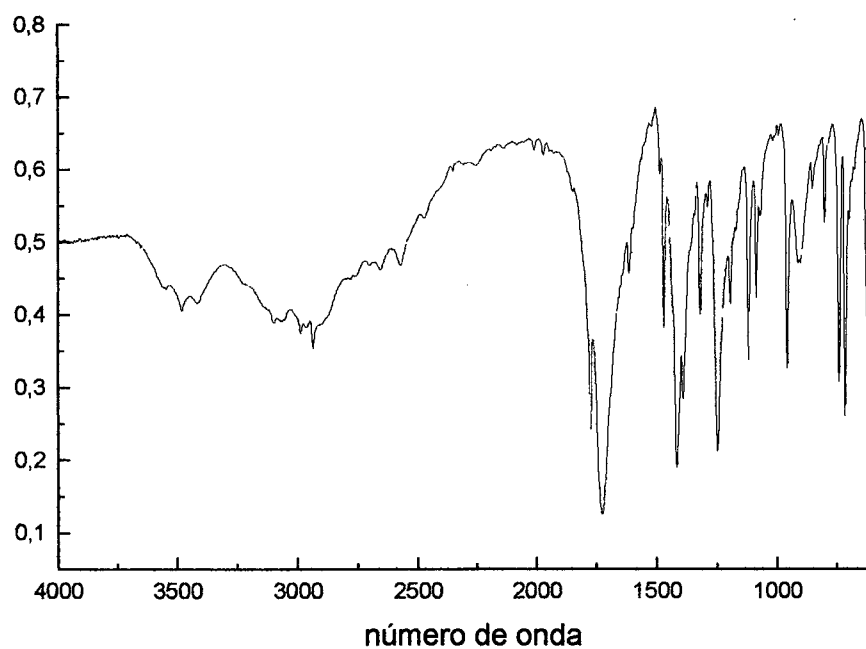


Figura 14: espectro de IV do N-ftaloil-glicina.

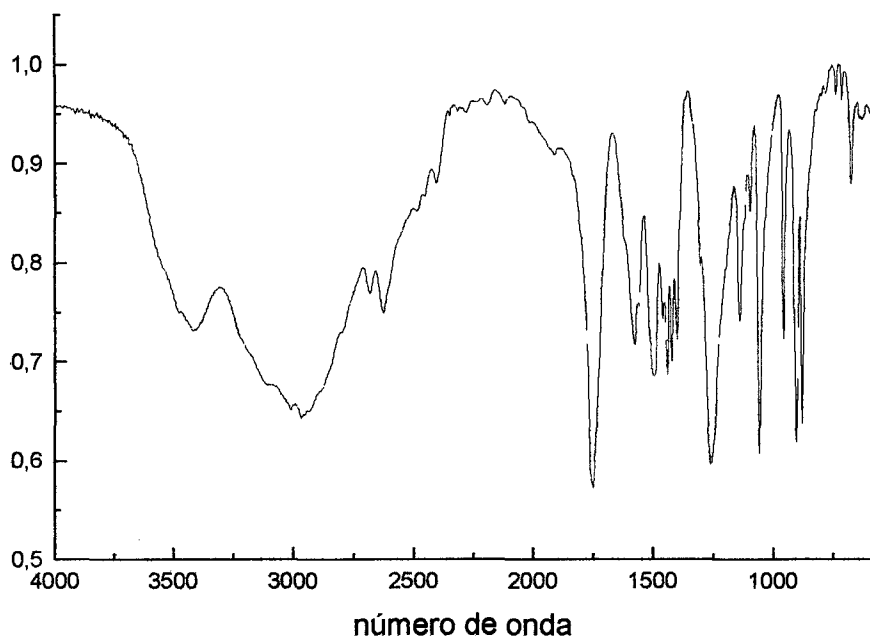


Figura 15: espectro de IV do cloridrato do glicinato de metila.

Apêndice 3 : Espectros de RMN

Espectro 1: espectro de RMN-¹H do bis-R-lactato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 2: espectro de RMN-¹H do ácido bis-R-lático-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 3: espectro de DEPT do ácido-bis-R-lático-para-terc-butilcalix[4]areno

Espectro 4: espectro de RMN -¹H do bis-N-Ftaloil-glicina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 5: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-alanina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 6: espectro de RMN-¹H do bis-N- Ft-β-alanina-para- terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 7: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-leucina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 8: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-ornitina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 9: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-fenilalanina-para-terc-butilcalix[4]areno

Espectro 10: espectro de RMN-¹H do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 11: espectro de RMN-¹³C do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno.

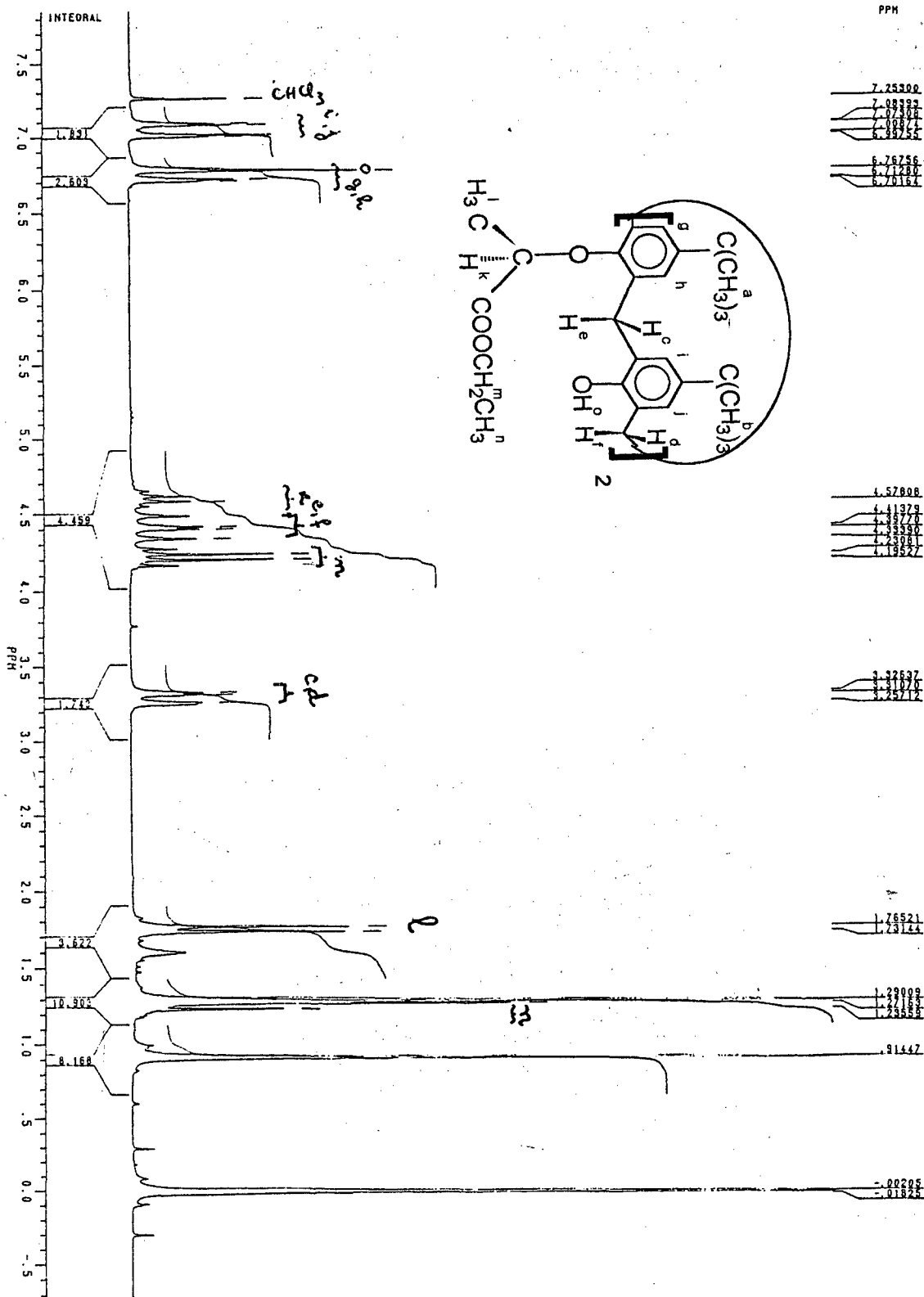
Espectro 12: espectro de RMN-¹H do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 13: espectro de RMN-¹³C do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno

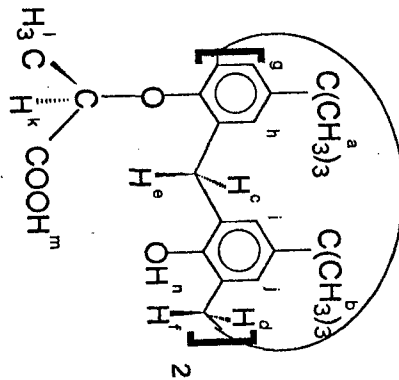
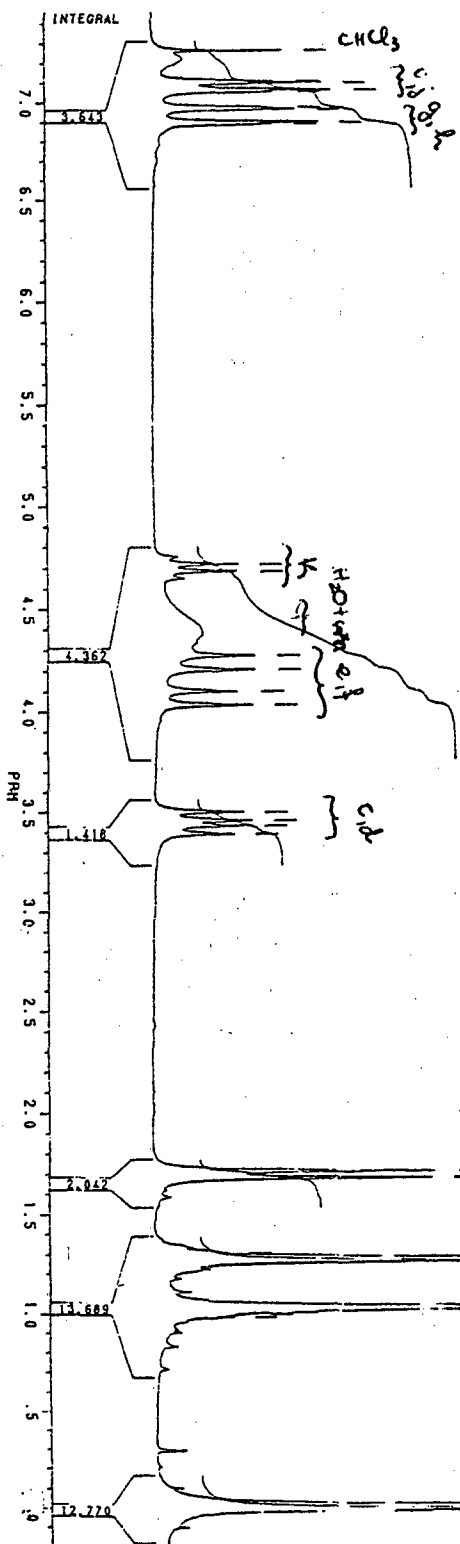
Espectro 14: espectro de RMN-¹H do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4] areno

. Espectro 15: espectro de RMN-¹³C do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4] areno

Espectro 16: espectro de RMN-¹H do tetrakis acetato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.



Espectro 1: espectro de RMN-¹H do bis-R-lactato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.



PPM

7.28754

7.10444

7.09422

7.08600

7.07778

7.06956

7.06134

7.05312

7.04490

7.03668

7.02846

4.71626

4.69227

4.27426

4.20571

4.10049

4.09416

3.49961

3.49716

3.49471

3.49226

HARCIO-CALIX LATTICO

1.71441

1.68067

1.31939

1.27267

1.02338

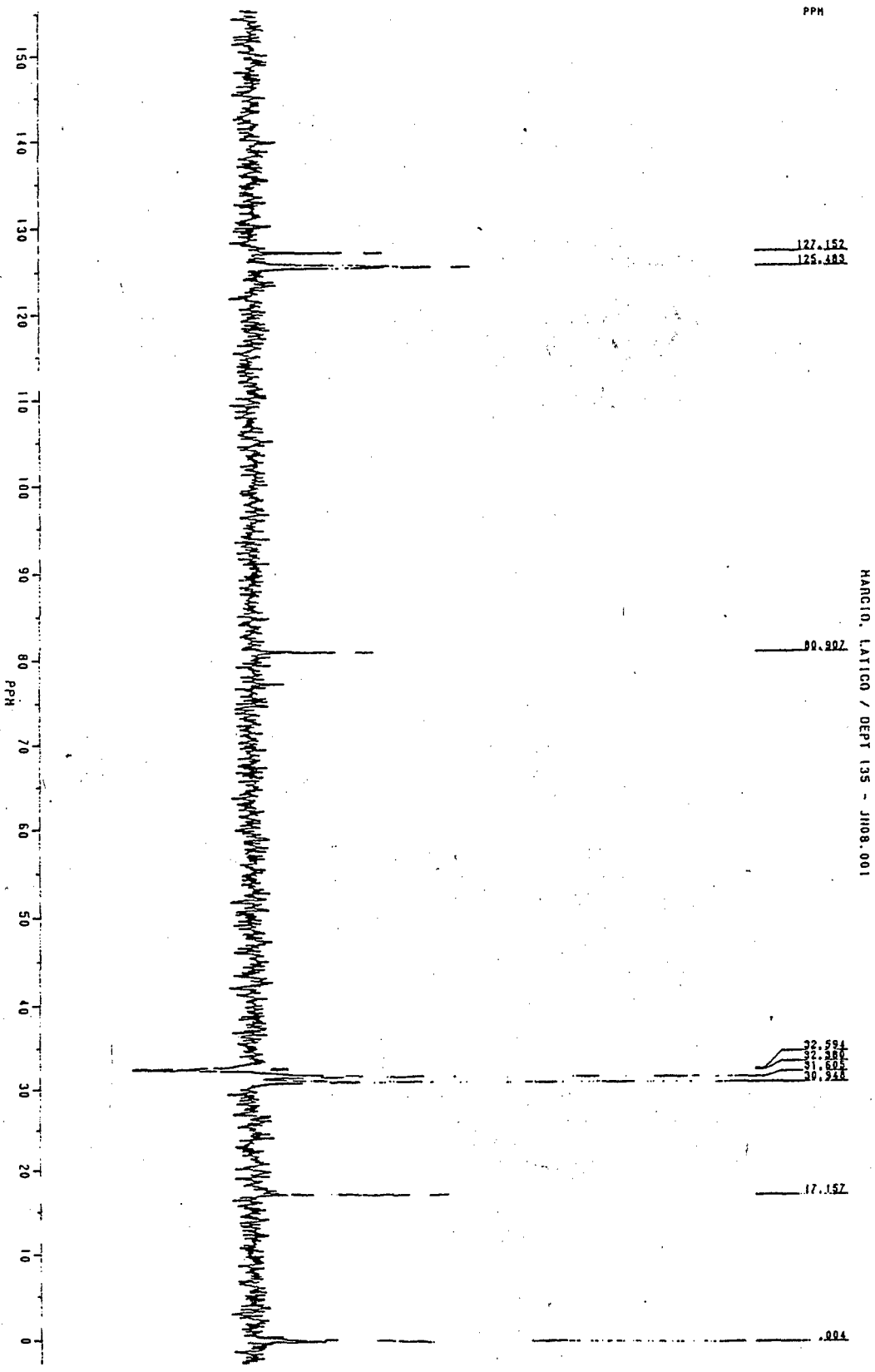
0.99779

0.97220

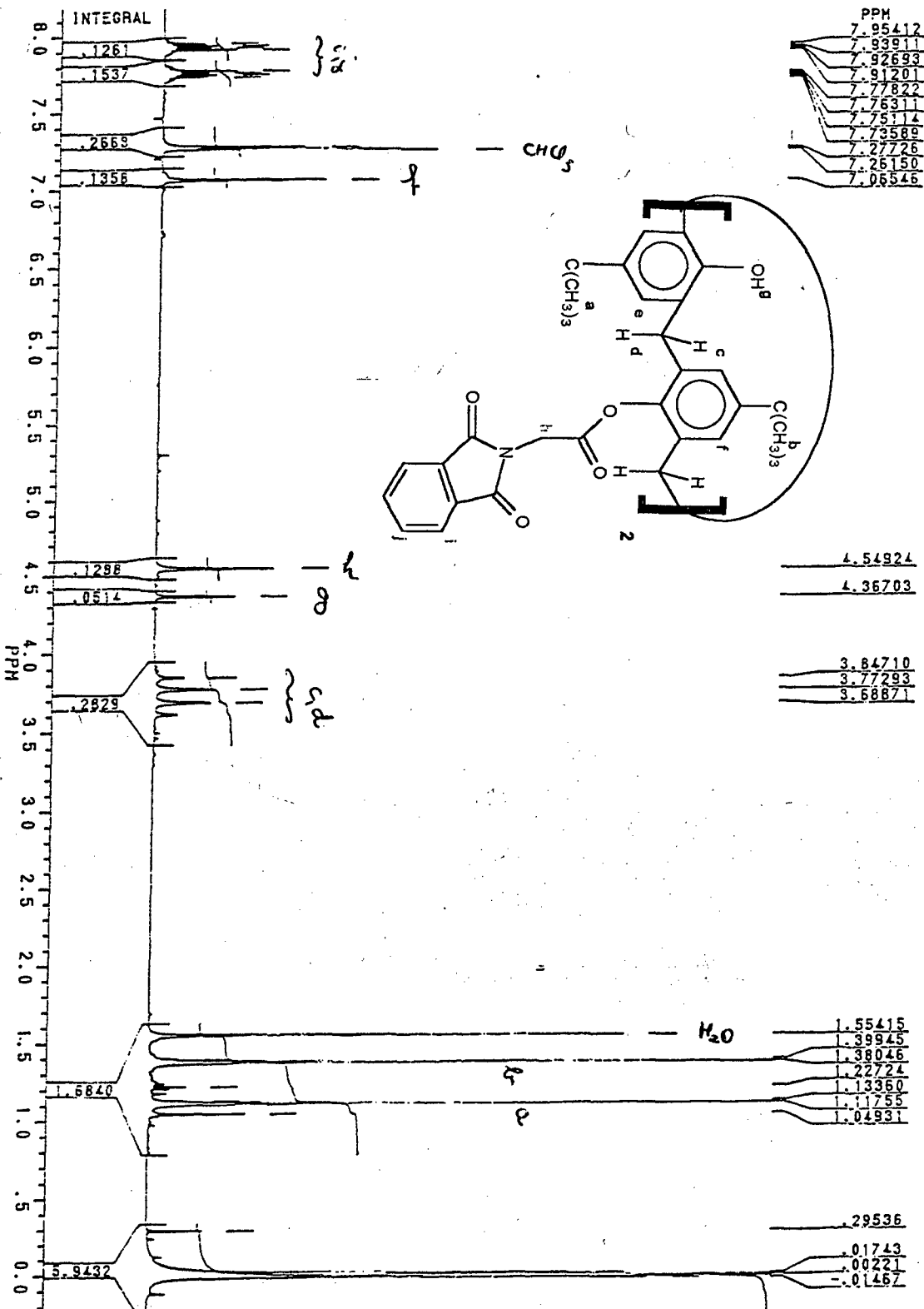
-0.00064

-0.01708

Espectro 2: espectro de RMN-¹H do ácido bis-R-lático-para-terc-butylcalix[4] areno.

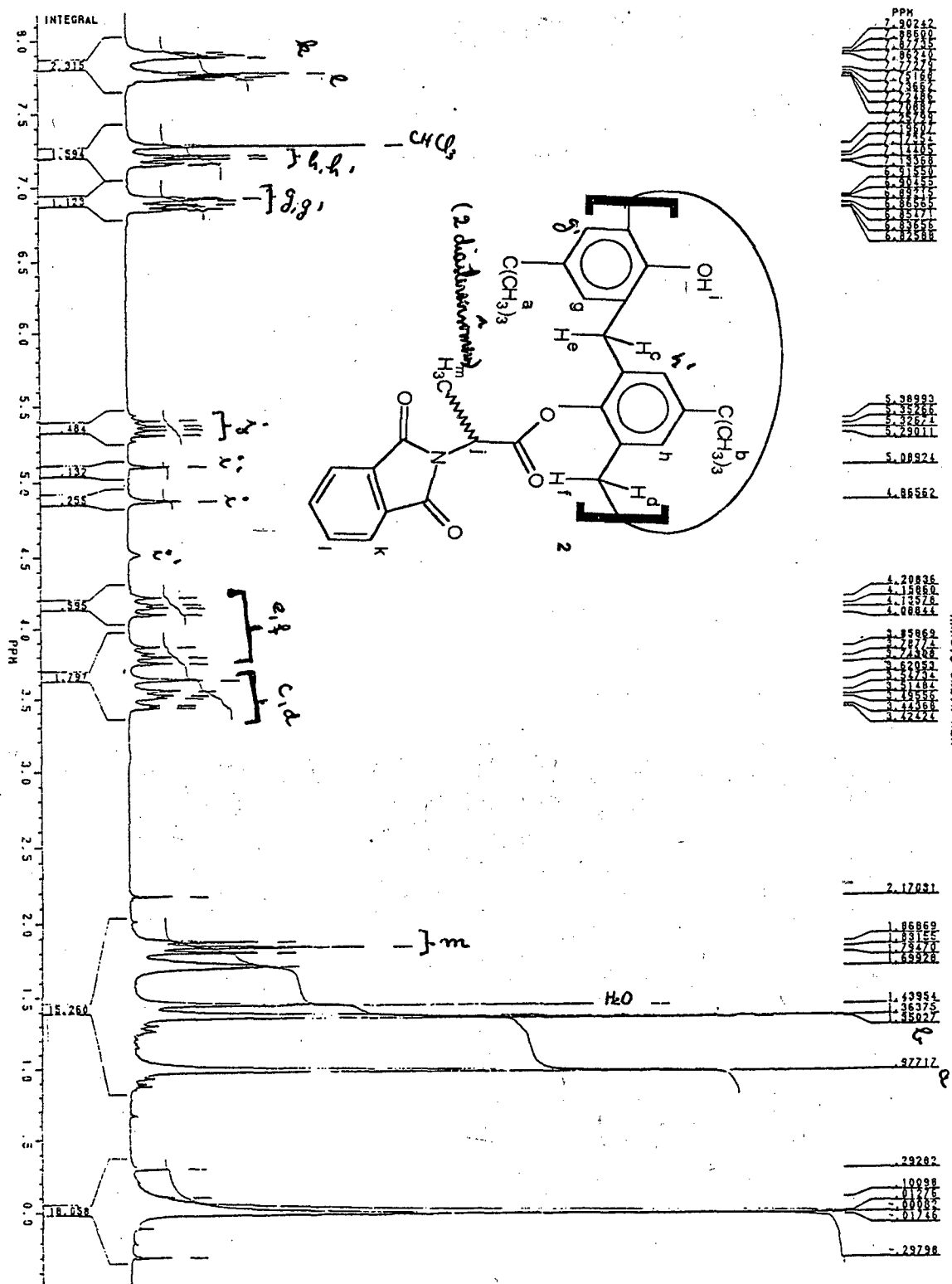


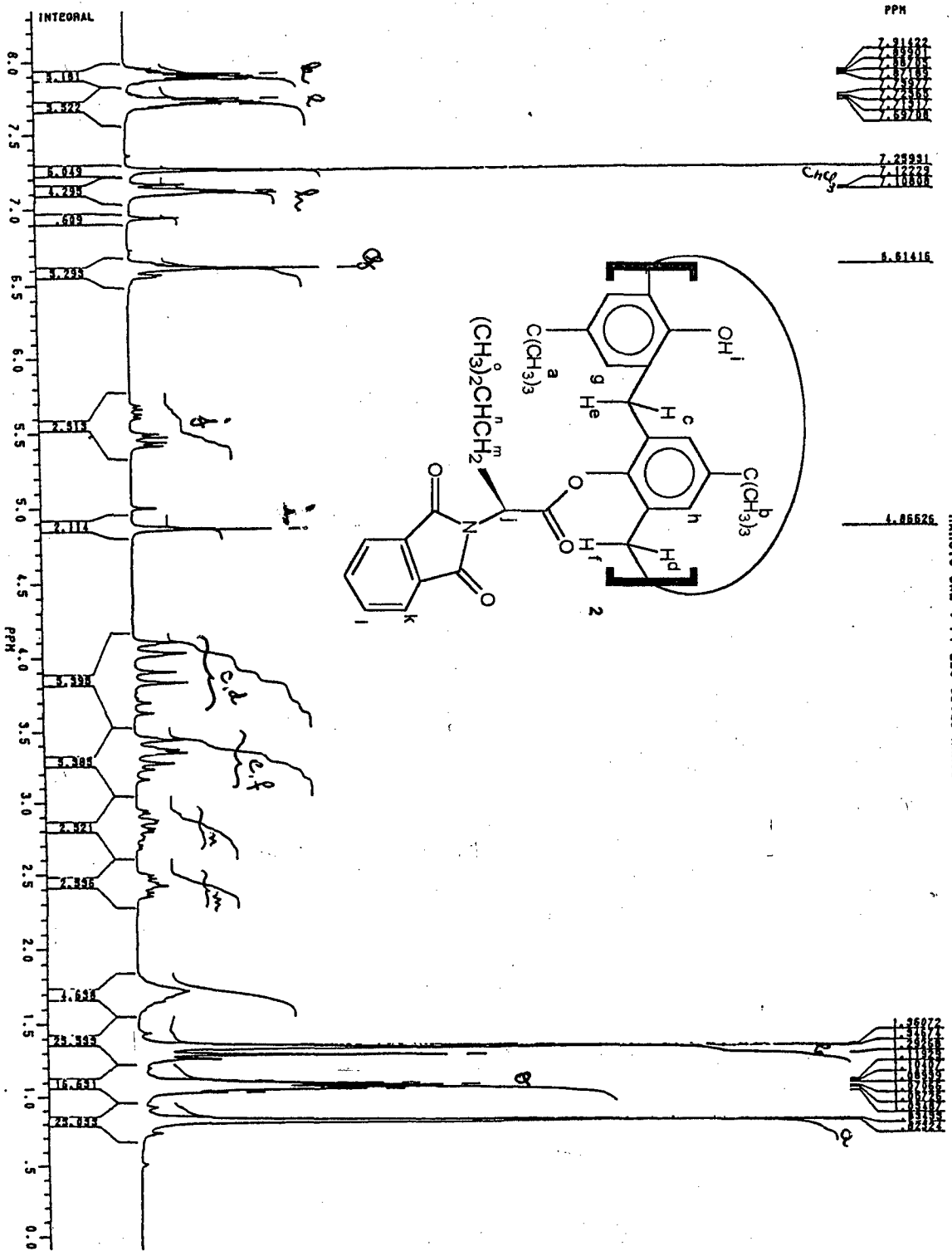
Espectro 3: espectro de DEPT do ácido-bis-R-lático-para-terc-buticalix[4]areno



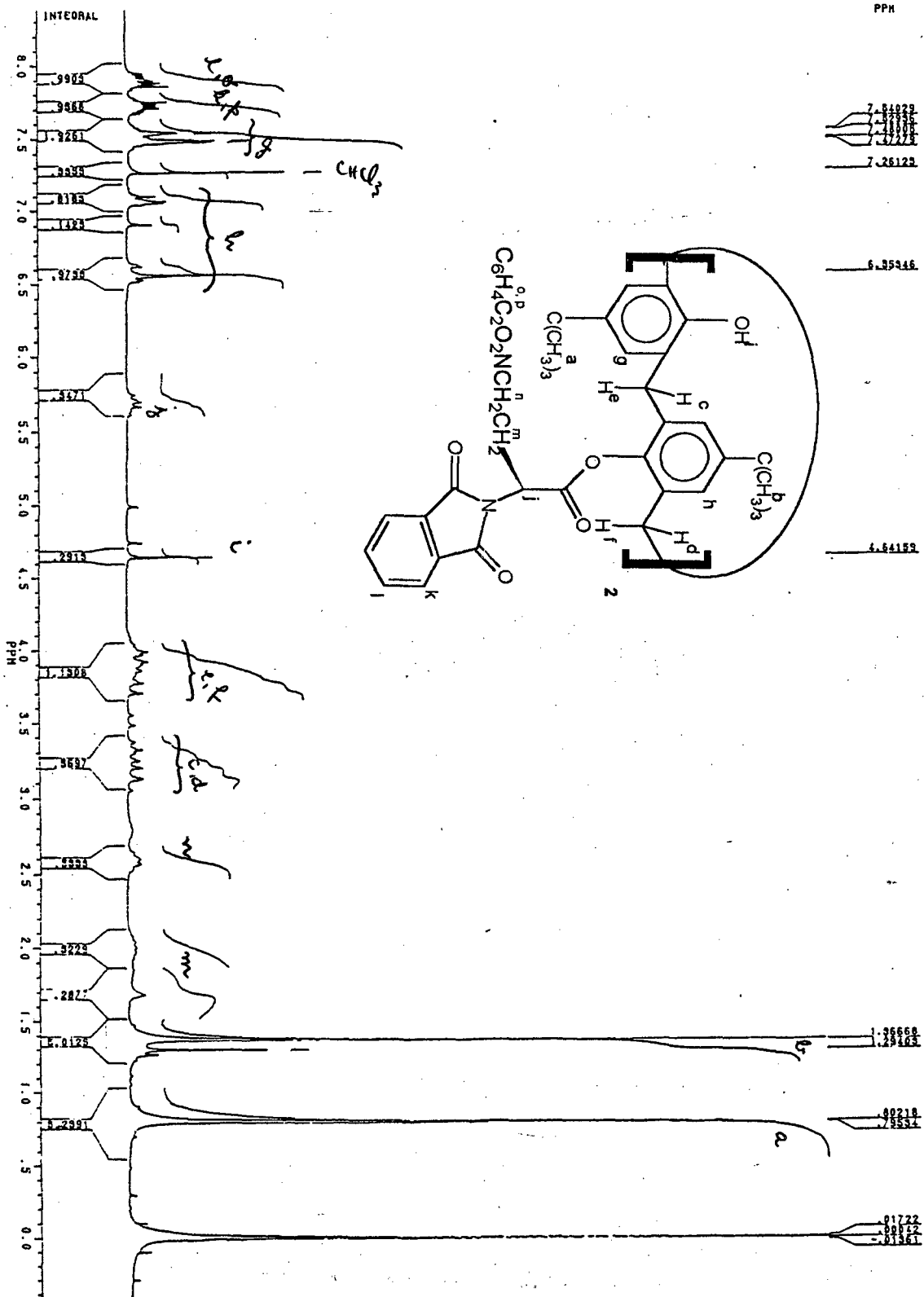
MARCIO-CALIX GLI

Espectro 4: espectro de RMN ¹H do bis-N-Ftaloyl-glicina-para-tert-butylcalix[4] areno.



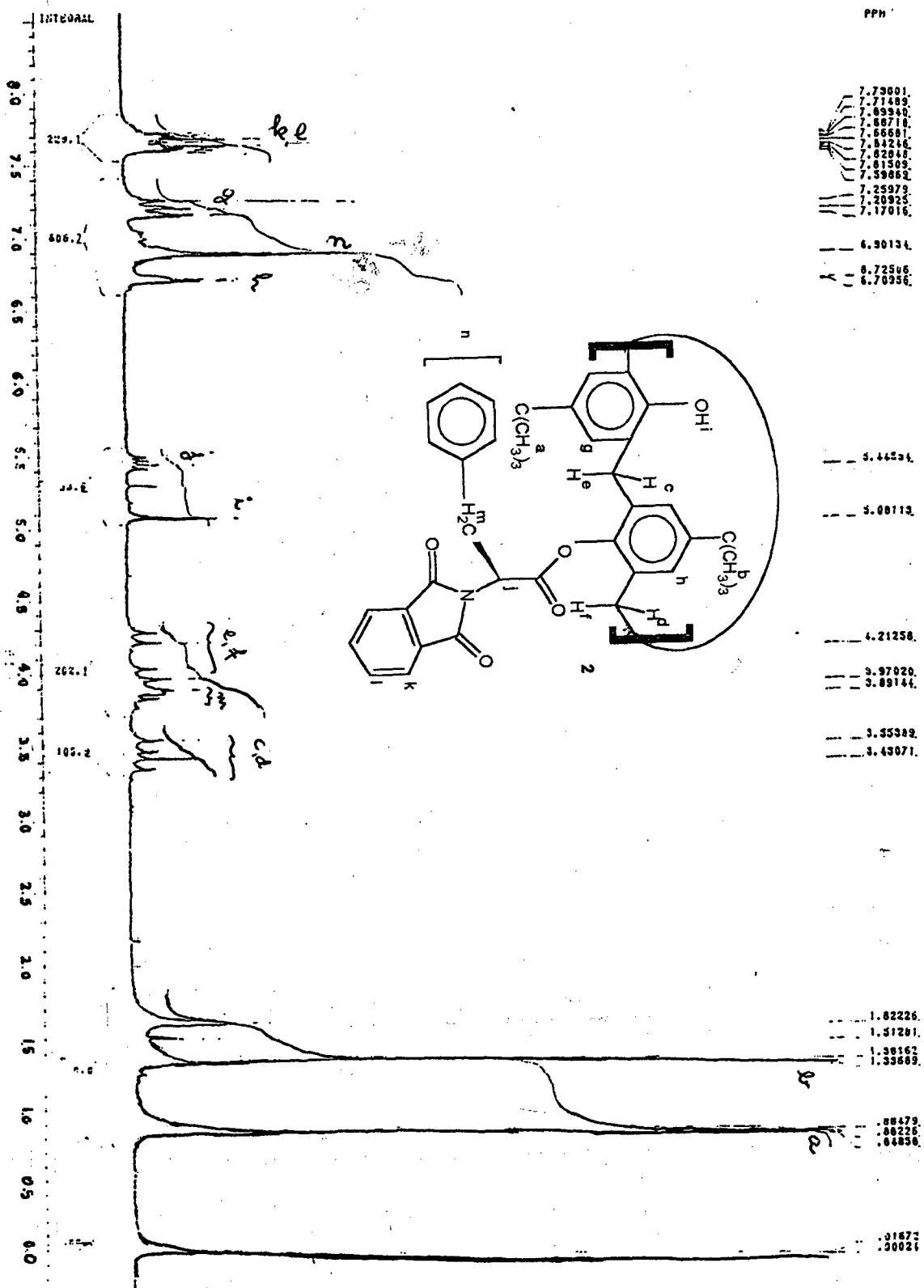


Espectro 7: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-leucina-para-terc-butilcalix[4]areno.

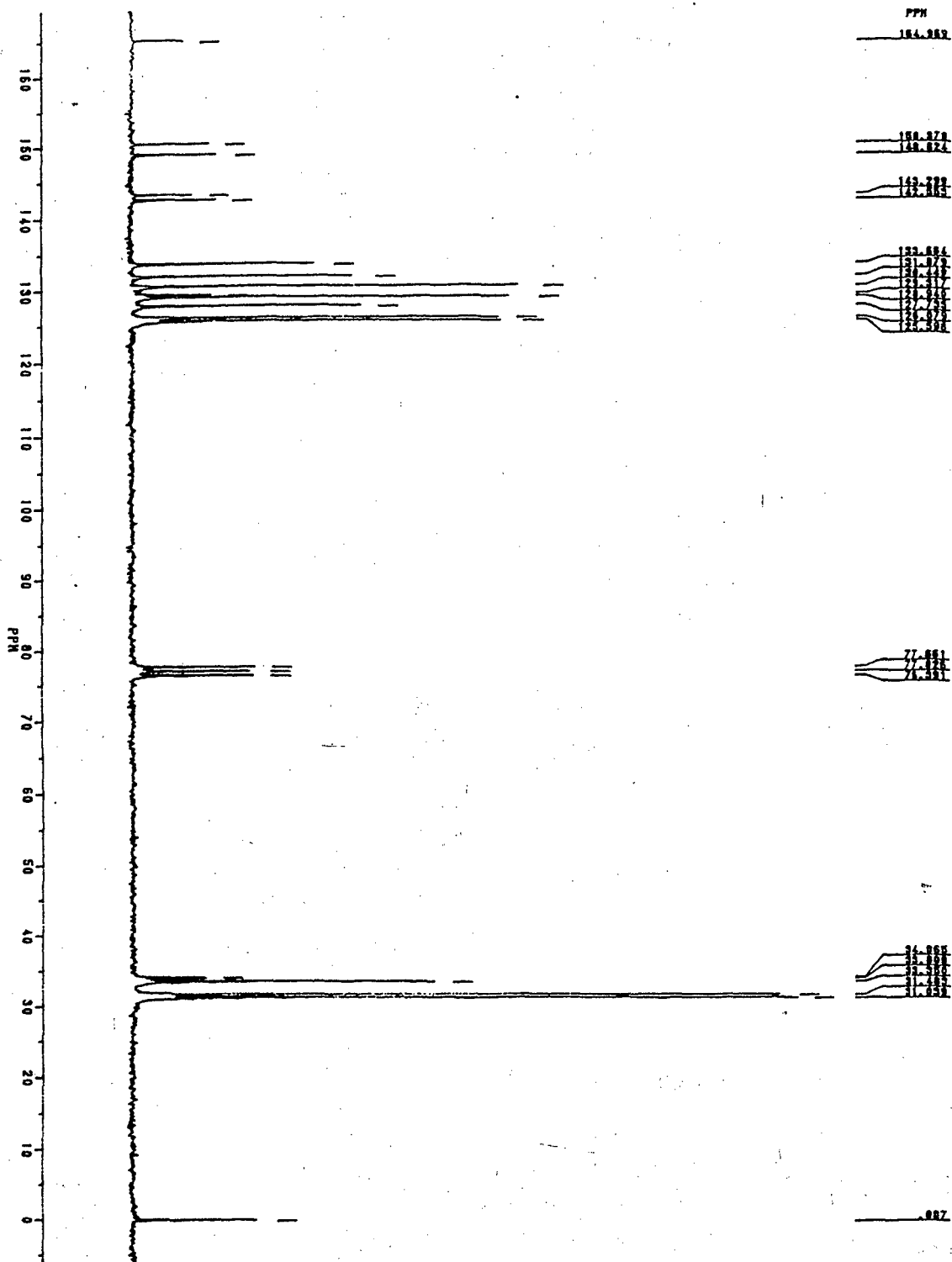


Calix - 02N/20013
 HARCIO-HARC07.003

Espectro 8: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-omitina-para-terc-butilcalix[4]areno.

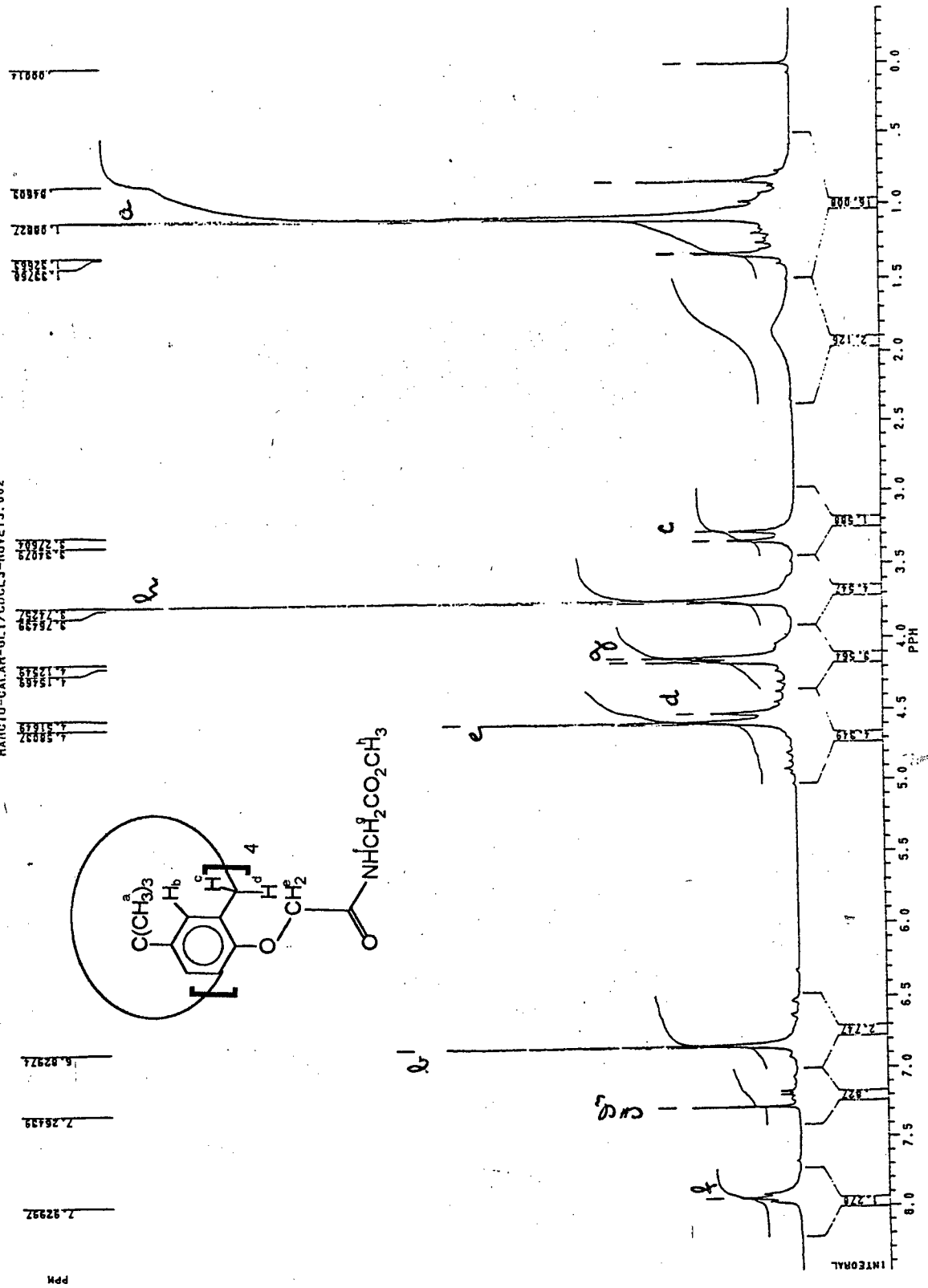


Espectro 9: espectro de RMN¹H do bis-N-Ft-fenilalanina-para-terc-buticalix[4] areno

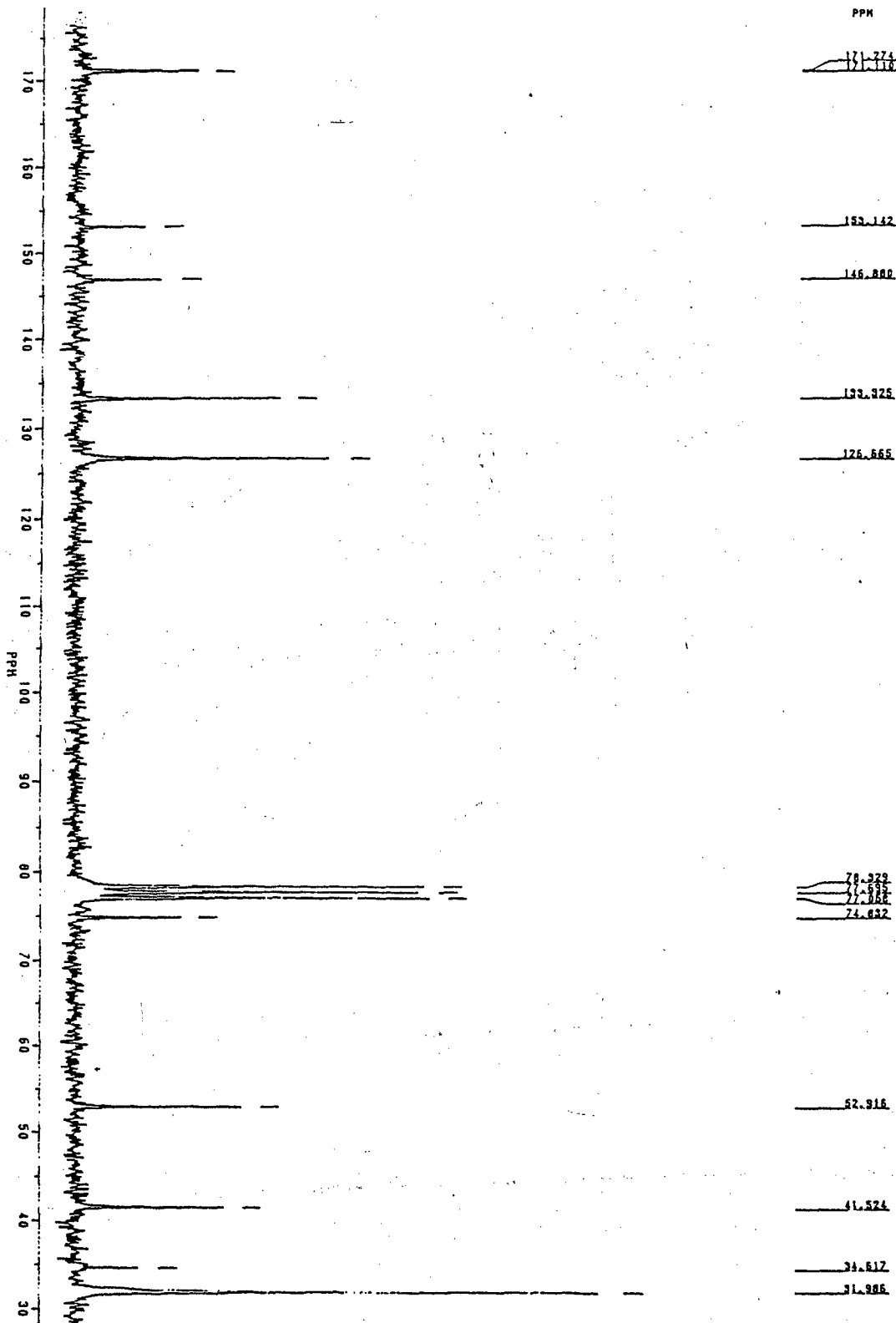


Espectro 11: espectro de RMN-¹³C do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno.

HAIC10-CALAH-01.1/CDCL3-NOVE 13.002

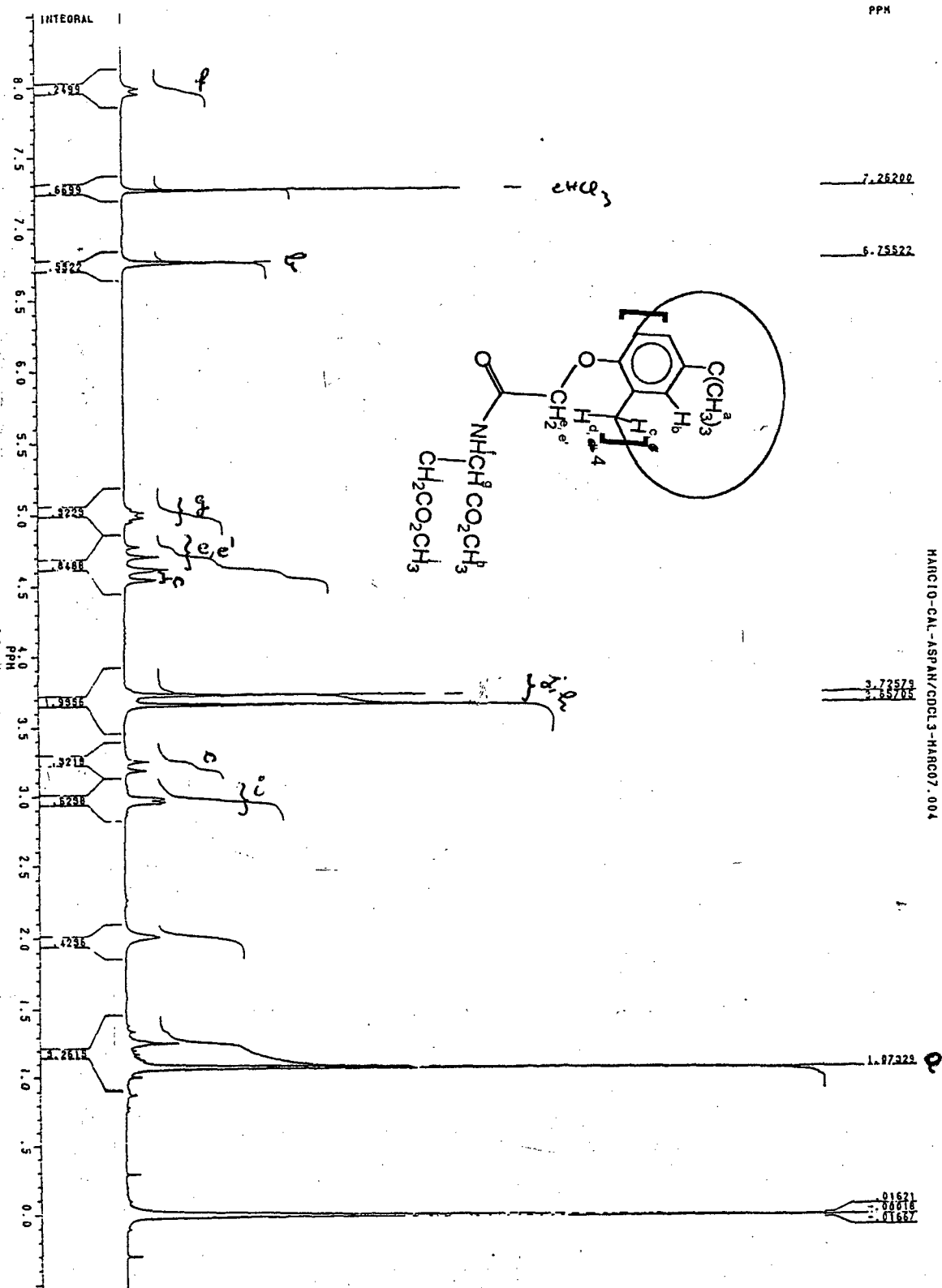


Espectro 12: espectro de RMN-¹H do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

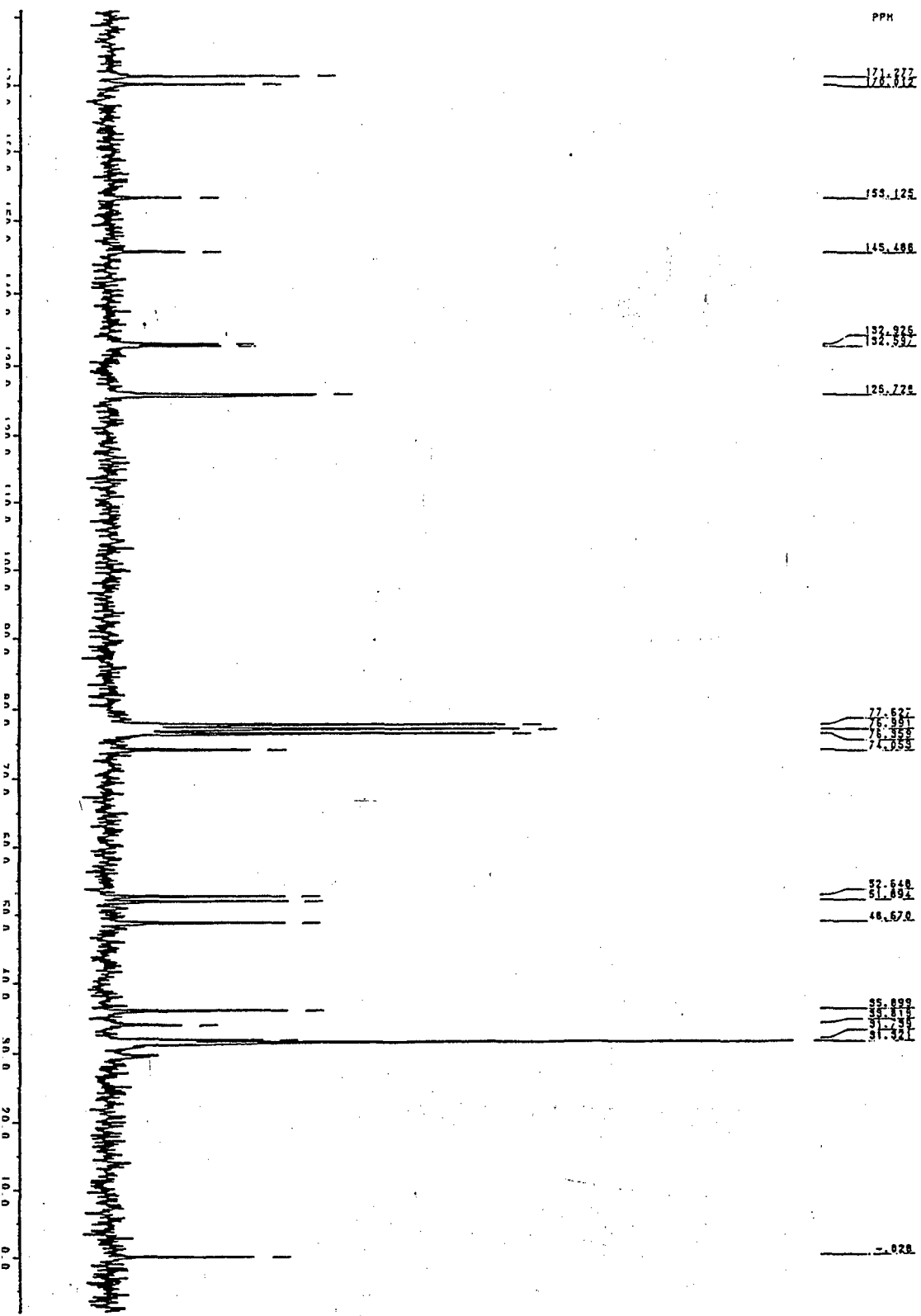


HANCIO-CALIX-GLI/CDCL3-NOVE13.003

Espectro 13: espectro de RMN-¹³C do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno



Espectro 14: espectro de RMN-¹H do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno



Espectro 15: espectro de RMN-¹³C do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno

Apêndice 3: Espectros de RMN

Apêndice 4: dados de Raio-X

Table 2. Final coordinates and equivalent temperature factors.

Atom	x/a	y/b	z/c	B(Å ²)
Molecule 1				
O11	0.942 (1)	-0.4449 (8)	1.1783 (5)	5.6 (3)
O12	0.828 (2)	-0.616 (1)	1.241 (1)	11.5 (5) *
O13	0.817	-0.571	1.3466	6.1 (3) *
O31	1.031 (1)	-0.5177 (9)	1.0512 (6)	6.3 (3)
O51	1.262 (1)	-0.4455 (8)	1.0335 (6)	5.8 (3)
O52	1.508 (2)	-0.478 (2)	1.023 (1)	15.4 (7) *
O53	1.528 (2)	-0.635 (2)	0.989 (1)	15.3 (7) *
O71	1.1538 (9)	-0.3470 (8)	1.1392 (6)	5.4 (3)
C1	0.851 (1)	-0.345 (1)	1.1547 (9)	5.3 (4)
C2	0.856 (1)	-0.249 (1)	1.1746 (8)	4.7 (4)
C3	0.770 (1)	-0.148 (1)	1.1479 (8)	5.2 (4)
C4	0.675 (1)	-0.150 (1)	1.1050 (9)	5.2 (4)
C5	0.678 (2)	-0.249 (1)	1.0831 (9)	6.2 (5)
C6	0.765 (1)	-0.345 (1)	1.1071 (9)	5.6 (4)
C7	0.580 (1)	-0.044 (1)	1.075 (1)	5.5 (4)
C8	0.550 (2)	-0.033 (2)	0.993 (1)	7.9 (5) *
C9	0.464 (2)	-0.051 (2)	1.128 (1)	7.8 (5) *
C10	0.617 (2)	0.059 (2)	1.080 (1)	9.1 (6) *
C14	0.944 (2)	-0.493 (1)	1.258 (1)	6.3 (4) *
C15	0.857 (2)	-0.564 (1)	1.278 (1)	6.8 (4) *
C16	0.736 (2)	-0.646 (2)	1.376 (1)	8.1 (5) *
C17	0.713 (2)	-0.637 (1)	1.456 (1)	6.9 (5) *
C18	1.079 (2)	-0.565 (2)	1.274 (1)	7.9 (5) *
C20	0.768 (2)	-0.449 (1)	1.0816 (9)	6.0 (5)
C21	0.950 (2)	-0.468 (1)	0.9938 (9)	6.0 (5)
C22	0.823 (1)	-0.433 (1)	1.0034 (9)	5.0 (4)
C23	0.759 (1)	-0.389 (1)	0.9409 (8)	5.0 (4)
C24	0.814 (2)	-0.377 (1)	0.868 (1)	6.8 (5)
C25	0.938 (2)	-0.411 (1)	0.860 (1)	6.9 (5)
C26	1.014 (2)	-0.459 (1)	0.9222 (9)	6.1 (5)
C27	0.725 (2)	-0.317 (2)	0.801 (1)	8.9 (7)
C28	0.640 (3)	-0.210 (2)	0.814 (2)	12.4 (8) *
C29	0.650 (3)	-0.400 (2)	0.794 (2)	12.4 (8) *
C30	0.798 (3)	-0.289 (3)	0.739 (2)	17 (1) *
C40	1.150 (2)	-0.492 (1)	0.912 (1)	6.2 (5)
C41	1.244 (1)	-0.371 (1)	0.964 (1)	5.3 (4)
C42	1.195 (2)	-0.390 (1)	0.9043 (8)	5.5 (4)
C43	1.188 (2)	-0.313 (1)	0.839 (1)	6.6 (5)
C44	1.223 (2)	-0.210 (1)	0.833 (1)	6.3 (5)
C45	1.258 (1)	-0.193 (1)	0.8975 (9)	6.0 (5)
C46	1.271 (1)	-0.263 (1)	0.961 (1)	6.0 (5)
C47	1.213 (2)	-0.128 (2)	0.754 (1)	8.2 (6)
C48	1.311 (2)	-0.178 (2)	0.705 (1)	9.3 (6) *
C49	1.087 (2)	-0.114 (2)	0.721 (2)	11.8 (8) *
C50	1.198 (3)	-0.010 (2)	0.765 (2)	12.9 (9) *
C54	1.339 (2)	-0.555 (1)	1.036 (1)	6.1 (4) *
C55	1.465 (2)	-0.551 (2)	1.015 (2)	11.8 (8) *
C56	1.682 (4)	-0.644 (4)	0.974 (3)	21 (2) *
C57	1.664 (4)	-0.685 (4)	0.904 (3)	23 (2) *
C58	1.335 (3)	-0.615 (3)	1.122 (2)	16 (1) *

C60	1.308 (1)	-0.242 (1)	1.0324 (9)	5.8 (4)
C61	1.133 (1)	-0.228 (1)	1.1248 (9)	5.0 (4)
C62	1.206 (1)	-0.177 (1)	1.0713 (9)	5.2 (4)
C63	1.178 (1)	-0.063 (1)	1.063 (1)	6.0 (5)
C64	1.090 (2)	-0.003 (1)	1.100 (1)	6.7 (5)
C65	1.019 (2)	-0.059 (1)	1.154 (1)	6.4 (5)
C66	1.039 (1)	-0.176 (1)	1.1650 (9)	5.3 (4)
C67	1.063 (2)	0.125 (2)	1.096 (2)	12.1 (9)
C68	1.143 (3)	0.173 (3)	1.037 (2)	15 (1) *
C69	1.091 (3)	0.152 (3)	1.170 (2)	17 (1) *
C70	0.942 (3)	0.174 (3)	1.078 (2)	17 (1) *
C80	0.960 (1)	-0.241 (1)	1.2172 (8)	5.0 (4)

Molecule 2

O11'	0.383 (1)	0.4146 (9)	0.6204 (6)	6.6 (3)
O12'	0.261 (3)	0.264 (3)	0.695 (2)	24 (1) *
O13'	0.141 (2)	0.379 (2)	0.749 (1)	13.7 (6) *
O31'	0.494 (1)	0.193 (1)	0.6150 (6)	6.9 (3)
O51'	0.725 (1)	0.1593 (8)	0.6909 (6)	5.7 (3)
O52'	0.855 (1)	0.137 (1)	0.8168 (9)	10.3 (4) *
O53'	0.836 (1)	-0.0330 (9)	0.8578 (7)	6.5 (3) *
O71'	0.636 (1)	0.3812 (9)	0.6698 (7)	7.0 (3)
C1'	0.399 (1)	0.475 (1)	0.5480 (9)	4.7 (4)
C2'	0.451 (1)	0.563 (1)	0.5354 (9)	5.2 (4)
C3'	0.459 (1)	0.624 (1)	0.4628 (8)	5.0 (4)
C4'	0.414 (1)	0.595 (1)	0.4051 (8)	5.1 (4)
C5'	0.368 (1)	0.504 (1)	0.418 (1)	5.6 (5)
C6'	0.359 (1)	0.441 (1)	0.4891 (9)	5.8 (5)
C7'	0.422 (2)	0.664 (2)	0.323 (1)	8.7 (6)
C8'	0.401 (3)	0.608 (2)	0.266 (2)	12.7 (9) *
C9'	0.557 (2)	0.685 (2)	0.307 (1)	9.9 (7) *
C10'	0.320 (3)	0.775 (3)	0.318 (2)	14 (1) *
C14'	0.252 (3)	0.446 (2)	0.650 (2)	12.1 (8) *
C15'	0.237 (2)	0.354 (2)	0.707 (2)	11.7 (8) *
C16'	0.126 (3)	0.264 (3)	0.815 (2)	14 (1) *
C17'	0.006 (4)	0.324 (3)	0.831 (2)	20 (1) *
C18'	0.226 (3)	0.558 (2)	0.677 (2)	12.8 (9) *
C20'	0.323 (1)	0.333 (1)	0.502 (1)	5.1 (4)
C21'	0.508 (1)	0.175 (1)	0.5455 (8)	4.8 (4)
C22'	0.430 (1)	0.237 (1)	0.4877 (9)	5.0 (4)
C23'	0.449 (2)	0.213 (1)	0.419 (1)	6.4 (5)
C24'	0.549 (2)	0.129 (1)	0.4036 (9)	6.1 (5)
C25'	0.625 (2)	0.066 (1)	0.4610 (9)	6.0 (5)
C26'	0.608 (1)	0.089 (1)	0.5299 (9)	5.4 (4)
C27'	0.572 (2)	0.104 (2)	0.327 (1)	9.0 (6)
C28'	0.712 (3)	0.056 (3)	0.307 (2)	17 (1) *
C29'	0.537 (4)	-0.003 (4)	0.336 (3)	21 (2) *
C30'	0.482 (4)	0.194 (3)	0.274 (2)	20 (1) *
C40'	0.696 (1)	0.019 (1)	0.5937 (9)	5.0 (4)
C41'	0.813 (2)	0.136 (1)	0.6320 (8)	5.0 (4)
C42'	0.804 (2)	0.065 (1)	0.5887 (8)	5.0 (4)
C43'	0.894 (2)	0.047 (1)	0.538 (1)	6.3 (5)
C44'	0.988 (2)	0.096 (1)	0.525 (1)	6.7 (5)
C45'	0.993 (1)	0.174 (1)	0.563 (1)	5.8 (5)
C46'	0.908 (1)	0.197 (1)	0.618 (1)	6.2 (5)
C47'	1.091 (2)	0.067 (2)	0.462 (1)	8.0 (6)
C48'	1.218 (3)	0.011 (3)	0.500 (2)	18 (1) *

C49'	1.110(3)	0.187(2)	0.414(2)	13.1(9)*
C50'	1.059(3)	0.021(3)	0.410(2)	18(1)*
C54'	0.723(1)	0.069(1)	0.7544(9)	5.4(4)*
C55'	0.807(2)	0.065(1)	0.812(1)	6.1(4)*
C56'	0.915(2)	-0.049(1)	0.918(1)	6.6(4)*
C57'	0.926(2)	-0.165(2)	0.959(1)	7.2(5)*
C58'	0.597(2)	0.096(2)	0.787(1)	8.0(5)*
C60'	0.910(2)	0.285(1)	0.660(1)	6.7(5)
C61'	0.707(1)	0.441(1)	0.6263(9)	5.4(4)
C62'	0.828(1)	0.404(1)	0.6176(8)	5.0(4)
C63'	0.897(2)	0.469(1)	0.575(1)	6.4(5)
C64'	0.839(2)	0.578(1)	0.5350(9)	5.3(4)
C65'	0.716(2)	0.615(1)	0.5462(9)	6.3(5)
C66'	0.647(1)	0.547(1)	0.5899(9)	4.9(4)
C67'	0.914(2)	0.649(2)	0.484(1)	8.0(6)
C68'	1.018(2)	0.587(2)	0.445(1)	9.9(6)*
C69'	0.844(3)	0.740(2)	0.432(2)	13.5(9)*
C70'	0.973(4)	0.699(3)	0.529(2)	18(1)*
C80'	0.506(2)	0.592(1)	0.5976(9)	6.0(5)

 Starred atoms were refined isotropically.

Anisotropically refined atoms are given in the form of the
 isotropic equivalent displacement parameter defined as:

$$(4/3) * [a^2*B(1,1) + b^2*B(2,2) + c^2*B(3,3) + ab(\cos \gamma)*B(1,2) + ac(\cos \beta)*B(1,3) + bc(\cos \alpha)*B(2,3)]$$

Table 3. Bond distances (Å).

Atom 1	Atom 2	Distance	Atom 1	Atom 2	Distance
=====	=====	=====	=====	=====	=====
O11	C1	1.42 (2)	C7	C9	1.59 (3)
O11	C14	1.47 (2)	C7	C10	1.53 (3)
O12	C15	1.20 (3)	C14	C15	1.50 (3)
O13	C15	1.30 (2)	C14	C18	1.59 (2)
O13	C16	1.50 (2)	C16	C17	1.52 (3)
O31	C21	1.40 (2)	C20	C22	1.53 (2)
O51	C41	1.41 (2)	C21	C22	1.41 (2)
O51	C54	1.43 (2)	C21	C26	1.46 (2)
O52	C55	1.21 (4)	C22	C23	1.36 (2)
O53	C55	1.30 (4)	C23	C24	1.43 (2)
O53	C56	1.74 (5)	C24	C25	1.37 (3)
O71	C61	1.45 (2)	C24	C27	1.60 (3)
C1	C2	1.39 (2)	C25	C26	1.43 (2)
C1	C6	1.40 (3)	C26	C40	1.50 (3)
C2	C3	1.41 (2)	C27	C28	1.51 (3)
C2	C80	1.53 (2)	C27	C29	1.59 (4)
C3	C4	1.42 (2)	C27	C30	1.40 (4)
C4	C5	1.41 (3)	C40	C42	1.52 (3)
C4	C7	1.52 (2)	C41	C42	1.40 (3)
C5	C6	1.37 (2)	C41	C46	1.49 (3)
C6	C20	1.51 (3)	C42	C43	1.36 (2)
C7	C8	1.56 (3)	C43	C44	1.46 (3)
C44	C45	1.39 (3)	O11'	C1'	1.41 (2)
C44	C47	1.59 (2)	O11'	C14'	1.53 (3)
C45	C46	1.31 (2)	O12'	C15'	1.19 (5)
C46	C60	1.54 (3)	O13'	C15'	1.30 (3)
C47	C48	1.49 (3)	O13'	C16'	1.73 (4)
C47	C49	1.58 (4)	O31'	C21'	1.36 (2)
C47	C50	1.53 (4)	O51'	C41'	1.45 (2)
C54	C55	1.47 (3)	O51'	C54'	1.45 (2)
C54	C58	1.60 (4)	O52'	C55'	1.23 (3)
C56	C57	1.57 (8)	O53'	C55'	1.32 (2)
C60	C62	1.48 (2)	O53'	C56'	1.45 (2)
C61	C62	1.40 (2)	O71'	C61'	1.35 (2)
C61	C66	1.36 (2)	C1'	C2'	1.38 (2)

C62	C63	1.39 (2)	C1'	C6'	1.43 (3)
C63	C64	1.33 (2)	C2'	C3'	1.40 (2)
C64	C65	1.42 (3)	C2'	C80'	1.54 (3)
C64	C67	1.58 (3)	C3'	C4'	1.40 (3)
C65	C66	1.42 (2)	C4'	C5'	1.38 (3)
C66	C80	1.53 (2)	C4'	C7'	1.59 (2)
C67	C68	1.49 (4)	C5'	C6'	1.39 (2)
C67	C69	1.57 (6)	C6'	C20'	1.52 (2)
C67	C70	1.40 (4)	C7'	C8'	1.48 (4)
C7'	C9'	1.63 (3)	C44'	C45'	1.39 (3)
C7'	C10'	1.57 (3)	C44'	C47'	1.61 (3)
C14'	C15'	1.42 (4)	C45'	C46'	1.37 (2)
C14'	C18'	1.57 (4)	C46'	C60'	1.54 (3)
C16'	C17'	1.43 (5)	C47'	C48'	1.59 (4)
C20'	C22'	1.53 (2)	C47'	C49'	1.65 (4)
C21'	C22'	1.41 (2)	C47'	C50'	1.39 (5)
C21'	C26'	1.42 (2)	C54'	C55'	1.49 (3)
C22'	C23'	1.38 (3)	C54'	C58'	1.50 (3)
C23'	C24'	1.40 (2)	C56'	C57'	1.49 (2)
C24'	C25'	1.40 (2)	C60'	C62'	1.62 (2)
C24'	C27'	1.52 (3)	C61'	C62'	1.35 (2)
C25'	C26'	1.37 (3)	C61'	C66'	1.39 (2)
C26'	C40'	1.57 (2)	C62'	C63'	1.38 (2)
C27'	C28'	1.60 (4)	C63'	C64'	1.43 (2)
C27'	C29'	1.51 (5)	C64'	C65'	1.38 (2)
C27'	C30'	1.55 (4)	C64'	C67'	1.53 (3)
C40'	C42'	1.50 (3)	C65'	C66'	1.40 (2)
C41'	C42'	1.38 (3)	C66'	C80'	1.57 (2)
C41'	C46'	1.48 (3)	C67'	C68'	1.48 (3)
C42'	C43'	1.35 (2)	C67'	C69'	1.44 (3)
C43'	C44'	1.37 (3)	C67'	C70'	1.47 (6)

Numbers in parentheses are estimated standard deviations in the least significant digits.

Table 4. Bond angles ($^{\circ}$).

Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle
=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
C1	O11	C14	116. (1)	C8	C7	C10	108. (1)
C15	O13	C16	117. (1)	C9	C7	C10	108. (2)
C41	O51	C54	118. (1)	O11	C14	C15	109. (2)
C55	O53	C56	115. (3)	O11	C14	C18	106. (1)
O11	C1	C2	120. (2)	C15	C14	C18	111. (1)
O11	C1	C6	118. (2)	O12	C15	O13	120. (2)
C2	C1	C6	122. (1)	O12	C15	C14	128. (2)
C1	C2	C3	120. (2)	O13	C15	C14	112. (2)
C1	C2	C80	124. (1)	O13	C16	C17	103. (2)
C3	C2	C80	116. (1)	C6	C20	C22	105. (1)
C2	C3	C4	119. (2)	O31	C21	C22	125. (1)
C3	C4	C5	119. (1)	O31	C21	C26	111. (1)
C3	C4	C7	120. (2)	C22	C21	C26	124. (2)
C5	C4	C7	120. (2)	C20	C22	C21	119. (1)
C4	C5	C6	121. (2)	C20	C22	C23	125. (1)
C1	C6	C5	119. (2)	C21	C22	C23	116. (1)
C1	C6	C20	121. (1)	C22	C23	C24	124. (1)
C5	C6	C20	121. (2)	C23	C24	C25	119. (2)
C4	C7	C8	113. (1)	C23	C24	C27	117. (2)
C4	C7	C9	104. (1)	C25	C24	C27	124. (2)
C4	C7	C10	112. (1)	C24	C25	C26	122. (2)
C8	C7	C9	111. (2)	C21	C26	C25	115. (2)
C21	C26	C40	124. (2)	C45	C46	C60	125. (2)
C25	C26	C40	121. (1)	C44	C47	C48	108. (1)
C24	C27	C28	112. (2)	C44	C47	C49	109. (2)
C24	C27	C29	107. (2)	C44	C47	C50	109. (2)
C24	C27	C30	107. (2)	C48	C47	C49	109. (2)
C28	C27	C29	110. (2)	C48	C47	C50	121. (2)
C28	C27	C30	107. (2)	C49	C47	C50	101. (2)
C29	C27	C30	114. (3)	O51	C54	C55	110. (2)
C26	C40	C42	108. (1)	O51	C54	C58	104. (2)
O51	C41	C42	124. (1)	C55	C54	C58	108. (2)
O51	C41	C46	114. (2)	O52	C55	O53	122. (3)
C42	C41	C46	121. (1)	O52	C55	C54	124. (2)
C40	C42	C41	120. (1)	O53	C55	C54	113. (3)
C40	C42	C43	121. (2)	O53	C56	C57	83. (3)
C41	C42	C43	118. (2)	C46	C60	C62	113. (1)
C42	C43	C44	121. (2)	O71	C61	C62	119. (1)
C43	C44	C45	117. (1)	O71	C61	C66	115. (1)
C43	C44	C47	117. (2)	C62	C61	C66	127. (1)
C45	C44	C47	126. (2)	C60	C62	C61	122. (1)
C44	C45	C46	126. (2)	C60	C62	C63	125. (1)
C41	C46	C45	116. (2)	C61	C62	C63	113. (1)
C41	C46	C60	118. (1)	C62	C63	C64	126. (2)
C63	C64	C65	118. (1)	C1'	C2'	C80'	122. (1)
C63	C64	C67	126. (2)	C3'	C2'	C80'	119. (1)
C65	C64	C67	115. (2)	C2'	C3'	C4'	120. (2)
C64	C65	C66	120. (2)	C3'	C4'	C5'	121. (1)
C61	C66	C65	116. (1)	C3'	C4'	C7'	120. (2)
C61	C66	C80	121. (1)	C5'	C4'	C7'	119. (2)
C65	C66	C80	123. (1)	C4'	C5'	C6'	121. (2)
C64	C67	C68	109. (2)	C1'	C6'	C5'	118. (2)

C64	C67	C69	113. (2)	C1'	C6'	C20'	121. (1)
C64	C67	C70	108. (3)	C5'	C6'	C20'	120. (2)
C68	C67	C69	107. (3)	C4'	C7'	C8'	114. (2)
C68	C67	C70	109. (3)	C4'	C7'	C9'	108. (2)
C69	C67	C70	111. (3)	C4'	C7'	C10'	106. (2)
C2	C80	C66	110. (1)	C8'	C7'	C9'	109. (2)
C1'	O11'	C14'	113. (1)	C8'	C7'	C10'	108. (2)
C15'	O13'	C16'	110. (2)	C9'	C7'	C10'	112. (2)
C41'	O51'	C54'	117. (1)	O11'	C14'	C15'	106. (2)
C55'	O53'	C56'	119. (2)	O11'	C14'	C18'	110. (2)
O11'	C1'	C2'	121. (2)	C15'	C14'	C18'	114. (3)
O11'	C1'	C6'	117. (1)	O12'	C15'	O13'	116. (3)
C2'	C1'	C6'	122. (1)	O12'	C15'	C14'	120. (3)
C1'	C2'	C3'	119. (2)	O13'	C15'	C14'	112. (2)
O13'	C16'	C17'	88. (2)	C26'	C40'	C42'	110. (1)
C6'	C20'	C22'	112. (1)	O51'	C41'	C42'	121. (2)
O31'	C21'	C22'	124. (1)	O51'	C41'	C46'	116. (1)
O31'	C21'	C26'	118. (1)	C42'	C41'	C46'	122. (1)
C22'	C21'	C26'	118. (1)	C40'	C42'	C41'	123. (1)
C20'	C22'	C21'	120. (1)	C40'	C42'	C43'	122. (2)
C20'	C22'	C23'	119. (1)	C41'	C42'	C43'	115. (2)
C21'	C22'	C23'	121. (1)	C42'	C43'	C44'	126. (2)
C22'	C23'	C24'	121. (1)	C43'	C44'	C45'	120. (2)
C23'	C24'	C25'	119. (2)	C43'	C44'	C47'	120. (2)
C23'	C24'	C27'	121. (2)	C45'	C44'	C47'	120. (2)
C25'	C24'	C27'	120. (1)	C44'	C45'	C46'	119. (2)
C24'	C25'	C26'	121. (1)	C41'	C46'	C45'	117. (2)
C21'	C26'	C25'	120. (1)	C41'	C46'	C60'	123. (1)
C21'	C26'	C40'	118. (1)	C45'	C46'	C60'	120. (2)
C25'	C26'	C40'	121. (1)	C44'	C47'	C48'	109. (2)
C24'	C27'	C28'	114. (2)	C44'	C47'	C49'	106. (2)
C24'	C27'	C29'	104. (2)	C44'	C47'	C50'	115. (2)
C24'	C27'	C30'	109. (2)	C48'	C47'	C49'	102. (2)
C28'	C27'	C29'	96. (2)	C48'	C47'	C50'	119. (2)
C28'	C27'	C30'	124. (2)	C49'	C47'	C50'	103. (2)
C29'	C27'	C30'	107. (3)	O51'	C54'	C55'	112. (1)
O51'	C54'	C58'	105. (1)	C63'	C64'	C65'	117. (1)
C55'	C54'	C58'	108. (2)	C63'	C64'	C67'	120. (1)
O52'	C55'	O53'	120. (2)	C65'	C64'	C67'	123. (1)
O52'	C55'	C54'	128. (1)	C64'	C65'	C66'	122. (1)
O53'	C55'	C54'	113. (2)	C61'	C66'	C65'	119. (1)
O53'	C56'	C57'	105. (2)	C61'	C66'	C80'	121. (1)
C46'	C60'	C62'	109. (1)	C65'	C66'	C80'	120. (1)
O71'	C61'	C62'	125. (1)	C64'	C67'	C68'	115. (2)
O71'	C61'	C66'	115. (1)	C64'	C67'	C69'	114. (2)
C62'	C61'	C66'	120. (1)	C64'	C67'	C70'	110. (2)
C60'	C62'	C61'	125. (1)	C68'	C67'	C69'	109. (2)
C60'	C62'	C63'	112. (1)	C68'	C67'	C70'	102. (2)
C61'	C62'	C63'	123. (1)	C69'	C67'	C70'	106. (2)
C62'	C63'	C64'	119. (2)	C2'	C80'	C66'	107. (1)

Numbers in parentheses are estimated standard deviations in the least significant digits.

Apêndice 5: Publicações e Artigos Submetidos

1- Calixarenos : Receptores para Reconhecimento Molecular

(publicado em Química Nova, 1996)

2- Chiral Ethyl Lactate and Lactic- para-tert-butylcalix[4]arene

(aceito por JCS- Perkin Trans. 1)

3- Aminoacid Calixarenes Through Amide Linkages

(enviado para Tetrahedron Letters)

CHIRAL LACTIC AND ETHYL-LACTATE *para-tert*-BUTYLCALIX[4]ARENE DERIVATIVES

Márcio Lazzarotto*, Francine F. Nachtigall, Ivo Vencato and Faruk Nome*.

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina- 88049-970 - Florianópolis - SC- Brasil.

Abstract

O-Tosyl-*S*-ethyl lactate reacted with *para-tert*-butylcalix[4]arene in K_2CO_3 /acetone with inversion of configuration on the asymmetric centre, and only the bis-substitution product in the distal oxygens was obtained. Further attempts to react the bis-lactate-*para-tert*-butylcalix[4]arene with $BrCH_2CO_2CH_3$ under the same conditions failed to occur. The X-ray analysis of the lactate derivative shows two independent molecules in the unit cell; one CH_3 of the ethyl radical is immersed in the cavity of the other molecule. Both adopt a slightly distorted cone conformation. NMR shows that carbons and hydrogens of the methylene bridges and meta positions are diastereotopic. Ester hydrolysis was carried out without racemization, and the diastereotopic behaviour of the lactic derivative was maintained.

Introduction

Calixarenes are versatile macrocycles, which, when properly functionalized, have their conformational mobility restricted, allowing the obtention of host molecules with functional groups in well-defined positions. Thus, especially in cone conformation, they can be used as a basic skeleton¹ in the preparation of synthetic receptors that possess sites with convergent functional groups for binding of ions or neutral molecules.

The exhaustive alkylations of calix[4]arenes with alkylbromoacetates furnishes products used as selective ionophores for sodium ion.² Furthermore, ketone,³ amide and sulphonamide⁴ correlates have been synthesized, displaying interesting properties as hosts to alkaline and alkaline earth as well as to transition metals, and have been attributed to the convergent location of electron-rich atoms. On the other hand, there are no examples of asymmetric calixarenes obtained by an analogous procedure.

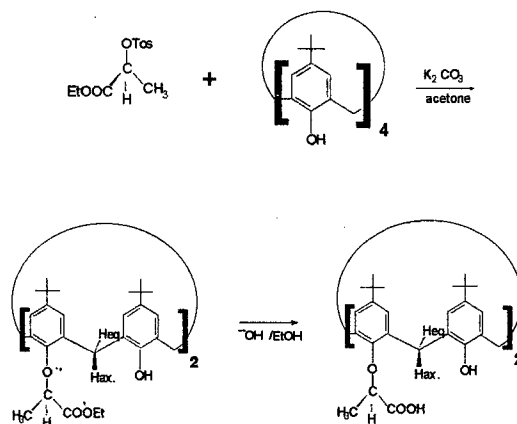
Two synthetic pathways for the preparation of chiral calixarenes are possible. The first is a stepwise synthesis yielding inherently chiral calixarenes, which was used by Shinkai and co-workers⁵ to prepare the first resolved chiral calixarene. Other asymmetric calixarenes with different groups have been synthesized,^{6,7} without resolution. The second method is the introduction of a chiral residue into the calixarene structure through functionalization at the lower^{8,9} or upper rim.¹⁰ The only example of a chiral calixarene that is capable of acting as a chiral receptor, prepared by this method, was a calix[4]crown ether developed by Pappalardo and Parisi.¹¹

In this work, we report the reaction of *O*-tosyl-*S*-ethyl-lactate with *para-tert*-butylcalix[4]arene, which yields chiral bis-(ethyl lactate)-*para-tert*-butylcalix[4]arene.

The chiral lactate moieties impose asymmetry upon calixarene structure, as seen through H and ¹³C-NMR experiments.

Results and Discussion

The reaction of *para-tert*-butylcalix[4]arene with ethyl *S*-(-)-*O*-tosyl-lactate in potassium carbonate/acetone, resulted in bis-substitution in the distal phenolic oxygens **1**. The degree of alkylation did not increase, even at the excessive proportion of 10:1 of tosyl-lactate. The reaction proceeds *via* SN_2 mechanism, with inversion of the asymmetric carbon, and the formation of diastereoisomeric pair was not observed through NMR spectroscopy.¹²



Scheme 1

In identical conditions, the reaction of *para-tert*-butylcalix[4]arene with ethyl bromoacetate furnishes exclusively the tetrasubstituted product,¹³ the bis-substituted product being obtained, only by the use of

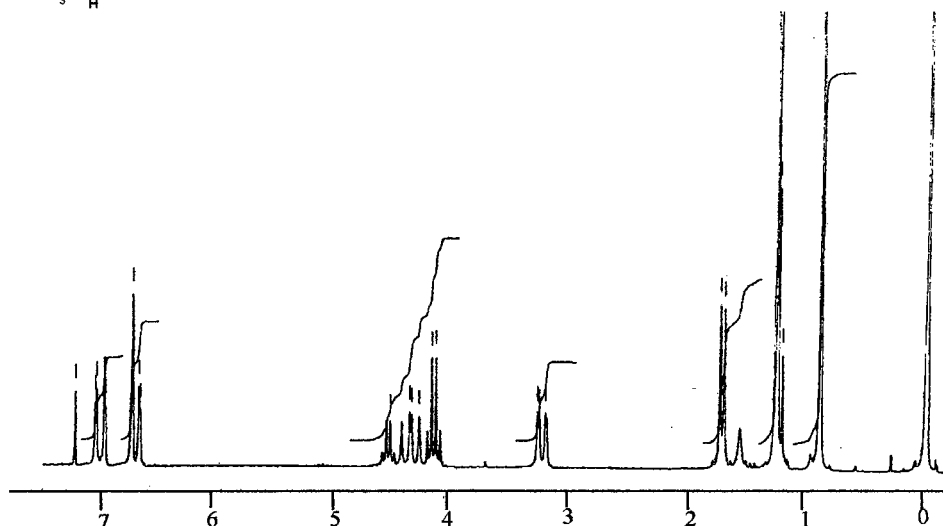
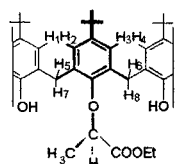
two equivalents of $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.¹⁴ The complete substitution of **1** in the remaining phenolic oxygens was attempted with the less bulky $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, and failed to occur under the same conditions ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{acetone}$).

The infrared analysis of **1** shows a broad absorption at 3390 cm^{-1} , revealing intramolecular hydrogen bonding. This agreeing with "cone" conformation, where the remaining phenolic hydrogens are at a suitable distance from the vicinal oxygens.

The hydrolysis of the lactate-ester **1**, in OH^-/EtOH , yields the lactic-acid **2** without racemization.

NMR data

The $^1\text{H-NMR}$ spectra exhibited two singlets, at δ 1.30 and 0.93 for **1**, and 1.31 and 1.02 for **2**, corresponding to the *tert*-butyl linked to the rings unsubstituted and substituted with the lactate (**1**) and lactic moiety (**2**),



1 H-RMN of **1**

This diastereotopic behaviour remains after the hydrolysis of the ester. The difference in chemical shift between both axial hydrogens of compound **1** is of c.a. 0.1 ppm and increases to c.a. 0.18 ppm in compound **2**. The splitting of the equatorial hydrogens is smaller and increases from 0.01 ppm (lactate-calix **1**) to 0.05 ppm (lactic-calix **2**) upon hydrolysis of the lactate moiety.

Our data indicates that the compounds are in the cone conformation in solution, since $\Delta\delta$ ($\Delta\delta = \delta_{\text{eq}} - \delta_{\text{ax}}$) is c. a. 0.9 ± 0.2 ppm for a system in the cone conformation and zero for a system in the 1,3 alternate conformation. The value $\Delta\delta$ decreases drastically from 1.03 - 1.12 for compound **1** to 0.63 - 0.76 for **2** (see table 1). The signal of the axial methylenic hydrogen of compound **2**, lower than those

respectively. The hydrogens and carbons of the *calix* structure, outside the axis defined by the phenolic oxygen and the carbon linked to the *tert*-butyl groups, are diastereotopic and chemically-distinct at NMR due to the presence of the chiral moiety. For example, the methylene hydrogens of **1** give four doublets; the signals corresponding to the equatorial hydrogens are centred at 3.30 and 3.29, and the axial hydrogens are centred at 4.46 and 4.38. The *meta* hydrogens of the aromatic rings give four doublets ($J = 2\text{Hz}$). Surprisingly, the difference between the signals of aromatic hydrogens without the ethyl lactate moiety (7.01 and 7.09) is higher than that of the substituted rings (6.72 and 6.78). It is noteworthy that the methylenic hydrogens of CH_2CH_3 , which may rotate freely, are not split by the asymmetric centre, so the rigidity of the calix cavity is important to the splitting of signals.

reported for similar compounds (table 1), may be due to the proximity of the lactic moiety.

This reported behaviour is typical of diastereotopic systems and demonstrates that the introduction of the chiral lactate group induces the asymmetric phenomena observed.

Consistently, aromatic carbons of **1** and **2** generate 12 peaks. This fact indicates that the *ortho* and *meta* carbons from the same rings are different to one another. The DEPT analysis of **1** and **2** reveals that the four most intense aromatic peaks belong to carbons linked to hydrogens, as expected. The methylenic carbons of **2** split at two signals very near 32.4 and 32.6, while with **1** this splitting was not observed, probably due to overlapping of peaks.

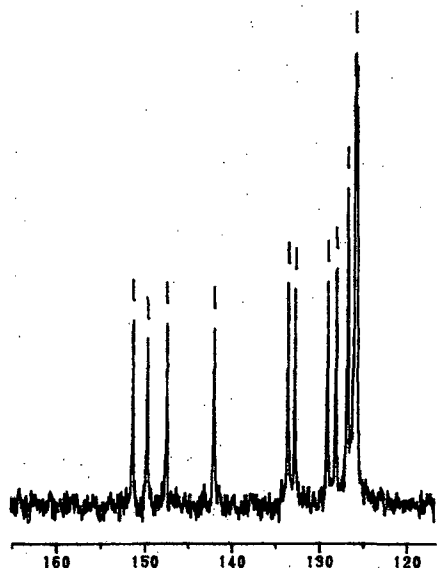
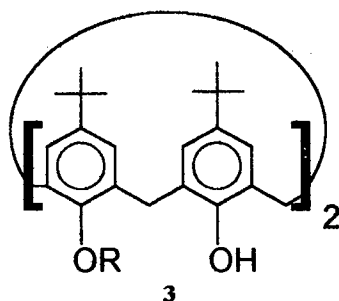


Fig. 2 ^{13}C -RMN of Aromatic carbons of 1

The ^1H and ^{13}C signals of the *tert*-butyl groups and aromatic hydrogens of 1 are more shielded than 2, while the aromatic carbons linked to the phenolic oxygens and the signals due to the lactic moiety are less shielded. We believe that the *lactic* moieties at 2 are more closed than the *lactate* moieties at 1. This makes the substituted rings at 1 more parallel and causes them to approximate the *tert*-butyls, communicating a major distinction for the equatorial and axial hydrogens. In fact, for a series of bis-substituted calixarene derivatives 3, the groups where $\Delta\delta = \delta H_{\text{eq}} - \delta H_{\text{ax}}$ is smaller are those whose substituents are also smaller, as seen in Table 1.



3

Table 1 : chemical shifts of bis-substituted calixarenes.

R	δH_{ax}	δH_{eq}	$\Delta = \delta H_{\text{ax}} - \delta H_{\text{eq}}$
1, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$	4,35; 4,45	3,32; 3,33	1,03; 1,12
2, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$	4,05; 4,23	3,42; 3,47	0,63; 0,76
3a; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}^a$	4,48	3,25	1,23
3c; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}^a$	4,23	3,38	0,85
3b; CH_2COMe^a	4,21	3,31	0,90
3d; $\text{CH}_2\text{CONEt}_2^a$	4,43	3,23	1,20
3e; $\text{CH}_2\text{CONH}_2^a$	4,17	3,41	0,76
3f; CH_2CN	4,24	3,42	0,82

^aValues extracted from reference 14

X-Ray structure analysis of compound 1

The cone conformation supposed through IR and NMR data agrees with the X-ray analysis of 1 (Fig. 3). The crystallographic cell contains two independent molecules, which causes great difficulties in the treatment of data, but there are no important differences between the geometrical parameters of molecule A and molecule B.

An ethoxy group of molecule B is immersed in the cavity of molecule A, and the methyl lies midway from the centre of the aromatic rings. Least-square planes show that aromatic rings are planar, and their planes intercept the plane formed by the four methylenes with angles of 111.0, 125.6, 116.0 and 126.5° for molecule A and 114.5, 123.8, 116.1 and 125.7° for molecule B, revealing that molecule A and molecule B adopt a cone shape with little distortion. The substituted rings present the minor values of angles for both molecules.

The lactate moieties spread away from one another, and the carbonyls are oriented outwards from the cavity, pointing towards opposite sides. The two α -methyls also point towards opposite sides, and apparently block the remaining phenolic oxygens, confirming their low reactivity to further reactions.

The X-ray analysis shows the absence of a rigid pre-organised cavity formed by the O-C-C=O in the solid state, which the complexation ability of the tetrasubstituted-ethoxy-carboxy-metano-calix[4]arenes may be attributed.

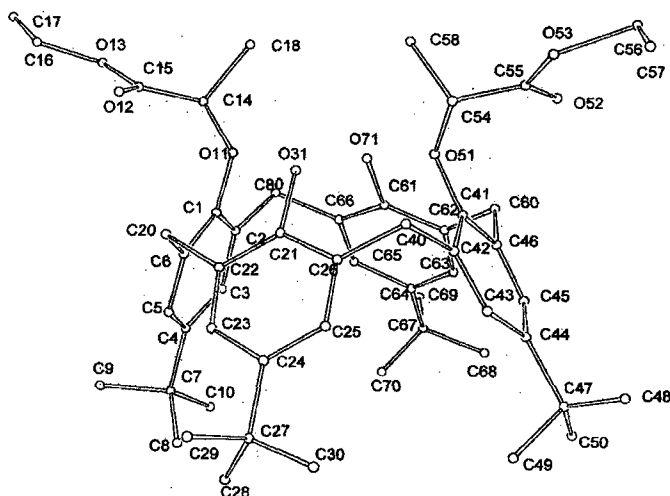


Fig. 3 An ORTEP view of molecule A of compound **1** showing the atomic numbering. For clarity, all the atoms are shown as small spheres of arbitrary size.

Each molecule exhibits two intra molecular O-H...O hydrogen bonds between the phenolic oxygen and etheral oxygen atoms, as may be deduced by the distance of vicinal oxygens: [O31...O11 = 2.76(2), O51...O71 = 2.62(2), O31'...O11' = 2.81(2), O51'...O71' = 2.70(2) Å].

The X-ray is in accordance with the cone conformations supposed by the NMR, enabling us to understand the low reactivity of remaining phenolic hydroxyls of **1**. The effect of the asymmetric centre over the methylene and aromatic sites occurs through space, due to the low mobility of the structure.

Conclusion

The preparation of chiral bis-(*R*-ethyl-lactate) and bis-(*R*-lactic)-*para-tert*-butylcalix[4]arene in good yields has been achieved. The chiral moieties communicates asymmetry to all calixarene structure, which adopts a slightly distorted cone conformation. The reported method allows the introduction of chiral moieties in the lower rim of calixarenes.

To the best of our knowledge, the asymmetric phenomena observed in the NMR spectra, where the hydrogens and carbons of the calix structure are diastereotopic and chemically-distinct, has not been reported for *para-tert*-butylcalix[4]arene derivatives. Thus, compounds **1** and **2** represent the first examples of this type of behaviour.

Experimental Section

Mps were obtained on a double plate melting-point apparatus, and are uncorrected, infrared spectra on a FT-IR Bomem devuce as KBr discs. ¹H NMR were

obtained on a Bruker 200 spectrometer, using CDCl₃ solutions with tetramethylsilane as internal reference. Coupling constants are given in Hz. Acetone was dried upon K₂CO₃. Ethyl *O*-tosyl-*S*(-)-lactate was synthesized according to process described in the literature¹⁵.

5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,27-bis (R-(+) - 1-methyl - (ethoxy carboxy)ethane)-26,28-dihydrocalix[4]arene 1.- para-tert-butylcalix [4]arene (1.0 g, 1.54 mmol), ethyl *S*(-)-*O*-tosyl-lactate (3.0 g, 11.1 mmol) and K₂CO₃ (1.0 g, 7.14 mmol) were suspended in 20 mL of acetone under N₂. The mixture was heated under reflux for 24h. The solvent was evaporated and water was added to the residue. This mixture was extracted three times with 20 mL of CH₂Cl₂, the organic phase was washed with 1 M HCl and brine, and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized in ethanol-water giving 1.05 g of colourless crystals: yield: 78 %; mp = 151 °C; ¹H NMR δ 7.09 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 7.01 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 6.78 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 6.72 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 4.60 (q, CH, 2H); 4.46 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.8); 4.38 (d, ArCH₂Ar, 2H, *J* 12.8); 4.41 (q, CH₂, 4 H); 3.30 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.8); 3.29 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 12.8); 1.76 (d, 6H, CH₃ *J* 6.6); 1.30 (s, 18 H, C(CH₃)₃); 1.28 (t, 6H, CH₃); 0.93 (s, 18 H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR δ 172.3; 151.3; 149.7; 147.4; 141.9; 133.5; 132.7; 129.0; 128.0; 126.7; 125.9; 125.8; 125.6; 80.6; 61.9; 34.5; 32.9; 32.4; 31.6; 18.6; 14.7; ν_{max}(KBr)/ cm⁻¹ 3300 (ν O-H), 2960 (ν C-H), 1750 (ν C=O) cm⁻¹, anal. calc. for C₅₄H₇₂O₈: C 76,38 %, H 8,55 %, found : C 76,43 %, H 8,05 %; [α]_D²⁰(c=5, CHCl₃) = +40°

5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,27-bis (R-(+)-1-methyl-(ethoxy carboxy)ethane)-26,28-dihydrocalix[4]arene 2- To a suspension of 1 (138 g, 0.16 mmol) in 5 ml of ethanol was added two drops NaOH as 4 N aqueous solution. The mixture was stirred at room temperature for 12 h and then acidified to pH 1. The precipitate formed was filtered and recrystallized in ethanol-water giving 100 mg of colourless crystals: yield: 77%; mp = 250 °C (dec.); ¹H NMR δ 7.10 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 7.05 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 6.96 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 6.89 (d, Ar-H, 2 H, J 2), 4.70 (q, CH, 2 H), 4.23 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13.7), 4.05 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13.2), 3.47 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13.7), 3.42 (d, ArCH₂Ar, 2 H, J 13.2), 1.70 (d, CH₃, 6 H, J 6.7), 1.31 (s, C(CH₃)₃, 18 H), 1.02 (s, C(CH₃)₃, 18 H); ¹³C NMR δ 172.5, 149.3, 148.2, 147.3, 143.1, 132.6, 132.3, 127.3, 127.1, 126.9, 125.7, 125.6, 125.4, 80.8, 34.1, 33.9, 32.6, 32.4, 31.6, 30.9, 17.1; ν_{max}(KBr)/cm⁻¹ 1730 (C=O) cm⁻¹; anal. calc. for C₅₀H₆₄O₈ + H₂O: C 74.03 %, H 8.21 %; found: C 74.20 %, H 8.08 %; [α]_D²⁵(c=5, CHCl₃) = -27°.

Crystallographic data of 1

Crystal data.— C₅₄H₇₂O₈, M = 849.17, Triclinic, a = 11.484(3), b = 12.865(2), c = 18.656(6) Å, α = 76.21(2), β = 84.40(3), γ = 74.02(2)°, V = 2572.1(9) Å³ (by least-squares refinement on diffractometer angles for 23 automatically-centred reflections, λ = 0.71073 Å), space group P1, Z = 2, D_c = 1.096 kg.m⁻³, μ (MoKα) = 0.673 cm⁻¹, F(000) = 920. A transparent crystal of approximate dimensions 0.30 x 0.45 x 0.65

References

1. E. Van Dienst, W. I. I. Bakker, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, *Pure & Appl. Chem.*, 1993, **65**, 387.
2. S. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 211
3. F. Arnaud-Neu, E. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. Harris, B. Daitner, A. Lough, M. A. McKerverey, E. Marques, B. Ruhl, M. Schwing-Weill, E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8681.
4. B. Lynch, M. Ryan, B. Creaven, G. Barrett, A. McKerverey, S. Harris, *Anal. Proc.*, 1993, **30**, 150
5. S. Shinkai, R. Arimura, H. Kawabata, H. Murakami, K. Iwamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 2429.
6. V. Böhmer, F. Marschollek, L. Zetta, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3200.
7. W. Verboom, P. J. Bodewes, G. Vanessen, P. Timmerman, G. J. Vanhummel, S. Harkema, D. N. Reinhoudt *Tetrahedron*, **51** 1995.
8. I. Atsushi., T. Nagasaki, S. Shinkai, *J. Phys. Org. Chem.*, 1992, **5**, 699.
9. L. Motta, J. B. R. Devains, C. Bavoux, M. Perrin, *J. Chem. Crystallography* 1995, **25**, 401.
10. T. Nagasaki, T. Yusuke, S. Shinkai, *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas.*, 1993, **112**, 407.
11. S. Pappalardo, M. F. Parisi *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1996, 1493.
12. In a recent work, we observed the formation of two diastereoisomers in the reaction of *para-tert-butylcalix[4]arene* and *phtaloyl-L-alanine*, duplicating the ¹H-NMR signals of the methylene and aromatic hydrogens.
13. K. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7066.
14. E. M. Collins, M. A. McKerverey, E. Madigan, M. B. Moran, M. Owens, G. Ferguson, S. J. Harris, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 3137.
15. D. Johnston, K. N. Slessor, *Can. J. Chem.*, 1979, **57**, 233.
16. B. Burla, M. Camalli, A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *XIV European Crystallographic Meeting*, Enschede, The Netherlands, 1992
17. C. K. Fair, *MolEN, An Interactive Structure Solution Procedure*, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1990
18. K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4955.
19. G. Pépe, J.P. Astier, *Acta Cryst. C*, 1995, **C51**, 726.
20. Y. Ting, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Acta Cryst. C*, 1995, **C51**, 1465.

mm was used for data collection. Data was measured at room temperature on a CAD4 automatic four-circle diffractometer in the range 2.2-24°. 8423 reflections were collected of which 6872 were unique and 4326 were observed with I ≥ 3σ(I). Data was corrected for Lorentz and polarization effects but not for absorption. The structure was solved by Direct methods¹⁶ and refined using the MOLEN¹⁷ programs package. In the final least-squares cycles, only the non-hydrogen atoms of the phenyl rings were refined anisotropically due to the small number of observed reflections, in comparison to the large number of parameters to be refined (two independent molecules in the asymmetric unit). H atoms were included at calculated positions with fixed distance of 0.95 Å, and B_{iso} = 4.0 Å², except for OH groups. A weighting scheme w⁻¹ = [σ²(F) + (0.02*F)² + 1] was used. The thermal parameters are generally large, which are characteristic of calixarene crystals.^{18,19,20} For these reasons the final R converged at 0.11, R_w = 0.12 and S = 1.297 for 854 refined parameters, the final difference Fourier map showing features from 0.48 to -0.35 e Å⁻³. Additional material available from the Cambridge Crystallographic Data Center comprises atomic co-ordinates, bond lengths, bond angles, thermal parameters and H-atom co-ordinates.

Acknowledgements

We thank PADCT, CNPq, PRONEX and CAPES for support of this work.

Aminoacid-*p-tert*-butylcalix[4]arene Through Amide Linkages

Márcio Lazzarotto, Francine Furtado Nachtigall and Faruk Nome*.

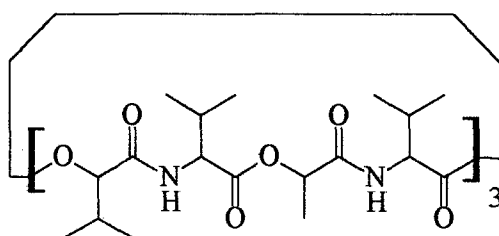
Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis, SC- Brazil- 88049-970

Abstract - The synthesis of glycine, L-alanine and L-aspartic aminoacid-carboxy-methane-*p-tert*-butylcalix[4]arene derivatives was achieved. Carbons at *ortho* and *meta* are diastereotopic in the asymmetric aminoacid derivatives, as seen by ^{13}C -NMR, while extraction percentages of Na^+ , K^+ , Rb^+ and Cs^+ and NH_4^+ promoted by the glycine and aspartate derivatives were low (1.67-12.7%). The aspartate derivative showed a sodium/potassium selectivity of 3.54.

Calixarenes are fully synthetic molecules that display interesting properties: formation of inclusion compounds,¹ transport through liquid membranes² and complexation of cations,³ anions⁴ and neutral molecules.⁵ These properties of calixarenes are based on the fact that their skeleton may serve as a rigid platform for diverse derivatizations and have stimulated the design of calixarene-based receptors with convergent sites for the binding of substrates.

For example, tetrakis(methoxy-carboxy-methane)-*p-tert*-butylcalix[4]arene **2**,⁶ obtained in 100% of cone conformation from the reaction of *p-tert*-butylcalix[4]arene and bromomethylacetate, has at the carboxy moiety suitable site for further derivatization.

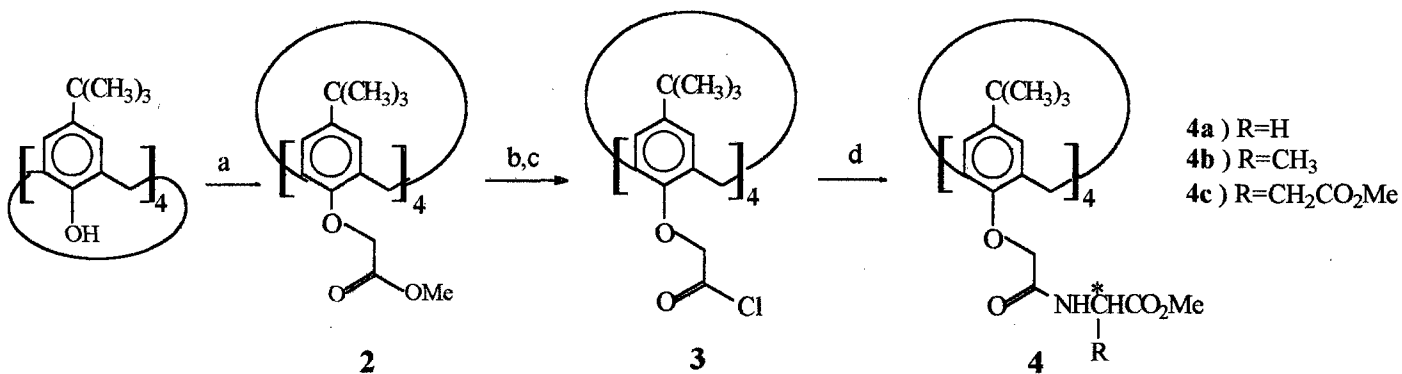
Several natural ionophores are known, such as the valinomycin **1**, which transports potassium selectively and whose structure consists of aminoacids and hydroxy-ester residues.



1- Valinomycin

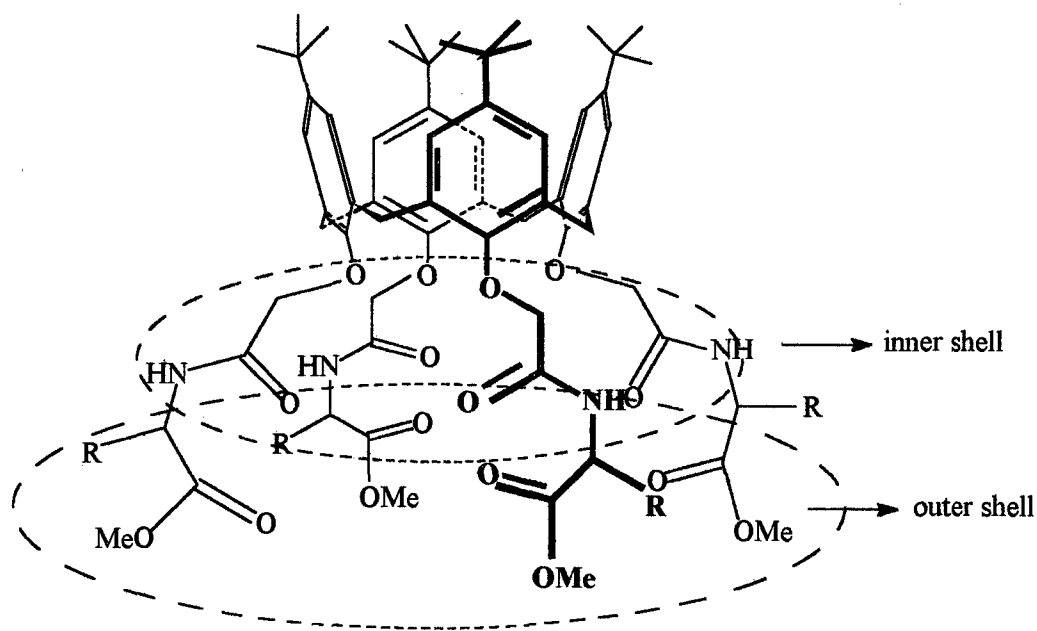
In this work, we report the synthesis of three aminoacid-carboxy-methane-calixarene derivatives **4a**, **4b** and **4c**, which shows aminoacids and hydroxy-ester moieties linked sequentially to the calixarene structure.

The reaction with amines and chloro-carboxy-methane **3** was employed by McKervery et al⁷ to obtain calixarene derivatives with amide groups. This method was adapted with the aim of coupling the tetra-acid-chloride **3** with salts of primary amines using two equivalents of Et₃N, that allows to use the chlorohydrates of aminoacid esters, easily obtained by usual procedures, as MeOH/SOCl₂.⁸



a) BrCH₂CO₂Me, K₂CO₃/acetone; b) OH/EtOH; c) SOCl₂; d) HCl.H₂NCHRCO₂Me, Et₃N/0°C.

The reaction proceeds with good yield and the products are pure and easily isolated. An excess of 10 : 1 of amine : calixarene was used, and the triethylamine chlorohydrate precipitates of the reactional medium. The one conformation of the calix structure is fixed at the reaction of the *p*-*tert*-butylcalix[4]arene with methylbromoacetate. The product shows a double-cavity structure, the inner formed by hydroxy-ester moieties and the outer formed by aminoacid moieties. For asymmetric aminoacids the product will have four chiral centres and the receptor will be asymmetric for **4b** and **4c**.



The chiral aminoacid moieties induce diastereotopic behaviour in the hydrogens of acetate group, whose $^1\text{H-NMR}$ signals split to a pair of doublets at 5.3, which overlap and appear as three signals. Also, the $^{13}\text{C-NMR}$ signals of the carbons at the *ortho* and *meta* positions of the calix structure of **4b** and **4c** split and appear as two peaks each. For example, in **4b**, the aromatic carbons give signals at 126.21, 126.51 (C_{meta}); 33.23, 133.88 (C_{orto}); 146.24 (C_{para}) and 153.64 (C_{ipso}). The signal of the aromatic hydrogen at *meta* is not affected by the asymmetric centre, and appears as a singlet.

The ionophoric behaviour of calix-amide-glycine **4a** and calix-amide-aspartate **4c** was determined for four alkaline metals and ammonium ion (see Table 1) by extraction of the cation-picrate salt from aqueous solution by a solution of the amide-calixarene in CH_2Cl_2 . The concentration of metal in CH_2Cl_2 phase was calculated through the measure of absorbance of the picrate in the organic phase. The extraction percentages were determined as indicated by O'Connor⁹ and the constants were determined following the same procedure described by Arduini (eq. 1)¹⁰

$$K_{ext} = \frac{[Pi_{org}^-]}{\gamma \cdot c_M \cdot ([Pi_{aq}^-] - [Pi_{org}^-]) \cdot ([calix] - [Pi_{org}^-])} \quad (\text{eq. 1}),$$

where $[Pi_{org}^-]$, $[Pi_{aq}^-]$, γ , c_M and $[calix]$ are indicative respectively, the concentration of the picrate ion in the organic and aqueous phase, activity coefficient of the cation in the aqueous phase, concentration of the metal and the concentration of uncomplexed calixarene.

Table 1: Extraction Constants (K_{ext}) and Extraction Percentages ($\%_{ext}$) of Alkaline Metals obtained by use of Glycine-Amide **4a** and Aspartate-Amide-Calixarenes **4c**.

		Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+	NH_4^+
4a	$K_{ext}, (10^4 (\text{mol/L})^{-2})$	1.10	1.12	0.87	0.86	0.92
	$\%_{ext.}$	2.11	2.26	1.67	1.67	1.78
	λ_{max}	352	346	342	342	342
4c	$K_{ext}, (10^4 (\text{mol/L})^{-2})$	8.44	1.95	2.12	1.34	1.10
	$\%_{ext.}$	12.71	3.59	3.87	2.51	2.14
	λ_{max}	376	358	342	342	342

$[\text{calixarene}] = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{MCl}] = 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ $[\text{picrate}] = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$; $T = 298 \text{ K}$.

The values of extraction percentages for calix-glycine derivative **4a** were low for all metals, and the sodium/potassium selectivity of the methoxy derivative **2** was not observed. The low values of extraction values for derivatives from primary amines have already been observed by McKervey and possibly arise from

binding.¹¹ Conversely, the calix-aspartate **4c** shows selectivity for sodium; $S(\text{Na}^+/\text{K}^+) = 3.54$. Indeed, both K_{ext} and $\%_{\text{ext}}$ for sodium compound **4c** are greater than any other values reported in Table 1. Introduction of the $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ group in **4c** promoted the ability to discriminate between Na^+ and all other ions in the table.

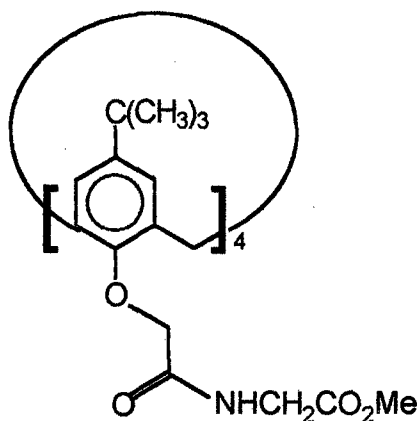
Interestingly, λ_{max} for the sodium picrate complex with compound **4c** (376 nm) is at least 18 nm greater than any other λ_{max} in Table 1. Since, it has been reported¹⁰ that an increase in the value of λ_{max} corresponds to an increase in distance cation-picrate ion, and the distinct behaviour of the sodium picrate calix **4c** complex is intrinsically related to a separation sodium/picrate promoted by **4c**.

This result may be an indication that the location of sodium ion is in the inner shell, while the other metals are in the outer shell in **4c**. Moreover, all metals should be located in the outer shell when **4a** is used as a monophore.

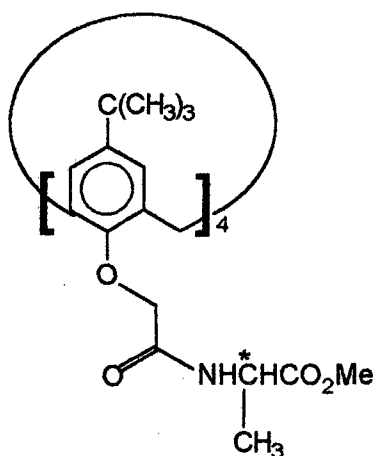
Acknowledgements: we are grateful to CNPq, CAPES and PADCT-II by the financial support.

References

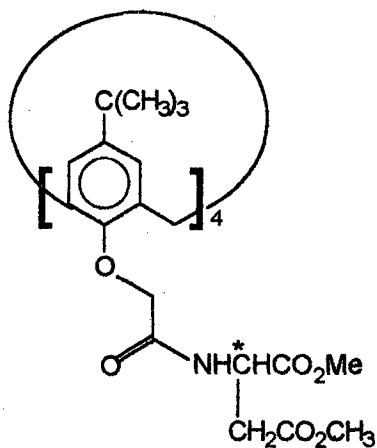
- T. Suzuki, K. Nakashima, S. Shinkai; *Chem. Lett.* (1994), 4, 699.
Arnaudneu, F.; *Chem. Soc. Rev.* (1994), 23, 235.
Chang, S.; Cho, I.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1986), 211.
Khasnis, D. V.; Burton, J. M.; Mcneil, J. D.; Santini, C. J.; Zhang, H. M.; Lattman, M.; *Inorg. Chem.* (1994), 33, 2657.
Andretti, G. D.; Ungaro, R.; Pochini, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1005.
No, K. H.; Koo, H. J.; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1994), 15, 483.
Arnaud-Neu, F.; Barret, G.; Fanni, S.; Marrs, D.; McGregor, W.; McKervey, M. A.; Schwing-Weill, M.; Vetrogen, V.; Wechsler, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1995), 453.
Tetrakis(methyl-glycinato-carboxy-methane)-para-tert-butylcalix[4]arene: 250 mg of chloro-carboxy (0,11 mmol) freshly prepared, was dissolved in 10 mL of dry benzene, added during fifteen minutes to a solution containing 1.38 g of chloro-hydrate of methyl-glycinato, 3 mL of triethylamine in 10 mL of dry THF, under N_2 and magnetic stirring at 0 °C. After two hours, the solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol was added. The precipitate was filtered off and the filtrate was evaporated. The solid residue was crystallized from methanol-water and yield 200 mg of colorless needles. m.p = 225 °C; ¹H-NMR: 1.09 (s, 36 H, t-Bu), 3.31(d, H_{eq.}, 4H, J 12.8), 3.74 (s, OCH₃, 12H), 4.13 (d, CH₂ gli, 8 H, J 9.0), 4.55 (d, H_{ax.}, 4H, J 12.8), 4.58 (s, CH₂, 8H), 6.83 (s, CH_{ar.}, 8 H), 7.93 (t, NH, 4 H, J 9.0); ¹³C-NMR: 31.99 (CH₃ t-Bu), 34.62 (ArCH₂Ar), 41.52 (OCH₂), 52.92 (CH₃OOC), 74.93 (NCH₂CO), 126.66 (CH_{ar.}), 133.32 (C_{ar.}-CH₂), 146.88 (C-tBu), 153.14 (C_{ar.}-O), 171.11 and 171.27 (C=O); elemental analysis to C₈₄C₆₄O₁₆N₄ + H₂O calculated: C 64.96, H 7.32, N 4.73; found: C 64.99, H 7.60, N 4.41.
O'Connor, K.; Svehla, G.; Harris, S.; McKervey, M. A.; *Anal. Proc.* (1993), 30, 137.
Arduini, A.; Pochini, A.; Reverberi, S.; Ungaro, R.; *Tetrahedron*, 32, (1986), 2089.
Varnek, A.; Wipff, G.; *J. Phys. Chem.* (1993), 97, 10840.



tetrakis ((*N*-glicinato de metila)-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno



tetrakis ((*N*-*L*-alaninato de metila)-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno



tetrakis ((*N*-*L*-aspartato de dimetila)-carboxi-metano)-*para-terc*-butilcalix[4]areno

Apêndice 2 : espectros de Infravermelho

Figura 1: espectro de IV do R -bis-lactato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 2: espectro de IV do ácido-R -bis-lático-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 3: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-glicina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 4: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-alanina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 5: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-β-alanina -para terc-butilcalix[4]areno.

Figura 6: espectro do bis-N-Ftaloil-leucina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 7: espectro de IV do bis-N-Ftaloil-ornitina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 8: espectro de IV do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 9: espectro do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 10: espectro de IV do tetrakis-L-alaninato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 11: espectro de IV do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 12: espectro de IV do tetrakis acetato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 13: espectro de IV do ácido-tetrakis-acético -para-terc-butilcalix[4]areno.

Figura 14: espectro de IV do N-ftaloil-glicina.

Figura 15: espectro de IV do cloridrato do glicinato de metila.

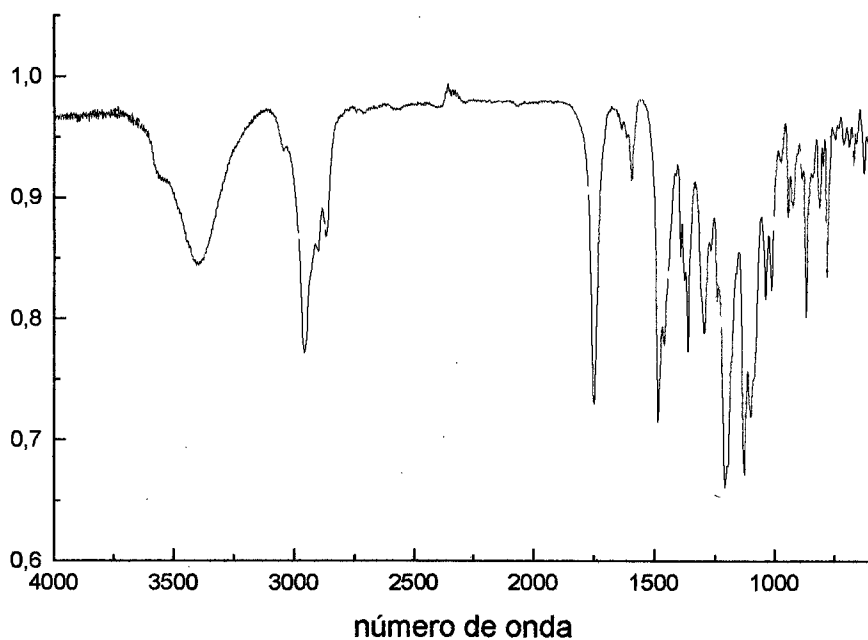


Figura 1: espectro de IV do R-bis-lactato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

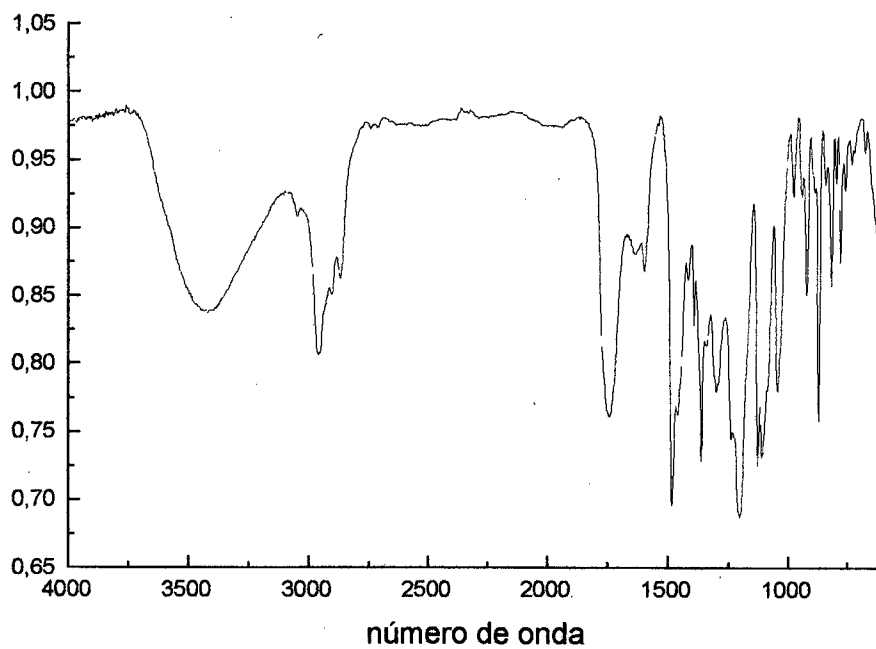


Figura 2: espectro de IV do ácido-R-bis-lático-para-terc-butilcalix[4]areno.

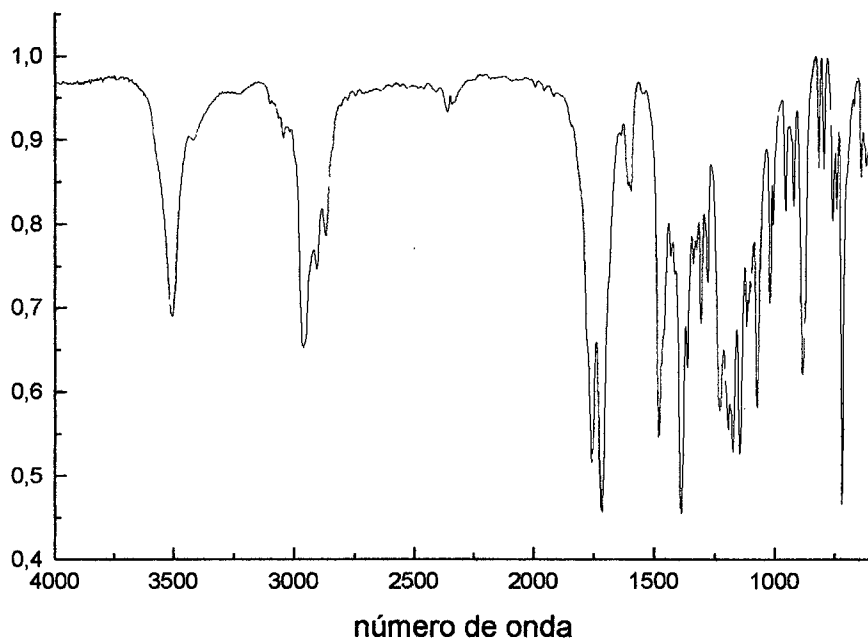


Figura 3: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl-glicina-para-terc-butylcalix[4]areno.

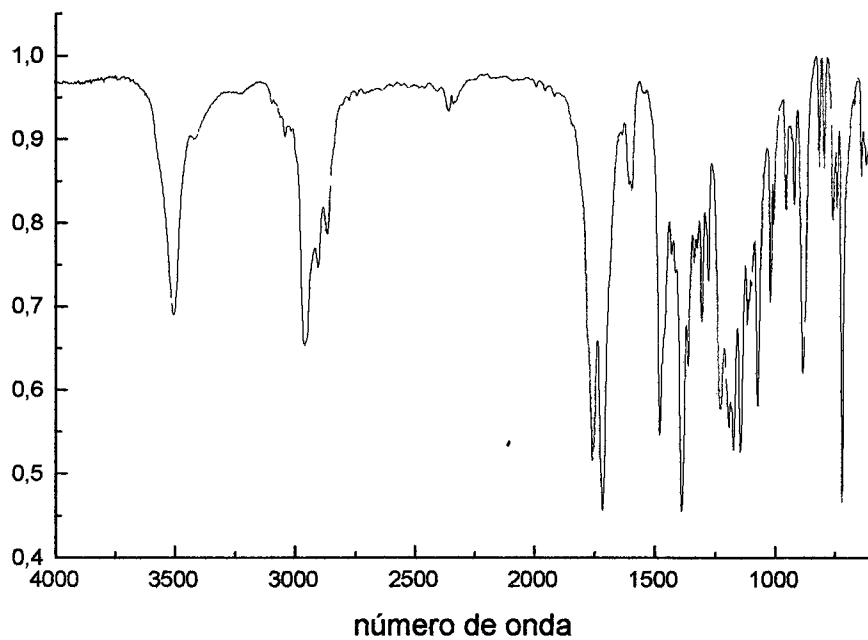


Figura 4: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl-alanina-para-terc-butylcalix[4]areno.

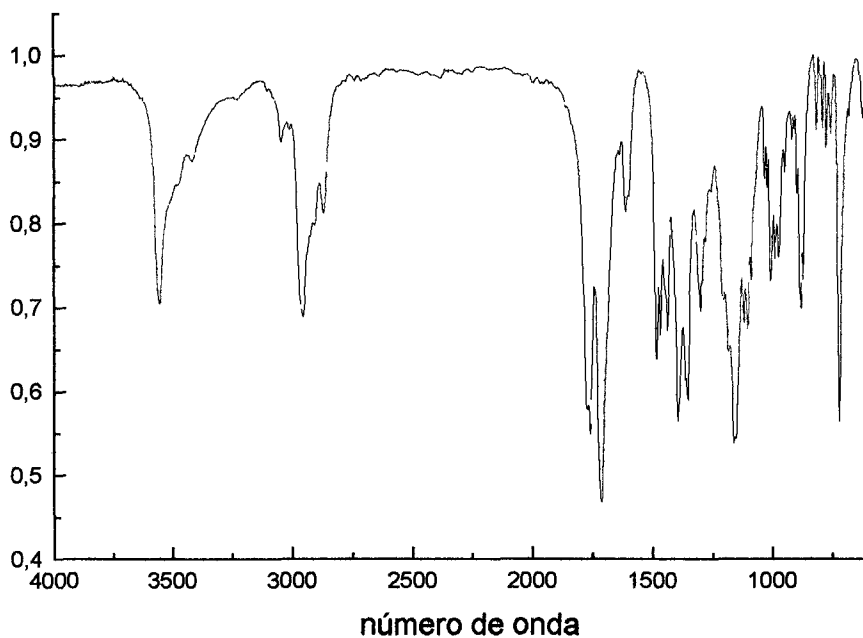


Figura 5: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl- β -alanina -para tert-butylcalix[4]areno.

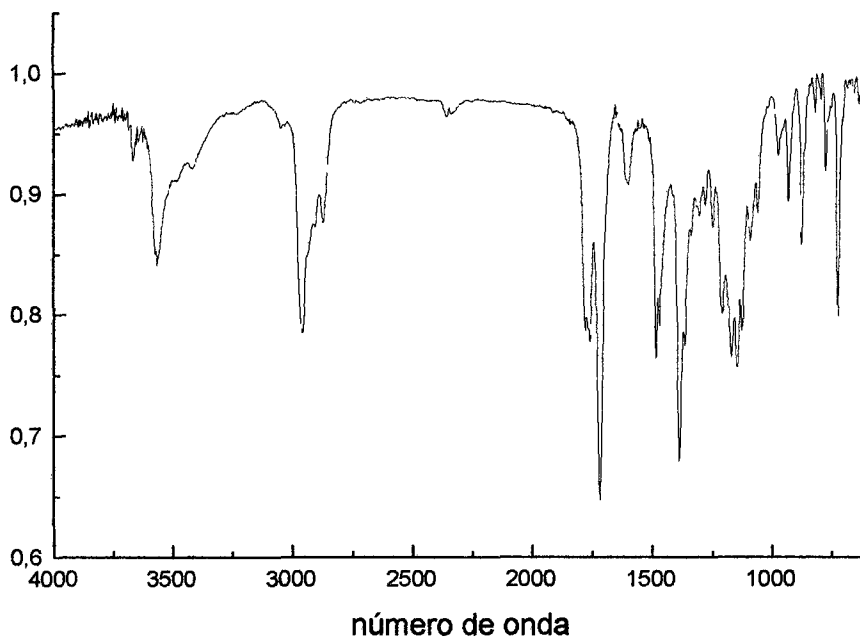


Figura 6: espectro do bis-N-Ftaloyl-leucina-para-tert-butylcalix[4]areno.

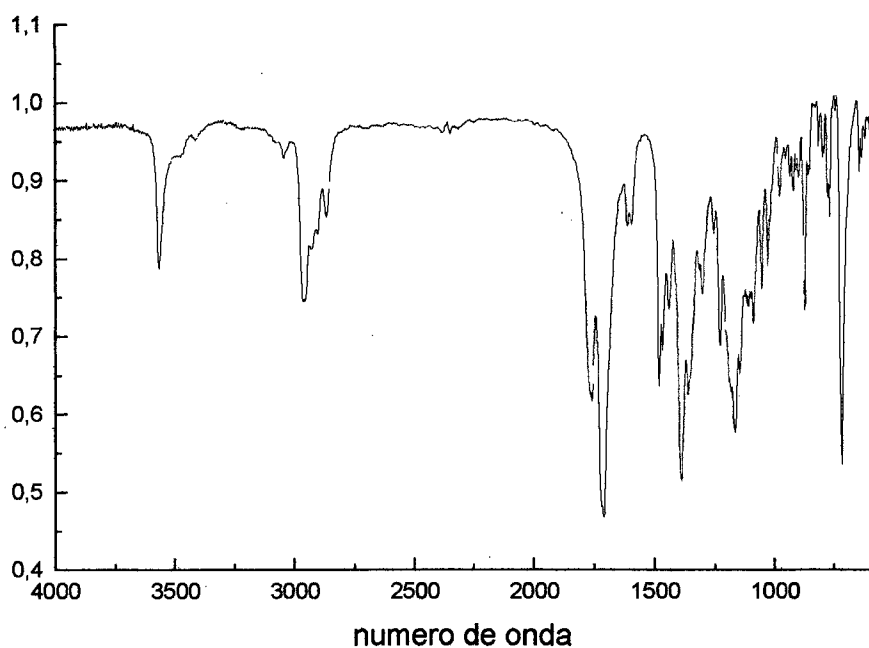


Figura 7: espectro de IV do bis-N-Ftaloyl-ornitina-para-terc-butylcalix[4]areno.

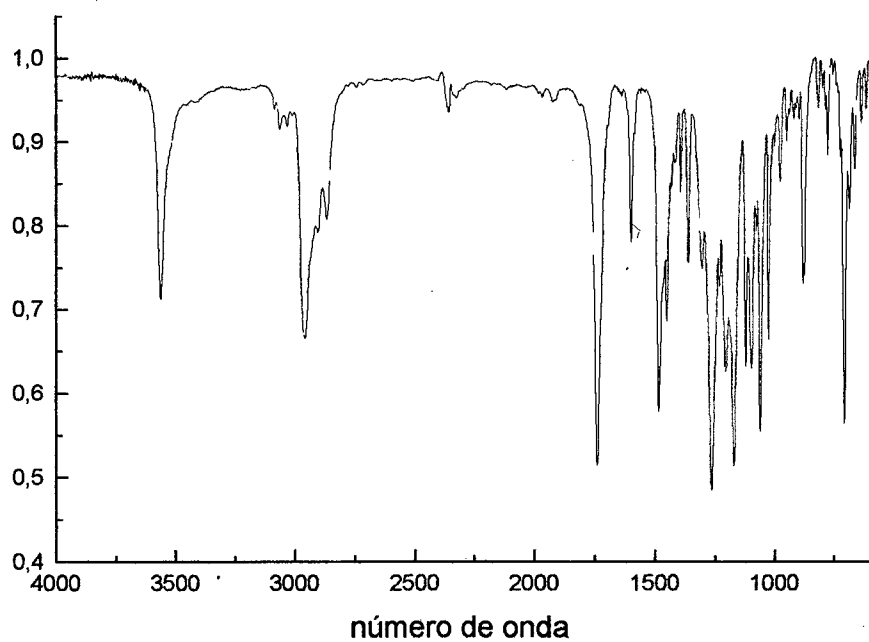


Figura 8: espectro de IV do bis-benzoyl-para-terc-butylcalix[4]areno.

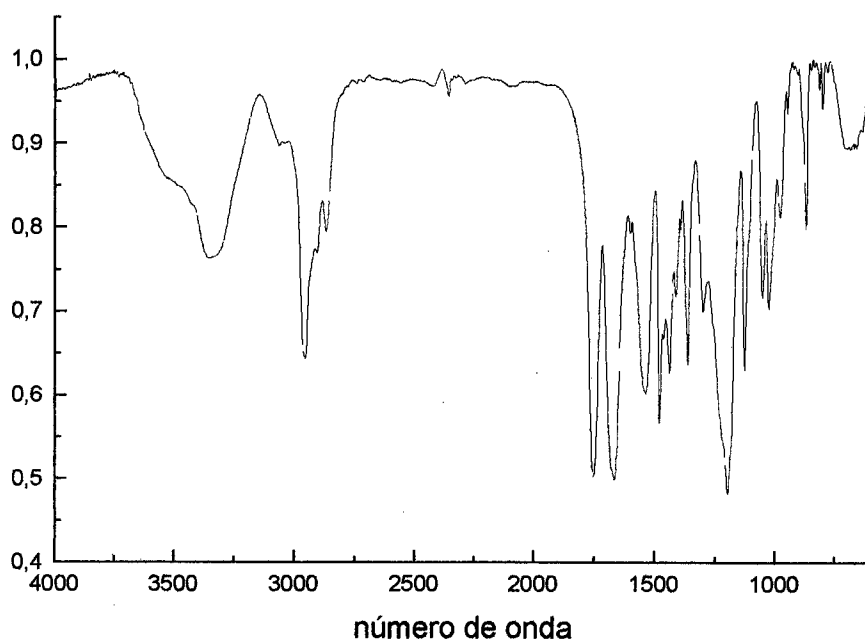


Figura 9: espectro do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

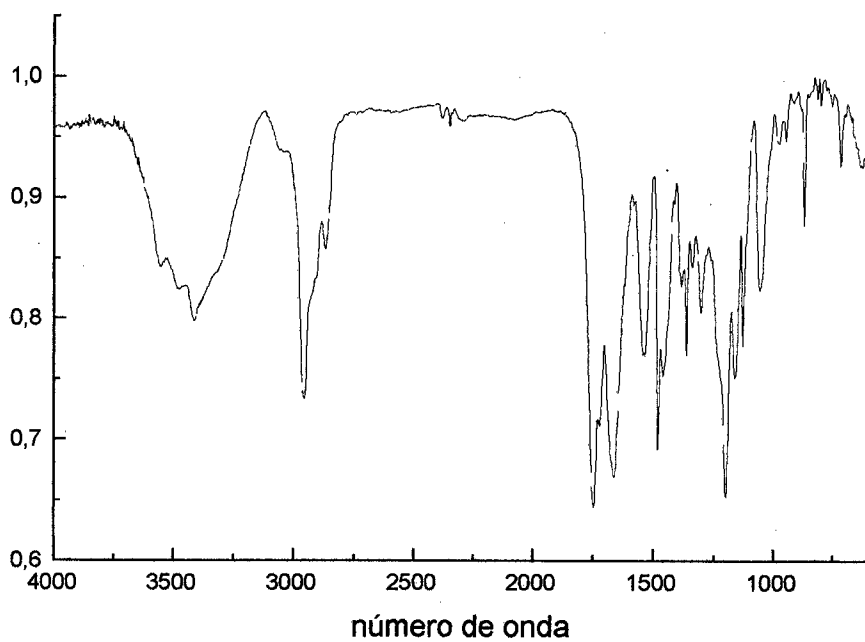


Figura 10: espectro de IV do tetrakis-L-alaninato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

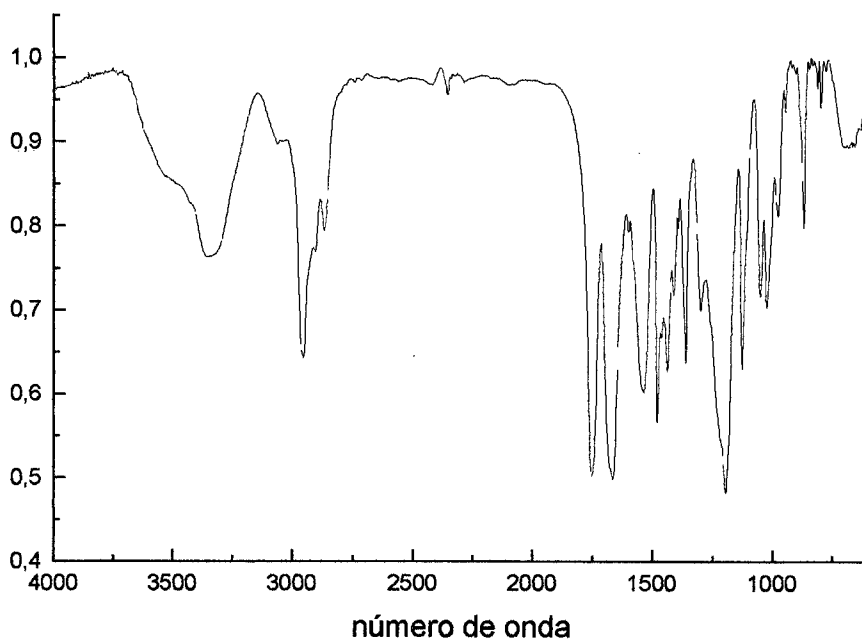


Figura 11: espectro de IV do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

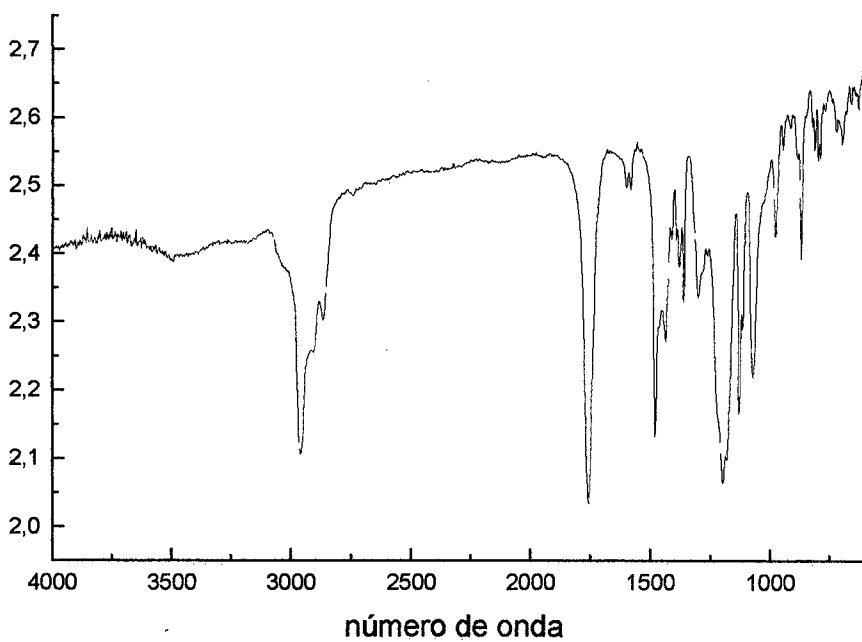


Figura 12: espectro de IV do tetrakis acetato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

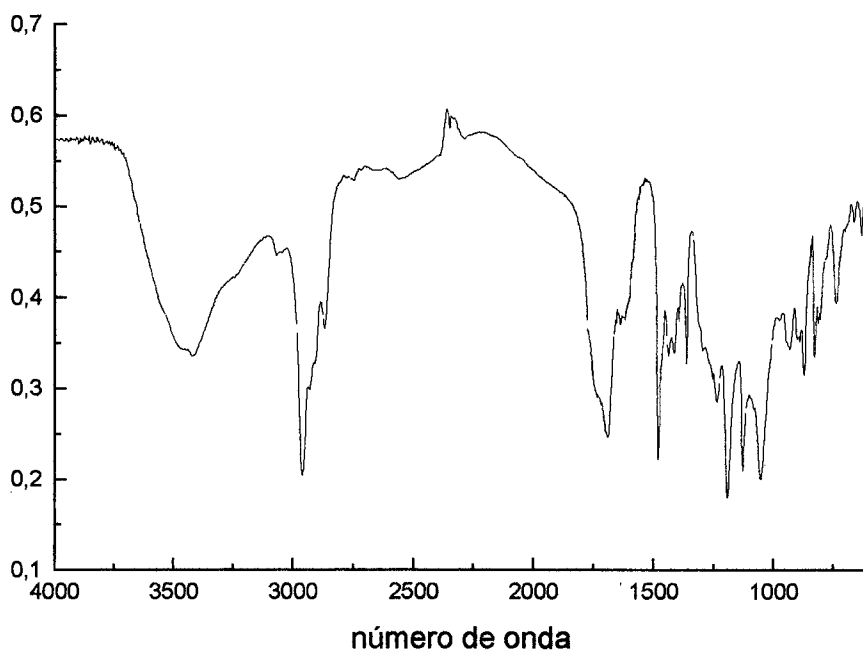


Figura 13: espectro de IV do ácido-tetrakis-acético -para-terc-butilcalix[4]areno.

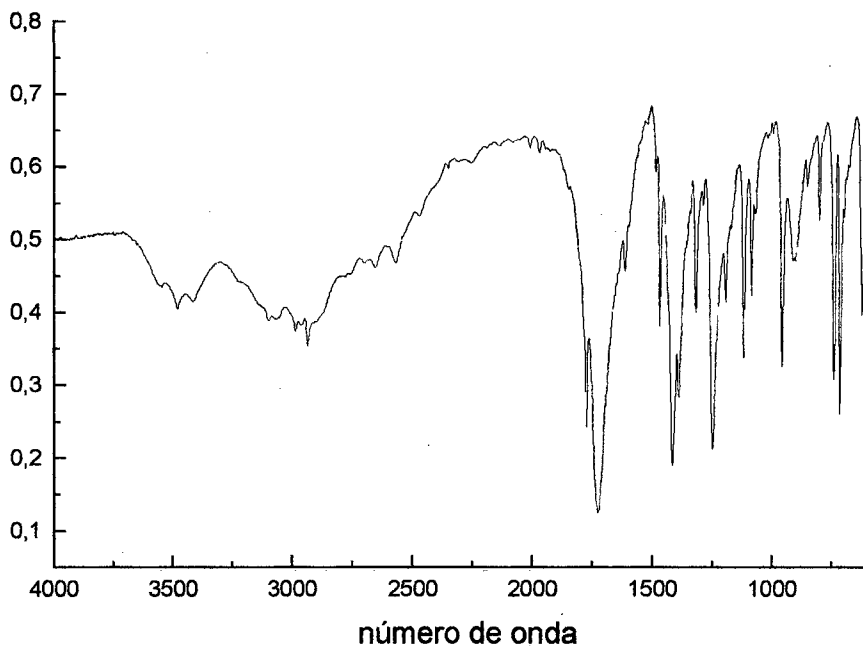


Figura 14: espectro de IV do N-ftaloil-glicina.

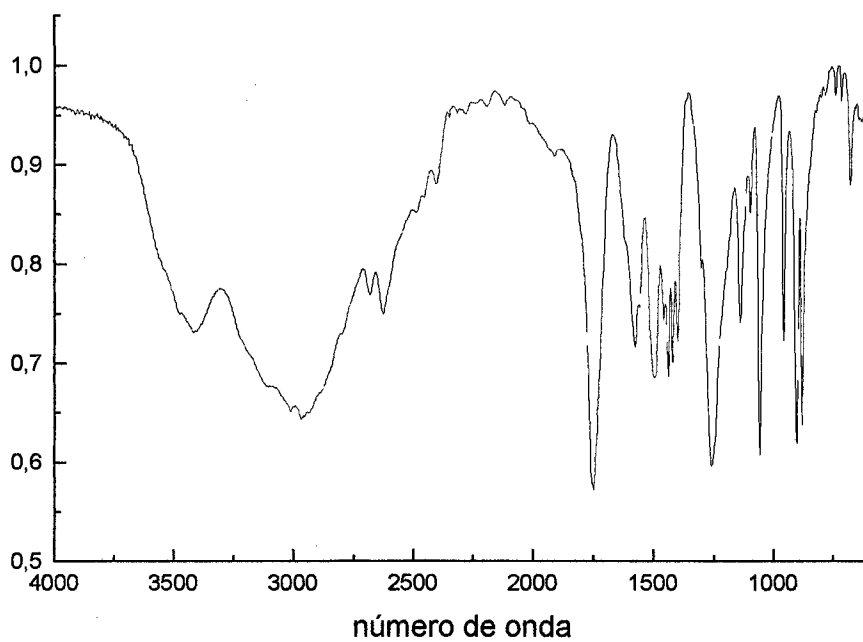


Figura 15: espectro de IV do cloridrato do glicinato de metila.

CHIRAL LACTIC AND ETHYL-LACTATE *para-tert*-BUTYLCALIX[4]ARENE DERIVATIVES

Márcio Lazzarotto*, Francine F. Nachtigall, Ivo Vencato and Faruk Nome*.

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina- 88049-970 - Florianópolis - SC- Brasil.

Abstract

O-Tosyl-*S*-ethyl lactate reacted with *para-tert*-butylcalix[4]arene in K_2CO_3 /acetone with inversion of configuration on the asymmetric centre, and only the bis-substitution product in the distal oxygens was obtained. Further attempts to react the bis-lactate-*para-tert*-butylcalix[4]arene with $BrCH_2CO_2CH_3$ under the same conditions failed to occur. The X-ray analysis of the lactate derivative shows two independent molecules in the unit cell; one CH_3 of the ethyl radical is immersed in the cavity of the other molecule. Both adopt a slightly distorted cone conformation. NMR shows that carbons and hydrogens of the methylene bridges and meta positions are diastereotopic. Ester hydrolysis was carried out without racemization, and the diastereotopic behaviour of the lactic derivative was maintained.

Introduction

Calixarenes are versatile macrocycles, which, when properly functionalized, have their conformational mobility restricted, allowing the obtaining of host molecules with functional groups in well-defined positions. Thus, especially in cone conformation, they can be used as a basic skeleton¹ in the preparation of synthetic receptors that possess sites with convergent functional groups for binding of ions or neutral molecules.

The exhaustive alkylations of calix[4]arenes with alkylbromoacetates furnishes products used as selective ionophores for sodium ion.² Furthermore, ketone,³ amide and sulphonamide⁴ correlates have been synthesized, displaying interesting properties as hosts to alkaline and alkaline earth as well as to transition metals, and have been attributed to the convergent location of electron-rich atoms. On the other hand, there are no examples of asymmetric calixarenes obtained by an analogous procedure.

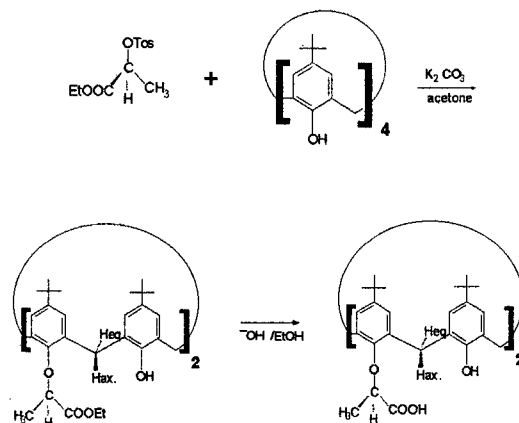
Two synthetic pathways for the preparation of chiral calixarenes are possible. The first is a stepwise synthesis yielding inherently chiral calixarenes, which was used by Shinkai and co-workers⁵ to prepare the first resolved chiral calixarene. Other asymmetric calixarenes with different groups have been synthesized,^{6,7} without resolution. The second method is the introduction of a chiral residue into the calixarene structure through functionalization at the lower^{8,9} or upper rim.¹⁰ The only example of a chiral calixarene that is capable of acting as a chiral receptor, prepared by this method, was a calix[4]crown ether developed by Pappalardo and Parisi.¹¹

In this work, we report the reaction of *O*-tosyl-*S*-ethyl-lactate with *para-tert*-butylcalix[4]arene, which yields chiral bis-(ethyl lactate)-*para-tert*-butylcalix[4]arene.

The chiral lactate moieties impose asymmetry upon calixarene structure, as seen through H and ¹³C-NMR experiments.

Results and Discussion

The reaction of *para-tert*-butylcalix[4]arene with ethyl *S*-(-)-*O*-tosyl-lactate in potassium carbonate/acetone, resulted in bis-substitution in the distal phenolic oxygens 1. The degree of alkylation did not increase, even at the excessive proportion of 10:1 of tosyl-lactate. The reaction proceeds *via* SN₂ mechanism, with inversion of the asymmetric carbon, and the formation of diastereoisomeric pair was not observed through NMR spectroscopy.¹²



Scheme 1

In identical conditions, the reaction of *para-tert*-butylcalix[4]arene with ethyl bromoacetate furnishes exclusively the tetrasubstituted product,¹³ the bis-substituted product being obtained, only by the use of

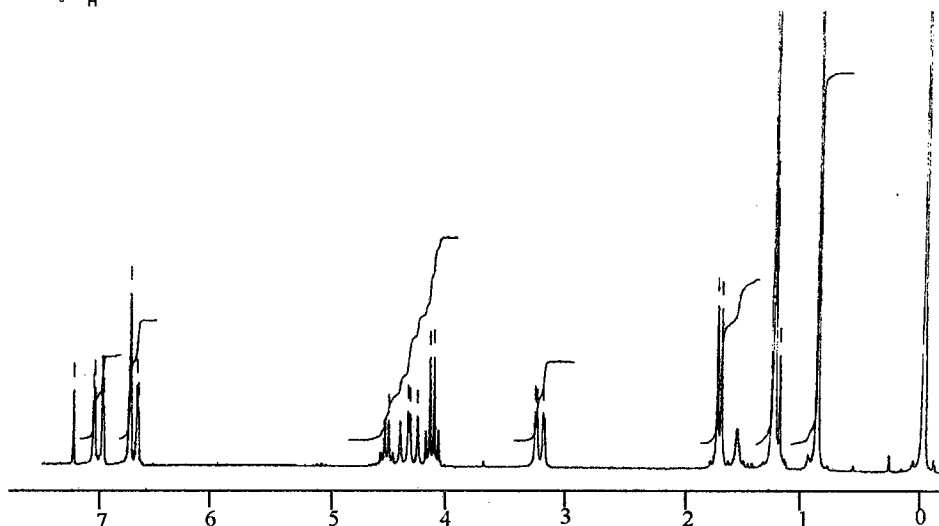
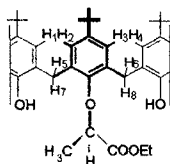
two equivalents of $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.¹⁴ The complete substitution of **1** in the remaining phenolic oxygens was attempted with the less bulky $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, and failed to occur under the same conditions ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{acetone}$).

The infrared analysis of **1** shows a broad absorption at 3390 cm^{-1} , revealing intramolecular hydrogen bonding. This agreeing with "cone" conformation, where the remaining phenolic hydrogens are at a suitable distance from the vicinal oxygens.

The hydrolysis of the lactate-ester **1**, in OH/EtOH , yields the lactic-acid **2** without racemization.

NMR data

The $^1\text{H-NMR}$ spectra exhibited two singlets, at δ 1.30 and 0.93 for **1**, and 1.31 and 1.02 for **2**, corresponding to the *tert*-butyl linked to the rings unsubstituted and substituted with the lactate (1) and lactic moiety (2),



1 H-RMN of 1

This diastereotopic behaviour remains after the hydrolysis of the ester. The difference in chemical shift between both axial hydrogens of compound **1** is of c.a. 0.1 ppm and increases to c.a. 0.18 ppm in compound **2**. The splitting of the equatorial hydrogens is smaller and increases from 0.01 ppm (lactate-calix **1**) to 0.05 ppm (lactic-calix **2**) upon hydrolysis of the lactate moiety.

Our data indicates that the compounds are in the cone conformation in solution, since $\Delta\delta$ ($\Delta\delta = \delta_{\text{eq.}} - \delta_{\text{ax.}}$) is c. a. 0.9 ± 0.2 ppm for a system in the cone conformation and zero for a system in the 1,3 alternate conformation. The value $\Delta\delta$ decreases drastically from 1.03 - 1.12 for compound **1** to 0.63 - 0.76 for **2** (see table 1). The signal of the axial methylenic hydrogen of compound **2**, lower than those

respectively. The hydrogens and carbons of the *calix* structure, outside the axis defined by the phenolic oxygen and the carbon linked to the *tert*-butyl groups, are diastereotopic and chemically-distinct at NMR due to the presence of the chiral moiety. For example, the methylene hydrogens of **1** give four doublets; the signals corresponding to the equatorial hydrogens are centred at 3.30 and 3.29, and the axial hydrogens are centred at 4.46 and 4.38. The *meta* hydrogens of the aromatic rings give four doublets ($J = 2\text{Hz}$). Surprisingly, the difference between the signals of aromatic hydrogens without the ethyl lactate moiety (7.01 and 7.09) is higher than that of the substituted rings (6.72 and 6.78). It is noteworthy that the methylenic hydrogens of CH_2CH_3 , which may rotate freely, are not split by the asymmetric centre, so the rigidity of the calix cavity is important to the splitting of signals.

reported for similar compounds (table 1), may be due to the proximity of the lactic moiety.

This reported behaviour is typical of diastereotopic systems and demonstrates that the introduction of the chiral lactate group induces the asymmetric phenomena observed.

Consistently, aromatic carbons of **1** and **2** generate 12 peaks. This fact indicates that the *ortho* and *meta* carbons from the same rings are different to one another. The DEPT analysis of **1** and **2** reveals that the four most intense aromatic peaks belong to carbons linked to hydrogens, as expected. The methylenic carbons of **2** split at two signals very near 32.4 and 32.6, while with **1** this splitting was not observed, probably due to overlapping of peaks.

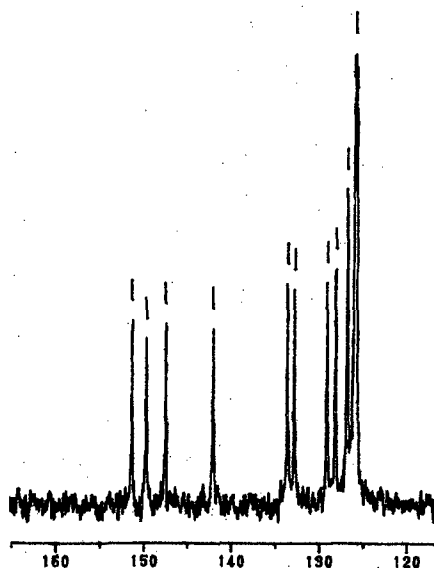


Fig. 2 ^{13}C -RMN of Aromatic carbons of 1

The ^1H and ^{13}C signals of the *tert*-butyl groups and aromatic hydrogens of 1 are more shielded than 2, while the aromatic carbons linked to the phenolic oxygens and the signals due to the lactic moiety are less shielded. We believe that the *lactic* moieties at 2 are more closed than the *lactate* moieties at 1. This makes the substituted rings at 1 more parallel and causes them to approximate the *tert*-butyls, communicating a major distinction for the equatorial and axial hydrogens. In fact, for a series of bis-substituted calixarene derivatives 3, the groups where $\Delta\delta = \delta H_{\text{eq}} - \delta H_{\text{ax}}$ is smaller are those whose substituents are also smaller, as seen in Table 1.

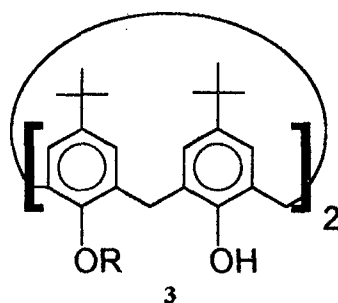


Table 1 : chemical shifts of bis-substituted calixarenes.

R	δH_{ax}	δH_{eq}	$\Delta = \delta H_{\text{ax}} - \delta H_{\text{eq}}$
1, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$	4,35; 4,45	3,32; 3,33	1,03; 1,12
2, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$	4,05; 4,23	3,42; 3,47	0,63; 0,76
3a; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}^a$	4,48	3,25	1,23
3c; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}^a$	4,23	3,38	0,85
3b; CH_2COMe^a	4,21	3,31	0,90
3d; $\text{CH}_2\text{CONEt}_2^a$	4,43	3,23	1,20
3e; $\text{CH}_2\text{CONH}_2^a$	4,17	3,41	0,76
3f; CH_2CN	4,24	3,42	0,82

^aValues extracted from reference 14

X-Ray structure analysis of compound 1

The cone conformation supposed through IR and NMR data agrees with the X-ray analysis of 1 (Fig. 3). The crystallographic cell contains two independent molecules, which causes great difficulties in the treatment of data, but there are no important differences between the geometrical parameters of molecule A and molecule B.

An ethoxy group of molecule B is immersed in the cavity of molecule A, and the methyl lies midway from the centre of the aromatic rings. Least-square planes show that aromatic rings are planar, and their planes intercept the plane formed by the four methylenes with angles of 111.0, 125.6, 116.0 and 126.5° for molecule A and 114.5, 123.8, 116.1 and 125.7° for molecule B, revealing that molecule A and molecule B adopt a cone shape with little distortion. The substituted rings present the minor values of angles for both molecules.

The lactate moieties spread away from one another, and the carbonyls are oriented outwards from the cavity, pointing towards opposite sides. The two α -methyls also point towards opposite sides, and apparently block the remaining phenolic oxygens, confirming their low reactivity to further reactions.

The X-ray analysis shows the absence of a rigid pre-organised cavity formed by the O-C-C=O in the solid state, which the complexation ability of the tetrasubstituted-ethoxy-carboxy-metano-calix[4]arenes may be attributed.

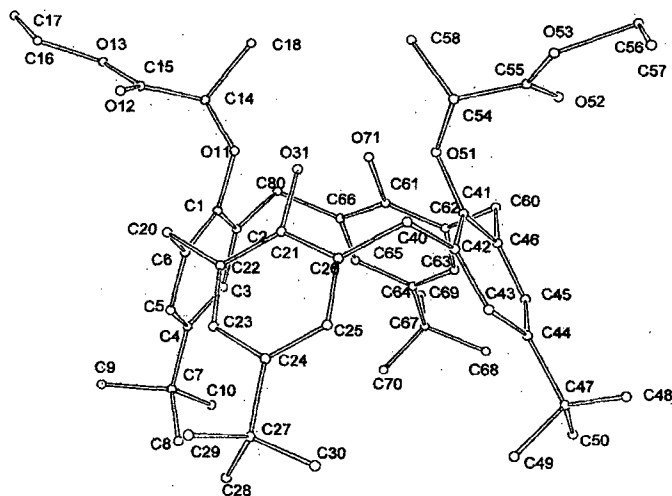


Fig. 3 An ORTEP view of molecule A of compound **1** showing the atomic numbering. For clarity, all the atoms are shown as small spheres of arbitrary size.

Each molecule exhibits two intra molecular O-H...O hydrogen bonds between the phenolic oxygen and ethereal oxygen atoms, as may be deduced by the distance of vicinal oxygens: [O31...O11 = 2.76(2), O51...O71 = 2.62(2), O31'...O11' = 2.81(2), O51'...O71' = 2.70(2) Å].

The X-ray is in accordance with the cone conformations supposed by the NMR, enabling us to understand the low reactivity of remaining phenolic hydroxyls of **1**. The effect of the asymmetric centre over the methylene and aromatic sites occurs through space, due to the low mobility of the structure.

Conclusion

The preparation of chiral bis-(*R*-ethyl-lactate) and bis-(*R*-lactic)-*para-tert*-butylcalix[4]arene in good yields has been achieved. The chiral moieties communicates asymmetry to all calixarene structure, which adopts a slightly distorted cone conformation. The reported method allows the introduction of chiral moieties in the lower rim of calixarenes.

To the best of our knowledge, the asymmetric phenomena observed in the NMR spectra, where the hydrogens and carbons of the calix structure are diastereotopic and chemically-distinct, has not been reported for *para-tert*-butylcalix[4]arene derivatives. Thus, compounds **1** and **2** represent the first examples of this type of behaviour.

Experimental Section

Mps were obtained on a double plate melting-point apparatus, and are uncorrected, infrared spectra on a FT-IR Bomem devuce as KBr discs. ¹H NMR were

obtained on a Bruker 200 spectrometer, using CDCl₃ solutions with tetramethylsilane as internal reference. Coupling constants are given in Hz. Acetone was dried upon K₂CO₃. Ethyl *O*-tosyl-*S*(-)-lactate was synthesized according to process described in the literature¹⁵.

5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,27-bis (R-(+) - 1-methyl - (ethoxy carboxy)ethane)-26,28-dihydrocalix[4]arene 1- para-tert-butylcalix [4]arene (1.0 g, 1.54 mmol), ethyl *S*(-)-*O*-tosyl-lactate (3.0 g, 11.1 mmol) and K₂CO₃ (1.0 g, 7.14 mmol) were suspended in 20 mL of acetone under N₂. The mixture was heated under reflux for 24h. The solvent was evaporated and water was added to the residue. This mixture was extracted three times with 20 mL of CH₂Cl₂, the organic phase was washed with 1 M HCl and brine, and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized in ethanol-water giving 1.05 g of colourless crystals: yield: 78 %; mp = 151 °C; ¹H NMR δ 7.09 (d, Ar-H, 2H *J* 2); 7.01 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 6.78 (d, Ar-H, 2H, *J* 2); 6.72 (d, Ar-H, 2H *J* 2); 4.60 (q, CH, 2H); 4.46 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.8); 4.38 (d, ArCH₂Ar, 2H, *J* 12.8); 4.41 (q, CH₂, 4 H); 3.30 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.8); 3.29 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 12.8); 1.76 (d, 6H, CH₃ *J* 6.6); 1.30 (s, 18 H, C(CH₃)₃); 1.28 (t, 6H, CH₃); 0.93 (s, 18 H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR δ 172.3;151.3; 149.7; 147.4; 141.9; 133.5; 132.7; 129.0; 128.0; 126.7; 125.9; 125.8; 125.6; 80.6; 61.9; 34.5; 32.9; 32.4; 31.6; 18.6; 14.7; ν_{max}(KBr)/ cm⁻¹ 3300 (ν O-H), 2960 (ν C-H), 1750 (ν C=O) cm⁻¹, anal. calc. for C₅₄H₇₂O₈: C 76,38 %, H 8,55 %, found : C 76,43 %, H 8,05 %; [α]_D²⁵(c = 5, CHCl₃) = +40°

5,11,17,23-Tetra-tert-butyl-25,27-bis (R-(+) - 1-methyl - (ethoxy carboxy)ethane)-26,28-dihydrocalix[4]arene 2- To a suspension of **1** (138 g, 0,16 mmol) in 5 ml of ethanol was added two drops NaOH as 4 N aqueous solution. The mixture was stirred at room temperature for 12 h and then acidified to pH 1. The precipitate formed was filtered and recrystallized in ethanol-water giving 100 mg of colourless crystals : yield: 77 %; mp = 250 °C (dec.) ; ¹H NMR δ 7.10 (d, Ar-H, 2 H, *J* 2), 7.05 (d, Ar-H, 2 H, *J* 2), 6.96 (d, Ar-H, 2 H, *J* 2), 6.89 (d, Ar-H, 2 H, *J* 2), 4.70 (q, CH, 2 H), 4.23 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.7), 4.05 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.2), 3.47 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.7), 3.42 (d, ArCH₂Ar, 2 H, *J* 13.2), 1.70 (d, CH₃, 6 H, *J* 6.7), 1.31 (s, C(CH₃)₃, 18 H), 1.02 (s, C(CH₃)₃, 18 H); ¹³C NMR δ 172.5, 149.3, 148.2, 147.3, 143.1, 132.6, 132.3, 127.3, 127.1, 126.9, 125.7, 125.6, 125.4, 80.8, 34.1, 33.9, 32.6, 32.4, 31.6, 30.9, 17.1; ; ν_{max}(KBr)/ cm⁻¹ 1730 (C=O) cm⁻¹; ; anal. calc. for C₅₀H₆₄O₈ + H₂O : C 74.03 %, H 8.21 %; found : C 74.20 %, H 8.08 %; [α]_D²⁵(c=5, CHCl₃) = -27°.

Crystallographic data of **1**

Crystal data.--- C₅₄H₇₂O₈, *M* = 849.17, Triclinic, *a* = 11.484(3), *b* = 12.865(2), *c* = 18.656(6) Å, α = 76.21(2), β = 84.40(3), γ = 74.02(2)°, *V* = 2572.1(9) Å³ (by least-squares refinement on diffractometer angles for 23 automatically-centred reflections, λ = 0,71073 Å), space group P1, *Z* = 2, *D*_c = 1.096 kg.m⁻³, μ (MoKα) = 0.673 cm⁻¹, *F*(000) = 920. A transparent crystal of approximate dimensions 0.30 x 0.45 x 0.65

References

1. E. Van Dienst, W. I. I. Bakker, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, *Pure & Appl. Chem.*, 1993, **65**, 387.
2. S. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 211
3. F. Arnaud-Neu, E. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. Harris, B. Daitner, A. Lough, M. A. McKervey, E. Marques, B. Ruhl, M. Schwing-Weill, E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8681.
4. B. Lynch, M. Ryan, B. Creaven, G. Barrett, A. McKervey, S. Harris, *Anal. Proc.*, 1993, **30**, 150
5. S. Shinkai, R. Arimura, H. Kawabata, H. Murakami, K. Iwamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 2429.
6. V. Böhmer, F. Marschollek, L. Zetta, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3200.
7. W. Verboom, P. J. Bodewes, G. Vanessen, P. Timmerman, G. J. Vanhummel, S. Harkema, D. N. Reinhoudt *Tetrahedron*, **51** 1995.
8. I. Atsushi., T. Nagasaki, S. Shinkai, *J. Phys. Org. Chem*, 1992, **5**, 699.
9. L. Motta, J. B. R. Devains, C. Bavoux, M. Perrin, *J. Chem. Crystallography* 1995, **25**, 401.
10. T. Nagasaki, T. Yusuke, S. Shinkai, *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas.*, 1993, **112**, 407.
11. S. Pappalardo, M. F. Parisi *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1996, 1493.
12. In a recent work, we observed the formation of two diastereoisomers in the reaction of *para-tert-butylcalix[4]arene* and *phtaloyl-L-alanine*, duplicating the ¹H-NMR signals of the methylene and aromatic hydrogens.
13. K. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7066.
14. E. M. Collins, M. A. McKervey, E. Madigan, M. B. Moran, M. Owens, G. Ferguson, S. J. Harris, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 3137.
15. D. Johnston, K. N. Slessor, *Can. J. Chem.*, 1979, **57**, 233.
16. B. Burla, M. Camalli, A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *XIV European Crystallographic Meeting*, Enschede, The Netherlands, 1992
17. C. K. Fair, *MOLEN, An Interactive Structure Solution Procedure*, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1990
18. K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4955.
19. G. Pépe, J.P. Astier, *Acta Cryst. C*, 1995, **C51**, 726.
20. Y. Ting, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Acta Cryst. C*, 1995, **C51**, 1465.

mm was used for data collection. Data was measured at room temperature on a CAD4 automatic four-circle diffractometer in the range 2.2-24°. 8423 reflections were collected of which 6872 were unique and 4326 were observed with *I* ≥ 3σ(*I*). Data was corrected for Lorentz and polarization effects but not for absorption. The structure was solved by Direct methods¹⁶ and refined using the MOLEN¹⁷ programs package. In the final least-squares cycles, only the non-hydrogen atoms of the phenyl rings were refined anisotropically due to the small number of observed reflections, in comparison to the large number of parameters to be refined (two independent molecules in the asymmetric unit). H atoms were included at calculated positions with fixed distance of 0.95 Å, and *B*_{iso} = 4.0 Å², except for OH groups. A weighting scheme *w*⁻¹ = [σ²(*F*) + (0.02**F*)² + 1] was used. The thermal parameters are generally large, which are characteristic of calixarene crystals.^{18,19,20} For these reasons the final *R* converged at 0.11, *R*_w = 0.12 and *S* = 1.297 for 854 refined parameters, the final difference Fourier map showing features from 0.48 to -0.35 e Å⁻³. Additional material available from the Cambridge Crystallographic Data Center comprises atomic co-ordinates, bond lengths, bond angles, thermal parameters and H-atom co-ordinates.

Acknowledgements

We thank PADCT, CNPq, PRONEX and CAPES for support of this work.

Apêndice 3 : Espectros de RMN

Espectro 1: espectro de RMN-¹H do bis-R-lactato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 2: espectro de RMN-¹H do ácido bis-R-lático-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 3: espectro de DEPT do ácido-bis-R-lático-para-terc-butilcalix[4]areno

Espectro 4: espectro de RMN -¹H do bis-N-Ftaloil-glicina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 5: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-alanina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 6: espectro de RMN-¹H do bis-N- Ft-β-alanina-para- terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 7: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-leucina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 8: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-ornitina-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 9: espectro de RMN-¹H do bis-N-Ft-fenilalanina-para-terc-butilcalix[4]areno

Espectro 10: espectro de RMN-¹H do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 11: espectro de RMN-¹³C do bis-benzoil-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 12: espectro de RMN-¹H do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Espectro 13: espectro de RMN-¹³C do tetrakis-glicinato de metila-para-terc-butilcalix[4]areno

Espectro 14: espectro de RMN-¹H do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4] areno

Espectro 15: espectro de RMN-¹³C do tetrakis-L-aspartato de metila-para-terc-butilcalix[4] areno

Espectro 16: espectro de RMN-¹H do tetrakis acetato de etila-para-terc-butilcalix[4]areno.

Aminoacid-*p-tert*-butylcalix[4]arene Through Amide Linkages

Márcio Lazzarotto, Francine Furtado Nachtigall and Faruk Nome*.

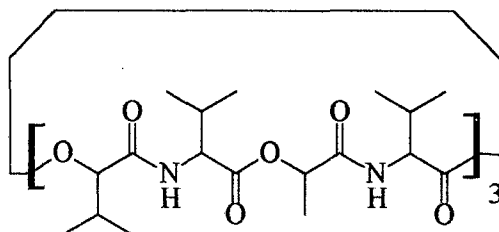
Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis, SC- Brazil- 88049-970

Abstract - The synthesis of glycine, L-alanine and L-aspartic aminoacid-carboxy-methane-*p-tert*-butylcalix[4]arene derivatives was achieved. Carbons at *ortho* and *meta* are diastereotopic in the asymmetric aminoacid derivatives, as seen by ^{13}C -NMR, while extraction percentages of Na^+ , K^+ , Rb^+ and Cs^+ and NH_4^+ promoted by the glycine and aspartate derivatives were low (1.67-12.7%). The aspartate derivative showed a sodium/potassium selectivity of 3.54.

Calixarenes are fully synthetic molecules that display interesting properties: formation of inclusion compounds,¹ transport through liquid membranes² and complexation of cations,³ anions⁴ and neutral molecules.⁵ These properties of calixarenes are based on the fact that their skeleton may serve as a rigid platform for diverse derivatizations and have stimulated the design of calixarene-based receptors with convergent sites for the binding of substrates.

For example, tetrakis(methoxy-carboxy-methane)-*p-tert*-butylcalix[4]arene **2**,⁶ obtained in 100% of cone conformation from the reaction of *p-tert*-butylcalix[4]arene and bromomethylacetate, has at the carboxy moiety suitable site for further derivatization.

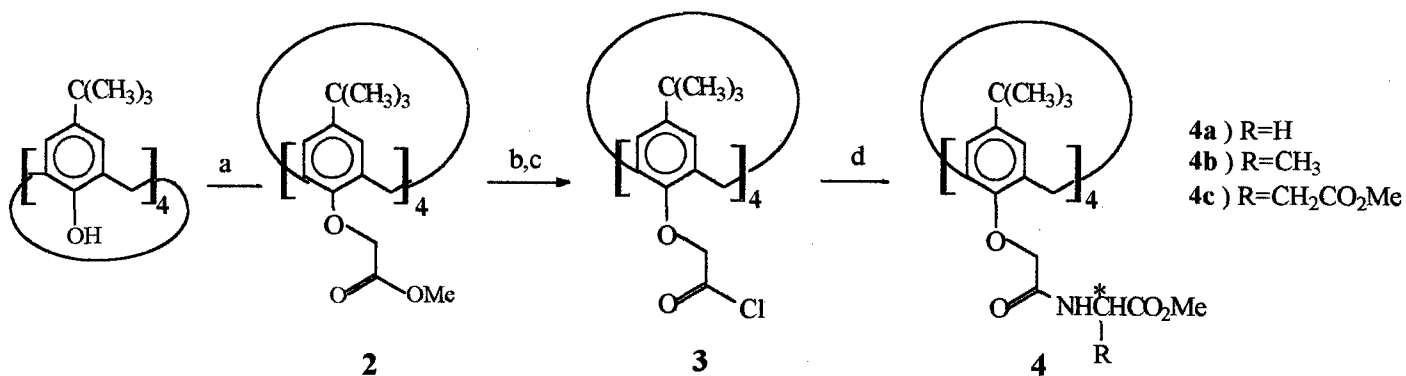
Several natural ionophores are known, such as the valinomycin **1**, which transports potassium selectively and whose structure consists of aminoacids and hydroxy-ester residues.



1- Valinomycin

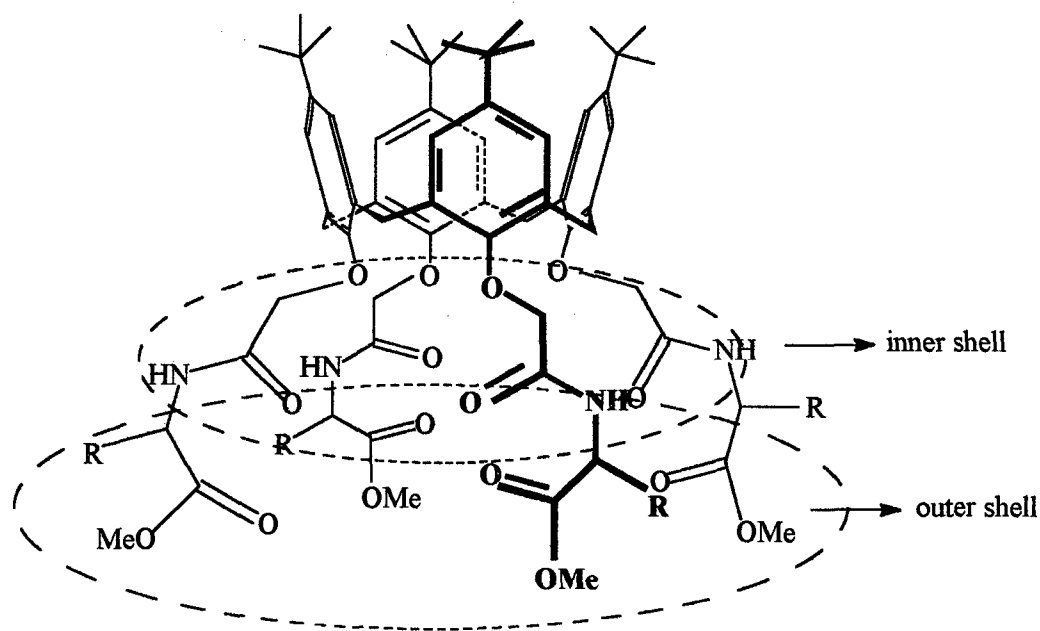
In this work, we report the synthesis of three aminoacid-carboxy-methane-calixarene derivatives **4a**, **4b** and **4c**, which shows aminoacids and hydroxy-ester moieties linked sequentially to the calixarene structure.

The reaction with amines and chloro-carboxy-methane **3** was employed by McKervery et al⁷ to obtain calixarene derivatives with amide groups. This method was adapted with the aim of coupling the tetra-acid-chloride **3** with salts of primary amines using two equivalents of Et₃N, that allows to use the chlorohydrates of aminoacid esters, easily obtained by usual procedures, as MeOH/SOCl₂.⁸



a) BrCH₂CO₂Me, K₂CO₃/acetone; b) OH/EtOH; c) SOCl₂; d) HCl.H₂NCHRCO₂Me, Et₃N/0°C.

The reaction proceeds with good yield and the products are pure and easily isolated. An excess of 10 : 1 of amine : calixarene was used, and the triethylamine chlorohydrate precipitates of the reactional medium. The one conformation of the calix structure is fixed at the reaction of the *p*-*tert*-butylcalix[4]arene with methylbromoacetate. The product shows a double-cavity structure, the inner formed by hydroxy-ester moieties and the outer formed by aminoacid moieties. For asymmetric aminoacids the product will have four chiral centres and the receptor will be asymmetric for **4b** and **4c**.



The chiral aminoacid moieties induce diastereotopic behaviour in the hydrogens of acetate group, whose ¹H-NMR signals split to a pair of doublets at 5.3, which overlap and appear as three signals. Also, the ¹³C-NMR signals of the carbons at the *ortho* and *meta* positions of the calix structure of **4b** and **4c** split and appear as two peaks each. For example, in **4b**, the aromatic carbons give signals at 126.21, 126.51 (*C_{meta}*); 133.23, 133.88 (*C_{orto}*); 146.24 (*C_{para}*) and 153.64 (*C_{ipso}*). The signal of the aromatic hydrogen at *meta* is not affected by the asymmetric centre, and appears as a singlet.

The ionophoric behaviour of calix-amide-glycine **4a** and calix-amide-aspartate **4c** was determined for four alkaline metals and ammonium ion (see Table 1) by extraction of the cation-picrate salt from aqueous solution by a solution of the amide-calixarene in CH₂Cl₂. The concentration of metal in CH₂Cl₂ phase was calculated through the measure of absorbance of the picrate in the organic phase. The extraction percentages were determined as indicated by O'Connor⁹ and the constants were determined following the same procedure described by Arduini (eq. 1)¹⁰

$$K_{ext} = \frac{[Pi_{org}^-]}{\gamma \cdot c_M \cdot ([Pi_{aq}^-] - [Pi_{org}^-]) \cdot ([calix] - [Pi_{org}^-])} \quad (\text{eq. 1}),$$

where $[Pi_{org}^-]$, $[Pi_{aq}^-]$, γ , c_M and $[calix]$ are indicative respectively, the concentration of the picrate ion in the organic and aqueous phase, activity coefficient of the cation in the aqueous phase, concentration of the metal and the concentration of uncomplexed calixarene.

Table 1: Extraction Constants (K_{ext}) and Extraction Percentages ($\%_{ext}$) of Alkaline Metals obtained by use of Glycine-Amide **4a** and Aspartate-Amide-Calixarenes **4c**.

		Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	NH ₄ ⁺
4a	$K_{ext}, (10^4 \text{ (mol/L)}^{-2})$	1.10	1.12	0.87	0.86	0.92
	$\%_{ext.}$	2.11	2.26	1.67	1.67	1.78
	λ_{max}	352	346	342	342	342
4c	$K_{ext}, (10^4 \text{ (mol/L)}^{-2})$	8.44	1.95	2.12	1.34	1.10
	$\%_{ext.}$	12.71	3.59	3.87	2.51	2.14
	λ_{max}	376	358	342	342	342

$[calixarene] = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$; $[MCl] = 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ $[picrate] = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$; T= 298 K.

The values of extraction percentages for calix-glycine derivative **4a** were low for all metals, and the sodium/potassium selectivity of the methoxy derivative **2** was not observed. The low values of extraction values for derivatives from primary amines have already been observed by McKervey and possibly arise from

binding.¹¹ Conversely, the calix-aspartate **4c** shows selectivity for sodium; $S(\text{Na}^+/\text{K}^+) = 3.54$. Indeed, both K_{ext} and $\%_{\text{ext}}$ for sodium compound **4c** are greater than any other values reported in Table 1. Introduction of the $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ group in **4c** promoted the ability to discriminate between Na^+ and all other ions in the table.

Interestingly, λ_{max} for the sodium picrate complex with compound **4c** (376 nm) is at least 18 nm greater than any other λ_{max} in Table 1. Since, it has been reported¹⁰ that an increase in the value of λ_{max} corresponds to an increase in distance cation-picrate ion, and the distinct behaviour of the sodium picrate calix **4c** complex is intrinsically related to a separation sodium/picrate promoted by **4c**.

This result may be an indication that the location of sodium ion is in the inner shell, while the other metals are in the outer shell in **4c**. Moreover, all metals should be located in the outer shell when **4a** is used as ionophore.

Acknowledgements: we are grateful to CNPq, CAPES and PADCT-II by the financial support.

References

1. T. Suzuki, K. Nakashima, S. Shinkai; *Chem. Lett.* (1994), **4**, 699.
2. Arnaudneu, F.; *Chem. Soc. Rev.* (1994), **23**, 235.
3. Chang, S.; Cho, I.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1986), 211.
4. Khasnis, D. V.; Burton, J. M.; Mcneil, J. D.; Santini, C. J.; Zhang, H. M.; Lattman, M.; *Inorg. Chem.* (1994), **33**; 2657.
5. Andretti, G. D.; Ungaro, R.; Pochini, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1005.
6. No, K. H.; Koo, H. J.; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1994), **15**, 483.
7. Arnaud-Neu, F.; Barret, G.; Fanni, S.; Marrs, D.; McGregor, W.; McKervey, M. A.; Schwing-Weill, M.; Vetrogen, V.; Wechsler, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1995), 453.
8. **Tetrakis(methyl-glycinate-carboxy-methane)-para-tert-butylcalix[4]arene:** 250 mg of chloro-carboxy (0,11 mmol) freshly prepared, was dissolved in 10 mL of dry benzene, added during fifteen minutes to a solution containing 1.38 g of chloro-hydrate of methyl-glycinate, 3 mL of triethylamine in 10 mL of dry THF, under N_2 and magnetic stirring at 0 °C. After two hours, the solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol was added. The precipitate was filtered off and the filtrate was evaporated. The solide residue was crystallized from methanol-water and yield 200 mg of colorless needles. m.p = 225 °C; $^1\text{H-NMR}$: 1.09 (s, 36 H, t-Bu), 3.31(d, $\text{H}_{\text{eq.}}$, 4H, J 12.8), 3.74 (s, OCH_3 , 12H), 4.13 (d, CH_2 gli, 8 H, J 9.0), 4.55 (d, $\text{H}_{\text{ax.}}$, 4H, J 12.8), 4.58 (s, CH_2 , 8H), 6.83 (s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$, 8 H), 7.93 (t, NH, 4 H, J 9.0); $^{13}\text{C-NMR}$: 31.99 (CH_3 t-Bu), 34.62 (ArCH_2Ar), 41.52 (OCH_2), 52.92 (CH_3OOC), 74.93 (NCH_2CO), 126.66 ($\text{CH}_{\text{ar.}}$), 133.32 ($\text{C}_{\text{ar.}}-\text{CH}_2$), 146.88 (C-tBu), 153.14 ($\text{C}_{\text{ar.}}-\text{O}$), 171.11 and 171.27 (C=O); elemental analysis to $\text{C}_{84}\text{C}_{64}\text{O}_{16}\text{N}_4 + \text{H}_2\text{O}$ calculated: C 64.96 , H 7.32 , N 4.73; found: C 64.99 , H 7.60, N 4.41.
9. O'Connor, K.; Svehla, G.; Harris, S.; McKervey, M. A.; *Anal. Proc.* (1993), **30**, 137.
10. Arduini, A.; Pochini, A.; Reverberi, S., Ungaro, R.; *Tetrahedron*, **32**, (1986), 2089.
11. Varnek, A.; Wipff, G.; *J. Phys. Chem.* (1993), **97**, 10840.

Márcio Lazzarotto, Francine F. Nachtigall e Faruk Nome

Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Catarina - Campus Universitário Trindade- 88040-970
Florianópolis - SC

Recebido em 27/10/94; aceito em 7/4/95

Calixarenes are macrocycles obtained via phenol-aldehyde condensation. They exhibit interesting properties such as low pKa values compared to the corresponding phenols, conformational mobility, host-guest complexation with metals and neutral molecules and catalysis. The physico-chemical properties and synthesis of calixarenes are reviewed.

Keywords: calixarenes; host-guest chemistry and molecular recognition.

INTRODUÇÃO

Calixarenos são macrociclos compostos de unidades fenólicas ligadas por pontes metilênicas nas posições orto à hidroxila, que combinam uma região polar e uma apolar. O nome calixareno (calix = cálice) provem de sua forma de cone truncado, que permite a inclusão de vários substratos. Esta propriedade, aliada a uma funcionalização adequada, torna os calixarenos receptores muito interessantes em estudos de Química Supramolecular, possibilitando reconhecimento molecular, catálise e transporte de íons metálicos e moléculas.

Os primórdios da história dos calixarenos¹ remontam a 1872, com Adolf von Baeyer obtendo corantes em reações de vários fenóis com uma série de aldeídos e cetonas, mas, ao usar fenol e formaldeído obtinha uma resina escura, que ele recusou-se a tratar.

Já no século vinte, Leo Baekeland descobriu que usando uma pequena quantidade de base na condensação de fenol e formaldeído poderia ser obtido um material com possibilidades aplicativas, que ele denominou Bakelite, onde no processo de cura a massa viscosa é aquecida para produzir um sólido denso e quebradiço. Para compreender o processo de cura, Zinke raciocinou que em *para*-alquilfenóis o cruzamento de ligações deveria ser menor, facilitando a investigação. Ao misturar *p*-*t*-butilfenol, formaldeído e hidróxido de sódio, aquecendo a temperaturas superiores a 200°C obteve um produto de alto ponto de fusão, insolúvel em solventes orgânicos, cuja estrutura proposta foi de um tetrâmero cíclico.

Mais tarde^{2,3}, observou-se que outros oligômeros cíclicos com cinco, seis, sete e oito membros, bem como fenóis lineares com várias unidades, são formados nestas reações.

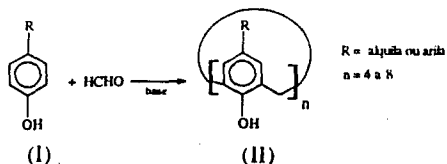
SÍNTESE DE CALIXARENOS

Os principais métodos de obtenção de calixarenos (II) são: a condensação de fenóis para-substituídos (I) com formaldeído em meio básico; a síntese seqüencial, onde as unidades fenólicas são acrescentadas e depois ciclizadas; e a condensação de fragmentos, em que sintetiza-se um produto linear de duas ou três unidades, que é ciclizado com fenóis adequadamente substituídos. Destes, o primeiro é o mais importante, pois em uma única etapa permite obter calixarenos com rendimentos razoáveis.

O precursor mais usado é o *p*-*t*-butilfenol (I, R = *t*-Bu), que fornece *p*-*t*-butilcalix[*n*]arenos (II, R = *t*-Bu) com bons rendimentos, e cuja síntese está bem descrita na literatura⁴. Por exemplo, o *p*-*t*-butilcalix[4]areno (R = *t*-Bu; n = 4) é obtido com rendimento de 49%, o *p*-*t*-butilcalix[6]areno (R = *t*-Bu; n = 6)

com 83% e *p*-*t*-butilcalix[8]areno (R = *t*-Bu; n = 8) com 62%.

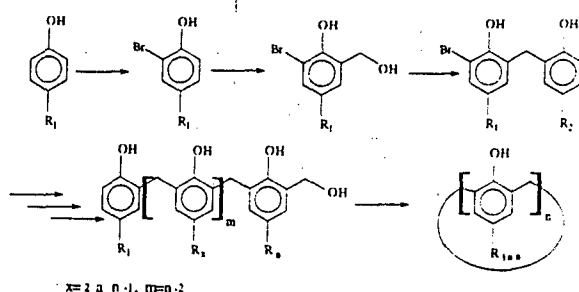
Gutsche⁵ estudou a condensação do *p*-*t*-butilfenol com formaldeído em meio básico, e observou que: a) o *p*-*t*-butilcalix[8]areno é o produto de controle cinético; b) o *p*-*t*-butilcalix[6]areno é o produto de controle templário, usando RbOH² ou KOH⁵ como base, ao invés de NaOH; c) o *p*-*t*-butilcalix[4]areno é o produto de controle termodinâmico e pode ser formado via contração anelar do *p*-*t*-butilcalix[8]areno ou *p*-*t*-butilcalix[6]areno.



A condensação de fenóis com substituintes aril⁶ ou *N*-alquil⁷ com formaldeído em tetralina produz apenas calix[6] e calix[8]arenos.

Calixarenos com outro número de oligômeros têm sido obtidos em condições específicas: *p*-*terc*-butilcalix[5]areno⁸ foi obtido com rendimentos de 10 a 15% em decalina, com hidróxido de potássio; *p*-metil e *p*-etilcalix[7]arenos⁹ foram obtidos condensando *p*-cresol e *p*-etilfenol com formaldeído em decalina na presença de KOH.

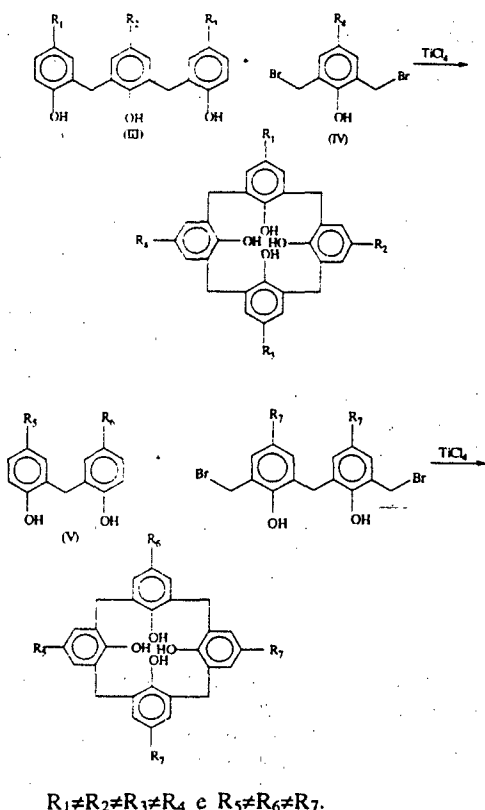
A síntese seqüencial de calixarenos^{10,11,12} (esquema 1) desempenhou o papel de comprovação da estrutura molecular de calixarenos, no entanto foi abandonada como rota sintética pelo grande número de etapas envolvidas: 10, 12, 14,.... etapas para calixarenos com 4, 5, 6,.... unidades fenólicas.



Esquema 1. Síntese seqüencial de calixarenos.

Outro método é via condensação de fragmentos (esquema 2), usada na obtenção de calixarenos assimétricos, que permite a união de unidades fenólicas diferentes.

Neste caso os calixarenos são preparados através de bis-hidroxi-benzil-fenóis (III) com fenóis bisbromometilados (IV) ou difenilmetanos (V) com seus derivados bisbromometilados¹³.



Esquema 2. Síntese de calixarenos por condensação de fragmentos.

Os rendimentos totais partindo do fenol bromometilado são baixos, oscilando entre 5 e 15%.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

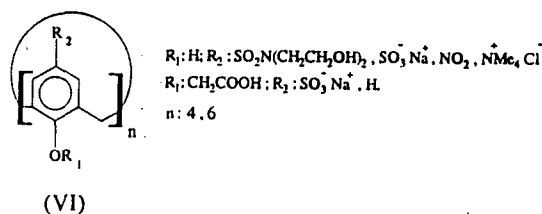
Ponto de fusão

O alto ponto de fusão de subprodutos de reações análogas à da síntese da Bakelite chamou a atenção de Zinke, e de fato esta é uma característica da maioria dos calixarenos. Por exemplo, o *p-t*-butilcalix[4]areno funde a 380°C, o *p-t*-butilcalix[6]areno a 380°C e o *p-t*-butilcalix[8]areno a 411°C. Substituintes mais móveis na posição *para* abaixam o ponto de fusão, os calixarenos originários do *p-n*-octil e *p-n*-octadecilfenol¹⁴ têm pontos de fusão próximos a 110°C.

Solubilidade

Calixarenos não funcionalizados são insolúveis em água, mesmo em solução básica, e pouco solúveis em solventes orgânicos, o que dificulta sua purificação e caracterização. Substituintes na posição *para* que diminuem o ponto de fusão geralmente tornam calixarenos mais solúveis em solventes orgânicos.

Obviamente, derivações alteram a solubilidade, possibilitando a obtenção de calixarenos solúveis em água, como sulfonada-calixarenos¹⁵, nitro-calixarenos, sulfonato-calixarenos¹⁶, imônio-calixarenos¹⁷ e carboxil-calixarenos¹⁸(VI).



Espectroscopia de calixarenos

As fortes pontes de hidrogênio em calixarenos abaixam o valor de ν do estiramento O-H para próximo a 3150cm⁻¹, enquanto que em fenóis acíclicos gira em torno de 3300cm⁻¹. Tobiason¹⁹ e colaboradores usaram medidas de infravermelho para afirmar que o caráter intramolecular das pontes de hidrogênio é mais forte nos tetrâmeros e mais fracos nos pentâmeros.

O valor de δ do H ligado ao oxigênio no espectro de RMN-¹H é normalmente próximo a 10ppm, enquanto em análogos acíclicos encontra-se entre 7 e 9ppm. Os valores de δ dos hidrogênios hidroxílicos para os *p-t*-butil-calix[n]arenos variam com n, encontrando a seguinte ordem para a desblindagem dos hidrogênios: cálix[6] > cálix[4] > cálix[8]. O valor menor para o cálix[8] deve-se à flexibilidade do macrociclo, que desestabiliza o cinturão de pontes de hidrogênio.

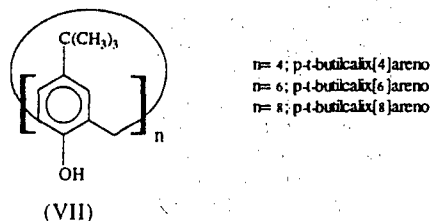
O assinalamento estrutural de derivados de calixarenos é feito com base nos sinais de ¹H dos prótons metilênicos, entre δ 3 e 5ppm, que apresentam padrões diferentes para cada conformero. Os padrões para calix[4]arenos tetrassubstituídos são mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Padrões dos sinais de RMN ¹H dos prótons metilênicos de calix[4]arenos tetrassubstituídos.

conformação	padrão do RMN ¹ H
cone	um par de dubletes
cone parcial	dois pares de dubletes
alternado 1,2	um singlete e dois dubletes
alternado 1,3	um singlete

pKa de calixarenos

Uma das propriedades de calixarenos é a elevada acidez, se comparada com os fenóis acíclicos correspondentes. Shinkai e colaboradores²⁰ mediram os valores de pKa de *p-t*-butilcalix[n]arenos (VII) e derivados parcialmente metilados monitorando os espectros de UV dos sais de *p*-nitrofenolato (NP), 2,4-dinitrofenolato (DNP) e picrató (P) em THF, encontrando os valores descritos na tabela 2. As disparidades das medidas para o derivado dimetilado do calix[4]areno revelam as dificuldades do método:



Calixarenos solúveis em água permitem obter resultados mais confiáveis, por exemplo para (VI, R₁ = H) com R₂ = SO₂N(CH₂CH₂OH)₂ ou R₂ = NO₂²¹ os valores de pKa encontrados foram de 1,8 e 2,9 respectivamente; bastante abaixo de

trímeros acíclicos análogos (pKa= 4,71 e 3,6 respectivamente) e muito abaixo dos fenóis correspondentes (pKa= 8,25 e 8,67, respectivamente).

Tabela 2. Valores de pKa de calixarenos determinados em THF.

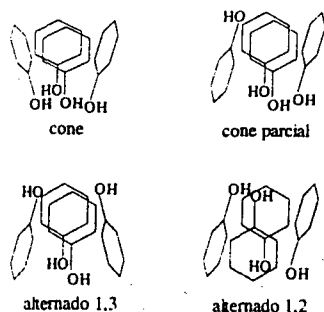
composto	pKa determinado por		
	NP	DNP	P
<i>p-t</i> -butilcalix[4]areno	a)	a)	4,11
<i>p-t</i> -butilcalix[6]areno	a)	á)	3,62
<i>p-t</i> -butilcalix[8]areno	a)	a)	4,05
éter monometílico do <i>p-t</i> -butilcalix[4]areno	6,95	7,10	3,98
éter dimetílico do <i>p-t</i> -butilcalix[4]areno	12,2	b)	b)
éter trimetílico do <i>p-t</i> -butilcalix[4]areno	12,5	b)	b)

- a) ocorre dissociação de 2-4 prótons simultaneamente.
b) a mudança espectral é muito pequena para estimar o pKa.

Mobilidade Conformacional

O isomerismo conformacional em calixarenos foi proposto por Megson²² e confirmada por Cornforth²³, e provem de possibilidade dos substituintes passarem por dentro da cavidade. Para os calix[4]arenos quatro conformêros podem existir e nos referiremos a eles como "cone", "cone parcial", "alternado 1,2" e "alternado 1,3", para calix[6]arenos são oito e para os calix[8]arenos dezesseis conformêros possíveis.

No esquema abaixo são omitidas as ligações duplas dos anéis benzênicos e as pontes metilênicas dos calix[4]arenos a fim de facilitar a visualização das conformações.



Esquema 3. Conformeros dos calix[4]arenos.

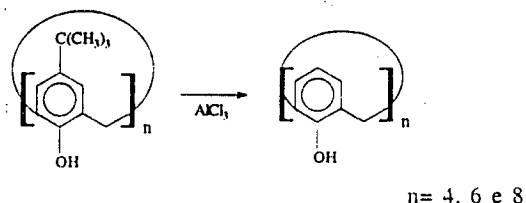
Os conformêros são interconvertíveis em solução pela passagem dos grupos OH por dentro da cavidade. Em solventes²⁴ orgânicos e no estado sólido²⁵ a conformação preferida é a "cone" devido às fortes pontes de hidrogênio intramoleculares, que comunicam certa rigidez à estrutura. Acetona, acetonitrila e piridina rompem as pontes de hidrogênio intramoleculares, aumentando a mobilidade estrutural.

Calix[6]arenos são os mais flexíveis, e em derivados, a interconversão pode se dar também pela passagem de grupos na posição *para*, como *terc*-butil²⁶, por dentro da cavidade. Os parâmetros conformacionais de calix[8]arenos se aproximam aos dos calix[4]arenos, e são explicados por uma estrutura "pinçada"²⁷, com dois arranjos circulares de pontes de hidrogênio com quatro OH em cada círculo.

Com a introdução de substituintes no anel hidroxílico é possível fixar a estrutura. Radicais maiores que etila fixam calix[4]arenos, porém em calix[6] e calix[8]arenos são necessários substituintes que formem pontes entre as unidades^{28,29}.

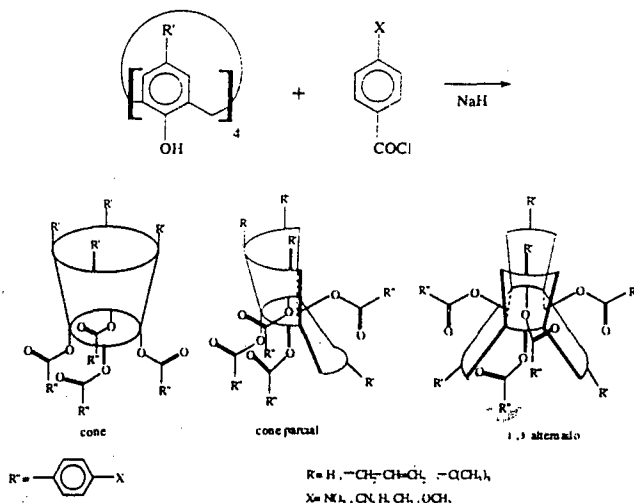
DERIVAÇÕES

Os *p-t*-butilcalix[*n*]arenos podem ser desbutilados³⁰ com rendimentos entre 50 e 90 % através de transbutilação com AlCl₃ e fenol ou tolueno, liberando a posição *para* para derivações.



Calixarenos exibem algumas reações típicas de fenóis, como eterificação, esterificação, sulfonação³¹ e nitração³². A acetilação e benzoilação do calix[4]areno em condições de Friedel-Crafts, usando os cloretos de ácido e AlCl₃, fornecem primeiro os ésteres, que podem sofrer rearranjo para os compostos acilados na posição *para*.

A esterificação completa de calix[4]arenos ocorre com rendimentos entre 70 a 90%. A conformação dos produtos depende do cloreto de ácido usado, do grupo "R" e do método usado (NaH ou AlCl₃)^{33,34}. Por exemplo, o aumento do volume de "R" dificulta a inversão conformacional; e na seqüência R' = H, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)₃, aumenta a proporção do conformêro "cone" no produto, em detrimento dos conformêros "cone parcial" e "1,3 alternado".



É possível a síntese³⁵ de mono, di, e triésteres de 3,5-dinitrobenzofila do *p-t*-butilcalix[4]areno, com rendimentos entre 50 e 95%, bem como a clivagem seletiva dos triésteres para diésteres ou monoéster utilizando bases imidazólicas como catalisadores. Nestas reações, evidenciou-se que é necessária a presença de uma hidroxila fenólica livre para que ocorra a catálise. A ordem de reação em relação ao imidazol é 2,7, o que leva a crer que haja algum mecanismo complexo de transferência de prótons.

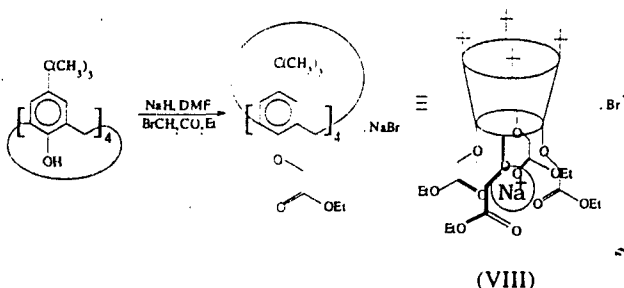
Na eterificação do *p-t*-butilcalix[4]areno podem ser feitas algumas generalizações³⁶:

1. a mobilidade conformacional do produto tetraalquilado é suprimida por radicais propila;
2. com etila, a mudança de conformação ocorre apenas a altas temperaturas;
3. com metila, o produto mais estável apresenta a conformação "cone parcial", no qual a repulsão entre os radicais *t*-butila está minimizada;
4. o controle cinético produz as configurações "cone" e "cone parcial" (aproximadamente 1:1).

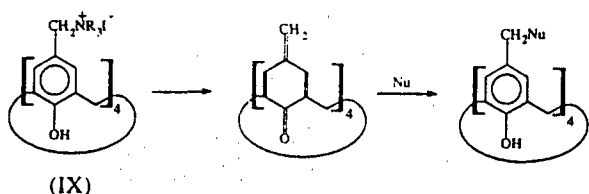
Foram desenvolvidas metodologias para a eterificação parcial de calix[4]arenos³⁷, obtendo todos os isômeros possíveis. e para

calix[6]arenos³⁸ derivados mono, di, tri, tetra e pentametilados.

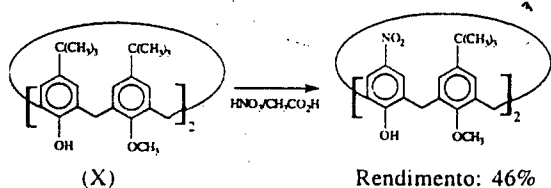
Um dos derivados de calixarenos de maior interesse foi sintetizado por Chang e Cho³⁹, que acoplado *p-t*-butilcalix[4]areno com bromoacetato de etila em presença de NaH em dimetilformamida obtiveram um calixareno com alta afinidade para sódio (VIII), isolando o produto na conformação "cone" e na forma de complexo com NaBr, com rendimento de 72%. O uso de Cs₂CO₃⁴⁰ como base fornece uma mistura com 73% do conformero "cone parcial" e 27% do conformero "cone"; devido ao tamanho do cézio, que força um dos grupos etoxi-carbonilmetóxi (CH₂CO₂Et) a passar para o outro lado da cavidade.



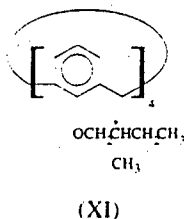
A reação de bases de Mannich^{41,42} (IX) com nucleófilos leva a uma série de calixarenos funcionalizados, nos quais Nu pode ser NH₂, N₃, CN⁻, CH(CO₂Et)₂ e CH(NO₂)CO₂Et; Gutsche propõe que a reação ocorra via intermediário quinometídico.



A ipso-nitração de calixarenos foi aplicada sobre diésteres (X)⁴³, diésteres e triésteres⁴⁴ do *p-t*-butilcalix[4]areno seletivamente nos anéis não substituídos. O *p-t*-butilcalix[4]areno não reage devido à pouca solubilidade no meio utilizado.

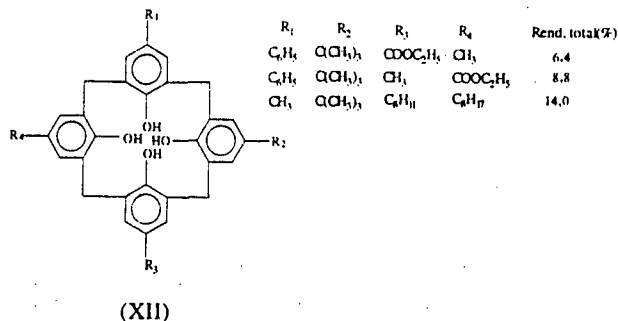


Calixarenos quirais podem ser obtidos acoplado radicais contendo centros assimétricos ou ligando radicais diferentes às unidades fenólicas. Shinkai e colaboradores⁴⁵ sintetizaram calixarenos com substituintes quirais nos grupos hidroxílicos (XI), que revelaram alta assimetria molecular.

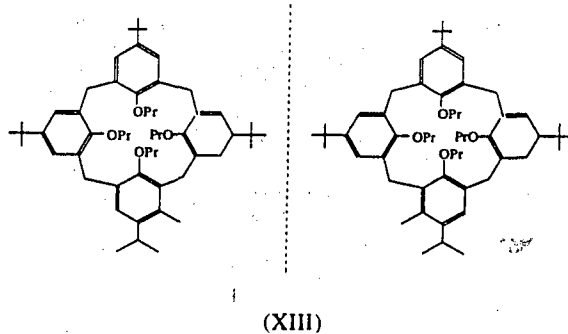


Derivados de L-aminoácidos foram acoplados ao *p-t*-butilcalix[4]areno⁴⁶, obtendo-se ésteres e éteres bis-substituídos, com vistas à simulação de propriedades enzimáticas.

Böhmer⁴⁷ obteve misturas racêmicas de calix[4]arenos assimétricos (XII), com quatro substituintes diferentes nos anéis benzênicos, através da condensação de fragmentos. Mas devido à mobilidade conformacional não foi possível resolver os racematos interconversíveis, sendo necessário fixar a conformação para proceder a resolução.



Outra possibilidade de obter quiralidade é a adição de grupos em meta à hidroxila em um ou dois anéis. Deste modo foi sintetizado⁴⁸ um calixareno assimétrico (XIII), e fixando-se a conformação "cone" por O-propilação com Ba(OH)₂ e NaH, pôde-se resolver os enantiômeros por HPLC.



COMPLEXAÇÃO COM MOLÉCULAS NEUTRAS

A capacidade de calixarenos formarem compostos de inclusão foi observada pela primeira vez em 1979, quando foi determinada por raio-X a estrutura do composto com tolueno⁴⁹.

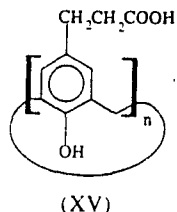
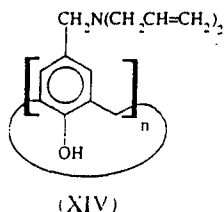
Calixarenos e ciclodextrinas apresentam aproximadamente o mesmo perfil: uma parte apolar, no calixareno representada pelos anéis benzênicos e outra polar, representada pelas hidroxilas fenólicas. Trabalhos comparando β-ciclodextrina com calix[4]arenos iônicos⁵⁰ indicaram que a hidrofobicidade da cavidade destes em água é maior, e que a seletividade na inclusão é bastante afetada pela carga sobre a cavidade.

Derivados de calix[n]arenos formam compostos de inclusão com naftaleno, fenantreno, pireno e outros hidrocarbonetos aromáticos em água⁵¹. Para os calixarenos básicos (XIV) e ácidos (XV), os valores das constantes de associação e, conseqüentemente, a seletividade dependem mais do tamanho da cavidade do que da funcionalidade. Por exemplo, o naftaleno é incluído por (XIV) e por (XV) com n > 4, o fenantreno com n > 5 e o pireno com n > 7.

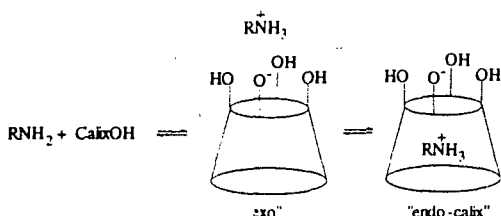
Estas observações permitiram avaliar a dimensão da cavidade dos calix[n]arenos. Medidas com modelos moleculares do tipo CPK concordaram com aqueles inferidos pelas medidas de

complexação, e forneceram as seguintes dimensões aproximadas para o diâmetro do anel hidroxílico dos calixarenos.

calix[4]areno: 1,9 Å calix[7]areno: 8,6 Å
calix[5]areno: 6,2 Å calix[8]areno: 11,7 Å
calix[6]areno: 7,6 Å



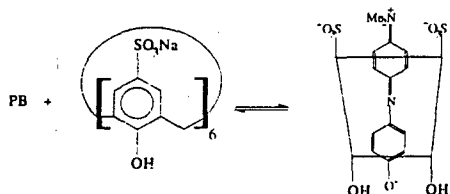
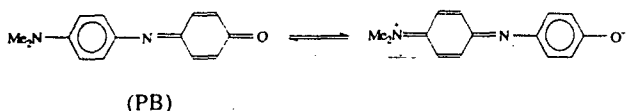
Os calixarenos se associam com aminas^{52, 53} em um processo que pode envolver duas etapas: transferência de próton do calixareno para a amina seguida da rotação dos grupos fenila formando o complexo endo-cálix.



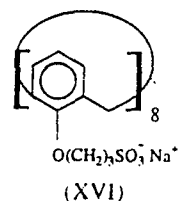
Esquema 4. Complexação de aminas por calix[4]arenos.

A formação do complexo provoca variação nos valores de deslocamento químico e diminuição nos tempos de relaxação dos prótons da amina e do calixareno. A distinção entre complexos endo e exo-cálix pode ser feita através de experimentos de efeito Overhauser nuclear, observando-se as interações através do espaço entre os prótons da amina e do calixareno.

Calixarenos podem complexar com fenóis⁵⁴, por exemplo, com a adição de calix[6]arenos-*p*-sulfonatos à água, o máximo de absorção da 4-[[4-(dimetilamino)fenil]imino]-2,5-ciclodieno-1-ona, "Phenol Blue (PB)"- desloca-se de 668 para 685nm, indicando que o ambiente onde o substrato se encontra complexado é mais polar que a água.

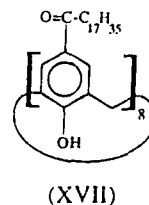


O fulereno C₆₀ foi extraído de tolueno para solução aquosa através da complexação com o calix[8]areno-*p*-sulfonato de sódio⁵⁵ (XVI), não ocorrendo extração de C₇₀. Também foi desenvolvido um método de purificação com o qual foi obtido fulereno na ordem de gramas com grau de pureza de 99,8% em peso através de precipitação fracionada com *p*-*t*-butilcalix[8]areno⁵⁶.



Membranas líquidas que transportam seletivamente moléculas orgânicas, como uréia⁵⁷ e íons guanidínio⁵⁸, mimetizando membranas celulares, têm sido construídas tendo como base a formação de compostos de inclusão com calixarenos.

Calix[8]arenos contendo grupos acila de cadeia longa (XVII) atuam como geleificadores de líquidos orgânicos⁵⁹, como tolueno, tetracloreto de carbono, hexano, isopropanol, entre outros, com transição sol-gel reversível, devido a afinidade moderada entre o calixareno e o solvente.

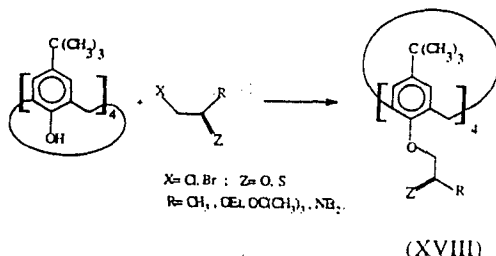


COMPLEXAÇÃO COM METAIS

As propriedades complexantes de calixarenos com metais podem ser comparadas com as de antibióticos cíclicos naturais que contêm sítios de complexação com ésteres carboxílicos, uma vez que ésteres de calixarenos podem "esconder" o íon metálico em seu interior, revelando ao meio a sua "face" lipofílica.

Comparando as propriedades complexantes de etóxi-carbonil-metano-*p*-*t*-butilcalix[6] e [8]arenos (XVIII, Z=O, R=OEt) e etóxi-etano-*p*-*t*-butilcalix[6] e [8]arenos⁶⁰ sobre picratos de metais alcalino e alcalinos-terrosos, observa-se uma eficiência muito maior nos primeiros, que apresentam grupos éster do que naqueles com grupos éteres. Dentro de uma mesma classe de derivados, há uma correlação entre o tamanho da cavidade e o tamanho do cátion.

McKervey e colaboradores avaliaram uma série de derivados funcionalizados nos grupos hidroxílicos (XVIII): ésteres, cetonas⁶¹, amidas e sulfenamidas⁶², observando que ésteres e cetonas de calix[4]arenos mostram seletividade para íons Na⁺, enquanto que os derivados de calix[6] e [8]arenos são seletivos para íons Cs⁺. Os ionóforos com átomos de N e S extraem metais de transição, com clara seletividade para prata, o que motivou a construção de eletrodos seletivos⁶³.



A alta seletividade para sódio exibida por alguns ionóforos motivou a construção de eletrodos específicos para sódio⁶⁴, com baixa sensibilidade à potássio: utilizando-se (XVIII):

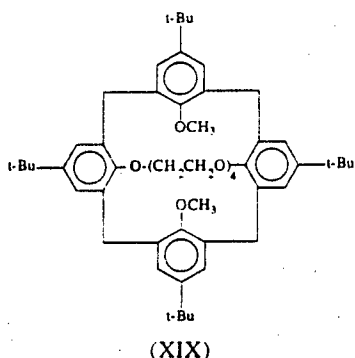
Z=O; R= OC(CH₃)₃), posteriormente aplicados com sucesso na determinação de Na⁺ em plasma humano.

Puddephatt e colaboradores⁶⁵ estudaram a complexação de íons Ag⁺ por O-alkilcalix[4]arenos e constataram a inclusão dos íons dentro da cavidade devido a interações cátion-elétrons π e adoção da conformação "cone parcial" pelos calixarenos.

Reações de calix[4]arenos com ditossilatos de oligômeros de etileno-glicol⁶⁶, levam a éteres cíclicos como (XIX), que apresentam seletividade para K⁺ (tabela 3), ocorrendo grandes modificações estruturais entre o produto livre e o complexo.

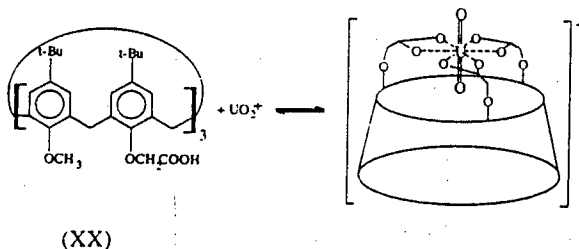
Tabela 3. Constantes de associação (K_{ass}) e variação de energia livre para complexação de metais alcalinos e (XV) em CDCl₃ a 20°C.

	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺
K _{ass} (M ⁻¹)	1,1.10 ⁵	3,0.10 ⁸	1,1.10 ⁸	4,7.10 ⁵
-ΔG ⁰ (kcal.mol ⁻¹)	6,7	11,4	10,8	7,6



Também são relatados complexos de calixarenos com lantanídeos e actinídeos; por exemplo, o *p*-*t*-butilcalix[8]areno forma complexos homo e heteronucleares⁶⁷, com seletividade pelos íons dos elementos situados no centro da tabela dos lantanídeos.

A utilização do conceito de pré-organização, com o direcionamento dos ligantes para os sítios de ligação do metal em carboximetilcalix[6]arenos como (XX), proporcionou alta seletividade na extração de UO₂⁺, possibilitando sua utilização na recuperação de urânio⁶⁸, com constantes de associação da ordem de 10¹⁸ M⁻¹.

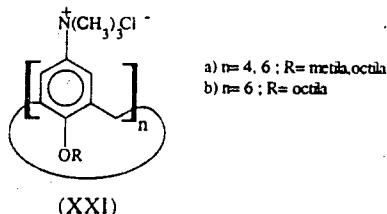


A seletividade com metais motivou a síntese de um calix[4]areno que pudesse responder, por fluorimetria, à presença de íons, através da adição de duas unidades de pireno⁶⁹ ou 9-antraceno⁷⁰ na parte fenólica. Observou-se que o produto também responde à polaridade do meio.

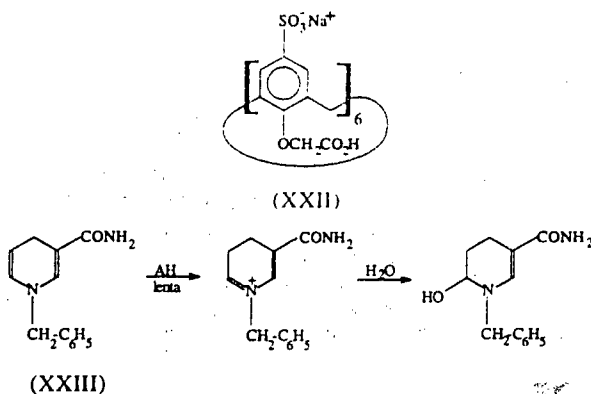
CATÁLISE

Observou-se perfil de saturação pelo substrato tipo Michaelis-Menten na hidrólise básica do dodecanoato de *p*-nitrofenila utilizando como catalisadores éteres de trimetilamônio calix

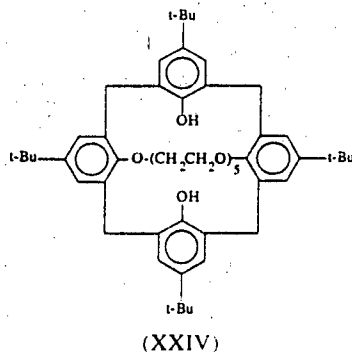
[*n*]arenos⁷¹ (XXIa) (*n*= 4 e 6). Nesta reação ocorre a inclusão do substrato e subsequente catálise, com constante de velocidade cerca de 10 vezes maior para (*n*=6) que nas reações catalisadas por alquil amônios de cadeia longa. Comportamento semelhante ocorre em hidrólises de ésteres de fosfato⁷², em presença de calixarenos catiônicos tipo (XXIb).



Calixarenos solúveis em água, como o carboximetil-*p*-sulfonatocalix[6]areno de sódio (XXII), e o *p*-sulfonatocalix[6]areno de sódio catalisaram a hidrólise da 1-benzil-1,4-diidronicotinamida⁷³ (XXIII), com velocidades observadas 24 e 42 vezes maiores, respectivamente, do que em presença de 6,0x10⁻³ M de dodecilsulfato de sódio (DSS). A catálise ocorre devido à transferência do próton pelo grupo ácido à dupla entre C5-C6, e estabilização da carga positiva formada pelo sulfonato.



Ungaro e colaboradores⁷⁴ observaram comportamento de transacilase em derivados "calix-coroa" (XXIV), com cloreto de bário atuando como cofator na metanólise do acetato de *p*-nitrofenila. Foi proposto que o bário assiste a ionização das hidroxilas fenólicas do calixareno, o que resulta em um aumento de nucleofilicidade e formação do intermediário acetilado, ocorrendo desse modo uma rápida liberação de *p*-nitrofenol. A continuidade da reação depende da metanólise do intermediário calix-acetilado formado.



Calixarenos também atuam como catalisadores na síntese de Williamson⁷⁵, formando éteres de fenil-benzila.

PERSPECTIVAS

A multiplicidade de formas de calixareno que podem ser obtidas, a diversidade de tamanhos de cavidades, e a sua seletividade na complexação de íons e moléculas neutras abrem um grande campo dentro da Química Supramolecular, já estruturada como disciplina.

Hoje existem várias possibilidades práticas de aplicações de calixarenos na indústria⁷⁶, por exemplo: 1) recuperação de céσιο; 2) recuperação de urânio; 3) agentes sequestrantes de metais; 4) eletrodos sensíveis a determinados íons; 5) agentes de transferência de fase; 6) aceleradores para adesivos instantâneos; 7) estabilizadores de polímeros; 8) separação de moléculas neutras; 9) catalisadores hidrolíticos; 10) filmes Langmuir-Blodgett e membranas.

Enfatizamos as possibilidades de calixarenos como receptores quirais, que juntamente com propriedades catalíticas abrem um novo campo com boas possibilidades.

REFERÊNCIAS

1. Para uma revisão mais aprofundada sobre o desenvolvimento da química dos calixarenos veja : Gutsche, C. D.; *Pure & Appl. Chem.* (1990), **62**, 485.
2. Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1981), **103**, 3782.
3. Ludwig, F. J.; Gibbes Bailie Jr. A.; *Anal. Chem.*, (1986), **58**, 2069.
4. Gutsche, D.; Iqbal, M.; *Org. Synth.* (1989), **68**, 234.
5. Gutsche, C. D., Dhawan, B., Chen, S.; *Makromol. Chem.* (1987), 921.
6. Gutsche, C. D.; Pagoria, P. F.; *J. Org. Chem.* (1985), **50**, 5795.
7. Asfari, Z.; Vicens, J.; *Tetrahedron Lett.* (1988), **29**, 2659.
8. Stewart, R., Gutsche, C. D.; *Org. Prep. Proced. Int.* (1993), **25**, 137; C.A. (1993), 233614y.
9. Asfari, Z.; Vicens, J.; *Makromol. Chem., Rapid Commun.* (1989), 181.
10. Hayes, B. T.; Hunter, R. F.; *J. Appl. Chem.* (1958), **8**, 743.
11. Happel, G.; Mathiasch, B.; Kämmerer, H.; *Makromol. Chem.* (1975), **176**, 3317.
12. Kämmerer, H.; Happel, G.; Böhmer, V.; Rathay, D.; *Monatsh. Chem.* (1978), **109**, 767.
13. Böhmer, V.; Merkel, L.; Kunz, U.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1987), 896.
14. Asfari, Z.; Vicens, J.; *Tetrahedron Lett.* (1988), **29**, 2659.
15. Gansley, M. H. B. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; *Tetrahedron Lett.*, (1994), **35**, 7127.
16. Shinkai, S.; Mori, S.; Tsubaki, T.; Sone, T.; Manabe, O.; *Tetrahedron Lett.* (1984), **25**, 5315; Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Arimura, T.; Manabe, O.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1987), 2297.
17. Shinkai, S.; *Pure & Appl. Chem.*, (1986), **58**, 1523.
18. Arduini, A.; Pochini, A.; Reverberi, S.; Ungaro, R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1984), 981.
19. S. W. Keller, G. M. Schuster, Tobiasson, F. L.; *Polym. Mater. Sci. Eng.* (1987), **57**, 906.
20. Araki, K.; Iwamoto, K.; Shinkai, S.; Matsuda, T.; *Bull. Chem. Soc. Japan*; (1990), **63**, 3480.
21. Shinkai, S.; Araki, K.; Grootenhuis, P.; Reinhoudt, D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1991), 1883.
22. Megson, N.; *Österr. Chem. Z.* (1953), **54**, 317.
23. Cornforth, J.; Hart, P.; Nicholls, G.; Rees, R.; Stock, B.; *J. Pharmacol.* (1955), **10**, 73.
24. Gutsche, C. D.; Bauer, L. J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1985), **107**, 6052.
25. Andretti, G. D.; Pochini, A.; Ungaro, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* (1983), 1773.
26. Vanduyhoven, J. P. M.; Janssen R. G.; Verboom, W.; Franken, S. M.; Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Demendoza, J.; Nieto, P. M.; Prados, P.; Reinhoudt D. N.; *J. Amer. Chem. Soc.* (1994), **116**, 5814.
27. Gutsche, C. D.; Bauer, L. J.; *Tetrahedron Lett.* (1981), 4763.
28. Araki, K.; Akao, K.; Otsuka, H.; Nakashima, K.; Inokuchi, F.; Shinkai, S.; *Chem. Lett.* (1994), 1251.
29. Cunsolo, F.; Piatelli, M. N.; Neri, P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1994), **17**, 1917.
30. Gutsche, C. D.; Lin, L.; *Tetrahedron* (1986), **42**, 1633.
31. Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Arimura, T.; Manabe, O.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2297 (1987).
32. No, K.; Noh, Y.; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1986), **7**, 442.
33. Iqbal, M.; Mangiafico, T.; Gutsche, C.; *Tetrahedron* (1987), **43**, 4917.
34. No, K. H.; Koo, H. J.; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1994), **15**, 483.
35. See, K.; Fronczek, F.; Watson, W.; Kashiab, R.; Gutsche, D.; *J. Org. Chem.* (1991), **56**, 7256.
36. Iwamoto, K.; Araki, K.; Shinkai, S.; *J. Org. Chem.* (1991), **56**, 4955.
37. Iwamoto, K.; Shinkai, S.; *Tetrahedron* (1991), **47**, 4325.
38. Verboom, W.; Rheinhoudt, D.; Casnati, A.; Frerika, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Pedro, M.; *Synthesis* (1993), 380.
39. Chang, S.; Cho, I.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* (1986), 211.
40. Iwamoto, K.; Shinkai, S.; *J. Org. Chem.* (1992), **57**, 7066.
41. Gutsche, D.; Iqbal, M.; Nam, K.; See, K.; Alam, I.; *Pure & Appl. Chem* (1988), **60**, 483.
42. Alam, I.; Sharma, S. K.; Gutsche, C. D.; *J. Org. Chem.* (1994), **59**, 3716.
43. Willem, V.; Durie, A.; Egberink, R.; Zouhair, A.; Rheinhoudt, D.; *J. Org. Chem.* (1992), **57**, 1313.
44. Nam, K. C.; Kim, D. S.; *Bull. Korean Chem. Soc.* (1994), **15**, 284.
45. Atsushi, I.; Nagasaki, T.; Shinkai, S.; *J. Phys. Org. Chem.* (1992), **5**, 699.
46. Nome, F.; Lazzarotto, M.; Nachtigall, F.; Resumos da XVII Reunião SBQ (1993).
47. Boehmer, V.; Marschollek, F.; Zetta, L.; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 3200.
48. Shinkai, S.; Arimura, R.; Kawabata, H.; Murakami, H.; Iwamoto, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1991), 2429.
49. Andretti, G.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979), 1005.
50. Arimura, T.; Nagasaki, T.; Shinkai, S.; Natuda, T.; *J. Org. Chem.* (1989), **54**, 3766.
51. Gutsche, D.; Alam, I.; *Tetrahedron* (1988), **15**, 4689.
52. Gutsche, D.; Iqbal, M.; Alam, I.; *J. Am. Chem. Soc.* (1987), **109**, 4314.
53. De Namor, A.; Blackett, P.; Garrido Pardo, M.; Tanaka, D.; Velarde, F.; Sirrey, G.; Cabaleiro, M.; *Pure & Appl. Chem.* (1993), **65**, 415.
54. Shinkai, S.; *Pure & Appl. Chem.* (1986), **58**, 1523.
55. Williams, R.; Verhoeven, J.; *Recl. Trav. Chim. Pays. Bas.* (1992), **111**, 531; C.A. (1993), **118**, 212639v.
56. Suzuki, T.; Nakashima, K.; Shinkai, S.; *Chem. Lett* (1994), 699.
57. Van Stracten-Nijenhuis, W.; Van Doorn, A.; Reichwein, A.; De Jorg, F.; Reinhoudt, D.; *J. Org. Chem.* (1993), **58**, 2265.
58. Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Van Stracten-Nijenhuis, W.; De Jorg, F.; Reinhoudt, D.; *Isr. J. Chem.* (1992), **32**, 79; C.A. (1993), **118**, 233593r.
59. Aoki, M.; Nakashima, K.; Kawabata, H.; Tsutsumi, S.; Shinkai, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1993), 347.
60. Chang, S.; Cho, I.; *Chem. Lett.* (1988), 477.
61. Arnaud-Neu, F.; Collins, E.; Deasy, M.; Ferguson, G.; Harris, S.; Daitner, B.; Lough, A.; McKervey, A.; Marques,

- E.; Ruhl, B.; Schwing-Weill, M.; Seward, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1989), **111**, 8681.
62. Lynch, B.; Ryan, M.; Creaven, B.; Barrett, G.; McKervey, A.; Harris, S.; *Anal. Proc.* (1993), **30**, 150.
63. O'Connor, K.; Svehla, G.; Harris, S.; McKervey, M.; *Anal. Proc.* (1993), **30**, 137.
64. Shibuton, Y.; Yakabe, K.; Shono, T.; Yamashaji, Y.; Tamoka, M.; *Annual Sci.* (1991), **7**, 1671.
65. Xu, W.; Puddephatt, R.; Muir, K.; Torabi, A.; *Organometallics* (1994), **13**, 3054.
66. Ghidini, E.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Harkema, S.; El-Fadl, A.; Reinhoudt, D.; *J. Am. Chem. Soc.* (1990), **112**, 6979.
67. Bungli, J.; Froidevaux, P.; Harrowfield, J.; *Inorg. Chem.* (1993), **32**, 3306.
68. Araki, K.; Hashimoto, N.; Norifumi, O.; Ostuka, H.; Nagasaki, T.; Shinkai, S.; *Chem. Lett.* (1993), 829.
69. Aoki, I.; Kawabata, H.; Nakashima, K.; Shinkai, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1991), 1771.
70. Perez-Jimenes, C.; Harris, S.; Diamond, D.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1993), 480.
71. Shinkai, S.; Shirahomo, Y.; Tsubaki, T.; Manabe, O.; *J. Am. Chem. Soc.* (1989), **111**, 5477.
72. Shinkai, S.; Tsubaki, T.; Manabe, O.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1989), 1859.
73. Shinkai, S.; Mori, S.; Koreishi, J.; Tsubaki, T.; Manabe, O.; *J. Am. Chem. Soc.* (1986), **108**, 2409.
74. Cacciapaglia, R.; Casnati, A.; Mandolini, L.; Ungaro, R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1992), **114**, 10956.
75. Tariguchi, H.; Namura, E.; *Jpn. Kokai, Tokkyo Koho JP 0253, 74* [9053,748]; *C.A.* (1990), **113**, 77332.
76. Perrin, R.; Lamartine, R.; Perrin, M.; *Pure & Appl. Chem.* (1993), **65**, 1549.