



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Síntesis de *Cono* 5,7-di(metoxicarbonil)-26,28-
dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5**

Autor: Ismael Diez Diez

Tutor/es: Alfonso Pérez Encabo

Índice

1. Resumen	5
2. Introducción	7
3. Objetivos	11
4. Antecedentes bibliográficos	13
5. Resultados y discusión	19
6. Conclusiones	25
7. Materiales y métodos	27
8. Anexos:	39

1. Resumen

En el trabajo de fin de grado que he realizado, se ha propuesto el desarrollo de una ruta de síntesis para derivados de calix[4]areno, para ello se ha partido de la molécula de calix[4]areno y se han propuesto dos rutas de síntesis diferentes para llegar al derivado final. La metodología puesta a punto ha permitido la incorporación de grupos funcionales diversos.

Ha sido posible establecer un método de síntesis del (cono 5,7-di(metoxicarbonil)-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5) con buenos rendimientos.

Abstract

In the end-of-degree work that I have done, the development of a synthesis route for calix[4]arene derivatives has been proposed, for which the calix[4]arene molecule was used and two routes have been proposed of different syntheses to arrive at the final derivative. The methodology developed has allowed the incorporation of diverse functional groups.

It has been possible to establish a method of synthesis of the cone (5,7-di(methoxycarbonyl)-26,28-dimethoxicalix[4]arene-25,27-crown-5) with good yields.

2. Introducción

Los Calix[4]arenos son un grupo de macrociclos orgánicos ampliamente estudiados como sistemas huésped en química macromolecular^{1,2,3,4}.

Su fácil modificación en la posición para del sistema aromático o en el grupo fenólico de la parte inferior y combinado con los procedimientos regioselectivos de funcionalización los hacen objeto de estudio para diversas aplicaciones.

Los derivados de Calix[4]arenos se pueden utilizar como sistemas linker artificiales para inmovilizar proteínas^{5,6,7,8}. Han y colaboradores encontraron que éteres corona derivados de Calix[4]arenos pueden actuar como monocapas autoensambladas (SAM) sobre superficies de oro creando fuertes enlaces para la captura de proteínas.

El término calixareno fue introducido por Gutsche en 1978⁹. Estos poseen como subunidad estructural recurrente, anillos fenólicos unidos por puentes metilénicos, con una conformación en la que varios grupos hidroxilo están ordenados periféricamente alrededor de una cavidad central. (Figura 1). Los calix[n]arenos se pueden obtener en numerosos tamaños, así, el número que separa las palabras cálix y areno indica el número de unidades fenólicas presentes en la molécula (Figura 1). Estas moléculas presentan ciertas características únicas y atractivas, tales como ser preparados fácilmente (en una etapa catalizada por base) a un costo razonable y a gran escala¹⁰. Son macrociclos de mucho interés en la química supramolecular y actualmente

¹ Tumcharern, G.; Tuntulani, T.; Coles, S.J.; Hursthouse, M.B.; Kilburn, J.D.; A novel ditopic receptor and reversal of anion binding selectivity in the presence and absence of bound cation. *Org. Lett.* 2003, 5, 4971- 4974 .

² Perret, F.; Coleman, A.W.; *Biochemistry of anionic Calix[n]arenas.* *Chem. Commun.* 2011, 47, 7303-7319.

³ Evans, A.J.; Beer, P.D.; Potassium cation cooperative anion recognition by heteroditopic Calix[4]arenes bis(benzo-15-crown-5) receptor molecules. *Dalton trans.* 2003, 2003, 4451-4456.

⁴ Laurent, F.A.N.; Celine, G.; Antoine, L. Anthony W.C.; Thomas, P.; Sandrine, M.; Helene, B.C.; Magnesium dependent complexation of tri-anionic Calix[4]arene detergents by nucleotide binding domain 1 (NBD1) of multidrug resistance protein MRP1. *New J. Chem.* 2010, 34, 1812-1815.

⁵ Oh, S.W.; Moon, J.D.; Lim, H.J.; Park, S.V.; Kim, T.; Park, J.; Han, M.H.; Snyder, M.; Choi, E.Y.; Calixarene derivate as a tool for highly sensitive detection and oriented immobilization of proteins in a microarray format through noncovalent molecular interaction. *FASEB.J* 20, 19, 1335-1337.

⁶ Chen, H.X.; Lee, M.; Choi, S.W.; Kim, J.H.; Choi, H.J.; Kim, S.H.; Lee, J.; Koh, K.; Comparative study of protein immobilization properties on calixarene monolayers. *Sensors* 2007, 7, 1091-1107

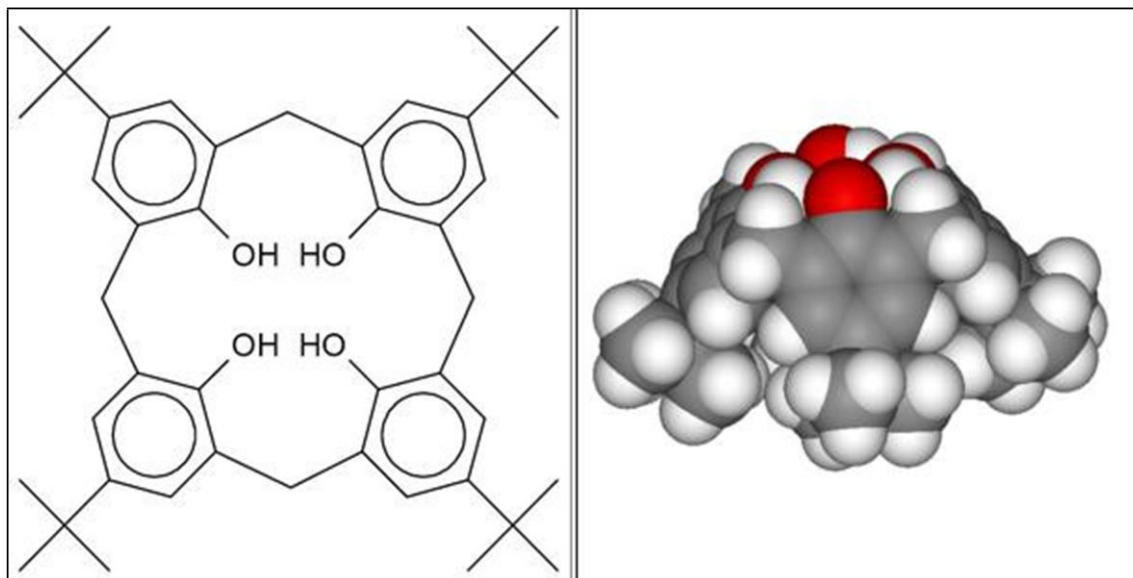
⁷ Lee, Y.; Lee, E.K.; Cho, Y.M.; Matsui, T.; Kang, I.C.; Kim, T.S.; Han, M.H. ProteoChip: A highly sensitive protein microarray prepared by a novel method of protein immobilization for application of protein-protein interaction studies. *Proteomics* 2003, 3, 2289-2304.

⁸ Sasakura, Y.; Kanda, K.; yoshimura-suzuki, T.; Matsui, T.; Fukozono, S.; Han, M.H.; Shimuzu, T.; Protein microarray system for detecting protein-protein interactions using an anti-His-tag-antibody and fluorescence scanning: Effects of the heme redox state on protein-protein interactions of heme-regulated phosphodiesterase from *Escherichia coli*. *Anal. Chem.* 2004, 76, 6521-6527-

⁹ C. David Gutsche, "Calixarenes Revisited"(Ed. J.F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, England, 1998.

¹⁰ C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth., Coll.*, 1993, Vol VIII, 75.

constituyen la tercera generación de moléculas con cavidades útiles para la química “anfitrión-huésped” (host-guest), después de los éteres corona y las ciclodextrinas¹¹.



Representación de la estructura del p-tertbutilcalix[4]areno, representación de la conformación cono.

Figura 1

Estructuralmente los calixarenos poseen una cavidad y dos regiones diferentes en su arquitectura molecular: una hidrofóbica (denominada upper rim) con grupos *tert*-butilo y otra hidrofílica (denominada lower rim) con grupos hidroxilos, esta característica otorga a los calixarenos la particularidad de poder formar complejos de inclusión con una variedad de átomos, moléculas o compuestos.¹²

La funcionalización en la parte angosta puede ser llevada a cabo por eterificación o esterificación de los grupos hidroxilos fenólicos. La funcionalización de la parte ancha puede ser obtenida directamente por sustitución electrofílica, por medio de una eliminación de los grupos *tert*-butilos (*de-tert*-butilación), formando el precursor calix[4]areno, el cual puede ser funcionalizado por medio de formilación, halogenación, nitración, etc¹³

Las aplicaciones potenciales de estos compuestos son múltiples: agentes complejantes para la discriminación enantioméricas, en descontaminación de aguas y suelo por extracción y recuperación de metales¹⁴, en el desarrollo de sensores moleculares, tales como electrodos¹⁵, en materiales piezoeléctricos¹⁶, cristales líquidos¹⁷, como

¹¹ W. Sliwa, C. Kozlowski, “Calixarenes and Resorcinarenes. Synthesis, Properties and Applications”, Wiley-VCH, Weinheim Federal Republic Germany, 2009.

¹² A. Casnati; Gazz.Chim.Ital.,1997, 127, 637.

¹³ M. Mourer, N. Psychogios, G. Laumond, A-M.Aubertin, J-B.Regnouf de Vains, Bioorganic Med. Chem. 2010, 18, 36-45.

¹⁴ H. Massimba Dibana, I. Clarot, S. Fontanay, A. Ben Salem, M. Mourer, C. Finance, R. E. Duval, J-B. Regnoulf-de-Vains, Bioorganic Med. Chem Letters.2009, 19, 2679-2682

¹⁵ D.E. Gómez, L. Fabrizzi, L. Licchelli y E. Monzani, Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 1495-1500.

¹⁶ O.A. Okunola, J. Seganih, K. J. Salimian, P. Y. Zavalij, J. T. Davis, Tetrahedron. 2007, 63, 10743-10750

¹⁷ E.A. Shokova, V.V. Kovalev, Russian J. Org. Chem..2009, 45, 1275-1314.

catalizadores imitando la acción de enzimas¹⁸, aplicaciones bio-farmacéuticas¹⁹, como los inmunosensores son una importante herramienta de diagnóstico, que es ampliamente utilizada en diagnóstico médico, medicina forense, análisis ambiental, etc. Un problema a resolver es la adsorción aleatoria influenciada por efectos estéricos.

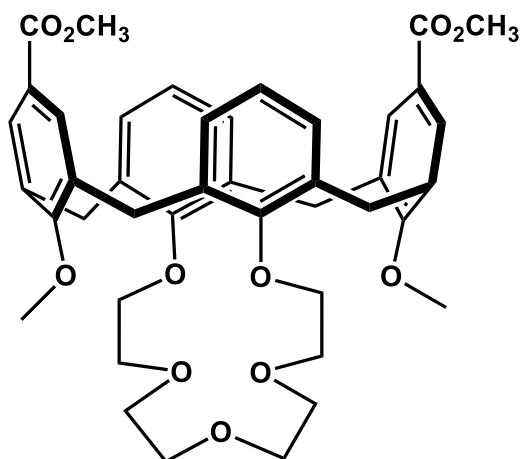
¹⁸ Khayzuran S. J. Iqbal, Peter J. Cragg, Dalton Trans. 2007, 26-32.

¹⁹ Ai-Fang Li, Jin-He Wang, F. Wang, Yun-Bao Jiang, Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 3729-3745.

3.Objetivos

1.- Estudiar las posibilidades sintéticas de grupos que puedan ser utilizadas para funcionalizar el anillo superior de los calix[4]arenos.

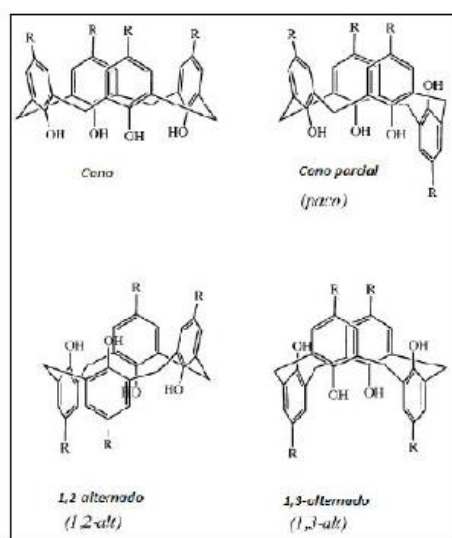
2.- Desarrollar un procedimiento de síntesis de *cono* 5,7-di(metoxicarbonil)-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5.



4. Antecedentes bibliográficos

Como consecuencia de la libre rotación del enlace σ de los grupos Ar-CH₂-Ar, los calix[4]arenos pueden existir en cuatro conformaciones distintas denominadas *cono*, *cono parcial*, *1,2 alternada* y *1,3 alternada*. (Figura 2)

La interconversión conformacional entre las estructuras puede ser bloqueada al funcionalizar el oxígeno fenólico con grupos sustituyentes iguales o mayores al grupo etilo, pudiendo así, aislar los cuatro estereoisómeros.²⁰



Conformaciones de Calix[4]areno: *cono*, *cono parcial*, *1,2-alternado* y *1,3-alternado*

Figura 2

Cada tipo de conformero presenta, en el espectro RMN de protones, un patrón diferente para los protones metilénicos que los unen. Estos patrones se muestran en la tabla N° 1, en las que se observa que la razón de dichas señales permite conocer su conformación.

Además, otros parámetros como la diferencia de desplazamiento químico también

Tipo de conformación	Patrón de ¹ H-RMN
<i>Cono</i>	Un par de dobletes (razón 1:1)
<i>Cono Parcial</i>	2 Pares de dobletes (razón 1:1) o un par de dobletes y un singulete (razón 1:1)
<i>1,2 Alternada</i>	Un singulete y 2 dobletes (razón 1:1)
<i>1,3 Alternada</i>	Un singulete

Tabla N° 1. Señales de los protones metilénicos para las distintas conformaciones de los calixarenos

permite asignar la conformación, en las cuales una diferencia de $0,9 \pm 0,2$ ppm de los dobletes mencionados en la tabla 1, indica que está en conformación *cono*. Si la diferencia es menor y se encuentra entre $0,5 \pm 0,1$ ppm, la conformación sería *cono aplanado*, y finalmente en la conformación *alternada* no se observa la diferencia, ya que solo está presente una señal singulete. La constante de acoplamiento de los hidrógenos geminales varía entre 13-14 Hz.

La representación tridimensional nos permite apreciar la forma de cáliz que adopta este compuesto y que se ha utilizado para su nomenclatura. (Figura 3)

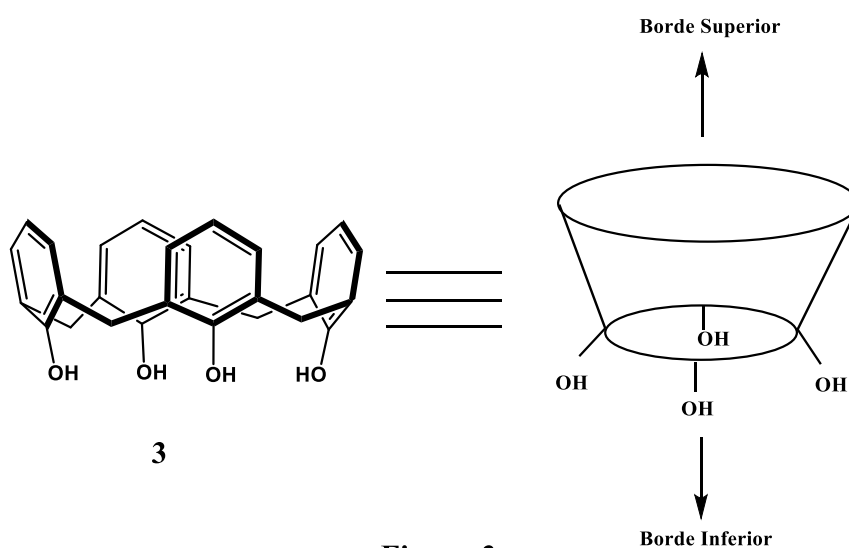


Figura 3

Esta forma de representar la estructura tridimensional de los Calix[4]arenos nos permite diferenciar dos partes claras de estos compuesto²¹ Borde superior y borde inferior. (Figura 3).

Dado interés en los Calix[4]arenos su química se ha desarrollado rápidamente ya que sus derivados pueden formar complejos de inclusión con cationes o moléculas neutras. El primero de estos Calix[4]arenos, el *p-terc*-butylcalix[4]areno²² **2** contiene dos estructuras interesantes. En el borde inferior, cuatro grupos hidróxido cercanos entre sí, y que pueden ser usados para unión con cationes. El borde superior contiene una cavidad hidrofóbica que puede potencialmente formar complejos con sustancias neutras. La introducción de un grupo éster, ceto o amida en el anillo inferior conduce a una conformación tipo *cono* dando una buena selectividad para cationes sodio, u otros cationes diferentes²³.

²¹ Gutsche, C.D.; Iqbal, M.; Stewart, D.J.; Org chem. 1986, 51, 742.

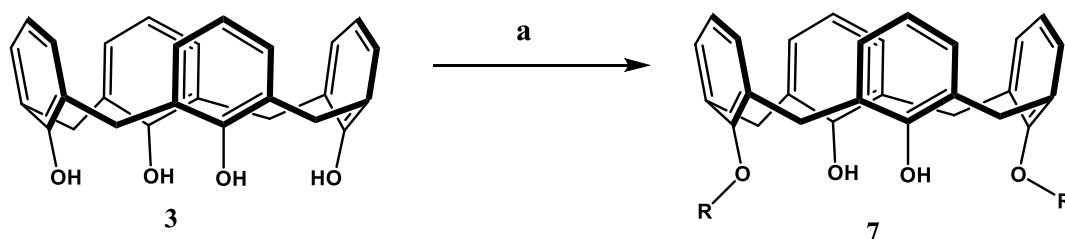
²² Ungaro, R.; Pochini, A.; Andreotti, G.D.J.; Inclusion phenom, 1984, 2, 199

²³ Izatt, R.M.; Lamb, J.D.; Hawkins, R.T.; Brown, P.R.; Izatt, S.R.; Christensen, J.J. J. am. Chem. Soc. 1983, 105, 1782.

La cavidad superior puede ser modificada por introducción de sustituyentes en la posición para del fenol²⁴, así Gutsche ha descrito la modificación vía transposición de Claisen²⁵, y vía intermedio p-quinona. Shinkai y Reinhoudt²⁶ describe la sulfuración, nitración y clorometilación, sin embargo, estos métodos solo dan acceso a Calix[4]arenos tetrasustituidos con cuatro grupos idénticos en las posiciones para- de los anillos fenólicos. Más deseable es tener control individual en la sustitución de los cuatro anillos aromáticos.

Puesto que no es posible discriminar entre las cuatro posiciones del anillo superior en los Calix[4]arenos fenólicos, el primer paso para poder separar la selectividad es introducir selectivamente diferentes grupos en el anillo inferior y una vez obtenidos estos, marcar de forma regioselectiva la reactividad del anillo superior.

Cuando el Calix[4]areno **3** reacciona²⁷ con halogenuro de alquilo y tosilato de alquilo en presencia de carbonato de potasio anhidro a reflujo de acetonitrilo, se obtiene de forma cuantitativa 26, 28- dialcoxi- Calix[4]areno²⁸ (Esquema 1)



Condiciones y Reactivos: (a): R-Br, K₂CO₃, reflujo 110°C

Esquema 1

Esta reacción conduce al derivado disustituido diametralmente sustituido, y que puede explicarse con base en el mecanismo de sustitución.

El primer paso es la monoalquilación del Calix[4]areno, bajo estas condiciones de reacción subsecuentemente se produce la desprotonación del monoalcoxicalix[4]areno para dar el anión, ya que la carga negativa puede ser estabilizada para dar protones contiguos.(Esquema 2)

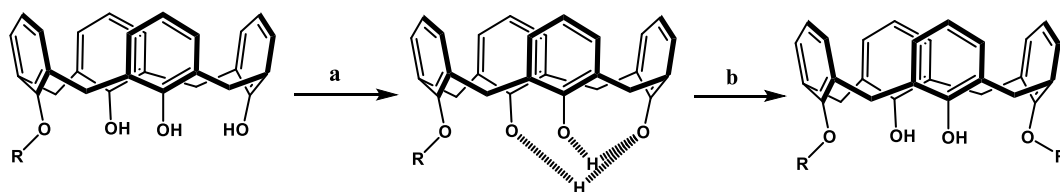
²⁴ Arduini, A.; Pochini, A.; Reverberi, S.; Ungaro, R.; Andreetti, G. D.; Ugozzoli, F. *Tetrahedron* 1986, 42, 2089. Arduini, A.; Ghidini, E.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Andreetti, G. D.; Calestani, G.; Ugozzoli, F. *J. Inclusion Phenom.* 1988, 6,119. Amaud-Neu, F.; Collins, E. M.; Deasy, M.; Ferguson, G.; Harris, S. J.; Kaitner, B.; Longh, A. J.; McKervey, M. A.; Marques, E.; Ruhl, B. L.; Schwing-Weill, M. J.; Sewand, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8681.

²⁵ Dijkstra, P. J.; Brunink, J. A. J.; Bugge, K.-E.; Reinhoudt, D. N.; Harkema, S.; Ungaro, R.; Ugozzoli, F.; Ghidini, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7567.

²⁶ Andreetti, G. D.; Ungaro, R.; Pochini, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979,1005. Ungaro, R.; Pochini, A.; Andreetti, G. D.; Domiano, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1985, 197.

²⁷ Shinkai, S.; Araki, K.; Manabe, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988 187

²⁸ Gutsche, C. D.; Iqbal, M.; Alam, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4314. Gutsche, C. D.; Iqbal, M.; Nam, K. C.; See, K.; Alam, I. *Pure Appl. Chem.* 1988, 60, 483.



Condiciones y Reactivos : a): K_2CO_3 , CH_3CN , Reflujo $110^\circ C$;b): $R-Br$, CH_3CN , reflujo $110^\circ C$

Esquema 2

Posteriormente se ha observado que este tipo de sustitución diametral parece ser un comportamiento general²⁹

La primera aproximación a la introducción selectiva de grupos funcionales en el anillo superior de los Calix[4]arenos consistió en la eliminación selectiva de los grupos *p*-terc-butilo³⁰

La reacción de tetra *p*-terc-butil-26,28-dimetoxicalix[4]arenos **7** con 2 equivalentes de $AlCl_3$ en tolueno a temperatura ambiente proporciona 5,17-di-terc-butil-26,28-dimetoxicalix[4]arenos **7** con un rendimiento del 78% (Esquema 5).

Estas suaves condiciones permiten la eliminación selectiva de 2 grupos terc butilo del anillo fenólico.

Reinhoudt y colaboradores han³¹ demostrado que cuando el calix[4]areno reacciona con 2 equivalentes de tosilato de metilo, bromuro de alilo o bromuro de bencilo en presencia de un equivalente de carbonato de potasio a temperatura de reflujo de acetonitrilo, se obtiene de forma cuantitativa exclusivamente el calix[4]areno diametralmente sustituido. El espectro de protón muestra un típico sistema AB de los protones del carbono metilado ($\delta=4,3$ y $J= 13Hz$), indicando que existe efectivamente en conformación *cono*.

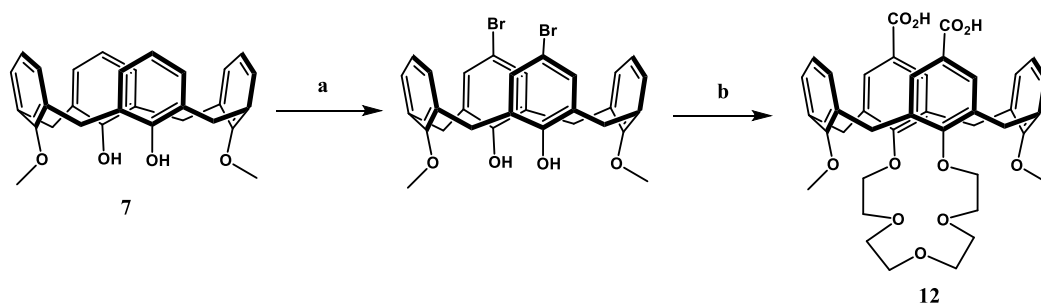
Esta diferencia de los grupos fenólicos como metilesteres presenta a su vez diferenciar la regioquímica de la posición "*para*" en los anillos fenólicos presentes en el calix[4]arenos. Esto es lo que Bartsch³² y colaboradores consiguen bromando los anillos fenólicos libres por reacción con bromo (Esquema 4)

²⁹ Gutsche, C. D.; Levine, J. A.; Sujeeth, P. K. J. Org. Chem. 1985, 50, 5802.

³⁰ Gutsche, C. D.; Nam, K. C. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 6153.

³¹ J.D. Van Loon, A. Arduini, W. Verboom, R. Ungaro, G.J. Van Hummel, S. Harkema, D.N. Reinhoudt.; Selective functionalization of calix[4]arenes at the upper rim, Tetrahedron Letters, Vol. 30, N°20, 1989, 2681-2684

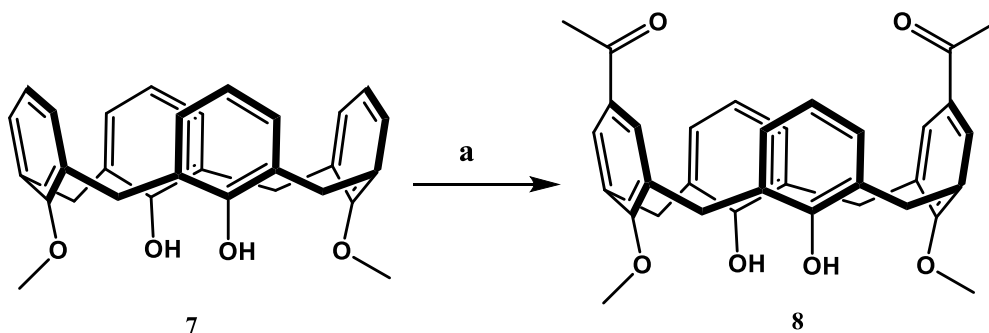
³² Yanfei Yang, Gaurav Arora, Fernando A. Fernandez, Jennifer D. Crawford, Kazimierz Surowiec, Eun Kyung Lee, Richard A. Bartsch * Lower-rim versus upper-rim functionalization in di-ionizable calix[4]arene-crown-5 isomers. Synthesis and divalent metal ion extraction. Tetrahedron 67 (2011) 1389-1397



Condiciones y Reactivos: a) Bromo, CH_2Cl_2 , 0°C ; b) 1- Ditosilato de tetraetilenglicol, CH_3CN , reflujo 120°C , 2- BuLi, CO_2 , HCl, 0°C

Esquema 3

La funcionalización de calixarenos en el anillo aromático (borde superior) ha sido objeto de estudio por varios grupos de investigación debido a la posibilidad de obtención de nuevos espacios huésped para la complejación de diversos tipos de moléculas. Una posibilidad interesante es la incorporación de grupos acetilo, ya que pueden ser convertidos en varios grupos funcionales mediante reacciones de oxidación, reducción, un reactivo de Grignard o Wittig. Por ejemplo, el *p*-acetilcalix[4]areno puede servir como precursor para la introducción de diversos grupos funcionales. Así, cuando una disolución de calix[4]areno **4** en diclorometano se hace reaccionar con cloruro de acetilo, en presencia de AlCl_3 proporciona el producto de para acetilación **5**



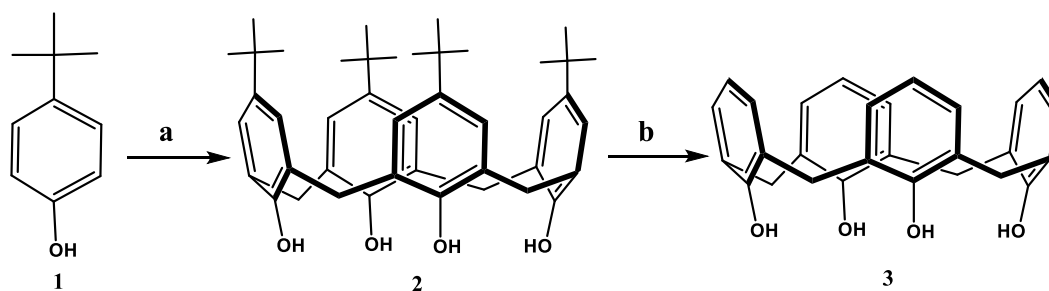
Condiciones y Reactivos: (a): Cloruro de Acetilo, AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C

Esquema 4

De esta forma es posible funcionalizar el anillo *p*-metoxisustituido de forma regioselectiva.

5. Resultados y discusión

El Calix[4]areno **3** aunque es comercial, es posible su preparación a partir de *p*-*tert*-butilfenol³³ por calefacción en presencia de una disolución acuosa de formaldehído y posteriormente la dealquilación en condiciones de Friedel-Crafts. (Esquema 5)



Condiciones y Reactivos: (a) Formaldehído 35%, NaOH, 50°C (b) AlCl_3 , Benceno, reflujo 85°C

Esquema 5

El calix[4]areno **3** se aísla en un rendimiento del 65% después de su purificación por recristalización en una mezcla diclorometano-metanol.

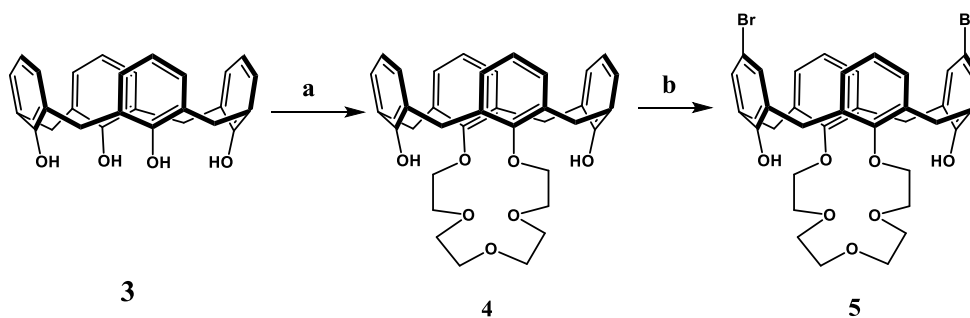
Una vez preparado el calix[4]areno **3** la obtención del intermedio deseado puede ser abordada siguiendo diferentes rutas sintéticas:

Ruta A:

La estrategia sintética de esta ruta se basa en utilizar dos grupos hidróxido libres para favorecer la bromación regioselectiva de las posiciones para en esos anillos aromáticos una vez obtenido el intermedio la formación del compuesto con un éster metilo permitirá la manipulación de los átomos de bromo introducidos previamente para su conversión en ácidos carboxílicos.

El tratamiento de calix[4]areno en acetonitrilo con el ditosilato derivado del tetraetilenglicol conduce a la formación del éter corona **4** con un buen rendimiento (63%), la sustitución de los grupos hidroxilo se produce en las posiciones enfrentadas como se encuentra descrito en la bibliografía. El tratamiento del éter corona **4** con bromo proporciona el compuesto dibromado en la posición 23, 25

³³ Gutsche, C.D. Calixarenes, monographs in supramolecular chemistry, Vol 1; Stoddart, J. F., Ed.; The royal society of chemistry: Cambridge, 1989.

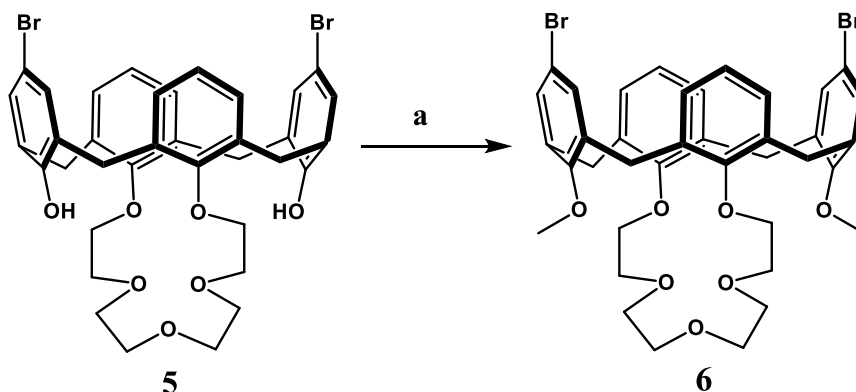


Condiciones y Reactivos: a) Ditosilato de tetraetilenglicol, CH_3CN , Reflujo, 120°C ; b) Br_2 , CH_2Cl_2 , 0°C

Esquema 6

El

tratamiento de **7** con tosilato de metilo en acetonitrilo y carbonato de potasio anhidro como base conduce a la síntesis del 5,11-dimetoxi-23,25-dibromocalix[4]areno-corona-5.



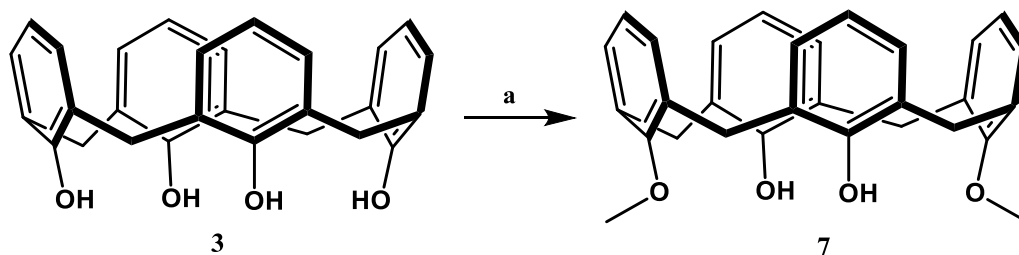
Condiciones y Reactivos: (a) p-TsOMe, K_2CO_3 , CH_3CN , reflujo 120°C

Esquema 7

El calix[4]areno dibromado permitirá la introducción de los grupos carboxilo necesarios para la obtención del éster metilo. Desafortunadamente, no ha sido posible la transformación del derivado bromado en el calix[4]areno dicarboxílico, se ha ensayado la reacción con butilitio, cloruro de isopropilmagnesio, etc. Y aunque el intercambio bromo \rightarrow metal parece que si se produce la reacción con anhídrido carbónico no proporciona el calix[4]areno deseado con rendimientos aceptables, por lo que de momento esta de síntesis ha quedado aparcada.

Ruta B:

Esta ruta pretende aprovechar la introducción de un grupo acetilo mediante un proceso de acilación Friedel-Crafts para posteriormente convertir este grupo mediante oxidación con hipoclorito (reacción de haloformo) en el respectivo ácido carboxílico. Por lo tanto, partiendo del calix[4]areno **3** se transformó en el 5,11-dimetoxicalix[4]areno por reacción con tosilato de metilo en acetonitrilo y carbonato potásico como base. La reacción transcurre de forma satisfactoria y se aísla el metoxiderivado con excelente rendimiento (77 %).

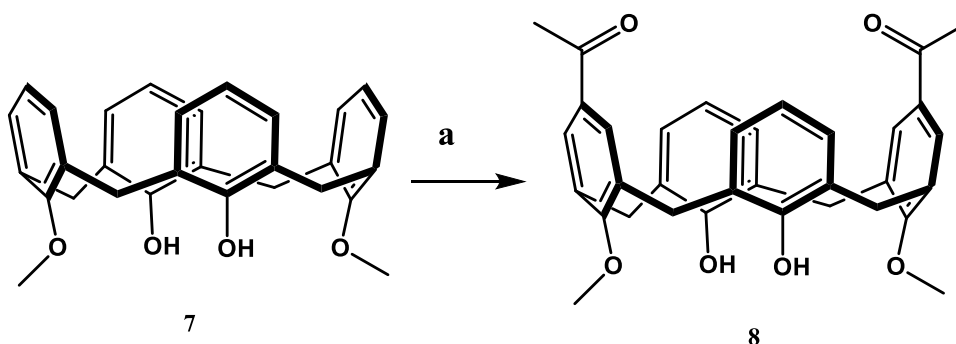


Condiciones y Reactivos: a) p-TsOMe, K₂CO₃, CH₃CN, reflujo 120°C

Esquema 8

La estructura del compuesto resultante se pudo confirmar por comparación del espectro de protón y carbono-13 con el descrito en la literatura³⁴.

La presencia de los dos grupos metoxi- van a servir como grupo director en la reacción de acetilación con cloruro de acetilo y tricloruro de aluminio



Condiciones y Reactivos: (a) Cloruro de acetilo, AlCl₃, CH₂Cl₂, 0°C

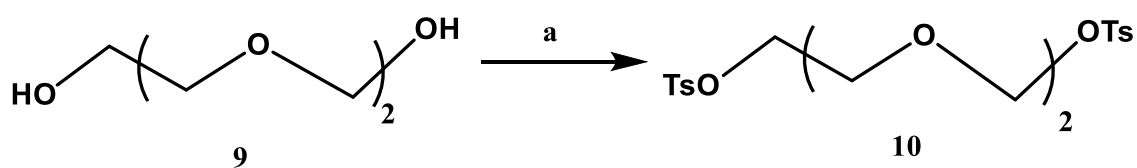
Esquema 9

De esta forma el tratamiento del 23,27-dimetoxicalix[4]areno **9** en una disolución de cloroformo con una mezcla de cloruro de acetilo y tricloruro de aluminio conduce con buen rendimiento al producto de diacetilación en las posiciones 5 y 11 del calix[4]areno, los grupos metilo del acetilo presentan desplazamientos característicos a 2,53 ppm como se encuentra descrito en literatura³⁵

Para la formación del éter corona de preparo previamente el ditosilato a partir de tetraetilenglicol, que reacciona con 1 equivalente de cloruro de tosilo en piridina, posteriormente se aísla, después de la purificación por cromatografía en columna, el ditosilato (**10**) con buen rendimiento (51%)

³⁴ Jan-Dirk van Loon, Arturo Arduini, Laura Coppi, Willem Verboom, Andrea Pochini, Rocco Ungaro, Sybolt Harkema, and David N. Reinhoudt,; Selective Functionalization of Calix[4]arenes at the Upper Rim; J. Org. Chem. 1990, 55, 5639-5646

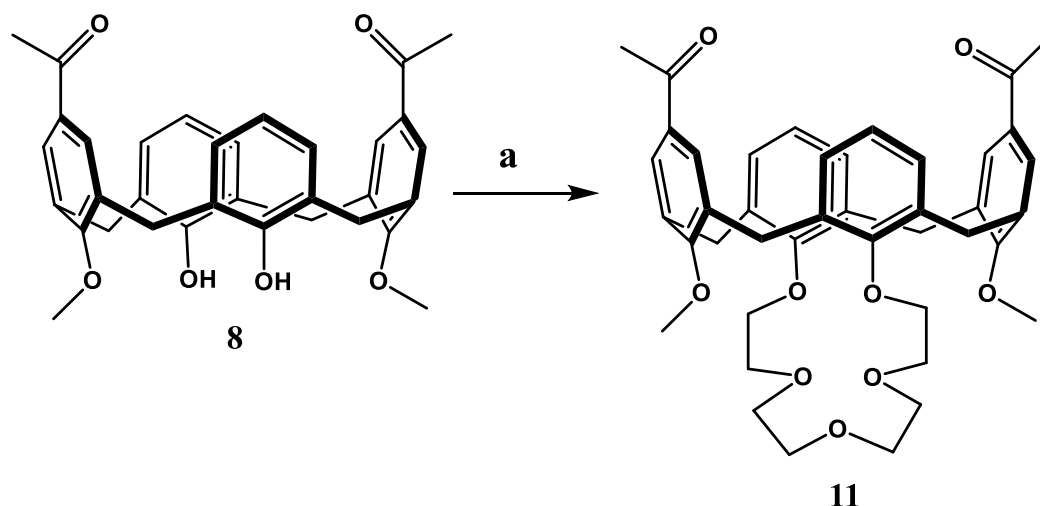
³⁵ Kyung Lan Hwang, Si-hyun Ham and Kwanghyun; Bull. Korean soc., Vol. 13, Nº 6, 1992, 689



Condiciones y Reactivos: (a) Cloruro de tosilato, Piridina, 0°C

Esquema 10

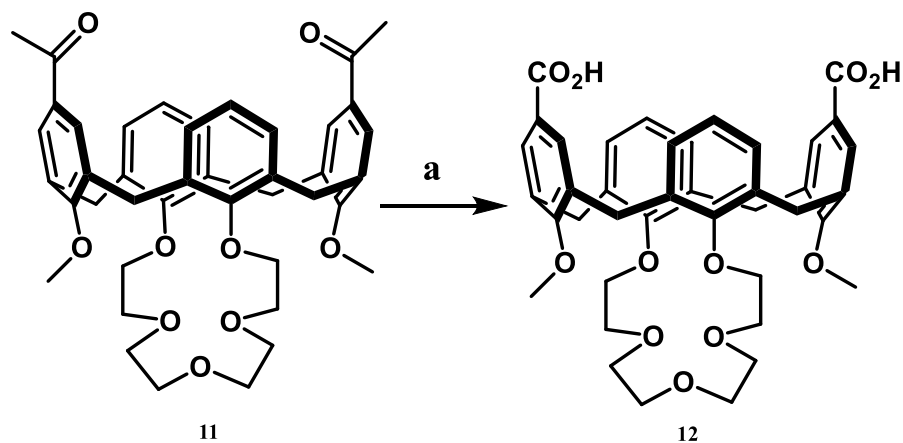
La reacción del diol **9** con un equivalente del ditosilato **10** proporciona el calix[4]areno-1,3-corona, el estudio de la estructura del éter corona resultante mediante resonancia magnética de protón nos permite afirmar que la conformación como del producto de partida no ha sufrido variación (Esquema 11)



Condiciones y Reactivos: (a) Ditosilato de tetraetilenglicol, Cs₂CO₃, CH₃CN, Reflujo 120°C

Esquema 11

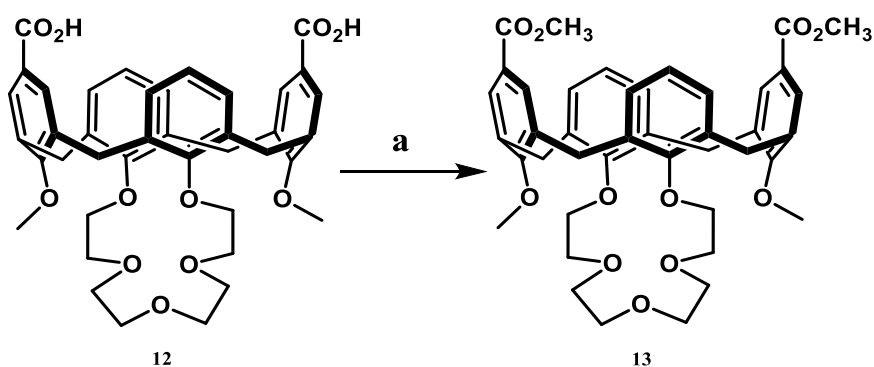
Una vez aislado el éter-corona **11** se transforma el grupo acetilo en un grupo carboxilo. La oxidación con bromo en medio básico (reacción de haloformo) no conduce al compuesto dicarboxílico con buenos rendimientos. Se ensayan otros métodos de oxidación como el empleo de OXONE, pero no proporciona buenos resultados. Si se obtiene el derivado dicarboxílico cuando se hace reaccionar con hipoclorito potásico, preparado a partir de hipoclorito de calcio e hidróxido de potasio. La oxidación del éter-corona **11** con exceso de hipoclorito de potasio permite obtener, después del tratamiento ácido del derivado carboxílico **12** con buen rendimiento (63%)



Condiciones y Reactivos: (a) 1-KClO, Dioxano, 0°C; 2- H₂SO₄, H₂O

Esquema 12

Uno de los derivados de ácido carboxílico que en los que se puede convertir este grupo es el éster. La elección de este grupo terminal se fundamenta en la transformación en el alcohol primario, cuya reducción con LiAlH₄ requiere de condiciones más suaves. La calefacción del calix[4]areno **12** de metanol y HCl anhidro como catalizador, nos proporciona el éster metílico con buen rendimiento (68 %)



Condiciones y Reactivos: (a) MeOH, HCl, Reflujo 85°C

Esquema 13

6. Conclusiones

1.- Se ha podido establecer una metodología para la introducción de grupos funcionales en el borde superior de los calix[4]arenos. La incorporación del grupo acetilo hace posible la conversión de éste en derivados de ácidos carboxílicos mediante la oxidación de haloformo.

2.- Se ha puesto a punto un método para obtener el compuesto objeto de síntesis con buen rendimiento.

7. Materiales y métodos

Los procedimientos representativos se describen a continuación detalladamente.

Los reactivos utilizados durante esta síntesis están comprados en ACROS ORGANICS y en Aldrich. Los disolventes anhidros se secaron mediante el uso de tamices moleculares introduciéndolos en el disolvente y generando una atmosfera inerte en el mismo con N₂.

Los análisis TLC se llevaron a cabo en placas de sílica gel L x W 5cm x 20cm con indicador fluorescente 254nm utilizando diversos eluyentes.

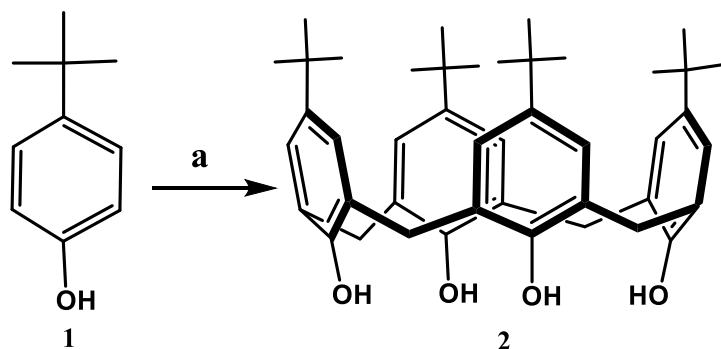
Los espectros de RMN se adquirieron en un instrumento RMN 400 de Agilent Technologies con consola MR 400 de Agilent y sonda One NMR (1H, 400,123 MHz; 13C, 100.611 MHz).

Dichos espectros fueron obtenidos en el Laboratorio de técnicas experimentales de Valladolid. Los valores de J están en Hz. También se obtuvieron espectros bidimensionales, HSQC, referidos al acoplamiento que existe entre los átomos de carbono y los hidrógenos en la molécula.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en el espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact del laboratorio de técnicas experimentales de Valladolid. Fuente de ionización: electrospray (ESI).

A continuación, se explican detalladamente los procedimientos utilizados en este trabajo:

1. Preparación de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno **2**.



Reactivos: a) Formaldehído 35%, NaOH

Se prepara una disolución de *p*-*tert*-butilfenol **1** (20 g, 133,3 mmol) en NaOH (20 mL) y formaldehído (20 mL). La disolución se calienta a reflujo durante 46h a 50°C y después otras 2h a 110°C.

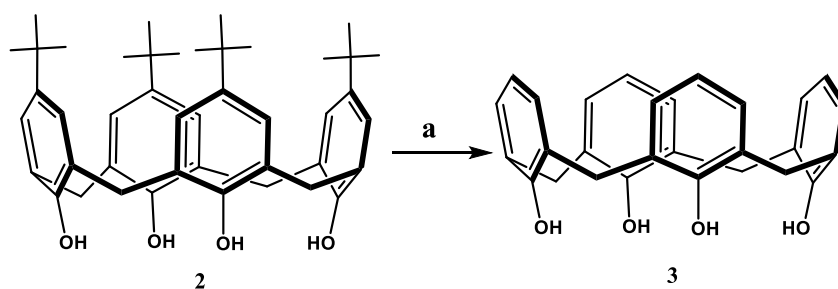
Pasado el tiempo. El sólido amarillento producido se filtra y se neutraliza con HCl 1M durante 1h. Se vuelve a filtrar el sólido, lavándolo con agua y secándolo a 110°C durante 30min.

El sólido se vierte sobre un matraz con 140g de difenil éter y se calienta a reflujo 2h a 260°C. Después la disolución se trata con acetato de etilo (300 mL). Se obtiene un sólido blanco sucio, el cual se purifica por recristalización en tolueno. Obteniendo un sólido blanco que resulta ser nuestro compuesto **2** (3,52 g, 5,43 mmol)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 10,2 (s, 4H), 7,7(s, 8H), 6,7 (s, 4H) 4,3(d, J=13,6 Hz, 4H), 3,5(d, J=13,6 Hz, 4H), 1,19(s, 36H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 146,75x4, 144,1x8, 127,7x8, 125,9x4, 33,8x4, 32,3x2, 31,2x12

2. Preparación de Calix[4]areno 3.



Reactivos: a) AlCl_3 , Benceno

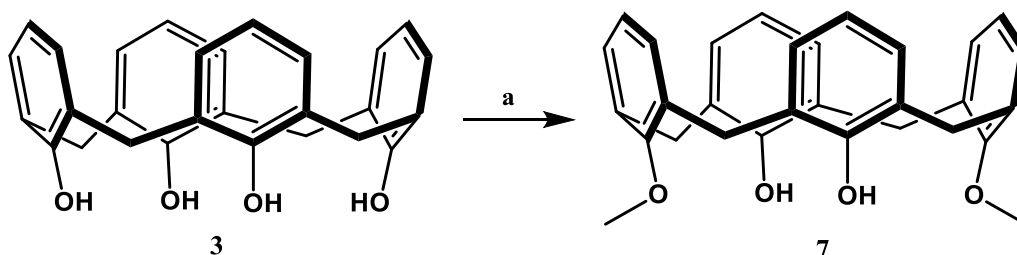
En un matraz de 250 mL se prepara una disolución del compuesto **2** (3,52 g, 5,43 mmol) en benceno (80 mL). Esto se calienta a reflujo a 85°C y se añade AlCl_3 (4,34g, 32,5mmol) poco a poco, y una vez añadido se deja reaccionar durante 1h.

Pasado el tiempo, la disolución se vierte sobre un Erlenmeyer con hielo y HCl diluido. El compuesto se dejó un par de días en la disolución y se extrajo finalmente con acetato de etilo, obteniendo un sólido blanco **3** (0,9 g, 2,1 mmol)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm), 10,2 (s, 4H), 7,7(d, $J=7,6$ Hz, 8H), 6,7 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 4H) 4,3(s, 4H), 3,5(s, 4H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 148,75x4, 129,1x8, 128,3x8, 122,3x4, 31,2x4

3. Preparación de 26,28-dimetoxicalix[4]areno **7**.



Reactivos: a) *p*-TsOMe, K₂CO₃, CH₃CN

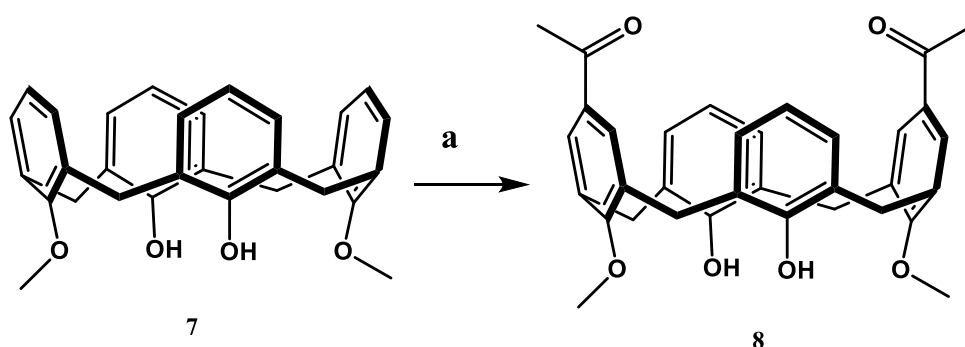
Se prepara una disolución del Calix-4-areno **3** (5 g, 11,7 mmol) en CH₃CN (100 mL) y se monta un sistema de reflujo en agitación constante. Después se añade el K₂CO₃ (1,78 g, 12,9 mmol) y el tosilato de metilo (4,375 g, 23,5 mmol). La reacción se deja a reflujo durante 24h.

Pasado el tiempo se detiene y se extrae con CH₂Cl₂(20 mL x 3), la fase orgánica se lava 2 veces con HCl 1N (20 mL x 3) y otras 2 con salmuera(20 mL x3). Una vez hechos los lavados, la fase orgánica se seca con Mg₂SO₄ y se elimina el disolvente, obteniendo un sólido blanco **7** (4,10 g, 9,1 mmol) se hace una placa cromatográfica en AcOEt/Hept 1:1 donde el producto tiene un R_f= 0,8

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7,75 (s, 2H), 7,1 (d, *J*=7,5 Hz, 4H), 6,75 (d, *J*=7,5 Hz, 4H), 6,4 (t, *J*=7,5 Hz, 4H), 4,35 (d, *J*=13,1 Hz, 4H), 3,9 (s, 6H), 3,4 (d, *J*=13,1 Hz, 4H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 153x4, 132x4, 128,9x4, 128,5x4, 128,1x2, 125,3x2, 119x4, 63,8x2, 31,2x4

4. Preparación de 5,7-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno **8**.



Reactivos: a) Cloruro de acetilo, AlCl_3 , CH_2Cl_2

En un matraz de 500 mL se prepara una disolución en atmosfera inerte del Calix-4-areno **7** (3,56 g, 7,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (210 mL), esta disolución se pone a agitar en un baño de hielo.

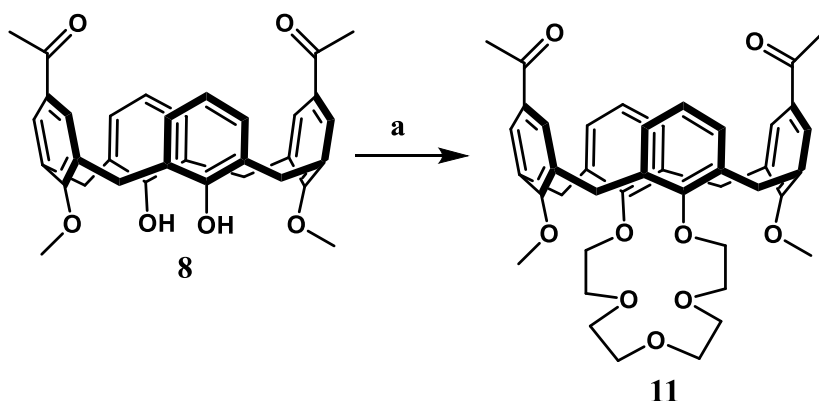
En otro matraz se prepara una disolución de AlCl_3 (4,18 g, 31,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (140 mL), y se añaden cloruro de acetilo (6,16 mL), esta disolución se agita hasta que se disuelva, y se añade poco a poco en la 1ª disolución. Se deja agitando un día entero.

Al día siguiente, la mezcla se pasa a un embudo de decantación donde se lava 2 veces con 2 porciones de HCl 6N (375 mL) y otras dos con agua, la fase orgánica se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose un polvo blanco **8** (4,101 g, 7,6 mmol). Se hace una placa cromatográfica en AcOEt/hept 1:1 donde el compuesto sale con un $R_f = 0,6$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm), 8,45 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 6,85 (d, $J=7,6$ Hz, 4H), 6,5 (t, $J=7,6$ Hz 2H), 4,25 (d, $J=13,3$ Hz, 4H), 4,0 (s, 6H), 3,4 (d, $J=13,3$ Hz, 4H), 2,55 (s, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 196,6x2, 157,8x2, 152,9x2, 132,1x2, 129,5x4, 129,3x4, 129x4, 127,7x4, 125,6x2, 63,7x2, 31,2x4, 26,2x2

5. Preparación de 5,7-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 **11**.



Reactivos: a) Ditosilato de tetraetilenglicol, Cs_2CO_3 , CH_3CN

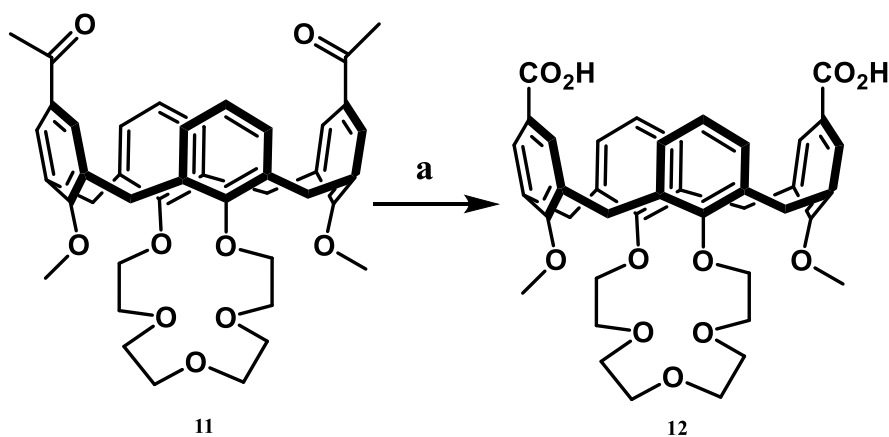
En un matraz de 1L se prepara una disolución con el Calix-4-areno **8** (3,42 g, 6,3 mmol), Cs_2CO_3 (6,22 g, 38,1 mmol) y tosilato de tetra etilenglicol (3,2 g, 6,3 mmol) los cuales se disuelven en CH_3CN (420 mL).

Esta disolución se pone a agitar y a reflujo a 130° durante 24h, pasado el tiempo, se filtra el compuesto y se elimina el disolvente obteniendo un sólido marrón, este solido se purifica mediante una columna cromatográfica usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 98:2, donde el compuesto sale con un $R_f=0,2$, se obtiene un sólido blanco **11** (1,64 g, 2,3 mmol)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm), 7,25 (s, 4H), 7,20 (d, $J=7,1$ Hz, 4H), 6,85 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,4 (d, $J=12,7$ Hz, 4H), 4,1 (s, 6H), 4,0-3,5 (m, 16H), 3,2 (d, $J=12,7$ Hz, 4H), 2,15 (s, 6H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 197,4x2, 159,5x2, 158,6x2, 135,7x2, 134x4, 131,9x4, 128,6x4, 128,5x4, 123,3x2, 73,5-70,4x8, 61,2x2, 31,2x4, 26,1x2

6. Preparación de 5,7-dicarboxil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 **12**.



Reactivos: a) 1- KClO, Dioxano 2-H₂SO₄, H₂O

En un matraz de 2 bocas se disuelve el Calix-4-areno **11** (1 g, 1,44 mmol) en dioxano (10 mL). Se monta un sistema de reflujo y por la otra boca se añade, gota a gota, 20 mL de KClO 1,53M, si la disolución se vuelve muy vigorosa, se para la adición y se pone un baño de hielo, continuándose más tarde.

Una vez añadido todo, se deja agitando a temperatura ambiente un día entero.

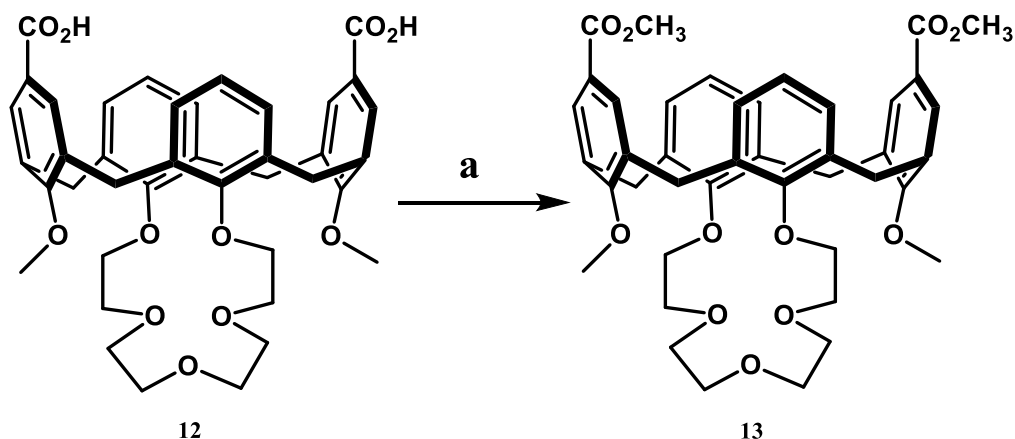
Pasado el tiempo, la disolución se trata con sulfito sódico hasta que desaparezca todo el KClO (se comprueba echando un poco de disolución en yoduro en un tubo de ensayo), una vez añadido, se lleva a medio ácido con H₂SO₄ 50%, la disolución se extrae con CH₂Cl₂(10 mL x 4).

La fase orgánica se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose un sólido blanco **12** (0,64 g, 0,91 mmol)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 12,4 (s, 2H), 7,4 (s, 4H), 7,35 (d, *J*=7,4 Hz, 4H), 6,85 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 4,35 (d, *J*=12,3 Hz, 4H), 4,1 (s, 6H), 4,0-3,4 (m, 16H), 3,3 (d, *J*=12,3 Hz, 4H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 167,2x2, 160,1x2, 159,1x2, 136,2x4, 130,1x4, 1239,1x4, 126,1x2, 125,5x2, 123,5x4, 68,4-74,5x8, 61,2x2, 31,3x4

7. Preparación de 5,7-di(metoxicarbonil)-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 **13**.



Reactivos: a) MeOH, HCl

En un matraz de 100 mL se prepara una disolución de MeOH (30 mL) y cloruro de acetilo (0,1 mL).

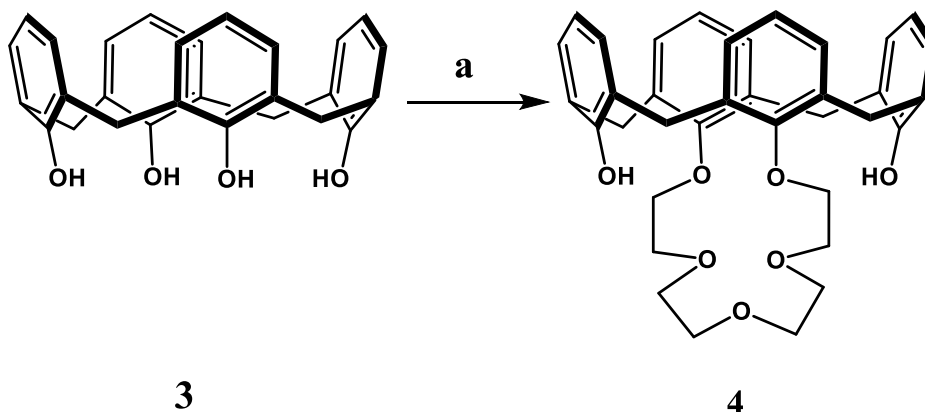
Esto se pone a agitar en baño de hielo y se añade el compuesto **12** (0,2 g, 0,28 mmol) en estado sólido, y se pone a reflujo durante 8h.

Pasado el tiempo, la disolución se extrae con CH₂Cl₂(30mL x 2) y se lava la fase orgánica con salmuera. Al sólido obtenido se le hace una columna cromatográfica en AcOEt/Hept 1:1 donde el compuesto sale con un R_f=0,3. Se obtiene un sólido blanco **13** (0,140 g, 0,19 mmol)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7,29(s, 4H), 7,13(d, J=7,5 Hz, 4H), 6,9(t, J=7,5 Hz 2H), 4,4(d, J=12,6 Hz, 4H), 4,1(s, 6H), 4,0-3,7(m, 16H), 3,69(s, 6H), 3,2(d, J=12,6 Hz, 4H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 166,8x2, 159,3x2, 158,6x2, 135,5x4, 133,6x4, 129,6x4, 128,6x2, 127,8x2, 123,9x4, 70,1-73,2x8, 61,2x2, 51,8x2, 31,2x4

8. Preparación de calix[4]areno-25,27-corona-5 **4**.



Reactivos: a) Ditosilato de tetraetilenglicol, CH₃CN

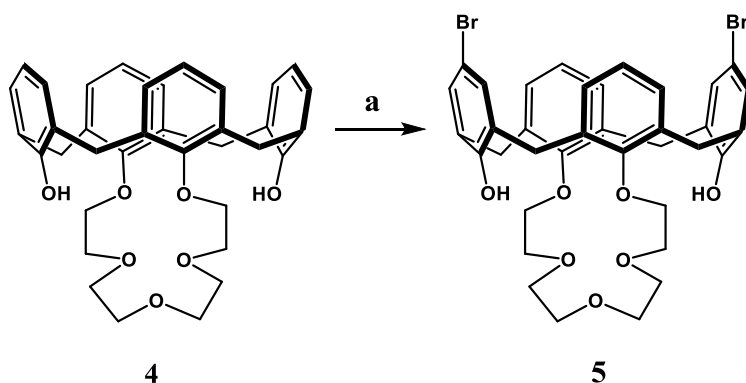
En un matraz de 1L se prepara una disolución de Calix-4-areno **3** (3,53 g, 8,82 mmol) con Tosilato de metilo preparado anteriormente (4,43 g, 8,82mmol) y Na₂CO₃ (11,16 g, 105,32 mmol) en CH₃CN (500 mL).

Esto se pone a reflujo a 110° durante 7 días con agitación constante. Pasado el tiempo, se filtra y se elimina el disolvente, obteniendo un sólido marrón, para purificar este sólido, se hace una columna cromatográfica usando como eluyente AcOEt/Hept 1:3, el compuesto aparece con un R_f= 0,2 y se obtiene un sólido blanco **4** (3,29 g, 5,6 mmol)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7,7(s, 2H) 7,1(d, *J*= 7,5 Hz, 4H) 6,8(d, *J*=7,5 Hz, 4H) 6,65(t, *J*=7,5 Hz, 4H) 4,4(d, *J*=13,0 Hz, 4H) 4,15-3,8(m, 16H) 3,4(d, *J*=13,0 Hz, 4H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 153,7x2, 152,1x2, 133,5x4, 128,9x4, 128,4x4, 128,1x2, 125,1x4, 118,4x2, 70,4-69,8x8, 31,2x4

9. Preparación de 5,7-dibromocalix[4]areno-25,27-corona-5 **5**.



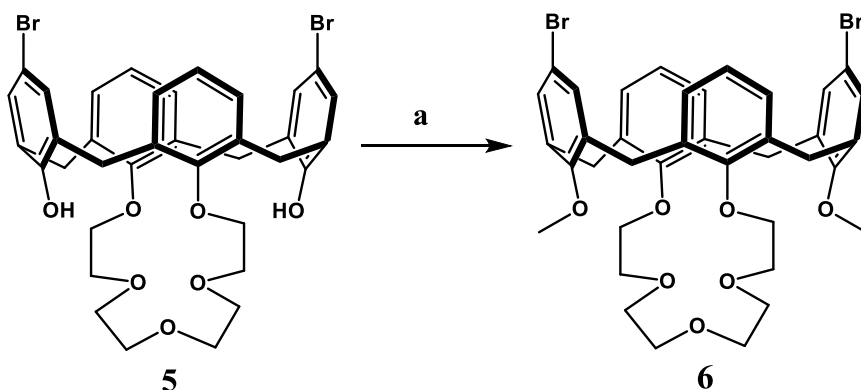
Reactivos: a) Br₂, CH₂Cl₂

En un matraz de 500 mL se prepara una disolución del Calix-4-areno **4** (5,71 g, 9,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), con un embudo de adicción de presión compensada se prepara una disolución de Br₂ (2 mL) en CH₂Cl₂ (200 mL), y se gotea lentamente sobre la disolución, en un baño de hielo.

Una vez añadido, se deja a temperatura ambiente todo el día agitando. Pasado el tiempo, se filtra sobre una placa a vacío, y el sólido se lava varias veces con CH₂Cl₂ a 0°C, obteniendo un sólido naranja **5** (8,60 g, 11,6 mmol)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7,2(s, 4H) 7,1(d, *J*=7,7 Hz, 4H) 7,0(t, *J*=7,7 Hz, 2H) 4,3(d, *J*=11,9 Hz, 4H) 4,2-3,75(m, 16H) 3,3(d, *J*=11,9 Hz, 4H)

10. Preparación de 5,7-dibromo-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 6.



Reactivos: a) p-TsOMe, K₂CO₃, CH₃CN

En un matraz de 2 bocas se añade NaH (0,05 g, 2 mmol) disuelto en THF (25 mL), esto se pone a agitar en atmosfera inerte. Se disuelve el compuesto **5** (0,5 g, 0,67 mmol) en THF (20 mL) y se añade poco a poco, una vez añadido, la mezcla se pone a reflujo 10-15 min.

Se para el reflujo y se añade, gota a gota, y a 0°C, el tosilato de metilo (0,39 g, 2,07 mmol) disuelto en THF (5 mL).

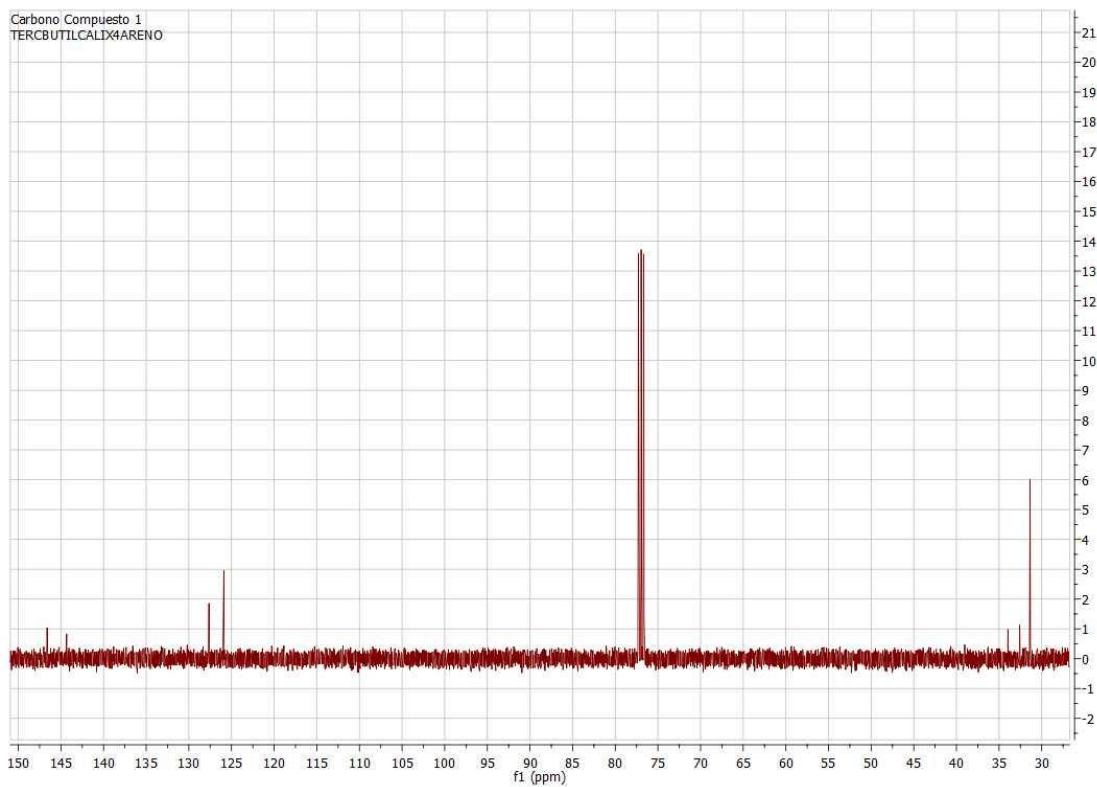
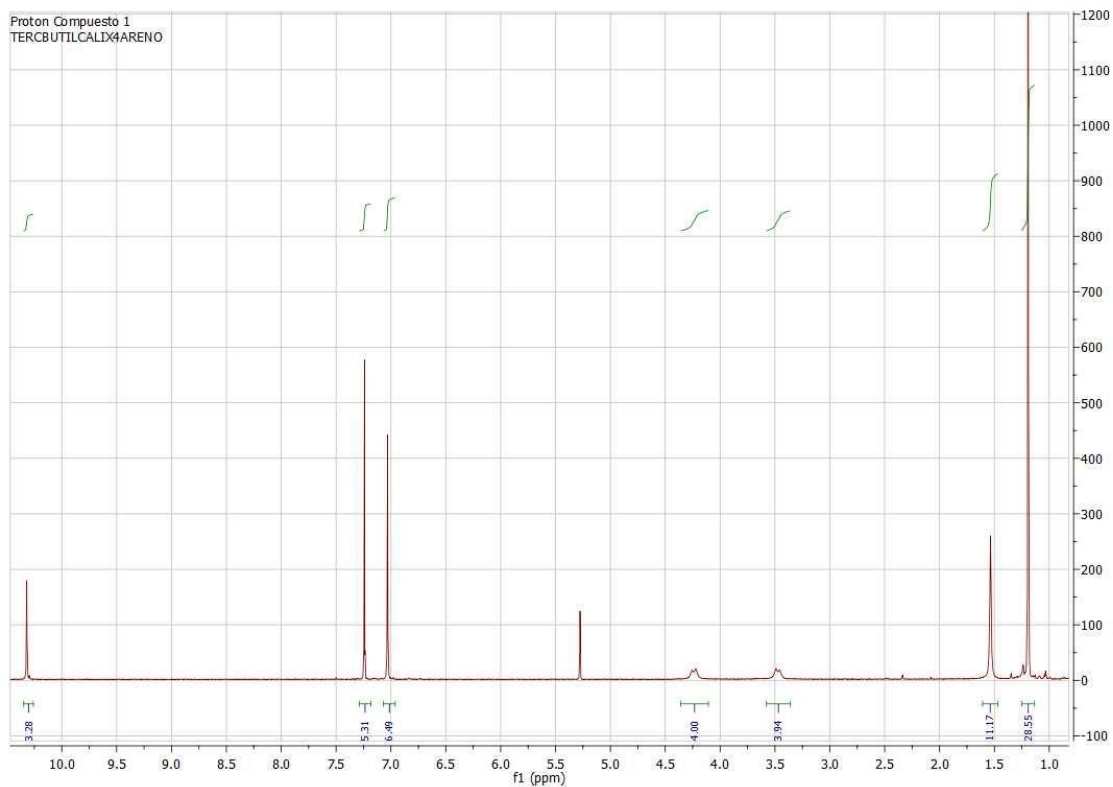
Se deja a temperatura ambiente agitando durante 2 días. Pasado el tiempo, el compuesto se extrae con CH₂Cl₂ (10 mL x 2) y la fase orgánica se lava 2 veces con HCl 1N (20 mL) y otras 2 con salmuera (20 mL).

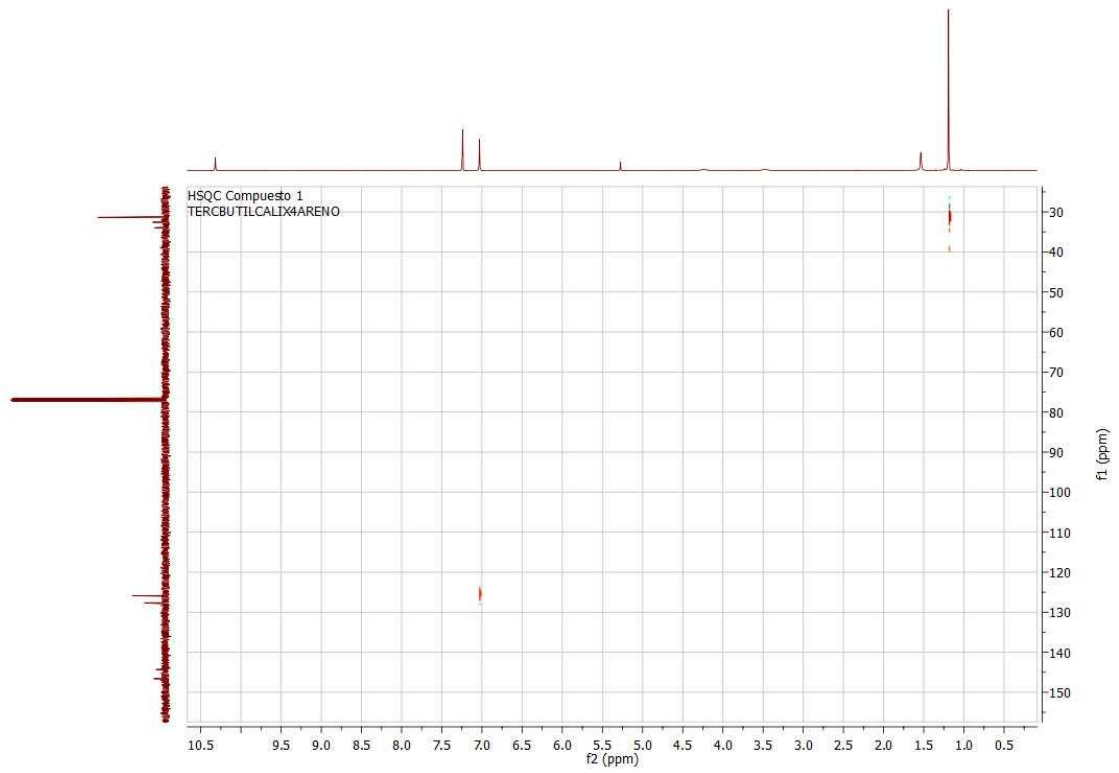
El compuesto se seca, y se elimina el disolvente. Para purificar el compuesto, se hace una columna usando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH 20:1, el producto sale con un R_f=0,8 donde se obtiene un sólido anaranjado **6** (0,103 g, 0,13 mmol)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7,2(s, 4H), 6,5(d, *J*=7,4 Hz, 4H), 6,4(t, *J*=7,4 Hz 2H), 4,3(d, *J*=12,3 Hz, 4H), 4,1(s, 6H), 4,0-3,3(m, 16H), 3,1(d, *J*=12,3 Hz, 4H)

8.Anexos

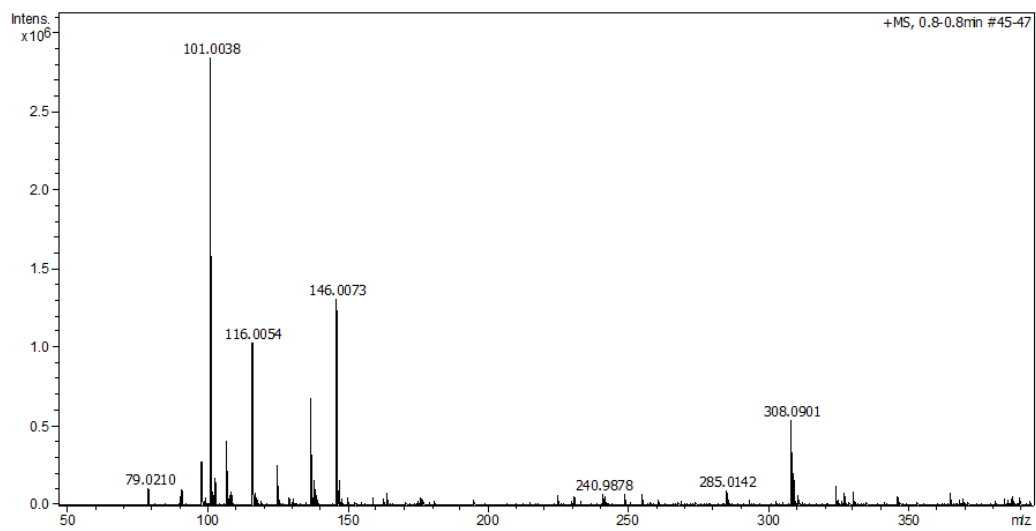
P-terc-butilcalix[4]areno (Compuesto 2)



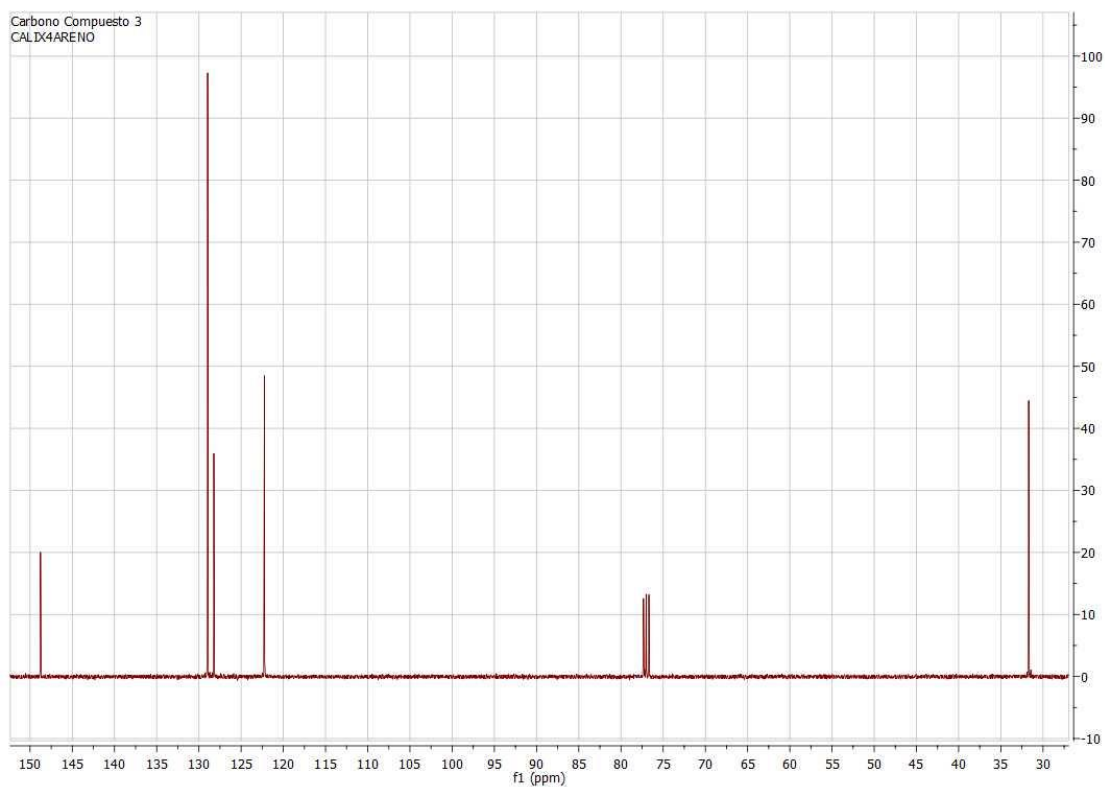
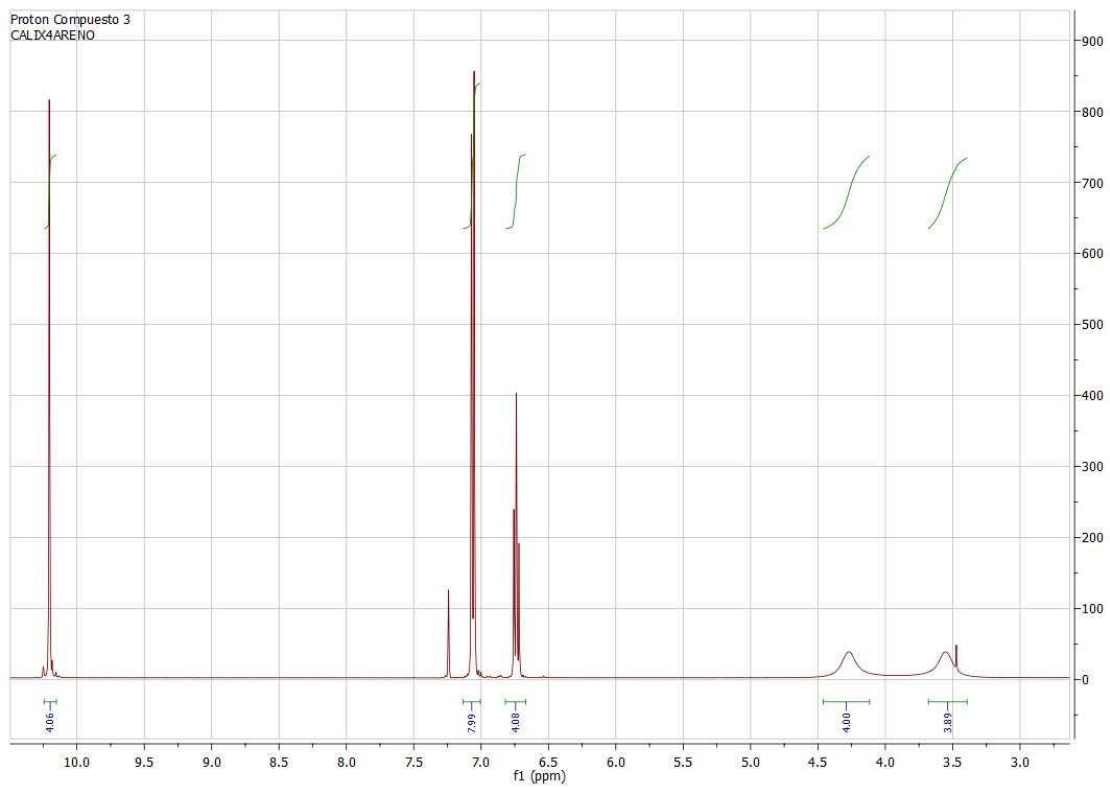


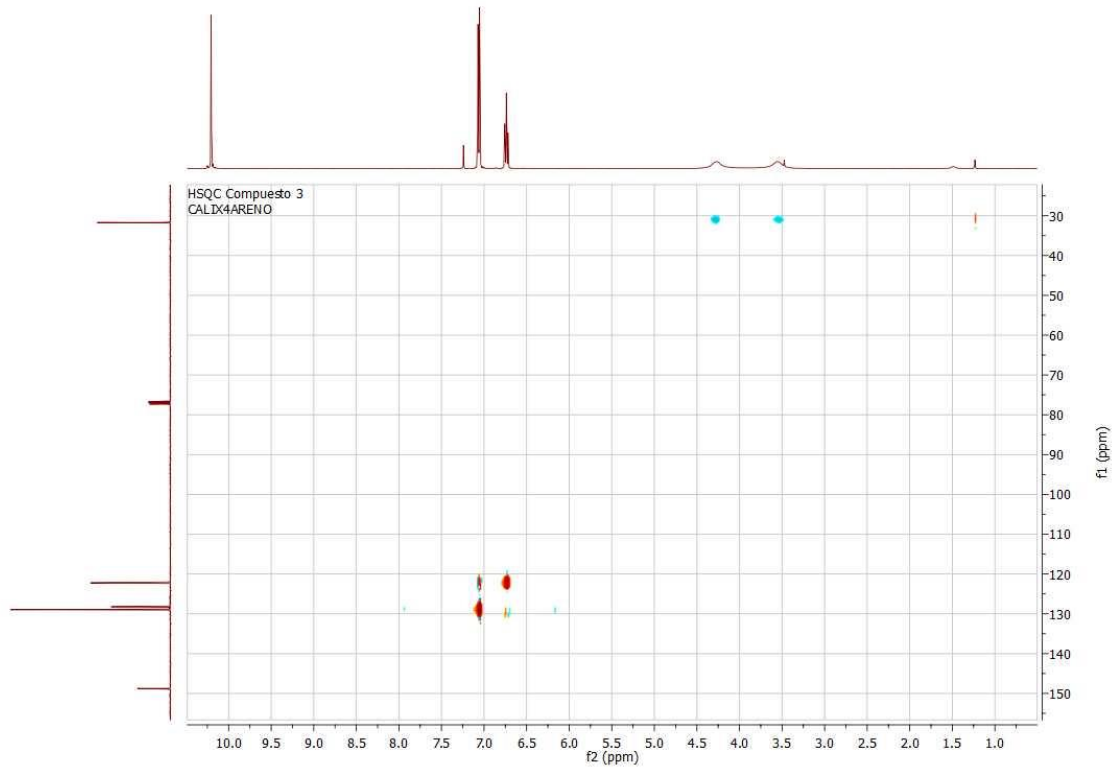
Compuesto 2

ESI-TOF, ID
Modo Positivo



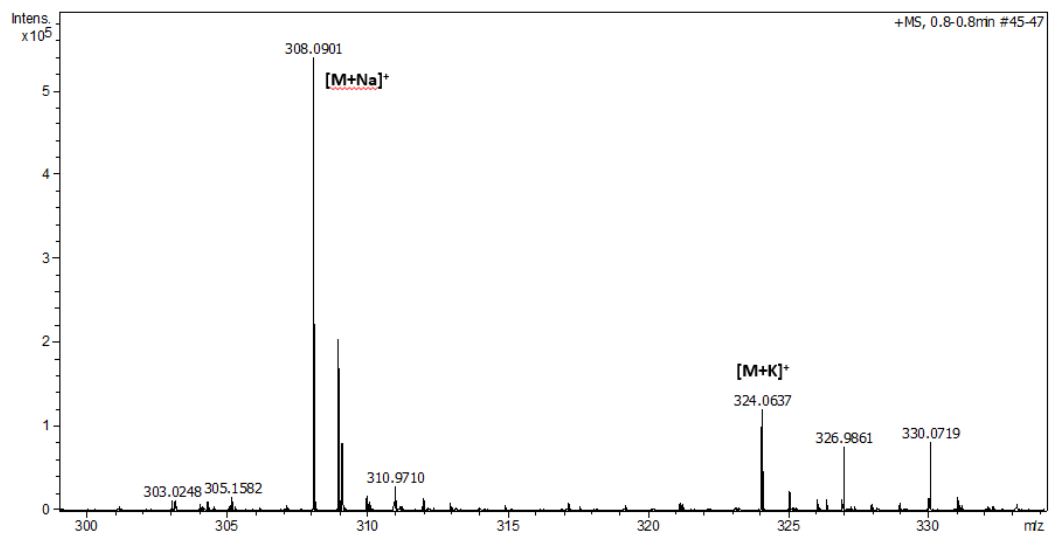
Calix[4]areno (Compuesto 3)



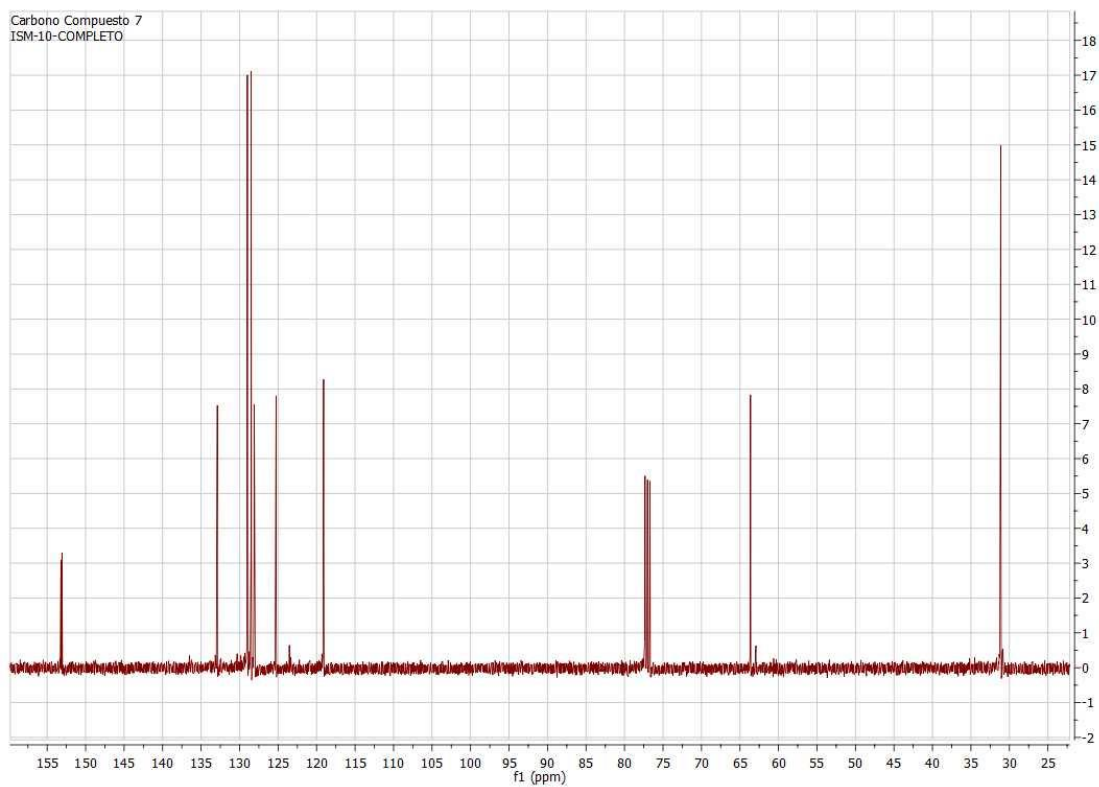
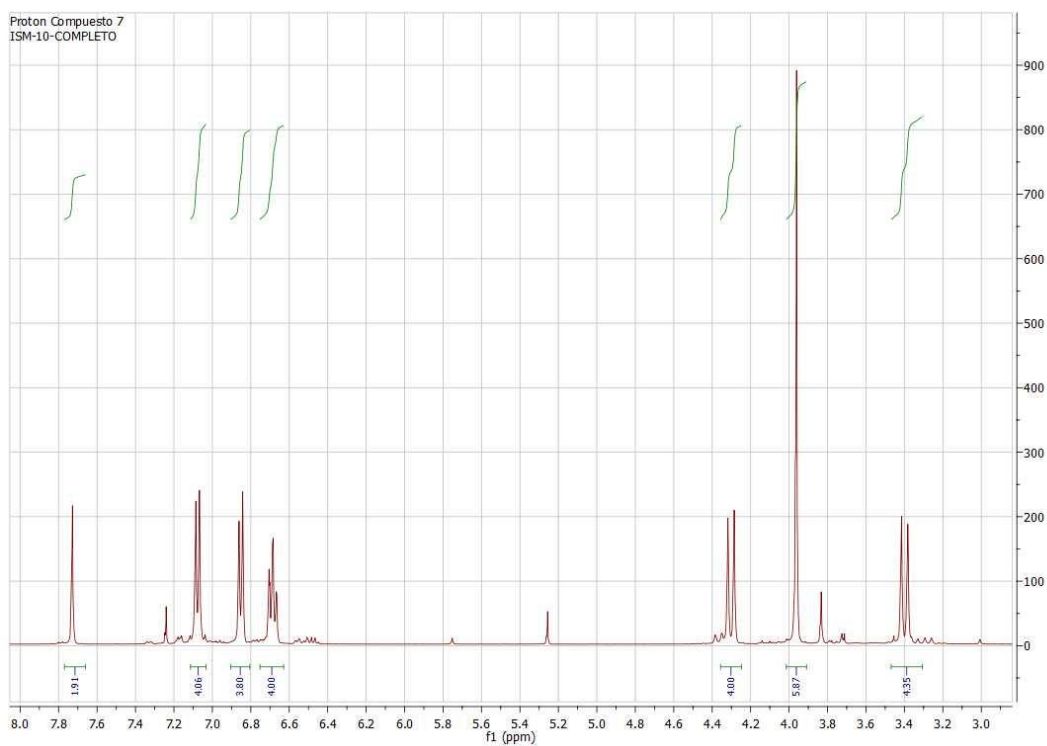


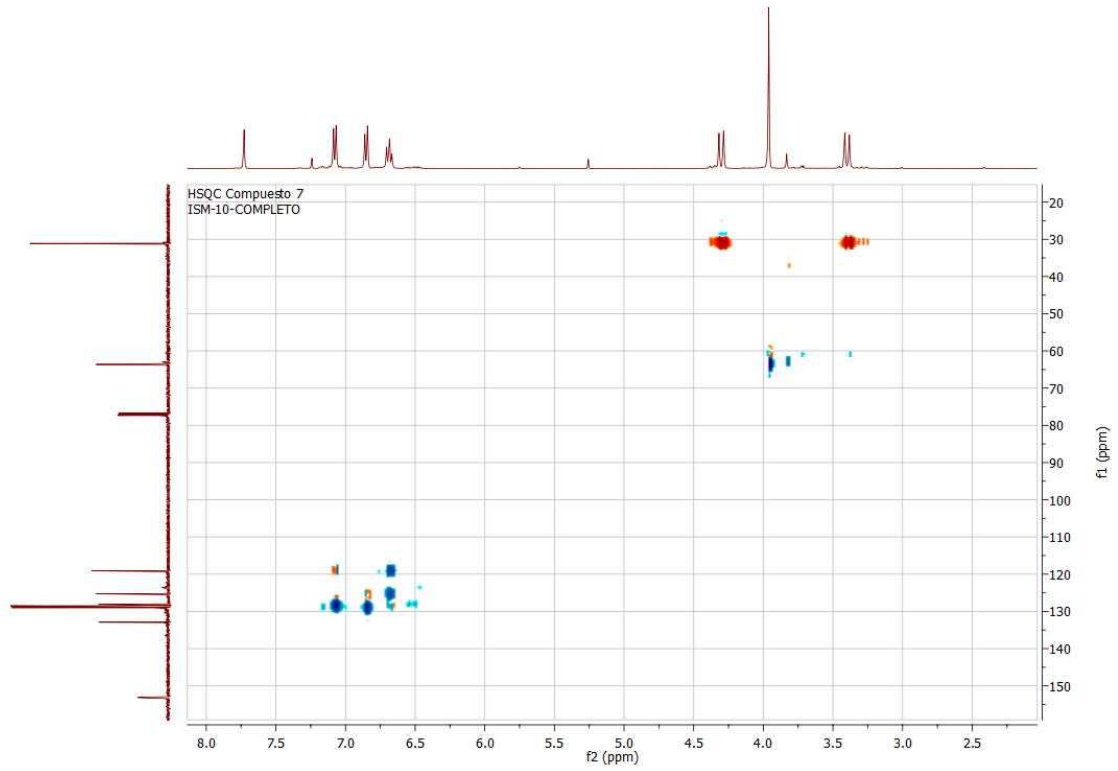
Compuesto 3

ESI-TOF, ID
Modo Positivo



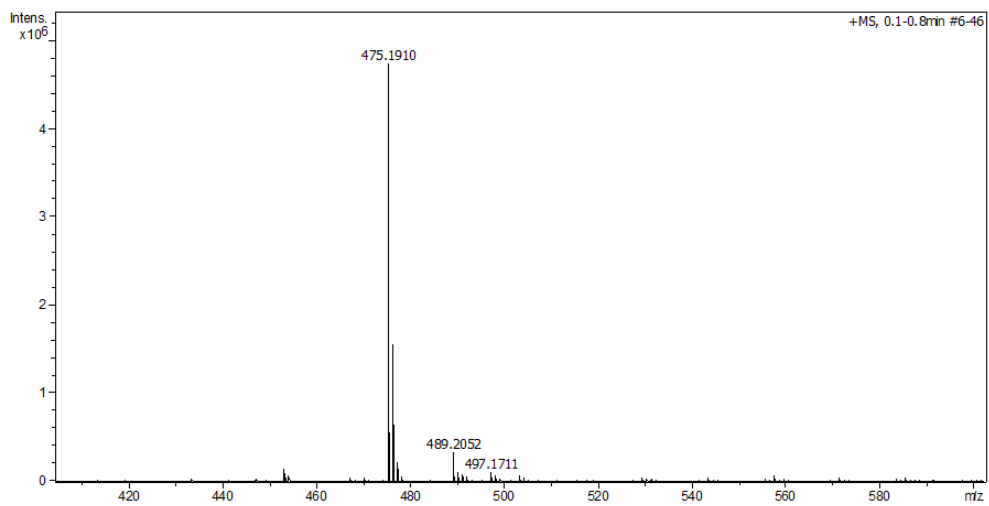
26,28-dimetoxicalix[4]areno (Compuesto 7)





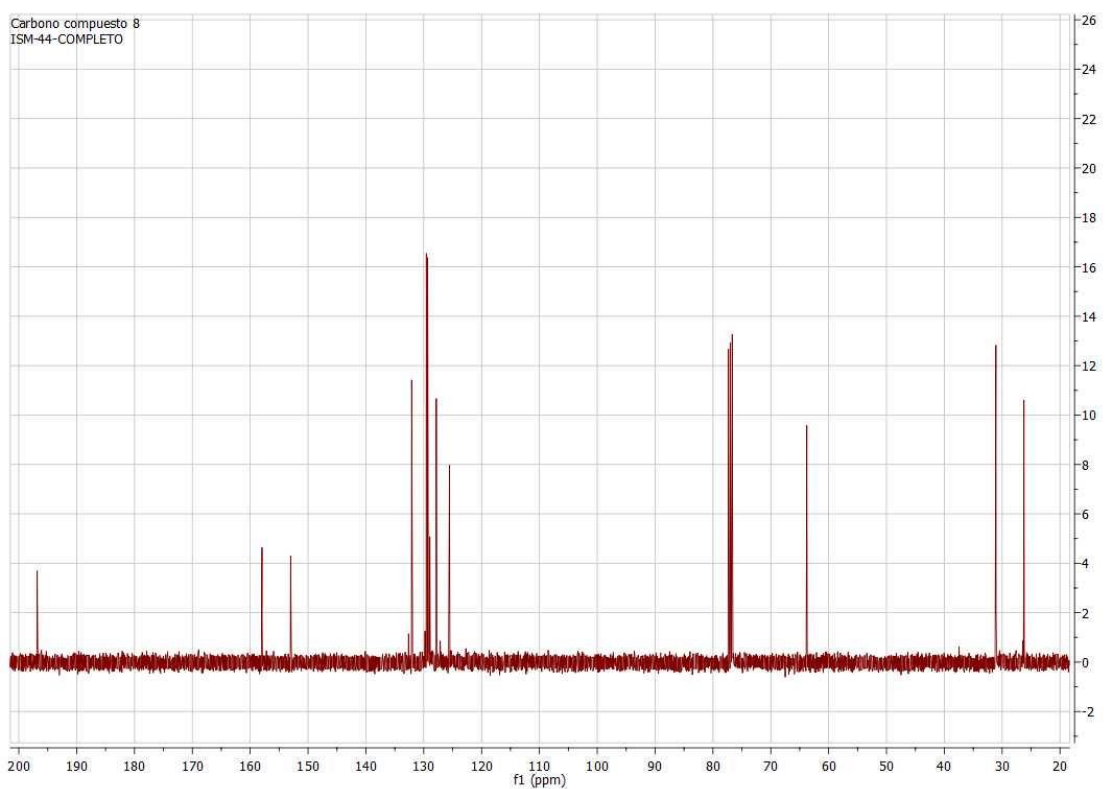
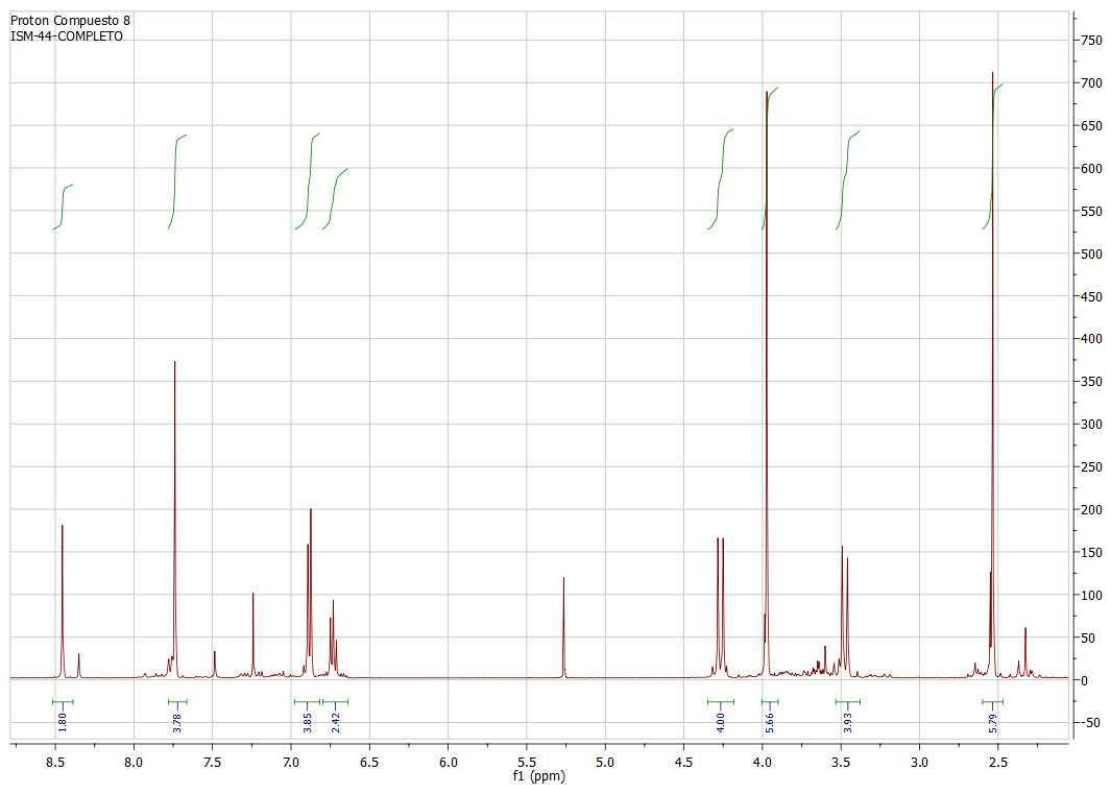
Compuesto 7

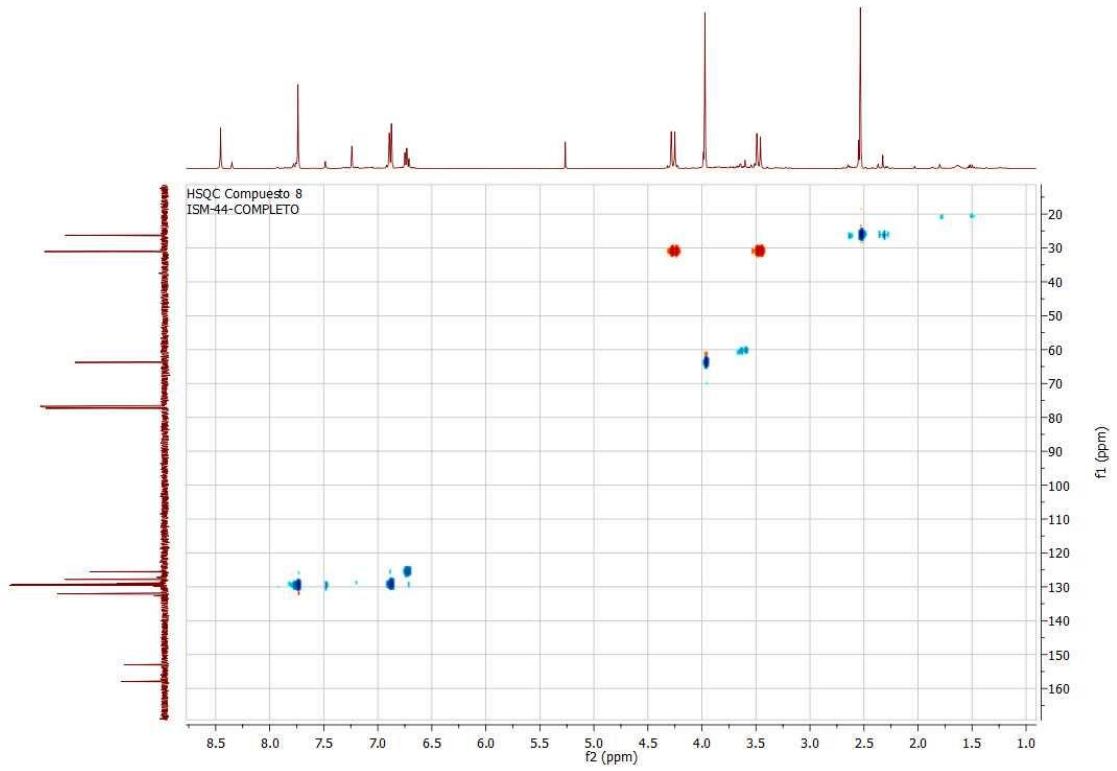
ESI-TOF
Modo Positivo



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
475,1910	474,1887	15.6	627.8	C ₂₆ H ₂₉ NNaO ₆

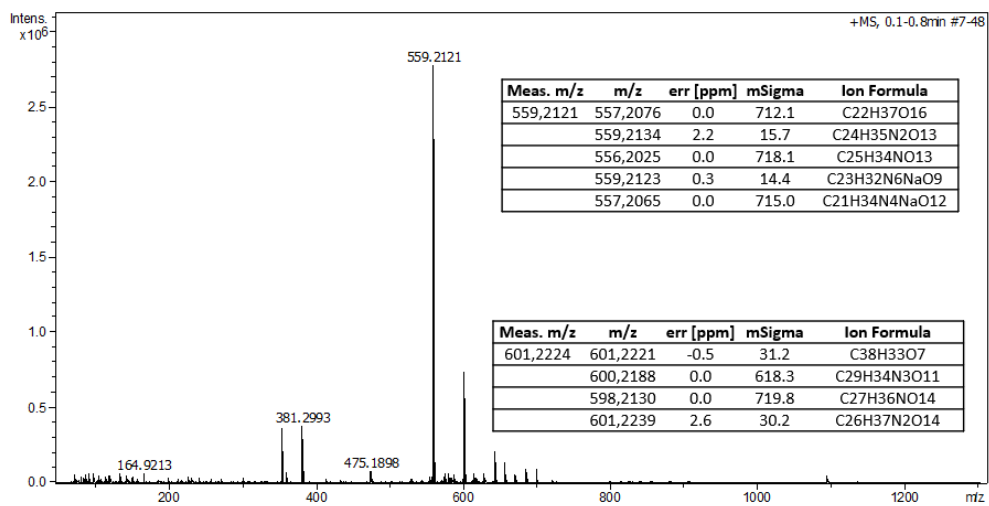
5,7-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno (Compuesto 8)



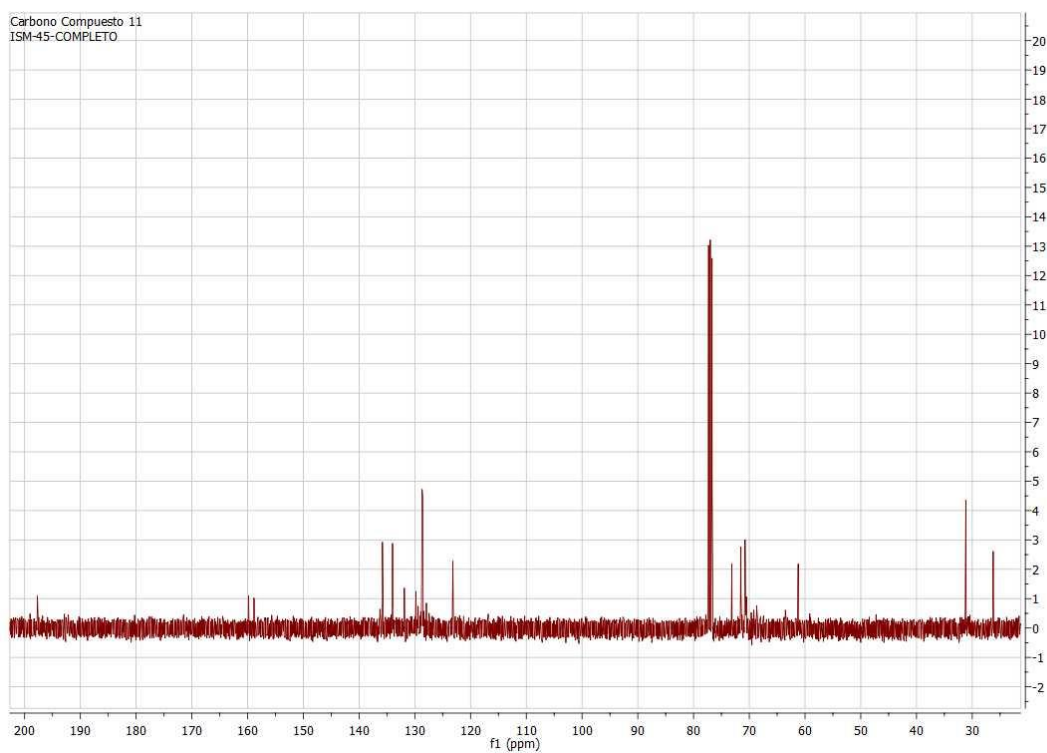
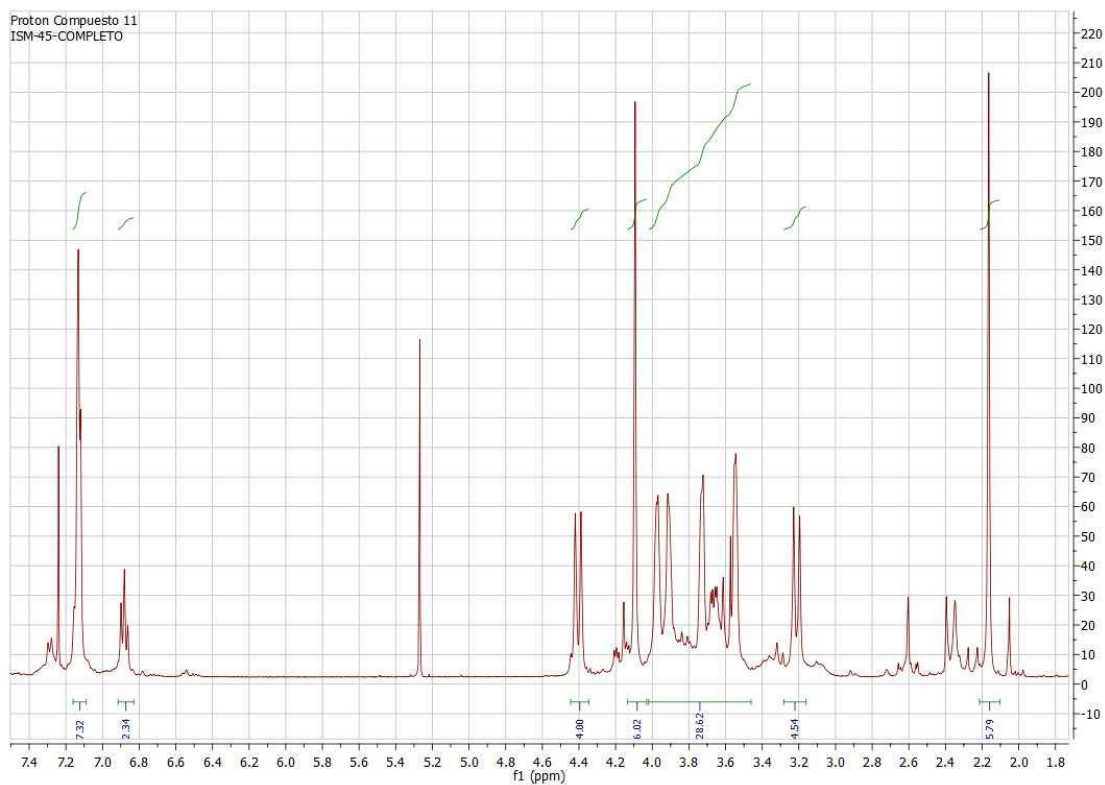


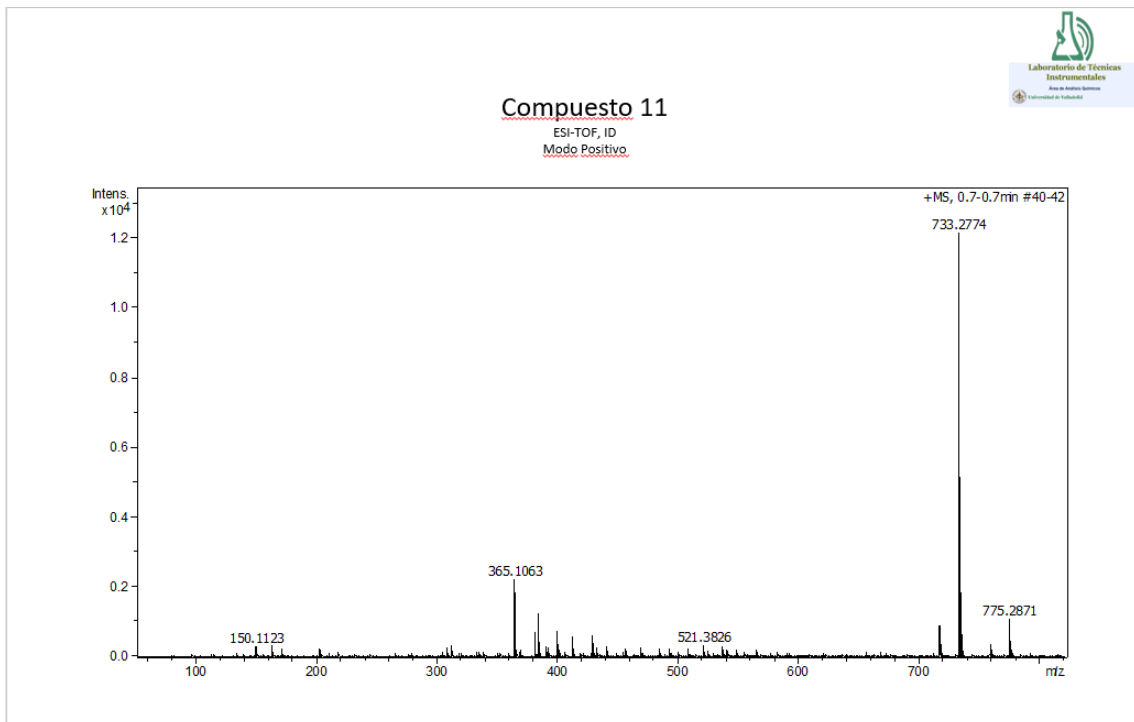
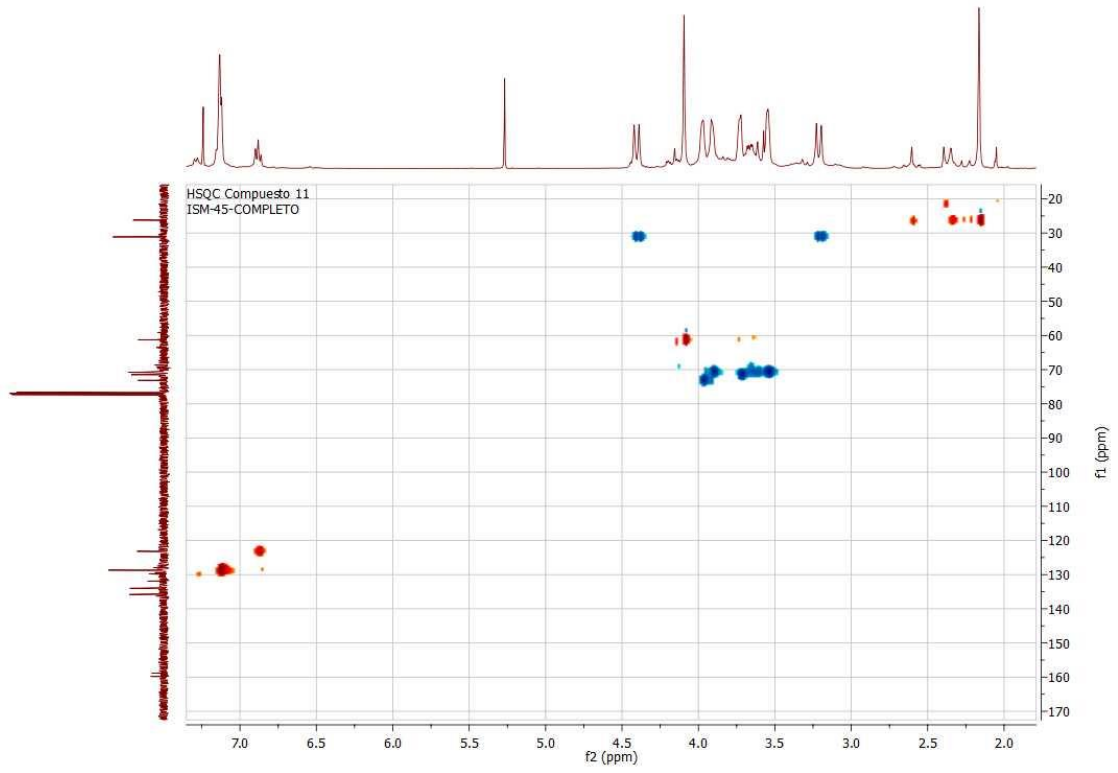
Compuesto 8

ESI-TOF
Modo Positivo

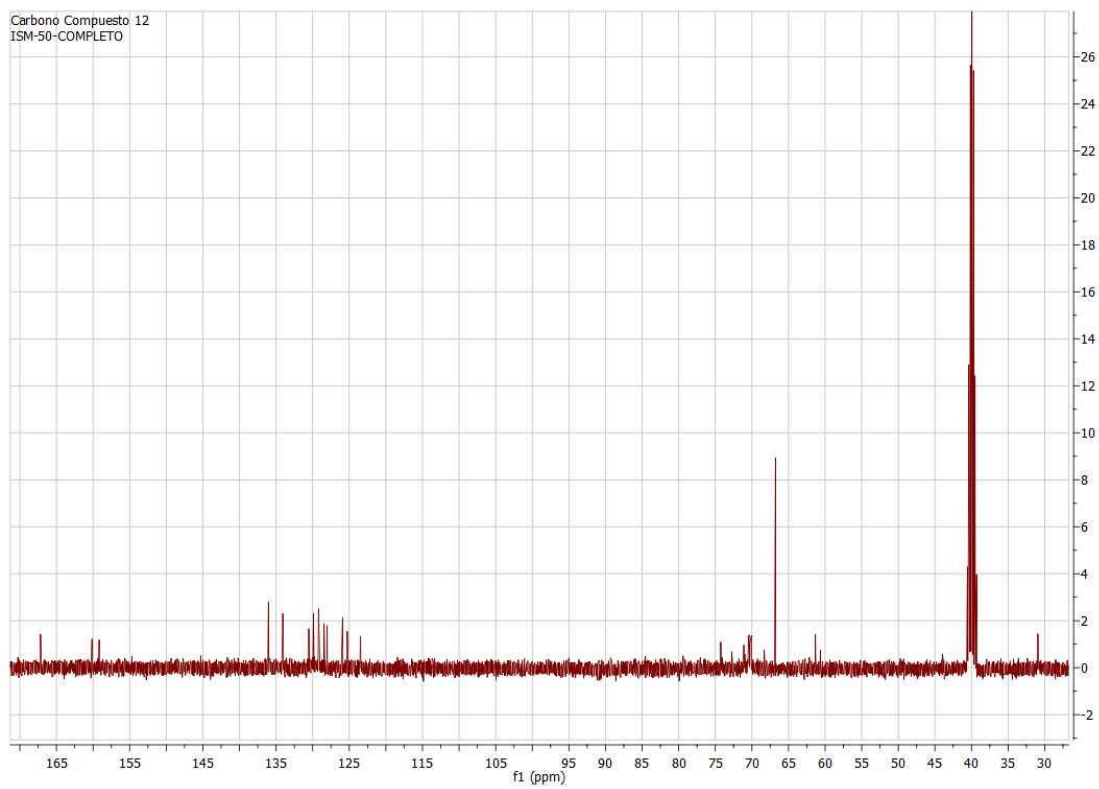
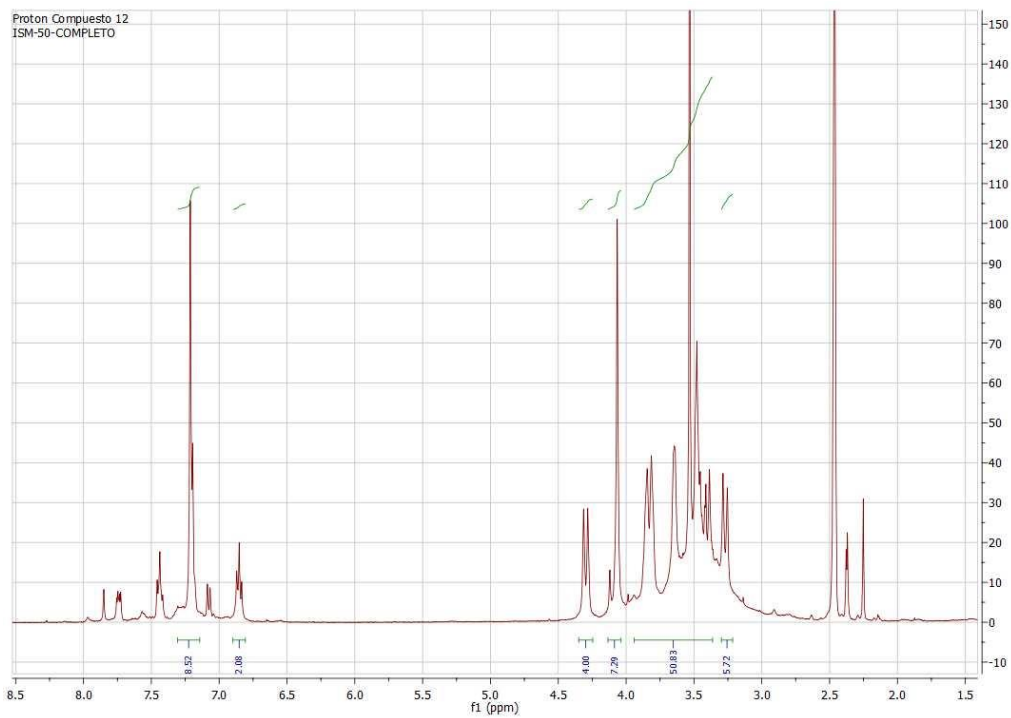


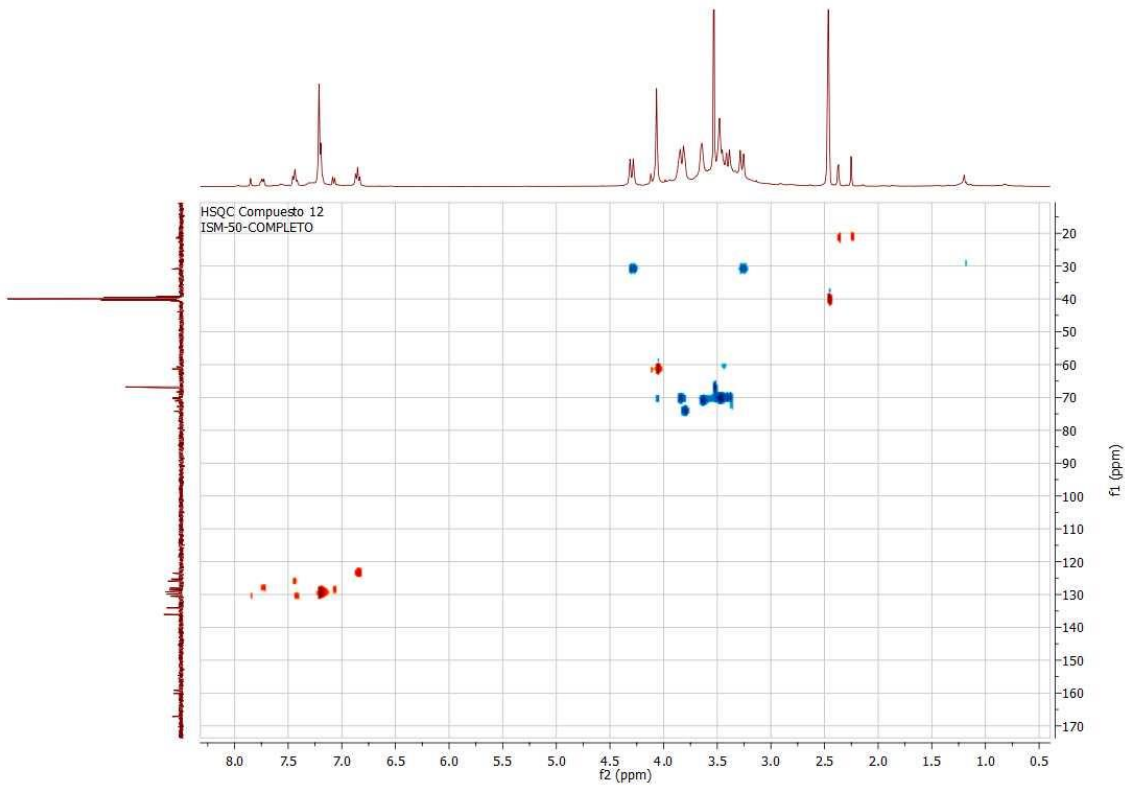
5,7-diacetil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 (Compuesto 11)





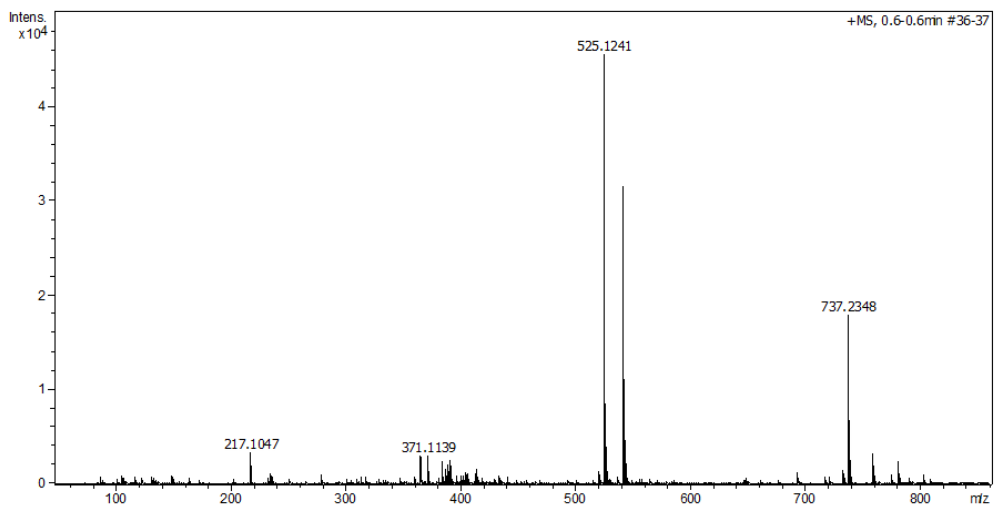
5,7-dicarboxil-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5. (Compuesto 12)



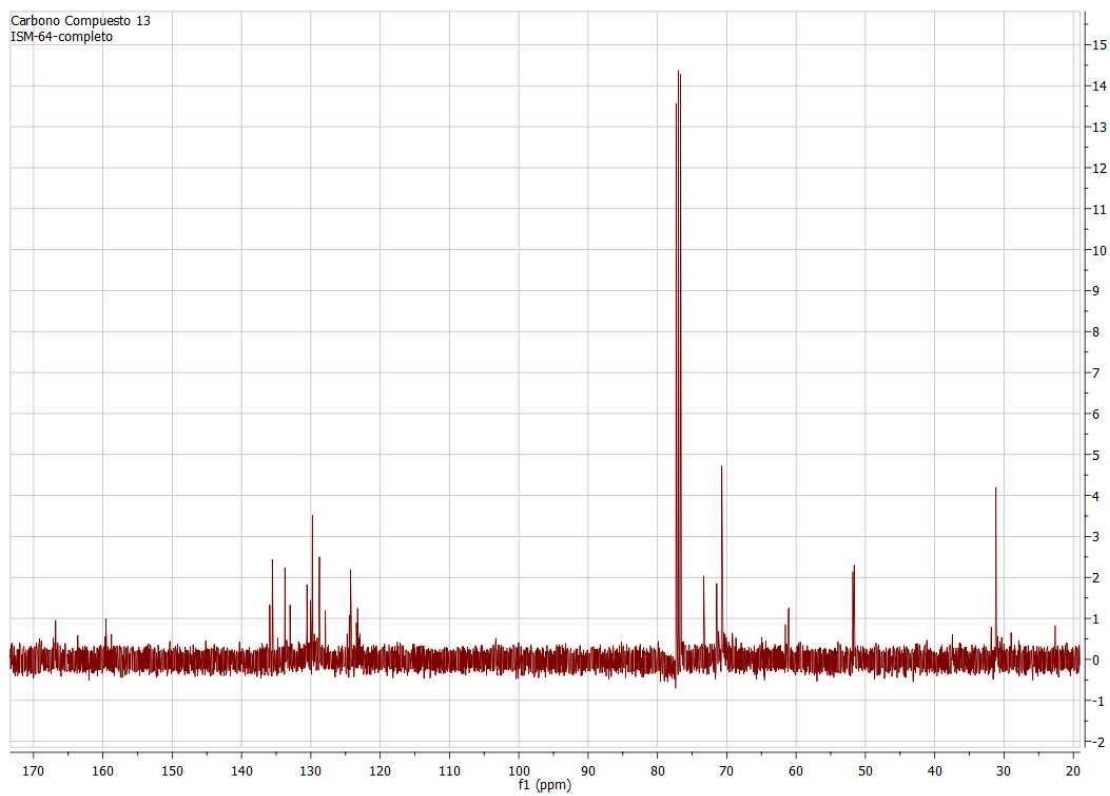
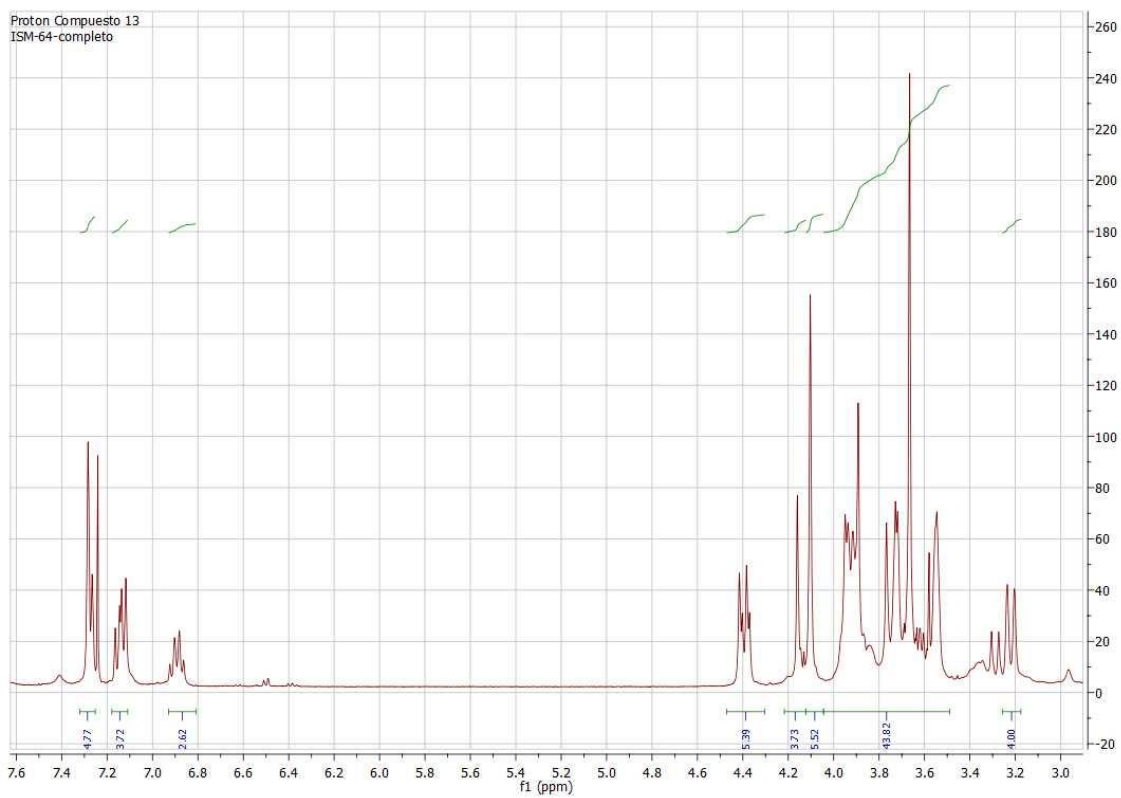


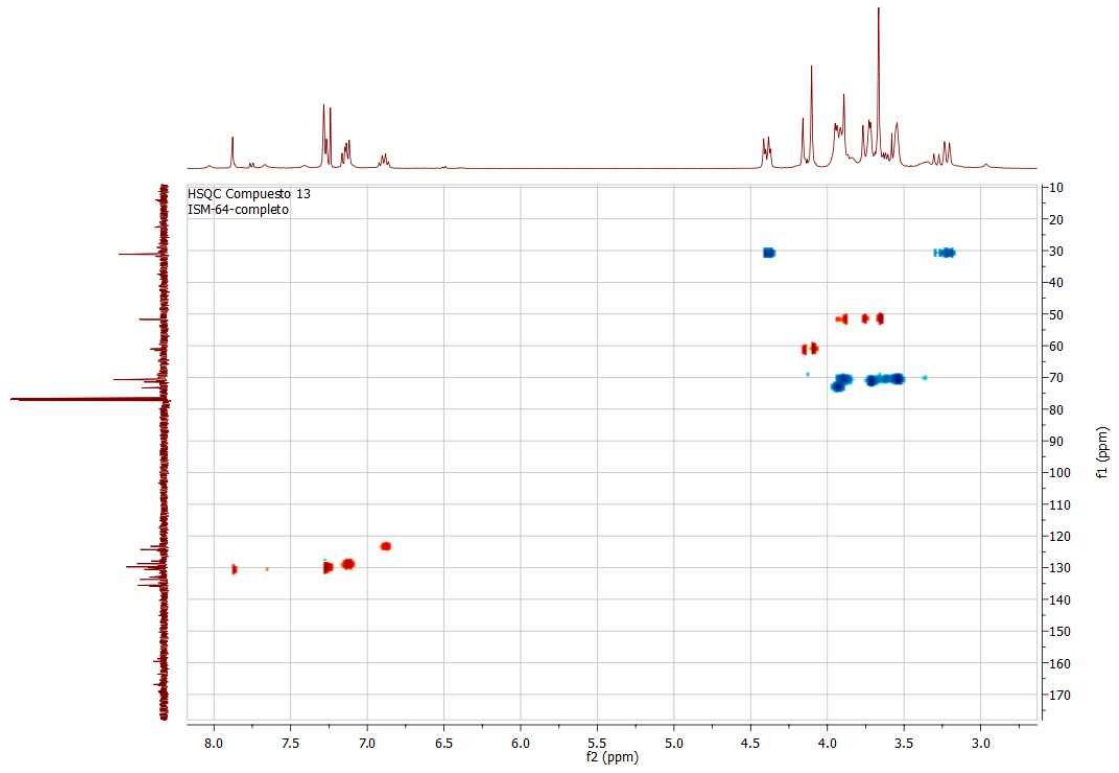
Compuesto 12

ESI-TOF, ID
Modo Positivo

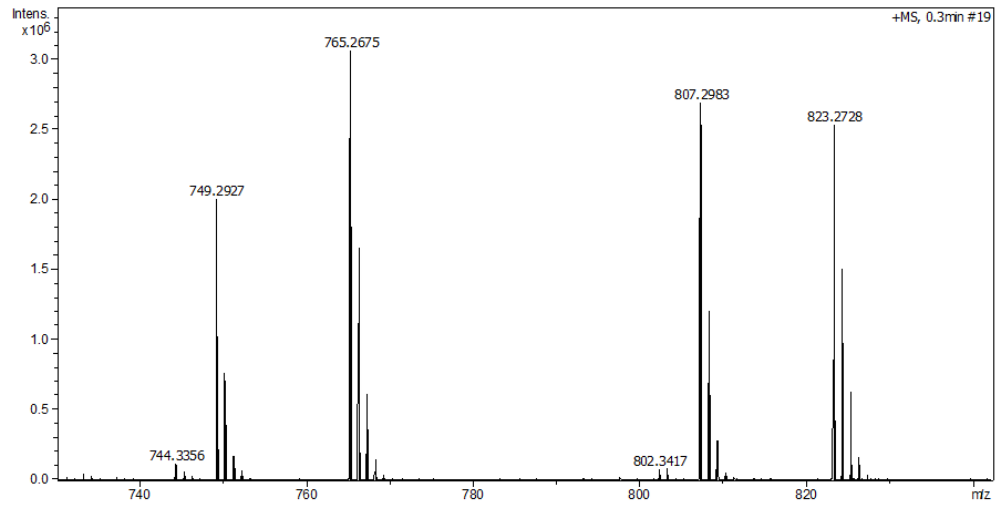


5,7-di(metoxicarbonil)-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5. (Compuesto 13)

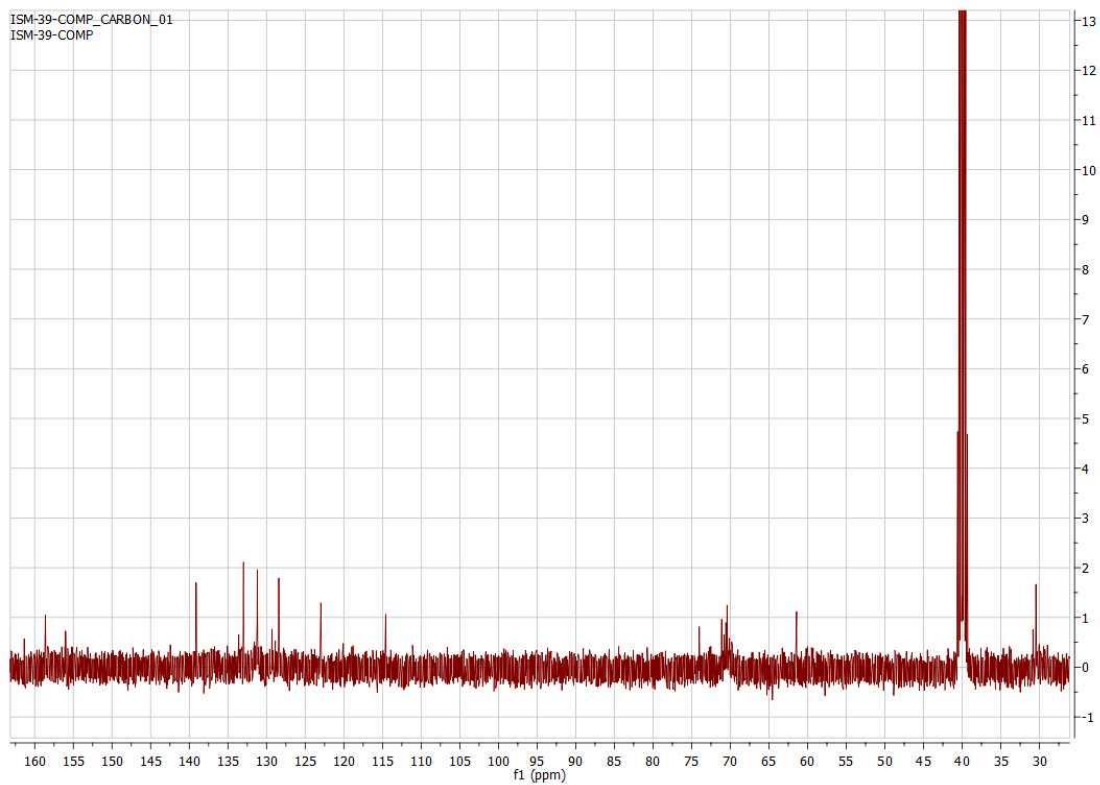
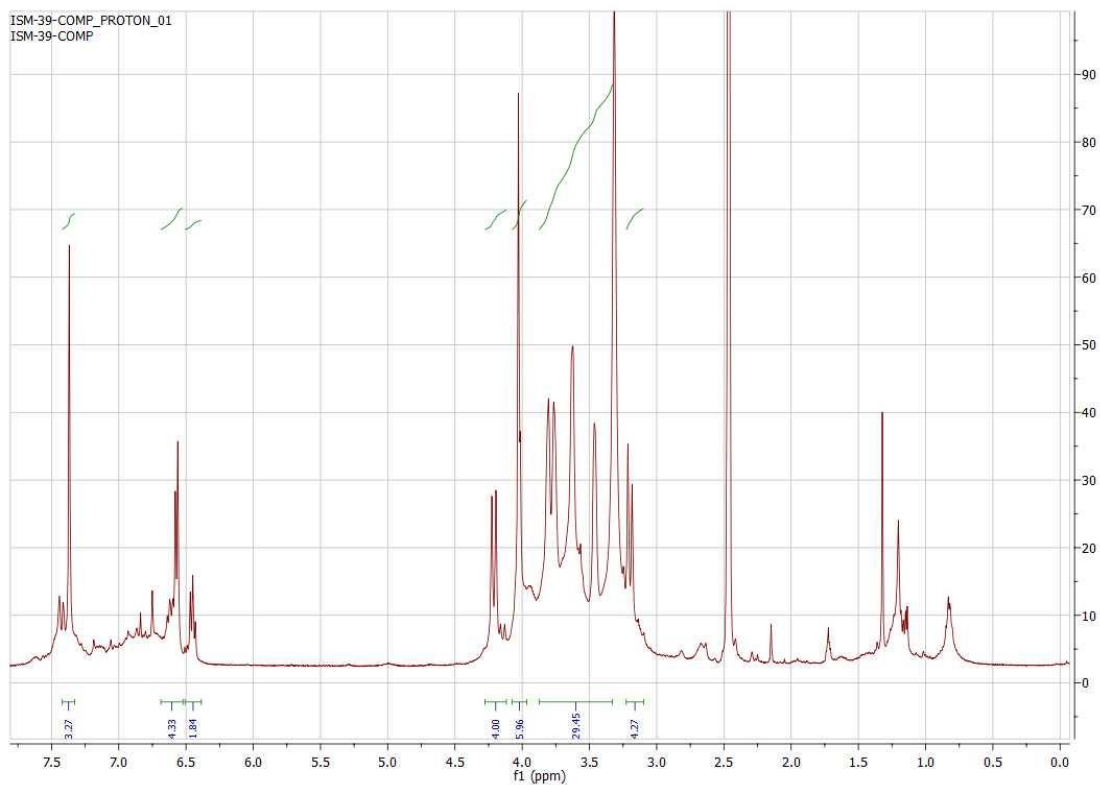


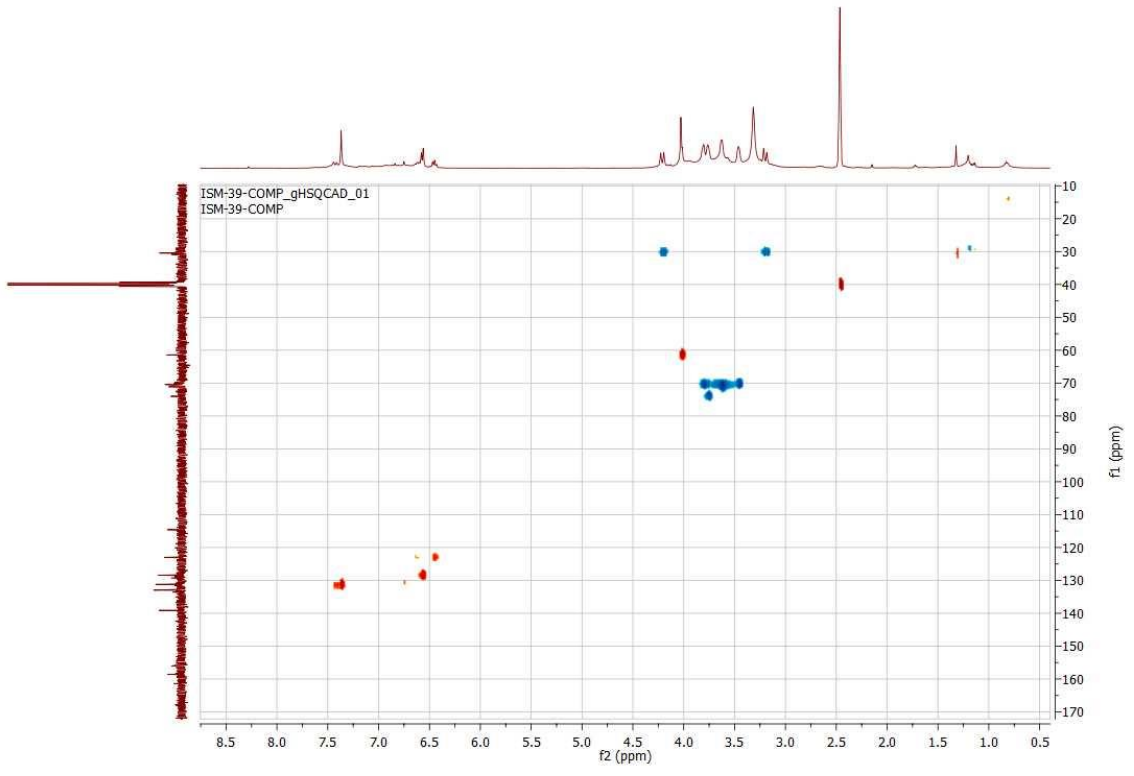


Compuesto 13
ESI-TOF, ID
Modo Positivo

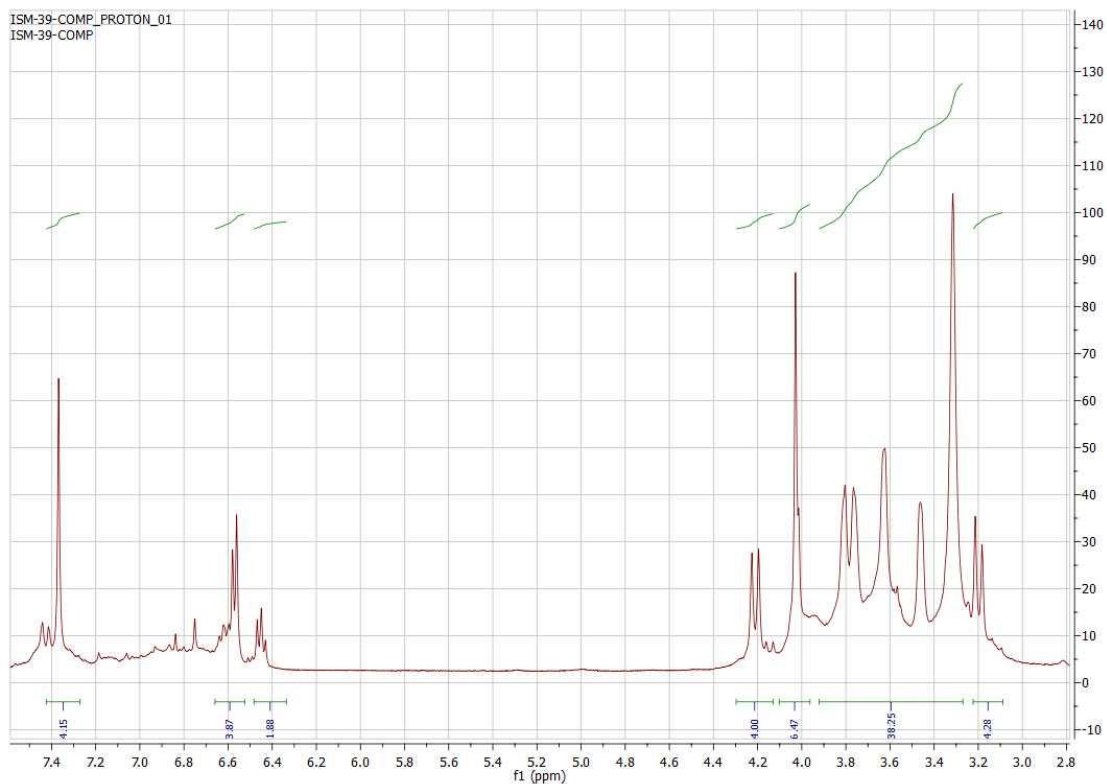


Calix[4]areno-25,27-corona-5. (Compuesto 4)

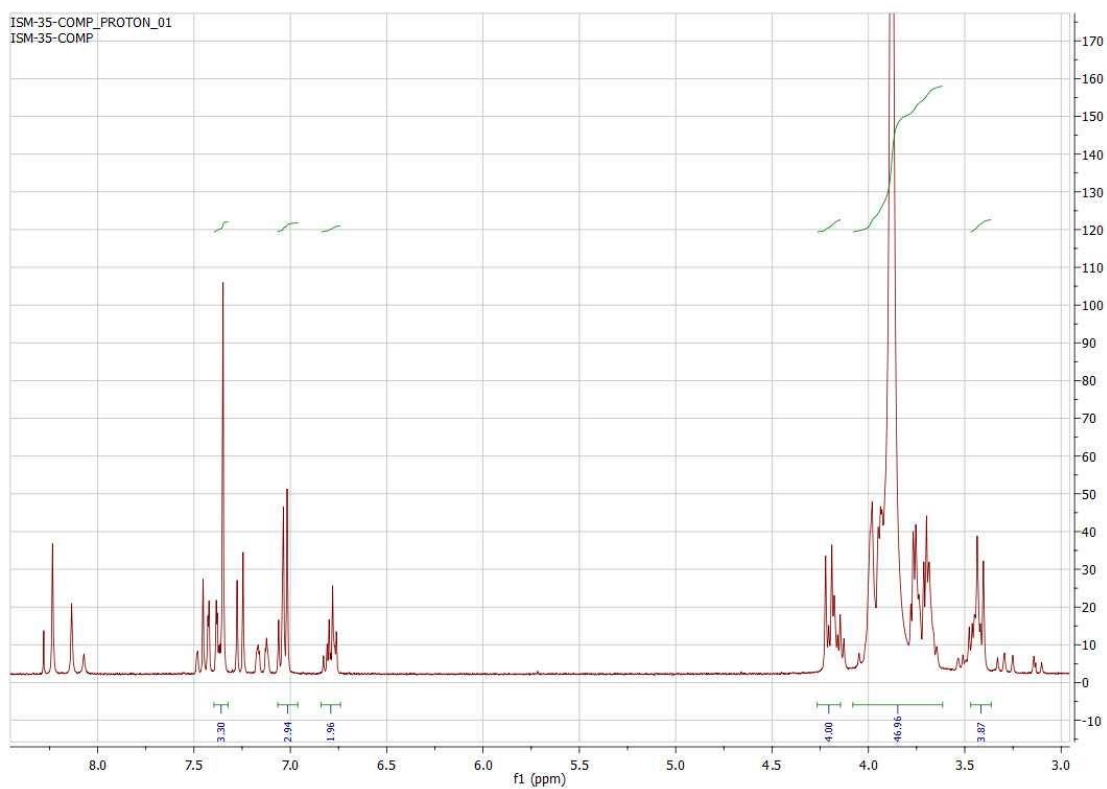




5,7-dibromocalix[4]areno-25,27-corona-5 (Compuesto 5)



5,7-dibromo-26,28-dimetoxicalix[4]areno-25,27-corona-5 (Compuesto 6)



Ditosilato de tetraetilenglicol (Compuesto 10)

