





B. Org. 422 / 20

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

# Rozprawa doktorska

---

## Synteza nowych hybrydowych związków makrocyclicznych typu [n]arenów, ich struktura oraz reaktywność

Mgr inż. Tomasz Boinski

Warszawa, 2017

Promotor: dr hab. Agnieszka Szumna, prof. ICHO PAN

A-21-6

K-k-216

k-g-152

K-c-130

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**Org.-B.422/20**



8000000341727

## Streszczenie

---

Celem pracy było otrzymanie nowych związków makrocyklicznych o różnej geometrii, składających się z polialkoksylowych jednostek aromatycznych połączonych mostkami metylenowymi, określenie ich struktury i labilności konformacyjnej, możliwości modyfikacji oraz zbadanie ich właściwości kompleksujących. Związki makrocykliczne są wykorzystywane jako podstawowy strukturalny fundament struktur supramolekularnych używanych jako nośniki cząsteczek leków, sensory czy katalizatory lub maszyny molekularne.

Podczas realizacji pracy opracowano metodę syntezy szeregu związków makrocyklicznych typu kaliks[4]arenów, rezorcyn[4]arenów, pillar[5]arenów oraz cyklotriweratrylenów, przy zastosowaniu kwasu trifluorooctowego jako katalizatora w środowisku rozpuszczalników chlorowcowanych. Po raz pierwszy udowodniono odwracalność, termodynamicznie kontrolowany przebieg reakcji w tych warunkach oraz uniwersalność otrzymując znane związki makrocykliczne z najwyższą znaną do tej pory wydajnością. Porównano właściwości kompleksujące jednej z otrzymanych klas związków makrocyklicznych – dodekaalkoksypillar[5]arenu wobec cząsteczek rozpuszczalników (chloroform, dichloroetan, dichlorometan) i udowodniono efekt templatowy.

Opracowana metoda kondensacji została wykorzystana do syntezy nowej klasy związków – hybryd[n]arenów składających się z różnych jednostek alkoksybenzenowych, alkoksynaftalenowych oraz alkoksyantracenowych, obecnych w tym samym pierścieniu makrocyklicznym. Udowodniono termodynamiczny przebieg reakcji makrocyklizacji przez porównanie reakcji kondensacji jednostek alkoksybenzenowych i procesu *scramblingu* związków makrocyklicznych zbudowanych z odpowiednich jednostek alkoksybenzenowych w obecności kwasu trifluorooctowego oraz katalitycznej ilości formaldehydu. Dla makrocyklicznego związku zawierającego ugrupowania antracene przeprowadzono modyfikacje strukturalne szkieletu makrocyklicznego poprzez reakcję Dielsa-Aldera z benzynem.

Dla wszystkich nowych związków makrocyklicznych wykonano badania kompleksowania kationów organicznych za pomocą NMR, oraz, w przypadku związków zawierających ugrupowania fluorescencyjne, spektroskopii UV/Vis i fluorescencyjnej.

## Abstract

---

Macrocyclic compounds are used as basic structural scaffolds for various complex supramolecular structures, that can be further exploited as, for example, parts of sensors, catalysts molecular machines or carriers of drug molecules. The aim of this work was: (1) to elaborate an efficient method of a synthesis of new macrocyclic compounds with diverse shapes, consisting of polyalkoxy aromatic units linked by methylene bridges; (2) determination of their conformational lability; (3) studies on possibilities of chemical modifications; (4) determination of their complexing properties.

During the work an effective method of synthesis of heterogeneously shaped macrocyclic compounds has been developed. The method consists in a reaction between respective polyalkoxybenzenes, polyalkoxynaphthalenes or polyalkoxyanthracenes with formaldehyde using trifluoroacetic acid as a catalyst in halogenated solvents as a reaction medium. It has been shown, for the first time, that the reaction is reversible and thermodynamically controlled under these conditions. The method allowed for moisture insensitive synthesis of known homo-macrocyclic compounds (calix[4]arenes, resorcin[4]arenes, pillar[5]arenes, and cyclotrimeratrylenes) in higher yields than previously known literature methods. For pillar[5]arenes the template effect of solvents has been demonstrated by systematic studies of the reactions' yields and by NMR complexation experiments. It has been shown that dichloroethane and dichloromethane are complexed in the cavities and lead to formation of pillar[5]arenes in the highest yields. This method has also been used for an effective synthesis of a new class of compounds - hybrid[n]arenes – the macrocycles consisting of different alkoxybenzene, alkoxy-naphthalene and alkoxyanthracene units within a single macrocyclic ring. Scrambling experiments between two different macrocycles have proven the reversibility of the reaction and higher thermodynamic stability of hybrid-macrocycles over homo-macrocycles under the reaction conditions. For hybrid[n]arenes containing anthracene moieties, structural modifications of the backbone were performed by the Diels-Alder reaction with benzyne. For all new macrocyclic compounds NMR, UV/Vis and fluorescence studies on their complexation properties were performed.

---

## Wykaz skrótów

---

BF <sub>3</sub> ×OEt <sub>2</sub>	– eterat trifluorku boru
DCE	– 1,2 –dichloroetan
DCM	– chlorek metylenu
Et	– grupa etylowa
c – Hex	– grupa cykloheksylowa
Hex	– grupa <i>n</i> -heksylowa
Me	– grupa metylowa
NMR	- magnetyczny rezonans jądrowy
TCE	– 1,1,2,2-tetrachloroetan
TFA	– kwas trifluorooctowy
Ts	– grupa tosylowa ( <i>para</i> -toluenosulfonylowa)

## Spis treści

---

Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej .....	2
Udział w konferencjach.....	2
Cel pracy.....	3
Kontekst literaturowy pracy. ....	4
Pillar[n]areny.....	4
Asar[n]areny.....	8
Bifen[n]areny .....	9
Hybryd[n]areny .....	10
Rozszerzone pillar[n]areny.....	11
Związki makrocycliczne zawierające tryptyceny .....	12
Rezorcyn[n]areny (n= 5,6).....	14
Kaliks[n]karbazole .....	15
Badania własne .....	17
Publikacja nr 1 “A facile, moisture-insensitive method for synthesis of pillar[5]arenes” ...	17
Publikacja nr 2 “Hybrid [n]Arenes through Thermodynamically Driven Macrocyclization Reactions” .....	18
Publikacja nr 3 “Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes” .....	22
Publikacja nr 4 “Hybrid[4]arenes with anthracene units and tuneable cavities” .....	24
Podsumowanie .....	25
Literatura .....	27

---

## Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

---

- "Hybrid[4]arenes with anthracene units and tuneable cavities"  
T. Boinski, A. Szumna, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 3387-3391
- "Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes"  
T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa, B. Leśniewska, A. Szumna, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 8892-8896.
- "Hybrid[n]Arenes through Thermodynamically Driven Macrocyclization Reactions"  
T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa, A. Szumna, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 3488-3495.
- "A facile, moisture-insensitive method for synthesis of pillar[5]arenes - the solvent templation by halogen bonds"  
T. Boinski, A. Szumna, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 9419-9422.

## Udział w konferencjach

---

- **56. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego**, 16-20.09.2013r., Siedlce, prezentacja: „Hybrydowe związki makrocykliczne typu [n]arenów jako nowe supramolekularne bloki budulcowe”
- **Symposium "CHEMIA ORGANICZNA WCZORAJ I DZIŚ"**, 12-13.11.2014 r., wykład: „Hybrydowe związki makrocykliczne jako nowe supramolekularne bloki budulcowe”



## Cel pracy

---

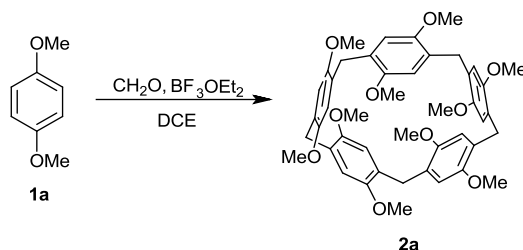
Oddziaływania niekowalencyjne są kluczowe dla całej materii żywej, przyroda wykorzystuje je we wszystkich ważnych procesach biologicznych, między innymi do funkcjonowania enzymów, formowania podwójnej helisy DNA, odbierania i przekazywania sygnałów. Naśladując przyrodę, naukowcy od lat próbują używać oddziaływań niekowalencyjnych do budowy struktur supramolekularnych używanych jako nośniki cząsteczek,<sup>1,2,3</sup> sensory<sup>4,5</sup> czy katalizatory<sup>6</sup> lub maszyny molekularne.<sup>7,8</sup> Przy budowie tych systemów supramolekularnych często stosowane są związki makrocykliczne które stanowią ich strukturalny fundament. Ze względu tę funkcję, związki makrocykliczne powinny charakteryzować się usztywnioną konformacją oraz mieć możliwość łatwej i wielokierunkowej modyfikacji.

Jednym z najważniejszych bodźców rozwoju chemii supramolekularnej było odkrycie w połowie lat sześćdziesiątych kaliks[n]arenów<sup>9,10,11</sup> - związków makrocyklicznych zbudowanych z jednostek fenolowych połączonych mostkami metylenowymi. Bogata chemia tych związków, oparta na modyfikacjach grup hydroksylowych lub bogatych w elektrony pierścieni aromatycznych umożliwiła ich różnorodne modyfikacje. W następnych latach odkryto kolejne makrocykliczne bloki budulcowe – rezorcyn[4]areny,<sup>12,13</sup> cyklotriweratryleny,<sup>14</sup> kukurbit[n]uryly<sup>15</sup> i bambus[n]uryly.<sup>16</sup> Ich wydajna synteza, usztywniona struktura z wewnątrzcząsteczkową luką makrocykliczną oraz obecność funkcjonalnych grup czyni z tych związków użyteczne bloki budulcowe do konstrukcji niekowalencyjnych struktur funkcjonalnych. Związki te przez dekady zdominowały chemię supramolekularną i przez wiele lat wydawało się, że pula łatwych do uzyskania związków makrocyklicznych została zamknięta. Jednak 2008 roku Ogoshi i Nagamoto otrzymali nowy, bardzo prosty związek makrocykliczny zbudowany z jednostek 1,4-dimetoksybenzenowych połączonych mostkami metylenowymi - pillar[5]aren.<sup>17</sup> W krótkim czasie znalazł on liczne zastosowania, np. do budowy sensorów,<sup>18,19,20,21</sup> rotaksanów,<sup>22,23,24</sup> polimerów supramolekularnych,<sup>25,26,27</sup> przełączników molekularnych<sup>28,29,30</sup> i kanałów transportujących.<sup>31</sup> Tak szybkie i szerokie zastosowanie tego związku świadczy o tym, że zapotrzebowanie na nowe struktury makrocykliczne jest ciągle aktualne.

Celem moich badań było otrzymanie nowych związków makrocyklicznych o różnej geometrii, składających się z polialkoksylowych jednostek aromatycznych połączonych mostkami metylenowymi, określenie ich struktury i labilności konformacyjnej, możliwości modyfikacji oraz zbadanie ich właściwości kompleksujących.

## Kontekst literaturowy pracy - nowe związki makrocykliczne złożone z bloków aromatycznych połączonych mostkami metylenowymi otrzymane w ciągu ostatnich 10 lat.

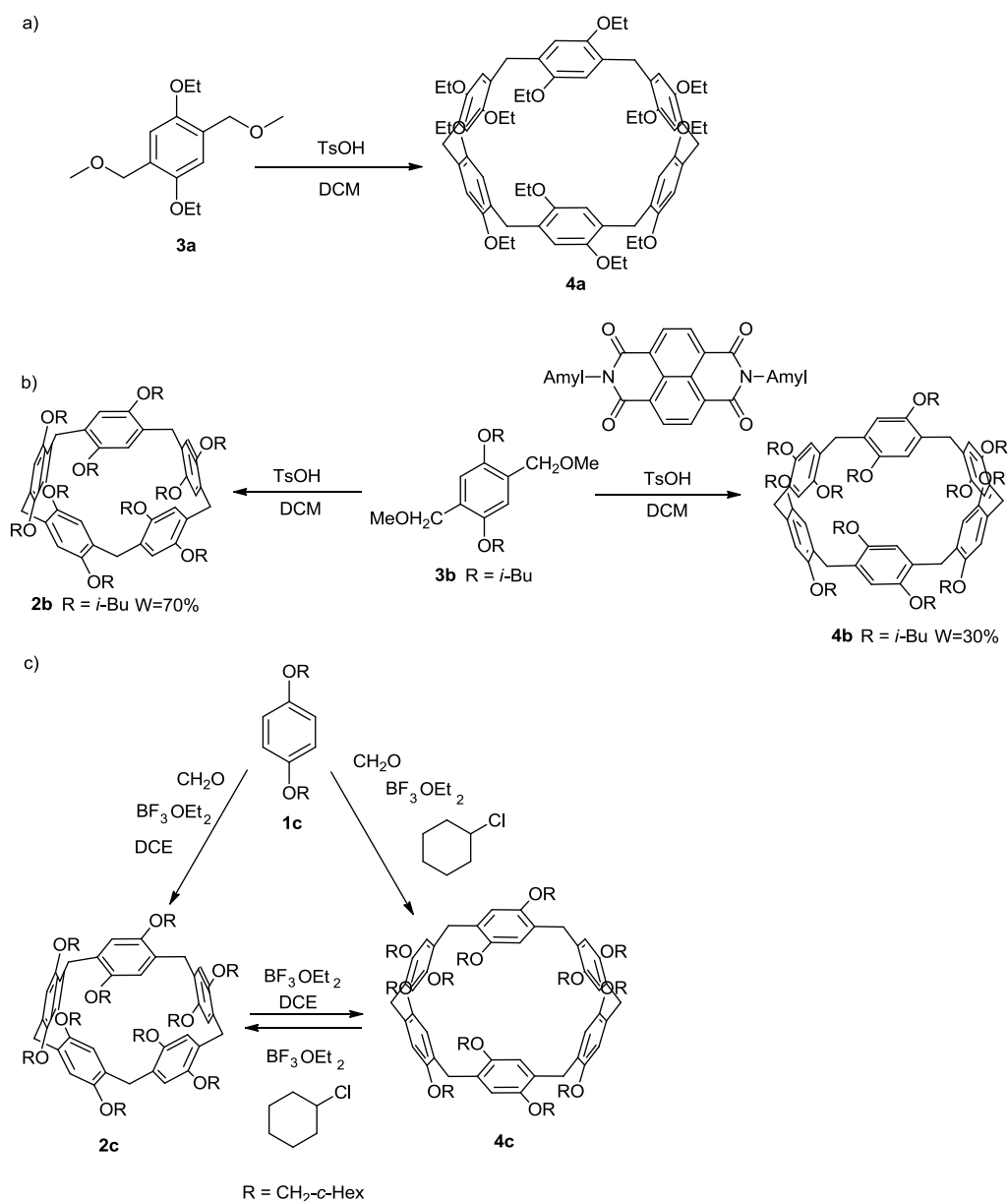
### Pillar[n]areny



Rysunek 1. Pierwsza synteza pillar[5]arenu **2a**.

W 2008 roku grupa Nagamoshi'ego i Ogoshi'ego przedstawiła syntezę dekametoksy-pillar[5]arenu **2a** (Rys. 1) poprzez kondensację 1,4-dimetoksybenzenu **1a** z paraformaldehydem, katalizowaną eteratem fluorku boru, z wydajnością 22 %.<sup>17</sup> W kolejnej pracy tej grupy zoptymalizowano procedurę, skracając czas reakcji i dodając nadmiar formaldehydu. Autorzy postulują wydajność reakcji 70 %, jednak w procedurze jest błąd obliczeniowy i bazując na podanych ilościach produktu wydajność wynosi 55 %. Od tego czasu opracowano wiele modyfikacji syntezy tego związku kondensując zarówno niemodyfikowane prekursorzy benzenowe i formaldehyd,<sup>32</sup> jak również prekursorzy zawierające już mostki metylenowe. Jako katalizatory stosowano zarówno kwasy Lewisa<sup>33</sup> jak i Bronsteda.<sup>34</sup> Jedną z najskuteczniejszych metod syntezy dekametoksy-pillar[5]arenu jest opracowana przeze mnie w 2012 roku metoda, która będzie omówiona w części „Badania Własne”.<sup>35</sup>

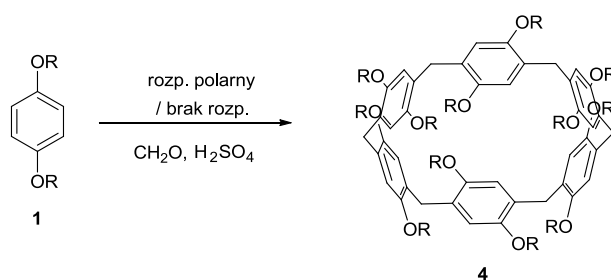
Pewnych trudności przysparza synteza pillar[n]arenów o wartościach  $n > 5$ . Pierwszy pillar[6]aren uzyskała grupa Cao, jako produkt uboczny w reakcji kondensacji 1,4-dietoksy-2,5-metoksymetylenobenzenu w DCM przy użyciu katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego, z wydajnością 8 % (Rys. 2a).<sup>36</sup> Kolejne grupy badawcze rozpoczęły poszukiwania innych, bardziej wydajnych metod syntezy tych związków. W literaturze znane są trzy podejścia do otrzymywania wyższych pillar[n]arenów – wykorzystujące efekty termodynamiczne, kinetyczne i statystyczne.



**Rysunek 2.** Synteza pillar[6]arenów **4**: a) synteza klasyczna; b) synteza z użyciem cząsteczki templatowej; c) synteza z użyciem rozpuszczalnika templatowego.

Podójście wykorzystujące efekty termodynamiczne polega na prowadzeniu reakcji w obecności związku templatowego. Grupa Chena zaproponowała wykorzystanie *N,N'*-dialkilo-1,4,5,8-naftalenotetrakarboksydiimidów i *N,N'*-dialkilo-1,2,4,5-benzenotetrakarboksydiimidów.<sup>37</sup> Najwyższą wydajność (30 %) otrzymano dla syntezy *per*-izobutoksypillar[6]arenu **4b** w obecności *N,N'*-dipentyl-1,4,5,8-naftalenotetrakarbodiimidu w DCM w obecności katalitycznej ilości kwasu *p* – toluenosulfonowego (Rys. 2b). W przypadku analogicznej reakcji nietemplatowanej otrzymano odpowiedni pillar[5]aren **2b** z wydajnością 70 %. W 2014 roku grupa Ogoshiego przedstawiła koncepcję wykorzystania rozpuszczalnika używanego w reakcji kondensacji jako czynnika templatującego powstawanie pillar[6]arenu.<sup>38</sup> Podójście to jest analogiczne do przedstawionej przeze mnie w 2012 roku templatowej syntezy pillar[5]arenu przy zastosowaniu

DCE jako rozpuszczalnika. Badacze japońscy odkryli, że rozpuszczalnikiem templatującym powstawanie makrocyklicznego heksameru jest chlorocykloheksan. Kondensując 1,4-dicykloheksylometylenoksybenzen **1c** z formaldehydem w chlorocykloheksanie w obecności eteratu trifluorku boru jako katalizatora otrzymali odpowiedni pillar[6]aren **4c** z wydajnością 70 %. Dobór substratu dla tej reakcji podyktowany był rozpuszczalnością. Istnienie efektu templatowego potwierdzono poprzez eksperymenty kompleksowania chlorocykloheksanu w luce pillar[6]arenu w chloroformie. W przedstawionej pracy zaobserwowano również konwersję pillar[5]arenu **2c** do pillar[6]arenu **4c** w chlorocykloheksanie oraz pillar[6]arenu **4c** do pillar[5]arenu **2c** w DCE, co potwierdza kontrolowany termodynamicznie przebieg reakcji makrocyklizacji (Rys. 2c). Z kolei grupa Scarso badała wpływ dodatku związków takich jak: chlorek tetrametyloamoniowy, kobaltocen, pochodne ferrocenu oraz sole imidazoliowe na wydajność powstawania pillar[6]arenów z różnych alkoksybenzenów i formaldehydu w DCM, używając  $\text{FeCl}_3$  jako katalizatora.<sup>39</sup> Najwyższą wydajność pillar[6]arenu (38 %) uzyskali dla dodatku kobaltocenu (25 % mol/mol substratu).

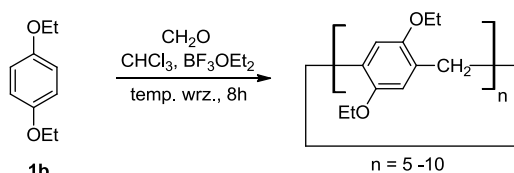


**Rysunek 3.** Sterowana kinetycznie synteza pillar[6]arenu **4**.

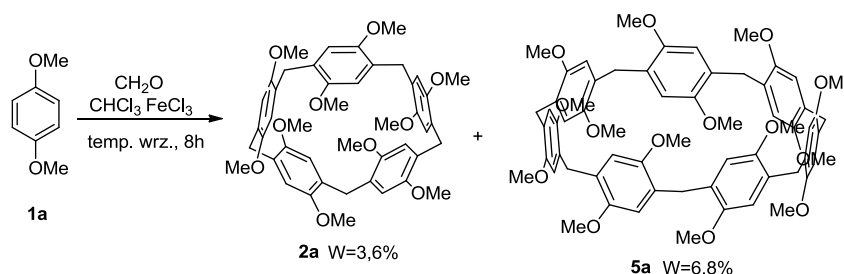
Metodologia syntezy pillar[6]arenów z wykorzystaniem efektów kinetycznych polega na zatrzymaniu reakcji w momencie, w którym makrocykliczny heksamer jest głównym produktem. W grupie Tao w 2012 roku opracowano syntezę alkoksypillar[6]arenów z alkoksybenzenów i formaldehydu w chloroformie stosując  $\text{FeCl}_3$  jako katalizator.<sup>40</sup> Dla zoptymalizowanego czasu reakcji i stosunku reagentów otrzymano *per*-heksyloksypillar[6]aren z wydajnością 45 %. W swojej kolejnej pracy badacze proponują stosowanie odczynnika otrzymanego przez prażenie  $\text{FeCl}_3$  w DCM ( $\text{ClCH}_2^+\text{FeCl}_4^-$ ), co podnosi wydajność syntezy makrocyklicznego heksameru do 53 %.<sup>41</sup> Grupa Chupakhina zaproponowała kondensację 1,4-dialkoksyzbenzeny z nadmiarem formaldehydu w rozpuszczalnikach polarnych (benzonitryl, nitrobenzen, acetonitryl, cyjanooctan etylu, nitrometan, chloroacetonitryl, aceton, alkohol etylowy) stosując jako katalizator kwas siarkowy lub eterat trifluorku boru (Rys. 3).<sup>42</sup> Badania wskazują na silną zależność wydajności produktu od momentu dipolowego rozpuszczalnika. Otrzymane wyniki wytłumaczono mieszanymi efektami kinetycznymi i termodynamicznymi. Pillar[6]aren powstaje szybciej niż inne produkty, natomiast kompleksowanie polarnego rozpuszczalnika wewnątrz luki makrocyklicznej

uniemożliwia jego konwersję do cyklicznego pentameru lub produktów liniowych. Ci sami autorzy przedstawili bezrozpuszczalnikową metodę syntezy pillar[6]arenów z alkoksybenzenów używając jedynie używając stężonego kwasu siarkowego jako katalizatora.<sup>43</sup> Otrzymaną mieszaninę poreakcyjną przemyto etanolem uzyskując *per*-alkoksy-pillar[6]aren z wydajnością 84 %. Autorzy nie podali wytłumaczenia stosowanych warunków reakcji.

a)

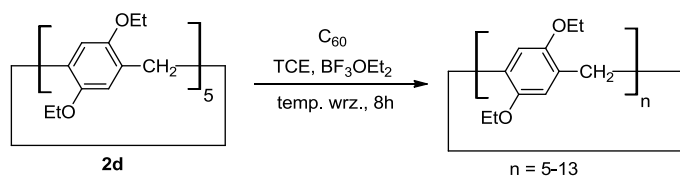


b)



**Rysunek 4.** Synteza wyższych pillar[n]arenów oparta na efektach statystycznych

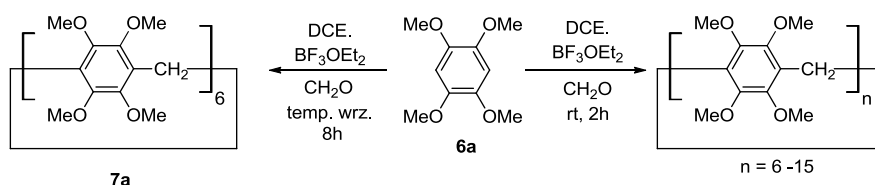
W celu syntezy wyższych pillar[n]arenów grupa Li zastosowała podejście statystyczne.<sup>44</sup> Badacze prowadzili kondensację 1,4–dietoksybenzenu **1b** z równomolową ilością formaldehydu w chloroformie stosując jako katalizator eterat trifluorku boru (Rys. 4a). Ten rozpuszczalnik nie jest kompleksowany w żadnym z pillar[n]arenów, a zatem dystrybucja produktów była statystyczna. Po rozdziale chromatograficznym uzyskano pillar[n]areny z wydajnościami odpowiednio:  $n = 5$  (20 %), 6 (15 %), 7 (3 %), 8 (1 %), 9 (2 %), 10 (2 %). Struktury krystalograficzne pillar[n]arenów dla  $n > 7$  wykazują obecność dwóch luk makrocyclicznych. Wydajność powstawania pillar[7]arenu **5a** została podniesiona do 6,8 % w przypadku zastosowania  $\text{FeCl}_3$  jako katalizatora w kondensacji 1,4–dimetoksybenzenu **1a** z formaldehydem w chloroformie, jednocześnie nie zaobserwowano powstawania innych produktów niż pillar[5]aren i pillar[7]aren (Rys. 4b).<sup>45</sup>



**Rysunek 5.** „Scrambling” pillar[5]arenu **2d** w obecności fullereny  $\text{C}_{60}$ .

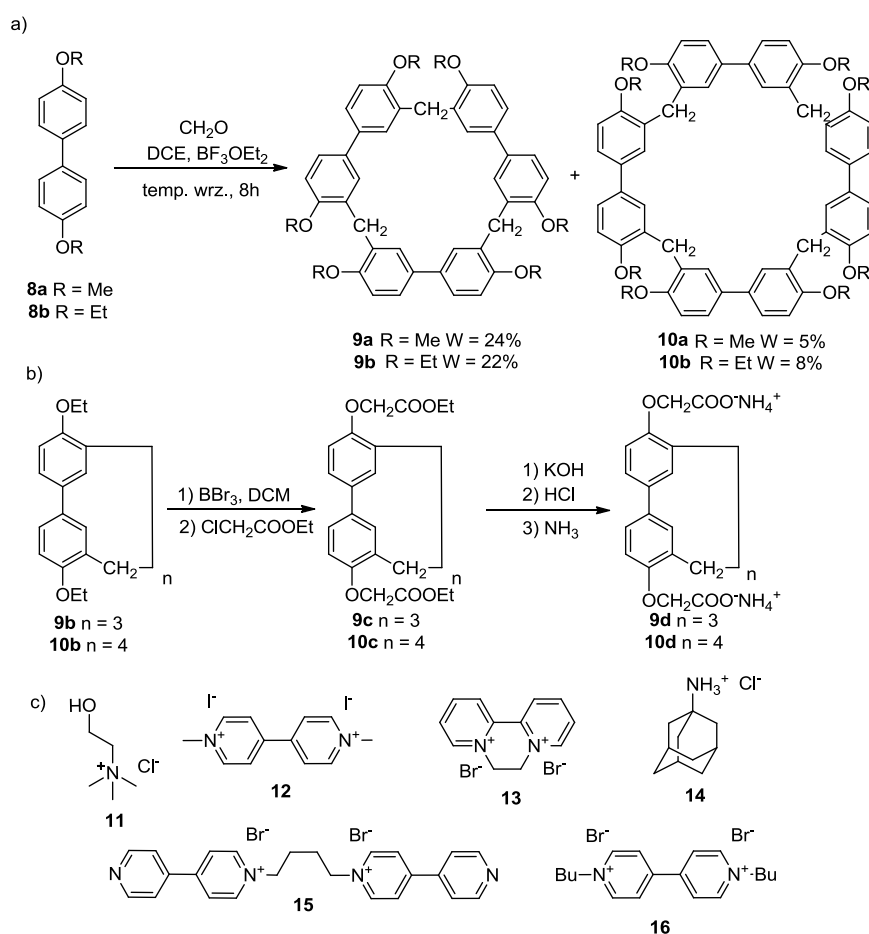
W 2014 roku grupa Ogoshi przeprowadziła udany „scrambling” *per*-etoksypillar[5]arenu **2d** w obecności fullereny C<sub>60</sub> w TCE przy użyciu eteratu trifluorku boru (Rys. 5).<sup>46</sup> Badacze uzyskali jako produkty *per*-etoksypillar[n]areny z wydajnością : n=5 (26 %), 6 (3 %), 7 (0,6 %), 8 (0,5 %), 9 (0,7 %), 10 (1 %), 11 (0,9 %), 12 (0,3 %), 13 (0,7 %). Widma UV/Vis oraz NMR otrzymanych związków makrocyklicznych z C<sub>60</sub> potwierdzają tworzenie kompleksów z przeniesieniem ładunku dla pillar[10]arenu, pillar[11]arenu i pillar[12]arenu.

### Asar[n]areny



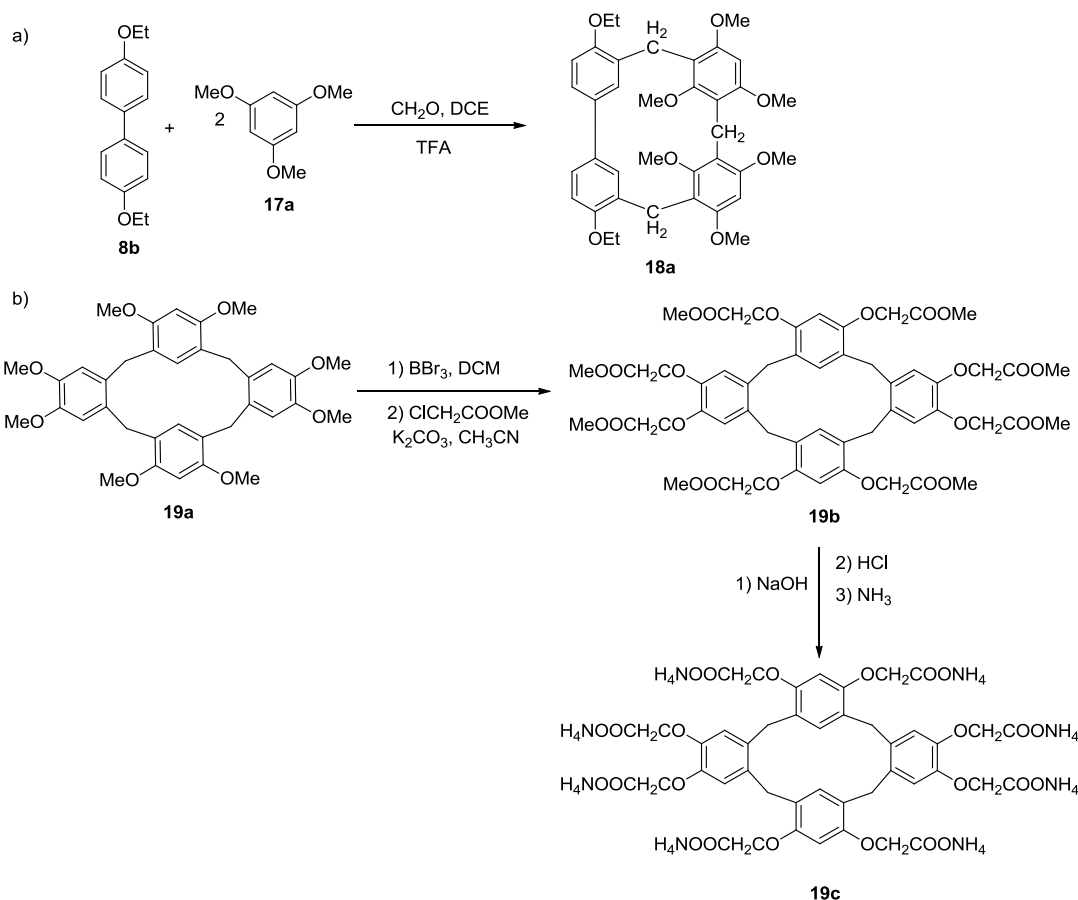
Rysunek 6. Synteza asar[n]arenów.

W 2012 roku grupa Stoddarta otrzymała nową klasę związków makrocyklicznych – asar[n]areny (n = 6 ÷ 15).<sup>47</sup> Autorzy przeprowadzili kondensację 1,2,4,5-tetrametoksybenzenu **6a** z nadmiarem formaldehydu w DCE, jako stosując katalizator eterat trifluorku boru (Rys. 6). W wyższej temperaturze autorzy uzyskali asar[6]aren **7a** z wydajnością 14 %, natomiast obniżając temperaturę oraz skracając czas prowadzenia reakcji otrzymali mieszaninę asar[n]arenów n = 6÷15 z sumaryczną wydajnością około 20 %. Makrocykliczne produkty zostały rozdzielone przez krystalizację i chromatografię preparatywną. Badacze tłumaczą preferencyjne powstanie asar[6]arenu **7a** w reakcji w podwyższonej temperaturze kontrolą termodynamiczną reakcji. Asar[6]aren charakteryzuje się niewielką luką makrocykliczną i nie wykazywał interesujących właściwości kompleksujących. W tym samym czasie opracowałem bardziej wydajną syntezę asar[6]arenu **7a** (30 %) w reakcji kondensacji tych samych substratów, w warunkach analogicznych jak dla pillar[5]arenu (DCE, równomolowa ilość formaldehydu, TFA), jednak wyniki te nie zostały opublikowane ze względu na poprzedzającą publikację z grupy Stoddarta.



**Rysunek 7.** a) Otrzymywanie bifen[n]arenów **9** i **10**; b) modyfikacja bifenylarenów; c) struktury cząsteczek gości.

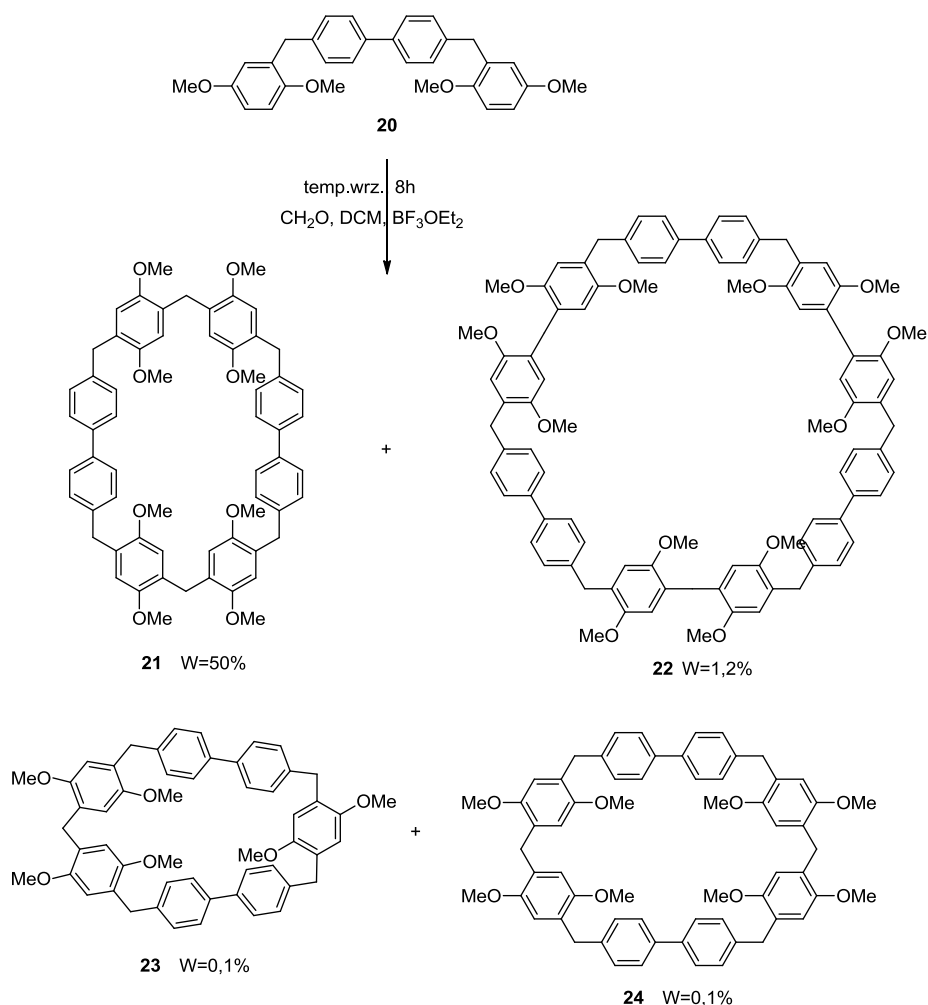
W 2015 roku grupa Chena otrzymała nową rodzinę związków makrocyklicznych, bifen[n]areny, poprzez kondensację 4,4'-dialkoksybifenyli **8a**, **8b** z formaldehydem w DCM stosując jako katalizator eterat trifluorku boru (Rys. 7a).<sup>48</sup> Zsyntetyzowane zostały dwa związki tej klasy – bifen[3]aren **9a**, **9b** oraz bifen[4]aren **10a**, **10b**. Bifen[3]aren **9b**, z uwagi na niewielką lukę makrocykliczną, nie posiada właściwości kompleksujących, natomiast bifen[4]aren **10b** kompleksuje wiele różnych cząsteczek. *Per*-hydroksybifen[4]aren, otrzymany w reakcji zsyntetyzowanego bifen[4]arenu z bromkiem boru, został wykorzystany do rozpoznania kationów: kobaltocenu, 2,7-dibutylo-2,7-diazapireniowego oraz pochodnych bipirydyny.<sup>49</sup> W przypadku dwóch pierwszych gości zaobserwowano tworzenie kompleksów z przeniesieniem ładunku. Przez dalszą modyfikację podstawników alkoksylowych uzyskano bifen[n]areny rozpuszczalne w wodzie (Rys. 7b).<sup>50</sup> Modyfikowany bifen[3]aren selektywnie wiązał sól diheksyloamoniową<sup>51</sup> oraz tworzył kompleksy z przeniesieniem ładunku z kationami parakwatu. Rozpuszczalny w wodzie bifen[4]aren oddziaływał z choliną **11**, dikwatem **13**, parakwatem **12** oraz kationem 1-adamantylamoniowym **14** (Rys. 7c).<sup>52</sup>



Rysunek 8. a) Synteza hybryd[3]arenu **18a**; b) modyfikacja hybryd[4]arenu **19a**.

W 2016 roku grupa Yu, wykorzystując opracowaną w naszej grupie metodologię syntezy hybryd[n]arenów, otrzymała hybrydowy związek makrocycliczny **18a** z wydajnością 25 %, przeprowadzając kondensację jednego ekwiwalentu 4,4'-dietoksybifenylu **8b** oraz dwóch ekwiwalentów 1,3,5-trimetoksybenzenu **17a** z równomolową ilością formaldehydu (Rys. 8a).<sup>53</sup> Związek **18a** selektywnie kompleksował kation diheksyloamoniowy ze stałą trwałości  $K = 60 \text{ M}^{-1}$  w  $\text{CDCl}_3$ . Analiza mieszaniny reakcyjnej z wykorzystaniem spektrometrii mas wykazała ślady innych produktów makrocyclicznych, jednak próby ich wydzielenia zakończyły się niepowodzeniem. Ta sama grupa zmodyfikowała otrzymany wcześniej przeze mnie hybryd[4]aren **19a** złożony z jednostek 1,2-dimetoksybenzenowych i 1,3-dimetoksybenzenowych w celu uzyskania pochodnej rozpuszczalnej w wodzie.<sup>54</sup> W tym celu przeprowadzono modyfikację podstawników metoksylowych, usuwając grupy metylowe przy użyciu  $\text{BBr}_3$ , a następnie alkilując wolne grupy hydroksylowe chlorooctanem etylu, hydrolizując ugrupowania estrowe, a powstały kwas przeprowadzono w sól amoniową **19c** (Rys. 8b). Uzyskany związek selektywnie oddziałuje z kationem parakwatu **12** w wodzie, co zostało wykorzystane do utworzenia supramolekularnej struktury nanokartki.

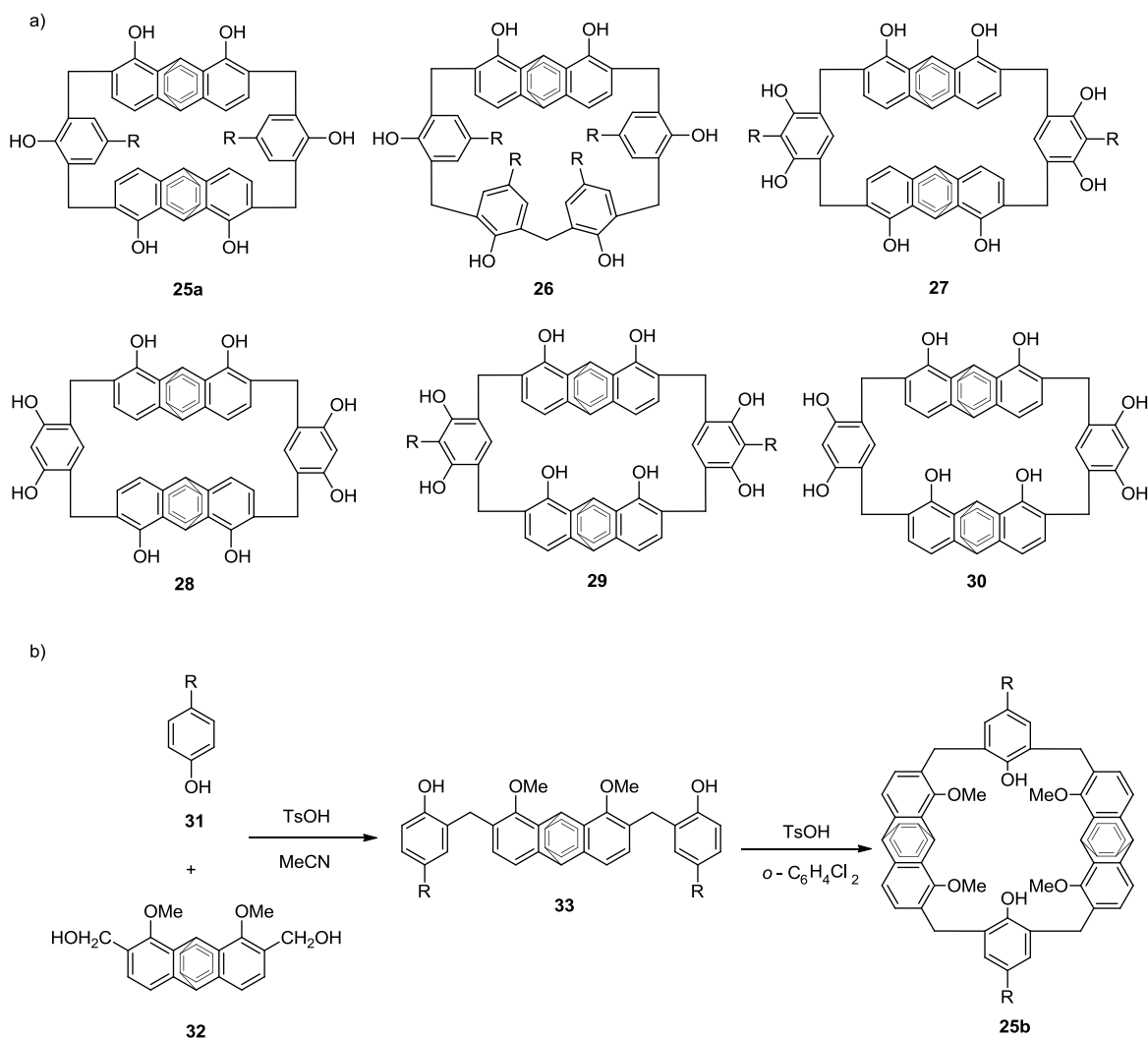




Rysunek 9. Otrzymanie rozszerzonych pillararenów **21-24**.

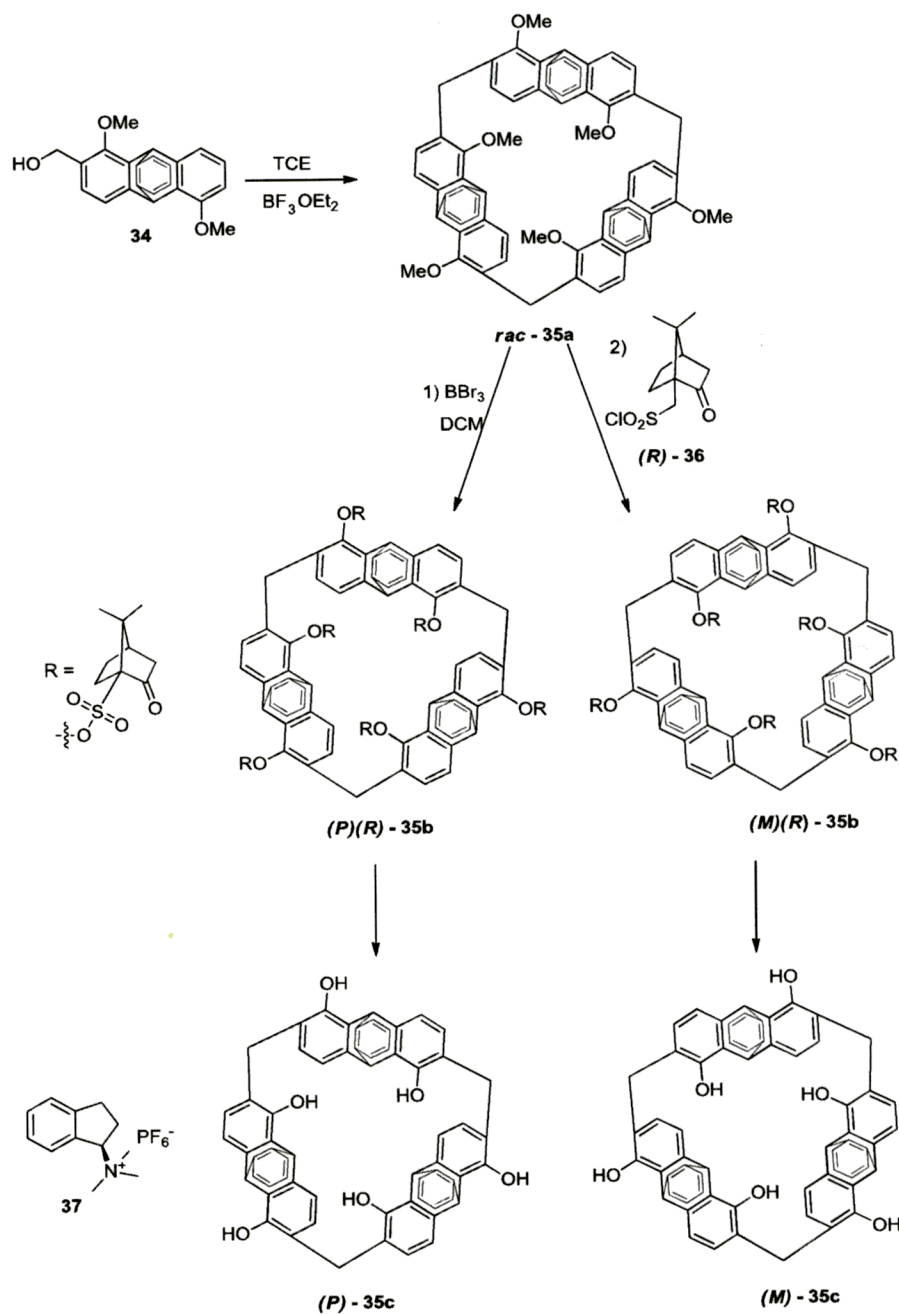
W 2016 roku zsyntetyzowana została kolejna klasa hybrydowych związków makrocyklicznych **21-24**, które mogą być klasyfikowane jako pillar[n]areny rozszerzone o grupę bifenylową (Rys. 9).<sup>55</sup> Związki te otrzymano poprzez kondensację 4,4'-di(2,5-dimetoksybenzyl)-1,10-bifenylu **20** z formaldehydem w chlorku metylenu katalizując ją eteratem trifluorku boru. Jako produkt główny otrzymano związek **21** z wydajnością 50 % i jako produkt uboczny związek **22** (1,2 %) oraz zaobserwowano śladowe ilości produktów **23** oraz **24**, powstających przez kondensację produktów rozkładu substratu. Struktura krystalograficzna produktu głównego **21** wskazuje na możliwość kompleksowania benzenu, toluenu i ksylenów, co otwiera możliwości zastosowania przy rafinacji produktów ropopochodnych.

## Związki makrocykliczne zawierające tryptycen



Rysunek 10. a) Hybryd[n]areny **25–30** zawierające jednostki tryptycenowe; b) synteza hybryd[4]arenu **33**.

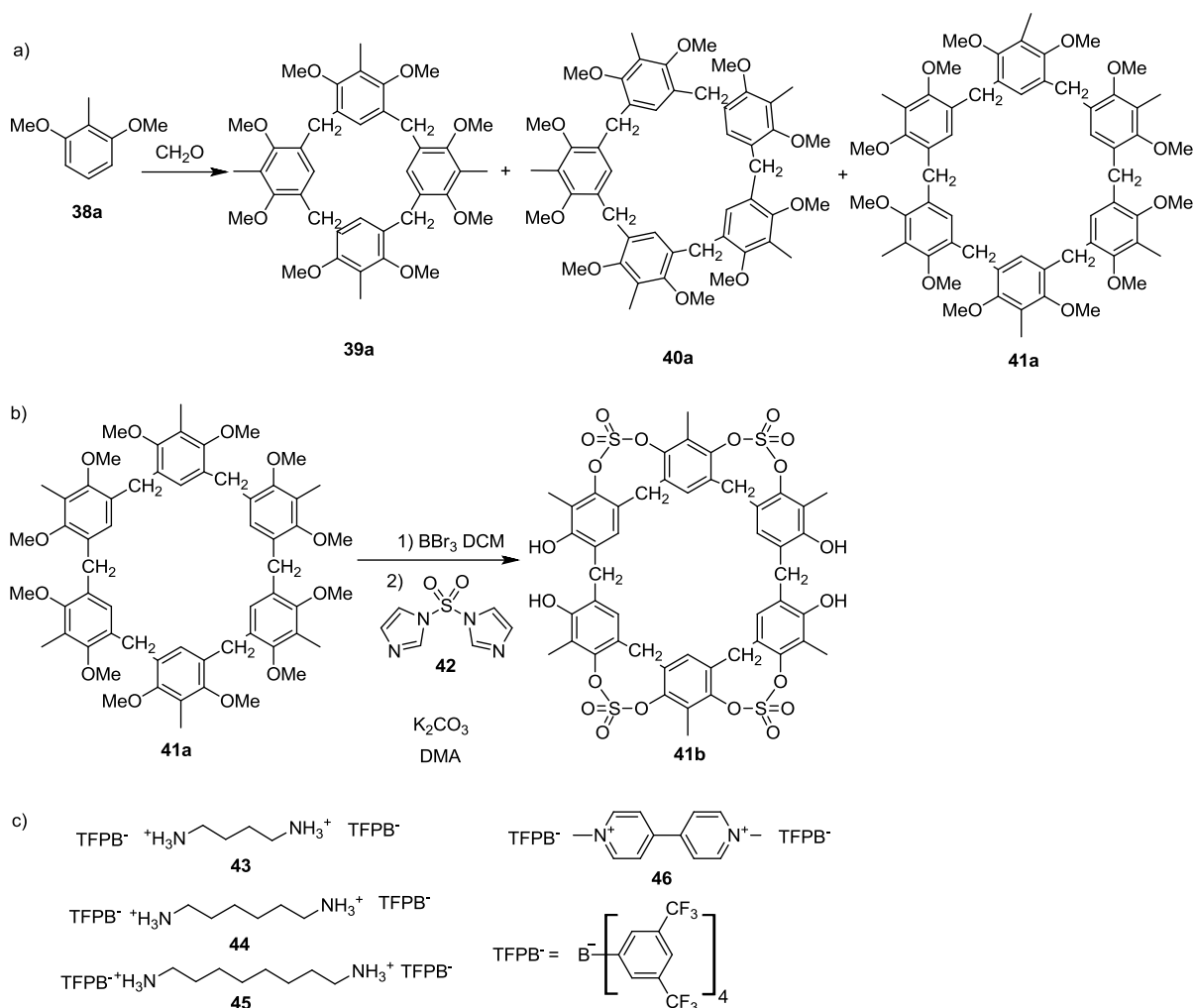
Sztynna struktura tryptycenu została wykorzystana do syntezy serii związków makrocyklicznych **25a–30** o szerokich właściwościach kompleksujących (Rys. 10). W 2009 roku, na drodze wieloetapowej syntezy, uzyskany został związek **25b** (Rys. 10b) typu kaliks[6]arenu zawierający ugrupowania tryptycenowe.<sup>56</sup> W kolejnych pracach rozszerzony został zakres tego typu produktów makrocyklicznych, stosując jako bloki budulcowe *p*-alkilofenole i pochodne rezorcyny, wykorzystując również wieloetapowe ścieżki syntezy.<sup>57</sup> Zsyntetyzowano związki makrocykliczne składające się zarówno z jednego jak i dwóch ugrupowań tryptycenowych.<sup>58</sup> Otrzymane związki wykazywały zdolności kompleksujące w stosunku do kationów organicznych.<sup>59</sup>



Rysunek 11. Otrzymywanie i rozdział enancjomerów związku makrocyklicznego 35.

W 2016 grupa Chena otrzymała związek makrocykliczny - helis[3]aren 35 - składający się wyłącznie jednostek tryptycenowych i wykazujący chiralność planarną (Rys. 11).<sup>60</sup> Związek ten otrzymano przez kondensację 2-hydroksymetyleno-3,8-dimetoksytryptycenu 34 w reakcji katalizowanej eteratem trifluorku boru w TCE. Rozdział enancjomerów został przeprowadzony wykorzystując strategię diastereoizomerycznych pochodnych – jako podstawniki różnicujące stosowano ester kwasu kamforosulfonowego. Po rozdziale i hydrolizie grup estrowych enancjomerycznie czyste helis[3]areny (*M*)-35c i (*P*)-35c wykorzystano do rozpoznania chiralnego soli trimetyloamoniowej 37 przy użyciu NMR.

## Rezorcyn[n]areny (n= 5,6)

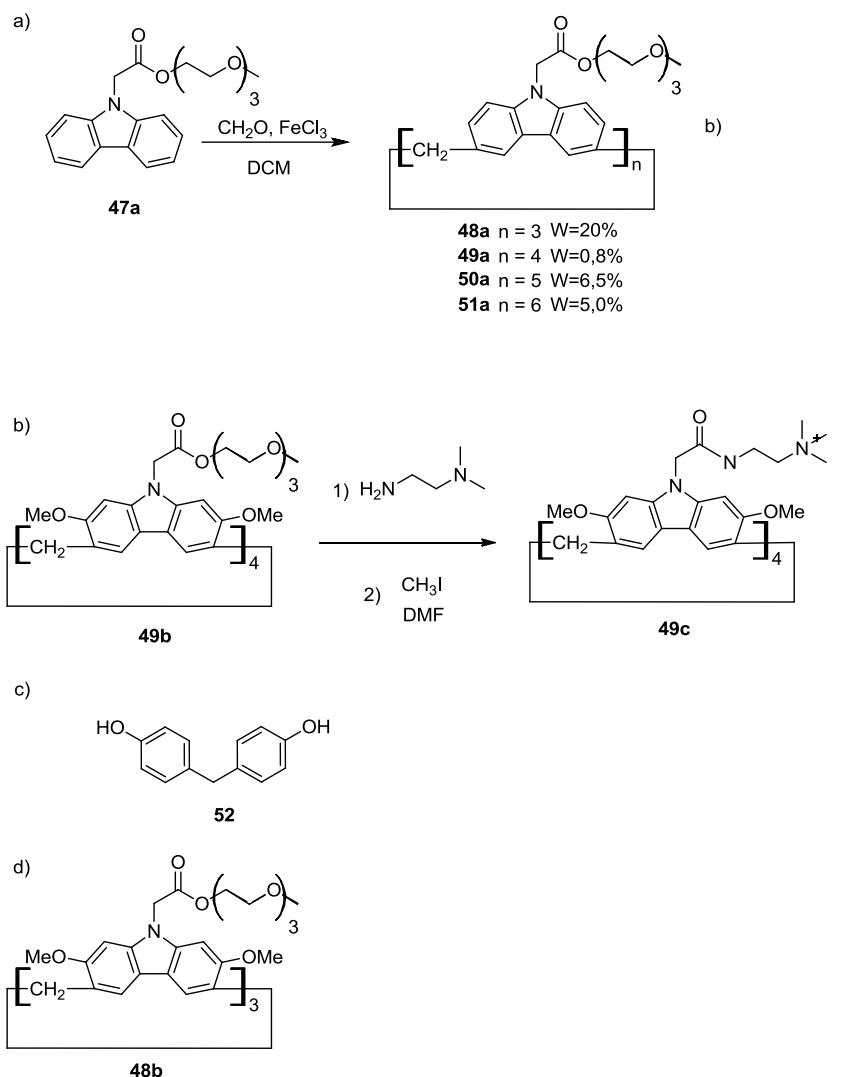


**Rysunek 12.** a) Synteza rezorcyn[n]arenów **39a** - **41a**; b) modyfikacja związku **41a**; c) struktury cząsteczek gości.

Rezorcyn[4]aren i jego pochodne są od wielu lat wykorzystywane w chemii supramolekularnej. Jednak aż do 2016 roku nie udało się opracować wydajnej i powtarzalnej syntezy wyższych analogów tych związków. Kilka wcześniejszych doniesień literaturowych<sup>61,62</sup> opisywało syntezę rezorcyn[6]arenu, jednak ta procedura nie była powtarzalna. W 2016 roku grupa Neri opracowała metodę syntezy większych związków makrocyklicznych tego typu przez kondensację 1,3-dimetoksy-2-metylobenzenu **38a** z formaldehydem używając eteratu trifluorku boru jako katalizatora.<sup>63</sup> Wyższą wydajność powstawania makrocyklicznego heksameru zaobserwowano stosując jako rozpuszczalnik *o*-dichlorobenzen zamiast DCE. Prowadząc kondensację w temperaturze wrzenia otrzymano odpowiedni rezorcyn[4]aren **39a** z wydajnością 60 %, rezorcyn[5]aren **40a** – 8 % i rezorcyn[6]aren **41a** – 16 % (Rys. 12a). Powstawaniu większych związków makrocyklicznych sprzyjało również obniżenie temperatury. W temperaturze pokojowej rezorcyn[6]aren **41a** otrzymano z wydajnością 29 %. Konformacja *per*-

hydroksyheksametylorezorcyn[6]arenu otrzymanego z rezorcyn[6]arenu **41a** w ciele stałym jest zbliżona do struktury kaliks[6]arenu i wykazuje obecność dwóch luk makrocyklicznych.<sup>64</sup> Otrzymany rezorcyn[6]aren **41a** został następnie zmodyfikowany, grupy metylowe zostały usunięte, a następnie wolne grupy hydroksylowe zostały zstryfikowane *N,N'*-sulfuryldiimidazolem **42** (Rys. 12b).<sup>65</sup> Otrzymany związek **41b** o sztywnej konformacji kompleksował dikationy amoniowe **43-45** oraz bipyrydył **46** (Rys. 12c).

### Kaliks[n]karbazole



**Rysunek 13.** a) Synteza kaliks[n]karbazoli; b) modyfikacja kaliks[4]karbazolu **49b**; c) cząsteczka gościa; d) kaliks[4]karbazolu **48b**.

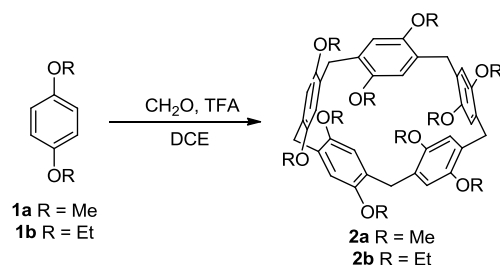
W 2016 roku grupa Tian otrzymała makrocykliczne pochodne karbazoli – kaliks[n]karbazole - przez kondensację *N*-podstawionego karbazolu **47a** z formaldehydem w DCM.<sup>66</sup> Najefektywniejszym katalizatorem tej reakcji był  $\text{FeCl}_3$  (Rys. 13a). Kaliks[3]karbazol **48a** selektywnie wiąże chlorek tetrabutylamoniowy, znalazł też zastosowanie jako fluorescencyjny sensor kationów  $\text{Pb}^{2+}$  oraz  $\text{Ba}^{2+}$ .<sup>67</sup> Ci sami autorzy donoszą również o otrzymaniu z wydajnością

około 25 % pochodnej oktametoksylovej kaliks[4]karbazolu **49b**, jednak autorzy nie podali warunków prowadzenia reakcji, która ma być przedmiotem kolejnej pracy.<sup>68</sup> Związek **49b** przekształcono w rozpuszczalną w wodzie pochodną **49c**, która selektywnie wiązała bifenol F **52** (Rys. 13b) w środowisku wodnym i wodno – organicznym, umożliwiając wykrycie tego pestycydu przy użyciu spektroskopii UV – Vis. Z kolei heksametoksykaliks[3]karbazol **48a**, otrzymany został w reakcji 2,7–dimetoksykarbazolu z formaldehydem stosując jako katalizator FeCl<sub>3</sub>.<sup>69</sup>

## Badania własne

Przedstawione w części literaturowej przykłady, świadczą o tym, iż synteza nowych związków makrocyklicznych jest tematem bardzo aktualnym i szeroko rozwijanym w wielu grupach badawczych, a nowo otrzymane związki szybko znajdują zastosowania. Należy również zwrócić uwagę, że większość przedstawionych powyżej przykładów została opublikowana podczas prowadzenia badań do mojej pracy. Przystępując do badań nad syntezą nowych makrocyklicznych bloków budulcowych w 2012 roku, większość powyżej przedstawionych związków makrocyklicznych nie była znana, a chemia pillar[5]arenu dopiero się rozwijała.

### Publikacja nr 1 "A facile, moisture-insensitive method for synthesis of pillar[5]arenes"<sup>35</sup>

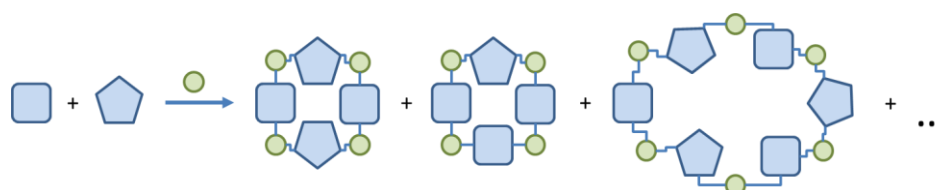


Rysunek 14. Opracowana metoda syntezy pillar[5]arenów 2.

Ze względu na nowe możliwości w tworzeniu układów supramolekularnych jakie otwierały nowo odkryte pillar[5]areny, moje badania rozpocząłem od syntezy tego właśnie bloku budulcowego, z zamiarem zbadania możliwości jego dalszej modyfikacji (szczególnie w pierścieniu aromatycznym, która nie jest znana). W tym celu próbowałem powtórzyć literaturową syntezę *per*-metoksy-pillar[5]arenu **2a**, otrzymując duże ilości produktu polimerycznego, a pożądany związek makrocykliczny powstawał ze znikomą wydajnością. Zmodyfikowałem procedurę używając kwasu trifluorooctowego jako katalizatora zamiast BF<sub>3</sub> × Et<sub>2</sub>O (Rys. 14). Okazało się, że zmiana ta spowodowała znaczący wzrost wydajności *per*-metoksy-pillar[5]arenu **2a**. W wyniku optymalizacji procedury, stwierdziłem, że najlepsze warunki dla otrzymywania *per*-metoksy-pillar[5]arenu to reakcja pomiędzy 1,4-dimetoksybenzenem **1a** a paraformaldehydem w DCE w temperaturze wrzenia, stosując jako katalizator kwas trifluoroctowy, która daje pożądany makrocykliczny produkt **2a** z wydajnością 81 % (najwyższą z ówczesnie znanych procedur). Procedura była powtarzalna i wykazywała dużą tolerancję na zawartość wody w rozpuszczalniku (w przeciwieństwie do wcześniej znanych procedur). Opracowałem również metodę oczyszczania produktu bez użycia chromatografii, co znacznie podniosło walory praktyczne tej procedury. Metodę syntezy zastosowałem również do

otrzymania innych pochodnych alkoksylowych pillar[5]arenu **2**. Co ciekawe, zaobserwowałem dużą zależność wydajności reakcji od stosowanego rozpuszczalnika: wydajność otrzymywania *per*-metoksypillar[5]arenu **2a** w DCM wynosiła 26 %, w chloroformie – 15 %, w DCE – 81 % natomiast w TCE – 7 %. Tak istotny wpływ rozpuszczalnika sugerował możliwość templatowania powstawania produktu cząsteczkami rozpuszczalnika. Analiza dostępnych w CCDC struktur krystalograficznych oraz modelowanie molekularne również sugerowało tę możliwość. Przeprowadziłem eksperymenty miareczkowania *per*-metoksypillar[5]arenu **2a** DCM oraz DCE w chloroformie i wyznaczyłem odpowiednie stałe trwałości: dla kompleksu *per*-metoksypillar[5]aren **2a**  $\supset$  DCE  $K = 300 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3$  i *per*-metoksypillar[5]aren **2a**  $\supset$  DCM  $K = 60 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3$ . Co ciekawe, w przypadku *per*-etoksypillar[5]arenu **2b** kinetyka procesu wymiany jego kompleksu z DCE jest wolna w skali czasu NMR (298 K, 400 MHz), co pozwala na bezpośrednie zaobserwowanie kompleksu z rozpuszczalnikiem. Wiadomo, że w przypadku efektu templatowego z udziałem produktu efektywność procesu templatowania jest najwyższa wówczas, gdy reakcja jest odwracalna. Dlatego sprawdziłem odwracalność reakcji w opracowanych warunkach, wykorzystując dwa produkty makrocykliczne *per*-metoksypillar[5]aren **2a** i *per*-etoksypillar[5]aren **2b** (tzw. *scrambling*). W warunkach reakcji obserwowałem zanik substratów i powstawanie wielu niezdefiniowanych produktów. Uzyskane wyniki pozwoliły mi na zasugerowanie, po raz pierwszy w literaturze przedmiotu, templatowego efektu rozpuszczalnika w reakcji powstawania pillar[5]arenów. Efekt ten został następnie wykorzystany przez wiele innych grup do syntezy wyższych pillar[n]arenów.

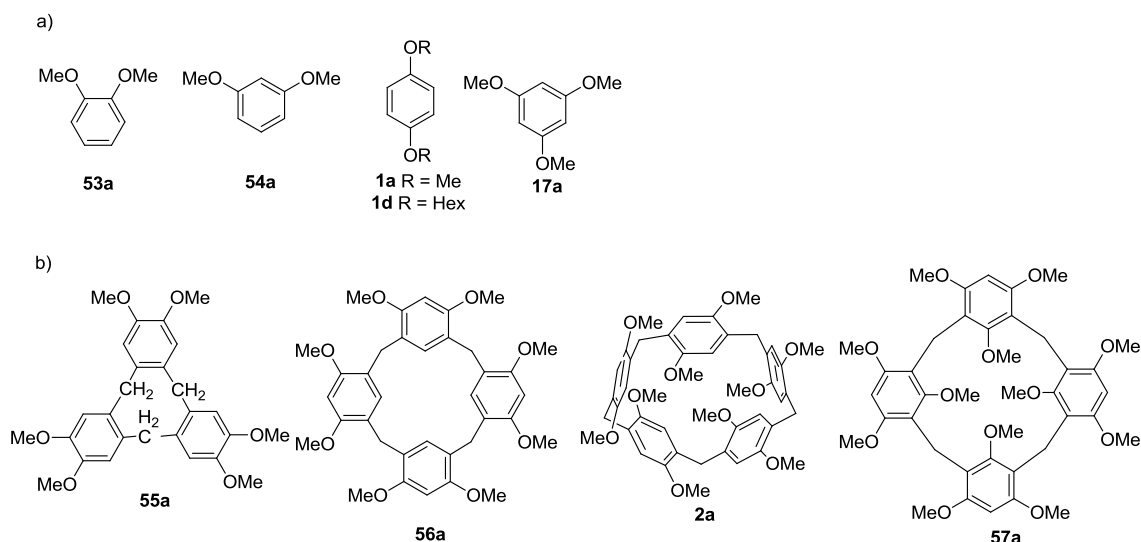
## Publikacja nr 2 "Hybrid [n]Arenes through Thermodynamically Driven Macrocyclization Reactions"<sup>70</sup>



Rysunek 15. Ogólna koncepcja syntezy hybryd[n]arenów.

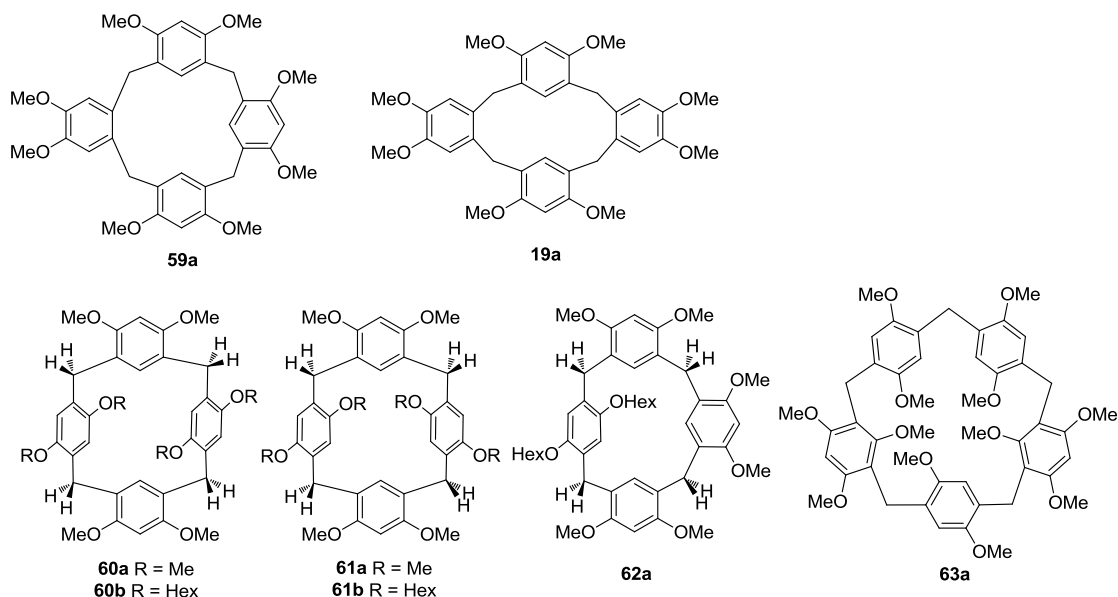
Obserwacje poczynione podczas pracy nad pillararenami zasugerowały możliwość wykorzystania opracowanej procedury do syntezy związków makrocyklicznych opartych na innych blokach budulcowych oraz związków makrocyklicznych złożonych z więcej niż jednego rodzaju bloku budulcowego – hybrydowych związków makrocyklicznych. Ogólna koncepcja polegała na kondensacji dwóch różnych polialkoksybenzenów z równomolową ilością formaldehydu w opracowanych warunkach, w celu uzyskania termodynamicznie stabilnych mieszanych związków makrocyklicznych (Rys. 15).





**Rysunek 16.**a) Substraty reakcji; b) otrzymane związki makrocykliczne składające się z jednego typu monomerów.

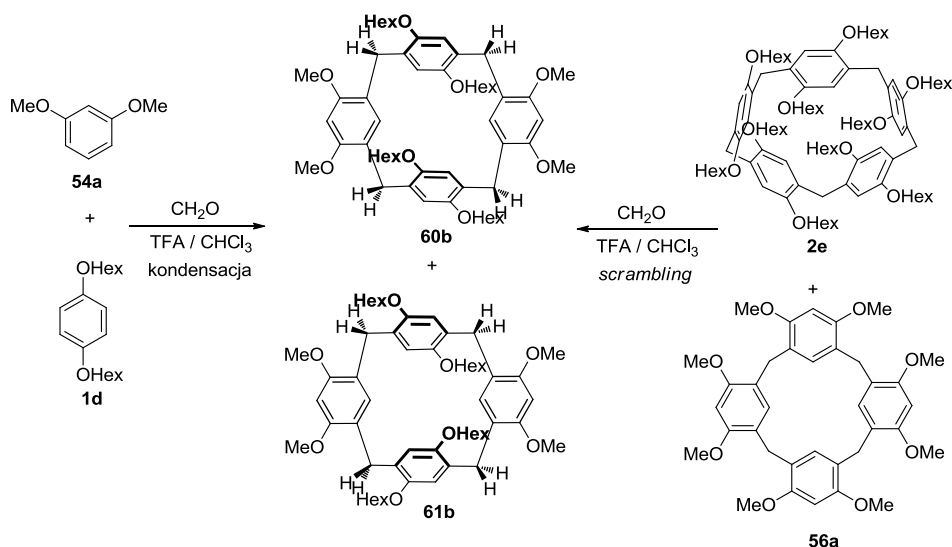
Jako substraty wybrałem pochodne dialkoksybenzenowe **53a**, **54a**, **1**, oraz 1,3,5-trimetoksybenzen **17a** (Rys. 16a). Na początku, w celu sprawdzenia uniwersalności założonej metody syntezy, zbadałem reakcje otrzymywania związków makrocyklicznych złożonych z jednego typu bloków budulcowych. Stwierdziłem, że metoda pozwala na otrzymanie odpowiednich związków makrocyklicznych z wysokimi wydajnościami: cyklotriweratrylenu **55a** (85 %), oktametoksyrezorcyn[4]arenu **56a** (85 %), dekametoksypillar[5]arenu **2a** (81 %) oraz dodekametoksyrezorcyn[4]arenu **57a** (35 %) (Rys. 16b).



**Rysunek 17.** Otrzymane hybrid[n]areny

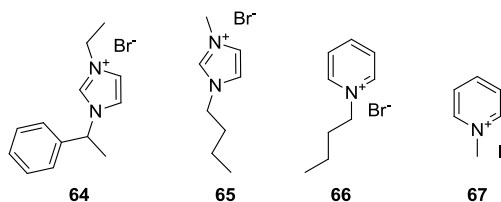
Kolejnym etapem badań było sprawdzenie możliwości otrzymania hybridowych związków makrocyklicznych w procedurze jednoetapowej. Takie podejście ma kilka zalet, np. wykorzystuje

proste bloki budulcowe o znanej reaktywności i pozwala otrzymać związki o zupełnie nowej geometrii, które następnie mogą być łatwo modyfikowane w oparciu o dostępne literaturowo metody. Ze względu na możliwość statystycznego rozkładu produktów wiąże się ona z dużym ryzykiem otrzymania nieseparowalnej mieszaniny związków. Pomimo tego zagrożenia, zakładając kontrolowany termodynamicznie przebieg reakcji, swoje badania skierowałem w kierunku poszukiwania najbardziej termodynamicznie preferowanych produktów makrocyklicznych. Sprawdziłem kombinacje wszystkich zaproponowanych substratów alkoksybenzenowych w różnych proporcjach stechiometrycznych (4:1; 3:1; 2:1; 1,5:1; 1:1; 1,1,5; 1:2; 1:3; 1:4) wraz z odpowiednią ilością formaldehydu. Testowałem rozpuszczalniki takie jak: DCM, DCE, CHCl<sub>3</sub> oraz TCE. Postęp reakcji badałem za pomocą TLC po następujących czasach: 1 godz., 4 godz., 8 godz., 1 dzień, 2 dni, 4 dni, 1 tyg., 2 tyg., 3 tyg., 4 tyg. Po osiągnięciu stanu równowagi reakcji, definiowanego jako brak zmienności płytek TLC w czasie, przeprowadziłem najbardziej obiecujące reakcje makrocyklizacji w skali preparatywnej. Ze względu na słabą rozpuszczalność produktów pochodzących z 1,4-dimetoksybenzenu **1a** w stosowanych rozpuszczalnikach organicznych (DCM, DCE, CHCl<sub>3</sub>), praktycznie uniemożliwiających ich oczyszczanie i analizę, analogiczne eksperymenty wykonałem z wykorzystaniem 1,4-diheksoksybenzenu **1d**, który zapewniał lepszą rozpuszczalność. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów otrzymałem serię hybrydowych związków makrocyklicznych **19a**, **59a** – **63a** z dobrymi wydajnościami, w tym związku makrocyklicznego **63a** o rzadko spotykanej pięciocłonowej strukturze, składającego się z dwóch jednostek 1,3,5-trimetoksybenzenowych i trzech 1,4-dimetoksybenzenowych (Rys. 17). Dla wszystkich tych związków określiłem dynamicznie uśrednioną strukturę w roztworze, labilność konformacyjną (za pomocą zmiennotemperaturowych widm NMR) oraz strukturę w ciele stałym. Pozwoliło mi to na sformułowanie wniosku, że w przypadku pierścieni makrocyklicznych czterocłonowych jednostki 1,2- oraz 1,3-dialkoksybenzenowe umożliwiają pełną inwersję pierścieni aromatycznych, natomiast bloki budulcowe oparte na jednostkach 1,4-dialkoksybenzenowych blokują tę możliwość. Ten wniosek potwierdza eksperymentalny wynik kondensacji 1,3-dimetoksybenzenu **54a**, 1,4-diheksoksybenzenu **1d** i formaldehydu. Makrocykliczny produkt kondensacji 2+2 występuje jako mieszanina dwóch izomerów planarnych **60b** i **61b**, które rozdzieliłem przy użyciu chromatografii kolumnowej. Izomery **60b** i **61b** różnią się położeniem bloków 1,4-dialkoksybenzenowych, a ich wzajemnie przechodzenie jest zablokowane ze względu na zahamowaną rotację w pierścieniu makrocyklicznym. Co więcej, związek **61b** wykazuje chiralność inherentną i występuje jako mieszanina enancjomerów.



**Rysunek 18.** Otrzymywanie hybryd[4]arenów na drodze kondensacji i „scramblingu”.

Obserwacja, że w kondensacji 1,3–dimetoksybenzenu **54a**, 1,4–diheksoksybenzenu **1d** i formaldehydu żaden z produktów homo-kondensacji (tj. odpowiedni rezorcyn[4]aren oraz pillar[5]aren) nie jest najbardziej preferowanym produktem makrocyklicznym, pozwoliła mi na zaprojektowanie eksperymentu jednoznacznie potwierdzającego odwracalny charakter reakcji. Mieszaninę dekaheksoksypillar[5]arenu **2e** i oktametoksyrezorcy[4]arenu **56a** (w stosunku molowym 4:5) poddałem działaniu warunków reakcji ( $\text{CHCl}_3$ , TFA, temp. wrzenia z katalitycznym dodatkiem formaldehydu) (Rys. 18). Powstawanie mieszanych produktów (*scrambling*) zaobserwowałem już po 3 h, natomiast po 24 h uzyskane widma NMR z reakcji kondensacji i reakcji *scramblingu* były praktycznie identyczne. Reakcja *scramblingu* wykonana w skali preparatywnej pozwoliła na wydzielenie hybrydowych związków makrocyklicznych **60b** i **61b** z wydajnością porównywalną z wydajnością z reakcji kondensacji, przy całkowitym zaniku substratów w obu przypadkach. Eksperyment ten jednoznacznie potwierdził odwracalny charakter reakcji i tym samym jej kontrolowany termodynamicznie przebieg.



**Rysunek 19.** Cząsteczki gości.

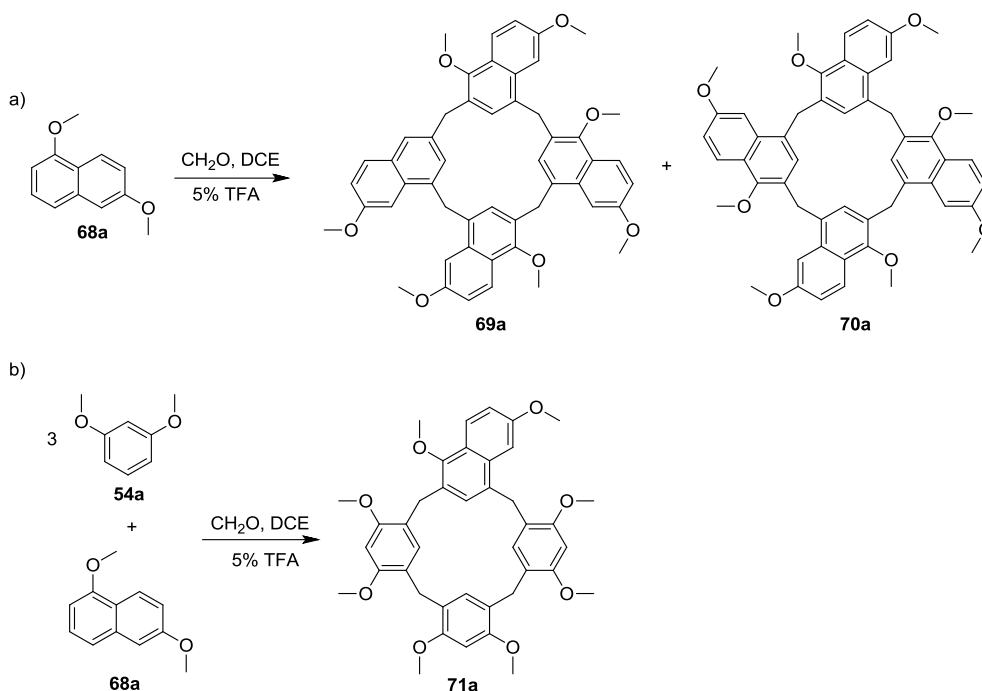
W celu sprawdzenia właściwości kompleksujących, otrzymane hybrydowe związki makrocykliczne poddałem miareczkowaniu metodą NMR związkami **64** – **67** (Rys. 19). Cząsteczki gości zostały wybrane ze względu na kationowy charakter, różną geometrię oraz, dodatkowo, związek **64** ze względu na chiralność. W przypadku związków makrocyklicznych o niewielkiej luce

(**59a**, **60b**, **61b**, **62a**) dobre dopasowanie danych eksperymentalnych miareczkowania uzyskałem dla modelu uwzględniającego dwie stałe kompleksowania ( $\beta_{HG}$  i  $\beta_{HG2}$ ). Model ten sugeruje oddziaływanie jednej lub dwóch cząsteczek gości na zewnątrz luki makrocyklicznej. W przypadku związku makrocyklicznego **19a** dobre dopasowanie uzyskałem dla modelu 1:1 kompleksowania gości **64** - **66**. Unikalne właściwości kompleksujące posiada największy z otrzymanych hybryd[n]arenów **63a**, który selektywnie kompleksuje jodek metylopirydyniowy **67**. W obecności **63a** jodek metylopirydyniowy rozpuszcza się w chloroformie (do jednego ekwiwalenta, bez makrocyklicznego gospodarza jest on praktycznie nierozpuszczalny) i obserwowana jest duża zmiana przesunięć chemicznych protonów zarówno gościa jak i gospodarza. Obserwowane zmiany świadczą o kompleksowaniu we wnętrzu luki oraz o zmianach konformacyjnych związku makrocyklicznego podczas kompleksowania.

### Publikacja nr 3 "Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes"<sup>71</sup>

---

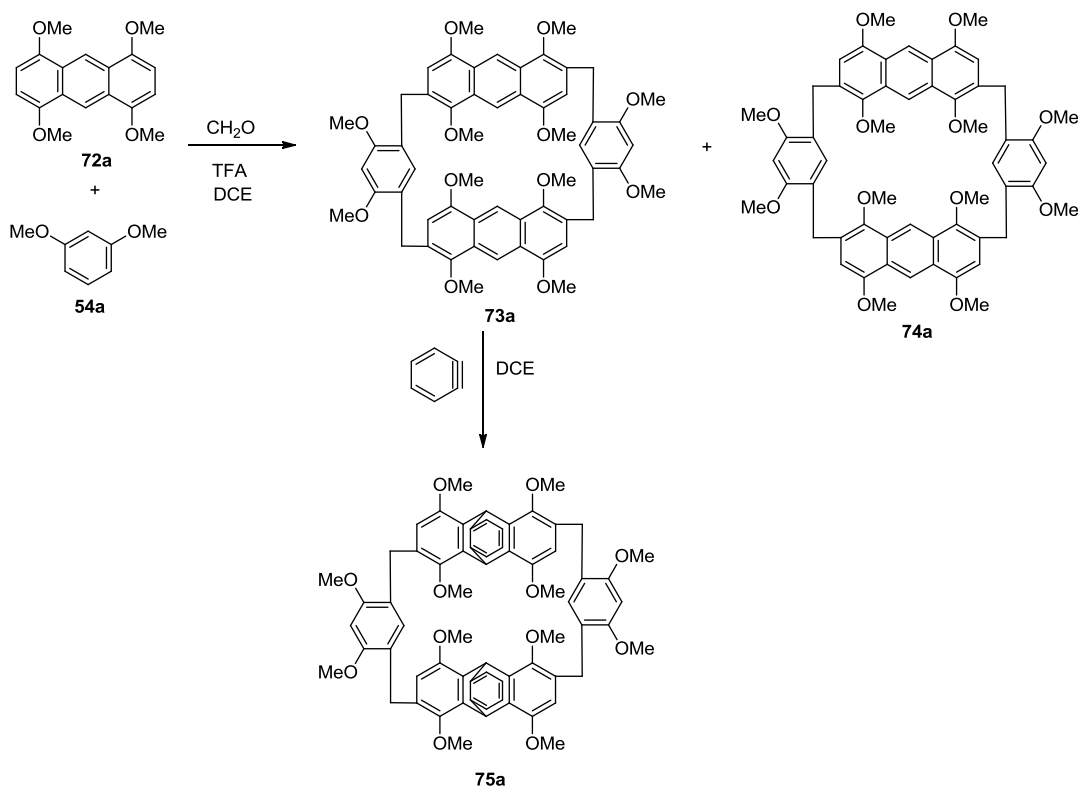
Kolejnym etapem badań było rozszerzenie stosowanych prekursorów na związki naftalenowe w celu zbadania zakresu stosowalności metody oraz, potencjalnie, uzyskania związków makrocyklicznych o większej luce. W literaturze znajduje się zaskakująco mało doniesień dotyczących syntezy kaliks[n]naftalenów. Wydawać by się mogło, że związki te stanowią naturalne rozszerzenie bogatej chemii kaliks[n]arenów, jednak reakcja makrocyklizacji z udziałem naftalenowych bloków makrocyklicznych nie zachodzi efektywnie i stwarza problemy związane z regioselektywnością podstawienia. Znane są pochodne 1-hydroksynaftalenu<sup>72</sup>, 2-hydroksynaftalenu,<sup>73</sup> 2,7-dialkoksynaftalenu,<sup>74,75</sup> (wszystkie otrzymywane na drodze wieloetapowych procedury w warunkach kontroli kinetycznej) oraz kwasu chromotropowego.<sup>76</sup> Ze względu na tę ograniczoną dostępność kaliks[n]naftalenów w kolejnym etapie swojej pracy zbadalem możliwość otrzymywania związków makrocyklicznych złożonych z jednakowych jednostek naftalenowych w warunkach kontrolowanych termodynamicznie. Przetestowałem szereg substratów: 1,5-dimetoksynaftalen, 1,6-dimetoksynaftalen **68a** oraz 2,7-dimetoksynaftalen, w reakcji kondensacji z formaldehydem katalizowanej TFA.



**Rysunek 20.** a) Synteza związków złożonych z jednostek naftalenowych; b) synteza hybryd[4]arenu **71a**.

W przypadku 1,5–dimetoksynaftalenu i 2,7–dimetoksynaftalenu uzyskałem niezdefiniowane produkty polimeryczne. W przypadku 1,6–dimetoksynaftalenu **68a** otrzymałem dwa regioizomeryczne, cykliczne tetramery **69a** i **70a**, które scharakteryzowałem spektroskopowo. Dla jednego z nich została określona struktura w ciele stałym (we współpracy). Podjąłem również próby otrzymywania związków hybrydowych składających się z wymienionych powyżej jednostek naftalenowych i 1,3–dimetoksybenzenu **54a**. W wyniku tych prób otrzymałem hybrydowy związek makrocykliczny **71a** składający się z trzech jednostek 1,3–dimetoksybenzenu i jednej 1,6–dimetoksynaftalenu (Rys. 20). W żadnej z reakcji nie zaobserwowałem powstawania hybrydowych związków o stechiometrii 2+2.

Dla wszystkich naftalenowych związków makrocyklicznych określiłem właściwości fluorescencyjne i przeprowadziłem eksperymenty kompleksowania, używając podobnego jak wcześniej zestawu kationowych gości **64-66**. Dobre dopasowanie krzywych miareczkowania do punktów eksperymentalnych uzyskałem dla modelu uwzględniającego dwie stałe kompleksowania ( $\beta_{HG}$  i  $\beta_{HG2}$ ). Dla wszystkich kompleksów wykonałem kontrolne widma UV/Vis i, poprzez porównanie z widmami gospodarzy i gości, wykluczyłem tworzenie kompleksów z przeniesieniem ładunku.



Rysunek 21. Synteza hybrid[n]arenów **73a** i **74a** i modyfikacja hybrid[4]arenu **73a**.

Antracenowe bloki budulcowe oferują możliwość dalszego powiększania rozmiaru luki i jej hydrofobowego charakteru oraz możliwość detekcji procesów kompleksowania z wykorzystaniem naturalnych właściwości fluorescencyjnych antracenu. Reaktywność antracenu jest dość dobrze poznana, co skutkuje dużą dostępnością oraz szeroką możliwością modyfikacji strukturalnych, w tym modyfikacji rozpuszczalności (co jest niezmiernie ważnym aspektem, przy płaskich aromatycznych cząsteczkach, które mają tendencję do agregacji). W ostatnich latach obserwowane jest duże zainteresowanie związkami makrocyklicznymi zawierającymi jednostki antracenowe. Otrzymano związki o strukturze klatek (*anthraphanes*),<sup>78</sup> hybrydowe imidazolowo-antracenowe związki makrocykliczne<sup>79,80</sup> oraz związki makrocykliczne o naprężonej strukturze składające się wyłącznie z aromatycznych fragmentów.<sup>81,82,83</sup> Co ciekawe, związki typu kaliks[n]arenów (czyli związki zbudowane z pierścieni aromatycznych połączonych mostkami metylenowymi) zawierające fragmenty antracenowe nie są znane.

Na początku przetestowałem możliwość syntezy związku zawierającego w swojej strukturze wyłącznie ugrupowania antracenowe oraz mostki metylenowe. W reakcji 1,4,5,8-tetrametoksyantracenu **72a** z formaldehydem katalizowanej TFA w różnych rozpuszczalnikach

nie zaobserwowałem powstawania produktów makrocyklicznych. W kolejnym etapie przeprowadziłem reakcje z wykorzystaniem dwóch aromatycznych bloków budulcowych 1,4,5,8-tetrametoksyantracenu **72a** oraz 1,3-dimetoksybenzenu w **54a**, analogicznych warunkach. Otrzymałem dwa związki hybrydowe typu 2+2 (**73a** i **74a**), które różniły się sposobem podstawienia w pierścieniu antracenowym (Rys. 20). Produkt główny **73a** powstawał w wyniku podstawienia typu 2,6-, natomiast produkt **74a**, powstający w śladowej ilości, był wynikiem postawienia pierścienia antracenowego w pozycjach 2,7-. Produkt główny **73a** został scharakteryzowany spektroskopowo (NMR, UV-Vis, widma fluorescencji), natomiast dla produktu śladowego **74a** została określona struktura w cieple stałym. Struktura ta wskazuje na równoległe ułożenie pierścieni antracenowych w związku makrocyklicznym i, co za tym idzie, brak luki. W celu modyfikacji jego szkieletu i właściwości kompleksujących przeprowadziłem reakcję Dielsa-Aldera związku **74a** i szeregiem dienofili. W reakcjach z bezwodnikiem maleinowym i estrem dietylowym kwasu acetylenodikarboksyłowego nie zaobserwowałem postępu reakcji. Efektywnie natomiast przebiegła reakcja z benzynem generowanym z kwasu antranilowego, prowadząc do zmodyfikowanego produktu makrocyklicznego **75a**. Otrzymany związek makrocykliczny selektywnie kompleksował jodek *N*-metylopirydyniowy **67**.

## Podsumowanie

---

W toku wykonywania pracy doktorskiej opracowałem wydajną i powtarzalną metodę syntezy związków makrocyklicznych wykorzystując katalityczne właściwości kwasu trifluorooctowego. Przy użyciu opracowanej procedury otrzymałem z wysokimi wydajnościami znane i szeroko stosowane związki makrocykliczne – pillar[5]aren, CTV, rezorcyn[4]aren. Udowodniłem termodynamiczny przebieg reakcji syntezy pillar[5]arenu, jej odwracalność oraz potwierdziłem templatujący wpływ użytych rozpuszczalników (DCE, DCM) na jej przebieg. Stosując opracowaną metodę syntezy otrzymałem nową klasę związków makrocyklicznych zbudowanych z różnych pierścieni alkoksyaromatycznych – hybryd[n]areny. Potwierdziłem termodynamiczny przebieg i odwracalność reakcji syntezy również dla tej klasy pochodnych makrocyklicznych. Związki te posiadają nieznaną do tej pory geometrię, część z nich dodatkowo wykazuje chiralność planarną. W kolejnych pracach rozszerzyłem metodę syntezy otrzymując hybryd[n]areny zbudowane z jednostek naftalenowych i antracenowych. Dla otrzymanych związków makrocyklicznych wykonałem badania UV – Vis oraz fluorescencji, zbadałem również ich właściwości kompleksujące wobec dodatnio naładowanych soli organicznych. Przeprowadziłem reakcję związku makrocyklicznego, zawierającego ugrupowania antracenowe, z benzynem modyfikując geometrię szkieletu makrocyklicznego, a tym samym zmieniając wielkość

luki makrocyklicznej. Dla otrzymanej pochodnej wykonałem badania kompleksowania kationów organicznych.

Zsyntetyzowane związki wykazywały interesujące właściwości gość – gospodarz. Otrzymane pochodne stanowią nowe szkielety do tworzenia urządzeń supramolekularnych. Jednocześnie opracowana metodologia syntezy jest uniwersalna dla pochodnych alkoksyaromatycznych i nie ogranicza się jedynie do przedstawionych związków, dlatego możliwe jest uzyskanie związków makrocyklicznych składających się z również innych bloków budulcowych.



## Literatura

---

- <sup>1</sup> Restorp, P.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11850.
- <sup>2</sup> Atwood, J. L.; Barbour, L. J.; Jerga, A. *Science*, **2002**, *296*, 2367.
- <sup>3</sup> Pasquale, S.; Sattin, S.; Escudero-Adán, E. C.; Martínez-Belmonte, M.; de Mendoza, J. *Nature Comm.* **2012**, *3*, 785.
- <sup>4</sup> Kushal, S., Peter J. C. *Chem. Sen.*, **2011**, *1*, 9.
- <sup>5</sup> Berryman, O. B.; Sather, A. C.; Rebek, J. Jr., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5232.
- <sup>6</sup> Cavarzan, A.; Scarso, A.; Sgarbossa, P.; Strukul, G.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2848.
- <sup>7</sup> Serreli, V.; Lee, C-F; Kay, E., U.; Leigh, D. A. *Nature*, **2007**, *445*, 523.
- <sup>8</sup> Harada, A. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 456.
- <sup>9</sup> Zinke, A.; Ziegler, E. *Chem. Ber.*, **1944**, *77*, 264.
- <sup>10</sup> Cornforth, J. W.; D'A Hart, P.; Nicholls, G. A.; Rees, R. J. W.; Stock, J. A. *Br. J. Pharmacol.* **1955**, *10*, 73.
- <sup>11</sup> Gutsche, C. D; Muthukrishnan, R. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4905.
- <sup>12</sup> Hoegberg A. G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6046.
- <sup>13</sup> Hoegberg A. G. S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4498.
- <sup>14</sup> Lindsey, A. S. *J. Chem. Soc. (Resumed)*, **1965**, 1685.
- <sup>15</sup> Freeman, W. A.; Mock, W. L.; Shih, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7367.
- <sup>16</sup> Svec, J.; Necas, M.; Sindelar, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2378.
- <sup>17</sup> Ogoshi, T.; Kanai, S.; Fujunami, S.; Yamagishi, T.; Nakamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022.
- <sup>18</sup> Kou, Y.; Tao, H.; Cao, D.; Fu, Z.; Schollmeyer, D.; Meier, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6464.
- <sup>19</sup> Zhang, Z. B.; Xia, B. Y.; Han, C. Y.; Yu, Y. H.; Huang, F. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3285.
- <sup>20</sup> Strutt, N. L.; Forgan, R. S.; Spruell, J. M.; Botros, Y. Y.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5668.
- <sup>21</sup> Li, C. J.; Xu, Q. Q.; Li, J.; Feina, Y. N.; Jia, X. S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1568.
- <sup>22</sup> Li, C.; Zhao, L.; Li, J.; Ding, X.; Chen, S.; Zhang, Q.; Yu, Y.; Jia, X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9016.
- <sup>23</sup> Ogoshi, T.; Nishida, Y.; Yamagishi, T.; Nakamoto, Y. *Macromolecules*, **2010**, *43*, 3145.
- <sup>24</sup> Hu, X. B.; Chen, L.; Si, W.; Yu, Y.; Hou, J. L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4694.
- <sup>25</sup> Zhang, Z. B.; Luo, Y.; Chen, J. Z.; Dong, S. Y.; Yu, Y. H.; Ma, Z.; Huang, F. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1397.
- <sup>26</sup> Strutt, N. L.; Zhang, H.; Giesener, M. A.; Lei, J.; Stoddart, J. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1647.
- <sup>27</sup> Ogoshi, T.; Shiga, R.; Yamagishi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4577.
- <sup>28</sup> Zhang, H.; Strutt, N. L.; Stoll, R. S.; Li, H.; Zhu Z.; Stoddart, J. F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11420.
- <sup>29</sup> Yu, G.; Han, C.; Zhang, Z.; Chen, J.; Yan, X.; Zheng, B.; Liu, S.; Huang, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8711.
- <sup>30</sup> Ogoshi, T.; Yamafuji, D.; Aoki, T.; Yamagishi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9497.
- <sup>31</sup> Si, W.; Chen, L.; Hu, X. B.; Tang, G. F.; Chen, Z. X.; Hou, J. L.; Li, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12564.

- 
- <sup>32</sup> Wang, K.; Tan, L. L.; Chen, D. X.; Song, N.; Xi, G.; Zhang, S. X. A.; Li, C.; Yang, Y. W. *Org. Bio. Chem.*, **2012**, *10*, 9405.
- <sup>33</sup> Jin, C.; Zhang, X.; Wu, X.; Zhang, M.; Jiang, J.; Lin, C.; Wang, L. *Supra. Chem.*, **2015**, *27*, 329.
- <sup>34</sup> Kou, Y.; Cao, D.; Tao, .; Wang, L.; Liang, J.; Chen, Z.; Meier, H. *J. Incl. Phen. Macro.*, **2013**, *77*, 279.
- <sup>35</sup> Boinski, T.; Szumna, A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9419.
- <sup>36</sup> Cao, D.; Kou, Y.; Liang, J.; Chen, Z.; Wang, L.; Meier, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9721.
- <sup>37</sup> Ke, H.; Jiao, C.; Qian, Y.-H.; Lin, M.-J.; Chen Z. M. *Chin. J. Chem.*, **2015**, *33*, 339.
- <sup>38</sup> Ogoshi, T.; Ueshima, N.; Akutsu, T.; Yamafuji, D.; Furuta, T.; Sakakibara, F.; Yamagishi, T. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 5774.
- <sup>39</sup> Da Pian, M.; De Lucchi, O.; Strukul, G.; Fabris, F.; Scarso A. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 48272.
- <sup>40</sup> Tao, H.; Cao, D.; Liu, L.; Kou, Y.; Wang, L.; Meier H. *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 223.
- <sup>41</sup> Cao, J.; Shang, Y.; Qi, B.; Sun, X.; Zhang, L.; Liu, H.; Zhang, H.; Zhou, X. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 9993.
- <sup>42</sup> Santra, S.; Kovalev, I. S.; Kopchuk, D. S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. *N. RSC Adv.*, **2015**, *5*, 104284.
- <sup>43</sup> Santra, S.; Kovalev, I. S.; Kopchuk, D. S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. *N. Green Chem.*, **2016**, *18*, 423.
- <sup>44</sup> Hu, X.; Chen, Z.; Chen, L.; Zhang, L.; Hou, J.; Li, Z. T. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 10999.
- <sup>45</sup> Chen, Y.; Tao, H. Q. Kou, Y. H.; Meier, H.; Fu, J. L.; Cao D. R. *Chin. Chem. Lett.*, **2012**, *23*, 509.
- <sup>46</sup> Ogoshi, T.; Ueshima, N.; Sakakibara, F.; Yamagishi, T. A.; Haino, T. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2896.
- <sup>47</sup> Schneebeli, T. S.; Cheng, C.; Hartlieb, K. J.; Strutt, N. L.; Sarjeant, A. A.; Stern C. L.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3860.
- <sup>48</sup> Chen, H.; Fan, J.; Hu, X.; Ma, J.; Wang, S.; Li, J.; Yu, Y.; Jia, X.; Li, C. *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 197.
- <sup>49</sup> Ma, S.; Chen, H.; Li, J.; Jia, X.; Li, C. *Chem. Asian J.*, **2016**, *23*, 3449.
- <sup>50</sup> Ma, J.; Deng, H.; Ma, S.; Li, J., Jia, X.; Li, C. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6621.
- <sup>51</sup> Zhou, J.; Yu, G.; Shao, L.; Hua, B.; Huang, F. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 4188.
- <sup>52</sup> Ma, J.; Meng, Q.; Hu, X.; Li, B.; Ma, S.; Hu, B.; Li, J.; Jia, X.; Li, C. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 5740.
- <sup>53</sup> Zhou, J.; Yang, J.; Hua, B.; Shao, L.; Zhang, Z.; Yu, G. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 1622.
- <sup>54</sup> Hua, B.; Shao, L.; Zhou, J.; Yu, G. *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 4756.
- <sup>55</sup> Gao, B.; Tan L.-L.; Song, N.; Li, K.; Yang, Y. W. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 5804.
- <sup>56</sup> Tian, X.-H.; Hao, X.; Liang, T. L.; Chen, C. F. *Chem. Commun.*, **2009**, 6771.
- <sup>57</sup> Li, P. F.; Chen, C. F. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12170.
- <sup>58</sup> Tian X. H.; Chen C. F. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 524.
- <sup>59</sup> Xia, Y. X.; Xie, T.; Han Y.; Chen, C. F. *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 140.
- <sup>60</sup> Zhang, G. W.; Li, P. F.; Meng, Z.; Wang, H. X.; Han, Y.; Chen, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **2016**, *128*, 5390.
- <sup>61</sup> Purse, B. W.; Shivanyuk, A.; Rebek J. *Chem Comm.*, **2002**, 2612.
- <sup>62</sup> Tarnovskiy, A.; Shivanyuk, A.; Rozhkov V. V. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 9715.
- <sup>63</sup> Sala P. D.; Gaeta, C.; Navarra, W.; Talotta, C.; De Rosa, M.; Brancatelli, G.; Geremia, S.; Capitelli, F.; Neri, P. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 5726.

- 
- <sup>64</sup> Brancatelli, G.; Geremia, S.; Gaeta, C.; Sala, P. D.; Talotta, C.; De Rosa, M.; Neri, P. *CrystEngComm*, **2016**, *18*, 5045.
- <sup>65</sup> Gaeta, C.; Sala, P. D.; Talotta, C.; Rosa, M.; Soriente, A.; Brancatelli, G.; Geremiab S.; Neri, P. *Org. Chem. Front.*, **2016**, *3*, 1276.
- <sup>66</sup> Yang, P.; Jian, Y.; Zhou, X.; Li, G.; Deng, T.; Shen, H.; Yang, Z.; Tian, Z. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2974.
- <sup>67</sup> Yang, Z.; Tian, Z.; Yang, P.; Deng, T.; Li, G.; Zhou, X.; Chen, Y.; Zhao, L.; Shen, H. *Spectrochimicacta A*, **2016**, *174*, 32.
- <sup>68</sup> Li, G.; Zhao, L.; Yang, P.; Yang, Z.; Tian, Z.; Chen, Y.; Shen, H.; Hu, C. *Anal. Chem.*, **2016**, *88*, 10751.
- <sup>69</sup> Zhou, X.; Li, G.; Yang, P.; Zhao, L.; Deng, T.; Shen, H.; Yang, Z.; Tian, Z.; Chen, Y. *Sensors and Actuators B*, **2017**, *242*, 56.
- <sup>70</sup> Boinski, T.; Cieszkowski, A.; Rosa, B.; Szumna, A. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 3488.
- <sup>71</sup> Boinski, T.; Cieszkowski, A.; Rosa, B.; Leśniewska, B.; Szumna, A. *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 8892.
- <sup>72</sup> Georghiou, P. E.; Ashram, M.; Li, Z.; Chaulk, S. G. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7284.
- <sup>73</sup> Chowdhury, S.; Georghiou, P. E. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6808.
- <sup>74</sup> Shorthill, B. J.; Granucci, R. G.; Powell, D. R.; Glass, T. E. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 904.
- <sup>75</sup> Shorthill, B. J.; Glass, T. E. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 577.
- <sup>76</sup> Poh, B.-L.; Lim C. S.; Khoo, K. S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1005.
- <sup>77</sup> Boinski, T.; Szumna, A. *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 3387.
- <sup>78</sup> Servalli, M.; Trapp, N.; Worle, M.; Klarner, F. G. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2572.
- <sup>79</sup> Ahmed, N.; Shirinfar, B.; Geronimo, I.; Kim, K. S. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5476.
- <sup>80</sup> Ahmed, N.; Shirinfar, B.; Youn, I. S.; Bist, A.; Suresh, V.; Kim, K. S. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2662.
- <sup>81</sup> Hagiwara, K.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 259.
- <sup>82</sup> Yazaki, K.; Kishi, N.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 1630.
- <sup>83</sup> Hagiwara, K.; Sei, Y.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7678.

**“A facile, moisture-insensitive method for synthesis  
of pillar[5]arenes – the solvent templation by  
halogen bonds”**

---

Boinski, T.; Szumna, A. *Tetrahedron*, 2012, 68, 9419.



# A facile, moisture-insensitive method for synthesis of pillar[5]arenes—the solvent templation by halogen bonds

Tomasz Boinski, Agnieszka Szumna\*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 20 June 2012

Received in revised form 14 August 2012

Accepted 3 September 2012

Available online 10 September 2012

### Keywords:

Macrocyclic ligands

Template synthesis

Host–guest systems

Receptors

Pi interactions

## ABSTRACT

A new, very efficient, and selective preparation method of peralkylated pillar[5]arenes is presented. By replacing typical Lewis acids with trifluoroacetic acid (TFA) we were able to eliminate the need of anhydrous conditions without a loss of effectiveness. The method is highly practical: a) it is moisture-insensitive, b) starting from simple and cheap reagents and reactants, and c) allows for chromatography-free isolation of the products. The results indicate that the interactions with solvent molecules can modulate stability of the products and influence the reaction outcome. Dichloromethane (DCM) and dichloroethane (DCE) are complexed within the cyclopentamer cavity with association constants of  $120 \text{ M}^{-1}$  and  $600 \text{ M}^{-1}$ , respectively ( $\text{CDCl}_3$ ). The interactions involve a combination of hydrogen–pi and halogen–pi bonds.

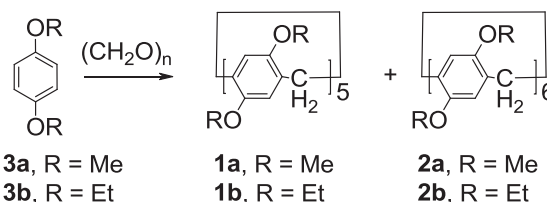
© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Pillar[*n*]arenes are an emerging class of macrocyclic compounds consisting of 1,4-*O*-disubstituted hydroquinone subunits linked by methylene bridges at 2- and 5-positions.<sup>1–3</sup> They can be considered analogs of calixarenes, however, their shape is different. Pillar[5]arenes (e.g., permethylated **1a**, Scheme 1) and pillar[6]arenes (e.g., **2b**), the two known family members, are highly symmetrical tubular-shaped macrocycles. They complement the family of other known tubular building blocks, for example, cucurbiturils or bambusurils. Pillarenes can be easily synthesized from simple starting materials and modified at ethereal positions, that make them promising candidates as new macrocyclic hosts. It is not surprising that, since their first synthesis in 2008 by Ogoshi and Nakamoto,<sup>4</sup> the interest in their applications is growing impressively fast. During this short period of time many groups reported numerous applications including sensing,<sup>5–8</sup> construction of rotaxanes,<sup>9–11</sup> supramolecular polymers,<sup>12–15</sup> switches<sup>16–18</sup> or artificial channels.<sup>19</sup> Therefore, there is a great interest in elaboration of highly practical, and, most importantly, selective, preparation methods of pillar[*n*]arenes. Here we describe a new, highly practical method of selective preparation of pillar[5]arenes in high yield. We also analyze the factors that influence reaction selectivity, including the possible solvent-templation effects.

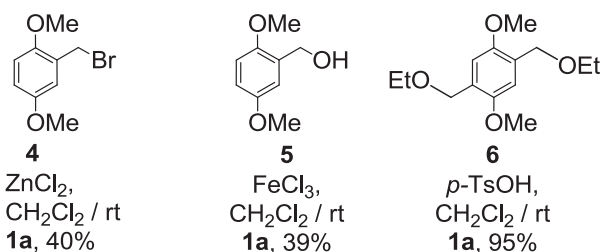
\* Corresponding author. Tel.: +48 22 343 2101; fax: +48 22 632 6681; e-mail address: agnieszka.szumna@icho.edu.pl (A. Szumna).

### (a) direct method



$\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{rt}$  **1a**, 71%

### (b) precursors for indirect methods



**Scheme 1.** Literature methods for synthesis of symmetrical pillar[5]arenes (Ref. 20–22).

The currently known procedures for synthesis of pillar[5]arene **1a** are quite efficient, but they have some minor disadvantages: they either require anhydrous conditions and/or synthesis of precursors.

Electronic Supplementary Information  
(ESI)

**“A facile, moisture-insensitive method for synthesis  
of pillar[5]arenes – the solvent templation by  
halogen bonds”**

*Tomasz Boinski, Agnieszka Szumna*

**Table of Contents**

Analytical data for <b>1a</b> .....	2
Fig S1 <sup>1</sup> H NMR spectrum of 1a (CDCl <sub>3</sub> ; 400MHz).....	2
Fig S2 <sup>13</sup> C NMR spectrum of 1a (CDCl <sub>3</sub> ; 100MHz).....	2
Analytical data for <b>1b</b> .....	3
Fig S3 <sup>1</sup> H NMR spectrum of 1b (CDCl <sub>3</sub> ; 400MHz).....	3
Fig S4 <sup>13</sup> C NMR spectrum of 1b (CDCl <sub>3</sub> ; 100MHz).....	3
Titration procedure .....	4
Fig S7. Regression curve and experimental values for CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> c <b>1a</b> complex. ....	5

### Analytical data for 1a

**1a:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/400\text{MHz}$ ):  $\delta$  6.80 (s, 10H); 3.77 (s, 10H); 3.67 (s, 30H),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/100\text{MHz}$ ):  $\delta$  150.7; 128.2 113.9, 55.7, 29.6. HRMS (ESI) Calc. for  $[\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Na}]^+$  773.32727, found 773.32962

SpinWorks 3:  $^1\text{H}$  standard parameters

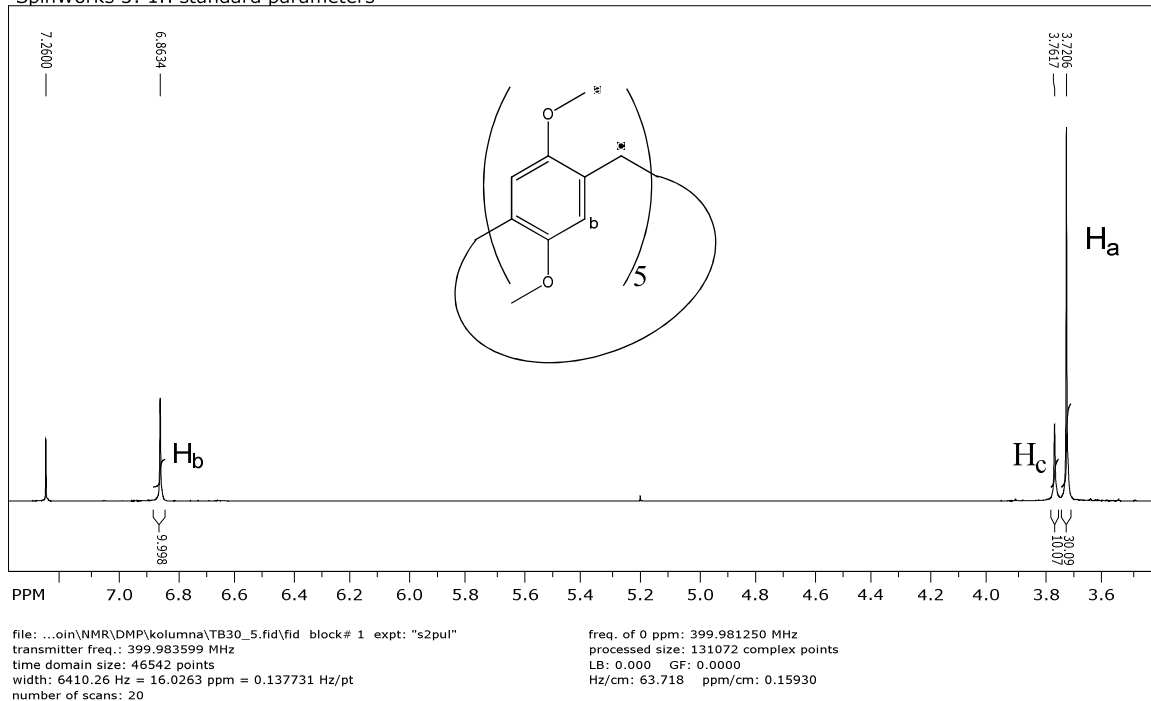


Fig S1  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **1a** ( $\text{CDCl}_3$ ; 400MHz).

SpinWorks 3:  $^{13}\text{C}$  OBSERVE

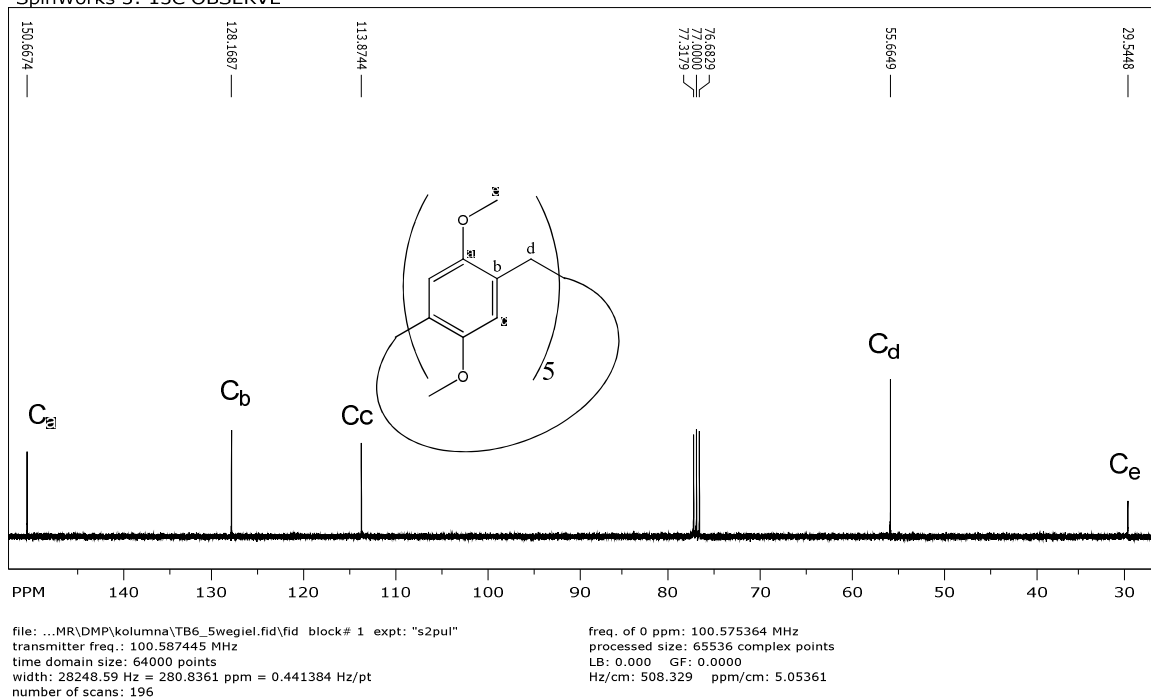


Fig S2  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **1a** ( $\text{CDCl}_3$ ; 100MHz)

### Analytical data for **1b**

**1b**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/400\text{MHz}$ ):  $\delta$  6.725 (s, 10H); 3.827 (q,  $J = 7.0$  Hz, 20H); 3.765 (s, 10H), 1.264 (t,  $J = 7.0$  Hz, 30H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/100\text{MHz}$ ):  $\delta$  149.80, 128.46, 115.07, 63.75, 29.81, 15.05. HRMS (ESI) Calc. for  $[\text{C}_{55}\text{H}_{70}\text{O}_{10}\text{Na}]^+$  913.4866 found 913.4869.

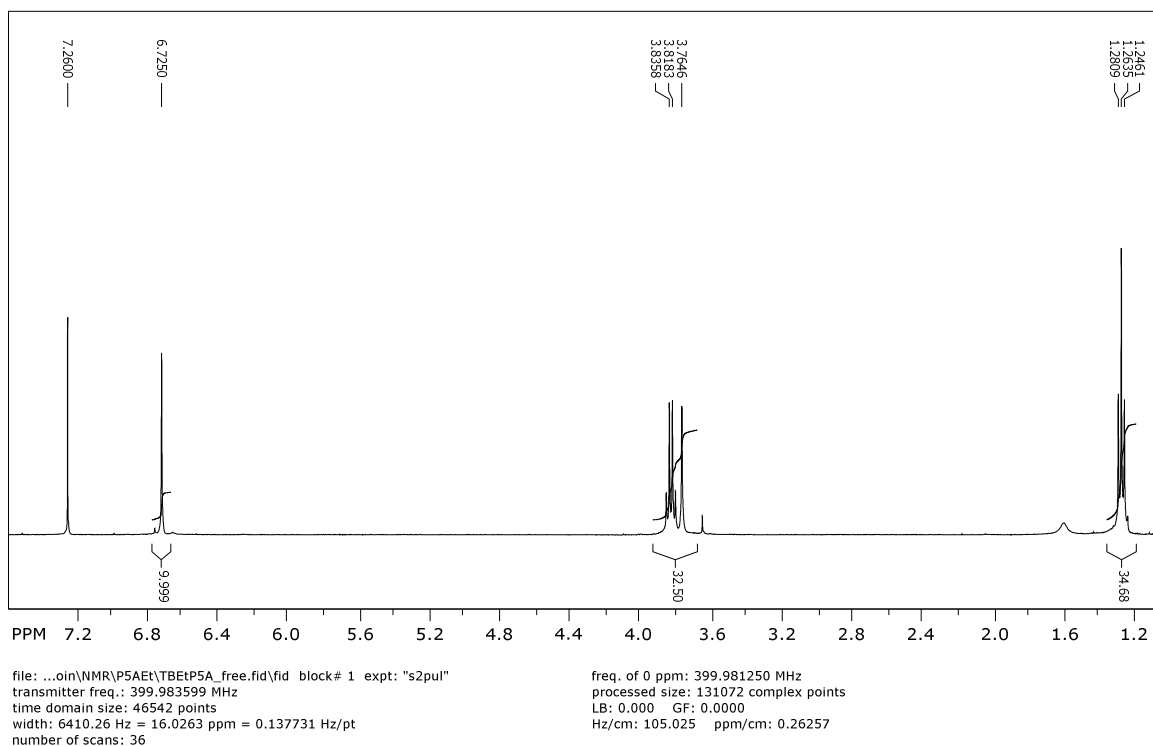


Fig S3  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **1b** ( $\text{CDCl}_3$ ; 400MHz)

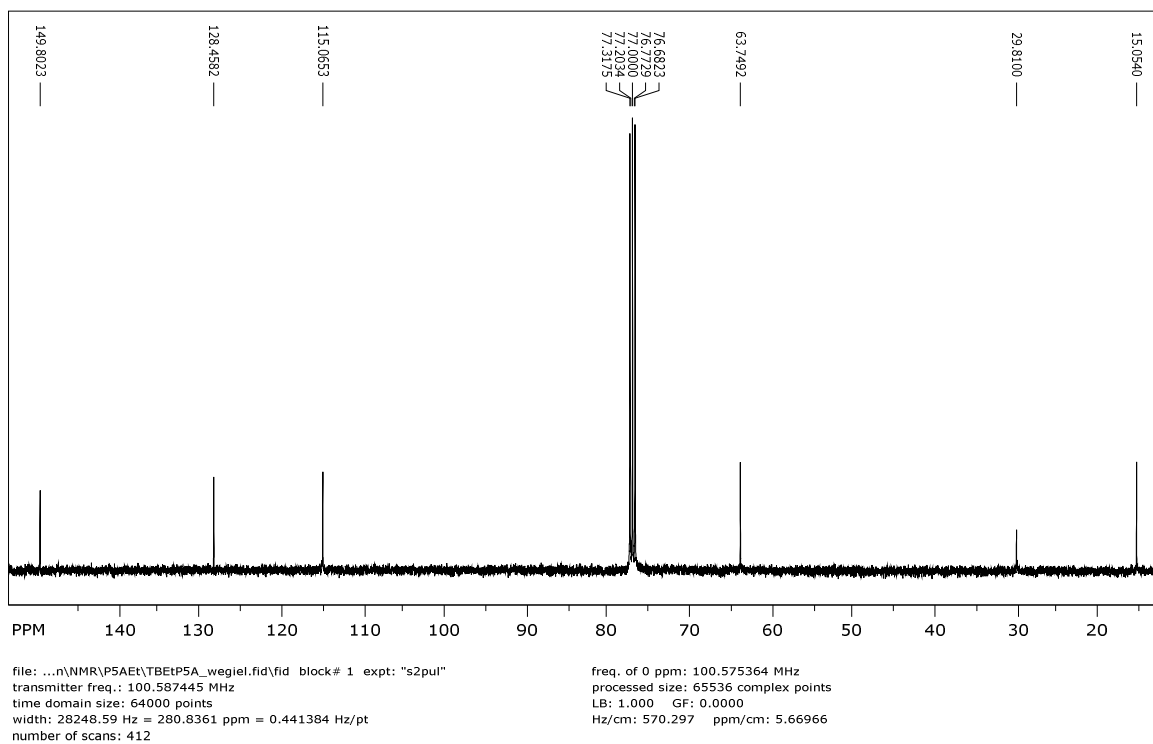


Fig S4  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **1b** ( $\text{CDCl}_3$ ; 100MHz)



## Titration procedure

### Complexation within 1a

For DCM  $\subset$  **1a** and DCE  $\subset$  **1a** the exchange is fast on the NMR time scale and only one peak is observed for both complexed and uncomplexed species in the NMR spectra. Association constant could be determined by measurement of chemical shift changes for both host and guest. The non-linear curve-fitting were based on equation for 1:1 complexation:

$$K = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

a) for the observed host signal (1)

$$\delta = \delta_0 + \frac{[(\delta)_{max} - \delta_0]}{2[H]_0} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} - \sqrt{\left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[G]_0[H]_0} \right)$$

where

- $\delta$  – observed chemical shift
- $\delta_{max}$  – chemical shift of complexed **1a**
- $\delta_0$  – chemical shift of uncomplexed **1a**

b) for the observed guest signal (DCM or DCE)

$$\delta = \delta_0 + \frac{[(\delta)_{max} - \delta_0]}{2[G]_0} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} - \sqrt{\left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[G]_0[H]_0} \right)$$

where

- $\delta$  – observed chemical shift
- $\delta_{max}$  – chemical shift of complexed DCM or DCE
- $\delta_0$  – chemical shift of uncomplexed DCM or DCE

#### DCM Titration:

To determine the association constant  $1.5 \cdot 10^{-2}$  M solution of **1a** in  $CDCl_3$  was titrated with a solution containing both **1a** and DCM (at  $1.5 \cdot 10^{-2}$  M and  $1.56 \cdot 10^{-1}$  M, respectively). At some point the titrant was replaced with a solution having higher DCM concentration ( $3.62 \cdot 10^{-1}$  M). (Fig. S7). The experiment was repeated twice.

#### DCE Titration:

To determine the association constant  $1.5 \cdot 10^{-2}$  M solution of **1a** in  $CDCl_3$  was titrated with a solution containing both **1a** and DCE (at  $1.5 \cdot 10^{-2}$  M and  $1.56 \cdot 10^{-1}$  M, respectively). At some point the titrant was replaced with a solution having higher DCE concentration ( $3.62 \cdot 10^{-1}$  M). The experiment was repeated twice.

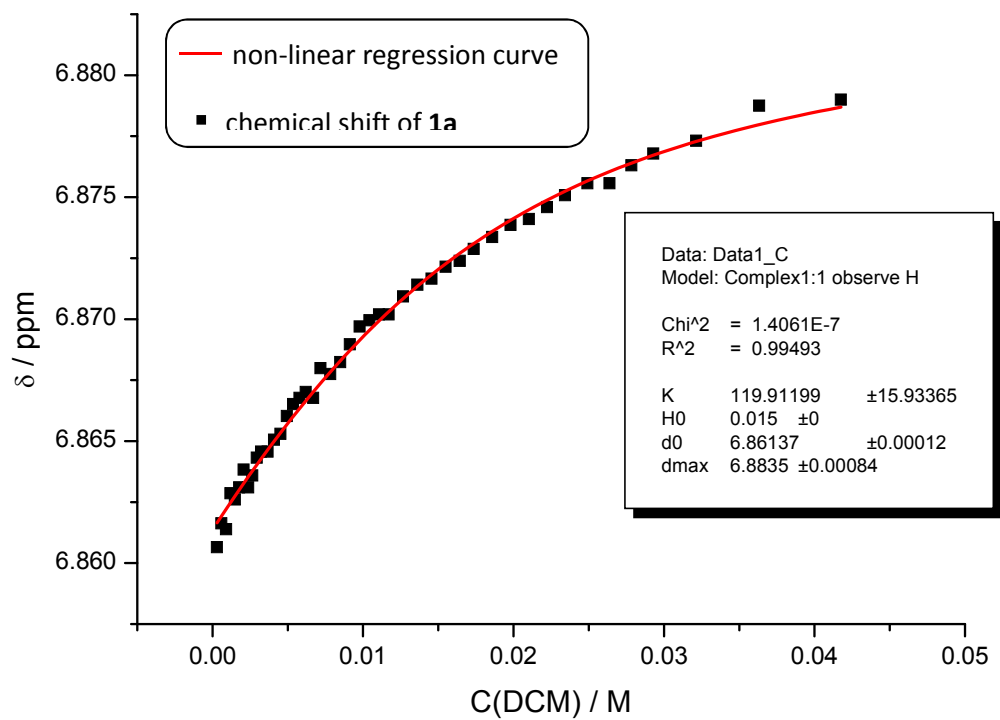


Fig S7. Regression curve and experimental values for  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \mathbf{1a}$  complex.

# **“Hybrid [n]Arenes through Thermodynamically Driven Macrocyclization Reactions”**

---

Boinski, T.; Cieszkowski, A.; Rosa, B.; Szumna, A. *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 3488.

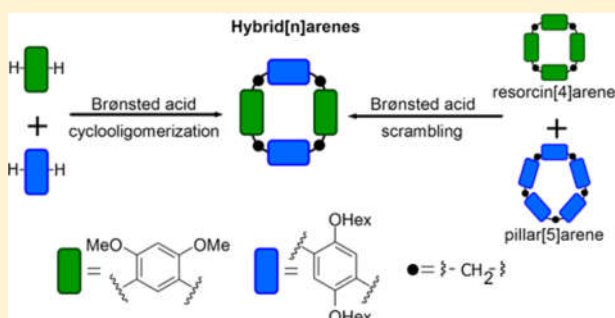
# Hybrid [n]Arenes through Thermodynamically Driven Macrocyclization Reactions

Tomasz Boinski, Artur Cieszkowski, Bartłomiej Rosa, and Agnieszka Szumna\*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Science, Kasprzaka 44/52, Warsaw 01-244, Poland

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** Hybrid [n]arenes, the class of medium-sized macrocyclic compounds consisting of different alkoxybenzene units, were obtained by a simple, one-pot, direct condensation of two different alkoxybenzenes with formaldehyde catalyzed by a Brønsted acid (trifluoroacetic acid). We have shown that, under Brønsted acid catalysis, this reaction is reversible and therefore governed by the relative stability of the products. The main macrocyclic products are hybrid [n]arenes consisting of four alkoxybenzene units of [2 + 2] or [3 + 1] stoichiometry. However, an unusual [3 + 2] hybrid macrocycle was also obtained as a main product of the condensation between 1,4-dimethoxybenzene, 1,3,5-trimethoxybenzene, and formaldehyde. The stability of the hybrid products and the reversibility of the reaction were further confirmed by a scrambling experiment, involving pillar[5]arene and per-*O*-methylated resorcin[4]arene. The scrambling experiment has given hybrid macrocycles in yields comparable with those obtained in condensation reactions. NMR spectra and X-ray structures of hybrid [n]arenes indicate that 1,2- and 1,3-dialkoxybenzene units are flexible parts of macrocyclic rings. However, the 1,4-dialkoxybenzene units present considerable steric hindrance, resulting in the formation of isomers and inherently chiral macrocycles due to inhibited rotation. The recognition properties toward various organic cations were also determined. Highly selective recognition of the *N*-methylpyridinium cation was observed for the [3 + 2] hybrid macrocycle.



## INTRODUCTION

The discovery<sup>1–4</sup> and realization of the potential<sup>5,6</sup> of cyclic phenolic oligomeric compounds called calix[n]arenes was undoubtedly one of the milestones for supramolecular chemistry. On the basis of their skeleton, many supramolecular functional architectures have been constructed.<sup>7–10</sup> As it seemed the pool of basic macrocyclic skeletons was complete, surprisingly, in 2008, a new, very simple macrocyclic polyphenolic building block was discovered. Ogoshi et al. presented the pillar[5]arene, a simple macrocyclic product of the reaction between 1,4-dimethoxybenzene and formaldehyde.<sup>11</sup> More recently, Schneebeli et al. obtained the family of ar[n]arenes,<sup>12</sup> and Chen et al. obtained biphen[n]arenes.<sup>13</sup> During a very short period of time, many groups reported numerous applications of these new macrocycles including sensing,<sup>14–17</sup> construction of rotaxanes,<sup>18–20</sup> supramolecular polymers,<sup>21–24</sup> switches,<sup>25–27</sup> or artificial channels.<sup>28</sup> Such a great interest indicates that new semirigid supramolecular scaffolds having cavities that may serve as binding pockets are still sought after.

Cyclic oligomers of phenols are commonly obtained by condensation between alkoxybenzenes or hydroxybenzenes with aldehydes. Calix[n]arenes and resorcin[4]arenes, featuring free OH groups, are readily prepared from the corresponding phenolic monomers by a condensation of the respective hydroxybenzenes with a large range of aldehydes using

Brønsted acid or Brønsted base catalysis. Other macrocycles, for example, cyclotricatecholones or pillar[5]arenes, cannot be obtained directly from phenolic precursors. Instead, they have to be obtained through their *O*-alkylated derivatives by Lewis acid catalyzed condensation of alkoxybenzenes with aldehydes (e.g.,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,<sup>29</sup>  $\text{SnCl}_4$ ,<sup>30</sup> or  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>31,32</sup>). Brønsted acids can also be successfully used as catalysts for the formation of cyclic products from alkoxybenzenes and aldehydes as shown by the work of Moravcová and co-workers,<sup>33</sup> Moore et al.,<sup>34</sup> as well as Weinelt and Schneider.<sup>35</sup> A strategy utilizing benzyl alcohols as surrogates of aldehyde functions has also been reported for synthesis of *O*-alkylated derivatives, for example, octamethoxyresorcin[4]arenes<sup>36</sup> or phloroglucinols,<sup>37</sup> using trifluoroacetic acid (TFA) as a catalyst. Recently, we have also found out that pillar[5]arenes can be synthesized by a Brønsted acid mediated direct reaction of alkoxybenzene and formaldehyde.<sup>38</sup> The important finding was that the reaction is reversible under Brønsted acid catalysis (TFA in that case). Therefore, thermodynamic stability of the products is of crucial importance for the reaction outcome. In the case of deca-*O*-alkylpillar[5]arenes, solvent molecules (dichloromethane or 1,2-dichloroethane but not  $\text{CHCl}_3$ ) effectively template the synthesis of pillar[5]arenes by a combination of hydrogen $\cdots\pi$

Received: January 14, 2015

Published: February 27, 2015

Supporting information for

---

# Hybrid [n]arenes through thermodynamically driven macrocyclization reactions

Tomasz Boinski, Artur Cieszkowski, Bartłomiej Rosa and Agnieszka Szumna\*

Figure S1: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 5.....	3
Figure S2: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 5.....	4
Figure S3: DEPT-135 spectrum of 5.....	5
Figure S4: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 6.....	6
Figure S5: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 6.....	7
Figure S6: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 7.....	8
Figure S7: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 7.....	9
Figure S8: DEPT-135 spectrum of 7.....	10
Figure S9: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC spectrum of 7.....	11
Figure S10: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC spectrum of 7.....	12
Figure S11: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 8 at 303K.....	13
Figure S12: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 8 at 233K.....	14
Figure S13: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 8.....	15
Figure S14: DEPT-135 spectrum of 8.....	16
Figure S15: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 9.....	17
Figure S 16 $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 9.....	18
Figure S17: DEPT-135 spectrum of 9.....	19
Figure S18: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 13.....	20
Figure S19: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 13.....	21
Figure S20: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC NMR spectrum of 13.....	22
Figure S21: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC NMR spectrum of 13.....	23
Figure S22: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 14 at 303K.....	24
Figure S23: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 14 at 223K.....	25
Figure S24: $^1\text{H}$ NMR spectra of 14 at different temperatures.....	26
Figure S25: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 14 at 303K.....	27
Figure S26: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 14 at 233K.....	28
Figure S27: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 15.....	29
Figure S28: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>15</b> .....	30
Figure S29: DEPT-135 spectrum of 15.....	31
Figure S30: ESI MS of 5.....	32

Figure S 31: ESI MS of 6.....	33
Figure S32: ESI MS of 7.....	34
Figure S33: ESI MS of 8.....	35
Figure S34: ESI MS of 9.....	36
Figure S35: ESI MS of 13.....	37
Figure S36: Scrambling experiment.....	38
Figure S37: ESI MS of 14.....	39
Figure S38: Titration of 5 with 16.....	40
Figure S39: Titration of 5 with 17.....	41
Figure S40: Titration of 5 with 18.....	42
Figure S41: Titration of 6 with 16.....	43
Figure S42: Titration of 6 with 17.....	44
Figure S43: Titration of 6 with 18.....	45
Figure S44: Titration of 7 with 16.....	46
Figure S45: Titration of 7 with 17.....	47
Figure S46: Titration of 7 with 18.....	48
Figure S47: Titration of 8 with 16.....	49
Figure S48: Titration of 8 with 17.....	50
Figure S49: Titration of 9 with 16.....	51
Figure S50: Titration of 9 with 17.....	52
Figure S51: Complexation of 19 by 13 (HyperChem model, molecular mechanics MM+).....	53
Figure S51: X-ray structure of 5. Thermal ellipsoids are plotted at non-hydrogen atoms at 50% probability level.....	54
Figure S51: X-ray structure of 6. Thermal ellipsoids are plotted at non-hydrogen atoms at 50% probability level.....	55
Figure S51: X-ray structure of 7. Thermal ellipsoids are plotted at non-hydrogen atoms at 50% probability level.....	56
Figure S51: X-ray structure of 8. Thermal ellipsoids are plotted at non-hydrogen atoms at 50% probability level.....	57
Figure S51: X-ray structure of 9. Thermal ellipsoids are plotted at non-hydrogen atoms at 50% probability level.....	58
Figure S51: X-ray structure of 13. Thermal ellipsoids are plotted at non-hydrogen atoms at 50% probability level.....	59

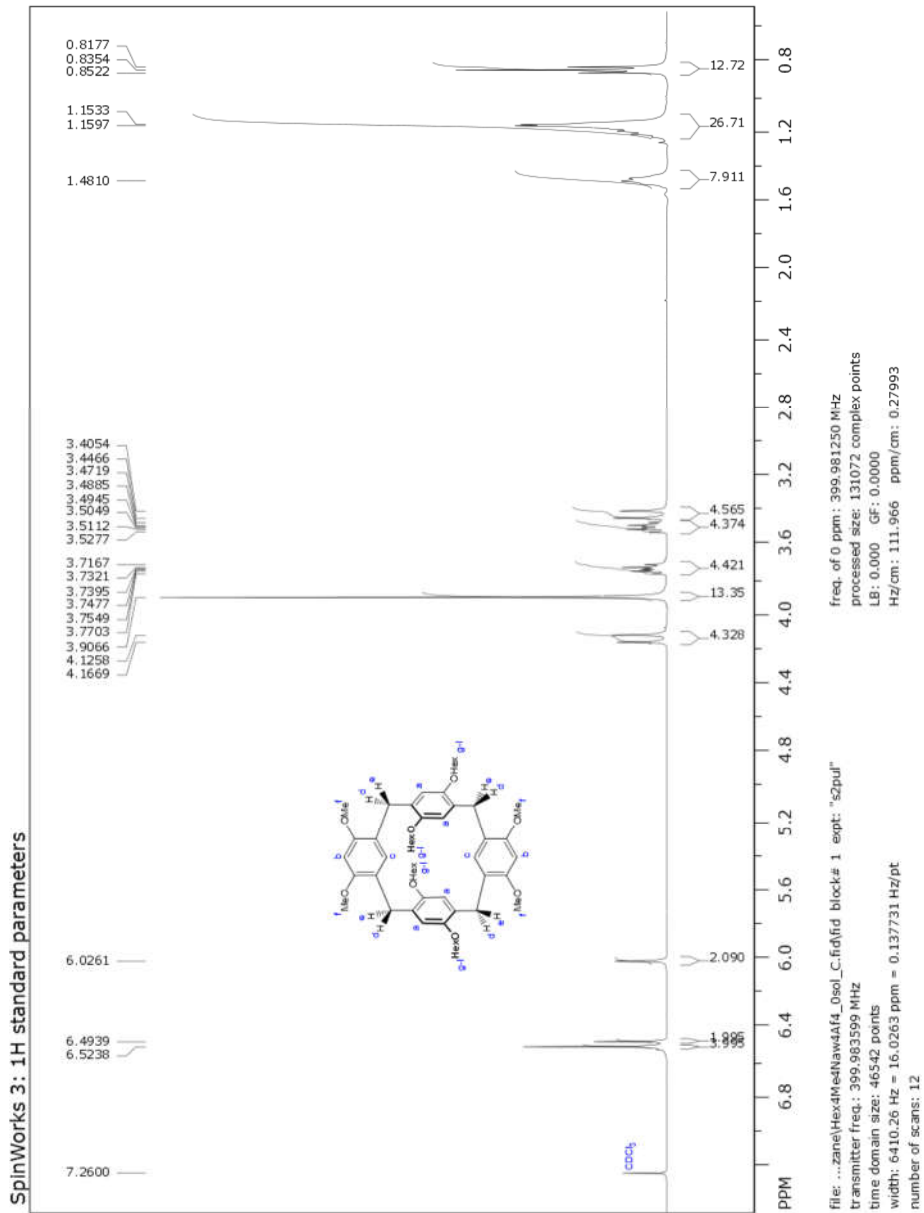


Figure S1:  $^1H$  NMR spectrum of 5



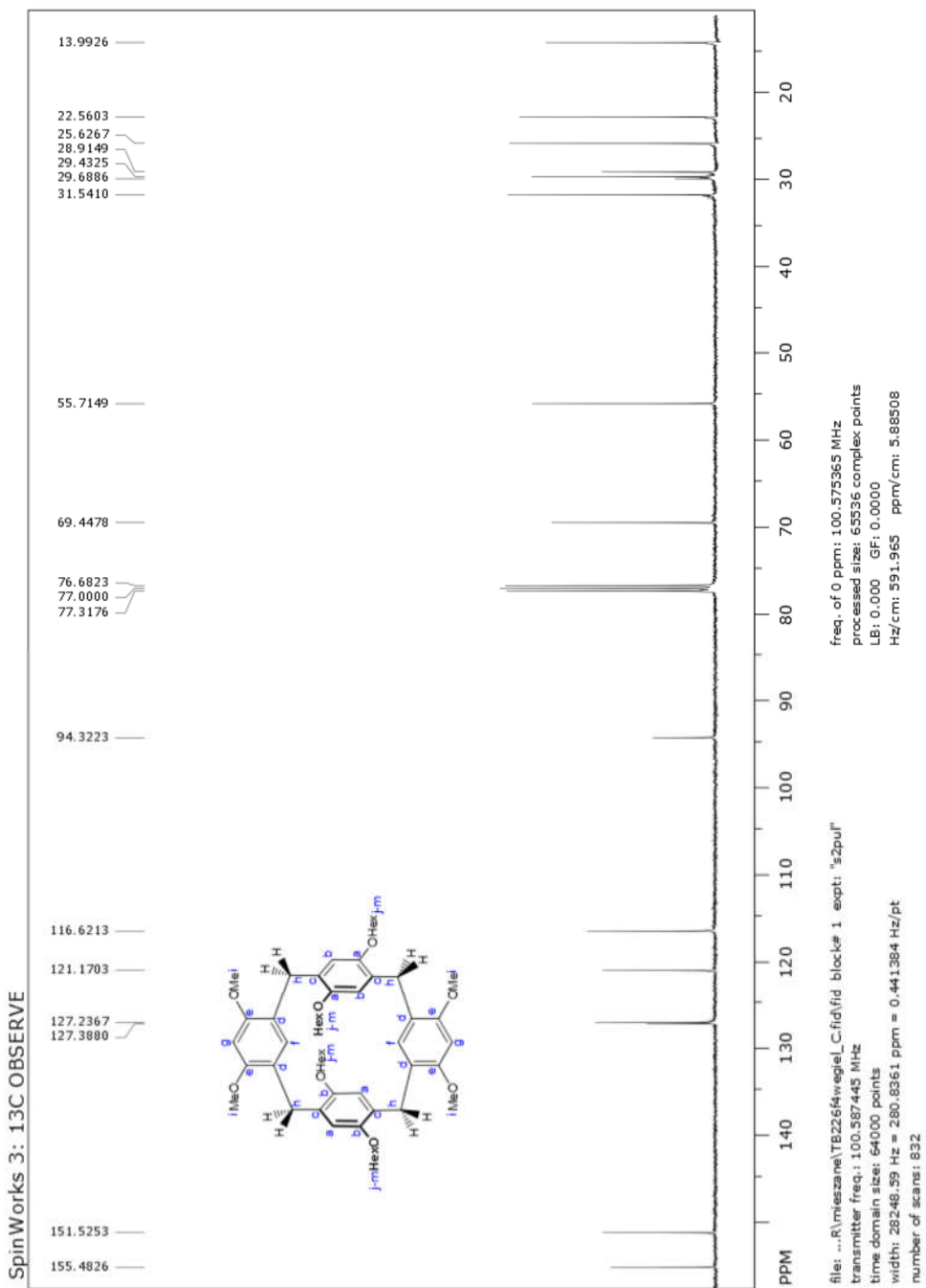


Figure S2:  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 5

Spin Works 3: 13C OBSERVE

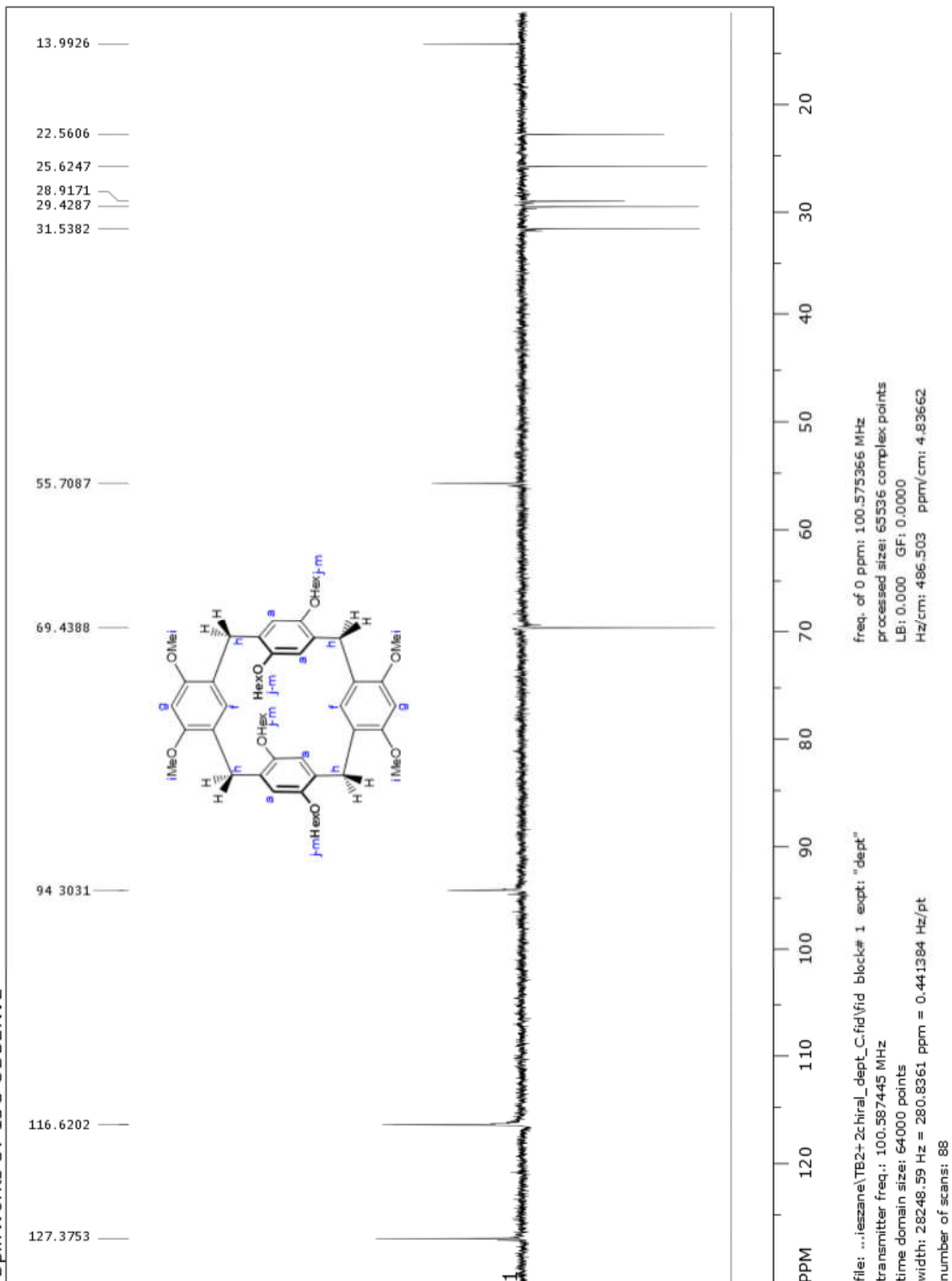


Figure S3: DEPT-135 spectrum of 5

SpinWorks 3: 1H standard parameters

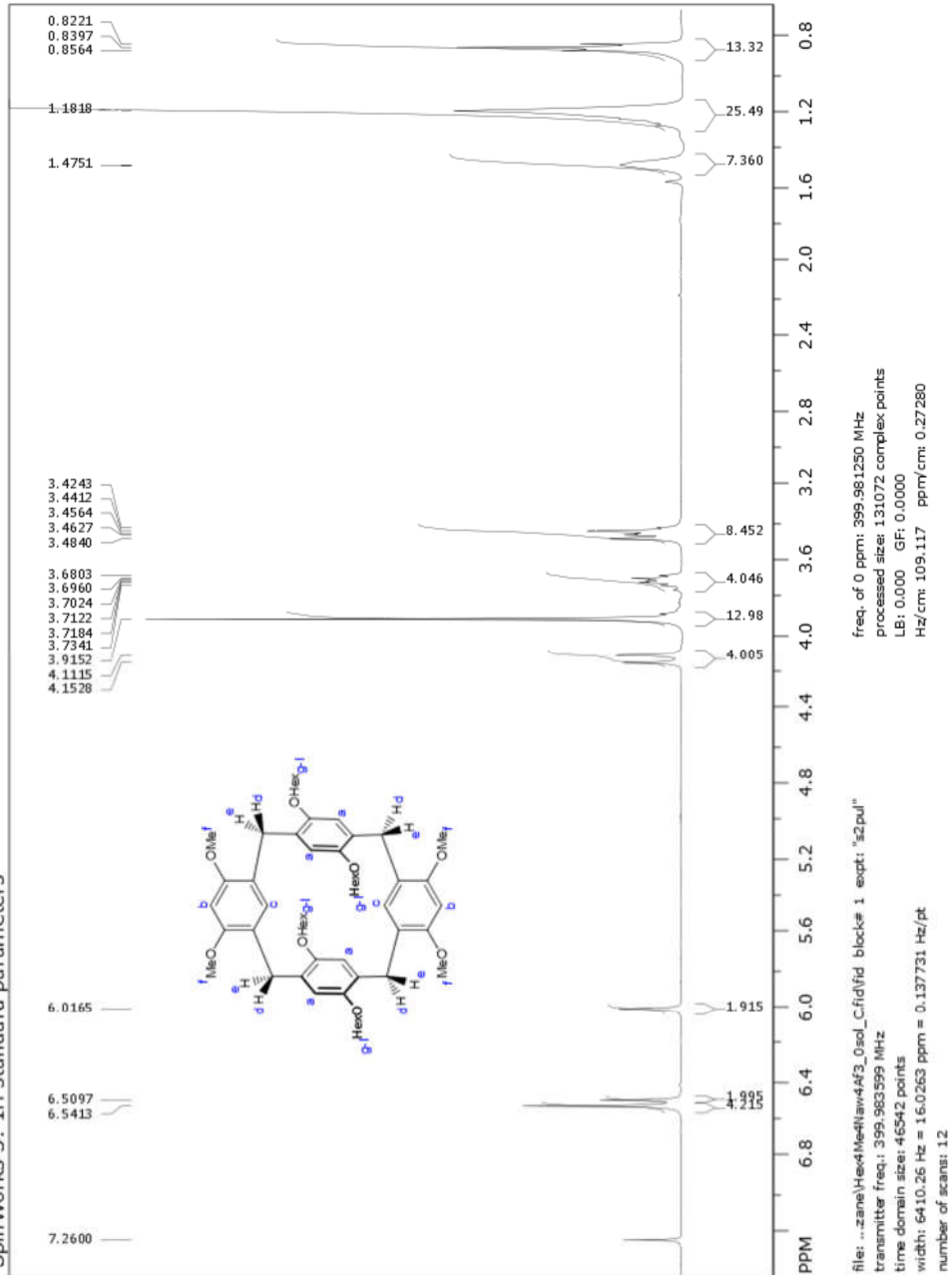


Figure S4: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 6

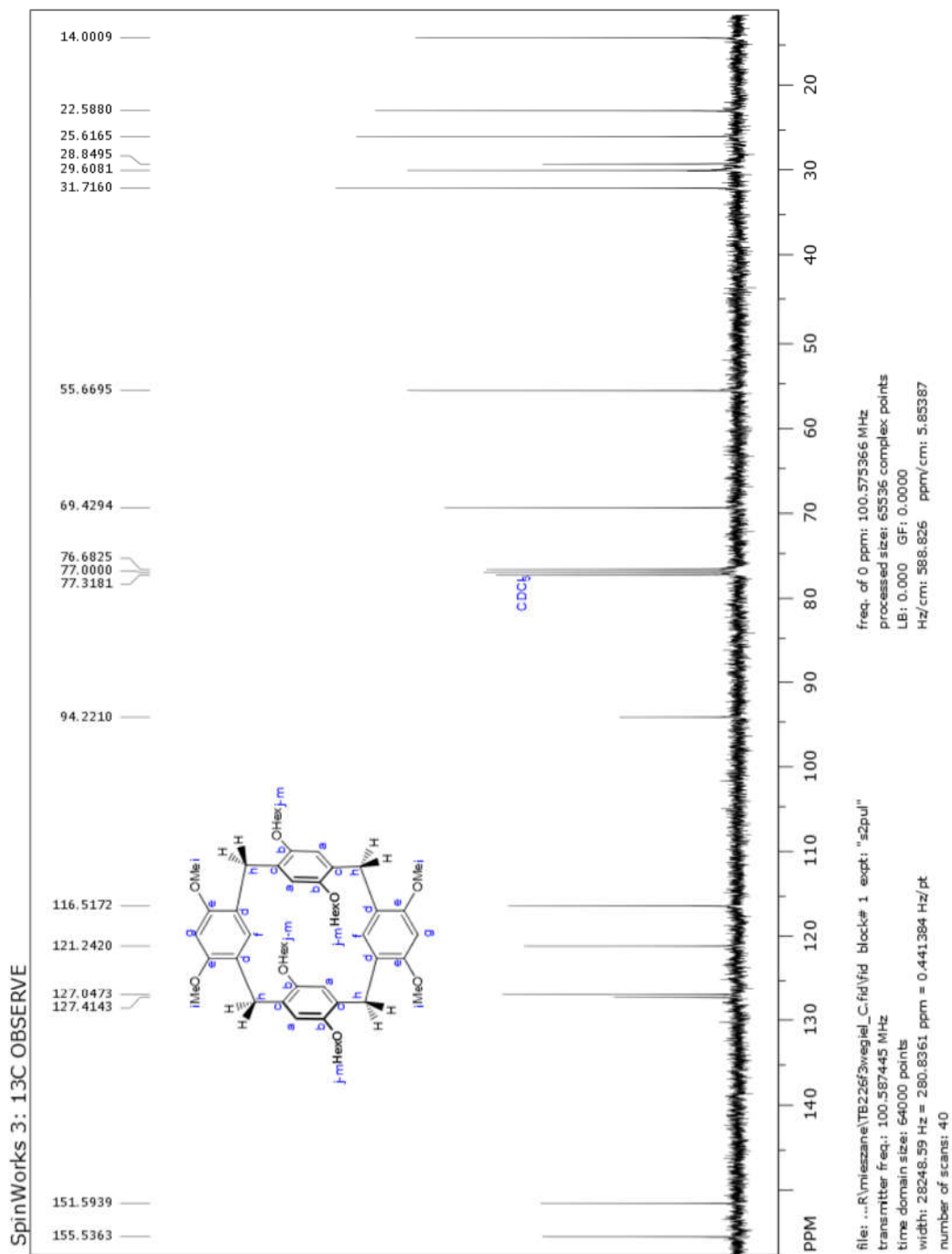


Figure S5: <sup>13</sup>C NMR spectrum of 6

SpinWorks 3: Makrocykl tomek

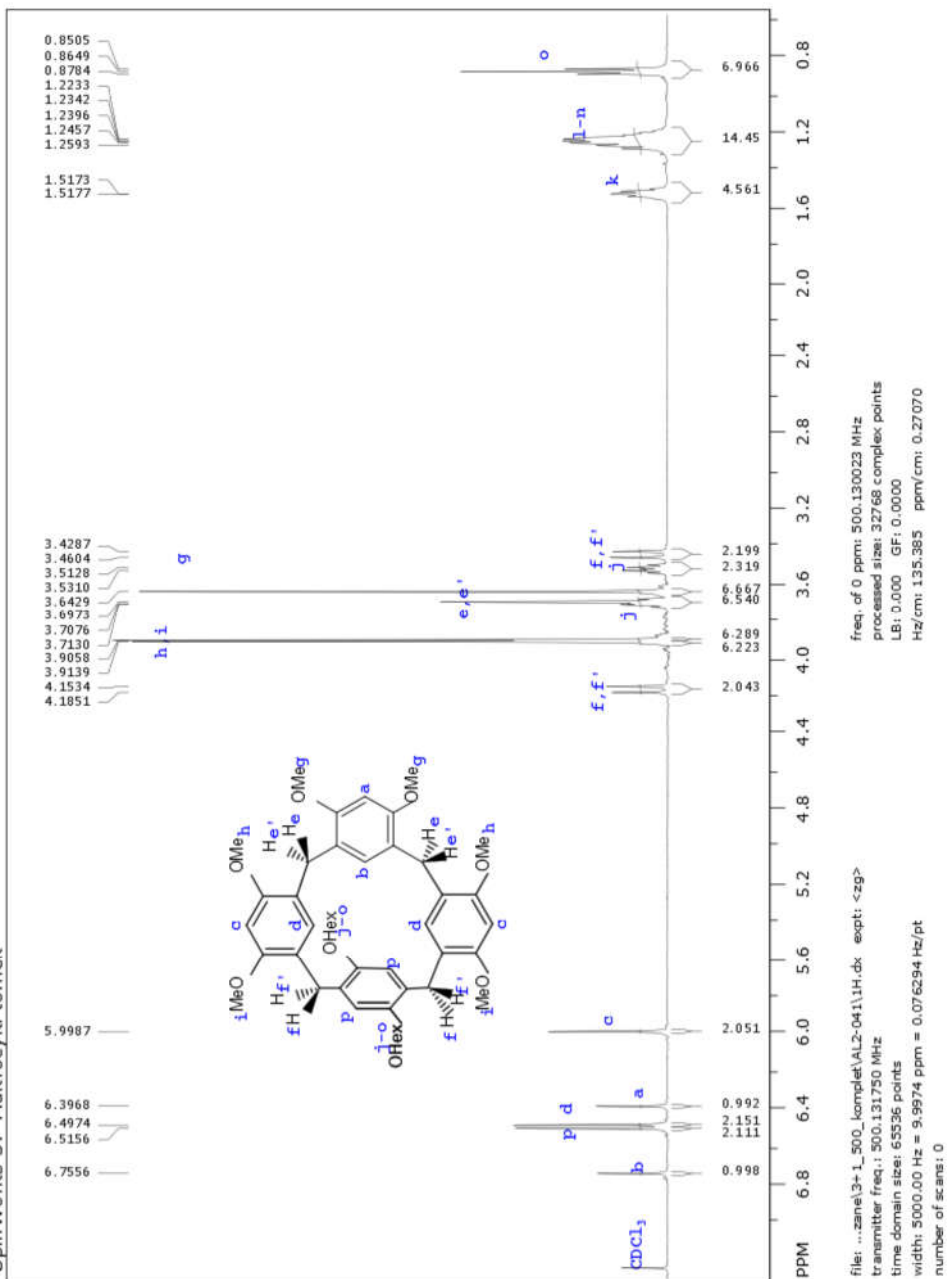


Figure S6: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 7

SpinWorks 3: Makrocykl tomek;13C (CDCl3);24.07.2013 r.

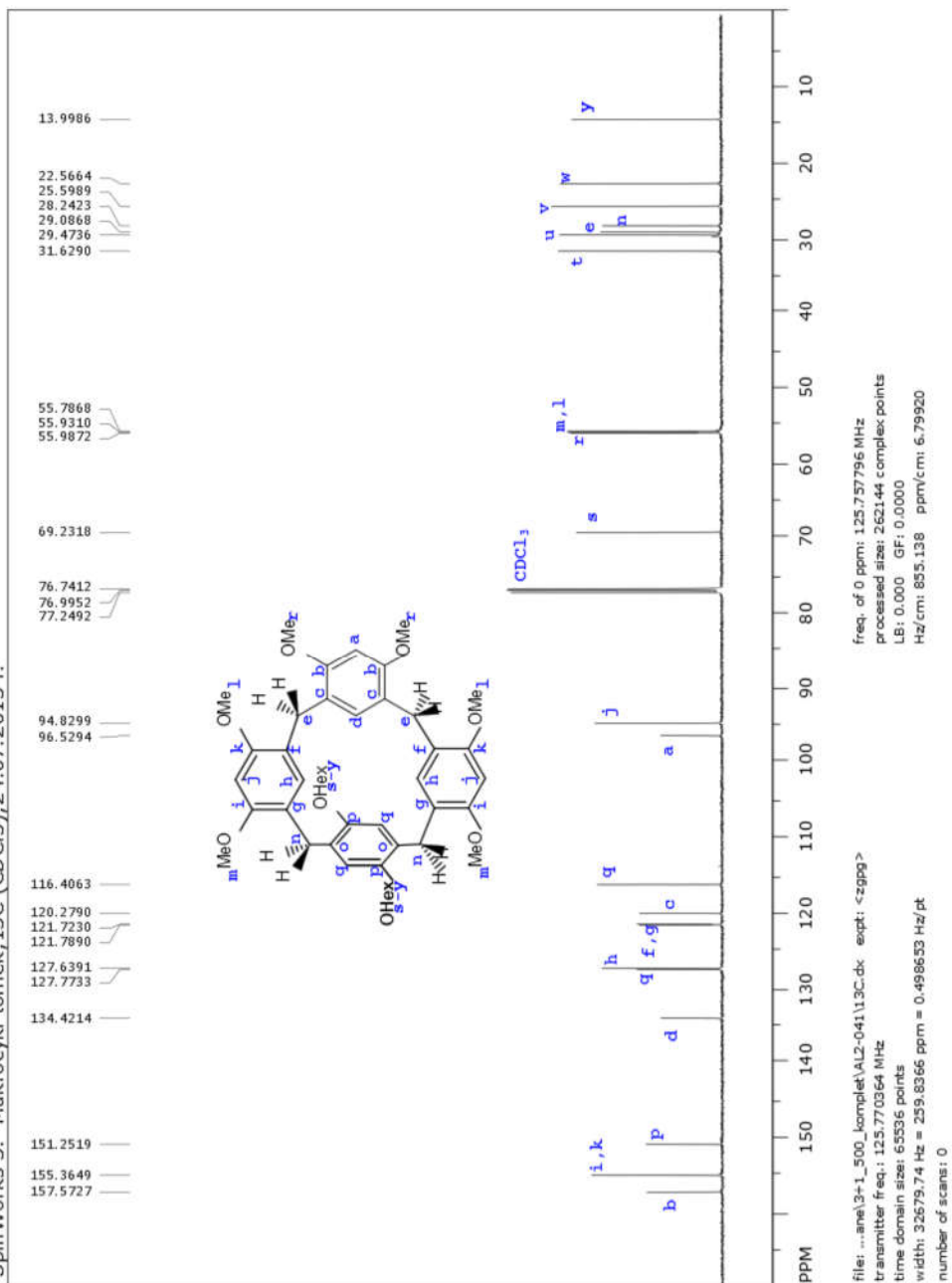


Figure S7: <sup>13</sup>C NMR spectrum of 7

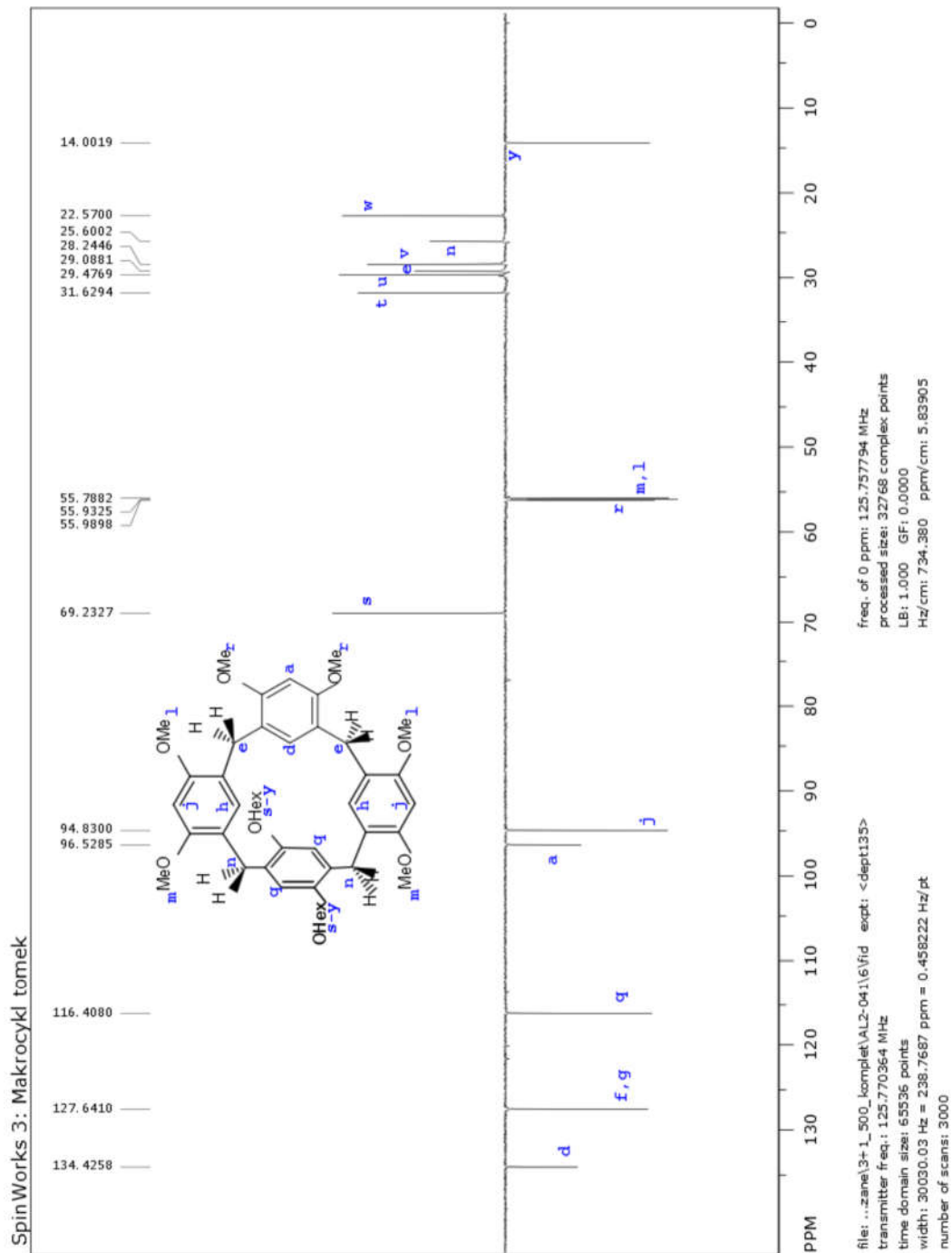


Figure S8: DEPT-135 spectrum of 7

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

AL2-041.003.eep

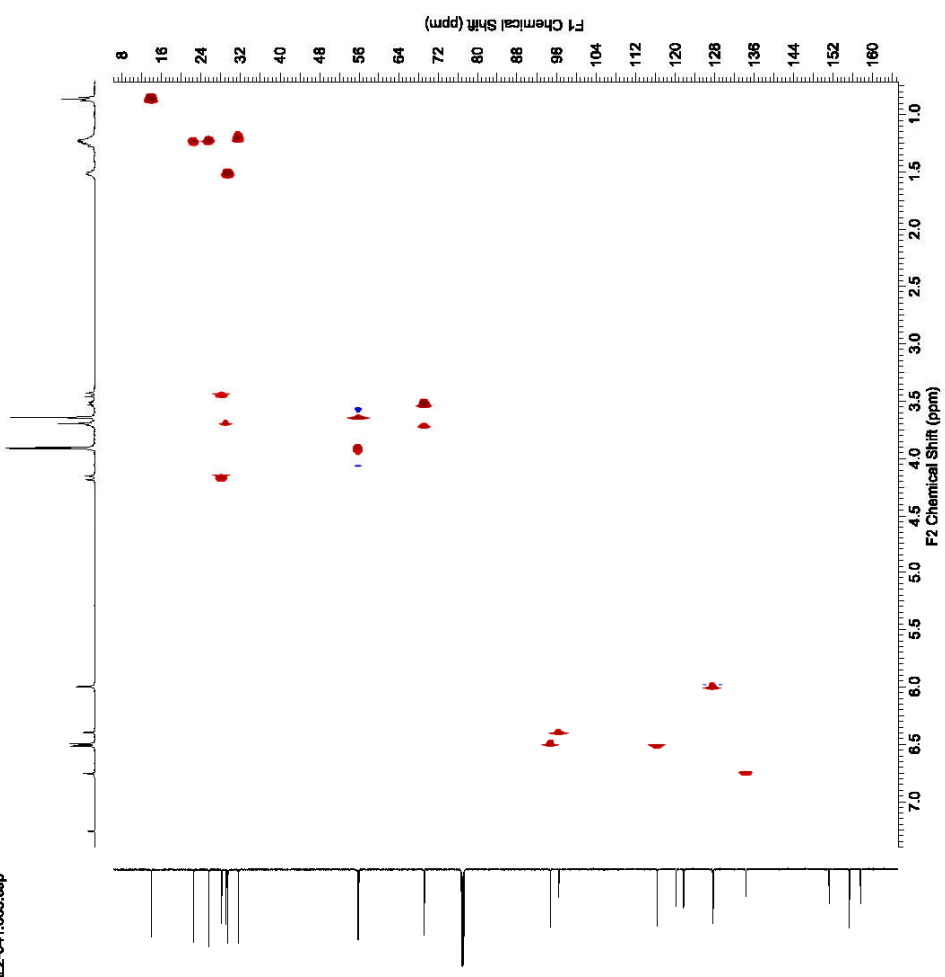
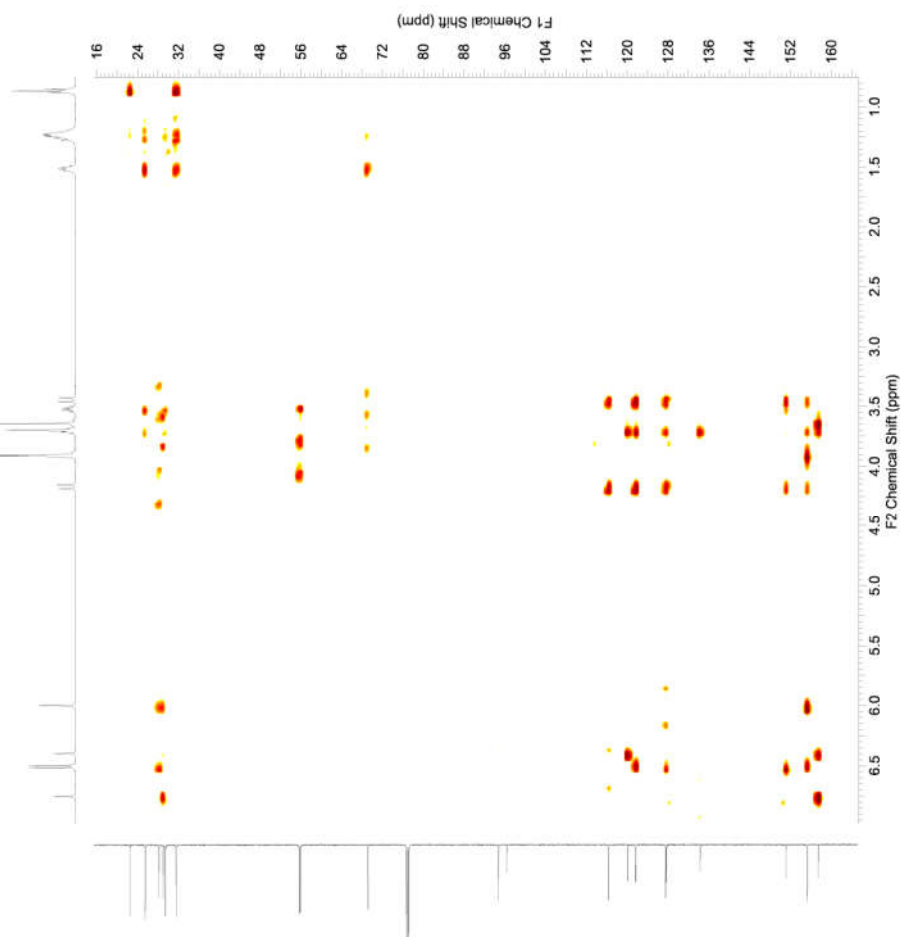


Figure S9:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC spectrum of 7



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

AL2-041.004.esp



**Figure S10:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC spectrum of 7

SpinWorks 3: 1H standard parameters

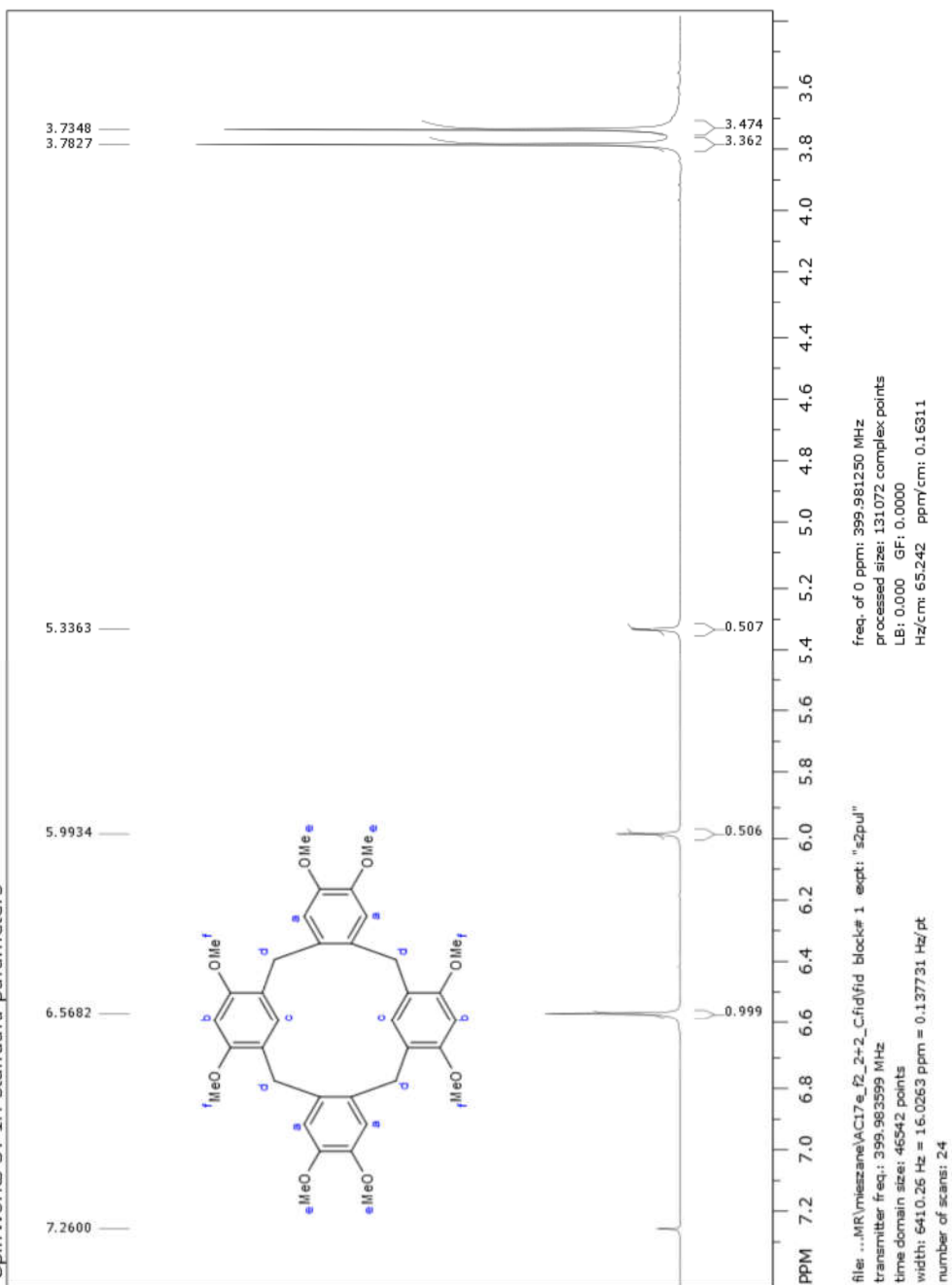


Figure S11: <sup>1</sup>H NMR spectrum of **8** at 303K

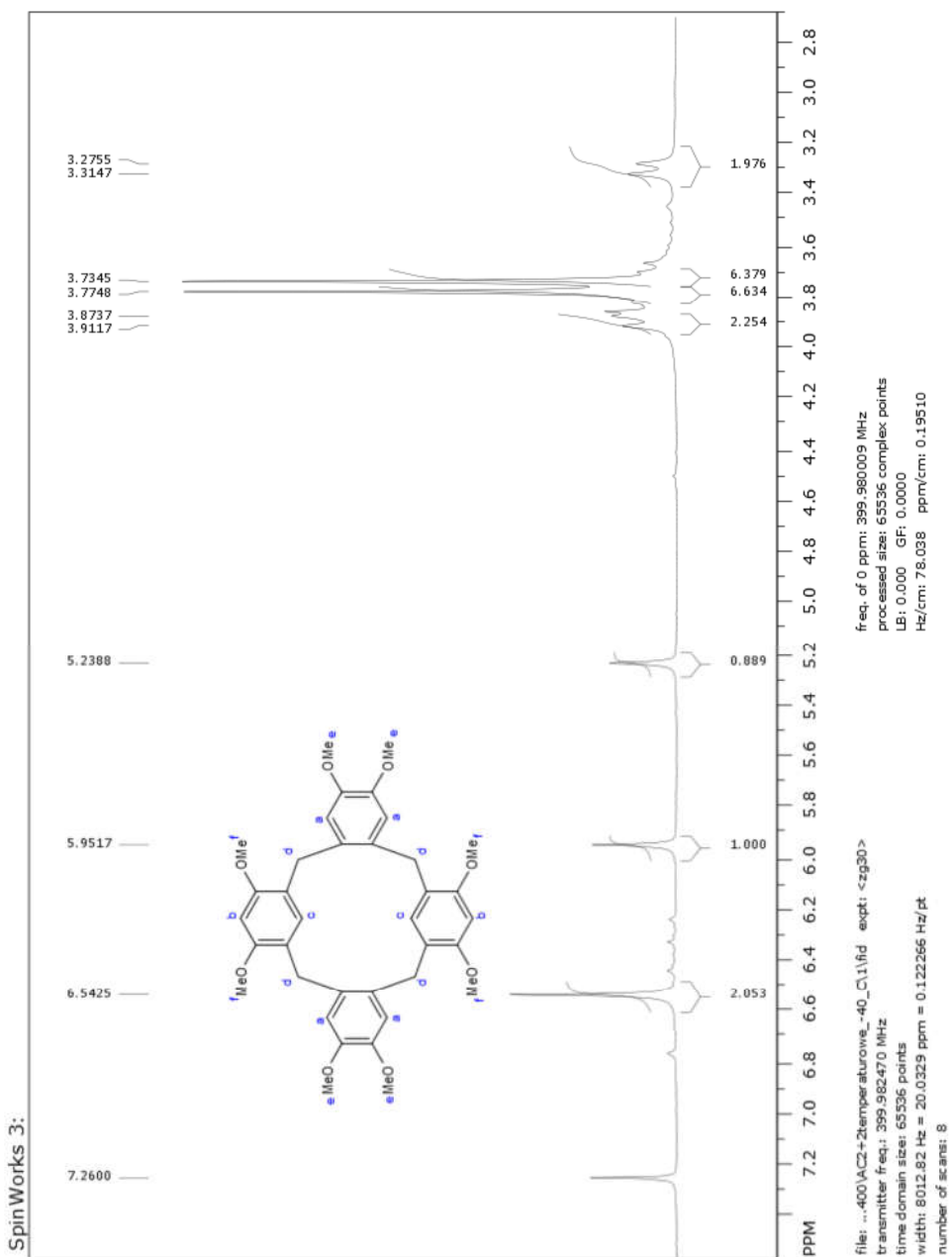


Figure S12: <sup>1</sup>H NMR spectrum of **8** at 233K

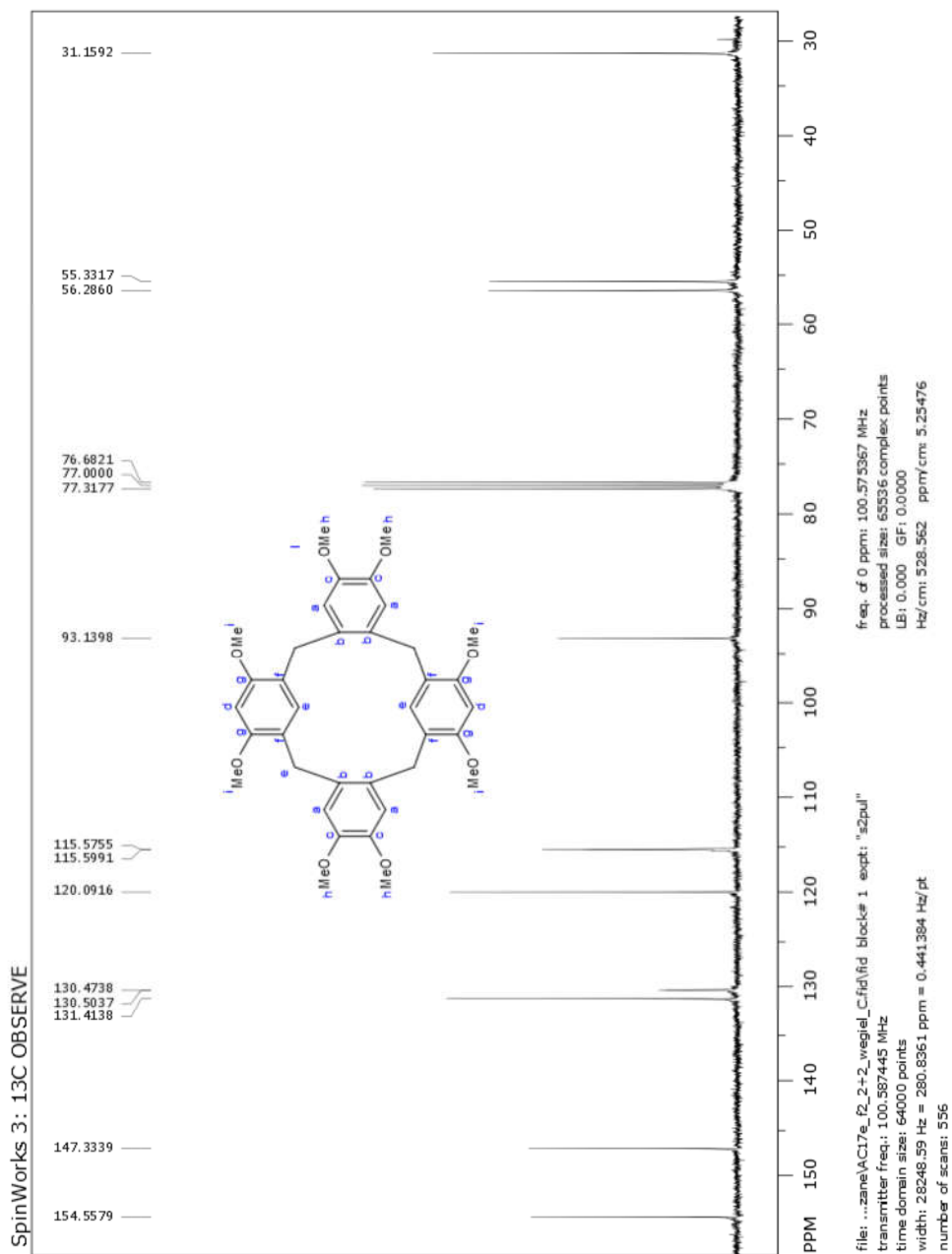
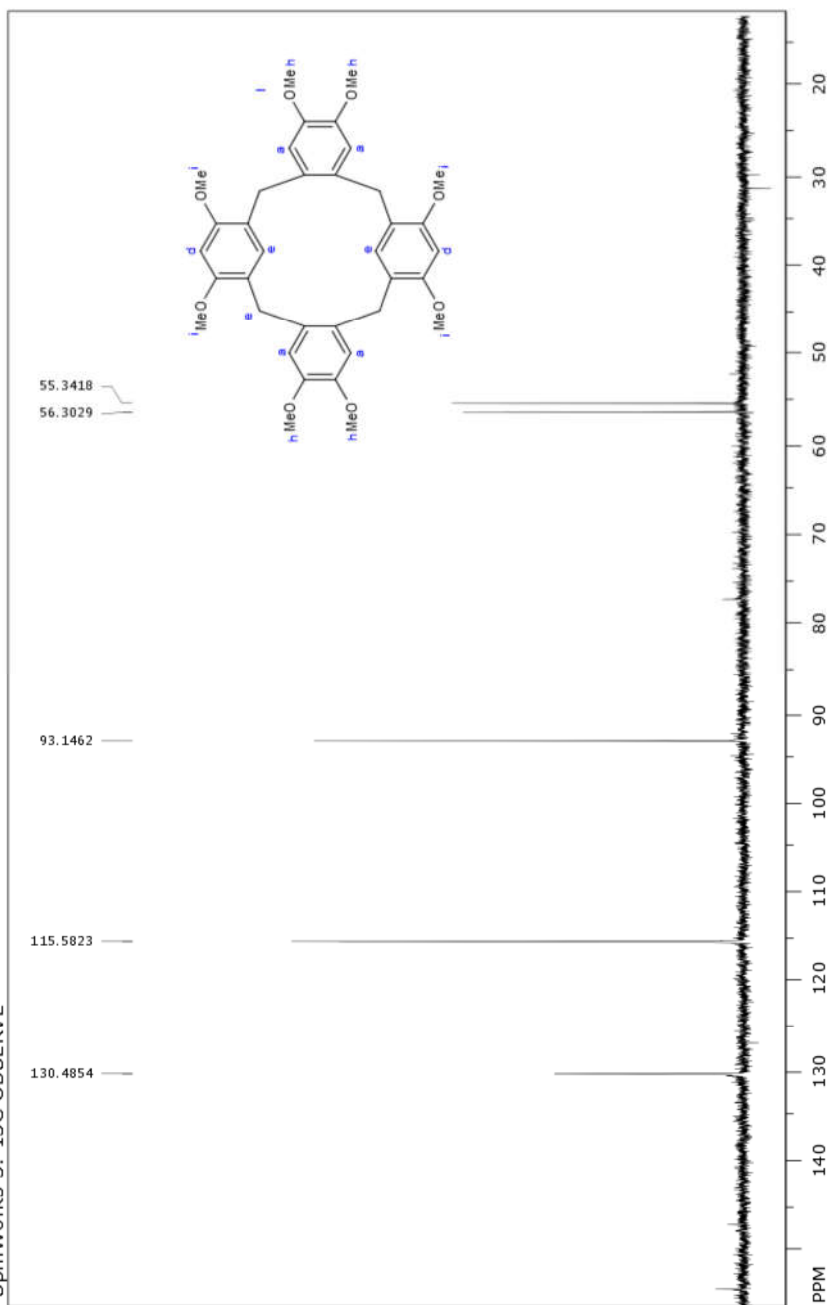


Figure S13: <sup>13</sup>C NMR spectrum of 8

SpinWorks 3: 13C OBSERVE



file: ...eszzama\AC17e\_f2\_2+2\_dept\_C.fid\fid\_block# 1 exp: "dept"  
transmitter freq.: 100.587445 MHz  
time domain size: 64000 points  
width: 28248.59 Hz = 280.8361 ppm = 0.441384 Hz/pt  
number of scans: 1024  
freq. of 0 ppm: 100.575366 MHz  
processed size: 65536 complex points  
LB: 0.000 GF: 0.0000  
Hz/cm: 381.293 ppm/cm: 5.77898

Figure S14: DEPT-135 spectrum of 8

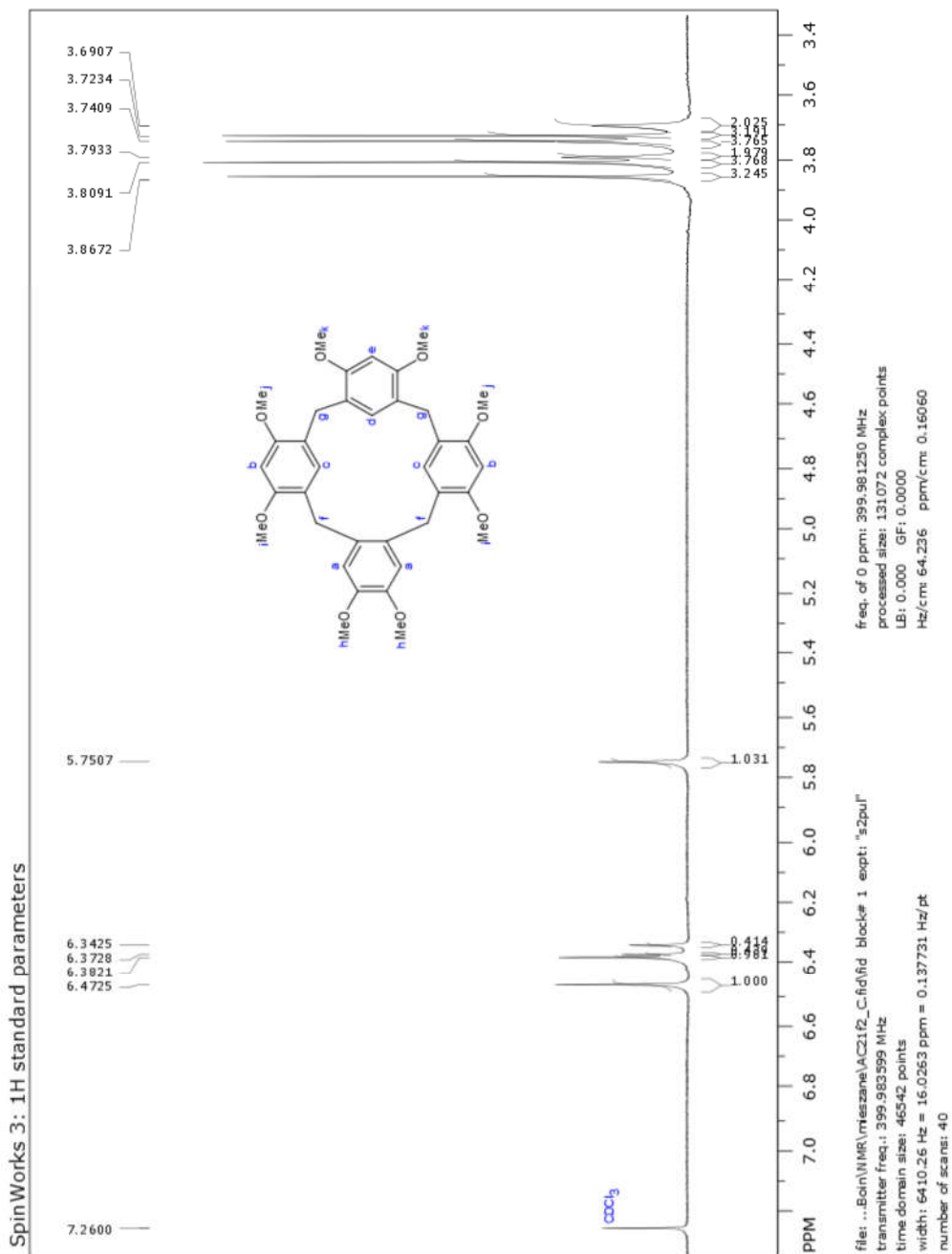


Figure S15: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 9

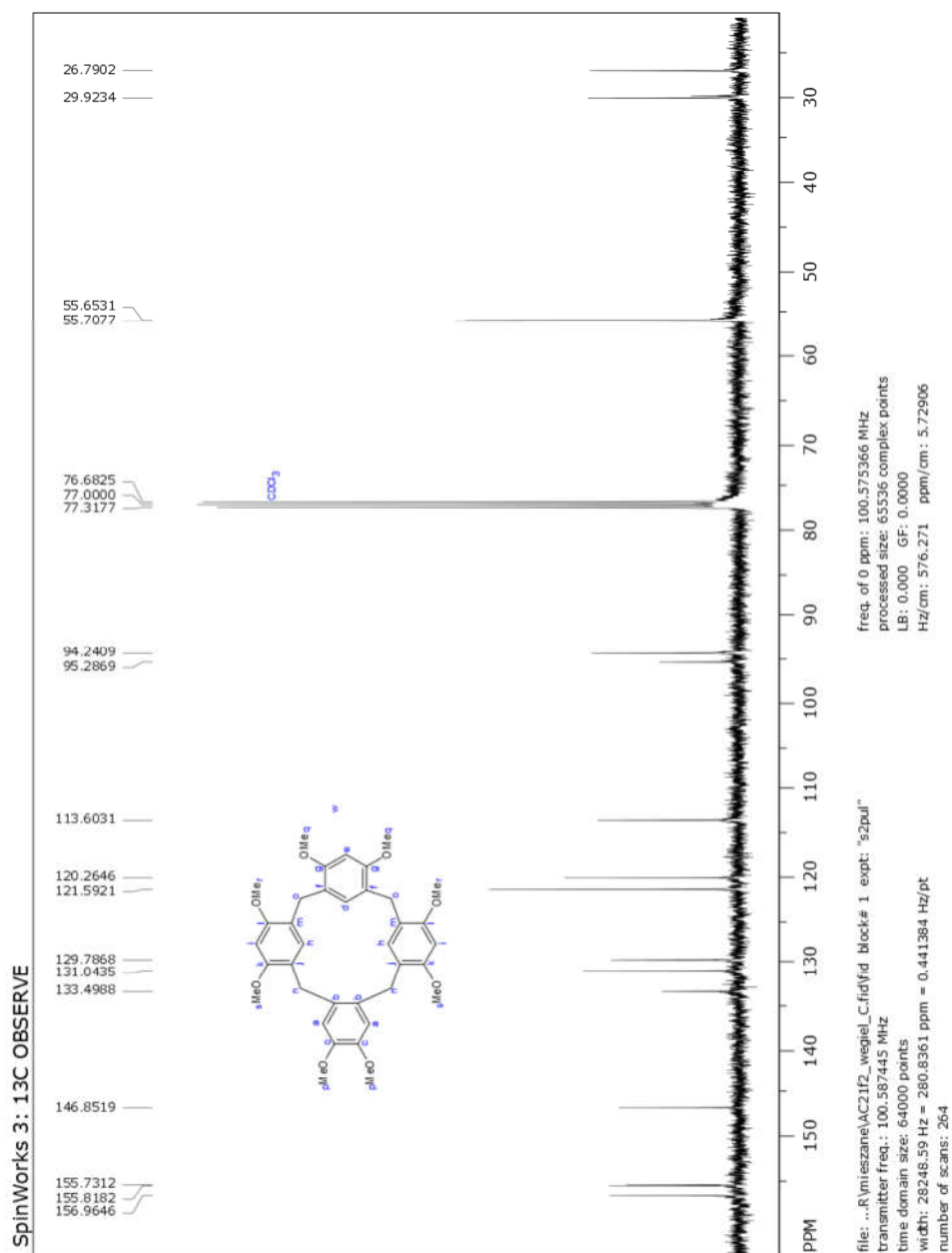


Figure S 16 <sup>13</sup>C NMR spectrum of 9

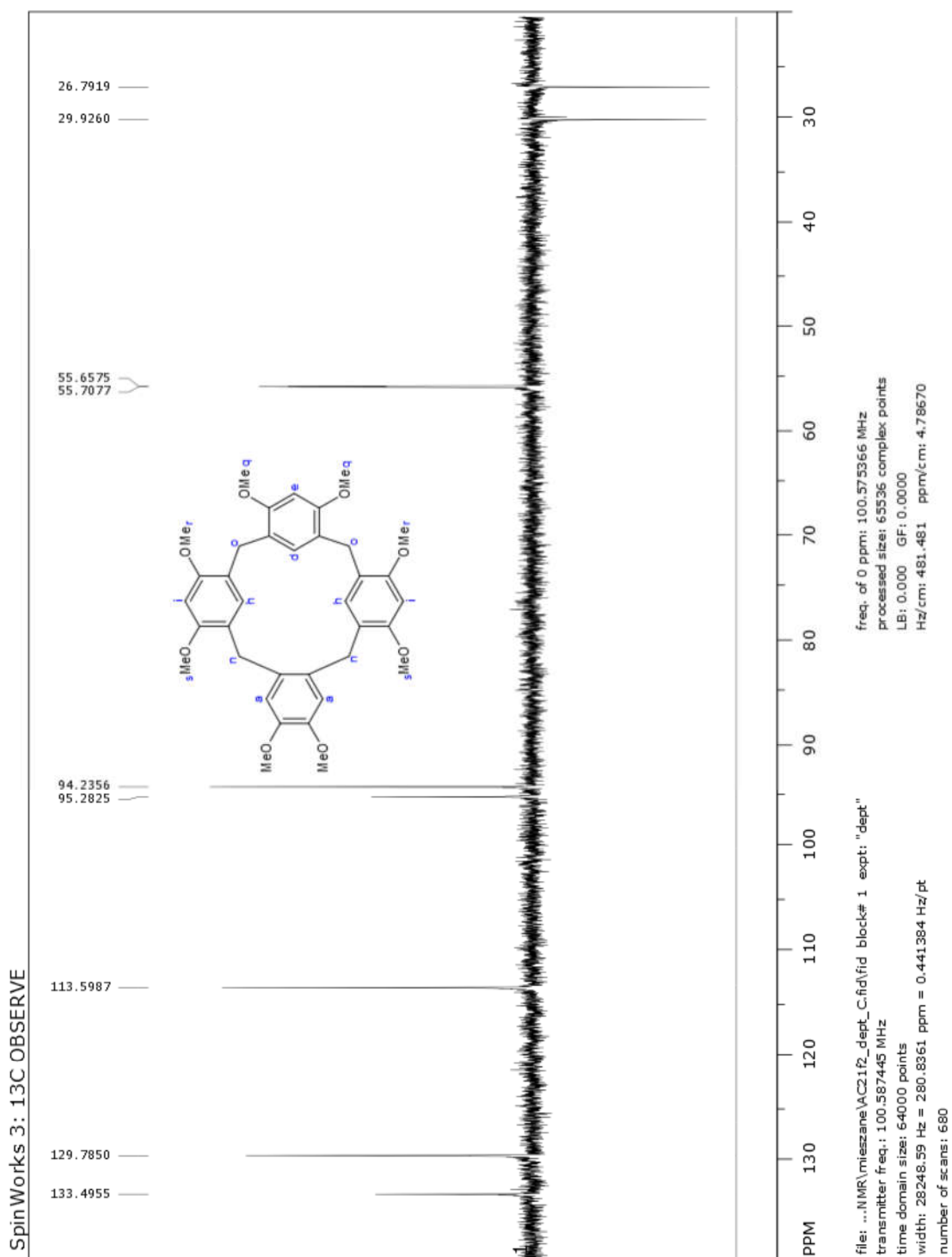


Figure S17: DEPT-135 spectrum of 9



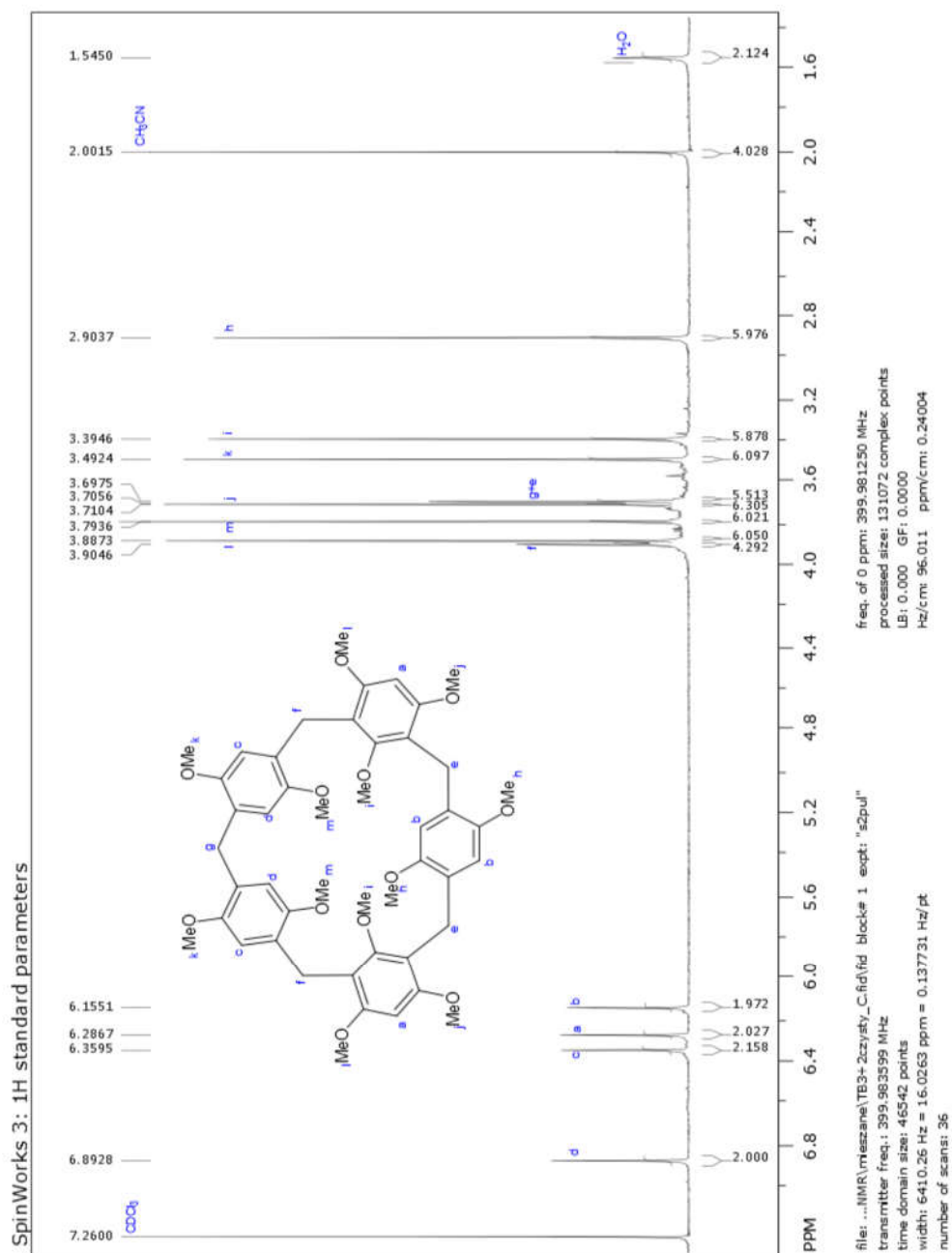


Figure S18: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 13

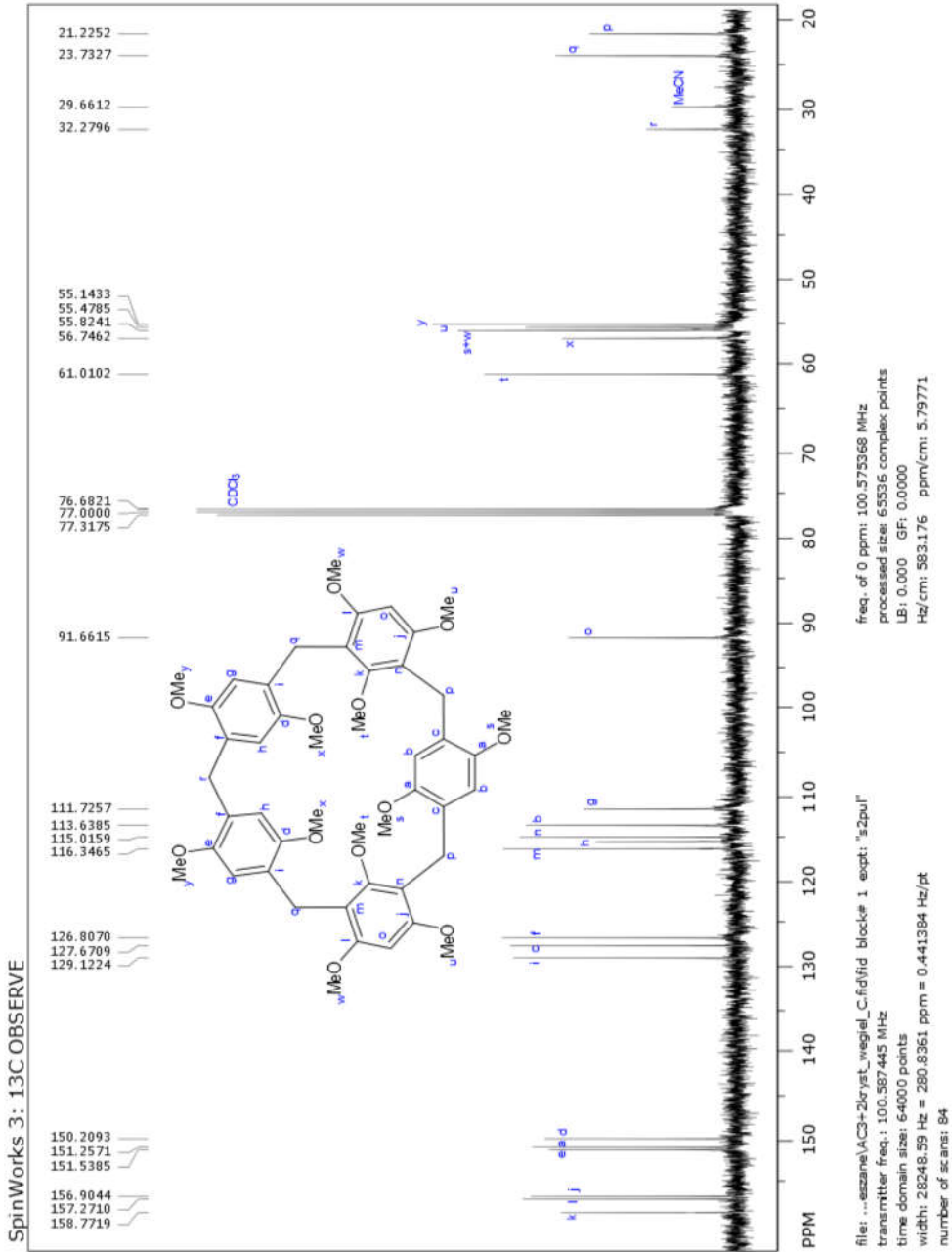


Figure S19: <sup>13</sup>C NMR spectrum of 13

3+2hsqc.004.esp

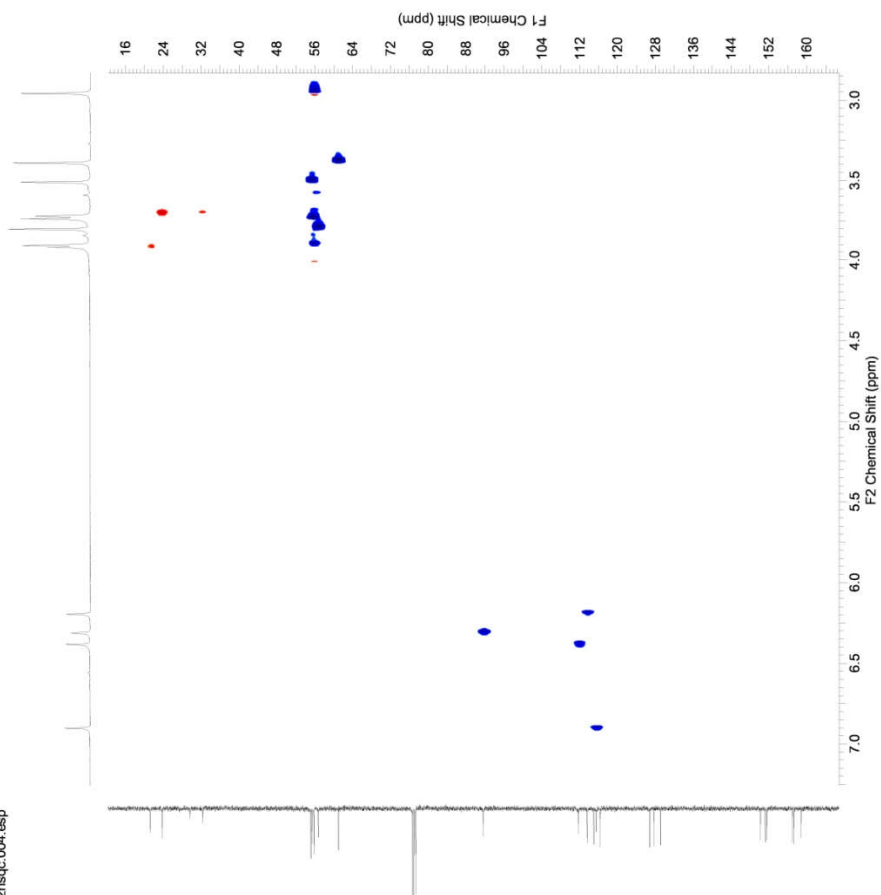


Figure S20:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC NMR spectrum of **13**

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

3-2koreleqj.005.eep

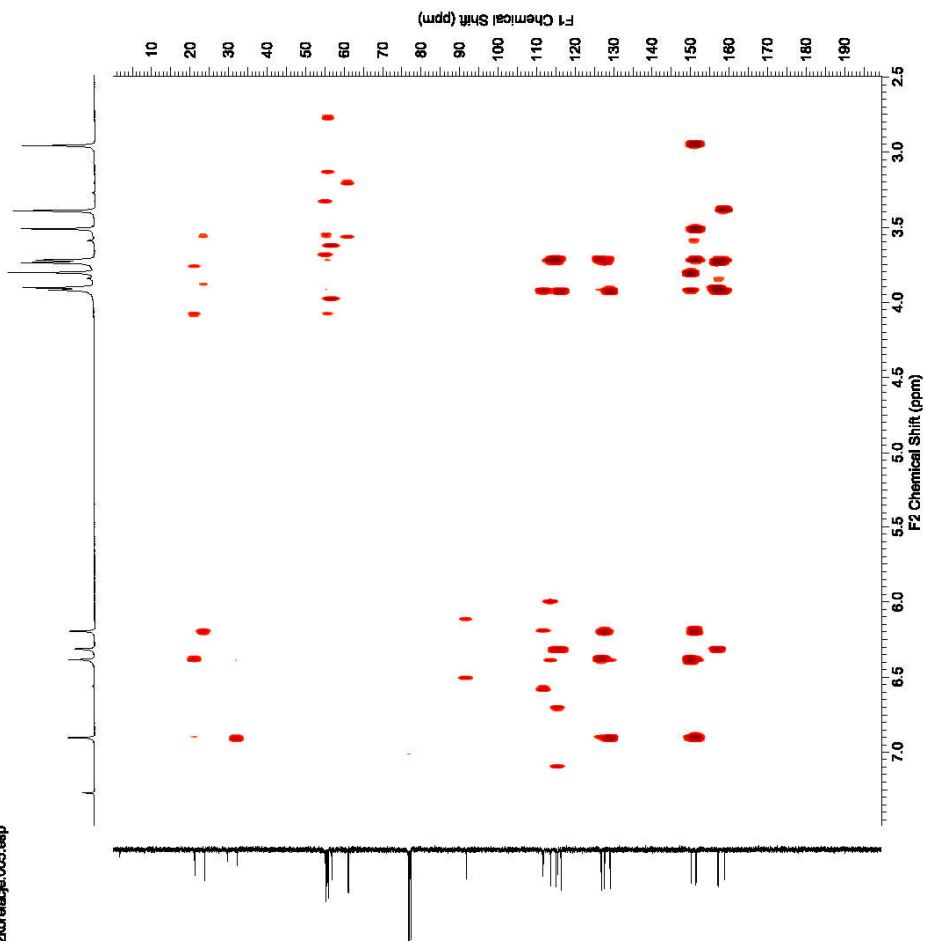


Figure S21: <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC NMR spectrum of 13

SpinWorks 3:

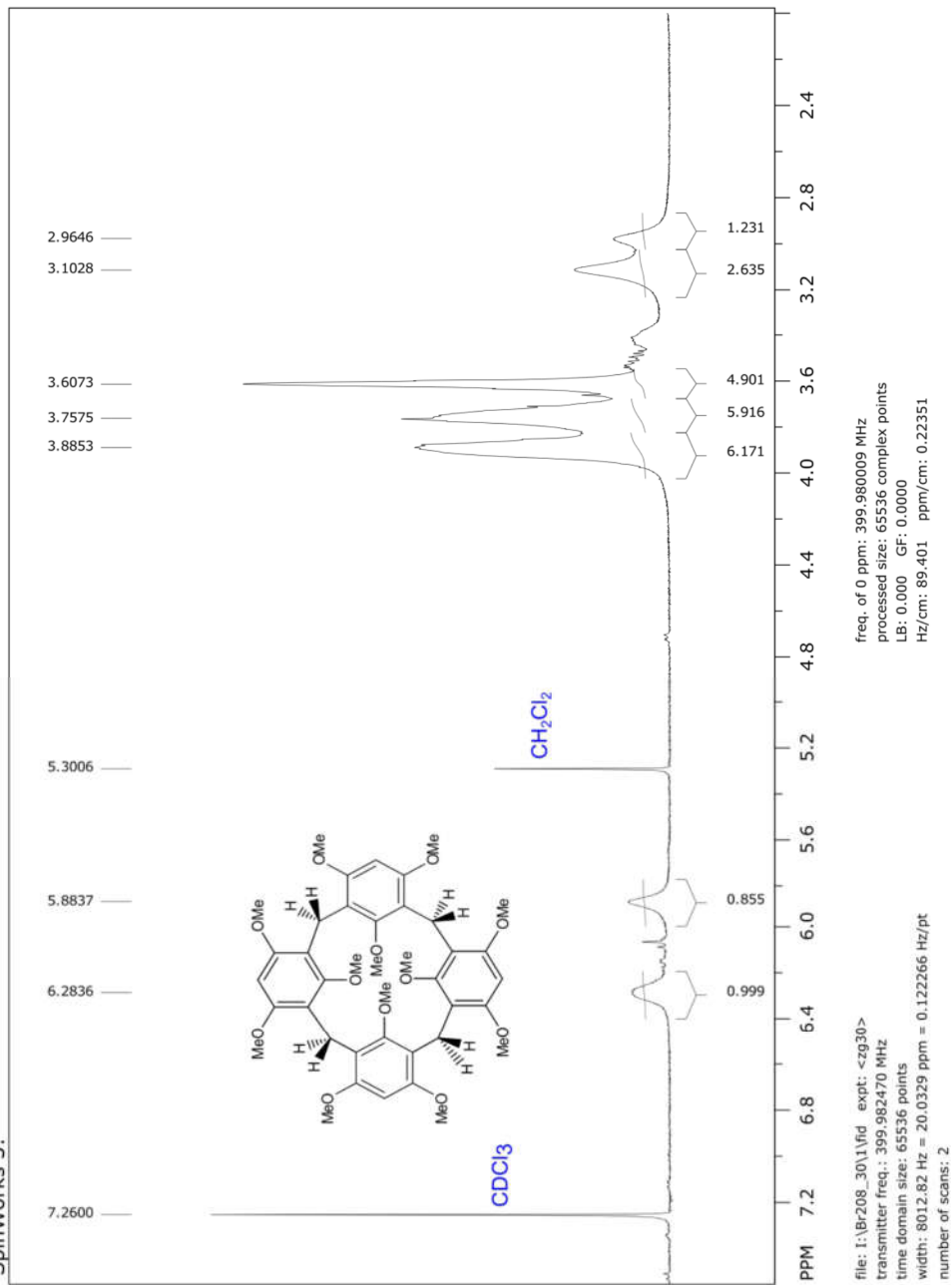


Figure S22: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 14 at 303K

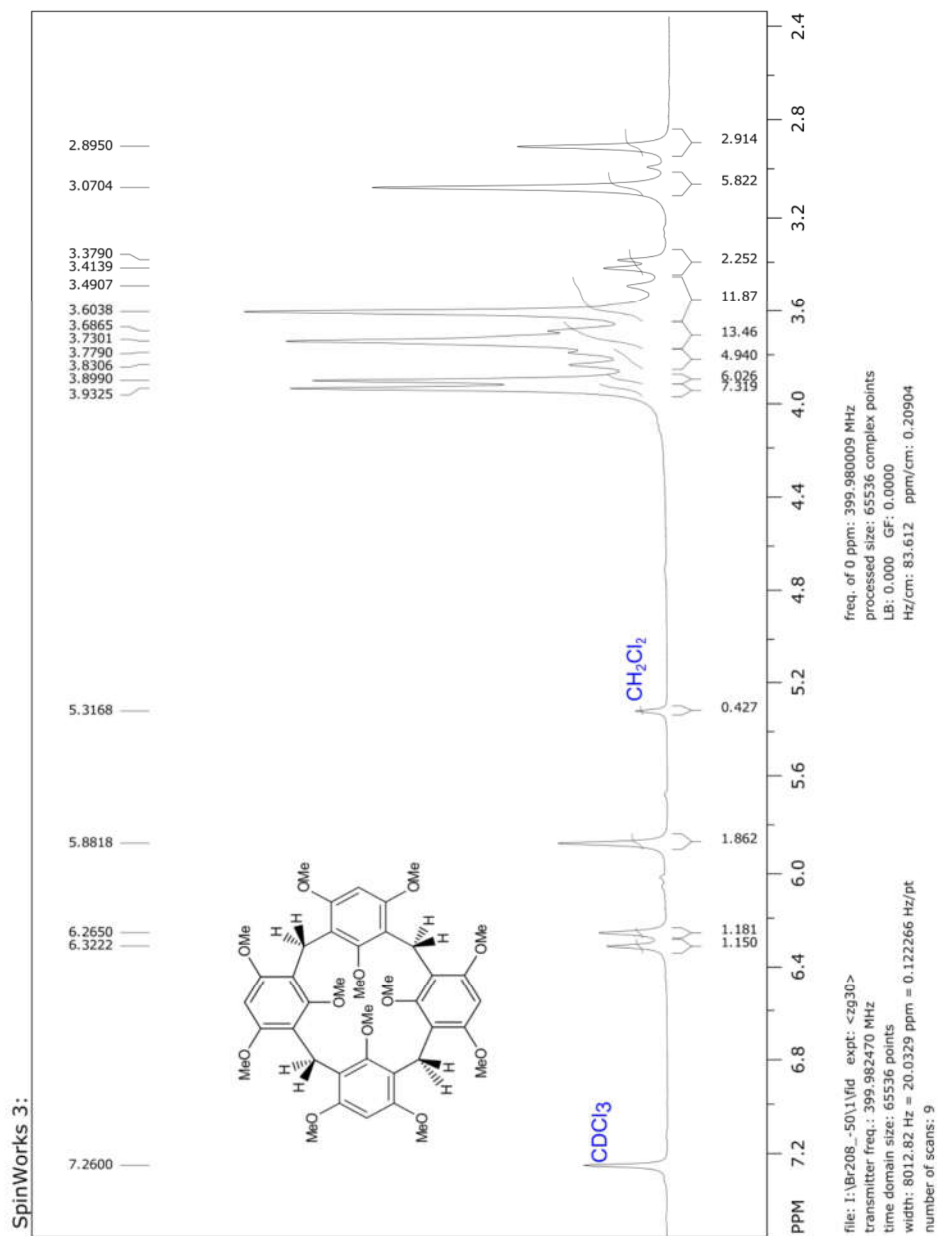
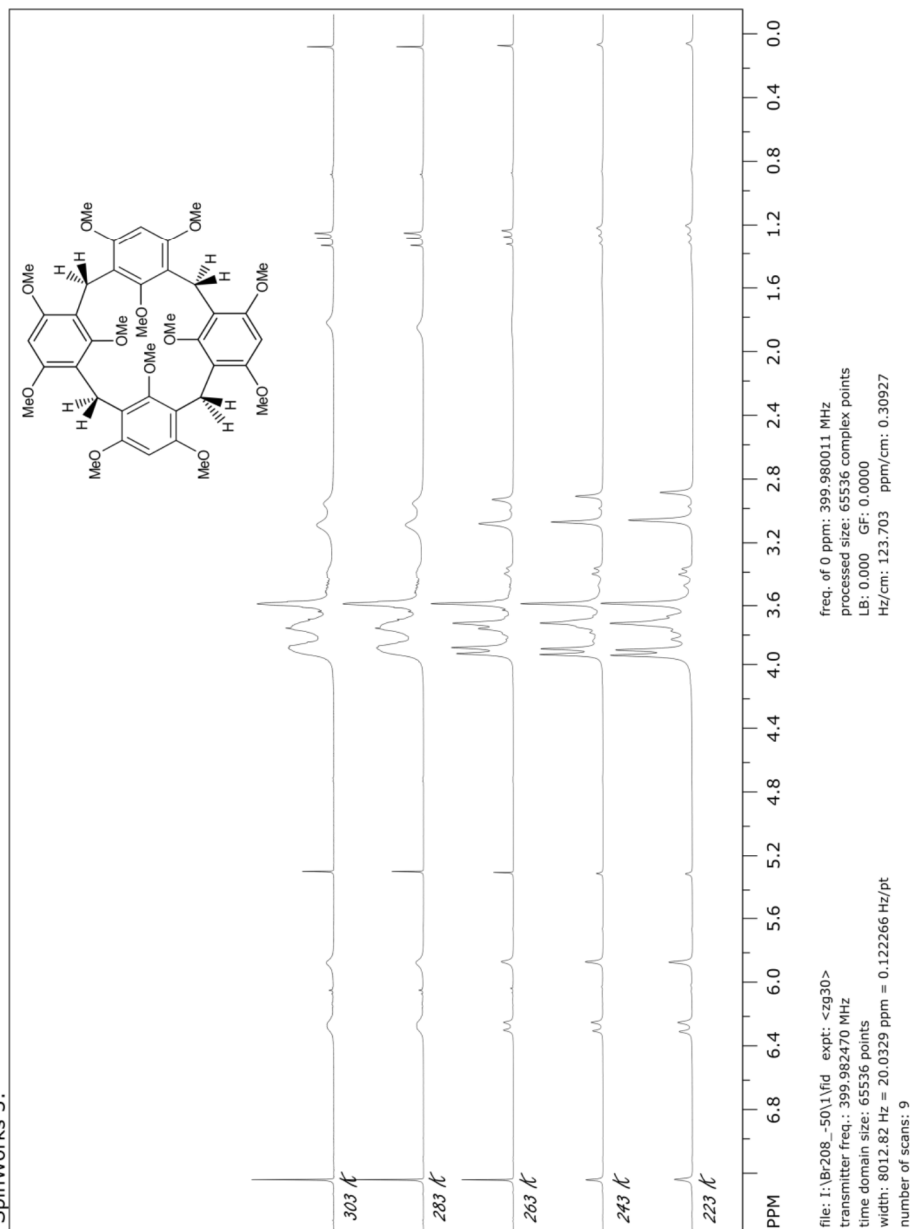


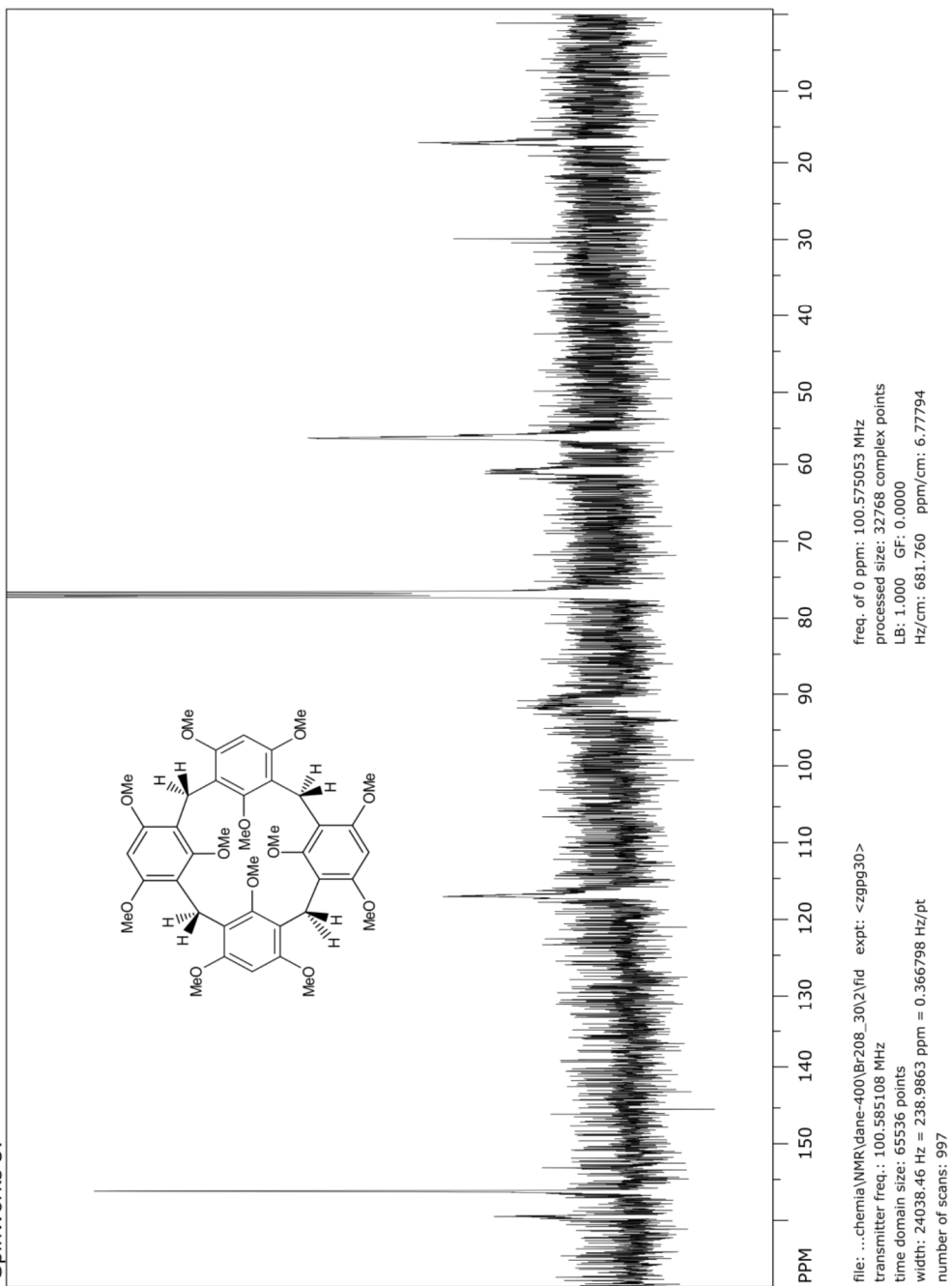
Figure S23: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 14 at 223K

SpinWorks 3:



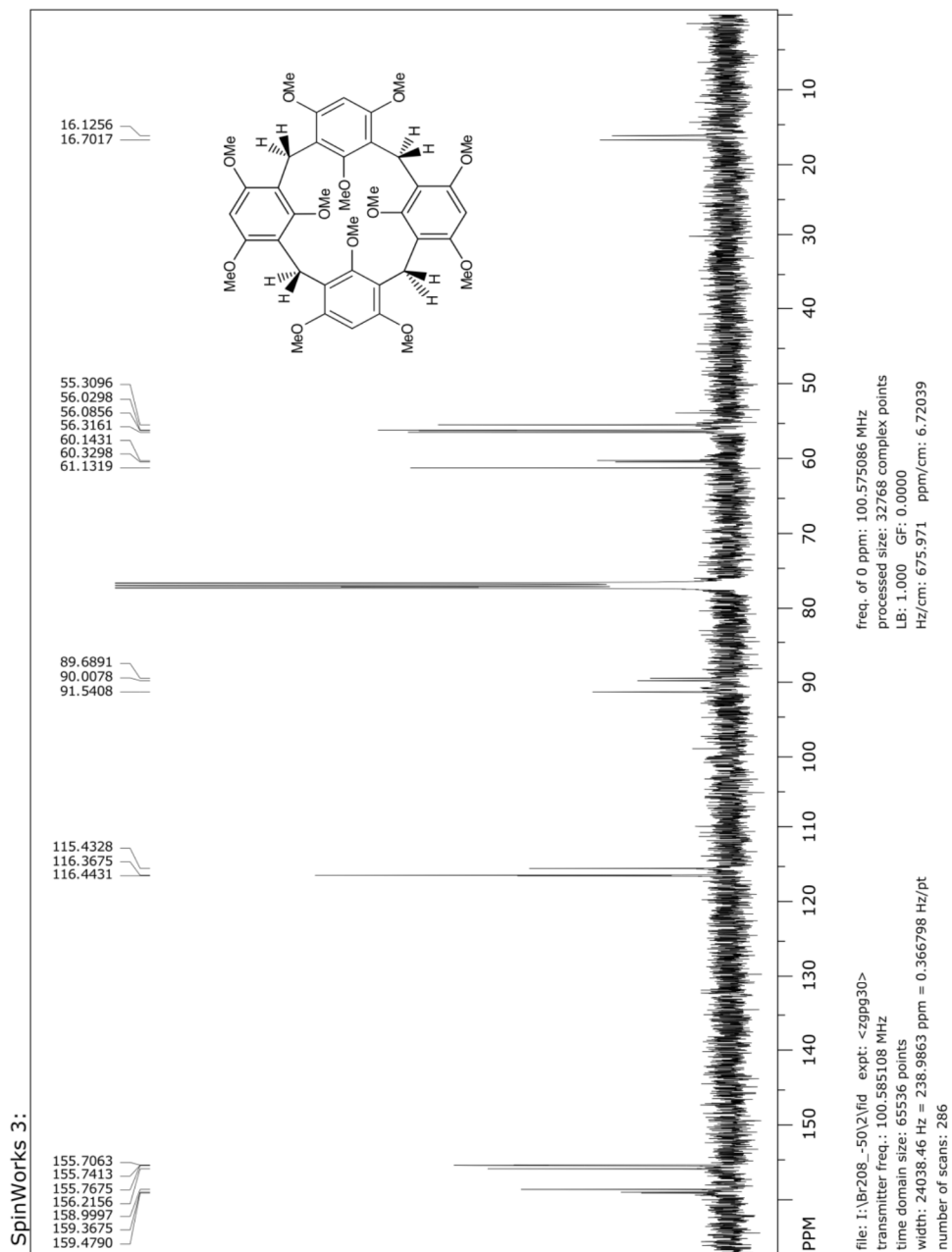
**Figure S24:**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **14** at different temperatures

SpinWorks 3:



**Figure S25:**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **14** at 303K





**Figure S26:**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **14** at 233K

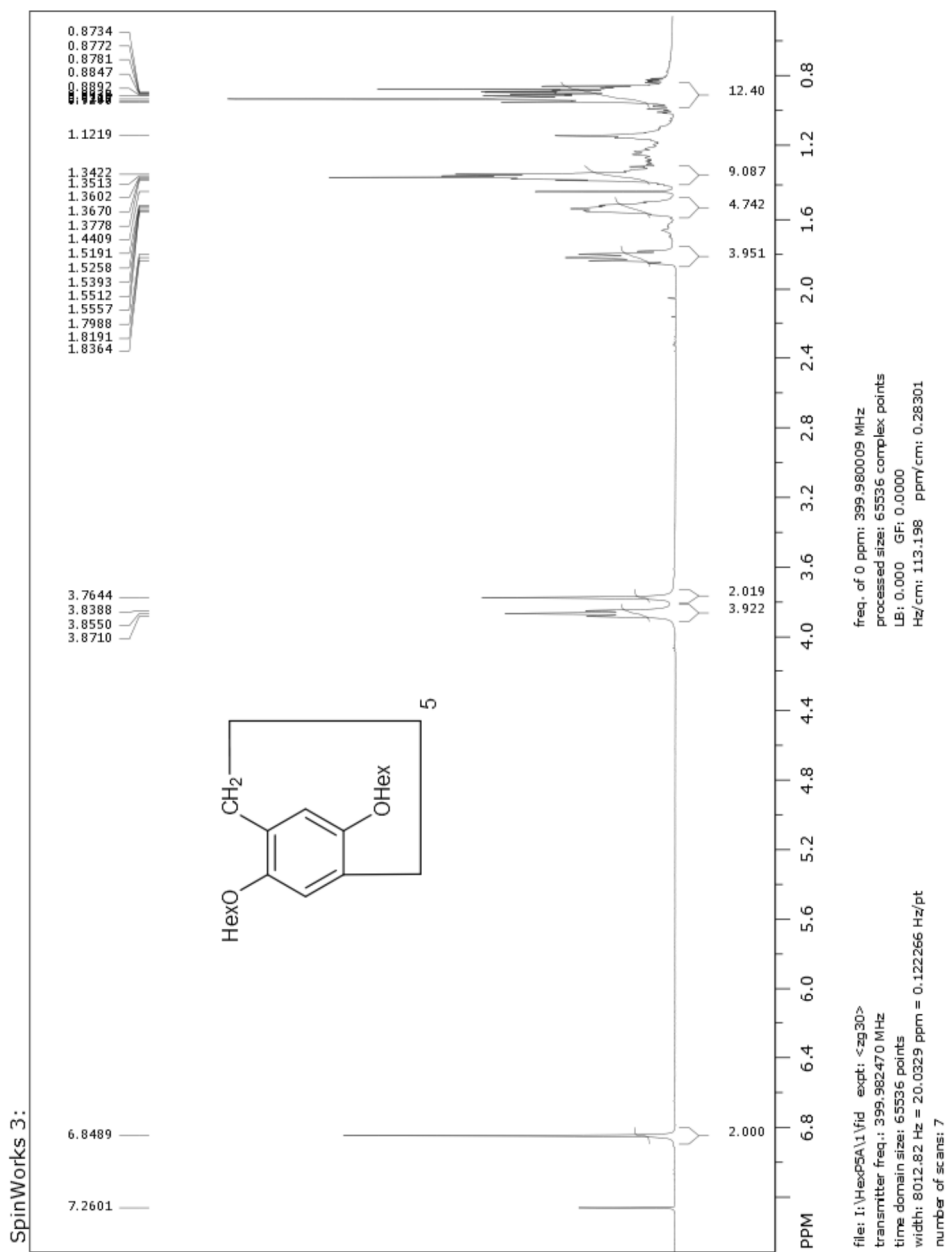


Figure S27: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 15

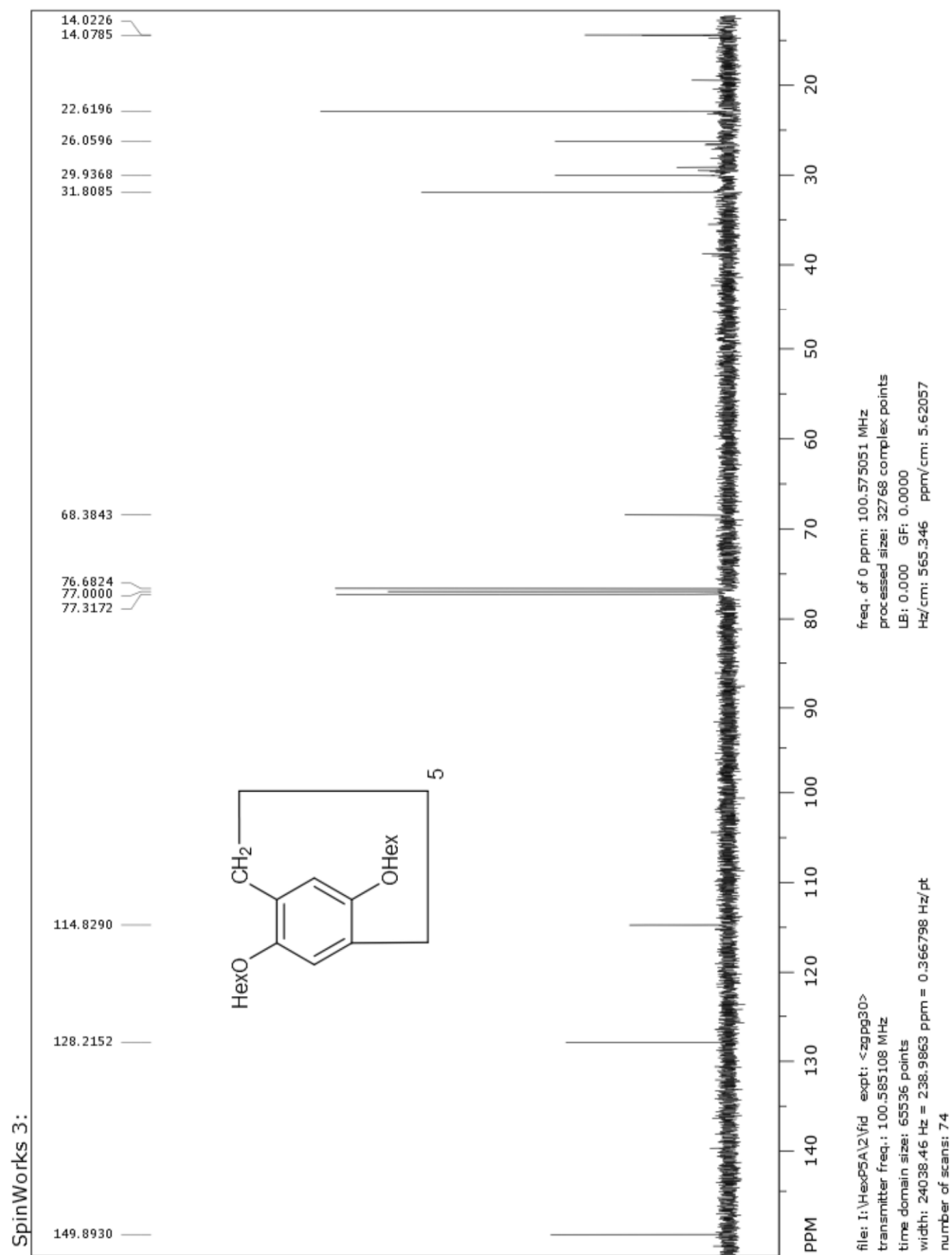


Figure S28:  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **15**

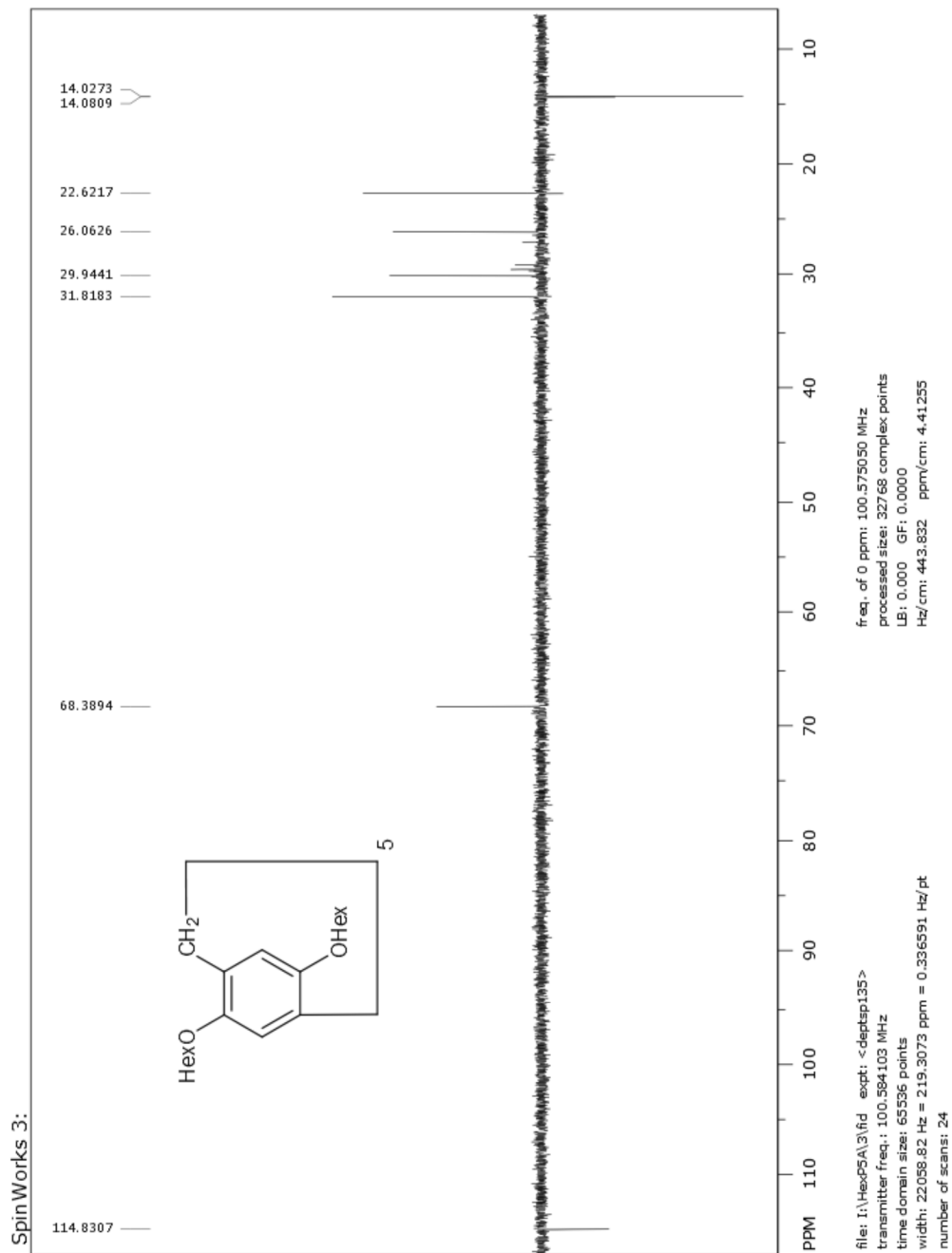


Figure S29: DEPT-135 spectrum of 15

Elemental Composition Report

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 100.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
200 formula(s) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-200 O: 0-20

Minimum	Maximum	Calcd. Mass	Mass	DBE	Formula
-1.5	100.0	881.5931	881.5940	0.9	n/A
5.0	5.0	1004.69	1004.69	16.5	C56 H81 O8

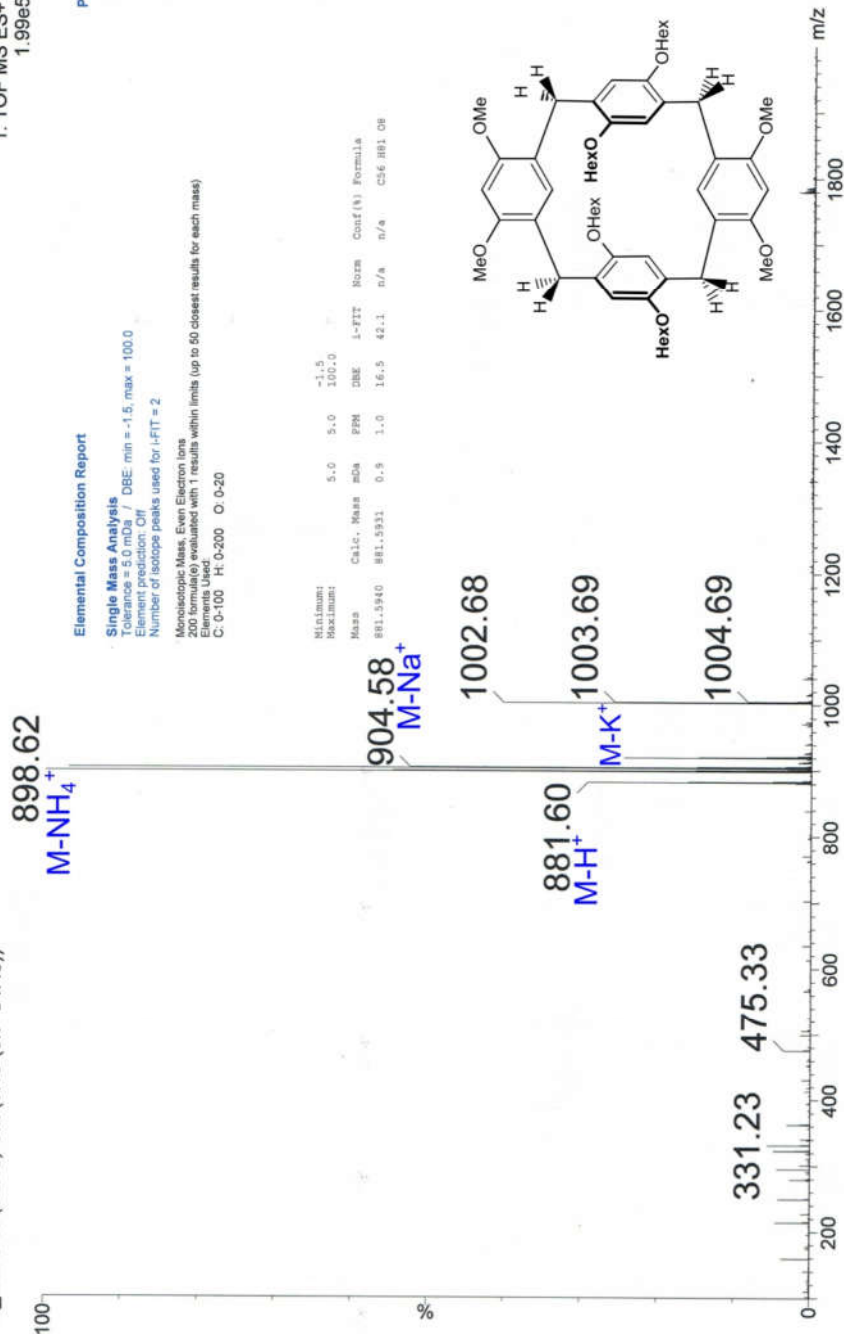


Figure S30: ESI MS of 5

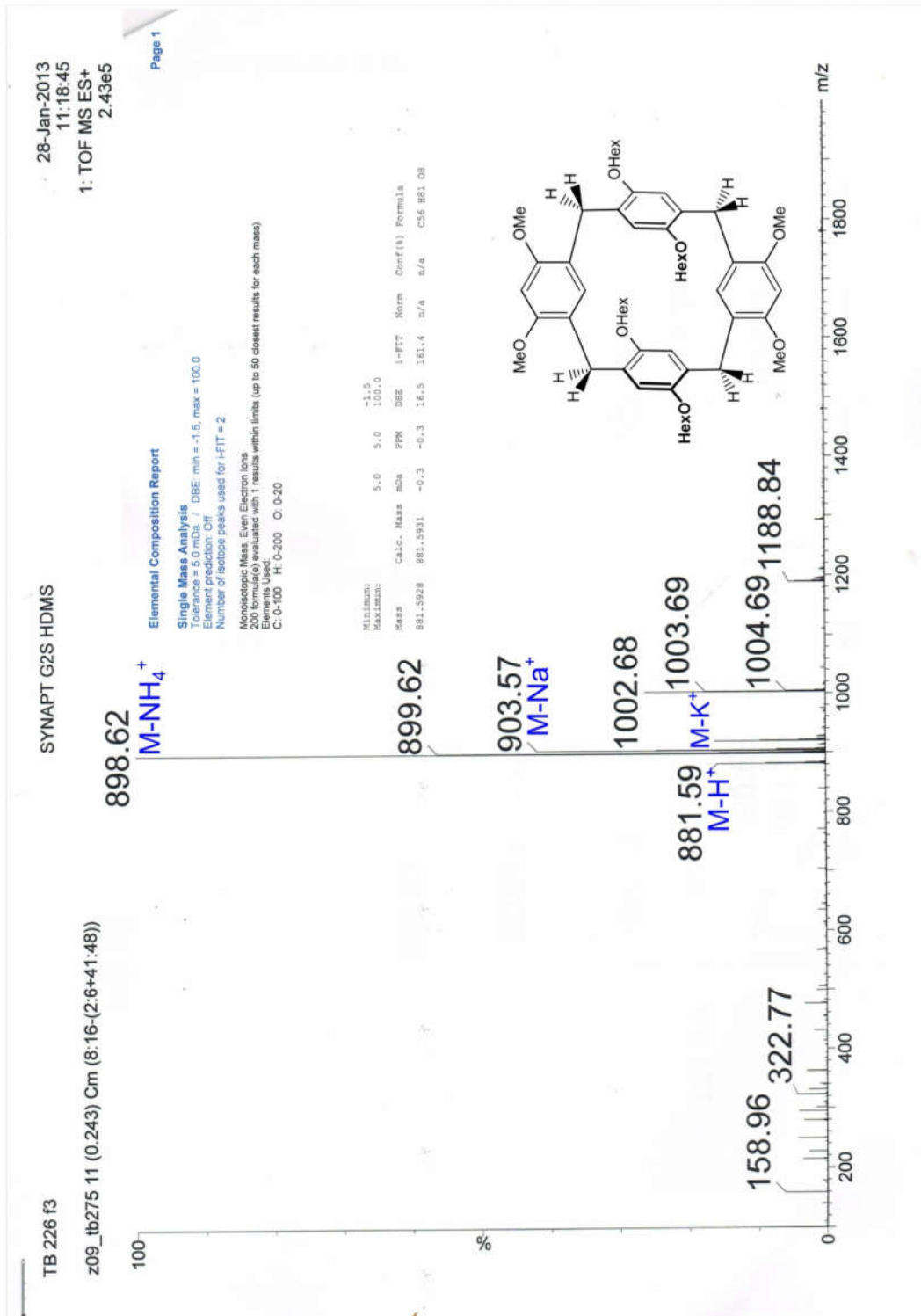
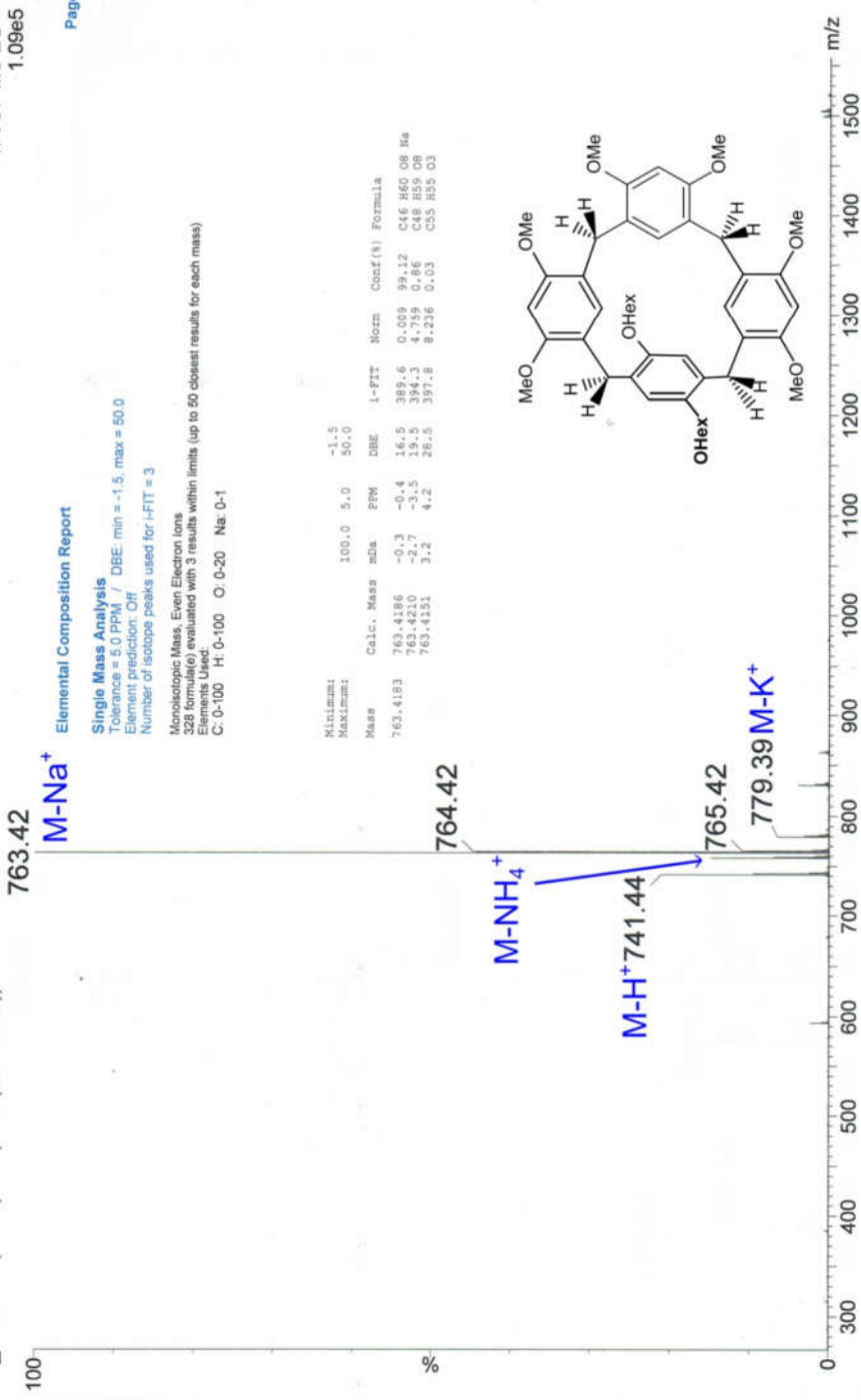


Figure S 31: ESI MS of 6

z09\_as915 12 (0.259) Cm (9:16-(2:8+41:48))



Elemental Composition Report

Single Mass Analysis  
Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
328 formula(e) evaluated with 3 results within limits (up to 50 closest results for each mass)  
Elements Used: C: 0-100 H: 0-100 O: 0-20 Na: 0-1

Minimum:	Maximum:	-1.5	50.0
Mass	763.4183	763.4186	763.4210
Calc. Mass	-0.3	-0.4	-2.7
PPM	3.2	4.2	3.2
DBE	16.5	19.5	28.5
i-FIT	0.009	4.759	8.236
Norm	99.12	0.86	0.03
Formula	C <sub>46</sub> H <sub>50</sub> O <sub>8</sub> Na	C <sub>48</sub> H <sub>50</sub> O <sub>8</sub>	C <sub>55</sub> H <sub>55</sub> O <sub>3</sub>

Figure S32: ESI MS of 7

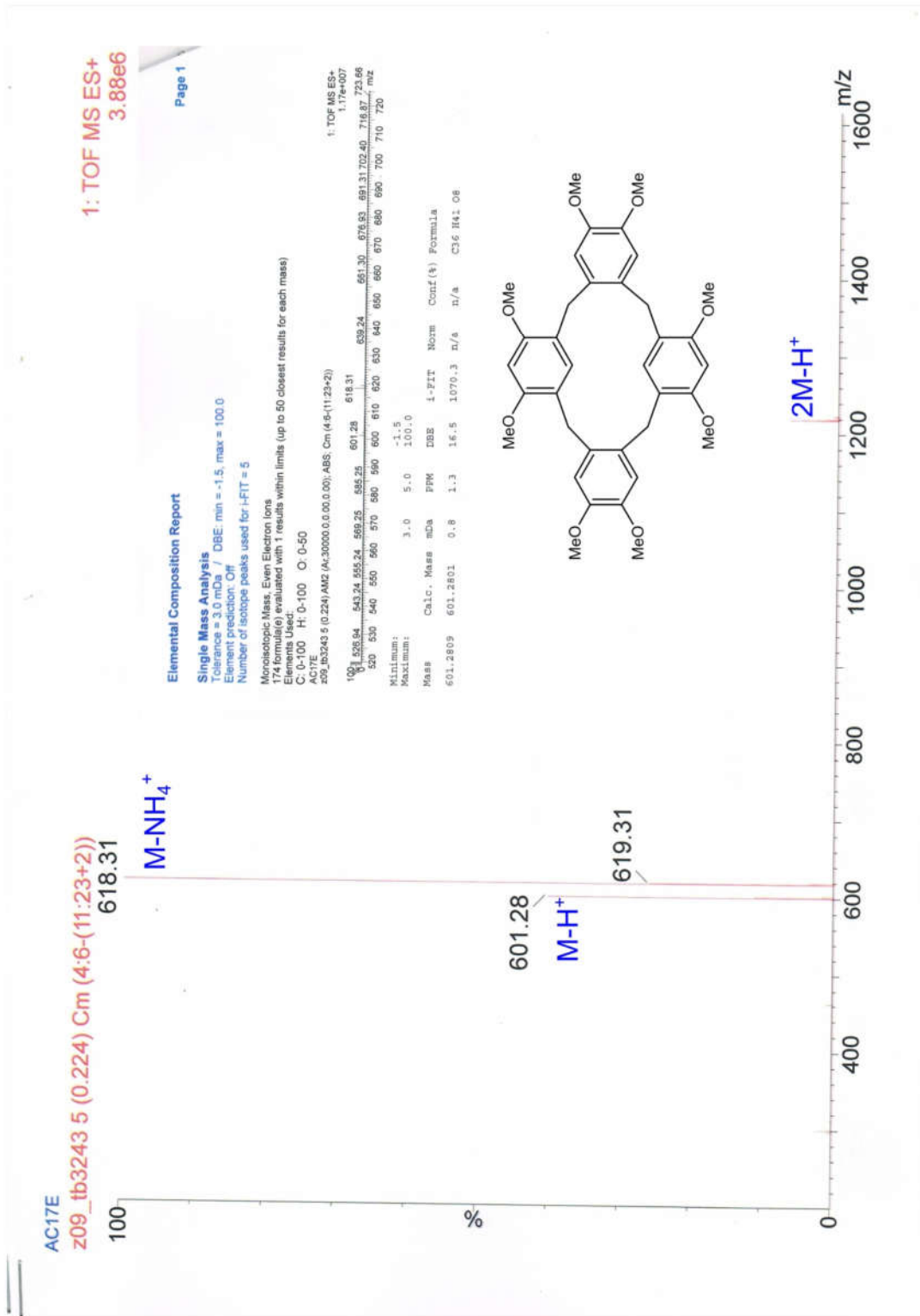
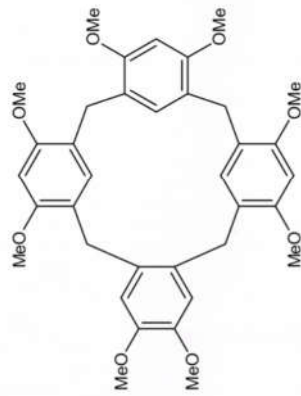


Figure S33: ESI MS of **8**



z09\_tb2398 11 (0.243) Cm (8:13-(3:5+19:37))

623.26 **M-Na<sup>+</sup>**



#### Elemental Composition Report

##### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
136 formulae evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-200 H: 0-500 O: 0-8 Na: 0-1

Minimum:	10.0	3.0	-1.5					
Maximum:	200.0							
Mass	Caic. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
623.2608	623.2621	-1.3	-2.1	16.5	557.3	n/a	n/a	C <sub>36</sub> H <sub>40</sub> O <sub>8</sub> Na

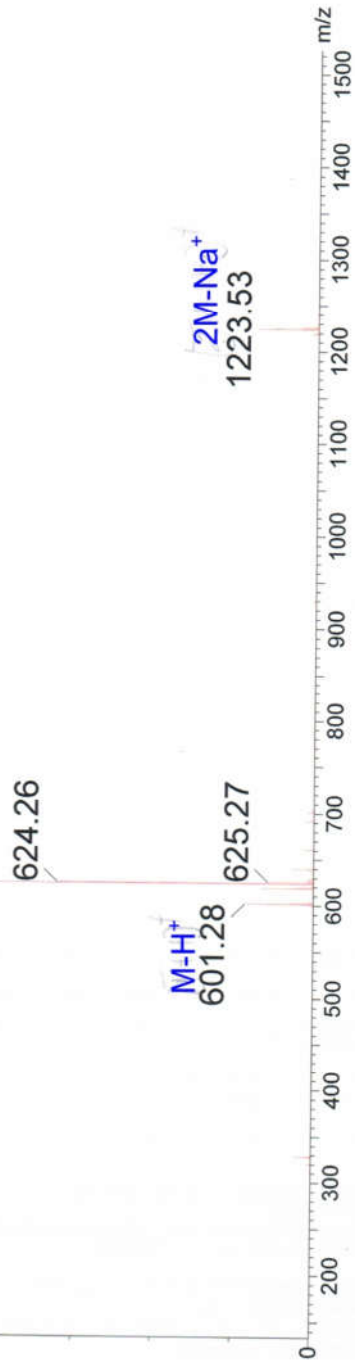


Figure S34: ESI MS of 9

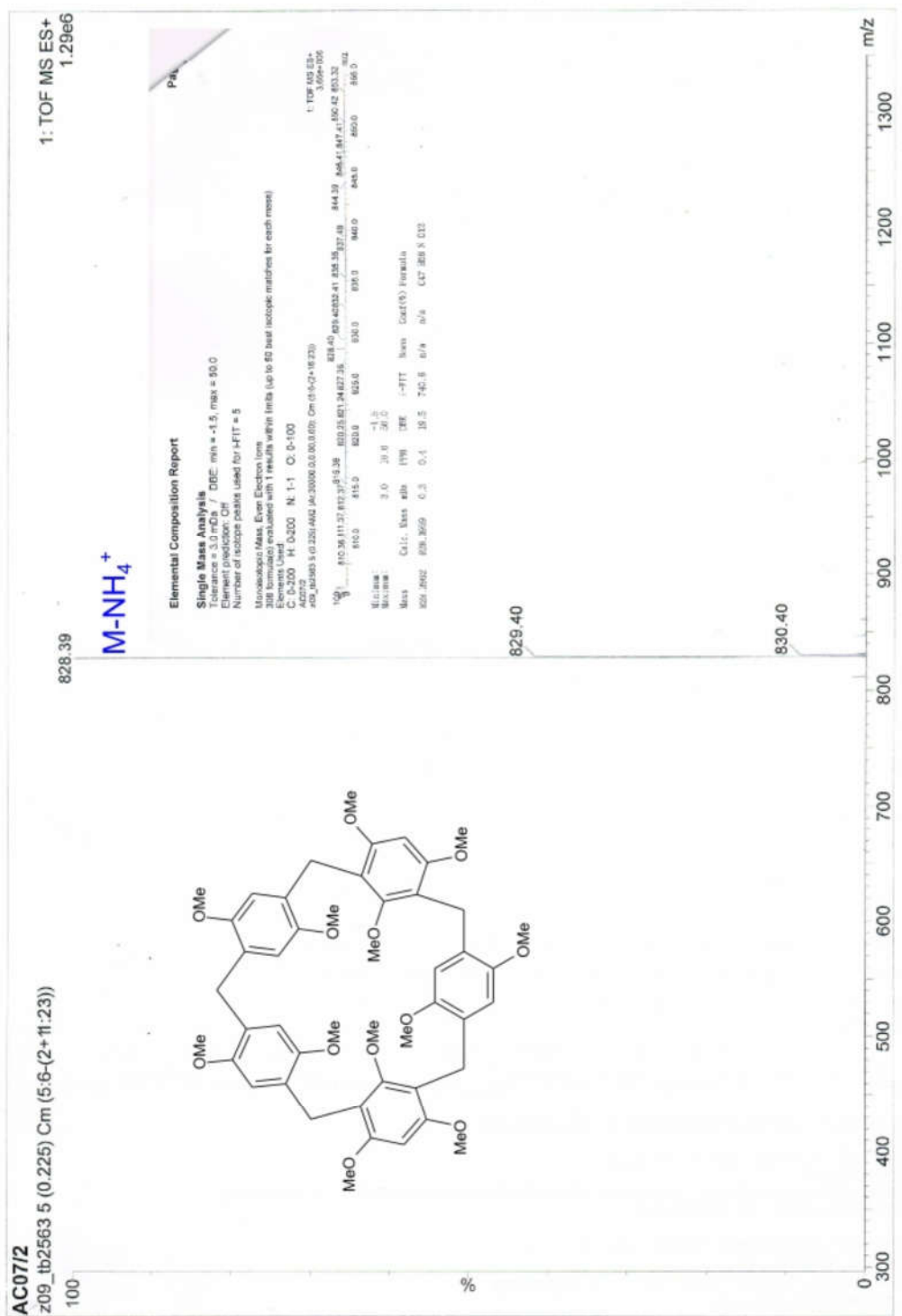
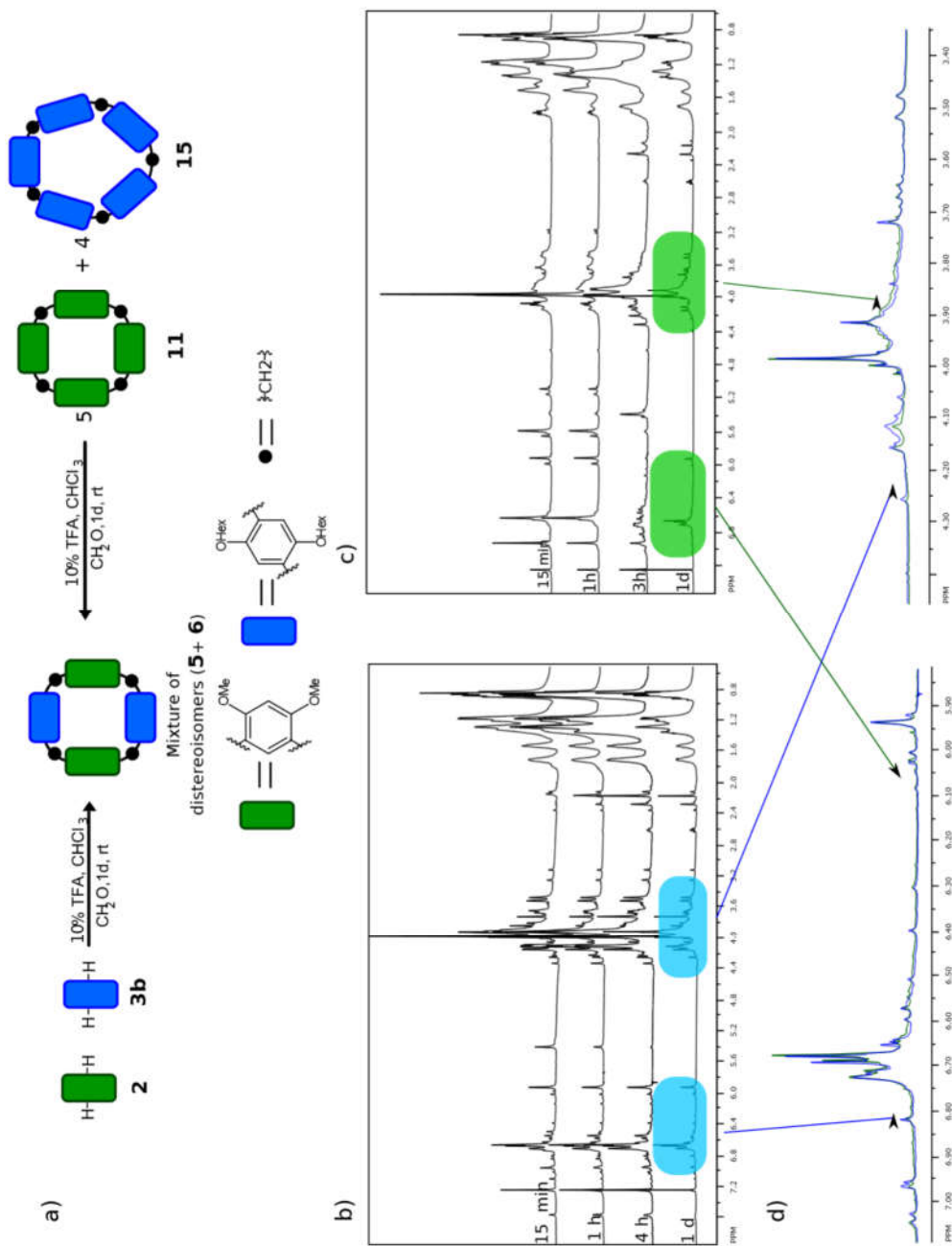


Figure S35: ESI MS of 13



**Figure S36:** (a) Scrambling experiment of polyalkoxybenzene macrocycles; (b) time dependent  $^1\text{H}$  NMR spectra of the reaction mixture containing **2** and **3b**; (c)  $^1\text{H}$  NMR spectra of the reaction mixture containing macrocycles **11** and **15**; (d) overlay of the most diagnostic ranges.

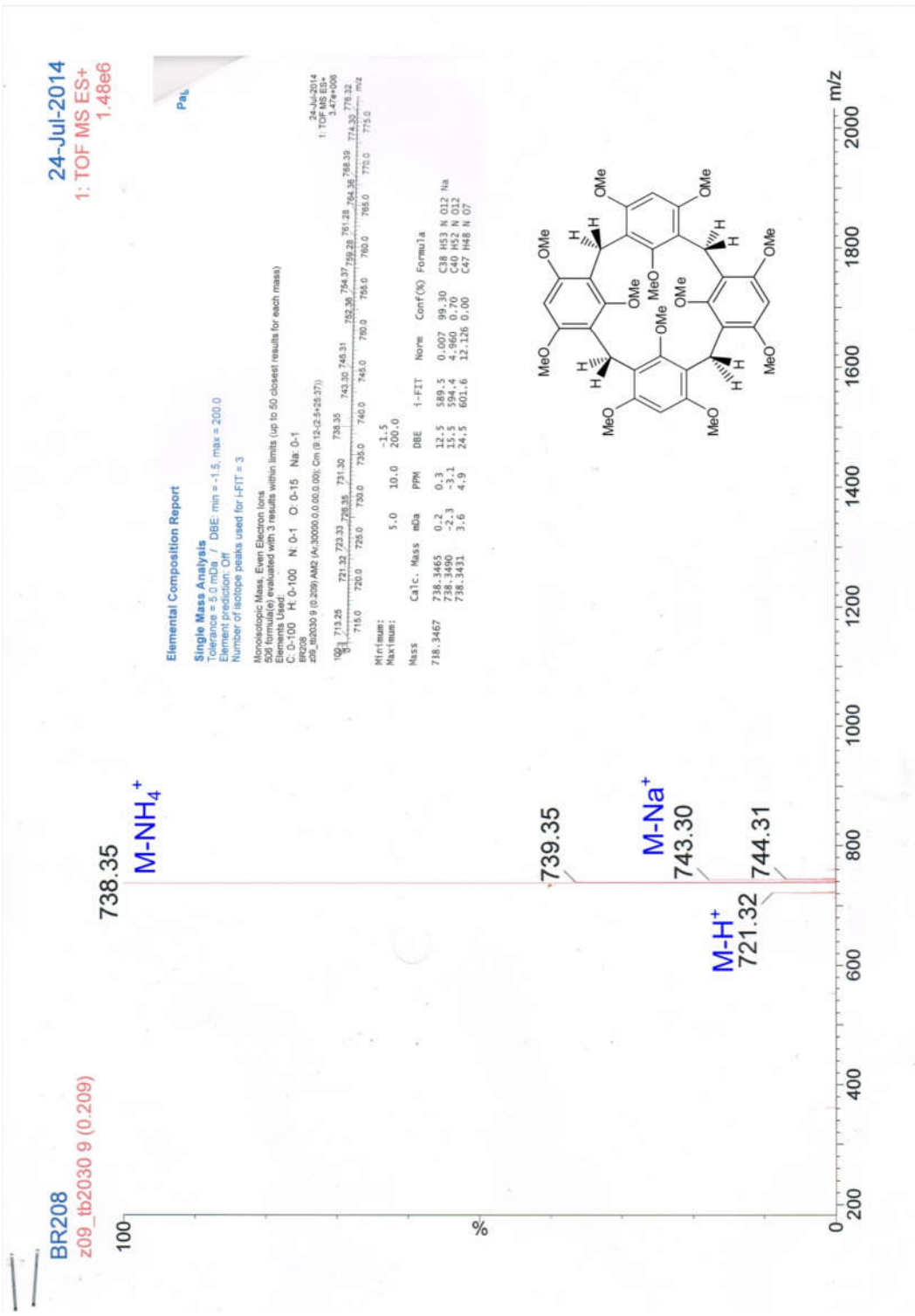


Figure S37: ESI MS of 14

Host guest sample data

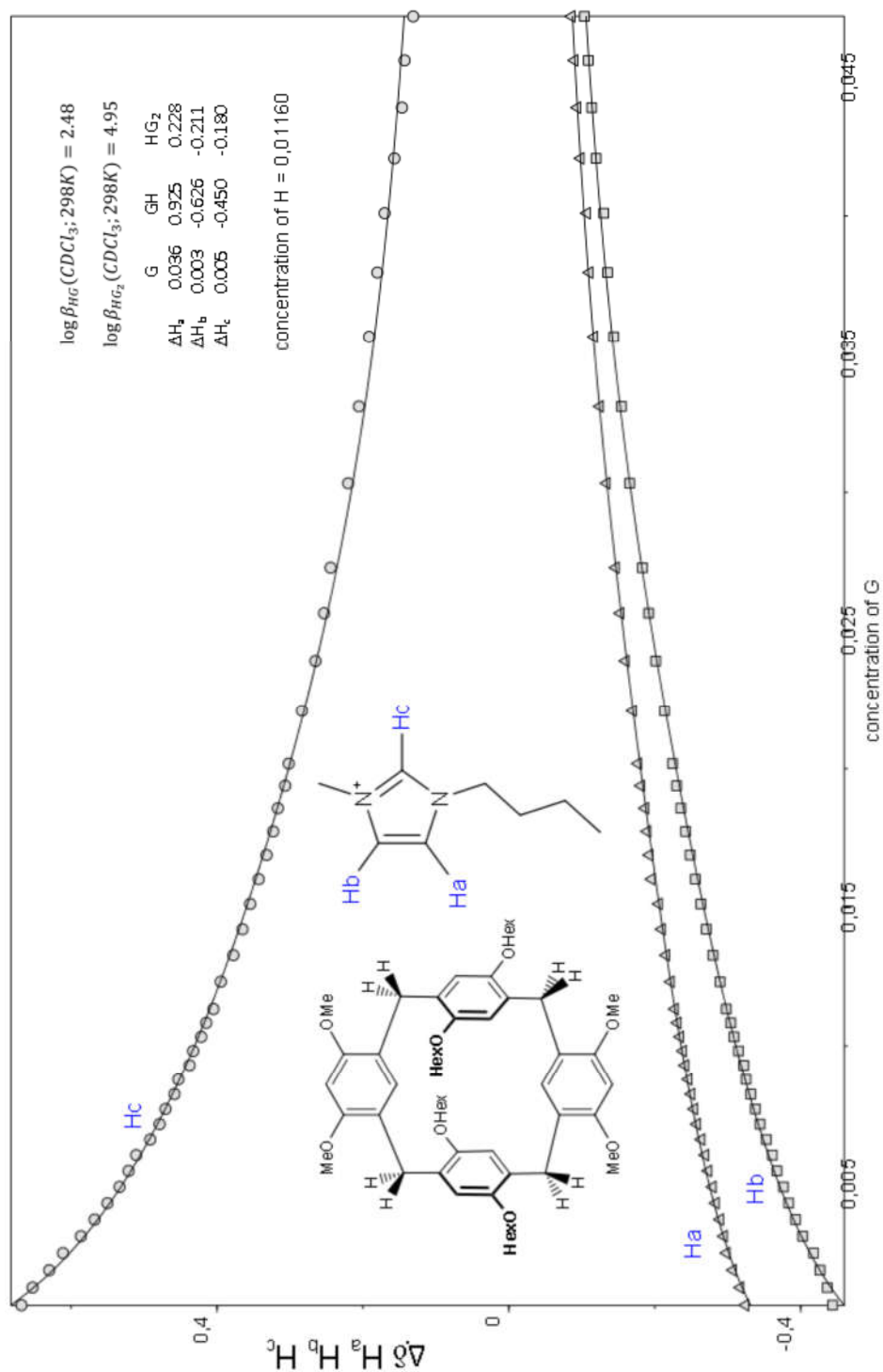


Figure S38: Titration of 5 with 16

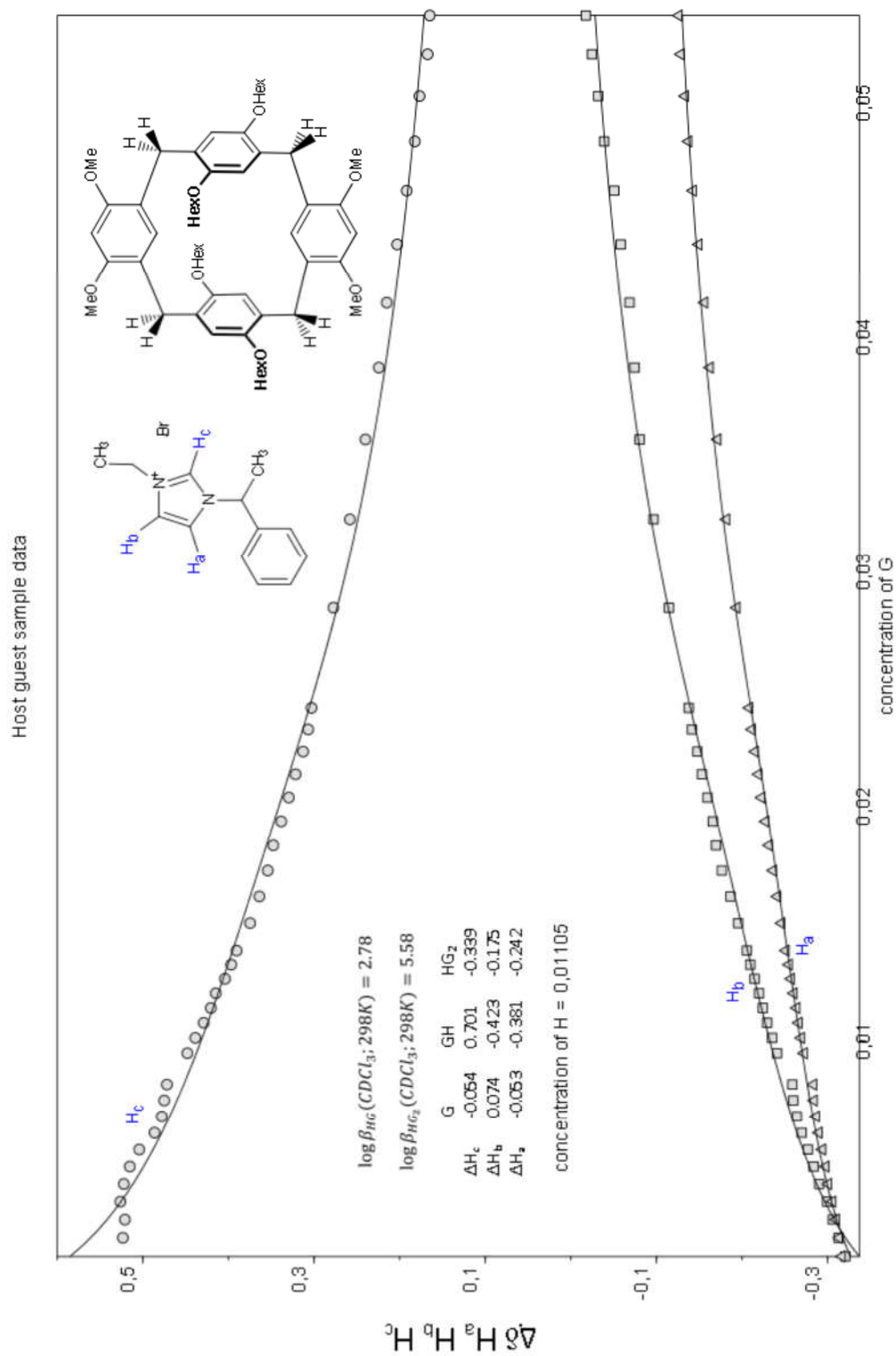


Figure S39: Titration of 5 with 17

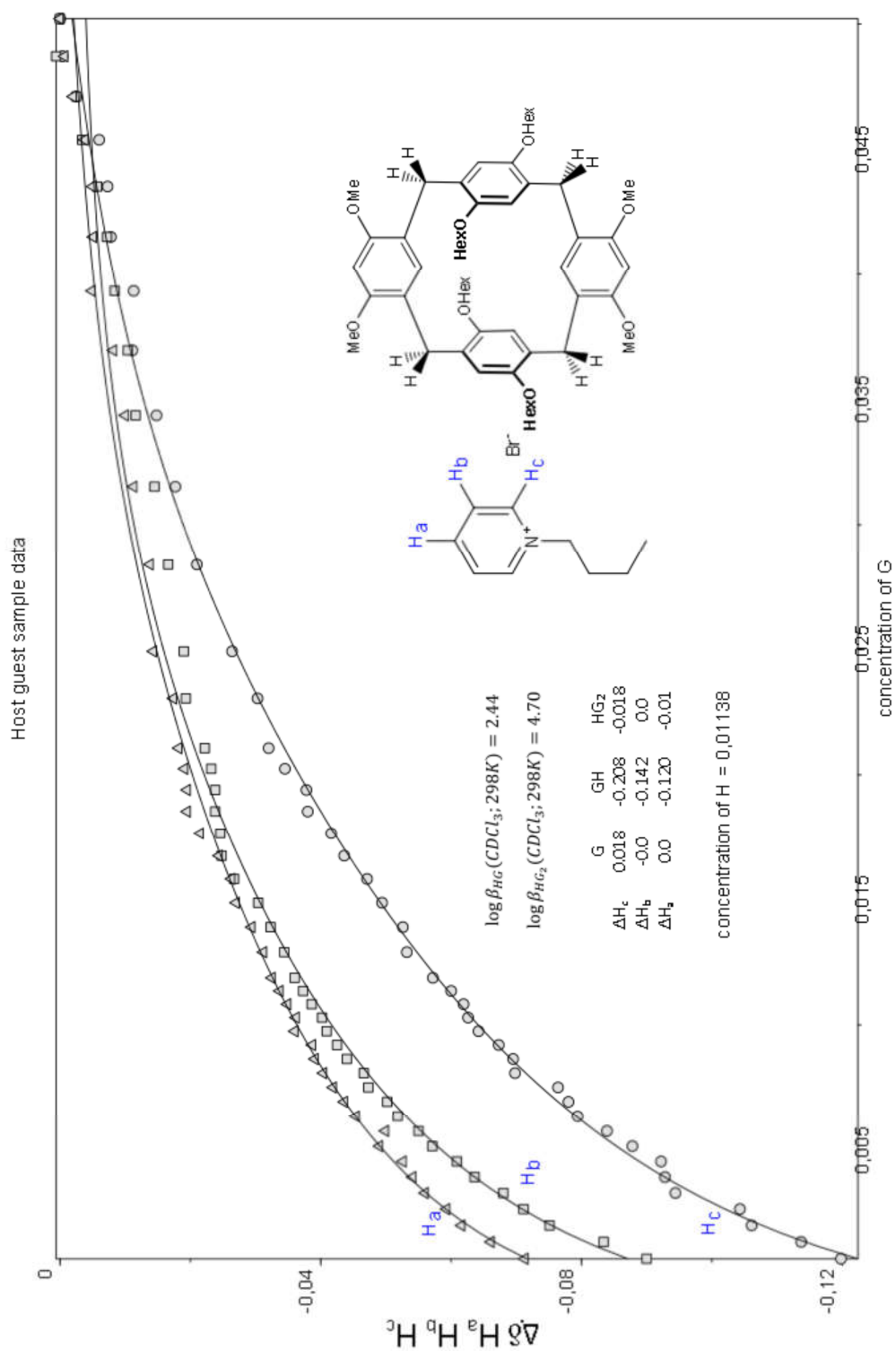


Figure S40: Titration of 5 with 18

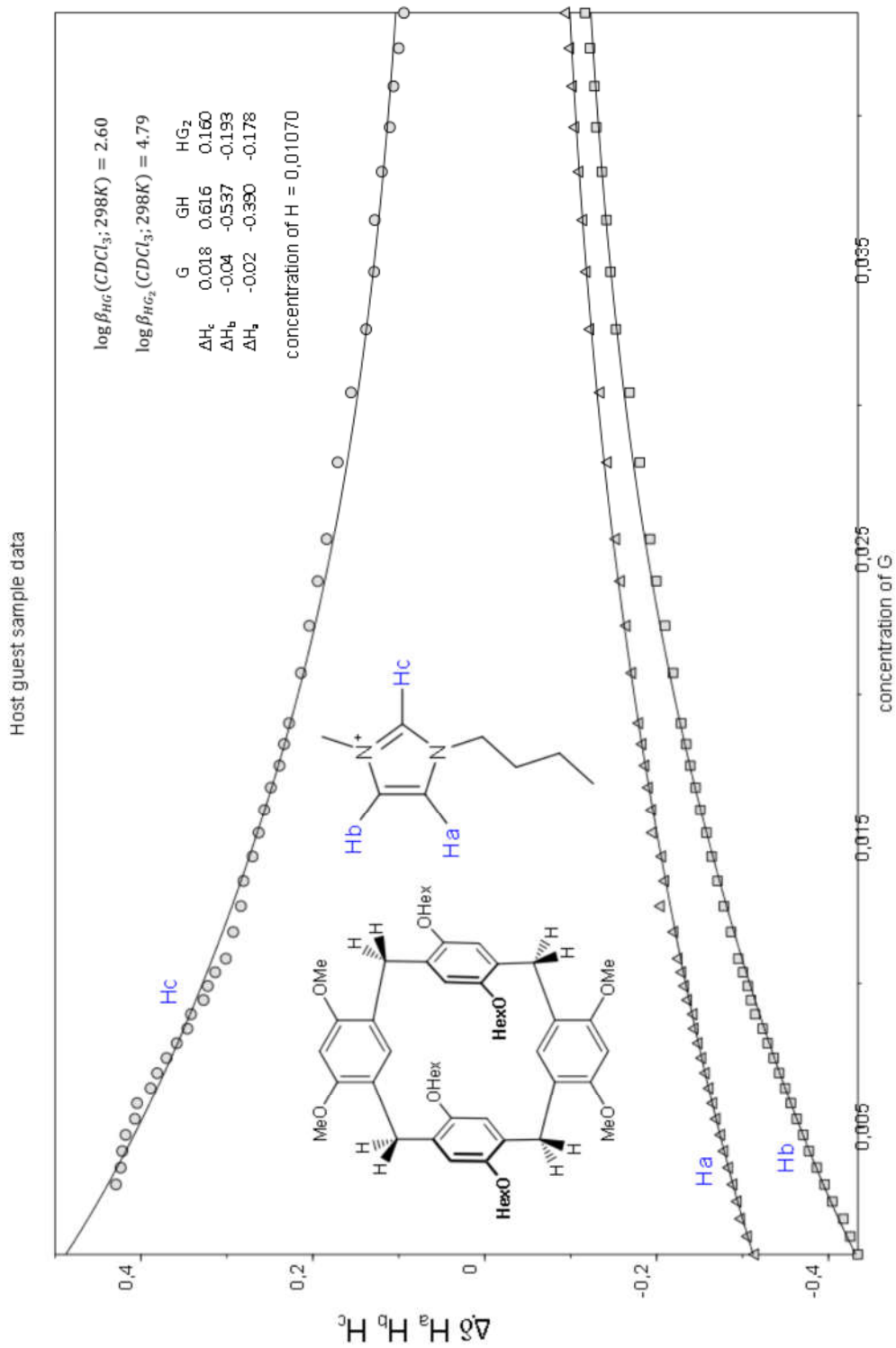


Figure S41: Titration of **6** with **16**.



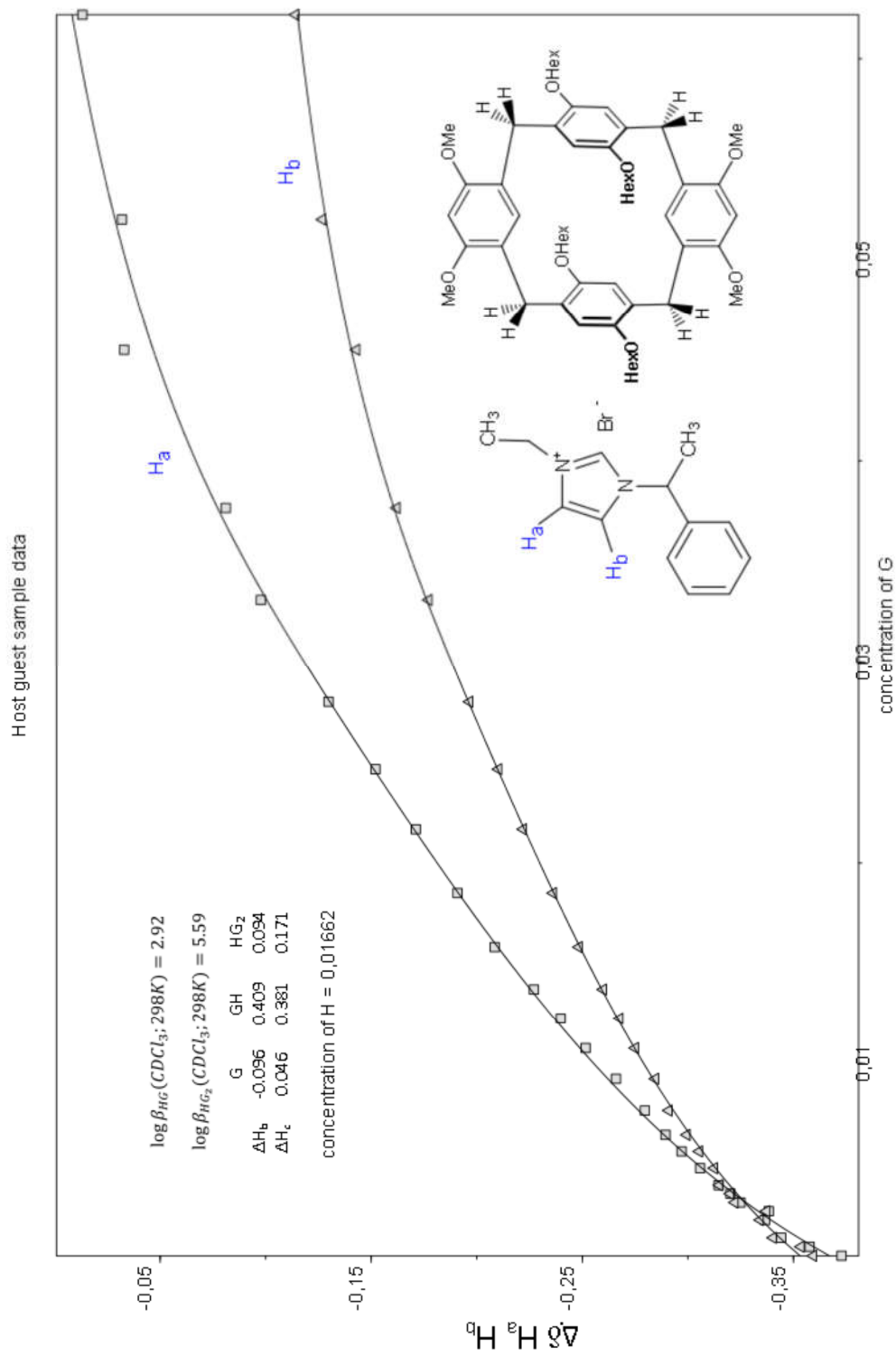


Figure S42: Titration of **6** with **17**

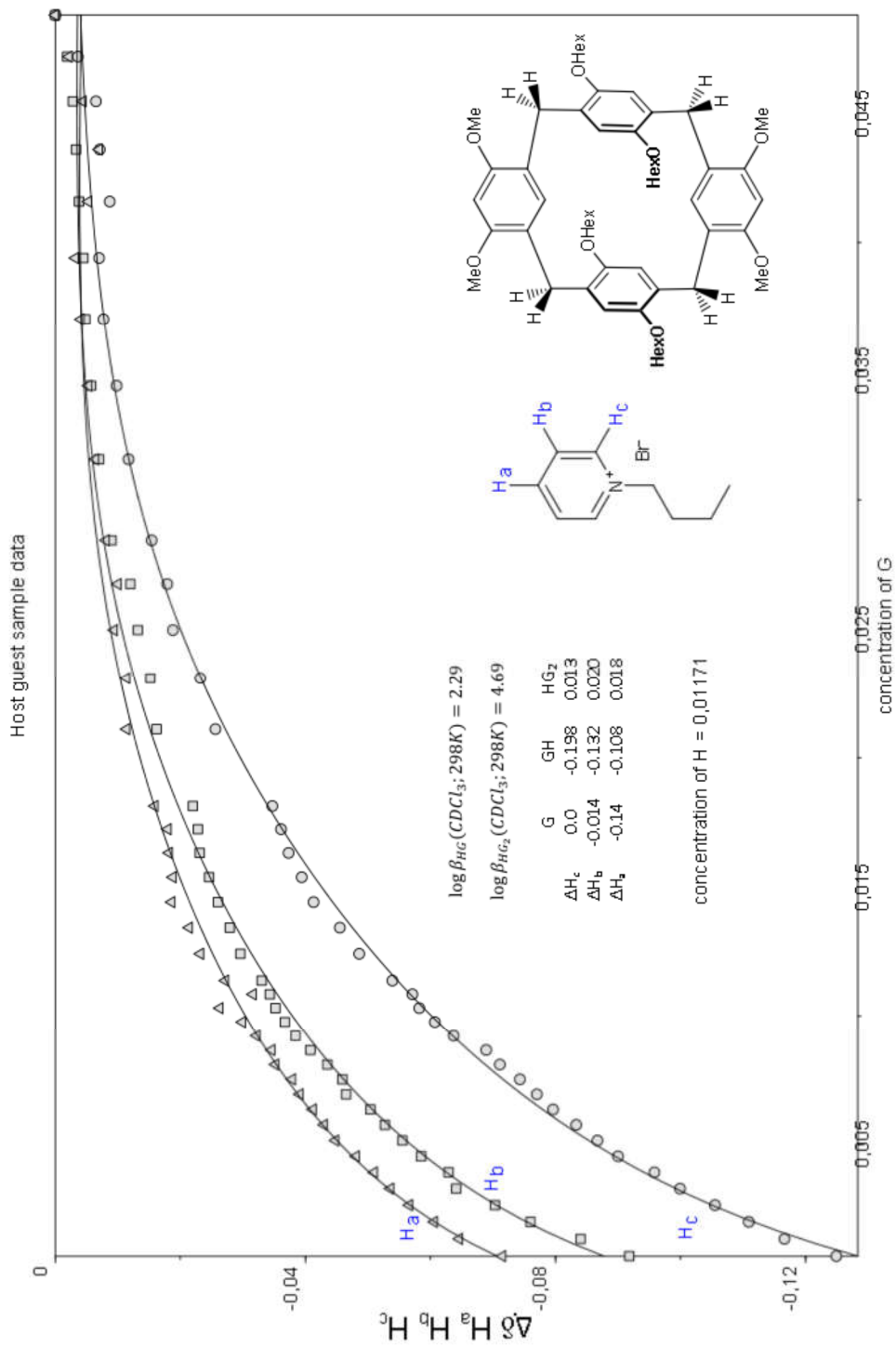


Figure S43: Titration of 6 with 18

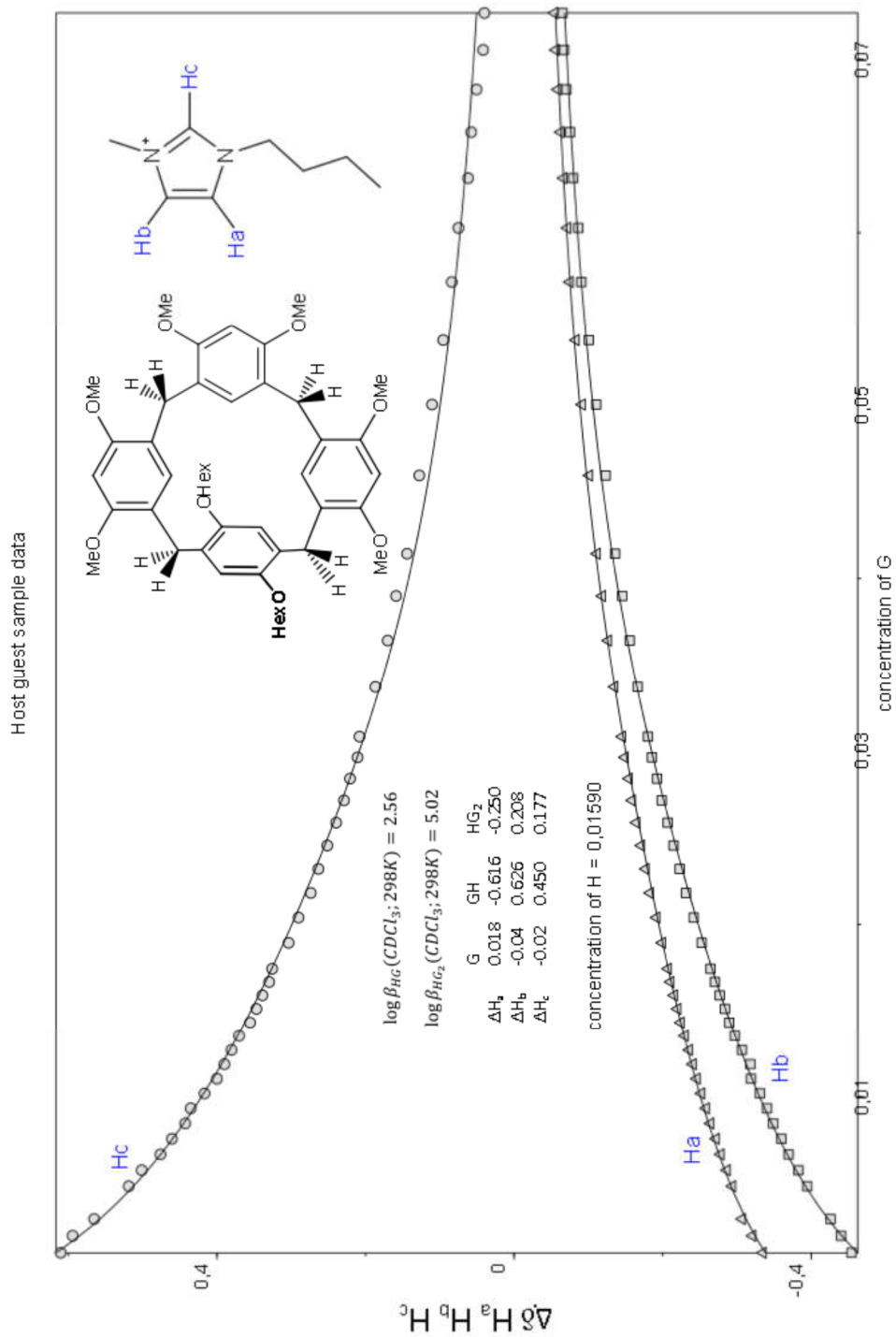


Figure S44: Titration of 7 with 16

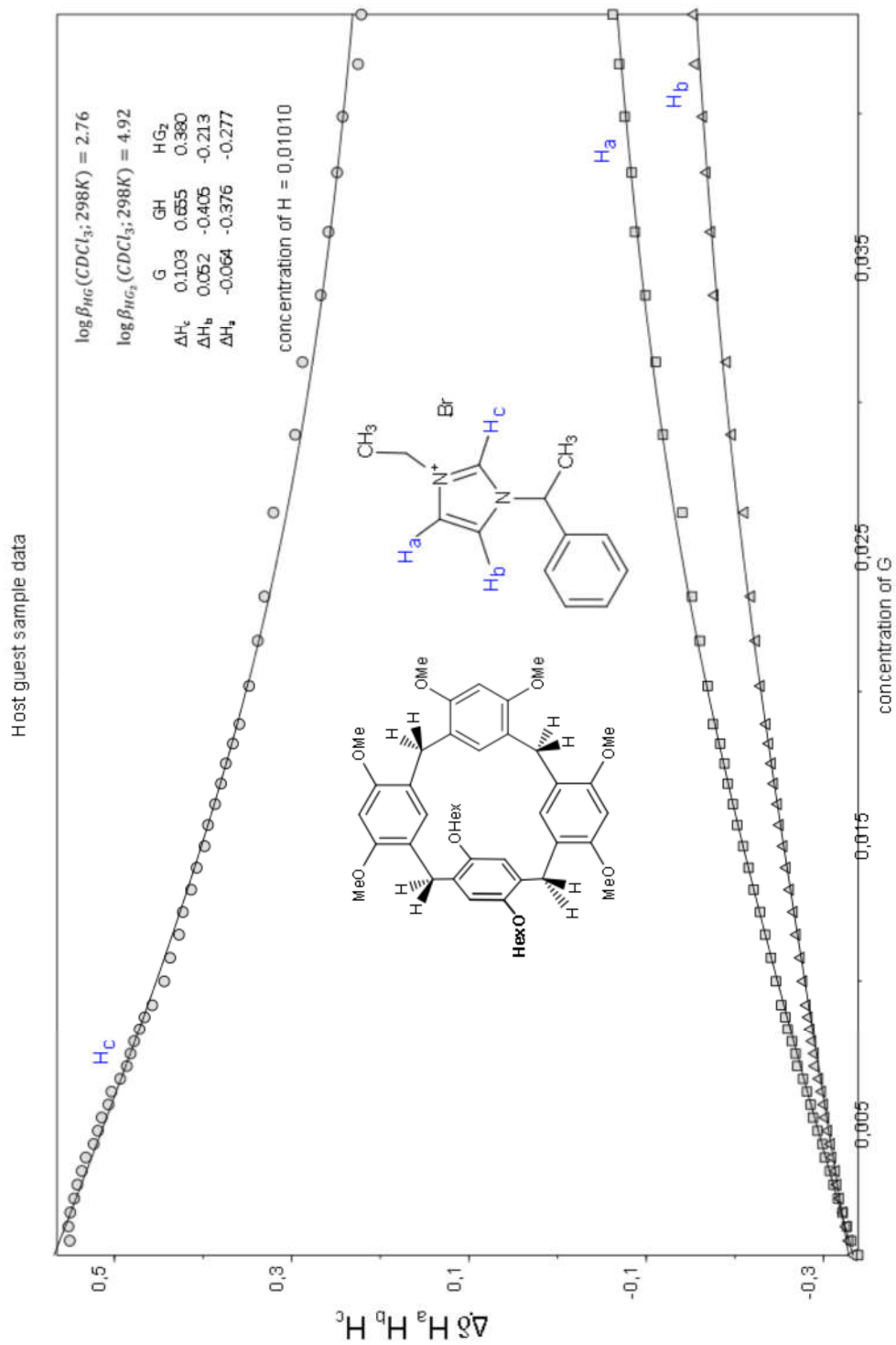
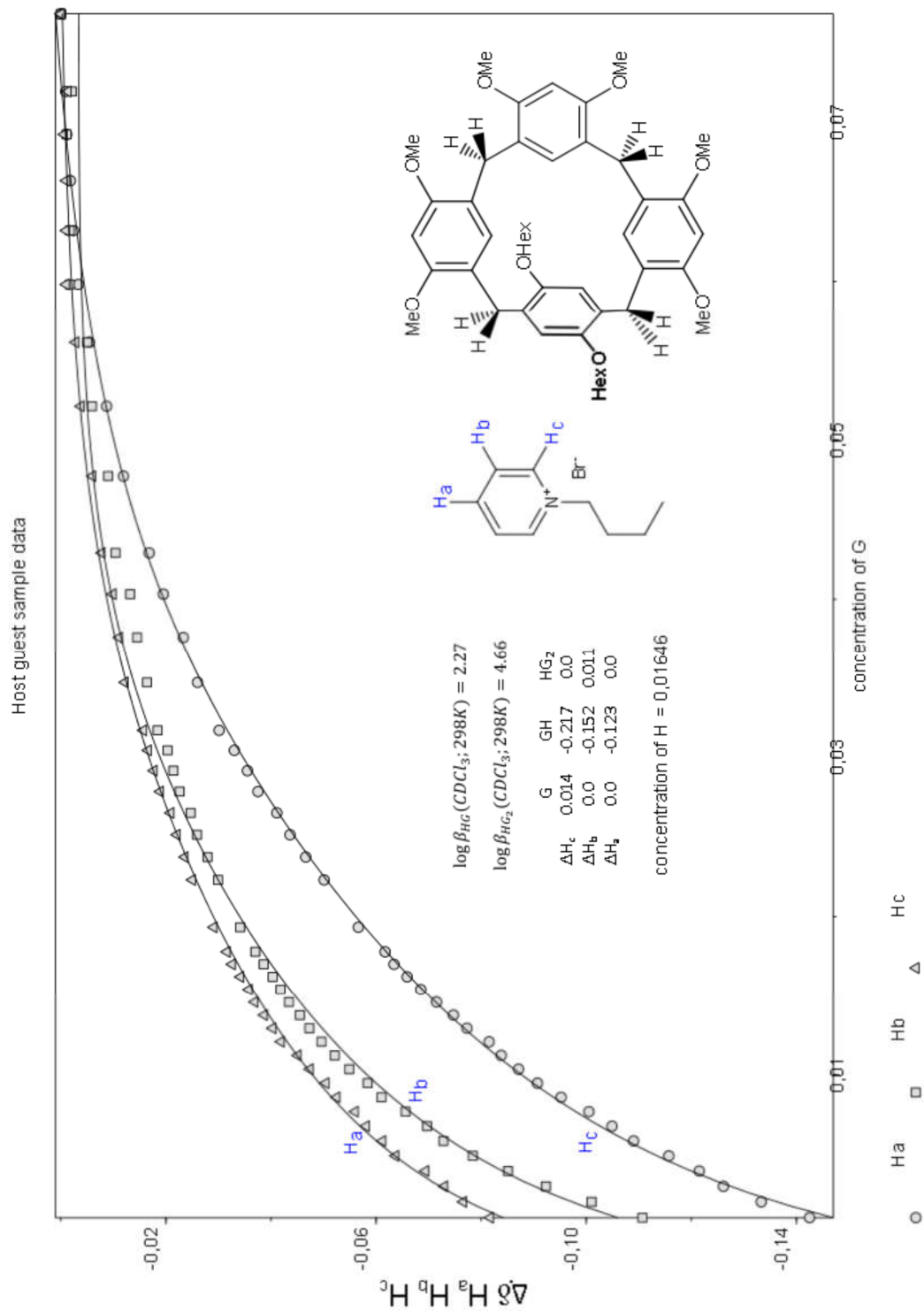


Figure S45: Titration of 7 with 17



**Figure S46:** Titration of 7 with 18

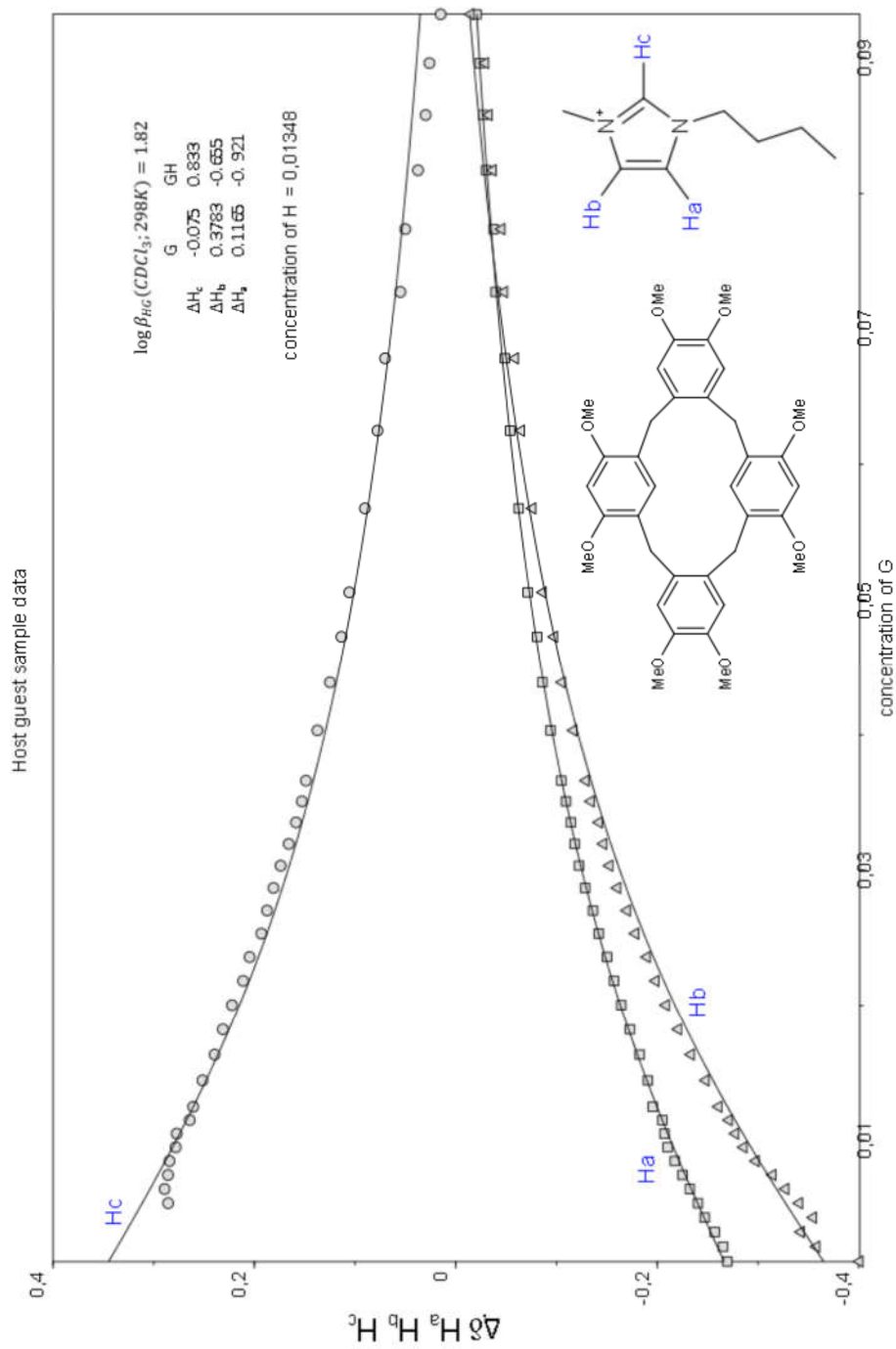
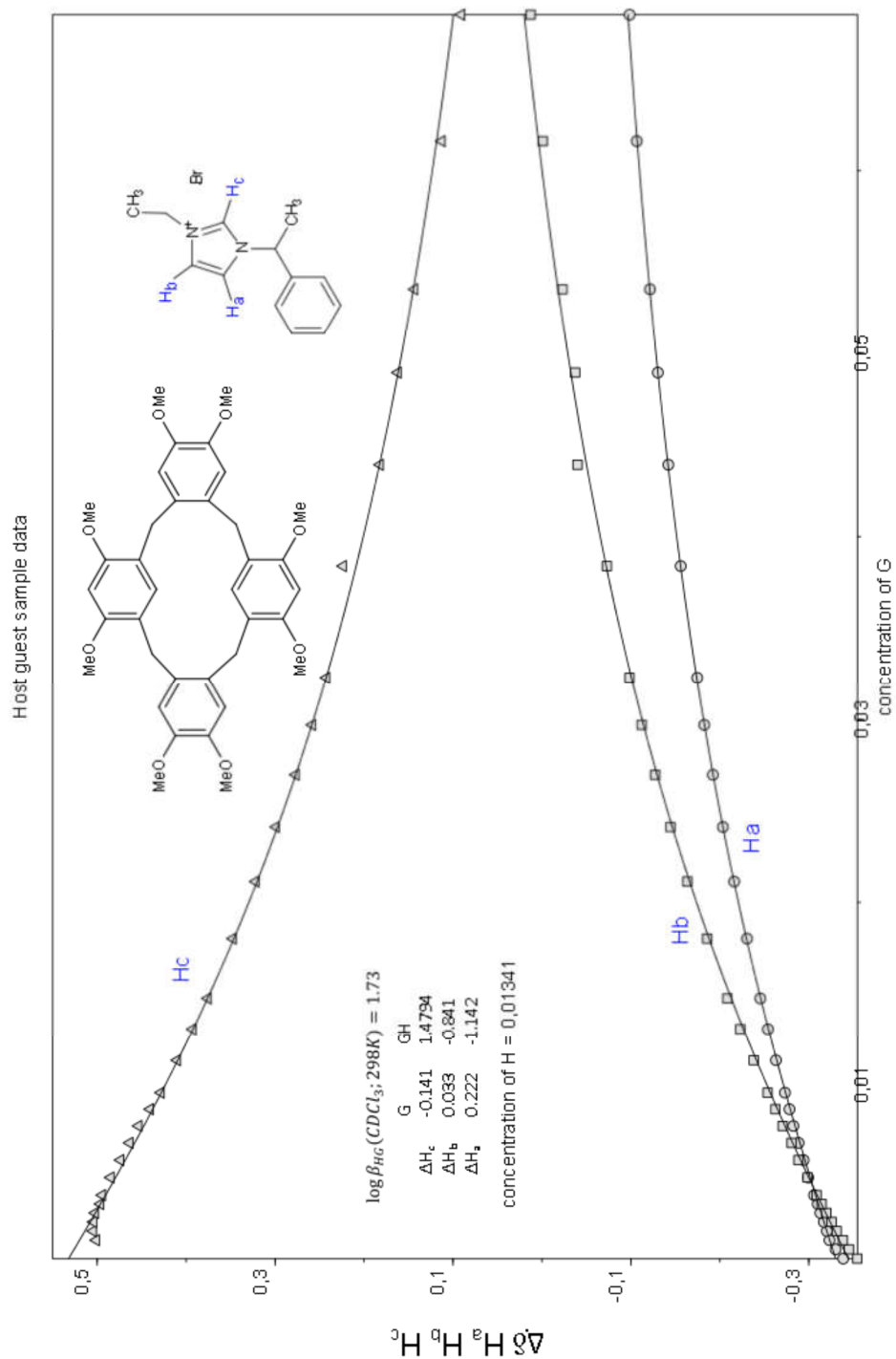


Figure S47: Titration of 8 with 16



**Figure S48:** Titration of **8** with **17**

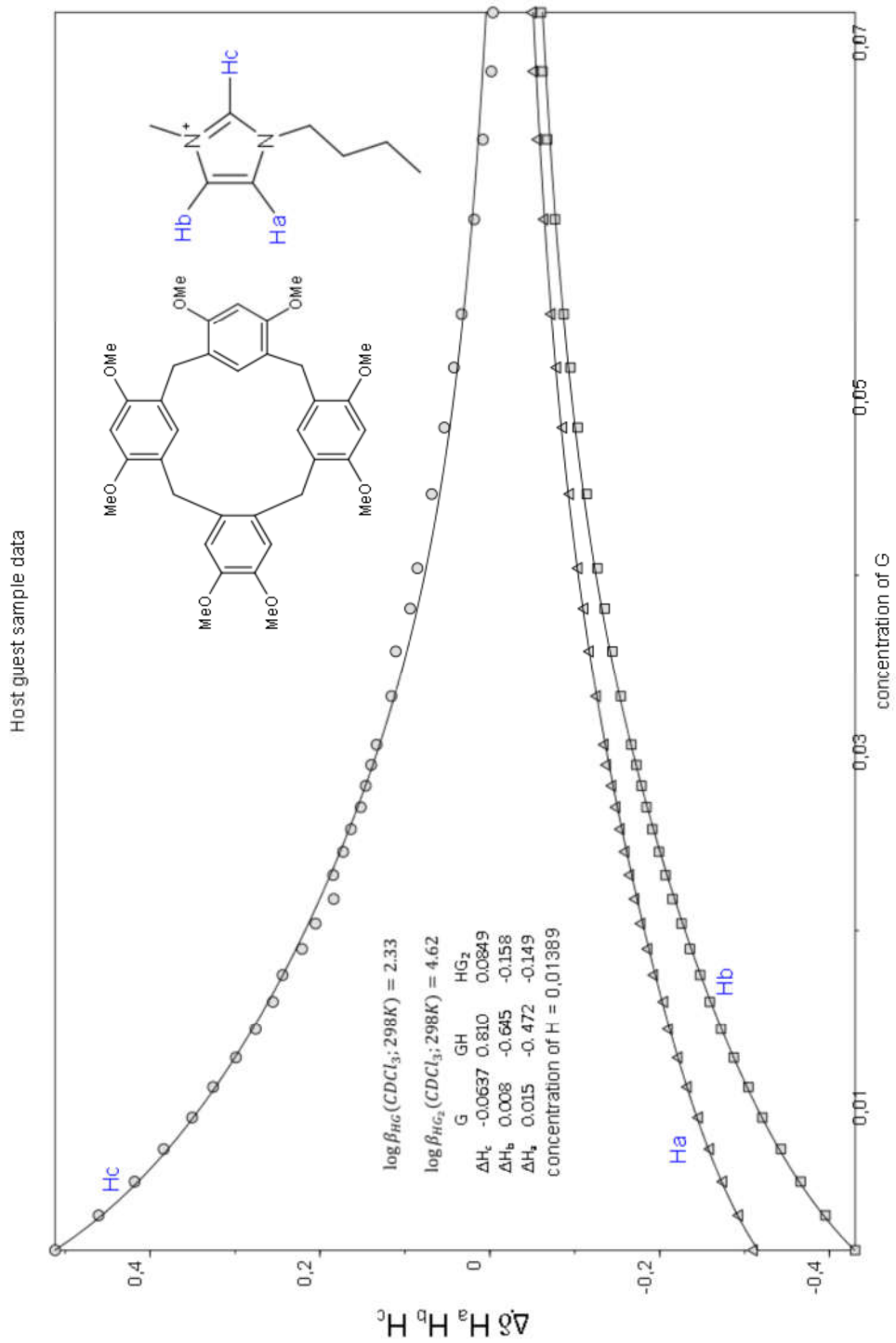


Figure S49: Titration of 9 with 16



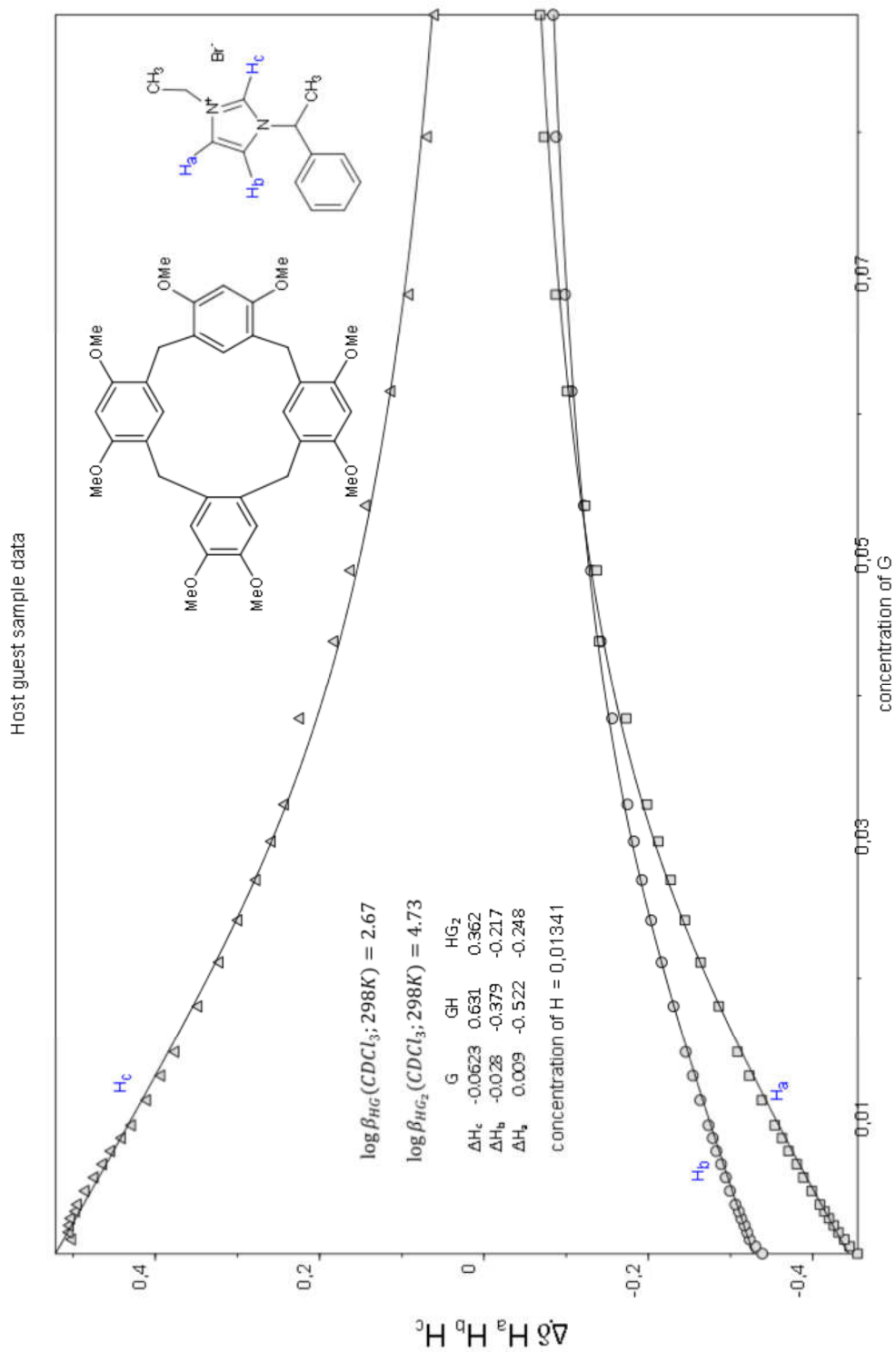
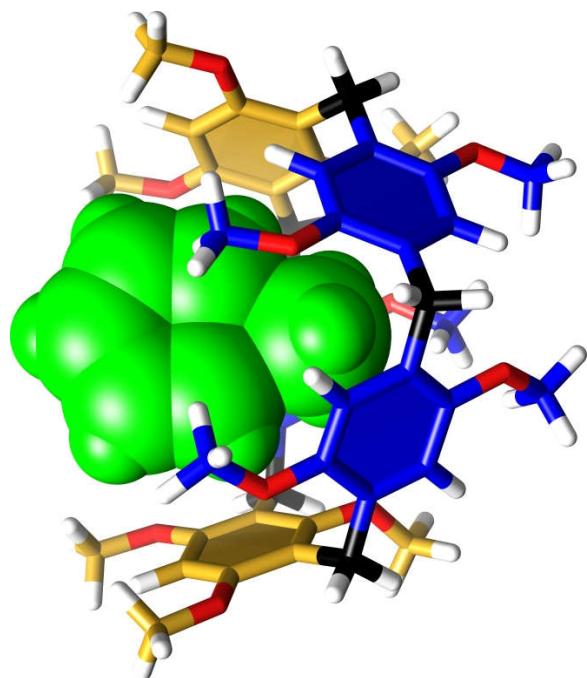
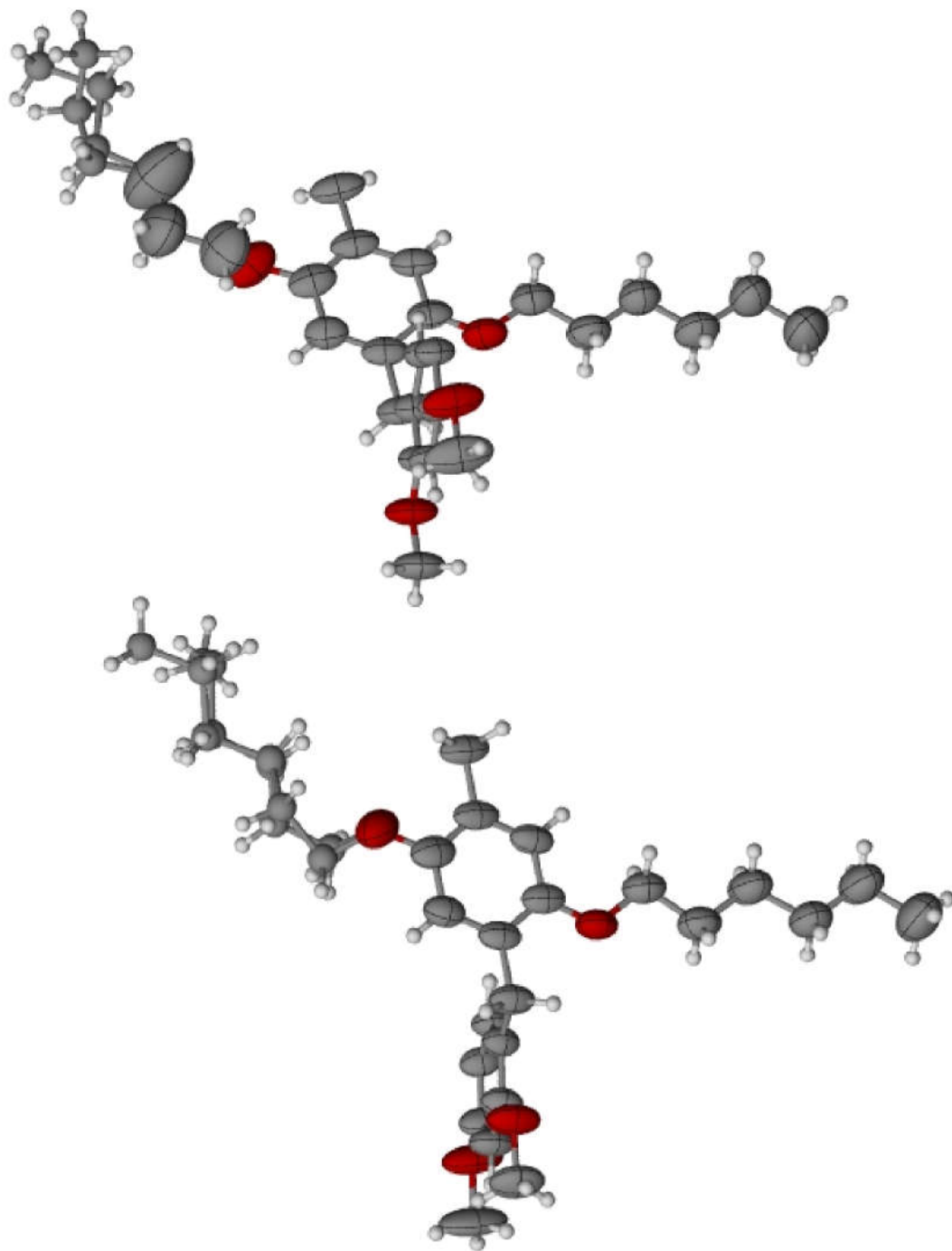


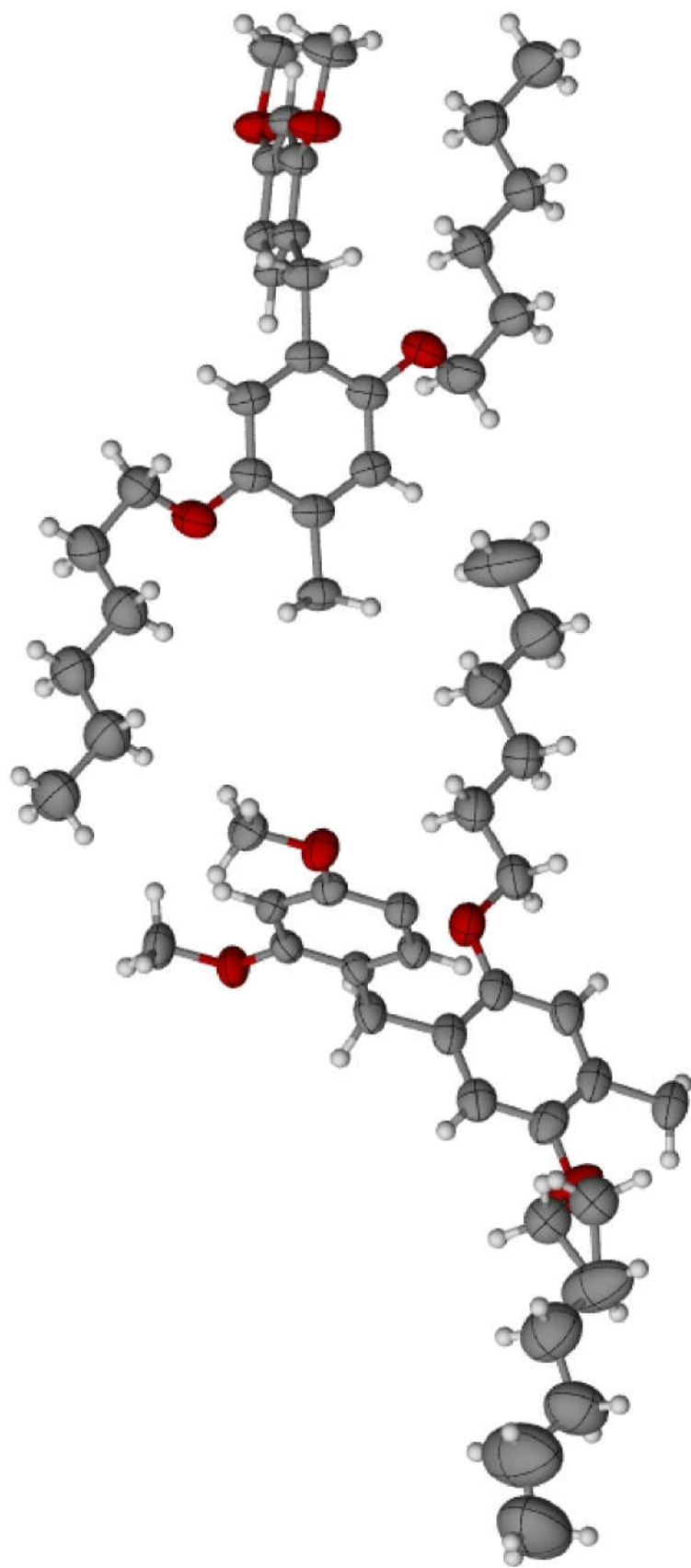
Figure S50: Titration of 9 with 17



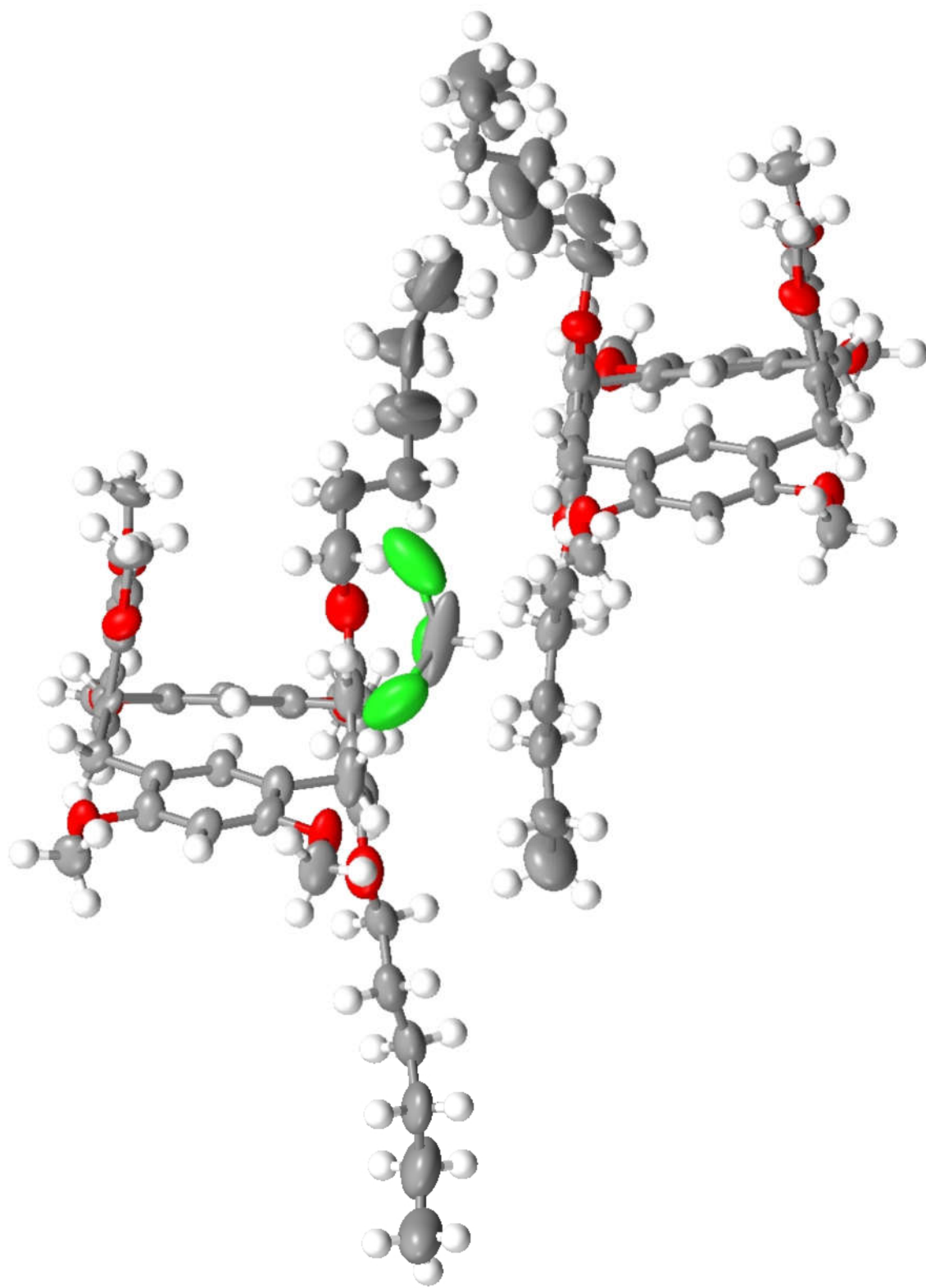
**Figure S51:** Complexation of **19** by **13** (HyperChem model, molecular mechanics MM+)



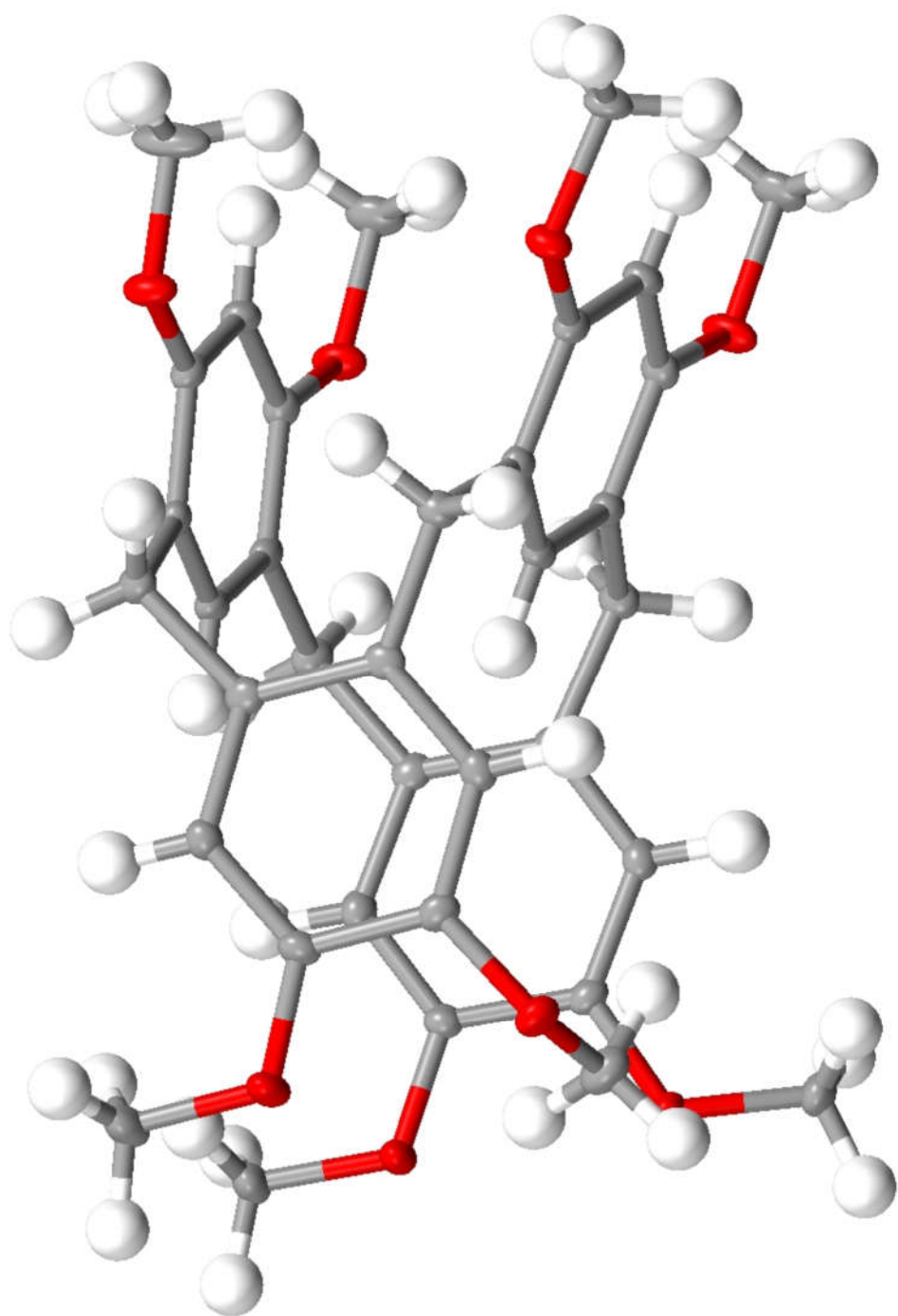
**Figure S52:** X-ray structure of **5** (asymmetric part). Thermal ellipsoids are plotted for non-disordered non-hydrogen atoms at 50% probability level. Disordered atoms and hydrogen atoms are refined isotropically.



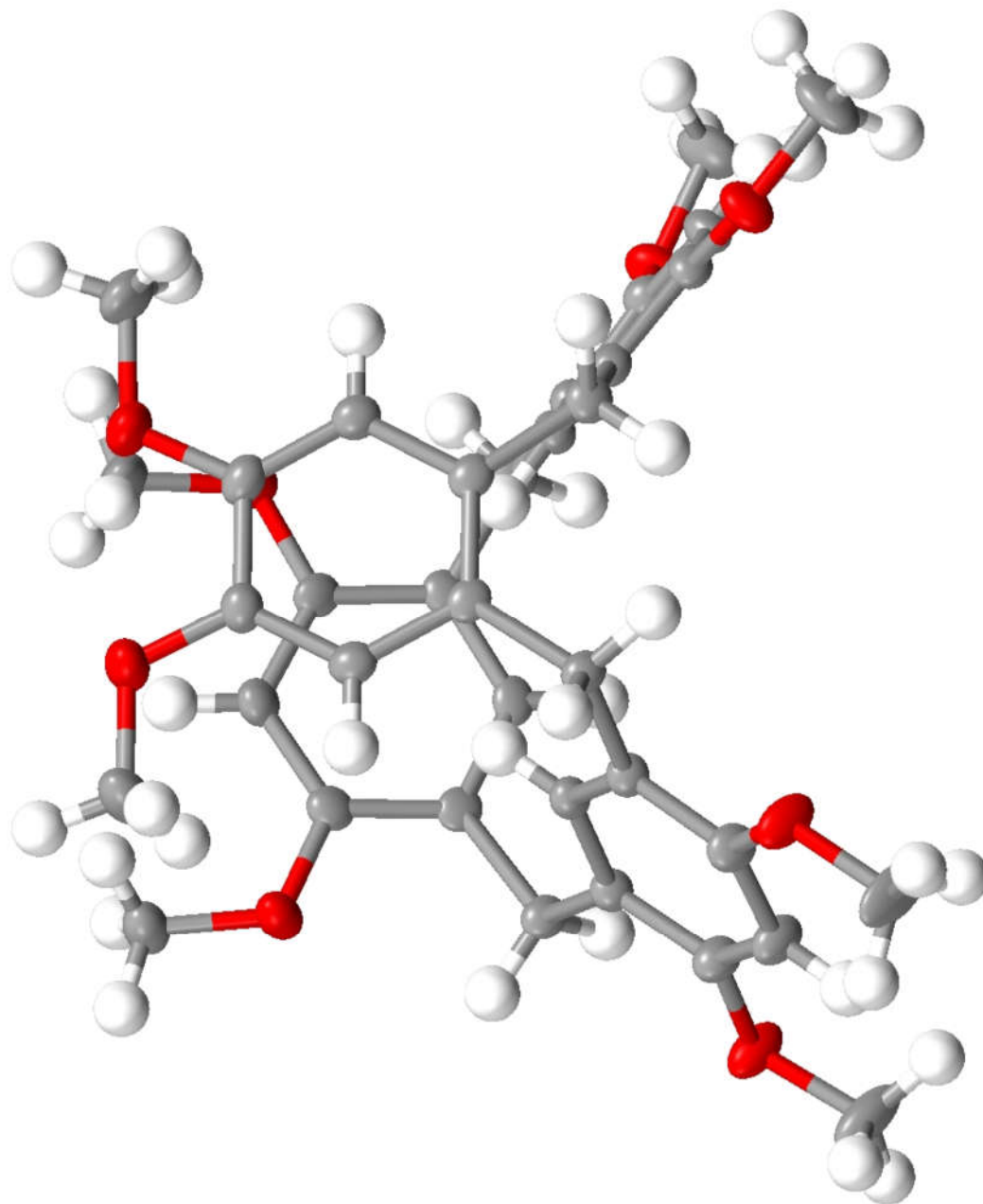
**Figure S53:** X-ray structure of **6** (asymmetric part). Thermal ellipsoids are plotted for all non-hydrogen atoms at 50% probability level.



**Figure S54:** X-ray structure of 7. Thermal ellipsoids are plotted for all non-hydrogen atoms at 50% probability level.

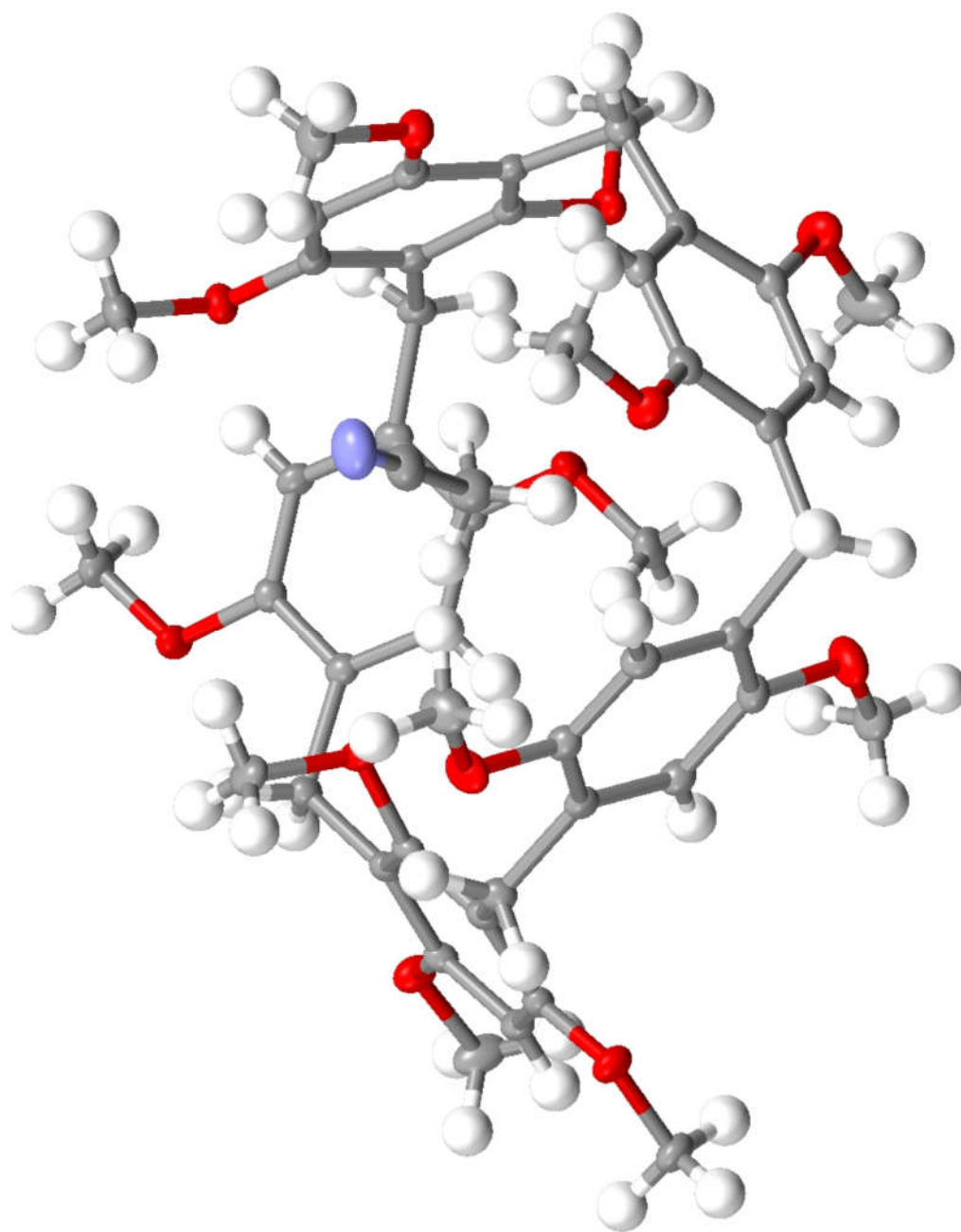


**Figure S55:** X-ray structure of **8**. Thermal ellipsoids are plotted for all non-hydrogen atoms at 50% probability level.



**Figure S56:** X-ray structure of **9**. Thermal ellipsoids are plotted for all non-hydrogen atoms at 50% probability level.





**Figure S57:** X-ray structure of **13**. Thermal ellipsoids are plotted for all non-hydrogen atoms at 50% probability level.



## **“Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes”**

---

Boinski, T.; Cieszkowski, A.; Rosa, B.; Leśniewska, B.; Szumna, A. *New J. Chem.*, 2016, 40, 8892.





Cite this: DOI: 10.1039/c6nj01736c

Received (in Montpellier, France)  
2nd June 2016,  
Accepted 2nd September 2016

DOI: 10.1039/c6nj01736c

www.rsc.org/njc

## Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes†

T. Boinski,<sup>a</sup> A. Cieszkowski,<sup>a</sup> B. Rosa,<sup>a</sup> B. Leśniewska<sup>b</sup> and A. Szumna<sup>\*a</sup>

Macrocycles consisting of naphthalene units connected *via* methylene bridges offer certain advantages as macrocyclic scaffolds as compared with parent calixarenes. These advantages originate from their electron rich and enlarged cavities. Additionally, macrocycles containing 1,3-bridged naphthalene units are dissymmetric and therefore they present interesting stereochemical features, including inherent chirality. We describe here a facile, one-step synthesis of two new calix[4]naphthalenes, by the condensation of 1,6-dimethoxynaphthalene with formaldehyde catalyzed by Brønsted acid (TFA). Additionally, we show the first example of hybrid[*n*]arene containing a 1,6-dimethoxynaphthalene unit and 1,3-dimethoxybenzene units obtained by a simple, one-pot condensation. The conformational and complexation properties were also studied for the resulting hybrid macrocycles.

### Introduction

The emergence of a new versatile macrocyclic building block that enables build-up of the functional architecture on its semi-rigid scaffold often ignites new research directions in supramolecular chemistry and many related areas. Versatile macrocycles like calix[*n*]arenes, cucurbit[*n*]urils, cyclodextrines, cyclotrimeratrylenes and calixpyrroles have been discovered decades ago and widely exploited since then.<sup>1</sup> For years chemists concentrated on the functionalization of the existing scaffolds rather than on hunting for new ones, because the existing scaffolds offered almost unlimited possibilities. However, with the discovery of pillar[5]-arene, a completely new, yet simple and very useful macrocyclic building block, by the group of Ogoshi and Nakamoto in 2008,<sup>2</sup> the quest for new polyphenolic macrocycles has received a new inspiration. Since then the group of Stoddart obtained a family of electron-rich macrocycles known as asar[*n*]arenes.<sup>3</sup> We<sup>4</sup> and others<sup>5–10</sup> have synthesized a family of hybrid[*n*]arenes containing different polyphenols embedded within one macrocycle. Many new non-phenolic methylene-bridged macrocycles have also been synthesized recently, for example calix[3]carbazoles.<sup>11</sup> Great interest in new macrocycles and their almost immediate applications indicate that new semi-rigid supramolecular scaffolds are still sought-after.

Calix[*n*]naphthalenes, *i.e.* macrocycles consisting of naphthalene units connected *via* methylene bridges at their *meta*-positions, may offer some advantages as macrocyclic scaffolds originating from enlarged cavity with electron rich aromatic surfaces. Additionally, due to naphthalene geometry, the resulting macrocycles are dissymmetric and therefore they may present interesting stereochemical features, including inherent chirality. Indeed, extended cavity features of calix[*n*]naphthalenes have been exploited for the complexation of fullerenes.<sup>12</sup> However, the number of the family members of calix[*n*]naphthalenes is small. They include macrocycles obtained from 1-hydroxynaphthalene<sup>13</sup> and 2-hydroxynaphthalene<sup>14</sup> and various macrocycles obtained from 2,7-dialkoxy-naphthalenes<sup>15,16</sup> or chromotropic acid.<sup>17</sup>

Recently, we have found that methylene bridged polyphenolic macrocycles, for example pillar[5]arenes and hybrid[4]arenes, can be synthesized by a Brønsted acid-mediated direct reaction of alkoxybenzenes with formaldehyde.<sup>4,18</sup> The important finding was that the reaction is reversible when it is catalysed by a Brønsted acid (TFA in that case). It enabled an efficient solvent-templated synthesis of deca-*O*-alkylpillar[5]arenes and rearrangements of already-formed homo-macrocycles to thermodynamically preferred hybrid macrocycles. In the current paper we show that such thermodynamically controlled reactions can be used not only for substrates containing single aromatic rings but also for the formation of new naphthalene-based macrocycles.

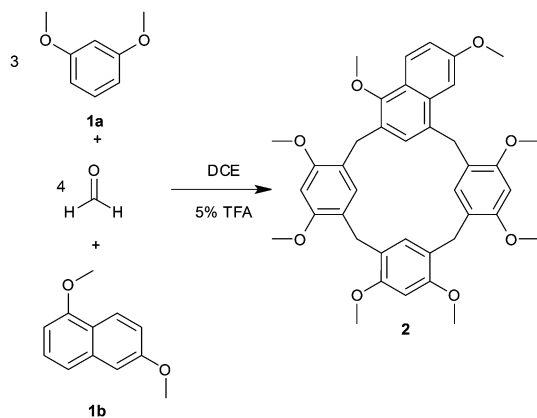
### Results and discussion

In order to obtain hybrid macrocycles containing naphthalene units we have used a one pot TFA-catalysed macrocyclization reaction of formaldehyde with 1,6-dimethoxynaphthalene **1b**

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Science, Kasprzaka 44/52, 01-244 Warsaw, Poland. E-mail: agnieszka.szumna@icho.edu.pl

<sup>b</sup> Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Science, Kasprzaka 44/52, 01-244 Warsaw, Poland

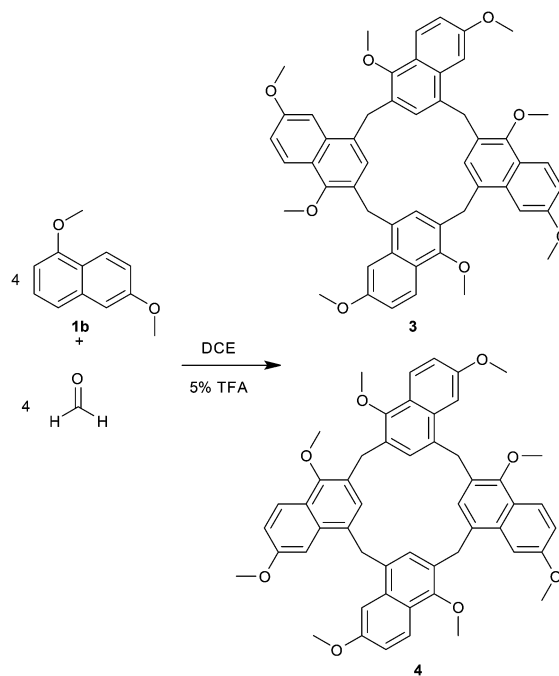
† Electronic supplementary information (ESI) available: NMR and ESI MS spectra, titration experiments. CCDC 1474998. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c6nj01736c

Fig. 1 Synthesis of hybrid[4]arene **2**.

and 1,3-dimethoxybenzene **1a** (Fig. 1). Our initial approach concentrated on macrocycles having the same number of units of each type, therefore we have used a 1 : 1 ratio of polyphenolic building blocks. However, in this case we observed the preferential formation of a macrocycle that contains one 1,6-dimethoxynaphthalene unit and three 1,3-dimethoxybenzene units, as it was established based on the NMR spectrum and mass spectrometry.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC and  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC spectra indicate that methylene bridges link the macrocycle at 2,4 positions of the naphthalene unit, suggesting structure **2**. Considering the [1+3] stoichiometry of product **2** we adjusted the stoichiometry of reagents accordingly. This way hybrid [1+3] macrocycle **2** was obtained in 47% yield.

Since 1,6-dimethoxynaphthalene **1b** has not been previously used in macrocyclization reactions with formaldehyde, we have also tested it under the conditions that may lead to the formation of homo-macrocycles. The reaction of 1,6-dimethoxynaphthalene **1b** with formaldehyde in DCE catalysed by TFA gave two main products in similar yields, both of them being tetramers, as indicated by mass spectrometry. One of the products exhibits highly symmetric  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra with only a single 1,6-dimethoxynaphthalene unit being symmetrically independent.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC and  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC spectra suggest that methylene bridges link the macrocycle at 2,4 positions of the 1,6-dimethoxynaphthalene unit, thus the product has  $C_4$ -symmetric structure **3** (Fig. 2). In contrast,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the second tetrameric product show that all 1,6-dimethoxynaphthalene units are symmetrically non-equivalent. Analysis of 2D NMR spectra suggests a  $C_1$ -symmetric structure, **4**, for the second tetrameric product (Fig. 2). Calix[4]naphthalene **4** is a regioisomer of calix[4]naphthalene **3** and differs by the orientation of a single naphthalene unit. The optimization of the synthetic procedure by changing the concentration, solvent, reaction time and amount of catalyst resulted in obtaining **3** and **4** in a maximum yield of 15% each (Table 1).

Calix[*n*]arenes exhibit various degrees of conformational flexibility that depend mainly on steric hindrance within macrocyclic rings and on additional interactions (*e.g.* stabilizing intramolecular hydrogen bonding). For calixarenes existing in fixed or slowly interconverting (at the NMR timescale) cone

Fig. 2 Synthesis of calix[4]naphthalenes **3** and **4**.Table 1 Optimization of the synthesis of **3** and **4**

Entry	Solvent	<i>C</i> of <b>1b</b> /M	Time/h	TFA/%	Yield of <b>3</b> /%	Yield of <b>4</b> /%
1	DCE	0.1	18	5	12	13
2	DCE	0.1	4	5	14	12
3	DCE	0.1	2	5	15	15
4	DCE	0.5	2	5	8	9
5	DCE	0.025	2	25	14	15
6	DCE	0.1	1	1.25	8	7
7	$\text{CHCl}_3$	0.1	2	5	13	15
8	DCE	0.1	2	40	10	12
9	DCE	0.1	2	20	12	13
10	DCE	0.1	2	2	11	12
11	DCE	0.1	2	1	5	6

conformations the bridging methylene protons are found as a pair of doublets in the NMR spectra. Here, for macrocycles **2–4** the methylene bridges are found as broad singlets in their NMR spectra at 303 K (ESI $^\dagger$ ). Moreover, at 218 K the signals get broader but they do not split (ESI $^\dagger$ ). It indicates that the macrocyclic rings either: (i) exhibit conformations rapidly inverting on the NMR time scale or (ii) exhibit static conformations with geminal protons related by symmetry. Due to a substitution pattern of the building units and the fact that a planar structure of the macrocycle is not possible, we conclude that symmetry-based relationship between geminal protons is not possible. Therefore, the macrocyclic 16-membered rings reported here exhibit dynamic conformations in solution, similar to other calixarenes that are devoid of stabilizing hydrogen bonding interactions, *i.e.* OH-depleted calix[4]arenes and per-*O*-alkylated resorcinarenes. The current findings are also in agreement with our previous conclusions for hybrid[*n*]arenes, which claimed considerable conformational flexibility of 1,3-bridged units



within medium-sized macrocyclic rings.<sup>4</sup> Conformational lability of macrocycles 2–4 determines their stereochemical properties. Due to dissymmetric naphthalene substitution patterns, macrocycles 2–4 have a possibility to exhibit inherent chirality. However, inherent chirality additionally requires hindered rotation about single bonds in order to block eversion of macrocyclic rings.<sup>19</sup> For macrocycles 2–4 the rotation about single bonds is not hindered, so the current products are achiral. However, in the presence of a proper guest or after a chemical modification that will hinder the rotation, macrocycles 2–4 can become chiral.

We were able to grow single crystals of **4** suitable for X-ray analysis. In the solid state **4** exhibits a boat conformation with two opposite naphthalene rings positioned orthogonally to the main macrocyclic plane and almost parallel to each other (Fig. 3). Interestingly, two methyl substituents from the parallel naphthalene units point towards the cavity and towards the opposite lying aromatic rings. This CH $\cdots\pi$  interaction seems to be favourable and stabilizing for this conformation. The other two naphthalene rings are positioned roughly within the plane of the macrocyclic ring, however, they are substantially distorted.

Even though macrocycle **4** possesses a very small cavity in the boat conformation found in the solid state, the dynamic character of the macrocyclic ring in solution may enable guest complexation. The recognition properties of macrocycles 2–4 were tested using guests *rac*-5 and **6** containing imidazolium and pyridinium ions respectively (Fig. 4). The guest molecules were chosen using the criterion of importance (the vast presence of imidazolium and pyridinium fragments in bioactive substances and in structural motifs of topologically bound molecules) and possible favourable non-covalent interactions between electron-rich aromatic walls and organic cations (cation- $\pi$  interactions). Initial screening was done using equimolar mixtures of the host and the guest in CDCl<sub>3</sub>. For both guests *rac*-5 and **6** a complexation induced shift was detected upon interaction with hosts 2–4 (Fig. 5–7). For guest *rac*-5 the changes were the most pronounced during the interaction with all hosts. In all cases H<sub>c</sub> protons of *rac*-5 exhibited a downfield shift, while protons H<sub>a</sub> and H<sub>b</sub> exhibited upfield shifts. The downfield shift of protons is usually observed during the formation of hydrogen bonds or during interactions with edges of  $\pi$ -surfaces, while the upfield shift is often observed for interactions with central parts of  $\pi$ -surfaces. In the current case hydrogen bonding is less likely



Fig. 3 X-ray structure of **4** (for the ORTEP plot see Fig. S1, ESI<sup>†</sup>).

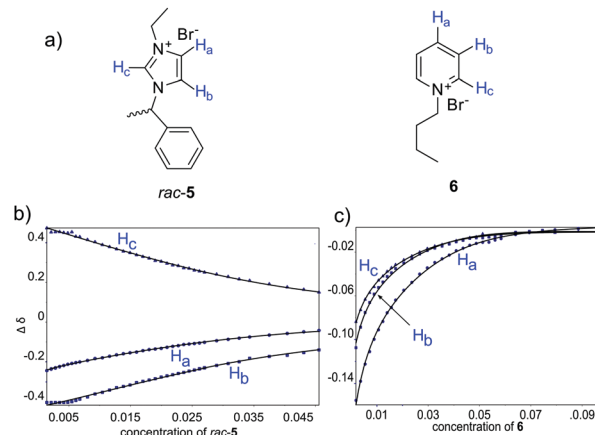


Fig. 4 Complexation studies: (a) chemical structures of the guests; (b) titration of **3** by *rac*-5 (CDCl<sub>3</sub>, 298 K, C(**3**) = 15.5 mM); (c) titration of **3** by **6** (CDCl<sub>3</sub>, 298 K, C(**3**) = 14.4 mM). Points represent experimental data, lines represent fitted curves.

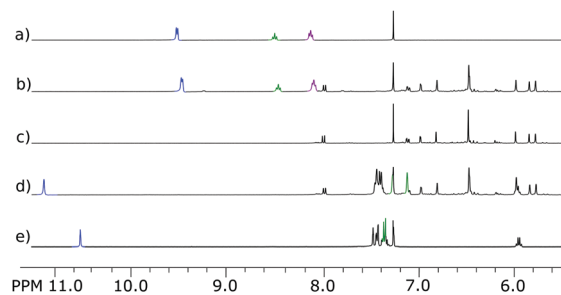


Fig. 5 Complexation properties of hybrid[4]arene **2**: (a) **6**; (b) **2** + **6** (C(**2**) = 14.41 mM, C(**6**) 15.64 mM); (c) **2**; (d) **2** + **5** (C(**2**) = 15.49 mM, C(**5**) = 15.63 mM); (e) **5** (all in CDCl<sub>3</sub> at 298 K).

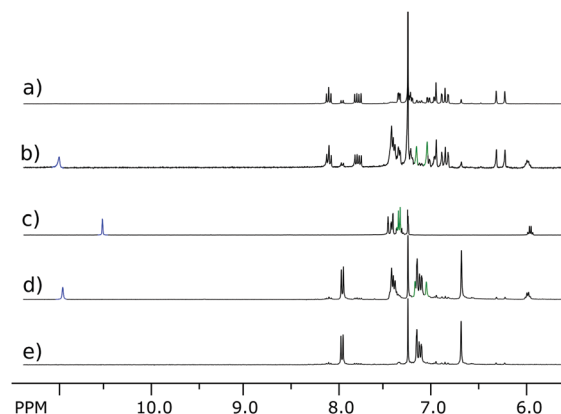


Fig. 6 Complexation of **5** by calix[4]naphthalenes: (a) **4**; (b) **4** + **5** (C(**4**) = 5.36 mM, C(**5**) = 5.23 mM); (c) **5**; (d) **3** + **5** (C(**3**) = 15.49 mM, C(**5**) = 15.49 mM); (e) **3** (all in CDCl<sub>3</sub> at 298 K).

and we suggest that the observed changes come mainly from the interactions between the electron-rich  $\pi$ -surfaces of the hosts and the electron-poor  $\pi$ -surface of *rac*-5.

Interactions between electron-rich and electron-poor aromatic surfaces may involve the formation of a charge-transfer complex



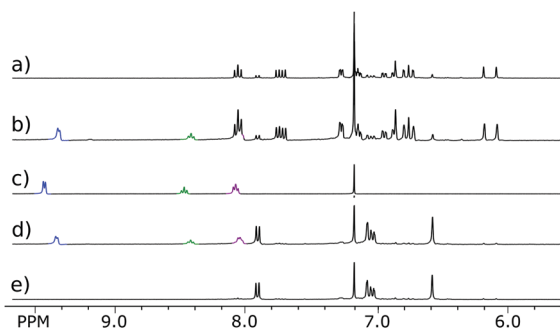


Fig. 7 Complexation of **6** by calix[4]naphthalenes: (a) **4**; (b) **4** + **6** ( $C(\mathbf{4}) = 7.03$  mM,  $C(\mathbf{6}) = 6.99$  mM); (c) **6**; (d) **3** + **6** ( $C(\mathbf{3}) = 14.43$  mM,  $C(\mathbf{6}) = 15.63$  mM); (e) **3** (all in  $\text{CDCl}_3$  at 298 K).

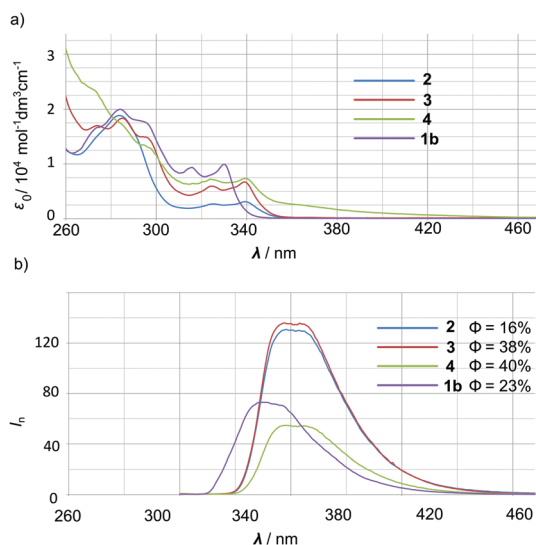


Fig. 8 UV/Vis (a) and fluorescence (b) spectra of macrocycles **2–4** and reference compound **1b** (all in  $\text{CHCl}_3$  at 298 K).

and induce substantial changes in the UV/Vis spectra. Additionally, due to the presence of a 1,6-dimethoxynaphthalene unit the macrocycles exhibit fluorescence. The UV/Vis and fluorescence spectra were recorded for macrocycles **2–4** (Fig. 8), their complexes with *rac*-**5** and **6** (Fig. S36–S42, ESI<sup>†</sup>) and **1b** as a reference. Examination of the possible appearance of new CT bands, shifts of the existing bands in UV/Vis and fluorescence spectra, changes in molar absorption coefficients or quantum yields did not show considerable changes upon complexation. These results indicate that charge transfer processes are not pronounced for current complexes.

Association constants were determined by  $^1\text{H}$  NMR titration followed by a non-linear curve fitting as implemented in HYPNMR.<sup>20</sup> All signals that exhibited detectable changes in chemical shifts were fitted simultaneously. Reasonable fits have only been obtained by assuming the formation of 1:1 and 1:2 (H:G) complexes. The results indicate that in all cases macrocycles **2–4** exhibited considerable binding constants towards positively charged organic ions (Table 2), albeit with moderate selectivity.

Table 2 Association constants obtained by non-linear fitting of NMR data ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K)

	<i>rac</i> - <b>5</b>		<b>6</b>	
	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$
<b>2</b>	1.55	3.97	2.32	4.92
<b>3</b>	1.99	3.93	1.53	3.96
<b>4</b>	3.08	4.50	1.63	4.88

## Experimental

### 2

To a solution of **1a** (7.5 mmol, 1.035 g) and **1b** (2.5 mmol, 0.47 g) in DCE (100 ml), paraformaldehyde (10 mmol, 0.3 g) and TFA (5 ml) were added. The solution was refluxed for 12 h. During the reaction the colour changed from colourless to dark purple. The reaction was cooled down to rt and excess of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  was added in order to neutralize TFA. The mixture was filtered off and evaporated to dryness. The product was purified by chromatography (30 g silica gel,  $\text{CHCl}_3$ /ethyl acetate from 100:0 to 100:2). Yield: 47% (0.764 g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 298 K): 7.99 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 7.11 (dd, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 2$  Hz), 6.98 (d, 1H,  $^4J = 2$  Hz); 6.81 (s, 1H), 6.47 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.22 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 298 K): 157.02, 156.93, 156.88, 155.99, 155.96, 155.88, 155.48, 153.15, 133.82, 132.81, 131.53, 131.22, 129.20, 128.67, 125.27, 123.88, 123.40, 121.54, 120.80, 120.63, 119.81, 119.61, 119.53, 117.28, 104.01, 95.15, 94.49, 94.34, 62.06, 55.81, 55.70, 55.65, 55.64, 55.48, 55.34, 55.08, 31.82, 28.72, 28.54, 28.16. MS ( $m/z$ ): HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) 673.2777, found 673.2767.

### 3 and 4

To a solution of **1b** (5 mmol, 0.94 g) in  $\text{CHCl}_3$  (50 ml), paraformaldehyde (5 mmol, 0.15 g) and TFA (5 ml) were added. The reaction was refluxed for 12 h. During the reaction the colour changed from colourless to dark purple. The reaction was cooled down to rt and excess of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  was added in order to neutralize TFA. The mixture was filtered off and evaporated to dryness. The products were isolated by chromatography (30 g silica gel,  $\text{CHCl}_3$ /ethyl acetate from 100:0 to 100:2). Yield: **3**: 15% (150 mg) and **4**: 15% (152 mg). **3**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K): 7.97 (d, 4H,  $^3J = 9$  Hz), 7.16 (d, 4H,  $^4J = 2$  Hz), 7.15 (dd, 4H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 2$  Hz), 6.69 (s, 4H), 4.37 (s, 8H), 3.76 (s, 12H), 3.44 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K): 157.61, 152.72, 133.45, 131.42, 129.49, 124.75, 124.21, 123.27, 117.78, 103.55, 61.76, 55.22, 32.16. MS ( $m/z$ ): HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) 823.3231, found 823.3247.

### 4

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K): 8.13 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 7.82 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 7.36 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (d, 1H,  $^4J = 2$  Hz), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, 1H,  $^4J = 2$  Hz), 6.31 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (s, 3H),





3.04 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 298 K): 157.74, 157.71, 157.58, 157.28, 153.52, 153.42, 152.60, 151.79, 133.87, 133.30, 133.24, 133.08, 131.98, 131.78, 131.23, 130.73, 130.23, 128.34, 127.16, 126.34, 125.79, 125.38, 124.78, 124.40, 124.38, 124.27, 124.25, 124.03, 123.41, 123.30, 123.14, 122.34, 117.95, 117.80, 117.42, 117.20, 104.23, 104.17, 102.62, 102.61, 99.99, 61.66, 61.62, 61.43, 55.34, 55.28, 55.22, 55.03, 35.33, 32.85, 31.61, 27.88. MS ( $m/z$ ): HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) 823.3231, found 823.3239.

#### Crystal data for 4

$\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{O}_8 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $M = 885.83$ ,  $0.25 \times 0.07 \times 0.07 \text{ mm}^3$ , triclinic, space group  $P\bar{1}$  (No. 2),  $a = 12.8554(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 13.0685(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.4125(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 85.321(4)^\circ$ ,  $\beta = 83.005(4)^\circ$ ,  $\gamma = 82.019(4)^\circ$ ,  $V = 2210.08(18) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_c = 1.331 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $F_{000} = 932$ , SuperNova, Dual, Cu at zero, Eos, CuK $\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ,  $T = 173(2) \text{ K}$ ,  $2\theta_{\text{max}} = 144.6^\circ$ , 33 685 reflections collected, 8567 unique ( $R_{\text{int}} = 0.0493$ ). Final GooF = 1.033,  $R_1 = 0.0616$ ,  $wR_2 = 0.1655$ ,  $R$  indices based on 5928 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  (refinement on  $F^2$ ), 576 parameters, 0 restraints. Lp and absorption corrections applied,  $\mu = 1.784 \text{ mm}^{-1}$ . CCDC 1474998.

## Conclusions

There is a continuing need for new semi-rigid macrocyclic compounds for the construction of new supramolecular systems and for their further modifications and application as “biased” architectures.<sup>21,22</sup> Following these needs we have demonstrated the synthesis of two new regioisomeric calix[4]naphthalenes, by a one-step condensation of 1,6-dimethoxynaphthalene with formaldehyde catalysed by Brønsted acid (TFA). Additionally, we have also shown the first example of a hybrid[ $n$ ]arene containing a 1,6-dimethoxynaphthalene unit and 1,3-dimethoxybenzene units obtained by a simple, one-pot condensation. The newly obtained macrocycles exhibit pronounced affinities for organic cations.

## Acknowledgements

This work was supported by the National Science Center (grant UMO-2013/09/N/ST5/00907).

## Notes and references

1 *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, ed. J. W. Steed and P. A. Gale, Wiley, 2012.

- T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujunami, T. Yamagishi and Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 5022.
- S. T. Schneebeli, C. Cheng, K. J. Hartlieb, N. L. Strutt, A. A. Sarjeant, C. L. Stern and J. F. Stoddart, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 3860.
- T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa and A. Szumna, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 3488.
- Z. Zhang, J. M. Lim, M. Ishida, V. V. Roznyatovskiy, V. M. Lynch, H. Y. Gong, X. Yang, D. Kim and J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 4076.
- J. L. Sessler, W. S. Cho, V. Lynch and V. Kral, *Chem. – Eur. J.*, 2002, **8**, 1134.
- G. Cafeo, F. H. Kohnke, G. L. La Torre, M. F. Parisi, R. P. Nascone, A. J. P. White and D. J. Williams, *Chem. – Eur. J.*, 2002, **8**, 3148.
- M. Y. Song, H. K. Na, E. Y. Kim, S. J. Lee, K. I. Kim, E. M. Baek, H. S. Kim, D. K. Ana and C. H. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 299.
- J. Cho, S. Lee, S. Hwang, S. H. Kim, J. S. Kim and S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 4614.
- F. Troisi, L. Mogavero, C. Gaeta, E. Gavuzzo and P. Neri, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 915.
- P. Yang, Y. Jian, X. Zhou, G. Li, T. Deng, H. Shen, Z. Yang and Z. Tian, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 2974.
- M. Ashram, S. Mizyed and P. E. Georghiou, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 1473; S. Mizyed, P. R. Tremaine and P. E. Georghiou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 3; P. E. Georghiou, S. Mizyed and S. Chowdhury, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 611.
- P. E. Georghiou, M. Ashram, Z. Li and S. G. Chaulk, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 7284.
- S. Chowdhury and P. E. Georghiou, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 6808.
- B. J. Shorthill, R. G. Granucci, D. R. Powell and T. E. Glass, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 904.
- B. J. Shorthill and T. E. Glass, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 577.
- B.-L. Poh, C. S. Lim and K. S. Khoo, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 1005.
- T. Boinski and A. Szumna, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 9419.
- A. Szumna, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 4274.
- C. Frassinetti, L. Alderighi, P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca and S. Ghelli, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2003, **376**, 1041.
- J. L. Atwood, L. J. Barbour and A. Jerga, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, **99**, 4837.
- D. A. Fowler, A. S. Rathnayake, S. Kennedy, H. Kumari, C. M. Beavers, S. J. Teat and J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 12184.





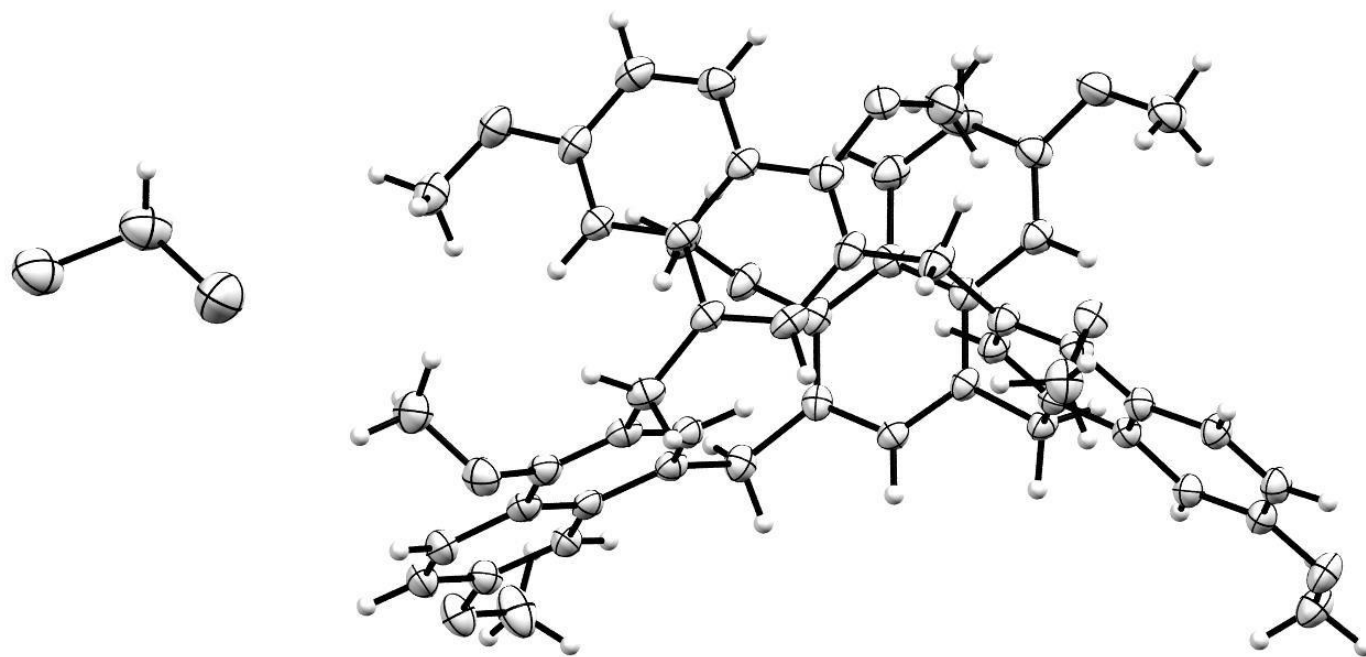
Supporting information for

# Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes

T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa, B. Leśniewska and A. Szumna

Figure S1: ORTEP view of X-ray structure of <b>4</b> (thermal ellipsoids are plotted at the level of 50% probability) .....	4
Figure S2: $^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>2</b> .....	5
Figure S3: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 500MHz) .....	6
Figure S4: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>2</b> .....	7
Figure S5: $^1\text{H}$ NMR spectra of <b>2</b> at various temperatures ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) .....	8
Figure S6: $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY spectrum of <b>2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	9
Figure S7: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC spectrum of <b>2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	10
Figure S8: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC spectrum of <b>2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	11
Figure S9: $^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>3</b> .....	12
Figure S10: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>3</b> .....	13
Figure S11: $^1\text{H}$ NMR spectra of <b>3</b> at various temperatures ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) .....	14
Figure S12: $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY spectrum of <b>3</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	15
Figure S13: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC spectrum of <b>3</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	16
Figure S14: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC spectrum of <b>3</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	17
Figure S15: $^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>4</b> .....	18
Figure S16: $^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>4</b> - correlated signals ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 298K) .....	19
Figure S17: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>4</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 100MHz) .....	20
Figure S18: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>4</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 100MHz) .....	21
Figure S19: $^1\text{H}$ NMR spectra of <b>4</b> at various temperatures ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) .....	22
Figure S20: $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY spectrum of <b>4</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	23
Figure S21: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC NMR spectrum of <b>4</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	24
Figure S22: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC NMR spectrum of <b>4</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz) .....	25
Figure S23: ESI MS of <b>2</b> .....	26
Figure S24: HR ESI MS of <b>2</b> .....	27
Figure S25: ESI MS of <b>3</b> .....	28
Figure S26: HR ESI MS of <b>3</b> .....	29
Figure S27: ESI MS of <b>4</b> .....	30
Figure S28: HR ESI MS of <b>4</b> .....	31
Figure S29: Titration of <b>5</b> by <b>2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 298K) .....	32

Figure S30: Titration of <b>6</b> by <b>2</b> (CDCl <sub>3</sub> , 298K) .....	33
Figure S31: Titration of <b>5</b> by <b>3</b> (CDCl <sub>3</sub> , 298K) .....	34
Figure S32: Titration of <b>6</b> by <b>3</b> (CDCl <sub>3</sub> , 298K) .....	35
Figure S33: Titration of <b>5</b> by <b>4</b> (CDCl <sub>3</sub> , 298K) .....	36
Figure S34: Titration of <b>6</b> by <b>4</b> (CDCl <sub>3</sub> , 298K) .....	37
Figure S35: UV-Vis spectra of guests <b>5</b> and <b>6</b> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).....	38
Figure S36: UV-Vis spectra for complexation of <b>5</b> by <b>2</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis a spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).....	39
Figure 37: UV-Vis spectra for complexation of <b>6</b> by <b>2</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis a spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).....	40
Figure S38: UV-Vis spectra for complexation of <b>5</b> by <b>3</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis a spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).....	41
Figure S39: UV-Vis spectra for complexation of <b>6</b> by <b>3</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis a spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).....	42
Figure 40: UV-Vis spectra for complexation of <b>6</b> by <b>3</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis a spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).....	43
Figure 41: UV-Vis spectra for complexation of <b>5</b> by <b>4</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis a spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).....	44
Figure 42: UV-Vis spectra for complexation of <b>6</b> by <b>4</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis a spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).....	45
Figure 43 Exemplary fitting of titration data using incorrect 1:1 model (shows systematic errors).....	46



**Figure S1:** ORTEP view of X-ray structure of **4** (thermal ellipsoids are plotted at the level of 50% probability).

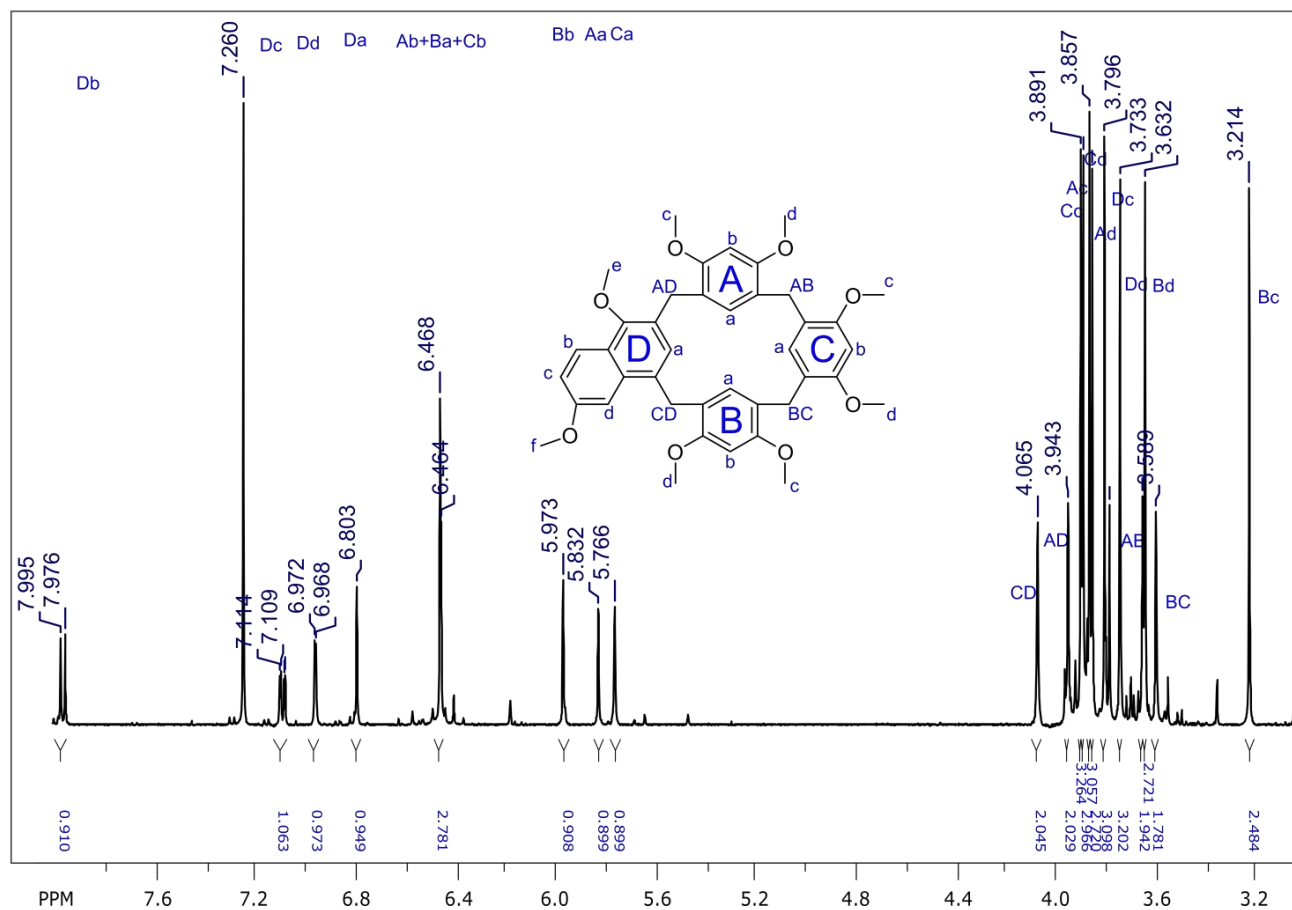


Figure S2: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 2

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 298K): 7.99 (d, 1H, *J* = 9Hz), 7.11 (dd, 1H, *J* = 9Hz, *J* = 2Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 2Hz); 6.81 (s, 1H), 6.47 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.22 (s, 3H)

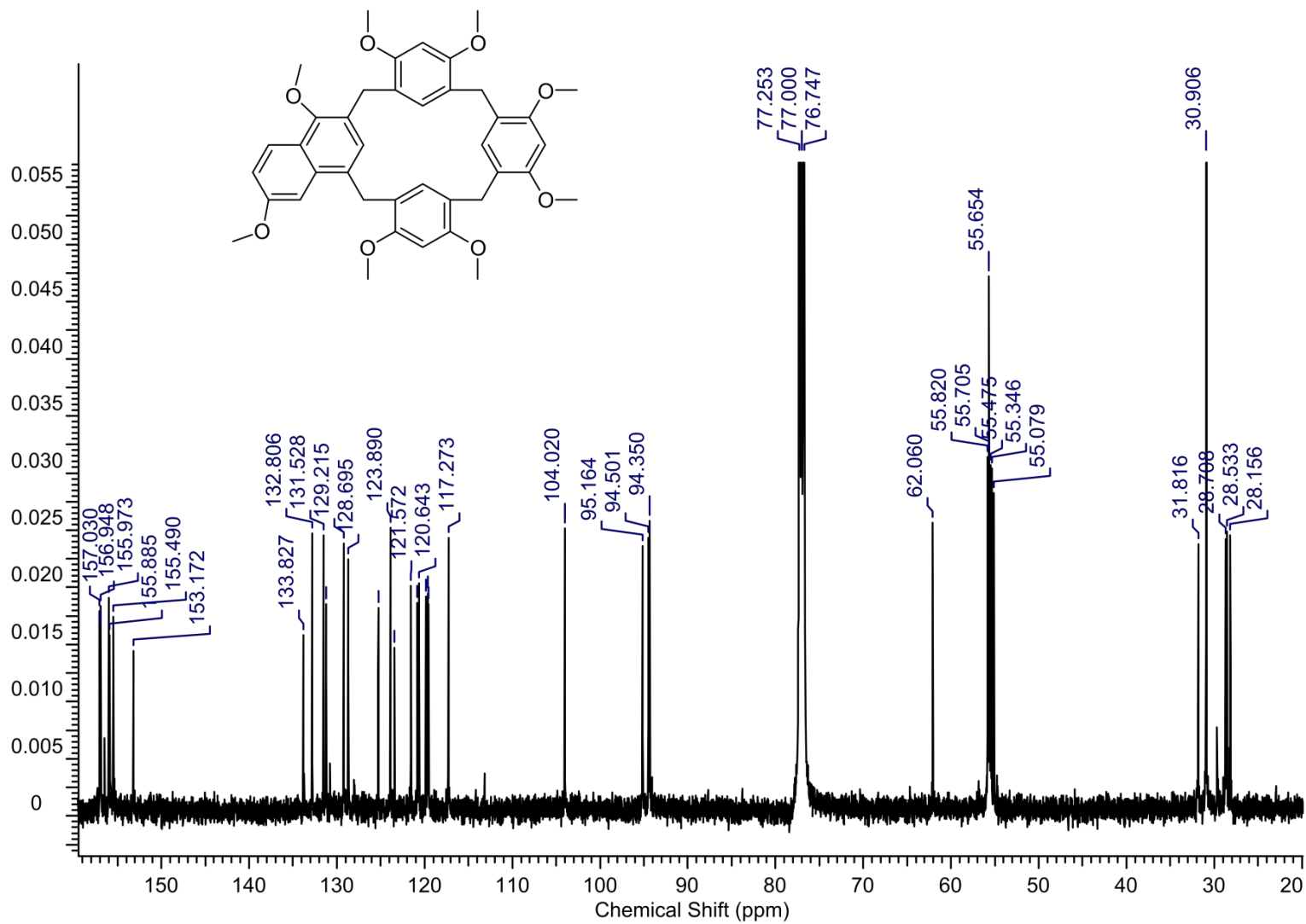


Figure S3:  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 500MHz)



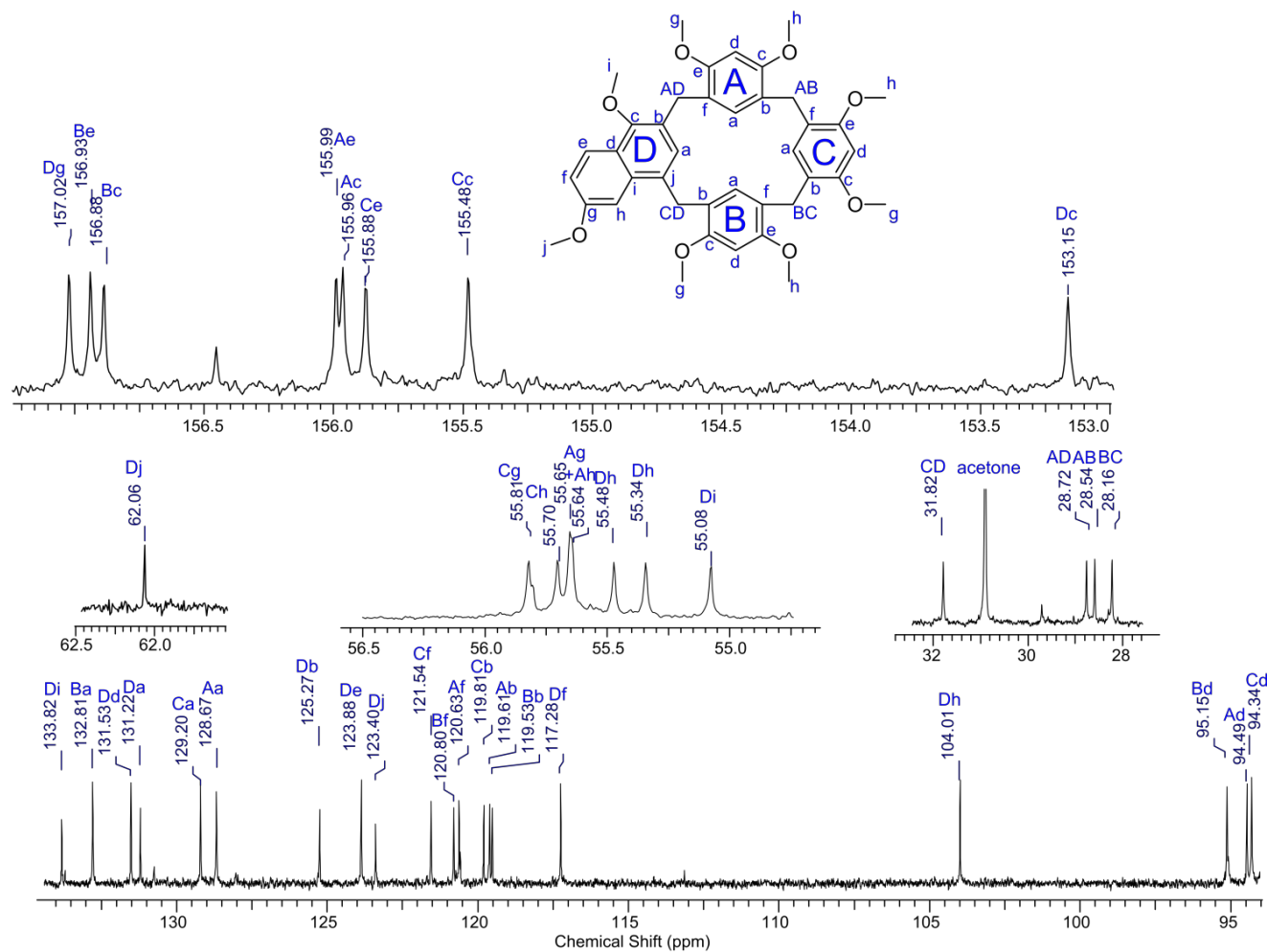
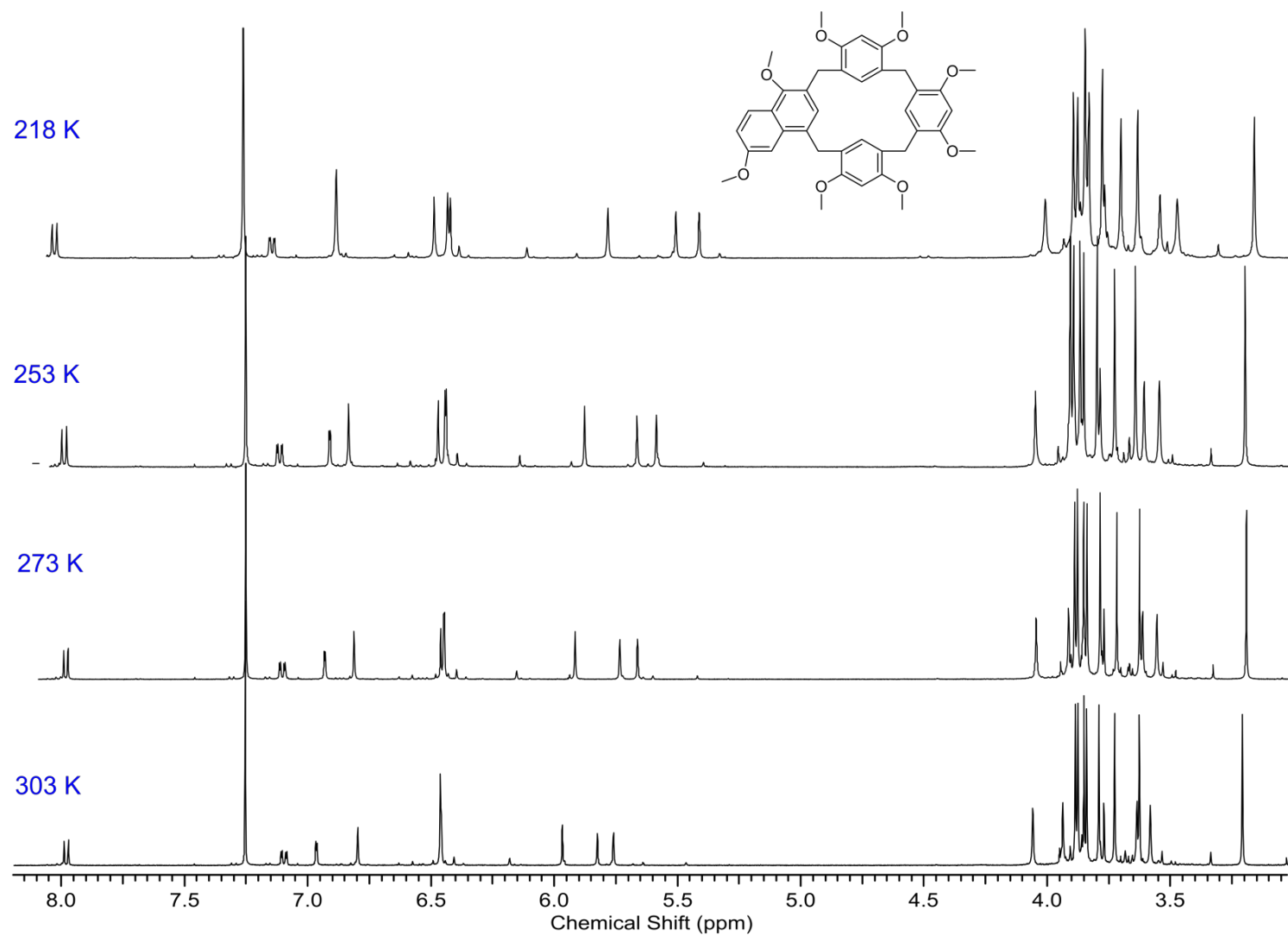
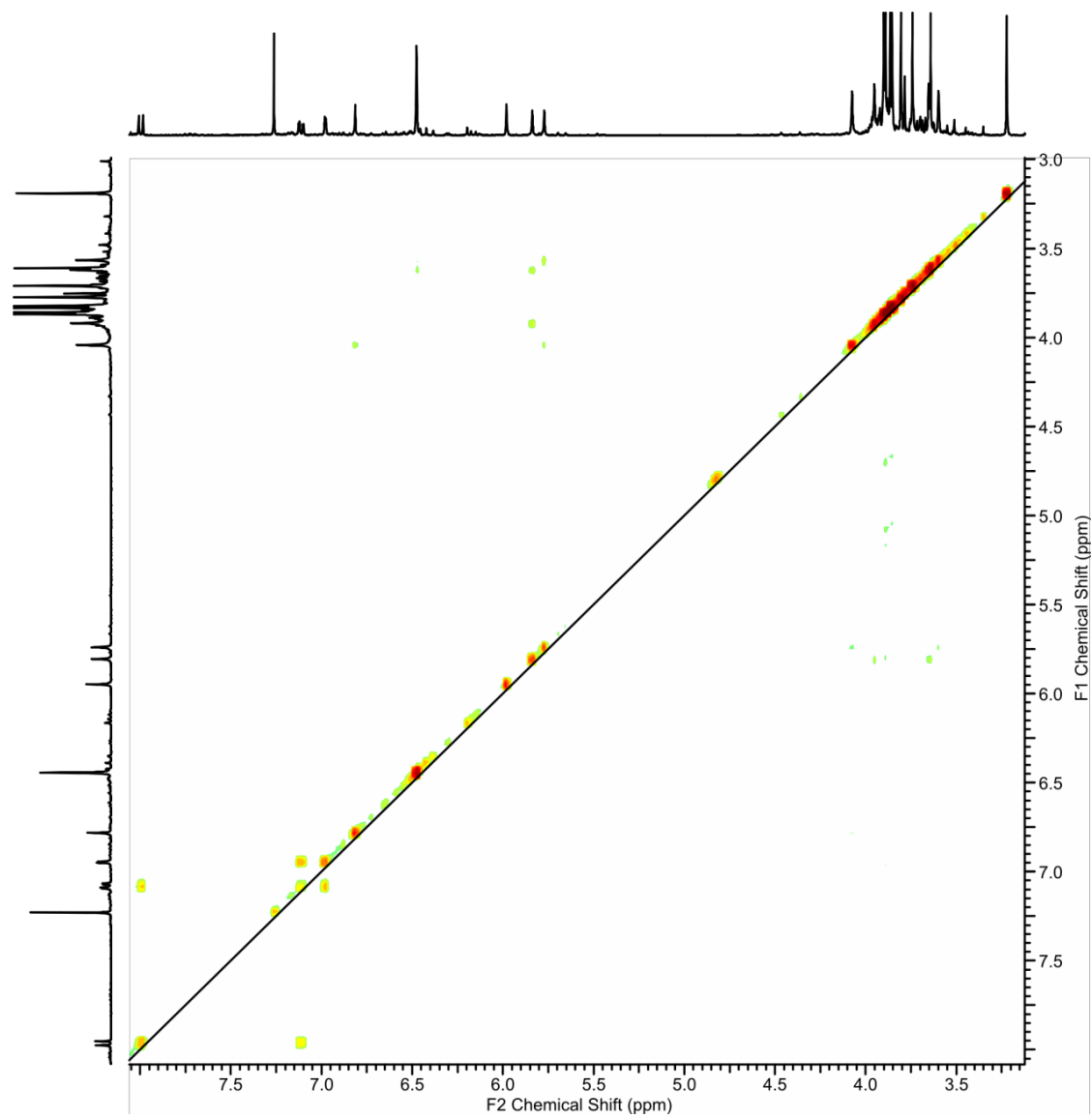


Figure S4:  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2**

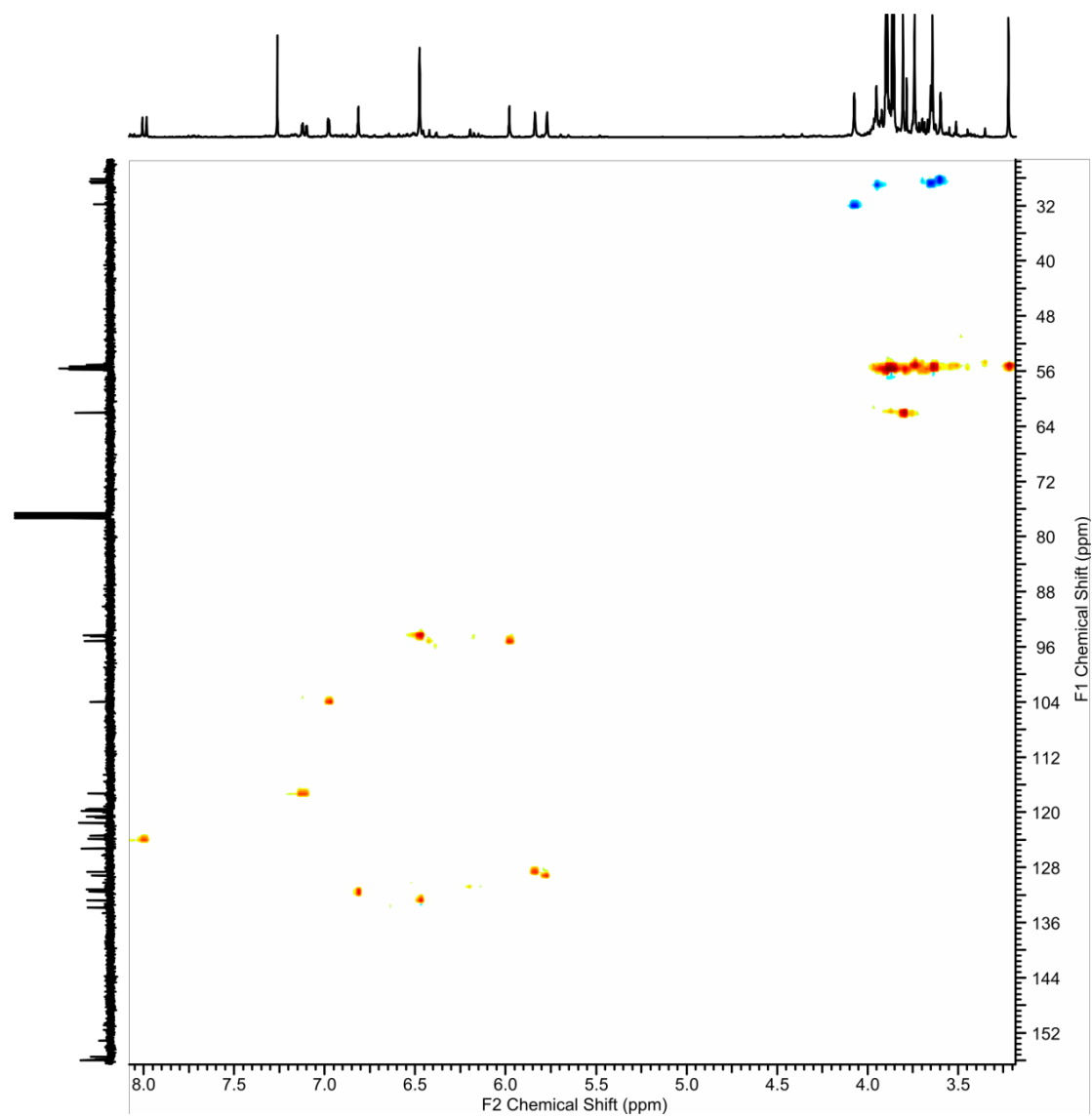
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 298K) : 157.02, 156.93, 156.88, 155.99, 155.96, 155.88, 155.48, 153.15, 133.82, 132.81, 131.53, 131.22, 129.20, 128.67, 125.27, 123.88, 123.40, 121.54, 120.80, 120.63, 119.81, 119.61, 119.53, 117.28, 104.01, 95.15, 94.49, 94.34, 62.06, 55.81, 55.70, 55.65, 55.64, 55.48, 55.34, 55.08, 31.82, 28.72, 28.54, 28.16



**Figure S5:**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2** at various temperatures ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)



**Figure S6:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spectrum of **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)



**Figure S7:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC spectrum of **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)

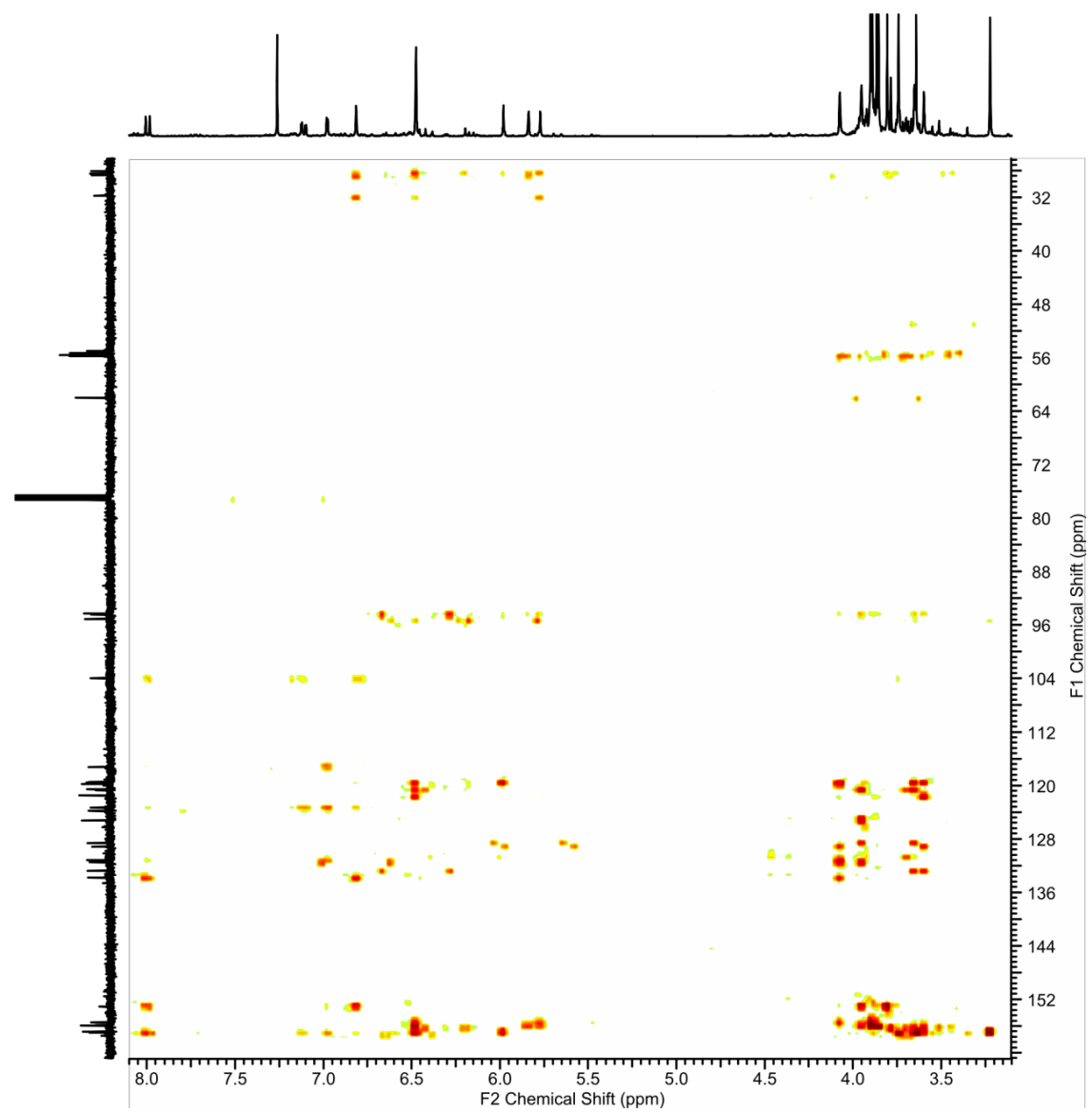


Figure S8:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC spectrum of **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)

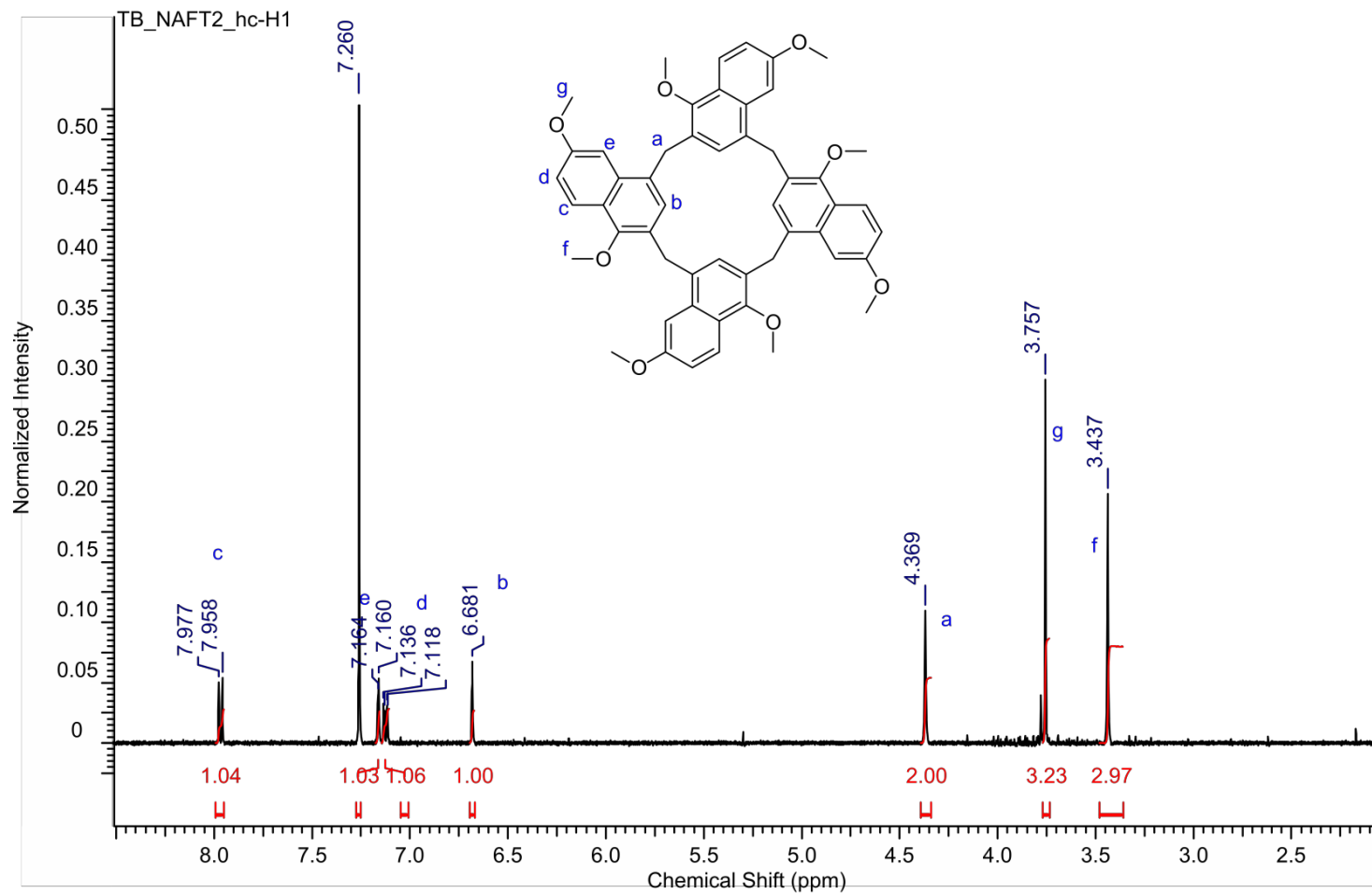


Figure S9: <sup>1</sup>H NMR spectrum of **3**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 298K, 500MHz) : 7.97 (d, 4H, *J* = 9Hz), 7.16 (d, 4H *J* = 2Hz), 7.15 (dd, 4H, *J* = 9Hz, *J* = 2Hz), 6.69 (s, 4H), 4.37 (s, 8H), 3.76 (s, 12H), 3.44 (s, 12H)

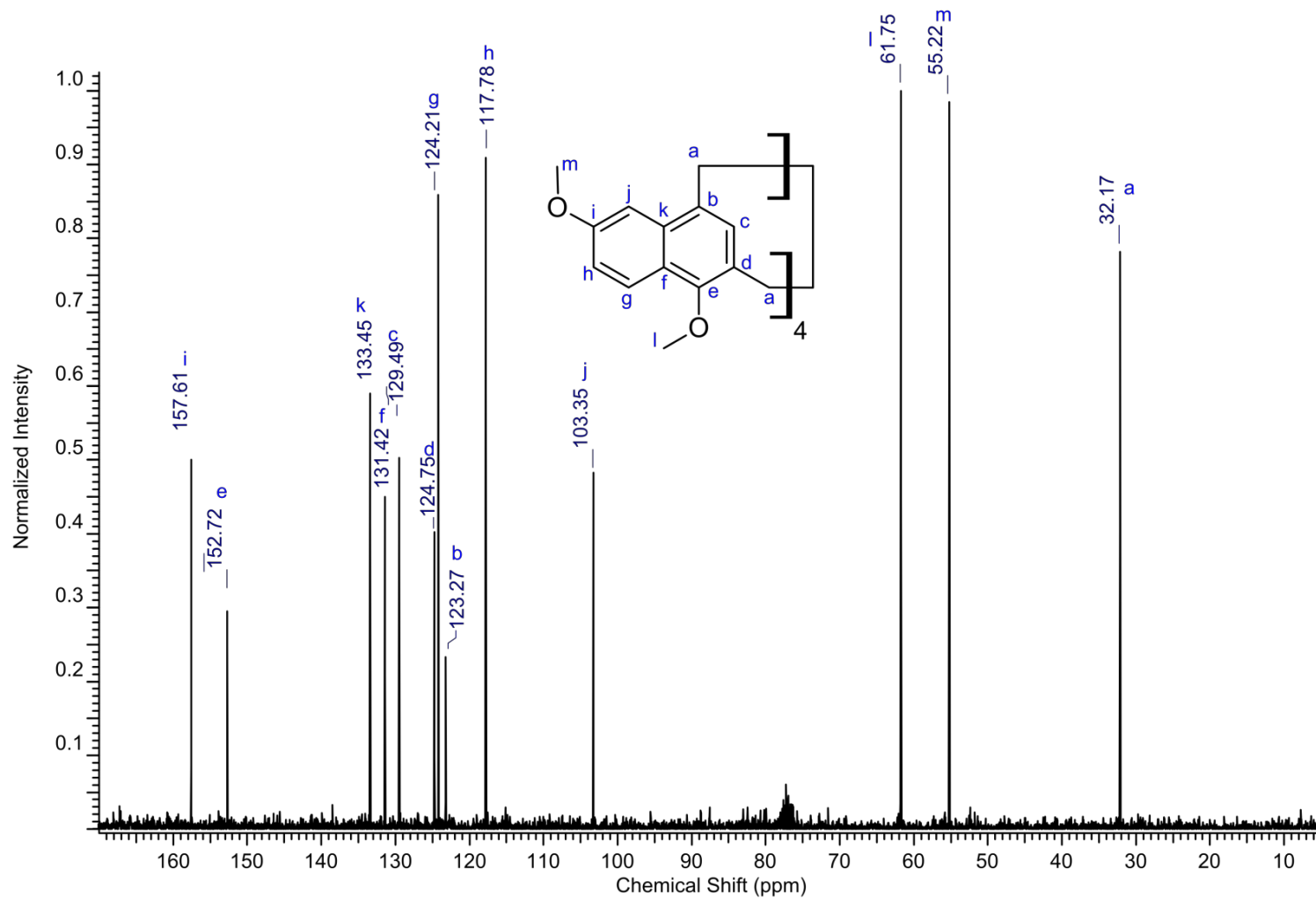
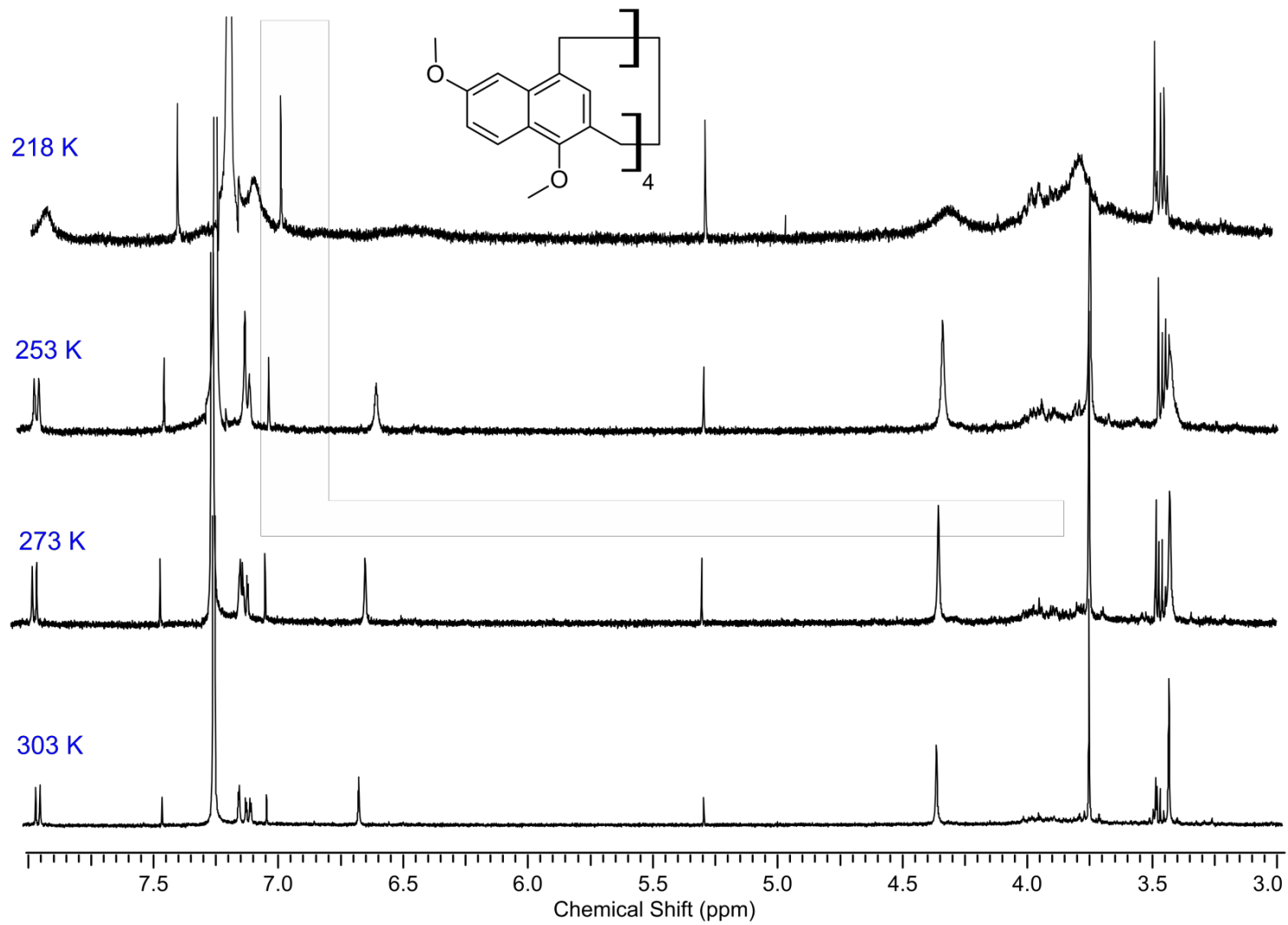


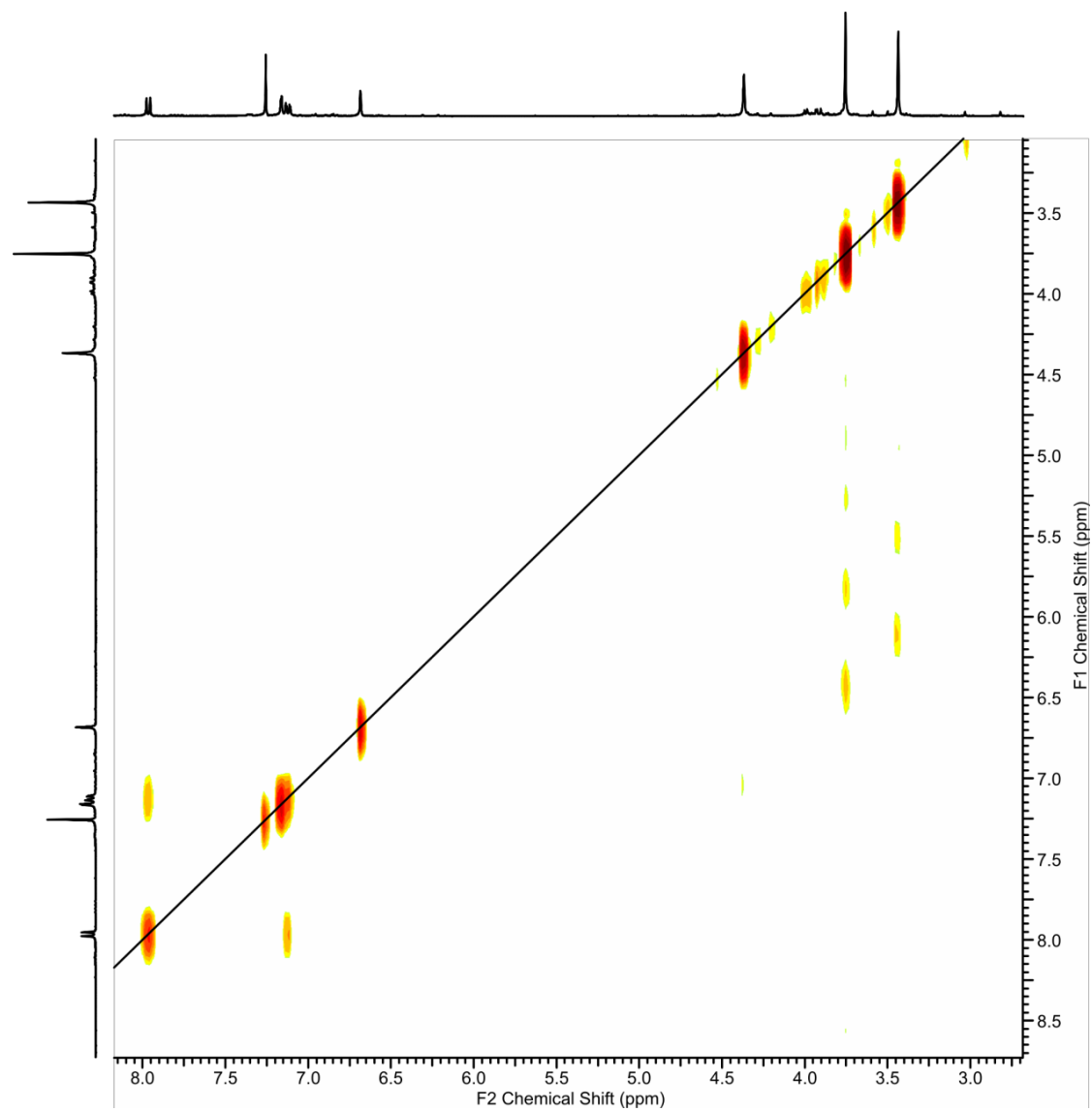
Figure S10:  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **3**

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 125 MHz) : 157.61, 152.72, 133.45, 131.42, 129.49, 124.75, 124.21, 123.27, 117.78, 103.55, 61.76, 55.22, 32.16

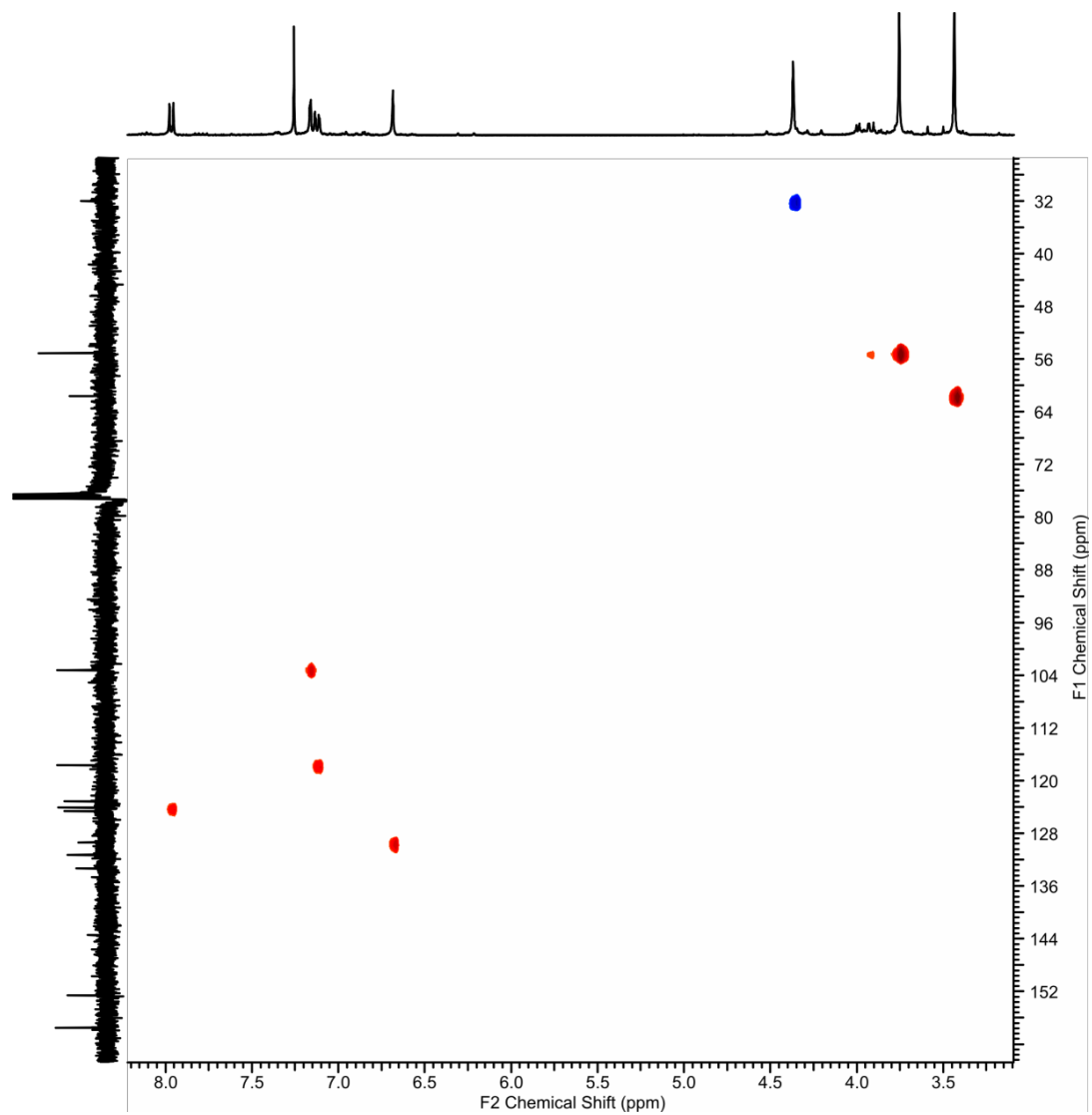


**Figure S11:**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **3** at various temperatures ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

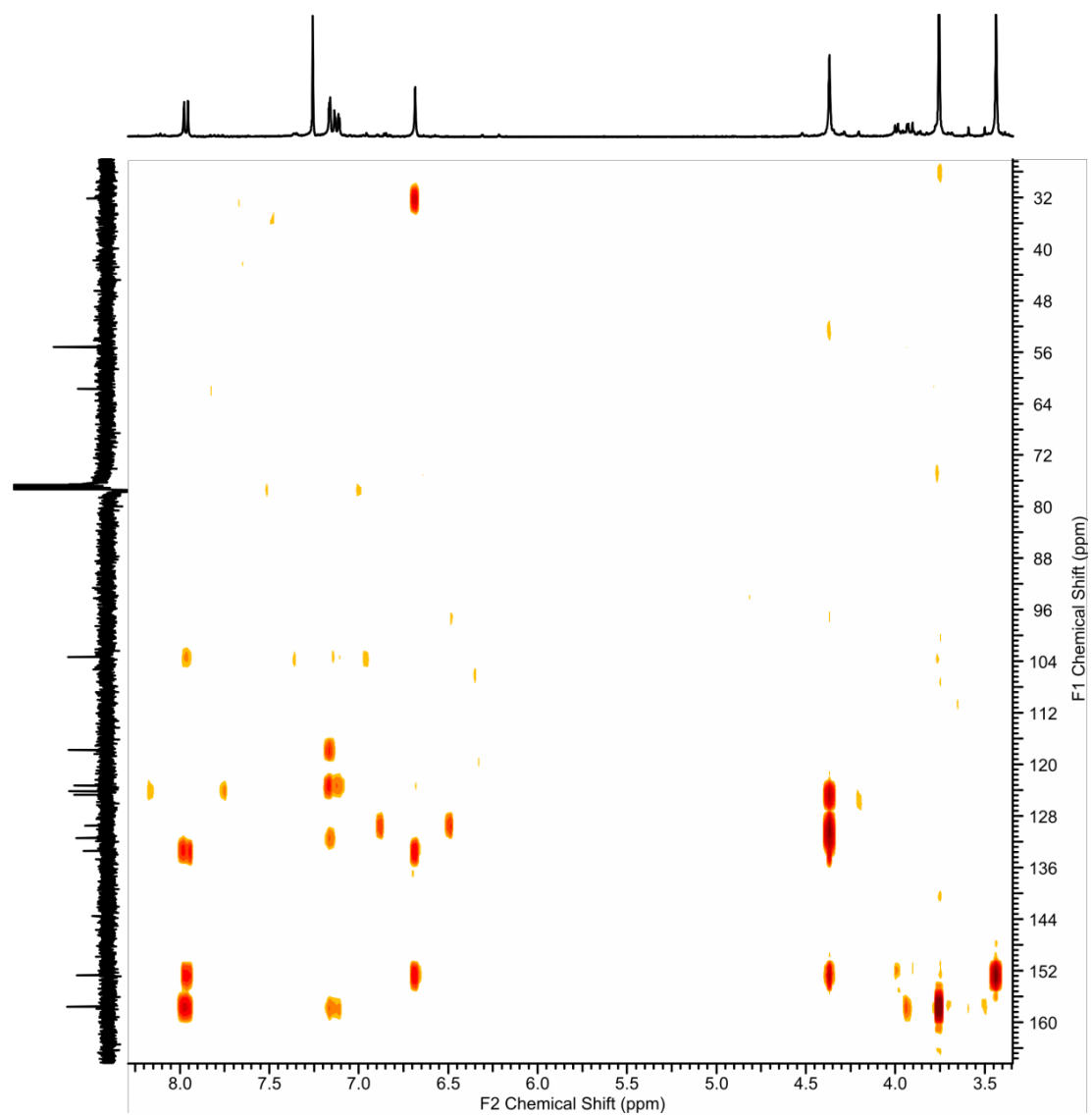




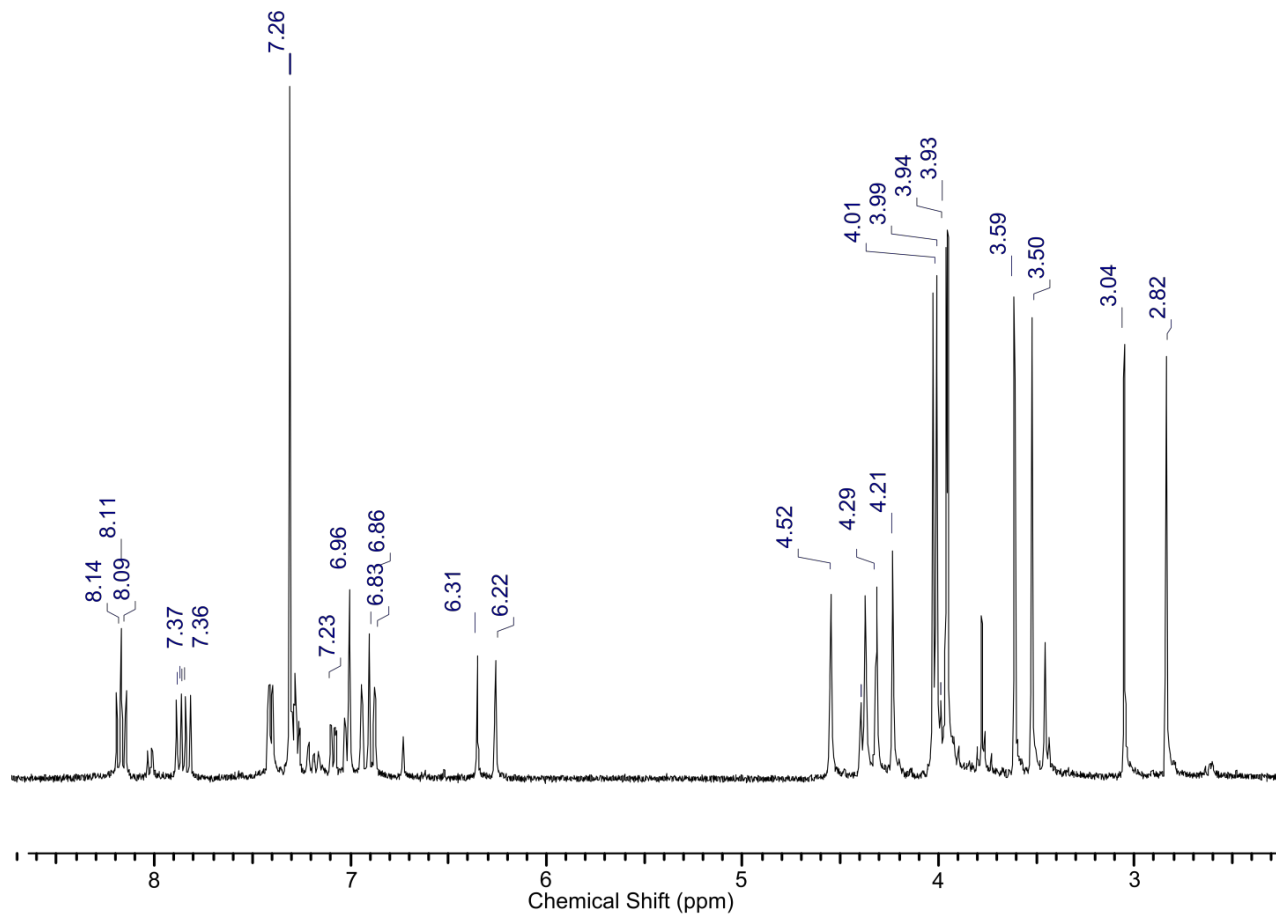
**Figure S12:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spectrum of **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)



**Figure S13:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC spectrum of **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)



**Figure S14:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC spectrum of **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)



**Figure S15:**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **4**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz): 8.13 (d, 1H,  $J = 9$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J = 9$  Hz), 7.82 (d, 1H,  $J = 9$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J = 9$  Hz), 7.36 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90(d, 1H,  $J = 2$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, 1H,  $J = 2$ Hz), 6.31 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (s,3H)

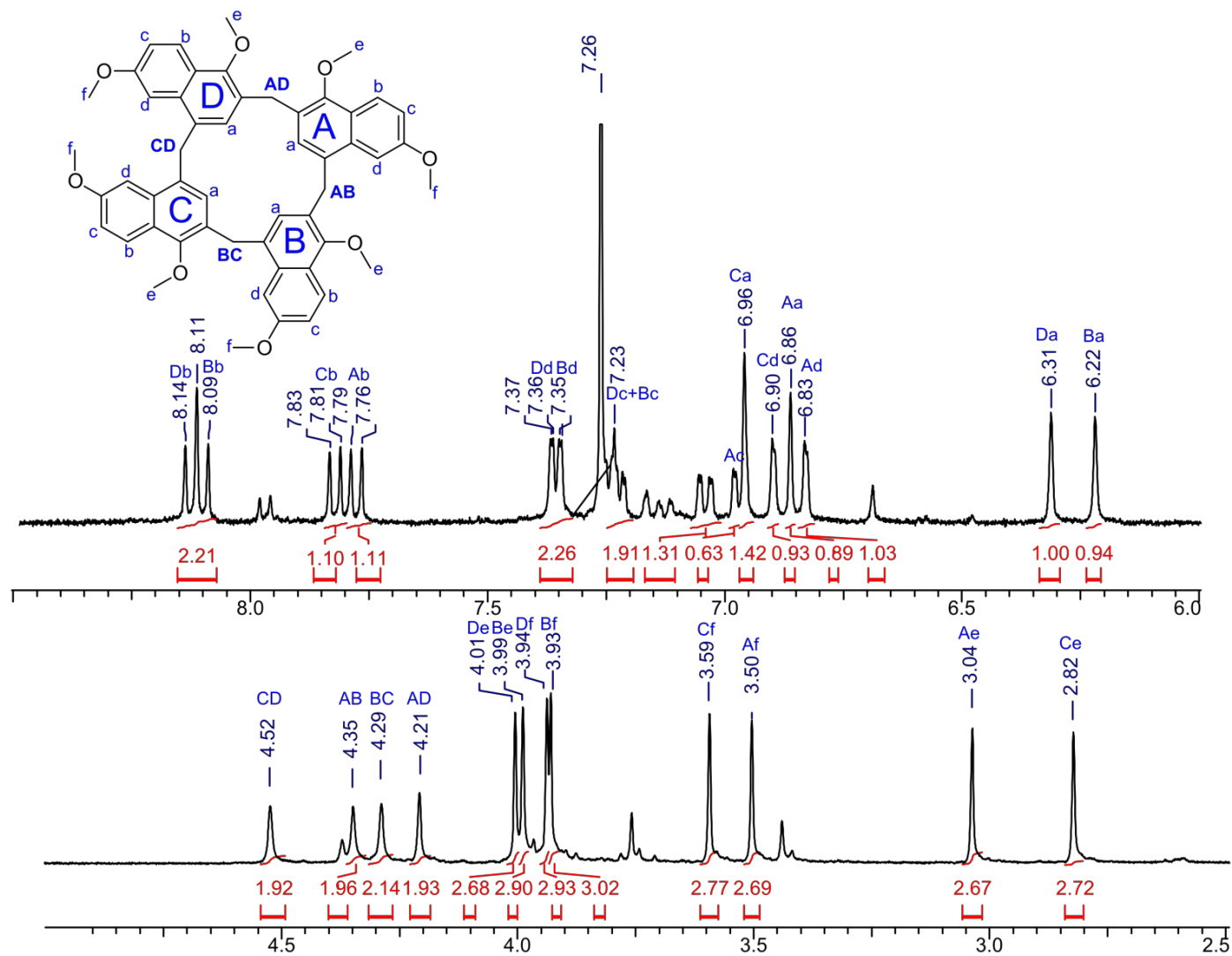
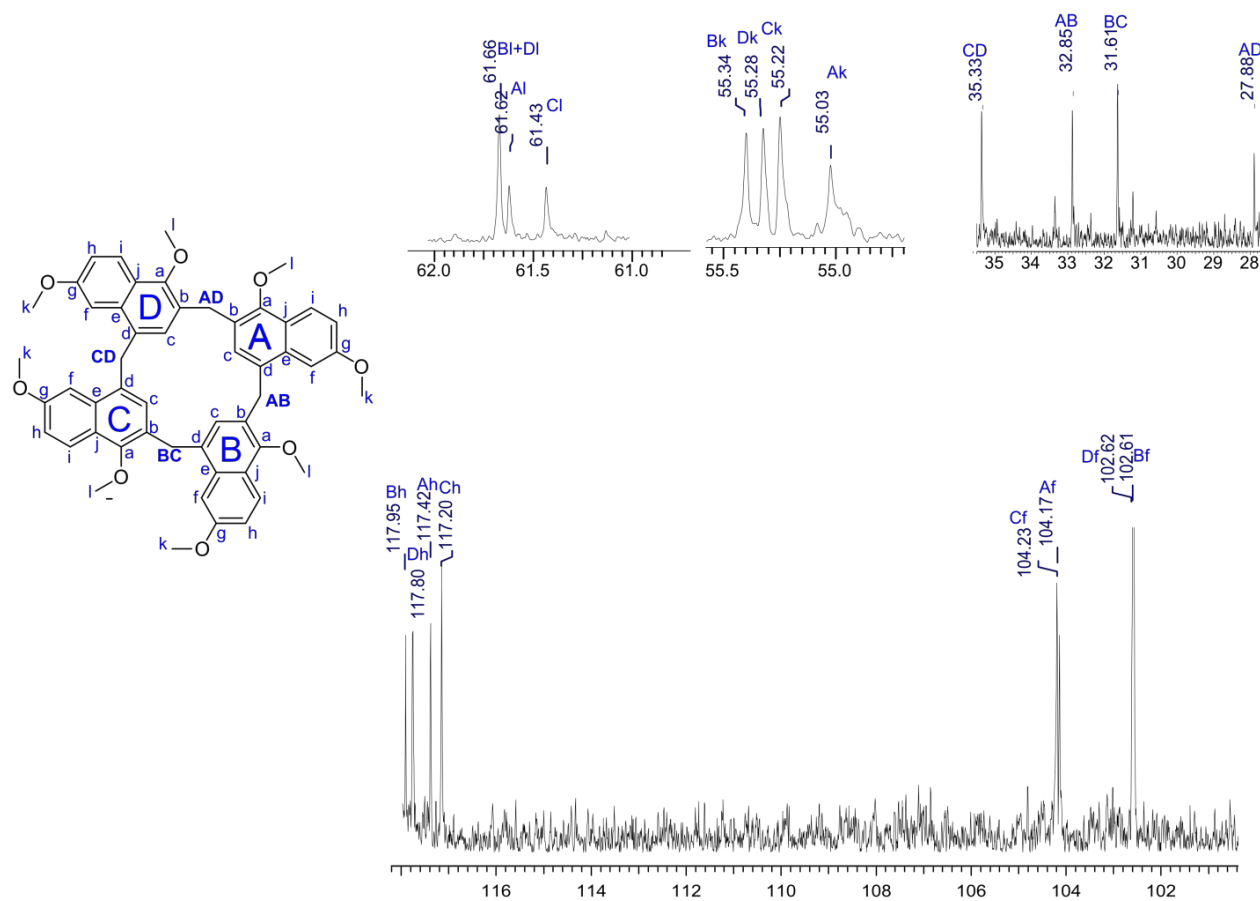
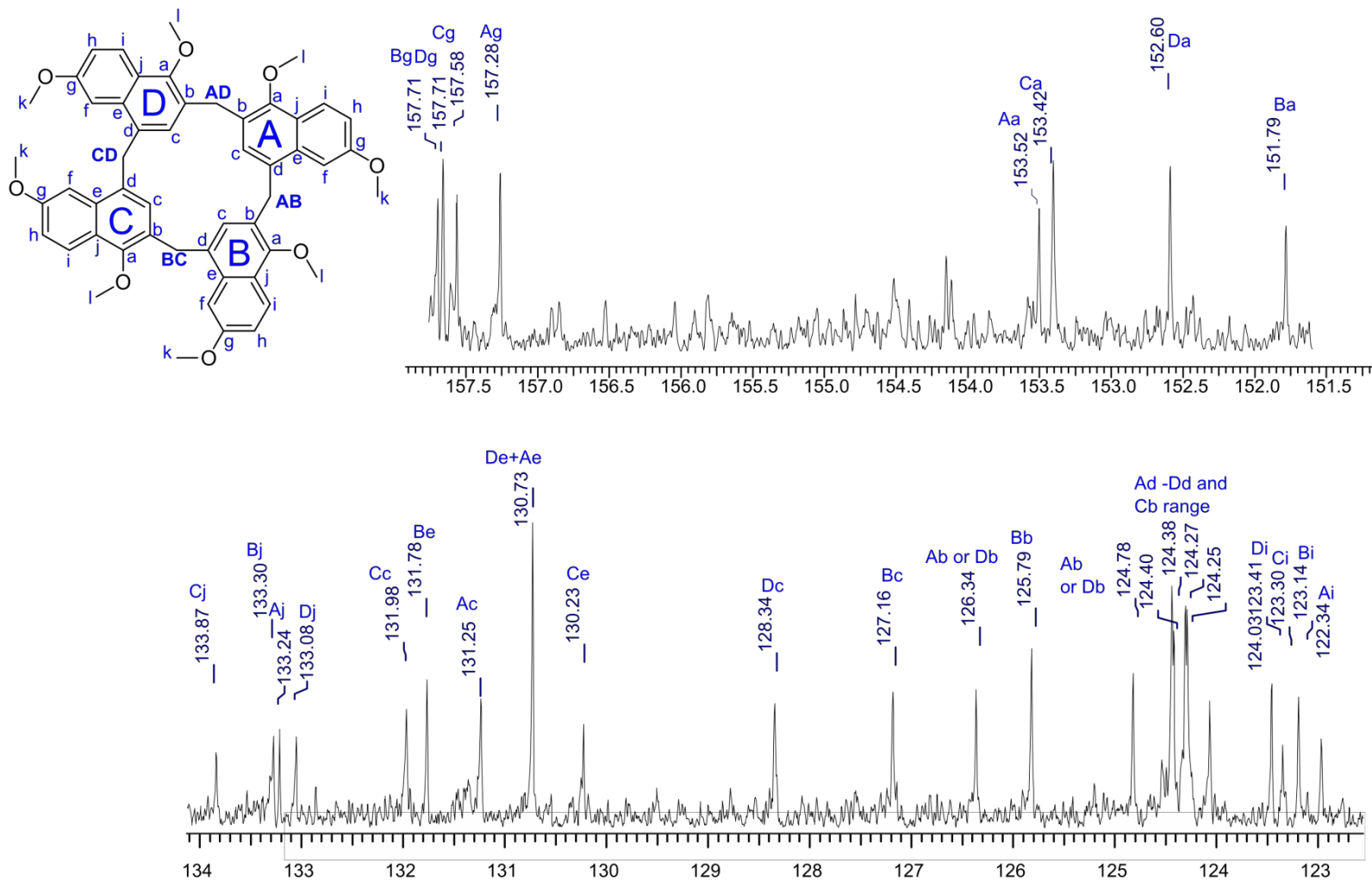


Figure S16: <sup>1</sup>H NMR spectrum of 4 - correlated signals (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 298K)

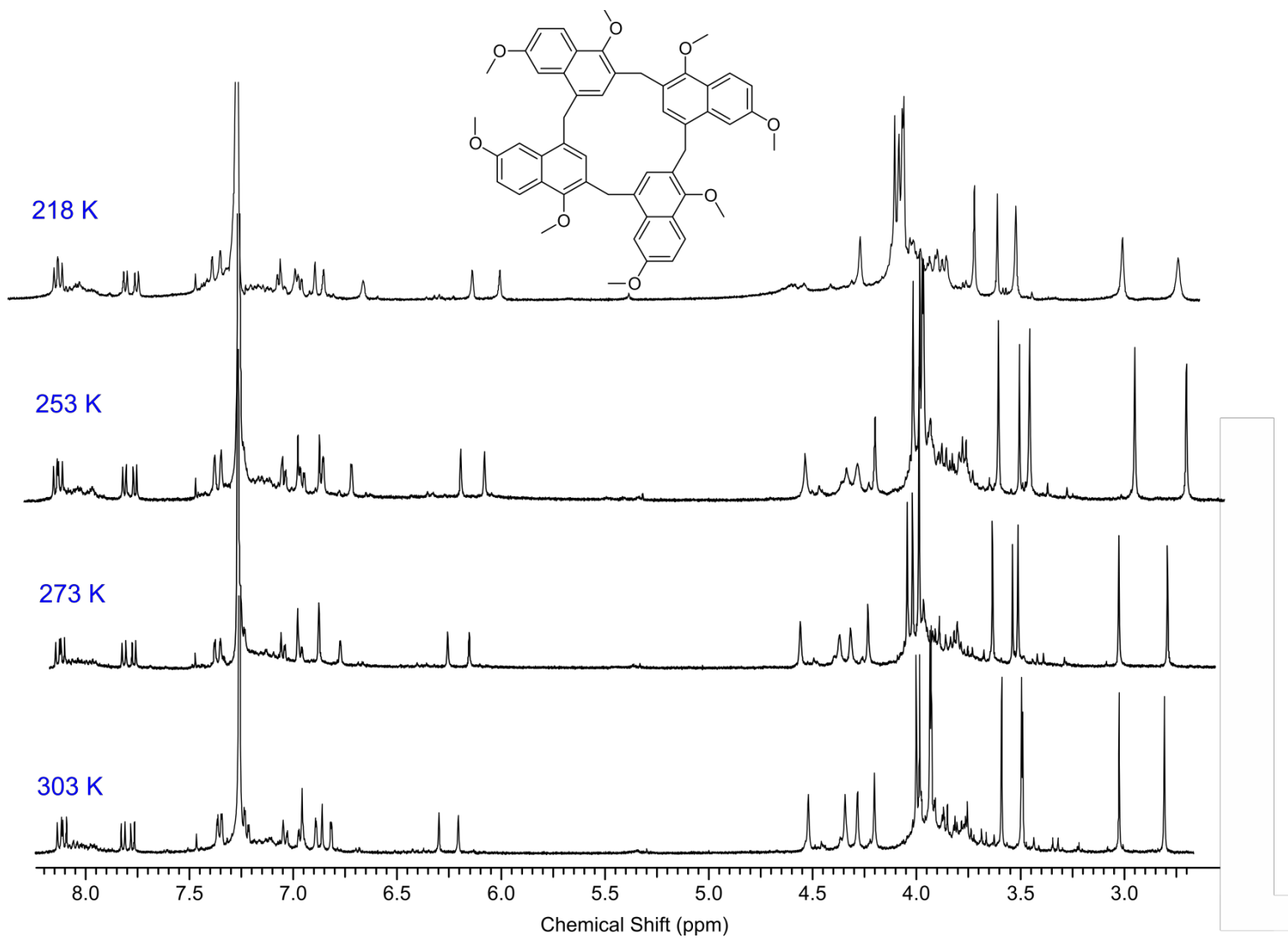


**Figure S17:**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **4** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 100MHz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz, 298K): 157.74, 157.71, 157.58, 157.28, 153.52, 153.42, 152.60, 151.79, 133.87, 133.30, 133.24, 133.08, 131.98, 131.78, 131.23, 130.73, 130.23, 128.34, 127.16, 126.34, 125.79, 125.38, 124.78, 124.40, 124.38, 124.27, 124.25, 124.03, 123.41, 123.30, 123.14, 122.34, 117.95, 117.80, 117.42, 117.20, 104.23, 104.17, 102.62, 102.61, 99.99, 61.66, 61.62, 61.43, 55.34, 55.28, 55.22, 55.03, 35.33, 32.85, 31.61, 27.88



**Figure S18:**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **4** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 100MHz)



**Figure S19:** <sup>1</sup>H NMR spectra of **4** at various temperatures (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)



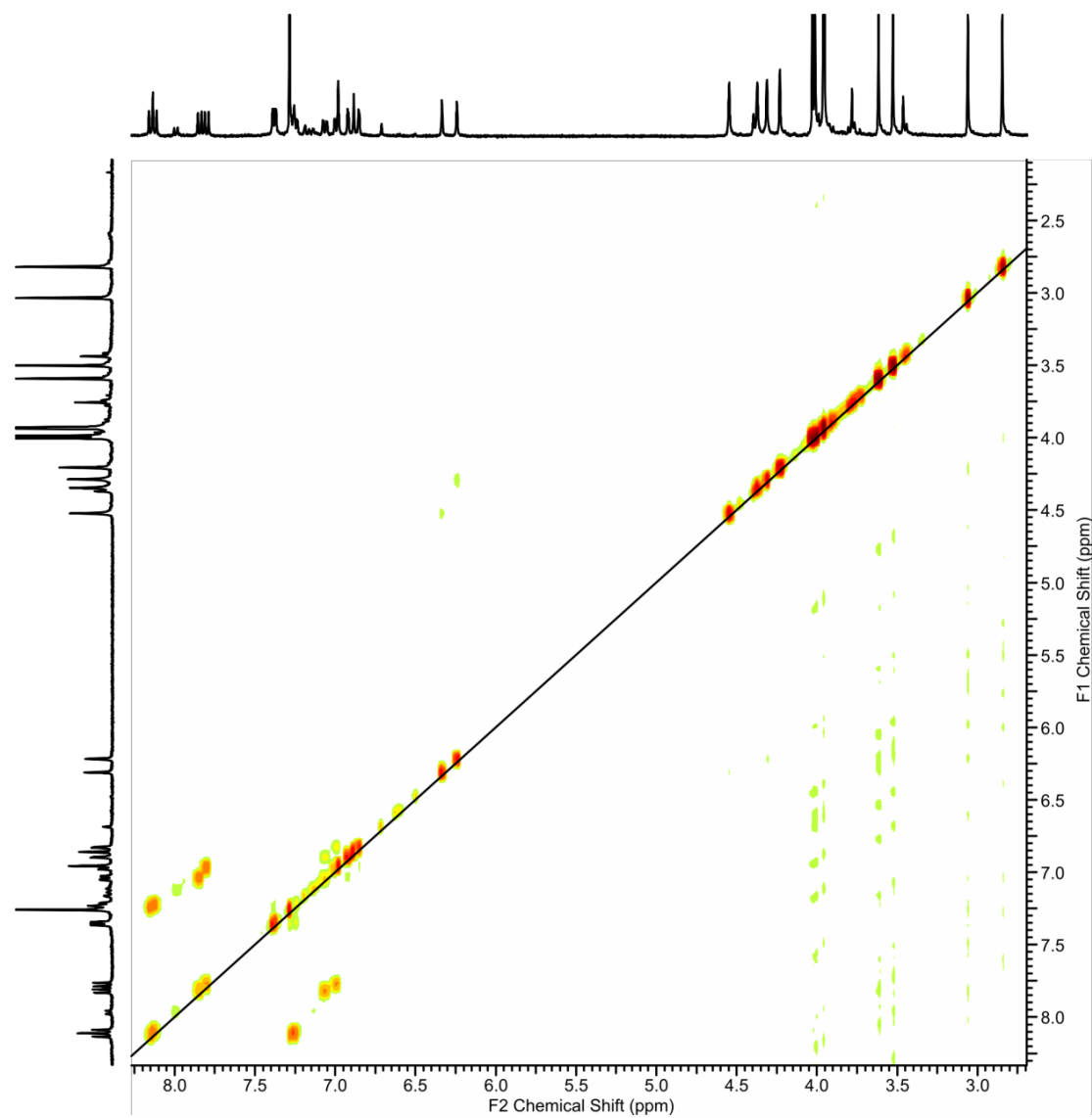


Figure S20:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spectrum of **4** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)

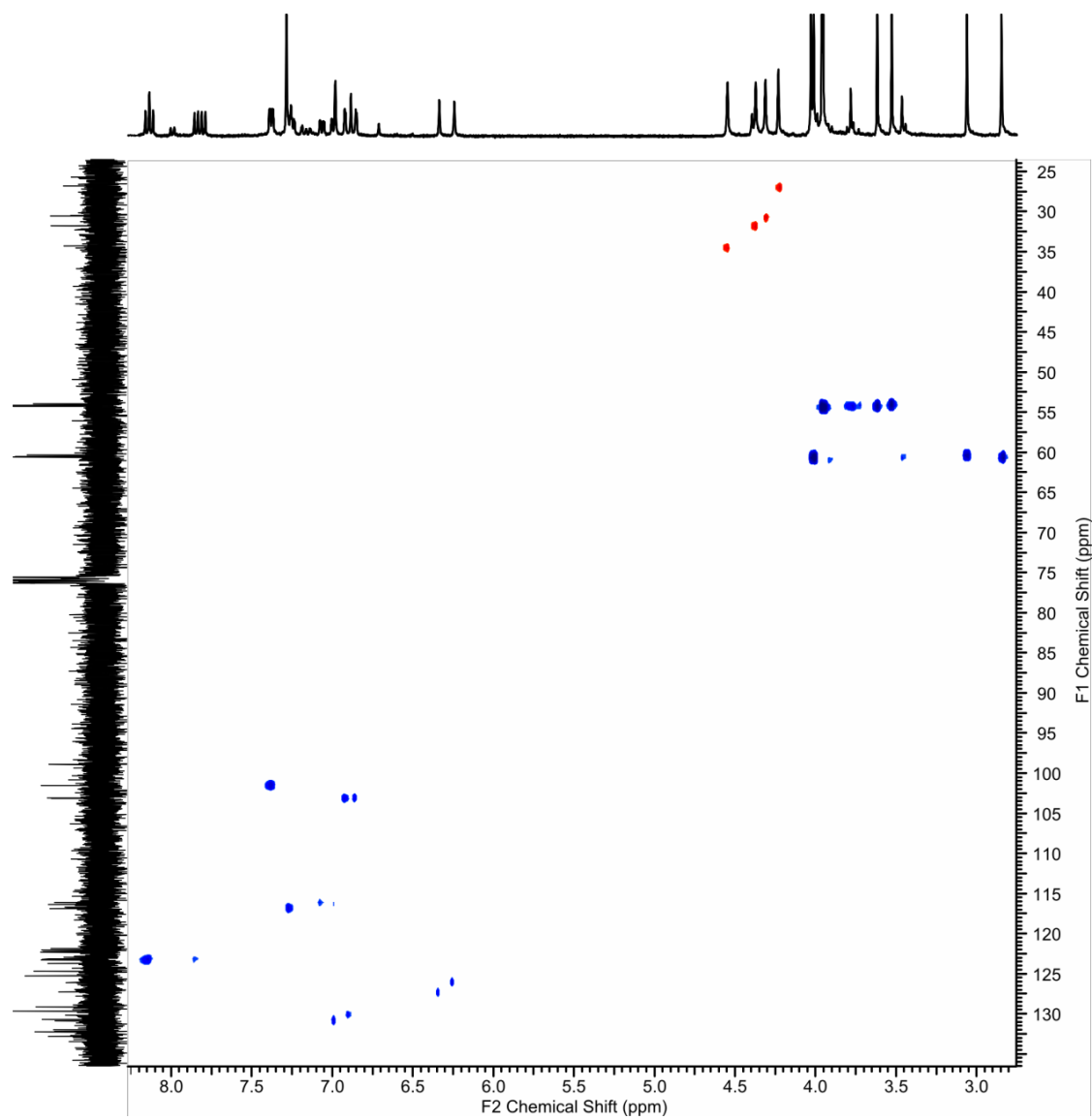


Figure S21:  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HSQC NMR spectrum of **4** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)

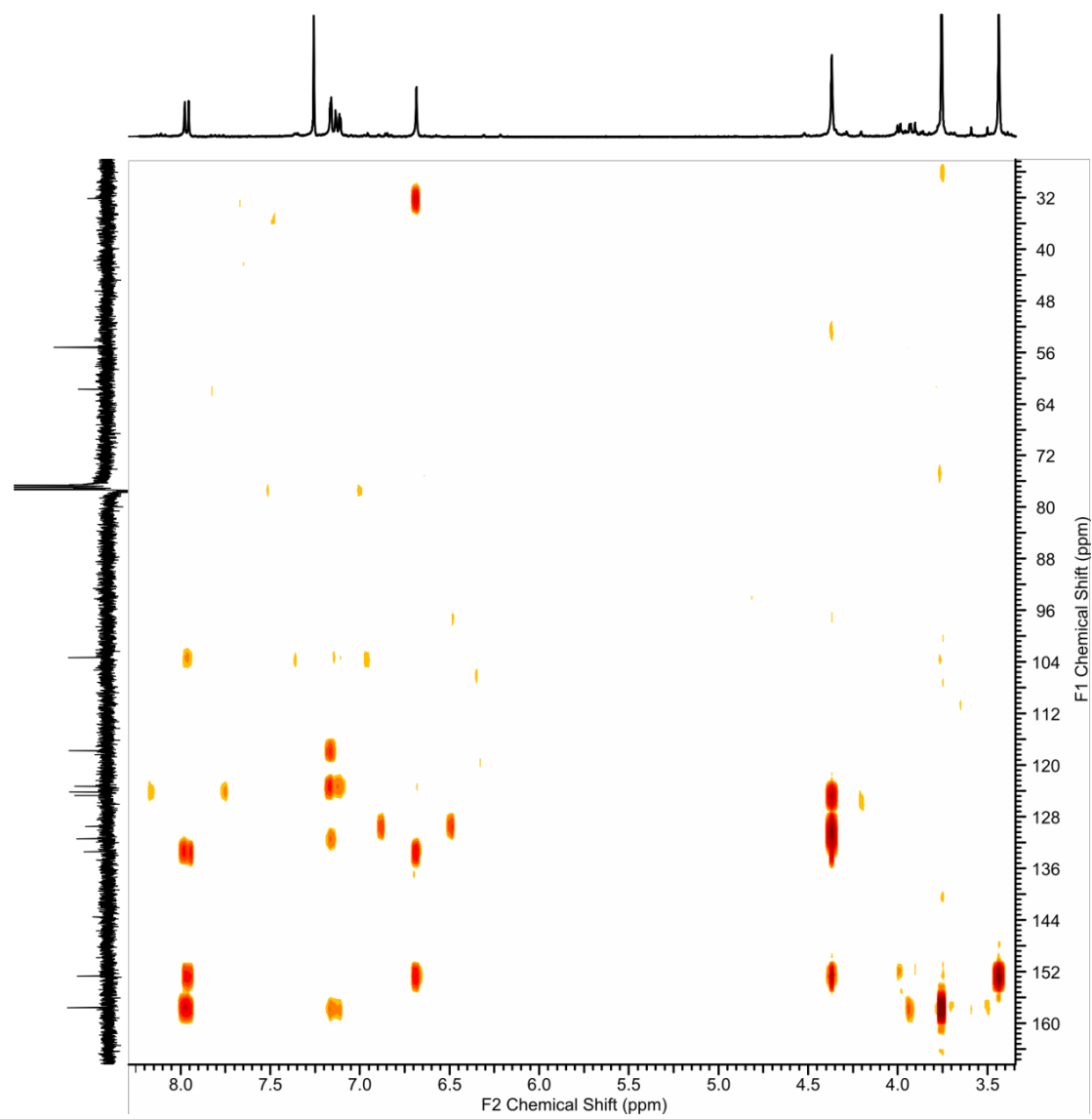


Figure S22:  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HMBC NMR spectrum of **4** ( $\text{CDCl}_3$ , 298K, 400MHz)

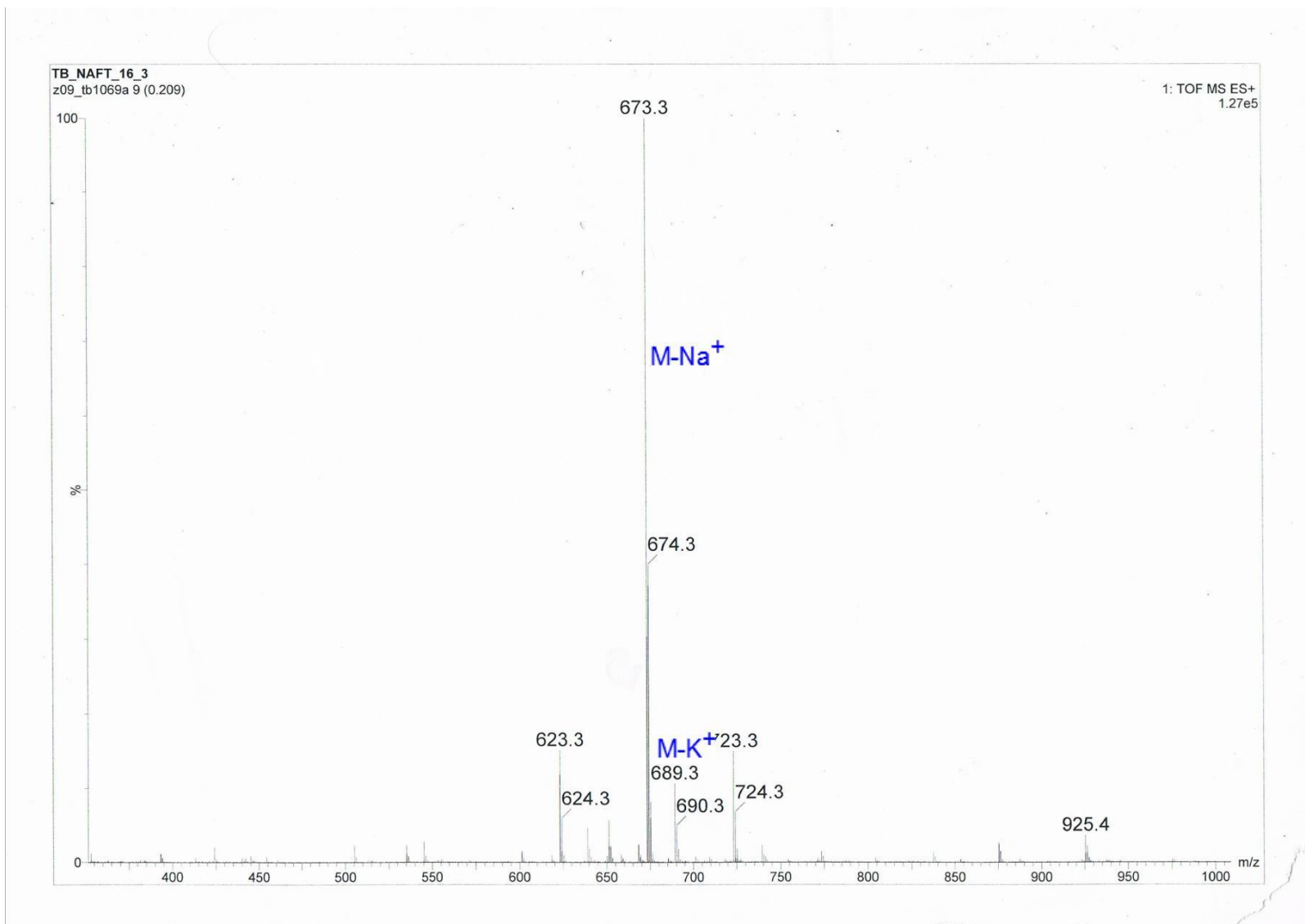


Figure S23: ESI MS of 2

## Elemental Composition Report

Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 150.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

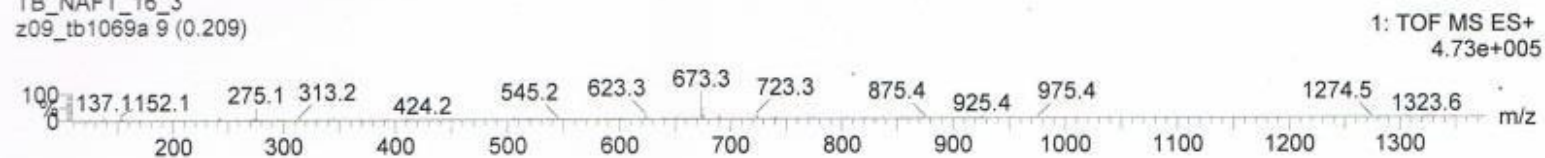
139 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-70 H: 0-150 O: 0-20 Na: 1-1

TB\_NAFT\_16\_3

z09\_tb1069a 9 (0.209)



Minimum: -1.5  
Maximum: 3.0 10.0 150.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
673.2767	673.2777	-1.0	-1.5	19.5	79.8	n/a	n/a	C40 H42 O8 Na

Figure S24: HR ESI MS of 2

TB\_naf16\_sym  
z09\_tb1667 9 (0.209)

10-Jul-2015  
13:17:27  
1: TOF MS ES+  
1.24e5

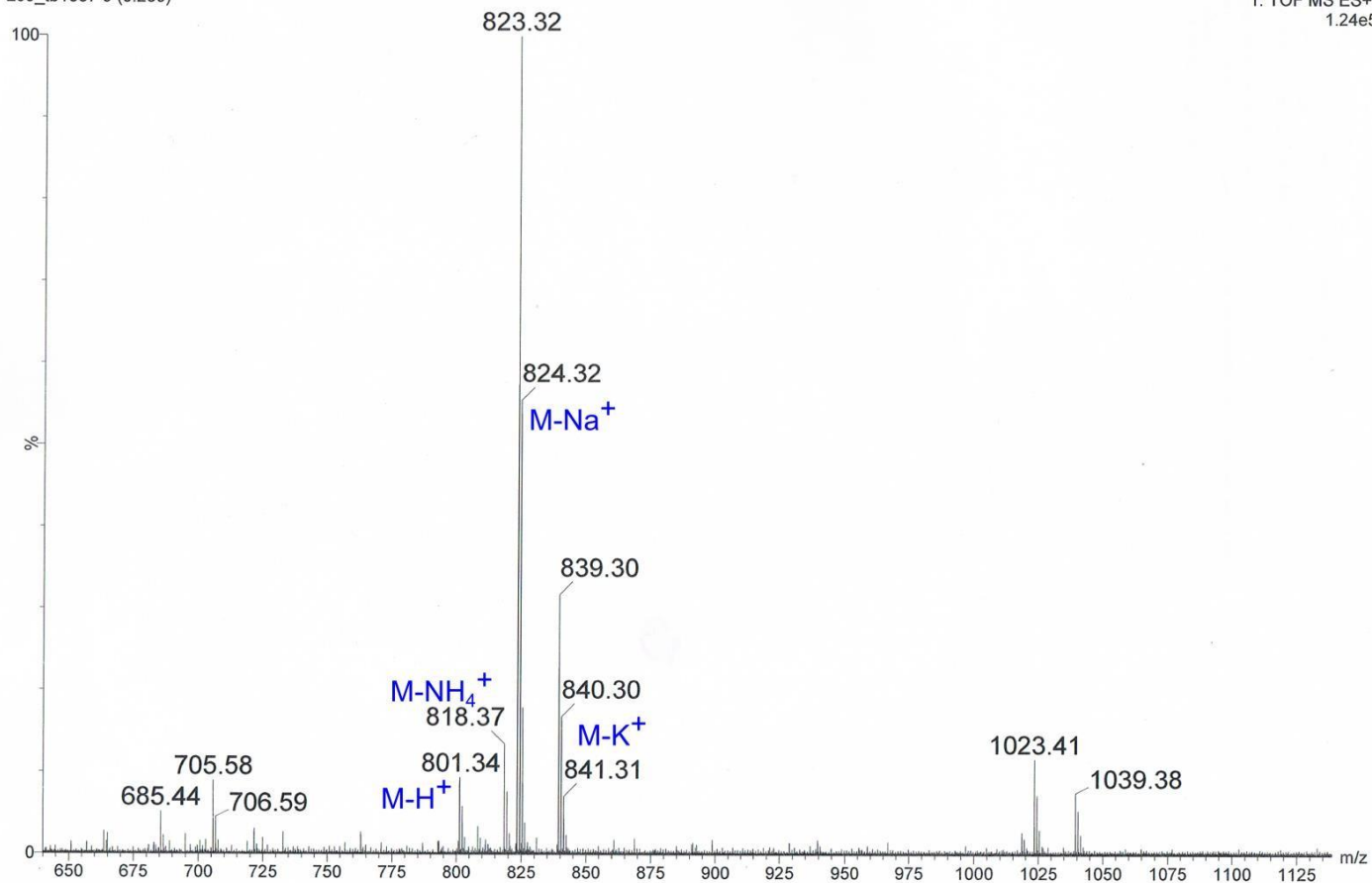


Figure S25: ESI MS of 3

## Elemental Composition Report

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 300.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

369 formula(e) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-80 H: 0-150 O: 0-20 Na: 0-1

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
823.3231	823.3247	-1.6	-1.9	28.5	310.3	0.000	99.99	C52 H48 O8 Na
	823.3212	1.9	2.3	40.5	320.0	9.725	0.01	C61 H43 O3

Figure S26: HR ESI MS of 3

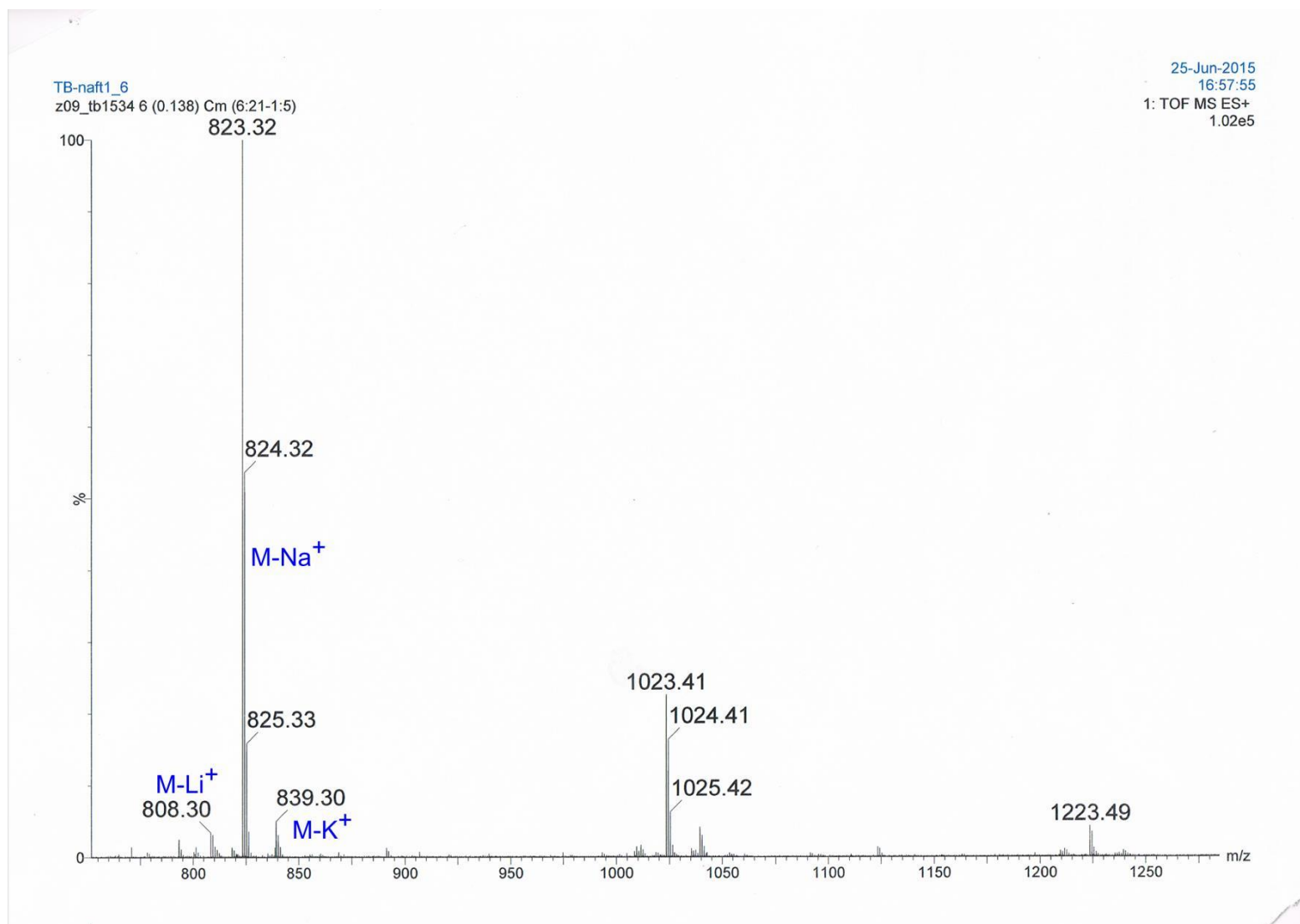


Figure S27: ESI MS of 4



## Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

91 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

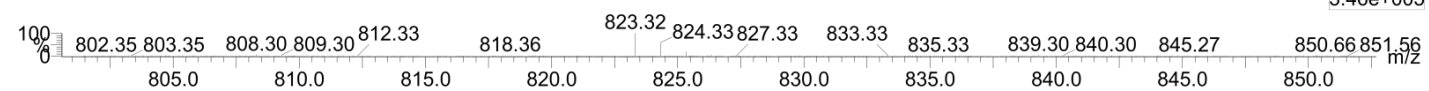
Elements Used:

C: 0-100 H: 0-200 O: 6-10 Na: 0-1

TB-naft1\_6

z09\_tb1534 16 (0.327) AM2 (Ar,30000.0,0.00,0.00); Cm (9:16-(2:7+41:49))

25-Jun-2015 16:57:55

1: TOF MS ES+  
3.46e+005

Minimum: -1.5  
 Maximum: 3.0 10.0 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
823.3228	823.3247	-1.9	-2.3	28.5	862.7	n/a	n/a	C52 H48 O8 Na

Figure S28: HR ESI MS of 4

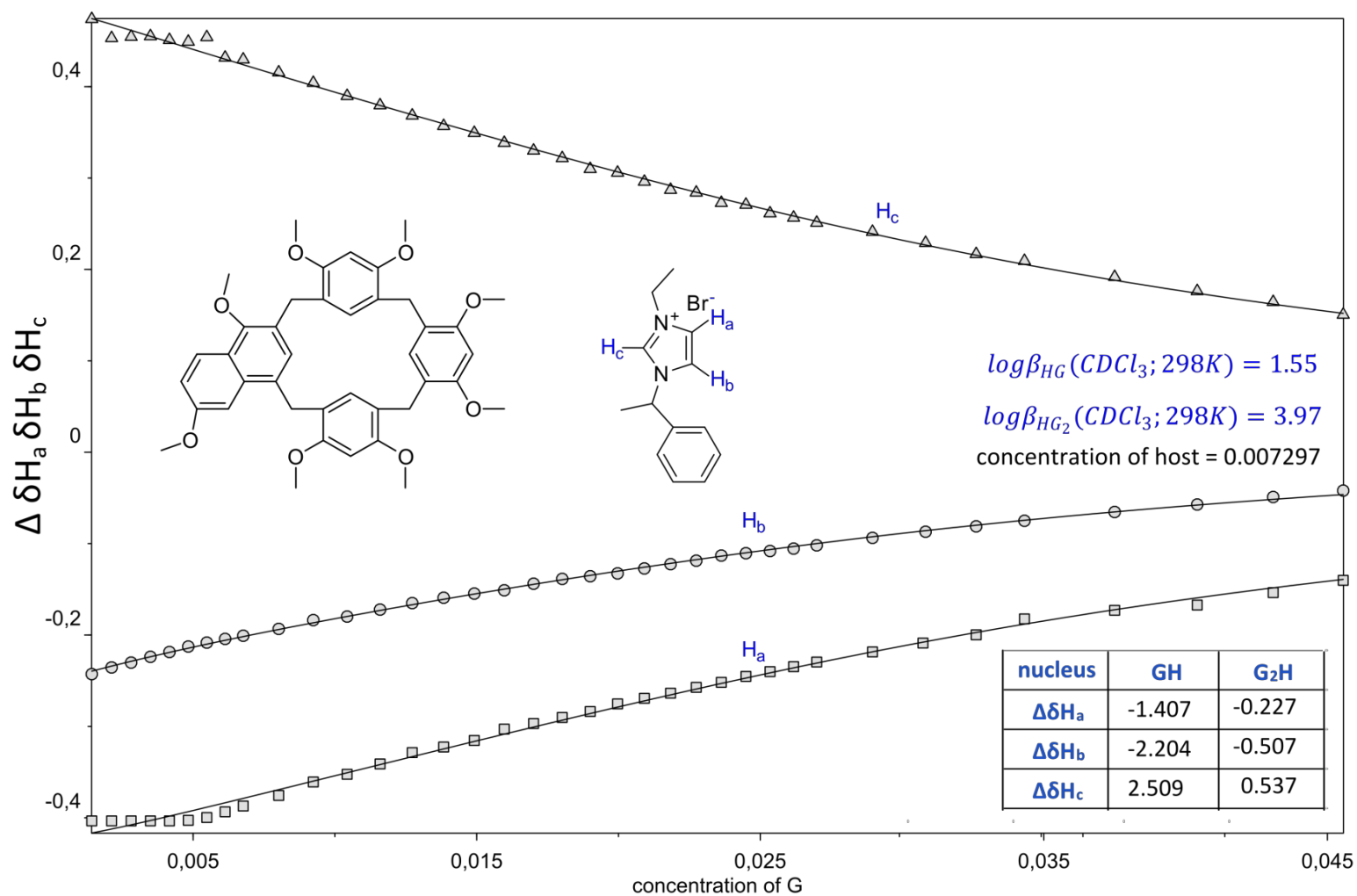


Figure S29: Titration of 5 by 2 (CDCl<sub>3</sub>, 298K)

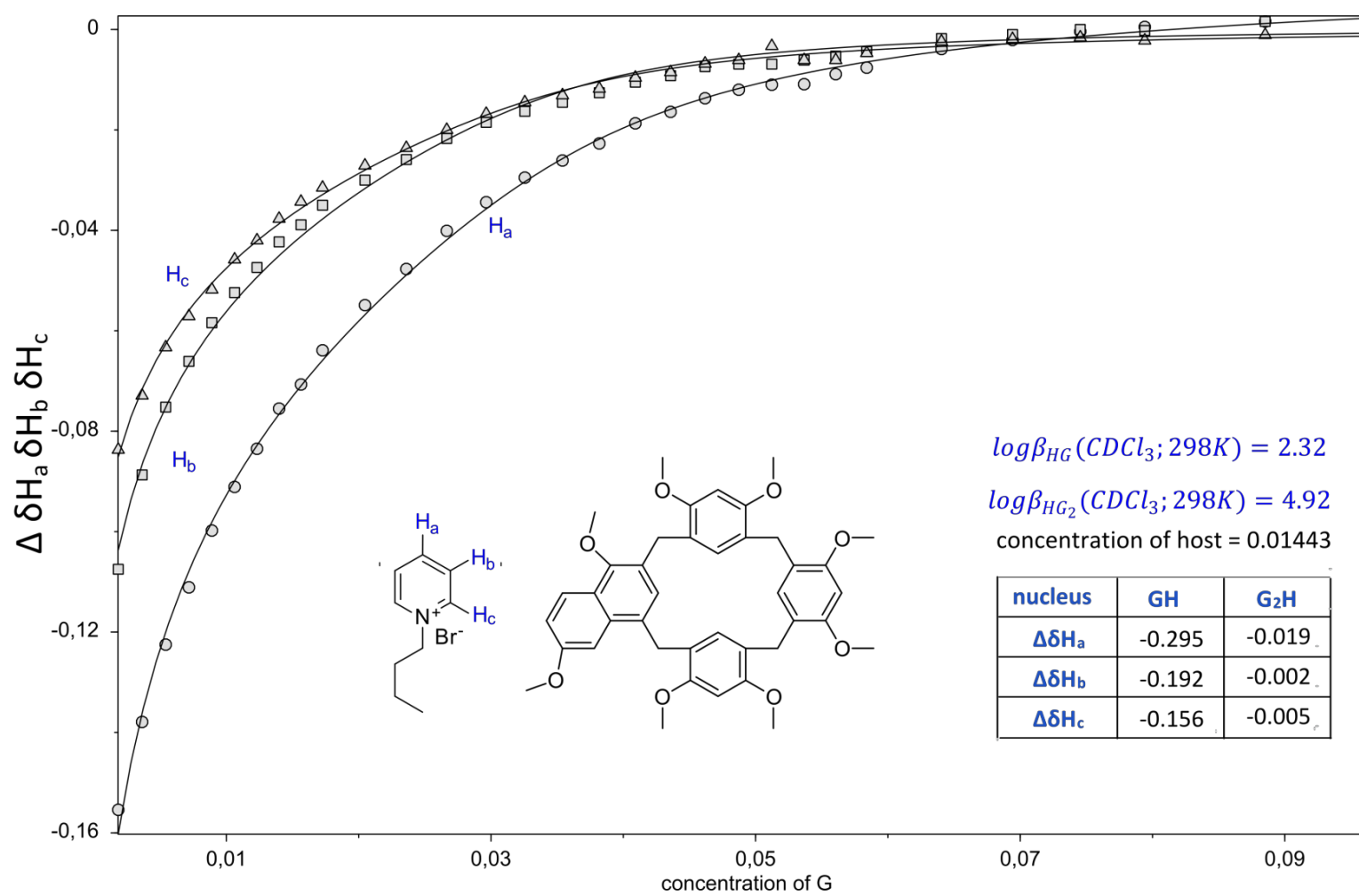


Figure S30: Titration of **6** by **2** ( $CDCl_3$ , 298K)

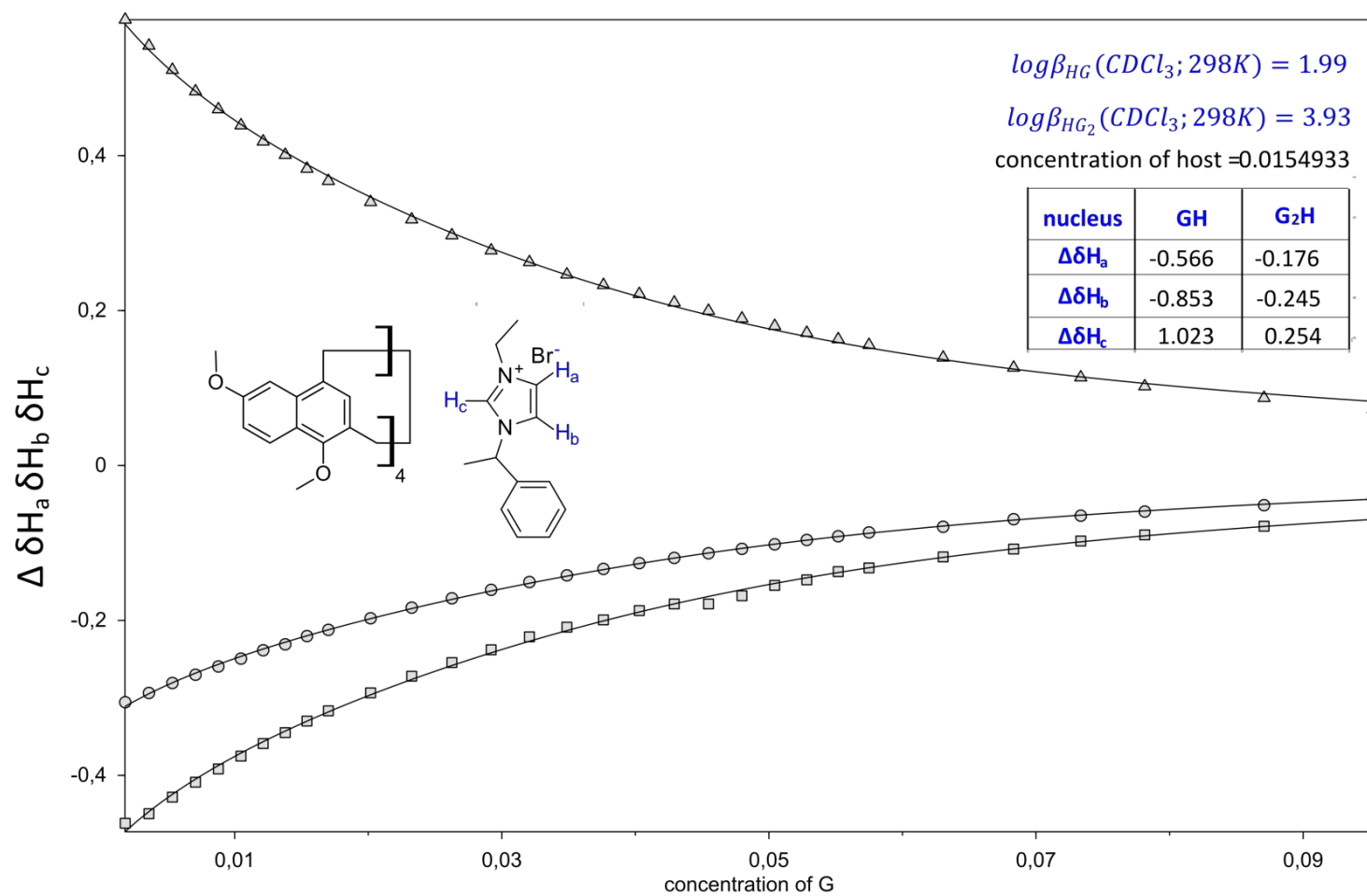


Figure S31: Titration of 5 by 3 (CDCl<sub>3</sub>, 298K)

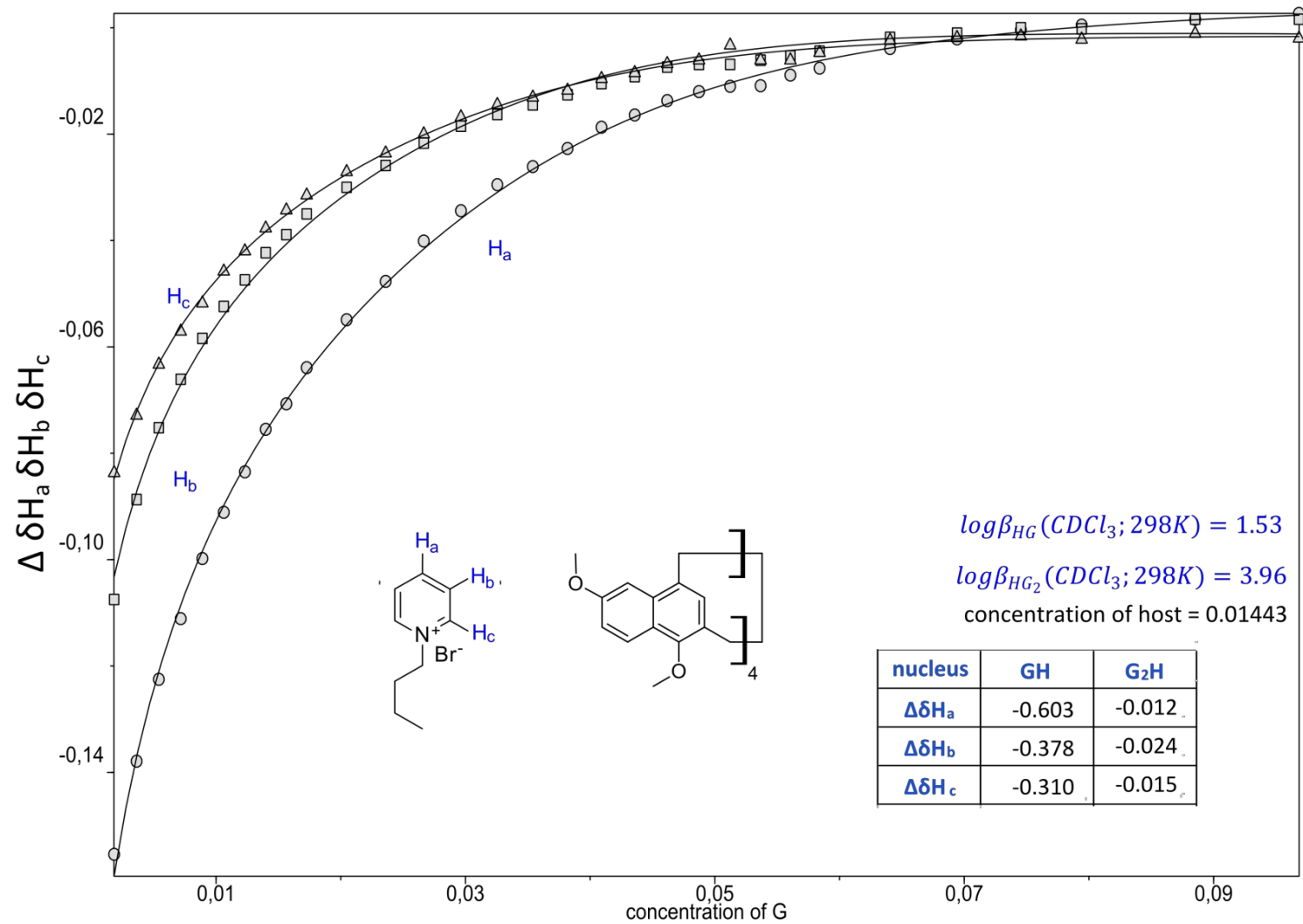


Figure S32: Titration of 6 by 3 (CDCl<sub>3</sub>, 298K)

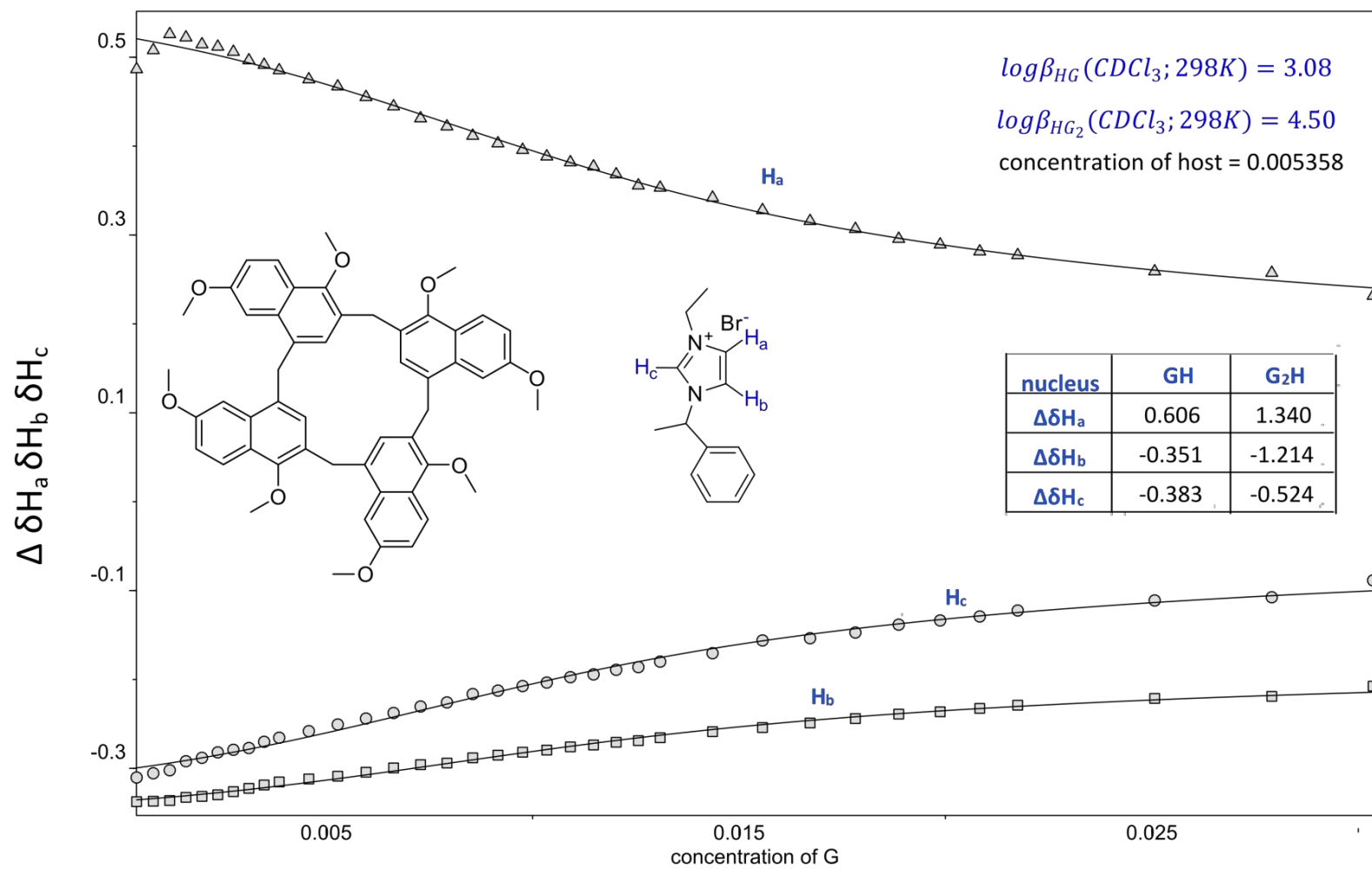


Figure S33: Titration of 5 by 4 (CDCl<sub>3</sub>, 298K)

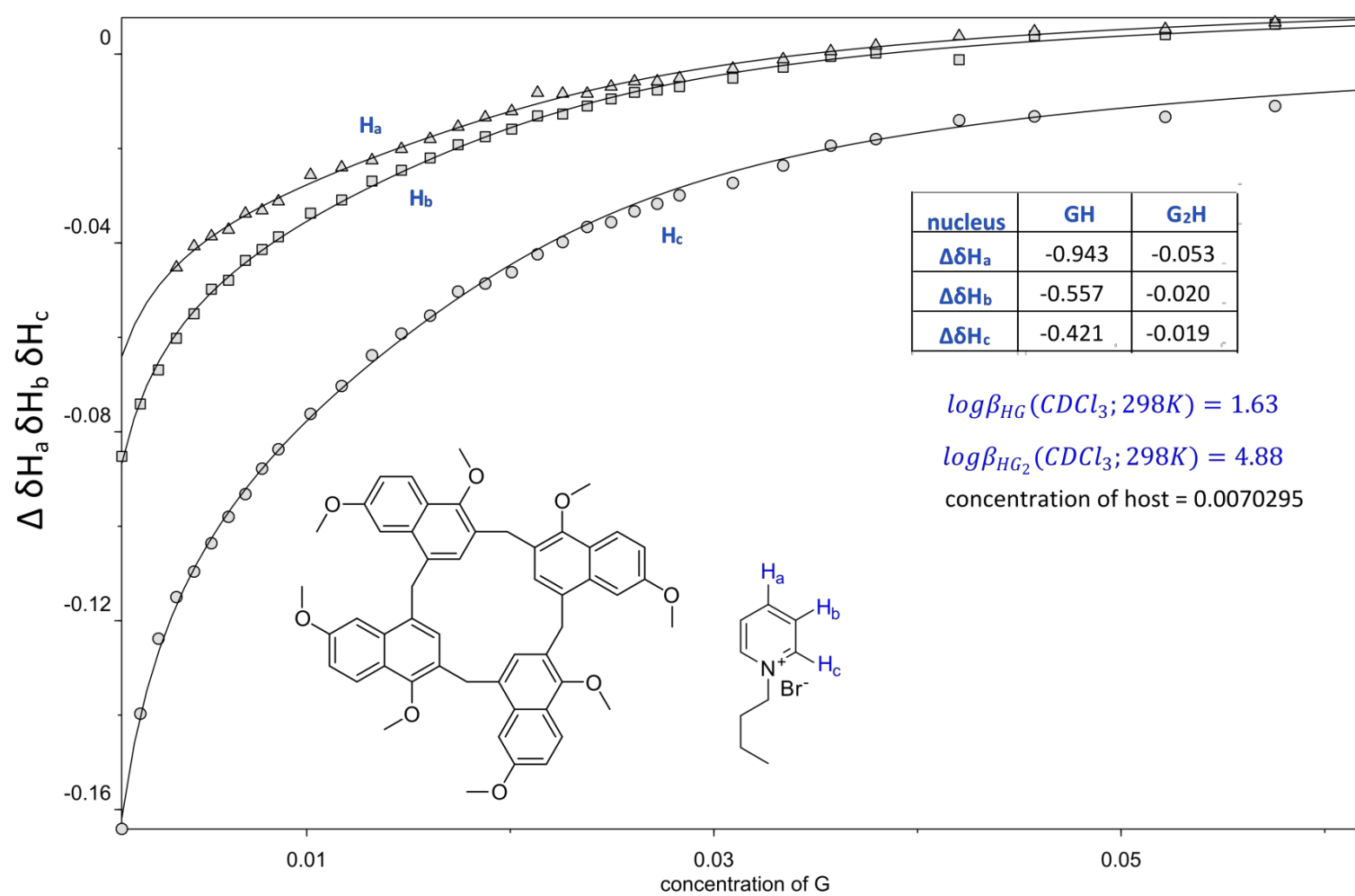


Figure S34: Titration of **6** by **4** ( $CDCl_3$ , 298K)

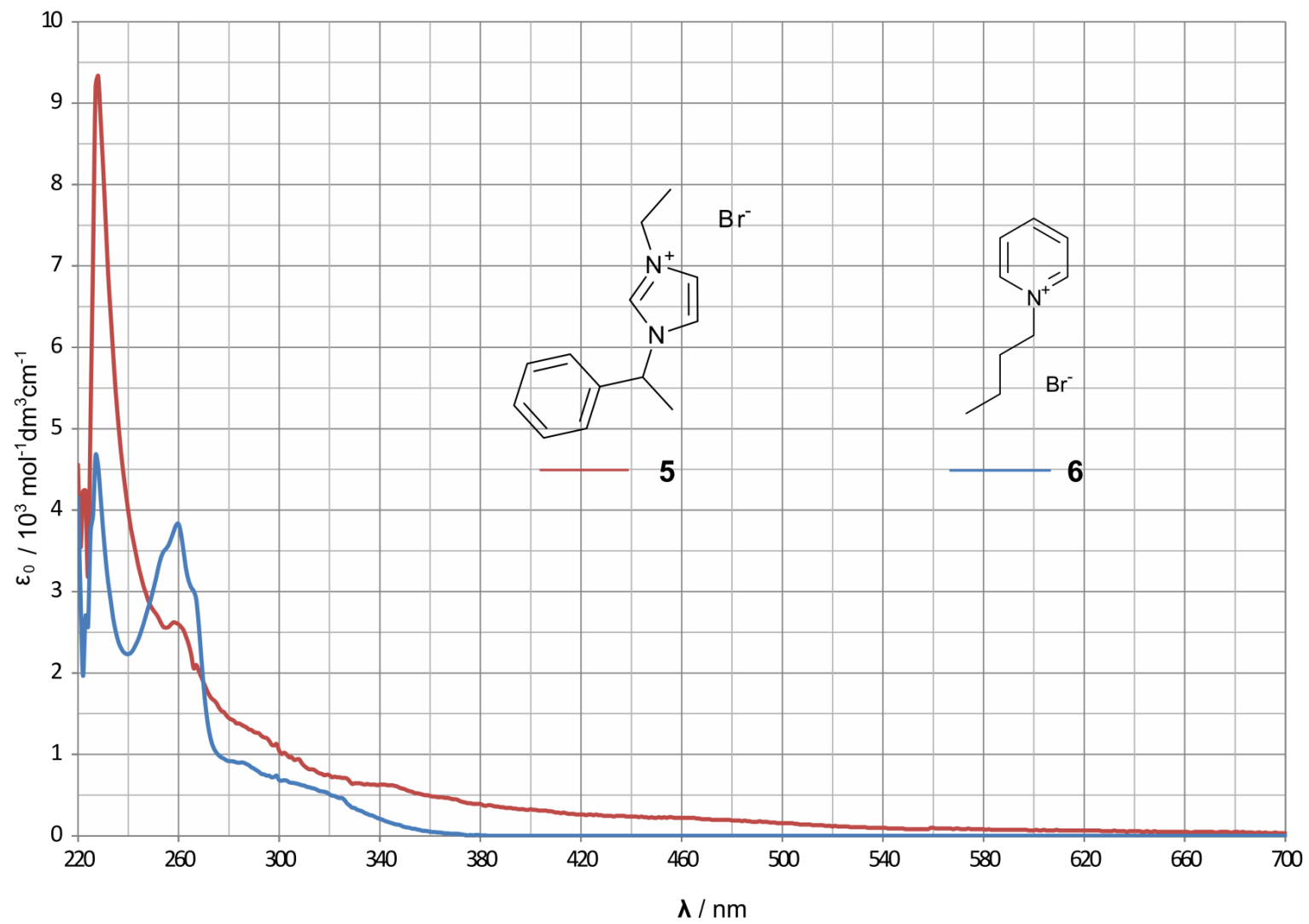
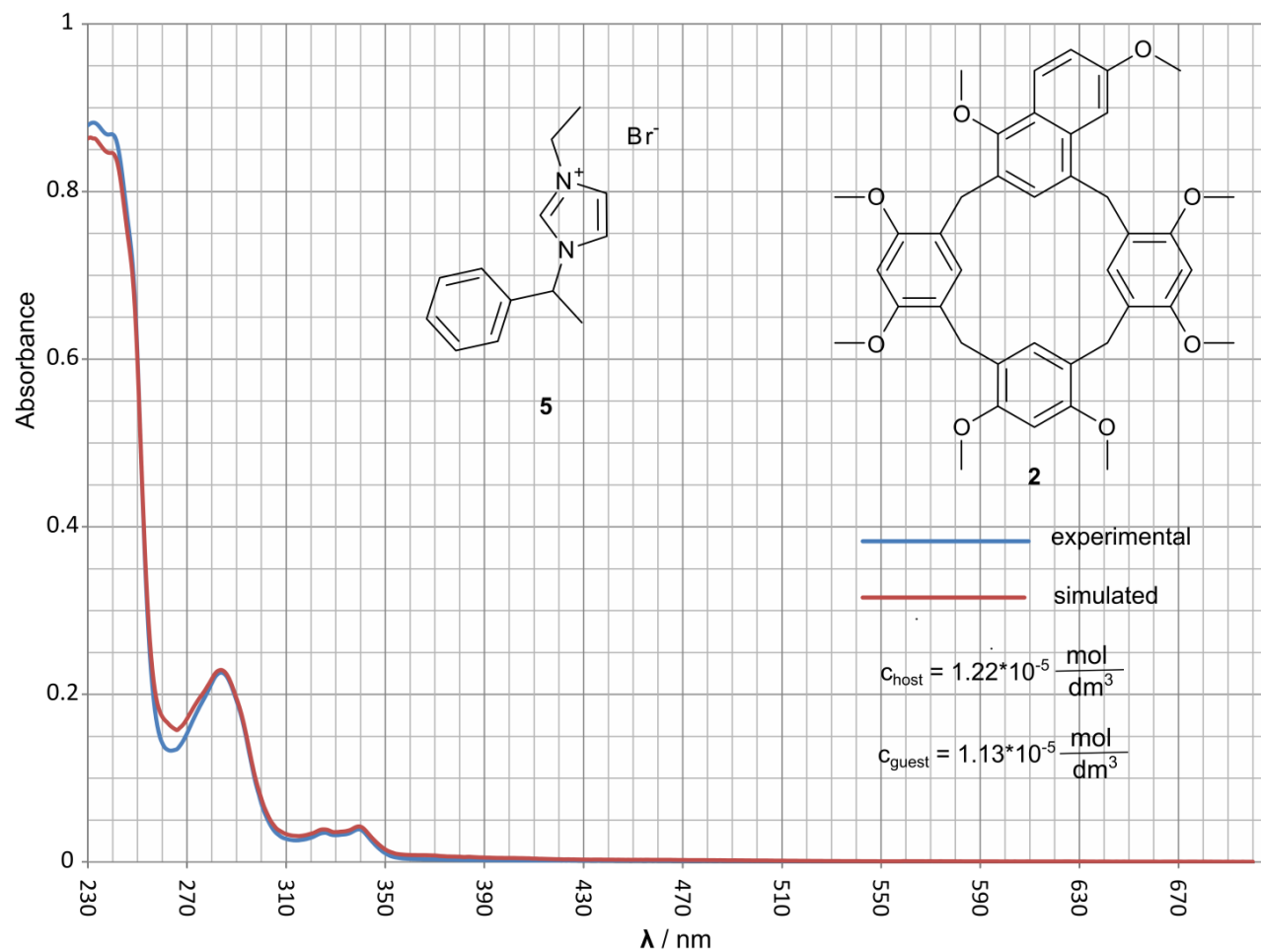
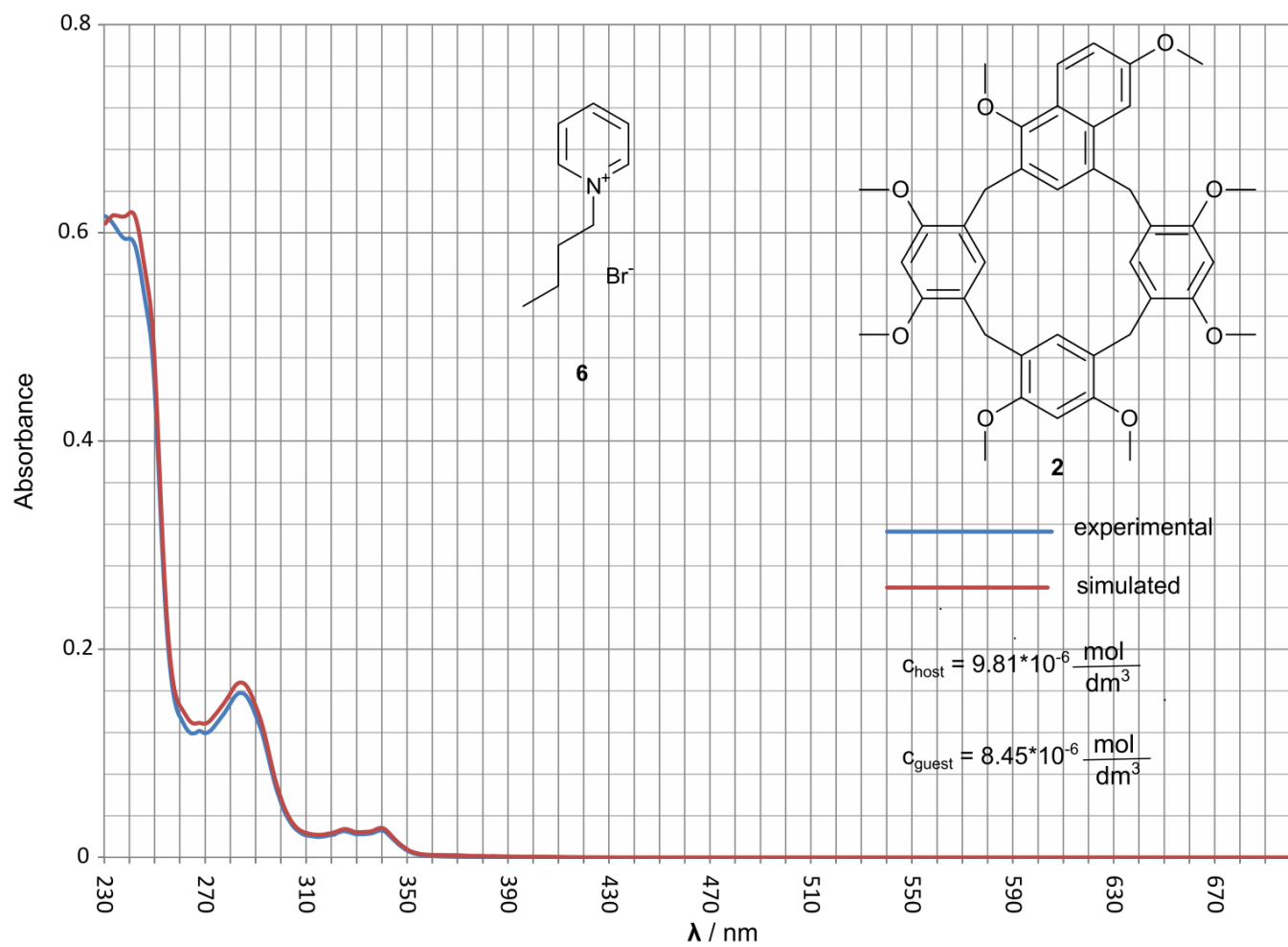


Figure S35: UV-Vis spectra of guests 5 and 6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

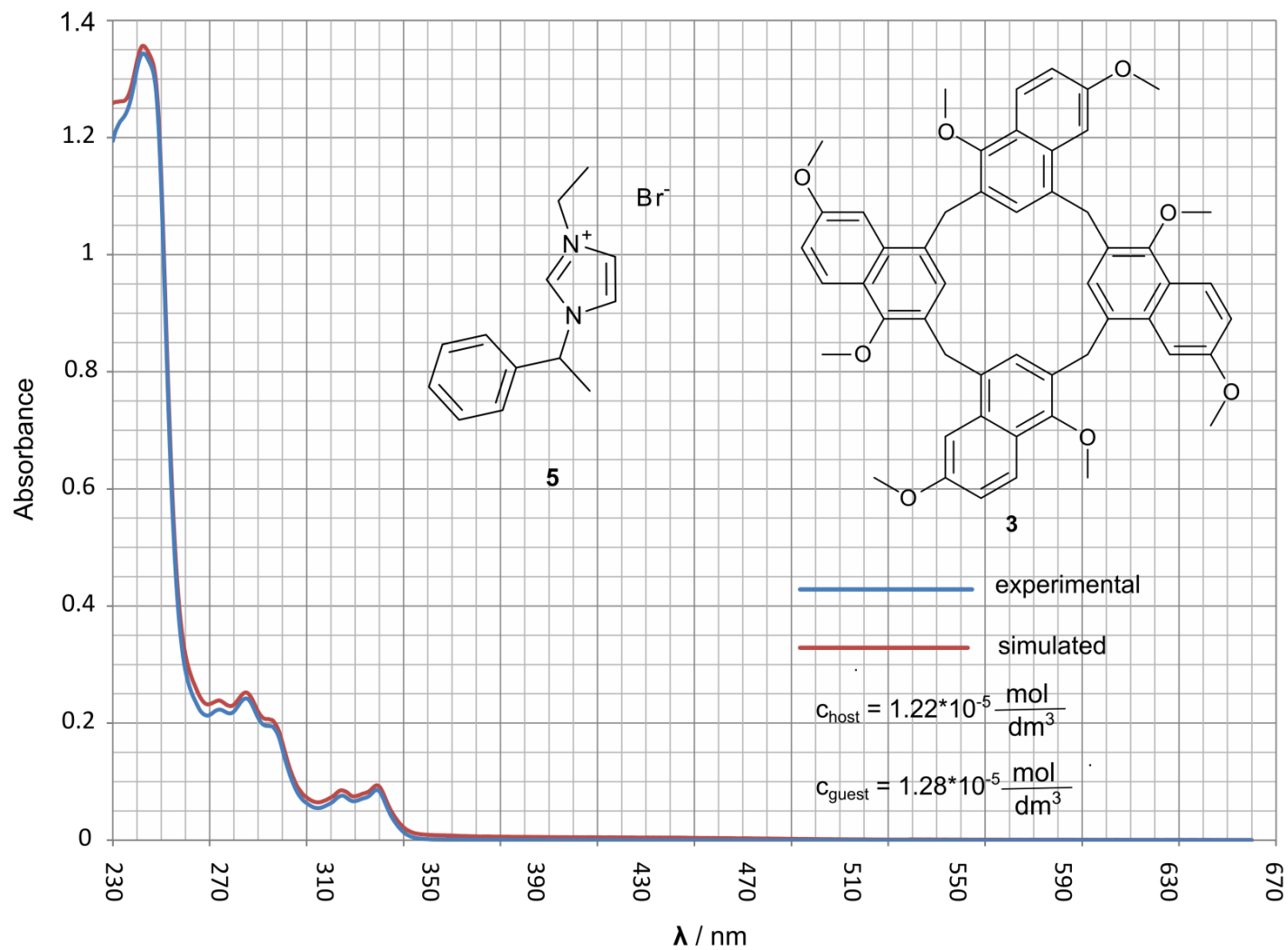




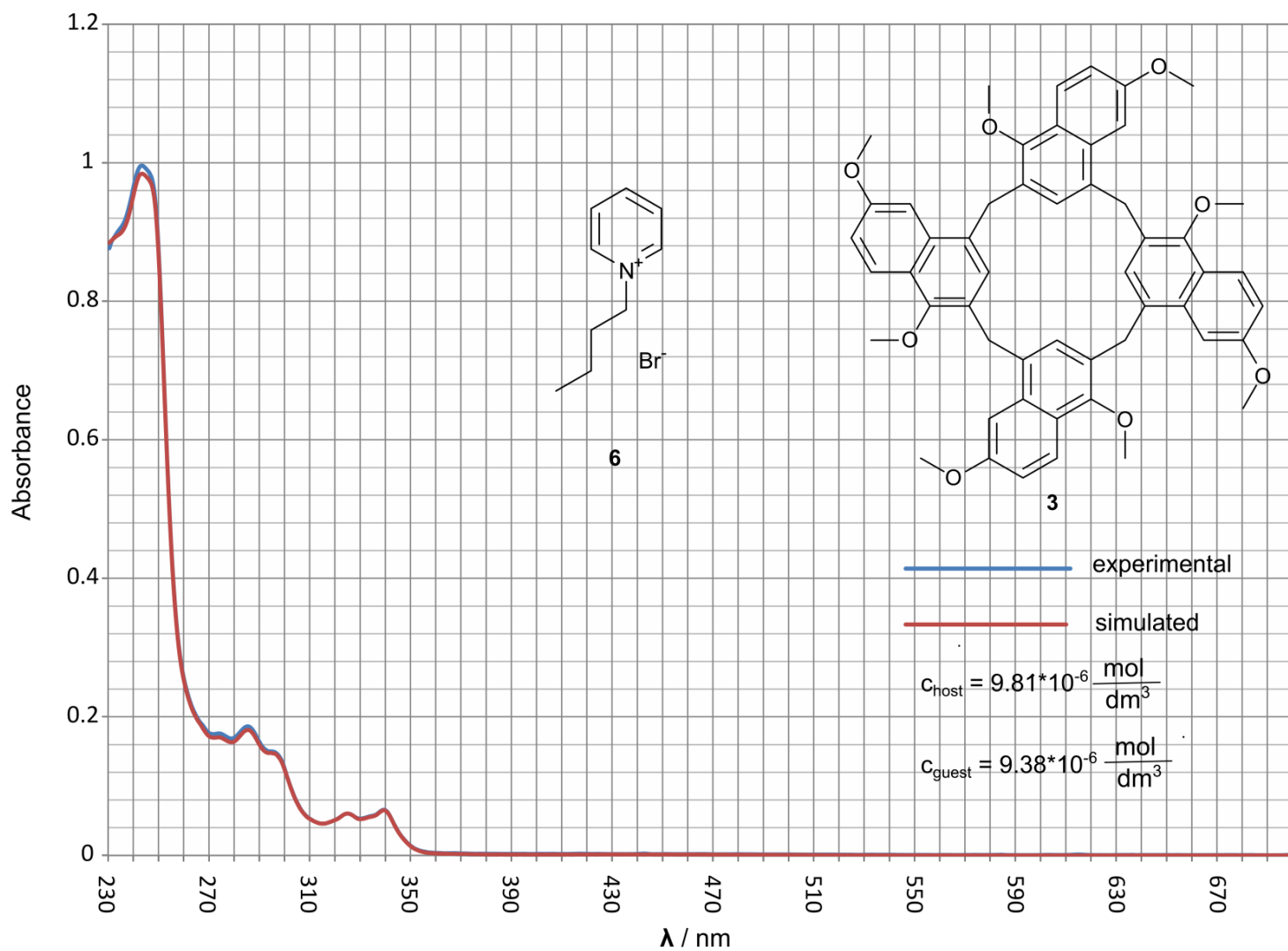
**Figure S36:** UV-Vis spectra for complexation of **5** by **2** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration).



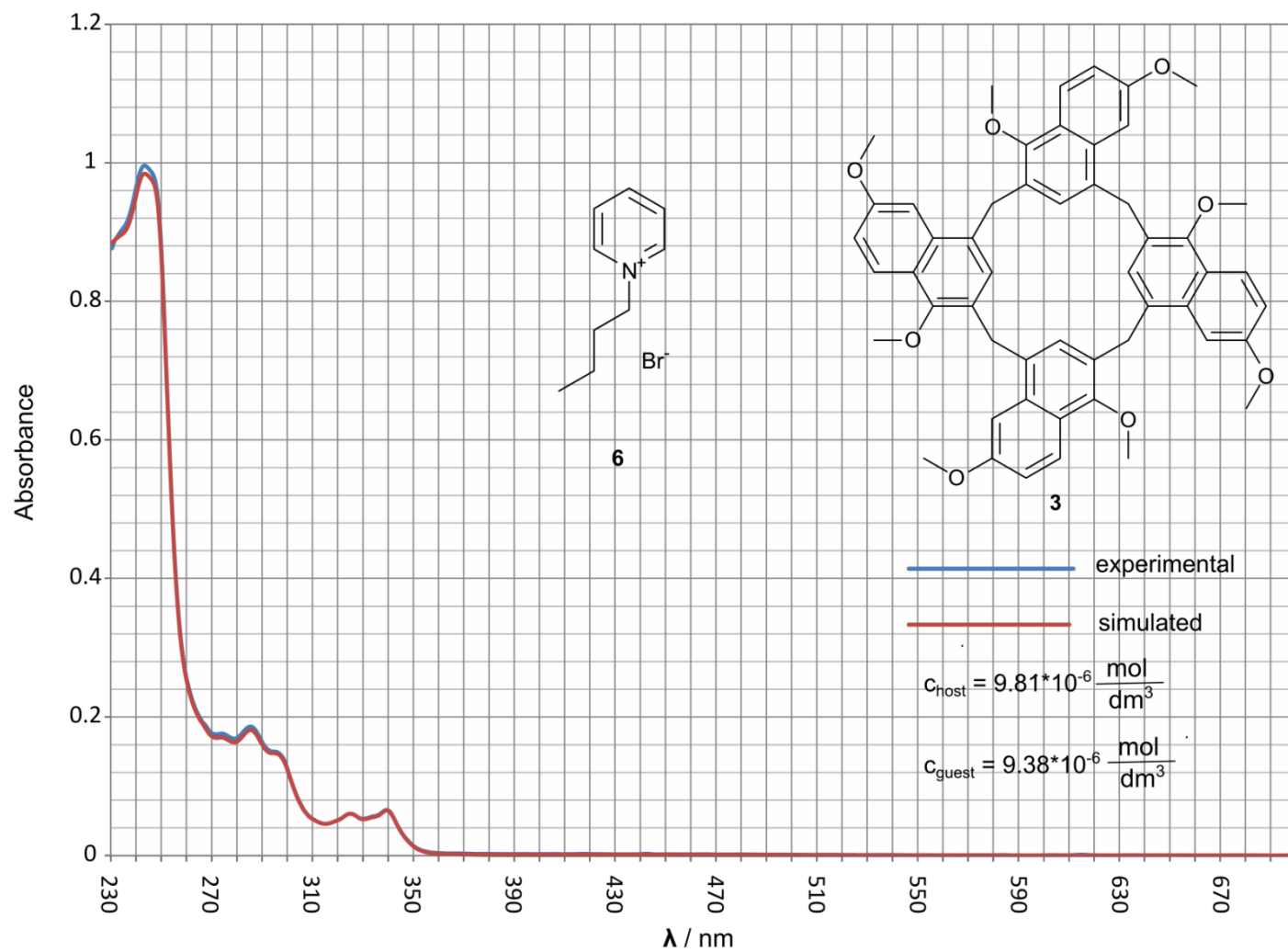
**Figure 37:** UV-Vis spectra for complexation of **6** by **2** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration)



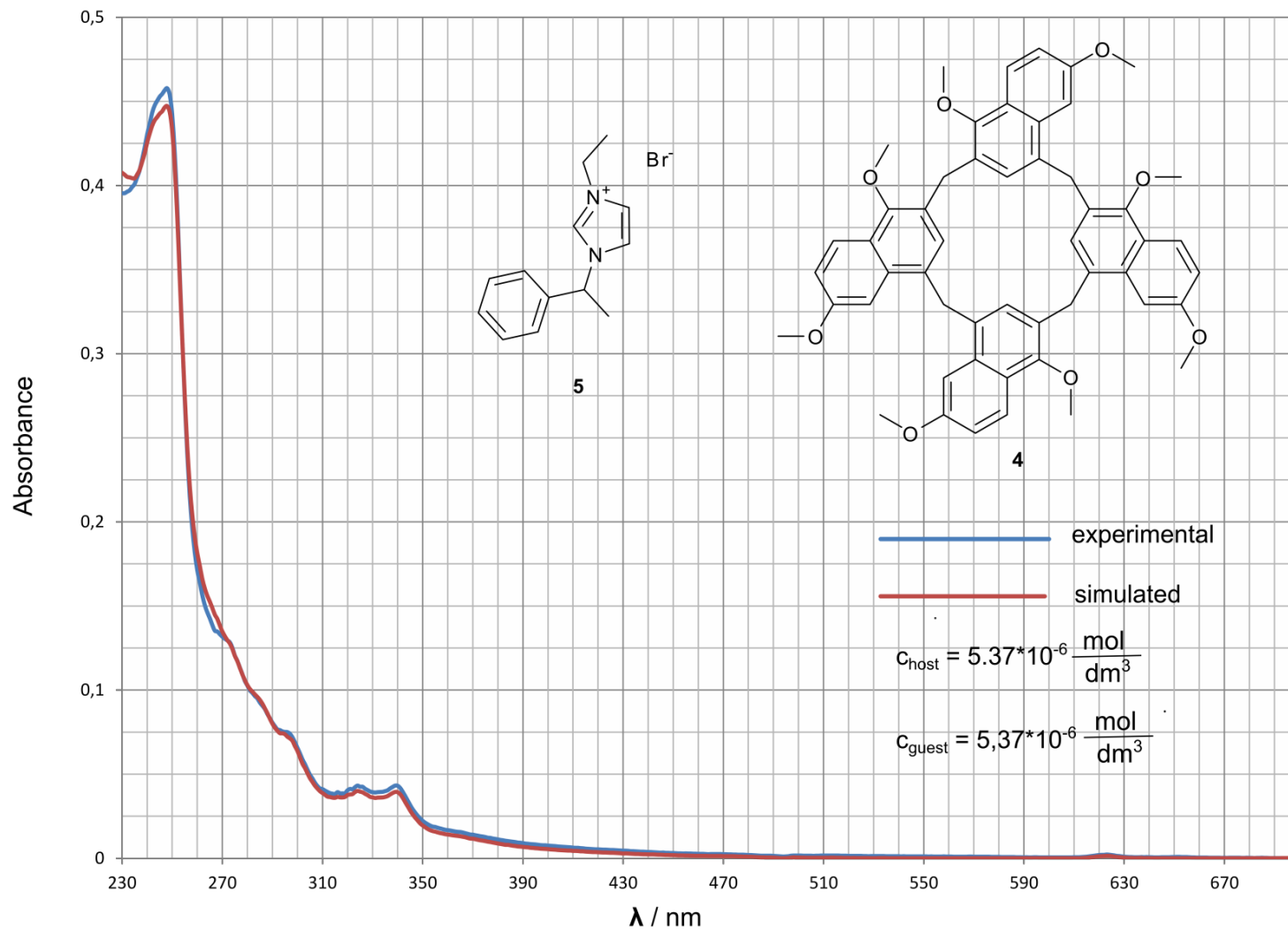
**Figure S38:** UV-Vis spectra for complexation of **5** by **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration)



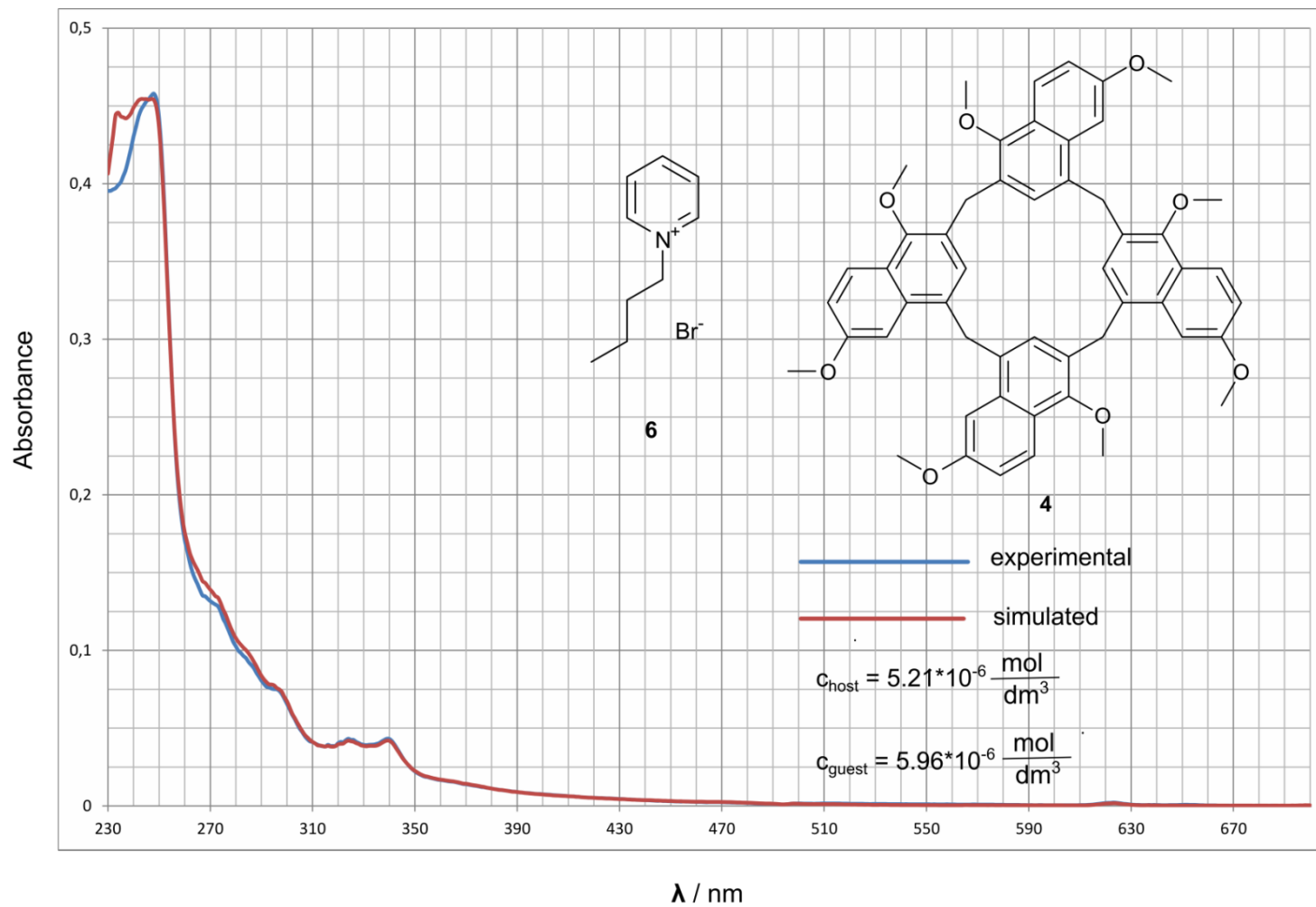
**Figure S39:** UV-Vis spectra for complexation of **6** by **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration)



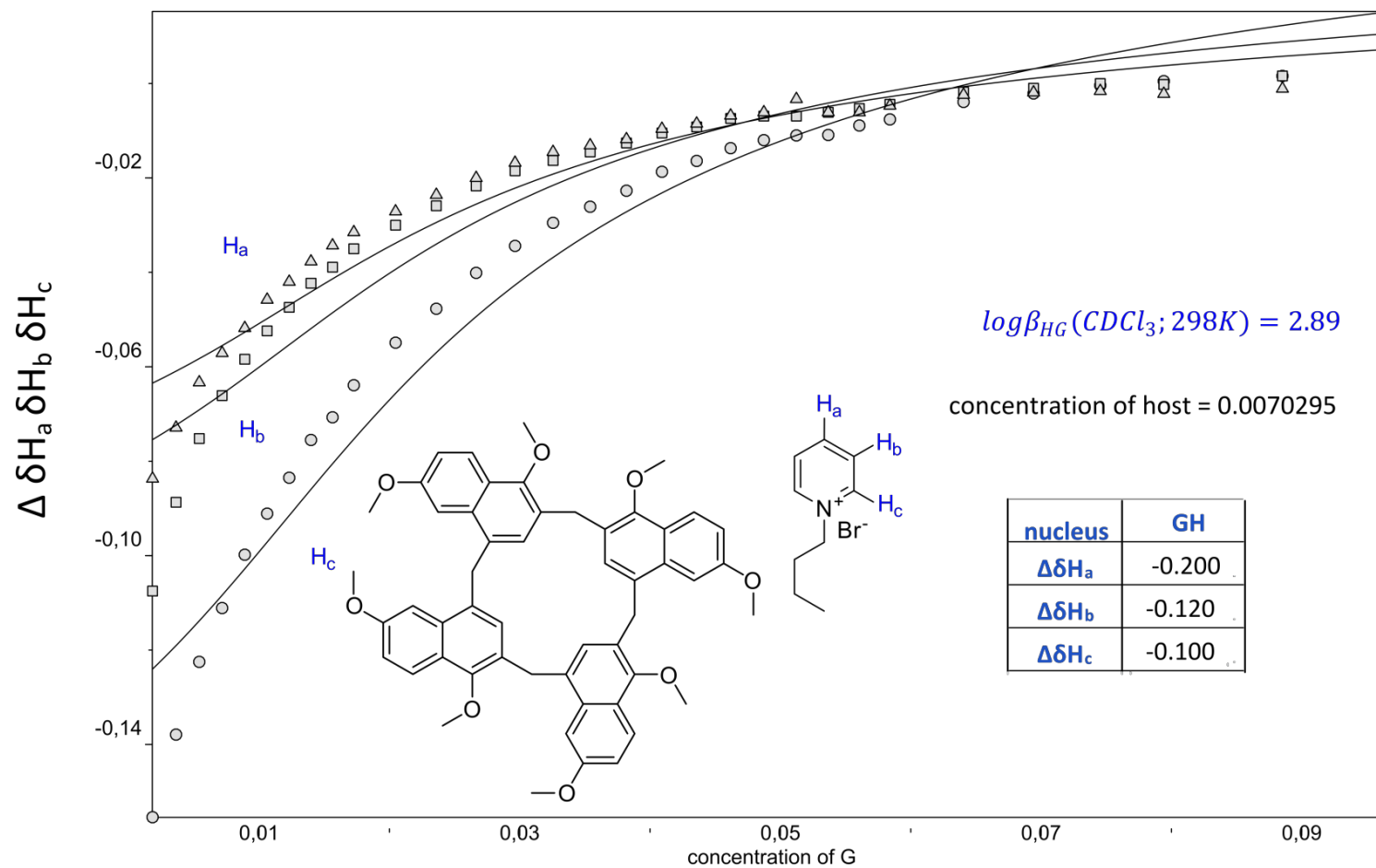
**Figure 40:** UV-Vis spectra for complexation of **6** by **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration)



**Figure 41:** UV-Vis spectra for complexation of **5** by **4** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration)



**Figure 42:** UV-Vis spectra for complexation of **6** by **4** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Simulated spectra are obtained by addition of UV-Vis spectra of the host and the guest (corrected for the experimental concentration)



**Figure 43** Exemplary fitting of titration data using incorrect 1:1 model (shows systematic errors).



# **“Hybrid[4]arenes with anthracene units and tuneable cavities”**

---

Boinski, T.; Szumna, A. *New J. Chem.*, 2017,41, 3387.



Cite this: *New J. Chem.*, 2017, **41**, 3387

Received 4th January 2017,  
Accepted 22nd March 2017

DOI: 10.1039/c7nj00039a

rsc.li/njc

## Hybrid[4]arenes with anthracene units and tuneable cavities†

Tomasz Boinski and Agnieszka Szumna  \*

We present the synthesis of hybrid[4]arenes *via* a one-pot reaction of 1,4,5,8-tetramethoxyanthracene and 1,3-dimethoxybenzene with formaldehyde catalyzed by TFA. Two new  $C_{2n}$ -symmetric macrocycles having different substitution patterns at anthracene units were obtained. Both X-ray structure analysis and molecular modelling reveal a parallel arrangement of the anthracene units with an interplane distance of 4.8 Å. A comparison of UV and fluorescence spectra of hybrid[4]arene and a monomeric anthracene unit indicates that the energies and intensities of the absorption bands (scaled to the same number of chromophores) remain similar. However, for the macrocycle the quantum yield of emission is increased, which may originate from its rigid structure. Hybrid[4]arene was post-macrocyclization modified by the Diels–Alder reaction with benzyne and a macrocycle with an expanded cavity was obtained. The expanded cavity macrocycle is able to selectively complex and solubilize pyridinium iodide in chloroform.

## Introduction

Macrocyclic skeletons composed of anthracene fragments expose large, hydrophobic, electron-rich panels into macrocyclic cavities. This feature greatly enhances complexation properties and additionally allows for easy detection of complexation events due to the inherent fluorescence of anthracene units.<sup>1</sup> In comparison with other polyaromatic building blocks, anthracenes present a reasonable compromise between availability, chemical modifiability, structural rigidity and solubility. Therefore, over the years they have been widely used as building blocks for cyclophanes – hydrocarbons composed of aromatic units bridged by *n*-alkyl ( $n \geq 2$ ) chains.<sup>2–6</sup> More recently anthracene units were also used as parts of cage-shaped anthraphanes,<sup>7</sup> hybrid imidazolium–anthracene macrocycles<sup>8,9</sup> and shape-persistent tubes.<sup>10–15</sup> These polyaromatic macrocycles effectively complex various fluorescent dyes, aromatic carbonyl derivatives<sup>14</sup> and fullerenes.<sup>16</sup> An oxidized form of anthracene – anthraquinone – has likewise been used for the construction of macrocyclic compounds using imine forming reactions.<sup>17,18</sup> Quite intriguingly, anthracene-based building blocks have not been incorporated as parts of calixarenes – macrocycles with aromatic panels linked by short methylene bridges. In this paper we present our approach towards synthesis of calixarene-type macrocycles using anthracene building blocks and towards post-synthetic modification of their cavity.

Among the methods of synthesis of calixarene type hybrid macrocycles<sup>19–21</sup> only two are reported to be reversible. The first one is based on the Friedel–Crafts reaction of dialkoxybenzyl bromides under dry conditions.<sup>22</sup> The second one utilizes a TFA-catalyzed reaction between electron-rich aromatics and formaldehyde in chlorinated solvents at high temperatures.<sup>23–25</sup> The reversibility of the macrocyclization reaction opens new synthetic possibilities as it allows for amplification of the thermodynamically most stable structures and allows for a template-type synthesis. Indeed, we recently demonstrated a high yielding, solvent-templated synthesis of pillar[5]arenes<sup>23</sup> and synthesis of new calix[4]naphthalenes<sup>25</sup> using this approach. Additionally, a dynamic covalent approach facilitated the synthesis of hybrid macrocycles consisting of different building blocks within a macrocyclic ring *via* a one-pot reaction.<sup>24</sup> Recently, we further increased the dimensions of the building blocks aiming at the synthesis of anthracene-based macrocycles using this methodology. Herein, we report the structures and complexation properties of macrocycles obtained using such a method.

## Results and discussion

Initially, we tested the possibility of obtaining homo-anthracene macrocycles, *i.e.* macrocycles consisting of identical anthracene building blocks. We used 1,4,5,8-tetramethoxyanthracene **2** and paraformaldehyde in TFA/DCE (5% vol/vol) at 80 °C. We have previously reported that under such conditions the macrocyclization reaction of benzene analogs is reversible.<sup>24</sup> In the case of **2** only undefined polymeric products were obtained, suggesting that homo-macrocycles are not thermodynamically preferred over

*Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Science, Kasprzaka 44/52, 01-244 Warsaw, Poland. E-mail: agnieszka.szumna@icho.edu.pl*

† Electronic supplementary information (ESI) available: NMR and ESI MS spectra and titration experiments. CCDC 1525253. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c7nj00039a

Table 1 Optimization of synthesis of **3**

C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> (M)	Solvent <sup>a</sup>	Time (h)	TFA (% vol/vol)	Yield of <b>3</b> (%)
0.05	DCE	2	5	8
0.05	DCE	4	5	10
0.05	DCE	18	5	7
0.05	DCE	4	2	3
0.05	DCE	4	1	0
0.05	DCE	4	15	10
0.25	DCE	4	20	7
0.05	DCE	4	30	4
0.0125	DCE	2	1.25	5
0.05	CHCl <sub>3</sub>	4	5	9

<sup>a</sup> All reactions at 80 °C.

polymeric products under current conditions. In the next step anthracene monomer **2** was combined with **1** (a building block based on a benzene ring) in a one pot reaction with formaldehyde in DCE catalysed by TFA. Two macrocyclic products **3** and **4** were isolated from the reaction mixture. Both products are hybrid[4]arenes that contain two anthracene-based units and two 1,3-dimethoxybenzene units, as was established based on NMR and mass spectra (calculated mass 1095.4295 for [C<sub>68</sub>H<sub>64</sub>O<sub>12</sub>Na]<sup>+</sup>, found 1095.4291). Optimization of the synthetic procedure (Table 1) resulted in the formation of **3** in 10% yield. The yield of **3** is only slightly dependent on the initial concentration of substrates; however, it requires at least 5% of the catalyst and sufficient time for equilibration. These results are in agreement with the thermodynamic control of the reaction. In contrast, macrocyclic product **4** was obtained only in trace amounts, independent of the conditions, which may result from its lower thermodynamic stability.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of **3** reveal the presence of only  $\frac{1}{4}$  of the maximum number of signals of the anthracene units and  $\frac{1}{2}$  of the maximum number of signals of the benzene units (ESI<sup>†</sup>). Methylene bridges are present as two doublets with a geminal coupling constant of 16.1 Hz. <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC and <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC spectra indicate that methylene bridges link the macrocycle at the 2,6 positions of the anthracene unit and the 4,6 positions of the benzene unit. These characteristics suggest a C<sub>2h</sub>-symmetric structure for **3** with a two-fold axis passing through the centres of the anthracene units and a perpendicular mirror plane crossing the benzene units. In agreement with this symmetry, there are three signals from CH<sub>3</sub> groups present in the spectrum. The signal at 4.00 ppm was assigned to resorcinol methyl groups, more shielded signals at 3.74 and 3.54 were assigned to methyl groups from the anthracene building block positioned respectively *meta* and *ortho* in relation to the bridge. The modelled structure of **3** calculated by molecular mechanics is presented in Fig. 1b and c. The anthracene faces are positioned perpendicularly to the main macrocyclic plane (defined by four bridging methylene groups) and parallel to each other (distance between the planes is ca. 4.8 Å). According to this model, free rotation of the anthracene units along the connection points is hindered and consequently prohibits interconversion of the macrocyclic ring. In contrast, the benzene units can flip, but only by 180°. This model is in agreement with non-equivalency of protons at the methylene bridges (exhibiting geminal coupling due to hindered rotation of

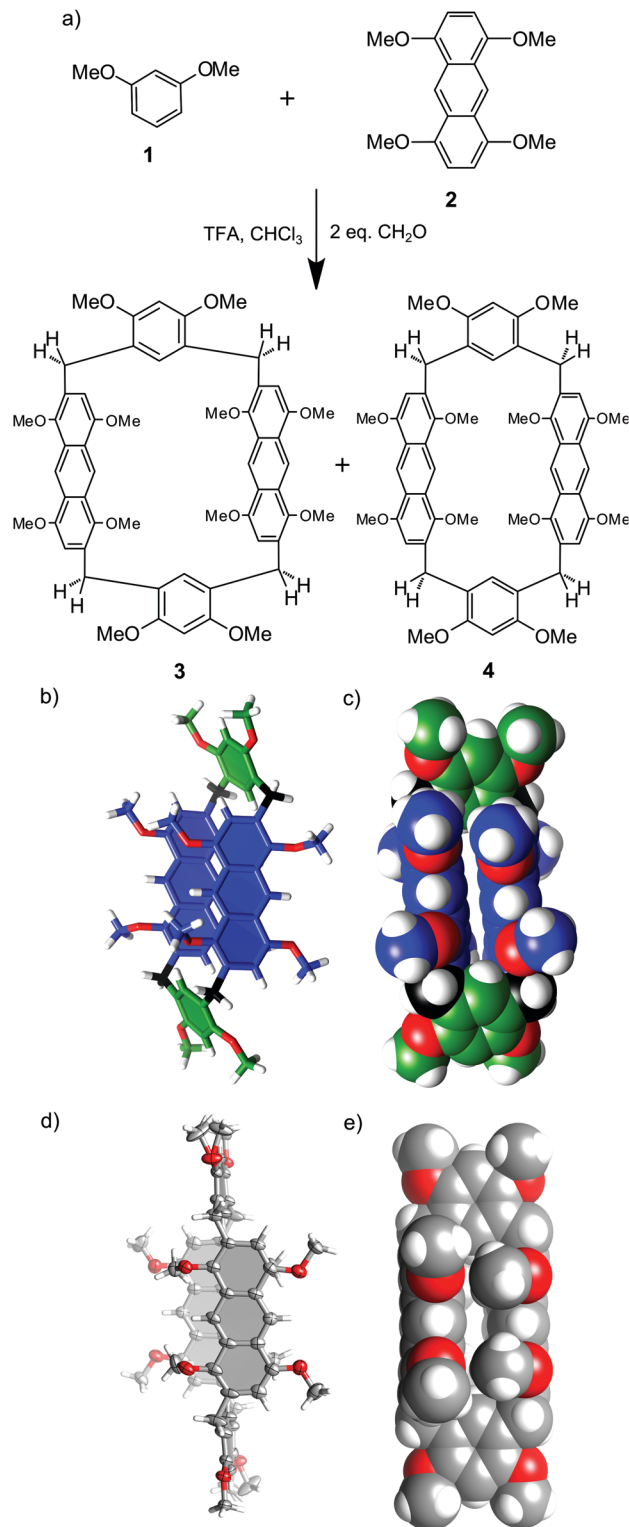


Fig. 1 (a) Synthesis of hybrid[4]arenes **3** and **4**; (b) calculated structure of **3** (3D structure optimization module in ChemSketch); (c) van der Waals representation of the calculated structure of **3**; (d) X-ray structure of **4** – ORTEP view (e) X-ray structure of **4** – van der Waals representation.

the anthracene units) and with considerable upfield shift of the signals of the methyl groups positioned at the anthracene units (due to close face-to-face proximity to these units).



Hybrid[4]arene **4** was obtained in trace amounts and, due to purification problems, was not characterized in solution. However, we were able to obtain single crystals suitable for X-ray analysis from an enriched sample (Fig. 1d and e). In hybrid[4]arene **4** methylene bridges link the anthracene units at the 2,7 positions and the benzene units at the 4,6 positions. The molecule has a  $C_i$  crystallographic symmetry, but in the solution the symmetry of this molecule is expected to be higher ( $C_{2h}$  with a two-fold axis passing through the centres of the benzene units and a perpendicular mirror plane crossing the anthracene units). The shape of the macrocyclic cavity is similar to that in the modelled structure of **3**: two anthracene faces are parallel to each other and perpendicular to the main macrocyclic plane, while benzene rings are parallel to the main macrocyclic plane.

A comparison of UV and fluorescence spectra of hybrid[4]arene **3** and monomeric unit **2** indicates that the energies and intensities of the absorption bands (scaled to the same number of chromophores) do not change considerably (Fig. 2). However, for hybrid[4]arene **3**, the quantum yield of emission increased, which may have originated from its rigid structure.

Due to parallel positions of anthracene faces, the cavity of macrocycle **3** is narrow. In order to tune the cavity's shape **3** was modified by the Diels–Alder reaction with benzyne (Fig. 3). Benzyne was *in situ* generated from benzene-diazonium-2-carboxylate and reacted with **3** to yield **5** in 60% yield. The connection pattern and  $C_{2h}$  symmetry of **5** were confirmed by NMR. Molecular modeling indicates that the molecular cavity in **5** is expanded as compared with **3** (Fig. 3b and c).

Macrocycles **3** and **5** were tested for complexation of *rac*-**6**, **7** and **8** (Fig. 4–6 and Table 2). The results indicate that both macrocycles interact with *rac*-**6** and **7**. For *rac*-**6** the most affected proton during complexation is H<sub>c</sub> (downfield shift, Fig. 4), while for **7** the most affected proton is H<sub>a</sub> (upfield shift, Fig. 5). These differences suggest different modes of interactions for these two guests that may involve hydrogen bond-type interactions in the case of imidazolium based guest *rac*-**6** (e.g. between the most acidic proton H<sub>c</sub> and ethereal oxygen atoms) and  $\pi$ -stacking interactions in the case of **7** (electron-poor pyridinium ring and electron-rich anthracene rings). <sup>1</sup>H NMR titrations indicate that the experimental points can be reasonably fitted only assuming simultaneous formation of 1:1 and 1:2 (H:G).

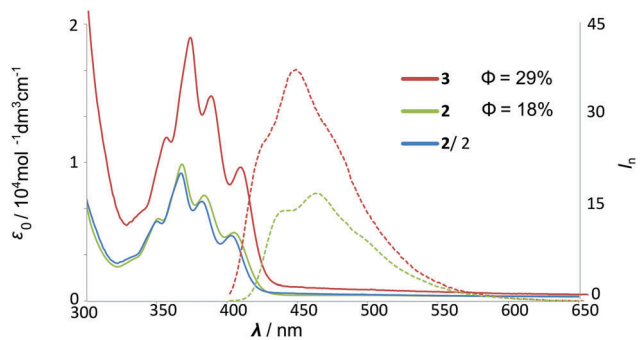


Fig. 2 UV-Vis and fluorescence spectra of monomer **2** and macrocycle **3** in chloroform (for the full-range spectrum see the ESI†).

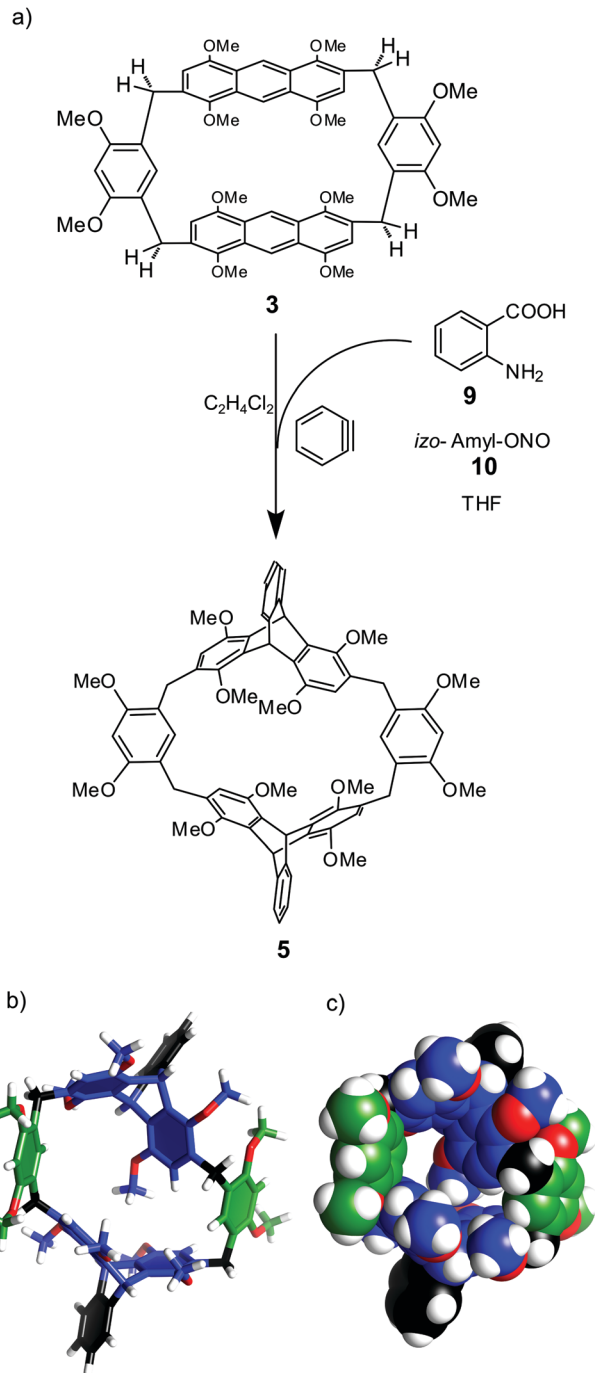


Fig. 3 (a) Modification of hybrid[4]arene **3** by the Diels–Alder reaction; (b) calculated structure of **5** (3D structure optimization module in ChemSketch); (c) van der Waals representation of the calculated structure of **5**.

These qualitative and quantitative observations are consistent with the out-of-cavity complexation of guests *rac*-**6** and **7** by macrocycles **3** and **5**. Complexation experiments using fluorescence monitoring were performed for **3**; however, no effective changes were detected. A different complexation behavior was observed towards guest **8**. Guest **8** is poorly soluble in chloroform and it remains virtually undissolved in the presence of macrocycle **3**. However, in the presence of macrocycle **5** (0.4 mM)



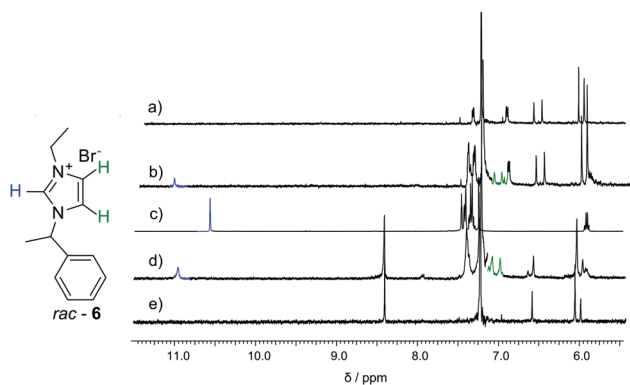


Fig. 4 NMR spectra of (a) **3** (0.83 mM); (b) **3** (0.83 mM) + *rac*-**6** (0.95 mM); (c) *rac*-**6** (5.64 mM); (d) **5** (0.59 mM) + *rac*-**6** (0.57 mM); (e) **5** (0.59 mM), all in CDCl<sub>3</sub> at 298 K.

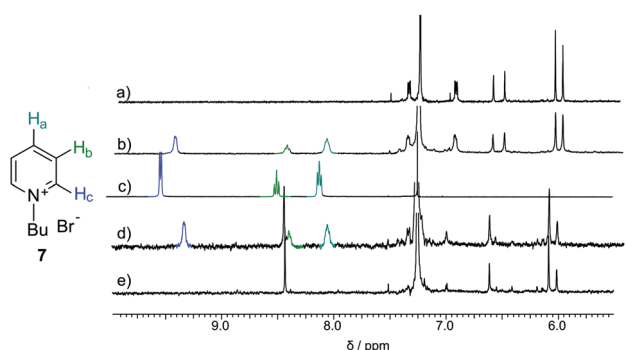


Fig. 5 NMR spectra of (a) **3** (0.57 mM); (b) **3** (0.57 mM) + **7** (0.51 mM); (c) **7** (19.57 mM); (d) **5** (0.59 mM) + **7** (0.86 mM); (e) **5** (0.59 mM) all in CDCl<sub>3</sub>.

up to 2 equivalents of **8** can be dissolved in chloroform (Fig. 6a). All protons of guest **8** experience pronounced upfield shifts upon complexation. Molecular modelling indicates that the expanded cavity of **5** may accommodate a whole molecule of guest **8** (Fig. 6b).

In conclusion we have shown that an acid catalyzed condensation between 1,4,5,8-tetramethoxyanthracenes and formaldehyde leads to macrocyclic products only in the presence of additional benzene-based building blocks. This procedure results in the formation of anthracene-containing hybrid[4]arenes with a parallel arrangement of the anthracene units. The shape of the cavity in anthracene-based hybrid[4]arenes is tunable by the Diels–Alder reaction. The macrocycle with an expanded cavity is able to selectively complex pyridinium iodide in chloroform.

## Experimental

**3:** To a solution of **2** (2.5 mmol, 0.745 g) and **1** (2.5 mmol, 0.345 g) in DCE (50 ml) paraformaldehyde (5 mmol, 0.150 g) and TFA (2.5 ml) were added. The reaction was heated at reflux for 4 h under an argon atmosphere. During the reaction the color changed from yellow to dark green. The reaction was cooled to rt and an excess of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added to neutralize TFA. The mixture was filtered off and evaporated to dryness. The product was isolated by chromatography (silica gel, 30 g, CHCl<sub>3</sub>/ethyl acetate from 100/0 to 100/7).

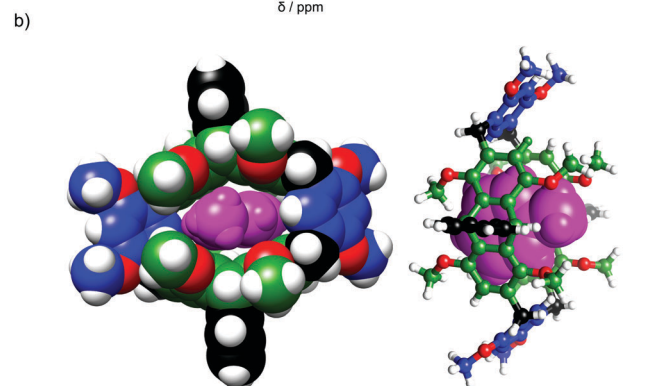
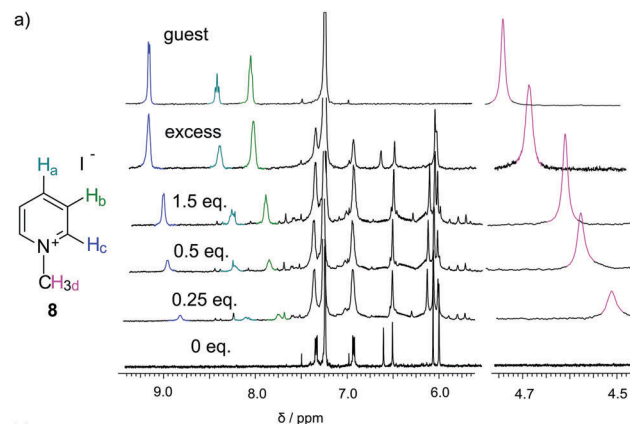


Fig. 6 (a) <sup>1</sup>H NMR spectra for complexation of methyl pyridinium iodate **8** by macrocyclic host **5** (CDCl<sub>3</sub>, 298 K); (b) modelled structure of the complex (MM+ force field).

Table 2 Association constants determined by NMR titration (reported as  $\beta$  values,  $K_{12} = \beta_2/\beta_1$ , CDCl<sub>3</sub>, 298 K)

Host	Guest <i>rac</i> - <b>6</b>		Guest <b>7</b>	
	log( $\beta_1$ )	log( $\beta_2$ )	log( $\beta_1$ )	log( $\beta_2$ )
<b>3</b>	2.1	6.0	4.9	8.9
<b>5</b>	2.9	6.3	3.3	8.4

Yield 10% (115 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 303 K): 8.44 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.02 (2H, s), 4.20 (2H, d,  $J^2 = 16.1$  Hz), 4.00 (6H, s), 3.83 (2H, d,  $J^2 = 16.1$  Hz), 3.74 (6H, s), 3.54 (6H, s). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 303 K): 156.3, 151.7, 147.9, 130.2, 125.4, 124.8, 121.1, 114.8, 104.5, 61.9, 55.8, 55.2, 28.3. HR MS (ESI) calcd for C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>O<sub>12</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) 943.3669; found: 943.3665.

### Benzenediazonium-2-carboxylate

Anthranilic acid **9** (1 mmol, 137 mg) and trichloroacetic acid (15  $\mu$ l) were stirred in dry THF (15 ml) under argon in a 25 ml flask. To this solution iso-amyl nitrite **10** (0.22 ml, 1.7 mmol) was added over a period of 1–2 minutes. A mildly exothermic reaction occurred and the reaction mixture was stirred for a further 1.5 hours maintained at 18–25 °C. A transient orange to brick-red precipitate appeared which was slowly converted to the tan product. Then the mixture was cooled to 10 °C and the product was collected by filtration on a plastic funnel and washed on the funnel with cold dry THF until the washings



were colourless (**Caution! The filter cake should not be allowed to become dry**). Benzene-diazonium-2-carboxylate was then washed with two portions of 1,2-dichloroethane (2.5 ml each) to displace THF and the solvent-wet material was used in the next step.

5: A solution of **3** (0.1 mmol, 92 mg) in DCE (25 ml) was prepared in a two necked 50 ml flask equipped with a condenser and a septum under an argon atmosphere. The solution was heated to reflux. The solvent-wet benzenediazonium-2-carboxylate was suspended in DCE (10 ml) and the freshly prepared slurry was slowly added to the reaction mixture over 45 min. The reaction was kept under reflux overnight. Then the solvent was removed by evaporation and the resulting solid was subjected to chromatography (silica gel, 5 g, CHCl<sub>3</sub>/ethyl acetate from 100/0 to 100/3). Yield 60% (64 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 303 K): 7.33 (dd, 4H, *J*<sup>3</sup> = 5.4 Hz, *J*<sup>4</sup> = 3.2 Hz), 6.95 (dd, 4 H, *J*<sup>3</sup> = 5.4 Hz, *J*<sup>4</sup> = 3.2 Hz), 6.62 (s, 2 H), 6.52 (s, 2 H), 6.07 (s, 4 H), 6.00 (s, 4 H), 3.93 (d, 4 H, *J*<sup>2</sup> = 16.6 Hz), 3.81 (s, 12 H) 3.66 (d, 4 H, *J*<sup>2</sup> = 16.6 Hz) 3.63 (s, 12 H), 3.55 (s, 12 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 303 K): 156.7, 150.5, 147.5, 146.0, 139.5, 132.5, 131.7, 131.2, 124.9, 123.7, 120.0, 110.0, 95.4, 61.7, 55.8, 55.7, 41.6, 29.3. HR MS (ESI) calcd for C<sub>64</sub>H<sub>64</sub>O<sub>12</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) 1095.4295; found: 1095.4291.

#### Crystal data for **4**

C<sub>57</sub>H<sub>57</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>12</sub> (**4** × CHCl<sub>3</sub>), *M* = 1040.37, space group *C2/c*, *V* = 5099.6(10) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *D*<sub>c</sub> = 1.355 g cm<sup>-3</sup>, *F*<sub>000</sub> = 2184, CuK<sub>α</sub> radiation, λ = 1.54184 Å, *T* = 173(2) K, 2θ<sub>max</sub> = 143.8°, 8910 reflections collected, 4904 unique (*R*<sub>int</sub> = 0.0208). Final GooF = 1.345, *R*<sub>1</sub> = 0.1234, *wR*<sub>2</sub> = 0.3838, *R* indices based on 2501 reflections with *I* > 2σ(*I*) (refinement on *F*<sup>2</sup>), 360 parameters, 18 restraints. Lp and absorption corrections applied, μ = 2.159 mm<sup>-1</sup>. CCDC 1525253 contains the supplementary crystallographic data for this paper.

## Acknowledgements

This work was supported by the National Science Center (grant 2013/09/N/ST5/00907).

## Notes and references

- M. Yoshizawa and J. K. Klosterman, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 1885.
- B. Slepetz and M. Kertesz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 13720.
- S. R. Jezowski, L. Zhu, Y. Wang, A. P. Rice, G. W. Scott, C. J. Bardeen and E. L. Chronister, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 7459.
- R. Kutsumizu, H. Shinmori and T. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 3225.
- Y. Tobe, N. Utsumi, S. Saiki and K. Naemura, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 5516.
- A. Iwama, T. Toyoda, M. Yoshida, T. Otsubo, Y. Sakata and S. Misumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1978, **51**, 2988.
- M. Servalli, N. Trapp, M. Worle and F. G. Klarner, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 2572.
- N. Ahmed, B. Shirinfar, I. Geronimo and K. S. Kim, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 5476.
- N. Ahmed, B. Shirinfar, I. S. Youn, A. Bist, V. Suresh and K. S. Kim, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2662.
- K. Hagiwara, M. Otsuki, M. Akita and M. Yoshizawa, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 10451.
- K. Hagiwara, M. Akita and M. Yoshizawa, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 259.
- Z. Li, Y. Sei, M. Akita and M. Yoshizawa, *Chem. – Asian J.*, 2014, **9**, 1016.
- K. Yazaki, Y. Sei, M. Akita and M. Yoshizawa, *Nat. Commun.*, 2014, **5**, 5179.
- K. Yazaki, N. Kishi, M. Akita and M. Yoshizawa, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 1630.
- K. Hagiwara, Y. Sei, M. Akita and M. Yoshizawa, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 7678.
- N. Kishi, M. Akita, M. Kamiya, S. Hayashi, H. F. Hsu and M. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 12976.
- Y. Okazawa, K. Kondo, M. Akita and M. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 16404.
- T. Ide, D. Takeuchi, K. Osakada, T. Sato and M. Higuchi, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 9504.
- B. Gao, L. L. Tan, N. Song, K. Li and Y. W. Yang, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 5804.
- B. Hua, L. Shao, J. Zhou and G. Yu, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 4756.
- J. Zhou, J. Yang, B. Hua, L. Shao, Z. Zhang and G. Yu, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 1622.
- M. Holler, N. Allenbach, J. Sonet and J. F. Nierengarten, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2576.
- T. Boinski and A. Szumna, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 9419.
- T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa and A. Szumna, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 3488.
- T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa, B. Leśniewska and A. Szumna, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 8892.





## Supporting information

### *New Journal of Chemistry*

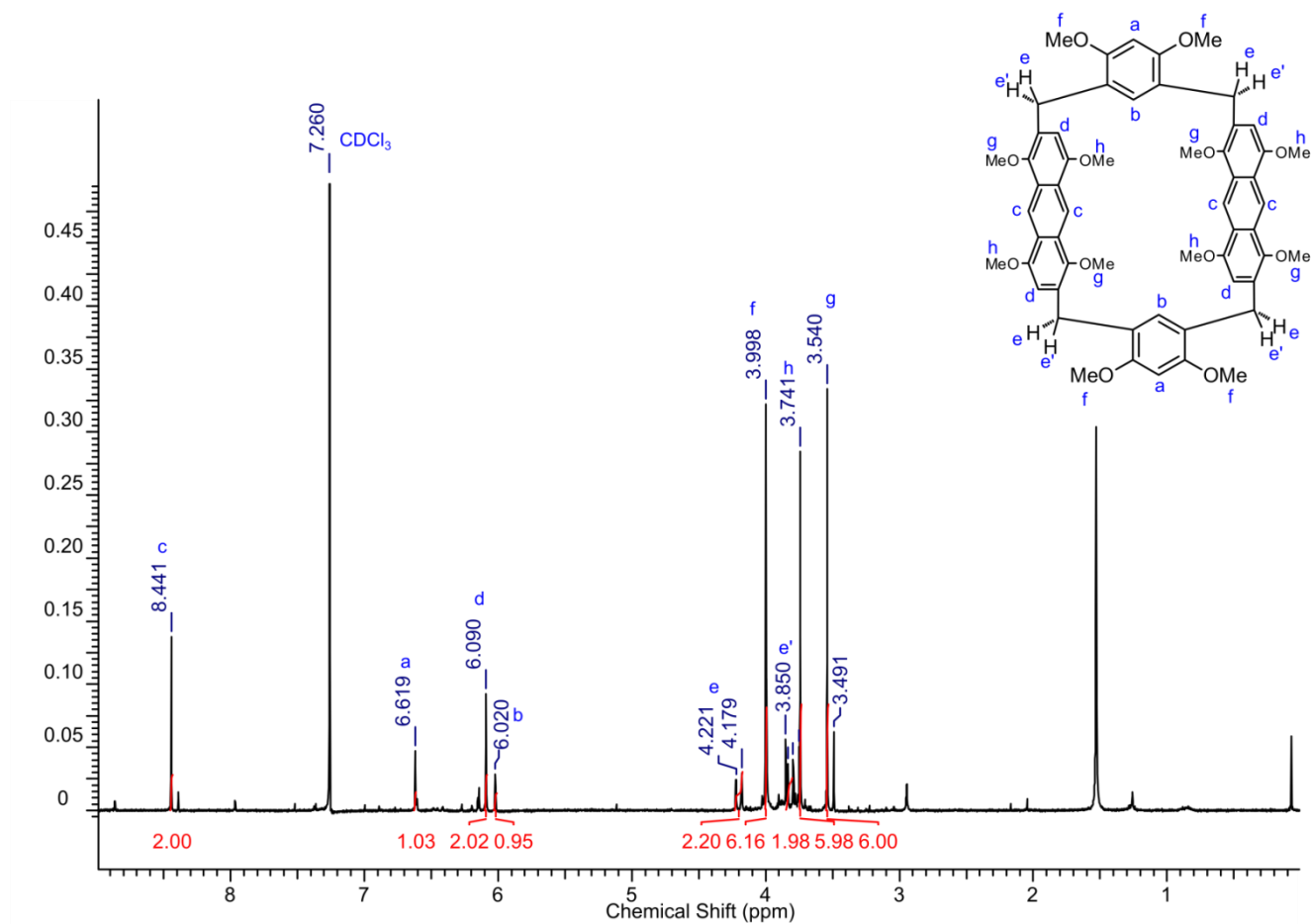
# **Hybrid[4]arenes with anthracene units and tuneable cavities**

*Tomasz Boinski and Agnieszka Szumna*



## TABLE OF CONTENTS

Figure 1: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 4 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	3
Figure 2: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 3 ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 303K).....	4
Figure 3: $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY spectrum of 3 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	5
Figure 4: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC NMR spectrum of 3 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	6
Figure 5: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC NMR spectrum of 3 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	7
Figure 6: $^1\text{H}$ NMR spectrum of 5 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	8
Figure 7: $^{13}\text{C}$ NMR spectrum of 5 ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz, 303K).....	9
Figure 8: $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY spectrum of 5 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	10
Figure 9: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC NMR spectrum of 5 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	11
Figure 10: $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC NMR spectrum of 5 ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).....	12
Figure 11: HR MS of 3.....	13
Figure 12: HR MS of 5.....	14
Figure 13: Complexation of <i>rac</i> -6 by 3 in $\text{CDCl}_3$ (303K).....	15
Figure 14: Complexation of 7 by 3 in $\text{CDCl}_3$ (303K).....	16
Figure 15: Complexation of <i>rac</i> -6 by 5 in $\text{CDCl}_3$ (303K).....	17
Figure 16: Complexation of 7 by 5 in $\text{CDCl}_3$ (303K).....	18
Figure 17: UV-Vis and fluorescence spectra of monomer 2 and macrocycle 3 in chloroform.....	19
Figure 18: UV-vis spectra of 3 and <i>rac</i> -6.....	20
Figure 19: UV-Vis spectra of 3 and 7.....	21
Figure 20: UV-Vis spectra of guests <i>rac</i> -6 and 7.....	22



**Figure 1:** <sup>1</sup>H NMR spectrum of **4** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 303K).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 303K): 8.44 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.02 (2H, s), 4.20 (2H, d,  $J^2 = 16.1$  Hz), 4.00 (6H, s), 3.83 (2H, d,  $J^2 = 16.1$  Hz), 3.74 (6H, s), 3.54 (6H, s)

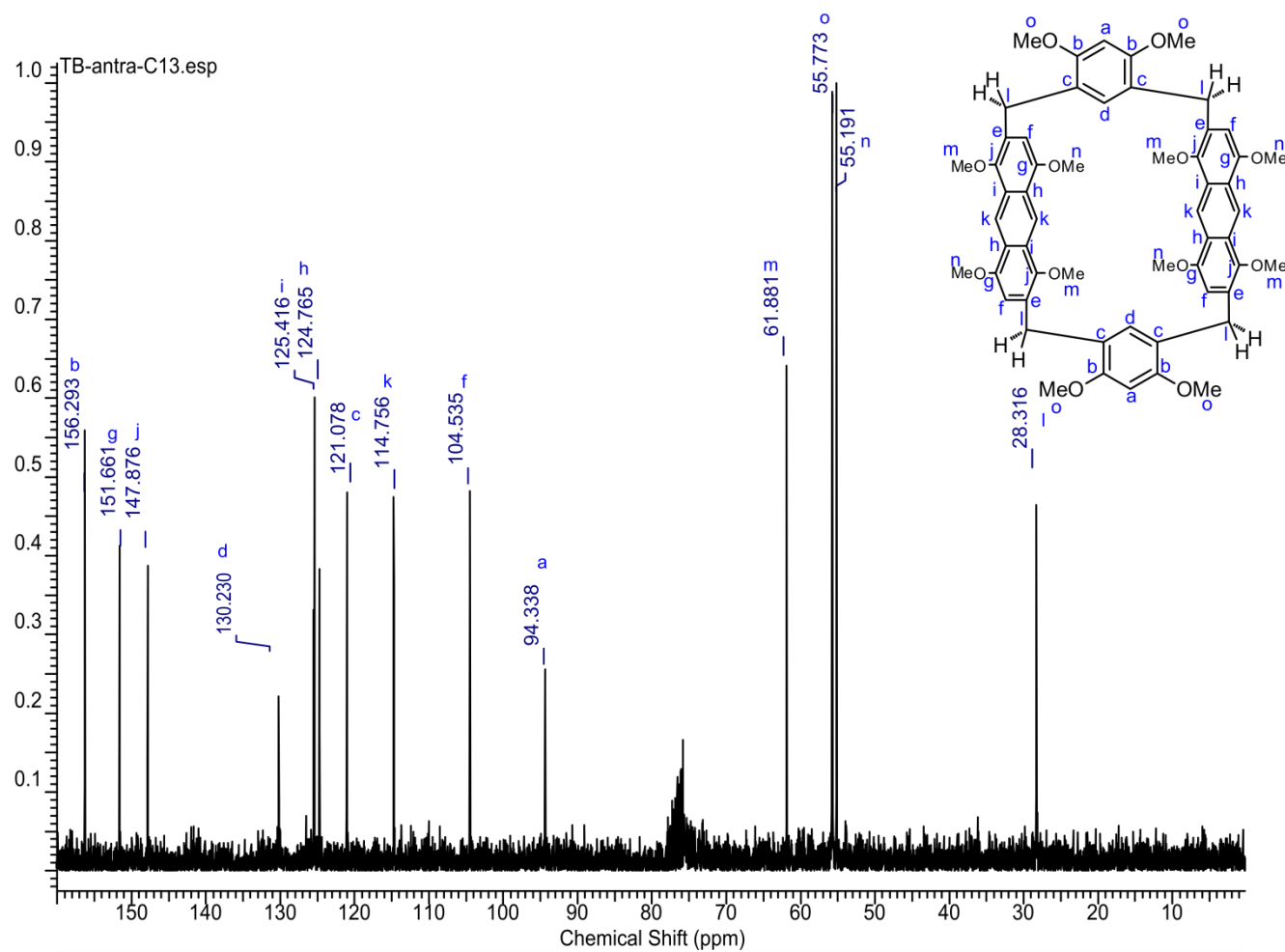
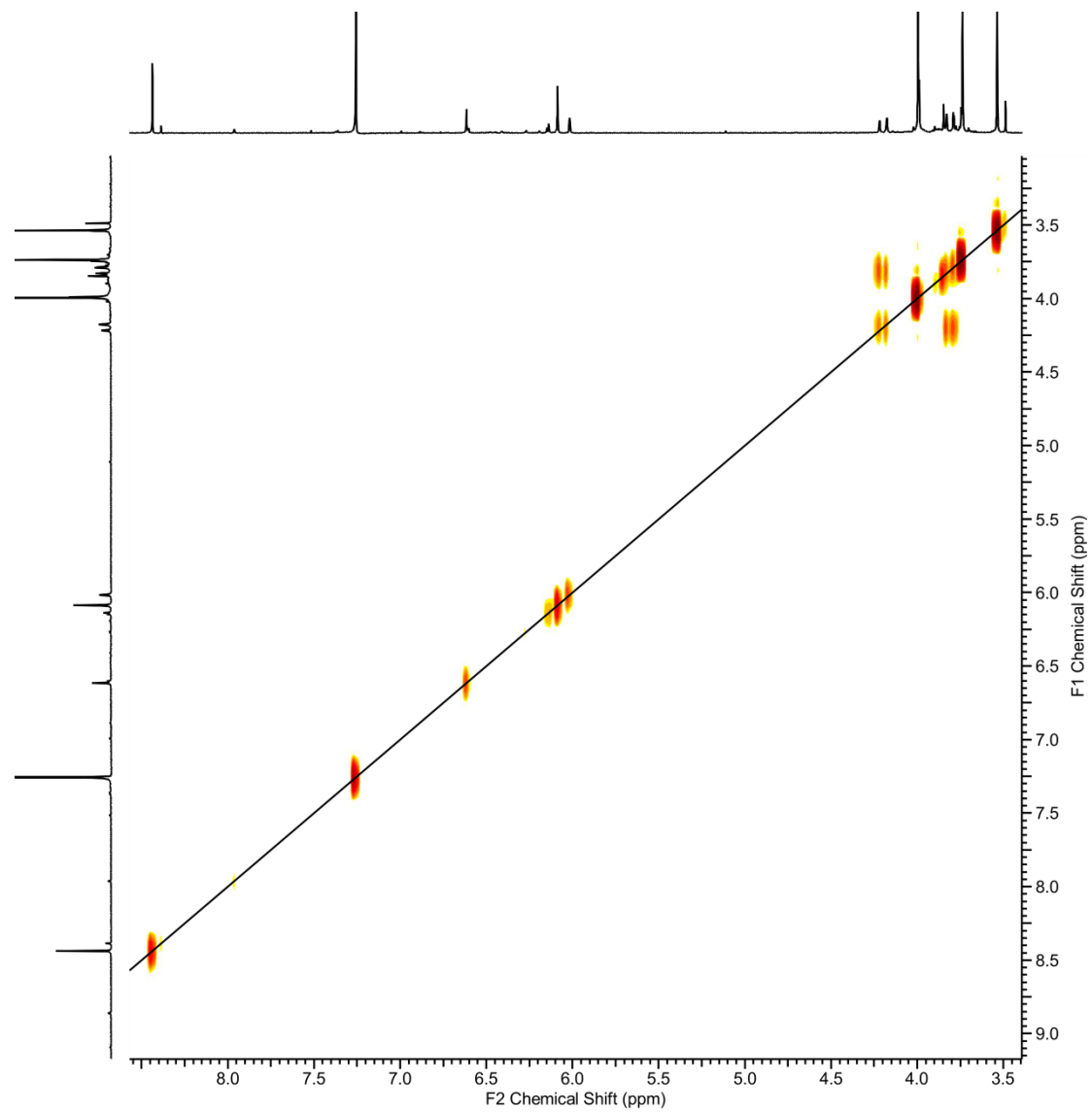
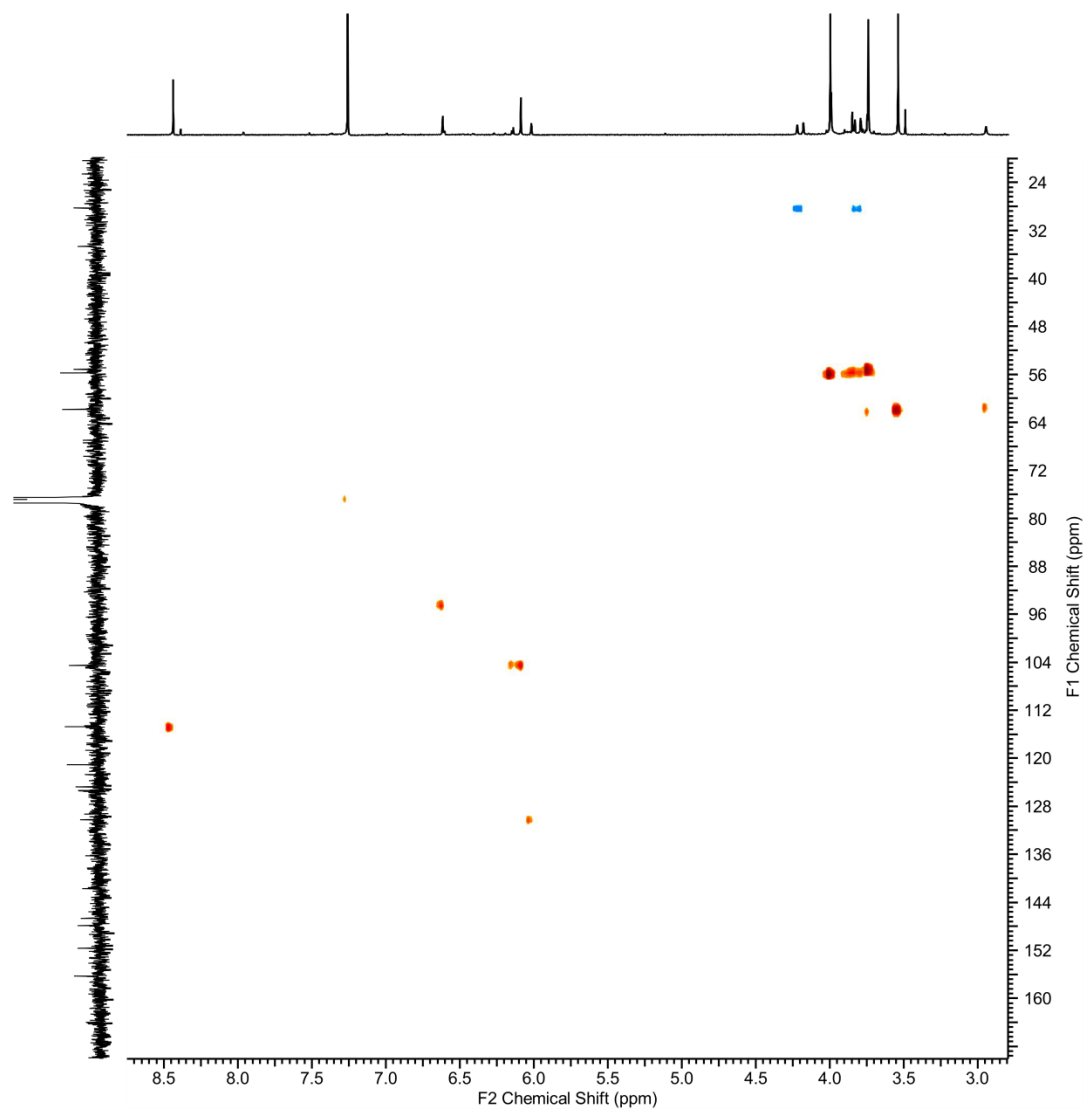


Figure 2:  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 303K).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 303K): 156.3, 151.7, 147.9, 130.2, 125.4, 124.8, 121.1, 114.8, 104.5, 61.9, 55.8, 55.2, 28.3



**Figure 3:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spectrum of **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).



**Figure 4:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC NMR spectrum of **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).

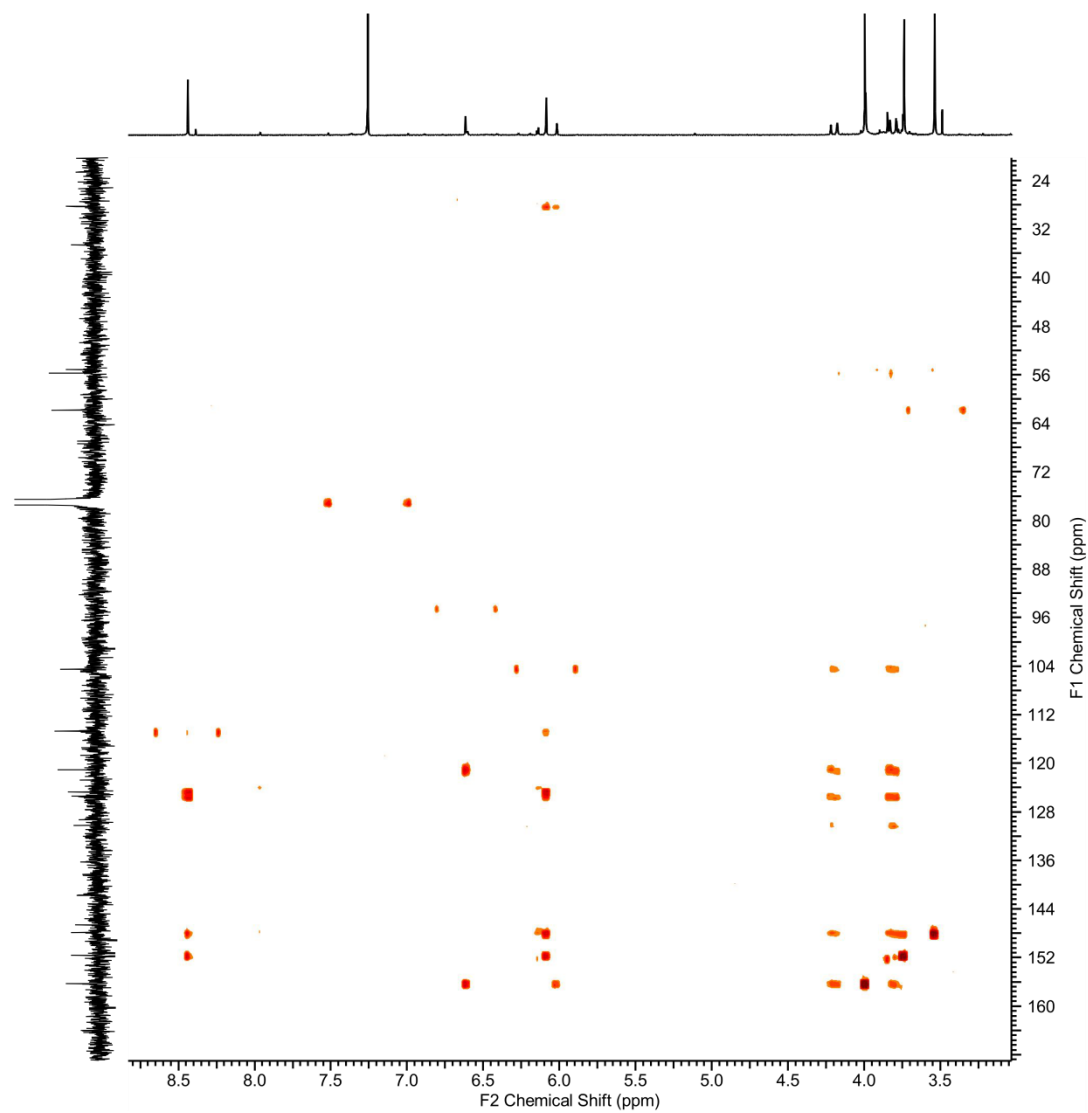
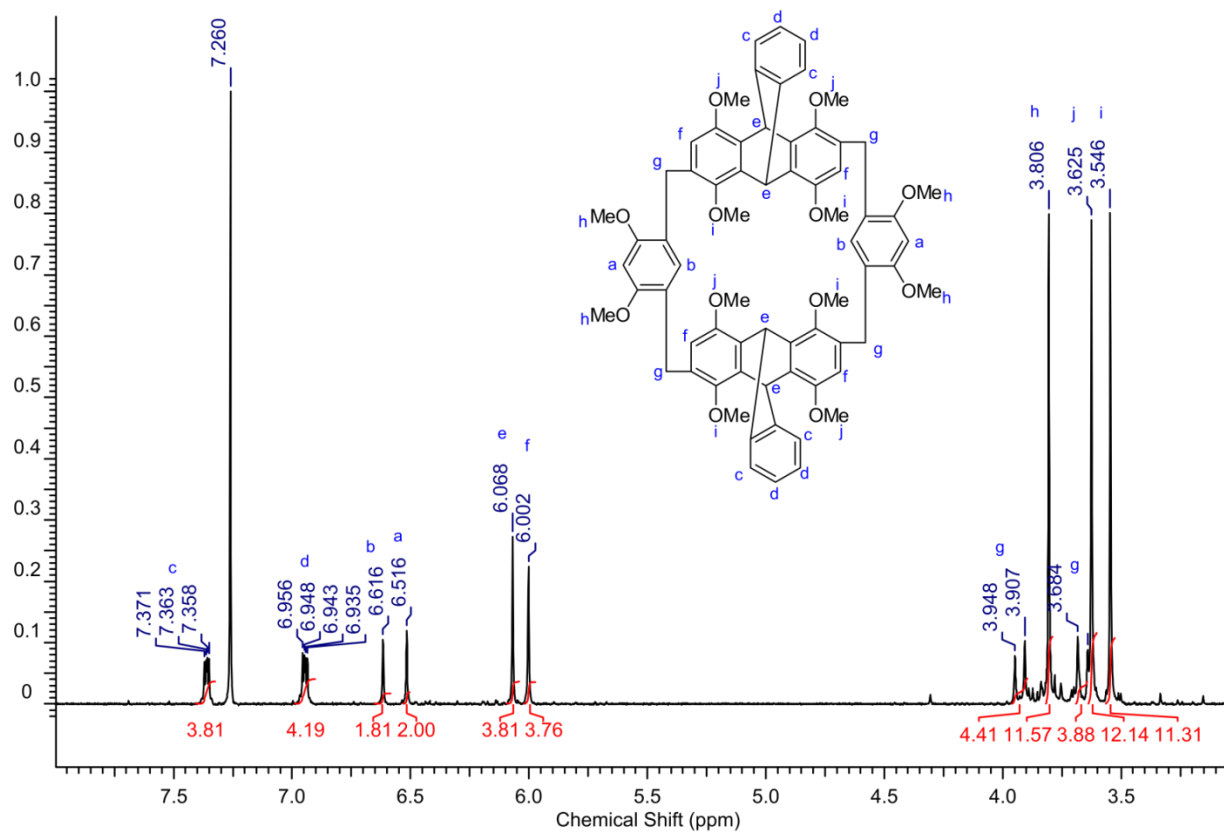


Figure 5:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC NMR spectrum of **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).



**Figure 6:** <sup>1</sup>H NMR spectrum of **5** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 303K).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 303K): 7.33 (dd, 4H,  $J^3 = 5.4$  Hz,  $J^4 = 3.2$  Hz), 6.95 (dd, 4H,  $J^3 = 5.4$  Hz,  $J^4 = 3.2$  Hz), 6.62 (s, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.07 (s, 4H), 6.00 (s, 4H), 3.93 (d, 4H,  $J^2 = 16.6$  Hz), 3.81 (s, 12H), 3.66 (d, 4H,  $J^2 = 16.6$  Hz), 3.63 (s, 12H), 3.55 (s, 12H)

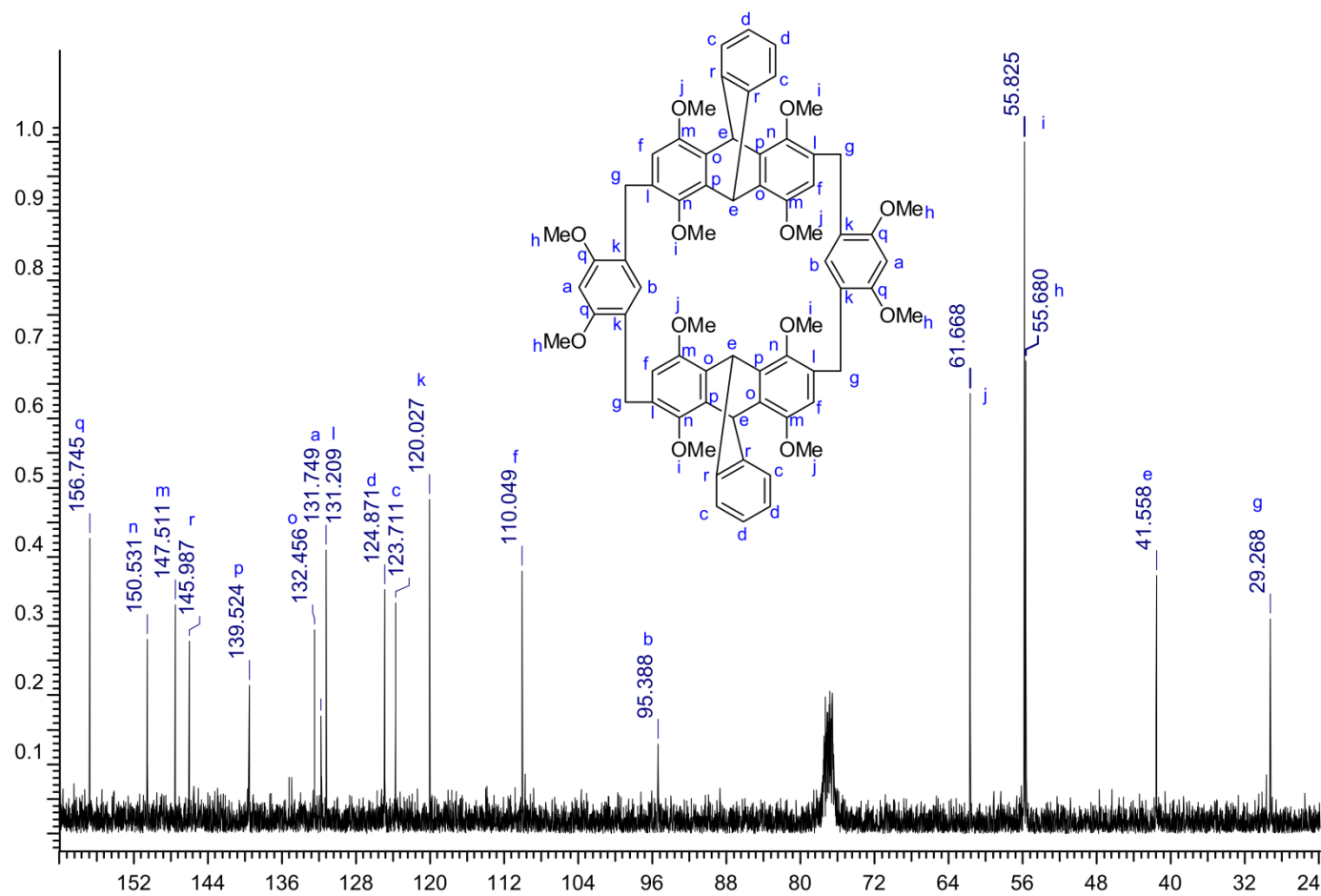
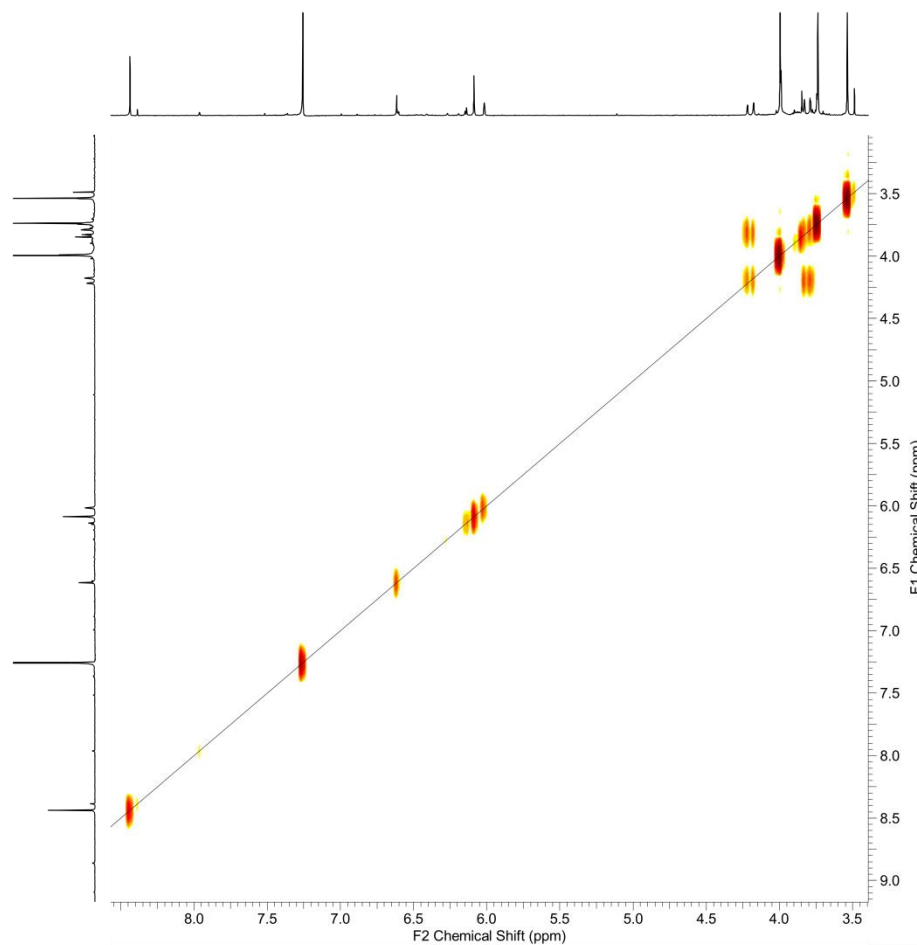


Figure 7: <sup>13</sup>C NMR spectrum of 5 (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, 303K).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, 303K): 156.7, 150.5, 147.5, 146.0, 139.5, 132.5, 131.7, 131.2, 124.9, 123.7, 120.0, 110.0, 95.4, 61.7, 55.8, 55.7, 41.6, 29.3





**Figure 8:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spectrum of **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).

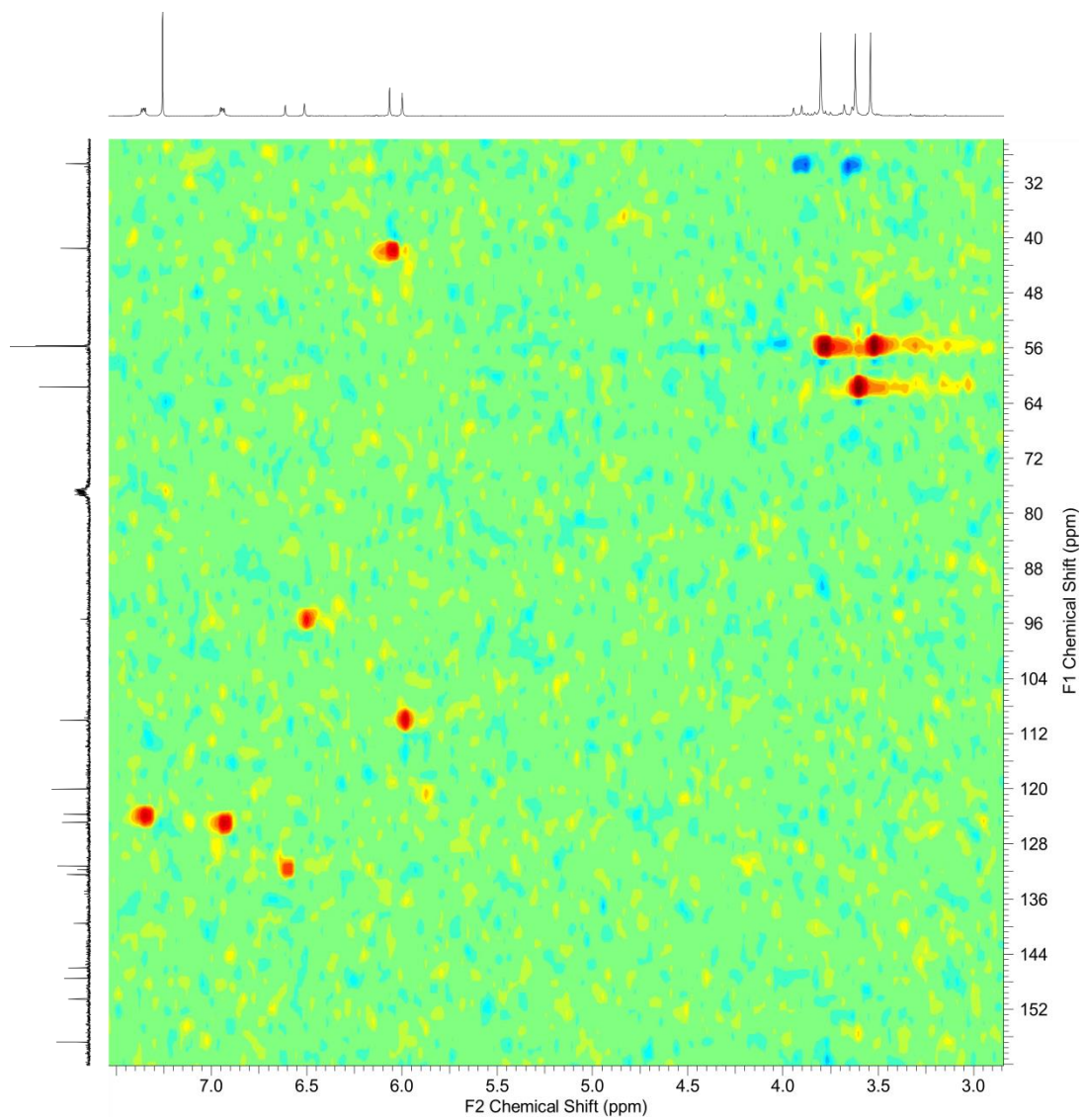
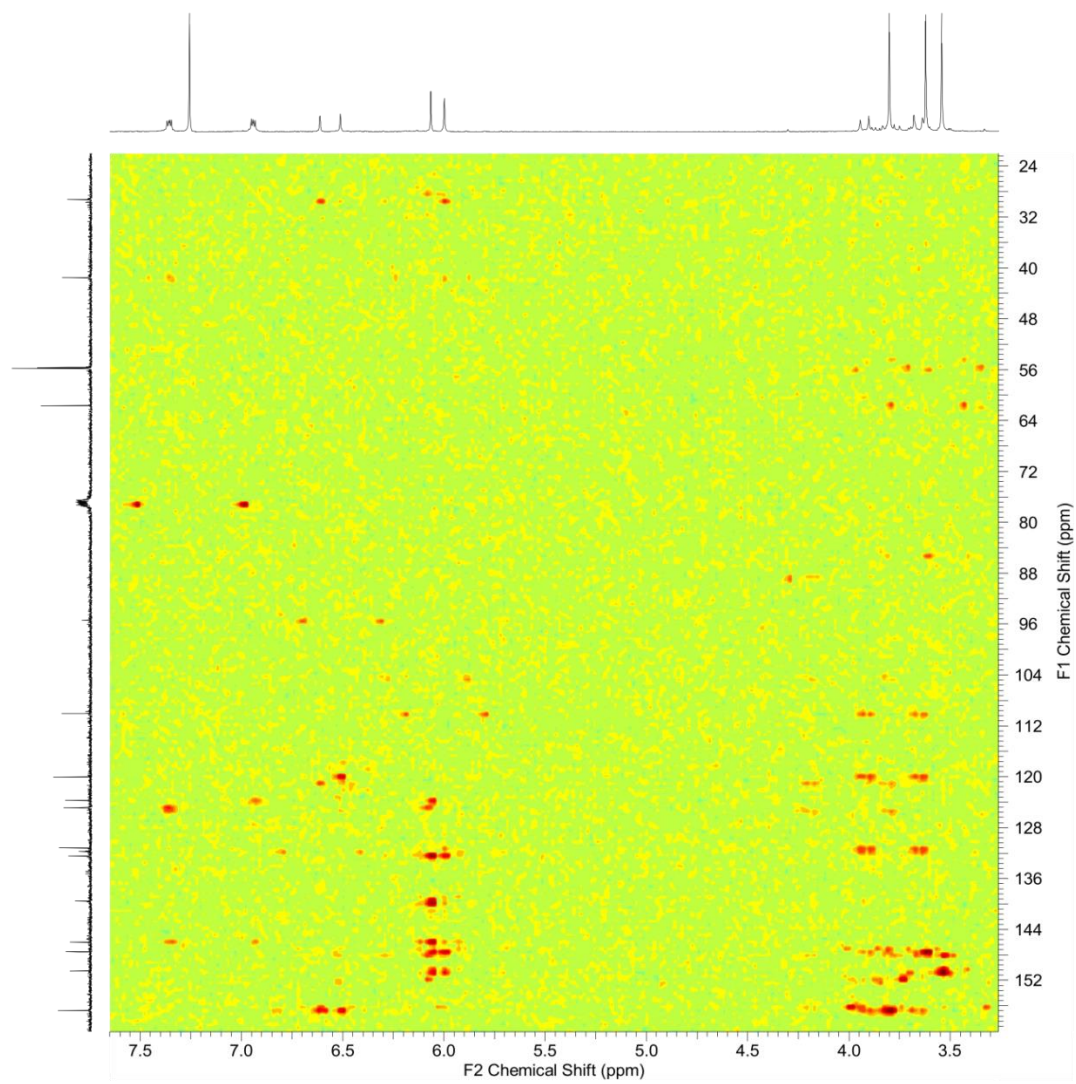


Figure 9:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC NMR spectrum of **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).



**Figure 10:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC NMR spectrum of **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 303K).

TB\_antra1458\_2+2  
 z09\_tb1431 12 (0.259) Cm (9:18-3:8)

07-Jun-2016  
 11:43:18  
 1: TOF MS ES+  
 4.78e4

### Elemental Composition Report

#### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 300.0

Element prediction: Off

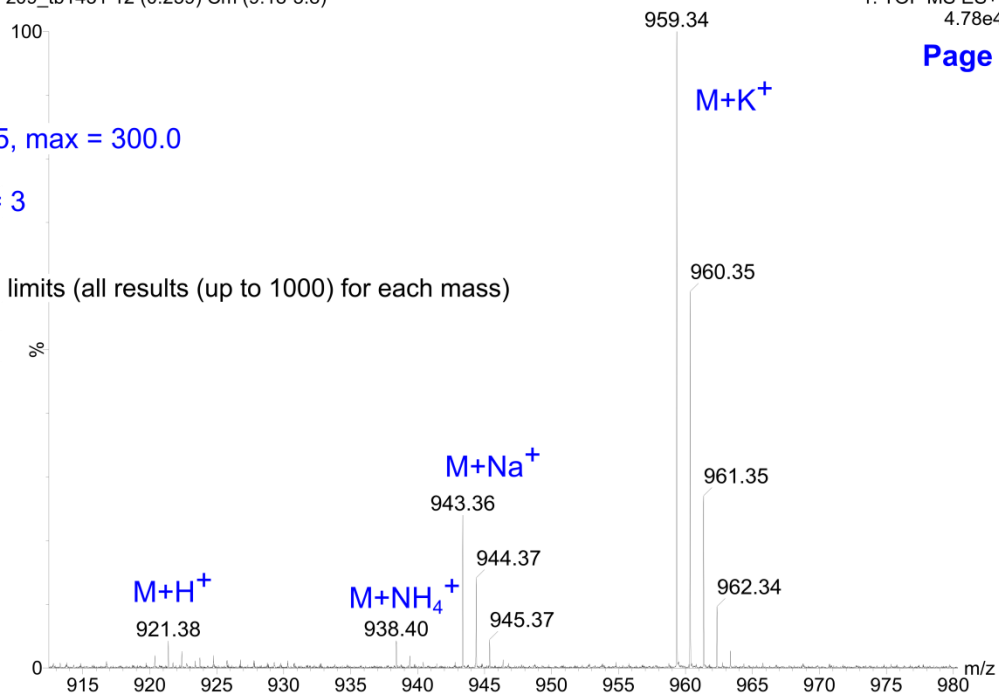
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

285 formula(e) evaluated with 3 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-120 O: 0-13 Na: 0-1



Minimum: -1.5  
 Maximum: 20.0 5.0 300.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
943.3665	943.3669	-0.4	-0.4	28.5	439.1	0.020	98.01	C56 H56 O12 Na
	943.3694	-2.9	-3.1	31.5	443.0	3.940	1.94	C58 H55 O12
	943.3635	3.0	3.2	40.5	446.7	7.674	0.05	C65 H51 O7

Figure 11: HR MS of 3.

## Elemental Composition Report

Page 1

07-Jun-2016  
12:05:17

1: TOF MS ES+  
6.75e4

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 300.0

Element prediction: Off

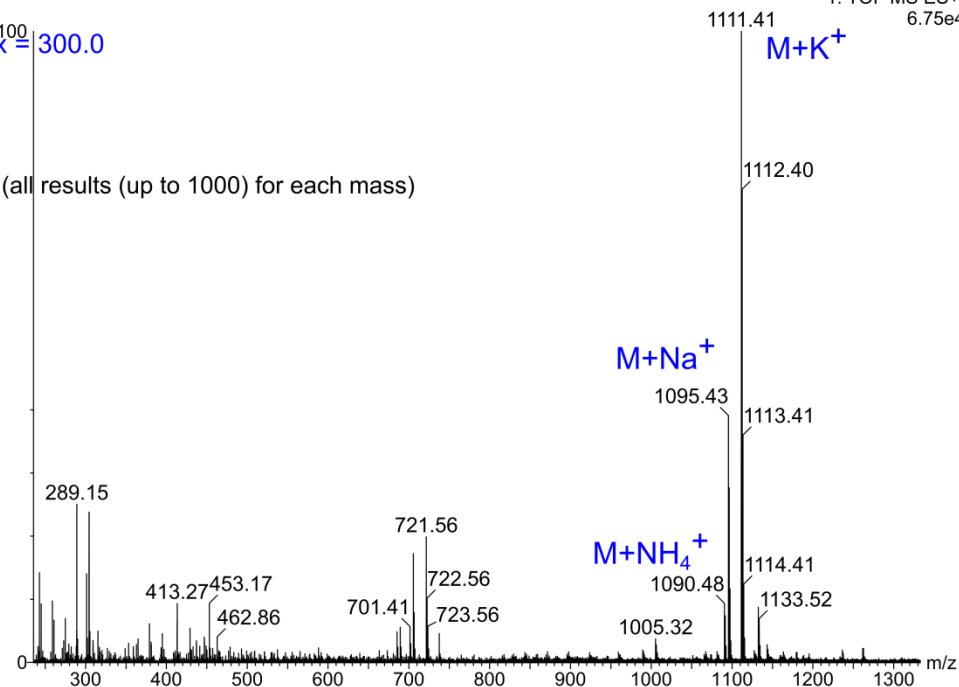
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

332 formula(e) evaluated with 3 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-200 O: 0-12 Na: 0-1



Minimum: -1.5  
Maximum: 10.0 3.0 300.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
1095.4291	1095.4295	-0.4	-0.4	36.5	397.9	0.126	88.18	C68 H64 O12 Na
	1095.4320	-2.9	-2.6	39.5	399.9	2.143	11.73	C70 H63 O12
	1095.4261	3.0	2.7	48.5	404.8	7.044	0.09	C77 H59 O7

Figure 12: HR MS of 5.

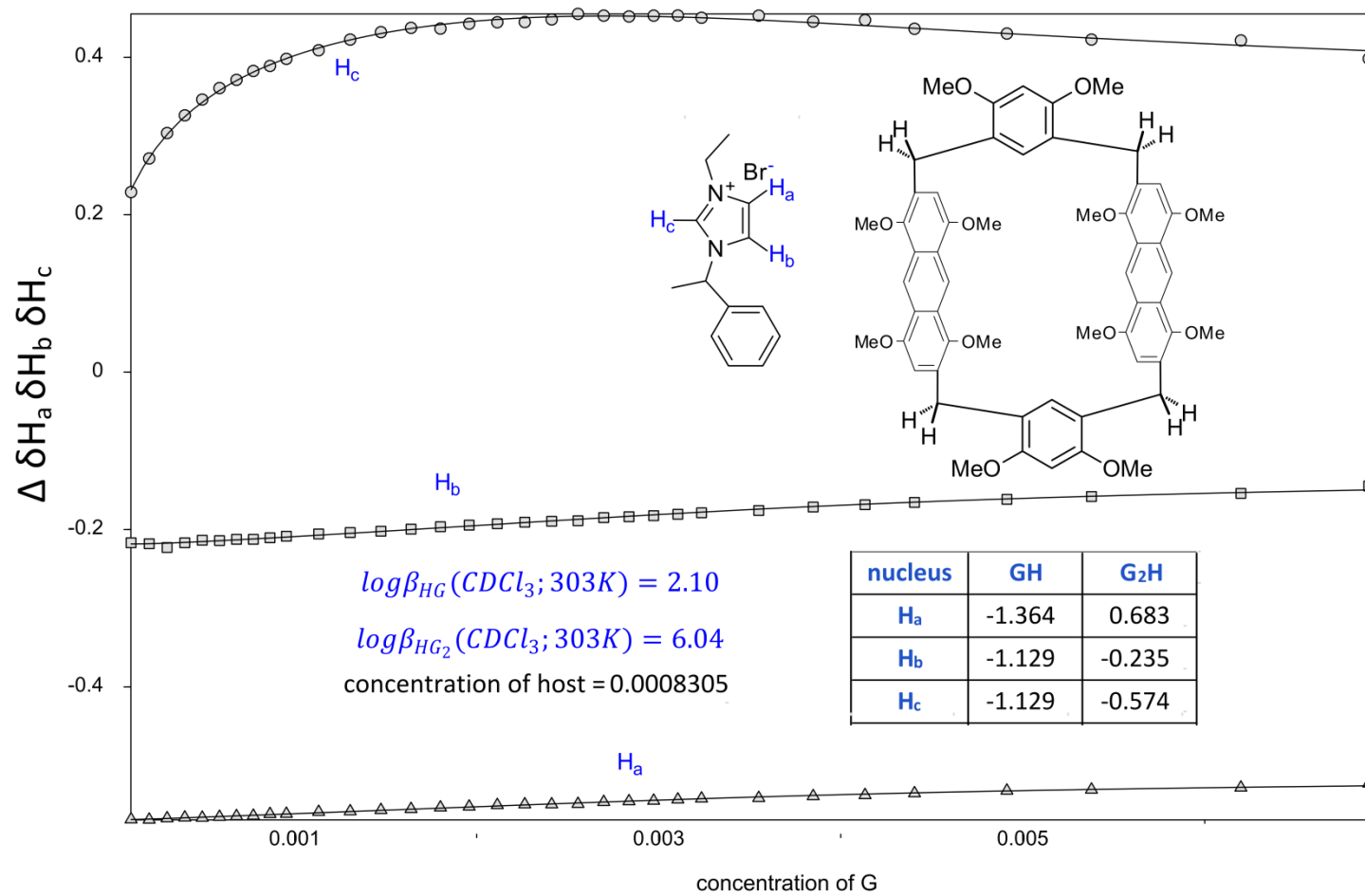


Figure 13: Complexation of *rac*-6 by 3 in CDCl<sub>3</sub> (303K).

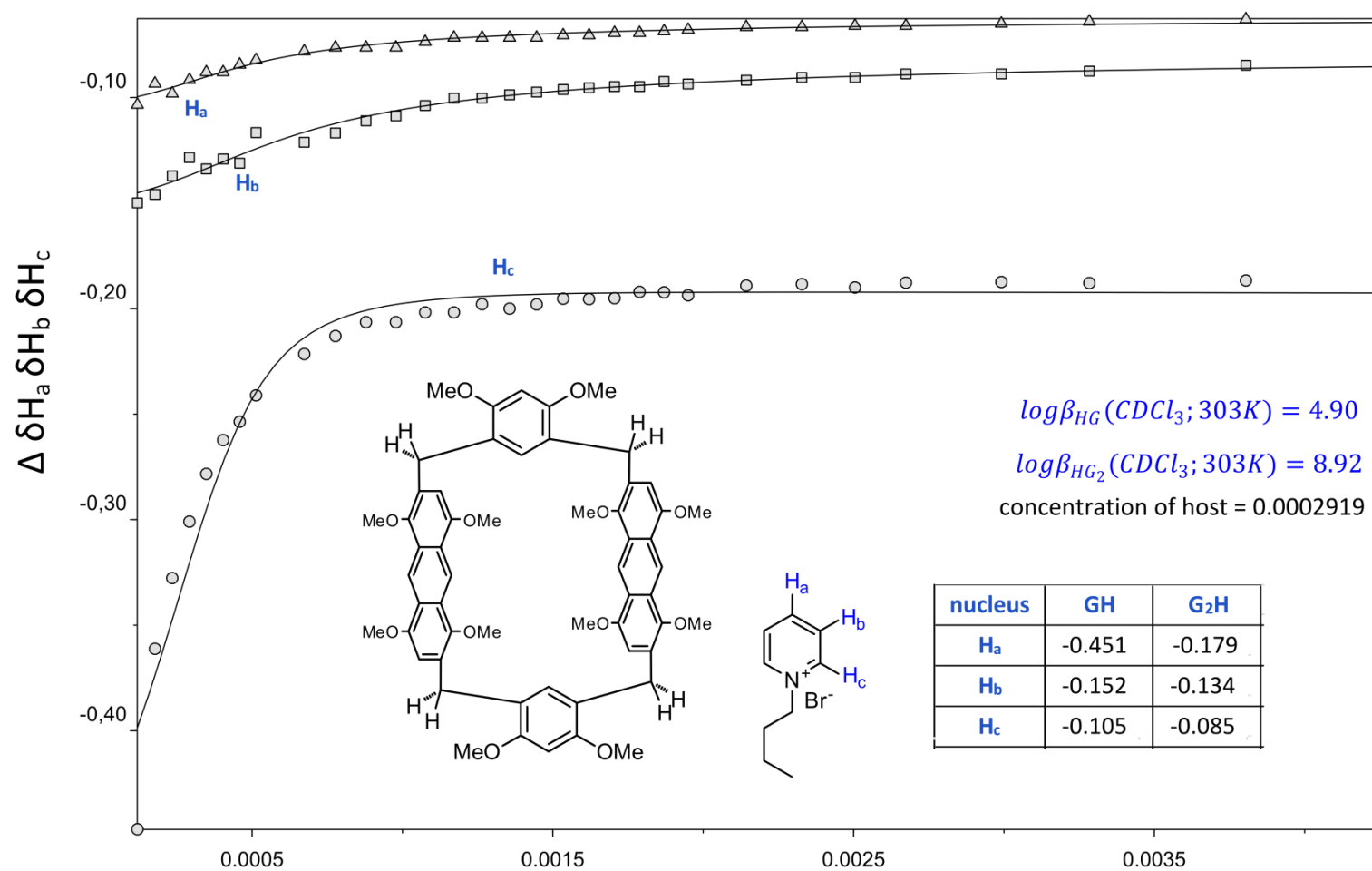


Figure 14: Complexation of **7** by **3** in  $\text{CDCl}_3$  (303K).

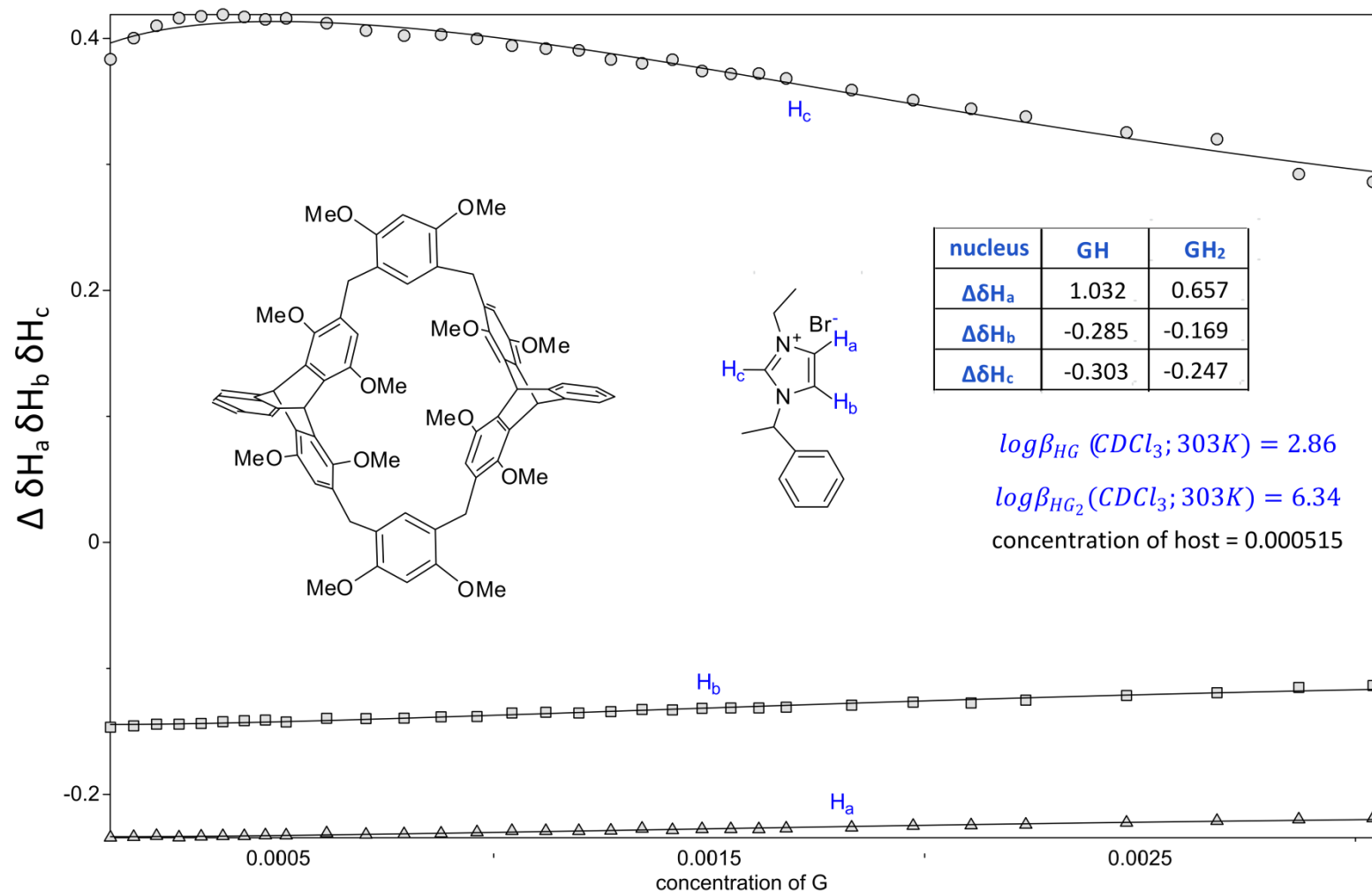


Figure 15: Complexation of *rac*-6 by 5 in CDCl<sub>3</sub> (303K).



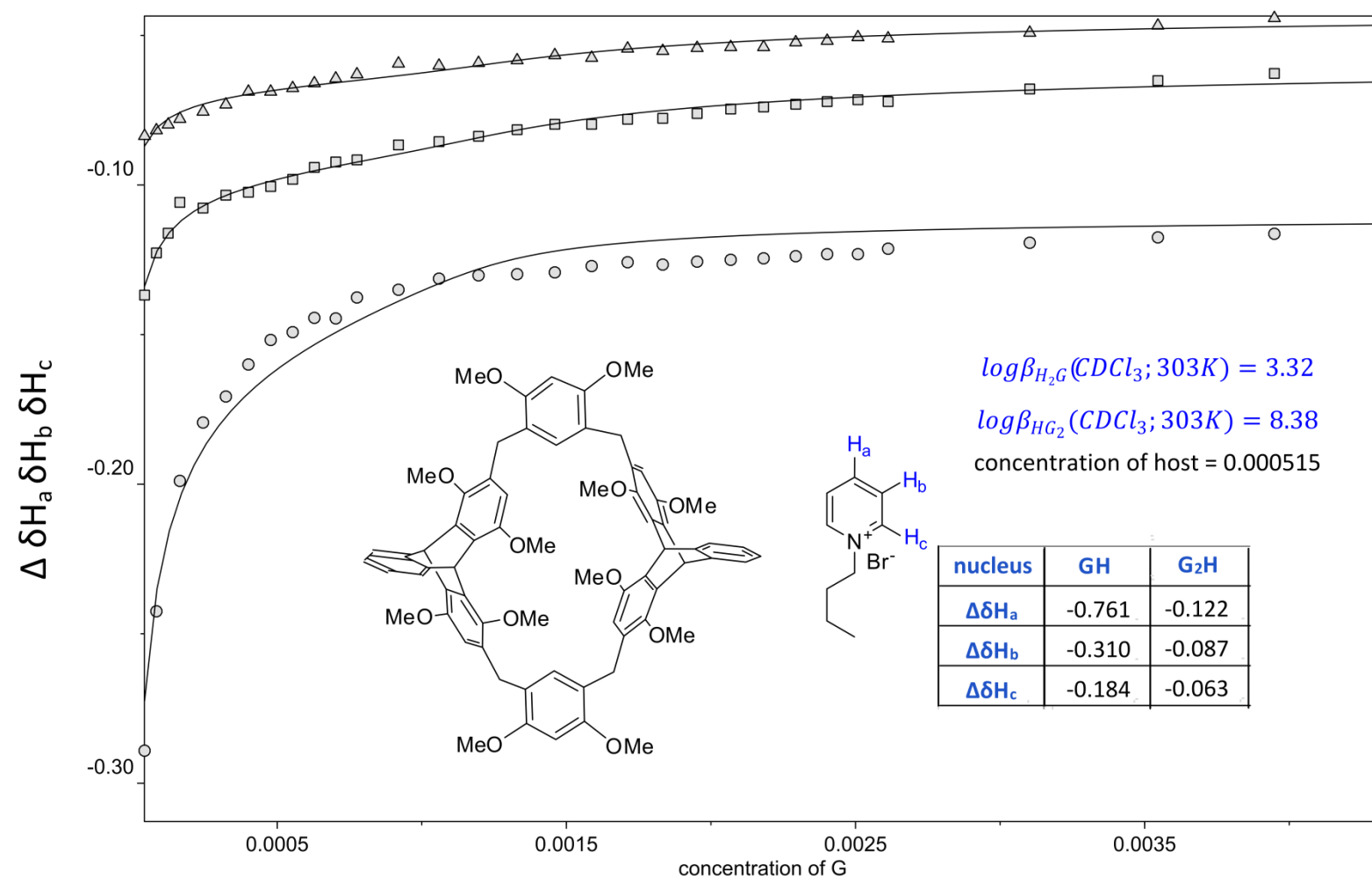


Figure 16: Complexation of 7 by 5 in  $CDCl_3$  (303K)

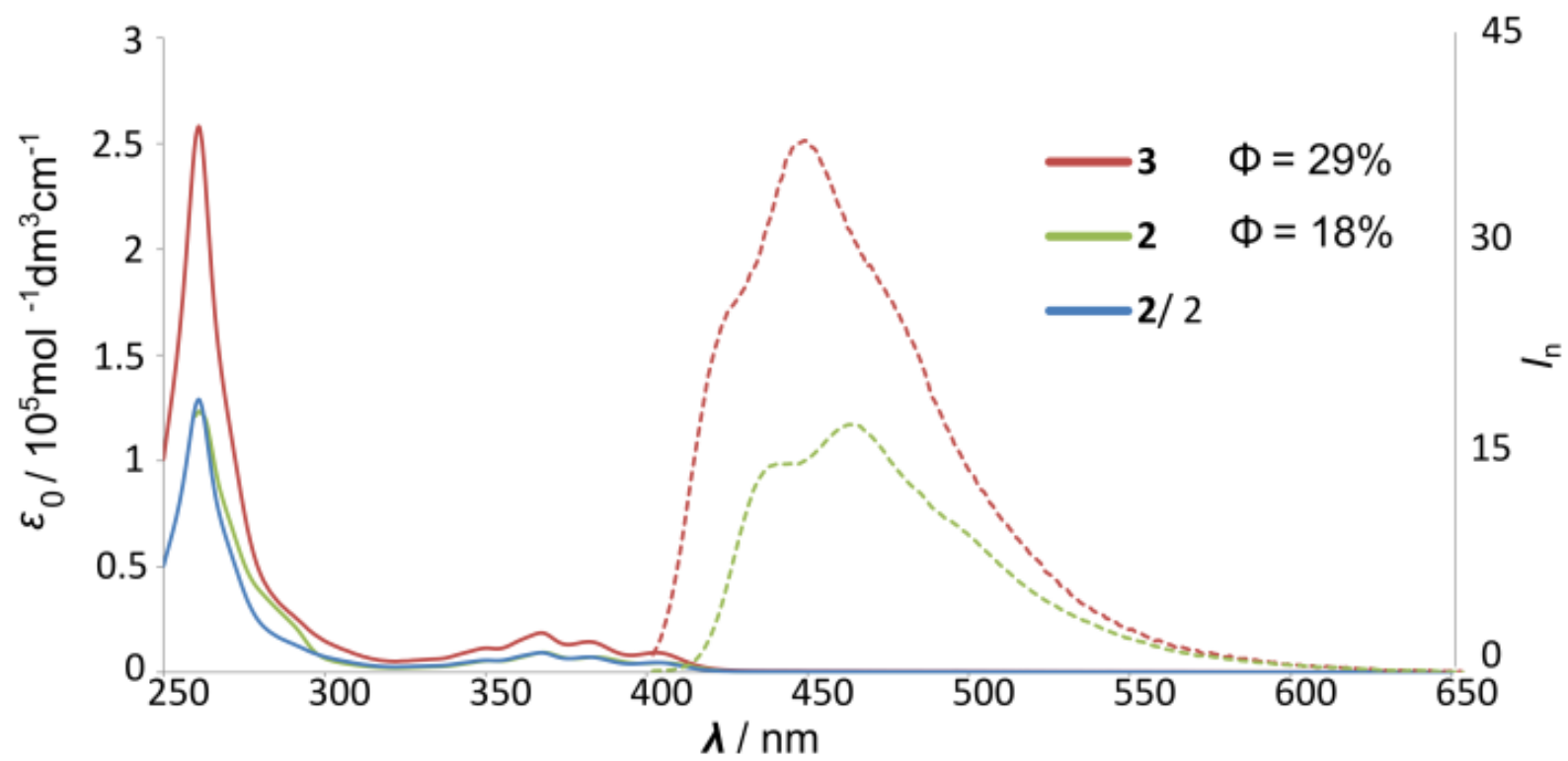


Figure 17: UV-Vis and fluorescence spectra of monomer **2** and macrocycle **3** in chloroform.

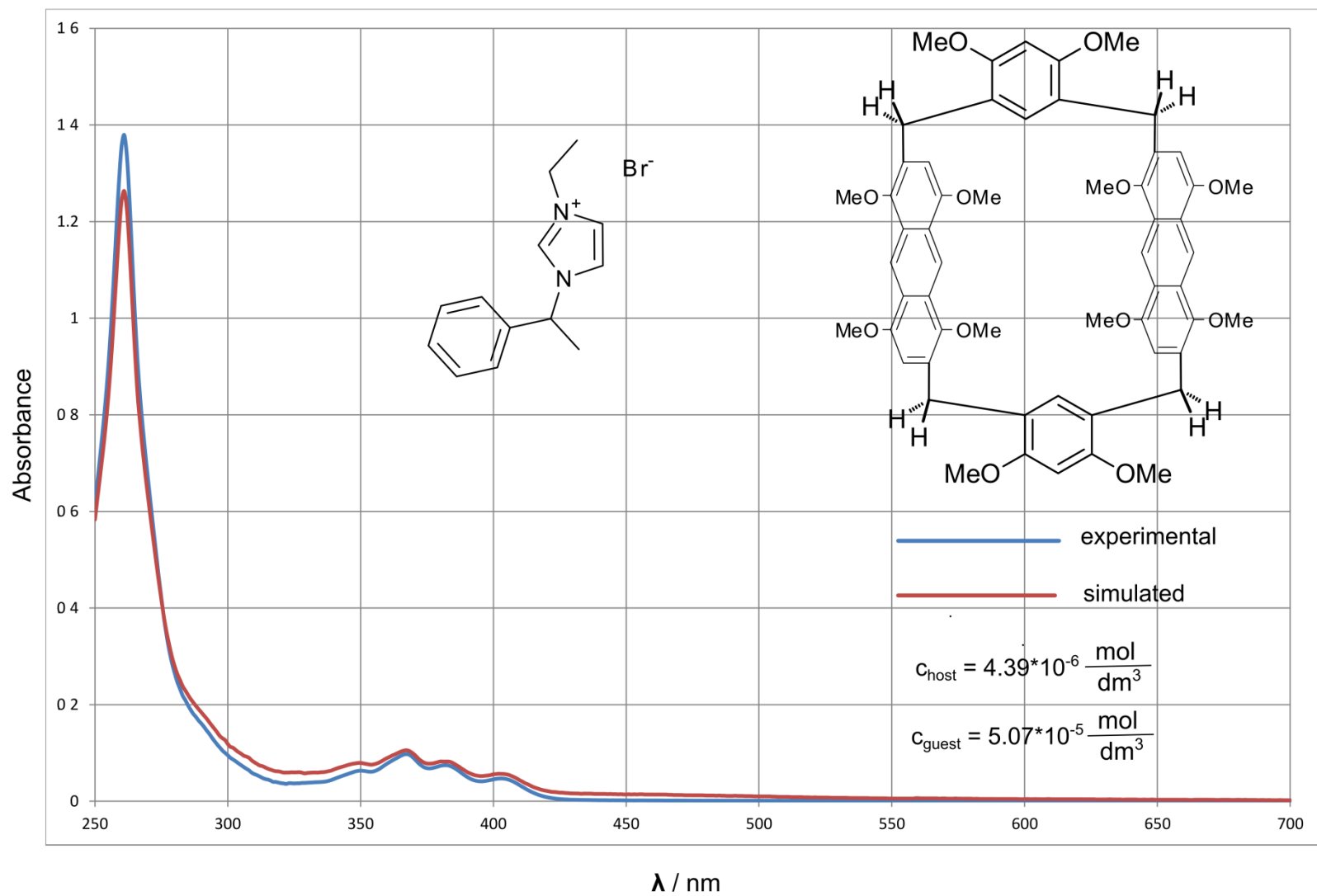


Figure 18: UV-vis spectra of **3** and *rac*-**6**.

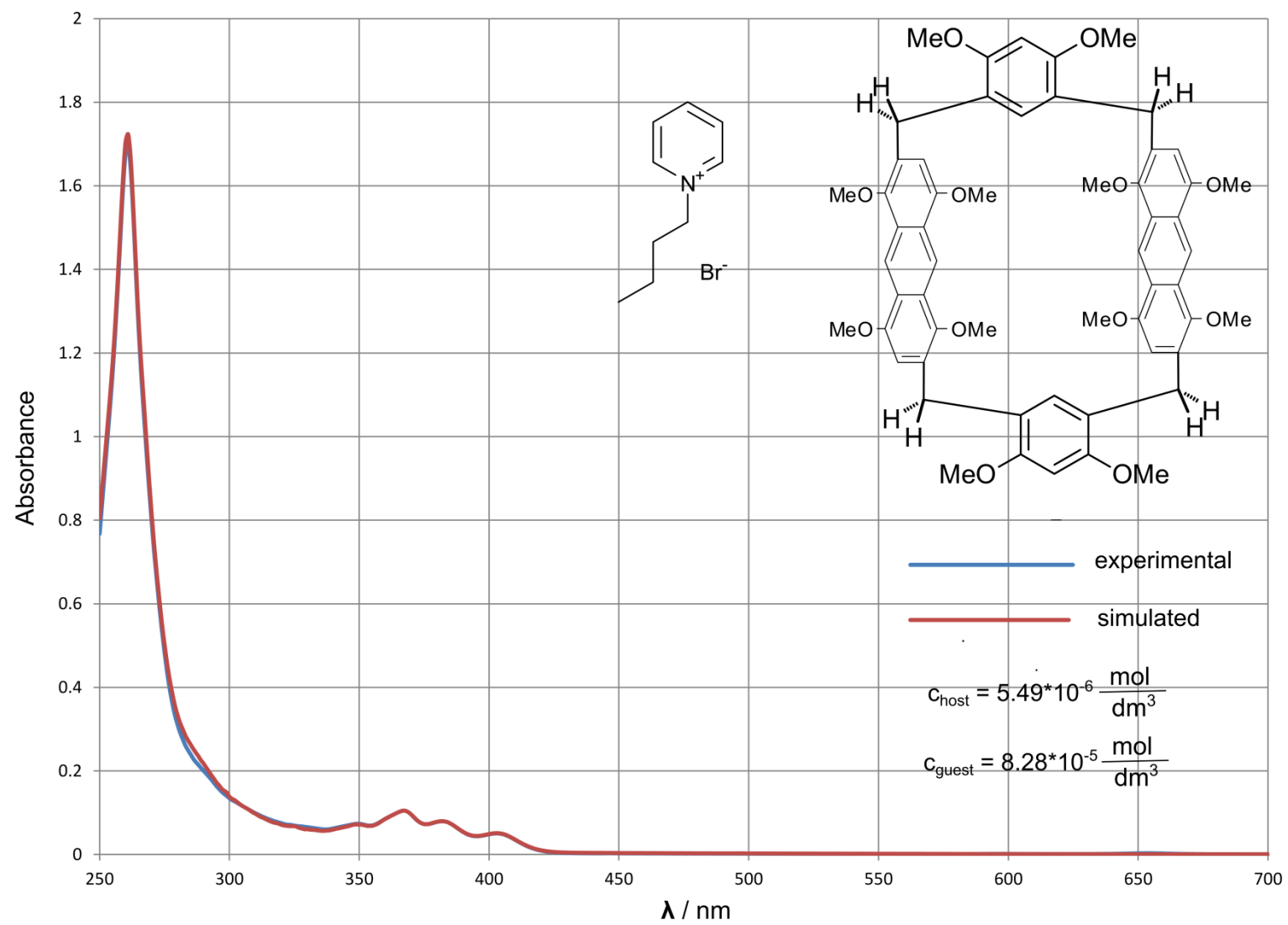


Figure 19: UV-Vis spectra of **3** and **7**.

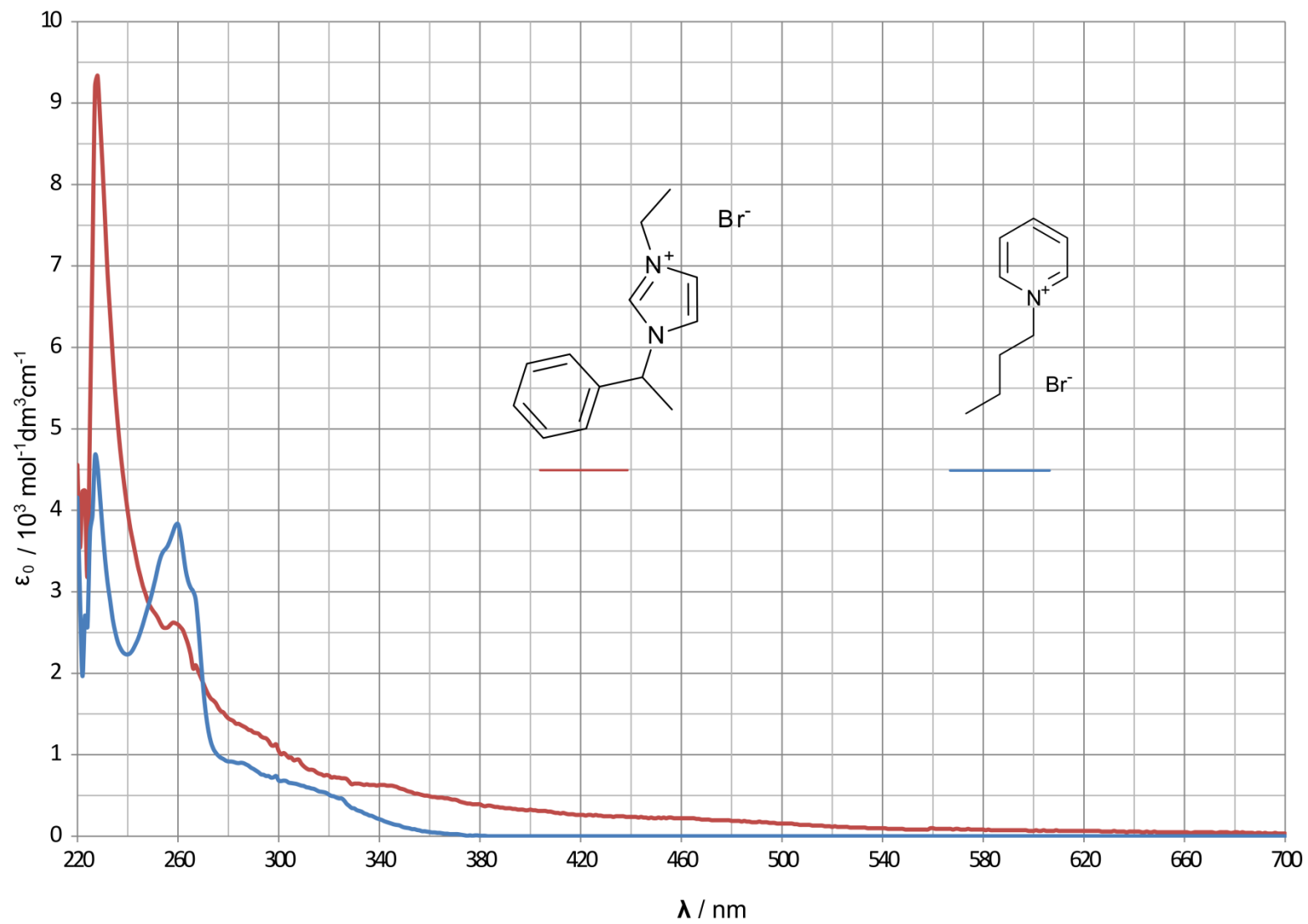


Figure 20: UV-Vis spectra of guests *rac-6* and *7*.



# INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY

POLISH ACADEMY OF SCIENCES

Agnieszka Szumna, Assoc. Prof.  
Head of Molecular Recognition Group  
Institute of Organic Chemistry  
Polish Academy of Sciences  
ul. Kasprzaka 44/52  
01-224 Warsaw  
Phone: +48 (22) 343 21 10  
Email: [agnieszka.szumna@icho.edu.pl](mailto:agnieszka.szumna@icho.edu.pl)

---

September 02, 2017

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że w okresie powstawania publikacji naukowych, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr inż. Tomasza Boinskiego, współautorzy tych prac pełnili następujące funkcje:

- Artur Cieszkowski – student studiów I stopnia (Politechnika Warszawska) wykonujący pracę inżynierską pod bezpośrednią opieką mgr. inż. Tomasza Boinskiego
- Bartłomiej Rosa - student studiów I stopnia (Uniwersytet Warszawski) wykonujący pracę licencjacką pod bezpośrednią opieką mgr. inż. Tomasza Boinskiego
- Barbara Leśniewska – doktor, specjalista krystalograf, wykonywanie pomiarów dyfraktometrycznych.
- Agnieszka Szumna – dr hab., promotor, kierownik grupy badawczej.

*Agnieszka Szumna*

Agnieszka Szumna



**INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY**  
POLISH ACADEMY OF SCIENCES

Agnieszka Szumna, Assoc. Prof.  
Head of Molecular Recognition Group  
Institute of Organic Chemistry  
Polish Academy of Sciences  
ul. Kasprzaka 44/52  
01-224 Warsaw  
Phone: +48 (22) 343 21 10  
Email: [agnieszka.szumna@icho.edu.pl](mailto:agnieszka.szumna@icho.edu.pl)

---

September 02, 2017

Statement of contribution

Hereby I would like to claim that my contribution to the papers:

- "Hybrid[4]arenes with anthracene units and tuneable cavities"  
T. Boinski, A. Szumna, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 3387-3391
- "Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes"  
T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa, B. Leśniewska, A. Szumna, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 8892-8896.
- "Hybrid [n]Arenes through Thermodynamically Driven Macrocyclization Reactions"  
T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa, A. Szumna, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 3488-3495.
- "A facile, moisture-insensitive method for synthesis of pillar[5]arenes - the solvent templation by halogen bonds"  
T. Boinski, A. Szumna, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 9419-9422.

was as follows: advisory work as well as the correction of final manuscripts.

*Agnieszka Szumna*

Agnieszka Szumna

Statement of contribution

Hereby I would like to claim that my contribution to the paper:

"Calixarenes with naphthalene units: calix[4]naphthalenes and hybrid[4]arenes"  
T. Boinski, A. Cieszkowski, B. Rosa, B. Leśniewska, A. Szumna  
*New J. Chem.*, **2016**, *40*, 8892-8896

was as follows: performing X-ray diffraction measurements and calculations.

Barbara Leśniewska



B. Org. 422 / 20



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**Org.-B.422/20**



8000000341727