

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.

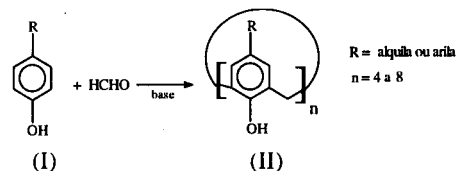
SÍNTESE DE CALIXARENOS

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*]areno (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%.

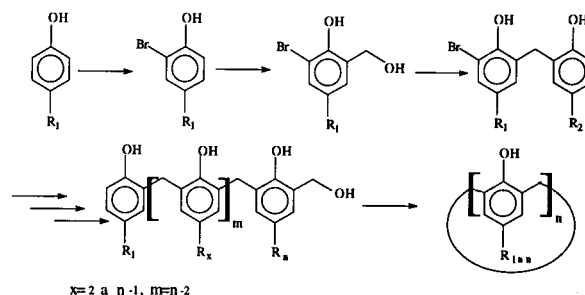
Gutsche⁵ estudou a condensação do *p*-*t*-butilfenol com formaldeído em meio básico, e observou que: a) o *p*-*t*-butilcalix[8]areno é o produto de controle cinético; b) o *p*-*t*-butilcalix[6]areno é o produto de controle templário, usando RbOH² ou KOH⁵ como base, ao invés de NaOH; c) o *p*-*t*-butilcalix[4]areno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

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]areno⁹ foram obtidos condensando *p*-cresol e *p*-etilfenol com formaldeído em decalina na presença de KOH.

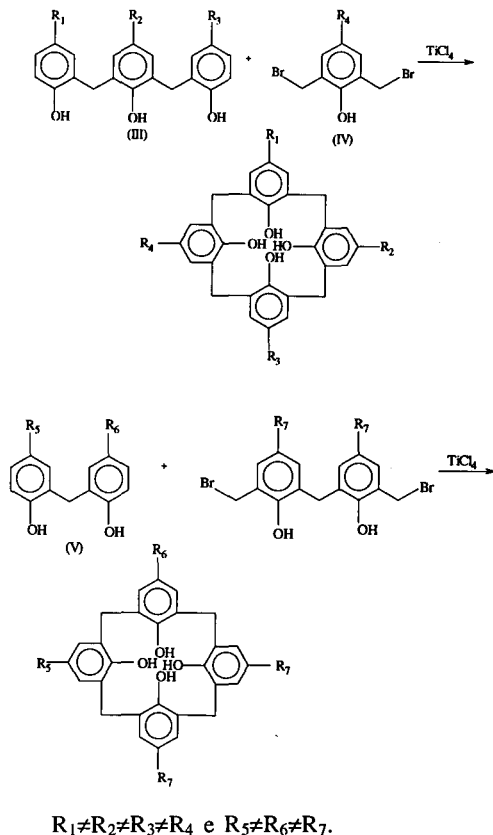
A síntese seqüencial de calixarenos^{10,11,12} (esquema 1) desempenhou o papel de comprovação da estrutura molecular de calixarenos, no entanto foi abandonada como rota sintética pelo grande número de etapas envolvidas: 10, 12, 14,... etapas para calixarenos com 4, 5, 6,... unidades fenólicas.



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-hidroxibenzil-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

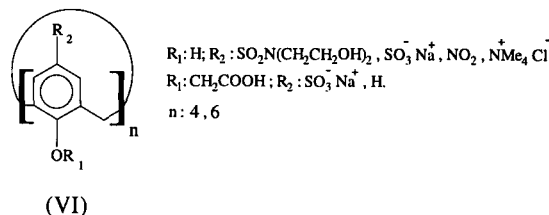
Ponto de fusão

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 sulfonamida-calixarenos¹⁵, nitro-calixarenos, sulfonato-calixarenos¹⁶, amônio-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 fraca 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.

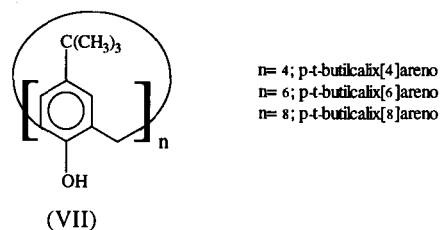
O assinalamento estrutural de derivados de calixarenos é feito com base nos sinais de ¹H dos prótons metilênicos, entre δ 3 e 5ppm, que apresentam padrões diferentes para cada conformero. Os padrões para calix[4]arenos tetrassubstituídos são mostrados na tabela 1.

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 dubletos
cone parcial	dois pares de dubletos
alternado 1,2	um singlete e dois dubletos
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 picrato (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, $R_1 = \text{H}$) com $R_2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $R_2 = \text{NO}_2$ ²¹ 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.

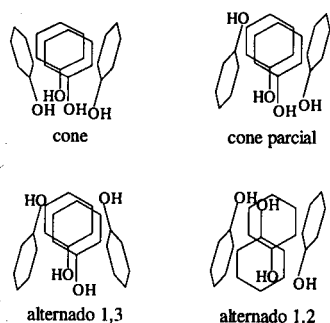
composto	pKa determinado por		
	NP	DNP	P
<i>p-t</i> -butilcalix[4]areno	a)	a)	4,11
<i>p-t</i> -butilcalix[6]areno	a)	a)	3,62
<i>p-t</i> -butilcalix[8]areno	a)	a)	4,05
éter monometílico do <i>p-t</i> -butilcalix[4]areno	6,95	7,10	3,98
éter dimetílico do <i>p-t</i> -butilcalix[4]areno	12,2	b)	b)
éter trimetílico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

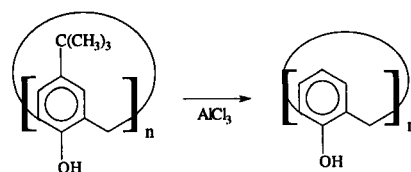
Os conformêros são interconvertíveis em solução pela passagem dos grupos OH por dentro da cavidade. Em solventes²⁴ orgânicos e no estado sólido²⁵ a conformação preferida é a "cone" devido às fortes pontes de hidrogênio intramoleculares, que comunicam certa rigidez à estrutura. Acetona, acetonitrila e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

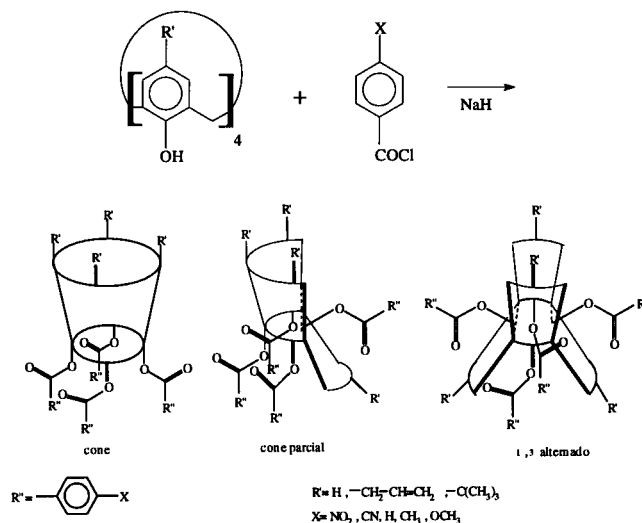
Os *p-t*-butilcalix[*n*]arenos podem ser desbutilados³⁰ com rendimentos entre 50 e 90 % através de transbutilação com AlCl₃ e fenol ou tolueno, liberando a posição *para* para derivações.



n = 4, 6 e 8

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-dinitrobenzoíla 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.

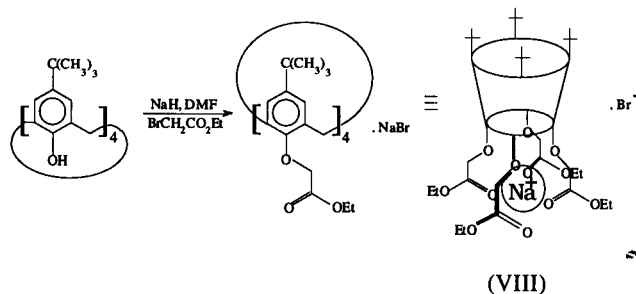
Na eterificação do *p-t*-butilcalix[4]areno podem ser feitas algumas generalizações³⁶:

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).

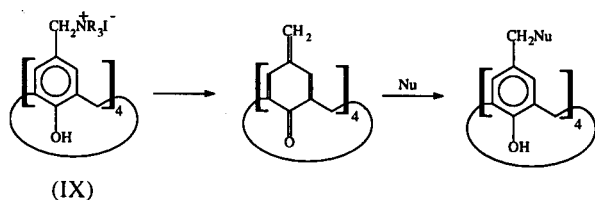
Foram desenvolvidas metodologias para a eterificação parcial de calix[4]arenos³⁷, obtendo todos os isômeros possíveis, e para

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

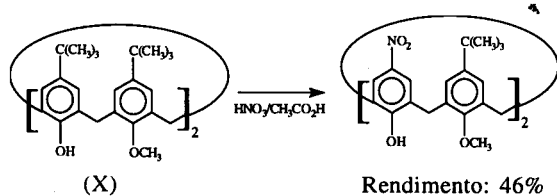
Um dos derivados de calixarenos de maior interesse foi sintetizado por Chang e Cho³⁹, que acoplado *p-t*-butilcalix[4]areno com bromoacetato de etila em presença de NaH em dimetilformamida obtiveram um calixareno com alta afinidade para sódio (VIII), isolando o produto na conformação "cone" e na forma 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 céso, que força um dos grupos etoxi-carbonilmetóxi (CH₂CO₂Et) a passar para o outro lado da cavidade.



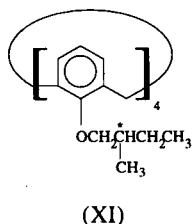
A reação de bases de Mannich^{41,42} (IX) com nucleófilos leva a uma série de calixarenos funcionalizados, nos quais Nu pode ser NH₂⁻, N₃⁻, CN⁻, CH(CO₂Et)₂ e CH(NO₂)CO₂Et; Gutsche propõe que a reação ocorra via intermediário quinometídico.



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.

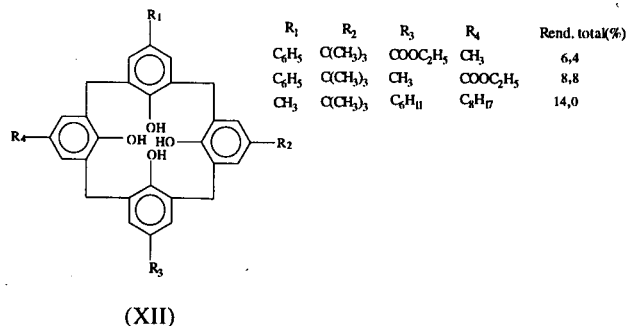


Calixarenos quirais podem ser obtidos acoplado radicais contendo centros assimétricos ou ligando radicais diferentes às unidades fenólicas. Shinkai e colaboradores⁴⁵ sintetizaram calixarenos com substituintes quirais nos grupos hidroxílicos (XI), que revelaram alta assimetria molecular.

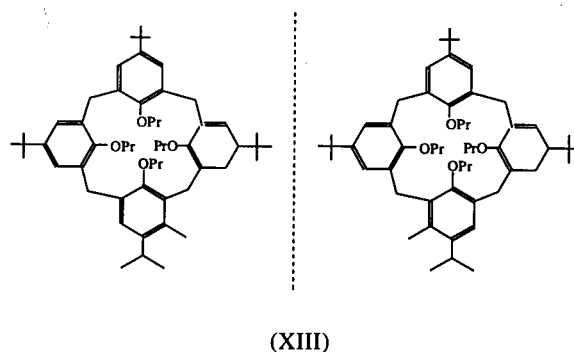


Derivados de L-aminoácidos foram acoplados ao *p-t*-butilcalix[4]areno⁴⁶, obtendo-se ésteres e éteres bis-substituídos, com vistas à simulação de propriedades enzimáticas.

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.

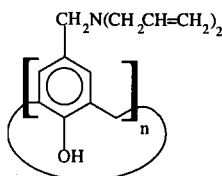
Calixarenos e ciclodextrinas apresentam aproximadamente o mesmo perfil: uma parte apolar, no calixareno representada pelos anéis benzênicos e outra polar, representada pelas hidroxilas fenólicas. Trabalhos comparando β-ciclodextrina com calix[4]arenos iônicos⁵⁰ indicaram que a hidrofobicidade da cavidade 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, consequentemente, 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.

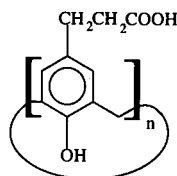
Estas observações permitiram avaliar a dimensão da cavidade dos calix[n]arenos. Medidas com modelos moleculares do tipo CPK concordaram com aqueles inferidos pelas medidas de

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

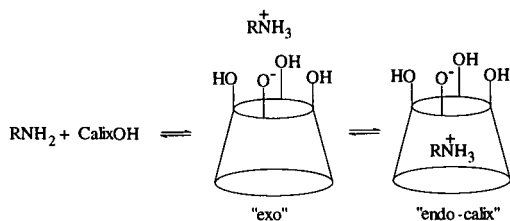


(XIV)



(XV)

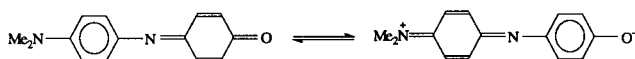
Os calixarenos se associam com aminas^{52, 53} em um processo que pode envolver duas etapas: transferência de próton do calixareno para a amina seguida da rotação dos grupos fenila formando o complexo endo-cálix.



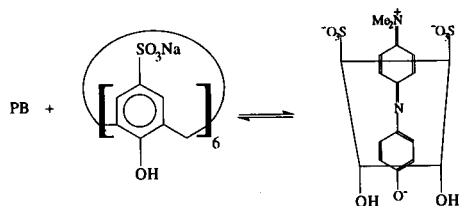
Esquema 4. Complexação de aminas por calix[4]arenos.

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.

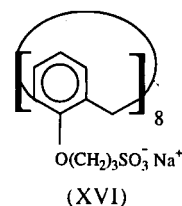
Calixarenos podem complexar com fenóis⁵⁴, por exemplo, com a adição de calix[6]arenos-*p*-sulfonatos à água, o máximo de absorção da 4-[[4-(dimetilamino)fenil]imino]-2,5-ciclodienil-ona, "Phenol Blue (PB)"- desloca-se de 668 para 685nm, indicando que o ambiente onde o substrato se encontra complexado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



(PB)



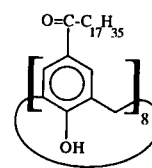
O fullereno C₆₀ foi extraído de tolueno para solução aquosa através da complexação com o calix[8]areno-*p*-sulfonato de sódio⁵⁵ (XVI), não ocorrendo extração de C₇₀. Também foi desenvolvido um método de purificação com o qual foi obtido fullereno na ordem de gramas com grau de pureza de 99,8% em peso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



(XVI)

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.



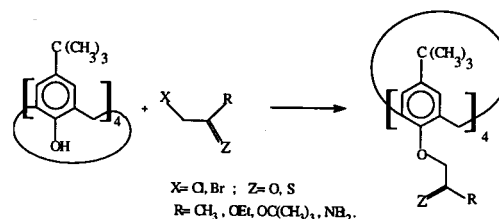
(XVII)

COMPLEXAÇÃO COM METAIS

As propriedades complexantes de calixarenos com metais podem ser comparadas com as de antibióticos cíclicos naturais que contem 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.



(XVIII)

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):

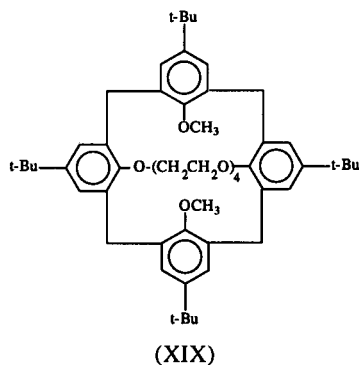
Z=O; R= OC(CH₃)₃), posteriormente aplicados com sucesso na determinação de Na⁺ em plasma humano.

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 ditosilatos 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.

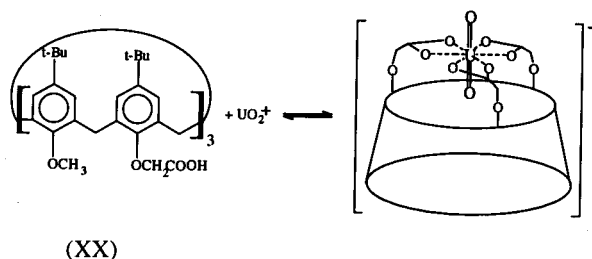
Tabela 3. Constantes de associação (K_{ass}) e variação de energia livre para complexação de metais alcalinos e (XV) em CDCl₃ a 20°C.

	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 ^o (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 UO₂²⁺, possibilitando sua utilização na recuperação de urânio⁶⁸, com constantes de associação da ordem de 10¹⁸ M⁻¹.

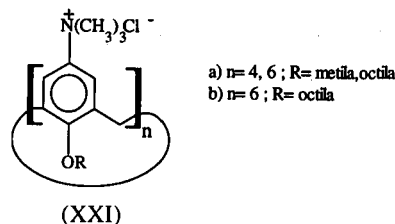


A seletividade com metais motivou a síntese de um calix[4]areno que pudesse responder, por fluorimetria, à presença de íons, através da adição de duas unidades de pireno⁶⁹ ou 9-antraceno⁷⁰ na parte fenólica. Observou-se que o produto também responde à polaridade do meio.

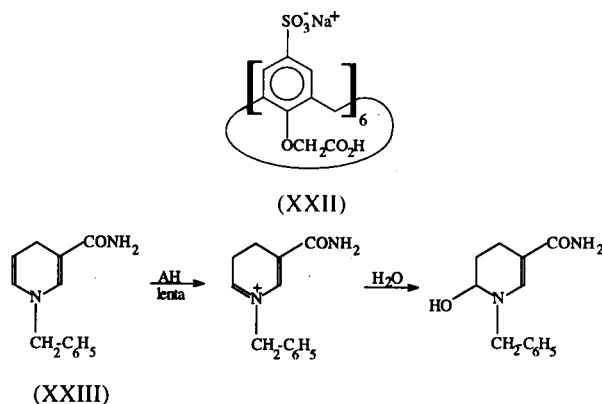
CATÁLISE

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

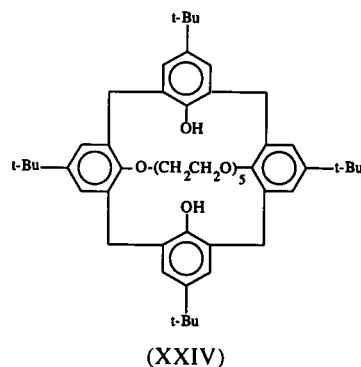
[*n*]arenos⁷¹ (XXIa) (*n*= 4 e 6). Nesta reação ocorre a inclusão do substrato e subsequente catálise, com constante de velocidade cerca de 10 vezes maior para (*n*=6) que nas reações catalisadas por alquil amônios de cadeia longa. Comportamento semelhante ocorre em hidrólises de ésteres de fosfato⁷², 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 céso; 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. Gansey, 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. I* (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. I*, 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.; Reinhoudt, 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 I* (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.; Reinhoudt, 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. I* (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.; Tsutusui, 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. I* (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, Tokyo Koho JP 0253, 74* [9053,748]; *C.A.* (1990), **113**, 77332.
76. Perrin, R.; Lamartine, R.; Perrin, M.; *Pure & Appl. Chem.* (1993), **65**, 1549.