

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Programa de Pós-Graduação em Química

RAFAELA DA SILVA BECHARA SOARES

**ESTUDO E OTIMIZAÇÃO DE METODOLOGIA DE
SÍNTESE DE CUCURBITURILAS VISANDO
PROCESSOS ECONOMICAMENTE VIÁVEIS**

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

01/02/2021

RAFAELA DA SILVA BECHARA SOARES

**ESTUDO E OTIMIZAÇÃO DE METODOLOGIA DE
SÍNTESE DE CUCURBITURILAS VISANDO
PROCESSOS ECONOMICAMENTE VIÁVEIS**

*Dissertação apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Ciências (Química).*

Orientador: Prof. Dr. Koiti Araki

São Paulo
2021

Autorizo a reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

S676e Soares, Rafaela da Silva Bechara
Estudo e otimização de metodologia de síntese de cucurbiturilas visando processos economicamente viáveis / Rafaela da Silva Bechara Soares. - São Paulo, 2021.
104 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Araki, Koiti

1. Cucurbiturilas. 2. Glicolurila. 3. Química supramolecular. 4. Otimização de processos. I. T. II. Araki, Koiti , orientador.

Aos meus pais, os maiores amores da minha vida e a quem dedico todas minhas vitórias, pois sem eles, vitória alguma conseguiria.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. Koiti Araki, pelo profissionalismo e respeito durante este processo. Agradeço por fazer parte da minha história, por me mostrar como evoluir como cientista e por me ensinar tanto, seja no âmbito científico quanto pessoal. Agradeço principalmente pela amizade e por sempre me ouvir e aconselhar sobre a vida.

Aos meus pais, Marcos Bechara Soares e Mariana Francisca da Silva, por todo apoio e amor incondicional que sempre me deram durante minha vida. Agradeço por serem pilares primordiais para todas as minhas conquistas.

Ao meu irmão, Roberto Bechara da Silva Soares, por ser um companheiro de vida inigualável, sempre se preocupando e garantindo o meu bem-estar dentro das escolhas de vida que eu faço.

Aos meus amigos e familiares que estiveram ao meu lado durante essa jornada, dando apoio emocional para que esse momento se realizasse.

Ao Professor Grégoire J.F. Demets por todo ensinamento, paciência e disponibilidade que foram essenciais para a condução desse trabalho.

A Lilian R. R. Souza, por toda a troca de conhecimentos no que diz respeito as sínteses da glicolurila e cucurbiturilas. Agradeço a ela e ao Murilo M. Bertolucci pelos ensaios extras que conduziram para que pudéssemos concluir a discussão sobre a síntese da glicolurila.

Ao Professor Abel de Oliveira que foi um excelente formador no que diz respeito a análise estatística e quimiometria. Agradeço também pela amizade construída, por todos os conselhos e conversas sobre a vida.

Aos técnicos de laboratório do IQ-USP, em especial ao Alceu que sempre foi muito solícito e me ajudou grandemente durante toda minha jornada neste grupo de pesquisa.

Ao Bill N. Safadi e Geovanne Lemos que foram pessoas chaves desde o começo até a finalização do meu projeto. Em especial, agradeço por me ensinarem a utilizar os equipamentos, por conduzirem experimentos quando eu não podia, e pelas valiosas discussões e correções nesta dissertação.

Ao Fernando Menegatti por toda amizade e incontáveis conselhos durante toda minha jornada na USP.

Aos amigos(as) e colegas do Laboratório de Química Supramolecular e Nanotecnologia por toda amizade, cafés em conjunto e discussões sobre química e outras coisas menos importantes.

Aos funcionários da SPG pela ajuda, em especial ao Milton Oliveira.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo apoio financeiro.

“Todos os modelos estão errados, mas alguns são úteis.”

George Box

RESUMO

Soares, R.S.B. **Estudo e otimização de metodologia de síntese de cucurbiturilas visando processos economicamente viáveis.** 2021. 104 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo; São Paulo.

As cucurbiturilas são compostos macrocíclicos de cavidade hidrofóbica e estrutura simétrica, o que permite a acomodação de espécies variadas para a formação de compostos de inclusão (caviplxos) e/ou bloco de montagem sintético de estruturas supramoleculares. Essas moléculas também servem como plataformas para funcionalização e demonstram propriedades notavelmente importantes para a química supramolecular e de *host-guest*, que são o forte encapsulamento das moléculas hóspedes e boa seletividade. Por essa razão, são objeto de estudo para diversas aplicações, tanto na academia, quanto na indústria. No entanto, sua rota sintética e processos de purificação são demasiadamente complicados, o que faz aumentar grandemente seu preço final. Esse fator limita os estudos em grande escala dessas moléculas, pois elas ainda são umas das moléculas supramoleculares mais caras disponíveis no mercado comparativamente a outros macrociclos comuns. Portanto, esse trabalho buscou novas metodologias reacionais e de purificação dessas moléculas com o intuito de diminuir o custo de produção, e, portanto, torná-las mais atrativas sob ponto de vista econômico. Para isso, utilizou-se quimiometria para a otimização da reação de síntese do precursor das cucurbiturilas, a glicolurila, onde foi possível maximizar o rendimento da reação ao estudar parâmetros simples de síntese, como tempo reacional e temperatura. Além disso, desenvolveu-se uma rota de purificação das cucurbiturilas mais simples e promissora onde se utiliza apenas solventes comuns como acetona e água.

PALAVRAS-CHAVE: Cucurbiturilas. Glicolurila. Química supramolecular. Otimização de processos.

ABSTRACT

Soares, R.S.B. **Study and optimization of cucurbituril synthesis methodology aiming economically viable processes.** 2021. 104 p. Masters Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo; São Paulo.

Cucurbiturils are macrocyclic compounds with a hydrophobic cavity and symmetrical structure, which allow the accommodation of many species for the formation of inclusion compounds and/or synthetic building-blocks for supramolecular structures. These molecules also serve as platforms for functionalization, as well as demonstrate important properties for supramolecular and host-guest chemistry associated with the strong encapsulation of guest molecules and good selectivity. Therefore, they are subject of study for several applications, both in academia and in industry. However, its synthetic route and purification processes are quite demanding, which significantly increases its final price. This factor limits the large-scale studies of these molecules, as they are still one of the most expensive supramolecular molecules available on the market compared to other common macrocycles. Therefore, this work sought new reaction and purification methodologies for these molecules to reduce its production cost, making them more attractive from the economic point of view. For this purpose, chemometrics was used to optimize the synthesis of the precursor of cucurbiturils, the glycoluril, in which it was possible to maximize the reaction yield by studying simple synthesis parameters, such as reaction time and temperature. In addition, a much simpler and promising route for purification of the cucurbiturils was developed by using only common solvents like acetone and water.

KEYWORDS: Cucurbiturils. Glycoluril. Supramolecular Chemistry. Processes optimization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas químicas das α -, β -, γ - ciclodextrinas (à direita), [18]coroa-6 (à esquerda, acima) e calix[4]areno (à esquerda, abaixo) (LAGONA et al., 2005).....	16
Figura 2: Publicações anuais encontradas por meio do site Web of Science, Clarivate Analytics, em 06 de janeiro de 2021, utilizando-se os termos de busca a) “supramolecular chemistry”, b) “cucurbituril*”, c) “cucurbituril* AND supramolecular chemistry”.....	17
Figura 3: a) Estrutura da unidade glicolurila e b) Estrutura da cucurbit[6]urila, CB[6] (ASSAF; NAU, 2015).	18
Figura 4: Esquema dos métodos de preparação das cucurbiturilas a partir da reação de glicolurila e formaldeído, baseada na figura original de Lee e colaboradores (LEE et al., 2003).....	20
Figura 5: Estruturas moleculares das CB[n], onde n = 5 a 8, obtidas por cristalografia de raio-X. Carbono: cinza, nitrogênio: azul, oxigênio: vermelho (LEE et al., 2003).....	21
Figura 6: Distribuição de potencial eletrostático nas moléculas de a) CB[7] e b) β -CD (LEE et al., 2003).	25
Figura 7: Esquema de formação do complexo entre CB[n] e a molécula hóspede.....	28
Figura 8: Exemplo de moléculas que podem ser encapsuladas, ou ligadas através dos átomos de oxigênio das carbonilas na região dos portais das cucurbit[n]urilas. Extraído de um dos trabalhos mais completos e pioneiros incluindo toda a família de cucurbiturilas (LEE et al., 2003).....	31
Figura 9: Estrutura do complexo hóspede-hospedeiro formado pelo cátion 1,4-xililenodiamônio e CB[6]. Figura extraída do trabalho de Assaf e Nau (ASSAF; NAU, 2015).	32
Figura 10: Condições de reação e rendimento obtido na síntese da glicolurila reportados por Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013).....	36
Figura 11: Reação de síntese das cucurbiturilas, CB[n] a partir da reação de glicolurila com formaldeído. Figura criada pelo autor baseada na metodologia de síntese de Bardelang e colaboradores (BARDELANG et al., 2007).....	43
Figura 12: Estrutura molecular da glicolurila	51
Figura 13: Espectro vibracional no infravermelho da glicolurila, em pastilha de KBr.	52
Figura 14: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) da glicolurila.	53
Figura 15: Curvas da análise termogravimétrica e análise térmica diferencial da glicolurila em atmosfera de N_2	54
Figura 16: Teste de Tukey-Kramer com nível de significância de 95% para as replicatas. ...	57
Figura 17: Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados com nível de significância de 0,1 para a otimização da reação de síntese da glicolurila utilizando o planejamento fatorial completo 2^3	59

Figura 18: Gráfico de dispersão entre o rendimento experimental e o rendimento ajustado calculado pela equação do modelo (eq. 4).....	61
Figura 19: Melhores condições encontradas para a maximização do rendimento da reação de síntese da glicolurila utilizando desenho fatorial completo 2^3 . Rendimento calculado a partir de ensaios em triplicata.....	62
Figura 20: Estrutura do P_4O_{10} (esquerda) e H_3PO_4 (direita).....	63
Figura 21: Mecanismo da reação de glioxal com ureia formando a glicolurila catalisada por ácido, conforme proposto por Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013).	64
Figura 22: Perfil de temperatura da reação de formação de glicolurila utilizando P_4O_{10} como catalisador (dados em azul) e perfil de temperatura da reação de formação de glicolurila utilizando H_3PO_4 com os reagentes pré-aquecidos a 37 °C (dados em laranja). Em ambos: apresenta-se a média de ensaios realizados em triplicata.	66
Figura 23: Fotos do glioxal puro e com impurezas utilizados nesse trabalho. À esquerda, reagente sem indício de degradação (glioxal 2, Sigma-Aldrich recém-aberto) e à direita, reagente com indício de degradação (glioxal 1, Dinâmica depois de 17 meses).	71
Figura 24: Estrutura molecular da CB[n], n=5-8.	73
Figura 25: Espectros infravermelho das cucurbiturilas: (a) CB8.I , (b) CB6.I , (c) CB8.II , (d) CBS.II , (e) CBSP.II	75
Figura 26: Curvas de análise termogravimétrica das cucurbiturilas: (a) CB8.I , (b) CB6.I , (c) CB8.II , (d) CBS.II , (e) CBSP.II	77
Figura 27: Espectro de 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) da cucurbiturila isoladas pelo 2° processo de purificação (CBSP.II). Recorte entre 4,0 a 5,8 ppm.	80
Figura 28: Espectro de 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) das cucurbiturilas recristalizadas pelo 1° processo de purificação (CB6.I.CRIS). Recorte na faixa de 4,0 a 5,8 ppm.	82
Figura 29: ESI-MS em modo positivo da CBS.II em ácido fórmico.....	85
Figura 30: ESI-MS em modo positivo da CBSP.II em ácido fórmico.	85
Figura 31: ESI-MS em modo positivo da CBSP.II em ácido fórmico. Recorte na faixa de 992 a 1039 m/z.	86
Figura 32: Foto de filme nanoporosos a base de cucurbiturilas sustentada em poliuretana gerado pela técnica de casting (amostra FCB).	88
Figura 33: Gráfico de probabilidade normal dos dados experimentais (à direita) e gráfico de resíduos versus valores calculados a partir da regressão linear do modelo (eq. 4) (à esquerda).	98
Figura 34: Espectro de 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) da cucurbiturila isoladas pelo 1° processo de purificação (CB6.I).	100
Figura 35: Espectro de 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) das cucurbiturilas tratadas pelo 2° processo de purificação (CBS.II).	101

Figura 36: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) das cucurbiturilas tratadas pelo 2º processo de purificação (CBS.II). Recorte entre 4,0 e 5,8 ppm.....	101
Figura 37: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) das cucurbiturilas tratadas pelo 2º processo de purificação (CBSP.II).	102
Figura 38: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) das cucurbiturilas recristalizadas pelo 1º processo de purificação (CB6.I.CRIS).....	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dimensões e volumes das principais cucurbit[n]urilas, ou seja, de n = 5 a 8 (LEE et al., 2003).....	22
Tabela 2: Principais propriedades físico-químicas das cucurbit[n]urilas, de n = 5 a 8 (LAGONA et al., 2005).....	23
Tabela 3: Planejamento quimiométrico fatorial completo utilizando 3 fatores e 2 níveis para a otimização da reação de síntese da glicolurila. Descrição detalhada: Fator 1: Temperatura: 25 °C e 80 °C. Fator 2: Tempo reacional: 30 min e 60 min. Fator 3: Catalisador: P ₄ O ₁₀ e H ₃ PO ₄	41
Tabela 4: Resultado de análise elementar da glicolurila.	53
Tabela 5: Resultados de rendimento obtidos através do planejamento de experimento fatorial completo 2 ³ para a otimização da reação de síntese da glicolurila.	56
Tabela 6: Efeito e valor-P para todos os termos do desenho experimental para o modelo completo (temperatura, tempo e catalisador).	58
Tabela 7: Efeito e valor-P para os termos do desenho experimento para o modelo otimizado (temperatura e catalisador).	58
Tabela 8: Sumário do Modelo extraído do Minitab.	60
Tabela 9: Resultados das médias dos rendimentos obtidos da replicata dos ensaios para o estudo do perfil de temperatura. Condições: 1h, sem aquecimento.	67
Tabela 10: Resultados das médias dos rendimentos obtidos na reação de glioxal com ureia realizada em triplicata a temperatura de ebulição (~100 °C) da mistura reacional por 30 min.	69
Tabela 11: Resultados de rendimento da reação de síntese da glicolurila em 10 min a temperatura ambiente ou controlando-se a temperatura, e utilizando P ₄ O ₁₀ como catalisador.	70
Tabela 12: Resultados de rendimento da reação de síntese da glicolurila utilizando o glioxal 2 – reagente sem indício de degradação (transparente e incolor) – em 10 ou 30 min, controlando-se a temperatura, e utilizando P ₄ O ₁₀ como catalisador.	72
Tabela 13: Principais picos m/z observados no espectro de massas das cucurbiturilas obtidas no 2º processo de purificação (amostra CBSP.II).	86
Tabela 14: Coeficientes codificados para o modelo (eq. 4) extraídos do Minitab.	97
Tabela 15: Análise de variância para o modelo (eq. 4) extraídos diretamente do Minitab. GL= graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados e QM = quadrados médios.....	97
Tabela 16: Rendimentos obtidos em 60 minutos a temperatura ambiente utilizando o P ₄ O ₁₀ e mimetizando o perfil exotérmico do último, mas utilizando H ₃ PO ₄ . Em ambos os casos foi utilizado o glioxal 1.	97

Tabela 17: Rendimentos obtidos para o estudo de otimização da síntese da glicolurila considerando diferentes condições reacionais.....	99
---	----

LISTA DE SIGLAS

CB[5]	cucurbit[5]urila, macrociclo com 5 monômeros de glicolurila
CB[6]	cucurbit[6]urila, macrociclo com 6 monômeros de glicolurila
CB[7]	cucurbit[7]urila, macrociclo com 7 monômeros de glicolurila
CB[8]	cucurbit[8]urila, macrociclo com 8 monômeros de glicolurila
CB[n]	Cucurbiturilas com n unidades de repetição de glicolurila
CB6.I	Cucurbiturilas solúveis no meio reacional sintetizadas em laboratório e purificadas pelo 1 ^o processo de purificação
CB6.I.CRIS	Cucurbiturilas solúveis no meio reacional sintetizadas em laboratório e recristalizadas pelo 1 ^o processo de purificação
CB8.I	Cucurbiturilas insolúveis no meio reacional sintetizadas em laboratório, e purificadas pelo 1 ^o processo de purificação
CB8.II	Cucurbiturilas insolúveis no meio reacional sintetizadas em laboratório, e purificadas pelo 2 ^o processo de purificação
CBS.II	Cucurbiturilas solúveis no meio reacional sintetizadas em laboratório
CBSP.II	Cucurbiturilas solúveis no meio reacional sintetizadas em laboratório, bem como posteriormente purificadas pelo 2 ^o processo de purificação
CD	Ciclodextrina
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DFT	Termo do inglês que significa <i>Density Functional Theory</i>
DOE	Termo do inglês que significa <i>Design of Experiments</i>
DTG	Análise térmica diferencial
ESI-MS	Espectrometria de massas - ionização por eletrospray ou eletropulverização
FCB	Filme nanoporos a base de cucurbiturilas gerados pelo método de <i>casting</i>
FISPQ	Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos
FTIR	Espectroscopia vibracional no infravermelho por transformada de Fourier
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TGA	Análise termogravimétrica
TMS	Tetrametilssilano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.....	14
1.2. CUCURBITURILAS.....	17
1.2.1. SÍNTESE E CONTEXTUALIZAÇÃO.....	17
1.2.2. PRINCIPAIS PROPRIEDADES.....	21
1.2.3. COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM AS CUCURBITURILAS E QUÍMICA DE COMPLEXOS DO TIPO HÓSPEDE-HOSPEDEIRO.....	26
1.2.4. APLICAÇÕES.....	32
1.2.5. DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO.....	34
1.3. GLICOLURILA, O PRECURSOR SINTÉTICO DAS CB[n].....	35
2. OBJETIVOS.....	37
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	38
3.1. REAGENTES.....	38
3.2. SÍNTESE DA GLICOLURILA.....	39
3.2.1. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE SÍNTESE DA GLICOLURILA.....	39
3.3. SÍNTESE DAS CUCURBITURILAS.....	42
3.3.1. ESTUDO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DAS CUCURBITURILAS.....	43
3.4. MATRIZ POLIMÉRICA.....	46
3.5. FILMES NANOPOROSOS.....	47
3.6. DESCRIÇÃO DOS EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	49
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
4.1. GLICOLURILA.....	51
4.1.1. CARACTERIZAÇÃO.....	51
4.1.2. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE SÍNTESE DA GLICOLURILA UTILIZANDO FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS.....	55
4.1.2.1. COMPARAÇÃO DAS RÉPLICAS.....	56
4.1.2.2. DETERMINAÇÃO DO MODELO.....	58
4.1.2.3. AVALIAÇÃO DOS CATALISADORES P ₄ O ₁₀ E H ₃ PO ₄	62
4.1.2.4. ESTUDO DO PERFIL DE TEMPERATURA DO MEIO REACIONAL UTILIZANDO P ₄ O ₁₀ COMO CATALISADOR.....	64
4.1.2.5. MAXIMIZAÇÃO DO RENDIMENTO EM FUNÇÃO DA TEMPERATURA.....	68
4.1.2.6. A TEMPERATURA É UM FATOR MAIS DETERMINANTE DO QUE A QUALIDADE DO MATERIAL DE PARTIDA?.....	69

4.2. CUCURBITURILAS.....	73
4.2.1. CARACTERIZAÇÃO.....	73
4.2.2. AVALIAÇÃO DO 2º PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DAS CUCURBITURILAS	79
4.3. FILMES NANOPOROSOS A BASE DE CUCURBITURILAS.....	87
5. CONCLUSÕES.....	89
6. PERSPECTIVAS	91
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
APÊNDICE	97
A- DESENHO FATORIAL COMPLETO 2 ³ DA REAÇÃO DE SÍNTESE DA GLICOLURILA	97
B- DADOS COMPLEMENTARES REFERENTE À CARACTERIZAÇÃO DAS CUCURBITURILAS	100
ANEXO	104
SÚMULA CURRICULAR	104

1. INTRODUÇÃO

1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A química supramolecular, descrita como a “química além da molécula”, é uma grande área da química que se caracteriza pelo design, preparação e estudo de sistemas químicos mais complexos formados por moléculas, que são criadas através de diversas interações não-covalentes (BHALLA, 2018; SAVYASACHI *et al.*, 2017), e que tem se desenvolvido a partir dos trabalhos de Cram, Lehn e Pedersen. O ano de 2017 marcou o 50º aniversário da descoberta dos éteres-coroas por Charles J. Pedersen, quando foram reportadas pela primeira vez suas propriedades incomuns de complexação de íons metálicos, como os alcalinos e alcalinos terrosos (PEDERSEN, 1967). O primeiro composto macrociclo sintetizado por Pedersen foi o dibenzo-18-crown-6, um éter-coroa benzanulado. Apenas dois anos mais tarde da descoberta de Charles J. Pedersen, Lehn e colaboradores sintetizaram éteres-coroas ligadas por pontes de átomos de nitrogênio, os criptandos (DIETRICH; LEHN; SAUVAGE, 1969; LEHN, 1978). O grupo de pesquisa de Donald Cram seguiu com o desenvolvimento desses compostos e acabaram por reportar diversas outras moléculas que foram denominadas cavitandos, por apresentarem espaços tridimensionais capazes de encapsular moléculas-hóspede em sua cavidade (CRAM; CRAM, 1974; MORAN; KARBACH; CRAM, 1982). Por esses trabalhos Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn e Charles J. Pedersen, receberam o prêmio Nobel de química em 1987, como resultado de suas descobertas e implicações para o desenvolvimento de um dos grandes pilares da química supramolecular, a química dos compostos macrociclos, e com ela, a química de compostos do tipo “hóspede-hospedeiro”, ou “*host-guest*” em inglês.

Desde então, a área de química supramolecular tem crescido e se desenvolvido de tal forma que seus conceitos passaram a ser utilizados em diversas áreas da ciência, como nas ciências biológicas, químicas e físicas. As principais forças que regem a química

supramolecular são as interações intermoleculares fracas e reversíveis, como a ligação coordenada metal-ligante, as interações Coulômbicas, ligações de hidrogênio, interações solvofóbicas e de Van der Waals, interações π - π e interações de transferência de carga. Essas forças podem ser utilizadas em conjunto para criar estruturas complexas por associação de duas ou mais espécies químicas (LEHN, 1988, 2002). A natureza nos fornece diversos exemplos dessas estruturas complexas, como por exemplo as proteínas e enzimas. Um exemplo típico é a estrutura de dupla hélice do DNA, onde dois filamentos poliméricos são entrelaçados através de interações π - π e ligações de hidrogênio entre pares de bases complementares (SAVYASACHI *et al.*, 2017).

O reconhecimento molecular de estruturas supramoleculares em sistemas biológicos ocorre através da combinação de várias interações fracas complementares entre o sítio de ligação (receptor) e a molécula (ligante), e quanto maior o número de interações complementares, maior a força e especificidade da ligação entre o receptor e ligante (SELLERGRÉN, 2001). Então, inspirados pela natureza, os cientistas têm estudado, preparado e avaliado as propriedades de reconhecimento molecular de diversos hospedeiros supramoleculares que exibem afinidade e seletividade notáveis, tais como os éteres-coroa, ciclodextrinas (CDs), calixarenos, criptandos e muitos outros. As ciclodextrinas, mesmo que possuam limitações como baixa afinidade e seletividade, ainda são os receptores supramoleculares mais utilizados em aplicações industriais porque são disponíveis comercialmente e relativamente baratas (LAGONA *et al.*, 2005). A Figura 1 mostra exemplos de algumas dessas moléculas receptoras.

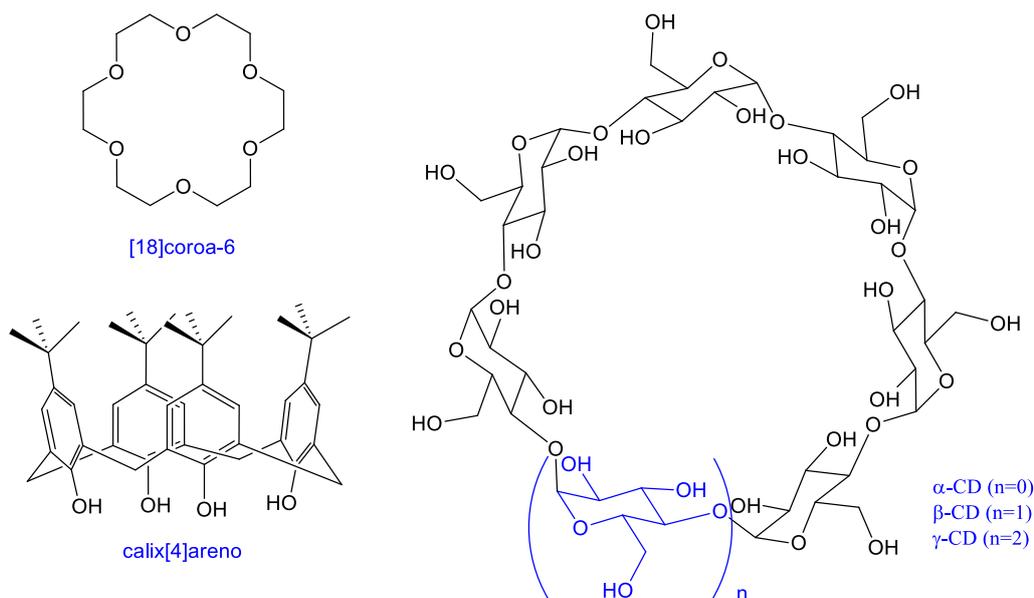


Figura 1: Estruturas químicas das α -, β -, γ - ciclodextrinas (à direita), [18]coroa-6 (à esquerda, acima) e calix[4]areno (à esquerda, abaixo) (LAGONA *et al.*, 2005).

Dentro das diversas possibilidades de moléculas utilizadas como receptores para a criação de estruturas supramoleculares, as cucurbiturilas se destacam por possuírem um esqueleto em forma de barril, serem simétricas e rígidas, além de possuírem a cavidade hidrofóbica e conseguirem formar complexos estáveis (DEMETS, 2007; LEE *et al.*, 2003). Essas moléculas têm sido foco de estudo nas últimas duas décadas e apresentou um crescimento aproximado de 950% em número de artigos (comparação entre os anos 2000 e 2019 no Web of Science). Além disso, essas moléculas ganharam especial atenção dentro da química supramolecular e hoje ocupa aproximadamente 3% do volume de publicações na área. Os gráficos do número de publicações encontrados no período de 2000 até 2020 utilizando-se os termos de busca a) “supramolecular chemistry”, b) “cucurbituril*” e c) “cucurbituril* AND supramolecular chemistry” são apresentados na Figura 2. Os dados foram gerados na plataforma Web of Science, Clarivate Analytics, em 06 de janeiro de 2021.

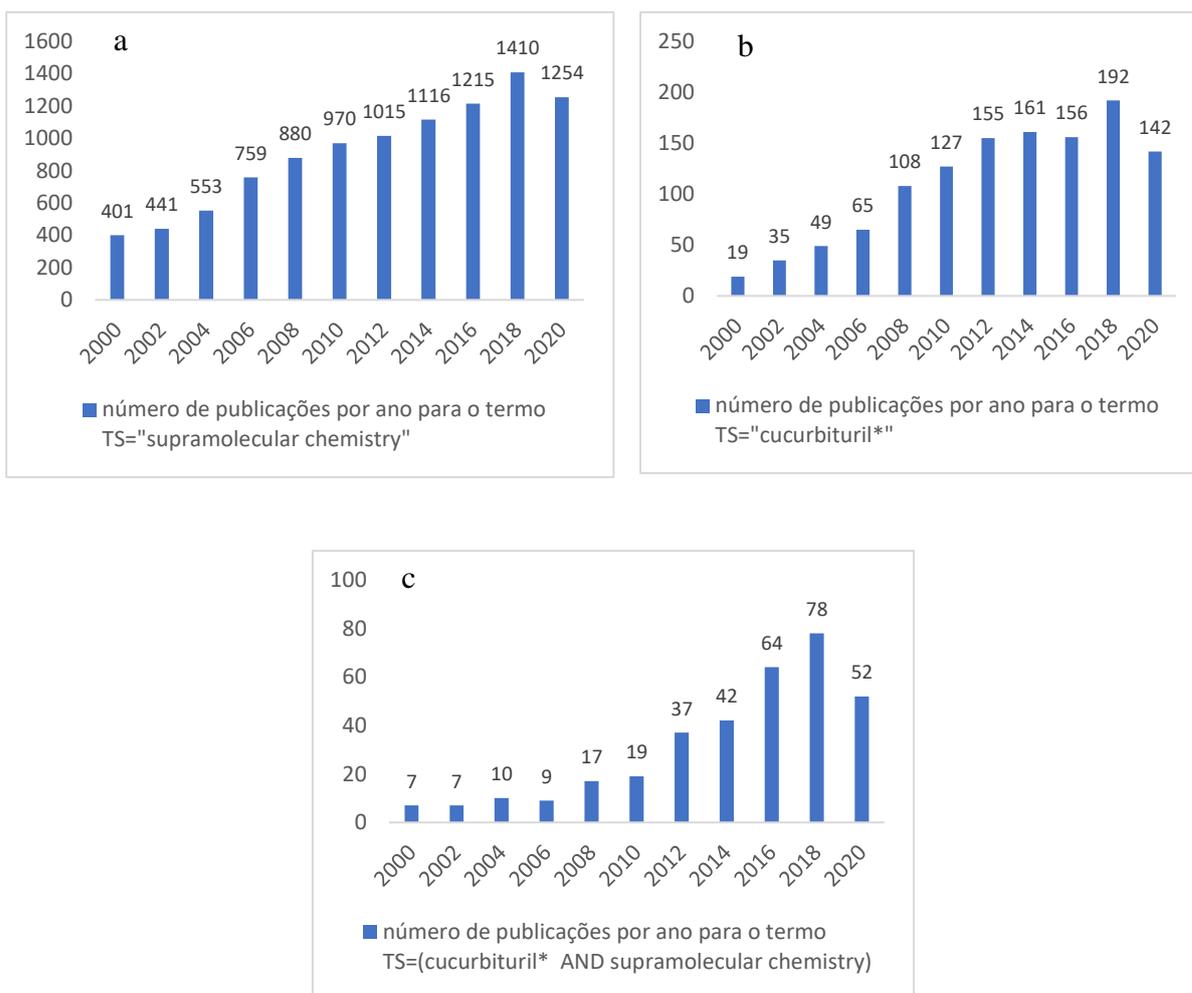


Figura 2: Publicações anuais encontradas por meio do site Web of Science, Clarivate Analytics, em 06 de janeiro de 2021, utilizando-se os termos de busca a) “supramolecular chemistry”, b) “cucurbituril*”, c) “cucurbituril* AND supramolecular chemistry”.

1.2. CUCURBITURILAS

1.2.1. SÍNTESE E CONTEXTUALIZAÇÃO

As cucurbiturilas são compostos macrocíclicos obtidos pela condensação de formaldeído e glicolurila catalisada por ácido, e primeiramente preparadas por Behrend e colaboradores (BEHREND; MEYER; RUSCHE, 1905) em 1905. Na busca de uma condição mais favorável para o processamento do material, o sólido resultante da reação foi tratado com ácido sulfúrico concentrado à quente, eventualmente levando a solubilização da substância. Então, essa solução foi diluída em água a temperatura de ebulição até que um precipitado cristalino se formasse. Os

métodos de caracterização da época não permitiram a elucidação da estrutura do composto, a qual foi caracterizada apenas pela fórmula $C_{10}H_{11}N_7O_4 \cdot 2H_2O$. Assim, foi somente em 1981 que sua estrutura molecular foi elucidada pela técnica de difratometria de raios-X. Ou seja, foi revelado que o composto tem uma estrutura cíclica formada por seis unidades glicolurila ligadas por pontes metilênicas (Figura 3a) de fórmula $C_{36}H_{36}N_{24}O_{12}$, que foi denominado cucurbiturila pelos pesquisadores devido a sua semelhança com a estrutura de uma abóbora (família das *cucurbitaceas*) (Figura 3b) (FREEMAN; MOCK; SHIH, 1981).

As cucurbiturilas são moléculas cíclicas rígidas apresentando cavidades com geometrias e volumes muito bem definidos, como pode-se verificar na Figura 3. Tal estrutura se constitui numa de suas características mais notáveis que levam ao reconhecimento molecular, sendo o diâmetro interno de aproximadamente 5,8 Å. Essa cavidade é acessada por portais de aproximadamente 4 Å, tornando essas moléculas ideais para o encapsulamento de outras moléculas. Esses valores de diâmetro são exclusivos para a cucurbiturila primeiramente reportada na literatura, a cucurbit[6]urila cujo acrônimo é CB[6], onde CB indica a cucurbiturila e o número entre parênteses o número de unidades glicourila na sua estrutura.

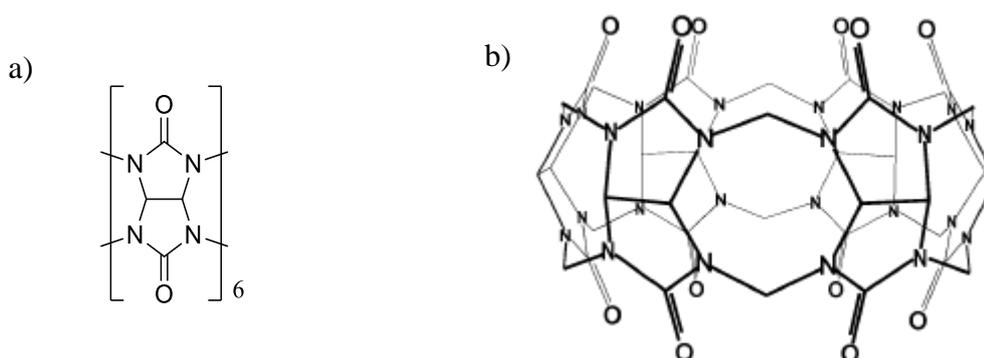


Figura 3: a) Estrutura da unidade glicolurila e b) Estrutura da cucurbit[6]urila, CB[6] (ASSAF; NAU, 2015).

As primeiras sínteses originaram majoritariamente cucurbiturilas contendo seis unidades glicolurila, e foi somente em 2000 que os outros homólogos foram isolados e caracterizados por Kim e colaboradores (KIM *et al.*, 2000). De fato, verificou-se que alterando as condições reacionais, como temperatura, pressão e solvente, é possível obter um ou outro homólogo em maior ou menor quantidade. A formação de macrociclos em condições mais brandas, como em temperaturas menores que 110 °C empregada na síntese original da cucurbit[6]urila desenvolvida por Behrend e Mock, levaram a formação de uma maior proporção dos outros homólogos, por exemplo constituídos por 5, 7 e 8 unidades de glicolurila (KIM *et al.*, 2000). Depois, a mistura de derivados de cucurbiturila deve ser separada valendo-se das diferenças de solubilidade em diferentes solventes, como ácidos e/ou solventes orgânicos como acetona e metanol. No entanto, tal separação não é trivial e geralmente envolve dezenas de etapas sucessivas.

A formação de compostos cíclicos geralmente tende a ter baixos rendimentos pois a formação de polímeros tende a ser cineticamente favorecida. Por exemplo, entende-se que a reação da glicolurila com formaldeído gera primeiramente oligômeros lineares que depois são condensados para formar os macrociclos de diversos tamanhos. Assim, Day e Arnold estudaram extensivamente os fatores que controlam a formação dos homólogos de cucurbiturilas (DAY *et al.*, 2001; DAY; ARNOLD, 2000), e observaram que a síntese em autoclave aumenta a proporção de CB[8], enquanto que a reação sob pressão atmosférica favorece a formação da CB[6], por exemplo. O esquema sintético básico desenvolvido por Kim e colaboradores em 2000 (KIM *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2003), descrevendo as condições em que são obtidas majoritariamente a CB[6] ou a mistura de cucurbiturilas, é mostrado na Figura 4.

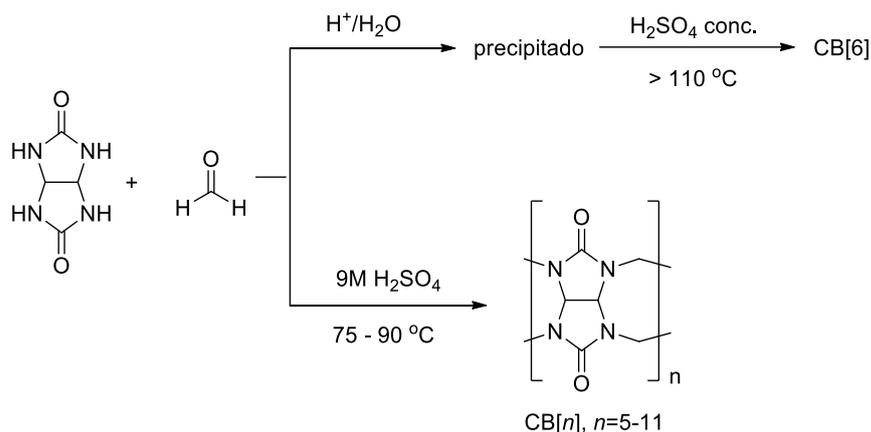


Figura 4: Esquema dos métodos de preparação das cucurbiturilas a partir da reação de glicolurila e formaldeído, baseada na figura original de Lee e colaboradores (LEE *et al.*, 2003).

Nas reações são também observadas a formação de análogos macrociclos maiores, como por exemplo a $CB[11]$ (KIM *et al.*, 2000), ou outros compostos mais complexos onde um macrociclo menor como a $CB[5]$, pode estar acomodada dentro de um macrociclo maior como a $CB[10]$ (DAY *et al.*, 2002). Como é de se esperar, quanto maior o número de unidades glicolurila, maior também o tamanho da cavidade das cucurbiturilas, assim como de seus opérculos. Essa variação vai de 4,4 a 8,8 Å em termos de tamanho de cavidade, e de 2,4 a 6,9 Å com relação ao tamanho dos portais, quando comparamos a série desde a $CB[5]$ até a $CB[8]$. A Figura 5 apresenta as estruturas moleculares das $CB[n]$, com n variando de 5 a 8 unidades glicolurila, obtidas por cristalografia de raio-X.

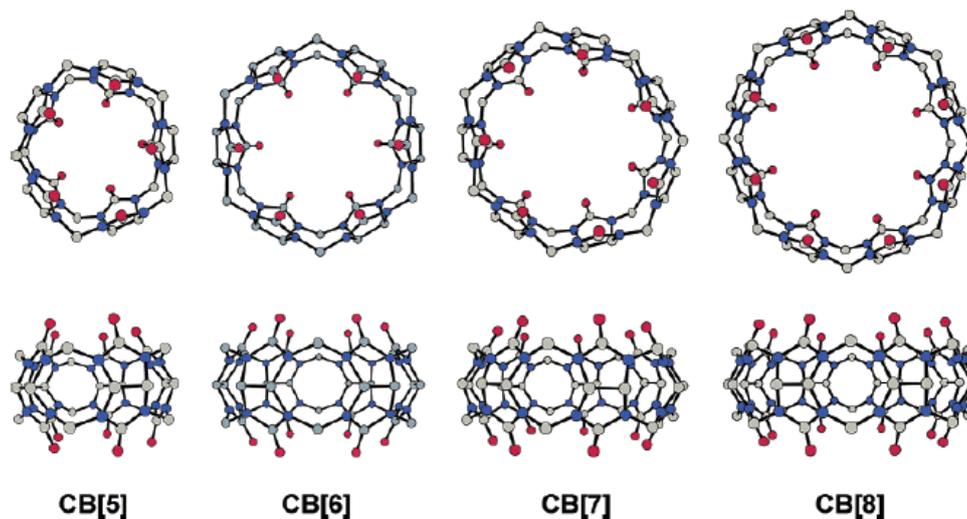


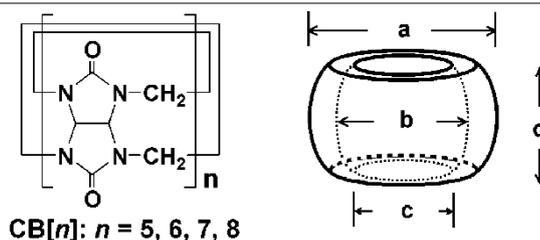
Figura 5: Estruturas moleculares das $CB[n]$, onde $n = 5$ a 8 , obtidas por cristalografia de raio-X. Carbono: cinza, nitrogênio: azul, oxigênio: vermelho (LEE *et al.*, 2003).

1.2.2. PRINCIPAIS PROPRIEDADES

A natureza polar das carbonilas nos portais das $CB[n]$ as tornam interessantes para a interação com cátions por interação íon-dipolo. No entanto, a cavidade desses compostos macrocíclicos tende a ser hidrofóbica pois não possui grupos funcionais e nem pares de elétrons acessíveis, o que as torna mais inclinadas a encapsular moléculas apolares (BARROW *et al.*, 2015). Essa cavidade apolar é acessada por opérculos com diâmetro aproximadamente 2 \AA menor que o diâmetro da cavidade interna, sendo este um importante impedimento estérico que ajuda na estabilização de compostos de inclusão (MÁRQUEZ; HUDGINS; NAU, 2004). Diferentemente do tamanho da cavidade e dos opérculos, a altura das moléculas de cucurbit[n]urilas mantém-se constante em $9,1 \text{ \AA}$ para todos os homólogos pois é definida pela dimensão da unidade glicolurila. As dimensões das principais cucurbit[n]urilas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Dimensões e volumes das principais cucurbit[n]urilas, ou seja, de $n = 5$ a 8 (LEE *et al.*, 2003).

	Diâmetro externo (Å) – a	Cavidade interna (Å) – b	Opérculo (Å) - c	Altura (Å) – d	Volume da cavidade (Å³)
CB[5]	13,1	4,4	2,4	9,1	82
CB[6]	14,4	5,8	3,9	9,1	164
CB[7]	16,0	7,3	5,4	9,1	279
CB[8]	17,5	8,8	6,9	9,1	479



A baixa solubilidade das cucurbiturilas em solventes comuns é uma das características principais dessa classe de moléculas, sendo suas propriedades físico-químicas básicas listadas na Tabela 2, onde pode-se observar que há pequenas variações de solubilidade em água na série de análogos. As CB[6] e CB[8] são essencialmente insolúveis em água, e seus análogos CB[5] e CB[7] são pouco solúveis (DEMETS, 2007). Logo, essa baixa solubilidade das cucurbiturilas torna a separação dos homólogos difícil e dispendiosa.

Uma maneira de contornar a problemática da baixa solubilidade das cucurbiturilas é a utilização de meios ácidos ou salinos, pois devido a formação de complexos com os ácidos duros ou pela protonação das carbonilas dos opérculos, aumenta-se grandemente a solubilidade dessas moléculas (JANSEN *et al.*, 2001; MOCK; SHIH, 1988). Todavia, como na ureia, os átomos de oxigênio das carbonilas nos opérculos das cucurbiturilas são bases fracas de modo que as respectivas espécies protonadas são ácidos relativamente fortes. Assim, o pKa da CB[6] é 3,02 (BUSCHMANN; CLEVE; SCHOLLMAYER, 1992), e da CB[7] 2,20 (HWANG *et al.*, 2007) e podem ser protonadas em meios moderadamente ácidos. Apesar do pKa das outras

cucurbiturilas serem ainda desconhecidos, é esperado que o valor seja similar ao encontrado para a CB[6] e CB[7] (LAGONA *et al.*, 2005).

Uma outra estratégia para melhorar a solubilidade das cucurbiturilas é através de sua funcionalização (ASSAF; NAU, 2015). O primeiro derivado de cucurbiturila, uma decametil-CB[5], foi preparado em 1992 por Stoddart e colaboradores (FLINN *et al.*, 1992). E, em 2001, Kim e colaboradores demonstraram um aumento significativo na solubilidade de derivados alquílicos de cucurbiturilas em solventes orgânicos, onde cucurbiturilas substituídas com cicloexanos provaram ser significativamente mais solúveis do que as correspondentes cucurbiturilas não substituídas (ZHAO *et al.*, 2001).

Outra característica marcante desses materiais é sua elevada estabilidade térmica, sendo que todos os homólogos se decompõem acima de 370 °C. Essa característica, alinhada com sua estabilidade química, é particularmente interessante pois permite que as cucurbiturilas sejam usadas em diferentes condições reacionais para a formação de compostos de inclusão.

Tabela 2: Principais propriedades físico-químicas das cucurbit[n]urilas, de n = 5 a 8 (LAGONA *et al.*, 2005).

	MM (g/mol)	Solubilidade em água (mM)	Estabilidade térmica (°C)	pKa
CB[5]	830	20-30	>420	
CB[6]	996	0,018	425	3,02
CB[7]	1163	20-30	370	2,20
CB[8]	1329	<0,01	>420	

Como mencionado na seção 1.1, as ciclodextrinas ainda são as moléculas receptoras para formação de complexos de inclusão supramoleculares mais utilizadas para aplicações industriais por conta do menor custo e disponibilidade, mesmo que ainda possuam limitações de afinidade e seletividade (LAGONA *et al.*, 2005). Portanto, é comum comparar outras classes

de compostos macrociclos com as ciclodextrinas quando se trata da formação de compostos do tipo hóspede-hospedeiro. Especialmente no caso das cucurbit[n]urilas, essa comparação é interessante pois ambos os tipos de compostos se assemelham em termos de tamanho (CB[6] com α -CD, CB[7] com β -CD e CB[8] com γ -CD) e natureza hidrofóbica da cavidade (JEON *et al.*, 2005). No entanto, as cucurbiturilas possuem uma estrutura mais rígida e simétrica, que é mantida mesmo após a formação de compostos de inclusão, levando a interações de reconhecimento molecular mais efetivos do que com as CDs (GERASKO; SAMSONENKO; FEDIN, 2002). Ademais, ao comparar ambas as moléculas (Figura 6) nota-se diferenças significativas na distribuição de potencial eletrostático. Assim, pode-se observar que as cucurbit[n]urilas possuem uma região de elevada densidade eletrônica na região dos opérculos devido a presença das carbonilas, bem como uma cavidade com densidade de carga negativa e uma superfície externa positiva, apesar da estrutura molecular bastante simétrica. Em contraste, apesar de possuírem uma estrutura molecular menos simétrica, as ciclodextrinas possuem uma cavidade com potencial eletrostático negativo muito menor, praticamente neutra, e uma superfície externa positiva. Isso explica por que as cucurbit[n]urilas tendem a encapsular preferencialmente moléculas-hóspedes hidrofóbicas mas com densidade de carga positiva, enquanto as ciclodextrinas tem preferência por moléculas neutras (LEE *et al.*, 2003).

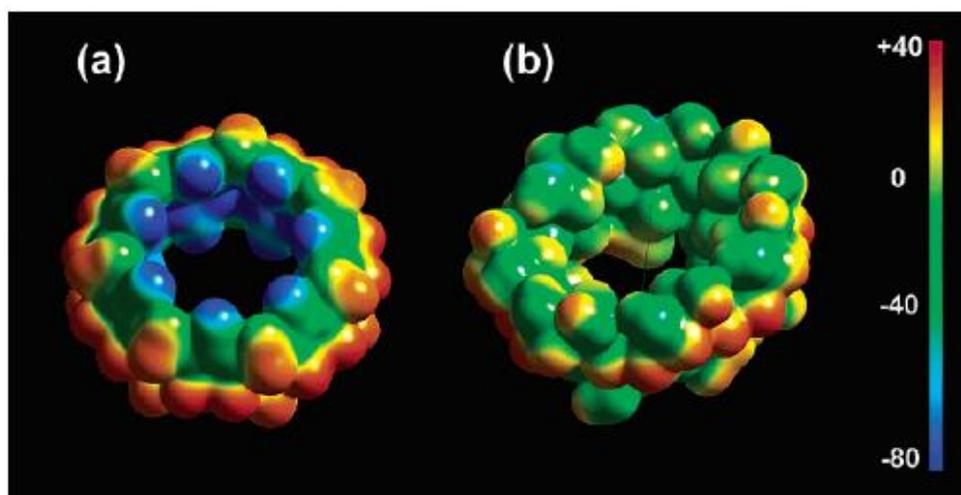


Figura 6: Distribuição de potencial eletrostático nas moléculas de a) CB[7] e b) β -CD (LEE *et al.*, 2003).

Outrossim, o potencial eletrostático significativamente negativo dos átomos de oxigênio carbonílicos nos portais das cucurbiturilas esclarece por que os grupos carbonilas são susceptíveis a interações do tipo íon-dipolo, bem como a formação de ligações de hidrogênio principalmente com moléculas orgânicas carregadas positivamente, além de serem capazes de coordenar íons metálicos. As diversas possibilidades de interações intermoleculares entre as cucurbiturilas e seus hóspedes, tais como as interações íon-dipolo, dipolo-dipolo, e ligação de hidrogênio, faz com que as CB[*n*] apresentem propriedades de reconhecimento molecular interagindo com moléculas orgânicas, de preferência apolares e com grupamentos catiônicos. As espécies inorgânicas interagem principalmente com a região dos opérculos através de interação íon-dipolo e formação de ligações coordenadas, contudo, para haver reconhecimento molecular é fundamental a associação com as interações com a cavidade. Por serem capazes de interagir com moléculas orgânicas e inorgânicas, as cucurbit[*n*]urilas também são consideradas importantes blocos de montagem de compostos híbridos orgânico-inorgânicos (LÜ *et al.*, 2013).

1.2.3. COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM AS CUCURBITURILAS E QUÍMICA DE COMPLEXOS DO TIPO HÓSPEDE-HOSPEDEIRO

É de conhecimento geral dos pesquisadores da área que as carbonilas presentes nos portais das cucurbit[n]urilas, apresentam pares de elétrons livres com basicidade suficiente para coordenar cátions metálicos, preferencialmente cátions duros de metais alcalinos e metais alcalinos terrosos através de interações com contribuições essencialmente eletrostáticas (LÜ *et al.*, 2013). Pouco depois da caracterização da CB[6] por Mock e colaboradores em 1981, Freeman descreveu o complexo formado entre a CB[6] e o Ca^{2+} , onde cada íon Ca^{2+} é coordenado por três átomos de oxigênio carbonílicos, dois oxigênios de um mesmo macrociclo e o terceiro de um outro adjacente (FREEMAN, 1984). A constante de estabilidade desse complexo, e de outros complexos formados com íons metálicos tais como Na^+ , K^+ , Cs^+ e Rb^+ foram reportadas por Buschmann em 1992, demonstrando que as cucurbiturilas podem formar complexos mais estáveis com íons metálicos alcalinos e alcalinos terrosos que outros compostos macrociclos similares, como por exemplo o [18]coroa-6 e o íon Ca^{2+} ($\log K = 4,57 \text{ M}^{-1}$ para o complexo formado com a cucurbiturila e $\log K = 0,48 \text{ M}^{-1}$ para o complexo formado com o éter-coroa). A maior estabilidade desses complexos formados com as cucurbit[n]urilas é alcançada devido, principalmente, a maior densidade de carga elétrica negativa de seus átomos doadores em comparação com os éteres-coroa. O momento de dipolo do dimetil-éter é 1,3 D (unidade em Debye), enquanto o momento de dipolo da ureia é 4,56 D. Como resultado, as interações eletrostáticas entre os grupos carbonila e os íons alcalinos e alcalinos terrosos carregados positivamente é maior nas cucurbit[n]urilas do que entre os átomos de oxigênios dos éteres e os mesmos íons por exemplo no [18]coroa-6 (BUSCHMANN; CLEVE; SCHOLLMAYER, 1992; MESCHKE; BUSCHMANN; SCHOLLMAYER, 1997).

Estudos envolvendo a química de coordenação das cucurbit[n]urilas foram se expandindo e em 1996, Kim e colaboradores reportaram um dos primeiros trabalhos envolvendo a ligação

de cátions nos seus portais. Assim, esses íons podem atuar como tampa nos portais, sendo, portanto, uma maneira alternativa de controlar a associação e dissociação de moléculas hospedeiras dentro da cavidade das cucurbiturilas. O complexo em estudo foi o CB[6]-THF- Na^+ , onde uma molécula de THF é encapsulada dentro da cavidade e dois cátions Na^+ formam uma barreira nos dois portais do composto macrocíclico, formando assim uma cápsula molecular selada (JEON *et al.*, 1996). A coordenação com metais se torna mais difícil com as CB[n] com n maior ou igual a 7 devido ao maior tamanho de seus opérculos, que resulta numa distribuição mais ampla dos átomos de oxigênio das carbonilas nos portais, ocasionando uma maior dificuldade de coordenação efetiva entre as CB[n , $n \geq 7$] com íons metálicos (NI *et al.*, 2013). Além disso, diversos outros fatores como número de coordenação, geometria ou raio dos íons metálicos, bem como temperatura, presença de contra-ânions, volume estérico, tipo de solvente (prótico ou aprótico) e pH do sistema influenciam a coordenação e formação desses complexos supramoleculares entre as cucurbiturilas e um determinado íon metálico (CONG *et al.*, 2010; NI *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2019).

Os solventes mais comumente utilizados para a formação desses complexos com íons metálicos são soluções tampão ou soluções aquosas ácidas. De fato, cálculos de DFT, do inglês *Density Functional Theory*, indicam que as ligações de hidrogênio estabelecidas entre o macrocíclico e as moléculas de água coordenadas ao íon metálico, como por exemplo no caso do íon $[\text{Cs}(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, contribuem para a afinidade geral e ligação entre o íon e o macrocíclico. Além disso, a inclusão de uma molécula de água ou de um íon cloreto dentro da cavidade do macrocíclico aumenta a interação do Cs^+ por conta das interações adicionais íon-íon ou íon-dipolo, conforme demonstrado por Pichierri (PICHIERRI, 2013). Ademais, estudos de Zhang e colaboradores demonstraram que, dentro da série de cátions alcalinos e alcalinos terrosos, o $\log K$ dos complexos com as cucurbit[n]urilas tende a ser favorecido com o aumento do tamanho e da carga dos íons metálicos, e diminuição do grau de hidratação (ZHANG *et al.*,

2019). A hidratação do íon metálico é um ponto de especial atenção pois este pode se tornar uma desvantagem caso o fator de hidratação seja elevado o bastante para formar uma camada de moléculas de água coordenadas ao redor do íon. Neste caso, as moléculas de água blindam o íon de maneira a desfavorecer a interação com os grupos carbonilas das cucurbiturilas (KIRCHEVA *et al.*, 2020). Esses são apenas alguns exemplos de parâmetros importantes para favorecer ou desfavorecer a complexação de cucurbit[n]urilas com íons metálicos, mas como Kircheva e colaboradores (KIRCHEVA *et al.*, 2020) sabiamente declararam, um estudo sistemático delineando todos os principais e mais determinantes fatores para a complexação de cátions metálicos com cucurbit[n]urilas ainda se faz necessário.

Apesar das cucurbiturilas poderem formar complexos interessantes com diversos cátions através das interações íon-dipolo nos portais, é a cavidade central hidrofóbica e estrutura simétrica das cucurbiturilas que permitem a acomodação de variadas espécies moleculares para a formação de compostos de inclusão (cavipléxos) (DEMETS, 2007). Estes compostos são formados de maneira reversível (Figura 7) e a força de associação entre as moléculas hóspede e hospedeira é definida pela constante de estabilidade (K), ou seja, pela constante de equilíbrio da equação 1.

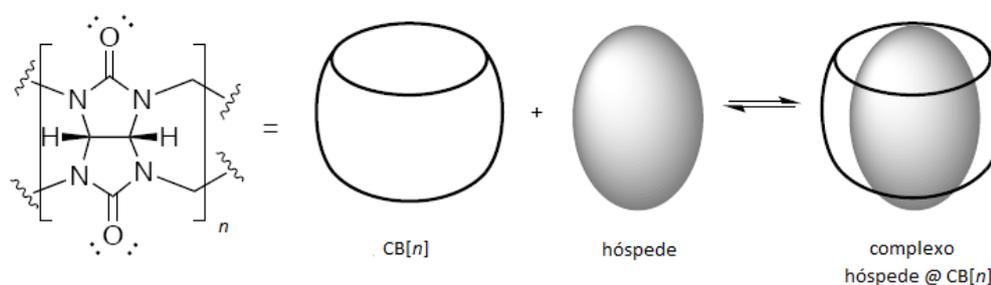


Figura 7: Esquema de formação do complexo entre CB[n] e a molécula hóspede.



Então, a constante de estabilidade pode ser determinada a partir das concentrações do complexo hóspede-hospedeiro e das espécies dissociadas, como descrita na equação 2. Quanto mais efetivas as interações não-covalentes entre as moléculas, ou seja, quanto maior a concentração do complexo hóspede@CB[n] em relação às moléculas dissociadas, maior será essa constante.

$$K = \frac{[\text{hóspede}@CB_{[n]}}{[CB_{[n]}][\text{hóspede}]} \quad \text{eq. 2}$$

Para identificar qual molécula será encapsulada, é preciso analisar as propriedades da molécula hóspede, bem como seu tamanho, pois as cavidades das cucurbit[n]urilas mudam significativamente de tamanho em função do número de unidades glicolurila [n]. Começando pela menor das cucurbiturilas primeiro reportada por Kim e colaboradores em 2000 (KIM *et al.*, 2000), a CB[5] tem um tamanho de cavidade de 4,4 Å, portal de 2,4 Å e volume interno de 82 Å³ (Tabela 1), que é equivalente à metade do volume interno da CB[6]. Conseqüentemente, a CB[5] é capaz de encapsular somente moléculas pequenas como as moléculas de gases mono e diatômicos abrindo as portas para um novo nicho de aplicação. De fato, a CB[5] é capaz de encapsular pequenas moléculas e gases como o N₂, O₂ e Ar, além de coordenar nos opérculos diversos íons metálicos como discutido anteriormente, incluindo íons alcalinos como K⁺, alcalinos terrosos como Ba²⁺, de transição como Cd²⁺, lantanídeos como La³⁺, além de outros íons como amônia e Pb²⁺ (BARROW *et al.*, 2015; NI *et al.*, 2013).

A CB[6] é o homólogo que é formado em maiores quantidades dentre as cucurbit[n]urilas e possui uma cavidade de 5,8 Å de diâmetro (Tabela 1), sendo conhecida por formar complexos estáveis com aminas alifáticas. Por exemplo, complexos com diaminoalcanos protonadas (⁺NH₃(CH₂)_nNH₃⁺, n = 4-7) possuem constantes de estabilidade K maiores que 10⁵ M⁻¹,

resultado das interações favoráveis entre as moléculas hóspede e hospedeira. A molécula hospede se acomoda dentro da cavidade da CB[6] de tal modo que haja uma maior efetividade nas ligações de hidrogênio e interações íon-dipolo entre os dois grupos amônio catiônicos dos diaminoalcanos com os átomos de oxigênio dos dois portais da cucurbiturila, além das interações hidrofóbicas entre a região apolar da molécula hóspede e a cavidade hidrofóbica da molécula hospedeira. Outras aminas aromáticas, como a *p*-metilbenzilamina ($K \sim 3 \times 10^2$), além de moléculas neutras como tetrahidrofurano e benzeno também são exemplos de moléculas que podem ser encapsuladas na cavidade da CB[6] (LEE *et al.*, 2003).

A CB[7] possui um tamanho de cavidade de 7,3 Å e volume de 279 Å³ (Tabela 1), e tendem a formar complexos com altas constantes de formação ($K > 10^7$) e estáveis com 2,6-bis(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)naftaleno, além de moléculas como adamantilamina ou cadaverina protonadas, além de outras moléculas neutras como ferroceno (BARROW *et al.*, 2015). A tendência da CB[7] de formar complexos hóspede-hospedeiro de alta estabilidade, aliada a sua maior solubilidade em água em comparação aos outros homólogos, facilita a formação de complexos de inclusão. Esse fato tem chamado a atenção dos pesquisadores visando ao uso da mesma principalmente na área médica, como por exemplo no encapsulamento de medicamentos, como descrito na revisão de Walker e colaboradores (WALKER *et al.*, 2011).

Por fim, a CB[8] é capaz de encapsular moléculas ainda maiores, como por exemplo, duas moléculas de 2,6-bis(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)naftaleno, ou outras de tamanhos similares. O volume de sua cavidade é quase seis vezes maior do que o volume da CB[5], inclusive sendo capaz de encapsular outros compostos macrociclos como o cyclen formando então estruturas complexas do tipo macrociclo:macrociclo (LEE *et al.*, 2003).

Acima foram apresentadas algumas propriedades e exemplos de possíveis complexos *host-guest* formados pelas cucurbit[n]urilas, e exemplos dos tipos de moléculas que podem ser encapsuladas são apresentadas na Figura 8. Outros exemplos e uma discussão mais aprofundada podem ser encontrados no excelente artigo de revisão publicado por Barrow e colaboradores em 2015, que discute principalmente as propriedades de reconhecimento molecular e formação de complexos hóspede-hospedeiro com cucurbit[n]urilas (BARROW *et al.*, 2015).

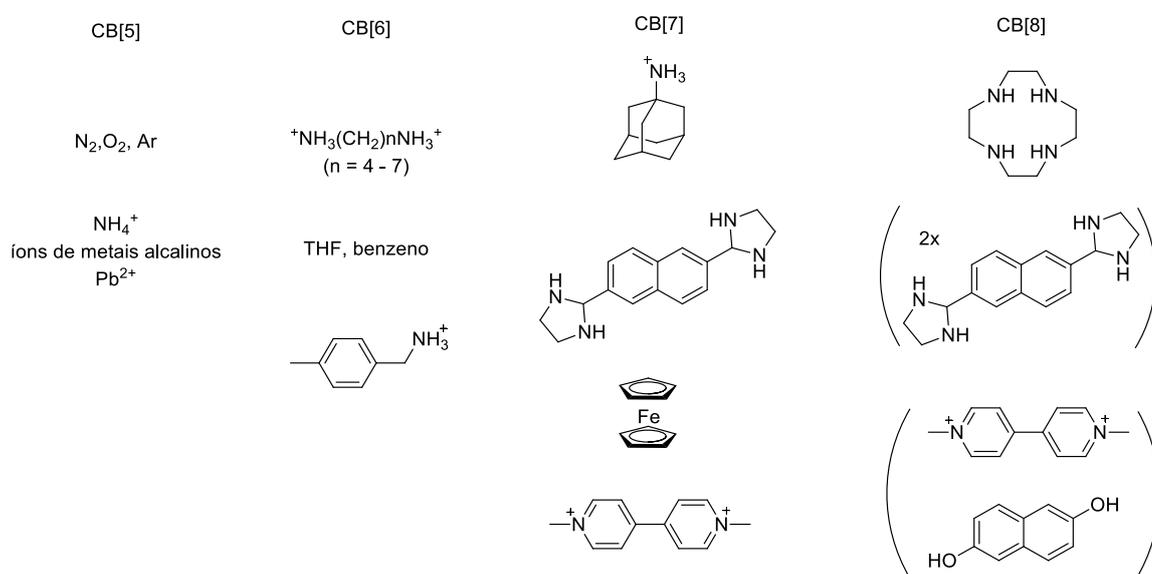


Figura 8: Exemplo de moléculas que podem ser encapsuladas, ou ligadas através dos átomos de oxigênio das carbonilas na região dos portais das cucurbit[n]urilas. Extraído de um dos trabalhos mais completos e pioneiros incluindo toda a família de cucurbiturilas (LEE *et al.*, 2003).

Para melhor visualização de como essas moléculas intrigantes atuam como hospedeiros, na Figura 9 é apresentada a primeira estrutura molecular obtida por cristalografia de raio-X de um complexo de cucurbiturila reportado na literatura. Tal estrutura se refere ao complexo entre o íon 1,4-xililenodiamônio com a CB[6], reportada por Freeman em 1984 (FREEMAN, 1984).

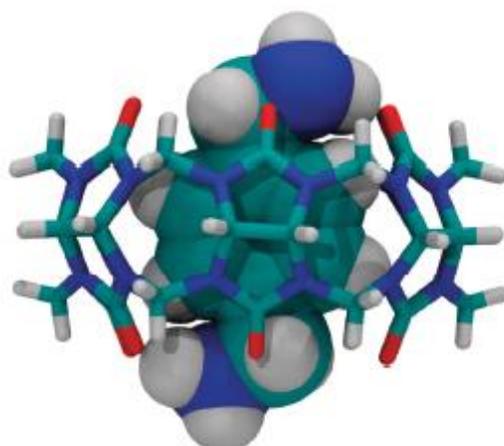


Figura 9: Estrutura do complexo hóspede-hospedeiro formado pelo cátion 1,4-xililenodiamônio e CB[6]. Figura extraída do trabalho de Assaf e Nau (ASSAF; NAU, 2015).

Como descrito, a associação e dissociação dos complexos hóspede-hospedeiro são dinâmicas e reversíveis, e, portanto, sua estrutura é determinada pelo ambiente em que se encontram, sendo afetada por temperatura, solventes, pressão, e pH, dentre outros fatores. (DERAEDT; ASTRUC, 2016; KAKUTA; YAMAGISHI; OGOSHI, 2018).

1.2.4. APLICAÇÕES

Dado a alta seletividade para a formação de complexos de inclusão, as cucurbit[n]urilas podem, por exemplo, ser utilizadas para a montagem de sensores. Em 2012, Buaki-Sogo e colaboradores reportaram um sensor eletroquímico a base de grafeno e cucurbit[n]urilas, combinando a alta mobilidade de elétrons do grafeno com a interação seletiva e propriedades de reconhecimento molecular das cucurbit[n]urilas para a identificação eletroquímica de biomoléculas, como o triptofano e dopamina (BUAKI-SOGO *et al.*, 2012). Os complexos de cucurbiturilas também podem apresentar interessantes propriedades catalíticas, como reportado por Demets e colaboradores, que demonstraram que o complexo de oxovanádio(IV)-cucurbit[6]urila combina as propriedades catalíticas do íon metálico com as propriedades de exclusão de moléculas do composto macrocíclico. Esta combinação resulta em um catalisador

heterogêneo seletivo para moléculas de determinados tamanhos, pois a cavidade da cucurbiturila pode acomodar alcanos lineares como o n-pentano, mas exclui moléculas de estireno ou ciclohexano pois estas são muito grandes para entrar na cavidade da CB[6] (DE LIMA *et al.*, 2010). Ou ainda, as cucurbit[n]urilas podem catalisar a hidrólise de amidas, carbamatos e oximas em solução aquosa ácida através da interação de suas carbonilas com os grupos reativos desses substratos pois induzem a protonação dos grupos funcionais, e, portanto, facilitam a hidrólise das moléculas hóspede (KLÖCK; DSOUZA; NAU, 2009). Uma outra aplicação que desperta muita atenção é a utilização das cucurbiturilas como carreadores de fármacos como demonstrado no trabalho de Jeon e colaboradores. O encapsulamento da oxaliplatina na CB[7] resultou numa maior estabilidade do medicamento, bem como na diminuição da reatividade da oxaliplatina com a guanosina e L-metionina, indicando que o fármaco complexado também tem seus efeitos colaterais indesejados diminuídos (JEON *et al.*, 2005b).

Além das aplicações mencionadas, Demets e colaboradores demonstraram que as CB[n] podem ser dispersas em resinas poliméricas gerando materiais porosos para absorção de moléculas para aplicações diversas, por exemplo como materiais filtrantes ou materiais para remoção de contaminantes. Em seu estudo, os pesquisadores desenvolveram uma esponja a base de cucurbiturilas para a absorção de derivados de petróleo. As esponjas foram capazes de absorver mais de 3 vezes o seu peso em óleo em menos de 20 minutos. Além disso, são reutilizáveis pois o óleo absorvido pode ser facilmente removido e o material recuperado (SOUSA E SILVA; DE LIMA; DEMETS, 2014). Portanto, suas aplicações e estudos vão além da utilização da molécula tal qual, mas também há espaço para geração de novos materiais de interesse tecnológico. No entanto, como ainda há poucos trabalhos focados na geração de materiais híbridos utilizando cucurbit[n]urilas, focamos no conceito de geração de filmes finos nanoporosos baseados em cucurbit[n]urilas descrito na patente de Demets e colaboradores

(DEMETS, 2010). Os materiais porosos podem ser estratégicos em diversas áreas, tais como na separação de gases, filtração de água, adsorção seletiva para remediação ambiental, além de usos voltados para o setor de energia explorando a sua capacidade de separar moléculas e gases dependendo de suas características químicas.

1.2.5. DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

Como explicitado, as cucurbiturilas apresentam propriedades distintas de outros compostos macrocíclicos como as ciclodextrinas, apresentando uma cavidade rígida e hidrofóbica com dois opérculos ladeados por átomos de oxigênio de carbonilas com elevada densidade eletrônica e capacidade de coordenar íons metálicos e formar ligações de hidrogênio com aminas/sais de amônio, que tendem a estabilizar os complexos de inclusão. No entanto, há um fator limitante para o desenvolvimento de aplicações reais em grande escala, a dificuldade de isolamento e, conseqüentemente, o elevado preço. Os métodos de preparação levam a formação de uma mistura das CB[n] com diferentes dimensões, ainda não sendo possível a preparação dos mesmos em grandes quantidades. Os fatores que determinam a maior quantidade de uma molécula em relação à outra são diversos, sendo temperatura um dos principais, como demonstrado por Kim e colaboradores em seu trabalho de síntese dos novos homólogos de CB[n] em 2000 (KIM *et al.*, 2000). Sendo assim, a etapa de purificação torna-se um processo de grande relevância para o isolamento das cucurbit[n]urilas, para então compreender as características e propriedades individuais de cada uma em estudos de novos materiais e aplicações.

Os processos de purificação geralmente utilizam ácidos fortes, como ácido sulfúrico, e reagentes relativamente caros como glicerina e ácido fórmico. Além da utilização de reagentes nocivos ao meio ambiente e perigosos ao operador, alguns desses processos utilizam-se de evaporação sob pressão reduzida de solventes pouco voláteis e sistemas de filtração à vácuo.

Não sendo o bastante, muitas vezes é preciso repetir esses processos diversas vezes, para que se chegue em compostos de pureza adequada (BARDELANG *et al.*, 2011; BUSCHMANN; SCHOLLMEYER, 1997; KIM *et al.*, 2000), fato que não é tão problemático considerando-se a escala de laboratório que, porém, pode se tornar impraticável, ou pouco competitivo, quando em escala industrial. O resultado claro disso é o alto preço das cucurbit[n]urilas no mercado. Usualmente, 1 g de CB[6] custa em média R\$1.154,00 em fornecedores como Sigma-Aldrich (preço consultado em 01 de julho de 2020 no website).

1.3. GLICOLURILA, O PRECURSOR SINTÉTICO DAS CB[n]

Como já descrito na seção 1.2.1, as cucurbiturilas são preparadas a partir da condensação de formaldeído e glicolurila catalisada por ácido. A glicolurila é um composto heterocíclico cuja estrutura é composta por duas moléculas de ureia cíclicas compartilhando uma mesma ligação carbono-carbono. Esta molécula é muito utilizada principalmente em fertilizantes, catalisadores e agentes reticulantes (PATEL *et al.*, 2018; SHIMIZU, 1987; WANG; BASSETT, 1982), mas também é o precursor chave que forma a estrutura das cucurbit[n]urilas.

A glicolurila e seus derivados podem ser preparados de diversas maneiras, mas a reação é baseada essencialmente na condensação de 1,2-dicetonas, como o glioxal, com ureia catalisada por ácidos fortes como os ácidos sulfúrico, clorídrico e trifluoroacético (BOUDEBOUZ; ARROUS; BAKIBAEV, 2016; BURNETT *et al.*, 2003; MURRAY; WHELAN, 1996). No entanto, esses métodos têm limitações experimentais, como longos períodos de reação em condições severas. Então, em 2013, Micheletti e colaboradores reportaram uma metodologia eficiente para a síntese de derivados de glicolurila em condições brandas, utilizando pentóxido de fósforo como catalisador da reação de condensação (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013).

De fato, os pesquisadores reportaram que o produto é obtido em apenas 10 minutos de reação, a temperatura ambiente (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013). As condições experimentais utilizadas para a preparação e os rendimentos obtidos em seu trabalho são apresentados na Figura 10. Todavia, todas as nossas tentativas com o intuito de reproduzir o referido processo não foram bem sucedidas, transformando-se no principal foco de estudo desta dissertação, como descrito em detalhes nas seções 3.2 e 4.1.

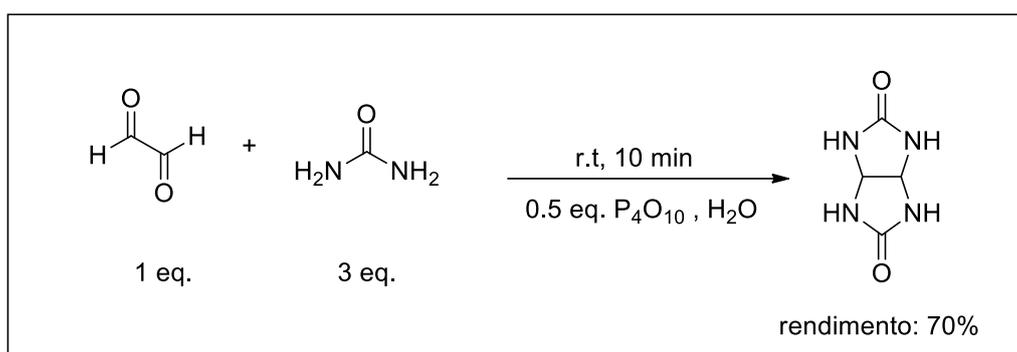


Figura 10: Condições de reação e rendimento obtido na síntese da glicolurila reportados por Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013).

2. OBJETIVOS

Neste estudo visamos a otimização do processo de preparação da glicolurila e o desenvolvimento de uma estratégia mais simples de preparação e purificação das cucurbiturilas, de modo a aumentar o grau de competitividade do processo produtivo e a disponibilidade dos mesmos no mercado, e preparação de filmes para ultra-microfiltração.

Objetivos específicos:

- a) Reduzir o custo de produção do precursor glicolurila por meio da otimização do protocolo de preparação reportado por Micheletti e colaboradores tornando a reação mais competitiva do ponto de vista industrial;
- b) Realizar estudo sistemático de modo a determinar os parâmetros essenciais do rendimento da reação de condensação gerando a glicolurila usando estratégia quimiométrica;
- c) Desenvolver um novo protocolo de separação/purificação dos homólogos de cucurbiturila utilizando reagentes mais baratos e menos nocivos ao operador, bem como menos poluentes ou mais simples de remediar, gerando uma metodologia ambientalmente mais amigável;
- d) Preparação de filmes híbridos nanoporosos utilizando cucurbiturilas como aditivos porosos segundo a patente PI 1002556-1 A2, de Demets e colaboradores (DEMETS, 2010), visando possível utilização como materiais para filtração de água e/ou gases.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. REAGENTES

Para a preparação do precursor glicolurila foram empregados: pentóxido de fósforo, da marca Dinâmica (P_4O_{10} , MM: 283,88 $g \cdot mol^{-1}$), glioxal em solução aquosa 40% m/m Dinâmica (referenciado no texto como glioxal 1) ou glioxal em solução aquosa 40% m/m Sigma-Aldrich (referenciado no texto como glioxal 2, $C_2H_2O_2$, MM: 58,04 $g \cdot mol^{-1}$) e ureia Sigma-Aldrich ($(NH_2)_2CO$, MM: 60,07 $g \cdot mol^{-1}$). Alternativamente, também foi utilizado o ácido fosfórico 85% Sigma-Aldrich (H_3PO_4 , MM: 97,99 $g \cdot mol^{-1}$).

Para a preparação das cucurbiturilas foram empregados: glicolurila (sintetizada em laboratório, $C_4H_6N_4O_2$, MM: 142,12 $g \cdot mol^{-1}$), paraformaldeído Dinâmica ($(CH_2O)_n$, MM: 30,03 $g \cdot mol^{-1}$) e ácido clorídrico 37% Sigma-Aldrich (HCl , MM: 36,46 $g \cdot mol^{-1}$).

Para os testes de purificação das cucurbiturilas foram utilizados os solventes etanol absoluto Synth (C_2H_6O , MM: 46,06 $g \cdot mol^{-1}$), metanol Synth (CH_4O , MM: 32,04 $g \cdot mol^{-1}$), acetona Synth (C_3H_6O , MM: 58,08 $g \cdot mol^{-1}$), além do ácido fórmico 85% Synth (CH_2O_2 , MM: 46,03 $g \cdot mol^{-1}$), ácido sulfúrico Synth (H_2SO_4 , MM: 98,08 $g \cdot mol^{-1}$) e glicerina Sigma-Aldrich ($C_3H_8O_3$, MM: 92,09 $g \cdot mol^{-1}$).

As dispersões poliméricas foram preparadas utilizando-se o solvente tetrahydrofurano (THF) Synth (C_4H_8O , MM: 72,11 $g \cdot mol^{-1}$), e os elastômeros termoplásticos cloreto de polivinila (PVC, amostra disponibilizada pela Solvay), poliuretana (PU, amostra disponibilizada pela Braskem) e o poli(estireno-co-butadieno-co-estireno) (SBS, amostra disponibilizada pela Kraton Polymers). Os polímeros, todos na forma de pellets, foram disponibilizados para esse trabalho por pesquisadores de outros projetos e/ou grupos de pesquisa, de tal modo que não há informações detalhadas sobre as características e particularidades de cada lote.

3.2. SÍNTESE DA GLICOLURILA

A glicolurila foi preparada utilizando-se como referência o trabalho de Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013), que desenvolveram um método de síntese eficiente em meio aquoso baseado na reação de condensação de ureia com compostos 1,2-dicarbonílicos catalisada por pentóxido de fósforo (P_4O_{10}), em condições suaves e com possibilidade de recuperação do catalisador P_4O_{10} .

A reação típica proposta pelos pesquisadores está descrita na seção 1.3, onde foi utilizado excesso de ureia, 0,5 equivalente de catalisador em relação ao glioxal, a temperatura ambiente e tempo reacional de 10 minutos, utilizando água como solvente. No entanto, testes preliminares realizados nas condições propostas no artigo não foram reprodutíveis e não forneceram os resultados esperados. Assim, neste trabalho, os parâmetros principais da síntese foram estudados e otimizados utilizando-se estratégia quimiométrica de modo a se obter o produto com máximo rendimento. Para tanto, parâmetros tais como temperatura e tempos reacionais foram variados monitorando-se a quantidade de produto gerado. O processo de otimização dessa reação é explicado detalhadamente na próxima seção.

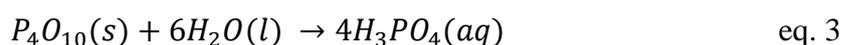
A glicolurila foi caracterizada por espectroscopia infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia de ressonância magnética (RMN), análise elementar (CHN) e análise termogravimétrica (TGA). O composto foi seco em dessecador geralmente por 48 h para torná-lo adequado como precursor na reação de síntese da cucurbiturila.

3.2.1. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE SÍNTESE DA GLICOLURILA

Como o método de preparação nas condições reacionais descritas na literatura não foi eficiente para a obtenção do produto desejado, foi utilizado o método quimiométrico de desenho de experimentos para o melhor entendimento das condições reacionais. Os fatores escolhidos

para a otimização dessa reação foram temperatura, tempo e catalisador. Apesar de Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013) afirmarem que a reação com H_3PO_4 não produz o produto desejado no tempo esperado, escolhemos reavaliar este catalisador pois 1) o catalisador P_4O_{10} é convertido a H_3PO_4 ao ser adicionado em água (eq. 1) e também deveria levar a resultados similares, e 2) em seu trabalho original, Micheletti e colaboradores não avaliaram o catalisador H_3PO_4 em função da temperatura.

O pentóxido de fósforo é um óxido de fósforo obtido pela oxidação do P_4 com excesso de oxigênio, e ele reage energeticamente com a água formando o ácido fosfórico, conforme a equação 3.



Nos testes utilizando H_3PO_4 como catalisador, foi utilizado uma quantidade correspondente a 4 vezes o número de mols de uma reação típica utilizando P_4O_{10} para que tivéssemos quantidade equivalente de catalisador em todos os experimentos. A otimização da reação de síntese da glicolurila foi planejada utilizando-se a técnica de planejamento de experimentos, ou mais comumente conhecido como DOE, do inglês *Design of Experiments*. Foi utilizado um planejamento fatorial completo de 3 fatores e 2 níveis, ou seja, um planejamento 2^3 , que leva a um total de oito experimentos. Além dos oito experimentos base, adicionamos 3 réplicas no ponto central para o cálculo do erro. Como uma das variáveis escolhidas é categórica, o número de pontos centrais foi dobrado, levando a um número final de 14 experimentos. Esse planejamento experimental foi feito em duplicata, totalizando 28 experimentos para a avaliação estatística dos dados.

Ensaio preliminares de otimização da reação demonstraram que o tempo reacional mínimo deveria ser maior do que vinte minutos, pois este é o tempo em que se observa o início

da precipitação de glicolurila a temperatura ambiente. Portanto, apesar do trabalho de Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013) reportar a formação de produto em 10 minutos em temperatura ambiente, o limite inferior do fator tempo de reação foi definido como sendo igual a 30 minutos enquanto o limite superior foi definido em 60 minutos. O fator temperatura tem como limite inferior 25 °C, temperatura de reação proposta no trabalho de Micheletti e colaboradores, e limite superior de 80 °C. O último fator, o catalisador, é categórico e consiste em analisar a eficácia do P_4O_{10} em comparação com H_3PO_4 . A Tabela 3 mostra com detalhes as condições reacionais de cada ensaio. Vale ressaltar que a técnica de randomização de experimentos foi utilizada para realizar os experimentos. Esta técnica estatística foi utilizada para equilibrar o efeito de condições espúrias ou incontroláveis que podem afetar os resultados dos experimentos.

Tabela 3: Planejamento quimiométrico fatorial completo utilizando 3 fatores e 2 níveis para a otimização da reação de síntese da glicolurila. Descrição detalhada: Fator 1: Temperatura: 25 °C e 80 °C. Fator 2: Tempo reacional: 30 min e 60 min. Fator 3: Catalisador: P_4O_{10} e H_3PO_4 .

Ensaio	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Catalisador
1	25	30	P_4O_{10}
2	80	30	P_4O_{10}
3	25	60	P_4O_{10}
4	80	60	P_4O_{10}
5	25	30	H_3PO_4
6	80	30	H_3PO_4
7	25	60	H_3PO_4
8	80	60	H_3PO_4
9	52,5	45	P_4O_{10}
10	52,5	45	H_3PO_4
11	52,5	45	P_4O_{10}
12	52,5	45	H_3PO_4
13	52,5	45	P_4O_{10}
14	52,5	45	H_3PO_4

Os ensaios foram realizados utilizando-se a mesma quantidade molar dos reagentes e exatamente o mesmo procedimento descrito por Micheletti e colaboradores em seu trabalho (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013) para uma melhor comparação do rendimento obtido com os dados da literatura. Ensaio complementares em condições similares (10 minutos, 100 °C) foram realizados a fim de confirmar os pressupostos encontrados a partir da análise do desenho de experimentos descrito na Tabela 3.

O procedimento geral foi realizado da seguinte forma: glioxal (3,0 mmol) foi adicionado em um frasco reacional de 20 mL contendo 5 mL de água destilada. O catalisador – P_4O_{10} (1,5 mmol) ou H_3PO_4 (6,0 mmol), a depender do ensaio – foi adicionado e a mistura foi agitada por 5 minutos. Depois, ureia (9,0 mmol) foi adicionada e a mistura reacional foi levada para uma chapa pré-aquecida, no caso dos ensaios a temperaturas superiores a ambiente. Em todos os ensaios, a temperatura do meio reacional foi verificada de 5 em 5 minutos para assegurar uma temperatura constante, e o tempo de reação foi medido a partir da adição da ureia. Os experimentos foram realizados em 25, 52,5, 80 ou 100 °C, e os tempos reacionais foram 10, 30, 45 ou 60 minutos.

Finalizada a reação, a solução foi deixada descansando em bancada por 15 minutos. O produto foi então coletado por filtração à vácuo e lavado com água (30 mL aproximadamente) e em seguida, etanol (10 mL aproximadamente). Os sólidos foram secos em estufa a 80 °C por 4 h e depois pesados para o cálculo do rendimento.

3.3. SÍNTESE DAS CUCURBITURILAS

A síntese das cucurbiturilas foi baseada no trabalho de Bardelang e colaboradores (BARDELANG *et al.*, 2007), conforme a reação de formação do produto apresentada na Figura 11.

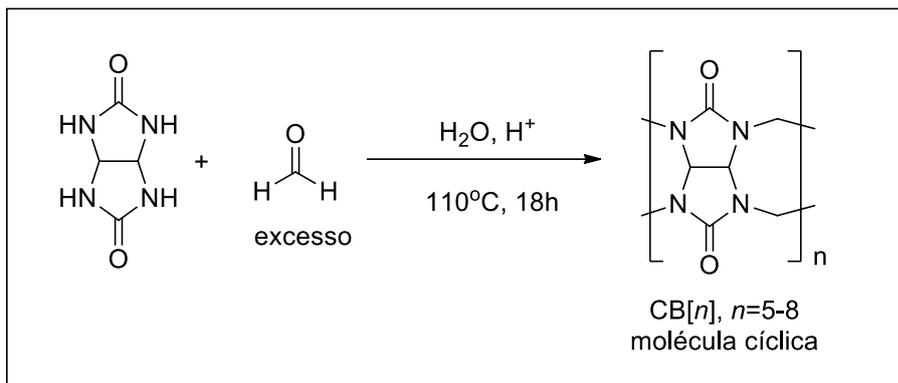


Figura 11: Reação de síntese das cucurbiturilas, CB[n] a partir da reação de glicolurila com formaldeído. Figura criada pelo autor baseada na metodologia de síntese de Bardelang e colaboradores (BARDELANG *et al.*, 2007).

Glicolurila (0,17 mol) foi transferida para um balão de fundo redondo de 250 mL e dissolvida em 100 mL de uma solução 4,8 mol.L⁻¹ de HCl. Então, paraformaldeído em excesso (0,35 mol) foi adicionado e a solução agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Nesta primeira etapa, a solução começa a se tornar cada vez mais viscosa e gelificar, tornando-se completamente sólida ao final dos 30 min. Em seguida, a mistura foi aquecida até 110 °C levando a liquefação do meio reacional, sendo a mistura reacional mantida por 18 horas sob refluxo e agitação magnética. Um precipitado branco foi formado ao final da reação, que segundo relatado na literatura deve ser majoritariamente CB[8] (BARDELANG *et al.*, 2007). Os processos de purificação das cucurbiturilas realizados serão detalhados na próxima seção.

3.3.1. ESTUDO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DAS CUCURBITURILAS

Visando a purificação das cucurbiturilas, foram estudados majoritariamente dois processos: 1º) baseado no trabalho de Bardelang e colaboradores (BARDELANG *et al.*, 2007), e 2º) adaptações a partir de outros estudos, como por exemplo o de Kim e colaboradores (KIM *et al.*, 2000), que se mostrou a proposta de purificação mais eficiente e adequada.

1º processo de purificação:

Este processo foi reproduzido tal qual é descrito na literatura por Bardelang e colaboradores.

Considerando-se a menor solubilidade do CB[8], o precipitado branco formado após 18 h de reação foi coletado por filtração à vácuo e então ressuspendido em 70 mL de solução aquosa de ácido fórmico (60%) e filtrado novamente. Esse processo foi repetido três vezes para obter a CB[8] em sua forma pura, segundo a literatura (BARDELANG *et al.*, 2007). Este primeiro sólido foi caracterizado por FTIR e TGA, e nomeado neste trabalho como **CB8.I**.

As frações de soluções de ácido fórmico contendo as cucurbiturilas solúveis foram coletadas juntamente com o primeiro filtrado e então evaporadas a pressão reduzida até a formação de um líquido viscoso acastanhado. Esta etapa é particularmente demorada. Então, o produto resultante foi tratado com solução aquosa de glicerina (20%) a quente para solubilização da CB[7] e CB[5]. O sólido remanescente, majoritariamente CB[6], foi filtrado a vácuo, lavado com água e acetona e então caracterizado por FTIR, TGA e RMN, e denominado **CB6.I** neste trabalho. As cucurbiturilas solúveis, CB[7] e CB[5], não foram isoladas e nem caracterizadas, mas sim mantidas em solução para estudos futuros.

Então, ainda seguindo o procedimento proposto por Bardelang e colaboradores, a amostra **CB6.I** foi purificada por recristalização a fim de se obter a CB[6] em sua forma pura. Para tanto, dissolveu-se 1,3 g de **CB6.I** em 20 mL de uma solução a quente 1:1 de H₂SO₄:H₂O. A cristalização foi então feita através da difusão lenta de acetona (aproximadamente 30 mL) por evaporação em um sistema fechado por 10 dias. Após cinco dias, a acetona já havia evaporado totalmente de seu recipiente original e, portanto, foi adicionado mais 90 mL de acetona no béquer de solvente. Na solução contendo a amostra a ser purificada, notou-se uma diferença de

coloração na solução, a qual se tornou laranja escuro, bem como já se notava cristais formados ao fundo do recipiente. A finalização desse procedimento foi adaptada para o melhor processamento do material. Finalizado os dez dias, os cristais, de cor marrom escuro, foram retirados da solução, ressuspendido em água, agitado a temperatura ambiente por 4 h, e depois o sólido foi separado por centrifugação. Esse processo foi repetido diversas vezes levando ao clareamento do sólido até próximo ao branco. Esse processo levou mais 6 dias e rendeu apenas uma pequena quantidade de material. Então, o sólido foi seco em estufa a 80 °C por 4h, caracterizado por RMN e denominado **CB6.I.CRIS**.

2º processo de purificação:

Como o *1º processo de purificação* é pouco prático, e caro, quando consideramos o escalonamento produtivo, ele foi tomado como base de comparação para o desenvolvimento de procedimento alternativo de purificação utilizando apenas solventes comuns e baratos, como acetona e água. Este segundo processo foi ideado a partir de conhecimentos adquiridos baseado principalmente nos trabalhos de Kim e Lee (KIM *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2003). No entanto, vale ressaltar que os procedimentos de purificação das cucurbiturilas baseado na diferença de solubilidade das mesmas em água e acetona descritos na literatura são vagos, não sendo descrito um protocolo de fácil reprodução. Portanto, buscou-se uma metodologia baseada em procedimentos mais concisos e claramente definidos.

Primeiramente foi avaliado um método baseado na precipitação da parte solúvel do meio reacional (sobrenadante obtido após as 18 h de reação da cucurbiturila, que são majoritariamente CB[5], CB[6] e CB[7]) utilizando-se etanol, metanol e acetona como solventes. Assim, observou-se que a acetona é o melhor solvente para precipitar as cucurbiturilas solúveis no meio reacional, sendo, portanto, utilizado nos ensaios subsequentes.

Então, o precipitado branco formado após 18 h de reação foi coletado por filtração à vácuo, lavado com 4 frações de aproximadamente 30 mL de metanol e seco. Este produto sólido foi caracterizado por FTIR e TGA, e nomeado neste trabalho como **CB8.II**. À fração solúvel foi adicionado acetona o suficiente para precipitar as cucurbiturilas solúveis neste meio. O precipitado formado foi filtrado e lavado com frações de 50 mL de água, e depois de acetona por 4 vezes cada. Essa amostra foi identificada neste trabalho como **CBS.II** e caracterizada pelas técnicas de FTIR, TGA, RMN e espectrometria de massas.

O produto **CBS.II** foi ressuspenso em acetona e agitado por 30 min à aproximadamente 50 °C, e posteriormente filtrado à vácuo e lavado utilizando-se pequenos volumes de acetona. O produto resultante dessa purificação foi identificado como **CBSP.II**, e caracterizado por FTIR, TGA, RMN e espectrometria de massas.

Baseado nos conhecimentos reportados por Kim e Lee (KIM *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2003), é esperado que essa metodologia leve ao isolamento da CB[6] pura, e mantenha as CB[5] e CB[7] em solução, uma vez que as últimas são mais solúveis nos solventes utilizados. Além disso, os procedimentos de purificação fundamentados nas diferenças de solubilidade dos compostos em água e/ou acetona têm de ser feitos diversas vezes para elevar o grau de pureza do material. No entanto, até o momento é entendido que este procedimento é mais eficaz, prático e simples do que o exposto no *1º processo de purificação*, além de gerar menos resíduos, sendo, portanto, a metodologia proposta e preferida nesta dissertação.

3.4. MATRIZ POLIMÉRICA

As matrizes poliméricas utilizadas foram os elastômeros termoplásticos cloreto de polivinila (PVC), poliuretana (PU) e poli(estireno-co-butadieno-co-estireno) (SBS). O modo de solubilização e dispersão/homogeneização e desses polímeros descrito por Demets e colaboradores em sua patente (DEMETS, 2010) foi adotado. Então, 1,36 g de cada polímero

foi mantido sob agitação em 60 mL de THF a temperatura ambiente por 90 minutos, ou até que todo polímero seja solubilizado. Depois, filmes poliméricos foram preparados pela técnica de *casting* onde a solução foi vertida em uma placa de Petri de 10 cm de diâmetro e deixada evaporar por 24h num dessecador.

Os filmes obtidos foram avaliados visualmente (aparência, homogeneidade, elasticidade, pegajosidade e espessura) para selecionar o material mais promissor para os testes utilizando as cucurbiturilas como aditivos. Neste caso, a poliuretana demonstrou formar um filme mais homogêneo, de menor espessura e de maior elasticidade (mais flexível) do que os demais polímeros, sendo escolhida para os testes seguintes. Além disso, a poliuretana apresenta propriedades mecânicas tais como resistência a tração, flexibilidade e inércia química mais adequadas, além de baixa solubilidade em água, que são importantes para garantir a integridade e as propriedades físico-química dos materiais nanoporosos.

3.5. FILMES NANOPOROSOS

Uma etapa fundamental para o desenvolvimento do material proposto é a preparação do filme polimérico, o qual deve ser suficientemente fino, mas resistente. Além disso, a viscosidade e velocidade de evaporação do solvente são importantes para a definição das propriedades dos filmes, e possivelmente do grau de nanoporosidade dos materiais obtidos. Outro parâmetro fundamental que precisa ser bem controlado é a concentração de cucurbiturilas pois a concentração de poros interconectados depende do contato entre suas partículas. Ou seja, é necessário gerar suspensões relativamente concentradas e com boa fluidez para se produzir filmes finos e homogêneos, sendo esse um dos grandes desafios dessa parte do projeto.

A suspensão das cucurbiturilas na solução polimérica também foi realizada tomando como base os ensaios de Demets e colaboradores (DEMETS, 2010). Vale ressaltar que para o material proposto, não é necessário utilizar as cucurbiturilas em sua forma isolada. Portanto, os

testes descritos a seguir foram realizados utilizando-se a mistura de cucurbiturilas, usualmente a **CBS.II**. Mais especificamente, 1,36 g de PU foram solubilizados em 60 mL de THF conforme descrito anteriormente. Depois, aproximadamente 47% (m/m) de cucurbiturila finamente macerada foi adicionada sob agitação magnética constante até que a mistura se tornasse homogênea. Utilizou-se de agitação e banho ultrassônico por diversas vezes (usualmente 3 a 4 vezes) para melhorar a dispersão das partículas. Esta é uma etapa bem crítica do processo pois é difícil gerar uma suspensão estável das cucurbiturilas na solução de PU. De fato, passado um certo tempo após sua homogeneização, usualmente após 30 min, suas partículas começam a se depositar no fundo do recipiente. Portanto, ainda foi empregado agitação mecânica por 3h utilizando-se de hélice dentada para se tentar melhorar a dispersão das partículas no meio.

Durante esse processo, o solvente evapora diminuindo o volume em cerca de 80%, gerando uma solução muito mais viscosa. Essa mistura viscosa resultante é estável o suficiente para a realização dos testes, apesar de ainda poder se observar a deposição de cucurbiturilas no fundo do recipiente. Portanto, para a preparação dos filmes, foi utilizado apenas a solução sobrenadante concentrada e estável de PU/cucurbiturilas. Então, cerca de 5 mL da solução sobrenadante foi vertida em placa de Petri de 5 cm de diâmetro e o solvente deixado evaporar por 24h em um dessecador sob vácuo. Essa metodologia gerou os filmes mais promissores e a amostra foi nomeada neste trabalho como **FCB**.

Vale ressaltar que diversos outros ensaios para a estabilização das cucurbiturilas na matriz polimérica foram realizados, mas o último descrito foi o mais promissor até o momento. Outras técnicas convencionais de preparação de filmes tais como *doctor blade* e *spray casting* foram testadas, mas a técnica de *casting* levou a formação de filmes mais homogêneos. Em particular, a técnica por *spray casting* foi especialmente difícil pois as partículas das cucurbiturilas, por

mais que finamente maceradas, entupiam o canal do spray, tornando essa técnica inviável para a produção dos filmes.

3.6. DESCRIÇÃO DOS EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Os espectros vibracionais no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier da marca Bruker, modelo Alpha, que possui 4 módulos de amostra: transmitância, reflectância total atenuada, multi-ATR e transmitância por reflexão difusa (DRIFT). As amostras para o método de transmitância empregado, foram preparadas dispersando-se 0,5% em massa do material KBr ($\geq 99,0\%$) seco e compactando-se na forma de pastilhas. A misturas de KBr e cucurbiturila foram homogeneizadas com o auxílio de almofariz e pistilo de ágata e prensadas sob 8 ton.cm^{-2} por 10 min sob vácuo, obtendo-se discos de 13 mm de diâmetro. Os espectros foram registrados em uma janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} com acumulação de 24 espectros e resolução de 1 cm^{-1} .

As análises termogravimétricas foram feitas em um equipamento da Shimadzu, modelo DTG-60, que realiza simultaneamente a análise termogravimétrica e a análise térmica diferencial (DTA). Neste trabalho, os ensaios foram registrados em atmosfera de N_2 , mantendo-se um fluxo de gás de 50 mL.min^{-1} , e uma taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C.min}^{-1}$, utilizando-se 10 mg de material em cadinho de platina.

Os dados de análise elementar (CHN) foram realizadas na Central Analítica do IQ-USP, em instrumento Perkin Elmer, modelo 2400 a partir da combustão de amostras sólidas dos compostos em atmosfera de oxigênio.

As medidas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas na Central Analítica do IQ-USP, em um espectrômetro Bruker Avance 500 MHz (^1H), com sonda inversa

TXI. Foi empregado DMSO-d₆ como solvente para as análises. Os deslocamentos químicos são dados em ppm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência.

As medidas de espectrometria de massas foram realizadas na Central Analítica do IQ-USP, sendo os espectros no modo positivo registrados em um espectrômetro Bruker Daltonics, modelo microTOF, utilizando-se da técnica de ionização electrospray (ESI). O equipamento foi operado com o nebulizador a 0,4 bar de pressão, em um fluxo de gás de 4 L.min⁻¹, temperatura de 180 °C. A amostra (10 mg) foi solubilizada em 500 µL de ácido fórmico e depois diluída em metanol para a realização das análises. O padrão para calibração do equipamento foi formiato de sódio. Método de aquisição: “Wide Mass”.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. GLICOLURILA

4.1.1. CARACTERIZAÇÃO

A estrutura molecular da glicolurila é apresentada na Figura 12 para melhor interpretação da caracterização do composto.

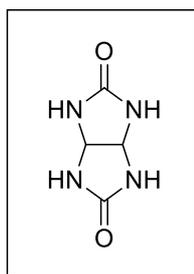


Figura 12: Estrutura molecular da glicolurila

O espectro de infravermelho por transformada de Fourier do material sintetizado em laboratório está apresentado na Figura 13. A partir dos modos vibracionais na região de maior energia, observa-se as bandas em 3220 cm^{-1} e 2830 cm^{-1} referente ao modo de estiramento das ligações N-H e C-H, respectivamente. Em 1765 cm^{-1} encontra-se a banda de estiramento C=O e em 1690 cm^{-1} a deformação angular N-H. Outra banda que merece destaque é encontrada em 1347 cm^{-1} e atribuída ao estiramento da ligação C-N. Os dados encontrados estão de acordo com os espectros na região do infravermelho relatados na literatura (VESSALLY *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015).

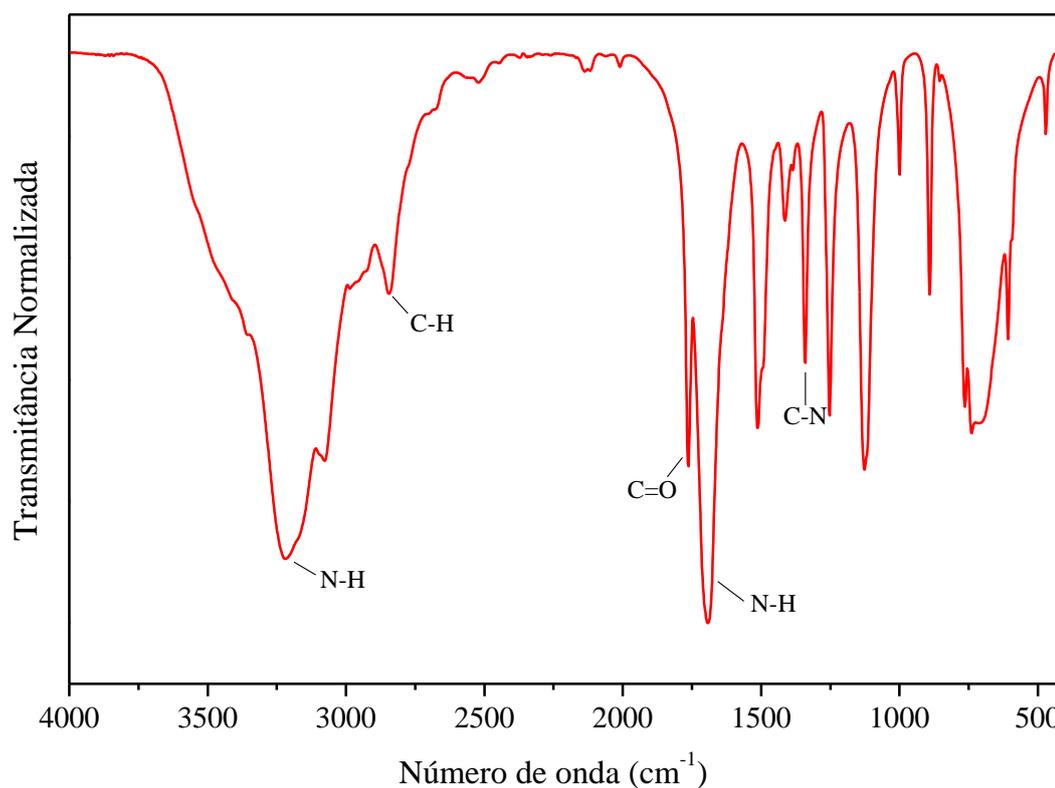


Figura 13: Espectro vibracional no infravermelho da glicolurila, em pastilha de KBr.

O espectro de ressonância magnética nuclear de prótons confirma a estrutura química do material sintetizado e está mostrado na Figura 14. Em 7,12 ppm observa-se o singlete dos hidrogênios ligados aos nitrogênios e em 5,23 ppm, o singlete dos hidrogênios metílicos. O deslocamento químico dos picos encontrados e a proporção entre os seus valores de integração (~2) são consistentes com o esperado para a estrutura da glicolurila e também com os reportados na literatura (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013; VESSALLY *et al.*, 2014). O pico em 3,31 ppm pode ser atribuído a água de umidade, e em 2,50 ppm aos prótons residuais do solvente DMSO- d_6 (BABIJ *et al.*, 2016).

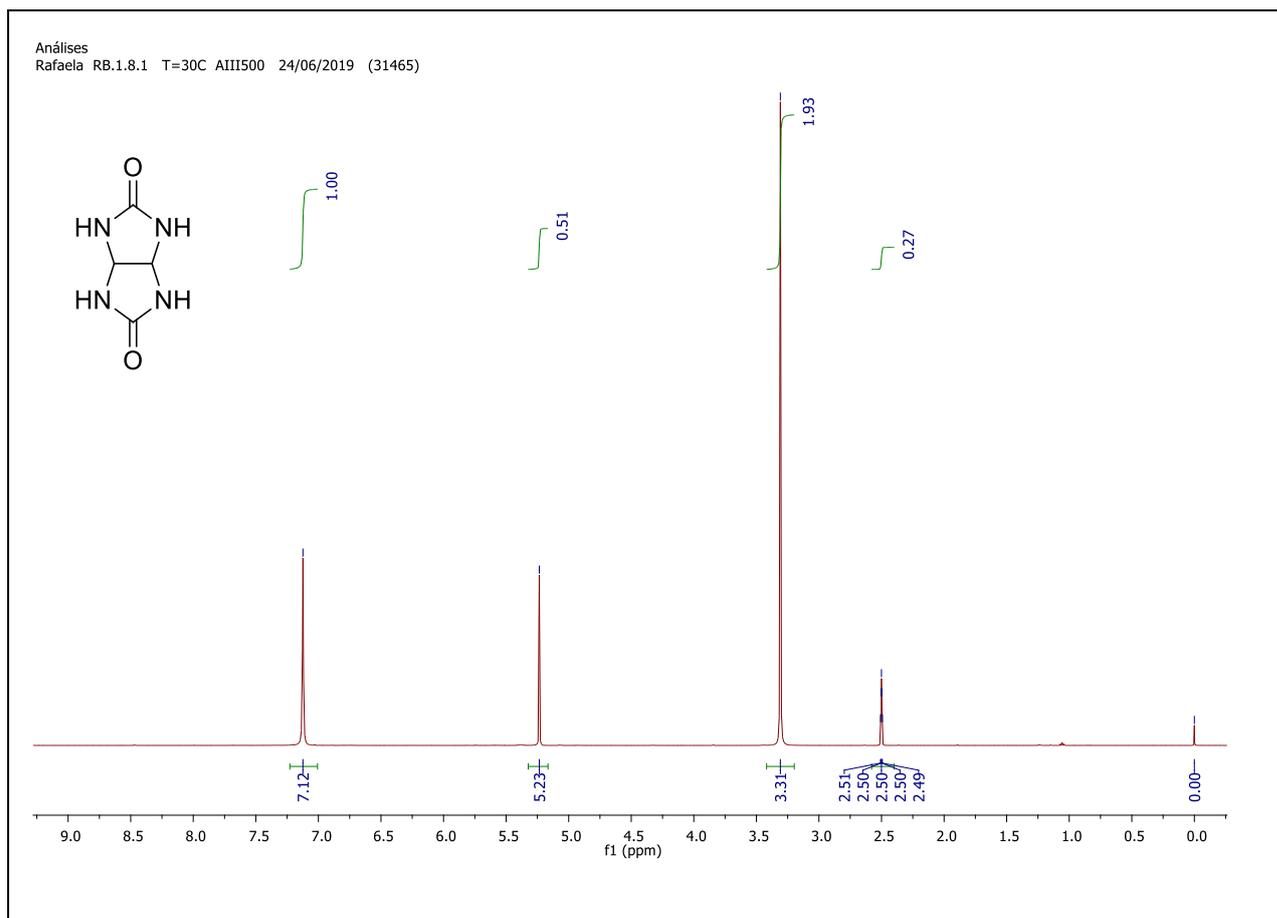


Figura 14: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) da glicolurila.

A composição química da glicolurila foi confirmada por análise elementar, e os valores encontrados e calculados são coerentes e estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultado de análise elementar da glicolurila.

	C (%)	H (%)	N (%)	Fórmula Molecular
Teórico	33,81	4,26	39,42	$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$
Experimental	33,37	4,20	38,54	

Por fim, as curvas de análise termogravimétrica (TGA) e análise térmica diferencial (DTA) do precursor glicolurila são apresentadas na Figura 15. Analisando-se a curva TGA, observa-se uma perda de massa de aproximadamente 2,3% até 273 °C associada a água adsorvida ao material. Após essa temperatura, é observado a decomposição térmica do material

até aproximadamente 700 °C, o qual passa por três processos endotérmicos, provavelmente envolvendo a eliminação de CO e N₂. No entanto, esses processos que ocorrem na faixa de 270 a 700°C ainda não foram estudados em maior detalhe para identificar o que realmente está sendo gerado durante a degradação da glicolurila, sendo esse um aspecto de interesse em trabalhos futuros.

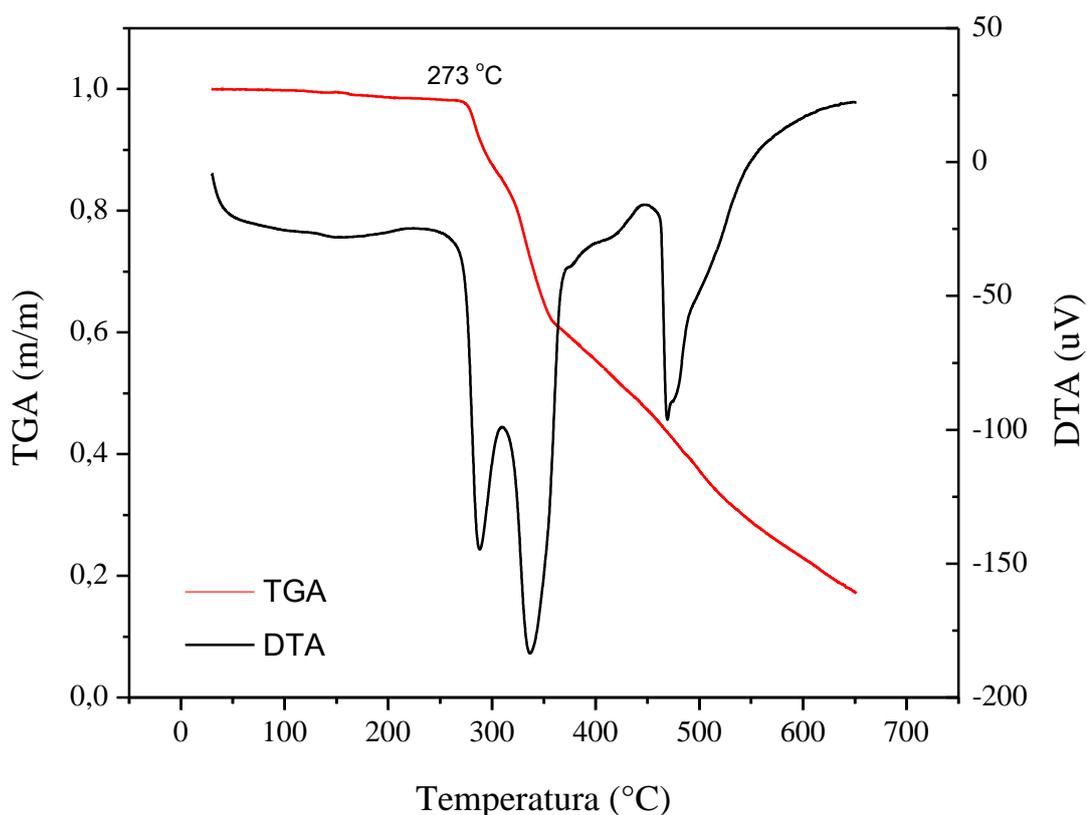


Figura 15: Curvas da análise termogravimétrica e análise térmica diferencial da glicolurila em atmosfera de N₂.

As análises de FTIR, RMN, análise elementar e análise térmica foram suficientes para caracterizar o material precursor e confirmar seu grau de pureza, portanto, validando o protocolo de preparação, para prosseguir para a etapa de síntese das cucurbiturilas. Todavia, a otimização do protocolo foi objeto de estudo conforme discutido em detalhes a seguir.

4.1.2. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE SÍNTESE DA GLICOLURILA UTILIZANDO FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS

Essa seção dedica-se exclusivamente ao estudo da otimização da reação de preparação do precursor das cucurbiturilas, a glicolurila, cujo preço de produção do material sintetizado em laboratório (síntese relatada neste trabalho) é aproximadamente 164 vezes menor do que seu preço de mercado. Esse valor foi calculado considerando-se apenas os custos associados aos materiais de partida para a produção do composto, onde é possível obter 5 gramas de glicolurila por 1,70 reais (considerando um rendimento de 70%), enquanto fornecedores como a Sigma Aldrich vendem a mesma quantidade por 278 reais (acessado em 6 de outubro de 2020). Esse elevado preço explica nosso interesse em entender os parâmetros relevantes e otimizar o processo de preparação da glicolurila.

Como já discutido nas seções 1.3 e 3.2.1, o protocolo de síntese da glicolurila foi baseada no trabalho de Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013). No entanto, como os resultados preliminares de uma reação aparentemente muito simples não foram reprodutíveis, trabalhamos para entender os motivos através do desenho de experimento e análise estatística usando ferramentas quimiométricas.

Os dados de rendimento obtidos a partir do desenho fatorial completo 2^3 da otimização da reação de síntese da glicolurila estão listados na Tabela 5. Os resultados foram processados no software Minitab 19, disponibilizado pela USP, sob a ferramenta “Estat>DOE (Planejamento de Experimento)>Fatorial>Análise de Experimento Fatorial”. O nível de confiança para todos os intervalos foi de 90% e o tipo de intervalo de confiança foi bilateral. A eliminação dos dados foi do tipo backward com fator de eliminação α com valor de 0,1.

Tabela 5: Resultados de rendimento obtidos através do planeamento de experimento fatorial completo 2^3 para a otimização da reação de síntese da glicolurila.

Ensaio	Temperatura (K)	Tempo de reação (min)	Catalisador	Rendimento % Replicata n°1	Rendimento % Replicata n°2
1	298,15	30	P ₄ O ₁₀	3,0	12,3
2	353,15	30	P ₄ O ₁₀	61,2	63,3
3	298,15	60	P ₄ O ₁₀	3,6	24,2
4	353,15	60	P ₄ O ₁₀	59,2	71,9
5	298,15	30	H ₃ PO ₄	0,0	0,0
6	353,15	30	H ₃ PO ₄	45,9	64,9
7	298,15	60	H ₃ PO ₄	0,0	3,8
8	353,15	60	H ₃ PO ₄	49,9	60,7
9	325,65	45	P ₄ O ₁₀	53,5	58,2
10	325,65	45	H ₃ PO ₄	40,3	50,8
11	325,65	45	P ₄ O ₁₀	53,0	62,9
12	325,65	45	H ₃ PO ₄	38,2	52,5
13	325,65	45	P ₄ O ₁₀	48,9	61,8
14	325,65	45	H ₃ PO ₄	31,7	54,1

4.1.2.1. COMPARAÇÃO DAS RÉPLICAS

Vale ressaltar que essa síntese, e principalmente seu método de separação por via úmida, possui grande variabilidade. Como descrito na seção 3.2, a glicolurila é formada como precipitado no meio reacional e a sua separação é por filtração a vácuo. Este último é um ponto crítico de variabilidade experimental pois a lavagem e a posterior retirada do produto sólido do papel de filtro pode ser mais ou menos eficiente. Além disso, garantir a temperatura constante durante todo o tempo de reação também foi um ponto de atenção. De maneira geral, tomou-se especial cuidado durante todos os ensaios para que esses fossem feitos da maneira mais sistemática e reprodutível possível, a fim de diminuir a variabilidade intrínseca dessa reação.

Portanto, é essencial analisar os dados das replicatas utilizando o teste de Tukey-Kramer (Figura 16), que consiste na comparação de pares e análise estatística. Esse teste foi especialmente retirado do software JMP, versão 15.2.1, utilizando as mesmas ferramentas que já foram descritas no caso do software Minitab. O teste de Tukey-Kramer compara os pares de

médias entre dois blocos, que neste caso são os dois dias diferentes em que foram feitos os ensaios do desenho fatorial (ou seja, bloco A se refere ao dia em que foi realizada a primeira replicata, e o bloco B a segunda replicata). Em linhas gerais, o teste mostra se os resultados dos blocos são significativamente iguais. Como pode ser observado na Figura 16 à direita, os dois círculos, um representando o bloco A e o outro representando o bloco B, estão em interseção, o que significa que os blocos são significativamente parecidos em um nível de confiança de 95%. Em outras palavras, não houve diferença estatística entre os experimentos feitos em dias diferentes, o que era esperado. Este teste é de extrema importância pois mostra que as réplicas são estatisticamente similares e que, portanto, pode-se conduzir a análise estatística conforme descrito na próxima seção. À esquerda, observamos em vermelho os quartis, demonstrando que não há nenhum ponto discrepante, e em verde os dados de média e ANOVA (média de 35% para o bloco A, 46% para o bloco B, e desvio padrão de 6,4% considerando ambos os blocos) a 95% de nível de confiança.

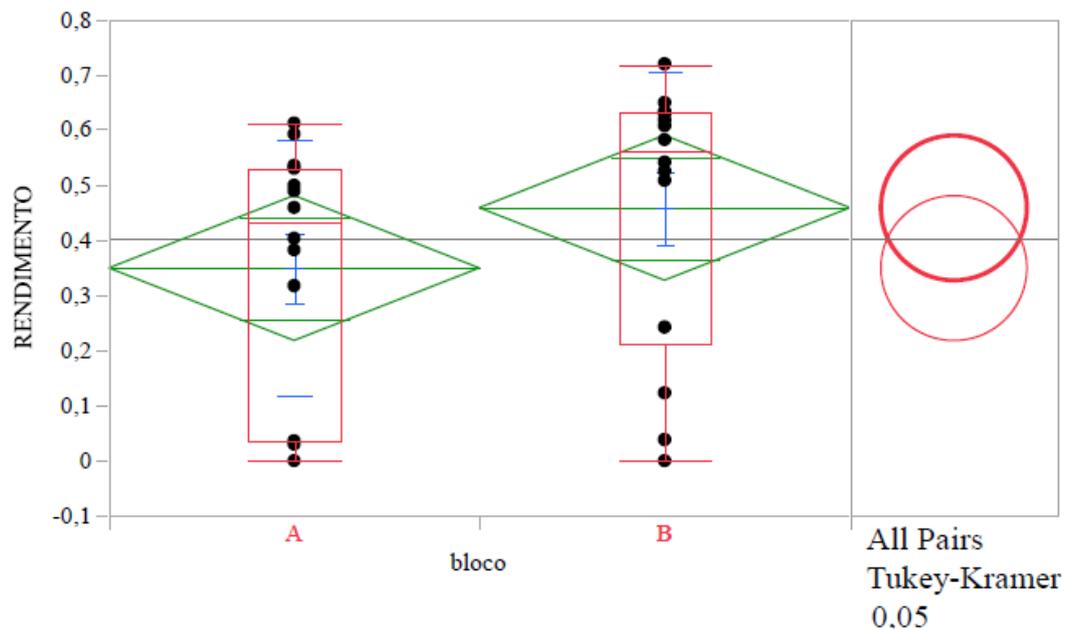


Figura 16: Teste de Tukey-Kramer com nível de significância de 95% para as replicatas.

4.1.2.2. DETERMINAÇÃO DO MODELO

A Tabela 6 apresenta os coeficientes codificados do modelo completo onde é importante observar o valor-P para os termos pois este indica se os dados seguem uma distribuição normal ao comparar seu valor com o nível de significância. Neste estudo, utilizamos um nível de significância de 0,1 (denotado como α). Portanto, quando o valor-P for maior do que α , não é possível concluir que há uma associação estatisticamente significativa entre a variável de resposta e o termo. Como pode ser observado na Tabela 6, a variável *tempo* tem valor-P maior que α e, portanto, não possui significância estatística para o modelo. Sendo assim, a Tabela 7 apresenta os resultados do modelo otimizado que resulta apenas em temperatura e catalisador como termos importantes para a equação do modelo.

Tabela 6: Efeito e valor-P para todos os termos do desenho experimental para o modelo completo (temperatura, tempo e catalisador).

Termo	Efeito	Valor-P
Constante		0,000
Temperatura	53,76	0,000
Tempo	2,84	0,635
Catalisador	10,30	0,030

Tabela 7: Efeito e valor-P para os termos do desenho experimento para o modelo otimizado (temperatura e catalisador).

Termo	Efeito	Valor-P
Constante		0,000
Temperatura	53,76	0,000
Catalisador	10,30	0,027

O gráfico de Pareto confirma o que foi discutido acima de uma maneira mais visual (Figura 17). O valor de referência (1,711) no gráfico indica que os efeitos são significativos

quando seus valores estão acima da linha, ou não significativos quando abaixo da linha. De maneira clara e visual, o gráfico de Pareto mostra que o termo *tempo* não é um parâmetro significativo para o modelo estudado. Portanto, este termo não é contemplado no modelo linear.

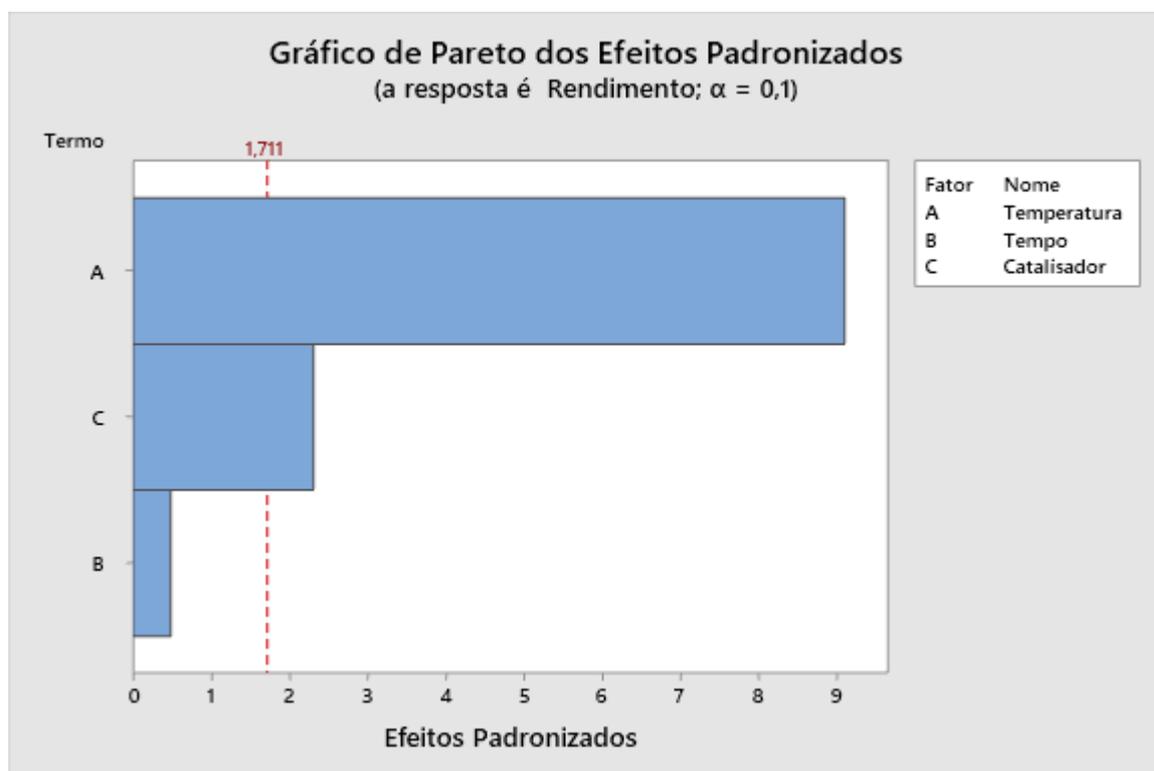


Figura 17: Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados com nível de significância de 0,1 para a otimização da reação de síntese da glicolurila utilizando o planejamento fatorial completo 2^3 .

O sumário do modelo otimizado, Tabela 8, mostra valores essenciais para interpretar os dados obtidos. O modelo é linear, com 2 graus de liberdade, e um desvio padrão (S) de 11,6. Usamos o S para avaliar se o modelo descreve bem a resposta pois ele representa o quão longe os dados se encontram em relação aos valores ajustados. Esse parâmetro demonstra o que já foi discutido sobre a reação de síntese da glicolurila possuir considerável flutuação intrínseca associada à sua obtenção por via úmida. Apesar desta flutuação, ainda foi possível descrever

um modelo que identifica o efeito da temperatura e catalisador no rendimento da reação conforme descrito na equação 4, detalhado mais abaixo.

Outros dados importantes para serem avaliados são o R^2 e $R^2(\text{pred})$, ou R^2 predito. O R^2 representa a porcentagem de variação na resposta que é explicada pelo modelo e quanto mais alto o valor de R^2 melhor o ajuste dos dados ao modelo. O R^2 obtido para o modelo é de 78,5% e é alto o bastante considerando a variabilidade dos dados experimentais. No entanto, só um valor de R^2 elevado não determina que o modelo está bem ajustado, pois também é necessário verificar os gráficos de resíduo para conferir se os resultados atendem os pressupostos do modelo (Figura 18). A partir da análise do gráfico, é possível ver que não há uma grande disparidade entre os resultados experimentais e os calculados, demonstrando que o modelo encontrado está bem ajustado e descreve adequadamente os dados experimentais. Por fim, o R^2 predito é usado para determinar quão bem o modelo pode prever as respostas de novas observações. Como o R^2 predito é similar ao R^2 isso indica que a eq. 4 contém os parâmetros necessários para explicar o comportamento experimental do rendimento em função de temperatura e catalisador.

Tabela 8: Sumário do Modelo extraído do Minitab.

S	R2	R2(pred)
11,6	78,5%	73,3%

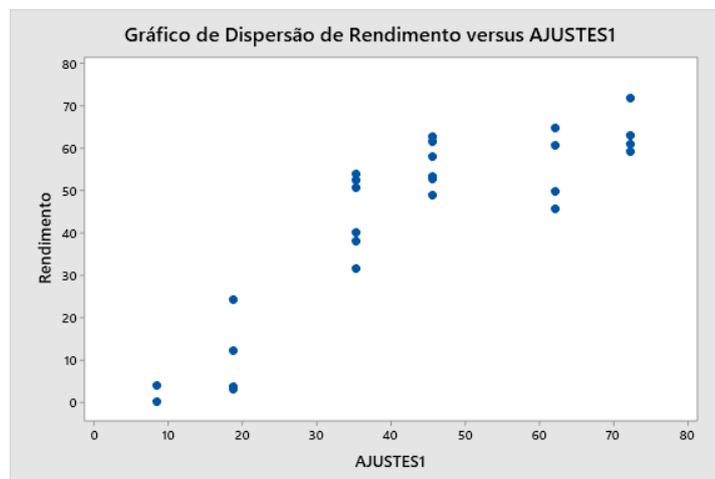


Figura 18: Gráfico de dispersão entre o rendimento experimental e o rendimento ajustado calculado pela equação do modelo (eq. 4).

Finalmente, a equação de regressão do modelo é dada abaixo (equação 4).

$$\text{Rendimento} = -278 + 0,978 \text{ Temperatura} + 5,15 \text{ Catalisador} \quad \text{eq. 4}$$

Onde “Catalisador” é igual a -1 se utilizarmos H_3PO_4 como catalisador da reação e 1 no caso de P_4O_{10} . Ou seja, o pentóxido de fósforo é um catalisador mais eficiente do que seu ácido análogo nas condições estudadas. Com base na equação do modelo conclui-se que as melhores condições para maximização do rendimento são: temperaturas elevadas (no caso, 80 °C) e utilização de P_4O_{10} como catalisador. Como a variável *tempo* não é estatisticamente significativa, escolhemos o menor tempo reacional estudado, ou seja 30 min. Com isso, encontra-se as melhores condições para a maximização do rendimento de glicolurila baseada nos fatores e limites estudados neste desenho experimental, ou seja, reação a temperatura de 80 °C, por 30 minutos, e usando P_4O_{10} como catalisador (Figura 19).

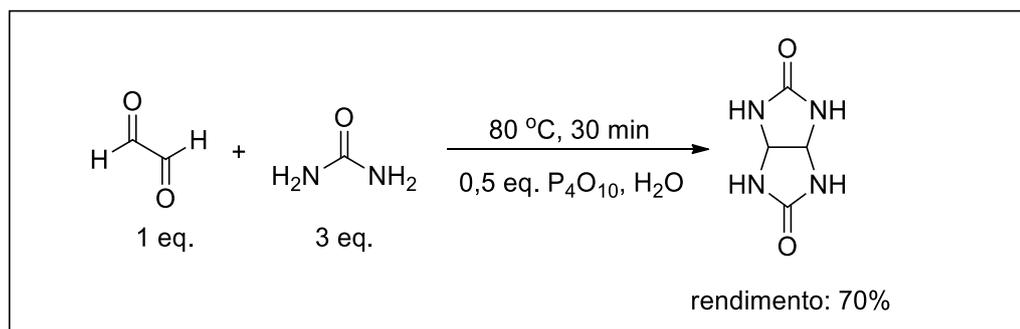


Figura 19: Melhores condições encontradas para a maximização do rendimento da reação de síntese da glicolurila utilizando desenho fatorial completo 2^3 . Rendimento calculado a partir de ensaios em triplicata.

Os dados completos referentes ao desenho fatorial narrado podem ser verificados no Apêndice A desta dissertação (Figura 33 e Tabela 14 e 15).

4.1.2.3. AVALIAÇÃO DOS CATALISADORES P_4O_{10} E H_3PO_4

Para averiguar a reprodutibilidade da reação sob as condições ótimas encontradas (80 °C e 30 min), tanto com o catalisador pentóxido de fósforo quanto com o ácido fosfórico, foram realizados mais 3 ensaios para cada caso e a média e desvio padrão dos resultados obtidos são, 70,7% \pm 2,2% e 68,0% \pm 1,3% (vide Tabela 17, ensaios 1-3 e 13-15, Apêndice A), para a reação com P_4O_{10} e H_3PO_4 respectivamente. Nestes últimos testes de reprodutibilidade, podemos observar que usar um catalisador ou o outro deixa de ser um fator determinante em temperaturas elevadas, principalmente quando é possível controlar muito bem a temperatura durante todo o tempo de reação.

É importante ressaltar, no entanto, que assim como Micheletti e colaboradores já haviam mencionado (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013), não há formação de produto quando essa reação é realizada na ausência de catalisador. Foi realizado teste em triplicata da reação sem catalisador (temperatura: 100 °C, tempo reacional: 60 minutos), e em nenhum dos três ensaios houve formação de produto.

Ademais, vale lembrar que a rota sintética desenvolvida por Micheletti e colaboradores não envolve controle de temperatura, sendo a reação conduzida a “temperatura ambiente” por 10 minutos. Assim como foi observado em nossos testes, Micheletti e colaboradores também já haviam mostrado que o catalisador ácido fosfórico tinha menor desempenho catalítico em termos de rendimento comparado com o catalisador pentóxido de fósforo, principalmente quando não se controla a temperatura, condição por eles utilizada. Isso foi atribuído ao fato dos compostos cíclicos de fósforo contendo um grupo fosforil reagirem mais rapidamente (por um fator de 10^{6-8}) com um nucleófilo como a ureia, do que seu análogo acíclico (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013).

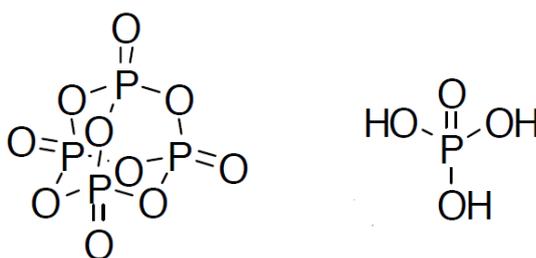
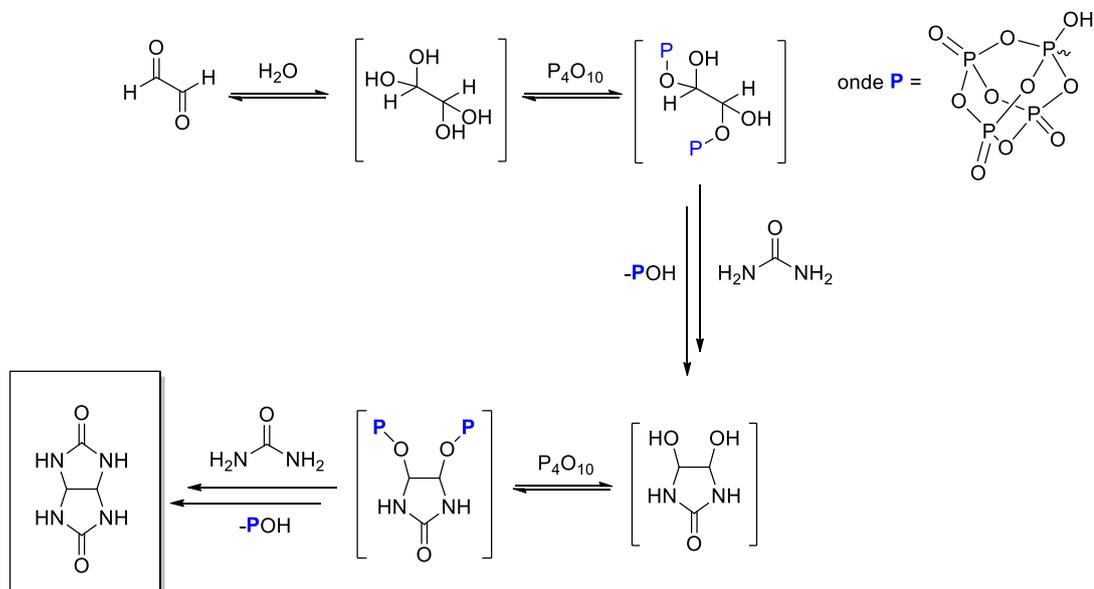


Figura 20: Estrutura do P_4O_{10} (esquerda) e H_3PO_4 (direita).

De acordo com Micheletti et al., a maior reatividade e eficiência catalítica decorre da maior estabilidade do intermediário pentacoordenado cíclico do que seu intermediário pentacoordenado acíclico correspondente. A Figura 21 mostra o mecanismo de formação da glicolurila a partir da reação de glicoxal e ureia, utilizando P_4O_{10} como agente de condensação. O mecanismo apresentado por Micheletti e colaboradores mostra a formação do produto através do ataque do nucleófilo, ureia, ao intermediário reacional pentacoordenado, bem como a recuperação do catalisador. Este mecanismo tem sido aceito na literatura para explicar por que

a reação ocorre mais rapidamente e, portanto, forma mais produto em menos tempo, quando se utiliza o P_4O_{10} em comparação ao H_3PO_4 , a “temperatura ambiente”.



Mecanismo de ataque do nucleófilo:

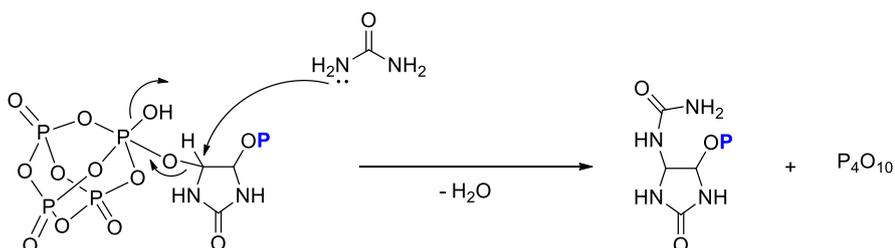


Figura 21: Mecanismo da reação de glicoxal com ureia formando a glicolurila catalisada por ácido, conforme proposto por Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013).

4.1.2.4. ESTUDO DO PERFIL DE TEMPERATURA DO MEIO REACIONAL UTILIZANDO P_4O_{10} COMO CATALISADOR

No entanto, sabe-se que a reação de P_4O_{10} em água gera H_3PO_4 em um processo exotérmico (eq. 3, seção 3.2.1). De fato, ao conduzir esse experimento no laboratório, é possível verificar o aumento da temperatura do meio reacional quando se adiciona o P_4O_{10} na mistura água e glicoxal. No entanto, o mesmo não ocorre quando utilizamos H_3PO_4 . Como foi provado por análise estatística que o rendimento da reação é maximizado com o aumento da temperatura,

supõe-se que a maior diferença entre o rendimento da reação utilizando P_4O_{10} e H_3PO_4 é que ao utilizar P_4O_{10} , a temperatura do meio reacional aumenta, fazendo, portanto, com que o rendimento aumente. Com isso, buscou-se avaliar se a escolha do catalisador em si realmente tem diferença significativa no rendimento ou se somente as temperaturas mais elevadas resultantes do perfil exotérmico da reação do P_4O_{10} com água é o fator determinante para rendimentos maiores.

Para tanto, seguiu-se o protocolo experimental de reação de síntese de glicolurila conforme descrito na seção 3.2.1 (pág. 42) a temperatura ambiente e coletou-se os dados de temperatura da reação utilizando-se P_4O_{10} para construir um perfil de temperatura reacional (Figura 22, dados em azul). Ao adicionar P_4O_{10} no meio reacional (glicoxal e água), a temperatura sobe rapidamente para aproximadamente $37\text{ }^\circ\text{C}$. Após 5 minutos, a ureia é adicionada e nesse momento há um decréscimo de aproximadamente 3°C . Continuou-se medindo os valores de temperatura do meio reacional de 2 em 2 minutos até que esta voltasse a temperatura ambiente ($25\text{ }^\circ\text{C}$), que ocorreu em aproximadamente 20 min. Então, com base nesses dados, mimetizou-se o perfil de temperatura do meio reacional com P_4O_{10} , porém, utilizando o H_3PO_4 como catalisador e utilizando-se de reagentes pré-aquecidos a aproximadamente $37\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 22, dados em laranja). Dessa maneira, conseguiu-se realmente avaliar o efeito da temperatura resultante do perfil exotérmico da reação de pentóxido de fósforo em água sobre o rendimento da reação pois ambos os sistemas apresentaram perfis de temperatura equivalentes.

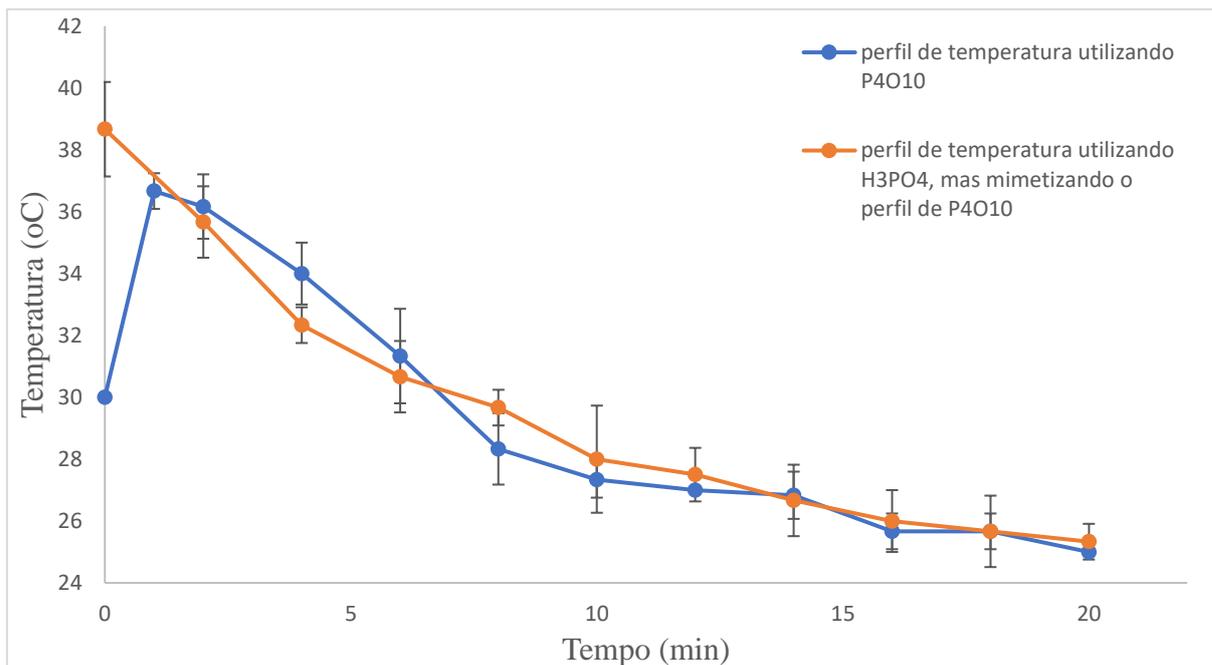


Figura 22: Perfil de temperatura da reação de formação de glicolurila utilizando P_4O_{10} como catalisador (dados em azul) e perfil de temperatura da reação de formação de glicolurila utilizando H_3PO_4 com os reagentes pré-aquecidos a $37\text{ }^\circ\text{C}$ (dados em laranja). Em ambos: apresenta-se a média de ensaios realizados em triplicata.

Os resultados de rendimento estão listados na Tabela 9. Este estudo trouxe resultados muito interessantes pois mostra que de fato as condições da reação exotérmica do P_4O_{10} em água contribuem para aumentar o rendimento da reação. Isso pôde ser validado ao comparar os resultados utilizando H_3PO_4 mimetizando o perfil de temperatura do P_4O_{10} com os resultados sem mimetizar o perfil de temperatura. Nos ensaios a $25\text{ }^\circ\text{C}$ utilizando ácido fosfórico sem mimetizar o perfil de temperatura da reação com o pentóxido de fósforo, quase não se obtém produto, sendo que na maioria dos ensaios não se formou produto mesmo após 1h de reação (vide Tabela 5, ensaios 5 e 7, seção 4.1.2). No entanto, ao utilizar o H_3PO_4 mimetizando o perfil de temperatura do P_4O_{10} no meio reacional, é possível obter a glicolurila com uma média de rendimento de 2,2%.

Tabela 9: Resultados das médias dos rendimentos obtidos da replicata dos ensaios para o estudo do perfil de temperatura. Condições: 1h, sem aquecimento.

Catalisador	Média (%)	Desvio padrão (%)
P₄O₁₀	13,9	5,5
H₃PO₄	2,2	1,3

*Vide Tabela 16, Apêndice A para dados de cada replicata.

Os resultados de rendimento com ácido fosfórico ainda foram menores quando comparados com os resultados utilizando o pentóxido de fósforo, demonstrando que ainda há outros fatores a serem considerados além do aumento de temperatura provocado pela reação exotérmica do pentóxido de fósforo com água. Pode-se considerar que a maior eficácia do catalisador P₄O₁₀ é devido a outras espécies reativas formadas pela hidratação parcial do óxido, a qual gera ácidos intermediários, como o ácido pirofosfórico (H₄P₂O₇), por exemplo. De fato, conforme Irving e Mckerrell discutiram, apesar da reação do pentóxido de fósforo com a água ser violenta, a conversão quantitativa do óxido em ácido fosfórico se procede gradualmente gerando primeiramente ácido metafosfórico, depois o pirofosfórico, e por último, o ácido fosfórico (IRVING; MCKERRELL, 1967). Portanto, espécies intermediárias podem interagir com os reagentes de partida (glioxal e ureia) de tal forma a favorecer a formação da glicolurila e contribuir com o rendimento da reação. Essa proposta explicaria o maior rendimento da reação de síntese da glicolurila ao utilizar P₄O₁₀ do que ao utilizar o H₃PO₄, e ao mesmo tempo abriria portas para uma nova discussão acerca do mecanismo de reação proposto por Micheletti e colaboradores (Figura 21). De fato, acreditamos que o P₄O₁₀ não se manteria em sua forma anidra durante todo o percurso da reação, conforme indicado por Micheletti et al., mas que derivados poliácidos hidratados participariam como intermediários da reação.

No entanto, não foi possível estudar a fundo essa hipótese nesta dissertação, mas visamos a continuação deste trabalho em estudos detalhados futuros do mecanismo de reação da

glicolurila utilizando P_4O_{10} como catalisador. Sugere-se acompanhar a reação por técnicas como RMN e espectrometria de massas a fim de elucidar quais espécies intermediárias são formadas e assim propor um mecanismo mais coerente do que o proposto por Micheletti e colaboradores. Ainda, neste caso, estudos comparativos utilizando derivados poliácidos mencionados (metafosfórico e pirofosfórico) serão realizados para avaliar sua possível participação como espécie cataliticamente ativa na reação de condensação da glicolurila.

4.1.2.5. MAXIMIZAÇÃO DO RENDIMENTO EM FUNÇÃO DA TEMPERATURA

Como pôde ser observado pela equação de regressão linear do modelo (eq. 4, página 61, a temperatura reacional é o termo que mais contribui para aumentar o rendimento de glicolurila. De fato, esta reação é bastante dependente da temperatura e mesmo pequenas mudanças neste fator já muda consideravelmente o rendimento da reação, como pode ser verificado ao analisar a equação do modelo (eq. 4). A partir desse dado, avaliamos o rendimento da reação à temperatura de ebulição da mistura, cujo valor encontrado experimentalmente foi ~ 100 °C. Os valores de rendimentos sob essas condições estão apresentados na Tabela 10 e mais uma vez pode-se observar que a escolha do catalisador deixa de ser crítica a temperaturas mais elevadas, uma vez que é possível obter resultados de rendimentos parecidos para ambos os casos, mas ainda menores para H_3PO_4 apesar das temperaturas de reação serem virtualmente iguais. Essas diferenças entre um e outro catalisador pode novamente ser explicada pelo que foi proposto na seção anterior, considerando a participação das espécies intermediárias formadas no meio reacional ao se utilizar P_4O_{10} como catalisador. Ainda, pode-se pensar que o H_3PO_4 contenha impurezas, diminuindo, portanto, sua atuação. Essas duas hipóteses não foram exploradas a fundo nesta dissertação, mas devem ser analisadas com detalhes na continuação deste trabalho. De qualquer modo, os ensaios conduzidos à temperatura de ebulição da mistura foram os que levaram aos maiores rendimentos, conforme pode ser observado na Tabela 10, sendo, portanto, as condições preferidas para a síntese da glicolurila.

Tabela 10: Resultados das médias dos rendimentos obtidos na reação de glioxal com ureia realizada em triplicata a temperatura de ebulição (~100 °C) da mistura reacional por 30 min.

Catalisador	Média (%)	Desvio padrão (%)
P_4O_{10}	79,2	5,5
H_3PO_4	67,2	3,3

*Vide Tabela 17, ensaios 4-6 e 16-18, Apêndice A para os dados de cada triplicata.

4.1.2.6. A TEMPERATURA É UM FATOR MAIS DETERMINANTE DO QUE A QUALIDADE DO MATERIAL DE PARTIDA?

Ao discutir os resultados obtidos para a reação de síntese da glicolurila com colegas pesquisadores que também trabalham com essa síntese, foi possível entender melhor o porquê essa reação não foi reprodutível em laboratório seguindo as condições reportadas por Micheletti e colaboradores (10 minutos à temperatura ambiente) (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013).

O glioxal (etanodial) é o menor dialdeído existente e é usualmente comercializado em solução aquosa a 40% m/m. É um líquido incolor e segundo a sua FISPQ, deve ser guardado em recipiente cuidadosamente fechado após aberto. Então, ao discutir com os colegas do Laboratório de Materiais e Interfaces Moleculares da USP Ribeirão Preto que possuem considerável experiência com a síntese da glicolurila, fomos informados de que a reação, conforme descrito por Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013), pode ser reproduzida somente quando glioxal de alta pureza é utilizado como material de partida. Vale ressaltar que todos os reagentes foram comprados em maio de 2019 e usados sob as melhores condições de manuseio e armazenamento. Em especial, durante os primeiros três meses de utilização, o glioxal foi mantido a temperatura ambiente, em armário, na ausência de luz e umidade, de acordo com as instruções da FISPQ. Porém, para impedir a sua degradação, é necessário mantê-lo em geladeira. De fato, foi observado que o material de partida começou a adquirir uma coloração amarelada com o passar do tempo.

O processo de degradação do glioxal ainda não está claro, mas supõe-se que se trata da polimerização do glioxal para acetais ou hemiacetais. Ainda, supõe-se que o glioxal, após aberto, pode sofrer oxidação com o tempo e formar ácido etanodióico, por exemplo. No entanto, esse ponto ainda precisa ser estudado com mais cuidado e maior profundidade para explicar seus efeitos sobre a reação de preparação da glicolurila. Para avaliar a correlação entre a qualidade do glioxal com o rendimento, bem como sua influência com a temperatura, foram realizados ensaios com glioxal de dois fornecedores diferentes sob condições diversas. Um dos reagentes (glioxal 1), que foi utilizado majoritariamente nessa dissertação, tem indícios de degradação (amarelado), enquanto o outro (glioxal 2) não possui indícios e é considerado puro. A Tabela 11 apresenta tanto os dados reportados na literatura quanto os obtidos neste trabalho. Os ensaios foram realizados em 10 minutos após a adição da ureia para a melhor comparação com os dados da literatura, e todos foram chave para entender se a qualidade do material de partida é um fator mais determinante do que a temperatura para o rendimento da reação.

Tabela 11: Resultados de rendimento da reação de síntese da glicolurila em 10 min a temperatura ambiente ou controlando-se a temperatura, e utilizando P_4O_{10} como catalisador.

Referência	Condições	Fornecedor do reagente glioxal e seu respectivo preço	Rendimento (%)
Micheletti e colaboradores (MICHELETTI; DELPIVO; BACCOLINI, 2013)	t.a, 10 min.	Não mencionado	70,0
Este trabalho ^[a]	t.a, 10 min, reagente sem indício de degradação (transparente e incolor) – glioxal 2	Sigma-Aldrich (R\$ 293/L) ^[b]	$67,7 \pm 3,3$ ^[c]
Este trabalho	80 °C, 10 min, reagente com indício de degradação (amarelado) – glioxal 1	Dinâmica (R\$ 80,87/L)	$69,5 \pm 1,6$ ^[c]
Este trabalho	~100 °C, 10 min, reagente com indício de degradação (amarelado) – glioxal 1	Dinâmica (R\$ 80,87/L)	$70,0 \pm 2,1$ ^[c]

[a] dados compartilhados pela Dr. Lilian Rodrigues Rosa Souza do Laboratório de Materiais e Interfaces Moleculares da USP Ribeirão Preto. [b] acessado em 22 de outubro de 2020. [c] média dos ensaios em triplicata com seu respectivo desvio padrão, e os resultados de cada triplicata podem ser verificados na Tabela 17, Apêndice A.

A diferença no aspecto do glicoxal que sofreu degradação, e do glicoxal considerado livre de impurezas pode ser verificado visualmente comparando-se as fotos mostradas na Figura 23. Analisando os dados da Tabela 11, conclui-se que para que a reação de síntese da glicolurila aconteça nas condições reportadas por Micheletti e colaboradores (10 minutos e a temperatura ambiente), é necessário utilizar um material de partida de elevada pureza. Ou seja, considerando o caso do glicoxal 1 (reagente impuro), seria necessário ou comprar um novo reagente, ou purificar o mesmo por destilação. A destilação do reagente glicoxal não foi testada, mas acredita-se que essa etapa de purificação do material de partida seria suficiente para eliminar suas impurezas.



Figura 23: Fotos do glicoxal puro e com impurezas utilizados nesse trabalho. À esquerda, reagente sem indício de degradação (glicoxal 2, Sigma-Aldrich recém-aberto) e à direita, reagente com indício de degradação (glicoxal 1, Dinâmica depois de 17 meses).

No entanto, observa-se que os rendimentos obtidos são praticamente os mesmos quando comparamos os fatores 1) qualidade do material de partida e 2) temperatura de 80-95 °C, uma vez que a média obtida para os ensaios a temperatura ambiente e utilizando glicoxal puro (glicoxal 2) foi de aproximadamente 68%, e para os ensaios utilizando-se glicoxal impuro (glicoxal 1), porém a elevadas temperaturas foi de 70%. Esse resultado já indicou que bons resultados de

rendimento podem ser alcançados com um glioxal impuro apenas controlando-se a temperatura. No entanto, ainda foram realizados testes com o glioxal considerado livre de impurezas (glioxal 2) a temperaturas elevadas (80-100 °C) para entender se o rendimento da reação da glicolurila aumentaria ainda mais em relação aos obtidos anteriormente com o glioxal com impurezas (glioxal 1). Esses novos testes foram realizados tanto em 10 e 30 minutos de reação e os resultados obtidos estão listados na Tabela 12.

Tabela 12: Resultados de rendimento da reação de síntese da glicolurila utilizando o glioxal 2 – reagente sem indício de degradação (transparente e incolor) – em 10 ou 30 min, controlando-se a temperatura, e utilizando P₄O₁₀ como catalisador.

Condições	Rendimento (%)*
80 °C, 10 min	54,7 ± 0,1 ^[a]
~100 °C, 10 min	66,0 ± 1,8 ^[a]
80 °C, 30 min	63,3 ± 3,2 ^[a]
~100 °C, 30 min	61,6 ± 3,1 ^[a]

[a] dados compartilhados pela Dr. Lilian Rodrigues Rosa Souza do Laboratório de Materiais e Interfaces Moleculares da USP Ribeirão Preto. *Os resultados de cada triplicata podem ser verificados na Tabela 17, Apêndice A.

Como pode ser observado, os rendimentos da reação a temperaturas elevadas utilizando o glioxal puro (glioxal 2) não leva a rendimentos maiores do que os obtidos com o glioxal impuro sob as mesmas condições, mas sim a valores similares. Portanto, conclui-se que um rendimento elevado pode ser mais convenientemente obtido utilizando-se glioxal de menor grau de pureza simplesmente aumentando-se a temperatura da mistura reacional ao invés de utilizar reagentes mais puros e caros (neste caso, aproximadamente 3,6 vezes mais caro). Até mesmo a possibilidade de purificação do reagente de partida deixa de ser interessante pois um sistema de aquecimento é muito mais vantajoso do ponto de vista econômico do que o processamento do reagente em escala industrial.

4.2. CUCURBITURILAS

4.2.1. CARACTERIZAÇÃO

A estrutura molecular da cucurbiturila é apresentada na Figura 24 para melhor interpretação dos resultados de caracterização desses compostos.

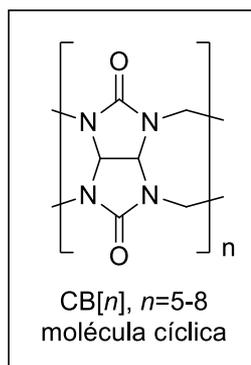


Figura 24: Estrutura molecular da $\text{CB}[n], n=5-8$.

Infelizmente, há poucas informações sobre a espectroscopia de infravermelho das cucurbiturilas na literatura devido a popularização das técnicas de RMN e espectrometria de massas para a análise dessas moléculas. Isso ocorre, pois, as duas últimas técnicas de análise são capazes de elucidar a estrutura e evidenciar qual macrociclo está presente na amostra analisada. Como esperado pela similaridade das estruturas e mostrado na Figura 25, o espectro de infravermelho de diferentes cucurbiturilas, ou a mistura delas, apresenta os mesmos modos vibracionais, e virtualmente apresentam o mesmo espectro. Por essa razão, não é possível identificar o macrociclo presente na amostra analisada através dessa técnica, justificando o seu uso limitado. No entanto, a espectroscopia infravermelho apresenta informações valiosas com respeito à estrutura das cucurbiturilas, e, portanto, não deve ser negligenciada.

Os espectros infravermelho das amostras obtidas tanto no *1º processo de purificação* (**CB8.I** e **CB6.I**), quanto no *2º processo de purificação* (**CB8.II**, **CBS.II** e **CBSP.II**), são

apresentadas na Figura 25 e complementam a caracterização das cucurbiturilas por espectroscopia RMN e MS, as quais serão analisadas a fundo mais à frente. Ao analisar os espectros, observamos a presença de um pico intenso em 3448 cm^{-1} , que pode ser atribuído a banda de estiramento O-H, evidenciando que as carbonilas podem estar protonadas devido ao meio reacional ácido, ou ainda que as cucurbiturilas possuem água de hidratação em sua estrutura. As carbonilas das cucurbiturilas podem facilmente se ligar à água por meio de ligações de hidrogênio, causando o aparecimento da banda em questão. Essa interpretação corrobora os resultados de análise térmica do material onde foi observado uma perda de massa de cerca de 15% da temperatura ambiente até aproximadamente $350\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Além disso, encontramos as bandas de estiramento C-H em 3003 cm^{-1} e C-H do grupo metileno em 2926 cm^{-1} , bem como o de estiramento C=O em 1728 cm^{-1} e o da deformação angular C-H do grupo metileno em 1478 cm^{-1} . Ademais, uma nova banda atribuída ao estiramento assimétrico C-N aparece em 1188 cm^{-1} . Outra diferença observada entre o espectro da glicolurila (Figura 13) e das cucurbiturilas (Figura 25) é o desaparecimento dos modos vibracionais associados a ligação N-H da glicolurila, e o aparecimento dos modos vibracionais da ligação C-H dos grupos metileno das cucurbiturilas.

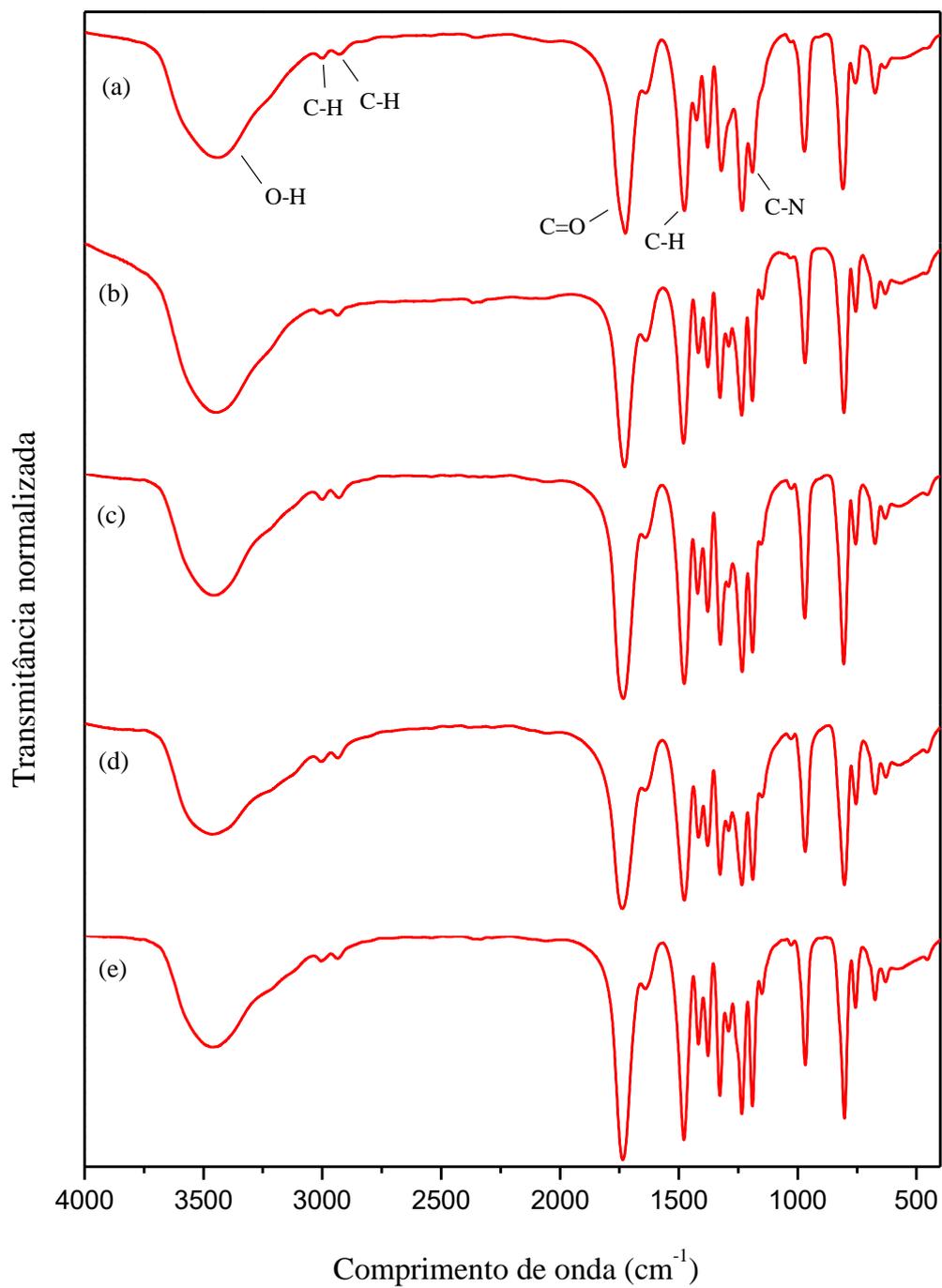


Figura 25: Espectros infravermelho das cucurbiturilas: (a) **CB8.I**, (b) **CB6.I**, (c) **CB8.II**, (d) **CBS.II**, (e) **CBSP.II**

O comportamento térmico das cucurbiturilas apresentam um perfil bem característico com dois processos de termodecomposição na faixa de 20 a 1000 °C. A Figura 26 apresenta a TGA das amostras obtidas tanto no *1º processo de purificação* (**CB8.I** e **CB6.I**), quanto no *2º processo de purificação* (**CB8.II**, **CBS.II** e **CBSP.II**). A TGA das cucurbiturilas, assim como os espectros infravermelho, não são análises consideradas fundamentais para a elucidação/caracterização desse tipo de macrociclo, uma vez que possuem virtualmente o mesmo perfil de decomposição térmica para toda a série de homólogos. As análises térmicas geralmente reportadas na literatura vão até aproximadamente 500 °C, enquanto que neste trabalho a rampa de temperatura foi até 1000 °C. Ao comparar os resultados obtidos com os disponibilizados por Bardelang e colaboradores (BARDELANG *et al.*, 2011), por exemplo, observamos forte correlação entre os resultados. O perfil da curva de termodecomposição das amostras analisadas neste trabalho é praticamente o mesmo, mudando apenas a quantidade de água adsorvida no material, além de apresentar pequenas diferenças na temperatura inicial de decomposição.

Por exemplo, no caso da amostra **CB8.I**, observa-se uma perda de massa de aproximadamente 20% até 180 °C associado a eliminação de água do material. Depois, a partir de 320 °C começa o processo de decomposição propriamente dito, onde pode-se observar dois processos. O primeiro é observado a 320 °C e ocorre até 440 °C, enquanto que o segundo começa logo após o primeiro e se estende até cerca de 740 °C. A Figura 26 apresenta as curvas de análise termogravimétrica e os valores associados à perda de água de cada amostra analisada, o qual fica em torno de 10 a 20%. Pode-se supor que macrociclos maiores como a CB[8], possuem maior quantidade de água de hidratação em sua cavidade e/ou ligada às carbonilas dos portais e que, portanto, tenham um maior grau de hidratação. No entanto, tal hipótese deve ser tomada com cuidado, visto que outros fatores, como por exemplo as diferenças no tempo de secagem do material, também podem interferir neste valor.

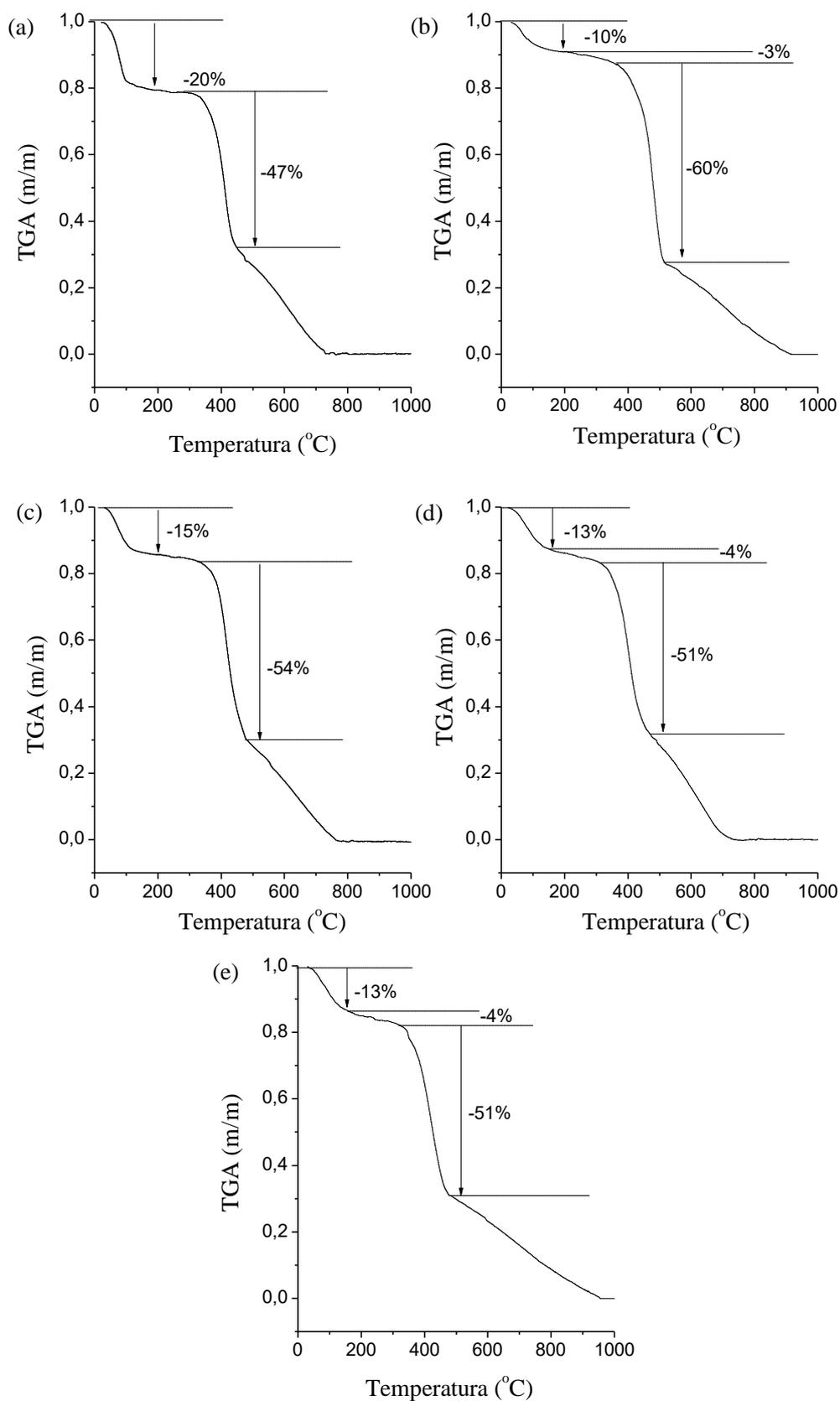


Figura 26: Curvas de análise termogravimétrica das cucurbiturilas: (a) **CB8.I**, (b) **CB6.I**, (c) **CB8.II**, (d) **CBS.II**, (e) **CBSP.II**.

Ainda, foi possível observar uma pequena perda de massa de aproximadamente 3 a 4% entre 180 até 370 °C no caso da **CB6.I**, e entre 150 até 330 °C no caso da **CBS.II** e **CBSP.II**, que pode ser devido a acetona sendo liberada das cavidades das cucurbiturilas (BARDELANG *et al.*, 2011). Esse dado é coerente pois foi utilizado acetona no processo de purificação dessas amostras em específico (vide seção 3.3.1, página 44).

Em todos os casos, a decomposição térmica das moléculas de cucurbiturila começa em torno de 330 °C, exceto no caso do **CB6.I** que começa a se decompor em 370 °C, uma temperatura um pouco mais alta que as demais. Os materiais passam por um primeiro processo em que usualmente há perda de aproximadamente 50% de massa (Figura 26). Então, o segundo processo se inicia assim que o primeiro é finalizado chegando a decomposição total do material em aproximadamente 750 °C no caso das amostras **CB8.I**, **CBI** e **CBS.II**, e em 950 °C no caso do **CB6.I** e **CBSP.II**. Os valores encontrados por Germain e Lee (GERMAIN *et al.*, 1998; LEE *et al.*, 2003) para o começo da decomposição desses materiais são maiores (vide Tabela 2) do que os encontrados neste trabalho. No entanto, os dados obtidos estão de acordo com os dados de Bardelang e colaboradores (BARDELANG *et al.*, 2011). Infelizmente não se sabe exatamente quais reações estão associadas ao primeiro e ao segundo processo de decomposição térmica das cucurbiturilas, mas uma análise termogravimétrica monitorada por um espectrômetro de massas acoplado (TG-MS) pode ser útil para a elucidação dos eventos.

De qualquer modo, a TGA das cucurbiturilas é particularmente interessante pois mostra a alta estabilidade térmica do material, característica muito importante quando pensamos em algumas possíveis aplicações. Por exemplo, pode-se tirar vantagem dessa característica para o processamento térmico em extrusoras para a geração de filmes plásticos híbridos a base de cucurbiturilas. Essa poderia ser uma forma alternativa para gerar os filmes poliméricos porosos propostos nesta dissertação.

4.2.2. AVALIAÇÃO DO 2º PROCESSO DE PURIFICAÇÃO DAS CUCURBITURILAS

Foi utilizado a espectroscopia de ressonância magnética e a espectroscopia de massas para avaliar o processo de purificação proposto neste trabalho. Um espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H de uma cucurbiturila (CB[6]) pura em $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}/\text{D}_2\text{SO}_4$ (1/1/0,15) (KIM *et al.*, 2000) deve apresentar dois dubletos, um em aproximadamente 4,3 ppm e outro em 5,8 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos ($-\text{CH}_2-$), os quais não são quimicamente equivalentes e, portanto, possuem deslocamentos químicos diferentes e se apresentam como um par de dubletos. Os hidrogênios metilênicos não são quimicamente equivalentes pois são hidrogênios diastereotópicos, ou seja, são hidrogênios geminais não permutáveis. Também é esperado um singlete em aproximadamente 5,6 ppm referente ao hidrogênio ligado aos carbonos terciários próximos aos dois nitrogênios.

A espectroscopia de ressonância magnética é comumente utilizada para a caracterização das cucurbiturilas, mas o solvente utilizado é um fator de extrema importância para essa técnica, visto que as cucurbiturilas são pouco solúveis em solventes orgânicos. De fato, o solvente comumente utilizado pelos pesquisadores da área e que melhor solubiliza as cucurbiturilas para a análise de RMN é a mistura de $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}/\text{D}_2\text{SO}_4$ na proporção (1/1/0,15). Infelizmente não foi possível realizar a análise de RMN utilizando esse solvente, mas sim com DMSO- d_6 , e, portanto, a identificação do macrociclo (se a amostra analisada se trata da CB[5], CB[6] ou CB[7], por exemplo) é mais difícil uma vez que os deslocamentos químicos diferem em função do grau de protonação e do solvente utilizado na análise.

Para contornar o problema da solubilidade das cucurbiturilas no solvente utilizado, ao preparar a amostra, utilizou-se vortex e banho ultrassônico para maximizar a solubilização da amostra. Depois, deixou-se depositar a fração não solúvel e utilizou-se apenas o sobrenadante para a análise. Esse processo foi suficiente para obter o espectro de RMN das cucurbiturilas e

confirmar a estrutura das mesmas. No entanto, sabe-se que o DMSO-d₆ não é o solvente ideal para essa análise, e a prova clara disso é o espectro obtido para a amostra **CB6.I** (Figura 34, Apêndice B), onde infelizmente não foi possível observar os picos das cucurbiturilas com clareza devido à baixa resolução do espectro, provavelmente devido à baixa concentração e presença de sólidos em suspensão devido à dificuldade de dispersão do material no solvente.

O espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H das cucurbiturilas isoladas pelo 2º processo de purificação (**CBSP.II**) é mostrado na Figura 27. Ao analisar o espectro, pode-se observar de imediato que se trata de uma mistura de cucurbiturilas, uma vez que podemos perceber o dobro de sinais esperado. As integrais e deslocamentos químicos confirmam que o composto desejado foi obtido, porém, ainda não foi isolado na forma pura.

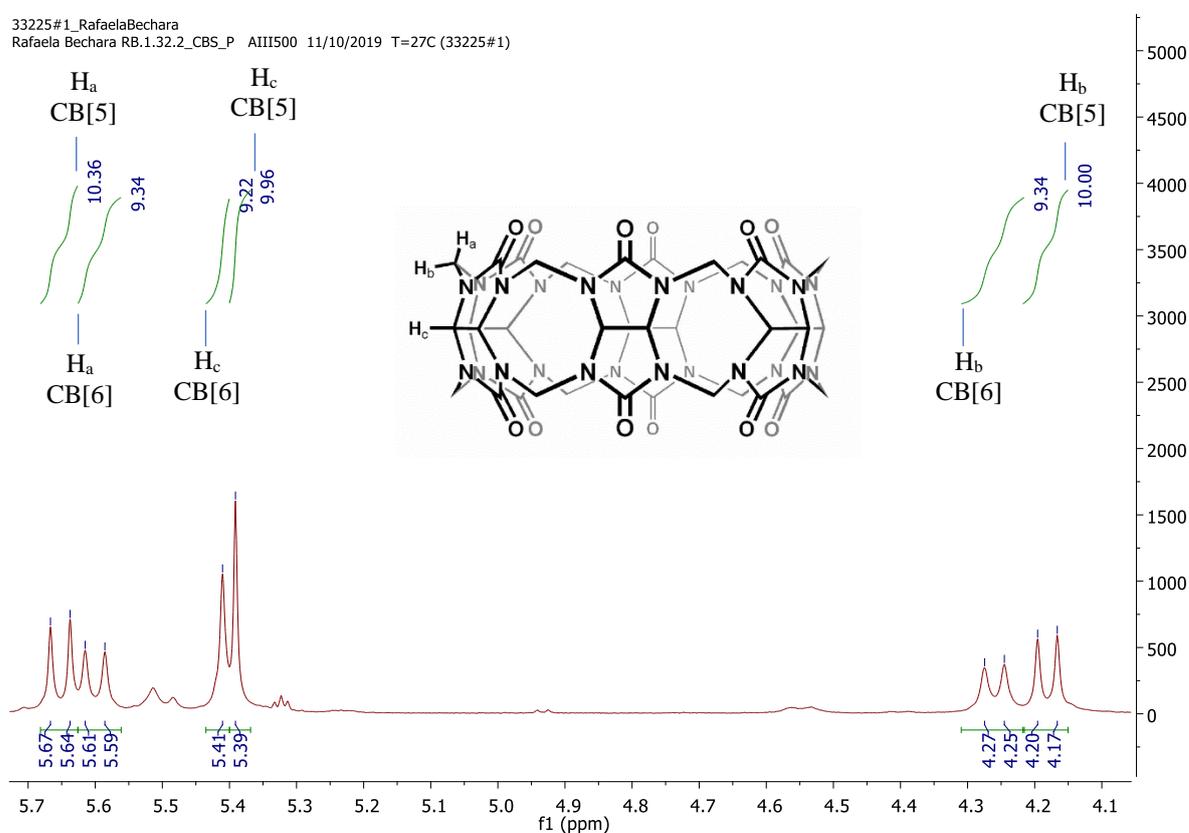


Figura 27: Espectro de ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) da cucurbiturila isoladas pelo 2º processo de purificação (**CBSP.II**). Recorte entre 4,0 a 5,8 ppm.

Vale lembrar que o processo de purificação estudado, *2º processo de purificação*, parte de uma mistura de CB[5], CB[6] e CB[7] que é gradualmente isolada por conta da diferença de solubilidade das cucurbiturilas em acetona a quente. No caso, entende-se que as cucurbiturilas mais solúveis nesse solvente, CB[5] e CB[7], são aos poucos solubilizadas e removidas, enquanto o teor de CB[6] no produto sólido é progressivamente aumentado. Baseado no exposto anteriormente, e também utilizando-se os dados obtidos por espectroscopia de massas (analisado mais a frente), acredita-se que as amostras **CBS.II** e **CBSP.II** contém majoritariamente CB[6] e CB[5].

O cálculo da intensidade relativa foi feito dividindo-se o valor da integral encontrada experimentalmente com o valor esperado de átomos de hidrogênio para essa determinada integral. Para esses cálculos foi utilizado os dubletos em campo mais alto, referentes aos hidrogênios H_c, conforme indicado na Figura 27, por se mostrarem mais bem resolvidos. Para concluir quais picos se referem a qual macrociclo, CB[5] ou CB[6], nessas amostras, levou-se em conta, novamente, a premissa de que o processo estudado isola a CB[6], ou seja, a intensidade relativa de CB[6] deve ser menor antes do processo de purificação, amostra **CBS.II**, do que depois desse processo, amostra **CBSP.II**. Então, primeiramente fez-se os cálculos considerando-se que o primeiro dubleto em 4,18 ppm, se refere à CB[5], e o segundo em 4,26 ppm, se refere à CB[6]. Também foram feitos os cálculos considerando-se o inverso, mas os valores de intensidade neste último caso não respeitaram a lógica de que a porcentagem de CB[6] deveria aumentar após o processo de purificação. Portanto, foi possível atribuir que os picos de maior intensidade [δ 4,18 (d, 10H, J=14,7 Hz, CH), 5,39 (s, 10H, CH), 5,65 (d, 10H, J=14,7 Hz, CH)] se referem a CB[5], enquanto que os de menor intensidade [δ 4,26 (d, 12H, J=14,7 Hz, CH), 5,41 (s, 12H, CH), 5,60 (d, 12H, J=14,7 Hz, CH)] se referem a CB[6] (vide Figura 27).

Tal atribuição foi comparada com o espectro de ^1H -RMN da amostra de CB[6] recristalizada pelo *1º processo de purificação*, ou seja o espectro da amostra de **CB6.I.CRIS**, onde é possível observar os sinais referentes a apenas um dos compostos (Figura 28), indicando que foi possível isolar um dos macrociclos, ou seja o CB[6]. Além disso, esse resultado confirmou que a atribuição de picos realizada para a amostra **CBSP.II** está correta. Apesar do processo de recristalização sucessiva levar ao isolamento do macrociclo desejado, esse processo ainda não foi o suficiente para chegar ao composto puro, pois ainda é possível observar a presença de sinais de impurezas, que não são de cucurbiturilas (Figura 38, Apêndice B).

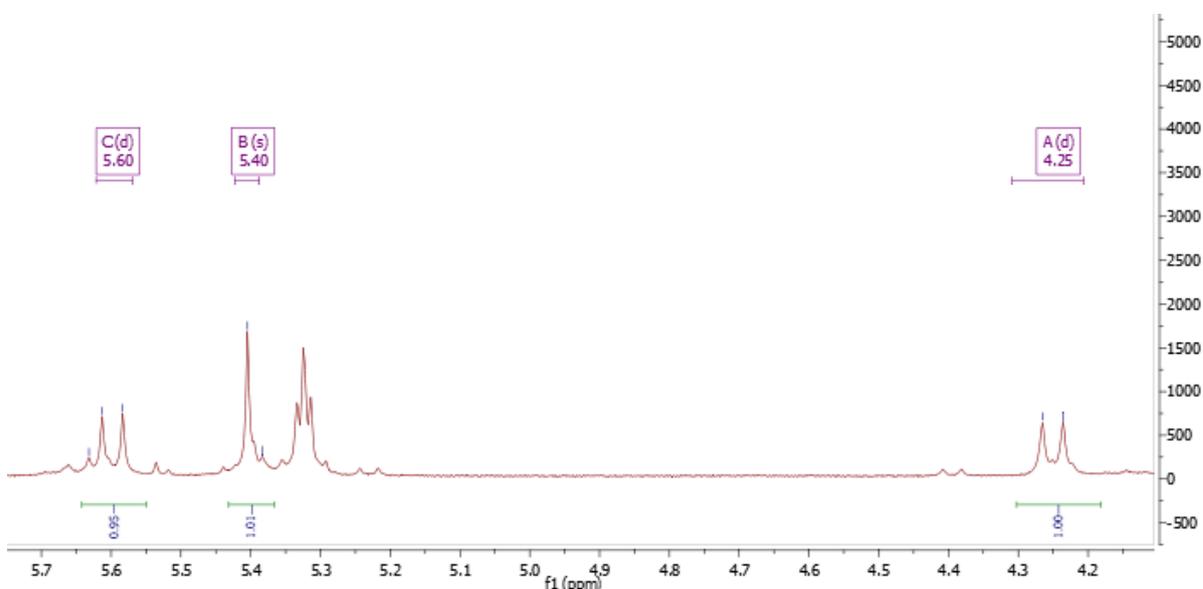


Figura 28: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) das cucurbiturilas recristalizadas pelo *1º processo de purificação* (**CB6.I.CRIS**). Recorte na faixa de 4,0 a 5,8 ppm.

Novamente, para calcular a razão da quantidade dos compostos numa mistura de através da técnica de RMN, é necessário utilizar o valor da integral obtida experimentalmente e corrigir para o número de hidrogênios que essa integral supostamente representa. Antes de especificar como foram feitos os cálculos de intensidade relativa, vale lembrar que os números de hidrogênios esperados para H_a , H_b e H_c (mostrados na Figura 27) são 10 para a CB[5] e 12 para

CB[6]. Com isso em mente, atribuiu-se o valor da integral dos hidrogênios H_c da CB[5], dubleto em 4,18 ppm, o valor de 10, e os outros valores das integrais indicados na Figura 27 são relativos a essa primeira determinação. Então:

Para a CB[5]: em 4,18 ppm, integral = 10H referentes a 10H, logo $10H/10H = 1$

Para a CB[6]: em 4,26 ppm, integral = 9,34H referentes a 12H, logo $9,34H/12H = 0,778$

A razão entre os dois macrociclos é então 1:0,778 (CB[5]:CB[6]) e para encontrar esses valores em porcentagem basta fazer $\frac{1}{(1+0,778)} \times 100\%$ para o CB[5], chegando no valor de 56,2%. Ou seja, a intensidade relativa entre as duas cucurbiturilas é de 56,2% de CB[5] e 43,8% de CB[6] para a amostra **CBSP.II**. O mesmo cálculo foi feito para a amostra anterior ao processo de purificação, a **CBS.II** (espectro disponível no Apêndice B, Figura 36) para avaliar a eficiência do processo estudado e foi encontrado um valor de intensidade relativa de 60,2% de CB[5] e 39,8% de CB[6]. Ou seja, houve um aumento de 4% de CB[6] depois do processo de purificação proposto.

Ainda é possível observar outros picos adicionais, como singletos em 5,48 e 5,51 ppm e um tripleto em 5,32 ppm mostrados na Figura 27, além de outros picos em campo mais alto que não pertencem à molécula (Figura 37, Apêndice B). Ou seja, há outras moléculas presentes além da mistura de cucurbiturilas, as quais podem ser oligômeros de glicolurila abertos e outros contaminantes. Os picos em 3,37 ppm, 2,50 ppm e 2,09 ppm podem ser atribuídos a água, hidrogênio residual do solvente (DMSO-d₆) e acetona, respectivamente (BABIJ *et al.*, 2016).

No entanto, por conta da baixa solubilidade das cucurbiturilas em DMSO-d₆, a espectroscopia de RMN não foi uma técnica muito eficiente para se determinar a eficácia do processo de purificação proposto. De fato, ao comparar com os resultados de espectrometria de

massas (analisado mais a frente), observa-se uma grande discrepância dos valores de quantidade de cada macrociclo encontrados por ambas as técnicas para as mesmas amostras, demonstrando que o valor calculado para cada um dos macrociclos pela técnica de RMN não foi real. Nesta dissertação, a técnica de RMN foi fundamental para confirmar a estrutura dos compostos macrociclos formados, no entanto, não foi adequada para determinar a quantidade de cada um dos compostos presentes nas misturas. Para utilizar essa técnica como uma técnica quantitativa, é necessário utilizar um solvente mais adequado, como o por exemplo o $D_2O/CF_3CO_2D/D_2SO_4$ (1/1/0,15), que é comumente empregado para a análise dessas moléculas. Por isso, a espectrometria de massas foi a preferida para realizar tal avaliação, uma vez que não houve problemas de solubilidade das cucurbiturilas no ácido fórmico utilizado como solvente para a preparação da amostra para esta técnica.

A espectrometria de massas foi então utilizada para elucidar e identificar quais compostos homólogos estavam presentes antes (amostra **CBS.II**) e depois (amostra **CBSP.II**) do 2º processo de purificação. A partir da análise da intensidade relativa dos picos m/z em 853,2 ($[CB[5] + Na]^+$) e 1019,2 ($[CB[6] + Na]^+$) nas Figura 29 (Espectro de massas da **CBS.II**) e 30 (Espectro de massas da **CBSP.II**), observamos que há um considerável aumento do sinal relativo ao íon de m/z 1019,2 em relação ao íon m/z 853,2 no **CBSP.II**, confirmando que o processo de purificação com acetona aumenta a proporção de CB[6] na amostra. Esse aumento é claro ao observar que antes do processo de purificação, Figura 29, a intensidade do sinal do íon m/z 1019,2 (16,7% CB[6]) é aproximadamente 20% da intensidade do sinal do íon m/z 853,2 (83,3% CB[5]), enquanto que na Figura 30, este valor sobe para 97%. Ou seja, observa-se virtualmente a mesma intensidade para ambos os picos após o processo de purificação (49,4% CB[6] e 50,6% CB[5]). Mais uma vez, esse achado corrobora a adequação do procedimento de purificação proposto, uma vez que a CB[5] e CB[7] se mostraram mais solúveis em acetona, tornando possível aumentar o teor de CB[6] por essa estratégia. Os

cálculos de percentagem de CB[6] e CB[5] foram realizados considerando-se que ambos os íons no estado gasoso tem a mesma estabilidade e são formados com a mesma eficiência.

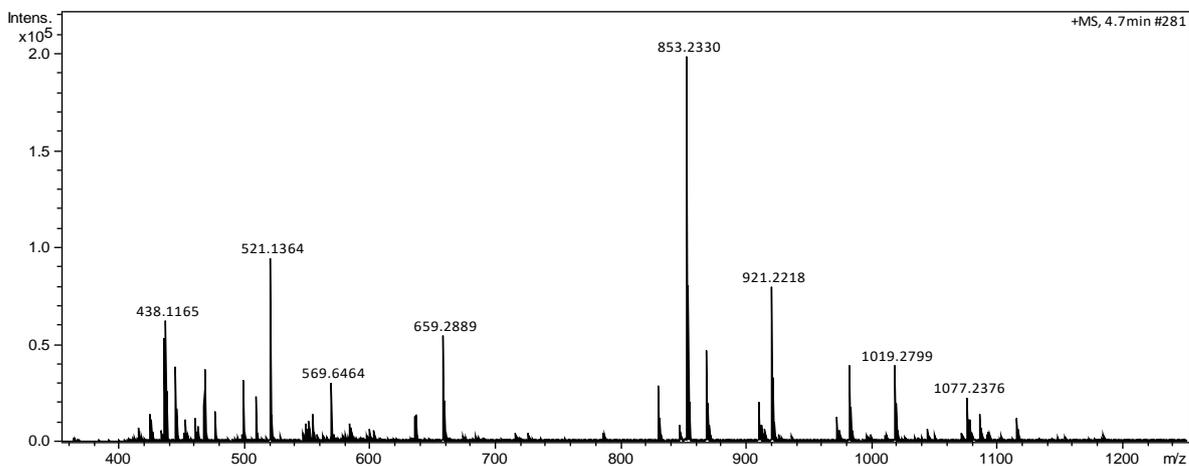


Figura 29: ESI-MS em modo positivo da **CBS.II** em ácido fórmico.

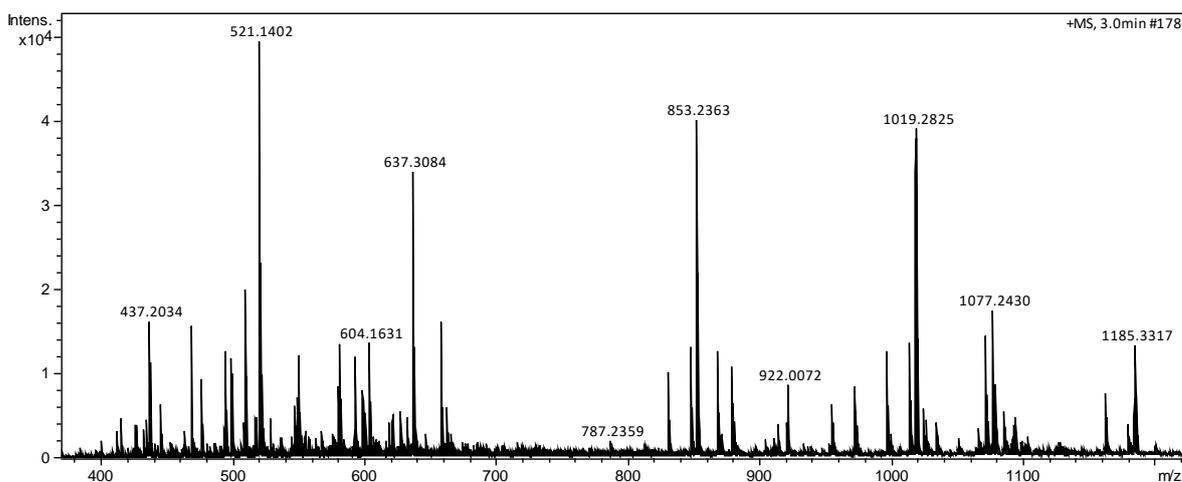


Figura 30: ESI-MS em modo positivo da **CBSP.II** em ácido fórmico.

A Figura 31 apresenta o recorte ampliado do espectro de massas da **CBSP.II** onde é possível observar em detalhe os picos referentes ao íon molecular e fragmentos da CB[6], enquanto a atribuição dos picos de maior intensidade e seus respectivos erros são apresentados na Tabela 13.

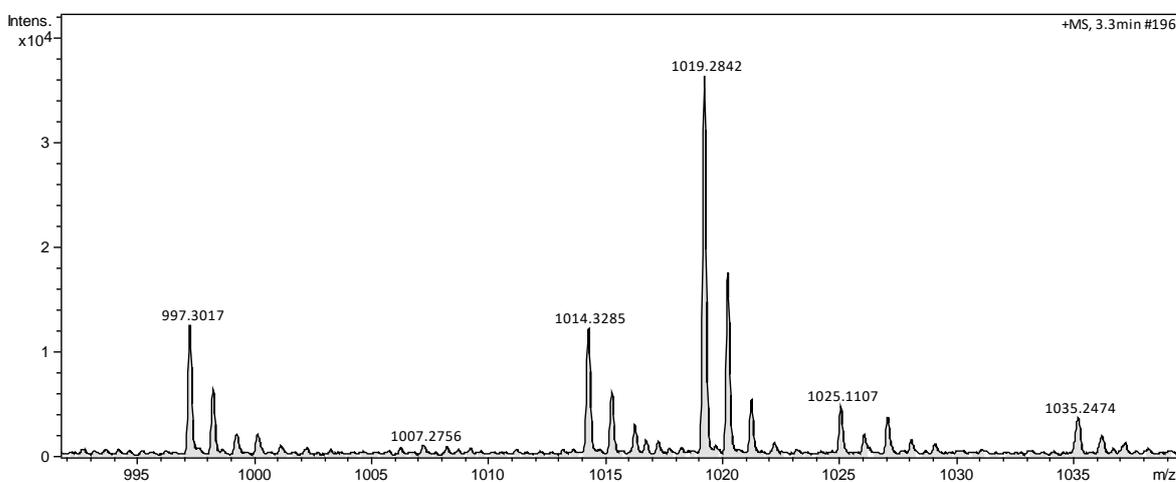


Figura 31: ESI-MS em modo positivo da **CBSP.II** em ácido fórmico. Recorte na faixa de 992 a 1039 m/z.

Tabela 13: Principais picos m/z observados no espectro de massas das cucurbiturilas obtidas no 2º processo de purificação (amostra **CBSP.II**).

m/z	Aduto	Massa teórica	Erro (ppm)
853,2363	(CB[5] + Na) ⁺	853,2346	1,99
997,3017	(CB[6] + H) ⁺	997,3017	0,00
1019,2842	(CB[6] + Na) ⁺	1019,2837	0,49
1185,3317	(CB[7] + Na) ⁺	1185,3327	0,84

Como pode ser observado, também foi possível identificar o íon gasoso referente a CB[7], mas não foi identificado nenhum sinal correspondente a CB[8]. Esse resultado é esperado, uma vez que a CB[8] é muito menos solúvel e é separada logo após a finalização da reação (vide seção 3.3). Se houvesse pequenas quantidades de CB[8] remanescentes antes da primeira

separação, a metodologia de purificação desenvolvida, ou seja, o 2º *processo de purificação*, não seria adequada para eliminá-lo e permaneceria misturado com CB[6].

Por fim, fundamentado pelo aumento da quantidade relativa de CB[6] entre **CBS.II** e **CBSP.II** demonstrado pelos espectros de massa, espera-se que ao repetir este processo de purificação mais algumas vezes, seja possível obter o composto CB[6] com elevado grau de pureza de uma maneira simples e eficiente. Infelizmente não foi possível continuar com esse processo e obter os produtos em sua forma pura, mas é evidente que se pode aumentar o grau de pureza simplesmente repetindo-se o processo de lavagem com acetona.

4.3. FILMES NANOPOROSOS A BASE DE CUCURBITURILAS

A parte relativa à preparação e caracterização dos filmes nanoporosos a base de cucurbiturilas foi apenas iniciada, tendo sido realizados apenas alguns ensaios preliminares. Um dos motivos é o fato de ser particularmente difícil obter uma dispersão polimérica estável e homogênea das cucurbiturilas devido a sua baixa solubilidade em solventes orgânicos convencionais. A Figura 32 mostra fotos dos filmes preparados conforme descrito na seção 3.5, denominado **FCB**. Este filme foi obtido pela técnica de *casting* e é possível observar que o filme gerado é homogêneo e bastante fino, eventualmente suficiente fino para atuar como membrana de ultra-microfiltração, como almejado. No entanto, ainda é preciso definir com mais clareza o procedimento e proporção de cucurbiturila/polímero/solvente para a geração de soluções estáveis e homogêneas.

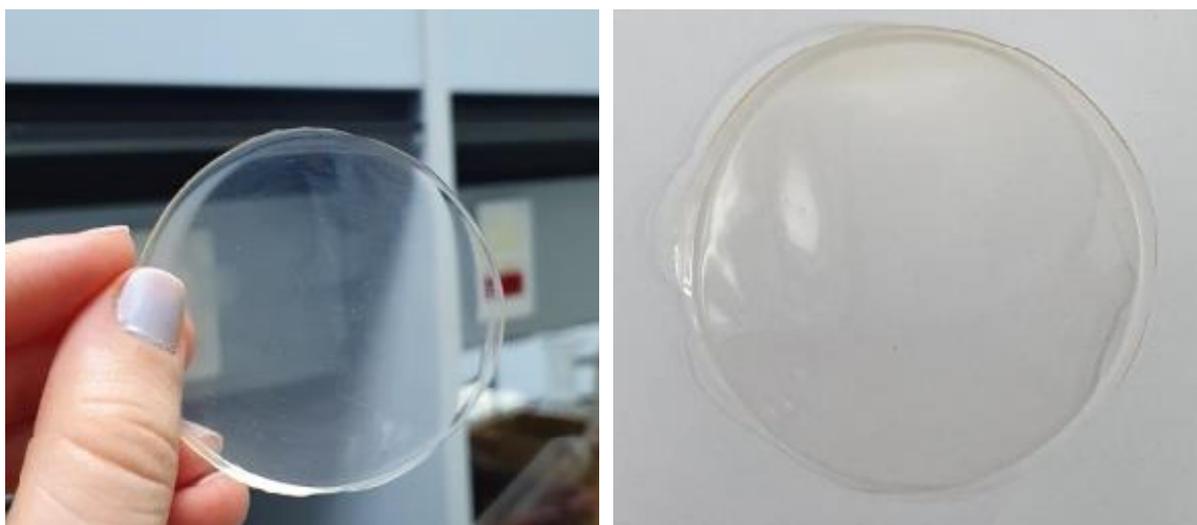


Figura 32: Foto de filme nanoporosos a base de cucurbiturilas sustentada em poliuretana gerado pela técnica de *casting* (amostra **FCB**).

Além disso, uma outra estratégia pensada para preparação dos filmes é depositar uma fina camada de cucurbiturila sobre papel de filtro e pulverizar os polímeros diluídos e totalmente solubilizados em THF, de modo a impregnar e conectar as moléculas/grãos. Dessa forma, espera-se gerar filmes com estabilidade mecânica suficiente, mas com alto teor dos materiais porosos interconectados. Assim, espera-se resolver o problema da baixa solubilidade e obstrução dos canais do equipamento de “spray” para produção dos filmes por pulverização. Acredita-se que tal estrutura de filme seria ideal para aplicação em ultra-microfiltração de água.

Portanto, numa possível continuação do trabalho, procuraremos encontrar a percentagem adequada e otimizada de cucurbiturilas e polímero para a geração de soluções viscosas, estáveis e homogêneas, que não gerem precipitação das cucurbiturilas, bem como avaliar a estratégia descrita acima. Obtendo-se sucesso na geração de soluções estáveis e de filmes homogêneos, serão avaliadas suas propriedades mecânicas, bem como sua eficiência na separação de moléculas de grande interesse.

5. CONCLUSÕES

Este trabalho visou o melhor entendimento das reações de síntese e técnicas de purificação das cucurbiturilas e de seu precursor sintético, a glicolurila. Com relação ao processo de síntese do precursor glicolurila, o objetivo principal foi entender os fatores primordiais que efetivamente regem o processo. O discernimento sobre a reação de síntese da glicolurila, ou seja, entender quais parâmetros afetam o rendimento da reação, é de extrema importância para a otimização da reação das cucurbiturilas, pois a glicolurila é a molécula chave para a síntese das cucurbiturilas. Ao otimizarmos a reação de síntese da primeira, otimiza-se também a próxima etapa sintética, que é a síntese das cucurbiturilas, gerando, portanto, um processo sintético global mais eficiente.

Através de quimiometria, foi possível descrever um modelo linear para a síntese da glicolurila ao avaliar os fatores temperatura, tempo e catalisador. Ainda, descobriu-se que o fator temperatura é determinante para a maximização do rendimento da reação; e que a qualidade do material de partida, o glioxal, também é um ponto de atenção. No entanto, foi demonstrado que ao utilizar temperaturas altas, a qualidade do reagente torna-se um fator menos relevante para a maximização do rendimento reacional, sendo, portanto, a temperatura o fator primordial para o sucesso da síntese da glicolurila.

Com relação as cucurbiturilas, foi possível propor uma nova metodologia de purificação das mesmas baseada apenas no uso de acetona como solvente para o isolamento gradual da CB[6]. Esse processo associa o uso de temperatura próxima à temperatura de ebulição do solvente, e diferente dos processos propostos na literatura que também se baseiam na diferença de solubilidade das cucurbiturilas em acetona e/ou água, este é um processo rápido, muito eficiente e simples, de apenas 30 minutos. Ademais, pautado nos dados de espectrometria de massas, espera-se obter o macrociclo em sua forma pura após poucas repetições do mesmo

processo. Esse último ponto é muito relevante para a metodologia proposta pois os procedimentos de purificação disponíveis na literatura até então são demasiadamente demorados, dispendiosos, por muitas vezes vagos, além de que necessitam ser repetidos por diversas vezes para serem bem sucedidos. Portanto, entendemos que a metodologia apresentada nessa dissertação é uma proposta promissora para a otimização da purificação das cucurbiturilas, especialmente quando consideramos o escalonamento desses processos. Por fim, almejou-se encontrar maneiras alternativas de geração de filmes, como a técnica de *spray casting* por exemplo, bem como encontrar maneiras otimizadas para a geração de suspensões estáveis de polímero/cucurbiturilas.

6. PERSPECTIVAS

Com respeito ao estudo e otimização da síntese da glicolurila, sugere-se estudar a fundo o mecanismo reacional de formação da glicolurila utilizando tanto o P_4O_{10} quanto o H_3PO_4 para entender melhor como essas moléculas, e as espécies intermediárias geradas no meio reacional, como no caso de se utilizar P_4O_{10} como catalisador, podem afetar o rendimento da reação.

Tendo-se em vista os avanços conseguidos na preparação da glicolurila, permanece como aspecto importante a otimização da reação de preparação das cucurbiturilas, e o aprimoramento do protocolo de purificação dos seus homólogos utilizando estratégia quimiométrica. É esperado gerar cucurbiturilas em condições mais brandas e em tempos reacionais menores sem afetar grandemente a proporção de homólogos gerados, ou melhor, encontrar condições de reações que levem preferencialmente a cada um dos homólogos CB[n], com $n=5$ a 8 ou superiores.

A preparação dos filmes nanoporosos foi o aspecto menos explorado, mas onde estão sendo sugeridos estratégias promissoras que serão testadas. Considerando-se a preparação por técnicas de dispersão de mistura de cucurbiturila e polímero, o maior desafio está em preparar suspensões relativamente concentradas e com boa fluidez, bem como encontrar o método adequado para produção de filmes finos e homogêneos, sem descontinuidades, e com permeabilidade adequada que permita a difusão de gases e pequenas moléculas. Para tanto, visamos continuar os estudos inclusive explorando a possibilidade de gerar membranas por deposição de cucurbiturila micronizada sobre material filtrante e posterior aplicação de solução diluída de polímeros para produção das membranas e posterior avaliação de sua performance e possibilidades de aplicação.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSAF, K. I.; NAU, W. M. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 2, p. 394–418, 2015.
- BABIJ, N. R. et al. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Industrially Preferred Solvents Used in Process and Green Chemistry. **Organic Process Research and Development**, v. 20, n. 3, p. 661–667, 2016.
- BARDELANG, D. et al. Highly symmetric columnar channels in metal-free cucurbit[n]uril hydrate crystals (n = 6, 8). **CrystEngComm**, v. 9, n. 11, p. 973–975, 2007.
- BARDELANG, D. et al. Cucurbit[n]urils (n = 5-8): A comprehensive solid state study. **Crystal Growth and Design**, v. 11, n. 12, p. 5598–5614, 2011.
- BARROW, S. J. et al. Cucurbituril-Based Molecular Recognition. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 22, p. 12320–12406, 2015.
- BEHREND, R.; MEYER, E.; RUSCHE, F. I. Ueber Condensationsproducte aus Glycoluril und Formaldehyd. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, v. 339, n. 1, p. 1–37, 1905.
- BHALLA, V. Supramolecular Chemistry. **Resonance**, v. 23, n. 3, p. 277–290, 2018.
- BOUDEBOUZ, I.; ARROUS, S.; BAKIBAEV, A. Synthesis and study of glycoluril derivatives. **AIP Conference Proceedings**, v. 1772, 2016.
- BUAKI-SOGO, M. et al. Graphene in combination with cucurbit[n]urils as electrode modifiers for electroanalytical biomolecules sensing. **Talanta**, v. 101, p. 135–140, 2012.
- BURNETT, C. A. et al. Preparation of glycoluril monomers for expanded cucurbit[n]uril synthesis. **Tetrahedron**, v. 59, n. 11, p. 1961–1970, 2003.
- BUSCHMANN, H.-J.; CLEVE, E.; SCHOLLMEYER, E. Cucurbituril as a ligand for the complexation of cations in aqueous solutions. **Inorganica Chimica Acta**, v. 193, n. 1, p. 93–97, 1992.
- BUSCHMANN, H. J.; SCHOLLMEYER, E. Cucurbituril and β -cyclodextrin as hosts for the complexation of organic dyes. **Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry**, v. 29, n. 2, p. 167–174, 1997.
- CONG, H. et al. Direct coordination of metal ions to cucurbit[n]urils. **Chinese Science Bulletin**, v. 55, n. 32, p. 3633–3640, 2010.
- CRAM, D. J.; CRAM, J. M. Host-Guest Chemistry: Complexes between organic compounds simulate the substrate selectivity of enzymes. **Science**, v. 183, n. 4127, p. 803–809, 1974.
- DAY, A. et al. Controlling factors in the synthesis of cucurbituril and its homologues. **Journal of**

Organic Chemistry, v. 66, n. 24, p. 8094–8100, 2001.

DAY, A.; ARNOLD, A. P.; BLANCH, R.J. **Cucurbiturils and method for synthesis**. WO 0068232, 2000.

DAY, A. I. et al. Cucurbituril-Based Gyroscane: A New Supramolecular Form. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 2, n. 41, p. 275–277, 2002.

DE LIMA, S. M. et al. A new oxovanadium(IV)–cucurbit[6]uril complex: Properties and potential for confined heterogeneous catalytic oxidation reactions. **Polyhedron**, v. 29, n. 15, p. 3008–3013, 2010.

DEMETS, G. J.F.; TEODOSIO, T. M. B.; CORREIA, H. D. **Materiais semi-permeáveis para nanofiltração e uso dos mesmos**. BR n. PI1002556-1. Depósito: 12/07/2010. Concessão: 29/12/2020

DEMETS, G. J. Cucurbiturilas. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1313–1322, 2007.

DERAEDT, C.; ASTRUC, D. Supramolecular nanoreactors for catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 324, p. 106–122, 2016.

DIETRICH, B.; LEHN, J. M.; SAUVAGE, J. P. Diaza-polyoxa-macrocycles et macrobicycles. **Tetrahedron Letters**, v. 10, n. 34, p. 2885–2888, 1969.

FLINN, A. et al. Decamethylcucurbit[5]uril. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 31, n. 11, p. 1475–1477, 1992.

FREEMAN, W. A. Structures of the p -xylylenediammonium chloride and calcium hydrogensulfate adducts of the cavitand “cucurbituril”, C₃₆H₃₆N₂₄O₁₂. **Acta Crystallographica Section B Structural Science**, v. 40, n. 4, p. 382–387, 1984.

FREEMAN, W. A.; MOCK, W. L.; SHIH, N.-Y. Cucurbituril. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 103, n. 2, p. 7367–7368, 1981.

GERASKO, O. A.; SAMSONENKO, D. G.; FEDIN, V. P. Supramolecular chemistry of cucurbiturils. **Russian Chemical Reviews**, v. 71, n. 9, p. 741–760, 2002.

GERMAIN, P. et al. Thermal behaviour of hydrated and anhydrous Cucurbituril. **Thermochemica Acta**, v. 315, n. 2, p. 87–92, 1998.

HWANG, I. et al. Cucurbit[7]uril: A simple macrocyclic, pH-triggered hydrogelator exhibiting guest-induced stimuli-responsive behavior. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, n. 1–2, p. 210–213, 2007.

IRVING, R. J.; MCKERRELL, H. Standard heat of formation of aqueous orthophosphoric acid. **Transactions of the Faraday Society**, v. 63, p. 2582–2585, 1967.

JANSEN, K. et al. Cucurbit[5]uril, decamethylcucurbit[5]uril and cucurbit[6]uril. Synthesis, solubility and amine complex formation. **Journal of Inclusion Phenomena**, v. 39, n. 3–4, p. 357–363, 2001.

JEON, W. S. et al. Complexation of Ferrocene Derivatives by the Cucurbit[7]uril Host: A Comparative Study of the Cucurbituril and Cyclodextrin Host Families. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 37, p. 12984–12989, 2005a.

JEON, Y. J. et al. Novel molecular drug carrier: Encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 3, n. 11, p. 2122–2125, 2005b.

JEON, Y. M. et al. Molecular container assembly capable of controlling binding and release of its guest molecules: Reversible encapsulation of organic molecules in sodium ion complexed cucurbituril. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 40, p. 9790–9791, 1996.

KAKUTA, T.; YAMAGISHI, T. A.; OGOSHI, T. Stimuli-Responsive Supramolecular Assemblies Constructed from Pillar[*n*]arenes. **Accounts of Chemical Research**, v. 51, n. 7, p. 1656–1666, 2018.

KIM, J. et al. New cucurbituril homologues: Syntheses, isolation, characterization, and X-ray crystal structures of cucurbit[*n*]uril (*n* = 5, 7, and 8). **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 3, p. 540–541, 2000.

KIRCHEVA, N. et al. Complexation of biologically essential (mono- And divalent) metal cations to cucurbiturils: a DFT/SMD evaluation of the key factors governing the host-guest recognition. **RSC Advances**, v. 10, n. 47, p. 28139–28147, 2020.

KLÖCK, C.; DSOUZA, R. N.; NAU, W. M. Cucurbituril-Mediated Supramolecular Acid Catalysis. **Organic Letters**, v. 11, n. 12, p. 2595–2598, 2009.

LAGONA, J. et al. The cucurbit[*n*]uril family. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 31, p. 4844–4870, 2005.

LEE, J. W. et al. Cucurbituril homologues and derivatives: New opportunities in supramolecular chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 36, n. 8, p. 621–630, 2003.

LEHN, J.-M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices(Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89–112, 1988.

LEHN, J.-M. Toward Self-Organization and Complex Matter. **Science**, v. 295, n. 5564, p. 2400–2403, 2002.

LEHN, J. M. Cryptates: The Chemistry of Macropolycyclic Inclusion Complexes. **Accounts of Chemical Research**, v. 11, n. 2, p. 49–57, 1978.

LÜ, J. et al. Cucurbituril: A promising organic building block for the design of coordination compounds and beyond. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, n. 7–8, p. 1334–1356, 2013.

- MÁRQUEZ, C.; HUDGINS, R. R.; NAU, W. M. Mechanism of Host - Guest Complexation by Cucurbituril. **Journal of American Chemical Society**, n. 10, p. 5806–5816, 2004.
- MESCHKE, C.; BUSCHMANN, H. J.; SCHOLLMEYER, E. Complexes of cucurbituril with alkyl mono- and diammonium ions in aqueous formic acid studied by calorimetric titrations. **Thermochemica Acta**, v. 297, n. 1–2, p. 43–48, 1997.
- MICHELETTI, G.; DELPIVO, C.; BACCOLINI, G. A green synthesis of glycoluril derivatives in aqueous solution with recycle of the waste. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 6, n. 2, p. 135–139, 2013.
- MOCK, W. L.; SHIH, N. Y. Organic Ligand-Receptor Interactions between Cucurbituril and Alkylammonium Ions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 14, p. 4706–4710, 1988.
- MORAN, J. R.; KARBACH, S.; CRAM, D. J. Cavitands: Synthetic Molecular Vessels. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 21, p. 5826–5828, 1982.
- MURRAY, B. A.; WHELAN, G. S. Molecular recognition of dihydroxyaromatics with bis-o-xylyleneglycoluril hosts. **Pure and Applied Chemistry**, v. 68, n. 8, p. 1561–1567, 1996.
- NI, X.-L. et al. Cucurbit[n]uril-based coordination chemistry: from simple coordination complexes to novel poly-dimensional coordination polymers. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 24, p. 9480, 2013.
- PATEL, P. et al. Glycoluril: A heterogeneous organocatalyst for oxidation of alcohols and benzylic sp³ carbons. **Applied Catalysis A: General**, v. 565, p. 127–134, 2018.
- PEDERSEN, C. J. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 26, p. 7017–7036, 1967.
- PICHIERRI, F. DFT study of caesium ion complexation by cucurbit[n]urils (n = 5-7). **Dalton Transactions**, v. 42, n. 17, p. 6083–6091, 2013.
- SAVYASACHI, A. J. et al. Supramolecular Chemistry: A Toolkit for Soft Functional Materials and Organic Particles. **Chem**, v. 3, n. 5, p. 764–811, 2017.
- SELLERGREN, B. The non-covalent approach to molecular imprinting. In: SELLERGREN, B. (Ed.). **Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 2001. p. 113–184.
- SHIMIZU, T. Glycoluril as a slow release nitrogen fertilizer. **Soil Science and Plant Nutrition**, v. 33, n. 2, p. 291–298, 1987.
- SOUSA E SILVA, F. C.; DE LIMA, S. M.; DEMETS, G. J. F. Reusable cucurbit[6]uril-loaded poly(urethane) sponges for oily waters treatment. **RSC Advances**, v. 4, n. 102, p. 58796–58799, 2014.
- VESSALLY, E. et al. Synthesis of the glycoluril derivatives by the HZSM-5 nanozeolite as a catalyst. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 7, n. 2, p. 119–125, 2014.

WALKER, S. et al. The potential of cucurbit[n]urils in drug delivery. **Israel Journal of Chemistry**, v. 51, n. 5–6, p. 616–624, 2011.

WANG, A. E.; BASSETT, D. R. **Crosslinkable autodeposition coating compositions containing a glycoluril derivative**. US. Pat. 4.310.450, 1982.

WANG, T. et al. Nickel embedded in N-doped porous carbon for the hydrogenation of nitrobenzene to p-aminophenol in sulphuric acid. **Chemical Communications**, v. 51, n. 100, p. 17712–17715, 2015.

ZHANG, S. et al. Binding affinities of cucurbit[n]urils with cations. **Chemical Communications**, v. 55, n. 94, p. 14131–14134, 2019.

ZHAO, J. et al. Cucurbit[n]uril Derivatives Soluble in Water and Organic Solvents. **Angewandte Chemie**, v. 113, n. 22, p. 4363–4365, 2001.

APÊNDICE

A- DESENHO FATORIAL COMPLETO 2³ DA REAÇÃO DE SÍNTESE DA GLICOLURILA

Tabela 14: Coeficientes codificados para o modelo (eq. 4) extraídos do Minitab.

Termo	Efeito	EP de		Valor-T	Valor-P	VIF
		Coef	Coef			
Constante		40,35	2,20	18,37	0,000	
Temperatura	53,76	26,88	2,91	9,25	0,000	1,00
Catalisador	10,30	5,15	2,20	2,34	0,027	1,00

Tabela 15: Análise de variância para o modelo (eq. 4) extraídos diretamente do Minitab. GL= graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados e QM = quadrados médios.

Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	2	12304,3	6152,1	45,52	0,000
Linear	2	12304,3	6152,1	45,52	0,000
Temperatura	1	11561,6	11561,6	85,54	0,000
Catalisador	1	742,6	742,6	5,49	0,027
Erro	25	3378,8	135,2		
Curvatura	1	2159,9	2159,9	42,53	0,000
Falta de ajuste	6	66,7	11,1	0,17	0,981
Erro Puro	18	1152,1	64,0		
Total	27	15683,1			

Tabela 16: Rendimentos obtidos em 60 minutos a temperatura ambiente utilizando o P₄O₁₀ e mimetizando o perfil exotérmico do último, mas utilizando H₃PO₄. Em ambos os casos foi utilizado o glicol 1.

Catalisador	Rendimento (%)	Média (%)	Desvio Padrão (%)
P ₄ O ₁₀	19,6	13,9	5,5
	13,4		
	8,7		
H ₃ PO ₄	3,1	2,2	1,3
	1,3		

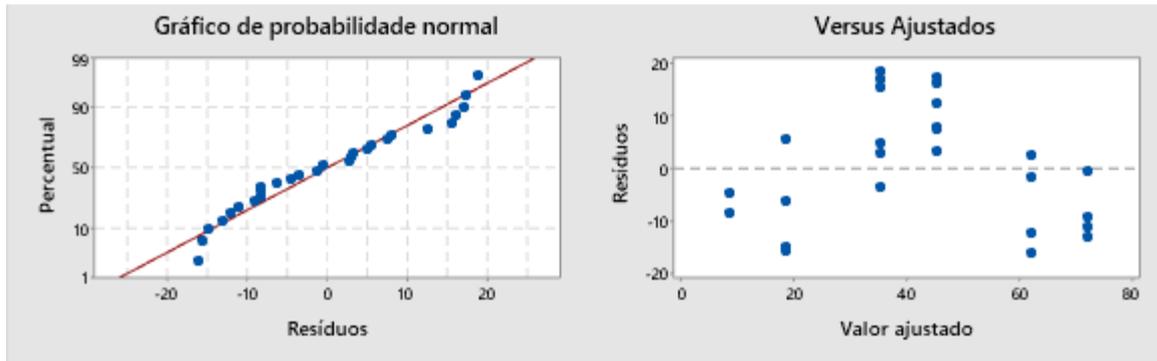


Figura 33: Gráfico de probabilidade normal dos dados experimentais (à direita) e gráfico de resíduos versus valores calculados a partir da regressão linear do modelo (eq. 4) (à esquerda).

Tabela 17: Rendimentos obtidos para o estudo de otimização da síntese da glicolurila considerando diferentes condições reacionais.

Ensaio	Reagente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Catalisador	Rendimento (%)	Média (%)	Desvio padrão (%)
1	Gloxal 1 (Dinâmica)	80	30	P ₄ O ₁₀	71,2	70,7	2,2
2					68,2		
3					72,6		
4					73,8		
5		~100	30	P ₄ O ₁₀	84,8	79,2	5,5
6		78,9					
7		68,7					
8		80	10	P ₄ O ₁₀	71,4	69,5	1,6
9		68,5					
10		68,5					
11		~100	10	P ₄ O ₁₀	69,2	70,0	2,1
12		72,4					
13		68,5					
14		80	30	H ₃ PO ₄	66,5	68,0	1,3
15	68,9						
16	63,5						
17	~100	30	H ₃ PO ₄	68,4	67,2	3,3	
18	69,8						
19	64,0						
20	80	30	P ₄ O ₁₀	66,1	63,3	3,2	
21	59,8						
22	64,3						
23	~100	30	P ₄ O ₁₀	62,2	61,6	3,1	
24	58,2						
25	54,6						
26	Gloxal 2 (Sigma Aldrich)	80	10	P ₄ O ₁₀	54,8	54,7	0,1
27					54,6		
28					64,2		
29		~100	10	P ₄ O ₁₀	66,2	66,0	1,8
30		67,7					
31		65,7					
32		r.t	10	P ₄ O ₁₀	65,7	67,7	3,3
33	71,5						

*Todas os ensaios foram feitos com a seguinte equivalência molar: 1 eq. de glioxal, 0.5 eq. de P₄O₁₀ e 3 eq. de ureia, sendo 3 mmol de glioxal. Apenas o ensaio 31 que foi a 0,3 mol de glioxal e os 32 e 33 a 0,15 mol de glioxal.

B- DADOS COMPLEMENTARES REFERENTE À CARACTERIZAÇÃO DAS CUCURBITURILAS

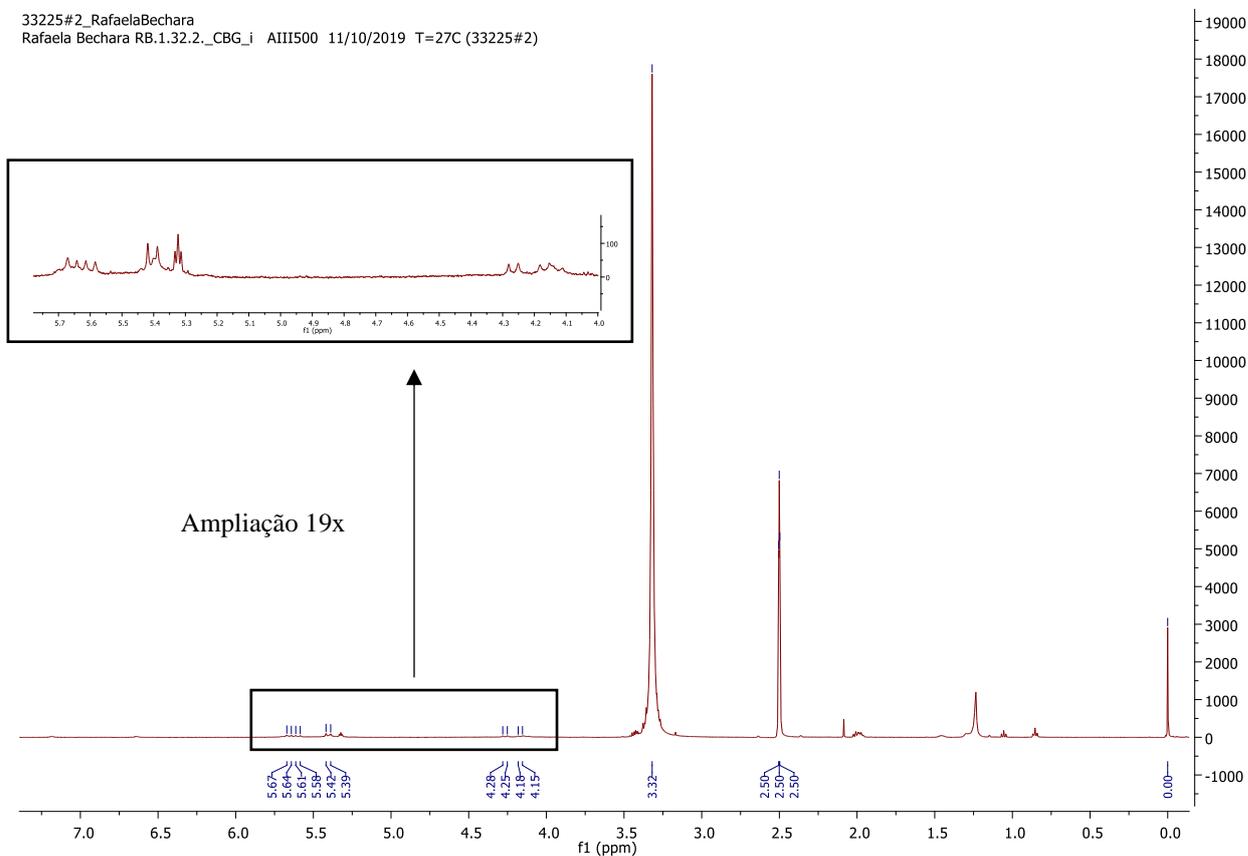


Figura 34: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) da cucurbiturila isoladas pelo 1^o processo de purificação (CB6.I).

32602_Rafaela
 Rafaela CB2@2 T=27oC AIII500 30.ago.2019 (32602)

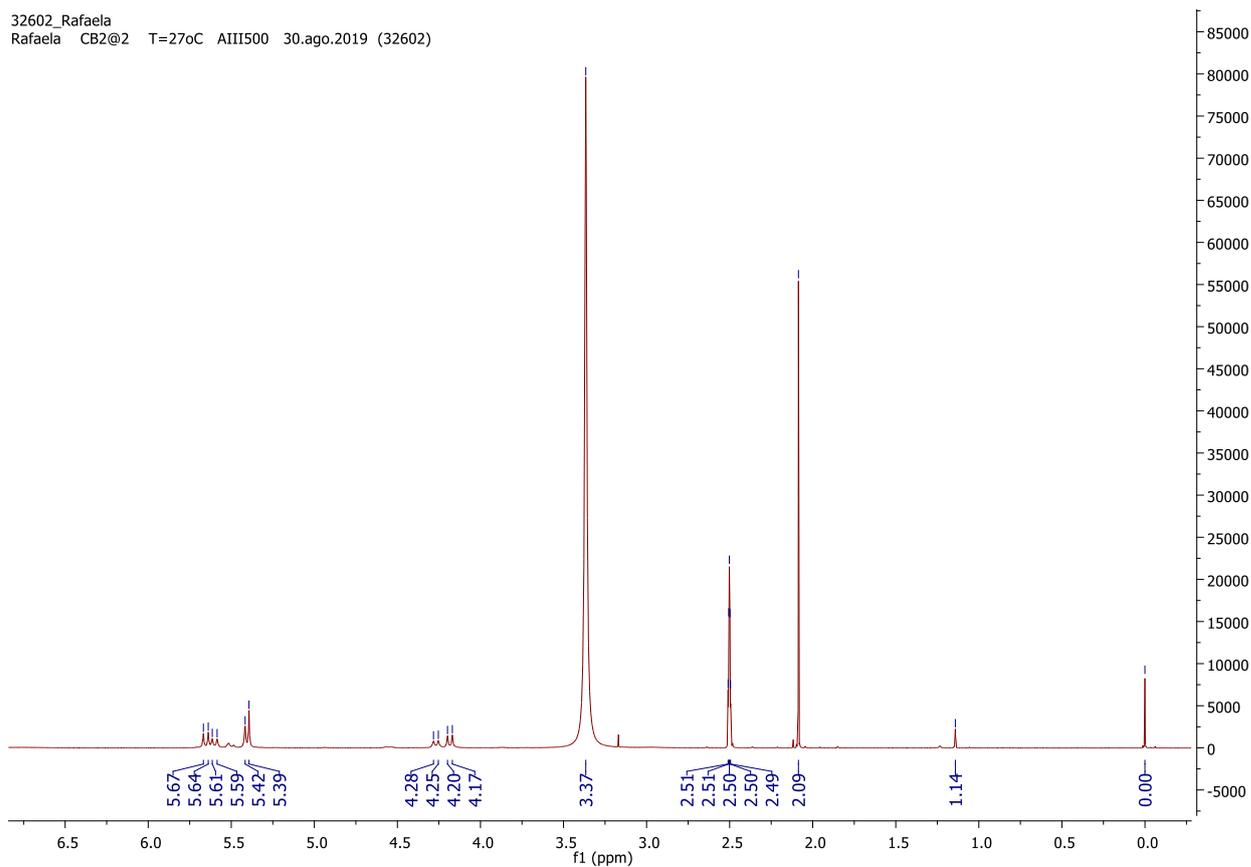


Figura 35: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) das cucurbiturilas tratadas pelo 2^o processo de purificação (CBS.II).

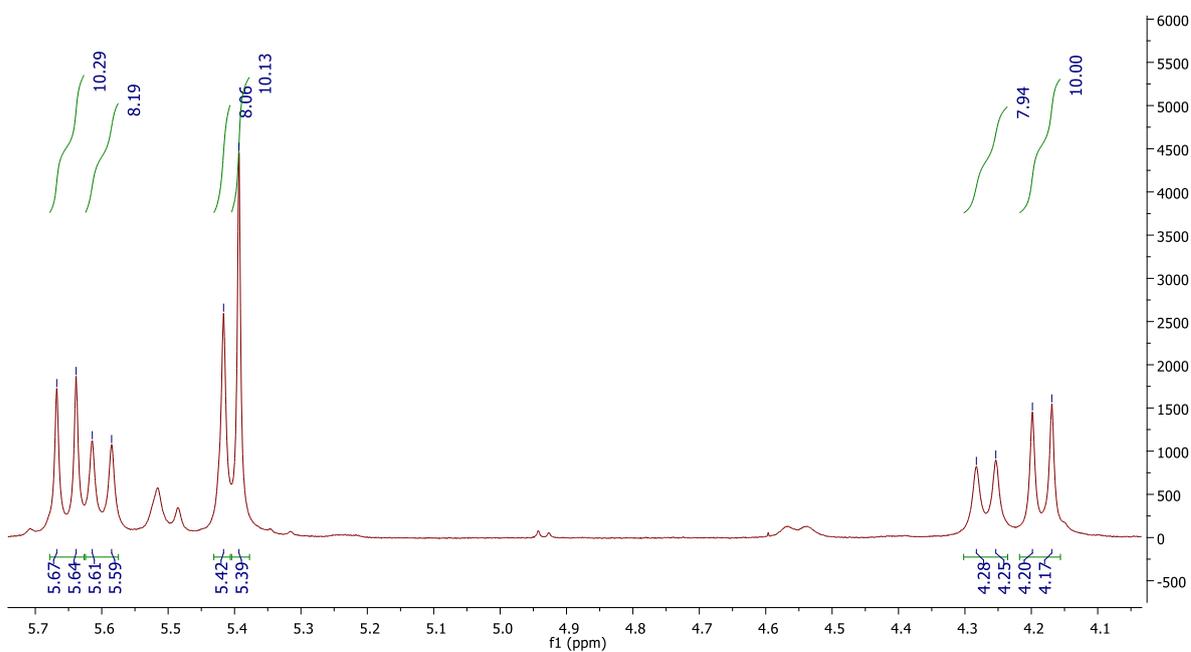


Figura 36: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) das cucurbiturilas tratadas pelo 2^o processo de purificação (CBS.II). Recorte entre 4,0 e 5,8 ppm.

33225#1_RafaelaBechara
Rafaela Bechara RB.1.32.2_CBS_P AIII500 11/10/2019 T=27C (33225#1)

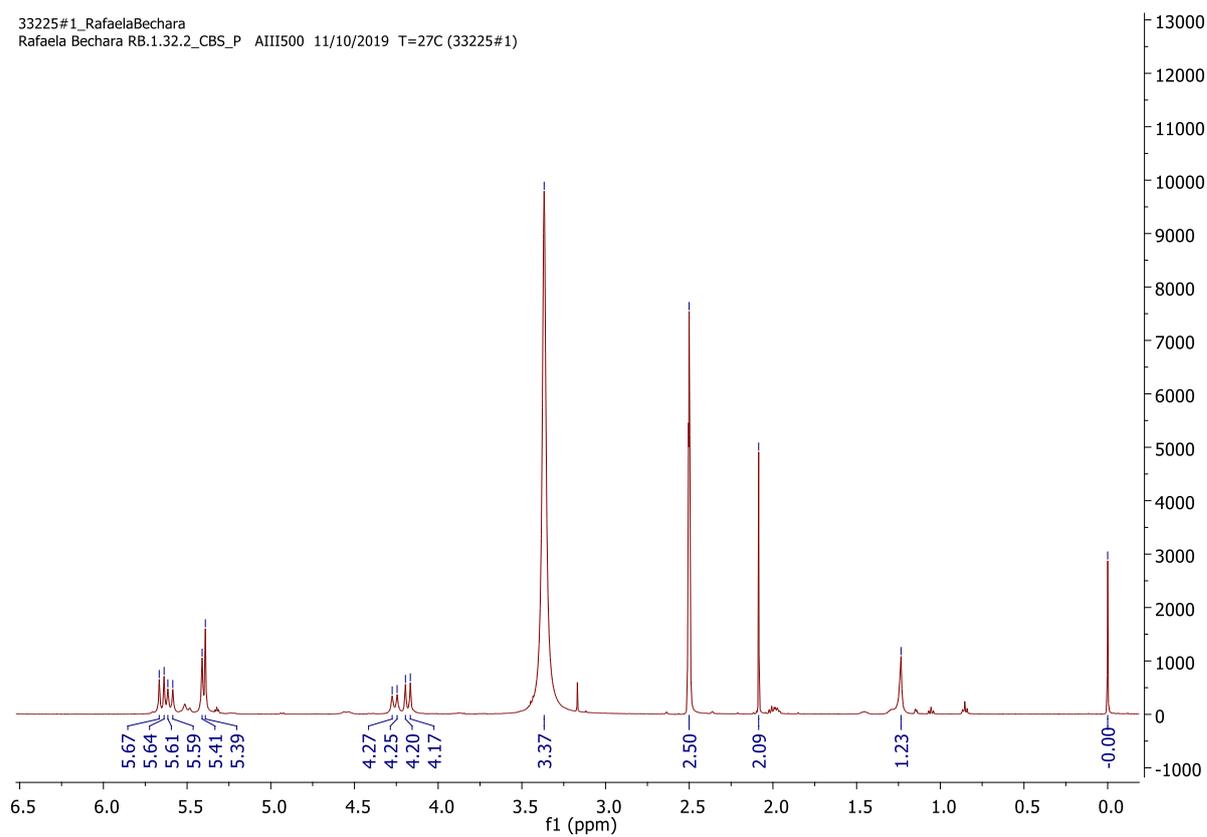


Figura 37: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) das cucurbiturilas tratadas pelo 2º processo de purificação (CBSP.II).

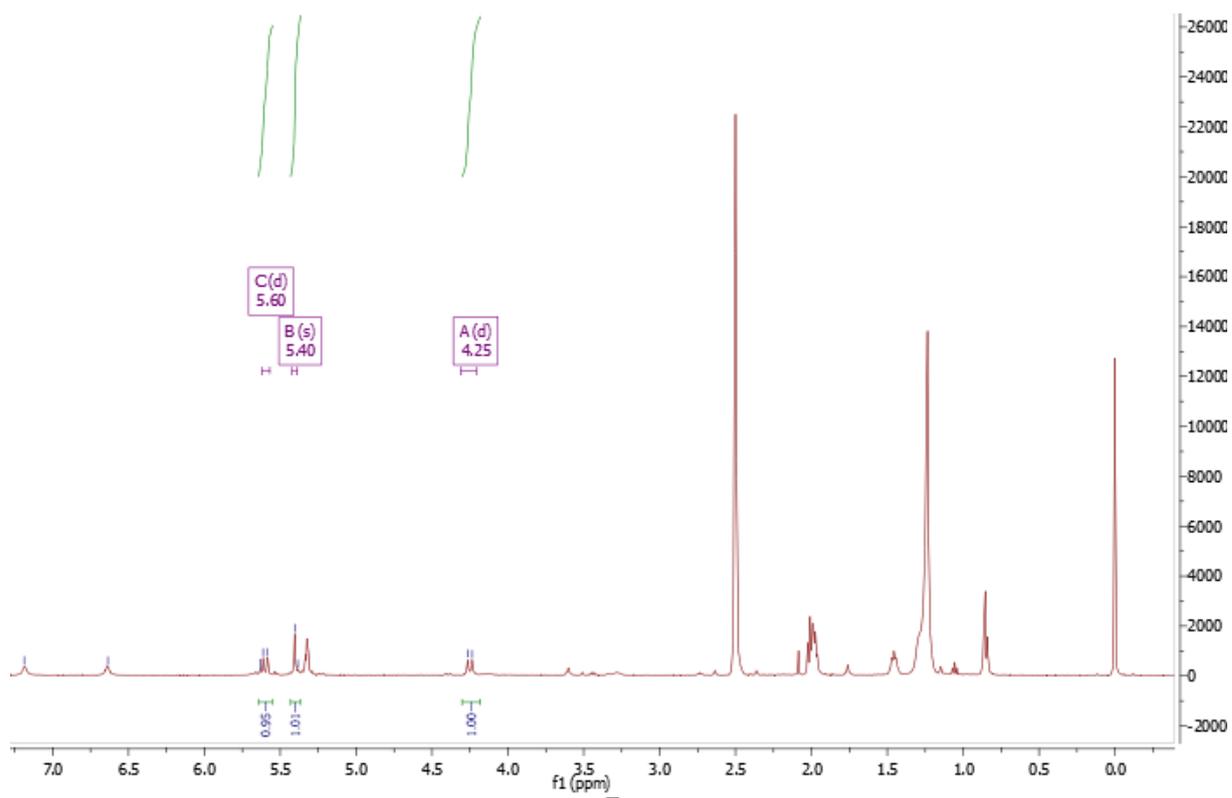


Figura 38: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) das cucurbiturilas recristalizadas pelo 1 $^\circ$ processo *de purificação* (CB6.I.CRIS).

ANEXO

SÚMULA CURRICULAR

Dados pessoais

Nome: Rafaela da Silva Bechara Soares

Local e data de nascimento: São Paulo, SP, 06/08/1993

E-mail: rafaela.bechara.rb@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4534284022477396>

LinkedIn: <https://www.linkedin.com/in/rafaela-bechara/>

Educação

Ensino Médio: Colégio Alcance, São Paulo, 2010.

Bacharelado em Química: Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2017.

Mestrado em Química: Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Ocupação

Especialista Técnica LATAM

Dow Química, São Paulo, Setembro/2016 – Setembro/2018

Analista de Desenvolvimento de Fórmula

Natura, São Paulo, Setembro/2018 – Outubro/2019

Pesquisadora Visitante

Membrain s.r.o, Stráž pod Ralskem, República Checa, Janeiro/2020 – Março/2020

Bolsista de Mestrado, CNPq, 2020.

Artigos

1. Gregory B. Kharas, Youya Gao, Amanda M. Clara, Virginia J. Curtis, Rafaela Da Silva Bechara Soares, Brooke Dugan, Courtney E. Duncan, Edward R. Gluzman, Navelly Gomez, Margaret Y. Kawarski & Daniel M. Kestin (2016) Novel copolymers of styrene. 13. Methyl and methoxy ring-trisubstituted butyl 2-cyano-3-phenyl-2-propenoates, *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 53:7, 389-393, DOI: 10.1080/10601325.2016.1176439
2. Rafaela da Silva Bechara Soares, Lilian Rodrigues Rosa Souza, Murilo Mercham Bertolucci, Abel de Oliveira, Grégoire Jean-François Demets and Koiti Araki, "Critical Parameters for Green Glycoluril Synthesis", *Russian Journal of General Chemistry* (manuscrito aceito).